

# 適正使用ガイド



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<sup>®</sup> 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<sup>(注)</sup>

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]

## 適正使用のお願い

イズカーゴ<sup>®</sup>点滴静注用10mgの有効成分であるパピナフスプ アルファは、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す。本剤は、JCRファーマ株式会社が自社開発したJ-Brain Cargo<sup>®</sup>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) 通過能を付与する技術を用い創製したBBB通過型酵素製剤で、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です。

この適正使用ガイドでは、イズカーゴ点滴静注用10mgを適正にご使用いただくために、投与患者の選択、投与方法、投与にあたっての注意事項、特に注意を要する副作用とその対策等について解説しています。本剤の投与にあたっては、最新の電子化された添付文書、インタビューフォーム及び製品情報概要を熟読の上、注意事項を十分ご理解いただき、適正かつ安全にご使用いただきますようお願いいたします。

# 目 次

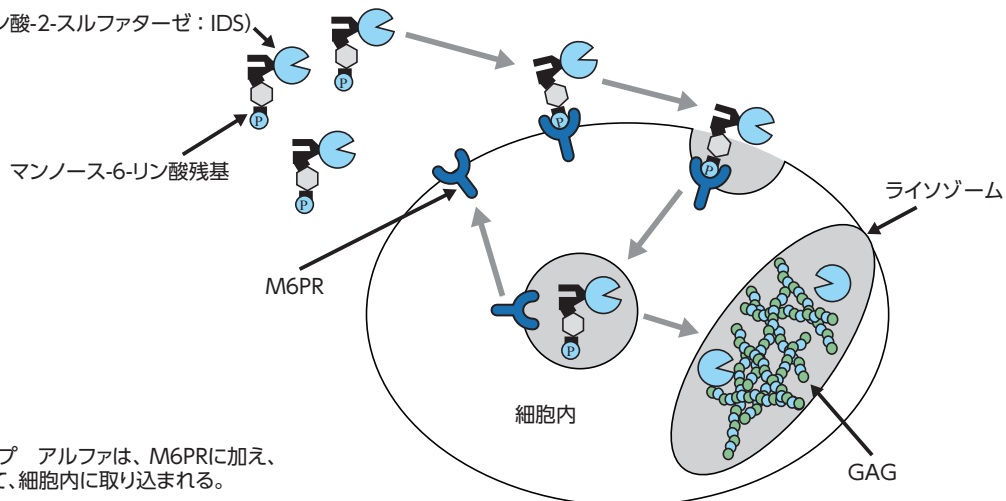
|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| I. 作用機序 .....                             | 3  |
| II. 適正使用のためのフロー .....                     | 4  |
| III. チェックリスト及び投与開始前の注意事項 .....            | 5  |
| IV. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 .....            | 6  |
| V. 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 .....             | 6  |
| VI. 投与の準備 .....                           | 7  |
| 1. 調製方法 .....                             | 7  |
| 2. 投与方法 .....                             | 10 |
| VII. 投与時の注意事項 .....                       | 11 |
| 1. 投与中止、投与速度の減速、投与日の延期 .....              | 11 |
| 2. 抗薬物抗体検査 .....                          | 12 |
| VIII. 注意を要する副作用とその対策 .....                | 13 |
| 1. 過敏症関連事象(アナフィラキシーを含む) .....             | 13 |
| (1) アナフィラキシー .....                        | 13 |
| (2) infusion reaction .....               | 14 |
| 2. 呼吸不全・呼吸器疾患の急性増悪 .....                  | 15 |
| IX. 副作用一覧 .....                           | 16 |
| X. 臨床試験の概要(安全性) .....                     | 17 |
| 1. 国内第I/II相臨床試験(JR-141-101試験) .....       | 17 |
| 2. 国内第II/III相臨床試験(JR-141-301試験) .....     | 19 |
| 3. 海外第II相臨床試験(JR-141-BR21試験)(海外データ) ..... | 21 |
| XI. Q&A .....                             | 23 |
| XII. 参考文献 .....                           | 24 |

# I. 作用機序

パビナフスプ 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、蓄積したグリコサミノグリカン(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、脳毛細管内皮細胞膜上に発現するTfRを介したトランスサイトosis<sup>1)</sup>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。

## 酵素補充療法

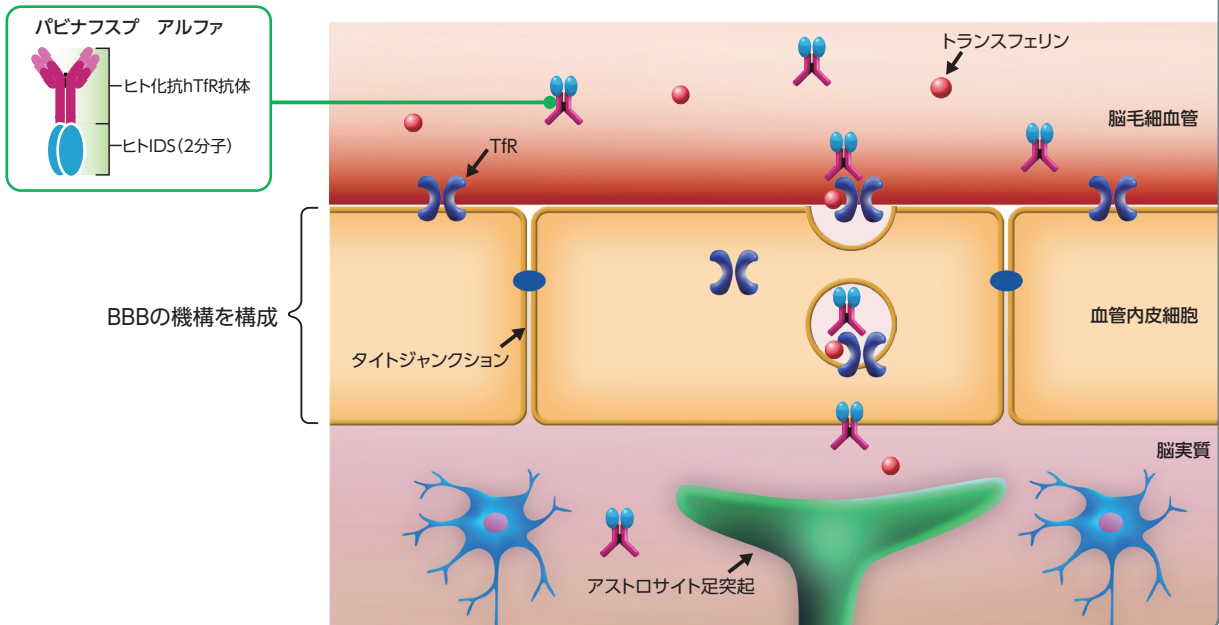
酵素(イズロン酸-2-スルファターゼ: IDS)



パビナフスプ アルファは、M6PRに加え、TfRを介して、細胞内に取り込まれる。

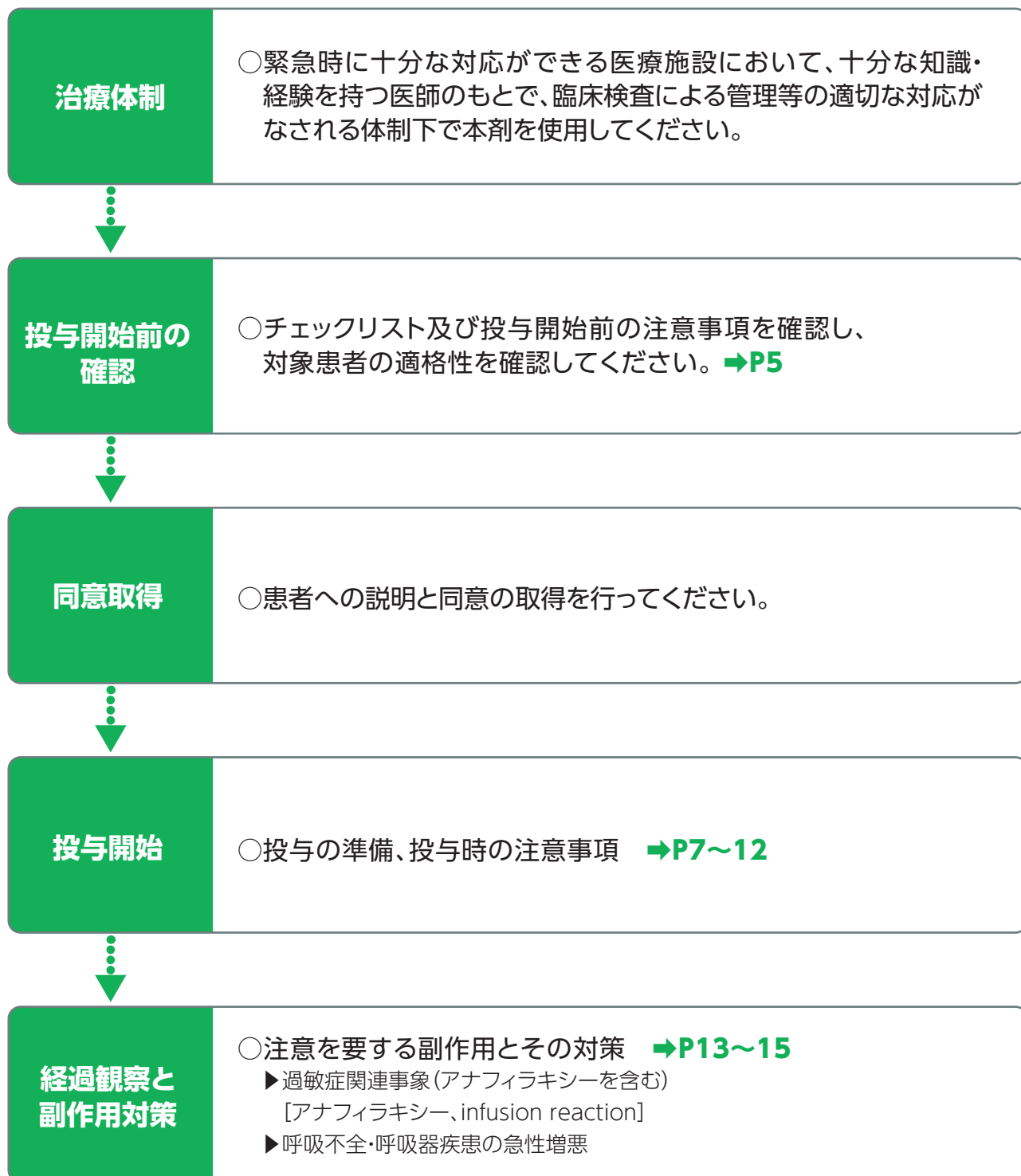
厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班(研究代表者 衛藤義勝)編集: ムコ多糖症診療マニュアル, p.33, 診断と治療社, 2016 一部改変(編集者にJCRファーマ株式会社より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。)

## パビナフスプ アルファのBBB通過メカニズム



## II. 適正使用のためのフロー

電子化された添付文書等をご確認の上、以下のフローに沿って注意事項をご確認ください。



### III. チェックリスト及び投与開始前の注意事項

イズカーゴ点滴静注用10mgの使用に際し、以下のチェックリスト及び投与開始前の注意事項を確認し、患者の適格性について確認してください。

#### 【効能又は効果】

- (1) 診断名は「ムコ多糖症II型」である。

Yes ☐

No ☐ 投与できません。本剤の効能又は効果は「ムコ多糖症II型」です。

#### 【禁忌】

- (2) 本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴がある。

Yes ☐ 投与できません。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は【禁忌】です。

No ☐

#### 【特定の背景を有する患者に関する注意】

- (3) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある。

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あります。また、本剤投与によりinfusion reactionが発現することがあります。

- (4) 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患がある。

本剤を投与した場合、infusion reactionにより症状の急性増悪が起こる可能性があります。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してください。

- (5) 授乳婦である。

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してください。乳汁移行に関するデータはありません。

- (6) 小児である。

9ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していません。

- (7) 高齢者である。

投与の際は、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。一般に生理機能が低下していることが多いです。

#### 【その他の注意：臨床使用に基づく情報】

- (8) ムコ多糖症II型はX連鎖劣性遺伝疾患ですが、稀に女性患者の報告があります。本剤の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ません。

## IV. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

### 【効能又は効果】

ムコ多糖症II型

### 【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。

## V. 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

### 【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。

### 【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。

## VI. 投与の準備

### 1. 調製方法

#### ① 調製に用いるもの

- **イズカーゴ点滴静注用10mg(凍結乾燥製剤)**  
注) 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(12.5 mg)充填されています。
- 日局注射用水
- 日局生理食塩液
- 滅菌済み注射針及びシリンジ

製剤(容器)及び外箱の外観



貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：36ヵ月

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

#### ② 薬剤調製時の注意

- ▶ 用時調製とし、調製後は速やかに投与に用いてください。
- ▶ 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してください。
- ▶ バイアルは1回限りの使用としてください。

#### ③ 投与量の算出

(ア) 患者の体重から、投与に必要な有効成分量、溶解液量を算出します。

$$\text{A：有効成分量 (mg)} = 2.0 \times \text{患者体重 (kg)}$$

(体重あたりの投与量：2.0 mg/kg)

$$\text{B：溶解液量 (mL)} = \frac{\text{Aで求めた有効成分量 (mg)}}{5}$$

(溶解液中の有効成分濃度：5 mg/mL)

(イ) 必要なバイアル数及び溶解に用いる日局注射用水量を算出します。

$$\text{C：バイアル数} = \frac{\text{Aで求めた有効成分量 (mg)}}{10} \quad (\text{小数点以下は切り上げ})$$

(1バイアルあたりの本剤の表示有効成分量：10 mg)

$$\text{D：日局注射用水量 (mL)} = \text{Cのバイアル数} \times 2.4$$

(1バイアルあたりの溶解に用いる日局注射用水量：2.4 mL)

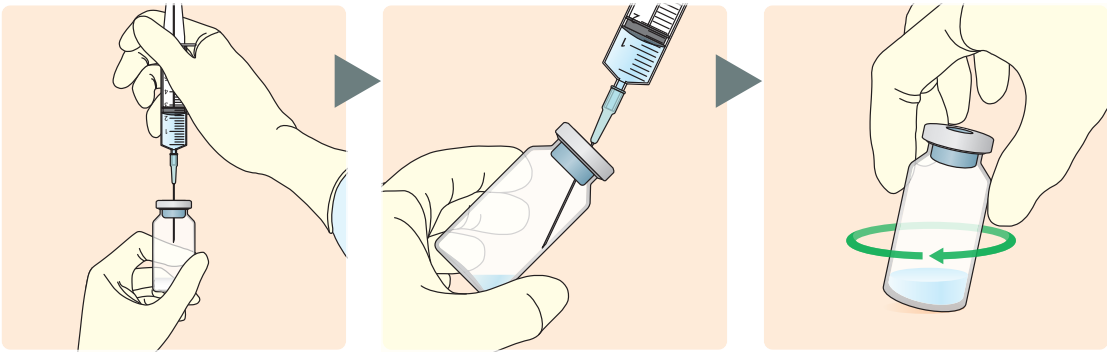
9ページに、患者体重から上記の値を算出する換算表を示します。

## 4 溶解液の調製

(ウ) **C**の数のバイアルと、**D**の量の日局注射用水を用意します。

(エ) 1バイアルあたり日局注射用水2.4 mLを注入し、静かに回転させて完全に溶解させます。パピナフスプアルファ(遺伝子組換え)として5 mg/mLの溶液が、2.5 mL調製されます。

**溶解液の調製方法の例**



日局注射用水を入れたシリンジの注射針をゴム栓に対し垂直に刺します(コアリング発生防止のため)。

注射針の先をバイアル瓶の壁に沿わせ、日局注射用水2.4 mLを静かに注入します。

バイアル瓶を静かに回転させ、溶解させます。  
**注意：溶解時、激しく振とうしないでください。**

(オ) 全てのバイアルについて(エ)の調製を行います。

## 5 投与液の調製

(カ) 日局生理食塩液100 mLより、**B**の量の生理食塩液を抜きとり、廃棄します(希釈後の投与液量を100 mLとするため)。

(キ) **B**の量の溶解液をバイアルより採取(1バイアルあたり2.0 mLの溶解液が採取可能です)して、日局生理食塩液に緩徐に注入し、静かに混和してください。投与液が100 mL調製されます。

(ク) 調製した投与液に、沈殿や混濁がないか確認してください。

**注意：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でください。**

## VI. 投与の準備

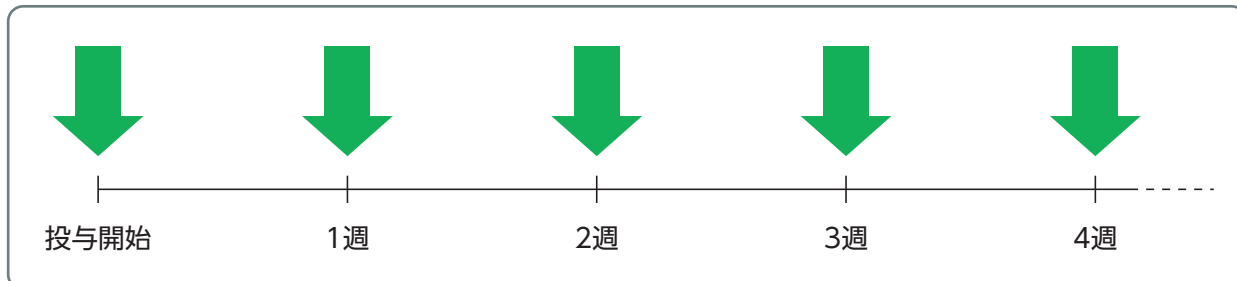
〔参考〕患者体重あたりの投与量換算表(80 kgまで、1 kg単位)

| 患者体重<br>(kg) | A<br>有効<br>成分量<br>(mg) | B<br>溶解液量<br>(mL) | C<br>バイアル数 | D<br>日局<br>注射用水量<br>(mL) |
|--------------|------------------------|-------------------|------------|--------------------------|
| 1            | 2                      | 0.4               | 1          | 2.4                      |
| 2            | 4                      | 0.8               |            |                          |
| 3            | 6                      | 1.2               |            |                          |
| 4            | 8                      | 1.6               |            |                          |
| 5            | 10                     | 2.0               |            |                          |
| 6            | 12                     | 2.4               | 2          | 4.8                      |
| 7            | 14                     | 2.8               |            |                          |
| 8            | 16                     | 3.2               |            |                          |
| 9            | 18                     | 3.6               |            |                          |
| 10           | 20                     | 4.0               |            |                          |
| 11           | 22                     | 4.4               | 3          | 7.2                      |
| 12           | 24                     | 4.8               |            |                          |
| 13           | 26                     | 5.2               |            |                          |
| 14           | 28                     | 5.6               |            |                          |
| 15           | 30                     | 6.0               |            |                          |
| 16           | 32                     | 6.4               | 4          | 9.6                      |
| 17           | 34                     | 6.8               |            |                          |
| 18           | 36                     | 7.2               |            |                          |
| 19           | 38                     | 7.6               |            |                          |
| 20           | 40                     | 8.0               |            |                          |
| 21           | 42                     | 8.4               | 5          | 12.0                     |
| 22           | 44                     | 8.8               |            |                          |
| 23           | 46                     | 9.2               |            |                          |
| 24           | 48                     | 9.6               |            |                          |
| 25           | 50                     | 10.0              |            |                          |
| 26           | 52                     | 10.4              | 6          | 14.4                     |
| 27           | 54                     | 10.8              |            |                          |
| 28           | 56                     | 11.2              |            |                          |
| 29           | 58                     | 11.6              |            |                          |
| 30           | 60                     | 12.0              |            |                          |
| 31           | 62                     | 12.4              | 7          | 16.8                     |
| 32           | 64                     | 12.8              |            |                          |
| 33           | 66                     | 13.2              |            |                          |
| 34           | 68                     | 13.6              |            |                          |
| 35           | 70                     | 14.0              |            |                          |
| 36           | 72                     | 14.4              | 8          | 19.2                     |
| 37           | 74                     | 14.8              |            |                          |
| 38           | 76                     | 15.2              |            |                          |
| 39           | 78                     | 15.6              |            |                          |
| 40           | 80                     | 16.0              |            |                          |

| 患者体重<br>(kg) | A<br>有効<br>成分量<br>(mg) | B<br>溶解液量<br>(mL) | C<br>バイアル数 | D<br>日局<br>注射用水量<br>(mL) |
|--------------|------------------------|-------------------|------------|--------------------------|
| 41           | 82                     | 16.4              | 9          | 21.6                     |
| 42           | 84                     | 16.8              |            |                          |
| 43           | 86                     | 17.2              |            |                          |
| 44           | 88                     | 17.6              |            |                          |
| 45           | 90                     | 18.0              |            |                          |
| 46           | 92                     | 18.4              | 10         | 24.0                     |
| 47           | 94                     | 18.8              |            |                          |
| 48           | 96                     | 19.2              |            |                          |
| 49           | 98                     | 19.6              |            |                          |
| 50           | 100                    | 20.0              |            |                          |
| 51           | 102                    | 20.4              | 11         | 26.4                     |
| 52           | 104                    | 20.8              |            |                          |
| 53           | 106                    | 21.2              |            |                          |
| 54           | 108                    | 21.6              |            |                          |
| 55           | 110                    | 22.0              |            |                          |
| 56           | 112                    | 22.4              | 12         | 28.8                     |
| 57           | 114                    | 22.8              |            |                          |
| 58           | 116                    | 23.2              |            |                          |
| 59           | 118                    | 23.6              |            |                          |
| 60           | 120                    | 24.0              |            |                          |
| 61           | 122                    | 24.4              | 13         | 31.2                     |
| 62           | 124                    | 24.8              |            |                          |
| 63           | 126                    | 25.2              |            |                          |
| 64           | 128                    | 25.6              |            |                          |
| 65           | 130                    | 26.0              |            |                          |
| 66           | 132                    | 26.4              | 14         | 33.6                     |
| 67           | 134                    | 26.8              |            |                          |
| 68           | 136                    | 27.2              |            |                          |
| 69           | 138                    | 27.6              |            |                          |
| 70           | 140                    | 28.0              |            |                          |
| 71           | 142                    | 28.4              | 15         | 36.0                     |
| 72           | 144                    | 28.8              |            |                          |
| 73           | 146                    | 29.2              |            |                          |
| 74           | 148                    | 29.6              |            |                          |
| 75           | 150                    | 30.0              |            |                          |
| 76           | 152                    | 30.4              | 16         | 38.4                     |
| 77           | 154                    | 30.8              |            |                          |
| 78           | 156                    | 31.2              |            |                          |
| 79           | 158                    | 31.6              |            |                          |
| 80           | 160                    | 32.0              |            |                          |

## 2. 投与方法

### ① 投与スケジュール



#### 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。

### ② 投与方法及び投与時の注意

- ▶ 0.2  $\mu\text{m}$ のインラインフィルターを用いて点滴静注してください。
- ▶ 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してください。  
患者の忍容性が十分に確認された場合は、徐々に投与速度を上げることもできます。
- ▶ 他剤との混注は行わないでください。

## VII. 投与時の注意事項

### 1. 投与中止、投与速度の減速、投与日の延期

#### ▶ 過敏症関連事象(アナフィラキシーを含む) [アナフィラキシー、infusion reaction]

##### 【警告】

イズカーゴ点滴静注用10mg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ります。  
**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ってください。**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、適切な処置を行ってください。** →P13参照

##### 【禁忌】

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には、**投与しない**でください。 →P13参照

##### 【重要な基本的注意】及び

##### 【特定の背景を有する患者に関する注意：合併症・既往歴等のある患者】

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者に注意してください。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、適切な処置を行ってください。**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**をしてください。

→P13参照

##### 【重要な基本的注意】

本剤投与により、頭痛、悪寒、失神、疲労、浮動性めまい、発熱、発疹、紅斑、蕁麻疹等を症状とするinfusion reactionが発現することがあります。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)を行ってください。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**してください。

→P14参照

#### ▶ 呼吸不全・呼吸器疾患の急性増悪

重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与する場合

##### 【警告】及び【特定の背景を有する患者に関する注意：合併症・既往歴等のある患者】

本剤を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ります。患者の状態を**十分に観察し、必要に応じて適切な処置**を行ってください。また、急性呼吸器疾患のある患者へ投与する際は、**投与日を遅らせることを考慮**してください。

→P15参照

## 2. 抗薬物抗体検査

### 【その他の注意：臨床使用に基づく情報】

イズカーゴ点滴静注用10mgの投与によりIgG抗体産生が予測されます。本剤の臨床試験では抗体の発現を起因とした有害事象は認められませんでした。類薬において、抗体陽性患者ではinfusion reactionが発現しやすいとの報告があります。定期的にパビナフスプ 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をご検討**ください。

### 【臨床試験における抗薬物抗体検査の結果】<sup>2)</sup>

国内第I/II相臨床試験(JR-141-101試験)における抗体検査の結果、抗IDS抗体については、第1期及び第2期ともに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。抗パビナフスプ 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。

国内第II/III相臨床試験(JR-141-301試験)においては、既存酵素製剤の治療歴の有無別の抗パビナフスプ アルファ抗体発現(抗体価による判定)<sup>\*</sup>は下表のとおりでした。

IDS：イズロン酸-2-スルファターゼ

### 抗パビナフスプ アルファ抗体発現のシフトテーブル

| 既存酵素製剤の治療歴あり |                     |       |    |
|--------------|---------------------|-------|----|
|              | 抗パビナフスプ<br>アルファ抗体発現 | 初回投与時 |    |
|              |                     | 陰性    | 陽性 |
|              |                     | 20    | 5  |
| 4週後          | 陰性                  | 19    | 1  |
|              | 陽性                  | 1     | 4  |
| 12週後         | 陰性                  | 17    | 1  |
|              | 陽性                  | 3     | 4  |
| 25週後         | 陰性                  | 13    | 1  |
|              | 陽性                  | 6     | 4  |
| 38週後         | 陰性                  | 14    | 1  |
|              | 陽性                  | 3     | 4  |
| 52週後         | 陰性                  | 13    | 1  |
|              | 陽性                  | 6     | 4  |

n=25

※：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以上を抗パビナフスプ アルファ抗体陽性と判定した。

| 既存酵素製剤の治療歴なし |                     |       |    |
|--------------|---------------------|-------|----|
|              | 抗パビナフスプ<br>アルファ抗体発現 | 初回投与時 |    |
|              |                     | 陰性    | 陽性 |
|              |                     | 3     | 0  |
| 4週後          | 陰性                  | 2     | 0  |
|              | 陽性                  | 1     | 0  |
| 12週後         | 陰性                  | 0     | 0  |
|              | 陽性                  | 3     | 0  |
| 25週後         | 陰性                  | 1     | 0  |
|              | 陽性                  | 2     | 0  |
| 38週後         | 陰性                  | 0     | 0  |
|              | 陽性                  | 3     | 0  |
| 52週後         | 陰性                  | 1     | 0  |
|              | 陽性                  | 2     | 0  |

n=3

また、海外第II相臨床試験(JR-141-BR21試験)において、既存酵素製剤の治療歴がある患者では、抗パビナフスプ アルファ抗体について、イズカーゴ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りました。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ませんでした。一方、既存酵素製剤の治療歴がない患者では、抗パビナフスプ アルファ抗体について、本剤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りました。

### 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。

### 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、定期的にパビナフスプ 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。

## VIII. 注意を要する副作用とその対策

### 1. 過敏症関連事象(アナフィラキシーを含む)

#### (1) アナフィラキシー

- イズカーゴ点滴静注用10mgの成分に対する過敏症の既往歴のある患者に注意してください。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、投与中及び投与終了後は十分な観察を行ってください。
- 重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 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には投与しないでください。
- 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りますので、観察期間を延長し、適切な薬剤治療を行ってください。

アナフィラキシーに血圧低下や意識障害を伴う場合を、アナフィラキシーショックといいます。

#### 【臨床試験におけるアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックの発現状況】<sup>3)</sup>

海外で行われたJR-141-BR21試験において、「アナフィラキシー反応」が5.0%(1/20例、1件)に発現しました。この1例は、本剤を4.0 mg/kg/週の用量で9回目の投与を行った後に、主な症状として、嘔吐、傾眠、発熱、震えが発現し、これらの症状をまとめて「アナフィラキシー反応」として報告されました。また、この1例においてこの事象を発現するまでに、infusion reactionと判断される事象を3回発現して本剤の投与が中断されていました。

国内で行われた2試験(JR-141-101試験及びJR-141-301試験)において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックに関連する事象は認められませんでした。

#### 【対処法】

本剤を投与する際は、緊急時に十分な対応のできる準備をし、投与中及び投与終了後は十分な観察を行ってください。本剤の投与開始後に重篤なinfusion reaction、アナフィラキシー症状の兆候が現れた場合、投与中であれば直ちに中止し、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緊急措置(酸素投与、気道確保、アドレナリンの投与等)等の適切な処置をしてください。

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りますので、観察期間を延長し、適切な薬剤治療を行ってください。

#### 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。

## (2)infusion reaction

- イズカーゴ点滴静注用10mgの投与により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ります。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)を行ってください。
- 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してください。

### 【臨床試験におけるinfusion reactionの発現状況】<sup>3)</sup>

国内で行われたJR-141-101試験において、infusion reactionに該当する事象は28.6%(4/14例、8件)、JR-141-301試験では50.0%(14/28例、51件)、海外で行われたJR-141-BR21試験では50.0%(10/20例、45件)に発現しました。infusion reactionは投与回数が増えるにつれて、発現数が少なくなる傾向がみられました。

infusion reaction発現により試験の中止に至った患者はみられませんが、本剤の投与中断や投与速度の減速に至った患者はみられました。

### 【対処法】

本剤の投与開始後にinfusion reactionの徴候及び症状が認められた場合、本剤の投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な処置(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による薬剤治療もしくは酸素投与、気道確保、アドレナリンの投与等の緊急処置)を行ってください。重度のinfusion reactionとしてのアナフィラキシーについては、アナフィラキシーの項(P13)を参照してください。

また、本剤投与によりinfusion reactionがあらわれた場合、次の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してください。

## VIII. 注意を要する副作用とその対策

### 2. 呼吸不全・呼吸器疾患の急性増悪

- イズカーゴ点滴静注用10mgを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ります。本剤の投与の際は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ってください。
- 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してください。

#### 【臨床試験における発現状況】<sup>3)</sup>

国内第II/III相臨床試験(JR-141-301試験)において、1例に低酸素性虚血性脳症及び急性呼吸不全が発現し、死亡に至りました。本患者は偶発的に気管支炎を発現し、原疾患の随伴症状である気道狭窄が悪化したのち、投与開始後101日に低酸素性虚血性脳症及び急性呼吸不全を発現し、本剤の投与は一時中断としました。いずれも本剤との因果関係は否定されました。

#### 【対処法】

重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者へ本剤を投与する際は、バイタルサイン、呼吸など患者の状態を十分に観察してください。異常が認められた場合は、必要に応じて酸素投与、気道確保、アドレナリンの投与等の緊急処置を含めた適切な処置を行ってください。

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してください。

## IX. 副作用一覧

国内第II/III相臨床試験 (JR-141-301試験) での副作用発現状況は以下のとおりでした。

|                          |             |             |           |
|--------------------------|-------------|-------------|-----------|
| 用量                       | 2.0 mg/kg/週 |             |           |
| 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        |
| <b>神経系障害</b>             | <b>1</b>    | <b>3.6</b>  | <b>9</b>  |
| 浮動性めまい                   | 1           | 3.6         | 1         |
| 頭痛                       | 1           | 3.6         | 7         |
| 失神                       | 1           | 3.6         | 1         |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>       | <b>4</b>    | <b>14.3</b> | <b>11</b> |
| 蕁麻疹                      | 3           | 10.7        | 3         |
| 発疹                       | 1           | 3.6         | 4         |
| 紅斑                       | 1           | 3.6         | 4         |
| <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b> | <b>11</b>   | <b>39.3</b> | <b>38</b> |
| 発熱                       | 11          | 39.3        | 31        |
| 悪寒                       | 2           | 7.1         | 2         |
| 疲労                       | 1           | 3.6         | 5         |
| <b>臨床検査</b>              | <b>1</b>    | <b>3.6</b>  | <b>1</b>  |
| 心電図QT延長                  | 1           | 3.6         | 1         |

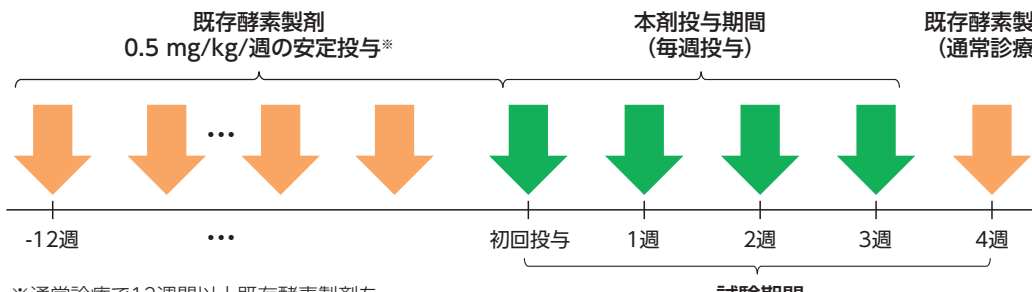
MedDRA/J Ver.22.0

## X. 臨床試験の概要 (安全性)

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)<sup>4)</sup>

4) 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 (CTD 2.7.6.2) (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 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 <sup>*</sup> 14例<br><sup>*</sup> ：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<br>第1期：2例<br>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><b>【第1期】</b><br/> 初回はイズカーゴ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。</p> <p><b>【第2期】</b><br/> 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。</p> <p><b>【試験の流れ】</b></p>  <p>※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</p> |
| 評価項目   | <p><b>【安全性】</b><br/> 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</p> <p><b>【有効性・薬物動態】</b><br/> 血漿中薬物濃度、薬物動態パラメータ</p> <p><b>【探索的有效性】</b><br/> 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）濃度及びデルマタン硫酸（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>                                                                                                                                                          |

#### 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。

## 患者背景

解析対象：安全性解析対象集団

### 【第1期】

|                            |    | (n=2)           |
|----------------------------|----|-----------------|
| 年齢                         |    | 33歳、63歳         |
| 体重                         |    | 47.5 kg、69.8 kg |
| 人種                         |    | 日本人2例           |
| ムコ多糖症II型に伴う知的障害            | なし | 2例              |
|                            | あり | 0例              |
| 既存酵素製剤関連 infusion reaction | なし | 1例              |
|                            | あり | 1例              |
| 合併症                        | なし | 1例              |
|                            | あり | 1例              |
| ムコ多糖症II型関連治療歴              | なし | 0例              |
|                            | あり | 2例              |

### 【第2期】

|                            |    | 1.0 mg/kg/週投与群<br>(n=6) | 2.0 mg/kg/週投与群<br>(n=6) |
|----------------------------|----|-------------------------|-------------------------|
| 年齢、平均値 ± 標準偏差<br>[最小値-最大値] |    | 12.0 ± 5.2歳<br>[6-19]歳  | 13.8 ± 5.8歳<br>[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                      |

### 【安全性の結果】

【第1期】副作用（臨床検査値異常を含む）の発現は2例中1例にみられ、紅斑及び発熱が各50.0%（1例）でした。

【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例にみられ、蕁麻疹、咽喉刺激感、譫妄及びハプトグロビン減少が各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。

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、蕁麻疹及び咽喉刺激感でした。

## X. 臨床試験の概要 (安全性)

### 2. 国内第II/III相臨床試験 (JR-141-301試験)<sup>5)</sup>

5) 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(CTD 2.7.6.3) (承認時評価資料)

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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、本剤を静脈内投与した前後での血清中HS濃度及び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。</li> <li>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。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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 <sup>※1</sup> 28例<br>※1：男性患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 投与方法   | <p>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。</p> <p>【試験の流れ】</p> <p>※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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 評価項目   | <p>【有効性】</p> <p>主要評価項目 (検証的解析項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>脳脊髄液中HS濃度の初回投与時からの変化 (52週後：LOCF)</li> </ul> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>脳脊髄液中HS濃度の初回投与時からの変化 (25/52週後)</li> <li>脳脊髄液中DS濃度の初回投与時からの変化 (25/52週後)</li> <li>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)</li> <li>脳脊髄液中薬物濃度 (初回投与時、25/52週後)</li> </ul> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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)</li> <li>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)</li> <li>心機能 (心エコー検査) の初回投与時からの変化 (25/52週後)</li> </ul> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>関節可動域の初回投与時からの変化 (25/52週後)</li> </ul> |

|  |                                                                                                                                                                        |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | その他の評価項目                                                                                                                                                               |
|  | ・ 発達評価 [Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition (BSID-III) / Kaufman Assessment Battery for Children, second edition (KABC-II)] (初回投与時、25/52週後) |
|  | [安全性]                                                                                                                                                                  |
|  | 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                                                               |

## 患者背景

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

## 【安全性の結果】

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が各1例 (同一患者) に認められましたが、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、紅斑及び疲労 (各3.6%、各1例) でした。

## X. 臨床試験の概要 (安全性)

承認時の参考資料として提出した申請資料ですが、一部承認外の用法及び用量が含まれているため、海外第II相臨床試験の主要評価項目である安全性の成績のみ紹介します。

### 3. 海外第II相臨床試験 (JR-141-BR21試験) (海外データ)<sup>6)</sup>

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ブラジル第II相試験 (CTD 2.7.6.4) (参考資料)

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 3つの年齢区分に分けられたムコ多糖症II型患者を対象として、異なる3用量のイズカーゴを静脈内投与したときの安全性を評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 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型患者※ 20例<br>※：男性患者<br>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   | <p>イズカーゴ1.0 mg/kg、2.0 mg/kg又は4.0 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。投与期間は25週間とした。なお、以下の3つの年齢区分に分けられた患者を1.0 mg/kg/週投与群、2.0 mg/kg/週投与群又は4.0 mg/kg/週投与群のいずれかに1：1：1の比で無作為割り付けを行った。</p> <p>年齢区分：0～3歳11ヵ月、4～7歳11ヵ月、8歳以上</p> <p>【試験の流れ】</p> <p>試験の流れのタイムライン図は、横軸が時間（週）を示す。-5週時から1週時までは「イデュルスルファーゼ治療 6ヵ月間安定投与」が行われる。1週時から26週時は「投与・評価期間」である。この期間には3つの用量（4.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週、1.0 mg/kg/週）が示されている。試験は「【第1段階】スクリーニング・適格性の確認」で始まり、「【第2段階】ベースライン検査」を経て、「【第3段階】無作為化・Washout」で終わる。また、「又は未治療」という選択肢も示されている。</p> |
| 評価項目   | <p>主要評価項目[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、肝・腎機能検査、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）</p> <p>注：副次評価項目である有効性及び薬物動態は承認時の評価対象ではないため、省略した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

#### 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。

## 患者背景

| 解析対象：mITT                  |           | 1.0 mg/kg/週投与群<br>(n=8)        | 2.0 mg/kg/週投与群<br>(n=5)          | 4.0 mg/kg/週投与群<br>(n=6)          |
|----------------------------|-----------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 年齢、平均値 ± 標準偏差<br>[最小値-最大値] |           | 8.76 ± 8.95歳<br>[0.75-29.50] 歳 | 12.93 ± 14.15歳<br>[3.25-37.92] 歳 | 19.56 ± 18.82歳<br>[2.67-44.33] 歳 |
| 体重、平均値 ± 標準偏差              |           | 28.75 ± 15.53 kg               | 39.34 ± 19.01 kg                 | 41.52 ± 25.12 kg                 |
| 人種                         | 白人<br>その他 | 6例<br>2例※ <sup>1</sup>         | 3例<br>2例※ <sup>3</sup>           | 4例<br>2例※ <sup>2</sup>           |
| 抗IDS抗体                     | 陰性<br>陽性  | 3例<br>5例                       | 3例<br>2例                         | 5例<br>1例                         |
| ムコ多糖症II型の重症度               | 軽度<br>重症  | 1例<br>7例                       | 1例<br>4例                         | 3例<br>3例                         |
| 既存酵素製剤の治療歴                 | なし<br>あり  | 2例<br>6例                       | 1例<br>4例                         | 5例<br>1例                         |

mITT：modified intention to treat；無作為割付けされた患者のうち、1回以上の本剤投与を受け、ベースライン後に1回以上の有効性評価を受けた集団

※<sup>1</sup>：黒人又はアフリカ系アメリカ人2例

※<sup>2</sup>：黒人又はアフリカ系アメリカ人1例、及びアメリカンインディアン又はアラスカネイティブ1例

※<sup>3</sup>：その他の人種

## 【安全性の結果】

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50.0%（4/8例）、2.0 mg/kg/週投与群20.0%（1/5例）、4.0 mg/kg/週投与群85.7%（6/7例）にみられました。1.0 mg/kg/週投与群で認められた副作用は、ざ瘡様皮膚炎、皮膚局面、発熱、悪寒、嘔吐、悪心、注入に伴う反応、頭痛及び傾眠が各1例（各12.5%）でした。2.0 mg/kg/週投与群では、注入に伴う反応が1例（20.0%）にみられました。4.0 mg/kg/週投与群では、2例以上にみられた副作用は、蕁麻疹4例（57.1%）、発熱3例（42.9%）、注入に伴う反応、嘔吐、悪心及び体温上昇各2例（各28.6%）でした。

死亡に至った有害事象は、4.0 mg/kg/週投与群で呼吸停止1例が認められましたが、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。

infusion reactionと判断された副作用は蕁麻疹、発熱、体温上昇、注入に伴う反応、嘔吐、悪心、ざ瘡様皮膚炎、皮膚局面、悪寒、頭痛、紅斑、多汗症、注入部位蕁麻疹、疼痛、振戦、灼熱感、アナフィラキシー反応でした。

## XI. Q&A

### Q1

前投薬の必要はありますか？

**A.** 投与前に必ず実施しなければならない前投薬はありません。  
本剤投与によりinfusion reactionがあらわれた場合、次回の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してください。

### Q2

注射用水以外で希釈してもよいでしょうか？

**A.** 溶解の際は、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してください。  
他剤との混注は避けてください。また日局注射用水以外の配合変化試験は実施していません。

### Q3

女性患者に投与はできますか？

**A.** 「効能又は効果」はムコ多糖症II型です。女性には以下のとおり注意してご使用ください。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

##### 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。

#### 15. その他の注意(抜粋)

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

**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。

## XII. 参考文献

- 1) Jones AR, et al. : Pharm Res. 24(9): 1759-71, 2007 (PMID: 17619996)
- 2) 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)
- 3) 社内資料：JR-141の臨床的安全性：有害事象(2021年3月23日承認、CTD 2.7.4.2) (承認時評価資料)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)

イズカーゴ<sup>®</sup> 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<sup>注)</sup> 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<br>(1バイアル中) | パピナフスプ アルファ(遺伝子組換え) <sup>注1)</sup> | 12.5 mg <sup>注2)</sup> |
| 添加剤<br>(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 <sup>注3)</sup> |                        |
|                  | 水酸化ナトリウム塩酸                         | 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<br>(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)



製造販売元

JCRファーマ 株式会社

兵庫県芦屋市春日町3-19

プロモーション提携

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8