

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

セロイドリポフスチン症2型治療剤

ブリニューラ[®]脳室内注射液150mg

Brineura[®] Intracerebroventricular Injectable Solution 150mg

セルリポナーゼ アルファ(遺伝子組換え)製剤

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

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1バイアル（5mL）中にセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）150mg含有
一般名	和名：セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え） 洋名：Cerliponase Alfa (Genetical Recombination)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月19日 販売開始年月日：2020年1月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売業者：BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社 製造業者：BioMarin International Limited, Ireland
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社 メディカルインフォメーション 東京都渋谷区代々木2丁目11番17号 ラウンドクロス新宿 TEL：03-4578-0638 FAX：03-4560-4286

本IFは2020年1月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・

提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………1
3. 製品の製剤学的特性……………2
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………2
 - (1) 承認条件……………2
 - (2) 流通・使用上の制限事項……………2
6. RMPの概要……………2

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
 - (1) 和名……………3
 - (2) 洋名……………3
 - (3) 名称の由来……………3
2. 一般名……………3
 - (1) 和名(命名法)……………3
 - (2) 洋名(命名法)……………3
 - (3) ステム……………3
3. 構造式又は示性式……………3
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名(命名法)又は本質……………3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
 - (1) 外観・性状……………4
 - (2) 溶解性……………4
 - (3) 吸湿性……………4
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点……………4
 - (5) 酸塩基解離定数……………4
 - (6) 分配係数……………4
 - (7) その他の主な示性値……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
 - (1) 剤形の区別……………5
 - (2) 製剤の外観及び性状……………5
 - (3) 識別コード……………5
 - (4) 製剤の物性……………5
 - (5) その他……………5
2. 製剤の組成……………5
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤……………5
 - (2) 電解質等の濃度……………5
 - (3) 熱量……………5
3. 添付溶解液の組成及び容量……………5
4. 力価……………5

5. 混入する可能性のある夾雑物……………5
6. 製剤の各種条件下における安定性……………6
7. 調製法及び溶解後の安定性……………6
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)……………6
9. 溶出性……………6
10. 容器・包装……………6
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報……………6
 - (2) 包装……………6
 - (3) 予備容量……………6
 - (4) 容器の材質……………6
11. 別途提供される資材類……………6
12. その他……………6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………7
2. 効能又は効果に関連する注意……………7
3. 用法及び用量……………7
 - (1) 用法及び用量の解説……………7
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠……………7
4. 用法及び用量に関連する注意……………8
5. 臨床成績……………9
 - (1) 臨床データパッケージ……………9
 - (2) 臨床薬理試験……………9
 - (3) 用量反応探索試験……………10
 - (4) 検証的試験……………17
 - 1) 有効性検証試験……………17
 - 2) 安全性試験……………17
 - (5) 患者・病態別試験……………17
 - (6) 治療的使用……………17
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容……………17
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要……………17
 - (7) その他……………17

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………18
2. 薬理作用……………18
 - (1) 作用部位・作用機序……………18
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績……………18
 - (3) 作用発現時間・持続時間……………23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………24
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………24
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………24
 - (3) 中毒域……………25

(4) 食事・併用薬の影響	25
2. 薬物速度論的パラメータ	25
(1) 解析方法	25
(2) 吸収速度定数	25
(3) 消失速度定数	25
(4) クリアランス	25
(5) 分布容積	25
(6) その他	25
3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
4. 吸収	25
5. 分布	25
(1) 血液－脳関門通過性	25
(2) 血液－胎盤関門通過性	25
(3) 乳汁への移行性	25
(4) 髄液への移行性	25
(5) その他の組織への移行性	25
(6) 血漿蛋白結合率	26
6. 代謝	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	26
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	26
7. 排泄	26
8. トランスポーターに関する情報	26
9. 透析等による除去率	26
10. 特定の背景を有する患者	26
11. その他	26

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
(1) 合併症・既往歴等のある患者	28
(2) 腎機能障害患者	29
(3) 肝機能障害患者	29
(4) 生殖能を有する者	29
(5) 妊婦	29
(6) 授乳婦	29
(7) 小児等	29
(8) 高齢者	29
7. 相互作用	29
(1) 併用禁忌とその理由	29
(2) 併用注意とその理由	29
8. 副作用	29
(1) 重大な副作用と初期症状	29
(2) その他の副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30

10. 過量投与	30
11. 適用上の注意	30
12. その他の注意	32
(1) 臨床使用に基づく情報	32
(2) 非臨床試験に基づく情報	32

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	33
(1) 薬効薬理試験	33
(2) 安全性薬理試験	33
(3) その他の薬理試験	33
2. 毒性試験	33
(1) 単回投与毒性試験	33
(2) 反復投与毒性試験	34
(3) 遺伝毒性試験	36
(4) がん原性試験	36
(5) 生殖発生毒性試験	36
(6) 局所刺激性試験	36
(7) その他の特殊毒性	36

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間	37
3. 包装状態での貯法	37
4. 取扱い上の注意	37
5. 患者向け資材	37
6. 同一成分・同効薬	37
7. 国際誕生年月日	37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	37
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38

XI. 文献

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	39

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	41

XIII. 備考

その他の関連資料	44
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プリニューラ[®]脳室内注射液150mgは、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞から産生される遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ1（rhTPP1）であり、トリペプチジルペプチダーゼ1（TPP1）欠損症として知られているセロイドリポフスチン症2型（CLN2）治療を目的とした酵素補充療法（ERT）製剤である。

CLN2は、ライソゾームのセリンプロテアーゼであるTPP1の欠損を特徴とする、極めてまれな進行性の神経変性を伴う重度の遺伝的疾患であり、日本では難病指定されている。CLN2遺伝子の変異によってTPP1が欠損すると、ライソゾーム内で代謝されるべき老廃物が多く、器官で細胞内に蓄積し、中枢神経で蓄積した場合は神経変性症状が引き起こされる。CLN2は通常、2～4歳の間に痙攣発作や運動失調、並びに言語発達遅滞を伴って発症し、年齢を重ねるとともに多様な徴候が現れ、悪化の一途をたどる。末期では、失明、寝たきり及びコミュニケーション不能となり、多くの場合は若年で死亡に至る。最初の症状発現時から死亡までの期間の中央値は7.8年という報告がある（Nickel M et al. Lancet Child Adolesc Health 2018; 2(8): 582-590）。また、それまで健康であった子どもが急激かつ進行性に機能低下をきたし、自律神経機能のみが保たれた状態になることから、家族に及ぼす影響は身体的にも精神的にも甚大である。

CLN2の治療法は長らく疾患進行の安定化を図るための対症療法及び緩和療法のみであったが、疾患進行の主要原因であるTPP1欠損に着目した治療法が開発された。CLN2の新たな治療薬の有効成分であるrhTPP1は生体内で活性化されて成熟活性プロテアーゼを形成し、本疾患に関連するライソゾーム蓄積物質を異化することで、疾患進行を抑制すると考えられている。

本剤の第1/2相試験（190-201試験、190-202試験）では、日本人を含む遅発性乳児型CLN2患者を対象に本剤の安全性、及び有効性を評価した。その結果、無治療の自然経過患者に比べて、運動失調および言語発達遅滞の進行を長期にわたって抑制する効果が示され、また安全性プロファイルは良好であった。

上記試験の結果から、本剤は「CLN2の治療」の効能・効果で2017年4月27日に米国で初めて販売承認を取得し、欧州でも2017年5月30日に承認を取得した。その後本剤は、2018年9月30日時点でウクライナ、ブラジル及びオーストラリアで承認を取得している。

日本では、本剤は「CLN2」を予定される効能・効果として2018年9月14日に厚生労働省により希少疾病用医薬品に指定され、2019年9月に「セロイドリポフスチン症2型」の効能・効果で承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤はセロイドリポフスチン症2型に対して適応を有する。

(7頁)

2. CLN2患者の運動失調および言語発達遅滞の進行を持続的に抑制することが示された。

- 48週時におけるレスポンスの割合^{*}は87%（20/23例）（95%信頼区間：66～97%）であり、無治療の自然経過患者の固定割合である50%を有意に上回った（ $p=0.0002$ 、正確二項検定）。

- 96週時におけるレスポンスの割合^{*}は87%（20/23例）（95%信頼区間：66～97%）であり、無治療の自然経過患者の固定割合である50%を有意に上回った（ $p=0.0002$ 、正確二項検定）。

(13頁)

3. CLN2患者の脳容量の減少の抑制が認められた。

- 投与開始49週時における皮質灰白質容量の減少率は9.7%であった。なお、無治療の自然経過患者では、皮質灰白質容量減少は1年あたり14.5%と報告されている。

(15頁)

4. 重大な副作用としてアナフィラキシーがあらわれることがある。

主な副作用（10%以上）として、過敏症、痙攣、てんかん、全身性强直性間代性発作、頭痛、嘔吐、発熱が報告されている。

添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

※ レスポンスの定義

- 1) ML尺度（0～6点）がベースライン（300mg投与開始時）から2点以上の不可逆的低下が見られない（ベースラインからのML尺度が1点低下、不変又は改善）

- 2) ベースラインのML尺度が1点であった場合、0点とならない

3. 製品の製剤学的特性

本剤は専用のシリンジポンプを用いて脳室内に投与する。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	策定中
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：投与ガイド （「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	－
保険適用上の留意事項通知	無	－

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全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し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

現在、RMP策定中である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ブリニューラ[®]脳室内注射液150mg

(2) 洋名

Brineura[®] Intracerebroventricular Injectable Solution 150mg

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

セルリボナーゼ アルファ (遺伝子組換え)

(2) 洋名 (命名法)

Cerliponase Alfa (Genetical Recombination)

(3) ステム

-ase : 酵素

3. 構造式又は示性式

遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ1 (rhTPP1) は、544個のアミノ酸から構成される酵素前駆体である。rhTPP1のアミノ酸配列は、ヒトトリペプチジルペプチダーゼ1 (hTPP1) 前駆体と同一である。酵素前駆体は、プロペプチドが除去されて活性型のプロテアーゼ (177番目から544番目のアミノ酸で構成) となる。

rhTPP1のアミノ酸配列

1	SYSPEPDQRR	TLPPGWVSLG	RADPEEELSL	TFALRQQNVE	RLSELVQAVS
51	DPSSPQYGKY	LLENVADLV	RPSPLTLHTV	QKWL LAAG Q	<u>K</u> CHSVITQDF
101	LTCWLSIRQA	ELLLPGAEFH	HYVGGPTETH	VVRSPHPYQL	PQALAPHVDF
151	VGGLHRFPPT	SSLRQRPEPQ	VTGTVGLHLG	VTPSVIRKRY	<u>N</u> LTSQDVGSG
201	TS <u>N</u> NSQACAQ	FLEQYFHSD	LAQFMRLF	GG NFAHQASVAR	VVGQQGRGRA
251	GI <u>E</u> ASL <u>D</u> VQY	LMSAGANIST	WVYSSPGRHE	GQEPFLQWLM	LLSNESALPH
301	VHTVSYGDDE	DSLSSAYIQR	VNTELMKAAA	RGLTLLFASG	DSGAG <u>C</u> WSVS
351	GRHQFRPTFP	ASSPYVTTVG	GTSFQEPFLI	TNEIVDYISG	GGFSNVFPRP
401	SYQEEAVTKF	LSSSPHLPPS	SYFN <u>A</u> SGRAY	PDVAALSDGY	WVVSNRVPIP
451	WVSGT <u>S</u> A <u>S</u> T <u>P</u>	VFGGILSLIN	EHRILSGRPP	LGFLNPRLYQ	QHAGLFDVT
501	RG <u>C</u> HES <u>C</u> LD <u>E</u>	EVEGQGF <u>C</u> SG	PGWDPVTGWG	TPNFPALLKT	LLNP

活性化時に切除されるN-末端の176個のアミノ酸よりなるプロペプチドをグレーで示す。活性型酵素は177番目のLeuから368個のアミノ酸で構成される。コンセンサス配列から推定されるN-結合型糖鎖の結合残基をアンダーバーで、Cysを太字で、酵素の活性部位の触媒三残基を白字 (背景黒) で示す。ジスルフィド結合を線で示す。

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{2657}H_{4042}N_{734}O_{793}S_{11}$ (糖鎖を除く)

分子量 : 約66,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

セルリボナーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ1酵素前駆体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。セルリボナーゼ アルファは、544個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量 : 約66,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : BMN 190

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点：6.0（糖鎖を含まないタンパク質のアミノ酸組成による計算値）

吸光係数：1.3mL/(mg·cm)（糖鎖を含まないrhTPP1の吸光係数の計算値）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存容器	保存期間	結果
長期保存試験	-60℃以下	ポリエチレン製栓（内面シリコンシール）と125mLのポリカーボネート瓶	0、3、6、9、12、18、24、36ヵ月	36ヵ月まで安定
苛酷試験	5℃±3℃	ポリエチレン製栓（内面シリコンシール）と125mLのポリカーボネート瓶	0、3、6ヵ月	6ヵ月でやや不安定
光安定性試験（強制分解試験）	光曝露（120万lux·hr）	-	180時間	不安定

測定項目：性状、シアル酸（光安定性試験を除く）、比活性、糖鎖構造解析、細胞内取り込み量（光安定性試験を除く）、タンパク質含量、類縁物質、凝集体、分解物、pH（光安定性試験を除く）、浸透圧（光安定性試験を除く）、ペプチドマップ（光安定性試験のみ）、電荷プロファイル（光安定性試験のみ）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ

逆相クロマトグラフィー

（トリブシン分解）

定量法

タンパク質含量：紫外可視吸光度測定法（27～33mg/mL）

比活性：合成基質分解法（酸活性化：7～13U/mg）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色～微黄色、澄明～僅かに乳白色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.2～6.8

浸透圧比：0.9～1.2（生理食塩水対比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		ブリニューラ [®] 脳室内注射液 150mg
成分		1バイアル（5mL）中の 含有量
有効成分	セルリポナーゼ アルファ （遺伝子組換え） ^{注）}	150mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム 七水和物	0.55mg
	リン酸二水素ナトリウム 一水和物	0.40mg
	塩化ナトリウム	43.85mg
	塩化カリウム	1.10mg
	塩化マグネシウム	0.80mg
	塩化カルシウム水和物	1.05mg

注）チャイニーズハムスター卵巣細胞から製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

ブリニューラ脳室内注射液150mg用フラッシュ溶液の組成は、有効成分を含まないことを除きブリニューラ脳室内注射液150mgの組成と同一である。

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本品の精製は原薬の製造工程で全て完了するため、製剤の不純物の特性解析は実施していない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

<本剤>

試験	保存条件	保存容器	保存期間	試験結果
長期保存試験	-20℃±5℃	充填量5mL/10mLのタイプI ホウケイ酸ガラスバイアル、フルオロポリマー被覆ブチルストッパー	24ヵ月	24ヵ月まで安定
加速試験	5℃±3℃	同上	6ヵ月	6ヵ月でやや不安定

測定項目：性状、不溶性微粒子（長期保存試験のみ）、比活性、糖鎖構造解析、タンパク質含量、類縁物質、凝集体、分解物、無菌、pH、浸透圧

<フラッシュ溶液>

試験	保存条件	保存容器	保存期間	試験結果
長期保存試験	-20℃±5℃	充填量5mL/10mLのタイプI ホウケイ酸ガラスバイアル、フルオロポリマー被覆ブチルストッパー	24ヵ月	24ヵ月まで安定
加速試験	5℃±3℃	同上	6ヵ月	6ヵ月まで安定

測定項目：性状、不溶性微粒子（長期保存試験のみ）、無菌（長期保存試験のみ）、pH、浸透圧

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ブリニューラ®脳室内注射液150mg（5mL）2バイアル及びブリニューラ®脳室内注射液150mg用フラッシュ溶液（5mL）1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：フッ素ポリマーをコーティングしたブチルゴム製ゴム栓

キャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

セロイドリポフスチン症2型

(解説)

- 本剤のこの効能・効果における有効性及び安全性は、本製造販売承認申請で提出した試験データ及び解析結果により裏付けられている。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、300mgを2週間に1回、脳室内投与する。なお、患者の状態、年齢に応じて適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(解説)

- 2歳以上のセロイドリポフスチン症2型（CLN2）患者における本剤300mgの脳室内投与による有効性及び安全性は、本製造販売承認申請で提出した試験データ及び解析結果により認められている。
- より低年齢の患者に対する減量に関する情報は、「7. 用法・用量に関連する注意」に記載している。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 2歳未満の患者では、下表を参考に減量すること。[9.7参照]

年齢	1回投与量
出生～生後6カ月未満	100mg
生後6カ月～1歳未満	150mg
1歳～2歳未満	初めの4回目までの投与量：200mg 5回目以降の投与量：300mg

- 7.2 通常、注入ポンプを用いて2.5mL/時間の速度で投与するが、患者の状態に応じて、投与速度を下げて投与すること。
- 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。
- 7.4 本剤の投与によりアナフィラキシーを含む過敏症反応が発現することがある。症状を軽減させるため、患者の状態を考慮した上で、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で本剤投与開始30～60分前に前投与すること。[11.1.1参照]
- 7.5 本剤投与中に、頭痛、悪心、嘔吐、精神状態の変化等の症状により投与中の頭蓋内圧が上昇していると判断される場合、投与の中断、投与速度を下げる等の適切な処置を行うこと。
- 7.6 本剤投与後、脳室アクセスデバイスを含む投与機器内の残存薬液を投与して脳室アクセスデバイスの開存性を維持するため、必要量を計算したフラッシュ溶液で脳室アクセスデバイスを含む投与機器内をフラッシュすること。[14.4.3参照]

(解説)

- 2歳未満の患者に対する減量：2歳未満の患者の推奨用量は、継続中の190-203試験で用いる用量に基づく。本試験の治験実施計画書は、3歳未満の患者が試験に参加できるように改訂された。CLN2は2～4歳で症状が発現するため、3歳未満の病勢進行が認められる小児への治療の効果が期待される。さらに、遺伝子診断等により確定診断されている病勢進行が認められない小児（発症患者の兄弟等）も治療の対象とすべきである。より早期に治療を開始することにより疾患進行を抑制することができると考えられる。
- 2歳未満の患者に対する推奨用量は、中枢神経系組織で類似した薬物濃度となるように脳重量を基に決定し、1歳以上2歳未満の年齢層では忍容性の評価が可能となるよう、開始用量の減量を推奨した。
2歳未満の患者を対象に推奨された用法・用量は、これまで、欧州連合、ウクライナ、オーストラリア、ブラジル及びメキシコにおいて承認されている。
- 本剤及びフラッシュ溶液の投与速度（2.5mL/時間）は、190-201/202試験で安全性が確立されている。
- 経験豊富な医師による投与：脳室アクセスデバイスを使用した投与の特殊性並びに医療機器に関連のある合併症を含む有害事象に対する投与中及び投与後の患者のモニタリングの必要性を考慮すると、本剤は脳室内投与に精通した医療従事者によってのみ投与されることが重要であると考えられる。
- 本剤投与開始30～60分前の抗ヒスタミン剤投与（又は解熱鎮痛剤の併用）の推奨：この予防措置は、臨床試験で実施され、安全性が確認されている。
- 投与に忍容性を示さない患者には、用量の調整を検討すること。投与を中断すること又は注入速度をより減速させることができる：この情報は、適正診療規範を反映したものである。
- フラッシュ溶液は、脳室内投与システム内の本剤をフラッシュし、脳室アクセスデバイスの開存性を維持するために使用する必要がある、この情報は、投与方法を理解するために重要である。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号 試験の相 実施国 (評価資料/参考 資料)	試験デザ イン	主要評価 項目	治験薬 投与方法	患者数： 登録/完了	対象患者	投与期間
190-201 ¹⁾ 第1/2相 ドイツ、英国、 米国、イタリア (評価資料)	非盲検、 用量漸増	ML尺度	14日間隔で脳室内投 与。投与時間は約4 時間 用量漸増期：30mg、 100mg及び300mgを 各用量4週間以上（2 回以上）投与 固定用量投与期：300 mgを48週間投与	登録：24例* 完了：23例*	3～15歳のCLN2患 者	用量漸増期：各用 量4週間以上（4～ 22週間） 固定用量投与期： 48週間
190-202 ²⁾ 第1/2相 ドイツ、英国、 米国、イタリア (評価資料)	非盲検、 継続投与	ML尺度	300mgを14日間隔で 脳室内投与。投与時 間は約4時間	登録：190-201試験 を完了した23例*	190-201試験を完了 したCLN2患者	最長239週（継続中） （最長161週投与、承認時）
190-203 ³⁾ 第2相 ドイツ、米国 (評価資料)	非盲検	ML尺度	300mgを14日間隔で 脳室内投与。投与時 間は約4時間	データカットオフ時点 （2016年11月1日）で は4例が登録され、 投与を受けた。	CLN2と確定診断さ れ、190-201試験に 登録された兄弟姉 妹が1名以上いる1 歳以上の患者 ^a	96週間 ^a （継続中） （最長38週投与、承認時）
190-901 ⁴⁾ ドイツ、米国 (参考資料)	自然経過 観察研究	HML尺度	無治療	2つの独立した患者 登録データベースを 使用。ハンブルグコ ホート30例ニューヨ ークコホート49例	遅発性乳児型 CLN2患者	該当なし
190-901 ⁴⁾ 補遺 ドイツ、イタリア (参考資料)	自然経過 観察研究	HML尺度	無治療	2施設の49例（最初 の190-901試験で対 象となったハンブ ルグの29例のうち、 26例が重複）	CLN2患者	該当なし

CLN2：セロイドリポフスチン症2型、HML：ハンブルグ運動・言語、ML：運動・言語

a：中間解析のデータカットオフ後、190-203試験の治験実施計画書を改訂し、各項目を以下のとおり変更した。

対象被験者：対象の年齢を生後～18歳未満とし、190-201試験に登録された兄弟姉妹が1名以上いる患者との条件を撤廃した。

対象被験者数：10例以上に引き上げた。

投与方法：投与量を年齢別に設定した（6箇月未満100mg、6箇月以上1歳未満150mg、1歳以上2歳未満200mg [最初の4回]、300mg [5回目以降]、2歳以上300mg）。

投与期間：144週間に延長した。

*日本人被験者1例を含む。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

日本人を含むセロイドリポフスチン症2型 (CLN2) 患者を対象とした海外臨床試験 [190-201試験、第1/2相非盲検用量漸増試験] 及び継続投与試験 [190-202試験、第1/2相非盲検継続投与試験、継続中 (2016年11月データカットオフ)]¹⁻²⁾

目的	<p>190-201試験 本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>190-202試験 本剤の長期安全性を評価する。</p>																																				
試験デザイン	非盲検、用量漸増																																				
対象	<p>190-201試験 3～8歳のCLN2患者：24例 (用量漸増期+固定用量投与期：10例 (日本人1例)[*]、固定用量投与期：14例) ※コホート1：3例、コホート2：3例 (日本人1例)、コホート3：4例</p> <p>190-202試験 190-201試験を完了したCLN2患者：23例 (日本人1例)</p>																																				
主な選択基準	<p>190-201試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● トリペプチジルペプチダーゼ1 (TPP1) 酵素活性 (乾燥血液スポット) 及びCLN2遺伝子型解析の両方に基づき、CLN2と確定診断された患者 ● 改良CLN2臨床評価尺度による2つの下位尺度 (運動 [歩行]・言語 [ML] 尺度) が3～6点で、運動及び言語尺度がいずれも1点以上である軽度～中等度CLN2進行中の患者 ● 試験登録時の年齢が3～15歳の患者 ● CLN2以外に、痙攣発作又は認知機能低下を引き起こすおそれのある神経疾患を有していない患者など <p>190-202試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 190-201試験で48週間の本剤投与 (300mg、14日間隔) を完了した患者 ● 190-201試験のベースラインから試験完了までに3点以上のML尺度低下が見られなかった患者で、治験担当医師により試験参加によってベネフィットが得られないだろうとの判断を受けなかった患者 ● ML尺度が0点でない患者など 																																				
試験方法	<p>190-201試験 用量漸増期：本剤30、100及び300mgを各用量4週間以上14日間隔で脳室内投与 (注入速度2.5mL/時間、約4時間)。コホート1では30、100、300mgの順に漸増、コホート2では100、300mgの順に漸増、コホート3では300mgから投与開始 固定用量投与期：本剤300mgを14日間隔で48週間、脳室内投与 (注入速度2.5mL/時間、約4時間)</p> <p>190-202試験 本剤300mgを14日間隔で脳室内投与 (注入速度2.5mL/時間、約4時間)[*]。 ※最長161週投与 (承認時)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="4">190-201試験</th> <th>190-202試験</th> </tr> <tr> <th>スクリーニング (3日以内)</th> <th>挿込み手術+ ベースライン (14日以内)</th> <th>用量漸増期 (各用量4～22週間)</th> <th>固定用量投与期 (48週間)</th> <th>長期投与期 最長239週 (継続中) (最長161週投与、承認時)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td>30</td> <td>100 300</td> <td></td> </tr> <tr> <td>コホート1 n=3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>コホート2 n=3</td> <td></td> <td>100</td> <td>300</td> <td></td> </tr> <tr> <td>コホート3 n=4</td> <td></td> <td></td> <td>300</td> <td></td> </tr> <tr> <td>固定用量 n=14</td> <td></td> <td></td> <td>300</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">安全性レビュー</p> <p>190-201試験では抗ヒスタミン剤の前投与を行い、治験担当医師の判断によって解熱鎮痛剤等の前投与も行われた。</p>		190-201試験				190-202試験	スクリーニング (3日以内)	挿込み手術+ ベースライン (14日以内)	用量漸増期 (各用量4～22週間)	固定用量投与期 (48週間)	長期投与期 最長239週 (継続中) (最長161週投与、承認時)			30	100 300		コホート1 n=3					コホート2 n=3		100	300		コホート3 n=4			300		固定用量 n=14			300	
190-201試験				190-202試験																																	
スクリーニング (3日以内)	挿込み手術+ ベースライン (14日以内)	用量漸増期 (各用量4～22週間)	固定用量投与期 (48週間)	長期投与期 最長239週 (継続中) (最長161週投与、承認時)																																	
		30	100 300																																		
コホート1 n=3																																					
コホート2 n=3		100	300																																		
コホート3 n=4			300																																		
固定用量 n=14			300																																		

評価項目	190-201/202試験 主要評価項目 運動・言語（ML）尺度（レスポナー解析） 副次評価項目 脳容量、CSF容量、皮質灰白質容量、白質容量など 安全性評価項目 有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、CSF検査）、免疫原性など
解析計画	190-201/202試験 主要評価項目の主要解析は、Intent-to-treat集団（ITT集団）に対するレスポナー解析とした。レスポナーの治療効果判定基準は、投与開始後48週時までにML尺度で300mgベースラインから2点以上の不可逆的低下が見られないこと（ベースラインからのML尺度が1点低下、不変又は改善）、又はML尺度が0点とならないこととした（300mgベースライン時のML尺度が1点の1例では、本試験期間中に0点に低下しないこととした）。また、1点以上の不可逆的低下が見られない割合を検討した。 レスポナーの割合は正確二項検定により固定割合である0.50と比較し、1点以上の低下が見られなかった患者の割合は固定割合である0.25と比較した。ML尺度の低下は、専門家意見や文献報告に基づく48週間あたり平均2点（約半数でスコア低下が2点前後）と推定される。このことは無治療の自然経過患者解析での検討（190-901試験 ⁴ ）により裏付けられ、推定されたML尺度低下率の平均値は48週間あたり約2点であり、標準偏差は1点であった。低下率が正規分布に従うと仮定すると、自然経過患者の50%で低下率が2点未満となり、16%で1点未満になると推察される。このことから、仮説検定のための境界値を0.50及び0.25に定め、レスポナーの割合の帰無仮説を「 $H_0: \leq 0.50$ 」及び「 $H_0: \leq 0.25$ 」とした。

ML尺度（0～6点）

ドメイン	スコア	定義
運動	3	正常に歩行。すなわち際立った運動失調又は病的な転倒がない。
	2	独歩は可能（介助なしに10歩以上歩ける）であるが、明らかに不安定な歩き方、頻回の転倒することがある。
	1	介助なしには歩行できない又は四つ這いのみ。
	0	歩行又は四つ這いができない。
言語	3	正常。すなわち明瞭かつ年齢相応の言語を話し、言語能力の低下はまだ認められない。
	2	明らかな異常を認める。すなわち理解しにくい単語がある。ただし、考え、要望、必要なものを短い文で伝えることはできる。 本スコアは、これまでの獲得言語（それぞれの患者が最も獲得した到達点）からの低下を意味する。
	1	ほとんど理解不能。すなわち理解できる言葉をほとんど発しない。
	0	理解できる言葉及び発声がない。

■患者背景

患者背景は以下の通りであった。

人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性

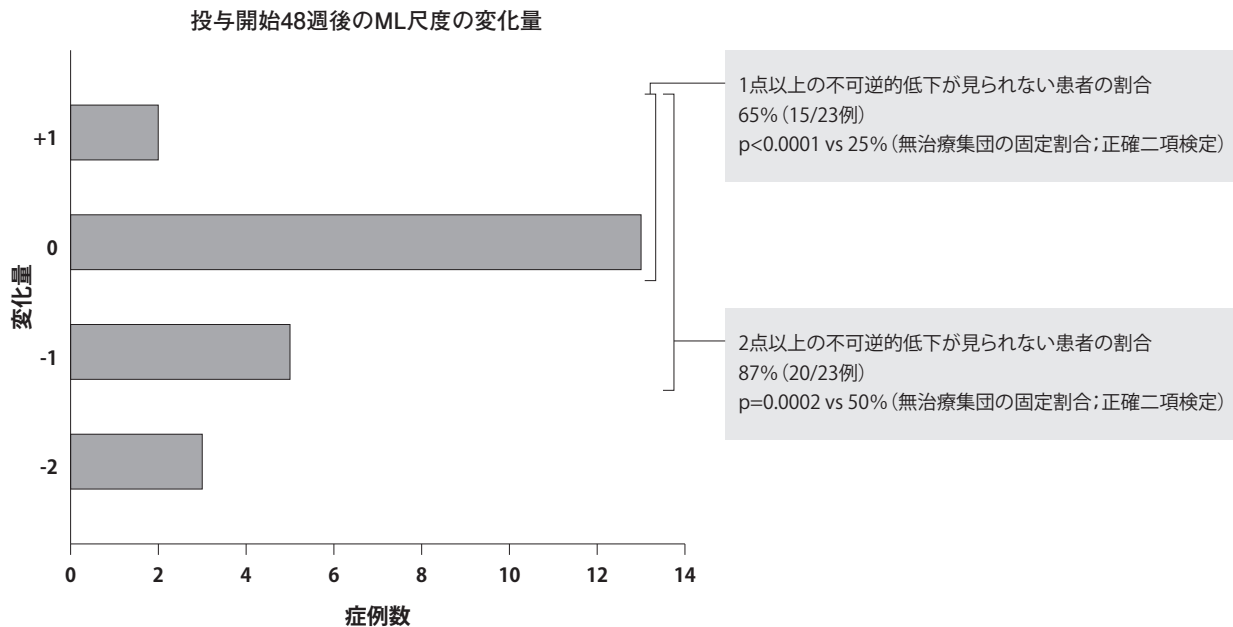
性別		
女性	15* (63%)	
男性	9 (38%)	
登録時年齢 (歳)		
平均値 (SD)	4.3 (1.24)	
中央値 (最小値, 最大値)	4.0 (3.0, 8.0)	
	スクリーニング時 (N=24)	300mg ベースライン (N=23*)
ML尺度 (点)		
6	2 (8%)	2 (9%)
5	2 (8%)	2 (9%)
4	7 (29%)	5 (22%)
3	13* (54%)	11* (48%)
2	–	2 (9%)
1	–	1 (4%)
患者数	24*	23*
平均値 (SD)	3.7 (0.95)	3.5 (1.20)
中央値 (最小値, 最大値)	3.0 (3, 6)	3.0 (1, 6)
遺伝子型		
c.622C>T	5 (21%)	
c.509-1G>C	2 (8%)	
c.622C>T及びc.509-1G>	2 (8%)	
c.622C>T及びその他の変異	4 (17%)	
c.509-1G>C及びその他の変異	4 (17%)	
その他	7* (29%)	

*日本人患者1例を含む。

[有効性]

■レスポナー解析 (190-201/202試験、主要評価項目)

48週時 (300mg投与開始から340日) におけるレスポナーの割合は87% (20/23例) (95%信頼区間: 66~97%) であり、無治療の自然経過患者の固定割合である50%を有意に上回った (p=0.0002、正確二項検定)。また、投与開始48週時において1点以上の不可逆的低下が見られない割合は65% (15/23例) であり、無治療の自然経過患者の固定割合である25%を有意に上回った (p<0.0001、正確二項検定)。



96週時 (190-201試験の固定用量投与期の300mg投与開始から679日) におけるレスポナーの割合は87% (20/23例) (95%信頼区間: 66~97%) であり、無治療の自然経過患者の固定割合である50%を有意に上回った (p=0.0002、正確二項検定)。

レスポナーの定義

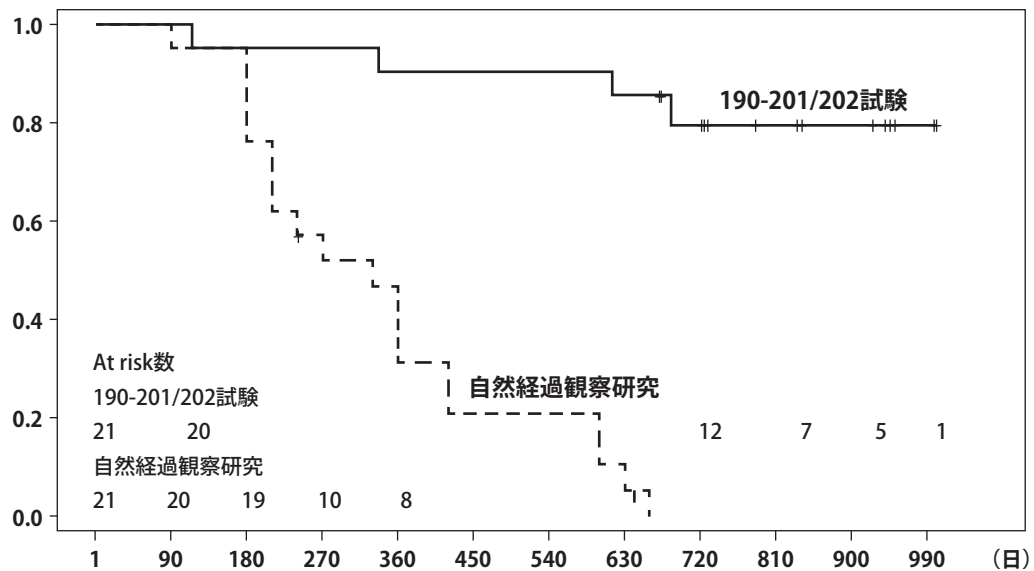
- 1) ML尺度 (0~6点) がベースライン (300mg投与開始時) から2点以上の不可逆的低下が見られない (ベースラインからのML尺度が1点低下、不変又は改善)
- 2) ベースラインのML尺度が1点であった場合、0点とならない

■ML尺度の合計スコアがベースラインから2点以上の不可逆的低下がみられない、又はベースラインの合計スコアが1点であった場合、0点にならない患者の割合（190-201/202試験、自然経過観察研究との比較）

190-201/202試験と3歳以上のセロイドリポフスチン症2型患者における自然経過観察研究*との臨床評価尺度を比較検討した。190-201/202試験と類似した集団の自然経過観察研究の結果を比較したときのKaplan-Meier法により推定されたML尺度の合計スコアがベースラインから2点以上の不可逆的低下がみられない、又はベースラインの合計スコアが1点であった場合、0点にならない患者の割合は以下のとおりであり、ハザード比 [95%信頼区間] は0.05 [0.01, 0.18] であった (Cox比例ハザードモデル)。

※190-901試験⁴⁾

ML尺度の合計スコアがベースラインから2点以上の不可逆的低下がみられない、又はベースラインの合計スコアが1点であった場合、0点にならない患者の割合 (Kaplan-Meier法)

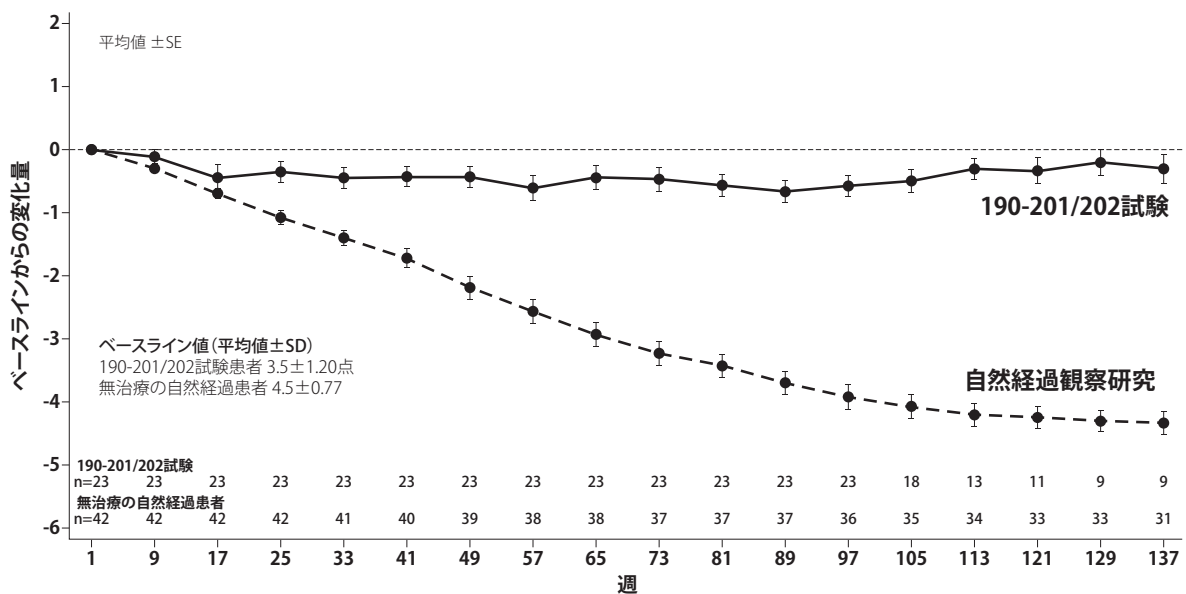


■ML尺度の変化量（190-201/202試験、自然経過観察研究との比較）

190-201/202試験と3歳以上のセロイドリポフスチン症2型患者における自然経過観察研究*との臨床評価尺度の経時的変化を比較した。投与開始48週時における190-201/202試験患者でのベースラインからの変化量は -0.4 ± 0.79 点 (平均値 \pm SD、以下同様) であり、無治療の自然経過患者*のベースラインからの変化量は -2.2 ± 1.09 点であった。投与開始72週時での変化量は190-201/202試験患者で -0.5 ± 0.89 点、無治療の自然経過患者で -3.2 ± 1.15 点であり、投与開始96週時では190-201/202試験患者で -0.6 ± 0.80 点、自然経過患者で -3.9 ± 1.13 点であった。

※190-901試験⁴⁾

ML尺度のベースラインからの変化量の推移



内挿による推定 190-901試験⁴⁾ のベースライン=中間点

■脳容量（190-201試験、副次評価項目）

300mg投与開始後49週時では、全脳容量の300mgベースラインからの変化率の平均値は-4.4%であった。皮質灰白質容量及び白質容量では、ばらつきは大きいが見られ（それぞれ-9.7%±8.08、-4.2%±9.58、平均値±SD、以下同様）、CSF容量は増加した（3.6%±15.30）。2016年に報告されたCLN2患者を対象とした自然経過観察研究では、皮質灰白質容量減少は1年あたり14.5%と報告されている（Löbel U et al. AJNR Am J Neuroradiol 2016; 37(10); 1938-1943）。

MRIで評価した脳容量の300mgベースラインからの変化量

	ベースライン	300mg投与開始後49週		
	容量 (cm ³)	容量 (cm ³)	ベースラインからの 変化量	変化率 (%)
脳全体	1104.9 (188.94)	1054.5 (191.27)	-50.5 (74.88)	-4.4 (8.46)
皮質灰白質	452.0 (87.70)	408.3 (88.53)	-43.8 (30.70)	-9.7 (8.08)
白質	342.6 (54.57)	328.8 (63.70)	-13.8 (30.81)	-4.2 (9.58)
CSF	310.3 (72.19)	317.4 (70.17)	7.1 (40.18)	3.6 (15.30)

CSF：脳脊髄液
平均値 (SD)

[安全性]

190-201試験

有害事象は24例中24例（100%）で認められた。主な有害事象（発現率30%以上）は痙攣発作14例（58%）、発熱13例（54%）、てんかん11例（46%）、嘔吐11例（46%）、上気道感染10例（42%）、過敏症8例（33%）であった。副作用は24例中23例（96%）で認められた。主な副作用（発現率30%以上）は発熱11例（46%）、過敏症及び痙攣発作 各8例（各33%）であった。

日本人患者1例では有害事象が18件（痙攣発作12件、過敏症3件、嘔吐、髄液細胞増加症及び上気道感染 各1件）認められ、このうち過敏症3件及び嘔吐1件は副作用と判断された。

重篤な有害事象^{*}はコホート1の1例（過敏症/過敏症）、コホート2の3例（過敏症（日本人）、過敏症/過敏症/胃腸炎/肺炎/細菌性咽頭炎、注入に伴う反応/注入に伴う反応/発熱/膈分泌物）、コホート3の3例（齲歯、過敏症/細菌性咽頭炎、頭蓋内出血/不全片麻痺）、固定用量投与期から本剤が投与開始された9例（睡眠時無呼吸症候群、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、硬膜下血腫、てんかん、過敏症、ウイルス性咽頭炎、てんかん/ライノウイルス感染/過敏症、運動機能障害/咽頭炎/プロピオニバクテリウム感染、発熱/インフルエンザ）認められ、このうちコホート1の1例（過敏症/過敏症）、コホート2の3例（過敏症（日本人）、過敏症/過敏症、注入に伴う反応/注入に伴う反応）、コホート3の1例（過敏症）、固定用量投与期から本剤が投与開始された2例（過敏症、過敏症）で認められた事象は副作用と判断された。

投与中断に至った有害事象は、コホート2の1例（医療機器機能不良/注射針の問題）及び固定用量投与期から本剤が投与開始された4例（痙攣発作、医療機器関連合併症、プロピオニバクテリウム感染及び発熱 各1例）の300mg投与時に認められ、このうち固定用量投与期から本剤が投与開始された1例（発熱）で認められた事象は副作用と判断された。

死亡例は認められなかった。

抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、CSF中及び血清中のそれぞれについて24例中5例（21%）及び19例（79%）で、いずれかの評価時点で陽性となった。CSF中における本薬に対する中和抗体は、いずれの患者においても検出されなかった。

バイタルサイン及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

^{*}重篤な有害事象は、本剤投与開始前の脳室内投与用デバイス植込み手術後の回復期間中に発現した事象（コホート3の1例で認められた頭蓋内出血及び固定用量投与期から本剤が投与開始された1例で認められた発熱）を除き、300mg投与時に発現した。

190-201/202試験

190-201試験開始時から190-202試験のデータカットオフ時点（2016年11月）までにおいて、有害事象は24例中24例（100%）で認められた。主な有害事象（発現率30%以上）は発熱17例（71%）、嘔吐15例（63%）、痙攣発作14例（58%）、上気道感染13例（54%）、全身性強直性間代性発作及びてんかん 各12例（各50%）、鼻咽頭炎及び鼻炎 各10例（各42%）、過敏症9例（38%）、ウイルス感染、咳嗽、便秘及びミオクローヌス 各8例（各33%）であった。

副作用は24例中23例（96%）で認められた。主な副作用（発現率30%以上）は発熱11例（46%）、痙攣発作及び過敏症 各9例（各38%）であった。

日本人患者1例では、190-202試験において有害事象は11件（発熱3件、咳嗽及び鼻炎 各2件、振戦、嚥下障害、鼻咽頭炎及び言語障害 各1件）認められたが、いずれの事象も軽度で治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は190-202試験において14例（アデノウイルス性上気道感染/過敏症、上気道感染、コロナウイルス感染/上気道感染、アデノイド肥大/細菌性咽頭炎/嚥下障害/皮膚感染/扁桃肥大/上気道感染/骨壊死、痙攣発作、医療機器関連感染、医療機器リーク、胃腸炎、上気道感染/全身性強直性間代性発作、胃腸炎、髄液細胞増加症、てんかん重積状態、プロピオニバクテリウム感染/医療機器装着の問題、アシドーシス）認められ、このうち過敏症1例は副作用と判断された。

投与中断に至った有害事象は、190-202試験において5例（注射針の問題、医療機器による注入の問題/医療機器リーク/医療機器リーク、鼻咽頭炎、痙攣発作、プロピオニバクテリウム感染/医療機器装着の問題）認められ、痙攣発作を除き治験薬との因果関係は否定された。

死亡例は認められなかった。

抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、CSF中及び血清中のそれぞれについて、149週までに24例中8例（33%）及び157週までに19例（79%）で陽性であった。CSF中における本薬に対する中和抗体は、いずれの患者においても検出されなかった。

バイタルサインに関連する有害事象は、190-201/202試験において、徐脈が2例、洞性徐脈、眼の障害、眼瞼ミオクローヌス、斜視、術後発熱、体温上昇、握力低下、酸素飽和度低下及び低血圧が各1例に認められた。徐脈1例を除き、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

12誘導心電図について、ベースラインが正常所見で、その後に異常所見を示した患者は13例であり、ベースラインで異常所見が認められ、その後も異常所見を示した患者は3例認められたが、いずれの所見も臨床的に重要であると判断された異常は認められなかった。

3歳未満を含むセロイドリポフスチン症2型 (CLN2) 患者を対象とした海外臨床試験 [190-203試験、継続中 (2016年11月データカットオフ)]³⁾

3歳未満を含むセロイドリポフスチン症2型患者を対象に本剤を2.5mL/時間の速度で2週間に1回反復脳室内投与とする非盲検非対照試験が実施された (最長38週間投与、承認時)。本試験では抗ヒスタミン剤の前投与を行い、治験担当医師の判断によって解熱鎮痛剤等の前投与も行われた。ベースラインの年齢が2~5歳の4例に本剤300mgが脳室内投与され、運動尺度と言語尺度の合計スコアによるML尺度の評価が可能であった3例について、すべての患者においてベースラインから最終評価時までのML尺度は不変であった (6点を維持：2例、2点を維持：1例)。

血清中に抗セルリポナーゼ アルファ抗体は投与開始から37週時までに4/4例 (100%) に認められ、脳脊髄液中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体はいずれの患者でも認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

[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 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全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し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

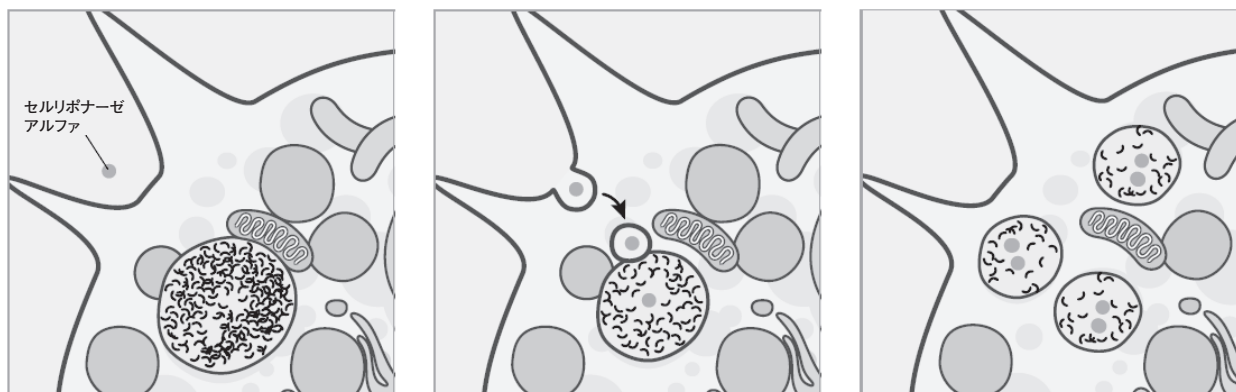
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁵⁻⁷⁾

セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）は遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ1酵素前駆体であり、カチオン非依存性マンノース6リン酸受容体を介してリソソーム内に取り込まれた後、生体内のプロテアーゼにより活性化され、セロイドリポフスチン症2型において認められるリソソーム内に蓄積したポリペプチドからトリペプチドを切断し、その蓄積物質の増加を抑制することが期待される。

セルリポナーゼ アルファの作用機序



トリペプチジルペプチダーゼ1 (TPP1) 活性の低下・欠損によってライソゾーム (リソソーム) 内の貯蔵物質が蓄積し、神経機能障害や細胞死が生じる。

セルリポナーゼ アルファはライソゾーム内に移動する。

セルリポナーゼ アルファがライソゾーム内のポリペプチドよりトリペプチドを切断し、蓄積物質の除去を促す。

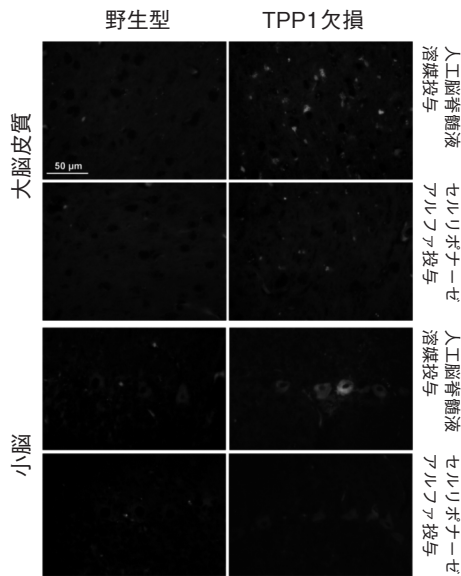
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1-1) TPP1欠損及び野生型ダックスフンドにおける中枢神経系（大脳皮質及び小脳）ライソゾーム蓄積物質に対するセルリポナーゼ アルファの作用⁸⁾

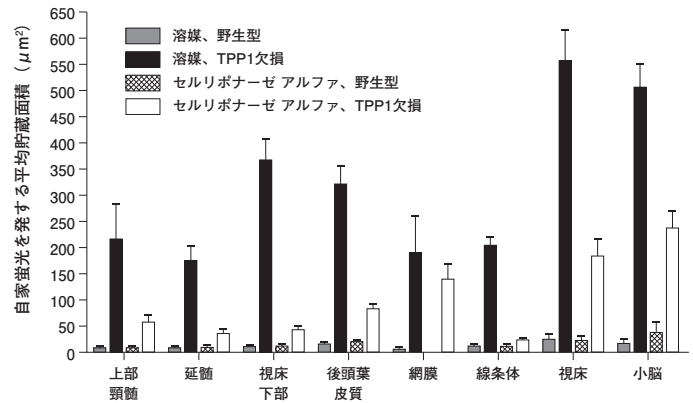
方法：CLN2モデルのTPP1欠損及び野生型ダックスフンド4箇月齢に、月1回、32mgのセルリポナーゼ アルファ又は人工脳脊髄液溶媒（2.3mL）を大槽内にボーラス投与した。中枢神経系組織を採取し、定量的蛍光顕微鏡法で、上部頸髄、延髄、視床下部、後頭皮質、網膜、線条体、視床、小脳、心臓及び肝臓組織の自家蛍光を発するライソゾーム蓄積物質を測定した。

CLN2モデルのTPP1欠損ダックスフンド4箇月齢に、月1回、32mgのセルリポナーゼ アルファを大槽内にボーラス投与した結果、溶媒投与TPP1欠損対照動物に比較して、網膜以外の全ての中枢神経系測定部位で自家蛍光を発するライソゾーム貯蔵の減少を示した。なお、セルリポナーゼ アルファ投与による心臓又は肝臓の自家蛍光に差異は認められなかった。

中枢神経系（大脳皮質及び小脳）ライソゾーム蓄積物質
に対するセルリポナーゼ アルファの作用



中枢神経系ライソゾーム蓄積物質に対する
セルリポナーゼ アルファの作用



1-2) TPP1欠損及び野生型ダックスフンド (2.5箇月齢) に対するセルリポナーゼ アルファの作用⁹⁻¹⁰⁾

方法

【試験1】 TPP1欠損ダックスフンド2.5箇月齢にセルリポナーゼ アルファ (4mg又は16mg)、対照群として人工脳脊髄液溶媒1.2mLを隔週9箇月間反復投与した。投与は2時間 (0.6mL/h) 又は4時間 (0.3mL/h) 持続した。投与はICVカテーテルで行い、頭蓋骨の成長により側脳室から外れた場合、又は開存性を失った場合は、IT-L持続投与で可能な限り投与を継続した。ICV及びIT-Lカテーテルの両方が機能しなくなった場合は、IT-Cボラス投与で対応した。投与は、TPP1欠損動物のCLN2が進行し安楽死が必要になるまで、又は脳室カテーテルに対する反応のため安楽死が必要になるまで実施した。

【試験2】 TPP1欠損ダックスフンド2.5箇月齢にセルリポナーゼ アルファ (最高48mg) を隔週、4時間 (0.42mL/h) 持続投与、注入後PBSをフラッシングした。セルリポナーゼ アルファは最初の1~2回、48mgをICV投与したが、過敏症反応を緩和するため徐々に2mgまで下げ、その後セルリポナーゼ アルファに対する耐性の獲得に応じて投与量を徐々に増加し、48mgまで戻した。投与経路は試験1に準ずる。

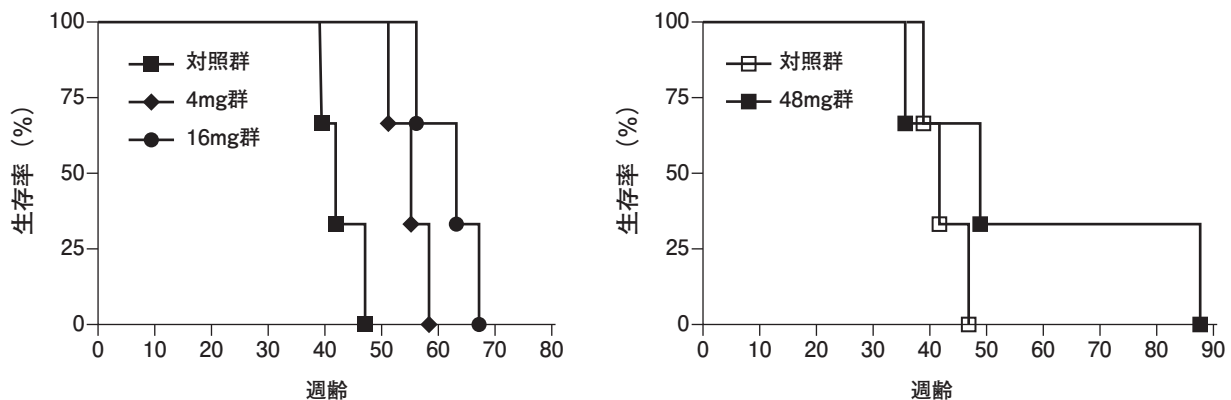
生存期間

TPP1欠損ダックスフンドにおいてセルリポナーゼ アルファを投与した結果、対照群に比べて生存期間が延長した。

【試験1】 対照群では、39~47週齢で安楽死が必要な疾患の終末期に進行したが、4mg投与群では、全て50週齢を越えて生存した。また、16mg投与群では、56週齢を越えて生存した。

【試験2】 48mg投与群の最長生存期間は88週間であった。

TPP1欠損ダックスフンドの生存率に及ぼすセルリポナーゼ アルファの影響



TPP1欠損ダックスフンドは、認知の喪失、重度の精神作用異常、視覚追跡欠損、薬剤難治性ミオクロニー単収縮及び補

助なしでの摂餌能力の低下のため、安楽死が必要になる。生存期間は、誕生から疾患の終末期への進行による安楽死までの期間と定義した。

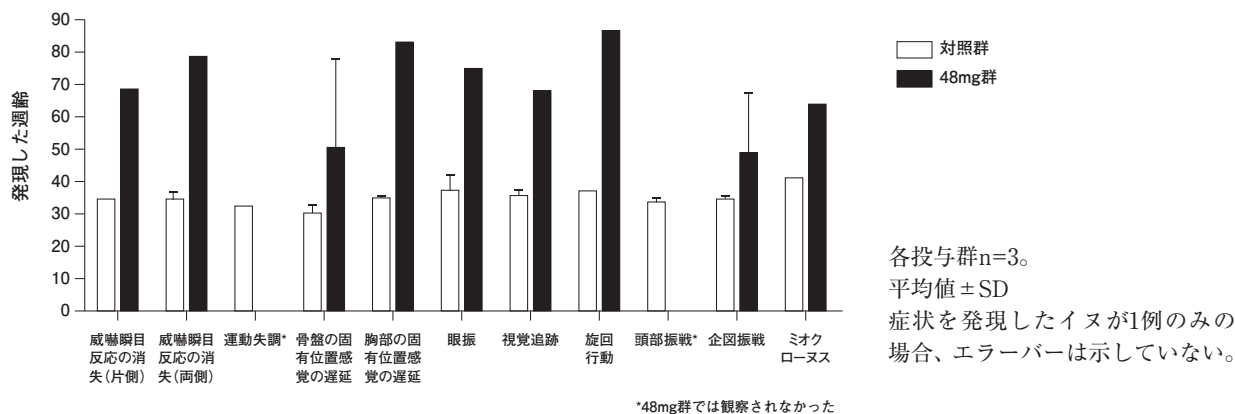
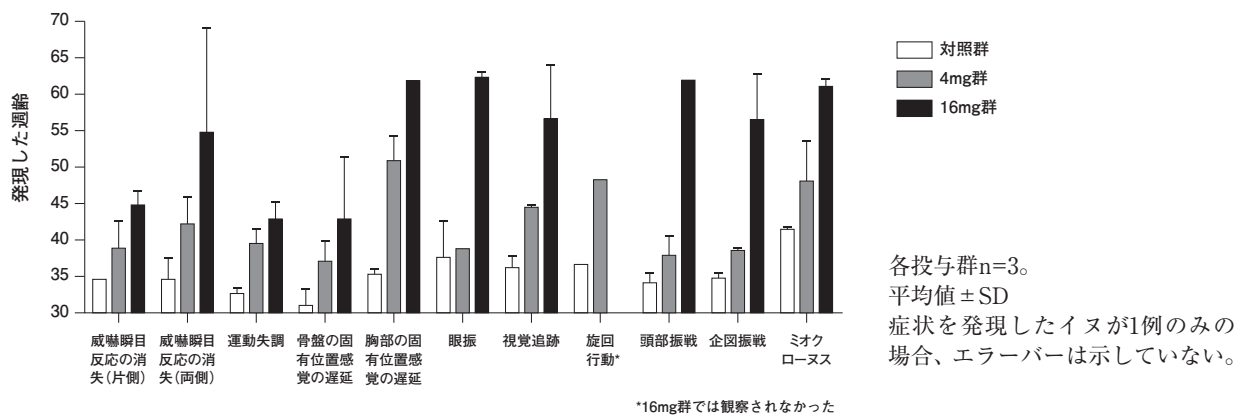
神経変性症状

TPP1欠損ダックスフンドにおいてセルリポナーゼ アルファを投与した結果、対照群に比べて神経変性症状の発現及び進行が抑制された。

【試験1】 対照群では、7箇月齢で最初の神経障害（明白な臨床症状）が発現し、10箇月齢までに全パラメーターに障害を生じたが、4mg投与群では、最初の神経変性に関する臨床症状の発現が対照群に比べて3.5～11週間遅延し、16mgの投与動物では10～30週間遅延した。

【試験2】 48mg群では、最初の神経変性に関する臨床症状の発現は試験1の対照群に比べて約20～50週間延長した。

TPP1欠損ダックスフンドの神経変性に及ぼすセルリポナーゼ アルファの影響



神経学的症状は、臨床疾患の発現を測定するために威嚇瞬目反応（片側及び両側）、視覚追跡、企図振戦、頭部振戦、ミオクロームス、骨盤及び胸部の固有位置感覚、並びに小脳性運動失調及び旋回行動を評価した。投与各群の全てのイヌに、11の臨床症状の全てが発現したわけではない。

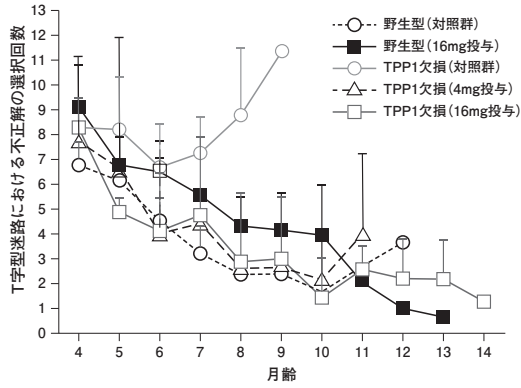
認知機能

TPP1欠損ダックスフンドにおいてセルリポナーゼ アルファを投与した結果、対照群に比べ、認知機能が保存され、経齢的に正常野生型と同程度まで認知機能を改善した。

【試験1】 TPP1欠損対照群は、経齢的に不正解回数を増加し、9箇月齢以降は迷路に対処できず、試験を進めることができなかった。一方、16mg投与群では14箇月齢までの全試験期間中、野生型対照群と同様の傾向を示した。

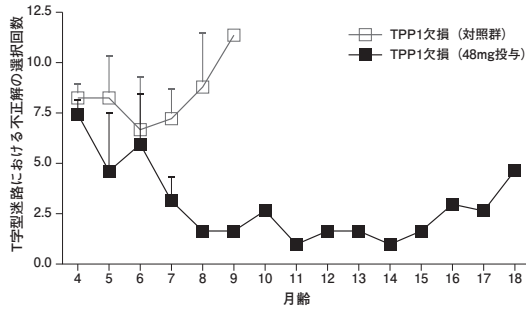
【試験2】 48mg群では、15箇月齢まで正常野生型対照動物と同様の傾向を示した。

TPP1欠損ダックスフンドの認知機能に及ぼすセルリポナーゼ アルファの影響



平均値 ± SD

野生型対照群の4~6箇月齢はn=4、10箇月齢はn=2、11~12箇月齢はn=1、野生型16mg投与群の9箇月齢はn=2、12~13箇月齢はn=1、TPP1欠損対照群の9箇月齢はn=1、TPP1欠損4mg投与群の8~11箇月齢はn=2、TPP1欠損16mg投与群の13箇月齢はn=2、14箇月齢はn=1、それ以外の全てのデータポイントはn=3。



平均値 ± SD

TPP1欠損対照群の8箇月齢はn=2、9箇月齢はn=1、TPP1欠損48mg投与群の5~7箇月齢はn=2、8~18箇月齢はn=1、それ以外の全てのデータはn=3。

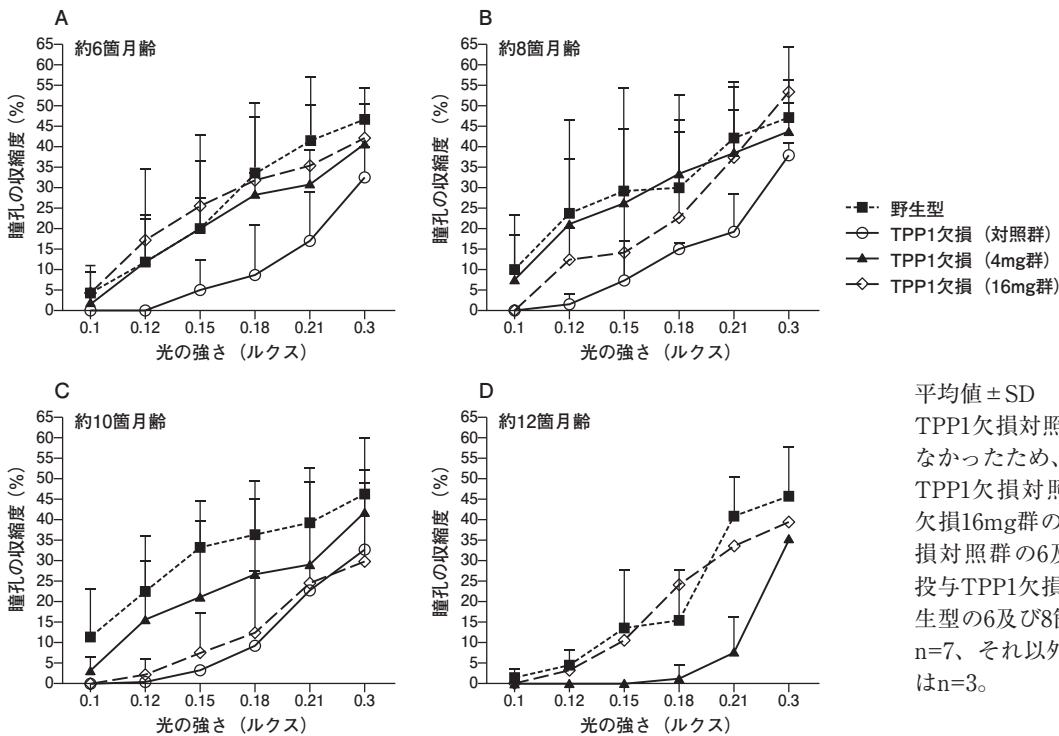
認知機能の判定には、T字型迷路装置で基準（2回連続したセッションで8/10の正解選択、又は1回のセッションで9/10以上の正解選択）に達するまでの不正解の平均選択数を測定した。

瞳孔対光反射

TPP1欠損ダックスフンドにおいてセルリポナーゼ アルファ（4mg又は16mg）を投与した結果、対照群に比べ、瞳孔対光反射の低下が抑制された。

TPP1欠損対照群では、瞳孔対光反射の進行性の低下が認められたが、4mg投与群、16mg投与群ともに、6、8、10及び12箇月齢の瞳孔対光反射は、ほぼ正常野生型の水準まで増加した。なお、瞳孔対光反射の保護作用に用量反応関係は認められなかった。

TPP1欠損ダックスフンドの瞳孔対光反射に及ぼすセルリポナーゼ アルファの影響



平均値 ± SD

TPP1欠損対照群は12箇月齢まで生存しなかったため、12箇月齢は評価がない。TPP1欠損対照群の10箇月齢及びTPP1欠損16mg群の12箇月齢はn=1、TPP1欠損対照群の6及び8箇月齢、並びに4mg投与TPP1欠損6及び8箇月齢及び12箇月齢はn=2、野生型の6及び8箇月齢はn=6、10箇月齢はn=7、それ以外の全てのデータポイントはn=3。

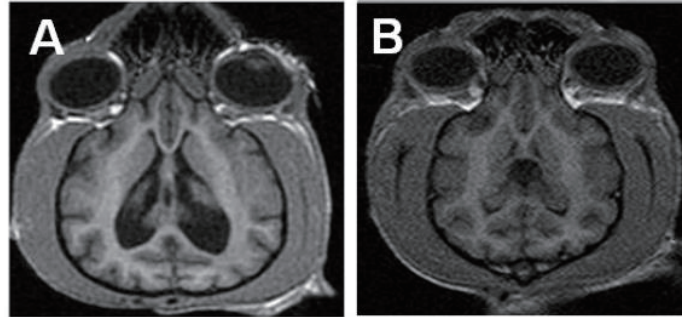
瞳孔対光反射は、眼に照射する光の強さの増加に対する瞳孔の収縮度を測定した。

脳室容積・脳体積

TPP1欠損ダックスフンドにおいてセルリポナーゼ アルファを投与した結果、対照群に比べてCLN2進行に伴う脳萎縮によって生じる脳室拡張が抑制された。48mg投与群では、16.5箇月齢まで、試験1の対照群に比較して脳室拡張を減少することが示された。

また、対照群及び4mg群では6.5～11箇月齢で脳体積が減少したが、16mg群及び48mg群の6.5～11箇月齢においては野生型対照群と同様であった。

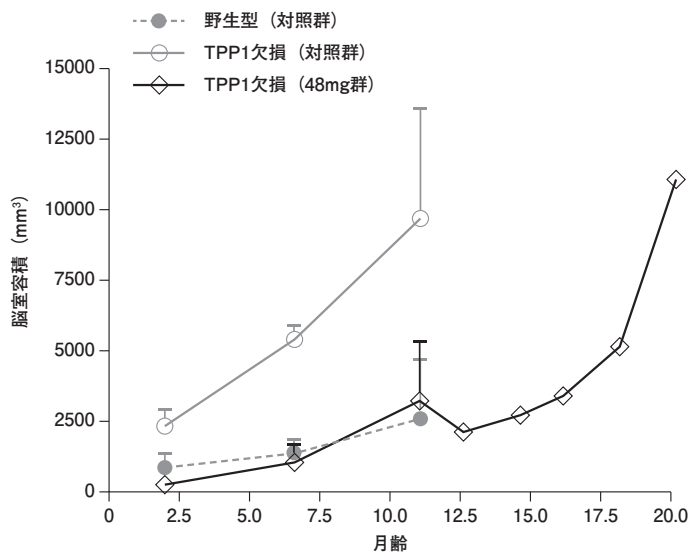
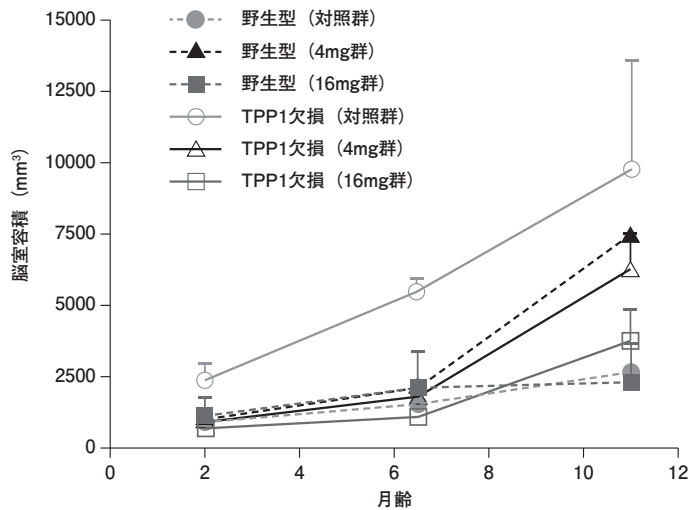
セルリポナーゼ アルファ投与後のTPP1欠損ダックスフンド脳のMRI



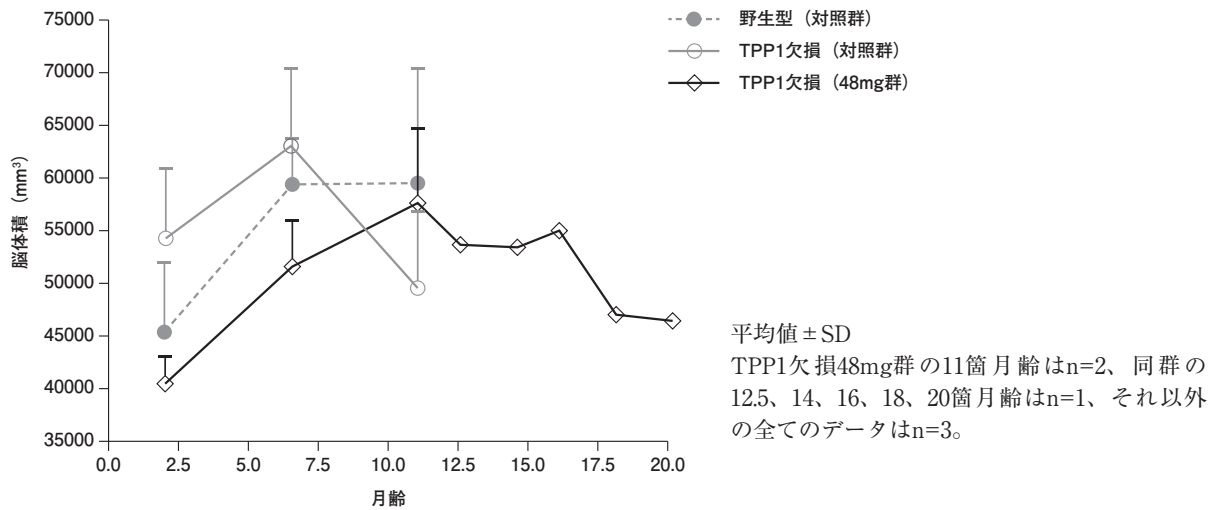
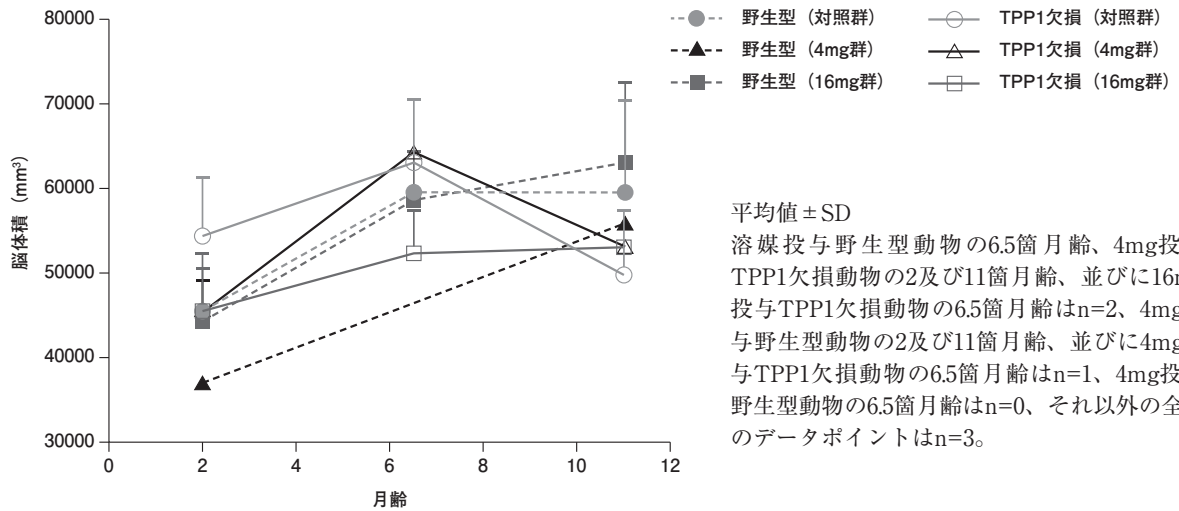
画像A：溶媒投与TPP1欠損イヌ。脳室拡張及び皮質萎縮が認められる。

画像B：セルリポナーゼ アルファ投与（4mg）TPP1欠損イヌ。正常な脳形態が認められる。

TPP1欠損ダックスフンドの脳室容積増加に及ぼすセルリポナーゼ アルファの影響



TPP1欠損ダックスフンドの脳体積に及ぼすセルリポナーゼ アルファの影響



MRIは、1.5テスラ磁場計器（Sigma, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI）で、投与1回目の投与前（投与1週目、約2箇月齢）、投与10回目の投与前（投与19週目、約6.5箇月齢）及び投与20回目の投与前（投与39週目、約11箇月齢）に実施し、1匹のみ約12.5、14.5、16、18及び20箇月齢にも実施した。パルスシーケンスは、三平面全てでT1、T2、プロトン密度及びFLAIR強調画像が得られるよう選択した。疾患進行による脳萎縮の程度を測定するため、脳室容積及び全脳容積の定量的評価は、Brainsightソフトウェア（Rogue Research, Montreal Quebec; <https://www.rogue-research.com>）を用いてMRIで実施した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 (外国人のデータ)¹⁾

セロイドリポフスチン症2型患者を対象に、本剤300mgを2.5mL/時間の速度で2週間に1回反復脳室内投与したときの脳脊髄液及び血漿における薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。

脳脊髄液及び血漿の薬物動態パラメータ

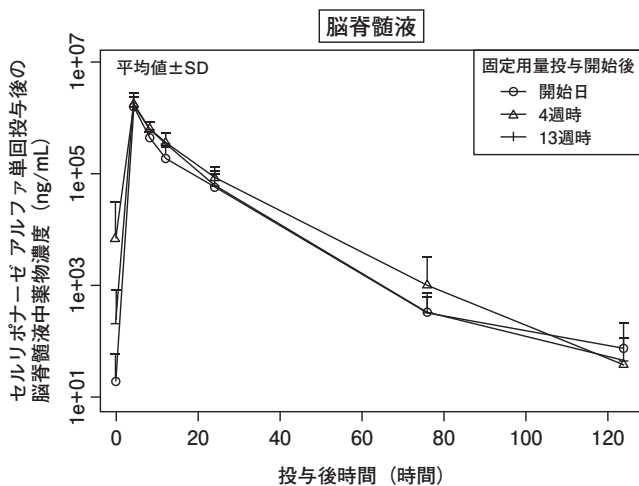
測定対象	測定時点	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	V _Z (mL)
脳脊髄液	1日目	13	1430 ± 1040	9450 ± 4630	4.50 [4.25, 5.75]	7.74 ± 3.02	40.8 ± 22.2	480 ± 460
	4週目 ^{a)}	14	1770 ± 980	13000 ± 5170	4.25 [3.83, 4.50]	7.10 ± 1.69	26.8 ± 12.7	261 ± 106
	13週目 ^{b)}	13	1500 ± 382	11700 ± 3640	4.25 [4.00, 4.50]	7.34 ± 1.68	27.8 ± 8.13	289 ± 92.2
血漿	1日目	12	1.43 ± 1.08	25.9 ± 23.2	12.0 [4.25, 24.5]			
	4週目 ^{a)}	12	2.40 ± 1.30	40.9 ± 24.3	12.0 [7.50, 24.2]			
	13週目 ^{b)}	9	1.08 ± 0.964	17.0 ± 17.5	12.3 [4.25, 75.9]			

平均値 ± SD、t_{max}：中央値 [範囲]

a) 投与3回目、b) 投与7回目

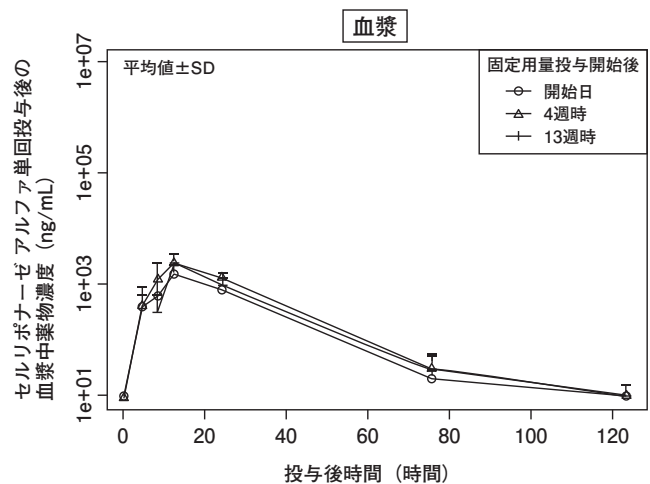
C_{max}：最高濃度、AUC_{0-t}：0時間から最終測定時間までの濃度時間曲線下面積、t_{max}：最高濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL：見かけのクリアランス、V_Z：終末相における分布容積

本剤を単回投与（1日目）および反復投与（4週目、13週目）したときの
脳脊髄液中・血漿中セルリポナーゼ アルファ濃度の平均値の推移¹⁾



各時点の脳脊髄液中セルリポナーゼ アルファ濃度の平均値は、固定用量投与開始日では12~14試料、投与開始後4週時では14試料、13週時では12~13試料のデータより算出した。

定量限界未満値は定量下限値の1/2 (10ng/mL) とした。



各時点の血漿中セルリポナーゼ アルファ濃度の平均値は、固定用量投与開始日では4~9試料、投与開始後4週時では5~11試料、13週時では2~8試料のデータより算出した。

定量限界未満値は10ng/mLとした。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス (外国人のデータ)¹⁾

脳脊髄液中のクリアランス (CL) の平均値は、30mgから300mgの用量レベルの単回投与では16.7~38.7mL/時と算出され、300mg用量レベルの単回及び反復投与 (5週時、13週時) では26.8~40.8mL/時であった。

(5) 分布容積 (外国人のデータ)¹⁾

脳脊髄液中のV_zの平均値は、30mgから300mgの用量レベルの単回投与では238~435mLと算出され、300mg用量レベルの単回及び反復投与 (5週時、13週時) では261~480mLであった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

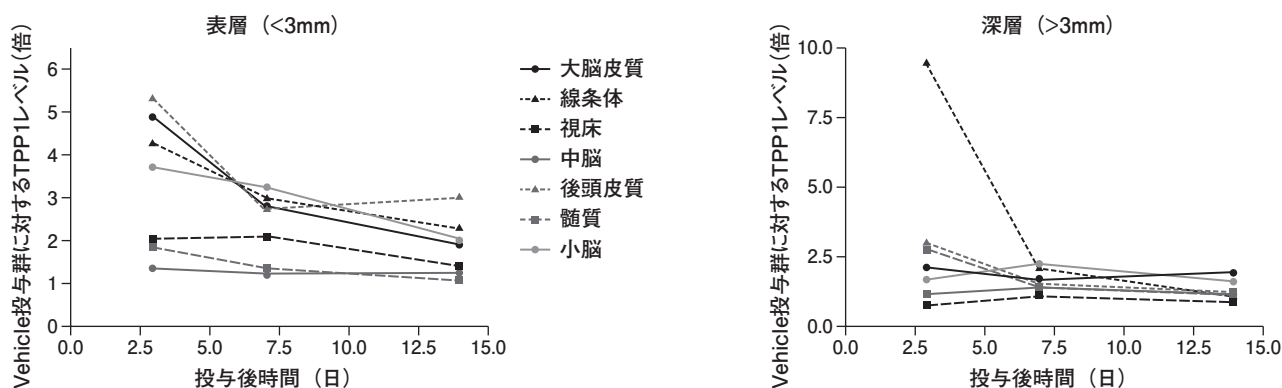
(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

カニクイザル単回脳室内 (ICV) 定速投与後のCNS組織分布¹⁾

セルリボナーゼ アルファ 14mgのICV定速投与後、セルリボナーゼ アルファはCNS組織に広く分布し、C_{max}は65.3~87.5ng/mg proteinであり、AUC_{0-t}は764~4490ng·day/mg proteinであった。多くのCNS組織における最大曝露は試料採取の最初の日である投与後3日であり、t_{1/2}は3~15日であった。



セルリボナーゼ アルファを14mgの用量でICV定速投与したときの投与後3、7、14日の表層及び深部脳組織におけるTPP1レベル。データはサルの内因性TPP1濃度で補正した。TPP1レベルは、コントロール (vehicle投与) 群との比較である。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 アナフィラキシーが発現することがあるので、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。[11.1.1参照]

<解説>

- アナフィラキシー反応は、190-203試験及び市販後において本剤を使用した際に報告されており、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、本剤を投与するには医療サポートが容易に利用できる必要があることを副作用や本項に記載した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。医療機器関連合併症が生じるリスクがある。]
- 2.2 脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器不具合、医療機器関連感染症の急性徴候が認められる患者 [有効性の低下と感染合併症が生じるリスクがある。] [8.1、14.2参照]

<解説>

- 脳室腹腔シャント又は脳室心房シャントがあるCLN2患者における禁忌の妥当性：
脳脊髄液（CSF）を体組織にバイパスする脳室腹腔シャント又は脳室心房シャントにより、本剤の全身の曝露量が増加する一方、標的である脳領域での曝露量が減少すると推定されている。これにより過敏症事象又は感染症のリスクが増大し、潜在的に本剤の有効性が低下する可能性がある。そのため、脳室腹腔シャント及び脳室心房シャント患者では、本剤の使用によるリスクが本剤の使用で得られるベネフィットよりも高いと考えられる。このような患者での本剤の使用経験は報告されていない。
- 脳室内投与用医療機器リーク、医療機器不具合、又は医療機器関連感染の徴候が認められる患者における禁忌の妥当性：
本剤の投与患者では、医療機器関連の合併症を発現する可能性がある。有害事象としては、髄膜炎を含む感染症、脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合等がある。有害事象を発現した状況では、本剤の投与は不可能となり、また合併症に至る場合がある。これらの事象が認められる場合、本剤の投与を一時中止し、投与再開前に問題を是正／対処することが適切と考えられる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 医療機器関連の合併症として、髄膜炎を含む感染症、脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合等がおこることがあるので、以下の点に注意すること。
- ・脳室アクセスデバイスからの漏出、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、脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合又は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。なお、脳室アクセスデバイスからの漏出又医療機器の不具合の一般的な徴候として、頭皮の腫脹・紅斑、体液溢出、頭皮周囲や脳室アクセスデバイス上部の膨隆などがある。[2.2、14.2参照]
 - ・本剤の投与前に、毎回、脳脊髄液を吸引し、脳室アクセスデバイスの開存性を確認すること。医療機器関連感染症は無症候性の場合があるため、定期的に脳脊髄液検体を検査すること。[2.2、14.4.2参照]
 - ・医療機器関連合併症が認められた場合は本剤の投与は行わず、適切な処置を行うこと。医療機器の不具合等については、各医療機器の添付文書も参照すること。[2.2参照]
 - ・髄膜炎が認められた場合は、抗生物質の投与、脳室アクセスデバイスの交換を検討すること。
 - ・脳室アクセスデバイスは長期間の使用によって材質劣化を起こすことが繰返し穿刺試験や臨床試験で確認されているため、本剤投与が4年間継続される前に脳室アクセスデバイスの交換を検討すること。

<解説>

- 下記について医療従事者へアドバイスすることが適切であると考えられる。
 - 植込み型脳室アクセスデバイスを用いる本剤の投与は、他の投与薬剤と同様、感染症リスクを最小化するため、本剤は無菌操作の遵守が要求される。
 - 髄膜炎の徴候及び症状、並びに脳室アクセスデバイスからの漏出及び医療機器の不具合の徴候の有無を確認する。
 - 本剤の投与開始前に注入部位を検査し、脳室アクセスデバイスの開存性を確認する。
 - 不顕性感染の検出のためCSF検体を定期的に検査する。
 - 脳室アクセスデバイスと関連のある合併症の発現時には、投与中断及び脳室アクセスデバイスの交換が必要となる場合がある。
 - 医療機器と関連のある問題が生じた場合は、各医療機器の添付文書を参照する。
 - 不顕性感染及び髄膜炎を含む医療機器関連感染が、本剤投与患者で認められている。臨床試験では、抗生物質の投与及び脳室アクセスデバイスの交換により、本剤投与を継続した。
 - ベンチトップ試験及び臨床経験より、長期使用後に脳室アクセスデバイスの材質劣化を起こす可能性が示されている。そのため、本剤による投与が4年になる前に脳室アクセスデバイスの交換を検討することを推奨する。

- 8.2** アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現する可能性があるため、以下の点に注意すること。[11.1.1参照]
- ・ 適切な薬物治療や緊急処置が行えるよう準備しておくこと。
 - ・ 投与中及び投与後は、観察を十分に行うこと。
 - ・ アナフィラキシーが発現した場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - ・ アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現した後の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮して決定すること。再投与が必要な場合は、投与速度を約半分に下げ、忍容性を確認しながら投与すること。

<解説>

- 本剤は遺伝子組換えヒトタンパク質製剤であるため、感受性の強い患者では、アナフィラキシーなどの急性全身性過敏症反応を誘発する可能性があるとして予想されており、190-203試験及び市販後において本剤を使用した際に報告されている。このため、予期される副作用と考えられ、本剤使用者に予防的にアドバイスを提供することが適切であると考えられる。
- アナフィラキシーなどの急性全身性過敏症反応は、処方情報に「過敏症事象」として記載されている他の急性反応とは異なると考えられる。よく見られた過敏症事象は、軽度の発熱、嘔吐、髄液細胞増加症、又は易刺激性であった。

- 8.3** 本剤との関連性は明らかではないが、本剤投与時に徐脈、低血圧等が認められているため、以下の点に注意すること。[9.1.1参照]
- ・ 本剤の各投与にあたっては、投与の前後、また投与中は定期的に、バイタルサイン（血圧、心拍数）を確認すること。特に、徐脈、伝導障害、器質的心疾患の既往がある患者では、投与中はバイタルサインに加えて心電図の確認も行うこと。
また、投与後には、患者の状態も確認し、異常が認められた場合、観察を継続するなど適切な処置を行うこと。
 - ・ 本剤による治療中は、6カ月を目安に12誘導心電図による評価を行うこと。

<解説>

- 臨床試験において、異常なECG（心電図）、徐脈及び低血圧が認められている。臨床試験でみられたECG変化のうち、臨床的に意味があると判断されたものはなかった。また、報告された心疾患／徐脈は、原疾患の治療としての抗てんかん薬による場合等もあり、本剤と心疾患／徐脈との因果関係は明確ではない。しかし、各投与におけるバイタルサイン又は心電図の確認、治療期間中における心電図の定期的な確認により得られた情報は、本剤投与中及び投与後の適切な医療行為を提供する目的で有用であると考えられる。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 徐脈、伝導障害、器質的心疾患の既往がある患者

伝導障害や器質的心疾患の発現に注意すること。[8.3参照]

<解説>

●伝導障害又は器質的心疾患が発現する可能性のあるCLN2患者もいることから、徐脈、伝導障害又は器質性心疾患の既往歴のある患者では、投与時に心電図モニタリングを実施することが推奨される。

- (2) 腎機能障害患者
設定されていない
- (3) 肝機能障害患者
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者
設定されていない
- (5) 妊婦

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断する場合にのみ投与する。妊娠女性は臨床試験では除外されている。本剤を使用した動物による生殖発生毒性試験は実施されていない。

<解説>

●妊婦を対象とした本剤の投与データは得られておらず、また動物実験も実施していない。

(6) 授乳婦

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。

<解説>

●授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

(7) 小児等

9.7 小児等

2歳未満の患者では、投与量を減量し慎重に投与すること。1歳未満の患者の投与経験はない。[7.1参照]

<解説>

当初、本剤は投与開始時3～8歳の小児を対象としたピボタル試験が行われてきた。実施中の試験である190-203試験では、生後から18歳未満の被験者を対象としており、2歳未満の小児に関しては、「7. 用法・用量に関連する注意」に示した用量で本剤を投与しているが、これまでのところ1歳未満の患者の投与経験はない。

なお、幼児患者での安全性の結果は、年長の小児で観察された安全性プロファイルと一致していると考えられている。

- (8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない
- (2) 併用注意とその理由
設定されていない

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

[1.1、7.4、8.2参照]

<解説>

「1. 警告内容とその理由」参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	10%以上	0.1%以上10%未満
免疫系障害	過敏症 (38%)	
神経系障害	痙攣 (38%) てんかん 全身性强直性間代性発作 頭痛	ミオクローヌス 髄液細胞増加症
胃腸障害	嘔吐 (25%)	
全身障害及び投与部位の状態	発熱 (46%)	びくびく感
その他		医療機器の問題

<解説>

- 添付文書に記載したこれらの副作用は、2018年4月26日の時点で治験責任医師が評価した190-201試験及び190-202試験の統合データに基づいている。これらの副作用は、2例以上の被験者において認められた副作用事象を挙げている。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 一般的な注意

本剤の詳細な使用法は、投与ガイドを確認すること。

14.2 薬剤適用に関する注意

脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合又は感染症の兆候がないか頭皮を確認すること。これらの兆候が認められる場合には、本剤を投与しないこと。[2.2、8.1参照]

14.3 薬剤調製時の注意

14.3.1 本剤及びフラッシュ溶液の解凍

- (1) 本剤及びフラッシュ溶液は、室温で約60分かけて解凍する。バイアルを振盪しないこと。
- (2) 解凍後の本剤及びフラッシュ溶液は、直ちに使用すること。直ちに使用できない場合は、未開封バイアルを2~8℃で保管し、24時間以内に使用すること。

14.3.2 解凍した本剤バイアル及びフラッシュ溶液バイアルの確認

完全に解凍した本剤バイアル及びフラッシュ溶液バイアルの状態を確認し、溶液に変色や異物粒子の混入が認められる場合は、使用しないこと。なお、本剤は、無色~微黄色、澄明~僅かに乳白色である。セルリポナーゼ アルファが凝集した半透明の細い繊維や不透明の粒子を含む場合があるが、0.2µmフィルターで除去され、本剤の品質に影響はない。フラッシュ溶液は、無色澄明である。

14.4 薬剤投与時の注意

14.4.1 全般的な注意

- (1) 本剤及びフラッシュ溶液の投与は無菌的操作により行うこと。
- (2) 本剤及びフラッシュ溶液は外科的に留置した脳室アクセスデバイス（リザーバー及びカテーテル）を含む脳室内投与システムを用いて投与する（図1）。脳室アクセスデバイス、注入ポンプ及びチューブ等の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。
- (3) 脳室内投与システムに用いる医療機器は、本剤及びフラッシュ溶液との適合性の確認されたものを用いること。
- (4) 誤投与防止のために、本剤投与用シリンジ、フラッシュ溶液投与用シリンジ及び投与セット又は延長ラインに、「プリニューラ脳室内注射液150mg」、「フラッシュ溶液」及び「脳室内投与のみ」と記載されたラベルをそれぞれ貼付すること。
- (5) 本剤及びフラッシュ溶液は希釈や他の医薬品との混合はしないこと。
- (6) 本剤及びフラッシュ溶液は注入ポンプで投与し、ボラス又は手動で投与しないこと。
- (7) 注入ポンプは、閉塞を検知するために、アラーム音（閉塞アラーム）を設定して用いること。
- (8) 本剤を投与中は定期的に、漏出又は投与不具合の徴候がないか、脳室内投与システムを確認すること。

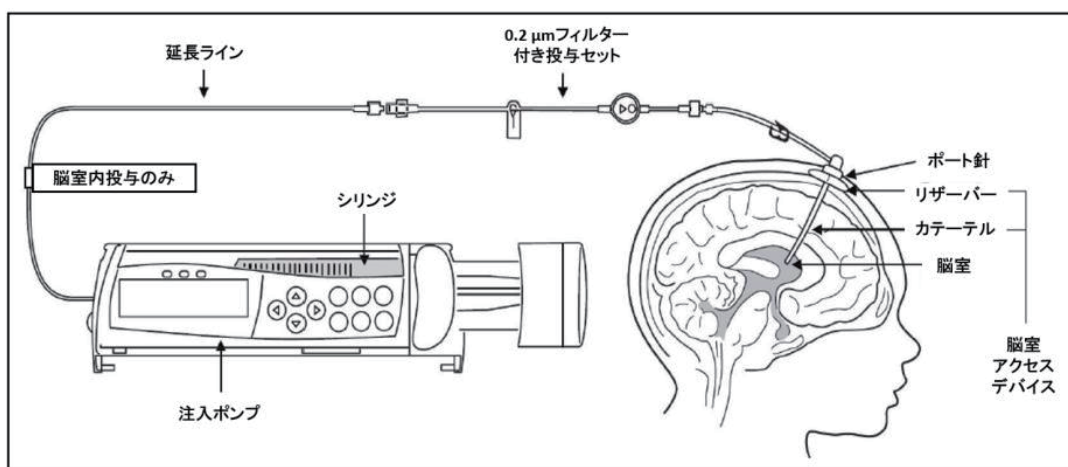


図1 脳室内投与システムの例

14.4.2 本剤の投与

- (1) シリンジに本剤を必要量（1回投与量が300mgの場合10mL、200mgの場合6.7mL、150mgの場合5mL、100mgの場合3.3mL）抜き取る。
- (2) 本剤を充填したシリンジを0.2µmフィルター付き投与セットに接続し、本剤で充填する。また、投与セットは延長ラインと接続することも可能である。
- (3) ポート針を脳室アクセスデバイスに挿入する。
- (4) 空のシリンジ（3mL以下）をポート針に接続し、脳脊髄液を0.5～1mL吸引し、脳室アクセスデバイスの開存性の確認及び感染症に関する検査を行うこと。なお、吸引した脳脊髄液を脳室アクセスデバイスに戻さないこと。[8.1参照]
- (5) 投与セットをポート針に取り付ける。
- (6) 本剤を充填したシリンジを注入ポンプに設置し、本剤を2.5mL/時間の速度で投与する。

14.4.3 フラッシュ溶液の投与 [7.6参照]

- (1) 脳室アクセスデバイスを含む全投与機器の充填量を合算して、脳室へ本剤を完全に投与するのに必要なフラッシュ溶液量を決定する。
- (2) 本剤の投与完了後、フラッシュ溶液バイアルから必要量をシリンジにとる。0.2µmフィルター付き投与セット又は投与セットにつないだ延長ラインに、シリンジを接続する。
- (3) フラッシュ溶液を充填したシリンジを注入ポンプに設置し、フラッシュ溶液を2.5mL/時間の速度で投与する。
- (4) 投与完了後、空になったシリンジを投与セット（又は延長ライン）から外す。
- (5) ポート針を外す。投与部位を適切に処置する。

12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない
- (2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 心血管系

①ダックスフンド¹²⁾

TPP1欠損及び野生型ダックスフンドにセルリポナーゼ アルファを隔週6箇月間、最高16mgで脳室内 (ICV) 持続投与、腰部髄腔内 (IT-L) 持続投与又は大槽内 (IT-C) ポーラス投与した。その結果、心拍数、心電図波形又は心超音波パラメーターにセルリポナーゼ アルファの投与に関連した影響は認められなかった。通常の生存期間以上生存したセルリポナーゼ アルファ投与TPP1欠損ダックスフンドに、約10箇月齢で心筋トロポニンIの上昇が認められたが、セルリポナーゼ アルファ投与に起因するものではなく、心臓でのCLN2の進行によるものと考えられた。

②カニクイザル¹¹⁾

カニクイザルにセルリポナーゼ アルファ (0、5、14又は20mg) を単回ICV持続投与した。その結果、心拍数又は心電図波形にセルリポナーゼ アルファの投与に関連した影響は認められなかった。

2) 呼吸器系⁸⁻¹³⁾

ダックスフンドの4試験^{*1}、並びにカニクイザルの2試験^{*2}において、セルリポナーゼ アルファの投与に関連した呼吸機能に対する影響の徴候は認められなかった。

※1 4試験：「0又は32mgを月1回3箇月間投与 (IT-Cポーラス投与)」、「0、4又は16mgを隔週9箇月間以上投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cポーラス投与)」、「最高48mgを隔週最長19箇月間投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cポーラス投与)」、「最高16mgを隔週6箇月間投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cポーラス投与)」

※2 2試験：「0、5、14又は20mgを単回投与 (ICV持続投与)」、「14mgを単回投与 (IT-L持続投与)」

3) 中枢神経系^{9, 10, 12)}

ダックスフンドの3試験^{*3}において、セルリポナーゼ アルファの投与に関連した中枢神経系への有害な影響の徴候は認められなかった。

TPP1欠損ダックスフンドでは、疾患進行による中枢神経系の変化 (運動失調、振戦、ミオクロヌス、固有位置感覚欠損及び視覚機能低下) が認められた。

※3 3試験：「0、4又は16mgを隔週9箇月間以上投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cポーラス投与)」、「最高48mgを隔週最長19箇月間投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cポーラス投与)」、「最高16mgを隔週6箇月間投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cポーラス投与)」

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) カニクイザルにおける単回脳室内投与試験¹¹⁾

カニクイザルにセルリポナーゼ アルファ (0、5、14又は20mg) を単回ICV持続投与した。その結果、一般症状、体重、摂餌量、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固能検査、尿検査、脳脊髄液の細胞数計測及び化学的検査においてセルリポナーゼ アルファに関連した変化は認められなかった。セルリポナーゼ アルファ 14mgを投与した動物で軽度の脳脊髄液中タンパク質及びアルブミンの増加が認められたが、用量反応性は認められなかった。

セルリポナーゼ アルファに関連した絶対・相対器官重量及び剖検所見の変化は認められなかった。脳、脊髓、脊髓神経根、末梢神経及び評価した標準的な組織パネルにセルリポナーゼ アルファに関連した病理組織学的影響はみられなかった。Fluoro-Jade B染色及びビルシヨウスキー銀染色では、溶媒対照群を含む全ての群でみられたICVカテーテルによる機械的損傷に伴う変化以外には、神経壊死又は変性は認められなかった。溶媒対照群を含む全ての動物で、脳内のICVカテーテルの経路に沿って、顆粒球浸潤及び神経変性の病理組織学的変化が観察されたが、セルリポナーゼ アルファ投与と関連はないと考えられた。GFAP免疫染色において、セルリポナーゼ アルファに関連した星状膠細胞増加は認められなかった。

試験を通じて、いずれの血漿及び脳脊髄液サンプルでも、抗セルリポナーゼ アルファ抗体は検出されなかった。

無毒性量 (NOAEL) は20mg/doseと推定された。

2) カニクイザルにおける単回腰部髄腔内投与試験⁸⁾

カニクイザルにセルリポナーゼ アルファ 14mgを単回IT-L持続投与した。その結果、一般状態、体重、摂餌量、脳脊髄液の細胞数計測、化学的検査、器官重量及び剖検所見においてセルリポナーゼ アルファに関連した変化は認められなかった。

脳及び脊髄を取り巻く髄膜に単核細胞浸潤が観察されたが、外因性タンパク質を脳脊髄液に投与した試験でみられる通常の変化と考えられ、有害所見とは判断されなかった。病理組織学的変化として、IT-Lカテーテルの周囲で軽微な結合組織の線維化、又はカテーテルを挿入した部位の脊髄神経根に神経線維変性が認められたが、これらの所見はカテーテル留置に起因し、セルリポナーゼ アルファに関連した変化ではないと考えられた。

無毒性量 (NOAEL) は14mg/doseと推定された。

(2) 反復投与毒性試験

1) TPP1欠損及び野生型ダックスフンドにおける3ヵ月間反復大槽内投与試験⁸⁾

TPP1欠損及び野生型 (正常) ダックスフンドにセルリポナーゼ アルファ (0又は32mg^{*}) を3箇月間毎月、合計4回にわたりIT-C投与した。

セルリポナーゼ アルファの反復投与後に過敏症反応が観察され、顔面浮腫、紅斑、蕁麻疹、粘膜蒼白化、嘔吐、頻脈及び血圧低下が観察された。

身体的検査及び神経学的検査において、正常動物では変化がみられず、TPP1欠損動物ではその病態と一致した。MRI検査でセルリポナーゼ アルファに関連した脳の形態学的異常は認められず、TPP1欠損動物では溶媒又はセルリポナーゼ アルファを投与したいずれの動物でも、CLN2疾患の進行に伴って7箇月齢までに、大脳及び小脳の萎縮が類似して認められた。剖検時にセルリポナーゼ アルファに関連した肉眼的所見又は変化はみられなかった。脳、脊髄、心臓、腎臓、肝臓及び肺に、セルリポナーゼ アルファ投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。TPP1欠損動物で観察された病理組織学的所見は全て、CLN2疾患の進行に伴う変化であり、神経細胞にライソゾーム蓄積物質を含んだ細胞質顆粒の病理組織学的変化が観察された。代表的なCNS炎症である星状膠細胞症がTPP1欠損動物に認められた。プルキンエ細胞の欠損で示される神経細胞壊死がTPP1欠損動物の小脳に認められた。正常動物では、星状膠細胞症や神経細胞壊死はみられなかった。投与部位の近傍に所見はみられなかった。

セルリポナーゼ アルファを投与した動物で血漿及び脳脊髄液中に抗セルリポナーゼ アルファ抗体が検出された。試験期間中にいずれの動物でも抗体価が上昇し、TPP1欠損動物では正常動物と比べて各タイムポイントで約10倍高かった。抗体価の上昇は過敏症反応の重症度増加と相関が認められた。

※ 1回目は23.5mg

2) 野生型及びTPP1欠損ダックスフンドにおける9ヵ月間反復脳室内投与試験⁹⁾

TPP1欠損及び野生型 (正常) ダックスフンドに、セルリポナーゼ アルファ (0、4又は16mg) を少なくとも9箇月間又はTPP1欠損動物の生涯にわたって2週間に1回、ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボラス投与した。

セルリポナーゼ アルファ投与に関連した体重、体重増加量、血液学的検査及び血液生化学的検査の変化はみられなかった。カテーテル感染が疑われた動物から採取した脳脊髄液中で、ICVカテーテルの長期間留置に起因する混合型髄液細胞増加が観察された。セルリポナーゼ アルファ16mgの反復投与により、軽度ないし中等度の過敏症反応が観察され、顔面浮腫、耳介・顔面の紅斑、蕁麻疹、血圧低下、下痢及び嘔吐などの症状が認められた。全ての動物において炎症反応を示す症状として、頸部知覚過敏、腰部知覚過敏、髄液細胞増加及び/又はICV/IT-Lカテーテル周囲の浮腫が観察され、投与後24時間以内に解消した。これらはICV/IT-Lカテーテルに関連すると考えられた。セルリポナーゼ アルファ投与に関連したライソゾーム蓄積物質の除去に起因する毒性作用はみられなかった。

剖検時に器官重量及び肉眼的所見の変化はみられなかった。明確にセルリポナーゼ アルファの作用を示すCNSの病理組織学的所見は認められなかった。病理組織学的検査では全ての動物で脳室系の近傍、脊髄並びにカテーテル留置経路に接する組織で炎症が認められ、ICVカテーテルの留置に起因すると考えられた。セルリポナーゼ アルファ投与に関連すると考えられるCNSの組織学的所見は、カテーテル留置経路に沿って局在し、上衣細胞消失、脳室炎、浮腫、細胞外液、血管周囲細胞浸潤 (同側性) が認められた。これらの脳の組織学的変化は、一般にセルリポナーゼ アルファ16mgを投与した動物と比べて4mgを投与した動物で所見が重篤であり、用量反応性は認められなかった。全てのTPP1欠損動物でCNS組織にCLN2疾患の進行に伴う組織学的変化が観察され、ライソゾーム蓄積物質の集積に起因する蛍光性の空胞形成、神経細胞脱落、神経線維変性及び神経膠細胞症が認められた。野生型の対照群で観察されたCNSの組織学的変化は、CLN2疾患に関連した変化がみられないことを除き、おおむねTPP1欠損動物と類似していた。

心臓、肺、腎臓、肝臓、大動脈、子宮頸、結腸、食道、胆嚢、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、卵巣、子宮、膵臓、下垂体、皮膚/皮下組織、胃、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱及び精巣には、セルリポナーゼ アルファに関連する病理組織学的所見は認められなかった。

神経学的な影響を検討するため免疫組織化学染色（グリア線維性酸性タンパク質 [GFAP]、小膠細胞症のマーカであるIBA1の免疫組織化学染色）を実施した結果、セルリポナーゼ アルファに関連した星状膠細胞症、小膠細胞症、若しくはCNSの形態学的変化はみられなかった。

セルリポナーゼ アルファを投与した動物の血漿及び脳脊髄液中で、抗セルリポナーゼ アルファ抗体が検出された。血漿中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は時間と共に100日目頃まで増加し、その後の試験期間中は維持された。脳脊髄液及び血漿中で、抗体価の範囲は同程度であった。

19例中5例が試験途中で安楽死され、1例が死亡したが、いずれもセルリポナーゼ アルファと関連がなく、IT-Cボラス投与で受けた傷害、ICVカテーテルの長期間留置に対する反応及び/又はCLN2疾患の進行に起因すると考えられた。

無毒性量（NOAEL）は16mg/doseと推定された。

3) ダックスフンドCLN2モデルを用いた44週間隔週脳室内持続投与試験¹⁰⁾

TPP1欠損ダックスフンドに動物の生涯にわたり、セルリポナーゼ アルファを最高48mgで隔週、ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボラス投与した。

体重、体重増加量、血液学的検査、血液生化学検査、眼科的検査、対光反射及び網膜電図において、セルリポナーゼ アルファに関連した変化や傾向はみられなかった。心筋トロポニンIの上昇が認められたが、セルリポナーゼ アルファに関連する変化ではなく、心臓でのCLN2疾患進行により引き起こされたと考えられた。脳脊髄液の細胞数や化学的検査で、セルリポナーゼ アルファに関連した影響は認められなかった。カテーテルに起因する反応が疑われた場合に実施した脳脊髄液の細胞数計測及び化学的検査の結果、全ての動物で脳脊髄液の混合型細胞増加がみられた。

セルリポナーゼ アルファの反復投与により、全例で軽度～中等度の過敏症反応が観察され、顔面浮腫、耳介・顔面の紅斑、頻脈、呼吸促進、蕁麻疹、血圧低下、下痢及び嘔吐などの症状が観察された。過敏症反応は投与量を2mgに減量して徐々に48mgまで戻すことにより軽減した。

剖検時に器官重量及び肉眼的所見の変化はみられなかった。セルリポナーゼ アルファの特有な作用を示す病理組織学的所見は認められなかった。病理組織学的検査によりカテーテル留置経路及び脳室近傍で炎症性変化が認められ、脳浮腫、星状膠細胞症、小膠細胞症、線条体壊死などがみられた。また、全ての動物でCLN2疾患の進行を示す変化（深部大脳皮質の星状膠細胞症、神経細胞消失及び蛍光性ライソゾーム蓄積物質の集積）が観察された。

心臓、肺、腎臓、肝臓、大動脈、子宮頸、結腸、食道、胆嚢、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、卵巣、子宮、膵臓、下垂体、皮膚/皮下組織、胃、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱及び精巣など、検査した他のいずれの器官でも、セルリポナーゼ アルファに関連した病理組織学的所見は観察されなかった。

セルリポナーゼ アルファを投与した全ての動物の血漿及び脳脊髄液中で、抗セルリポナーゼ アルファ抗体が検出された。脳脊髄液中の平均抗体価は血漿中より3.6倍低値であった。血漿及び脳脊髄液中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体価は試験期間を通じて維持された。脳脊髄液及び血漿中の最初の抗セルリポナーゼ アルファ抗体発現と過敏症反応に相関がみられた。

無毒性量（NOAEL）は48mg/doseと推定された。

4) ダックスフンドCLN2モデルを用いた39週間脳室内持続投与試験¹²⁾

TPP1欠損及び野生型（正常）ダックスフンドに、セルリポナーゼ アルファを最高16mgで隔週、4箇月齢からICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボラス投与した。

体重、体重変化、心電図あるいは血液学的・臨床生化学的パラメーターにセルリポナーゼ アルファに関連した変化又は傾向は認められなかった。全ての血液学的パラメーターは正常な参照値の範囲内であった。TPP1欠損の1例で心筋トロポニンがわずかに上昇したが、セルリポナーゼ アルファに関連した変化ではなく、心臓でのCLN2疾患進行と関連する可能性が高いと考えられた。試験期間中、これ以外の血液生化学的パラメーターは全て正常値の範囲内であった。カテーテルに関連する反応が疑われた場合に実施した脳脊髄液の化学的パラメーター及び細胞数検査の結果、全ての動物で脳脊髄液の混合型細胞増加が認められた。

剖検時に器官重量及び肉眼的所見の変化はみられなかった。病理組織学的検査では、野生型動物でIT-Lカテーテルの周囲に軽度の細胞浸潤、小膠細胞症及びカテーテル留置経路の炎症が認められた。TPP1欠損動物では、蛍光性蓄積物質の集積、星状膠細胞症、神経線維変性及び神経細胞脱落などの、CLN2疾患の進行に伴う多数のCNSの組織学的変化が認められた。

心臓、肺、腎臓、肝臓及び脾臓には、セルリポナーゼ アルファに関連した病理組織学的所見は認められなかった。

セルリポナーゼ アルファを投与した全ての動物の血漿及び脳脊髄液中で、抗セルリポナーゼ アルファ抗体が検出された。脳脊髄液中の平均抗体価は、野生型動物と比べてTPP1欠損動物が5.7倍高かった。血漿中の平均抗体価は野生型動物と比べてTPP1欠損動物で7.6倍高かった。一旦抗体が産生されると、脳脊髄液及び血漿中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体価は、全ての動物でその後の試験期間中維持された。TPP1欠損動物の脳脊髄液中の平均抗体価は血漿中抗体価と比べて2.2倍低く、野生型動物の脳脊髄液中抗体価は血漿中抗

体価と比べて1.7倍低かった。

(3) **遺伝毒性試験**

遺伝毒性試験は実施していない。

(4) **がん原性試験**

がん原性試験は実施していない。

(5) **生殖発生毒性試験**

CLN2患者は早期に死亡し寿命が短いため、生殖発生毒性試験は実施していない。

(6) **局所刺激性試験**

独立した局所刺激性試験は実施していない。投与部位の病理組織学的検査については「(1) 単回投与毒性試験」及び「(2) 反復投与毒性試験」を参照。

(7) **その他の特殊毒性**

免疫毒性

反復投与毒性試験の病理組織学的検査で免疫系に及ぼす影響を評価した結果、影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

[製剤]

グリニューラ[®]脳室内注射液150mg：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

[有効成分]

セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）：劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

-20℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2017年4月27日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2019年9月20日

承認番号：30100AMX00236000

薬価基準収載年月日：2019年11月19日

販売開始年月日：2020年1月6日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2019年9月20日～2029年9月19日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準記載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ブリニューラ® 脳室内注射液 150mg	3959422A1028	3959422A1028	1990171010101	629901701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 承認時評価資料 (190-201試験)
- 2) 承認時評価資料 (190-202試験)
- 3) 承認時評価資料 (190-203試験)
- 4) 承認時評価資料 (190-901試験)
- 5) Golabek 他: J Biol Chem 280 (2005) 7550
- 6) Sleat 他: Science 277 (1997) 1802
- 7) Wlodawer 他: BMC Structural Biology 3 (2003) 8
- 8) 承認時評価資料 (0190-09-066試験)
- 9) 承認時評価資料 (0190-10-077試験)
- 10) 承認時評価資料 (0190-12-009試験)
- 11) 承認時評価資料 (0190-09-071試験)
- 12) 承認時評価資料 (190-12-027試験)
- 13) 承認時評価資料 (190-011-046 試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2018年9月30日時点において、本剤は以下の表に示す5つの国／地域で承認されている。

国又は地域	承認日	販売名	承認効能・効果	承認用法・用量																	
米国	2017年 4月27日	Brineura	本剤は、遅発性幼児型セロイドリポフスチン症2型である3歳以上の症候性小児患者において、歩行喪失を遅延させることが示されている。セロイドリポフスチン症2型は、トリペプチジルペプチダーゼ1欠損症としても知られる。	3歳以上の小児患者における本剤推奨用量は、脳室内投与による300mg隔週1回投与である。																	
欧州連合 (EMA)	2017年 5月30日	Brineura	本剤は、トリペプチジルペプチダーゼ1欠損症としても知られるセロイドリポフスチン症2型疾患の治療が適応となる。	<p>推奨用量は、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として300mgを隔週1回脳室内投与する。2歳未満の患者では、低用量が推奨される。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢群</th> <th>隔週投与量 (mg)</th> <th>本剤の用量 (mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>出生～月齢6ヵ月未満</td> <td>100</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>月齢6ヵ月～1歳未満</td> <td>150</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1歳～2歳未満</td> <td>200（最初の投与4回分）</td> <td>6.7（最初の投与4回分）</td> </tr> <tr> <td>300（その後の投与分）</td> <td>10（その後の投与分）</td> </tr> <tr> <td>2歳以上</td> <td>300</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	年齢群	隔週投与量 (mg)	本剤の用量 (mL)	出生～月齢6ヵ月未満	100	3.3	月齢6ヵ月～1歳未満	150	5	1歳～2歳未満	200（最初の投与4回分）	6.7（最初の投与4回分）	300（その後の投与分）	10（その後の投与分）	2歳以上	300	10
年齢群	隔週投与量 (mg)	本剤の用量 (mL)																			
出生～月齢6ヵ月未満	100	3.3																			
月齢6ヵ月～1歳未満	150	5																			
1歳～2歳未満	200（最初の投与4回分）	6.7（最初の投与4回分）																			
	300（その後の投与分）	10（その後の投与分）																			
2歳以上	300	10																			
ウクライナ	2018年 7月13日	Brineura	本剤は、トリペプチジルペプチダーゼ1欠損症としても知られるセロイドリポフスチン症2型疾患の治療が適応となる。	<p>推奨用量は、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として300mgを隔週1回脳室内投与する。2歳未満の患者では、低用量が推奨される。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢群</th> <th>隔週投与量 (mg)</th> <th>本剤の用量 (mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>出生～月齢6ヵ月未満</td> <td>100</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>月齢6ヵ月～1歳未満</td> <td>150</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1歳～2歳未満</td> <td>200（最初の投与4回分）</td> <td>6.7（最初の投与4回分）</td> </tr> <tr> <td>300（その後の投与分）</td> <td>10（その後の投与分）</td> </tr> <tr> <td>2歳以上</td> <td>300</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	年齢群	隔週投与量 (mg)	本剤の用量 (mL)	出生～月齢6ヵ月未満	100	3.3	月齢6ヵ月～1歳未満	150	5	1歳～2歳未満	200（最初の投与4回分）	6.7（最初の投与4回分）	300（その後の投与分）	10（その後の投与分）	2歳以上	300	10
年齢群	隔週投与量 (mg)	本剤の用量 (mL)																			
出生～月齢6ヵ月未満	100	3.3																			
月齢6ヵ月～1歳未満	150	5																			
1歳～2歳未満	200（最初の投与4回分）	6.7（最初の投与4回分）																			
	300（その後の投与分）	10（その後の投与分）																			
2歳以上	300	10																			

国又は地域	承認日	販売名	承認効能・効果	承認用法・用量		
ブラジル	2018年 7月16日	Brineura	本剤は、トリペプチジルペプチダーゼ1欠損症としても知られるセロイドリポフスチン症2型疾患の治療が適応となる。	推奨用量は、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として300mgを隔週1回脳室内投与する。2歳未満の患者では、低用量が推奨される。		
				年齢群	隔週投与量 (mg)	本剤の用量 (mL)
				出生～月齢6ヵ月未満	100	3.3
				月齢6ヵ月～1歳未満	150	5
				1歳～2歳未満	200（最初の投与4回分） 300（その後の投与分）	6.7（最初の投与4回分） 10（その後の投与分）
2歳以上	300	10				
オーストラリア	2018年 8月10日	Brineura	本剤は、トリペプチジルペプチダーゼ1欠損症としても知られるセロイドリポフスチン症2型疾患の治療が適応となる。	推奨用量は、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として300mgを隔週1回脳室内投与する。2歳未満の患者では、低用量が推奨される。		
				年齢群	隔週投与量 (mg)	本剤の用量 (mL)
				出生～月齢6ヵ月未満	100	3.3
				月齢6ヵ月～1歳未満	150	5
				1歳～2歳未満	200（最初の投与4回分） 300（その後の投与分）	6.7（最初の投与4回分） 10（その後の投与分）
2歳以上	300	10				

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

1) 本邦添付文書抜粋

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断する場合にのみ投与する。妊娠女性は臨床試験では除外されている。本剤を使用した動物による生殖発生毒性試験は実施されていない。

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。

2) 米国添付文書抜粋

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Brineura use in pregnant women to inform a drug-associated risk of pregnancy-related outcomes. Animal reproduction studies have not been conducted using cerliponase alfa.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of cerliponase alfa in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. The lack of clinical data during lactation precludes a clear determination of the risk of Brineura to an infant during lactation; therefore, the development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Brineura and any potential adverse effects on the breastfed infant from Brineura or from the underlying maternal condition.

3) 欧州添付文書抜粋

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of Brineura in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted using Brineura. It is not known whether Brineura can cause foetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Brineura should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Breast-feeding

There are no data on the presence of cerliponase alfa in human milk, the effects of cerliponase alfa on the breastfed child, or the effects of cerliponase alfa on milk production. Breastfeeding should be discontinued during treatment with Brineura.

Fertility

No fertility studies with cerliponase alfa have been conducted in animals or humans.

(2) 小児への投与に関する情報

1) 本邦添付文書抜粋

9.7 小児等

2歳未満の患者では、投与量を減量し慎重に投与すること。1歳未満の患者の投与経験はない。[7.1参照]

2) 米国添付文書抜粋

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Brineura have been established in pediatric patients 3 years of age and older. Pediatric use of Brineura to slow the loss of ambulation in symptomatic pediatric patients 3 years of age and older with late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2), also known as tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) deficiency, is supported by a non-randomized single-arm dose escalation clinical study with extension in patients with CLN2 disease and compared to untreated patients with CLN2 disease from an independent natural history cohort [see *Clinical Studies (14)*]. Safety and effectiveness in patients less than 3 years of age have not been established.

3) 欧州添付文書抜粋

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

The safety and efficacy of Brineura in children less than 3 years of age has not yet been established. Limited data are available for children aged 2 years and no clinical data is available in children below 2 years of age (see section 5.1). The posology proposed in children below 2 years has been estimated based on brain mass.

Treatment of Brineura was initiated in children 2 to 8 years of age in clinical studies. There is limited data in patients older than 8 years of age. Treatment should be based on the benefits and risks to the individual patient as assessed by the physician.

The posology selected for patients is based on age at time of treatment and should be adjusted accordingly (see Table 1). In patients less than 3 years of age the recommended dose is in accordance with the posology used in the ongoing clinical study 190-203, see section 5.1.

Table 1: Dose and volume of Brineura

Age groups	Total dose administered every other week (mg)	Volume of Brineura solution (ml)
Birth to < 6 months	100	3.3
6 months to < 1 year	150	5
1 year to < 2 years	200 (first 4 doses) 300 (subsequent doses)	6.7 (first 4 doses) 10 (subsequent doses)
2 years and older	300	10

ⅩⅢ. 備考

その他の関連資料

投与ガイド (<http://www.bmrn.co.jp/>を参照)

B:OMARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

〒151-0053 東京都渋谷区代々木2丁目11番17号
ラウンドクロス新宿

2020年1月作成
BN-002A