

投与ガイド

監修：国立成育医療研究センター 奥山 虎之
大阪市立大学医学部小児科 濱崎 考史
国立成育医療研究センター 小須賀 基通

ムコ多糖症Ⅱ型治療剤

薬価基準収載

ヒュンタラーゼ[®] 脳室内注射液 15 mg

Hunterase[®] 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[※]

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

はじめに

ムコ多糖症Ⅱ型治療薬として承認されたヒュンタラーゼは、植込み型脳脊髄液リザーバを介して薬剤を脳室内に直接送達することで、中枢神経症状の進行抑制及び改善が期待されている世界で初めての酵素補充療法のための薬剤です。

本投与ガイドは、ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15mg を適正に使用していただくために、投与方法、投与に際して注意すべき事項について解説しています。

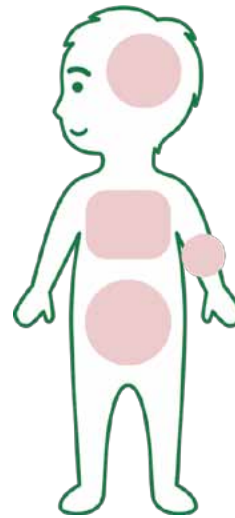
本ガイドとともに最新の製品添付文書をお役立ていただきますようお願いいたします。

目次

ムコ多糖症Ⅱ型の症状とその治療	P. 3
ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15mg 基本的情報	P. 4
治療の流れ	P. 5
治療開始前の準備	P. 6
リザーバの設置	P. 7
投与方法	P. 8
投与後のフォローアップ	P. 9
臨床試験で発現した副作用	P. 9
〈参考〉 ・ 一般使用成績調査(市販後調査)	P. 10
・ ヒュンタラーゼの承認条件	P. 11
・ 研究班による有効性の評価	P. 11

ムコ多糖症Ⅱ型の症状とその治療

ムコ多糖症は、ムコ多糖を分解するライソゾーム酵素の欠損によって、ムコ多糖の一種であるグリコサミノグリカン (GAG) が細胞に蓄積し、多様な症状を呈する遺伝性の代謝異常症です。ムコ多糖症Ⅱ型(ハンター症候群)はイズロン酸-2-スルファターゼが欠損することによって、GAGのデルマタン硫酸とヘパラン硫酸 (HS) が蓄積し、中枢神経系症状や呼吸器系症状、弁膜症、肝肥大などのさまざまな臨床症状を呈します。



脳・中枢神経系

発達の遅れ、言葉の遅れなど

呼吸器系

睡眠時無呼吸など

心臓

弁膜症など

肝臓・脾臓

肥大

骨・関節

骨の変形、関節のこわばり

ムコ多糖症Ⅱ型の治療 本剤を用いた酵素補充療法

体の中の不足している酵素を体外から補充することで、体の中に溜まったムコ多糖を分解し、症状の改善や病気の進行を抑えることが期待されます。

点滴静注による酵素補充療法



症状改善

酵素製剤を点滴静注することで、呼吸器系の障害や肝臓・脾臓の肥大などの症状の改善がみられます。

週1回の静脈内投与は
これまで通り行う。

脳室内注射による酵素補充療法



症状改善

酵素製剤を脳室内に直接注射することで、薬物が脳内の神経細胞に到達できることから、発達の遅れなどの中中枢神経症状の改善が期待されます。

4週に1回のヒュンターゼの
投与を追加する。
(所要時間は30分程度)

ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15mg 基本的情報

一般名

イデュルスルファアーゼ ベータ（遺伝子組換え）

規制区分

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

効能又は効果

ムコ多糖症Ⅱ型

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。

用法及び用量

通常、イデュルスルファアーゼ 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。

用法及び用量に関連する注意

1. イデュルスルファアーゼ（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。
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。
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。

作用機序

ムコ多糖症Ⅱ型はイズロン酸-2-スルファターゼ (IDS) が不足し、ムコ多糖であるデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸 (HS) を十分に加水分解することができず、臓器、組織に蓄積し様々な症状を生じる。遺伝子組換えIDS 製剤である本剤を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、蓄積したムコ多糖を分解する。

包装

1mL [1バイアル]

1mL 中 イデュルスルファアーゼ ベータ 15mg を含有

保存

2～8℃

薬剤調製時の注意

- 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には 25℃以下で 8 時間以内に投与すること。
- 激しく振とうしないこと。



治療の流れ

治療計画：患者さんへの説明
手術計画(脳神経外科との相談)
通院計画、インフォームドコンセント

準備：器具(リザーバ、チューブ等)
薬剤(ヒュンタラーゼ)
PMS 入力システム(CROに連絡)
脳脊髄液(CSF)中 HS 濃度検査のキット手配
必要な検査の確認(新版K式発達検査)

リザーバの設置(入院、全身麻酔)

ヒュンタラーゼ初回投与
脳脊髄液保存(検査オーダー)

定期投与、フォローアップ、副作用報告

治療開始前の準備

対象となる患者

- ・ 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
- ・ 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

投与前の注意

脳室内投与のための植込み型脊髄液リザーバを外科的に設置する必要があります。本剤との適合性が確認されているものを準備してください。（P7 参照）

安全性・有効性に関する調査

本剤は、承認条件として、安全性、有効性について、本剤が投与された**全例**を対象に使用成績調査を行います。（P10 参照）

つきましては、新たに投与を考慮される場合には、下記の検査を行っていただきますようお願いいたします。

	調査内容	連絡先
安全性	有害事象・副作用の報告	株式会社アイメプロ TEL: 03-6661-6623
有効性	脳脊髄液(CSF)中 HS 濃度測定(12週ごと)	株式会社アイメプロ(検査キット、検体送付) TEL: 03-6661-6623
	新版K式発達検査(年1回程度) ^{※、※※}	

※ 新版K式発達検査

京都市児童院(現 京都市児童福祉センター)によって開発された子供の客観的な発達状態を理解する目的の検査です。

2001年に刊行された「新版K式発達検査2001」では、姿勢・運動(P-M)、認知・適応(C-A)、言語・社会(L-S)の3つの領域について検査項目に反応、回答してもらい発達年齢と発達指数を算出し、結果を組み合わせ、発達の偏りや進み具合を継続的に評価できるのが特徴です。所要時間は検査用紙によって異なりますが、約30分(15～60分)であり、適年齢は0歳(生後100日)～成人です。検査者、非検査者の1対1で行います。

新版K式発達検査2020は2001を基礎とし、基本的な性格を踏襲し、検査項目を追加して幅広く発達評価ができるようになりました。成人の検査項目をいくつか新設し、より精密に評価できるようになりました。

なお、診療報酬点数は「D283」発達及び知能検査「2」(操作は複雑なもの)280点(H30年度現在)。

※※ 新版K式発達年齢検査は、患者登録施設の他、ムコ多糖症Ⅱ型専門医からなる研究班により選定された認定施設で実施します。

インフォームドコンセント

本剤を投与するに当たって、患者様あるいは患者様の法定後見人の方には、あらかじめ調査へのご協力に同意いただけますようお願いいたします。

リザーバの設置

リザーバ設置の実施施設

ご施設の脳神経外科の協力を得られるようご相談ください。

協力が得られない場合には、下記までご相談ください。

ご協力いただける地区の医療機関をご紹介します。

クリニジェン株式会社 メディカルアフェアーズ
フリーダイヤル：0120-192-109 (カスタマーセンター)

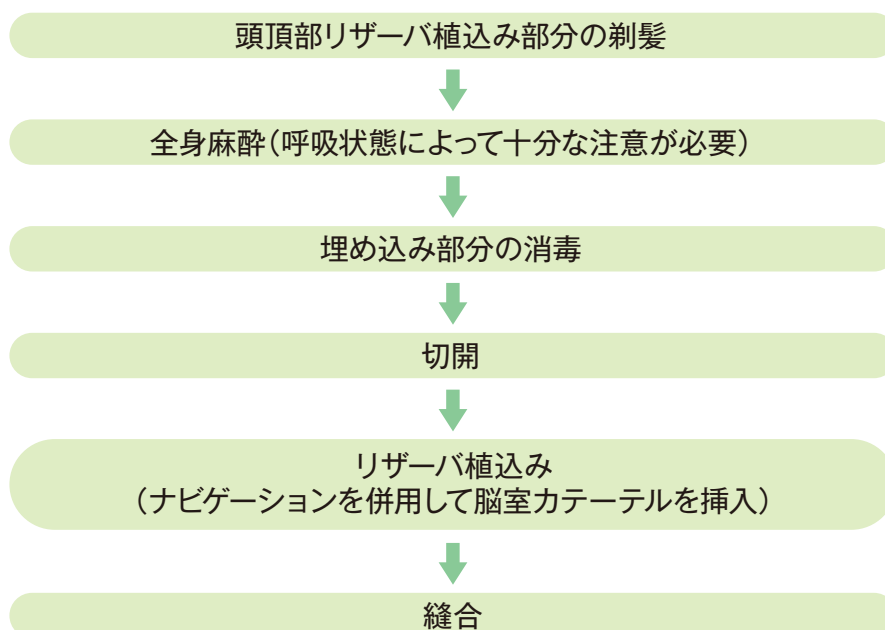
準備

- 植込み型脳脊髄液リザーバ
(本剤との適合性が確認できているものを使用)

■ 本剤の脳室内投与に使用可能なリザーバ

名 称	CSFリザーバシステム
承認番号	22300BZX00028000
一般的名称	植込み型脳脊髄液リザーバ
製造販売業者	日本メドトロニック株式会社
カタログ番号	44102

手術



8日~10日程度で抜糸し、薬剤の投与が可能になります。

投与方法

投与前の確認

1. 本剤を開封した後は速やかに使用してください。やむを得ず保管する場合には、25℃以下で8時間以内に投与してください。
2. 植込み型脳脊髄液リザーバを予め装着していることを確認してください。
リザーバからの漏出、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を確認してください。

投与に当たっての注意

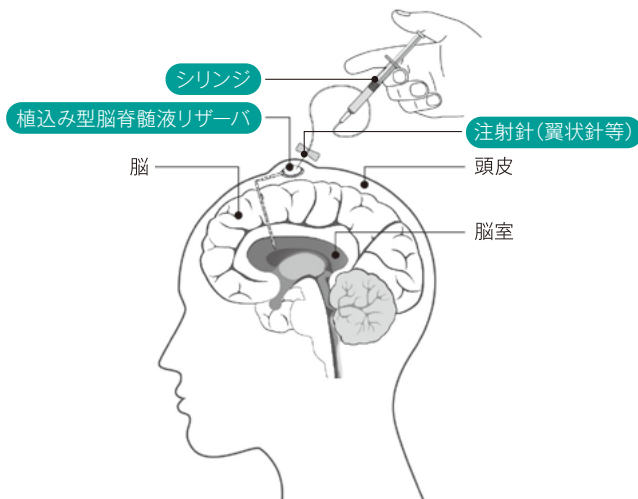
- 感染リスクを低減するため、本剤の投与は無菌的操作によって行ってください。
- 本剤は、脳室内投与の知識、経験がある医師が投与すること。
- 本剤は中枢神経症状の改善が目的であるので、全身症状に対する治療も継続する。

ヒュンタラーゼ投与に必要なもの

- ・ ヒュンタラーゼ：2バイアル
- ・ シリンジ：2本
- ・ 注射針（翼状針等）
- ・ 脳脊髄液を保存する容器
（HS濃度検査に出す場合は、検査専用チューブ）
- ・ ストップウォッチ（又は秒針のある時計）

本剤の投与

- (1) シリンジに本剤2mL（バイアル2本）を充填してください。
[注] 本剤を希釈しないでください。
- (2) 注射針（翼状針等）を植込み型脳脊髄液リザーバに挿入してください。
- (3) 投与液注入による脳室内圧の変動を防ぐため、予め投与液と同容量の脳脊髄液（2mL）を採取してください。
- (4) 本剤を充填したシリンジを注射針（翼状針等）に取り付け、本剤を注入してください。
[注] 急激な脳室内圧の変動を回避するため、2mLを1分以上かけて投与してください。



▼ こちらのリンクから、
投与の様子をご覧ください。



参考サイト <https://tinyurl.com/clinigen01>



参考サイト <https://tinyurl.com/clinigen02>

投与後のフォローアップ

- 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ります。これらの合併症が見られた場合は適切な処置を行ってください。医療機器の不具合については、該当医療機器の添付文書も参照してください。
- 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、適切な処置を行ってください。またこのような症状の発現に備え、あらかじめ緊急処置をとれる準備をお願いします。

臨床試験で発現した副作用

- 副作用発現例数 6例
(発熱3例、悪心2例、嘔吐6例、蕁麻疹1例、血中ビリルビン値増加1例、
落ち着きのなさ1例)
- 重篤な副作用 2件
(発熱1件、嘔吐1件) いずれも軽快、回復

対象

ヒュンターラーゼを投与した全例

目的

安全性検討項目

- 1) 医療機器関連合併症
- 2) アナフィラキシー
- 3) 長期投与時の安全性

有効性検討項目：長期投与時の有効性

調査方法(流れ)

事前説明



製造販売後調査の手続き



症例登録(EDC システム)

EDC システムサンプル

① 画面上部にあるメニューバーより「新規症例登録」をクリックします。

② 登録票 入力画面が表示されます。(以下の画像:入力項目は、サンプル例です)

画面上部に表示されている項目の入力を行い、画面上部の「入力内容を確認」ボタンをクリックしてください。

調査項目

- 有効性評価項目
 - 脳脊髄液(CSF)中へパラン硫酸(HS)濃度
 - 発達年齢(新版K式発達検査)
- 安全性評価項目
 - 有害事象：医療機器関連合併症、アナフィラキシーを含む
 - 臨床検査値異常
 - 臨床所見(バイタルサイン、理学的検査含む)
 - 抗体検査

調査の実施予定期間

再審査期間：10年(2021年1月22日から2031年1月21日)

- 登録期間：2029年1月21日まで
- 観察期間：2030年1月21日まで

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。

専門医による「ヒンターラーゼ研究班」は新版K式発達年齢検査を実施する認定施設を選定します。

使用成績調査として収集した全例の主に有効性データについては、研究班において検討・評価します。

評価結果に基づいて、適正使用や有効性、安全性の観点から、対策が必要だと判断された場合には、研究班からの提案を受け、クリニジェンは迅速に対策を講じます。

ヒュンターゼ® 脳室内注射液 15 mg

Hunterase® ICV Injection 15 mg

イデュルスファーゼ 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[※]

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	873959
承認番号	30300AMX00030000
承認	2021年1月
薬価収載	2021年4月
販売開始	2021年4月

貯法: 2~8℃保存
有効期間: 18ヵ月

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヒュンターゼ脳室内注射液 15 mg	
有効成分 (1バイアル1mL中)	イデュルスファーゼ ベータ (遺伝子組換え) [※] 15 mg	
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
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

- イデュルスファーゼ (遺伝子組換え) が静脈内投与とされ、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]
- 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。
- 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

- 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。
- 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]
- IgG抗体産生が予測されるため、定期的にイデュルスファーゼ 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・既往歴等のある患者

- 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]
- 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
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]

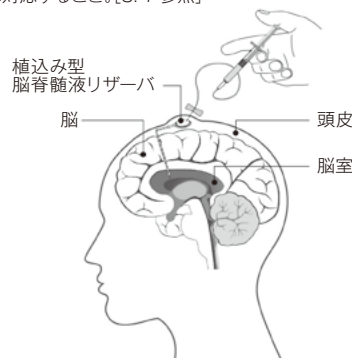


図1 脳室内投与方法の例

- 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。

20. 取扱上の注意

凍結を避けること。

21. 承認条件

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

22. 包装

(ヒュンターゼ脳室内注射液 15 mg)
1mL [1バイアル]

- 詳細は添付文書等をご参照ください。
- 添付文書の改訂にご留意ください。

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: 平日9時~17時30分
(土・日・祝日・当社休日を除く)

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

製造元
Green Cross Corp.

HTR210404
2021年4月作成