

市販直後調査

令和3年5月～令和3年11月

総合製品情報概要

新発売



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]

目 次

I. 開発の経緯	2
II. 特徴	3
III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
1. 警告	4
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)	4
3. 組成・性状	4
4. 効能又は効果	4
5. 効能又は効果に関連する注意	4
6. 用法及び用量	5
7. 用法及び用量に関連する注意	5
8. 重要な基本的注意	5
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	5
11. 副作用	6
14. 適用上の注意	6
15. その他の注意	6
IV. 臨床成績	7
1. 国内第I/II相臨床試験(JR-141-101試験)	7
2. 国内第II/III相臨床試験(JR-141-301試験)	14
3. 海外第II相臨床試験(JR-141-BR21試験)(海外データ)	33
4. 国内臨床試験(JR-141-101試験及びJR-141-301試験) 及び海外臨床試験(JR-141-BR21試験)の 安全性における併合解析結果(海外データを含む)	37
V. 薬物動態	39
1. 吸収	39
2. 分布	40
VI. 薬効薬理	41
1. 作用機序	41
2. 非臨床試験に基づく薬理作用	42
VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	48
1. 安全性薬理試験	48
2. 毒性試験	48
VIII. 有効成分に関する理化学的知見	49
IX. 製剤学的事項	50
X. 取扱い上の注意	50
XI. 包装	50
XII. 関連情報	51
XIII. 主要文献	52
XIV. 製造販売業者の名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	53

I. 開発の経緯

イズカーゴ® 点滴静注用10mgの有効成分は、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®技術を適用して、ヒト化抗hTfR抗体と酵素を融合させることにより酵素に血液脳関門 (BBB) 通過能を付与して創製した新規の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ました。

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ます^{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) を低下させています。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す。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ため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ます^{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ます^{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、イズカーゴをムコ多糖症II型の治療薬として開発を進めました。

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ました。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ました。それらの結果によりイズカーゴは「ムコ多糖症II型」を効能又は効果として医薬品製造販売承認申請を行い、2021年3月に承認されました。

開発段階では、イズカーゴ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ました [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」の指定を受けました。

II. 特徴

- 1 イズカーゴ[®]点滴静注用10mgは、自社開発した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新規のBBB通過型酵素製剤で、ムコ多糖症II型の中中枢神経系症状及び全身症状に対する治療薬です。 →41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)。 →44~46頁
- 3 国内第II/III相臨床試験において、ムコ多糖症II型患者の中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、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($p < 0.001$ 、対応のあるt検定)。 →16頁
- 4 国内第II/III相臨床試験において、ムコ多糖症II型患者の発達評価[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。 →20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。主な副作用(5%以上に発現)は、発熱、蕁麻疹、悪寒です。
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。

4. 効能又は効果
ムコ多糖症II型

III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

添付文書 2021年3月作成(第1版)

1. 警告

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)

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)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	0.8125 mg
	水酸化ナトリウム	適量
	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。

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。

III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

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、徐々に速めてもよい。ただし、いずれの場合も、投与速度は33 mL/時を超えないこと。[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

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]

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]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

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、パビナフスプ 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。

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例に抗パビナフスプ 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。

IV. 臨床成績

一部承認外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いたします。

1. 国内第I/II相臨床試験(JR-141-101試験)^{8,9)}

- 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I/II相試験(JR-141-101試験)：CTD 2.7.6.2 (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 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

*：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

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

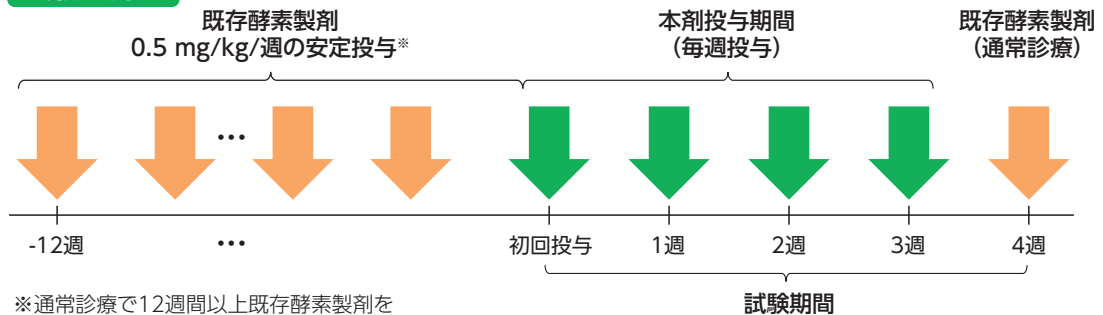
投与方法 [第1期]

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。

[第2期]

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、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

有効性・薬物動態：血漿中薬物濃度、薬物動態パラメータ

探索的有効性：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)、血清中HS濃度及びDS濃度、尿中HS濃度、DS濃度及びグリコサミノグリカン(GAG)濃度、肝臓及び脾臓容積(CT検査)、心機能(心エコー検査)

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。

有効性・薬物動態：

第1期：第1期の患者を対象に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た。なお、薬物動態に関する評価項目の解析には、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。

第2期：対象は薬物動態解析対象集団とした。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、投与群ごとに要約統計量、幾何平均値及び幾何変動係数を求めた。パラメータの推定に際しては、実際の採血時間を用いた。なお、薬物動態に関する評価項目の解析には、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。脳脊髄液中薬物濃度について、最大の解析対象集団(FAS)を対象に各検査時期における値の要約統計量を算出した。

探索的有効性：対象は薬物動態解析対象集団又は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。血清中HS濃度及びDS濃度並びに尿中GAG濃度、HS濃度及びDS濃度について、初回投与時と4週後の値の差及び比、それぞれの95%信頼区間を算出した。肝臓及び脾臓容積並びに心機能の値について、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。

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 あり	2例 0例
既存酵素製剤関連 infusion reaction	なし あり	1例 1例
合併症	なし あり	1例 1例
ムコ多糖症II型関連治療歴	なし あり	0例 2例

[第2期]

		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 あり	3例 3例	2例 4例
既存酵素製剤関連 infusion reaction	なし あり	3例 3例	2例 4例
合併症	なし あり	2例 4例	2例 4例
ムコ多糖症II型関連治療歴	なし あり	1例 5例	3例 3例

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、徐々に速めてもよい。ただし、いずれの場合も、投与速度は33 mL/時を超えないこと。

IV. 臨床成績

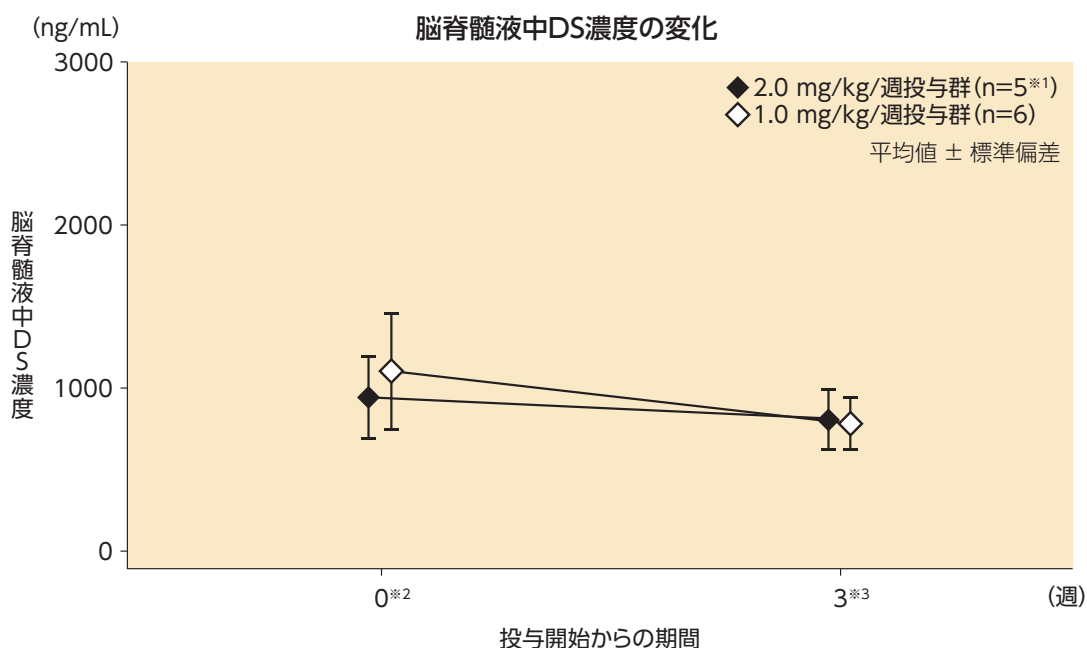
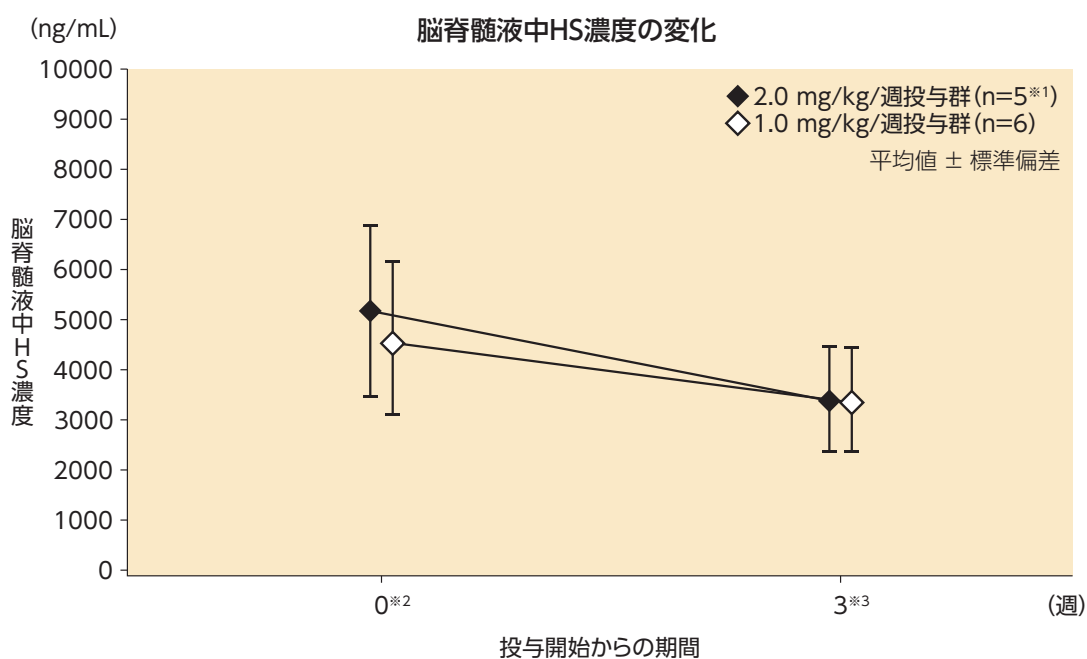
探索的有効性

1) 脳脊髄液中HS濃度及びDS濃度 [第2期]

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。



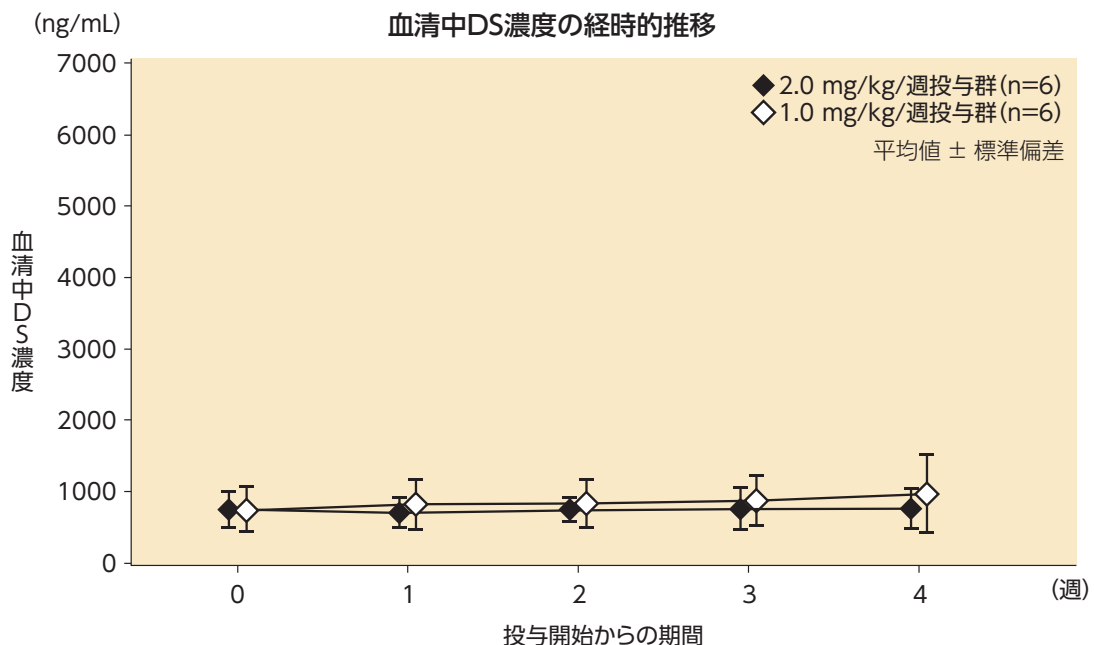
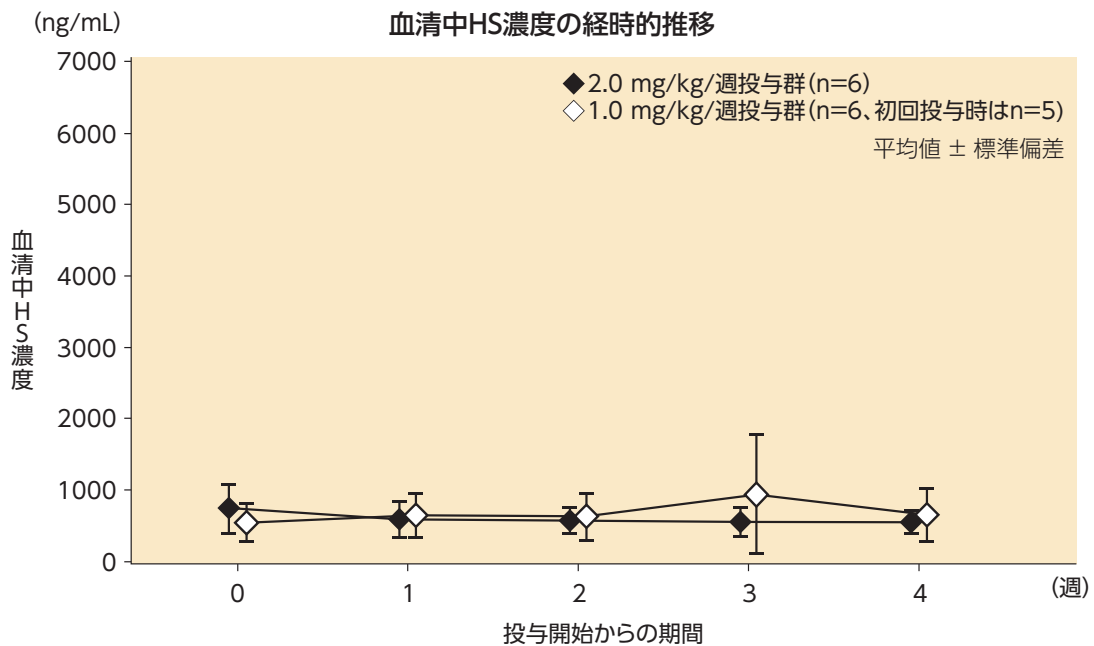
※1: 3週後投与時はn=6、※2: 初回投与前、※3: 3週後投与終了4~6時間後

2) 血清中HS濃度及びDS濃度[第2期]

血清中HS濃度及びDS濃度は下図のように推移しました。

血清中HS濃度の初回投与時と4週後の値の差は、1.0 mg/kg/週投与群では 16.80 ± 129.4 ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群では -195.0 ± 205.1 ng/mLであり、その比はそれぞれ $1.019 [0.7404, 1.298]$ 及び $0.8155 [0.5669, 1.064]$ でした。

血清中DS濃度の初回投与時と4週後の値の差は、1.0 mg/kg/週投与群では 216.8 ± 249.7 ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群では 8.500 ± 101.9 ng/mLであり、その比はそれぞれ $1.229 [0.9857, 1.472]$ 及び $1.011 [0.8926, 1.128]$ でした。



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。

IV. 臨床成績

3) 尿中HS濃度、DS濃度及びGAG濃度[第2期]

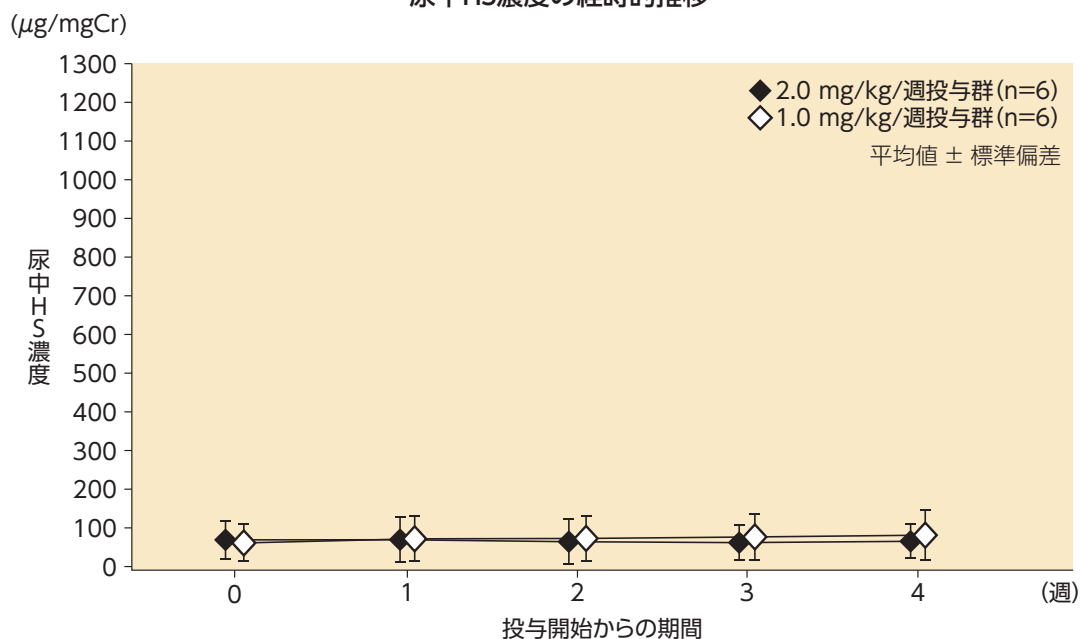
尿中HS濃度、DS濃度及びGAG濃度は次図のように推移しました。

注：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。

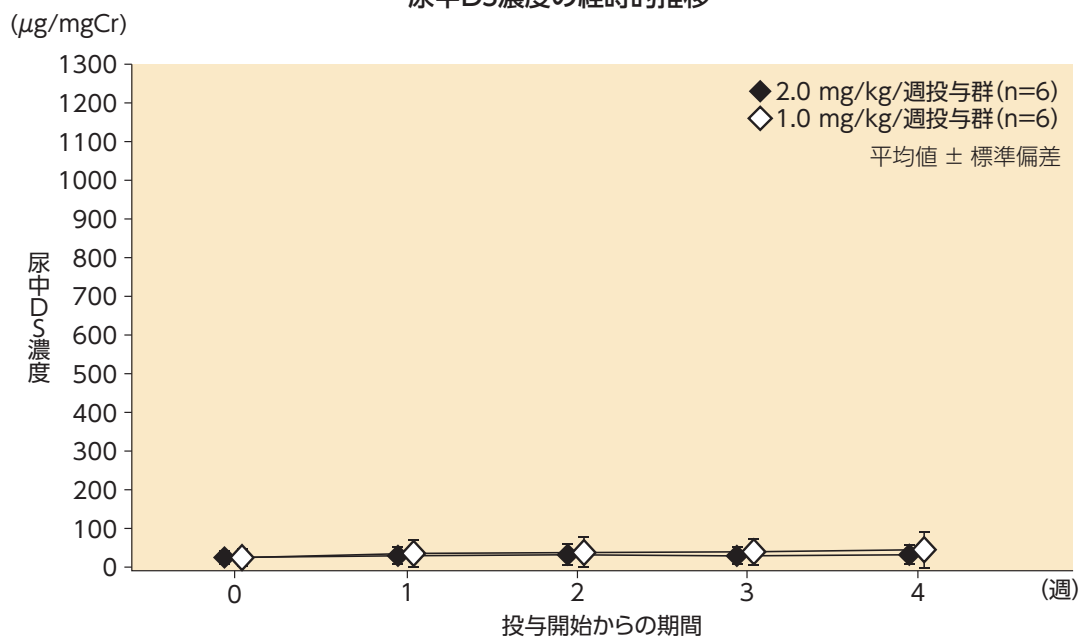
尿中HS濃度の初回投与時と4週後の値の差は、1.0 mg/kg/週投与群では $19.19 \pm 19.92 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、2.0 mg/kg/週投与群では $-3.983 \pm 15.10 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ であり、その比はそれぞれ1.395[1.018, 1.772]及び1.027[0.7443, 1.311]でした。

尿中DS濃度の初回投与時と4週後の値の差は、1.0 mg/kg/週投与群では $19.60 \pm 27.77 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、2.0 mg/kg/週投与群では $7.333 \pm 9.926 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ であり、その比はそれぞれ1.737[1.167, 2.308]及び1.260[0.9136, 1.607]でした。

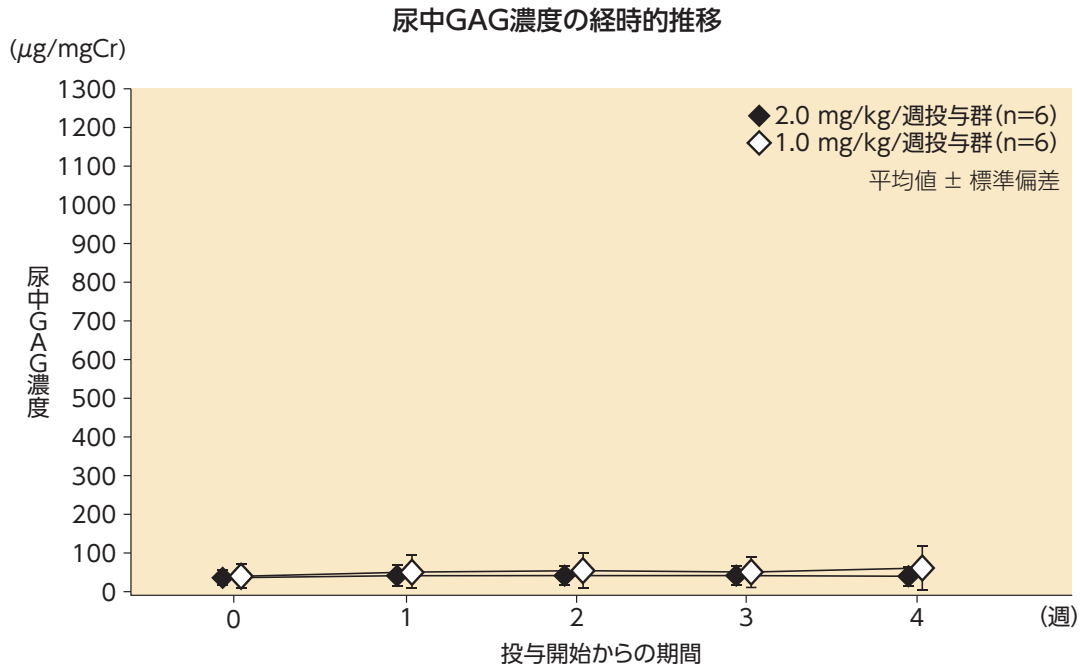
尿中HS濃度の経時的推移



尿中DS濃度の経時的推移



尿中GAG濃度の初回投与時と4週後の値の差は、1.0 mg/kg/週投与群では $19.51 \pm 29.95 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、2.0 mg/kg/週投与群では $3.333 \pm 15.71 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ であり、その比はそれぞれ1.416[1.063, 1.768]及び1.092[0.7709, 1.412]でした。



注：各測定項目は尿中クレアチニン濃度にて補正した値を用いて評価した。

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。

4) 肝臓及び脾臓容積(CT検査) [第2期]

肝臓容積の初回投与時と4週後の値は、1.0 mg/kg/週投与群ではそれぞれ1007.11 ± 395.83 cm³、881.71 ± 324.03 cm³、2.0 mg/kg/週投与群ではそれぞれ855.83 ± 183.56 cm³、824.57 ± 205.26 cm³でした。初回投与時(ベースライン)と4週間後の差は、1.0 mg/kg/週投与群では-125.40 ± 113.18 cm³、2.0 mg/kg/週投与群では-31.25 ± 40.80 cm³でした。

脾臓容積の初回投与時と4週後の値は、1.0 mg/kg/週投与群ではそれぞれ200.84 ± 91.47 cm³、181.34 ± 78.51 cm³、2.0 mg/kg/週投与群ではそれぞれ149.02 ± 64.87 cm³、143.93 ± 64.90 cm³でした。初回投与時と4週間後の差は、1.0 mg/kg/週投与群では-19.49 ± 27.67 cm³、2.0 mg/kg/週投与群では-5.09 ± 6.13 cm³でした。

5) 心機能(心エコー検査) [第2期]

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比は以下のとおりでした。

心機能(心エコー検査)

	1.0 mg/kg/週投与群 (n=6)		2.0 mg/kg/週投与群 (n=6)	
	初回投与時	4週後	初回投与時	4週後
左室後壁厚 (mm)	7.22 ± 2.63	7.17 ± 1.87	7.48 ± 1.50	7.32 ± 1.33
心室中隔厚 (mm)	7.02 ± 2.02	7.20 ± 2.30	7.27 ± 0.97	7.13 ± 1.09
LVMI (g/m ²)	76.83 ± 26.76	79.66 ± 22.68	81.97 ± 21.80	77.43 ± 21.15
左室内径短縮率 (%)	35.70 ± 5.43	36.02 ± 5.03	37.62 ± 5.64	39.88 ± 5.44
左室駆出率 (%)	68.57 ± 7.01	71.85 ± 6.75	64.05 ± 7.76	67.18 ± 11.10
E/A比	1.97 ± 0.62	1.81 ± 0.66	1.43 ± 0.36	1.28 ± 0.30

平均値 ± 標準偏差

安全性

[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、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。

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、咽喉刺激感でした。

抗体検査⁹⁾

抗IDS抗体について、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。

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。

2. 国内第II/III相臨床試験(JR-141-301試験)^{9, 10, 11)}

- 9) 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)
 10) 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)
 11) 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)

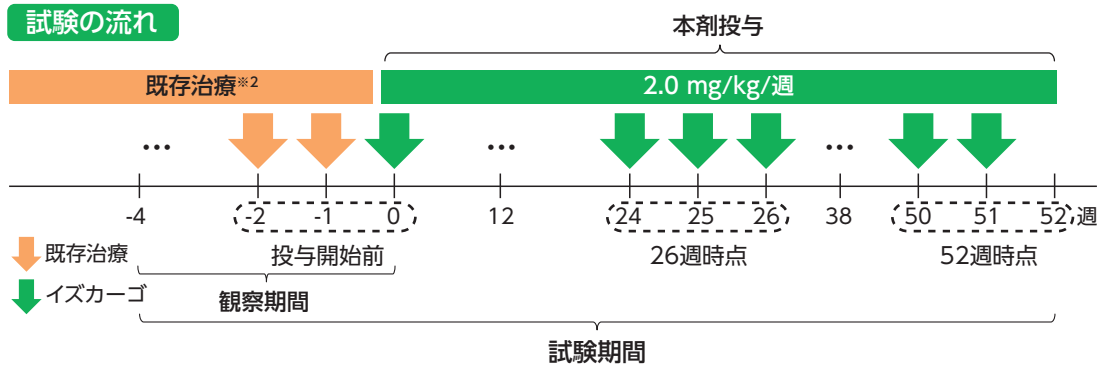
- 目的**
- ムコ多糖症II型患者を対象に、イズカーゴを静脈内投与した前後での脳脊髄液中HS濃度の変化量を指標とし、中枢神経系症状に対する効果を検討する。また、臨床症状との関連性を踏まえ、総合的に評価する。
 - イデュルスルファーゼ(既存酵素製剤)投与中のムコ多糖症II型患者を対象に、イズカーゴを静脈内投与した前後での血清中HS及びDS濃度の変化量を指標とし、投与開始前と比較することで既存酵素製剤に対してイズカーゴの全身症状への効果が劣らないことを、臨床症状及びそれらとの関連性を踏まえ、総合的に評価する。
 - ムコ多糖症II型患者におけるイズカーゴの投与52週間の安全性を確認する。

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

- 脳脊髄液中HS濃度の初回投与時からの変化(52週後：LOCF)

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)
- 脳脊髄液中薬物濃度(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)
- 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)

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)

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

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

- 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。

IV. 臨床成績

- 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。
- 尿中HS濃度、DS濃度及びウロン酸濃度について、既存酵素製剤による治療歴の有無で患者を分けて、初回投与時と25週後又は52週後との差、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。
- 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。
- 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、疾患重症度別、及び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、疾患重症度別に評価した。
- 脳脊髄液中薬物濃度について、各測定時点の値の要約統計量を算出した。

その他の評価項目：

- 発達評価(BSID-III又はKABC-II)の発達指数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。

なお、脳脊髄液中HS濃度と発達評価の関連性については、脳脊髄液中HS濃度と発達評価(Vineland-II適応行動尺度及び新版K式発達検査2001)で得られた発達年齢の初回投与時の値に対する差の百分率について、時点ごとに算出した。

- 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。

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。

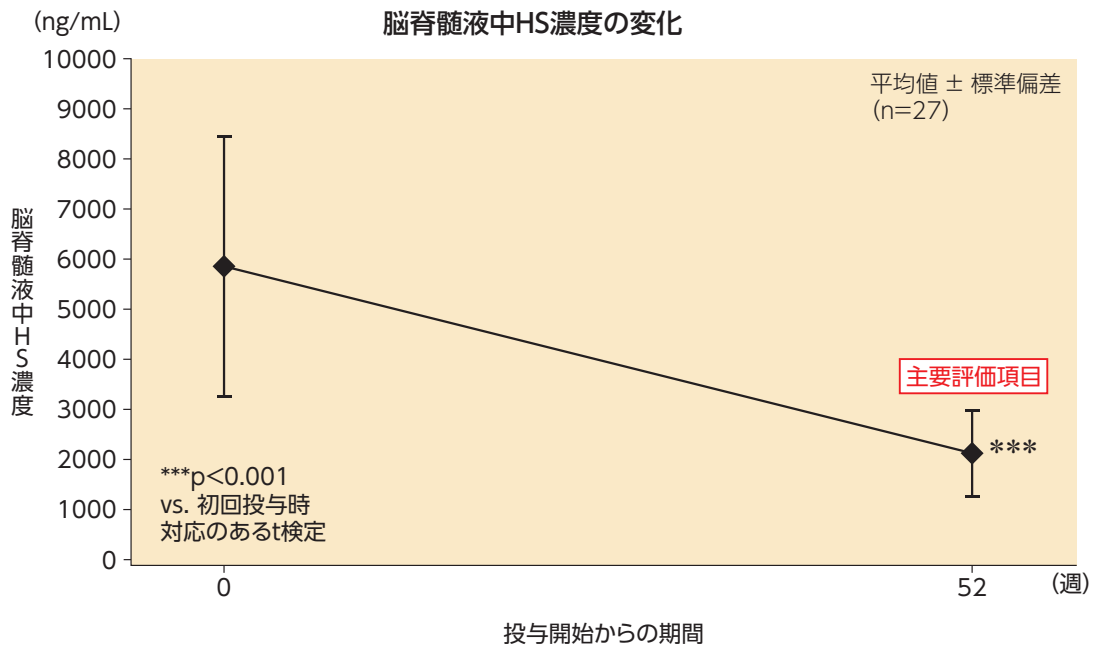
*2：疾患重症度(Disease phenotype)は遺伝子解析の結果及びムコ多糖症II型に伴う知的障害の有無、初回投与時の新版K式発達検査2001の結果を踏まえて、医学専門家が重症型(Severe type)又は軽症型(Attenuated type)のいずれかで判定した。

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：LOCF) (主要評価項目)

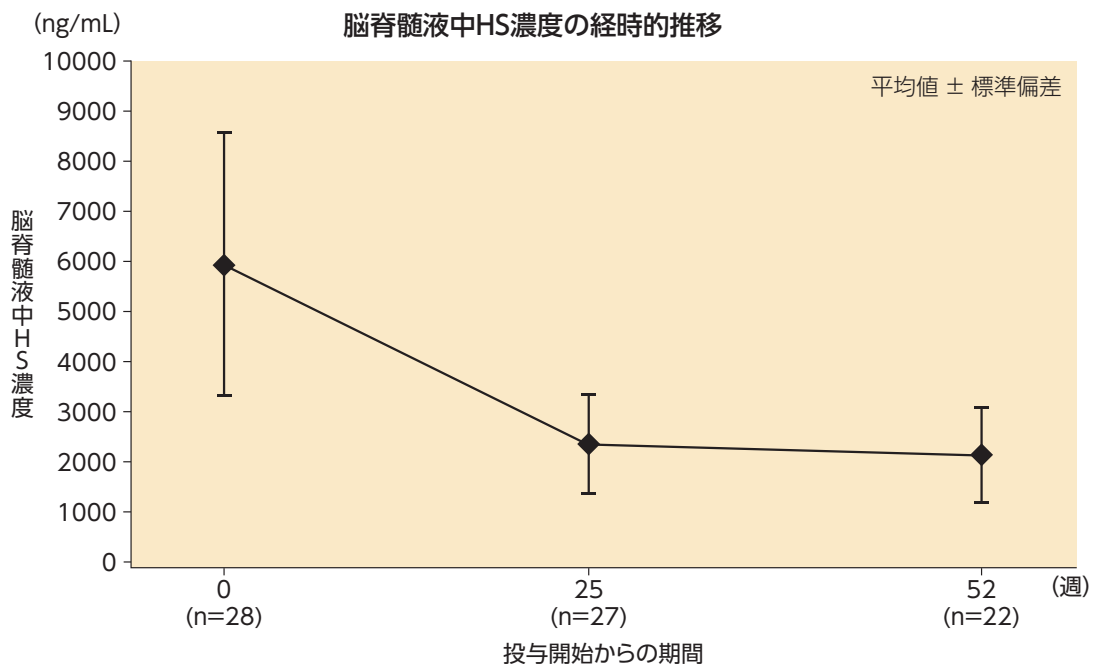
初回投与時(イズカーゴ投与前)の脳脊髄液中HS濃度は 5856 ± 2614 ng/mL、本剤投与52週後*は 2124 ± 882.6 ng/mLであり、52週後の脳脊髄液中HS濃度は、初回投与時と比較して有意に減少しました($p < 0.001$ 、対応のあるt検定)。

※：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)

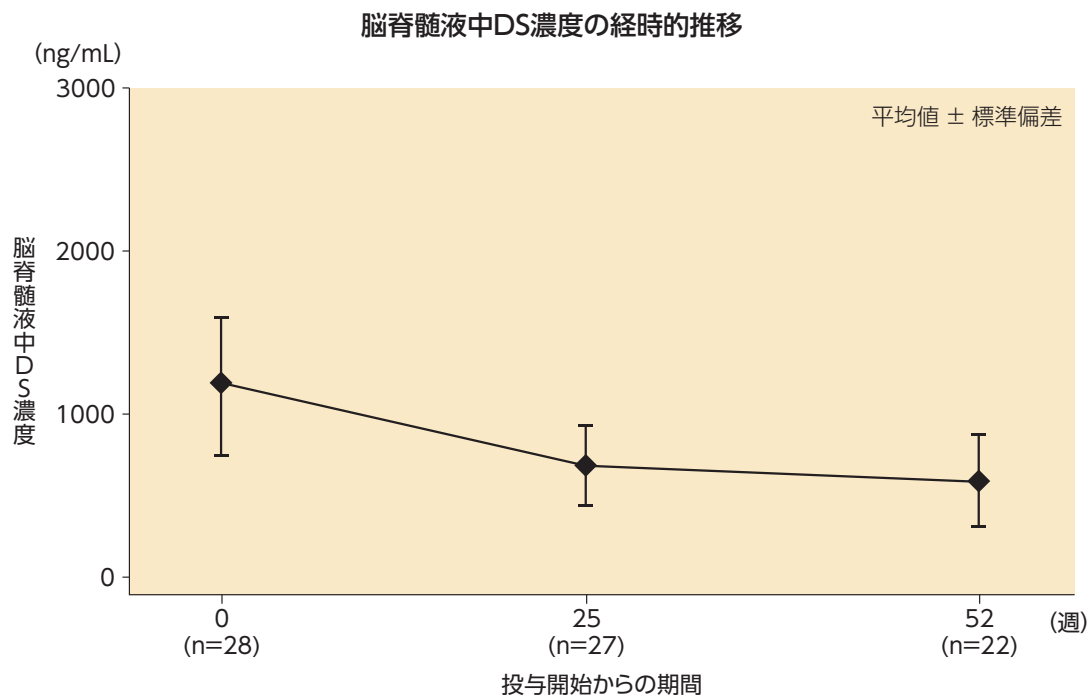
脳脊髄液中HS濃度の初回投与時(イズカーゴ投与前)と本剤投与25週後の値の差は -3499 ± 1922 ng/mL、52週後の値の差は -3732 ± 2326 ng/mLであり、初回投与時の値に対する差の百分率は25週後と52週後でそれぞれ、 $-58.442 \pm 9.503\%$ 、 $-61.290 \pm 12.063\%$ でした(52週後の値の差はLOCF (n=27) における値)。



IV. 臨床成績

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)

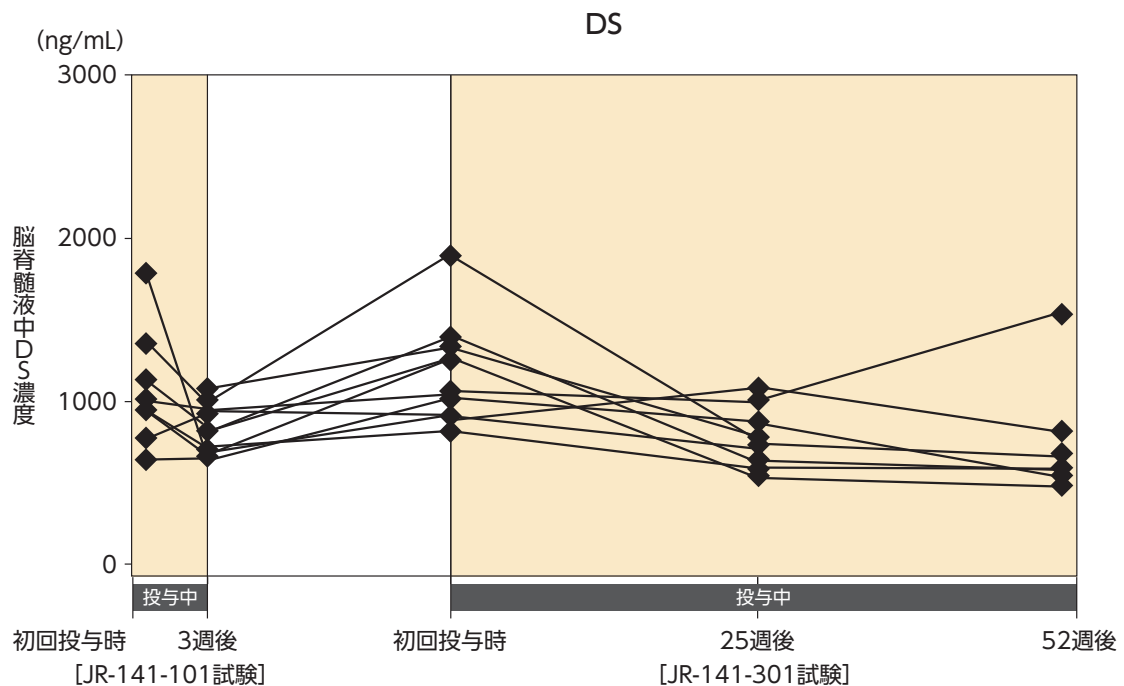
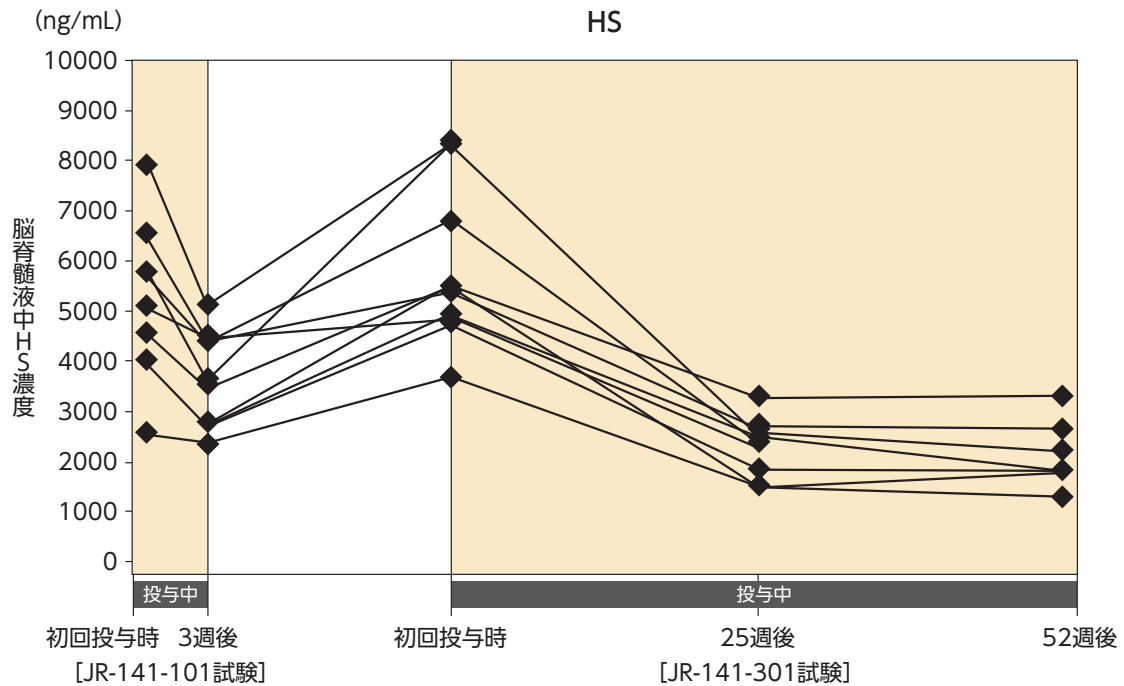
脳脊髄液中DS濃度の初回投与時(イズカーゴ投与前)と本剤投与25週後の値の差は -486.1 ± 361.2 ng/mL、52週後の値の差は -562.4 ± 453.7 ng/mLであり、初回投与時の値に対する差の百分率は25週後と52週後でそれぞれ、 $-38.952 \pm 20.421\%$ 、 $-44.416 \pm 25.798\%$ でした(52週後の値の差はLOCF(n=27)における値)。



[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¹⁾

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。

脳脊髄液中HS及びDS濃度の患者ごとの経時的推移



■ : イズカーゴを投与した期間 (JR-141-101試験: 初回投与時から3週後まで / JR-141-301試験: 初回投与時から52週後まで)
 □ : イズカーゴを投与しなかった期間 (JR-141-101試験の3週後以降、JR-141-301試験の初回投与時まで)

IV. 臨床成績

4) 発達評価(初回投与時、25/52週後)〔副次評価項目〕

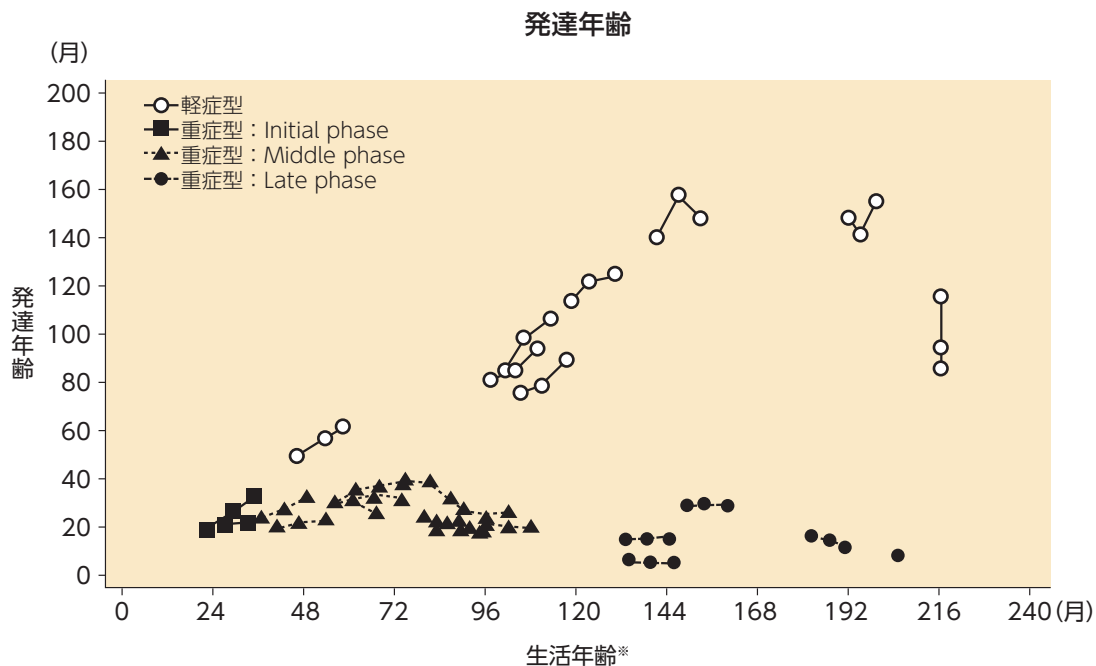
① 新版K式発達検査2001

a. 新版K式発達検査2001における発達年齢及び発達指数

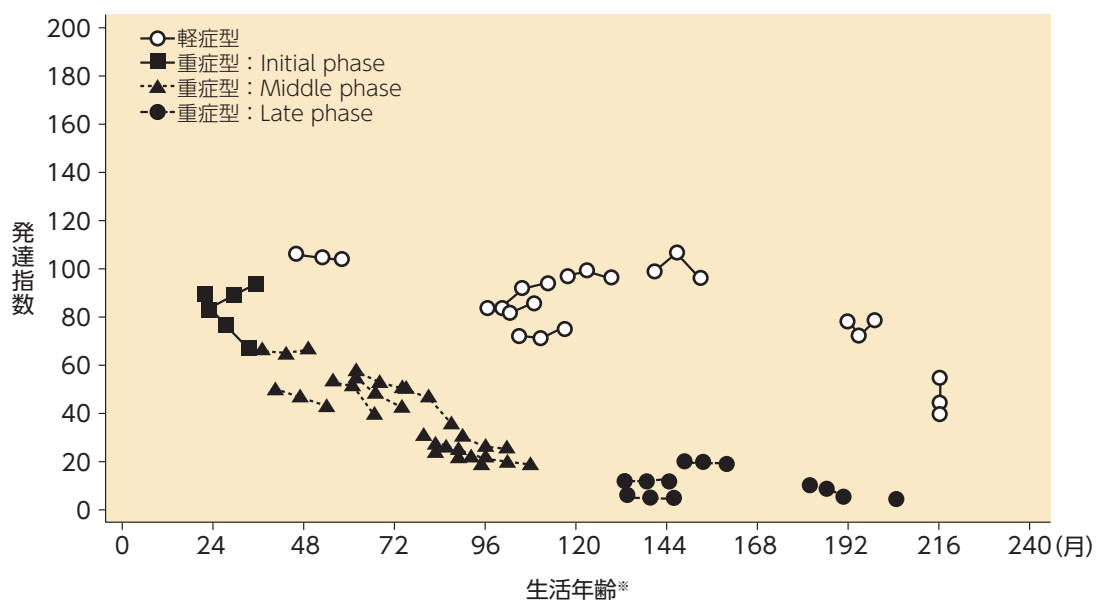
新版K式発達検査2001を用いた発達評価の患者ごとの発達年齢及び発達指数の結果は、下図のとおりでした。

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



発達指数



※：14歳7ヵ月以上の場合は、終末修正された生活年齢

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。生活年齢(実年齢)を横軸、発達年齢を縦軸とした場合における、初回投与時から52週後にかけての発達年齢の傾きは、下表のとおりでした。

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			傾き ^{※1}
		改善	維持	悪化	改善	維持	悪化	
軽症型	8	2	6	0	1	7	0	0.9543
重症型： Initial phase	2	1	1	0	1	1	0	0.6705
重症型： Middle phase	11	0	11	0	1	7	3	-0.0802
重症型： Late phase	4	0	4	0	0	3	1	-0.0904

例数

※1：生活年齢を横軸、発達年齢を縦軸とした場合における、初回投与時から52週後にかけての発達年齢の傾き

[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

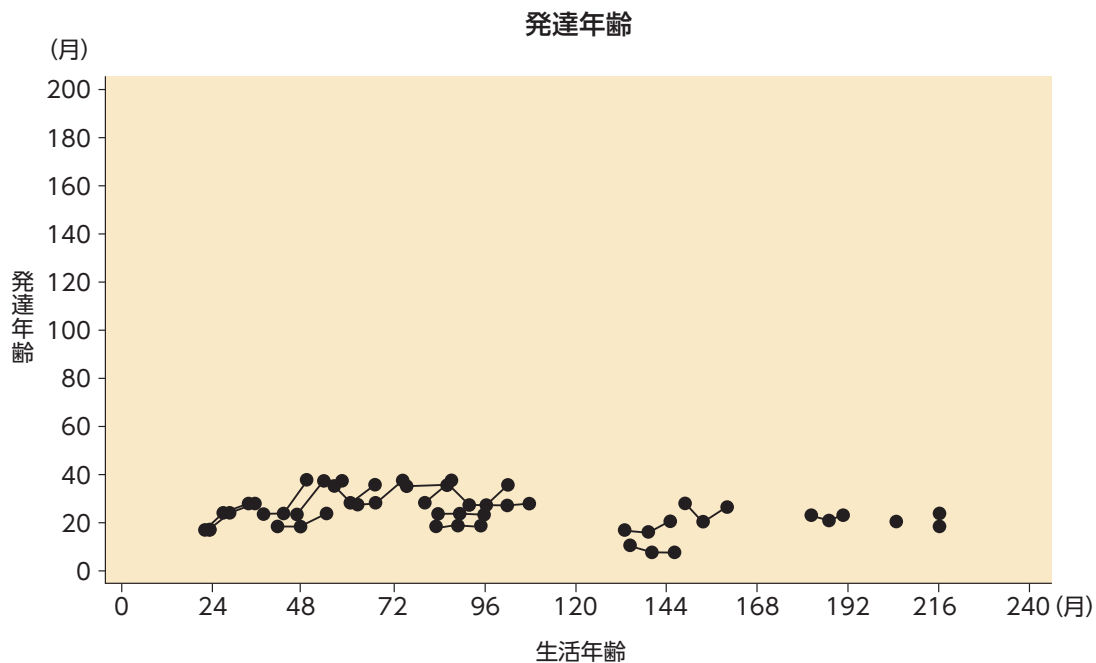
IV. 臨床成績

c. 新版K式発達検査2001の検査項目領域別評価

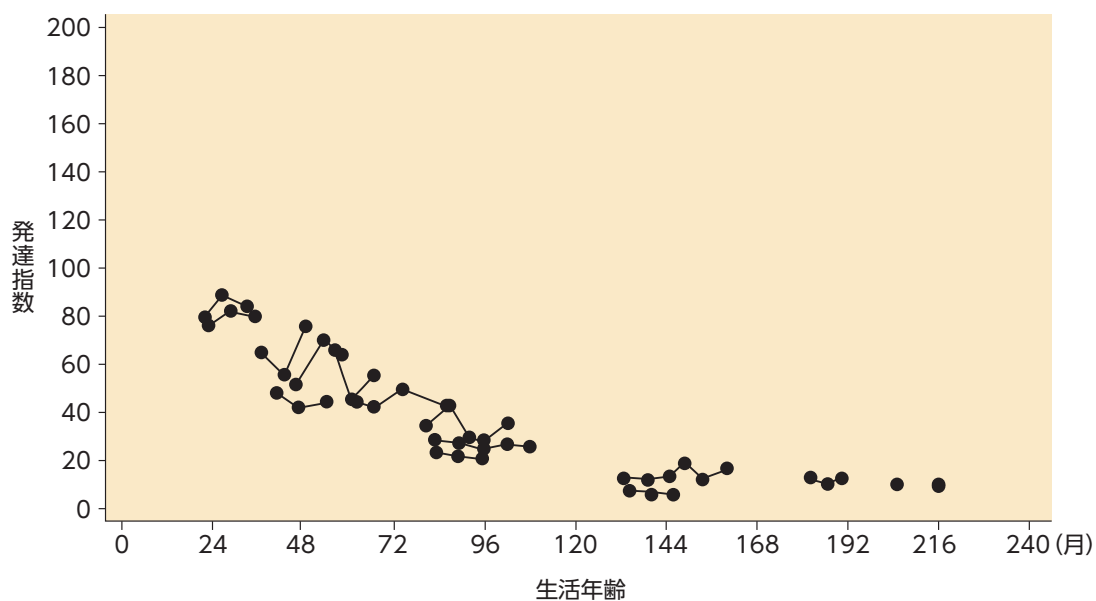
新版K式発達検査2001の検査項目(領域別)において、姿勢・運動領域、認知・適応領域及び言語・社会領域の各領域における発達年齢及び発達指数の結果は、次図のとおりでした。

新版K式発達検査2001の患者ごとの検査項目領域別プロット

姿勢・運動領域

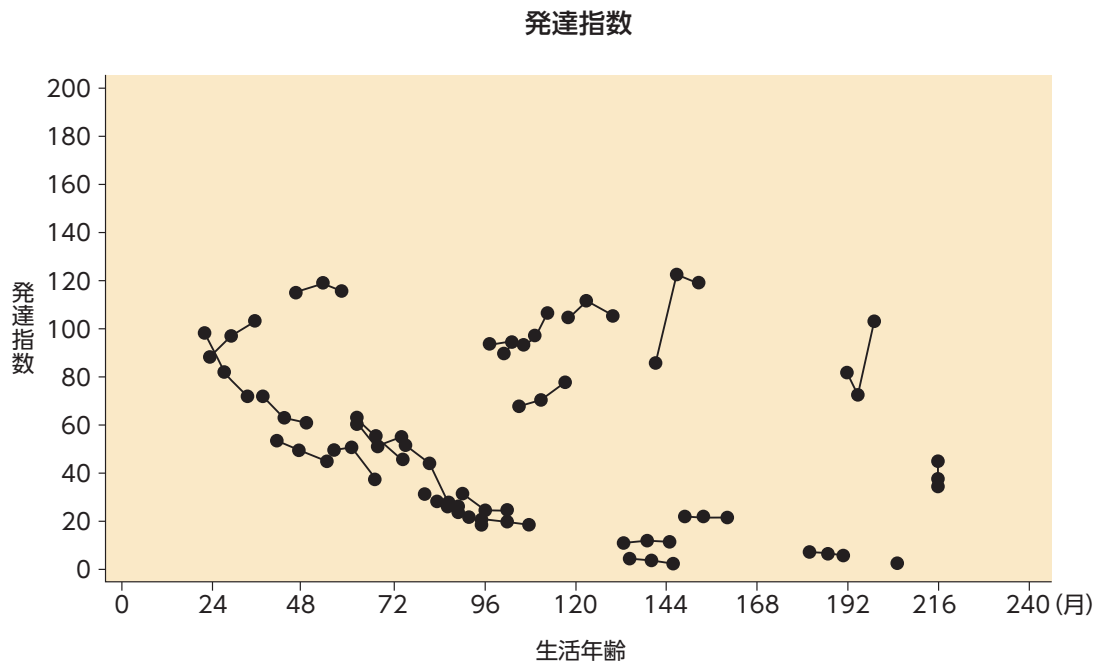
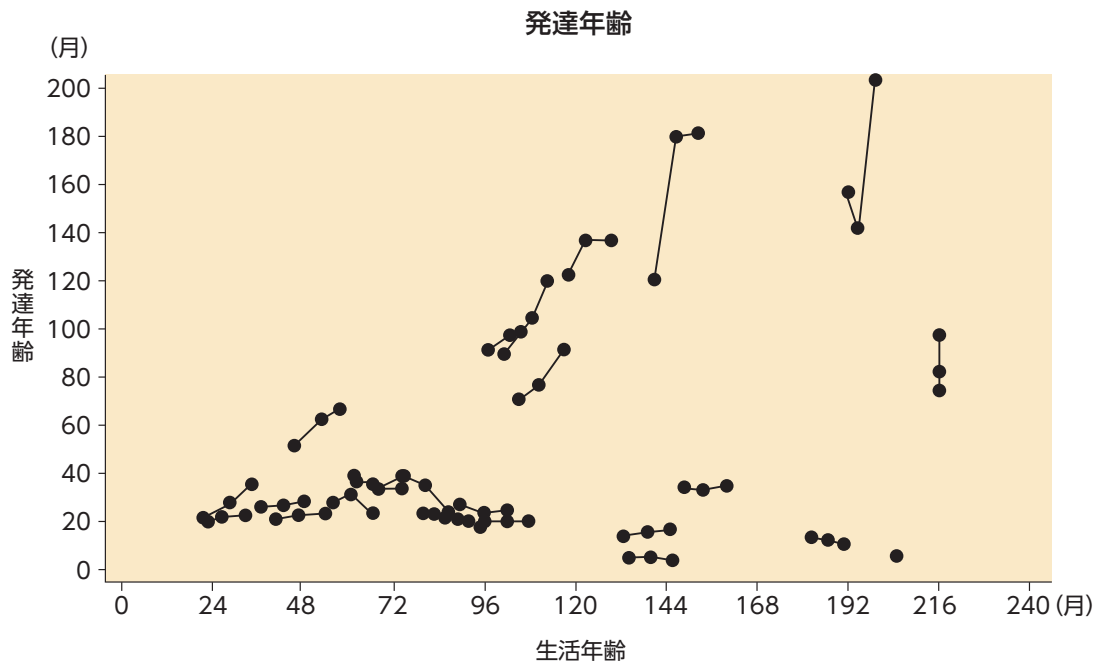


発達指数



新版K式発達検査2001の患者ごとの検査項目領域別プロット

認知・適応領域

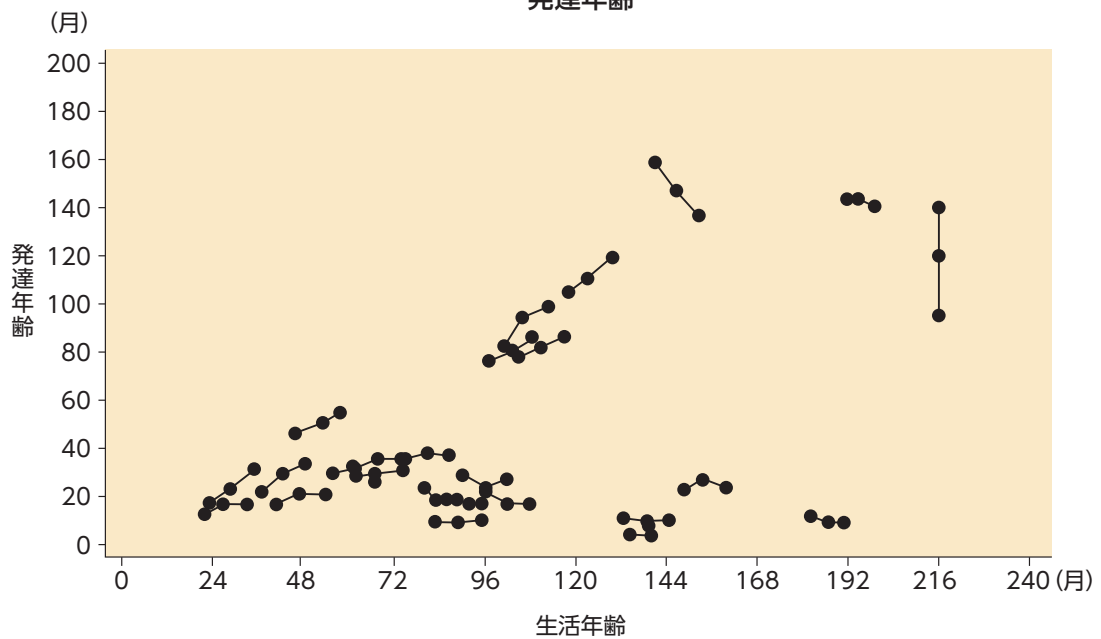


IV. 臨床成績

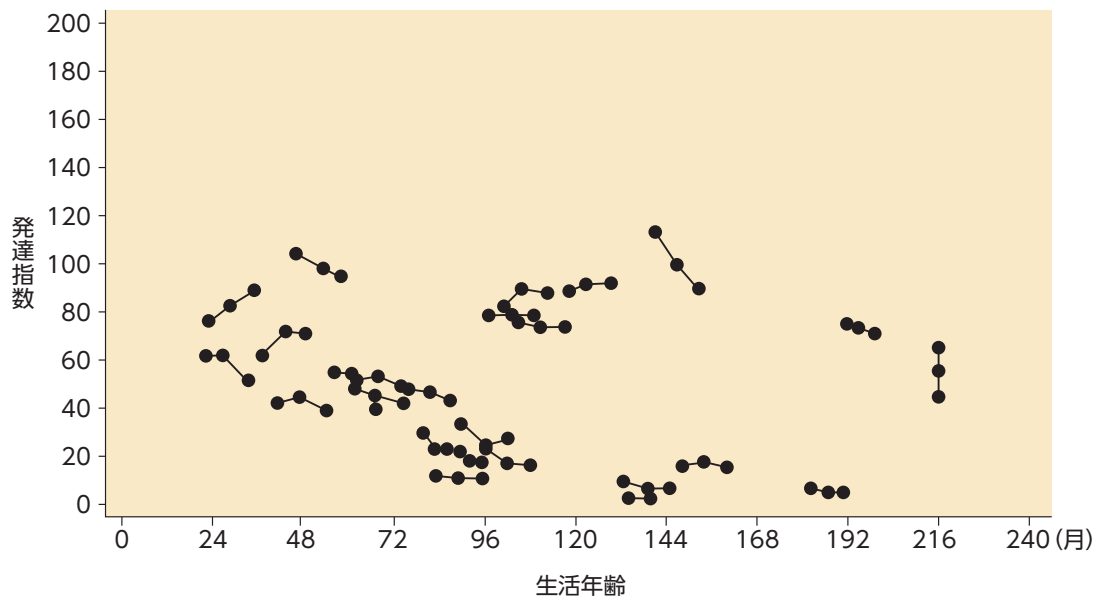
新版K式発達検査2001の患者ごとの検査項目領域別プロット

言語・社会領域

発達年齢



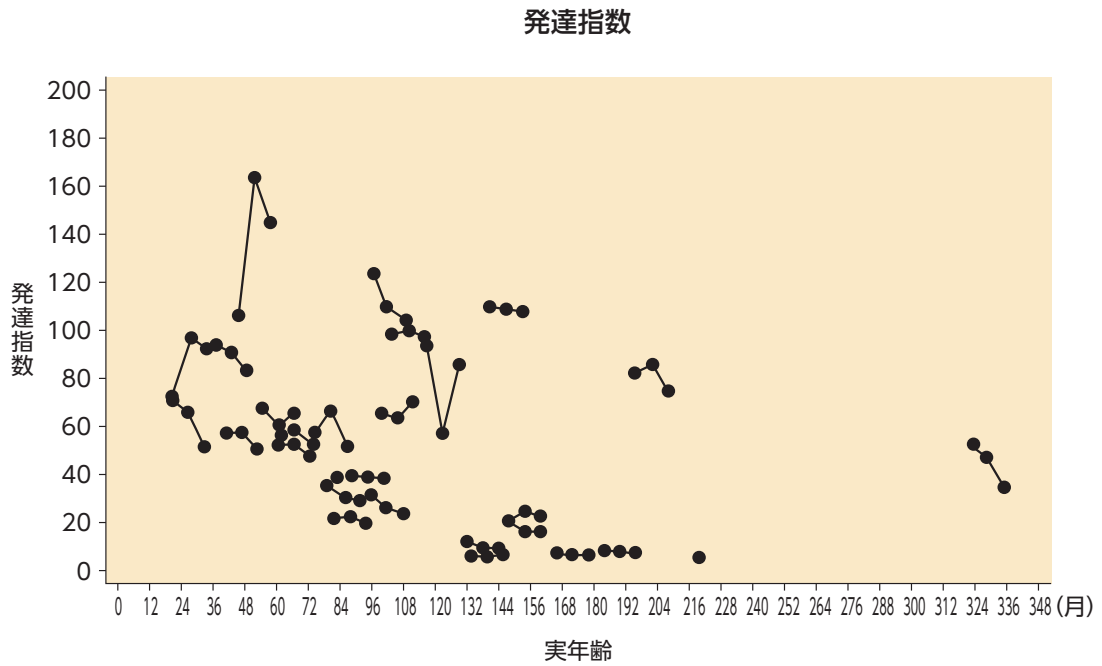
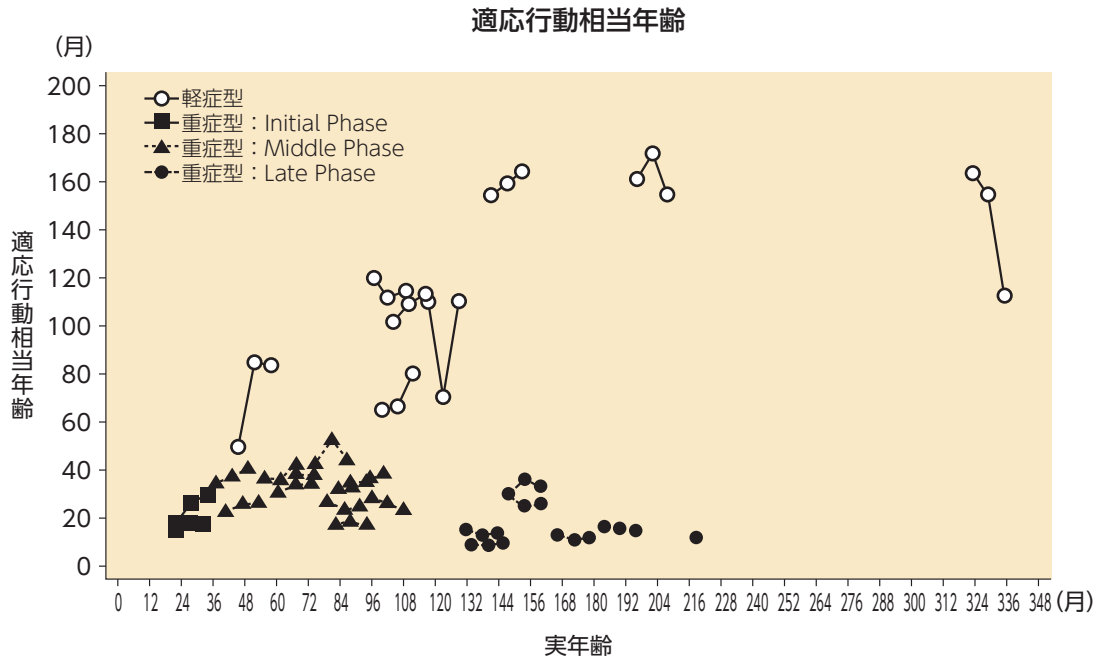
発達指数



② Vineland-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

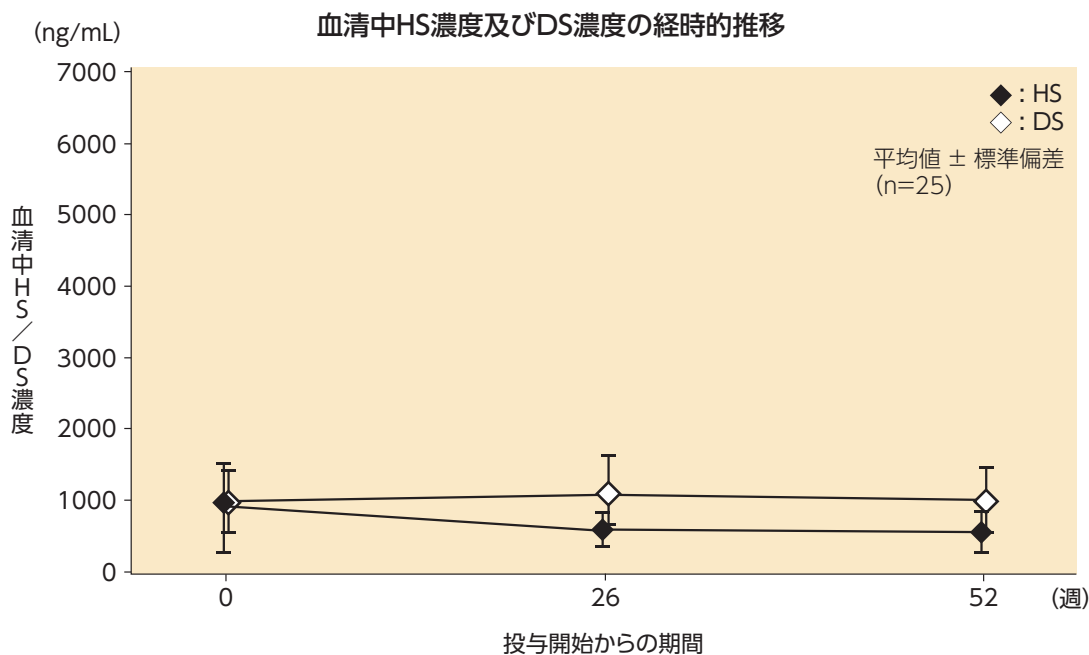


IV. 臨床成績

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)

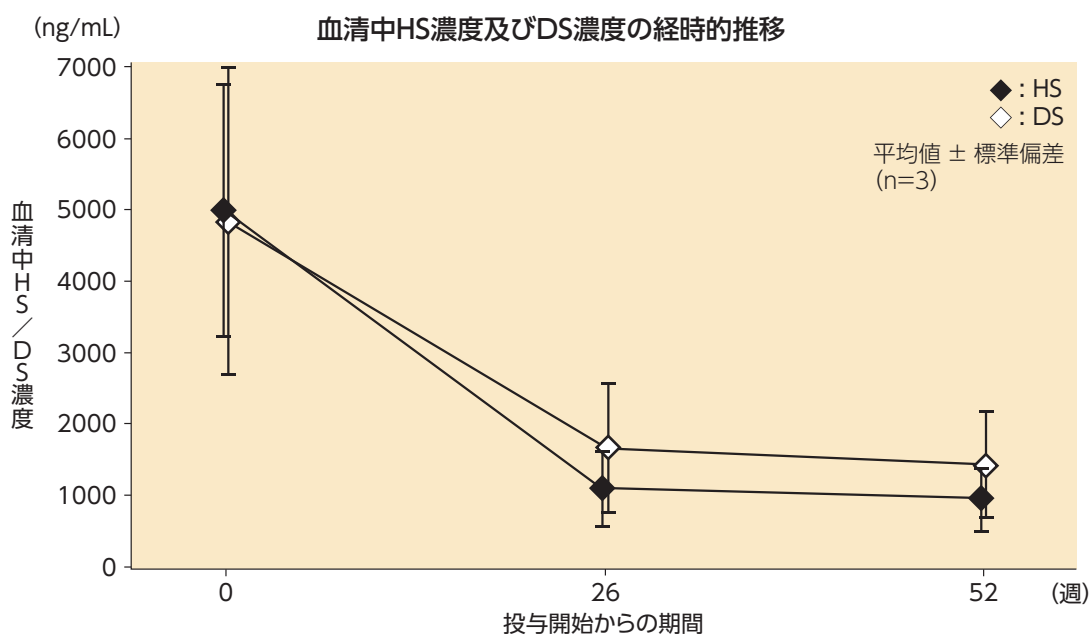
既存酵素製剤の治療歴あり

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。

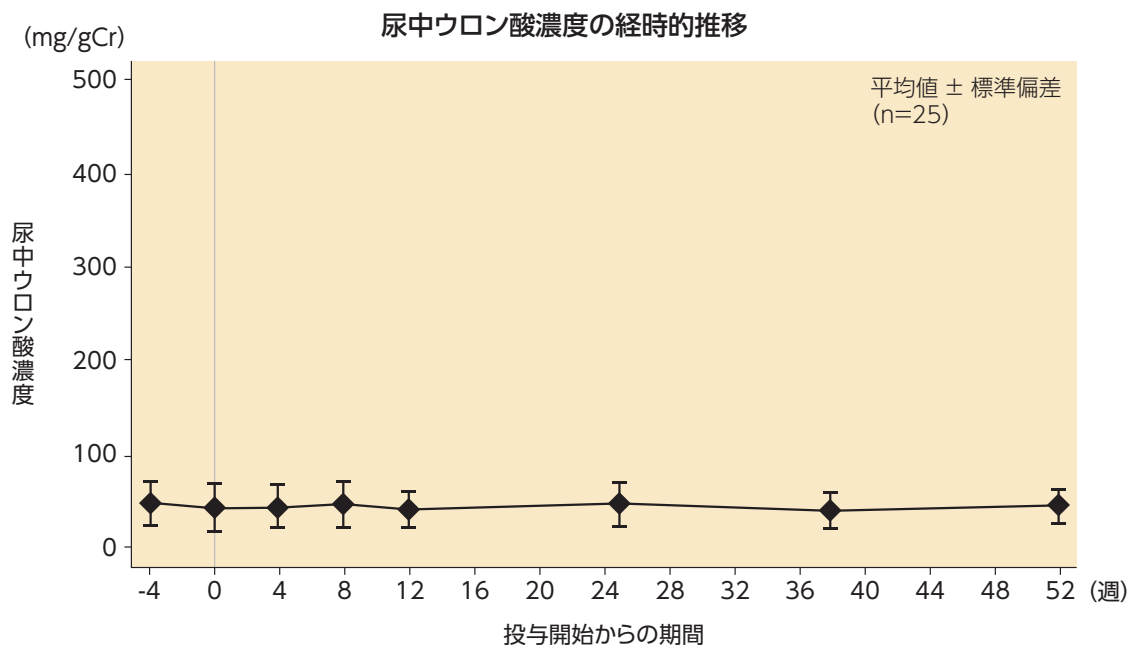
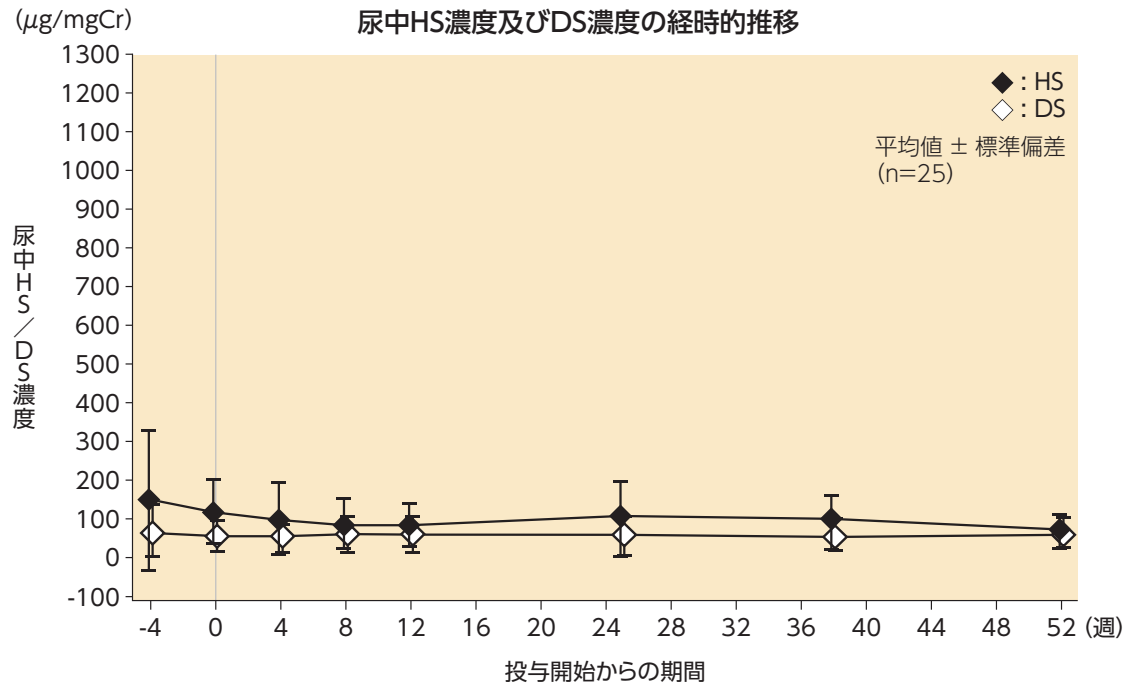


注：血清中HS濃度及びDS濃度は、評価時期ごとに3時点(投与開始前(ベースライン)：2週前、1週前及び初回投与時、26週時点：24週後、25週後及び26週後、52週時点：50週後、51週後及び52週後)の値の平均値を用いて算出した。

6) 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) (副次評価項目)

既存酵素剤の治療歴あり

尿中HS濃度、DS濃度及びウロン酸濃度の初回投与時(ベースライン)と25週後、52週後との値の差は、それぞれ尿中HS濃度で -22.19 ± 84.84 及び $-47.06 \pm 73.77 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、尿中DS濃度で -0.3875 ± 46.14 及び $-11.62 \pm 29.55 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、尿中ウロン酸濃度で -0.16 ± 17.89 及び $1.61 \pm 18.56 \text{ mg}/\text{gCr}$ でした。



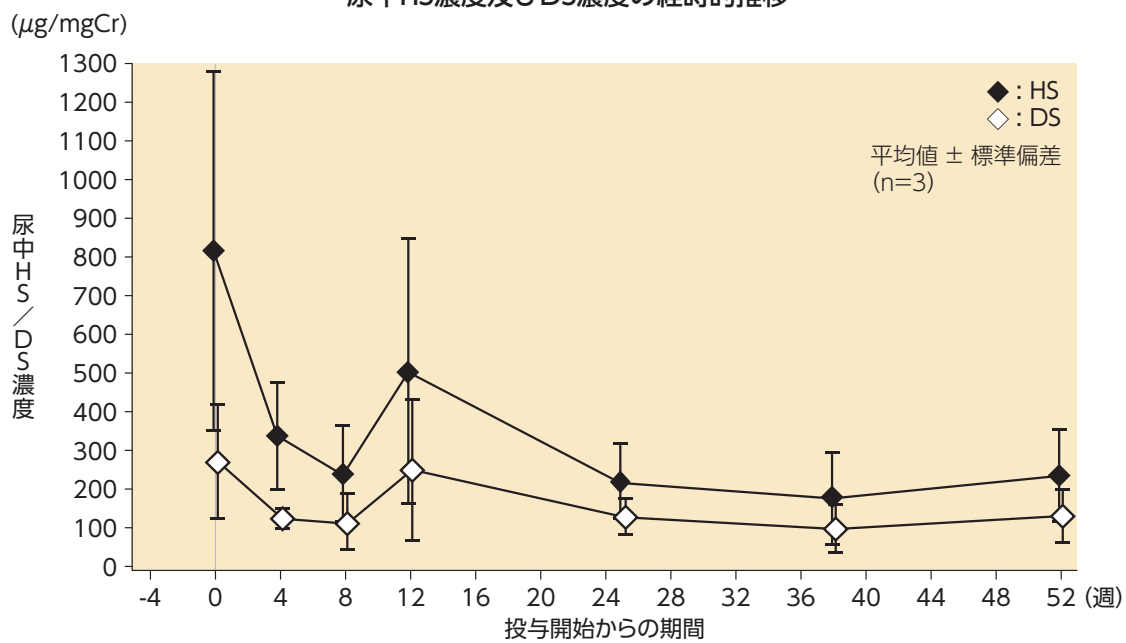
注：各測定項目は尿中クレアチニン濃度にて補正した値を用いて評価した。

IV. 臨床成績

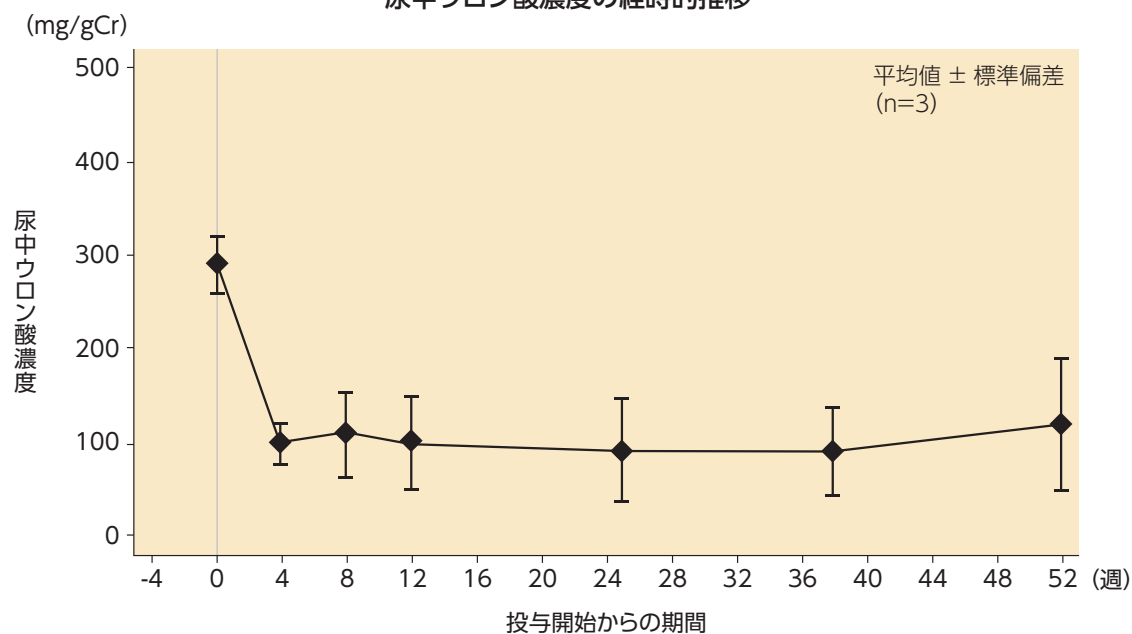
既存酵素製剤の治療歴なし

尿中HS濃度、DS濃度及びウロン酸濃度の初回投与時（ベースライン）と25週後、52週後との値の差は、それぞれ尿中HS濃度で -591.7 ± 568.8 及び $-579.6 \pm 549.8 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、尿中DS濃度で -142.6 ± 197.6 及び $-139.0 \pm 222.3 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、尿中ウロン酸濃度で -198.03 ± 40.64 及び $-170.20 \pm 51.82 \text{ mg}/\text{gCr}$ でした。

尿中HS濃度及びDS濃度の経時的推移



尿中ウロン酸濃度の経時的推移



注：尿中HS濃度、DS濃度及びウロン酸濃度は、尿中クレアチニン濃度にて補正した値を用いて評価した。

7) 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)

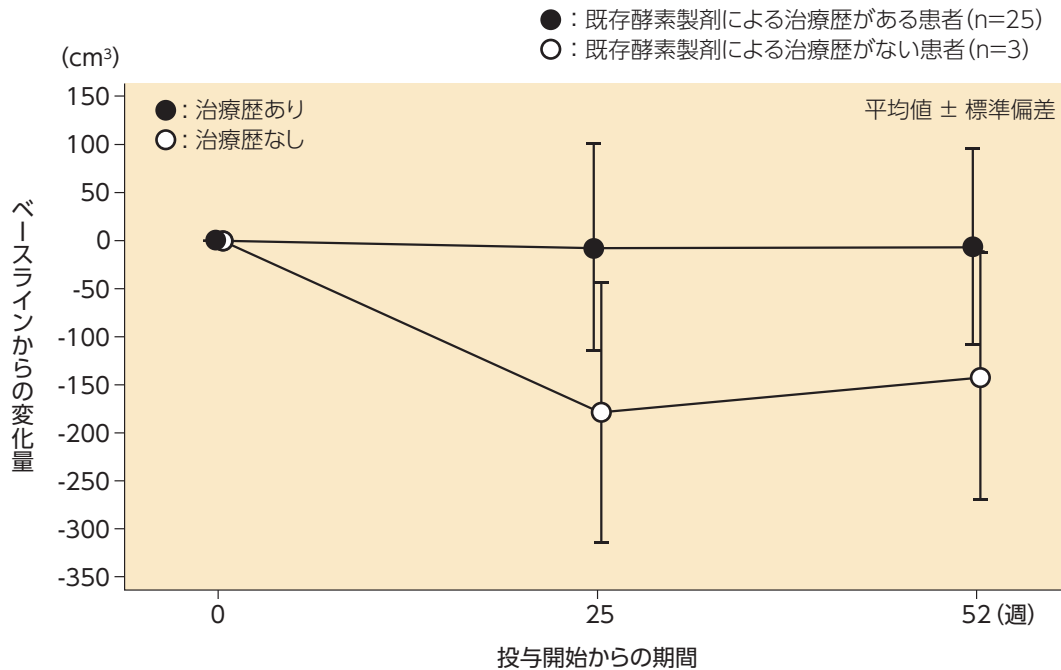
既存酵素製剤の治療歴あり

肝臓容積の初回投与時 (ベースライン) と25週後、52週後との差は、それぞれ -7.5551 ± 108.5121 及び $-6.7393 \pm 102.6429 \text{ cm}^3$ でした。同様に、脾臓容積では 7.7799 ± 29.9098 及び $4.6099 \pm 31.7502 \text{ cm}^3$ でした。

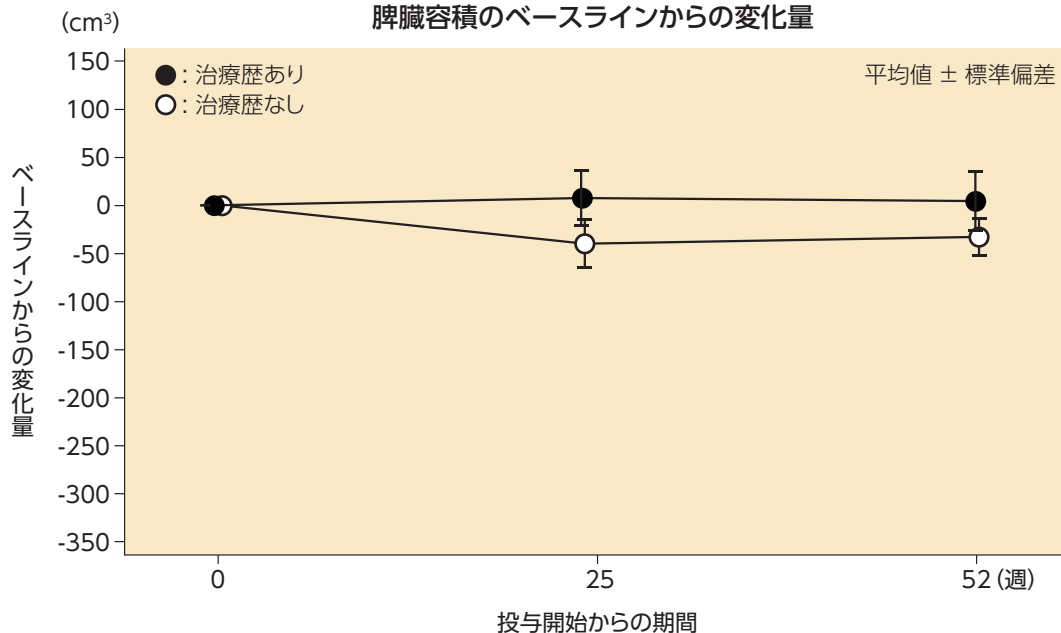
既存酵素製剤の治療歴なし

肝臓容積の初回投与時 (ベースライン) と25週後、52週後との差は、それぞれ -178.5767 ± 136.0953 及び $-141.6900 \pm 129.4733 \text{ cm}^3$ でした。同様に、脾臓容積では -39.6833 ± 26.2603 及び $-32.6200 \pm 20.4586 \text{ cm}^3$ でした。

肝臓容積のベースラインからの変化量



脾臓容積のベースラインからの変化量



IV. 臨床成績

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)

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。

③ 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)

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*

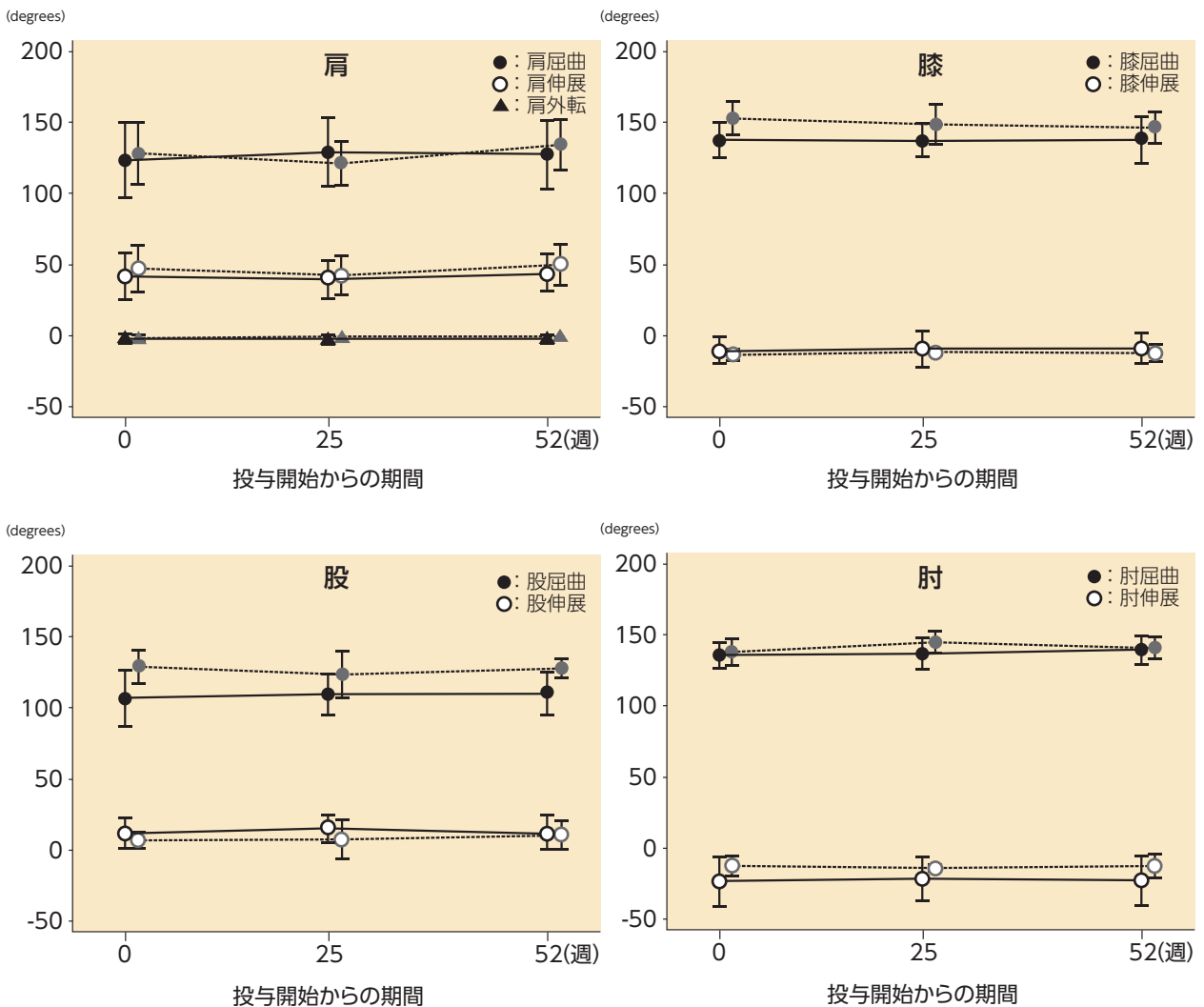
平均値 ± 標準偏差、※：個別値

④ 関節可動域の初回投与時からの変化(25/52週後)

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)



IV. 臨床成績

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
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⁹⁾

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

既存酵素製剤の治療歴あり (n=25)

	抗パピナフスプ 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

既存酵素製剤の治療歴なし (n=3)

	抗パピナフスプ 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

^{*}: 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。

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。

IV. 臨床成績

承認時の参考資料として提出した申請資料ですが、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)^{9, 12)}

9) 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)

12) 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(JR-141-BR21)：CTD 2.7.6.4 (参考資料)

主 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

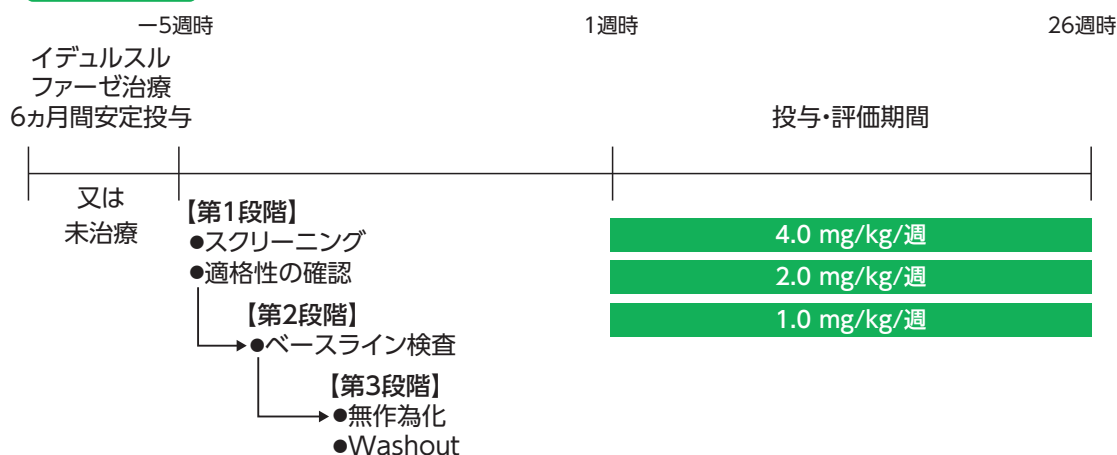
対 象 ムコ多糖症II型患者* 20例

※：男性患者

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 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。
年齢区分：0～3歳11ヵ月、4～7歳11ヵ月、8歳以上

試験の流れ



評 価 項 目 主要評価項目[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、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)

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。

解 析 計 画 主要評価項目[安全性]

対象は安全性解析対象集団とした。有害事象はスクリーニング時から26週時の観察時まで新たに発現した事象とした。

患者背景

解析対象：mITT		1.0 mg/kg/週投与群 (n=8)	2.0 mg/kg/週投与群 (n=5)	4.0 mg/kg/週投与群 (n=6)
年齢、平均値 ± 標準偏差 [最小値-最大値]		8.76 ± 8.95歳 [0.75-29.50]歳	12.93 ± 14.15歳 [3.25-37.92]歳	19.56 ± 18.82歳 [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 その他	6例 2例 ^{※1}	3例 2例 ^{※3}	4例 2例 ^{※2}
抗IDS抗体	陰性 陽性	3例 5例	3例 2例	5例 1例
ムコ多糖症II型の 重症度	軽度 重症	1例 7例	1例 4例	3例 3例
既存酵素製剤の 治療歴	なし あり	2例 6例	1例 4例	5例 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

※1: 黒人又はアフリカ系アメリカ人2例

※2: 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

※3: その他の人種

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。

IV. 臨床成績

安全性(主要評価項目)

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、詳細は下表のとおりでした。

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。

本試験においてみられた下表の副作用のうち、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。

副作用発現頻度一覧

投与群	1.0 mg/kg/ 週投与群	2.0 mg/kg/ 週投与群	4.0 mg/kg/ 週投与群
安全性解析対象例数	8 例	5 例	7 例
副作用発現例数	4 例	1 例	6 例
免疫系障害	0	0	1 例 (14.3%)
アナフィラキシー反応			1 例 (14.3%)
神経系障害	2 例 (25.0%)	0	2 例 (28.6%)
振戦	0		1 例 (14.3%)
灼熱感	0		1 例 (14.3%)
頭痛	1 例 (12.5%)		0
傾眠	1 例 (12.5%)		0
胃腸障害	1 例 (12.5%)	0	3 例 (42.9%)
嘔吐	1 例 (12.5%)		2 例 (28.6%)
悪心	1 例 (12.5%)		2 例 (28.6%)
皮膚および皮下組織障害	2 例 (25.0%)	0	5 例 (71.4%)
蕁麻疹	0		4 例 (57.1%)
ざ瘡様皮膚炎	1 例 (12.5%)		0
紅斑	0		1 例 (14.3%)
多汗症	0		1 例 (14.3%)
皮膚局面	1 例 (12.5%)		0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 例 (12.5%)	0	4 例 (57.1%)
発熱	1 例 (12.5%)		3 例 (42.9%)
悪寒	1 例 (12.5%)		0
注入部位蕁麻疹	0		1 例 (14.3%)
疼痛	0		1 例 (14.3%)
臨床検査	0	0	2 例 (28.6%)
体温上昇			2 例 (28.6%)
傷害、中毒および処置合併症	1 例 (12.5%)	1 例 (20.0%)	2 例 (28.6%)
注入に伴う反応	1 例 (12.5%)	1 例 (20.0%)	2 例 (28.6%)

MedDRA/J Ver.22.0

抗体検査(主要評価項目)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、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。

抗パピナフスプ アルファ抗体発現のシフトテーブル：既存酵素製剤による治療歴あり(n=12)

	抗パピナフスプ アルファ 抗体発現	初回投与時	
		陰性	陽性
		7	5
4週時	陰性	6	0
	陽性	0	4
13週時	陰性	5	0
	陽性	2	4
26週時	陰性	4	0
	陽性	2	4

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、イズカーゴ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。

抗パピナフスプ アルファ抗体発現のシフトテーブル：既存酵素製剤による治療歴なし(n=8)

	抗パピナフスプ アルファ 抗体発現	初回投与時	
		陰性	陽性
		8	0
4週時	陰性	5	0
	陽性	3	0
13週時	陰性	2	0
	陽性	6	0
26週時	陰性	1	0
	陽性	7	0

注：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。

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。

IV. 臨床成績

4. 国内臨床試験 (JR-141-101試験及びJR-141-301試験) 及び 海外臨床試験 (JR-141-BR21試験) の安全性における併合解析結果 (海外データを含む) 8、10、12)

- 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I/II相試験 (JR-141-101試験)：CTD 2.7.6.2 (承認時評価資料)
 10) 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)
 12) 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 (JR-141-BR21)：CTD 2.7.6.4 (参考資料)

副作用発現頻度一覧

投与群	1.0 mg/kg/ 週投与群		2.0 mg/kg/ 週投与群		4.0 mg/kg/ 週投与群	
安全性解析対象例数	14		39		7	
副作用発現例数 (%)	7 (50.0)		19 (48.7)		6 (85.7)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
免疫系障害	0	0	0	0	1 (14.3)	1
アナフィラキシー反応					1 (14.3)	1
精神障害	1 (7.1)	1	0	0	0	0
譫妄	1 (7.1)	1				
神経系障害	2 (14.3)	2	1 (2.6)	9	2 (28.6)	3
頭痛	1 (7.1)	1	1 (2.6)	7	0	0
灼熱感	0	0	0	0	1 (14.3)	1
浮動性めまい	0	0	1 (2.6)	1	0	0
傾眠	1 (7.1)	1	0	0	0	0
失神	0	0	1 (2.6)	1	0	0
振戦	0	0	0	0	1 (14.3)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)	1	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (7.1)	1				
胃腸障害	1 (7.1)	2	0	0	3 (42.9)	7
悪心	1 (7.1)	1			2 (28.6)	2
嘔吐	1 (7.1)	1			2 (28.6)	5
皮膚および皮下組織障害	3 (21.4)	3	5 (12.8)	13	5 (71.4)	7
蕁麻疹	1 (7.1)	1	4 (10.3)	5	4 (57.1)	5
紅斑	0	0	1 (2.6)	4	1 (14.3)	1
ざ瘡様皮膚炎	1 (7.1)	1	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (14.3)	1
発疹	0	0	1 (2.6)	4	0	0
皮膚局面	1 (7.1)	1	0	0	0	0

副作用発現頻度一覧(つづき)

投与群	1.0 mg/kg/ 週投与群		2.0 mg/kg/ 週投与群		4.0 mg/kg/ 週投与群	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	2	13 (33.3)	40	4 (57.1)	9
発熱	1 (7.1)	1	13 (33.3)	33	3 (42.9)	7
悪寒	1 (7.1)	1	2 (5.1)	2	0	0
疲労	0	0	1 (2.6)	5	0	0
疼痛	0	0	0	0	1 (14.3)	1
注入部位蕁麻疹	0	0	0	0	1 (14.3)	1
臨床検査	1 (7.1)	1	1 (2.6)	1	2 (28.6)	2
体温上昇	0	0	0	0	2 (28.6)	2
心電図QT延長	0	0	1 (2.6)	1	0	0
ハプトグロビン減少	1 (7.1)	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1)	1	1 (2.6)	2	2 (28.6)	6
注入に伴う反応	1 (7.1)	1	1 (2.6)	2	2 (28.6)	6

MedDRA/J Ver.22.0

死亡

死亡に至った患者は、JR-141-301試験では低酸素性虚血性脳症及び急性呼吸不全を発現した1例、JR-141-BR21試験では呼吸停止を発現した1例でした。いずれもイズカーゴとの因果関係は否定されました。

その他の重篤な副作用(死亡を除く)

その他の重篤な副作用(死亡を除く)は、JR-141-101試験で譫妄が1例、1件認められました。

重要な有害事象

① アナフィラキシー及びアナフィラキシーショック

JR-141-101及び301試験では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。JR-141-BR21試験では、アナフィラキシー反応が1例、1件認められ、イズカーゴとの因果関係は否定されませんでした。

② infusion reaction*

併合解析した3試験において、infusion reactionと評価された事象を発現した患者は45.2%(28/62例、104件)でした。JR-141-101試験では4例、8件、JR-141-301試験では14例、51件、JR-141-BR21試験では、10例、45件であり、いずれもイズカーゴとの因果関係は否定されませんでした。

*: infusion reactionは本剤を投与したことに起因して発生した生体に有害な反応(悪寒、発熱、体温変動感、悪心、高血圧等)と定義した。

投与中止に至った副作用

投与中止に至った副作用は、いずれの試験においてもみられませんでした。

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。

V. 薬物動態

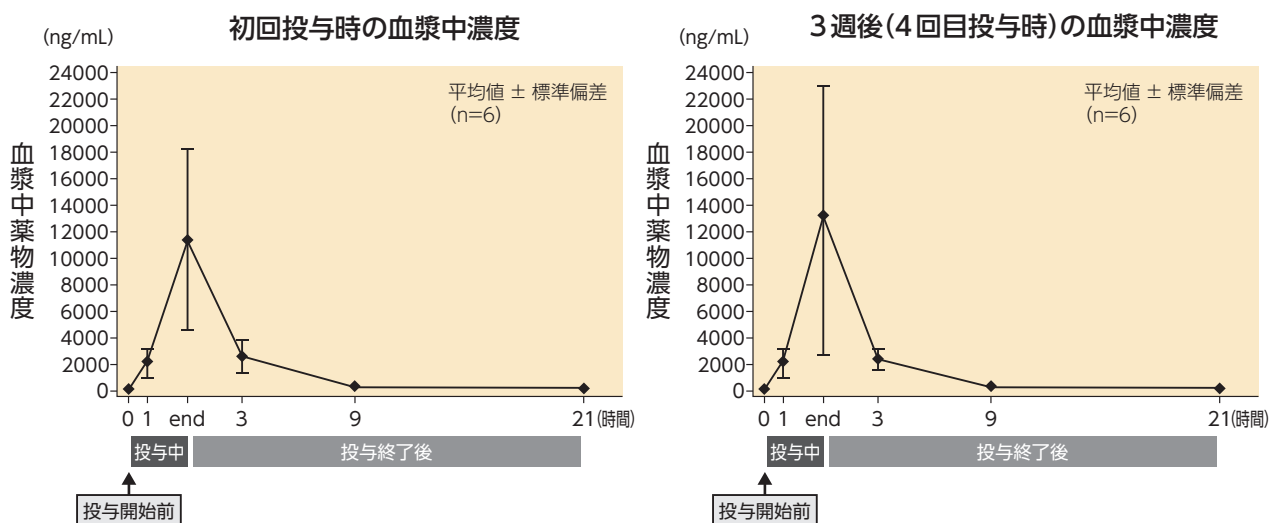
1. 吸収

1) 血漿中濃度¹³⁾

6歳以上のムコ多糖症II型患者6例に、イズカーゴ2.0 mg/kgを週1回、計4回点滴静脈内反復投与を行った時の薬物動態パラメータは下表のとおりでした。また、初回投与時及び3週後(4回目投与時)の血漿中薬物濃度の推移は、下図のとおりであり、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回反復投与したときの蓄積性はないと考えられました。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ました。

反復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



end = 投与終了時 (投与開始から約3時間後)、投与終了後の時間 = 投与開始からそれぞれ+約3時間後

2) 脳脊髄液中濃度¹³⁾

ムコ多糖症II型患者28例に、イズカーゴ2.0 mg/kgを週1回、52週間(1例は14週後の投与まで)点滴静脈内投与を行い、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て薬物濃度を測定しました。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の本剤が検出されました。その他52週後では3例で本剤が検出されましたが、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)としました。なお、ISRにより脳脊髄液中の薬物濃度の再現性は確認されました。

2. 分布

1) 組織への移行性

① hTfR KI/Ids KOマウス^{※1}における体内分布(マウス)¹⁴⁾

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ーゼを投与し、肝臓、心臓、脾臓及び脳の各薬物濃度を測定しました。その結果、投与後8時間の組織中薬物濃度は、本剤群は脾臓が最も高く、次いで肝臓、心臓及び脳の順に検出されました。投与後24時間ではいずれの薬物も同8時間より低値を示し、減衰が認められました。

※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¹⁵⁾

単回静脈内投与後の組織中濃度

被験物質	パピナフスプ アルファ投与群		イデュルスルファーゼ投与群	
	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)

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)¹⁶⁾

雌雄カニクイザルに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組織中放射能濃度を求めました。また、投与量に対する組織分布率を算出しました。

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ました。また、投与開始後2時間及び8時間は骨髄が最も高い値を示しました。組織分布率としては肝臓に最も多く、次いで肺、腎臓に分布しました。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、評価しませんでした。

2) 血液-胎盤関門通過性

胎盤通過性試験(サル)¹⁷⁾

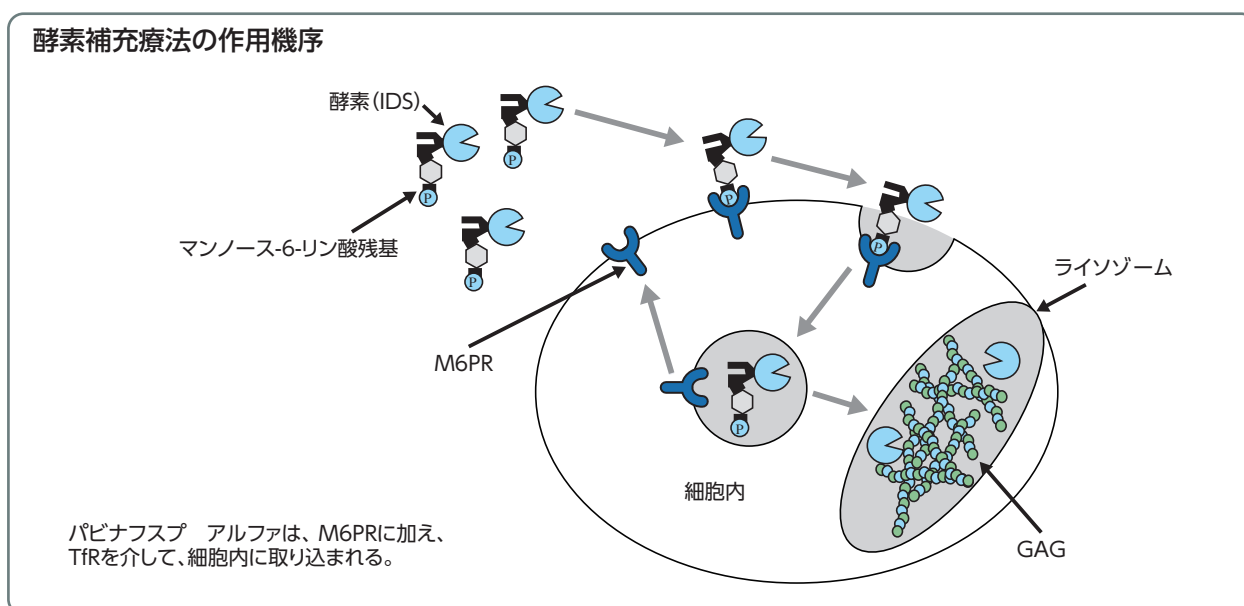
妊娠後期のカニクイザルにパピナフスプ アルファを10 mg/kgの用量で単回静脈内持続(1時間)投与した結果、母体の一般状態に変化は認められず、本剤は投与終了時をC_{max}として経時的に消失しました。また、投与開始後8及び24時間の臍帯静脈及び臍帯動脈ともに血漿中に本剤は検出されず、本剤は胎盤を通過しないと考えられました。

VI. 薬効薬理

1. 作用機序

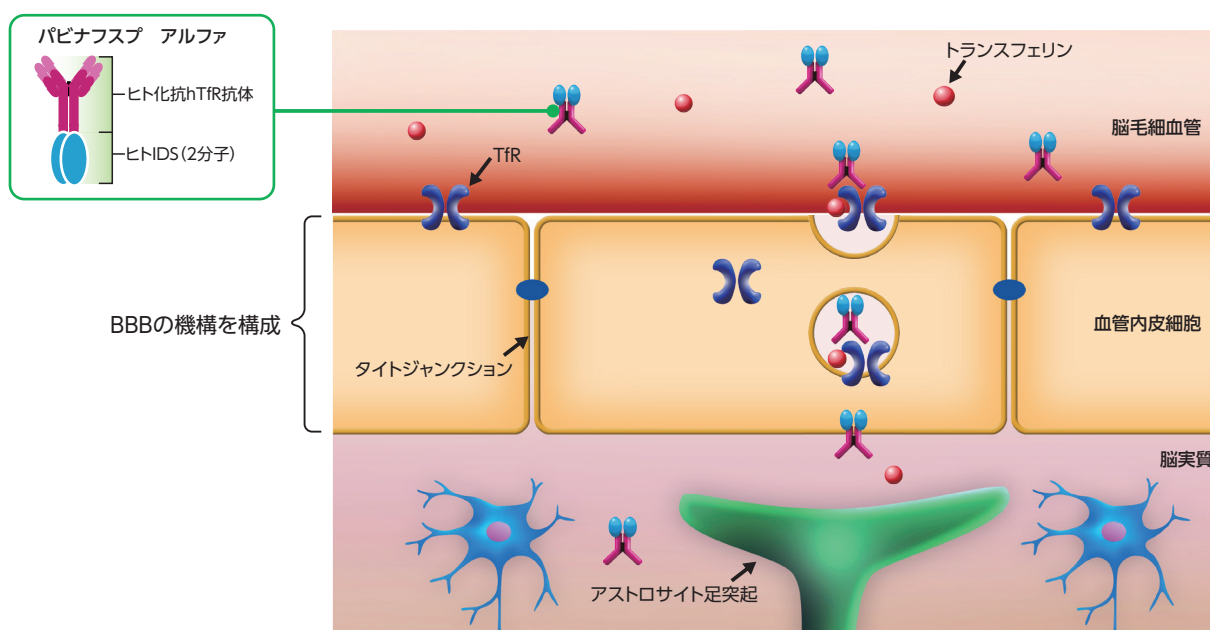
ムコ多糖症II型は、グリコサミノグリカン(GAG)の分解経路に關するライソゾーム内の酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼ(IDS)の遺伝的欠損又は活性低下をきたすX連鎖劣性遺伝疾患です。IDSの欠損又は活性低下に伴い、全身の組織にヘパラン硫酸(HS)やデルマタン硫酸(DS)といったGAGが蓄積し、網膜変性、知能低下、滲出性中耳炎、難聴、閉塞性呼吸障害、拘束性肺疾患、心臓弁膜症、肝脾腫、関節拘縮、骨変形及び巨舌等の臨床症状が現れます¹⁻³⁾。

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¹⁸⁾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。



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

パピナフスプ アルファのBBB通過メカニズム



2. 非臨床試験に基づく薬理作用

1) 結合親和性

① M6PRに対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁹⁾

パピナフスプ アルファの解離定数 (K_D) は 9.22×10^{-9} mol/L、イデュルスルファーゼは 4.08×10^{-9} mol/L であり、M6PRに対する結合性を示しました。

【試験方法】

パピナフスプ アルファ又はイデュルスルファーゼと 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、各被験物質の M6PR 結合親和性を評価した。

② TfRに対する結合親和性 (*in vitro*)²⁰⁾

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 K_D は、それぞれ 1.22×10^{-10} mol/L 及び 8.65×10^{-10} mol/L であり、本剤はいずれの受容体に対しても結合親和性を示しました。

【試験方法】

パピナフスプ アルファと、hTfR 又はカニクイザル TfR 細胞外ドメインとの相互作用を、バイオレイヤー干渉法で解析することにより、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評価した。

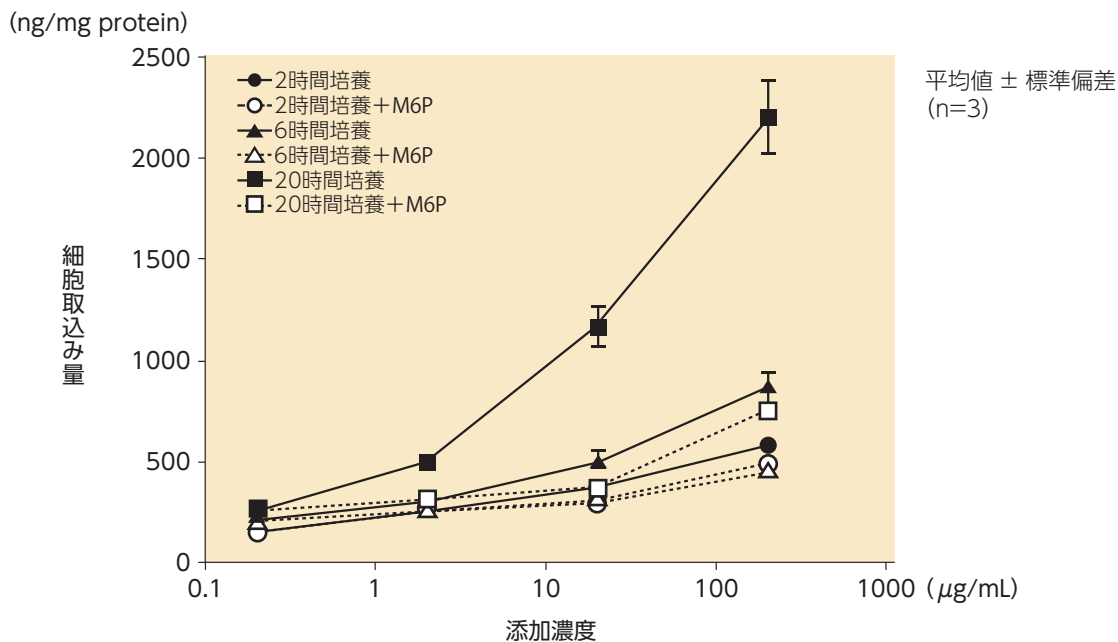
VI. 薬効薬理

2) 細胞内取込み

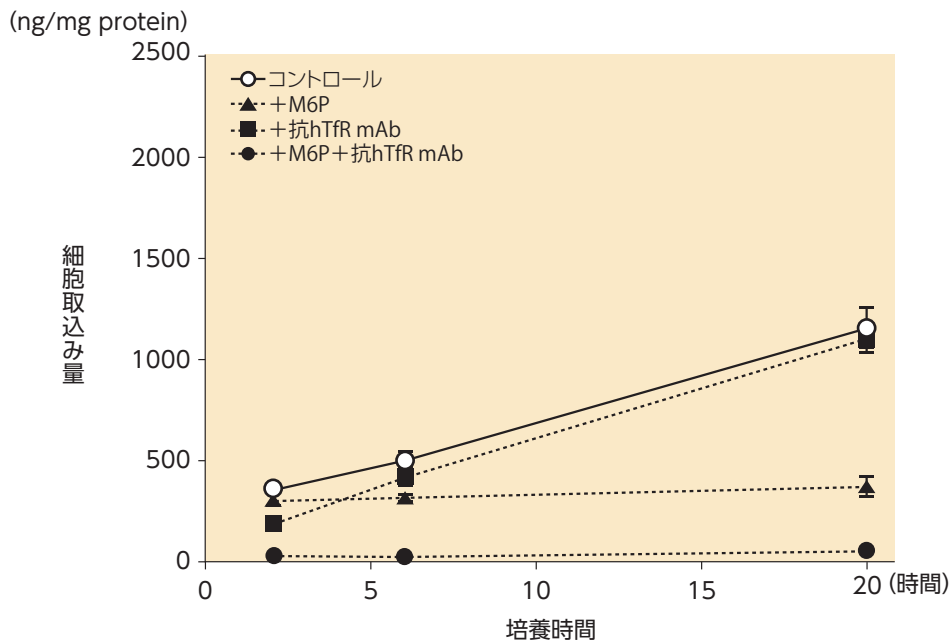
正常ヒト線維芽細胞における細胞内取込み (*in vitro*)²¹⁾

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マンノース-6-リン酸 (M6P) 又は抗hTfR mAb (モノクローナル抗体) 添加により抑制されました。

正常ヒト線維芽細胞へのパピナフスプ アルファの取込み



正常ヒト線維芽細胞への取込みに対するTfR及びM6P受容体の寄与



【試験方法】

正常ヒト線維芽細胞 (2×10^4 個 / $250 \mu\text{L}$ / ウェル) に、終濃度 0.2、2、20 及び $200 \mu\text{g/mL}$ のパピナフスプ アルファを添加し、 37°C 、5% CO_2 条件下で 2、6 及び 20 時間培養後、抗hIDS抗体を用いた電気化学発光 (ECL) 法により、細胞内に取り込まれたパピナフスプ アルファ量を測定した。また、本剤の細胞内取込みにおける M6PR 及び TfR の寄与度を評価するため、終濃度 $20 \mu\text{g/mL}$ の本剤に、過剰量となる 10 nmol/L の M6P 及び $400 \mu\text{g/mL}$ のヒト化抗hTfR mAb を、それぞれ単独、又は同時に添加する各阻害条件についても上記培養条件下で評価した。

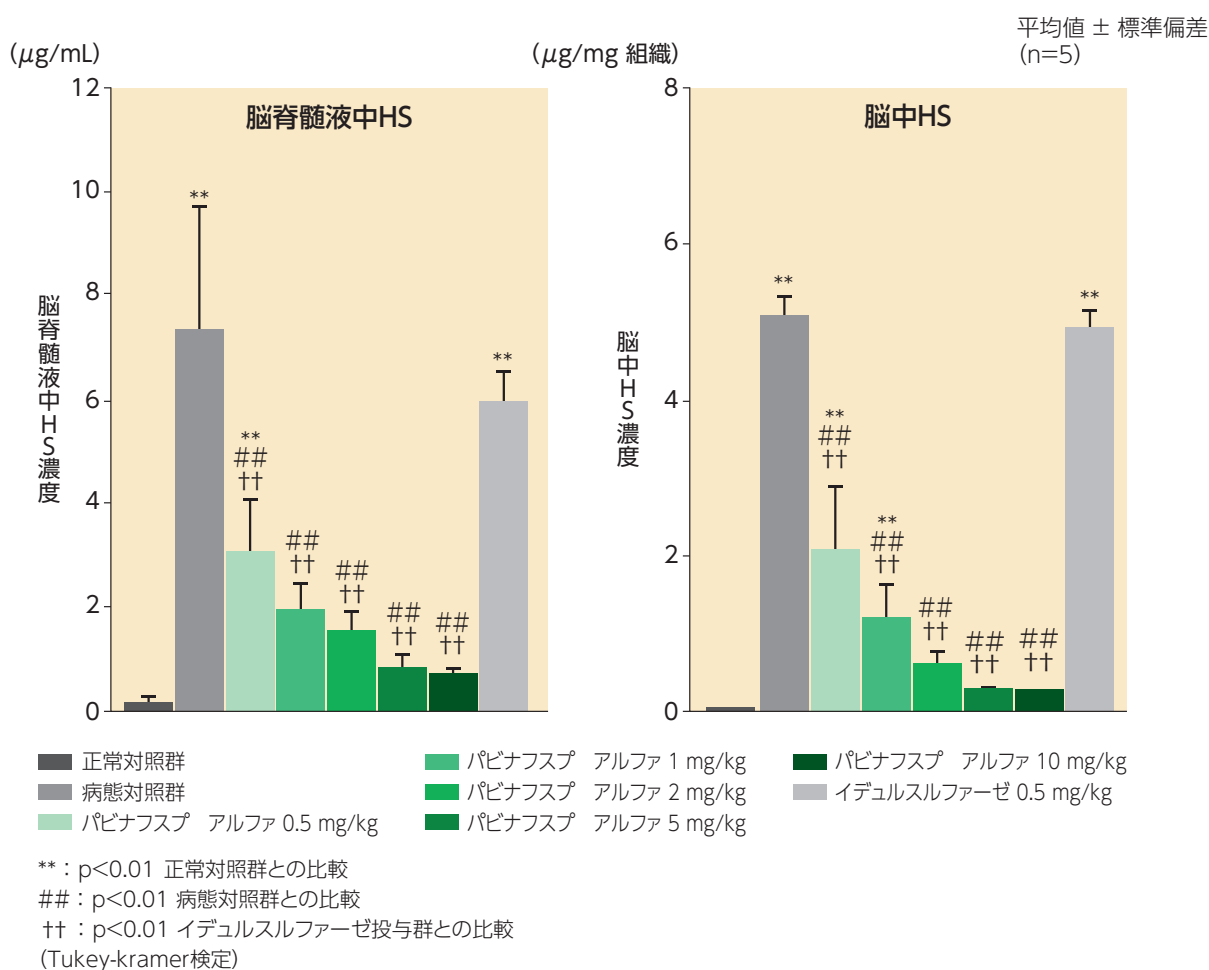
3) 基質減少作用

hTfR KI/Ids KOマウス*における12週間反復静脈内投与によるGAG減少効果(マウス)²²⁾

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濃度が用量依存的に減少しました。また、血清、心臓、肝臓、脾臓及び尿中のHS濃度及びDS濃度も用量依存的に減少しました。

*: 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¹⁵⁾

脳脊髄液及び脳中HS濃度



【試験方法】

ムコ多糖症II型モデルであるhTfR KI/Ids KOマウス(12週齢、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、HSについては脳脊髄液、脳、血清、心臓、肝臓及び脾臓中の濃度を、DSについては血清、心臓、肝臓及び脾臓中の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。HS及びDSはLC/MS/MS法にて定量した。

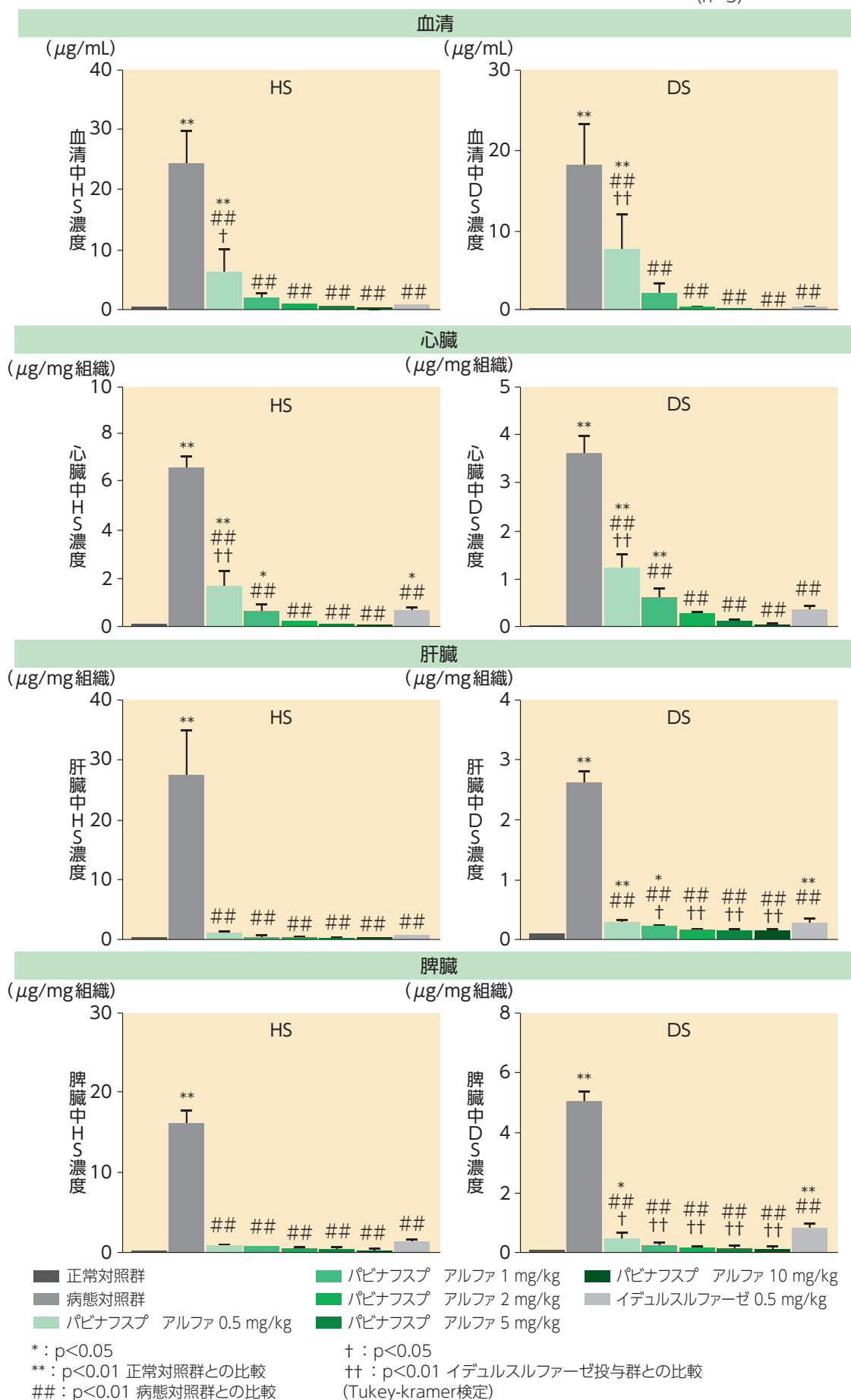
なお、媒体を毎週1回、12週間反復静脈内投与したhTfR KI/Ids KOマウスを病態対照群、無処置の野生型マウスを正常対照群に設定した。

15) Sonoda H, et al. : Mol Ther. 26(5) : 1366-74, 2018 (PMID 29606503)
 本論文の著者のうち12名は、JCRファーマ株式会社の社員である。

VI. 薬効薬理

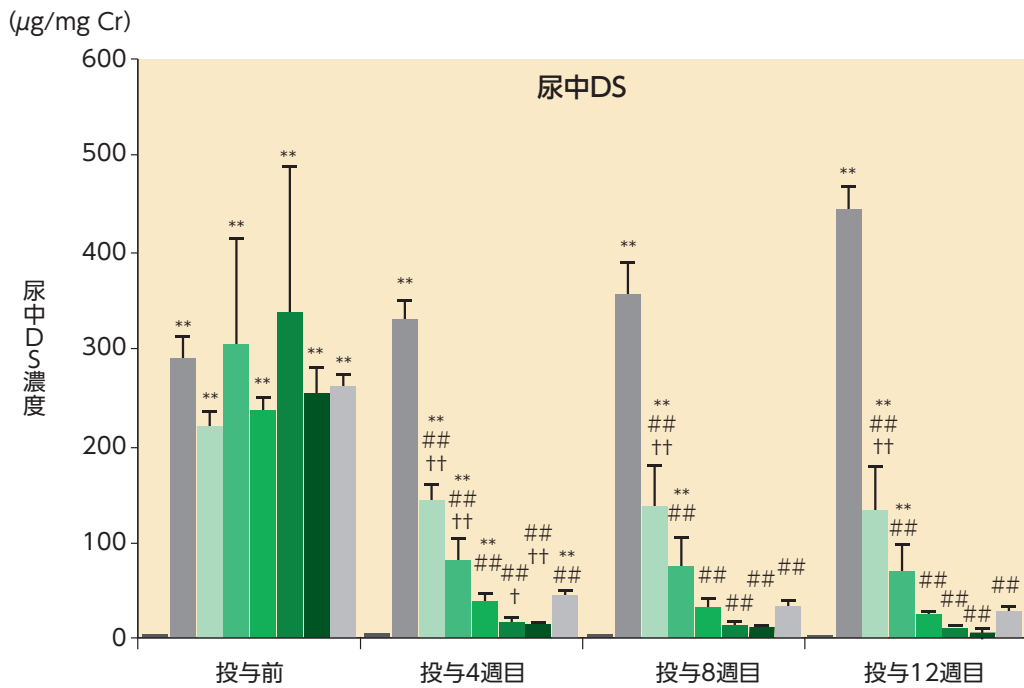
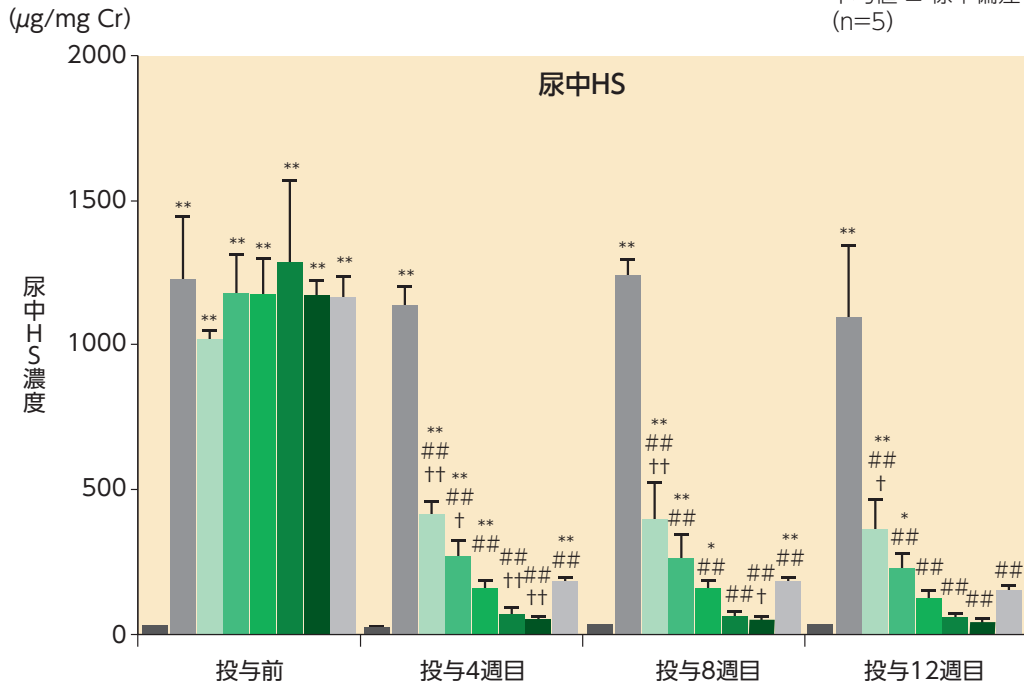
血清及び末梢組織中HS濃度及びDS濃度

平均値 ± 標準偏差 (n=5)



尿中HS濃度及びDS濃度

平均値 ± 標準偏差
(n=5)



- 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)

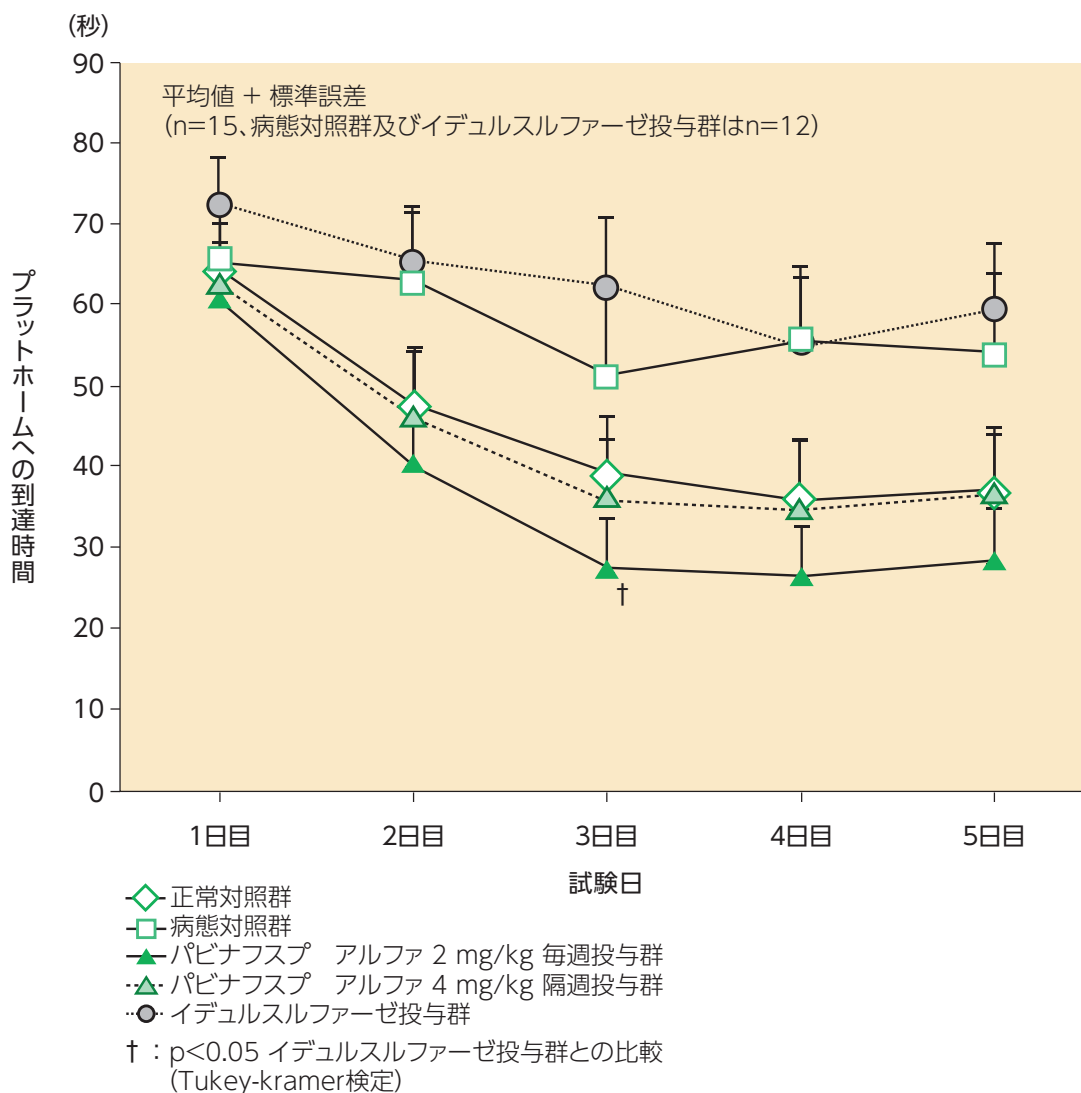
VI. 薬効薬理

4) 学習能力低下抑制作用

hTfR KI/Ids KOマウスを用いた36週間反復静脈内投与による薬効評価試験(マウス)²³⁾

モリス水迷路試験において、パピナフスプ アルファ2 mg/kg毎週投与群の試験3日目に、イデュルスルファーゼ投与群に対し、プラットホームへの到達時間(goal latency)の有意な短縮が認められ、学習能力の低下が抑制されました。

hTfR KI/Ids KOマウスにおける学習能力低下に対する作用



【試験方法】

ムコ多糖症II型モデルであるhTfR KI/Ids KOマウス(10週齢、雄15匹/群、病態対照群及びイデュルスルファーゼ投与群は12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た。投与36週目にモリス水迷路試験*により学習能力を評価した。

なお、媒体を毎週1回、36週間反復静脈内投与したhTfR KI/Ids KOマウスを病態対照群、無処置の野生型マウスを正常対照群に設定した。

*: 透明のアクリル樹脂製プラットホームを水面下に設置した円形プールへ、マウスの頭をプールの壁に向けて入水させ、プラットホームに到達するまでの時間(秒)を測定した(測定時間は最大90秒、5日間連続で1日3回測定)。

VII. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験²⁴⁾

評価項目	動物種	投与方法 / 投与期間 投与量 (mg/kg/週)	主な所見
〔心血管系〕 血圧及びテレメトリー法による心電図	カニクイザル (雌雄)	静脈内投与 / 4 週間 3、10、30	影響は認められ なかった
〔呼吸系〕 呼吸数及び血液ガス分圧	カニクイザル (雌雄)	静脈内投与 / 4 週間 3、10、30	影響は認められ なかった
〔中枢神経系〕 FOB (機能観察総合評価法) による 一般症状、運動量、行動、感覚/運動反射 反応及び外部刺激への反応、体温	カニクイザル (雌雄)	静脈内投与 / 4 週間 3、10、30	影響は認められ なかった
	カニクイザル (雌雄)	静脈内投与 / 26 週間 3、10、30	影響は認められ なかった

FOB : functional observational battery

2. 毒性試験

1) 反復投与毒性試験²⁵⁻²⁷⁾

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ヵ月齢; 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

2) 局所刺激性試験²⁸⁾

カニクイザルにおける反復投与毒性試験の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ませんでした。

3) その他の毒性試験

ヒト組織交差反応性試験 (*in vitro*)²⁹⁾

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強い陽性反応が認められました。

VIII. 有効成分に関する理化学的知見

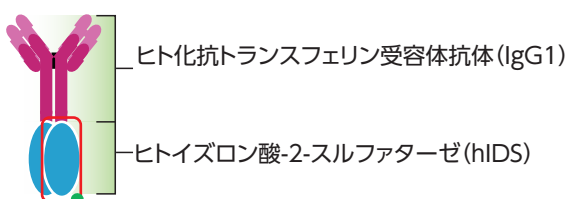
一般的名称：

パピナフスプ アルファ(遺伝子組換え)

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)です。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ます。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本からなります。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ります。

パピナフスプ アルファの構造



パピナフスプ アルファのhIDS部分のアミノ酸配列

SETQANSTTD	ALNVLLIIVD	DLRPSLG CYG	DKLVRSPNID	QLASHSLLFQ
NAFAQQAVCA	PSRVSFLTGR	RPDTTRLYDF	NSYWRVHAGN	FSTIPQYFKE
NGYVTMSVGK	VFHPGISSNH	TDDSPYSWSF	PPYHPSSEKY	ENTKTCRGPD
GELHANLLCP	VDVLDVPEGT	LPDKQSTEQA	IQLLEKMKTS	ASPFFLAVGY
HKPHIPFRYP	KEFQKLYPLE	NITLAPDPEV	PDGLPPVAYN	PWMDIRQRED
VQALNISVPY	GPIPVD FQRK	IRQSYFASVS	YLD TQVGRLL	SALDDLQLAN
STIIAFTSDH	GWALGEHGEW	AKYSNFDVAT	HVPLIFYVPG	RTASLPEAGE
KLFPYLD PFD	SASQLMEPGR	QSMDLVELVS	LFPTLAGLAG	LQVPPRC PVP
SFHVELCREG	KNLLKHFRFR	DLEEDPYLPG	NPRELIAYSQ	YPRPSDIPQW
NSDKPSLKDI	KIMGYSIRTI	DYRYTVWVGF	NPDEFLANFS	DIHAGELYFV
DSDPLQDHNM	YNDSQGGDLF	QLLMP		

C-C：ジスルフィド結合

IX. 製剤学的事項 X. 取扱い上の注意 XI. 包装

イズカーゴ点滴静注用10mgの安定性³⁰⁾

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		規格に適合した
加速試験		25 ± 2℃、 60 ± 5% RH、 暗所	6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
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・hr 以上、 近紫外光 200W・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

X. 取扱い上の注意

規制区分：

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

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。

XI. 包装

イズカーゴ点滴静注用10mg：1バイアル



XII. 関連情報

承認番号：

30300AMX00260000

承認年月：

2021年3月

国際誕生年月：

2021年3月

薬価基準収載年月：

2021年5月

販売開始年月：

2021年5月

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。

「保険給付上の注意」に関する情報：

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。

再審査期間満了年月：

2031年3月(10年)

XIII. 主要文献

- 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. 日本臨床 別冊 先天代謝異常症候群(第2版)下. 533-8, 日本臨床社, 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の臨床に関する概括評価 : 有効性の結果(2021年3月23日承認、CTD 2.5.4.3)(承認時評価資料)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) Sonoda H, et al. : Mol Ther. 26(5): 1366-74, 2018(PMID 29606503)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) Jones AR, et al. : Pharm Res. 24(9): 1759-71, 2007(PMID: 17619996)
- 19) 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)
- 20) 社内資料 : JR-141のヒト及びカニクイザルTfRに対する結合親和性(2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 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 : 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)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) 社内資料 : JR-141製剤安定性(2021年3月23日承認、CTD 2.3.P.8.1)

XIV. 製造販売業者の名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：

JCRファーマ株式会社
兵庫県芦屋市春日町3番19号

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

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