イズカーゴ点滴静注用 10 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ＪＣＲファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ＪＣＲファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.1.1 本剤の概要 3
1.5.1.2 ムコ多糖症Ⅱ型の病態 3
1.5.1.3 ムコ多糖症Ⅱ型に対する現状の治療 4
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 製剤開発の経緯 6
1.5.2.2 非臨床試験の経緯 6
1.5.2.3 臨床試験の経緯 7
1.5.2.3.1 臨床試験結果の概要 8
1.5.2.3.2 臨床データパッケージ 9
1.5.3 本剤の臨床的位置づけ 11
1.5.3.1 アンメットメディカルニーズ 11
1.5.3.2 本剤の有用性 11
1.5.4 参考文献 12

用語の定義

用語	定義・解説
ADCC	抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cellular cytotoxicity）
BBB	血液脳関門（blood-brain barrier）
CDC	補体依存性細胞傷害（complement-dependent cytotoxicity）
CHO	チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary）
DS	デルマタン硫酸（dermatan sulfate）
GAG	グリコサミノグリカン（glycosaminoglycan）
hIDS	ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（human iduronate-2-sulfatase）
HLA	ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen）
HS	ヘパラン硫酸（heparan sulfate）
hTfR	ヒトトランスフェリン受容体 1（human transferrin receptor 1）
IAR	投与関連反応（infusion-associated reaction）
IDS	イズロン酸-2-スルファターゼ（iduronate-2-sulfatase）
IgG1	免疫グロブリン G（immunoglobulin G1）
M6PR	カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（cation-independent mannose-6-phosphate receptor）
Tf	トランスフェリン（transferrin）
TK	トキシコキネティクス（toxicokinetics）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　本剤の概要

JR-141（以下、本剤）の有効成分は、ヒトトランスフェリン受容体 1（hTfR：human transferrin receptor 1）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：human iduronate-2-sulfatase）の遺伝子組換え融合タンパク質である。本剤は、ＪＣＲファーマ株式会社が自社開発した J-Brain Cargo®技術、すなわちヒト化抗 hTfR 抗体との融合により血液脳関門（BBB：blood-brain barrier）通過能を付与する新規技術を用い創製した、世界初の BBB 通過型酵素製剤である。本剤の有効成分が有する新規の作用機序から、これまでムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）に対する治療法において改善が期待できなかった中枢神経系症状への効果が期待されるとして、日本及びブラジルにおいてムコ多糖症 II 型を適応症とした開発を進めてきた。

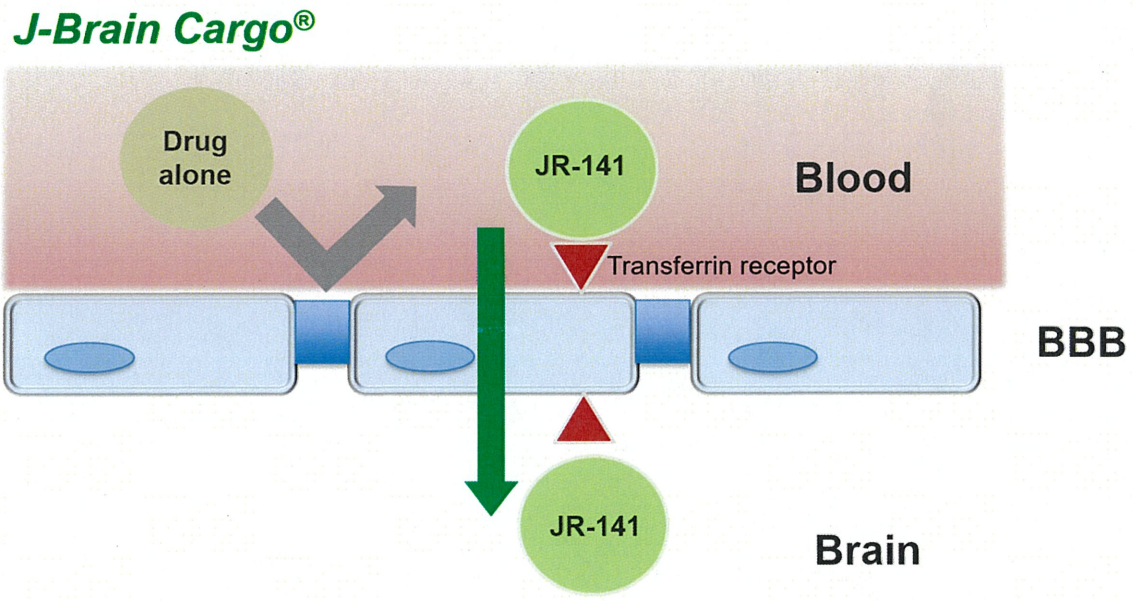


図 1.5-1　J-Brain Cargo®技術を適用した JR-141 の BBB 通過の模式図

1.5.1.2　ムコ多糖症 II 型の病態

ムコ多糖症 II 型は、グリコサミノグリカン（GAG：glycosaminoglycan）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：iduronate-2-sulfatase）の遺伝的欠損又は活性低下をきたす X 染色体連鎖劣性遺伝疾患である。IDS の欠損又は活性低下に伴い、全身の組織にヘパラン硫酸（HS：heparan sulfate）やデルマタン硫酸（DS：dermatan sulfate）といった GAG が蓄積し、網膜変性、知能低下、滲出性中耳炎、難聴、閉塞性呼吸障害、拘束性肺疾患、心臓弁膜症、肝脾腫、関節拘縮、骨変形及び巨舌等の臨床症状が現れる[1)-3)]。臨床表現型は、知的障害を伴わない又はその障害が軽度である軽症型（Attenuated type）と知的障害を伴う重症型（Severe type）に大別され、患者の約 3 分の 2 が重症型と推定されている[4),5)]。この臨床表現型の違いは、遺伝子変異部位の違いで説明できるとされ、点変異などで残存酵素活性が比較的高い場合には軽症型となることが報告されている[2)]。無治療の場合、重症型の患者では多くが 10 代で、

また軽症型の一部の患者も20代で、いずれも脳障害や呼吸不全、心不全などの臓器不全によって死亡するとされ、予後は極めて不良である[1)-3),6)]。また、ムコ多糖症II型における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[7)]、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QOLを低下させている。

日本における本疾患の発症頻度は、出生数90000人から100000人に1人と推定されており、これまでに海外で報告された発症頻度（1/92000～1/162000）と同程度と考えられている[8)]。2013年4月から2016年3月の期間に医療機関を受診したライソゾーム病患者数の調査によると、日本国内のムコ多糖症II型患者数は199名であった[9)]。

1.5.1.3　ムコ多糖症II型に対する現状の治療

ムコ多糖症II型患者に対する主な治療は、骨髄移植や臍帯血移植による造血幹細胞移植と酵素補充療法である。

造血幹細胞移植は主に日本で行われており、2011年12月までに46名のムコ多糖症II型患者に実施されている[10),11)]。造血幹細胞移植では、移植された造血幹細胞が発現するIDSが患者細胞内に取り込まれ、蓄積したGAGの減少並びに臨床症状（肝脾腫、関節拘縮及び呼吸症状等）の改善効果が発揮されるため、移植細胞が生着した場合には効果が永続するというメリットがある。しかしながら、移植した患者のうち生着不全が15%以上、移植に伴う死亡が約10～20%認められるなど、治療自体のリスクが高いというデメリットがあり、さらにヒト白血球抗原（HLA：human leukocyte antigen）適合ドナーが必要であることから、治療の対象となる患者も限定される[3),11),12)]。また、中枢神経系症状の改善は移植時の年齢と重症度に依存する傾向があり、発症初期又は発症前に造血幹細胞移植を受けた患者では年齢が若いほど移植時の中枢神経機能が保持されるが、言語の発達については著明な改善は認められないとされている[12)]。

一方、酵素補充療法は、体外から酵素を補うことにより、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（M6PR：cation-independent mannose-6-phosphate receptor）を介して細胞内へ取り込ませる機構を利用した治療法である。イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）（商品名：エラプレース点滴静注液6mg）は、ムコ多糖症II型患者に対する酵素補充療法として2006年に米国で、2007年に日本でそれぞれ承認された。米国、日本を含め世界的に酵素補充療法が行われており、尿中GAGの減少の他、肝脾腫の改善、6分間歩行距離、努力肺活量及び関節可動域の増大といった臨床症状の改善が確認されている[6),8),13)]。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る[2),11)]。しかし、従来の酵素補充療法はBBBの存在により酵素が脳内に移行せず中枢神経系に作用しないことから、無治療の場合と同程度に脳が萎縮し、知的障害も進行するとされている[2),4)]。また、最新のムコ多糖症II型の診療ガイドラインにおいても[14)]、酵素タンパクのような高分子化合物はBBBを通過することができないため、ムコ多糖症II型患者の約70%に認められる精神発達遅滞や神経退行症状に対する治療効果は期待できないとされている。脳内へのHS蓄積が中枢神経系症状の発現に関与することが知られていることから、脳実質内に蓄積したHSを減少させることが中枢神経系症状の改善に向けた直接的アプローチとして重要となる[15)-18)]。

したがって、これら既存治療法におけるリスクや限定的な効果に対するアンメットメディカルニーズとして、BBB を通過して脳内に酵素を到達させることで中枢神経系症状に対する有効性を示す薬剤の開発が待ち望まれている。

1.5.2　開発の経緯

ＪＣＲファーマ株式会社は、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本剤の開発を進めた。本剤の開発の経緯については、表 1.5-1 に示した。

表 1.5-1　JR-141 開発の経緯

	試験項目	試験項目	2015	2016	2017	2018	2019	2020	添付資料番号
品質	原薬	製造	■	■	■	■	■	■	3.2.S.2
		規格	■	■	■	■	■	■	3.2.S.4
		安定性	■	■	■	■	■	■	3.2.S.7
	製剤	製造	■	■	■	■	■	■	3.2.P.2
		規格	■	■	■	■	■	■	3.2.P.5
		安定性	■	■	■	■	■	■	3.2.P.8
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験	■	■	■	■	■	■	4.2.1.1.1 ～ 4.2.1.1.7
		副次的薬理試験	■	■	■	■	■	■	4.2.1.2.1 ～ 4.2.1.2.4
	薬物動態試験	分析方法及びバリデーション	■	■	■	■	■	■	4.2.2.1.1 ～ 4.2.2.1.8
		分布	■	■	■	■	■	■	4.2.2.3.1 ～ 4.2.2.3.6
	毒性試験	反復投与毒性試験	■	■	■	■	■	■	4.2.3.2.1 ～ 4.2.3.2.4
		組織交差反応性試験	■	■	■	■	■	■	4.2.3.7.7.1 4.2.3.7.7.2
臨床試験	第 I/II 相試験（JR-141-101 試験）				●―				5.3.5.2.1
	第 II/III 相試験（JR-141-301 試験）					●―	――	―●	5.3.5.2.2
	継続投与試験（JR-141-302 試験）						●―	――	
	ブラジル第 II 相試験（JR-141-BR21 試験）					●―	――		5.3.5.2.3
	ブラジル継続投与試験（JR-141-BR22 試験）						●―	――	
			2015	2016	2017	2018	2019	2020	
承認申請	先駆け総合評価	非臨床	■	■	■	■	■	■	
		品質	■	■	■	■	■	■	
		信頼性調査	■	■	■	■	■	■	
		GMP	■	■	■	■	■	■	
		臨床（II/III 相：26 週）	■	■	■	■	■	■	
	申請前相談	臨床（II/III 相：最終）						●―	
	申請							★	

1.5.2.1　製剤開発の経緯

本剤の有効成分は、hTfR を特異的に認識するヒト化抗体（IgG1）と hIDS が結合した遺伝子組換え糖タンパク質であり、CHO 細胞により産生される。ヒト化抗体領域の軽鎖（κ 鎖）は 219 個のアミノ酸からなる。また、ヒト化抗体領域の重鎖（γ1 鎖）は 448 アミノ酸からなり、リンカーを介して 525 アミノ酸からなる hIDS の N 末端側に融合した構造を有する。hIDS のアミノ酸配列は、エラプレースと同一である。本剤の有効成分は、ヒト化抗体軽鎖 2 分子及びヒト化抗体重鎖を融合した hIDS 2 分子から構成される。

本剤は点滴静注用の凍結乾燥注射剤であり、1 バイアル中に 10 mg の有効成分を含有し、投与前に注射用水で用時溶解後、生理食塩液で希釈して用いる。

原薬製造において、第 I/II 相試験（JR-141-101 試験）から第 II/III 試験（JR-141-301 試験）へ移行する際、市販用スケールに製造規模を拡大した。これらの製造工程の変更は、主に培養スケール及び精製スケールの拡大、それに伴う精製工程の最適化によるものである。製造工程の変更ごとに、包括的な品質特性の比較を実施し、変更前後の同等性を確認した。

なお、承認申請予定である市販用製剤の製造場所及び製造方法は、第 I/II 相試験（JR-141-101 試験）及び第 II/III 相試験（JR-141-301 試験）で用いた製剤と同一である。

1.5.2.2　非臨床試験の経緯

本剤の臨床第 I/II 相及び第 II/III 相試験の実施に必要な毒性試験項目の充足性及び非臨床試験計画の妥当性については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との間で実施された[redacted]相談（受付番号：[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、[redacted]相談（受付番号：[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び[redacted]相談（受付番号：[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において相談し、各試験を実施した（1.13.2 参照）。

1)　薬理試験

Ids 遺伝子ノックアウトマウスに hTfR 遺伝子をノックインしたムコ多糖症 II 型モデルマウス（hTfR KI/Ids KO マウス）に対し、JR-141 の有効成分（以下、本薬）を週 1 回計 36 週間反復静脈内投与した試験では、脳及び末梢組織の HS 及び DS 濃度が野生型マウスの HS 及び DS 濃度と同程度まで減少することが確認された。さらに、本試験にてモリスの水迷路を用いて学習機能を評価したところ、JR-141 投与群では正常マウスと同程度の学習機能を示し、本薬が IDS 欠損による学習機能低下を抑制することが明らかとなった。

上述の *in vivo* 試験に加え、M6PR 及び hTfR を介した細胞取込み試験を含む各種薬理試験の結果より、本薬は hTfR を介して BBB を通過し脳実質内へ、また M6PR 及び hTfR を介して末梢器官の細胞へ輸送されて細胞内に蓄積した GAG を減少させることにより、ムコ多糖症 II 型の中枢神経系症状並びに全身症状に対する進行抑制及び改善効果を示すことが期待される。

2)　薬物動態試験

毒性試験及び薬効薬理試験で用いた動物種であるカニクイザル及び hTfR KI/Ids KO マウスへ単回静脈内投与したとき、本薬は脳を含む全身組織へ分布することが示された。なお、エラプレースは臨床用量の 2 倍量（1 mg/kg）を投与しても、ほとんど脳組織へ分布しなかった。

カニクイザルにおける 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験のトキシコキネティクス（TK：toxicokinetics）測定の結果、本薬の反復静脈内投与による血漿への蓄積性はなく、投与量と血

漿中薬物曝露の関係には線形性が認められた。また、薬物動態学的特性に性差も認められなかった。幼若カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験の TK 及び中枢神経系組織中薬物濃度測定の結果、本薬の反復投与による血漿及び脳組織への蓄積性はなかった。

妊娠後期のカニクイザルに本薬を 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与した際の胎盤通過性を評価した結果、投与開始後 8 及び 24 時間の臍帯静脈及び動脈の血漿中に薬物は検出されず、本薬は胎盤を通過しないことが確認された。以上の結果から本薬の薬物動態学的な特性が明らかとなり、新生児や小児を含むムコ多糖症 II 型患者に対して予定臨床用量で投与された際に血漿及び中枢神経系組織が想定されない程高濃度に曝露されるリスクはないと推測された。

3)　毒性試験

本薬の一般毒性試験では、30 mg/kg までの投与量で雌雄カニクイザルに週 1 回 4 週間又は 26 週間反復静脈内投与した結果、投与に関連した毒性所見は認められず、これらの試験内で実施した安全性薬理評価において、心血管系、中枢神経系又は呼吸系に対して影響を及ぼさなかった。また、幼若カニクイザルに本薬を 30 mg/kg までの投与量で週 1 回 4 週間反復静脈内投与しても毒性所見は認められなかった。副次的薬理試験において本薬はトランスフェリン（Tf : transferrin）の TfR への結合を阻害せず、また、抗体 Fc 領域を介した ADCC/CDC 活性による細胞傷害性を示さなかった。

以上の結果より、新生児、小児並びに成人患者に対する本薬の臨床使用において、重大な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

1.5.2.3　臨床試験の経緯

ムコ多糖症 II 型に対する既承認酵素製剤であるエラプレースは、BBB を通過できないため、「中枢神経系症状に対する有効性は認められていない」との使用上の注意が添付文書に記載されている[19]。

本剤の臨床試験を計画するにあたっては、ムコ多糖症 II 型の全身症状への有効性についてはエラプレースに対する非劣性を示すと共に、中枢神経系症状についても有効性を示唆する結果を示すことで、ムコ多糖症 II 型の全身症状のみならず中枢神経系症状にも効果が期待できる新有効成分医薬品としての開発を目指した。

1)　医薬品医療機器総合機構との対面助言の経緯

イデュルスルファーゼにより治療されているムコ多糖症 II 型患者を対象として、JR-141の安全性、薬物動態及び探索的な有効性の評価を目的とした第 I/II 相試験（JR-141-101試験）を計画し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に「[redacted]相談」（受付番号：[redacted]）を行った。

JR-141-101 試験の実施後、イデュルスルファーゼによる治療の有無を問わず、ムコ多糖症 II 型患者を対象として、JR-141 の中枢神経系症状及び全身症状に対する有効性を確認するため、第 II/III 相試験（JR-141-301 試験）を計画した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に「[redacted]相談」（受付番号：[redacted]）、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に「[redacted]相談」（受付番号：[redacted]）を行い、その結果を踏まえて国内にて JR-141-301 試験を実施した（1.13.2 参照）。JR-141-101 試験及び JR-141-301 試験においては、中枢神経系症状への薬力学的作用の検討及び評価に際し、サロゲートマーカーとして脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度を選択することが受け入れられた。

2)　先駆け審査指定について

本剤の開発に際し、先駆け審査指定の申請を行い、2018 年 3 月 27 日付けで先駆け審査指定品目として指定された［指定番号：先駆審査（30 薬）第 2 号］。

3)　希少疾病医薬品指定について

日本においては、20■年■月に希少疾病医薬品指定相談を行い、20■年■月に指定申請を行う予定である。

なお、日本以外の各国においては、それぞれ以下のとおりの指定を受けている。

ブラジル：本剤の開発を進める上で、ブラジルの規制当局（ANVISA）より 2018 年 1 月 19 日付けで優先審査指定を受けた。

米国：FDA に本剤の希少疾病医薬品指定の申請を行い、2018 年 10 月 15 日付で指定された。［指定番号：DRU-2018-6525］

欧州：EMA に本剤の希少疾病医薬品指定の申請を行い、2019 年 2 月 26 日付けで指定された。［指定番号：EU/3/19/2140］

4)　ブラジルにおける臨床試験実施の経緯

日本にて第 I/II 相試験（JR-141-101 試験）を実施している際に、当該試験の存在を知ったブラジル現地医師からの強い要望を受けて、ブラジルにおいて本剤の開発を進めることとなった。20■年■月■日に ANVISA との面談を行い、試験開始に必要な審査を受けて、JR-141-BR21 試験を実施した。

1.5.2.3.1　臨床試験結果の概要

1)　JR-141-101 試験（評価資料）

イデュルスルファーゼにより治療されているムコ多糖症 II 型患者を対象として、本剤を 1.0 又は 2.0 mg/kg/週の用量で週 1 回計 4 回点滴静脈内投与した結果、既存酵素製剤から本剤に切り替えた後も血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度に特筆すべき変動はみられず、本剤の全身症状に対する有効性が既存酵素製剤に劣らないことが示唆された。さらに、全ての被験者でサロゲートマーカーである脳脊髄液中 HS 濃度が減少したことから、静脈内に投与した本剤が脳内に移行して蓄積基質の分解を促進する作用機序による、中枢神経系症状の進行抑制及び改善効果を有する可能性が示された。また、安全性については、投与関連反応（IAR : infusion-associated reaction）発現の可能性を考慮して、本剤の投与中及び投与終了後に十分な観察を行うこと、また、必要に応じて適切な処置を行うことで、2.0 mg/kg/週までの忍容性が確認された。

2)　JR-141-301 試験（評価資料）

ムコ多糖症 II 型患者を対象として、本剤を 2.0 mg/kg/週の用量で週 1 回計 52 回点滴静脈内投与した結果、本剤は脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度に対し、減少及び蓄積予防効果を有することが示された。臨床症状の指標として実施した発達評価の結果においても全般的に発達年齢の上昇又は維持傾向がみられたことから、本剤は中枢神経系症状の進行抑制及び改善効果を有すると判断した。また、血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度で示される全身症状においては、既存酵素製剤に劣らない効果を有することが確認された。また、本剤の投与により IAR に該当する有害事象の発現が認められたものの、特筆すべき事象の発現はみられず、本剤の安全性上、大きな問題点はなかった。

3)　JR-141-BR21 試験（参考資料）

ムコ多糖症 II 型患者を対象として、本剤を 1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週又は 4.0 mg/kg/週の用量で週 1 回計 25 回点滴静脈内投与した結果、本剤は脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度に対し、減少効果を有することが示された。発達評価の結果においても全般的に発達年齢の維持傾向がみられたことから、本剤は中枢神経系症状に対して有効であると判断した。また、血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度で示される全身症状においては、既存酵素製剤に劣らない効果を有することが確認された。特に 4.0 mg/kg/週投与群において本剤投与後に IAR に該当する有害事象の発現が認められたものの、特筆すべき事象の発現はみられず、本剤の安全性上、大きな問題点はなかった。本試験における用量ごとの有効性及び安全性の結果を踏まえて、本剤の至適用量は 2.0 mg/kg/週であることが確認された。

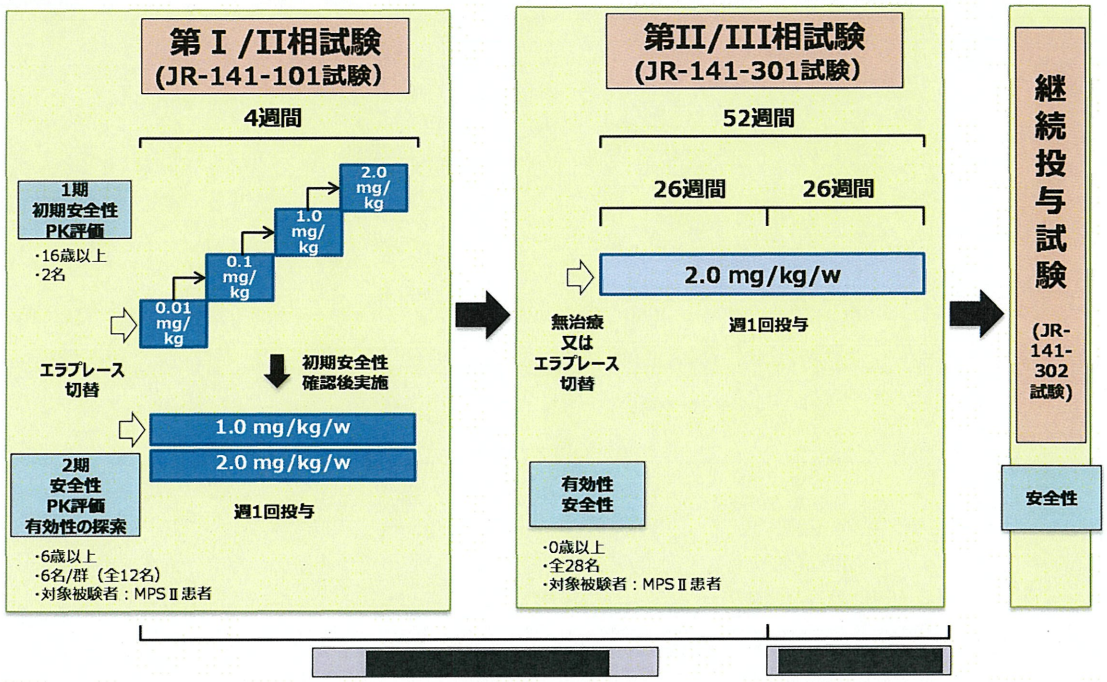
1.5.2.3.2　臨床データパッケージ

製造販売承認申請に向けて提出する臨床データパッケージには、日本で実施した JR-141-101 試験と、JR-141-301 試験の結果を含めた。また、本剤の安全性情報として、日本で実施した 2 試験の他、ブラジルで実施した JR-141-BR21 試験の安全性情報の結果も含めて統合解析を行い、臨床データパッケージとした。

なお、JR-141-301 試験及び JR-141-BR21 試験に引き続きそれぞれ実施している継続投与試験（JR-141-302 試験、JR-141-BR22 試験）については、製造販売承認申請に向けた臨床データパッケージには含めない。

本剤の臨床データパッケージの概要を図 1.5-2 に示す。

［日本］



［ブラジル］

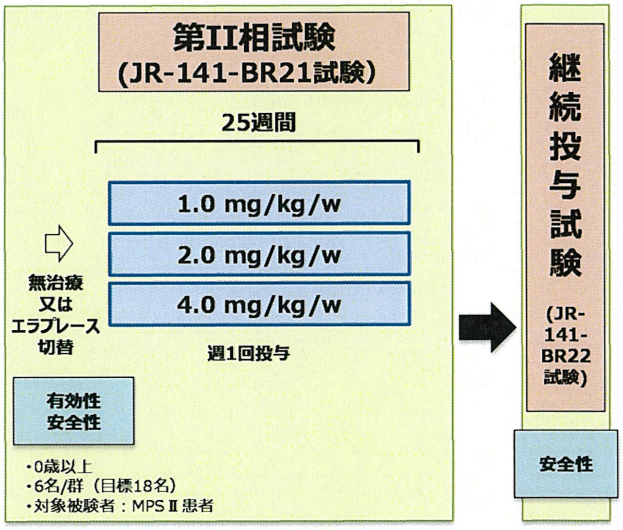


図 1.5-2　JR-141 の臨床データパッケージ

1.5.3　本剤の臨床的位置づけ

1.5.3.1　アンメットメディカルニーズ

日本におけるムコ多糖症II型に対する主な治療法として、骨髄移植や臍帯血移植による造血幹細胞移植や、酵素補充療法が選択されている。これらの治療法は全身症状への効果が認められているものの、中枢神経系症状への効果は不明若しくは認められていない。ムコ多糖症II型と診断された患者が中枢神経系症状を発症する前又は初期からの治療は、乳幼児期における中枢神経系の発達の妨げとなると想定される細胞内の GAG の蓄積とこれによる神経変性を抑え、通常の神経系発育を促すという面からも極めて重要であると考える。

したがって、ムコ多糖症II型の中枢神経系症状に対する有効な治療法の確立が医療の現場において強く待ち望まれている。

1.5.3.2　本剤の有用性

本剤は、既存治療で効果がみられなかったムコ多糖症II型患者が呈する中枢神経系症状への効果に加え、全身症状に対する効果についても既存酵素製剤と同等の効果を有する薬剤として開発された。本剤は hTfR を介して脳実質の細胞内へ、また M6PR 及び hTfR を介して末梢器官の細胞へ輸送されて細胞内に蓄積した GAG を減少させることにより、ムコ多糖症 II 型の中枢神経系症状並びに全身症状に対する進行抑制及び改善効果を示す。これにより、本剤は中枢神経系症状に対する効果を有することが臨床試験で示された。

BBB 通過型酵素製剤である本剤の投与方法は、既承認のムコ多糖症 II 型用治療薬の酵素製剤であるイデュルスルファーゼと同じ静脈内投与であり、造血幹細胞移植に比べて患者に対する侵襲性が低いことから治療への導入が容易であり、継続した治療が可能である。本剤はムコ多糖症 II 型の全身症状のみならず、既存治療にて進行の抑制や改善が困難であった中枢神経系症状に対する有効性も有することから、本疾患の新たな治療薬になるとともに、本疾患の既存治療に代わる安全かつ有効な治療薬になると考える。

現在、ムコ多糖症II型に限らず、中枢神経系症状を呈する複数のライソゾーム病に対して、酵素の脳室内投与や髄腔内投与等の有効性の検討だけでなく、改変した酵素又は他のタンパク質と融合させた酵素の開発が各国で行われている[18),20),21)]。しかしながら、これらの中で中枢神経系症状への有効性を期待する酵素製剤として、製造販売承認申請を前提とした先駆け総合評価相談を行い、引き続き製造販売承認申請に至ったのは国内のみならず世界においても本剤が初めてである。

以上より、本剤はムコ多糖症II型に対して全身症状のみならず中枢神経系症状にも効果を示し、低年齢より使用することで中枢神経系症状の進行を妨げ、本疾患治療に存在する未だ満たされない医療ニーズを解決する可能性のある画期的な第一選択薬になり得ると考える。

1.5.4 参考文献

1) Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. ed. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, eighth edition. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.

2) 田中あけみ. ムコ多糖症 II 型. 先天代謝異常症候群（第 2 版）下. 株式会社 別冊 日本臨牀社; 2012. p. 533-8.

3) 奥山虎之. ムコ多糖症. 小児内科; 2009; 41: 466-70.

4) Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, Giugliani R, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome - an expert panel consensus. Eur J Pediatr. 2012; 171: 181-8.

5) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab. 2012; 107: 513-20.

6) Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, Meirleir LD, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. Eur J Pediatr. 2008; 167: 267-77.

7) Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations - neurological signs and symptoms. Mol Genet Metab. 2017; 122: 1-7.

8) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprase® Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). Mol Genet Metab. 2010; 99 (1): 18-25.

9) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）H26-28 年度総合研究報告書 ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査 分担研究者： 酒井規夫 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻.

10) 一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会. 日本における造血細胞移植. 平成 25 年度 全国調査報告書. Hunter 症候群における造血幹細胞移植. 2013 年 11 月 21 日.

11) 田中あけみ. ムコ多糖症の治療法の進歩. 日本小児科学会雑誌; 2007; 111 (10): 1255-62.

12) 加藤俊一. ムコ多糖症に対する造血幹細胞移植の現状と課題（骨髄、臍帯血、末梢血）. ムコ多糖症 UPDATE. 株式会社イーエヌメディックス; 2011. p. 212-8.

13) Clarke LA. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9 (2): 311-7.

14) 日本先天代謝異常学会 編集. ムコ多糖症（MPS）II 型診療ガイドライン 2019. 診断と治療社; 2019. 24p.

15) 戸松俊治, Adriana Maria Montano. ムコ多糖症の病因、病態（蓄積物質と分解酵素）総論. ムコ多糖症 UPDATE. 株式会社イーエヌメディックス; 2011. p. 15-9.

16) 田中あけみ. ムコ多糖症（MPS）II 型. ライソゾーム病 最新の病態、診断、治療の進歩. 株式会社 診断と治療社; 2011. p. 190-6.

17) 間野達雄, 辻省次. ライソゾーム病の中枢神経障害の機序. ライソゾーム病 最新の病態、診断、治療の進歩. 株式会社 診断と治療社; 2011. p. 51-5.

18) Sato Y and Okuyama T. Novel enzyme replacement therapies for neuropathic mucopolysaccharidoses. Int J Mol Sci. 2020; 21: 400.

19) イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤（商品名：エラプレース®点滴静注液 6mg）添付文書.（2019 年 7 月改訂（第 7 版））

20） Giugliani R, Vairo F, Kubaski F, Poswar F, Riegel M, Baldo G, et al. Neurological manifestations of lysosomal disorders and emerging therapies targeting the CNS. Lancet Child Adolesc Health. 2018; 2: 56-68.

21） Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) (Sobi™) [cited 2019 Dec 12] Available from: https://www.sobi.com/en/investors/first-patient-dosed-in-phase-1/2-study-evaluating-sobi003-treatment-mucopolysaccharidosis

1.6　外国における使用状況等に関する資料

パビナフスプ アルファ（遺伝子組換え）は、ＪＣＲファーマ株式会社が世界に先駆けて日本で申請し、現在承認されている国はない。なお、ブラジルにおいて 2020 年 12 月に承認申請を行った。欧米においては 2021 年 Q2 から第 III 相臨床試験を実施予定である。

目次

1.7　同種同効品一覧表 2

1.7　同種同効品一覧表

本剤の添付文書（案）、並びに本剤の同種同効品であるムコ多糖症 II 型治療剤のイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）の添付文書の内容を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1　同種同効品一覧　イズカーゴ®点滴静注用 10 mg

販売名	イズカーゴ®点滴静注用 10 mg	エラプレース®点滴静注液 6 mg
一般名	パビナフスプ　アルファ（遺伝子組換え）	イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）
会社名	ＪＣＲファーマ株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	ムコ多糖症 II 型	ムコ多糖症 II 型
添付文書改訂日	－	2019 年 7 月改訂（第 7 版）

最新の添付文書を参照すること

エラプレース点滴静注液６mg

**2019年７月改訂（第７版）
*2016年７月改訂

生物由来製品・劇薬・
処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
873959

遺伝子組換えムコ多糖症Ⅱ型治療剤

エラプレース® 点滴静注液 6mg

ELAPRASE®

イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

承認番号	21900AMX01739000
薬価収載	2007年10月
販売開始	2007年10月
**再審査結果	2019年３月

【貯法】凍結を避け２～８℃で保存、遮光保存
【使用期限】包装に表示されている期限内に使用すること
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、セルバンク調製時に米国産のウシ胎児血清を、また、製造工程の細胞培養段階で米国産ウシ血清を用いて製造されたものである。本剤投与による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたっては疾病の治療上の必要性を考慮の上、本剤を投与すること。[「重要な基本的注意」の項(6)参照]

【警告】

(1) 本剤の投与によりinfusion associated reactionのうち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ので、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 associated 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。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

(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 associated reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性があるので、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。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

【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（「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成（１バイアル（３mL）中）

成分		１バイアル中の含量
有効成分	イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）注1)	6.0mg
添加物	塩化ナトリウム	24.0mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	6.75mg
	リン酸一水素ナトリウム七水和物	2.97mg
	ポリソルベート20	0.66mg

注1) ヒト培養細胞により産生。本剤はセルバンク調製時にウシ胎児血清を、製造工程でウシ血清及びブタ膵臓由来のトリプシンを使用している。また、本剤の製造工程の一部であるアフィニティーカラムクロマトグラフィー工程で、大腸菌により産生した遺伝子組換えたん白質を固相化した樹脂を用いているが、この原材料の製造工程で、大腸菌の培養培地成分として、ウシ組織（脂肪細胞、骨髄、結合組織、心臓及び骨格筋）由来成分を使用している。

2. 性状

性状	pH	浸透圧比
無色澄明又はわずかに乳白色の液体	5.7～6.3	約１

【効能・効果】

ムコ多糖症Ⅱ型

■効能・効果に関連する使用上の注意

中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

【用法・用量】

通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、１回体重１kgあたり0.5mgを週１回点滴静脈内投与する。

■用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 希釈方法：患者の体重あたりで計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mLで希釈する。(「適用上の注意」の項参照)

(2) 投与速度：１～３時間かけて投与する。なお、本剤の投与開始初期の時点では、投与速度は、患者の忍容性を十分確認しながら段階的に上げ、投与することが望ましい。Infusion associated reactionが発現するおそれがあるため、一部の患者には長時間かけて点滴静注する必要があるが、その場合は８時間を超えないようにする。(「重要な基本的注意」、「適用上の注意」及び「取扱い上の注意」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）

*2. 重要な基本的注意

(1) 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こ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。

(2) 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ので、観察期間を延長し、適切な薬剤治療を行うこと。

(3) 本剤投与により、infusion associated reaction（頭痛、発熱、発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、高血圧等）が発現することがある。Infusion associated reactionが現れた場合、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）、もしくは緊急処置を行うこと。また、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の投与を考慮すること。

(4) 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 associated reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性があるので、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、急性発熱性呼吸器疾患のある患者においては、投与日を遅らせることを考慮すること。

(5) IgG抗体産生が予測されるため、定期的にイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。

(6) 本剤は、セルバンク調製時の培養液に米国産のウシ胎児血清を使用している。また、培養工程においてウシ血清を使用しており、その原産国として米国が含まれる。なお、製造工程の一部であるアフィニティーカラムクロマトグラフィー工程で、大腸菌により産生した遺伝子組換えたん白質を固相化した樹脂を用いているが、この原材料の製造工程で大腸菌の培養培地成分として、米国産ウシ脂肪細胞、骨髄、結合組織、心臓及び骨格筋由来成分を使用している。当該ウシ原材料は欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合していることが証明されている。また、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）が伝播したとの報告はない。これらのことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクを完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

**3. 副作用

日本人４名を含む外国における第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（53週間）において本剤を毎週投与した32例中23例（72%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛９例（28%）、発熱、そう痒症各７例（22%）、高血圧６例（19%）、発疹、蕁麻疹各５例（16%）であった。[承認時]

特定使用調査では安全性解析対象症例172例中83例に副作用が認められた。主な副作用は蕁麻疹35例（20.3%）、発熱20例（11.6%）、発疹19例（11.0%）、喘鳴10例（5.8%）、紅斑８例（4.7%）であった。このうち、小児症例102例中56例に副作用が認められ、小児のみで複数発現した副作用は、気管支炎、アナフィラキシー、腫脹及び注入に伴う反応各３例（2.9%）、血小板減少症、不眠症、気分変化、上気道の炎症及び下痢各２例（2.0%）であった。[再審査終了時]

(1) 重大な副作用

重度のinfusion associated reaction（本剤投与中又は本剤投与開始24時間以内に発現する本剤投与と関連する反応）：アナフィラキシー（呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等）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。（「警告」、「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（毎週投与群）において報告された副作用

	５%以上	５%未満
血液およびリンパ系		貧血、リンパ節炎、血小板減少症
精神系		不安
神経系	頭痛、浮動性めまい、振戦	意識レベルの低下、知覚過敏
眼	流涙増加	アレルギー性結膜炎、霧視
耳および迷路		回転性眩暈
心臓		不整脈、チアノーゼ、動悸
血管	高血圧、潮紅、低血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔	咳嗽、頻呼吸、喘鳴音	呼吸困難、鼻閉、気管支痙攣、咽頭炎、肺塞栓症、鼻漏
胃腸	腹痛、悪心、下痢、舌腫脹	上腹部痛、胃腸炎、軟便
皮膚および皮下組織	発疹、そう痒症、蕁麻疹、そう痒性皮疹、紅斑	斑状皮疹、湿疹、顔面浮腫
筋骨格系および結合組織		関節痛、筋痛、筋痙攣、頚部痛、背部痛、骨痛
腎および尿路		遺尿、夜間頻尿
** 全身障害および投与局所	発熱、末梢性浮腫	悪寒、倦怠感、冷感、局所の炎症、注射部位腫脹、注射部位関節腫脹、疼痛、異物感
臨床検査		血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中ビリルビン増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、心拍数減少、心拍数増加

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているので、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する。高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）において胎児へ移行することが報告されている）。

(2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること（授乳中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）において乳汁中へ移行することが報告されている）。

6. 小児への投与

５歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

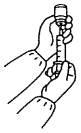
(1) 他剤との混注を行わないこと。

(2) 各バイアルは一回限りの使用とすること。

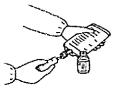
(3) 調製方法：

① 患者の体重に基づいて0.5mg/kgの用量で本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。

② 調製前に本剤の変色及びバイアル内に異物が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。本剤は無色澄明、又はわずかに乳白色の溶液である。変色の見られるものまたは異物が混入しているものは使用しないこと。本剤の急激な振盪は避けること。



③ ①で算出した必要数量のバイアルから、本剤の投与量を取る。



④ 本剤の全投与量を日局生理食塩液100mLで希釈する。日局生理食塩液の輸液バッグに本剤を添加し、静かに混和する。急激な振盪は避けること。



⑤ 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。

(4) 投与速度：下表を参考に、約1～3時間かけて投与すること。(「用法・用量」の項参照)

3時間投与の例

投与速度	投与時間	備　考
8 mL/時	15分間	バイタルサインを測定し、安定していれば次の段階の速度まで上げる。
16mL/時	15分間	
24mL/時	15分間	
32mL/時	15分間	
40mL/時	2時間	投与終了までこの速度で投与する。

8. その他の注意

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。 ↗

↗【薬物動態】

ムコ多糖症Ⅱ型患者を対象とした臨床試験において本剤の薬物動態を検討した。血清中イデュルスルファーゼ濃度はELISA法により測定した。本剤0.15～1.5mg/kgを1時間の点滴静注にて単回投与したとき、血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）は増量比率以上に増加した。本剤の推奨用法・用量（本剤0.5mg/kgを毎週1回3時間の点滴静注にて投与）における薬物動態パラメータを、投与1週目及び27週目に年齢7.7～27歳の被験者10例を対象に測定した（右上表）。投与1週目及び27週目のパラメータに顕著な差は認められなかった[1]。

薬物動態パラメータ（平均値（SD））

	0.5mg/kg、毎週3時間点滴投与	
薬物動態パラメータ	初回投与時	27回目投与時
C_{max}（μg/mL）	1.5（0.6）	1.1（0.3）
AUC（min·μg/mL）	206（87）	169（55）
$t_{1/2}$（min）	44（19）	48（21）
Cl（mL/min/kg）	3.0（1.2）	3.4（1.0）
V_{ss}（% BW）	21（8）	25（9）

【臨床成績】

(1) 海外においてムコ多糖症Ⅱ型患者96例（日本人4例を含む）を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照試験[2]を行い、本剤の安全性ならびに有効性を評価した。本試験の対象患者は、努力肺活量の予測値に対する百分率(% FVC)が80%未満で、イズロン酸-2-スルファターゼの酵素活性が認められない5～31歳の男性とし、肺機能検査を行うことができない患者、又は治験実施計画書を遵守できない患者は除外した。本剤0.5mg/kgを毎週（n＝32）又は隔週（n＝32）、あるいはプラセボ（n＝32）のいずれかを53週間投与した。

臨床試験結果

	本剤毎週群　n＝32[a]			プラセボ群　n＝32[a]			本剤毎週群－プラセボ群
	ベースライン	53週目	変化量[b]	ベースライン	53週目	変化量[b]	変化量の差
6分間歩行試験結果（6MWT、m）							
平均±SD	392±108	436±138	44±70 (19, 69)	392±106	400±106	7±54 (－12, 27)	37±16(6～68)[c] 35±14(7.66～62.52) (p＝0.01)[d]
中央値	397	429	31	403	412	－4	
分位点(25, 75)	317, 486	369, 533	1, 94	341, 469	362, 459	－30, 30	
努力肺活量試験結果（% FVC、%）							
平均±SD	55.3±15.9	58.7±19.3	3.4±10.0 (－0.2, 7.1)	55.6±12.3	56.3±15.7	0.8±9.6 (－2.7, 4.2)	2.7±2.5(－2.2～7.6)[c] 4.3±2.3 (－0.27～8.83) (p＝0.07)[e]
中央値	54.9	59.2	2.1	57.4	54.6	－2.5	
分位点(25, 75)	43.6, 69.3	44.4, 70.7	－0.8, 9.5	46.9, 64.4	43.8, 67.5	－5.4, 5.0	
尿中GAG濃度測定結果（μg/mg creatinine）							
平均±SD	325.6±145.9	136.4±70.7	－189.2±145.7 (－241.8, －136.7)	419.4±194.4	437.6±142.0	18.2±169.4 (－42.9, 79.2)	－207.4±39.5 (－286.3～－128.4)[c] －275.5±30.1 (－335.8～－215.3) (p＜0.0001)[f]
中央値	301.4	111.1	－158.9	405.8	412.4	30.2	
分位点(25, 75)	208.4, 420.9	84.4, 178.1	－256.6, －92.7	308.6, 529.5	360.1, 530.7	－88.0, 94.8	

a プラセボ群で1例、本剤投与群で1例が53週目までに死亡。欠測値は直前の値を繰り越して補完。intent-to-treat解析。
b 53週目の値からベースラインの値を引いた値（95%信頼区間）。
c 平均±標準誤差（95%信頼区間）。
d 投与群、地域、ベースライン時の年齢及び6MWT重症度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均±標準誤差(95%信頼区間)及びp値。
e 投与群、地域、ベースライン時の年齢及びFVC重症度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均±標準誤差(95%信頼区間)及びp値。
f 投与群、地域、ベースライン時の年齢及び尿中GAG濃度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均±標準誤差(95%信頼区間)及びp値。

有効性の主要評価項目は、6分間歩行試験（6MWT）及び%FVCにおけるベースラインから53週目までにみられた変化量を順位付けし、順位を合計したスコアとした。本スコアに3群間で統計的有意差が見られ、プラセボ群と本剤毎週投与群との差が最大であった（本剤毎週投与群対プラセボ群：p＝0.0049）。本スコアを構成する個々の項目の変化量を比較したところ、6MWTでは、本剤毎週投与群はプラセボ群に比べて歩行距離が平均35m増加していた。%FVCでは、両群の変化量に有意差はなかった（下表）。なお、中枢神経系症状の改善については評価していない。
全被験者のベースライン時の尿中GAG濃度は異常高値を示していた。プラセボ群では、尿中GAG濃度は低下せず、治験期間中、基本的に変化はなかった。一方、本剤毎週投与群では、53週目の平均尿中GAG濃度は正常範囲の上限値付近まで著明に低下した。肝臓及び脾臓容積はプラセボ群と比較して、本剤毎週投与群では53週間をとおして減少した（p＜0.0001）が、プラセボ群では変化がみられなかった。

(2) 海外におけるプラセボ対照試験及びその非盲検継続試験では、本剤の投与を受けた被験者94例※中47例（50.0％）に抗イデュルスルファーゼIgG抗体が発現した。IgG抗体陽性被験者では陰性被験者に比べ尿中GAG濃度の減少効果は弱かったが、本剤の有効性に与える抗体産生の影響は不明である。また、抗体陽性被験者では、陰性被験者に比べinfusion associated reactionが発現しやすい傾向にあったが、抗体産生に関わらず、全体的な発現頻度は、本剤の投与継続に伴って、経時的に減少した。プラセボ対照試験では、抗体陽性被験者のうち、5例に中和抗体の産生が認められた。

※プラセボ対照試験で死亡した2例（本剤を1回のみ投与した毎週投与群の1例、いずれの時点でも実薬を投与しなかったプラセボ群の1例）を除外した。

【薬効薬理】

ムコ多糖症Ⅱ型はリソソーム酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼが不足することで生じるX染色体劣性遺伝病である。この酵素はGAGのデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸から末端の2-*o*-硫酸を加水分解する。ムコ多糖症Ⅱ型ではイズロン酸-2-スルファターゼが欠損、又は欠乏しているため、GAGが複数の細胞内のリソソームに蓄積し続け、細胞肥大をはじめ、臓器肥大、組織障害、臓器機能不全の原因となる。ムコ多糖症Ⅱ型患者に本剤を投与することで、細胞内のリソソームに酵素を取り込むことが可能となる。オリゴ糖鎖上にあるマンノース-6-リン酸（M6P）部分を介して、酵素が細胞表面のM6P受容体と特異的に結合することで細胞内に取り込まれ、リソソームに蓄積したGAGを分解する[3)4)5)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

(1) 一般的名称：イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）Idursulfase（Genetical Recombination）（rINN）

(2) 構造式（本質）：ヒトイズロン酸-2-スルファターゼをコードするcDNAを導入したヒト繊維肉腫細胞HT1080から産生される525個のアミノ酸残基（$C_{2689}H_{4051}N_{699}O_{793}S_{13}$；分子量：59,274.99）からなる糖タンパク質（分子量：約76,000）

【取扱い上の注意】

凍結、振盪を避けること。本剤は保存剤を使用していないので、希釈液は速やかに使用すること。遅くとも希釈後8時間以内に投与を完了することとし、やむをえず保管する場合には2～8℃で24時間以内とすること。

【包装】

エラプレース点滴静注液6mg：1バイアル

【主要文献】

1) 社内資料（外国試験；第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験，2005） [EL-01]
2) Muenzer J. et al., Genet Med. 8 (8)：465-473, 2006 [EL_0002]
3) Ghosh P. et al., Nat Rev Mol Cell Biol. 4 (3)：202-212, 2003 [EL_0003]
4) Kornfeld S. et al., Annu Rev Cell Biol. 5：483-525, 1989 [EL_0004]
5) Griffiths G. et al., Cell. 52(3)：329-341, 1988 [EL_0005]

*【文献請求先】
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

*【製造販売】
サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

SANOFI GENZYME

【製造元】
Shire Human Genetic Therapies, Inc., 米国

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果とその設定根拠 6
1.8.2.1 効能又は効果（案） 6
1.8.2.2 効能又は効果とその設定根拠 6
1.8.3 用法及び用量とその設定根拠 6
1.8.3.1 用法及び用量（案） 6
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 7
1.8.4 使用上の注意（案）とその設定根拠 7

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

202X 年 XX 月作成（第 1 版）

貯法：凍結を避け、2～8°C で保存
有効期間：36 ヵ月

日本標準商品分類番号
873959

承認番号	
販売開始	○○○○年○○月

遺伝子組換えムコ多糖症 II 型治療剤
パビナフスプ　アルファ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

イズカーゴ®点滴静注用 10 mg

IZCARGO for I.V. infusion 10 mg

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注)]

注）注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1.　警告

1.1　本剤の投与により重篤なアナフィラキシー、ショックが発現する可能性があるので、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ので、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 10 mg	
有効成分（1 バイアル中）	パビナフスプ　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 バイアルからパビナフスプ　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 10 mg
色・性状	白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
溶解時の pH	6.2～6.8（5 mg/mL 日局注射用水）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.9～1.2（5 mg/mL 日局注射用水）

4.　効能又は効果

ムコ多糖症 II 型

5.　効能又は効果に関連する注意

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

6.　用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。infusion reactionが発現するおそれがあるため、初回投与の際は、8 mL/時を目安に投与を開始すること。患者の忍容性が十分に確認された場合、徐々に速めてもよい。
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。[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ので、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（33.3%）、悪寒	疲労
臨床検査		心電図QT延長
傷害、中毒および処置合併症		注入に伴う反応

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。

16.　薬物動態

16.1　血中濃度

国内第 I/II 相試験において、6 歳以上のムコ多糖症 II 型患者 6 例に、本剤 2.0 mg/kg を週 1 回、計 4 回静脈内反復投与を行ったときの薬物動態パラメータを表 1 に示す。[1)]

表 1　6 歳以上のムコ多糖症 II 型患者における本剤初回投与時及び 3 週後（4 回目投与時）の薬物動態パラメータ

	初回投与時		3 週後（4 回目投与時）	
	例数	平均値±標準偏差	例数	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
$AUC_{0\text{-}t}$（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

16.3　分布

国内第 II/III 相試験において、ムコ多糖症 II 型患者 28 例に、本剤 2.0 mg/kg を週 1 回、52 週間、点滴静脈内投与を行った。各投与の終了時刻から 4 時間以内に脳脊髄液（CSF）を採取し薬物濃度を測定した結果、投与 25 週後には 1 例（1.44 ng/mL）、52 週後では 2 例（1.47 及び 3.10 ng/mL）においてパビナフスプ　アルファが検出された。[1)]

17.　臨床成績

17.1　有効性及び安全性に関する試験

17.1.1　国内第 II/III 相試験

ムコ多糖症 II 型患者（28 例、1～26 歳）を対象とした非盲検非対照試験を実施した。本剤 2.0 mg/kg を週 1 回、52 週間（1 例は 14 週後投与まで）点滴静脈内投与を行った結果、CSF 中ヘパラン硫酸（HS）濃度及びデルマタン硫酸（DS）濃度それぞれの各検査時期における測定値の要約統計量は、表 2 のとおりであった。[2)]

表 2　脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度の要約統計量

(ng/mL)

	週	例数	平均値±標準偏差
HS	Baseline	28	5948±2611
	25	27	2358±1024
	52	22	2139±968.1
DS	Baseline	28	1174±417.6
	25	27	685.4±241.6
	52	22	593.4±277.7

また、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）による治療歴の有無別の、血清中 HS 濃度及び DS 濃度のそれぞれの各検査時期における測定値の要約統計量は表 3 のとおりであった。

表 3　血清中 HS 濃度及び DS 濃度の要約統計量

(ng/mL)

	週*	イデュルスルファーゼによる治療歴あり		イデュルスルファーゼによる治療歴なし	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
HS	Baseline	25	847.0±631.1	3	4997±1766
	26	24	539.0±241.9	3	1102±527.3
	52	24	507.2±276.8	3	965.0±473.4
DS	Baseline	25	937.1±452.7	3	4843±2141
	26	24	1061±473.7	3	1669±892.6
	52	24	959.4±443.7	3	1427±733.8

* Baseline：本剤投与開始前 2 週、1 週、初回投与時の値の平均
26 週：本剤投与後 24 週、25 週、26 週の値の平均
52 週：本剤投与後 50 週、51 週、52 週の値の平均

副作用発現頻度は 53.6 %（15/28 例）であった。主な副作用（2 例以上に発現）は、発熱 39.3 %（11/28 例）、蕁麻疹 10.7 %（3/28 例）、悪寒 7.1 %（2/28 例）であった。

18.　薬効薬理

18.1　作用機序

本剤は、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 を分解する。また、TfR を介したトランスサイトーシス[3)]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、末梢組織と同様にカチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体と TfR を介して取り込まれた後、蓄積した GAG を分解する。

18.2　基質減少効果及び中枢神経系症状に対する作用

本剤をムコ多糖症 II 型モデルマウス[4)]に反復静脈内投与した結果、CSF、脳、血清、心臓、肝臓及び脾臓中の GAG の減少が認められた。また、中枢神経変性の抑制効果及びモリス型水迷路課題の獲得能の改善が認められた。

19.　有効成分に関する理化学的知見

一般名：パビナフスプ　アルファ（遺伝子組換え）

Pabinafusp Alfa（Genetical Recombination）

本質： パビナフスプ　アルファは、ヒト化抗ヒトトランスフェリン受容体モノクローナル抗体及びヒトイズロン酸-2-スルファターゼからなる遺伝子組換え融合糖タンパク質（分子量：約300,000）である。パビナフスプ　アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。パビナフスプ　アルファは、219個のアミノ酸残基からなるA鎖2本と、975個のアミノ酸残基からなるB鎖2本からなる。そのA鎖は、抗ヒトトランスフェリン受容体抗体のL鎖（κ鎖）からなり、またそのB鎖の1～448、449～450、及び451～975番目は、それぞれ抗ヒトトランスフェリン受容体抗体のH鎖（γ1鎖）、リンカー及びヒトイズロン酸-2-スルファターゼからなる。

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10 mg［1バイアル］

23. 主要文献

1） 社内資料：JR-141の臨床薬理試験（20○○年○○月○○日承認、CTD2.7.2.3）

2） 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（20○○年○○月○○日承認、CTD2.7.6.3）

3） Jones AR, et al. : Pharm Res. 2007 ; 24(9) : 1759-1771

4） Sonoda H, et al. : Mol Ther. 2018 ; 26(5) : 1366-1374

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

26. 製造販売業者等

26.1 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

1.8.2 効能又は効果とその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

ムコ多糖症 II 型

1.8.2.2 効能又は効果とその設定根拠

本剤は、hTfR 抗体と酵素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 通過型酵素製剤である。

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

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

また、既存酵素製剤による治療歴がある患者において、血清中 HS 濃度は投与開始前と比べて 26 週時点及び 52 週時点で減少し、血清中 DS 濃度は 26 週時点及び 52 週時点にかけて大きな変動はみられなかった。既存酵素製剤による治療歴がある患者の尿中 HS 及び DS 濃度については、尿中ウロン酸濃度も含めて本治験期間を通して顕著な変動はみられなかった。

以上の結果より、血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度で示される全身症状においては、既存酵素製剤に劣らない効果を有することが確認された。

以上の臨床試験成績より、ムコ多糖症 II 型に対し、全身症状に対する効果だけでなく中枢神経系症状への効果も示唆されたことから、効能又は効果を「ムコ多糖症 II 型」と設定した。

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

1.8.3 用法及び用量とその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2　用法及び用量の設定根拠

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

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

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

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

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

1.8.4　使用上の注意（案）とその設定根拠

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

使用上の注意（案）	設定根拠
照］	り、医療機関にて適切に対処する必要があることから設定した。
2.禁忌（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］	2.本剤はタンパク質製剤であり、過敏症が発現する可能性が考えられる。特に、本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往のある患者に本剤を投与した場合、生命を脅かす危険が考えられるため、アナフィラキシーショックの既往歴のある患者を禁忌として設定した。
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。	5.本剤の静脈内投与により、ムコ多糖症 II 型患者の全身症状に加え、中枢神経系症状に効果が期待できることから設定した。
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］	7.本剤による副作用として infusion reaction が発現している。infusion reaction が生じるリスクを回避する方策として、患者の臨床症状を十分に観察し、本剤の投与速度を低速から開始し、infusion reaction が生じないように十分注意しながら投与速度を上げていく必要があるため設定した。
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］	8.1 本剤はタンパク質製剤であることから、アナフィラキシーショックが発現する可能性は否定できないため、設定した。
8.2 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］	8.2 国内及び海外での臨床試験において、本剤投与により infusion reaction が発現したため、infusion reaction が発現した際の一般的対応方法について記載した。
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。［15.1.1 参	8.3 国内外の臨床試験で抗薬物抗体が認められた。よって定期的に抗薬物抗体検査を行うことが望ましいため、設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	9.1.1 本剤はタンパク質製剤であり、過敏症が発現する可能性が考えられる。特に、本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者において発現する可能性が考えられるため設定した。
9.1.2 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］	9.1.2 警告 1.2 にて注意喚起したとおり、重症な呼吸器不全又は急性呼吸器疾患のある患者において、infusion reaction の発現により急性増悪が起こる可能性は否定できない。ムコ多糖症 II 型患者は、一般的に呼吸器系の疾患を併発することが多いことから、これらの症状を呈した患者のうち、infusion reaction の発現により急性増悪するリスクが高いと考えられる急性呼吸器疾患のある患者に対して注意喚起するため設定した。
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。	9.5 非臨床試験において、胎盤通過性及び雌雄生殖器官に投与に関連した所見は認められず、本剤は雌雄の受胎能、胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性は非常に低いと考えられた。そのため生殖発生毒性試験は実施しておらず、ヒトにおける妊婦、胎児又は出生児への影響が不明であることから設定した。
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。	9.6 乳汁中への移行に関する試験を行っておらず、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから設定した。
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。	9.7 9 ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、9 ヵ月未満の患者への影響が不明であることから設定した。
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。	9.8 臨床試験のデータがなく、高齢者への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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ので、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]	11.1.1 本剤の投与により、重度の infusion reaction であるアナフィラキシーの症状として、呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等が発現することがあることから、注意喚起するため設定した。また、生物学的製剤によるアナフィラキシーは投与直後または投与の数時間後、薬剤によっては 24 時間以降の発生が報告されており、本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられる。初回に発現したアナフィラキシーが重度又は難治性の場合は、アナフィラキシーを発現する可能性があることから、観察期間を延長することが望ましいため、設定した。
11.2 その他の副作用 ※1 参照	11.2 ムコ多糖症 II 型患者を対象とした本剤の国内及び海外での臨床試験の成績に基づき、設定した。
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]	14.1.1 国内で実施した第 II/III 相試験の治験薬管理手順書に基づき設定した。
14.1.2 溶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。	14.1.2 溶け残り及び泡立ちを防止するため、設定した。
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。	14.1.3 泡立ちを防止するため、及び注射剤における一般的な注意として設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	14.1.4 無菌性の維持の観点から、調製後は速やかに使用すること、残液は廃棄し、再使用や保存をしないことを注意喚起するため設定した。 14.1.5 再使用や保存をしないことを注意喚起するため設定した。 14.2.1 本剤はタンパク質製剤であり、溶解時に不溶性微粒子を生成する可能性があるため、0.2 μm のインラインフィルターを通して投与することを設定した。 14.2.2 他の注射剤との混合時の配合変化等の検討は実施していないことから、他剤との混注を行わないよう設定した。
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。	 15.1.1 本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対する中和抗体が産生され、安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性があることから、重要な情報であると判断したため設定した。 15.1.2 臨床試験のデータがなく、女性への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

※1　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（33.3%）、悪寒	疲労
臨床検査		心電図 QT 延長
傷害、中毒および処置合併症		注入に伴う反応

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本剤の一般的名称（JAN）は、以下の通りである（令和2年3月10日付薬食審査発0310第1号通知）。

登録番号：301-4-B3

一般的名称：

（日本名）：パビナフスプ アルファ（遺伝子組換え）

（英名） ：Pabinafusp Alfa (Genetical Recombination)

1.9.2 INN

INN 収載名称	pabinafusp alfa
INN 収載誌	WHO Drug Information, 2019, Vol.33, No.3, List 82, Page 659-60.