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）
2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

アミカス・セラピューティクス株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　グリコサミノグリカン（GAG）の生体試料中濃度分析法 6
2.7.1.1.1.1　GAG の生体試料中濃度分析法の概要 6
2.7.1.1.1.2　DMB 法による尿中総 GAG 濃度の測定 10
2.7.1.1.1.3　非還元末端（NRE）法（[redacted]）による尿中及び血清中 GAG 濃度の測定 11
2.7.1.1.1.4　LC-MS/MS 法（[redacted]）による尿中 GAG 濃度の測定 13
2.7.1.1.1.5　ヒト尿中クレアチニン濃度の測定 14
2.7.1.1.2　その他の生体試料中濃度分析法 17
2.7.1.1.2.1　薬物動態解析のためのヒト血清中 GUS 濃度の分析法 19
2.7.1.1.2.2　免疫原性評価のためのヒト血清中抗薬物抗体測定法 20
2.7.1.1.2.3　中和抗体分析法 23
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 25
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.1.4　付録 25
2.7.1.5　参考文献 26

用語及び略語の一覧

4-MU	4-Methylumbelliferone（4-メチルウンベリフェロン）
4-MUG	4-Methylumbelliferyl-β-D-glucuronide（4-メチルウンベリフェリル-β-D-グルクロニド）
Ab	antibody（抗体）
ADA	anti-drug antibody（抗薬物抗体）
AM	assay medium（分析用培地）
AMR	analytical measurement range（定量範囲）
BA	bioavailability（バイオアベイラビリティ）
BE	bioequivalence（生物学的同等性）
BSA	bovine serum albumin（ウシ血清アルブミン）
BLQ	below the limit of quantification（定量限界未満）
CAP	College of American Pathologists（米国病理学会）
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments（米国臨床検査室改善法）
CTL	Control（対照）
Conc.	concentration（濃度）
°C	degrees Celsius（摂氏度）
CS	chondroitin sulfate（コンドロイチン硫酸）
CTD	Common Technical Document（コモンテクニカルドキュメント）
CV	coefficient of variation（変動係数）
Dev	deviation（偏差）
DMB	1,9-dimethyl methylene blue（1,9-ジメチルメチレンブルー）
DS	dermatan sulfate（デルマタン硫酸）
ECL	electrochemiluminescence（電気化学発光法）
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay（酵素免疫測定法）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FBS	Fetal Bovine Serum（ウシ胎仔血清）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GAG	glycosaminoglycan（グリコサミノグリカン）

[redacted]	[redacted]
GUS	beta-glucuronidase（β-グルクロニダーゼ）
HPC	high positive control（高濃度陽性対照）
HS	heparan sulfate（ヘパラン硫酸）
HTIB	2,4,6-triiodo-3-hydroxybenzoic acid（2,4,6-トリヨード-3-ヒドロキシ安息香酸）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IU	International Unit（国際単位）
JMP	SAS のビジネスユニットである JMP が開発した統計ソフトウェア
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）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
MEM	Minimal Essential Medium（基礎培地）
MRD	minimum required dilution
MS/MS	mass spectrometry/mass spectrometry (tandem mass spectrometry)［タンデム質量分析法］
mg/dL	milligrams per deciliter（ミリグラム／デシリットル）
mg/mL	milligrams per milliliter（ミリグラム／ミリリットル）
mg/L	milligrams per liter（ミリグラム／リットル）
mL	Milliliter（ミリリットル）
ML	Mucolipidosis（ムコリピドーシス）
mM	Millimolar（ミリモル）
nm	nanometer（ナノメートル）
µg/mL	micrograms per milliliter（マイクログラム／ミリリットル）
µM	micromolar（マイクロモル）
MPS	mucopolysaccharidosis/ mucopolysaccharidoses（ムコ多糖症）
MSD	Meso Scale Discovery
NAb	neutralizing antibodies（中和抗体）
NC	negative control（陰性対照）

ND	not detected（不検出）
ng/mL	nanograms per milliliter（ナノグラム／ミリリットル）
nM	nanomolar（ナノモル）
NRE	non-reducing end（非還元末端）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
QC	quality control（Quality Control）
QS	sufficient quantity（適量）
RE	relative error（相対誤差）
RFU	relative fluorescence units（相対蛍光強度）
rhGUS	recombinant human beta-glucuronidase; rh-β-glucuronidase［遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ（rh-β-グルクロニダーゼ）］
RLU	relative light units（相対発光強度）
SAS	Statistical Analysis System（SAS 統計解析システム）
SD	standard deviation（標準偏差）
SOP	standard operating procedures（標準業務手順書）
SPC	surrogate positive control（代替陽性対照）
TRIS	Trishydroxymethlyaminomethane（トリスヒドロキシメチルアミノメタン）
uGAG	urinary glycosaminoglycan（尿中グリコサミノグリカン）
ULOQ	upper limit of quantification（定量上限）
UPLC	ultra-performance liquid chromatography（超高速液体クロマトグラフィー）
UPLC-MS/MS	ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry（超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）
UX003	recombinant human beta-glucuronidase; rh-beta-glucuronidase; rhGUS［遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ（rh-β-グルクロニダーゼ、rhGUS）］

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

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の濃度に調製した無菌の濃縮液剤で（pH 6.0製剤［表2.7.1.1.1］、詳細は第3.2.P.1.2項にも記載されている）、以前は[redacted]（pH [redacted] 製剤［表 2.7.1.1.2］、詳細は第 3.2.P.2.2.1 項にも記載されている）。UX003 の濃度は、医療機関で適切に希釈した後、妥当な薬液量で静脈内（IV）投与ができ、[redacted]効率的に投与できるように選択された。

UX003 の海外臨床試験のうち 3 試験（UX003-CL201、UX003-CL301、UX003-CL203）では、pH 6.0 製剤及び pH [redacted] 製剤の両方を使用した。海外 UX003-CL202 試験及び国内医師主導臨床試験（SDG001）では pH 6.0 製剤を使用した。いずれの製剤でも rhGUS は安定であるが、長期安定性を最適化するため、当初の pH [redacted] 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。

表 2.7.1.1.1：　UX003 製剤、10 mg/バイアル、pH 6.0 製剤の組成

成分	濃度	5.0 mL あたりの組成	機能	グレード／品質
UX003 原薬	2 mg/mL	10 mg	有効成分	GMP に従って製造 [a]
添加剤				
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20 mM	15.6 mg	化学的安定化剤	米国薬局方及び欧州薬局方の局方品
塩化ナトリウム	135 mM	39.4 mg	化学的安定化剤	米国薬局方及び欧州薬局方の局方品
L-ヒスチジン	20 mM	15.5 mg	化学的安定化剤	米国薬局方及び欧州薬局方の局方品
ポリソルベート 20	0.01% w/v	0.5 mg	物理的安定化剤	米国薬局方及び欧州薬局方の局方品
注射用水	該当なし	5.0 mL (QS)	溶剤	米国薬局方及び欧州薬局方の局方品

[a] 原薬の規格に適合している（第 3.2.S.4.1 項参照）。

QS = 適量

表 2.7.1.1.2：　UX003 製剤、pH [redacted] 製剤の組成

成分	濃度	5.0 mL あたりの組成	機能	グレード／品質
UX003 原薬	2 mg/mL	10 mg	有効成分	第 3.2.S.4.1 項
添加剤				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	米国薬局方及び欧州薬局方の局方品
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	米国薬局方及び欧州薬局方の局方品
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	米国薬局方及び欧州薬局方の局方品
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	米国薬局方及び欧州薬局方の局方品

QS = 適量

2.7.1.1.1　グリコサミノグリカン（GAG）の生体試料中濃度分析法

2.7.1.1.1.1　GAG の生体試料中濃度分析法の概要

グリコサミノグリカン（GAG）は枝分かれのない多糖で、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）の分解に必要な特定のライソゾーム酵素の欠損によって異化作用が遮断されると、ライソゾームに蓄積する。MPS はそれぞれの病型によって蓄積する GAG が異なり、その非還元末端は欠損している酵素に特異的である（表 2.7.1.1.1.1）。GAG は、通常、特定のタンパク質と結合してプロテオグリカンという複合体として分泌され、全身で特定の機能を果たす。タンパク質と結合した GAG は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、再利用される。酵素が欠損した MPS 患者の場合、一連の分解過程に必要な酵素の欠損によって GAG は完全に分解されず、分解が中断される。分解が中断した GAG はライソゾーム内に蓄積し、蓄積が過剰になると、細胞を溶解して種々の組織の細胞外マトリックスに GAG 断片として放出され、血液中に拡散する。特に MPS 患者の尿細管では、尿細管細胞の破壊によって GAG が尿中に放出される。尿中 GAG（uGAG）は主に尿細管細胞への蓄積とその破壊に由来するが、他の蓄積臓器の細胞に由来する小さな GAG 断片が漏出したものでもある。したがって、uGAG の減少は、全身の組織で並行して生じたライソゾーム内の GAG 蓄積状態の変化を表す。

尿中に最も多く認められる GAG は DS、CS、HS、又はこれらの組み合わせで、病型によって異なる。MPS 患者における GAG に関して公表されている研究によると、MPS VII 型において蓄積する主な GAG は DS、CS、HS と報告されている（Tomatsu et al. 2014, Lawrence et al. 2014）。MPS VII 型では、DS 及び CS が血液及び尿中で基準値を著しく超えて増加する一方、HS の増加は軽度又は基準値内であると報告されている（Langereis et al. 2015）。生化学的分解経路からは、HS は増加するものと推測されるが、当該報告の中では基準値内か基準値上限付近であることが確認された。MPS VII 型と同様に中枢神経系に障害を及ぼす MPS I 型では、尿中 HS は DS に比べてかなり少ない（Kakkis et al. 2001）。この所見は、MPS VII 型で DS に比べて HS がかなり低値であることと一致している。

HS は LC-MS/MS 法では高値とならず、NRE 法では基準値内又は基準値上限付近となったが、

MPS における HS の増加は通常軽度であり、溶解したライソゾーム内の GAG に由来する正常な GAG 断片と区別するのは困難である。

表 2.7.1.1.1.1.1：　MPS の各病型で蓄積する主な GAG

MPS	コンドロイチン硫酸	デルマタン硫酸	ヘパラン硫酸	ケラタン硫酸
I		**X**	**X**	
II		**X**	**X**	
III			**X**	
IV A	**X**			**X**
VI	**X**	**X**		
VII	**X**	**X**	**X**	

Tomatsu et al. 2014

GAG の分析法

GAG を検出、分析する方法として、当初は電気泳動法や分光光度法（DMB 法など）が開発されたが、最近では ELISA 法やタンデム質量分析法（LC-MS/MS）などの方法が開発され利用されている。

DMB 法（GAG の非特異的分析法）：

DMB（1,9-ジメチルメチレンブルー）法は分光光度法で、de Jong が報告して以来、その簡潔さと利用のしやすさから広く用いられている（de Jong et al. 1989）。この分析法は総 uGAG に対する色素 DMB の結合に基づいている。DMB は核酸などの他のポリアニオンにも非特異的に結合するため、DMB 法は特異度が低く、さらに酵素法や分離法を併用しなければ、排泄された uGAG の種類を区別できない。

最近、複数の研究で DBM 法と[redacted]の LC-MS/MS 法を比較した結果が公表された。Zhang の研究では（Zhang et al. 2015）、患者（MPS I 型、II 型、IIIA 型、IIIB 型、IIIC 型、IVA 型、VI 型）の尿試料を[redacted]の LC-MS/MS 法（UX003 の臨床試験で用いた分析法と同じ）及び従来の DMB 法の両方で分析し、LC-MS/MS 法の方が感度及び特異度が高いことが示された。第 III 相臨床試験（UX003-CL301 試験）のスクリーニングの対象となった MPS 被験者の一部では DMB 法の結果が基準値未満又は基準値の限度付近の値であったため、偽陰性でスクリーニング不適格となる可能性があった。

別の研究では（Langereis et al. 2015）、未治療の MPS 患者 100 例（MPS I 型、II 型、IIIA 型、IIIB 型、IIIC 型、IIID 型、IVA 型、IVB 型、VI 型、VII 型、IX 型、ムコリピドーシス（ML）II 型、ML III 型）の尿試料を、著者らの研究室において従来の DMB 法及び LC-MS/MS 法で分析した。LC-MS/MS 法では 100 例全てが正確に判定されたが（感度 100%）、DMB 法では 100 例中 10 例が基準値の範囲内であった（感度 90%）。

NRE 法及び LC-MS/MS 法（2 つの特異度の高い GAG 分析法）：

最近、[redacted]（米国[redacted]）で実施される NRE 法と、[redacted]（米国[redacted]）の LC-MS/MS 法（液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）の 2 つの分析法が開発、バリデートされ、現在、試料分析に用いられている。

NRE 法は、超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（UPLC-MS/MS）法で、MPS 患者の細胞、血液、尿中に蓄積した GAG の非還元末端（NRE）を検出、定量する。ライソゾームでの GAG の分解は、多糖鎖の非還元末端から順に起こる。したがって、分解経路におけるいずれか 1 つの酵素の欠損によって特徴的な非還元末端構造を持つ多糖の蓄積が生じる。これらの末端構造は、ライソゾームのエンドサイトーシスによる特異的な切断反応（ヘパラナーゼやエンド-β-ヘキソサミニダーゼなど）を受け、NRE の数が増幅される。NRE 法ではこれを測定、報告するため、DMB 法よりも特異度が高くなる。しかし、NRE 法は時間がかかり、複雑で労力を要する分析法であるため、処理能力や可用性が限られる。NRE 法では CS 及び DS を合わせた濃度（CS/DS）と HS の濃度が別々に報告される。尿中の CS/DS と HS の濃度は、クレアチニン濃度に対する濃度として報告される。

以上の制約を回避するため、Ultragenyx 社ではこれらの方法に代わり、DMB 法よりも感度及び特異度が著しく改善され、NRE 法よりも処理能力と可用性が改善された、利用可能でバリデートされた分析法を探索した。[redacted] の LC-MS/MS 法は、安定同位体希釈タンデム質量分析法によって尿中の CS、DS、及び HS を個別に定量する、単純で信頼性の高い分析法である。この分析法では、クレアチニン濃度に対する CS、DS、HS の濃度が個別に報告される。承認申請資料に記載されている Ultragenyx 社主導の 4 つの海外臨床試験（UX003-CL201、UX003-CL202、UX003-CL203、UX003-CL301）及び国内医師主導臨床試験（SDG001）で用いた GAG の生体試料中濃度分析法を以下の表 2.7.1.1.1.1.2 に挙げた。

表 2.7.1.1.1.1.2：　UX003 の臨床試験で用いた GAG の生体試料中濃度分析法

分析法	検査機関	方法	バリデーションの状況	バリデーション報告書番号／CTD の項	臨床試験	目的	GAG の分析対象物質
尿中総グリコサミノグリカン（uGAG）	[redacted]	DMB	バリデート済み	F-023172 Validation summary 第 5.3.1.4 項	UX003-CL201	被験者スクリーニング	総 uGAG
LC-MS/MS 法による尿中 GAG	[redacted]	LC- MS/MS	バリデート済み	ULGX-GAG-01 第 5.3.1.4 項	UX003-CL201 UX003-CL202 UX003-CL203 UX003-CL301 SDG001	評価項目解析	DS, CS, HS
NRE 法による尿中 GAG	[redacted]	UPLC-MS/MS	バリデート済み	MPSVII-BAMV-REPORT01 第 5.3.1.4 項	UX003-CL201 UX003-CL202 UX003-CL203 UX003-CL301	評価項目解析	CS/DS, HS
NRE 法による血清中 GAG	[redacted]	UPLC-MS/MS	バリデート済み	MPSVII-BAMV-REPORT01 第 5.3.1.4 項	UX003-CL201 UX003-CL202 UX003-CL203 UX003-CL301	評価項目解析	CS/DS, HS
尿中総 GAG	[redacted]	DMB	バリデート済み	[redacted]-03-3405 Validation summary 第 5.3.1.4 項	UX003-CL201 UX003-CL203 UX003-CL301	被験者スクリーニング	総 uGAG

DMB：1,9-ジメチルメチレンブルー、NRE：非還元末端

2.7.1.1.1.2　DMB 法による尿中総 GAG 濃度の測定

UX003 の臨床試験プログラムでは、[redacted] と [redacted] の 2 つの検査機関で DMB 法による尿中総グリコサミノグリカン（uGAG）の分析を実施した。[redacted] で実施した分析法は、UX003-CL201 試験のスクリーニング用検体の分析に用いた。

[redacted] で実施した DMB 法は、[redacted] の検査室での分析能について CLIA（米国臨床検査室改善法）の基準に従ってバリデートされた。バリデーション成績を表 2.7.1.1.1.2.1 に要約した。分析法バリデーションの成績はあらかじめ定めた許容基準に適合していた。

遠心操作後の尿に 1, 9-ジメチルメチレンブルー（DMB）／トリスヒドロキシメチルアミノメタン（TRIS）溶液を加えて混合する。DMB は異染性の色素で、GAG と結合して複合体を形成すると、色調が変化する。そのピンク色の複合体を波長 520 nm で測定する。各試料の吸光度を既知の標準物質の吸光度と比較し、試料中の総 GAG 濃度を求める。

[redacted] が実施した分析法は、同じ技術を用いており、[redacted] の検査室での分析能について CLIA の基準に従ってバリデートされた。バリデーション成績を表 2.7.1.1.1.2.2 に示した。分析法バリデーションの成績はあらかじめ定めた許容基準に適合していた。

各尿検体のクレアチニン濃度は別の分析法で測定する（第 2.7.1.1.1.4 項参照）。尿中 GAG 濃度はクレアチニン濃度で補正され、mg/mmol creatinine として表される。

表 2.7.1.1.1.2.1：　[redacted] で実施した uGAG 分析法（DMB 法）のバリデーション成績の要約

バリデーションパラメータ	成績
分析単位内精度（N=30）	低濃度 CV% - 18.8 中濃度 CV% - 7.6 及び 10.0 高濃度 CV% - 6.0
分析単位間精度	低濃度 CV% - 13.7 中濃度 CV% - 8.7 高濃度 CV% - 8.5
真度（技能試験）	Y = 0.9101x+15.669 R^2= 0.8541
感度	LLOQ: 5 µg/mL
定量範囲	5-50 µg/mL
回収率（5、10、20、30 µg/mL での平均回収率）	107.1%
試料の安定性	-20℃で 12 ヵ月間
バリデーションの要約	F-023172

CV：変動係数、LLOQ：定量下限

表 2.7.1.1.1.2.2：[redacted] で実施した uGAG 分析法（DMB 法）のバリデーション成績の要約

バリデーションパラメータ	成績
分析単位内精度	低濃度 CV% - 6.2 中濃度 CV% - 4.9 高濃度 CV% - 4.9
分析単位間精度	低濃度 CV% - 16.3 中濃度 CV% - 11.3 高濃度 CV% - 9.1
真度	Y = 1.0541x + 3.52 R= 0.9449
感度	LLOQ: 5 mg/L
尿中ムコ多糖の定量範囲	0 – 143 mg/L
試料の安定性	-20℃で 30 日間
バリデーションの要約	[redacted]-03-3405

CV：変動係数、LLOQ：定量下限

2.7.1.1.1.3　非還元末端（NRE）法（[redacted]）による尿中及び血清中 GAG 濃度の測定

NRE 法では、各種のライソゾーム蓄積異常マーカーの選択的検出のため、Sensi-Pro 診断システムを用いて尿中及び血清中 GAG を分析する（Lawrence et al. 2012）。この方法では、GAG 鎖の非還元末端から酵素的に脱重合して固有の単糖、二糖、三糖が生成される。生成した単糖及びオリゴ糖は、MPS VII 患者にみられるライソゾーム酵素欠損に固有の化学結合構造を有する。単糖及びオリゴ糖を蛍光マーカーで誘導体化した後、超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）タンデム質量分析（MS/MS）法を用いて分析し、HS、CS、DS を（CS と DS は合わせて）定量する。UPLC-MS/MSデータの解析によってMPS VII型で生成される特有のオリゴ糖を定量できる。この方法では、被験者の尿中クレアチニン濃度に対する CS と DS を合わせた濃度（CS/DS）と HS の濃度を別々に報告する。

NRE 法は尿試料及び血清試料でバリデート済みである。バリデーション成績の要約は表 2.7.1.1.1.3.1 に記載されている。バリデーション成績は受け入れ可能なものであり、あらかじめ定めた許容基準に適合し、感度及び精度が高く、臨床試験での測定目的に適していることが示された。しかし、NRE 法は複雑で時間がかかり、広く利用されてはいない。最終的なバリデーション報告書は第 5.3.1.4 項に収載されている。

表 2.7.1.1.1.3.1：[redacted] での NRE 法のバリデーション成績の要約

バリデーションパラメータ	成績
検量線の定量範囲（水で調製し、尿及び血清の両方で使用）	HS：0.04～0.60 mg/L CS/DS：0.02～1.0 mg/L
尿	
LLOQ HS LLOQ CS/DS	0.04 mg/L 0.02 mg/mL
分析単位内精度	低濃度 QC 試料：　HS：ND CS/DS：7.1 %CV 高濃度 QC 試料：　HS：6.1 %CV CS/DS：4.8 %CV
分析単位間精度	低濃度 QC 試料：　HS：ND CS/DS：6.1 %CV 高濃度 QC 試料：　HS：5.5 %CV CS/DS：4.0 %CV
血清	
HS 及び CS/DS の LLOQ	0.02 mg/L
低濃度 QC 試料、高濃度 QC 試料での分析単位内精度	低濃度 QC 試料：　HS：2.1 %CV CS/DS：4.5 %CV 高濃度 QC 試料：　HS：5.2 %CV CS/DS：2.9 %CV
低濃度 QC 試料、高濃度 QC 試料での分析単位間精度	低濃度 QC 試料：　HS：15.0 %CV CS/DS：9.7 %CV 高濃度 QC 試料：　HS：8.4 %CV CS/DS：2.8 %CV
尿及び血清	
キャリーオーバー、選択性、マトリックス効果	適合
再注入安定性	10℃で 30 時間
妥当な最大希釈倍率	5 倍
凍結融解安定性	凍結融解サイクル 2 回（尿及び血清の両方）
短期保存安定性	室温で 2 時間、2～8℃で 24 時間
長期保存安定性	-80℃で 2 年間
バリデーション報告書番号	MPSVII-BAMV-REPORT01

HS：HS G0A0 NRE（非還元末端）、CS/DS：CS/DS G0a0 NRE、QC：Quality Control、ND：不検出、LLOQ：定量下限

2.7.1.1.1.4　LC-MS/MS 法（[redacted]）による尿中 GAG 濃度の測定

3 種類の GAG（CS、DS、HS）のヒト尿中濃度を[redacted]にて LC-MS/MS 法で測定した。GAG をギ酸で処理してウロン酸又はイズロン酸-N-アセチルヘキソサミン又はイズロン酸-N-スルホグルコサミンの二量体を生成した後、GAG 標準物質を重水素化メタノールで加アルコール分解して得た内標準物質と混和する。CS、DS、HS から誘導した二量体を UPLC で分離し、標的とする各 GAG とその内標準物質の選択的反応のモニタリングによりエレクトロスプレーイオン化 MS/MS で分析した。この方法では、被験者の尿中クレアチニン濃度に対する CS、DS、HS の濃度を別々に報告する。

この方法は、米国病理学会（CAP）の分析法バリデーションのガイドラインに従って作成された[redacted]の[redacted]に従ってバリデート済みである。バリデーション成績は受け入れ可能なものであり、真度及び精度の高い分析法であることが示され、評価したパラメータの成績はあらかじめ定めた許容基準に適合していた。唯一の例外は、HS 及び DS の分析単位内精度が分析法の LLOQ に近かった点である。バリデーション成績の要約は表 2.7.1.1.1.4.1 に記載されている。最終的なバリデーション報告書は第 5.3.1.4 項に収載されている。

表 2.7.1.1.1.4.1：[redacted]での LC-MS/MS 法のバリデーション成績の要約

バリデーションパラメータ	成績
検量線：真度	全ての分析において 6 濃度の検量線用標準試料のうち少なくとも 4 濃度（66.7%）の真度は理論値の±20%（LLOQ で±25%）以内であった。
検量線：直線性	$R^2 > 0.98$
定量下限（いずれの分析対象物質も LLOQ =5 µg/mL）	分析単位間真度 = -1.5%dev（CS）、7.4%dev（DS）、1%dev（HS） 分析単位間精度 = 12.7%CV（CS）、1.3%CV（DS）、14.3%CV（HS） 分析単位内真度 = 13.6%dev（CS）、5.6%dev（DS）、15.5%dev（HS） 分析単位内精度 = 11%CV（CS）、7.4%CV（DS）、14.8%CV（HS）
定量上限（いずれの分析対象物質も ULOQ = 500 µg/mL）	分析単位間真度 = 7.6%dev（CS）、8.2%dev（DS）、5.6%dev（HS） 分析単位間精度 = 5.7%CV（CS）、6.5%CV（DS）、8.5%CV（HS） ULOQ については分析単位内精度を評価せず
真度及び精度：コアバリデーション	25 µg/mL QC 試料：分析単位間真度 = 6.9%dev（CS）、5%dev（DS）、6.1%dev（HS） 分析単位間精度 = 6.4%CV（CS）、1.5%CV（DS）、10.6%CV（HS） 250 µg/mL QC 試料：分析単位間真度 = 7.4%dev（CS）、8.6%dev（DS）、8.7%dev（HS） 分析単位間精度 = 7.5%CV（CS）、1.8%CV（DS）、9.1%CV（HS） 25 µg/mL 及び 250 µg/mL の QC 試料については分析単位内精度の評価を実施していないが、4 個体の試料の分析単位間及び分析単位内精度を評価した（全ての分析対象物質で%CV が 20%未満であった。ただし MPS VI 型患者試料の HS は LLOQ 未満、MPS III 型患者試料の DS で 24%（LLOQ 付近）であった）
凍結融解安定性	3 濃度：25、250、500 µg/mL：3 回の凍結融解サイクル後の DS 及び CS の測定値は凍結融解前の測定値の 20%以内であった。25 ug/mL 試料での 3 回の凍結融解サイクル後の HS の測定値は凍結融解前の測定

バリデーションパラメータ	成績
	値の 20%超（22.5%）低値であったが、他の濃度では 20%以内で許容可能あった。
短期保存安定性	保存前の試料の測定値（理論値）に対する短期保存安定性評価用試料の測定値の真度は、CS は 30/32 試料、DS は 29/30 試料（2 試料は LLOQ 未満）、HS は 10/12 試料（20 試料は LLOQ 未満又は ULOQ 超）で±20%以内であった。試料は室温で 24 時間まで安定である。
長期保存安定性	-20℃で 9 ヵ月間、長期保存安定性試験を進行中
バリデーション報告書	ULGX-GAG-01

CV：変動係数、Dev：偏差、LLOQ：定量下限、ULOQ：定量上限、QC：Quality Control

2.7.1.1.1.5　ヒト尿中クレアチニン濃度の測定

承認申請資料に記載されている Ultragenyx 社主導の 4 件の海外臨床試験（UX003-CL201、UX003-CL202、UX003-CL203、UX003-CL301）及び国内医師主導臨床試験（SDG001）で用いた尿中クレアチニンの生体試料中濃度分析法を以下の表 2.7.1.1.1.5.1 に挙げた。

表 2.7.1.1.1.5.1：　UX003 の臨床試験で用いたクレアチニンの生体試料中濃度分析法

分析法	検査機関	方法	バリデーションの状況	バリデーション要約番号／CTD の項	臨床試験	目的
尿中クレアチニン	[redacted]	Creatinine Plus（酵素法、Roche Diagnostics）	バリデート済み	510(k) 番号 K003261	UX003-CL201	[redacted] で実施した DMB 法による uGAG データの補正
尿中クレアチニン	[redacted]	分光光度法	バリデート済み	B-7730 第 5.3.1.4 項	UX003-CL201 UX003-CL202 UX003-CL203 UX003-CL301 SDG001	[redacted] で実施した LC-MS/MS 法による uGAG データの補正
尿中クレアチニン	[redacted]	CREA Plus ver.2（酵素法、Roche Diagnostics） [510(k) 番号 K024098]	バリデート済み	[redacted]-VAL-AS-3507 第 5.3.1.4 項	UX003-CL201 UX003-CL202 UX003-CL203 UX003-CL301	[redacted] で実施した NRE 法による uGAG データの補正

CTD：コモンテクニカルドキュメント

[redacted] で実施したクレアチニン分析法は、Creatinine Plus（510(k) 番号 K003261）という名称で FDA 認証を取得した分析法で、製造業者（Roche Diagnostics、米国インディアナ州インディアナポリス）の方法に従って実施される。[redacted] で実施した分析法は、UX003-CL201 試験のスクリーニング用検体の分析に用いられた。

この酵素的比色定量法では、クレアチニナーゼ、クレアチナーゼ、サルコシンオキシダーゼの作用によってクレアチニンをグリシン、ホルムアルデヒド、過酸化水素に変換する。ペルオキシダーゼの触媒によって遊離した過酸化水素が 4-アミノフェナゾン及び HTIB（2,4,6-トリヨード-3-ヒドロキシ安息香酸）と反応してキノンイミン色素を生成する。生成したキノンイミン色素の吸光度は、反応混合物中のクレアチニン濃度と比例する。尿試料は 2～8℃及び-20℃で 30 日間安定である。

[redacted] で実施したクレアチニン分析では、CREA Plus Ver.2 酵素法を用いる。この分析法も FDA 認証を取得している（510(k) 番号 K024098）。この方法は、[redacted] で実施した方法と同じ *in vitro* 酵素法 で、Roche Cobas c501 分析装置を使用する。分析法バリデーションの成績を表 2.7.1.1.1.5.2 に要約した。

表 2.7.1.1.1.5.2：[redacted] で実施したクレアチニン分析法のバリデーション成績の要約

バリデーションパラメータ	成績
定量範囲	1.1～610 mg/dL
分析単位内精度（%CV）	低濃度：0.9 高濃度：1.07
分析単位間精度（%Dev）	低濃度：4.0 高濃度：3.4
真度（%Dev）	濃度 3～245 mg/dL の 63 試料を Cobas c501 を用いて現行の方法で並行して評価した［TOX Olympus（sn3102643）］。現行の方法を x 値として、新規の方法を y 値としてプロットした結果、回帰式は **$y=1.062x-2.506$, $R^2=0.998$** となった。
感度	LLOQ：1.5 mg/dL 傾き 1.035、切片 -0.656、誤差 0.11 mg/dL 測定可能な範囲は 1.5～604 mg/dL と判断された。
AMR の上限	上限：604 mg/dL 傾き 1.013、切片 -7.182、誤差 3.82 mg/dL
試料保存安定性	-20℃で 6 ヵ月間
バリデーション報告書	[redacted]-VAL-AS-3507

AMR：定量範囲、CV：変動係数、Dev：偏差、LLOQ：定量下限

ヒト尿中クレアチニンの直接定量には、[redacted] の検査手順 B-7730 を用いる。要約すると、アルカリ性ピクリン酸（水酸化ナトリウム溶液中のピクリン酸）とクレアチニンが反応して有色の生成物が生じる（Jaffé 法）。この生成物の量を分光光度法で測定する。既知のクレアチニン濃度の標準試料での量と患者の尿試料での量を比較し、患者の尿中クレアチニン濃度を算出する。分析法バリデーションの成績を表 2.7.1.1.1.5.3 に要約した。

表 2.7.1.1.1.5.3：　[redacted] で実施したクレアチニン分析法のバリデーション成績の要約

バリデーションパラメータ	成績
定量範囲	0.05- 5 mg/L
分析単位内精度（%CV）	対照：1.49 低濃度：5.47 中濃度：5.42 高濃度：2.56
分析単位間精度（%Dev）	対照：12.66
真度（%Dev）	低濃度：-6.6 中濃度：-8.88 高濃度：-14.19
感度	LLOQ：0.05 mg/L %Dev：-6.6 %CV：5.47
AMR の上限	上限：5 mg/mL %Dev：-14.19 %CV：2.56
試料の安定性	-20℃で 3 年間
バリデーションの要約	B-7730

AMR：定量範囲、CV：変動係数、Dev：偏差、LLOQ：定量下限

2.7.1.1.2　その他の生体試料中濃度分析法

承認申請資料に記載されている Ultragenyx 社主導の 4 件の海外臨床試験（UX003-CL201、UX003-CL202、UX003-CL203、UX003-CL301）及び国内医師主導臨床試験（SDG001）で用いたその他の生体試料中濃度分析法（GUS、抗薬物抗体［ADA］、中和抗体［NAb］）を以下の表 2.7.1.1.2.1 に挙げた。

表 2.7.1.1.2.1：　UX003 の臨床試験で用いた薬物動態（PK）及び抗薬物抗体（ADA）評価のための生体試料中濃度分析法

分析法	検査機関	方法	バリデーションの状況	バリデーション報告書番号／CTD の項	臨床試験	目的
血清中 rhGUS 濃度	[redacted]	蛍光基質を用いた GUS 活性測定法	バリデート済み	[redacted]-000675 第 5.3.1.4 項	UX003-CL201 UX003-CL203 UX003-CL301 SDG001	PK 解析
抗薬物抗体	[redacted]	電気化学発光（ECL）法による ADA スクリーニング分析法、確認分析法、抗体価測定	バリデート済み	[redacted]-14-139-024-REP 第 5.3.1.4 項	UX003-CL201 UX003-CL202 UX003-CL203 UX003-CL301 SDG001	抗 UX003 抗体の検出
中和抗体	[redacted]	細胞を用いた分析法	バリデート済み	[redacted]-14-139-016-REP 第 5.3.1.4 項	UX003-CL201 UX003-CL202 UX003-CL203 UX003-CL301 SDG001	抗 UX003 中和抗体の検出

CTD：コモンテクニカルドキュメント

2.7.1.1.2.1　薬物動態解析のためのヒト血清中 GUS 濃度の分析法

ヒト血清中 GUS 濃度の測定には β-グルクロニダーゼ活性測定法を用いる。血清検体を分析用バッファーで希釈し、蛍光発生基質である 4-メチルウンベリフェリル-β-D-グルクロニド（4-MUG）を加えてインキュベートする。4-MUG は内因性又は遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ（UX003）によって加水分解され、蛍光性の 4-メチルウンベリフェロン（4-MU）を生成する。4-MU が発する蛍光を定量し（励起波長 365 nm、蛍光波長 445 nm）、4-MU の検量線を用いて酵素の量を求める。検量線は、4パラメータカーブフィッティング（Softmax® PRO ソフトウェア）により作成した。IU 活性については、37℃で 1 時間あたりに 4-MUG 1 nmol を 4-MU に変換する酵素の量と定義した。酵素の活性量（U/mL）を、使用した rhGUS バッチ固有の実測活性値（海外臨床試験に関しては rhGUS バッチの予測活性値）で除して UX003 の薬物濃度（μg/mL）を算出した。

この分析法は、ヒト血清において直線性（適合度）、定量下限（LLOQ）、定量上限（ULOQ）、真度、精度、特異性、マトリックス効果、試料安定性に関してバリデート済みである。生体試料中濃度分析法のバリデーションに関する EMA ガイドライン（2012 年 2 月）及び生体試料中濃度分析法のバリデーションに関する FDA のドラフトガイダンス（2013 年 9 月）に従って実施したバリデーションの成績は、バリデーション計画書にあらかじめ既定した全ての基準に適合していた。

バリデーション成績を表 2.7.1.1.2.1.1 に示した。最終的なバリデーション報告書は第5.3.1.4 項に収載されている。

表 2.7.1.1.2.1.1：　PK 解析のためのヒト血清中 GUS 活性測定法のバリデーション成績

バリデーションパラメータ	成績
真度	%RE 2.9%以下
分析単位内精度	%CV 5.3%以下
分析単位間精度	%CV 14.0%以下
直線性	r2 0.996～1.000
回帰式から求めた標準試料の濃度の真度	%RE -1.9～+3.3%
血清試料の最小希釈倍率	10 倍
血清試料の最大希釈倍率	16,000 倍
検量線の定量範囲	1～100 μM
試料の安定性	-80℃で 12 ヵ月間
バリデーション報告書番号	[redacted]-000675

CV：変動係数、RE：相対誤差

2.7.1.1.2.2　免疫原性評価のためのヒト血清中抗薬物抗体測定法

ブリッジング電気化学発光法を用いてヒト血清中の全アイソタイプの抗薬物抗体（ADA）を定量することにより、UX003 の免疫原性を評価した。ブリッジングアッセイでは抗体分子の二価性を利用する。Meso Scale Discovery（MSD）社製 Streptavidin Gold 96 ウェルプレートを 3% BSA でブロッキングして前処理する。ビオチン標識 UX003 とルテニウム標識 UX003 の混合液を分析用バッファーで前処理する。分析試料及び対照を分析用バッファーで 10 倍希釈し、ビオチン標識 UX003 とルテニウム標識 UX003 の混合液を加えてプレインキュベートした後、ストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートのウェルの 2 列に分注する。分析試料及び対照を約 1 時間室温でインキュベートした後、ウェルを吸引、洗浄し、各ウェルにバッファーを添加し軽く振盪した後、プレートを MSD プレートリーダーで測定する。抗 UX003 抗体は、プレートに結合したビオチン標識 UX003 と、定量の対象となるルテニウム標識 UX003 の間に橋を形成する。抗 UX003 抗体が存在しない場合、橋が形成されず、バックグラウンドシグナルしか検出されない。

ADA スクリーニング分析は、検査受託機関（[redacted]）で開発、バリデートされ、開発データの重要部分には、1）抗体捕捉及び検出条件の最適化、2）Minimum Required Dilution（MRD）の評価、3）予備的スクリーニング分析及び確認分析カットポイント、4）特異性、5）drug tolerance、6）選択性、7）感度の評価が含まれる。

ADA スクリーニング分析に用いる代替陽性対照（SPC）は、ヒト β-グルクロニダーゼタンパク質の全長に対して産生されたマウスポリクローナル抗体である。ビオチン標識 UX003 の捕捉用試薬及びルテニウム標識 UX003 の検出用試薬の濃度を最適化するための実験を実施した。1：10 に希釈して SPC をスパイクした血清と、1：10 に希釈した血清において各捕捉／検出ペアを分析した。捕捉用抗体及び検出用抗体の濃度は 0.03～1 µg/mL であった。シグナルノイズ比が最大となる濃度として、ビオチン標識 UX003 の濃度を 0.25 µg/mL、ルテニウム標識 UX003 の濃度を 0.25 µg/mL と選択した。

分析用バッファー及び 1：5、1：10、1：20 に希釈した血清に一定濃度の SPC をスパイクして本分析法の MRD を求めた。表 2.7.1.1.2.2.1 に示した通り、実験の結果、3 通りの希釈倍率の血清希釈液は、バッファーと同等の結果が得られた。特に小児患者では検体量が乏しいことを考慮し、MRD を 1：10 とした。

表 2.7.1.1.2.2.1：　MRD の評価（全ての数値を発光強度で示した）

	バッファー	血清 1：5	血清 1：10	血清 1：20
スパイクした SPC Conc.	平均 Conc.	平均 Conc.	平均 Conc.	平均 Conc.
500 ng/mL	533	515	500	497
166.7 ng/mL	158	162	164	175
55.6 ng/mL	54.8	55.2	56.8	53.7
18.5 ng/mL	17.9	18.5	19.7	18.9
6.17 ng/mL	6.35	6.36	6.21	5.87
2.06 ng/mL	2.16	2.17	1.83	2.18
0.686 ng/mL	0.759	0.693	0.650	0.758
0 ng/mL	0.107	0.052	0.121	BLQ

BLQ：定量限界未満、Conc.：濃度、SPC：代替陽性対照

20 個体の健常者血清試料に UX003 5 µg/mL をスパイクした試料とスパイクしていない試料を 2 系列で分析し、スクリーニング分析及び確認分析のカットポイントを求めた。この実験で得られたスクリーニング試験及び確認試験の予備的カットポイントを表 2.7.1.1.2.2.2 に示した。これらの推定値を分析法の開発に用いた。

表 2.7.1.1.2.2.2：　スクリーニング試験及び確認試験の予備的カットポイントの評価

	平均値	SD	CV%	予備的カットポイント
スクリーニング試験のカットポイント	69.34	8.859	12.8	[a]83.9RLU
確認試験のカットポイント	-8.99	12.250	not calculated	[b]19.6%

a　［スクリーニング試験のカットポイント値 = 平均値 + 1.645 × SD］
b　［確認試験のカットポイント (%) = 平均シグナル減少率 + 2.33 × シグナル減少率の SD］
CV：変動係数、RLU：相対発光強度、SD：標準偏差

最終的なカットポイントは、50 個体の健常成人血清試料、50 個体の健常小児血清試料、3 個体の MPS VII 患者血清試料を用いた分析法バリデーションにおいて決定した。データは JMP（SAS ソフトウェア）を用いて解析した。

SPC 1,000 ng/mL を含む血清試料に 3 通りの濃度で健常者 IgG をスパイクして分析法の特異性を評価した。表 2.7.1.1.2.2.3 に示した通り、本分析法において非特異的 IgG は結合せず、干渉しないと考えられる。

表 2.7.1.1.2.2.3：　特異性の評価

ウェル ID	内容	発光強度	平均値	CV (%)	回収率 [a]
SPC 1000 ng/mL をスパイクした血清	特異性 IgG 1 µg/mL	7239	7429.50	3.6	111.2
		7620			
SPC 1000 ng/mL をスパイクした血清	特異性 IgG 5 µg/mL	7024	6988.00	0.7	104.6
		6952			
CTL 1 1000 ng/mL	特異性 IgG 0 µg/mL	6185	6678.67	9.5	
		5639			
		7104			
		7155			
		7183			
		6806			

CTL：Control（対照）、SPC：代替陽性対照

a. 健常者血清に SPC 1000 ng/mL 及び健常者 IgG 1 µg/mL 及び 5 µg/mL をスパイクした。IgG 0 µg/mL の条件と比べてシグナルの減少はなく、干渉しないことが示唆された。

高濃度、中濃度、低濃度の陽性対照を含む血清に 0.04～2.5 µg/mL の濃度の UX003 をスパイクし

て drug tolerance を評価した。この 3 濃度の対照については 2.5 µg/mL 以上の濃度に対して検出能力を十分に維持できることが示された。分析法バリデーションの際、SPC の濃度をさらに 20 µg/mL まで高めて分析した結果でも、drug tolerance を十分に維持できることが示された。

血清に SPC の 500 ng/mL をスパイクし、連続希釈により 0.488 ng/mL まで徐々に濃度を下げて分析法の感度を評価した。分析した SPC の最低濃度 0.488 ng/mL でも、スクリーニング分析の予備的カットポイントを下回らなかった。分析法バリデーションの際、SPC の濃度範囲をさらに広げ、バリデート済みのカットポイントを用いて感度を評価した。

6 個体の健常者血清試料（男性 3 個体、女性 3 個体）及び SPC 1,000 ng/mL 及び 50 ng/mL をスパイクして感度を評価した。その結果、シグナルはスパイクした SPC の量に比例し、いずれの試料も低濃度（50 ng/mL、低濃度陽性対照と同濃度）で分析法のカットポイントを上回っていた。以上の結果から、本分析法の SPC に対する選択性が実証された。

分析法の開発完了後、カットポイント解析（スクリーニング分析、確認分析、抗体価測定）、特異性、感度、マトリックス効果、drug tolerance、プロゾーン効果、抗体価測定の直線性、精度及び安定性に関してバリデーションを実施した。バリデーションパラメータと成績の要約を表 2.7.1.1.2.2.4 に示した。完全なデータセットはバリデーション報告書に記載されている。

表 2.7.1.1.2.2.4：　ADA 分析法バリデーション成績の要約

バリデーションパラメータ	成績
MRD	1:10
カットオフ解析	変動カットポイント = 補正係数 15.9 RLU＋各プレートの陰性対照の平均値
確認試験のカットポイント	シグナル減少 22.3%
特異性	ヒト IgG は分析法の SPC 検出能力に影響しなかった。 CV 25%以下
感度	3.66 ng/mL
マトリックス効果	SPC をスパイクした健常者血清を MRD まで希釈した時、比例するシグナルが認められた。
Drug Tolerance	rh GUS 5 µg/mL まで分析法の検出能力を維持できた。
プロゾーン効果	シグナルは最高濃度で減少し、初回希釈で増加し、適切に増減した。
抗体価測定の直線性	高濃度の SPC をカットポイント未満まで連続希釈した時、直線性を示した。
精度	分析単位間精度 25%以下 分析単位内精度 20%以下
安定性	対照試料は室温で 23 時間以上安定である。 凍結融解安定性試験で SPC のシグナル減少が認められた。試験した試料は陽性対照であったが、試料分析時の凍結融解サイクルは最小限とすること。
バリデーション報告書番号	[redacted]-14-139-024-REP

CV：変動係数、MRD：Minimum required dilution、RLU：相対発光強度、SPC：代替陽性対照

バリデーション成績から、ADA スクリーニング分析、確認分析、抗体価測定は、感度、特異性、再現性、drug tolerance、高い精度があり、UX003 の臨床試験における使用に適していることが示された。バリデーションパラメータはいずれもバリテーション実施計画書に記載されているあらかじめ規定された許容基準に適合していた。バリデーションは、EMA の Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic protein（バイオ技術を利用して製造された治療用タンパクの免疫原性評価に関するガイドライン、2015 年 9 月）及び FDA の Guidance for Industry, Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products（治療用タンパク製品の免疫原性試験のための分析法の開発及び検証に関する業界向けガイダンス）のドラフト（2016 年 4 月）に従って実施された。特に ADA 分析法の感度は、最新の FDA 勧告の範囲に十分収まっている。本分析法は、UX003 に対するヒト血清中の中和抗体を検出するための試料分析に適していることが確認された。バリデーション報告書及び SOP（[redacted]-15-139-MTH-001.00）は第 5.3.1.4 項に収載されている。

2.7.1.1.2.3　中和抗体分析法

中和抗体（NAb）分析は、ADA のスクリーニング分析及び確認分析の両方が陽性であった被験者試料でのみ実施した（ADA 分析法は第 2.7.1.1.2.2 項）。NAb 分析法の手順は、GUS 欠損線維芽細胞への rhGUS の取り込みに影響する血清中抗 rhGUS 抗体の存在可能性を評価するための評価法（Bioassay by Cellular Uptake in Fibroblasts、詳細は第 3.2.S.4.2.7 項に記載）の改変版である。NAb 分析法は定性的であり定量的でないため、結果は陽性か陰性のいずれかである。

分析法の確立は、中和活性を持つ抗体の評価及び選定から開始した。4 種類の抗体、すなわちウサギ、ヤギ及び 2 種類のマウスポリクローナル抗体を評価した。最も強力な中和活性を示す抗体として、ヒトβ-グルクロニダーゼタンパク質の全長に対して産生された精製後のマウスポリクローナル抗体を選定した。50 個体の健常成人及び 50 個体の健常小児血清試料を試験し、分析法のカットポイントを決定した。成人試料に基づき、変動カットポイントは、係数 0.892 × 陰性対照（NC）の平均相対蛍光強度（RFU）として算出され、偽陽性率は 5%となる。成人のカットポイントを適用して小児試料を評価した場合、偽陽性率は 7%となった。本分析法における偽陰性のリスクをできるかぎり減らすための保守的な方法として、成人のカットポイントを全ての試料に適用して試験することに決定した。

分析法の概要を以下に要約する。

詳細な手順は [redacted] に記載されており、第5.3.1.4 項に収載されている。

[redacted] を、使用するまで組織培養フラスコ内で 10%ウシ胎仔血清を含む基礎培地（MEM + FBS 又は細胞増殖培地）にて維持する。約 90～100%のコンフルエント状態に達したら細胞を分割する。標準的なトリプシン処理の手順に従って細胞を回収し、96 ウェル平底組織培養プレートに 1 ウェルあたり 3 x 10^4 cells となるように細胞を播種する。

組織培養プレートにて一晩インキュベートした後、患者血清試料及び抗体対照に UX003 5 nM を加え、30 分以上プレインキュベートする。UX003 を加えてプレインキュベートした後、分析用培地（MEM＋1%ウシ血清アルブミン、AM）で MRD 1：10 に希釈した試料及び対照を細胞に加えて約 2 時間処理する。約 2 時間後、細胞を Dulbecco リン酸緩衝生理食塩水で洗浄した後、酢酸緩衝液ですすぎ、1 ウェルあたり 75 µL の分析用培地を加えて処理し、10℃未満で 2 時間から 1 週間凍結させる。

凍結後、細胞を溶解するためプレートを融解させ、ライセートを十分に混和する。1 ウェルあた

り 25 µL の細胞ライセートを黒色の 96 ウェル分析用プレートに移し、4 mM 4-メチルウンベリフェリル-β-D-グルクロニド基質溶液（4MUG）25 µL を加えて約 30 分間インキュベートする。反応停止バッファーを加え、励起波長 366 nm、蛍光波長 446 nm で蛍光強度を測定する。励起フィルターと蛍光フィルターは重複していない。陽性、すなわち被験者の血清試料が中和活性を示し、線維芽細胞への rhGUS の取り込みが妨げられた場合、酵素活性はきわめて低くなり、シグナル又は RFU はきわめて小さくなる。陰性、すなわち中和活性がない場合、酵素活性は高く、シグナル又は RFU は高くなる。

本分析法のバリデーションとして、分析法のカットポイント、感度、特異性、選択性、drug tolerance、抗体及び対照の精度、分析法の頑健性、短期保存安定性及び凍結融解安定性を評価した。バリデーションの成績を表 2.7.1.1.2.3.1 に示した。

表 2.7.1.1.2.3.1：　NAb 分析法バリデーション成績の要約

バリデーションパラメータ	成績
Minimum required dilution	1:10
分析法のカットポイント	変動カットポイント = 0.892 x 陰性対照の平均 RFU
感度	17.8 µg/mL
非特異的免疫グロブリンによる特異性 drug tolerance による特異性	30 µg/mL 以下のヒト IgG はシグナルに影響しなかった。 陽性対照の各濃度で rhGUS 1.13 µg/mL に対する検出能力を維持できた。
抗体選択性	スパイクした全試料が評価した SPC の各濃度で陽性となった。
分析単位間精度	低濃度陽性対照 CV 9.6% 中濃度陽性対照 CV 12.5% 高濃度陽性対照 CV 38.6%
分析単位内精度	3.6～14.5%
短期保存安定性	2～8℃及び 17～27℃で 24 時間保存した試料の分析結果は標準対照の 30%以内であった。
凍結融解安定性	3～5 回の凍結融解サイクルを実施した試料の分析結果は標準対照の 30%以内であった。
バリデーション報告書番号	[redacted]-14-139-016-REP

CV：変動係数、RFU：相対蛍光強度

本分析法のバリデーションパラメータは許容基準に適合していた。ただし、高濃度陽性対照の分析単位間精度は 38.6%で許容基準を超えていた。考えられる原因は、高濃度陽性対照（HPC）の生シグナル（RFU）が抗体の検量線の「非直線」部分に相当するほど低かったことである。そのため、分析単位間で生シグナル及び補正後シグナルが変動し、検量線の直線部分での試料又は対照のシグナルの変動よりも大きくなったと考えられる。NAb 分析法は定性的（陽性か陰性）であり、本分析法の用途においては、NAb が高濃度の場合の精度は重要ではない。本分析法は、ヒト血清中の UX003 に対する中和抗体を検出するための試料分析に適していることが確認された。最終的なバリデーション報告書は第5.3.1.4 項に収載されている。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

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、相対的バイオアベイラビリティ（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。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

UX003 の生物薬剤学試験を実施しなかったため該当せず。

2.7.1.4　付録

該当なし。

2.7.1.5　参考文献

de Jong JG, Wevers RA, Laarakkers C, Poorthuis BJ. Dimethylmethylene blue- based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. Clin Chem. 1989;35(7):1472-7.

Kakkis ED, Schuchman E, He X, et al. Enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis I. Mol Genet Metab. 2001;72(3):199-208.

Langereis EJ, Wagemans T, Kulik W, et al. A Multiplex Assay for the Diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucolipidoses. PLoS One. 2015;10(9):e0138622.

Lawrence R, Brown JR, Al-Mafraji K, et al. Disease-specific non-reducing end carbohydrate biomarkers for mucopolysaccharidoses. Nat Chem Biol. 2012;8(2):197-204.

Lawrence R, Brown JR, Lorey F, Dickson PI, Crawford BE, Esko JD. Glycan-based biomarkers for mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2014;111(2):73-83.

Tomatsu S, Shimada T, Mason RW, et al. Establishment of glycosaminoglycan assays for mucopolysaccharidoses. Metabolites. 2014;4(3):655-79.

Zhang H, Wood T, Young SP, Millington DS. A straightforward, quantitative ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for heparan sulfate, dermatan sulfate and chondroitin sulfate in urine: an improved clinical screening test for the mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2015;114(2):123-8.

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）
2.7.2　臨床薬理試験の要約

アミカス・セラピューティクス株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験の要約.....5
2.7.2.1 背景及び概観.....5
2.7.2.1.1 臨床薬理に関する概括評価.....6
2.7.2.1.1.1 結果の概要.....6
2.7.2.1.1.2 薬物動態・薬力学解析法.....7
2.7.2.1.1.3 統計手法.....8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....8
2.7.2.2.1 UX003-CL201 試験.....10
2.7.2.2.2 UX003-CL301 試験.....13
2.7.2.2.3 UX003-CL203 試験.....16
2.7.2.2.4 SDG001 試験.....20
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....24
2.7.2.3.1 全試験を通しての UX003 の PK 結果の比較.....24
2.7.2.3.2 UX003 の PK と人口統計学的共変量.....25
2.7.2.3.3 UX003 の PK と PD の関係.....28
2.7.2.4 特別な試験.....30
2.7.2.4.1 免疫原性の総合的な要約.....30
2.7.2.4.1.1 リスクに基づく免疫原性の評価.....30
2.7.2.4.1.1.1 免疫原性分析法.....30
2.7.2.4.1.1.2 臨床試験における免疫原性に対するアプローチ.....30
2.7.2.4.1.2 免疫原性の結果.....31
2.7.2.4.1.2.1 UX003-CL301 試験.....31
2.7.2.4.1.2.2 UX003-CL201 試験.....31
2.7.2.4.1.2.3 UX003-CL203 試験.....32
2.7.2.4.1.2.4 SDG001 試験.....32
2.7.2.4.1.2.5 患者 eIND [redacted] の免疫原性に関する要約.....32
2.7.2.4.1.2.6 患者 eIND [redacted] の免疫原性に関する要約.....32
2.7.2.4.1.2.7 患者 [redacted] の免疫原性に関する要約.....32
2.7.2.4.1.2.8 免疫原性及び UX003 曝露の分析.....33
2.7.2.4.1.3 免疫原性のリスクに関する結論.....34
2.7.2.4.1.3.1 ベネフィット・リスクプロファイルに対する免疫原性の

影響 34
2.7.2.4.1.3.2 リスク管理手段.....34
2.7.2.5 参考文献 35

用語及び略語の一覧

ADA	anti-drug antibody (anti-rhGUS antibody)［抗薬物抗体（抗 rhGUS 抗体）］
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$	時間 0 から無限大時間までの AUC
AUC_{0-t}	時間 0 から定量可能な最終時点までの AUC
AUC/D	用量補正した血漿中濃度時間曲線下面積
BQL	below quantitation limit（定量下限未満）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	clearance（クリアランス）
C_{max}	maximum concentration（最高血中濃度）
C_{max}/D	dose-normalized maximum concentration（用量補正した最高濃度）
CV%	percent coefficient of variation［変動係数（%）］
DS	dermatan sulfate（デルマタン硫酸）
ECL	electrochemiluminescent（電気化学発光法）
eIND	emergency Investigational New Drug [application]［臨床試験用の新医薬品の緊急使用（申請）］
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）
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）
GUS	beta-glucuronidase（β-グルクロニダーゼ）
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）
IV	intravenous(ly)［静脈内（投与）］
K_{uptake}	uptake rate constant（取り込み速度定数）
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）
MPS	mucopolysaccharidoses（ムコ多糖症）
N	sample size（症例数）
NAb	neutralizing antibody（中和抗体）
PD	pharmacodynamics(s)［薬力学（の）］
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）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
$t_{1/2}$	half-life（半減期）
t_{max}	time to maximum concentration（最高濃度到達時間）
uGAG	urinary glycosaminoglycan（尿中グリコサミノグリカン）
UX003	recombinant human beta-glucuronidase; rh-beta-glucuronidase; rhGUS［遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ（rh-β-グルクロニダーゼ、rhGUS）］
V_{ss}	apparent volume of distribution at steady state（定常状態における見かけの分布容積）

2.7.2　臨床薬理試験の要約

2.7.2.1　背景及び概観

UX003 は、ムコ多糖症 VII 型（mucopolysaccharidosis VII：MPS VII 型）に対する酵素補充療法（enzyme replacement therapy：ERT）として開発中の遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ（recombinant human protein, beta-glucuronidase：rhGUS）である。ムコ多糖症 VII 型はライソゾーム病の一種で、重度の多機能障害を呈する疾患である。

ムコ多糖症（MPS）は、グリコサミノグリカン（GAG）の段階的な分解に必要ないずれかの酵素の欠損に起因する遺伝性ライソゾーム病の総称である。いずれの MPS も多くの特徴が類似しているが、各病型はそれぞれ特定の酵素の欠損に起因して起こるため、その結果として基質蓄積が生じる組織も異なる別の疾患である。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が、UX003 は遺伝子操作されたチャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて生産される組換え体のヒト GUS であり、活性のある外因性 GUS 酵素を補充して細胞ライソゾーム内に取り込ませることで、MPS VII 型患者の内因性 GUS の活性低下又は欠損を補うことを目的としている。オリゴ糖鎖上にあるマンノース 6 リン酸残基を介して酵素が細胞表面の受容体に結合することで細胞内に取り込まれ、ライソゾームへと移行し、ライソゾームにおいて病態組織に蓄積した GAG を異化分解する。

ERT が効果を発揮するには、循環血中では不活性のまま存在する酵素が、標的とする種々の組織に送達され、細胞内に取り込まれた後に、生物学的に活性化される必要がある（rhGUS の場合は、ライソゾームの酸性 pH によって活性化される）。標的細胞に送達させるには、血管外及び間質液への拡散を促進し、さらにはマンノース 6 リン酸受容体との相互作用を引き起こすために標的細胞表面における十分な濃度、ひいては十分な血清中濃度が得られなければならない。動物モデル及びヒトでの他の ERT の使用経験から、大半の組織に酵素を補充するのにおおむね十分であると考えられている血清中濃度は、K_{uptake}（*in vitro* での細胞への最大取り込み濃度の 50%。rhGUS の場合、約 1～2 nM）の 10～20 倍に相当する血清中濃度であることが示されている（Kakkis et al. 1994、Kakkis et al. 2001、Harmatz et al. 2004）。急速静注よりむしろ、4 時間以上の持続投与でこのような有効な濃度が得られ、到達が難しい組織への組織分布特性が改善した（Shull et al. 1994）。組織レベルでの曝露が受容体飽和濃度を超過すると、それ以上酵素を補充しても、送達効率は相対的に低下すると考えられる。

このような生物学的作用機序のため、ERT の臨床薬理は他剤と幾分異なる。重要な薬物動態（PK）パラメータは、投与後から血清中 UX003 濃度が K_{uptake} を上回るまでの時間や、血清中 UX003 濃度が K_{uptake} を何倍上回るかなど、ライソゾーム内への薬物送達に関連するものである。細胞内への取り込みに十分な曝露時間を担保すること、及び所定の用量での薬物取り込み量を最大化することが重要となる。細胞内の UX003 の消失半減期（$t_{1/2}$）は血清中と比較してはるかに長いため、PK-PD の関連性は間接的である。そのため、組織への rhGUS の送達を反映し、ライソゾーム内の GAG 蓄積を解消する細胞内薬理作用も反映している尿中 GAG（uGAG）のような薬力学（PD）マーカーの評価が必要となる。薬効を示すタイミングが循環血中からの消失後であること、また細胞内に取り込まれた後はライソゾーム内に活性状態で長時間留まるため、血清クリアランスはさほど重要でない。したがって、ERT の PK データを解釈する際には、薬物送達とライソゾーム内での作用との動的特徴並びに PD 評価の重要性を考える必要がある。

臨床開発計画の概要

UX003 開発計画は臨床試験 7 試験から成る。2 試験は非介入試験（UX003-CL001 及び UX003-CL002 試験）、5 試験（完了及び実施中）は介入試験であった。本申請に含めた UX003-CL201 試験、UX003-CL301 試験、UX003-CL203 試験及び SDG001 試験（4 試験ともに完了）の 4 試験で UX003 の臨床薬理学的なプロファイルを評価した。その要約を本文書に記述する。

- 完了している海外第 I/II 相 UX003-CL201 試験では、5～30 歳の MPS VII 型被験者 3 例に UX003 を 1、2 及び 4 mg/kg の用量で隔週（QOW）最長 132 週間静脈内投与し、UX003 の安全性、有効性、PK 及び PD を評価した。
- 完了している海外第 III 相 UX003-CL301 試験では、5～35 歳の MPS VII 型被験者 12 例に UX003 を 4 mg/kg QOW で最長 48 週間静脈内投与し、UX003 の有効性、安全性及び PK/PD を評価した。
- 完了している海外第 II 相 UX003-CL203 試験では、同意取得時点で 5 歳未満の MPS VII 型被験者 8 例に対し、UX003 を 4 mg/kg QOW で最長 240 週間静脈内投与し、UX003 の有効性、安全性及び PK/PD を評価した。
- 完了している国内第 II 相 SDG001 試験では、日本人の MPS VII 型被験者 3 例に対し、UX003 を 4 mg/kg QOW で投与した際の安全性、PK 及び有効性を評価した。

いずれの臨床試験も、ヘルシンキ宣言の原則、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、現行の米国食品医薬品局（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完全に遵守して実施された。

2.7.2.1.1 臨床薬理に関する概括評価

2.7.2.1.1.1 結果の概要

海外臨床試験（UX003-CL201、UX003-CL301、UX003-CL203）の小児及び成人 MPS VII 型被験者計 23 例について、UX003 の PK 及び PD データを解析した（UX003 PK-PD 報告書）。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。これらの試験の概略を表 2.7.2.2.1 に示す。

UX003 を 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 の体内動態は時間非依存性であることが示唆された。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）前後に最高血中濃度（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 $t_{1/2}$ 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水準であった（Aldurazyme® 2013、Elaprase® 2013、Naglazyme® 2013）。分布容積（V_{ss}）も、UX003 の典型的な値は約 0.23 L/kg と、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。UX003 は、標的組織の細胞内に取り込まれた後、ライソゾームの低 pH 環境で長期間（数日）にわたり活性を維持する。これは、血清中の滞留時間をはるかに上回る。したがって UX003 の血清 PK パラメータは、UX003 の薬理活性及び有効性を直接的に予測しない

と考えられるため、それほど重要ではないと考えられる。

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を示し、相対成長率（allometric scaling）を踏まえて被験者データを統合した 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。一方、体重が 40 kg 以上の被験者では、全身 CL が体重にほぼ比例して増加した。その理由として、低年齢の被験者（低体重の被験者）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。年齢にかかわらず、飽和濃度を大きく超過する濃度がすべての被験者で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思われる（詳細は第 2.7.2.3.3 項参照）。

UX003 の PK に関して、明らか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であった。

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性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。uGAG のベースラインからの減少度は、被験者ごとの血清 UX003 曝露量とフラットな相関を示したことから、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 の用量反応関係は 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おそらくないと想定される。その一方で、前述の相対成長率（allometric scaling）を用いた解析の結果から、とりわけ体重が少ない低年齢の被験者では、4 mg/kg QOW 未満の用量は推奨されないであろう。また、PK（曝露）と PD（反応）との明白な相関がみられなかったことから、個々の MPS VII 型患者において体重（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 の長期投与を受けた一部の被験者で、UX003 に対する免疫原性（抗 UX003 抗体［抗薬物抗体（ADA）］、又は抗 UX003 中和抗体［中和抗体（NAb）］の存在）が認められたが、UX003 の血清 CL 及び $t_{1/2}$ に対し臨床的に重要な影響は認められなかった。したがって、MPS VII 型患者における UX003 の体内動態は、抗 UX003 抗体の産生の影響をそれほど受けないものと考えられる。

2.7.2.1.1.2　薬物動態・薬力学解析法

各治験実施計画書に規定した評価時点で静脈血を採取し、UX003 の血清中濃度を測定した。血清検体の GUS 酵素活性は、バリデートされた蛍光法を用いて測定した（第 2.7.1.1.2.1 項に詳述）。

UX003 の血清 PK は、ノンコンパートメント解析により評価した。UX003-CL201 及び UX003-CL301 試験では、集中的 PK 用検体採取を実施した。算出した PK パラメータは、C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、CL、V_{ss} であった。UX003-CL201 試験ではさらに用量で標準化した C_{max}（C_{max}/D）及び AUC（AUC/D）も算出した。UX003-CL203 試験では、PK 用検体の採取回数が比較的少なく、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、CL 及び V_{ss} は算出できなかったため、C_{max}、T_{max} 及び AUC_{0-t} のみを報告した。投与前の UX003 のトラフ濃度は定量下限未満（BQL）又はごくわずかであることから、QOW 反復投与において各投与回は単回投与時データとしてみなすことができると考えられ、上述の PK パラメータは投与回ごとに算出し、十分なデータを得た。

薬力学的評価は、ライソゾームでの基質蓄積に関連する指標を用いて実施し、uGAG のデルマタン硫酸（DS）濃度（uGAG DS）に主に重点を置いた。PK/PD 評価では、ベースラインからの変化率（%）を使用した。

2.7.2.1.1.3 統計手法

PK 解析では記述統計を用いて結果を要約した。PK パラメータの記述統計量には、症例数（N）、平均値、標準偏差（SD）、最大値、中央値、最小値、幾何平均値、及び幾何平均値の変動係数（%）を含めた。体重に基づく相対成長率（allometric scaling）を用いた解析を実施し、対数変換値の線形回帰を用いて 2 つの重要な PK パラメータである CL 及び V_{ss} を推定した。スカラー値（allometric scaling 指数）は 90%信頼区間（90% CI）を用いて推定した。ボックスプロットを用いたグラフ解析によって、性別、人種、免疫原性の発現状況（抗 UX003 中和抗体の産生）などのカテゴリ共変量から UX003 の PK に対する影響を探索的に検討した。その一方で、連続型共変量（年齢及び ADA の総抗体価）は散布図を用いたグラフ解析によって評価した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

臨床薬理データを得た各試験の概略を表 2.7.2.2.1 に示す。各試験の PK 及び PD データは第 2.7.2.2.1 項～2.7.2.2.4 項に記述する。各試験の詳細については第 2.7.3.2 項に詳述する。

表 2.7.2.2.1：　MPS VII における UX003 臨床試験の要約

被験者数（試験のフェーズ、状況）	試験の目的	試験デザイン、対照薬の種類	用法・用量、投与経路	評価した被験者数	被験者の実年齢	実際の UX003 投与期間
UX003-CL201（第 I/II 相、完了）	5～30 歳の MPS VII 型患者における安全性、有効性、用量設定及び PK/PD	非盲検、用量漸増	4 時間の点滴静注： 12 週間の初回投与期間は 2 mg/kg QOW で投与し、続く強制漸増期間では以下の順で投与する： 1 mg/kg QOW で 8 週間 4 mg/kg QOW で 8 週間 2 mg/kg QOW で 8 週間 2 mg/kg QOW で 36 週間 4 mg/kg QOW で最長 168 週間の長期投与継続期間	3	5～25 歳	最長 132 週間
UX003-CL301（第 III 相、完了）	5～35 歳の MPS VII 型患者における有効性、安全性及び PK/PD	無作為化、プラセボ対照、ブラインドスタート、シングルクロスオーバー	4 時間の点滴静注： 4 mg/kg QOW	12	8～25 歳	最長 48 週間
UX003-CL203（第 II 相、完了）	5 歳未満の MPS VII 型患者における安全性、有効性及び PK/PD	非盲検	4 時間の点滴静注： 4 mg/kg QOW	8	1.7～5.0 歳	最長 136 週間
SDG001（第 II 相、完了）	日本人の MPS VII 型患者における安全性、PK 及び有効性	非盲検	4 時間の点滴静注： 4 mg/kg QOW	3	4~36 歳	50 週間

2.7.2.2.1 UX003-CL201 試験

試験デザイン及び目的

UX003-CL201 試験は、MPS VII 型と診断された患者を対象に UX003 を異なる用量で静脈内投与したときの安全性、有効性、PK 及び PD のプロファイルを評価することを目的としてデザインされた。3 例という限られた被験者数で至適用量を決定するために、被験者内用量増減デザインが不可欠であった。中間用量（2 mg/kg）の 12 週間投与から開始することによって、抗薬物抗体の産生と抗体による UX003 の取り込みに対する影響が各用量投与時にどのように現れるかを、投与量決定のための用量増減期間に評価できるようにした。さらに、認められた変化がその時点の用量に起因するものであって総投与期間によらないことを保証するため、用量増減の順番は時間と用量の関係を切り離したもの、すなわち段階的に増量するのではなく増量と減量を繰り返す順番とした。

当該試験は 2 段階で構成されていた。試験の第 1 段階は以下の 3 つの期間で構成されていた。（1）被験者に UX003 を 2 mg/kg QOW で投与した初期投与期間（14 週間、最終投与は 12 週時）、（2）被験者に UX003 を 1 mg/kg QOW で 8 週間投与した後、4 mg/kg QOW で 8 週間投与し、続いて 2 mg/kg QOW で 8 週間投与した強制用量増減期間（各用量 8 週間、3 用量で計 24 週間）、（3）被験者に UX003 を 2 mg/kg QOW で投与した継続投与期間（最長 36 週間）。

第 2 段階は、最長 168 週間の長期投与期で、被験者に UX003 を 4 mg/kg QOW で投与した。

PK 用検体は、試験 0、12、20、28 及び 36 週の来院時に以下の時点で採取した：投与 15 分前、投与開始後 60 及び 120 分、投与終了時（投与終了の 5 分前）、並びに投与終了後 5、15、30、60、120 及び 180 分。84 週時には、以下の時点で血液検体を採取した：投与 15 分前、投与開始後 60 分、投与終了時（投与終了の 5 分前）、投与終了後 15、30、60、120 及び 180 分並びに投与終了後 6～8 時間。

ベースライン時の人口統計学的特性及び被験者試験状況

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。被験者 3 例全例が本試験の第 1 段階及び第 2 段階を完了した。

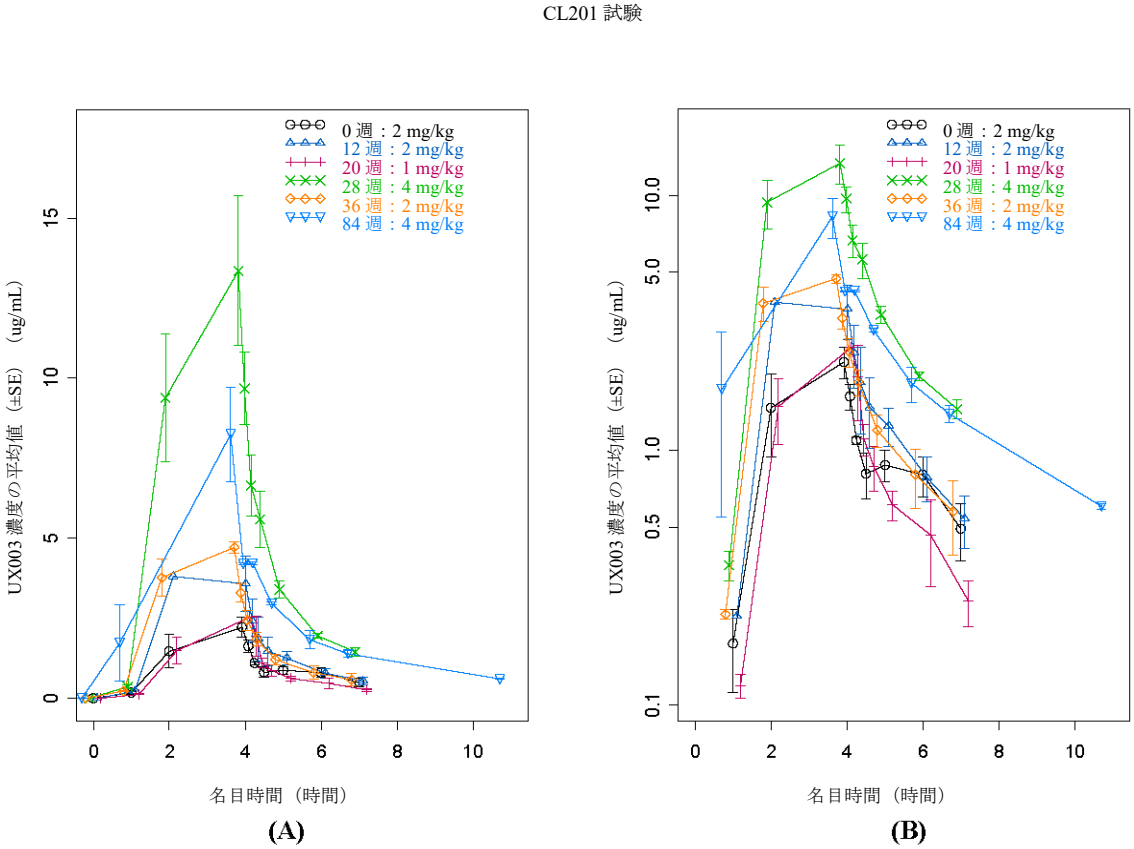
薬物動態に関する結果

全 PK 評価時点で、UX003 は投与開始後最も早い評価時点（1 時間）で血清中に検出され、投与終了時点（4 時間）前後で最高濃度に達した。投与後、UX003 濃度は時間とともに多次指数関数的に減少したが、84 週を除くすべての評価時で投与開始後 7 時間の最終採取時点まで定量可能であった。84 週は、PK 用検体の最終採取時点が投与開始後 11 時間後であった。QOW の反復投与では、投与前濃度はすべて BQL であり、UX003 が血清中に蓄積していかないことが示された。各来院時の経時的 UX003 平均濃度推移を図 2.7.2.2.1.1 に示す。図に示すように、4 mg/kg QOW の用量では、投与時間中に UX003 の平均血清中濃度が細胞の K_{uptake}（標的組織の最大細胞内取り込みの 50%に相当する UX003 の細胞外濃度）値である約 1 nM（約 0.3 µg/mL）を数倍上回った。低用量の 2 mg/kg 及び 1 mg/kg QOW 投与時も、程度は低いものの、UX003 の血清中濃度は K_{uptake} の低値を上回ったことから、最も治療困難な組織部位への酵素送達（uGAG への効果として現れる）が 1 mg/kg から 4 mg/kg への増量で飽和点に近づく可能性があることが示された。

全評価時点を通して平均 $t_{1/2}$ は 1.3～1.9 時間であった。平均 CL は 0.10～0.25 L/hr/kg であった。UX003 の推定 V_{ss} は小さいもしくは中程度であり、平均値は 0.19～0.75 L/kg であった。概して、UX003 の血清曝露量は用量の増加に伴い増加した。本試験では組み入れられた被験者数が少な

いことから、用量比例性の統計解析を正式には実施しなかった。代表的な定常状態における PK パラメータとして、28 週時の 4 mg/kg QOW 反復投与下の幾何平均値及び被験者間のばらつきを表 2.7.2.2.1.1 に要約する（28 週が被験者 3 例全例の PK プロファイルが測定可能であった最後の週であったことから、この週を選定した）。C_{max} の幾何平均値及び平均血清中濃度（投与開始から 7 時間）はそれぞれ 13 µg/mL 及び 5.7 µg/mL（$AUC_{0\text{-}t}$/7 hr）であり、K_{uptake} と比較して約 43 倍及び 19 倍高かったことから、投与中の UX003 の組織内取り込みは飽和していた可能性が示唆された。4 mg/kg QOW で投与した被験者 3 例における 28 週時の CL、V_{ss} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 0.0934 L/h/kg（28.2%）、0.176 L/kg（42.6%）及び 1.3 時間（21%）であった。

図 2.7.2.2.1.1：　各 PK 評価時の経時的 UX003 平均濃度推移、UX003-CL201 試験（線形目盛及び片対数目盛）



注：UX003 濃度は（A）線形目盛及び（B）対数目盛で示す。
出典：UX003 PK/PD 報告書、図 5-1

表 2.7.2.2.1.1：　UX003-CL201 試験で 4 mg/kg QOW で投与したときの 28 週時の薬物動態パラメータの要約

来院	N	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}t}$ (µg*h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg*h/mL)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
28 週	3	13.0 (29.1%)	4.2 (4.1-4.3)	1.3 (21%)	40.0 (30.8%)	42.8 (28.2%)	0.0934 (28.2%)	0.176 (42.6%)

パラメータ値は幾何平均（幾何平均 CV%）である。ただし、T_{max} のみ中央値（範囲）を報告する。
出典：UX003 PK/PD 報告書、表 5-2

薬力学的結果及び用量選択

この用量増減期間中のベースラインからの uGAG 排泄量の変化率を評価した結果、図 2.7.2.2.1.2 に示すように、uGAG DS の速やかで持続的な減少が示された。uGAG DS に関しては、強制用量増減期間において最高用量である 4 mg/kg QOW で投与した際のベースラインからの被験者 3 例の平均減少率は 61.76%であった。それに対し、1 及び 2 mg/kg QOW での平均減少率はそれぞれ 42.18%及び 52.40%であった。各用量での uGAG 減少率（図 2.7.2.2.1.3）、及び安全性プロファイルが 3 用量で同様であったことを踏まえ、4 mg/kg QOW をその後の臨床試験での推奨用量とした。

図 2.7.2.2.1.2：　各被験者の 0 週（ベースライン）から 40 週時（強制用量増減期間終了）までの uGAG DS 排泄量の変化率（LC-MS/MS）、UX003-CL201 試験

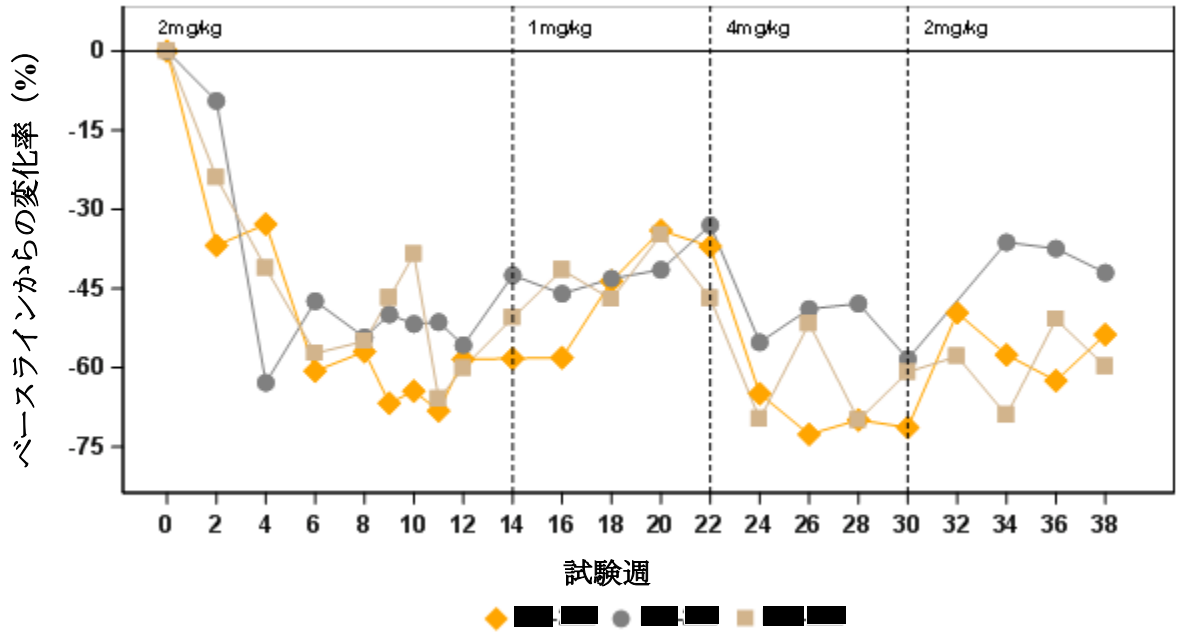
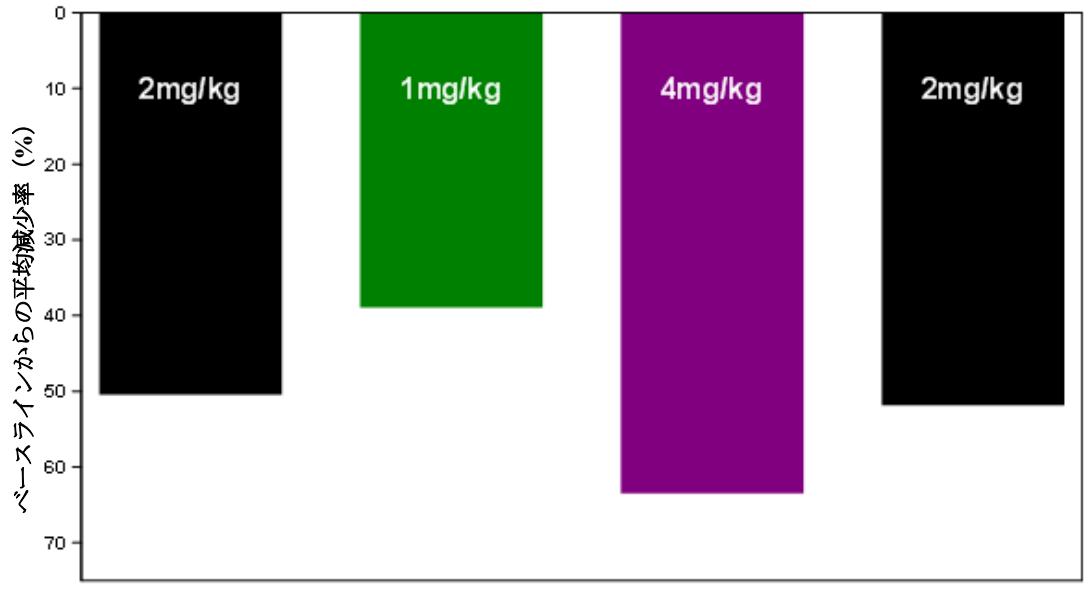


図 2.7.2.2.1.3：　各投与期の終了時点における uGAG DS 排泄量の平均変化率（LC-MS/MS）、UX003-CL201 試験



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。

結論

MPS VII 型患者を対象として実施した UX003 の最初の介入臨床試験である本試験では、UX003 1 mg/kg、2 mg/kg 及び 4 mg/kg QOW の用量における PK 及び PD を検討した。概して、UX003 の血清中曝露量は用量の増加に伴って増加した。組織内取り込みに必要と考えられる血清中濃度を 1 mg/kg QOW の開始用量においても上回り、4 mg/kg QOW では K_{uptake} の数倍に相当する UX003 の平均 C_{max} 及び時間平均濃度が認められ、取り込み飽和に達している可能性が示唆された。4 mg/kg QOW で投与した際の被験者 3 例の CL、V_{ss} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 0.09 L/h/kg、0.18 L/kg 及び 1.3 時間であった。重要な PD マーカーである uGAG DS の変化率は、投与後速やかかつ持続的に低下し、減少率は用量依存的な傾向が認められた。このことから、4 mg/kg QOW が以降の臨床試験における至適用量であると考えた。4 mg/kg 投与後の血中 UX003 濃度が組織内取り込みの飽和に必要な推定濃度（K_{uptake} の 10 倍など）を大幅に上回ったことを踏まえると、4 mg/kg より高用量で投与しても、uGAG 減少の PD 反応が向上する可能性は低いと考えられる。

2.7.2.2.2 UX003-CL301 試験

試験デザイン及び目的

UX003-CL301 試験は、5～35 歳の MPS VII 型被験者における UX003 の有効性と安全性を評価する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 相試験であった。12 例の被験者を 4 つの投与順序群（A 群、B 群、C 群、D 群）に割付した。すなわち UX003 4 mg/kg で投与を開始する A 群又はプラセボで投与を開始し、事前に定めた時点で UX003 4 mg/kg に切り替える投与群を B 群、C 群又は D 群とし、いずれかに 1：1：1：1 の比率（各群 3 例）で無作為に割り付けた。被験者には 46 週まで UX003 又はプラセボを QOW 投与した。すべての群の被験者に UX003 4 mg/kg を少なくとも 24 週間隔週投与した。投与群の割り付けはコード化され、治験依頼者、治験責任医師、評価者及び被験者に対して盲検化された。

0、8 及び 36 週の投与前並びに投与終了時点前後で PK 測定用血液検体を採取した。16、24 及び 46 週の投与前、投与開始後 1 時間、投与終了時、投与終了後 15、30、60、120 及び 180 分、さらに投与終了後 6～8 時間の時点で PK 測定用血液検体を採取した。

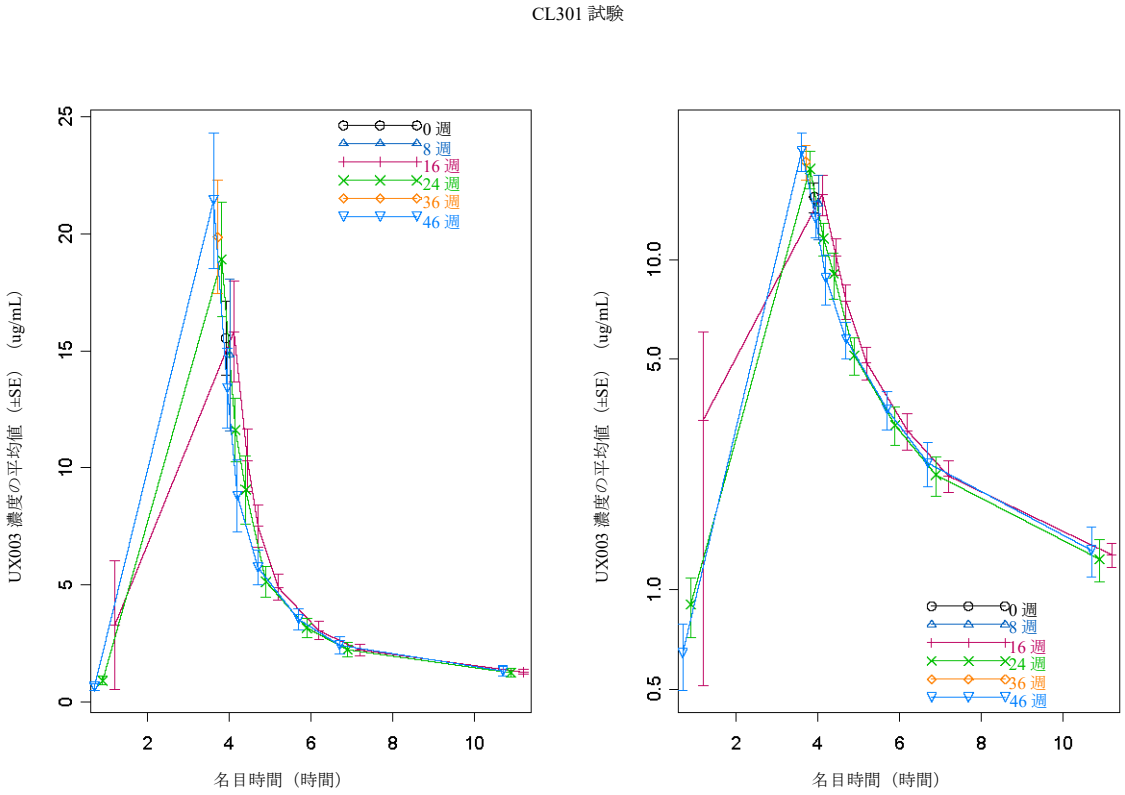
ベースライン時の人口統計学的特性及び被験者試験状況

12 例の被験者が登録され、4 例は男性、8 例は女性であった。被験者の年齢は 8～25 歳（中央値 14.0 歳）で、9 例が 18 歳未満であった。被験者の大半は白人（75%）で、50%がヒスパニック系又はラテン系であった。全被験者が 48 週間の評価を完了した。

薬物動態に関する結果

各 PK 評価来院時の経時的 UX003 平均濃度推移を図 2.7.2.2.2.1 に示す。代表的な定常状態における UX003 の PK パラメータとして、46 週時の 4 mg/kg QOW 反復投与下のパラメータを表 2.7.2.2.2.1 に要約する（46 週が 12 例全例の PK プロファイルが測定可能であった最後の週であったことから、この週を選定した）。本試験期間中における UX003 の C_{max} 及び AUC の個別値及び幾何平均値の推移を図 2.7.2.2.2.2 に示す。

図 2.7.2.2.2.1：　各 PK 評価時の経時的 UX003 平均濃度推移、UX003-CL301 試験（線形目盛及び片対数目盛）



出典：UX003 PK/PD 報告書、図 5-5

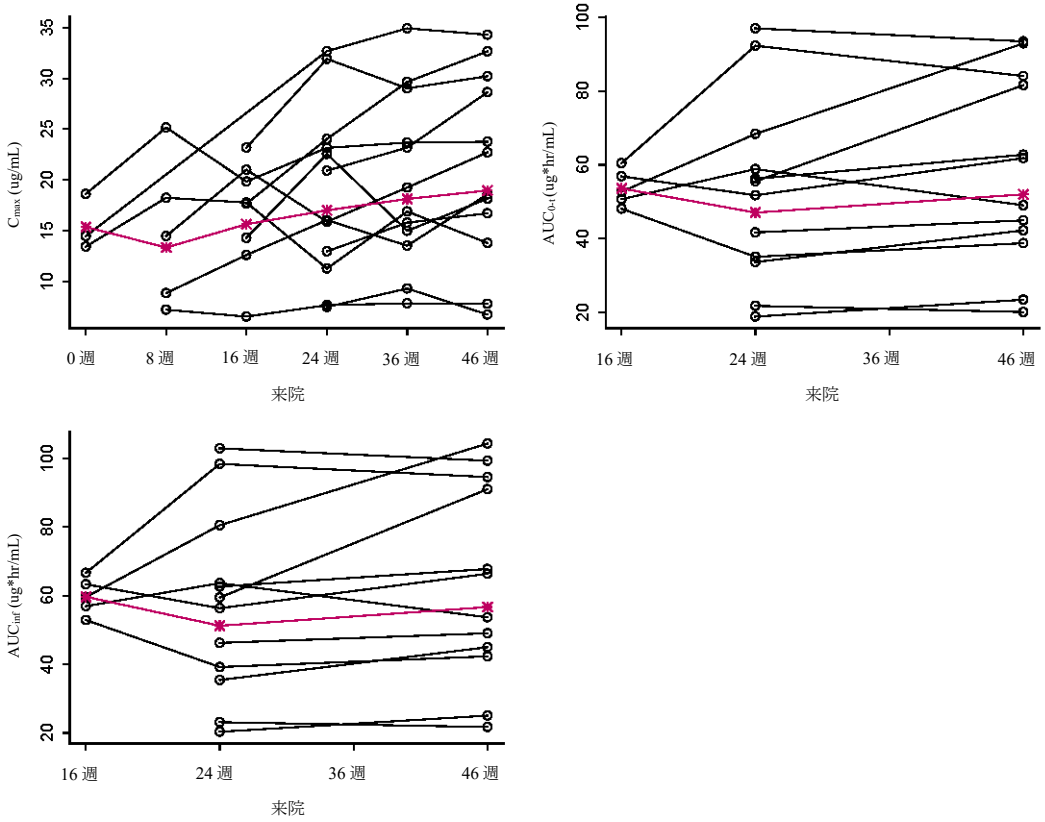
表 2.7.2.2.2.1：　UX003-CL301 試験で 4 mg/kg QOW で投与したときの 46 週時の薬物動態パラメータの要約

来院	N	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (µg*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg*h/mL)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
46 週	12	19.0 (56.8%)	4.0 (3.9-4.2)	2.5 (36%)	52.0 (54.7%)	56.7 (55.8%)	0.0706 (55.8%)	0.234 (56.7%)

パラメータ値は幾何平均（幾何平均 CV%）である。ただし、T_{max} のみ中央値（範囲）を報告する。
出典：UX003 PK/PD 報告書、表 5-4（46 週時、32 ページ）

全 PK 評価時点で、UX003 は投与開始後最も早い評価時点（1 時間）で血清中に検出され、投与終了時点（4 時間）前後で最高濃度に達した。投与後、UX003 濃度は経時的に指数関数的に減少したが、最後のサンプリング時点、すなわち投与開始後 11 時間まで依然として定量可能であった。投与前濃度は 1 回を除きすべて BQL であり、QOW の反復投与では UX003 が血清中にほとんど又は全く蓄積しないことが示された。

図 2.7.2.2.2.2：　各 PK 評価時の UX003 曝露量の個別値及び幾何平均値、UX003-CL301 試験



o = パラメータの個別値、* = 幾何平均値、C_{max} は全来院時の値があるが、AUC 値は 16、24、及び 46 週時のみ
出典：UX003 PK/PD 報告書、図 5-6

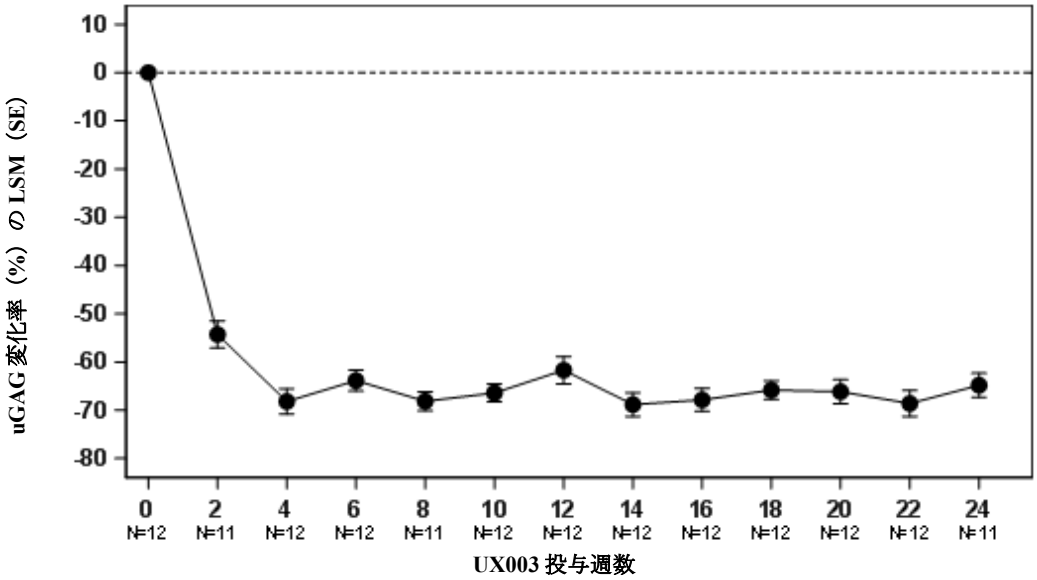
図 2.7.2.2.2.2 のとおり、被験者間にばらつきが認められたが、被験者内 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は投与期間を通して全評価時点で概ね同等であり、UX003 の PK は少なくとも 46 週間の連続 QOW 投与まで投与期間に依存しないことが示唆された。投与開始後 12 時間を通して、平均血清中 UX003 濃度は推定 K_{uptake} 値（0.3 µg/mL）を上回っていた。代表的な定常状態（46 週時）における C_{max} 及び時間平均濃度（AUC_{0-t} /12 hr）の幾何平均値はそれぞれ K_{uptake} の約 63 倍及び 14 倍であり、4 mg/kg の投与量で UX003 の細胞内取り込みが飽和になる可能性が示唆された。本試験に登録された 12 例の CL 及び V_{ss} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 0.0706（55.8%）L/hr/kg 及び 0.234（56.7%）L/kg であった（表 2.7.2.2.2.1）。終末相 $t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は 2.5（36%）時間であり、前述のとおり、UX003 の蓄積がないことと一致していた。UX003 の血清中曝露量が低かった被験者 2 例（[redacted] 及び [redacted]）は体重が約 2[redacted] kg であり、試験集団の平均体重 52.5 kg と比較し少なかった（表 2.7.2.3.1.1）。この所見は、相対成長率（allometric scaling）を用いた解析の結果と一致している（第 2.7.2.3.2 項）。薬物曝露量が最も低かった被験者 2 例の UX003 の C_{max} 及び投与後 12 時間の平均濃度はそれぞれ K_{uptake} の 20 倍及び 6 倍であったことから、体重及び年齢に関係なく、4 mg/kg QOW は被験者全例において UX003 送達の飽和用量であったと考えられる。

薬力学的結果

図 2.7.2.2.2.3 に示すとおり、UX003 を 4 mg/kg QOW で投与開始後、uGAG DS の速やかかつ顕著で持続的な減少が認められた。4 週から 22 週までの uGAG DS 排泄量におけるベースラインから

の最小二乗（LS）平均変化率は各時点で少なくとも-60.0%であり（各投与週で p <0.0001）、本試験の主要評価項目である 24 週時の LS 平均（±SE）変化率（%）は-64.82%（±2.468%）であった（p <0.0001、UX003-CL301 試験 CSR）。また、0 週時点の画像検査で軽度の肝腫大が認められた被験者 3 例は 48 週時点で肝臓サイズの縮小を認めた。詳細は第 2.7.3.4.2 項を参照すること。

図 2.7.2.2.2.3：　UX003 投与週ごとの uGAG DS 排泄量におけるベースラインからの変化率（LC-MS/MS、GEE による）、UX003-CL301 試験



出典：UX003-CL301 CSR 図 10.1.1

結論

MPS VII 型被験者 12 例に対して 4 mg/kg QOW で静脈内に反復投与したとき、血清中に明らかな UX003 の蓄積は認められず、UX003 の PK は時間に依存しないと考えられる。CL、V_{ss} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ約 0.07 L/hr/kg、0.23 L/kg 及び 2.5 時間であった。定常状態における C_{max} 及び投与後 12 時間の平均濃度の幾何平均値はそれぞれ K_{uptake} の約 63 倍及び 14 倍であったことから、標的組織への送達において 4 mg/kg は飽和用量であることが示唆された。UX003 投与開始後、重要な PD 評価項目である uGAG DS 排泄量は、統計学的に有意かつ臨床的に重要なベースラインからの速やかかつ持続的な減少を示した。

2.7.2.2.3　UX003-CL203 試験

試験デザイン及び目的

UX003-CL203 試験は、同意取得時点で 5 歳未満の MPS VII 型小児被験者を対象として UX003 の安全性及び有効性を評価した非盲検、単群、多施設共同の第 II 相試験である。本試験には 8 例が登録され、被験者は最初の 48 週間、4 mg/kg QOW の用量で UX003 の IV 投与を受けた。48 週間の投与期間を完了した被験者は、最長 240 週間まで継続投与を受けることができた。

PK 用検体は、0、24 及び 48 週の来院時に以下の時点で採取した：

投与開始前、投与開始後 60 分、投与終了時、投与終了後 30～120 分、及び投与終了後 4～6 時間。

被験者試験状況及びベースライン特性

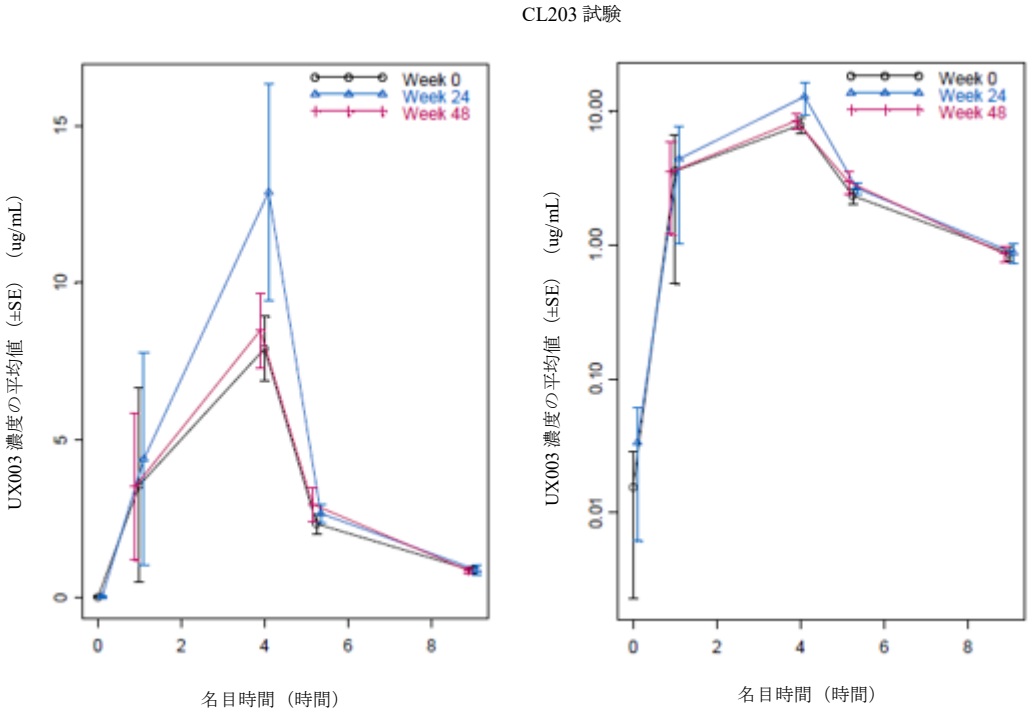
登録された 8 例のうち、5 例が男性、3 例が女性であり、試験開始時の年齢は 1.7～5.0 歳であった。3 例は白人、2 例はアジア人、1 例は黒人、2 例はその他の人種であった。

1 例（[redacted]）は臨床試験用新医薬品の緊急使用（eIND [redacted]）下で UX003 の投与歴があったが、選択基準に従って適格とみなされた。他の 7 例は試験登録時点で UX003 の投与を受けたことがなかった。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、継続投与に移行し、さらに最大 88 週間試験を継続した。

薬物動態に関する結果

0 週時、24 週時及び 48 週時の経時的 UX003 平均濃度推移を図 2.7.2.2.3.1 に示す。代表的な定常状態における PK パラメータとして、48 週時の 4 mg/kg QOW 反復投与下のパラメータを表 2.7.2.2.3.1 に要約する（48 週が PK プロファイルを評価した最後の週であったことから、この週を選定した）。被験者が低年齢であることから、本試験では PK 用の採血回数を少なくし、投与終了後の採血は 2 回のみとした。したがって、本試験では C_{max}、T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ のみを報告する。

図 2.7.2.2.3.1：　各 PK 評価時の経時的 UX003 平均濃度推移、UX003-CL203 試験（線形目盛及び片対数目盛）



出典：UX003 PK/PD 報告書、図 5-3

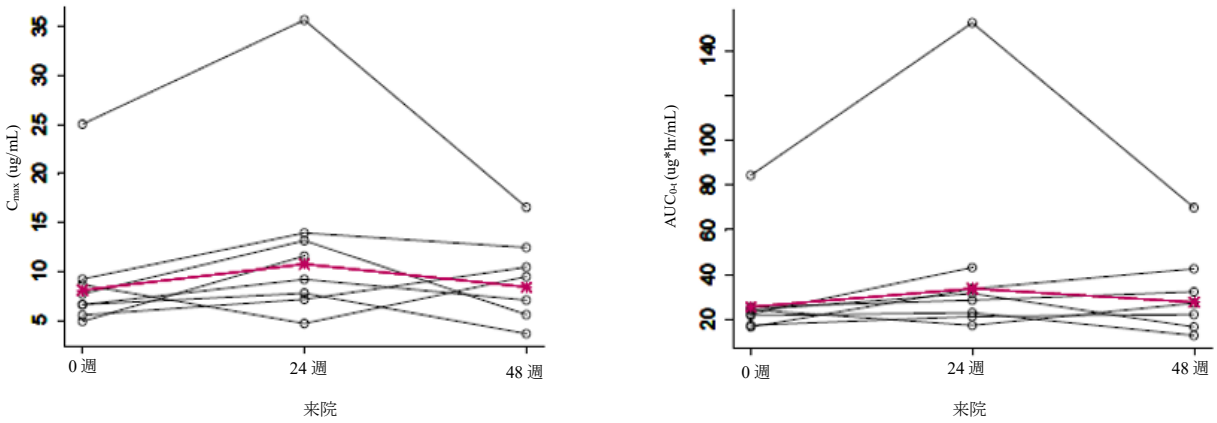
表 2.7.2.2.3.1：　UX003-CL203 試験で 4 mg/kg QOW で投与したときの 48 週時の薬物動態パラメータの要約

来院	N	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (µg*h/mL)
48 週	8	8.4 (54.8%)	4.1 (1.0-5.0)	27.7 (62.1%)

パラメータ値は幾何平均（幾何平均 CV%）。T_{max} のみ中央値（範囲）出典：UX003 PK/PD 報告書、表 5-3（48 週時）

全 PK 評価時点で、UX003 は投与開始後最も早い評価時点（1 時間）において血清中で検出され、投与終了時点（4 時間）前後で最高濃度に達した。投与終了後、UX003 濃度は経時的に減少したが、いずれの評価時点においても、投与開始後約 8 時間の最終採取時点まで定量可能であった。1 例の被験者（[redacted]）では、0 週時及び 24 週時のいずれにおいても、他の症例と比較して UX003 濃度が顕著に高く（約 5 倍）、48 週時も程度は低いいものの他症例と比べて高い UX003 濃度が認められた（図 2.7.2.2.3.2）。

図 2.7.2.2.3.2：　各 PK 評価時の UX003 曝露量の個別値及び幾何平均値、UX003-CL203 試験



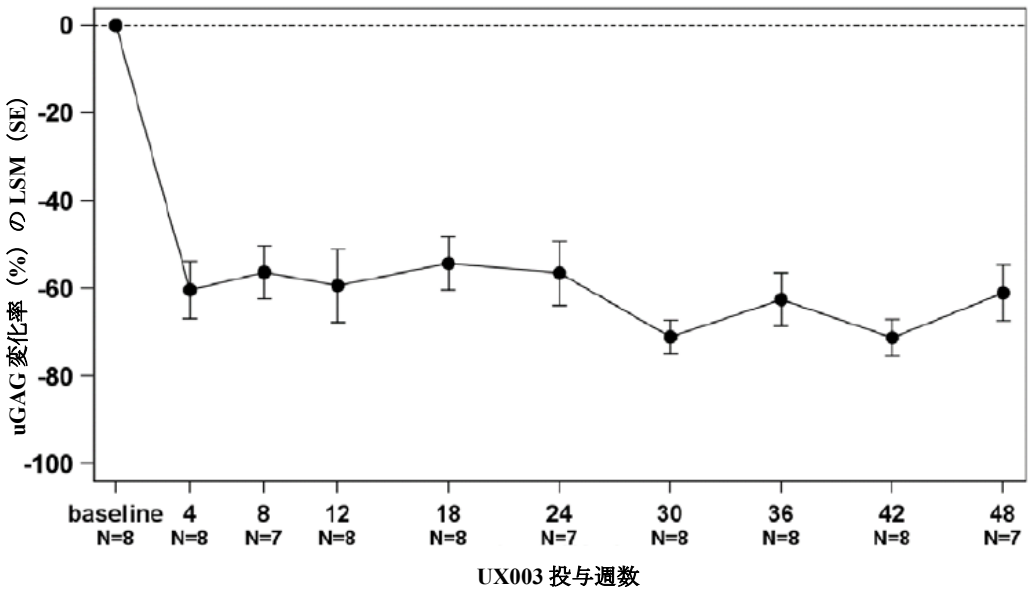
o = パラメータの個別値、* = 幾何平均値
出典：UX003 PK/PD 報告書、図 5-4

被験者間のばらつき（CV%）が大きかったが、個々の被験者で認められた C_{max} の最低値でも K_{uptake} を十分に上回っており、低年齢の被験者でも 4 mg/kg の用量で UX003 の組織内取り込みにおいて飽和が得られる可能性があることが示された。

薬力学的結果

UX003 投与開始後より、ベースラインからの急速で持続的な uGAG 排泄量の減少が評価期間を通して認められた（図 2.7.2.2.3.3）。最初の評価時点である 4 週時以降の各評価時点で uGAG DS 排泄量の統計学的に有意な減少が認められた（p <0.0001）。48 週時点の LS 平均（±SE）変化率（%）は-61%（6.4）であった（p <0.0001）。

図 2.7.2.2.3.3：　UX003 投与週ごとの uGAG DS 排泄量におけるベースラインからの変化率（LC-MS/MS、GEE による）、UX003-CL203 試験



出典：UX003-CL203 CSR 図 10.1.1

結論

5 歳未満の MPS VII 型小児被験者 8 例において、定常状態における UX003 の C_{max} は K_{uptake} の数倍高かったことから、4 mg/kg は 5 歳未満の MPS VII 型患者で飽和が得られる用量であることが示唆された。重要な PD マーカーである uGAG DS は、UX003 投与開始後、ベースラインからの急速かつ持続的な低下を示した。

2.7.2.2.4 SDG001 試験

試験デザイン及び目的

SDG001 試験は、MPS VII 型被験者を対象として UX003 の日本人における安全性、PK 及び有効性を検討する国内臨床試験である。本試験には 3 例が登録され、被験者は 4 mg/kg QOW の用量で UX003 の IV 投与を受けた。

PK 用検体は、0、12 及び 22 週の来院時に以下の時点で採取した：

投与開始前、投与開始後 1 時間、投与終了時、投与終了後 15、30、60、120 及び 180 分、並びに投与終了後 6～8 時間。

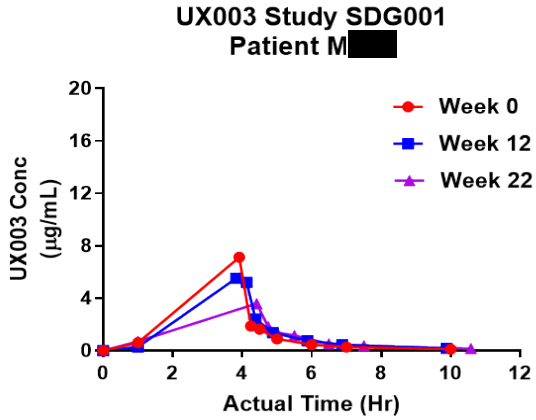
被験者試験状況及びベースライン特性

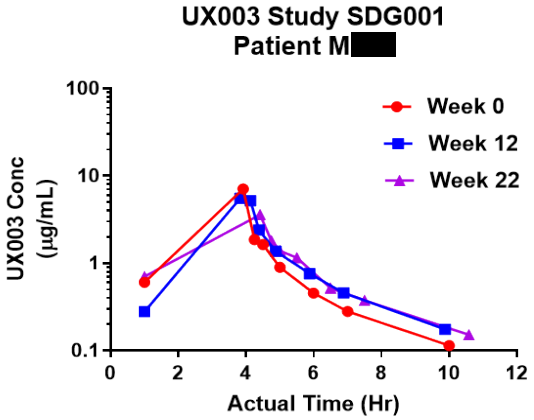
3 例の被験者が本試験に登録された。3 例は全例日本人であり、年齢及び性別はそれぞれ [redacted] 歳男性、2[redacted] 歳男性及び 3[redacted] 歳女性であった。被験者 3 例全例が 52 週時まで評価を完了した。

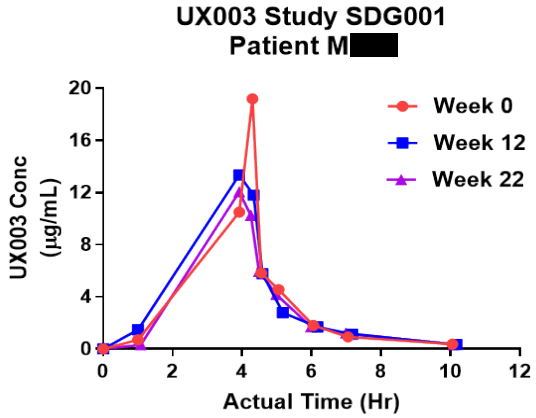
薬物動態に関する結果

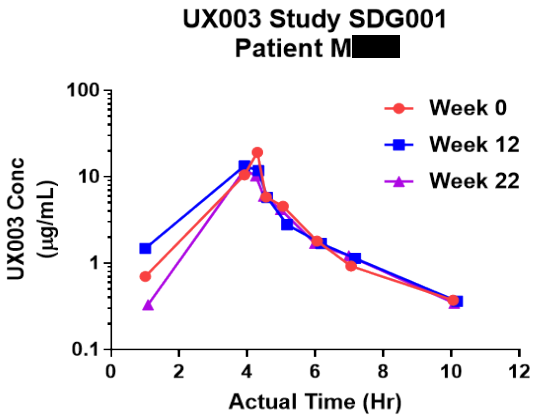
0 週時、12 週時及び 22 週時の UX003 の血中濃度推移を図 2.7.2.2.4.1 に示す。代表的な定常状態における PK パラメータとして、22 週時の 4 mg/kg QOW 反復投与下のパラメータを表 2.7.2.2.3.1 に要約する（22 週が PK プロファイルを評価した最後の週であったことから、この週を選定した）。

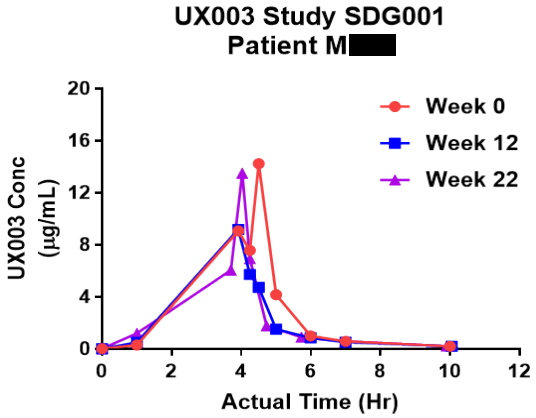
図 2.7.2.2.4.1：　被験者ごとの各 PK 評価時の UX003 の血中濃度推移、SDG001 試験（線形目盛及び片対数目盛）











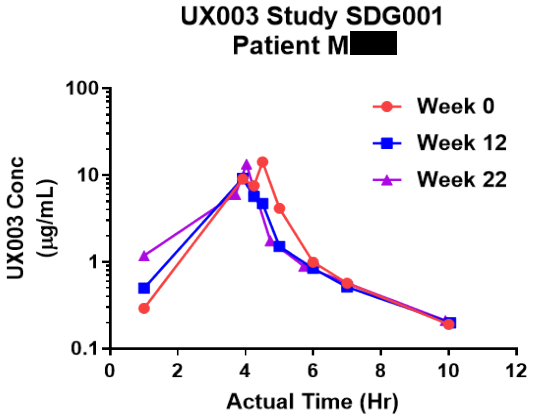


表 2.7.2.2.4.1：　SDG001 試験で 4 mg/kg QOW で投与したときの 22 週時の薬物動態パラメータの要約

来院	N	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (μg*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
22 週	3	8.4 (84.4%)	4.0 (3.9-4.4)	2.0 (13.8%)	19.8 (54.6%)	20.5 (53.6%)	0.194 (54.6%)	0.500 (55.0%)

パラメータ値は幾何平均（幾何平均 CV%）。T_{max} のみ中央値（範囲）。
出典：SDG001 CSR、表 11.4-10（22 週時）

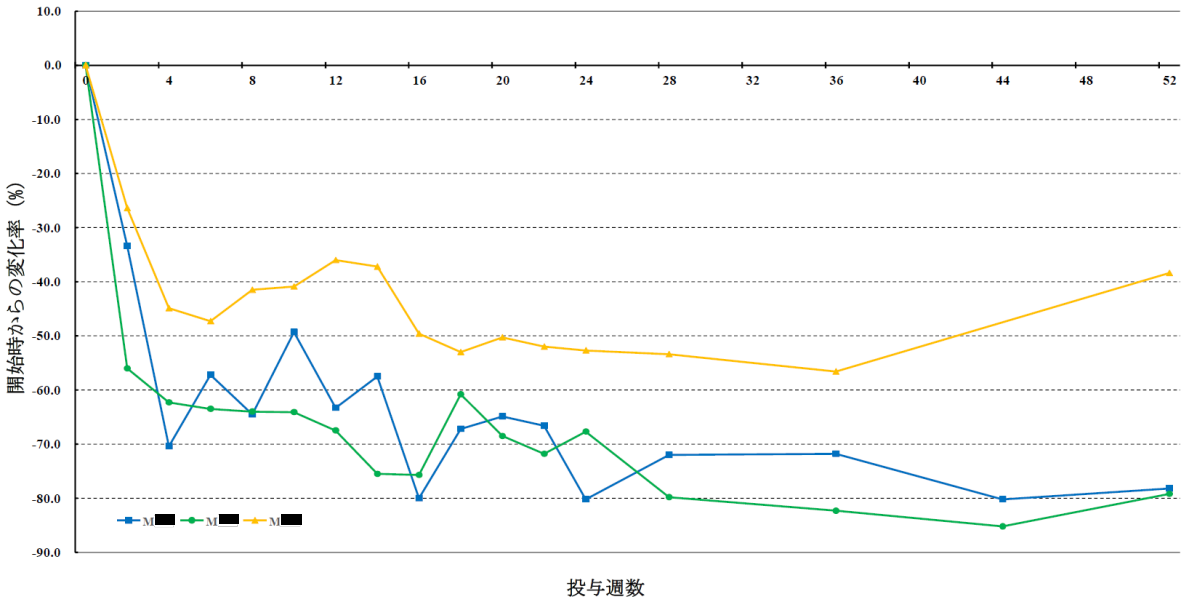
いずれの症例においても、全 PK 評価時点において、UX003 は投与開始後 1 時間で血中に検出され、投与開始後約 4 時間前後の時点で最高濃度に達していた。投与終了後、UX003 濃度は時間とともに減少していたが、最終採取時点（投与開始から約 10 時間後）まで定量可能であった。いずれの評価時点においても投与開始前の血中濃度は BQL であったため、隔週反復投与時には UX003 は血中に蓄積しないことが示唆された。

各被験者での C_{max} 及び AUC_{inf} は、いずれの PK 評価時点においても概ね同程度であり、UX003 の PK は少なくとも 24 週間は投与期間に影響を受けないと考えられた。3 例のうち低年齢の被験者（M[redacted]：開始時年齢[redacted]歳）では、他の症例と比較していずれの評価時点においても UX003 濃度が低かった（図 2.7.2.2.4.1）。被験者間のばらつき（CV%）が大きかったが、個々の被験者で認められた C_{max} の最低値でも K_{uptake} を十分に上回っていた。

薬力学的結果

UX003 投与開始後より、速やかに uGAG 排泄量が減少し、いずれの症例においてもベースラインに比べ 50%以上の減少が認められた。この減少は 24 週後まで持続していた（図 2.7.2.2.4.2）。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 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 排泄量は 36 週時に比べ増加が認められた。被験者への治験薬投与中断により uGAG 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（図 2.7.2.2.4.2）。

図 2.7.2.2.4.2：　UX003 投与週ごとの uGAG DS 排泄量におけるベースラインからの変化（LC-MS/MS）、SDG001 試験



出典：SDG001 CSR 図 11.4-2

結論

日本人 MPS VII 型被験者 3 例においても海外臨床試験結果と同様の血中動態パターンを示し、定常状態における UX003 の C_{max} は K_{uptake} の数倍高かった。重要な PD マーカーである uGAG DS は、UX003 投与開始後、ベースラインからの急速かつ持続的な低下を示した。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　全試験を通しての UX003 の PK 結果の比較

ノンコンパートメント解析により、UX003-CL201、UX003-CL301、UX003-CL203、及び SDG001 試験における UX003 の血清 PK を算出した。UX003-CL201 試験では、5～30 歳の MPS VII 型被験者 3 例で UX003 1 mg/kg、2 mg/kg、及び 4 mg/kg QOW を評価した。UX003-CL301 試験は、5～35 歳の MPS VII 型被験者 12 例で UX003 4 mg/kg QOW を評価した。UX003-CL203 試験は、5 歳未満の MPS VII 型被験者 8 例で 4 mg/kg QOW を評価した。SDG001 試験は、4～40 歳の MPS VII 型被験者 3 例で 4mg/kg QOW を評価した。4 試験で共通の用量（4 mg/kg QOW、申請中の用法・用量（案））で投与したときの PK パラメータ値の比較を表 2.7.2.3.1.1 に示す。

表 2.7.2.3.1.1：　MPS VII 型患者に UX003 を 4 mg/kg QOW で反復投与したときの PK パラメータ値

試験	UX003-CL201	UX003-CL203*	UX003-CL301	SDG001
被験者数	3	8	12	3
年齢（歳）	[redacted].4 (5.5 – 25.1)	3.1 (1.7 – 5.0)	14.1 (8.5 – 25.3)	2[redacted] (4 – 36)
体重（kg）	3[redacted].6 (2[redacted].6 – 7[redacted].8)	1[redacted].5 ([redacted].4 – 1[redacted].4)	5[redacted].5 (1[redacted].1 – 10[redacted].4)	2[redacted].2 (1[redacted].2 – 5[redacted].1)
PK パラメータ				
C_{max} (µg/mL)	13.0 (29.1%)	8.4 (54.8%)	19.0 (56.8%)	8.4 (84.4%)
T_{max} (h)	4.2 (4.1 – 4.3)	4.1 (1.0 – 5.0)	4.0 (3.9 – 4.2)	4.0 (3.9 – 4.4)
$t_{1/2}$ (h)	1.3 (21%)	NE	2.5 (36%)	2.0 (13.8%)
AUC_{0-t} (µg*h/mL)	40.0 (30.8%)	27.7 (62.1%)	52.0 (54.7%)	19.8 (54.6%)
$AUC_{0-\infty}$ (µg*h/mL)	42.8 (28.2%)	NE	56.7 (55.8%)	20.5 (53.6%)
CL (L/h/kg)	0.0934 (28.2%)	NE	0.0706 (55.8%)	0.194 (54.6%)
V_{ss} (L/kg)	0.176 (42.6%)	NE	0.234 (56.7%)	0.500 (55.0%)

ベースライン時の年齢、体重、及び Tmax は中央値（最小値-最大値）であり、その他の PK パラメータ値はすべて幾何平均値（%CV）である。NE = 採取した検体数が少ないため未評価。
* ベースライン時の被験者背景は 8 例の、PK パラメータは 7 例のデータ。

出典：UX003 PK/PD 報告書、SDG001 CSR 11.4.4

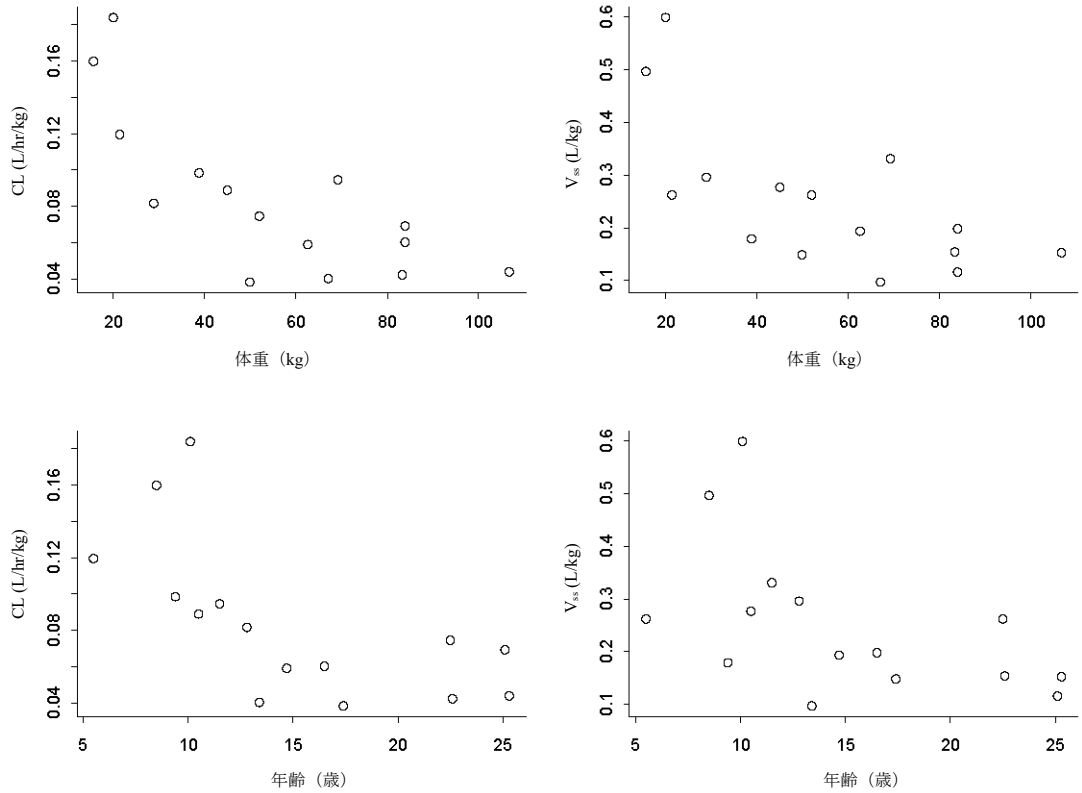
MPS VII は極めて稀な疾患であるため、4 試験それぞれに登録された被験者の数は少なく、その結果、PK 推定値に被験者間のばらつきが影響している可能性がある。UX003-CL203 試験では試験対象集団の年齢（5 歳未満）が低いため、比較的少ない採血回数で PK を評価した。これらの低年齢の被験者（5 歳未満）の平均 UX003 曝露量は、それよりも年齢が高い MPS VII 型被験者の平均 UX003 曝露量と大きく変わらなかったが、一部の被験者では UX003 の曝露量が顕著に低値であった。また、SDG001 でも、組み入れられた症例のうち低年齢（試験開始時：[redacted] 歳）の症例では曝露量が低値であった。本剤は循環血中では作用しないため、濃度が低く、クリアランスが速かったと想定されるこれらの被験者では、取り込みが他の被験者に比べ良好であった可能性がある。全被験者で達成した血清中濃度は、飽和取り込み濃度を十分に上回っていたことから、これらの差が臨床的に重要となる可能性は低いと考える。また、検証的試験である UX003-CL301 試験では、比較的多数の被験者で頻回に PK サンプル採取を実施した。この試験から得られた PK 結果は、統計学的に頑健であり、全般的な MPS VII 型の試験対象集団を代表するものであると考えられる。

2.7.2.3.2　UX003 の PK と人口統計学的共変量

海外臨床試験から得られたデータを併合し、被験者の人口統計学的特性を共変量として UX003 の PK に与える影響を評価した。UX003-CL201 試験及び UX003-CL301 試験で、UX003 の主要な独立 PK パラメータである CL 及び V_{ss} が得られた。

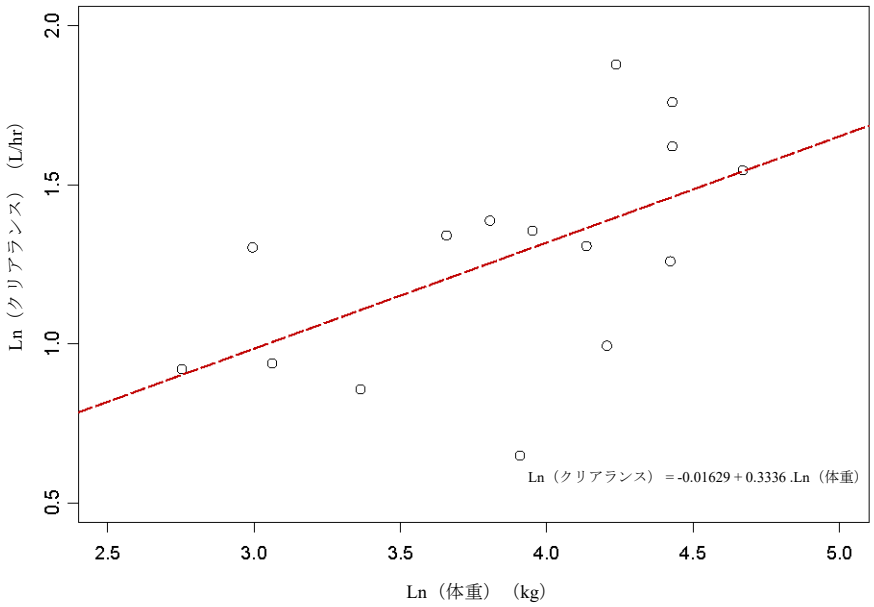
UX003 反復投与時の体重で標準化した際の定常状態下 CL 及び V_{ss} と被験者の年齢及び体重の比較を図 2.7.2.3.2.1 に示す。概して、体重で標準化した後の UX003 の CL 及び V_{ss} は体重が小さい被験者（大抵は低年齢の被験者）ほど高値であり、この関係性はとりわけ約 40 kg 未満の体重の被験者で顕著であった。全身 CL 及び V_{ss} と体重の線形回帰分析を実施することにより、UX003 の PK と体重の関係をさらに探索的に検討した（図 2.7.2.3.2.2 参照）。相対成長率（allometric scaling）を用いて推定した UX003 の CL 値及び V_{ss} 値はそれぞれ 0.33（90% CI: 0.094 – 0.57）及び 0.36（90% CI: 0.078 – 0.64）であった。少人数の被験者で得られたデータに基づく結果であるが、UX003 の血清クリアランスは体重の減少に対して比例関係より小さい減少を示すことが示唆されている。この影響は、低年齢の被験者（体重が小さい被験者）ほど取り込みが速いことに起因すると考えられ、おそらく受容体の発現量が多い可能性や取り込みに関連する受容体の代謝回転が早いことが可能性として概念的には考えられる。しかし、いずれの場合でも UX003 の飽和濃度に到達していることから、低年齢集団に対して実質的な影響はないものと想定される。

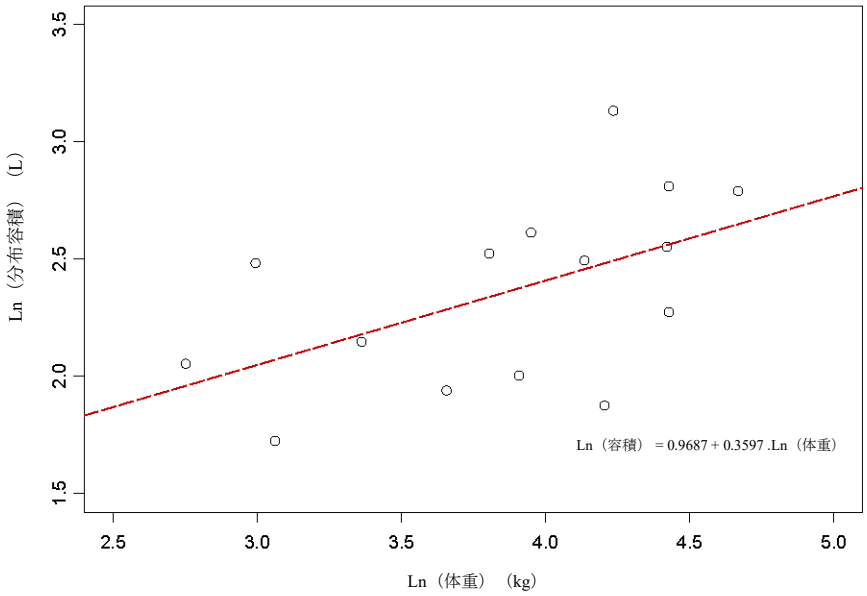
図 2.7.2.3.2.1：　体重で標準化したときの UX003 の定常状態下の CL 及び V_{ss} と被験者の体重（上のグラフ）及び年齢（下のグラフ）との関係



出典：UX003 PK/PD 報告書、図 5-8

図 2.7.2.3.2.2：　体重で標準化したときの UX003 の CL 及び V_{ss} と被験者の体重とのアロメトリー

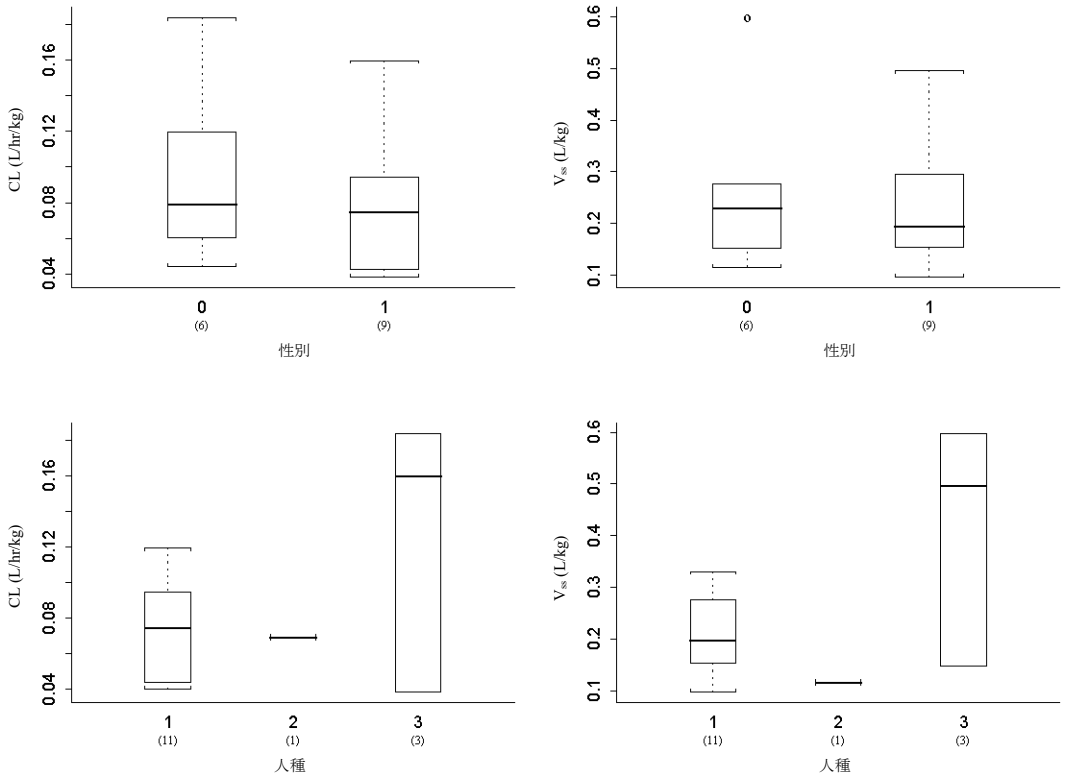




赤の点線は線形回帰線を表している。出典：UX003 PK/PD 報告書　図 5-9、図 5-10

UX003 の PK に対する 2 つの共変量（性別及び人種）についても探索的に検討した。その結果をボックスプロットで図 2.7.2.3.2.3 に示す。UX003 の定常状態におけるクリアランスは男女間で同程度であった。人種ごとの UX003 の PK については、非白人被験者数が極めて少数であるため確定的な結論には至らなかったものの、異なる人種間で同程度と考えられた。

図 2.7.2.3.2.3：　UX003 PK（CL 及び V_{ss}）と性別及び人種との関係



注：性別 0 = 男性、1 = 女性、人種 1 = 白人、2 = アジア人、3 = その他。括弧内は被験者数。ボックスはデータ分布の 25 パーセンタイル値、50 パーセンタイル値（中央値）、及び 75 パーセンタイル値を示し、ひげ（該当する場合）は両側の四分位範囲（IQR）の 1.5 倍を表している。外れ値は白丸で表している。

出典：UX003 PK/PD 報告書、図 5-8

また、国内臨床試験から得られた日本人における CL（L/hr/kg）及び V_{ss}（L/kg）は、被験者間でばらつきが大きく、かつ症例数が極めて少数であるものの、海外臨床試験における上記データとおおむね同等と考えられた（表 2.7.2.3.2.1）。

表 2.7.2.3.2.1：　SDG001 試験における各被験者の CL 及び V_{ss}

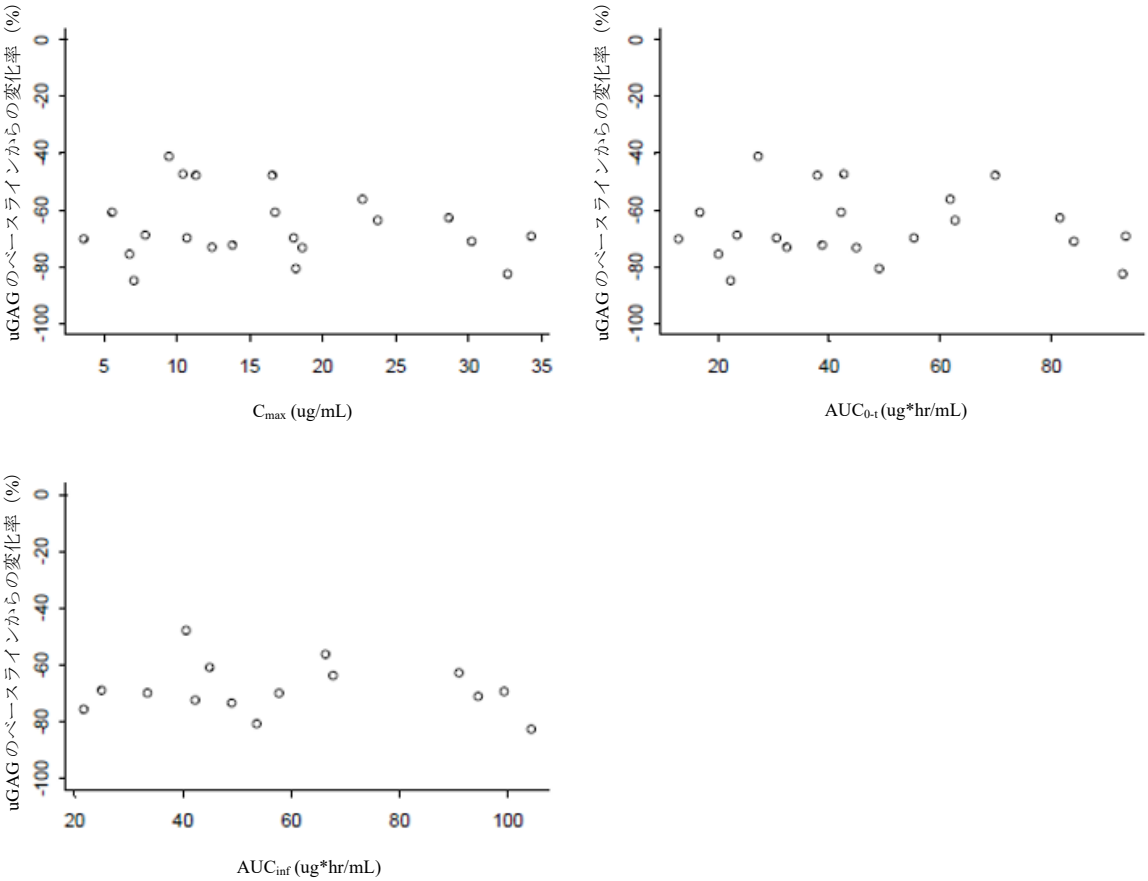
	CL (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)
M[redacted]	0.330	0.890
M[redacted]	0.120	0.330
M[redacted]	0.180	0.430

出典： SDG001 CSR 表 11.4-10（22 週時）

2.7.2.3.3　UX003 の PK と PD の関係

海外臨床試験 3 試験のデータを併合することにより、UX003 の PK と有効性の PD マーカーとの関係をグラフ解析により探索的に検討した。解析した主要な PD マーカーは、uGAG DS のベースラインからの変化率（%）であった（海外臨床試験 3 試験からのデータ）。また、副次的 PD マーカーとして、代表的な定常状態における肝容積の変化量を解析した（UX003-CL201 及び UX003-CL301 試験のデータのみ）。28 週、48 週、及び 46 週を、UX003-CL201、UX003-CL203、及び UX003-CL301 試験それぞれにおける代表的な定常状態を示す評価時点として選択した。図 2.7.2.3.3.1 に示すとおり、定常状態における UX003 の曝露量と uGAG DS の投与前（ベースライン）からの変化率（%）はフラットな相関を示した。個々の被験者の UX003 曝露量に関係なく、ほぼ全ての被験者が UX003 の投与後に uGAG 濃度の 60%～80%の減少を達成した。同様に、図 2.7.2.3.3.2 に示すとおり、UX003 の血清曝露量と肝容積のベースラインからの変化量との間に相関は認められなかった。

図 2.7.2.3.3.1：　UX003 曝露量（Cmax 及び AUC）と uGAG DS の変化率（%）との関係

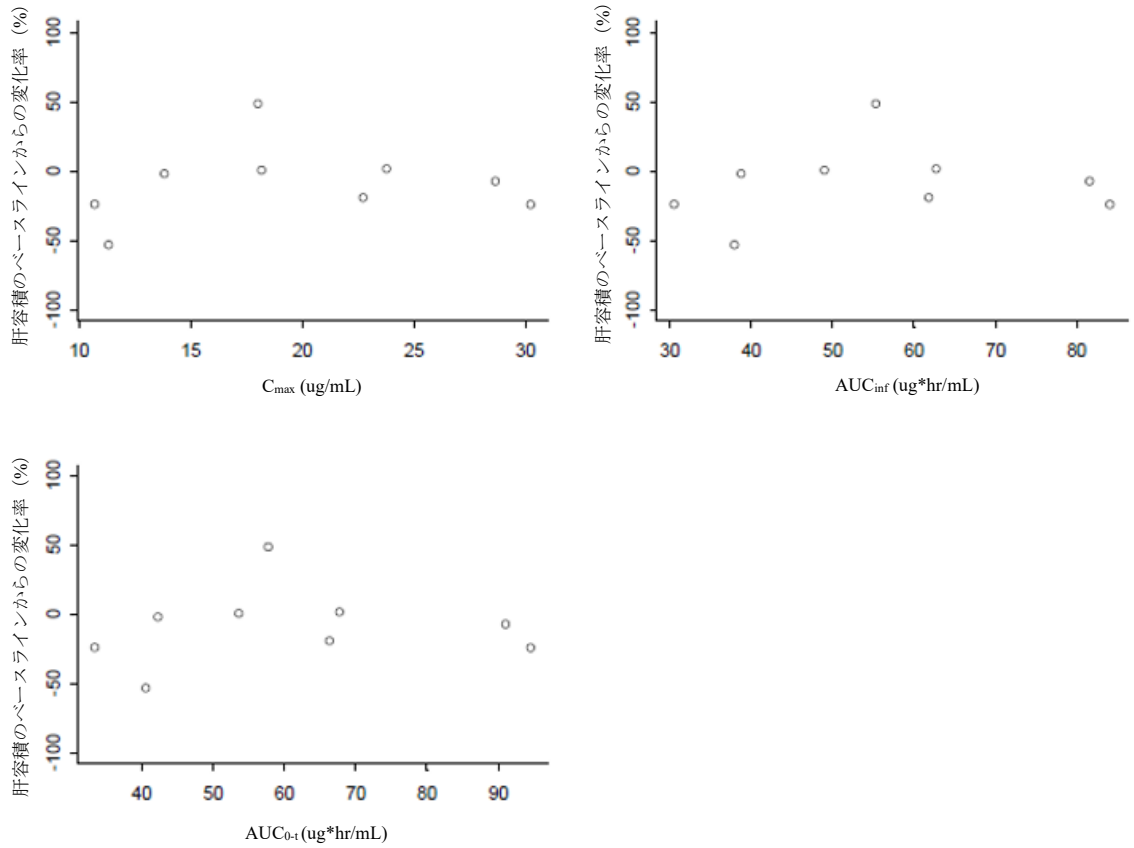


出典：UX003 PK/PD 報告書、図 5-13

このデータセットにおいて、UX003 の血清 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ被験者間で数倍以上の開きがあった。UX003 の PK 及び PD の間に相関が認められないことから、検討した用量で得られる血清 UX003 濃度は、組織における GUS 酵素取り込みの飽和に必要とされる血清濃度と比較して高く、したがって UX003 の薬理活性／有効性は既にプラトーに達している可能性が高いことが強く支持される。非臨床 *in vitro* 試験より、細胞の K_{uptake}（標的組織における細胞内取り込みの最大速度の 50%に相当する UX003 の細胞外濃度）は約 1 nM（約 0.3 µg/mL）と推定され、

個々の被験者で認められた C_{max} の最低値（図 2.7.2.3.3.1）の約 10 倍高い。4 mg/kg の用量で投与したときの投与開始から 12 時間までの時間平均血清 UX003 濃度は 4.3 µg/mL（52.0 µg*h/mL/12 h、表 2.7.2.3.1.1）であり、これもまた *in vitro* での K_{uptake} の約 10 倍高い。なお、UX003 の V_{ss} 値は約 0.23 L/kg であり、ヒトにおける血漿と細胞外液の総容積（0.26 L/kg）に近い量である（Davies et al. 1993）。したがって、UX003 は細胞外液及び血清と同様の濃度で血漿及び間質液中に分布すると想定することは妥当であると考えられることから、血清 UX003 濃度の参照し *in vitro* で得られた K_{uptake} と比較することは有意義であると考えられる。臨床試験で認められた UX003 の PK/PD のフラットな相関は、*in vitro* 試験で示された UX003 の取り込みに必要な濃度が低濃度であることと一致しており、MPS VII 型患者において体重や年齢に基づき UX003 の用量（4 mg/kg QOW）を調整する必要がないことを示唆している。

図 2.7.2.3.3.2：　UX003 の曝露量（Cmax 及び AUC）と肝容積の変化率（%）との関係



出典：UX003 PK/PD 報告書、図 5-14

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性の総合的な要約

2.7.2.4.1.1 リスクに基づく免疫原性の評価

2.7.2.4.1.1.1 免疫原性分析法

UX003 の免疫原性は、電気化学発光法（ECL）を用いたブリッジング分析法及び 3 段階の分析（スクリーニング分析、特異度確認分析、抗体価測定）によりヒト血清中の全アイソタイプの ADA の総量を定量することで評価した。実施した分析の結果が陽性であった場合のみ、次の段階の分析を行うこととした。特異度確認分析で陽性であった検体のみ、次の NAb 分析法に進み、中和活性を評価した。ECL を用いたブリッジングアッセイでは、抗体分子の二価性を利用することにより、全アイソタイプの検出が可能になる。この方法は、EMA の Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic protein（バイオ技術を利用して製造された治療用タンパクの免疫原性評価に関するガイドライン、2015 年 9 月）及び FDA からの最新の勧告である Guidance for Industry, Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products（治療用タンパク製品の免疫原性試験のための分析法の開発及び検証に関する業界向けガイダンス）の草案（2016 年 4 月）に準拠して開発・妥当性検証をしたものである。検証の結果、ADA のスクリーニング分析、確認分析、抗体価測定は、感度、特異性、再現性、drug tolerance、高い精度があり、UX003 の臨床試験における使用に適していることが示された。バリデーションパラメータはいずれもバリテーション実施計画書に記載されている既定の基準に適合していた。分析法及びバリデーションパラメータの詳細については、第 2.7.1.1.2.2 項を参照。最終的なバリデーション報告書は第 5.3.1.4 項に収載されている。

NAb 分析法は ADA のスクリーニング分析及び確認分析双方で陽性であった被験者の検体においてのみ実施した。NAb 分析法の手順は、UX003/rhGUS 細胞内取り込み評価法を改変したものである。NAb 分析法では、被験者の検体に存在する抗 rhGUS 抗体が GUS 欠損線維芽細胞内への rhGUS の取り込みに影響を及ぼすかを評価する。NAb 分析法は定性的であり定量的でないため、結果は陽性か陰性のいずれかで報告される。NAb 分析法及びバリデーションパラメータの詳細については、第 2.7.1.1.2.3 項を参照。

NAb 分析法のバリデーションには、カットポイント、感度、特異性、選択性、drug tolerance、抗体及び対照薬の精度、分析法の頑健性、短期安定性及び凍結融解安定性を含めた。NAb 分析法のバリデーションパラメータは、高濃度陽性対照の分析単位間精度は許容基準を超えていたが、その他は目標とする基準を満たしていた。NAb 分析法は定性的であり、陽性か陰性のいずれかの判定を目的とするものであるため、NAb が高濃度に存在するときの精度は重要ではない。したがって、本分析法は、ヒト血清中の UX003 に対する中和抗体を検出するための試料分析に適していることが確認された。最終的なバリデーション報告書は第 5.3.1.4 項に収載されている。

2.7.2.4.1.1.2 臨床試験における免疫原性に対するアプローチ

UX003 は静脈内投与する ERT として開発中であることから、UX003 の臨床開発計画の安全性評価の目的として、治験実施計画書で規定したスケジュールに従って免疫原性をモニタリングした。

UX003-CL201 臨床試験の検体採取時点は、0、4、8、12、22、30、36、48、60 及び 72 週時、以降は 12 週ごと（74 週時から試験終了まで）であった。UX003-CL301 試験の検体採取時点は 4 週

ごと（0～40 週時）及び 46 週時であった。UX003-CL203 試験の検体採取時点は 8 週ごと（0～48 週時）、以降は 12 週ごと（48～240 週時）であった。SDG001 試験の検体採取時点は 0 週以降 28 週までは 4 週ごと、以降は 8 週ごと（28 週～52 週）であった。

免疫原性検査用の検体は投与前に採取した。各試験の一部の時点で、PK 解析用に血清検体を採取し、ADA 産生が PK パラメータに与える影響を評価した。

2.7.2.4.1.2　免疫原性の結果

UX003 の臨床開発計画において、全ての被験者ではないが ADA の産生が認められた被験者がおり、一部の評価時点では NAb の産生も認められた。ただし、ADA 価と NAb 産生との間に明らかな相関は認められなかった。重要な点として、抗体産生と免疫介在性の有害事象との間に関連性は認められず、ADA（非 NAb 及び NAb）の存在は薬力学的マーカーである uGAG の減少にも影響しないと考えられた。ADA の産生が認められた被験者の大半で、UX003 の投与期間が長くなるにつれて ADA 価が漸減した。ADA 産生の頻度は、年齢が高い被験者又は症状が軽度の被験者ほど低いことがあることから、これらの被験者では被験者自身の GUS が残存しているため、UX003 の曝露に対して寛容である可能性が示唆される。

2.7.2.4.1.2.1　UX003-CL301 試験

UX003-CL301 試験では、12 例のうち 5 例（成人被験者 3 例は全例）は、抗体価が不検出又は無視できるほど小さかった（1：40 以下）（UX003-CL301 CSR　第 11.2 項）。

12 例中 7 例において ADA 産生が認められたが、抗体産生と Infusion Associated Reaction（IAR）の間に関連性は認められなかった。6 例では抗体産生は治験薬投与後であったが（投与前は ADA なし）、1 例は投与前からある程度の抗体を有していた。ADA 発現と過敏症 IAR との間に関連性は認められなかった。ADA 陽性例では、投与 24 週以降 46 週まで ADA 抗体価の減少傾向が認められた。

ADA 陽性であった 7 例のうち、2 例の ADA 抗体価は低～中等度（1：5,000 未満）、5 例は中等度（1：5,000 超）であった。被験者は UX003 投与 8～32 週後に ADA 陽性となり、抗体価は投与 8～40 週の間にピークに達した。

ADA 陽性例のうち 5 例で、1 つ以上の評価時点において、*in vitro* 細胞アッセイにて NAb が検出された。これらの被験者では、各評価時点において NAb が検出される被験者数が経時的に増加する傾向はなく、NAb 検出の経時的パターンに一貫性は認められなかったことから、酵素活性に対する高い阻害能あるいは持続的な阻害能はないことが示唆され、現時点では、Nab による有効性の減少及び安全性の懸念増加のリスクを伴うような重要な問題は認められていない。

これまでのデータから、ADA（非 NAb 及び NAb の両方）の存在及び抗体価は、uGAG 排泄量の減少に影響せず、したがって UX003 の有効性に対する阻害作用を示さないと考えられる。

2.7.2.4.1.2.2　UX003-CL201 試験

被験者 3 例中 2 例で ADA 発現が認められた。いずれも治験薬投与後に ADA 産生が認められ、ADA 産生と IAR 発現の間に関連性は認められなかった。両被験者とも ADA 抗体価は 1 つ以上の評価時点で中等度（1：5,000 超）であった。*in vitro* 細胞アッセイでは 1 例で 1 回の評価時点においてのみ中和抗体が検出されたが（UX003-CL201 CSR 第 11.2 項）、期間を通して一貫して検出されることはなかった。

ADA 産生までの期間は 8 週間及び 21 週間であった。投与開始後 94 以降 108 週まで ADA 抗体価の顕著な減少が認められた。

ADA 産生が認められなかった被験者は成人被験者であった。

ADA 産生が認められた被験者 2 例のいずれでも uGAG の変化率（%）と ADA 抗体価との間に相関は認められなかった。

2.7.2.4.1.2.3 UX003-CL203 試験

UX003-CL203 試験では、ベースライン時点（治験薬投与開始前）は ADA は陰性であったが、投与開始後には全例で ADA の産生が認められた。ADA 陽性となるまでの期間は、約 8 週が 2 例、16～20 週が 3 例、36～40 週が 2 例、132 週が 1 例であった。抗体価の中央値は 1：6400 であった（1：40～1：20,480）。ADA 陽性被験者のうち 3 例（すべて女性）において中和抗体の産生が認められた。

ADA 産生と uGAG の変化率（%）との間に相関は認められず、IAR を含む過敏症との間にも関連性は認められなかった。

2.7.2.4.1.2.4 SDG001 試験

被験者 3 例中 2 例で ADA の産生が認められ、ADA 陽性となるまでの期間は 8 週及び 12 週であった。抗体価は 1：20～1：640 であり、UX003 に対する中和抗体は検出されなかった。

いずれの症例においても uGAG の減少が認められ、IAR を含め安全性上問題となる事象の発現も認められなかったことから、ADA 産生は UX003 の有効性及び安全性に大きな影響を与えるものではないと考えられた。

2.7.2.4.1.2.5 患者 eIND [redacted] の免疫原性に関する要約

eIND 下で UX003 の投与を受けていた患者（eIND [redacted]）は、ベースライン時点で ADA を既に有しており、84 週時点で抗体価は中等度（1：5,000 超）に達し、その後も最終検査の 108 週時点まで ADA 陽性であった。*in vitro* 細胞アッセイで中和活性は検出されなかった（原データは第 5.3.5.4 項に収載）。

2.7.2.4.1.2.6 患者 eIND [redacted] の免疫原性に関する要約

eIND 下で（UX003-CL203 試験への参加前に）治験薬の投与を受けていた患者（eIND [redacted]）は UX003 の投与開始後 36 週時点で抗体の発現が認められた。抗体価は最終検査の 60 週時まで低～中等度（1：5,000 未満）であり、*in vitro* 細胞アッセイで中和活性は検出されなかった（原データは第 5.3.5.4 項に収載）。eIND 下で約 14 ヵ月にわたり投与を受けた後、UX003-CL203 試験に被験者 [redacted] として登録された。

2.7.2.4.1.2.7 患者 [redacted] の免疫原性に関する要約

指定患者プログラム下で UX003 の投与を受けていた患者（[redacted]）は、UX003 投与開始後 6 週時点で抗体の発現が認められた。抗体価は投与期間を通じて概ね中等度（1：2,560～1：5,120）であった。*in vitro* 細胞アッセイで中和活性は検出されなかった（原データは第 5.3.5.4 項に収載）。

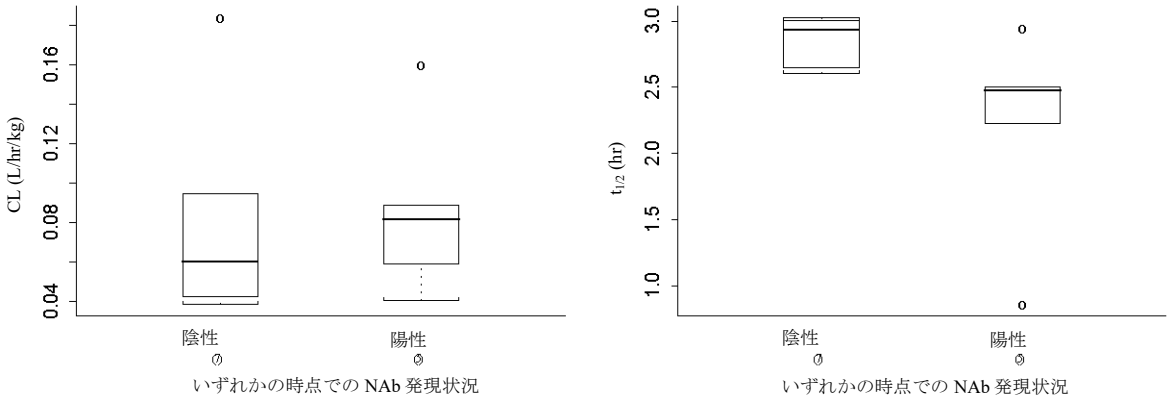
2.7.2.4.1.2.8　免疫原性及び UX003 曝露の分析

UX003-CL201 試験では、試験期間に NAb が陽性となった被験者は 1 例（[redacted]）のみであったが、期間中一貫して陽性ではなかった。NAb 陽性は 72 週時に報告され、それは当該被験者の最終 PK データが得られた時点から 36 週間後であった。

UX003-CL301 試験では、12 例中 5 例が 46 週以前のいずれかの時点で NAb 陽性であったが、期間中一貫して陽性ではなかった。UX003-CL301 試験における NAb 発現別（陽性又は陰性）の UX003 の CL 及び $t_{1/2}$ を図 2.7.2.4.1.2.8.1 に示す。NAb の有無に関して、UX003 の CL に統計学的有意差は認められなかった。NAb 陽性被験者では UX003 の $t_{1/2}$ が（中央値で）約 0.5 時間短いようであったが、この差が臨床的に重要となる可能性は低い。これは、消失半減期（$t_{1/2}$）はさほど重要でなく、UX003 の PK 及び PD は第 2.7.2.3 項で述べたとおり関連性がない（フラットな相関）と考えられ、また NAb は UX003 投与後の uGAG 排泄量減少に影響しないからである。

免疫原性の発現が UX003 の PK に与える影響をさらに探索的に検討するため、UX003-CL201 及び UX003-CL301 試験のデータを用い、UX003 の CL 及び $t_{1/2}$ と被験者の免疫原性の発現状況（総抗体価）との関係を分析した。図 2.7.2.4.1.2.8.2 に示すとおり、UX003 の両 PK パラメータと抗 UX003 抗体の総抗体価との間に明らかな相関は認められなかった。したがって、両分析から、一部の被験者に認められた UX003 に対する免疫原性の発現は UX003 の分布に臨床的に重要な影響を及ぼさないと結論付けた。

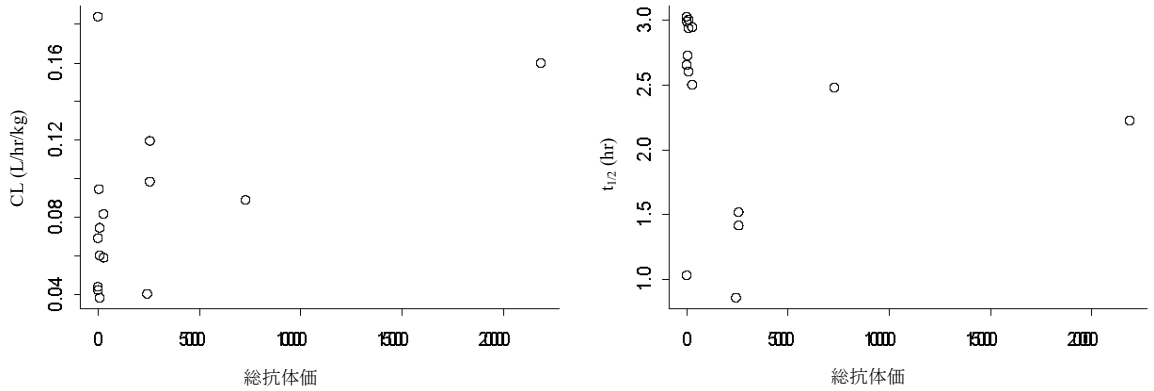
図 2.7.2.4.1.2.8.1：　UX003 の CL 及び $t_{1/2}$ と NAb 発現状況との比較（UX003-CL301 試験）



注：ボックスはデータ分布の 25 パーセンタイル値、50 パーセンタイル値（中央値）、及び 75 パーセンタイル値を示し、ひげ（該当する場合）は両側の四分位範囲（IQR）の 1.5 倍を表している。外れ値は白丸で表している。

出典：UX003 PK/PD 報告書、図 5-11

図 2.7.2.4.1.2.8.2：　UX003 の CL 及び $t_{1/2}$ と抗 UX003 抗体の抗体価の比較（UX003-CL201 及び UX003-CL301 試験）



出典：UX003 PK/PD 報告書、図 5-12

2.7.2.4.1.3　免疫原性のリスクに関する結論

2.7.2.4.1.3.1　ベネフィット・リスクプロファイルに対する免疫原性の影響

臨床試験 4 試験において半数以上の被験者で UX003 の投与期間中に ADA が認められ、そのうちの約半数がいずれかの時点で NAb を発現した。抗体産生による有効性の減少及び過敏症などの免疫関連有害事象との関連性は認められなかった。投与継続中に抗体価が経時的に減少するという長期曝露に伴い免疫原性が減弱するパターンが示唆された。NAb の結果は個々の被験者内でも評価時点によって異なることから、UX003 の投与継続を行っても NAb の発現頻度は増加しないことが示唆された。

個々の被験者における免疫原性の発現状況と ADA の抗体価は UX003 の分布並びに有効性及び安全性評価項目に臨床的に意義のある影響を与えなかった。

以上より、免疫原性の発現は UX003 のベネフィット・リスク比に影響しないことを示している。

2.7.2.4.1.3.2　リスク管理手段

現時点で、免疫原性のリスクファクター及びリスクのある集団は特定されなかった。また、ADA 発現は安全性の懸念（免疫関連有害事象の発現）及び有効性の懸念（uGAG 減少に対する影響）と相関していなかった。

現在実施中の臨床試験及び実施予定の疾患モニタリングプログラム（UX003-CL401）で引き続き免疫原性をモニタリングする。

2.7.2.5 参考文献

Aldurazyme®. Prescribing Information. Genzyme Corporation 2013

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-1095.

Elaprase®. Prescribing Information. Shire US Manufacturing Inc. 2013

Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, Kaplan P, Simon J, Butensky E, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr. 2004;144(5):574-580.

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.

Kakkis ED, Schuchman E, He X, Wan Q, Kania S, Wiemelt S, Hasson CW, O'Malley T, Weil MA, Aguirre GA, Brown DE, Haskins ME. Enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis I. Mol Genet Metab. 2001;72(3):199-208.

Montano AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, Pineda M, Gonzalez-Meneses A, Coker M, Bartholomew D, Sands MS, Wang R, Giugliani R, Macaya A, Pastores G, Ketko AK, Ezgu F, Tanaka A, Arash L, Beck M, Falk RE, Bhattacharya K, Franco J, White KK, Mitchell GA, Cimbalistiene L, Holtz M, Sly WS. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). J Med Genet. 2016;53(6):403-418.

Naglazyme®. Prescribing Information. BioMarin Pharmaceutical Inc. 2013

Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, edited by CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly and D Valle, 2001;3421-3452. New York: McGraw-Hill.

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

Shull RM, Kakkis ED, McEntee MF, Kania SA, Jonas AJ, Neufeld EF. Enzyme replacement in a canine model of Hurler syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(26):12937-12941.

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）
2.7.3　臨床的有効性の概要

アミカス・セラピューティクス株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要［ムコ多糖症 VII 型（MPS VII）］.....6
2.7.3.1　臨床的有効性の背景及び概観.....6
2.7.3.1.1　背景.....6
2.7.3.1.2　UX003 の臨床試験の概要.....7
2.7.3.1.2.1　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（UX003-CL301 試験）....7
2.7.3.1.2.2　第 I/II 相用量設定試験（UX003-CL201 試験）.....15
2.7.3.1.2.3　5 歳未満の患者を対象とした試験（UX003-CL203 試験）...16
2.7.3.1.2.4　長期継続投与試験（UX003-CL202 試験）.....16
2.7.3.1.2.5　日本人 MP VII 型患者を対象とした試験（SDG001 試験）...16
2.7.3.1.2.6　早期アクセスプログラムで投与を受けた患者から得られたデータ.....16
2.7.3.1.2.7　後向きの医療記録調査（UX003-CL001 試験）.....16
2.7.3.1.2.8　MPS VII 型患者の調査（UX003-CL002 試験）.....17
2.7.3.2　個々の試験結果の概要.....17
2.7.3.2.1　第 III 相 UX003-CL301 試験における臨床的有効性の概要.....22
2.7.3.2.1.1　試験デザイン.....22
2.7.3.2.1.2　試験結果.....23
2.7.3.2.2　第 I/II 相 UX003-CL201 試験の臨床的有効性の概要.....49
2.7.3.2.2.1　試験デザイン.....49
2.7.3.2.2.2　試験結果.....50
2.7.3.2.3　第 II 相 UX003-CL203 試験の臨床的有効性の概要.....62
2.7.3.2.3.1　試験デザイン.....62
2.7.3.2.3.2　試験結果.....63
2.7.3.2.4　第 III 相 UX003-CL202 試験の臨床的有効性の概要.....74
2.7.3.2.4.1　試験デザイン.....74
2.7.3.2.4.2　試験結果.....75
2.7.3.2.5　第 II 相 SDG001 試験の臨床的有効性の概要.....86
2.7.3.2.5.1　試験デザイン.....86
2.7.3.2.5.2　試験結果.....87
2.7.3.2.6　早期アクセスプログラムで UX003 の投与を受けた MPS VII 型患者.....94
2.7.3.3　臨床試験及び早期アクセスプログラムで投与を受けた患者の有効性結果

の総合的な要約 101
2.7.3.4 全試験を通しての結果の比較と解析 109
2.7.3.4.1 試験対象集団 109
2.7.3.4.1.1 臨床試験の被験者及び早期アクセス患者から得られた遺伝子変異の結果 109
2.7.3.4.2 全試験の有効性の結果の比較 113
2.7.3.4.2.1 UX003 投与後の尿中グリコサミノグリカン（uGAG）デルマタン硫酸（DS）の減少 113
2.7.3.4.2.2 全試験を通しての肺機能の変化 113
2.7.3.4.2.3 全試験の疲労及び持久力／活力の結果の比較 117
2.7.3.4.2.4 全試験の 6MWT の結果の比較 118
2.7.3.4.2.5 全試験を通しての発達年齢及び発達指数の変化 118
2.7.3.4.2.6 全試験を通しての肝・脾臓容積の結果の比較 119
2.7.3.4.2.7 全試験を通しての心機能検査の結果の比較 120
2.7.3.4.2.8 全試験を通しての関節可動域の結果の比較 120
2.7.3.4.2.9 全試験を通しての視力検査の結果の比較 121
2.7.3.4.3 部分集団における結果の比較 124
2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 124
2.7.3.5.1 UX003-CL201 試験の結果：用量増減の効果、及び観察された uGAG 減少のパターン及び速さ 124
2.7.3.5.2 UX003 の薬物動態及び薬力学的解析 125
2.7.3.5.2.1 M6P 依存的な既承認 ERT の薬物動態／薬理作用 125
2.7.3.5.3 隔週投与 125
2.7.3.6 効果の持続、耐薬性 126
2.7.3.7 参考文献 127
2.7.3.8 付録 132

用語及び略語の一覧

3MSCT	3-minute stair climb test（3 分間階段昇段試験）
2MWT	2-minute walk test（2 分間歩行試験）
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）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
APRG	Adverse Physiology Related Group（生理学的に同類の有害事象グループ）
aPTT	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
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）
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire（小児期健康評価質問票）
CIM6P	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）
CPAP	continuous positive airway pressure（持続的気道陽圧）
CS	chondroitin-6-sulfate（コンドロイチン 6 硫酸）
CSR	clinical study report（試験総括報告書）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
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］）
ERT	enzyme replacement therapy（酵素補充療法）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）

FEV1	forced expiratory volume in 1 second［1 秒量（1 秒間の努力呼気量）］
FiO2	fraction of inspired oxygen（吸入酸素濃度）
FVC	forced vital capacity（努力肺活量）
GAG	glycosaminoglycan（グリコサミノグリカン）
GEE	generalized estimating equation（一般化推定方程式）
GGT	gamma-glutamyl transferase（γ－グルタミルトランスフェラーゼ）
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）
ICR	individualized clinical response（個々の被験者における臨床効果）
ICU	intensive care unit（集中治療室）
IND	Investigational New Drug [application]（臨床試験用の新医薬品［申請］）
IV	intravenous（静脈内）
kDa	kilodaltons（キロダルトン）
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）
MDRI	multi-domain responder index（複合ドメイン反応指数）
MID	minimally important difference（最小重要差）
MPS	mucopolysaccharidoses（ムコ多糖症）
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）
MRI	magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像法）

MVV	maximum voluntary ventilation（最大換気量）
NIHF	non-immune hydrops foetalis（非免疫性胎児水腫）
NRE	non-reducing end（非還元末端）
PedsQL	Pediatric Quality of Life（小児の生活の質）
PGI-C	Physician Global Impression-Change（変化に関する医師の全般印象）
PICU	pediatric intensive care unit（小児集中治療室）
PD	pharmacodynamics（薬力学）
PK	pharmacokinetic（薬物動態）
PROMIS HAQ	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Health Assessment Questionnaire（患者報告アウトカム測定情報システム健康評価質問票）
QOW	every other week（隔週）
rhGUS	recombinant human GUS（遺伝子組換えヒト GUS）
ROM	range of motion（関節可動域）
SAE	serious adverse event（重篤な有害事象）
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）
UX003	recombinant human beta-glucuronidase; rh-beta-glucuronidase; rhGUS［遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ（rh-β-グルクロニダーゼ、rhGUS）］

2.7.3　臨床的有効性の概要［ムコ多糖症 VII 型（MPS VII）］

2.7.3.1　臨床的有効性の背景及び概観

2.7.3.1.1　背景

ムコ多糖症（MPS）は、グリコサミノグリカン（GAG）の段階的な分解に必要ないずれかの酵素の欠損によって起こる遺伝性ライソゾーム病の総称である。いずれの MPS も多くの特徴が類似しているが、各病型はそれぞれ特定の酵素の欠損によって起こるため、その結果として基質蓄積が生じる組織も異なる別の疾患である。MPS VII 型（MPS 7 型、スライ症候群）は、極めてまれな、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、青少年期又は成人になってから骨変形等の所見として現れることもある。MPS VII 型の症状には、異常な顔貌、肺障害、心血管合併症、肝脾腫大、関節硬直、低身長、認知障害、及び多発性異骨症として知られる MPS に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し、重症度及び進行速度は多様である（Neufeld et al.2001）。MPS VII 型患者の大部分は、複合的な医学的要因により、10 代又は若年の年齢で死に至る（Montano et al.2016）。この疾患の希少性に加え、MPS VII 型患者における症状及び重症度が非常に多様であるため、UX003（遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ：rhGUS）の臨床開発プログラムは極めて困難なものとなった。

約 20 年に及ぶ非臨床研究で MPS VII 型動物モデルにおける酵素補充療法（ERT）の効果が実証され、他の MPS のうち 4 つの病型（MPS I 型、MPS II 型、MPS IVA 型、MPS VI 型）では既に ERT が承認されているが、MPS VII 型は極めて症例数が限られるため、従来の臨床試験のデザイン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ず、本疾患を対象とする開発は進んでいなかった。このため、UX003（rhGUS）の開発においては、ERT の広範な非臨床データを外挿して MPS VII 型患者における ERT の安全性及び有効性を検討できるようにする必要があった。

UX003 は MPS VII 型に対する静脈内酵素補充療法として開発されている遺伝子組換えヒト GUS であり、米国では 2017 年 11 月に、欧州では 2018 年 8 月に承認されている。

ヒト GUS は、GAG と呼ばれる複合糖質の分解を触媒するライソゾーム酵素の 1 つである。ヒト GUS は、GAG［ヘパラン硫酸（HS）、デルマタン硫酸（DS）及びコンドロイチン 6 硫酸（CS）］の非還元末端（NRE）から β-D-グルクロン酸残基の加水分解を触媒するにとどまり、GAG 鎖の中間部は切断しない。UX003 は、細胞培養系又は *in vivo* で、酵素の N-結合型糖鎖上に位置するマンノース 6 リン酸認識残基を介して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に取り込まれる。CIM6PR による取り込みは多くの組織で起こり、このことが本酵素が最大の効果を発揮するために重要である（Sly et al.2006）。一部の高マンノース型 N-結合型糖鎖に末端マンノース残基があるため、マンノース受容体（MR）によっても酵素取り込みは起こる。MR を介した取り込みは、主として、脾臓を含む細網内皮系の細胞、肝臓のクッパー細胞及び血漿中のマクロファージで行われると考えられる（Sly et al.2006）。いずれの送達経路も治療上有益であり、双方の認識シグナルが、UX003 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消失に主に関与する。

MPS VII 型マウスモデルを用いた試験の結果に基づくと、UX003 を静脈内投与することで、細胞

内取り込みを経てライソゾーム内に分布し、病態組織に蓄積した GAG のクリアランス亢進を促進することが期待される（Vogler et al.2005, Sly et al.2006）。また、MPS VII 型患者の組織中の GAG 蓄積が減少することによって、本疾患の臨床徴候及び症状の進行が抑制又は遅延することが期待される（Sands et al.1994, Sands et al.2001）。

2.7.3.1.2　UX003 の臨床試験の概要

UX003 プログラムには、Ultragenyx 社が実施した 6 つの海外臨床試験（非介入試験 2 試験、介入試験 4 試験）、国内医師主導臨床試験及び海外早期アクセスプログラムで投与を受けた患者から収集された情報が含まれる。

2.7.3.1.2.1　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（UX003-CL301 試験）

UX003-CL301 試験は、5 歳から 35 歳までの 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検証した主要な臨床試験であった。

MPS の他の病型で ERT の有効性が示されていることを考慮すると、本試験においても、許容できるリスク・ベネフィットプロファイルのもと、MPS VII 型患者のライソゾームでの基質蓄積の減少及び臨床的機能の改善が UX003 投与により得られると考えた。UX003 の安全性と有効性を検証するためには、非盲検デザインよりもプラセボ対照試験の方が、MPS VII 型における治療効果についてより頑健なデータが得られると考えられる。しかし、標準的な無作為化、並行群間比較試験で[redacted]。この患者集団が極めて少数かつ病態が不均一であることを考慮すると、このような試験を実施して安全性及び有効性を評価することは不可能であった。

このため、標準的な方法ではなく、第 III 相の 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、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、かつ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。この新規の試験デザインでは、プラセボ対照とすることで適切な安全性及び有効性の評価を維持しながら、すべての被験者で実薬投与の有効性を評価できるようにすることにより、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した。この試験デザインによって「参加希望者全例」を対象とした試験の実施が可能となり、また臨床的機能評価の尺度においては最小重要差（MID）の閾値を用いて複合ドメイン反応指数（MDRI）の解析を行うことにより、ベースライン時に評価不能であった評価項目に負の影響を及ぼすことなく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。

本試験で取り入れた新規の試験デザイン要素は、1）種々のプラセボ投与期間の後に最終的に全被験者に UX003 を投与する「開始時盲検化」と呼ぶ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、2）MDRI を用いた臨床的有効性の評価、3）MPS の疾患過程を示す直接的病態生理学的マーカーとしての尿中 GAG（uGAG）を米国以外での承認取得のための臨床試験での主要評価項目に設定（米国では副次評価項目）（他の MPS における過去の多くのデータに基づく）、並びに 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、である。

本試験の主要目的は、UX003 が MPS VII 型患者に対して有効かつ安全な ERT であるかどうかを明らかにすることであった。

欧州及びその他の国々では、UX003 を 24 週間投与したときの液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）で測定した uGAG の DS 濃度（uGAG DS）のベースラインからの減少率を主要評価項目（米国における副次評価項目）とした。

米国では、[redacted]、有効性に関する主要評価項目は設定しなかった。MPS VII 型被験者における UX003 の有効性は、被験者ごとの臨床データの総合的評価に基づいて判定した。

主な副次評価項目は、24 週間の UX003 投与後の MDRI スコア［6 つのドメイン：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）による粗大運動機能及び微細運動機能］、並びに肺機能検査値、6MWT での歩行距離、肩関節の屈曲及び伸展、視力、BOT-2 尺度のスコア、疲労の合計スコア［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）（個々の被験者において影響が最も大きい単一の臨床的指標）及び臨床的に支障を来たす問題の評価の、ベースラインからの変化量とした。

その他の評価項目として、他の GAG 測定値のベースラインからの変化率に加えて、肝臓及び脾臓の容積、心エコーで測定した心機能、3 分間階段昇段試験（3MSCT）の昇段数、2 分間歩行試験（2MWT）の歩行距離、身体測定値、患者報告による機能障害及び疼痛スコア［MPS 健康評価質問票（MPS HAQ）、小児期健康評価質問票（CHAQ）、患者報告アウトカム測定情報システム健康評価質問票（PROMIS HAQ）］並びに担当医師及び被験者／親／介護者による臨床全般印象（CGI）尺度におけるベースラインからの変化率（%）を設定した。

複合ドメイン反応指数（MDRI）：MPS VII 型は多くの臨床症状を呈するが、認められる臨床症状は患者によって異なるため、単一の臨床的評価項目ではこの疾患の多様性に十分に対応できない可能性がある。このため、UX003-CL301 試験では、MPS VII 型において観察される幅広い臨床的特徴に対する有効性を、MDRI を用いて評価した。この評価の目的は、複数の領域にわたる臨床的機能又は臨床的に重要な変化における全体的なベネフィット若しくは悪化を把握することであった。MDRI には、異なる臓器によって影響を受ける種々の機能を評価するための 6 つのドメイン、すなわち 6MWT、FVC、肩関節屈曲、視力及び BOT-2（微細運動と粗大運動）を含めた。各ドメインの MID を定義し、被験者ごとにそれぞれの評価をスコア化した（+1 MID、-1 MID 又は 0）。複合的評価項目のアプローチとしての MDRI は、2003 年 1 月 15 日に行われたアウドラザイム諮問委員会（Aldurazyme Advisory Committee）の会議で事後解析として提案され、その後、2011 年にワシントン D.C.で開催されたワークショップ（Everylife Foundation Workshop #2, Cox 2011 presentation）で紹介され拡充された（MDRI に関するその他の詳細は、UX003-CL301 試験統計解析計画書を参照）。

個々の被験者における臨床効果（ICR）：コホートの症例数が少ないこと及び患者の臨床的不均一性が予測されることを踏まえ、あらかじめ ICR（個々の被験者において影響が最も大きい単一の臨床的指標）を規定した。MDRI に含まれるすべての評価項目及び PedsQL 多次元疲労尺度によって測定される疲労を、被験者の ICR として選択できることとした。各被験者の臨床的問題を評価し、これに基づいて最終的に単一の評価項目を選択した。無作為割付のための来院時に、

治験責任医師が、被験者自身又は被験者の親／介護者によって報告された影響の大きい臨床的問題を 3 つ、UX003-CL301 試験のために特別に開発された「臨床的に支障を来たす問題の評価（Clinical Problem Evaluation）」のワークシートに記入した。それぞれの臨床的な問題には、1「（日常活動への影響が）非常に少ない」～7「（日常活動への影響が）極めて大きい」のスコアを付した。治験責任医師が、ワークシートに記入された臨床的問題を適切な臨床転帰指標にマッピングした（歩行困難は 6MWT、呼吸障害は FVC、小さな物の操作の困難は BOT-2 の微細運動機能にマッピングする等）。被験者が回答し、かつ障害の閾値レベルに合致している日常生活への影響が最も大きいと評価された臨床転帰は、当該被験者の ICR として選択することとした。治験責任医師は、独立した医学専門家と連携して各被験者で推奨される ICR を確定した。治験実施施設は、臨床評価者マニュアル（Clinical Evaluator Manual）において、臨床的問題の評価、ICR の選択及び臨床的に支障を来す問題の継続的なスコアリングについての詳細な訓練並びに指導を受けた。

ICR の選択肢として提示された MDRI の評価項目は、本疾患の臨床像への適用性及び規制上の優先順位に基づいて選択した。加えて、MPS VII 型における影響の大きい臨床的問題をより深く理解するために患者／介護者を対象として実施した 1 対 1 の電話調査で収集したデータ［UX003-CL002 試験総括報告書（CSR）］及び Montano による医師調査のデータ（Montano 2013）により、持久力／移動性、関節硬直、呼吸機能、視力、疲労並びに日常生活動作及びセルフケア動作（微細運動に関連するもの）を測定する評価項目を UX003-CL301 試験に含めることが支持された（表 2.7.3.1.2.1.1）。

表 2.7.3.1.2.1.1：　被験者／親の報告による MPS VII 型における機能障害の概要

	影響度*										Montano, 2013
機能障害	**被験者 1**	**被験者 2**	**被験者 3**	**被験者 4**	**被験者 5**	**被験者 6**	**被験者 7**	**被験者 8**	**被験者 9**	**被験者 10**	**臨床症状** ［報告頻度（%）］
持久力／移動性	高	高	高	高	高	高	高	低	低	高	移動の制限（約 78%）
呼吸機能	低	中	中	高	中	高	低	低	低	低	呼吸機能低下（約 65%）
日常生活動作及びセルフケア動作を行う能力（微細運動に関連するもの）	低	中	高	低	低	高	低	低	低	中	鷲手（約 55%）、手指湾曲（約 52%）
筋骨格障害（関節硬直など）	中	高	高	中	高	高	中	高	高	中	関節可動域低下（約 85%） 関節硬直（約 72%）
疲労	中	高	高	高	中	低	高	低	低	高	評価せず
疼痛	中～高	中～高	高	高（股関節痛）	低～中	低	中	高	低～中	低	関節痛（約 42%） 前屈時疼痛（約 50%） 呼吸時疼痛（約 10%）
視力	低	低	高	高	低	低	低	低	低	低	視力障害（約 25%） 角膜混濁（約 62%）
社会的機能	高	-	-	-	-	中	高	-	-	-	活動亢進（約 38%） 攻撃行動（約 22%） うつ病（約 18%） 不安障害（約 10%）

出典：UX003-CL002 CSR、表 5.1

* 機能障害の影響度：常に／常にではないがしばしば＝「高」、ときどき＝「中」、あまりない／まったくない＝「低」

** 幼児型又は若年型の MPS VII 型患者の臨床症状（n = 46）

評価の実施：治験実施施設における評価方法を標準化するため、包括的な訓練実施計画書を作成し、各施設で被験者を組み入れる前に適格な評価者（望ましくは理学療法士）を対象に実地訓練を実施するとともに、試験全体を通じてサポートを行った。訓練の手順は臨床評価者用ユーザーマニュアル（Clinical Evaluator User Manual）に記載しており、評価者はこれを参照して評価方法を確認することができた。施設間での評価のばらつきを低減するため、必要に応じて、標準化された機器を各治験実施施設に提供した。また、本試験期間を通じて同一の臨床評価者が評価を行うことも推奨した。被験者が理解不足又は身体的制限のために試験を実施できなかった場合を除き（この場合は試験記録にその旨を記載）、すべての評価は治験実施計画書に規定された評価スケジュールに従って実施した。

6 分間歩行試験（6MWT）：6MWT は十分に確立された心血管系の持久力及び歩行能力の評価法であり、MPS を対象とした ERT の複数の主要な試験で疾患の重症度評価、疾患進行のモニタリング及び治療効果の評価に用いられてきた。この評価は、MPS I 型（Wraith et al.2004）（Clarke et al.2009）、MPS II 型（Muenzer et al.2006）、MPS IVA 型（BioMarin 2013）及び MPS VI 型（Harmatz et al.2006）を対象として実施された臨床試験で確立された優先順位に基づき UX003-CL301 試験において選択された。

MPS VII 型では、骨格異常（特に下肢）、疲労、疼痛、呼吸機能及び心機能の低下が歩行能力に影響を及ぼす可能性がある。6MWT は地域社会における歩行を模擬したものであり、自宅外で介助なしに日常生活動作を行う能力と相関する。UX003-CL301 試験では、米国胸部学会（ATS）により策定されたガイドラインに従って 6MWT を実施し、20 メートルの試験コースを使用した。被験者が 6 分間歩行することができない場合に 2MWT を用いることができるよう、1 回の試験で 2 分間（2MWT）及び 6 分間（6MWT）の総歩行距離を記録した。UX003-CL301 試験の 6MWT における MID は、MPS の臨床試験でプラセボ群と ERT 群との間にみられた歩行距離の差（22.5～38.1 メートル）に基づいて決定した（Wraith et al.2004）（Clarke et al.2009）（Muenzer et al.2006）（BioMarin 2013）。これらの試験のデータを検討した結果、23 メートルの差及びベースラインから 10%の変化が、MPS VII 型患者における適切な MID であると判断された（6MWT の MID に関するその他の詳細は UX003-CL301 試験統計解析計画書の付録 2 を参照）。

肺機能検査：肺活量測定は、肺機能における随意的換気の標準的な評価法であり、MPS VII 型患者の疾患進行及び死亡における呼吸機能低下の重要性を考慮して UX003-CL301 試験で実施した。気道の軟部組織に GAG が蓄積すると、気流及びガス交換が妨げられる。MPS VII 型患者では GAG に加えて、年齢及び性別をマッチングさせた健常対照と比較すると、胸郭の骨格の変形、姿勢の問題及び心疾患が肺機能、特に努力肺活量（FCV）に影響を及ぼす（Hankinson et al.1999）。肺活量測定は、MPS I 型（Wraith et al.2004）、MPS II 型（Muenzer et al.2006）、MPS IVA 型（BioMarin 2013）及び MPS VI 型（Harmatz et al.2006）を含む他の MPS において肺機能の評価に優先的に用いられている。過去に実施された MPS の臨床試験で得られたデータに基づくと、正常予測値に対する FVC 比（%）におけるベースラインから絶対値での 5%の変化又は相対値での 10%の変化が、UX003-CL301 試験の MPS VII 型患者における適切な MID であると判断された（正常予測値に対する FVC 比（%）の MID に関するその他の詳細については UX003-CL301 試験統計解析計画書の付録 2 を参照）。UX003-CL301 試験では、ばらつきを低減するために肺活量測定の評価の実施方法及び技術は ATS ガイドライン（ATS/ERS 2002）に従って標準化し、適切な機器及び訓練を治験実施施設に提供した。

肩関節屈曲の最大可動域：関節角度計を用いた関節可動域計測（goniometry）は、関節可動域を評価するための、標準化され広く知られた評価方法である。関節可動域計測は、MPS I 型

（Wraith et al.2004）、MPS II 型（Muenzer et al.2006）及び MPS VI 型（Harmatz et al.2006）を含む他の MPS において優先的に用いられている。結合組織に GAG が蓄積すると関節硬直の原因となる関節拘縮が起こり、これによって肩関節可動域に影響が生じる。UX003-CL301 試験では、関節角度計を用い、左右の肩関節の他動的な最大屈曲角度及び最大伸展角度を測定した。左右それぞれに、屈曲角度及び伸展角度の 3 回の測定値のうちの最大値を記録した。過去に実施された MPS の臨床試験で得られたデータに基づくと、肩関節の平均屈曲角度（MDRI に含まれる評価可能な尺度）における 20 度の変化が、MPS VII 型患者集団に対する適切な MID 閾値であると判断された（Wraith et al.2004）（Harmatz et al.2006）（Clarke et al.2009）（Okuyama et al.2010）（肩関節屈曲の MID に関するその他の詳細については UX003-CL301 試験統計解析計画書の付録 2 を参照）。UX003-CL301 試験に被験者を組み入れる前に、関節角度計と実地訓練を治験実施施設に提供した。

視力：UX003-CL301 試験では、標準的なスネレン視力検査表で読むことができた行数の変化を用いて視力を測定した。MPS VII 型患者では、眼の組織に GAG が蓄積することにより、角膜混濁及び眼球の歪みが生じ、その結果として視力の著しい低下及びその他の眼科的問題が起こる可能性がある（Montano 2013）。視力の MID は、両眼におけるベースラインからの 3 行の変化と定義した。この MID は、種々の眼疾患を対象とした臨床試験で観察された視力の変化（Ferris et al.1982）（Reeves et al.1993）及び FDA との協議に基づいて決定した（視力の MID に関するその他の詳細については UX003-CL301 試験統計解析計画書の付録 2 を参照）。

Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査（BOT-2）：BOT-2 は標準化された基準参照型の運動習熟度検査であり、微細及び粗大運動機能を評価するために UX003-CL301 試験で実施した。結合組織への GAG 蓄積によって生じた肩関節、肘関節、手関節及び指関節の拘縮は、微細運動機能に影響を及ぼす可能性がある。BOT-2 には、字を書く、ボタンをとめる、歯を磨く、箸やスプーンを使って食べるといった、腕と手を使う必要がある日常生活動作を模擬した微細運動の検査（直線を描く、紙を折る、コインを取り出す、はさみで切る等）が含まれる（Bruininks et al.2005）。また、MPS VII 型で観察される骨格異常（股関節異形成、股関節、膝関節及び足関節の拘縮、外反膝等）は、瞬発力、敏捷性、平衡性及び協調性を必要とする粗大運動に影響を及ぼす可能性がある。BOT-2 の粗大運動検査（前進歩行、直線上の継ぎ足歩行、直線上の片足立ち、シャトルラン等）は、身支度、入浴、移動運動などの平衡性及び協調性を必要とする日常生活動作を模擬したものである（Bruininks et al.2005）。BOT-2 は微細及び粗大運動に対する本疾患の影響をモニタリングすることに有用であると考えられることから、この検査法を UX003-CL301 試験での有効性の尺度として選択した。

BOT-2 は 4～21 歳の個人の微細及び粗大運動技能を評価するために開発、検証された検査法であり、当該年齢群における米国の代表的な標本集団を用いて標準化されている。BOT-2 の信頼性は、評価者間信頼性、試験-再試験信頼性及び内的整合性信頼性の 3 つの検定によって評価した。また、BOT-2 の妥当性については、内容的妥当性、尺度の内部構造（項目の適合度、確証的因子分析等）、臨床群間差及び構成概念妥当性の評価によって、これを裏付けるエビデンスを確立した。すべての心理測定検定の結果が許容できるものと判断され、この尺度の信頼性と妥当性が裏付けられた。開発、標準化及び検証の手順の詳細は BOT-2 マニュアル（Bruininks et al.2005）に記載されている。Wuang ら（Wuang et al.2009）はさらに BOT-2 の心理測定分析を実施し、下位試験のスコアにおける MID を算出した（微細運動の精密性：0.72、手指巧緻性：1.47、平衡性：0.57、ランニングスピード及び敏捷性：0.59）（BOT-2 の MID に関するその他の詳細については UX003-CL301 試験統計解析計画書の付録 2 を参照）。

PedsQL 多次元疲労尺度：疲労は被験者又は介護者の報告に基づき、Pediatric Quality of Life Inventory™（PedsQL）多次元疲労尺度を用いて評価した。疲労は、MPS IVA 型を含めた MPS の主要な臨床症状として報告されており（Hendriksz et al.2016）、MPS VII 型患者／介護者を対象とした 1 対 1 の聴き取り調査でも影響の大きい臨床的問題であることが確認された（UX003-CL002CSR）。疲労は、心疾患、肝脾腫大、呼吸機能低下などの MPS VII 型に伴う多くの臨床的問題の影響によるものである可能性がある。PedsQL は、急性又は慢性疾患状態にある患者、並びに健康な学校集団及び地域集団における疲労を測定する症状特異的な質問表としてデザインされたものである（Varni et al.2002）。

PedsQL は、肥満、リウマチ、I 型及び II 型糖尿病、がん、炎症性腸疾患、慢性疼痛、鎌状赤血球症などの小児患者集団において幅広く使用されてきた。PedsQL は小児及び成人の疲労における検証済みの尺度であり、自己報告版及び代理者報告版の双方の心理測定学的特性が評価されている（Varni et al.2004）（Varni et al.2008）（Varni et al.2009）（Varni et al.2010）（Varni et al.2012）（Varni et al.2013）（Panepinto et al.2014）。自己報告版及び代理者報告版の双方ともに、PedsQL の内的整合性信頼性は小児がん患者集団では許容可能ないし強度であり（Varni et al.2002）、青少年がん患者集団では中程度ないし強度であることが報告されている（Daniel et al.2013）。PedsQL は健康な小児又は青少年とがんを有する小児又は青少年とを区別することができ、健康集団では被験者及び保護者の双方の報告で有意に疲労が少なかった（Varni et al.2002）（Daniel et al.2013）。18 項目の尺度は全般的な疲労（6 項目）、睡眠時／休息時の疲労（6 項目）及び認知的疲労（6 項目）の 3 つの領域からなり、各項目の回答には 0（全くない）～4（ほとんどいつも）の 5 段階のリッカート尺度が用いられている。このスコアを処理して、スコアが高いほど疲労が少ないことを示す 0～100 の尺度に変換する。

PedsQL 多次元疲労尺度は、2 歳以上の患者における疲労を測定するためにデザインされた PedsQL™の特異的モジュールである（Varni et al.1999）（Varni et al.2001）。本試験に関連がある年齢区分、すなわち、幼児（5～7 歳）、小児（8～12 歳）、青少年（13～18 歳）及び若年成人（18～25 歳）に使用するために、自己報告版及び親／代理者版を開発した。被験者又は介護者は、ベースライン時の被験者の年齢に基づいて、年齢に相応したバージョンの PedsQL 質問用紙に回答した。この患者集団にみられる認知障害を考慮し、介護者が PedsQL の親／代理者版に回答することを奨励し、試験を通じて同一の介護者が回答するよう求めた。PedsQL は、試験期間を通じて、ベースライン時に回答したバージョンを使用することとした。PedsQL の MID は、Keats らが行った介入研究（Keats et al.2008）に基づいて、疲労の合計スコアにおけるベースラインからの 10 点の変化と定義した（PedsQL の MID に関するその他の詳細については UX003-CL301 試験統計解析計画書の付録 3 を参照）。

3 分間階段昇段試験（3MSCT）：3MSCT（Zech et al.2011）は、階段を上る能力に基づいた持久力及び機能力の評価である。階段昇段試験は、MPS、特に MPS VI 型（Harmatz et al.2006）の臨床試験で優先的に用いられている。UX003-CL301 試験では、3 分間以内での昇段数を評価した。3MSCT は、安全に階段を上ることができ、有効な試験を行うために十分に指示を理解し従うことができるすべての被験者に対して実施することとした。この試験では、被験者を階段の下の中央に立たせ、スタートの合図とともに任意のペースで階段を上らせた。被験者の安全を確保するために必要な場合は、試験中に装具、補助器具及び階段の手すりを使用すること、並びに立ったまま休むことを許容した。被験者を組み入れる前に、治験実施施設において、UX003-CL301 試験の臨床評価者マニュアル（Clinical Evaluator Manual）を用いて実地訓練を行った。

患者報告による機能障害及び疼痛：患者報告による機能障害及び疼痛は、MPS HAQ、及び被験

者の年齢に応じて CHAQ 又は PROMIS HAQ を用いて評価した。これらの患者報告アウトカムの尺度は、MPS VII 型の臨床症状（骨格の変形、関節拘縮、心肺機能の低下、微細及び粗大運動障害など）の影響を受ける可能性がある日常のセルフケア及び移動性の活動における変化を評価するために用いた。被験者が自分で質問票に回答することができない場合は、親又は介護者が回答することも可とした。ただし、試験を通じて、同一の者が質問票に回答することとした。被験者を組み入れる前に、治験実施施設において HAQ の実施方法の訓練を行い、UX003-CL301 試験参考マニュアル（Reference Manual）に詳細な説明を記載した。

- **MPS 健康評価質問票（MPS HAQ）**：MPS HAQ は、MPS I 型患者のセルフケア及び移動性に関する技能を評価するために開発された（Skrinar et al.2002）。MPS VII 型は、多くの特徴が MPS I 型と類似しているため（Wraith et al.2004）（Clarke et al.2009）、UX003-CL301 試験で MPS HAQ を使用することにより MPS VII 型被験者の機能的自立に関する重要な情報が得られると予測された。MPS HAQ は、MPS II 型（Marucha et al.2012）及び MPS IVA 型（Hendriksz et al.2015）（Hendriksz et al.2016）を含む他の MPS においても優先的に用いられている。MPS HAQ は、患者、患者の親又はその他の介護者が回答するために開発された。質問項目により、飲食、身支度、衛生、動作、歩行、及び階段の昇段の 6 つのドメインを評価し、セルフケアと移動性の総合スコアを算出する。このスコアが低いほど、高い機能を有していることを意味する。セルフケア及び移動性の機能に加えて、移動器具の使用並びに介護者による介助、特に日常のセルフケア及び移動活動を行うためにどの程度の補助が必要であるかを評価するための項目が含まれている。

  MPS HAQ は、すべての被験者において自己報告による回答を質問用紙に記入することとしたが、被験者の能力に応じて、患者からの聴き取り又は代理者が質問票に記入することも可とした。ただし、試験期間を通じて、同一の者が MPS HAQ に回答することとした。MPS HAQ の心理測定学的特性は確立されていないが、Batson ら（Batson 2014）が MPS I 型患者（6～22 歳）を対象に予備的な検証作業を行い、MPS HAQ スコアの高値と「身体症状の重症度尺度」で報告された医学的問題の多さとの間に中程度の関連があることを見出している。

- **小児期健康評価質問票（CHAQ）**：CHAQ は当初、若年性関節リウマチを有する小児の健康状態を評価するために開発された（Singh et al.1994）。CHAQ は、MPS I 型（Wraith et al.2004）、MPS II 型（Muenzer et al.2011）（Raluy-Callado et al.2013）、MPS IVA 型（Montano et al.2007）及び MPS VI 型（Harmatz et al.2005）を含む多くの慢性の衰弱性疾患において用いられてきた。この質問票は、身支度、身だしなみ、立ち上がり、食事、歩行、リーチ、把持及び活動の 8 つの下位尺度からなる「障害指標」の 30 項目で構成され、疼痛はスライディングスケール上に示す。スコアが高いほど障害が重度であることを表している。CHAQ は、試験組入れ時の年齢（14 歳未満）に基づいて小児のみに使用することを目的としたものであり、代理者の報告に基づき質問用紙に回答を記入した。試験中に被験者が 14 歳になった場合も、試験全体を通じて CHAQ に記入し、試験期間を通じて同一の者がこの質問票に回答することとした。

- **PROMIS 健康評価質問票（PROMIS HAQ）**：完全版の PROMIS HAQ は、患者報告アウトカム（PRO）評価のモデルを示すためにデザインされた最初の PRO 質問票の 1 つである（Bruce et al.2005）。PROMIS HAQ は、身支度、立ち上がり、食事、歩行、衛生、リーチ、把持及び日常活動の 8 つの機能分類にわたる 20 項目で構成される。これに加えて、幅広く検証されさまざまな疾患及び状態において使用されている HAQ 障害・疼痛尺度が

ある（Fries et al.1982）。UX003-CL301 試験では、組入れ時の年齢（14 歳以上）に基づいて当該年齢の被験者のみを対象に障害及び疼痛の指標を含めた PROMIS HAQ を使用し、被験者又は代理者が質問用紙に回答を記入した。試験期間を通じて同一の者がこの質問票に回答することとした。

医師の臨床全般印象（CGI）尺度：変化に関する臨床全般印象尺度［CGI、一部の試験では変化に関する医師の全般印象（PGI-C）とも称される］は、米国国立精神衛生研究所の資金提供による臨床試験で使用するために開発された、治験薬投与前後の被験者の全般的機能に関する医師の見解を簡潔かつ独立して評価するための尺度である（Guy 1976）。CGI は、被験者の既往歴、心理社会的環境、行動、症状、及び症状による被験者の機能能力への影響を含めた入手できるすべての情報を考慮に入れて医師が判断した総合的指標となる。

UX003-CL301 試験では、CGI の補助として、投与に反応すると予想される疾患特異的な徴候及び症状の一覧を作成した。特定された徴候／症状は、歩行能力の低下、補助器具の使用、活力低下／疲労、食欲不振等である。各被験者の担当医師は、一覧に記載されているそれぞれの疾患特異的徴候／症状が無作為割付時に認められているか否かを判定し、その後の各来院時に、「-3（重度の増悪）」から「+3（顕著な改善）」までの 7 段階の尺度を用いて、無作為割付のための来院時と比較したときの変化を全般的に評価した。無作為割付時に認められなかった徴候／症状がその後の来院時に観察された場合、担当医師は「新たな所見」として報告し、その時点から 7 段階の評価尺度を用いて変化を評価した。被験者を組み入れる前に、治験実施施設において訓練を行い、参照のために UX003-CL301 試験参考マニュアル（Reference Manual）に説明を記載した。

被験者／親／介護者の臨床全般印象（CGI）尺度：被験者／親／介護者の CGI は、全般的な機能に対する被験者の印象に基づいて、当該被験者の状態の重症度を評価するためにデザインされた（Guy 1976）。この CGI は広く使用されており、さまざまな疾患を対象とした臨床試験において転帰の尺度として認められている（Forkmann et al.2011）。UX003-CL301 試験では、無作為割付のための来院時に、治験責任医師又は臨床評価者が被験者／親／介護者の報告に基づいて記入した。被験者／親／介護者に「全体的にみて、今のあなた（被験者）の状態の重症度はどのくらいですか」と質問し、身支度、食事、入浴、移動、社会的相互作用などの日常活動に対して MPS VII 型がどのような影響を及ぼしているかを含め、生活のあらゆる側面を考慮するよう求めた。被験者／親／介護者に、「1-正常、まったく影響なし」から「7-極めて大きい影響あり」までの 7 段階の尺度を示すスコアカードに基づいて評価を割り当て、評価の理由を説明するよう促し、治験責任医師／臨床評価者が回答を叙述形式で記録した。

その後の来院時には、「-3（重度の増悪）」から「+3（顕著な改善）」までの 7 段階の変化の全般的評価の尺度を用い、被験者／親／介護者に「全体的にみて、試験開始以降のあなた（被験者）の状態の変化はどのくらいですか」と質問した。この全般的変化尺度を用いて、被験者／親／介護者が認識している被験者の状態の改善度又は増悪度を評価し、回答の理由もこの叙述形式で記録した。被験者を組み入れる前に、治験実施施設において CGI の訓練を行い、参照のために UX003-CL301 試験臨床評価者マニュアル（Clinical Evaluator Manual）に詳細な説明を記載した。

2.7.3.1.2.2　第 I/II 相用量設定試験（UX003-CL201 試験）

UX003-CL201 試験は、5 歳から 30 歳までの MPS VII 型患者 3 例において UX003 の安全性、用量、有効性及び薬物動態（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 試験）及びその後の臨床試験で用いる用量として 4 mg/kg の隔週投与（QOW）を選択した。

本試験の主な目的には、UX003 の有効性を uGAG 排泄量の減少に基づき評価すること、及び UX003 の至適用量を検討することが含まれていた。LC/MS-MS 法（液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）及び NRE 法で測定した DS、CS、HS のデータがあるが、UX003-CL301 試験と整合させるため、有効性の結果は主に LC/MS-MS 法で測定した DS のデータに基づいて提示する（なお、測定法間ですべてデータは一貫している）。

有効性は、6MWT、3MSCT、肺活量測定、BOT-2、身体計測、肩関節可動域、肝臓及び脾臓の大きさ、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）及び視力を含め、ベースライン時及び評価スケジュールに従い投与後の種々の時点で評価した。

2.7.3.1.2.3　5 歳未満の患者を対象とした試験（UX003-CL203 試験）

UX003-CL203 試験は、プラセボ対照第 III 相試験（5 歳以上の患者が対象）への参加に不適格となる、より低年齢（5 歳未満）の MPS VII 型患者から追加的な安全性及び有効性データを得るために実施した。

あらかじめ規定した有効性の主要評価項目は、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。

発育速度の変化を評価するために、副次評価項目として発育状態を評価し、年齢と性別をマッチさせた標準データと比較した。また、肝脾腫大も副次評価項目とし、超音波検査（超音波検査が実施できない場合には身体診察）に基づいた肝臓及び脾臓の大きさのベースラインからの変化として評価した。

2.7.3.1.2.4　長期継続投与試験（UX003-CL202 試験）

UX003-CL203 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。

2.7.3.1.2.5　日本人 MPS VII 型患者を対象とした試験（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。

2.7.3.1.2.6　早期アクセスプログラムで投与を受けた患者から得られたデータ

さまざまな地域の早期アクセスプログラムの下で、数例の患者が投与を受けた。これらの患者に関する叙述形式の概要は、担当医師から提出された時点で提示する。

2.7.3.1.2.7　後向きの医療記録調査（UX003-CL001 試験）

本試験では、MPS I 型、II 型及び VI 型患者の医療記録を再検討し、uGAG の総排泄量及び臨床評

価項目に対する ERT 製剤（ラロニダーゼ、イデュルスルファーゼ及びガルスルファーゼ）の長期的な影響を評価して種々の MPS における uGAG の反応と臨床評価項目への影響との関連性を解析した。この試験の詳細情報及び結論については、UX003-CL001CSR を参照すること。

2.7.3.1.2.8 MPS VII 型患者の調査（UX003-CL002 試験）

本試験は、MPS VII 型を有する患者の身体機能に対する MPS VII 型の影響を評価するために実施した。これにより、第 III 相試験に用いた ICR 評価項目の選択が裏付けられた。この試験の詳細情報及び結論については、UX003-CL002CSR を参照すること。

2.7.3.2 個々の試験結果の概要

表 2.7.3.2.1 は試験の重要な知見を含む、有効性にかかわる試験の要約を示している。

表 2.7.3.2.1：　重要な知見を含む有効性データを集積するための試験の要約

試験識別番号	試験相	対象集団（患者数及び年齢）	投与量及び投与期間	重要な所見	状況
UX003-CL301 MPS VII 型被験者の第 III 相開始時盲検化試験	3	12 例の MPS VII 型患者、年齢 8.4～25.2 歳	すべての被験者に UX003 を 4 mg/kg の用量で最低 24 週間投与した（全試験期間 48 週間）	• **uGAG 排泄：**すべての被験者が 24 週間の UX003 投与後に DS の有意な減少を達成し、最小二乗（LS）平均変化（±SE）は-64.82%（±2.468%）であった（p<0.0001） ○ CS において類似の減少がみられた • **MDRI：**全体として 24 週間の UX003 投与で+0.5 ドメイン（±0.8）のプラスの平均変化（SD）を示した（p=0.0527） ○ プラスの改善臨床ドメインがマイナスのドメインを 3:1 の割合で上回った • **MDRI 事後解析（補完なし）：**あらかじめ規定した MDRI 解析と同様に、UX003 投与によってさらにプラスのドメインに向かう傾向を示した［平均変化（±SD）+0.6 ドメイン（±0.67）（p=0.0116）］ • **疲労を含めた MDRI 事後解析：**UX003 投与によって疲労を含めた改変 MDRI ではプラスのドメインが増すことから、UX003 が臨床的に有意義であることをさらに裏付けている［平均変化（±SD）+0.8 ドメイン（±1.14、p=0.0433）］ • **疲労：**12 例中 9 例は UX003 投与中のいずれかの時点で疲労がベースラインから改善した • **6MWT：**6MWT 評価を完了できた 7 例のうち 3 例は、投与 24 週時点でベースラインから 65、80 及び 83 メートルの、大幅かつ持続的な改善を示した • **機能ドメイン：**12 例中 10 例が少なくとも 1 つの機能ドメインの改善を示した。カテゴリ別では、4 例は移動性の改善を示し、5 例は疲労の改善を示し、3 例は微細運動及びセルフケアの改善を示した	完了

試験識別番号	試験相	対象集団（患者数及び年齢）	投与量及び投与期間	重要な所見	状況
UX003-CL201 第 I/II 相用量設定試験	1/2	3 例の MPS VII 型患者、年齢 5.5～25.1 歳	12 週間 1 mg/kg、4 mg/kg、及び 2 mg/kg の各 8 週間の強制的用量増減期間と、それに続く最大 132 週間の長期投与	• **uGAG 排泄**：強制用量増減期間中の 4 mg/kg 隔週投与に対する DS のベースラインからの平均減少率は 61.8%であった • **肝臓の大きさ**：ベースラインで肝腫大がみられた 2 例は正常範囲内まで縮小した • **肺活量測定**：肺活量測定を実施できた 1 例は肺機能の顕著な改善を示した（FVC が 20.7%、MVV が 35.5%増加） • **肩関節屈曲**：ベースライン時に屈曲障害のある 2 例は投与後に年齢に応じた正常値に改善した • **疲労**： PGI-C において 3 例全例で持久力向上／疲労低減が報告された	完了
UX003-CL203 小児被験者の第 II 相試験	2	8 例の MPS VII 型患者、年齢 1.6～5.0 歳	4 mg/kg で最大 240 週間	• **uGAG 排泄**：すべての被験者で UX003 投与後に DS の顕著な減少が認められ、48 週時点での DS の LS 平均変化（SE）は-61%（6.4%）であった（p<0.0001） • **発育**：UX003 投与により身長 z スコアが安定化又は改善し、48 週時には身長の z スコアが平均（SD）で 0.196（0.30）向上した • **肝臓の大きさ**：ベースラインで肝腫大がみられた 3 例は正常範囲内まで縮小した • **CGI**：すべての被験者で、疾患に特異的な異常の改善が少なくとも 1 つ認められた	完了
UX003-CL202 長期継続投与試験	3	UX003-CL301 試験に組み入れられた 12 例の MPS VII 型患者、年齢 9.4～26.2 歳	4 mg/kg で最大 144 週間	• **uGAG 排泄**：UX003-CL301 試験（先行試験）で認められた顕著な uGAG の減少が UX003 投与により長期間持続することが示され、本試験 48 週時には先行試験ベースラインに比べ減少率の LS 平均（SE）は-58%（7.2%）であった • **MDRI**：継続投与により持続的な改善が認められ、先行試験ベースラインからの改善度は 48 週時で+0.9（1.30）ドメインであった • **疲労**：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、先行試験ベースライン時が 65.8（15.98）であったのに対し本試験の 48 週時は 70.9（19.66）であった • **6MWT**：6MWT 評価を完了できた症例では、先行試験のベースラインからの改善の持続が認められ、48 週時点では平均（SE）で 19.0 m（16.4）の改善が見られた	完了

試験識別番号	試験相	対象集団（患者数及び年齢）	投与量及び投与期間	重要な所見	状況
SDG001 国内第 II 相試験	2	3 例の MPS VII 型患者、年齢 4～36 歳	4 mg/kg の用量で 52 週間	• **uGAG 排泄：**全症例で uGAG DS 及び CS が投与開始後速やかに減少し、24 週時点でいずれの症例においても 50%以上の減少が認められた。また、投与継続により 52 週評価時点においても持続的な減少が確認された。 • **6MWT：**全症例で歩行距離が向上し、24 週評価時における投与開始時からの延長距離はそれぞれ 76m, 134m 及び 89m であった。52 週評価時における投与開始時からの延長距離はそれぞれ 121m, 134m 及び 50m であった。	完了

試験識別番号	試験相	対象集団（患者数及び年齢）	投与量及び投与期間	重要な所見	状況
早期アクセス患者	NA	5 例の MPS VII 型患者、年齢[redacted] ヵ月～1[redacted] 歳	すべての被験者が異なる期間で最大 4 mg/kg の投与を受けた	• **1[redacted] 歳（eIND[redacted]）**：投与期間が最長であったこの患者は、重度の呼吸機能低下が認められた 1[redacted] 歳のときに投与を開始し、その後 1 日当たり 8～9 時間人工呼吸器を外すまでに改善がみられ、CO_2 貯留はなく、通学と経口栄養を再開した • **[redacted].5 ヵ月齢（eIND[redacted]）[b]**：長期間の集中治療を必要とする NIHF の早産児であったこの患者は、[redacted].5 ヵ月齢以降投与を継続しており、十分に改善が認められ、長期治療施設（集中治療度の低い施設）に移った（UX003-CL203 試験にも登録された患者） • **[redacted].25 歳（UX003-[redacted]）**：[redacted].25 歳時に投与を開始し、3 ヵ月の治療後、母親の報告によると日常活動が活発になり、いびきが軽減し、呼吸器感染症の頻度が減少した • **[redacted] ヵ月齢（UX003-[redacted]）**：[redacted] ヵ月齢で投与を開始し、26 ヵ月齢時点で年齢に応じた発達を示し、肝脾腫大、末梢浮腫及び MPS 顔貌が消失した • **[redacted] ヵ月齢（UX003-[redacted]）**：生後[redacted] ヵ月で ERT を開始し、顔面異形が経時的に改善し、肝脾腫大が軽減した	完了
UX003-CL001	NA	後ろ向き医療記録調査	非介入	• uGAG 総排泄量と臨床評価項目に対する ERT 製剤（ラロニダーゼ、イデュルスルファーゼ、及びガルスルファーゼ）の長期的影響を評価した • MPS における uGAG 反応性と臨床評価項目への影響との相関の解析を行った	完了
UX003-CL002	NA	MPS VII 型患者の調査	非介入	• 患者の機能状態に対する MPS VII 型の影響を評価した • 第 III 相試験で使用した個人別の臨床効果（ICR）評価項目の選択の根拠を示した	完了

略語：6MWT = 6 分間歩行試験、CGI = 臨床全般印象（医師及び被験者／親／介護者）、CS = コンドロイチン 6 硫酸塩、DS = デルマタン硫酸、eIND = 臨床試験用の新医薬品の緊急使用［申請］、ERT = 酵素補充療法、FVC = 努力肺活量、MDRI = 複合ドメイン反応指数、MPS = ムコ多糖症、MVV = 最大換気量、NA = 該当なし、NIHF = 非免疫性胎児水腫、PGI-C = 変化に関する医師の全般印象［尺度］、uGAG = 尿中グリコサミノグリカン

[a] 後に UX003-CL203 に登録された被験者

2.7.3.2.1　第 III 相 UX003-CL301 試験における臨床的有効性の概要

UX003-CL301 は、5～35 歳の MPS VII 型患者における UX003 の有効性と安全性を評価する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 相試験であった。全結果については、UX003-CL301 CSR を参照のこと。

2.7.3.2.1.1　試験デザイン

本試験は新規の開始時盲検化デザインを導入した（図 2.7.3.2.1.1.1）。本試験の盲検期間中、12 例を 1：1：1：1 の 4 つの投与シーケンス群（A 群、B 群、C 群又は D 群、1 群当たり 3 例）の 1 つに無作為に割り付け、UX003 4 mg/kg（A 群）又はプラセボのいずれかの投与を開始し、あらかじめ規定された異なる時点で UX003 4 mg/kg にクロスオーバーした（B 群、C 群、D 群）。被験者には 46 週まで UX003 を QOW 投与した。すべての群に UX003 を 4 mg/kg QOW で最低 24 週間投与した。

図 2.7.3.2.1.1.1：　UX003-CL301 試験のデザイン



略語：WKS = 週

開始時盲検化は、それぞれ異なる投与シーケンスの 4 群のうちの 1 つに被験者を無作為に割り付け、あらかじめ規定された異なる時点で盲検的に UX003 にクロスオーバーするという新たな試験デザインであった。被験者及び治験責任医師は UX003 投与の開始時期を知らされないため、本デザインは開始時盲検化と名付けられた。被験者及び治験責任医師は 24 週間の UX003 投与の完了時期についても知らされなかった。開始時盲検化のデザインは、すべての被験者が治療効果の評価に寄与することから、限られた人数の被験者で効率的に評価することによって MPS VII 型の極端な希少性に対応することを意図しており、その一方で、プラセボを使用することにより臨床的評価項目をさらに客観的に評価することができ、プラセボ投与中の変化に基づき感度分析を実施することが可能となる。開始時盲検化試験デザインを提案した際、MPS に対する既存の ERT の第 III 相試験データとモデリング実験の広範な解析が実施され、開始時盲検化デザインによる治療効果の大きさの推定値は標準的な並行群無作為化対照デザインと同程度であり、治療効果の検出力については向上することが示された（uGAG 2017）。検出力の向上は、すべての被験者が実薬投与を受けることから治療効果の大きさの推定に用いる対象集団数が 2 倍になること、また治療効果比較において被験者間のばらつきを排除することができることに起因する。デザインによって治療効果の差異の検出力を高める一方で、ベースラインとしてクロスオーバー前の最後の評価を用いることにより、実薬投与 24 週時点の治療効果からプラセボ効果を差し引くことができることから、このデザインによる治療効果推定の妥当性が増すこととなる。

本試験では、有害事象、有害事象による中止、重篤な有害事象（SAE）、免疫原性及び臨床検査値を収集することによって安全性を評価した。これらの結果を UX003-CL301 CSR 12 項及び第 2.7.4 項に示している。

2.7.3.2.1.2　試験結果

2.7.3.2.1.2.1　曝露の範囲

被験者の平均投与期間は UX003 が 36.0 週間、プラセボは 15.8 週間であった。UX003 の平均投与回数は 17.9 回（被験者 [redacted] において 42 週時に未投薬 1 回）であった。プラセボの平均投与回数は 7.9 回（被験者 [redacted] において 6 週時に未投薬 1 回）（UX003-CL301 CSR 12.1 項、UX003-CL301 CSR 9.5 項）であった。

2.7.3.2.1.2.2　被験者試験状況及び被験者背景

合計 12 例が登録され、48 週間の試験を完了した。死亡又は治験薬投与中止に至る有害事象はなく、試験の中止はなかった。スクリーニング不適格が 2 例あり、初回投与前に同意を撤回した。

試験に登録された 12 例のうち、4 例は男性であり、8 例は女性であった。被験者の年齢は 8～25 歳（中央値 14.0 歳）であり、9 例は 18 歳未満であった。被験者の大半は白人（75%）であり、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に[redacted]（1 例）、[redacted]（2 例）、[redacted]（1 例）から米国へ移住した。

この疾患は希少であるため、被験者が臨床評価をすべて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ができず、基本的に参加希望者全例を試験に登録しなければならなかった。したがって、試験対象集団の病態は極めて多様で、身体的及び／又は認知的障害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。以下にこれらを列挙する：6MWT（3 例はまったく歩行できず、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、この複雑な試験を実施できなかった）、BOT-2 微細運動（1 例は認知障害があり、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、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、予想されるこの不均一な試験集団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。

2.7.3.2.1.2.3　有効性

対象集団に限界はあるものの、本試験（無作為化プラセボ対照シングルクロスオーバー開始時盲検化試験）の MPS VII 型被験者 12 例において UX003 4 mg/kg QOW 投与の有効性と安全性が示された。すべての被験者で急速かつ持続的で有意な uGAG 排泄の低下が認められ、投与 24 週間後の DS 排泄では最小二乗（LS）平均変化（±SE）は-64.82%（±2.468%）（p<0.0001）であり、12 例全例が奏効例（投与後最低 1 回の来院時に uGAG が 50%以上減少と定義）であった。尿中 CS 排泄も DS の結果と一致した結果であった［UX003 投与 24 週時点での LS 平均変化（±SE）：-70.64%（±2.93%）（p<0.0001）］。

ベースライン時の疾患の重症度及び身体機能には大きなばらつきを認めたが、臨床データを総合的に評価すると、被験者全体集団及び個々の被験者ともに、1 つ又は複数のドメインで臨床的

改善が認められた。MDRI の結果は、あらかじめ規定した解析及び疲労を含めた事後解析ともにプラスであり、全般的に臨床的改善を示した。MDRI 評価では UX003 投与 24 週間後に+0.5 ドメイン増加し（p=0.0527）、疲労を含めると+0.8 ドメインの増加（p=0.0433）であった（補完データに基づく t 検定）。MPS VII 型患者は世界的に極めて少数で、本臨床試験に参加することができるすべての患者を登録する必要があった。そのため集団のばらつきが大きくなり、予想されたとおり一部の被験者ではいくつかの評価項目を評価できなかった［12 例における 6 ドメイン 72 項目のうち、23 項目（約 32%）が評価不能であった］。MDRI スコアにより、この不均一な集団において有効性について最善の方法で評価を行うことができた。

個々の被験者の解析では、12 例中 10 例が移動性、疲労、微細運動及びセルフケアの改善を示した。重度及び軽度の両方の障害を持つ被験者は、客観的臨床評価、又は患者／医師／介護者が報告した転帰、又はその両方において改善を示した。重要な所見として、MPS に多い死因である心機能及び呼吸困難は UX003 投与後に数例で改善された。

2.7.3.2.1.2.3.1 主要評価項目 uGAG の減少

全般的に、投与 24 週で uGAG DS の急速かつ顕著で持続的な減少が認められた（図 2.7.3.2.2.2.3.1.2）。2 週時点での減少率の LS 平均（±SE）は-54.30%（±2.813%）であり、統計的に有意であった（p<0.0001）（UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.1.1.2.1）。4 週から 22 週まで、uGAG DS 排泄はベースラインから少なくとも-60.0%の LS 平均変化率（%）を示した（各投与週で p<0.0001）。

UX003 投与の 24 週後、uGAG DS 排泄のベースラインからの LS 平均（±SE）変化率（%）は-64.82%（±2.468%）であった（p<0.0001、表 2.7.3.2.1.2.3.1.1）。

表 2.7.3.2.1.2.3.1.1： UX003 投与 24 週での uGAG DS のベースラインからの変化率（%）

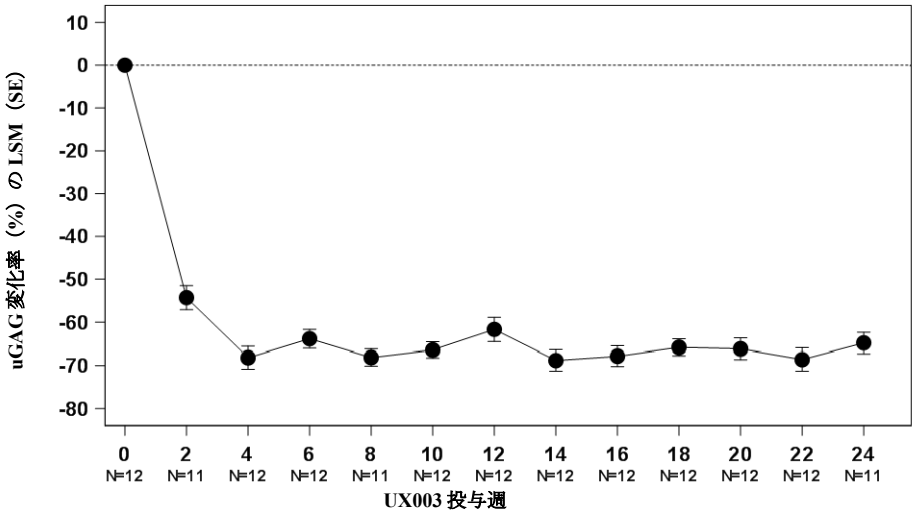
UX003 投与 24 週の統計値	UX003 (N=12)
LS 平均（SE）	-64.82 (2.468)
95% CI	-69.66, -59.98
P 値（a）	<0.0001

略語：CI = 信頼区間、uGAG DS =尿中デルマタン硫酸

[a] P 値はベースライン値を含む一般化推定方程式（GEE）モデルに由来し、カテゴリ変数として UX003 投与後週数を用いた。被験者内の共分散構造は交換可能であると推定された。

出典：UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.1.1.1

図 2.7.3.2.1.2.3.1.1：　UX003 投与週ごとの uGAG DS 排泄のベースラインからの変化率（LC-MS/MS、GEE による）

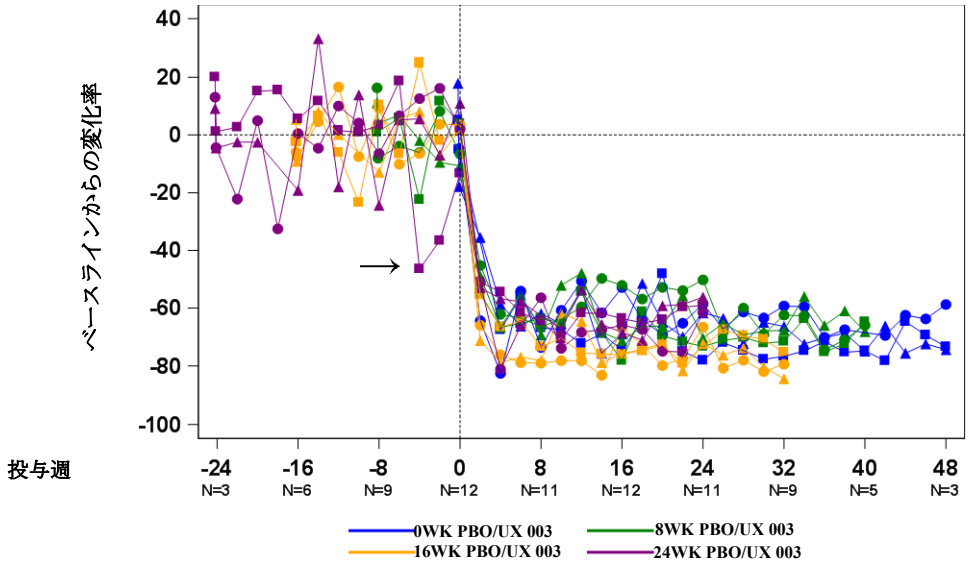


略語：uGAG DS = 尿中デルマタン硫酸、GEE = 一般化推定方程式、LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法、LSM = 最小二乗平均
出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.1.1

推定値はベースライン値を含む GEE モデルに由来し、カテゴリ変数として UX003 投与後週数を用いた。被験者内の共分散構造は交換可能であると推定した。

uGAG DS の被験者ごとの減少を図 2.7.3.2.1.2.3.1.2 に示した。なお、プラセボ投与期間中、D 群の 1 例は試験 18 週時にプラセボの代わりに誤って実薬投与を 1 回受けた（UX003 初回投与予定日の 6 週間前）。実薬投与を誤って受けた際、同被験者の uGAG 濃度は急速に低下した（以下の図中に矢印（→）で示した）。プラセボ投与を再開すると、uGAG 濃度は戻り、実薬投与期間にクロスオーバー後には、uGAG 濃度は一貫して低下した。

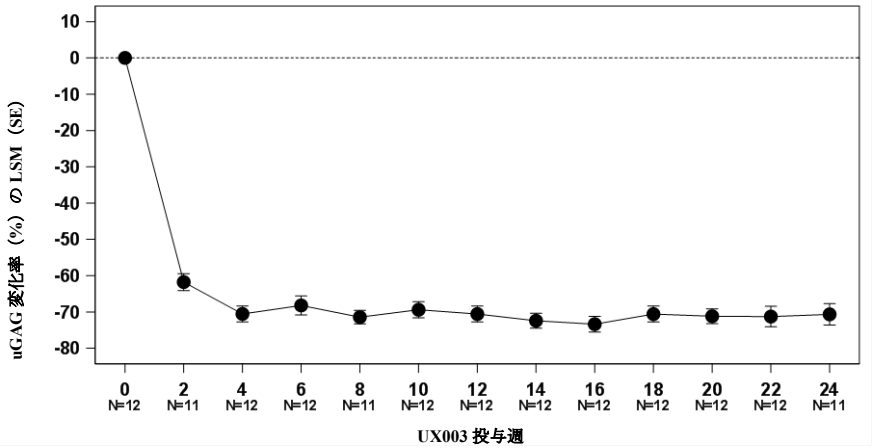
図 2.7.3.2.1.2.3.1.2：　来院ごと及び被験者ごとの uGAG DS 排泄のベースラインからの変化率（LC-MS/MS による）



略語：uGAG DS = 尿中デルマタン硫酸、LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法、PBO = プラセボ、WK = 週
出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.1.2

uGAG DS と同様に、LC-MS/MS による uGAG CS の評価において、UX003 投与 24 週で急速かつ顕著で持続的な減少がみられた。UX003 投与 24 週後の uGAG 排泄のベースラインからの変化率（%）は LS 平均（±SE）で-70.64%（±2.93%）であった（p<0.0001、図 2.7.3.2.1.2.3.1.3）。CS の結果は UX003 による uGAG 減少効果をさらに裏付けるものであった。

図 2.7.3.2.1.2.3.1.3：　UX003 投与週ごとの uGAG CS 排泄のベースラインからの変化率（LC-MS/MS、GEE による）



略語：GEE = 一般化推定方程式、LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法、LSM = 最小二乗平均、uGAG CS= 尿中コンドロイチン硫酸

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.12.1

推定値はベースライン値を含む GEE モデルに由来し、カテゴリ変数として UX003 投与後週数を用いた。被験者内の共分散構造は交換可能であると推定された。

2.7.3.2.1.2.3.2　重要な副次的臨床評価項目：MDRI

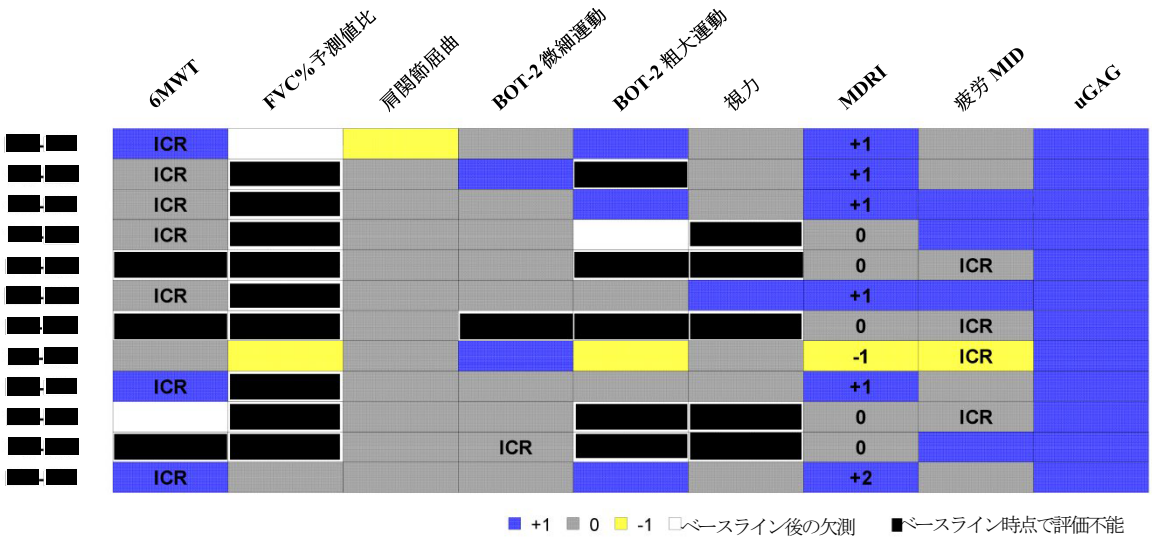
MDRI による評価で、UX003 投与 24 週での治療効果は良好であり、平均スコア（±SD）の改善は+0.5 ドメイン（±0.8）（t 検定で p=0.0527）であった。12 例のうち 6 例は MDRI スコアが+1 以上であった。5 例はスコアが 0 であり（変化がないことを示している）、MPS VII 型は進行性の疾患であるにもかかわらず、評価期間中の増悪を認めなかったことが示された。MDRI スコアが-1 の 1 例（被験者[redacted]）では、UX003 投与 24 週（盲検は保持された状況での評価）の来院時に急性ウイルス性疾患が認められた。全体として、プラスのドメインがマイナスのドメインを 3：1 の比率で上回り、治療による臨床的に重要なベネフィットが全般的に認められた。

本疾患の不均一な病態特性に加えて、さまざまな身体的及び認知的制限があることから、すべての被験者においてすべての臨床転帰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 9 例については評価不能なドメインが少なくとも 1 つあった（FVC、6MWT、BOT-2 微細運動及び粗大運動、視力など）（図 2.7.3.2.1.2.3.2.1）。これにより、MDRI スコアの評価上の最大値が、ベースラインで評価できなかったドメイン数［72 項目のうち 23 項目（約 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明らかな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に、肩関節屈曲などの一部のドメインではほとんど又はまった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な問題となることが多いその他の MPS とは対照的である。関節疾患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、肩関節屈曲の正常値が 160 度であるのに対して、被験者の約半数が

ベースラインで 90 度未満であり、90 度未満の被験者のみが関節硬直の低減／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 2.7.3.2.1.2.3.2.1：　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%以上の減少）

略語：6MWT = 6 分間歩行試験、BOT-2 = Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査、FVC = 努力肺活量、MDRI = 複合ドメイン反応指数、MID = 最小重要差、uGAG = 尿中グリコサミノグリカン

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.2.2.1 及び 14.2.2.2 から採用

ICR：個々の被験者における臨床効果

UX003 投与 24 週時点での MDRI に対していずれかのドメインが欠測している場合、UX003 投与 32 週でその MDRI ドメインのデータが得られていれば、それを用いて補完する。UX003 投与 32 週時点での MDRI ドメインが欠測している場合、UX003 投与 16 週でその MDRI ドメインのデータが得られていれば、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 投与の最初の 24 週間の 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）：被験者がベースライン時に評価を受けたが、投与 24 週のドメインのスコアが欠測となり、かつ補完できなかった場合

2.7.3.2.1.2.3.3　臨床ドメインによってあらかじめ定義した MID を満たした被験者

UX003 投与 24 週時来院は、あらかじめ規定された MDRI 評価を実施する来院であったが、UX003 投与期間全体を見ると、大半の被験者において 6MWT、BOT-2 評価、及び視力、並びに疲労の改善を含む 1 つ以上の臨床的に重要な変化がみられた（UX003 投与中及びベースライン時の 2 回以上の異なる評価来院で適切に検査を実施できる者を完了者と定義した場合）（表 2.7.3.2.1.2.3.3.1）。

例えば、6MWT の完了者と考えられる 7 例のうち 3 例（43%）（被験者 [redacted]、[redacted]、[redacted]）は、UX003 投与期間中にあらかじめ定義した MID（ベースラインから 23 m 及び 10%の変化）を満たした。

さらに、BOT-2 粗大運動評価を完了できた 6 例のうち 5 例（83.3%）は、実薬投与期間中のいずれかの時点で平衡性やランニングスピード／敏捷性において臨床的に有意な改善がみられたが、UX003 投与 24 週時点で同程度の改善が認められたのは 6 例のうち 3 例（50%）であった。

表 2.7.3.2.1.2.3.3.1：　臨床ドメインによってあらかじめ定義した MID を満たした完了被験者の概要

臨床的パラメータ	MID 基準	UX003 投与 24 週での MID= +1／完了者（%）	UX003 投与期間中のいずれかの時点での MID= +1／完了者（%）
6MWT	ベースラインから 23 m 及び 10%の変化	3/7 (42.9%)	3/7 (42.9%)
FVC	FVC%予測値比のベースラインから絶対値での 5%の変化又は相対値での 10%の変化	0§	1/2 (50%)
肩関節屈曲	左右いずれかの肩関節可動域の 20 度の変化	0*	1/12 (8.3%)
BOT-2 微細運動	微細運動の精密性：0.72 の変化 手指巧緻性：1.47 の変化	2/11 (18.2%)	3/11 (27.3%)
BOT-2 粗大運動	平衡性：0.57 ランニングスピード及び敏捷性：0.59	3/6 (50%)	5/6 (83.3%)
視力	三桿法（矯正**、両眼）	1/7 (14.3%)	1/7 (14.3%)
疲労	総合スコアで 10 点	4/12 (33.3%)	9/12 (75%)

略語：6MWT = 6 分間歩行試験、BOT-2 = Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査、FVC = 努力肺活量、MDRI = 複合ドメイン反応指数、MID = 最小重要差

出典：UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.1.1

完了者は、UX003 投与中に 2 回以上の異なる評価来院で適切に検査を行うことができる者と定義される。

UX003 投与 24 週時点での MDRI に対していずれかのドメインが欠測している場合、UX003 投与 32 週でそのドメインのデータが得られていれば、それを用いて補完する。UX003 投与 32 週時点での MDRI ドメインが欠測している場合、UX003 投与 16 週でそのドメインのデータが得られていれば、それを用いる。

§12 例のうち 11 例は投与 24 週での評価ができなかった

*ベースライン時に臨床的に有意な障害はみられなかった。

**矯正視力の測定値がない場合、裸眼視力の測定値を用いた。

2.7.3.2.1.2.3.4　MDRI 事後解析

UX003 投与 24 週の事後解析の目的は、補完データに基づく一般化推定方程式（GEE）モデル、及び観測データに基づく t 検定及び GEE モデルを用いて（投与 24 週のデータに対する補完はしない）、結果の頑健性及び結果に対するいずれかの補完の影響を評価することであった（表 2.7.3.2.1.2.3.4.1）。補完データに基づく GEE モデルを用いた解析では 0.0233 というさらに低い p 値を示した（UX003-CL301 CSR 図 14.2.2.8）。これは、UX003 投与によるプラスの治療効果がランダム効果ではないことを支持している。補完の影響を評価するために、観測データのみを用

いる解析を行なった。これらの解析によると、治療効果はよりいっそうポジティブであり、平均（±SD）が+0.6（±0.67）ドメイン（t 検定 p=0.0116）、及び GEE モデルからの LS 平均スコア（±SE）が+0.6 ドメイン（±0.18）（p=0.0016、UX003-CL301 CSR 図 14.2.2.7）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。

表 2.7.3.2.1.2.3.4.1：　GEE を用いた MDRI 主要解析及び事後解析

	MDRI スコア、n				t 検定		GEE モデル[b]	
補完	+2	+1	0	-1	平均値（SD）	P 値	LS 平均（SE）	P 値
補完データ[a]	1	5	5	1	0.5 (0.80)	0.0527	0.5 (0.22)	0.0233
観測データ	1	5	6	0	0.6 (0.67)	0.0116	0.6 (0.18)	0.0016

略語：GEE = 一般化推定方程式、MDRI = 複合ドメイン反応指数

出典：UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.1.3

a　UX003 投与 24 週時点での MDRI に対していずれかのドメインが欠測していた際（被験者[redacted]-[redacted] 及び[redacted]-[redacted]）、UX003 投与 32 週でそのドメインのデータが得られていれば、それを用いて補完した。UX003 投与 32 週時点でのドメインが欠測していた場合、UX003 投与 16 週でそのドメインのデータが得られていれば、それを用いた。

b　ベースラインから UX003 投与 24 週までの変化を GEE モデルを用いて解析し、カテゴリ変数として UX003 投与開始後の週数を含めた。被験者内の共分散構造は交換可能であると推定された。

2.7.3.2.1.2.3.5　疲労スコアを含めた改変 MDRI の事後解析

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が、FDA との協議の結果、疲労を MDRI より除外した。UX003 投与 24 週時点の、疲労を含む改変 MDRI についての事後解析を行い（表 2.7.3.2.1.2.3.5.1）、投与 24 週時に欠測していたドメインを補完した t 検定で、平均（±SD）で+0.8 ドメイン（±1.14）（p=0.0433）の改善を認めた。観測データに基づく場合（補完なし）、平均（±SD）は+0.8 ドメイン（±0.94）（p=0.0105）、及び GEE モデルからの LS 平均（±SE）は+0.8（±0.26）ドメインであった（p=0.0013、UX003-CL301 CSR 図 14.2.2.5）。疲労を含めた改変 MDRI 解析では、疲労を含めない結果と比べて UX003 投与によるプラスのドメインが増加したことから、UX003 投与が臨床的に有効であることがさらに裏付けられた。

表 2.7.3.2.1.2.3.5.1：　改変 MDRI の概要（疲労を含む事後解析）

	MDRI スコア、n					t 検定		GEE モデル[b]	
補完	+2	+1	0	-1	-2	平均値（SD）	P 値	LS 平均（SE）	P 値
補完データ[a]	3	5	3	0	1	0.8 (1.14)	0.0433	0.8 (0.31)	0.0171
観測データ	3	5	3	1	0	0.8 (0.94)	0.0105	0.8 (0.26)	0.0013

略語：GEE = 一般化推定方程式、MDRI = 複合ドメイン反応指数

出典：UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.1.2

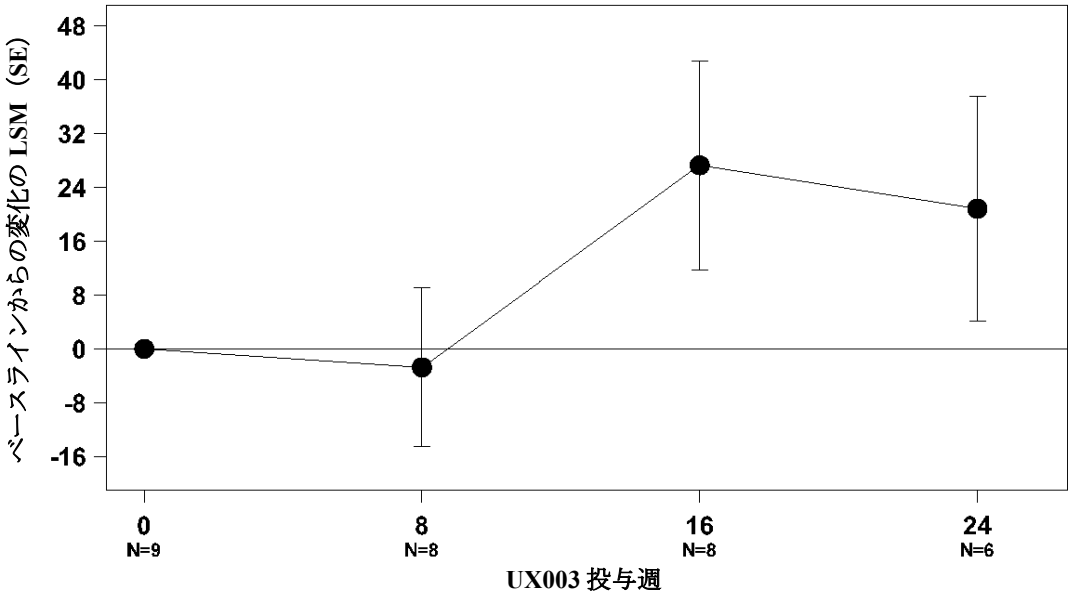
[a] UX003 投与 24 週時点での MDRI に対していずれかのドメインが欠測していた場合、UX003 投与 32 週でそのドメインのデータが得られていれば、それを用いて補完した。UX003 投与 32 週時点でのドメインが欠測していた場合、UX003 投与 16 週でそのドメインのデータが得られていれば、それを用いた。

[b] ベースラインから UX003 投与 24 週までの変化を GEE モデルを用いて解析し、カテゴリ変数として UX003 投与開始後の週数を含めた。被験者内の共分散構造は交換可能であると推定された。

2.7.3.2.1.2.3.6　6 分間歩行試験（6MWT）

12 例のうち 3 例はベースライン時に歩行できず、ベースライン及び少なくとも 1 回のベースライン後の来院時に身体的及び認知的な評価を完了できたのは 8 例であった。当該 8 例ではベースライン［259.3 m（最短、最長 = 19 m、569 m）］から UX003 投与 24 週までに 6MWT 距離が増加し、LS 平均（SE）変化は 20.8 m（16.75 m、p=0.2137、GEE 解析）であった（UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.3.1）。図 2.7.3.2.1.2.3.6.1 は 6MWT のベースラインからの変化を示す。

図 2.7.3.2.1.2.3.6.1：　6 分間歩行試験でのベースラインからの変化（m）（GEE）



略語：GEE = 一般化推定方程式、LSM = 最小二乗平均

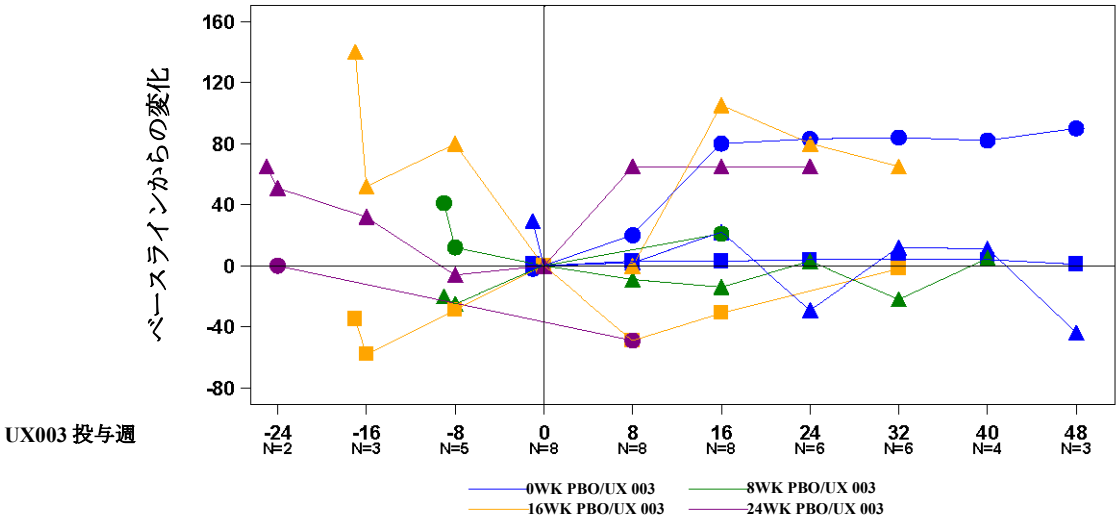
出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.4.1

推定値はベースライン値を含む GEE モデルに由来し、カテゴリ変数として UX003 投与後週数を用いた。被験者内の共分散構造は交換可能であると推定された。

6MWT の正常予測値に対する割合（%）は、無作為化時の年齢が 20 歳未満の被験者に対しては年齢、性別及び身長を、無作為化時の年齢が 20 歳以上の被験者に対しては年齢及び性別を考慮した計算式に基づいて算出した（Geiger et al.2007）。6MWT の正常予測値に対する%は、ベースラインから UX003 投与 24 週までに、LS 平均（SE）で 2.66%（2.365%、p=0.2604、GEE 解析）増加した（UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.3.2、図 14.2.4.3 及び 14.2.4.4）。

特に、プラセボ投与群（図 2.7.3.2.1.2.3.6.2 において緑、橙及び紫の線で示された B、C、D）に割り付けられ、UX003 開始前に最低 3 回の 6MWT 評価を完了できた 6 例のうち、3 例はプラセボ投与期間中に 6MWT での歩行距離が低下した。これは疾患進行に関係する可能性があるが、実薬投与へのクロスオーバー後に改善が認められた。プラセボから UX003 にクロスオーバーした後の反応パターンは、実薬投与開始後より概ね一貫したプラスの治療効果を示した。

図 2.7.3.2.1.2.3.6.2：　投与週及び被験者ごとの 6 分間歩行試験におけるベースラインからの変化



略語：PBO = プラセボ、WK = 週

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.4.2

本試験では、ベースライン後の評価で 6MWT の結果が 2 回以上得られた被験者は 7 例おり、7 例のうち 6 例は投与 24 週での 6WMT の結果が得られた。そのうち 3 例（50%）が奏効例であり（図 2.7.3.2.1.2.3.6.2 に示すとおり、被験者 [redacted]、[redacted]、[redacted]）、投与 24 週時点を含む UX003 投与期間中に、あらかじめ定義した MID（ベースラインからの 23 m 及び 10%の変化）を満たした。図 2.7.3.2.1.2.3.6.2 に示すとおり、UX003 投与 24 週時の 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等であった。

2.7.3.2.1.2.3.7　疲労の解析

UX003 投与 24 週時点で、PedsQL 多次元疲労尺度によって測定され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（表 2.7.3.2.1.2.3.7.1）、同様の変化が認知的疲労及び睡眠時／休息時の疲労のドメインの LS 平均スコアでも認められた

（UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.7）。これらの平均変化量は全体的には有意ではなかったが、個別にみると、12 例中 9 例が、投与後のいずれかの時点で総合疲労スコアにおいてあらかじめ定義した MID である 10 以上の改善が認められた。

表 2.7.3.2.1.2.3.7.1：　投与 24 週の疲労総合スコア（PedsQL）の結果

パラメータ	n	平均値（SD）	最小値	中央値	最大値	GEE モデル		
						LS 平均（SE）	95% CI	P 値
UX003 投与 24 週								
ベースライン	12	64.5 (15.91)	43	67.0	89			
ベースライン後	12	67.9 (22.71)	33	68.0	99			
ベースラインからの変化	12	3.4 (9.99)	-10	2.5	20	3.4 (2.64)	-1.8, 8.6	0.1953

略語：CI = 信頼区間、GEE = 一般化推定方程式、PedsQL = 小児の生活の質に関する多次元疲労尺度

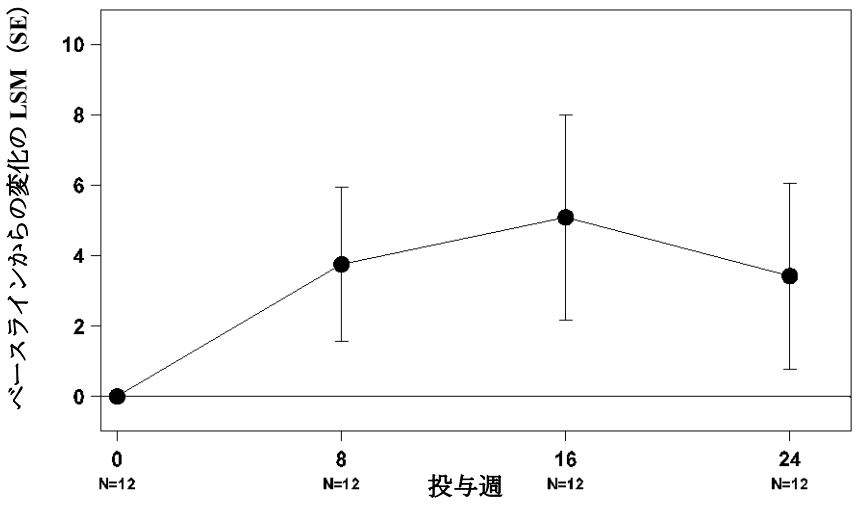
出典：UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.7

ベースラインから UX003 投与 24 週までの変化を GEE モデルで解析し、ベースライン値及びカテゴリ変数として UX003 投与開始後の週数を含めた。被験者内の共分散構造は交換可能であると推定される。

n はベースライン及び規定されたベースライン後の値を欠測していない被験者数である。

図 2.7.3.2.1.2.3.7.1 は投与週ごとの疲労総合スコアのベースラインからの変化を示している。

図 2.7.3.2.1.2.3.7.1：　投与週ごとの疲労総合スコアのベースラインからの変化（GEE）



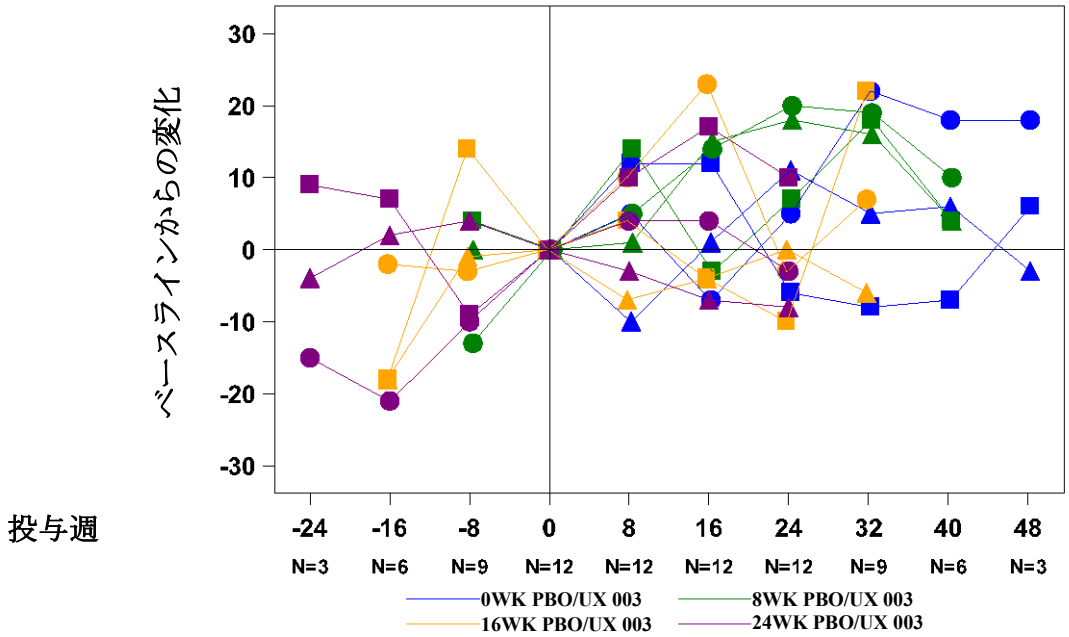
略語：GEE = 一般化推定方程式、LSM = 最小二乗平均

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.9.1

推定値はベースライン値を含む一般化推定方程式（GEE）モデルに由来し、カテゴリ変数として UX003 投与後週数を用いた。被験者内の共分散構造は交換可能であると推定された。

図 2.7.3.2.1.2.3.7.2 で示したとおり、UX003 投与へのクロスオーバー後には疲労スコアの改善がみられた例数が増加する方向に移行しており、これは疲労に対する UX003 投与のポジティブな影響を示唆している。

図 2.7.3.2.1.2.3.7.2：　被験者ごとの疲労総合スコア（PedsQL）の結果



略語：PBO = プラセボ、PedsQL = 小児の生活の質に関する多次元疲労尺度、WK = 週

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.9.2

2.7.3.2.1.2.3.8　肺機能検査

肺機能の評価項目には FVC 及び最大換気量（MVV）が含まれていた。12 例中 9 例は低年齢又は認知障害のためにベースラインでの肺活量測定ができなかった。ベースライン来院時、2 例のみが FVC 及び MVV の評価を完了できた（UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.2.1 及び 14.2.1.2.2.2）。被験者／親／介護者の CGI に関する親の報告によると、1 例は呼吸が改善し、夜間酸素補給の必要性が低下した。症例数が限られていたため、FVC 及び MVV の GEE 解析は実施しなかった。

2.7.3.2.1.2.3.9　肩関節屈曲の最大可動域

この試験の大半の被験者はベースライン時点で明らかな関節可動域制限がなく、関節可動域計測による肩関節の他動的屈曲角度の平均値は 138.8 度であり、正常範囲の約 160 度に近い値であった（UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.4）。この軽度の屈曲度の制限は日常生活動作に重大な影響を及ぼすことはないと思われる。他の MPS では関節拘縮及び関節の可動性が制限されることが多く、その程度も重度であるため、これらのベースラインの結果は予想外のものであった。MPS I 型の場合、第 III 相試験に肩関節の屈曲度が約 90 度未満の被験者が 50%含まれており、これらの障害がある被験者のみが治療に対して有意な反応を示した（Wraith et al.2004）。

このような理由から、ベースラインと比較した場合、投与 24 週では関節可動域計測による肩関節可動域の屈曲及び伸展の平均角度に有意な変化はなかった（UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.4）。

2.7.3.2.1.2.3.10 視力

12 例中 5 例は視力表検査を理解できなかった。7 例は裸眼視力評価を完了することができた。評価来院中、どの被験者も矯正レンズを使用しなかった。4 例は片眼又は両眼で、スネレン視力検査表において最低 2 行の改善を示した。UX003 投与 24 週での平均変化（GEE 解析）は、左眼（裸眼）で LS 平均（SE）が 1.0 行（0.63）（p=0.1140）、右眼（裸眼）で LS 平均（SE）が 0.9 行（0.51）（p=0.0906）であった（UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.5）。アウドラザイム（ラロニダーゼ）の MPS I 型第 III 相試験でベースライン時に視力障害があり、実薬投与を受けた 5 例全例においても視力の改善がみられた（Wraith et al.2004）。

2.7.3.2.1.2.3.11 Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査（BOT-2）

12 例中 1 例はベースラインで BOT-2 微細運動評価を行うことができず、5 例は BOT-2 粗大運動評価を行うことができなかった。各尺度評点（微細運動の精密性、手指巧緻性、平衡性、ランニングスピード、敏捷性）について、ベースラインからの LS 平均（SE）変化は小さく、統計的に有意ではなかった。ただし、評価成績は複数の要素の影響を受けている可能性がある。例えば、体幹及び脚の変形や、骨及び関節の疼痛及び失調は、平衡性、ランニングスピード、敏捷性の尺度評点に影響を与えている可能性がある。また、指や手首（鷲手）の筋骨格の変形も微細運動の精密性と手指巧緻性の尺度評点に影響したと考えられる。認知障害も検査を理解する上で影響を及ぼしたと考えられる。検査時間も限られていたので、結果は実際の能力を反映していないかもしれない。これらの複合的要素の影響があるにもかかわらず、投与 24 週で 2 例が微細運動機能について、3 例が粗大運動機能について MID を達成した（表 2.7.3.2.1.2.3.3.1）。

2.7.3.2.1.2.3.12 個人別の臨床効果（ICR）の結果

UX003 投与 24 週で 3 例（25%）、48 週で 4 例（36%）が ICR を満たした。UX003 投与 24 週で ICR を満たした 3 例全例で、6MWT が ICR として選択されていた。その他の被験者では選択された ICR において変化を示さなかった。ただし、UX003 投与 24 週時にウイルス性疾患に罹患していた 1 例（被験者 [redacted]）は、ICR の疲労で悪化が認められたが、次の来院では改善が認められた。

この結果は、MPS VII 型のような複雑で不均一な進行性の疾患において、連続的な視点ではなく、ある単独の評価項目により特定の時点で臨床評価を行うことの限界を反映している。多くの機能が障害されるにもかかわらず、単一の ICR では被験者ごとのある臨床評価項目の側面のみしか反映できない。1 つの臨床項目のみを評価することで検出力が低下し、結果として小規模試験における臨床的ベネフィットを検出するための単一の ICR による評価の感度を悪くする。

2.7.3.2.1.2.3.13 臨床的に支障を来たす問題の評価

被験者又は親／介護者によって報告された臨床的な問題のうち、最もインパクトの大きい問題を 3 つ特定し、リッカート尺度でそれらを評点した。この場合スコアが低い方が日常生活に及ぼす影響が少ないことを示している。この解析結果を個々の被験者ごとにまとめた（UX003-CL301 CSR 10.4 項）。

2.7.3.2.1.2.3.14 肝脾腫大

6 例は磁気共鳴画像法（MRI）によって、1 例は超音波検査によって、肝臓と脾臓の大きさを評価した。残りの 5 例はどちらの方法でも画像検査を実施できなかった。肝臓及び脾臓の大きさは

身体診察によっても評価し、各臓器の径を cm で報告した。病歴によると、試験開始時に 4 例は肝腫大があり、4 例は肝脾腫大があった。試験 0 週時点で画像上軽度の肝腫大が認められた 3 例では、試験 48 週時点では肝臓の大きさが減少した。試験 0 週時点で画像上軽度の脾腫が認められた 4 例については、脾臓の大きさの減少は認められなかった。

2.7.3.2.1.2.3.15 個々の被験者の概要

試験期間中の個々の患者の多様なデータを包括的かつ統合的に示すために、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臨床所見を 3 つの主要な機能カテゴリ（移動性、疲労、微細運動及びセルフケア）に分類し、被験者毎にヒートマップ図として示した。

移動性：この移動性又は粗大運動の機能カテゴリには、6MWT、3MSCT、BOT-2 粗大運動下位検査、動作・疼痛・歩行に関する患者報告アウトカム（PRO）データが含まれている。

疲労：この健康状態の満足度に関するカテゴリには、PedsQL 多次元疲労尺度並びに関連する治験責任医師及び患者／介護者の報告が含まれている。

微細運動及びセルフケア：食事、身支度、衛生、介護者による介助などの項目を含む PRO の微細運動及びセルフケアドメインは、BOT-2 微細運動下位項目で分類した。腕や手の使い方が改善されると、自分で身だしなみを整えたり、食事をしたりするなどの活動の改善が期待される。

機能評価ツールの結果と臨床ドメイン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かつ意義のある改善に対して有用な情報を得ることができる。全体として、臨床評価ができた被験者の中で、12 例中 10 例が少なくとも 1 つの機能ドメインにおいて改善を示した。カテゴリ別では、4 例は移動性のカテゴリで改善を示し、5 例は疲労のカテゴリで改善を示し、3 例は微細運動及びセルフケアのカテゴリで改善を示した。12 例のうち 2 例は、試験中に 3 つの機能カテゴリのいずれにおいても明らかな改善を示さなかった。個々の被験者におけるヒートマップ図を以降に示す。これは特定のカテゴリの改善についての各関連パラメータの変化の大きさを示している。個々の被験者についての詳細は UX003-CL301 CSR 10.4 項を参照のこと。

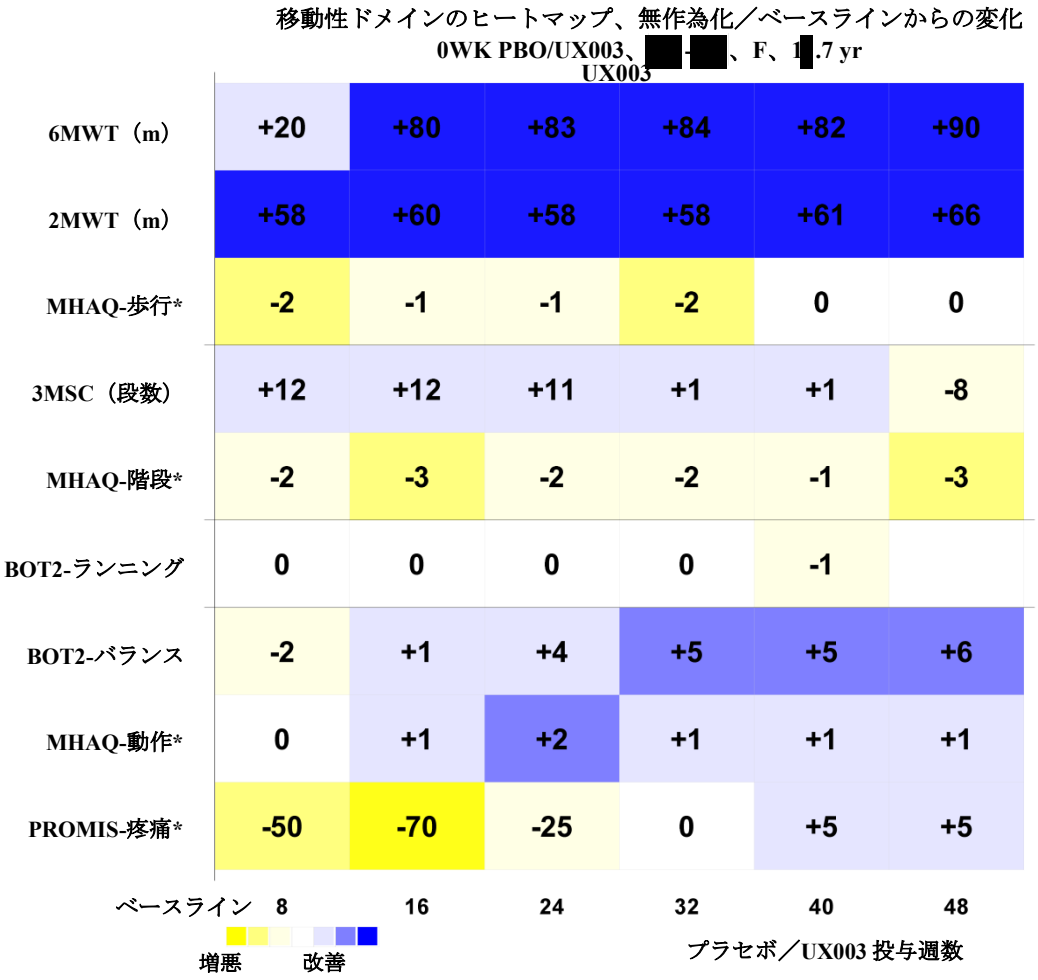
なお、被験者毎のヒートマップ図について、各評価項目はプラセボ期については無作為化からの変化を、UX003 投与期についてはベースラインからの変化を示している。MPS HAQ（MHAQ）、CHAQ、PROMIS HAQ、臨床的に支障を来す問題の評価（CPE）のスコアは、マイナスの変化を示した場合は改善を意味している。CPE には下記の項目がある。

- CPE-歩行：歩行に困難を伴う、持続的歩行、歩行、緩歩、歩行困難、移動／歩行
- CPE-階段：階段昇段
- CPE-ランニング：ランニング、ランニングスピード
- CPE-粗大運動：前屈に困難を伴う、平衡性
- CPE-疲労：疲労、持久力の低さ、椅子に長く座ること
- CPE-微細運動：手で書くこと、両手を使って食べること
- CPE-セルフケア：入浴、髪を梳く／身だしなみを整えること

被験者 [redacted]

被験者は 1[redacted].7 歳の女性であり、MPS VII 型で典型的な多岐にわたる骨格及び心臓の合併症を有していた。当該被験者では移動性のカテゴリで有意な改善を示し、これは歩行、階段昇段、及び平衡性（図 2.7.3.2.1.2.3.10.1）や、疲労（図 2.7.3.2.1.2.3.10.2）に関するスコア増加に反映されていた。心エコーによる評価で心機能の改善も示唆された。

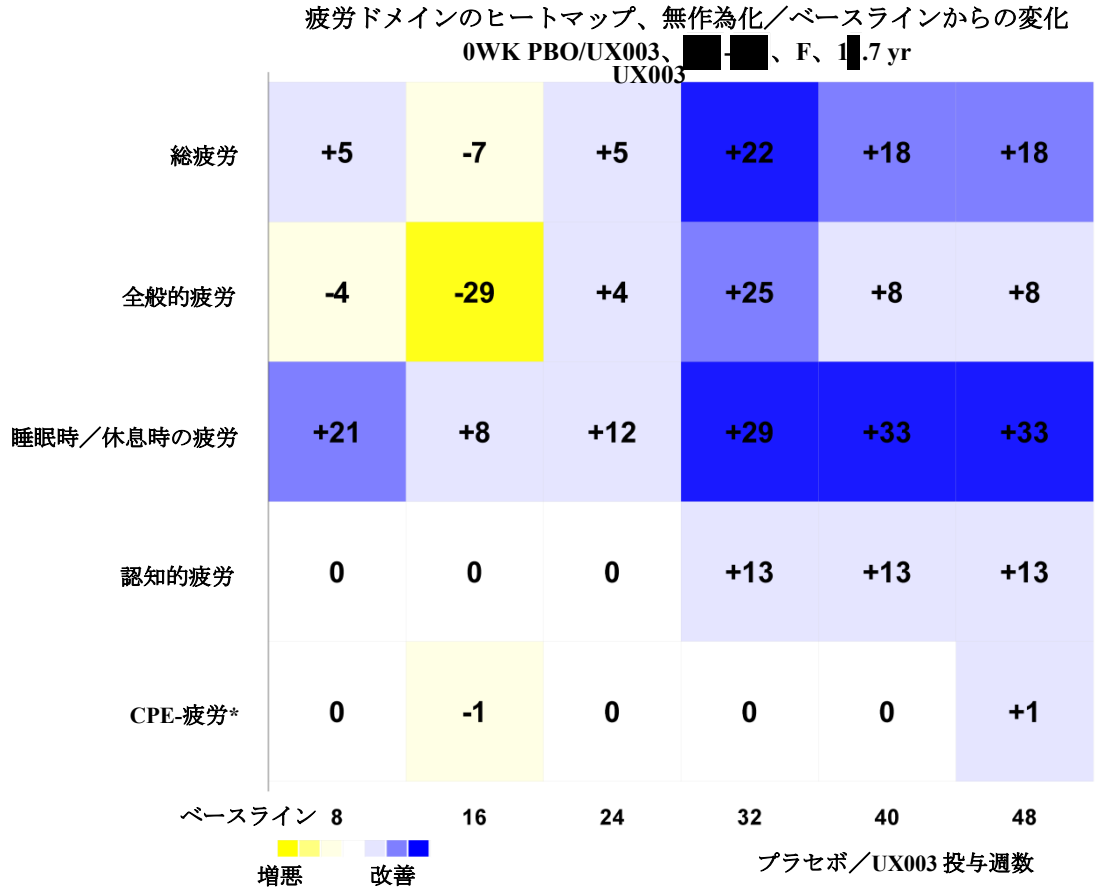
図 2.7.3.2.1.2.3.10.1：　移動性ドメインによる被験者 [redacted] のプロファイル



略語：2MWT = 2 分間歩行試験、3MSC = 3 分間階段昇段［試験］、6MWT = 6 分間歩行試験、BOT2 = Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査、MHAQ = ムコ多糖症健康評価質問票、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.1

図 2.7.3.2.1.2.3.10.2：　疲労ドメインによる被験者[redacted]のプロファイル



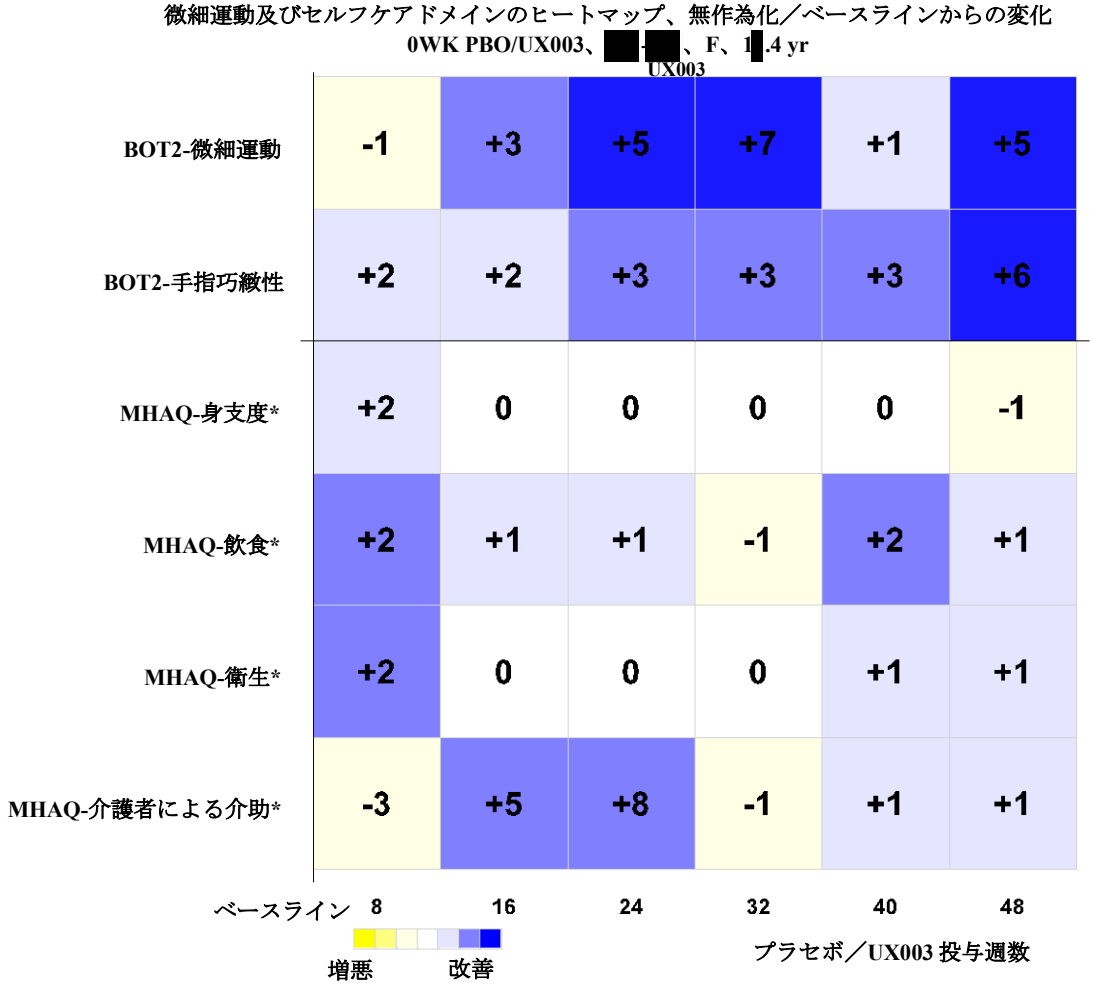
略語：F = 女性、CPE = 臨床的問題の評価、PBO = プラセボ、WK = 週、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.2

被験者[redacted]

被験者は 1[redacted] 歳女性であり、ベースライン時に重度の障害があり、複数回の手術の既往があり、移動のために歩行器又は車椅子の使用を必要としたが、微細運動及びセルフケアのカテゴリにおいて改善を示し（図 2.7.3.2.1.2.3.10.3）、これは粗大運動能力に制限がある患者にとって有意義であると考えられる。

図 2.7.3.2.1.2.3.10.3:　微細運動及びセルフケアドメインによる被験者[redacted]のプロファイル



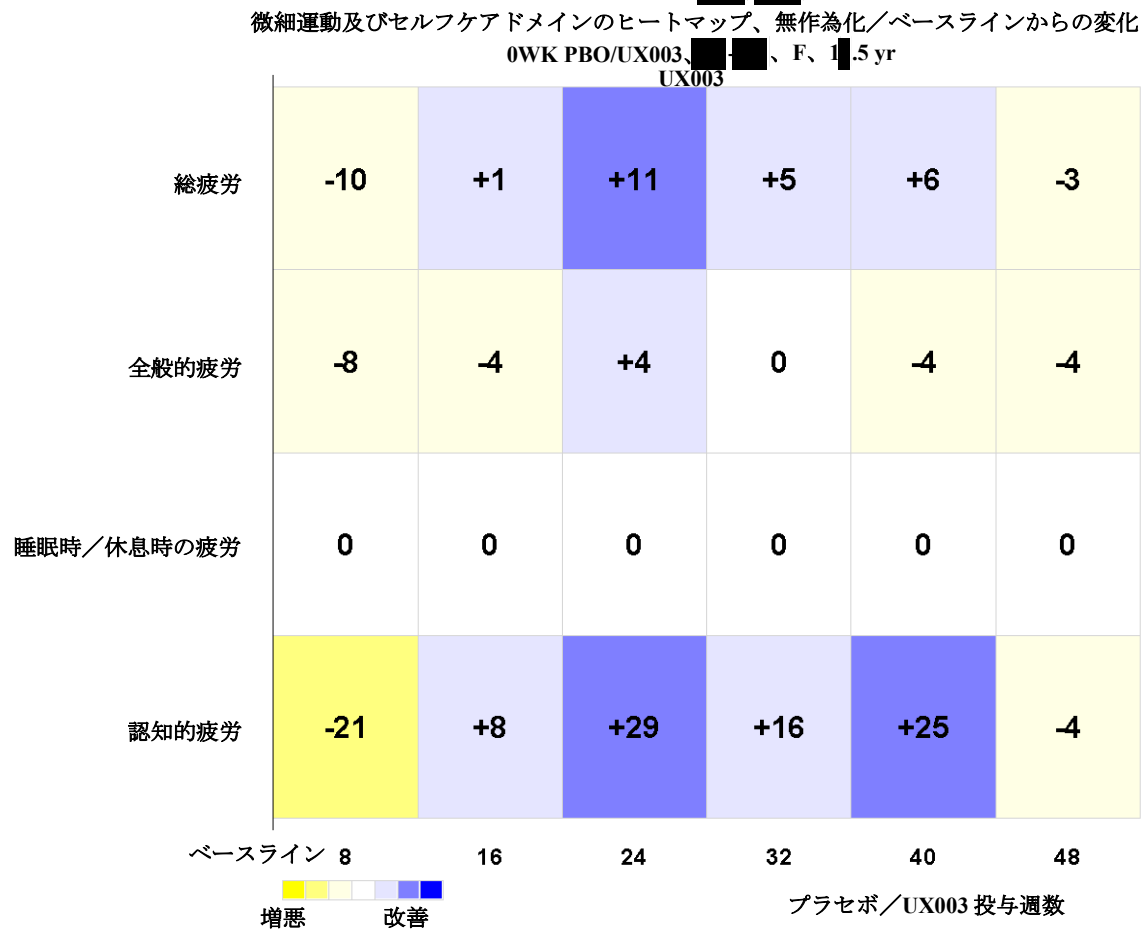
略語： F = 女性、BOT2 = Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査、MHAQ = ムコ多糖症健康評価質問票、PBO = プラセボ、WK = 週、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.3

被験者 [redacted]

軽度の症状を持つ 1[redacted] 歳女性で、臨床及び薬力学的側面から概説すると、この被験者では uGAG の大幅な減少を認めている。なお、ほとんどの臨床評価項目はベースライン時には正常又は正常に近い範囲内であり、変化もほとんど認めなかった。また、UX003 投与 24 週で、BOT-2 による平衡性の評価は改善し、視力は両眼で軽度の障害から正常に向上した。この被験者は疲労のカテゴリが改善し、特に認知的疲労（注意力、記憶力、処理速度に対する疲労の影響）で大幅な改善を認めた（図 2.7.3.2.1.2.3.10.4）。

図 2.7.3.2.1.2.3.10.4:　疲労ドメインによる被験者 [redacted] のプロファイル



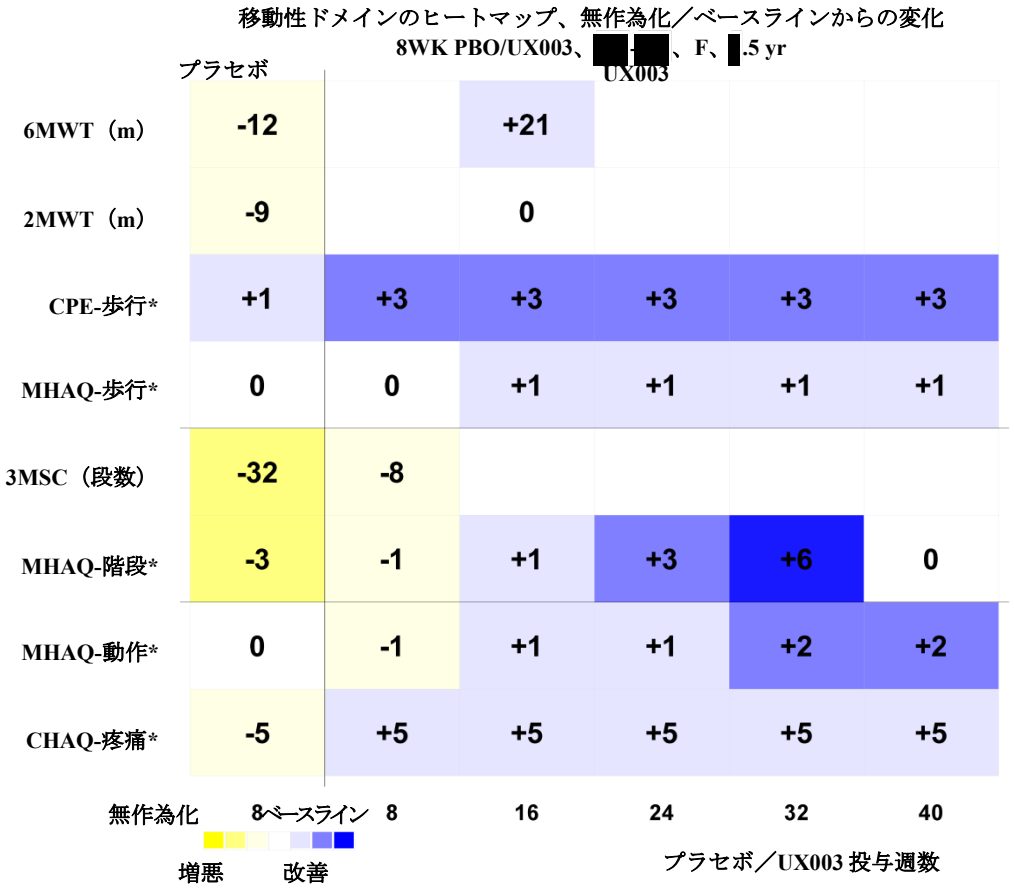
略語：F = 女性、PBO = プラセボ、WK = 週、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.2

被験者 [redacted]

[redacted]歳女性で重度の骨格異常と多数の MPS VII に典型的な合併症を有していた。当該被験者は移動性並びに微細運動機能及びセルフケアのカテゴリで改善を示し（図 2.7.3.2.1.2.3.10.5 及び図 2.7.3.2.1.2.3.10.6）、認知的疲労及び労作性呼吸困難が改善したが、若干の認知障害を有しているために治験実施施設で実施した努力依存型の評価項目のいくつかを完了することができなかった。

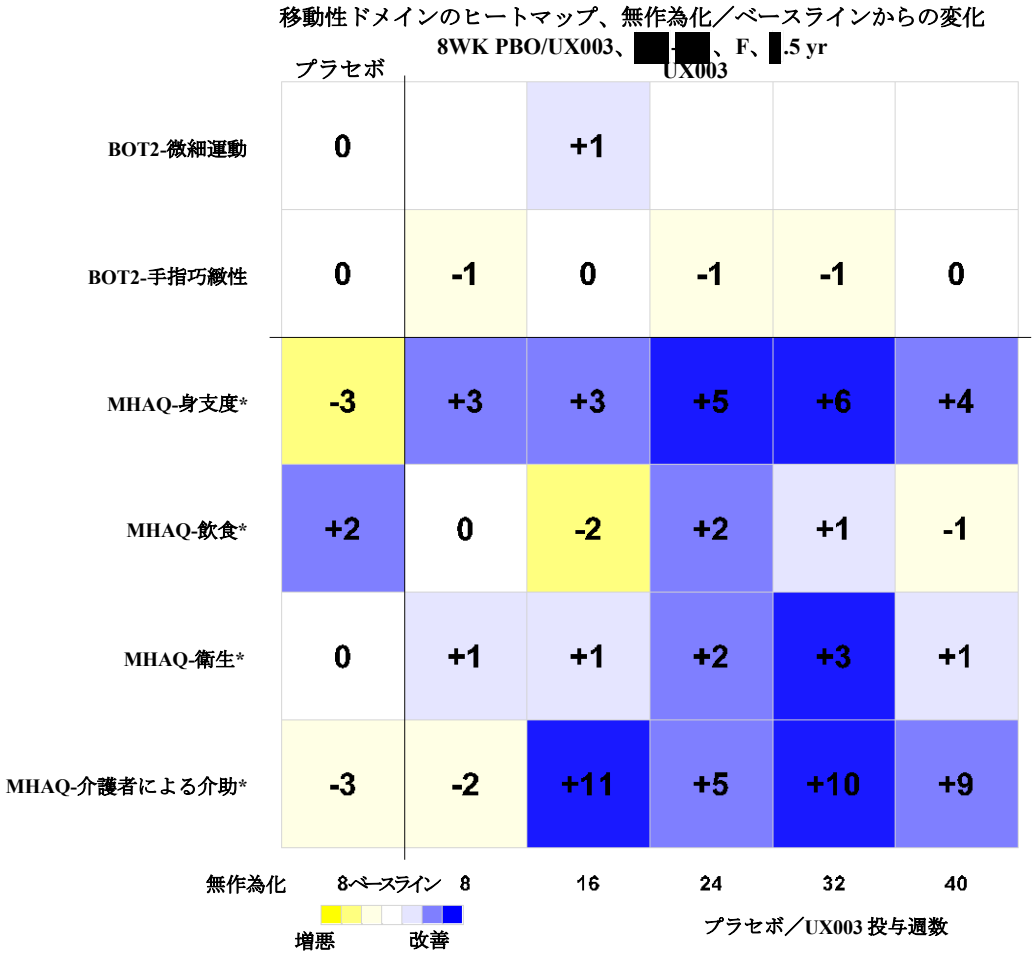
図 2.7.3.2.1.2.3.10.5:　移動性ドメインによる被験者 [redacted] のプロファイル



略語：2MWT = 2 分間歩行試験、3MSC = 3 分間階段昇段［試験］、6MWT = 6 分間歩行試験、CHAQ/HAQ = 小児健康評価／健康評価質問票、CPE = 臨床的問題の評価、F = 女性、PBO = プラセボ、WK = 週、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.1

図 2.7.3.2.1.2.3.10.6:　微細運動及びセルフケアドメインによる被験者[redacted]のプロファイル



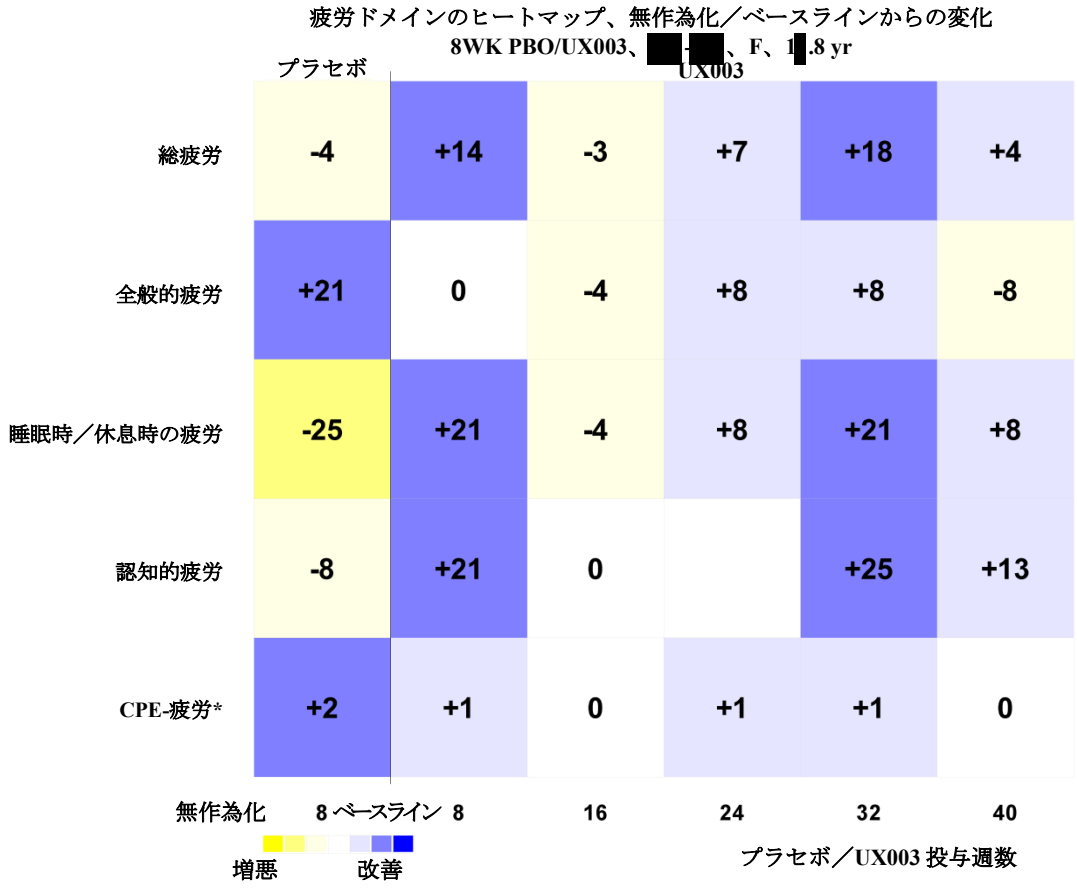
略語：BOT2 = Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査、F = 女性、MHAQ = ムコ多糖症健康評価質問票、PBO = プラセボ、WK = 週、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.3

被験者[redacted]

1[redacted] 歳女性、複数の MPS VII に典型的な合併症及び重度の障害あり、車椅子生活であった。当該被験者では、疲労のカテゴリで治験薬投与により意義のある反応を示した（図 2.7.3.2.1.2.3.10.7）。呼吸が楽になったこと、夜間酸素補給の必要性が低減したこと、uGAG 並びに肝臓及び脾臓サイズに顕著な減少を認めた。

図 2.7.3.2.1.2.3.10.7:　疲労ドメインによる被験者[redacted] のプロファイル



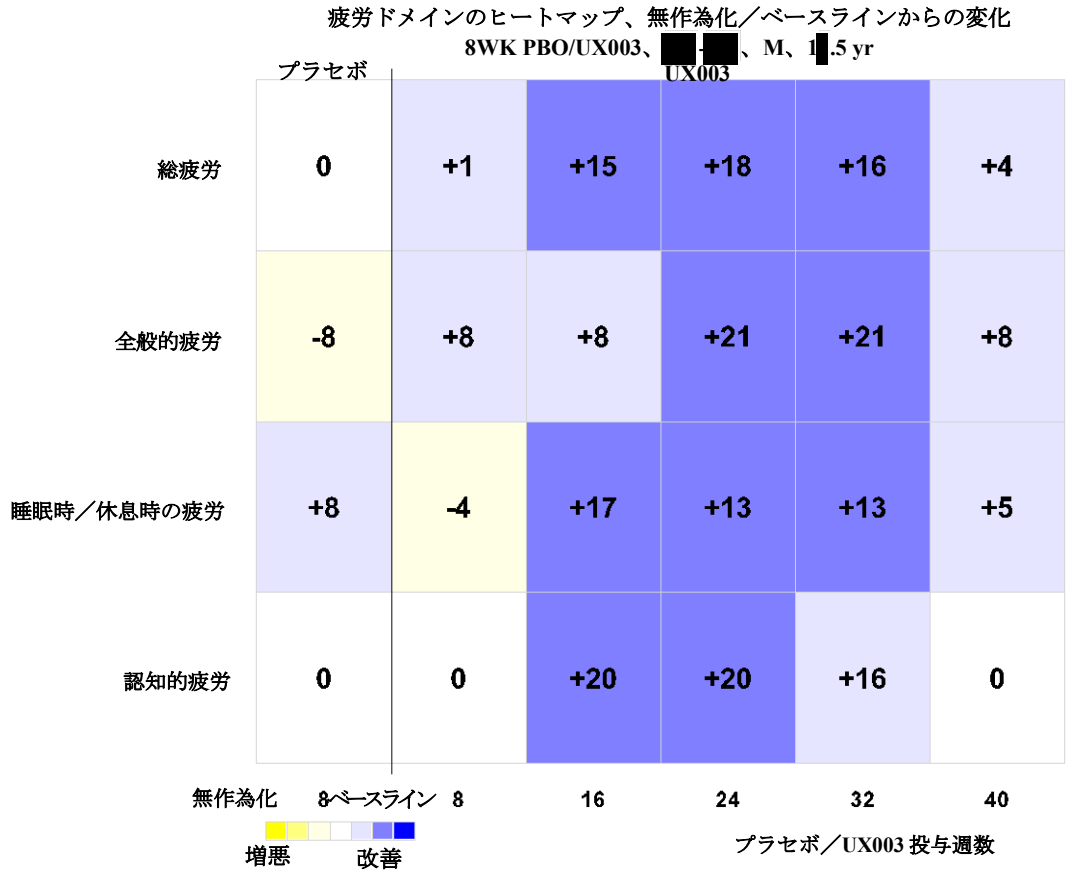
略語：CPE = 臨床的問題の評価、F = 女性、PBO = プラセボ、WK = 週、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.2

被験者[redacted]

慢性疼痛、歩行困難、及び認知障害のある 1[redacted] 歳のヒスパニック系の男性。臨床及び薬力学的側面からデータを評価すると、疲労のカテゴリで臨床的改善を示し（図 2.7.3.2.2.2.3.2.1.8）、視力、肩関節屈曲、心臓及び肝臓の大きさ、及び平衡性の項目で改善を認め、さらに大幅な uGAG 減少を示した。

図 2.7.3.2.2.2.3.2.1.8：　疲労ドメインによる被験者[redacted] のプロファイル



略語： M = 男性、PBO = プラセボ、WK = 週、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.2

被験者[redacted]

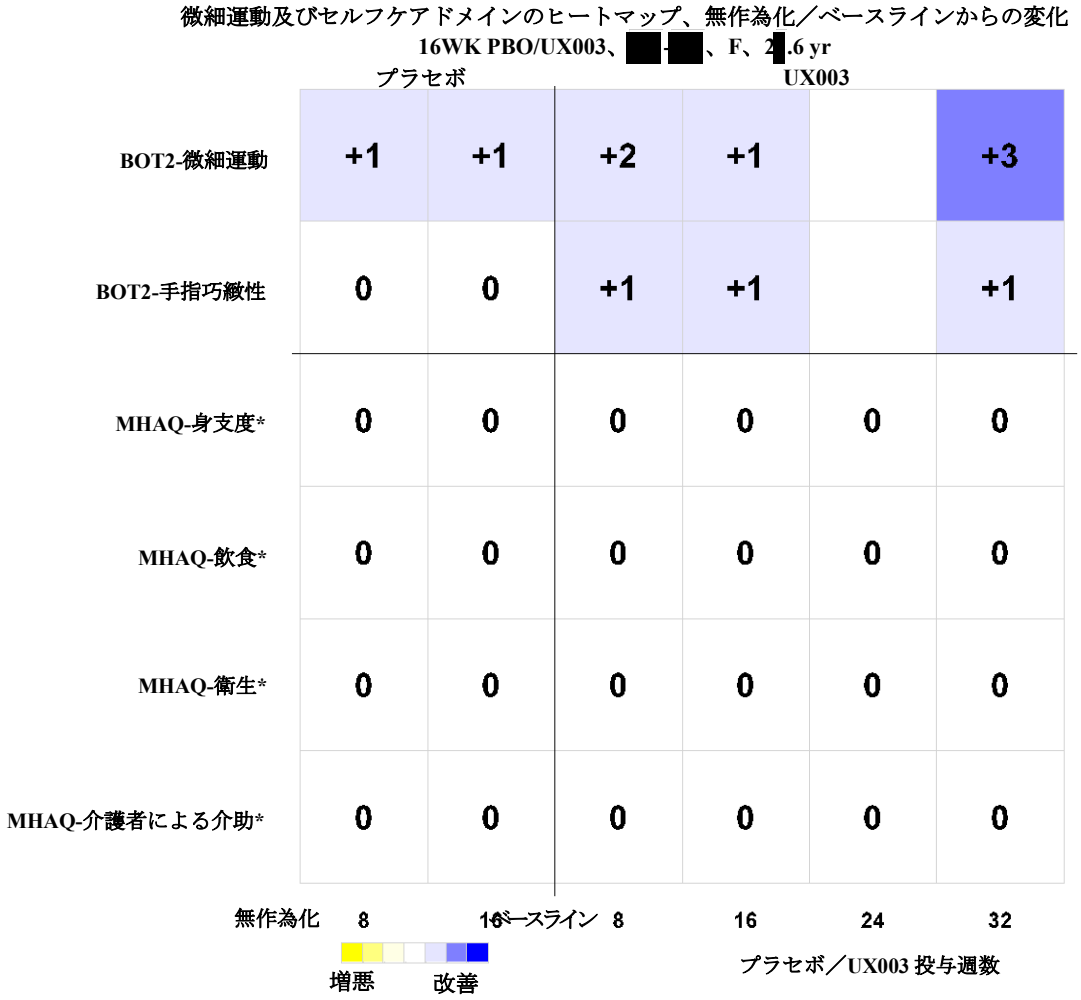
被験者は 1[redacted] 歳女性でベースライン時に重大な認知障害を伴う深刻な障害があり、ほとんどの臨床評価を完了することができず、移動性、疲労、微細運動及びセルフケアの 3 つのいずれの機能カテゴリにおいても有意な改善がみられなかったが、uGAG の顕著な減少を認め、さらに心機能並びに医師及び介護者による変化の評価においては、臨床的な改善を示した。

被験者[redacted]

2[redacted] 歳女性。比較的軽度の障害があり、ベースライン時に歩行障害及び疲労を認めていた。それ以外の評価項目でほとんどの項目で UX003 投与開始前の時点で正常範囲内であった。投与期間中に微細運動及びセルフケアのカテゴリに改善が認められた（図 2.7.3.2.1.2.3.10.9）ほか、心機

能及び階段昇段能力に臨床的改善が認められ、uGAG 及び肝臓の大きさに有意な減少があった。

図 2.7.3.2.1.2.3.10.9:　微細運動及びセルフケアドメインによる被験者[redacted]のプロファイル



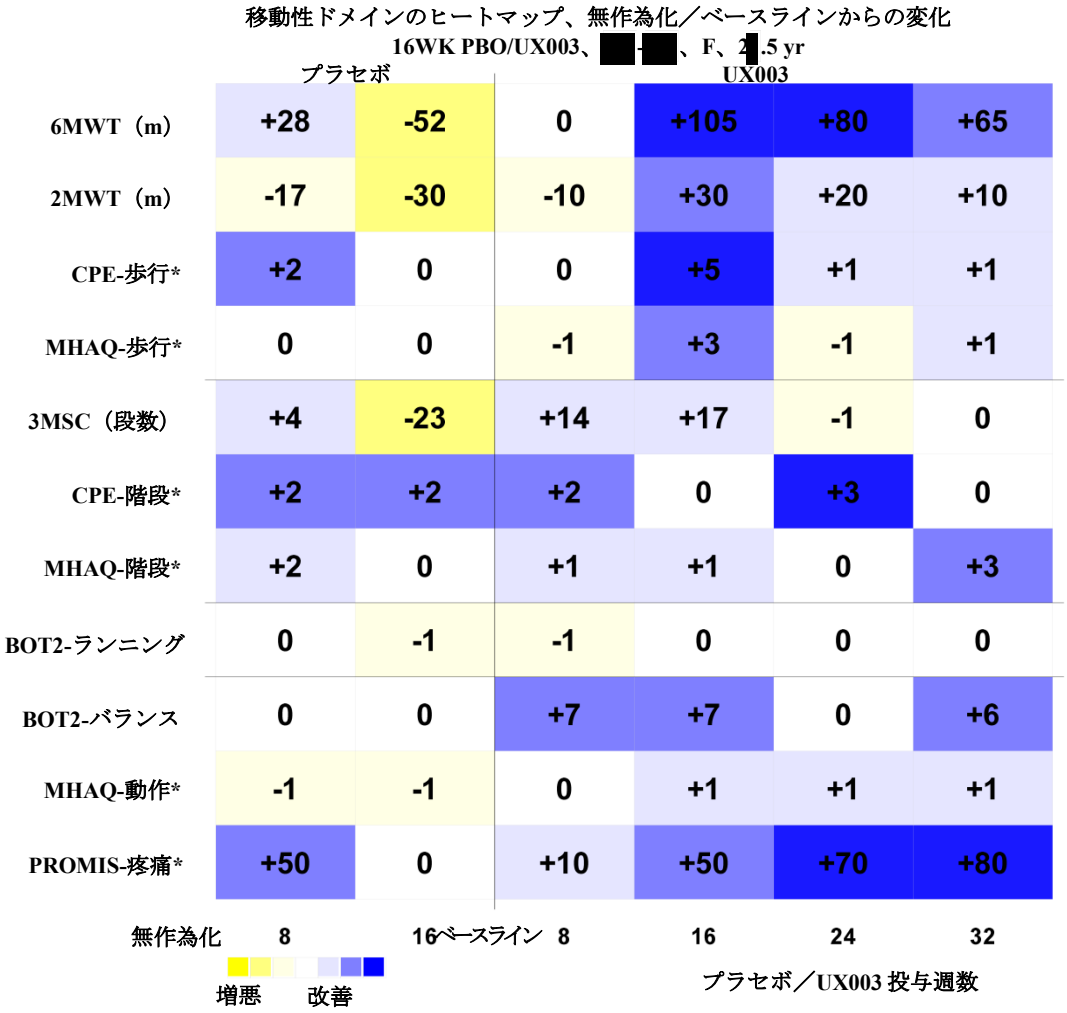
略語：BOT2 = Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査、F = 女性、MHAQ = ムコ多糖症健康評価質問票、PBO = プラセボ、WK = 週、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.3

被験者[redacted]

2[redacted] 歳女性。プラセボ投与中に歩行能力にやや低下の徴候がみられたが、UX003 投与 24 週後の 6MWT において 80 m の改善を認めるなど、UX003 投与により移動性のカテゴリで臨床的に有意義な反応を認めた（図 2.7.3.2.1.2.3.10.10）。

図 2.7.3.2.1.2.3.10.10:　移動性ドメインによる被験者[redacted] のプロファイル



略語：2MWT = 2 分間歩行試験、3MSC = 3 分間階段昇段［試験］、6MWT = 6 分間歩行試験、BOT2 = Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査、CPE = 臨床的問題の評価、F = 女性、MHAQ = ムコ多糖症健康評価質問票、PBO = プラセボ、WK = 週、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.1

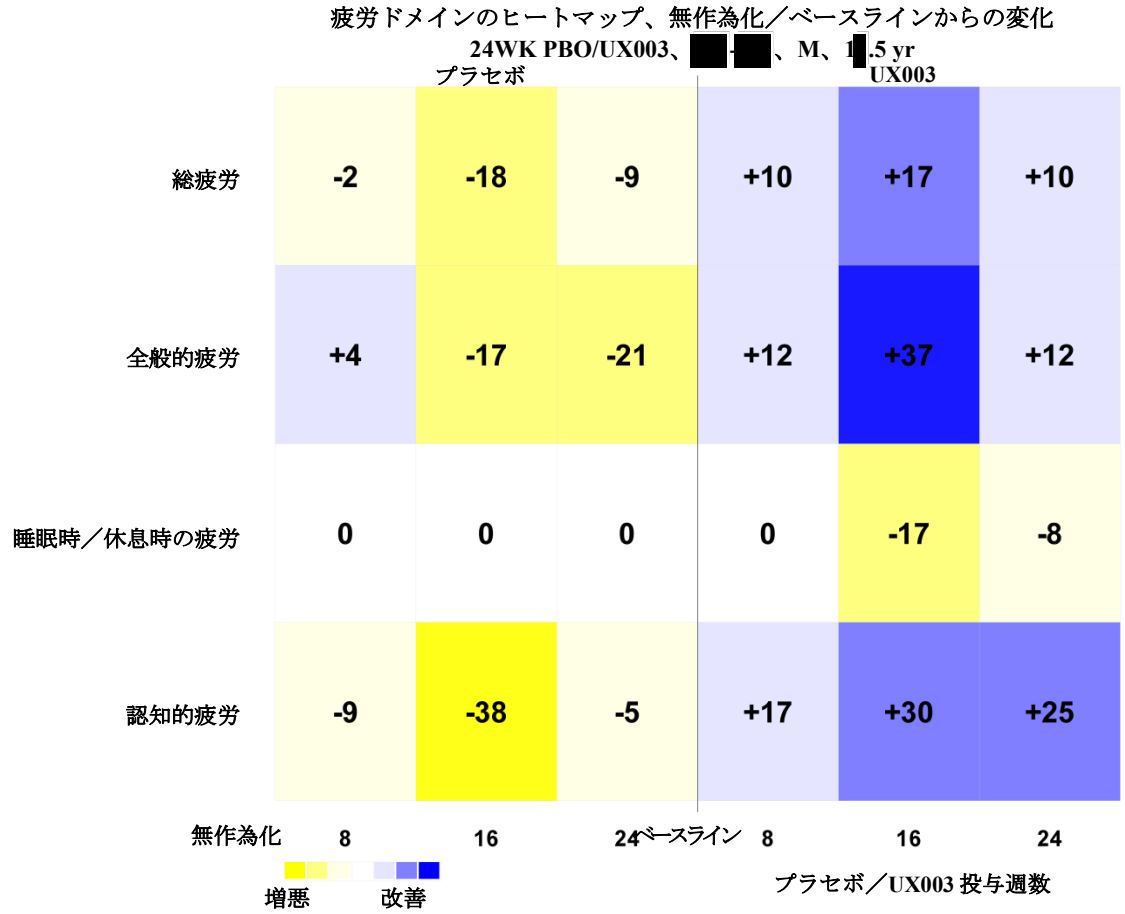
被験者[redacted]

1[redacted] 歳男性。ベースライン時に重大な認知障害を伴う深刻な障害を確認。多くの臨床評価を完了することができず、移動性、疲労、微細運動及びセルフケアの 3 つの機能カテゴリで有意な改善を認めなかったが、医師による変化の評価では有意義な改善を認め、また uGAG の顕著な減少、心機能の臨床的改善が認められた。

被験者[redacted]

1[redacted] 歳男性。ベースライン時に重度の障害を確認。車椅子の使用を必要としたが、自分で操作することはできなかった。治験実施施設で実施された機能的パフォーマンス評価の多くを完了することができなかったが、疲労カテゴリで臨床的に有意な改善（図 2.7.3.2.1.2.3.10.11）を認め、また uGAG の大幅な減少を示すなど、UX003 による治療効果を示した。

図 2.7.3.2.1.2.3.10.11:　疲労ドメインによる被験者[redacted] のプロファイル



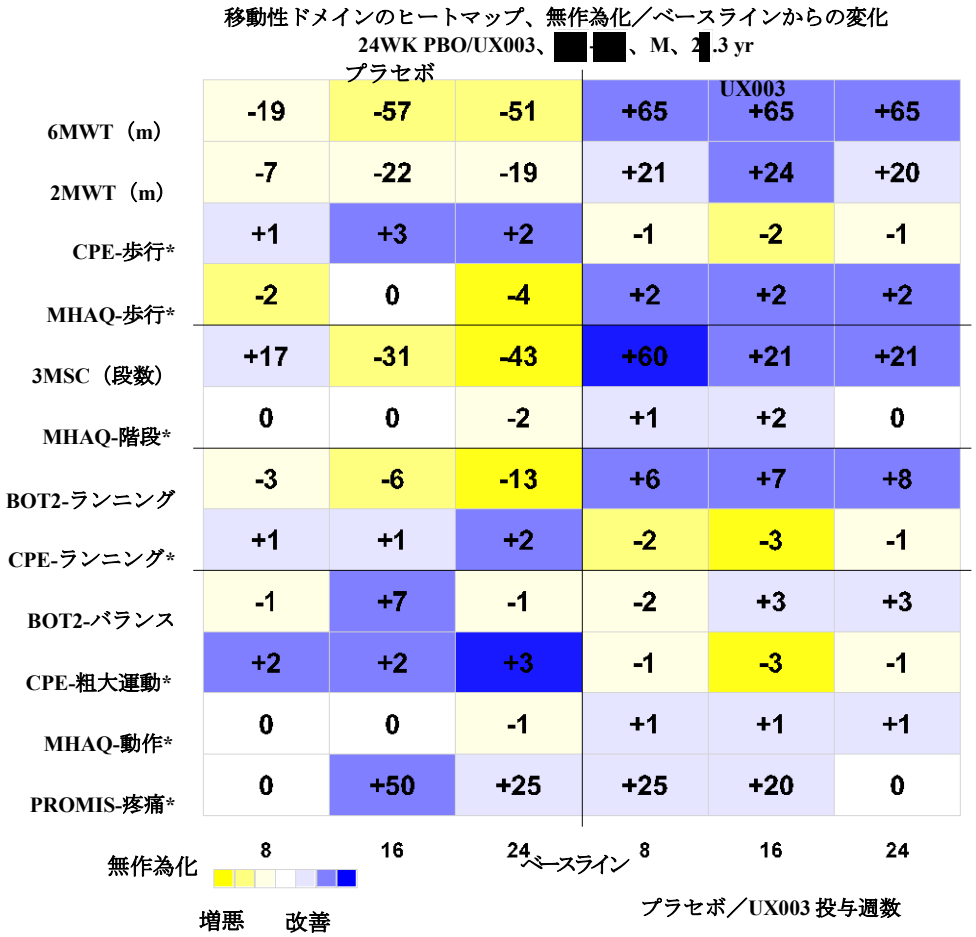
略語：M = 男性、PBO = プラセボ、WK = 週、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.2

被験者[redacted]

2[redacted] 歳男性。ベースライン時に軽度な障害を認めた。歩行障害があり、歩行機能は当初プラセボ投与期間中で増悪を認めたが、その後 UX003 投与により有意に改善した（図 2.7.3.2.1.2.3.10.12）。また、階段昇段及び心機能が改善し、移動性の機能カテゴリの全体的な改善に寄与していた。

図 2.7.3.2.1.2.3.10.12：　移動性ドメインによる被験者[redacted]のプロファイル



略語：2MWT = 2 分間歩行試験、3MSC = 3 分間階段昇段［試験］、6MWT = 6 分間歩行試験、BOT2 = Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査、CPE = 臨床的問題の評価、M = 男性、MHAQ = ムコ多糖症健康評価質問票、PBO = プラセボ、WK = 週、yr = 年齢（歳）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.3.1

2.7.3.2.1.2.4　薬物動態

PK 評価を行った全てのポイントで、UX003 は投与開始後最も早い評価時点（1 時間）で血清中で検出可能となり、投与終了時（4 時間）前後で最高濃度に達していた。投与後、UX003 濃度は時間とともに指数関数的に減少したが、投与開始後 11 時間の最終採血時点まで定量可能であった。UX003 投与前のサンプリングポイントでは血中濃度は定量限界（BQL）未満であった。これは QOW で反復投与しても血清中に UX003 がほとんど、もしくはまったく蓄積されていないことを裏付けている。

最高血中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は、治療期間中を通してほぼ同等であり、UX003 の薬物動態は少なくとも 46 週間の連続 QOW 投与において投与期間に依存しないことが示唆された。

投与期間のいずれかの時点で抗 UX003 中和抗体（NAb）が陽性となった 5 例の UX003 曝露量は、NAb が陰性だった 7 例と比べ有意な差を示さなかった。

2.7.3.2.1.2.5　安全性

UX003 の忍容性が確認され、有害事象による死亡も、試験中止や投薬中断に至る有害事象の発

現もなく、過敏症の再発もなかった。

プラセボで治験を開始した 9 例全例が、UX003 にクロスオーバーする前に試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を少なくとも 1 つ発現した。UX003 投与中に、12 例全例で少なくとも 1 件の TEAE を発現した。

曝露量で調整した TEAE 発現率（TEAE の総発現件数を解析対象例の総投与期間で割った発現率）は、UX003 とプラセボで有意な差がなかった。プラセボ及び UX003 の投与期間中に報告されたほぼすべての TEAE が軽度（グレード 1）から中等度（グレード 2）と評価された［有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード判定基準に基づく］。

投与関連 SAE として唯一報告されたアナフィラキシー様反応は、投与開始から 1 時間の間に不注意で UX003 を急速（ボーラス）投与した際に発現した。別の被験者はベッドから落下し、治験薬投与とは無関係のグレード 2 の頭蓋脳損傷の SAE を発現した。

過敏症再発の事象はなかった。治療に関連する蕁麻疹、血管浮腫、又は血圧若しくは心機能の変化は認められなかった。Sampson のアナフィラキシー診断基準を満たすような事象はなかった。

本試験で行われた計 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。1 例の被験者は上記の通り、重篤なグレード 3 の投与に関連するアナフィラキシー様反応が急速（ボーラス）投与後に発現した。もう 1 例は、UX003 の初回投与中に非重篤なグレード 1 の投与に関連するアナフィラキシー様反応を認めた。経過観察のみで特に治療は行わずに同被験者の UX003 投与を再開したが、その後に関連症状は認められなかった。いずれの被験者も以後の投与で過敏症の再発はなかった。

12 例のうち 5 例（成人被験者 3 例は全例）では、抗 rhGUS（UX003）抗体（ADA）が検出されなかったか、又は抗体価が無視できるほど小さかった（1：40 以下）。

残りの 7 例では持続的に ADA が認められたが、抗体産生と IAR との間に関連はなかった。2 例の ADA の抗体価は低～中等度（1：5000 未満）であり、5 例は中等度（1：5000 超）であった。被験者は投与 8～16 週間後に ADA 陽性となり、抗体価は投与 8～40 週の間にピークに達した。概して、ADA 陽性を示した被験者の ADA 抗体価は投与開始から 24～46 週間後に減弱した。ADA 陽性被験者のうちの 5 例において、1 時点又は複数の時点で NAb が検出された。

既存のデータは、ADA（非 NAb 及び NAb の両方）の存在や抗体価が、UX003 投与後の uGAG 排泄の減少に対して影響を及ぼさないことを示唆している。

2.7.3.2.1.2.6 結論

評価対象の特性を鑑みると限界はあるものの、本試験（無作為化プラセボ対照シングルクロスオーバー開始時盲検化試験）の MPS VII 型被験者 12 例において UX003 の QOW 投与の有効性と安全性が確認された。すべての被験者で急速で持続的かつ意義のある uGAG 排泄の減少が認められた。投与 24 週間後の DS 排泄の LS 平均変化（±SE）は-64.82%（±2.468%）（p<0.0001）であり、12 例全例が奏効例（投与後最低 1 回の来院時に uGAG が 50%以上減少と定義）であった。尿中 CS 排泄も DS の結果と一致した結果であった［UX003 投与 24 週時点での LS 平均変化（±SE）：-70.64%（±2.93%）（p<0.0001）］。

ベースライン時の患者背景においては、疾患の重症度及び身体機能で大きなばらつきを認めたが、得られた臨床データを総合的に総括すると、被験者全体集団及び個々の被験者ともに、1 つ又は複数の評価項目で臨床的な改善が認められていたと結論づけることができる。MDRI の結果

は、あらかじめ規定した解析及び疲労関連評価項目を含めた事後解析ともに総じてポジティブな臨床的改善を示し、MDRI評価ではUX003投与24週間後に+0.5ドメイン増加し（p=0.0527）、疲労関連項目を含めると+0.8 ドメインの増加（p=0.0433）であった（補完データに基づく t 検定）。MPS VII型患者は世界的に極めて少数であり、本臨床試験に参加することができるすべての患者を可能な限り登録する必要があった。そのため集団のばらつきが大きくなり、また、予想されたとおり一部の被験者ではいくつかの評価項目を完了できなかったこと等で評価することができなかった［12例における6ドメイン72項目のうち、23項目（約32%）が評価不能であった］。しかしながら、前述の通りMDRIスコアにより、できる限り最適な有効性評価をこの不均一な集団において実施できたと考える。

個々の被験者の解析において、12例中9例が移動性、疲労、微細運動関連項目及びセルフケアの項目で改善を示した。重度及び軽度の両方の障害を持つ被験者は、客観的臨床評価、又は患者／医師／介護者が報告アウトカム、又はその両方において改善を示した。特記すべきこととして、MPSに多い死因である心機能及び呼吸困難はUX003投与後に数例で改善を認めている。

UX003 の安全性プロファイルは臨床的に受け入れ可能な範囲内であり、過敏症の事象は少数で、215回の投与で2件（0.9%）であった。過敏症のIARを再発した被験者はいなかった。投与関連SAE として唯一報告されたアナフィラキシー様反応は、投与開始から 1 時間の間に不注意でUX003 をボーラス投与した際に発現したものであり（治療に関連する蕁麻疹、血管浮腫、又は血圧若しくは心機能の変化は認められなかった）、その他重要な安全性情報として、有害事象による死亡、試験中止や投薬中断に至る有害事象の発現はなかった。7 例において ADA が認められたが、ADA と IAR の発現との関連はなく、ADA 抗体価は治療の 24～46 週後に減弱していた。ADA（非NAb及びNAbの両方）の存在や抗体価が、UX003投与後のuGAG排泄の減少に対して影響を及ぼすことはなかった。

MPS VII 型被験者 12 例を対象とした無作為化、プラセボ対照、開始時盲検化試験で、UX003 投与によりuGAGの統計的有意な減少を認めた。また、被験者の大多数において臨床的に意義のある改善が認められ、かつ安全性に対する重大な懸念はなかった。

2.7.3.2.2　第 I/II 相 UX003-CL201 試験の臨床的有効性の概要

UX003-CL201 は、MPS VII 型患者において UX003 の安全性、有効性及び用量を評価する非盲検第 I/II 相試験であった。本試験では、5～30 歳までの最大 5 例を登録可能とし、UX003 IV QOW 投与について評価を行うこととした。詳細な結果については、UX003-CL201 CSR を参照のこと。

2.7.3.2.2.1　試験デザイン

試験は 2 段階で構成されていた。第 1 段階は、次に示す 3 期間で構成されていた。（1）被験者に UX003 を 2 mg/kg QOW で投与する初期投与期間（14 週間、ただし治験実施計画書では投与後の治療効果を観察する 2 週間を含めなかったため 12 週間と記載されている）、（2）被験者にUX003を1 mg/kg QOWで8週間投与した後、4 mg/kg QOWで8週間投与し、続いて2 mg/kg QOWで8週間投与する強制用量増減期間（各用量8週間、3用量で計24週間）、（3）被験者にUX003を 2 mg/kg QOW で投与する継続投与期間（最長 36 週間）。試験の第 2 段階は長期投与期で、被験者に UX003 を 4 mg/kg QOW で投与する長期継続投与期間（最長 168 週間）の 1 期間で構成されていた。

有効性評価のばらつきを最小限に抑えるために、中央施設 1 ヵ所（英国）及び地域施設 2 ヵ所

（トルコ及びスペイン各 1 ヵ所）の 3 施設で本試験を実施した。

本試験では、有害事象、有害事象による中止、SAE、免疫原性、及び臨床検査評価を収集することによって安全性を評価した。これらの結果を UX003-CL201 CSR 12 項及び第 2.7.4 項に示している。

試験デザインを図 2.7.3.2.2.1.1 に示す。

図 2.7.3.2.2.1.1:　UX003-CL201 試験デザイン

	第 1 期					長期継続投与期
	初期投与期間（14 週 [a,b]）	強制的用量増減期間（24 週 [b]）			継続投与期間（最長 36 週 [b]）	長期継続投与期間（最長 168 週 [b]）
週	0～12	14～20	22～28	30～36	38～72	74～240
用量（mg/kg）[c]	2	1	4	2	2	4

a　治験実施計画書では初期投与期間を 12 週間とした。ただし、この期間の投与スケジュール（14 週間）は治験実施計画書のすべての版に正確に反映されていた。

b　投与期間は最初の投与から最後の投与までの週数+2 週間である［例えば、初期投与期間の投与は 0 週から 12 週までの隔週（QOW）に行われ、したがって、投与期間は 14 週である］。

c　投与方法は、試験期間を通して隔週静脈内投与（IV QOW）であった。

2.7.3.2.2.2　試験結果

2.7.3.2.2.2.1　曝露の範囲

28 週時点までは、いずれの被験者においても投与遵守率は 100%であったが、その後はばらつきが認められた（試験期間及び投与量あたりの投与遵守率の最低値は 83%）。被験者 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] の全期間にわたる投与遵守率（予定 UX003 投与量に対する実際の投与量%）は 89%、91%及び 96%であった。

2.7.3.2.2.2.2　被験者試験状況及び被験者背景

合計 3 例が登録された。全例が適格基準を満たしていた。3 例全例が長期継続投与期間まで試験を継続し、治験薬の人道的使用試験に移行する前の時点で、それぞれ 118、124 又は 132 週の試験最終来院まで投与を受けていた。

3 例が本試験に登録された。その内訳は 2[redacted].1 歳のアジア系男性 1 例、[redacted].5 歳の白人男性 1 例、及び [redacted].4 歳の白人女性 1 例であった。確定診断時の年齢は [redacted]～[redacted] 歳であり、新生児期に胎児水腫の既往歴がある 2 例（[redacted].5 歳の男性及び [redacted].4 歳の女性）が含まれていた。

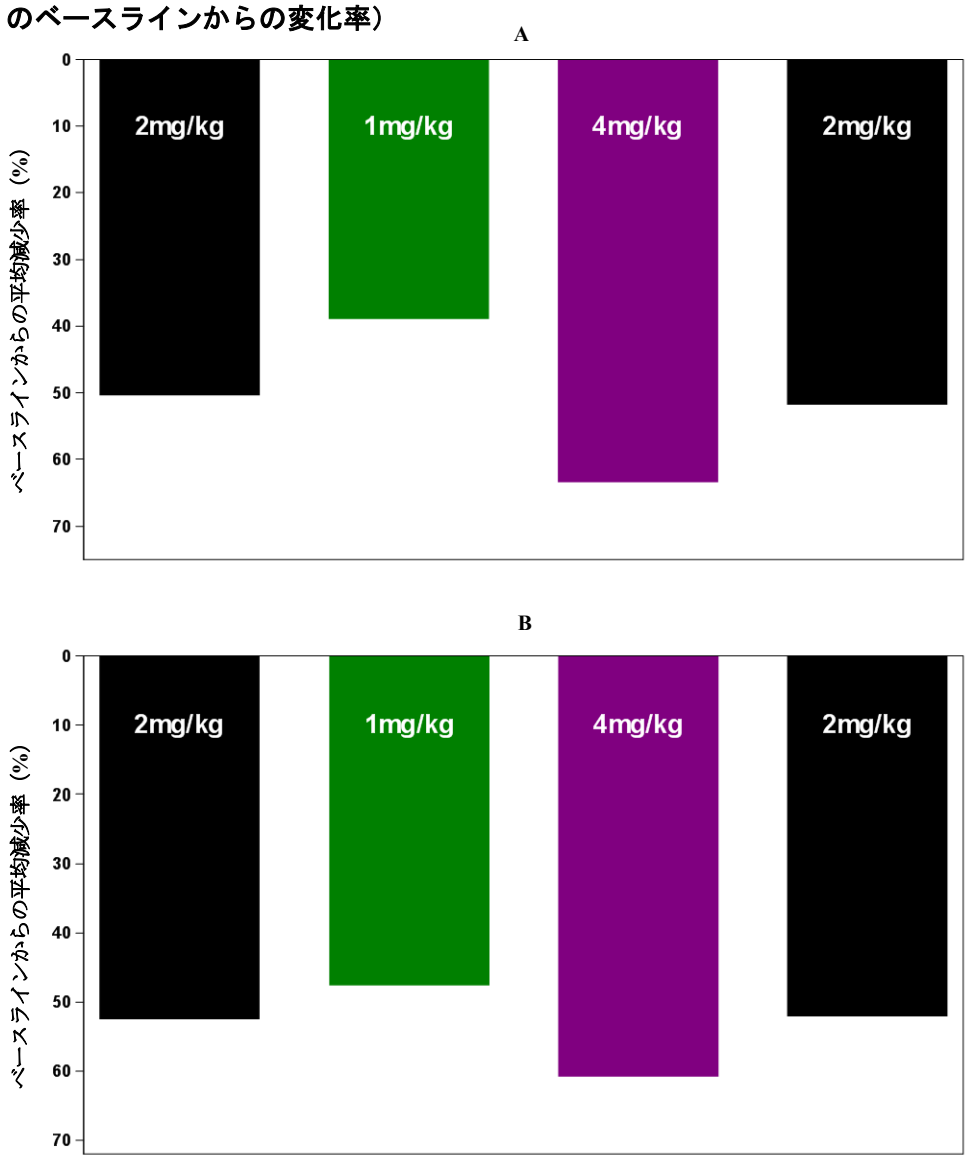
2.7.3.2.2.2.3　有効性

uGAG 排泄（DS）は、4 mg/kg 用量においてベースラインから平均 61.76%の減少を示した（3 例の被験者について）。さらに、ベースラインで肝腫大があった 2 例では、肝臓サイズが正常レベルにまで縮小した。肺活量測定を行うことができた 1 例は、肺機能の顕著な改善を示した。またベースラインで肩関節屈曲障害のあった 2 例で、治療後に年齢に応じた正常値までの改善を認めた。3 例全例で PGI-C で持久力向上／疲労軽減が報告された。有効性の結果の要約を以下に示す。

2.7.3.2.2.2.3.1 有効性の主要評価項目

UX003 投与による uGAG 減少は急速かつ用量反応性があり、その減少は持続的であった。2 mg/kg QOW での投与開始後、3 例全例において急速な uGAG 排泄（DS 及び CS）の減少が認められた。強制用量増減期間中に DS 及び CS の用量依存的な変化が認められ、DS の平均減少は 1 mg/kg QOW で 42.18%、4 mg/kg QOW で 61.76%、及び 2 mg/kg QOW で 52.40%であった（UX003-CL201 CSR 10.1.1 項及び図 2.7.3.2.1.2.3.1.1）。CS 排泄の平均減少率は 1 mg/kg QOW で 47.70%、4 mg/kg QOW で 58.97%、2 mg/kg QOW で 54.76%であった。uGAG の DS 及び CS 平均減少率はそれぞれ 54.84%及び 46.67%であり、2 mg/kg QOW での継続投与期間中も維持された。長期投与期間中、uGAG の持続的減少がみられたが、被験者[redacted]（88、90、92 週）、[redacted]（74、96、118、122 週）及び[redacted]（112、116 週）は未投薬があった際に、uGAG の短期的な増加が認められた（UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.5.3）。4 mg/kg QOW の投与期間中におけるいずれかの時点での尿中 DS 排泄の最大減少量は、被験者[redacted]では 72.6%、被験者[redacted]では 77.0%、被験者[redacted]では 74.6%であった。CS 排泄は被験者[redacted]で最大 71.9%、被験者[redacted]で 64.9%及び被験者[redacted]で 79.0%減少した（UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.6.1、一覧表 16.2.6.8.7）。図 2.7.3.2.2.2.3.1.2 及び図 2.7.3.2.2.2.3.1.3 に DS 及び CS についてそれぞれ被験者ごとの uGAG の結果を示す。

図 2.7.3.2.2.2.3.1.1:　各投与期の終了時点での uGAG（LC-MS/MS-DS［A］及び LC-MS/MS-CS［B］）のベースラインからの変化率）

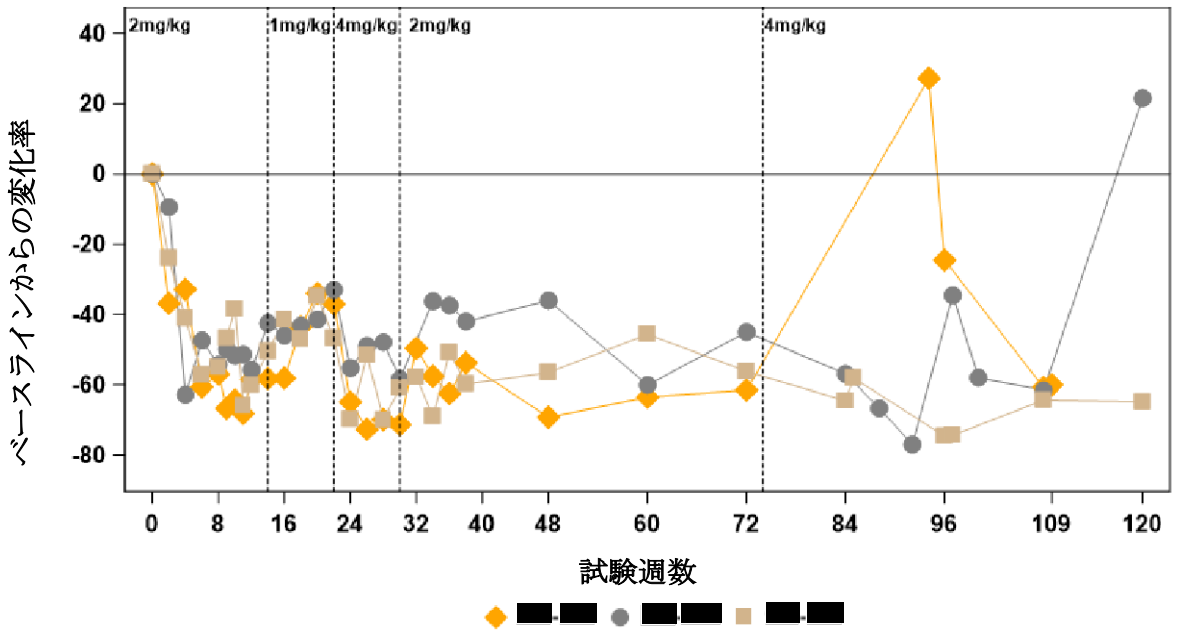


略語：DS＝デルマタン硫酸、CS＝コンドロイチン硫酸、LC-MS/MS＝液体クロマトグラフィータンデム質量分析法、uGAG＝尿中グリコサミングリカン

出典：UX003-CL201 CSR 図 14.2.2.4.4 及び図 14.2.2.4.5

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 及び 38 週）。

図 2.7.3.2.2.2.3.1.2:　被験者ごとの 0 週（ベースライン）から 120 週までの uGAG DS 排泄の変化率（LC-MS/MS）

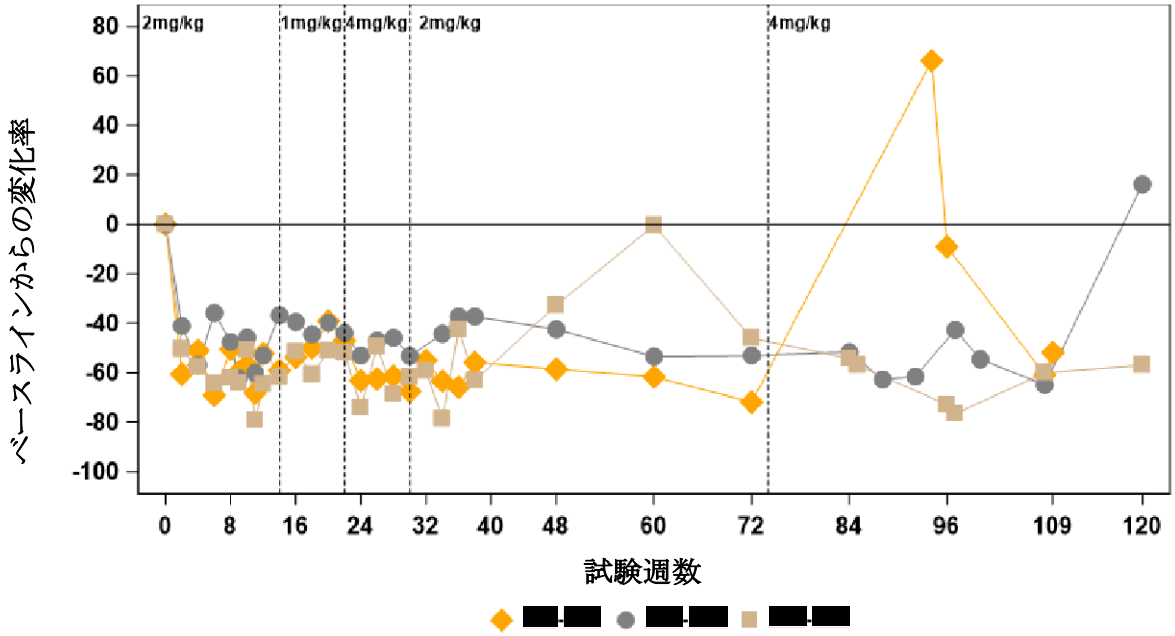


略語：DS＝デルマタン硫酸、LC-MS/MS＝液体クロマトグラフィータンデム質量分析法、uGAG＝尿中グリコサミングリカン

注：被験者[redacted]は 118 週まで投与を完了し、86 週に不完全な投与（2.5%完了）が、88、90 及び 92 週に未投薬があり、図に示すようにこれらに対応する時点で上昇がみられた。被験者[redacted]は 132 週まで投与を完了し、74、96、118 及び 122 週に未投薬があり、図に示すようにこれらに対応する時点で上昇がみられた。被験者[redacted]は 124 週まで投与を完了し、112 及び 116 週に未投薬があり、図に示すようにこれらに対応する時点で上昇がみられた。

出典：UX003-CL201 CSR 図 14.2.1.1

図 2.7.3.2.2.2.3.1.3:　被験者ごとの 0 週（ベースライン）から 120 週までの uGAG CS 排泄の変化率（LC-MS/MS）



略語：CS＝コンドロイチン硫酸、LC-MS/MS＝液体クロマトグラフィータンデム質量分析法、uGAG＝尿中グリコサミングリカン

注：被験者[redacted]は 118 週まで投与を完了し、86 週に不完全な投与（2.5%完了）が、88、90 及び 92 週に未投があり、図に示すようにこれらに対応する時点で上昇がみられた。被験者[redacted]は 132 週まで投与を完了し、74、96、118 及び 122 週に未投薬があり、図に示すようにこれらに対応する時点で上昇がみられた。被験者[redacted]は 124 週まで投与を完了し、112 及び 116 週に未投薬があった。

出典：UX003-CL201 CSR 図 14.2.1.2

2.7.3.2.2.2.3.2　有効性の副次的評価項目

2.7.3.2.2.2.3.2.1　長期継続投与期の用量選択

長期投与期の UX003 の用量は、3 例全例が強制用量増減期間を完了する前に実施された 36 週時点での有効性の予備的解析に基づいて、4 mg/kg QOW を選択した。安全性は 1、2、及び 4 mg/kg QOW の用量で同程度であった。

その後の 36 週までの解析でも予備解析と同様の結果が確認され、UX003 の 4 mg/kg QOW 投与で uGAG（NRE による CS/DS）排泄の減少率が最大となり、その平均減少は 4 mg/kg では 52.7%であったのに対し、2 mg/kg QOW 投与では 45.8%、1 mg/kg QOW では 30.9%であった。

2.7.3.2.2.2.3.2.2　6 分間歩行試験（6MWT）及び 3 分間階段昇段試験（3MSCT）

ベースライン時の評価で、被験者[redacted]及び[redacted]は 6MWT において 6 分間にわたって歩行したのに対し、被験者[redacted]の歩行時間はスクリーニング来院時には 4 分 10 秒、ベースライン時には 3 分 10 秒であった。3 例全例の結果にはばらつきがあり、歩行機能に対する治療効果は不明瞭であると解釈された（UX003-CL201 CSR 10.2.2 項）。

ベースライン評価時、3 例全例で 3 分間に上った階段数が記録できた（UX003-CL201 CSR 10.2.3

項）。ベースライン後、被験者 [redacted] 及び [redacted] について、いくつかの欠測を含め結果にばらつきがあった。被験者[redacted] はベースライン時の階段昇段は 151 段であったが、120 週で 176 段に改善した（25 段の増加）。この改善の要因として、股関節手術成功後の股関節痛の軽減による可能性や、ベースラインと比較して 120 週でみられた酸素飽和度の改善及び心拍数低下によって示唆される持久力／運動耐容能の向上による可能性が考えられる。

2.7.3.2.2.2.3.2.3　肺機能検査

肺機能検査の評価項目は FVC、1 秒間の努力呼吸量（FEV1）、及び MVV などであった。公表されている標準的データ（Wang et al.1993）（Eigen et al.2001）（Hankinson et al.1999）を用いて、検査後に肺活量の正常値に対する割合（%）を算出した。ベースライン時点及び試験全体を通して、2[redacted] 歳の成人である被験者 [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かつ認知障害があったために試験の指示に従うことができなかった。

被験者 [redacted] は UX003 投与により大幅な肺機能の改善を示し、120 週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 10.2.4 項）。FEV に明らかな変化はなかった。ベースラインに比べて 120 週では 3MSCT が 25 段増の改善を示し、酸素飽和度が増し、心拍数が低下したことから、これらの肺活量測定値の改善は呼吸及び持久力の臨床的に有意義な変化であると解釈できる。

2.7.3.2.2.2.3.2.4　発育速度

著しい低身長は MPS VII 型及びその他の MPS の特徴である。MPS VII 型の 56 例の最近の横断的調査では、年齢が一致する疾病管理予防センター（CDC）の対照と比較して、男性の平均身長は-3.3 z スコア、女性の平均身長は-7.8 z スコアであった（Montano et al.2016）。注目すべきことに、ベースライン時において標準身長との差は-1.8 及び-2.0 スコアであり、本試験のいずれの小児被験者も顕著な低身長ではなかった（UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.6.7）。このため、発育の改善評価には限界があった。

2.7.3.2.2.2.3.2.5　肩関節可動域

左右の肩関節に対して関節角度計を使用して、最大肩関節可動域（ROM）を角度で評価した。小児における基準値に基づくと、被験者 [redacted] はベースライン時に肩関節 ROM が損なわれておらず（Boone et al.1979）、試験期間を通して変化がなかったことが報告された。被験者 [redacted] はベースライン時に左右の肩関節屈曲が損なわれており、それぞれ 118（右）及び 134 度（左）であった。投与後最初の評価で肩関節屈曲 ROM は 180 度まで改善し（右肩関節+62 度、左肩関節+46 度）、試験を通してこの値は 15 度以内の変化幅で維持された。この値は小児の正常範囲と一致し、正常な肩関節屈曲の達成／回復を示していた（Boone et al.1979）。被験者 [redacted] は、ベースライン時に肩関節可動域に極めて軽度の制限があり（両側約 160 度の屈曲値）、120 週までに約 175 度（+15 度）に改善した。同様に、肩関節伸展はベースライン時に年齢に対して基本的に正常であった（約 60 度）。ただし、投与後の伸展の結果は向上しており、試験終了時に約 86 度（+26 度）になった。

2.7.3.2.2.2.3.3　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 GAG、BOT-2、MPS HAQ、PGI-C、視力、肝脾腫大及び心エコーが含まれていた。

試験の評価スケジュールに従い、ベースライン時及び投与後のさまざまな時点で、肺活量測定、BOT-2、身体測定、肝臓及び脾臓の大きさ、心エコー、PGI-C、MPS HAQ及び視力に関する検査結果を評価した。組み入れ可能な被験者数が極端に限られていることから、これらの評価を実施できることを本試験への参加の必須条件とせず、そのためいくつかの評価は実施できなかった。このように、被験者間でばらつきがあり、症例数が3例と少なく、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介護者／患者報告アウトカムで改善がみられた。

- ベースラインで肝腫大がみられた2例で、肝臓の大きさが正常値まで縮小した（UX003-CL201 CSR 10.3.6項）。
- 1例の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並びに大半のドメインにおいて改善が報告された。これらの2例では介護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。

これらの結果の詳細についてはUX003-CL201 CSR 10.3項を参照のこと。

2.7.3.2.2.2.3.4 個々の被験者の概要

以下に個々の被験者の有効性をまとめ、被験者ごとの UX003 投与の臨床的ベネフィットを示す。なお、PGI-C スコアは、試験開始時に認められた各身体所見について 12 の個々のドメインを-3（重度の増悪）～+3（有意な改善）で採点した結果を示す。

被験者[redacted]

被験者は生後[redacted]年目に MPS VII 型と診断された白人男性で、[redacted].5 歳で本試験に登録され、UX003 による治療を開始した。病歴を UX003-CL201 CSR 表 10.4.1.1 に詳述している。ベースライン時に発達遅延、肩関節可動域の障害、移動性並びに微細運動及び粗大運動の機能障害、肝臓（辺縁2 cm）及び脾臓の肥大がみられた。視力障害又は重大な心機能障害は認められなかった。PGI-C のベースライン時の評価では、低身長、食欲不振、持久力低下／疲労、労作時の息切れ、肺機能低下、歩行能力の低下及び補助器具の必要性、並びに移動困難（椅子や床から立ち上がること、ベッドや自動車の出入りなど）があった。

当該被験者は低年齢かつ発達遅延があったため、肺機能検査を行うことができず、6MWT、BOT-2 微細運動及び粗大運動検査などのその他の評価の実施においても種々の影響があった。

ベースラインで障害のあった領域のうち、PGI-C によると UX003 投与後に肝臓及び脾臓の大きさ、肩関節屈曲、及び持久力／疲労に改善がみられた（表 2.7.3.2.2.2.3.4.1）。この低年齢、発達遅延及び脊髄損傷による四肢不全麻痺のために、移動性評価は困難であった。ただし、72 週時点での MPS HAQ 最終評価までの試験期間中に、移動性、セルフケア及び介護者による介助に対する MPS HAQ 複合スコアが改善した。

表 2.7.3.2.2.2.3.4.1:　ベースライン時に障害ありと判定された評価項目における変化の概要／被験者[redacted]

ライソゾーム病	
uGAG (LC-MS/MS-DS) 4 mg/kg QOW でのベースラインからの最大変化率（%）	
	26 週時
	-72.6%
肝脾腫大 ベースラインからの変化率（%）	
	36 週時
肝容積	-24.1%
脾容積	-28.3%
移動性／持久力	
	72 週時
6MWT 歩行距離のベースラインからの変化率（%）	有意な変化なし。評価手順書の遵守にばらつきがあった。
	36 週時
3MSCT	有意な変化なし
筋骨格	
肩関節可動域 ベースラインからの変化（度）	72 週時
屈曲	ベースライン値は約 45°と正常値を下回った。6 週時までに正常範囲まで増加し、試験を通して維持された。
調査／質問票	
MPS HAQ 総スコア ベースラインからの変化（スコアが低い方が、転帰が良好で機能的独立性が高いことを意味する）	
	72 週時
セルフケア	-3
移動性	-2
介護者による介助	-6

PGI-C ドメインのベースラインからの変化率（%）			
ドメイン		試験来院	
	ベースライン	36 週時	72 週時
持久力低下／疲労／活力低下／倦怠感	P	+1	+1
息切れ／労作時の呼吸困難	P	+1	-1
肺機能低下	P	+1	-1
歩行能力の低下（関節硬直、拘縮）	P	0	-1
歩行補助器具が必要	P	0	-1
移動困難（椅子又は床から立ち上がること、ベッド、浴槽、車の出入り）	P	-1	-2
食欲不振	P	+3	+3

略語：3MSCT = 3 分間階段昇段試験、6MWT = 6 分間歩行試験、DS = デルマタン硫酸、LC- MS/MS = 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法、MPS HAQ = ムコ多糖症健康評価質問票、PGI-C = 変化に関する医師の全般印象、QOW = 隔週、uGAG = 尿中グリコサミノグリカン

P：ベースライン時に症状が認められた

被験者[redacted] は 118 週まで投与を完了し、86 週に不完全な投与（2.5%完了）、88、90 及び 92 週に未投薬がみられた（UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.5.3）。

出典：UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.6.1、一覧表 16.2.6.2.1、一覧表 16.2.6.5、一覧表 16.2.6.10.2、一覧表 16.2.6.12.1、一覧表 16.2.6.12.2、一覧表 16.2.6.14

被験者[redacted]

被験者は[redacted]に MPS VII 型との診断を受けた白人女性で、[redacted].4 歳で本試験に登録され、UX003 の投与を開始した。病歴を UX003-CL201 CSR 表 10.4.2.1 に示している。ベースライン時、移動性の障害（ベースライン 6MWT は正常予測値の 63.6%）及び学習困難、肝腫大、視力障害がみられた。肩関節可動域の減少は認められなかった。PGI-C ベースライン評価によると、低身長、視力低下、持久力低下／疲労、労作時の息切れ、肺機能低下、歩行能力の低下、補助器具の必要性、及び移動困難（椅子や床から立ち上がること／ベッドの出入りなど）があった。

被験者[redacted] は学習困難に関連する認知障害のために、肺機能検査や MRI による肝臓及び脾臓の大きさの評価を実施することができなかった。

ベースライン時に障害を認めた身体機能のうち、PGI-C の結果によると UX003 投与後に肝臓及び脾臓の大きさ、持久力／疲労、食欲、及び労作時の息切れに改善がみられた（表 2.7.3.2.2.2.3.4.2）。6MWT での歩行能力は試験中に大きな変化はなかった。ただし、試験終了時の歩行能力における PGI-C でいくらかの改善がみられた。さらに、ベースライン時の被験者の報告によると、歩行時に装具、AFO、又は副木を歩行時間全体の半分未満の時間使用していたが、6 週後の報告では、MPS HAQ で歩行補助器具の使用は報告されず、試験を通して 6MWT の実施時に歩行補助器具を使用することはなかった。

表 2.7.3.2.2.2.3.4.2:　ベースライン時に障害と判定された評価項目における変化の概要／被験者[redacted]

ライソゾーム病				
uGAG（LC-MS/MS-DS） 4 mg/kg QOW でのベースラインからの最大変化率（%）				
			92 週時*	
			-77.0%	
肝脾腫大 ベースラインからの変化率（%）				
			36 週時	
肝容積			-53.3%	
脾容積			-46.7%	
移動性／持久力				
			120 週時	
6MWT 歩行距離のベースラインからの変化率（%）			有意な変化なし。評価手順書の遵守にばらつきがあった。	
			84 週時	
3MSCT			結果にばらつきがあり、ベースラインと比較して 43 段減少。	
PGI-C ドメインのベースラインからの変化率（%）				
ドメイン	試験来院			
	ベースライン	36 週時	72 週時	120 週時
持久力低下／疲労／活力低下／倦怠感	P	+2	+2	+2
息切れ／労作時の呼吸困難	P	+1	+1	+1
肺機能低下	P	0	0	0
歩行能力の低下（関節硬直、拘縮）	P	+1	-1	+1
歩行補助器具が必要	P	0	-1	-1
移動困難（椅子又は床から立ち上がること、ベッド、浴槽、車の出入り）	P	0	0	0
食欲不振	NP	0	+2	+2

略語：3MSCT = 3 分間階段昇段試験、6MWT = 6 分間歩行試験、DS =デルマタン硫酸、LC- MS/MS = 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法、PGI-C = 変化に関する医師の全般印象、QOW = 隔週、uGAG = 尿中グリコサミノグリカン

*：予定外の来院。P：ベースライン時に症状が認められた。NP：ベースライン時に症状が認められなかった。

被験者[redacted]は 132 週まで投与を完了し、74、96、118 及び 122 週に未投薬がみられた（UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.5.3）。

出典：UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.6.1、一覧表 16.2.6.2.1、一覧表 16.2.6.12.1、一覧表 16.2.6.12.2、一覧表 16.2.6.14

被験者[redacted]

被験者は[redacted]歳の時にMPS VII型との診断を受けたアジア系男性であり、2[redacted].1歳で本試験に登録され、UX003投与を開始した。病歴をUX003-CL201 CSR表10.4.3.1に示している。ベースライン検査時、歩行能力の障害（ベースライン6MWTは正常予測値の35.9%）、関節痛及び関節障害、軽度の肩関節屈曲障害、及び視力障害がみられた。

ベースライン時に障害を認めた身体機能のうち、肺機能、6MWT、肩関節可動域、並びにPGI-Cの結果による持久力／疲労、歩行能力、歩行補助器具の必要性、及び移動困難については、UX003投与後に改善がみられた（表2.7.3.2.2.2.3.4.3）。車椅子や杖などの移動補助器具の使用状態は試験を通して変化し、移動時間の半分未満から常に必要なしにまで改善し、96週時点で補助器具の使用が不要となった。この歩行能力の改善は、両股関節置換術後の関節痛及び関節障害の軽減による可能性が考えられるが、ERTによるベネフィットの可能性もある。肺機能は有意に改善し、ベースラインから120週までの間にFVCが21%増加し、MVVが36%増加した。呼吸のこれらの臨床的に有意義な改善と心エコーでみられる左心室機能のある程度の改善は、運動耐容能の改善に寄与したと考えられ、それは3MSCTでの階段昇段の段数増加や、検査後の酸素飽和度上昇及び心拍数低下に反映されている。

表2.7.3.2.2.2.3.4.3:　ベースライン時に障害と判定された評価項目における変化の概要／被験者[redacted]

ライソゾーム病	
uGAG（LC-MS/MS-DS） 4 mg/kg QOWでのベースラインからの 最大変化率（%）	
	96週時
	-74.6%
心肺機能：	
肺機能（肺活量測定） ベースラインからの変化率（%）	
	120週時
FVC	21%増加
FEV1	13%増加
MVV	36%増加
心臓の大きさと機能 ベースラインからの変化	
	84週時
LVMI (g/m)	-6.7
	84週時
駆出率（%）	+3%

移動性／持久力	
	120 週時
6MWT 歩行距離のベースラインからの変化率（%）	105 m の改善（歩行距離 = 390 m、予測値の 49.6%）。
	120 週時
3MSCT	25 段の増加及び労作性心肺機能改善。
筋骨格	
肩関節可動域 ベースラインからの変化（度）	
	120 週時
屈曲	ベースラインで軽度の制限があったが、試験終了時に 15°改善
調査／質問票	
MPS HAQ 総スコア ベースラインからの変化（スコアが低い方が、転帰が良好で機能的独立性が高いことを意味する）	
	120 週時
セルフケア	-1
移動性	-4
介護者による介助	-13

PGI-C ドメインのベースラインからの変化率（%）

ドメイン	試験来院			
	ベースライン	36 週時	72 週時	120 週時
持久力低下／疲労／活力低下／倦怠感	P	+1	0	+1
息切れ／労作時の呼吸困難	P	0	0	0
肺機能低下	P	0	0	0
歩行能力の低下（関節硬直、拘縮）	P	0	+1	+1
歩行補助器具が必要	P	0	0	+3
移動困難（椅子又は床から立ち上がること、ベッド、浴槽、車の出入り）	P	0	+1	+3
食欲不振	NP	0	0	0

略語：3MSCT = 3 分間階段昇段試験、6MWT = 6 分間歩行試験、BOT-2 = Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査-第 2 版、DS = デルマタン硫酸、FEV1 = 1 秒量（1 秒間の努力呼気量）、FVC = 努力肺活量、LC- MS/MS = 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法、LVMI = 左室心筋重量係数、MPS HAQ = ムコ多糖症健康評価質問票、MVV = 最大換気量、PGI-C = 変化に関する医師の全般印象、QOW = 隔週、uGAG = 尿中グリコサミノグリカン

P：ベースライン時に症状が認められた。NP：ベースライン時に症状が認められなかった。

被験者[redacted]は 124 週まで投与を完了し、112 及び 116 週に投薬欠落がみられた（UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.5.3）。

出典：UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.6.1、一覧表 16.2.6.2.1、一覧表 16.2.6.3.1、一覧表 16.2.6.4.1、一覧表 16.2.6.5、一覧表 16.2.6.10.2、一覧表 16.2.6.13、一覧表 16.2.6.14

2.7.3.2.2.2.4 薬物動態

PK 評価のための全ての評価時点で、UX003 は投与開始後最も早い評価時点（1 時間）において血清中で検出可能となり、投与終了時（4 時間）前後で最高濃度に達した。投与後、UX003 濃度は指数関数的に低下した。

血清 UX003 濃度は用量依存的であることが示唆され、反復投与で蓄積の徴候はなかった。個々の用量で標準化した PK パラメータは、被験者内及び被験者間ともにばらつきがみられた。全来院を通して平均 $t_{1/2}$ は 1.3～1.9 時間であった。

2.7.3.2.2.2.5 安全性

安全性に関する予備的な検討情報として、2 mg/kg QOW での 14 週間の初期投与期間より得られた安全性データより、UX003 は静脈内投与にて安全性に関する重大な懸念なく投与できることが示された。

死亡例、有害事象により試験を中止した被験者はなかった。過敏症又はその他の IAR も認めなかった。2 例において ADA の産生が認められたが、どちらの被験者においても長期投与に伴い抗体価が減弱した。

3 例全例が TEAE を少なくとも 1 件発現し、うち 2 例が各々1 件の UX003 と関連あると判断された TEAE を発現した。2 例で計 11 件の SAE が発現した。2 例のうち 1 例でグレード 4 の脊髄圧迫、グレード 3 の脳室拡張を含む 9 件の SAE が発現し、もう 1 例ではグレード 3 の変形性関節症を含む 2 件の SAE が発現した。すべての SAE は UX003 との関連はないと考えられた。

長期投与期間中に 4 mg/kg QOW で UX003 の投与を受けていた 1 例でグレード 4 の TEAE（脊髄圧迫）が発現し、投与を中断した。当該被験者は、鼡径部ヘルニア修復術のための全身麻酔後に下肢不全麻痺が発現し、その後、脊髄減圧術後に四肢麻痺が発現した。後に投与を再開し、試験を完了した。挿管中の頸部用手操作による脊椎圧迫は、MPS 患者の手術合併症として知られている（Valayannopoulos et al.2010）（Walker et al.1994）。

2.7.3.2.2.2.6 結論

この第 I/II 相非盲検用量探索試験の結果は、MPS VII 型の患者に対する ERT としての UX003 のさらなる臨床開発を支持する有効性及び安全性のエビデンスを示した。3 例の MPS VII 型の患者のデータ全体から、UX003 は MPS VII 型の患者に対して過敏症反応を起こさずに安全に投与することができることが示された。すべての被験者が試験を完了し、人道的な見地からの使用として UX003 の投与を継続した。最大の uGAG 減少と許容可能な安全性を得るための UX003 の至適用量は 4 mg/kg QOW であった。すべての被験者において、ベースライン時に障害が認められた 1 つ又は複数の身体機能で UX003 の臨床効果が認められた。血清 UX003 濃度は用量依存的であり、反復投与で蓄積の徴候はなかった。

2.7.3.2.3 第 II 相 UX003-CL203 試験の臨床的有効性の概要

UX003-CL203 は小児 MPS VII 患者における UX003 の安全性及び有効性を評価する非盲検多施設共同第 II 相試験である。全ての結果については、UX003-CL203 CSR を参照のこと。

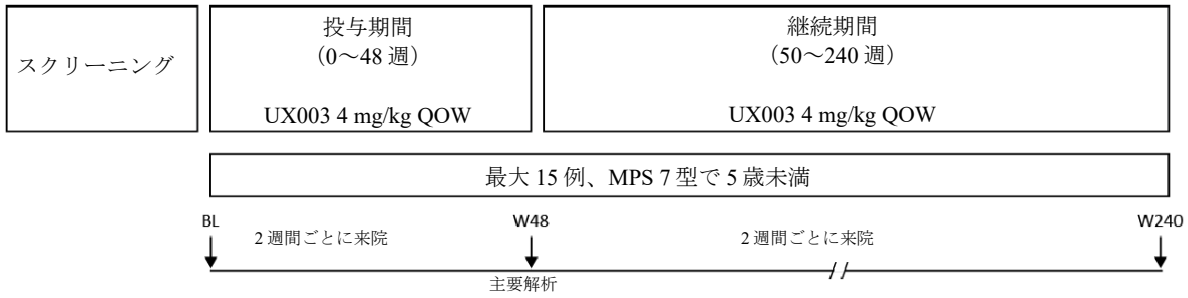
2.7.3.2.3.1 試験デザイン

UX003-CL203 試験は同意取得時点で 5 歳未満の最大 15 例の登録を目標とし、可能であれば胎児

水腫の乳児約 5 例を含めることとした。臨床試験用の新医薬品の緊急使用（eIND）申請により UX003 投与を以前受けた被験者も、治験依頼者の判断で登録を可能とした。

被験者は最初の 48 週間、4 mg/kg QOW の用量で UX003 の IV 投与を受けた。48 週間の投与期間を完了した被験者は、最長 240 週間の継続期間、又は被験者が同意を撤回するか、治験責任医師若しくは Ultragenyx 社の判断で被験者に対する投与を中止するか、又は試験が中止されるまで、UX003 投与の継続を選択することができた。図 2.7.3.2.3.1.1 に試験デザインを示す。

図 2.7.3.2.3.1.1:　UX003-CL203 試験デザイン



略語：BL = ベースライン、W = 週、QOW = 隔週

本試験では、有害事象、有害事象による中止、SAE、免疫原性、及び臨床検査評価を収集することによって安全性を評価した。これらの結果を UX003-CL203 CSR 12 項及び第 2.7.4 項に示す。

2.7.3.2.3.2　試験結果

2.7.3.2.3.2.1　曝露の範囲

投与期間の中央値は 95.14 週間（範囲：44～136 週間）で、平均投与年数は 1.88 年だった。投与完了率（計画された UX003 の投与量（投与されなかった投与回を含む）に対する実際に投与された UX003 の量）の平均値は 96.67%（範囲：79.5%-100%）だった。

2.7.3.2.3.2.2　被験者試験状況及び被験者背景

8 例がスクリーニングされ、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。1 例（[redacted]）は eIND 下での UX003 の投与歴があるが、選択基準に従って適格とみなされた。他の 7 例の被験者は、過去に UX003 の投与を受けたことはなかった。

1 例の被験者（[redacted]）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。UX003 の規制当局の承認後、試験を継続していたすべての被験者は試験への参加を終了し、市販製品に移行した。

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。すべての被験者は、MPS VII 型に関連する複数の既往及び合併症状を含め、複雑な病歴を有していた。 uGAG のベースラインレベル（すなわち、vestronidase alfa 開始前）は、すべての被験者において相応する年齢の正常上限（ULN）の少なくとも 10 倍であり、ULN の 47 倍以上の被験者も含まれていた。

2.7.3.2.3.2.3　有効性

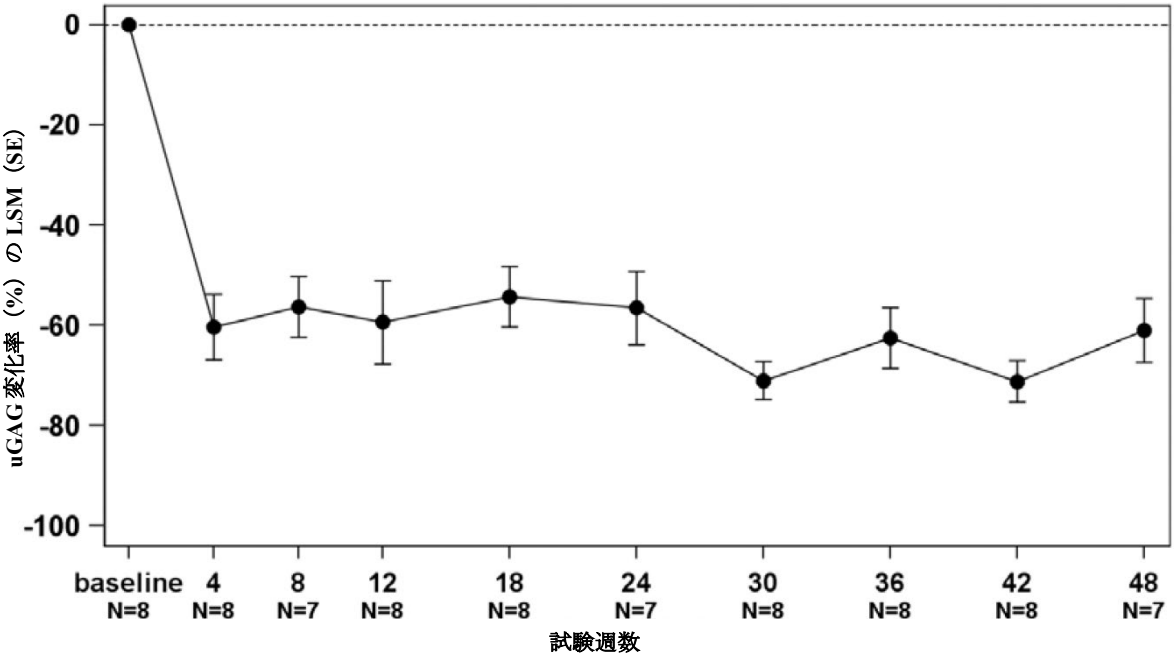
事前に規定された主要有効性評価項目は、48 週時における uGAG 排泄量のベースラインからの平均変化率であった。48 週までの GEE モデルでは、uGAG DS の統計的に有意な（p <0.0001）減少が認められた。継続期間に入った被験者においても最長 132 週まで持続的な有効性が認められた。

副次評価項目である発育評価に関しては、UX003 投与により身長 z スコアの安定化又は改善、及び利用可能なデータがある被験者のサブセットにおける発育速度 z スコアの改善が認められた。また、ベースライン時に肝脾腫大が認められた被験者においては、超音波検査又は身体診察による評価で縮小が認められた。UX003-CL203 試験の有効性の結果の要約を以下に示す。

2.7.3.2.3.2.3.1　有効性の主要評価項目

UX003 投与開始後より、急速で持続的な uGAG 排泄量のベースラインからの減少が、評価期間を通して認められた（図 2.7.3.2.3.2.3.1.1）。48 週までの GEE モデルでは、最初の評価時点である投与 4 週後に LS 平均（SE）値で-60%（6.6）の DS 排泄の減少が認められ、その後も各評価時点において uGAG DS の統計的に有意な（p <0.0001）減少が認められた。 48 週時点の減少率は-61%（6.4）であった（p <0.0001）。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（UX003-CL203 CSR）。同様の顕著な減少が CS においても認められ、有効性主要評価項目の結果を裏付けるものであった（UX003-CL203 CSR）。

図 2.7.3.2.3.2.3.1.1:　48 週時までの uGAG DS 排泄のベースラインからの変化率（LC-MS/MS）

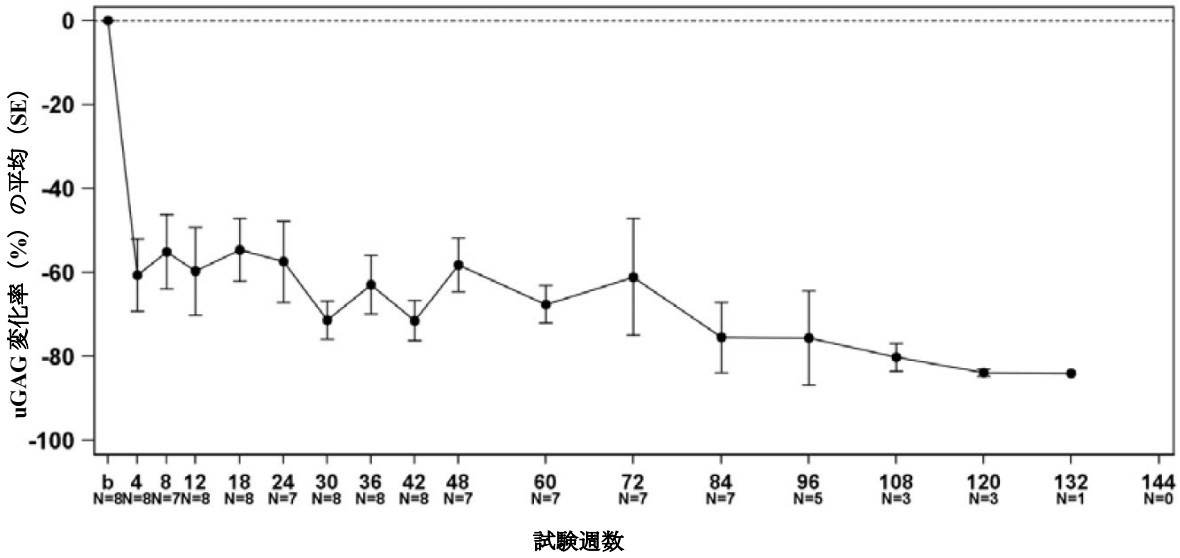


略語：GAG = グリコサミノグリカン

出典：UX003-CL203 CSR 図 14.2.1

48 週以降の継続期間に入った被験者は、uGAG DS 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。

図 2.7.3.2.3.2.3.1.2:　継続期間も含めた uGAG DS 排泄のベースラインからの変化率（LC-MS/MS）

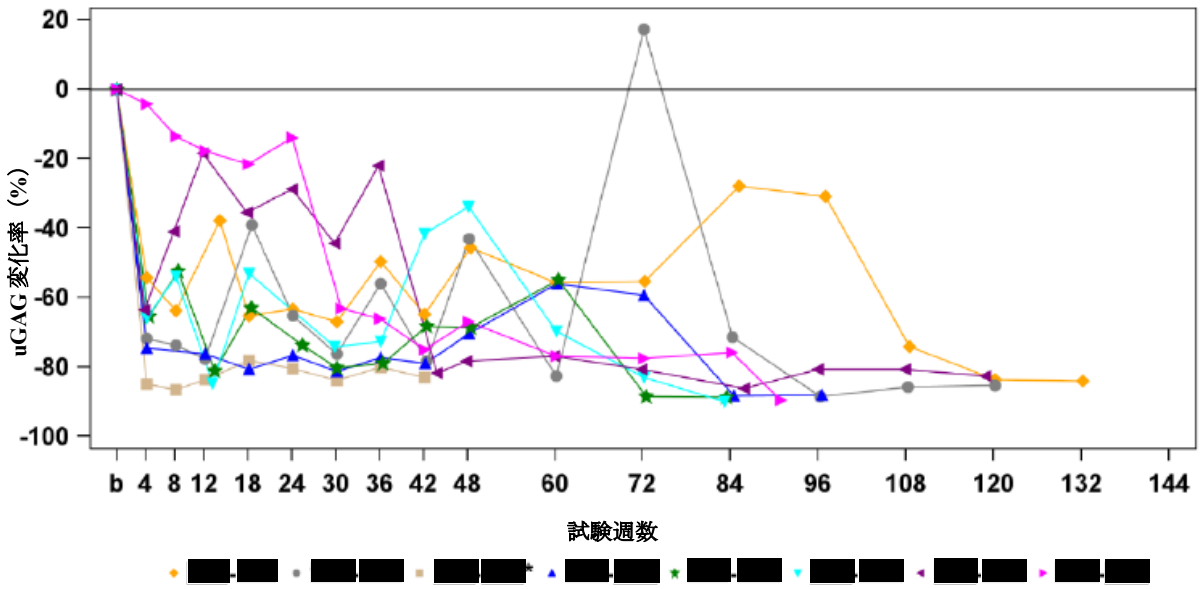


略語：GAG＝グリコサミノグリカン、b＝ベースライン

出典：UX003-CL203 CSR 図 14.2.1

uGAG DS の被験者ごとの減少を図 2.7.3.2.3.2.3.1.3 に示した。なお、一過性の uGAG の増加は、UX003 の未投薬や投与未完了、成長や併発疾患による uGAG 排泄への影響など、種々の要因による影響の可能性が考えられる。

図 2.7.3.2.3.2.3.1.3:　被験者ごとの uGAG DS 排泄のベースラインからの変化率（LC-MS/MS）



略語：GAG＝グリコサミノグリカン、b＝ベースライン

注：被験者 [redacted] の値は、eIND 下の投与前値からの変化を示す。
被験者 [redacted] は複数回の未投薬があった（16 週、18 週、32 週、68 週及び 70 週時）

出典：UX003-CL203 CSR 図 14.2.1

2.7.3.2.3.2.3.2 有効性の副次的評価項目

2.7.3.2.3.2.3.2.1 発育の評価

副次的な有効性の尺度として、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。

過去のデータ（2年以内）に基づく治療前の成長速度のzスコア及びベースライン後の成長速度のzスコアは、4例の被験者で利用可能であった。全体として、UX003投与開始後、成長速度の改善傾向が観察された（ベースラインでの平均（SD）z スコア：-2.59（1.49）、48 週時の平均（SD）zスコア：-0.39（2.10）、p = 0.27）。

2.7.3.2.3.2.3.2.2 肝脾腫大

肝脾腫大は、超音波検査（超音波検査が実施できない場合には身体診察）に基づいた肝臓及び脾臓の大きさのベースラインからの変化として評価した。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週時から観察され、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。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となった。ベースライン時に肝臓の大きさが異常だった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。

2.7.3.2.3.2.3.3 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。他の評価項目においては臨床的意義のある変化は認められなかった。

これらの結果の詳細については、UX003-CL203 CSR 10.3 項を参照のこと。

2.7.3.2.3.2.3.4 個々の被験者の概要

以下に、個々の被験者における臨床的ベネフィットの概要を示す。

被験者 [redacted]

[redacted].2 歳の時に MPS VII 型の診断を受けた [redacted].9 歳の白人男性患者。本試験において 134 週間 UX003 の投与を受けた。ベースライン時の CGI 評価では低身長/低発達を呈していたが、試験期間中の 11 回のベースライン後評価時点のうち 7 回で 1 ポイントの改善が認められた。投与開始前に比べ、ベースライン後には立位身長の z スコア及び発育速度の評価において安定した成長が認められた。

ベースライン時に認められた異常	試験週数ごとのCGIスコア											
	14	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	134
低身長/低発達	0	+1	+1	0	0	+1	+1	+1	+1	+1	0	0
感染頻度（耳、呼吸器、副鼻腔）	NF	+1	+1	+1	0	0	0	-1	+1	0	0	0

NF = new finding

粗大運動マイルストンチェックリスト：本被験者はすべての運動機能マイルストンを最初の評価時点で達成しており、最終評価まで維持した。また、本被験者は、物を持ちながら歩行したり、階段を上ったり、床から立ち上がったり、補助なしで床に座ったりと、より高次の運動を行うことができた。

被験者 [redacted]

[redacted]に MPS VII 型の診断を受けた [redacted].7 歳のアフリカ系アメリカ人男性患者。本試験において 122 週の UX003 の投与を受けた。ベースライン時の CGI 評価では 9 つのパラメータにおいて障害を有していたが、122 週間の投与後では 9 つ中 6 つのパラメータにおいて改善が認められた。本被験者における投与遵守率は 77.4%であり、11 回の未投与と 3 回の投与未完了があったことが、最終評価時点で発育速度の低下が認められた要因である可能性が考えられる。粗大運動機能は経時的に改善し、肝腫大及び脾腫はどちらも UX003 の投与により消失した。

ベースライン時に認められた異常	試験週数ごとのCGIスコア										
	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	122
低身長/低発達	0	+2	+1	0	+1	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
持久力の制限/疲労/活力の欠如/倦怠感	+1	+2	+1	+1	0	+1	+1	+2	+2	+2	+2
息切れ/労作性の息切れ/呼吸機能の障害	-1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+2	+2
呼吸補助の必要性	0	+1	0	0	+1	+1	+1	+2	+1	+2	+2

ベースライン時に認められた異常	試験週数ごとのCGIスコア										
	12	**24**	**36**	**48**	**60**	**72**	**84**	**96**	**108**	**120**	**122**
発達障害（運動機能、言語機能又は認知機能）	0	0	0	0	**+1**	**+1**	**+1**	**+1**	**+1**	**+2**	**+2**
歩行機能/移動能の減少	0	0	0	0	0	0	0	0	**+1**	0	0
関節拘縮	0	0	0	0	0	0	0	**+1**	**+1**	0	**+1**
腹部/胸部膨隆	0	**+1**	0	0	0	0	0	**+1**	**+1**	0	**+1**
感染頻度（耳、呼吸器、副鼻腔）	[redacted]				**NF**	0	0	**+1**	**+1**	**+1**	**+1**

NF = new finding

粗大運動マイルストンチェックリスト：本被験者は粗大運動機能の発達がベースライン時の評価で著しく遅延していた。本被験者の粗大運動能はより若年幼児（2 ヵ月齢程度）と同程度であった（Frankenburg 1992）（Bayley 2006）。ベースライン時に、被験者は仰臥位において手を足までもっていくことができず、引き起こして座らせることもできず、ヘッドラグがあった。ベースライン時に腹臥位での運動機能にも大幅な発達遅延が認められた。前腕を押し上げることも、45 度にまで頭部を持ち上げることも、腕やひざを動かすこともできなかった。しかしながら、腹臥位から寝返りを打つことはできた。ベースライン時には、頭や体を支えても座位を保持することができなかった。試験終了時の評価では、仰臥位において手を足までもっていくことができたが、ヘッドラグは依然として認められ、引き起こしても座らせることができなかった。腹臥位の運動機能の改善が認められ、前腕を押し上げることができ、90 度まで頭部を持ち上げることができ、腕やひざを動かすことができるようになった。座位の運動機能は試験終了評価時に顕著に改善され、床に手をつくことで座位を保持できるようになった。本被験者では立位の粗大運動マイルストンの多くを達成することができなかったが、体を支えてもらうことによって、被験者自身の足で自重を支えることができるようになった。ベースライン時の評価に比べ、最終評価時には粗大運動マイルストンの達成率が仰臥位では60%から 80%に、腹臥位では 30%から 80%に、座位は 0%から 83%に、立位は 0%から 6%に改善された。試験期間を通して運動機能は向上したものの、本被験者の粗大運動機能評価での発達遅延は依然として存在し、6 ヵ月ほどの幼児と同様の粗大運動評価結果であった（Frankenburg 1992）。

来院	肝臓（超音波測定）		脾臓（超音波測定）	
	径 (cm)	**正常値 (cm)***	**径 (cm)**	**正常値 (cm)***
ベースライン	**12.7**	9.0 ± 1.34	7.6	6.9 ± 1.01
12週時	8.2	9.0 ± 1.34	6.3	6.9 ± 1.01
24週時	6.8	9.0 ± 1.34	7.0	6.9 ± 1.01
48週時	7.6	9.0 ± 1.34	6.7	6.9 ± 1.01
96週時	8.5	10.3 ± 1.27	6.9	7.4 ± 0.99
122週時	8.8	10.3 ± 1.27	7.0	7.4 ± 0.99

* 性別及び年齢を考慮した正常値（平均 ± SD）（Dhingra et al. 2010）
太字：正常値を超える値

被験者 [redacted]

[redacted].3 歳の時に MPS VII 型の診断を受けた[redacted].6 歳のヒスパニック系男性患者。eIND 下で[redacted]ヵ月齢から UX003 の投与を受けており、本試験では 42 週間 UX003 の投与を受けた。合併症を多く有しており、ベースライン時の CGI 評価では 11 のパラメータにおいて障害を有していたが、42 週間の投与後には 1 つのパラメータの改善が認められた。最終評価時点では、発育速度の改善が認められ、粗大運動機能についてもいくらかの改善が見られた。

	試験週数ごとのCGIスコア			
ベースライン時に認められた異常	**12**	**24**	**36**	**42**
低身長/低発達	0	0	0	0
視力障害	0	0	0	0
持久力の制限/疲労/活力の欠如/倦怠感	0	0	0	0
息切れ/労作性の息切れ/呼吸機能の障害	0	0	0	0
呼吸補助の必要性	0	0	0	0
発達障害（運動機能、言語機能又は認知機能）	0	0	0	0
歩行機能/移動能の減少	0	0	0	0
関節拘縮	0	0	0	0
腹部/胸部膨隆	**+1**	**+1**	0	0
食欲不振（食欲の欠如又は食事困難）	0	0	0	0

粗大運動マイルストンチェックリスト：本被験者は呼吸機能の障害があり、粗大運動マイルストン評価を実施するにあたり呼吸補助が必要であった。呼吸機能障害及び他の合併症があるにもかかわらず、短期間の治験参加期間の中で粗大運動能に幾分の改善が認められた。ベースライン時評価では、仰臥位において頭を正中に保つことが可能であり、また重力に逆らって手足をいくらか動かすことも可能であった。仰臥位から横向きになることが可能であったが、手を足までもっていくことはできなかった。気道確保の懸念から、ヘッドラグ等の仰臥位のいくつかの評価は実施しなかった。腹臥位、座位、及び立位の評価については、ベースライン時の被験者の状態が脆弱であったため、認められなかった又は評価が行われなかった。最終評価時点で得られていた機能として、仰向けからうつ伏せになることができるようになり、頭や体を支えることにより座ることができるようになった。一方、引き起こして座らせることは依然としてできず、ヘッドラグが認められた。腹臥位を維持することは困難であった。立位のいずれの評価項目も認められなかった。ベースラインから評価最終時点までの間に、仰臥位での粗大運動マイルストンの実施可能割合は 56%から 67%に改善し、他のマイルストンは不変であった（腹臥位：0%、座位：17%、立位：0%）（UX003-CL203 CSR Fig 14.2.2.4.99.1）。当該被験者における運動機能は、治験期間を通じて 2 ヵ月未満の幼児と同程度であった（Frankenburg et al. 1992, Bayley 2006）。

被験者 [redacted]

[redacted].5 歳の時に MPS VII 型の診断を受けた[redacted].4 歳のヒスパニック系男性患者。本試験において 96 週間 UX003 の投与を受けた。ベースライン時の CGI 評価では 9 つのパラメータにおいて障害を有していたが、96 週の投与後では 9 つ中 8 つのパラメータにおいて改善が認められた。投与開始前

に比べ、発育速度の改善が認められた。また、粗大運動機能の経時的改善に伴い最終評価時にはすべてのマイルストンが達成された。

ベースライン時に認められた異常	試験週数ごとのCGIスコア							
	12	24	36	48	60	72	84	96
低身長/低発達	0	0	0	0	+1	+1	+1	+1
視力障害	0	0	0	-1	-1	-1	-1	0
感染頻度（耳、呼吸器、副鼻腔）	+1	+2	-1	+2	+2	+3	+2	+3
持久力の制限/疲労/活力の欠如/倦怠感	+2	+2	+2	+2	+2	+3	+3	+3
息切れ/労作性の息切れ/呼吸機能の障害	+2	+2	+2	+1	+2	+2	+2	+3
発達障害（運動機能、言語機能又は認知機能）	0	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+2
歩行機能/移動能の減少	+1	+1	+2	+3	+3	+3	NA	+3
関節拘縮	0	+1	+1	+2	+2	+2	+2	+3
腹部/胸部膨隆	0	0	+1	0	+1	+1	+1	+2

粗大運動マイルストンチェックリスト：ベースライン時の評価では、立位以外のすべての体位で粗大運動マイルストンをすべて達成した。本被験者は立位でしゃがんで立ち上がることができず、また階段を上ることができなかった。通常、これらは小児においては 15 ヵ月から 24 ヵ月齢でできるようになる（Frankenburg et al. 1992）（Bayley 2006）。本被験者においては、最終評価時点までにこれらのマイルストンを達成した。

被験者 [redacted]

[redacted].5歳の時にMPS VII型の診断を受けた[redacted].9歳のアジア人女性患者。本試験において82週間UX003の投与を受けた。ベースライン時の CGI 評価では低身長及び腹部/胸郭の膨隆が認められたが、82 週間の投与後においても悪化は認められなかった。投与開始前に比べ、発育速度の改善が認められた。また、粗大運動機能の経時的改善に伴い最終評価時にはすべてのマイルストンが達成された。Bayley-III の各要素のスコアもベースライン時に比べ改善が認められた。[redacted]。

ベースライン時に認められた異常	試験週数ごとのCGIスコア						
	12	24	36	48	60	72	82
低身長/低発達	+1	0	0	0	0	0	0
腹部/胸部膨隆	0	0	0	0	0	0	0

粗大運動マイルストンチェックリスト：本被験者の最初の評価時点で、引き起こして座ること以外のすべての粗大運動マイルストンを達成した。この運動機能は最初の評価時点ではほとんど認められなかった。その他の運動機能評価より、物を持ちながらの歩行、階段の昇段、床から起き上がること及び補助なしで床に座ることができることが示された。本被験者はまた、しゃがんで立ち上がることもできた。最終評価では、引き起こして座ることも可能であった。

Bayley-III ドメインのスコア及び発達年齢

ドメイン	ベースライン	発達年齢 (months)	24週時	発達年齢 (months)	48週時	発達年齢 (months)	96週時	発達年齢 (months)
認知	81/91	>42	88/91	>42	90/91	>42	91/91	>42
表出コミュニケーション	40/48	37-39	42/48	40-42	46/48	>42	46/48	>42
受容コミュニケーション	37/49	37-39	42/49	>42	46/49	>42	49/66	>42
微細運動	52/66	40-42	58/66	40-42	64/66	>42	65/66	>42
粗大運動	61/77	31	64/77	37-39	69/77	>42	ND	NA
被験者月齢 (months)	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	

Scoring Reference: (Bayley 2006)

被験者[redacted]

[redacted].6歳の時にMPS VII型の診断を受けた[redacted].0歳のアジア人女性患者。本試験において82週間UX003の投与を受けた。ベースライン時の CGI 評価で複数の障害があったが、その多くは投与期間中に少なくとも 1 回は改善が認められ、悪化が認められたものはなかった。粗大運動機能の経時的改善に伴い最終評価時にはすべてのマイルストンが達成された。Bayley-III の各要素のスコアも、ベースライン時に比べて最終評価時点では微細運動ドメインを除きすべての要素のスコアで改善が認められた。[redacted]。

ベースライン時に認められた異常	試験週数ごとのCGIスコア						
	12	24	36	48	60	72	82
低身長/低発達	0	0	0	0	**+1**	0	0
感染頻度（耳、呼吸器、副鼻腔）	0	0	**+3**	0	0	0	0
持久力の制限/疲労/活力の欠如/倦怠感	**+2**	0	**+2**	**+1**	0	0	**+1**
発達障害（運動機能、言語機能又は認知機能）	0	0	**+1**	0	**+1**	0	0
歩行機能/移動能の減少	**+1**	0	0	0	0	0	0
腹部/胸部膨隆	0	0	0	0	0	0	0

粗大運動マイルストンチェックリスト：本被験者の最初の粗大運動マイルストンチェックリストの評価では、物を持ちながらの独立歩行は可能であったが階段の昇段はできなかった。仰臥位及び腹臥位では、いくつかの評価項目が本若年被験者では評価が難しい項目があった。最終評価では、すべての粗大運動マイルストンを達成した。

Bayley-III ドメインのスコア及び発達年齢

ドメイン	ベースライン	発達年齢 (months)	24週時	発達年齢 (months)	96週時	発達年齢 (months)
認知	46/91	15	53/91	18	ND	NA
表出コミュニケーション	11/48	9	15/48	12	ND	NA
受容コミュニケーション	12/49	9	17/49	15	ND	NA
微細運動	30/66	13	30/66	13	ND	NA
粗大運動	42/77	12	45/77	14	53/77	19
被験者月齢 (months)	[redacted]		[redacted]		[redacted]	

Scoring Reference: (Bayley 2006)

被験者 [redacted]

[redacted].1 歳の時に MPS VII 型の診断を受けた[redacted].0 歳のヒスパニック系女性患者。本試験において 120 週間 UX003 の投与を受けた。ベースライン時の CGI 評価で複数の障害があり、投与期間中に改善が認められたものもあったが、悪化が認められたものもあった。ただし、いずれの悪化も 2 ポイント以上の悪化はなかった。投与開始前に比べ、発育速度の改善が認められた。粗大運動機能は評価期間中安定しており、ベースライン時から最終評価時までほぼすべてのマイルストンが達成されていた。

ベースライン時に認められた異常	試験週数ごとのCGIスコア									
	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120*
低身長/低発達	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1
感染頻度（耳、呼吸器、副鼻腔）	-1	-1	+1	0	0	0	-1	-1	-1	+1
持久力の制限/疲労/活力の欠如/倦怠感	+1	+1	0	0	0	+1	0	0	0	+2
息切れ/労作性の息切れ/呼吸機能の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発達障害（運動機能、言語機能又は認知機能）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行機能/移動能の減少	+1	0	0	+1	+1	-1	0	-1	0	0
関節拘縮	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部/胸部膨隆	+1	+1	0	+1	+2	0	0	0	0	0

* 1日後に実施された投与終了時評価においても、同じスコアが報告された

粗大運動マイルストンチェックリスト：本被験者はベースライン時の評価において多くの粗大運動マイルストンを達成した。被験者は、物を持っての歩行や階段の昇段、床から起き上がること及び補助なしで床に座ることなど、より高次の運動も可能であった。引き起こして座ることについては、ベースライン時及び最終評価時どちらにおいても評価されなかった。[redacted] 歳女性である本被験者は、チェックリスト上のすべての運動機能マイルストンを達成できたものと考えられた。

被験者 [redacted]

[redacted].1 歳の時に MPS VII 型の診断を受けた[redacted].7 歳の男性患者。本試験において 90 週間 UX003 の投与を受けた。ベースライン時の CGI 評価で複数の障害があったが、視力を除くすべてのパラメータにおいて 96 週時の評価までに改善が認められ、悪化したパラメータはなかった。投与開始前に比べ、発育速度の改善が認められた。粗大運動機能は評価期間中安定しており、ベースライン時から最終評価時までほぼすべてのマイルストンが達成されていた。

ベースライン時に認められた異常	試験週数ごとのCGIスコア							
	12	24	36	48	60	72	84	96
低身長/低発達	0	+1	+1	+1	+1	0	0	+1
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0
感染頻度（耳、呼吸器、副鼻腔）	+2	+2	+2	+2	+2	+2	0	0
発達障害（運動機能、言語機能又は認知機能）	+1	+1	+1	+1	+1	+1	0	+1
歩行機能/移動能の減少	+2	+2	+2	+1	+1	+1	+1	0
関節拘縮	+2	+2	+1	+1	0	0	+1	0
腹部/胸部膨隆	+1	+3	+2	+1	+1	+2	0	0

粗大運動マイルストンチェックリスト：本被験者は、ベースライン評価で 1 つ以外のすべての粗大運動マイルストンを達成した。本被験者は立位でしゃがんで立ち上がることができなかった。最終評価では、他のすべての評価項目は変化がなく、しゃがんで立ち上がることは依然としてできなかった。膝や腰、足首の屈曲性といった他の要因が、しゃがみこむことを妨げていた可能性があるが、本試験ではこれらの要素は評価されなかった。

2.7.3.2.3.2.4　薬物動態

すべての評価時において、UX003 は投与開始後最も早い評価時点（1 時間）で血清中に検出され、投与終了時点（4 時間）前後で最高濃度に達した。投与終了後、UX003 濃度は経時的に低下したが、投与開始後約 8 時間の最終採血時点まで定量可能であった。

2.7.3.2.3.2.5　安全性

すべての被験者が少なくとも 1 つの TEAE を発現した。最もよく認められた TEAE は発熱だった（5 例［62.5%］）。他の TEAE のうち 4 例（50%）の被験者で報告されたのは胃腸炎、中耳炎、下痢、嘔吐であった。治験薬に関連あると治験責任医師によって評価された TEAE は 5 例の被験者（62.5%）で認められた。 1 例の被験者（12.5%）は治療関連のグレード 3 の TEAE（熱性痙攣）を発現した。治療関連のグレード 4 の TEAE は報告されていない。

8 例のうち 3 例（37.5%）で計 12 件の重篤な TEAE が報告され、ほとんどの重篤な TEAE は、MPS VII 型の既知の合併症と関連していた。1 例の被験者は、治験薬との関連性が関連あるかもしれないと治験責任医師によって評価された重篤な熱性痙攣を発現した。治験薬の投与を中断し、被験者は抗けいれん薬、解熱薬、抗生物質を投与され、熱性痙攣は消失した。その後、被験者は投与を再開し、再発することなく治療を継続した。試験期間中に死亡は報告されておらず、治療中止又は試験中止に至った TEAE は発現しなかった。

4 例の被験者（50.0%）で IAR が認められた。すべての事象が治験責任医師により治験薬と関連あると評価され、いずれも重症度は軽度（グレード 1）又は中程度（グレード 2）であった。ほとんどの事象は治験薬の投与中断を要したが、追加の薬物療法の有無にかかわらずすべて消失した。IAR を経験した 4 例の被験者のうち、2 例が中和抗体陽性だった。

rhGUS に特異的な抗体は、少なくとも 1 つの時点ですべての被験者で検出された。3 例の被験者において rhGUS に対する中和抗体が認められた。ADA 又は中和抗体の産生と、uGAG の減少との間に明らかな相関はなかった。

2.7.3.2.3.2.6　結論

本試験の結果より、治療開始時に 5 歳未満であった小児 MPS VII 型において、最長 2.6 年間の長期 UX003 投与により uGAG レベルの急速かつ顕著で持続的な減少と、肝腫大を縮小させることが示された。成長に関しては、UX003 により身長 z スコアの安定化又は改善、及び利用可能なデータがある被験者のサブセットにおける発育速度 z スコアの改善が認められた。

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。

長期投与による安全性は UX003 の既知の安全性プロファイルと一致しており、新しい安全上の懸念は認められなかった。安全性又は有効性に対する ADA 又は中和抗体の影響は認められなかった。

以上より、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許容可能であり、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を裏付けるものであった。

2.7.3.2.4　第 III 相 UX003-CL202 試験の臨床的有効性の概要

UX003-CL202 試験は、UX003-CL301 試験に組み入れられた被験者を対象とし、UX003 長期投与時の安全性及び有効性を評価した非盲検第 III 相試験である。全結果については、UX003-CL202 CSR を参照のこと。

2.7.3.2.4.1　試験デザイン

UX003-CL202 試験には、UX003-CL301 試験に参加し完了した被験者のうち、ベネフィット-リスクの観点から継続投与が妥当であると治験責任医師が判断した被験者が組み入れられた。被験者は 4 mg/kg QOW の用量で、最長 144 週間 UX003 投与を継続することができた。本試験では、有害事象、SAE、免疫原性、及び臨床検査評価を収集することによって安全性を評価した。これらの結果を UX003-CL202 CSR 12 項及び第 2.7.4 項に示す。有効性の評価は uGAG DS 排泄量、MDRI スコア（6MWT、FVC、肩関節屈曲、視力、BOT-2）、並びに肺機能検査値、6MWT での歩行距離、肩関節の屈曲及び伸展、視力、BOT-2 尺度のスコア、疲労の合計スコア（PedsQL 多次元疲労尺度）、ICR 及び臨床的に支障となる問題の評点とした。

なお、本試験結果に関する記述については、「ベースライン」は UX003-CL301 試験のベースラインを指し、「0 週」は UX003-CL202 試験以降後の最初の評価時点を指すものとする。

2.7.3.2.4.2 試験結果

2.7.3.2.4.2.1 曝露の範囲

投与期間の中央値は107.7週間（範囲：2～147週間）で、UX003-CL301試験からの通算投与期間の中央値は140週間（範囲：51～187週間）だった。UX003-CL202試験中の未投与回数は中央値で2回（範囲：0～18回）であった。

2.7.3.2.4.2.2 被験者試験状況及び被験者背景

先行試験であるUX003-CL301試験を完了した12例が本試験に登録された。先行試験の組み入れ群に応じて、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（61週間。被験者 [redacted] 及び [redacted]）。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（又は人道的見地からの使用）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。

組み入れられた被験者のうち、4例は男性で8例は女性であった。本試験参加時の年齢は9～26歳（中央値：14.0歳）で、大半は白人（75%）であり、50%がヒスパニック系又はラテン系であった。

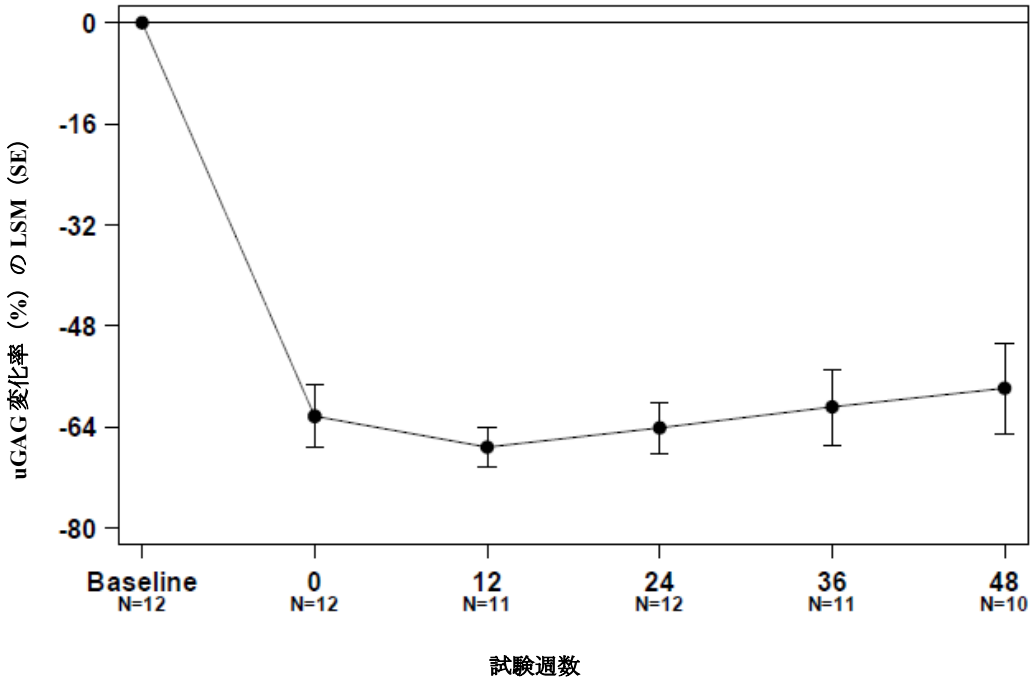
2.7.3.2.4.2.3 有効性

先行試験であるUX003-CL301試験では、24週～48週間のUX003投与によりuGAG排泄量の50%以上の顕著な減少が認められ、MDRIの評価においても臨床的意義のある変化が認められた。本継続長期投与試験において、UX003投与継続により、顕著なuGAGの減少やMDRI及びCGIスコアによって評価される臨床症状の改善、並びに運動機能や患者報告アウトカムの改善が持続したことが示された。UX003-CL202試験の有効性の結果の要約を以下に示す。

2.7.3.2.4.2.3.1 尿中 GAG 排泄量

先行試験であるUX003-CL301試験では、顕著で統計学的に有意なuGAG DSの減少が認められ、本試験（UX003-CL202試験）でもUX003の投与継続によりその減少が維持されることが示された。GEEモデルにおいて、本試験の48週時までの各時点でベースラインに比べ統計的に有意なuGAG排泄の減少が認められ、減少率のLS平均（SE）は0週時で-62%（4.9%）、48週時で-58%（7.2%）（n=10）であった（図2.7.3.2.4.2.3.1.1）。48週を超えて本試験を継続した被験者では、さらなるuGAG DSの減少が認められ、その後144週時点までのいずれの時点でもベースラインからの平均変化率は70%超であった（図2.7.3.2.4.2.3.1.2）。

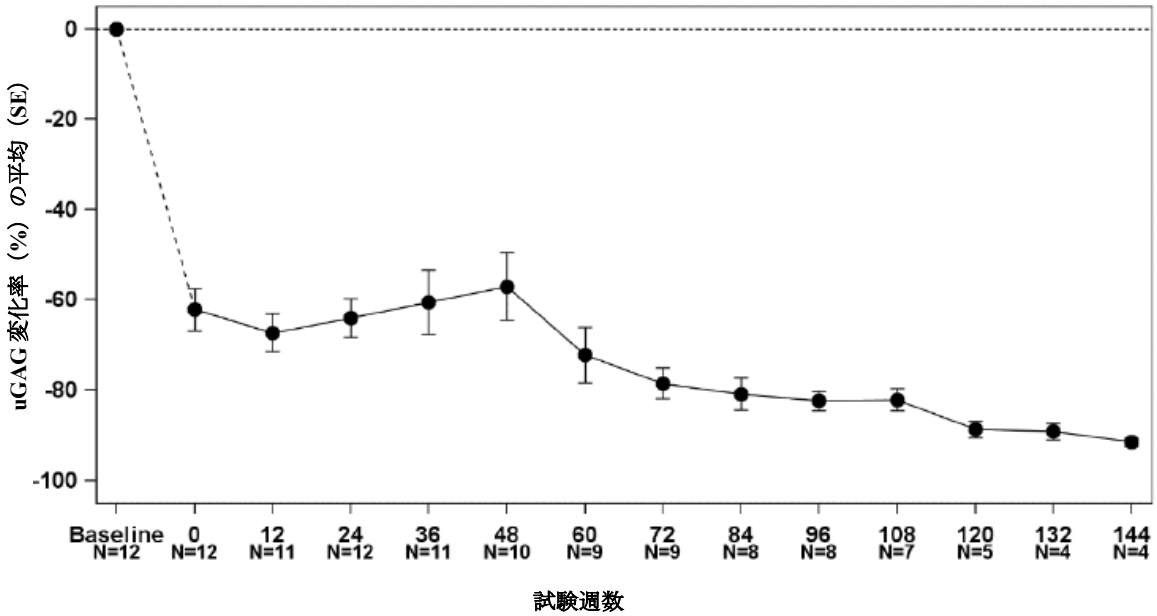
図 2.7.3.2.4.2.3.1.1: UX003-CL202 試験 48 週時までの uGAG DS 排泄のベースラインからの変化率（LC-MS/MS）



略語：GAG = グリコサミノグリカン、Baseline = UX003-CL301 試験のベースライン

出典：UX003-CL202 CSR 図 14.2.1.1.1

図 2.7.3.2.4.2.3.1.2:　UX003-CL202 試験最終評価時までの uGAG DS 排泄のベースラインからの変化率（LC-MS/MS）

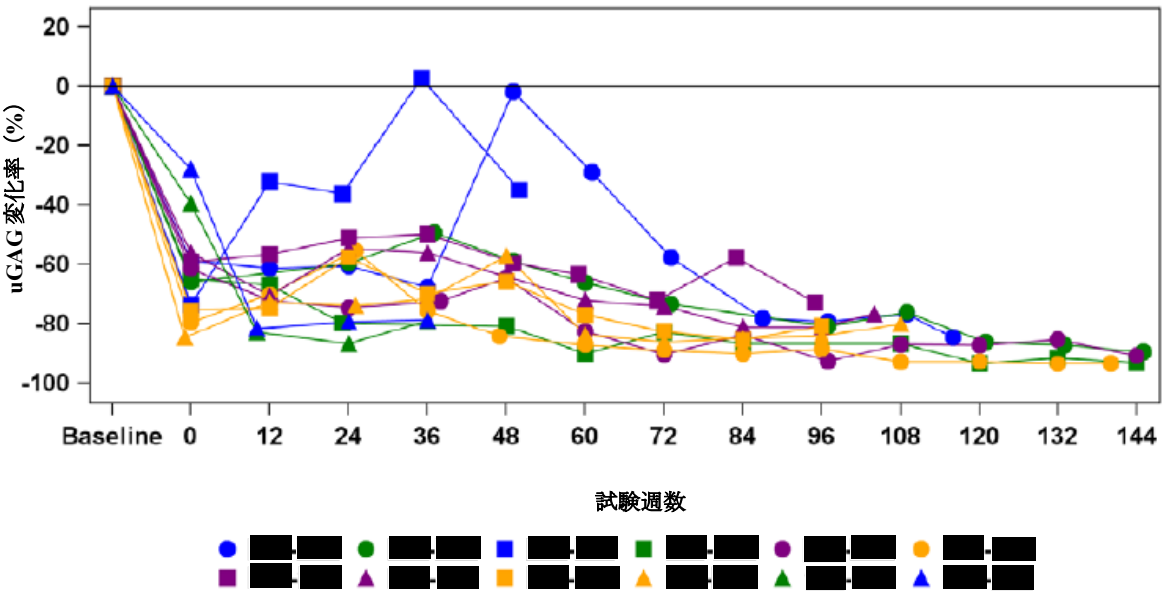


略語：GAG = グリコサミノグリカン、Baseline = UX003-CL301 試験のベースライン

出典：UX003-CL202 CSR 図 14.2.1.2.1

uGAG DS の被験者ごとの減少を図 2.7.3.2.4.2.3.1.3 に示した。被験者[redacted]及び[redacted]は先行試験完了後本試験への移行までに 61 週間空いていたため、先行試験のベースライン値までにはならなかったものの、本試験 0 週時点での uGAG 減少率は他症例に比べて小さかった（40%及び 28%）。その後、本試験での投与開始後 10 週後の評価では、両被験者において他症例と同程度の uGAG 減少率が認められた。被験者[redacted]及び[redacted]を除き、試験期間を通じて uGAG DS の減少は持続した。被験者[redacted]では 48 週時点でのベースラインからの減少量がわずか 2%となったが、これは 20 週、38 週及び 46 週時点が未投与となった後の値であった。当該被験者の uGAG DS 減少率はその後 72 週時点までに再び 50%以上の減少率となった。被験者[redacted]は本試験での投与は 0 週時点の 1 回のみであった。uGAG DS は 24 週時点までは 30%超の減少率を維持したが、その後ベースラインレベルまで戻った。

図 2.7.3.2.4.2.3.1.3:　被験者ごとの uGAG DS 排泄のベースラインからの変化率（LC-MS/MS）



略語：GAG = グリコサミノグリカン、Baseline = UX003-CL301 試験のベースライン

出典：UX003-CL202 CSR 図 14.2.1.2.2

2.7.3.2.4.2.3.2　MDRI

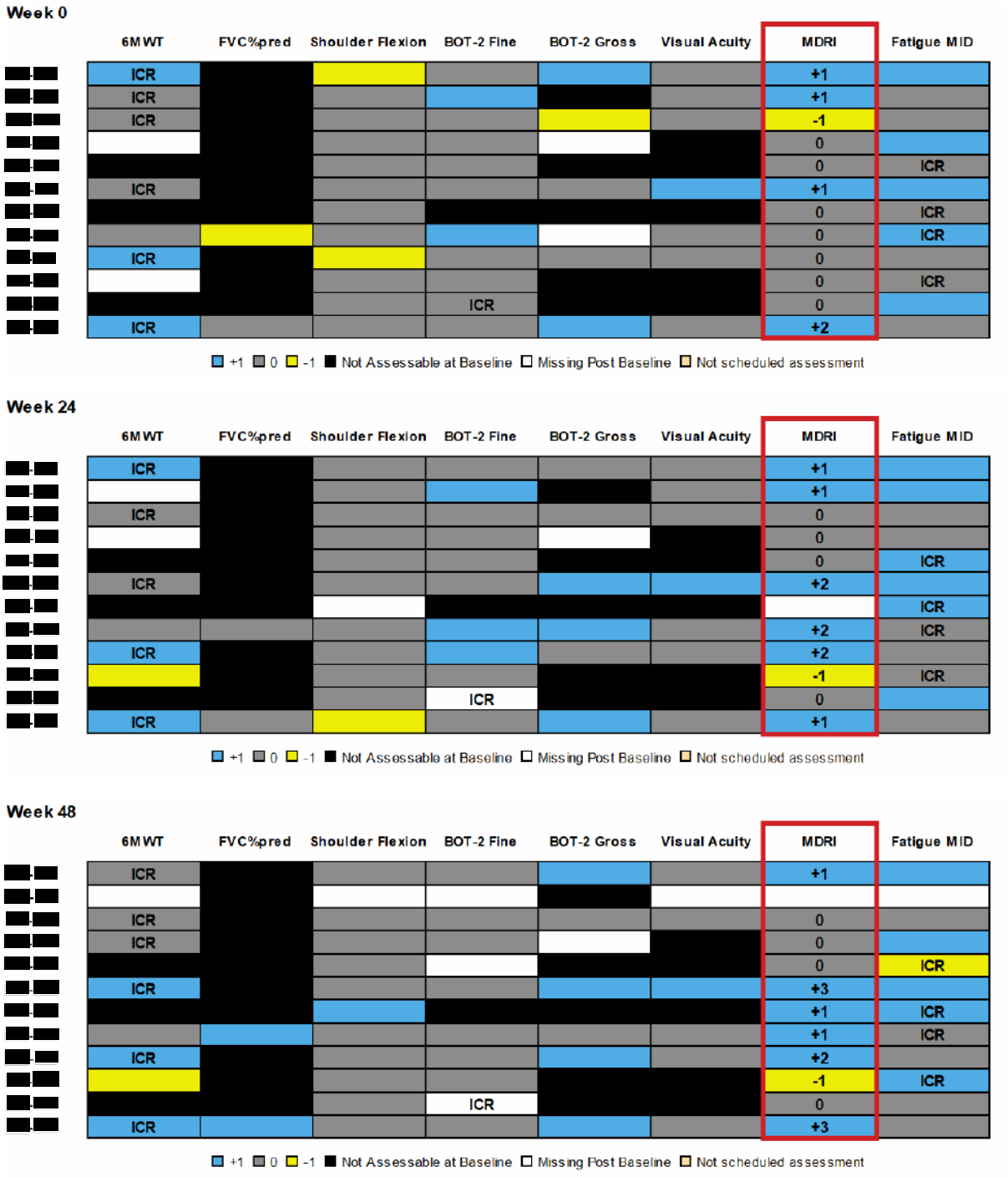
uGAG 排泄量の顕著で持続的な減少に伴い、MDRI の評価においても臨床的意義のある変化が認められた。本試験 0 週時点では、ベースラインからの MDRI の平均（SD）改善度は+0.3（0.78）ドメインであり、これは UX003-CL301 試験での良好な結果を反映したものであった。継続投与試験である本試験でも持続的な改善が認められ、24 週時には+0.7（1.01）ドメイン及び 48 週時には+0.9（1.30）ドメインの改善が認められた。

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。

図 2.7.3.2.4.2.3.2.1:　MID 判定される評価項目のベースラインからの変化（0 週時、24 週時及び 48 週時）



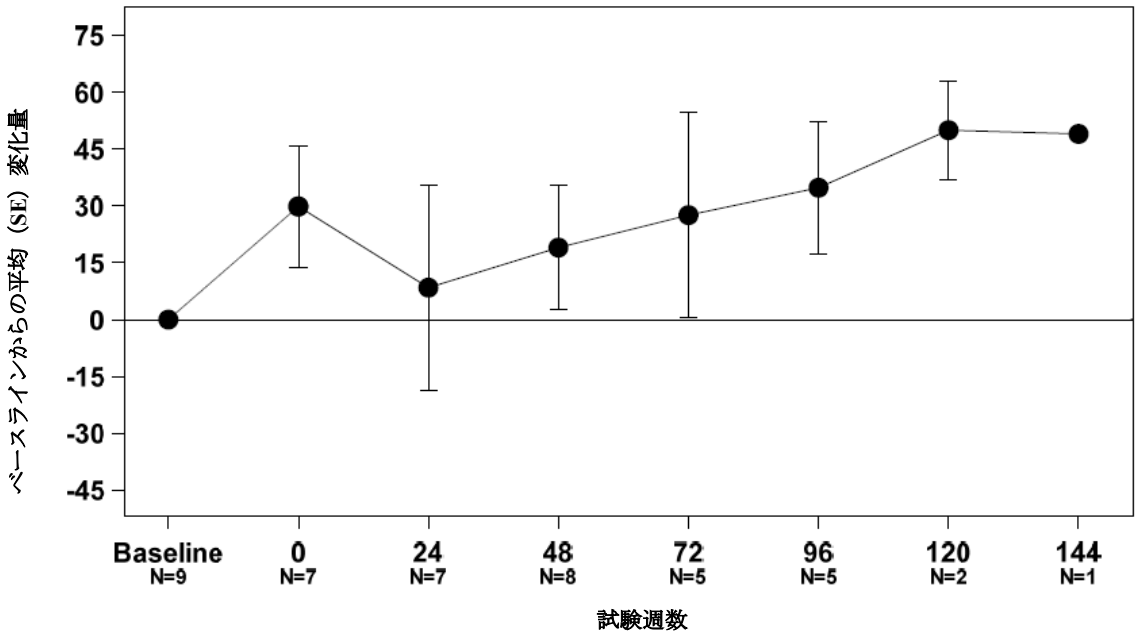
Week 0 = UX003-CL202 試験移行時

出典：UX003-CL202 CSR 図 14.2.7.1

2.7.3.2.4.2.3.3 6 分間歩行試験（6MWT）

先行試験ベースラインからの持続的な運動機能の改善が 6MWT にて認められた。ベースラインでは、3 例の被験者が歩行できず、9 例が 6MWT を実施可能であった。ベースライン時の 6 分間歩行距離は 259.3 m（範囲：19～569 m）であったが、0 週時では 319.3 m（範囲：20～567 m）であり、平均（SE）値で 29.9 m（16.0）の改善が認められた。48 週時点では 8 例の被験者が 6MWT を実施可能で、その平均値は 308.4 m（範囲：80～556 m）であり、ベースラインに比べ 19.0 m（16.4）の改善が認められた（図 2.7.3.2.4.2.3.3.1）。

図 2.7.3.2.4.2.3.3.1: 6 分間歩行試験におけるベースラインからの変化（m）



Baseline = UX003-CL301 試験のベースライン

出典：UX003-CL202 CSR 図 14.2.2.1.99.1

2.7.3.2.4.2.3.4 疲労の解析

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（表 2.7.3.2.4.2.3.4.1）。

表 2.7.3.2.4.2.3.4.1: 投与 48 週の疲労スコアのベースラインからの変化

	ベースライン 平均 (SD)	48週時 平均 (SD)	変化量 平均 (SE)
認知的疲労	54.4 (23.08)	63.9 (20.76)	9.5 (5.96)
全般的疲労	68.6 (18.35)	70.6 (22.00)	2.0 (4.12)
睡眠時／休息時の疲労	74.4 (25.20)	76.6 (23.25)	2.3 (4.05)
Total	65.8 (15.98)	70.9 (19.66)	5.1 (3.26)

ベースライン = UX003-CL301 試験のベースライン

出典：UX003-CL202 CSR 表 14.2.1.16

2.7.3.2.4.2.3.5　肺機能検査

肺機能はベースラインから安定していたが、肺機能検査を完了できたのは 2 例のみであり、本評価項目の結果については解釈に限界があった。FVC%のベースライン及び 48 週時の値は、被験者[redacted]では 88.0%及び 86.0%、被験者[redacted]では 81.0%及び 84.0%であった。

2.7.3.2.4.2.3.6　肩関節可動域

全体として、この試験の大半の被験者ではベースライン時点で明らかな関節可動域制限がなく、可動域の平均値は正常範囲である約 160 度に近い 139 度であった。48 週時点まで肩関節屈曲及び伸展の平均確度に明らかな変化は認められなかった。

2.7.3.2.4.2.3.7　個々の被験者の概要

以下に、個々の被験者における臨床的ベネフィットの概要を示す。

被験者[redacted]

被験者は 1[redacted].7 歳の女性であり、MPS VII 型の多岐にわたる骨格及び心臓の合併症をベースライン時に有していた。当該被験者では移動性や疲労、粗大運動機能の長期間にわたる改善が認められた（UX003 総投与期間：162 週間）。MDRI スコアのベースラインからの改善はほとんどの来院時に認められ、継続試験完了時まで改善は概して維持されていた。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.1:　MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	300 m	–	165°/159°	-4/-4	3/3	1/1	
0週時 MID	+1	[redacted]	-1	0	0	+1	+1
24週時 MID	+1		0	0	0	0	+1
48週時 MID	0		0	0	0	+1	+1

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　[redacted] ベースライン時の評価なし

被験者[redacted]

被験者は 1[redacted].3歳の女性であり、ベースライン時に重度の障害があり、複数回の手術歴があった。移動のために歩行器又は車椅子の使用を必要としたが、疲労及び微細運動のカテゴリにおいて改善を示し、これは粗大運動能力に制限がある患者にとって有意義であると考えられる。継続投与試験においては治験治療の不遵守があり UX003 の最初の 1 回の投与しか受けておらず、当該被験者における UX003 の長期的なベネフィットを評価することが困難であった。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.2:　MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	19	–	118°/110°	-7/-4	5/3	–	
0週時 MID	0	[redacted]	0	0	+1	[redacted]	+1
24週時 MID			0	0	+1		+1

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　ベースライン時の評価なし

被験者 [redacted]-[redacted]

被験者は軽度の症状を持つ 1[redacted].4 歳女性で、臨床パラメータはベースライン時に大部分は正常又は正常に近い範囲内であった。uGAG の顕著な減少を達成し、臨床パラメータの大部分は不変であった。先行試験完了後、本試験に参加するまでの間に期間が開き、長期間の未治療期間が生じたため、本試験 0 週時点の有効性（粗大運動機能における MID スコア減少など）は解釈が困難であった。投与再開後、粗大運動機能はベースラインレベルで推移し、他の臨床指標もベースラインレベルで維持された。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.3:　MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	398 m	–	142°/150°	-1/-2	4/4	3/4	
0週時 MID	0	[redacted]	0	0	0	-1	-1
24週時 MID	0		0	0	0	0	0
48週時 MID	0		0	0	0	0	0

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　ベースライン時の評価なし

被験者 [redacted]-[redacted]

被験者は[redacted]歳女性で重度の骨格異常と MPS VII 型による多数の合併症を有していた。認知障害のために治験実施施設で実施した努力依存性の評価項目のいくつかを完了できなかった。UX003 の投与開始後、移動性及び疲労の改善が認められ、継続投与試験完了まで維持された。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.4:　MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節 屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	188 m	–	135°/145°	–	1/1	1/1	
0週時 MID		[redacted]	0	[redacted]	0		0
24週時 MID			0		0		0
48週時 MID	0		0		0		0

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　[redacted] ベースライン時の評価なし

被験者 [redacted]

被験者は 1[redacted].7 歳女性で MPS VII 型による複数の合併症により重度の障害があり、車椅子生活を送っていた。当該被験者においては uGAG の顕著な減少が認められ、3.5 年間に及び UX003 投与により uGAG レベルはほぼ正常値まで減少した。また、肝脾腫大の改善も認められた。疲労のカテゴリは当初は改善が認められたが、認知的疲労のスコア減少に伴い悪化した。ベースライン時に有していた障害のため、臨床指標の経時的変化を評価することには限界があった。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.5:　MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節 屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	–	–	120°/130°	–	1/1	–	
0週時 MID	[redacted]		0	[redacted]	0	[redacted]	0
24週時 MID			0		0		0
48週時 MID			0				0

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　[redacted] ベースライン時の評価なし

被験者 [redacted]

被験者は慢性疼痛、歩行困難、及び認知障害のある 1[redacted].4 歳の男性であった。UX003 投与により uGAG の顕著な減少に伴い、移動性、視力、疲労、粗大運動機能、心臓及び肝臓の大きさに改善が認められた。先行試験完了後、本試験に参加するまでの間に期間が開き、長期間の未治療期間が生じたものの、最終評価時点で MDRI の+3 ドメインの臨床的意義のある改善が認められた。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.6: MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	225 m	–	131°/120°	-5/-5	6/3	1/1	
0週時 MID	0	[redacted]	0	+1	0	0	+1
24週時 MID	0		0	+1	0	+1	+2
48週時 MID	+1		0	+1	0	+1	+3

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　ベースライン時の評価なし

被験者 [redacted]

被験者は 1[redacted].3 歳女性でベースライン時に重大な認知障害を伴う深刻な障害があり、多くの臨床評価を完了することができなかった。3 年を超える UX003 の投与により uGAG の顕著で持続的な減少が認められ、それに伴い移動性、疲労、及び肩関節屈曲の評価において改善を示した。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.7: MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	–	–	149°/151°	–	–	–	
0週時 MID	[redacted]		0	[redacted]			0
48週時 MID			+1				+1

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　ベースライン時の評価なし

被験者 [redacted]

被験者は 2[redacted].6 歳女性であり、比較的軽度の症状があったが、臨床評価の多くはベースライン時に正常範囲内であった。UX003 投与後の uGAG の顕著な減少に伴い、視力、微細運動機能、粗大運動機能及び肩関節屈曲において改善が認められた。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.8: MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	569 m	88%	155°/144°	-4/-4	8/13	7/7	
0週時 MID	0	-1	0	0	+1		0
24週時 MID	0	0	0	0	+1	+1	+2
48週時 MID	0	+1	0	0	0	0	+1

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　ベースライン時の評価なし

被験者 [redacted]

被験者は 2[redacted].4 歳女性で、ベースライン時に移動性及び運動機能に明らかな障害があった。顕著で持続的な uGAG 減少に伴い、移動性、疲労、微細運動機能、粗大運動機能、及び視力に改善が認められた。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.9:　MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	60 m	–	146°/150°	-2/-2	4/3	1/1	
0週時 MID	+1	[redacted]	-1	0	0	0	0
24週時 MID	+1		0	0	+1	0	+2
48週時 MID	+1		0	0	0	+1	+2

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　[redacted] ベースライン時の評価なし

被験者 [redacted]

被験者は 1[redacted].1 歳男性で、ベースライン時に重大な認知障害を伴う深刻な障害があり、多くの臨床評価を完了することができなかった。UX003 による uGAG 排泄の顕著で持続的な低下に伴い、疲労の改善が認められた。移動性に関する結果は時間を追うごとに低下が認められたが、これは当該被験者における重度の筋骨格系の障害及び発達遅延により移動性の検査を完了することが難しかったためである可能性がある。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.10:MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	120 m	–	128°/135°	–	4/3	–	
0週時 MID		[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
24週時 MID	-1		0				-1
48週時 MID	-1		0		0		-1

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　[redacted] ベースライン時の評価なし

被験者 [redacted]

被験者は 1[redacted].4 歳の男性であり、ベースライン時に重度の障害があり、車椅子の使用を必要としたが、自分で操作することはできなかった。uGAG の顕著で持続的な改善に伴い、疲労の改善が認められた。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.11:MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	–	–	135°/130°	–	1/1	–	
Week 0 MID	[redacted]		0	[redacted]	0	[redacted]	0
Week 24 MID			0				0
Week 48 MID			0				0

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　ベースライン時の評価なし

被験者 [redacted]

被験者は 2[redacted].2 歳男性で、ベースライン時の障害は軽度であったが、歩行に問題を抱えていた。uGAG の顕著で持続的な改善とともに、移動性、視力、疲労、粗大運動機能及び肺機能の改善が認められた。

図 2.7.3.2.4.2.3.7.12:MDRI の各要素における MID 評価

評価時点	6MWT	FVC %	肩関節屈曲 (L/R)	視力 (L/R)	BOT-2 微細運動 (FMP/MD)	BOT-2 粗大運動 (BL/RSA)	MDRI
ベースライン時	455 m	81%	140°/142°	-4/-4	8/5	7/5	
Week 0 MID	+1	0	0	0	0	+1	+2
Week 24 MID	+1	0	-1	0	0	+1	+1
Week 48 MID	+1	+1	0	0	0	+1	+3

+1　0　-1　ベースライン後の評価なし　ベースライン時の評価なし

2.7.3.2.4.2.4　安全性

12 例すべての被験者（100%）に少なくとも 1 つの TEAE が発現した。発現頻度の高かった TEAE は上気道感染［7 例（58%）］、注入部位血管外漏出又は蕁麻疹［各 5 例（42%）］、咳嗽又は嘔吐［各 4 例（33%）］、及び胃食道逆流性疾患、鼻閉又は鼻炎［各 3 例（25%）］であった。他のすべての TEAE の報告は 2 例以下であった。

曝露量調整後の発生率が高かった事象は上気道感染及び注入部位血管外漏出（各 0.7 件/人年）、蕁麻疹（0.3 件/人年）、咳嗽（0.3 件/人年）であった。治験責任医師のよると、ほとんどの TEAE の重症度は軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であった。3 例（25%）に重度（グレード 3）と評価された TEAE が 1 件以上発現した。生命を脅かす（グレード 4）又は死亡（グレード 5）と評価された TEAE はなかった。

12 例中 4 例（33%）に合計 9 件の SAE が発現し、喘息クリーゼ、気管支痙攣、間質性肺疾患、胃腸炎、頭部損傷（1 例に 2 件の事象）、頭痛、蕁麻疹（1 例に 2 件の事象）であった。死亡は報告されておらず、TEAE による治験薬投与中止例又は治験中止例はなかった。

UX003 投与中に 7 例（58%）に IAR が発現した。報告されたすべての IAR はグレード 1 又は 2 で

あった。IAR には投与部位に関連する局所症状が含まれ、静脈内浸潤及び腫脹をはじめ、蕁麻疹、そう痒性斑状皮疹、潮紅、そう痒性丘疹性皮疹、呼吸窮迫などであった。1 例に非重篤の IAR と再発した重篤な IAR（蕁麻疹、隆起性赤色皮疹及びそう痒性皮疹）及び呼吸窮迫も単一事象として発現したため、コルチコステロイド及び抗ヒスタミン薬の前投与を追加した。ただし、同被験者は UX003 投与を継続可能であった。IAR の結果として投与を中止した被験者又は中止に至った被験者はいなかった。継続投与試験ではアナフィラキシー様過敏症の症例はなかった。1 例には UX003 投与と関連ある SAE が発現し、投与中に気管支痙攣及び蕁麻疹が発現した。治験薬の投与を中断し、事象は同日消失した。同被験者は投与を継続し、IAR に関連した事象の再発は認められなかった。

12 例中 8 例（67%）は UX003-CL301 試験又は UX003-CL202 試験で少なくとも 1 つの ADA を有し、これは被験者のベースライン ADA 抗体価の中央値の 4 倍を上回るものであった。7 例（58%）は UX003-CL202 試験で 0 週目以降に少なくとも 1 つの確定した ADA 抗体価を有し、またこれらの被験者全例において UX003-CL301 試験でも少なくとも 1 回 ADA が確認されていた。

ADA 産生と IAR との間に関連はみられなかった。

7 例（58%）においていずれかの試験で中和抗体が認められた。そのうち 4 例（33%）は UX003-CL301 試験でのみ中和抗体が認められ、3 例（25%）は両試験で中和抗体が認められた。全体として、中和抗体の存在は UX003 投与中の uGAG 排泄量の減少に対して明らかな影響は及ぼさなかった。

2.7.3.2.4.2.5　結論

先行試験である第 III 相試験（UX003-CL301）では、24～48 週間の UX003 投与により uGAG が 50%以上有意に減少し、臨床的に意味のある変化がもたらされることが MDRI の評価で実証された。本継続投与試験の結果から、合計 3.6 年までの長期 UX003 投与は、uGAG の持続的かつ有意な低下、MDRI 及び CGI スコアによって評価された治療効果の持続的な改善、移動性及び患者報告アウトカムの持続的改善と関連することが示された。長期投与期間中に、肩関節可動域、運動機能、視力、又は心機能の目立った悪化はみられなかった。肝脾腫大は縮小した。先行試験から本試験への試験移行時に 1 年を超える投与空白期間があった 2 例の被験者、及び継続投与試験中に複数回の未投薬があった被験者の有効性の結果から、投与の薬力学的及び臨床的ベネフィットを維持するためには、UX003 投与の継続投与が重要であることが裏付けられた。長期曝露による安全性は UX003 の既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の懸念は確認されなかった。安全性又は有効性に対する ADA 又は中和抗体の影響は認められなかった。

2.7.3.2.5　第 II 相 SDG001 試験の臨床的有効性の概要

SDG001 試験は日本人 MPS VII 型被験者における UX003 の安全性、PK 及び有効性を評価する非盲検国内第 II 相試験である。全ての結果については、SDG001 CSR を参照のこと。

2.7.3.2.5.1　試験デザイン

SDG001 試験では 4～40 歳の 3 例を登録し、4 mg/kg QOW の用量で UX003 の IV 投与を評価した。有効性の主要評価項目は、24 週後までの個々の被験者の uGAG 排泄量のベースラインからの減少とした。各被験者への UX003 投与期間は 50 週間、評価期間は 52 週間であった。安全性の評価結果は SDG001 CSR 12 項及び第 2.7.4 項に示す。

2.7.3.2.5.2　試験結果

2.7.3.2.5.2.1　曝露の範囲

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。

2.7.3.2.5.2.2　被験者試験状況及び被験者背景

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。

2.7.3.2.5.2.3　有効性

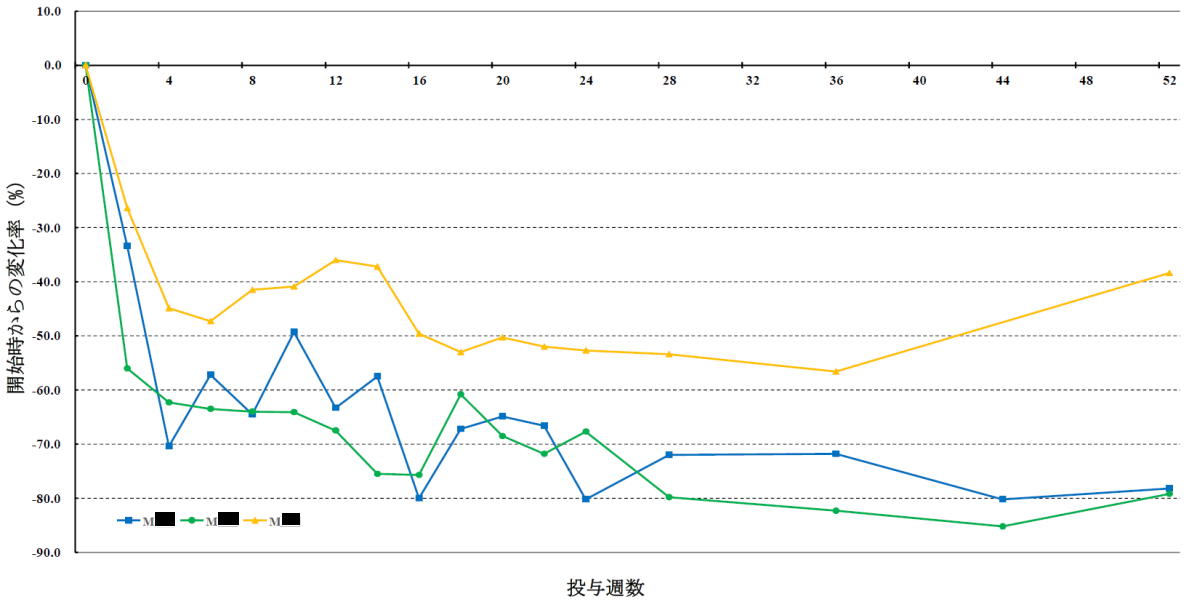
主要評価項目である投与開始時から 24 週評価時までの uGAG 排泄量について、全例で DS 及び CS の排出量減少が投与開始後速やかに認められ、その減少傾向は 24 週まで継続していた。24 週時点では 3 例とも 50%以上の uGA DS 及び CS の減少が認められた。投与を継続した症例では、52 週時点の評価で DS 及び CS 排泄量の 50%以上の減少を示し、UX003 の持続的な効果が確認された。また、副次評価項目である 6 分間歩行試験において、全症例で歩行距離が延長した。SDG001 試験の有効性の結果の要約を以下に示す。

2.7.3.2.5.2.3.1　有効性の主要評価項目

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（図 2.7.3.2.5.2.3.1.1）。同様の顕著な減少が uGAG CS においても認められた（SDG001 CSR）。

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 及び CS 排泄量の 50%以上の減少を示し、UX003 の持続的な効果が確認された（図 2.7.3.2.5.2.3.1.1、SDG001 CSR）。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（図 2.7.3.2.5.2.3.1.1）、uGAG CS 排泄量はベースラインと同程度であった（SDG001 CSR）。治験薬投与中断により治験開始前と同程度にまで 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。

図 2.7.3.2.5.2.3.1.1: UX003 投与週ごとの uGAG DS 排泄量におけるベースラインからの変化（LC-MS/MS）



略語：GAG＝グリコサミノグリカン

出典：SDG001 CSR 図 11.4-2

2.7.3.2.5.2.3.2　有効性の副次的評価項目

2.7.3.2.5.2.3.2.1 6 分間歩行試験・3 分間昇段試験

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（表 2.7.3.2.5.2.3.1.1）。

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 段へと 87 段増加し、52 週時には 173 段へと 80 段増加した（表 2.7.3.2.5.2.3.1.2）。

表 2.7.3.2.5.2.3.1.1: 各評価時点ごとの 6 分間歩行距離及び投与開始前からの変化量（m）

被験者識別コード	開始時	8週		16週		24週		36週		52週	
			変化量		変化量		変化量		変化量		変化量
M[redacted]	224	-	-	305	81	300	76	316	92	345	121
M[redacted]	231	265	34	239	8	365	134	315	84	300	69
M[redacted]	180	175	-5	227	47	269	89	262	82	230	50

出典：SDG001 CSR 表 11.4-5

表 2.7.3.2.5.2.3.1.2: 各評価時点ごとの 3 分間昇段数及び投与開始前からの変化量（m）

被験者識別コード	開始時	8週		16週		24週		36週		52週	
			変化量		変化量		変化量		変化量		変化量
M[redacted]	105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M[redacted]	93	-	-	149	56	180	87	172	79	173	80
M[redacted]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

出典：SDG001 CSR 表 11.4-6

2.7.3.2.5.2.3.2.2 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。

これらの結果の詳細については、SDG001 CSR 11.4 項を参照のこと。

2.7.3.2.5.2.3.3　個々の被験者の概要

以下に、他の副次評価項目に関する個々の被験者における臨床的ベネフィットの概要を示す。

被験者 M[redacted]

[redacted]歳 8 ヵ月で MPS VII 型と診断された[redacted]歳 8 ヵ月の日本人男性被験者。MPS VII 型に関連する症状である粗な顔貌は出生時から、肝腫大、骨格異常（多発性異骨症、後弯症、脊柱側弯症）は 2 歳 6 ヵ月から発現していた。

発達検査: 新版 K 式発達検査 2001 にて実施された。ベースライン時の暦年齢は[redacted]歳 9 ヵ月で、24 週時の暦年齢は[redacted]歳 4 ヵ月、52 週時の暦年齢は[redacted]歳 10 ヵ月であった。ベースラインの全領域の発達年齢は 1 歳 10 ヵ月で、24 週時には 2 歳 1 カ月相当、52 週時では 2 歳 3 ヵ月相当とスコアの維持が認められた。

腹部画像検査: 治験参加前より肝腫大があり脾腫はなかった。肝容積は CT にて計測され、ベースラインの 539.4 mL に対して 24 週時は 682.0 mL と 26.4 %の増大が認められた。脾臓容積はベースラインの 123.7 mL に対して 24 週時は 129.0 mL と 24 週時はベースラインより大きな変化は認められず、投与開始前と比べ±5%以内の増減であった。ベースラインから 24 週時までに実施されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は高値を示しておらず、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）はベースライン時に 9 U/L で、24 週時は 11 U/L と上昇はしていたが基準値内（7-20 U/L）であり、肝機能に係る臨床検査値で臨床的に問題となる異常は認められなかった。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おり、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。52 週時には、肝容積は 535.1 mL とベースラインより 0.8%の縮小が認められ、脾臓の容積は 111.3 mL とベースラインより 10.0%の縮小が認められた。

心機能検査: CT にて心室中隔厚、左室内径短縮率、左室駆出率及び E/A 比を測定した。左室駆出率はベースラインの 64%に対して 24 週時は 71%、52 週時は 74%と改善した。治験参加以前より心筋症や高血圧、動悸や不整脈など心血管系の合併症がなく、スクリーニング時の心機能検査で正常と判断されており、24 週時、52 週時の心機能検査でも悪化は認められなかった。

6 分間歩行試験: ベースラインから 52 週までの間で実施されたすべての 6 分間歩行試験で、6 分間を通して歩行を続けることができた。ベースラインの 6 分間歩行距離 224 m に対し、24 週評価時は 300 m で 76 m の延長が認められ、52 週評価時は 345m で 121m の歩行距離延長が認められた。

3 分間昇段試験: ベースライン時には評価を実施したものの、当該被験者の身長は 93.8cm と低身長であり、階段を昇段するのは安全性上問題があると判断され、以降は実施されなかった。

視力検査: ランドルト環若しくはフォトスクリーナーにて視力検査を実施した。指示の無理解によりスクリーニング時と 8 週時の視力検査は未実施だった。スクリーニング時の角膜混濁はなかった。ベースラインと 8 週時の測定ができなかったため視力検査による治験期間中の視力について臨床的な判定はできなかった。評価を実施できた 16 週時は両目ともに 0.1 で、24 週時は両目ともに 0.2 であった。52 週時は右目 0.8、左目 0.6 であった。

呼吸機能検査: 指示の無理解により呼吸機能検査は未実施だった。そのため臨床的な有効性を評価することができなかった。

被験者 M[redacted]

2[redacted]歳 9 ヵ月で MPS VII 型と診断された 2[redacted]歳 3 ヵ月の日本人男性被験者。MPS VII 型に関連する

症状である粗な顔貌や多発性異骨症は出生時から、後弯症は 1 歳ごろから、関節拘縮は 4 歳ごろから発現していた。水晶体、角膜混濁は発現日不明で治験参加前から発現していた。

発達検査: WISC-IV にて実施された。ベースライン時の暦年齢は 2[redacted] 歳 3 ヵ月で、24 週時の暦年齢は 2[redacted] 歳 9 ヵ月であった。ベースラインの全検査 IQ は 59 で、24 週時は 61、52 週時では 58 とスコアの維持が認められた。

腹部画像検査: 治験参加前より肝腫大や脾腫は認められなかった。肝容積は CT にて計測され、ベースラインの 931.4 mL に対して 24 週時は 938.5 mL、52 週時は 904.0 mL であり、投与開始前と比べ大きな変化は認められず±5%以内の増減であった。脾臓容積はベースラインの 180.0 mL に対して 24 週時は 178.5 mL、52 週時は 181.0 mL とベースラインより大きな変化は認められず、投与開始前と比べ±5%以内の増減であった。

心機能検査:左室駆出率はベースラインの 60%に対して 24 週時は 69%、52 週時は 75.2%と改善した。治験参加以前より心筋症や高血圧、動悸や不整脈など心血管系の合併症がなく、スクリーニング時の心機能検査で正常と判断されており、24 週時、52 週時の心機能検査でも悪化は認められなかった。

6 分間歩行試験: ベースラインから 52 週までの間で実施されたすべての 6 分間歩行試験で、6 分間を通して歩行を続けることができた。ベースラインの 6 分間歩行距離 231 m に対し、24 週時評価時は 365 m で 134 m 延長が認められ、52 週時は 300 m で 69 m の歩行距離延長が認められた。

3 分間昇段試験: ベースライン時の昇段数 93 段に対し、24 週評価時はベースライン時のほぼ倍である 180 段（87 段の増加）、52 週評価時は 173 段（80 段の増加）であった。3 分間昇段試験で試験中に立ち止まったのは 52 週時の 1 回のみであった。

視力検査: ランドルト環を用いた視力検査を開始時、8 週時、16 週時、24 週時、36 週時及び 52 週時に実施した。ベースラインでは右目 1.0、左目 1.2 の視力であり、24 週時は両目とも 1.0、52 週時では右目 1.2、左目 1.0 で視力の悪化は認められなかった。

呼吸機能検査: 酸素補助などを必要とせず、呼吸機能に関する既往合併症もなかった。開始時、8 週時、16 週時、24 週時、36 週時及び 52 週時のスパイロメーターを用いた呼吸機能検査では呼吸機能の大きな変化は認められなかった。

被験者 M[redacted]

[redacted]歳 8 ヵ月で MPS VII 型と診断された 3[redacted]歳 9 ヵ月の日本人女性被験者。MPS VII 型に関連する症状である粗な顔貌は出生時から、後弯症は 8 歳 7 ヵ月から、多発性異骨症は 12 歳 1 ヵ月頃から発現していた。肝腫大は 14 歳 11 ヵ月頃から、角膜混濁は発現日不明で治験参加前から発現していた。本被験者は治験薬の投与を 42 週までは全て受けだが、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 44 週以降は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実施時までに約 5 ヵ月の未投与期間があった。

発達検査: WISC-IV にて実施された。ベースライン時の暦年齢は 3[redacted]歳 9 ヵ月で、24 週時の暦年齢は 3[redacted]歳 3 ヵ月であった。ベースラインの全検査 IQ は 110、24 週時は 100、52 週時は 110 であり、スコアの維持が認められた。

腹部画像検査: 治験参加前より肝腫大があったが脾腫は認められなかった。肝容積は CT にて計測され、ベースラインの 544.4 mL に対して 24 週時は 556.0 mL であり、投与開始前と比べ大きな変化は認められず±5%以内の増減であった。脾臓容積はベースラインの 34.7 mL に対して 24 週時は 33.6 mL と 24 週時はベースラインより大きな変化は認められず、投与開始前と比べ±5%以内の増減であった。肝容積は 52 週評価時は 593.1 mL とベースラインより 8.9 %の増大が認められ、脾臓の容積は 39.7 mL と 52 週 評価 時はベースラインより 14.4 %の 増大 が認められ たが、脾臓容積は正常範囲内の容積であった。

心機能検査: 左室駆出率はベースラインの 71%に対して 24 週時は 75%、52 週時は 70%であった。治験参加以前より心筋症や高血圧、動悸や不整脈など心血管系の合併症はなかった。開始時の心機能検査では総合評価は「異常」であったが、24 週時に「正常」に改善しており、52 週時も維持されていた。

6 分間歩行試験: ベースラインから 52 週までの間で実施されたすべての 6 分間歩行試験で、6 分間を通して歩行を続けることができた。ベースラインの 6 分間歩行距離 180 m に対し、24 週時評価時は 269 m で 89m 延長し、52 週時は 230 m で 50 m の歩行距離延長が認められた。

3 分間昇段試験: ベースライン時には評価を実施したものの、当該被験者の身長は 9[redacted].5cm と低身長であり、階段を昇段するのは安全性上問題があると判断され、以降は実施されなかった。

視力検査: ランドルト環を用いた視力検査を開始時、8 週時、16 週時、24 週時、36 週時及び 52 週時に実施した。ベースラインでは右目 1.5、左目 1.2 の視力であり、24 週時は右目 1.5、左目 1.2、52 週時は右目 1.0、左目 1.0 の視力で両目ともに悪化は認められなかった。

呼吸機能検査: 酸素補助などを必要とせず、呼吸機能に関する既往合併症もなかった。開始時、8 週時、16 週時、24 週時、36 週時及び 52 週時にスパイロメーターを用いた呼吸機能検査を実施し、呼吸機能の大きな変化は認められなかった。

2.7.3.2.5.2.4 薬物動態

いずれの評価時点においても投与開始前の血中濃度は BQL であったため、隔週反復投与時には UX003 は血中に蓄積しないことが示唆された。また、各被験者での C_{max} 及び AUC_{inf} は、いずれの PK 評価時点においても概ね同程度であり、UX003 の PK は少なくとも 24 週間は投与期間に影響を受けないと考えられた。

2.7.3.2.5.2.5 安全性

1 例の被験者で 16 件の有害事象が発現した。発現した有害事象のうち、重篤な有害事象（M[redacted]

での発熱）は UX003 との因果関係はないと考えられた。他の有害事象は非重篤かつ軽度の事象で、UX003 と関連あると判断された事象はなかった。

M[redacted] 以外の被験者では 24 週評価時まで有害事象は発現しなかった。全症例で IAR の発現もなく、投与中止や休薬に至る有害事象も発現しなかったことから、UX003 の 50 週までの隔週投与は安全性上問題はないと考えられた。

52 週の期間において 3 例中 2 例で ADA が検出されたものの、UX003 に対する中和抗体は検出されなかった。

2.7.3.2.5.2.6 結論

UX003 の日本人における有効性、薬物動態及び安全性を評価することが本試験の目的であった。有効性については、海外臨床試験の結果と同様、3 例全例において投与開始後より速やかに uGAG の減少が確認され、4 週時点では概ね 50%の減少を示しており、その減少傾向は 24 週まで保たれ、24 週時点では 3 例とも uGAG の 50%以上の減少が認められた。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 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、uGAG CS 排泄量はベースラインと同程度であった。被験者への治験薬投与中断により治験治療開始前と同程度にまで uGAG 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。また、6 分間歩行試験では 3 例全例で歩行距離が延長し、運動機能の改善が認められた。歩行距離の延長は、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。

副次評価項目での発達検査や視力検査、呼吸機能検査での結果は、投与開始時と 52 週評価時で大きな変化は認められなかった。

肝容積は、M[redacted] 及び M[redacted] では大きな変化は認められなかったが、M[redacted] ではベースラインと比較して 24 週評価時で増大していた。M[redacted] は治験参加前から肝腫大があり、24 週評価時に重篤な有害事象である発熱を発現していたことから、当該事象の影響による肝臓の急性変化の可能性が考えられた。52 週評価時にはベースラインと同程度となり、大きな変化は認められなかったため、24 週時点の肝腫大は急性変化によるものと考えられた。脾臓容積は全症例で大きな変化は認められなかった。

薬物動態については、いずれの評価時点においても投与開始前の血中濃度は定量限界値未満であったため，隔週反復投与時には UX003 は血中に蓄積しないことが示唆された。また、各被験者での C_{max} 及び AUC_{inf} はいずれの PK 評価時点においても概ね同程度であったことから、UX003 の PK は少なくとも 24 週間は投与期間に影響を受けないと考えられた。

ADA は 3 例中 2 例で検出されたが、UX003 に対する中和抗体は検出されなかった。いずれの症例においても尿中 GAGs の減少が認められ、IAR を含め安全性上問題となる事象は発現しなかったことから、ADA の存在は UX003 の有効性及び安全性に大きな影響を与えるものではないと考えられた。

UX003 が投与された 3 症例のうち 1 例で 16 件の有害事象が発現したが、UX003 との因果関係はすべての事象で否定された。IAR は本試験では報告されず、52 週評価時までを通じて UX003 の

投与中止や休薬に至る有害事象も発現していないことから、UX003 投与は良好な安全性プロファイルを有するものと考えられる。

2.7.3.2.6 早期アクセスプログラムで UX003 の投与を受けた MPS VII 型患者

UX003-CL201 試験の完了後に人道的使用に移行した 3 例に加え、人道的見地からの使用の要請及び指定患者プログラムを含む早期アクセスプログラムの下で、4 ヵ国（[redacted]）の 5 例に UX003 が投与された。

このうち[redacted]の 2 例は eIND の下で投与を受けた。これらの被験者の有効性及び安全性の結果の要約は、治験責任医師から Ultragenyx 社に提出された臨床試験用の新医薬品（IND）の年次報告から入手した。

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

eIND 被験者番号[redacted]：1[redacted]歳男性（[redacted]）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間の IND 年次報告は、最初の IND 保持者である[redacted] E.[redacted]により作成された。本患者の状態を以下に要約する。

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大を呈していた。生後 1[redacted]ヵ月時に実施された線維芽細胞アッセイで MPS VII 型の診断が確定し、最初の eIND 要請の時点で病状は重度に悪化していた。人工呼吸器による持続的な補助にもかかわらず呼気終末 CO_2 値は 80 mmHg を超えており、持続性の疲労を呈していたため就学は不可能であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 2 mg/kg の UX003 で ER を開始し、同用量の UX003 を隔週で 80 週間投与した。投与開始82週後*、UX003 を 4 mg/kg の隔週投与に増量したところ忍容性が認められ、この用量で ERT 投与を継続した。本患者は本報告時点まで112週間にわたって計55回の投与を受けていた（16 週及び 48 週の 2 回は併発疾患のため未投与）。

患者の全身健康状態は改善した。著しく活力が高まり、日中に睡眠を取ることがなくなり、就学したことでレクリエーション活動への参加も増えた。上肢の可動範囲がある程度回復し、手首の回内と指差しが可能となった。これにより、[redacted]を操作してエンターテイメントを楽しみ、家族との[redacted]ができるようになった。微細運動機能も改善した。

投与前は、ほぼ経管栄養のみで栄養を補給していた。ERT 開始後は経口摂取量が大幅に増え（主にピューレ食と、とろみをつけた液体）、体重が増加し始めた。カロリーの大半をピューレ食及びとろみをつけた液体の経口摂取で得ており、経口摂取を継続することに非常に意欲的であると報告された。

呼吸器系の問題は改善したが、完全には回復していなかった。ERT開始後、35%の吸入酸素濃度（FiO_2）を26%にまで下げ、酸素吸入から離脱した。投与開始3ヵ月後*、1日2回、1回1時間の人工呼吸器離脱チャレンジに耐え、投与開始1年後*までに 1 日 2 回、1 回約 2 時間の人工呼吸器離脱に耐えた。チャレンジ終了時に呼気終末 CO_2（$ETCO_2$）値の上昇は認められていない。感染性気管炎を繰り返しており、特に 投与開始8ヵ月後*と 投与開始11ヵ月後*に顕著であった。

心臓の状態も変化を認めなかった。最初の 4 回の投与後に水分過負荷の徴候及び症状を呈したが、5 回目の投与から注入後にフロセミド（ラシックス）投与を開始し、これによって水分過負

荷の影響は最小限に抑えられていた。

肝臓及び脾臓の大きさは投与の最初の 24 週間で大幅に減少し、uGAG 排泄量は約 50%減少した。肝臓は臍下 2 cm から正常な大きさ（肋骨下縁より 2 cm 下）にまで縮小し、脾臓は鼠径部までの拡大から正常な大きさ（脾臓の先端を触知可能）にまで縮小した。肝臓及び脾臓は縮小したままであり、投与 96 週には uGAG 排泄量にベースラインから 80%の減少が認められた。

投与開始26ヵ月*の時点で、IND が [redacted] に移管され、その後の IND 年次報告は [redacted] が作成した。以下に、これを要約する。

本患者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の時点で 38 ヵ月間の投与を受けていた。UX003 の忍容性は良好であり、投与に関連した重篤な有害事象は認められていない。高頻度にみられた有害事象は、投与後 24 時間以内に 6 回発現した体温上昇であった。いずれも重篤ではなく、急性疾患に伴うものも治験薬投与と関連ありと判断されたものはなかった。投与開始33ヵ月後*に骨減少症に起因する大腿骨骨折が発現し、短期入院による観血的整復術及び内部固定が必要であった（第 2.7.4.2.2.5.1 項を参照）。

以前には顕著な CO_2 蓄積を防ぐために持続的な換気補助が必要であったのに対し、本 IND 年次報告の時点では、1 日に 14.5 時間の人工呼吸器使用を必要とするのみであり、気管切開用カラーを午前に 3.5 時間、午後に 6 時間装着していた。呼吸の変化による緊急入院はなく、心臓の状態も変化していなかった。言語活動はないままであり、コミュニケーションには現在も呼気及び断続的な発声並びに声漏れによる一語文を使用している。身振りによる意思表示及び質問をすることから、機能向上が認められる。角膜混濁はわずかに増悪している可能性があった。

eIND 被験者番号[redacted]：[redacted].5 ヵ月齢男性（[redacted]）

患者は在胎 30 週の早産男性であり、出生前に、全身浮腫、腹水及び陰嚢浮腫を特徴とする非免疫性胎児水腫（NIHF）と診断された。診断時点での重大な医学的問題は、初期には非侵襲的換気（持続的気道陽圧：CPAP）が必要とする後に機械的換気及び気管切開が必要となった慢性呼吸不全、利尿薬を必要とする体液貯留状態、電解質異常、グレード 1 の脳室内出血、未熟児貧血、並びに胃瘻造設による経管栄養を必要とする成長障害であった。低酸素症と徐脈の頻回のエピソードを特徴とする呼吸不全は、GAG 沈着に一致する重度の咽頭虚脱、中等度の気管軟化症、重度の気管支軟化症及び変形に起因するものであった。日常的に起こるこれらの事象発現時には蘇生を要し、さらなる事象発現予防目的で鎮静も必要であった。[redacted] ヵ月齢時に MPS VII 型の診断が確定された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、[redacted]及び[redacted]が 2 mg/kg の UX003 による ERT の eIND を取得した。気管切開チューブを留置する必要があったため、ERT の開始が遅れた。ベースライン時の心エコーで軽度の三尖弁閉鎖不全を認め、ベースライン時の腹部超音波検査で複雑性の腹水及び肝腫大を認めた。

ベースライン時の神経学的検査では、視標追跡能低下、失声、無目的運動、体幹の筋緊張低下及び反射亢進が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、UX003 2 mg/kg の初回投与を行った。水分過負荷の懸念があったため、投与速度を緩徐にした。投与開始2ヵ月後*、腹水及び正の体液バランスが持続したため、容量 20 mL まで濃縮して輸液負荷をさらに低減した。

投与開始4ヵ月後*、患者が予後不良であり治療の臨床効果が限られていたため、製造業者の提供データにより安全であると証明されている 4 mg/kg に用量を増量した。IAR は認められなかった。

24 週時点で uGAG はベースラインから 70%減少したが、肺の状態は依然として危機的であった。42 週には uGAG がさらに減少した（ベースライン値から 90%減少）。48 週（1[redacted] ヵ月齢）までに肺の状態に若干の改善が認められ、鎮静薬及び麻痺薬を漸減することができた。低酸素状態の発現頻度が低下し、発現間隔は数日～数週間となった（低酸素事象発現なしの最長期間は 21 日間）。頻度は低下したものの、これらの事象発現を考慮して集中治療室（ICU）レベルの医療を継続する必要があった。

48 週の神経学的検査では、全般的な発育遅延（視標追跡、音の認知、社会的微笑、クーイング、並びに物体の把持及び移動）が顕著であった。46 週の心エコーでは、軽度の僧帽弁逆流及びこれまでと同様の軽微な三尖弁閉鎖不全が認められた。腹部超音波検査では、肝臓の大きさには変化はなく、腹水及び全身浮腫の消失を認めた。

60 週の評価では、血液学的検査値に変化は認められなかった。心エコーの結果により、軽度の僧帽弁逸脱及び軽度の僧帽弁閉鎖不全が認められ、大動脈バルサルバ洞が軽度に拡張していたが、僧帽弁狭窄はなく、左心室の活動及び収縮機能、三尖弁の弁尖及び機能、並びに肺動脈弁の弁尖及び機能は正常であった。腹部超音波検査では、肉眼的にこれまでと変化のない軽度の肝腫大が認められ、びまん性で粗いエコーテクスチャあると報告された。脾臓の大きさは 4.6 cm まで減少しており（以前は 5.4 cm）、肝右葉は 7.2 cm（以前は 7.5 cm）であった。酸素飽和度の低下が断続的に起こり、その後安定化した。

投与開始14ヵ月後*、Ultragenyx 社の依頼による 5 歳未満の MPS VII 患者を対象とした治験（UX003-CL203）に本患者を組み入れた。この治験における最初の投与は、試験参加11日後*に、用量 4 mg/kg、総投与容量 40 mL として実施した。

この治験のベースライン時、本患者（1[redacted] ヵ月齢）の臨床状態はなおも全般的発育遅延、成長障害及び慢性呼吸不全が顕著であり、気管切開及び人工呼吸器への依存があった。診察では巨頭症、顔貌粗造、角膜混濁、ヘッドラグを伴う体幹の筋緊張低下が顕著であり、支えなしで座ることができなかった。反射亢進がみられ、両側のアキレス腱に非持続性のクローヌスが認められた。

この治験のベースライン時の腹部超音波検査では肝脾腫大が認められたが、腹水の貯留はなかった。ベースライン時の運動発達指標評価では、頭部を正中位に保つことができ、四肢の抗重力運動がみられ、正中線上で両手を合わせること、両手を口に持っていくこと、及び寝返りをうつことができた。

本患者は、UX003-CL203 試験で被験者 [redacted] として 48 週間の投与を受けた。有効性及び安全性の結果は CSR に含めている。試験参加10ヵ月後*、小児集中治療センターからの退院のため治験の最終評価を完了した。その後、長期治療施設に移り、IND [redacted] の下で [redacted] により UX003 投与が再開された。本患者は 治験の最終評価の4ヵ月後時点*まで、4 mg/kg の隔週投与としてUX003 投与を継続していた。

UX003-[redacted] : [redacted].25 歳齢男性（[redacted]）

血縁関係のない健康な両親から正期産で出生した[redacted].25 歳の男児。[redacted] 歳の兄は健康である。アプガー指数は 10/10、出生時体重は 3810 g、身長は 51 cm、頭囲は 35.3 cm であった。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 時間後に再入院となった。入院時の最初の身

体所見は以下のとおりであった。

- 黄疸
- 中等度の肝腫大及び脾腫（超音波検査）、新生児巨細胞性肝炎（肝生検）
- 低血糖症（血糖値 16 mg/dL）
- 脳浮腫（超音波検査）、脳室内及び尾状核の小出血点を伴う低血糖性脳症（MRI）
- 心エコー：駆出率 29%、心室中隔 5.3 mm
- 新生児代謝性疾患、甲状腺疾患、感染性疾患の検査は陰性
- 凝固検査で、プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長

本患者は 3 ヵ月齢時に[redacted]に紹介された。この時点での特記すべき既往歴は、5 回のウイルス性呼吸器感染症、中耳炎及びてんかん（カルバマゼピン 100 mg を 1 日 2 回）であった。身体所見で、異形症、咽頭扁桃肥大、呼吸困難、肝腫大及び小さな臍ヘルニアが認められた。神経学的検査では著変がなく、発達遅延又は成長遅延は認められなかった。心エコーも著変なしであった。臨床検査では、トランスアミナーゼ上昇［ALT：78 U/L（基準範囲は 0～41）、AST：63 U/L（基準範囲は 0～40）、GGT：811 U/L（基準範囲は 0～60）及びアルカリホスファターゼ（ALP）：512 U/L（基準範囲は 142～335）］が顕著であった。aPTT 延長は認められなかった。

MPS VII 型の診断は、酵素アッセイで β-グルクロニダーゼ活性が 1.7 nmol/h/mg protein（基準範囲は 96～233）であったことに基づいてなされた。遺伝子検査では、ヘテロ接合型の c.1486G>T p.V496L/c.1760G>C p.W587S 変異が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 4 mg/kg の UX003 投与を開始し、投与開始4ヵ月後*の医師報告の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、呼吸器感染が少なくなったと患者の母親が報告している。投与開始2ヵ月後*に実施した腹部超音波検査では、軽微な肝腫大がなおも認められたが、脾臓の大きさは9.58 cm から 8.8 cm に縮小していた。肝機能検査値には依然として軽微な上昇が認められたが、 GGT（427 U/L）及び ALP（380 U/L）は減少した。

UX003-[redacted]：[redacted] ヵ月齢男性（[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現在 2[redacted] ヵ月齢の男児である。妊娠は正常、分娩は 38 週であり、出生時体重は 2680 g、身長は 44 cm、頭囲は 34 cm であった。診察時に両側内反足、手足のリンパ浮腫、顔面異形、肝脾腫大及び軽微な筋緊張低下が認められ、血液塗抹標本に血小板減少症の異常所見を認めた。

尿中 GAG は異常値を示し、白血球中 β-グルクロニダーゼ活性が低下していた。

遺伝子検査では、3 つのヘテロ接合変異（一方の親から遺伝した c.526C>T p.L176F、他方の親から遺伝した c.422A>C p.E141A 及び c.424C>T p.H142Y の 2 つの新規突然変異）が検出された。

UX003 の初回投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（[redacted] ヵ月齢）に行い、その後 1[redacted] ヵ月齢時まで 14 ヵ月間にわたり UX003（4 mg/kg）を 2 週間に 1 回投与した。投与期間中に副作用は観察されなかった。また、投与期間中に、いずれの既存症状にも増悪は認められなかった。

以下に示す 2 つの主な臨床的改善が得られている。

- 顔面異形の継続的な改善
- 肝脾腫大の軽減

リンパ浮腫は、UX003 の投与開始前に軽減した。骨／関節徴候には変化がなく、足の問題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。投与開始後 3 ヵ月間の尿中 GAG の経時的変化が [redacted] により測定された（表 2.7.3.2.5.1）。

表 2.7.3.2.5.1：　患者の uGAG 値の経時的変化の概要（[redacted]）

	ヘパラン硫酸 （mg/mmoL creatinine）	コンドロイチン硫酸／デルマタン硫酸 （mg/mmoL creatinine）
対照値	0.09 – 1.5	4.9-22
ベースライン値	4.7	61
投与 2 週	3.4	49
投与 4 週	2.9	36
投与 6 週	2.4	29
投与 8 週	2.2	28
投与 12 週	2.3	21

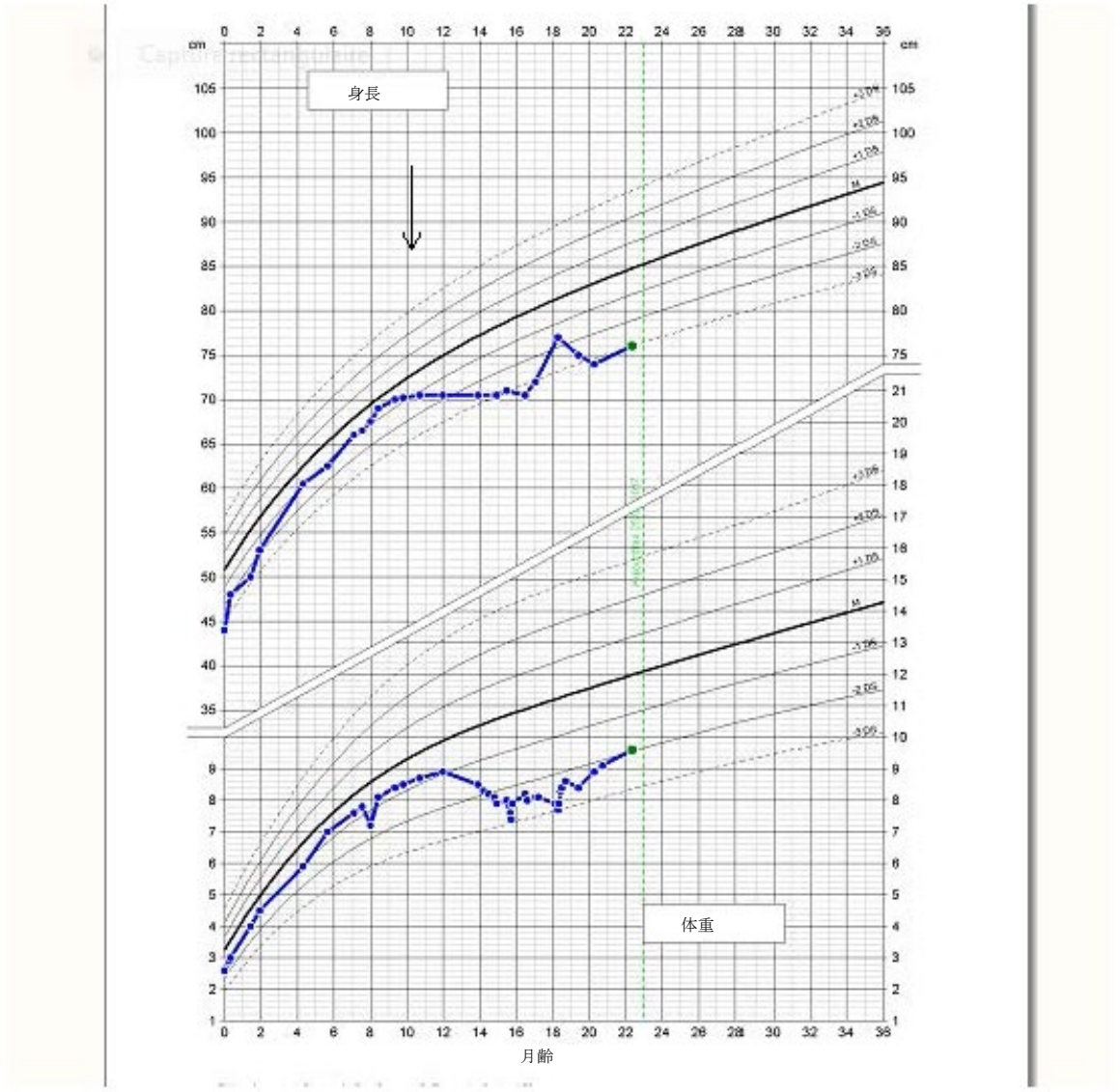
生後 1 年間に、心臓の異常、角膜病変及び感染は認められなかった。神経学的検査では変わらずほぼ正常であったが、全身的な筋緊張低下及びわずかな運動発達遅延（座る、立ち上がる）がみられた。聴性誘発電位検査では、両側性の低下及び部分的難聴が認められた。脳 MRI は正常であった。1 歳時に肝腫大が消失し、脾腫は軽減したが完全には消失しなかった。

両親を含めて集学的な協議を行った後、造血幹細胞移植（HSCT）を提案することを決定した。HSCT は、1 歳時の 20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]で実施された。移植後の期間は、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。入院が長引き、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、複数回の感染症及び発熱が認められた。

UX003 の投与は、HSCT 前から HSCT 後 6 ヵ月間継続し（2 週間に 1 回、1 回 4 mg/kg）、HSCTの 6ヵ月後*、親の意向により中止された。

UX003 の投与期間中及び投与中止後に栄養状態の漸進的な改善が認められた。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（図 2.7.3.2.5.1）。

図 2.7.3.2.5.1：　[redacted]の標準成長曲線上にプロットした患者の身長及び体重



UX003-[redacted]：[redacted]ヵ月齢女性（[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、両下肢の浮腫、顔貌粗造及び軽度難聴により[redacted]に紹介された。両親に血縁関係はなかった。初回の身体所見として、表 2.7.3.2.4.2 に示した徴候及び症状が認められた。ムコ多糖症が疑われ、酵素アッセイの結果は、白血球中β-グルクロニダーゼ値がムコ多糖症 VII 型（スライ症候群）に一致する 0.69 nmol/hr/mg.protein（基準値：129.9 ± 45.8）であった。スポット尿中の uGAG 排泄量は 12.35 mg/dL（基準値：0～3）であった。

表 2.7.3.2.4.2：　既往歴の概要

臨床徴候及び症状	投与開始前の所見
末梢浮腫	生後数日間、浮腫に一致する両下肢の腫脹。肝機能は正常。
肝／脾腫大	[redacted]ヵ月齢時の超音波検査による肝臓及び脾臓の容積は 215 mL 及び 78 mL（いずれも患児の月齢に応じた基準値を上回る）。
MPS 顔貌	[redacted]ヵ月齢時に、角頭、顔貌粗造、大泉門開大、平坦な鼻稜、広い鼻底、歯肉肥厚、眼間開離、眼瞼浮腫及び顔面中央部の低形成。
感染傾向	[redacted]ヵ月齢時までに 2 回の中耳炎。
ヘルニア	顕著な臍ヘルニア。
骨／関節の異常	[redacted]ヵ月齢時：頭蓋：「J 型」のトルコ鞍。脊椎：椎骨の前方骨棘。肋骨：「スパーテル様の外観」あり。四肢：両側の尺骨及び橈骨、大腿骨、脛骨及び腓骨の変形。すべての長骨に、骨幹端部の拡大及び不整、近位部の短縮。両側の大腿骨頚部の変形。両足に蒙古斑。
心雑音／呼吸困難	心間膜の領域に収縮期雑音。心エコーで軽度の僧帽弁閉鎖不全。
成長遅延／低身長	体重及び身長はともに 25 パーセンタイル値未満。
発育遅延	神経学的評価で、主として粗大及び微細運動における約 3 ヵ月の遅延。

[redacted]ヵ月齢時に、UX003 2 mg/kg の隔週静脈内投与による ERT を開始した。投与開始から 4.5 ヵ月後、期待された uGAG 排泄量の減少が認められなかったため、4 mg/kg の隔週投与に増量した。本報告の時点で、4 mg/kg での UX003 の隔週投与を 12.5 ヵ月間受けている。

尿中の総 GAG 排泄量は、ベースライン時に 0.8 mg/dL per mg creatinine、2 mg/kg 投与時に 0.48 mg/dL per mg creatinine、4 mg/kg 投与時には 0.22 mg/dL per mg creatinine であり、2 mg/kg 及び 4 mg/kg の投与によりベースラインからそれぞれ 40%及び 72.5%減少したことが示された。

本患者は、医師報告の時点で2[redacted]ヵ月齢である。両下肢の浮腫は完全に消失している。1[redacted]ヵ月齢時（投与 9 ヵ月目）の肝臓及び脾臓の容積はそれぞれ 235 mL 及び 80 mL であり、いずれも年齢に応じた基準の範囲内であった。顔貌粗造も軽減している。身長及び体重は、該当年齢のそれぞれ 25 パーセンタイル値及び 10 パーセンタイル値である。12 ヵ月齢前後に頭囲の成長が加速し、その後鈍化したが、頭囲はなおも 90～95 パーセンタイル値の範囲にあり、将来的に減圧術を施行する可能性がある。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る。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」技能が 14 ヵ月齢、「粗大運動」は 12 ヵ月齢に相当した。15 ヵ月齢時には、自力歩行が可能であった。いびき及び無呼吸は観察されていない。社会的相互作用を行い、短文で話

し始めていた。

UX003 投与の忍容性は非常に良好であり、いかなる有害事象も認められていない。

非常に早期に MPS VII 型の診断を受けた本患者は、[redacted]ヵ月時に UX003 による ERT を開始し、著しい臨床的改善が得られていた。

2.7.3.3 臨床試験及び早期アクセスプログラムで投与を受けた患者の有効性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臨床像及び重症度が不均一であることを考慮すると、被験者ごとに個別に有効性の結果を評価することが重要である。表 2.7.3.3.1 に、臨床試験及び早期アクセスプログラムで投与を受けた全患者から得られた結果を要約する。このデータにより、患者の年齢、重症度及び投与時期がいずれも不均一である場合でも、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る。

表 2.7.3.3.1：　臨床試験及び早期アクセスプログラムで投与を受けた全患者の有効性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、ETCO2＝呼気終末二酸化炭素分圧、FVC＝努力肺活量、
MVV＝最大換気量、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24週時（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。

2.7.3.4　全試験を通しての結果の比較と解析

臨床試験が小規模かつ多様なデザイン（評価項目、投与した用量、追跡期間など）であること、並びに被験者が症状、重症度及び年齢において不均一であることから、試験の有効性データの正式な統合は行わなかった。これに代わる手法として、uGAG の減少、肺機能、疲労及び 6MWT（いずれも、過去に実施された MPS を対象とした ERT の臨床試験における共通の転帰パラメータ）を含め、試験間での結果の比較し、治療効果の傾向について分析を行った。加えて、一部の臨床試験被験者及び早期アクセスプログラムで投与を受けた患者で得られた遺伝子検査結果の予備的解析についても述べる。

2.7.3.4.1　試験対象集団

MPS VII 型は、関節拘縮、肝脾腫大及び肺機能不全など他のいくつかの MPS において認められる特徴的な症状を伴うことも伴わないこともある。年齢や臨床症状、疾患進行パターンや疾患の重症度は多様である。極めてまれな疾患であることから、対象となり得る患者数が少なく、臨床試験への組入れが特に困難なものとなった。しかしながら、UX003 プログラムの対象集団は、現在確認されている MPS VII 型の生存患者の約 1/3 を占めることから、この疾患集団全体を反映しているものと考えられる。

2.7.3.4.1.1　臨床試験の被験者及び早期アクセス患者から得られた遺伝子変異の結果

UX003-CL301 試験及び UX003-CL203 試験の被験者並びに早期アクセスプログラムの下で投与を受けた患者から得られた遺伝子変異の予備的解析の結果を表 2.7.3.4.1.1.1 に示す。UX003-CL201 試験及び SDG001 試験では遺伝子変異に関する情報は得られなかった。遺伝子検査の結果は、UX003-CL301 試験/UX003-CL202 試験の被験者 7 例、UX003-CL203 試験の被験者 8 例及び早期アクセス患者 3 例について提示した。UX003-CL201 試験には、遺伝子検査の結果を入手できる被験者がなかった。全体として、これらの GUSB 遺伝子変異のうち 6 つの変異はこれまでに報告されているものであったが、8 例が新規の突然変異を保有していると考えられた。現時点では、特定された突然変異のみに基づいて本疾患の臨床的重症度又は治療に対する反応性を予測することは不可能である。

表 2.7.3.4.1.1.1：　臨床試験の被験者及び早期アクセス患者から得られた遺伝子突然変異の結果

被験者番号	性別	人種／民族	診断時年齢	GUSB 遺伝子検査（突然変異）				
				cDNA	バリアント‡	接合性‡	分類[a]	MPS VII 型における過去の報告
UX003-CL301 試験/UX003-CL202 試験（12 例中 7 例から遺伝子検査の結果を入手）								
[redacted]	F	ブラジル先住民	[redacted].1 歳	c.526C>T*	p.L176F	ホモ接合	病原性	あり[b]
[redacted]	F	白人／ヒスパニック又はラテン	[redacted] 歳	c.526C>T	p.L176F	ホモ接合	病原性	あり[b]
[redacted]	M	白人／ヒスパニック又はラテン	[redacted] ヵ月齢	c.526C>T‡	p.L176F	ホモ接合	病原性	あり[b]
[redacted]	M	白人／非ヒスパニック又はラテン	[redacted] ヵ月齢	c.1051C>T	p.H351Y	ヘテロ接合	病原性	あり[c]
				c.1289T>C	p.M430T	ヘテロ接合	NA	なし
[redacted]	F	白人／非ヒスパニック又はラテン	[redacted]	c.1051C>T	p.H351Y	ヘテロ接合	病原性	あり[c]
				c.1289T>C	p.M430T	ヘテロ接合	NA	なし
[redacted]	M	白人／ヒスパニック又はラテン	1[redacted] 歳	c.1222C>T	p.P408S	ホモ接合	病原性	あり[d]
				c.1244C>T	p.P415L	ホモ接合	病原性	あり[d]
[redacted]	F	白人／ヒスパニック又はラテン	1[redacted] 歳	c.1222C>T	p.P408S	ホモ接合	病原性	あり[d]
				c.1244C>T	p.P415L	ホモ接合	病原性	あり[d]
UX003-CL203 試験（8 例中 8 例から遺伝子検査の結果を入手）								
[redacted]	M	白人／非ヒスパニック又はラテン	[redacted].2 歳	c.88C>T	p.P30S	ヘテロ接合	NA	あり[e]
				c.290G>C	p.G97A	ヘテロ接合	NA	なし
[redacted]	M	黒人又はアフリカ系アメリカ人	[redacted]	c.148G>T	p.D50Y	NA	NA	あり[f]
				c.1824C>G	p.I608M	NA	NA	なし
[redacted]	M	メキシコ人／ヒスパニック又はラテン	[redacted].3 歳	c.1A>G	不明	ヘテロ接合	NA	なし
				c.1534G>A	p.G512R	ヘテロ接合	NA	なし
[redacted]	M	ヒスパニック／ヒスパニック又はラテン	[redacted].5 歳	c.526C>T	p.L176F	ホモ接合	病原性	あり[b]
				c.526C>T	p.L176F	ホモ接合	病原性	あり[b]

被験者番号	性別	人種／民族	診断時年齢	GUSB 遺伝子検査（突然変異）				
				cDNA	バリアント‡	接合性‡	分類 [a]	MPS VII 型における過去の報告
[redacted]	F	アジア人／非ヒスパニック又はラテン	[redacted].5 歳	c.1120C>T	p.R374C	ヘテロ接合	病原性	あり [c]
				c.1136A>G	p.N379S	ヘテロ接合	NA	なし
[redacted]	F	アジア人／非ヒスパニック又はラテン	[redacted].6 歳	c.1120C>T	p.R374C	ヘテロ接合	病原性	あり [c]
				c.1136A>G	p.N379S	ヘテロ接合	NA	なし
[redacted]	F	白人／ヒスパニック又はラテン	[redacted].1 歳	c.526C>T	p.L176F	ホモ接合	病原性	あり [b]
				c.526C>T	p.L176F	ホモ接合	病原性	あり [b]
[redacted]	M	白人／不明	[redacted].1 歳	c.526C>T	p.L176F	ホモ接合	病原性	あり [b]
				c.526C>T	p.L176F	ホモ接合	病原性	あり [b]
早期アクセス患者								
[redacted]	M	アジア人	[redacted].5 歳	c.863G>T	p.W288L	ヘテロ接合	NA	なし
				c.1454C>T	p.S485F	ヘテロ接合	NA	なし
UX003-[redacted]	M	白人／非ヒスパニック又はラテン	1[redacted] ヵ月齢	c.1486G>T	p.V496L	ヘテロ接合	NA	なし
				c.1760G>C	p.W587S	ヘテロ接合	NA	なし
[redacted]	M	白人／非ヒスパニック又はラテン	[redacted] ヵ月未満	c.526C>T	p.L176F	ヘテロ接合	病原性	あり [b]
				c.422A>C	p.E141A	ヘテロ接合	NA	なし
				c.424C>T	p.H142Y	ヘテロ接合	NA	なし

出典：UX003-CL301 CSR の一覧表 16.2.4.6、一覧表 16.2.4.2 及び 9.4 項、10.4 項。UX003-CL203 CSR の一覧表 16.2.4.6 及び 9.3 項。遺伝子変異情報が得られた早期アクセス患者については、第 5.3.5.4 項参照（米国での生物学的製剤承認申請時にのみ提示した米国患者）。

NA：該当なし。

‡ 本臨床データベースの外部から入手したデータに基づく UX003-CL301 試験及び UX003-CL203 試験の結果（ただし、被験者[redacted] のみ、接合性の結果を一覧表 16.2.4.6 に提示）。

* UX003-CL301 試験のデータベースには、誤って c.526C<T と報告。

[a] (Richards et al.2008)

[b](Wu et al.1994, Vervoort et al.1996)

[c] (Vervoort et al.1996)

[d] (Islam et al.1996)

[e] (Tomatsu et al.2009)

[f] (Montano et al.2016)

2.7.3.4.2 全試験の有効性の結果の比較

2.7.3.4.2.1 UX003 投与後の尿中グリコサミノグリカン（uGAG）デルマタン硫酸（DS）の減少

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 又は抗体発現状況等のその他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。

表 2.7.3.4.2.1.1 に、4 件の UX003 臨床試験における uGAG（DS）の結果を要約する。

表 2.7.3.4.2.1.1： 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：UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.1.1.1、UX003-CL201 CSR 表 14.2.1.1、及び UX003-CL203 CSR 表 14.2.1.1

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であると推定された。

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。

2.7.3.4.2.2 全試験を通しての肺機能の変化

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 FVC が主要有効性評価項目とされている（Wraith et al.2004, Muenzer et al.2006）。このため、UX003 のすべての臨床試験において年齢に応じた肺機能の臨床的評価を組み入れ、第 III 相試験（UX003-CL301 試験）では MDRI の臨床ドメインの 1 つとして FVC を選択した。しかしながら、被験者の多くが低年齢であったこと、及び認知障害の程度から、厳密な肺機能検査（すなわち、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被験者で臨床的に意味のある改善が報告された。表 2.7.3.4.2.2.1 に、臨床開発プログラム全体で報告された肺機能の改善を被験者別に要約する。各被験者の肺機能改善の詳細は、以下に記述する。

表 2.7.3.4.2.2.1：　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）が必要	介護者及び医師報告（CGI）によると、呼吸が楽になり、夜間酸素療法の必要性が低減
eIND [redacted]	M/1[redacted]	100%人工呼吸器に依存、PCO_2 が 80 mmHg もの高値に上昇	必要な FiO_2 が 35%から 26%に低下、1 日 9 時間人工呼吸器から離脱
eIND [redacted]	M/[redacted]	中等度から重度の気管・気管支軟化症、気管切開及び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 を退室し長期治療施設に転院できるほどに安定、持続的な機械的換気はなおも必要

略語：CGI = 臨床全般印象、CPAP = 持続的気道陽圧、F = 女性、FiO_2 = 吸入酸素濃度、FVC = 努力肺活量、eIND = 緊急時臨床試験実施申請、M = 男性、MVV = 最大換気量、PCO_2 = 炭酸ガス分圧、PICU = 小児集中治療室

UX003-CL201 試験

ベースライン時及び試験全体を通して、被験者 [redacted] のみが肺機能検査を完了することができた。他の 2 例は、低年齢と認知機能障害のために検査の指示に従うことができなかった。被験者 [redacted] では、UX003 投与後に臨床的に意義のある持続的な肺機能改善が認められ、ベースライン時から 120 週時までの間に FVC が 20.7%、MVV が 36%増加した（表 2.7.3.4.2.2.2）。FEV に明らかな変化はなかった。上記の肺活量測定値の改善が、120 週時の 3MSCT における改善（ベースライン時に比べて昇段数が 25 段以上増加、昇段後の酸素飽和度が高値、心拍数が低値）によって示される呼吸及び持久力の明らかな変化につながったものと考えられる（表 2.7.3.4.2.2.3）。

表 2.7.3.4.2.2.2：　被験者 [redacted] における UX003 投与後の肺機能検査の結果

評価時点	用量（mg/kg）	FVC (L)	FVC (% pred)	FEV1 (L)	MVV (L/min)
スクリーニング	該当なし	2.9	68	2.3	77.1
6 週	2	3.0	72	2.1	87.1
12 週	2	3.0	70	2.0	85.7
22 週	1	2.8	65	2.1	86.9
30 週	4	3.3	77	2.3	88.6
36 週	2	3.2	76	2.2	84.1
48 週	2	3.2	76	2.3	96.4
60 週	2	3.9	91	2.9	102.8
72 週	2	ND[a]	ND	ND	101.5
84 週	4	3.3	77	2.2	94.2
96 週	4	3.5	83	2.5	102.9
120 週	4	3.5	82	2.5	104.5

略語：FVC = 努力肺活量、FEV1 = 1 秒量（1 秒間の努力呼気量）、
MVV1 = 最大換気量、ND = データなし、pred = 予測値

[a] 試験結果は得られていない（一覧表 16.2.6.4.2）

出典：UX003-CL201 CSR の一覧表 16.2.6.4.1

表 2.7.3.4.2.2.3：　被験者 [redacted] における UX003 投与後の運動耐容能の改善

	ベースライン	120 週
3MSCT（昇段数）	151	176
休憩のために要した中断の回数	1	0
試験前の HR（bpm）	69	76
試験後の HR（bpm）	130	94
試験前の SpO_2	97%	98%
試験後の SpO_2	95%	98%

略語：3MSCT = 3 分間階段昇段試験、bpm = 毎分あたりの心拍数、HR = 心拍数、SpO_2 = 酸素飽和度

出典：UX003-CL201 CSR の一覧表 16.2.6.3.1 及び一覧表 16.2.6.3.2

UX003-CL301 試験

被験者 [redacted] は重度の障害を有する 1[redacted] 歳の女性であり、UX003-CL301 試験における無作為割付の時点で車椅子での生活を送っていた。呼吸器系の既往歴は顕著な肺機能不全及びいびき様呼吸であり、20[redacted] 年から間欠的酸素投与を受けていた。重度の発育遅延があったため肺活量測定を実施することはできなかったが、48 週時（UX003 投与 40 週時）には呼吸補助の必要性の点で著しい改善がみられたことが担当医師により報告された。同様に、変化に関する介護者の全般印象評価においても、被験者の母親が、被験者の呼吸が楽になり、長く椅子に座ることができ、よく話したり歌ったりするようになったと報告した。

eIND [redacted] の患者における肺機能の変化の概要

本患者は 1[redacted] 歳の男性であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の UX003（2 mg/kg）による緊急 ERT 開始時に重度の呼吸状態悪化が認められた。ERT の開始前に、24 時間の換気補助を必要とする呼吸不全及び 80 mmHg を超える二酸化炭素上昇による複数回の入院歴があった。ERT 開始後は、35%の FiO2（吸入酸素濃度）を 26%にまで下げ、酸素吸入から離脱した。投与開始3ヵ月後*、1 日 2 回、1 回1 時間の人工呼吸器離脱チャレンジに耐え、投与開始1年後*までに 1 日 2 回、1 回約 2 時間の人工呼吸器離脱に耐えた。チャレンジ終了時に $ETCO_2$ 値の上昇は認められていない。投与開始 19ヵ月後*、 UX003 を 4 mg/kg の隔週投与に増量したところ忍容性が認められ、この用量で ERT 投与を継続した。その後も人工呼吸器離脱の期間に耐え、$ETCO_2$ 値の上昇はほとんど又はまったく認められなかった。

本患者は UX003 の投与期間が最も長い患者であり、臨床的機能における効果が長期にわたって持続した。呼吸の問題は完全には解消していないが、呼吸不全に近い状態から、酸素必要量が減り人工呼吸器から長時間離脱できる状態にまで著しい改善を示し、学校生活及び社会活動を含めたより充実した生活を送っていた。

eIND [redacted] の患者における肺機能の変化の概要

患者は在胎 30 週で出生した男性であり、出生前に非免疫性胎児水腫（NIHF）と診断され、出生時に全身浮腫、腹水、持続的な非侵襲的換気を必要とする呼吸不全及び成長障害を呈した。[redacted] ヵ月齢時に MPS VII 型の診断が確定された。その後、呼吸の状態が悪化して、徐脈を伴う又は伴わない酸素飽和度低下の事象が複数回起こり、CPAP の圧力を上げる必要があった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に取得された eIND の下、2 mg/kg の用量で UX003 による ERT を開始し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より 4 mg/kg の UX003 を投与した。この時点の気管支鏡検査で、GAG 沈着に一致する重度の咽頭虚脱、中等度の気管軟化症、重度の気管支軟化症及び変形が認められた。気管切開チューブを留置する必要があったため（UX003による治療開始前*）、ERT の開始が遅れた。機械的換気による酸素化にもかかわらず、低酸素症及び徐脈を伴う重度の酸素飽和度低下（蘇生並びに再発抑制目的の鎮静を必要とする重度のレベル）が頻回に生じた。これらの事象発現の原因となったのは、根本原因である気管・気管支軟化症による気道虚脱であった。投与開始3ヵ月後*、胸腔チューブ挿入による減圧を必要とする緊張性気胸を発症した。この原因となったのは、人工呼吸器の高圧設定を必要とする重度の肺疾患であった。

1[redacted] ヵ月齢（投与 48 週）までに肺の状態に若干の改善が認められ、鎮静薬及び麻痺薬から離脱し、酸素飽和度低下事象の発現間隔は数日～数週間となった。しかし、頻度は低下したものの、これらの事象に対応するために ICU レベルの医療が必要であった。投与開始14ヵ月後*、[redacted] 歳 [redacted] ヵ月齢で UX003-CL203 試験に登録され、同一の医師-治験責任医師の下、同一の医療機関で UX003 の投与を継続した。この試験中の特記すべき臨床経過（CL203 試験の CSR を参照）は、IAR が認められなかったこと及び肺機能が徐々に改善したことであり、ベースライン時に 28%であったFiO_2 を試験終了時までに 25%に下げることが出来た（UX003-CL203 CSR 一覧表 16.2.6.9.2）。気道障害に起因する酸素飽和度低下事象は間欠的に起こったが、患者の状態は十分に安定し、急性期治療病院から退院して長期治療施設に移ることができ、クリティカルケアのレベルは下が っている。

本 MPS VII 型患者は UX003 の投与を受けた最も年齢の低い患者であり、複雑な臨床経過をたどり、なおも重症のままである。持続的な機械的換気は必要なままであったが、UX003 の継続投与によって肺機能が十分に安定し、PICU から長期治療施設に移行した。診断が [redacted] ヵ月齢時にま

で遅れたためにERTの投与開始が[redacted].5ヵ月齢時となったこと、及び早産児であったことが、早期に肺合併症に至った要因であったと考えられる。

2.7.3.4.2.3 全試験の疲労及び持久力／活力の結果の比較

大半の MPS VII 型患者が、衰弱を招き仕事又は通学を制限される疲労に苦しんでいること（UX003-CL002）、及び疲労は疾患の重症度にかかわらずすべての被験者で評価し得ることから、疲労は重要な有効性指標となる。

UX003-CL201 試験

本試験の被験者 3 例全例で、ベースライン時に疲労及び／又は活力低下が認められた（PGI-C 尺度による評価）。投与後、3 例全例で、PGI-C の「持久力低下／疲労／活力低下／倦怠感」のドメインに「やや改善した」（+1）から「かなり改善した」（+2）までの改善がみられた（表 2.7.3.4.2.3.1）。

表 2.7.3.4.2.3.1： UX003-CL201 試験における PGI-C「持久力低下／疲労／活力低下／倦怠感」ドメインにみられた変化の被験者別の評価

被験者	ベースライン時の徴候の有無	36 週時	72 週時	120 週時
[redacted]	あり	+1	+1	該当なし [a]
[redacted]	あり	+2	+2	+2
[redacted]	あり	+1	0	+1

略語：PGI-C：変化に関する医師の全般印象

PGI-C スコアは試験開始時に認められた各身体所見について 12 の個々のドメインを-3（重度の増悪）～+3（有意な改善）で採点する。

[a] 120 週より前に試験を完了した

UX003-CL201 CSR の一覧表 16.2.6.14

UX003-CL301 試験

プラセボ対照開始時盲検化第 III 相試験では、PedsQL 多次元疲労尺度を用い、重要な副次評価項目として疲労を評価した。UX003 投与 24 週時点で、PedsQL 多次元疲労尺度で測定した疲労の合計スコアにおけるベースラインからの変化量の LS 平均値（±SE）では 3.4（±2.64、p=0.1953）の改善が認められ、ほとんどの被験者において（12 例中 9 例）、UX003 投与期間中のいずれかの時点でベースライン時に比べて疲労の改善を示した（第 2.7.3.2.1.2.3.7 項）。観察データに基づいて改変 MDRI 解析に疲労を含めた結果、UX003 投与 24 週における変化の平均値（±SD）は+0.8 ドメイン（0.94）（t 検定で p=0.0105）であり、UX003 投与が臨床的に有用であることがさらに裏付けられた。

医師の評価に基づくと、試験 48 週時点で、ベースライン時に疲労が認められた 10 例中 5 例で著しい改善（+3）、10 例中 2 例である程度の改善（+1）が認められ、1 例はわずかに悪化（-1）、10 例中 2 例では変化は認められなかった（UX003-CL301 CSR の一覧表 16.2.6.20）。

ヒートマップを用いた機能カテゴリの評価に基づくと（UX003-CL301 CSR の図 14.2.3.2）、投与後、12 例中 5 例で臨床的に意味のある疲労の改善が認められた。

UX003-CL301 試験の継続投与試験（UX003-CL202 試験）においても疲労の改善の持続が認められた（UX003-CL201 CSR の 10.1.8 項）。

UX003-CL203 試験

CGI における医師の評価に基づき、UX003-CL203 試験に登録された 8 例の疲労を評価した。8 例中 5 例がベースライン時に疲労を呈していたと判断された。最終評価時点で、5 例中 1 例で著しい改善（+3）、2 例でかなりの改善（+2）、1 例でやや改善が認められ、1 例が変化なしと評価された（UX003-CL203 CSR の図 14.2.9.99.1 及び一覧表 16.2.6.5.1）。

早期アクセスプログラムで投与を受けた MPS VII 型患者

早期アクセスプログラムで投与を受けた患者については正式な疲労の評価を行っていないが、医師により、投与後の患者における活動性の改善が報告されている。

- eIND [redacted] の患者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の IND 報告の時点で 112 週間にわたり 55 回の投与を受けている。この報告において、著しく活力が高まり、日中に睡眠を取ることがなくなり、就学に伴いレクリエーション活動への参加が増えていると報告された。
- eIND [redacted] の患者は、投与 48 週に、社会的微笑、クーイング、並びに物体の把持及び移動を含め、より多くの活動がみられたと報告された。
- UX003-[redacted] の患者：医師報告の時点での投与期間は約 16 週間であったが、[redacted] で投与を受けたこの 1[redacted] ヵ月齢児の母親は、日常活動での活力が高まったと報告した。
- UX003-[redacted] の患者：[redacted] で投与を受けたこの 2[redacted] ヵ月齢の患者は、15 ヵ月齢時に自力歩行ができ、より多くの社会的相互作用を行うようになったと報告された。

2.7.3.4.2.4　全試験の 6MWT の結果の比較

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。UX003 の臨床開発プログラムでは、全体を通じて、低年齢及び身体／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。

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、この時点であらかじめ規定した MID（ベースラインからの 23 m 及び 10%の変化）を満たし、顕著で持続的な歩行の改善（65、80 及び 83 m）を示した（UX003- CL301 CSR の 10.2.2 項）。表 2.7.3.4.2.4.1 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等であった。継続投与試験である UX003-CL202 試験において、歩行距離の改善が持続することが示された（UX003-CL202 CSR の 10.1.3 項）。

UX003-CL201 試験では、組み入れられた 3 例のうち 1 例は、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、脊髄損傷のために歩行不能となった。2 例目は 6MWT では顕著な変化が認められなかったが、UX003 の投与後に歩行補助器具の使用頻度が減少したと報告されている。3 例目はこの試験で唯一の成人被験者であり、6MWT においてベースライン値を 105 m 上回る改善が認められた。ERT による効果とともに、両側の関節形成術に伴う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。

UX003-CL203 試験では、対象集団が 5 歳未満と低年齢であったため、6MWT は有効性評価項目に含めなかった。

SDG001 試験では、組み入れられた 3 例全例より 6MWT の結果が得られた。いずれの被験者も 6 分間を通して歩行することができた。UX003 投与後に 3 例全例で歩行距離が延長し、運動機能の改善が認められた。歩行距離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り、24 週評価時におけるベースライン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。

2.7.3.4.2.5　全試験を通しての発達年齢及び発達指数の変化

海外の臨床試験においては、多くの被験者で正式な認知機能検査は実施されなかったが、UX003-CL203 試験において、2 人[redacted]で Bayley-III 乳児発達検査でスコアの改善が示された（UX003-CL203 CSR 10.3.3 項、10.4.5 項及び 10.4.6 項）。[redacted].9 歳時に UX003-CL203 試験に参加した被験者[redacted]は、ベースライン時で同年齢の小児の期待スコアに対し、全ての検査項目で 10～16 ヵ月の遅滞がみられ、粗大運動機能及び言語機能で遅滞が最も大きかった。年齢調整した児と比較してスコアは低いままであったが、試験期間を通じて全ての項目で改善がみられ、全てのドメインの全般的発達年齢は 42 ヵ月齢以上であった。被験者[redacted]はベースライン時に 2[redacted] ヵ月齢であり、Bayley-III 乳児発達検査でスコアは低く、そのスコアは 9～15 ヵ月齢相当であった。言語機能及び粗大運動機能の遅滞が最も大きかった。投与開始 24 週後、発達年齢は 12～18 ヵ月と未だ遅滞が認められたものの、ベースラインから変化のなかった微細運動機能以外の全ての項目でスコアの改善がみられた。

更に、早期アクセス患者プログラムで[redacted] ヵ月齢からベストロニダーゼ アルファの治療を受けている乳児は、デンバーII 発達スクリーニング検査で 24 ヵ月時に微細運動能力及び言語発達に軽度の遅滞がみられるも、年齢に応じた社会的行動が取れていると主治医から報告されている（Karaoglu et al. 2016）。

国内で実施された医師主導臨床試験（SDG001 試験）では、中枢神経系症状に対するベストロニダーゼ アルファの有効性を評価するために、臨床的な有効性を評価する指標として発達年齢・発達指数が副次評価項目として設定された。登録された 3 例全てに対して新版 K 式発達検査 2001 又は Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition（WISC-IV）を用いて発達検査を実施し、知能指数及び発達指数を算出した。ベースライン時に[redacted] 歳であった被験者 M[redacted] は新版 K 式発達検査を実施した。投与開始 24 週及び 52 週時点で、被験者の発達指数スコアは維持されており、発達年齢は伸びていた（SDG001 CSR、表 11.4-2）。被験者 M[redacted]（2[redacted] 歳）及び被験者 M[redacted]（3[redacted] 歳）は WISC-IV を用いて発達検査を実施した。両被験者共に 24 週時にスコアは維持されていた（SDG001 CSR、表 11.4-3）。

2.7.3.4.2.6 全試験を通しての肝・脾臓容積の結果の比較

肝臓及び脾臓容積は、UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験及び UX003-CL203 試験では磁気共鳴画像法（MRI）又は超音波によって測定され、SDG001 試験では CT 又は超音波によって測定された。

肝腫大

UX003-CL301 試験では 12 例中 7 例でのみ画像による評価が可能であった。肝臓及び脾臓の腫大を有する割合は他のムコ多糖症（MPS）から予想されるよりも少なかった。軽度の肝腫大を Week 0 時点で有していた症例のうち 3 例で肝臓容積が減少し、Week 48 時点で正常化した（UX003-CL301 CSR 10.3.8 項）。

UX003-CL201 試験では、画像による評価は登録された 3 例全例で実施された。被験者[redacted] はベースライン時に肝臓容積が 918 mL であり、相応する年齢/性別/体重での正常値に比べ 42.4%の腫大が認められたが、Week 36 時点で 697 mL にまで減少し、正常値よりも 5.6%小さい容積にまで縮小した。被験者[redacted] も同様に、ベースライン時には肝腫大が認められ、その容積は 1299 mL であった（相応する年齢/性別/体重での正常値に比べ 31.3%腫大）。本剤投与開始後、肝臓容積は実質的な減少を示し、Week 36 時点で 693 mL 減少し正常値よりも 51.2%小さい容積にまで縮小した。被験者[redacted] はベースライン時の MRI 評価で肝腫大を有しておらず、Week 12 及び Week 36 の肝臓容積はほぼ正常値であった（UX003-CL201 CSR 10.3.6 項）。

UX003-CL203 試験では超音波により肝臓及び脾臓の評価が実施された。既報の基準値（Dhingra et al. 2010）と比較した場合、3 例はベースライン時に肝腫大を有していた。UX003 投与後、3 例全例で肝臓の大きさは縮小し、試験終了前までに相応する年齢及び性別の正常範囲内にまで縮小した。

SDG001 試験では 3 例中 2 例がベースライン時に肝腫大を有していた。1 例（M[redacted]）では、Week 24 時点で一過性の肝臓容積の増加を認めたが、これは Week 24 評価時に発現していた重篤な有害事象である発熱に起因するものであると判断された。その後、肝臓容積はベースライン時と同程度まで減少した。他の 2 例では肝臓容積に変化は認められなかった。

脾腫

UX003 の臨床試験全体を通じて、多くの症例では脾腫は顕著ではなかったが、ベースライン時に脾臓容積が増大していた症例のうち複数例で投与開始後に脾臓容積の減少を認めた。

UX003-CL301 試験では、脾臓容積の減少は認められなかった（UX003-CL301 CSR 10.3.8 項）。

UX003-CL201 試験では、被験者[redacted] 及び[redacted] はベースライン時点で脾腫を有しており、UX003 投与後に脾臓容積の減少を認めた（UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.6.12.2）。被験者[redacted] のベースライン時の脾臓容積は正常値に比べ 43.4%増加していたが、Week 36 時点で正常値よりも 10.2%低い値にまで減少した。被験者[redacted] のベースライン時の脾臓容積は正常値に比べ 102.5%増加していたが、Week 36 時点で正常値よりも 14%低い値にまで減少した。被験者[redacted] もベースライン時に脾腫があったものの、Week 36 までに正常化には至らなかった（UX003-CL201 CSR 10.3.6 項）。

UX003-CL203 試験では、基準データと比較して、ベースライン時点で 3 例で脾腫が認められた。Week 48 時点で、1 例（被験者[redacted]）では脾臓サイズが正常範囲内に減少した。他の 2 例では脾臓サイズは増大したままであった（UX003-CL203 CSR 10.2.2.2 項）。
SDG001 試験では、いずれの症例もベースラインに脾腫を有しておらず、試験期間中に大きな変化は認められなかった。

2.7.3.4.2.7　全試験を通しての心機能検査の結果の比較

心機能はすべての試験で心エコーにて評価された。
UX003-CL301 試験では、本剤投与により 12 例のうち 7 例において駆出率（EF）や左室内径短縮率（SF）、異常な増加が認められた左室心筋重量係数（LVMI）の減少といったパラメータの改善が認められた。他の症例のうち 3 例ではパラメータのわずかな悪化が認められ、2 例では試験期間を通じて心エコーの結果に著変はなかった。概して、大動脈弁及び僧帽弁における変化はない又はわずかであった（UX003-CL301 CSR 10.3.9 項、一覧表 16.2.6.13）。
UX003-CL201 試験では、心エコーは 3 例全例で実施された。被験者[redacted] では、ベースラインに比べ Week 84 時点で EF、LVMI、SF にわずかな改善が認められた。被験者[redacted] では、EF は試験期間中にわずかに減少したが依然として正常範囲内であった（76%から 70%への変化）。被験者[redacted] では心エコーで変化は認められなかった（UX003-CL201 CSR 10.3.7 項及び 17.2.6.13）。
UX003-CL203 試験では、ほとんどの症例で臨床的意義のあるエコーパラメータの異常は認められず、LVMI に臨床的意義のある変化は認められなかった（UX003-CL203 CSR 10.3.5 項及び一覧表 16.2.6.8）。
SDG001 試験では、3 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 週まで維持されていた（SDG001 CSR 11.4 項及び表 11.4-4）。

2.7.3.4.2.8　全試験を通しての関節可動域の結果の比較

結合組織に GAG が蓄積すると関節硬直の原因となる関節拘縮が起こり、これによって肩関節可動域に影響が生じる。関節角度計を用いた関節可動域計測（goniometry）は、関節可動域を評価するための、標準化され広く知られた評価方法である。当該評価は、UX003 試験の中では CL301 試験及び CL201 試験において実施された。
UX003-CL301 試験に組み入れられた多くの被験者はベースライン時点で明らかな関節可動域制限がなく、関節可動域計測による肩関節の他動的屈曲角度の平均値は 138.8 度であり、正常範囲の約 160 度に近い値であった。この軽度の屈曲度の制限は日常生活動作に重大な影響を及ぼすことはないと思われる。ベースラインと比較した場合、投与 24 週では関節可動域計測による肩関節可動域の屈曲及び伸展の平均角度に有意な変化はなかった（UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.4）。
UX003-CL201 試験では、1 例の被験者（[redacted]）ではベースライン時点で正常範囲に比べ約 45 度の肩関節屈曲障害があったが、Week 6 までに正常範囲内に改善し、試験期間を通じて改善は維持された。他の 1 例（[redacted]）では軽度な肩関節屈曲障害があったが、試験終了時までに 15

度の改善があった。被験者[redacted]では肩関節屈曲は正常であった（UX003-CL201 CSR 10.4 項）。

2.7.3.4.2.9　全試験を通しての視力検査の結果の比較

MPS VII 型患者では、眼の組織に GAG が蓄積することにより、角膜混濁及び眼球の歪みが生じ、その結果として視力の低下及びその他の眼科的問題が起こる可能性がある（Montano 2013）。視力表を用いた視力検査は UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験及び SDG001 試験で実施されたが、症例によっては若年齢であることや認知機能障害により適切に視力検査を完了することが出来なかった。視力検査では複数の症例でスコアの改善が報告された。

UX003-CL301 試験では、12 例中 5 例は視力表検査を理解できなかったが 7 例は裸眼視力評価を完了することができた。4 例は片眼又は両眼で、スネレン視力検査表において最低 2 行の改善を示した。UX003 投与 24 週での平均変化（GEE 解析）は、左眼（裸眼）で LS 平均（SE）が 1.0 行（0.63）（p=0.1140）、右眼（裸眼）で LS 平均（SE）が 0.9 行（0.51）（p=0.0906）であった（UX003-CL301 CSR 表 14.2.1.2.5）。

UX003-CL201 試験では、2 例の被験者でベースライン時に視力障害があったが、試験期間中に大きな変化は認められなかった（UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.6.11.1 及び 16.2.6.11.2）。

SDG001 試験では、年少児（M[redacted]）の 1 例の被験者はベースライン時に視力測定の指示を理解できなかった。他の 2 例ではいずれもベースライン時に視力に異常はなく、試験期間を通じて変化は認められなかった（SDG001 CSR 11.4 項）。

表 2.7.3.4.2.4.1： UX003 と他の既承認 MPS ERT の第 III 相試験結果との比較

疾患名	推定有病率（全世界）	製剤	用量・用法	試験規模（被験者数）	有効性の評価時点	身体機能関連選択基準	6MWT におけるベースラインからの変化（投与群 - プラセボ群）	ベースラインからの uGAG の減少率（%）
MPS I 型（ハーラー症候群）	1-9 /100,000 [d]	アウドラザイム®（ラロニダーゼ）	0.58 mg/kg QW	45	26 weeks	FVC	38.1 m	54.1%
MPS II 型（ハンター症候群） [a]	1-5 / 10,000 [d]	エラプレース®（イデュルスルファーゼ）	0.5 mg/kg QOW 又は QW	96	53 weeks	FVC	44.3 m	58.3%
MPS IVA 型（モルキオ症候群） [a]	1-5 / 10,000 [d]	ビミジム®（エロスルファーゼアルファ）	2.0 mg/kg QOW 又は QW	176	24 weeks	6MWT	22.5 m	45-50%
MPS VI 型（マロトー・ラミー症候群） [b]	1-9 /100,000 [d]	ナグラザイム®（ガルスルファーゼ）	1 mg/kg QW	38	24 weeks	6MWT[b]	46 m[b]	75%
MPS VII 型（スライ症候群）	**<1 / 1,000,000 [d]**	**UX003**	**4 mg/kg QOW**	**12**	**24 weeks**	**なし**	**34.3 m[c]**	**65-70%**

略語：6MWT = 6 分間歩行試験、QW = 週 1 回、QOW = 隔週、uGAG = 尿中グリコサミノグリカン

a. エラプレースとビミジムはともに、承認された用法は QW（週 1 回）であり、QOW（隔週）は未承認。

b. 46 m（6MWT）は、12MWT の結果である 92 m を 2 で除して算出。

c. UX003 投与 24 週に 6MWT を完了した 6 例から算出。

d. 推定有病率は Orphanet（http://www.orpha.net）より引用。

参考文献：MPS I 型（Wraith et al.2004）、MPS II 型（Muenzer et al.2006）、MPS IVA 型（BioMarin 2013）、MPS VI 型（Harmatz et al.2006）、MPS VII 型（UX003-CL301 CSR 表 10.2.2.1）

2.7.3.4.3 部分集団における結果の比較

本疾患が極めてまれな疾患であり、被験者数が少なく、患者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。しかしながら、臨床試験で 5 ヵ月齢～36 歳の幅広い年齢層の被験者に UX003 が投与されており、有効性においては成人被験者と小児被験者との間にいかなる差もないと考えられた。また、ほぼ同じ数の男女に、さまざまな人種、さまざまな地域で投与しており、人種及び性別に基づいた反応の差は観察されていない。注目すべきことは、投与を受けた被験者の多様な集団の大半が、1 つ以上の臨床評価項目において改善を示し、年齢が高く重症度の低い患者においてもこの改善が認められたことである。

2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

UX003 の推奨用法・用量は、5 件の臨床試験（5 歳以上の MPS VII 型患者を対象とした UX003-CL201 試験及び UX003-CL301 試験、長期継続投与試験である UX003-CL202 試験、5 歳未満の MPS VII 型患者を対象とした UX003-CL203 試験、国内臨床試験である SDG001 試験）における UX003 の PK/PD 解析を含む臨床データ、免疫寛容を誘導した MPS VII 型マウスを用いた UX003 の非臨床試験（UX003-PC001 試験）で得られた裏付けデータ、及び他の MPS 疾患に対するマンノース 6 リン酸（M6P）受容体依存的な ERT でこれまでに得られている知見に基づいて検討した（第 2.7.3.5.2.1 項）。

これらのデータを総合すると、すべての MPS VII 患者に対して静脈内投与により 4 mg/kg を隔週投与する UX003 の予定用法・用量が支持される。すべての年齢層における同一用量の使用は、若年患者及び高齢患者への投与時に同一のレベルに維持された他の MPS ERT プログラムの結果と整合する。

2.7.3.5.1 UX003-CL201 試験の結果：用量増減の効果、及び観察された uGAG 減少のパターン及び速さ

ヒトにおける UX003 の至適用量の検討にあたり、ヒトでは同一の用量でボーラス投与するよりも長い時間をかけて投与する方が有効性に優れるという予測の下、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。この結果より、uGAG 排泄量の減少率は 4 mg/kg の投与時が最も大きく、その平均減少率は約 60%であることが示された（図 2.7.3.2.1.2.3.1.1）。

また、強制用量増減期間中、用量を 2 mg/kg に戻すと uGAG 減少率が減少したことから、用量反応性があり、2 mg/kg では uGAG 濃度の最大減少に達していなかったことが示唆された。各用量投与時の uGAG の変化の程度から、4 mg/kg がより適切な用量であると判断できた。他の MPS に対する ERT の臨床試験及び動物モデルでは、有効な用法用量と有効性の劣る用法用量は uGAG の変化により区別することができ、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いた（uGAG 2017）。UX003-CL201 試験で 3 例に 4 mg/kg を 8 週間投与したとき、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、及び検討した 3 用量において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 試験）及びその後の臨床試験で用いる用量として 4 mg/kg の隔週投与を選択した。

2.7.3.5.2　UX003 の薬物動態及び薬力学的解析

2.7.3.5.2.1　M6P 依存的な既承認 ERT の薬物動態／薬理作用

他の MPS においてこれまでの承認されている ERT の用量（MPS I 型、II 型、IVA 型及び VI 型に対してそれぞれ週 1 回 0.58、0.5、2 及び 1 mg/kg）は、組織の取り込み受容体を飽和するのに十分な血清中濃度に到達していたこと、及び各々の動物モデルで有効性が示された用量と同等の用量であることに基づいて選択されている（表 2.7.3.5.2.1.1）。

表 2.7.3.5.2.1.1：　他の MPS 疾患における酵素製剤の用量及び飽和濃度

酵素／MPS 疾患	表示用量	添付文書の PK に記載の C_{max}*
ラロニダーゼ／MPS I 型	週 1 回 0.58 mg/kg	14.6-20.7 nM
ガルスルファーゼ／MPS VI 型	週 1 回 1.0 mg/kg	14.2-26 nM
イデュルスルファーゼ／MPS II 型	週 1 回 0.5 mg/kg	14.5-19.7 nM
エロスルファーゼ／MPS IVA 型	週 1 回 2.0 mg/kg	13.5-36.7 nM
rhGUS（UX003）／MPS VII 型	2 週間ごとに 4.0 mg/kg	39.1～65.7 nM （四量体の分子量を用いて算出）

略語：MW = 分子量、PK = 薬物動態

* ug/mL からナノモル濃度に変換：nM = ［（ug/mL ÷ MW） x 1000］（MW は kDa）

出典：UX003-CL301 CSR 表 8.5.4.1

MPS I 型、MPS II 型、MPS IVA 型及び MPS VI 型の被験者における薬物動態データより、0.2～2 mg/kg の用量は循環血中の酵素濃度を約 10～27 nM に到達させるのに十分であることが示された。

これらの酵素濃度は、M6P 受容体の取り込み定数（1～2.7 nM）の約 10～30 倍であり、組織への酵素の運搬及び組織中への取り込みを飽和させるのに十分な酵素が組織中に拡散しているものと考えられる（Kakkis et al.1994）（Kakkis et al.2001）（Dvorak-Ewell et al.2010）。ヒト MPS VII 型線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験でも、同様の取り込み定数（0.8～1.8 nM）が得られている（Ultragenyx 社内データ）。MPS VII 型モデルマウスを用いた試験で、UX003 を 4 mg/kg で投与したとき、血清中 GUS 濃度は取り込み定数の 10 倍以上に容易に到達すること、及び酵素が種々の重要な組織に運搬されることが示されたことから、有効用量はこの用量以内であることが示唆された（Grubb et al.2008）。

MPS に対する他の ERT と同等の UX003 モル濃度を達成するためには、他の ERT に比べてより高い絶対量で UX003 を投与する必要がある。これは、UX003 酵素が 2 つの活性部位をもつ四量体であり、分子量が他の MPS 酵素の約 4 倍に相当する 300 kDa であるためである（α-L-イズロニダーゼ 83 kDa、イズロン酸スルファターゼ 76 kDa、エロスルファーゼ 55 kDa、ガルスルファーゼ 56k Da）。酵素活性部位のモル数を等しくするには、他の MPS 酵素の有効用量の約 2 倍の質量（ミリグラム）が必要である。したがって、約 1～4 mg/kg の UX003 投与により、他の MPS 酵素治療と同等の活性酵素モル濃度が得られると推定される。

2.7.3.5.3　隔週投与

隔週投与は、UX003 が *in vitro* においてライソゾーム中での半減期が例外的に長いこと、及び他の MPS 酵素に比べて安定性が高いことによって支持される。他の MPS に対する ERT において

は、MPS I型又はII型の原因となるヒト酵素をそれらの酵素を欠損したヒト線維芽細胞に添加したときのライソゾーム中での酵素の半減期は 2～5 日程度であることが示され（Kakkis et al.1994）、週 1 回の投与頻度が最適の選択であるとされた。UX003 においては、同様の実験により半減期が約 40 日であることが示されており（UGNX-013）、MPS I 型又は MPS II 型に対し週 1 回の投与で治療に用いられる酵素の半減期をはるかに上回っている。また、UX003 酵素は、循環血中の中性 pH において、他の MPS に対する酵素に比べてより安定している。UX003 は半減期が長く安定性が高いことから、ヒトにおいては隔週投与が適切であると考えられる。

2.7.3.6　効果の持続、耐薬性

UX003-CL301 試験では、UX003 投与 24 週にすべての被験者で著しくかつ持続的な uGAG 排泄量の減少が達成され、uGAG DS の変化率の LS 平均値は 64.8%であった（GEE モデル解析、$p<0.0001$）（表 2.7.3.2.1.2.3.1.1 及び図 2.7.3.2.1.2.3.1.1）。uGAG の減少は各被験者で速やかに起こり、UX003 の投与開始から 2 週間以内に認められた。UX003-CL301 試験で観察された uGAG の減少は、継続投与試験である UX003-CL202 試験においても長期間にわたり持続した。また、同様の uGAG の減少は、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験、SDG001 試験及び早期アクセス患者においても認められた。すべての被験者において、UX003 の 4 mg/kg 隔週投与の継続によって持続的な uGAG 減少を示したことから、GAG のクリアランスに対する UX003 の効果において耐薬性を示すエビデンスは認められなかった。まれではあるが UX003 未投与があった場合には、次回の測定時点で尿中 GAG 値が上昇したことから（図 2.7.3.2.2.2.3.1.2 及び図 2.7.3.2.2.2.3.1.3）、投与に対する uGAG の反応性が実証された。

UX003 の臨床試験でほとんどの症例において認められたように、長期間の GAG 蓄積により障害された組織でも、UX003 の投与によっていくつかの臨床症状が安定化又は徐々に回復すると考えられる。ERT による早期の介入が慢性組織障害の改善及び予防において有効である可能性がある。

2.7.3.7 参考文献

ATS/ERS. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on respiratory muscle testing. Am.J.Respir.Crit.Care Med. 2002;166(4):518-624.

Batson A. The MPS health assessment questionnaire: preliminary normative and validity data. Molecular Genetics and Metabolism. 2014;111(2).

BioMarin. Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Syndrome). Briefing Document for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (19 November 2013).

Boone DC, Azen SP. Normal range of motion of joints in male subjects. J Bone Joint Surg Am. 1979;61(5):756-759.

Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S14-S18.

Bruininks R, Bruininks B. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency 2nd edition manual. In. Minneaplois, MN: NCS Pearson. 2005.

Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. Pediatrics. 2009;123(1):229-240.

Daniel LC, Brumley LD, Schwartz LA. Fatigue in adolescents with cancer compared to healthy adolescents. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(11):1902-1907.

Dhingra B, Sharma S, Mishra D et al. Normal values of liver and spleen size by ultrasonography in Indian children. Indian Pediatrics. 2010;47:487-492.

Dvorak-Ewell M, Wendt D, Hague C, et al. Enzyme replacement in a human model of mucopolysaccharidosis IVA in vitro and its biodistribution in the cartilage of wild type mice. PLoS One. 2010;5(8):e12194.

Eigen H, Bieler H, Grant D, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. Am.J Respir.Crit Care Med. 2001;163(3 Pt 1):619-623.

Ferris FL 3rd, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. Am J Ophthalmol. 1982;94(1):91-96.

Forkmann T, Scherer A, Boecker M, Pawelzik M, Jostes R, Gauggel S. The Clinical Global Impression Scale and the influence of patient or staff perspective on outcome. BMC Psychiatry. 2011;11:83.

Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. J Rheumatol. 1982;9(5):789-793.

Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. J Pediatr. 2007;150(4):395-399.

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.

Guy W. The Clinical Global Impression Scale. In Handbook of Psychiatric Measures, 2008, edited by A.

John Rush Jr, M.B First and D Blacker, 1976;90-92. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.

Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am.J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):179-187.

Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. J Pediatr. 2006;148(4):533-539.

Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Pediatrics. 2005;115(6):e681-689.

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.

Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, et al. Multi-domain impact of elosufase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. Mol Genet Metab. 2015;114(2):178-185.

Islam MR, Vervoort R, Lissens W, Hoo JJ, Valentino LA, Sly WS. beta- Glucuronidase P408S, P415L mutations: evidence that both mutations combine to produce an MPS VII allele in certain Mexican patients. Hum Genet. 1996;98(3):281-284.

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.

Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med. 2001;344(3):182-188.

Karaoglu A, Inci A, Biberoglu G, Okur I, Kilickaya A, Tumer L, King B, Haller C, Ezgu F. Early initiation of investigational enzyme replacement therapy in a nine-month-old infant with mucopolysaccharidosis type VII [Poster]. Society for the study of inborn errors of metabolism September 2016, Rome, Italy.

Keats MR, Culos-Reed SN. A community-based physical activity program for adolescents with cancer (project TREK): program feasibility and preliminary findings. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30(4):272-280.

Marucha J, Jurecka A, Syczewska M, Rozdzynska-Swiatkowska A, Tylki-Szymanska A. Restricted joint range of motion in patients with MPS II: correlation with height, age and functional status. Acta Paediatr. 2012;101(4):e183-188.

Montano AM. Natural history of MPS 7 patients. Summary of interviews. Ultragenyx Report. 2013.

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.

Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. J Inherit Metab Dis. 2007;30(2):165-174.

Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the

treatment of Hunter syndrome. Genet Med. 2011;13(2):95-101.

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.

Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, edited by CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle, 2001;3421-3452. New York: McGraw-Hill.

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

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

Panepinto JA, Torres S, Bendo CB, et al. PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in sickle cell disease: feasibility, reliability, and validity. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(1):171-177.

Raluy-Callado M, Chen WH, Whiteman DA, Fang J, Wiklund I. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:101.

Reeves BC, Wood JM, Hill AR. Reliability of high- and low-contrast letter charts. Ophthalmic Physiol Opt. 1993;13(1):17-26.

Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. Genet Med. 2008;10(4):294-300.

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 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.

Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994;37(12):1761-1769.

Skrinar A, Cox GF. Rationale and development of a functional disability outcomes measure for MPS I. 2002.

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.

Tomatsu S, Montano AM, Dung VC, Grubb JH, Sly WS. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). Hum.Mutat. 2009;30(4):511-519.

Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:5.

Varni JW, Beaujean AA, Limbers CA. Factorial invariance of pediatric patient self-reported fatigue across age and gender: a multigroup confirmatory factor analysis approach utilizing the PedsQL Multidimensional Fatigue Scale. Qual Life Res. 2013;22(9):2581-2594.

Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. Cancer. 2002;94(7):2090-2106.

Varni JW, Burwinkle TM, Szer IS. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. J Rheumatol. 2004;31(12):2494-2500.

Varni JW, Limbers CA. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in young adults: feasibility, reliability and validity in a University student population. Qual Life Res. 2008;17(1):105-114.

Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in type 1 diabetes: feasibility, reliability, and validity. Pediatr Diabetes. 2009;10(5):321-328.

Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. The PedsQL multidimensional fatigue scale in pediatric obesity: feasibility, reliability and validity. Int J Pediatr Obes. 2010;5(1):34-42.

Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. Assessment of Fatigue in Pediatric Patients With Short Stature Utilizing the PedsQL Multidimensional Fatigue Scale. Children's Health Care. 2012;41:162-181.

Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. Med.Care. 2001;39(8):800-812.

Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med.Care. 1999;37(2):126-139.

Vervoort R, Islam MR, Sly WS, et al. Molecular analysis of patients with beta- glucuronidase deficiency presenting as hydrops fetalis or as early mucopolysaccharidosis VII. Am.J.Hum.Genet. 1996;58(3):457-471.

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.

Walker RW, Darowski M, Morris P, Wraith JE. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. Anaesthesia. 1994;49(12):1078-1084.

Wang X, Dockery DW, Wypij D, Gold DR, Speizer FE, Ware JH, Ferris BG, Jr. Pulmonary function growth velocity in children 6 to 18 years of age. Am.Rev.Respir.Dis. 1993;148(6 Pt 1):1502-1508.

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.

Wu BM, Tomatsu S, Fukuda S, Sukegawa K, Orii T, Sly WS. Overexpression rescues the mutant phenotype of L176F mutation causing beta-glucuronidase deficiency mucopolysaccharidosis in two Mennonite siblings. J Biol Chem. 1994;269(38):23681-23688.

Wuang YP, Su CY. Reliability and responsiveness of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-Second Edition in children with intellectual disability. Res Dev Disabil. 2009;30(5):847-855.

Zech A, Steib S, Sportwiss D, Freiberger E, Pfeifer, K. Functional muscle power testing in young, middle-aged, and community-dwelling nonfrail and prefrail older adults. Arch.Phys.Med Rehabil. 2011;92(6):967-

971.

2.7.3.8 付録

UX003-CL201 試験の表：

表 14.2.1.1 uGAG（LC-MS/MS-DS）の概要（最大の解析対象集団、132 週時の解析）

表 14.2.1.2 uGAG（LC-MS/MS-CS）の概要（最大の解析対象集団、132 週時の解析）

UX003-CL201 試験の図：

図 14.2.2.4.4 各投与間隔終了時点における uGAG（LC-MS/MS-DS）のベースラインからの変化率（%）（最大の解析対象集団／132 週時の解析）

図 14.2.2.4.5 各投与間隔終了時点における uGAG（LC-MS/MS-CS）のベースラインからの変化率（%）（最大の解析対象集団／132 週時の解析）

UX003-CL203 試験の表：

表 14.2.1.1 uGAG（LC-MS/MS-DS）の概要（最大の解析対象集団、24 週時の解析）

表 14.2.1.2 uGAG（LC-MS/MS-CS）の概要（最大の解析対象集団、24 週時の解析）

UX003-CL301 試験の表：

図 14.2.4.1 投与週別の 6 分間歩行試験におけるベースラインからの変化量（m）（GEE）（最大の解析対象集団、48 週時の解析）

表 14.2.1.1

uGAG の概要（LC-MS/MS-DS）

最大の解析対象集団

132 週時の解析

		ベースラインからの変化率（%）				
期間	UX003 の用量	n	平均値（SD）	最小値	中央値	最大値
初回投与：14 週	2mg/kg	3	-50.41 (7.895)	-58.3	-50.53	-42.5
強制的用量増減：22 週	1mg/kg	3	-38.94 (7.137)	-46.8	-37.00	-33.0
強制的用量増減：30 週	4mg/kg	3	-63.49 (6.889)	-71.3	-60.82	-58.3
強制的用量増減：38 週	2mg/kg	3	-51.82 (9.033)	-59.8	-53.72	-42.0
継続投与：72 週	2mg/kg	3	-54.20 (8.442)	-61.5	-56.16	-44.9
長期継続投与：試験終了時	4mg/kg	3	-34.44 (48.560)	-64.9	-59.99	21.6

\\DC1\Project Workspace\UX003\Clinical\Clinical Operations\UX003-CL201\11.0 Biostatistics\Week97\Programs\t-adugag-ds-sum.sas

出力日時：2017 年 1 月 6 日 17 時 13 分

表 14.2.1.2

uGAG の概要（LC-MS/MS-CS）

最大の解析対象集団

132 週時の解析

		ベースラインからの変化率（%）				
期間	UX003 の用量	n	平均値（SD）	最小値	中央値	最大値
初回投与：14 週	2mg/kg	3	-52.50 (13.726)	-61.7	-59.06	-36.7
強制的用量増減：22 週	1mg/kg	3	-47.58 (3.958)	-51.8	-46.99	-43.9
強制的用量増減：30 週	4mg/kg	3	-60.78 (7.207)	-67.5	-61.60	-53.2
強制的用量増減：38 週	2mg/kg	3	-52.08 (13.298)	-63.1	-55.83	-37.3
継続投与：72 週	2mg/kg	3	-56.96 (13.379)	-71.9	-53.01	-46.0
長期継続投与：試験終了時	4mg/kg	3	-30.83 (40.794)	-56.9	-51.79	16.2

\\DC1\Project Workspace\UX003\Clinical\Clinical Operations\UX003-CL201\11.0 Biostatistics\Week97\Programs\t-adugag-cs-sum.sas

出力日時：2017 年 1 月 6 日 17 時 13 分

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
治験実施計画書 UX003-CL201

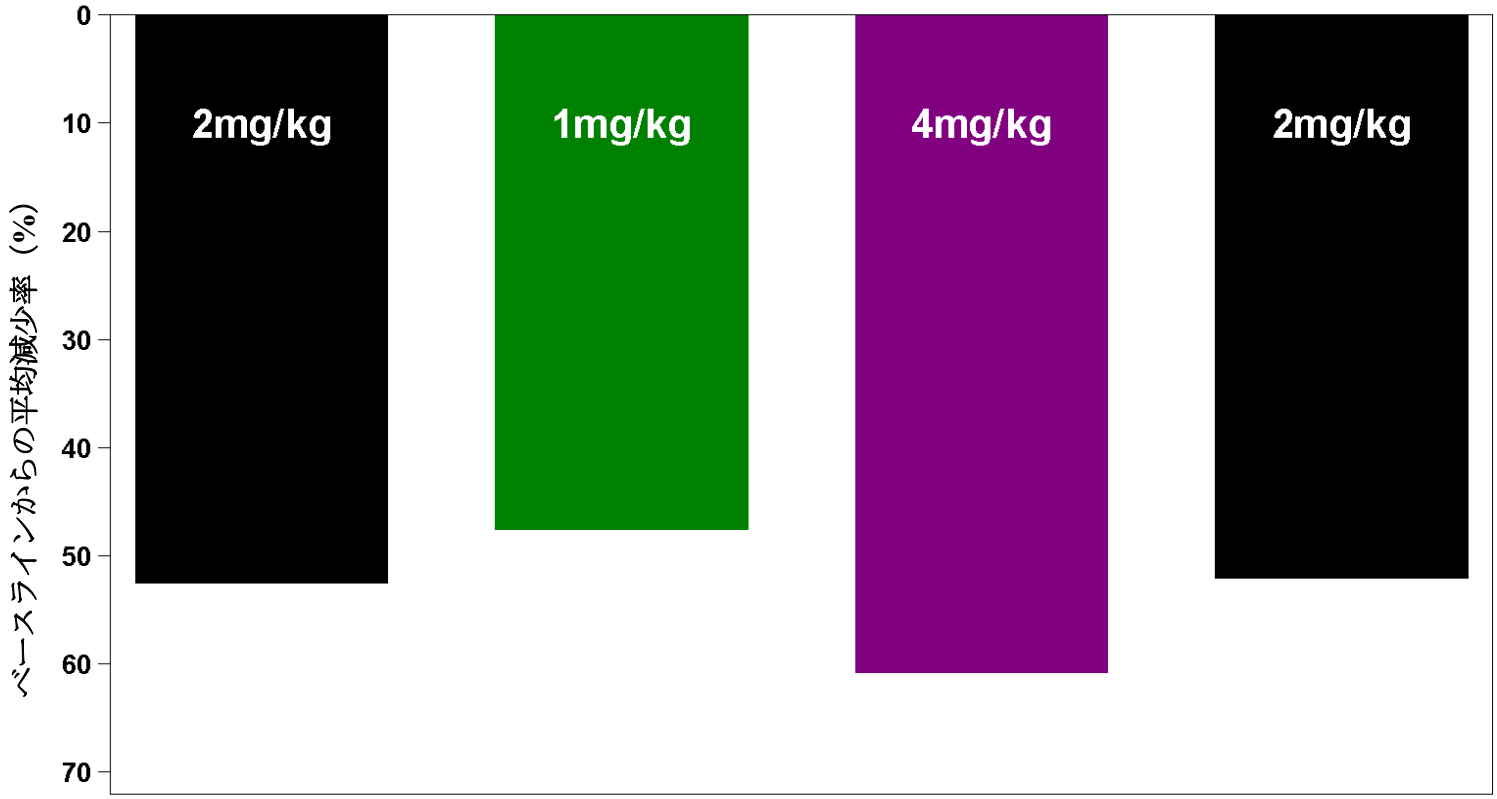
図 14.2.2.4.4
各投与間隔終了時点における uGAG（LC-MS/MS-DS）のベースラインからの変化率（%）
最大の解析対象集団
132 週時の解析



注：各投与間隔の終了時は用量を変更した最初の来院時に相当する（14、22、30、38 週）。
\\DC1\Project Workspace\UX003\Clinical\Clinical Operations\UX003-CL201\11.0 Biostatistics\Week97\Programs\f-adugag-bar-lcms-ds-all.sas
出力日時：2017 年 1 月 24 日 11 時 57 分

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
治験実施計画書 UX003-CL201

図 14.2.2.4.5
各投与間隔終了時点における uGAG（LC-MS/MS-CS）のベースラインからの変化率
（%）
最大の解析対象集団



注：各投与間隔の終了時は用量を変更した最初の来院時に相当する（14、22、30、38 週）。
\\DC1\Project Workspace\UX003\Clinical\Clinical Operations\UX003-CL201\11.0 Biostatistics\Week97\Programs\f-adugag-bar-lcms-cs-all.sas
出力日時：2017 年 1 月 24 日 12 時 00 分

表 14.2.1.1

uGAG の概要（LC-MS/MS-DS）

最大の解析対象集団

24 週時の解析

	ベースラインからの変化率（%）				
来院	n	平均値（SD）	最小値	中央値	最大値
4 週	4	-71.430 (12.7622)	-84.96	-73.253	-54.26
8 週	3	-74.707 (11.4360)	-86.56	-73.826	-63.74
12 週	4	-68.954 (20.9374)	-83.69	-77.112	-37.91
18 週	3	-60.928 (19.8762)	-78.20	-65.380	-39.20
24 週	3	-69.679 (9.3923)	-80.47	-65.223	-63.34

eIND の被験者については、投与開始前のベースライン値に対する相対的な変化率を算出。

\\LLXDISKSTATION\Repository\Ultragenyx\Project Workspace\UX003\Clinical\Clinical Operations\UX003-CL203\11.0 Biostatistics\Week24\Programs\t-adugag-lcms-ds.sas

出力日時：2017 年 1 月 30 日 11 時 28 分

表 14.2.1.2

uGAG の概要（LC-MS/MS-CS）

最大の解析対象集団

24 週時の解析

	ベースラインからの変化率（%）				
来院	n	平均値（SD）	最小値	中央値	最大値
4 週	4	-66.629 (15.0683)	-86.95	-63.540	-52.48
8 週	3	-70.294 (16.3806)	-87.79	-67.775	-55.32
12 週	4	-60.511 (28.2811)	-85.89	-67.481	-21.20
18 週	3	-67.405 (15.3755)	-85.15	-59.019	-58.05
24 週	3	-71.090 (18.4497)	-86.64	-75.928	-50.70

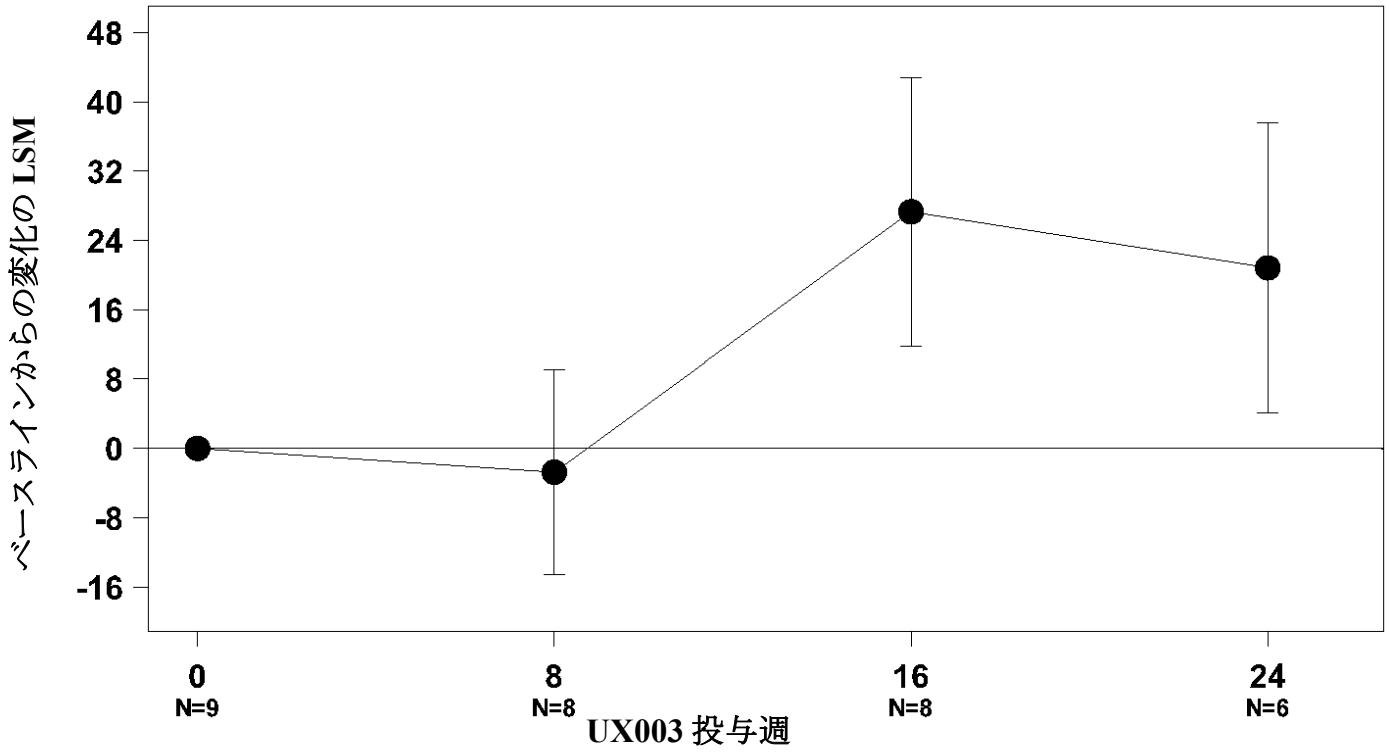
eIND の被験者については、投与開始前のベースライン値に対する相対的な変化率を算出。

\\LLXDISKSTATION\Repository\Ultragenyx\Project Workspace\UX003\Clinical\Clinical Operations\UX003-CL203\11.0 Biostatistics\Week24\Programs\t-adugag-lcms-cs.sas

出力日時：2017 年 1 月 30 日 11 時 28 分

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
治験実施計画書 UX003-CL301

図 14.2.4.1
投与週別の 6 分間歩行試験におけるベースラインからの変化量（m）（GEE）
最大の解析対象集団
48 週時の解析



推定値はベースライン値を含む一般化推定方程式（GEE）モデルに由来し、カテゴリ変数として UX003 投与後週数を用いた。被験者内の共分散構造は交換可能であると仮定される。
\\dc1\Project Workspace\UX003\Clinical\Clinical Operations\UX003-CL301\11.0 Biostatistics\Week48\Programs\f-adwalk-base.sas
出力日時：2017 年 2 月 8 日 5 時 46 分

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）
2.7.4　臨床的安全性の概要

アミカス・セラピューティクス株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.2.1 UX003-CL301 試験：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 相検証試験の曝露状況 7
2.7.4.1.2.2 UX003-CL201 試験：第 I/II 相非盲検試験の曝露状況 7
2.7.4.1.2.3 UX003-CL203 試験：5 歳未満を対象とした第 II 相非盲検試験の曝露状況 9
2.7.4.1.2.4 UX003-CL202 試験：UX003-301 試験を完了した被験者を対象とした第 III 相非盲検継続投与試験の曝露状況 9
2.7.4.1.2.5 早期アクセス患者の投与期間 9
2.7.4.1.2.6 SDG001 試験：国内臨床試験における曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.1.3.1 病歴 13
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 16
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 21
2.7.4.2.1.2 死亡 23
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 23
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 25
2.7.4.2.2 文章による説明 27
2.7.4.2.2.1 UX003-CL301 試験：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 相検証試験の安全性に関する叙述 27
2.7.4.2.2.2 UX003-CL201 試験：第 I/II 相非盲検試験の安全性に関する叙述 27
2.7.4.2.2.3 UX003-CL203 試験：5 歳未満を対象とした第 II 相非盲検試験の安全性に関する叙述 28
2.7.4.2.2.4 UX003-CL202 試験：UX003-301 試験に参加した被験者を対象とした第 III 相、非盲検、長期安全性、有効性試験の安全性に関する叙述 29
2.7.4.2.2.5 早期アクセス患者の安全性に関する叙述 31
2.7.4.2.2.6 SDG001 試験：国内臨床試験の安全性に関する叙述 31
2.7.4.3 臨床検査値の評価 31
2.7.4.3.1 血液学的検査 31
2.7.4.3.2 血液生化学検査 32
2.7.4.3.3 尿検査 32
2.7.4.3.4 免疫原性 33

2.7.4.4　バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の所見 33
2.7.4.4.1　UX003-CL301 試験：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 相検証試験における身体的診察所見 33
2.7.4.4.2　UX003-CL201 試験：第 I/II 相非盲検試験の身体的診察所見 33
2.7.4.4.3　UX003-CL203 試験：5 歳未満を対象とした第 II 相非盲検試験の身体的診察所見 33
2.7.4.4.4　UX003-CL202 試験：UX003-301 試験に参加した被験者を対象とした第 III 相、非盲検、長期安全性、有効性試験の身体的診察所見 34
2.7.4.4.5　SDG001 試験：本邦における試験の身体的診察所見 34
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 34
2.7.4.5.1　内因性要因 34
2.7.4.5.2　外因性要因 34
2.7.4.5.3　薬物相互作用 34
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 35
2.7.4.5.5　過量投与 35
2.7.4.5.6　薬物乱用 35
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 35
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 36
2.7.4.6　市販後データ 36
2.7.4.6.1　推定使用患者数 36
2.7.4.6.2　海外における安全性に関する措置 37
2.7.4.6.3　製造販売後に報告された有害事象 37
2.7.4.6.3.1　死亡に至った有害事象 38
2.7.4.6.3.2　その他の重篤な有害事象 38
2.7.4.6.3.3　Infusion associated reactions の有害事象 39
2.7.4.7　付録 40
付録 1　海外臨床試験 3 試験で UX003 を投与した被験者で報告された器官別大分類別及び基本語別の TEAE：UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験 41

用語及び略語の一覧

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）
CRF	case report form（症例報告書）
CSR	clinical study report（臨床試験報告書）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CYP	cytochrome P450（シトクロム P450）
DART	developmental and reproductive toxicity（生殖発生毒性）
DDI	drug-drug interaction（薬物相互作用）
eIND	emergency Investigational New Drug [application]（臨床試験用の新医薬品の緊急使用［申請］）
ERT	enzyme replacement therapy（酵素補充療法）
GUS	beta-glucuronidase（β-グルクロニダーゼ）
IAR	infusion associated reaction（注入関連反応）
ICH	International Conference on Harmonisation（日米欧医薬品規制調和国際会議）
IND	Investigational New Drug [application]（臨床試験用の新医薬品［申請］）
IV	intravenous（静脈内）
MDRI	multi-domain responder index（マルチドメインレスポンダー指標）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
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）］
NCI	National Cancer Institute（米国国立がん研究所）
NIHF	non-immune hydrops foetalis（非免疫性胎児水腫）
PK	pharmacokinetic（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）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治験薬投与下で発現した有害事象）

2.7.4　臨床的安全性の概要

Ultragenyx 社が実施した海外臨床試験である 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 Ultragenyx 社が入手した早期アクセス患者 5 例の安全性データから判断すると、慢性進行性で障害が多臓器に及ぶ致死性疾患である MPS VII 型患者での UX003 の安全性プロファイルは許容可能であると考えられる。

UX003 の有害事象（AE）プロファイルは、臨床試験間で概ね一貫していた。試験実施中の死亡は報告されておらず、AE により治験薬の投与を中止したり試験を中止した被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の大部分は軽度ないし中等度であり、UX003 との関連はないと判断された事象が多かった。治療に関連する蕁麻疹、血管浮腫、又は血圧変化若しく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重度の過敏症は、国内試験では報告されず、海外試験では 785 回の投与に対して過敏症は 3 件で、発現率は低いものと考えられた。また、過敏症の再発はみられなかった。

早期アクセス患者において AE や SAE による死亡や試験治療の中止はみられなかった。

治験薬と関連のある SAE が報告された早期アクセス患者はいなかった。小児被験者（乳児含む）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。

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価及び安全性試験の記述

UX003 の臨床的安全性の概要に含めたデータの要約を表 2.7.4.1.1.1 に示す。

UX003 臨床試験の安全性評価については、各試験のデータを個別に示すだけでなく、試験間の比較についても提示した。いずれの解析についても、検証試験である第 III 相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試験（UX003-CL301 試験）のデータセットより得られた結果を最初に示す。いずれかの試験で UX003 の投与を 1 回以上受けた者は全例、安全性解析に含めた。各試験の概要は第 2.7.3.2 項に示しており、各試験の安全性情報の詳細は第 5.3.5.1 項（UX003-CL301 試験）及び第 5.3.5.2 項（UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験、UX003-CL202 試験、SDG001 試験）の個別の治験総括報告書（CSR）に記載した。海外臨床試験で認められた TEAE は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 4.0 を用いて重症度を判定した。

早期アクセス患者として UX003 を投与した者については、Ultragenyx 社が治療担当医師より入手した 5 例分の SAE データを、SAE の記述（存在する場合）とともに示した。

臨床試験にて投与を受けた被験者については曝露情報を、早期アクセス患者 5 例については投与期間を示す。

表 2.7.4.1.1.1：　UX003 の臨床的安全性の概要に含めたデータ

臨床試験					
試験 ID/相	**試験対象集団（年齢）**		**被験者数**	**試験の種類**	**試験の状態**
UX003- CL301 第 III 相	MPS VII 型の小児及び成人患者（8.4～25.2 歳）		12	反復投与、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	完了
UX003-CL201 第 I/II 相	MPS VII 型の小児及び成人患者（5.5～25.1 歳）		3	反復投与、用量調整、非盲検	完了
UX003- CL203 第 II 相	MPS VII 型の小児患者（1.6～5.0 歳）		8	反復投与、非盲検	完了
UX003-CL202 第 III 相	UX003-CL301 試験に参加した MPS VII 型患者（9～26 歳）		12	長期反復投与、非盲検	完了
SDG001 医師主導	日本人 MPS VII 型患者（4～36 歳）		3	反復投与、非盲検	完了
早期アクセス MPS VII 型患者					
患者 ID 又は eIND/IND	**治療開始年齢**	**患者数**	**プログラムの種類**	**データカットオフ日／医師意見書作成日**	**国名**
[redacted]	1[redacted] 歳時	1	eIND	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [a]	[redacted]
[redacted] [b]	[redacted].5 ヵ月齢	1	eIND	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [a]	[redacted]
UX003-[redacted]	[redacted].25 歳	1	人道的使用	該当なし	[redacted]
UX003-[redacted]	[redacted] ヵ月齢	1	指定患者プログラム	該当なし	[redacted]
UX003-[redacted]	[redacted] ヵ月齢	1	指定患者プログラム	該当なし	[redacted]

略語：eIND = 臨床試験用の新医薬品の緊急使用［申請］、IND = 臨床試験用の新医薬品［申請］

[a]IND 年次報告日

[b]eIND [redacted] のもとで投与された患者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（同意取得日）に UX003-CL203 試験に移行した（被験者番号 [redacted]-[redacted]）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に UX003-CL203 試験の最終来院を完了し、その後、治療を継続するため、長期ケア施設に転院し、治験薬拡大利用試験（IND[redacted]）に移行した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

臨床試験に組み入れられた全被験者及び早期アクセス患者に対し、投与期間の一部の期間（又は全ての期間）、4 mg/kg の UX003 を静脈内（IV）隔週（QOW）投与した。UX003-CL201 試験を用量設定試験とし、当該試験の長期継続投与期及びその後実施されたすべての臨床試験において UX003 4 mg/kg の QOW 投与を選択する根拠とした。UX003-CL201 試験では、用量調整を強制的に行う期間を設け、2 mg/kg の UX003 を 14 週間 QOW で投与した後、1、4、2 mg/kg の順で UX003 を 8 週間ずつ QOW で投与し、その後、2 mg/kg で 36 週間投与してから試験終了まで UX003 4 mg/kg の QOW 投与を継続した。各臨床試験における UX003 の曝露について、表 2.7.4.1.2.1 に概要を示す。

早期アクセス患者でもっとも長く投与されたのは、eIND [redacted] で投与された患者であった。当該患者では、2 mg/kg の UX003 を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より 80週間後*まで QOW で投与した後、投与開始82週後*に 4 mg/kg の UX003 投与に移行し、データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで QOW で投与した（計 3 年 2 ヵ月の UX003 投与）。

表 2.7.4.1.2.1：　UX003 の臨床的安全性の概要に含めたデータ

被験者 ID	試験デザイン	被験者数	UX003 の曝露 （QOW、IV）
UX003-CL301	第 III 相、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有効性及び安全性試験	A 群：3 B 群：3 C 群：3 D 群：3 （合計 12 例）[a]	UX003 4 mg/kg A 群：第 0～46 週の 48 週間曝露 B 群：第 8～46 週の 40 週間曝露 C 群：第 16～46 週の 32 週間曝露 D 群：第 24～46 週の 24 週間曝露
UX003-CL201	第 I/II 相、非盲検、非対照、安全性、有効性、用量探索試験	3[b]	試験週に応じて UX003 を用量を変えて投与 第 0～12 週に 2 mg/kg を 14 週間曝露 第 14～20 週に 1 mg/kg を 8 週間曝露 第 22～28 週に 4 mg/kg を 8 週間曝露 第 30～72 週に 2 mg/kg を 44 週間曝露 第 74 週から最長第 132 週まで ・被験者[redacted]：第 74～118 週に 4 mg/kg を 46 週間曝露 ・被験者[redacted]：第 74～132 週に 4 mg/kg を 60 週間曝露 ・被験者[redacted]：第 74～124 週に 4 mg/kg を 52 週間曝露
UX003-CL203	第 II 相、非盲検、非対照、安全性、有効性試験	8	UX003 4 mg/kg を最長 136 週間曝露
UX003-CL202	第 III 相、非盲検、長期安全性、有効性試験	12	UX003 4 mg/kg を最長 144 週間曝露
SDG001	非盲検、安全性、薬物動態試験	3	UX003 4 mg/kg を 50 週間曝露[c]

略語：IV = 静脈内、QOW = 隔週

[a] UX003-CL301 試験：A 群の被験者[redacted] では第 42 週の UX003 投与を実施せず

[b] UX003-CL201 試験：被験者[redacted] は 118 週まで投与を受けたが、第 86 週に不完全な投与（2.5%完了）があり、88、90 及び 92 週は未投与であった。被験者[redacted] は 132 週まで投与を受けたが、第 74、96、118 及び 122 週は未投与であった。被験者[redacted] は 124 週まで投与を完了し、112 及び 116 週は未投与であった。

[c] SDG001 試験：被験者 M[redacted] は、新型コロナウィルス感染症（COVID-19）の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ため、44 週以降の UX003 投与を実施せず

2.7.4.1.2.1 UX003-CL301 試験：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 相検証試験の曝露状況

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 相試験では、UX003 を 4 mg/kg の用量で 24 週間以上、あらかじめ規定された期間すべての被験者に対して QOW で IV 投与した。被験者の平均投与期間は UX003 が 36.0 週間、プラセボは 15.8 週間であった。UX003 の平均投与回数は 17.9 回（被験者 [redacted] は第 42 週に未投与 1 回）であった。一方、プラセボの平均投与回数は 7.9 回であった（被験者 [redacted] は第 6 週に未投与 1 回）。UX003 の最短投与期間は 24 週間であり、最長投与期間は 48 週間であった（UX003-CL301 CSR 12.1 項及び UX003-CL301 CSR 9.5 項）。

2.7.4.1.2.2 UX003-CL201 試験：第 I/II 相非盲検試験の曝露状況

第 I/II 相試験では強制用量増減法を用いて、UX003 の推奨用量を検討した。曝露と遵守の状況については、それぞれの被験者ごとに投与時期及び用量別に要約したものを表 2.7.4.1.2.2.1 に示す。被験者 [redacted]、[redacted]、[redacted] における UX003 投与期間はそれぞれ第 118 週、132 週、124 週であった（UX003-CL201 CSR 12.1 項）。投与完了率は、各期間において、実際の投与量を計画投与量で除した値と定義した。いずれの被験者も 28 週時までは完了率が 100%であったが、その後の投与完了率にはばらつきが見られた（試験期間及び投与量あたりの完了率の最低値は 83%）。被験者 [redacted]、[redacted]、及び [redacted] の試験期間を通じての投与完了率は 89%、91%、及び 96%であった。

試験全体を通した UX003 の投与回数は被験者 [redacted] で 57 回、被験者 [redacted] で 63 回、被験者 [redacted] で 61 回であった（表 2.7.4.1.2.2.1）。

表 2.7.4.1.2.2.1：　投与時期及び用量別にまとめた各患者の試験治療への曝露及び完了状況

被験者	フェーズ	投与期間	用量（mg/kg）	UX003 の合計計画投与数	投与未実施の割合（%）	不完全投与の割合（%）	投与完了率[a]
[redacted]	第 1 期	初期投与期間	2	7	0/7 (0.0%)	0/7 (0.0%)	100%
		強制用量増減期間	1	4	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	100%
			4	4	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	100%
			2	4	0/4 (0.0%)	1/4 (25.0%)	90%
		継続投与期間	2	18	0/18 (0.0%)	2/18 (11.1%)	99%
	長期継続投与期	長期継続投与期間	4	23	3/23 (13.0%)	1/23 (4.3%)	83%
	被験者 [redacted] における全体の曝露及び投与完了：			**60**	**3/60 (5.0%)**	**4/60 (6.7%)**	**89%**
[redacted]	第 1 期	初期投与期間	2	7	0/7 (0.0%)	0/7 (0.0%)	100%
		強制用量増減期間	1	4	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	100%
			4	4	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	100%
			2	4	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	100%
		継続投与期間	2	18	0/18 (0.0%)	1/18 (5.6%)	98%
	長期継続投与期	長期継続投与期間	4	30	4/30 (13.3%)	0/30 (0.0%)	87%
	被験者 [redacted] における全体の曝露及び投与完了：			**67**	**4/67 (6.0%)**	**1/67 (1.5%)**	**91%**
[redacted]	第 1 期	初期投与期間	2	7	0/7 (0.0%)	0/7 (0.0%)	100%
		強制用量増減期間	1	4	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	100%
			4	4	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	100%
			2	4	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	100%
		継続投与期間	2	18	0/18 (0.0%)	0/18 (0.0%)	100%
	長期継続投与期	長期継続投与期間	4	26	2/26 (7.7%)	0/26 (0.0%)	92%
	被験者 [redacted] における全体の曝露及び投与完了：			**63**	**2/63 (3.2%)**	**0/63 (0.0%)**	**96%**

[a]　投与完了割合を用いて、投与期間あたりの被験者の服薬遵守状況を示す。

注：投与が未実施の場合、UX003 の予定量（mg）は、投与体重（kg）× 用量（mg/kg）として算出した。

被験者 [redacted] は 118 週まで投与を受けたが、86 週時に不完全な投与（遂行率 2.5%）があり、88、90 及び 92 週は未投与であった。被験者 [redacted] は 132 週まで投与を受けたが、74、96、118 及び 122 週時は未投与であった。被験者 [redacted] は 124 週まで投与を完了し、112 及び 116 週は未投与であった。

出典：UX003-CL201 CSR 表 12.1.1

2.7.4.1.2.3　UX003-CL203 試験：5 歳未満を対象とした第 II 相非盲検試験の曝露状況

いずれの被験者に対しても、UX003 を 4 mg/kg の用量で IV にて QOW 投与を行った。投与期間の中央値は 95.14 週間（範囲：44～136 週間）で、平均投与年数は 1.88 年だった。投与完了率（計画された UX003 の量（投与されなかった投与回を含む）に対する実際に投与された UX003 の量）の平均値は 96.67%（範囲：79.5%-100%）だった（UX003-CL203 CSR 12.1 項）。

被験者[redacted]は、eIND[redacted]において UX003 の投与を受けてから、UX003-CL203 試験へ組み入れられた（第 2.7.4.1.2.5 項）。上記の被験者については、試験参加にあたって UX003 の投与が中断されることはなく、eIND開始14ヵ月後*に UX003-CL203試験下での初回投与を受けた。

2.7.4.1.2.4　UX003-CL202 試験：UX003-301 試験を完了した被験者を対象とした第 III 相非盲検継続投与試験の曝露状況

いずれの被験者に対しても、UX003 を 4 mg/kg の用量で IV による QOW 投与を行った。12 例中 3 例は 144 週の投与を完了し、8 例は 144 週の前に市販製品又は人道的見地での使用に移行した（曝露期間：40 週 2 例、102～115 週 5 例、138 週 1 例）。1 例（[redacted]）は初回投与後にコンプライアンス不良で中止となった。

2.7.4.1.2.5　早期アクセス患者の投与期間

eIND [redacted] の早期アクセス患者では、データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で最長期間 3 年 2 ヵ月にわたって UX003 の投与が行われた。上記患者では、UX003 を 2 mg/kg の用量で 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より 約80週間*、 QOW で投与し、UX003の投与開始82週後*より 4 mg/kg QOW に増量し、投与開始38ヵ月後*時点まで投与を継続していた。

eIND [redacted] により、別の米国の早期アクセス患者に対し UX003 を、2 mg/kg QOW の用量で 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より約4ヵ月間*、投与した。当該患者は UX003投与開始4ヵ月後*より UX003 を 4 mg/kg QOW に増量し、UX003投与開始14ヵ月後*まで継続した後、被験者[redacted]として UX003-CL203 試験に組み入れ（同意取得日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、4 mg/kg QOW の用量による投与を行った（第2.7.4.1.2.3 項）。試験参加10ヵ月後*に UX003-CL203 試験の最終来院を完了し、IND[redacted]に移行し他院にて投与を継続した。当該 IND による UX003 の投与は、4mg/kg 用量の QOW で 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より 4ヵ月間*継続していた（計約 2 年 4 ヵ月の投与）。

[redacted]で人道的使用の対象となった患者 UX003-[redacted] では、[redacted].25 歳時より合計約 3.5 ヵ月にわたり UX003 を投与した。[redacted]で指定患者プログラムの対象となった患者 UX003-[redacted] では、[redacted] ヵ月時より合計約 1 年 6.5 ヵ月にわたり UX003 を投与した。[redacted]で指定患者プログラムの対象となった患者 UX003-[redacted] では、[redacted] ヵ月時より合計約 1 年 2 ヵ月にわたり UX003 を投与した。

2.7.4.1.2.6　SDG001 試験：国内臨床試験における曝露状況

国内臨床試験では、いずれの被験者に対しても UX003 を 4 mg/kg の用量で QOW で投与した。カットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で 3 例中 2 例は 50 週間の投与期間であったが、被験者 M[redacted] は、新型コロナウィルス感染症（COVID-19）の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ため、44 週時から 50 週時の 4 回の UX003 投与を実施しなかった。（SDG001 CSR 12.1 項）。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

UX003-CL301 試験及び UX003-CL201 試験には、小児（5 歳以上）被験者と成人被験者の両方を組み入れたが、UX003-CL203 試験は、5 歳未満の小児のみを対象としていた。

UX003 臨床試験への登録時点で全被験者が MPS VII 型と既に診断されており、1 例を除き UX003 の投与歴はなかった。UX003-CL203 試験の被験者[redacted] のみ、eIND[redacted] 下で UX003 の投与を受けたことがあった。

第 III 相 UX003-CL301 試験に登録された被験者 12 例のうち、4 例が男性、8 例が女性であり、9 例が 18 歳未満、3 例が 18 歳以上であった（UX003-CL301 CSR 9.4.1 項）。被験者の年齢は 8～25 歳（年齢の中央値は 14.0 歳）であった。被験者の人種の大半は白人（75%）であり、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に[redacted]（1 例）、[redacted]（2 例）、[redacted]（1 例）から米国へ移住した。被験者の体重は 1[redacted].1～10[redacted].1 kg、身長は 9[redacted].0～17[redacted].2 cm であり、本試験に登録された被験者の年齢範囲が広い（8～25 歳）ことを反映していた。診断時平均年齢は 5.89 歳（範囲：[redacted].2～1[redacted].0 歳）であった（表 2.7.4.1.3.1）。

UX003-CL201 試験に組み込まれた被験者は 3 例であり、アジア系成人男性、白人男児、白人女児の各 1 例であった。被験者の体重は 2[redacted].6～7[redacted].1 kg、身長は 10[redacted].5～15[redacted].3 cm であった。同意取得時の年齢は [redacted].5、[redacted].4 及び 2[redacted].1 歳であった。診断時年齢は [redacted]、[redacted].6 及び [redacted] 歳であった（表 2.7.4.1.3.1）。

UX003-CL203 試験に組み込まれた被験者は 8 例であり、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）。多くの被験者は男性（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。（表 2.7.4.1.3.1）。

UX003-CL202 試験は、UX003-CL301 試験の継続試験のため、本項の検討から除外した。

SDG001 試験に組み入れられた被験者は日本人 3 例（[redacted] 歳男性、2[redacted] 歳男性、3[redacted] 歳女性）であり、被験者の体重は 1[redacted].2～5[redacted].1 kg、身長は 9[redacted].8～15[redacted].7 cm であった。（表 2.7.4.1.3.1）。

表 2.7.4.1.3.1：　　海外臨床試験 3 試験及び国内臨床試験での被験者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

人口統計学的パラメータ	UX003-CL301 (N=12)	UX003-CL201 (N=3)			UX003-CL203 (N=8)	SDG001[e] (N=3)		
		被験者				被験者		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]		M[redacted]	M[redacted]	M[redacted]
年齢（歳）								
同意取得時		[redacted].5	[redacted].4	2[redacted].1		[redacted].9[c]	2[redacted].3[c]	3[redacted].8[c]
平均値（SD）	15.41 (5.492)	13.33 (10.375)			3.25 (1.197)	－		
中央値	14.00	[redacted].4			3.14	2[redacted].3		
最小値、最大値	8.4, 25.2	5.5, 25.1			1.6, 5.0	4.9, 36.8		
診断時[a]		[redacted].6	[redacted]	[redacted]		[redacted]	2[redacted]	[redacted]
n	11	3			8	3		
平均値（SD）	5.89 (5.447)	1.88 (2.423)			1.41 (1.198)	－		
中央値	[redacted].70	[redacted].6			[redacted].55	[redacted]		
最小値、最大値	[redacted].2[b], 1[redacted].0	[redacted], [redacted]			[redacted].0, [redacted].5	[redacted], 2[redacted]		
胎児水腫歴	2	あり	あり	なし	3	あり	あり	あり
性別、n (%)		男性	女性	男性		男性	男性	女性
男性	4 (33.3)	2 (66.7)			5 (62.5)	2 (66.7)		
女性	8 (66.7)	1 (33.3)			3 (37.5)	1 (33.3)		
ベースライン時の身長（cm）		10[redacted].5	12[redacted].9	15[redacted].3		9[redacted].8	15[redacted].7	9[redacted].5
平均値（SD）	138.11 (21.058)	127.9 (27.618)			86.20 (11.110)	－		
中央値	14[redacted].70	12[redacted].9			8[redacted].50	9[redacted].5		
最小値、最大値	9[redacted].0, 17[redacted].2	10[redacted].5, 15[redacted].3			6[redacted].2, 10[redacted].0	9[redacted].8, 15[redacted].7		
ベースライン時の体重（kg）		2[redacted].6	3[redacted].6	7[redacted].1		1[redacted].2	5[redacted].1	2[redacted].2
平均値（SD）	51.34 (24.982)	44.77 (30.546)			13.45 (2.594)	－		
中央値	5[redacted].05	3[redacted].6			1[redacted].75	2[redacted].2		
最小値、最大値	1[redacted].1, 10[redacted].1	2[redacted].6, 7[redacted].1			[redacted].7, 1[redacted].4	1[redacted].2, 5[redacted].1		
人種、n (%)		白人	白人	アジア人		アジア人（日本人）		
白人	9 (75.0)	2 (66.7)			3 (37.5)	0		

人口統計学的パラメータ	UX003-CL301 (N=12)	UX003-CL201 (N=3)			UX003-CL203 (N=8)	SDG001[e] (N=3)		
		被験者				被験者		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]		M[redacted]	M[redacted]	M[redacted]
その他	3 (25.0)	1 (33.3)			5 (62.5)[d]	3 (100)		
民族、n (%)		ヒスパニック系又はラテン系	非ヒスパニック系及び非ラテン系	非ヒスパニック系及び非ラテン系		ヒスパニック系又はラテン系		
ヒスパニック系又はラテン系	6 (50.0)	1 (33.3)			3 (37.5)	0		
非ヒスパニック系及び非ラテン系	6 (50.0)	2 (66.7)			4 (50.0)	3 (100)		

[a] 診断日が不明なため診断時年齢を補完した

[b] 被験者[redacted]は[redacted]の時点で[redacted]診断を受けていた。

[c] SDG001001 試験ではベースライン時の年齢

[d] 人種不明の 1 例を含む

[e] 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、被験者ごとの数値を示す。

出典： UX003-CL301 CSR 表 9.4.1、UX003-CL201 CSR 表 9.4.1、及び UX003-CL203 CSR 表 9.3.1、SDG001 CSR 表 11.2-1

2.7.4.1.3.1　病歴

各被験者の病歴に関する詳細は、各 CSR に記載した（UX003-CL301 CSR 10.4 項、UX003-CL201 CSR 10.4 項、UX003-CL203 CSR 10.4 項、SDG001 CSR 表 14.1-3）。以降の項では、各試験の全般的な病歴を要約する。なお、UX003-CL202 試験は UX003-CL301 試験の継続投与試験であり、組み入れられた被験者は UX003-CL301 試験の被験者と同一である。

2.7.4.1.3.1.1　UX003-CL301 試験：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 相検証試験の被験者の病歴

12 例のいずれの被験者も、進行性の慢性疾患である MPS VII 型で想定される病歴があった（UX003-CL301 CSR 9.4.2 項）。被験者の 50%超で報告された器官別大分類（SOCs）は、筋骨格系および結合組織障害（91.7%）、神経系障害（83.3%）、心臓障害（75.0%）、先天性、家族性および遺伝性障害（75.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態（75.0%）、感染症および寄生虫症（75.0%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（75.0%）、肝胆道系障害（66.7%）、皮膚および皮下組織障害（66.7%）、臨床検査（58.3%）、外科および内科処置（58.3%）、並びに胃腸障害（50.0%）であった。骨格変形はほぼ全ての被験者で認められ、内訳は後側弯症、股関節形成不全、膝関節形成不全、低身長、鳩胸、歯突起低形成、頚部脊柱管狭窄症、X 脚、鷲手、歩行時痛、関節痛、骨痛、高頻度の整形外科手術、関節可動域制限であった。被験者 4 例では、日常生活の中で 50%を超える時間、車椅子又は歩行補助用具を使用していた。

ほぼ全ての被験者に認知障害があり、発育遅延、言語発達遅滞及び知的障害として現れていた。そのため、一部の臨床評価の実施に影響があった（UX003-CL301 CSR 10.4 項）。

被験者の 4 分の 1 超がベースライン時に心臓弁膜障害を有していた。内訳は、大動脈弁閉鎖不全症及び大動脈弁硬化症（それぞれ 25%）、僧帽弁閉鎖不全症（33%）、並びに僧帽弁狭窄症（25%）であった（UX003-CL301 CSR 9.4.2 項）。

本試験及び解析のデザインから、試験対象集団が不均一になることは予想されたものであった。特に治療効果の評価においては、このばらつきに対応するため、開始時盲検化デザイン及び複合ドメイン反応指標（MDRI）を採用した。

計 8 例（66.7%）が試験開始前になんらかの薬剤を使用していた。最も使用が多かった薬剤の種類は、抗炎症薬・抗リウマチ薬であった［ナプロキセン（3 例、25%）など］。その他には、抗てんかん薬、閉塞性気道疾患治療薬、筋弛緩薬、点鼻薬、呼吸器系治療薬があった。

2.7.4.1.3.1.2　UX003-CL201 試験：第 I/II 相非盲検試験の被験者の病歴

小児被験者 2 例は乳児期に、成人被験者 1 例は[redacted]歳の時に MPS VII 型と診断された。3 例の被験者いずれにおいても、病歴として MPS VII 型の症状があり、胎児水腫、発育遅延、低身長、肝脾腫大、呼吸機能低下、関節痛、関節障害、歩行障害／歩行補助用具の使用などがあった。3 例のいずれの被験者も、MPS VII 型の診断は白血球中の酵素活性に基づいて行われ、遺伝子検査は実施されなかった。対症療法以外に、本試験の開始前に MPS VII 型に対する治療を受けていた被験者はいなかった。また、MPS VII 型の家族歴を有する被験者もいなかった（UX003-CL201 CSR 9.4.1 項）。

試験開始前より使用していた薬剤として報告されたのは、被験者[redacted]の上気道感染に対するブデソニド（経鼻投与）と被験者[redacted]の心肥大に対するエナラプリルの経口投与のみであった。被験者[redacted]は、ブデソニド投与の翌日（UX003 初回投与 3 日前）、ブデソニドの投与を

中止した。被験者 [redacted] は本試験期間を通じてエナラプリルの投与を継続した。

2.7.4.1.3.1.3　UX003-CL203 試験：5 歳未満を対象とした第 II 相非盲検試験の被験者の病歴

UX003-CL301 試験及び UX003-CL201 試験と同様、UX003-CL203 試験に登録された被験者はいずれも複雑な病歴を有し、試験登録時点で MPS VII 型に関連する症状の既往歴及び合併症が複数認められた。既往及び合併症として多く報告されたものは、異形症、脊柱後弯症、巨頭症、発育遅延、筋緊張低下、低身長等であった。胎児水腫の既往歴を有する被験者は 3 例であった（UX003-CL203 CSR 9.3.1 項）。

対症療法以外に、本試験への登録前に MPS VII 型に対する治療を受けていた被験者はいなかった（eIND 下で投与を受けた被験者 [redacted] を除く）。また、MPS VII 型の家族歴を有する被験者もいなかった。

6 例（75.0%）で試験開始前より使用していた薬剤があり、主な薬剤は抗ヒスタミン剤、閉塞性気道疾患に対する治療薬であった。

2.7.4.1.3.1.4　SDG001 試験：国内臨床試験における被験者の病歴

国内臨床試験に組み入れられた被験者は、3 例全例が胎児水腫の既往を有し、病歴はそれぞれ、被験者 M[redacted] は鼡径ヘルニア及びリンパ節炎、被験者 M[redacted] は鼡径ヘルニア及び脊髄症、被験者 M[redacted] は胆嚢ポリープ、膝関節変形、片頭痛及び子宮平滑筋腫であった（SDG001 CSR 表 14.1-3）。MPS VII 型に関する病歴は、被験者 M[redacted] は粗な顔貌、肝腫大、多発性異骨症、後弯症、脊柱側弯症及び反復性感染症、被験者 M[redacted] は粗な顔貌、水晶体混濁、角膜混濁、多発性異骨症、後弯症、関節拘縮及び反復性感染症、被験者 M[redacted] は粗な顔貌、角膜混濁、肝腫大、多発性異骨症及び後弯症であった（SDG CSR 表 14.1-1）。

併用薬については、3 例中 2 例（M[redacted] 及び M[redacted]）は治験薬投与の前投薬として使用されたヒドロキシジン塩酸塩のみであった。被験者 M[redacted] は治験薬投与の前投薬として使用されたヒドロキシジン塩酸塩に加え、MPS VII 型に対しプランルカスト水和物、L-カルボシステイン、プロカテロール塩酸塩水和物、クロモグリク酸ナトリウム、アンブロキソール塩酸塩及びブデソニドを併用していた（SDG CSR 表 12.5-3）。

2.7.4.2　有害事象

本項では UX003 の臨床試験において治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）について述べる。

海外臨床試験（UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験及び UX003-CL202 試験）及び本邦における臨床試験（SDG001 試験）で UX003 が投与された被験者における安全性の概要を表 2.7.4.2.1 に示す。

これらの試験は小規模であり、投与量、追跡調査期間、被験者の年齢などの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有用でないと判断した。これらの臨床試験の小児及び成人 MPS VII 型被験者より収集された TEAE のデータは、各試験のデータを個別に示すだけでなく、必要に応じて試験ごとの比較として示した。

海外の臨床試験の全ての被験者に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、国内臨床試験では 3 例中 1 例で TEAE が発現した。いずれの試験でも試験実施中に死亡の報告はなく、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者及び試験を中止した被験者はいなかった（表 2.7.4.2.1）。

表 2.7.4.2.1：　海外臨床試験及び国内臨床試験で UX003 を投与した被験者における全般的な安全性の要約

	UX003-CL301	UX003-CL201	UX003-CL203	UX003-CL202	SDG001
	UX003 (N=12) n (%)	UX003 (N=3) n (%)	UX003 (N=8) n (%)	UX003 (N=12) N (%)	UX003 (N=3) n (%)
TEAE が発現した被験者数	12 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	1 (33.3)
治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した被験者数	8 (66.7)	2 (66.7)	5 (62.5)	9 (75.0)	0 (0.0)
SAE が発現した被験者数	2 (16.7)	2 (66.7)	3 (37.5)	4 (33.3)	1 (33.3)
治験薬と関連ありと判断された SAE が発現した被験者数	1 (8.3) [a]	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)	0 (0.0)
グレード 3 又は 4 の TEAE が発現した被験者数 [b]	1 (8.3)	2 (66.7)	2 (25.0)	3 (25.0)	0 (0.0)
投与中止に至った TEAE が発現した被験者数	0 (0.0)	1 (33.3) [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止に至った TEAE が発現した被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的な TEAE が発現した被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

略語：SAE = 重篤な有害事象、TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象

[a] 被験者 [redacted] は、UX003 投与開始から 1 時間の間に投与速度が不注意により速くなり（急速静脈内投与）、その後、治験薬と関連ありと判断されたグレード 3 のアナフィラキシー様反応が発現した。当該事象は消失し、その後、アナフィラキシー様反応の再発はなく被験者は試験を完了した。

[b] UX003-CL301 試験：グレード 3 の TEAE はアナフィラキシー様反応のみであった。UX003-CL201 試験：被験者 2 例でグレード 3 の TEAE が計 3 件、グレード 4 の TEAE が 1 件報告された。UX003-CL203 試験：被験者 2 例でグレード 3 の TEAE が計 7 件報告された。

[c] 被験者 [redacted] については、86 週時は TEAE により全量が投与されず（総量の 2.5%の投与）、88～92 週は投与が行われなかった（表 2.7.4.1.2.2.1）。94 週時より投与を再開した。投与中断は症例報告書では投与中止と誤って記録された。投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。

出典：UX003-CL301 CSR 表 12.2.1、UX003-CL201 CSR 表 12.2.1、UX003-CL203 CSR 表 12.2.1、UX003-CL202 CSR 表 10、SDG001 CSR 表 12.2-1 及び表 12.2-5

2.7.4.2.1.1　有害事象の解析

現時点での UX003 の有害事象プロファイルは、臨床試験間で概ね一致していた。いずれの早期アクセス患者においても、UX003 と関連のある SAE 及び TEAE による投与中止は報告されなかった。乳児を含む小児被験者と成人被験者との間で、TEAE の重症度及び発現頻度に明らかな差はなかった。

海外臨床試験 3 試験（UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験）を通して重度の過敏症の発現は 785 回の投与のうち 3 回であった。UX003-CL301 試験では、TEAE の過敏症が 2 例で計 2 件、Infusion associated reaction（IAR）が 8 例で計 12 件報告された（UX003-CL301 CSR 12.6 項）。UX003-CL201 試験では、TEAE の過敏症及び IAR の報告はなかった。UX003-CL203 試験では、4 例で計 31 件の IAR が報告され、その内 1 例でアナフィラキシー様反応が報告された。その他の被験者では過敏症の報告はなかった。（UX003-CL203 CSR 12.6 項）。

国内臨床試験において、TEAE は 3 例中 1 例で報告され、74 回の投与のうち、アナフィラキシー等の重度の過敏症の報告はなかった。

注目すべきこれらの有害事象については第 2.7.4.2.1.4 項に記載する。

(1) 海外臨床試験で報告された有害事象

海外臨床試験 3 試験（UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験）で報告された TEAE を器官別大分類別及び基本語別に付録 1 に示す。いずれの試験でも高頻度（50%以上）に報告された TEAE の SOC は、感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害、一般・全身障害および投与部位の状態、呼吸器、胸郭および縦隔障害及び胃腸障害であった。

UX003-CL301 試験の継続試験である UX003-CL202 試験における TEAE を表 2.7.4.2.1.2 に示す。長期継続投与においても、同様の安全性プロファイルであり新たな安全性上の懸念は認められなかった。

1) UX003-CL301 試験：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 相検証試験で報告された有害事象

プラセボ及び UX003 の投与期間中に報告された TEAE のほぼ全てが軽度（グレード 1）から中等度（グレード 2）であり（CTCAE のグレード分類基準、2016 年 3 月に基づく）、グレード 3 の事象は重篤かつ治験薬と関連ありと判断されたアナフィラキシー様反応 1 件のみであった。当該事象は投与速度が不注意により速くなった（急速静脈内投与）ためであった（UX003-CL301 CSR 12.2.4 項）（第 2.7.4.2.2.1.1 項）。TEAE により投与中止となった被験者はいなかった。

UX003-CL301 試験では、UX003 とプラセボで曝露期間に差があることから、曝露期間調整後の TEAE を解析した結果、発生率は全体的に低く、プラセボ投与群と UX003 投与群で同程度であった。

曝露期間調整後の TEAE の発生率は、TEAE の総発現件数を合計曝露期間で除した値と定義した（表 2.7.4.2.1.1）。プラセボに比べて UX003 で発生例数が 2 倍以上高かった TEAE は 9 つあり（上気道感染、四肢痛、注入部位血管外漏出、下痢、カテーテル留置部位内出血、異常便、アナフィラキシー様反応、頭蓋脳損傷、筋骨格硬直）、うち 3 つの TEAE が UX003 と関連ありと判断された（アナフィラキシー様反応、下痢、注入部位血管外漏出）。アナフィラキシー様反応と注入部位血管外漏出の TEAE はどちらも IAR と判定され、3 件の下痢のうち 1 件は UX003 と

関連ありと判断された（UX003-CL301 CSR 一覧表 16.2.7.1）。

表 2.7.4.2.1.1：　海外臨床試験（UX003-CL301 試験）における基本語別 TEAE（UX003 の曝露期間で補正後の発現率が高い順に記載）

基本語	プラセボ ［曝露期間（人年） = 2.7］ n (r)	UX003 ［曝露期間（人年） = 8.3］ n (r)
全 TEAE	39 (14.4)	79 (9.5)
上気道感染	3 (1.1)	6 (0.7)
四肢痛	3 (1.1)	5 (0.6)
注入部位血管外漏出	1 (0.4)	4 (0.5)
嘔吐	3 (1.1)	3 (0.4)
咳嗽	2 (0.7)	3 (0.4)
発疹	2 (0.7)	3 (0.4)
下痢	0 (0.0)	3 (0.4)
カテーテル留置部位内出血	0 (0.0)	3 (0.4)
擦過傷	2 (0.7)	2 (0.2)
異常便	0 (0.0)	2 (0.2)
アナフィラキシー様反応	0 (0.0)	2 (0.2)
頭蓋脳損傷	0 (0.0)	2 (0.2)
筋骨格硬直	0 (0.0)	2 (0.2)
耳感染	2 (0.7)	1 (0.1)
蕁麻疹	2 (0.7)	1 (0.1)
腹痛	1 (0.4)	1 (0.1)
浮腫	1 (0.4)	1 (0.1)
発熱	1 (0.4)	1 (0.1)
季節性アレルギー	1 (0.4)	1 (0.1)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.1)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.1)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.1)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.1)
注入部位内出血	0 (0.0)	1 (0.1)
注入部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (0.1)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.1)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.1)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (0.1)
尿路感染	0 (0.0)	1 (0.1)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.1)

基本語	プラセボ ［曝露期間（人年）＝2.7］ n (r)	UX003 ［曝露期間（人年）＝8.3］ n (r)
外傷後頚部症候群	0 (0.0)	1 (0.1)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (0.1)
脱水	0 (0.0)	1 (0.1)
関節痛	0 (0.0)	1 (0.1)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.1)
関節可動域低下	0 (0.0)	1 (0.1)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.1)
運動失調	0 (0.0)	1 (0.1)
間代	0 (0.0)	1 (0.1)
起立障害	0 (0.0)	1 (0.1)
頭痛	0 (0.0)	1 (0.1)
心的外傷後ストレス障害	0 (0.0)	1 (0.1)
尿失禁	0 (0.0)	1 (0.1)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻閉塞	0 (0.0)	1 (0.1)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.1)
耳痛	1 (0.4)	0 (0.0)
眼痛	1 (0.4)	0 (0.0)
口唇症	1 (0.4)	0 (0.0)
注入部位不快感	1 (0.4)	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (0.4)	0 (0.0)
転倒	1 (0.4)	0 (0.0)
体温上昇	1 (0.4)	0 (0.0)
食欲減退	1 (0.4)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.4)	0 (0.0)
不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.4)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.4)	0 (0.0)

略語： n = TEAE の発現件数、r = 人年法を用いて追跡調査期間で調整した TEAE の発現率（件／人年）。同一被験者に同一の TEAE が複数回発現した場合、複数の事象として計上している

出典：UX003-CL301 CSR 表 14.3.1.1.2.1.1

2) UX003-CL201 試験：第 I/II 相非盲検試験で報告された有害事象

3 例の被験者全例に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、2 例にグレード 2 を超える TEAE が発現し、2 例に UX003 投与と関連ありと判断された TEAE が発現した。（表 2.7.4.2.1）。被験者 [redacted] 及び [redacted] は、グレード 3 の TEAE を計 3 件（関節痛、脳室拡張、変形性関節症）、グレード 4 の TEAE を 1 件（脊髄圧迫）発現し、これらは全て SAE であった（第 2.7.4.2.2.2.1 項）。グレード 3 及び 4 の TEAE のうち、治験薬と関連ありと判断された事象はなかったが、長期継続投与期間において UX003 4 mg/kg QOW の投与を受けていた被験者 [redacted] は、グレード 4 の TEAE 脊髄圧迫のため、投与を 6 週間中断した（第 2.7.4.2.2.2.1 項）。TEAE のため投与中止となった被験者はいなかった。

3) UX003-CL203 試験：5 歳未満を対象とした第 II 相非盲検試験で報告された有害事象

被験者 8 例全例に少なくとも 1 件の TEAE が発現した（表 2.7.4.2.1）。2 例にグレード 3 の TEAE が計 7 件発現した（被験者 [redacted] でアデノイド肥大、熱性痙攣、酸素飽和度低下、脊柱管狭窄症及び脊椎不安定、被験者 [redacted] で頚髄圧迫及び頚部脊柱管狭窄症）。これらの事象はいずれも SAE であり（第 2.7.4.2.2.3 項）、MPS VII 型の合併症状に伴う治験薬と関連のない事象であった（UX003-CL203 CSR 12.2 項）。また、被験者 [redacted] において、治験薬の初回投与前（試験開始 18 日目前）にグレード 4 の有害事象（生命を脅かす事象）が報告され、SAE と判定された（第 2.7.4.2.2.3 項）。有害事象により投与中止となった被験者はいなかった。

4) UX003-CL202 試験：UX003-301 試験に参加した被験者を対象とした第 III 相、非盲検、長期安全性、有効性試験で報告された有害事象

被験者 12 例全員に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、グレード 3 の TEAE は 3 例、SAE は 4 例に発現した（表 2.7.4.2.1）。報告された TEAE の重症度は、ほとんどがグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 3 の事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（計 9 件：足部白癬、頭部損傷、関節痛、背部痛、指炎、関節可動域低下、頚髄圧迫、喘息クリーゼ、間質性肺疾患）。グレード 4 の事象はなかった（UX003-CL202 CSR 12.2.2 項）。本試験は UX003-CL301 試験の長期継続試験であるため、表 2.7.4.2.1.2 には発現率とともに曝露期間で調整した発生率も示す。いずれの事象も、曝露期間調整後の発生率は 1 件（/人年）以下であった。TEAE のため投与中止となった被験者はいなかった。

表 2.7.4.2.1.2：　海外臨床試験（UX003-CL202 試験）において 2 例以上に発現した基本語別 TEAE（発現率が高い・アルファベット順）

基本語	UX003 (N=12)	
	発現例数（発現率） n (%)	曝露期間調整 件数 [発生率（人年*）]
上気道感染	7 (58.3)	17 [0.7]
注入部位血管外漏出	5 (41.7)	17 [0.7]
蕁麻疹	5 (41.7)	8 [0.3]
咳嗽	4 (33.3)	7 [0.3]
嘔吐	4 (33.3)	4 [0.2]
胃食道逆流性疾患	3 (25.0)	4 [0.2]
鼻閉	3 (25.0)	3 [0.1]
鼻炎	3 (25.0)	4 [0.2]

基本語	UX003 (N=12)	
	発現例数（発現率） n (%)	曝露期間調整 件数 [発生率（人年*）]
関節痛	2 (16.7)	4 [0.2]
気管支痙攣	2 (16.7)	2 [0.1]
アレルギー性結膜炎	2 (16.7)	2 [0.1]
下痢	2 (16.7)	2 [0.1]
耳感染	2 (16.7)	3 [0.1]
耳痛	2 (16.7)	3 [0.1]
頭部損傷	2 (16.7)	3 [0.1]
頭痛	2 (16.7)	3 [0.1]
注入部位腫脹	2 (16.7)	2 [0.1]
嗜眠	2 (16.7)	3 [0.1]
靭帯捻挫	2 (16.7)	2 [0.1]
鼻咽頭炎	2 (16.7)	4 [0.2]
悪心	2 (16.7)	4 [0.2]
末梢性浮腫	2 (16.7)	2 [0.1]
急性中耳炎	2 (16.7)	2 [0.1]
四肢痛	2 (16.7)	2 [0.1]
頻尿	2 (16.7)	2 [0.1]
発熱	2 (16.7)	3 [0.1]
発疹	2 (16.7)	2 [0.1]
丘疹性皮疹	2 (16.7)	3 [0.1]
アレルギー性鼻炎	2 (16.7)	3 [0.1]
鼻漏	2 (16.7)	4 [0.2]
皮膚擦過傷	2 (16.7)	4 [0.2]
上気道うっ血	2 (16.7)	2 [0.1]

* 被験者・年 = 23.1
略語： n = TEAE の発現件数
出典：UX003-CL202 CSR 表 11

(2) 国内臨床試験で報告された有害事象

国内臨床試験（SDG001 試験）において、3 例中 1 例に TEAE が発現した。発現した TEAE を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.2.1.3 に示す。SAE は 1 例で 1 件（発熱）報告され、重症度は中等度であった。他のすべての TEAE は軽度と判断され、重度の TEAE は報告されなかった。すべての事象は治験薬との因果関係はないと判断され、TEAE のため投与中止となった被験者はいなかった。

表 2.7.4.2.1.3　国内臨床試験（SDG001 試験）で報告された TEAE 一覧

器官別大分類 基本語	発現例数
感染症および寄生虫症	1
伝染性軟属腫	1
上咽頭炎*	1
咽頭炎	1
胃腸障害	1
便秘	1
齲歯	1
悪心	1
咳嗽後嘔吐	1
皮膚および皮下組織障害	1
湿疹	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1
発熱*	1
傷害、中毒および処置合併症	1
挫滅	1
製品の問題	1
医療機器破損	1

* 上咽頭炎及び発熱は、同一被験者でそれぞれ 5 件及び 2 件報告された。

出典：SDG001 CSR 表 12.2-2

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　海外の臨床試験

試験対象集団は小規模かつ病態は不均一であったが、比較的よく見られる有害事象（UX003 を投与した被験者 3 例以上）の発現率は、臨床試験 3 試験（UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験）を通して概ね同程度であった。表 2.7.4.2.1.1.1 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）であった。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（表 2.7.4.2.1.1.1.2）。

UX003-CL301 試験を完了した被験者を対象とした UX003-CL202 試験において、比較的よく見られる有害事象（3 例以上の被験者に認められた TEAE）を表 2.7.4.2.1.1.1.3 に示す。比較的よく見られる有害事象は、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。

表 2.7.4.2.1.1.1.1：　海外臨床試験 3 試験を通して 3 例以上の UX003 投与被験者で認められた TEAE：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%)

基本語	UX003-CL301 UX003 (N=12) n (%)	UX003-CL201 UX003 (N=3) n (%)	UX003-CL203 UX003 (N=8) n (%)
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%)
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

表 2.7.4.2.1.1.1.2：　海外臨床試験 3 試験を通して 2 例以上の被験者に認められた治験薬と関連ありの TEAE（基本語別）：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 (%)
アナフィラキシー様反応	2 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
下痢	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
そう痒症	1 (8.3%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)

出典：UX003-CL301 CSR 表 12.2.3.1、UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.7.1、及び UX003-CL203 CSR 一覧表 16.2.7.1

表 2.7.4.2.1.1.1.3：　海外臨床試験（UX003-202 試験）で 3 例以上の被験者で認められた TEAE

基本語	UX003 (N=12)	
	発現例数（発現率） n (%)	曝露期間調整 件数 [発生率（人年*）]
上気道感染	7 (58.3)	17 [0.7]
注入部位血管外漏出	5 (41.7)	17 [0.7]
蕁麻疹	5 (41.7)	8 [0.3]
咳嗽	4 (33.3)	7 [0.3]
嘔吐	4 (33.3)	4 [0.2]
鼻炎	3 (25.0)	4 [0.2]
鼻閉	3 (25.0)	3 [0.1]
胃食道逆流性疾患	3 (25.0)	4 [0.2]

* 被験者・年 = 23.1

出典：UX003-CL202 CSR 表 14.3.1.2、表 14.3.1.14

表 2.7.4.2.1.1.1.4：　海外臨床試験（UX003-202 試験）で 2 例以上の被験者で認められた治験薬と関連ありの TEAE

基本語	UX003 (N=12)
	発現例数（発現率） n (%)
治験薬と関連ありの TEAE が発現した被験者数	9 (75.0)
注入部位血管外漏出	4 (33.3)
蕁麻疹	3 (25.0)

出典：UX003-CL202 CSR 表 12

2.7.4.2.1.1.2　国内臨床試験

国内臨床試験で報告された TEAE は、3 例中 1 例からの報告のみであり、比較的よく見られる TEAE を検討するのは困難である（表 2.7.4.2.1.3）。

2.7.4.2.1.2　死亡

UX003 臨床試験及び早期アクセスプログラムのいずれにおいても死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　海外の臨床試験

臨床試験 3 試験（UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験）における重篤な TEAE の一覧を表 2.7.4.2.1.3.1.1 に示す。

全体として SAE の発現頻度は低く、MPS VII 型の合併症に関連し UX003 とは関連ない事象が大半であった。UX003 と関連ありと評価された SAE は UX003-CL301 試験のアナフィラキシー様反応 1 件及び UX003-203 試験の熱性痙攣 1 件であった。アナフィラキシー様反応は UX003-CL301 試験で UX003 の投与開始から 1 時間後に不注意で 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 項）。いずれの臨床試験でも 2 例を超える被験者から報告された 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。発現した全ての SAE について、被験者ごとの叙述を第 2.7.4.2.2 項に示す。

いずれの早期アクセス患者においても、治験薬と関連のある SAE 及び IAR、並びに TEAE による投与中止は報告されなかった。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 2.7.4.2.2.5 項に詳述する。

患者 eIND [redacted] には、UX003 と関連なしと判断された 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（UX003 [redacted] 8日 *）、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（UX003 [redacted] 33日 *）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。SAE の内訳は 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。

表 2.7.4.2.1.3.1.1：　海外臨床試験 3 試験で UX003 投与被験者で認められた重篤な TEAE（基本語別）：UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験

基本語	UX003-CL301	UX003-CL201	UX003-CL203
	UX003 (N=12) n (%)	UX003 (N=3) n (%)	UX003 (N=8) n (%)
中耳炎	0	0	1 (12.5%)
アナフィラキシー様反応	1 (8.3%)	0	0
頚髄圧迫	0	0	1 (12.5%)
熱性痙攣	0	0	1 (12.5%)
脊髄圧迫	0	1 (33.3%)	0
脳室拡張	0	1 (33.3%)	0
徐脈	0	0	1 (12.5%)
アデノイド肥大	0	0	2 (25.0%)
嵌頓臍径ヘルニア	0	1 (33.3%)	0
頚部脊柱管狭窄症	0	0	1 (12.5%)
変形性関節症	0	1 (33.3%)	0
脊柱管狭窄症	0	0	1 (12.5%)
脊椎不安定	0	0	1 (12.5%)
末梢性浮腫	0	1 (33.3%)	0
医療機器留め具の問題	0	0	1 (12.5%)
酸素飽和度低下	0	0	1 (12.5%)
頭蓋脳損傷	1 (8.3%)	0	0
臍径部ヘルニア修復	0	1 (33.3%)	0

出典：UX003-CL301 CSR 表 14.3.1.1.2.4、UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.7.2.1、及び UX003-CL203 CSR 一覧表 16.2.7.2.1

UX003-CL301 試験を完了した被験者を対象とした継続試験である UX003-CL202 試験において、SAE は 4 例 9 件報告された（表 2.7.4.2.1.3.1.2）。なお、これら SAE のうち、UX003 と関連が否定できない事象は 1 例 2 件（蕁麻疹及び気管支痙攣の各 1 件）であった。

表 2.7.4.2.1.3.1.2：　海外臨床試験（UX003-CL202 試験）における重篤な有害事象

基本語	UX003-CL202
	UX003 (N=12) n (%)
胃腸炎	1 (8.3)
気管支痙攣	1 (8.3)
喘息クリーゼ	1 (8.3)
間質性肺疾患	1 (8.3)
蕁麻疹	1* (8.3)
頭痛	1 (8.3)
頭部損傷	1* (8.3)

* 蕁麻疹及び頭部損傷はそれぞれ 1 例の被験者で 2 件報告された（被験者[redacted] 及び[redacted]）

出典：UX003-CL201 CSR 表 14.3.1.3

2.7.4.2.1.3.2　国内臨床試験

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。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　海外臨床試験

標準的な有害事象の収集に加えて、注目すべき事象としてあらかじめ定義した IAR も安全性評価に含めることとした。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 濃度も臨床的に必要と判断された場合評価した。

第 III 相試験では、安全性報告及び最適な IAR 管理計画策定のため、Adverse Physiology Reporting Groups（APRG）を用いて（UX003-CL301 CSR 8.6.3 項）専用の症例報告書（CRF）に IAR の症状を正確に収集し、IAR の特徴を評価した。

APRG を用いた安全性報告は、症状及びその発現タイミング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、Ultragenyx 社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。

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）」で特定した。その後、特定された事象が IAR に該当するかどうか更なる評価を行った。加えて、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が特定され、当該事象を各試験の治験総括報告書及び承認申請資料中で過敏症として取り扱った。

2.7.4.2.1.4.1.1　過敏症の有害事象

第 III 相試験である UX003-CL301 試験において、過敏症の再発は認められなかった（UX003-CL301 CSR 12.6.1 項）。本試験で行われた計 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。1 例では UX003 の投与開始 1 時間後に、不注意で UX003 を急速静注した後にグレード 3 のアナフィラキシー様反応が発現し、治験薬と関連ありと判断された。本事象は消失し、同日に投与を再開したが、症状の再発はなく、投与を完了した。当該被験者はその後も投与を受けたが症状の再発はなかった（第 2.7.4.2.2.1.1 項）。もう一方の被験者は UX003 の初回投与時に、投与に関連したグレード 1 の非重篤な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°C）及び発汗であった。処置薬の投与は行わず、UX003 の投与が再開されたが、さらなる症状は認められなかった。いずれの症例も、その後の投与において過敏症の反応は再発せず、試験を完了した。

UX003-CL201 試験では過敏症の発現はみられず、UX003-CL203 試験ではグレード 1 の非重篤なアナフィラキシー様反応が発現した症例（被験者 [redacted]）以外で過敏症の発現はなかった。臨床試験 3 試験（UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験）全体では、785 回

の投与のうち過敏症の発現は 3 件であった。

UX003-CL301 試験を完了した被験者を対象とした継続試験である 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 投与と関連ある重篤な過敏症（気管支痙攣及び蕁麻疹）が報告された（第 2.7.4.2.2.4.2 項）。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。

2.7.4.2.1.4.1.2　Infusion associated reactions（IAR）

Infusion associated reactions （IAR）は、治験責任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と定義した。

海外臨床試験（UX003-CL301、UX003-CL203 試験及び UX003-CL202 試験）では、第 2.7.4.2.1.4.1 項に記載の APRG による安全性報告を用いて IAR の情報を記録した。

UX003-CL201 試験では IAR は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.1.2.1　UX003-CL301 試験：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 相検証試験で報告された IAR

プラセボを投与した被験者 9 例中 2 例（22.2%）では、プラセボ投与期間中に 2 件の IAR（投与部位不快感、体温上昇）が認められた（UX003-CL301 CSR 12.6 項）。被験者全 12 例中 8 例（66.7%）において、UX003 投与期間中に 10 件の IAR が認められた。主に IV カテーテルに関連する問題によるものであった（注入部位血管外漏出、注入部位腫脹、及び末梢腫脹）。報告された IAR の大半が軽度から中等度であり、治験薬と関連ありと判断されたグレード 3 のアナフィラキシー様反応は 1 件のみで、投与速度の過誤が起きた後に発現したものであった（第 2.7.4.2.1.4.1.1 項、UX003-CL301 CSR 12.4 項）。観察された IAR の症状には、呼吸窮迫、発熱、発汗、注入部位腫脹及び浸潤、そう痒症、運動失調などがあった。報告された 12 件の IAR は全て消失し、そのうち 9 件は一時的な投与中断に至ったが、3 件は治療介入を要しなかった。IAR による治験薬投与中止又は試験中止はなかった。

2.7.4.2.1.4.1.2.2　UX003-CL203 試験：5 歳未満を対象とした第 II 相非盲検試験で報告された IAR

5 歳未満の被験者を対象とした UX003-CL203 試験では IAR が 8 例中 4 例（50.0%）で報告された。380 回の投与で 31 件の IAR が発現し、重篤な IAR はなく、いずれの事象も軽度又は中等度であった。多くは治験薬の投与中断を要したが、すべての事象は回復した（UX003-CL203 CSR 12.6.1 項）。IAR による治験薬投与中止又は試験中止はなかった。

2.7.4.2.1.4.1.2.3　UX003-CL202 試験：UX003-301 試験を完了した被験者を対象とした第 III 相非盲検継続投与試験で報告された IAR

UX003-CL301 試験を完了した被験者を対象とした UX003-CL202 試験では、IAR が 12 例中 7 例（58.3%）で報告された。580 回の投与で 78 件の IAR が報告された。報告された IAR のほとんどが静注カテーテルに関連した事象（注入部位血管外漏出、注入部位腫脹）又は蕁麻疹であった（UX003-CL202 CSR 表 14.3.1.13）。IAR はいずれも軽度又は中等度であり、全て回復した。1 例（[redacted]）で重篤な事象が報告されたが、コルチコステロイド及び抗ヒスタミン剤の予防投与で UX003 の投与が継続された。IAR による治験薬投与中止又は試験中止はなかった。

2.7.4.2.1.4.2　国内臨床試験

国内臨床試験では、1 例において 16 件の TEAE が発現したが、重度の過敏症（アナフィラキシー等）と治験責任医師により判断された事象は報告されておらず、IAR と治験責任医師により判断され報告された事象もなかった。

2.7.4.2.2　文章による説明

被験者ごとの SAE の要約は各試験の CSR（UX003-CL301 CSR 14.3.3 項、UX003-CL201 CSR 14.3.3 項、UX003-CL203 CSR 14.3.3 項、UX003-CL202 CSR 14.3.3 項及び SDG001 CSR 14.3.3 項）に記載した。早期アクセス患者 eIND[redacted] 及び eIND[redacted] の SAE の要約も得られている（第 5.3.5.4 項）。

2.7.4.2.2.1　UX003-CL301 試験：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 相検証試験の安全性に関する叙述

UX003-CL301 試験では、被験者 2 例でそれぞれ 1 件の SAE が報告された（UX003-CL301 CSR 12.4 項）。SAE が発現した被験者はどちらも治験薬の投与を継続し、臨床試験を完了した。

2.7.4.2.2.1.1　被験者[redacted] の SAE の要約

被験者[redacted] は、UX003 投与開始から 1 時間の間に投与速度が不注意により急速静注となり、その後、治験薬と関連ありと判断されたグレード 3 のアナフィラキシー様反応が発現した。認められた症状には、呼吸窮迫、激越、発汗、口周囲のチアノーゼなどがあった。UX003 の投与が中断され、本事象に対して酸素、エピネフリン、ヒドロコルチゾン、及びジフェンヒドラミンなどの治療が行われた。本事象は消失し、同日に投与を再開したが、症状の再発はなく、投与を完了した。その後、被験者はアナフィラキシー様反応を再発することなく試験を完了した。

2.7.4.2.2.1.2　被験者[redacted] の SAE の要約

被験者[redacted] は、ベッドから転落し、グレード 2 の頭蓋脳損傷が発現した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。当該被験者にはてんかんの病歴があり、そのため、レベチラセタムを服用していた。頭部コンピュータ断層撮影検査の結果、頭蓋内出血及び急性頭蓋内損傷は認められなかった。被験者は経過観察のため入院し、本事象は消失した。UX003 の投与は継続された。

2.7.4.2.2.2　UX003-CL201 試験：第 I/II 相非盲検試験の安全性に関する叙述

UX003-CL201 試験では、被験者[redacted] で 9 件、被験者[redacted] で 2 件の SAE が発現した（UX003-CL201 CSR 12.4 項）。もう 1 例の被験者（[redacted]）では SAE の発現はなかった。SAE が発現した被験者 2 例はいずれも本試験を完了した。

2.7.4.2.2.2.1　被験者[redacted] の SAE の要約

被験者[redacted] で、UX003 4 mg/kg QOW の投与中に治験薬と関連のないグレード 1 の末梢性浮腫が発現し（投与開始約18ヵ月後*）、歩行能力に対する影響が認められた。本事象は消失し、治験薬の投与は継続された。このほかに、UX003 4 mg/kg QOW の投与中に SAE が 4 件発現したが、いずれも治験薬と関連のないグレード1の嵌頓鼠径ヘルニアであった（被験者には鼠径ヘルニアの既往歴があった）。本事象の1件目の発現日は投与開始約18ヵ月後*であった。この4件の嵌頓鼠径ヘ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ルニアのいずれにおいても被験者は入院し、同日のうちに消失した。4 件のうち 3 件では投薬による処置が行われた［麻酔薬（薬剤名は不明）、ジアゼパム座薬、吸入用一酸化窒素、ミダゾラム点鼻薬］。UX003　の投与は変わらず継続された。ただし、嵌頓臍径ヘルニアが再発したため、UX003 4 mg/kg QOW の投与中の投与開始約19ヵ月後*にヘルニア修復術を受けた。手術の合併症により、グレード4の脊髄圧迫のSAE（投与開始約19ヵ月後*）及びグレード3の脳室拡張（投与開始約20ヵ月後*）が発現した。いずれも治験薬と関連なしと判断された。当該被験者は、臍径部ヘルニア修復術後に下肢不全麻痺を生じ、その後、脊髄除圧術後に四肢麻痺を生じた。当該被験者が集中治療室に入室している間、UX003　投与が一時的に中断された。脳室拡張及び脊髄圧迫は消失したが、後遺症が残った。当該被験者はその後、UX003　の投与を再開した。当該被験者でUX003 2mg/kgQOW 投与中に発現したグレード2の脊髄圧迫はその後、投与開始約19ヵ月後*にグレード 4 にまで悪化した。いずれも治験薬との関連はなかった。

2.7.4.2.2.2.2　被験者[redacted] の SAE の要約

被験者[redacted] は、UX003 2 mg/kg QOW の投与中、治験薬と関連のないグレード 2 の変形性関節症（変形性股関節症）が右股関節で発現した（投与開始約10ヵ月後*）。事象は回復し、UX003の投与は継続された。当該被験者は右人工股関節置換術のため入院した。また、UX003 2 mg/kg QOW 投与中（投与開始約13ヵ月後*）に、治験薬と関連のない左股関節にグレード3の変形性股関節症が発現し、左人工股関節置換術のため予定入院となった。なお、当該被験者は、長期にわたる股関節痛及び股関節可動域制限の病歴を有していた。

2.7.4.2.2.3　UX003-CL203 試験：5 歳未満を対象とした第 II 相非盲検試験の安全性に関する叙述

UX003-CL203 試験では、3 例で 11 件の SAE が発現した（UX003 CL203 CSR 12.4 項）。

2.7.4.2.2.3.1　被験者[redacted] の SAE の要約

被験者[redacted] に発現した 6 件の SAE は、脊椎不安定、酸素飽和度低下、脊柱管狭窄症、徐脈、アデノイド肥大及び熱性痙攣であった。

投与開始　78 日目に脊椎不安定、80 日目に酸素飽和度低下が発現し、酸素投与により同日回復した。脊椎不安定は外科手術により回復した。投与開始 219 日目に脊柱管狭窄症が発現し、経過観察で 3 日後に回復した。投与開始 241 日目（投与開始 3 時間）に徐脈が発現したため、投与を一旦中断し経過観察で翌日回復した。投与開始 316 日目に予定されていた気管支鏡検査でアデノイド肥大が判明し、その後、アデノイド摘除が施行された。投与開始 470 日目の投与開始 1 時間 38 分後に頻脈、1 時間 40 分後に嘔吐があったため、1 時間 45 分後に投与を中断した。投与開始 1時間 52 分後に体温 38.9℃となり、その後、熱性痙攣が発現した。抗痙攣薬及び解熱剤で同日回復した。投与開始 711 日目（直近の投与は 10 日前）に発熱があり解熱剤が投与された。同日、酸素飽和度低下が発現し、経過観察で回復した。本剤の投与は継続された。熱性痙攣以外は UX003 との因果関係が否定されている。

また、治験薬の初回投与前（試験開始 18 日目前）にグレード 4 の有害事象（明らかに生命を脅かす事象）が報告され、SAE と判定された。

2.7.4.2.2.3.2　被験者[redacted] の SAE の要約

被験者[redacted] に 3 件（頚髄圧迫、頚部脊柱管狭窄症、医療機器留め具の問題）の SAE が発現した。

投与開始 93 日目、頚髄圧迫及び頚部脊柱管狭窄症と診断され、91 日後に外科手術が施行されハロー装具を装着した。頚髄圧迫及び頚部脊柱管狭窄症は、発現 251 日後に回復した。投与開始 196 日目の UX003 投与中にハロー装具が外れている（医療機器留め具の問題）ことが判明し、再装着して翌日回復した。UX003 との因果関係は否定された。

2.7.4.2.2.3.3　被験者[redacted] の SAE の要約

被験者[redacted] に 2 件（中耳炎、アデノイド肥大）の SAE が発現した。

中耳炎を合併した被験者であり、投与開始 759 日目、中耳炎及びアデノイド肥大が発現し、アデノイド肥大は外科手術、中耳炎は入院により回復した。UX003 との因果関係は否定されている。

2.7.4.2.2.4　UX003-CL202 試験：UX003-301 試験に参加した被験者を対象とした第 III 相、非盲検、長期安全性、有効性試験の安全性に関する叙述

UX-003-CL202 試験では、4 例で 9 件の SAE が発現した（UX003-CL202 CSR 12.4 項）。

2.7.4.2.2.4.1　被験者[redacted] の SAE の要約

被験者[redacted] は、先天性漏斗胸、側弯症、肺障害、喘息を合併し、咽頭炎、中耳炎の既往を有していた。

UX003 4mg/kg QOW の投与開始 3 日目に咳嗽及び耳漏があり、ロラタジン、アモキシシリンの治療を受けたが改善せず、4 日後に間質性肺疾患のため入院した。サルブタモール硫酸塩／イプラトロピウム臭化物吸入、プレドニゾロン及びクラリスロマイシン経口で治療を受けた。入院 2 日後、フルチカゾン吸入の治療が開始され、入院 7 日後、間質性肺疾患は回復し、退院した。UX003 の投与は変更せず継続中であった。間質性肺疾患は UX003 と関連はなく、合併症の先天性漏斗胸、側弯症、肺障害、喘息による事象と判断された。

UX003 4mg/kg QOW の投与開始 20 日目に咳嗽及び鼻漏があり、気管支痙攣に対してサルブタモール硫酸塩／イプラトロピウム臭化物の吸入及びロラタジン経口投与の治療を受けたが、翌日、気管支痙攣及び酸素飽和度 74%のため入院した。被験者は重度の喘息クリーゼと診断され、酸素吸入、硫酸マグネシウム、メチルプレドニゾロン静注、サルブタモール硫酸塩／イプラトロピウム臭化物で治療を受けた。入院中、重度の呼吸窮迫となり、酸素飽和度は 70%となった。胸部 X 線像は正常であった。事象発現 6 日後、重度の喘息クリーゼは回復し、被験者は退院した。退院翌日から気管支痙攣に対してフルチカゾン吸入の治療が開始された。最後の喘息クリーゼ発現以降、夜、酸素の追加投与が必要となった。UX003 の投与は変更せず継続中であった。喘息クリーゼは UX003 と関連はなく、合併症の喘息による事象と判断された。

2.7.4.2.2.4.2　被験者[redacted] の SAE の要約

被験者[redacted] は、てんかん、食物アレルギー（ニラ、イチゴ）を合併していた。

UX003 4mg/kg QOW の投与開始 129 日目に嘔吐、下痢及び腹痛のため入院し、胃腸炎と診断され、最初は経口補水液で、その後は補液点滴で治療された。翌日、胃腸炎は回復し退院した。退院翌日の便検査でアデノウイルス、アストロウイルス、ノロウイルス、ロタウイルスは陰性であった。UX003 の投与は変更せず継続中であった。胃腸炎は UX003 と関連なしと判断された。

UX003 4mg/kg QOW の投与開始 169 日目に UX003 の投与前にロラタジンの投与を開始した。同日 10:30 に UX003 が投与され、13:00 にニラの入ったスープを摂取し、蕁麻疹が発現した（体表

の<10%）。被験者はロラタジン経口の治療を受けたが、1 時間後も改善がみられず、クレマスチン静注で治療された。同日、蕁麻疹は回復した。UX003 の投与は変更せず継続中であった。蕁麻疹は UX003 と関連はなく、アレルギー食材（ニラ）による事象と判断された。

UX003 4mg/kg QOW の投与開始 186 日目の 11:30 に UX003 の投与が開始された。13:45（投与開始 2 時間 15 分後）咳嗽を伴う顔面及び腹部の蕁麻疹が発現し、14:00 に UX003 の投与は中止された。上気道性喘鳴、口唇及び舌腫脹はみられなかった。蕁麻疹は体表及び顔面の 10～20%を占め、軽度の気管支痙攣が観察された。C3、C4、C50 補体及び rhGUS 抗体が検出された。被験者は UX003 投与の 30 分前にロラタジンの経口投与を受けていたが、クレマスチン静注及びサルブタモール吸入を追加し、20 分後に症状は回復した。同日、蕁麻疹及び気管支痙攣は回復した。その後（投与開始 200 日目）、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 を投与したところ、TEAE はみられなかった。蕁麻疹（186 日目に発現）及び気管支痙攣は UX003 と多分関連ありと判断された。

2.7.4.2.2.4.3 被験者 [redacted] の SAE の要約

被験者 [redacted] は、UX003 4mg/kg QOW の投与開始 174 日目に深夜ベッドから転落し、意識消失、頭部損傷及び軽度の脳震盪があり、24 時間の経過観察のため入院した。CT 検査で側脳室及び第三脳室に軽度の脳室拡張がみられた。これらの脳室拡張は臨床的に重大な所見でなく、第四脳室は正常であった。X 線検査で頚部柔組織に異常はみられなかった。アセトアミノフェン、オンダンセトロン及びデキストロースが投与された。翌日、被験者の状態は安定し、頭部損傷は回復したと考えられ退院した。

退院 2 日後（投与開始 177 日目）被験者は歩行不能となり、頚部痛、嚥下困難、四肢全体の無力症を感じ、検査のため入院した。損傷の徴候はなく、発熱及び嘔吐もなかった。頭部 MRI 検査及び全身麻酔下での頭部・脊椎 MRI 検査で脊椎圧迫及び先天性骨異常がみられた。再入院 3 日後、頭部損傷は回復したと考えられ、頚椎カラーの常時着用で退院した。UX003 の投与は変更せず継続中であった。本事象は UX003 と頭部損傷は関連なしと判断された。

2.7.4.2.2.4.4 被験者 [redacted] の SAE の要約

被験者 [redacted] は、頭痛、外傷後頚部症候群、耳感染、薬物過敏症、背部痛、血沈亢進、胃食道逆流性疾患、胆石症、臍ヘルニア、腱炎、骨盤痛、子宮出血、脱水、低血圧、頚部痛、下痢を合併し、臍ヘルニア修復、足部手術、胆嚢切除、虫垂切除の既往を有していた。

UX003 4mg/kg QOW の投与開始 253 日目、4 週間前から頭痛があると訴えがあり、アセタゾラミドで治療された。263 日目、右耳感染と診断され、翌日からネオマイシン／ポリミキシン／ヒドロコルチゾンが投与された。267 日目、頭痛が回復しないため、MRI 検査及び眼検査が実施され、頭蓋内圧上昇の徴候はなかった。274 日目、アモキシシリン／クラブラン酸、バクロフェン、ラニチジンが投与された。275 日目、持続する頭痛は UX003 に関連した重篤な事象と判断された。8 日後、腰椎穿刺が施行され、頭蓋内圧上昇（21mmHg）とされたが、治験責任医師は頭蓋内圧は異常ではなく、ムコ多糖症の患者でみられることのある症状であると判断した。10 日後、被験者は腰椎穿刺後頭痛で救急治療室に来院し、その時は頭全体の頭痛を訴え、嘔吐もあった。補液が投与され同日退院した。40 日後、トラゾドンの治療を受けた。41 日後、トピラマートの投与が開始された。被験者に感情的苦悩はなく、前兆を伴わない片頭痛及び片頭痛発作重積と診断された。46 日後、頭痛は改善した。115 日後、頭痛は未回復であったが、トラドゾンの投与は中止された。UX003 の投与は変更せず継続中であった。頭痛は UX003 と頭部損傷は多分関連

なく、自動車事故による外傷後頚部症候群の影響が大きいものと判断された。

2.7.4.2.2.5　早期アクセス患者の安全性に関する叙述

早期アクセス患者 eIND [redacted] 及び eIND [redacted] の SAE の要約及び全叙述は、第 5.3.5.4 項に記載されている。

その他の早期アクセス患者 3 例は、出身国がそれぞれ[redacted]（人道的使用、UX003-[redacted]）、[redacted]（指定患者プログラム、UX003-[redacted]）、及び[redacted]（指定患者プログラム、UX003-[redacted]）であり、医師サマリーで報告された TEAE はなかった。医師サマリーは第 5.3.5.4 項に記載されている。

2.7.4.2.2.5.1　患者 eIND [redacted] の SAE の要約

患者 eIND [redacted] はフィリピン系の 1[redacted] 歳男児であり、在胎 35 週で出生した時点で非免疫性胎児水腫及び肝脾腫大を呈し、生後 1[redacted] ヵ月の時点で MPS VII 型と確定診断された。当該患者は、誤嚥の慢性リスクを有し、普段は人工呼吸器を装着している。

当該患者に、治験薬投与と関連なしと判断された 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（投与開始約8ヵ月後*）、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33ヵ月後*）であった。いずれの SAE も入院を要したが、UX003 は継続したまま消失した。当該患者は引き続き UX003 の投与を受けていた。

2.7.4.2.2.5.2　患者 eIND [redacted] の SAE の要約

患者 eIND [redacted] は、在胎週数 30 週で出生した男児であり、出生前に全身浮腫、腹水、及び陰嚢浮腫を特徴する非免疫性胎児水腫（NIHF）と診断された。生後 [redacted] ヵ月の時点で MPS VII 型と診断され、慢性呼吸不全の病歴を有する。同患者において、投与期間中に 7 件の SAE が発現した。いずれも MPS VII 型の合併症に伴うもので、UX003 投与と関連なしと判断された。SAE 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。SAE 発現時の担当医師はいずれも UX003 と関連なしと判断し、UX003 の投与は継続された。

2.7.4.2.2.6　SDG001 試験：国内臨床試験の安全性に関する叙述

2.7.4.2.2.6.1　被験者 M[redacted] の SAE の要約

被験者 M[redacted] において、SAE として発熱が認められた。23 週（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発現し、[redacted] 月 [redacted] 日に他院を受診し処置が必要と判断され入院した。24 週（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に症状が落ち着いたことから退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 24 週評価時も SAE は継続していたが、投与は問題ないと判断され、UX003 の投与は継続された。UX003 との因果関係は関連なしと判断された。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

ERT による治療で予想されるように、UX003 の投与により臨床的に重要な臨床検査値の変化又は異常は全体として認められなかった。

2.7.4.3.1　血液学的検査

いずれの臨床試験においても、血液学的検査値の臨床的に重要な変化は認められなかった（UX003-CL301 CSR 12.7.1 項、UX003-CL201 CSR 12.7.1 項、UX003-CL203 CSR 12.7.2 項、

UX003-CL202 CSR 12.7.1 項、SDG001 CSR 12.4 項）。

2.7.4.3.2　血液生化学検査

UX003 の臨床試験において、血液生化学検査値のほとんどは臨床的に重要な変化とは判断されなかったが、海外臨床試験で肝機能検査値及び血中カルシウム及びクレアチニンの異常が認められた。これらの被験者 6 例の要約を以下に示す。

UX003-CL301 試験では、D 群（24 週間のプラセボ／UX003 投与）に無作為に割り付けられた 1[redacted] 歳の男児被験者 [redacted] で、スクリーニング時並びにプラセボ及び UX003 投与期間を通して、CTCAE としてグレード 1 及び 2 の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の上昇が報告された。ピーク値は ALT が 135 U/L、ALP が 458 U/L、AST が 70 U/L、GGT が 269 U/L であり、試験 16～24 週時頃及び UX003 の投与開始前にみられた。肝機能検査値の上昇に伴う TEAE は報告されなかった。また、投与中断や医学的介入を要さなかった。総ビリルビン上昇の併発及び薬物性肝障害を示すその他の徴候は認められなかった。当該被験者は、乳児期以降、肝機能検査値異常の病歴を有していた。過去に臨床肝臓病専門医による評価を受けたことがあったが、肝機能検査値異常の原因である肝疾患や他の病因は特定されなかった。試験期間中、他の被験者において血液生化学検査値にその他の臨床的に重大な変化は認められなかった（UX003-CL301 CSR 12.7.2 項）。

UX003-CL201 試験で被験者 [redacted] において、投与 8～36 週時に ALT の上昇が認められたが、他の肝機能検査値の上昇は認められなかった。当該被験者では、投与 48 週時から 2015 年 5 月 20 日の規定外来院時まで、ALP 上昇が認められた。ピーク値は投与 48 週時の 308 U/L であった。この期間中、当該被験者は CTCAE としてグレード 1 の尿路感染が診断された。いずれの被験者においても、試験期間を通して、血液生化学検査値異常に伴う TEAE は報告されなかった。血液生化学検査値異常のために必要とされた投与中断及び医学的介入はなかった（UX003-CL201 CSR 12.7.2 項）。

UX003-CL203 試験では、臨床検査の数値に臨床的に重大な変化は認められなかった（UX003-CL203 CSR 12.7.1 項）。血液生化学検査値異常に伴う TEAE は 4 例であった（UX003-CL203 CSR 12.7.1 項）。血液生化学検査値異常のために必要とされた投与中断はなかった。被験者 [redacted] で、ALT（68 U/L）及び GGT（73 U/L）の上昇が試験 1 日目（ベースライン時）に認められた。当該被験者は、肝病変、肝脾腫大、胆汁うっ滞性黄疸及び肝機能検査異常を合併していた。グレード 2 の ALT 上昇及び GGT 上昇は治験薬と関連なしと評価された。いずれも試験終了時に未回復であった。被験者 [redacted] で、試験 339 日目に ALT（87 U/L）及び AST（82 U/L）、試験 584 日目に ALT（103 U/L）及び AST（82 U/L）の高値を示した。被験者 [redacted] で、試験 337 日目に ALT（89 U/L）及び AST（85 U/L）の高値が報告された。当該被験者は肝脾腫大の病歴を有していた。事象は治験薬と関連のないグレード 1 の事象であり、一過性で試験終了時は基準値範囲内であった。被験者 [redacted] で、試験 505 日目に血中カルシウム及び血中クレアチニン減少が報告された。これら事象の重症度は、それぞれグレード 1 及びグレード 2 で、治験薬とは関連なしと判断された。UX003-CL301 試験の継続試験である UX003-CL202 試験、及び SDG001 試験では、臨床的に重大な変化はみられなかった（UX003-CL202 CSR 12.7.2 項、SDG001 CSR 12.7.2 項）。

2.7.4.3.3　尿検査

いずれの臨床試験においても、尿検査値の臨床的に重要な変化は認められなかった（UX003-

CL301 CSR 12.7.3 項、UX003-CL201 CSR 12.7.3 項、UX003-CL203 CSR 12.7.3 項、UX003-CL202 試験、SDG001 CSR 12.4 項）。

2.7.4.3.4　免疫原性

免疫原性については、第 2.7.2.4.1 項に記載する。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の所見

2.7.4.4.1　UX003-CL301 試験：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 相検証試験における身体的診察所見

投与開始前、投与中、及び投与後においてバイタルサインの臨床的に重要な変化は認められなかった（UX003-CL301 CSR 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被験者 1 例（2.7.4.5.1.6.1.1 項、UX003-CL301 CSR 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、新たな合併症の発症はなかった。

身体的診察所見は、特徴的な顔貌、角膜混濁、巨舌、筋骨格異常、精神障害、ヘルニア、心雑音、歩行障害など、MPS に関連する徴候や症状と概ね一致していた。

2.7.4.4.2　UX003-CL201 試験：第 I/II 相非盲検試験の身体的診察所見

いずれの被験者でも、安全性に関する重大な懸念を新たに示す試験治療下での身体的診察所見及びバイタルサインの変化は認められなかった（UX003-CL201 CSR 12.8 項）。被験者 [redacted] で、30 週から試験終了まで腹部膨張（肥満）が報告された。これはグレード 1 の体重増加の TEAE に伴うもので、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。被験者 [redacted] で、38 週から試験終了まで身体的診察で肝脾腫大が報告されたが、有害事象として報告されなかった。また、被験者 [redacted] については、身体的診察で新たな眼の所見として 38～72 週に水平性及び斜走性注視眼振が、72～120 週に視野狭窄が認められた。いずれもグレード 1 の TEAE と報告され、治験薬投与と関連なしと判断された。神経学的検査で被験者 [redacted] は、新たな神経学的障害として、60 週から試験終了まで、両側の上肢及び下肢の両方に反射低下並びに左下肢の筋力低下が認められた。被験者 [redacted] は、48 週から神経学的所見の変化として足関節部及び膝関節部で反射亢進が認められた。グレード 1 の TEAE と報告され、治験薬投与と関連なしと判断された。

2.7.4.4.3　UX003-CL203 試験：5 歳未満を対象とした第 II 相非盲検試験の身体的診察所見

バイタルサインの変化は全般的に顕著なものはなかった（UX003-CL203 CSR 12.8.1 項）。血圧上昇が被験者 [redacted] で試験 1 日目及び 15 日目に TEAE として報告された（UX003-CL203 CSR 一覧表 16.2.7.1）。試験 1 日目（ベースライン時）の血圧は投与前が 94/57 mmHg であり、投与開始後 30 分でピークに達し（147/74 mmHg）、投与終了直後に 110/49 mmHg にまで低下した。試験 15 日目（2 週目）の血圧は投与前で 112/67 mmHg であり、投与開始後 120 分でピークに達し（138/72 mmHg）、投与終了直後に 99/61 mmHg にまで低下した（UX003-CL203 CSR 一覧表 16.2.7.8.2）。これらの事象はグレード 2 と評価され、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。いずれも治験薬投与に対して講じられた措置はなく、来院終了前に消失した（UX003-CL203 CSR 一覧表 16.2.7.1）。

体温上昇が被験者[redacted]で試験 127 日目（18 週目）及び 225 日目（32 週目）に報告された。体温上昇はグレード 1 と評価され、治験薬と関連なしと判断された。治験薬投与に対して講じられた措置はなく、来院終了前に消失した。（UX003-CL203 CSR 一覧表 16.2.7.1）。

全被験者で試験登録時点において（スクリーニング／ベースライン時）複数の器官系で身体的診察で異常が認められた（UX003-CL203 CSR 一覧表 16.2.7.9）。

2.7.4.4.4　UX003-CL202 試験：UX003-301 試験に参加した被験者を対象とした第 III 相、非盲検、長期安全性、有効性試験の身体的診察所見

バイタルサインの臨床的に重要な変化は認められなかった（UX003-CL202 CSR 12.8.1 項）。

身体的診察所見は、特異的顔貌、角膜混濁、巨舌症、筋骨格異常、精神状態障害、ヘルニア、心雑音、歩行障害等のムコ多糖症に関連した兆候及び症状であった。ベースライン時の所見の多くは、試験期間を通して観察された。ムコ多糖症 VII 型の心血管徴候及び肝脾腫大等のベースライン時の異常所見は、試験期間中に正常化の変化がみられた（UX003-CL202 CSR 12.8.2 項）。

2.7.4.4.5　SDG001 試験：本邦における試験の身体的診察所見

バイタルサインの臨床的に重要な変化は認められなかった（SDG001 CSR 12.5 項）。被験者の身体的所見は、被験者 M[redacted] は粗な顔貌、肝腫大、多発性異骨症、後弯症、脊柱側弯症及び反復性感染症、被験者 M[redacted] は粗な顔貌、水晶体混濁、角膜混濁、多発性異骨症、後弯症、関節拘縮及び反復性感染症、被験者 M[redacted] は粗な顔貌、角膜混濁、肝腫大、多発性異骨症及び後弯症であった（SDG CSR 付録表 9）。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

UX003 の試験で MPS VII 型を有する小児及び成人被験者への投与から得られたデータに以下を適用する。

2.7.4.5.1　内因性要因

MPS VII 型が極めて稀な疾患であり、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。個々の被験者の解析に基づくと、性別、年齢、人種による反応の差を示す安全性シグナルはないと考えられた。

2.7.4.5.2　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。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

UX003 の薬物相互作用が生じる可能性は低いことから、in vitro 薬物相互作用試験を実施しなかった。UX003 は遺伝子組換えヒト酵素であることから、チトクローム P450（CYP）酵素の基質ではなく、CYP 阻害又は誘導による薬物間相互作用（DDI）が生じる可能性も低い。また、UX003 はサイトカイン又はサイトカイン調節物質ではないため、CYP や特定のトランスポーターの発現変化を介した薬物相互作用を引き起こす可能性も低い。これまでに得られた臨床薬物

動態データより、UX003 の薬物動態は抗 UX003 抗体の産生による影響を受けないことが示唆されている（第 2.7.2.4.1.2.6 項）。したがって、UX003 のクリアランスは免疫抑制作用がある併用薬の影響を受けない可能性が高いと考えられている。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

全臨床試験において妊婦及び授乳中の女性を除外したため、妊婦及び授乳中の女性における UX003 の使用について現時点で得られているデータはない。ベストロニダーゼ アルファは分子量が約 290 kD の大きなタンパク質分子であり、タンパク質分解により消失半減期が短い（155±37 分）ため、乳汁への移行量は非常に少ないと考えられる。そのため、母乳育児中に児の体循環に入る可能性が低くなる。

モノクローナル抗体の典型的な分子量である約 150 kD の分子量を持つ 19 のモノクローナル抗体に関する 30 件の研究のレビューでは、一般的にこれらの大きな分子の乳汁中の濃度は低く、ピーク濃度は 48 時間以内に認められる傾向があることが報告されている（LaHue, SC et al., 2020）。さらに、炎症性腸疾患の生物学的療法のレビューでは、インフリキシマブ、アダリムマブ、ナタリズマブ、及びウステキヌマブの乳汁中最大濃度が 0.74 µg/mL、0.71 µg/mL、0.46 µg/mL、及び 1.57 µg/mL であることが報告されている（Matro R. et al., 2018）。また。乳児の消化管で分解されると予想されるため、乳児にベストロニダーゼ アルファが吸収される可能性は低いと考える。

加えて、ラットでの出生前及び出生後の発生（PPND）毒性試験（UX003-PC010 試験）では、β-グルクロニダーゼ活性が F1 児から産後 11 日（PPD）まで測定された。F0（母動物）は、授乳 20 日（LD）まで 3 日に 1 回 UX003 の投与を受け続けた。PPD8 までに、β -グルクロニダーゼのレベルは、対照群を含む全群間で類似していたことから、F1 児は乳汁を介して UX003 を摂取していなかった可能性が高いことが示唆された（CTD2.6.6.6.2 表 2.6.6.6.2.1）。

2.7.4.5.5　過量投与

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。

2.7.4.5.6　薬物乱用

UX003 は薬剤の特性上、薬物乱用につながる可能性は想定されない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

UX003 の投与中断を連続 3 回以上の投与不履行とした場合、海外臨床試験 3 試験（UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験）、早期アクセス患者 5 例及び国内臨床試験の被験者のうち、2 例で投与不履行があった（UX003-CL201 試験の被験者[redacted] 及び UX003-CL203 試験の被験者[redacted]）。

UX003-CL201 試験の被験者[redacted] で、UX003 の一時的な投与中断（3 回連続での投与不履行に続く不完全な投与 1 回）があったが、これは治験薬と関連のない医学的緊急事態（鼠径部ヘルニア修復術後の下肢不全麻痺、その後の脊髄除圧術後の四肢麻痺）によるものであった。当該被験者は、約 8 週間後に投与を再開し、試験を完了した。投与再開後に安全性に関する新たな懸念事項は認められなかった。UX003-CL203 試験の被験者[redacted] は、脊髄手術等のため 62 回の投与のうち 11 回（16、18、32、68、70、102、108、110、112、114、116 週）の投与不履行があったが、投与再開後に安全性に関する新たな懸念事項は認められなかった。

UX003-CL301 試験を完了した被験者を対象とした UX003-CL202 試験では、被験者 [redacted] 及び [redacted] において UX003-CL301 試験での投与完了から UX003-CL202 試験での初回投与までに 61 週間の未投与期間があった。加えて 3 例の被験者において投与不履行があった（被験者 [redacted] は 2 週～36 週、[redacted] 及び [redacted] は 12、14、16 週の未投与）。いずれの症例においても、未投与期間又は投与不履行後に投与を再開しても、安全性に関する新たな懸念事項は認められなかった。

その他、UX003 投与の離脱症状及び反跳現象に関連する結果は現時点で得られていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に対する UX003 投与の影響のみを評価した臨床試験はなかった。大半の患者はベースライン時点で認知障害及び身体的障害が認められており、大半の MPS VII 型患者は自動車運転及び機械操作を行う可能性が低い。

運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある有害事象には、浮動性めまい、注意力障害、不安、失神寸前の状態、失神、記憶障害、視野欠損、回転性めまい、うつ病、ジスキネジアなどがあるが、これらに限定されるものではない。これらの有害事象及び運転及び機械操作の能力を損なうと考えられる他の有害事象は、治験薬と関連がある TEAE としてはいずれの臨床試験でも報告されなかった（第 2.7.4.2.1.1 項、表 2.7.4.2.1.1.1.1）。患者の運転及び機械操作能力に影響を及ぼしたり、精神機能を損なったりすることは想定されない。

2.7.4.6　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。

後述の調査単位期間ごとに定期的安全性最新報告（PBERE）が計 5 報作成された。

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間を対象とした PBRER No. 1（5.3.6.1）
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間を対象とした PBRER No. 2（5.3.6.2）
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間を対象とした PBRER No. 3（5.3.6.3）
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間を対象とした PBRER No. 4（5.3.6.4）
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間を対象とした PBRER No.5（5.3.6.5）

2.7.4.6.1　推定使用患者数

IBD（2017 年 11 月 15 日）から PBRER No. 5 のデータロックポイント（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの製造販売後の全世界の UX003 投与患者数は臨床試験を除くと 27 人と推定された。

各 PBRER より得られた製造販売後 UX003 投与患者数の推定値を表 2.7.4.6.1.1 に示した。

表 2.7.4.6.1.1　全世界の製造販売後の UX003 投与患者数の推定値

PBRER 番号	製造販売後の患者数	臨床試験の患者数
No. 1	[redacted]	23
No. 2	[redacted]	23
No. 3	[redacted]	23
No. 4	[redacted]	23
No.5	27	23

2.7.4.6.2　海外における安全性に関する措置

2017 年 11 月 15 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの期間において、製造販売後に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。

2.7.4.6.3　製造販売後に報告された有害事象

2017 年 11 月 15 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに報告され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 2.7.4.6.3.1 に示した。

製造販売後において報告された有害事象は、MedDRA version 23.1 を用いて集計した。

表 2.7.4.6.3.1　2017 年 11 月 15 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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			

器官別大分類 基本語	報告件数合計	重篤	重篤でない
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
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

2.7.4.6.3.1　死亡に至った有害事象

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）において、死亡に至った事象は報告されていない。

2.7.4.6.3.2　その他の重篤な有害事象

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）において、重篤な事象が 9 件（6 例）報告された（表 2.7.4.6.3.1）。重篤な有害事象を発現した症例の経過等を以下に示す。なお、症例 2～5 は同一症例である。

- 症例 1（US-UGNX-[redacted]；発現事象：腫脹、挫傷、頭部損傷）

  [redacted] 歳 0 ヵ月齢から本剤の投与が開始された女児。親に運ばれている時にかんしゃくを起こし、壁に頭部をぶつけた。腫脹と挫傷部は氷で冷却された。本剤の投与は継続。

- 症例 2（US-UGNX-[redacted]；発現事象：肺炎）

  2[redacted] 歳時に本剤の投与が開始され、肺炎のため入院した。詳細は不明であるが、本剤の投与は継続。

- 症例 3（US-UGNX-[redacted]；発現事象：急性呼吸不全）

  2[redacted] 歳時に本剤の投与が開始され、本剤投与開始 15 ヵ月後に急性呼吸不全が発現し、本剤の投与量が減じられた。詳細不明で事象の転帰及びその後の本剤の投与は不明。

- 症例 4（US-UGNX-[redacted]；発現事象：息詰まり、呼吸不全）

  2[redacted] 歳時に本剤の投与が開始され、スパゲッティが詰まり呼吸不全が発現した。詳細は不明であるが、本剤の投与は継続。

- 症例 5（US-UGNX-19-00159；発現事象：呼吸不全）

  2[redacted] 歳時に本剤の投与が開始され、肺炎のため 5 日間入院し、退院した。詳細不明で事象の転帰及びその後の本剤の投与は不明。

- 症例 6（US-UGNX-[redacted]；発現事象：血液量減少性ショック）

  治験に参加していた女児で[redacted]歳 5 ヵ月齢から本剤（市販薬）の投与が開始された。本剤（市販薬）投与開始 1 年後に扁桃摘出のため入院し、術後合併症として血液量減少性ショックが発現した。詳細不明で事象の転帰及びその後の本剤の投与は不明。

2.7.4.6.3.3 Infusion associated reactions の有害事象

製造販売後の自発報告において、投与開始時間、投与終了時間及び有害事象の発現時間に関する詳細な情報が不足しており Infusion associated reactions の検討は困難である。

2.7.4.7　付録

付録１　海外臨床試験 3 試験で UX003 を投与した被験者で報告された器官別大分類別及び基本語別の TEAE：UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験‥‥‥42 頁

付録 1　海外臨床試験 3 試験で UX003 を投与した被験者で報告された器官別大分類別及び基本語別の TEAE：UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験

器官別大分類 基本語[a]	UX003-CL301 (N=12) n (%)	UX003-CL201 (N=3) n (%)	UX003-CL203 (N=8) n (%)
感染症および寄生虫症	9 (75.0%)	3 (100.0%)	8 (100.0%)
急性副鼻腔炎	0	1 (33.3%)	0
細菌性疾患キャリアー	0	0	1 (12.5%)
蜂巣炎	1 (8.3%)	0	0
結膜炎	1 (8.3%)	0	0
感染性皮膚炎	0	1 (33.3%)	0
耳感染	1 (8.3%)	1 (33.3%)	2 (25.0%)
エンテロウイルス感染	0	0	1 (12.5%)
眼感染	0	0	1 (12.5%)
真菌感染	0	0	1 (12.5%)
皮膚真菌感染	0	0	1 (12.5%)
胃腸炎	0	0	4 (50.0%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (12.5%)
消化管感染	0	0	1 (12.5%)
伝染性軟属腫	0	1 (33.3%)	0
鼻咽頭炎	0	1 (33.3%)	1 (12.5%)
院内感染	0	1 (33.3%)	0
中耳炎	0	2 (66.7%)	4 (50.0%)
急性中耳炎	0	0	2 (25.0%)
慢性中耳炎	0	0	1 (12.5%)
咽頭炎	0	2 (66.7%)	2 (25.0%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (12.5%)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (12.5%)
膿疱性皮疹	1 (8.3%)	0	0
鼻炎	0	0	1 (12.5%)
副鼻腔炎	0	0	2 (25.0%)
扁桃炎	0	1 (33.3%)	0
歯膿瘍	0	1 (33.3%)	0

器官別大分類 基本語[a]	UX003-CL301 (N=12) n (%)	UX003-CL201 (N=3) n (%)	UX003-CL203 (N=8) n (%)
気管炎	0	0	1 (12.5%)
上気道感染	5 (41.7%)	2 (66.7%)	3 (37.5%)
尿路感染	1 (8.3%)	1 (33.3%)	0
ウイルス性発疹	0	1 (33.3%)	0
咽頭扁桃炎	0	0	1 (12.5%)
アデノイド咽頭炎	0	0	1 (12.5%)
歯肉膿瘍	0	0	1 (12.5%)
ライノウイルス感染	0	0	1 (12.5%)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (12.5%)
気道感染	0	1 (33.3%)	0
医療機器関連感染	0	0	1 (12.5%)
口腔ヘルペス	1 (8.3%)	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (8.3%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (8.3%)	1 (33.3%)	0
乳頭腫	0	1 (33.3%)	0
皮膚乳頭腫	1 (8.3%)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (33.3%)	3 (37.5%)
貧血	0	1 (33.3%)	1 (12.5%)
リンパ節炎	0	0	1 (12.5%)
小赤血球症	0	0	1 (12.5%)
血小板減少症	0	0	1 (12.5%)
免疫系障害	3 (25.0%)	0	1 (12.5%)
アナフィラキシー様反応	2 (16.7%)	0	1 (12.5%)
季節性アレルギー	1 (8.3%)	0	0
代謝および栄養障害	1 (8.3%)	1 (33.3%)	0
脱水	1 (8.3%)	0	0
食欲亢進	0	1 (33.3%)	0
精神障害	1 (8.3%)	0	2 (25.0%)
注意欠陥多動性障害	0	0	1 (12.5%)
易刺激性	0	0	1 (12.5%)

器官別大分類 基本語[a]	UX003-CL301 (N=12) n (%)	UX003-CL201 (N=3) n (%)	UX003-CL203 (N=8) n (%)
心的外傷後ストレス障害	1 (8.3%)	0	0
睡眠障害	0	0	1 (12.5%)
神経系障害	3 (25.0%)	2 (66.7%)	3 (37.5%)
運動失調	1 (8.3%)	0	0
頚髄圧迫	0	0	1 (12.5%)
間代	1 (8.3%)	0	0
浮動性めまい	0	1 (33.3%)	0
熱性痙攣	0	0	1 (12.5%)
頭痛	1 (8.3%)	0	1 (12.5%)
嗜眠	0	0	1 (12.5%)
脊髄症	0	0	1 (12.5%)
眼振	0	1 (33.3%)	0
反射異常	0	1 (33.3%)	0
脊髄圧迫	0	1 (33.3%)	0
視野欠損	0	1 (33.3%)	0
脳室拡張	0	1 (33.3%)	0
起立障害	1 (8.3%)	0	0
周期性四肢運動障害	0	0	1 (12.5%)
脳血管周囲腔拡大	0	0	1 (12.5%)
小脳微小出血	0	0	1 (12.5%)
眼障害	0	0	2 (25.0%)
角膜沈着物	0	0	1 (12.5%)
近視	0	0	1 (12.5%)
斜視	0	0	1 (12.5%)
耳および迷路障害	0	0	3 (37.5%)
耳痛	0	0	2 (25.0%)
耳垢栓塞	0	0	1 (12.5%)
心臓障害	0	0	3 (37.5%)
徐脈	0	0	1 (12.5%)
肺動脈弁狭窄	0	0	1 (12.5%)

器官別大分類 基本語[a]	UX003-CL301 (N=12) n (%)	UX003-CL201 (N=3) n (%)	UX003-CL203 (N=8) n (%)
上室性期外収縮	0	0	1 (12.5%)
頻脈	0	0	1 (12.5%)
右室高血圧	0	0	1 (12.5%)
血管障害	0	0	1 (12.5%)
低血圧	0	0	1 (12.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (58.3%)	3 (100.0%)	6 (75.0%)
アデノイド肥大	0	0	2 (25.0%)
喘息	0	0	1 (12.5%)
気管支痙攣	0	1 (33.3%)	0
咳嗽	3 (25.0%)	2 (66.7%)	3 (37.5%)
労作性呼吸困難	1 (8.3%)	0	0
低酸素症	0	0	1 (12.5%)
鼻閉	0	1 (33.3%)	2 (25.0%)
鼻閉塞	1 (8.3%)	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (12.5%)
湿性咳嗽	1 (8.3%)	0	0
呼吸不全	0	1 (33.3%)	0
アレルギー性鼻炎	0	2 (66.7%)	1 (12.5%)
鼻漏	1 (8.3%)	1 (33.3%)	3 (37.5%)
扁桃肥大	0	0	1 (12.5%)
喘鳴	0	0	1 (12.5%)
上気道うっ血	0	0	1 (12.5%)
高粘稠性気管支分泌物	0	1 (33.3%)	0
鼻粘膜障害	0	0	1 (12.5%)
口腔咽頭痛	0	1 (33.3%)	1 (12.5%)
胃腸障害	6 (50.0%)	3 (100.0%)	4 (50.0%)
腹痛	1 (8.3%)	0	1 (12.5%)
下腹部痛	1 (8.3%)	0	0
上腹部痛	1 (8.3%)	0	1 (12.5%)
異常便	1 (8.3%)	0	0

器官別大分類 基本語[a]	UX003-CL301 (N=12) n (%)	UX003-CL201 (N=3) n (%)	UX003-CL203 (N=8) n (%)
便秘	0	1 (33.3%)	1 (12.5%)
下痢	3 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (50.0%)
歯肉出血	0	0	1 (12.5%)
歯肉痛	0	0	1 (12.5%)
嵌頓鼠径ヘルニア	0	1 (33.3%)	0
悪心	0	0	2 (25.0%)
口内丘疹	0	0	1 (12.5%)
直腸出血	1 (8.3%)	0	0
歯痛	0	1 (33.3%)	0
嘔吐	3 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (50.0%)
口唇出血	0	0	1 (12.5%)
口腔粘膜紅斑	0	1 (33.3%)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (12.5%)
肝腫大	0	0	1 (12.5%)
皮膚および皮下組織障害	5 (41.7%)	2 (66.7%)	5 (62.5%)
脱毛症	0	0	1 (12.5%)
血性水疱	0	0	1 (12.5%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (33.3%)	0
皮膚炎	0	0	1 (12.5%)
斑状出血	0	0	1 (12.5%)
紅斑	0	1 (33.3%)	0
間擦疹	0	0	1 (12.5%)
ケロイド瘢痕	0	0	1 (12.5%)
丘疹	0	0	1 (12.5%)
そう痒症	1 (8.3%)	1 (33.3%)	0
発疹	3 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (12.5%)
斑状皮疹	0	1 (33.3%)	0
丘疹性皮疹	0	0	1 (12.5%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (12.5%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (33.3%)	0

器官別大分類 基本語[a]	UX003-CL301 (N=12) n (%)	UX003-CL201 (N=3) n (%)	UX003-CL203 (N=8) n (%)
皮膚刺激	0	0	1 (12.5%)
蕁麻疹	1 (8.3%)	0	1 (12.5%)
筋骨格系および結合組織障害	8 (66.7%)	3 (100.0%)	6 (75.0%)
関節痛	1 (8.3%)	3 (100.0%)	2 (25.0%)
関節炎	1 (8.3%)	0	0
頚部脊柱管狭窄症	0	0	1 (12.5%)
鼡径部痛	0	1 (33.3%)	0
関節腫脹	1 (8.3%)	0	0
筋痙縮	0	0	1 (12.5%)
筋力低下	0	0	1 (12.5%)
筋骨格痛	0	1 (33.3%)	1 (12.5%)
筋肉痛	0	1 (33.3%)	0
変形性関節症	0	1 (33.3%)	0
四肢痛	4 (33.3%)	0	2 (25.0%)
脊柱管狭窄症	0	0	1 (12.5%)
関節可動域低下	1 (8.3%)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (12.5%)
筋骨格硬直	1 (8.3%)	1 (33.3%)	0
脊柱変形	0	0	1 (12.5%)
骨変形	0	0	1 (12.5%)
脊椎不安定	0	0	1 (12.5%)
腎および尿路障害	1 (8.3%)	0	2 (25.0%)
血尿	0	0	1 (12.5%)
尿失禁	1 (8.3%)	0	0
膀胱障害	0	0	1 (12.5%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	2 (25.0%)
鳩胸	0	0	1 (12.5%)
ムコ多糖症ＶＩＩ	0	0	1 (12.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (58.3%)	3 (100.0%)	6 (75.0%)
悪寒	1 (8.3%)	0	0

器官別大分類 基本語[a]	UX003-CL301 (N=12) n (%)	UX003-CL201 (N=3) n (%)	UX003-CL203 (N=8) n (%)
不快感	0	1 (33.3%)	1 (12.5%)
溢出	0	0	1 (12.5%)
歩行障害	0	1 (33.3%)	0
全身性浮腫	0	1 (33.3%)	0
浮腫	1 (8.3%)	0	0
末梢性浮腫	0	2 (66.7%)	0
発熱	1 (8.3%)	1 (33.3%)	5 (62.5%)
圧痛	0	0	1 (12.5%)
末梢腫脹	1 (8.3%)	0	0
分泌物分泌	0	0	1 (12.5%)
注入部位腫脹	1 (8.3%)	0	0
注入部位内出血	1 (8.3%)	0	0
炎症	0	0	1 (12.5%)
カテーテル留置部位内出血	1 (8.3%)	0	0
医療機器機能不良	0	0	1 (12.5%)
注入部位血管外漏出	4 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (12.5%)
医療機器欠陥	0	0	1 (12.5%)
医療機器留め具の問題	0	0	1 (12.5%)
臨床検査	0	2 (66.7%)	6 (75.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5%)
血中カルシウム減少	0	0	1 (12.5%)
血中クレアチニン減少	0	0	1 (12.5%)
血圧上昇	0	0	1 (12.5%)
体温上昇	0	1 (33.3%)	1 (12.5%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5%)
酸素飽和度低下	0	0	2 (25.0%)
体重増加	0	2 (66.7%)	0
右室収縮期圧上昇	0	0	1 (12.5%)
肝酵素上昇	0	0	2 (25.0%)
ビタミンD減少	0	0	1 (12.5%)

器官別大分類 基本語[a]	UX003-CL301 (N=12) n (%)	UX003-CL201 (N=3) n (%)	UX003-CL203 (N=8) n (%)
体温正常	0	0	1 (12.5%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (25.0%)	1 (33.3%)	4 (50.0%)
転倒	0	0	2 (25.0%)
靭帯捻挫	0	1 (33.3%)	0
瘢痕	0	0	1 (12.5%)
引っかき傷	0	0	1 (12.5%)
サンバーン	0	0	1 (12.5%)
擦過傷	1 (8.3%)	0	0
挫傷	1 (8.3%)	0	1 (12.5%)
四肢損傷	0	0	1 (12.5%)
歯牙破折	1 (8.3%)	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (12.5%)
皮膚擦過傷	0	1 (33.3%)	2 (25.0%)
頭蓋脳損傷	1 (8.3%)	0	0
外傷後頚部症候群	1 (8.3%)	0	0
胃瘻管部合併症	0	0	1 (12.5%)
外科および内科処置	0	1 (33.3%)	
鼠径部ヘルニア修復	0	1 (33.3%)	

[a] MedDRA バージョン 17.1 を使用してコード化した

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

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）

2.7.5　参考文献

アミカス・セラピューティクス株式会社

2.7.5 参考文献

Aldurazyme®. Prescribing Information. Genzyme Corporation 2013

ATS/ERS. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on respiratory muscle testing. Am.J.Respir.Crit.Care Med. 2002;166(4):518-624.

Batson A. The MPS health assessment questionnaire: preliminary normative and validity data. Molecular Genetics and Metabolism. 2014;111 (2).

BioMarin. Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Syndrome). Briefing Document for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (19 November 2013).

Boone DC, Azen SP. Normal range of motion of joints in male subjects. J Bone Joint Surg Am. 1979;61(5):756-759.

Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S14-18.

Bruininks R, Bruininks B. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency 2nd edition manual. In. Minneaplois, MN: NCS Pearson. 2005.

Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. Pediatrics. 2009;123(1):229-240.

Daniel LC, Brumley LD, Schwartz LA. Fatigue in adolescents with cancer compared to healthy adolescents. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(11):1902-1907.

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-1095.

de Jong JG, Wevers RA, Laarakkers C, Poorthuis BJ. Dimethylmethylene blue- based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. Clin Chem. 1989;35(7):1472-1477.

Dhingra B, Sharma S, Mishra D et al. Normal values of liver and spleen size by ultrasonography in Indian children. Indian Pediatrics. 2010;47:487-492.

Dvorak-Ewell M, Wendt D, Hague C, et al. Enzyme replacement in a human model of mucopolysaccharidosis IVA in vitro and its biodistribution in the cartilage of wild type mice. PLoS One. 2010;5(8):e12194.

Eigen H, Bieler H, Grant D, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. Am.J

Respir.Crit Care Med. 2001;163(3 Pt 1):619-623.

Elaprase®. Prescribing Information. Shire US Manufacturing Inc. 2013

Ferris FL 3rd, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. Am J Ophthalmol. 1982;94(1):91-96.

Forkmann T, Scherer A, Boecker M, Pawelzik M, Jostes R, Gauggel S. The Clinical Global Impression Scale and the influence of patient or staff perspective on outcome. BMC Psychiatry. 2011;11:83.

Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. J Rheumatol. 1982;9(5):789-793.

Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. J Pediatr. 2007;150(4):395-399.

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.

Guy W. The Clinical Global Impression Scale. In Handbook of Psychiatric Measures, 2008, edited by A. John Rush Jr, M.B First and D Blacker, 1976;90-92. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.

Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am.J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):179-187.

Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. J Pediatr. 2005;148(4):533-539.

Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Pediatrics. 2005;115(6):e681-689.

Harmatz P, Whitley CB, Waber L, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr. 2004;144(5):574-580.

Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, et al. Multi-domain impact of elosufase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. Mol Genet Metab. 2015;114(2):178-185.

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.

Islam MR, Vervoort R, Lissens W, Hoo JJ, Valentino LA, Sly WS. beta- Glucuronidase P408S, P415L mutations: evidence that both mutations combine to produce an MPS VII allele in certain Mexican patients. Hum Genet. 1996;98(3):281-284.

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.

Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med. 2001;344(3):182-188.

Kakkis ED, Schuchman E, He X, et al. Enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis I. Mol Genet Metab. 2001;72(3):199-208.

Karaoglu A, Inci A, Biberoglu G, Okur I, Kilickaya A, Tumer L, King B, Haller C, Ezgu F. Early initiation of investigational enzyme replacement therapy in a nine-month-old infant with Mucopolysaccharidosis Type VII [Poster]. Society for the study of inborn errors of metabolism September 2016, Rome, Italy.

Keats MR, Culos-Reed SN. A community-based physical activity program for adolescents with cancer (project TREK): program feasibility and preliminary findings. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30(4):272-280.

Langereis EJ, Wagemans T, Kulik W, et al. A multiplex assay for the diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucolipidoses. PLoS One. 2015;10(9):e0138622.

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.

LaHue S.C., Anderson A., Krysko K.M., Rutatangwa A., Dorsey M.J., Hale T., Mahadevan U., Rogers E.E., Rosenstein M.G., and Bove R. Transfer of monoclonal antibodies into breastmilk in neurologic and non-neurologic diseases. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 7(4) (2020), e769.

Lawrence R, Brown JR, Al-Mafraji K, et al. Disease-specific non-reducing end carbohydrate biomarkers for mucopolysaccharidoses. Nat Chem Biol. 2012;8(2):197-204.

Lawrence R, Brown JR, Lorey F, Dickson PI, Crawford BE, Esko JD. Glycan-based biomarkers for mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2014;111(2):73-83.

Marucha J, Jurecka A, Syczewska M, Rozdzynska-Swiatkowska A, Tylki-Szymanska A. Restricted joint range of motion in patients with MPS II: correlation with height, age and functional status. Acta Paediatr. 2012;101(4):e183-188.

Matro R., Martin C.F., Wolf D., Shah S.A., and Mahadevan U. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. Gastroenterology 155(3): 696-704 (2018).

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, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. J Inherit Metab Dis. 2007;30(2):165-174.

Montano AM. Natural history of MPS 7 patients. Summary of interviews. Ultragenyx Report. 2013.

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, Beck M, Eng CM, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet Med. 2011;13(2):95-101.

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.

Naglazyme®. Prescribing Information. BioMarin Pharmaceutical Inc. 2013

Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In the metabolic and molecular bases of inherited disease, edited by CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly and D Valle, 2001;3421-3452. New York: McGraw-Hill.

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.

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

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

Panepinto JA, Torres S, Bendo CB, et al. PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in sickle cell disease: feasibility, reliability, and validity. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(1):171-177.

Raluy-Callado M, Chen WH, Whiteman DA, Fang J, Wiklund I. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:101.

Reeves BC, Wood JM, Hill AR. Reliability of high- and low-contrast letter charts. Ophthalmic Physiol Opt. 1993;13(1):17-26.

Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. Genet Med. 2008;10(4):294-300.

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.

Shull RM, Kakkis ED, McEntee MF, Kania SA, Jonas AJ, Neufeld EF. Enzyme replacement in a canine model of Hurler syndrome. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1994;91(26):12937-12941.

Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994;37(12):1761-1769.

Skrinar A, Cox GF. Rationale and development of a functional disability outcomes measure for MPS I. American Journal of Human Genetics. 2002;71(4 Suppl.):586.

Sly WS, Quinton BA, McAlister WH, Rimoin DL. Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. J.Pediatr. 1973;82(2):249-257.

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.

Tomatsu S, Montano AM, Dung VC, Grubb JH, Sly WS. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). Hum.Mutat. 2009;30(4):511-519.

Tomatsu S, Shimada T, Mason RW, et al. Establishment of glycosaminoglycan assays for mucopolysaccharidoses. Metabolites. 2014;4(3):655-679.

Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis.

2010;5:5.

Varni JW, Beaujean AA, Limbers CA. Factorial invariance of pediatric patient self-reported fatigue across age and gender: a multigroup confirmatory factor analysis approach utilizing the PedsQL Multidimensional Fatigue Scale. Qual Life Res. 2013;22(9):2581- 2594.

Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. Cancer. 2002;94(7):2090-2106.

Varni JW, Burwinkle TM, Szer IS. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. J Rheumatol. 2004;31(12):2494-2500.

Varni JW, Limbers CA. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in young adults: feasibility, reliability and validity in a University student population. Qual Life Res. 2008;17(1):105-114.

Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in type 1 diabetes: feasibility, reliability, and validity. Pediatr Diabetes. 2009;10(5):321-328.

Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. The PedsQL multidimensional fatigue scale in pediatric obesity: feasibility, reliability and validity. Int J Pediatr Obes. 2010;5(1):34-42.

Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. Assessment of fatigue in pediatric patients with short stature utilizing the PedsQL Multidimensional Fatigue Scale. Children's Health Care. 2012;41:162-181.

Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. Med.Care. 2001;39(8):800-812.

Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med.Care. 1999;37(2):126-139.

Vervoort R, Islam MR, Sly WS, et al. Molecular analysis of patients with beta- glucuronidase deficiency presenting as hydrops fetalis or as early mucopolysaccharidosis VII. Am J Hum Genet. 1996;58(3):457-471.

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.

Walker RW, Darowski M, Morris P, Wraith JE. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. Anaesthesia. 1994;49(12):1078-1084.

Wang X, Dockery DW, Wypij D, Gold DR, Speizer FE, Ware JH, Ferris BG, Jr. Pulmonary function growth velocity in children 6 to 18 years of age. Am.Rev.Respir.Dis. 1993;148(6 Pt 1):1502-1508.

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.

Wu BM, Tomatsu S, Fukuda S, Sukegawa K, Orii T, Sly WS. Overexpression rescues the mutant phenotype of L176F mutation causing beta-glucuronidase deficiency mucopolysaccharidosis in two Mennonite siblings. J Biol Chem. 1994;269(38):23681-23688.

Wuang YP, Su CY. Reliability and responsiveness of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-Second Edition in children with intellectual disability. Res Dev Disabil. 2009;30(5):847-855.

Zech A, Steib S, Sportwiss D, Freiberger E, Pfeifer K. Functional muscle power testing in young, middle-aged, and community-dwelling nonfrail and prefrail older adults. Arch.Phys.Med Rehabil. 2011;92(6):967-971.

Zhang H, Wood T, Young SP, Millington DS. A straightforward, quantitative ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for heparan sulfate, dermatan sulfate and chondroitin sulfate in urine: an improved clinical screening test for the mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2015;114(2):123-128.

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）
2.7.6　個々の試験のまとめ

アミカス・セラピューティクス株式会社

2.7.6 個々の試験のまとめ

UX003 の臨床試験一覧表は第 5.2 項に記載した。

5 件の介入試験（UX003-CL301、UX003-CL201、UX003-CL203、UX003-CL202、SDG001）及び 2 件の非介入試験（UX003-CL001、UX003-CL002）の概要を以下の項に記載する。

第 5.3.5.1 項 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

UX003-CL301 概要

第 5.3.5.2 項 非対照試験報告書

5.3.5.2.1 UX003-CL201 概要

5.3.5.2.2 UX003-CL203 概要

5.3.5.2.4 UX003-CL202 概要

5.3.5.2.5 SDG001 概要

第 5.3.5.4 項 その他の臨床試験報告書

5.3.5.4.1 UX003-CL001 概要

5.3.5.4.2 UX003-CL002 概要

2.7.6.1 UX003-CL301 試験の概要

治験依頼者：Ultragenyx Pharmaceutical Inc.（Ultragenyx）、米国カリフォルニア州ノヴァト

最終製剤：未定

有効成分：UX003、遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ（rhGUS）

試験の標題：MPS VII 型患者を対象として UX003 rhGUS 酵素補充療法の有効性と安全性を評価する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

治験実施計画書番号：UX003-CL301

ClinicalTrials.gov 番号：NCT02230566

米国臨床試験用医薬品申請（IND）番号：123788

欧州臨床試験データベース（EudraCT）登録番号：2014-005638-71

小児臨床試験計画（PIP）番号：EMEA-001540-PIP01-13-M01

治験責任医師及び治験実施医療機関： [redacted] USA; [redacted] USA; [redacted] USA.

その他の情報は UX003-CL301 CSR 付録 16.1.4 を参照

出版物等：Harmatz, P; A Novel, Randomized, Placebo-Controlled, Blind-Start, Single- Crossover Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of UX003 (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Patients with MPS VII; 14_{th} International Symposium on MPS and Related Diseases, 2016; Abstract

開発のフェーズ：第 III 相

試験期間：最初の被験者の同意取得日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、最後の被験者の最終来院日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

試験の状態：試験は完了し、本書は最終報告書である。

本試験の過去の報告書：なし

試験の背景及び根拠：

ムコ多糖症（MPS）はグリコサミノグリカン（GAG）の段階的な分解に必要な酵素の欠損に起因する遺伝性ライソゾーム病の総称である。いずれの MPS も多くの特徴が類似しているが、各病型はそれぞれ特定の酵素の欠損によって起こり、その結果として基質蓄積が生じる組織も異なる別の疾患である。MPS VII 型（スライ症候群）は非常に稀で、慢性的に衰弱し生命を脅かすライソゾーム病で、MPS の中でも特に希少な病型の一つである（Montano et al. 2016）。MPS VII 型患者の症状や重症度はきわめて多様で、その希少性と相まって、UX003 の臨床開発計画は極めて困難なものであった。

約 20 年に及ぶ非臨床研究で、MPS VII 型動物モデルにおける酵素補充療法（ERT）の治療効果が実証され、他の MPS のうち 4 病型（MPS I 型、MPS II 型、MPS IVA 型、MPS VI 型）では ERT が承認されているにもかかわらず、MPS VII 型は極めて症例数が限られるため実現不可能な例数設定や評価項目が求められる従来の臨床試験のデザインを採用することができず、本疾患

を対象とする開発は進展していなかった。このため、UX003（rhGUS）の開発においては、ERTの広範な非臨床データを外挿して MPS VII 型患者における ERT の安全性及び有効性を検討できるようにする必要があった。

そこで、既承認 ERT から得られた広範な既存データ及び知見を活用する戦略と、臨床評価に適度な厳密さと妥当性を与えるプラセボ対照無作為化デザインを採り入れた第 III 相試験を計画した。新規性のある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）、2）複合ドメイン反応指数（MDRI）による臨床的有効性の評価、3）他の MPS の過去の豊富な臨床データに基づき、MPS の疾患過程を表す直接的な病態生理学的マーカーである尿中 GAG（uGAG）を主要評価項目に設定、4）有害事象（AE）及び Infusion Associated Reaction（IAR）の傾向を明らかにするための Adverse Physiology Related Group（APRG）による安全性報告。本試験の主要目的は、UX003 が MPS VII 型患者における有効かつ安全な ERT かどうかを明らかにすることであった。

目的：

本試験の主要目的は以下を評価することであった。

米国：

- 有効性に関する主要評価項目は設定しなかった。被験者ごとの臨床データの総合評価に基づき UX003 の有効性を判定した。

欧州及びその他の国々（米国での副次目的）：

- 投与開始前のベースラインと比較した 24 週間投与後の uGAG 排泄量の減少率に基づいて評価した UX003 の有効性

本試験の副次目的は以下を評価することであった。

- UX003 の最長 48 週間投与時の安全性及び忍容性
- UX003 の 24 週間投与後の MDRI で評価した UX003 の有効性
- 個々の被験者における治療効果（ICR）で改善が認められた被験者の割合で評価した投与 24 週間での有効性
- UX003 の 24 週間投与後の肺機能、歩行距離、肩関節屈曲、微細運動能力、粗大運動能力を含む臨床効果

本試験の他の目的は、以下の項目についてクロスオーバー前の最終評価からの 24 週間投与後の変化を評価することであった。

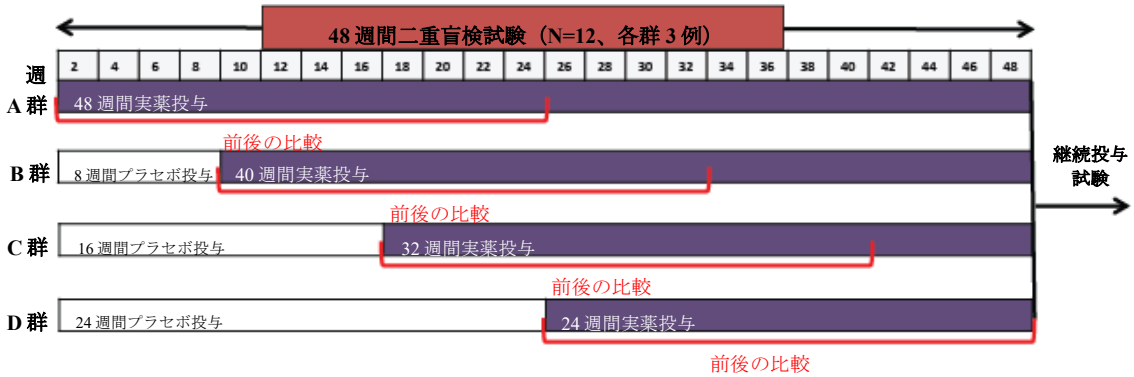
- GAG の血清中濃度、及び肝脾腫大などの基質のライソゾームへの蓄積指標
- 他の臨床的及び機能的転帰の指標
- 医師及び被験者又はその親／介護者による日常生活活動の変化及び影響の全般的評価
- 薬物動態（PK）パラメータ

方法：

UX003-CL301 試験は、5～35 歳の MPS VII 被験者における UX003 の有効性と安全性を評価する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 相試験であった。

図 2.7.6.1.1 に試験デザインの概略を示した。

図 2.7.6.1.1：　UX003-CL301 試験の概略



開始時盲検化とは、それぞれ異なる投与シーケンスの 4 群のうちいずれかに被験者を無作為に割り付け、事前に定めた各時点まで盲検下で、その後 UX003 に切り替えるという新規の試験デザインであった。被験者及び治験責任医師は UX003 の投与開始時期を知らせなかったため、本デザインは開始時盲検化と名付けられた。被験者及び治験責任医師には、被験者が UX003 の 24 週間投与を完了した時期も知らせなかった。開始時盲検化デザインは、すべての被験者が治療効果の評価に寄与するため、限られた症例を効率的に用いることで MPS VII 型の希少性に対応することを意図しており、その一方でプラセボを使用することで臨床的評価項目をより客観的に評価でき、加えてプラセボ投与時の変化を調べることで感度解析が可能となる。開始時盲検化デザインを計画した際、MPS に対する ERT の既存の第 III 相試験データ及びモデルを用いた実験データの広範な解析を実施し、開始時盲検化デザインが標準的な並行群無作為化対照デザインと同等の治療効果量の推定を示し、さらに治療効果の検出力は向上することが示された（Ultragenyx 2014）。検出力の向上は、すべての被験者が実薬投与を受けることから治療効果の大きさの推定に用いる対象集団数が 2 倍になること、また治療効果比較において被験者間のばらつきを排除することができることに起因する。デザインによって治療効果の差の検出力を高めると同時に、切り替え前の最終評価をベースラインとして用いることで、プラセボ効果を投与 24 週時点での治療効果から差し引くことができ、このデザインによる治療効果の推定の妥当性が増すこととなる。

本試験の盲検期間中、12 例を 1：1：1：1 の 4 つの投与シーケンス群（A 群、B 群、C 群又は D 群、1 群当たり 3 例）の 1 つに無作為に割り付け、UX003 4 mg/kg（A 群）又はプラセボのいずれかの投与を開始し、あらかじめ規定された異なる時点で UX003 4 mg/kg にクロスオーバーした（B 群、C 群、D 群）。全群で UX003 を 4 mg/kg 隔週（QOW）で少なくとも 24 週間投与した。群の割り付けはコード化され、治験依頼者、治験責任医師、評価者及び被験者に対して盲検化された。

他の MPS に対する ERT で認められたように、一部の被験者で UX003 の投与に伴い 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ため、最初の 1 時間は緩徐に投与し、徐々に投与速度を上げるスケジュール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。

本試験の終了後、UX003 の投与を継続することが適切であると判断された被験者は、適宜別の長期非盲検継続投与試験（UX003-CL202）へ移行することとされた。

予定被験者数及び解析対象被験者数：予定被験者数は MPS VII 型患者約 12 例であった。12 例が本試験に登録され、12 例全例に治験薬を投与した。登録した全被験者が試験を終了し、解析対象とされた。

適格性の評価及び主な基準：

MPS VII 型患者は非常に少ないため、本試験を実施するには、基本的には参加可能な全ての患者を登録する必要があった。6 分間歩行テスト（6MWT）や肺機能検査（努力肺活量［FVC］測定）など、臨床転帰を評価する特定の検査を実施できる被験者に限って登録するような基準を適用すると、試験が実施不可能になるおそれがあった。選択基準は GAG の蓄積及び臨床的症状がある患者を選択することを意図し、臨床転帰を評価する特定の試験を実施する能力については選択基準にも除外基準にも含めなかった。

選択基準：白血球又は線維芽細胞のβ-グルクロニダーゼ酵素活性測定又は遺伝子検査に基づいて MPS VII 型の診断が確定した者。uGAG 排泄量がスクリーニング時の年齢における正常平均値の 3 倍以上の者。ライソゾーム病の明らかな臨床徴候（肝脾腫大、関節可動域制限、気道閉塞又は肺機能障害、歩行可能であるが運動制限がある等）が認められると治験責任医師が判断した者。5～35 歳の者。書面での同意（又は代諾者による書面での同意）の提示の意思があり、それが可能な者。

除外基準： 骨髄移植又は幹細胞移植が奏効した者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた者。試験登録前の 3 ヵ月以内に大手術を受けた者、又は試験期間中に大手術の予定がある者。rhGUS 又はその賦形剤に対する過敏症があり、副作用のリスクが高いと治験責任医師が判断した者。

治験薬、用法・用量、製造バッチ番号：

実薬：UX003 4 mg/kg、静脈内投与、ロット番号[redacted]

UX003（遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ、rhGUS）は、遺伝子操作された安定なチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて生産される糖タンパク質である。精製後の rhGUG はホモテトラマーとして存在し、各モノマーは 629 個のアミノ酸で構成されている。盲検期間中の実薬投与期間に、A～D 群の被験者に対して UX003 を隔週で静脈内投与した。

プラセボ：静脈内投与、ロット番号[redacted]

盲検期間中のプラセボ投与期間に、B～D 群の被験者に対してプラセボ（UX003 製剤に含まれる緩衝液）を隔週で静脈内投与した。

投与期間：

試験期間は 48 週間であった。投与群の割り付け（開始時盲検化デザインに基づく）に従って、プラセボ及び／又は UX003 4 mg/kg を 46 週まで被験者に隔週投与した。全群の被験者に UX003 を少なくとも 24 週間投与した。

試験評価項目：

米国：

有効性の主要評価項目は設定しなかった。MPS VII 型患者における 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。

欧州及びその他の国々（米国での副次評価項目）：

主要評価項目は、UX003 の投与 24 週間後に LC-MS/MS で測定した uGAG（デルマタン硫酸［DS］由来断片）のベースラインからの減少率であった。起床後最初の尿を用い、尿中クレアチニン濃度で補正した uGAG 濃度を評価した。

主な副次評価項目：MDRI（6MWT、FVC、肩関節屈曲、視力、Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査［BOT-2］）、肺機能検査、6MWT、肩関節屈曲可動域（角度測定）、視力（矯正あり、矯正なし）、BOT-2（運動熟練度検査）、疲労（小児 QoL 多次元疲労スケール［PedsQL-多次元疲労スケール］）、ICR（個々の被験者で最も大きな影響が認められた臨床的指標）、影響が認められた臨床的症状のスコア。

その他の評価項目：その他の GAG 指標（LC-MS/MS で測定した uGAG のコンドロイチン硫酸［CS］及びヘパラン硫酸［HS］、血清中及び尿中の非還元末端［NRE］CS/DS 及び HS GAG）、肝脾腫大、心室心筋重量、3 分間階段昇段テスト（3MSCT）、2 分間歩行テスト（2MWT）、発育、被験者の報告による障害及び疼痛。MPS 用健康評価質問票（MPS HAQ）、小児用健康評価質問票（CHAQ）又は PROMIS 健康評価質問票（PROMIS HAQ）、医師及び被験者／親／介護者による臨床全般印象度（CGI）スケール。

PK パラメータ：時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0-\infty}$）、時間 0 から定量可能な最終時点までの AUC（AUC_{0-last}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、静脈内投与後の薬物総クリアランス（CL）、定常状態での見かけの分布容積（V_{ss}）。用量で補正した C_{max} 値及び AUC 値、C_{max}/D、AUC_{0-t}/D、AUC_{0-inf}/D も算出した。

安全性評価項目：身体的診察所見、バイタルサイン、臨床検査値、併用薬、抗 rhGUS 抗体におけるベースラインから計画された評価時点までの臨床的に重要な変化を含む、AE 及び重篤な有害事象（SAE）の発現及び発現頻度。

統計手法

症例数：

開始時盲検化デザインのモデリング及び uGAG 減少度に関する先行研究のデータに基づくと、症例数 12 例で、真の平均変化量が変化量の標準偏差と同等である時、uGAG 排泄量がベースラインから変化しないという仮説を棄却する確率が 88%と推定された。

有効性評価項目の主要解析：

米国では、被験者ごとの臨床データの総合評価に基づき有効性を評価した。有効性の主要評価項目は設定しなかった。

欧州及びその他の国々での主要有効性解析（米国での副次有効性解析）では、uGAG 排泄量（DS）のベースライン（UX003 投与開始前の全測定値の平均値と定義）から投与 24 週間後の減少を、平均減少率を一般化推定方程式（GEE）モデリングを用いて検証した。試験群の以下の変化量を併合した。

- A 群：試験 0 週から 24 週までの変化量
- B 群：試験 8 週から 32 週までの変化量
- C 群：試験 16 週から 40 週までの変化量

- D 群：試験 24 週から 48 週までの変化量

帰無仮説を、投与 24 週後の uGAG（DS）平均減少率は変化なしとして検定した。第一種過誤の確率を 5%として統計学的有意性を評価した。

主な副次評価項目である MDRI については、t 検定を用いて MDRI の投与開始前ベースラインから投与 24 週間後までの平均変化量を変化なし（0）と比較した。ドメインごとの最小重要差（MID）を事前に定義した。本解析において奏効判定基準を用いることの主な利点は、結果をまず個人レベルで臨床的に意味のある奏効例の変化に変換した後、項目間のデータを併合できる点である。改善又は悪化のドメインを足すことで、全く異なる種類のドメイン及び検査のデータを、各ドメインの複雑なスケーリングを行うことなく、解釈可能な妥当な方法で総括することが可能となった。MID はベネフィットの共通単位となっている。

連続変数である他の副次有効性評価項目も GEE モデリングで解析した。評価項目ごとに記述統計量を求めた。

有効性解析は、無作為割付され、UX003 又はプラセボの投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者と定義される最大の解析対象集団を対象として実施した。

安全性解析については、UX003 又はプラセボの投与期間中の AE 及び SAE の発現件数及び発現率を要約した。安全性解析は、無作為割付され、治験薬又はプラセボの投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者と定義される安全性解析対象集団を対象として実施した。

臨床検査データは検査項目別に要約した。治験薬投与後の臨床検査値異常（基準範囲外）及び／又は臨床的に重要な異常を検査項目ごとに提示した。

試験期間中の抗体産生についても評価し、まとめた。抗体陽性及び／又は IAR を発現した被験者については、UX003 に対する免疫応答の精査（抗体及び補体）を必要に応じて実施した。

結果の要約：

被験者の内訳：計 12 例の被験者が登録され、48 週間の試験を完了した。死亡又は投与中止に至った AE はなく、試験を中止した被験者もいなかった。スクリーニング不適格が 2 例あり、不適格の理由はいずれも初回投与前の同意撤回であった。

計画されていた投与量に対する投与率は、UX003 で 99%、プラセボで 96%であった。試験中の未投薬は 2 例のみであった。被験者 [redacted]（A 群）は試験 42 週の UX003 の投薬が未投与であり、被験者 [redacted]（C 群）は試験 6 週のプラセボの投薬がなかった。

ベースラインの人口統計学的データ：

試験に登録した 12 例のうち、4 例は男性、8 例は女性であった。被験者の年齢は 8～25 歳（中央値 14.0 歳）で、9 例が 18 歳未満であった。被験者の大半は白人（75%）で、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。

この疾患の希少であるため、被験者が臨床評価をすべて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ができず、基本的に参加希望者全例を試験に登録した。したがって、試験対象集団の病態はきわめて多様で、身体的及び／又は認知的障害も様々であった。予想された通り、以下の一部の被験者に関しては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。6MWT（3 例が歩行不能だった）、FVC

（9 例が幼齢又は認知障害のためこの複雑な検査を実施できなかった）、BOT-2 微細運動（1 例が認知障害のため微細運動の課題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粗大運動の課題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）。本試験デザイン及び解析計画は、予想されるこの不均一な試験集団を考慮に入れたものであり、特に開始時盲検化デザイン及び MDRI 評価によって、治療効果の評価におけるばらつきの影響に対処した。

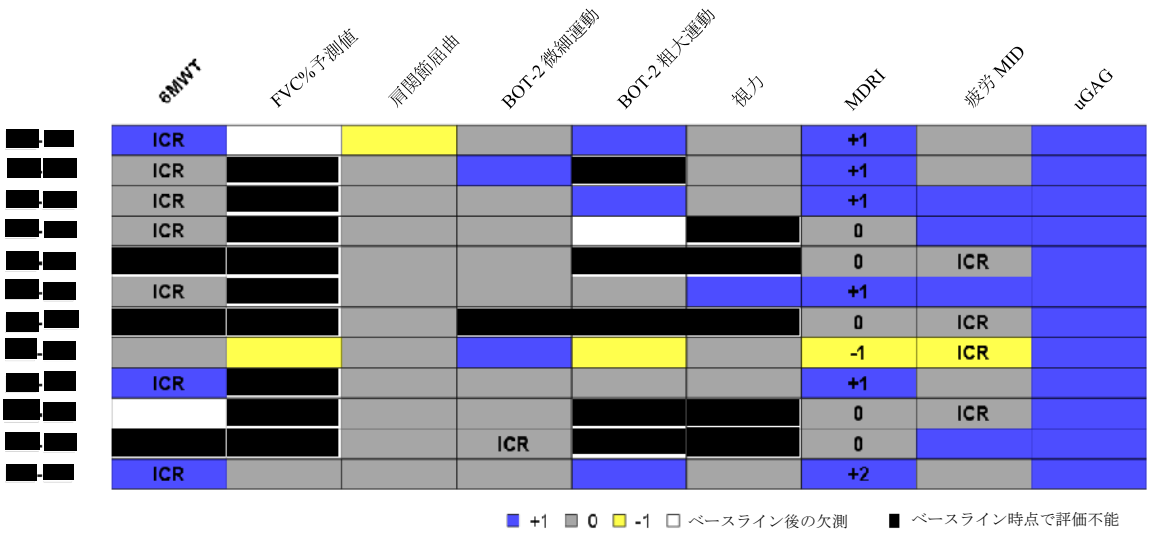
有効性に関する結果：

uGAG：すべての被験者において UX003 の投与 24 週間後に uGAG 排泄量の急速で持続的かつ顕著な減少が達成され、DS の最小二乗（LS）平均変化率（±SE）は-64.8%（±2.468%）であった（p <0.0001）。12 例全例が奏効例（投与開始後少なくとも 1 回の来院時に uGAG が 50%以上減少と定義）であった。

MDRI：UX003 投与 24 週時点で、MDRI の全体平均変化量（SD）は+0.5 ドメイン（±0.8）となり（p=0.0527）、改善が認められたドメインは悪化が認められたドメインを 3:1 の割合で上回り、試験対象集団における全体的な改善が示された。被験者の病態は多様で、個々に異なる障害を有していたにもかかわらず、ほとんどの被験者で本試験中のいずれかの時点で少なくとも 1 つのドメインで UX003 投与による臨床的に意味のある改善が認められた。

本疾患の不均一性に加えて、多様な身体的及び認知的制限があることから、すべての被験者が必ずしも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 9 例で 1 つ以上のドメイン（FVC、6MWT、BOT-2 微細運動、粗大運動、視力）が評価不能であった（図 2.7.6.1.2）。そのため、MDRI スコアの評価上の最大値が、ベースラインで評価できなかったドメイン数（12 例での 6 ドメインの評価 72 件のうち 23 件、約 32%）の分だけ減少した。

図 2.7.6.1.2：　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：図 14.2.2.2.1 及び 14.2.2.2
ICR：各被験者の個別の治療効果

MDRI のいずれかのドメインが UX003 投与 24 週に欠測の場合、UX003 投与 32 週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 週も欠測の場合は、UX003 投与 16 週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：ベースライン来院時（UX003 の投与前）に疾患や年齢／認知状態により検査を実施できなかった場合と定義。
欠測（ベースライン後）：ベースライン時の評価はあるが、投与 24 週時のドメインスコアが欠測しており補完できなかった場合

t 検定及び GEE モデリングを用いて、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 MDRI 及び UX003 投与 24 週時の改変 MDRI（既定の MDRI に疲労を追加、補完データ及び観測データに基づく）に基づく事後解析を実施した（表 2.7.6.1.1）。

表 2.7.6.1.1： MDRI 及び修正 MDRI の事後解析

		t 検定		GEE[b]	
		平均値 (SD)	P 値	LS 平均値 (SE)	P 値
MDRI	観測値	0.6 (0.67)	0.0116	0.6 (0.18)	0.0016
改変 MDRI	補完値[a]	0.8 (1.14)	0.0433	0.8 (0.31)	0.0171
	観測値	0.8 (0.94)	0.0105	0.8 (0.26)	0.0013

a UX003 投与 24 週時の MDRI でいずれかのドメインが欠測している場合（被験者 [redacted] 及び [redacted]）、UX003 投与 32 週時のドメインがあれば、それを用いて補完した。当該ドメインが UX003 投与 32 週も欠測の場合は、UX003 投与 16 週のデータがあればそれを用いた。

b ベースラインから UX003 投与 24 週までの変化量を一般化推定方程式（GEE）モデルを用いて解析し、UX003 投与開始後の週数をカテゴリ変数として含めた。被験者内の共分散構造は交換可能と推定した。

これらの事後解析の結果、既定の MDRI の解析と同様に、UX003 の投与に伴い改善したドメインの方が多いという傾向が示された。

個別に評価可能な有効性評価項目：被験者ごとに評価可能な項目の評価において、意味のある UX003 投与による個別のベネフィットが示された。

- **6MWT：**UX003 投与 24 週時の 6MWT を実施できた 6 例のうち 3 例は、歩行距離で 65、80、83 m と顕著かつ持続的な改善を示した。この改善は慢性閉塞性肺疾患等の他の疾患では臨床的に意味があるものとみなされており、本試験で事前に定めた 6MWT の MID（23 m 以上かつベースラインから 10%以上の変化）を上回っていた。
- **疲労：**UX003 投与 24 週時点で、PedsQL-多次元疲労スケールで評価した総疲労スコアのベースラインからの変化量は LS 平均（±SE）で 3.4（±2.64、p=0.1953）であった。被験者の大半（12 例中 9 例）は UX003 投与中のいずれかの時点でベースラインを上回る疲労の改善を示した。
- **肺機能：**肺活量測定の理解及び実施が不可能であったため、被験者の大半は肺機能検査を実施できなかったが。3 例はベースラインの測定値があり、1 例は、被験者／親／介護者 CGI での親からの報告に基づいて呼吸が改善し、夜間の酸素補充の必要性が低減した。
- **肩関節屈曲：**MPS I 型や MPS VI 型とは異なり、本試験の MPS VII 型被験者はベースライン時点で可動域制限がほとんどなかったため、UX003 投与 24 週時の角度測定による肩関節の屈曲及び伸展時の平均可動域には明らかな変化が認められなかった。
- **肝脾腫大：**肝脾腫大の合併率は、他の MPS に比べて予想よりも低かったが、MRI 又は超音波検査は 12 例中 7 例でしか実施できなかった。ANCOVA モデルから推定した試験 48 週時の肝臓及び脾臓の体積の無作為割付時からの変化量の LS 平均（±SE）は、それぞれ-132.48（±59.389）mL（p=0.0895）及び 35.12（±15.722）mL（p=0.0893）であった。
- **CGI：**12 例のうち 9 例は試験 48 週時の被験者／親／介護者 CGI スコアが改善したのに対し、3 例は CGI スコアの変化なしと報告された。

ICR：UX003 投与 24 週時点で 3 例（25%）で ICR を満たし、この 3 例で選択された ICR は 6MWT であった。

尿中 CS 排泄量に関するデータは、DS の結果と一致していた（UX003 投与 24 週時の変化量の LS 平均（±SE）は-70.64%（±2.93%）（p<0.0001））。

主要な機能カテゴリ別の治療効果：母集団全体及び試験対象集団の MPS VII 型の病態及び重症度が多様であることから、治療効果を被験者単位でも評価した。三次評価項目を含む臨床データを総合的に考慮し、個々の結果を改善が認められた 3 つの主要な機能カテゴリ、すなわち移動性、疲労、微細運動能力・身の回り動作に分類した。臨床的ドメインの回答と機能評価ツールの結果を合わせて分類することにより、UX003 投与によって各被験者が経験した重要かつ意味のある改善への洞察を得ることが可能である。ヒートマップを用いて各被験者のプラセボ及び実薬投与時の変化のパターン及びレベルを視覚化し、4 例で移動の改善、5 例で疲労の改善、3 例で微細運動能力及び身の回り動作の改善が生じたと判断した。12 例のうち 2 例は UX003 投与中に 3 つのカテゴリのいずれにおいても明らかな改善を示さなかった。

PK に関する結果：

PK 採血を行った全来院時点で、UX003 は投与開始後最も早い評価時点（1 時間）で血清中に検出され、投与終了時点（4 時間）前後で最高濃度に達した。投与後、UX003 濃度は時間とともに多次指数関数的に減少したが、投与開始後 11 時間の最終採血時点まで定量可能であった。UX003 投与前濃度のサンプリングポイントでは定量限界（BLQ）以下であったが、これは反復 QOW 投与で UX003 が血清中にほとんど又は全く蓄積しないことを示唆していた。

被験者内 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は投与期間を通して全来院間で概ね同等であり、UX003 の PK は少なくとも 46 週間の連続 QOW 投与まで時間に依存しないことを示唆していた。

投与期間のいずれかの時点で抗 UX003 抗体（NAb）が陽性となった 5 例の UX003 曝露量は、NAb が陰性だった 7 例と比べて有意差がなかった。

安全性に関する結果：

UX003 の忍容性が確認され、有害事象による死亡や AE による試験中止及び投与中断はなく、過敏症の再発もなかった。

プラセボで投与を開始した 9 例全例が、UX003 へのクロスオーバー前に、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上発現した。UX003 投与中に、12 例全例で 1 件以上の TEAE が発現した。

因果関係を問わず、プラセボ及び UX003 投与期間の両方で比較的よく見られる AE の器官別大分類（SOC）は、感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害、一般・全身障害および投与部位の状態、呼吸器、胸郭および縦隔障害、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害であった。曝露量で調整した TEAE 発生率、すなわち TEAE の総発現件数を解析対象例の例数と投与期間の積で割った発生率については、UX003 とプラセボで有意差がなかった。1 件以上の UX003 の投与に関連した TEAE が発現した被験者は、UX003 で 8 例（66.7%）、プラセボで 3 例（33.3%）であった。プラセボ及び UX003 の投与期間中に報告された TEAE のほぼ全てが軽度（グレード 1）～中等度（グレード 2）と評価された（有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード判定基準に基づく）。UX003 の投与に関連した SAE として唯一報告されたアナフィラキシー様反応は、投与開始後 1 時間に不注意で UX003 をボーラス注入した際に発現した。

別の被験者で治験薬投与と関連のないグレード 2 の SAE として報告された頭蓋脳損傷は、ベッドからの落下に起因するものであった。

過敏症の再発はなかった。本試験で行われた計 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。上述の通り、1 例で UX003 の投与開始後 1 時間に急速

（ボーラス）投与後に投与関連のグレード 3 の重篤なアナフィラキシー様反応が発現した。別の 1 例で UX003 の初回投与時に投与関連のグレード 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。これに対する治療は行われず、当該被験者の UX003 投与が再開されたが、さらなる合併症は認められなかった。いずれの被験者も以後の投与で過敏症の再発はなかった。

12 例のうち 5 例（成人被験者 3 例は全例）は、抗 rhGUS 抗体（ADA）が不検出又は抗体価が無視できるほど小さかった（1：40 未満）。

残る 7 例は持続的に ADA が認められたが、抗体産生と IAR との間に関連はなかった。6 例では、ADA の産生は治験薬投与後で（既存の ADA なし）、1 例は既存の抗体を有していた。投与 8～16 週後に ADA 陽性となり、投与 8 週から投与 40 週までに抗体価がピークに達した。ADA 陽性例では、投与 24 週から 46 週まで ADA 抗体価の減少が認められた。

ADA 陽性例 7 例のうち、2 例の ADA 抗体価は低～中等度（1：5,000 未満）、5 例は中等度（1：5,000 超）であった。ADA 陽性例の 5 例で、1 つ又は複数の時点で *in vitro* 細胞アッセイにて中和活性（NAb）が検出された。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。Sampson のアナフィラキシー診断基準を満たす事象はなかった。

既存のデータから、ADA（非 NAb 及び NAb）の有無及び／又は抗体価は、rhGUS 投与後の uGAG 排泄量減少に影響しないことが示唆された。

試験期間中、いずれの被験者においても血液学的検査又は血液生化学検査の数値に臨床的に重要な変化は認められなかった。身体的診察所見は、MPS VII 型に関連する徴候や症状と概ね一致していた。

結論：

評価対象の特性を鑑みると、限界はあるものの、本試験（無作為化プラセボ対照シングルクロスオーバー開始時盲検化試験）の MPS VII 型被験者 12 例において UX003 の有効性と安全性が示された。全被験者で急速で持続的かつ極めて意義のある uGAG 排泄量の減少が認められ、投与 24 週間後の DS 排泄量の変化率の LS 平均（±SE）は -64.82%（±2.468%）で（p<0.0001）、12 例全例が奏効例（投与開始後少なくとも 1 回の来院時に uGAG が 50%以上減少で定義）であった。尿中 CS 排泄量に関するデータも、DS の結果と一致していた（UX003 投与 24 週時の変化量の LS 平均（±SE）は-70.64%（±2.93%）（p<0.0001））。

ベースラインでの重症度や身体機能には大きなばらつきが認められたが、臨床データを総合すると、被験者全体及び個々の被験者ともに、1 つ又は複数のドメインで改善が認められた。既定の解析及び疲労を含めた事後解析の両方で MDRI が改善し、全般的な臨床的改善が示唆され、UX003 投与 24 週後に+0.5 ドメイン（p=0.0527）、MDRI の評価に疲労を含めた場合で+0.8 ドメイン（p=0.0433）の増加が認められた（補完データに基づく t 検定）。MPS VII 型患者は世界的に極めて少数で、本試験に参加可能なすべての患者を登録する必要があった。そのため、集団のばらつきが大きくなり、予想された通り一部の被験者ではいくつかの評価項目が評価不能であった（ベースラインで 12 例での 6 ドメインの評価 72 件のうち 23 件［約 32%］が評価不能）。MDRI スコアによって、この不均一な集団において実施可能な最善の有効性評価ができた。

個々の被験者での解析の結果、12 例中 9 例で移動性、疲労、及び／又は微細運動能力・身の回り動作の改善が示された。重症例及び軽症例いずれにおいても、客観的臨床評価及び患者／親／介護者報告アウトカムの両方で改善が認められた。なお、MPS に多い死因である心機能及び

呼吸困難は、UX003 投与後に複数例で改善が認められた。

UX003 の安全性プロファイルは臨床的に受け入れ可能なものであり、アナフィラキシーを含む重度の過敏症は、215 回の投与で 2 件（0.9%）で、MPS に対する他の ERT に比べて少ないように思われた。過敏症の IAR を再発した被験者はいなかった。UX003 の投与に関連した SAE として唯一報告されたアナフィラキシー様反応は、投与開始後 1 時間の間に不注意で UX003 をボーラス投与した際に発現した。死亡や、AE による投与中止又は投薬中断はなかった。投与関連の発疹、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。Sampson のアナフィラキシー診断基準を満たす事象はなかった。7 例で ADA が検出されたが、ADA と IAR の発現に関連はなく、ADA 抗体価は投与 24 週から 46 週後に低下した。ADA（非 NAb 及び NAb の両方）の存在や抗体価は、UX003 投与後の uGAG 排泄量の減少に対して影響を及ぼすことはなかった。

したがって、症状や障害の程度がきわめて多様な MPS VII 型被験者 12 例を対象とした本無作為化プラセボ対照開始時盲検化試験において、UX003 投与により尿中 GAG は統計学的有意な減少を示し、被験者の大半で臨床的に意味のある改善が認められ、安全性に関する重大な懸念がなかったことが示された。

2.7.6.2 UX003-CL201 試験の概要

治験依頼者：Ultragenyx Pharmaceutical Inc.（Ultragenyx）、米国カリフォルニア州ノヴァト

最終製剤：未定

有効成分：UX003、遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ（rhGUS）

試験の標題：MPS VII 型患者を対象として UX003（rhGUS 酵素補充療法）の安全性、有効性及び用量を評価する非盲検第 I/II 相試験

治験実施計画書番号：UX003-CL201

ClinicalTrials.gov 番号：NCT01856218

米国臨床試験用医薬品申請（IND）番号： 123788

欧州臨床試験データベース（EudraCT）登録番号： 2013- 001152-35

小児臨床試験計画（PIP）番号：EMEA-001540-PIP01-13-M01

治験責任医師及び治験実施医療機関：本試験はイギリス、トルコ、スペインの 3 施設で実施した。[redacted], UK [redacted]; [redacted], Turkiye [redacted], Spain [redacted].

その他の情報は UC003-CL201 CSR 付録 16.1.4 を参照。

出版物等：

Coker M, Gonzáles-Meneses A, Song W, Taylor J, Haller CA, Kakkis ED, Jones SA. Long-term Outcomes With rhGUS in a Phase 1/2 Clinical Trial in MPS VII.Oral presentation at the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) 2016 Annual Symposium: Rome, Italy 08 September 2016.

Taylor J, Haller C, Chen C-Y, Wood T, Pasquali M, Kakkis E. Determination of urinary glycosaminoglycan levels in mucopolysaccharidosis type VII by colorimetric (DMB) and liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) methods.Poster presentation at the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) 2015 Annual Symposium: Lyon, France 22 August 2015.

Jones SA, Ghosh A, Breen C, Kakkis ED, Sly WS. Enzyme replacement therapy (ERT) for mucopolysaccharidosis VII (MPS VII; Sly's syndrome) reduces lysosomal storage in a 36 week Phase 1/2 clinical study. Mol Genet Metab 2015;114(2):S59.

Jones SA, Ghosh A, Breen C, Kakkis ED, Sly WS. Enzyme replacement therapy (ERT) for mucopolysaccharidosis VII (MPS VII; Sly's syndrome) reduces lysosomal storage in a 36 week Phase 1/2 clinical study. Poster presentation at the Eleventh Annual WORLDSymposium™: Orlando, FL, USA, February 2015.

Kakkis E, Jones SA, Ghosh A, Breen C, Sly S. Enzyme replacement therapy (ERT) for mucopolysaccharidosis VII (MPS VII; Sly's syndrome) reduces lysosomal storage in a 36 week Phase1/2 clinical study. Oral presentation at the Eleventh Annual WORLDSymposium™: Orlando, FL, USA 12 February 2015.

Jones SA, Breen C, Kakkis ED, Sly WS.Enzyme replacement therapy (ERT) for mucopolysaccharidosis

VII (MPS VII; Sly syndrome) reduced lysosomal storage in a Phase 1/2 clinical study. Presentation at meeting of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM): Innsbruck, Austria 03 September 2014.

開発のフェーズ：I/II

試験期間中の日付：最初の被験者の同意取得日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、初回治験薬投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、最後の被験者の第 I 相最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、データベースロック：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験の状態：試験は完了し、本書は最終報告書である。全被験者が人道的見地からの使用下で UX003 の投与を継続した。

本試験の過去の報告書：なし

試験の背景及び根拠：

ムコ多糖症 VII 型（MPS VII 型）は、ライソゾーム酵素の一つである β-グルクロニダーゼ（GUS）の欠損によって起こる非常に稀な疾患で、症状が多臓器に及び、慢性的に衰弱し生命を脅かすライソゾーム病である。MPS VII 型は MPS の中でも特に稀な病型で、グルコサミノグリカン（GAG）の段階的分解に必要な酵素の欠損に起因する遺伝性疾患である。約 20 年に及ぶ非臨床研究で、MPS VII 型動物モデルにおける酵素補充療法（ERT）の治療効果が実証され、他の MPS のうち 4 病型（MPS I 型、MPS II 型、MPS IVA 型、MPS VI 型）では ERT が承認されているにもかかわらず、MPS VII 型患者には承認された治療法がない。

この第 I/II 相非盲検試験は、成人及び小児患者における UX003 の安全性、有効性及び用量を（uGAG に基づいて）評価するために計画された。特性が類似する他の MPS を対象とした ERT の先行臨床試験で、投与開始後 4～6 週間以内に uGAG 濃度が速やかに低下した後安定化することが示され、12～24 週間以内に肺機能や持久力の指標に基づく治療効果が示された。したがって、各用量の uGAG への影響を調べる強制用量増減期間として各用量を 8 週間ずつ投与すること及び計 36 週間で評価することは、UX003 による uGAG 減少効果を評価し、持久力と肺機能の臨床的指標への影響を評価するのに適切であると判断した。

UX003 の開始用量である 2 mg/kg 隔週（QOW）は、MPS VII 型マウスを用いた非臨床試験や、他の MPS で良好な結果が得られた ERT の用量、及び他の ERT の酵素よりも rhGUS の分子量が大きいことを考慮して設定された。強制用量増減期間完了までに、被験者に UX003 を 2 mg/kg QOW で 20 週間投与し、1 mg/kg QOW 及び 4 mg/kg QOW でそれぞれ 8 週間投与し、合計 36 週間 UX003 を投与した。長期継続投与期間及び以後の他の臨床試験で用いる用量を決定するため、強制用量増減期間に uGAG 排泄の変化量を評価し、試験期間全体を通して安全性を観察した。参加可能な MPS VII 患者が少数であったため、本試験ではプラセボ群や他の対照群を設けなかった。

目的：

本試験の主要目的は以下を評価することであった。

- UX003 投与時の安全性及び忍容性
- 尿中総グルコサミノグリカン（uGAG）排泄量の減少に基づいて評価する有効性

本試験の副次目的は以下に対する UX003 の作用を評価することであった。

- 強制用量増減レジメンによる至適用量を評価するための総 uGAG 排泄量
- 6 分間歩行テスト（6MWT）で評価した歩行能力
- 3 分間階段昇段テスト（3MSCT）で評価した階段昇段能力
- 努力肺活量（FVC）、1 秒量（FEV1）、最大換気量（MVV）で評価した肺機能
- 医療記録から推定した治療前発育速度と比較した身長及び体重の発育速度（思春期前の小児患者のみ）
- 関節角度計で測定した肩関節可動域

本試験の他の目的は、血清中 GAG 基質濃度、微細運動及び粗大運動能力（Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査第 2 版［BOT-2］）、被験者の報告による障害及び健康関連 QoL（ムコ多糖症用健康評価質問票［MPS HAQ］）、医師による被験者の変化の全般印象度（医師による変化の全般印象度［PGI-C］スケール）、視力、肝臓及び脾臓のサイズ（磁気共鳴画像法［MRI］又は腹部エコー）、心臓のサイズ及び機能（心エコー［ECHO］）、薬物動態（PK）パラメータに対する UX003 の影響、ならびに長期安全性及び効果の持続性を評価することであった。目的の詳細は第 7 項に記載されている。

方法：

UX003-CL201 試験は、ムコ多糖症 VII 型（MPS VII 型）（MPS 7 型、Sly 病）患者を対象として UX003 の安全性、有効性及び用量を評価する非盲検第 I/II 相試験であった。試験計画では、5～30 歳の最大 5 例の被験者を登録し、UX003 の静脈内（IV）隔週（QOW）投与を行う予定であった。

試験デザインは表 2.7.6.2.1 に示した通り、2 段階で構成されていた。試験の第 1 段階は以下の 3 期間で構成されていた。（1）被験者に UX003 を 2 mg/kg QOW で投与する初期投与期間（14 週間、ただし治験実施計画書では投与後の治療効果を観察する 2 週間を含めなかったため 12 週間と記載されている。詳細は第 8.9.1 項参照）、（2）被験者に UX003 を 1 mg/kg QOW で 8 週間投与し、次に 4 mg/kg QOW で 8 週間投与し、次に 2 mg/kg QOW で 8 週間投与する強制用量増減期間（各用量 8 週間、3 用量で 24 週間）、（3）被験者に UX003 を 2 mg/kg QOW で投与する継続投与期間（最長 36 週間）。試験の第 2 段階は長期継続投与期で、被験者に UX003 を 4 mg/kg QOW で投与する長期継続投与期間（最長 168 週間）の 1 期間で構成されていた。

表 2.7.6.2.1： UX003-CL201 試験の概略

	第 1 期					**長期継続投与期**
	初期投与期間（14 週間 [a,b]）	**強制的用量増減期間（24 週間 [b]）**			**継続投与期間（最長 36 週間 [b]）**	**長期継続投与期間（最長 168 週間 [b]）**
週	0～12	14～20	22～28	30～36	38～72	74～240
用量 (mg/kg)[c]	2	1	4	2	2	4

[a] 治験実施計画書には初期投与期間が 12 週間と記載されていたが、UX003 の投与期間は 14 週間であった。この 14 週間の投与スケジュールが治験実施計画書のすべての版に正確に反映された。

[b] 投与期間は初回投与から最終投与までの週数＋2 週間である（初期投与期間の投与は 0 週から 12

週まで隔週（QOW）で行うため、投与期間は 14 週間となる）。
[c] 投与方法は、試験期間を通して静脈内隔週投与（IV QOW）であった。

強制用量増減期間に、uGAG 排泄量の変化量を評価することによって治療効果の差を評価するため、当初の設定用量 2 mg/kg QOW（他の用量の前後に投与）を高用量（4 mg/kg QOW）と低用量（1 mg/kg QOW）と比較した。強制用量増減期間の前に初期投与期間を設けたのは、生じるおそれがある免疫応答を投与開始後 14 週間に生じさせ、その後の異なる用量の評価を安定した状態で行うためである。さらに、認められた変化がその時点の用量に起因するものであって総投与期間によらないことを保証するため、用量増減の順番は時間と用量の関係を切り離したもの、すなわち段階的に増量するのではなく増量と減量を繰り返す順番とした。強制用量増減期間の用量変更前に、治験責任医師及びメディカルモニターは、増量が安全であることを確認するために各被験者の安全性プロファイルを評価することとした。強制用量増減期間の安全性及び有効性データの中間解析の結果から、4 mg/kg QOW が UX003 の至適用量であり、この用量を長期継続投与期及び以後の臨床試験での用量として選択した。

予定被験者数及び解析対象被験者数：予定被験者数は MPS VII 型の診断が確定した約 5 例としていたが、参加可能な患者が限られていたため、最終的に本試験に登録された被験者は 3 例であった。今回の解析には全被験者の最終試験データを用いた。試験終了時点で、被検者は最長 132 週間の投与を完了しており、それぞれ 118 週、124 週、132 週時点で試験の最終来院を行った。

適格性の評価及び主な基準：

選択基準：白血球又は線維芽細胞のβ-グルクロニダーゼ酵素活性測定又は遺伝子検査に基づいて MPS VII 型の診断が確定した者。uGAG 排泄量が年齢の正常値平均の 2 倍以上の者。5～30 歳の者。

除外基準：骨髄移植又は幹細胞移植が奏効した者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた者。rhGUS 又はその賦形剤に対する過敏症があり、副作用のリスクが高いと治験責任医師が判断した者。スクリーニング前 30 日以内に治験製品（医薬品、医療機器、コンビネーション製品）を使用した者、又は試験中のいずれかの時点で予定されているすべての試験評価を完了する前に他の治験薬を使用する必要がある者。

治験薬、用法・用量、製造バッチ番号：

UX003（遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ、rhGUS）は、遺伝子操作された安定なチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて生産される糖タンパク質である。精製後の rhGUG はホモテトラマーとして存在し、各モノマーは 629 個のアミノ酸で構成されている。

UX003 製剤は、rhGUS を緩衝液で 2 mg/mL の濃度に調製し、単回使用用 10 mL ガラスバイアル（DIN 6R）に充填した無菌の静注用液剤（pH [redacted] 又は pH 6.0）で、2～8℃で保管される。1 バイアルあたり 5.0 mL を抜き取ることができるよう各バイアルに充填されていた。

UX003 は静脈内投与により約 4 時間かけて投与された。投与間隔はすべて隔週（QOW）であった。初期投与期間は、被験者に UX003 を 2 mg/kg QOW で 14 週間投与した。次の強制用量増減期間は、被験者に UX003 を以下の順序で 24 週間投与した。

- UX003 1 mg/kg QOW で 14 週から 8 週間
- UX003 4 mg/kg QOW で 22 週から 8 週間

- UX003 2 mg/kg QOW で 30 週から 8 週間

強制用量増減期間の後、継続投与期間に被験者に UX003 を 2 mg/kg QOW で 36 週間投与し、3 例全例が長期継続投与期に移行し、UX003 を 4 mg/kg QOW で試験の最終来院まで（最長 168 週間）投与した。

UX003 製剤のバッチ番号：[redacted]。その他の製造バッチ情報については UX003-CL201 CSR 付録 16.1.6 に記載されている。

投与期間：

本試験で計画していた投与期間は最長 242 週間であった。

第 1 期

- 14 週間の初期投与期間（2 mg/kg QOW）
- 24 週間の強制用量増減期間（1、4、2 mg/kg QOW、各 8 週間）
- 36 週間の継続投与期間（2 mg/kg QOW）

長期継続投与期：

- 最長 168 週間の長期継続投与期間（4 mg/kg QOW）

試験評価項目：

- 主要有効性評価項目は、尿中クレアチニン濃度で補正した総 uGAG 排泄量であった。
- 副次有効性評価項目は、6MWT、3MSCT、肺機能検査（肺活量測定）（FVC、FEV1、MVV）、身長及び体重の発育速度、肩関節可動域（関節角度測定）であった。
- その他の評価項目は、血清 GAG、BOT-2（4 ドメイン：微細運動精度、手指巧緻性、平衡能力、走行速度／能力）、MPS HAQ、PGI-C スケール、視力、肝脾腫大、心室心筋重量（心エコー［ECHO］）であった。
- PK パラメータとして、時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、時間 0 から定量可能な最終時点までの AUC（$AUC_{0\text{-}t}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、静脈内投与後の薬物総クリアランス（CL）、定常状態での見かけの分布容積（V_{ss}）を評価した。用量で補正した C_{max} 値及び AUC 値（C_{max}/D、$AUC_{0\text{-}t}/D$、$AUC_{0\text{-}inf}/D$）も算出した。
- 安全性は、身体的診察所見、バイタルサイン、臨床検査値、併用薬、妊娠検査／パートナーの妊娠、抗 rhGUS 抗体、補体 C3、C4 CH50（又は CH100）濃度におけるベースラインから計画された評価時点までの臨床的に重要な変化を含む、有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現及び発現頻度によって評価した。

統計手法

- 最大の解析対象集団（FAS）は UX003 の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。すべての解析は FAS を対象として実施した。
- ベースラインからの変化量及び変化率、uGAG 排泄量の正常範囲に対する倍率の変化量を、被験者及び来院別の一覧にした。
- uGAG 排泄量が 50%以上低下した被験者数を投与期間及び用量別に算出した。

- 副次有効性評価項目については、6MWT、3MSCT、肺機能検査、肩関節可動域のベースラインからの変化量を被験者及び来院別の一覧にした。18 歳以下の男児及び 15 歳以下の女児については、身体測定値、z スコア、パーセンタイルを一覧にし、投与開始後データから発育速度の傾きを算出した。
- その他の有効性評価項目については、血清中 GAG 濃度、BOT-2、MPS HAQ、視力、肝脾腫大、心室心筋重量のベースラインからの変化量を被験者及び来院別の一覧にした。血清中 GAG 濃度については、ベースラインからの変化率で示した。PGI-C 値を被験者及び来院別の一覧にした。
- AE を国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.1 に従ってコード化した。治験薬投与後の AE の発現を器官別大分類及び基本語別に要約した。臨床検査値を一覧にして異常値に印を付記した。バイタルサイン、身体的診察所見、補体 C3、C4、CH50 濃度、Infusion associated reaction（IAR）を適宜一覧にした。抗薬物抗体（ADA、抗 rhGUS 抗体）抗体価及び中和抗体を被験者及び来院別の一覧にした。

結果の要約：

被験者の内訳：計 3 例の被験者を登録し、全例が全ての適格性基準を満たしていた。全 3 例が試験を継続して長期継続投与期間に進み、人道的見地からの使用への移行までにそれぞれ 118 週、124 週、132 週の最終来院まで治験薬の投与を受けた。投薬遵守率を被験者別、期間別、用量別に要約したが、投与開始後 28 週間の投薬遵守率は全例 100%であった。全期間を通した 3 例の投薬遵守率はそれぞれ 89%、91%、96%であった。試験の実施中に報告された死亡例はなく、AE により試験を中止した被験者もいなかった。

ベースラインの人口統計学的データ：

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。診断確定時の年齢は [redacted]～[redacted] 歳で、2 例（[redacted].5 歳の男性及び [redacted].4 歳の女性）は新生児の際に胎児水腫の既往歴があった。

安全性に関する結果：

2 mg/kg QOW での 14 週間の初期投与期間で、UX003 は静脈内投与にて投与でき、安全性に関する重大な懸念がないという予備的なエビデンスが得られた。

死亡例の報告はなく、AE により試験を中止した被験者もいなかった。過敏症又はその他の IAR は報告されなかった。2 例で ADA が検出された。この 2 例はいずれも長期投与に伴い抗体価が漸減する傾向を示した。

3 例全例で少なくとも 1 件の治験薬投与下で発現した AE（TEAE）が発現し、1 例は UX003 と関連なしと評価された。2 例で因果関係が否定できない TEAE が各 1 件発現した。2 例で計 11 件の SAE が発現した。2 例のうち 1 例でグレード 4 の脊髄圧迫、グレード 3 の脳室拡張を含む 9 件の SAE が発現し、もう 1 例でグレード 3 の変形性関節症を含む 2 件の SAE が発現した。SAE はいずれも治験薬と因果関係なしと評価された。

長期継続投与期に UX003 を 4 mg/kg QOW で投与した 1 例は、グレード 4 の TEAE（脊髄圧迫）により投与を中断した。当該被験者は、鼡径部ヘルニア修復の際の全身麻酔後に下肢不全麻痺を生じ、その後脊椎除圧術後に四肢麻痺を生じた。当該被験者は、その後投与を再開し、試験を完了した。MPS 患者における手術合併症として、挿管操作による頚髄圧迫が知られている

（Valayannopoulos et al. 2010）、（Walker et al. 1994）。

有効性に関する結果：

本試験の主要目的は、総 uGAG 排泄量の減少に基づいて有効性を評価することであった。LC/MS-MS 法（液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）及び NRE 法で測定したデルマタン硫酸（DS）、コンドロイチン硫酸（CS）、ヘパラン硫酸（HS）に関するデータを提示する。ただし、UX003-CL301 試験との整合のため、有効性の評価は主に DS のデータに基づいている。

初期投与期間後、UX003 1 mg/kg、4 mg/kg、2 mg/kg を 8 週間ずつ QOW 投与する強制用量増減期間に移行した。この用量増減期間の uGAG 排泄量の変化率を評価した結果、DS 及び CS を含む uGAG の急速かつ持続的な減少が示された。DS に関しては、強制用量増減期間の最高用量 4 mg/kg QOW での 3 例のベースラインからの平均減少率は 61.76%であったのに対し、強制用量増減期間の用量 1 mg/kg QOW 及び 2 mg/kg QOW での平均減少率は、それぞれ 42.18%及び 52.40%であった。用量 4 mg/kg 投与中の尿中 DS の最大減少率は、被験者 [redacted] で最大 72.6%、被験者 [redacted] で 77.0%、被験者 [redacted] で 74.6%であった。

試験実施スケジュールに従い、ベースライン時点及び投与開始後の各時点での安全性、PK、PD、免疫原性、有効性（6MWT、3MSCT、肺活量測定、BOT-2、身体測定、肩関節可動域、肝臓及び脾臓サイズ、心エコー、PGI-C、MPS HAQ、視力）の評価を含む臨床試験結果を評価した。登録可能な患者数が非常に少なかったため、以上の評価の実施が可能であることを適格性基準上必須とはしなかったため、相当数の項目が評価不能であった。このような不均一性と、被験者の年齢差が大きく少数であるという理由から、副次有効性評価項目を被験者単位で評価した。その結果、被験者ごとの症状やベースラインの重症度に照らして、被験者ごとに意味のある治療効果が示された。すべての被験者において、少なくとも 1 つの臨床的指標及び 1 つ以上のドメインに関する患者／医師／介護者／の評価で改善が認められた。

- ベースラインで肝腫大が認められた 2 例で肝臓サイズの正常化が認められた。
- 肺活量測定を実施できた 1 例で肺機能（試験終了時点で FVC の 20.7%増加、MVV の 35.5%増加）及び持久力の指標の有意な改善が認められた。
- ベースライン時点で肩関節の屈曲障害があった 2 例は治療後に年齢の正常値まで改善した。
- 1 例の BOT-2 評価で微細運動能力の軽度の改善が認められた。
- 2 例で MPS HAQ の身の回り動作及び運動の複合項目及びドメインの大半の改善が報告された。この 2 例では介護者の介助スコアの改善も報告された。
- 3 例全例で PGI-C での持久力向上／疲労軽減が報告された。

被験者単位での有効性に関する結果は第 10.4 項に記載されている。

薬物動態に関する結果：

PK 採血のための全来院時点で、UX003 は投与開始後最も早い評価時点（1 時間）で血清中に検出され、投与終了時点（4 時間）前後で最高濃度に達した。投与後、UX003 濃度は指数関数的に低下した。

血清中 UX003 濃度は見かけ上用量依存的であり、反復投与による蓄積は示唆されなかった。用量補正後の各 PK パラメータは被験者内及び被験者間ともにばらつきがみられた。全来院を通して平均 $t_{1/2}$ は 1.3～1.9 時間であった。UX003 の平均クリアランスは低値であった（範囲：0.10～

0.25 L/hr/kg）。UX003 の平均推定 V_{ss} は低値～中等値であった（範囲：0.19～0.75 L/kg）。

結論：

本第 I/II 相非盲検用量探索試験の結果から、MPS VII 型という非常に稀で慢性的に進行し、症状が多臓器におよび最終的に死に至る疾患に対する ERT として UX003（rhGUS）の臨床開発を行うことの裏付けとなる有効性及び安全性のエビデンスが示された。MPS VII 型の 3 例から得たデータを総括した結果、UX003 は MPS VII 型患者において過敏反応を生じることなく安全に投与できることが示された。3 例全例が試験を完了し、人道的見地からの使用下で UX003 の投与を継続した。uGAG 排泄量を最大限に減少でき、かつ安全に投与できる UX003 の至適用量は 4 mg/kg QOW であった。すべての被験者でベースライン時に認められた障害のうち 1 つ又は複数の身体機能に治療効果が認められた。血清中 UX003 濃度は用量依存的であり、反復投与による蓄積は示唆されなかった。

2.7.6.3 UX003-CL203 試験の概要

治験依頼者：Ultragenyx Pharmaceutical Inc.（米国カリフォルニア州ノヴァト）

最終製剤：Mepsevii™ (ベストロニダーゼ アルファ)

有効成分：ベストロニダーゼ アルファ(UX003; 遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ[rhGUS])

試験の標題：5 歳未満の MPS VII 型患者を対象とする UX003 rhGUS 酵素補充療法の非盲検試験

被験者を登録した治験責任医師及び治験実施医療機関：

[redacted] USA

[redacted] USA

[redacted]

[redacted] SPAIN

[redacted] PORTUGAL

出版物等：Qi et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling to Optimize the Dose of Vestronidase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy for Treatment of Patients with Mucopolysaccharidosis Type VII: Results from Three Trials. Clin Pharmacokinet. 2019 May;58(5):673-683 [correction: Clin Pharmacokinet. 2019 May;58(5):685].

開発のフェーズ：II

試験期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験の状態：完了

本試験の過去の報告書：中間報告書（20[redacted] 年[redacted] 月）

目的：

主要目的：

主要目的は、ムコ多糖症 VII 型（MPS VII 型）の 5 歳未満の小児被験者を対象として、ベストロニダーゼ アルファ（UX003）の安全性、忍容性、及び尿中グリコサミノグリカン（uGAG）排泄量の減少で評価した有効性を評価することであった。

副次目的：

副次目的は、発育速度及び肝脾腫大に対する UX003 の影響を評価することであった。

三次目的：

三次目的は、薬物動態（PK）を評価すること、及びライソゾームへの基質蓄積の指標、全般的な臨床的変化、心機能及び肺機能、骨代謝マーカー、身体機能及び運動能力の発達に対する UX003 の影響を評価することであった。

方法：

UX003-CL203 試験は、MPS VII 型小児被験者を対象として UX003 の安全性及び有効性を評価した非盲検単群多施設共同第 II 相試験である。同意取得時点で 5 歳未満である 15 例の登録を予定していた（うち、可能であれば胎児水腫の乳幼児を約 5 例登録）。臨床試験用の新医薬品の緊急

使用（eIND）の下で UX003 の投与を受けたことがある患者も、治験依頼者の判断で参加が認められた。

被験者は最初の 48 週間、UX003 を 4 mg / kg の用量で隔週（QOW）静脈内投与（IV）された。48 週間の治療期間を完了した被験者は、継続期間中に最大 240 週間、又は被験者が同意を撤回するか、治験責任医師又は Ultragenyx の判断で被験者に対する投与を中止するか、又は試験が中止されるまで、投与の継続を選択することができた。

予定被験者数：予定被験者数は最大 15 例であった。うち、可能であれば胎児水腫のある約 5 例の乳幼児を登録するものとした。MPS VII 型と確定診断された 8 例の被験者が登録され、うち 3 例は胎児水腫のある乳幼児であった。

適格性の評価及び主な基準：白血球又は線維芽細胞のβ-グルクロニダーゼ酵素活性測定又は遺伝子検査に基づいて MPS VII 型の診断が確定し、同意取得時点で 5 歳未満の患者を適格とした。eIND 下でベストロニダーゼ アルファを以前投与されたことのある患者も、治験依頼者の判断で登録可とした。骨髄移植又は幹細胞移植に奏効した者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた者は不適格とした。胎児水腫の幼児の適格性を評価する際には、体液過剰のリスクを考慮した。ただし、1 歳未満で死亡するリスクは水腫患者を除外するのに十分とはみなさなかった。

治験薬、用法・用量、製造バッチ番号：UX003 は、2 mg/mL の濃度の rhGUS 滅菌溶液製剤で、5.0 mL を採取できるように 10 mL のガラスバイアルに充填され供給された。UX003 を通常の生理食塩水で希釈し、隔週（QOW）で 4 mg/kg の用量で、約 4 時間かけてゆっくりと静脈内投与（IV）した。被験者には前投薬を行い、また治験薬を最初は遅い投与速度で投与しその後速度を上げることで、Infusion associated reaction（IAR）のリスクを最小限に抑えた。IAR を管理又は軽減することを目的に、投与速度を遅くすることを可とした。

試験期間中に使用された UX003 のバッチ番号は [redacted] であった。

投与期間：試験期間は 48 週間であったが、継続投与期（任意）を設け、最大 240 週間、又は被験者が同意を撤回するか、治験責任医師又は治験依頼者の裁量で被験者に対する投与を中止するか、又は試験が中止されるまで、継続治療が提供された。

試験評価項目：

主要有効性評価項目：48 週時点でのベースラインからの uGAG 排泄量の平均変化率（一般化推定方程式（GEE）分析法に基づく）

副次有効性評価項目：身体測定値、肝臓及び脾臓サイズのベースラインからの変化量

三次有効性評価項目：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、粗大運動能力尺度）、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の、ベースラインからの変化量

PK：rhGUS の血漿中濃度から算出した PK パラメータのノンコンパートメント解析

安全性：治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）及びその発現率（身体的検査所見、バイタルサイン、体重、臨床検査値、併用薬、rhGUS に対する IgG 抗体

（抗薬物抗体；ADA）及び補体（C3、C4、CH50。薬物関連 IAR 後の免疫応答を評価するため）の、ベースラインからの臨床上重要な変化を含む）

統計手法

すべてのデータは、試験実施計画書に定められた評価スケジュールに従って収集された。解析は、治験依頼者の裁量により、試験中いつでも行うことができるものとした。中間報告（20[redacted]年[redacted]月）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点までの試験期間の利用可能なデータをまとめたものである。

サンプルサイズが小さいため、症例報告書から取得したすべてのデータとその派生データが一覧表又はグラフに含まれている。記述統計を用いてデータを要約した。連続変数、平均、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値を示す。カテゴリ変数については、対応するカテゴリの被験者の数と割合を示す。すべての解析は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set）において実施した。

統計的検定は、有意水準 = 0.05 の両側検定とした。すべての p 値は、nominal p 値として表示される。要約は、eIND 下におけるベストロニダーゼ アルファでの治療有無ごとに示す。

主要な有効性解析では、一般化推定方程式（GEE）分析法を用いて、48 週時点でのベースラインからの uGAG 排泄の平均変化率を評価した。この試験報告の中では、液体クロマトグラフィー-質量分析/質量分析（LC-MS / MS）で分析されたデルマタン硫酸（DS）を解析上の主要な uGAG としている。

IAR は、投与時間との時間的相関及び特定の臨床症状に基づいて、アナフィラキシー様、アナフィラキシー、蕁麻疹（血管浮腫の有無）及び免疫複合体形成の 4 つの異なるタイプに分類された。個々の TEAE の安全性報告は並行して記録された。

ADA データは、ベースラインに比べて抗体力価が 5 倍以上増加したことを陽性基準とし、抗体陽性となった症例数によって分析した。抗体陽性の被験者及び/又は IAR が認められた被験者については、UX003 に対する免疫応答（すなわち、抗体及び補体）に関するさらなる検査値の評価が実施された。

結果の要約：

被験者の内訳：8 例がスクリーニングされ、すべての適格基準を満たし、米国、スペイン及びポルトガルの施設にて本試験に登録された。1 例（[redacted]）は eIND 下でのベストロニダーゼ アルファの投与歴があるが、選択基準に従って適格とみなされた。他の 7 例の被験者は、過去にベストロニダーゼ アルファの投与を受けたことはなかった。最大の解析対象集団にはこれら 8 例が含まれる。

1 例の被験者（[redacted]; 12.5%）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。他のすべての被験者（87.5%）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。UX003 の規制当局の承認後、試験を継続していたすべての被験者は試験への参加を終了し、市販製品に移行した。

ベースラインの人口統計学的データ：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）。ほとんどの被験者は男性（62.5%）で、非ヒスパニック/ラテン系（50.0%）だった。

すべての被験者において、*GUSB* 遺伝子変異と *GUSB* 酵素活性低下が過去に確認されていた。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。すべての被験者は、MPS VII 型に関連する複数の既往及び合併症状を含め、複雑な病歴を有していた。uGAG のベースラインレベル（すなわち、ベストロニダーゼ アルファ投与開始前）は、すべての被験者において相応する年齢の基準値上限（ULN）の少なくとも 10 倍であり、ULN の 47 倍以上の被験者も含まれていた。

有効性に関する結果：

最長 2.6 年間の UX003 投与期間にわたり uGAG 排泄量の大幅な減少が継続

事前に規定された主要有効性評価項目は、48 週時における uGAG 排泄量のベースラインからの平均変化率であった。48 週までの GEE モデルでは、各評価時点において uGAG DS の統計的に有意な（p <0.0001）減少が認められ、LS 平均（SE）値は 4 週時で-60%（6.6）、48 週時で-61%（6.4）で減少が持続していた。継続期間に入った被験者は、uGAG DS 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。

UX003 投与開始後の最初の評価では、被験者の 87.5%が治療奏効例（uGAG DS の 50%以上の減少と定義）と考えられ、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。

uGAG レベルを評価する他の方法は相応する正常値と比較することであるが、UX003 投与後には経時的に改善が認められ、uGAG DS の平均値はベースラインで ULN の 25.9 倍（n = 8）であったのに対し、48 週時には ULN の 9.7 倍（n = 7）、132 週時には ULN の 1.9 倍（n = 1）となった。

LC-MS / MS によって評価されたコンドロイチン硫酸（CS）及びその他の補足的 uGAG 評価の結果でも、同様の有意な減少を示したことから（p <0.0001）、主要な有効性評価項目の評価結果を支持している。尿中の GAG 排泄量と同様に、血清 GAG も大幅な減少を示した。12 週目以降血清 GAG レベルが低下し、その低下は治療期間中維持された。48 週時には、eIND 下での投与を受けていなかったコホート（非 eIND）での平均血清 GAG レベルは 0.488（0.066）に減少し、ベースラインから 28.90%減少した。

成長の維持

副次的な有効性の尺度として、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。ベースラインからの身長の z スコアの変化は、CDC で標準化された年齢及び性別で調整された身長に基づいている。ベースラインでは、8 例全例で成長障害があり、非 eIND 被験者よりも eIND 被験者に大きな障害（z スコア: -5.35）があった。ベースラインでの平均（SD）立位身長 z スコアは-2.630（1.17）（n = 8）だった。48 週時には、身長の z スコアが平均（SD）で 0.196（0.30）（n = 7）向上した。
過去のデータ（2 年以内）に基づく治療前の成長速度の z スコア及びベースライン後の成長速度の z スコアは、4 例の被験者で利用可能であった。全体として、UX003 投与開始後、成長速度の改善傾向が観察された（ベースラインでの平均（SD）z スコア：-2.59（1.49）、48 週時の平均（SD）z スコア：-0.39（2.10）、p = 0.27）。

超音波検査及び/又は身体診察による肝脾腫大の縮小

肝脾腫大に対する効果は、超音波検査（又は超音波検査が実施できない場合は身体診察）に基づいて、肝臓及び脾臓サイズのベースラインからの変化として評価された。

肝腫大：肝臓の超音波検査は 7 例の被験者（6 例は非 eIND、1 例は eIND 下で過去に治療を受けた被験者）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。肝臓サイズのベースラインからの有意な変化は 12 週時から観察され、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。

標準的な大きさと比較して、3 例の被験者（すべて非 eIND）がベースラインで肝腫大を有していた。ベースライン時に肝腫大を有する 3 例全例の肝臓サイズが、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。

身体診察により、6 例の被験者（5 例は非 eIND、1 例は eIND 下で過去に治療を受けた被験者）においてベースラインで肝腫大が認められた。5 例の非 eIND 被験者全例において、UX003 投与開始後 48 週時までに肝臓のサイズは正常となった。ベースラインで肝臓のサイズが異常だった eIND 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：全体として、本試験に組み入れられた被験者集団では脾腫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サイズの平均（SD）測定値は 8.17（1.11）cm（範囲：7.00 cm～10.30 cm）であった。脾臓サイズの平均値は、ベースライン値から有意な変化は認められなかった。48 週時では、ベースラインからの GEE LS 平均（SE）変化は-0.15（0.39）cm（p = 0.70）であった。

標準的な大きさと比較して、3 例の被験者（すべて非 eIND）がベースラインで脾腫を有していた。1 例の被験者（[redacted]）は、ベースライン後 4 回の評価のうち 2 回で脾臓サイズ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。

身体診察により、2 例の非 eIND 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。

MPS VII 型固有の臨床的グローバル印象の改善又は持続

本試験では、MPS VII 型特異的で年齢に適したバージョンの CGI が使用された（-3 [重度の悪化]から+3 [有意な改善]までの 7 段階のスケール）。CGI の改善は、すべての被験者で少なくとも 1 つの疾患固有の障害に対して認められた。全体として、CGI スコアは、試験終了時に改善又は変化なしであった。関節のこわばり、可動性、呼吸器症状、疲労/持久力及び感染の頻度において、それぞれ 1 例の被験者で有意な改善（+3）が認められた。

機能発達と運動能力の向上

Bayley-III：Bayley-III は、治験責任医師の臨床的判断又は被験者が評価の上限年齢を超えていたため、大半の被験者で実施されなかった。Bayley-III は、試験中に 2 例の被験者[redacted]で実施された。両被験者ともに、Bayley-III のすべてのドメインでベースラインからのスコアの改善又は安定化の一貫した傾向を示した。

粗大運動マイルストーンチェックリスト：1 例の被験者が最初の評価でチェックリストのすべての運動マイルストーンを達成し、最後の評価まで機能状態を維持した。2 例の被験者では、最初の評価から試験終了時まで運動マイルストーンの変化は認められなかった。残りの 5 例の被験者は、最初の評価後に運動マイルストーンが改善された。試験終了時に、4 例の被験者（50.0%）が粗大運動マイルストーンチェックリストのすべてのマイルストーンを達成した。

心臓及び呼吸機能の維持

全体として、心エコーによる評価では心室心筋重量に実質的な変化はみられなかった。パルスオキシメトリは、本試験の小児被験者集団における肺機能の尺度として使用された。すべての被験者のベースライン経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）は 95%以上だった。試験全体を通して、SpO_2 の評価結果は 94%以上のままだった。SpO_2 や呼吸補助の必要性に明らかな臨床的意義のある変化はなかった。

骨バイオマーカーの変化

I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）や、I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX-1）及び骨型アルカリホスファターゼ（BALP）を含む骨形成及び骨吸収の血清マーカーを評価して、骨格組織に対する UX003 の影響を評価した。MPS VII 型患者の骨マーカーはこれまでに研究されていないため、臨床的意義は不明である。

P1NP は骨形成のマーカーである。ベースラインでは、P1NP の平均濃度は 982.0 ng/mL（範囲：653~1188 ng/mL）であった。P1NP の減少は 2 週目の来院時から認められ、120 週時まで持続した。治療期終了時（48 週時）のベースラインからの平均変化量は-341.8 ng/mL であった。ただし、P1NP レベルは子供では個人ごとに大きく異なるため、時間経過に伴う変化は通常の変動を反映している可能性がある。CTX-I は骨吸収のマーカーであり、BALP は骨形成のマーカーである。ほとんどの被験者では、CTX-1 と BALP のレベルは、UX003 投与中も一定であった。CTX-I 又は P1NP には小児における年齢別の基準値がないため、これらの結果の解釈可能範囲は限定的である。

薬物動態に関する結果：すべての評価時において、UX003 は投与開始後最も早い評価時点（1 時間）で血清中に検出され、投与終了時点（4 時間）前後で最高濃度に達した。投与終了後、UX003 濃度は経時的に低下したが、評価 3 回いずれにおいても投与開始後約 8 時間の最終採血時点まで定量可能であった。

安全性に関する結果：

UX003 長期投与時の一貫した安全性プロファイル

すべての被験者が少なくとも 1 つの TEAE を発現した。比較的よく見られる TEAE は発熱だった（5 例[62.5%]）。他の TEAE のうち 4 例（50%）の被験者で報告されたのは胃腸炎、中耳炎、下痢、嘔吐であった。治験薬に関連あると治験責任医師によって評価された TEAE は 5 例の被験者（62.5%）で認められた。1 例の被験者（12.5%）は治療関連のグレード 3 の TEAE（熱性痙攣）を発現した。UX003 の投与に関連したグレード 4 の TEAE は報告されていない。

8 例のうち 3 例（37.5%）で計 12 件の重篤な TEAE が報告され、それらはアデノイド肥大（2 例の被験者においてそれぞれ 1 件）、徐脈、熱性痙攣、酸素飽和度低下（1 例の被験者で 2 件）、脊柱管狭窄症、脊椎不安定、頚髄圧迫、頚部脊柱管狭窄症、医療機器留め具の問題、及び中耳炎であった。ほとんどの重篤な TEAE は、MPS VII 型の既知の合併症と関連していた。1 例の被験者は治験薬との関連性が関連あるかもしれないと治験責任医師によって評価された重篤な熱性痙攣を発現した。治験薬の投与を中断し、被験者は抗痙攣薬、解熱薬、抗生物質を投与され、熱性痙攣は消失した。その後、被験者は投与を再開し、再発することなく治療を継続した。試験期間中に死亡は報告されておらず、治療中止又は試験中止に至った TEAE は発現しなかった。

4 例の被験者（50.0%）で IAR が認められた。すべての事象が治験責任医師により治験薬と関連あると評価され、いずれも重症度は軽度（グレード 1）又は中程度（グレード 2）であった。ほとんどの事象は治験薬の投与中断を要したが、追加の薬物療法の有無にかかわらずすべて消失

した。全体として、重篤な事象とされた IAR はなく、IAR が原因で治療中止又は試験中止に至った被験者はいなかった。IAR を経験した 4 例の被験者のうち、2 例が中和抗体陽性だった。治療に関連すると思われる過敏反応が認められた 3 例の被験者での補体の検査結果は、ほぼ正常値範囲内だった。

1 例の被験者は、治験薬投与中に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 IAR を発現した。認められた症状は、治験薬の投与中断に至ったぐずり、嘔気、嘔吐、血圧上昇があった。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。被験者は、IAR イベント後の一時点で中和抗体陽性であった。過敏反応は、その後の投与時には再発しなかった。

免疫原性の評価結果

すべての被験者はベースラインで ADA 陰性だった。rhGUS に特異的な抗体は、少なくとも 1 つの時点ですべての被験者で検出された。ベースライン後、最初に陽性の力価が認められた時期は、約 8 週目が 2 例、16 週目から 20 週目が 3 例、36 週目から 40 週目が 2 例、及び 132 週目が 1 例であった。ピーク力価の中央値は 1：6,400（範囲：1：40～1：20,480）であった。

3 例の被験者（すべて女性）において rhGUS に対する中和抗体が認められた。ADA 又は中和抗体の産生と、uGAG の減少との間に明らかな相関はなかった。中和抗体が検出された 3 例の被験者のうち、2 例において IAR が認められた。

臨床検査、バイタルサイン、身体診察、及び安全性に関連する他の観察結果では顕著な変化は認められず、試験対象集団の年齢/状態と一致していた。

結論：

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により GAG が体内で蓄積し、組織の損傷や臓器の機能不全を引き起こす、極めてまれな、生命を脅かす進行性かつ衰弱性の疾患である。疾患の不均一性により、認められる臨床症状は患者間で異なるが、MPS VII 型では肺障害、心血管合併症、関節及び骨格の異常、認知機能障害を呈する。小児 MPS VII 型患者に対する早期治療介入は、これらの臨床転帰を改善する可能性がある。

本試験の結果より、治療開始時に 5 歳未満であった小児 MPS VII 型において、最長 2.6 年間の長期 UX003 投与により uGAG レベルの急速かつ顕著で持続的な減少と、肝腫大を縮小させることが示された。成長に関しては、UX003 により身長 z スコアの安定化又は改善、及び利用可能なデータがある被験者のサブセットにおける発育速度 z スコアの改善が認められた。ただし、UX003 による発育の改善の可能性についてさらに考察するには、より長期のフォローアップが必要である。

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ー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ーンが達成された。

長期投与による安全性は UX003 の既知の安全性プロファイルと一致しており、新しい安全上の懸念は認められなかった。安全性又は有効性に対する ADA 又は中和抗体の影響は認められなかった。

以上より、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許容可能であり、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を裏付けるものであった。

2.7.6.4 UX003-CL202 試験の概要

治験依頼者：Ultragenyx Pharmaceutical Inc.（米国カリフォルニア州ノヴァト）

最終製剤：Mepsevii™ (ベストロニダーゼ アルファ)

有効成分：ベストロニダーゼ アルファ (UX003; 遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ[rhGUS])

試験の標題：MPS VII 型患者を対象として UX003 rhGUS 酵素補充療法を用いた非盲検長期継続投与試験

治験実施計画書番号：UX003-CL202

ClinicalTrials.gov 番号：NCT02432144

欧州臨床試験データベース（EudraCT）登録番号：2015-001875-32

小児臨床試験計画（PIP）番号：EMEA-001540-PIP01-13-M01

治験責任医師及び治験実施医療機関：本治験はアメリカ合衆国、ブラジル、メキシコ、ポルトガルの合計 7 か所の治験実施医療機関で実施された。治験調整医師はアメリカ合衆国[redacted]であった。

出版物等：なし

本治験の結果は UCC003-CL202 CSR 付録 16.1.11.に記載の医学学会で発表されている。

開発のフェーズ： 第 III 相

試験期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

試験の状態：完了。本最終報告書は治験終了までの有効性と安全性のデータをまとめたものである。

本試験の過去の報告書：なし

試験の背景及び根拠：

ムコ多糖症はグリコサミノグリカン（GAG）の段階的な分解に必要な酵素の欠損に起因する遺伝性代謝疾患の総称である。ムコ多糖症 VII 型（MPS VII 型又は MPS 7 型、スライ症候群）は非常に稀で、慢性的に衰弱し生命を脅かすライソゾーム病で、特に希なムコ多糖症の一つである。特異顔貌、肝脾腫大、肺疾患、心血管合併症、関節硬直、低身長、多発性異骨症と呼ばれる骨変形など、ムコ多糖症（MPS）によくみられる多彩な病態が MPS VII 型にも生じうる。多くの MPS VII 型患者は発育遅延を含む認知障害も示す。大半の MPS VII 型患者は合併症が原因で 10～20 代未満で死亡する。

UX003 は遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ（rhGUS）製剤であり、ムコ多糖症 VII 型（MPS VII 型又は MPS 7 型、スライ症候群）患者の治療の承認を受けている酵素補充療法（ERT）である。本試験（UX003-CL202）は最長 144 週間の UX003 長期投与の安全性及び有効性を評価する第III相非盲検継続投与試験であった。本治験に登録したすべての被験者は以前に Ultragenyx 社の UX003-CL301 試験（48 週間の開始時盲検化第III相試験。12 例の被験者が無作為化され、0、8、16、又は 24 週間プラセボ投与を受け、その後、それぞれ 48、40、32、又は 24 週間 UX003 投与を受けた）に参加していた。

目的：

本試験の主要目的は以下を評価することであった。

- MPS VII型被験者に対するUX003の長期安全性

本試験の副次目的は以下を評価することであった。

- MPS VII型被験者の尿中GAG（uGAG）減少に対するUX003の長期有効性

本試験のその他の目的は以下を評価することであった。

- 肝脾腫大を含むライソゾームへの基質蓄積の指標
- 他の臨床的及び機能的転帰の指標。肺機能、歩行距離、肩関節屈曲、微細運動能力、粗大運動能力、階段昇段、視力、心臓のサイズ及び機能、並びに複合ドメイン反応指数（MDRI）などを被験者の状態ごとに適用。
- 発育。全般的な健康への影響により規定され、身長（又は仰臥位身長）及び体重の発育速度の変化により評価される。
- 被験者の報告による障害、生活の質、疲労（必要に応じて）。
- 被験者又はその親／介護者による日常生活活動の変化及び影響の全般的評価（必要に応じて）。
- 個別の治療効果（ICR）の評価項目が先行試験の被験者に対して規定されていた場合、ICRを引き続き追跡することができた。

方法：

UX003-CL202 試験は、UX003-CL301 試験に組み入れられた MPS VII 型被験者を対象とした国際共同非盲検継続投与試験であった。本継続投与試験では UX003 投与の長期安全性及び有効性を最長 144 週間、又は被験者が同意を撤回するか、治験責任医師若しくは Ultragenyx 社の判断で被験者に対する投与を中止するか、又は試験が中止されるまで継続して評価した。

UX003-CL202 試験には、UX003-CL301 試験に組み入れられ試験を完了した被験者のうち、ベネフィット-リスクの観点から継続投与が妥当であると治験責任医師が判断した被験者が組み入れられた。すべての被験者が隔週で（Q2W）4 mg/kg の UX003 投与を受けた。その他の MPS に対する酵素補充療法と同様に、一部の被験者では UX003 投与による Infusion associated reaction（IAR）が発現する可能性が予測されたため、治験薬投与前に抗ヒスタミン薬の予防投与を行った。治験責任医師の判断で解熱薬の前投与を行うことも可とした。IAR の可能性を最小限に抑えるために、最初は緩徐に投与し、徐々に投与速度を上げるスケジュールで投与を行った。

身体的診察、臨床検査値の分析、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び治験薬投与下で発現した重篤な TEAE（SAE）の収集及び報告に基づいて、試験期間全体を通して安全性を観察した。

uGAG 濃度、6 分間歩行テスト（6MWT）、肺機能検査、肩関節屈曲、視力、微細運動能力及び粗大運動能力などの有効性の評価を行ったが、適切な年齢で、かつ被験者が実行できる場合に限られた。必要に応じて、炎症の血清バイオマーカー、3 分間階段昇段テスト（3MSCT）、肝脾腫大、発育速度、心臓のサイズ及び機能、ICR 評価項目（適切な場合）、患者が報告した転帰及び被験者／親／介護者による変化の全般的印象度を評価するために追加の評価を行った。144 週目の試験終了の来院を完了しなかった被験者は、試験終了時来院として治験薬の最終投与

から 30 日以内に評価を完了することとされた。30 日以内に有効性評価が実施されていた場合は、終了来院時に再度評価は行わなかった。終了時来院が 48 週目以降に行われた場合、炎症の血清バイオマーカーの採血は行なわれず、微細運動及び粗大運動能力（Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査第 2 版（BOT-2）評価は実施されなかった。

予定被験者数及び登録被験者数：予定被験者数は MPS VII 型被験者約 20 例であった。合計 12 例の MPS VII 型被験者を登録した。

適格性の評価及び主な基準：

MPS VII 型患者は非常に少ないため、本試験では基本的には参加可能なすべての患者を対象とした。6MWT や肺機能検査［努力肺活量（FVC）測定］など、臨床転帰を評価する特定の検査を実施できる被験者に限って登録するような基準を適用すると、試験が実施不可能となるおそれがあった。選択基準は GAG の蓄積及び臨床的症状がある患者を選択することを意図しており、臨床転帰を評価する特定の試験を実施する能力に影響を及ぼす可能性のある疾患の重症度については問わないものとした。

選択基準：白血球又は線維芽細胞のβ-グルクロニダーゼ酵素活性測定又は遺伝子検査に基づいて MPS VII 型の診断が確定した者。書面での同意（又は代諾者による書面での同意）の提示の意思があり、それが可能な者。試験手順に従う意思がある者。

除外基準：以前の UX003 臨床試験の安全性上の懸念から、治験責任医師及び治験依頼者より UX003 の治療再開は不可能であると判断された者。骨髄移植又は幹細胞移植が奏効した者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた者。即時の外科的介入若しくは他の治療を必要とする状態又は安全に試験に参加できない可能性がある状態にある者。併存疾患又は状態のうち、被験者を投薬遵守不良のリスクのある者、試験への参加を妨げる者、その他の安全性上の懸念を有する者。rhGUS 又はその添加物に対する過敏症があり、副作用のリスクが高いと治験責任医師が判断した者。

治験薬、用法・用量、製造バッチ番号：[redacted]。

UX003 は rhGUS を緩衝生理食塩水で調製した無菌液剤であり、2 mg/mL の濃度の酵素を含有し、5.0 mL を抜き取れる量が 10 mL ガラスバイアルに充填されて供給される。UX003 は試験期間中すべての被験者に隔週で IV 投与された。

投与期間：最長 144 週（又は被験者が試験を中止するまで）。

試験評価項目：

有効性評価項目：uGAG DS、MDRI（6MWT、FVC、肩関節屈曲、視力及び BOT-2）、肺機能検査、6MWT、肩関節の屈曲及び伸展時の最大可動域（関節角度測定）、視力（矯正あり、矯正なし）、BOT-2、疲労［小児 QoL 多次元疲労スケール（PedsQL-多次元疲労スケール）］、ICR（個々の被験者で最も大きな影響が認められた臨床的指標）、影響が認められた臨床的症状のスコア。

その他の GAG 指標［LC-MS/MS で測定した uGAG の CS 及び HS、血清中及び尿中の非還元末端（NRE）CS/DS 及び HS GAG］、肝脾腫大、心室心筋重量、3MSCT、発育、被験者の報

告による障害及び生活の質。MPS 用健康評価質問票（MPS HAQ）、小児用健康評価質問票（CHAQ）又は PROMIS 健康評価質問票（PROMIS HAQ）、医師及び被験者／親／介護者による臨床全般印象度（CGI）スケール。

安全性評価項目：本試験の 0 週目以降の TEAE、SAE、併用薬、抗 rhGUS 抗体。身体的診察所見、バイタルサイン及び臨床検査値の UX003-CL301 試験ベースラインからの臨床的に重要な変化、体重、心エコー図。

統計手法：

本試験に関する結果の記載については、「ベースライン」とは先行試験（UX003-CL301）のベースラインを指し、「0 週目」とは継続投与試験（UX003-CL202 試験）の初回来院日を指す。記述統計量に含まれるものは、UX003-CL202 試験中の uGAG 及び他の有効性評価項目に関する観測値及び UX003-CL301 試験ベースラインからの変化率である。特定の有効性評価項目については、両試験の統合データを示した。uGAG に関しては、UX003-CL202 試験の 48 週目まで一般化推定方程式（GEE）モデルを用いて示した。その後は多くの被験者が市販薬に切り替えた。

MDRI 総合指数は 6MWT、FVC、肩関節屈曲、BOT-2 微細運動熟練度、BOT-2 粗大運動熟練度、及び視力の結果を組み合わせた。24 週間ごとに、6 つのドメインの各々に対してベースラインからの変化について+1、0、又は–1 の最小重要差（MID）スコアを評価し、MID スコアを合計して MDRI の全変化を評価した。

TEAE 及び SAE の発現率と、曝露量で調整した発生率を評価した。他の安全性データ（バイタルサイン、臨床検査値、身体的診察など）は記述統計量を求めて、ベースラインからの臨床的に意味のある変化についてレビューした。抗 UX003 抗体のベースライン後の陽性抗体価の解析には、発現率及び発現までの期間が含まれた。

連続変数を被験者数及び平均、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値によって要約した。カテゴリ変数を被験者数と被験者の割合によって要約した。統計的検定では、両側α= 0.05 有意水準を使用した。

両側 95%信頼区間も示した。安全性及び有効性の解析対象は、本試験で治験薬を少なくとも 1 回投与した最大の解析対象集団（Full Analysis Set）とした。

特に指定のない限り、欠測値は補完しなかった。予定されていた来院を欠測していた場合、評価日に基づいて所定の評価項目に対するベースライン後の直近の来院予定日に、早期終了及び規定外来院をマッピングした。

結果の要約：

被験者の内訳：計 12 例の被験者を登録した。全 12 例の被験者は UX003-CL301 試験を完了後に本継続投与試験に参加した。先行試験の組み入れ群に応じて、本試験参加前の UX003 曝露期間は異なっていた（24～48 週間）。10 例は UX003-CL301 試験投与終了来院（48 週目）から UX003-CL202 試験の 0 週目に直接移行した。2 例（17%）は UX003-CL202 試験の登録遅延のために移行に際して大幅な投与空白期間が生じた（被験者 [redacted] 及び [redacted]。投与空白期間はいずれも 61 週間）。3 例（25%）は 144 週間の継続投与試験を完了し、8 例（67%）は 144 週目以前に試験を終了し、市販のベストロニダーゼ アルファ又は人道的見地からの使用に切り替え、1 例は UX003-CL202 試験の初回投与後、治験治療不遵守により UX003 投与が中止された。

人口統計学的データ及びベースライン特性：試験に登録した 12 例のうち 4 例は男性、8 例は女性であった。UX003-CL202 試験に登録した被験者の年齢の範囲は 9～26 歳（中央値 14.0 歳）であった。被験者の大半は白人／白色人種（75%）で、50%がヒスパニック系又はラテン系であった。

曝露：本継続投与試験のベストロニダーゼ アルファへの曝露期間の中央値は 107.7 週間（範囲 2～147 週間）であり、両試験を組み合わせた合計曝露期間の中央値は 140 週間（範囲 51～187 週間）であった。本継続投与試験で被験者の未投薬回数中央値は 2 回（範囲 0～18 回）であり、UX003 予定投与量の合計 90%が投与された。

有効性に関する結果：

有効性評価項目：

最長 3.6 年間の UX003 投与における uGAG の持続的かつ顕著な減少

先行試験である UX003-CL301 試験では uGAG DS の顕著かつ統計的に有意な減少が観察され、UX003-CL202 継続投与試験への移行後、2 試験合計で最長 3.6 年の UX003 投与継続時も持続していた。GEE モデルにおいて、試験の 48 週時までの各時点でベースラインに比べ統計的に有意な uGAG 排泄の減少が認められ、減少率の LS 平均（SE）は 0 週時で-62%（4.9%）、48 週時で-58%（7.2%）であった（n=10）。48 週間を超えて本試験を継続した被験者ではさらに uGAG DS が減少し、ベースラインからの平均変化率は 144 週目までのその後のすべての評価来院で 70%を上回った。

12 例全例が UX003 投与期間中に少なくとも 1 回は臨床的に意味のある uGAG DS 奏効（ベースラインから 50%以上の減少）を達成した。大半の被験者（73%～100%）で 144 週目までの各評価来院時に uGAG DS の奏効が認められた。

各評価来院での uGAG DS レベルを正常基準値と比較した場合、UX003 投与を継続すると、継続的な改善がみられた。uGAG DS はベースラインでは基準値上限の 27.5 倍（n=12）、0 週目では基準値上限の 10.7 倍（n=12）、144 週目では基準値上限の 2.6 倍（n=4）であった。

UX003 投与中の uGAG CS 及び uGAG NRE-CS/DS の持続的かつ有意な減少は uGAG DS において認められた所見を裏付けた。uGAG HS 及び血清 GAG HS のレベル（ベースラインに顕著な上昇はみられなかった）は UX003 投与により uGAG DS 未満に減少した。

MDRI で評価した場合の持続的又は改善された治療効果

uGAG 排泄量の顕著で持続的な減少に伴い、MDRI の評価においても臨床的意義のある変化が認められた。本試験 0 週時点では、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。治験実施計画書に従い、BOT-2 スコ

ア（6 つの MDRI ドメインのうち 2 つ）は 48 週間目を過ぎてからは測定されなかったため、後の来院で観察できる MDRI は減少した。

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。

6MWT によって評価した場合の移動性の持続的な改善

先行試験ベースラインからの持続的な運動機能の改善が 6MWT にて認められた。ベースラインでは、3 例の被験者が歩行できず、9 例が 6MWT を実施可能であった。ベースライン時の 6 分間歩行距離は 259.3 m（範囲：19～569 m）であったが、0 週時では 319.3 m（範囲：20～567 m）であり、平均（SE）値で 29.9 m（16.0）の改善が認められた。48 週時点では 8 例の被験者が 6MWT を実施可能で、その平均値は 308.4 m（範囲：80～556 m）であり、ベースラインに比べ 19.0 m（16.4）の改善が認められた。

肺機能の安定化

肺機能はベースラインから安定していたが、肺機能検査を完了できたのは 2 例のみであり、本評価項目の結果については解釈に限界があった。FVC%のベースライン及び 48 週時の値は、被験者[redacted]では 88.0%及び 86.0%、被験者[redacted]では 81.0%及び 84.0%であった。

肩関節可動域の安定化

全体として、この試験の大半の被験者ではベースライン時点で明らかな関節可動域制限がなく、可動域の平均値は正常範囲である約 160 度に近い 139 度であった。48 週時点まで肩関節屈曲及び伸展の平均確度に明らかな変化は認められなかった。

運動機能の安定化

運動機能に関してベースラインからの安定化がみられた。各 BOT-2 スケールスコアに関してベースラインから 48 週目までの平均（SE）変化は、微細運動精度 0.3（0.47）、手指巧緻性-0.8（0.53）、平衡能力 0.2（0.48）、走行速度及び能力 0.3（0.21）であった。

BOT-2 合計スコアにも同様の結果がみられた。

視力の安定化

視力に関してベースラインからの安定化がみられた。ベースラインから 48 週目までの平均（SE）変化は以下の通りであった。左眼（矯正なし）、1.3（0.76）行。右目（矯正なし）、1.2（0.83）行。

疲労の持続的改善

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。

個々の治療効果の改善

48 週目において、評価可能な被験者 10 例中 5 例（50%）で ICR についての MID が得られ、3 例は 6MWT について、2 例は疲労についてであった。

血清 GAG の持続的減少

血清 GAG CS と DS とを併せて（NRE 法による）、ベースラインからの平均（SE）変化率は 12 週目では-21.5%（3.50%）、24 週目では-20.6%（3.97%）であった。その後、治験実施計画書の改訂により血清 GAG は測定項目から除外された。概して、ERT による血清 GAG の変化の程度は uGAG よりも小さかった。

身体的診察によって確認された肝脾腫大の縮小

ベースラインでの身体的診察で肝臓及び脾臓のサイズを測定した被験者は 3 例のみであった。3 例全例において、ベースライン時の肝脾腫大の完全な消失（2 例）又は有意な縮小（1 例）が認められた。

心機能の安定化

左室駆出率又は左室内径短縮率に関して、ベースラインから 48 週目までに目立った変化はみられなかった［絶対変化量の平均（SE）：0.4%（3.3%）及び-1.2% （1.9%）］。ベースラインから 48 週目までに左室心筋重量、左室心筋重量係数、左室拡張期容積の平均値（SE）は上昇し［それぞれ 7.2（8.9）g、4.7（7.2）g/m^2、及び 20.5（13.2）mL］、左室収縮期容積の平均値（SE）はベースラインから 48 週目までに低下した［-5.9（3.8）mL］。

3MSCT によって評価した場合の移動性の持続的改善

48 週目の 3MSCT の評価で移動性に関して持続的改善がみられ、ベースラインから平均（SE）7.8（11.20）段増加した。

発育速度の上昇

体重はベースラインから 48 週目までに平均（SE）3.1（1.19）kg 増加した。3 例に対する評価では、発育速度は UX003 投与前の-0.8（5.04）cm/年から 2.1（0.94）cm/年に上昇した。

UX003 投与前は、評価可能な被験者 5 例の立位身長 z スコアは経時的に減少していた。UX003 投与開始後、評価可能な 3 例中 2 例では z スコアが安定し、試験間に 61 週間の投与空白期間があった 1 例では減少し続けた。

被験者の報告による障害及び疼痛の持続的改善

MPS HAQ スコア、PROMIS HAQ スコア（健康、疼痛及び全般に関して）、CHAQ スコア（活動及び立ち上がりに関して）の大半について、ベースラインから 48 週目までの改善（HAQ では負の変化に相当）が報告された。

臨床全般印象の持続的改善

48 週時点で、CGI スコアの変化なし（n=3）及び悪化（n=1）に比べて高い割合の被験者が CGI スコアの改善（+1-やや良い、+2-とても良い、+3-非常に良い）を示した（n=6）。

安全性に関する結果：

UX003 長期投与時における一貫した安全性プロファイル

12 例すべての被験者（100%）に少なくとも 1 つの TEAE が発現した。比較的よく見られる TEAE は上気道感染［7 例（58%）］、注入部位血管外漏出又は蕁麻疹［各 5 例（42%）］、咳嗽又は嘔吐［各 4 例（33%）］、及び胃食道逆流性疾患、鼻閉又は鼻炎［各 3 例（25%）］であった。他のすべての TEAE の報告は 2 例以下であった。
曝露量調整後の発生率が高かった事象は上気道感染及び注入部位血管外漏出（各 0.7 件/人年）、

蕁麻疹（0.3 件/人年）、咳嗽（0.3 件/人年）であった。治験責任医師のよると、ほとんどの TEAE の重症度は軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であった。3 例（25%）に重度（グレード 3）と評価された TEAE が 1 件以上発現した。生命を脅かす（グレード 4）又は死亡（グレード 5）と評価された TEAE はなかった。

12 例中 4 例（33%）に合計 9 件の SAE が発現し、喘息クリーゼ、気管支痙攣、間質性肺疾患、胃腸炎、頭部損傷（1 例に 2 件の事象）、頭痛、蕁麻疹（1 例に 2 件の事象）であった。死亡は報告されておらず、TEAE による治験薬投与中止例又は治験中止例はなかった。

UX003 投与中に 7 例（58%）に IAR が発現した。報告されたすべての IAR はグレード 1 又は 2 であり、管理可能であった。IAR には投与部位に関連する局所症状が含まれ、静脈内浸潤及び腫脹をはじめ、蕁麻疹、そう痒性斑状皮疹、潮紅、そう痒性丘疹性皮疹、呼吸窮迫などであった。1 例に非重篤の IAR と再発した重篤な IAR（蕁麻疹、隆起性赤色皮疹及びそう痒性皮疹）及び呼吸窮迫も単一事象として発現したため、コルチコステロイド及び抗ヒスタミン薬の追加の前投与を要した。ただし、同被験者は UX003 投与を継続した。IAR の結果として投与を中止した被験者又は試験への参加を中止した被験者はいなかった。継続投与試験ではアナフィラキシー様過敏症の症例はなかった。1 例には UX003 投与と関連ある SAE が発現し、投与中に気管支痙攣及び蕁麻疹が発現した。治験薬の投与を中断し、事象は同日消失した。同被験者は投与を継続し、事象の再発は認められなかった。

試験中に血液学的検査値、生化学検査値、尿検査結果、又はバイタルサインの臨床的に重大な変化は観察されなかった。多くの初診時の身体的診察所見が試験中の再診検査で認められた。

一部の所見は試験中に変化し、そのうちいくつかの結果は、ベースライン時の MPS VII 型の心血管症状及び肝脾腫大の異常などの UX003 投与中における正常化であった。

免疫原性に関する結果：

中和抗体の明らかな影響なし

12 例中 8 例（67%）は UX003-CL301 試験又は UX003-CL202 試験で少なくとも 1 つの ADA を有し、これは被験者のベースライン ADA 抗体価の中央値の 4 倍を上回るものであった。7 例（58%）は UX003-CL202 試験で 0 週目以降に少なくとも 1 つの確定した ADA 抗体価を有し、またこれらの被験者全例において UX003-CL301 試験でも少なくとも 1 回 ADA が確認されていた。1 例のみ（[redacted]）の抗体価が 0 週目以降に 1：5,000 超であった。

ADA 産生と IAR との間に関連はみられなかった。

7 例（58%）においていずれかの試験で中和抗体が認められた。そのうち 4 例（33%）は UX003-CL301 試験でのみ中和抗体が認められ、3 例（25%）は両試験で中和抗体が認められた。全体として、中和抗体の存在は UX003 投与中の uGAG 排泄量の減少に対して明らかな影響は及ぼさなかった。

結論：

MPS VII 型は非常に稀で、慢性的に衰弱し生命を脅かす疾患である。ライソゾーム酵素であるβ-グルクロニダーゼの欠損に起因し、その結果として体内に GAG が蓄積し、組織の損傷及び器官の機能不全に至る。疾患の不均一性により罹患者間で臨床症状が異なることもあるが、患者の生活に対する MPS VII 型の影響は深刻なことが多く、肺疾患、心血管合併症、関節及び骨格

の障害、認知障害を引き起こす可能性がある。

先行試験である第 III 相試験（UX003-CL301）では、24～48 週間の UX003 投与により uGAG が 50%以上有意に減少し、臨床的に意味のある変化がもたらされることが MDRI の評価で実証された。本継続投与試験の結果から、合計 3.6 年までの長期 UX003 投与は、uGAG の持続的かつ有意な低下、MDRI 及び CGI スコアによって評価された治療効果の持続的な改善、移動性及び患者報告アウトカムの持続的改善と関連することが示された。長期投与期間中に、肩関節可動域、運動機能、視力、又は心機能の目立った悪化はみられなかった。肝脾腫大は縮小した。先行試験から本試験への試験移行時に 1 年を超える投与空白期間があった 2 例の被験者、及び継続投与試験中に複数回の未投薬があった被験者の有効性の結果から、投与の薬力学的及び臨床的ベネフィットを維持するためには、UX003 投与の継続的な遵守が重要であることが裏付けられた。長期曝露による安全性は UX003 の既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の懸念は確認されなかった。安全性又は有効性に対する ADA 又は中和抗体の影響は認められなかった。

以上より、第 III 相継続投与試験 UX003-CL202 試験のデータから、全体集団及び被験者ごとに、UX003 の最長 144 週間の追加投与が好ましいベネフィット：リスク比を継続してもたらすことが実証された。UX003-CL301 試験と本継続投与試験の結果を合わせ、UX003 による酵素補充療法を長期継続することにより、MPS VII 型被験者は許容できる忍容性及び安全性プロファイルのもとベネフィットを得られることが実証された。

本報告書の作成日及び版数：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、第 1.0 版

2.7.6.5　SDG001 試験の概要

治験の標題	ムコ多糖症VII型（Sly 症候群）を対象とした beta-glucuronidase 補充療法の効果・安全性評価のための医師主導治験
被験薬名	開発コード：UX003 予定される一般名称等：ベストロニダーゼ　アルファ 医薬品の成分名：組換えヒトベータグルクロニダーゼ
対象とした疾患	ムコ多糖症VII型（スライ症候群）
治験デザイン・目的・比較対照・期間・用量・被験者母集団	【デザイン】 ・52 週間にわたる対照群のないオープンラベル試験 【目的】 ・ムコ多糖症VII型の患者を対象として、未承認薬ベータグルクロニダーゼの日本人における安全性、薬物動態を明らかにする。酵素補充療法の有効性について探索的に評価する。 【比較対照】 ・対照群がない治験として実施した。 【期間】 ・52 週間（投与期間 50 週間、後観察期 2 週間） ・2019 年 1 月 ～ 2020 年 12 月 【用量】 ・UX003（ベストロニダーゼ　アルファ）4 mg/kg を隔週、静脈内投与した 【被験者母集団】 ・ムコ多糖症VII型患者
治験依頼者	大阪市立大学医学部附属病院　小児科・新生児科　濱﨑考史
治験実施計画書番号	SDG001
開発のフェーズ	第II相試験
治験開始日	2019 年 1 月 16 日（第一症例の文書による同意取得日）
治験の早期中止	なし
治験終了日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終被験者の 52 週評価完了日）
治験責任医師	大阪市立大学医学部附属病院　小児科・新生児科　濱﨑考史
治験依頼者の責任者及び連絡先	濱﨑　考史 大阪市立大学医学部附属病院　小児科・新生児科部長 〒545-8586　大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-5-7 電話：06-6645-[redacted]　FAX：06-[redacted]
GCP 遵守の陳述	本治験は、ヘルシンキ宣言（2013 年改訂）に基づく倫理的原則、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2」及び「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省

	令」を遵守して実施された。すべての治験にかかわる文書、資料は各責任部署において適切に保管されている。 アポプラスステーション株式会社　CRO 事業部 CRO 監査室 監査責任者：大内　直樹
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

公表文献：なし

診断及び主要な組入れ基準：

以下の選択基準のすべてを満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しないムコ多糖症VII型（MPS VII 型）の患者を対象とした。

選択基準

1) MPS VII型と確定診断された者

①白血球中ベータグルクロニダーゼの活性低下を認める

②ライソゾーム病の臨床所見（肝腫大、関節拘縮、気道狭窄、呼吸機能低下等）を認める

2) 年齢が 4 歳から 40 歳までの者

3) 書面によるインフォームドコンセント、又は未成年の患者の場合、法的に認可された代理人による書面同意を事前に得ている者

4) 妊娠可能な女性患者（男性の患者では妊娠の可能性があるパートナーがいる場合）では、治験期間中及び投与終了後 30 日間、表 9.3-1（妊娠可能な女性の定義及び避妊法）に示す避妊方法に従う意思を示した者

5) 妊娠の可能性のある女性患者は、スクリーニング時に妊娠検査が陰性であり、治験期間中に追加の妊娠検査に同意を得た者

6) UX003 の投与を受けていない者

除外基準

1) 骨髄・造血幹細胞移植が成功した、或いはドナー細胞のキメリズムが確認できる者

2) 治験開始 3 か月前又は治験期間中に大手術を予定しているため安全に参加することが困難と判断される者

3) rhGUS 又はその添加物に対する既知の過敏症を有すると判断される者

4) 妊娠中あるいは授乳中の者、又は治験期間中に妊娠を予定している者

5) スクリーニング前 30 日以内に UX003 以外の治験薬（薬物やデバイス）を使用するか、予定されているすべての試験評価を完了する前に他の治験薬を必要とする者

6) 治験責任医師により、痛みや重症度から外科治療や他の治療が直ちに必要、或いは治験への安全な参加が困難と判断された者

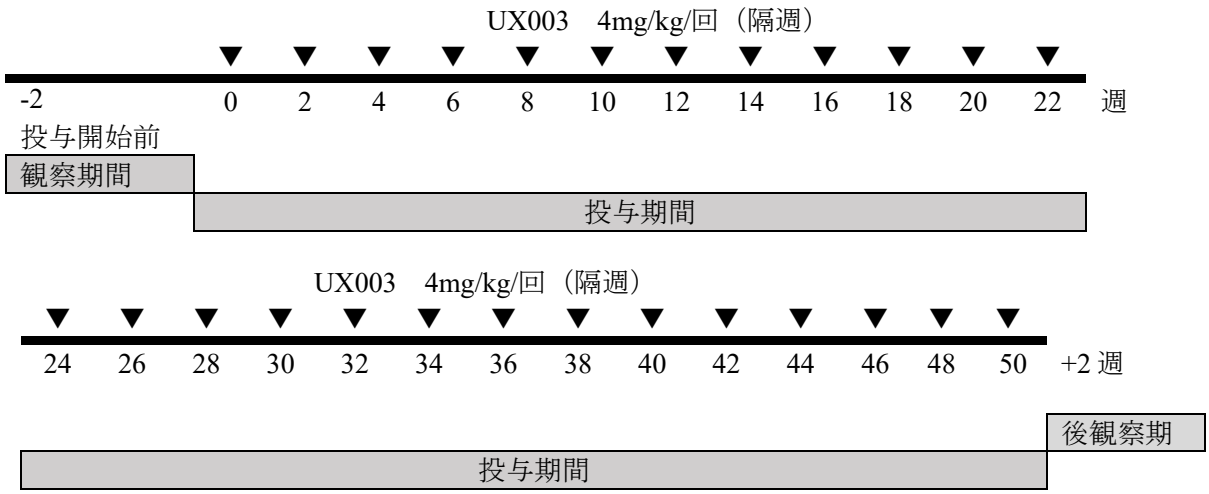
7) 併存疾患や患者の状態、検査異常等により、治療の遵守が困難な者、本治験を完了することが難しい者、治験参加に非協力的な者、安全性が懸念される状態にある者と治験責任医師により判断される場合

用量及び投与方法

用量：ムコ多糖症VII型の患者に対し、UX003 を 4 mg/kg の用量で隔週静脈内投与した。
合計 26 回、50 週間。

投与方法：UX003 の投与量は、最新の被験者の体重（kg）に基づいて決定した。正しい用量を投与するために算出された治験薬の容量をバイアルから取り出し、生理食塩液の注入バッグに無菌状態で移した。希釈した容量の 2.5%を最初の 1 時間かけて注入し、残りを 3 時間で注入した。

治験期間：治験期間スケジュールを下図に示す。



治験期間：観察期間開始日から評価期間最終日までの期間とした。

観察期間：被験者の同意取得日から治験薬の投与開始までの期間とした。

治 療 期：50 週間

後観察期：2 週間

評価期間：治験薬の投与開始から評価期間最終日までの期間とした。ただし、中止した被験者は、投与開始から最終投与 2 週後までの期間とした。

評価基準：

(1)　有効性

1)　主要評価項目：

・開始から 24 週後までの、個々の被験者の各尿中グリコサミノグリカン（GAGs）（コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸）排泄量のベースラインからの減少

2)　副次評価項目：

・発達年齢、発達指数の初回投与時からの変化

・肝・脾臓容積の初回投与時からの変化

・心機能検査の初回投与時からの変化

・6 分間歩行試験・3 分間昇段試験の初回投与時からの変化

・視力検査の初回投与時からの変化

・呼吸機能検査の初回投与時からの変化

・24 週以降の尿中 GAGs の持続的低下

(2) 薬物動態

初回投与時、12 週時点及び 22 週時点での、治験薬投与の 15 分前、投与開始 1 時間後、投与終了時（投与終了の 5 分前)、投与終了後から 15 分・30 分・60 分･120 分・180 分後、さらに投与終了後 6～8 時間に採血し、以下の項目を算出した。

・血漿中薬物濃度

・$AUC_{0\text{-}t}$　：最終採血時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

・C_{max}　：最高血漿中濃度

・AUC_{inf}　：投与開始後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

・T_{max}　：最高血漿中濃度到達時間

・CL　：クリアランス（投与量/AUC_{inf}）

・V_{ss} 値　：定常状態分布容積

(3) 安全性

安全性の解析対象集団を対象として「治験薬に伴う有害事象」について以下を集計した。

なお、全ての有害事象について、ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）に基づき、症例報告書に記入された医師報告の有害事象名より、SOC（器官別大分類）と PT（基本語）に読み替えを行った。

・有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合

・各有害事象の発現者数及び発現割合

・程度別の有害事象の発現者数及び発現割合

あわせて、有害事象が発現した被験者の一覧表を作成した。一覧表に記載する項目は、「被験者番号、年齢、合併症、併用薬、試験治療の投与量、有害事象の名称、程度、発現日、有害事象に対する処置の有無、転帰、試験治療との関連性」とした。

統計学的手法：

本治験は対象疾患が希少疾患であり、症例数が 3 例と少数であることから、有効性、薬物動態及び安全性のデータについては、全症例について記述的に解析したため、特筆すべき統計学的手法は用いなかった。

要約・結論：

(1) 有効性

有効性の解析は、UX003 投与を行った全 3 例を対象に実施した。

本治験では、主要評価項目である投与開始時から 24 週評価時までの尿中 GAGs の変化において、コンドロイチン硫酸とデルマタン硫酸の排出量が、全症例で投与開始時より速やかに減少が認められ、4 週時点では概ね 50%から 50%以上の減少を示しており、その減少傾向は

24 週まで保たれ、24 週時点では 3 例ともコンドロイチン硫酸とデルマタン硫酸の排泄量について 50%以上の減少が認められた。このことにより、日本人でも UX003 の有効性が示された。24 週以降の尿中 GAGs の推移は、50 週まで隔週投与を継続した 2 例（M[redacted]、M[redacted]）では、52 週時点の評価でコンドロイチン硫酸排泄量及びデルマタン硫酸排泄量の 50%以上の減少を示し、UX003 の持続的な効果が確認された。M[redacted]に関しては、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たため、44 週以降の投薬が行われなかった。M[redacted] の 52 週の来院基準日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（アロワンス：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）であったが、M[redacted] が来院したのは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、52 週のアロワンス外ではあるがこの日の測定・検査結果を本治験での最終評価として扱うこととした。M[redacted] は、隔週投与が継続できていた 36 週時点では、尿中 GAGs の低下が持続していたが、約 5 か月の治験薬未投与期間後の最終評価時のコンドロイチン硫酸排泄量はベースラインと同程度（+3.1%）であり、デルマタン硫酸もベースラインに比べると排泄量は減少していたものの、36 週時点よりもその排泄量は増加していた（36 週時：56.6%減少、52 週評価時：38.4%減少）。被験者への治験薬投与中断により、治験治療開始前と同程度にまで尿中 GAGs が上昇したことから、尿中 GAGs 減少が維持されるのは投与中の組換えヒト GUS の治療効果であることを示している。

6 分間歩行試験において、全症例で歩行距離が向上したことにより、MPS による歩行障害等の運動機能障害に対しても有効であることが示唆された。

発達検査や視力検査、呼吸機能検査での結果は、投与開始時と 52 週評価時で大きな変化は認められなかった。

肝臓容積変化については、M[redacted] 及び M[redacted] では大きな変化は認められなかったが、M[redacted] では 24 週時点で 26.4%の増大が認められた。M[redacted] で投与前から肝腫大が確認されており、また、24 週評価時に発熱をしたため、肝臓容積の増大は急性変化の可能性も考えられた。52 週評価時には、ベースラインと同程度となり、大きな変化は認められなかったため、24 週時点の肝腫大は急性変化によるものと考えられた。脾臓容積変化率については、全症例で大きな変化は認められなかった。

薬物動態については、いずれの評価時点においても投与開始前の血中濃度は定量限界値未満であったため、隔週反復投与時には UX003 は血中に蓄積しないことが示唆された。また、各被験者での C_{max} 及び AUC_{inf} は、いずれの PK 評価時点においても、概ね同程度であり、UX003 の PK は少なくとも 24 週間は投与期間に影響を受けないと考えられた。

また、3 例中 2 例で抗薬物抗体（ADA）が検出されたが、UX003 に対する中和抗体は検出されなかった。いずれの症例においても尿中 GAGs の減少及び 6 分間歩行距離の延長が認められたことから、ADA の存在は有効性に影響を及ぼすものではないと考えられた。

(2)　安全性

安全性の解析は、治験薬投与に至った全 3 例を対象に実施した。

本治験では、1 例の被験者で 16 件の有害事象が発現した。報告された有害事象のうち、重篤な有害事象（M[redacted] での発熱）は、UX003 との因果関係はないと考えられた。他の有害事象も非重篤かつ軽度の事象で、UX003 に起因する事象はなかった。

他の被験者では、52 週評価時まで有害事象は発現せず、全症例で注入に伴う反応（IAR）の発現もなく、投与中止や休薬に至る有害事象も報告されておらず、UX003 の 50 週までの隔

週投与について、安全性上の問題はなかった。

表 11.4-11 に示したように、52 週評価時までの間において、3 例中 2 例で ADA が検出されたものの、UX003 に対する中和抗体は検出されなかった。

(3) 全般的結論

ムコ多糖症VII型治療薬である UX003 の日本人における有効性及び安全性と薬物動態を評価することが本治験の目的であった。

本治験では、主要評価項目である投与開始時から 24 週評価時までの尿中 GAGs の変化において、全例でコンドロイチン硫酸とデルマタン硫酸の排出量が、投与開始時からの速やかな減少が認められ、4 週時点では概ね 50%から 50%以上の減少を示しており、その減少傾向は 24 週まで保たれ、24 週時点では 3 例ともコンドロイチン硫酸とデルマタン硫酸の排泄量について 50%以上の減少が認められた。このことから、日本人患者でも UX003 の有効性が確認された。24 週以降の尿中 GAGs の推移は、50 週まで隔週投与を継続した 2 例（M[redacted]、M[redacted]）では、52 週時点の評価でコンドロイチン硫酸排泄量及びデルマタン硫酸排泄量の 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 週時点までは尿中 GAGs 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コンドロイチン硫酸排泄量はベースラインと同程度であり、デルマタン硫酸も 36 週時に比べ増加が認められた。被験者への治験薬投与中断により、治験治療開始前と同程度にまで尿中 GAGs が上昇したことから、尿中 GAGs 減少が維持されるのは投与中の組換えヒト GUS の治療効果であることを示している。

6 分間歩行試験において、3 例全例で歩行距離が延長し、運動機能の改善が認められた。歩行距離の延長は、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。

発達検査や視力検査、呼吸機能検査での結果は、投与開始時と 52 週評価時で大きな変化は認められなかった。

肝臓容積は、M[redacted] 及び M[redacted] では大きな変化は認められなかったが、M[redacted] ではベースライン比較して 24 週評価時で 26.4%の増大が認められた。52 週評価時には、ベースラインと同程度となり、大きな変化は認められなかったため、24 週時点の肝腫大は急性変化によるものと考えられた。脾臓容積は、全症例で大きな変化は認められなかった。

薬物動態については、いずれの評価時点においても投与開始前の血中濃度は定量限界値未満であったため、隔週反復投与時には UX003 は血中に蓄積しないことが示唆された。また、各被験者での C_{max} 及び AUC_{inf} は、いずれの PK 評価時点においても、概ね同程度であり、UX003 の PK は少なくとも 24 週間は投与期間に影響を受けないと考えられた。

また、3 例中 2 例で ADA が検出されたが、UX003 に対する中和抗体は検出されなかった。いずれの症例においても尿中 GAGs の減少が認められ、IAR を含め安全性上問題となる事象の発現も認められなかったことから、ADA の存在は UX003 の有効性及び安全性に大きな影響を与えるものではないと考えられた。

UX003 が投与された 3 症例中、1 例の被験者で 16 件の有害事象が発現したが、本剤との因果関係はすべての有害事象で否定された。また、治験期間中の臨床検査にて、基準値範囲外の値が検出された項目については、臨床上意義のある変化（異常）として認められなかっ

た。加えて、酵素補充療法の投与後に IAR が発現する可能性があることが知られているが、本治験では全症例において認められなかった。52 週評価時までを通じて、UX003 の投与中止や休薬に至る有害事象も発現していないことから、UX003 投与による治療は忍容性及び安全性が高いと考えられる。

MPS VII 型は、希少疾患であるため、被験者数を増やして検証することは非常に困難であるが、少数例ながらも、日本人での有効性及び安全性が確認できたことは、UX003 が本疾患の治療薬として非常に有効であることの有力な裏付けとなったと考えられる。

2.7.6.6 UX003-CL001 の概要

治験依頼者：Ultragenyx Pharmaceutical Inc.（米国カリフォルニア州ノヴァト）

標題：長期間酵素補充療法を受けたムコ多糖症 I、II、VI 型患者における尿中グリコサミノグリカン（uGAG）排泄量と臨床評価指標又は転帰の関係に関する後方視的カルテ調査

治験実施計画書番号：UX003-CL001

米国臨床試験用医薬品申請（IND）番号： 123788

治験責任医師及び治験実施医療機関： [redacted], UK.

開発のフェーズ：該当なし（Retrospective Chart Review：後方視的カルテ調査）

調査期間：開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

背景及び根拠：

疾患経過や臨床効果の予測に関連した適切なバイオマーカーの有無は、治療法の開発において重大な影響を及ぼす。ムコ多糖症 VII 型（MPS VII）のように、重症度が多岐にわたるものや全身症状が多様であるもの、また患者数が極端に限られるような疾患では、バイオマーカーによる評価がもっとも妥当と考えられる評価方法になることがある。ムコ多糖症（MPS）の病因は広く知られており、グリコサミノグリカン（GAGs）の段階的分解に関与するいくつかのライソゾーム酵素のうち一つが欠損したことにより、GAGs がライソゾームに蓄積する一連の先天性疾患群である。現れる臨床症状は様々であるが、特徴的な症状の大部分は複数の MPS の病型で似通っている。

広範な臨床及び非臨床データより、正常範囲を上回る尿中 GAG（uGAG）排泄量の程度が、MPS における疾患の重症度や臨床転帰を予測し得ることが示されている。MPS に対して現在 4 つの酵素補充療法（ERT）が承認されている（MPS I 型に対するラロニダーゼ、MPS II 型に対するイデュルスルファーゼ、MPS VI 型に対するガルスルファーゼ、MPS IVA 型に対するエロスルファーゼ アルファ）。これらの ERT の臨床試験では、uGAG の速やかな減少が認められ、ERT 開始から 4~6 週後にはプラトーに達することが示された。また、滞っている生化学的代謝を ERT で促進すること及びそれに伴う uGAG 減少が臨床的機能及び患者転帰の改善に関連していた。MPS I、II、VI 及び IVA 型に対する既承認の 4 つの ERT の広範なデータ及び MPS VII 型モデル動物におけるデータから、uGAG 減少は MPS VII 型における臨床的有用性の予測にも有用であると示唆される。

これを支持するため、最長 10 年の治療歴があり臨床評価及び uGAG 測定が実施された 50 例の MPS 患者を対象にカルテ調査を実施した。本調査の目的は、長期間 ERT で治療された MPS I、II 及び VI 型患者におけるデータを収集し、uGAG 減少度合いと長期臨床機能及び転帰の関係を MPS での主な臨床症状を指標として評価することであった。MPS VII 型でも多くの共通した臨床症状が認められることから、これらの MPS でのデータは MPS VII 型でも当てはまるものと考えられる。

目的：

本調査の主な目的を以下に示す。

- 総 uGAG 排泄量（mg/mmol creatinine）及び関連する臨床転帰に対する ERT の影響を評価する
- uGAG 減少と臨床機能及び転帰の関係を MPS での主な臨床症状を指標として評価する

方法：

本調査は ERT による治療を少なくとも 1 年間実施した MPS I、II 及び VI 型患者を対象とした後方視的カルテ調査であった（最長 10 年間の投与症例も含まれた）。

解析は、uGAG の持続的減少の度合いと長期臨床機能及び転帰の関係を、MPS での主な臨床症状（MPS VII 型における特徴的な症状でもある）を指標として正式に評価するため実施した。

適格性の評価及び主な基準：

選択基準：白血球又は線維芽細胞のβ-グルクロニダーゼ酵素活性測定又は遺伝子検査に基づいて MPS I、II 又は VI 型の診断が確定した者。少なくとも 1 年間、ERT（ラロニダーゼ、イデュルスルファーゼ又はガルスルファーゼ）による治療を受けた者。

除外基準：骨髄移植又は幹細胞移植が奏効した者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた者。

治験薬：

本調査では治験治療は実施されなかった。

調査項目：

- uGAG 排泄量
- 臨床機能指標（歩行機能（6 minutes walk test [6MWT]）、呼吸機能（努力肺活量[FVC]の正常予測値%など）、身長発育速度
- 臨床転帰指標（Clinical Global Impression of Change（CGIC）、人工呼吸器管理状態、歩行状況など）

統計手法

解析集団に含まれた被験者はいずれも 1 年以上 ERT による治療を受けた患者であった。統計解析においては、uGAG 減少に対する ERT の効果、及び長期間の uGAG 減少が通常診療の一環として評価された臨床評価指標に及ぼす影響に注目した。実施された解析は、後方視的カルテ調査の中で抽出可能であったデータの量及び質に基づいて実施した。

結果の要約：

被験者の内訳及び背景：カルテ情報を参照しデータが収集された 50 例全例が解析に含まれた。50 例のうち、MPS I 型が 18 例（36%）、MPS II 型が 23 例（46%）、MPS VI 型が 9 例（18%）で

あった。ERT を開始した時期は 7.3±4.9 歳であり、治療期間の平均は 6.8±2.4 年であった（範囲：1-10.9 年）。ほぼ全例（96%）が毎週酵素補充療法を受けていた。大部分の患者は小児期に ERT を開始しており（うち 5 歳以下で開始したのは 44%）、12 歳以上で ERT を開始したのはわずか 10%であった。

結果：いずれの MPS においても、uGAG 排泄量のベースラインからの約 50%の減少が ERT 開始後 6 ヵ月以内に達成され、治療期間を通じてその減少は持続していた。uGAG 減少と長期臨床的有用性の関連を調べるため、6MWT、スパイロメトリー（FVC%）、身長及び CGIC が本後方視的調査の中で調べられた。

6MWT の ERT 開始前後の比較は、ERT 開始前の 6MWT の結果のあった 16 例で可能であった。MPS I 型、II 型及び VI 型の患者において、ERT による治療は経時的な歩行距離の改善をもたらし、ベースラインと最後 3 回の評価を比較して平均 28m 歩行距離が延長した。uGAG 減少量と長期的な 6MWT の推移の比較から、uGAG 減少量が多いほど、有効例（6MWT で 23m を超えて歩行距離が延長した例）の比率が高いことが示された。uGAG 減少量 60%を閾値としたとき、統計学的有意差が認められ（$p<0.05$）、閾値を 40%としたとき、強い傾向が認められた（$p=0.07$）。これらのデータから、uGAG 減少幅が大きいほど、6MWT で有効例となる可能性が高まることが示された。

肺機能の ERT 開始前後の比較は、ERT 開始前のスパイロメトリーの結果のあった 16 例で可能であった。16 例中 10 例で、FVC（正常予測値%）の安定化又は改善が認められた。ERT 開始前と ERT 後の変化量は最小限であり（1%未満）、uGAG 減少量と肺機能に対する効果の相関を評価することは困難であった。MPS の自然経過として病理的に予測される加速的な呼吸機能の悪化は認められず、治療により呼吸機能の経時的な悪化が最小化されたものと考えられた。

発育速度（パーセンタイル/年）は、12 ヵ月以上 24 ヵ月以内の間隔で ERT 開始前後にそれぞれ 2 回以上身長が測定された患者において計算された。ERT 開始前は、成長速度は-1.92 パーセンタイル/年であったのに対し、ERT 開始後は-0.99 パーセンタイル/年に改善した。uGAG 減少量と発育速度の変化量の比較から、uGAG 減少量が大きいほど ERT 開始後の発育速度の増加量が大きいことが示唆された。

CGIC は、患者の状態に関する医師報告アウトカムの ERT 開始前後での変化を収集するために、データ収集の際にスコア化された。スコアは全例において収集され報告された。37 例の患者は、ERT 開始後に状態が改善したと医師により評価された。得られた結果から、uGAG の減少が大きいほど、医師が状態が改善したと評価する可能性が高まることが示され、uGAG が 50%以上減少した患者のスコアが 1.6 だったのに対し 50%未満の減少量の患者では 0.4（$p=0.005$）であり、60%以上の減少を閾値としたときも同様の結果であった。

結論：

本調査より、uGAG の早期及び全期間を通しての減少が、種々の臨床評価指標の長期的変化を予測することが示された。uGAG の減少量が大きいにもかかわらず転帰不良であった患者は 1 例も認められなかった。後方視的研究であることや、通常診療で様々な評価指標に対して収集されたデータの一貫性の課題のため、解析には限界があったものの、概して uGAG 減少量の大きさと良好な長期的臨床転帰が関連することを支持する結果であり、迅速承認にあたって uGAG 減少量を主要バイオマーカー評価項目とすることの妥当性が支持された。

2.7.6.7　UX003-CL002 の概要

治験依頼者：Ultragenyx Pharmaceutical Inc.（米国カリフォルニア州ノヴァト）

試験の標題：ムコ多糖 VII 型患者における機能状態に関する情報収集のための非介入研究

治験実施計画書番号：UX003-CL002

米国臨床試験用医薬品申請（IND）番号： 123788

調査実施者：[redacted], USA.

開発のフェーズ：該当なし

背景及び根拠：

ムコ多糖症はグリコサミノグリカン（GAGs）の段階的分解に関与するいくつかの酵素のうちいずれかが欠損することで生じる一群の先天代謝異常症である。種々のムコ多糖症は多くの特徴が似通っているが、各ムコ多糖症は欠損している酵素が異なる別の疾患である。ムコ多糖症 VII（MPS VII）型は、GAGs の代謝に必要な酵素のうちβ-グルクロニダーゼというライソゾーム酵素が欠損した疾患である。

MPS VII 型の臨床症状及び疾患進行の重症度は幅広いスペクトラムからなる。MPS VII 型は極めて希少な疾患であるため、医学誌での詳細な症例報告は相対的に少なく、そのため疾患の頻度や臨床兆候の正確な評価は困難である。医学誌の報告よりもより体系的に MPS VII 型患者集団の特徴を評価するため、MPS VII 型患者を診察している全世界の医師に対する体系的な調査が Ultragenyx Pharmaceutical Inc.により委託され、Montano により実施された（Montano 2013）。この調査ははじめての包括的な調査であり、極めて希少な本疾患に関する予備的な知見をもたらした。

この疾患の臨床症状や疾患進行の不均一性により、臨床試験デザイン、特に有効性評価項目の選定は大変困難であった。そこで、MPS VII 型患者の調査が実施され、患者の機能状態が及ぼす影響が評価された。この調査の目的は、本疾患による患者負担をさらに理解し、UX003（遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ、rhGUS）の有効性及び安全性を評価する第 III 相臨床試験において、個々の被験者での臨床評価指標を選定することであった。

目的：

本調査の目的を以下に示す。

1. MPS VII 型患者における臨床症状の種類及び重症度を特定する
2. これらの症状が患者の機能状態に及ぼす影響を理解する
3. MPS VII 型患者における臨床試験で用いる、個々の被験者における臨床評価項目の選定に活用する

方法：

本調査に参加する患者及び患者家族は、MPS VII 型患者において UX003 の有効性及び安全性を評価する第 III 相試験に参加できる可能性のある患者又は家族であった。最大 12 例の患者又は親/介護者/法定代理人が本調査に参加した。電話インタビューが実施され、MPS VII 型患者の経験が情報収集された。

適格性の評価及び主な基準：

選択基準：

・18 歳以上で自身で回答可能な患者、又は回答者となる親/介護者/法定代理人が 18 歳以上

・MPS VII 型の診断された患者、又は MPS VII 型と診断された患者の親/介護者/法定代理人

治験薬：

本調査では治験薬投与は実施されなかった。

調査項目：

本調査は下記の項目を収集できるようデザインされた。

セクション 1：患者の人口統計及び背景

セクション 2：MPS VII 型に対する理解

参加者は、日常生活の活動に支障を来す MPS VII 型の症状を 3 つ挙げるよう質問された。

以下のドメインも評価された：神経学的/行動能力、身体構造、持久力及び移動性、呼吸機能、協調及び微細運動機能、関節痛及び関節硬直、視力及び疲労。

最後の質問では、日常生活において MPS VII 型がどれくらい活動に影響を及ぼしているかを参加者が評点した。

結果の要約：

参加者には最初に自由回答質問として、日常生活の活動に支障を来す MPS VII 型の症状を 3 つ挙げるよう質問した。MPS VII 型とともに生活することについてより理解するため、神経学的/行動能力、身体構造、持久力及び移動性、呼吸機能、協調及び微細運動機能、関節痛及び関節硬直、視力及び疲労のドメインについても質問し、機能的活動に対してどの程度影響があるかを 5 段階にて評点した。

患者又は患者家族から報告された機能障害の要約を下表に示す。

	影響を及ぼす因子*										Montano, 2013
機能障害	**Subject 1**	**Subject 2**	**Subject 3**	**Subject 4**	**Subject 5**	**Subject 6**	**Subject 7**	**Subject 8**	**Subject 9**	**Subject 10**	**n=46** （報告頻度(%)）
持久力/移動性	高	高	高	高	高	高	高	低	低	高	移動制限 ~78%
呼吸機能	低	中	中	高	中	高	低	低	低	低	呼吸機能低下 ~65%
日々の生活やセルフケア能力	低	中	高	低	低	高	低	低	低	中	鷲手~55% 鉤爪様指 52%
（微細運動機能に関連するもの）	中	高	高	中	高	高	中	高	高	中	関節可動域減少 ~85% 関節硬直 ~72%
筋骨格系障害（例：関節硬直）	中	高	高	高	中	低	高	低	低	高	評点なし
疲労	中- 高	中- 高	高	高（股関節痛）	低- 中	低	中	高	低- 中	低	関節痛 ~42% 体屈曲時の疼痛 ~50% 呼吸時の疼痛 ~10%
疼痛	低	低	高	高	低	低	低	低	低	低	視力障害~25% 角膜混濁~62%
視力	高	-	-	-	-	中	高	-	-	-	運動亢進 ~38% 攻撃的行動 ~22% うつ ~18% 不安障害 ~10%

* 機能障害に影響を及ぼす因子：*常に/常ではないがしばしば＝高；時々＝中；めったにない/まったくない＝低*

** 乳児又は成人の MPS VII 型患者の臨床症状

結論：

本患者調査より、移動性の減少、関節硬直、疲労、疼痛及び日々の生活やセルフケア（微細運動機能に関連）の行動制限が、個々の聞き取りの中で臨床的問題として高くランク付けされた。これらの結果から、第 III 相試験で選択された臨床転帰の評価項目（6 分間歩行テスト、粗大運動機能、微細運動機能、ゴニオメトリー、疲労や機能障害並びに疼痛に関する患者報告アウトカムなど）が支持された。

これまでに、医学誌の報告よりもより体系的に MPS VII 型患者集団の特徴を評価するため、MPS VII 型患者を診察している全世界の医師に対する体系的な調査が Ultragenyx Pharmaceutical Inc.により委託され、Montano により実施された。様々な種類の臨床兆候の頻度が評価され、MPS 患者に影響を及ぼすことが知られている臨床的問題の種類に基づいて分類された。80%程度の患者で認められた身体的特徴は、粗な顔貌、巨頭、短頚及び低身長などであった。関節硬直や動作制限、移動制限や突背奇形は 60-80%の患者で認められた。40-70%の頻度で認められたのは、肝脾腫大、呼吸機能障害、閉塞性気道疾患、心臓弁膜症であった。この調査ははじめての包括的な調査であり、極めて希少な本疾患に関する予備的な知見をもたらし、第 III 相試験での臨床評価項目の選択にも反映された。

Montano による医師に対する調査結果に加え、今回の MPS VII 型患者個々の調査により、MPS VII 型に関連した臨床症状の種類や重症度、種々の症状が機能状態に与える影響、及び第 III 相試験での評価項目の選択において重要な情報が得られた。