

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換えムコ多糖症II型治療剤

イズカーゴ[®]点滴静注用10mg

IZCARGO[®] for I.V. infusion 10mg

パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）を12.5 mg含有
一般名	和名：パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Pabinafusp Alfa (Genetical Recombination)（JAN）、 pabinafusp alfa (INN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2021年3月23日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2021年5月19日
販売開始年月日	販売開始年月日：2021年5月19日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：JCRファーマ株式会社 プロモーション提携：住友ファーマ株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	JCRファーマ株式会社 TEL：0800-100-8100

本IFは2024年7月改訂（第3版）の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページでご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1		
2. 製品の治療学的特性	2		
3. 製品の製剤学的特性	2		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3		
6. RMPの概要	4		
II. 名称に関する項目			
1. 販売名	5		
2. 一般名	5		
3. 構造式又は示性式	5		
4. 分子式及び分子量	6		
5. 化学名（命名法）又は本質	6		
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6		
III. 有効成分に関する項目			
1. 物理化学的性質	7		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7		
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7		
IV. 製剤に関する項目			
1. 剤形	8		
2. 製剤の組成	8		
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	9		
5. 混入する可能性のある夾雑物	9		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		
7. 調製法及び溶解後の安定性	9		
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9		
9. 溶出性	9		
10. 容器・包装	10		
11. 別途提供される資材類	10		
12. その他	10		
V. 治療に関する項目			
1. 効能又は効果	11		
2. 効能又は効果に関連する注意	11		
3. 用法及び用量	11		
4. 用法及び用量に関連する注意	12		
5. 臨床成績	12		
VI. 薬効薬理に関する項目			
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	28		
2. 薬理作用	28		
VII. 薬物動態に関する項目			
1. 血中濃度の推移	35		
2. 薬物速度論的パラメータ	36		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	36		
4. 吸収	36		
5. 分布	36		
6. 代謝	38		
7. 排泄	38		
8. トランスポーターに関する情報	38		
9. 透析等による除去率	38		
10. 特定の背景を有する患者	38		
11. その他	38		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目			
1. 警告内容とその理由	39		
2. 禁忌内容とその理由	39		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39		
5. 重要な基本的注意とその理由	39		
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40		
7. 相互作用	41		
8. 副作用	41		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42		
10. 過量投与	42		
11. 適用上の注意	43		
12. その他の注意	43		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	44		
2. 毒性試験	45		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	46		
2. 有効期間	46		
3. 包装状態での貯法	46		
4. 取扱い上の注意	46		
5. 患者向け資材	46		
6. 同一成分・同効薬	46		
7. 国際誕生年月日	46		

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準記載年月日、販売開始年月日	46
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	46
11. 再審査期間	47
12. 投薬期間制限に関する情報	47
13. 各種コード	47
14. 保険給付上の注意	47
XI. 文献	
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	51
2. その他の関連資料	51

略語表

略語	略語内容
adaptive behavior AE	適応行動相当年齢 [Vineland-II適応行動尺度にて用いる指標] (adaptive behavior age equivalent)
ADCC	抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cellular cytotoxicity)
AE	発達年齢 (age equivalent)
BBB	血液脳関門 (blood-brain barrier)
CDC	補体依存性細胞傷害 (complement-dependent cytotoxicity)
DQ	発達指数 (developmental quotient)
DS	デルマタン硫酸 (dermatan sulfate)
DTI	拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging)
FAS	最大の解析対象集団 (full analysis set)
Fc	免疫グロブリンの結晶化可能フラグメント (fragment crystallizable)
FcRn	胎児性Fc受容体 (neonatal Fc receptor)
GAG	グリコサミノグリカン (glycosaminoglycan)
hIDS	ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ (human iduronate-2-sulfatase)
hIgG1	ヒト免疫グロブリンG1 (human immunoglobulin G1)
HS	ヘパラン硫酸 (heparan sulfate)
hTf	ヒトトランスフェリン (human transferrin)
hTfR	ヒトトランスフェリン受容体1 (human transferrin receptor 1)
IR	投与関連反応 (infusion reaction)
IDS	イズロン酸-2-スルファターゼ (iduronate-2-sulfatase)
K_D	解離定数 (dissociation constant)
k_{el}	消失速度定数 (elimination rate constant)
LVMI	左室心筋重量係数 (left ventricular mass index)
M6P	マンノース-6-リン酸 (mannose-6-phosphate)
M6PR	カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体 (cation-independent mannose-6-phosphate receptor)
mAb	モノクローナル抗体 (monoclonal antibody)
pAb	ポリクローナル抗体 (polyclonal antibody)
Tf	トランスフェリン (transferrin)
TfR	トランスフェリン受容体1 (transferrin receptor 1)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イズカーゴ[®]点滴静注用10mg（以下、本剤）の有効成分であるパピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）は、日本の J C Rファーマ株式会社が開発したヒトトランスフェリン受容体1（hTfR）を特異的に認識するヒト化抗体とヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（hIDS）の遺伝子組換え融合タンパク質である。本剤は、J C Rファーマ株式会社が自社開発した J-Brain Cargo[®]技術、すなわちヒト化抗hTfR抗体との融合により血液脳関門（BBB）通過能を付与する新規技術を用い創製した、世界初のBBB通過型酵素製剤であり、ムコ多糖症II型の中枢神経系症状及び全身症状に対する治療薬として開発された。

ムコ多糖症II型は、グリコサミノグリカン（GAG）の分解経路に関与するライソゾーム内の酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）の遺伝的欠損又は活性低下をきたすX連鎖劣性遺伝疾患である。IDSの欠損又は活性低下に伴い、全身の組織にヘパラン硫酸（HS）やデルマトン硫酸（DS）といったGAGが蓄積し、網膜変性、知能低下、滲出性中耳炎、難聴、閉塞性呼吸障害、拘束性肺疾患、心臓弁膜症、肝脾腫、関節拘縮、骨変形及び巨舌等の臨床症状が現れる^{1) -3)}。臨床表現型は、知的障害を伴わない又はその障害が軽度である軽症型（Attenuated type）と知的障害を伴う重症型（Severe type）に大別され、患者の約3分の2が重症型と推定されている^{4) , 5)}。中枢神経系症状としては、知能低下だけでなく、行動の異常や過活動、睡眠障害、けいれん発作などが生じ⁶⁾、これらの症状は重症型のみならず軽症型の患者でもみられ、患者の日常生活を大きく制限し生活の質（QOL）を低下させている。ムコ多糖症II型患者に対する主な治療は、骨髄移植や臍帯血移植による造血幹細胞移植と酵素補充療法である。酵素補充療法は造血幹細胞移植に比べて患者に対する侵襲性が低い治療への導入が容易であり、かつ移植関連死亡等のリスクがなく比較的安全であることから、ムコ多糖症II型と診断された患者における治療法の第一選択となっている^{2) , 7)}。しかし、従来の酵素補充療法は、全身症状には効果が認められるが、BBBの存在により酵素が脳内に移行しないため、中枢神経系に作用せず、無治療の場合と同程度に脳が萎縮し、知的障害も進行するとされている^{2) , 4)}。現在の酵素補充療法にJ-Brain Cargo[®]技術を適用することで、全身症状に対しては既存酵素補充療法に劣らない効果を有し、また、これまで改善できなかった中枢神経系症状への効果が期待できると考え、本剤をムコ多糖症II型の治療薬として開発を進めた。

国内で行われた第I/II相臨床試験（JR-141-101）及び第II/III相臨床試験（JR-141-301）において、ムコ多糖症II型患者の全身症状及び中枢神経系症状に対する有効性及び安全性を評価した。さらに安全性の評価にはブラジルで行われた第II相臨床試験（JR-141-BR21）の結果を加えて解析した。それらの結果により本剤の医薬品製造販売承認申請を行い、2021年3月に承認された。

開発段階では、本剤の画期性や見込まれる有効性、対象疾患の重篤性、並びに本邦での早期の製造販売承認申請の必要性を踏まえ、2018年3月27日に厚生労働省より先駆け審査指定制度の対象品目として指定を受けた【先駆け審査（30薬）第2号】。

また、本邦では2020年9月18日に「希少疾病用医薬品」の指定を受けた。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、J-Brain Cargo[®]技術を適用して、ヒト化抗hTfR抗体とhIDSを融合させることにより酵素にBBB通過能を付与して創製した、世界初のBBB通過型酵素製剤である。（「VII. 5. (4) 髄液への移行性」の項参照）
- (2) 本剤の薬力学的作用は、薬効バイオマーカーである脳脊髄液中のHS濃度、並びに血清及び尿中のHS、DS濃度の減少作用として確認された。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) 国内第II/III相臨床試験^{注)}において、中枢神経系症状を反映するバイオマーカーである脳脊髄液中HS濃度〔主要評価項目〕は、初回投与時は5856±2614 ng/mL、本剤投与52週後は2124±882.6 ng/mLであり、52週後において初回投与時と比較して減少した（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (4) 国内第II/III相臨床試験^{注)}において、新版K式発達検査2001を用いた発達評価では、52週間の投与期間を通して、疾患重症度が軽症型の患者8例全例でAEの上昇が認められ、重症型の患者ではAEは維持傾向にあった。Vineland-IIを用いた発達評価では、52週間の投与期間を通して重症型の患者19例のうち11例で±3カ月の範囲に適応行動相当年齢（adaptive behavior AE）が維持され、7例で3か月を超える改善が認められた。-3か月を下回った患者は1例のみであった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (5) 国内第II/III相臨床試験^{注)}において、既存酵素製剤からの切り替え患者において、血清中、尿中の基質濃度、肝臓及び脾臓容積、心機能、歩行試験等その他の臨床症状の評価項目の値に変動はみられなかった。また既存酵素製剤の治療歴がない新規治療患者においては、基質濃度の速やかな低下や肝臓及び脾臓容積の減少がみられ、全身症状への有効性を有することが示された。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (6) 重大な副作用として、重度のinfusion reactionがあらわれることがある。
国内第II/III相臨床試験^{注)}において、副作用の発現割合は53.6%であり、5%以上に発現した副作用は、発熱、蕁麻疹、悪寒であった。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

注) ムコ多糖症II型患者を対象とした臨床試験

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は、本剤の画期性や見込まれる有効性、対象疾患の重篤性、並びに本邦での早期の製造販売承認申請の必要性を踏まえ、2018年3月27日付けで厚生労働省より先駆け審査指定制度の対象品目として指定を受けた〔指定番号：先駆け審査（30薬）第2号〕。

また、本剤は「ムコ多糖症II型」を予定される効能又は効果として2020年9月18日付けで厚生労働省より、希少疾病用医薬品の指定を受けた〔指定番号：（R2薬）第486号〕。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に製造販売後臨床試験又は使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集すること。
- ・ 本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び使用成績調査について、定期的に試験成績及び解析結果を提出すること。
- ・ 本剤の有効性及び安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

製造販売後、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じることが求められている。（流通管理は実施していない）

6. RMPの概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
過敏症関連事象 (アナフィラキシーを含む)	抗体産生の影響	長期投与における安全性
1.2 有効性に関する検討事項		
長期投与における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
製造販売後臨床試験 (JR-141-302試験)
製造販売後臨床試験 (JR-141-401試験)
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
製造販売後臨床試験 (JR-141-302試験)
製造販売後臨床試験 (JR-141-401試験)
一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：イズカーゴ[®]点滴静注用 10mg

(2) 洋名：IZCARGO[®] for I.V. infusion 10mg

(3) 名称の由来：「イズカーゴ」は本剤の名称として新たに案出された造語である。

「イズ」は本剤の適応症であるムコ多糖症II型の欠損酵素の名称であるiduronate-2-sulfatase（イズロン酸-2-スルファターゼ）の一部を採用したものであり、「カーゴ」は本剤を開発するに際し用いられた血液脳関門通過技術（J-Brain Cargo[®]）に由来するものである。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）：Pabinafusp Alfa（Genetical Recombination）（JAN）、pabinafusp alfa（INN）

(3) ステム：-fusp（融合タンパク質）

3. 構造式又は示性式

パピナフスプ アルファは、ヒト化抗ヒトトランスフェリン受容体抗体とヒトイズロン酸-2-スルファターゼの遺伝子組換え融合糖タンパク質である。975個のアミノ酸からなるヒトトランスフェリン受容体の特異的に認識するヒト化抗体重鎖（ γ 1鎖）をN末端側に融合したヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（H鎖-IDS）2分子及び219個のアミノ酸からなるヒトトランスフェリン受容体の特異的に認識するヒト化抗体軽鎖（ κ 鎖）（L鎖）2分子から構成される。H鎖-IDS内にそれぞれ9本のN結合型糖鎖を有し、H鎖-IDSとL鎖の分子間で1箇所（H鎖-IDS Cys221とL鎖 Cys219）、H鎖-IDS分子間で2箇所（Cys227とCys227及びCys230とCys230）にジスルフィド結合を形成している。

[H鎖-IDSのアミノ酸配列]

C509：ホルミルグリシン
N298、N456、N540、N569、N671、N705、
N750、N938、N962：糖鎖結合
C-C：ジスルフィド結合
下線部：相補性決定領域

EVQLVQSGAE	VKKPGESLKI	SCKGSGYSFT	NYWLGWVRQM	PGKGLEWMGD	50
IYPGGDYPTY	SEKFKVQVTI	SADKSISTAY	LQWSSLKASD	TAMYYCARSG	100
NYDEVAYWGQ	GTLVTVSSAS	TKGPSVFLPLA	PSSKSTSGGT	AALGCLVKDY	150
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTQTYI	200
CNVNHKPSNT	KVDKKVEPKS	CDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLPPKPKD	250
TLMISRTPEV	TCVVDVDSHE	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	300
YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KQGPREPQVY	350
TLPPSRDELDT	KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	EWESNGQPEN	NYKTTPPVLD	400
SDGSFFLYSK	LTVDKSRWQQ	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK	SLSLSPGKGS	450
SETQANSTTD	ALNVLIIIVD	DLRPSLGCYG	DKLVRSPNID	QLASHLLFQ	500
NAFAQQAVCA	PSRVSFLTGR	RPDTTRLYDF	NSYWRVHAGN	FSTIPQYFKE	550
NGYVTMSVGK	VFHPGISSNH	TDDSPYSWSF	PPYHPSSEKY	ENTKTCRGPD	600
GELHANLLCP	VDVLDVPEGT	LPDKQSTEQA	IQLLEKMKTS	ASPFPLAVGY	650
HKPHIPFRYP	KEFQKLYPLE	NITLAPDPEV	PDGLPPVAYN	PWMDIRQRED	700
VQALNISVPY	GIPIVDFQRK	IRQSYFASVS	YLDTQVGRLL	SALDDLQLAN	750
STIIAFTSDH	GWALGEHGEW	AKYSNFDVAT	HVPLIFYVPG	RTASLPEAGE	800
KLFPYLDPFD	SASQIMEPGR	QSMDLVELVS	LFPTLAGLAG	LQVPPRCVPV	850
SFHVELCREG	KNLLKHFRRF	DLEEDPYLPG	NPRELIAYSQ	YRPSDIPQW	900
NSDKPSLKI	KIMGYSIRTI	DYRYTVWVGF	NPDEFANFS	DIHAGELYFV	950
DSDPLQDHNM	YNDSQGGDLF	QLLMP			

[L鎖のアミノ酸配列]

C-C : ジスルフィド結合
下線部 : 相補性決定領域

DIVMTQTPLS	LSVTPGQPAS	ISCRSSQSLV	HSNGNTYLHW	YLQKPGQSPQ	50
LLIYKVSNRF	SGVPDRFSGS	GSGTDFTLKI	SRVEAEDVGV	YYCSQSTHVP	100
WTFGQGTKVE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK	150
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDYSTYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE	200
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC				

4. 分子式及び分子量

分子式 : タンパク質部分、4本鎖 : $C_{11906}H_{18168}N_{3120}O_{3616}S_{70}$

H鎖-IDS : $C_{4895}H_{7446}N_{1272}O_{1469}S_{29}$

L鎖 : $C_{1058}H_{1642}N_{288}O_{339}S_6$

分子量 : 約300,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本 質 : パピナフスプ アルファは、ヒト化抗ヒトトランスフェリン受容体モノクローナル抗体及びヒトイズロン酸-2-スルファターゼからなる遺伝子組換え融合糖タンパク質 (分子量 : 約300,000) である。パピナフスプ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。パピナフスプ アルファは、219個のアミノ酸残基からなるA鎖2本と、975個のアミノ酸残基からなるB鎖2本からなる。そのA鎖は、抗ヒトトランスフェリン受容体抗体のL鎖 (κ 鎖) からなり、またそのB鎖の1~448、449~450、及び451~975番目は、それぞれ抗ヒトトランスフェリン受容体抗体のH鎖 (γ 1鎖)、リンカー及びヒトイズロン酸-2-スルファターゼからなる。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名 : パピナフスプ アルファ (遺伝子組換え)

治験番号 : JR-141

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色、澄明又はわずかに濁った液
- (2) 溶解性
該当資料なし
- (3) 吸湿性
該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
- (6) 分配係数
該当資料なし
- (7) その他の主な示性値
pH：6.2～6.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-80±10℃、暗所	48ヵ月	規格に適合した
その他の試験	5±3℃、暗所	1ヵ月	規格に適合した
	25±2℃/60±5%RH、暗所	1ヵ月	規格に適合した

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、酵素活性、定量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ
酵素活性

定量法

紫外吸収法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
注射剤、用時溶解（凍結乾燥製剤）
- (2) 製剤の外観及び性状
白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
溶解時のpH：6.2～6.8（5 mg/mL 日局注射用水）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.2（5 mg/mL 日局注射用水）
- (5) その他
窒素置換
バイアル内は陰圧である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	イズカーゴ点滴静注用 10mg	
有効成分 (1バイアル中)	パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え） ^{注1)}	12.5 mg ^{注2)}
添加剤 (1バイアル中)	塩化ナトリウム 精製白糖 リン酸二水素ナトリウム水和物 リン酸水素ナトリウム水和物 ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール ^{注3)} 水酸化ナトリウム 塩酸	2.0 mg 187.5 mg 5.34 mg 5.64 mg 0.8125 mg 適量 適量

注1) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本剤は、調製時の損失を考慮し、1バイアルからパピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）10 mgを注射可能な量として確保するために過量充填されている。

注3) 抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含有。

- (2) 電解質等の濃度
該当しない
- (3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の重合体、分子欠損体及び遊離物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		5±3℃、暗所	36ヵ月	無色ガラス製バイアル (ゴム栓、キャップ付き)	規格に適合した
加速試験		25±2℃、60±5%RH、 暗所	6ヵ月		規格に適合した
苛酷試験	温度	40±2℃、暗所	3ヵ月		規格に適合した
	光	25±2℃、 総照射量白色光120万lux・h以上、 近紫外光200 W・h/m ² 以上		上記のバイアル+無包装 上記のバイアル+紙箱包装	規格に適合した 規格に適合した

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、酵素活性、不溶性微粒子、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤の溶解法を含む調製時の注意は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

溶解法	保存条件	保存期間	結果
注射用水2.4 mLで溶解	5±3℃、暗所	2週間	規格に適合した
	25±2℃、暗所	7日間	規格に適合した

試験項目：酵素活性、不溶性微粒子、含量等

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装
イズカーゴ点滴静注用 10mg : 1バイアル

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質

容器・施栓系	材質
バイアル	ホウケイ酸ガラス（無色）
ゴム栓	レギュラーブチルゴム
フリップオフキャップ	アルミニウム、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ムコ多糖症II型

<効能又は効果の設定根拠>

本剤の効能又は効果は、ムコ多糖症II型患者を対象として国内で実施した第I/II相試験（JR-141-101試験）及び第II/III相試験（JR-141-301試験）の結果に基づき設定した。JR-141-101試験では、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）（商品名：エラプレーズ点滴静注液6 mg、以下、既存酵素製剤）により治療されているムコ多糖症II型患者を対象として、本剤を1.0又は2.0 mg/kg/週の用量で週1回計4回点滴静脈内投与した結果、既存酵素製剤から本剤に切り替えた後も血清中及び尿中のHS濃度及びDS濃度に特筆すべき変動はみられず、本剤の全身症状に対する有効性が既存酵素製剤に劣らないことが示唆された。さらに、全ての患者でサロゲートマーカーである脳脊髄液中HS濃度が減少したことから、静脈内に投与した本剤が脳内に移行して蓄積基質を分解することが示唆された。

JR-141-301試験では、ムコ多糖症II型患者を対象として、本剤を2.0 mg/kg/週の用量で週1回計52回点滴静脈内投与した結果、本剤は脳脊髄液中HS及びDS濃度に対して減少及び蓄積予防効果を有することが示された。臨床症状としての発達評価の結果においても全般的に発達年齢の上昇又は維持傾向がみられたことから、本剤は中枢神経系症状に対して有効であると判断した。

また、既存酵素製剤による治療歴がある患者において、血清中HS濃度は投与開始前と比べて26週時点及び52週時点で減少し、血清中DS濃度は26週時点及び52週時点にかけて大きな変動はみられなかった。既存酵素製剤による治療歴がある患者の尿中HS及びDS濃度については、尿中ウロン酸濃度も含めて本試験期間を通して顕著な変動はみられなかった。以上の結果より、血清中及び尿中のHS濃度及びDS濃度で示される全身症状においては、既存酵素製剤に劣らない効果を有することが確認された。以上の臨床試験成績より、ムコ多糖症II型に対し、全身症状に対する効果だけでなく中枢神経系症状への効果も示唆されたことから、効能又は効果を「ムコ多糖症II型」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

中枢神経系症状の改善又は進行の抑制が必要と考えられる患者に対して投与を検討すること。

<解説>

本剤の静脈内投与により、ムコ多糖症II型患者の全身症状に加え、中枢神経系症状に効果が期待できることから、効能又は効果に関連する注意として、「中枢神経系症状の改善又は進行の抑制が必要と考えられる患者に対して投与を検討すること。」を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1 kgあたり2.0 mgを週1回、点滴静注する。

薬剤調製時及び薬剤投与時の注意は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本申請におけるムコ多糖症II型に対する本剤の用法及び用量は、JR-141-101試験、JR-141-301試験及びJR-141-BR21試験の結果に基づき設定した。

JR-141-101試験において、1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週の投与群間で、有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いはなく、infusion reaction (IR) 発現の可能性を考慮して本剤の投与中及び投与終了後に十分な観察を行うこと、また、必要に応じて適切な処置を行うことで、2.0 mg/kg/週までの忍容性が確認された。血漿中薬物濃度は、投与開始時刻から約3時間後（投与終了時）に用量に依存した C_{max} を示し、いずれの用量でも類似のプロファイルで消失した。また、3週後（4回目投与時）の本剤投与前に採取したいずれの患者の血漿からも薬物が検出されていないことから、本剤を2.0 mg/kgまでの用量で週1回反復投与したときの蓄積性はないと考えられた。

JR-141-301試験において、2.0 mg/kgの本剤を週1回計52回点滴静脈内投与した結果、本剤の投与によりIRに該当する有害事象の発現が認められたものの、特筆すべき事象の発現はみられなかったことから、既存酵素製剤と比べても本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと判断した。

JR-141-BR21試験において、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg又は4.0 mg/kgを週1回計26回点滴静脈内投与した結果、副作用の発現割合は4.0 mg/kg投与群で他の投与群に比べて高く、1.0 mg/kg及び2.0 mg/kg投与群では国内試験と同程度であった。また、中枢神経系症状を評価するための脳脊髄液中HS濃度では、1.0 mg/kg投与群に比して、2.0 mg/kg及び4.0 mg/kg投与群で初回投与時から26週時にかけて有意な減少がみられた。全身症状を評価する他項目においても、本剤が既存酵素製剤に劣らない効果を有することが確認された。

以上の臨床試験成績より、安全性について特筆すべき問題はなく、かつ脳脊髄液中のHS濃度の減少を最大限期待できる投与量を2.0 mg/kgと判断し、用法及び用量を「通常、パビナフスプ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1 kgあたり2.0 mgを週1回、点滴静注する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。

infusion reaction が発現するおそれがあるため、初回投与の際は、8 mL/時を目安に投与を開始すること。患者の忍容性が十分に確認された場合、徐々に投与速度を上げてよい。[1.1、1.2、8.1、8.2、11.1.1、14.1.1 参照]

<解説>

本剤による副作用としてinfusion reaction（IR）が発現している。IRが生じるリスクを回避する方策として、患者の臨床症状を十分に観察し、本剤の投与速度を低速から開始し、IRが生じないように十分注意しながら投与速度を上げていく必要があるため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第I/II相	JR-141-101	アジア人 ムコ多糖症II型患者 14例	◎	◎	◎	非盲検、多施設共同 第1期：用量漸増試験 第2期：無作為化試験
国内第II/III相	JR-141-301	アジア人 ムコ多糖症II型患者 28例	◎	◎		非盲検、多施設共同単 群試験
海外第II相	JR-141-BR21	アジア人以外 ムコ多糖症II型患者 20例	○	○	○	非盲検、多施設共同無 作為化並行群間試験

◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

国内第I/II相臨床試験^{8), 9)}

試験番号	JR-141-101
目的	ムコ多糖症II型患者を対象に、本剤の安全性及び本剤を静脈内投与した際の血漿中薬物動態を確認し、本剤のムコ多糖症II型の中枢神経系症状及び全身症状に対する有効性を探索する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同 第1期：用量漸増試験、第2期：無作為化試験
対象	ムコ多糖症II型患者 14例 第1期：2例 第2期：1.0 mg/kg/週投与群 6例、2.0 mg/kg/週投与群 6例

投与方法	<p>[第1期] 初回は本剤0.01 mg/kg、2回目は0.1 mg/kg、3回目は1.0 mg/kg、最終の4回目は2.0 mg/kgを、週1回点滴静注する。投与時間は3時間とし、医師の判断により3時間以上も可とした。試験期間は4週間とした。</p> <p>[第2期] 本剤1.0 mg/kg又は2.0 mg/kgを週1回、点滴静注する。投与時間は3時間とし、医師の判断により3時間以上も可とした。試験期間は4週間とした。なお、16歳未満の患者は1.0 mg/kg/週投与群に割り付け、その他の患者は1.0 mg/kg/週投与群あるいは2.0 mg/kg/週投与群に無作為割り付けを行った。</p>
評価項目	<p>[有効性・薬物動態]</p> <p>血漿中薬物濃度、薬物動態パラメータ</p> <p>[探索的有效性]</p> <p>脳脊髄液中薬物濃度（第2期のみ）、脳脊髄液中ヘパラン硫酸（HS）濃度及びデルマトン硫酸（DS）濃度（第2期のみ）、尿中グリコサミノグリカン（GAG）濃度、尿中HS濃度及びDS濃度、血清中HS濃度及びDS濃度、肝臓及び脾臓容積（CT検査）、心機能（心エコー検査）</p> <p>[安全性]</p> <p>有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、鉄関連検査、尿検査）、バイタルサイン、12誘導心電図、抗体検査（抗IDS抗体、抗パピナフスプ アルファ抗体）、infusion reaction（投与関連反応）</p>

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1 kgあたり2.0 mgを週1回、点滴静注する。」である。

結果

<有効性・薬物動態>

・血漿中薬物濃度

[第1期] 各患者における血漿中薬物濃度は、投与開始時刻から約3時間後（投与終了時刻頃）に、用量に依存した C_{max} を示し、患者間で類似の薬物動態プロファイルで消失した。いずれの患者においても、初回の0.01 mg/kg投与時には、全時点で血漿中に本剤は検出されなかった。また、2回目投与以降のいずれの用量においても、投与開始から約24時間後（投与終了21時間後頃）までに本剤は血漿中から消失した。

[第2期] 薬物動態解析対象集団における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。また、3週後の本剤投与前に採取したいずれの患者の血漿からも薬物濃度が検出されていないことから、本剤を2.0 mg/kgまでの用量で週1回、4週間反復投与したときの蓄積性はないと考えられる。

薬物動態パラメータ [第2期]

	初回投与時				3週後（4回目投与時）			
	1.0 mg/kg/週投与群		2.0 mg/kg/週投与群		1.0 mg/kg/週投与群		2.0 mg/kg/週投与群	
	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差
C_{max} (ng/mL)	6	4180.0±2453.6	6	11338.3±6838.9	6	4071.7±1704.3	6	13083.3±9906.6
t_{max} (h)	6	3.558±1.147	6	3.275±0.250	6	3.478±0.808	6	3.200±0.226
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	6	14687.9± 10503.5	6	37473.8± 13580.8	6	12857.7± 7681.8	6	39186.9± 19294.9
$t_{1/2}$ (h)	2	4.898±0.944	3	4.099±0.513	0	—	2	4.482±1.085
Vd (L)	4	16.357±7.730	5	9.272±5.510	2	—	5	9.416±8.937
CL (L/h)	4	3.022±1.054	5	1.984±0.355	2	—	5	2.107±0.722

<探索的有效性>

1) 脳脊髄液中薬物濃度

FASを対象に初回投与前及び3週後投与終了4～6時間後に採取した脳脊髄液中の薬物濃度を評価したところ、血液混入により薬物濃度が適切に測定できなかった可能性がある3時点を除き、いずれの患者の評価時点でも本剤は検出されなかった。

2) 脳脊髄液中HS濃度及びDS濃度

第2期についてFASにおける投与群ごとの脳脊髄液中HS濃度及びDS濃度の初回投与前（ベースライン）と3週後の値とその差、比及び初回投与前の値に対する差の百分率（相対変化率）は下表のとおりであった。

脳脊髄液中HS濃度は投与群にかかわらず全患者で減少し、3週後の初回投与前の値に対する相対変化率については、1.0 mg/kg/週投与群が $-25.096 \pm 12.862\%$ （平均値±標準偏差、以下同様）、2.0 mg/kg/週投与群が $-31.531 \pm 3.917\%$ であった。

一方、脳脊髄液中DS濃度は、1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週のいずれの投与群においても1例ずつ、初回投与前と比較して3週後に増加した患者がみられた。

脳脊髄液中HS濃度

投与群	n	初回投与前 ^{※1} (ng/mL)	3週後 ^{※2} (ng/mL)	p値 ^{※3}	差 ^{※4} (ng/mL)	相対変化率 ^{※4} (%)
1.0 mg/kg/週投与群	6	4615±1559	3387±1046	0.014	-1228±818.6 [-2087, -369.3]	-25.096±12.862 [-38.594, -11.598]
2.0 mg/kg/週投与群	5	5168±1698	3397±1057 ^{※5}	0.005	-1636±644.8 [-2437, -835.4]	-31.531±3.917 [-36.395, -26.667]

平均値±標準偏差 [95%信頼区間]

※1：初回投与前、※2：3週後投与終了4～6時間後、※3：群内比較（対応のあるt検定）、※4：3週後投与前又は中止時の値を用いて算出、※5：n=6

脳脊髄液中DS濃度

投与群	n	初回投与前 ^{※1} (ng/mL)	3週後 ^{※2} (ng/mL)	p値 ^{※3}	差 ^{※4} (ng/mL)	相対変化率 ^{※4} (%)
1.0 mg/kg/週投与群	6	1105±363.1	779.5±162.7	0.123	-325.5±430.7 [-777.5, 126.5]	-23.586±27.715 [-52.670, 5.499]
2.0 mg/kg/週投与群	5	941.2±256.3	804.7±187.3 ^{※5}	0.034	-191.6±135.2 [-359.5, -23.68]	-18.399±12.352 [-33.736, -3.062]

平均値±標準偏差 [95%信頼区間]

※1：初回投与前、※2：3週後投与終了4～6時間後、※3：群内比較（対応のあるt検定）、※4：3週後投与前又は中止時の値を用いて算出、※5：n=6

3) 血清中HS濃度及びDS濃度

第2期について1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週のいずれの投与群においても、血清中HS濃度、DS濃度ともに試験期間を通じて変動はみられなかった。初回投与前と4週後の値の比とその95%信頼区間は、1.0 mg/kg/週投与群ではHS濃度が1.019 [0.7404～1.298]、DS濃度が1.229 [0.9857～1.472]で、2.0 mg/kg/週投与群ではHS濃度が0.8155 [0.5669～1.064]、DS濃度が1.011 [0.8926～1.128]であった。

4) 尿中HS濃度及びDS濃度、尿中GAG濃度

第2期について1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週のいずれの投与群においても、尿中HS濃度及びDS濃度、尿中GAG濃度のいずれの項目も試験期間を通じて変動はみられなかった。初回投与時と4週後の値の比とその95%信頼区間は、1.0 mg/kg/週投与群ではHS濃度が1.395 [1.018~1.772]、DS濃度が1.737 [1.167~2.308]、GAG濃度が1.416 [1.063~1.768]で、2.0 mg/kg/週投与群ではHS濃度が1.027 [0.7443~1.311]、DS濃度が1.260 [0.9136~1.607]、GAG濃度が1.092 [0.7709~1.412]であった。

注意：各測定項目は尿中クレアチニン濃度で補正した値を用いた。

5) 肝臓及び脾臓容積（CT検査）、心機能（心エコー検査）

第2期のFASについて1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週のいずれの投与群においても、肝臓及び脾臓容積、心機能の各検査項目のいずれも変動はみられなかった。

<安全性>

1) 副作用・有害事象の発現状況

[第1期] 副作用（臨床検査値異常を含む）の発現は2例中1例、3件にみられ、紅斑及び発熱各1例であった。

[第2期] 副作用（臨床検査値異常を含む）の発現は1.0 mg/kg/週投与群では6例中3例、4件にみられ、譫妄、咽喉刺激感、蕁麻疹及びハプトグロビン減少各1例であり、2.0 mg/kg/週投与群では6例中3例、4件にみられ、発熱2例、蕁麻疹1例であった。

本試験においてみられた上記の副作用のうち、infusion reactionと判断された副作用は発熱、紅斑、蕁麻疹、咽喉刺激感であった。死亡及び死亡に関連した副作用は認められず、重篤な副作用は1.0 mg/kg/週投与群の譫妄1例であった。試験の中止に至った副作用はなかった。

2) 抗体検査⁹⁾

抗IDS抗体について、第1期及び第2期ともに本剤投与後に新たに抗体が陽性となった患者はみられなかった。抗パピナフスプ アルファ抗体については、本剤の初回投与時から投与開始後5週にかけて、1例が陽性となった。なお、いずれの抗体についても試験期間中に顕著な抗体価の上昇を認めた患者はいなかった。

注意：ムコ多糖症II型患者では、抗体価2以上を抗パピナフスプ アルファ抗体陽性と判定した。

(4) 検証的試験
1) 有効性検証試験

国内第II/III相臨床試験⁹⁾, ¹⁰⁾

試験番号	JR-141-301
目的	<ul style="list-style-type: none"> ・ ムコ多糖症II型患者を対象に、本剤を静脈内投与した前後での脳脊髄液中HS濃度の変化量を指標とし、中枢神経系症状に対する効果を検証する。また、臨床症状との関連性を踏まえ、総合的に評価する。 ・ イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤（既存酵素製剤）投与中のムコ多糖症II型患者を対象に、本剤を静脈内投与した前後での血清中HS及びDS濃度の変化量を指標とし、投与開始前と比較することで既存酵素製剤に対して本剤の全身症状への効果が劣らないことを、臨床症状及びそれらとの関連性を踏まえ、総合的に評価する。 ・ ムコ多糖症II型患者における本剤の投与52週間の安全性を確認する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同単群試験
対象	ムコ多糖症II患者 28例
投与方法	<p>本剤2.0 mg/kgを週1回、点滴静注する。4週間[*]の観察期間の後、投与を開始し投与期間は52週間とした。</p> <p>[*]：既存酵素製剤による治療歴がない場合は2週間とした。</p> <p>投与速度は初回8 mL/時を目安に開始し、33 mL/時を超えないこととした。</p>
評価項目	<p>[有効性]</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脳脊髄液中HS濃度の初回投与時からの変化（52週後） <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血清中HS濃度及びDS濃度の投与開始前からの変化（26/52週時点） ・ 尿中HS濃度、DS濃度及びウロン酸濃度の初回投与時からの変化（25/52週後） ・ 肝臓及び脾臓容積（CT検査）の初回投与時からの変化（25/52週後） ・ 心機能（心エコー検査）の初回投与時からの変化（25/52週後） ・ 6分間歩行試験における歩行距離の初回投与時からの変化（25/52週後） ・ 関節可動域の初回投与時からの変化（25/52週後） ・ 脳脊髄液中HS濃度の初回投与時からの変化（25週後） ・ 脳脊髄液中DS濃度の初回投与時からの変化（25/52週後） ・ 発達評価 [Vineland Adaptive Behavior Scale, second edition (Vineland-II) 適応行動尺度、新版K式発達検査2001]（初回投与時、25/52週後） ・ 脳脊髄液中HS濃度と発達評価の関連性（25/52週後） ・ 脳脊髄液中薬物濃度（初回投与時、25/52週後） <p>その他の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 発達評価 [Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition (BSID-III) / Kaufman Assessment Battery for Children, second edition (KABC-II)]（初回投与時、25/52週後） <p>[安全性]</p> <p>有害事象、副作用、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、鉄関連検査、尿検査）、バイタルサイン、12誘導心電図、抗体検査（抗パピナフスプ アルファ抗体、抗IDS抗体）、infusion reaction</p>

結果

<有効性>

主要評価項目

・脳脊髄液中HS濃度（52週後）

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

※：52週後の脳脊髄液中HS濃度が欠測の場合、本剤投与後のデータのうち52週後に最も近い時点の値を補完して解析した。

脳脊髄液中HS濃度

初回投与前※ ¹ (ng/mL)	52週後※ ² (ng/mL)	p値※ ³
5856±2614	2124±882.6	<0.001

平均値±標準偏差、n=27

※¹：初回投与前、※²：52週後投与終了4時間以内、※³：群内比較（対応のあるt検定）

副次評価項目

1) 脳脊髄液中HS濃度（25週後）及びDS濃度（25/52週後）

脳脊髄液中HS濃度は、全ての患者で減少した。脳脊髄液中HS濃度の初回投与前※と本剤投与25週後の値の差は-3499±1922 ng/mLであり、初回投与前の値に対する差の百分率は-58.442±9.503%であった。25週後の脳脊髄液中HS濃度は、初回投与前と比較して有意に減少した（ $p<0.001$ 、対応のあるt検定）。

脳脊髄液中DS濃度は、27例中26例で減少した。脳脊髄液中DS濃度の初回投与前と本剤投与25週後の値の差は-486.1±361.2 ng/mL、52週後の値の差は-562.4±453.7 ng/mLであり、初回投与前の値に対する差の百分率は25週後と52週後でそれぞれ、-38.952±20.421%、-44.416±25.798%であった。25週後及び52週後の脳脊髄液中DS濃度は、初回投与前と比較していずれも有意に減少した（ $p<0.001$ 、対応のあるt検定）。

※：初回投与前の検体は本剤投与前に採取した。

2) 発達評価（新版K式発達検査2001、Vineland-II適応行動尺度）（初回投与時、25/52週後）

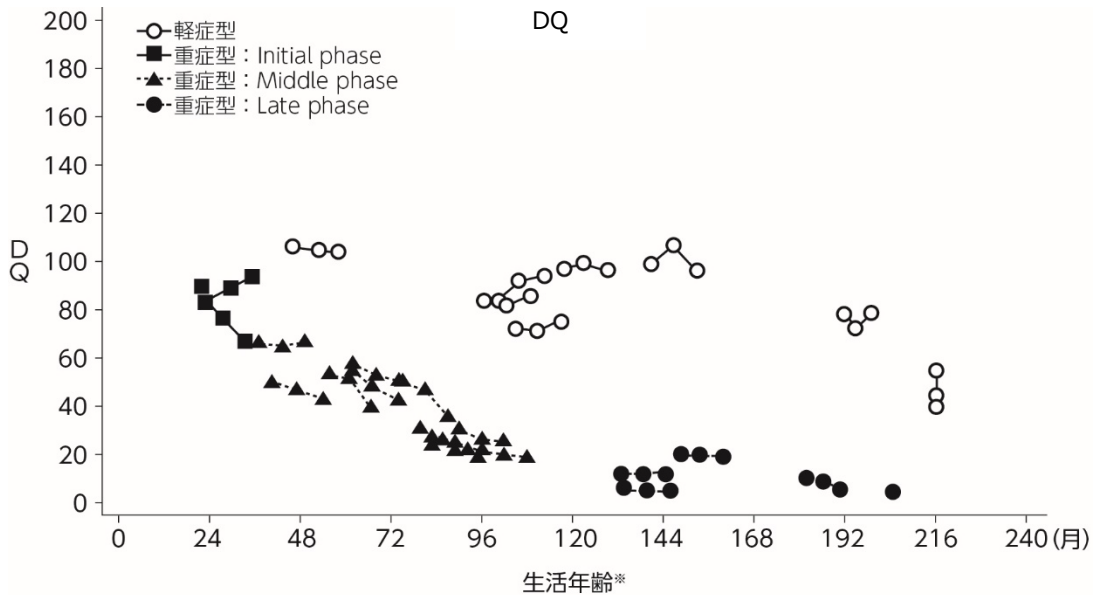
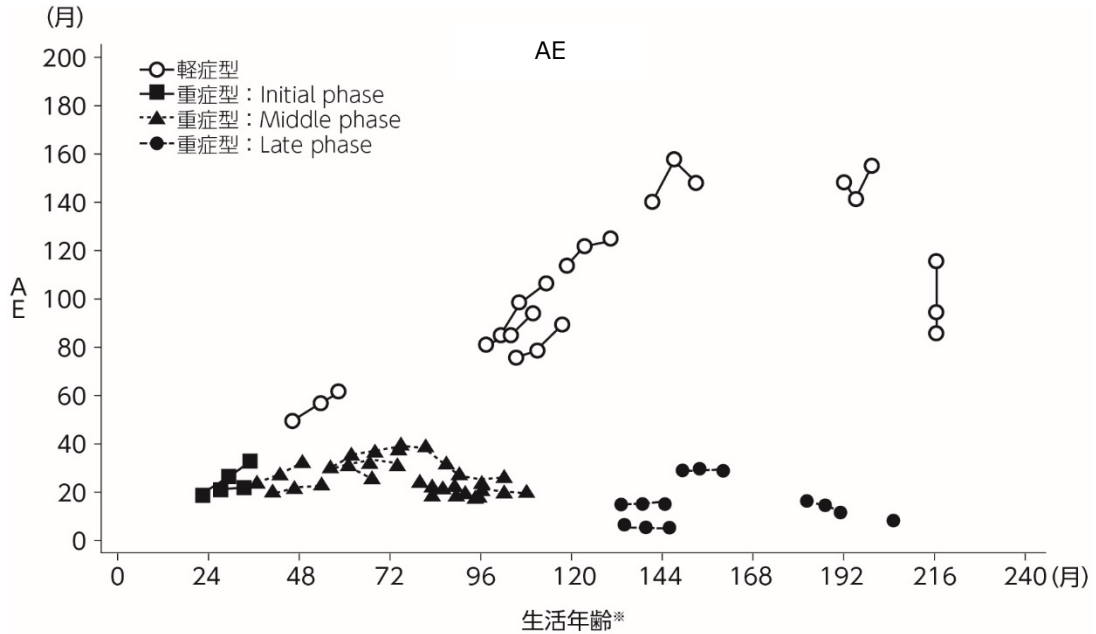
〔新版K式発達検査2001における発達年齢（AE）及び発達指数（DQ）〕（サブグループ解析）

新版K式発達検査2001を用いた発達評価の結果は、下図のとおりであった。

発達評価は、新版K式発達検査2001を用いた評価では、52週間の投与期間を通して、疾患重症度が軽症型の患者8例全例でAEの上昇が認められ、重症型の患者ではAEは維持傾向にあった。

注意：新版K式発達検査2001は、医師により実施不可能と判断された2例を除いて実施された。

新版K式発達検査2001の患者ごとの年齢別プロット



※：14歳7ヵ月以上の場合は、終末修正した。

〔新版K式発達検査2001における発達評価の判断基準に基づく評価〕（サブグループ解析）

新版K式発達検査2001の発達評価について、本試験の医学専門家及び発達評価専門家の意見をj得て設定した以下の判断基準に従い評価した。

疾患重症度分類	改善	維持	悪化
軽症型	DQの差が+0.5SD ^{※1} 超	DQの差が±0.5SD ^{※1} 以内	DQの差が-0.5SD ^{※1} 未満
重症型 ^{※2}	AEの差が+3ヵ月超	AEの差が±3ヵ月以内	AEの差が-3ヵ月未満

SD：標準偏差

※1：「新版K式発達検査2001の全領域発達指数の平均と標準偏差」に従い、同意取得時の年齢に応じて患者ごとに判定した。

※2：重症型は以下の定義に基づき分類した。

Initial phase：初回投与時の年齢が3歳未満かつ新版K式の全領域のDQが80以上

Middle phase：Initial phaseの患者を除いて、初回投与時の年齢が8歳以下又は新版K式の全領域のDQが20以上

Late phase：Initial phase及びMiddle phaseの患者を除いて、初回投与時の年齢が8歳超又は新版K式の全領域のDQが20未満

その結果、25週後では25例中3例が「改善」、22例が「維持」であり、52週後では25例中3例が「改善」、18例が「維持」、4例が「悪化」であった。悪化の4例は重症型でありMiddle phaseで3例、Late phaseで1例であった。

発達評価（新版K式発達検査2001）の判断基準に基づく評価

疾患重症度分類	n	25週後			52週後		
		改善	維持	悪化	改善	維持	悪化
軽症型	8	2	6	0	1	7	0
重症型： Initial phase	2	1	1	0	1	1	0
重症型： Middle phase	11	0	11	0	1	7	3
重症型： Late phase	4	0	4	0	0	3	1

例数

初回投与時から52週後における生活年齢に対するAEの変化の傾きは下表のとおりであった。

疾患重症度別のAEの変化の傾き

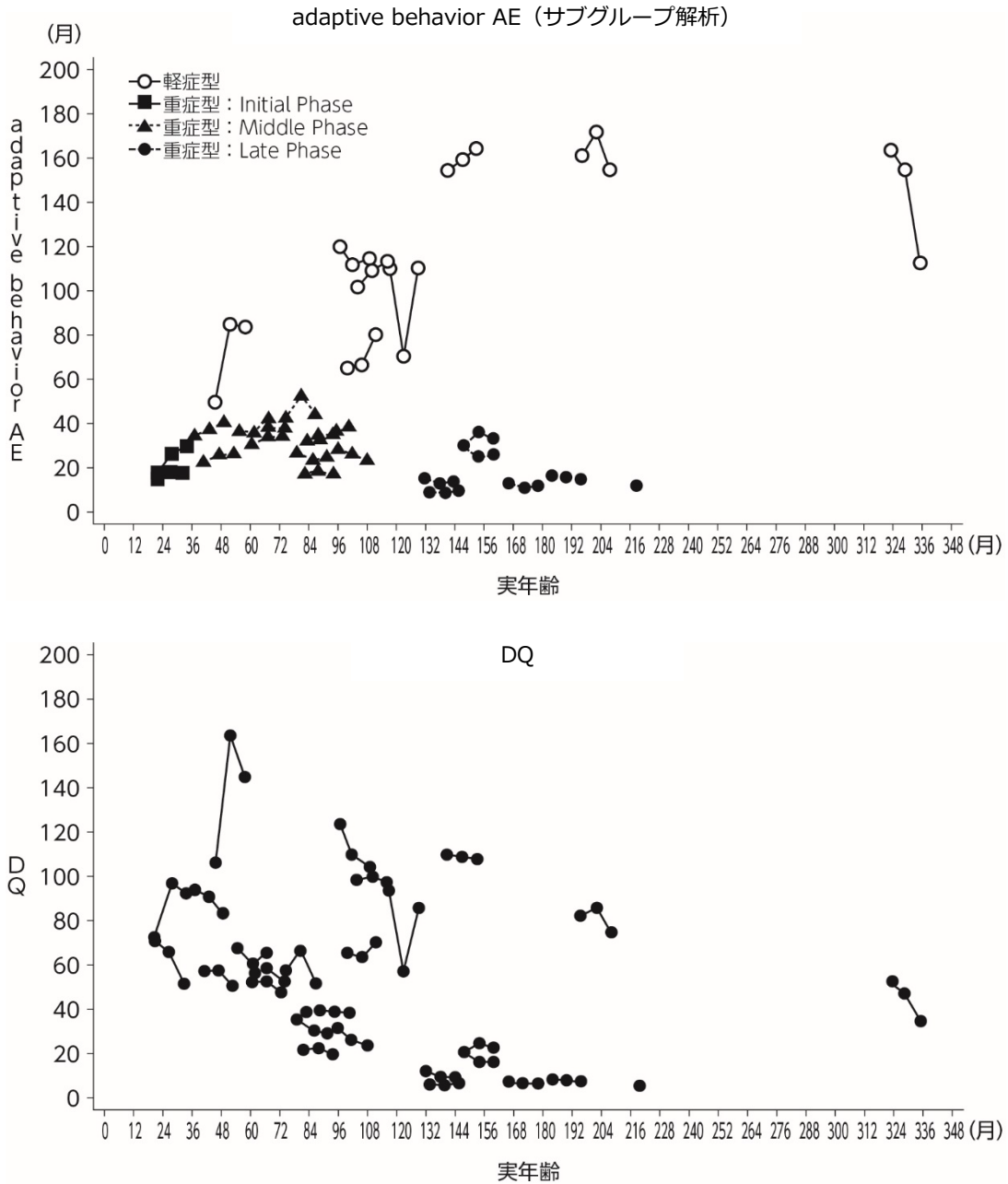
疾患重症度分類	n	傾き
軽症型	8	0.9543
重症型： Initial phase	2	0.6705
重症型： Middle phase	11	-0.0802
重症型： Late phase	5	-0.0904

〔Vineland-II適応行動尺度〕

Vineland-II適応行動尺度を用いた発達評価の結果は、下図のとおりであった。

Vineland-IIでは52週間の投与期間を通して、重症型の患者19例のうち11例で±3カ月の範囲にadaptive behavior AEが維持され、7例で3カ月を超える改善が認められた。-3カ月を下回った患者は1例のみであった。

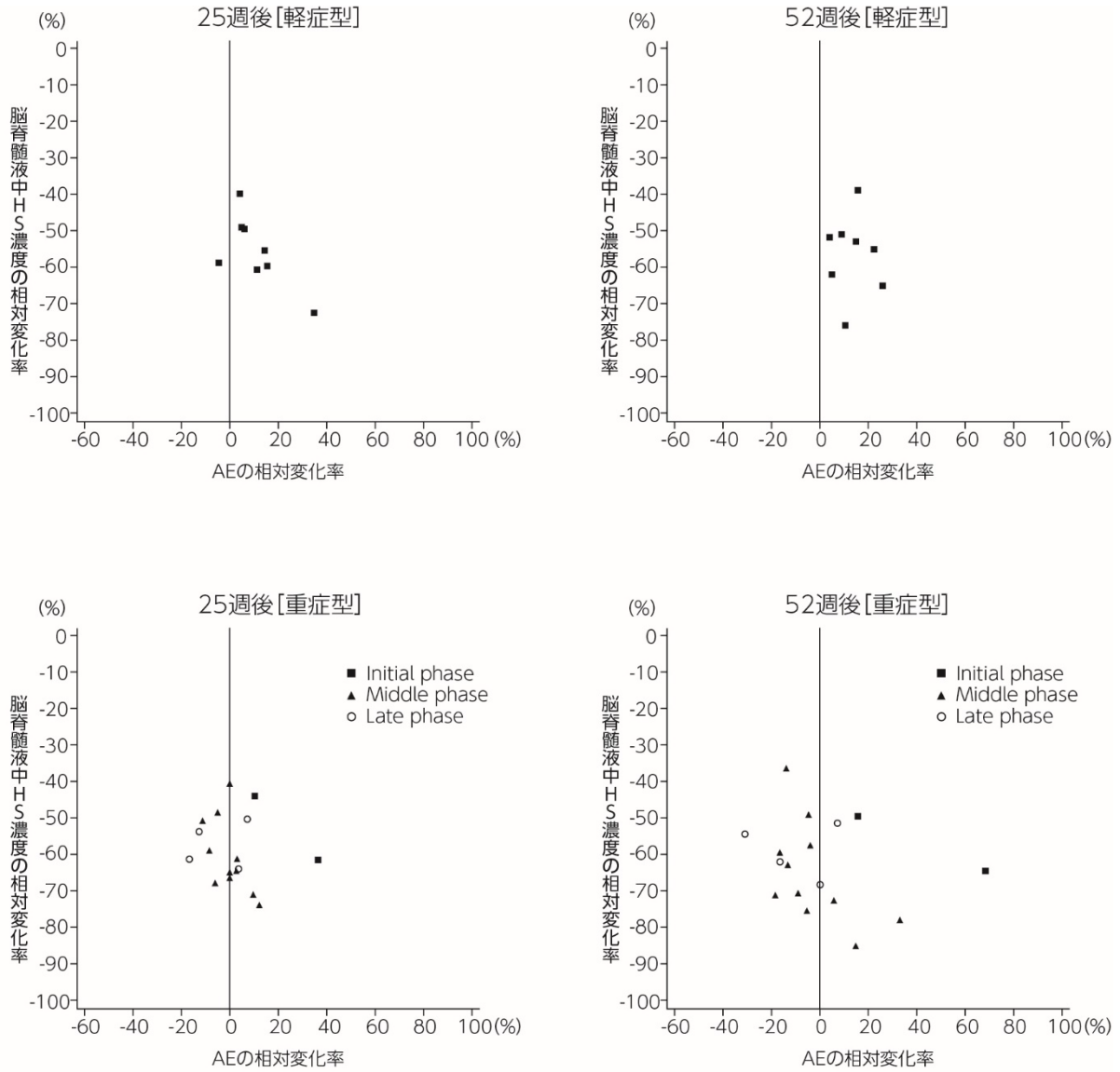
Vineland-II適応行動尺度の患者ごとの年齢別プロット



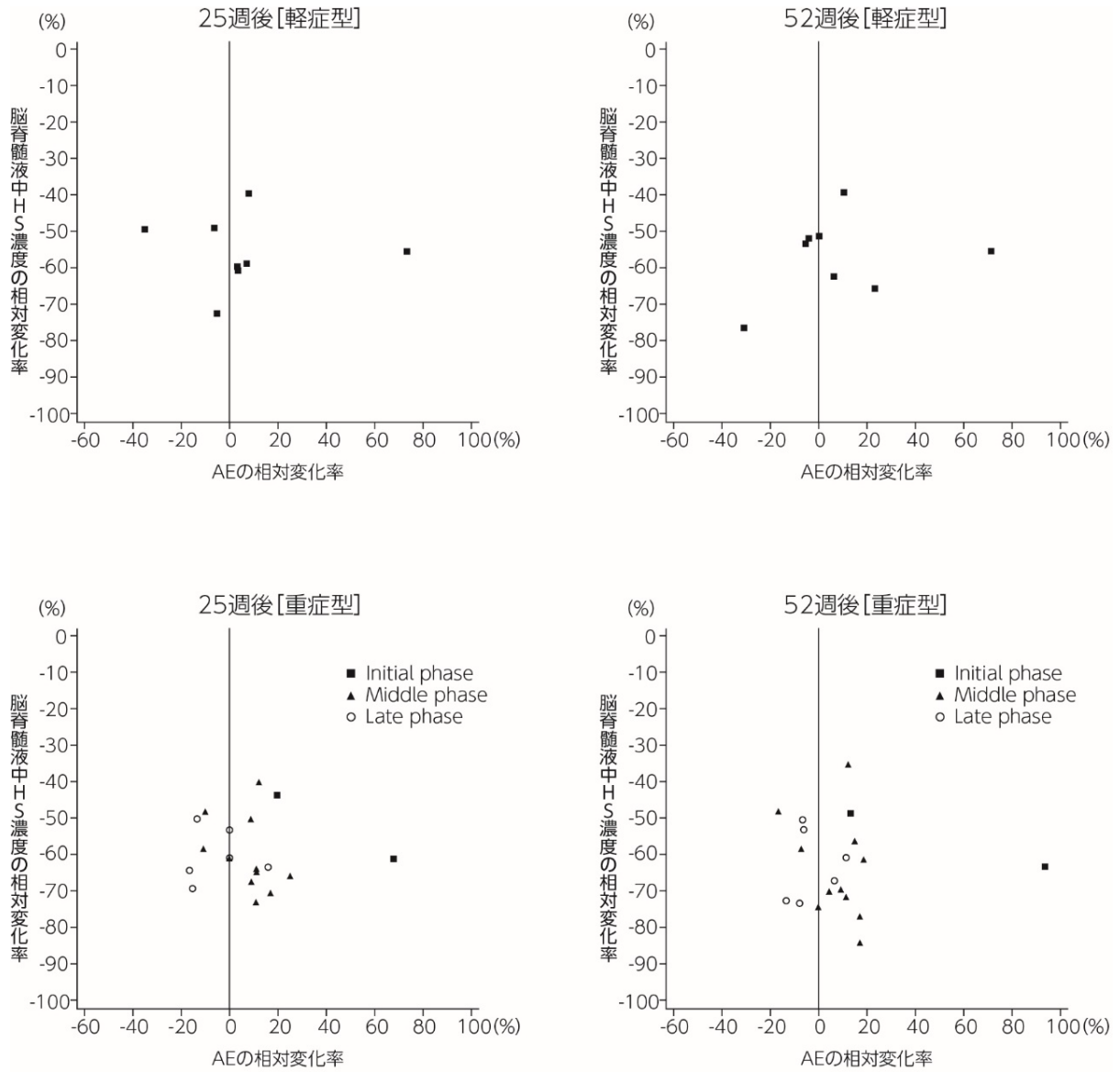
3) 脳脊髄液中HS濃度と発達評価の関連性 (25/52週後) (サブグループ解析)

25週後及び52週後において、脳脊髄液中HS濃度と2つの発達評価との関連性を検討した結果、脳脊髄液中HS濃度と新版K式発達検査2001で得られた全領域のAE、及びVineland-II適応行動尺度で得られたadaptive behavior AE、いずれの間にも明らかな関連性はみられなかった。

脳脊髄液中HS濃度と新版K式発達検査2001の変化



脳脊髄液中HS濃度とVineland-II適応行動尺度の変化



4) 血清中HS濃度及びDS濃度 (26/52週時) (サブグループ解析)

〔既存酵素製剤の治療歴あり〕

26週時点及び52週時点での血清中HS濃度の投与開始前(ベースライン)との差は、それぞれ -320.7 ± 497.0 及び -352.5 ± 484.3 ng/mL、血清中DS濃度のベースラインとの差は、それぞれ 130.1 ± 205.0 及び 28.17 ± 147.7 ng/mLであり、いずれの時点においても変動がみられなかった。

〔既存酵素製剤の治療歴なし〕

投与開始前(ベースライン)と比べて、26週時点及び52週時点での血清中HS濃度はいずれの時点においても減少した(ベースラインとの差:それぞれ -3895 ± 1923 及び -4032 ± 2053 ng/mL)。血清中DS濃度についてもいずれの時点も減少した(ベースラインとの差:それぞれ -3174 ± 2111 及び -3416 ± 2206 ng/mL)。

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

5) 尿中HS濃度、DS濃度及びウロン酸濃度 (25/52週後) (サブグループ解析)

〔既存酵素製剤の治療歴あり〕

尿中HS濃度の初回投与時と25週後、52週後との値の差は、それぞれ -22.19 ± 84.84 及び -47.06 ± 73.77 µg/mgCrであり、初回投与時と25週後、52週後の値の比及び95%信頼区間は、それぞれ0.8299 [0.5778, 1.082] 及び0.6733 [0.5697, 0.7769] であった。同様に、尿中DS濃度の値の差は -0.3875 ± 46.14 及び -11.62 ± 29.55 µg/mgCr、比及び95%信頼区間は1.125 [0.7970, 1.452] 及び0.9680 [0.7795, 1.157] であり、尿中ウロン酸濃度の値の差は -0.16 ± 17.89 及び 1.61 ± 18.56 mg/gCr、比及び95%信頼区間は1.04 [0.90, 1.17] 及び1.17 [0.94, 1.39] であった。尿中HS濃度、DS濃度及びウロン酸濃度いずれの濃度も、52週間を通して変動はみられなかった。

〔既存酵素製剤の治療歴なし〕

尿中HS濃度、DS濃度及びウロン酸濃度の初回投与時と25週後、52週後との値の差は、それぞれ尿中HS濃度が -591.7 ± 568.8 及び -579.6 ± 549.8 µg/mgCr、尿中DS濃度が -142.6 ± 197.6 及び -139.0 ± 222.3 µg/mgCr、尿中ウロン酸濃度が -198.03 ± 40.64 及び -170.20 ± 51.82 mg/gCrであった。いずれの濃度についても、初回投与後に減少した後、52週間を通して変動はみられなかった。

注意: 各測定項目は尿中クレアチニン濃度で補正した値を用いた。

6) 全身症状 (25/52週後) (サブグループ解析)

〔既存酵素製剤の治療歴あり〕

52週間の投与期間を通して、肝臓及び脾臓容積(CT検査)並びに心機能(心エコー検査)の検査項目の1つである左室心筋重量係数(LVMI)に変動はみられなかった。また、既存酵素製剤による治療期間が12ヵ月以上の患者では、歩行試験の結果、歩行距離に変化はみられなかった。関節可動域では、いずれの関節の可動域にも変動はみられなかった。

〔既存酵素製剤の治療歴なし〕

肝臓及び脾臓容積(CT検査)はいずれも、初回投与時から25週後にかけて減少した後、52週後まで変動はみられなかった。心機能(心エコー検査)ではLVMIに上昇が認められたが、これは25週後にLVMIが大幅に上昇した1例のデータに影響を受けたものであった。それ以外の検査項目に変動はみられなかった。

注意: 6分間歩行試験は医師が実施可能と判断した患者にのみ実施した。

7) 髄液中薬物濃度

詳細は「VII. 5. (4) 髄液への移行性」の項参照

<安全性>

1) 副作用・有害事象の発現状況

副作用(臨床検査値異常を含む)の発現は53.6%(15/28例、59件)にみられ、内訳は発熱39.3%(11例)、蕁麻疹10.7%(3例)、悪寒7.1%(2例)、浮動性めまい、頭痛、失神、発疹、紅斑、疲労及び心電図QT延長が各3.6%(1例)であった。

死亡に関する有害事象は1例に低酸素性虚血性脳症、急性呼吸不全が認められた。いずれの事象も本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。また、死亡以外の重篤な有害事象は5例に8件認められた。いずれも本剤との因果関係は否定された。

本剤の特性から、アナフィラキシー、アナフィラキシーショック及びinfusion reaction (IR) を重要な有害事象と規定し集計したところ、重要な有害事象は17例に61件認められ、そのうち副作用は14例に51件認められた。重要な有害事象のうち、本剤との因果関係ありと判断された事象は全てIRで、発熱、蕁麻疹、悪寒、浮動性めまい、頭痛、失神、発疹、紅斑及び疲労であった。

2) 抗体検査 (サブグループ解析)⁹⁾

〔既存酵素製剤の治療歴あり〕

抗パピナフスプ アルファ抗体について、初回投与前に陽性であった患者は5例で、投与開始後に新たに抗体が陽性となった患者は4週後で1例、12週後で3例、25週後で6例、38週で3例、52週後で6例であった。

〔既存酵素製剤の治療歴なし〕

抗パピナフスプ アルファ抗体について、全3例が本剤の初回投与時に陰性と判定され、投与開始後に陽性となった。本試験期間を通して抗体価が上昇した患者1例を除いて、他2例は緩やかに推移した。

注意：ムコ多糖症II型患者では、抗体価2以上を抗パピナフスプ アルファ抗体陽性と判定した。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に製造販売後臨床試験又は使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集すること。

- a) 製造販売後臨床試験：イズカーゴのムコ多糖症II型患者を対象とした継続投与試験 (JR-141-302試験) ー実施中
 - ・ムコ多糖症II型患者を対象として、有害事象の発現状況や臨床検査値の変化を指標として、投与速度の調整を含む本剤長期投与時の安全性を確認する。
 - ・ムコ多糖症II型患者を対象として、先行試験 (「JR-141のムコ多糖症II型患者を対象とした第II/III相試験 (治験実施計画書番号：JR-141-301)」) から引き続き、血清中、尿中及び脳脊髄液中の基質濃度並びに臨床症状の変化を指標として、全身及び中枢神経系症状に対する本剤長期投与時の有効性を評価する。
- b) 製造販売後臨床試験：イズカーゴのムコ多糖症II型患者を対象とした製造販売後臨床試験 (JR-141-401試験) ー実施中
 - ・本剤の投与経験のないムコ多糖症II型患者を対象として、有害事象の発現状況や臨床検査値の変化を指標として、投与速度の調整を含む本剤の長期投与時の安全性を確認する。
 - ・本剤の投与経験のないムコ多糖症II型患者を対象として、脳脊髄液中、血清中及び尿中の基質濃度及び臨床症状の変化を指標として、全身及び中枢神経系症状に対する本剤の長期投与時の有効性を評価する。
- c) 一般使用成績調査 ー実施中
 - 本剤が使用されたムコ多糖症II型 (ハンター症候群) における使用実態下での安全性及び有効性を確認する。

(7) その他

海外第II相臨床試験^{9), 11)}

本試験は参考資料であるが、国内臨床試験の症例数が限られているため掲載する。

試験番号	JR-141-BR21
目的	<p>[主目的]</p> <ul style="list-style-type: none">・3つの年齢区分に分けられたムコ多糖症II型患者を対象として、異なる3用量の本剤を静脈内投与したときの安全性を評価する。 <p>[副次目的]</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤の薬物動態に関する追加のデータを取得する。・ムコ多糖症II型患者に対する本剤の有効性に関する予備的データ（肝臓及び脾臓容積、左室心筋重量、血清中及び尿中のHS及びDS濃度について、既存酵素製剤の前治療の有無別に評価）を取得する。 <p>[探索的目的]</p> <ul style="list-style-type: none">・神経認知検査、QOLの評価尺度、アクチグラフィにより本剤のもつ効果を明らかにする。・適応行動、脳MRI（皮質灰白質容積、脳室容積、DTI）の所見、脳脊髄液中HS及びDS濃度に対する本剤の効果を明らかにする。
試験デザイン	非盲検、無作為化、並行群間、多施設共同試験
対象	ムコ多糖症II患者 20例（1.0 mg/kg/週投与群 8例、2.0 mg/kg/週投与群 5例、4.0 mg/kg/週投与群 7例）
投与方法	本剤1.0 mg/kg、2.0 mg/kg又は4.0 mg/kgを週1回、点滴静注する。投与時間は3時間とし、医師の判断により3時間以上も可とした。投与期間は25週間とした。なお、無作為化は年齢区分（4歳未満、4歳以上8歳未満、8歳以上）に分けた後、1:1:1で割り付けを行った。4.0 mg/kg/週投与群で最初に投与を受ける患者は8歳以上であることとし、2例目の投与開始まで1週間以上の観察期間をとることとした。
評価項目	<p>[安全性]</p> <p>主要評価項目</p> <p>有害事象、副作用、バイタルサイン、抗体検査（抗パピナフスプ アルファ抗体）、12誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査、鉄関連検査、尿検査）</p> <p>[有効性]</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none">・血清中HS濃度及びDS濃度のベースラインからの変化量（26週時）・尿中HS濃度及びDS濃度のベースラインからの変化量（26週時）・左室心筋重量のベースラインからの変化量（26週時）・肝臓及び脾臓容積（腹部MRI検査）のベースラインからの変化量（26週時）・以下の探索的評価項目のベースラインからの変化量（26週時） 皮質灰白質容積、脳室容積、DTI（脳MRI検査）、脳脊髄液中HS濃度及びDS濃度、神経認知検査結果、適応行動検査結果、アクチグラフィ結果 <p>[薬物動態]</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤初回投与時及び最終投与時の薬物動態パラメータ

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1 kgあたり2.0 mgを週1回、点滴静注する。」である。

結果

<安全性>

主要評価項目

1) 副作用・有害事象の発現状況

副作用（臨床検査値異常を含む）の発現は1.0 mg/kg/週投与群では8例中4例、9件にみられ、ざ瘡様皮膚炎、皮膚局面、発熱、悪寒、嘔吐、悪心、注入に伴う反応、頭痛及び傾眠各1例であった。2.0 mg/kg/週投与群では5例中1例、2件に注入に伴う反応がみられた。4.0 mg/kg/週投与群では7例中6例、35件にみられ、2例以上にみられた副作用は、蕁麻疹4例、発熱3例、注入に伴う反応、嘔吐、悪心及び体温上昇各2例であった。

死亡は4.0 mg/kg/週投与群で1例（事象名：呼吸停止）が報告され、本剤との因果関係は否定された。

重篤な副作用はみられず、試験の中止に至った有害事象は、死亡に至った呼吸停止の1例であった。

2) 抗体検査（サブグループ解析）⁹⁾

〔既存酵素製剤の治療歴あり〕

抗パピナフスプ アルファ抗体について、初回投与時に陰性であった患者は7例であり、このうち4例が本剤投与後26週にかけて陽性になったが、抗体価の急激な増加はみられなかった。また、初回投与時に陽性であった患者は5例で、本剤投与後26週にかけて陰性になった患者はいなかった。

〔既存酵素製剤の治療歴なし〕

抗パピナフスプ アルファ抗体について、初回投与時に陰性であった患者は8例で、このうち7例が本剤投与後26週にかけて陽性になったが、抗体価の急激な増加はみられなかった。

注意：ムコ多糖症II型患者では、抗体価2以上を抗パピナフスプ アルファ抗体陽性と判定した。

<有効性>

副次評価項目

1) 肝臓及び脾臓容積（腹部MRI）（サブグループ解析）

〔既存酵素製剤の治療歴あり〕

肝臓及び脾臓容積のベースラインからの変化（26週時）

	n	肝臓		脾臓	
		変化量 (mL)	比	変化量 (mL)	比
1.0 mg/kg/週投与群	6	-78.33±190.08	0.93	2.08±18.33	1.05
2.0 mg/kg/週投与群	4	-9.50±71.31	0.99	0.50±28.78	0.99
4.0 mg/kg/週投与群	1	75.00	1.07	226.00	1.41

平均値±標準偏差

〔既存酵素製剤の治療歴なし〕

肝臓及び脾臓容積のベースラインからの変化（26週時）

	n	肝臓		脾臓	
		変化量 (mL)	比	変化量 (mL)	比
1.0 mg/kg/週投与群	2	-61.00±62.23	0.88	-36.00±18.38	0.74
2.0 mg/kg/週投与群	1	-281.00	0.70	-43.00	0.66
4.0 mg/kg/週投与群	5	-269.40±107.03	0.78	-54.80±29.47	0.81

平均値±標準偏差

2) 血清中HS濃度及びDS濃度（サブグループ解析）

〔既存酵素製剤の治療歴あり〕

血清中HS濃度及びDS濃度のベースラインからの変化（26週時）

	n	HS濃度		DS濃度	
		変化量 (ng/mL)	比	変化量 (ng/mL)	比
1.0 mg/kg/週投与群	6	-798.67±910.65	0.74	-48.33±766.51	1.03
2.0 mg/kg/週投与群	4	78.33±590.34	1.07	-83.67±363.41	1.02
4.0 mg/kg/週投与群	1	-415.00	0.58	-340.00	0.77

平均値±標準偏差

〔既存酵素製剤の治療歴なし〕

血清中HS濃度及びDS濃度のベースラインからの変化（26週時）

	n	HS濃度		DS濃度	
		変化量 (ng/mL)	比	変化量 (ng/mL)	比
1.0 mg/kg/週投与群	2	-1321.50±1850.50	0.72	-370.00±183.85	0.84
2.0 mg/kg/週投与群	1	-4460.00	0.17	-2680.00	0.36
4.0 mg/kg/週投与群	5	-4106.20±927.96	0.18	-2450.00±1510.08	0.43

平均値±標準偏差

3) 脳脊髄液中HS濃度及びDS濃度

脳脊髄液中HS濃度及びDS濃度のベースラインからの変化（26週時）

	n	HS濃度		DS濃度	
		変化量 (ng/mL)	比	変化量 (ng/mL)	比
1.0 mg/kg/週投与群	8	-1031.67±1707.94	0.82	119.17±538.43	1.11
2.0 mg/kg/週投与群	5	-3287.50±1567.75	0.38	-518.25±332.41	0.55
4.0 mg/kg/週投与群	6	-1409.17±1173.64	0.68	-234.67±329.48	0.77

平均値±標準偏差

4) 適応行動検査（Vineland-II適応行動尺度）

Vineland-II適応行動尺度を用いた適応行動機能の評価の結果、試験期間中、いずれの投与群でも変動はみられなかった。

<薬物動態>

・血漿中薬物濃度

1.0 mg/kg/週投与群の3例のうち2例（1週時）及び3例（26週時）で血漿中薬物濃度が検出された。2.0 mg/kg/週投与群では1及び26週時で2例全例、4.0 mg/kg/週投与群では1及び26週時で3例全例に血漿中薬物濃度が検出された。C_{max}は用量依存的に上昇した（1週時：1.0 mg/kg/週投与群331～6310 ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群5510～22300 ng/mL及び4.0 mg/kg/週投与群21800～28900 ng/mL、26週時：1.0 mg/kg/週投与群138～10200 ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群8920～13800 ng/mL及び4.0 mg/kg/週投与群10300～26400 ng/mL）。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イズロン酸-2-スルファターゼ

一般名：イデュルスルファターゼ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ムコ多糖症II型は、GAGの分解経路に関与するライソゾーム内の酵素であるIDSの遺伝的欠損又は活性低下をきたすX連鎖劣性遺伝疾患である。IDSの欠損又は活性低下に伴い、全身の組織にHSやDSといったGAGが蓄積し、網膜変性、知能低下、滲出性中耳炎、難聴、閉塞性呼吸障害、拘束性肺疾患、心臓弁膜症、肝脾腫、関節拘縮、骨変形及び巨舌等の臨床症状が現れる^{1) -3)}。

パピナフスプ アルファは、末梢組織・臓器では、主にカチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（M6PR）とTfRを介して細胞内に取り込まれた後、ライソゾームへ運ばれ、蓄積したGAGを分解する。また、J-Brain Cargo[®]技術を用いてヒト化抗hTfR抗体を酵素と融合させることで、脳毛細血管内皮細胞膜上に発現するTfRを介したトランスサイトosis¹²⁾によってBBBを通過し、脳実質の細胞についても、末梢組織と同様にM6PRとTfRを介して取り込まれた後、蓄積したGAGを分解する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) TfRに対する結合親和性 (*in vitro*)¹³⁾

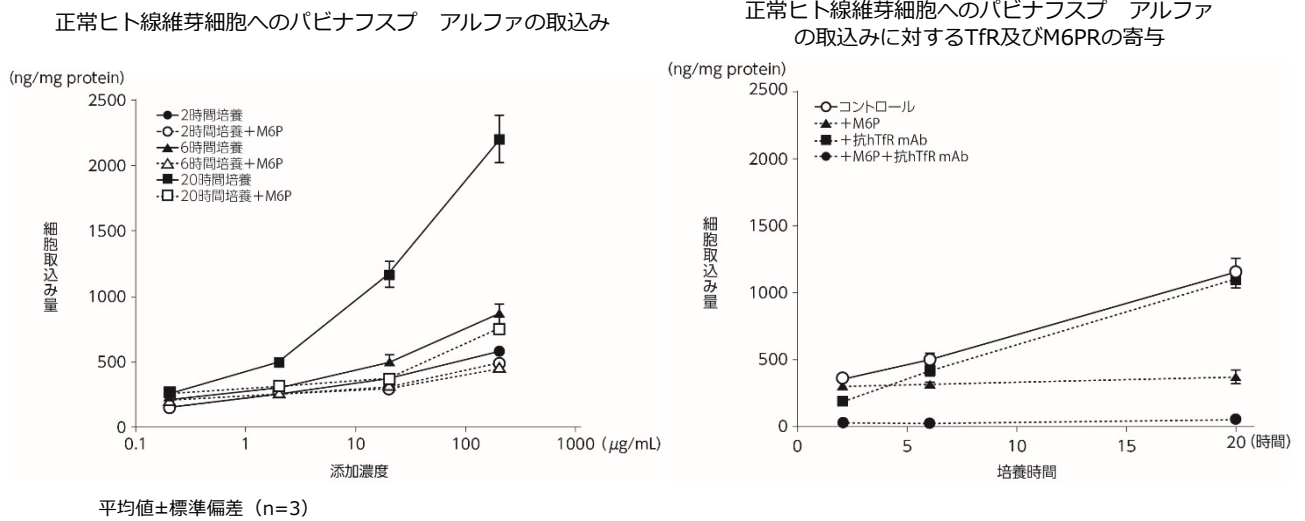
パピナフスプ アルファのヒト及びカニクイザルTfRに対する結合親和性をバイオレイヤー干渉法で解析した。その結果、パピナフスプ アルファのヒト及びカニクイザルTfRに対する解離定数 (K_D) は、それぞれ 1.22×10^{-10} mol/L及び 8.65×10^{-10} mol/Lであり、パピナフスプ アルファは、カニクイザルTfRよりもhTfRに対してやや高い結合親和性を有するものの、いずれの受容体に対しても高い結合親和性を示した。

2) M6PRに対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁴⁾

M6PRドメイン9との相互作用を表面プラズモン共鳴法で解析することにより、パピナフスプ アルファ及びイデュルスルファターゼのM6PR結合親和性を評価した。その結果、パピナフスプ アルファ及びイデュルスルファターゼはM6PRに対する結合性を示した。 K_D はそれぞれ 9.22×10^{-9} mol/L、 4.08×10^{-9} mol/Lであり、その親和性に顕著な差はなかった。

3) 正常ヒト線維芽細胞における細胞内取込み (in vitro) ¹⁵⁾

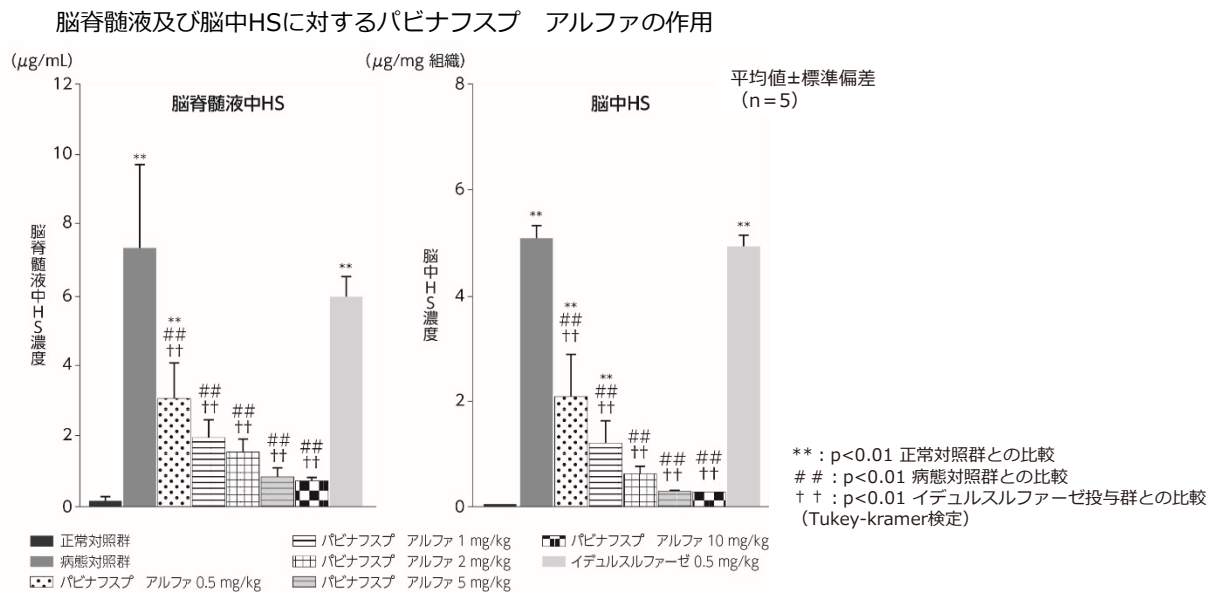
正常ヒト線維芽細胞を用い、パピナフスプ アルファの細胞内取込みにおけるM6PR及びTfRの寄与について評価した。パピナフスプ アルファは添加濃度依存的に正常ヒト線維芽細胞内へ取り込まれ、その取込みは過剰量のM6P又は抗hTfR mAb (モノクローナル抗体) 添加条件下では下図のように推移し、パピナフスプ アルファの細胞内取込みには、TfRを介した経路とM6PRを介した経路が存在することが示された。



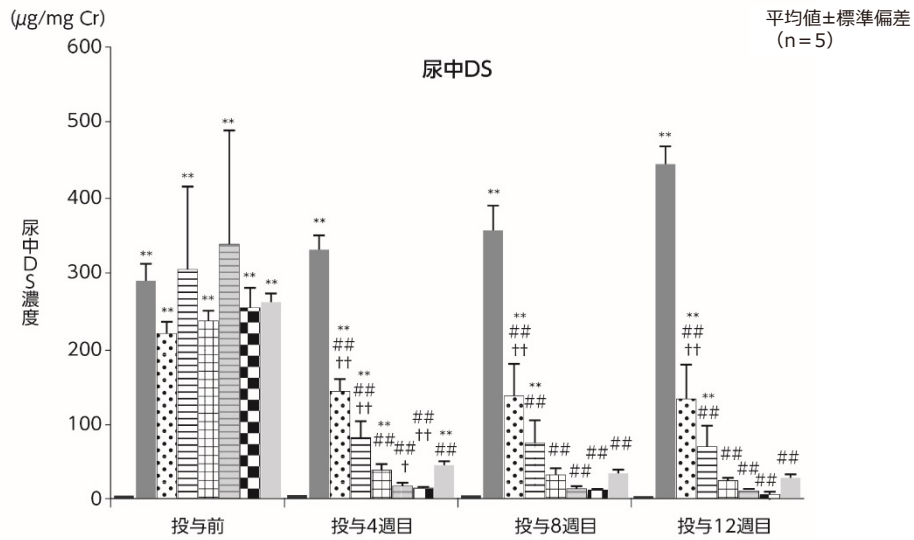
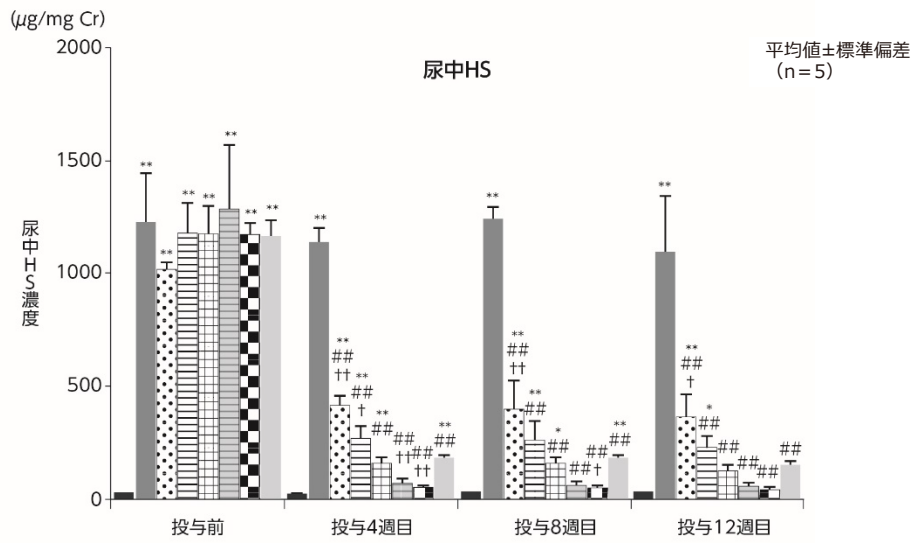
4) hTfR KI/Ids KOマウス[※]におけるパピナフスプ アルファの12週間反復静脈内投与によるGAG減少効果 (マウス) ¹⁶⁾

ムコ多糖症II型モデルであるhTfR KI/Ids KOマウス (雄5匹/群) に、パピナフスプ アルファを0.5、1、2、5、10 mg/kg毎週1回、又はイデュルスルファアーゼを0.5 mg/kg毎週1回、12週間反復静脈内投与し、最終投与から1週間後に組織 (脳、心臓、肝臓及び脾臓)、脳脊髄液及び血清を採取して、脳脊髄液、脳、血清、心臓、肝臓及び脾臓中のHS濃度を、脳脊髄液と脳を除いてはDS濃度をそれぞれ測定した。さらに、投与前、投与4、8、12週目に採尿し、尿中HS濃度及びDS濃度を測定した。その結果、パピナフスプ アルファ投与群において病態対照群と比較して、脳脊髄液及び脳中のHS濃度が有意に減少した。また、血清、心臓、肝臓、脾臓及び尿中のHS濃度及びDS濃度も有意に減少した。

※: ヒトトランスフェリン受容体1遺伝子ノックインマウスとイズロン酸-2-スルファターゼ遺伝子ノックアウトマウスを交配して作出した二重遺伝子改変マウス¹⁷⁾



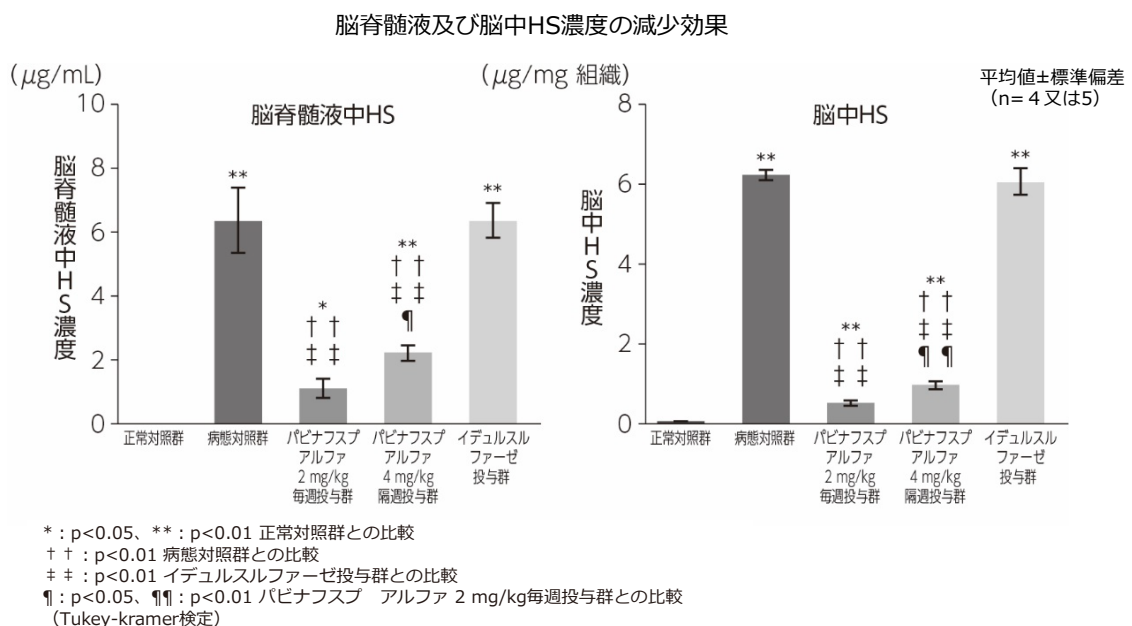
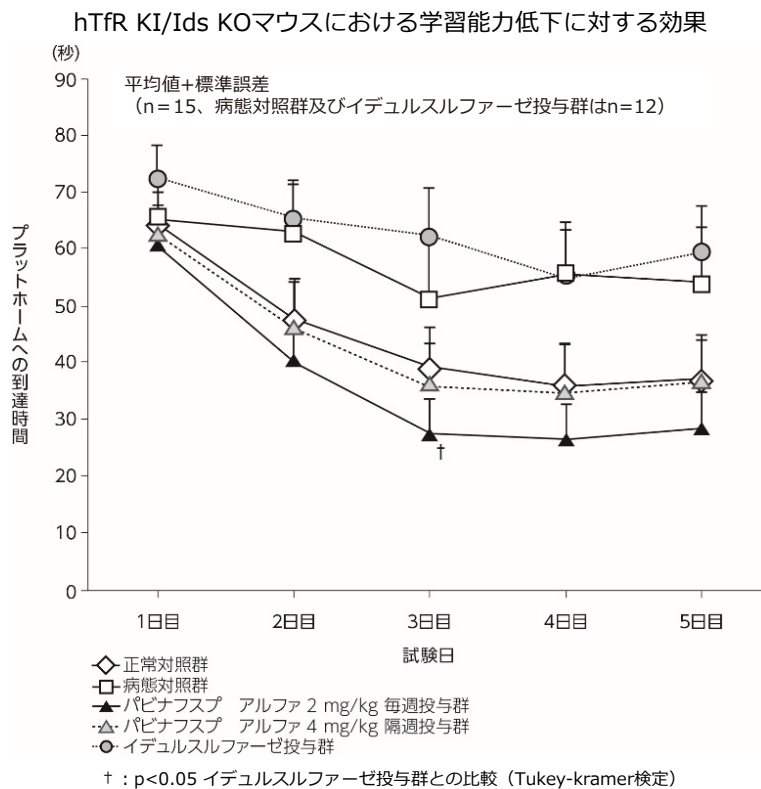
尿中HS濃度及びDS濃度



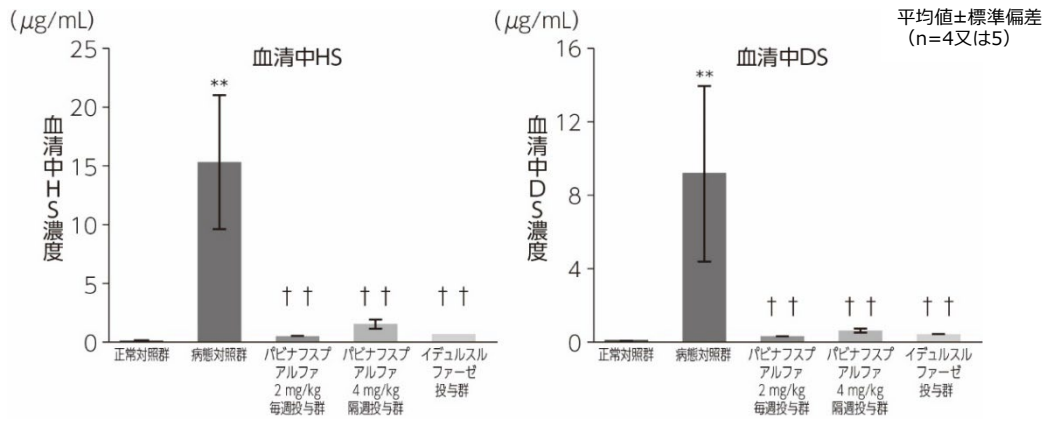
- 正常対照群
- 病態対照群
- ▨ パビナフスプ アルファ 0.5 mg/kg
- ▨ パビナフスプ アルファ 1 mg/kg
- ▨ パビナフスプ アルファ 2 mg/kg
- ▨ パビナフスプ アルファ 5 mg/kg
- ▨ パビナフスプ アルファ 10 mg/kg
- ▨ イデュルスルファーゼ 0.5 mg/kg

* : p<0.05, ** : p<0.01 正常対照群との比較
 # # : p<0.01 病態対照群との比較
 † : p<0.05, † † : p<0.01 イデュルスルファーゼ投与群との比較
 (Tukey-kramer検定)

5) hTfR KI/Ids KOマウスを用いたパピナフスプ アルファの36週間反復静脈内投与による薬効評価試験 (マウス)¹⁸⁾
 ムコ多糖症II型モデルであるhTfR KI/Ids KOマウス (雄15匹/群) に、パピナフスプ アルファを2 mg/kg毎週1回、4 mg/kg隔週1回、又はイデュルスルファーゼを0.5 mg/kg毎週1回、36週間反復静脈内投与し、モリス水迷路試験によって中枢神経症状 (学習能力) に対する薬効を検討するとともに、脳脊髄液、血清、脳、心臓、肝臓及び脾臓中のHS濃度及びDS (脳脊髄液と脳を除く) 濃度を測定した。その結果、モリス水迷路試験ではパピナフスプ アルファ 2 mg/kg毎週及び4 mg/kg隔週投与群の両群で、プラットホームへの到達時間 (goal latency) が野生型マウス (正常対照群) と同等に短縮し、長期静脈内投与による学習能力の低下が抑制された。また、脳脊髄液及び脳中のHS濃度、末梢組織及び血清中のHS濃度及びDS濃度は病態対照群と比較して減少効果が認められた。

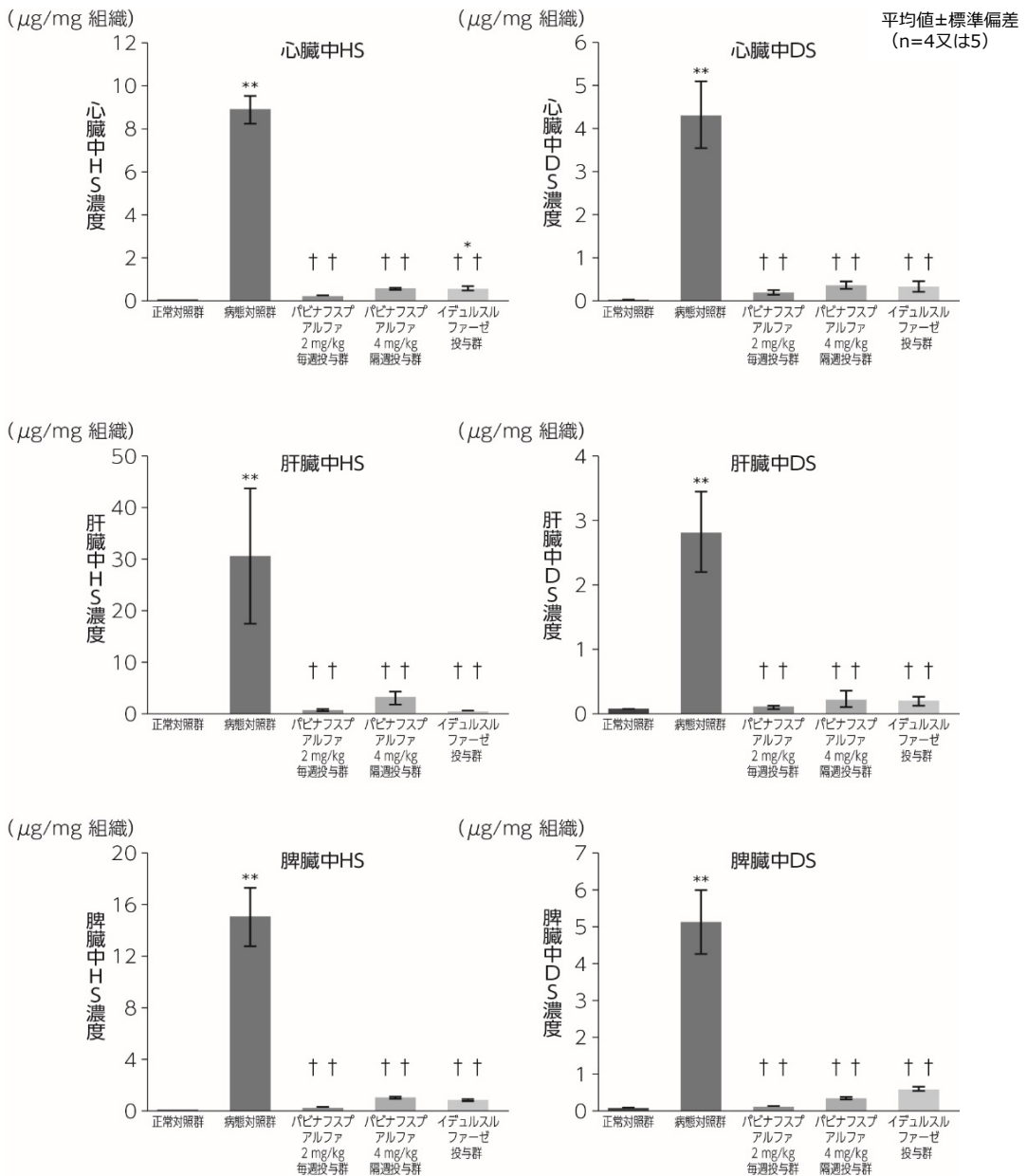


血清中HS及びDS濃度の減少効果



** : p<0.01 正常対照群との比較、†† : p<0.01 病態対照群との比較 (Tukey-kramer検定)

末梢組織中HS及びDS濃度の減少効果



* : p<0.05、** : p<0.01 正常対照群との比較、†† : p<0.01 病態対照群との比較 (Tukey-kramer検定)

(3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

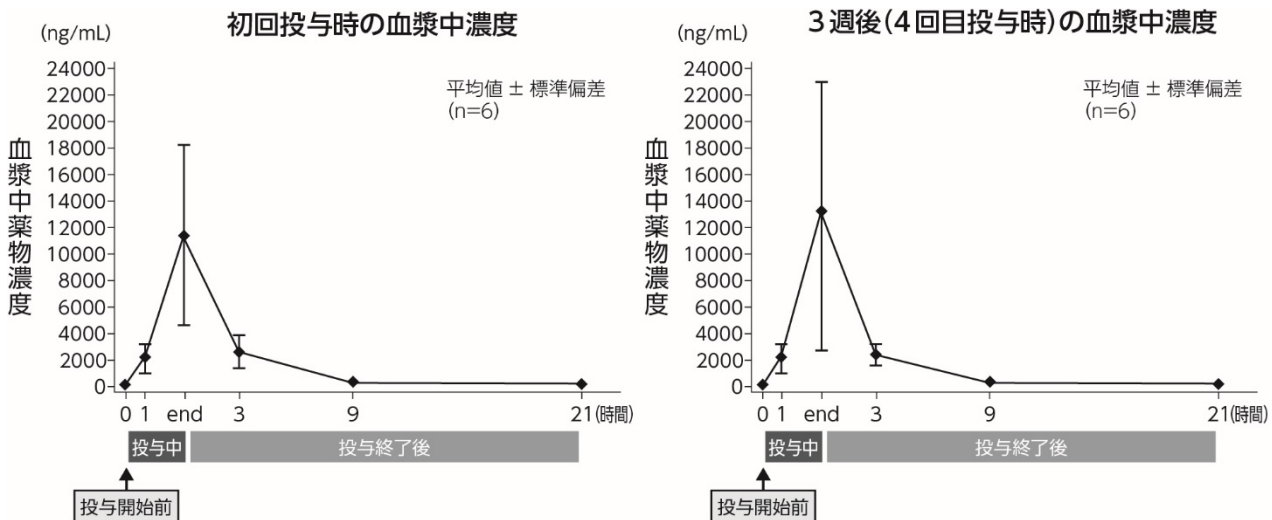
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 血漿中濃度（国内第I/II相試験）¹⁹⁾

6歳以上のΔコ多糖症II型患者6例に、本剤2.0 mg/kgを週1回、計4回静脈内反復投与を行ったときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

6歳以上のΔコ多糖症II型患者における本剤初回投与時及び3週後（4回目投与時）の薬物動態パラメータ

	初回投与時		3週後（4回目投与時）	
	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差
C _{max} (ng/mL)	6	11338.3±6838.9	6	13083.3±9906.6
t _{max} (h)	6	3.275±0.250	6	3.200±0.226
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	6	37473.8±13580.8	6	39186.9±19294.9
t _{1/2} (h)	3	4.099±0.513	2	4.482±1.085
Vd (L)	5	9.272±5.510	5	9.416±8.937
CL (L/h)	5	1.984±0.355	5	2.107±0.722



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

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法⁸⁾

患者ごとに薬物動態パラメータをノンコンパートメントモデル解析により算出した。パラメータの推定に際しては実際の採血時間を用い、解析には投与前の血漿中IDS濃度で調整した血漿中薬物濃度を用いた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁸⁾

本剤2.0 mg/kgを週1回静脈内投与したときの初回投与時及び3週後の消失速度定数 (k_{el}) は下表のとおりであった。

ムコ多糖症II型患者における本剤初回投与時及び3週後（4回目投与時）の k_{el}

	n	初回投与時	n	3週後（4回目投与時）
k_{el} (/h)	3	0.17078±0.02014	2	0.15933±0.03858

平均値±標準偏差

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

血液-脳関門の通過は本剤の特性である。詳細は「VII. 5. (4) 髄液への移行性」の項参照。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> 胎盤通過性試験（サル）²⁰⁾

妊娠後期のカニクイザルにパピナフスプ アルファを10 mg/kgの用量で単回静脈内持続（1時間）投与したとき、母体の一般状態に変化は認められず、本剤は投与終了時を C_{max} として経時的に消失した。また、投与開始後8及び24時間の臍帯静脈及び臍帯動脈ともに血漿中にパピナフスプ アルファは検出されず、本剤は胎盤を通過しないと考えられた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

脳脊髄液中濃度（国内第I/II相試験）⁸⁾

国内第I/II相試験において、第2期では各群6名の患者を対象に1.0又は2.0 mg/kgの本剤を1週間に1回、計4回点滴静注した。第2期の初回投与前及び3週後投与終了4～6時間後に脳脊髄液を採取し薬物濃度を測定したが、いずれの患者の脳脊髄液においても薬物は検出されなかった。

脳脊髄液中濃度（国内第II/III相試験）¹⁹⁾

国内第II/III相試験において、ムコ多糖症II型患者28例に、本剤2.0 mg/kg/週を週1回、52週間（1例は14週後投与まで）点滴静脈内投与を行った。初回投与時は本剤投与前に、25週後及び52週後は本剤投与終了時刻から4時間以内にそれぞれ脳脊髄液を採取し薬物濃度を測定した。その結果、25週後に1例において1.44 ng/mL、52週後に2例において1.47及び3.10 ng/mLの本剤が検出された。その他52週後では3例で本剤が検出されたが、試料に血液混入が認められたため参考値（1.70、4.95及び7.59 ng/mL）とした。

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

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考1> hTfR KI/Ids KOマウス^{*1}における体内分布（マウス）²¹⁾

雄性hTfR KI/Ids KOマウスの静脈内に2 mg/kgの用量でパピナフスプ アルファ又はイデュルスルファアーゼを投与したとき、パピナフスプ アルファが脳組織に分布することが確認された。イデュルスルファアーゼ投与群と比較して、パピナフスプ アルファ投与群の血漿中薬物濃度は投与後24時間までやや高く推移し、肝臓中濃度は低かったが、心臓及び脾臓への分布は高かった。

*1：ヒトトランスフェリン受容体1遺伝子ノックインマウスとイズロン酸-2-スルファターゼ遺伝子ノックアウトマウスを交配して作出した二重遺伝子改変マウス¹⁷⁾

単回静脈内投与後の組織中濃度

被験物質	パピナフスプ アルファ		イデュルスルファアーゼ	
	投与後8時間	投与後24時間	投与後8時間	投与後24時間
脳	0.539±0.015	0.333±0.011	0.00704±0.00047	0.00591±0.01183 ^{※2}
肝臓	7.88±0.67	2.85±0.33	22.7±3.0	9.44±1.00
心臓	1.02±0.08	0.586±0.072	0.563±0.071	0.255±0.004
脾臓	15.2±1.5	8.03±1.75	8.40±2.62	3.29±0.32

平均値±標準偏差、n=4、単位：µg/g

※2：4匹中1匹で検出（個別値：0.0237 µg/g）

<参考2> カニクイザルにおける単回投与時の体内分布試験－ARLG（サル）²²⁾

雌性カニクイザルに¹²⁵Iで標識したパピナフスプ アルファを1 mg/kgの用量で単回静脈内持続（1時間）投与し、投与開始後2、8、24、48及び72時間に全身オートラジオグラフィ（ARLG）を作製し、着目組織のシグナルから血液及び組織中放射能濃度を求めた。また、投与量に対する組織分布率を算出した。各組織中濃度は、遊離¹²⁵Iが集積したと考えられる甲状腺を除き、雄性カニクイザルでは投与開始後2又は8時間に、雌性カニクイザルでは投与開始後2時間から24時間に最も高濃度で検出され、その後緩やかに減衰した。投与開始後2時間及び8時間は骨髄が最も高かった。組織分布率としては肝臓に最も多く、次いで肺、腎臓に分布した。なお、脊髄、眼球、骨及び骨髄は動物の体重あたりの組織重量に関する背景データがなく、評価しなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考> カニクイザルにおける単回投与時の代謝 (サル)²³⁾

雄性カニクイザルに¹²⁵Iで標識したパピナフスプ アルファを1 mg/kgの用量で単回静脈内持続 (1時間) 投与したとき、血漿中には未変化体及び代謝物1種類が認められた。投与開始8及び24時間後での血漿中放射能濃度における未変化体が占める割合は91.1及び82.2%、代謝物が占める割合は9.0及び17.8%であった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

<参考> カニクイザルにおける単回投与時の排泄 (サル)²³⁾

雄性カニクイザルに¹²⁵Iで標識したパピナフスプ アルファを1 mg/kgの用量で単回静脈内持続 (1時間) 投与したとき、投与開始24時間後までに排泄された放射能は、尿中で57.8%、糞中で0.7% (いずれも投与放射能に対する割合) であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により重篤なアナフィラキシー、ショックが発現する可能性があるため、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7、8.1、8.2、11.1.1参照]
- 1.2 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、infusion reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[7、9.1.2、11.1.1参照]

<解説>

- 1.1 本剤はタンパク質製剤であり、投与によりアナフィラキシー、ショックが発現する可能性がある。本剤は医療機関での投与を想定しており、アナフィラキシーやショックによるリスクを低減するためには緊急時に対応できる医療機関での十分な観察が必要と判断したため、設定した。
- 1.2 ムコ多糖症II型の症状として、筋骨格病変による進行性の拘束性肺疾患、巨舌や気道粘膜の肥厚に伴う閉塞性の呼吸障害がある。症状のある患者に本剤を投与した場合、infusion reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性があり、医療機関にて適切に対処する必要があることから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [8.1、8.2、11.1.1参照]

<解説>

2. 本剤はタンパク質製剤であり、過敏症が発現する可能性が考えられる。特に、本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往のある患者に本剤を投与した場合、生命を脅かす危険が考えられるため、アナフィラキシーショックの既往歴のある患者を禁忌として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、アナフィラキシーショックを発現する可能性が否定できないため、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。[1.1、2、7、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤投与によりinfusion reaction（頭痛、悪寒、失神、疲労、浮動性めまい、発熱、発疹、紅斑、蕁麻疹等）が発現することがある。infusion reactionがあらわれた場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等）、もしくは緊急処置（酸素投与、気道確保、アドレナリンの投与等）を行うこと。なお、次回投与以降は、本剤投与前に抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤等の投与を考慮すること。[1.1、2、7、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.3 本剤投与によりIgG抗体産生が予測されるため、定期的にパピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗薬物抗体検査を行うことが望ましい。[15.1.1参照]

<解説>

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であることから、アナフィラキシーショックが発現する可能性は否定できないため、設定した。
- 8.2 国内及び海外での臨床試験において、本剤投与により infusion reaction (IR) が発現したため、IRが発現した際の一般的対応方法について記載した。
- 8.3 国内外の臨床試験で抗薬物抗体が認められた。よって定期的に抗薬物抗体検査を行うことが望ましいため、設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 [8.1、8.2参照]</p> <p>9.1.2 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者 患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、急性呼吸器疾患のある患者では、投与日を遅らせることを考慮すること。infusion reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性がある。 [1.2参照]</p>
--

<解説>

- 9.1.1 本剤はタンパク質製剤であり、過敏症が発現する可能性が考えられる。特に、本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者において発現する可能性が考えられるため設定した。
- 9.1.2 警告1.2にて注意喚起したとおり、重症な呼吸器不全又は急性呼吸器疾患のある患者において、infusion reaction (IR) の発現により急性増悪が起こる可能性は否定できない。ムコ多糖症II型患者は、一般的に呼吸器系の疾患を併発することが多いことから、これらの症状を呈した患者のうち、IRの発現により急性増悪するリスクが高いと考えられる急性呼吸器疾患のある患者に対して注意喚起するため設定した。

(2) 腎機能障害患者 設定されていない

(3) 肝機能障害患者 設定されていない

(4) 生殖能を有する患者 設定されていない

(5) 妊婦 設定されていない

(6) 授乳婦

<p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁移行に関するデータはない。</p>

<解説>

- 9.6 乳汁中への移行に関する試験を行っておらず、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

9カ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

9.7 9カ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、9カ月未満の患者への影響が不明であることから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

<解説>

9.8 臨床試験のデータがなく、高齢者への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度のinfusion reaction (頻度不明) :

アナフィラキシーを起こすことがある。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与及び気道確保等の適切な処置を行うこと。また、重度及び難治性のアナフィラキシーが発現した患者は、初回発現24時間以降にも、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、観察期間を延長し、適切な薬剤治療を行うこと。

[1.1、1.2、2、7、8.1、8.2、9.1.1参照]

<解説>

11.1.1 本剤の投与により、重度のinfusion reactionであるアナフィラキシーの症状として、呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等が発現することがあることから、注意喚起するため設定した。また、生物学的製剤によるアナフィラキシーは投与直後または投与の数時間後、薬剤によっては24時間以降の発生が報告されており、本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられる。初回に発現したアナフィラキシーが重度又は難治性の場合、アナフィラキシーを発現する可能性があることから、観察期間を延長することが望ましいため、設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	5%以上	1%以上～5%未満
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、失神
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	紅斑、発疹
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱（39.3%）、悪寒	疲労
臨床検査		心電図QT延長

<解説>

11.2 ムコ多糖症II型患者を対象とした本剤の第II/III相試験（JR-141-301試験）における副作用に基づき設定した。

副作用発現頻度一覧^{注1)}

解析対象例数	28		
発現例数	15		
発現割合（%）	53.6		
発現件数	59		
器官別大分類/基本語	例数	割合（%）	件数
神経系障害	1	3.6	9
浮動性めまい	1	3.6	1
頭痛	1	3.6	7
失神	1	3.6	1
皮膚および皮下組織障害	4	14.3	11
蕁麻疹	3	10.7	3
発疹	1	3.6	4
紅斑	1	3.6	4
一般・全身障害および投与部位の状態	11	39.3	38
発熱	11	39.3	31
悪寒	2	7.1	2
疲労	1	3.6	5
臨床検査	1	3.6	1
心電図QT延長	1	3.6	1

MedDRA/J Ver.22.0

注1) 国内第II/III相試験（JR-141-301試験）における副作用発現状況を示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 1バイアルを日局注射用水2.4 mLで溶解し、パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）として5 mg/mLの溶液とすること。患者の体重あたりで計算した必要量を採取し、日局生理食塩液で希釈して100 mLとすること。〔7参照〕
- 14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。また、激しく振とうしないこと。
- 14.1.3 日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、静かに混和すること。希釈時、沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。
- 14.1.4 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は、施設の手順に従って廃棄すること。
- 14.1.5 バイアルは一回限りの使用とすること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 0.2 µmのインラインフィルターを通して投与すること。
- 14.2.2 他剤との混注を行わないこと。

<解説>

- 14.1.1 国内で実施した第II/III相試験の治験薬管理手順書に基づき設定した。
- 14.1.2 溶け残り及び泡立ちを防止するため、設定した。
- 14.1.3 泡立ちを防止するため、及び注射剤における一般的な注意として設定した。
- 14.1.4 無菌性の維持の観点から、調製後は速やかに使用すること、残液は廃棄し、再使用や保存をしないことを注意喚起するため設定した。
- 14.1.5 再使用や保存をしないことを注意喚起するため設定した。
- 14.2.1 本剤はタンパク質製剤であり、溶解時に不溶性微粒子を生成する可能性があるため、0.2 µmのインラインフィルターを通して投与することを設定した。
- 14.2.2 他の注射剤との混合時の配合変化等の検討は実施していないことから、他剤との混注を行わないよう設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対するIgG抗体が産生される可能性がある。国内外の臨床試験において61例中34例に抗パピナフスプ アルファ抗体の産生が認められ、そのうち31例でトランスフェリン受容体への本剤の結合に対する阻害活性が、19例でマンノース-6-リン酸受容体への本剤の結合に対する阻害活性が認められた。〔8.3参照〕
- 15.1.2 ムコ多糖症II型はX連鎖劣性遺伝疾患であるが、稀に女性患者の報告がある。臨床試験に女性患者の参加はなく、女性における本剤の安全性は確立していない。

<解説>

- 15.1.1 本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対する中和抗体が産生され、安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性があることから、重要な情報であると判断したため設定した。
- 15.1.2 臨床試験のデータがなく、女性への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験²⁴⁾

パピナフスプ アルファの心血管系、呼吸系及び中枢神経系に及ぼす影響について、雌雄カニクイザルにパピナフスプ アルファ (3、10及び30 mg/kg) を週1回4週間反復静脈内投与 (1時間持続投与) し、心血管系は血圧及びテレメトリー法による心電図を、呼吸系は呼吸数及び血液ガス分圧を、中枢神経系はFOB (機能観察総合評価法) による一般症状、運動量及び行動観察、体温を検討した。また、パピナフスプ アルファの長期間反復投与における中枢神経系に及ぼす影響については、雌雄カニクイザルにパピナフスプ アルファ (3、10及び30 mg/kg) を週1回26週間反復静脈内投与 (1時間持続投与) し、同様に検討した。その結果、パピナフスプ アルファの30 mg/kgまでの静脈内投与による心血管系、呼吸系及び中枢神経系への影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

<参考>

1) ヒトトランスフェリン (hTf) のヒトトランスフェリン受容体1 (hTfR) への結合に対する影響 (*in vitro*)²⁵⁾
hTfR細胞外ドメインとhTfとの相互作用について、過剰量のパピナフスプ アルファ、抗hTfR mAb (パピナフスプ アルファで用いたヒト化抗hTfR mAbの親抗体)、抗hTfR pAb (陽性対照) 又はhIgG1 (陰性対照) の共存/非共存下において表面プラズモン共鳴法で解析した。その結果、パピナフスプ アルファ及び抗hTfR mAbがTfRに結合しても、内因性リガンドであるTfとTfRの結合は阻害されないことが示された。

mAb ; モノクローナル抗体、pAb ; ポリクローナル抗体、hIgG1 ; ヒト免疫グロブリンG1

2) 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性 (*in vitro*)^{26), 27)}

パピナフスプ アルファのヒト化抗hTfR抗体の免疫グロブリンの結晶化可能フラグメント (Fc) を介したエフェクター機能について、hTfRを発現する血球系細胞株 (ヒト急性Tリンパ球性白血病由来細胞株 ; CCRF-CEM、ヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株 ; K562、ヒト赤芽球性白血病由来細胞株 ; HEL92.1.7) をターゲット細胞としてADCC活性を、CCRF-CEM細胞をターゲット細胞としてCDC活性を検討した。その結果、ADCC及びCDC活性のいずれも認められなかった。

3) ヒト胎児性Fc受容体 (FcRn) 結合親和性 (*in vitro*)²⁸⁾

パピナフスプ アルファ又はその抗体部分であるヒト化抗hTfR mAbとFcRnとの相互作用を、表面プラズモン共鳴法で解析しFcRn結合親和性を検討した。その結果、パピナフスプ アルファ及びヒト化抗hTfR mAbはFcRnに対する結合性を示し、解離定数 (K_D) はそれぞれ 1.80×10^{-6} mol/L、 1.64×10^{-6} mol/Lであり、両者の親和性に差はなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験^{29) -31)}

動物種 例数	投与方法/投与期間 投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
カニクイザル (4~8歳; 性成熟) 雌雄各3~5匹/群	静脈内投与/4週間 0、3、10、30	30	毒性所見は認められ なかった。
幼若カニクイザル (3~5カ月; 離乳前) 雄3~5匹/群	静脈内投与/4週間 0、3、10、30	30	毒性所見は認められ なかった。
カニクイザル (2~4歳) 雌雄4~6匹/群	静脈内投与/26週間 0、3、10、30	30	毒性所見は認められ なかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験³²⁾

妊娠カニクイザルに対して、妊娠20日（器官形成開始）から妊娠後期後半（出産）までパピナフスプ アルファを週1回30mg/kgの用量で静脈内へ反復持続投与した。妊娠及び授乳期間中の母動物、並びに出生前後の仔の発達に及ぼすパピナフスプ アルファ投与による影響は認められず、カニクイザルの胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に対する無毒性量は30mg/kg/週と判断された。

(6) 局所刺激性試験³³⁾

カニクイザルにおける反復投与毒性試験 [「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照] の3試験により静脈内投与による局所刺激性を評価した結果、いずれの試験においても投与部位の血管及び血管周囲組織にパピナフスプ アルファ投与による刺激性は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

ヒト組織交差反応性試験 (*in vitro*)³⁴⁾

3名のドナー由来の全身組織及び血液塗抹標本を用い、免疫組織化学染色によりパピナフスプ アルファのTfR特異的結合を、過剰量のM6Pを添加した条件で評価した。その結果、対象としたほとんどの組織でパピナフスプ アルファの結合が認められ、骨髄、大脳・小脳、結腸・回腸、眼、乳房、肺、リンパ節、脾臓、副甲状腺、胎盤及び子宮内膜では、比較的強い陽性反応が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：イズカーゴ®点滴静注用 10mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）

劇薬

2. 有効期間

有効期間：36カ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8°Cで保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2021年3月23日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2021年3月23日

承認番号：30300AMX00260000

薬価基準収載年月日：2021年5月19日

販売開始年月日：2021年5月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2021年3月23日～2031年3月22日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
イズカーゴ点滴静注 用 10mg	3959424D1023	3959424D1023	199144401	629914401

14. 保険給付上の注意

ムコ多糖症は、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患である先天性代謝異常及び特定疾患治療研究事業の対象疾患であるライソゾーム病に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Neufeld EF, et al. : The Mucopolysaccharidoses. : ed. Scriver CR, et al. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, eighth edition*. New York, 3421-52. McGraw-Hill, 2001
- 2) 田中あけみ. ムコ多糖症II型. 日本臨牀 別冊 先天代謝異常症候群 (第2版) 下. 533-8, 日本臨牀社, 2012
- 3) 奥山虎之. 小児内科. 41: 466-70, 2009
- 4) Muenzer J, et al. : Eur J Pediatr. 171(1): 181-8, 2012 (PMID: 22037758)
- 5) Tanaka A, et al. : Mol Genet Metab. 107(3): 513-20, 2012 (PMID: 23022072)
- 6) Shapiro EG, et al. : Mol Genet Metab. 122S: 1-7, 2017 (PMID: 29074036)
- 7) 田中あけみ. 日本小児科学会雑誌. 111(10): 1255-62, 2007
- 8) 社内資料 : JR-141のムコ多糖症II型患者を対象とした第I/II相試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.2) (承認時評価資料)
- 9) 社内資料 : JR-141の臨床的安全性 : 抗体検査 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.4.4.3) (承認時評価資料)
- 10) 社内資料 : JR-141のムコ多糖症II型患者を対象とした第II/III相試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.3) (承認時評価資料)
- 11) 社内資料 : JR-141のムコ多糖症II型患者を対象としたブラジル第II相試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.4)
- 12) Jones AR, et al. : Pharm Res. 24(9): 1759-71, 2007 (PMID: 17619996)
- 13) 社内資料 : JR-141のヒト及びカニクイザルhTfRに対する結合親和性 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 14) 社内資料 : JR-141のM6P受容体に対する結合親和性 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 15) 社内資料 : 正常ヒト線維芽細胞におけるJR-141の細胞内取込み (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 16) 社内資料 : hTfR KI/Ids KOマウスにおけるJR-141の12週間反復静脈内投与によるGAG減少効果 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.4)
- 17) Sonoda H, et al. : Mol Ther. 26(5): 1366-74, 2018 (PMID: 29606503)
- 18) 社内資料 : hTfR KI/Ids KOマウスを用いたJR-141の36週間反復静脈内投与による薬効評価試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.5)
- 19) 社内資料 : JR-141の臨床薬理試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.3)
- 20) 社内資料 : カニクイザルにおけるJR-141の胎盤通過性試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.8)
- 21) 社内資料 : hTfR KI/Ids KOマウスにおけるJR-141の体内分布 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 22) 社内資料 : カニクイザルにおけるJR-141の単回投与時の体内分布試験 (ARLG) (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.4)
- 23) 社内資料 : カニクイザルにおける¹²⁵I-JR-141と¹²⁵I-RP-2703の体内分布比較検討 (ARLG) (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.7)
- 24) 社内資料 : JR-141の安全性薬理試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.4)
- 25) 社内資料 : hTf/hTfRへの結合に対するJR-141の影響 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.3.1)
- 26) 社内資料 : JR-141及びヒト化抗hTfR mAbの抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.3.2)
- 27) 社内資料 : JR-141及びヒト化抗hTfR mAbの補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.3.3)
- 28) 社内資料 : JR-141及びヒト化抗hTfR mAbのヒトFcRnに対する結合親和性 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.3.4)
- 29) 社内資料 : カニクイザルにおけるJR-141の4週間反復静脈内投与毒性試験及び4週間回復性試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.3.2)
- 30) 社内資料 : 幼若カニクイザルにおけるJR-141の4週間反復静脈内投与毒性試験及び4週間回復性試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.3.3)
- 31) 社内資料 : カニクイザルにおけるJR-141の26週間反復静脈内投与毒性試験及び8週間回復性試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.3.4)
- 32) 社内資料 : JR-141_生殖毒性試験報告書
- 33) 社内資料 : JR-141の局所刺激性試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.7)
- 34) 社内資料 : JR-141のヒト組織交差反応性試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.8.1.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤と同成分の薬剤は、海外では発売されていない（2024年6月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

本剤は海外で発売されていない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

- (1) 粉碎
該当しない
- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

IF-IZ-006A

2024年7月改訂