

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>ムコ多糖症Ⅱ型治療剤 イデュルスルファーゼ ベータ（遺伝子組換え）脳室内投与製剤 ヒンタラーゼ®脳室内注射液15mg Hunterase® ICV injection 15 mg</p>

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル1 mL中 イデュルスルファーゼ ベータ 15 mg
一般名	和名：イデュルスルファーゼ ベータ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Idursulfase beta (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年1月22日 薬価基準収載年月日：2021年4月20日 販売開始年月日：2021年4月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：クリニジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	クリニジェン株式会社 カスタマーセンター TEL 0120-192-109 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.clinigen.co.jp/medical/

本IFは2022年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	30
2. 製品の治療学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由	30
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	32
1. 販売名	4	8. 副作用	33
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
3. 構造式又は示性式	5	10. 過量投与	33
4. 分子式及び分子量	6	11. 適用上の注意	34
5. 化学名（命名法）又は本質	6	12. その他の注意	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	IX. 非臨床試験に関する項目	36
III. 有効成分に関する項目	7	1. 薬理試験	36
1. 物理化学的性質	7	2. 毒性試験	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	38
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	1. 規制区分	38
IV. 製剤に関する項目	8	2. 有効期間	38
1. 剤形	8	3. 包装状態での貯法	38
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	38
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	38
4. 力価	9	6. 同一成分・同効薬	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	7. 国際誕生年月日	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	38
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	38
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	39
9. 溶出性	9	11. 再審査期間	39
10. 容器・包装	9	12. 投薬期間制限に関する情報	39
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	39
12. その他	10	14. 保険給付上の注意	39
V. 治療に関する項目	11	X I. 文献	40
1. 効能又は効果	11	1. 引用文献	40
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. その他の参考文献	40
3. 用法及び用量	11	X II. 参考資料	41
4. 用法及び用量に関連する注意	12	1. 主な外国での発売状況	41
5. 臨床成績	12	2. 海外における臨床支援情報	41
VI. 薬効薬理に関する項目	18	X III. 備考	42
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	42
2. 薬理作用	18	2. その他の関連資料	42
VII. 薬物動態に関する項目	24		
1. 血中濃度の推移	24		
2. 薬物速度論的パラメータ	26		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	27		
4. 吸収	27		
5. 分布	27		
6. 代謝	28		
7. 排泄	28		
8. トランスポーターに関する情報	28		
9. 透析等による除去率	29		
10. 特定の背景を有する患者	29		
11. その他	29		

略語表

略語	英語	日本語
AUC	area under the curve;	薬物濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the curve from time zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間まで外挿した薬物濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the curve calculated to the last observable concentration at time t	投与 0 時間から t 時間後までの薬物濃度－時間曲線下面積
BBB	blood-brain barrier	血液脳関門
BLOQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GAG	glycosaminoglycan	グリコサミノグリカン
HS	heparan sulfate	ヘパラン硫酸
ICV	intracerebroventricular	脳室内
IDS	iduronate-2-sulfatase	イズロン酸-2-スルファターゼ
IKO	iduronate-2-sulfatase knock-out	IDS ノックアウト
IV	intravenous	静脈内
MPS II	mucopolysaccharidosis type II	ムコ多糖症 II 型
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
t _{1/2}	terminal half-life;	消失半減期
t _{max}	time at maximum concentration	最高濃度到達時間
Vd	volume of distribution	分布容積
WT	wild type	野生型

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イデュルスルファーゼ ベータは、遺伝子組換えヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）で、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-DG44 細胞）で産生される。本薬のタンパク質部分の構造は、既に本邦でムコ多糖症 II 型（MPS II、ハンター症候群、OMIM 309900）治療薬として承認されているイデュルスルファーゼと同一である。

MPS II は IDS 遺伝子（Xq28）の変異により IDS が欠乏することによって起きる X 染色体連鎖の異常で、主に男性に発症する、進行性の遺伝性代謝異常症である。デルマタン硫酸（DS）の蓄積は、一酸化窒素（NO）の放出と炎症反応の誘発によって細胞毒性を高め、ヘパラン硫酸（HS）の蓄積は、脳内のガングリオシド（GM2 および GM3）などの二次分子の蓄積を招き、それが脳内の炎症反応を促進させるミクログリアの活性化の原因となり¹⁾、細胞肥大・臓器肥大・組織障害・臓器機能不全をもたらすものである。

本邦では、MPS II は中枢神経障害を伴わない軽症型と、中枢神経障害を伴う重症型に大別され、さらに軽症型の患者はタイプ A と B、重症型の患者はタイプ C と D に分類されており²⁾、重症型フェノタイプが約 70% で、神経障害を起こすタイプの MPS II 患者では、神経の減弱が重度の認知障害を引き起こす可能性がある。

MPS II の治療として、イデュルスルファーゼを週 1 回体重 1 kg あたり 0.5 mg を点滴静脈内投与する酵素補充療法が挙げられるが、IDS は、高分子の糖タンパク質であり、血液脳関門（BBB）を通過しないと考えられており、心不全、閉塞性呼吸障害、関節可動制限、肝脾腫などが改善されている³⁾ものの、精神神経症状に対する作用が認められていない。また、もう一つの選択肢として骨髄移植（造血幹細胞移植）があるが、組織適合抗原（HLA）が一致するドナーは限られており、移植が可能な場合でも、生着不全や移植片対宿主反応などが生じるリスクがある。

そこで MPS II 疾患モデルマウス（IKO マウス）を用い、各組織中の HS 濃度を評価した。その結果、脳組織中の HS 量と CSF 中の HS 濃度の間には正の相関関係のあることを確認し、イデュルスルファーゼ ベータを ICV 投与することにより、脳組織中及び CSF 中の HS 濃度が併行して低下することが示された⁴⁾。さらに、同 IKO マウスを用いた 6 ヶ月間反復 ICV 投与薬理試験では、脳内と CSF 中の HS 濃度は有意に正の相関を示し、かつ、オープンフィールド試験では本剤の ICV 投与により、IKO マウスの多動性及び危険感知の低下が改善し、環境状況と合図、どちらの嫌悪的な刺激に対しても記憶力が高いことが示され、神経症状と CSF 中の HS 濃度の相関性が示された⁴⁾ ことより、CSF に薬物を送達させる新たな手段として、脳室内（ICV）投与デバイスを用いて本剤を直接 ICV 投与し、CSF 中 HS 濃度を主要評価項目とする医師主導治験（BHP001 試験）が 2016 年 6 月より開始された。

国内第 I/II 相試験（BHP001 試験）において、本剤を ICV 投与したときの有効性を検討したところ、本剤投与により CSF 中 HS 濃度の低下及び発達年齢の増加または低下減少が認められた。安全性においても忍容性が認められたため、本臨床試験データを基に「ムコ多糖症 II 型」を効能又は効果として製造販売承認申請を行い、2021 年 1 月に承認を取得した。

なお、本剤は 2020 年 3 月 17 日付で希少疾病用医薬品として指定されている（指定番号（R2 薬）第 462 号）。

外国においては、イデュルスルファーゼ ベータと同じ有効成分を使用した点滴静注用製剤が、韓国、中国、ロシア、カザフスタン、ベラルーシ、アルジェリアで製造販売承認を取得しており、マレーシア、インド、オマーン、トルコ、エジプト、ブラジル及びベネズエラで輸出許可を取得している。

いずれの国においても本剤と同じ脳室内投与製剤の承認はない。

2. 製品の治療学的特性

1. 疾患モデルマウス（IKO マウス）^{※1}において、ヒュンタラーゼを6ヵ月間反復脳室内投与することにより、脳内及び脳脊髄液（CSF）中へパラン硫酸（HS）濃度はそれぞれ有意に減少し、これらのHS濃度^{※2}は有意に正の相関を示した（ $r=0.847$ 、 $p<0.001$ ）。IKOマウスの多動性及び危険感知の低下は改善し、CSF中HS濃度と有意な相関がみられた。

※1：ムコ多糖症II型の動物モデルであるイズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）ノックアウトマウス（IKOマウス）

※2：へパラン硫酸（HS）は、ムコ多糖症II型の発症に重要なグルコサミノグリカン（GAG）の一種であり、ムコ多糖症II型の特異的なバイオマーカーとされている。

（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照）

2. 重症型ムコ多糖症II型患者を対象とした対照群のないオープンラベル試験において、ヒュンタラーゼを4週間に1回100週間脳室内投与することにより、CSF中HS濃度が低下し、新版K式発達検査2001（姿勢・運動、認知・適応領域、言語・社会の3領域合計）による発達年齢の増加または低下抑制が認められた。

（「V. 5. (4) 検証的試験」参照）

3. 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。
主な副作用（10%以上）として、嘔吐、悪心、蕁麻疹、血中ビリルビン増加、落ち着きのなさ、発熱が報告されている。

詳細は、添付文書の副作用及び臨床成績の結果を参照すること。

（「VIII. 8. 副作用」参照）

4. 本剤の投与には医療機器（植込み型脳脊髄液リザーバ）が必要なため、医療機器関連合併症等に対する適切な対応がとれるよう体制を整えておくこと。

（「I. 6. RMPの概要」、「VIII. 5. 重要な基本的注意」参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. ヒュンタラーゼは、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-DG44細胞）で産生されたイデュルスルファラーゼベータ（遺伝子組換え）であり、ムコ多糖症II型に対する酵素補充療法に使用される世界初の脳室内投与用製剤である。

（「I. 1. 開発の経緯」参照）

2. 薬剤が脳室に直接送達されるため、脳及び中枢神経系の細胞に到達することから、ムコ多糖症II型の精神運動発達遅滞などに対する効果が期待される。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：投与ガイド
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「ムコ多糖症II型」を効能又は効果として2020年3月17日付で厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（R2薬）第462号）を受けた。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。
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。
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。
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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
・医療機器関連併症	・アナフィラキシー	・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・長期投与時の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 of 医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報、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（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・製造販売後臨床試験 ・使用成績調査（全例調査）
有効性に関する調査・試験の計画 ・製造販売後臨床試験 ・一般使用成績調査（全例調査）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 of リスク最小化活動 ・添付文書による情報提供
追加 of リスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（投与ガイド）の作成及び配布

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

ヒュンタラーゼ®脳室内注射液 15 mg

(2) 洋名

Hunterase® ICV Injection 15 mg

(3) 名称の由来

ムコ多糖症Ⅱ型の別名 Hunter Syndrome に類似し、本剤と同じ有効成分である点滴静注用製剤の海外での販売名である「Hunterase」を活かせる日本語名として、「ヒュンタラーゼ」を採用した。

2．一般名

(1) 和名（命名法）

イデュルスルファーゼ ベータ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Idursulfase beta（Genetical Recombination）（JAN）

Idursulfase beta（INN）

(3) ステム

ステム：-ase 酵素

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

```

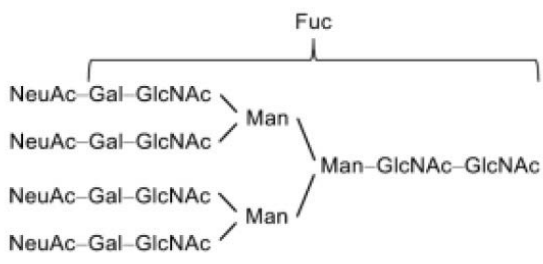
SETQANSTTD  ALNVLLIIVD  DLRPSLGCYG  DKLVRSPNID  QLASHSLLFQ
NAFAQQAVCA  PSRVSF LTGR  RPDTRRLYDF  NSYWRVHAGN  FSTIPQYFKE
NGYVTMSVGK  VFHPGISSNH  TDDSPYSWSF  PPYHPSSEKY  ENTKTCRGPD
GELHANLLCP  VDVLDPVPEGT  LPDKQSTEQA  IQLLEKMKTS  ASPFFLAVGY
HKPHIPFRYP  KEFQKLYPLE  NITLAPDPEV  PDGLPPVAYN  PWMDIRQRED
VQALNISVPY  GPIPVDFQRK  IRQSYFASVS  YLDTQVGRLL  SALDDLQLAN
STIIAFTSDH  GWALGEGHEW  AKYSNFDVAT  HVPLIFYVPG  RTASLPEAGE
KLFPLYLDPFD  SASQLMEPGR  QSMDLVELVS  LFPTLAGLAG  LQVPPRCPPV
SFHVELCREG  KNLLKHFRFR  DLEEDPYLPG  NPRELIAYSQ  YPRPSDIPQW
NSDKPSLKDI  KIMGYSIRTI  DYRYTVWVGF  NPDEFLANFS  DIHAGELYFV
DSDPLQDHNM  YNDSQGGDLF  QLLMP
    
```

N6, N90, N119, N221, N255, N300, N488, N512: 糖鎖結合

C59: ホルミルグリシン

主な糖鎖の推定構造

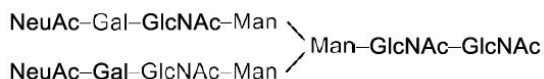
N6, N512



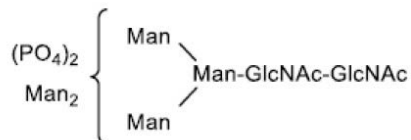
N90



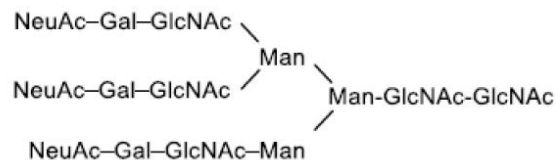
N119



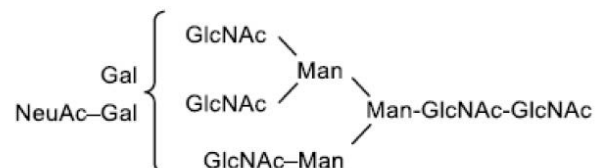
N221, N255



N300



N488



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₆₈₉H₄₀₅₁N₆₉₉O₇₉₃S₁₃

分子量：59274.99 (タンパク質部分)

5. 化学名（命名法）又は本質

イデュルスルファターゼ ベータは、遺伝子組換えヒトイズロン酸-2-スルファターゼであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される、525 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 77000）である。

化学名：Iduronate-2-sulfatase (EC 3.1.6.13)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：GC1123

CAS 登録番号：1271734-34-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明又はわずかに乳白色の液体である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	9 ヶ月間	安定

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

ペプチドマッピング

SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動

ウエスタンブロット

定量法：

紫外可視吸光度測定法（たん白質含量）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15 mg
色・形状	無色澄明又はわずかに乳白色の液体

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 5.5~6.5

浸透圧比 : 約 1.0 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15 mg	
有効成分 (1 バイアル 1 mL 中)	イデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え) ^{注)} 15 mg	
添加剤	塩化ナトリウム	8.766 mg
	ポリソルベート 20	0.05 mg

注) チャイニーズハムスター卵巣細胞から製造される

過量充填 :

充填液量 : 1.25 g (1.0 mL の採取が可能)

(2) 電解質の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

K_m : 170~570 μmol/L

K_{cat} : 5700~16200 min⁻¹

5. 混入する可能性のある夾雑物

本原薬に含まれる不純物及び汚染物質は、目的物質由来又は製造工程由来で、高分子量の凝集体、低分子量のフラグメント、酸化物及び脱アミド化物が含まれる。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃	ガラスバイアル、クロロブチルゴム栓	24 ヶ月間	安定

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

本 体 : 透明ガラスバイアル

ゴム栓 : 灰色クロロブチル (アルミニウムオーバーシール付き)

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

CSF リザーバシステム（リザーバ・脳室カテーテルともにシリコンポリプロピレン製）との適合性

濃度 0.5、5.0、15.0 mg/mL において、品質（SE-HPLC、総タンパク質含量、酵素活性、SDS-PAGE）に変化は見られなかった。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ムコ多糖症 II 型

(解説)

ムコ多糖症 II 型モデルのノックアウトマウスを用いた薬理試験で、イデュルスルファーゼ ベータを脳室内に投与した結果、脳脊髄液中へパラン硫酸 (HS) 濃度が有意に低下した ($P < 0.05$, vs KO-vehicle, Mann-Whitney U test)。また、脳脊髄液中の HS 濃度と脳実質中の HS 濃度は相関した。一方、血清中にもイデュルスルファーゼ ベータが検出され、全身にも送達されていることが確認された。

国内第 I/II 相試験でイデュルスルファーゼ ベータを 6 例に脳室内投与したところ、すべての被験者において、HS 濃度が投与開始時より低下し、その効果は観察期間中持続することが示された。副次評価項目である発達年齢は、イデュルスルファーゼの静脈内投与を受けている患者 (外部対照集団) の平均と比較して、投与開始時は 6 例中 5 例が下回っていたが、観察期間中 5 例全てで発達年齢の増加あるいは維持を認めた。

以上のことから、効能又は効果を、中枢神経系症状の改善が期待できる「ムコ多糖症 II 型治療薬」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

中枢神経系症状の改善を必要とされるムコ多糖症 II 型患者に対して投与を検討すること。

(解説)

本剤の投与方法には、植込み型 CSF リザーバの装着が必要であり、その装着に当たっては侵襲性を伴うと共に、脳室炎、髄膜炎等の感染症が発現する可能性は否定できない。また、本剤は中枢神経症状の改善を主たる目的として開発されたため、中枢神経症状の改善を必要としない患者における本剤投与によるベネフィットは低く、リザーバ装着等の本剤投与によるリスクが上回ると考えられることから、中枢神経症状の改善が必要とされる MPS II 患者に対して投与を検討する旨を注意喚起することとした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、イデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え) として、1 回 30 mg を 4 週間に 1 回、脳室内投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ムコ多糖症 II 型モデルのノックアウトマウスを用いた薬理試験で、イデュルスルファーゼ ベータの 3、10、30 μg を脳室内に投与した結果、いずれの投与群でも脳脊髄液中へパラン硫酸濃度が有意に低下した ($P < 0.05$, vs KO-vehicle, Mann-Whitney U test)。その効果は 28 日間にわたって持続したことから、本剤の投与間隔を 4 週間に 1 回と設定した。

この薬理試験では、イデュルスルファーゼ ベータと類薬イデュルスルファーゼの薬理活性が同様であった。さらに、ムコ多糖症 II 型患者にイデュルスルファーゼを髄腔内投与した第 I/II 相試験では、投与量を 1、10、30 mg としていることを考慮して、本剤の第 I/II 相試験においても、投与量を 1、10、30 mg として探索した結果、被験者全員が 30 mg まで増量したことより、用法・用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）が静脈内投与され、忍容性が確認されている患者に投与すること。[17.1.1 参照]

（解説）

本剤は、イデュルスルファーゼと同一のアミノ酸配列を有するため、本剤の安全性のプロファイルは、イデュルスルファーゼに類似していると考えられる。また、本剤は、主に MSP II 患者の中枢神経系症状の改善を目的としており、全身的症状に対してはイデュルスルファーゼの静脈内投与による酵素補充療法が必要である。そこで、イデュルスルファーゼの持続的使用の可否を確認すると共に、本剤の脳室内投与前に、類似製剤で全身投与での忍容性を確認することは、本剤投与の安全性を確保する上で重要と考えられることから、上記注意を設定した。

7.2 脳室内圧の変動を防ぐため、あらかじめ投与液と同容量の脳脊髄液（2 mL）を採取した後、希釈せずに 1 分以上かけて投与すること。

（解説）

投与前後での脳脊髄液量を同じにすることによって脳室内圧の変動を防ぐために、投与液と同じ容量の脳脊髄液を投与前に採取することとした。投与容量を最小限にするため、希釈はしないこととした。また、投与に 1 分以上かけることにより、脳室内への投与液の急速な流入による圧力の変動を避けることとした。

7.3 本剤は、脳室内投与の知識、経験がある医師が投与すること。

（解説）

本剤の投与は、頭皮内に埋め込まれた CSF リザーバを介して行われる。毛髪の生えている頭皮及びリザーバのドーム部分を貫通して投与が行われることから、感染防止、リザーバへの適切な注入及びリザーバ損傷防止のために、投与部の処置（投与前後）、注射の位置、刺針の方向及び深さ等、リザーバの埋込状況及び特性等への配慮及び注意が必要である。また、投与時には、脳室内における注入による脳室内圧力の変動や、リザーバの不具合による影響をいち早く察知し、対応することが求められる。以上のことから、本剤の投与は、脳室内投与の知識、経験がある医師が投与することとした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	試験番号	試験の概要			有効性	安全性	薬物動態
		対象	目的	デザイン			
国内 I/II 相 (評価)	BHP001	重症型の ムコ多糖症 II 型 日本人男性患者 (6 例)	本剤の脳室内投与における 有効性及び安全性の探索的評価	非対照、 オープンラベル	●	●	—

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第 I/II 相試験 (BHP001 試験)⁵⁾

目的	重症型の MPS II 患者を対象としたイデュルスルファーゼ ベータの脳室内 (ICV) 投与における有効性及び安全性の探索的評価
試験デザイン	非対照群、オープンラベル試験
対象	重症型の MPS II 患者 6 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・重症MPS II (タイプC又はD) の診断が確定した患者・1歳6ヵ月以上15歳未満の男性・試験開始の24週間以上前からイデュルスルファーゼが静脈内 (IV) 投与されている患者 (試験開始前24週間の合計投与回数が20回以上で、忍容性に問題がないことが確認されている)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・イデュルスルファーゼが髄腔内に投与されたことのある患者・尿中ウロン酸量が年齢別基準上限値の 50 倍以上を示した患者・脳室・腹腔内シャントが施行された患者・末期の臓器機能障害や他の重篤な疾患を有する患者・悪性新生物に罹患している患者・過去 6 ヶ月以内に他の治験に参加した患者・被験薬の成分にアナフィラキシーショックの既往歴を有する患者・治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適格と判断した患者
試験方法	患者の頭部に植込み型脳脊髄液 (CSF) リザーバを装着し、イデュルスルファーゼ ベータを 4 週間に 1 回の間隔で ICV 投与した。1 回あたりの投与量は 1、10、30 mg とし、低用量から投与を開始して各用量をそれぞれ 2、2、3 回ずつ投与することとした。投与後は CSF 中へパラン硫酸 (HS) 濃度を測定し、その濃度変化及び安全性の評価結果から効果安全性評価委員会が患者ごとに最終投与量を決定した。決定した最終投与量は 28 週間から試験期間終了時まで 4 週間に 1 回の間隔で投与することとした。(現在も試験継続中)
評価項目	<p>【有効性】 主要評価項目：CSF 中 HS 濃度 副次評価項目：発達年齢 その他の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none">・尿中ウロン酸量・血清中の IDS 濃度・脳脊髄液中の IDS 濃度 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none">・有害事象・臨床検査及びバイタルサイン
解析方法	<p>【有効性】 有効性の主要解析対象集団は最大の解析対象集団 (FAS) と定義した。FAS は試験に組み入れられた患者集団から、被験薬が一度も投与されていない患者、被験薬投与後のデータが得られていない患者及び適格性の基準に違反することが事後に判明した患者を除外した集団とした。</p> <p>【安全性】 安全性の解析対象集団は、被験薬が一度でも投与された全ての患者集団とし、有害事象名は、MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集、バージョン 18.1) を使用して、SOC (器官別大分類、日本語) 及び PT (基本語、日本語) を取得した。</p>

試験結果

被験薬が投与された6例全てが、安全性解析対象集団及びFASに含まれた。

【被験者特性】

男性6例、女性0例、同意取得時月齢（平均値）は、42.2、身長（平均値）は97.52 cm、体重（平均値）は16.53 kg、頭囲（平均値）は51.82 cmであった。

MPS IIのタイプは、タイプC 1例、タイプD 5例であった。診断方法は、複数選択可能で、イズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）活性が4例、IDS遺伝子が4例であった。

遺伝子変異の有無は、「あり」6例、「なし」0例で、ミスセンス変異が1例、フレームシフト変異2例、ナンセンス変異2例、その他1例であった（複数選択）。

発達の遅れの有無は、「あり」6例、「なし」0例、特異的な所見は特異的顔貌6例、蒙古斑3例、低身長1例、中耳炎5例、心臓の異常3例、ヘルニア（臍、鼠径）4例、骨の変形6例、関節拘縮5例、その他1例であった（複数選択）。

原疾患に対する治療歴は、「あり」4例、「なし」2例、併用薬の使用は、「あり」6例、「なし」0例、併用療法の施行は、「あり」0例、「なし」6例、合併症の有無は、「あり」6例、「なし」0例、既往歴の有無は、「あり」3例、「なし」3例であった。

【有効性】

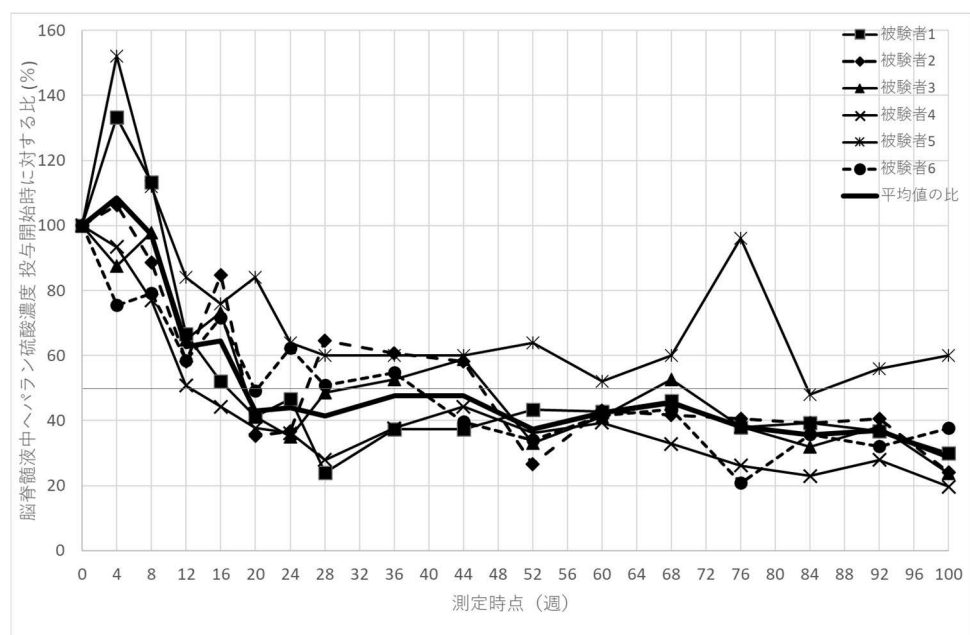
CSF 中 HS 濃度（主要評価項目）

FASにおける各被験者の測定値及び平均値の一覧及び各被験者の測定値及び平均値の経時推移は以下の通りであった。

CSF 中 HS 濃度の推移（FAS）（ $\mu\text{g/mL}$ ）

被験者番号	投与開始時	4週	8週	12週	24週	52週	100週
1	15.0	20.0	17.0	10.0	7.0	6.5	4.5
2	7.9	8.4	7.0	4.6	2.9	2.1	1.9
3	9.7	8.5	9.5	6.3	3.4	3.2	2.3
4	6.1	5.7	4.7	3.1	2.2	2.2	1.2
5	2.5	3.8	2.8	2.1	1.6	1.6	1.5
6	5.3	4.0	4.2	3.1	3.3	1.8	2.0
平均	7.75	8.40	7.53	4.87	3.40	2.90	2.23

脳脊髄液中へパラン硫酸濃度の投与開始時に対する比の経時推移



被験薬投与開始後100週時のCSF中HS濃度が投与開始時より50%以上低下した被験者は5例、75%以上の低下がみられた被験者は3例であった。

発達年齢（副次評価項目）

発達年齢（姿勢・運動、認知・適応、言語・社会、3 領域合計）を新版 K 式発達検査 2001 にて、検討した結果は以下の通りであった。

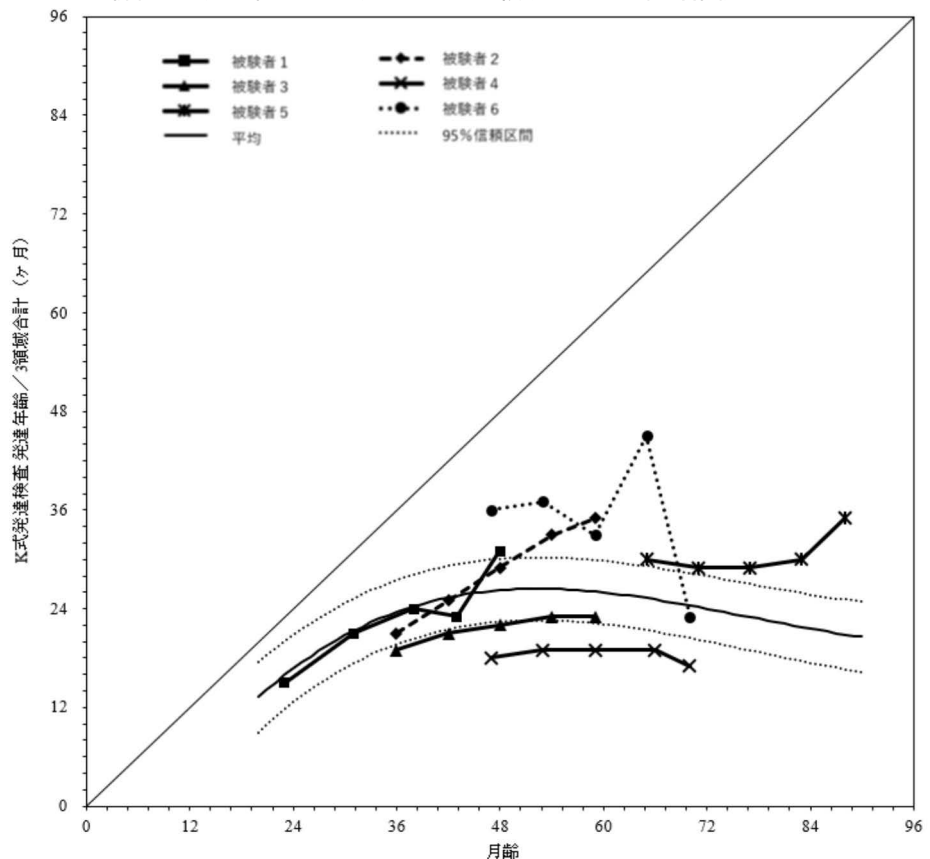
発達年齢（姿勢・運動、認知・適応、言語・社会、3 領域合計）を新版 K 式発達検査 2001 にて検討した結果、投与開始時には 6 例中 5 例が外部対照集団[※]の発達年齢の平均値以下又は同じ水準であったが、投与終了時には 5 例中 4 例は平均値を上回った。まだ投与開始前から発達年齢が外部対照集団より上回っていた 1 例は、試験期間中でも、平均を下回ることにはなかった。

※外部対照集団とは、日本先天代謝異常学会が運用している患者レジストりに登録されている MPS II 患者のうち、同意を得られた重症で新版 K 式による発達検査を 2 回以上実施している患者で、そのデータを本剤の治療効果の評価の比較対照とした。

新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（3 領域合計）一覧表（FAS）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
1	15	21	24	23	31
2	21	25	29	33	35
3	19	21	22	23	23
4	18	19	19	19	17
5	30	29	29	30	35
6	36	37	33	45	23
平均	23.2	25.3	26.0	28.8	27.3

新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（3 領域合計）の経時推移（FAS）



尿中ウロン酸量

尿中ウロン酸量の各被験者の測定値及び平均値について検討した結果は以下の通りであった。

尿中ウロン酸量一覧表 (FAS) (mg/g creatinine)

被験者番号	投与開始時	4週	8週	16週	24週	36週	52週	76週	100週
1	203.0	117.0	75.6	153.0	128.0	111.0	47.6	127.0	128.0
2	113.0	90.7	134.0	121.0	110.0	124.0	55.0	94.0	126.0
3	148.0	177.0	128.0	215.0	147.0	154.0	63.0	176.0	161.0
4	118.0	79.7	85.1	45.8	86.9	34.0	61.6	61.1	43.0
5	12.1	51.3	39.8	41.7	46.8	64.3	20.5	49.6	54.0
6	92.0	115.0	135.0	103.0	140.0	109.0	86.4	90.1	107.0
平均	114.35	105.12	99.58	113.25	109.78	99.38	55.68	99.63	103.17

血清中のIDS濃度

血清中のIDS濃度の各被験者の測定値及び平均値について検討した結果は以下の通りであった。

血清中のIDS濃度一覧表 (FAS) (ng/mL)

被験者番号	投与開始時	8週	24週	52週	100週
1	63.0	BLOQ (感度以下)	119.0	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
2	BLOQ (感度以下)	68.8	BLOQ (感度以下)	102.0	52.3
3	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	55.6
4	BLOQ (感度以下)	69.9	BLOQ (感度以下)	172.0	73.1
5	154.0	117.0	117.0	63.5	57.5
6	58.1	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	54.5
平均値	45.85	42.62	39.33	56.25	48.83

*BLOQ (感度以下) は 0.0 として平均値を算出

脳脊髄液中のIDS濃度

脳脊髄液中のIDS濃度の各被験者の測定値及び平均値について検討した結果は以下の通りであった。

髄液中のIDS濃度一覧表 (FAS) (ng/mL)

被験者番号	投与開始時	8週	24週	52週	100週
1	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
2	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
3	846.0	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
4	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
5	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
6	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
平均値	141.00	0.00	0.00	0.00	0.00

*BLOQ (感度以下) は 0.0 として平均値を算出

	<p>【安全性】 有害事象 リザーバ装着処置に伴う有害事象の発現頻度は、3/6例に6件が認められ、その内訳は、「便秘」「発熱」「喘鳴」「挫傷」「処置後出血」「落ち着きのなさ」（各1例）で、「発熱」「落ち着きのなさ」は被験薬との因果関係が否定されなかった。 被験薬に伴う有害事象は、被験者6/6例に44件が認められ、最も多く発現した事象は、「嘔吐」「発熱」「上気道感染」（各6例）であり、その他の有害事象は、「胃腸炎」「湿疹」（各4例）、「蕁麻疹」（3例）、「処置による悪心」「軟便」「注射部位漏出」「節足動物刺傷」「眼脂」、おむつ皮膚炎」「尿中血陽性」（各2例）であった。そのうち、「嘔吐」「発熱」「処置による悪心」「蕁麻疹」「血中ビリルビン増加」の5件は被験薬との因果関係が否定されなかった。 重篤な有害事象は、4例に11件で、その内訳は「喘息」（3件）、「発熱」（2件）、「ノロウイルス性胃腸炎」「鼠径ヘルニア」「嘔吐」「RSウイルス感染」「齲歯」「アデノウイルス性上気道感染」（各1件）が報告され、「嘔吐」「発熱」各1件が被験薬との因果関係が否定されなかったものの、いずれの重篤な有害事象も回復した。 本試験において、死亡例、投与中止に至った症例は認められなかった。</p> <p><u>臨床検査及びバイタルサイン</u> 臨床問題となる変化は認められなかった。</p>
--	--

注) 国内で承認されている用法及び用量は「通常、イデュルスルファーゼ ベータ（遺伝子組換え）として、1回30mgを4週間に1回、脳室内投与する。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本剤の有効性及び安全性を確認する
調査方法	全例調査方式
対象患者	MPS II 患者
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（最大9年間）
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬の投与状況、 有効性（長期投与時の有効性：CSF中HS濃度、発達年齢（新版K式発達検査）） 安全性（有害事象：医療機器関連合併症、アナフィラキシー、長期投与時の安全性）

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イデュルスルファアーゼ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾

ムコ多糖症 II 型 (MPS II、ハンター病) は、ライソゾーム酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼ (IDS) が不足することで生じる X 染色体劣性遺伝病である。この酵素はグリコサミノグリカン (GAG) のデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸 (HS) を加水分解するが、ムコ多糖症 II 型では IDS が欠損あるいは欠乏しているため、不完全に分解された GAG が種々の臓器、組織に蓄積し、重症型患者では知能障害、顔貌異常、低身長、骨変形、関節拘縮等の症状を呈する。遺伝子組換え IDS 製剤である本剤をムコ多糖症 II 型患者に投与することで、細胞内に酵素を取り込むことが可能となり、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、蓄積した GAG を分解する。また脳室内投与によって脳脊髄中にも分布し、脳神経に蓄積した GAG も分解する。

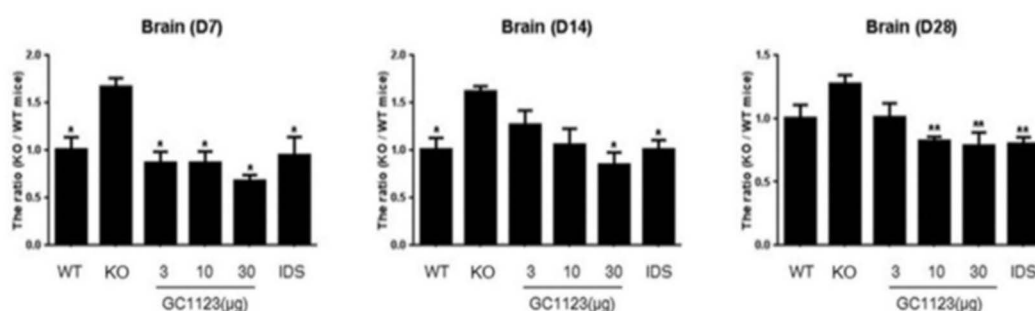
(2) 薬効を裏付ける試験成績

脳内 GAG 及び HS 分解作用

① 単回 ICV 投与薬理試験 (IKO マウス)

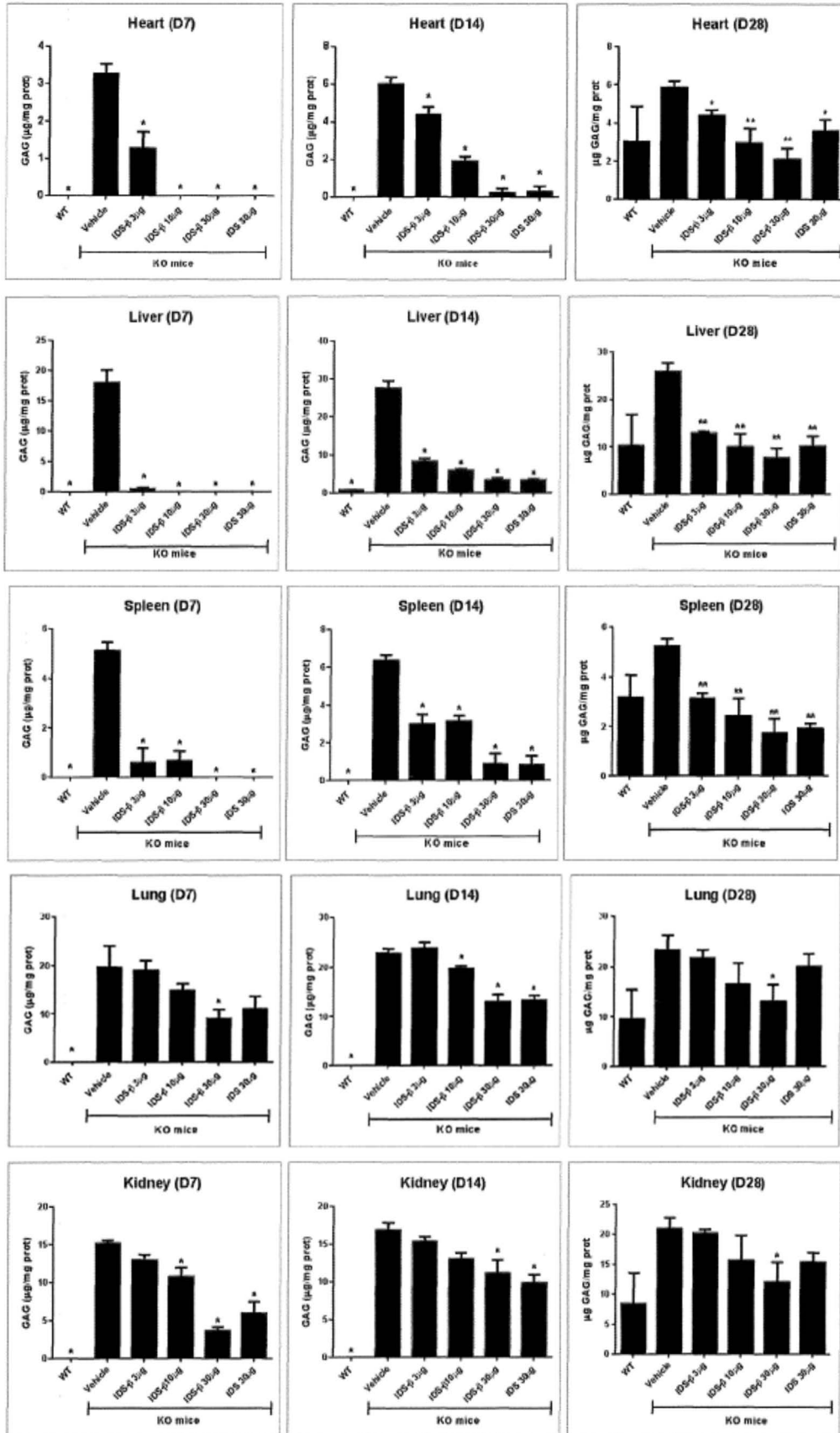
雄性 IKO マウスと野生型 (WT) マウスにイデュルスルファアーゼ ベータを 0 (媒体対照)、3、10 及び 30 μg 、並びにイデュルスルファアーゼ 30 μg の用量で単回脳室内 (ICV) 投与し、脳組織と CSF を採取し GAG 濃度、HS 濃度を測定した。また、脳内 GAG 濃度と CSF 中 HS 濃度、及び脳内 HS 濃度と CSF 中 HS 濃度の相関も検討した。脳内 GAG 濃度を測定した結果、イデュルスルファアーゼ ベータ投与により GAG 濃度が顕著に減少し、10 μg 及び 30 μg 投与群では、投与後 28 日目まで効果が持続した。心臓、肝臓、脾臓、肺及び腎臓内の GAG 濃度を測定した結果、IKO マウスで認められた各組織内 GAG の蓄積は、イデュルスルファアーゼ ベータ投与により減少した。

脳内 GAG 濃度の変化



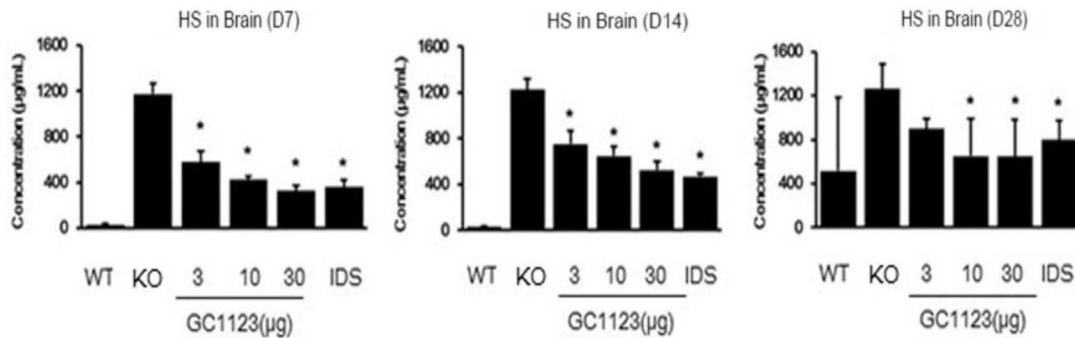
* : P < 0.05, vs KO-vehicle, Mann-Whitney U test

主要組織内 GAG 濃度の変化



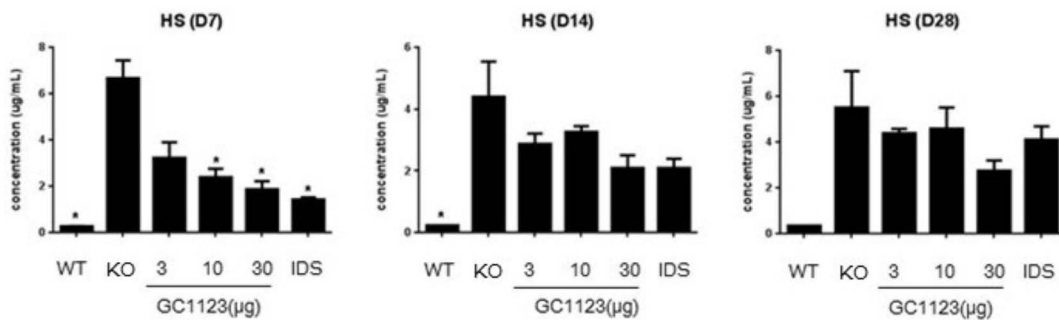
脳内及び CSF 中 HS 濃度を測定した結果、イデュルスルファーゼ ベータ投与により HS 濃度はおおむね用量依存的に減少した。比較対照のイデュルスルファーゼ 30 μg 投与群においても、イデュルスルファーゼ ベータの 30 μg 投与群と同様に、GAG 及び HS 濃度の減少が認められた。

脳内 HS 濃度の変化



* : $P < 0.05$, vs KO-vehicle, Mann-Whitney U test

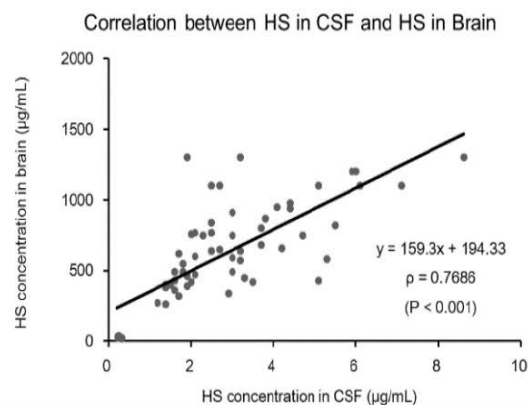
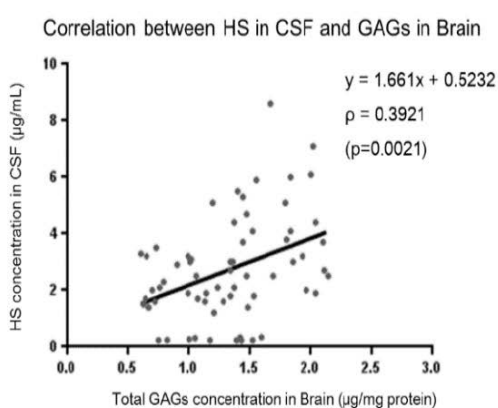
CSF 中 HS 濃度の変化



* : $P < 0.05$, vs KO-vehicle, Dunnett test

脳内 GAG 濃度と CSF 中 HS 濃度の関係、及び脳内と CSF 中の HS 濃度の関係をスピアマンの順位相関係数 (ρ) 及び線形回帰を用いて評価したところ、脳内 GAG 濃度と CSF 中 HS 濃度は有意に正の相関を示した ($\rho = 0.3921$, $p < 0.005$)。同様に脳内と CSF 中の HS 濃度も有意に正の相関を示した ($\rho = 0.7686$, $p < 0.001$)。

脳内 GAG 濃度と CSF 中 HS 濃度の相関、及び CSF 中 HS 濃度と脳内 HS 濃度の相関 (スピアマン相関係数)



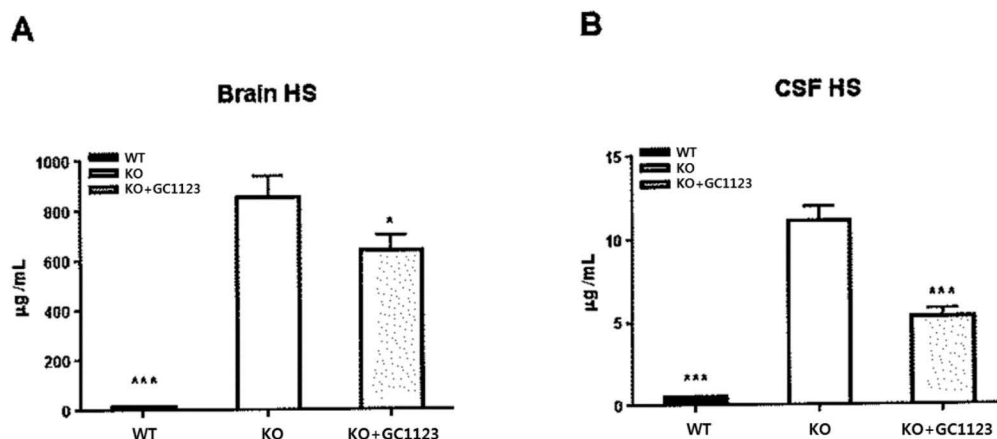
② 6 ヶ月間反復 ICV 投与薬理試験 (IKO) ⁷⁾

IKO マウスにイデュルスルファーゼ ベータを 30 μg の用量で月 1 回、6 ヶ月間反復 ICV 投与し、脳内及び CSF 中 HS 濃度を測定し、脳内と CSF 中の HS 濃度の相関をピアソンの相関係数を用いて評価した。さらに試験期間中にマウスの脳機能を評価するために、様々な行動試験を実施した。

最終投与 28 日後の脳内及び CSF 中 HS 濃度を定量した結果、イデュルスルファーゼ ベータ投与により脳内及び CSF 中 HS 濃度が有意に減少した。また、脳内と CSF 中の HS 濃度は有意に正の相関を示した ($r=0.847$, $p<0.001$)。

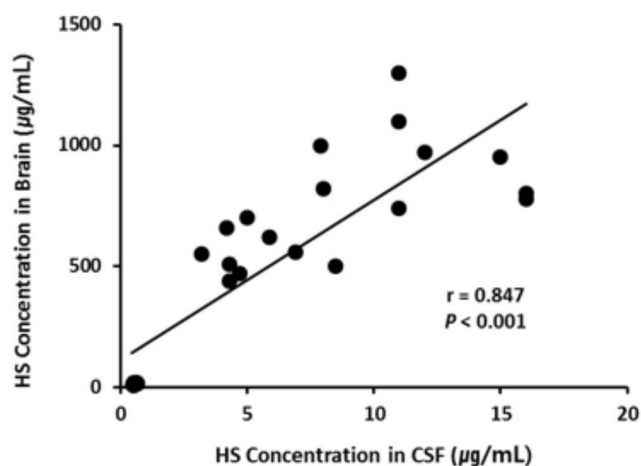
さらに、イデュルスルファーゼ ベータ投与により、脳室拡大が抑制されたことが MRI で確認された。脳の病理組織学的検査では、組織のヘマトキシリン・エオシン染色でみられる細胞内空胞がイデュルスルファーゼ ベータの投与により減少し、免疫組織化学染色でも、LAMP-2 が減少した。

反復投与による脳内及び CSF 中 HS 濃度の変化



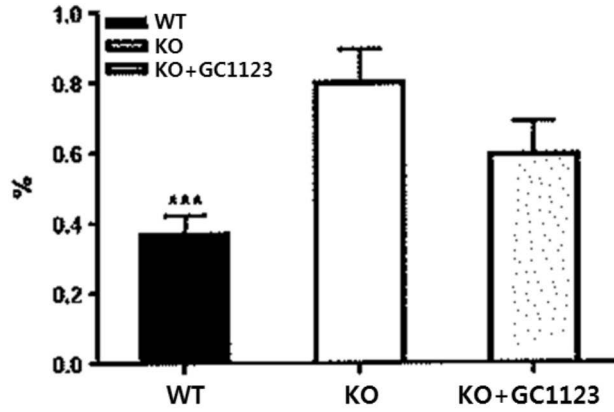
* : $P<0.05$, *** : $P<0.001$, vs KO-vehicle, Holm-Sidak's multiple comparison test

CSF 中 HS 濃度と脳内 HS 濃度の相関 (ピアソン相関係数)



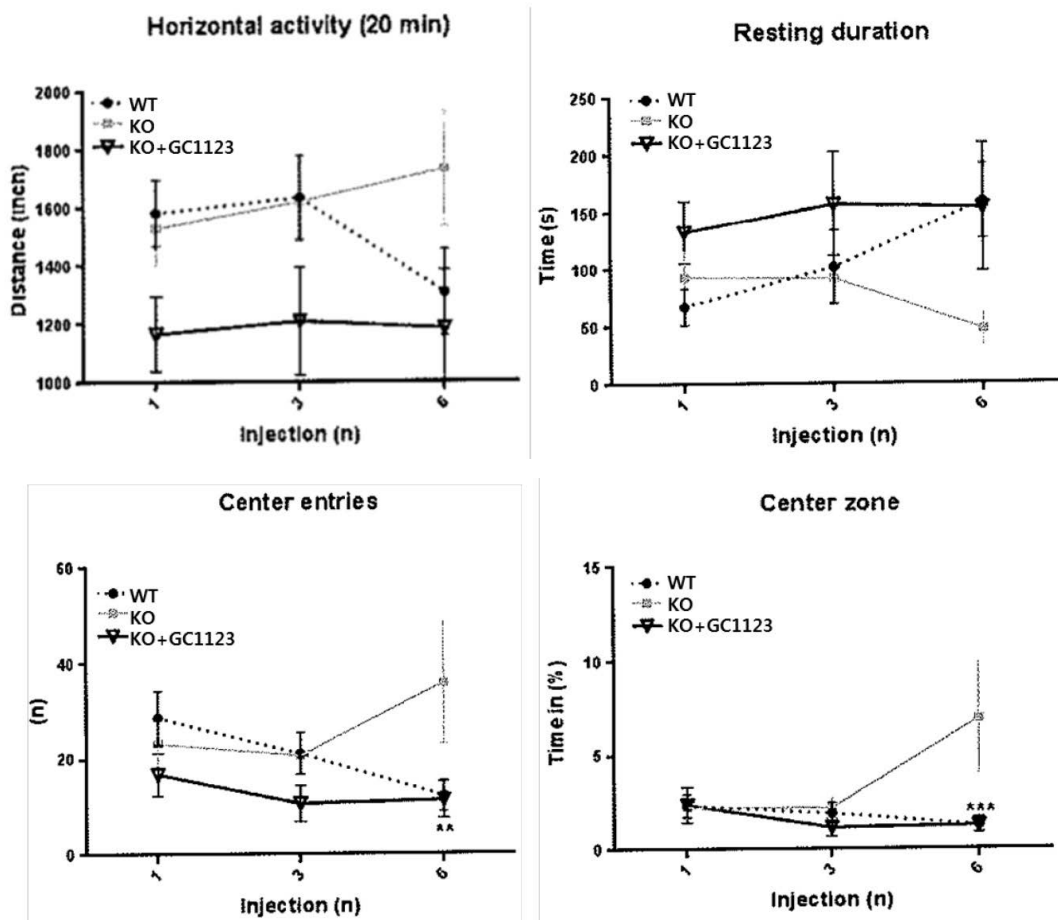
脳室の相対面積の変化

Relative Area of Ventricle



オープンフィールド試験では、イデュルスルファゼ ベータの ICV 投与により IKO マウスの多動性及び危険感知の低下が改善し、更に、環境状況と合図、どちらの嫌悪的な刺激に対しても記憶力が高かった。また、投与期間中の T-迷路及び Y-迷路試験における IKO マウスの行動に関しては、WT マウスとの間に差は認められなかった。

オープンフィールド試験の各測定値の経時変化



** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$, vs KO-vehicle, Holm-Sidak's multiple comparison test

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

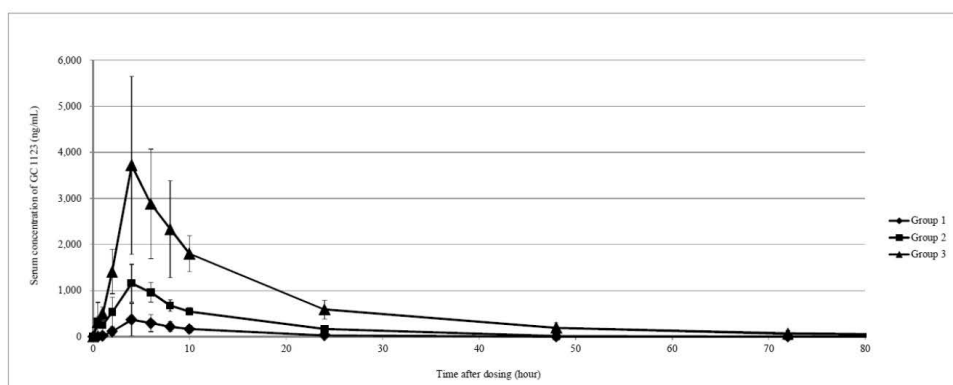
<参考>

① 単回投与薬物動態試験（カニクイザル）⁸⁾

雄性カニクイザル（各群 4 例）に本剤 3、10、30 mg を単回 ICV 投与（100 μ L/分で 1 mL）し、本剤の血清中濃度及び CSF 中濃度を測定した。

血清中濃度は経時的に徐々に増加し、投与 4 又は 6 時間後には C_{max} に達し、その後徐々に低下し、3、10 及び 30 mg 投与群において、それぞれ投与 2、3 及び 5 日後に BLOQ（<50.0 ng/mL）となった。血清中のイデュルスルファージェベータの平均 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、用量依存的に増加した。 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 V_d 、 CL 及び MRT に 3 用量間で顕著な違いは認められなかった。

血清中イデュルスルファージェベータ濃度の時間推移（カニクイザル）

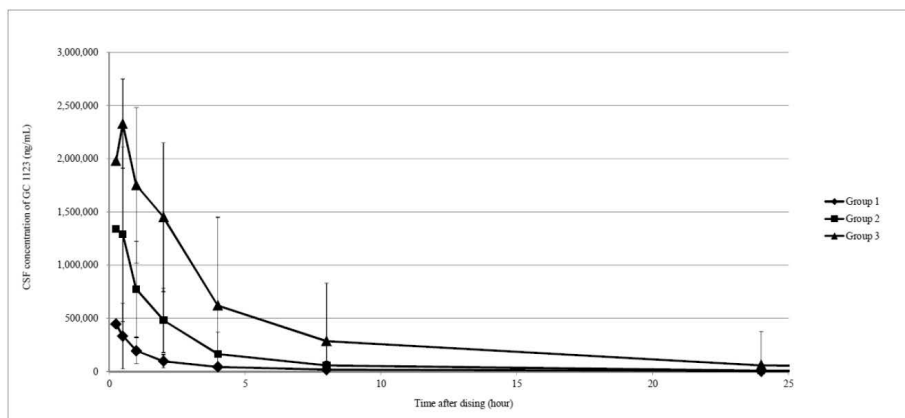


イデュルスルファージェベータ単回 ICV 投与後の薬物動態パラメータ（血清中）（カニクイザル）

Dose (mg/body)	n=4	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{0-t} (μ g·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g·h/mL)	V_d (L)	CL (mL/h)	MRT (h)
3	Mean	8.08	4.50	0.398	3.03	3.92	11.0	883	13.7
	SD	4.20	1.00	0.322	2.24	1.90	8.7	336	5.8
10	Mean	8.59	4.00	1.16	13.1	14.5	8.67	715	12.8
	SD	2.64	0.00	0.41	3.1	3.20	2.23	157	2.5
30	Mean	16.4	4.67	0.377	51.8	53.6	13.1	616	18.2
	SD	7.3	1.15	0.193	18.4	19.0	1.5	244	4.8

CSF 中濃度は経時的に低下し、3、10 及び 30 mg 投与群において、それぞれ投与 6、3 及び 6 日後には定量下限未満 [BLOQ（<50.0 ng/mL）] となった。CSF 中のイデュルスルファージェベータの平均 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量依存的に増加した。 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 V_d 、 CL 及び MRT に 3 用量間で顕著な違いは認められなかった。

CSF 中イデュルスルファーゼ ベータ濃度の時間推移 (カニクイザル)



イデュルスルファーゼ ベータ単回 ICV 投与後の薬物動態パラメータ (CSF 中) (カニクイザル)

Dose (mg/body)	n=4	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	Vd (L)	CL (mL/h)	MRT (h)
3	Mean	9.90	0.313	461	980	981	0.0502	3.19	4.23
	SD	10.19	0.125	285	226	224	0.0622	0.73	2.70
10	Mean	6.04	0.313	1490	3530	3540	0.0272	3.05	3.53
	SD	0.82	0.125	590	940	940	0.0131	1.08	1.10
30	Mean	7.12	0.333	2410	11200	11200	0.0354	3.77	6.08
	SD	3.48	0.144	670	8000	8000	0.0260	2.45	2.68

② 反復投与薬物動態試験 (カニクイザル、6 ヶ月間)

雄性カニクイザルに本剤 8、20、55 mg を月 1 回、6 ヶ月間 (24 週間) 反復 ICV 投与したときの血清中イデュルスルファーゼ ベータ濃度を測定した。血清中イデュルスルファーゼ ベータ濃度は経時的に緩やかに上昇し、投与 2～10 時間後で C_{max} に達し、その後全ての投与群で緩やかに減少した。血清中イデュルスルファーゼ ベータ濃度は用量に依存して上昇し、平均 C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} 値は用量依存的に増加したが、全ての投与群での血清中イデュルスルファーゼ ベータ濃度に投与回数に基づく明確な差は認められなかった。

イデュルスルファーゼ ベータ反復 ICV 投与後の TK パラメータ (血清中) (カニクイザル)

		8 mg/body (n=4)	20 mg/body (n=4)	55 mg/body (n=7)
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Day 0	2.24 \pm 0.98	3.66 \pm 2.16	21.1 \pm 8.6
	Day 84	2.06 \pm 0.31	3.97 \pm 0.88	19.6 \pm 7.3
	Day 168	1.08 \pm 0.95	NC	23.9 \pm 25.1
t_{\max} (h)	Day 0	350 \pm 1.00	6.00 \pm 2.31	5.14 \pm 1.95
	Day 84	2.67 \pm 1.15	4.67 \pm 3.06	4.29 \pm 2.69
	Day 168	NC	NC	3.14 \pm 1.07
$t_{1/2}$ (h)	Day 0	7.27 \pm 1.62	NC	5.30 \pm 0.60
	Day 84	7.68 \pm 0.58	NC	6.64 \pm 2.03
	Day 168	NC	NC	6.38 \pm 2.25
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Day 0	21.7 \pm 12.4	43.0 \pm 12.8	239 \pm 89
	Day 84	24.8 \pm 0.5	53.5 \pm 10.1	220 \pm 75
	Day 168	9.50 \pm 8.61	NC	195 \pm 116
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Day 0	25.3 \pm 13.8	NC	290 \pm 83
	Day 84	28.6 \pm 0.5	NC	237 \pm 79
	Day 168	NC	NC	207 \pm 114

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考>

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考>

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性⁹⁾

該当資料なし

<参考：カニクイザル>

雄性カニクイザルに、被験物質である^[125I]イデュルスルファーゼ ベータを 30 mg (100 μCi) の用量で単回 ICV 投与した後、組織摘出とガンマ線測定、及び定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) にて放射能の体内分布を検討した。

組織摘出分析での C_{max} は脳組織と CSF 中で 16142~8157100 ng-eq/g と、脳組織以外の組織及び血清中の 1667~169550 ng-eq/g と比較して高値で、CSF 中の C_{max} は、血清中の C_{max} の 96.5 倍であった (8157100 対 84514 ng-eq/g)。

最大分布への到達に関して、CSF 中では投与 0.25 時間後、また脊髄とほとんどの脳組織では投与 1~2 時間後であった (深部の白質における t_{max} のみ 8 時間)。血清中及び脳組織以外の組織 (主要な組織) での最大分布は、投与 4~8 時間後に認められた。

単回 ICV 投与後の早期においては脳組織及び CSF 中へのイデュルスルファーゼ ベータ曝露は、脳組織以外及び血清中よりも高いが、その後に遅れての全身への分布が確認された。

[¹²⁵I] イデュルスルファーズ ベータ単回 ICV 投与後の t_{max} 及び C_{max}

Tissue	t _{max} (h)	C _{max} (ng-cq/g)
Brain tissues		
CSF	0.25	8157.1
Spinal cord	2	195.61
Cerebral cortex, temporal	1	124.4
Half-Brain, entire	1	101.88
Cerebral cortex, parietal	1	101.37
Cerebral cortex, frontal	1	70.493
White matter, deep	8	48.211
White matter, superficial	2	16.142
Non-brain tissues		
Serum	4	84.514
Spleen	8	169.55
Liver	8	105.89
Lungs	4	37.27
Bone marrow	16.5	48.929
Kidneys	8	16.779
Heart	4	12.739
Muscle	8	1.667

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤の投与により重篤なアナフィラキシー、ショックが発現する可能性があるため、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。[8.2 参照]

(解説)

類薬にも記載があるため記載した。本剤はタンパク質製剤であり、過敏反応が発現する可能性があるため、記載した。

2. 禁忌内容とその理由

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 [8.2、9.1.2 参照]

(解説)

本剤の有効成分であるイデュルスルファターゼ ベータは、CHO 細胞で産生される糖タンパク質である。アミノ酸部分は体内で産生されるイブロン酸-2-スルファターゼと同じであるが、付加されている糖鎖部分は CHO 細胞由来であり、この部分に対するアナフィラキシーショックが発現する可能性が考えられるため、既往歴のある患者について禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 医療機器関連の合併症として、脳室炎、髄膜炎を含む感染症、頭蓋内圧の過度な低下又は亢進等の中枢神経系事象、医療機器の不具合等が起こる可能性があるため、以下の点に注意すること。[9.1.1、14.3.2-14.3.3 参照]
- ・医療機器の不具合等に対する適切な対応をとれるよう体制を整えておくこと。
 - ・感染リスクを低減するため、本剤の投与は無菌的操作により行うこと。
 - ・本剤の投与前に、毎回、医療機器の不具合、感染症の兆候の有無を確認するために、植込み部分の皮膚に異常がないか確認すること。
 - ・医療機器関連の合併症が認められた場合は、適切な処置を行うこと。医療機器の不具合等については、該当医療機器の添付文書も参照すること。
- 8.2 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、緊急処置をとれる準備をしておくこと。[1.、2.、9.1.2 参照]
- 8.3 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 ベータ（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。

(解説)

- 8.1 医療機器（植込み型脳脊髄液リザーバ）を用いた投与が必要なため、これによる合併症に対する対応、リスクの低減についての注意を設定した。
- 8.2 国内第 I/II 相試験（BHP001）でアナフィラキシーショックの報告はないが、本剤がタンパク質製剤であることから、可能性が否定できないため設定した。
- 8.3 本剤に対する IgG 抗体産生については、検討されていないが、類薬イデュルスルファーゼの試験において 50%に抗イデュルスルファーゼ抗体が認められたとの報告があり、定期的な IgG 検査を行うことが望ましいため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 脳室腹腔シャント又は脳室心房シャントを実施中の患者
脳内における本剤の曝露量が減少し、有効性が期待できない。[8.1 参照]
- 9.1.2 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
[2.、8.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 脳内における本剤の曝露量が減少し、有効性が期待できないため設定した。
- 9.1.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与によってアナフィラキシーがあらわれる可能性があるため、設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

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。母動物の妊娠、胚・胎児及び出生児への影響は検討されていない。

(解説)

妊婦への使用経験はないため、注意喚起とした。

ムコ多糖症Ⅱ型が男性に多いことから、妊婦に投与される可能性は極めて低いと考えられる。

(6) 授乳婦

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。母乳への移行に関する試験は実施していない。

(解説)

授乳中の使用経験はないため、注意喚起とした。

ムコ多糖症Ⅱ型が男性に多いことから、授乳婦に投与される可能性は極めて低いと考えられる。

(7) 小児等

9.7 小児等

1歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤は国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(BHP001)において、23～65月齢(1.9～5.4歳)の6例で試験を行っており、1歳未満の患者は含まれていなかったことから設定した。

(8) 高齢者

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。

(解説)

高齢者における使用経験がないことから、設定した。

7. 相互作用

本剤との相互作用に関する試験は行われていない。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上
消化器	嘔吐、悪心
皮膚	蕁麻疹
代謝異常	血中ビリルビン増加
精神神経系	落ち着きのなさ
その他	発熱

(解説)

国内臨床試験において認められた副作用を示した。本試験における死亡例は認められなかった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 一般的な注意

本剤の詳細な使用方法は、投与ガイドを確認すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 開封後は速やかに使用すること。やむを得ず保管する場合は25℃以下で8時間以内に投与すること。

14.2.2 激しく振とうしないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の投与は無菌的操作により行うこと。

14.3.2 本剤は外科的に留置した植込み型脳脊髄液リザーバを用いて投与すること（図1）。該当医療機器の添付文書、取扱説明書等を熟読し、これらの注意に適切に対応すること。[8.1 参照]

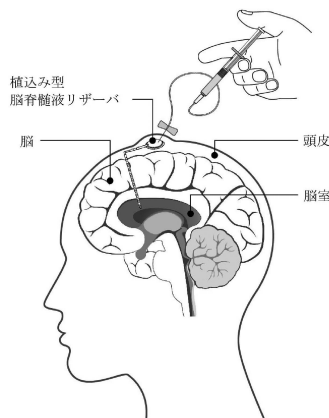


図1 脳室内投与方法の例

14.3.3 本剤の投与に用いる植込み型脳脊髄液リザーバは、本剤との適合性が確認されたものを用いること。[8.1 参照]

(解説)

14.1 投与ガイドを確認し、本剤が適切に使用されるよう設定した。

14.2.1 保存剤が添加されていないため、速やかに使用するのが望ましいが、やむを得ない場合のために温度と時間を設定した。

14.2.2 本品は激しく振とうすることにより、泡が発生し、薬液を十分量採取することが難しくなる場合がある。また、一般的に高濃度のタンパク質溶液は、振とう等の刺激により凝集体を生成する可能性があるため設定した。

14.3.1 本剤は無菌製剤であるため設定した。

14.3.2 脳室内に投与するため、植込み型脳脊髄液リザーバの装着が必要となるため設定した。

14.3.3 植込み型脳脊髄液リザーバは適合性が確認されたものを用いて安全性を担保するため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

女性への使用経験がないことから設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

イデュルスルファーゼ ベータの中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する影響は、反復投与毒性試験を用いて評価した。

雄性カニクイザルにイデュルスルファーゼ ベータを 0 (媒体対照)、8、20、55 mg の用量で月 1 回、6 ヶ月間反復 ICV 投与し、神経行動学的機能、呼吸数、血圧、血液ガス及び心電図を測定したところ、いずれの群においても投与期間中及び回復期間中に被験物質に関連した変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験¹⁰⁾

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施していないが、反復投与毒性試験の初回投与後所見を単回投与毒性試験として評価した。

雄性カニクイザルに 0 (媒体対照)、8、20、55 mg の用量で月 1 回、6 ヶ月間反復 ICV 投与したときの初回投与後の所見として、一過性の白血球数増加及び血液生化学的検査でのカルシウム値の減少が認められたが、一過性の白血球数増加は、投与前及び対照群でも認められていたこと、カルシウム値の減少は、用量依存性が認められず、投与前の値と差がなかったことから、いずれも偶発的であったと判断した。その他 (一般症状、体重等) には、初回投与後、投薬に関連した影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

雄性カニクイザルに 0 (媒体対照)、8、20、55 mg の用量で月 1 回、6 ヶ月間反復 ICV 投与し、血圧、呼吸数、血液ガス及び心電図の測定、並びに眼科検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、脳脊髄液 (CSF) 生化学的検査、及び病理組織学的検査を実施し、評価したところ、投与期間中及び回復期間中のいずれの群でも、被験物質に関連した変化は認められず、本試験における NOAEL は 55 mg と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

本剤と同質の IDS の遺伝子組換えタンパク質を含有するイデュルスルファーゼ ベータの IV 投与製剤の全身曝露時の生殖発生毒性試験結果が既に得られていることから、イデュルスルファーゼ ベータの生殖発生毒性試験の結果として評価し得ると考えた。

雄性ラットにイデュルスルファーゼ ベータの IV 投与製剤を 0 (媒体対照)、0.5、1.5 及び 5 mg/kg の用量で週 2 回、交配前 4 週間、交配期間及び交尾確認まで反復 IV 投与したところ、試験期間中の死亡例はなく、体重及び一般状態に投与に関連した変化は認められなかった。更に、イデュルスルファーゼ ベータの IV 投与製剤投与群における雄生殖器重

量、肉眼的病理、精子の形態と数、精子の運動性、受精率、受胎率、子宮重量、着床前後の損失数は、媒体対照群と同程度であり、雄の生殖能に対して有害な所見を示さなかった。本試験において、生殖能に関するイデュルスルファーゼベータのNOAELは、最高用量である5 mg/kgと考えられた。

(6) 局所刺激性試験

単独の局所刺激性試験は実施しなかったが、雄性カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で投与部位を評価した。雄性カニクイザルに0（媒体対照）、8、20、55 mgの用量で月1回、6ヵ月間反復ICV投与したとき、いずれの動物においても、投与部位に被験物質に関連した変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

① 高張液のICV投与における影響

雄性カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で、イデュルスルファーゼベータを55 mgの用量でICV投与した結果、7例中4例で一過性の傾眠が認められたが、これは高張液投与によるCSFの膠質浸透圧の上昇に伴う、頭蓋内圧の亢進に起因する可能性が考えられたため、高張アルブミン溶液をICV投与したときの影響を評価した。

雄性カニクイザルに高張アルブミン溶液を85及び125 mgの用量で単回ICV投与し（それぞれ1及び2例に各1 mL）、一般状態の観察を行ったところ、125 mg投与群の投与4～8時間後に傾眠及び自発運動の低下が認められたが、投与24時間後には認められなかった。以上のことより、傾眠及びその他の変化は高張液をICV投与したことで発現したと考えられた。

② 抗イデュルスルファーゼベータ抗体の発現に関する影響

カニクイザルを用いた6ヵ月間反復投与TK試験時におけるCSF中及び血清中での抗GC1123抗体の発現状況は以下の通りであった。イデュルスルファーゼベータのTKプロファイルへの抗体産生の影響については、得られている非臨床試験の結果からは明確な傾向は認められなかった。

反復ICV投与後のCSF中及び血清中抗イデュルスルファーゼベータ抗体の発現状況（カニクイザル）

Classification	Dose	Animal No. (Time of expression)
ADA positive in CSF (Cut point : 50)	8 mg/body	No.9 (Day 167 [120])
	20 mg/body	ND
	55 mg/body	No.16 (Day 167 [50])
ADA positive in serum (Cut point : 10)	8 mg/body	No.8 (Day 56 [63], Day 84 [92]) No.9 (Day 168 [46]) No.10 (Day 112 [27], Day 140 [44], Day 168 [58])
	20 mg/body	ND
	55 mg/body	No.16 (Day 168 [87], Day 27 of recovery [88]) No.18 (Day 168 [63], Day 27 of recovery [25]) No.24 (Day 112 [36], Day 140 [19], Day 168 [12])

ADA：抗薬物抗体，ND：検出できず

[]：ADA力価

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15 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

2. 有効期間

24 カ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
凍結を避けること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

エラプレース[®]点滴静注液 6 mg

7. 国際誕生年月日

2012 年 1 月 9 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヒュンタラーゼ 脳室内注射液 15 mg	2021 年 1 月 22 日	30300AMX00030000	2021 年 4 月 20 日	2021 年 4 月 26 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2021年1月22日～2031年1月21日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ヒュンタラーゼ 脳室内注射液 15 mg	3959423A1022	3959423A1022	199149901	629914901

14. 保険給付上の注意

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Stapleton M, et al.: Expert Opin Orphan Drugs. 2017, 5 (4): 295-307.
- 2) 田中あけみ : ライソゾーム病. p190-196, 診断と治療社 第1版, 2011.
- 3) Tanaka A, et al.: Mol Genet Metab. 2012, 107(3): 513-520.
- 4) Sohn YB, et al.: J Inherited Metab Dis. 2018, 41 (6): 1235-1246.
- 5) Seo JH, et al.: Mol Ther Methods Clin Dev. 2021, 21: 67-75
- 6) 福田誠司ほか : ムコ多糖症 UPDATE. p76-79, 第1版, 2011.
- 7) 単回脳室内投与薬理試験 (2021年1月22日承認、CTD M4.2.1.1)
- 8) 単回投与薬物動態試験 (2021年1月22日承認、CTD M4.2.2.2.1)
- 9) 薬物動態試験 (2021年1月22日承認、CTD M4.2.2.3.1)
- 10) 社内資料 : 毒性試験 (2021年1月22日承認、CTD2.6.6)

2. その他の参考文献

特になし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

イデュルスルファーゼ ベータと同じ有効成分を使用した点滴静注用製剤は、韓国、中国、ロシア、カザフスタン、ベラルーシ、アルジェリアで製造販売承認を取得しており、マレーシア、インド、オマーン、トルコ、エジプト、ブラジル及びベネズエラで輸出許可を取得している。

いずれの国においても本剤と同じ脳室内投与製剤の承認はない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

