

2021年4月作成

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。—

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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<sup>®</sup> 脳室内注射液 15 mg**

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

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]

## はじめに

ムコ多糖症Ⅱ型 (MPSⅡ) はイズロン酸-2-スルファターゼ (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す。デルマタン硫酸の蓄積は、一酸化窒素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、細胞肥大・臓器肥大・組織障害・臓器機能不全をもたらします。

イデュルスルファターゼ ベータは、遺伝子組換えヒトIDSで、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-DG44細胞) で産生されます。本剤のタンパク質部分の構造は、既に本邦でムコ多糖症Ⅱ型 (MPSⅡ、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ターゼと同一です。

MPSⅡの治療として、イデュルスルファターゼを点滴静脈内投与する酵素補充療法が挙げられますが、高分子の糖タンパク質であるため血液脳関門を通過しないと考えられており、精神神経症状に対する作用が認められていません。

そこでMPSⅡ疾患モデルマウス (IKOマウス) を用いて、各組織中のHS濃度を評価しました。その結果、脳組織中のHS量と脳脊髄液 (CSF) 中のHS濃度の間に正の相関関係があることを確認しました。さらに、オープンフィールド試験で本剤の脳室内投与により、有効性が確認されたため、CSFに薬物を送達させる新たな手段として、2016年6月から脳室内投与デバイスを用いて本剤を直接脳室内投与し、CSF中HS濃度を主要評価項目とする医師主導治験 (BHP001試験) が開始されました。

この国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (BHP001試験) において、本剤を脳室内投与したときの有効性及び忍容性が認められたため、「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月に承認を取得しました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

# 目 次

はじめに	
1. 警告	2
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	2
4. 効能又は効果	4
5. 効能又は効果に関連する注意	4
6. 用法及び用量	6
7. 用法及び用量に関連する注意	6
8. 重要な基本的注意	8
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	10
9.1 合併症・既往歴等のある患者	10
9.5 妊婦	10
9.6 授乳婦	10
9.7 小児等	10
9.8 高齢者	10
11. 副作用	12
11.2 その他の副作用	12
14. 適用上の注意	12
14.1 全般的な注意	12
14.2 薬剤調製時の注意	12
14.3 薬剤投与時の注意	14
15. その他の注意	16
15.1 臨床使用に基づく情報	16
添付文書の掲載場所	16

注）本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

## 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]

## 解 説

類薬にも記載があるため記載しました。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、注意喚起することとしました。

本剤の有効成分であるイデュルスルファーゼ ベータは、CHO細胞で産生される糖タンパク質です。アミノ酸部分は体内で産生されるイズロン酸-2-スルファターゼと同じですが、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ました。

### 〈参考〉

本剤に含まれる成分は以下の通りです。

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1 mL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

#### 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。

## 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ました（ $P < 0.05$ , 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、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ました。

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ました。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例が下回っていましたが、観察期間中、5例全てで発達年齢の増加あるいは維持が認められました。

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」としました。

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ません。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MPSⅡ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ました。

## 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。

## 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（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。

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。



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 $\mu$ g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 ( $P < 0.05$ , 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回と設定しました。

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は同様でした。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、30mg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、30mgとして探索した結果、被験者全員が30mgまで増量したことより、用法・用量を設定しました。

**7.1** 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ます。また、本剤は、主にMSPⅡ患者の中樞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す。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、左記注意を設定しました。

**7.2** 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ました。投与容量を最小限にするため、希釈はしないこととし、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ました。

**7.3** 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ます。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す。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ます。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ました。

## 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。

**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ました。

**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ありませんが、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ました。

**8.3** 本剤に対するIgG抗体産生については、検討されていませんが、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ました。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 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。

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ました。

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、設定しました。

ムコ多糖症Ⅱ型は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ますが、妊婦への使用経験はないため、注意喚起することとしました。

ムコ多糖症Ⅱ型は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ますが、授乳中の使用経験はないため、注意喚起することとしました。

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ました。

高齢者における使用経験がないことから、設定しました。

## 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。

国内臨床試験において認められた副作用を示しました。なお、本試験における死亡例は認められませんでした。

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ました。

**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ですが、やむを得ない場合のために温度と時間を設定しています。

**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ります。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ました。

## 14. 適用上の注意（つづき）

### 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]

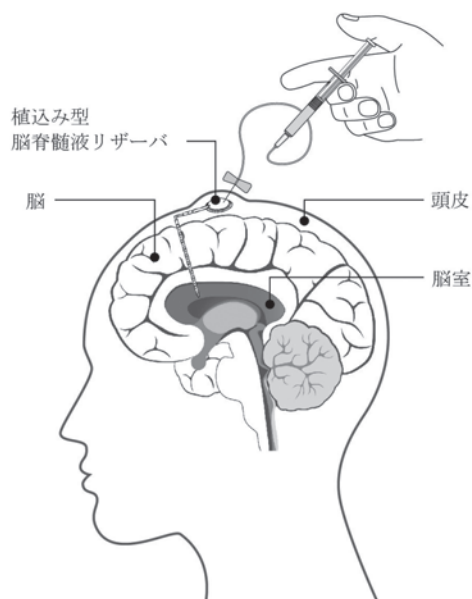


図1 脳室内投与方法の例

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]



14.3.1 本剤は無菌製剤であるため設定しました。

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ました。

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ました。

## 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。

### 添付文書の掲載場所

最新の添付文書は下記ホームページでご確認ください。

- ・独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- ・クリニジェン株式会社「医療関係者の皆さま」  
<http://www.clinigen.co.jp/medical/>

女性への使用経験がないことから設定しました。

