

*2022年3月改訂（第3版、有効期間変更）

2021年4月改訂

貯 法：2～8℃保存

*有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号

873959

承認番号 30300.AMX00030000

販売開始 2021年4月

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
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注

ヒュンタラーゼ[®] 脳室内注射液 15 mg

Hunterase[®] 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]

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

3.2 製剤の性状

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
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30 mg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]
- 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

- 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]
- 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。
- 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。
- 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。
- 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 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]

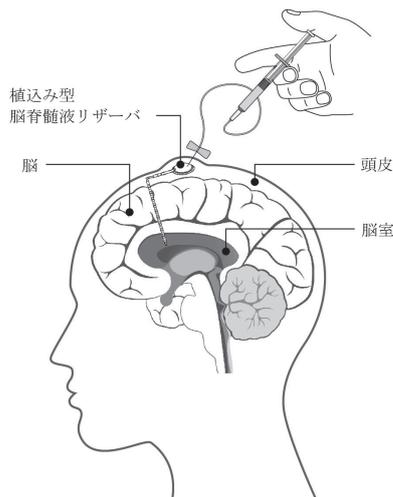


図1 脳室内投与方法の例

- 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]

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

重症型ムコ多糖症Ⅱ型患者を対象に、本剤3、10、30 mgを低用量から漸増し、その後30 mg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ラーゼ濃度^(注)の平均値は、投与開始前では45.9 ng/mL、投与8週時では42.6 ng/mL、投与24週時では39.3 ng/mL、投与52週時では56.3 ng/mL、投与100週時では48.8 ng/mLであった。なお、イデュルスルファラーゼ（遺伝子組換え）の

静脈内投与も実施されていた。本剤投与後の脳脊髄液（CSF）中ヒトイデュルスルファラーゼ濃度^(注)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¹⁾。

注）本剤投与直前に採取した検体を用いて測定

サルに本剤3、10、30 mgを単回脳室内投与したとき、CSF中及び血清中の薬物動態パラメータは表1のとおりであった²⁾。

表1 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} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)
CSF	3 mg	4	9.90±10.19	0.313±0.125	461±285	980±226
	10 mg	4	6.04±0.82	0.313±0.125	1490±590	3530±940
	30 mg	3	7.12±3.48	0.333±0.144	2410±670	11200±8000
血清	3 mg	4	8.08±4.20	4.50±1.00	0.40±0.32	3.03±2.24
	10 mg	4	8.59±2.64	4.00±0.00	1.16±0.41	13.10±3.10
	30 mg	3	16.4±7.3	4.67±1.15	3.77±1.93	51.8±18.4

平均値±標準偏差

16.3 分布

サルに本剤の¹²⁵I標識体30 mgを単回脳室内投与したとき、組織中放射能濃度は、CSF中では投与0.25時間後、ほとんどの脳組織及び脊髄では投与1~2時間後に最高値を示した³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

重症型ムコ多糖症Ⅱ型患者（6例、23~64ヵ月）を対象とした非盲検非対照試験（BHP001試験）を実施した¹⁾。あらかじめ患者の頭部に植込み型CSFリザーバを装着し、本剤を4週間に1回の間隔で1分以上かけて脳室内投与した。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回ずつ投与した後、CSF中ヘパラン硫酸（HS）濃度及び安全性の評価結果から患者毎に用量が選択され、すべての患者において30 mgの投与が継続された。なお、本試験ではイデュルスルファラーゼ（遺伝子組換え）の静脈内投与が試験開始24週間以上前からなされている患者を対象とし、本剤投与開始後もイデュルスルファラーゼ（遺伝子組換え）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ラーゼ（遺伝子組換え）の投与は24時間以上の間隔を設けることとされた。本剤を100週間以上投与した結果、被験者ごとのCSF中HS濃度の結果は表2のとおりであった。

表2 本剤投与後のCSF中HS濃度の推移

被験者	CSF中HS濃度 (μg/mL)							
	開始時	4週	8週	12週	24週	52週	76週	100週
1	15.0	20.0	17.0	10.0	7.0	6.5	5.7	4.5
2	7.9	8.4	7.0	4.6	2.9	2.1	3.2	1.9
3	9.7	8.5	9.5	6.3	3.4	3.2	3.7	2.3
4	6.1	5.7	4.7	3.1	2.2	2.2	1.6	1.2
5	2.5	3.8	2.8	2.1	1.6	1.6	2.4	1.5
6	5.3	4.0	4.2	3.1	3.3	1.8	1.1	2.0

副作用発現頻度は、100%（6/6例）であった。副作用は、嘔吐100%（6/6例）、発熱50.0%（3/6例）、悪心33.3%（2/6例）、蕁麻疹16.7%（1/6例）、血中ビリルビン増加16.7%（1/6例）であった。[7.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ムコ多糖症Ⅱ型は、リソソ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）のデルマト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、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型患者に投与すると、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。また本剤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⁴⁾。

18.2 脳内HS分解作用

雄性IDSノックアウトマウスに本剤30 µgを月1回、6ヵ月反復脳室内投与した結果、脳内及びCSF中HS濃度は減少した。オープンフィールド試験で本剤の投与がIKOマウスの多動性及び危険感知の低下を改善することが確認された⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え)
Idursulfase beta (Genetical Recombination)

本 質：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。

20. 取扱い上の注意

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じること。

22. 包装

(ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15 mg)
1 mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：第Ⅰ/Ⅱ相試験 (BHP001試験) (2021年1月22日承認、CTD M5.3.5.2.1)
- 2) 社内資料：単回投与薬物動態試験 (2021年1月22日承認、CTD M4.2.2.2.1)
- 3) 社内資料：薬物動態試験 (2021年1月22日承認、CTD M4.2.2.3.1)
- 4) 福田誠司ほか：ムコ多糖症UPDATE. 第1版 2011; 76-77
- 5) 社内資料：単回脳室内投与薬理試験 (2021年1月22日承認、CTD M4.2.1.1)

24. 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
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3
TEL 0120-192-109 (フリーダイヤル)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋1-16-3
www.clinigen.co.jp

26.2 製造元

Green Cross Corp.

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

Ins-131-849R-2
HTR220301