

日本標準商品分類番号  
873959

医薬品リスク管理計画  
対象製品

## 総合製品情報概要

ムコ多糖症Ⅱ型治療剤

薬価基準収載

# ヒンタラーゼ<sup>®</sup> 脳室内注射液 15 mg

## Hunterase<sup>®</sup> ICV Injection 15 mg

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

### 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]

### 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]

# CLINIGEN

# CONTENTS

---

開発の経緯	2
特徴	3
製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
臨床成績	7
国内第I/II相臨床試験[BHP001 試験]	7
薬物動態	15
1. 血中濃度	15
2. 分布	16
薬効薬理	17
1. 作用機序	17
2. 非臨床試験	18
安全性薬理試験及び毒性試験	23
1. 安全性薬理試験	23
2. 毒性試験	23
有効成分に関する理化学的知見	25
製剤学的事項	25
取扱い上の注意	26
包装	26
関連情報	26
主要文献	26
製造販売業者の氏名または名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	26

# 開発の経緯

ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mgは、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-DG44細胞)で産生された遺伝子組換えヒトイズロン酸-2-スルファターゼ(IDS)であり、ムコ多糖症Ⅱ型(MPSⅡ)に対する酵素補充療法に使用される世界で初めての脳室内(ICV)投与製剤である。

MPSⅡはIDS遺伝子(Xq28)の変異によりIDSが欠乏あるいは欠失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。ムコ多糖の一種であるグリコサミノグリカン(GAG)のうち主にデルマトン硫酸(DS)とヘパラン硫酸(HS)が細胞内に蓄積し、その結果、細胞肥大・臓器肥大・組織障害・臓器機能不全といった障害や機能不全が発現する。

本邦では、MPSⅡ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、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<sup>1)</sup>、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MPSⅡ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。

MPSⅡの治療として、イデュルスルファターゼを週1回点滴静脈内投与する酵素補充療法が行われるが、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<sup>2)</sup>ものの、精神神経症状に対する作用が認められていない。

こうした患者の精神神経症状を改善するためには、脳実質内に到達可能な酵素製剤が必要であった。そこで、脳脊髄液(CSF)に薬物を送達させる新たな手段として、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)。

# 特 徴

- ① ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg(イデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え))は、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-DG44細胞)で産生された遺伝子組換えヒトイズロン酸-2-スルファターゼであり、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。
- 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。
  - 疾患モデルマウス(IKOマウス)<sup>※1</sup>において、ヒュンタラーゼを6カ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)中のヘパラン硫酸(HS)濃度<sup>※2</sup>はそれぞれ有意に減少し、これらのHS濃度は有意に正の相関を示した( $r=0.847$ 、 $p<0.001$ )。また、IKOマウスの多動性及び危険感知の低下の改善が確認された。(20~22頁参照)
    - ※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 ヘパラン硫酸(HS)は、グリコサミノグリカン(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。
  - 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、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。(7~12頁参照)
- 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。(14頁参照)  
詳細は、添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

「警告、禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分にご留意ください。

## 警告

2022年3月作成(第3版)の添付文書に基づき作成

### 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]

## 禁忌

### 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]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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

注) チャイニーズハムスター卵巣細胞から製造される

### 3.2 製剤の性状

販売名	ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15mg
色・形状	無色澄明又はわずかに乳白色の液体
pH	5.5~6.5
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1.0

## 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が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。

## 6. 用法及び用量

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。

## 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]
- 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(2mL)を採取した後、希釈せずに1分以上かけて投与すること。
- 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。

## 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。

## 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]

### 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。

### 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。

### 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。

### 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。

### 11.2 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

	10% 以上
精神神経系	落ち着きのなさ
その他	発熱

## 14. 適用上の注意

### 14.1 全般的な注意

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]

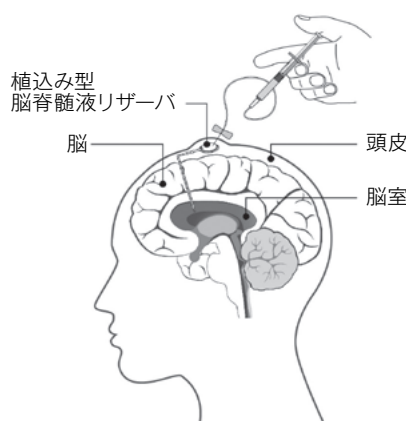


図1 脳室内投与方法の例

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]。

## 15. その他の注意

### 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。

# 臨床成績

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は4～6頁をご参照ください。

## 国内第 I / II 相臨床試験 (BHP001 試験)<sup>3)</sup>

3) 社内資料: 国内第 I / II 相臨床試験 (BHP001 試験) (承認時評価資料)

### 試験概要

#### 目的

重症型のムコ多糖症 II 型 (MPS II) 患者を対象として、ヒュンターゼを脳室内 (ICV) に投与したときの有効性及び安全性を探索的に評価する。

#### 試験デザイン

対照群のない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

- ・ 重症 MPS II (タイプ C 又は D) の診断が確定した患者  
タイプ C・D は、重症型を遺伝子型で分類したもので、タイプ C は病因遺伝子にミスセンス変異を有し、タイプ D は遺伝子欠失、フレームシフト変異・ナンセンス変異・偽遺伝子組換え変異といったゼロ活性変異を有する。
- ・ 1 歳 6 ヶ月以上 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

- ・ 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

\* 分解されないムコ多糖は尿中に排出されるため、尿中ウロン酸量が高値を示すと、MPS である可能性が高い。

#### 方法

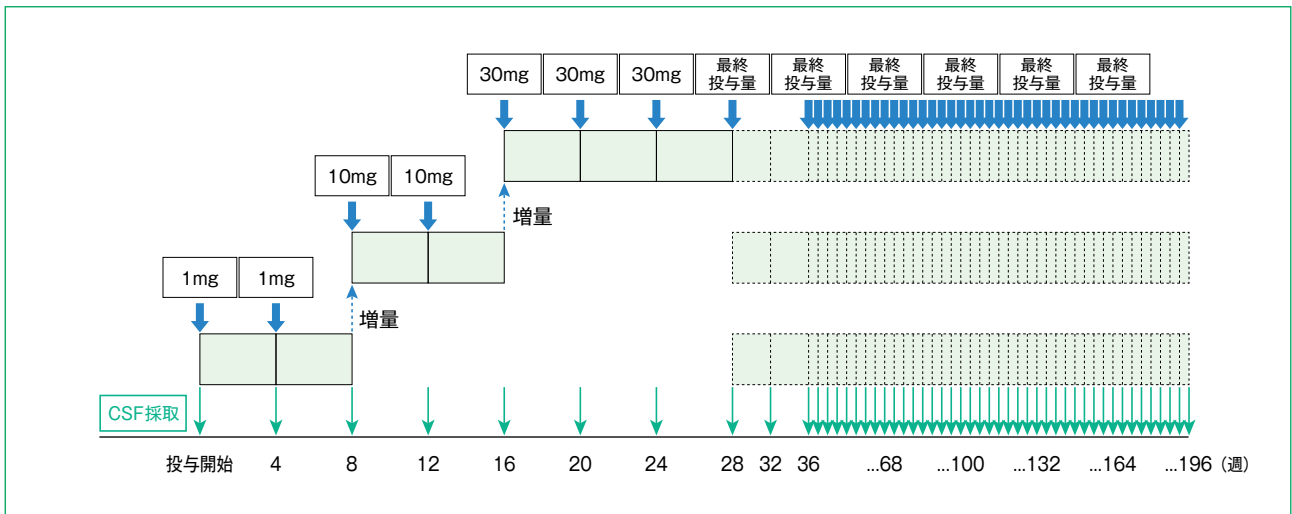
患者の頭部に植込み型脳脊髄液 (CSF) リザーバを装着し、ヒュンターゼを 4 週間に 1 回の間隔で ICV 投与した。1 回あたりの投与量は 1、10、30mg とし、低用量から投与を開始して各用量をそれぞれ 2、2、3 回ずつ投与した。

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 週後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。

なお、本剤投与開始後もイデュルスルファーゼの静脈内投与は継続することとし、本剤とイデュルスルファーゼの投与は 24 時間以上の間隔を設けることとした。



## ■ 投与スケジュール



薬剤投与前後でのCSF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、頭部に装着した植込み型CSFリザーバから、投与量と同じ容量のCSFを2mL採取した。脳室内へは緩徐に投与することとし、希釈した薬液2mLを1分以上かけて投与とした。初回投与時は、投薬後の反応をより詳細に観察するため患者は入院とした。

### 有効性評価項目

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 : 尿中ウロン酸量、血清中のIDS濃度、脳脊髄液中のIDS濃度

### 安全性評価項目

有害事象、臨床検査及びバイタルサイン

### 統計及び解析計画

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、治験薬が一度も投与されていない患者、治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。

安全性 : 安全性の解析対象集団は、治験薬が一度でも投与された全ての患者集団とした。

## 6. 用法及び用量

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。

# 臨床成績

## 患者背景

項目	分類	要約統計量
性別	男性	6 (100.0%)
	女性	0 (0.0%)
MPS II のタイプ	C	1 (16.7%)
	D	5 (83.3%)
診断方法*	IDS 活性	4 (66.7%)
	IDS 遺伝子	4 (66.7%)
遺伝子解析方法*	シーケンス解析	6 (100.0%)
遺伝子変異の有無	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
遺伝子変異内容*	ミスセンス変異	1 (16.7%)
	フレームシフト変異	2 (33.3%)
	ナンセンス変異	2 (33.3%)
	その他	1 (16.7%)
発達の遅れの有無	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
特異的な所見の有無	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
特異的な所見*	特異的顔貌	6 (100.0%)
	蒙古斑	3 (50.0%)
	低身長	1 (16.7%)
	中耳炎	5 (83.3%)
	心臓の異常	3 (50.0%)
	ヘルニア (臍、鼠径)	4 (66.7%)
	骨の変形	6 (100.0%)
	関節拘縮	5 (83.3%)
	その他	1 (16.7%)
原疾患に対する治療歴	あり	4 (66.7%)
	なし	2 (33.3%)
併用薬の使用	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
併用療法の施行	あり	0 (0.0%)
	なし	6 (100.0%)
合併症の有無	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
既往症の有無	あり	3 (50.0%)
	なし	3 (50.0%)
同意取得時月齢	平均 (n=6)	42.2
身長 (cm)	平均 (n=6)	97.52
体重 (kg)	平均 (n=6)	16.53
頭囲 (cm)	平均 (n=6)	51.82
体温 (°C)	平均 (n=6)	36.90
収縮期血圧 (mmHg)	平均 (n=6)	96.5
拡張期血圧 (mmHg)	平均 (n=6)	59.2
脈拍数 (bpm)	平均 (n=6)	108.8
呼吸数 (回 / 分)	平均 (n=6)	25.3

\* 複数選択

## (1) CSF中HS濃度の変化(主要評価項目)

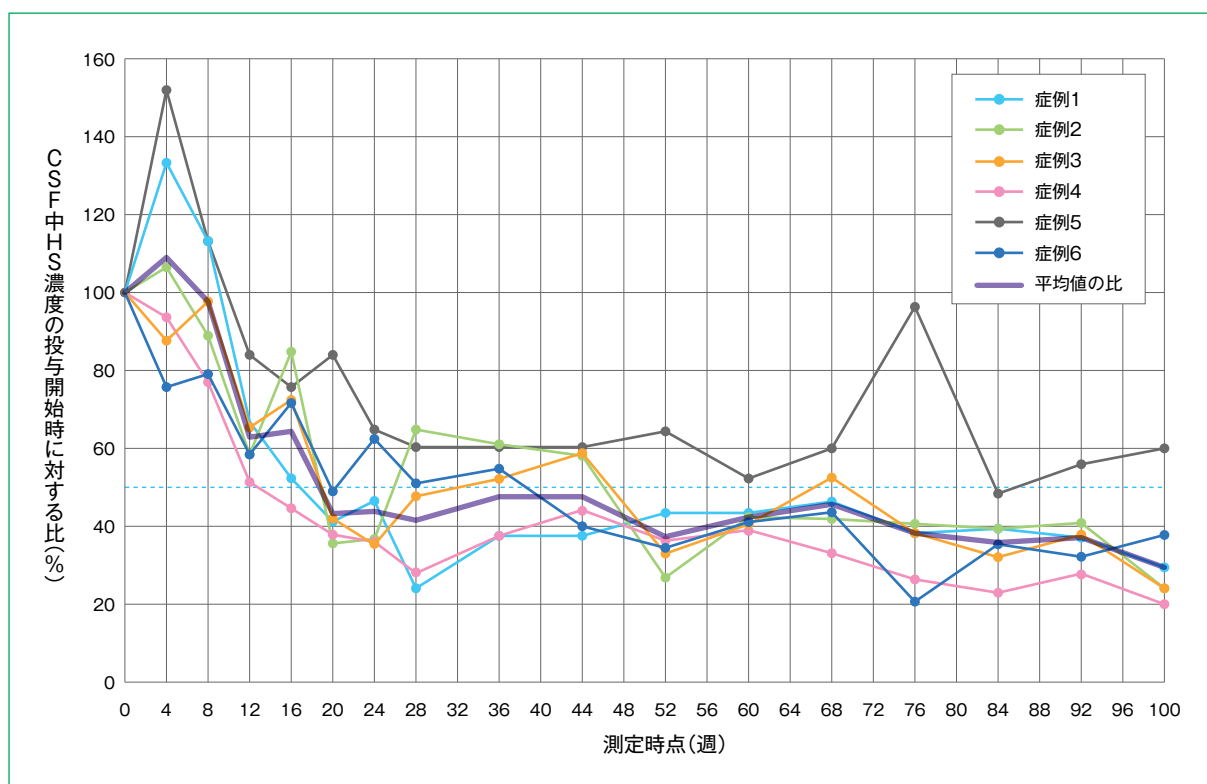
ヒンタラーゼ脳室内投与により、すべての症例でCSF中HS濃度が投与開始時より低下し、その低下は持続することが確認された。投与開始時のCSF中HS濃度平均値は7.75  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、投与開始後100週では2.23  $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、投与開始時と比較して71.2%の低下が認められた。

また、投与開始後100週時のCSF中HS濃度が投与開始時より50%以上低下した症例は5例であり、75%以上低下した症例は3例であった。

### ■ ヒンタラーゼ脳室内投与後のCSF中HS濃度の推移

被験者	CSF中HS濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )						
	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
平均値	7.75	8.40	7.53	4.87	3.40	2.90	2.23

### ■ CSF中HS濃度の投与開始時に対する割合の経時的推移



#### 6. 用法及び用量

通常、イデュルスファーゼ 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。

## (2) 発達年齢の変化(副次評価項目)

発達年齢(姿勢・運動、認知・適応、言語・社会、3領域合計月齢)を新版K式発達検査2001<sup>\*1</sup>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<sup>\*2</sup>の発達年齢の平均値以下又は同じ水準であった。しかし、ヒュンターゼ投与開始時から投与開始後100週における平均値の変化は、発達年齢(姿勢・運動)では19.7月齢から31.0月齢、発達年齢(認知・適応)では24.0月齢から28.8月齢、発達年齢(言語・社会)では21.3月齢から24.7月齢、発達年齢(3領域合計)では23.2月齢から27.3月齢へと、各項目とも増加傾向が認められた。

### ■ 新版K式発達検査2001 発達年齢(3領域合計)

被験者	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
平均値	23.2	25.3	26.0	28.8	27.3

#### ※1 新版K式発達検査2001

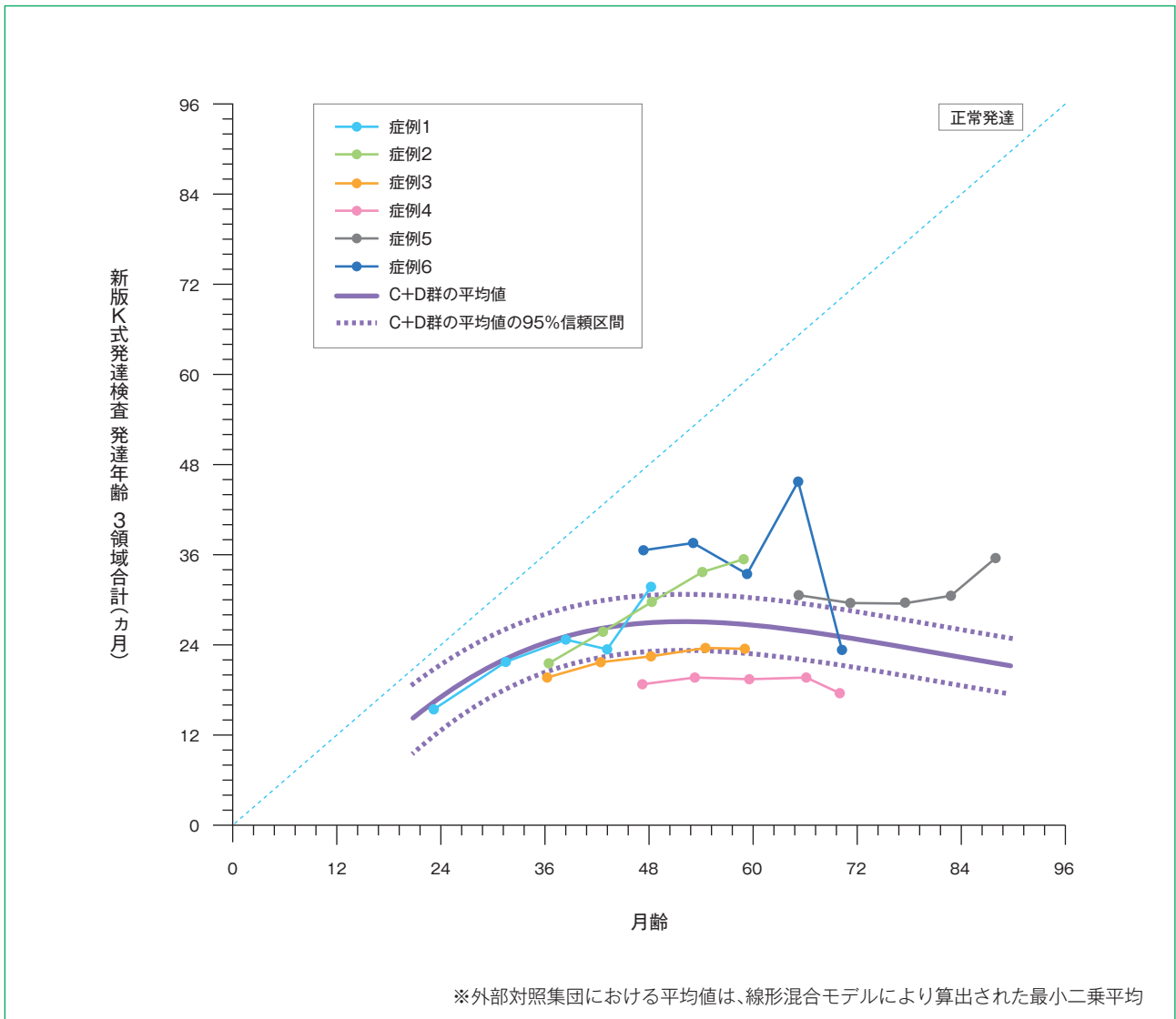
新版K式発達検査法 2001(以下、「新版K式」)は、京都市児童院(現京都市児童福祉センター)が、当時国際的に広く使われていたビネー知能測定尺度、ゲゼル発達診断、ピューラー発達検査をもとに1951年に開発・標準化した乳幼児発達検査法である。その後、継続的に改訂と再標準化を行い、2002年に現在の新版K式として発表された。新版K式は、「姿勢・運動」、「認知・適応」、「言語・社会」の3領域での子どもの発達状況を評価し、各領域及び全領域の発達指数(DQ)と発達年齢が算出可能である。また、各検査項目はそれぞれの年齢級に対応しており、328の検査項目と37の年齢区分(第1~6葉)で構成されている。さらに、その対象年齢は0歳から成人までと幅広く、各個人の発達の経過、発達特性を継続して試みる事が可能である。

#### ※2 外部対照集団

外部対照集団は、本治験開始前に集積した試験治療を受けていない患者集団である。新版K式発達検査 2001による発達指数及び発達年齢の評価が2回以上実施され、かつIDS遺伝子の病因変異が同定されている重症型MPSⅡで、イデュルスルファーゼ静脈内投与を行っている患者13名を対象とした。

副次評価項目である発達年齢(3領域合計)について、外部対照集団のデータを用い、本治験の各被験者との推移を検討した。以降、外部対照集団における平均値とは、線形混合効果モデルにより算出された最小二乗平均のことを示す。

■ 新版K式発達検査2001 発達年齢(3領域合計)の経時的推移



6. 用法及び用量

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。

## (3) 尿中ウロン酸量

尿中ウロン酸量の測定値は、100週までの投与で6例中4例が52週時に最低値を示したものの、経時変化に一定の傾向は認められなかった。

### ■ 尿中ウロン酸量 (mg/g creatinine)

被験者	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
平均値	114.35	105.12	99.58	113.25	109.78	99.38	55.68	99.63	103.17

## (4) 血清中のIDS濃度

血清中IDS濃度の経時変化に一定の傾向は認められなかった。

### ■ 血清中のIDS濃度 (ng/mL)

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

## (5) 脳脊髄液中IDS濃度

脳脊髄液中IDS濃度は、投与開始時に1例において測定値が得られた以外は、すべて検出感度以下の濃度であった。

## (6) 安全性

### 1) 副作用発現状況

リザーバ装着処置に伴う副作用は、6例中1例(16.7%)に2件認められた。内訳は、発熱及び落ち着きのなさが各1例(16.7%)であった。

ヒュンタラーゼ投与による副作用は、6例中6例(100.0%)に13件認められた。内訳は、嘔吐6例(100.0%)、発熱3例(50.0%)、処置による悪心2例(33.3%)、蕁麻疹、血中ビリルビン増加が各1例(16.7%)であった。重篤な副作用は嘔吐1例1件、発熱1例1件であった。投与中止に至った症例及び死亡例は認められなかった。

### ■ 副作用発現状況

項目	器官別大分類	基本語	頻度 (割合)
リザーバ装着処置に伴う副作用	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1 (16.7%)
	精神障害	落ち着きのなさ	1 (16.7%)
治験薬に伴う副作用	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	3 (50.0%)
	胃腸障害	処置による悪心	2 (33.3%)
		嘔吐	6 (100.0%)
	皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1 (16.7%)
臨床検査	血中ビリルビン増加	1 (16.7%)	

### 2) 臨床検査及びバイタルサイン

臨床上問題となる変化は認められなかった。

## 6. 用法及び用量

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。

## 1. 血中濃度

### (1) 重症型MPS II型患者における血中濃度<sup>3)</sup>

重症型MPS II型患者を対象に、ヒュンターゼ3、10、30mgを低用量から漸増し、その後30mgの用量で4週間に1回、1分以上かけて反復脳室内投与したときの血清中ヒトイデュルスルファーゼ濃度<sup>\*</sup>の平均値は、投与開始前では45.9ng/mL、投与8週時では42.6ng/mL、投与24週時では39.3ng/mL、投与52週時では56.3ng/mL、投与100週時では48.8ng/mLであった。なお、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）の静脈内投与も実施されていた。本剤投与後のCSF中ヒトイデュルスルファーゼ濃度<sup>\*</sup>は6例のすべての測定時点（8週、24週、52週及び100週時）で検出下限未満であった。

※ 本剤投与直前に採取した検体を用いて測定

3) 社内資料：国内第 I / II 相臨床試験 (BHPO01 試験) (承認時評価資料)

### (2) 単回投与による薬物動態パラメータ (カニクイザル)<sup>4)</sup>

雄性カニクイザルにイデュルスルファーゼ ベータをそれぞれ3、10、30mgを単回ICV投与（100 $\mu$ L/分で1mL）したときのCSF中及び血清中の薬物動態パラメータは下記の通りであった。

#### ■ 単回投与時のCSF中及び血清中の薬物動態パラメータ

測定対象	用量	例数	$t_{1/2}$ (h)	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$AUC_{0-t}$ ( $\mu$ g $\cdot$ h/mL)
CSF中	3 mg	4	9.90 $\pm$ 10.19	0.313 $\pm$ 0.125	461 $\pm$ 285	980 $\pm$ 226
	10 mg	4	6.04 $\pm$ 0.82	0.313 $\pm$ 0.125	1490 $\pm$ 590	3530 $\pm$ 940
	30 mg	3	7.12 $\pm$ 3.48	0.333 $\pm$ 0.144	2410 $\pm$ 670	11200 $\pm$ 8000
血清中	3 mg	4	8.08 $\pm$ 4.20	4.50 $\pm$ 1.00	0.40 $\pm$ 0.32	3.03 $\pm$ 2.24
	10 mg	4	8.59 $\pm$ 2.64	4.00 $\pm$ 0.00	1.16 $\pm$ 0.41	13.10 $\pm$ 3.10
	30 mg	3	16.4 $\pm$ 7.3	4.67 $\pm$ 1.15	3.77 $\pm$ 1.93	51.8 $\pm$ 18.4

平均値 $\pm$ 標準偏差

#### 6. 用法及び用量

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。



## 2. 分布(カニクイザル)<sup>5)</sup>

雄性カニクイザルに、 $[^{125}\text{I}]$ イデュルスルファーズ ベータを30mg(100 $\mu\text{Ci}$ )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。その結果、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 $t_{\text{max}}$ のみ8時間)。脳組織以外の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。

また、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ズ ベータ曝露は、脳組織以外及び血清中よりも高く、その後に遅れて全身への分布が確認された。

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

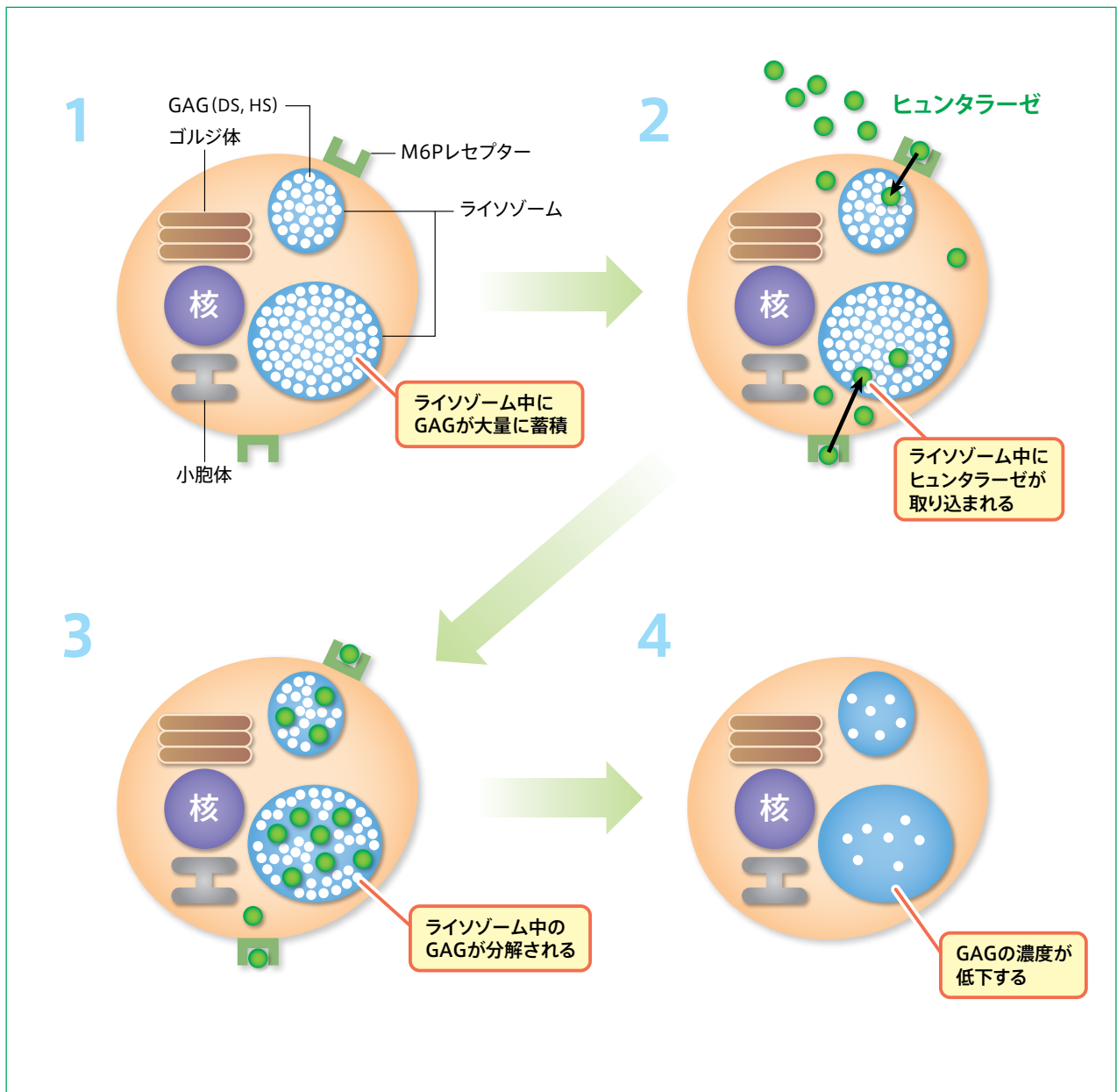
組織	$t_{\text{max}}$ (h)	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ )
脳組織		
CSF	0.25	8157.1
脊髄	2	195.61
大脳皮質	1	124.4
半脳全体	1	101.88
大脳皮質(頭頂葉)	1	101.37
大脳皮質(前頭葉)	1	70.493
白質(深部)	8	48.211
白質(表面)	2	16.142
脳以外の組織		
血清	4	84.514
脾臓	8	169.55
肝臓	8	105.89
肺	4	37.27
骨髄	16.5	48.929
腎臓	8	16.779
心臓	4	12.739
筋	8	1.667

## 1. 作用機序

ムコ多糖症Ⅱ型(MPSⅡ)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)の一種であるデルマトン硫酸(DS)及びヘパラン硫酸(HS)を加水分解するが、MPSⅡ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、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製剤をMPSⅡ患者に投与すると、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して細胞内に取り込まれ、蓄積したGAGを分解する。また、本薬は脳室内投与することにより脳脊髄中に分布し、脳神経に蓄積したGAGを分解する。

### ■ 概念図



## 2. 非臨床試験

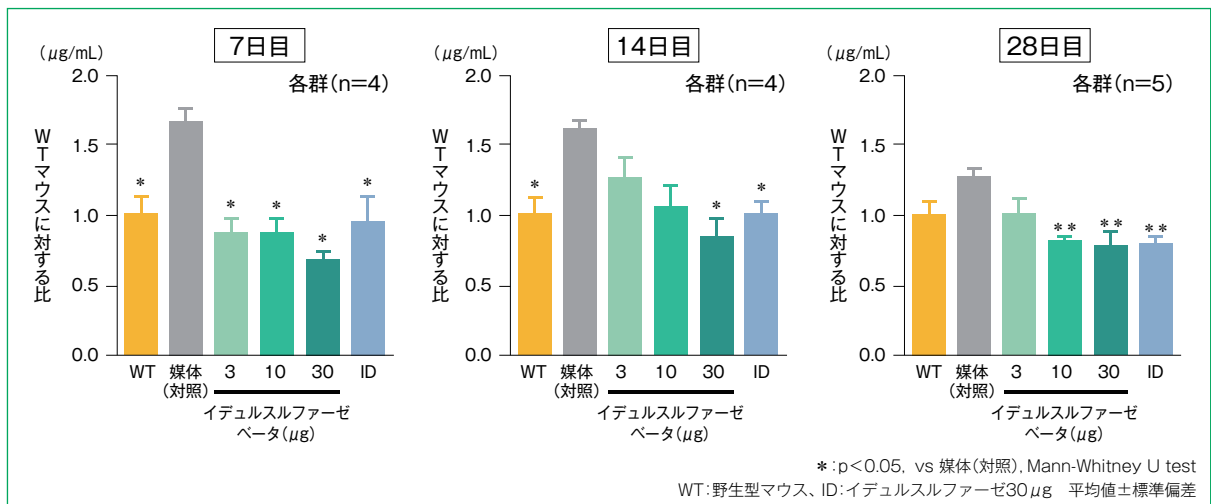
### (1) イデュルスルファーゼ ベータ単回ICV投与による脳内GAG濃度、HS濃度への影響(マウス)<sup>6)</sup>

雄性IKOマウス\*と野生型(WT)マウスにイデュルスルファーゼ ベータを0(媒体対照)、3、10及び30 $\mu\text{g}$ 、並びにイデュルスルファーゼ30 $\mu\text{g}$ の用量で単回ICV投与し、脳組織とCSFを採取し脳内GAG濃度、脳内及びCSF中HS濃度をそれぞれアルシアンブルー染色、LC-MS/MS法にて測定した。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。

\* IKOマウス: MPS II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

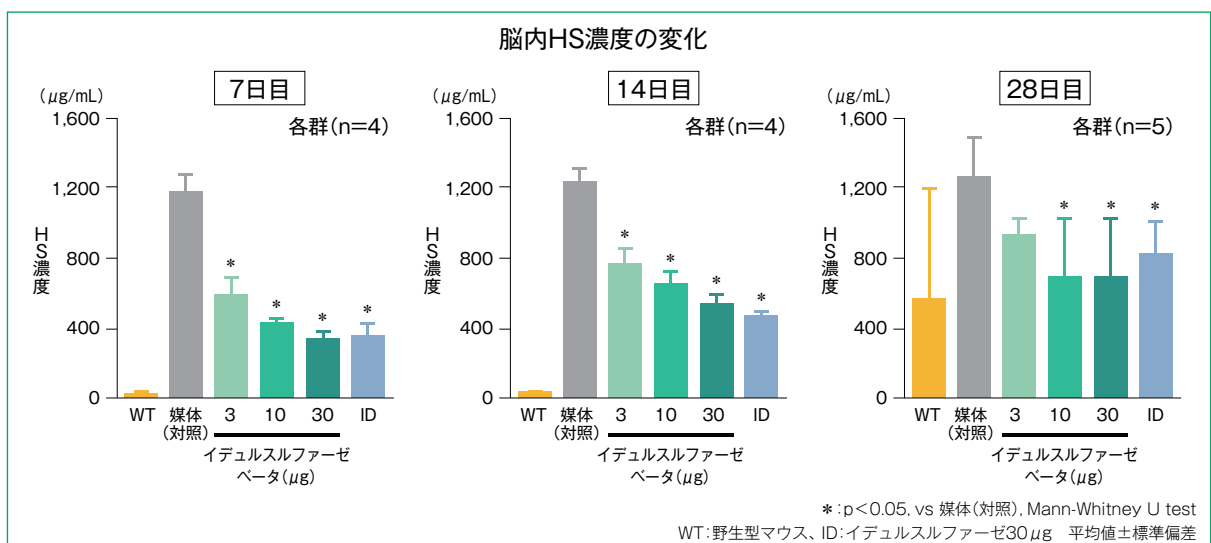
#### ● 脳内GAG濃度の変化

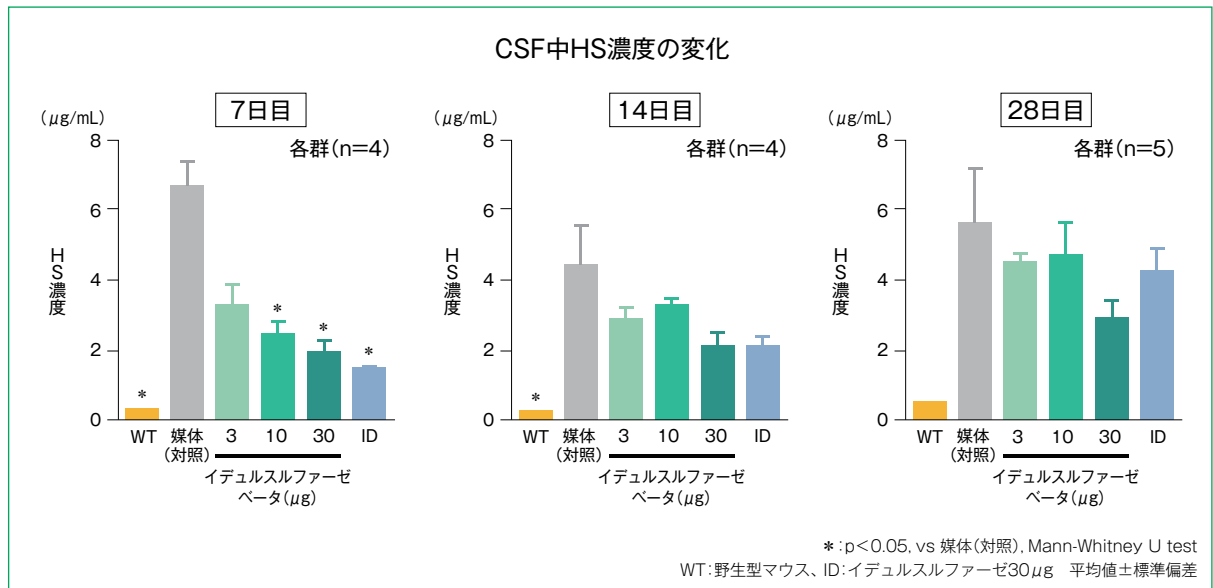
イデュルスルファーゼ ベータICV投与によりGAG濃度が顕著に減少し、10 $\mu\text{g}$ 及び30 $\mu\text{g}$ 投与群では、投与後28日目まで効果が持続した。



#### ● 脳内及びCSF中HS濃度の変化

イデュルスルファーゼ ベータICV投与により脳内及びCSF中のHS濃度はほぼ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 $\mu\text{g}$ 投与群においても、イデュルスルファーゼ ベータの30 $\mu\text{g}$ 投与群と同様に、GAG及びHS濃度の減少が認められた。

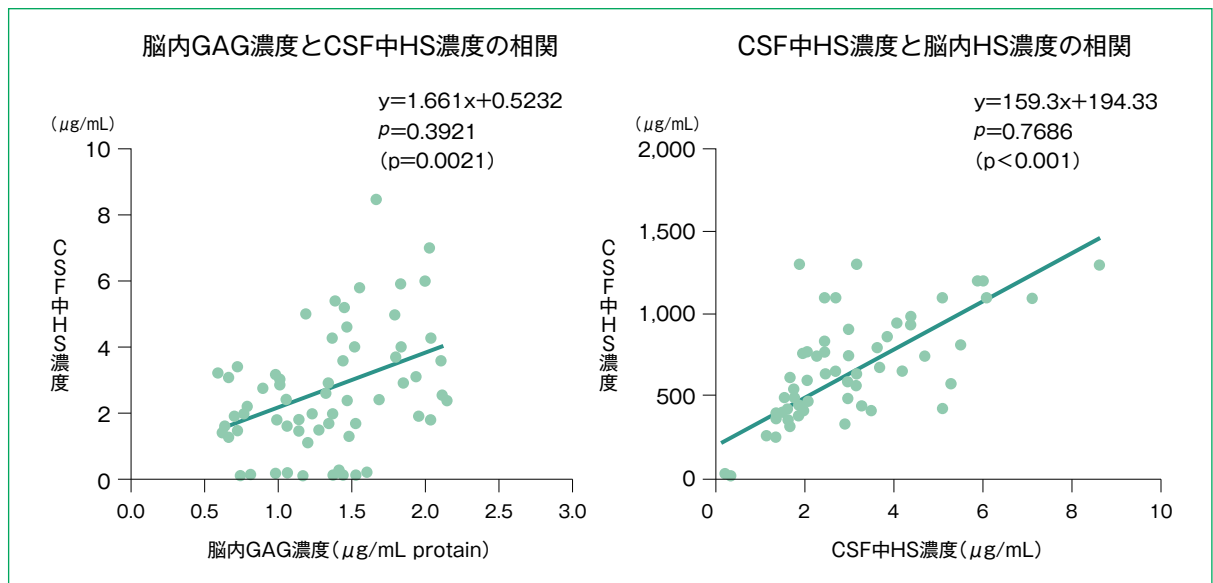




## ● 脳内GAG濃度とCSF中HS濃度、及び脳内とCSF中のHS濃度の相関

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 ( $\rho$ ) 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)



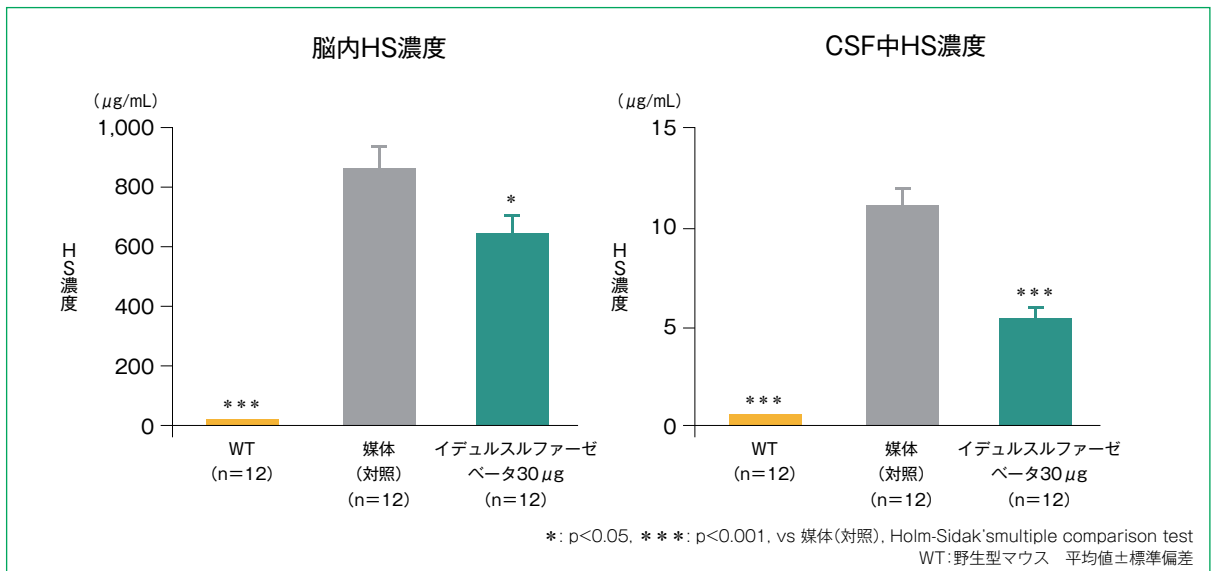
## (2) イデュルスルファーゼ ベータ6カ月間反復ICV投与による脳内GAG濃度、HS濃度への影響(マウス)<sup>7)</sup>

IKOマウスにイデュルスルファーゼ ベータ30 $\mu\text{g}$ を月1回、6カ月間反復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。また、神経病理学的評価は、脳組織の免疫組織学染色4及びMRIを用いて実施した。

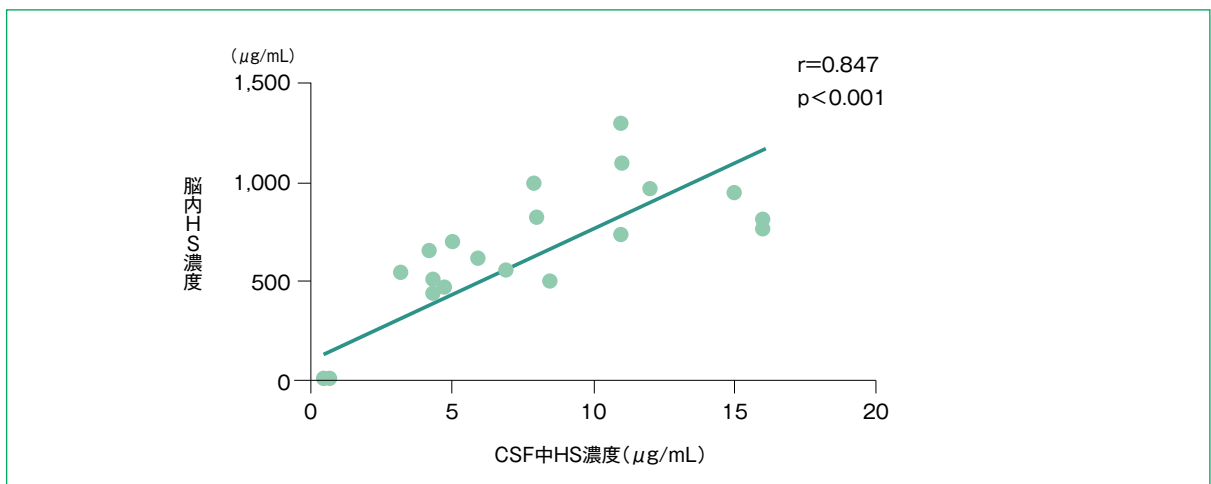
### ● 脳内及びCSF中HS濃度の変化

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( $r=0.847$ 、 $p<0.001$ )。

### ■ 反復投与による脳内及びCSF中HS濃度の変化

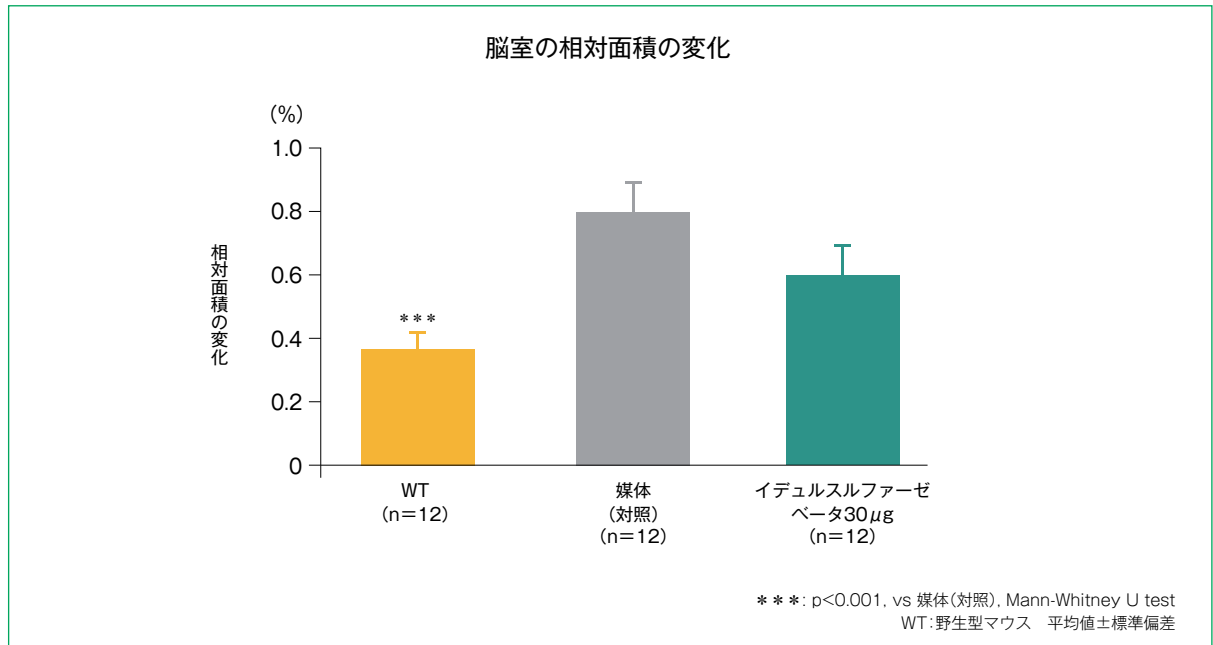


### ■ CSF中HS濃度と脳内HS濃度の相関(ピアソン相関係数)



## ● 脳室の相対面積の変化

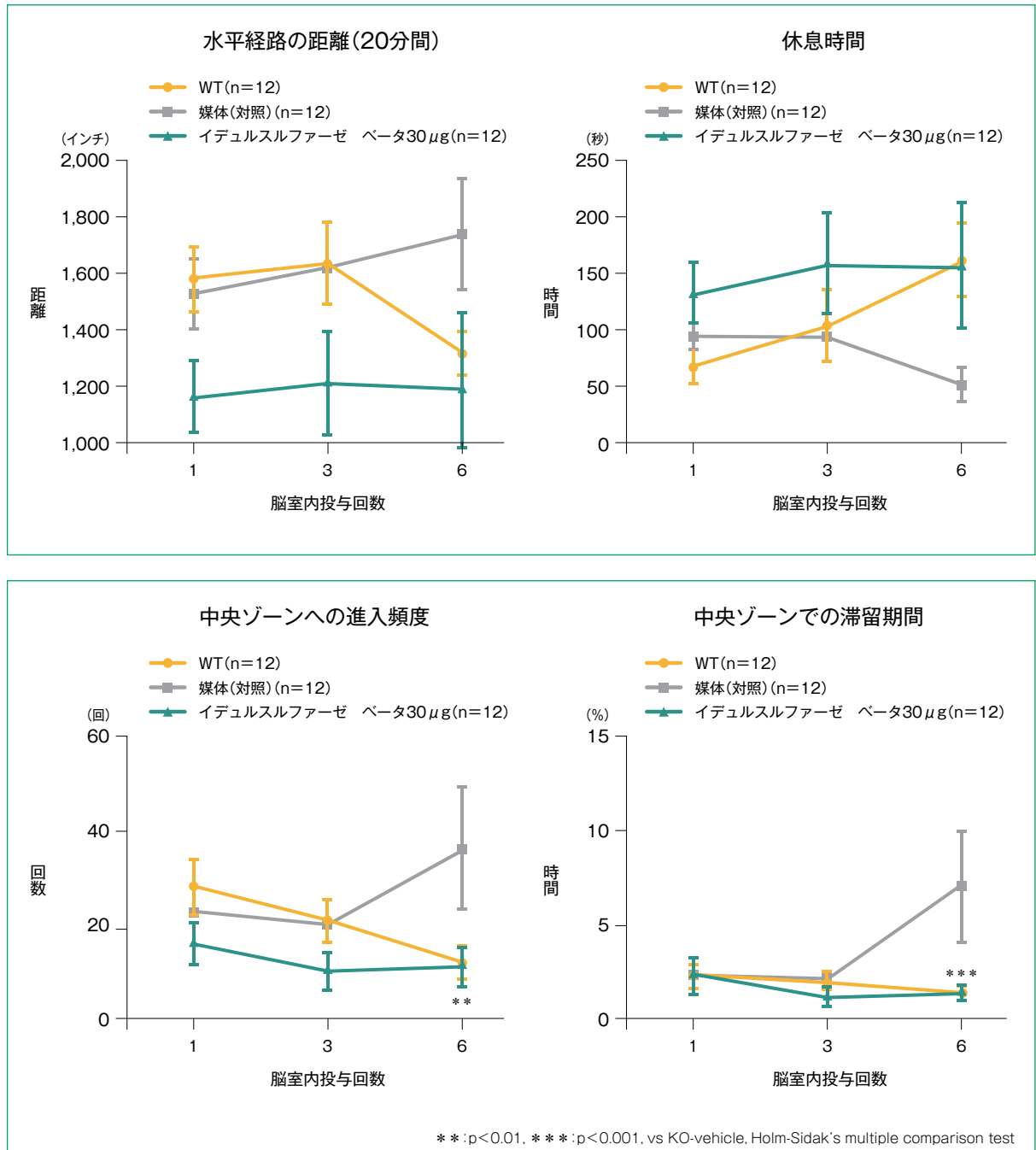
イデュルスルファーゼ ベータ投与により、脳室拡大が抑制されたことがMRIで確認された。脳の病理組織学的検査では、組織のヘマトキシリン・エオシン染色でみられる細胞内空胞がイデュルスルファーゼ ベータの投与により減少し、免疫組織化学染色でも、LAMP-2(ライソソーム関連膜タンパク)が減少した。



## ● オープンフィールド試験※

オープンフィールド試験を実施し、マウスの行動を20分間にわたり観察した結果、イデュルスルファアゼベータのICV投与によりIKOマウスの多動性及び危険感知の低下の改善が確認された。

## ■ オープンフィールド試験の各測定値の経時変化



※オープンフィールド試験:不透明な高さ15cmの壁に囲まれた天井の無いオープンフィールド(44.5×44.5cm)を用いて、マウスの一般的な運動、探索行動、不安を20分間にわたり観察することで、活動の質と量を評価した。

## 1. 安全性薬理試験(カニクイザル)<sup>8)</sup>

イデュルスルファアーゼ 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アーゼ ベータを0(媒体対照)、8、20、55mgの用量で月1回、6ヵ月間反復ICV投与し、一般的な行動、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イデュルスルファアーゼ ベータに関連した変化は認められなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験(カニクイザル)<sup>9)</sup>

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イデュルスルファアーゼ ベータを0(媒体対照)、8、20、55mgの用量で月1回、6ヵ月間反復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(カニクイザル)<sup>10)</sup>

雄性カニクイザルにイデュルスルファアーゼ ベータを0(媒体対照)、8、20、55mgの用量で月1回、6ヵ月間反復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た。その結果、投与期間中及び回復期間中のいずれの群でも、最高用量である55mgまでの用量でイデュルスルファアーゼ ベータに関連した変化は認められず、本試験における無毒性量(NOAEL)は55mgと考えられた。

### (3) 遺伝毒性試験

イデュルスルファアーゼ ベータがDNAと相互作用するとは考えにくいいため、遺伝毒性試験は実施しなかった。

### (4) がん原性試験

バイオ医薬品においては、標準的ながん原性試験は一般的に不適當である、との考え方に従い実施しなかった。



#### (5) 生殖発生毒性試験(ラット)<sup>11)</sup>

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SDラットにイデュルスルファーゼ ベータIV投与製剤を0(媒体対照)、0.5、1.5及び5mg/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。さらに、イデュルスルファーゼ ベータIV投与製剤投与群における雄生殖器官重量、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、全ての用量群で媒体対照群と同程度であり、雄性SDラット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 ベータの無毒性量(NOEL)は、最高用量である5mg/kgと考えられた。

#### (6) 局所刺激性試験(カニクイザル)<sup>10)</sup>

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、55mg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、投与部位にイデュルスルファーゼ ベータに関連した変化は認められなかった。複数の動物で投与部位に炎症が認められたが、この炎症は留置針に由来する異物(シリコン)及び/又は細菌に起因する細菌性の炎症であると考えられ、イデュルスルファーゼ ベータに関連しないと判断された。

#### (7) その他の毒性試験(カニクイザル)<sup>10)</sup>

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55mg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125mgの用量で単回ICV投与し(それぞれ1及び2例に各1mL)、一般状態の観察を行ったところ、125mg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。

# 有効成分に関する理化学的知見 / 製剤学的事項

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名: 和 名 イデュルスルファアーゼ ベータ(遺伝子組換え)

洋 名 Idursulfase beta(Genetical Recombination)

本 質: イデュルスルファアーゼ 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。イデュルスルファアーゼ ベータは、525個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質(分子量:約77,000)である。

## 製剤学的事項

### ■ 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

# 取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報 / 主要文献 / 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

## 取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注)注意-医師等の処方箋により使用すること。  
貯 法：2～8℃保存  
有効期間：24 ヶ月  
取扱い上の注意：凍結を避けること

## 包装

ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg:1mL(1バイアル)

## 関連情報

承認番号 : 30300AMX00030000  
承認年月 : 2021年1月  
国際誕生年月 : 2012年1月  
薬価基準収載年月 : 2021年4月  
販売開始年月 : 2021年4月  
再審査期間満了年月 : 2031年1月(10年)

### 承認条件

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集すること。
- ・ 本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び使用成績調査について、定期的に試験成績及び解析結果を提出すること。
- ・ 本剤の有効性及び安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 主要文献

- 1) 田中あけみ. ライゾーム病. 診断と治療社 第1版 2011;190-196
- 2) Tanaka A, et al. Mol Genet Metab 2012;107(3):513-520
- 3) 社内資料:国内第 I / II 相臨床試験(BHP001試験)(承認時評価資料)
- 4) 社内資料:単回投与薬物動態試験(承認時評価資料)
- 5) 社内資料:薬物動態試験(承認時評価資料)
- 6) 社内資料:単回脳室内投与薬理試験(承認時評価資料)
- 7) 社内資料:反復脳室内投与薬理試験(承認時評価資料)
- 8) 社内資料:安全性薬理試験(承認時評価資料)
- 9) 社内資料:単回投与毒性試験(承認時評価資料)
- 10) 社内資料:反復投与毒性試験(承認時評価資料)
- 11) 社内資料:生殖発生毒性試験(承認時評価資料)

## 製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所

(文献請求先及び  
問い合わせ先を含む)

製造販売元(輸入)  
クリニジェン株式会社  
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3

製造元  
Green Cross Corp.

文献請求先及び問い合わせ先  
クリニジェン株式会社 カスタマーセンター  
フリーダイヤル:0120-192-109  
受付時間:9時～17時30分  
(土・日・祝日・当社休日を除く)

**CLINIGEN**

製造販売元(輸入)

**クリニジェン株式会社**  
東京都中央区日本橋1-16-3