

特定項目製品情報概要



遺伝子組換えムコ多糖症Ⅱ型治療剤

薬価基準収載

イズカーゴ® 点滴静注用 10mg

パピナフスプ アルファ (遺伝子組換え) 点滴静注用製剤

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

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]

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]

特徴

1 イズカーゴ®点滴静注用10mg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BBB通過型酵素製剤で、ムコ多糖症Ⅱ型の中樞神経系症状及び全身症状に対する治療薬です。

→2頁

2 イズカーゴの薬力学的作用は、ムコ多糖症Ⅱ型の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ました(マウス)¹⁾。

3 ムコ多糖症Ⅱ型患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、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有意に減少しました(検証的解析によるp値; $p < 0.001$ 、対応のあるt検定)。

→9頁

4 ムコ多糖症Ⅱ型患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、発達評価[副次評価項目]である新版K式発達検査2001を用いた52週後の評価では、25例中3例が「改善」、18例が「維持」、4例が「悪化」でした。

→13頁

5 重大な副作用として、重度のinfusion reactionがあらわれることがあります。国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、副作用の発現割合は53.6%であり、主な副作用(5%以上に発現)は、発熱、蕁麻疹、悪寒でした。

→18頁

電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照してください。

1) J C R ファーマ株式会社社内資料 : 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 (CTD 2.6.2.2.4)

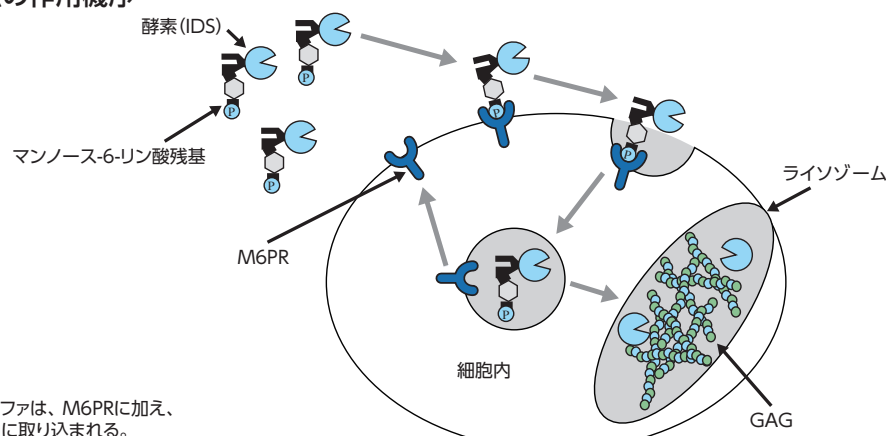
作用機序

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す。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)やデルマタン硫酸(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ます²⁻⁴⁾。

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)とトランスフェリン受容体1(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を分解します。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ーシス⁵⁾によって血液脳関門(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を分解します。

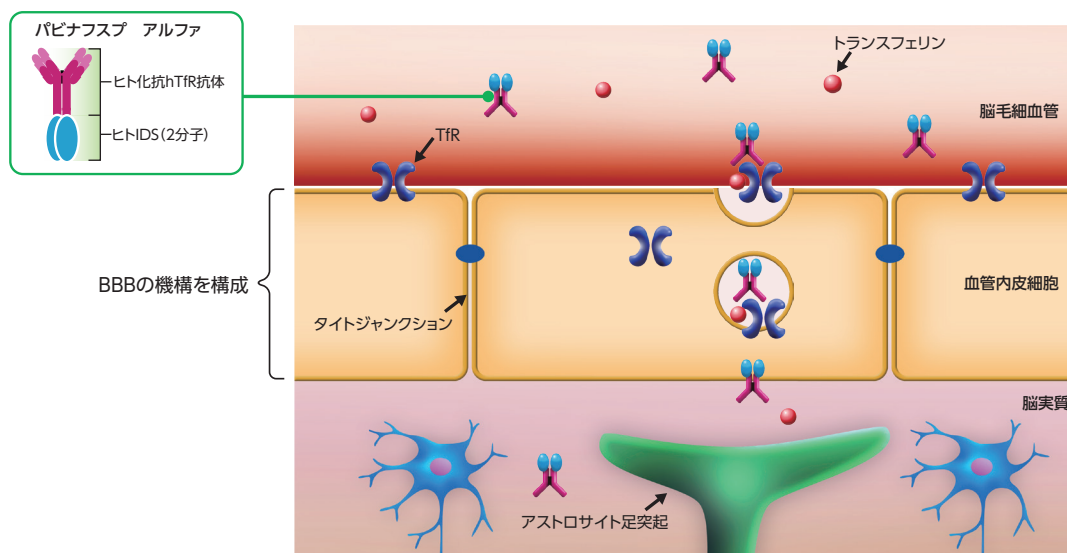
- 2) Neufeld EF, et al. : The Mucopolysaccharidoses. : ed. Scriver CR, et al. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, eighth edition*. New York, 3421-52. McGraw-Hill, 2001
- 3) 田中あけみ. ムコ多糖症II型. 日本臨牀 別冊 先天代謝異常症候群(第2版)下. 533-8, 日本臨牀社, 2012
- 4) 奥山虎之. 小児内科. 41: 466-70, 2009
(著者にJCRファーマ株式会社より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。)
- 5) Jones AR, et al. : Pharm Res. 24(9): 1759-71, 2007 (PMID: 17619996)

酵素補充療法の作用機序



厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班(研究代表者 衛藤義勝)編集：ムコ多糖症診療マニュアル、p.33、診断と治療社、2016 一部改変(編集者にJCRファーマ株式会社より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。)

パピナフスプ アルファのBBB通過メカニズム



臨床成績

一部承認外の用法及び用量の成績が含まれますが、承認時評価資料であるためご紹介します。

1. 国内第I/II相臨床試験(JR-141-101試験)^{6,7)}

注：第2期のみのデータ

- 6) JCRファーマ株式会社社内資料：JR-141のムコ多糖症II型患者を対象とした第I/II相試験(JR-141-101試験)：CTD 2.7.6.2 (承認時評価資料)
7) JCRファーマ株式会社社内資料：JR-141の臨床的安全性：抗体検査：CTD 2.7.4.4.3(承認時評価資料)

目的 ムコ多糖症II型患者を対象に、イズカーゴ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。

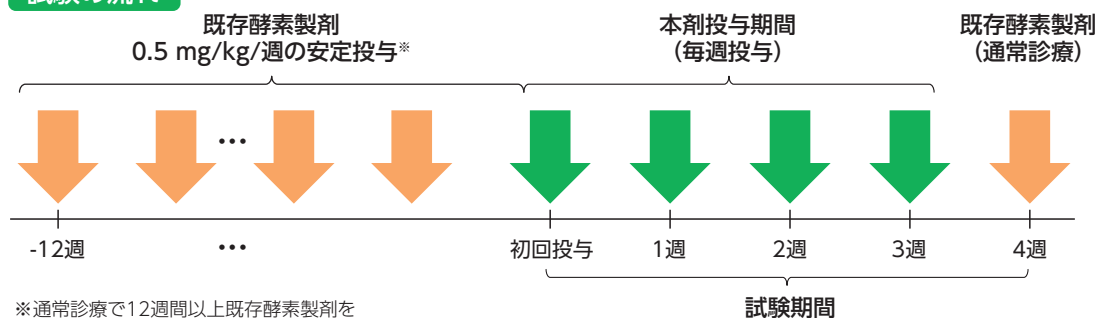
試験デザイン 非盲検、多施設共同、無作為化試験

対象 ムコ多糖症II型患者※ 12例[1.0 mg/kg/週投与群：6例、2.0 mg/kg/週投与群：6例]

※：イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)(以下、既存酵素製剤)0.5 mg/kg/週を12週間以上安定投与されている男性患者

投与方法 イズカーゴ1.0 mg/kg又は2.0 mg/kgを週1回、点滴静注した。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。

試験の流れ



※通常診療で12週間以上既存酵素製剤を安定投与されている患者からの切り替え

評価項目 安全性：有害事象、抗体検査(抗IDS抗体、抗/パピナフスプ アルファ抗体) 等

有効性・薬物動態：血漿中薬物濃度、薬物動態パラメータ

探索的有效性：脳脊髄液中ヘパラン硫酸(HS)濃度及びデルマタン硫酸(DS)濃度 等

解析計画 安全性：対象は安全性解析対象集団とした。有害事象は初回投与時から4週後観察時まで新たに発現した事象とした。ただし、4週後観察時以降に発現した事象で、イズカーゴとの因果関係が否定できないものについては、副作用として収集した。

探索的有效性：対象は薬物動態解析対象集団又は最大の解析対象集団(FAS)とした。脳脊髄液中HS濃度及びDS濃度について、初回投与時と3週後の値の差及び比、それぞれの95%信頼区間を算出した。

患者背景

解析対象：安全性解析対象集団		1.0 mg/kg/週投与群 (n=6)	2.0 mg/kg/週投与群 (n=6)
年齢、平均値 ± 標準偏差 [最小値-最大値]		12.0 ± 5.2歳 [6-19]歳	13.8 ± 5.8歳 [9-25]歳
体重、平均値 ± 標準偏差		44.82 ± 19.47 kg	39.33 ± 6.86 kg
人種		日本人6例	日本人6例
ムコ多糖症II型に伴う 知的障害	なし	3例	2例
	あり	3例	4例
既存酵素製剤関連 infusion reaction	なし	3例	2例
	あり	3例	4例
合併症	なし	2例	2例
	あり	4例	4例
ムコ多糖症II型関連治療歴	なし	1例	3例
	あり	5例	3例

6. 用法及び用量

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。

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。

臨床成績

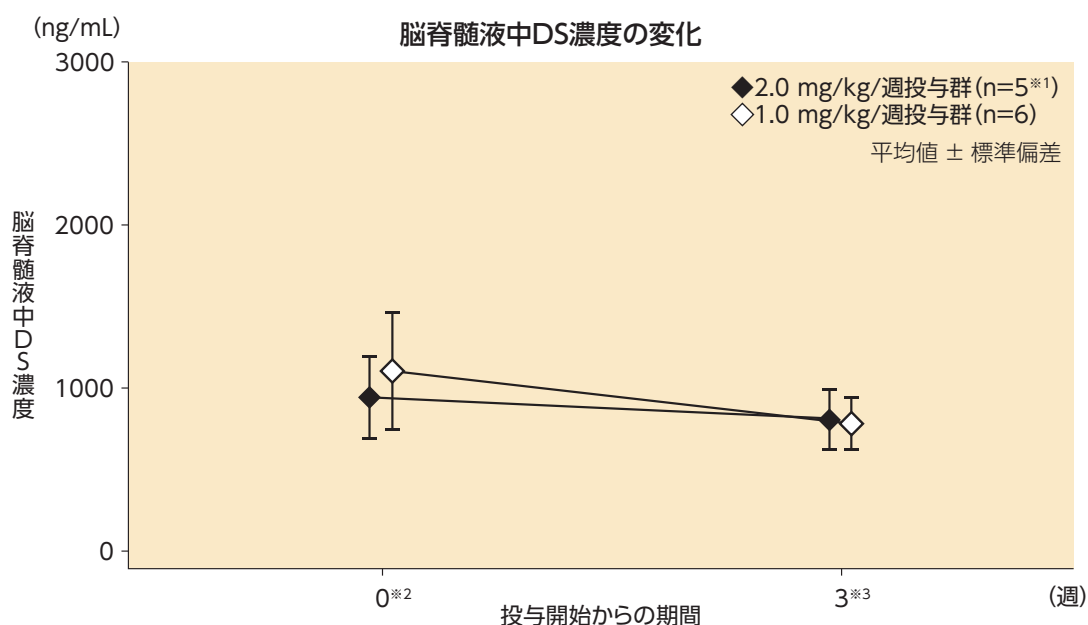
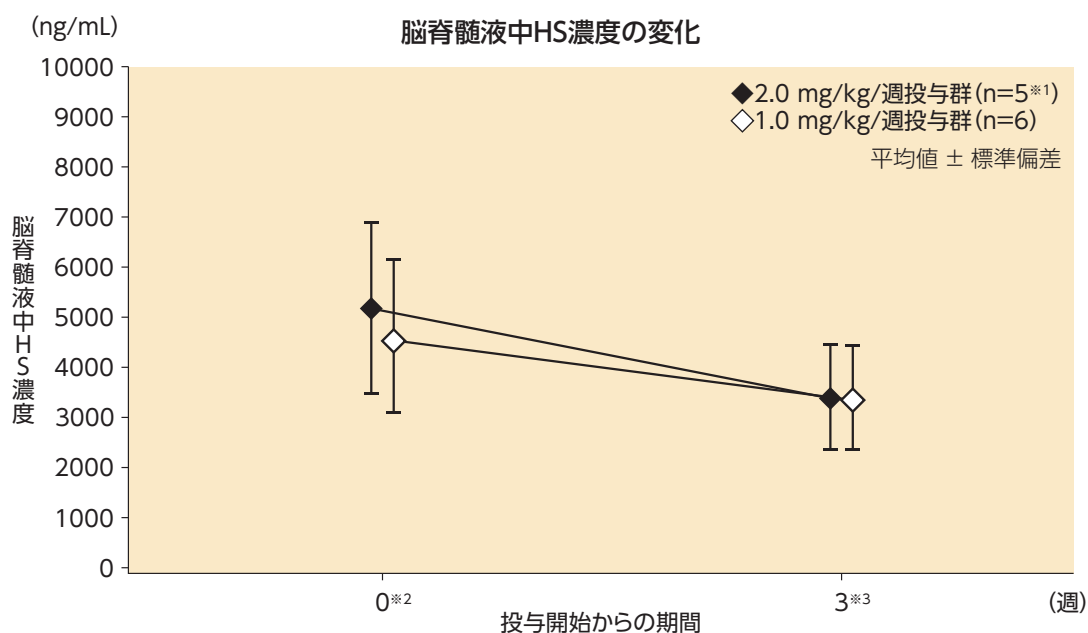
探索的有効性

● 脳脊髄液中HS濃度及びDS濃度

脳脊髄液中HS濃度は個別値において、投与群にかかわらず全患者で減少しました。

初回投与時（ベースライン）と3週後の値の差は、1.0 mg/kg/週投与群で -1228 ± 818.6 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、2.0 mg/kg/週投与群で -1636 ± 644.8 ng/mLであり、その比[95%信頼区間、以下同様]はそれぞれ0.7490[0.6141, 0.8840]及び0.6847[0.6360, 0.7333]でした。

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、初回投与時と比較して3週後に増加した患者がみられました。初回投与時と3週後の値の差は、1.0 mg/kg/週投与群で -325.5 ± 430.7 ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群で -191.6 ± 135.2 ng/mLであり、その比はそれぞれ0.7641[0.4733, 1.055]及び0.8160[0.6626, 0.9694]でした。



※1：3週後投与時はn=6、※2：初回投与前、※3：3週後投与終了4～6時間後

安全性

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16.7%(1例)であり、2.0 mg/kg/週投与群では6例中3例にみられ、発熱33.3%(2例)、蕁麻疹16.7%(1例)でした。

死亡及び死亡に関連した副作用は報告されず、重篤な副作用は1.0 mg/kg/週投与群の譫妄1例でした。また、投与中止に至った副作用はみられませんでした。

抗体検査⁷⁾

抗IDS抗体について、イズカーゴ投与後に新たに抗体が陽性となった患者はみられませんでした。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例が陽性となりました。

7) JCRファーマ株式会社社内資料：JR-141の臨床的安全性：抗体検査：CTD 2.7.4.4.3(承認時評価資料)

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意【抜粋】

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。

臨床成績

2. 国内第II/III相臨床試験(JR-141-301試験)^{7,8,9)}

7) JCRファーマ株式会社社内資料：JR-141の臨床的安全性：抗体検査：CTD 2.7.4.4.3(承認時評価資料)

8) JCRファーマ株式会社社内資料：JR-141のムコ多糖症II型患者を対象とした第II/III相試験(JR-141-301試験)：CTD 2.7.6.3(承認時評価資料)

9) JCRファーマ株式会社社内資料：JR-141の臨床に関する概括評価：有効性の結果：CTD 2.5.4.3(承認時評価資料)

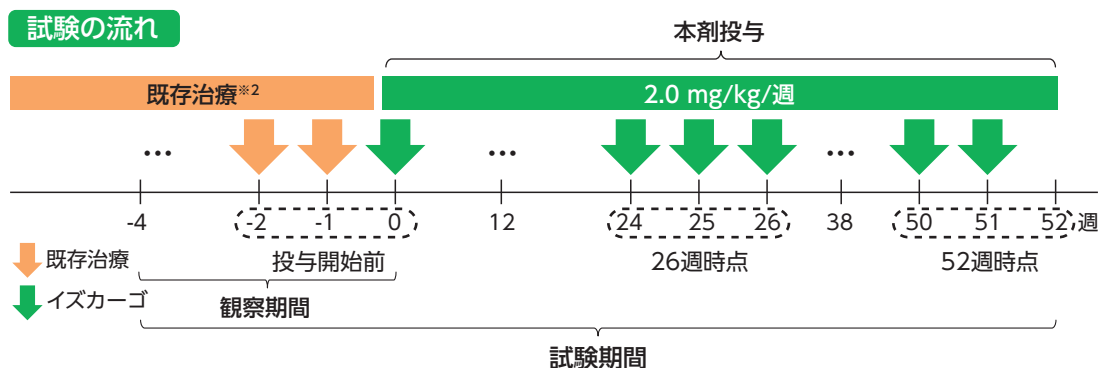
- 目的**
- ムコ多糖症II型患者を対象に、イズカーゴを静脈内投与した前後での脳脊髄液中HS濃度の変化量を指標とし、中枢神経系症状に対する効果を検証する。また、臨床症状との関連性を踏まえ、総合的に評価する。
 - イデュルスルファーゼ(既存酵素製剤)投与中のムコ多糖症II型患者を対象に、イズカーゴを静脈内投与した前後での血清中HS及びDS濃度の変化量を指標とし、投与開始前と比較することで既存酵素製剤に対してイズカーゴの全身症状への効果が劣らないことを、臨床症状及びそれらとの関連性を踏まえ、総合的に評価する。
 - ムコ多糖症II型患者におけるイズカーゴの投与52週間の安全性を確認する。

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型患者^{*1} 28例

^{*1}：男性患者

投与方法 イズカーゴ2.0 mg/kgを週1回、点滴静注した。4週間(既存治療患者)または2週間(未治療患者)の観察期間の後、投与を開始し投与期間は52週間とした。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。



^{※2}：8週間以上既存酵素製剤を継続的に投与されている患者。未治療の患者は該当しない。

評価項目 有効性：

主要評価項目(検証的な解析項目)

- 脳脊髄液中HS濃度の初回投与時からの変化(52週後)

副次評価項目

- 脳脊髄液中HS濃度の初回投与時からの変化(25/52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[新版K式発達検査2001、Vineland Adaptive Behavior Scale, second edition(Vineland-II)適応行動尺度](初回投与時、25/52週後)
- 以下について、既存酵素製剤による治療歴の有無で患者を分けて評価した。
- 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)
 - 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)
- 以下について、既存酵素製剤による治療歴の期間で患者を分けて評価した。
- 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) 等

安全性：有害事象、副作用、抗体検査(抗パピナフスプ アルファ抗体、抗IDS抗体) 等

解析計画 有効性：対象はFASとした。ただし、発達評価は医師が可能と判断した患者にのみ行った。

主要評価項目(検証的な解析項目)

- 脳脊髄液中HS濃度について、初回投与時と52週後の値について群内比較(対応のあるt検定)を行った。52週後の値が欠測の場合は、52週後から直近の投与後の値を補完(LOCF)して解析した。

副次評価項目

- 脳脊髄液中HS濃度及びDS濃度について、初回投与時と25週後又は52週後の値の差、比及び初回投与時の値に対する差の百分率とそれぞれの95%信頼区間を算出した。
- サブグループ解析として、血清中HS濃度及びDS濃度について、既存酵素製剤による治療歴の有無で患者を分けて、投与開始前(2週前、1週前、初回投与時の平均値)と投与後26週時点(24週後、25週後、26週後の平均値)又は投与後52週時点(50週後、51週後、52週後の平均値)との差、比及び投与開始前の値に対する差の百分率とそれぞれの95%信頼区間を算出した。

- サブグループ解析として、肝臓及び脾臓容積並びに心機能の値について、既存酵素製剤による治療歴の有無で患者を分けて、各検査時期における値及び変化量の要約統計量を算出した。
- サブグループ解析として、6分間歩行試験で得られた歩行距離及び関節可動域の値について、既存酵素製剤による治療歴の期間で患者を分けて、各検査時期における値の要約統計量を算出した。
- 発達評価(新版K式発達検査2001)の発達指数(姿勢・運動領域、認知・適応領域、言語・社会領域、全領域)及び発達年齢について、各検査時期における値の要約統計量を算出した。また、サブグループ解析として、疾患重症度別に評価した。生活年齢について、14歳7ヵ月以上の場合は終末修正した。
- 発達評価(Vineland-II適応行動尺度)の領域標準得点(コミュニケーション、日常生活スキル、社会性、運動スキル)と適応行動総合点について、各検査時期における値の要約統計量を算出した。また、運動スキルを除いた各領域の発達年齢より求めた適応行動相当年齢及び適応行動相当年齢に基づく発達指数についても、各検査時期における値の要約統計量を算出し、サブグループ解析として疾患重症度別に評価した。

その他の評価項目

- JR-141-101試験及びJR-141-301試験の両方に参加した患者の脳脊髄液中HS及びDS濃度の推移については事後解析として実施し、承認時に評価された。

安全性：対象は安全性解析対象集団とした。有害事象は初回投与時から52週後観察時まで新たに発現した事象とした。ただし、52週後観察時以降28日以内に発現した事象で、イズカーゴとの因果関係が否定できないものについては、副作用として収集した。サブグループ解析として、抗体検査について、既存酵素製剤による治療歴の有無で患者を分けて、抗パピナフスプ アルファ抗体の発現の有無について初回投与時と各検査時期のシフトテーブルを作成した。

患者背景

解析対象：FAS／安全性解析対象集団		既存酵素製剤による治療歴		全体 (n=28)
		なし (n=3)	あり (n=25)	
年齢、平均値 ± 標準偏差 [最小値-最大値]		3.0 ± 2.0歳 [1-5]歳	9.2 ± 5.5歳 [1-26]歳	8.6 ± 5.6歳 [1-26]歳
体重、平均値 ± 標準偏差		17.33 ± 4.12kg	32.41 ± 14.51kg	30.79 ± 14.53kg
人種		アジア人3例	アジア人25例	アジア人28例※1
既存酵素製剤治療期間、 平均値 ± 標準偏差		—	2077.2 ± 1476.1日	2077.2 ± 1476.1日
既存酵素製剤関連 infusion reaction	なし あり	—	11例(44.0%) 14例(56.0%)	11例(44.0%) 14例(56.0%)
合併症	なし あり	2例 1例	9例(36.0%) 16例(64.0%)	11例(39.3%) 17例(60.7%)
ムコ多糖症II型関連治療歴	なし あり	1例 2例	6例(24.0%) 19例(76.0%)	7例(25.0%) 21例(75.0%)
JR-141-101試験に参加	なし あり	3例 0例	15例(60.0%) 10例(40.0%)	18例(64.3%) 10例(35.7%)
ムコ多糖症II型に伴う 知的障害	なし あり	0例 3例	8例(32.0%) 17例(68.0%)	8例(28.6%) 20例(71.4%)
疾患重症度※2	重症型 軽症型	3例 0例	17例(68.0%) 8例(32.0%)	20例(71.4%) 8例(28.6%)

※1：日本人以外のアジア人1例が含まれる。

※2：疾患重症度(Disease phenotype)は遺伝子解析の結果及びムコ多糖症II型に伴う知的障害の有無、初回投与時の新版K式発達検査2001の結果を踏まえて、医学専門家が重症型(Severe type)又は軽症型(Attenuated type)のいずれかで判定した。

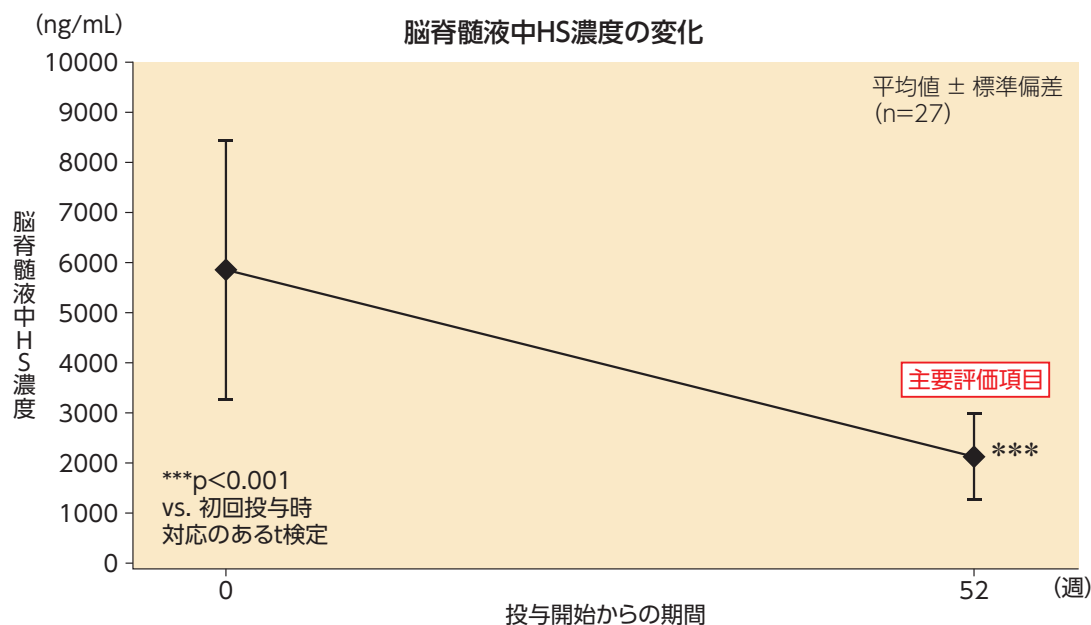
臨床成績

有効性

1) 脳脊髄液中HS濃度の初回投与時からの変化(52週後)〔主要評価項目〕(検証的な解析結果)

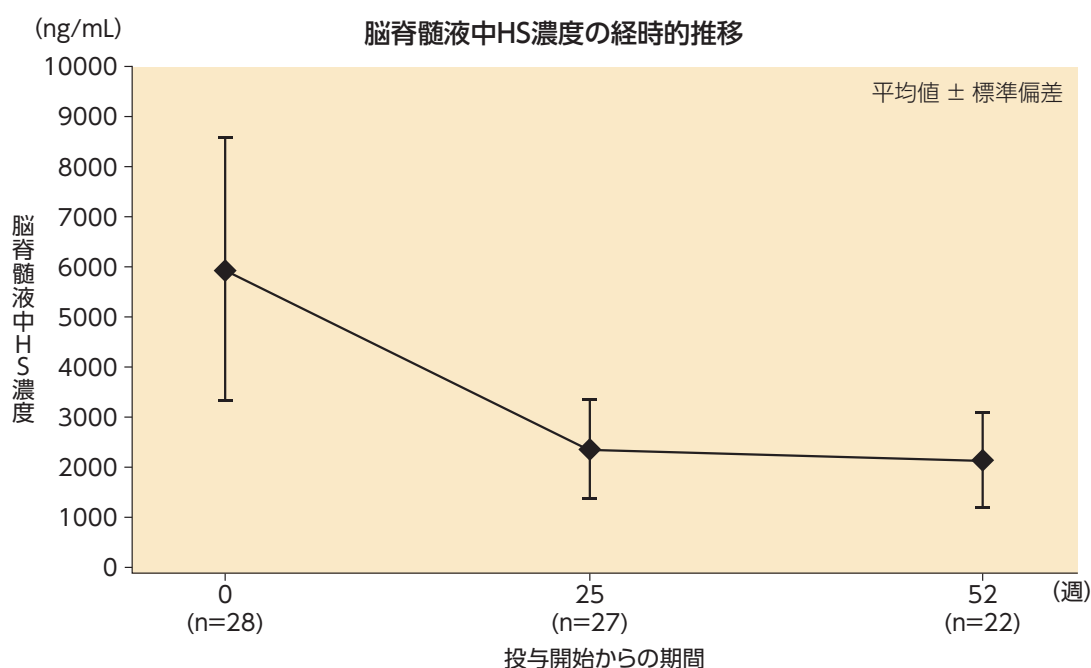
初回投与時(イズカーゴ投与前)の脳脊髄液中HS濃度は 5856 ± 2614 ng/mL、本剤投与52週後※は 2124 ± 882.6 ng/mLであり、52週後の脳脊髄液中HS濃度は初回投与時と比較して有意に減少しました(検証的な解析によるp値: $p < 0.001$ 、対応のあるt検定)。

※：52週後の値が欠測の場合は、52週後から直近の投与後の値を補完(LOCF)して解析した。



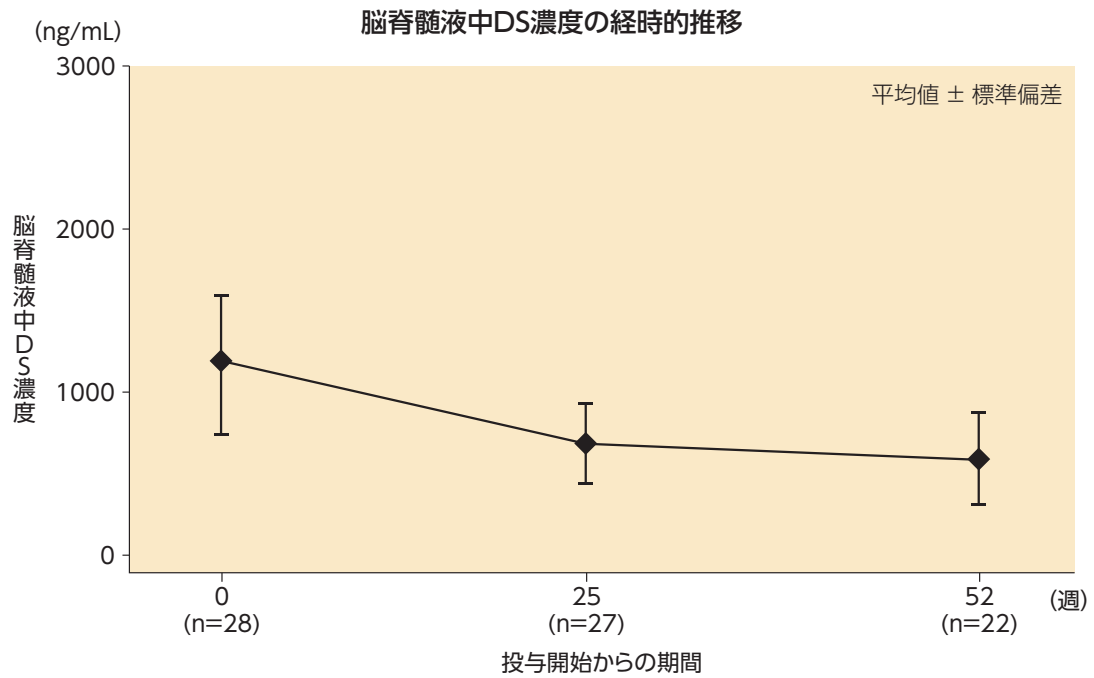
2) 脳脊髄液中HS濃度の初回投与時からの変化(25/52週後)〔副次評価項目〕

脳脊髄液中HS濃度の初回投与時(イズカーゴ投与前)と本剤投与25週後の値の差は -3499 ± 1922 ng/mL、52週後の値の差は -3732 ± 2326 ng/mLであり、初回投与時の値に対する差の百分率は25週後と52週後でそれぞれ、 $-58.442 \pm 9.503\%$ 、 $-61.290 \pm 12.063\%$ でした(52週後の値の差はLOCF (n=27)における値)。



3) 脳脊髄液中DS濃度の初回投与時からの変化(25/52週後)〔副次評価項目〕

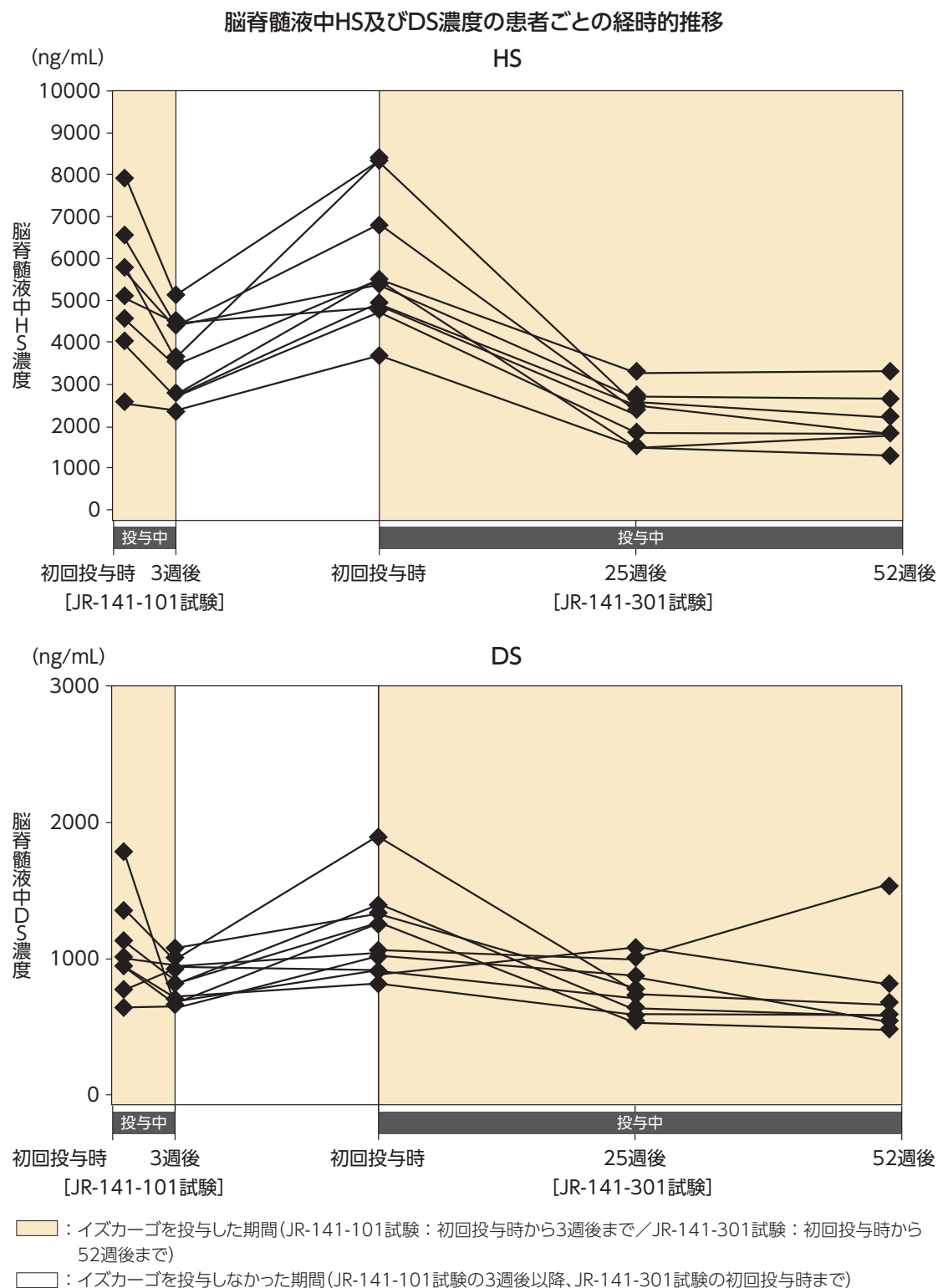
脳脊髄液中DS濃度の初回投与時(イズカーゴ投与前)と本剤投与25週後の値の差は -486.1 ± 361.2 ng/mL、52週後の値の差は -562.4 ± 453.7 ng/mLであり、初回投与時の値に対する差の百分率は25週後と52週後でそれぞれ、 $-38.952 \pm 20.421\%$ 、 $-44.416 \pm 25.798\%$ でした(52週後の値の差はLOCF(n=27)における値)。



臨床成績

[参考] JR-141-101試験及びJR-141-301試験の両方に参加した患者の脳脊髄液中HS及びDS濃度の推移 [その他の評価項目]⁹⁾

JR-141-101試験及びJR-141-301試験の両方に参加した患者(10例)における、脳脊髄液中HS及びDS濃度の各検査時期での患者ごとの測定値の推移は下図のとおりでした。



9) JCRファーマ株式会社社内資料：JR-141の臨床に関する概括評価：有効性の結果：CTD 2.5.4.3(承認時評価資料)

4) 発達評価(初回投与時、25/52週後)(副次評価項目)

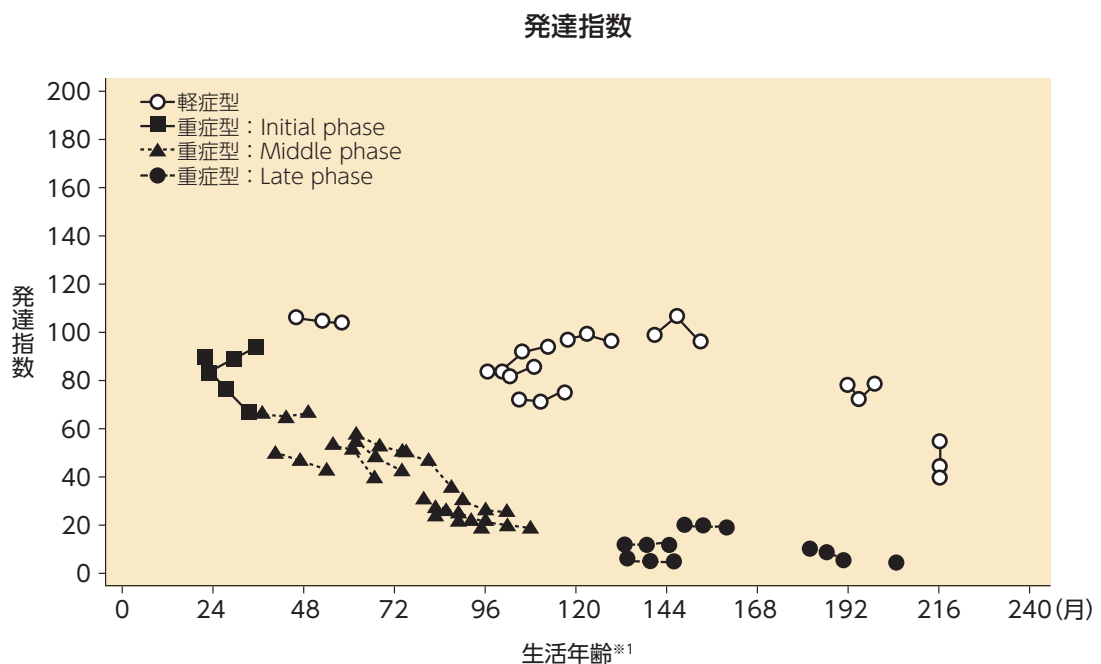
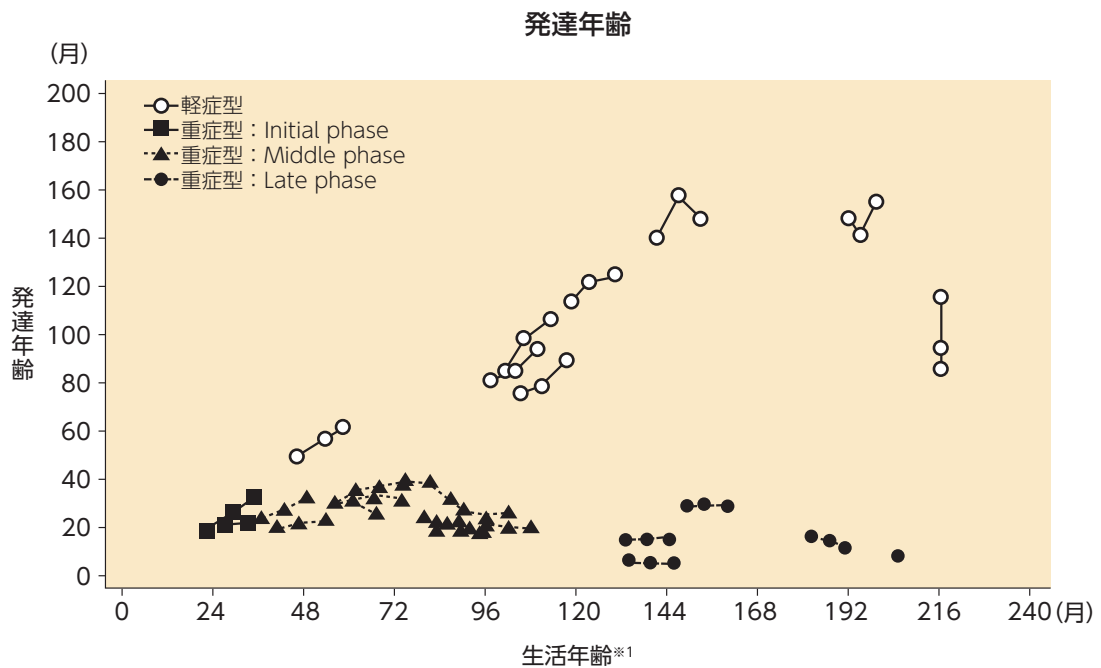
①新版K式発達検査2001

a. 新版K式発達検査2001における発達年齢及び発達指数[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患者ごとの発達年齢及び発達指数の結果は、下図のとおりでした。

注：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



※1：14歳7ヵ月以上の場合は、終末修正された生活年齢

臨床成績

b. 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、設定した判断基準に従い評価したところ、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」でした。悪化の4例は重症型でありMiddle phaseで3例、Late phaseで1例でした。

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発達年齢の変化の傾きは下表のとおりでした。

疾患重症度別の発達年齢の変化の傾き

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

〔発達評価(新版K式発達検査)の判断基準〕

本試験の医学専門家及び発達評価専門家の意見を得て設定した

疾患重症度分類	改善	維持	悪化
軽症型	発達指数の差が +0.5SD ^{※2} 超	発達指数の差が ±0.5SD ^{※2} 以内	発達指数の差が -0.5SD ^{※2} 未満
重症型	発達年齢の差が +3ヵ月超	発達年齢の差が ±3ヵ月以内	発達年齢の差が -3ヵ月未満

※2：「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。

SD：標準偏差

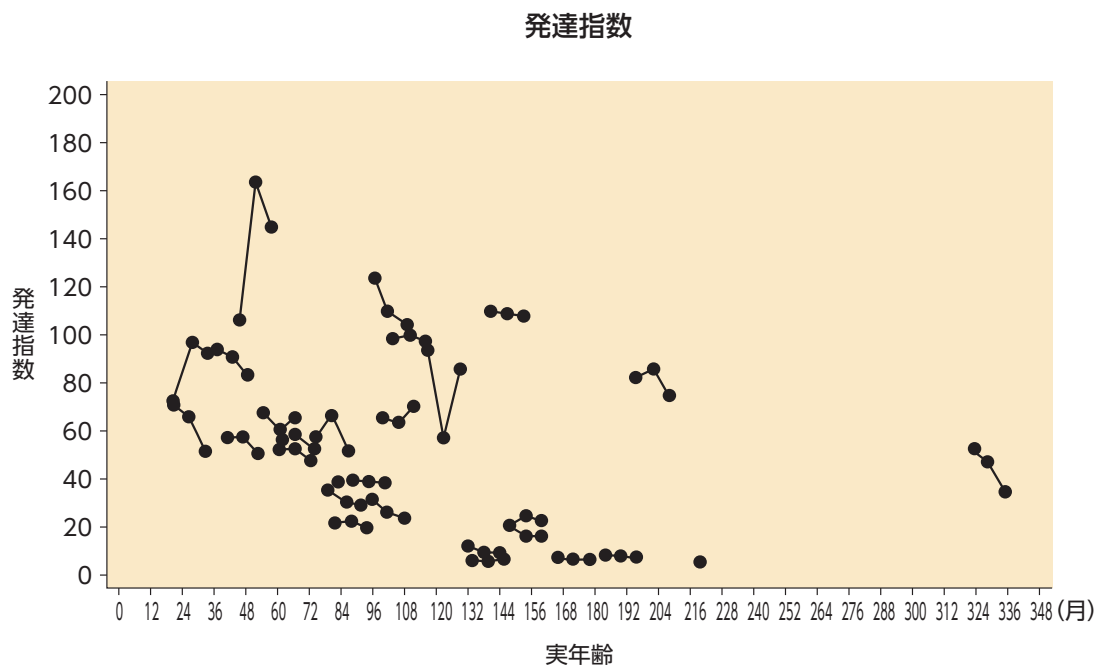
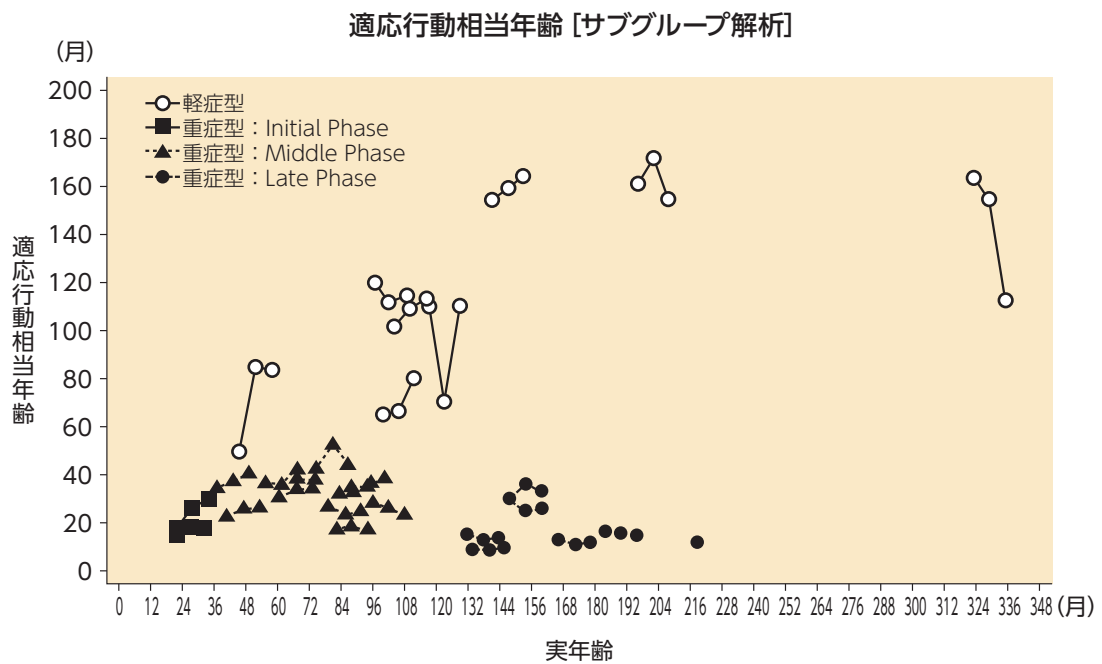
〔疾患重症度分類における重症型の分類の定義〕

Initial phase	初回投与時の年齢が3歳未満かつ新版K式の全領域の発達指数が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式の全領域の発達指数が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式の全領域の発達指数が20未満

②Vineland-II適応行動尺度

Vineland-II適応行動尺度を用いた発達評価における適応行動相当年齢及び発達指数の結果は、下図のとおりでした。

Vineland-II適応行動尺度の患者ごとの年齢別プロット

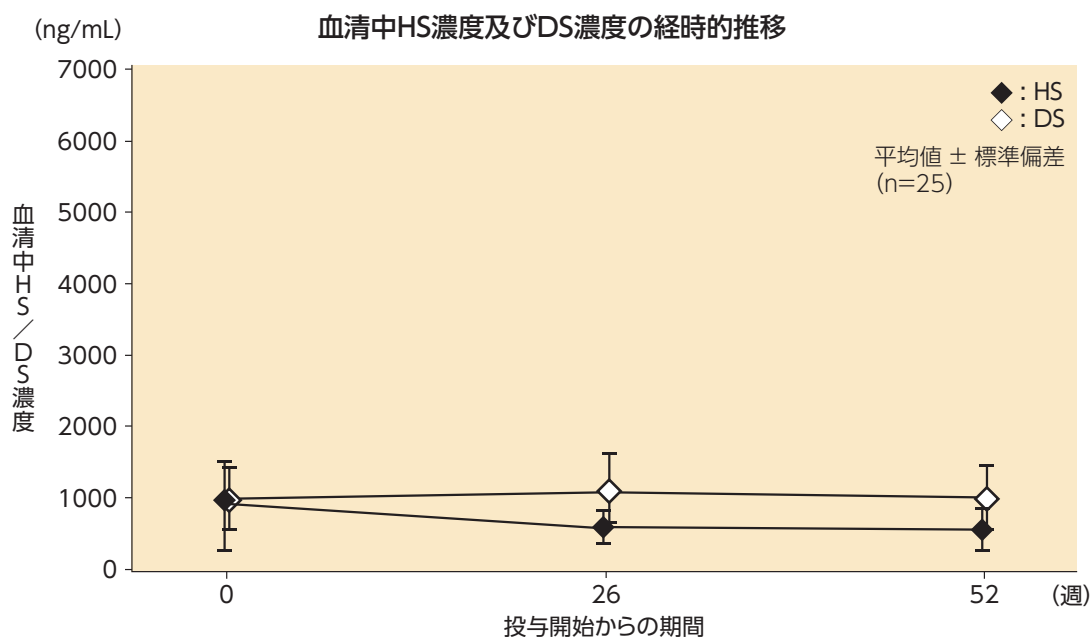


臨床成績

5) 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) (副次評価項目) [サブグループ解析]

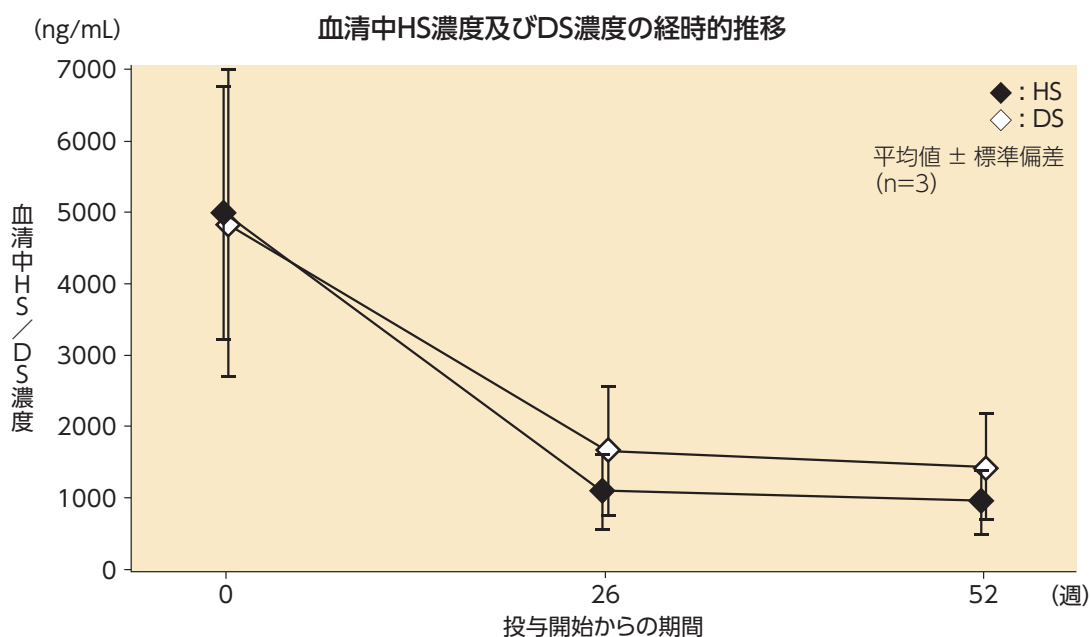
既存酵素製剤の治療歴あり

血清中HS濃度の投与開始前(ベースライン)と26週時点、52週時点の値の差は、 -320.7 ± 497.0 ng/mL及び -352.5 ± 484.3 ng/mLでした。同様に、血清中DS濃度の値の差は26週時点で 130.1 ± 205.0 ng/mL、52週時点で 28.17 ± 147.7 ng/mLでした。



既存酵素製剤の治療歴なし

血清中HS濃度の投与開始前(ベースライン)と26週時点、52週時点の値の差は、 -3895 ± 1923 ng/mL及び -4032 ± 2053 ng/mLでした。同様に、血清中DS濃度の値の差は26週時点で -3174 ± 2111 ng/mL、52週時点で -3416 ± 2206 ng/mLでした。



注：血清中HS濃度及びDS濃度は、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算出した。

6) 全身症状(副次評価項目)

① 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) [サブグループ解析]

肝臓及び脾臓容積の初回投与時からの変化量は下表のとおりでした。

既存酵素製剤の治療歴あり

	25週後 (n=24)	52週後 (n=24)
肝臓容積(cm ³)	-7.5551 ± 108.5121	-6.7393 ± 102.6429
脾臓容積(cm ³)	7.7799 ± 29.9098	4.6099 ± 31.7502

平均値±標準偏差

既存酵素製剤の治療歴なし

	25週後 (n=3)	52週後 (n=3)
肝臓容積(cm ³)	-178.5767 ± 136.0953	-141.6900 ± 129.4733
脾臓容積(cm ³)	-39.6833 ± 26.2603	-32.6200 ± 20.4586

平均値±標準偏差

② 心機能(心エコー検査)の初回投与時からの変化(25/52週後) [サブグループ解析]

心エコーを用いて測定した左室後壁厚、心室中隔厚、左室心筋重量係数(LVMI)、左室内径短縮率、左室駆出率及びE/A比は下表のとおりでした。

心機能(心エコー検査)

既存酵素製剤の治療歴あり

	初回投与時 (n=25)	25週後 (n=24)	52週後 (n=24)
左室後壁厚(mm)	6.10 ± 1.44	6.37 ± 1.28	6.79 ± 1.30
心室中隔厚(mm)	6.62 ± 1.39	6.79 ± 1.33	6.81 ± 1.32
LVMI(g/m ²)	67.059 ± 20.923	66.298 ± 19.931	68.310 ± 19.546
左室内径短縮率(%)	37.07 ± 6.18	35.80 ± 5.11	38.35 ± 6.19
左室駆出率(%)	67.51 ± 8.78	66.83 ± 6.91	68.80 ± 8.90
E/A比	1.592 ± 0.369	1.476 ± 0.428	1.372 ± 0.353 ^{*1}

平均値±標準偏差

※1: n=23

既存酵素製剤の治療歴なし

	初回投与時 (n=3)	25週後 (n=3)	52週後 (n=3)
左室後壁厚(mm)	5.07 ± 1.70	4.40 ± 1.04	4.73 ± 0.64
心室中隔厚(mm)	4.77 ± 1.50	4.40 ± 1.44	6.17 ± 1.26
LVMI(g/m ²)	49.000 ± 26.365	57.100 ± 13.495	66.833 ± 12.608
左室内径短縮率(%)	38.30 ± 4.52	33.80 ± 4.70	35.60 ± 9.97
左室駆出率(%)	71.20 ± 14.07	65.63 ± 10.02	67.87 ± 15.32
E/A比	1.317 ± 0.335	1.475 ± 0.290 ^{*2}	1.300 ± 0.226 ^{*2}

平均値±標準偏差

※2: n=2

LVMIにおいて1例で25週後に大幅な上昇が認められました。

臨床成績

③6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) [サブグループ解析]

6分間歩行試験の歩行距離について、既存酵素製剤による治療期間が12ヵ月以上の患者と12ヵ月未満の患者に分けて集計した結果、下表のとおりでした。

注：医師により実施可能と判断した患者のみ実施した。

6分間歩行試験における歩行距離

既存酵素製剤による 治療期間	初回投与時		25週後		52週後	
	n	歩行距離 (m)	n	歩行距離 (m)	n	歩行距離 (m)
12ヵ月以上	13	343.8 ± 165.1	13	360.7 ± 109.3	14	354.5 ± 136.1
12ヵ月未満	4	288.0 ± 77.7	3	325.7 ± 53.7	1	401*

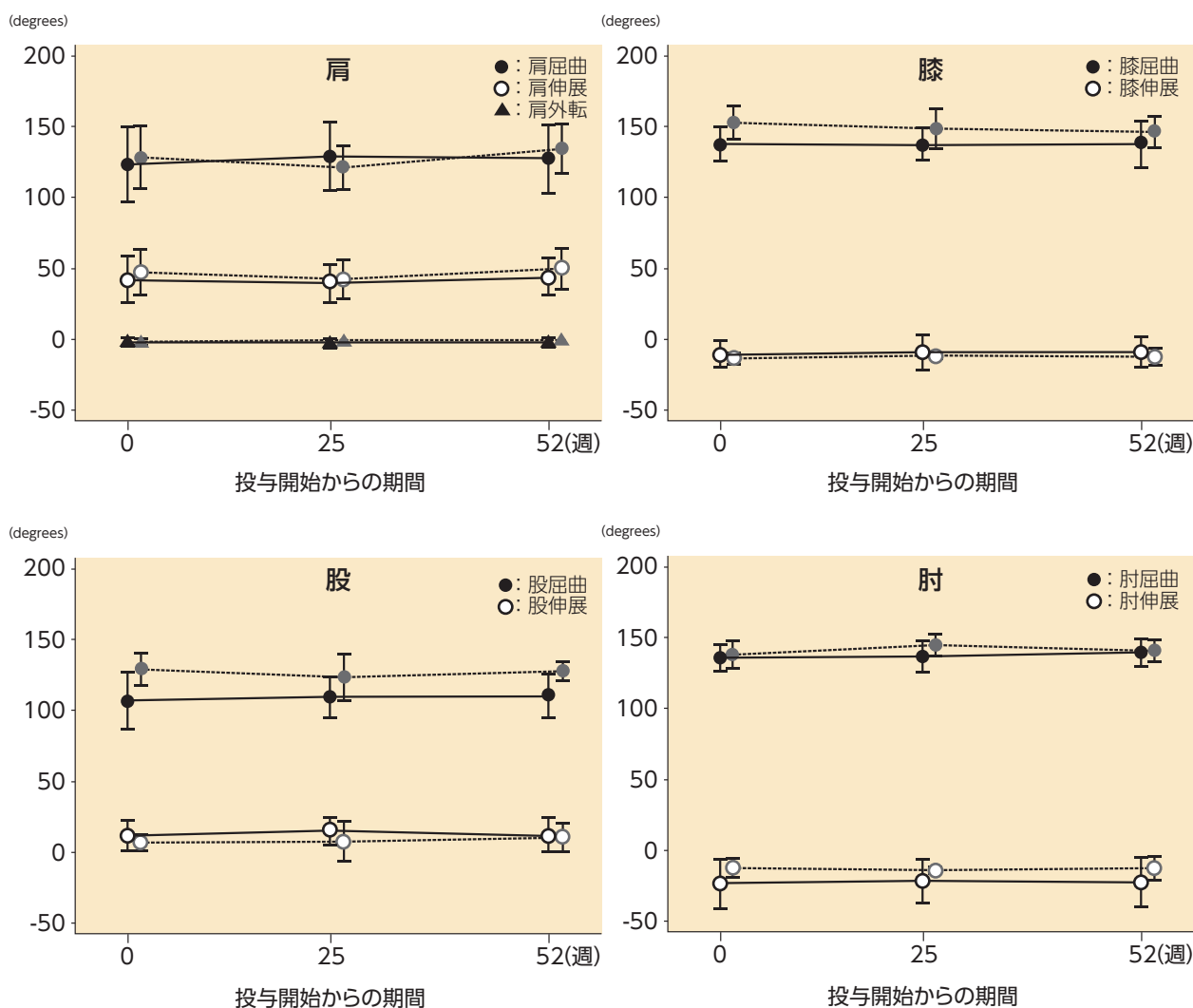
平均値±標準偏差、※：個別値

④関節可動域の初回投与時からの変化(25/52週後) [サブグループ解析]

関節可動域について、既存酵素製剤による治療期間が12ヵ月以上と12ヵ月未満の患者に分けて集計した結果、下図のとおりでした。

関節可動域の経時的推移

- ▲：既存酵素製剤による治療歴が12ヵ月以上(n=22)
- ▲：既存酵素製剤による治療歴が12ヵ月未満(n=6)



安全性

副作用(臨床検査値異常を含む)の発現は53.6%(15/28例)にみられ、主な副作用は発熱39.3%(11例)、蕁麻疹10.7%(3例)、悪寒7.1%(2例)でした。

死亡及び死亡に関連した有害事象は、低酸素性虚血性脳症及び急性呼吸不全各1例(同一患者)が認められましたが、いずれもイズカーゴとの因果関係は否定されました。本試験において死亡例を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められませんでした。

イズカーゴの特性から、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件認められました。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infusion reactionでした。infusion reactionと判断された副作用は発熱(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(各3.6%、各1例)でした。

副作用発現頻度一覧

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

器官別大分類/基本語	例数	割合(%)	件数
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

抗体検査⁷⁾ [サブグループ解析]

既存酵素製剤の治療歴の有無別の抗パピナフスプ アルファ抗体発現(抗体価による判定)^{*}は下表のとおりでした。

抗パピナフスプ アルファ抗体発現のシフトテーブル

	抗パピナフスプ アルファ 抗体発現	既存酵素製剤の治療歴あり(n=25)		既存酵素製剤の治療歴なし(n=3)	
		初回投与時		初回投与時	
		陰性	陽性	陰性	陽性
		20	5	3	0
4週後	陰性	19	1	2	0
	陽性	1	4	1	0
12週後	陰性	17	1	0	0
	陽性	3	4	3	0
25週後	陰性	13	1	1	0
	陽性	6	4	2	0
38週後	陰性	14	1	0	0
	陽性	3	4	3	0
52週後	陰性	13	1	1	0
	陽性	6	4	2	0

^{*}：本抗体測定法において、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。

7) JCR ファーマ株式会社社内資料：JR-141の臨床的安全性：抗体検査：CTD 2.7.4.4.3(承認時評価資料)

8. 重要な基本的注意【抜粋】

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。

イズカーゴ[®] 点滴静注用10mg

パピナフスプ アルファ(遺伝子組換え)点滴静注用製剤

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

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]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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	2.0 mg
	精製白糖	187.5 mg
	リン酸二水素ナトリウム水和物	5.34 mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	5.64 mg
	ポリオキシエチレン(160)	0.8125 mg
	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	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。

3.2 製剤の性状

販売名	イズカーゴ点滴静注用10mg
色・性状	白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)
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)

4. 効能又は効果
- ムコ多糖症Ⅱ型
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。
6. 用法及び用量
- 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。

- *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]

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者

日本標準商品分類番号	873959
承認番号	30300AMX00260000
薬価基準収載年月	2021年5月
販売開始年月	2021年5月

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

- 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、11.1.1 参照]
- 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]
- 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。
- 9.7 小児等
- 9ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 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。
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。
- 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]
- 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

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、溶解液を緩やかに注入し、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。

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。

20. 取扱い上の注意
- 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件
- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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。
- 21.3 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。
- 21.4 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。

22. 包装
- イズカーゴ点滴静注用10mg[1バイアル]
24. 文献請求先及び問い合わせ先
- JCRファーマ株式会社
- 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3番19号
- TEL：0800-100-8100

● 詳細は電子化された添付文書をご参照ください。● 電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。

*2024年7月改訂(第3版)