

イズカーゴ点滴静注用 10 mg に係る
医薬品リスク管理計画書

J C R ファーマ株式会社

(別紙様式 2)

イズカーゴ点滴静注用 10 mg に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	イズカーゴ点滴静注用10 mg	有効成分	パビナフスプ アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	J C R ファーマ株式会社	薬効分類	873959
提出年月日		令和7年6月30日	

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
該当なし

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：J C R ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021 年 3 月 23 日	薬効分類	873959
再審査期間	10 年	承認番号	30300AMX00260000
国際誕生日	2021 年 3 月 23 日		
販売名	イズカーゴ点滴静注用 10 mg		
有効成分	パビナフスプ アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1 バイアル中にパビナフスプ アルファ（遺伝子組換え）12.5 mg を含有する点滴静注用製剤		
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。		
効能又は効果	ムコ多糖症 II 型		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： <u>令和7年6月5日</u>
変更内容の概要： 1. 追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験である製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験、JR-141-401 試験）の実施計画書の変更（軽微な変更含む）
変更理由： 1. 手順変更等による実施計画書の変更（軽微な変更含む）のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
過敏症関連事象（アナフィラキシーを含む）	
	重要な特定されたリスクとした理由： - 本剤はタンパク質製剤であり、投与によってアナフィラキシーや infusion reaction が発現する可能性があるため。 - 国内における第 I/II 相試験（JR-141-101 試験）、第 II/III 相試験（JR-141-301 試験）及び海外における第 II 相試験（JR-141-BR21 試験）において、infusion reaction がそれぞれ 28.6%（4/14 例）、50.0%（14/28 例）、及び 50.0%（10/20 例）に認められたため。 - 国内における臨床試験では、アナフィラキシーは認められていないが、JR-141-BR21 試験において、20 例中 1 例にアナフィラキシー反応が認められたため。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動 - 製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験） - 製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験） - 一般使用成績調査 【選択理由】 本剤によるアナフィラキシー及び infusion reaction の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているが、症例数が非常に限られていることから、製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験）、製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験）及び一般使用成績調査において、過敏症関連事象（アナフィラキシーを含む）の発現状況を把握し、必要に応じ安全対策を実施する。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。 【選択理由】 過敏症関連事象（アナフィラキシーを含む）の発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、臨床試験における過敏症関連事象（アナフィラキシーを含む）の発現状況に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用を促す。
重要な潜在的リスク	
抗体産生の影響	
	重要な潜在的リスクとした理由： - 本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対する抗体が産生され、安全性に影響を及ぼす可能性があるため。 - 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なかったが、55.7%（34/61 例）に抗 JR-141 抗体の産生が認められており、そのうち、トランスフェリン受容体及びマンノース-6-リン酸受容体への本剤の結合に対する阻害活性がそれぞれ 50.8%（31/61 例）、31.1%（19/61 例）に認められたため。 - 類薬（エラプレース®点滴静注液 6mg）の海外臨床試験において、50.0%（47/94 例）に抗体発現が認められており、抗体陽性症例では陰性症例と比べ、infusion reaction が発現しやすいとの報告があるため。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 1. 製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験） 2. 製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験） 3. 一般使用成績調査 【選択理由】 臨床試験では、infusion reaction の発現状況と抗体産生状況に明らかな関連は認められなかったが、類薬において、抗体陽性症例では infusion reaction が発現しやすいとの報告がある。臨床試験の情報は極めて限られていることから、製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験）、製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験）及び一般使用成績調査において、抗体産生に係る情報を収集し、必要に応じ安全対策を実施する。
重要な不足情報	
長期投与における安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は生涯投与されることが想定されるが、JR-141-301 試験における症例数は 28 例、投与期間は 52 週間であり、臨床試験における安全性情報は限定的であることから、製造販売後も継続して情報を収集する必要があると考えたため。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 1. 製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験） 2. 製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験） 3. 一般使用成績調査 【選択理由】 臨床試験にて得られた安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験）、製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験）及び一般使用成績調査において、長期投与における安全性に係る情報を収集し、必要に応じて安全対策を実施する。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 現時点では実施しない。 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起の内容はないことから、新たな情報が得られた時点で検討を行い、適切に対応する。

1.2 有効性に関する検討事項

長期投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： JR-141-301 試験における症例数は 28 例、投与期間は 52 週間であり、本剤に関する臨床試験結果において、中枢神経系症状の評価指標である発達評価データ及びその他の臨床症状に関する情報は限られていることから、中枢神経系症状を含めた臨床症状について、長期的かつより多くの情報を収集し、本剤の有効性を確認する必要があると考えたため。
	有効性に関する調査・試験の名称： • 製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験） • 製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験） • 一般使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： ムコ多糖症 II 型患者に対する長期投与における安全性及び有効性を確認することを目的とし、製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験、JR-141-401 試験）及び一般使用成績調査を実施する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実施	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験）	
	【安全性検討事項】 過敏症関連事象（アナフィラキシーを含む）、抗体産生の影響、長期投与における安全性 【目的】 - 有害事象の発現状況や臨床検査値の変化を指標として、投与速度の調整を含む本剤の長期投与時の安全性を確認する。 - 血清中、尿中及び CSF 中の基質濃度並びに臨床症状の変化を指標として、全身及び中枢神経系症状に対する本剤の長期投与時の有効性を評価する。 【実施計画】 - 登録期間：設定せず - 実施期間：医薬品製造販売承認日～2031 年 3 月（再審査期間終了時） - 観察期間：医薬品製造販売承認日～2030 年 3 月（再審査期間終了 1 年前） - 評価項目 - 安全性評価項目：有害事象（副作用）の発現状況、臨床検査、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）及び infusion reaction - 有効性評価項目：発達評価*の経時的推移、脳脊髄液（CSF：Cerebrospinal Fluid）中へパラン硫酸（HS：Heparan Sulfate）及びデルマタン硫酸（DS：Dermatan Sulfate）濃度**の経時的推移、血清中 HS 及び DS 濃度の経時的推移、尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の経時的推移、肝脾容積の経時的推移、心機能の経時的推移、6 分間歩行試験における歩行距離の経時的推移、関節可動域の経時的推移 *：新版 K 式発達検査 2001、Vineland-II 適応行動尺度、Bayley-III（Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition）、KABC-II（Kaufman Assessment Battery for Children, Second Edition） **：被験者（又は代諾者）から文書で同意が得られた場合にのみ実施 - 探索的評価：介護者インタビューによる JR-141 を投与した患者に関する被験者及び介護者の経験を把握するための定性データ収集*** ***：被験者の介護者から文書で同意が得られた場合にのみ実施 - 目標症例数：設定せず 【実施計画の根拠】 ムコ多糖症 II 型患者を対象とした継続投与試験（JR-141-302 試験）について、医薬品製造販売承認日以降、製造販売後臨床試験と読み替えて実施する。 ムコ多糖症 II 型患者を対象とした、国内における第 II/III 相試験（JR-141-301 試験）の結果、CSF 中 HS 濃度を指標とした主要評価項目において、本剤投与前との比較により有効性が確認された。また、本剤における安全性についても、有害事象の発現傾向には類薬と比較して特筆すべき事項は認められず、臨床上問題となる事象は認められなかった。しかし、中枢神経系症状への長期的な有効性データが不足していること、本疾患は希少疾患であり、本剤の投与経験は限定されていることから、より長期的な安全性及び有効性を確認することとした。なお、観察期間は中間集計時等に適宜

	再検討する。 - 実施期間：医薬品製造販売承認日～2031 年 3 月（再審査期間終了時） 本試験は実施中の JR-141-302 試験を製造販売承認日以降、製造販売後臨床試験として実施する。また、再審査期間のうち最大となる観察期間を設定した上で、実施期間として最終報告書の作成期間を考慮し、再審査期間終了時までと設定した。 - 観察期間：医薬品製造販売承認日～2030 年 3 月（再審査期間終了 1 年前） 本剤のムコ多糖症 II 型患者の中樞神経系症状への長期的な有効性データが不足していること、本疾患は希少疾患であり、本剤の投与経験は限定されていることから、より長期的な安全性及び有効性を確認するため、再審査期間のうち最大となる観察期間を設定した。 - 目標症例数：設定せず 本試験は実施中の JR-141-302 試験を製造販売承認後も継続する試験であるため、目標症例数は設定していない。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 - 中間集計時 2024 年 12 月：260 週後データ（JR-141-301 試験開始時を起点） JR-141-301 試験、JR-141-302 試験及びナチュラヒストリー研究*において、ムコ多糖症 II 型の重症型患者の発達年齢の上限が 42 ヶ月であったことから、中樞神経系症状がより顕著に表れる重症型の患者の観察に必要な期間は 5 年と考えた。そのため本試験の中間集計時期は重症型の患者の観察に必要な期間を参考に 260 週後データ取得時期（2024 年 12 月）に設定した。 - 安全性定期報告時（安全性情報について包括的な検討を行うため。） - 最終報告書作成時（試験対象症例のデータが固定した時点で安全性情報及び有効性情報について包括的な検討を行うため。） *：Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): contribution of genotype to cognitive developmental course. Mol Genet Metab Rep. 2020; 24: 100630. 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期等に、以下の内容を含めた本計画書の見直しを行う。 - 得られた結果を踏まえ、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。 - 新たにリスク因子が明らかになった場合には、リスク最小化策の変更要否を検討する。
製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験）	
	【安全性検討事項】 過敏症関連事象（アナフィラキシーを含む）、抗体産生の影響、長期投与における安全性 【目的】 - イズカーゴの投与経験のないムコ多糖症 II 型患者を対象として、有害事象の発現状況や臨床検査値の変化を指標として、投与速度の調整を含む本剤の長期投与時の安全性を確認する。 - イズカーゴの投与経験のないムコ多糖症 II 型患者を対象として、CSF 中、血清中及び尿中の基質濃度及び臨床症状の変化を指標として、全身及び中樞神経系症状に対する本剤の長期投与時の有効性を評価する。 【実施計画】

- 登録期間：販売開始日～2029年3月（再審査期間終了2年前）
- 実施期間：販売開始日～2031年3月（再審査期間終了時）
- 観察期間：販売開始日～2030年3月（再審査期間終了1年前）
- 評価項目
 - 安全性評価項目：有害事象（副作用）の発現状況、臨床検査、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）及びinfusion reaction
 - 有効性評価項目：発達評価*の経時的推移、test of variables attention (T.O.V.A.®) の経時的推移、CSF 中 HS、DS 及びニューロフィラメント軽鎖（neurofilament light chain：NfL）濃度**の経時的推移、血清中 HS、DS 及び NfL 濃度の経時的推移、尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の経時的推移、肝脾容積の経時的推移、6 分間歩行試験における歩行距離の経時的推移
 - *：新版 K 式発達検査 2001、Vineland-II 適応行動尺度、Bayley-III、KABC-II
 - **：被験者（又は代諾者）から文書で同意が得られた場合にのみ実施
- 目標症例数：設定せず

【実施計画の根拠】

JR-141-301 試験の結果、CSF 中 HS 濃度を指標とした主要評価項目において、本剤投与前との比較により有効性が確認された。また、本剤における安全性についても、有害事象の発現傾向には類薬と比較して特筆すべき事項は認められず、臨床上問題となる事象は認められなかった。しかし、本疾患は希少疾患であり、本剤の投与経験は限定されていることから、より多くかつ長期的な本剤の安全性及び有効性を確認することとした。なお、登録期間、観察期間は JR-141-302 試験の中間集計時等に適宜再検討する。

- 実施期間：販売開始日～2031年3月（再審査期間終了時）
再審査期間のうち最大となる観察期間を設定した上で、実施期間として、最終報告書の作成期間を考慮し、再審査期間終了時までと設定した。
- 観察期間：販売開始日～2030年3月（再審査期間終了1年前）
本剤のムコ多糖症 II 型患者の中樞神経系症状への長期的な有効性データが不足していること、本疾患は希少疾患であり、本剤の投与経験は限定されていることから、より長期的な安全性及び有効性を確認するため、再審査期間のうち最大となる観察期間を設定した。
- 目標症例数：設定せず
製造販売承認取得後に本剤が新規投与される患者のうち、可能な限り多くの患者を対象とするため、目標症例数は設定していない。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 中間集計時
2025年12月
2026年6月
2027年6月
本剤の海外開発状況を踏まえ、JR-141-401 試験において得られたデータについて、安全性及び有効性の確認を行うため設定した。
- 安全性定期報告時（安全性情報について包括的な検討を行うため。）
- 最終報告書作成時（試験対象症例のデータが固定した時点で安全性情報及び有効性情報について包括的な検討を行うため。）

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期等に、以下の内容を含めた本計画書の見直しを行う。

- 得られた結果を踏まえ、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。
- 新たにリスク因子が明らかになった場合には、リスク最小化策の変更要否を検討す

	る。
一般使用成績調査	
	【安全性検討事項】 過敏症関連事象（アナフィラキシーを含む）、抗体産生の影響、長期投与における安全性 【目的】 本剤が投与されたムコ多糖症Ⅱ型患者における使用実態下での安全性及び有効性を確認する。 【実施計画】 - 登録期間：販売開始日～2029年3月（再審査期間終了2年前） - 実施期間：販売開始日～2031年3月（再審査期間終了時） - 観察期間：販売開始日～2030年3月（再審査期間終了1年前） - 主な評価項目 - 安全性評価項目：有害事象（副作用）の発現状況、抗体検査（抗パピナフスプアルファ抗体）、血清中HS及びDS濃度、infusion reaction - 有効性評価項目：発達評価データ、発達に関する医師評価、肝脾容積、心機能、6分間歩行試験における歩行距離、関節可動域、聴力、努力肺活量、その他項目 - 目標症例数：製造販売後臨床試験参加中の患者を除く、登録期間中に本剤を投与された全例 - 実施方法：全例調査方式（製造販売後臨床試験参加中の患者は除く） 【実施計画の設定根拠】 JR-141-301試験の結果、CSF中HS濃度を指標とした主要評価項目において、本剤投与前との比較により有効性が確認された。また、本剤における安全性についても、有害事象の発現傾向には類薬と比較して特筆すべき事項は認められず、臨床上問題となる事象は認められなかった。しかし、本疾患は希少疾患であり、本剤の投与経験は限定されていることから、使用実態下での安全性及び有効性を確認することとした。なお、登録期間、観察期間はJR-141-302試験の中間集計時等に適宜再検討する。 - 実施期間：販売開始日～2031年3月（再審査期間終了時） 再審査期間のうち最大となる観察期間を設定した上で、実施期間として、最終報告書の作成期間を考慮し、再審査期間終了時までと設定した。 - 観察期間：販売開始日～2030年3月（再審査期間終了1年前） 本剤のムコ多糖症Ⅱ型患者の中枢神経系症状への長期的な有効性データが不足していること、本疾患は希少疾患であり、本剤の投与経験は限定されていることから、より長期的な安全性及び有効性を確認するため、再審査期間のうち最大となる観察期間を設定した。 - 目標症例数：製造販売後臨床試験参加中の患者を除く、登録期間中に本剤を投与された全例 本剤の使用実態下における副作用の発現状況の把握、長期投与における安全性及び有効性に関する情報を収集するにあたり、当該疾患例数が限られるため、全例調査を実施することとした。なお、並行して実施する製造販売後臨床試験参加中の患者については、当該試験にて安全性及び有効性を確認するため、本調査の対象とはしないこととした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 - 中間集計時（2026年3月22日までに固定したデータを用いて、長期にわたる本調査の安全性及び有効性情報について定期的に確認するため。）

	• 安全性定期報告時（安全性情報について包括的な検討を行うため。） • 最終報告書作成時（調査対象症例のデータが固定した時点で安全性情報及び有効性情報について包括的な検討を行うため。） 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期等に、以下の内容を含めた本計画書の見直しを行う。 • 得られた結果を踏まえ、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。 • 新たにリスク因子が明らかになった場合には、リスク最小化策の変更要否を検討する。
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験）	
	「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項の「製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験）」を参照
製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験）	
	「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項の「製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験）」を参照
一般使用成績調査	
	「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項の「一般使用成績調査」を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実施				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2021 年 12 月提出)
製造販売後臨床試験 (JR-141-302 試験)	該当なし	2024 年 12 月	終了	作成済み (2025 年 1 月提出)
		安全性定期報 告時 最終報告書作 成時	実施中	安全性定期 報告時 最終報告書 作成時
製造販売後臨床試験 (JR-141-401 試験)	該当なし／製造販売 承認後に本剤が新規 投与される患者のう ち、可能な限り多く の患者を対象とする ため該当せず	2025 年 12 月 2026 年 6 月 2027 年 6 月 安全性定期報 告時 最終報告書作 成時	実施中	中間集計時 安全性定期 報告時 最終報告書 作成時
一般使用成績調査	該当なし／製造販売 後臨床試験参加者を 除く全例	中間報告書作 成時 安全性定期報 告時 最終報告書作 成時	実施中	中間集計時 安全性定期 報告時 最終報告書 作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
製造販売後臨床試験 (JR-141-302 試験)	該当なし	2024 年 12 月	終了	作成済み (2025 年 1 月提出)
		最終報告書作 成時	実施中	最終報告書 作成時

製造販売後臨床試験 (JR-141-401 試験)	該当なし／製造販売承認後に本剤が新規投与される患者のうち、可能な限り多くの患者を対象とするため該当せず	2025 年 12 月 2026 年 6 月 2027 年 6 月 最終報告書作成時	実施中	中間集計時 最終報告書作成時
一般使用成績調査	該当なし／製造販売後臨床試験参加者を除く全例	中間報告書作成時 最終報告書作成時	実施中	中間集計時 最終報告書作成時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了