ヒュンタラーゼ®脳室内注射液 15 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクリニジェン株式会社にあり、本情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

クリニジェン株式会社

ヒュンタラーゼ®脳室内注射液 15mg

第１部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クリニジェン株式会社

目次

1. 起原又は発見の経緯 4

1.1 ムコ多糖症 II 型（MPSII） 4

1.1.1 原因 4

1.1.2 病態生理 5

1.2 ムコ多糖症 II 型（MPSII）の治療の現状と問題点 8

2. 開発の経緯 9

2.1 開発の経緯図 9

3. 参考文献 12

略号一覧

略号	日本語	英語
BBB	血液脳関門	Blood Brain Barrier
CSF	脳脊髄液	Cerebrospinal Fluid
DS	デルマタン硫酸	Dermatan Sulfate
GAG	グリコサミノグリカン	Glycosaminoglycan
HS	ヘパラン硫酸	Heparan Sulfate
ICV	脳室内	Intracerebroventricular
IDS	イズロン酸-2-スルファターゼ	Iduronate-2-sulfatase
IKO （マウス）	IDS ノックアウト（マウス）	IDS Knock out (mouse)
MPSII	ムコ多糖症Ⅱ型	Mucopolysuccaridosis II

1. 起原又は発見の経緯

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（IDS）で、本薬は IDS を組換えたチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-DG44 細胞）で産生される。本薬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ーゼ（商品名：エラプレース点滴静注液 6 mg）と同一である。エラプレース点滴静注液 6 mg は、MPSII の全身作用を目的とした製剤であり、週 1 回体重 1kg あたり 0.5 mg を点滴静脈内投与する。

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いる。事実、エラプレースで治療している MPSII 型患者では、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が [1]、精神神経症状に対する作用はない。

そこで、髄腔内薬物送達デバイスを用いて IDS を髄腔内に投与し、脳脊髄液（CSF）への送達を試みた試験が 2009 年から実施された [2]。当該試験では、1～30 mg/body の投与で CSF 中のグリコサミノグリカン（GAG）の濃度が低下したが、デバイスの原因による副作用が多く発現し、当該開発は中断されて現在に至っている。

CSF に薬物を送達させる新たな手段として、脳室内（ICV）投与用デバイスを用いる方法がある。当該デバイスは、前述の試験で用いられた髄腔内薬物送達デバイスに比べて安定しており、不具合等が少ないと考えられた。そこで、本薬を直接 ICV 投与することを目的として GC1123 製剤を開発し、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の平成 28 年度医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）の委託研究（研究題目名：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）により、医師主導治験（BHP001 試験）を開始し、当該治験は現在も継続中である。さらに、BHP001 試験に参加できなかった MPSII 患者を対象に令和 1 年 12 月より申請者による企業治験（CKK001 試験）を開始した。本薬は、令和 2 年 3 月 17 日付薬生薬審発 0317 第 1 号にて、希少疾病用医薬品に指定［指定番号：（R2 薬）462 号］されている。

1.1　ムコ多糖症 II 型（MPSII）

1.1.1　原因

MPS II は IDS の作用不足に起因する希少疾患で、多臓器に影響を及ぼす進行性のライソゾーム病である。GAG であるデルマタン硫酸（DS）やヘパラン硫酸（HS）の蓄積が、様々な症状や重症な病態を惹起する。GAG の蓄積は進行性の細胞障害を引き起こし、その結果、臓器不全や認知障害、生命の短縮に繋がり得る。MPSⅡ 患者の約 3 分の 2 は進行性の中枢神経障害があるとされている（表 1.1）[3]。

表 1-1　ムコ多糖症 II 型の原因

疾患	蓄積物質	欠損酵素	遺伝子座	遺伝	10 万人当たりの発症率
MPS II ハンター症候群	デルマタン硫酸 ヘパラン硫酸	イズロン酸-2-スルファターゼ	Xq28	X 染色体連鎖劣性	0.30–0.71

1.1.2　病態生理

MPSII は 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ある。主に男性に発症するが、女性でも歪んだ X 染色体の不活性化や染色体の再編成によって発症し得る。

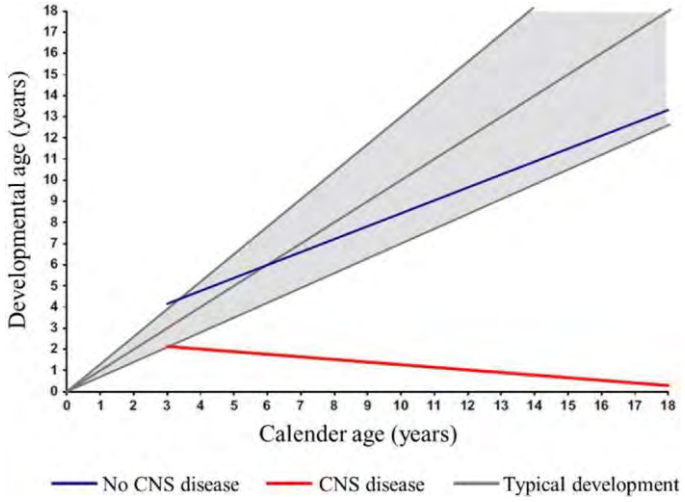
MPSII は複数の器官に対し、幅広い臨床症状を呈する進行性の疾患である。DS 及び HS の一次蓄積は、細胞輸送、エンドサイトーシス、オートファジー、イオン恒常性、および栄養センシングを含む様々な作用の障害につながる。DS の蓄積は、一酸化窒素（NO）の放出と炎症反応の誘発によって細胞毒性を高める。HS の蓄積は、脳内のガングリオシド（GM2 および GM3）などの二次分子の蓄積を招き、それが脳内の炎症反応を促進させるミクログリアの活性化の原因となる[4)]。

ジェノタイプの違いは臨床上の兆候や症状における違いを生むが、特定の変異が特定のフェノタイプとなるわけではない。現在一般的に患者は軽症～中等症型（神経障害なし）と重症（神経障害あり）に分類され、重症型フェノタイプの MPSII の方が多い（約 70%）。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り、それが行動上の問題とも関係している。

軽度の MPSII では、正常もしくは多少の異常を伴う認知発達を示し、行動も年齢に応じて通常通り発達していく。神経障害のある患者では認知発達と年齢に即した発育は、個人差はあるものの、概ね平均 4 歳か 4 歳半でプラトーになってしまう（図 2-1）。このような患者では大幅に言葉の習得も遅く、認知機能の低下を反映している。難聴はほとんどの患者にみられ、一般的に 2 歳（平均 23±17.3 ヵ月）で診断され、会話や言語発達に影響を与える。MPSII 患者の運動障害の程度は、骨格の問題と手根管症候群に関連しており、神経障害のある患者においてより重篤である。Gross motor skills（歩く、階段を昇るなどといった総合的な運動能力）に関しては、バラつきがあるものの 3、4 歳程度でプラトーとなる。

Fine motor skills （指先で物をつまむなどといったより細かい運動能力）は著しく低く、4、5 歳までには減退し始める。6 歳を過ぎるとほとんどの患者でどちらの運動能力も大幅に低下し、歩行は可能であっても不自由が伴う[5)]。

図 1.2　神経障害がある MPSII 患者とない MPSII 患者の認知発達



患者は異常な呼吸音、繰り返す中耳炎、副鼻腔炎、異常な粘膜からの分泌液を伴う上気道炎などしばしば耳・鼻・喉に問題を抱えている。繰り返す耳の感染症や耳小骨の奇形を含む内耳・外耳の異常は軽度・中等度の伝音声難聴を引き起こす（図 1.3）。

頻繁に起こる呼吸器感染は、活動の幅を狭め、日常生活を行うための一般的な自立の指標である activity of daily living (ADL) を低下させるなど、特に影響が大きい。大きな呼吸音を伴う浅く速い呼吸はその典型であり、このような気道閉塞性の病態は胸郭および胸腰椎変形を含む骨や関節の異常によって悪化する（図 1.4）[4]。

図 1.3　MPSII 患者における難聴の病態生理（Japanese MPS Society から使用許可を得た）

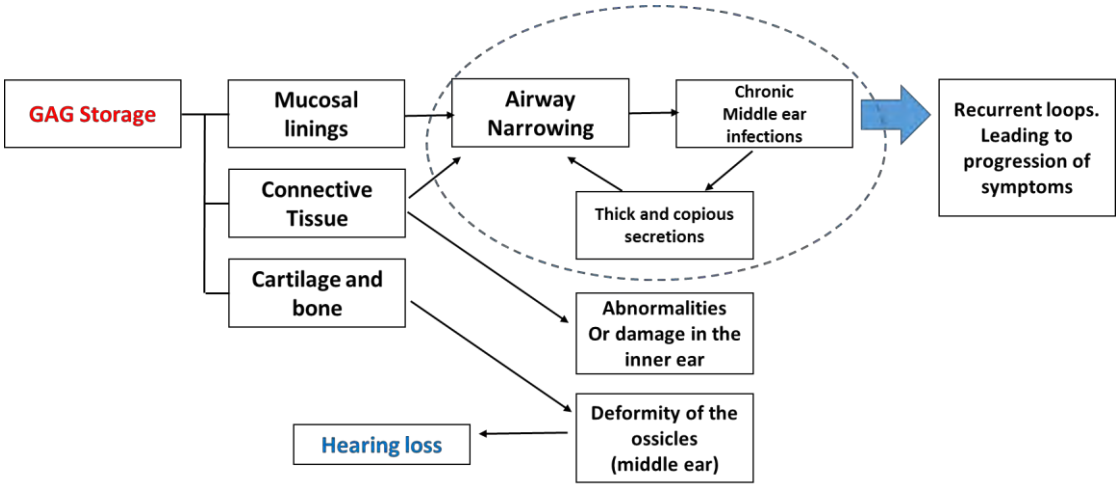


図 1.4　MPSII 患者における気道の病態生理（Japanese MPS Society から使用許可を得た）

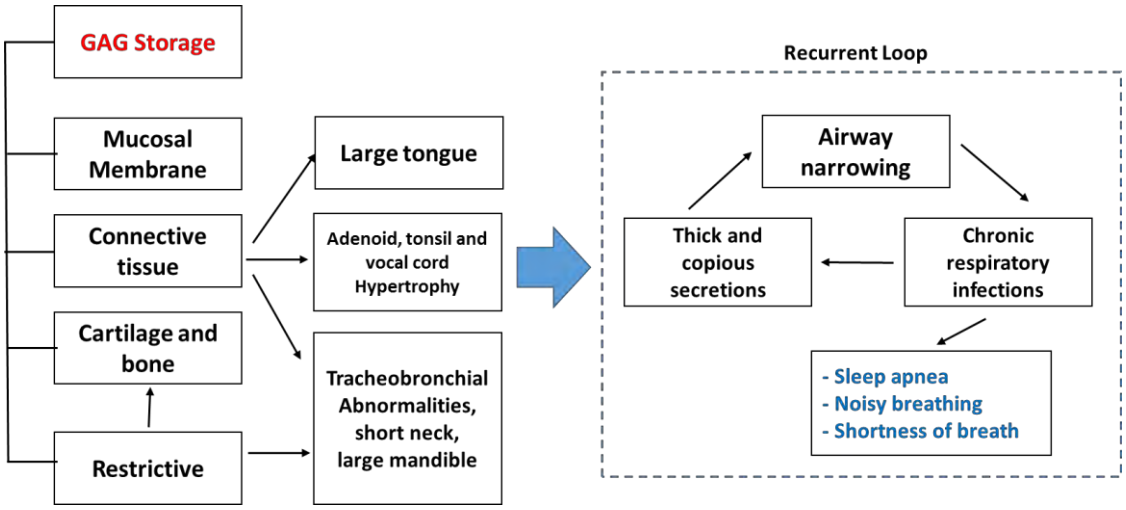
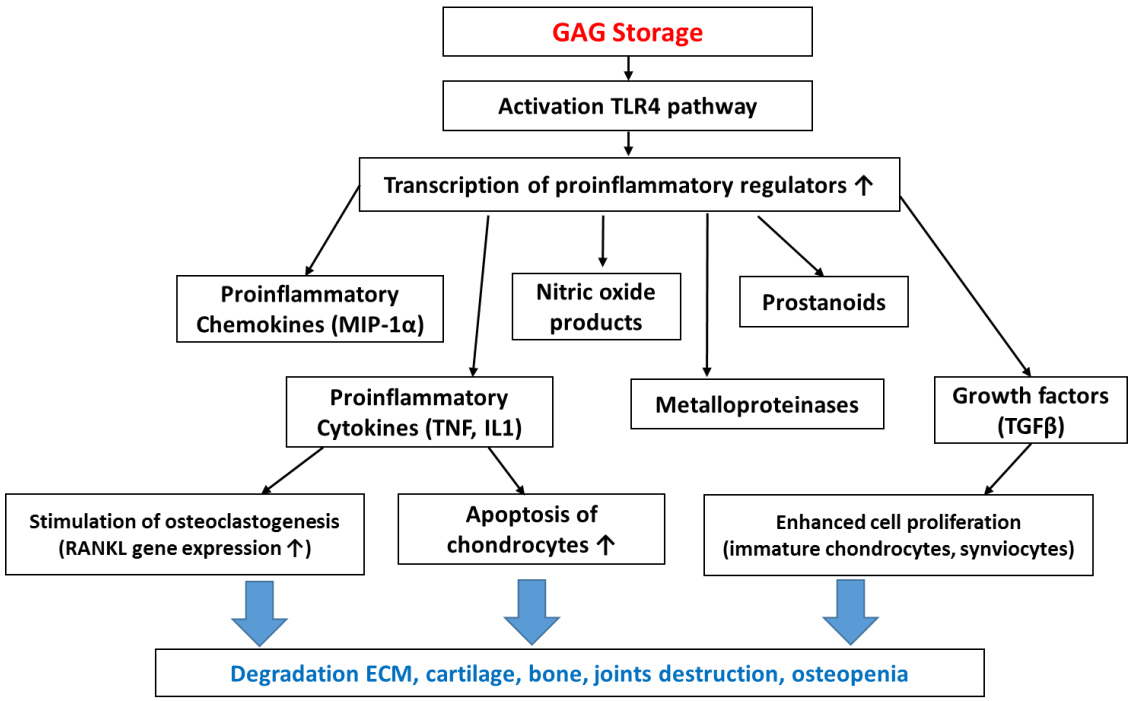


図 1.5　MPSII 患者における骨と関節の病態生理



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、さらに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 にそれぞれ分類することができる[6]。このうちのタイプ 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。また、タイプ D の患者には酵素蛋白が存在しないことから、欠損した酵素を静脈内投与によって補充すると中和抗体が産生され、酵素補充療法に抵抗性を示すことがある。

MPS は希少疾患で、国内の有病割合は 6 万人に 1 人と推定されている[7]。このうちの MPSII に限定した患者数は調査されていないものの、MPSII の診断・治療を全国的に行っている大阪市立大学医学部附属病院と国立成育医療研究センターが把握している患者はそれぞれ 71 名と 74 名であり、合計すると 145 名の患者が確認されている（2014 年 9 月時点での集計）。また、全国で酵素補充療法を受けている患者は約 140 名、造血幹細胞移植を受けた患者は約 40 名と報告されている。ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究　平成 29 年度分担研究終了報告書によれば、アンケートによる全国調査で、168 名が報告された。

1.2　ムコ多糖症 II 型（MPSII）の治療の現状と問題点

MPSII と確定診断されると、エラプレースを用いた酵素補充療法として、エラプレースを週 1 回体重 1kg あたり 0.5 mg を点滴静脈内投与される。投与開始後 1-3 ヵ月で肝臓、脾臓の容量減少が認められ、1 年程度でほぼ正常の大きさになる。投与開始後 1 年くらいから関節の動きも良くなってくる。いびきが消失し、歩行距離も伸びる。これらの効果は 3 年程度で定常状態を保つようになる。静脈内投与による酵素補充療法は、心不全・閉塞性呼吸障害・関節可動域の制限・肝脾腫などを改善し、患者の生活の質も改善することが確認されている[8]。一方で、脳の萎縮は進行し、この進行度は無治療の場合と変わりはなく、知能障害も進行する。したがって、静脈内投与による酵素補充療法では脳神経系に対する効果は期待できない。これは、静脈内投与では、エラプレースが BBB を通過できず、神経系組織に到達できないことが原因であると考えられている[9]。

MPSII 治療のもう一つの選択肢として骨髄移植（造血幹細胞移植）がある。成功すれば毎週の点滴投与は必要なくなる。しかし、組織適合抗原（HLA）が一致するドナーは限られており、診断後ただちに移植を受けられる患者は少ない。また、移植が可能な場合でも、生着不全や移植片対宿主反応などが生じるリスクがあり、これらはときに死をもたらすことがある。

静脈内投与による IDS の酵素補充療法により、MPSII の身体症状は劇的に改善されるものの、神経症状を改善できる安全な治療が望まれている。

2. 開発の経緯

IDS ベータは、その静脈投与用製剤である GC1111 がすでに韓国、中国、ロシア、カザフスタン、ベラルーシ、アルジェリアで製造販売承認を取得しており、マレーシア、インド、オマーン、トルコ、エジプト、ベネズエラ及びブラジルで輸出許可を取得している。そこで、ICV 投与用である GC1123 の原薬は、GC1111 と同じプロセスを採用して製造した。また非臨床試験については、一部 ICV 投与での実施が難しいため、静脈内投与下でも評価可能と考えられる生殖発生毒性試験については、GC1111 で実施した結果を本申請資料に使用した。

MPSII 患者における神経組織に対する効果の判定では、患者の脳組織をサンプリングすることは不可能であることから、サロゲートエンドポイントとして、CSF 中の HS 濃度変化を設定した。このエンドポイントの妥当性については、2014 年 10 月 29 日に実施した医薬品戦略相談（別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業）で議論した。

その結果、以下の 2 点について明らかにしておく必要性が示された。

① GAG 及び HS 濃度変化に関する脳組織と CSF の間の関連性

② CSF 中 GAG 及び HS 濃度の低下と中枢神経症状や精神運動発達の改善の関連性

そこで MPSII モデルマウス（IKO マウス）を用い、脳組織中の HS 量と CSF 中の HS 濃度の間には正の相関関係のあることを確認し、イデュルスルファーゼ ベータを ICV 投与することにより、脳組織中及び CSF 中の HS 濃度が併行して低下することが示された[10]。さらに、同 IKO マウスを用いた 6 ヵ月間反復 ICV 投与薬理試験では、脳内と CSF 中の HS 濃度は有意に正の相関を示し、かつ、オープンフィールド試験では本剤の ICV 投与により、IKO マウスの多動性及び危険感知の低下が改善し、環境状況と合図、どちらの嫌悪的な刺激に対しても記憶力が高いことが示され、神経症状と CSF 中の HS 濃度の相関性が示された[10]。

こうした非臨床試験成績を背景に、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。当該試験は、現在も継続中である。

最近では、新生児スクリーニングにより症状が現れる前に MPSII と確定診断されるケースがある。BHP001 試験では、通常確定診断がなされるのは 1 歳 6 ヵ月以降であることから、試験対象集団の年齢を 1 歳 6 ヵ月以上 15 歳未満と設定したが、神経症状の改善にはより早くから投与を開始することが重要であることから、6 ヵ月以上 15 歳未満を対象とした CKK001 試験を 2019 年 12 月より開始した。当該試験では、出来るだけ早く有効用量での投与を開始することも重要であると考えられることから、初回投与より 30 mg を投与することと設定した。

2.1 開発の経緯図

以下に開発の経緯図を示す。

図 2-1 開発の経緯（物理的及び化学的特性並びに薬剤学的特性）

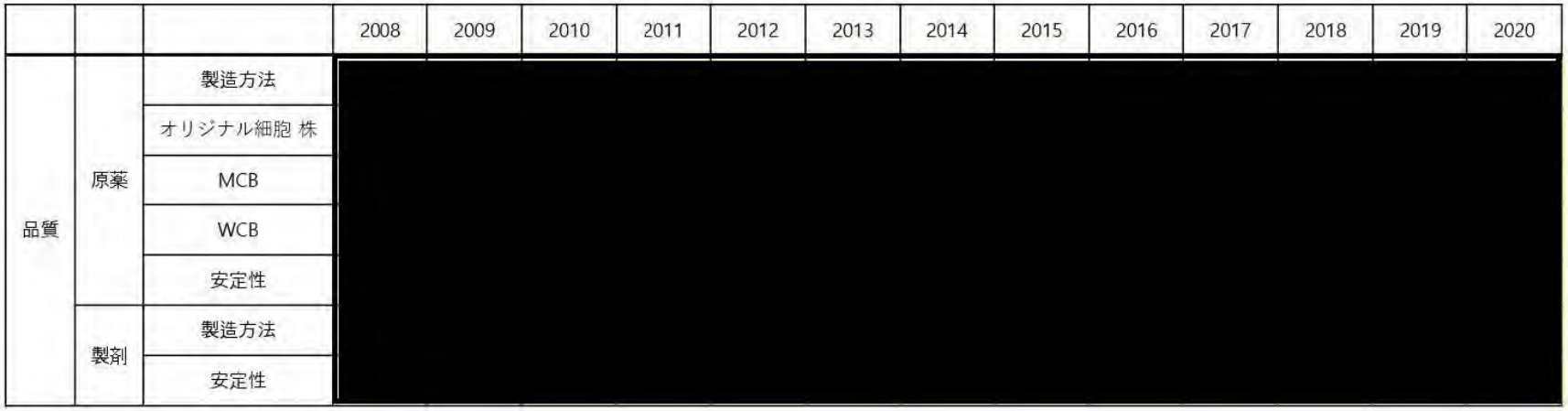


図 2-2　開発の経緯

		Study No.	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
薬理	効力を裏付ける試験	PHX 0143471											
		20141103002											
	安全薬理試験	SBL249-009											
薬物動態	吸収	SBL249-010											
	組織分布	1852-037											
毒性	反復投与毒性試験	SBL249-009											
	生殖発生 毒性試験 (受胎能及び着床まで の初期胚発生に関する試験)	S28464											
	その他の毒性試験	SBL249-015											

図 2-3　開発の経緯（臨床試験）

			2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
PD試験	患者におけるPD試験及び PK/PD試験	BHP001						May.16	→				On-going
	その他の臨床試験	CKK001										Jan.20	→ On-going

3. 参考文献

1) Tanaka N, Mol Genet Metab 107(3) 513-520, 2012 (5.4-2)
2) Muenzer J, Genetics in Medicine 18(1) 73-81, 2016 (5.4-9)
3) Muenzer J, Rheumatology 50:v4_v12, 2011 (5.4-19)
4) Stapleton M, Expert Opin Orphan Drugs 2017, 5(4)295-307 (5.4-20)
5) Shapiro EG, Mol Genet Metab 122, 1-7,2017 (5.4-3)
6) 田中あけみ, ライソゾーム病, p190-196, 診断と治療社 第 1 版, 2011 (5.4-21)
7) 鈴木康之, ムコ多糖症 UPDATE, p7-8, イーエヌメディックス, 第 1 版, 2011 (5.4-4)
8) Okuyama T, Mol Genet Metab 99 (2010)18-25 (5.4-6)
9) Garcia AR, Mol Genet Metab 91(2007) 183-90 (5.4-7)
10) Sohn YB, J Inherited Metab Dis 2018; 41,1235-46 (5.4-10)

ヒュンタラーゼ®脳室内注射液 15mg

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況に関する資料

クリニジェン株式会社

目次

1.6　外国における使用状況に関する資料 3
1.6.1　外国での使用状況等 4

1.6　外国における使用状況に関する資料

1.6.1　外国での使用状況等

イデュルスルファーゼ ベータと同じ有効成分を使用した点滴静注用製剤GC1111は、韓国、中国、アルジェリア、ロシア、カザフスタン、ベラルーシで製造販売承認を取得しており、エジプト、マレーシア、オマーン、ベネズエラ、ブラジル、インド及びトルコで輸出許可を取得している。

いずれの国においても本剤と同じ脳室内投与製剤の承認はない。

ヒュンタラーゼ®脳室内注射液 15mg

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

クリニジェン株式会社

目次

1.7　　同種同効品一覧表..... 3

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品の「エラプレース®点滴静注液 6 mg」の効能・効果などを、本剤と対比して表 1.7-1 に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

表 1. 7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	イデュルスルファーゼ　ベータ（遺伝子組換え）	イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）
	脳室内投与製剤	点滴静注用製剤
販売名	ヒュンタラーゼ®脳室内注射液 15mg	エラプレース®点滴静注液 6 mg
会社名	クリニジェン株式会社	サノフィ株式会社
効能・効果	ムコ多糖症Ⅱ型	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。	通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1 回体重あたり 0.5 mg を週 1 回点滴静脈内投与する。
添付文書改訂年月	－	2020 年 7 月改訂（第 1 版）

＊2020年９月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
873959

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：36ヵ月

承認番号	21900AMX01739
販売開始	2007年10月

D0359906

遺伝子組換えムコ多糖症Ⅱ型治療剤
イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

エラプレース® 点滴静注液 6mg
ELAPRASE® for I.V. Infusion

SANOFI

本剤は、セルバンク調製時に米国産のウシ胎児血清を、また、製造工程の細胞培養段階で米国産ウシ血清を用いて製造されたものである。本剤投与による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたっては疾病の治療上の必要性を考慮の上、本剤を投与すること。

1. 警告
1.1 本剤の投与によりinfusion reactionのうち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ので、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。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［7.、8.1、8.2、11.1.1 参照］

1.2 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、infusion reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性があるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。［7.、9.1.2、11.1.1 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［8.1、8.2、11.1.1 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成（１バイアル（３mL）中）

成　　分		１バイアル中の含量
有効成分	イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）注）	6.0mg
添加剤	塩化ナトリウム	24.0mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	6.75mg
	リン酸一水素ナトリウム七水和物	2.97mg
	ポリソルベート20	0.66mg

注）ヒト培養細胞により産生。本剤はセルバンク調製時にウシ胎児血清を、製造工程でウシ血清及びブタ膵臓由来のトリプシンを使用している。また、本剤の製造工程の一部であるアフィニティーカラムクロマトグラフィー工程で、大腸菌により産生した遺伝子組換えたん白質を固相化した樹脂を用いているが、この原材料の製造工程で、大腸菌の培養培地成分として、ウシ組織（脂肪細胞、骨髄、結合組織、心臓及び骨格筋）由来成分を使用している。

3.2 製剤の性状

性　　状	無色澄明又はわずかに乳白色の液体
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約１

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
中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

6. 用法及び用量
通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、１回体重１kgあたり0.5mgを週１回点滴静脈内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。下の表を参考に１～３時間かけて投与すること。なお、本剤の投与開始初期の時点では、投与速度は、患者の忍容性を十分確認しながら段階的に上げ、投与することが望ましい。Infusion reactionが発現するおそれがあるため、一部の患者には長時間かけて点滴静注する必要があるが、その場合は８時間を超えないようにする。［1.1、1.2、8.2、11.1.1 参照］

３時間投与の例

投与速度	投与時間	備　　考
8 mL/時	15分間	バイタルサインを測定し、安定していれば次の段階の速度まで上げる。
16mL/時	15分間	
24mL/時	15分間	
32mL/時	15分間	
40mL/時	２時間	投与終了までこの速度で投与する。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤はたん白質製剤であり、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、緊急処置を取れる準備をしておくこと。［1.1、2.、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 本剤投与により、infusion reaction（頭痛、発熱、発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、高血圧等）が発現することがある。Infusion reactionが現れた場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。また、次回投与以降は、本剤投与前に抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。［1.1、2.、7.、9.1.1、11.1.1 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（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。

8.4 本剤は、セルバンク調製時の培養液に米国産のウシ胎児血清を使用している。また、培養工程においてウシ血清を使用しており、その原産国として米国が含まれる。なお、製造工程の一部であるアフィニティーカラムクロマトグラフィー工程で、大腸菌により産生した遺伝子組換えたん白質を固相化した樹脂を用いているが、この原材料の製造工程で大腸菌の培養培地成分として、米国産ウシ脂肪細胞、骨髄、結合組織、心臓及び骨格筋由来成分を使用している。当該ウシ原材料は欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合していることが証明されている。また、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）が伝播したとの報告はない。これらのことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクを完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

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 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

［8.1、8.2 参照］

9.1.2 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者

患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。急性呼吸器疾患のある患者のうち、発熱がみられる患者では､投与日を遅らせることを考慮すること｡Infusion reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性がある。［1.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において胎児へ移行することが報告されている。

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。動物実験（ラット）において乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

５歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、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

以下のような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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度のinfusion reaction（本剤投与中又は本剤投与開始24時間以内に発現する本剤投与と関連する反応）（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等）を起こすことがある。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与及び気道確保等の適切な処置を行うこと。特に重度及び難治性のアナフィラキシーが発現した患者では、初回発現24時間以降にも、アナフィラキシーが発現する可能性があるので、観察期間を延長し、適切な薬剤治療を行うこと。［1.1、1.2、2.、7.、8.1、8.2 参照］

11.2 その他の副作用

	５%以上	５%未満	頻度不明
血液およびリンパ系		貧血、リンパ節炎、血小板減少症	
精神系		不安	
神経系	頭痛、浮動性めまい、振戦	意識レベルの低下、知覚過敏	
眼	流涙増加	アレルギー性結膜炎、霧視	
耳および迷路		回転性眩暈	
心臓		不整脈、チアノーゼ、動悸	
血管	高血圧、潮紅、低血圧		
呼吸器、胸郭および縦隔	咳嗽、頻呼吸、喘鳴音	呼吸困難、鼻閉、気管支痙攣、咽頭炎、肺塞栓症、鼻漏	
胃腸	腹痛、悪心、下痢、舌腫脹	上腹部痛、胃腸炎、軟便	
皮膚および皮下組織	発疹、そう痒症、蕁麻疹、そう痒性皮疹、紅斑	斑状皮疹、湿疹、顔面浮腫	
筋骨格系および結合組織		関節痛、筋痛、筋痙攣、頚部痛、背部痛、骨痛	
腎および尿路		遺尿、夜間頻尿	
全身障害および投与局所	発熱、末梢性浮腫	悪寒、倦怠感、冷感、局所の炎症、注射部位関節腫脹、疼痛、異物感	注射部位腫脹
臨床検査		血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中ビリルビン増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、心拍数減少、心拍数増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製方法

以下の通り調製すること。

(1) 患者の体重に基づいて0.5mg/kgの用量で本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。

(2) 調製前に本剤の変色及びバイアル内に異物が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。本剤は無色澄明、又はわずかに乳白色の溶液である。変色の見られるものまたは異物が混入しているものは使用しないこと。本剤の急激な振盪は避けること。

(3) (1) で算出した必要数量のバイアルから、本剤の投与量を取る。

(4) 本剤の全投与量を日局生理食塩液100mLで希釈する。日局生理食塩液の輸液バッグに本剤を添加し、静かに混和する。急激な振盪は避けること。

(5) 必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は、施設の手順に従って廃棄すること。

14.1.2 本剤は保存剤を使用していないので、希釈液は速やかに使用すること。遅くとも希釈後８時間以内に投与を完了することとし、やむをえず保管する場合には２～８℃で24時間以内とすること。

14.1.3 他剤との混注を行わないこと。

14.1.4 各バイアルは一回限りの使用とすること。

＊14.1.5 本剤は0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

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

16.1.1 単回投与

ムコ多糖症Ⅱ型患者12例を対象とした臨床第1/2相試験において本剤の薬物動態を検討した。血清中イデュルスルファーゼ濃度はELISA法により測定した。本剤0.15、0.5及び1.5mg/kgを１時間の点滴静注にて単回投与したとき、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）は増量比率以上に増加した（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

本剤の推奨用法・用量（本剤0.5mg/kgを毎週１回３時間の点滴静注にて投与）の薬物動態パラメータを、臨床第2/3相試験で本剤0.5mg/kgを毎週１回又は２週間に１回あるいはプラセ

ボを週に1回52週間、ムコ多糖症Ⅱ型患者96例（日本人患者4例を含む）に反復投与し、投与1週目及び27週目に測定した（表）。投与1週目及び27週目のパラメータに顕著な差は認められなかった[1)]。

薬物動態パラメータ（平均値（SD））

	0.5mg/kg、毎週3時間点滴投与	
薬物動態パラメータ	初回投与時	27回目投与時
C_{max}（μg/mL）	1.5（0.6）	1.1（0.3）
AUC（min・μg/mL）	206（87）	169（55）
$t_{1/2}$（min）	44（19）	48（21）
Cl（mL/min/kg）	3.0（1.2）	3.4（1.0）
V_{ss}（%BW）	21（8）	25（9）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第2/3相試験

海外においてムコ多糖症Ⅱ型患者96例（日本人4例を含む）を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照試験[2)]を行い、本剤の安全性ならびに有効性を評価した。本試験の対象患者は、努力肺活量の予測値に対する百分率（%FVC）が80%未満で、イズロン酸-2-スルファターゼの酵素活性が認められない5～31歳の男性とし、肺機能検査を行うことができない患者、又は治験実施計画書を遵守できない患者は除外した。本剤0.5mg/kgを毎週（n=32）又は隔週（n=32）、あるいはプラセボ（n=32）のいずれかを53週間投与した。有効性の主要評価項目は、6分間歩行試験（6MWT）及び%FVCにおけるベースラインから53週目までにみられた変化量を順位付けし、順位を合計したスコアとした。本スコアに3群間で統計的有意差が見られ、プラセボ群と本剤毎週投与群との差が最大であった（本剤毎週投与群対プラセボ群：p=0.0049）。本スコアを構成する個々の項目の変化量を比較したところ、6MWTでは、本剤毎週投与群はプラセボ群に比べて歩行距離が35m増加していた。%FVCでは、両群の変化量に有意差はなかった（下表）。なお、中枢神経系症状の改善については評価していない。

全被験者のベースライン時の尿中GAG濃度は異常高値を示していた。プラセボ群では、尿中GAG濃度は低下せず、治験期間中、基本的に変化はなかった。一方、本剤毎週投与群では、53週目の平均尿中GAG濃度は正常範囲の上限値付近まで著明に低下した。肝臓及び脾臓容積はプラセボ群と比較して、本剤毎週投与群では53週間をとおして減少した（p<0.0001）が、プラセボ群では変化がみられなかった。

副作用は、本剤毎週群（32例）で23例（71.9%）、本剤隔週群（32例）で24例（75.0%）及びプラセボ群（32例）で23例（71.9%）認められた。本剤毎週群の主な副作用は、頭痛9例（28.1%）、発熱7例（21.9%）、そう痒症7例（21.9%）、高血圧6例（18.8%）、蕁麻疹5例（15.6%）及び発疹5例（15.6%）であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 特定使用調査

安全性解析対象症例172例中83例に副作用が認められた。主な副作用は蕁麻疹35例（20.3%）、発熱20例（11.6%）、発疹19例（11.0%）、喘鳴10例（5.8%）、紅斑8例（4.7%）であった。このうち、小児症例102例中56例に副作用が認められ、小児のみで複数発現した副作用は、気管支炎、アナフィラキシー、腫脹及び注入に伴う反応各3例（2.9%）、血小板減少症、不眠症、気分変化、上気道の炎症及び下痢各2例（2.0%）であった。

17.3 その他

17.3.1 抗体産生

海外におけるプラセボ対照試験及びその非盲検継続試験では、本剤の投与を受けた被験者94例[注)]中47例（50.0%）に抗イデュルスルファーゼIgG抗体が発現した。IgG抗体陽性被験者では陰性被験者に比べ尿中GAG濃度の減少効果は弱かったが、本剤の有効性に与える抗体産生の影響は不明である。また、抗体陽性被験者では、陰性被験者に比べinfusion reactionが発現しやすい傾向にあったが、抗体産生に関わらず、全体的な発現頻度は、本剤の投与継続に伴って、経時的に減少した。プラセボ対照試験では、抗体陽性被験者のうち、5例に中和抗体の産生が認められた。

注）プラセボ対照試験で死亡した2例（本剤を1回のみ投与した毎週投与群の1例、いずれの時点でも実薬を投与しなかったプラセボ群の1例）を除外した。

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GAGのデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸から末端の2-*o*-硫酸を加水分解する。ムコ多糖症Ⅱ型ではイズロン酸-2-スルファターゼが欠損、又は欠乏しているため、GAGが複数

臨床試験結果

	本剤毎週群　n=32[a]			プラセボ群　n=32[a]			本剤毎週群−プラセボ群
	ベースライン	53週目	変化量[b]	ベースライン	53週目	変化量[b]	変化量の差
6分間歩行試験結果（6MWT、m）							
平均±SD	392±108	436±138	44±70 （19, 69）	392±106	400±106	7±54 （−12, 27）	37±16（6～68）[c] 35±14（7.66～62.52） （p=0.01）[d]
中央値	397	429	31	403	412	−4	
分位点（25, 75）	317, 486	369, 533	1, 94	341, 469	362, 459	−30, 30	
努力肺活量試験結果（%FVC、%）							
平均±SD	55.3±15.9	58.7±19.3	3.4±10.0 （−0.2, 7.1）	55.6±12.3	56.3±15.7	0.8±9.6 （−2.7, 4.2）	2.7±2.5（−2.2～7.6）[c] 4.3±2.3 （−0.27～8.83） （p=0.07）[e]
中央値	54.9	59.2	2.1	57.4	54.6	−2.5	
分位点（25, 75）	43.6, 69.3	44.4, 70.7	−0.8, 9.5	46.9, 64.4	43.8, 67.5	−5.4, 5.0	
尿中GAG濃度測定結果（μg/mg creatinine）							
平均±SD	325.6±145.9	136.4±70.7	−189.2±145.7 （−241.8, −136.7）	419.4±194.4	437.6±142.0	18.2±169.4 （−42.9, 79.2）	−207.4±39.5 （−286.3～−128.4）[c] −275.5±30.1 （−335.8～−215.3） （p<0.0001）[f]
中央値	301.4	111.1	−158.9	405.8	412.4	30.2	
分位点（25, 75）	208.4, 420.9	84.4, 178.1	−256.6, −92.7	308.6, 529.5	360.1, 530.7	−88.0, 94.8	

a プラセボ群で1例、本剤投与群で1例が53週目までに死亡。欠測値は直前の値を繰り越して補完。intent-to-treat解析。
b 53週目の値からベースラインの値を引いた値（95%信頼区間）。
c 平均±標準誤差（95%信頼区間）。
d 投与群、地域、ベースライン時の年齢及び6MWT重症度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均±標準誤差（95%信頼区間）及びp値。
e 投与群、地域、ベースライン時の年齢及びFVC重症度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均±標準誤差（95%信頼区間）及びp値。
f 投与群、地域、ベースライン時の年齢及び尿中GAG濃度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均±標準誤差（95%信頼区間）及びp値。

の細胞内のリソソームに蓄積し続け、細胞肥大をはじめ、臓器肥大、組織障害、臓器機能不全の原因となる。ムコ多糖症Ⅱ型患者に本剤を投与することで、細胞内のリソソームに酵素を取り込むことが可能となる。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、リソソームに蓄積したGAGを分解する[3, 4, 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（遺伝子組換え）
Idursulfase（Genetical Recombination）（rINN）

構造式(本質)：ヒトイズロン酸-2-スルファターゼをコードするcDNAを導入したヒト繊維肉腫細胞HT1080から産生される525個のアミノ酸残基($C_{2689}H_{4051}N_{699}O_{793}S_{13}$；分子量：59,274.99）からなる糖タンパク質（分子量：約76,000）

20. 取扱い上の注意

凍結、振盪を避け、外箱開封後は遮光にて保存すること。

22. 包装

3 mL× 1 バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：第2/3相プラセボ対照二重盲検比較試験［EL-01］
2）Muenzer J. et al.: Genet Med. 2006; 8(8): 465-473［EL_0002］
3）Ghosh P. et al.: Nat Rev Mol Cell Biol. 2003; 4(3): 202-212［EL_0003］
4）Kornfeld S. et al.: Annu Rev Cell Biol. 1989; 5: 483-525［EL_0004］
5）Griffiths G. et al.: Cell. 1988; 52(3): 329-341［EL_0005］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番２号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売業者

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

26. 2 製造元

Shire Human Genetic Therapies, Inc., 米国

効能・効果、用法・用量、使用上の注意案及びその設定の根拠

１．効能・効果及びその設定の根拠

効能・効果

ムコ多糖症Ⅱ型

設定の根拠

イデュルスルファーゼ　ベータは 2012 年から韓国で、ムコ多糖症Ⅱ型に対する酵素補充療法の静脈内投与用製剤として市販されている。また、イデュルスルファーゼ（エラプレース®）は、日本を含む 50 ヵ国以上で、ムコ多糖症Ⅱ型の治療薬として 2006 年から販売されている。

イデュルスルファーゼ　ベータとイデュルスルファーゼのアミノ酸配列は同一で、構造、生理活性及び薬物動態はほぼ同じである。しかし、週 1 回の静脈内投与では、高分子である酵素が血液脳関門を通過して中枢神経系に十分量が到達することができず、重症型のムコ多糖症Ⅱ型患者における中枢神経系症状の改善が課題であった。

今回、イデュルスルファーゼ　ベータを脳室内投与することにより、中枢神経系に到達できる薬剤として開発された。

<基礎＞

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、脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度が有意に低下した。

また、脳脊髄液中の HS 濃度と脳実質中の HS 濃度は相関した。

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た。

＜臨床＞

国内第 I/Ⅱ相試験でイデュルスルファーゼ　ベータを 6 例に脳室内投与され、すべての被験者において、ヘパラン硫酸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を認めた。

以上のことから、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」として、適応を設定した。

効能又は効果に関する注意

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。

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ない。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 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とした。

２．用法・用量及びその設定の根拠

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 30mg を 4 週間に 1 回、脳室内投与する。

設定の根拠

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 μg 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ヘパラン硫酸濃度が有意に低下し、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。

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が同等であった。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 1，10，30 mg 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 1，10，30 mg とし、注意深く投与量を探索した結果、被験者全員が 30 mg まで増量した。以上を考慮し、用法・用量を設定した。

用法・用量に関する注意

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］

設定の根拠

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る。また、本剤は、主に MSPII 患者の中枢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ある。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、上記注意を設定した。

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。

設定の根拠

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た。投与容量を最小限にするため、希釈はしないこととした。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た。

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。

設定の根拠

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る。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ある。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る。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た。

３．使用上の注意案及びその設定の根拠

使用上の注意案	設定の根拠
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ので、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]）	類薬にも記載があるため記載した。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、記載した。
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］	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ある。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あるが、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た。

使用上の注意案	設定の根拠
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ので、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。	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た。
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］	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ないが、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た。
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。	本剤に対する IgG 抗体産生については、検討されていない。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［8.1 参照］ 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。	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た。
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］	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、設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意案</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>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まわ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行っていない。
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。</td><td>妊婦への使用経験はないため、注意喚起とした。
ムコ多糖症Ⅱ型が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る。

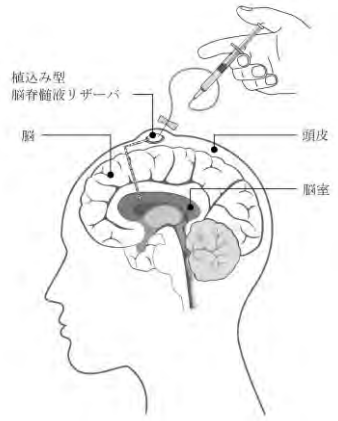
授乳中の使用経験はないため、注意喚起とした。
ムコ多糖症Ⅱ型が男性に多いことから、授乳婦に投与される可能性は極めて低いと考えられる。

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た。

高齢者における使用経験がないことから、設定した。</td></tr>
<tr><td>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、異常がみられた場合には、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
<table><tr><th></th><th>10%以上</th></tr><tr><td>消化器</td><td>嘔吐、悪心</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>蕁麻疹</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td>血中ビリルビン増加</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>落ち着きのなさ</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱</td></tr></table></td><td>国内臨床試験において認められた副作用を示した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>

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た。

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が、やむを得ない場合のために温度と時間を設定した。
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</td></tr>
</table>

使用上の注意案	設定の根拠
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。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］  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］	る。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た。 本剤は無菌製剤であるため設定した。 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た。 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。	女性への使用経験はないことから設定した。

最新の添付文書を参照する。

2020年XX月作成（第1版）

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
873959

承認番号	
販売開始	2021年XX月

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：18ヵ月

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

ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg
Hunterase® ICV injection 15 mg

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

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ので、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1mL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

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。

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ので、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
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]

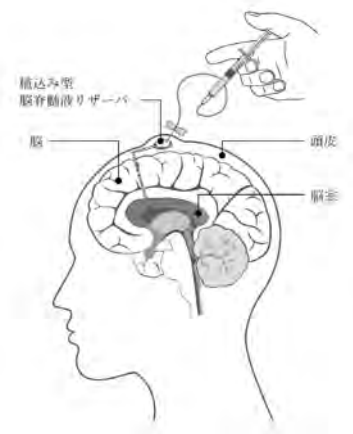


図1　脳室内投与方法の例

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。

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ーゼ濃度※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ーゼ濃度※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)]。

※ 本剤投与直前に採取した検体を用いて測定

サルに本薬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

サルに本薬の^{125}I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（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）のデルマタ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

一般名：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。

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）（2020年XX月XX日承認、CTD M5.3.5.2.1）
2) 社内資料：単回投与薬物動態試験（2020年XX月XX日承認、CTD M4.2.2.2.1）
3) 社内資料：薬物動態試験（2020年XX月XX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（2020年XX月XX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

ヒュンタラーゼ®脳室内注射液 15mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

クリニジェン株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書.....1

1.9.1　INN.....1

1.9.2　JAN.....1

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　INN

INN 収載名称 （予定）	Idursulfase beta
INN 掲載誌	WHO Drug Information, Vol. 25, No. 4, 2011

1.9.2　JAN

令和 2 年 3 月 23 日に医薬品一般的名称について申請書を提出し、令和 2 年 8 月 7 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（薬食審査発 0807 第 1 号）により公示された。

医薬品一般的名称	英　　名	日　本　名
	Idursulfase beta (Genetical Recombination)	イデュルスルファーゼ　ベータ （遺伝子組換え）
化学名 又　は 本質記載	[英　名] 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. [日本名] 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．	
化学構造式 又　は アミノ酸配列等	別紙のとおり	
分子式及び分子量	$C_{2689}H_{4051}N_{699}O_{793}S_{13}$：分子量 59,274.99 (タンパク質部分)	

別紙：

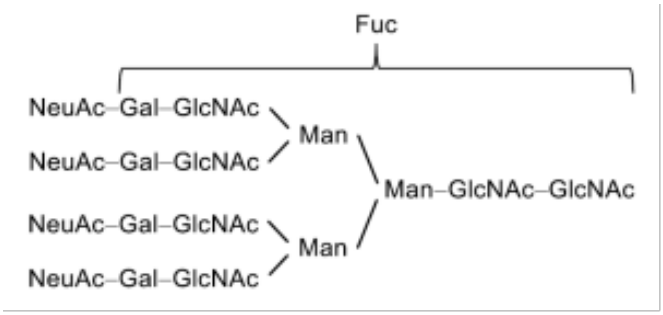
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID QLASHSLLFQ
NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTTRLYDF 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 LQVPPRCPVP
SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW
NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV
DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP

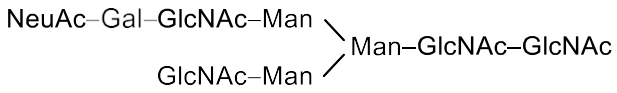
N6, N90, N119, N221, N255, N300, N488, N512：糖鎖結合
C59：ホルミルグリシン

主な糖鎖の推定構造

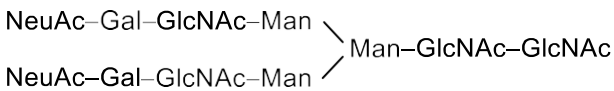
N6, N512



N90



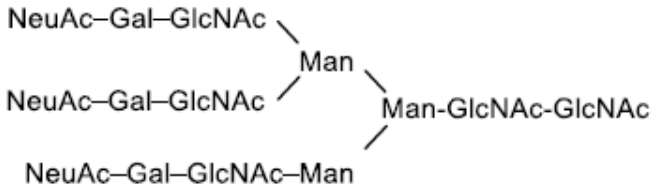
N119



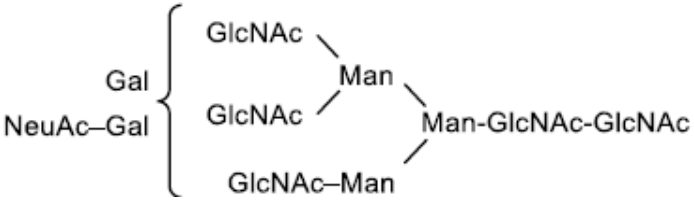
N221, N255



N300



N488



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

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.

ヒュンタラーゼ®脳室内注射液 15mg

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

クリニジェン株式会社

目次

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>イデュルスルファーゼ　ベータ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別添資料</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>ムコ多糖症 II 型</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：イデュルスルファーゼ　ベータ（遺伝子組換え））
製剤：ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15mg</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
（mg/body）</td><td>無毒性量</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>6 カ月</td><td>脳室内（4 週）</td><td>0, 8, 20, 55</td><td>>55</td><td>なし</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）　6／6 例＝100%
[臨床第 I/II 相試験（BHP001 試験）
<table>
<tr><td></td><td>副作用</td><td>治療薬に伴う発現件数</td><td>リザーバ装置処理に伴う発現件数</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>蕁麻疹</td><td>1 件</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td>血中ビリルビン増加</td><td>1 件</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>処置により悪心</td><td>2 件</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>嘔吐</td><td>6 件</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>落ち着きのなさ</td><td></td><td>1 件</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>発熱</td><td>3 件</td><td>1 件</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>クリニジェン株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙：

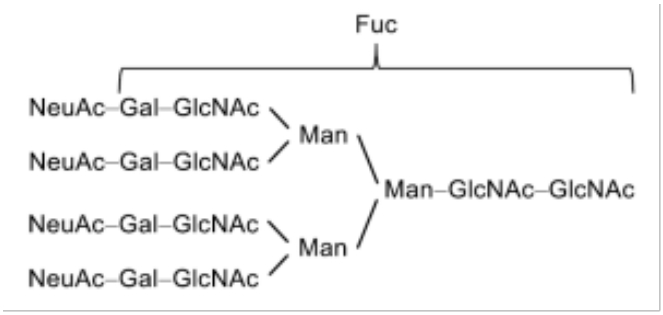
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID QLASHSLLFQ
NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTTRLYDF 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 LQVPPRCPVP
SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW
NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV
DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP

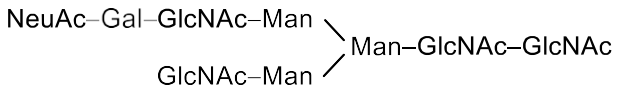
N6, N90, N119, N221, N255, N300, N488, N512：糖鎖結合
C59：ホルミルグリシン

主な糖鎖の推定構造

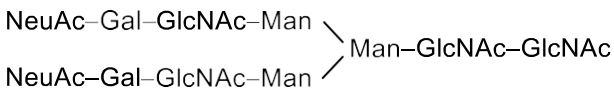
N6, N512



N90



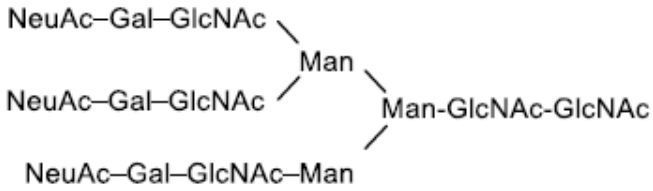
N119



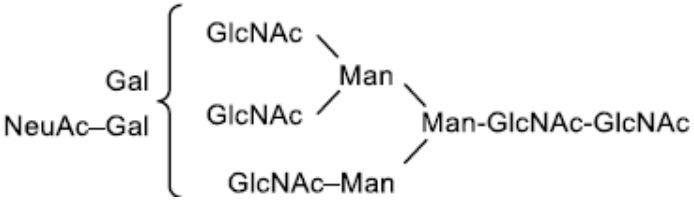
N221, N255



N300



N488



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

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.

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	イデュルスルファーゼ　ベータ（遺伝子組換え）
販売名：	ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15mg
申請者：	クリニジェン株式会社
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。
生物由来原材料の使用の有無	■使用→　使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原材料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他） ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）
生物由来原料の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	ICH ガイドライン Q5A 及び Q5D に従って安全性試験を行い、MCB、WCB 及び EOPC に外来性感染性物質が存在しないことを確認した（別紙 1）。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	該当なし
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	製造工程のウイルスクリアランス試験を実施した（別紙 3）
製造工程の概要（フローチャート）：（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載	別紙 2

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来 成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング･管理の内容[注3）]	ICH ガイドライン Q5A 及び Q5D に従って安全性試験を行い、MCB、WCB 及び EOPC に外来性感染性物質が存在しないことを確認した（別紙 1）。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当なし
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	製造工程のウイルスクリアランス試験を実施した（別紙 3）

注１） 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２） 動物種及び使用部位も記載する。
注３） 合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４） 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５） 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６） 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７） ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙1　MCB、WCB 及び EOPC に対する各種試験結果一覧（UBH 試験結果含む）

試験項目	許容基準	MCB	WCB	EOPC	UBH （3 ロット）
アイソザイム	CHO 細胞	CHO 細胞	CHO 細胞	実施せず	実施せず
種の同定	CHO 細胞	CHO 細胞	実施せず	CHO 細胞	実施せず
微生物（細菌／真菌）	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
無菌試験	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
マイコプラズマ	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
In vitro 外来性ウイルス試験	陰性	陰性	実施せず	陰性	陰性
In vivo 外来性ウイルス試験	陰性	陰性	実施せず	陰性	実施せず
ウシ外来性ウイルス試験	陰性	陰性	実施せず	陰性	陰性
ブタ外来性ウイルス試験	陰性	陰性	実施せず	陰性	陰性
ウシポリオーマウイルス（PCR）	陰性	陰性	実施せず	実施せず	実施せず
マウス微小ウイルス（PCR）	陰性	実施せず	実施せず	陰性	実施せず
カリシウイルス	陰性	実施せず	実施せず	陰性	実施せず
マウス抗体産生	陰性	陰性	実施せず	実施せず	実施せず
ハムスター抗体産生	陰性	陰性	実施せず	実施せず	実施せず
カシェ渓谷ウイルス（Cache valley virus）	陰性	陰性	実施せず	実施せず	実施せず

試験項目	許容基準	MCB	WCB	EOPC	UBH （3 ロット）
Mus. Dunni 細胞との共培養・Mus. Dunni 細胞での RCR の増殖・PG4L アッセイ	陰性	陰性	実施せず	陰性	実施せず
逆転写酵素	陰性	陰性	実施せず	陰性	実施せず
透過型電子顕微鏡(TEM)	結果報告	A タイプ粒子	実施せず	A タイプ粒子	ウイルス様粒子

注）CHO：チャイニーズハムスター卵巣細胞、MCB：マスター・セル・バンク、WCB：ワーキング・セル・バンク、EOPC：生産後細胞、UBH：未加工／未精製バルク

別紙2　製造工程の概要（フローチャート）

工程	各工程での操作
第一工程	WCB の融解と接種
	↓
第二工程	種培養（[redacted] L フラスコ）
	↓
第三工程	種培養（[redacted] L バッグ）
	↓
第四工程	種培養（[redacted] L バイオリアクター）
	↓
第五工程	種培養（[redacted] L バイオリアクター）
	↓
第六工程	生産培養（[redacted] L バイオリアクター）
	↓
第七工程	ハーベスト
	↓
第八工程	濃縮及び透析ろ過　I
	↓
第九工程	[redacted] クロマトグラフィー （[redacted] 樹脂又は同等品）
	↓
第十工程	[redacted] クロマトグラフィー （[redacted] 樹脂又は同等品）
	↓
第十一工程	[redacted] 不活化 [redacted] 2 時間処理）
	↓
第十二工程	[redacted] クロマトグラフィー （[redacted] 樹脂又は同等品）（ベッド高 [redacted] cm、溶出 [redacted]）
	↓
第十三工程	[redacted] カラムクロマトグラフィー （[redacted] 樹脂又は同等品） （ベッド高 [redacted] cm）
	↓
第十四工程	濃縮及び透析ろ過 II
	↓
第十五工程	ウイルス除去ろ過 （[redacted] 又は同等品）（負荷量：最大 25 mg/mL、圧力：[redacted] バール）
	↓
第十六工程	処方
	↓
第十七工程	ろ過（0.2μm）、分注及び保管及び試験（2～8℃）
	↓
第十八工程	原薬

不活化及び除去処理工程を下線で示す。

別紙3　精製工程の総ウイルスクリアランス値

工程	XMuLV	PRV	Reo-3	MVM
[redacted] 不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]カラムクロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルス価減少係数	≥17.57	≥20.97	≥9.51	≥11.19

N/A：評価せず

1) 総ウイルス価減少係数に加算しない

XMuLV：異種指向性マウス白血病ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、Reo-3：レオウイルス、MVM：マウス微小ウイルス

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
3.2.S 原薬（イデュルスルファーゼ ベータ（遺伝子組換え）、Green Cross Corporation）							
3.2.S.1 一般情報（イデュルスルファーゼ ベータ（遺伝子組換え）、Green Cross Corporation）							
3.2.S.1.1.1	名称	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.1.2	INN	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	構造	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	一般特性	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造（イデュルスルファーゼ ベータ、Green Cross Corporation）							
3.2.S.2-1	製造	—	—	—	海外+G11	社内資料	評価
3.2.S.2-1.1	培地の試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2-1.2	[redacted]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2-1.3	[redacted]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2-1.4	マスター・セル・バンク開発報告書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2-1.5	マスター・セル・バンク試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2-1.6	ワーキング・セル・バンク試験成績書（12R9001）	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2-1.7	ワーキング・セル・バンク試験成績書（912R14002）	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2-1.8	プロセルバリデーション報告書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2-1.9	クリーニングバリデーション報告書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性（イデュルスルファーゼ　ベータ、Green Cross Corporation）							
3.2.S.3.1	特性	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理（イデュルスルファーゼ ベータ、Green Cross Corporation）							
3.2.S.4.1	原薬の管理	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1	性状	—	—	—	海外	社内資料	評価

3.2.S.4.2-2		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-3		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-4		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-5		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-6		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-7		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-8		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-9		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-10		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-11		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-12		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-13		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-14		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（イデュルスルファーゼ ベータ、Green Cross Corporation）							
3.2.S.4.3.1-1	性状	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-2		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-3		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-4		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-5		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-6		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-7		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-8		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-9		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-10		—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-11		—	—	—	海外	社内資料	評価

3.2.S.4.3.1-12	[redacted]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-13	[redacted]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1-14	[redacted]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（イデュルスルファーゼ ベータ、Green Cross Corporation）							
3.2.S.5.1	標準物質	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5.1.1	標準物質の試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5.1.2	ポリソルベート20の試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5.1.3	CHO DNA標準物質	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5.1.4	マンノース6リン酸	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5.1.5	4-メチルウンベリフェリル-α-L-イドピラノシデュロン酸2-硫酸二ナトリウム塩,	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（イデュルスルファーゼ ベータ、Green Cross Corporation）							
3.2.S.6.1	容器及び施栓系	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.6.1.1	容器の試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.6.1.2	容器の溶出物試験結果	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性（イデュルスルファーゼ ベータ、Green Cross Corporation）							
3.2.S.7.1	安定性	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤（ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg ）							
3.2.P.1	製剤	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg ）							
3.2.P.2.1	製剤開発の経緯	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.1-1	Safety study report for usage of CSF reserver (by Subvisible particles and visible particles test)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造（ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg ）							
3.2.P.3.1	製造	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.1-1	バリデーション報告書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.1-2	無菌ろ過工程バリデーション報告書	—	—	—	海外	社内資料	評価

3.2.P.3.1-3	充填工程バリデーション報告書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.1-4	クリーニングバリデーション報告書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg ）							
3.2.P.4.1.1	規格	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1.1-1	塩化ナトリウムの試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1.1-2	ポリソルベート20の試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1.1-3	注射用水の試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法のバリデーション	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格の妥当性	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物由来添加剤	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新添加剤	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理（ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg）							
3.2.P.5.1	製剤の管理	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg）							
3.2.P.5.2.1-1	性状	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-2	ペプチドマッピング	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-3	SDS-PAGE	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-4	ウエスタンブロット	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-5	浸透圧	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-6	pH	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-7	SE-HPLC	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-8	ポリソルベート20	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-9	エンドトキシン	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-10	採取容量	—	—	—	海外	社内資料	評価

3.2.P.5.2.1-11	不溶性異物	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-12	不溶性微粒子	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-13	無菌試験	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-14	力価	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1-15	総タンパク質	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg）							
3.2.P.5.3.1-1	性状	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-2	ペプチドマッピング	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-3	SDS-PAGE	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-4	ウエスタンブロット	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-5	浸透圧	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-6	pH	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-7	SE-HPLC	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-8	ポリソルベート20	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-9	エンドトキシン	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-10	採取容量	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-11	不溶性異物	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-12	不溶性微粒子	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-13	無菌試験	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-14	力価	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1-15	総タンパク質	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析（ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg）							
3.2.P.5.4.1	試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（ヒュンタラーゼ注脳室内注射液15mg）							
3.2.P.6.1	標準物質	—	—	—	海外	社内資料	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系（ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg ）							
3.2.P.7.1	容器及び施栓系	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7.1-1	バイアルの試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7.1-2	ゴム栓の試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7.2	容器溶出物試験結果	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性（ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg）							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	海外	社内資料	評価
32.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	海外	社内資料	評価
32.P.8.3	安定性データ	—	—	—	海外	社内資料	評価
32.P.8.3-1	18ヵ月保存製剤の容器完全性試験報告書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A その他							
3.2.A.1	製造施設及び設備	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg ）							
3.2.A.2.1	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-1	Isoenzyme analysis	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-2	Bacteriostasis/Fungistasis	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-3	Sterility	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-4	Mycoplasma	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-5	Viral contamination In vitro assay	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-6	Viral contaminants In vivo assay	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-7	Porcine viral contamination	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-8	Bovine viral contamination	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-9	Bovine Polyoma Virus (BPyV)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-10	Mouse antibody production (MAP)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-11	Hamster antibody production (HAP)	—	—	—	海外	社内資料	評価

3.2.A.2.1-12	Cache valley virus (CVV)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-13	Co-cultivation	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-14	Reverse transcriptase	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-15	Transmission electron microscopy (TEM)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-16	(WCB) Isoenzyme analysis	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-17	(WCB) Bacteriostasis and Fungistasis	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-18	(WCB) Sterility	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-19	(WCB) Mycoplasma	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-20	Working Cell Bank試験成績書	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-21	EOPC-UBH characterization Report(2500 L scale)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.1-22	Virus Clearance Study	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3.1	添加剤	—	—	—			評価
3.2.A.3.1-1	文献1) 添加物評価書（案）ポリソルベート類（ポリソルベート20, 60, 65, 80）(2007年4月, 食品安全委員会添加物専門調査会)	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-2	文献2) Nelson MF, Poulas TA, Gongwer LE, Kirschman JC. Preparations of carbon-14 labeled polyoxyethylene(20) sorbitan monolaurate and their metabolic fate in rats. J. Food Sci. (1966) 31: 253-258	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-3	文献3) Treon JF, Gongwer LE, Nelson MF, Kirschman JC. Chemistry, physics, and application of surface active substances. Gordon and Breach (1967) III: 381. (Cited in Final report on the safety assessment of Polysorbates 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, and 85. Journal of the American College of Toxicology, 3(5), 1984)	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-4	文献4) Wick AN, Joseph L. The fate of ingested polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate in rats. Food Res. (1956) 21: 250-253.	—	—	—		公表論文	参考

3.2.A.3.1-5	文献5) JECFA Toxycological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series, (5), (1974).	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-6	文献6) Culvert PJ, Wilcox CS, Jones CM, Rose RS. Intermediary metabolism of certain polyoxyethylene derivatives in man. I. Recovery of the polyoxyethylene moiety from urine and feces following ingestion of polyoxyethylene(20) and sorbitan monooleate and of polyoxyethylene(40) monosterate. J. Pharmacol. Exp. Ther. (1951) 103: 377-381.	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-7	文献7) May CD, Lowe A. J. Clin. Invest. (1948). 27: 226. (Cited in 6-1-1)	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-8	文献8) Krantz JC, Carr CJ, Bird JG, Cook S. Sugar alcohols-XX Phamacodynamic studies of polyoxyalkylene derivatives of hexitol anhydride partial fatty acid esters. J. Pharmac. exp. Ther. (1948) 93: 188-195.	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-9	文献9) TOXICOLOGICAL SCIENCES, 2016, Vol. 152, No.1 page 3-9	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-10	文献10) Final Report on the Safety Assessment of Polysorbates 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, and 85., Int. J. Toxicol.(1984) 3: 1-82	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-11	文献11) Eagle E, Poling CE. The oral toxicity and pathology of polyoxyethylene dervatives in rats and hamsters. Food Res. (1956) 21: 348-361.	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-12	文献12) Ewing KL, Tauber OE. Toxicol. Appl. Pharmacol. (1965) 7: 320. (Cited in 6-1-1)	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-13	文献13) King RFGJ. et al. Clin. Sci. (1979) 56: 273. (Cited in 6-1-1)	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-14	文献14) Johnson LA, Scott RB, Newman LH. Tween 20 and fecal fat in premature infants. Am. J. Dis. Child. (1950) 80: 545-550.	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-15	文献15) Poling CE, Eagle E, Rice EE. Effects of feeding polyoxyethylene preparations to rats and hamsters. Food Res. (1956) 21: 337-347.	—	—	—		公表論文	参考

3.2.A.3.1-16	文献16) Harris RS, Sherman H, Jetter WW. Nutritional and pathological effects of sorbitan monolaurate, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, polyoxyethylene monolaurate, and polyoxyethylene monostearate when fed to rats. Arch. Biochem. Biophys. (1951) 34:249-258.	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-17	文献17) Setala H, Setala K. Tumor promoting and co-carcinogenic effects of some non-ionic lipophilic-hydrophilic agents. Acta. Path. Microbiol. Scand Suppl. (1956) 115.	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-18	文献18) Fukushima S, Tatematsu M, Takahashi M. Combined effect of various surfactants on gastric carcinogenesis in treated with N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine. GANN (1974) 65: 371-373.	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-19	文献19) NTP Study: TER91010 Developmental toxicology of polyoxyethylene sorbitan monolaurate in Spraque-Dawley CD rats.	—	—	—		公表論文	参考
3.2.A.3.1-20	文献20) TOXICITY PROFILE polysorbate 20 TNO BIBRA International Ltd 1989.	—	—	—		公表論文	参考

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4	第４部（モジュール４）：非臨床試験報告書						
4.2	試験報告書						
4.2.1	薬理試験						
4.2.1.1	効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	Pharmacological Effects of Idursulfase-beta following Single Intracerebroventricular Injection in Idursulfase Knock-out Mice: Dose -Response Relationship and Time Cource	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-1.1	脳実質中HS濃度及び脳脊髄液中HS濃度の相関解析	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-1.2	Development of an analytical method for detemination of heparan sulfate and dematan sulfate in mouse brain in LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-2	Pharmacological Effects of Idursulfase-beta following Repeated Intracerebroventricular Injection in Idursulfase Knock-out Mice: Relationship among Efficacy parameters (GAG concentrations, Memory/learning function and Histopathological Changes)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.2	副次的薬理試験						
4.2.1.2.1							
4.2.1.3	安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	A Six-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered Monthly by Intracerebroventicular Injection on Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験						
4.2.1.4.1	該当資料なし						
4.2.2	薬物動態試験						
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	Validation Study of an Analytical Method for Determination of Idursulfase-beta in Monkey Serum and CSF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Validation Study of Physicochemical Methods for Analysis of Idursulfase-beta	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-3	Method Validations for Detection of Anti-GC1123 Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	Method Validation for Detection of Anti-GC1123 Antibodies in Cynomolgus Monkey Cerebrospinal fluid Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2	吸収						
4.2.2.2-1	Pharmacokinetic Study of Idursulfase-beta in Male Cynomolgus Monkeys Following Single Intracerebroventricular Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.3	分布						

4.2.2.3-1	Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Radioactivity in Male Cynomolgus Monkeys Following a Single Intracerebroventricular Dose of [125I]GC1123	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.4	代謝						
4.2.2.4.1	該当資料なし						
4.2.2.5	排泄						
4.2.2.5.1	該当資料なし						
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6.1	該当資料なし						
4.2.2.7	その他の薬物動態試験						
4.2.2.7.1	該当資料なし						
4.2.3	毒性試験						
4.2.3.1	単回投与毒性試験（動物種、投与経路順に）						
4.2.3.1.1	該当資料なし						
4.2.3.2	反復投与毒性試験（動物種、投与経路、投与期間順に；トキシコキネティクスの評価を含む）						
4.2.3.2-1	A Six-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered Monthly by Intracerebroventricular Injection on Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-1.1	GC1123 [Drug Product]: Analysis of Anti-Drug Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum from Six-month Toxicity study by Intracerebroventricular Injection	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-1.2	GC1123 [Drug Product]: Analysis of Anti-Drug Antibodies in Cynomolgus Monkey Cerebrospinal Fluid from Six-month Toxicity study by Intracerebroventricular Injection	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1	In Vitro試験						
4.2.3.3.1.1	該当資料なし						
4.2.3.3.2	In Vivo試験（トキシコキネティクスの評価を含む）						
4.2.3.3.2.1	該当資料なし						
4.2.3.4	がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）						
4.2.3.4.1	長期がん原性試験（動物種順に；用量設定試験も含む、ただし、反復投与毒性試験又は薬物動態試験で行われたものは除く）						
4.2.3.4.1.1	該当資料なし						
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験（用量設定試験も含む、ただし、反復投与毒性試験又は薬物動態試験で行われたものは除く）						
4.2.3.4.2.1	該当資料なし						
4.2.3.4.3	その他の試験						
4.2.3.4.3.1	該当資料なし						
4.2.3.5	生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクスの評価を含む）（変更した試験デザインを用いた場合には、それに伴って試験表題も変更すること）						
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-1	Toxicity Study on Male Fertility in the Sprague Dawley Rat	—	[redacted]		海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	該当資料なし						
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1	該当資料なし						
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験（実施された場合						
4.2.3.5.4.1	該当資料なし						

4.2.3.6	局所刺激性試験 (Local Tolerance)						
4.2.3.6-1	A Six-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered Monthly by Intracerebroventricular Injection on Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period	[redacted]	[redacted] 20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7	その他の毒性試験（実施されている場合）						
4.2.3.7.1	抗原性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7.2	免疫毒性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）						
	該当資料なし						
4.2.3.7.4	依存性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7.7	その他の試験						
4.2.3.7.7-1	Preliminary Study of Hypertonic Albumin Solution in Male Cynomolgus Monkeys Following Single Intracerebroventricular Administration	[redacted]	[redacted] 20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.3	参考文献						
4.3-1	Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome)						参考
4.3-2	Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome						参考
4.3-3	Multidisciplinary Management of Hunter Syndrome						参考
4.3-4	Preclinical dose ranging studies for enzyme replacement therapy with idursulfase in a knock-out mouse model of MPS II						参考
4.3-5	Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations — Neurological signs and symptoms						参考
4.3-6	Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II						参考
4.3-7	A rare case of mucopolysaccharidosis: Hunter syndrome						参考
4.3-8	Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II						参考

4.3-9	Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders						参考
4.3-10	Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan						参考
4.3-11	Histopathology of Preclinical Toxicity Studies						参考
4.3-12	Rectal Prolapse Associated with Recurrent Diarrhea in a Laboratory Cynomolgus Monkey (Macaca fascicularis)						参考
4.3-13	Gastric Infarction in Cynomolgus Monkeys (Macaca fascicularis)						参考
4.3-14	Nervous System and Special Sense Organs						参考
4.3-15	Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome)						参考
4.3-16	Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome						参考
4.3-17	Multidisciplinary Management of Hunter Syndrome						参考
4.3-18	Preclinical dose ranging studies for enzyme replacement therapy with idursulfase in a knock-out mouse model of MPS II						参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.2 臨床試験一覧表								
5.3 試験報告書及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	P15-39806	バリデーション報告書　脳髄液中ヘパラン硫酸濃度	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-2	P-15-39806	バリデーション報告書訂正書　脳髄液中ヘパラン硫酸濃度	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-3	P20-39809	バリデーション報告書　脳髄液中ヘパラン硫酸濃度（新試薬）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-4	PRD15-176	バリデーション報告書　ヒト血清及び脳髄液中のイズロネート2-スルファターゼ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-5	PRD15-177	バリデーション報告書　ヒト血清及び脳髄液中のイズロネート2-スルファターゼ抗体	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-6		バリデーション結果　尿中ウロン酸濃度	ー	ー	[redacted]	国内	社内資料	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	BHP001	【BHP】中間報告書	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.1.1	BHP001	【BHP】統計解析報告書				国内	社内資料	評価
5.3.5.2.1.2	BHP001	【BHP】症例報告資料_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.1	BHP001	【BHP】治験実施計画書v1.0.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.2.1	BHP001	【BHP】治験実施計画書v1.1.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.2.2	BHP001	新旧対照表（治験実施計画書1.0.0→1.1.0）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.3.1	BHP001	【BHP】治験実施計画書v1.2.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.3.2	BHP001	新旧対照表（治験実施計画書1.1.0→1.2.0）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.4.1	BHP001	【BHP】治験実施計画書v1.3.0	-	-	-	国内	社内資料	評価

5.3.5.2.2.4.2	BHP001	新旧対照表（治験実施計画書1.2.0→1.3.0）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.5.1	BHP001	【BHP】治験実施計画書v1.4.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.5.2	BHP001	新旧対照表（治験実施計画書1.3.0→1.4.0）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.6.1	BHP001	【BHP】治験実施計画書v2.0.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.6.2	BHP001	新旧対照表（治験実施計画書1.4.0→2.0.0）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.7.1	BHP001	【BHP】治験実施計画書v2.1.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.7.2	BHP001	新旧対照表（治験実施計画書2.0.0→2.1.0）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.8.1	BHP001	【BHP】治験実施計画書v2.1.1	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2.8.2	BHP001	新旧対照表（治験実施計画書2.1.0→2.1.1）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.3	BHP001	症例記録用紙の見本	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.3.1	BHP001	【BHP】症例報告書見本_v1.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.3.2.1	BHP001	【BHP】症例報告書見本_v1.1	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.3.2.2	BHP001	新旧対照表（症例報告書見本1.0→1.1）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.1	BHP001	BHP001_IRBの一覧_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.2	BHP001	【BHP】同意説明文書_v.1.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.3.1	BHP001	【BHP】同意説明文書_v.1.1	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.3.2	BHP001	新旧対照表（同意説明文書1.0→1.1）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.4.1	BHP001	【BHP】同意説明文書_v.1.2	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.4.2	BHP001	新旧対照表（同意説明文書1.1→1.2）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.5.1	BHP001	【BHP】同意説明文書_v.1.3	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.5.2	BHP001	新旧対照表（同意説明文書1.1→1.2）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.6.1	BHP001	【BHP】同意説明文書_v.1.4	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.6.2	BHP001	新旧対照表（同意説明文書1.3→1.4）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.7.1	BHP001	【BHP】同意説明文書_v.2.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.7.2	BHP001	新旧対照表（同意説明文書1.4→2.0）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.8.1	BHP001	【BHP】同意説明文書_v.2.1	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.8.2	BHP001	新旧対照表（同意説明文書2.0→2.1）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.4.9	BHP001	同意説明文書別資料_植込み型脳脊髄液リザーバに関する補足説明文書v.1.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.5.1	BHP001	BHP001_分担医師リスト_成育	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.5.2	BHP001	BHP001_分担医師リスト_大阪	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.5.3	BHP001	履歴書_[redacted]医師	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.5.4	BHP001	履歴書_[redacted]医師	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.6.1	BHP001	治験調整医師の署名[redacted]_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.7.1	BHP001	【BHP】治験薬のロットごとの投与被験者一覧_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.8.1	BHP001	【BHP】監査手順書_v.1.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.8.2.1	BHP001	【BHP】監査手順書_v.1.1	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.8.2.2	BHP001	新旧対照表（監査手順書1.0→1.1）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.8.3.1	BHP001	【BHP】監査手順書_v.1.2	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.8.3.2	BHP001	新旧対照表（監査手順書1.1→1.2）	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.8.4.1	BHP001	監査計画書_2016年1月29日	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.8.4.2	BHP001	監査計画書_2017年12月12日	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.8.4.3	BHP001	監査計画書_2018年4月12日	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.9.1	BHP001	BHP001_統計解析計画書_Ver1.0	-	-	-	国内	社内資料	評価

5.3.5.2.9.2	BHP001	BHP001_統計解析計画書_Ver2.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.9.3	BHP001	BHP001_統計解析計画書_Ver3.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.9.4	BHP001	BHP001_統計解析計画書_Ver4.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.9.5	BHP001	BHP001_統計解析計画書_Ver4.1	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.9.6	BHP001	BHP001_解析結果出力計画書_Ver1.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.9.7	BHP001	BHP001_解析結果出力計画書_Ver2.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.9.8	BHP001	BHP001_解析結果出力計画書_Ver3.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.9.9	BHP001	BHP001_解析結果出力計画書_Ver4.0	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.9.10	BHP001	BHP001_解析結果出力計画書_Ver4.1	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.9.11	BHP001	BHP001_解析結果出力計画書_Ver4.2	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.9.12	BHP001	統計解析に関する標準業務手順書第2版	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.3.2.10.1	BHP001	治験実施計画から逸脱した症例一覧	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.11.1	BHP001	登録症例一覧	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.11.2	BHP001	既往歴・合併症一覧	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.12.1	BHP001	治験薬投与状況一覧_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1.1.1	BHP001	脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度一覧（新試薬）_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.1.1.2	BHP001	脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度一覧（旧試薬）_52週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.1.1.3	BHP001	発達検査一覧_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.1.1.4	BHP001	尿中ウロン酸量一覧（クレアチニン補正値）_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.1.1.5	BHP001	血清及び脳脊髄液中のイズロネート2-スルファターゼ（IDS）濃度及び抗体価一覧_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.2.1	BHP001	リザーバ装着処置に伴う有害事象の一覧表（安全性）_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.2.2	BHP001	治験薬に伴う有害事象の一覧表（安全性）_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.3.1	BHP001	重篤な有害事象一覧（安全性）_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4.1.1	BHP001	バイタルサイン・理学的検査一覧_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4.1.2	BHP001	頭部CT頭部MRI一覧_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4.1.3	BHP001	併用薬・併用療法一覧_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4.1.4	BHP001	尿中ウロン酸量基準上限値との比較一覧	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4.1.5	BHP001	臨床検査値一覧【血液学検査】_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4.1.6	BHP001	臨床検査値一覧【血液生化学検査】_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4.1.7	BHP001	臨床検査値一覧【尿検査】_100週	-	-	-	国内	社内資料	評価
5.4 参考文献								
5.4-1	N/A	ムコ多糖症II型（Hunter病）	-	-	-			参考
5.4-2	N/A	Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan	-	-	-			参考

5.4-3	N/A	Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations — Neurological signs and symptoms	-	-	-			参考
5.4-4	N/A	ムコ多糖症の疫学	-	-	-			参考
5.4-5	N/A	厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究」 平成29年度分担研究終了報告書	-	-	-			参考
5.4-6	N/A	Papan Elaprase® Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II)	-	-	-			参考
5.4-7	N/A	Preclinical dose ranging studies for enzyme replacement therapy with idursulfase in a knock-out mouse model of MPS II	-	-	-			参考
5.4-8	N/A	CNS Penetration of Intrathecal-Lumbar Idursulfase in the Monkey, Dog and Mouse: Implications for Neurological Outcomes of Lysosomal Storage Disorder	-	-	-			参考
5.4-9	N/A	A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II	-	-	-			参考
5.4-10	N/A	The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology	-	-	-			参考
5.4-11	N/A	Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders	-	-	-			参考
5.4-12	N/A	Observational Prospective Natural History of Patients with Sanfilippo Syndrome Type B	-	-	-			参考
5.4-13	N/A	Burton BK, et al. A Cerebrospinal Fluid Collection Study in Pediatric and Adult Patients With Hunter Syndrome	-	-	-			参考
5.4-14	N/A	Clearance of Heparan Sulfate and Attenuation of CNS Pathology by Intracerebroventricular BMN 250 in Sanfilippo Type B Mice	-	-	-			参考
5.4-15	N/A	Intracerebral injection of sulfamidase delays neuropathology in murine MPS-IIIA	-	-	-			参考
5.4-16	N/A	Recommendations on clinical trial design for treatment of Mucopolysaccharidosis Type III	-	-	-			参考
5.4-17	N/A	Targeting Heparan Sulfate Proteoglycans as a Novel Therapeutic Strategy for Mucopolysaccharidoses	-	-	-			参考
5.4-18	N/A	Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial	-	-	-			参考
5.4-19	N/A	Overview of the mucopolysaccharidoses	-	-	-			参考
5.4-20	N/A	Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome)	-	-	-			参考
5.4-21	N/A	ムコ多糖症（MPS)II型	-	-	-			参考

5.4-22	N/A	Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivoJ Human Genetics	-	-	-			参考