

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ヒュンタラーゼ脳室内注射液15 mg
[一般名] イデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え)
[申請者名] クリニジェン株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 3 月 31 日

[審議結果]

令和 2 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和2年11月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15 mg
[一般名] イデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え)
[申請者] クリニジェン株式会社
[申請年月日] 令和2年3月31日
[剤形・含量] 1バイアル中にイデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え) 15.0 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[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。

Idursulfase Beta is a recombinant human iduronate-2-sulfatase, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Idursulfase Beta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 77,000) consisting of 525 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列:

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

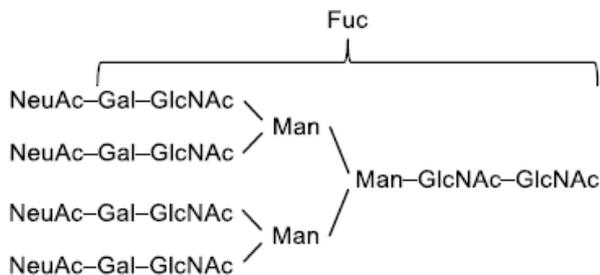
ジスルフィド結合: 実線

ホルミルグリシン : C59

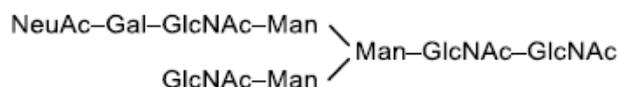
糖鎖結合 : N6、N90、N119、N221、N255、N300、N488、N512

主な糖鎖構造の推定構造 :

N6、N512



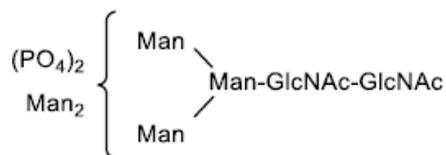
N90



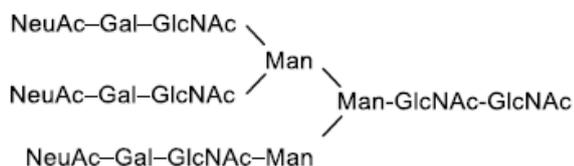
N119



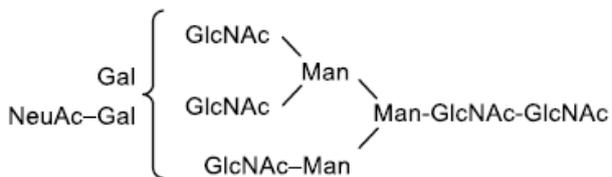
N221、N225



N300



N488



Man : マンノース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、NeuAc : *N*-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース、Fuc : フコース、 PO_4 : リン酸

分子式 : $C_{2689}H_{4051}N_{699}O_{793}S_{13}$ (タンパク質部分)

分子量 : 約 77,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (R2 薬) 第 462 号、令和 2 年 3 月 17 日付け薬生薬審発 0317 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のムコ多糖症 II 型に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本品目の長期投与時の有効性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

ムコ多糖症Ⅱ型

[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。

[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。

審査報告(1)

令和2年10月1日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15 mg (「ヒュンタラーゼ注 15 mg 脳室内投与用」(申請時)から変更)
- [一般名] イデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え)
- [申請者] クリニジェン株式会社
- [申請年月日] 令和2年3月31日
- [剤形・含量] 1バイアル中にイデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え) 15.0 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

ムコ多糖症 II 型

[申請時の用法・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回の間隔で脳室内投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、韓国 Green Cross 社により創製された遺伝子組換えヒトイズロン酸-2-スルファターゼ (hIDS) であるイデュルスルファターゼ ベータ (遺伝子組換え) を有効成分とする脳室内投与用の注射剤である。

ムコ多糖症 II 型 (MPS II) は、ハンター症候群とも呼ばれる X 連鎖劣性遺伝性疾患であり、ムコ多糖の一種であるグルコサミノグリカン (GAG) の代謝経路を担うリソソーム酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼ (IDS) の欠損に起因し、GAG のうち主にヘパラン硫酸 (HS) とデルマタン硫酸 (DS) が細胞内に蓄積する。MPS II では、細胞肥大、臓器肥大、組織障害、臓器機能不全等が発現し、これらがもたらす臨床所見は患者により異なるものの、一般的には、精神運動発達の遅滞、神経退行症状、心不全、閉塞性呼吸障害、関節可動域の制限、肝脾腫等の所見が認められ、徐々に進行する (ムコ多糖症 UPDATE. イーエヌメディックス; 2011: p106-10)。本邦における MPS II の推定有病率は 10.8 万人当たり 1 人 (ムコ多糖症 UPDATE. イーエヌメディックス; 2011: p7-8)、2016 年に実施された全国疫学調査では MPS II の患者は 168 人確認された (厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査」 (平成 29 年度分担研究報告書)) と報告されている。

現在、本邦においては、MPS II に対する治療薬として、静脈内投与による酵素補充療法 (ERT) に用いられるイデュルスルファターゼ (遺伝子組換え) (販売名: エラプレース点滴静注液 6 mg) が 2007 年 10 月に承認されており、有効成分は hIDS と同じアミノ酸配列である。しかしながら、IDS は血液-脳関門を通過せず、エラプレース点滴静注液では中枢神経症状に対する有効性は認められていない。

本剤は、脳室内に直接投与することにより、脳内における HS 濃度を低下させ、MPS II 患者における中枢神経症状を改善させることが期待される ERT 製剤である。今般、申請者は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) の委託研究である「医師主導治験による酵素製剤を利用したムコ多糖症 II 型の中枢神経症状に対する新規治療法の開発」 (平成 28 年度) による医師主導治験 (BHP001 試験) において本剤の MPS II に対する有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

2020 年 9 月現在、脳室内投与製剤である本剤は海外のいずれの国・地域においても開発・承認されていないが、イデュルスルファターゼ ベータ (遺伝子組換え) を有効成分とする静脈内投与製剤については韓国等 6 カ国で承認されている。

なお、本薬はムコ多糖症 II 型を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R2 薬) 第 462 号、令和 2 年 3 月 17 日付け薬生薬審発 0317 第 1 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

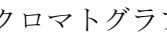
2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト PBMC からクローニングされた hIDS をコードする遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB 及び WCB の更新予定はない。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、生産培養、ハーベスト、、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、ウイルス不活化 ( 処理)、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、、ウイルス除去ろ過、処方及びろ過・分注・保管・試験工程からなる。

重要工程は、生産培養、ウイルス不活化 ( 処理)、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について、純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項を参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、ウシ/ブタサーコウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対する工程内試験として、微生物限度、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が設定されている。なお、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は審査の過程で追加された。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス白血球ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
ウイルス不活化 ( 処理)				
 クロマトグラフィー				
 クロマトグラフィー				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	≥17.57	≥20.97	≥9.51	≥11.19

a) 1.0 未満のため総ウイルスクリアランス指数に加算されなかった。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、精製工程及び原薬濃度の変更である。なお、臨床試験は変更後の製法である申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、アミノ酸組成、ジスルフィド結合、ホルミルグリシン、二次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション、分子量、吸光係数
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル、単糖組成、糖鎖結合部位、部位特異的糖鎖分析、M6P含量、シアル酸含量
生物学的性質	酵素活性、細胞内取込み活性

生物学的性質について、主な検討内容は以下のとおりであった。

- ・ 本薬の合成基質である 4-Methylumbelliferyl α -L-Idopyranosiduronic acid 2-Sulphate を本薬で切断して生じる 4-MU- α -Idopyra A を、組換えヒト α -L-iduronidase で処理することで生成する 4MU の蛍光強度を指標として検討が行われ、本薬の活性化体の酵素活性が確認された。
- ・ ヒト正常線維芽細胞株を用いた細胞内取込みアッセイにより、本薬の細胞内取込みが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」における特性解析結果等に基づき凝集体、分解物、酸化体及び脱アミド化体が目的物質由来不純物とされた。目的物質関連物質とされた分子種はない。

目的物質由来不純物のうち、凝集体は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。分解物、酸化体及び脱アミド化体は製造工程において十分に低値で管理可能として、規格及び試験方法による管理は設定されていない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G* 及び不純物H* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP 及び宿主細胞由来 DNA は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、SDS-PAGE、ウェスタンブロット）、等電点電気泳動、M6P 含量、オリゴ糖分析、pH、純度試験（SE-HPLC、HCP、宿主細胞由来 DNA）、ポリソルベート 20 含量、力価（酵素活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、M6P 含量は審査の過程において設定された（「2.R.1 細胞内取込み活性の管理について」の項を参照）。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主な安定性試験の概略

	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	9カ月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ^{b)}
加速試験	3	25±2℃/60±5%RH	■カ月	
苛酷試験	1	40±2℃/75±5%RH	■日	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 申請製法で製造された原薬

b) ■■■■■■■■■■

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、含量の増加が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXXを用いて、2~8℃で保存するとき、9カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (3 mL) に、内容量 1.0 mL あたり本薬 15.0 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、ろ過滅菌、充填、キャッピング、目視検査、包装及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、ろ過滅菌及び充填工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の変更点は、充填工程における充填前のろ過の追加である（変更後の製法を申請製法とする）。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、SDS-PAGE、ウェスタンブロット）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC）、ポリソルベート 20 含量、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（酵素活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主な安定性試験の概略

	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	18 カ月 ^{b)}	クロロブチルゴム栓及び ガラスバイアル
加速試験	3	25±2℃/60±5%RH	■ カ月	
苛酷試験	1	40±2℃/75±5%RH	■ 日	
光安定性	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 申請製法で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤

b) 24 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、SE-HPLC における主ピークの減少傾向及び重合体の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてクロロブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、2～8℃で保存するとき 18 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 細胞内取込み活性の管理について

申請時には、本剤の細胞内取込み活性には M6P を有する糖鎖が主に寄与することから、原薬の規格及び試験方法におけるオリゴ糖分析により糖鎖の分布を管理するとされていた。しかしながら、機構は、本薬の作用機序を踏まえると、M6P 含量及び細胞内取込み活性は重要な品質特性であることから、オリゴ糖分析に加えこれらも管理する方策を講じるよう求めた。

申請者は、新たに M6P 含量を原薬の規格及び試験方法に設定したほか、細胞内取込み活性試験についても、適切な評価系を確立し、今後データを蓄積した上で、原薬の品質管理に取り入れることを検討する旨回答したことから、機構はこれを了承した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、脳室内投与において使用前例のない新添加剤であるポリソルベート 20 が含有されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

ポリソルベート 20 は医薬品添加物規格適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

ポリソルベート 20 について、カニクイザルを用いた 6 カ月反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-1) 等の提出された資料からみて、機構は、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vivo* で MPS II のモデルマウスである IDS ノックアウトマウス (IKO マウス) を用いた脳内 GAG 濃度、脳内及び CSF 中 HS 濃度等に対する影響が検討された。安全性薬理試験として、反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vivo* 試験

3.1.1.1 IKO マウスにおける単回投与試験 (CTD4.2.1.1-1)

雄性 IKO マウス (6 週齢、各群 4～5 例¹⁾) に、本薬 (3、10 及び 30 µg)、イデュルスルファーゼ (30 µg) 又は溶媒²⁾が単回脳室内投与され、投与後 7、14 及び 28 日の中枢における GAG 及び HS 濃度、並びに末

¹⁾ 投与後 7、14 日時点は 4 例、投与後 28 日時点は 5 例

²⁾ 150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.05 mg/mL ポリソルベート 20

梢組織における GAG が評価された。その結果、脳内 GAG 濃度、脳内 HS 濃度、CSF 中 HS 濃度は、いずれの時点でも本薬群において溶媒群と比較して減少し、その程度は概ね用量依存的であった。投与後 28 日時点での脳内 GAG 濃度（平均値±標準誤差、以下同様）は、本薬 30 µg 群、イデュルスルファーゼ 30 µg 群及び溶媒群でそれぞれ 1.448±0.19、1.474±0.10 及び 2.342±0.13 µg GAG/mg protein、脳内 HS 濃度は、644.4±336.0、800.0±174.4 及び 1260.0±230.2 µg/mL、CSF 中 HS 濃度は、2.725±0.47、4.100±0.58 及び 5.500±1.59 µg/mL であった。なお、脳以外の組織（心臓、肝臓、脾臓、肺及び腎臓）においても、本薬又はイデュルスルファーゼ投与による GAG 濃度の低下が認められた。

3.1.1.2 IKO マウスにおける反復投与試験（CTD4.2.1.1-2）

雄性 IKO マウス（6 週齢、各群 12 例）に本薬 30 µg 又は溶媒²⁾を 1 カ月に 1 回、6 カ月脳室内投与し、脳内及び CSF 中 HS 濃度、中枢神経系に対する作用が検討された。

本薬群及び溶媒群における最終投与後 28 日目での CSF 中 HS 濃度（平均値±標準誤差、以下同様）は、それぞれ 5.32±0.50 及び 11.08±0.91 µg/mL であり、脳内 HS 濃度は、それぞれ 641.1±60.13 及び 855.6±84.59 µg/mL であった。

また、本薬の最終投与後 28 日目において、溶媒群と比較し、脳室拡大の抑制が MRI で確認され、脳の病理組織学的検査において、本薬投与による細胞内空胞の減少、免疫組織化学染色法において、リソソームマーカーである LAMP-2 の減少が認められた。

さらに、本試験において、オープンフィールド試験を実施した。その結果、本薬投与 5 カ月時点において、溶媒群と比較して本薬群で、安静時間の減少の抑制、中央領域における滞在時間の減少、中央領域への進入回数の減少が認められた。また、恐怖条件付け試験として、1 日目に、マウスに 30 秒間の聴覚刺激（80 dB、3600 Hz）及び 2 秒間の足裏刺激（0.6 mA）を与え、2 日目に、マウスを同一のチャンバーに戻した。その結果、本薬投与 5 カ月時点において、溶媒群と比較して本薬群で、すくみ反応を示した時間の割合が多くなる傾向が示唆された。

3.2 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 5 のとおりであり、いずれも反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）において評価された。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の投与量 (mg)	投与経路	所見	CTD
心血管系・呼吸系・中枢神経系	カニクイザル (①④：雄 1 群 7 例、 ②③：雄 1 群 4 例)	血圧、呼吸数、血液ガス、心電図、一般行動、神経行動学的機能、FOB 法	① 0 ^{a)} ② 8 ③ 20 ④ 55	脳室内	影響なし	4.2.1.3-1

a) 150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.05 mg/mL ポリソルベート 20

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。遺伝子組換え hIDS である本薬は、8 個の N 結合型糖鎖部位及び M6P 含有グリカンをも有し、アミノ酸配列はイデュルスルファーゼと同一である。また、イデュルスルファーゼと同様に、M6P 受容体を介して細胞内に取り込まれた後にリソソームに移行することで、リソソーム内における IDS 活性を示す。

効力を裏付ける試験において、MPS II のモデルマウスである IKO マウスを用いて、脳内 HS 濃度、中枢への影響等を検討した。なお、MPS 患者のうち HS が蓄積する表現型では、認知障害、水頭症、行動障害、てんかん発作、睡眠障害等の中枢神経系異常が認められていること、HS は細胞表面等において細胞内シグナル伝達、成長因子、サイトカイン及びモルフォゲンの分布に重要な役割を果たすこと (Nature 2007; 446: 1030-7) 、並びに中枢神経系における HS の蓄積及び硫酸化は、HS 依存的なシグナル伝達の変化や炎症を引き起こす可能性があること (J Biol Chem 2014; 289: 36194-203) から、反復脳内投与試験においては、GAG のうち HS 濃度のみを測定して検討した。効力を裏付ける試験において、本薬 30 μ g を 1 カ月に 1 回、6 カ月間、脳室内投与した結果 (CTD4.2.1.1-2) 、脳内及び CSF 中 HS 濃度は減少した。また、溶媒群と比較し、脳室拡大の抑制が MRI により確認されたこと、病理組織学的検査により脳の細胞内空胞の減少が認められたこと、免疫組織化学染色法によりリソソームマーカーである LAMP-2 の減少が認められたこと、並びにオープンフィールド試験及び恐怖条件付け試験により多動性や認知機能等に関する指標の改善傾向が認められたことを踏まえると、本薬投与により、MPS II マウスにおける中枢神経系の病変及び認知機能の改善が示唆されているものと考えられる。以上より、本薬の MPS II 患者における中枢神経症状に対する効力は示されたと考えられる。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験のうち単回投与試験 (CTD4.2.1.1-1) では、脳内 GAG 濃度、並びに脳内及び CSF 中 HS 濃度は、いずれの用量においても本薬投与により溶媒群と比較し低下する傾向が認められており、反復投与試験 (CTD4.2.1.1-2) でも脳内及び CSF 中の HS 濃度の低下が認められていることから、ヒトにおいても本薬の脳室内投与により、脳内 GAG 濃度を低下させる可能性はあるものと考えられる。また、反復投与試験では、本薬投与による脳組織形態の改善及びリソソームマーカーの減少の傾向が認められており、検討に一定の限界はあるもののオープンフィールド試験及び恐怖条件付け試験の結果では、本薬投与による多動性や認知機能の改善傾向も示唆されることから、臨床においても中枢神経症状に対する有効性が得られる可能性はあるものと考えられる。ヒトにおける本剤投与時の有効性については、「7.R.1 有効性について」の項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本薬の 125 I 標識体をカニクイザルに単回脳室内投与したときの薬物動態が検討された。また、カニクイザルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復脳室内投与したときの薬物動態が検討された。CSF 中及び血清中の本薬濃度の測定には ELISA 法が用いられ、定量下限はいずれも 50 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定にはガンマカウンター及び QWBA 法が用いられた。CSF 中及び血清中の抗イデュルスルファアーゼ β タンパク質の検出には ELISA 法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1)

雄性カニクイザルに本薬 3、10 又は 30 mg を 10 分間かけて単回脳室内投与したときの CSF 中及び血清中の本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。抗イデュルスルファアーゼ β タンパク質は、CSF 中及び血清中ともに、いずれの個体でも認められなかった。

表6 本薬を単回脳室内投与したときのCSF中及び血清中の薬物動態パラメータ

測定対象	用量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
CSF	3	4	461±285	980±226	0.250 [0.250, 0.500]	9.90±10.19
	10	4	1490±590	3530±940	0.250 [0.250, 0.500]	6.04±0.82
	30	3	2410±670	11200±8000	0.250 [0.250, 0.500]	7.12±3.48
血清	3	4	0.40±0.32	3.03±2.24	4.00 [4.00, 6.00]	8.08±4.20
	10	4	1.16±0.41	13.1±3.10	4.00 [4.00, 4.00]	8.59±2.64
	30	3	3.77±1.93	51.8±18.4	4.00 [4.00, 6.00]	16.4±7.3

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

C_{max}：CSF中又は血清中の最高本薬濃度、AUC_{0-t}：投与後から最終測定時点tまでのCSF中又は血清中本薬濃度-時間曲線下面積、

t_{max}：CSF中又は血清中の最高本薬濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2-1~3)

雄性カニクイザルに本薬8、20又は55mgを1カ月に1回、10分間かけて反復脳室内投与したときのCSF中の本薬の濃度及び血清中の本薬の薬物動態パラメータは、表7及び表8のとおりであった。抗イデュルスルファーズ ベータ抗体は、CSF中に8mg群の1例、55mg群の1例、血清中に8mg群の3例、55mg群の3例に認められた。

表7 本薬を1カ月に1回反復脳室内投与したときのCSF中の濃度

用量 (mg)	例数	初回翌日	4回目翌日 ^{a)}	7回目翌日 ^{b)}
8	4	11.2±5.60	6.97±1.69 ^{c)}	8.08、9.90
20	4	16.0±7.60	28.3±17.0 ^{c)}	24.4、15.4
55	7	162±125	80.1±30.0	30.9±31.4

単位：µg/mL、平均値±標準偏差、2例の場合は個々の値

a) 投与85日目、b) 投与169日目、c) 3例

表8 本薬を1カ月に1回反復脳室内投与したときの血清中の薬物動態パラメータ

測定時点	用量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
初回	8	4	2.24±0.98	21.7±12.4	4.00 [2.00, 4.00]	7.27±1.62
	20	4	3.66±2.16	43.0±12.8	6.00 [4.00, 8.00]	12.0、9.10
	55	7	21.1±8.60	239±89.0	4.00 [4.00, 8.00]	5.30±0.60 ^{d)}
4回目 ^{a)}	8	4	2.06±0.31 ^{e)}	24.8±0.50 ^{c)}	2.00 [2.00, 4.00] ^{c)}	7.68±0.58 ^{c)}
	20	4	3.97±0.88 ^{e)}	53.5±10.1 ^{c)}	4.00 [2.00, 8.00] ^{c)}	8.48、13.4
	55	7	19.6±7.30	220±75.0	4.00 [2.00, 10.00]	6.64±2.03 ^{e)}
7回目 ^{b)}	8	4	1.08±0.95 ^{c)}	9.50±8.61 ^{c)}	4.00、4.00	5.84 ^{f)}
	20	4	5.70、4.85	63.9、42.9	8.00、8.00	—
	55	7	23.9±25.1	195±116	4.00 [2.00, 4.00]	6.38±2.25

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、2例以下の場合には個々の値、—：算出せず

C_{max}：最高血清中本薬濃度、AUC_{0-t}：投与後から最終測定時点tまでの血清中本薬濃度-時間曲線下面積、

t_{max}：最高血清中本薬濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

a) 投与84日目、b) 投与168日目、c) 3例、d) 5例、e) 6例、f) 1例

4.2 分布 (CTD4.2.2.3-1)

雄性カニクイザル(7例、1例/時点)に本薬の¹²⁵I標識体30mgを10分間かけて単回脳室内投与したとき(放射能濃度は投与48時間後まで測定)、放射能濃度はCSFでは投与0.25時間後、脊髄と白質(脳表)は投与2時間後、白質(深部)は投与8時間後、他の脳組織(大脳皮質(頭頂葉、側頭葉及び前頭葉))及び脳半分全体では投与1時間後、脳組織以外では投与4~16.5時間後に最高値を示した。投与部位である脳やCSF中の放射能濃度が高く、CSF中のC_{max}は血清中のC_{max}の96.5倍であった。また、脳を除くと脾臓、肝臓、骨髄及び肺の順に放射能濃度は高く、血清中放射能のAUC_{0-∞}に対する各組織放射能のAUC_{0-∞}の比はそれぞれ5.8、3.2、1.2及び0.47であった。CSF中、血清中、脾臓、肝臓、骨髄及び肺における放射能の消失半減期はそれぞれ、5.63、17.29、8.72、8.68、7.34及び10.0時間であった。

4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかったものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を用いた反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（高張アルブミン溶液の単回投与試験）が実施された。MPS II は、X連鎖劣性遺伝性疾患であり、女性の患者が極めて少ないことから、本薬の毒性試験は雄性動物のみを用いて実施され、生殖発生毒性試験については、雄の受胎能に関する試験のみが実施されている。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた6か月反復投与毒性試験における初回投与時の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表9）。死亡及び急性毒性の兆候は認められず、本薬の概略の致死量は55 mg 超と判断されている。

表9 反復投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg)	主な所見	概略の致死量 (mg)	添付資料 CTD
雄 カニクイザル	脳室内	0 ^{a)} 、8、20、55	毒性変化なし	>55	4.2.3.2-1

a) 150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.05 mg/mL ポリソルベート 20

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた6か月反復投与毒性試験が実施された（表10）。主な所見として一過性の傾眠が認められた。

サルに本薬を1か月に1回、6か月間投与したときの無毒性量（55 mg）における本薬のCSF中の推定 C_{max} ³⁾は4418.3 µg/mL であり、ヒトに本剤の臨床最大用量（30 mg）を投与した際の理論上の C_{max} （300 µg/mL）と比較して14.7倍であった。

表10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg)	主な所見	無毒性量 (mg)	添付資料 CTD
雄 カニクイザル	脳室内	6か月 (1回/月) + 休薬4週間	0 ^{a)} 、8、20、55	55：一過性の傾眠 回復性：あり	55 ^{b)}	4.2.3.2-1 4.2.3.2-2 4.2.3.2-3

a) 150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.05 mg/mL ポリソルベート 20

b) 55 mg 群で認められた傾眠は高張液の投与によるCSFの膠質浸透圧の上昇又は薬液注入による脳室内の圧力変動によるものであり、毒性的意義の低い変化であると考察されている。

3) サルを用いた単回投与試験（CTD4.2.2.2-1）における本薬30 mg投与時のCSF中の C_{max} を用いて算出

5.3 遺伝毒性試験

本薬は hIDS の遺伝子組換えタンパクであり、その化学的構造及び作用機序から DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくいことから、本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明している。hIDS である本薬の薬理作用は、GAG である HS 及び DS における末端のイズロン酸硫酸残基の 2-硫酸エステルの加水分解であるが、当該作用はがん原性と関連がない。また、本薬のカニクイザルを用いた 6 カ月反復投与毒性試験及び臨床試験において、がん原性を示唆する所見は認められておらず、本薬と同じアミノ酸配列を有するイデュルスルファーゼ等による ERT ではがん原性を示唆する事象は報告されていない。以上を踏まえると、本薬に発がん性の懸念はないと考える。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験が実施され、本薬に関連した生殖能に関する変化は認められなかった（表 11）。

表 11 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄 ラット (SD)	静脈内	交配前 4 週～交配期間及び交尾確認まで (2 回/週)	0 ^{a)} 、0.5、1.5、5	親動物： ≥0.5：若干の脱毛	親動物（一般毒性） ：<0.5 親動物（生殖能） ：5	4.2.3.5-1.1

a) 0.225% リン酸二水素ナトリウム、0.099% リン酸水素ナトリウム、0.8% 塩化ナトリウム、0.022% ポリソルベート 20、pH6.0

5.6 局所刺激性試験

単独の局所刺激性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-1) において、投与期間終了時又は 4 週間回復期間終了時に投与部位の病理組織学的検査が実施された。その結果、溶媒群を含む一部の個体で、投与部位における異物又は細菌を伴う炎症が観察された。異物は埋め込まれた留置針由来のシリコーンで、これらの変化は細菌に汚染されたシリコーンに起因する所見と判断されており、それ以外の影響は認められなかったことから、本薬は局所刺激性を示さないと判断された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 高張アルブミン溶液の単回投与試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-1) で認められた傾眠の発現機序を検討することを目的として、カニクイザルを用いた高張アルブミン溶液の単回投与試験が実施され、傾眠等の一般状態の変化が認められた（表 12）。

表 12 高張アルブミン溶液の単回投与試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
高張アルブミン溶液の単回投与試験	雄 カニクイザル	高張アルブミン溶液 (85、125 mg) ^{a)} を単回脳室内投与し、一般状態の観察	125：(2/2 例) 傾眠、軽度の自発運動の低下、吐気、嘔吐、振戦、(1/2 例) 摂餌量の減少	参考 4.2.3.7-7.1

a) それぞれ、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験における 55 mg 群の投与液の推定膠質浸透圧の約 2 倍及び 4 倍となるよう調整

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 中枢神経症状について

申請者は、以下のように説明している。カニクイザルを用いた6カ月反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-1~3）及び高張アルブミン溶液の単回投与試験（CTD4.2.3.7-7.1）において認められた中枢神経症状（一過性の傾眠、軽度の自発運動の低下、吐気、嘔吐及び振戦）について、以下の理由を踏まえると、ヒトにおいても頭蓋内圧の変動により中枢神経症状が生じる可能性は否定できないことから、添付文書において注意喚起を行うことが妥当であると判断した。

- ・ 当該所見の発現機序について、高張液の投与によるCSFの膠質浸透圧の上昇及び薬液注入による脳室内周囲の頭蓋内圧の変動が関与していると考えること（Am Fam Physician 2007; 76: 76-84、Arch Neurol Psychiatry 1927; 17: 44-56等）
- ・ CSF量の種差、臨床用量とカニクイザルを用いた6カ月反復投与毒性試験における投与量の差異、及びCSF循環速度の種差を踏まえると（Expert Opin Drug Deliv 2016; 13: 963-75）、本薬をヒトに投与した際にカニクイザルを用いた6カ月反復投与毒性試験の55 mg群と同程度のCSFの膠質浸透圧の上昇が生じるリスクは低いと考えるが、本薬を脳室内投与する際は薬液注入による脳室内周囲の頭蓋内圧の変動は避けられないことから、本薬の投与による脳室内周囲の頭蓋内圧の変動により、膠質浸透圧非依存的に、カニクイザルを用いた高張アルブミン溶液の単回投与毒性試験で認められた中枢神経症状が認められる可能性があると考えること

機構は、サルを用いた反復投与試験で認められた中枢神経症状に関して、ヒトにおいても本薬の投与による脳室内周囲の頭蓋内圧の変動により、膠質浸透圧非依存的に生じる可能性があるとする申請者の説明を了承するが、添付文書における注意喚起については、臨床試験成績も踏まえて検討する（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

CSF中及び血清中のhIDSの定量には、ELISA法が用いられ、定量下限はそれぞれ50 ng/mLであった。CSF中及び血清中の抗イデュルスルファージェ ベータ抗体の検出にはELISA法が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、MPS II患者を対象としたBHP001試験の成績が提出された。

6.2.1 MPS II患者を対象とした国内臨床試験（CTD5.3.5.2-1: BHP001試験<2016年7月～継続中（2019年2月データカットオフ）>）

重症型MPS II患者（目標被験者数6例）を対象に、本剤を脳室内投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1 MPS II患者を対象とした国内臨床試験」の項を参照）。

本剤1、10又は30 mgを4週間に1回、脳室内投与したときの個々の被験者における血清中のhIDS濃度は、表13のとおりであった。なお、本試験ではイデュルスルファージェの静脈内投与も実施されており、本剤の投与とは24時間以上の間隔が設けられた。

表 13 血清中の hIDS 濃度^{a)}の推移

被験者番号 (同意取得時の年齢 (月齢))	投与開始前	投与 8 週	投与 24 週	投与 52 週	投与 100 週
被験者 1 (■)	63.0	BLOQ	119.0	BLOQ	BLOQ
被験者 2 (■)	BLOQ	68.8	BLOQ	102.0	52.3
被験者 3 (■)	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	55.6
被験者 4 (■)	BLOQ	69.9	BLOQ	172.0	73.1
被験者 5 (■)	154.0	117.0	117.0	63.5	57.5
被験者 6 (■)	58.1	BLOQ	BLOQ	BLOQ	54.5
平均値 ^{b)}	45.9	42.6	39.3	56.3	48.8

単位：ng/mL、BLOQ：検出下限未満

a) 本剤投与前に採取した検体を用いて測定

b) 検出下限未満は 0.0 として平均値を算出

CSF 中の hIDS 濃度について、本剤投与前に採取される CSF⁴⁾を用いて測定した結果、5 例においてはすべての測定時点で検出下限未満であった。1 例のみ投与開始時に 846.0 ng/mL であったが、それ以外の測定時点では検出下限未満であった。

抗イデュルスルファーゼ ベータ抗体について、本剤投与時から投与 100 週時まで評価され、血清中は 5 例（うち 3 例は投与開始時も陽性）、CSF 中は 1 例（投与 100 週時点のみ）が、抗イデュルスルファーゼ ベータ抗体陽性であった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された臨床試験成績から、特段の問題は認められなかったものと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験 1 試験の成績が提出された（表 14）。

表 14 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	BHP001	1歳6か月以上15歳未満のMPS II患者	6	本剤（1、10 又は 30 mg）を 4 週間に 1 回脳室内投与	薬物動態 有効性 安全性

7.1 MPS II 患者を対象とした国内臨床試験（CTD5.3.5.2-1：BHP001 試験＜2016 年 7 月～継続中（2019 年 2 月データカットオフ）＞）

重症型 MPS II 患者（目標被験者数 6 例）を対象に、本剤を脳室内投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1 MPS II 患者を対象とした国内臨床試験」の項を参照）。

主な選択基準は、以下の①及び②の基準により重症型 MPS II（タイプ C 又は D）⁵⁾の診断が確定した、1 歳 6 か月以上 15 歳未満の男性で、過去に造血幹細胞移植を受けたことがなく、イデュルスルファーゼが試験開始の 24 週間以上前から静脈内投与されており、試験開始前 24 週間の総投与回数 20 回以上の患者とされた（①白血球中の IDS の活性が低い又は定量下限以下で、尿中ウロン酸排泄量が基準値を超える、②IDS の活性が低下すると考えられる重症型の遺伝子変異を有する）。

本試験は、スクリーニング期（1～5 週間）、治療期（最大 192 週間）及び後観察期（4 週間）から構成

4) 本剤は、頭部に装着した植込み型 CSF リザーバから CSF を 2 mL 採取した後、薬液として 2 mL を投与することとされた。

5) 遺伝子型で分類した重症型で、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。

された。

用法・用量は、スクリーニング期に頭部に装着された植込み型 CSF リザーバから、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することとされた。本剤投与量は 1、10 及び 30 mg とされ、低用量から投与開始して各用量をそれぞれ 2、2、3 回ずつ投与するとされた。30 mg を 3 回投与した後は、CSF 中 HS 濃度及び安全性の結果から医学専門家により構成された効果安全性評価委員会により被験者ごとにその後の投与量が決定され、当該投与量が投与開始後 28 週時から 192 週（治療期終了時）まで 4 週間に 1 回の間隔で投与することとされた。なお、イデュルスルファーゼの静脈内投与（0.5 mg/kg を 1 週間に 1 回投与）は継続され、本剤の投与と 24 時間以上の間隔を設けて投与することとされた。

総投与例数 6 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は認められなかった。

有効性について、個々の被験者背景は表 15、個々の被験者における有効性評価項目の結果は表 16 のとおりであった。

表 15 個々の被験者背景 (BHP001 試験)

	被験者番号					
	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4	被験者5	被験者6
病型	D	D	D	D	C	D
同意取得時の年齢 (月齢)	■	■	■	■	■	■
投与開始時身長 (cm)	■	■	■	■	■	■
投与開始時体重 (kg)	■	■	■	■	■	■

表 16 個々の被験者における有効性評価項目の結果 (BHP001 試験)

評価項目	評価時期	被験者番号						中央値 [範囲]
		被験者1	被験者2	被験者3	被験者4	被験者5	被験者6	
CSF中HS濃度 (µg/mL)	ベースライン	15.0	7.9	9.7	6.1	2.5	5.3	7.0 [2.5, 15.0]
	投与24週	7.0	2.9	3.4	2.2	1.6	3.3	3.1 [1.6, 7.0]
	投与52週	6.5	2.1	3.2	2.2	1.6	1.8	2.2 [1.6, 6.5]
	投与100週	4.5	1.9	2.3	1.2	1.5	2.0	2.0 [1.2, 4.5]
CSF中HS濃度のベースラインからの低下率 (%)	投与24週	53.3	63.3	64.9	63.9	36.0	37.7	58.3 [36.0, 64.9]
	投与52週	56.7	73.4	67.0	63.9	36.0	66.0	65.0 [36.0, 73.4]
	投与100週	70.0	75.9	76.3	80.3	40.0	62.3	73.0 [40.0, 80.3]
尿中ウロン酸濃度 (mg/g creatinine)	ベースライン	203.0	113.0	148.0	118.0	12.1	92.0	115.5 [12.1, 203.0]
	投与24週	128.0	110.0	147.0	86.9	46.8	140.0	119.0 [46.8, 147.0]
	投与52週	47.6	55.0	63.0	61.6	20.5	86.4	58.3 [20.5, 86.4]
	投与100週	128.0	126.0	161.0	43.0	54.0	107.0	116.5 [43.0, 161.0]
発達年齢 (姿勢・運動) ^{a)} (月齢)	ベースライン	13	20	13	24	20	28	20 [13, 28]
	投与24週	20	37	15	28	20	37	24 [15, 37]
	投与52週	28	37	20	24	28	28	28 [20, 37]
	投与100週	37	37	20	28	27	37	32.5 [20, 37]
発達年齢 (認知・適応) ^{a)} (月齢)	ベースライン	16	22	22	19	34	31	22 [16, 34]
	投与24週	23	28	25	18	31	34	26.5 [18, 34]
	投与52週	24	30	25	19	31	30	27.5 [19, 31]
	投与100週	32	35	25	16	42	23	28.5 [16, 42]
発達年齢 (言語・社会) ^{a)} (月齢)	ベースライン	11	21	17	11	28	40	19 [11, 40]
	投与24週	13	21	17	17	28	40	19 [13, 40]
	投与52週	23	27	17	13	26	38	24.5 [13, 38]
	投与100週	30	35	20	13	29	21	25 [13, 35]
発達年齢 (3領域合計) ^{a)} (月齢)	ベースライン	15	21	19	18	30	36	20 [15, 36]
	投与24週	21	25	21	19	29	37	23 [19, 37]
	投与52週	24	29	22	19	29	33	26.5 [19, 33]
	投与100週	31	35	23	17	35	23	27 [17, 35]

a) 新版 K 式発達検査 2001 による評価

CSF 中 HS 濃度のレスポナー解析の結果は表 17 のとおりであった。

表 17 CSF 中 HS 濃度のレスポナー解析の結果 (FAS)

	本剤群 (6 例)
投与 52 週時でベースラインから 50%以上の低下	83.3 (5)
投与 52 週時でベースラインから 75%以上の低下	0 (0)
投与 100 週時でベースラインから 50%以上の低下	83.3 (5)
投与 100 週時でベースラインから 75%以上の低下	50.0 (3)

% (被験者数)

安全性について、リザーバ装着処置に伴う有害事象⁶⁾は 3 例 (喘鳴/挫傷、処置後出血/便秘、発熱/落ち着きのなさ) に認められ、このうち 1 例に認められた事象 (発熱/落ち着きのなさ) はリザーバ装着処置との因果関係が否定できないと判断された。

本剤投与に伴う有害事象⁷⁾は 6 例全例 (218 件) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、嘔吐、発熱、上気道感染 (各 6 例)、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。副作用は 6 例全例 (78 件) に認められ、その内訳は嘔吐 6 例、発熱 3 例、処置による悪心 2 例、蕁麻疹、血中ビリルビン増加 (各 1 例) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、リザーバ装置処置に伴う事象としては認められず、本剤投与に伴う事象としては 4 例 (発熱/ノロウイルス性胃腸炎、単径ヘルニア/喘息/喘息/RS ウイルス感染/喘息/嘔吐、齲歯、発熱/アデノウイルス性上気道感染) 認められ、このうち嘔吐及び発熱の各 1 例に認められた事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、臨床的に問題になる異常は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 BHP001 試験の試験計画について

申請者は、以下のように説明している。BHP001 試験の試験計画について、本剤の投与には植込み型 CSF リザーバの装着という侵襲的な処置が必要となることを考慮すると、プラセボ群を設定することは倫理的に問題があり、また、MPS II は患者数が極めて少ない疾患であることから、十分な症例数を集めることは困難である。以上の理由から、BHP001 試験は目標被験者数を 6 例とした非盲検非対照試験として計画、実施した。また、BHP001 試験を非盲検非対照試験とすることを考慮し、外部対照集団としてイデュルスルファーゼ静脈内投与による治療がなされた患者 13 例の情報を別途収集した。

有効性評価項目について、主要評価項目は CSF 中 HS 濃度としたが、その設定根拠は以下のとおりである。

MPS II において、GAG の分解に関与するリソソーム酵素の欠損により生じる細胞内外の GAG の過剰な蓄積は、広範な組織及び臓器の機能不全、さらには余命の短縮を引き起こす。MPS II 患者で主に蓄積する GAG は HS 及び DS であるが、MPS のうち、MPS II 患者並びに MPS II と同様に HS の蓄積が認められる MPS I 及び MPS III 患者においては、認知機能の低下や言語障害等の中枢神経系障害が重篤な患者では、尿・血液・培養皮膚線維芽細胞中の HS 濃度が高いという複数の研究報告がある (Mol Genet Metab 2018; 125: 322-31、Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 117 等)。また、MPS II モデルマウスを用い、CSF 中 HS 濃度を測定した結果 (CTD4.2.1.1-1~2)、神経症状との関係について以下の点が明らかになり、CSF 中の HS 濃度の測定は、脳内の HS 量と同等の意味があることが示唆された。

⁶⁾ リザーバを装着してから本剤投与を開始するまでの間に発現した有害事象 (MedDRA/J ver.18.1)

⁷⁾ 本剤の初回投与以降に発現した有害事象 (MedDRA/J ver.18.1)

- ・ MPS II モデルマウスでは、正常マウスに比べて、脳組織及び CSF 中の HS が高濃度に蓄積する
- ・ 脳組織中 HS 濃度と CSF 中 HS 濃度の間には、正の相関が認められる
- ・ 本薬を脳室内投与することにより、脳組織及び CSF 中の HS が並行して低下する

日本人 MPS II 患者の約 30%に認められる、神経退行等の中枢神経症状を伴わない軽症型 MPS II においては、CSF 中 HS 濃度が中枢神経症状を伴う重症型 MPS II よりも低いことが報告されている (Mol Ther 2019; 27: 456-64)。これは、脳内 HS 濃度が高いレベルで長期間持続することにより、脳組織が障害され中枢神経症状を呈することを示していると考えられる。以上より、脳内の HS 濃度を低く維持することが、重症型 MPS II の中枢神経症状の発現を抑制することに寄与すると考えられること、また、CSF 中と脳内の HS 濃度は相関すると考えられるため、CSF 中の HS 濃度を低く維持できることを示すことは、脳内の HS 濃度を低く維持することに相当し、中枢神経症状の進行抑制を示唆する成績となると考えることから、CSF 中 HS 濃度を主要評価項目とした。

7.R.1.2 CSF 中 HS 濃度に関する結果について

申請者は、以下のように説明している。BHP001 試験において、重症型 MPS II 患者 6 例に本剤を 4 週間に 1 回の間隔で脳室内投与した結果、主要評価項目である CSF 中 HS 濃度 (平均値) は、投与開始時は 7.75 µg/mL であったのに対し、投与 52 週では 2.90 µg/mL、投与 100 週では 2.23 µg/mL に低下した。投与開始時と比較し、投与 52 週では平均で 37.4%、投与 100 週では 28.8%低下した。6 例中 5 例において投与 52 週、投与 100 週のいずれの時点も投与開始時と比べて 50%以上の低下が認められた。なお、MPS II 患者以外の CSF 中 HS 濃度について別途検討した結果、0.15~0.7 µg/mL (25 例、年齢 : 0.5~18.7 歳) の範囲であった。また、本邦において、中枢神経障害を有する MPS II 患者と中枢神経障害のない MPS II 患者、及び MPS II 患者以外から得られた CSF 中の HS 濃度は、それぞれ 4220~7900 ng/mL (6 例)、及び 2560~4580 ng/mL (5 例) であり、MPS II 患者以外から得られた CSF 中の HS 濃度 (平均値 ± 標準偏差) は 363 ± 217 ng/mL (9 例) であったとの報告がある (Mol Ther 2019; 27: 456-64)。BHP001 試験では全例が中枢神経障害を有する患者であり、本剤投与開始時の CSF 中 HS 濃度は 2.5~15 µg/mL の範囲であり、上記の文献における中枢神経障害を有する患者に比べて概ね高い濃度であった。本剤投与 100 週後の CSF 中 HS 濃度は約 1.2~4.5 µg/mL まで低下したことから、本剤投与により、GAG の代謝は MPS II 患者以外の水準までは改善していないものの、中枢神経障害のない MPS II 患者の水準までは改善されたことを示唆していると考えられる。なお、BHP001 試験の 2019 年 2 月データカットオフ以降から 2020 年 6 月まで (投与 100 週以降 156 週まで) の結果においても、CSF 中 HS 濃度は安定した低下を示した。

7.R.1.3 発達に関する評価について

申請者は、以下のように説明している。副次評価項目である発達年齢 (3 領域合計) について、BHP001 試験に参加した各被験者とイデュルスルファーゼの静脈内投与により治療中の MPS II 患者である外部対照集団⁸⁾の結果を比較した。

BHP001 試験における被験者と外部対照集団の患者背景を比較した結果、重症度、イデュルスルファーゼによる治療の有無、年齢等に大きな違いは認められなかった (表 18)。また、両集団で発達評価に用いられた新版 K 式発達検査法は、現在本邦で最も普及している発達検査の一つである。BHP001 試験及

⁸⁾ 新版 K 式発達検査 2001 による発達指数 (DQ) 及び発達年齢の評価が 2 回以上実施され、かつ IDS 遺伝子の病変変異が同定されている重症型 MPS II で、ERT (イデュルスルファーゼ投与) を行っている患者。

び外部対照集団で実施された評価は多施設で実施されていることから、評価者間の誤差が生じる可能性は否定できないものの、当該検査法に精通した評価者は多く、評価者による差は小さいと考える。

表 18 BHP001 試験及び外部対照集団の患者背景の比較

		BHP001試験	外部対照集団
性別	男性	100 (6)	100 (13)
MPS IIのタイプ (重症度)	C	16.7 (1)	53.8 (7)
	D	83.3 (5)	46.2 (6)
遺伝子解析方法 ^{a)}	シーケンス解析	100 (6)	100 (13)
	その他	0 (0)	0 (0)
遺伝子変異の有無	あり	100 (6)	100 (13)
遺伝子変異内容 ^{a)}	ミスセンス変異	16.7 (1)	46.2 (6)
	遺伝子欠失	0 (0)	15.4 (2)
	フレームシフト変異	33.3 (2)	0 (0)
	ナンセンス変異	33.3 (2)	15.4 (2)
	偽遺伝子組換え	0 (0)	23.0 (3)
	その他 ^{b)}	16.7 (1)	0 (0)
発達の遅れの有無	あり	100 (6)	100 (13)
併用薬の使用	あり	100 (6)	100 (13) ^{e)}
併用療法の施行	なし	100 (6)	100 (13)
データ取得開始時 ^{c)} の月齢 (中央値 [範囲])		41.5 [23, 65]	35 [6, 46]
最終データ取得時 ^{d)} の月齢 (中央値 [範囲])		64.5 [48, 88]	69 [47, 116]

% (患者数)

a) 複数選択可

b) スプライシングに異常をきたす変異

c) BHP001 試験ではスクリーニング時

d) BHP001 試験では投与 100 週時

e) 少なくともイデュルスルファーゼを使用

BHP001 試験における発達年齢について、外部対照集団と比較した結果は表 19、図 1 のとおりである。ベースライン時において 6 例中 5 例は外部対照集団の発達年齢の平均値以下又は同様の水準であったが、投与 52 週では 5 例中 3 例、投与 100 週では 5 例中 4 例が外部対照集団の平均値を上回る発達年齢の増加を示した。5 例のうち 1 例は、治療期間中いずれも外部対照集団の平均値を下回っていたが、外部対照集団では観察期間中に発達年齢の低下が進行していたのに対して、当該被験者は発達年齢の停滞又はわずかな減少に留まった。本剤投与開始時に外部対照集団の発達年齢の平均値を上回っていた 1 例は、治療中に平均値を下回ることにはなかった。なお、発達年齢を評価した際に、姿勢・運動、認知・適応領域の他、言語的な面等、発達年齢の数値上評価されない発達の向上を示唆するコメントが全ての被験者で認められた。

表 19 BHP001 試験の被験者と外部対照集団との比較 発達年齢（新版 K 式発達検査 2001）の経時推移

被験者 番号	MPSの タイプ	評価時期	測定値			スクリーニング時からの変化		
			年齢	発達年齢 (3領域合計)		年齢	発達年齢 (3領域合計)	
				被験者	外部対照 集団 ^{a)}		被験者	外部対照 集団 ^{a)}
被験者1	D	スクリーニング	■	15	16.1	0	0	0.0
		投与24週	■	21	21.0	8	6	4.9
		投与52週	■	24	23.3	15	9	7.2
		投与76週	■	23	24.0	20	8	7.9
		投与100週	■	31	24.0	25	16	8.0
被験者2	D	スクリーニング	■	21	22.8	0	0	0.0
		投与24週	■	25	23.9	6	4	1.1
		投与52週	■	29	24.0	12	8	1.2
		投与76週	■	33	23.4	18	12	0.5
		投与100週	■	35	22.4	23	14	-0.5
被験者3	D	スクリーニング	■	19	22.8	0	0	0.0
		投与24週	■	21	23.9	6	2	1.1
		投与52週	■	22	24.0	12	3	1.2
		投与76週	■	23	23.4	18	4	0.5
		投与100週	■	23	22.4	23	4	-0.5
被験者4	D	スクリーニング	■	18	24.1	0	0	0.0
		投与24週	■	19	23.5	6	1	-0.6
		投与52週	■	19	22.4	12	1	-1.7
		投与76週	■	19	20.5	19	1	-3.6
		投与100週	■	17	19.4	23	-1	-4.7
被験者5	C	スクリーニング	■	30	29.5	0	0	0.0
		投与24週	■	29	28.9	6	-1	-0.6
		投与52週	■	29	28.1	12	-1	-1.4
		投与76週	■	30	27.1	18	0	-2.4
		投与100週	■	35	26.3	23	5	-3.2
被験者6	D	スクリーニング	■	36	24.1	0	0	0.0
		投与24週	■	37	23.5	6	1	-0.6
		投与52週	■	33	22.4	12	-3	-1.7
		投与76週	■	45	20.8	18	9	-3.3
		投与100週	■	23	19.4	23	-13	-4.7

単位：月齢

a) MPS II のタイプ、月齢、MPS II のタイプと月齢の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルから MPS II のタイプごとに算出された最小二乗平均値

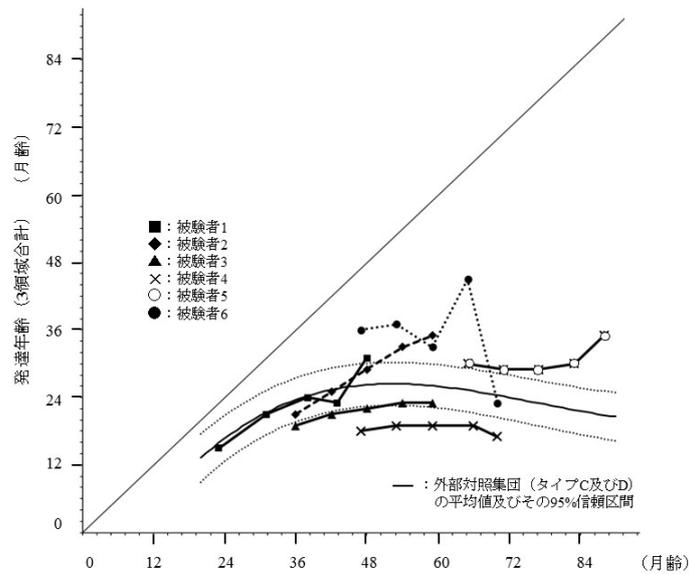


図1 BHP001試験の被験者の発達年齢（3領域合計、新版K式発達検査2001）の経時推移（FAS）

また、BHP001 試験の 2019 年 2 月データカットオフ以降から 2020 年 6 月まで（投与 100 週以降 156 週まで）の結果でも、1 例を除き、投与 100 週時と比較して、外部対照集団と比較してより明確な改善傾向又は維持傾向が認められた。

以上より、本剤の投与によって MPS II の疾患の進行を抑制する効果は期待できると考える。ただし、臨床試験における検討例数は極めて限られていることから、製造販売後に引き続き本剤投与時の発達への影響に関する情報収集を行う予定である。

なお、海外においては、MPS II 患者にイデュルスルファーゼを髄腔内投与した試験として、第 I/II 相試験及び第 II/III 相試験の 2 試験が実施されている。第 I/II 相試験では、3 歳以上 18 歳未満の MPS II 患者を対象に、1、10 及び 30 mg が投与された結果、27 週目における CSF 中の GAG 濃度の変化は 10 mg 群と 30 mg 群とで同程度であったことが報告されている⁹⁾。また、第 II/III 相試験においては、18 歳未満の MPS II 患者を対象に、非投与群を対照としてイデュルスルファーゼとして 10 mg が 12 カ月間投与された結果、主要評価項目とされた発達に関する評価項目である DSII (the Differential Ability Scales, Second Edition) のベースラインからの変化量について、非投与群に対するイデュルスルファーゼ群の有意差は認められなかった¹⁰⁾。以上の結果については、組み入れられた症例の平均年齢は 5.6 歳であり、7 歳を超える症例が 23.6% 含まれていたことから、既に発達の遅れや認知機能の低下が進行しており、改善が困難であったこと、また、髄腔内投与であるため、イデュルスルファーゼが脳局所への到達前に静脈循環へ漏出し、脳組織への浸透が抑えられてしまった可能性があることから、評価項目を達成できなかったものと考えている。

機構は、7.R.1.1～7.R.1.3 における申請者の説明を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。BHP001 試験の試験計画について、MPS II の中枢神経症状に対する有効性が期待できる薬剤は承認されていないこと、本剤の投与方法は侵襲性が高いこと等から、本邦のみで計画された BHP001 試験を非盲検非対照試験として計画、実施したことはやむを得ない。また、HS を含めた GAG の蓄積が MPS II 患者の中枢神経障害の主たる原因であるとする報告が複数なされており、非臨床試験の結果では、脳内 HS 濃度と CSF 中 HS 濃度が相関することが示されていることから、CSF 中 HS 濃度を本剤投与時の治療の効果を推定する指標の一つとすることは理解できる。BHP001 試験において、中枢神経障害を有する MPS II 患者への本剤の投与により、CSF 中 HS 濃度は減少する結果が得られた (表 16)。しかしながら、発達評価の結果は、外部対照集団との比較を考慮したとしても、中枢神経症状に関する明確な改善の確認には至っていない。中枢神経症状の発現は GAG の年余に亘る蓄積により生じるものと考えられ、また、当該症状の形成には患者の発達段階における教育等の影響も考慮が必要と考えられる。これらの点を踏まえると、中枢神経系における HS 濃度の低下に応じて中枢神経症状の速やかな改善を示すことは困難である可能性も推測され、BHP001 試験では本剤が 100 週間以上投与されているものの、現時点までに得られている結果において、発達の改善を示す明確な結果を得ることはできなかったものとする。

以上より、BHP001 試験に基づく本剤の有効性評価には限界はあるものの、疾患の希少性や、発達に対する影響の評価には長期に亘る検討が必要と考えられること等を踏まえると、現時点で得られている BHP001 試験の結果から、中枢神経障害を有する MPS II 患者に対する本剤投与時の一定の有効性は期待できると解釈して差し支えない。ただし、MPS II 患者の中枢神経症状に対しては早期の治療介入及び薬物治療を含む治療の継続が重要と考えられるが、BHP001 試験では中枢神経症状に関する評価の限界があったことから、製造販売後には、引き続き本剤投与時の発達評価等の有効性に関する情報収集を行い、

⁹⁾ Genet Med 2016; 18: 73-81

¹⁰⁾ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02055118?term=Idursulfase-IT&draw=2&rank=3>

中枢神経症状に対する評価を継続していく必要がある（「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項を参照）。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。BHP001 試験（2019年2月データカットオフ）における有害事象の発現状況は、表20のとおりであった。高頻度に認められた本剤投与に伴う有害事象⁷⁾は、発熱53件、上気道感染42件及び嘔吐37件であった。副作用は78件認められたが、その大部分である75件が軽度であり、重度の事象は認められておらず、転帰はいずれも回復であった。また、本剤投与に伴う重篤な副作用は発熱及び嘔吐の各1例に認められたが、転帰はいずれも回復であった。

表20 BHP001 試験（2019年2月データカットオフ）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		本剤群（6例）	
		本剤投与に伴う事象 ^{a)}	リザーバ装着処置に伴う事象 ^{b)}
すべての有害事象		218 (6)	6 (3)
本剤投与又はリザーバ装着処置と関連ありと判断されたすべての事象		78 (6)	2 (1)
重篤な有害事象		11 (4)	0 (0)
投与中止に至った有害事象		0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	207 (6)	6 (3)
	中等度	11 (3)	0 (0)
	重度	0 (0)	0 (0)

発現件数（発現例数）

a) 初回の本剤投与以降に発現した事象

b) リザーバを装着してから本剤投与を開始するまでの間に発現した事象

BHP001 試験の2019年2月データカットオフ以降から2020年6月まで（投与100週以降156週まで）に発現した有害事象は6例（57件）、副作用は5例（16件）に認められた。高頻度に認められた有害事象は、上気道感染4例（12件）、嘔吐4例（8件）、胃腸炎4例（4件）、感染性腸炎3例（3件）及び発熱2例（11件）であり、そのうち副作用は嘔吐4例（5件）及び発熱2例（11件）に認められた。重篤な有害事象は2例（アデノイド肥大、喘息、各1例）に認められたが、死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

投与時期別の有害事象の発現状況は表21のとおりであり、有害事象の発現状況に時期による違いは認められなかった。

表21 投与時期別の有害事象の発現状況（BHP001 試験：2019年2月データカットオフ、安全性解析対象集団）

投与時期 ^{a)}	0～24週	24～48週	48～72週	72～96週	96週～100週	全体
すべての有害事象	49 (6/6例)	51 (6/6例)	60 (5/6例)	52 (6/6例)	6 (4/6例)	218 (6/6例)
すべての副作用	9 (3/6例)	17 (4/6例)	23 (5/6例)	25 (5/6例)	4 (2/6例)	78 (6/6例)

発現件数（発現例数/評価例数）

a) 各症例の投与日から翌投与日の前日までを4週の区切りとして算出

以上のBHP001試験において認められた安全性の結果を踏まえると、本剤長期使用にあたり本剤の安全性プロファイルは許容可能と考える。なお、本剤の投与方法に関して、植込み型CSFリザーバを装着することにより脳室炎、髄膜炎等の頭蓋内感染が生じる可能性や、植込み型CSFリザーバ使用による頭蓋内圧の過度な低下又は亢進等に関する有害事象が発現する可能性は否定できない。ただし、本剤をCSF中に直接投与することで、脳実質内に十分量の薬剤を作用点の近くに送達でき、イデュルスルファーゼの静脈内投与では血液-脳関門を通過することができない問題点を解決できることから、当該リスクは許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。BHP001 試験における有害事象の発現状況を確認した範囲において、安全性上の大きな懸念は示されていないものと考え、臨床試験における検討例数は極めて限られていることから、製造販売後も引き続き本剤が投与された全症例を対象に安全性情報等の収集を行う必要がある（「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項を参照）。また、雄性カニクイザルを用いた高張アルブミン溶液の単回脳室内投与毒性試験においては、脳室内周囲の頭蓋内圧の変動に起因する可能性のある中枢神経症状（一過性の傾眠、軽度の自発運動の低下、吐気、嘔吐及び振戦）が認められており、BHP001 試験においても嘔吐が頻回に認められている。したがって、頭蓋内圧の変動に伴う中枢神経症状の発現に関しては添付文書で注意喚起して留意する必要がある。また、臨床試験においては認められていないものの、植込み型 CSF リザーバを介した投与に伴い、頭蓋内感染が生じる可能性が否定できないことから、当該事象についても注意喚起することが適切と考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。MPS は、ムコ多糖を分解するリソソーム酵素の欠損によって、ムコ多糖の一種である GAG が細胞に蓄積し、様々な症状を呈する遺伝性の代謝異常症である。MPS II は、IDS の欠損に起因する X 連鎖劣性遺伝性疾患であり、GAG のうち主に HS と DS が細胞内に蓄積し、精神運動発達の遅滞、心不全、閉塞性呼吸障害、関節可動域の制限、肝脾腫等の症状が認められ、徐々に進行する（ムコ多糖症 UPDATE. イーエヌメディックス; 2011 p106-10）。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分類され、MPS II 患者の 70%は中枢神経症状を呈する重症型に分類されている。MPS II は希少疾患であり、本邦における患者数は 168 人確認されたと報告されている。MPS II に対する根本的治療法の 1 つは造血幹細胞移植である。しかしながら、HLA が一致するドナーは限られており、診断後直ちに移植を受けられる患者は少なく、また、移植が可能な場合であっても、生着不全や移植片対宿主反応等が生じるリスクがある。他の治療法として、ERT 製剤であるイデュルスルファーゼの静脈内投与により酵素を補充することによって、心不全、閉塞性呼吸障害、関節可動域の制限、肝脾腫等が改善し、患者の生活の質も改善することが確認されている（Mol Genet Metab 2010; 99: 18-25）。しかしながら、イデュルスルファーゼは高分子のタンパク酵素製剤であるため、静脈内投与した場合には、血液-脳関門を通過して脳実質に到達できず、中枢神経症状は改善できない。

本薬は、イデュルスルファーゼとアミノ酸配列は同一であり、重症型の MPS II 患者での中枢神経症状の改善を目的とした脳実質内に到達可能な、植込み型 CSF リザーバを介して脳室内投与する酵素製剤として開発した。MPS II モデルマウスを用いた薬理試験において、本薬を脳室内に投与した結果、CSF 中 HS 濃度の低下が認められ、また、CSF 中 HS 濃度と脳実質中 HS 濃度は相関した。BHP001 試験において本剤を脳室内投与した結果、CSF 中 HS 濃度は投与開始時より低下し、その効果は試験期間中持続した。副次評価項目である発達年齢は、イデュルスルファーゼが静脈内投与されている患者（外部対照集団）の平均と比較して、投与開始時は 6 例中 5 例が下回る又は同じ水準であったが、観察期間中 5 例全てで外部対照集団での発達年齢の推移と比べて増加あるいは維持が認められた（「7.R.1 有効性について」の項を参照）。また、BHP001 試験において認められた安全性プロファイルは許容可能と考えられる。なお、本剤の投与方法について、植込み型 CSF リザーバを装着することにより、脳室炎、髄膜炎等の頭蓋内感染等の有害事象が発現する可能性は否定できないが、本剤を CSF 中に直接投与することで、脳実質内に十分量の薬剤を作用点の近くに送達でき、イデュルスルファーゼの静脈内投与では血液-脳関門を通過することができない問題点を解決できることから、当該リスクは許容可能と考える（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。

以上より、本剤は MPS II 患者における中枢神経系症状の改善が期待できる薬剤として位置付けられ、また、BHP001 試験成績を踏まえ、効能・効果を「ムコ多糖症 II 型」とし、添付文書において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が適切と判断した。

機構は、以下のように考える。MPS II は重篤な疾患であり、MPS II 患者における中枢神経症状に対して有効性が期待できる薬剤は本邦では承認されていない状況である。本剤の脳室内投与によって実施された BHP001 試験成績からは、本剤投与時の一定の有効性は期待できると解釈して差し支えなく（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能である（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。以上より、これまで薬剤治療の選択肢がなかった状況において、MPS II の中枢神経症状に対する新たな治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義はある。また、本剤の効能・効果を「ムコ多糖症 II 型」とした上で、添付文書において、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は適切と考える。なお、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。MPS II モデルマウスを用いた薬理試験（CTD4.2.1.1-1）で、本薬又はイデュルスルファーゼを脳室内に投与した結果、本薬とイデュルスルファーゼの薬理活性は同程度であり、本薬投与群において CSF 中 HS 濃度は低下し、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。また、MPS II 患者にイデュルスルファーゼを髄腔内投与した海外臨床試験⁹⁾では、投与量を 1、10、30 mg として検討されたことを考慮し、BHP001 試験においても、投与量を 1、10、30 mg として低用量から投与を開始した後、被験者ごとに至適投与量を検討した結果、被験者全員で 30 mg が選択された。

本邦においては、BHP001 試験に組み入れられた患者と比べてより早期に本剤の治療介入をした際の有効性及び安全性を検討することも目的として、6 カ月以上 15 歳未満の MPS II 患者を対象とした臨床試験（CKK001 試験）も開始しており、当該試験では本剤の開始用量を 30 mg としている。CKK001 試験では MPS II 患者 4 例（同意取得時の年齢：10 カ月～4 歳）に投与を開始しており、各症例の投与期間は 2020 年 9 月 11 日時点においてそれぞれ 151 日（6 回投与）、64 日（3 回投与）、45 日（2 回投与）及び 28 日（1 回投与）であった。その結果、本剤投与開始後に発現した有害事象は 4 例全例（虫刺症/発熱/発熱/嘔吐、発熱/肝機能障害、発赤疹/創部出血、発熱/上気道炎）に認められ、このうち 1 例に発現した事象（発熱/発熱/嘔吐）は副作用と判断され、当該事象は投与 3 回目及び 4 回目の投与日に発現した。また、創部出血はリザーバ装置処置との因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象は 1 例（発熱、1 回目投与の 2 日後）に認められたが、転帰は回復し、因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象及び開始用量の減量の必要性を示唆する有害事象は認められていない。以上の現時点で得られている結果を踏まえ、可能な限り早期に治療用量を投与することが重要と考えることから、30 mg から投与開始することが適切と判断した。

以上より、本剤の用法・用量は、30 mg を 4 週に 1 回、脳室内に投与することと設定した。また、BHP001 試験においては、イデュルスルファーゼの静脈内投与により忍容性が認められる患者に対して本剤の投与を開始したことから、添付文書において、MPS II に対する静脈内投与の ERT により忍容性が確認された患者に投与する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績から、本剤を脳室内投与したときの一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断できる（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。また、BHP001 試験においては全被験者において至適投与量として 30 mg が選択され、当該用量で投与が継続されていた。さらに、30 mg の用量から投与を開始する設定としている CKK001 試験の最新の情報によると、投与初期に特段の安全性上の懸念は示されていない。以上を踏まえると、本剤の用法・用量について、30 mg を 4 週に 1 回、脳室内に投与することと設定することは可能である。また、本剤は脳室内投与であることから、本剤の投与手順、投与速度等の臨床試験で規定されていた方法や、MPS II に対する静脈内投与の ERT により忍容性が確認された患者に併用投与することについて、添付文書及び医療従事者向け資料を用いて情報提供する必要がある。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の臨床試験で検討された症例数は極めて限られていることから、本剤が投与された全症例を対象に、有効性及び安全性を検討する目的で製造販売後調査を実施する。評価項目のうち有効性については、発達評価（新版 K 式発達検査）、血清中及び CSF 中の HS 濃度及び DS 濃度等を情報収集する。発達評価に関して、MPS II で治療中の患者は、通常、通院して治療を受けている医療機関に加え、半年又は 1 年に 1 回の頻度でライソゾーム病の診療を専門とする医師の所属する医療機関を受診し、問診及び評価を受けている現状がある。したがって、本調査においても、BHP001 試験の実施設等の本疾患の発達検査に精通した施設において評価された結果を情報収集することとする。また、安全性については、有害事象、抗体検査、注入関連反応等の発現状況について情報収集する。症例登録期間は、各症例において発達評価が最低 1 回実施される期間として 8 年間とし、各症例における観察期間は本調査に組み入れ後、調査終了までの期間とする。

機構は、以下のように考える。本剤が投与された症例数は極めて限られており、特に本剤を長期間投与した際の発達に関する評価は十分とは言い難い。したがって、製造販売後においても可能な限り多くの症例及び長期間の情報収集をした上で、本剤の有効性及び安全性について引き続き検討することが必要であり、本剤が投与された全症例を対象として調査を実施するとの申請者の方針は適切である。製造販売後調査の計画内容について、提示された評価項目並びに調査期間及び観察期間は概ね妥当と考える。発達検査の実施方法については、MPS II 患者における治療実態に関する申請者の説明を踏まえると、一定の精度で情報収集できるものと考えるが、発達に関する情報の集積状況等について定期的に確認・評価するとともに、仮に申請者の提示する製造販売後調査の実施方法で十分な情報が得られていない場合は、その時点で新たな製造販売後調査計画を立案し、発達に関する評価が適切に実施できるような対応をとる必要がある。製造販売後調査の詳細については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の MPS II に対する一定の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は MPS II の中枢神経症状に対する効果を期待する ERT 製剤として、MPS II における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 11 月 17 日

申請品目

[販 売 名] ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15 mg
[一 般 名] イデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え)
[申 請 者] クリニジェン株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 3 月 31 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。MPS II の中枢神経症状に対する有効性が期待できる薬剤は承認されていないことや、本剤の投与の侵襲性等を考慮して非盲検非対照試験として実施された BHP001 試験において CSF 中 HS 濃度を指標に有効性が検討された結果、本剤の投与により CSF 中 HS 濃度の低下は認められているが、中枢神経症状に関する明確な改善の確認には至っていない。しかしながら、中枢神経症状の発現は GAG の年余に亘る蓄積により生じるものと考えられ、また、当該症状の形成には患者の発達段階における教育等の影響も考慮が必要である。したがって、発達に対する影響の評価にはより長期に亘る検討が必要と考えられ、さらには疾患の希少性等も踏まえると、現時点で得られている BHP001 試験の結果から、中枢神経症状を有する MPS II 患者に対する本剤投与時の一定の有効性は期待できると解釈して差し支えない。ただし、MPS II 患者の中枢神経症状に対しては早期の治療介入及び薬物治療を含む治療の継続が重要と考えられ、BHP001 試験では中枢神経症状に関する評価の限界があったことから、製造販売後には、引き続き本剤投与時の発達評価等の有効性に関する情報収集を行い、中枢神経症状に対する評価を継続していく必要がある。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- MPS II 患者において、CSF 中 HS 濃度を低下させることにより中枢神経症状を改善できるかについては必ずしも十分に解明されておらず、BHP001 試験でも、本剤投与後に明らかな発達年齢の改善は示されていない。BHP001 試験の結果として、MPS II 患者の中枢神経症状を改善する可能性が示唆されているとは考えるが、引き続き、本剤投与時の有効性について、製造販売後調査の結果から得られる中枢神経症状の改善に関する情報等を踏まえて判断する必要がある。
- BHP001 試験において中枢神経症状への影響が明確に認められなかった要因として、組み入れられた被験者の発症からの経過、治療介入時期の差異等により GAG の蓄積による中枢神経障害の程度

に既に差が生じていることが推測される。BHP001 試験の比較的早い月齢から本剤投与が開始された症例では、ある程度の発達の改善が示唆されており、より早期からの脳室内投与は臨床的にも中枢神経症状に対する効果が期待できる可能性がある。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。BHP001 試験における有害事象の発現状況を確認した範囲において、安全性上の大きな懸念は示されていないが、臨床試験における検討例数が極めて限られていることから、製造販売後も引き続き本剤が投与された全症例を対象に安全性情報等の収集を行う必要がある。また、頭蓋内圧の変動に伴う中枢神経症状、及び植込み型 CSF リザーバを介した投与に伴う頭蓋内感染に関して、添付文書において注意喚起することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。MPS II は重篤な疾患であり、MPS II 患者の中枢神経症状に対して有効性が期待できる薬剤は本邦では承認されていない状況において、MPS II の中枢神経症状に対する新たな治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義はある。また、本剤は MPS II の症状のうち、中枢神経症状に対する有効性を期待する製剤であることから、本剤の効能・効果を「ムコ多糖症 II 型」とし、添付文書において、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が適切である。なお、本剤の投与が必要となる対象患者については、例えば遺伝子型や酵素活性の強弱等から本剤の投与の必要性を決定することは困難と考えられることに加え、本剤による早期治療の開始が望ましいと考えられることから、現時点では、本剤の投与の適否に関する明確な判断基準を添付文書等で提示することは困難と考える。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- 本剤の投与方法は侵襲性が高いことから、本剤投与の適否は患者個別にベネフィットとリスクを考慮して決定する必要がある。したがって、添付文書において本剤の投与の基準を明確に記載することは困難である。
- 本剤投与開始時の中枢神経症状の程度は個々の患者によって異なると考えられるため、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、発達等に関する情報を収集することで、本剤が中枢神経症状を改善するのか、進行を抑制するにとどまるのか、また中枢神経症状の発症を抑制するのか等の情報が得られることが期待される。
- 中枢神経症状を呈することが予想される重症患者では、早期に静脈内投与による ERT を実施することに加えて本剤を使用することが望ましいと考えられる。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を以下のように記載することが適切と判断した。

[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。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。BHP001 試験において、低用量から投与を開始し被験者毎に至適用量が検討された結果、全被験者において 30 mg が選択され、当該用量で投与が継続されたこと、及び 30 mg を開始用量と設定して実施中の CKK001 試験においては投与初期に特段の安全性上の懸念は示されていないことを踏まえると、本剤の用法・用量について、30 mg を 4 週に 1 回、脳室内に投与することと設定することは可能である。また、本剤は脳室内投与であることから、本剤の投与手順、投与速度等の臨床試験で規定されていた方法や、MPS II に対する静脈内投与の酵素補充療法により忍容性が確認された患者に併用投与することについて、添付文書及び医療従事者向け資料を用いて情報提供する必要がある。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- ・ CKK001 試験で得られている情報は現時点では必ずしも十分ではないことから、今後得られる CKK001 試験の結果から 30 mg から投与を開始することの適切性等を確認することが重要である。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 23 及び表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・医療機器関連合併症	・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		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験 ^{a)}	・一般使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験 ^{a)}	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料（投与ガイド）の作成及び配布

a) 本剤の承認取得後に BHP001 試験及び CKK001 試験（いずれも継続中）を製造販売後臨床試験に切り替えて試験を実施

表 24 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の長期使用時の有効性及び安全性を検討する
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、有効性評価（CSF 中 HS 濃度、発達年齢（新版 K 式発達検査））、安全性評価（有害事象等）

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、自ら治験を実施する者において以下の事項が認められたため、自ら治験を実施する者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

自ら治験を実施する者

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

ムコ多糖症 II 型

[用法・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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DS	Dermatan sulfate	デルマタン硫酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
EOPC	End of production cells	生産後細胞
ERT	Enzyme replacement therapy	酵素補充療法
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価法
GAG	Glycosaminoglycan	グリコサミノグリカン
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hIDS	Human Iduronate-2-sulfatase	ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球抗原
HS	Heparan sulfate	ヘパラン硫酸
ICH Q5A (R1) ガイドライン	－ (該当なし)	「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」(平成12年2月22日付け医薬審第329号)
ICH Q5B ガイドライン	－ (該当なし)	「組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成10年1月6日付け医薬審第3号)
ICH Q5D ガイドライン	－ (該当なし)	「『生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」(平成12年7月14日付け医薬審第873号)
IDS	Iduronate-2-sulfatase	イズロン酸-2-スルファターゼ
LAMP-2	Lysosome associated membrane protein-2	リソソーム関連膜タンパク質-2
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
M6P	Mannose-6-phosphate	マンノース-6-リン酸
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MPS	Mucopolysaccharidosis	ムコ多糖症
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
4MU	4-Methylumbelliferone	4-メチルウンベリフェロン
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
QWBA	Quantitative Whole Body Autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SE-HPLC	Size exclusion-high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク

機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15 mg
本薬	－（該当なし）	イデュルスルファーゼ ベータ（遺伝子組換え）