1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">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300000）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。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">別紙1のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">ムコ多糖症II型</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・含量</td><td colspan="6">原体：パビナフスプ原液
製剤 (予定される製剤名)：イズカーゴ点滴静注用10 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="6">毒性</td><td colspan="6">＜単回投与＞
単回投与毒性試験は実施していない。各反復投与毒性試験の初回投与後に死亡例はなく、一般状態に異常は認められなかった。
＜反復投与＞</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与
経路</td><td>投与
期間</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>無毒性量
(mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>Cynomolgus monkey</td><td>Intravenous</td><td>4 weeks,
1 dose/week,
5 doses</td><td>0, 3, 10, 30</td><td>30</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>Juvenile cynomolgus monkey</td><td>Intravenous</td><td>4 weeks,
1 dose/week,
5 doses</td><td>0, 3, 10, 30</td><td>30</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>Cynomolgus monkey</td><td>Intravenous</td><td>26 weeks,
1 dose/week,
27 doses</td><td>0, 3, 10, 30</td><td>30</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="3">副作用発現割合：33名/62名 ＝53.2%
副作用の種類　(件数 (例数))
発熱　(42件(18名))
蕁麻疹　(11件 (9名))
注入に伴う反応 (9件 (4名))
紅斑　(7件 (3名))
嘔吐　(6件 (3名))
頭痛　(8件 (2名))
疲労　(5件 (1名))　等</td><td colspan="3">臨床検査値異常発現割合：4名/62名 ＝6.5%
臨床検査値異常の種類 (件数)
体温上昇　(2件)
心電図QT延長　(1件)
ハプトグロビン減少　(1件)</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="6">ＪＣＲファーマ株式会社　原体：製造、製剤：製造</td></tr>
</table>

別紙 1

パビナフスプ アルファ（遺伝子組換え）の構造式

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抗体とヒトイズロン酸-2-スルファターゼの遺伝子組換え融合糖タンパク質である。975 個のアミノ酸からなるヒトトランスフェリン受容体を特異的に認識するヒト化抗体重鎖（γ1 鎖）を N 末端側に融合したヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（H 鎖-IDS）2 分子及び 219 個のアミノ酸からなるヒトトランスフェリン受容体を特異的に認識するヒト化抗体軽鎖（κ 鎖）（L 鎖）2 分子から構成される。H 鎖-IDS 内にそれぞれ 9 本の N 結合型糖鎖を有する。パビナフスプ アルファの H 鎖-IDS のアミノ酸配列を図 1 に、L 鎖のアミノ酸配列を図 2 に示す。主な糖鎖の推定構造を図 3 に示す。

また、ポリペプチド部分の分子式及び分子量（2010 年国際原子量表から算出）は下記のとおりであった。

$C_{11906}H_{18168}N_{3120}O_{3616}S_{70}$：265110.93（タンパク質部分、4 本鎖）

H 鎖-IDS $C_{4895}H_{7446}N_{1272}O_{1469}S_{29}$：108547.02

L 鎖 $C_{1058}H_{1642}N_{288}O_{339}S_{6}$：24012.47

```
EVQLVQSGAE  VKKPGESLKI  SCKGSGYSFT  NYWLGWVRQM  PGKGLEWMGD    50
IYPGGDYPTY  SEKFKVQVTI  SADKSISTAY  LQWSSLKASD  TAMYYCARSG   100
NYDEVAYWGQ  GTLVTVSSAS  TKGPSVFPLA  PSSKSTSGGT  AALGCLVKDY   150
FPEPVTVSWN  SGALTSGVHT  FPAVLQSSGL  YSLSSVVTVP  SSSLGTQTYI   200
CNVNHKPSNT  KVDKKVEPKS  CDKTHTCPPC  PAPELLGGPS  VFLFPPKPKD   250
TLMISRTPEV  TCVVVDVSHE  DPEVKFNWYV  DGVEVHNAKT  KPREEQYNST   300
YRVVSVLTVL  HQDWLNGKEY  KCKVSNKALP  APIEKTISKA  KGQPREPQVY   350
TLPPSRDELT  KNQVSLTCLV  KGFYPSDIAV  EWESNGQPEN  NYKTTPPVLD   400
SDGSFFLYSK  LTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMH  EALHNHYTQK  SLSLSPGKGS   450
SETQANSTTD  ALNVLLIIVD  DLRPSLGCYG  DKLVRSPNID  QLASHSLLFQ   500
NAFAQQAVCA  PSRVSFLTGR  RPDTTRLYDF  NSYWRVHAGN  FSTIPQYFKE   550
NGYVTMSVGK  VFHPGISSNH  TDDSPYSWSF  PPYHPSSEKY  ENTKTCRGPD   600
GELHANLLCP  VDVLDVPEGT  LPDKQSTEQA  IQLLEKMKTS  ASPFFLAVGY   650
HKPHIPFRYP  KEFQKLYPLE  NITLAPDPEV  PDGLPPVAYN  PWMDIRQRED   700
VQALNISVPY  GPIPVDFQRK  IRQSYFASVS  YLDTQVGRLL  SALDDLQLAN   750
STIIAFTSDH  GWALGEHGEW  AKYSNFDVAT  HVPLIFYVPG  RTASLPEAGE   800
KLFPYLDPFD  SASQLMEPGR  QSMDLVELVS  LFPTLAGLAG  LQVPPRCPVP   850
SFHVELCREG  KNLLKHFRFR  DLEEDPYLPG  NPRELIAYSQ  YPRPSDIPQW   900
NSDKPSLKDI  KIMGYSIRTI  DYRYTVWVGF  NPDEFLANFS  DIHAGELYFV   950
DSDPLQDHNM  YNDSQGGDLF  QLLMP
```

図 1　H 鎖-IDS のアミノ酸配列

N298、N456、N540、N569、N671、N705、N750、N938、N962：糖鎖結合
C-C：ジスルフィド結合
下線部：相補性決定領域

DIVMTQTPLS　LSVTPGQPAS　ISCRSSQSLV　HSNGNTYLHW　YLQKPGQSPQ　50

LLIYKVSNRF　SGVPDRFSGS　GSGTDFTLKI　SRVEAEDVGV　YYCSQSTHVP　100

WTFGQGTKVE　IKRTVAAPSV　FIFPPSDEQL　KSGTASVVCL　LNNFYPREAK　150

VQWKVDNALQ　SGNSQESVTE　QDSKDSTYSL　SSTLTLSKAD　YEKHKVYACE　200

VTHQGLSSPV　TKSFNRGEC

図 2　L 鎖のアミノ酸配列

C-C：ジスルフィド結合
下線部：相補性決定領域

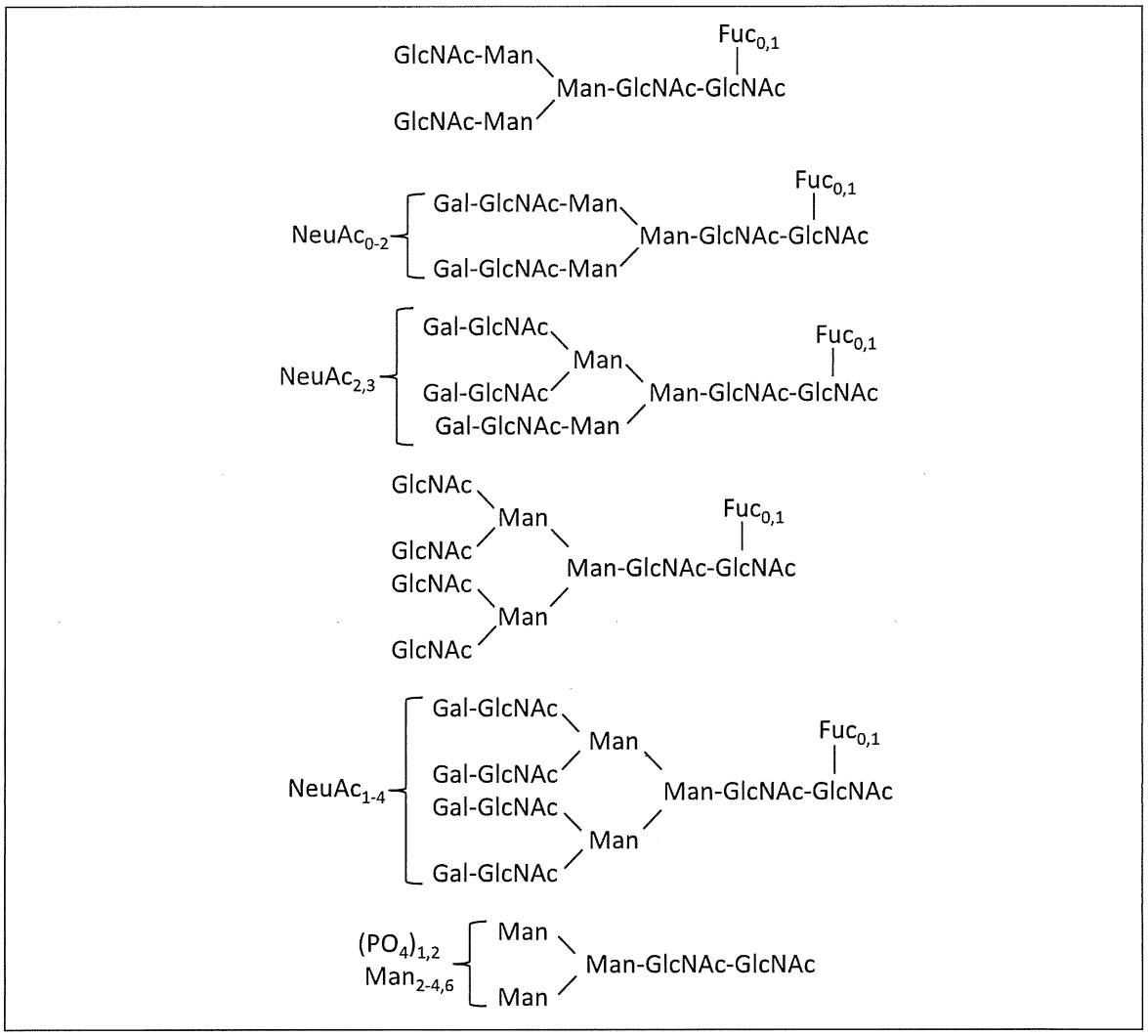


図 3　主な糖鎖の推定構造

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	パビナフスプ アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	イズカーゴ点滴静注用 10 mg
申請者：	ＪＣＲファーマ株式会社
効能・効果：	ムコ多糖症 II 型
用法・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。
生物由来原料等の使用の有無	☑使用　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ☑動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名： マスターセルバンク（チャイニーズハムスター卵巣細胞）
生物由来原料等の使用目的	☑宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別添 1-1 に記載
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	ウイルス等の不活化及び除去処理は実施していない
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ウイルスクリアランス試験では、モデルウイルスとしてマウス白血病ウイルス（MuLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス 3 型（Reo-3）及びマウス微小ウイルス（MVM）の計 4 種を選定した。 原薬製造工程の MuLV、PRV、Reo-3 及び MVM に対する総ウイルスクリアランス指数はそれぞれ≥15.15、≥10.78、≥9.14 及び≥5.69 であり、効果的なウイルスクリアランス能を持つことが示された。 安全性評価として 1 回投与量（140 mg）当たりに混入する可能性のあるウイルス様粒子数を計算した結果、[redacted]個以下となり、製造工程が十分なウイルスクリアランス能を持つことが示された（別添 1-2 参照）。
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添 1-2 に記載

使用した生物由来原料等の名称	マスターセルバンク（チャイニーズハムスター卵巣細胞）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、 ☑動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☑宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他 （　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	宿主細胞として用いたCHO-K1細胞は [redacted] より入手したものである。 別添 1-1 に記載
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	セルバンクのため、ウイルス等の不活化及び除去処理は実施していない。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1-2 に記載
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 1-2 に記載

別添 1-1

以下の評価を総合して、マスターセルバンク（MCB）の感染症についてのリスクの蓋然性が低いことは明確であると判断した。

【原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容】

発現ベクター導入の段階から宿主細胞である CHO-K1 細胞以外の動物由来原料は使用していない。また、宿主細胞として用いた CHO-K1 細胞についても発現ベクター導入の段階では無血清培地に馴化されており、細胞の継代及び維持において動物由来原料は使用していない。

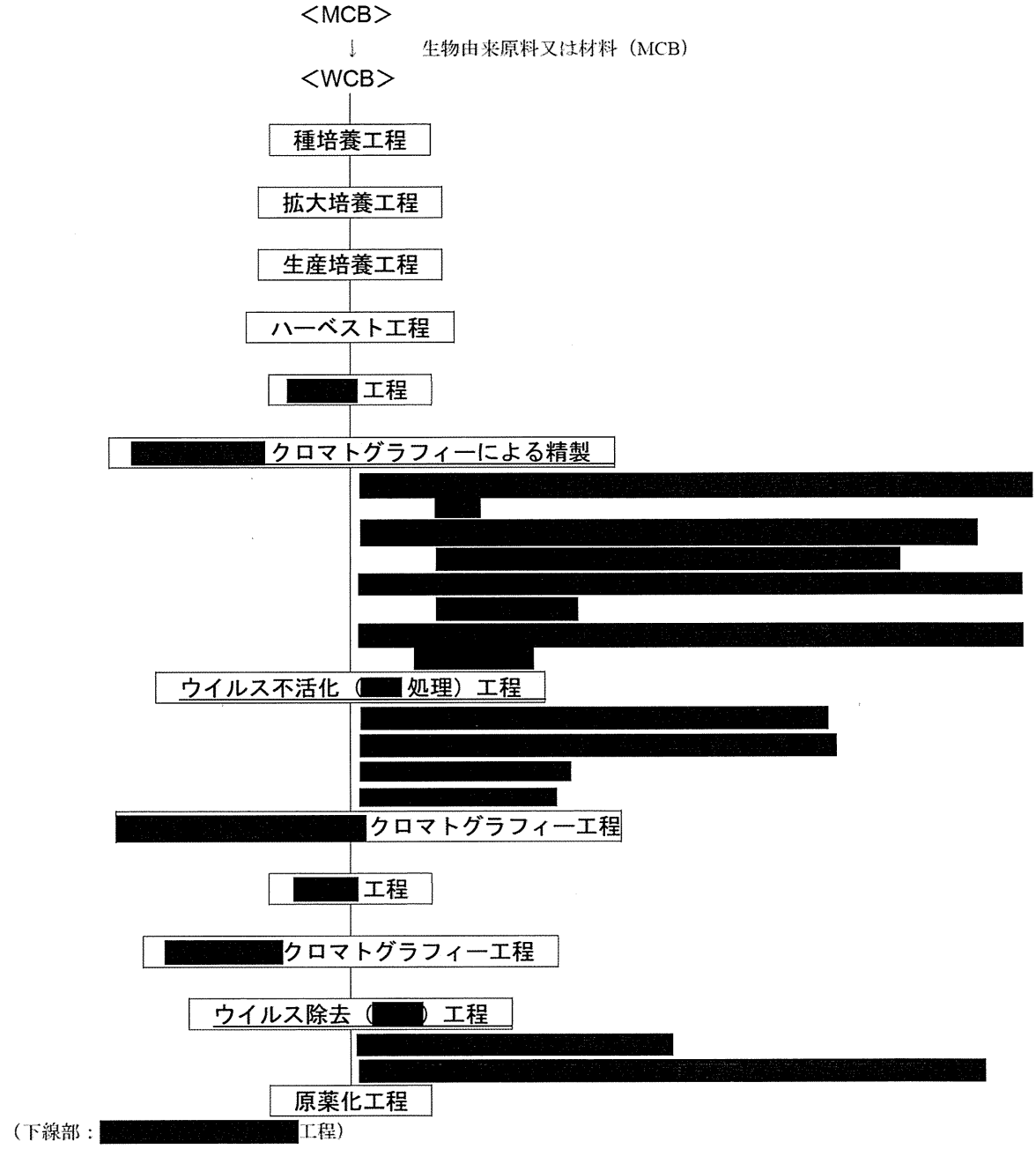
作製した MCB に対して、表 1 に示す純度試験を実施した結果、ウイルス等の混入は認められなかった。

表 1　非ウイルス性感染性物質及びウイルスの試験結果一覧

試験方法		試験結果
無菌		陰性
マイコプラズマ (培養法及び指標細胞を用いた DNA 染色法)		陰性
ウイルス	電子顕微鏡観察	レトロウイルス様粒子以外の微生物は検出されなかった。 レトロウイルス様 A 型粒子：全[redacted]細胞中[redacted]細胞で検出 レトロウイルス様 C 型粒子：全[redacted]細胞中[redacted]細胞で検出
	逆転写酵素活性	わずかに検出された
	感染性試験	陰性
	in vitro 試験 (指標細胞：MRC-5 細胞、Vero 細胞及び CHO-K1 細胞)	陰性
	in vivo 試験 (接種動物：成熟マウス、乳のみマウス及び発育鶏卵)	陰性
	マウス抗体産生試験	陰性
	ハムスター抗体産生試験	陰性
	ウシウイルス試験	陰性
	ブタウイルス試験	陰性
	ヒトウイルス試験	陰性

別添 1-2

1. 製造工程の概要



2. ウイルスクリアランス試験結果

除去工程	総ウイルスクリアランス指数 a)			
	MuLV	PRV	Reo-3	MVM
[redacted]クロマトグラフィー工程	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス不活化（[redacted]処理）工程	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去（[redacted]）工程	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≥15.15	≥10.78	≥9.14	≥5.69

[redacted]

a) 常用対数で示す。各工程について最小の値を用いて計算した。

b) [redacted]

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

資料番号	表題等	実施場所（国内／海外）	掲載誌名	評価資料・参考資料
3.2.S.1　一般情報				
3.2.S.1.1	名称	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	構造	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2　製造				
3.2.S.2.1	製造業者	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセスコントロール	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3　原材料の管理				
3.2.S.2.3.1	原薬の製造に使用される原材料	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3.2	生物起源の原材料の管理	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3.3	培地及び溶液の組成	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3.4	発現ベクターの構築	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3.5	無血清浮遊化高生産株の選択と樹立	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3.6	マスターセルバンクの調製	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3.7	マスターセルバンクの特性解析及び純度試験	国内	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

資料番号	表題等	実施場所（国内／海外）	掲載誌名	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.8	ワーキングセルバンクの調製	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3.9	ワーキングセルバンクの特性解析及び純度試験	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3.10	医薬品製造のためにin vitro細胞齢の上限にまで培養された細胞の調製及び特性解析と純度試験	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3.11	実験用セルバンクの調製	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3.12	セルバンクの安定性	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3.13	セルバンクの更新及び廃棄基準	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.3　特性				
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明				
3.2.S.3.1.1	一次構造及び高次構造	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.3.1.2	糖組成及び糖鎖構造解析	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.3.1.3	分子量	国内	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

資料番号	表題等	実施場所（国内／海外）	掲載誌名	評価資料・参考資料
3.2.S.3.1.4	物理的化学的性質	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.3.1.5	生物学的性質	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	不純物	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4　原薬の管理				
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.5　標準品又は標準物質				
3.2.S.5	標準品又は標準物質	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.6　容器及び施栓系				
3.2.S.6	容器及び施栓系	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	国内	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

資料番号	表題等	実施場所 （国内／海外）	掲載誌名	評価資料・ 参考資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3 安定性データ				
3.2.S.7.3.1	長期保存試験	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3.2	その他条件の試験	国内	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

資料番号	表題等	実施場所（国内／海外）	掲載誌名	評価資料・参考資料
3.2.P.1　製剤及び処方				
3.2.P.1	製剤及び処方	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2　製剤開発の経緯				
3.2.P.2	製剤開発の経緯	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3　製造				
3.2.P.3.1	製造者	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4　添加剤の管理				
3.2.P.4	添加剤の管理	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5　製剤の管理				
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	国内	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

資料番号	表題等	実施場所（国内／海外）	掲載誌名	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6　標準品又は標準物質				
3.2.P.6	標準品又は標準物質	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.7　容器及び施栓系				
3.2.P.7	容器及び施栓系	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8　安定性				
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3　安定性データ				
3.2.P.8.3.1	長期保存試験	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3.2	加速試験	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3.3	苛酷試験（温度）	国内	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

資料番号	表題等	実施場所 （国内／海外）	掲載誌名	評価資料・ 参考資料
3.2.P.8.3.4	苛酷試験（光）	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3.5	使用時の安定性	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3.6	溶解後の安定性	国内	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A　その他

資料番号	表題等	実施場所（国内／海外）	掲載誌名	評価資料・参考資料
3.2.A.1　製造施設及び設備				
3.2.A.1.1	製造施設及び設備（原薬）	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.1.2	製造施設及び設備（製剤）	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.3	添加剤	国内	社内資料	評価資料

3.2.R　各極の要求資料

資料番号	表題等	実施場所（国内／海外）	掲載誌名	評価資料・参考資料
	添付なし	国内	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌名等	引用 CTD No.
3.3.1	Magnusson T, Haase R, Schleef M, Wagner E, Ogris M. Sustained, high transgene expression in liver with plasmid vectors using optimized promoter-enhancer combinations. J Gene Med. 2011; 13(7-8): 382-91.	2.3.S 3.2.S.2.3.4
3.3.2	Ley D, Harraghy N, Le Fourn V, Bire S, Girod PA, Regamey A, et al. MAR elements and transposons for improved transgene integration and expression. PLoS One. 2013; 8(4).	2.3.S 3.2.S.2.3.4
3.3.3	Martin P, Albagli O, Poggi MC, Boulukos KE, Pognonec P. Development of a new bicistronic retroviral vector with strong IRES activity. BMC Biotechnol. 2006; 6: 4.	2.3.S 3.2.S.2.3.4
3.3.4	Puck TT, Cieciura SJ, and Robinson A. Genetics of somatic mammalian cells. III. Long-term cultivation of euploid cells from human and animal subjects. J Exp Med. 1958; 108: 945-56.	2.3.S 3.2.S.2.3.5
3.3.5	Kao FT and Puck TT. Genetics of somatic mammalian cells, VII. Induction and isolation of nutritional mutants in Chinese hamster cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1968; 60: 1275-81.	2.3.S 3.2.S.2.3.5
3.3.6	吉村昭彦　CHO　蛋白質核酸酵素1988; 33: 87-8.	2.3.S 3.2.S.2.3.5
3.3.7	Adamson SR. Experiences of virus, retrovirus and retrovirus-like particles in Chinese hamster ovary (CHO) and hybridoma cells used for production of protein therapeutics. Dev Biol Stand. 1998; 93: 89-96.	2.3.S 3.2.S.2.3.5 3.2.S.2.3.7
3.3.8	Shepherd AJ, Wilson NJ, and Smith KT. Characterisation of endogenous retrovirus in rodent cell lines used for production of biologicals. Biologicals. 2003; 31 (4) : 251-60.	2.3.S 3.2.S.2.3.5 3.2.S.2.3.7
3.3.9	Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Points to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use. 1997	2.3.S 3.2.S.2.3.5 3.2.S.2.3.7

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌名等	引用 CTD No.
3.3.10	Coller HA and Coller BS. Statistical analysis of repetitive subcloning by the limiting dilution technique with a view toward ensuring hybridoma monoclonality. HYBRIDOMA. 1983; 2: 91-6.	2.3.S 3.2.S.2.3.5
3.3.11	Liu H, May K. Disulfide bond structures of IgG molecules: structural variations, chemical modifications and possible impacts to stability and biological function. mAbs. 2012; 4(1): 17-23	2.3.S 3.2.S.3.1.1
3.3.12	Demydchuk M, Hill CH, Zhou A, Bunkóczi G, Stein PE, Marchesan D, et al. Insights into Hunter syndrome from the structure of iduronate-2-sulfatase. Nature Communications. 2017; 8: 15786, doi: 10.1038/ncomms15786.	2.3.S 3.2.S.3.1.1
3.3.13	An Y, Zhang Y, Mueller HM, Shameem M, Chen X. A new tool for monoclonal antibody analysis: application of IdeS proteolysis in IgG domain-specific characterization. mAbs. 2014; 6(4): 879-93.	2.3.S 3.2.S.3.1.1
3.3.14	Bernhard Schmidt, Thorsten Selmer, Arnd Ingendoh, and Kurt von Figura. A novel amino acid modification in sulfatases that is defective in multiple sulfatase deficiency. Cell, 1995; 82 : 271-278	2.3.S 3.2.S.3.1.1
3.3.15	Jefferis R. Glycoforms of human IgG in health and disease. Trend Glycosci Glycotechnol. 2009; 21 : 105-17.	2.3.S 3.2.S.3.1.2
3.3.16	「抗体医薬における細胞構築・培養・ダウンストリームのすべて」第6編　品質管理・評価第2章　超遠心分析による蛋白質凝集体の評価（平成27年3月31日、シーエムシー出版）	2.3.S 3.2.S.3.1.3
3.3.17	Wolter T, Richter A. Assays for controlling host-cell impurities in biopharmaceuticals. BioProcess Int. 2005; Feb: 40-6.	2.3.S 3.2.S.4.5
3.3.18	WHO Expert Committee on Biological Standardization 47th report(1996年10月7～11日、ジュネーブ)	2.3.S 3.2.S.4.5

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌名等	引用 CTD No.
3.3.19	Berton E, Haughey D. Studies of the safety, pharmacokinetics and immunogenicity of repeated doses of intravenous staphylococcal protein A in cynomolgus monkeys. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2014; 115: 448-55.	2.3.S 3.2.S.4.5
3.3.20	Mohan S, Baylink DJ. IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGF-dependent and -independent mechanisms. J. Endocrinol. 2002; 175 (1): 19–31.	2.3.S 3.2.S.4.5
3.3.21	von der Thüsen JH, Borensztajn KS, Moimas S, van Heiningen S, Teeling P, van Berkel Theo J.C., et al. IGF-1 has plaque-stabilizing effects in atherosclerosis by altering vascular smooth muscle cell phenotype. Am. J. Pathol. 2011; 178 (2): 924–34.	2.3.S 3.2.S.4.5
3.3.22	Tomas FM, Knowles SE, Owens PC, Chandler CS, Francis GL, Read LC, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and especially IGF-I variants are anabolic in dexamethasone-treated rats. Biochem. J. 1992; 282 (Pt 1): 91–7.	2.3.S 3.2.S.4.5
3.3.23	インタビューフォーム ソマゾン注射用10 mg（2019年12月改訂、第7版）	2.3.S 3.2.S.4.5
3.3.24	Jane C. Wright, Vera B. Dolgopol, Myra Logan, Aaron Prigot, Louis T. Wright. Clinical evaluation of puromycin in human neoplastic disease. AMA Arch Intern Med. 1955; 96 (1): 61-77.	2.3.S 3.2.S.4.5
3.3.25	Clarke LA, Rebelo CS, Gonçalves J, Boavida MG, Jordan P. PCR amplification introduces errors into mononucleotide and dinucleotide repeat sequences. Mol Pathol. 2001; 54(5): 351-3.	3.2.S.2.3.7
3.3.26	Ono K, Satoh M, Yoshida T, Ozawa Y, Kohara A, Takeuchi M, Mizusawa H, Sawada H. Species identification of animal cells by nested PCR targeted to mitochondrial DNA. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2007; 43: 168-75.	3.2.S.2.3.7
3.3.27	Stephenson RC, Clarke S. Succinimide formation from aspartyl and asparaginyl peptides as a model for the spontaneous degradation of proteins. The Journal of Biological Chemistry. 1989; 264(11): 6164-70	3.2.S.3.1.1

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌名等	引用 CTD No.
3.3.28	生物化学実験法23 糖蛋白質糖鎖研究法 高橋禮子（1989年、学会出版センター）	3.2.S.3.1.2
3.3.29	医薬品添加物事典 2016	2.3.P 3.2.P.2

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	JR-141原薬（ロット番号[redacted]）の品質試験（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社	社内資料	評価資料	国内
4.2.1.1.2	Kinetic Analysis of Binding Interaction between RP-2703 and Human/Cynomolgus Monkey Transferrin Receptor ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社	社内資料	参考資料	国内
4.2.1.1.3	Kinetic Analysis of Binding Interaction between JR-141 and Cynomolgus Monkey Transferrin Receptor ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社	社内資料	評価資料	国内
4.2.1.1.4	Kinetic Analysis of Binding Interaction between JR-141/RP-2702 and Mannose 6-phosphate Receptor ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社	社内資料	評価資料	国内
4.2.1.1.5	Cellular Uptake Assay of JR-141 in normal human fibroblasts ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社	社内資料	評価資料	国内
4.2.1.1.6	Effects of 12-Week Repeated Intravenous Administration of JR-141 on Glycosaminoglycan Concentrations in the Urine, Tissues and Cerebrospinal Fluid in Human Transferrin-receptor Knock-in/Iduronate-2-sulfatase Gene Knock-out Mice ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.1.1.7	Effects of JR-141 on Glycosaminoglycan Concentrations, Central Nervous System Disorder and Pathological Changes by 36-Week Repeated Intravenous Administration in Human Transferrin-receptor Knock-in/Iduronate-2-sulfatase Gene Knock-out Mice ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社/[redacted]	社内資料	評価資料	国内

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
4.2.1.2　副次的薬理試験						
4.2.1.2.1	Evaluation of Inhibitory Effect of JR-141 on Transferrin/Transferrin Receptor Binding ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社	社内資料	評価資料	国内
4.2.1.2.2	Evaluation of Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity of JR-141 ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社	社内資料	評価資料	国内
4.2.1.2.3	Evaluation of Complement-dependent Cellular Cytotoxicity of JR-141 ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社	社内資料	評価資料	国内
4.2.1.2.4	Kinetic Analysis of Binding Interaction between JR-141 and Neonatal Fc Receptor (FcRn) ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社	社内資料	評価資料	国内
4.2.1.3　安全性薬理試験						
	添付なし					
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
	添付なし					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	Analytical method validation for the determination of JR-141 concentration in mouse plasma and tissues by electrochemiluminescent assay ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社	社内資料	評価資料	国内
4.2.2.1.2	Analytical method validation for the determination of Idursulfase concentration in mouse plasma and tissues by electrochemiluminescent assay ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.2.1.3	Analytical method validation for the determination of JR-141 concentration in monkey plasma and central nervous tissues by electrochemiluminescent assay ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.2.1.4	Analytical method validation for the determination of JR-141 concentration in monkey plasma by electrochemiluminescent assay ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.2.1.5	Analytical method validation for the determination of anti-JR-141 antibody in mouse plasma by electrochemiluminescent assay ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.2.1.6	Analytical method validation for the detection of anti-Elaprase antibody in mouse plasma by electrochemiluminescent assay ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.2.1.7	Analytical method validation for the detection of anti-JR-141 antibody in monkey plasma by electrochemiluminescent assay ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.2.1.8	Analytical method validation for the detection of anti-JR-141 neutralizing antibody in monkey plasma by electrochemiluminescent assay ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
4.2.2.2　吸収						
	添付なし					
4.2.2.3　分布						
4.2.2.3.1	A Comparative Biodistribution Study of JR-141 and Idursulfase in Human TfR KI/Ids KO Mice ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ＪＣＲファーマ株式会社／[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.2.3.2	A Blood-Brain-Barrier-Penetrating Anti-human Transferrin Receptor Antibody Fusion Protein for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II	該当なし	ＪＣＲファーマ株式会社／[redacted]	Molecular Therapy Vol. 26 No 5 May 2018	参考資料	国内
4.2.2.3.3	A Biodistribution Study of JR-141 in Cynomolgus Monkeys ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.2.3.4	A biodistribution study of ^{125}I-labeled JR-141 in cynomolgus monkeys ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.2.3.5	A comparative biodistribution study of ^{125}I-labeled JR-141 and RP-2703 in cynomolgus monkeys ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考資料	国内
4.2.2.3.6	A placental transportability evaluation of JR-141 in cynomolgus monkeys ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
4.2.2.4　代謝						
	添付なし					
4.2.2.5　排泄						
	添付なし					
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用						
	添付なし					
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
	添付なし					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
	添付なし					
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	A preliminary 4-week intermittent intravenous dose toxicity study of RP-2703 in cynomolgus monkeys ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考資料	国内
4.2.3.2.2	A 4-Week Intermittent Intravenous Dose Toxicity Study of JR-141 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.3.2.3	A 4-Week Intermittent Intravenous Dose Toxicity Study of JR-141 in Juvenile Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.3.2.4	A 26-Week Intermittent Intravenous Dose Toxicity Study of JR-141 in Cynomolgus Monkeys Followed by an 8-Week Recovery Period ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験						
	添付なし					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験						
	添付なし					
4.2.3.4　がん原性試験						
4.2.3.4.1　長期がん原性試験						
	添付なし					
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験						
	添付なし					
4.2.3.4.3　その他の試験						
	添付なし					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
	添付なし					
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
	添付なし					
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
	添付なし					
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験						
	添付なし					
4.2.3.6　局所刺激性試験						
	添付なし（4.2.3.2.2、4.2.3.2.3、4.2.3.2.4参照）					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.1　抗原性試験						
	添付なし					
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
	添付なし					
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
	添付なし					
4.2.3.7.4　依存性試験						
	添付なし					
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
	添付なし					
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
	添付なし					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
4.2.3.7.7　その他の試験						
4.2.3.7.7.1	Tissue Cross-Reactivity of Mouse Anti-human Transferrin Receptor Monoclonal Antibody with Human and Cynomolgus Monkey Tissues in Vitro ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考資料	国内
4.2.3.7.7.2	Tissue Cross-Reactivity of JR-141 with Human Tissues in Vitro ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌名等	引用 CTD No.
4.3.1	Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007; 24(9):1759-71.	2.6.1 2) 2.6.2 1)
4.3.2	Garcia AR, DaCosta JM, Pan J, Muenzer J, Lamsa JC. Preclinical dose ranging studies for enzyme replacement therapy with idursulfase in a knock-out mouse model of MPS II. Mol Genet Metab. 2007; 91(2): 183-90.	2.4 1) 2.6.2 3)
4.3.3	JCR001 Completion Report, [redacted]	2.4 2) 2.6.2 4)
4.3.4	Bellettato CM, Scarpa M. Pathophysiology of neuropathic lysosomal storage disorders. J Inherit Metab Dis. 2010; 33(4): 347-62.	2.6.2 6)
4.3.5	Bigger BW, Begley DJ, Virgintino D, Pshezhetsky AV. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. Mol Genet Metab. 2018; 125(4): 322-31.	2.6.2 8)
4.3.6	Miyaoka T, Seno H, Ishino H. Increased expression of Wnt-1 in schizophrenic brains. Schizophr Res. 1999; 38(1): 1-6.	2.6.2 9)
4.3.7	Lin X. Functions of heparan sulfate proteoglycans in cell signaling during development. Development. 2004; 131(24): 6009-21.	2.6.2 10)
4.3.8	Inatani M, Irie F, Plump AS, Tessier-Lavigne M, Yamaguchi Y. Mammalian brain morphogenesis and midline axon guidance require heparan sulfate. Science. 2003; 302(5647): 1044-6.	2.6.2 11)
4.3.9	Wuyts W, Roland D, Lüdecke HJ, Wauters J, Foulon M, Van Hul W, et al. Multiple exostoses, mental retardation, hypertrichosis, and brain abnormalities in a boy with a de novo 8q24 submicroscopic interstitial deletion. Am J Med Genet. 2002; 113(4): 326-32.	2.6.2 12)
4.3.10	Reuter MS, Musante L, Hu H, Diederich S, Sticht H, Ekici AB, et al. NDST1 missense mutations in autosomal recessive intellectual disability. Am J Med Genet A. 2014; 164A(11): 2753-63.	2.6.2 13)
4.3.11	McGlynn R, Dobrenis K, Walkley SU. Differential subcellular localization of cholesterol, gangliosides, and glycosaminoglycans in murine models of mucopolysaccharide storage disorders. J Comp Neurol. 2004; 480(4):415-26.	2.6.2 14)
4.3.12	Constantopoulos G, Iqbal K, Dekaban AS. Mucopolysaccharidosis types IH, IS, II, and IIIA: glycosaminoglycans and lipids of isolated brain cells and other fractions from autopsied tissues. J Neurochem. 1980; 34(6): 1399-411.	2.6.2 15)
4.3.13	Huang JQ, Trasler JM, Igdoura S, Michaud J, Hanal N, Gravel RA. Apoptotic cell death in mouse models of GM2 gangliosidosis and observations on human Tay-Sachs and Sandhoff diseases. Hum Mol Genet. 1997; 6(11): 1879-85.	2.6.2 16)

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌名等	引用 CTD No.
4.3.14	Ohmi K, Kudo LC, Ryazantsev S, Zhao HZ, Karsten SL, Neufeld EF. Sanfilippo syndrome type B, a lysosomal storage disease, is also a tauopathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(20): 8332-7.	2.6.2 17)
4.3.15	Hendriksz CJ, Muenzer J, Vanderver A, Davis JM, Burton BK, Mendelsohn NJ, et al. Levels of glycosaminoglycans in the cerebrospinal fluid of healthy young adults, surrogate-normal children, and Hunter syndrome patients with and without cognitive impairment. Mol Genet Metab Rep. 2015; 5: 103-106.	2.6.2 18)
4.3.16	Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, et al. Iduronate-2-sulfatase with anti-human transferrin receptor antibody for neuropathic mucopolysaccharidosis II: A phase 1/2 trial. Mol Ther. 2019; 27(2): 456-64.	2.6.2 20)
4.3.17	Sonoda H, Morimoto H, Yoden E, Koshimura Y, Kinoshita M, Golovina G, et al. A blood-brain-barrier-penetrating anti-human transferrin receptor antibody fusion protein for neuronopathic mucopolysaccharidosis II. Mol Ther. 2018; 26(5): 1366-74.	2.4 3) 2.6.1 3) 2.6.2 5)
4.3.18	Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, 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(3): 267-77.	2.4 4) 2.6.1 1) 2.6.2 2) 2.6.6 1)
4.3.19	Beck MJ, Padgett EL, Bowman CJ, Wilson DT, Kaufman LE, Varsho BJ, et al. Nonclinical juvenile toxicity testing. III. Design considerations for nonclinical juvenile toxicity studies. In: Hood RD ed. Developmental and reproductive toxicology: a practical approach. Boca Raton: CRC Press; 2006: 274-80.	2.4 5) 2.6.6 2)
4.3.20	Ohashi T. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. Pediatr Endocrinol Rev. 2012; 10 Suppl 1: 26-34.	2.4 6) 2.6.6 6)
4.3.21	Tomatsu S, Montano AM, Molano ACS, Rowan D, Hintze JP, Carvalho CG, et al. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage doseases. In: Neurochemistry of metabolic diseases. (Surendran S ed.): Nova Science Publishers, Inc; 2011: 1-31.	2.4 7) 2.6.6 7)
4.3.22	Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009; 86: 328-44.	2.4 8) 2.6.6 8)
4.3.23	Trowbridge IS, Lopez F. Monoclonal antibody to transferrin receptor blocks transferrin binding and inhibits human tumor cell growth in vitro. Proc Natl Acad Sci USA. 1982; 79: 1175-79.	2.6.6 3)
4.3.24	Leoh LS, Daniels-Wells TR, Martinez-Maza O, Penichet ML. Insights into the effector functions of human IgG3 in the context of an antibody targeting transferrin receptor 1. Mol Immunol. 2015; 67(200): 407-15.	2.6.6 4)

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌名等	引用 CTD No.
4.3.25	Pardridge WM, Boado RJ, Patrick DJ, Ka-Wai Hui E, Lu JZ. Blood-brain barrier transport, plasma pharmacokinetics, and neuropathology following chronic treatment of the rhesus monkey with a brain penetrating humanized antibody against the human transferrin receptor. Mol Pharm. 2018; 15(11): 5207-16.	2.6.6 5)
4.3.26	Sato Y, Okuyama T. Novel enzyme replacement therapies for neuropathic mucopolysaccharidoses. Int J Mol Sci. 2020, 21(2). pii: E400.	2.6.2 7)
4.3.27	Hendriksz CJ, Muenzer J, Burton BK, Pan L, Wang N, Naimy H, et al. A cerebrospinal fluid collection study in pediatric and adult patients with Hunter syndrome. J Inborn Errors Mtab Screen. DOI: 10.1177/2326409815595821	2.6.2 19)

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　全臨床試験一覧表

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
	添付なし					
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
	添付なし					
5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書						
	添付なし					
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	Analytical method validation for the determination of JR-141 concentration in human plasma（試験番号：[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
5.3.1.4.2	Analytical method validation for the determination of JR-141 concentration in human CSF（試験番号：[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
5.3.1.4.3	Analytical Method Validation for the Detection of Anti-JR-141 Antibody and Anti-JR-141 Neutralizing Antibody in Human Plasma by Electrochemiluminescent Assay（試験番号：[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
5.3.1.4.4	Analytical Method Validation for the Detection of Anti-IDS (idursulfase) Antibody and Anti-IDS Neutralizing Antibody in Human Plasma by Electrochemiluminescent Assay（試験番号：[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
5.3.1.4.5	Validation of an Analytical Method for Determination of Glycosaminoglycan (Heparan sulfate and Dermatan sulfate) in Human Serum, Urine, and Cerebrospinal Fluid by LC/MS/MS（試験番号：[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
5.3.1.4.6	Validation of an Analytical Method for Determination of Total Glycosaminoglycan in Human Urine by Alcian Blue Assay（試験番号：[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
5.3.1.4.7	Partial validation of an Analytical Method for Determination of Glycosaminoglycan (Heparan sulfate and Dermatan sulfate) in Human Serum, Urine, and Cerebrospinal Fluid by LC/MS/MS（試験番号：[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価資料	国内
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書						
	添付なし					
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
	添付なし					
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
	添付なし					

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
	添付なし					
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
	添付なし					
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書						
	添付なし					
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書						
	添付なし					
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書						
	添付なし					
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
	添付なし					
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
	添付なし					

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
	添付なし					
5.3.5.2　非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	JR-141のムコ多糖症II型患者を対象とした第I/II相試験　総括報告書（試験番号：JR-141-101）	2017年3月～2017年10月	[redacted]など 計8医療機関	社内資料	評価資料	国内
5.3.5.2.2	JR-141のムコ多糖症II型患者を対象とした第II/III相試験　総括報告書（試験番号：JR-141-301）	2018年8月～2020年2月	[redacted]など 計19医療機関	社内資料	評価資料	国内
5.3.5.2.3	A phase II study of JR-141 in patients with mucopolysaccharidosis II　総括報告書（試験番号：JR-141-BR21）	2018年7月～2019年9月	[redacted]など 計2医療機関	社内資料	参考資料	海外
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	JR-141統合解析　解析報告書（JR-141-101、JR-141-301、JR-141-BR21）	－	－	－	－	－
5.3.5.4　その他の試験報告書						
	添付なし					
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書						
	添付なし					

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
5.3.7　患者データー覧表及び症例記録						
5.3.7.1　主要な試験の被験者一覧表						
5.3.7.1.1	被験者背景一覧表　（試験番号：JR-141-101）	－	－	－	－	－
5.3.7.1.2	被験者背景一覧表（試験番号：JR-141-301）	－	－	－	－	－
5.3.7.1.3	Listing of Demographic data（試験番号：JR-141-BR21）	－	－	－	－	－
5.3.7.2　被験者ごとの副作用一覧表						
5.3.7.2.1	有害事象一覧表（試験番号：JR-141-101）	－	－	－	－	－
5.3.7.2.2	有害事象一覧表（試験番号：JR-141-301）	－	－	－	－	－
5.3.7.2.3	Listing of Subjects with TEAEs（試験番号：JR-141-BR21）	－	－	－	－	－
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表						
5.3.7.3.1	死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象一覧表（試験番号：JR-141-101）	－	－	－	－	－
5.3.7.3.2	死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象一覧表（試験番号：JR-141-301）	－	－	－	－	－
5.3.7.3.3	Listing of Subjects with ESI（試験番号：JR-141-BR21）	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

資料番号	表題及び試験番号	試験期間	試験実施施設	掲載誌名	評価資料・参考資料	国内／海外
5.3.7.4 臨床検査値異常変動一覧表						
5.3.7.4.1	被験者ごとの臨床検査値一覧表（試験番号：JR-141-101）	－	－	－	－	－
5.3.7.4.2	被験者ごとの臨床検査値一覧表（試験番号：JR-141-301）	－	－	－	－	－
5.3.7.4.3	Listing of Subjects Shifting from Nomal at Baseline to Abnormal at Post-treatment on Laboratory（試験番号：JR-141-BR21）	－	－	－	－	－
5.3.7.5 臨床検査値変動図						
5.3.7.5.1	臨床検査項目のプロット図（試験番号：JR-141-101）	－	－	－	－	－
5.3.7.5.2	臨床検査項目のプロット図（試験番号：JR-141-301）	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌名等	引用 CTD No.
5.4.1	Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2000. p. 3421-52.	2.5.7 1)
5.4.2	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 日本臨牀社; 2012. p. 533-8.	2.5.7 2) 2.7.5.3 3)
5.4.3	奥山虎之. ムコ多糖症. 小児内科. 東京医学社; 2009; 41: 466-70.	2.5.7 3)
5.4.4	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 (1): 181-8.	2.5.7 4)
5.4.5	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 (3): 513-20.	2.5.7 5)
5.4.6	Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, 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 (3): 267-77.	2.5.7 6)
5.4.7	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.	2.5.7 7)
5.4.8	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.	2.5.7 8) 2.7.5.3 1)
5.4.9	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.	2.5.7 9)
5.4.10	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.	2.5.7 10)

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌名等	引用 CTD No.
5.4.11	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.	2.5.7 11)
5.4.12	Clarke LA. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9(2): 311-7.	2.5.7 12)
5.4.13	Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, Vijayaraghavan S, Perry V, Santra S, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. Genet Med. 2016; 18(1): 73-81.	2.5.7 13)
5.4.14	Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, et al. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. J Inherit Metab Dis. 2018; 41(6): 1235-46.	2.5.7 14)
5.4.15	Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations - Neurological signs and symptoms. Mol Genet Metab. 2017; 122S: 1-7.	2.5.7 15)
5.4.16	Holt JB, Poe MD, Escolar ML. Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II. Pediatrics. 2011; 127(5): e1258-65.	2.5.7 16)
5.4.17	Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med care. 2003; 41(5): 582-92.	2.5.7 17)
5.4.18	新版K式発達検査研究会. 表17「新K式2001」全領域DQの平均と標準偏差. 新版K式発達検査法（2001年版）標準化資料と実施法. 株式会社ナカニシヤ出版; 2008. p.67.	2.5.7 18) 2.7.5.3 13)
5.4.19	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.	2.5.7 19)
5.4.20	Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. Ital J Pediatr. 2018; 44(Suppl 2): 120.	2.5.7 21) 2.7.5.4 1)

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌名等	引用 CTD No.
5.4.21	戸松俊治, Montano AM. 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.	2.5.7 22) 2.7.5.3 7)
5.4.22	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. 診断と治療社; 2011. p. 190-6.	2.5.7 23) 2.7.5.3 8)
5.4.23	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. 診断と治療社; 2011. p. 51-5.	2.5.7 24) 2.7.5.3 9)
5.4.24	Sato Y and Okuyama T. Novel Enzyme Replacement Therapies for Neuropathic Mucopolysaccharidoses. Int J Mol Sci. 2020; 21 (2): 400.	2.5.7 25)
5.4.25	Bigger BW, Begley DJ, Virgintino D, Pshezhetsky AV. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. Mol Genet Metab. 2018; 125(4): 322-31.	2.5.7 27)
5.4.26	Wuyts W, Roland D, Lüdecke HJ, Wauters J, Foulon M, Van Hul W, et al. Multiple exostoses, mental retardation, hypertrichosis, and brain abnormalities in a boy with a de novo 8q24 submicroscopic interstitial deletion. Am J Med Genet. 2002; 113(4): 326-32.	2.5.7 28)
5.4.27	Walkley SU, Vanier MT. Secondary lipid accumulation in lysosomal disease. Biochim Biophys Acta. 2009; 1793(4): 726-36.	2.5.7 29)
5.4.28	Huang JQ, Trasler JM, Igdoura S, Michaud J, Hanai N, Gravel RA. Apoptotic cell death in mouse models of GM2 gangliosidosis and observations on human Tay-Sachs and Sandhoff diseases. Hum Mol Genet. 1997; 6(11): 1879-85.	2.5.7 30)
5.4.29	Pardridge WM. Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid. Fluids Barriers CNS. 2011 18; 8(1): 7.	2.7.5.2 2)
5.4.30	Elizabeth C.M. de Lange. PBPK modeling approach for predictions of human CNS drug brain distribution. Blood-brain barrier in drug discovery: optimizing brain exposure of CNS drugs and minimizing brain side effects for peripheral drugs. John Wiley & Sons; 2015. p. 300.	2.7.5.2 1)

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌名等	引用 CTD No.
5.4.31	鈴木康之. ムコ多糖症II型(Hunter病). ムコ多糖症UPDATE. 株式会社イーエヌメディックス; 2011. p. 106-10.	2.7.5.3 4)
5.4.32	Poulain FE, Yost HJ. Heparan sulfate proteoglycans: a sugar code for vertebrate development? Development. 2015; 142 (20): 3456-67.	2.7.5.3 10)
5.4.33	Hendriksz CJ, Muenzer J, Vanderver A, Davis JM, Burton BK, Mendelsohn NJ, et al. Levels of glycosaminoglycans in the cerebrospinal fluid of healthy young adults, surrogate-normal children, and Hunter syndrome patients with and without cognitive impairment. Mol Genet Metab Rep. 2015; 5: 103-6.	2.7.5.3 11)
5.4.34	Hendriksz CJ, Muenzer J, Burton BK, Pan L, Wang N, Naimy H, et al. A cerebrospinal fluid collection study in pediatric and adult patients with Hunter syndrome. J Inborn Errors Metab Screen. 2015; 1-5.	2.7.5.3 12)
5.4.35	Slade A, Isa F, Kyte D, Pankhurst T, Kerecuk L, Ferguson J, et al. Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13 (1): 61.	2.7.5.3 14)
5.4.36	Fioretti C, Mazzocco K, Riva S, Oilveri S, Masiero M, Pravettoni G. Research studies on patients' illness experience using the narrative medicine approach: a systematic review. BMJ Open. 2016; 6 (7): e011220.	2.7.5.3 15)
5.4.37	U.S. Department of health and human services food and drug administration center for drug evaluation and research (CDER), center for biologics evaluation and research (CBER). Patient-focused drug development: collecting comprehensive and representative input. Guidance for industry, food and drug administration staff, and other stakeholders: draft guidance June 2018.	2.7.5.3 16)
5.4.38	Tanaka N, Kida S, Kinoshita M, Morimoto H, Shibasaki T, Tachibana K, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid heparan sulfate as a biomarker of neuropathology in a murine model of mucopolysaccharidosis type II using high-sensitivity LC/MS/MS. Mol Genet Metab. 2018; 125 (1-2): 53-8.	2.7.5.3 17)
5.4.39	Muenzer J, Giugliani R, Scarpa M, Tylki-Szymańska A, Jego V, Beck M. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS). Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 161-11p.	2.5.7 31)