ブリニューラ®脳室内注射液150 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BioMarin Pharmaceutical Japan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。

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯....4
1.5.1 起原又は発見の経緯....4
1.5.2 開発の経緯....4
1.5.3 開発の経緯図....14
1.5.4 有用性及び特徴....15
1.5.5 参考文献....16

表目次

表 1.5-1 臨床データパッケージ....13

図目次

図 1.5-1 本剤の開発の経緯....14

略号一覧

略称・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
BioMarin 社	BioMarin Pharmaceutical Inc.	-
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI-M6PR	cation independent mannose 6-phosphate receptor	カチオン非依存性マンノース 6 リン酸受容体
CLN	neuronal ceroid lipofuscinoses	セロイドリポフスチン症
CLN2	neuronal ceroid lipofuscinosis type 2	セロイドリポフスチン症 2 型
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
DEM-CHILD	A Treatment-Oriented Research Project of NCL Disorders as a Major Cause of Dementia in Childhood	-
ERT	enzyme replacement therapy	酵素補充療法
ML	motor and language	運動・言語
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCL	neuronal ceroid lipofuscinoses	セロイドリポフスチン症
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
rhTPP1	recombinant human tripeptidyl peptidase-1	遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ 1
TAb	total antibody	総抗薬物抗体
TPP1	tripeptidyl peptidase-1	ヒトトリペプチジルペプチダーゼ 1

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

BioMarin Pharmaceutical Inc.（BioMarin 社）は、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)薬として、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）（BMN 190、以下、本剤）を開発した。

本剤は、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）である。rhTPP1 は、酵素的に不活性な 544 個のアミノ酸からなる前駆体（プロ酵素）として生成される。ペプチド鎖の分子量は 59307.68 である。プロ酵素は、ライソゾーム内に取り込まれた後、生体内で活性化され、成熟活性プロテアーゼを形成する。活性 TPP1 は、本疾患に関連するライソゾーム蓄積物質を異化して疾患に関連する炎症を減少させる。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 セロイドリポフスチン症 2 型

CLN2 はセロイドリポフスチン症（NCL 又は CLN）の一種であり、その大部分は遅発性乳児型である。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、*CLN2* 遺伝子の変異によって発現する。*CLN2* 遺伝子変異により TPP1 が欠損すると、通常はこの酵素によりライソゾーム内で代謝されるべき老廃物が多くの器官で細胞内に蓄積する。中枢神経で蓄積すると神経変性症状を引き起こす。

CLN2 を有する乳児では、生後 1 年にわたり正常な精神運動の発達が認められた(Kohlschütter et al. 2016)。CLN2 は通常、2～4 歳の間に痙攣発作及び／又は運動失調、並びに言語発達遅滞を伴い発症する。これまでの報告によると、初回臨床症状が発現する年齢の中央値は 35 箇月であった（Nickel et al. 2018)。
現在までに明確な疾患ステージは提唱されていないが、古典的な型は下記の 3 つのステージから成ると考えられている（Nickel et al. 2018)。

早期ステージ
言語発達遅滞は最初の CLN2 関連症状と考えられ、83%もの患者に認められている(Kohlschütter et al. 2016、Nickel et al. 2018、Chang et al. 2011、Pérez-Potayo et al. 2013)。初期言語発達遅滞は、1）月齢 18 箇月で最初の単語を習得する又は習得しない、2）2 歳で最初の二語文を習得する又は習得しない、3）3 歳で最初の完全文を習得する又は習得しない、として定義される（Nickel et al. 2018)。言語発達遅滞に加え、言語退行が見られることもある（Kohlschütter et al. 2016)。言語発達への影響は CLN2 疾患の初期症状と考えられるが、痙攣発作も初期症状として高頻度に認められる（Nickel et al. 2018)。CLN2 疾患では、全身性強直性間代性発作、欠神発作、ミオクローヌス発作、脱力発作、間代発作及び強直性発作を含め、型の異なる痙攣発作が認められて

いる（Worgall et al. 2007、Schulz et al. 2018）。

急激な疾患進行ステージ

症状発現後 2～3 年で運動機能及び言語の退行が見られる（Kohlschütter et al. 2016、Chang et al. 2011）。痙攣発作は難治性となり、管理に複数の薬剤使用を要するなど CLN2 疾患の進行が見られる（Schulz et al. 2013）。本ステージでは、運動機能障害（運動失調、ミオクローヌス、痙直及びジストニア等）を発現することがある。患者には認知障害、睡眠障害、既習得のマイルストーンの喪失が見られる（Kohlschütter et al. 2016、Chang et al. 2011、Mole et al. 2001）。筋骨格系（ジストニア、痙直、関節拘縮）、胃腸系（便秘、逆流、消化不全）及び尿生殖器系（尿貯留）への影響から疼痛が増すことがあり、次第にコミュニケーションが困難となる（Williams et al. 2017）。

末期ステージ

末期ステージの CLN2 患者は、失明、寝たきり及びコミュニケーション不能となる（Chang et al. 2011、Williams et al. 2017）。成長維持及び十分な水分確保のため、栄養補助が必要となる。患者に嚥下不能、嚥下障害の徴候、食事困難、顕著な体重減少及び／又は栄養失調が見られた場合、チューブによる食物摂取が必要不可欠となる（Chang et al. 2011、Williams et al. 2017、Steinfeld et al. 2002）。嚥下困難は誤嚥リスクを増大させ（Williams et al. 2017）、運動機能障害が持続すると四肢痙直、体幹筋緊張低下及び頭位維持不能に至る（Kohlschütter et al. 2016、Chang et al. 2011）。視力障害が顕著になり失明に至る（Kohlschütter et al. 2016、Chang et al. 2011、Orlin et al. 2013）。また、視力喪失は運動機能喪失よりも緩徐に進行することが報告されている（Chang et al. 2011）。不動による褥瘡性潰瘍が更なる疼痛の要因となることがある（Williams et al. 2017）。本患者集団の主な死因は、心肺不全、誤嚥性肺炎に伴う敗血症等である（Williams et al. 2017）。最初の症状発現時から死亡までの期間の中央値（標準誤差）は、7.8（0.9）年であった（Nickel et al. 2018）。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、CLN2 が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 に関する疫学調査の大部分は分子診断が使用される以前に実施されたものであるが、ドイツでは出生児 10 万人あたり約 0.46 人の発生率と示唆されており、北欧では 100 万人あたり 0.6～0.7 人の有病率と推定されている（Claussen et al. 1992、Uvebrant et al. 1997）。また米国では、CLN2 の発生率は出生児 10 万人あたり約 0.5 人と推定されている（Claussen et al. 1992）。疫学的な推定は特定された患者数に基づいていることから、診断が未確定の患者や確定診断の遅れている患者が更に存在すると考えられるが、CLN2 が希少疾患であることには違いない。

現在、日本で CLN2 の発生率及び有病率を調査した公表論文は見当たらない。厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業「ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究」（平成 13 年度 総括・分担研究者報告書）（Eto et al. 2001）として、2001 年に実施された全国疫学調査では NCL 患者は 21 人確認されており、CLN2 は NCL 全体の約 25%を占めるとの報告

（Warrier et al. 2013）から、当該全国疫学調査においてNCLとして診断された患者の一部にCLN2患者が含まれている可能性がある。

本剤は、「CLN2の治療」の効能・効果で2013年3月12日に欧州医薬品庁の希少疾病用医薬品委員会により希少疾病用医薬品に指定され、同じ効能・効果で2013年4月1日に米国で希少疾病用医薬品に指定された。また、日本ではCLN2は難病指定されており、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た。

なお、現時点で確定診断されている日本人のCLN2患者は3例であり、1例がドイツで本剤の臨床試験（190-201試験及び190-202試験）に参加している。他の2例は、190-201試験完了後に確定診断され、担当医師の希望で独立した臨床研究として日本で本剤の投与を受けている。

1.5.2.2 セロイドリポフスチン症2型の治療の現状及び課題

CLN2の管理に関するガイドラインは世界的に見ても開発されていないが、近年のデータによると、世界中の専門医の間で理学療法、作業療法、言語療法、薬物療法（栄養、胃腸、分泌物の管理）については一致している（Williams et al. 2017）。本評価は8カ国（米国、ドイツ、英国、イタリア、オーストラリア、アルゼンチン、ロシア、トルコ）の専門医23名からの情報に基づいており、彼らの専門領域・分野は、神経学（小児神経学）、小児緩和ケア、遺伝学、理学療法、小児集中治療／小児心臓病学、小児栄養士、神経障害学、小児疼痛管理、小児学、眼科学、神経心理学、睡眠医学等である。特に痙攣の管理については、副作用との兼ね合いはあるものの抗てんかん薬の使用が専門医の間で合意された。したがって、最も重症で生命を脅かす痙攣を軽減すること、及び生活の質を維持することによって患者の健康に対する痙攣の影響を最小化することができると考えられている。この合意が世界中の医療機関で抗てんかん薬（クロバザム、バルプロ酸ナトリウム、及びベンゾジアゼピン誘導体）の使用につながっているが、これらの薬物療法は対処療法の域に留まっている。

臨床経過が急激で避け難く、不可逆的な神経変性疾患の進行を特徴とするCLN2では、疾患進行の安定化を図ることが実質的な臨床的有用性につながると考えられてきたが、上述のとおり、利用可能な治療法は国内外とも長らく対症療法及び緩和療法のみであった。日本で疾患進行の主原因に対する治療の選択肢はない。

本剤（販売名Brineura）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。本剤の国際誕生日は2017年4月27日（米国の承認日）である。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。

1.5.2.3 品質に関する試験の経緯

本剤の有効成分である rhTPP1 は、中性 pH では活性のない酵素前駆体（チモーゲン）として CHO 細胞により産生される。rhTPP1 は翻訳後に修飾され、N-結合型糖鎖が付加される。この修飾は、rhTPP1 がカチオン非依存性マンノース 6 リン酸受容体（CI-M6PR）を介してライソゾーム内に取り込まれる際に重要な役割を果たしている（Golabek et al. 2005）。本剤は 544 残基のアミノ酸からなる非活性型酵素前駆体（分子量：59 kDa）であり、CI-M6PR を介してライソゾーム内に取り込まれ、酸性環境下で 176 残基のプロペプチド断片が切離されることで、368 残基のアミノ酸からなる活性型酵素となる（Golabek et al. 2004、Guhaniyogi et al. 2009、Sleat et al. 1997、Wlodawer et al. 2003）。活性化された rhTPP1 は、基質特異性は不明であるが、標的タンパク質の N 末端からトリペプチドを切離する。本剤の糖鎖プロファイルは、一貫したライソゾーム取込み及び活性化をもたらす。

脳室内投与時に脳に与える物理的及び化学的影響を最小限にするため、本剤の有効成分以外の含有成分を脳脊髄液（CSF）と同様の組成とした。すなわち、有効成分である rhTPP1 の製剤化には CSF と同じ浸透圧比、電解質組成（Cl^-、Mg^{2+}、Ca^{2+}、K^+及びNa^+）を有する pH 6.5 緩衝系を使用した。いずれの添加剤もヒト及び動物由来ではなく、公定書で規定された品質であった。臨床試験用製剤と市販製剤の間で製剤処方に変更はなかったため、バイオアベイラビリティー試験及び生物学的同等性試験は不要と判断し、実施しなかった。

本剤の原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法を開発し、バリデーションを実施している。安定性試験については、長期安定性試験及び加速試験を実施している。

1.5.2.4 非臨床試験の経緯

本剤の薬理学、薬物動態及び毒性学的特徴は、正常及び疾患モデル動物で広範に評価された。非臨床試験で評価した本剤の有効性及び安全性プロファイルより、小児 CLN2 患者に 960 mg までの用量での本剤の隔週 1 回長期脳室内投与の妥当性が裏付けされた。

1.5.2.4.1 薬理試験

CLN2 のげっ歯類及び非げっ歯類動物モデルでは、本剤の中枢神経系への投与の薬力学的効果により、疾患進行の顕著な抑制、並びに臨床への外挿が可能な運動機能、歩様、認知機能、脳の形態及び生存期間の薬理学的エンドポイントの改善がもたらされた。

1.5.2.4.2 薬物動態試験

薬物動態の結果から、ヒトと同様な CSF 動態を示すイヌ又はサルに本剤を単回脳室内（約 4 時間）持続投与又は髄膜内/腰椎持続投与したとき、CSF 中の本剤濃度はライソゾームの K_{uptake}（細胞に最大取込み量の 50%が取り込まれる物質濃度）以上の濃度を 48～72 時間持続した。血漿

中本剤濃度はCSF中の濃度の1/100から1/1000倍であった。CSF中の本剤濃度が持続することにより、本剤の脳への分布及びライソゾームへの取り込みの期間も持続することが考えられる。イヌ及びサルに本剤を脳室内又は髄膜内投与したとき、脳の各部位へ広く分布した。本剤を脳室内持続投与したときの薬物動態（PK）及び組織分布の結果は、CLN2患者に本剤を隔週1回脳室内持続投与（約4時間）することを支持する結果である。中枢神経系（CNS）組織における本剤の平均半減期は約2週間であり、隔週1回の投与により、投与から次の投与までCNSにおいて本剤を高い濃度に維持できると考えられる。

1.5.2.4.3 毒性試験

本非臨床試験プログラムで本剤に関連した毒性は認められなかった。非臨床試験で以下の4所見が明らかとなった。1）カニクイザル及びダックスフンドで、CNSカテーテル及び投与部位に隣接して投与器具に起因する炎症が認められた。2）本剤の反復投与後に、野生型及びTPP1欠損ダックスフンドの血漿及びCSF中で抗薬物抗体（ADA）が検出された。3）ダックスフンドで、異種のヒトタンパク質を反復投与したことにより過敏症反応が発現した。4）本剤の反復投与後に、CSF中の本剤濃度及び用量依存的なCNS組織中分布は明らかに維持されたが、血漿中の曝露量は低下した。溶媒対照群を含む全動物でCNSカテーテルに隣接して炎症が認められたが、CNSに投与器具を留置したこと（若しくは、CNSに外因性の異種タンパク質を直接投与したこと）により予想された結果である。（Butt 2011）。野生型及びTPP1欠損動物で、異種のヒトタンパク質に対する過敏症反応が認められた。この変化はイヌの疾患モデルにヒトERT薬を投与後に一般的に見られる変化であり（Shull et al. 1994、Brooks 1999）、抗ヒトタンパク質抗体の産生との関連が考えられる。本非臨床試験プログラムでは、本剤に関連したCNS及び全身器官の毒性、又は急速なライソゾーム蓄積物質の除去などの過剰な薬理作用に起因する毒性は見られなかった。長期の非臨床試験で使用したCNS投与器具は、臨床用のCNS投与器具と同一原理で類似デザインの脳室カテーテル及び投与ポートを使用した。

本剤を脳室内持続投与したイヌの血漿及びCSF中で、それぞれ14及び29日目にADAが初めて検出された。抗薬物抗体価は、おおむね100日目まで時間と共に上昇し、その後は試験期間中安定して維持された。抗体価の範囲はCSF中と血漿中で類似していた。4及び10 mgを投与した動物では、10日目までの血漿中の本剤曝露量の低下とADAの存在に相関が見られた。しかし、本剤16 mgを投与した動物で10日目まで、CSF中のADAの存在と薬物濃度の減少に相関は見られなかった。

1.5.2.5 臨床試験の経緯

1.5.2.5.1 海外での経緯及び臨床的根拠

本剤の臨床開発（第1/2相）は、2013年9月にBioMarin社が米国、ドイツ、イタリア、及び英国で開始した（190-201試験）。190-201試験は多施設国際共同試験として実施した第1/2相非盲検用量漸増試験であり、遅発性乳児型CLN2患者を対象に本剤の安全性、忍容性、PK、及び有

効性を評価した。また、CLN2 患者における本剤の長期有効性及び安全性を検討するため、190-201 試験の継続投与試験として当該試験を完了した被験者を対象に 190-202 試験を 2015 年 2 月に開始した（本申請時点で継続中）。さらに、190-201 試験に登録された患者の兄弟姉妹（1 歳以上）を対象に本剤治療の安全性及び有効性を評価することを目的とした多施設国際共同試験の第 2 相非盲検試験（190-203 試験）を 2016 年 1 月に開始した（本申請時点で継続中）。

日本における臨床開発は、当時は CLN2 患者数が非常に限られていることから、日本人を対象とした臨床試験は、実施不可能と判断し断念した。190-201 試験期間中に CLN2 と確定診断された患者が 1 例確認され、この日本人患者はドイツに一時的に移住し、ハンブルグの実施医療機関で 190-201 試験及び 190-202 試験に参加した。

本申請には上記 3 試験データが含まれる。このうち、1 試験（190-201 試験）は終了しており、2 試験（190-202 試験及び 190-203 試験）は継続中である。本申請には本剤の投与を受けた 28 例の臨床データが含まれており、うち 23 例（日本人被験者 1 例を含む）の投与期間は 96 週間以上である。本申請では、本剤の有効性及び安全性について、完了した 190-201 試験のデータ、並びに継続中の 190-202 試験及び 190-203 試験の中間解析データ（データカットオフはいずれも 2016 年 11 月 1 日）を用いて評価した。

この他、CLN2 患者集団の理解をより深めるため、自然経過解析（190-901 試験）を実施した。この解析は 2 つのパートから構成される。1 つはドイツのハンブルグのデータベースに基づく 29 例等を対象とした初回解析（報告書作成日は 2015 年 6 月 30 日）、もう 1 つは臨床コンソーシアムである DEM-CHILD（A Treatment-Oriented Research Project of NCL Disorders as a Major Cause of Dementia in Childhood）（Nickel et al. 2018）の統合データベースに基づく 49 例（うち 26 例は初回解析と同じ患者）を対象とした補遺解析（報告書作成日は 2017 年 7 月 21 日）である。

本剤の臨床試験のデザインは、国際的な医学専門家の意見を取り入れて作成し、欧米の規制当局との相談結果に基づき検討・修正を加えた。

主な選択基準は広範で、TPP1 酵素活性の欠損又は遺伝子型検査に基づく CLN2 の診断が書面で得られており、疾患特異的な評価尺度によるベースラインの運動及び言語機能の評価が軽度～中等度である CLN2 患者を対象とした。国際共同試験であり、試験間で選択基準の幅が広く、ベースライン特性が一致し、また、自然経過観察データと比較して対象集団の年齢範囲が広く、疾患重症度が多様であることから、国際的な CLN2 患者集団を反映していると考えられる。

1.5.2.5.2 第 1/2 相海外臨床試験（190-201 試験）

本試験は、CLN2 患者に本剤 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与したときの安全性、忍容性、PK、及び有効性を評価した非盲検投与試験である。本試験は低用量（30 mg 及び 100 mg）で開始し、独立データモニタリング委員会が低用量の安全性を確認した後にすべての被験者に対して治療用量（300 mg）まで増量した本剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価するためにデザインされた。本試験の固定用量投与期では、いずれの被験者でも 300 mg を 14 日間隔で 48 週間

（24 回）投与した。固定用量投与期に先立つ用量漸増期では、各コホートの被験者に 30 mg、100 mg 及び／又は 300 mg を投与し、各投与量による治療期間は 4～22 週間とした。

本剤 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与したときの忍容性は概ね良好であり、治験薬と関連のある主な有害事象は、発熱（46%）、過敏症（33%）、痙攣発作（33%）、てんかん（17%）、頭痛（13%）及び嘔吐（13%）であった。有効性は改良 CLN2 臨床評価尺度を用いて評価し、48 週間あたりの無治療の自然経過患者データと比較した。「治療効果あり」の定義を 2 点以上の不可逆的低下が見られない、又は 1 点以上の不可逆的低下が見られないとした場合のレスポンダーの割合は、いずれも対照である無治療の自然経過患者と比較して統計学的有意に高かった（それぞれ 87%、$p = 0.0002$ 及び 65%、$p < 0.0001$）。治療効果の解析結果は、解析方法又は解析対象集団によらず頑健であり、いずれの結果も良好であった。

1.5.2.5.3 海外長期継続投与試験（190-202 試験）

本試験は、190-201 試験を完了した CLN2 患者に本剤を投与したときの安全性及び有効性を評価した、継続中の第 1/2 相非盲検多施設共同継続投与試験である。190-202 試験の被験者全例が本剤 300 mg を 14 日間隔で投与され、データカットオフ時（2016 年 11 月 1 日）の最長の投与期間は 240 週間であった。

本剤 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与する継続投与試験（継続中）の中間解析の結果、忍容性は概ね良好であった。運動・言語（ML）尺度に基づくレスポンダーの割合及び ML 尺度の低下率を評価した結果、本剤投与は疾患進行に対して臨床的に重要かつ持続的な治療効果を発揮した。

1.5.2.5.4 第 2 相海外臨床試験（190-203 試験）

本試験は継続中の第 2 相非盲検試験であり、190-201 試験に登録された患者の 1 歳以上の兄弟姉妹で本剤の安全性及び忍容性を評価するために計画した。本剤の有効性については、可能であれば無治療の自然経過患者や罹患した兄弟姉妹と比較して、疾患進行の遅延を評価することとした。本剤は、300 mg を 14 日間隔で脳室内投与し、治療期間は 96 週間とした。なお、本試験では 2016 年 11 月 1 日のデータカットオフ後、対象の年齢を生後から 18 歳未満とした上で、190-201 試験に登録された患者の兄弟姉妹との条件を撤廃した。

継続中である本試験の中間報告の結果では、本剤 300 mg を 14 日間隔で最大 38 週間、脳室内投与したときの忍容性は全般的に問題なく、新たな安全性上の所見は認められなかった。

1.5.2.5.5 自然経過非介入試験（190-901 試験）

190-901 試験は、異なる 2 つの大規模コホートを対象とした無治療の自然経過解析である。本試験では、発症、症状、遺伝子型、運動機能、及び言語機能を測定するハンブルグ及び

Weill-Cornell Medical College の CLN2 臨床評価尺度による臨床経過、並びに核磁気共鳴映像法所見を含む複数のパラメータを評価した。

補遺の解析では、ハンブルグの患者を追加し、イタリアヴェローナの患者を小規模なコホートとして新たに対象として追加した。さらに、本解析では 190-201 試験と同様の適格基準を用いたため、その解析対象集団は、臨床試験の患者集団と比較可能な年齢、臨床評価のスコア及びタイプを有する歴史的対照と位置づけることができる。人口統計学的特性、臨床症状及び診断時の特徴は、既に公表したハンブルグコホートの報告書や、独立コホートを対象とした記述的に分析された多数の文献とも一貫しており、現在までに行われた CLN2 患者を対象とした自然経過研究の中で最も包括的なものであった。
ハンブルグ ML 尺度を用いて疾患進行速度を解析した結果、評価可能な CLN2 患者の自然経過では、ハンブルグ ML 尺度の低下率の平均値は観察期間 48 週間あたり 2.02 点であった。

1.5.2.5.6 免疫原性

190-201 試験及び 190-202 試験では、本剤を投与された被験者で 190-201 試験終了までに 79%（19/24 例）、及び 97～157 週時に 79%（19/24 例）の血清中から ADA が検出された。最初の ADA は 5～13 週時に検出され、中間データカットオフまでの最終評価時点で、19 例のうち、11 例は ADA 陽性が持続し、8 例の ADA 陽性は一過性であった。血清中総抗薬物抗体（TAb）の抗体価の平均値及び中央値は、49 週時でそれぞれ 7687 及び 48 であった（抗体価の範囲：0～113000、n＝23）。TAb の抗体価の範囲、抗体産生時期及び産生期間は、いずれも日本人被験者（被験者番号 1244-1004）と他の ADA 陽性が一過性であった被験者で同様であった。

本剤が投与された被験者では 190-201 試験終了までに 21%（5/24 例）、及び 97～157 週時に 33%（8/24 例）の CSF 中から ADA が検出された。CSF 中 TAb の抗体価の平均値及び中央値は、190-202 試験に参加した 23 例のデータが利用可能であった 49 週時でそれぞれ 25 及び 0 であった（抗体価の範囲：0～339、n＝23）。157 週時までに、いずれの被験者からも CSF 中で本剤に対する薬物特異的中和抗体（NAb）は検出されなかった（24 例中 0 例）。日本人被験者（被験者番号 1244-1004）では、190-202 試験の中間データカットオフまでに CSF 中 ADA は検出されなかった。

190-203 試験では、本剤投与開始後 13 週時までに 4 例中 4 例（100%）で血清中 ADA が検出された。投与開始後 13～37 週時の評価では、ADA 陽性持続及び ADA 陽性一過性が各 2 例（50%）であった。投与開始後 13～37 週時の評価では、CSF 中 ADA は検出されなかった（4 例中 0 例［0%］）。このため、NAb 検査は実施しなかった。

1.5.2.5.7 [redacted]相談（#[redacted]）

申請者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と本剤の[redacted]相談を実施し、[redacted]を確認した。

PMDA からは、[redacted]は現時点では受入れ可能との見解が示された。[redacted]を評価するには限界があること、及び[redacted]で適切に評価するための対策が必要なことなどについて、PMDA から以下の見解が示された。

- [redacted]の本剤の有効性及び安全性を説明する。
- [redacted]の安全性及び有効性[redacted]を説明できるようにする。
- [redacted]を整えておく。
- [redacted]についても考察できるようにしておく。

[redacted]に関する相談内容については、[redacted]が必要とされた。特に、以下の情報は[redacted]との見解を得た。

- [redacted]の根拠を提示して説明する。
- [redacted]を説明する。

なお、最近 CLN2 の確定診断を受けた日本人1 例（[redacted]）については、担当医師の要望により本剤の臨床試験に参加せず、臨床研究として日本で本剤の投与を受けることとなった。PMDA より、本患者の安全性情報を承認申請時に参考資料として提出するよう指示を受けた。本患者に関する簡潔な要約を 5.4.2.1 項に添付した。

また、 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日よりBMN 190 の投与を開始した日本人 1 例（[redacted]）に関する簡潔な要約を5.4.2.1 項に添付した。

1.5.2.6 国内承認申請に用いる臨床データパッケージ

日本の承認申請用臨床データパッケージを表 1.5-1 に示す。

本剤のすべての臨床試験は、医薬品規制調和国際会議及び医薬品の臨床試験の実施の基準の要件並びに各地域及び国の規制要件に基づいて実施された。

表 1.5-1 臨床データパッケージ

試験番号 （評価/参考）	説明	添付資料番号
190-201 （評価）	CLN2 患者を対象に本剤を投与した第 1/2 相試験	5.3.5.2.1
190-202 （評価）	CLN2 患者を対象に本剤を投与した第 1/2 相継続投与試験（中間報告）	5.3.5.2.2
190-203 （評価）	CLN2 患者を対象に本剤を投与した第 2 相試験（中間報告）	5.3.5.2.3
- （評価）	Integrated Summary of Efficacy	5.3.5.3.1
190-901 （参考）	CLN2 患者を対象とした無治療の自然経過解析（初回解析）	5.3.5.4.1
190-901（補遺） （参考）	190-901 試験補遺解析	5.3.5.4.2

1.5.3 開発の経緯図

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1 本剤の開発の経緯

試験項目		
品質	原薬	[redacted]
	製剤	
非臨床	薬理	
	ADME	
	毒性	
海外臨床	第 1/2 相試験	
	第 2 相試験	
対面助言等		

1.5.4 有用性及び特徴

本剤に期待されるベネフィットを以下に示した。

- 日本における CLN2 の治療法はこれまで対症療法及び緩和療法のみであったが、本剤は CLN2 疾患進行の主原因に対する唯一の治療選択肢を提供する。
- 本剤により CLN2 患者の疾病経過を遅延させることの臨床的有効性は、頑健で広範である。

以上の結果及び結論に基づき、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果	セロイドリポフスチン症 2 型
用法・用量	通常、セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、300 mg 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。

1.5.5 参考文献

Brooks, DA. Immune response to enzyme replacement therapy in lysosomal storage disorder patients and animal models. Mol Genet Metab. 1999;68(2):268-75. .

Butt, MT. Morphologic changes associated with intrathecal catheters for direct delivery to the central nervous system in preclinical studies. Toxicol Pathol. 2011;39(1):213-9..

Chang M, Cooper JD, Davidson BL, van Diggelen OP, Elleder M, Goebel HH, et al. CLN2. In: Mole SE, Williams RE, Goebel HH, editors. The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease) Oxford University Press; Oxford: 2011. pp.80-109.

Claussen M, Heim P, Knispel J, Goebel HH, Kohlschütter A. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. Am J Med Genet. 1992;42(4):536-8.

Golabek AA, Walus M, Wisniewski KE, Kida E. Glycosaminoglycans modulate activation, activity, and stability of tripeptidyl-peptidase I in vitro and in vivo. J Biol Chem. 2005;280(9):7550-61.

Golabek AA, Wujek P, Walus M, Bieler S, Soto C, Wisniewski KE, et al. Maturation of human tripeptidyl-peptidase I in vitro. J Biol Chem. 2004;279(30):31058-67.

Guhaniyogi J, Sohar I, Das K, Stock AM, Lobel P. Crystal structure and autoactivation pathway of the precursor form of human tripeptidyl-peptidase 1, the enzyme deficient in late infantile ceroid lipofuscinosis. J Biol Chem. 2009;284(6):3985-97.

Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). Pediatr Endocrinol Rev. 2016;13 Suppl 1:682-8.

Mole SE, Williams RE. Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 2001[updated 2013].

Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(8):582-90.

Orlin A, Sondhi D, Witmer MT, Wessel MM, Mezey JG, Kaminsky SM, et al. Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated batten (Jansky-Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function. PLoS One. 2013;8(8):e73128.

Perez-Poyato MS, Marfa MP, Abizanda IF, Rodriguez-Revenga L, Sánchez VC, González MJ, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. J Child Neurol. 2013;28(4):470-8.

Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. Biochim Biophys Acta. 2013;1832(11):1801-6.

Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. N Engl J Med. 2018;378(20):1898-907.

Shull, RM, Kakkis, ED, McEntee, MF, Kania, SA et. al. Enzyme Replacement in a Canine Model of Hurler Syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91(26):12937-41. .

Sleat DE, Donnelly RJ, Lackland H, Liu CG, Sohar I, Pullarkat RK, et al. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Science. 1997;277(5333):1802-5.

Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. Am J Med Genet. 2002;112(4):347-54.

Uvebrant P, Hagberg B. Neuronal ceroid lipofuscinoses in Scandinavia. Epidemiology and clinical pictures. Neuropediatrics. 1997;28(1):6-8.

Warrier V, Vieira M, Mole SE. Genetic basis and phenotypic correlations of the neuronal ceroid lipofusinoses. Biochim Biophys Acta. 2013;1832(11):1827-30.

Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J, et al. Management Strategies for CLN2 Disease. Pediatr Neurol. 2017;69:102-12.

Wlodawer A, Durell SR, Li M, Oyama H, Oda K, Dunn BM. A model of tripeptidyl-peptidase I (CLN2), a ubiquitous and highly conserved member of the sedolisin family of serine-carboxyl peptidases. BMC Struct Biol. 2003;3:8.

Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, Ballon D, Dyke JP, Shungu D, et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology. 2007;69(6):521-35.

衛藤義勝ら. 厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業「ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究」(平成 13 年度 総括・分担研究者報告書)
https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=200100874A (accessed 2019-8-6)

ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況及び添付文書の概要

2019年6月14日時点において、本剤は以下の表に示す7つの国／地域で承認されている。

<table>
<tr><th>国又は地域</th><th>承認日</th><th>販売名</th><th>承認効能・効果</th><th>承認用法・用量</th></tr>
<tr><td>米国</td><td>2017年
4月27日</td><td>Brineura</td><td>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。</td><td>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300 mg隔週1回投与である。</td></tr>
<tr><td>欧州連合
(EMA)</td><td>2017年
5月30日</td><td>Brineura</td><td>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。</td><td>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300 mg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。
<table>
<tr><th>年齢群</th><th>隔週投与量
(mg)</th><th>本剤の用量
(mL)</th></tr>
<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>1歳～2歳未満</td><td>200（最初の投与4回分）
300（その後の投与分）</td><td>6.7（最初の投与4回分）
10（その後の投与分）</td></tr>
<tr><td>2歳以上</td><td>300</td><td>10</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>ウクライナ</td><td>2018年
7月13日</td><td>Brineura</td><td>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。</td><td>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300 mg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。
<table>
<tr><th>年齢群</th><th>隔週投与量
(mg)</th><th>本剤の用量
(mL)</th></tr>
<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>1歳～2歳未満</td><td>200（最初の投与4回分）
300（その後の投与分）</td><td>6.7（最初の投与4回分）
10（その後の投与分）</td></tr>
<tr><td>2歳以上</td><td>300</td><td>10</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>国又は地域</th><th>承認日</th><th>販売名</th><th>承認効能・効果</th><th>承認用法・用量</th></tr>
<tr><td>ブラジル</td><td>2018年
7月16日</td><td>Brineura</td><td>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。</td><td>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300 mg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。
<table>
<tr><th>年齢群</th><th>隔週投与量
(mg)</th><th>本剤の用量
(mL)</th></tr>
<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>1歳～2歳未満</td><td>200（最初の投与4回分）
300（その後の投与分）</td><td>6.7（最初の投与4回分）
10（その後の投与分）</td></tr>
<tr><td>2歳以上</td><td>300</td><td>10</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>オーストラリア</td><td>2018年
8月10日</td><td>Brineura</td><td>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。</td><td>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300 mg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。
<table>
<tr><th>年齢群</th><th>隔週投与量
(mg)</th><th>本剤の用量
(mL)</th></tr>
<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>1歳～2歳未満</td><td>200（最初の投与4回分）
300（その後の投与分）</td><td>6.7（最初の投与4回分）
10（その後の投与分）</td></tr>
<tr><td>2歳以上</td><td>300</td><td>10</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>メキシコ</td><td>2018年
11月26日</td><td>Brineura</td><td>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。</td><td>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300 mg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。
<table>
<tr><th>年齢群</th><th>隔週投与量
(mg)</th><th>本剤の用量
(mL)</th></tr>
<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>1歳～2歳未満</td><td>200（最初の投与4回分）
300（その後の投与分）</td><td>6.7（最初の投与4回分）
10（その後の投与分）</td></tr>
<tr><td>2歳以上</td><td>300</td><td>10</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>カナダ</td><td>2018年
12月19日</td><td>Brineura</td><td>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。</td><td>2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300 mg（10 mL溶液）隔週1回投与である。</td></tr>
</table>

承認された米国添付文書及び欧州製品概要を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BRINEURA safely and effectively. See full prescribing information for BRINEURA.

BRINEURA (cerliponase alfa) injection, for intraventricular use
Initial U.S. Approval: 2017

----------INDICATIONS AND USAGE----------
Brineura is a hydrolytic lysosomal N-terminal tripeptidyl peptidase indicated 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. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Aseptic technique must be strictly observed during preparation and administration. Brineura should be administered by, or under the direction of a physician knowledgeable in intraventricular administration. Brineura is administered to the cerebrospinal fluid (CSF) by infusion via a surgically implanted reservoir and catheter. (2.1)
- Pre-treatment of patients with antihistamines with or without antipyretics or corticosteroids is recommended 30 to 60 minutes prior to the start of infusion. (2.2)
- The recommended dosage is 300 mg administered once every other week as an intraventricular infusion followed by infusion of Intraventricular Electrolytes over approximately 4.5 hours. (2.2)
- For complete information on preparation, specific intraventricular access device for use, and administration, see the full prescribing information. (2.1, 2.3, 2.4, 2.5)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: Brineura 150 mg/5 mL (30 mg/mL) solution, two single-dose vials per carton co-packaged with Intraventricular Electrolytes Injection 5 mL in a single-dose vial. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Acute intraventricular access device-related complications (e.g., leakage, device failure, or device-related infection). (4)
- Patients with ventriculoperitoneal shunts. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Intraventricular Access Device-Related Complications: Inspect the scalp for skin integrity and for signs of intraventricular access device leakage. Do not administer if there are signs of device leakage or infection. Routinely send CSF samples for testing to detect subclinical device-related infections. (2.5, 5.1)
- Cardiovascular Adverse Reactions: Monitor vital signs before, during, and post-infusion. Monitor Electrocardiogram (ECG) in patients with a history of bradycardia, conduction disorder, or with structural heart disease, during the infusion. In patients without cardiac abnormalities, perform regular 12-lead ECG evaluations every 6 months. (2.5, 5.2)
- Hypersensitivity Reactions: Observe patients during and after the infusion. If a severe hypersensitivity reaction occurs, immediately stop the infusion and initiate appropriate treatment. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (≥8%) are: pyrexia, ECG abnormalities, decreased CSF protein, vomiting, seizures, hypersensitivity, increased CSF protein, hematoma, headache, irritability, pleocytosis, device-related infection, bradycardia, feeling jittery, and hypotension. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact BioMarin at 1-866-906-6100 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 04/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Important Preparation and Administration Information
- 2.2 Dosage
- 2.3 Method of Administration
- 2.4 Preparation for Infusion
- 2.5 Intraventricular Infusion Procedure

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Intraventricular Access Device-Related Complications
- 5.2 Cardiovascular Adverse Reactions
- 5.3 Hypersensitivity Reactions

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use

11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Brineura is indicated 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.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Preparation and Administration Information

- Aseptic technique must be strictly observed during preparation and administration.
- Brineura should be administered by, or under the direction of a physician knowledgeable in intraventricular administration.
- Brineura is administered into the cerebrospinal fluid (CSF) by infusion via a surgically implanted reservoir and catheter (intraventricular access device). Brineura is intended to be administered via the Codman® HOLTER RICKHAM Reservoirs (Part Numbers: 82-1625, 82-1621, 82-1616) with the Codman® Ventricular Catheter (Part Number: 82-1650). The intraventricular access device must be implanted prior to the first infusion. It is recommended that the first dose be administered at least 5 to 7 days after device implantation.
- Brineura is intended to be administered with the B Braun Perfusor® Space Infusion Pump System. The essential performance requirements for this syringe pump used to deliver Brineura are as follows:
  - Delivery rate of 2.5 mL/hr with delivery accuracy of +/- 1 mL/hr
  - Compatible with 20 mL syringes provided in the Administration Kit for use with Brineura
  - Occlusion alarm setting to ≤ 281 mm Hg
- Administer Brineura and the Intraventricular Electrolytes using the provided Administration Kit for use with Brineura components *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

2.2 Dosage

The recommended dosage of Brineura in pediatric patients 3 years of age and older is 300 mg administered once every other week by intraventricular infusion. Administer Brineura first followed by infusion of the Intraventricular Electrolytes each at an infusion rate of 2.5 mL/hr. The complete Brineura infusion, including the required infusion of Intraventricular Electrolytes, is approximately 4.5 hours.

Pre-treatment of patients with antihistamines with or without antipyretics or corticosteroids is recommended 30 to 60 minutes prior to the start of infusion.

2.3 Method of Administration

Brineura and the Intraventricular Electrolytes must only be administered by the intraventricular route, using the provided Administration Kit for use with Brineura. Each vial of Brineura and Intraventricular Electrolytes is intended for a single dose only.

Each infusion consists of 10 mL of Brineura followed by 2 mL of Intraventricular Electrolytes. The complete infusion must be administered using an infusion set with a 0.2 micron inline filter. The Intraventricular Electrolytes are used to flush the infusion line, port needle, and intraventricular access device in order to fully administer Brineura and to maintain patency of the intraventricular access device.

2.4 Preparation for Infusion

Gather supplies:

- Brineura and Intraventricular Electrolytes Injection vials (package 1 of 2) *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*
- Administration Kit for use with Brineura (package 2 of 2) *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*
- Syringe pump (not supplied)

Inspect the Administration Kit infusion components to ensure the components are in the individual packages and have not been compromised.

Thaw Brineura and Intraventricular Electrolytes Injection vials at room temperature for approximately 60 minutes. **Do not** thaw or warm vials any other way. **Do not** shake vials. Condensation will occur during thawing period. **Do not** re-freeze vials or freeze syringes containing Brineura or Intraventricular Electrolytes.

Inspect fully thawed Brineura and Intraventricular Electrolytes Injection vials. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Brineura is a clear to slightly opalescent and colorless to pale yellow solution. Intraventricular Electrolytes is a clear to colorless solution. **Do not use** if the solutions are discolored or if there is other foreign particulate matter in the solutions. Brineura vials may occasionally contain thin translucent fibers or opaque particles. These naturally occurring particles are cerliponase alfa. These particles are removed via the 0.2 micron inline filter without having a detectable effect on the purity or strength of Brineura. Intraventricular Electrolytes may contain particles, which appear during the thaw period; however, these dissolve when the solution reaches room temperature.

2.5 Intraventricular Infusion Procedure

Intraventricular Infusion of Brineura

Figure 1 represents the intraventricular infusion system set up. Use aseptic technique during the infusion. Follow the steps below to proceed with the intraventricular infusion.

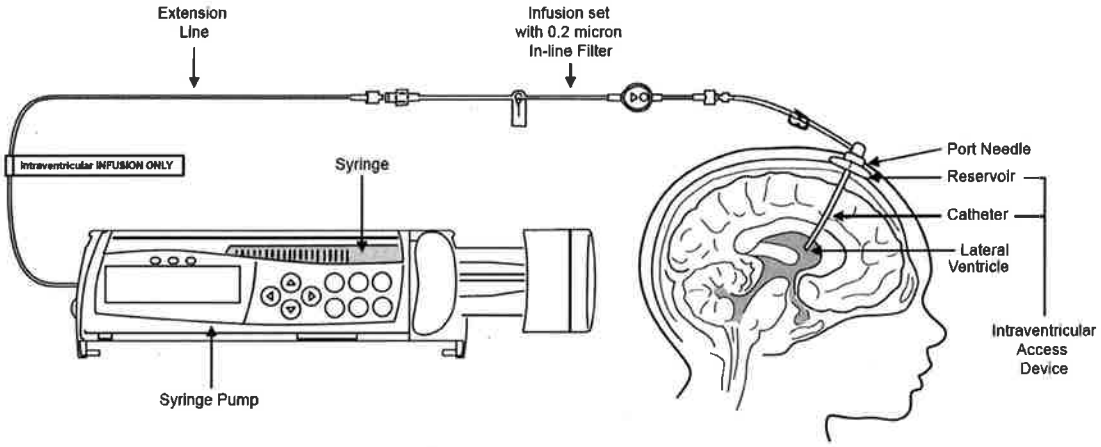


Figure 1

1. Use aseptic technique when preparing the Brineura syringe for infusion. Label one-sterile syringe "Brineura" and attach the syringe needle. Remove the green flip-off caps from the two Brineura vials. Use the "Brineura" labeled syringe to withdraw a total of 10 mL from the Brineura vials. **Do not** dilute Brineura. **Do not** mix Brineura with any other drug.
2. Label the infusion line "intraventricular infusion only" (see Figure 1).
3. Attach the syringe containing Brineura to the extension line (see Figure 2). Then connect the extension line to the infusion set with a 0.2 micron inline filter (see Figure 1).

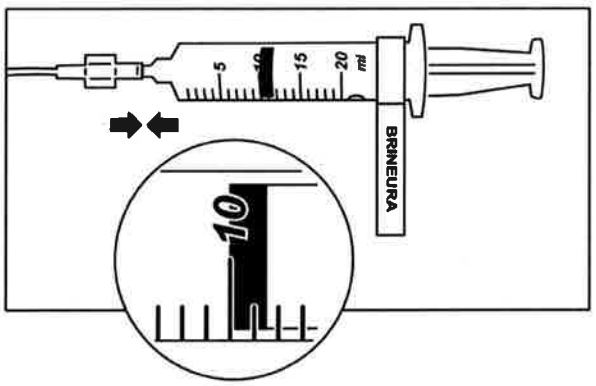


Figure 2

4. Prime the infusion components with Brineura.
5. Inspect scalp for signs of intraventricular access device leakage or failure and for potential infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
6. Prepare the scalp for intraventricular infusion per institution standard of care.
7. Insert port needle into intraventricular access device (see Figure 3).

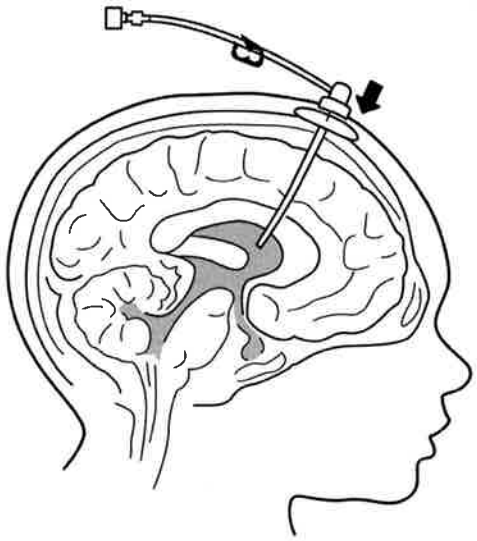


Figure 3

8. Connect a separate empty sterile single-use luer lock syringe, no larger than 3 mL (not provided) to the port needle. Withdraw 0.5 mL to 1 mL of CSF to check patency of intraventricular access device (see Figure 4) and send specimen for culture.
    - **Do not** return CSF to intraventricular access device.
    - Routinely send CSF samples for infection monitoring *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

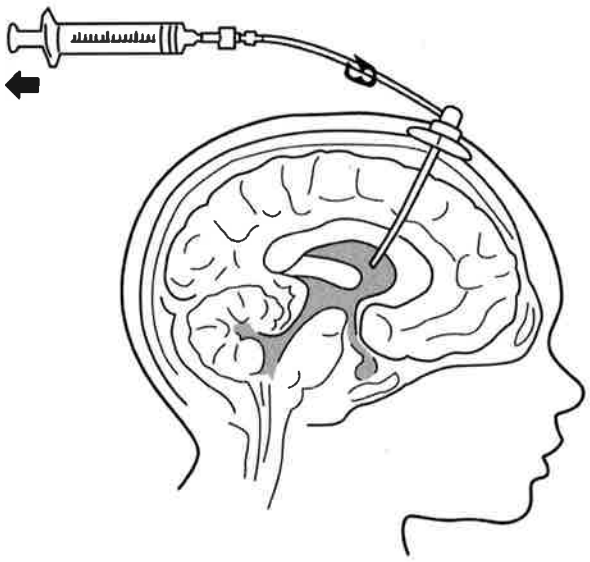


Figure 4

9. Attach the infusion set with 0.2 micron inline filter to the port needle (see Figure 1).
    - Secure the components per institution standard of care.

10. Place the syringe containing Brineura into the syringe pump and program pump to deliver at an infusion rate of 2.5 mL per hour. Set the occlusion alarm setting to alert at pressure ≤ 281 mm Hg. See syringe pump operating manual for details. **Do not** deliver as a bolus or manually.
11. Administer pre-medication 30 to 60 minutes prior to the start of infusion *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
12. Monitor vital signs (blood pressure, heart rate) prior to the start of infusion, periodically during infusion, and post-infusion *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
13. Initiate infusion of Brineura at a rate of 2.5 mL per hour.
14. Periodically inspect the infusion system during the infusion for signs of leakage or delivery failure *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
15. When the Brineura infusion is complete, detach and remove the empty syringe from the pump and disconnect from the tubing (see Figure 5). Proceed to Step 14 for Intraventricular Electrolytes infusion.

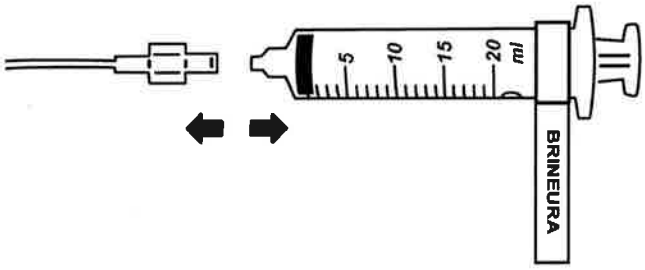


Figure 5

Intraventricular Infusion of Intraventricular Electrolytes

Administer the Intraventricular Electrolytes provided **after** Brineura infusion is complete.

16. Use aseptic technique when preparing the Intraventricular Electrolytes syringe for infusion. Label one sterile syringe "Intraventricular Electrolytes" and attach the syringe needle. Remove the yellow flip-off cap from the Intraventricular Electrolytes Injection vial. Withdraw 2 mL of Intraventricular Electrolytes. Discard the remaining unused portion.
17. Attach the syringe to the extension line (see Figure 6).

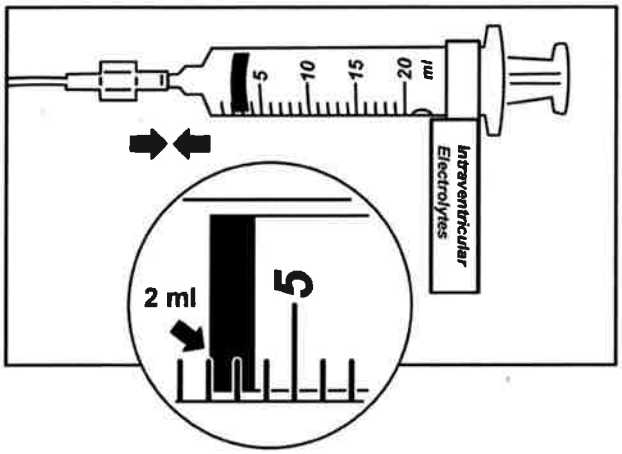


Figure 6

18. Place the syringe containing Intraventricular Electrolytes into the syringe pump and program pump to deliver at an infusion rate of 2.5 mL per hour. Set the occlusion alarm setting to alert at pressure ≤ 281 mm Hg. See syringe pump operating manual for details. **Do not** deliver as a bolus or manually.
19. Initiate infusion of Intraventricular Electrolytes at a rate of 2.5 mL per hour.
20. Periodically inspect the infusion system during the infusion for signs of leakage or delivery failure.
21. When the Intraventricular Electrolytes infusion is complete, detach and remove the empty syringe from the pump and disconnect from the infusion line.
22. Remove the port needle. Apply gentle pressure and bandage the infusion site per institution standard of care.

Dispose of the infusion components, needles, unused solutions and other waste materials in accordance with local requirements.

Storage of Thawed Product

Use thawed Brineura and Intraventricular Electrolytes immediately. If not used immediately, store unopened vials in the refrigerator at 2°C to 8°C and use within 24 hours.

Storage of Product in Syringes

Use product held in labeled syringes immediately. If not used immediately, store product held in labeled syringes in the refrigerator at 2°C to 8°C up to 4 hours prior to infusion.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: Brineura 150 mg/5 mL (30 mg/mL) solution, two single-dose vials per carton co-packaged with Intraventricular Electrolytes Injection 5 mL in a single-dose vial. Brineura is a clear to slightly opalescent and colorless to pale yellow solution. Intraventricular Electrolytes is a clear to colorless solution *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

4 CONTRAINDICATIONS

Brineura is contraindicated in patients with:

- acute intraventricular access device-related complications (e.g., leakage, device failure, or device-related infection) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- ventriculoperitoneal shunts.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Intraventricular Access Device-Related Complications

Brineura must be administered using aseptic technique to reduce the risk of infection. Healthcare professionals should inspect the scalp for skin integrity to ensure the intraventricular access device is not compromised prior to each infusion *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Brineura is contraindicated if there are signs of acute intraventricular access device-related complications (e.g., leakage, device failure or signs of device-related infection such as swelling, erythema of the scalp, extravasation of fluid, or bulging of the scalp around or above the intraventricular access device) *[see Contraindications (4)]*. In case of intraventricular access device complications, discontinue the Brineura infusion and refer to the device manufacturer's labeling for further instructions.

The signs and symptoms of device-related infections may not be apparent, therefore, CSF samples should routinely be sent for testing to detect subclinical device infections *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

In clinical studies with Brineura, intraventricular access device-related infections were observed in two patients. In each case, antibiotics were administered, the intraventricular access device was replaced, and the patient continued on Brineura treatment.

Material degradation of the intraventricular access device reservoir may occur after approximately 105 perforations of the intraventricular access device. The intraventricular access device may require replacement as soon as, or prior to, 105 administrations of Brineura, equating to approximately 4.3 years of regular administrations.

5.2 Cardiovascular Adverse Reactions

Monitor vital signs (blood pressure, heart rate) before infusion starts, periodically during infusion, and post-infusion in a healthcare setting *[see Dosage and Administration (2.5)]*. Upon completion of the infusion, clinically assess the patient status. Continued observation may be necessary if clinically indicated.

Perform electrocardiogram (ECG) monitoring during infusion in patients with a history of bradycardia, conduction disorder, or with structural heart disease, as some patients with CLN2 disease may develop conduction disorders or heart disease. In patients without cardiac abnormalities, regular 12-lead ECG evaluations should be performed every 6 months.

In the clinical studies, hypotension was reported in 2 (8%) patients, which occurred during or up to eight hours after Brineura infusion. Patients did not require alteration in treatment, and reactions resolved spontaneously or after intravenous fluid administration *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.3 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have been reported in Brineura-treated patients during the clinical studies. A total of 11 (46%) patients experienced hypersensitivity reactions during the infusion or within 24 hours of

completion of the infusion. The signs and symptoms observed concomitantly with hypersensitivity reactions included pyrexia, vomiting, pleocytosis or irritability. Patients were routinely pre-medicated with antihistamines with or without antipyretics or corticosteroids, prior to infusion of Brineura.

Due to the potential for anaphylaxis, appropriate medical support should be readily available when Brineura is administered. If anaphylaxis occurs, immediately discontinue the infusion and initiate appropriate medical treatment. Observe patients closely during and after the infusion. Inform patients/caregivers of the signs and symptoms of anaphylaxis, and instruct them to seek immediate medical care should signs and symptoms occur.

The management of hypersensitivity reactions should be based on the severity of the reaction and may include temporarily interrupting the infusion, and/or treatment with antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids. If a severe hypersensitivity reaction occurs, immediately discontinue the infusion and initiate appropriate medical treatment.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Intraventricular Access Device-Related Complications *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Cardiovascular Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of Brineura was evaluated in 24 patients with CLN2 disease who received at least one dose of Brineura in a clinical study with extension of up to 161 weeks *[see Clinical Studies (14)]*. Table 1 summarizes the most common adverse reactions that occurred in Brineura-treated patients through 96 weeks.

Table 1: Adverse Reactions Reported in ≥ 8% of Symptomatic Pediatric Patients with CLN2 Disease in the Brineura Single-Arm Clinical Study with Extension at Week 96

Adverse Reaction	Patients Treated with Brineura n=24 (%)
Pyrexia*	17 (71)
ECG abnormalities†	17 (71)
Decreased CSF protein	17 (71)
Vomiting	15 (63)
Seizures‡	12 (50)
Hypersensitivity§	11(46)
Increased CSF protein	5 (21)
Hematoma	5 (21)
Headache	4 (17)
Irritability	4 (17)
Pleocytosis	4 (17)
Device-related infection¶	2 (8)
Bradycardia	2 (8)
Feeling jittery	2 (8)
Hypotension	2 (8)

*Pyrexia includes: pyrexia and increased body temperature

†ECG abnormalities include: non-specific repolarization abnormality, notched QRS, ST segment elevation, biphasic T wave abnormality, supraventricular extrasystoles, bradycardia, sinus tachycardia, and intraventricular conduction delay

‡Seizures include: atonic, generalized tonic-clonic, focal, and absence.

§ Hypersensitivity includes: immune reactions and signs and symptoms observed concomitantly with hypersensitivity reactions including pyrexia, vomiting, pleocytosis or irritability

¶Device-related infections include: *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*

Description of Selected Adverse Reactions

Seizures

Seizures were reported in 12 of 24 (50%) patients. The seizure types reported include atonic, generalized tonic-clonic, focal, and absence. Seizures were managed with standard anti-convulsive therapies and did not result in discontinuation of Brineura treatment.

Device-Related Complications

Adverse reactions related to the device were observed in 12 of 24 (50%) of patients. Device-related adverse reactions include infection, delivery system-related complications, and pleocytosis. Nine of these patients (38%) experienced adverse reactions, which involved complications of the non-implanted delivery system components. Four patients (16%) had device-related adverse reactions, which required medical intervention, including two patients (8%) with intraventricular access device-related CNS infections, and one patient (4%) each with leakage of the intraventricular access device and pleocytosis. Device-related infections were diagnosed by increased CSF pleocytosis and microbiology culture and organism identification, without accompanying signs and symptoms of meningitis. Intraventricular access devices were replaced and infections were treated with antibiotics. Device-related complications did not result in discontinuation of Brineura treatment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hematoma

Hematoma adverse reactions were reported in 5 (21%) patients treated with Brineura and presented as hematoma, post procedural hematoma, traumatic hematoma and subdural hematoma. Hematomas did not require treatment and did not interfere with Brineura infusion.

Hypersensitivity
Hypersensitivity reactions were reported in 11 out of 24 patients (46%) treated with Brineura during or within 24 hours after completion of the Brineura infusion, despite pre-medication with antihistamines with or without antipyretics or corticosteroids *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. The most common manifestations observed concomitantly with hypersensitivity included pyrexia with vomiting, pleocytosis, or irritability, which are not consistent with classic immune mediated hypersensitivity. Symptoms resolved over time or with administration of antipyretics, antihistamines and/or corticosteroids and no patient discontinued treatment with Brineura.

One patient experienced hypoxia (decreased oxygen saturation less than 88% by pulse oximeter), 8 hours after Brineura infusion, followed by a low mean arterial pressure at 15 hours post infusion. Symptoms resolved after oxygen administration, airway repositioning and normal saline infusion. One patient reported decreased oxygen saturation (90% by pulse oximeter), 45 minutes after starting Brineura with associated low diastolic blood pressures. Hypoxia resolved after oxygen administration. No treatment was administered for the low diastolic blood pressure, which returned to normal while the patient continued to receive Brineura infusion without change to the infusion rate or dose.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to cerliponase alfa in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Anti-drug antibodies (ADAs) to cerliponase alfa were detected in both serum and CSF in 79% and 33%, respectively, of patients treated with Brineura for up to 161 weeks. Patients who experienced hypersensitivity adverse reactions were tested for drug-specific IgE and found to be negative, including three patients for whom grade 3 (severe) hypersensitivity adverse reactions were reported. No association was found between serum or CSF ADA titers and incidence or severity of hypersensitivity. Drug-specific neutralizing antibodies (NAb) have not been evaluated.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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.

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.

11 DESCRIPTION

Cerliponase alfa is a purified human enzyme produced by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary cell line. The active substance is a recombinant human tripeptidyl peptidase-1 (rhTPP1), a lysosomal exopeptidase. The primary activity of the mature enzyme is the cleavage of N-terminal tripeptides from a broad range of protein substrates.

Cerliponase alfa contains 544 amino acids with an average molecular mass of 59 kDa. The mature enzyme is 368 amino acids in length. There are 5 consensus N-glycosylation sites on rhTPP1 that contain high mannose, phosphorylated high mannose and complex glycosylation structures.

Brineura (cerliponase alfa) Injection and Intraventricular Electrolytes Injection are administered by intraventricular infusion. The solutions are sterile, nonpyrogenic, and free of foreign particulates. Brineura is a clear to slightly opalescent and colorless to pale yellow solution. Intraventricular Electrolytes is a clear to colorless solution.

Brineura and Intraventricular Electrolytes Injection are packaged in 10 mL clear Type 1 single-dose glass vials *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*. Each vial of Brineura provides 5 mL of solution containing 150 mg cerliponase alfa. Each vial of Intraventricular Electrolytes Injection provides 5 mL of solution. Both Brineura and Intraventricular Electrolytes Injection are formulated with the following excipients: calcium chloride dihydrate (1.05 mg); magnesium chloride hexahydrate (0.8 mg); potassium chloride (1.1 mg); sodium chloride (43.85 mg); sodium phosphate, dibasic, heptahydrate (0.55 mg); sodium phosphate, monobasic, monohydrate (0.4 mg); and Water for Injection, USP. The pH of the solution is between 6.2 to 6.8 for Brineura, and between 6.0 to 7.0 for Intraventricular Electrolytes Injection.

Each vial contains: sodium: 0.76 mEq, and potassium: 0.015 mEq.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

CLN2 disease is a neurodegenerative disease caused by deficiency of the lysosomal enzyme tripeptidyl peptidase-1 (TPP1), which catabolizes polypeptides in the CNS. TPP1 has no known substrate specificity.

Deficiency in TPP1 activity results in the accumulation of lysosomal storage materials normally metabolized by this enzyme in the central nervous system (CNS), leading to progressive decline in motor function.

Cerliponase alfa (rhTTP1), a proenzyme, is taken up by target cells in the CNS and is translocated to the lysosomes through the Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor (CI-MPR, also known as M6P/IGF2 receptor). Cerliponase alfa is activated in the lysosome and the activated proteolytic form of rhTPP1 cleaves tripeptides from the N-terminus of proteins.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of cerliponase alfa were evaluated in patients with CLN2 disease who received intraventricular infusions of 30 mg (0.1 times the approved recommended dosage), 100 mg (approximately 0.3 times the approved recommended dosage), and 300 mg over approximately 4.5 hours once every other week.

Cerliponase alfa CSF exposure following the initial single dose administration of Brineura increased less than proportionally across doses of 30 mg, 100 mg, and 300 mg. There was no apparent accumulation of cerliponase alfa in CSF or plasma when Brineura was administered at a dose of 300 mg once every other week.

Cerliponase alfa pharmacokinetics have high inter-subject and intra-subject variability. Following intraventricular infusions of 300 mg of Brineura at Day 1, Week 5, and Week 13, the pharmacokinetic parameters in CSF and plasma were assessed in 14 patients and are summarized in Table 2.

Table 2: Pharmacokinetic Parameters of Cerliponase Alfa Following Intraventricular Infusion (approximately 4.5 hours in duration) of Brineura 300 mg Every Two Weeks

	Parameter	Median [Min, Max]		
		Day 1	Week 5	Week 13
CSF	N	13	14	13
	T_{max}*, hr	4.5 [4.3, 5.8]	4.3 [3.8, 4.5]	4.3 [4.0, 4.5]
	C_{max}, mcg/mL	1260 [359, 4380]	1630 [376, 4670]	1390 [1110, 2340]
	AUC_{0-t}, mcg-hr/mL	9290 [3660, 19000]	12400 [4620, 26200]	10500 [7000, 18200]
	V_{ss}, mL	245 [78.4, 909]	196 [85.4, 665]	186 [131, 257]
	CL, mL/hr	32.3 [15.8, 81.9]	24.2 [11.4, 64.9]	28.7 [16.5, 42.9]
	$t_{1/2}$, hr	6.2 [5.5, 16.3]	7.4 [3.3, 9.5]	7.7 [5.1, 9.4]
Plasma#	N	12	12	9
	T_{max}*, hr	12.0 [4.3, 24.5]	12.0 [7.5, 24.2]	12.3 [4.3, 75.9]
	C_{max}, mcg/mL	1.3 [0.2, 3.9]	1.9 [0.2, 4.3]	1.0 [0.03, 2.6]
	AUC_{0-t}, mcg-hr/mL	16.2 [1.1, 69.9]	40.1 [11.1, 78.9]	9.5 [0.2, 51.6]
CSF/Plasma Ratio	N	11	12	9
	C_{max}	1200 [305, 4530]	809 [202, 9370]	1320 [541, 51200]
	AUC_{0-t}	393 [115, 1910]	340 [126, 1780]	1330 [167, 38900]

*T_{max} expressed as time since start of ~4.5 hour infusion.
#V_{ss}, CL, and $t_{1/2}$ were not estimated due to insufficient plasma pharmacokinetic data

The estimated CSF volume of distribution of cerliponase alfa following intraventricular infusion of 300 mg of Brineura (median V_{ss} = 245 mL) exceeds the typical CSF volume (100 mL).

Cerliponase alfa is a protein and is expected to be degraded through peptide hydrolysis.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity, genotoxicity, and fertility studies have not been performed with cerliponase alfa. Based on the mechanism of action, cerliponase alfa is not expected to be tumorigenic.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of Brineura was assessed over 96 weeks in a non-randomized single-arm dose escalation clinical study with extension in symptomatic pediatric patients with late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease, confirmed by TPP1 deficiency. Brineura-treated patients were compared to untreated patients from a natural history cohort. The Motor domain of a CLN2 Clinical Rating Scale was used to assess disease progression. Scores ranged from 3 (grossly normal) to 0 (profoundly impaired) with unit decrements representing milestone events in the loss of motor function (ability to walk or crawl). Due to the inability to establish comparability for the CLN2 Language domain ratings between the clinical study with extension and the natural history cohort, efficacy of Brineura for the Language domain cannot be established.

Twenty-four patients, aged 3 to 8 years were enrolled in the Brineura single-arm clinical study. Sixty-three percent of patients were female and 37% were male. Ninety-six percent of patients were Caucasian and 4% were Asian. One patient withdrew after week 1 due to inability to continue with study procedures; 23 patients were treated with Brineura 300 mg every other week for 48 weeks, and continued treatment during the extension period.

In the clinical study with extension, patients were assessed for decline in the Motor domain of the CLN2 Clinical Rating Scale at 48, 72 and 96 weeks. Decline was defined as having an unreversed (sustained) 2-category decline or an unreversed score of 0 in the Motor domain of the CLN2 Clinical Rating Scale. Patients' responses to Brineura treatment were evaluated if at screening a combined Motor plus Language CLN2 score of less than 6 was recorded. Two patients with a combined Motor plus Language CLN2 score of 6 were excluded from the analyses; they maintained that score throughout the study period. The patient who terminated early was analyzed as having a decline at the time of termination. Data used in the analyses from the natural history cohort began at 36 months of age or greater and at the first time a Motor plus Language CLN2 score less than 6 was recorded.

Motor scores of the 22 Brineura-treated patients in the clinical study with extension were compared to scores of the independent natural history cohort that included 42 untreated patients who satisfied inclusion criteria for the clinical study. The results of logistic modeling with covariates (screening age, screening motor score, genotype: 0 key mutations (yes/no)), demonstrated the odds of Brineura-treated patients not having a decline by 96 weeks were 13 times the odds of natural history cohort patients not having a decline (Odds Ratio (95% CI): 13.1 (1.2, 146.9)).

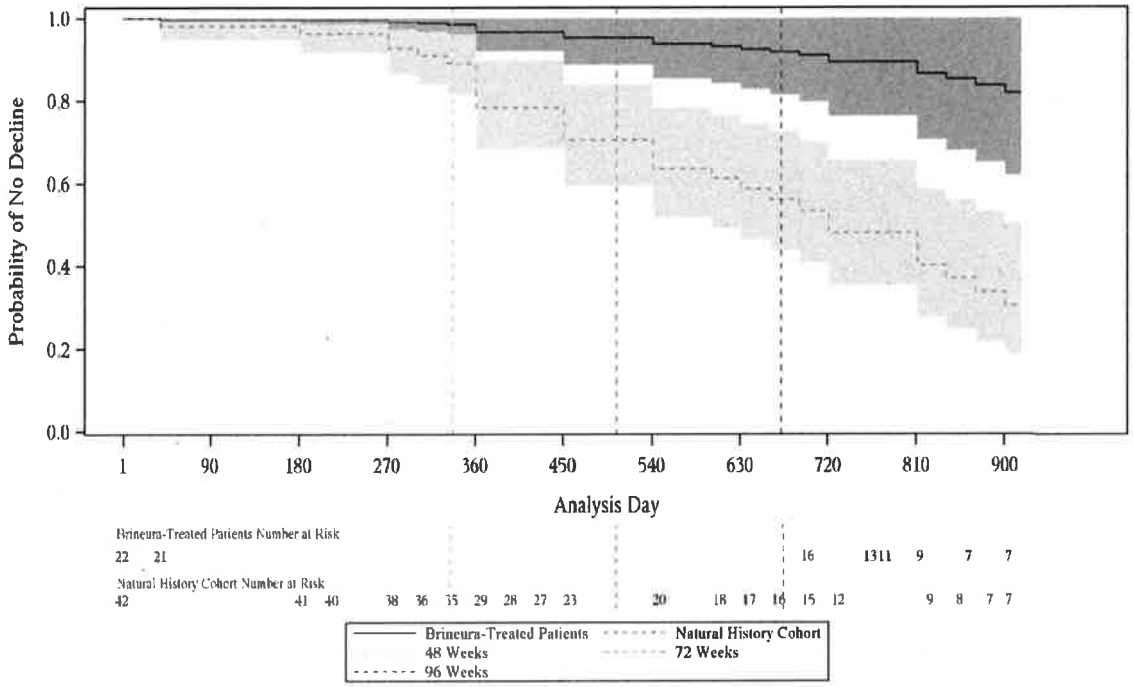
Descriptive non-randomized comparison

In an unadjusted non-randomized comparison, of the 22 patients treated with Brineura and evaluated for efficacy at week 96, 21 (95%) did not decline, and only the patient who terminated early was deemed to have a decline in the Motor domain of the CLN2 Clinical Rating Scale. Results from the natural history cohort demonstrated progressive decline in motor function; of the 42 patients in the natural history cohort,

21 (50%) experienced an unreversed (sustained) 2-category decline or unreversed score of 0 in the Motor domain of the CLN2 Clinical Rating Scale over 96 weeks.

Given the non-randomized study design, a Cox Proportional Hazards Model adjusted for age, initial motor score, and genotype was used to evaluate time to unreversed 2-category decline or unreversed score of 0 in the Motor domain. This model showed a lesser decrease in motor function in the Brineura-treated patients when compared to the natural history cohort (see Figure 7).

Figure 7. Estimated Time to Unreversed (Sustained) 2-Category Decline or Unreversed Score of Zero in Motor Domain for Symptomatic Pediatric Patients in the Brineura Single-Arm Clinical Study with Extension and for Patients in a Natural History Cohort (Based on the Cox Proportional Hazards Model Adjusting for Covariates)



Shading represents 95% confidence intervals.
Follow-up for the natural history cohort begins at 36 months of age or greater and at the first time a Motor plus Language CLN2 score less than 6 was recorded.
The Brineura-treated population is the full population (N=24) minus two patients with baseline Motor plus Language CLN2 score = 6.
Covariates: screening age, screening Motor score, genotype: 0 key mutations (yes/no). "Screening age" was defined in the natural history cohort as the age at the first time a Motor plus Language CLN2 score less than 6 was recorded, and no earlier than 36 months of age. The "screening Motor score" of the natual history cohort was defined as the Motor score at the screening age.
Decline is defined as an unreversed (sustained) 2-category decline or unreversed score of 0 in the Motor domain of the CLN2 Clinical Rating Scale.

Motor Domain Scores: Matched Patients Only

To further assess efficacy, the 22 patients from the Brineura clinical study with a baseline combined Motor plus Language CLN2 score less than 6 were matched to 42 patients in the natural history cohort. Patients were matched based on the following covariates: baseline age at time of screening within 3 months, genotype (0, 1, or 2 key mutations), and baseline Motor domain CLN2 score at time of screening.

Using the Motor domain of the CLN2 Clinical Rating Scale, decline was defined as having an unreversed 2-category decline or an unreversed score of 0. At 96 weeks, the matched analysis based on 17 pairs

demonstrated fewer declines in the Motor domain for Brineura-treated patients compared to untreated patients in the natural history cohort (see Table 3).

Table 3: Proportion of Matched Symptomatic Pediatric Patients with CLN2 Disease without Decline* in the Brineura Single-Arm Clinical Study with Extension and in the Natural History Cohort assessed at Weeks 48, 72, and 96

Time Point/Period	Natural History Cohort (N=17)	Brineura-Treated (N=17)	Difference	Odds Ratio***
	n (%)	n (%)	% (95% CI**)	OR (95% CI)
Follow-up through Week 48	13 (76)	16 (94)	18% (-19, 51)	4 (0.4, 200)
Follow-up through Week 72	11 (65)	16 (94)	29% (-7, 61)	5.9 (0.7, 250)
Follow-up through Week 96	6 (35)	16 (94)	59% (24, 83)	11 (1.6, 500)

*Decline is defined as an unreversed (sustained) 2-category decline or unreversed score of 0 in the Motor domain of the CLN2 Clinical Rating Scale.
** Exact confidence interval for risk difference (Santner and Snell)
***Based on McNemar's Exact test
Matched on baseline age at time of screening within 3 months, genotype (0, 1, or 2 key mutations), and baseline Motor domain CLN2 score at time of screening.
The Brineura-treated population is based on the full population minus two patients with baseline Motor plus Language CLN2 score = 6.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Brineura is supplied as a sterile, clear to slightly opalescent and colorless to pale yellow solution for intraventricular infusion and Intraventricular Electrolytes Injection is supplied as a clear to colorless solution for intraventricular infusion; both are included in package 1 of 2. The Administration Kit for use with Brineura is supplied separately as package 2 of 2 *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Package 1 of 2
Each Brineura (cerliponase alfa) Injection vial has a green flip-off cap (plastic), and contains 150 mg cerliponase alfa per 5 mL (30 mg/mL).

Each Intraventricular Electrolytes Injection vial has a yellow flip-off cap (plastic), and contains 5 mL of solution.

Contents of Package 1	NDC Number
Brineura (cerliponase alfa) Injection (2 vials of 150 mg/5 mL) Intraventricular Electrolytes Injection (1 vial, 5 mL)	68135-811-02

Package 2 of 2
The Administration Kit for use with Brineura is supplied separately and contains the following single-use, sterile infusion components:

- Two 20-mL syringes
- Two syringe needles (21 G, 25.4 mm)
- One extension line
- One infusion set with 0.2 micron inline filter
- One port needle (22 G, 16 mm)

Storage

Brineura (cerliponase alfa) Injection and Intraventricular Electrolytes Injection:
Store upright in a freezer (-25°C to -15°C) in original carton to protect from light.

Administration Kit for use with Brineura:
Store in original carton separately from Brineura. Do not freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Intraventricular Access Device-Related Complications
  Advise patients and caregivers of the risk of device-related infections. If any signs of infection are present, instruct patients to immediately contact their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- Cardiovascular Adverse Reactions
  Advise patients and caregivers that hypotension and/or bradycardia may occur during and following the infusion of Brineura. Instruct patients immediately to contact their healthcare provider if these reactions occur *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

- Hypersensitivity Reactions
  Advise patients and caregivers that hypersensitivity reactions related to Brineura treatment, including fever, vomiting, and irritability may occur. Due to the potential for anaphylaxis, inform patients and caregivers of the signs and symptoms of anaphylaxis, and instruct them to seek immediate medical care should signs and symptoms occur *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Manufactured by:
BioMarin Pharmaceutical Inc.
Novato, CA 94949
US License Number 1649
1-866-906-6100 (phone)

Codman® and the B Braun Perfusor® are the registered trademarks of their respective owners and are not trademarks of BioMarin® Pharmaceutical Inc.

処方情報の要点
本稿は要点をまとめたものであり、安全かつ有効な Brineura の使用に必要な全情報が含まれるわけではない。Brineura の「完全な処方情報」を参照。

脳室内使用を目的とした Brineura（セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え））注射液
米国での初回承認：2017 年

----------効能・効果----------
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、加水分解ライソゾーム N 末端トリペプチジルペプチダーゼであり、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。(1)

----------用法・用量----------
- 準備及び投与中は、無菌状態を徹底させなければならない。本剤は、脳室内投与の訓練を医師が、又はその医師の指示に従って実施しなければならない。本剤は、外科的に留置したリザーバー及びカテーテルを用いて、脳脊髄液に投与する。(2.1)
- 投与開始 30～60 分前に、抗ヒスタミン薬単独又は抗ヒスタミン薬及び解熱剤・ステロイド剤による前処置が推奨される。(2.2)
- 推奨用量は、脳室内投与 300mg 及びその後のフラッシュ溶液投与約 4.5 時間の隔週 1 回投与である。(2.2)
- 完全な準備情報、使用する特定の脳室アクセスデバイス、投与法については、「完全な処方情報」を参照。(2.1, 2.3, 2.4, 2.5)

----------剤形及び含量----------
注射液：Brineura 150mg/5mL (30mg/mL) 溶液が入った単回投与バイアル 2 本とフラッシュ溶液 5mL が入った単回投与バイアル 1 本が同梱されている。(3)

----------禁忌----------
- 脳室アクセスデバイス関連の急性合併症（例：漏出、医療機器不具合、医療機器関連感染など）。(4)
- 脳室腹腔シャント患者。(4)

----------警告及び注意----------
- 脳室アクセスデバイス関連合併症：皮膚の完全性が維持されているか、また脳室アクセスデバイスからの漏出の徴候がないか、頭皮を確認すること。デバイスからの漏出又は感染症の徴候が認められる場合は、投与しないこと。無症候性の医療機器関連感染症を検出するため、脳脊髄液検体を定期的に検査に提出すること。(2.5, 5.1)
- 心血管副作用：投与前、投与中、投与後にバイタルサインをチェックすること。徐脈、伝導障害、構造的心疾患の既往がある患者は、投与中に心電図 (ECG) を監視すること。心異常が認められない患者では、6 カ月毎に通常の 12 誘導 ECG 評価を実施すること。(2.5, 5.2)
- 過敏症反応：投与中及び投与後に、患者を観察すること。重篤な過敏症反応が発生した場合は、ただちに投与を中止し、適切な治療を開始すること。(5.3)

----------副作用----------
最も一般的な副作用 (≥8%) は、発熱、心電図異常、脳脊髄液蛋白減少、嘔吐、痙攣発作、過敏症、脳脊髄液蛋白増加、血腫、頭痛、易刺激性、髄液細胞増加症、医療機器関連感染、徐脈、びくびく感、低血圧である。(6.1)

副作用の疑いを報告する場合は、BioMarin (1-866-906-6100) 又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

「患者カウンセリング情報」の 17 を参照。

改訂日：2017 年 4 月

完全な処方情報：目次*

1　効能・効果
2　用法・用量
2.1　重要な準備及び投与情報
2.2　用量
2.3　投与法
2.4　投与の準備
2.5　脳室内投与の手順
3　剤形及び含量
4　禁忌
5　警告及び注意
5.1　脳室アクセスデバイス関連合併症
5.2　心血管副作用
5.3　過敏症反応
6　副作用
6.1　臨床試験の所見
6.2　免疫原性
8　特定集団における使用
8.1　妊娠
8.2　乳汁分泌
8.4　小児における使用
11　性状
12　臨床薬理学
12.1　作用機序
12.3　薬物動態
13　非臨床的毒性
13.1　発癌性、変異原性、妊孕性の障害
14　臨床試験
16　供給／保管及び取扱い方法
17　患者カウンセリング情報

*「完全な処方情報」で省略されているセクション又は下位セクションは掲載されていない。

完全な処方情報

1　効能・効果

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。

2　用法・用量

2.1　重要な準備及び投与情報

- 準備及び投与中は、無菌状態を徹底させなければならない。

- 本剤は、脳室内投与の訓練を受けた医師が、又はその医師の指示に従って実施しなければならない。

- 本剤は、外科的に留置したリザーバー及びカテーテル（脳室アクセスデバイス）を用いて、脳脊髄液に投与する。本剤は、Codman® HOLTER RICKHAM リザーバー（部品番号:82-1625、82-1621、82-1616）及び Codman®脳室内カテーテル（部品番号：82-1650）による投与を意図している。脳室アクセスデバイスは、初回投与前に留置しなければならない。初回投与は、少なくともデバイス留置5～7日後に実施することが推奨される。

- 本剤は、B Braun Perfusor® Space投与ポンプシステムによる投与を意図している。本剤注入用の本注入ポンプの必須性能要件は、以下の通り。
  - 投与速度2.5mL/時間、注入精度±1mL/時間。
  - 本剤付属投与キット20mLシリンジと適合性がある。
  - 閉塞アラーム設定≤281mmHg。

- 本剤及びフラッシュ溶液は、付属投与キットと本剤部品を用いて投与すること*［供給／保管及び取扱い方法(16)を参照］*。

2.2　用量

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。まず、本剤を投与し、その後、フラッシュ溶液の投与を行う。投与速度はそれぞれ2.5mL/時間にすること。所定のフラッシュ溶液投与を含む本剤投与の完了までに、約4.5時間を要する。

投与開始30～60分前に、抗ヒスタミン薬単独又は抗ヒスタミン薬及び解熱剤・ステロイド剤による前処置が推奨される。

2.3　投与法

本剤及びフラッシュ溶液の投与は、本剤付属投与キットを用いた脳室内経路のみとする。本剤及びフラッシュ溶液のバイアルは、どちらも単回投与のみを対象としたものである。

1回の投与には、本剤10mL投与と、その後のフラッシュ溶液2mL投与が含まれる。投与は、投与セットと0.2μmインラインフィルターを用いて完了する必要がある。本剤の完全投与と脳室アクセスデバイスの開存性維持のため、投与セット・ポート針・脳室アクセスデバイスのフラッシュにフラッシュ溶液を使用する。

2.4 投与の準備

供給品を揃える。

- 本剤及びフラッシュ溶液の注射液バイアル(包装2の1)*[供給／保管及び取扱い方法(16)を参照]*
- 本剤投与キット（包装2の2） *[供給／保管及び取扱い方法(16)を参照]*
- 注入ポンプ（供給なし）

投与キット投与部品が個々のパッケージにきちんと入っているか、損傷していないか、確認すること。

本剤及びフラッシュ溶液の注射液バイアルを室温で約60分かけて解凍する。バイアルを他の方法で解凍又は加温**しないこと**。バイアルを撹拌**しないこと**。解凍時に凝集が生じる。バイアルを再冷凍、又は本剤若しくはフラッシュ溶液を含むシリンジを冷凍**しないこと**。

完全解凍した本剤及びフラッシュ溶液バイアルの状態を確認する。非経口製剤は、溶液及び容器の条件が許す限り、投与前に粒子状物質及び変色がないか視覚的に確認する必要がある。本剤は透明～僅かに乳白色、無色～微黄色の溶液である。フラッシュ溶液は無色透明の溶液である。溶液に変色や異物粒子混入が認められる場合は、**使用しないこと**。本剤バイアルは、細い半透明繊維や不透明粒子を含む場合がある。この自然発生粒子は、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）である。この粒子は0.2μmインラインフィルターで除去され、本剤の純度や強度に検出可能な影響を与えることはない。フラッシュ溶液は、解凍期間中に粒子を生じる場合があるが、この粒子は室温に達すると溶解する。

2.5 脳室内投与の手順

<u>本剤の脳室内投与</u>

図1に脳室内投与システムの設定方法を示す。投与中は、無菌状態を徹底すること。以下の手順に従って脳室内投与を実施する。

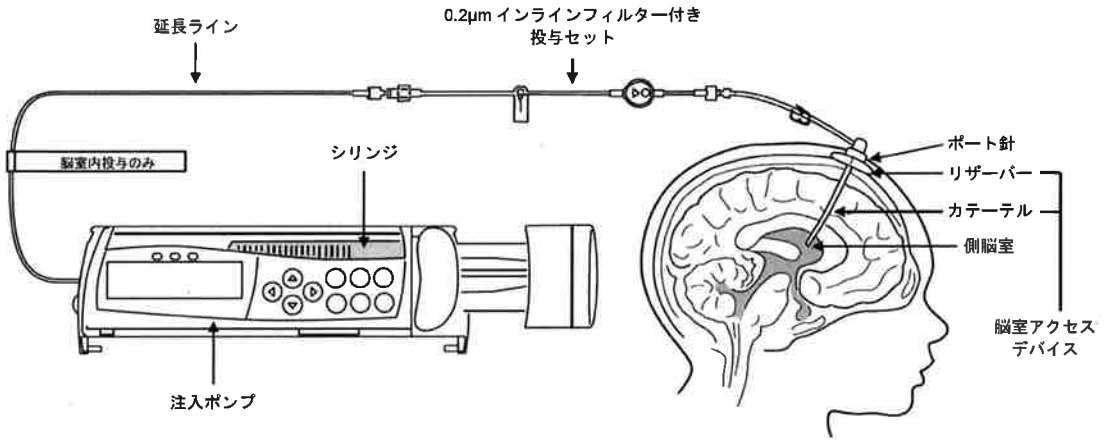


図 1

1. 投与用 Brineura シリンジを準備する際は、無菌状態とすること。滅菌シリンジ 1 本に本剤名のラベルを貼付し、シリンジ針を装着する。本剤バイアル 2 本の緑色フリップオフキャップを外す。本剤名ラベルを貼付したシリンジを使って、本剤バイアルから薬液を計 10mL 抜き取る。本剤を希釈**しないこと**。本剤を他の薬剤と混合**しないこと**。
2. 投与セットに「脳室内投与のみ」等のラベルを貼付する（図 1 参照）。
3. 本剤含有シリンジを延長ラインに装着し（図 2 参照）、延長ラインを 0.2μm インラインフィルター付き投与セットに接続する（図 1 参照）。

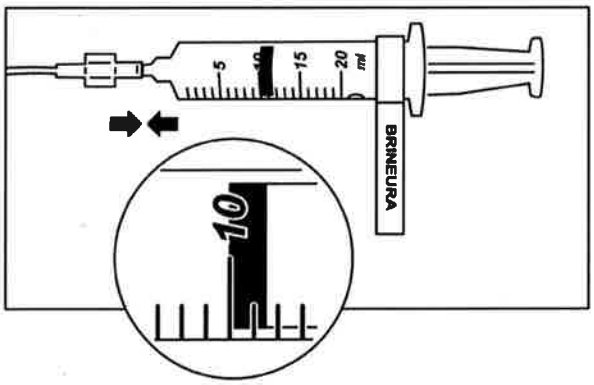


図 2

4. 投与部品を本剤でプライミングする。
5. 脳室アクセスデバイスからの漏出又は不具合の徴候、感染症の可能性がないか、頭皮を確認すること*［警告及び注意 (5.1) を参照］*。
6. 脳室内投与ができるよう、施設の取扱い規定に従って頭皮を準備する。
7. ポート針を脳室アクセスデバイスに挿入する（図 3 参照）。

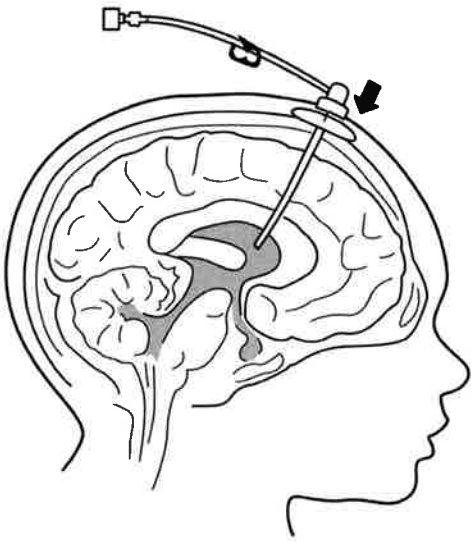


図 3

8. 3mL 以下の空の滅菌単回使用ルアーロックシリンジ（供給なし）をポート針に接続する。脳脊髄液を 0.5～1mL 吸引して脳室アクセスデバイスの開存性をチェックし（図 4 参照）、検体を培養に提出すること。
    - 脳脊髄液を脳室アクセスデバイスに戻**さないこと**。
    - 脳脊髄液検体を定期的に感染症検査すること *［警告及び注意 (5.1) を参照］*。

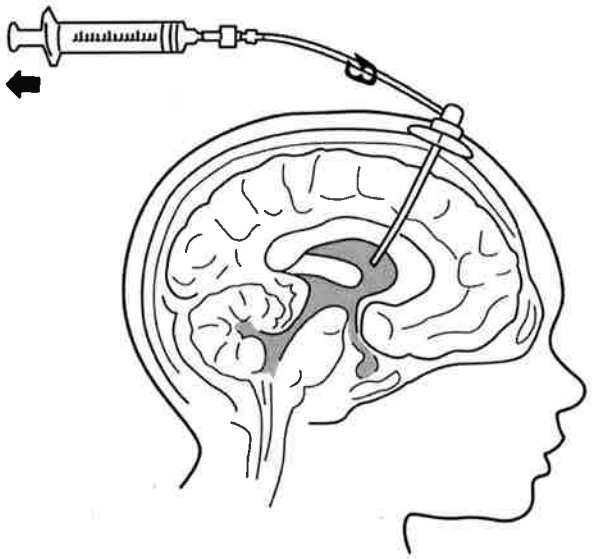


図 4

9. 0.2μm インラインフィルター付き投与セットをポート針に装着する（図 1 参照）。
    - 施設の取扱い規定に従って、投与部品の接続をしっかり確保すること。

10. 本剤を充填したシリンジを注入ポンプに設置し、ポンプを投与速度 2.5mL/時間に設定する。閉塞アラームは、圧力≦281mmHg に設定すること。詳細は、注入ポンプ操作マニュアルを参照すること。ボーラス又は手動投与で投与**しないこと**。
11. 前投薬は、投与開始 30～60 分前に実施すること *［用量及び投与 (2.2) を参照］*。
12. 本剤投与開始前と投与後、また投与中は定期的に、バイタルサイン（血圧、心拍数）をチェックすること *［警告及び注意 (5.2) を参照］*。
13. 本剤投与を投与速度 2.5mL/時間で開始する。
14. 投与中は、漏出や医療機器不具合の徴候がないか、投与システムを定期的に確認すること *［警告及び注意 (5.1) を参照］*。
15. 本剤投与が完了したら、空になったシリンジをポンプと投与セットから外し（図 5 参照）、手順 16 のフラッシュ溶液の投与に進む。

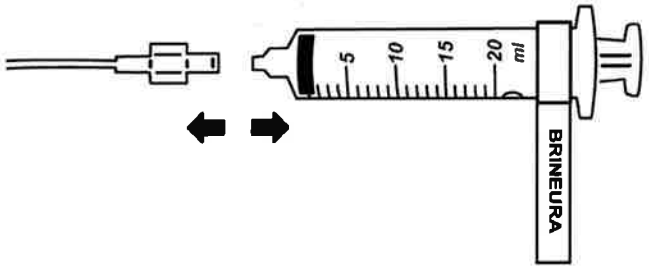


図 5

<u>フラッシュ溶液の脳室内投与</u>
本剤投与完了**後**に、付属のフラッシュ溶液を投与する。

16. 投与用フラッシュ溶液シリンジを準備する際は、無菌状態を徹底する。滅菌シリンジ 1 本に「フラッシュ溶液」等のラベルを貼付し、シリンジ針を装着する。フラッシュ溶液バイアルの黄色フリップオフキャップを外し、フラッシュ溶液 2mL を抜き取る。残りの未使用薬液は廃棄する。
17. シリンジを延長ラインに装着する（図 6 参照）。

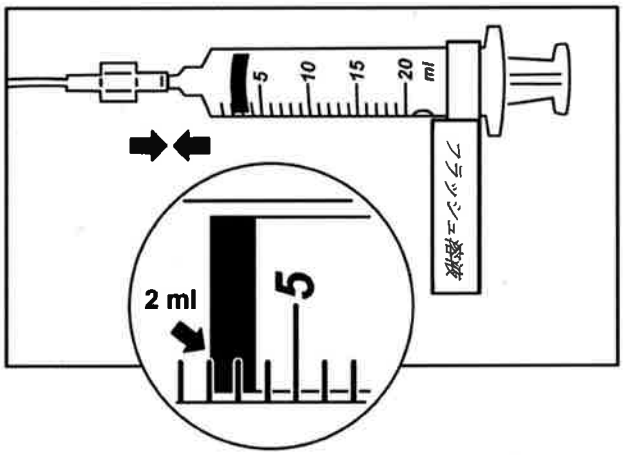


図 6

18. 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、ポンプを投与速度 2.5mL/時間に設定する。閉塞アラームは、圧力≦281mmHg に設定すること。詳細は、注入ポンプ操作マニュアルを参照。ボーラス又は手動投与で投与**しないこと**。
19. フラッシュ溶液投与を速度 2.5mL/時間で開始する。
20. 投与中は、漏出又は投与不具合の徴候がないか、投与システムを定期的に確認すること。
21. フラッシュ溶液投与が完了したら、空になったシリンジをポンプと投与セットから外す。
22. ポート針を外す。軽く圧力をかけ、投与部位を施設の取り扱い規定に従って包帯する。

投与部品、針、未使用溶液、他の消耗品は、施設の取扱い規定に従って廃棄すること。

解凍製剤の保管
解凍した本剤とフラッシュ溶液は、ただちに使用すること。すぐに使用しない場合は、未開封バイアルを2～8℃で冷蔵保管し、24時間以内に使用すること。

シリンジ内製剤の保管
ラベルを貼付したシリンジ内製剤は、ただちに使用すること。すぐに使用しない場合は、ラベルを貼付したシリンジ内の製剤を 2～8℃ で冷凍保管し、4 時間以内に使用すること。

3　剤形及び含量

注射液：本剤溶液 150mg/5mL (30mg/mL) が入った単回投与バイアル 2 本とフラッシュ溶液 5mL が入った単回投与バイアル 1 本が同梱されている。本剤は透明～僅かに乳白色、無色～微黄色の溶液である。フラッシュ溶液は、無色透明の溶液である*［供給／保管及び取扱い方法 (16) を参照］*。

4　禁忌

本剤を、次の患者には投与しないこと。
- 脳室アクセスデバイス関連の急性合併症（例：漏出、医療機器不具合、医療機器関連感染など）*［警告及び注意 (5.1) を参照］*。
- 脳室腹腔シャント。

5　警告及び注意

5.1　脳室アクセスデバイス関連合併症

感染リスクを低減するため、本剤は無菌状態で投与しなければならない。脳室アクセスデバイスが損傷していないか確認するため、各投与前に、頭皮の皮膚の完全性を確認する必要がある*［用量及び投与 (2.5) を参照］*。

本剤は、脳室アクセスデバイス関連の急性合併症が認められる場合、禁忌となる（例：漏出、医療機器不具合、頭皮の腫脹・紅斑などの医療機器関連感染の徴候、体液溢出、脳室アクセスデバイス周辺上部の頭皮の膨隆など）*［禁忌 (4) を参照］*。脳室アクセスデバイス合併症が認められる場合は、本剤投与を中止し、本デバイスの添付文書の指示に従うこと。

デバイス関連感染症の徴候及び症状は明らかでない場合があるため、無症候性の医療機器関連感染症を検出するため、脳脊髄液 検体を定期的に検査に提出する必要がある*［用量及び投与 (2.5) を参照］*。

本剤の臨床試験において、脳室アクセスデバイス関連の感染症が2例の患者で観察された。各症例で抗生物質の投与、脳室アクセスデバイスの交換、本剤治療の継続が行われた。

脳室アクセスデバイス・リザーバーは、脳室アクセスデバイスを約105回灌流すると、材質劣化を起こす恐れがある。脳室アクセスデバイスは、本剤105回投与（通常投与約4.3年分に相当）後、又はそれ以前に交換する必要があるかもしれない。

5.2 心血管副作用

本剤投与開始前と投与後、また投与中は定期的に、バイタルサイン（血圧、心拍数）をチェックすること *［用量及び投与 (2.5) を参照］*。投与完了後、患者の状態を臨床的に評価すること。臨床症状が認められる場合は、観察の継続が必要となる場合がある。

一部のセロイドリポフスチン症2型患者は伝導障害や心疾患を発症する可能性があるため、徐脈、伝導障害、器質的心疾患などの既往がある患者は、投与中、心電図を監視すること。心異常が認められない患者では、6カ月毎に通常の12誘導心電図評価を実施すること。

臨床試験では、本剤投与8時間後までに、2例 (8%) の患者で低血圧が報告された。治療を変更する必要はなく、自然に、又は投与後に回復が認められた *［副作用 (6.1) を参照］*。

5.3 過敏症反応

臨床試験中、本剤治療患者で過敏症反応が報告された。投与中又は投与完了後24時間以内に、計11例 (46%) の患者で過敏症反応が認められた。過敏症反応の付随徴候及び症状として、発熱や嘔吐、髄液細胞増加症、易刺激性が認められた。本剤投与前に、解熱薬・コルチコステロイドの有無を問わず、抗ヒスタミン薬によるルーチンの前処置が実施された。

アナフィラキシーを発現する恐れがあるため、本剤投与の際は、適切な治療が行えるよう準備する必要がある。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。投与中及び投与後は、患者を注意深く監視すること。患者及び介護者にアナフィラキシーの徴候及び症状を伝え、徴候又は症状が認められる場合は、直ちに治療を求めるよう指示すること。

過敏症反応の管理は、その重症度に基づいて行う必要がある。管理方法には、一時的な投与中止、及び／又は抗ヒスタミン薬、解熱薬及び／又はコルチコステロイドによる治療が含まれる。重篤な過敏症反応が発生した場合は、ただちに投与を中止し、適切な治療を開始すること。

6 副作用

以下の副作用については、本添付文書の下方又は他の部分で説明する：

- 脳室アクセスデバイス関連の合併症 *［警告及び注意 (5.1) を参照］*
- 心血管副作用 *［警告及び注意 (5.2) を参照］*
- 過敏症反応 *［警告及び注意 (5.3) を参照］*

6.1 臨床試験の所見

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、臨床試験で観察される別々の薬剤の副作用率を直接比較することはできず、また、これらの反応率は医療現場で観察される副作用率を反映していない可能性がある。

最長161週間の臨床継続試験で本剤を少なくとも単回投与したセロイドリポフスチン症2型患者24例において、本剤の安全性を評価した*［臨床試験 (14)を参照］*。表1に、96週間後までに本剤治療患者で発生した最も一般的な副作用の概要を示す。

表1：Brineura単群臨床継続試験において、96週目に、症候性小児セロイドリポフスチン症2型患者の≥8%で報告された副作用

副作用	本剤治療患者 n=24 (%)
発熱*	17 (71)
心電図異常†	17 (71)
脳脊髄液蛋白減少	17 (71)
嘔吐	15 (63)
痙攣発作‡	12 (50)
過敏症§	11(46)
脳脊髄液蛋白増加	5 (21)
血腫	5 (21)
頭痛	4 (17)
易刺激性	4 (17)
髄液細胞増加症	4 (17)
医療機器関連感染¶	2 (8)
徐脈	2 (8)
びくびく感	2 (8)
低血圧	2 (8)

* 発熱には、発熱及び体温上昇が含まれる。

† 心電図異常には、非特異的再分極異常・QRSノッチ・ST部分上昇・二相性T波異常・上室性期外収縮・徐脈・洞性頻脈・心室内伝導遅延が含まれる。

‡ 痙攣発作には、脱力発作・全身性強直性間代性発作・焦点性発作・欠神発作が含まれる。

§ 過敏症反応には、免疫反応と、発熱・嘔吐・髄液細胞増加症・易刺激性を含む過敏症反応の付随徴候及び症状が含まれる。

¶ 医療機器関連感染には、*プロピオニバクテリウム・アクネス*及び*表皮ブドウ球菌感染*が含まれる。

選択された副作用の説明

痙攣発作

24例中12例 (50%) の患者で痙攣発作が報告された。報告された痙攣発作の種類は、脱力発作・全身性強直性間代性発作・焦点性発作・欠神発作である。発作の管理には標準抗痙攣療法が用いられ、本剤治療の中止には至らなかった。

医療機器関連合併症
医療機器関連副作用は、24 例中 12 例 (50%) の患者で観察された。医療機器関連副作用には、感染症・注入システム関連の合併症・髄液細胞増加症が含まれる。また、24 例中 9 例 (38%) の患者で、非留置注入システム部品の合併症を含む副作用が認められた。4 例 (16%) の患者では、医学的介入を要する医療機器関連副作用が認められた。その内訳は、脳室アクセスデバイス関連の中枢神経系感染 2 例 (8%)、脳室アクセスデバイスからの漏出 1 例 (4%)、髄液細胞増加症 1 例 (4%) であった。医療機器関連感染症は、髄膜炎の付随徴候及び症状の有無を問わず、脳脊髄液細胞増加と微生物の培養及び特定によって診断された。脳室アクセスデバイス交換と、抗生物質による感染症治療が行われた。医療機器関連合併症を発症しても、本剤治療の中止には至らなかった *［警告及び注意 (5.1) を参照］*。

血腫
本剤治療患者 5 例 (21%) において、血腫副作用として血腫・処置後血腫・外傷性血腫・硬膜下血腫が報告された。血腫は治療を必要とせず、本剤投与に影響は認められなかった。

過敏症
抗ヒスタミン薬の前投与を実施したが、解熱薬・コルチコステロイドの有無を問わず、本剤投与中又は投与完了後 24 時間以内に、本剤治療患者 24 例中 11 例 (46%) で過敏症反応が報告された *［警告及び注意 (5.1) を参照］*。最も一般的な過敏症付随症状として、古典的な免疫が介在する過敏症とは一致しない嘔吐を伴う発熱・髄液細胞増加症・易刺激性が認められた。時間の経過に伴い、又は解熱薬、抗ヒスタミン薬及び／又はコルチコステロイドの投与によって、症状は改善した。本剤治療を中止した患者は皆無であった。

1 例の患者は、本剤投与 8 時間後に低酸素症をきたし（パルスオキシメーターで酸素飽和度が 88% 未満に低下）、投与 15 時間後に平均動脈圧の低下が認められた。症状は、酸素投与・気道確保・生食投与後に改善した。本剤投与開始 45 分後、1 例の患者で拡張期血圧の低下に関連する酸素飽和度低下が報告された（パルスオキシメーターで 90%）。低酸素症は、酸素投与後に改善した。拡張期血圧低下に対する治療は実施されなかったが、一定の投与速度又は用量による本剤投与継続中に、正常値に回復した。

6.2　免疫原性

全ての治療タンパク質同様、免疫原性の可能性がある。抗体形成の検出が可能かどうかは、アッセイ感度及び特異度に高度に依存する。また、アッセイで観察された（中和抗体を含む）抗体陽性発生率は、アッセイの方法・検体の取扱い・検体採取のタイミング・併用薬・基礎疾患を含む複数の要因の影響を受ける可能性がある。したがって、下記研究におけるセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体出現率と、他の研究におけるセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）抗体出現率又は他の製剤に対する抗体出現率の比較は、誤解を招く恐れがある。

最長 161 週間後までに、本剤で治療した患者の血清及び脳脊髄液で、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗セルリポナーゼ アルファ抗体がそれぞれ 79%、33%検出された。グレード 3（重症）の患者 3 例を含め、過敏症副作用を示した患者の薬剤特異的 IgE 検査は陰性であった。血清又は脳脊髄液の抗セルリポナーゼ アルファ抗体力価と、過敏症の発症率又は重症度の間に、関連性は認められなかった。薬剤特異的中和抗体の評価は行われなかった。

8　特定集団における使用

8.1　妊娠

リスクの概要

妊娠女性の本剤使用による妊娠関連転帰の薬剤関連リスクに関しては、利用可能なデータが存在しない。セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）を用いた動物による生殖発生毒性試験は実施されていない。

当該集団における主要先天性欠損及び自然流産の推定背景リスクは不明である。先天性欠損・流産・他の有害転帰の背景リスクは、全妊娠につきものである。米国の一般集団で臨床的に認識されている妊娠の主要先天性欠損及び自然流産の推定背景リスクは、それぞれ2～4%、15～20%である。

8.2　乳汁分泌

リスクの概要

ヒト乳汁中のセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）の有無、母乳栄養児に対する作用、乳汁産生に対する作用については、データが存在しない。乳汁分泌中の臨床データが欠如しているため、母乳栄養中の乳児に対する本剤のリスクは判断できない。したがって、本剤に対する母体の臨床的需要、本剤又は母体の基礎疾患が母乳栄養児に与える潜在的有害作用だけでなく、母乳栄養の確立及び健康上の利益について考慮する必要がある。

8.4　小児における使用

3歳以上の小児患者では、本剤の安全性及び有効性が確立されている。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で歩行喪失を遅延させる本剤の小児使用は、セロイドリポフスチン症2型患者と独立自然経過コホートの未治療セロイドリポフスチン症2型患者を比較した非無作為化単群用量漸増臨床継続試験により支持されている*［臨床試験(14)を参照］*。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歳未満の患者における安全性及び有効性は確立されていない。

11　性状

セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、組換えDNA技術によってチャイニーズハムスター卵巣細胞株で生成されたヒト精製酵素である。実薬は、ライソゾームエキソペプチダーゼのヒト組換えトリペプチジルペプチダーゼ1である。この成熟酵素の主な活性は、広範囲のタンパク質基質からのN末端トリペプジド切断である。

セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）には、平均分子量59kDaのアミノ酸544個が含まれる。成熟酵素の長さは、アミノ酸368個である。rhTPP1には、高マンノース構造、リン酸化高マンノース構造、複雑なグリコシル化構造を含む5箇所のN-グリコシル化コンセンサス部位が存在する。

Brineura（セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え））注射液とフラッシュ溶液は、脳室内投与によって投与する。どちらの溶液も無菌かつ非発熱性で、異物粒子を含まない。本剤は透明～僅かに乳白色、無色～微黄色の溶液である。フラッシュ溶液は無色透明の溶液である。

本剤注射液とフラッシュ溶液は、それぞれタイプ1の透明ガラス製単回投与バイアル10mLに封入されている*［供給／保管及び取扱い方法(16)を参照］*。各バイアルには、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）150mgを含む溶液5mLが封入されている。各フラッシュ溶液バイアルには、5mLの溶液が封入されている。本剤注射液とフラッシュ溶液は、以下の添加物を用いて調剤されている：塩化カルシウム二水和物 (1.05mg)、塩化マグネシウム六水和物 (0.8mg)、塩化カリウム (1.1mg)、塩化ナトリウム (43.85mg)、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 (0.4mg)、USP注射用水。本剤溶液はpH 6.2～6.8、フラッシュ溶液はpH 6.0～7.0である。

各バイアルには、ナトリウム0.76mEq、カリウム0.015mEqが含まれる。

12　臨床薬理学

12.1　作用機序

セロイドリポフスチン症2型疾患は、中枢神経系中のポリペプチドを異化するライソゾーム酵素であるトリペプチジルペプチダーゼ1 の欠損が原因で起こる神経変性疾患である。この酵素の基質特異性は不明であるが、この活性が欠損すると、中枢神経系で通常、ライソゾーム酵素によって代謝される蓄積物が増加し、運動機能低下が進行する。

酵素前駆体であるセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ1）は中枢神経系で標的細胞に取り込まれ、カチオン非依存性マンノース6リン酸受容体を通してライソゾームに移動する。セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）はライソゾームで活性化し、活性化したタンパク質分解型は、タンパク質のN末端でトリペプチドを切断する。

12.3　薬物動態

約 4.5 時間の脳室内投与 30mg（承認用量の 0.1 倍）、100mg（承認用量の約 0.3 倍）、300mg の隔週 1 回投与を受けたセロイドリポフスチン症 2 型患者において、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）の薬物動態を評価した。

本剤初回投与後の脳脊髄液のセルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）暴露増加は、30mg、100mg、300mg の用量比より低かった。本剤 300mg 隔週 1 回投与後、脳脊髄液又は血漿にセルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の明らかな蓄積は認められなかった。

セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）の薬物動態の被験者間及び被験者内変動は高かった。1 日目、5 週目、13 週目の本剤 300mg 脳室内投与後、14 例の患者の脳脊髄液及び血漿の薬物動態パラメーターを評価した。表 2 にその概要を示す。

表 2：脳室内投与（約 4.5 時間）による本剤 300mg 隔週 1 回投与後のセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメーター

	パラメーター	中央値［最小値、最大値］		
		1 日目	5 週目	13 週目
脳脊髄液	N	13	14	13
	T_{max}*、時間	4.5 [4.3, 5.8]	4.3 [3.8, 4.5]	4.3 [4.0, 4.5]
	C_{max}、mcg/mL	1260 [359, 4380]	1630 [376, 4670]	1390 [1110, 2340]
	AUC_{0-t}、mcg-時間/mL	9290 [3660, 19000]	12400 [4620, 26200]	10500 [7000, 18200]
	V_{ss}、mL	245 [78.4, 909]	196 [85.4, 665]	186 [131, 257]
	CL、mL/時間	32.3 [15.8, 81.9]	24.2 [11.4, 64.9]	28.7 [16.5, 42.9]
	$t_{1/2}$、時間	6.2 [5.5, 16.3]	7.4 [3.3, 9.5]	7.7 [5.1, 9.4]
血漿#	N	12	12	9
	T_{max}*、時間	12.0 [4.3, 24.5]	12.0 [7.5, 24.2]	12.3 [4.3, 75.9]
	C_{max}、mcg/mL	1.3 [0.2, 3.9]	1.9 [0.2, 4.3]	1.0 [0.03, 2.6]
	AUC_{0-t}、mcg-時間/mL	16.2 [1.1, 69.9]	40.1 [11.1, 78.9]	9.5 [0.2, 51.6]
脳脊髄液／血漿比	N	11	12	9
	C_{max}	1200 [305, 4530]	809 [202, 9370]	1320 [541, 51200]
	AUC_{0-t}	393 [115, 1910]	340 [126, 1780]	1330 [167, 38900]

*T_{max}は、約 4.5 時間の投与開始時点からの経過時間。
#血漿の薬物動態データが不十分であったため、V_{ss}、CL、$t_{1/2}$は推定しなかった。

本剤 300mg 脳室内投与後のセルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）分布の推定脳脊髄液量（V_{ss}中央値=245mL）は、正常脳脊髄液量 (100mL) を超過する。

セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）はタンパク質であるため、ペプチド加水分解による分解が予想される。

13　非臨床的毒性

13.1　発癌性、変異原性、妊孕性の障害

セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）の発癌性、遺伝毒性、妊孕性についての研究は実施されていない。セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、その作用機序からがん原性はないと考えられる。

14　臨床試験

96週間の非無作為化単群用量漸増臨床継続試験で、トリペプチジルペプチダーゼ1欠損症によって確定診断された遅発性幼児型セロイドリポフスチン症2型疾患の症候性小児患者における本剤の有効性について評価した。本剤治療患者と自然経過コホートの未治療患者を比較した。セロイドリポフスチン症2型臨床評価尺度の運動ドメインを用いて、疾患進行を評価した。スコア範囲は3点（極めて正常）～0点（高度障害）で、減少点数は運動機能（歩行又は這行能力）喪失におけるマイルストーン事象を表している。臨床継続試験と自然経過コホート間でセロイドリポフスチン症2型言語ドメイン評価の比較可能性の確立が不可能であったため、本剤の言語ドメインにおける有効性は確立不可能であった。

Brineura単群臨床試験には、3～8歳の患者24例が登録された。患者の63%は女性、37%は男性であった。患者の96%は白人、4%はアジア人であった。1週間後に、治験継続不可能により、1例の患者が治験を中止した。23例の患者が48週間の本剤 300mg隔週1回投与を受け、継続期間中も治療を継続した。

臨床継続試験では、48、72、96週間後に、セロイドリポフスチン症2型臨床評価尺度の運動ドメインの低下について評価した。低下は、セロイドリポフスチン症2型臨床評価尺度の運動ドメインにおいて、2カテゴリーの低下が未回復（持続）、又は0点のスコアが未回復であることと定義した。スクリーニング時に過去6カ月未満のセロイドリポフスチン症2型運動＋言語総合スコアが記録されたかどうか、患者の本剤治療への反応について評価した。セロイドリポフスチン症2型運動＋言語総合スコアが6であった患者2例は分析から除外した。これらの患者は、試験期間中、このスコアを維持した。治験を早期中止した患者は、中止時に低下ありと分析した。分析で使用した自然経過コホートのデータは、月齢36カ月以上で開始され、最初にセロイドリポフスチン症2型運動＋言語総合スコアが6 未満であった。

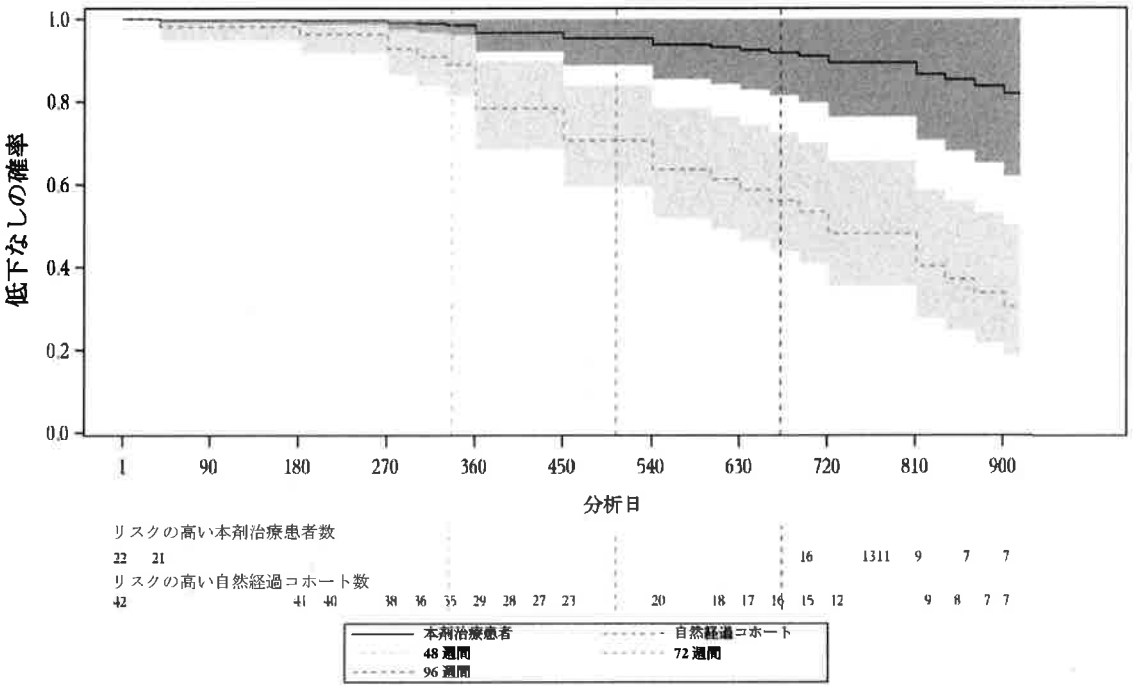
臨床継続試験の本剤治療患者22例の運動スコアと、臨床試験の組入れ基準を満たす未治療患者42例を含む独立自然経過コホートのスコアを比較した。共変量（スクリーニング時の年齢、運動スコア、遺伝子型：主要変異が0個（はい/いいえ））を用いたロジスティックモデル分析の結果、96週間後までに低下が認められなかった本剤治療患者のオッズは、低下が認められなかった自然経過コホート患者のオッズの13倍であることが実証された（オッズ比13.1 (95%CI:1.2～146.9)）。

記述的非無作為化比較

未調整の非無作為化比較において、96週目に有効性を評価した本剤治療患者22例のうち、21例 (95%) はセロイドリポフスチン症2型臨床評価尺度の運動ドメインに低下が認められず、低下したとみなされたのは治験を早期中止した患者1例のみであった。自然経過コホートの結果から、運動機能低下の進行が実証された。自然経過コホートの患者42例のうち、96週間後のセロイドリポフスチン症2型臨床評価尺度の運動ドメインで2カテゴリーの低下の未回復（継続）、又は0点のスコアの未回復が認められたのは21例 (50%) であった。

非無作為化試験デザインにおいて、年齢・初期運動スコア・遺伝子型を調整したコックス比例ハザードモデルを使用し、運動ドメインにおける2カテゴリーの低下未回復又は0点のスコア未回復までの時間を評価した。このモデルにおいて、本剤治療患者は自然経過コホートに比べ、運動機能低下が軽減された（図7参照）。

図7. Brineura単群臨床継続試験の症候性小児患者及び自然経過コホート患者の運動ドメインにおける2カテゴリーの低下未回復（継続）又は0点のスコア未回復までの推定時間（共変量を調整したコックス比例ハザードモデルに基づく）



灰色部分は、95%信頼区間を示す。
自然経過コホートの追跡は月齢36カ月以上で開始され、最初に過去6カ月未満の運動＋言語スコアが記録された。
本剤治療集団は、全集団 (24例) からベースライン運動＋言語スコア=6であった患者2例を差し引いた集団である。
共変量：スクリーニング時の年齢、運動スコア、遺伝子型：主要変異が0個（はい/いいえ）。自然経過コホートにおける「スクリーニング時の年齢」は、最初に6未満の運動＋言語スコアが記録されたときの年齢かつ月齢36カ月以上と定義した。
自然経過コホートにおける「スクリーニング時の運動スコア」は、スクリーリング時の年齢における運動スコアと定義した。
低下は、セロイドリポフスチン症 2 型臨床評価尺度の運動ドメインにおいて、2 カテゴリーの低下が未回復（持続）、又は 0 点のスコアが未回復であることと定義した。

<u>運動ドメインスコア：対応のある患者のみ</u>

有効性について更に評価を行うため、本剤臨床試験でベースライン運動＋言語総合スコアが 6 未満であった患者 22 例を自然経過コホートの患者 42 例と対応させた。患者を以下の共変量に基づいて対応させた：過去 3 カ月未満のスクリーニング時のベースライン年齢、遺伝子型（主要変異 0、1、2 個）、スクリーニング時のベースライン運動ドメインのスコア。

低下は、セロイドリポフスチン症 2 型臨床評価尺度の運動ドメインにおいて、2 カテゴリーの低下が未回復又は 0 点のスコアが未回復であることと定義した。96 週間後の 17 対のマッチングに基づく分析により、本剤治療患者は自然経過コホートの未治療患者に比べ、運動ドメイン低下が軽減されることが実証された（表 3 参照）。

表 3：48 週目、72 週目、96 週目に低下*が認められなかった Brineura 単群臨床継続試験及び自然経過コホートの症候性セロイドリポフスチン症 2 型小児患者の対応の割合

時点／期間	自然経過コホート (N=17)	本剤治療 (N=17)	差	オッズ比***
	n (%)	n (%)	% (95%CI**)	OR (95%CI)
48 週目までの追跡	13 (76)	16 (94)	18% (-19, 51)	4 (0.4, 200)
72 週目までの追跡	11 (65)	16 (94)	29% (-7, 61)	5.9 (0.7, 250)
96 週目までの追跡	6 (35)	16 (94)	59% (24, 83)	11 (1.6, 500)

*低下は、セロイドリポフスチン症 2 型臨床評価尺度の運動ドメインにおいて、2 カテゴリーの低下が未回復（持続）、又は 0 点のスコアが未回復であることと定義した。
**リスク差の正確な信頼区間（Santner及びSnell）
***McNemarの正確確率検定に基づく。
過去3カ月未満のスクリーニング時のベースライン年齢・遺伝子型（主要変異0、1、2個）・スクリーニング時のベースライン運動ドメインスコアに基づいてマッチングした。
本剤治療集団は、全集団からベースライン運動＋言語スコア=6であった患者2例を差し引いた集団である。

16　供給／保管及び取扱い方法

本剤は無菌の透明～僅かに乳白色、無色～微黄色の溶液、フラッシュ溶液は無色澄明の溶液で、どちらも脳室内投与用に包装 2 の 1 として供給される。本剤用投与キットは、包装 2 の 2 として別個に供給される *［用量及び投与 (2.2) を参照］*。

包装 2 の 1
各 Brineura（セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え））注射液バイアルには緑色フリップオフキャップ（プラスチック製）が使用されており、5mL 当たり 150mg のセルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を含有している (30mg/mL)。

各フラッシュ溶液バイアルには黄色フリップオフキャップ(プラスチック製)が使用されており、5mL の溶液が封入されている。

包装 1 の内容	NDC 番号
Brineura（セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え））注射液（150mg/5mL 2 バイアル） フラッシュ溶液（5mL 1 バイアル）	68135-811-02

包装2の2
別個に供給される本剤用投与キットには、以下の単回使用滅菌投与部品が含まれる。
- 20mL シリンジ 2 本
- シリンジ針 2 本 (21G、25.4mm)
- 延長ライン 1 本
- 0.2μm インラインフィルター付き投与セット 1 個
- ポート針 1 本 (22G、16mm)

保管
Brineura（セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え））注射液及びフラッシュ溶液：
遮光のため、元の梱包箱の中に立てて入れて冷凍すること (-25～-15°C)。

本剤用投与キット：
本剤とは別に、元の梱包箱に入れて保管すること。冷凍してはならない。

17　患者カウンセリング情報

- 脳室アクセスデバイス関連の合併症
  患者及び介護者に、医療機器関連の感染症リスクについて助言する。感染症の徴候が認められる場合は、ただちに医療従事者に連絡するよう、患者に指示する*［警告及び注意(5.1)を参照］*。

- 心血管副作用
  患者及び介護者に、本剤投与中及び投与後に低血圧及び／又は徐脈が発生する恐れがあることを助言する。これらの反応が発生した場合は、ただちに医療従事者に連絡するよう、患者に指示する*［警告及び注意(5.2)を参照］*。

- 過敏症反応
  患者及び介護者に、発熱、嘔吐、易刺激性を含む本剤治療関連の過敏症反応が発生する恐れがあることを助言する。アナフィラキシーを発症する恐れがあるため、患者及び介護者にアナフィラキシーの徴候及び症状を伝え、徴候及び症状が認められる場合は、ただちに治療を求めるよう指示する*［警告及び注意(5.3)を参照］*。

製造元：
BioMarin Pharmaceutical Inc.
Novato, CA 94949
米国ライセンス番号：1649
1-866-906-6100（電話）

Codman®及びB Braun Perfusor®は別の所有者の登録商標であり、BioMarin® Pharmaceutical Inc.の商標ではない。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brineura 150 mg solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial of Brineura contains 150 mg of cerliponase alfa* in 5 ml of solution.

Each ml of solution for infusion contains 30 mg of cerliponase alfa.

*Cerliponase alfa is produced in mammalian Chinese Hamster Ovary cells.

Excipients with known effect:

Each vial contains 44 mg of sodium in 5 ml of solution.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for infusion.

Clear to slightly opalescent and colourless to pale yellow solution, that may occasionally contain thin translucent fibres or opaque particles.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Brineura is indicated for the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease, also known as tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) deficiency.

4.2 Posology and method of administration

Brineura must only be administered by a trained healthcare professional knowledgeable in intracerebroventricular administration in a healthcare setting.

Posology

The recommended dose is 300 mg cerliponase alfa administered once every other week by intracerebroventricular infusion.

In patients less than 2 years of age, lower doses are recommended, see paediatric population section.

Pre-treatment of patients with antihistamines with or without antipyretics is recommended 30 to 60 minutes prior to the start of infusion.

Continuation of long-term treatment should be subject to regular clinical evaluation whether the benefits are considered to outweigh the potential risks to individual patients.

Dose adjustments

Consideration of dose adjustments may be necessary for patients who may not tolerate the infusion. The dose may be reduced by 50% and/or the infusion rate decreased to a slower rate.

If the infusion is interrupted due to a hypersensitivity reaction, it should be restarted at approximately one-half the initial infusion rate at which the hypersensitivity reaction occurred.

The infusion should be interrupted and/or the rate slowed in patients who in the judgement of the treating physician have a possible increase in intracranial pressure during the infusion as suggested by symptoms such as headache, nausea, vomiting, or decreased mental state. These precautions are of particular importance in patients below 3 years of age.

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

Method of administration

Intracerebroventricular use.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

Aseptic technique must be strictly observed during preparation and administration.

Brineura and the flushing solution must only be administered by the intracerebroventricular route. Each vial of Brineura and flushing solution are intended for single use only.

Brineura is administered to the cerebrospinal fluid (CSF) by infusion via a surgically implanted reservoir and catheter (intracerebroventricular access device). The intracerebroventricular access device must be implanted prior to the first infusion. The implanted intracerebroventricular access device should be appropriate for accessing the cerebral ventricles for therapeutic administration.

Following Brineura infusion, a calculated amount of flushing solution must be used to flush the infusion components including the intracerebroventricular access device in order to fully administer Brineura and to maintain patency of the intracerebroventricular access device (see section 6.6). Brineura and flushing solution vials should be thawed prior to administration. The infusion rate for Brineura and the flushing solution is 2.5 ml/hour. The complete infusion time, including Brineura and the required flushing solution, is approximately 2 to 4.5 hours, depending on the dose and volume administered.

Intracerebroventricular Infusion of Brineura

Administer Brineura **before** the flushing solution.

1. Label the infusion line for "Intracerebroventricular infusion only".
2. Attach the syringe containing Brineura to the extension line, if used, otherwise connect the syringe to the infusion set. The infusion set must be equipped with a 0.2 µm inline filter. See Figure 1.
3. Prime the infusion components with Brineura.
4. Inspect the scalp for signs of intracerebroventricular access device leakage or failure and for potential infections (swelling, erythema of the scalp, extravasation of fluid, or bulging of the scalp around or above the intracerebroventricular access device). Do not administer Brineura if there are signs and symptoms of acute intracerebroventricular access device leakage, device failure, or device-related infection (see section 4.3 and 4.4).
5. Prepare the scalp for intracerebroventricular infusion using aseptic technique per institution standard of care.
6. Insert the port needle into the intracerebroventricular access device.
7. Connect a separate empty sterile syringe (no larger than 3 ml) to the port needle.
   Withdraw 0.5 ml to 1 ml of CSF to check patency of the intracerebroventricular access device.
   - **Do not return CSF to the intracerebroventricular access device**. CSF samples should routinely be sent for infection monitoring (see section 4.4).
8. Attach the infusion set to the port needle (see Figure 1).
   - Secure the components per institution standard of care.
9. Place the syringe containing Brineura into the syringe pump and program the pump to deliver at an infusion rate of 2.5 ml per hour.
   - Program the pump alarms to sound at the most sensitive settings for pressure, rate, and volume limits. See the syringe pump manufacturer's operating manual for details.
   - **Do not deliver as a bolus or manually.**
10. Initiate infusion of Brineura at a rate of 2.5 ml per hour.
11. Periodically inspect the infusion system during the infusion for signs of leakage or delivery failure.
12. Verify that the "Brineura" syringe in the syringe pump is empty after the infusion is complete. Detach and remove the empty syringe from the pump and disconnect from the tubing. Discard the empty syringe in accordance with local requirements.

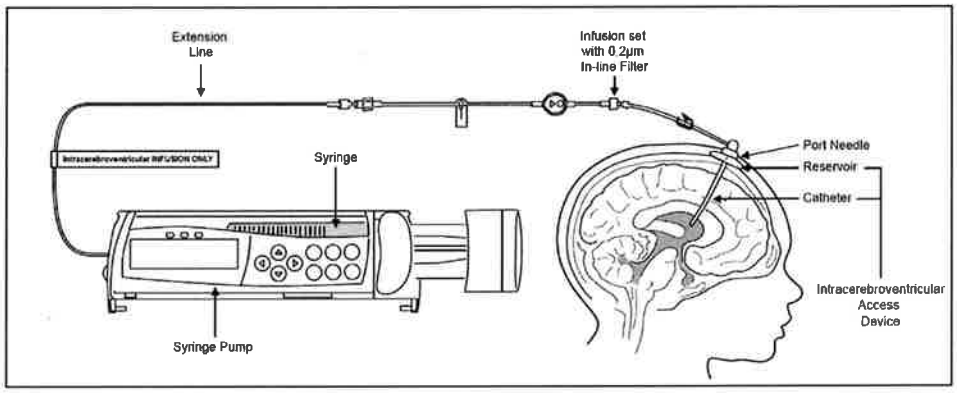


Figure 1: Infusion System Set Up

Intracerebroventricular infusion of the flushing solution

Administer the flushing solution provided **after** the Brineura infusion is complete.

1. Attach the syringe containing the calculated volume of flushing solution to the infusion components (see section 6.6).
2. Place the syringe containing the flushing solution into the syringe pump and program the pump to deliver an infusion rate of 2.5 ml per hour.
   - Program the pump alarms to sound at the most sensitive settings for pressure, rate, and volume limits. See the syringe pump manufacturer's operating manual for details.
   - **Do not deliver as a bolus or manually.**
3. Initiate infusion of the flushing solution at a rate of 2.5 ml per hour.
4. Periodically inspect the infusion components during the infusion for signs of leakage or delivery failure.
5. Verify that the "flushing solution" syringe in the syringe pump is empty after the infusion is complete. Detach and remove the empty syringe from the pump and disconnect from the infusion line.
6. Remove the port needle. Apply gentle pressure and bandage the infusion site per institution standard of care.
7. Dispose of the infusion components, needles, unused solutions and other waste materials in accordance with local requirements.

For instructions on preparation of Brineura and flushing solution before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Life-threatening anaphylactic reaction to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1, if re-challenge is unsuccessful (see section 4.4).

CLN2 patients with ventriculo-peritoneal shunts.

Brineura must not be administered as long as there are signs of acute intracerebroventricular access device leakage, device failure, or device-related infection (see section 4.2 and 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Device-related complications

Brineura must be administered using aseptic technique to reduce the risk of infection. In clinical studies, events of intracerebroventricular access device-related infections were observed. In these cases, antibiotics were administered, the intracerebroventricular access device was replaced, and Brineura treatment was continued.

Healthcare professionals should inspect the scalp for skin integrity to ensure the intracerebroventricular access device is not compromised prior to each infusion. Inspection of the infusion site and a patency check must be performed to detect intracerebroventricular access device leakage and/or failure prior to initiation of Brineura infusion (see section 4.2 and 4.3). Consultation with a neurosurgeon may be needed to confirm the integrity of the device. Brineura treatment should be interrupted in cases of device failure and may require replacement of the access device prior to subsequent infusions.

In case of intracerebroventricular access device-related complications, refer to the manufacturer's labelling for further instruction.

Caution should be taken in patients prone to complications from intracerebroventricular medicinal product administration, including patients with obstructive hydrocephalus.

Clinical and laboratory monitoring

Vital signs should be monitored before infusion starts, periodically during infusion, and post-infusion in a healthcare setting. Upon completion of the infusion, the patient status should be clinically assessed and observation may be necessary for longer periods if clinically indicated, particularly in patients less than 3 years.

Electrocardiogram (ECG) monitoring during infusion should be performed in patients with a history of bradycardia, conduction disorder, or with structural heart disease, as some patients with CLN2 disease may develop conduction disorders or heart disease. In cardiac normal patients, regular 12-lead ECG evaluations should be performed every 6 months.

CSF samples should routinely be sent for testing to detect subclinical device infections (see section 4.2).

Paediatric population

There were no patients with advanced disease progression at treatment initiation who were included in clinical trials and no clinical data is available in children < 2 years. Patients with advanced CLN2 disease and newborns may have decreased integrity of the blood-brain barrier. Effects of the potentially increased medicinal product exposure on the periphery are unknown.

Anaphylaxis

Anaphylaxis has not been reported with Brineura use during clinical trials; however, the risk of anaphylaxis cannot be excluded. Healthcare professionals should be aware of the possible symptoms of anaphylaxis such as: generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips, tongue, and/or uvula, dyspnoea, bronchospasm, stridor, hypoxemia, hypotonia, syncope, or incontinence. As a precautionary measure, appropriate medical support should be readily available when Brineura is administered. If anaphylaxis occurs, caution should be exercised upon re-administration.

Sodium content

This medicinal product contains 44 mg sodium per vial of Brineura and flushing solution. This should be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed. Cerliponase alfa is a recombinant human protein and systemic exposure is limited due to intracerebroventricular administration, therefore interactions between cerliponase alfa and medicinal products metabolised by cytochrome P450 enzymes are unlikely to occur.

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.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect of Brineura on the ability to drive or use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The adverse reactions described in this section were evaluated in 24 patients with CLN2 disease who received at least one dose of Brineura in clinical studies of up to 141 weeks. The most frequent (>20%) adverse reactions observed during Brineura clinical trials include pyrexia, low CSF protein, ECG abnormalities, vomiting, upper respiratory tract infections, and hypersensitivity. No patients had to have their treatment discontinued due to adverse events.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions observed are listed below, by system organ class and frequency, following the MedDRA frequency convention defined as: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Frequency of adverse reactions with Brineura

MedDRA System organ class	MedDRA Preferred term	Frequency
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	Very common
	Conjunctivitis	Common
	Device-related infection[a]	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity	Very common
Psychiatric disorders	Irritability	Very common
Cardiac disorders	Bradycardia	Common
Nervous system disorders	Convulsion events[b]	Very common
	Headache	Very common
	CSF Pleocytosis	Very common
	Dropped head syndrome	Common
Gastrointestinal disorders	Vomiting	Very common
	Abdominal pain	Common
	Oral mucosal blistering	Common
	Tongue blistering	Common
	Gastrointestinal disorder	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Common
	Urticaria	Common
General disorders and administration site conditions	Pyrexia[c]	Very common
	Feeling jittery	Common
	Pain	Common
Investigations	CSF protein increased	Very common
	ECG abnormalities	Very common
	CSF protein decreased	Very common
Product issues	Device issue:	
	Device leakage	Common
	Device occlusion[d]	Common
	Device dislocation[e]	Not known
	Needle issue[f]	Very common

[a] *Propionibacterium acnes, staphylococcus epidermis*
[b] Atonic seizures, clonic convulsion, drop attacks, epilepsy, generalised tonic-clonic seizure, myoclonic epilepsy, partial seizures, petit mal epilepsy, seizure, seizure cluster, and status epilepticus
[c] Pyrexia includes combined preferred terms "Pyrexia" and "Increased body temperature"
[d] Catheter flow obstruction
[e] Device dislocation did not occur in clinical trials
[f] Dislodgement of infusion needle

Description of selected adverse reactions

Convulsions

Convulsions are a common manifestation of CLN2 disease and are expected to occur in this population. Overall, 23 (96%) subjects who received cerliponase alfa experienced an event that mapped to the Convulsions Standardized MedDRA Query. The most commonly reported convulsion events include seizure, epilepsy and generalized tonic-clonic seizure. Total convulsion events with a temporal relationship to cerliponase alfa administration was 17% and were mild to moderate, grade 1 to 2 in severity. Overall, 6% of all convulsion events were considered related to cerliponase alfa and ranged from mild to severe, CTCAE grade 1-4. Convulsions resolved with standard anti-convulsive therapies, and did not result in discontinuation of Brineura treatment.

Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions were reported in 14 out of 24 patients (58%) treated with Brineura. Severe (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade 3) hypersensitivity reactions occurred in three patients and no patients discontinued treatment. The most common manifestations included pyrexia

with vomiting, pleocytosis, or irritability, which are inconsistent with classic immune mediated hypersensitivity. These adverse reactions were observed during or within 24 hours after completion of the Brineura infusion and did not interfere with treatment. Symptoms resolved over time or with administration of antipyretics, antihistamines and/or glucocorticosteroids.

Immunogenicity

Anti-drug antibodies (ADAs) were detected in both serum and CSF in 79% and 21%, respectively, of patients treated with cerliponase alfa for up to 107 weeks. Drug-specific neutralizing antibodies (NAb) capable of inhibiting receptor-mediated cellular uptake of cerliponase alfa were not detected in the CSF. No association was found between serum or CSF ADA titres and incidence or severity of hypersensitivity. Patients who experienced moderate hypersensitivity adverse events were tested for drug-specific IgE and found to be negative. No correlations were found between higher ADA titres and reductions in efficacy measurements. There was no apparent effect of serum or CSF ADA on the plasma or CSF pharmacokinetics, respectively.

Paediatric population

An ongoing study provides experience with two patients aged 2 years of age treated with Brineura at 300 mg every other week (see section 5.1). Both patients have received 8 infusions and the overall safety profile of Brineura in these younger patients appears consistent with the safety profile observed in older children. Currently no clinical experience of Brineura in children below 2 years of age is available.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No information is available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other alimentary tract and metabolism products, enzymes, ATC code: A16AB17.

Mechanism of action

Cerliponase alfa is a recombinant form of human tripeptidyl peptidase-1 (rhTPP1). Cerliponase alfa is a proteolytic inactive proenzyme (zymogen) that is activated in the lysosome. Cerliponase alfa is taken up by target cells and translocated to the lysosomes through the Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor (CI-MPR, also known as M6P/IGF2 receptor). The glycosylation profile of cerliponase alfa results in consistent cellular uptake and lysosomal targeting for activation.

The activated proteolytic enzyme (rhTPP1) cleaves tripeptides from the N-terminus of the target protein with no known substrate specificity. Inadequate levels of TPP1 cause CLN2 disease, resulting in neurodegeneration, loss of neurological function and death during childhood.

Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of Brineura were assessed in an open label, dose escalation clinical study (190-201) and an ongoing long term extension study (190-202) in patients with CLN2 disease compared to untreated

patients with CLN2 disease from a natural history database (natural history control group). These studies used the aggregate of the motor and language domains of a disease-specific clinical rating scale (see Table 3) to assess disease progression. Each domain encompasses scores of 3 (grossly normal) to 0 (profoundly impaired), for a total possible score of 6, with unit decrements representing milestone events in the loss of previously attained functions of ambulation and speech.

Table 3: CLN2 Clinical Rating Scale

Domain	Score	Rating
Motor	3	Grossly normal gait. No prominent ataxia, no pathologic falls.
	2	Independent gait, as defined by ability to walk without support for 10 steps. Will have obvious instability, and may have intermittent falls.
	1	Requires external assistance to walk, or can crawl only.
	0	Can no longer walk or crawl.
Language	3	Apparently normal language. Intelligible and grossly age-appropriate. No decline noted yet.
	2	Language has become recognizably abnormal: some intelligible words, may form short sentences to convey concepts, requests, or needs. This score signifies a decline from a previous level of ability (from the individual maximum reached by the child).
	1	Hardly understandable. Few intelligible words.
	0	No intelligible words or vocalizations.

A total of 24 patients, aged 3 to 8 years, were treated with Brineura 300 mg every other week. In study 190-201, 23 patients were treated for 48 weeks (1 patient withdrew after week 1 due to the inability to continue with study procedures). The mean baseline CLN2 score was 3.5 (standard deviation (SD) 1.20) with a range from 1 to 6; no patients with advanced disease progression were studied (inclusion criteria: mild to moderate progression of CLN2 disease). All 23 patients completed study 190-201 and continued to the ongoing extension study 190-202 treated with Brineura at 300 mg every other week to a maximum of 124 weeks.

Findings from studies 190-201 and 190-202 were compared with a natural history control group that included patients that satisfied the inclusion criteria for studies 190-201 and 190-202. Results from the natural history control group demonstrate CLN2 disease is a rapidly progressive neurodegenerative disease with predictable decline in motor and language function with an estimated mean rate of decline in the CLN2 score of 2 points per 48 weeks.

Treatment effect in patients receiving Brineura was assessed using the CLN2 clinical rating scale, and results were compared to the 2 points per 48 weeks predicted decline in the natural history control group. In study 190-201, 20 out of 23 (87%) patients receiving Brineura for 48 weeks did not have an unreversed 2 point decline in the untreated patient population ($p=0.0002$, binomial test assuming $p_0= 0.50$). A total of 15 patients out of 23 (65%) had no overall decline in CLN2 score, irrespective of baseline score, and 2 of these 15 patients increased their score by one point during the treatment period. Five patients experienced a single point decrease, and 3 patients experienced a 2 point decrease.

In study 190-201, the mean rate of decline in patients treated with Brineura at 300 mg every other week was 0.40 points per 48 weeks. When compared to the expected rate of decline based on natural history, the study results are statistically significant ($p < 0.0001$) (see Table 4). The observed treatment effect was considered clinically meaningful in light of the natural history of untreated CLN2 disease.

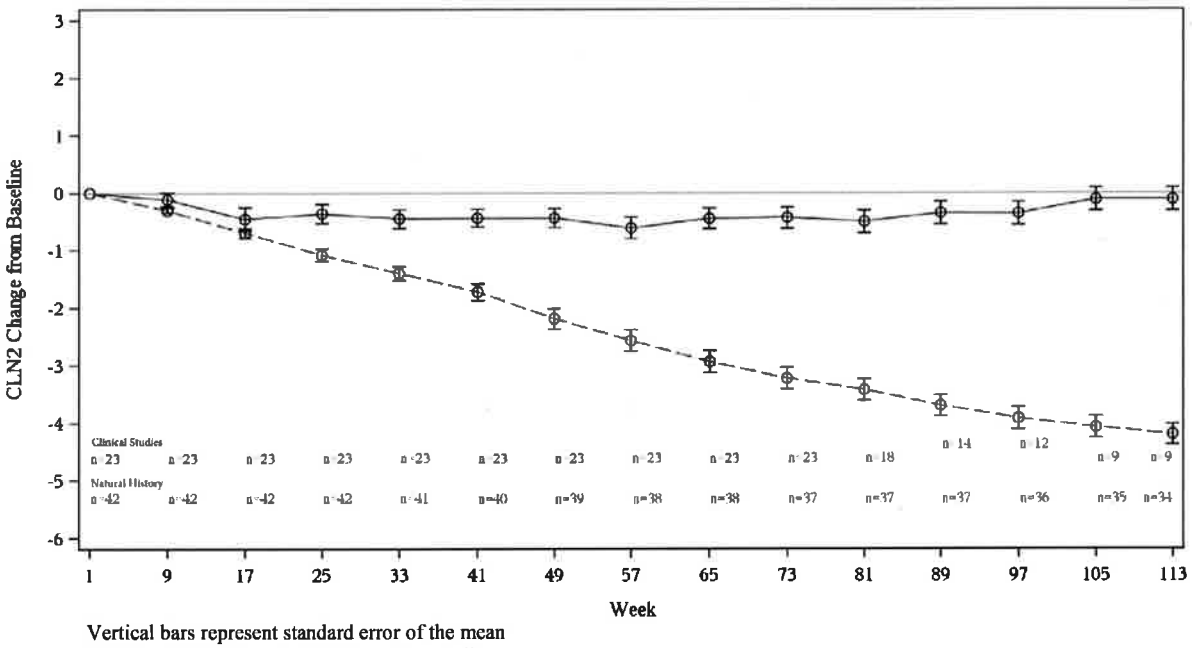
Table 4: 0 to 6 Point Motor-Language CLN2 Clinical Rating Scale: Rate of Decline over 48 weeks (Intent to Treat (ITT) population)

Rate of Decline (points/48 weeks)[a]	Overall (n = 23)	p-value[b]
Mean (SD)	0.40 (0.809)[c]	<0.0001
Median	0.00	
Min, Max	-0.88, 2.02	
95% CI Limits	0.05, 0.75	

[a] Patient rate of decline per 48 weeks: (baseline CLN2 score - last CLN2 score) / (time elapsed in units of 48 weeks)
[b] p-value based on 1-sample T-test comparing rate of decline to the value 2
[c] Positive estimates indicate clinical decline; negative estimates indicate clinical improvement

In the ongoing study 190-202 (as of 03 June 2016), the rate of decline in patients treated with Brineura compared to the natural history control group (N=42 patients) continues to show durability of the treatment effect (see Figure 2).

Figure 2: CLN2 Score Mean Change from Baseline (Natural History Control Group vs Brineura treated patients, 300 mg every other week)



Vertical bars represent standard error of the mean
Solid line: 190-201 and 190-202 clinical studies
Dash line: 190-901 Natural history control group

Vision and seizure scores when combined with CLN2 score (motor and language domains) remain stable. MRI volumetry measurements show attenuated rate of loss.

Paediatric population

It is important to initiate treatment in children as young as possible, although patients less than 3 years of age were not included in the pivotal study.

Study 190-203 is an ongoing open label clinical study evaluating the safety and efficacy in patients from birth to 18 years of age. Posology was based upon analysis of differences in brain mass values for children less than 3 years of age. So far safety results in younger patients appears consistent with the safety profile observed in older children. Currently no clinical experience of Brineura in children below 2 years of age is available (see section 4.8).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Brineura in one or more subsets of the paediatric population in CLN2 (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under 'exceptional circumstances'. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product.

The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of cerliponase alfa were evaluated in patients with CLN2 disease who received intracerebroventricular infusions of 300 mg over approximately 4.5 hours once every other week.

All pharmacokinetic parameters were similar following the initial infusion on Day 1 and following infusions at Week 5 and Week 13, indicating no apparent accumulation or time dependent PK of cerliponase alfa in CSF or plasma when administered at of dose of 300 mg once every other week. The pharmacokinetic parameters in CSF were assessed in 17 patients and are summarized in Table 5 below. Cerliponase alfa plasma pharmacokinetics were assessed in 13 patients, and a median T_{max} of 12.0 hours (since start of infusion), a mean C_{max} of 1.39 µg/ml, and mean AUC_{0-t} of 24.1 µg-hour/ml were characterized. There was no apparent effect of serum or CSF ADA on the plasma or CSF pharmacokinetics, respectively.

Table 5: Pharmacokinetic properties following first Intracerebroventricular infusion (approximately 4 hours in duration) of 300 mg cerliponase alfa in CSF

Parameter	CSF (N=17) Mean (SD)
T_{max}*, hr	4.50 [4.25, 5.75]
C_{max}, µg/ml	1490 (942)
AUC_{0-t}, µg-hr/ml	9510 (4130)
Vz, ml	435 (412)
CL, ml/hr	38.7 (19.8)
$t_{1/2}$, hr	7.35 (2.90)

*T_{max} expressed as time since start of ~4 hour infusion and presented as median [min, max], and occurred at the first sampling timepoint post infusion

Distribution

The estimated volume of distribution of cerliponase alfa following intracerebroventricular infusion of 300 mg (V_z = 435 ml) exceeds the typical CSF volume (100 ml), suggesting distribution to tissues outside the CSF. The large CSF to plasma ratios in C_{max} and AUC_{0-t} (approximately 1000 and 400, respectively) suggest that the majority of administered cerliponase alfa remains localized within the CNS. Intracerebroventricular administration of cerliponase alfa is not expected to result in therapeutic concentrations in the eye due to the limited access from the CSF to the affected cells of the retina and the presence of the blood-retinal barrier.

Elimination

Cerliponase alfa is a protein and is expected to be metabolically degraded through peptide hydrolysis. Consequently, impaired liver function is not expected to affect the pharmacokinetics of cerliponase alfa.

Excretion

Renal elimination of cerliponase alfa is considered a minor pathway for clearance.

5.3 Preclinical safety data

Limited preclinical safety data of cerliponase alfa were generated from single dose toxicity studies in monkeys and repeated-dose studies in a dachshund dog model of classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. This disease model primarily served to investigate the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of cerliponase alfa, but also aimed to evaluate the toxicity of the substance. However, the results of these studies in dachshund dogs cannot reliably predict human safety, because the regimen of cerliponase alfa infusions was different and highly variable even within the same study due to difficulties with the indwelling catheter system and prominent hypersensitivity reactions. In addition, these investigations included very small animal numbers, mostly tested single dose groups and lacked appropriate controls. Thus, the non-clinical development is inconclusive with respect to the clinical safety of cerliponase alfa. Genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity investigations have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Brineura and flushing solution
Sodium phosphate dibasic heptahydrate
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium chloride
Potassium chloride
Magnesium chloride hexahydrate
Calcium chloride dihydrate
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

Thawed Brineura and flushing solution should be used immediately. Product should only be withdrawn from the unopened vials immediately prior to use. If immediate use is not possible, unopened vials of Brineura or flushing solution should be stored at 2-8°C and used within 24 hours.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 12 hours at room temperature (19-25°C). From a microbiological point of view, open vials or medicinal product held in syringes should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store upright in a freezer (-25°C to -15°C).
Transport and distribute frozen (-85°C to -15°C).

Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Vial (type I glass) with a stopper (butyl rubber), a flip-off cap (polypropylene) and crimp seal (aluminium). Brineura has a green flip-off cap and flushing solution has a yellow flip-off cap.

Pack size of three vials: two 10 ml vials, each containing 150 mg of cerliponase alfa in 5 ml of solution; and one 10 ml vial, containing 5 ml flushing solution.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Brineura should be administered with infusion components shown to be chemically and physically compatible with administration of Brineura and flushing solution. CE marked intracerebroventricular access devices, and disposable components listed below or equivalent should be used to deliver Brineura.

Intracerebroventricular access devicesshown to be compatible with Brineura and flushing solution and used in Brineura clinical studies include CodmanHOLTER RICKHAM and HOLTER SALMON-RICKHAM Reservoirs, Codman Ventricular Catheter, and Medtronic CSF-Ventricular Reservoir (with catheter).

Brineura is compatible with disposable infusion components made of PVC, PVC (non-DEHP) polyethylene, polyethersulfone (PES), polypropylene (PP), and PTFE. The following CE marked disposable infusion components were used in Brineura clinical trials:

- Syringe: Braun and BD Luer-Lok
- Extension Set: Fresenius Injectomat® line, Alaris CC Extension set, Vygon Lectro-Cath Extension tube
- Extension Set with 0.2 micron filter: Impromediform GmbH
- Port needle: Deltec GRIPPER Needles

Preparation for administration of Brineura and flushing solution

The following components (not supplied) are required for proper administration of Brineura and flushing solution (see Figure 1 in section 4.2). All infusion components must be sterile. Brineura and flushing solution are supplied and stored frozen (see section 6.4).

- A programmable syringe pump with appropriate delivery range, delivery rate accuracy, and alarms for incorrect delivery or occlusion. The pump must be programmable to deliver the medicinal product at a constant rate of 2.5 ml/hr.
- Two single-use syringes compatible with the pump equipment. A syringe volume of 10 to 20 ml is recommended.
- Two single-use hypodermic syringe needles, (21 G, 25.4 mm).
- One single-use infusion set. An extension line may be added if needed. A length of 150 to 206 cm (not to exceed 400 cm) and an inner diameter of 0.1 cm is recommended.
- A 0.2 µm inline filter is required. The inline filter may be integral to the infusion set. The inline filter should be placed as close as practically possible to the port needle.
- A non-coring port needle with a gauge of 22 or smaller and a suggested length of 16 mm. Refer to the intracerebroventricular access device manufacturer's recommendation for the port needle.
- One empty sterile single-use syringe (for collection of CSF to check patency).

Thaw Brineura and flushing solution

Thaw Brineura vials and flushing solution vial at room temperature for approximately 60 minutes. **Do not** thaw or warm vials any other way. **Do not** shake vials. Condensation will occur during thawing period. Thawing the vials outside the carton is recommended.

Brineura and flushing solution must be completely thawed and used immediately (see section 6.3).

Do not re-freeze vials or freeze syringes containing Brineura or flushing solution.

Inspect thawed Brineura and flushing solution vials

Inspect the vials to ensure they are fully thawed. Brineura and flushing solution should be clear to slightly opalescent and colourless to pale yellow. Brineura vials may occasionally contain thin translucent fibres or opaque particles. These naturally occurring particles are cerliponase alfa. These particles are removed via the 0.2 µm inline filter without having a detectable effect on the purity or strength of Brineura.

The flushing solution may contain particles that dissolve when the vial is fully thawed.

Do not use if the solutions are discoloured or if there is other foreign particulate matter in the solutions.

Withdraw Brineura

Label one unused sterile syringe "Brineura" and attach a syringe needle. Remove the green flip-off caps from both Brineura vials. Using aseptic technique, withdraw the volume of Brineura solution per required dose (see Table 1 in section 4.2) into the sterile syringe labelled "Brineura". Do not dilute Brineura. Do not mix Brineura with any other medicinal product. Discard the needle and empty vials per local requirements.

Withdraw flushing solution

Determine the volume of flushing solution needed to ensure complete delivery of Brineura to the cerebral ventricles. Calculate the flush volume by adding the priming volume of all infusion components, including the intracerebroventricular access device.

Label one unused sterile syringe "flushing solution" and attach a syringe needle. Remove the yellow flip-off cap from the flushing solution vial. Using aseptic technique, withdraw the appropriate amount of flushing solution from the vial into the new sterile syringe labelled "flushing solution". Discard the needle and the vial with the remaining solution per local requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1192/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

▼本医薬品は、追加監視の対象である。これにより新たな安全性情報の迅速特定が可能となる。医療従事者は、副作用の疑いを報告することが求められている。副作用の報告方法については、第4.8項を参照。

1. 医薬品名

Brineura 150 mg solution for infusion

2. 組成及び含量

本剤の各バイアルは、溶液5mL中にセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）* 150mgを含有する。

投与用溶液1mL当たりにセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）30mgが含まれる。

*セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、哺乳類であるチャイニーズハムスターの卵巣細胞で生成される。

既知作用のある添加物：

各バイアルは、溶液 5mL 注にナトリウム 44mg を含有する。

完全な添加物リストは、第 6.1 項を参照。

3. 剤形・性状

投与用溶液。

無色～微黄色，澄明～僅かに乳白色の液で、半透明の細い繊維や不透明の粒子を含む場合がある。

4. 臨床的特性

4.1 治療適応

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。

4.2 用法・用量

本剤は、医療現場において、脳室内投与の訓練を受けた医療従事者が投与しなければならない。

用量

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。「小児集団」の項を参照。

投与開始30～60分前に、抗ヒスタミン薬単独又は抗ヒスタミン薬及び解熱剤による前処置が推奨される。

長期治療を継続する場合は、個別患者に対する利益が潜在的リスクを上回るか、定期的な臨床評価が必要である。

用量の調整

本剤投与に忍容性のない患者では、用量調整の検討が必要となる場合があり、投与量の半減、投与速度の低下を行うことができる。

過敏症反応が原因で投与を中止する場合は、過敏症反応が発生した時の約半分の投与速度で再開すること。

医師が、頭痛、悪心、嘔吐、精神状態低下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した場合、投与の中止、投与速度の低下又はその両方を行う。これらの使用上の注意は、3歳未満の患者で特に重要である。

小児集団

3歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。2歳児のデータは限られており、2歳未満の小児で利用可能な臨床データは存在しない（第5.1項を参照）。2歳未満の小児の投与量は、脳重量に基づいて推定されたものである。

臨床試験では、2～8歳の小児で本剤の治療が開始された。8歳を超える患者のデータは限られている。治療は、医師が個別患者について評価した利益及び危険性に基づいて実施すべきである。

選択する薬量は、治療時の年齢に基づいて調整する（表1を参照）。3歳未満の患者の推奨用量は、進行中の臨床試験190-203での使用用量に準じる（第5.1項を参照）。

表1：本剤の用量及び体積

年齢群	**隔週投与量 (mg)**	**本剤の用量 (mL)**
出生～月齢6カ月未満	100	3.3
月齢6カ月～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

<u>投与方法</u>

脳室内投与。

本医薬品の取り扱い前又は投与中には、注意が必要である。

準備及び投与中は、無菌状態を徹底させなければならない。

本剤及びフラッシュ溶液は、脳室内経路でのみ投与すること。本剤及びフラッシュ溶液の各バイアルは、単回使用のみを意図している。

本剤は、外科的に留置したリザーバー及びカテーテル（脳室アクセスデバイス）を用いて、脳脊髄液に持続投与する。脳室アクセスデバイスは、初回投与前に留置しなければならない。留置した脳室アクセスデバイスは、治療投与のための脳室内へのアクセスに適したものでなければならない。

本剤持続投与後、本剤を完全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部品をフラッシュしなければならない（第 6.6 項を参照）。本剤及びフラッシュ溶液のバイアルは、投与前に解凍すること。本剤及びフラッシュ溶液の投与速度は、2.5mL/時間とすること。投与量及び容量に応じて、フラッシュ溶液を含む本剤投与の完了までに約 2～4.5 時間を要する。

本剤の脳室内投与

本剤は、フラッシュ溶液投与**前に**投与すること。

1. 投与セットに「脳室内投与のみ」等のラベルを貼付する。
2. 本剤を充填したシリンジを延長ラインに取り付けるか（延長ラインを使用する場合）、投与セットに接続する。投与セットは、0.2µm インラインフィルターを装備しなければならない。図 1 を参照。
3. 投与部品を本剤でプライミングする。
4. 脳室アクセスデバイス漏出又は不具合の徴候がないか、感染症（頭皮の腫脹・紅斑、液体溢出、頭皮周囲や脳室アクセスデバイス上部の膨隆など）の恐れがないか、頭皮を確認すること。脳室アクセスデバイスからの漏出、デバイスの不具合、デバイス関連の感染症の急性徴候及び症状が認められる場合は、本剤を投与しないこと（第 4.3 及び 4.4 項を参照）。
5. 無菌状態で脳室内投与ができるように施設の取扱い規定に従って頭皮を準備する。
6. ポート針を脳室アクセスデバイスに挿入する。
7. 空の滅菌シリンジ（3mL 以下）をポート針に接続する。脳室アクセスデバイスの開存性を確認するため、脳脊髄液 0.5～1mL を吸引する。
   - **脳脊髄液を脳室アクセスデバイスに戻さないこと。**脳脊髄液検体は、感染症モニタリングのため、定期的に検査すること（第 4.4 項を参照）。
8. 投与セットをポート針に取り付ける（図 1 を参照）。
   - 施設の取扱い規定に従って、投与部品の接続をしっかり確保すること。
9. 本剤含有シリンジを注入ポンプに設置し、ポンプを投与速度 2.5mL/時間に設定する。
   - ポンプのアラーム音を最高感度の圧力・速度・容量制限設定にプログラムする。詳細については、注入ポンプの操作説明書を参照すること。
   - **ボーラス又は手動投与で投与してはならない。**
10. 本剤投与を速度 2.5mL/時間で開始する。
11. 投与中は、漏出又は投与不具合の徴候がないか、投与システムを定期的に確認すること。
12. 投与完了後、注入ポンプ内のシリンジが空になっているか確認すること。空になったシリンジをポンプから外し、投与セットから外す。空のシリンジは、施設の取扱い規定に従って廃棄すること。

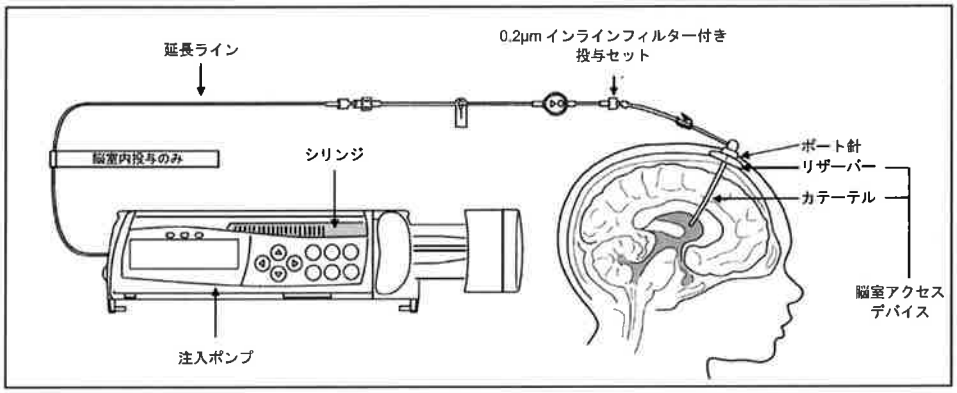


図 1：投与システムの設定

フラッシュ溶液の脳室内投与

本剤投与完了**後**、フラッシュ溶液を投与する。

1. 量を計算したフラッシュ溶液の入ったシリンジを投与部品に装着する（第 6.6 項を参照）。
2. 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、ポンプの投与速度を 2.5mL/時間に設定する。
   - ポンプのアラーム音を最高感度の圧力・速度・容量制限設定にプログラムする。詳細については、注入ポンプの操作説明書を参照すること。
   - **ボーラス又は手動投与で投与しないこと。**
3. フラッシュ溶液の投与を速度 2.5mL/時間で開始する。
4. 投与中は、漏出又は投与不具合の徴候がないか、投与部品を定期的に確認する。
5. 投与完了後、注入ポンプ内のシリンジが空になっているか確認する。空になったシリンジをポンプから外し、投与セットから外す。
6. ポート針を外す。軽く圧力をかけ、投与部位を施設の取扱い規定に従って包帯する。
7. 投与部品、針、未使用溶液、他の消耗品は、施設の取扱い規定に従って廃棄すること。

本剤及びフラッシュ溶液の投与前の調製については、第 6.6 項の指示を参照すること。

4.3 禁忌

本剤又は第 6.1 項に列挙した添加物の成分に対し生命を脅かすアナフィラキシー反応が認められ、再投与できない患者（第 4.4 項を参照）。

脳室腹腔シャントを使用している患者。

脳室アクセスデバイスからの漏出、デバイスの不具合、デバイス関連の感染症の急性徴候が認められる間は、本剤を投与してはならない（第 4.2 及び 4.4 項を参照）。

4.4　使用に関する特別な警告及び注意

医療機器関連合併症

感染リスクを低減するため、本剤は無菌状態で投与しなければならない。臨床試験では、脳室アクセスデバイス関連の感染症事象が観察されたため、抗生物質投与と脳室アクセスデバイス交換を実施し、本剤投与を継続した。

各投与前に、皮膚の完全性が維持されているか、また脳室アクセスデバイスに損傷がないか、頭皮を確認すること。本剤投与開始前に、脳室アクセスデバイスからの漏出やデバイスの不具合がないか、投与部位と開存性を確認すること（第4.2及び4.3項を参照）。デバイスの完全性を確認するため、神経外科医への相談が必要になる場合がある。デバイス不具合の場合は本剤治療を中止すること。その後、投与前に、脳室アクセスデバイスの交換が必要となる場合がある。

脳室アクセスデバイス関連の合併症を発症した場合は、本アクセスデバイスの添付文書の指示に従うこと。

閉塞性水頭症など、脳室内医薬品投与による合併症に罹患しやすい患者では、注意が必要である。

臨床及び検査所見の監視

本剤投与開始前と投与後、また投与中は定期的に、バイタルサインをチェックすること。投与完了時に、患者の状態を臨床的に評価すること。臨床症状が認められる場合、特に3歳未満の患者では、長期観察が必要となる場合がある。

一部の患者は伝導障害や心疾患を発症する恐れがあるため、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、心電図の監視が必要である。心臓が正常な患者では、6カ月毎に通常の12誘導心電図評価を実施すること。

脳脊髄液検体は、無症候性の医療機器関連感染症検出のため、定期的に検査に提出すること（第4.2項を参照）。

小児集団

臨床試験で治療開始時に高度の疾患進行を示した患者はいなかった。2歳未満の患者の成績はない。進行したセロイドリポフスチン症 2 型患者及び新生児では、血液脳関門の完全性が低下する可能性がある。医薬品の潜在的暴露増加が辺縁に与える作用は不明である。

アナフィラキシー

本剤投与によるアナフィラキシーの発現は臨床試験では報告されていないが、アナフィラキシー発現の危険性を除外することはできない。医療従事者は、全身性蕁麻疹、そう痒感又は潮紅、口唇・舌及び／又は口蓋垂の腫脹、呼吸困難、気管支痙攣、上気道性喘鳴、低酸素血症、筋緊張低下、失神、失禁など、アナフィラキシー症状の可能性について知っておく必要がある。予防措置として、本剤投与の際は、適切な治療が行えるよう準備する必要がある。アナフィラキシーが発現した場合は、再投与の際、注意が必要である。

ナトリウム含有量

本医薬品は、本剤及びフラッシュ溶液1バイアル当たり44mgのナトリウムを含有する。ナトリウム制限食患者では、このことを考慮する必要がある。

4.5　他の医薬品との相互作用及び他の相互作用形態

相互作用に関する研究は実施されていない。セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）はヒト組換えタンパク質であり、脳内投与による全身暴露は限られているため、セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）と、シトクロムP450酵素の代謝を受ける医薬品との間に相互作用が起こる可能性は低い。

4.6　受胎能、妊娠、乳汁分泌

妊娠

妊娠女性における本剤使用データは存在しない。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。妊娠女性への本剤投与が胎児に有害か、本剤が生殖能力に影響するかどうかは不明である。妊娠女性への本剤投与は、明らかに必要な場合に留める。

母乳栄養

ヒト乳汁中のセルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の有無、セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）が母乳栄養児及び乳汁産生に与える作用については、成績がない。本剤治療中は、母乳栄養を中止すべきである。

受胎能

動物、ヒトともにセルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を用いた受胎能試験は実施されていない。

4.7　運転及び機械操作能力に与える作用

本剤が運転及び機械操作能力に与える影響について調べた研究は存在しない。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

本項で説明する副作用は、最長141週間の臨床試験で本剤を少なくとも1回投与されたセロイドリポフスチン症2型患者24例で評価されたものである。本剤の臨床試験で最も頻度の高かった(>20%)副作用は、発熱、脳脊髄液蛋白減少、心電図異常、嘔吐、上気道感染症、過敏症である。副作用により治療を中止した患者はいなかった。

副作用の表形式リスト

以下に、観察された副作用の器官別大分類及び頻度を列挙する。頻度は、MedDRAの頻度分類に従う：極めて高頻度 (≥1/10)、高頻度 (≥1/100～<1/10)、低頻度 (≥1/1,000～<1/100)、まれ (≥1/10,000～<1/1,000)、極めてまれ (<1/10,000)、不明（利用可能なデータによる推定不能）。副作用は、重篤度の高い順に提示した。

表2：本剤による有害事象の頻度

MedDRA 器官別大分類	**MedDRA 基本語**	**頻度**
感染症および寄生虫症	上気道感染 結膜炎 医療機器関連感染[a]	極めて高頻度 高頻度 高頻度
免疫系障害	過敏症	極めて高頻度
精神障害	易刺激性	極めて高頻度
心臓障害	徐脈	高頻度
神経系障害	痙攣事象[b] 頭痛 髄液細胞増加症 頭部下垂症候群	極めて高頻度 極めて高頻度 極めて高頻度 高頻度
胃腸障害	嘔吐 腹痛 口腔粘膜水疱形成 舌水疱形成 胃腸障害	極めて高頻度 高頻度 高頻度 高頻度 高頻度
皮膚および皮下組織障害	発疹 蕁麻疹	高頻度 高頻度
全身障害および投与部位の状態	発熱[c] びくびく感 疼痛	極めて高頻度 高頻度 高頻度
臨床検査	脳脊髄液蛋白増加 心電図異常 脳脊髄液蛋白減少	極めて高頻度 極めて高頻度 極めて高頻度
製品の問題	医療機器の問題： 医療機器リーク 医療機器閉塞[d] 医療機器位置異常[e] 注射針の問題[f]	 高頻度 高頻度 不明 極めて高頻度

[a] *Propionibacterium acnes*、*staphylococcus epidermis*
[b] 脱力発作、間代性痙攣、転倒発作、てんかん、全身性強直性間代性発作、ミオクロニーてんかん、部分発作、小発作てんかん、痙攣発作、群発発作、てんかん重積状態
[c] 発熱には、基本語である「発熱」及び「体温上昇」の両方が含まれる。
[d] カテーテル流閉塞
[e] 臨床試験では、医療機器位置異常は発生しなかった。
[f] 投与針の位置ずれ

選択された副作用の説明

痙攣

痙攣はセロイドリポフスチン症 2 型に一般的な症状であるため、この集団での発生が予想される。セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）投与を受けた全被験者の 23 例 (96%) で、MedDRA 標準検索式の「痙攣」にマッピングされる事象が認められた。最も一般的に報告のあった痙攣事象は、発作、てんかん、全身性強直性間代性発作である。セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）投与と時間的関係にある全痙攣事象は 17%で、重症度は軽度～中等度、グレード 1～2 であった。全体的に、全痙攣事象の 6%はセルリポナーゼ　アルファ（遺

伝子組換え）関連であるとみなされ、軽度～重度、CTCAE グレード 1～4 であった。痙攣は標準抗痙攣療法で回復し、本剤治療の中止には至らなかった。

過敏症反応

過敏症反応は、本剤治療患者 24 例中 14 例 (58%) で報告された。3 例の患者で重度（有害事象共通用語規準 (CTCAE) グレード 3）の過敏症反応が発生したが、治療を中止した患者はいなかった。最も一般的な症状は嘔吐を伴う発熱・髄液細胞増加症・易刺激性で、古典的な免疫介在性過敏症とは一致しなかった。これらの副作用は本剤投与中又は投与完了後 24 時間以内に観察されたが、治療に影響は与えなかった。時間経過に伴い、又は解熱薬・抗ヒスタミン薬及び／又はコルチコステロイドの投与によって、症状は改善した。

免疫原性

最長 107 週間本剤投与を受けた患者の血清及び脳脊髄液で、それぞれ 79%及び 21%の抗セルリポナーゼ アルファ抗体が検出された。脳脊髄液において、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）の受容体介在性細胞内取り込み阻害が可能な薬剤特異的中和抗体は検出されなかった。血清又は脳脊髄液の抗セルリポナーゼ アルファ抗体力価と、過敏症の発生率又は重症度の間に関連性は認められなかった。中等度の過敏症有害事象が認められた患者では、薬剤特異的 IgE 検査を実施したが、結果は陰性であった。高抗セルリポナーゼ アルファ抗体力価と有効性の値に相関性は認められなかった。血清又は脳脊髄液の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、血漿又は脳脊髄液中の薬物動態に明らかな作用を与えなかった。

小児集団

進行中の試験で、本剤 300mg隔週1回投与を実施した2歳の患者2例を経験した（第5.1項参照）。両患者ともに投与を8回実施した。年齢の低い患者における本剤の全体的な安全性プロファイルは、年齢の高い患者で観察された安全性プロファイルと類似している。現時点では、2歳未満の小児で利用可能な本剤の臨床経験はない。

副作用の疑いを報告する

医薬品承認後の副作用の疑いは、報告することが重要である。これにより、医薬品の利益／危険性バランスの継続的監視が可能となる。医療従事者は、Appendix V に記載されている全国報告システムを用いて、副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

情報なし。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

医薬品分類：他の消化管及び代謝物、酵素、ATC コード：A16AB17。

作用機序

セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）、ヒト組換え型トリペプチジルペプチダーゼ1である。セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、ライソゾームで活性化されるタン

パク質分解性の不活性酵素前駆体（チモーゲン）である。セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は標的細胞に取り込まれ、カチオン非依存性マンノース6リン酸受容体を通して、ライソゾームに移動する。セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、そのグリコシル化プロファイルにより、一貫して細胞内に取り込まれ、ライソゾームによる活性化の標的となる。

活性化されたタンパク質分解性酵素はトリペプチドを標的タンパク質のN末端から切断する。TPP1の基質特異性は不明である。不適切なTPP1値はセロイドリポフスチン症2型を引き起こし、神経変性・神経機能の喪失・小児期死亡に至る。

臨床的有効性及び安全性

セロイドリポフスチン症2型患者と自然経過データベースの未治療セロイドリポフスチン症2型患者（自然経過対照群）を比較した非盲検用量漸増臨床試験 (190-201) と進行中の長期継続試験 (190-202) において、本剤の安全性及び有効性を評価した。これらの試験では、疾患進行を評価するため、疾患特異的臨床評価尺度の運動ドメインと言語ドメインの総計を使用した（表3参照）。各ドメインは、3点（極めて正常）～0点（高度障害）のスコアからなり、総点数は最大6点である。点数の減少は、以前獲得した歩行及び言語の喪失におけるマイルストーン事象を表している。

表3：セロイドリポフスチン症2型臨床評価尺度

ドメイン	スコア	評価
運動	3	極めて正常な歩行。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）。 明らかに不安定な歩き方、頻回に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。

3～8歳の患者計24例に、本剤 300mgを隔週1回投与した。190-201試験では、23例の患者を48週間治療した（1例は1週間後、治験継続不可能により治験を中止した。）平均ベースラインスコアは3.5（標準偏差 (SD) 1.20、範囲1～6）であった。高度の疾患進行患者に対しては試験を実施しなかった（選定基準：軽度～中等度のセロイドリポフスチン症2型進行）。計23例の患

者が190-201試験を完了し、進行中の190-202継続試験を続行した。継続試験では、最長124週間の本剤 300mg隔週1回投与が実施される。

190-201試験及び190-202試験と、190-201試験及び190-202試験の選定基準を満たす自然経過対照群の患者の所見を比較した。自然経過対照群の結果、セロイドリポフスチン症2型は急速に進行する神経変性疾患であることが実証された。運動及び言語機能の低下で、48週間当たり2点の推定平均スコア低下率が予想される。

セロイドリポフスチン症 2 型臨床評価尺度を用いて、本剤投与患者における治療効果を評価した。その結果を自然経過対照群の 48 週間当たり 2 点の推定低下率と比較した。190-201 試験の未治療患者集団で 48 週間本剤投与を受けた患者 23 例中 20 例 (87%) では、2 点低下未回復が認められなかった（$p=0.0002$、$p_0=0.50$ を仮定した二項検定）。23 例中計 15 例 (65%) では、ベースラインスコア値に関わらず、全体的にスコアの低下が認められなかった。これら 15 例中 2 例は、治療期間中、スコアが 1 点増加した。5 例はスコアが 1 点低下、3 例は 2 点低下した。

190-201 試験の本剤 300mg 隔週 1 回投与患者における平均低下率は、48 週間あたり 0.40 点であった。試験結果は、自然経過に基づく予想低下率と比較して、統計的有意性が認められた ($p<0.0001$)（表 4 を参照）。観察された治療効果は、未治療セロイドリポフスチン症 2 型の自然経過の観点から、臨床的に意義があるとみなされた。

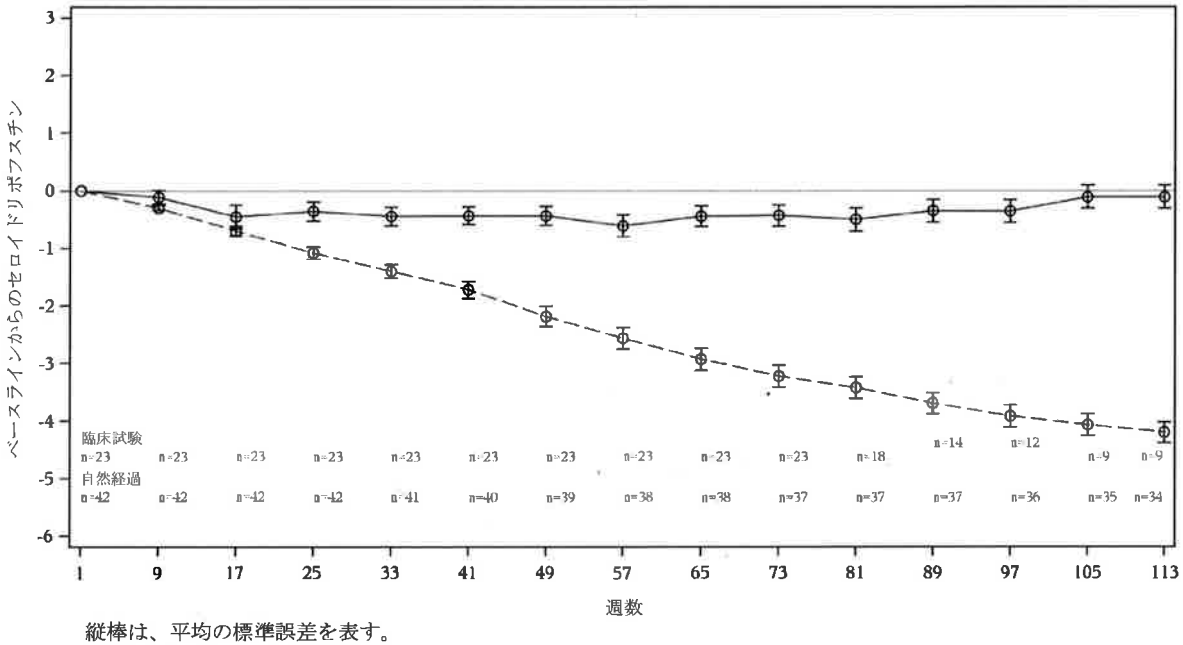
表 4：運動-言語セロイドリポフスチン症 2 型臨床評価尺度（0～6 点）：48 週間の低下率（治療意図 (ITT) 集団）

低下率（点/48 週間）[a]	全体 (n=23)	p 値 [b]
平均 (SD)	0.40 (0.809) [c]	<0.0001
中央値	0.00	
最小値、最大値	-0.88, 2.02	
95%CI 限界	0.05, 0.75	

[a] 患者の 48 週間あたりの低下率：（ベースラインスコアー前回のスコア）／（48 週間を 1 単位とした経過時間）
[b] p 値は、低下率を t 値＝2 と比較した 1 標本 T 検定に基づく
[c] 正の推定値は臨床的低下、負の推定値は臨床的改善を示す

進行中の 190-202 試験において（2016 年 6 月 3 日時点）、本剤治療患者の低下率は、自然経過対照群 (N=42) に比べ、治療効果の持続を示している（図 2 を参照）。

図 2：ベースラインからのスコア平均変化
（自然経過対照群対本剤治療患者、300mg 隔週 1 回投与）



縦棒は、平均の標準誤差を表す。
実線：190-201 試験と 190-202 試験
破線：190-901 自然経過対照群

スコア（運動ドメイン及び言語ドメイン）を組み合わせると、視覚スコア及び発作スコアは安定している。MRI 容積測定で、喪失減衰率が認められる。

小児集団

小児治療は早く開始することが重要であるが、ピボタル試験では3歳未満の患者を含めなかった。

190-203 試験は、生後間もない乳児から 18 歳までの安全性及び有効性を評価する進行中の非盲検臨床試験である。投与量は、3 歳未満小児の脳重量値の差の分析に基づいて決定した。現時点で、年齢の低い患者における本剤の全体的な安全性プロファイルは、年齢の高い患者で観察された安全性プロファイルと類似している。現時点では、2 歳未満の小児で利用可能な本剤の臨床経験はない（第 4.8 項を参照）。

欧州医薬品庁は、1つ以上のセロイドリポフスチン症2型小児集団サブセットにおける本剤試験の結果の提出義務を延期した（小児使用情報については、第4.2項を参照）。

本医薬品は「例外的状況」下での使用を承認されている。これは、この疾患がまれであるため、本医薬品について完全な情報が得られないことを意味する。

毎年利用可能な新規情報は、欧州医薬品庁によってレビューされる。この製品概要は必要に応じて更新される。

5.2　薬物動態学的特性

約 4.5 時間の脳室内投与 300mg の隔週 1 回投与を受けたセロイドリポフスチン症 2 型患者におけるセルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の薬物動態を評価した。

1 日目の初回投与後、5 週目及び 13 週目の投与後の薬物動態パラメーターは全て同様であった。したがって、300mg 隔週 1 回投与によって、脳脊髄液又は血漿中の明らかなセルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）蓄積又は時間依存性 PK は生じないことが示唆される。脳脊髄液における薬物動態パラメーターを 17 例の患者で評価した。下記の表 5 にその概要を示す。13 例の患者の血漿中セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）の薬物動態を評価した。T_{max} 中央値は 12.0 時間（投与開始以降）、平均 C_{max} は 1.39μg/mL、平均 AUC_{0-t} は 24.1μg-時間/mL であった。血清又は脳脊髄液の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、それぞれ血漿又は脳脊髄液の薬物動態に明らかな作用を与えなかった。

表 5：セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）300mg の初回脳室内持続投与（約 4 時間）後の脳脊髄液における薬物動態学的特性

パラメーター	脳脊髄液 (N=17) 平均 (SD)
T_{max}*、時間	4.50 [4.25, 5.75]
C_{max}、μg/mL	1490 (942)
AUC_{0-t}、μg-時間/mL	9510 (4130)
Vz、mL	435 (412)
CL、mL/時間	38.7 (19.8)
$t_{1/2}$、時間	7.35 (2.90)

*T_{max} は、約 4 時間の投与開始移行の経過時間を表す。中央値［最小値、最大値］で表示した。投与後初めての検体採取時点を指す。

分布

脳室内持続投与 300mg (V_z=435mL) 後のセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）推定分布量は正常脳脊髄液量 (100mL) を超えるため、脳脊髄液外組織の分布が示唆される。C_{max} 及び AUC_{0-t} の脳脊髄液-血漿比（それぞれ約 1000、400）が大きい場合、投与したセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）の過半数は中枢神経系内に限局することが示唆される。脳脊髄液から網膜細胞へのアクセスは限られており、また血液網膜関門が存在するため、セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）が脳室内投与によって眼で治療濃度に達することは予想されない。

排泄

セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）はタンパク質であるため、ペプチド加水分解による代謝分解が予想される。したがって、肝機能障害はセルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の薬物動態に影響しないことが予想される。

分泌

セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の腎排泄は、第二クリアランス経路とみなされている。

5.3 前臨床安全性データ

サルを対象とした単回投与毒性試験と古典的な遅発性幼児型セロイドリポフスチン症2型のダックスフンド・イヌモデルを対象とした反復投与試験によって、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）の限られた前臨床安全性データが生成された。本疾患モデルは主にセルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の薬力学的及び薬物動態学的特性の調査が目的だが、同薬剤の毒性評価も目的としている。しかし、留置カテーテルシステムの困難さ、著明な過敏症反応により、セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）投与治療は同一試験内であっても非常に多様であるため、ダックスフンド・イヌ試験の結果に基づいてヒトでの安全性を確実に予測するのは不可能である。また、これらの試験における動物個体数は非常に少なく、大半が単回投与群を検証したものであり、適切な対照群を欠いていた。したがって、非臨床的発症をもって、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）の臨床的安全性に関する結論を導き出すことはできない。遺伝毒性、発癌性、生殖毒性に関する調査は実施されていない。

6. 医薬品特性

6.1 添加物リスト

本剤及びフラッシュ溶液
リン酸水素二ナトリウム七水和物
リン酸二水素ナトリウム一水和物
塩化ナトリウム
塩化カリウム
塩化マグネシウム
塩化カルシウム水和物
注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験を実施していないため、本医薬品を他の医薬品と混合しないこと。

6.3 保管期間

2年間

解凍した本剤及びフラッシュ溶液は、ただちに使用すること。医薬品は、未開封バイアルから使用直前に吸引すること。すぐに使用できない場合は、本剤又はフラッシュ溶液の未開封バイアルを 2～8°C で保管し、24 時間以内に使用すること。

室温 (19～25°C) で最長 12 時間の使用中の化学的及び物理的安定性が実証されている。微生物学的観点から、開封済バイアル又はシリンジ内医薬品はただちに使用すること。すぐに使用できない場合、使用中の保管回数と使用前の状態の管理は使用者の責任とする。

6.4 保管上の特別な注意

冷凍庫 (-25～-15°C) で立てて保管すること。
冷凍状態 (-85～-15°C) で輸送及び配送すること。
遮光のため、提供されたパッケージ内で保管すること。

6.5　容器の性質及び内容

バイアル（タイプ I ガラス製）には、ストッパー（ブチルゴム製）、フリップオフキャップ（ポリプロピレン製）、クリンプシール（アルミニウム製）が使用されている。本剤には緑色フリップオフキャップ、フラッシュ溶液には黄色フリップオフキャップが使用されている。

1 箱に、セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）150mg 含有溶液 5mL を封入した 10mL バイアル 2 本、フラッシュ溶液 5mL を封入した 10mL バイアル 1 本の 3 本のバイアルが同梱されている。

6.6　破棄及びその他の取り扱いについての特別な注意

本剤は、本剤及びフラッシュ溶液の投与と化学的及び物理的適合性がある投与部品を用いて投与すること。本剤投与には、CE マーク認証付き脳室アクセスデバイス、下記に列挙したディスポーザブル部品又は同等の部品を使用すること。

本剤及びフラッシュ溶液との適合性が認められ、臨床試験で使用されている脳室アクセスデバイスとして、CodmanHOLTER RICKHAM リザーバー、HOLTER SALMON-RICKHAM リザーバー、Codman 脳室カテーテル、Medtronic 脳脊髄液-脳室リザーバー（カテーテル付き）が挙げられる。

本剤は、PVC、PVC（非 DEHP）ポリエチレン、ポリエーテルスルホン (PES)、ポリプロピレン (PP)、PTFE 製のディスポーザブル投与部品と適合性がある。臨床試験では、下記の CE マーク認証付きディスポーザブル投与部品を使用した：

- シリンジ：Braun 及び BD ルアーロック
- 延長ライン：Fresenius Injectomat®ライン、Alaris CC 延長ライン、Vygon Lectro-Cath 延長ライン
- 0.2μm フィルター付き投与セット：Impromediform GmbH
- ポート針：Deltec GRIPPER 針

本剤及びフラッシュ溶液の調製

本剤及びフラッシュ溶液の適切な投与には、以下の部品（供給なし）を要する（第 4.2 項の図 1 を参照）。投与部品は全て滅菌済みでなければならない。本剤及びフラッシュ溶液は冷凍保管すること（第 6.4 項参照）。

- 適切な投与範囲、投与速度の精度、不正な投与又は閉塞を感知するアラームの設定が可能な注入ポンプ。医薬品を一定投与速度 2.5mL/時間に設定できるポンプ。
- ポンプ装置と適合性がある単回使用シリンジ 2 本。10～20mL 容量のシリンジが推奨される。
- 単回皮下使用シリンジ針 2 本（21 ゲージ、25.4mm）。
- 単回使用投与セット 1 個。必要に応じて、延長ライン 1 本。長さ 150～206cm（400cm を超えないこと）、内径 0.1cm が推奨される。
- 0.2μm インラインフィルターが必要である。インラインフィルターは、投与セットと一体になっている場合がある。インラインフィルターは、可能な限りポート針近くに設置すること。
- 22 ゲージ以下、推奨長 16mm の非コアリング・ポート針。ポート針は、脳室アクセスデバイスを参照。
- 空の単回使用滅菌シリンジ 1 本（開存性確認用の脳脊髄液採取に使用）。

本剤及びフラッシュ溶液の解凍

本剤バイアルとフラッシュ溶液バイアルを室温で約 60 分かけて解凍する。バイアルを他の方法で解凍又は加温**しないこと**。バイアルを**攪拌しないこと**。解凍時に凝集が生じる。バイアルは外箱から出して解凍すること。

本剤及びフラッシュ溶液は完全解凍後、ただちに使用すること（第 6.3 項を参照）。

バイアルの再冷凍、又は本剤若しくはフラッシュ溶液を含むシリンジを冷凍**してはならない**。

解凍した本剤及びフラッシュ溶液バイアルの確認

バイアルが完全に解凍したことを確認すること。本剤及びフラッシュ溶液は、無色～微黄色，澄明～僅かに乳白色でなければならない。本剤バイアルは、半透明の細い繊維や不透明の粒子を含む場合がある。この自然に発生する粒子は、セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）であるが、0.2μm インラインフィルターで除去されることにより、本剤の純度や力価に検出できる程の作用への影響はない。

フラッシュ溶液は、解凍中に粒子を生じる場合があるが、この粒子は室温に達すると溶解する。

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**。

本剤の抜き取り

未使用滅菌シリンジ 1 本に本剤名のラベルを貼付し、シリンジ針を装着する。本剤バイアル 2 本の緑色フリップオフキャップを外す。無菌状態で本剤名ラベルを貼付した無菌シリンジに本剤の溶液を必要量抜き取る（第 4.2 項の表 1 を参照）。本剤を希釈しないこと。本剤を他の医薬品と混合しないこと。針と空のバイアルは、施設の取り扱い規定に従って廃棄すること。

フラッシュ溶液の抜き取り

脳室アクセスデバイスを含む全投与部品のプライミング量を加えたフラッシュ溶液量を計算し、本剤の脳室への完全な投与に必要なフラッシュ溶液量を決定する。

未使用滅菌シリンジ 1 本に「フラッシュ溶液」等のラベルを貼付し、シリンジ針を装着する。フラッシュ溶液バイアルの黄色フリップオフキャップを外す。無菌状態でバイアルから新たに「フラッシュ溶液」等のラベルを貼付した滅菌シリンジに適量抜き取る。針と残存溶液の入ったバイアルは、施設の取り扱い規定に従って廃棄する。

未使用医薬品や消耗品は、現地の取り扱いに従って破棄すること。

7.　製造販売業者

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ireland

8. 販売承認番号

EU/1/17/1192/001

9. 初回承認／承認更新日

初回承認日：

10. 本文の改定日

本医薬品の詳細情報については、欧州医薬品庁ウェブサイトを参照 (http://www.ema.europa.eu)。

ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

1.7　同種同効品一覧表

本剤と同じ治療メカニズム及び効能・効果を有する既承認の医薬品はない。

ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）及び関連する注意の設定根拠 9
1.8.3 使用上の注意（案）の設定根拠 11

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

2019年９月作成（第１版）

貯　　法：-20℃以下で保存
有効期間：２年

日本標準商品分類番号
873959

承認番号	
販売開始	

セロイドリポフスチン症２型治療剤
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]

ブリニューラ®脳室内注射液150mg

Brineura® Intracerebroventricular Injectable Solution 150mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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。
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	ブリニューラ®脳室内注射液150mg
性　状	無色～微黄色、澄明～僅かに乳白色の液
pH	6.2～6.8
浸透圧比	0.9～1.2（生理食塩水対比）

4. 効能・効果

セロイドリポフスチン症２型

6. 用法・用量

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。

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]

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。

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て、忍容性を確認しながら投与すること。

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。

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]

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。

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]

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]

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 全身性強直性間代性発作 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

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。

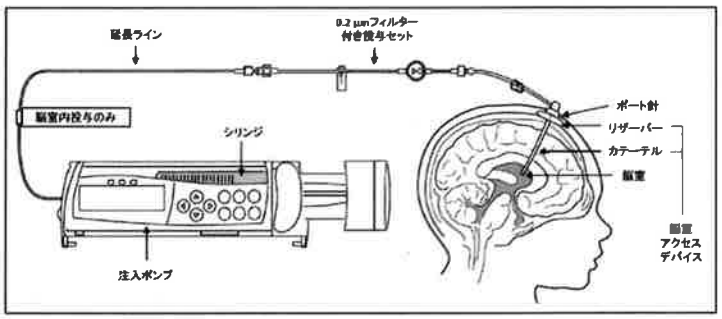


図1　脳室内投与システムの例

(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、「ブ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、ボー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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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[1]（外国人データ）。

測定対象	測定時点	例数	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0t} (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[注1]	14	1770 ±980	13000 ±5170	4.25 [3.83, 4.50]	7.10 ±1.69	26.8 ±12.7	261 ±106
	13週目[注2]	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[注1]	12	2.40 ±1.30	40.9 ±24.3	12.0 [7.50, 24.2]			
	13週目[注2]	9	1.08 ±0.964	17.0 ±17.5	12.3 [4.25, 75.9]			

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値［範囲］、本剤投与開始時からの最高濃度到達時間
注1）投与3回目、注2）投与7回目

16.3 分布

サルに本薬14mgを単回脳室内投与したときの中枢神経系における本薬の活性体の半減期は、ほとんどの組織部位で3～15日の範囲であった[2]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 日本人を含むセロイドリポフスチン症2型患者を対象とした海外臨床試験（190-201試験）[3]及び継続投与試験（190-202試験）[4]

3～8歳のセロイドリポフスチン症2型患者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）を対象に非盲検非対照試験（190-201試験）が実施された。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。用量漸増期ではコホート1～3として本剤30、100及び/又は300mg（各用量：4～22週間）、固定用量投与期（48週間）では本剤300mgを2.5mL/時間の速度で2週間に1回反復脳室内投与とされた。用量漸増期又は固定用量投与期における本剤300mg投与開始時をベースラインとし、運動尺度と言語尺度の合計スコアによるML尺度*がベースラインから48週時までに2点以上の不可逆的低下がみられないこと（ベースラインからのML尺度が1点低下、不変又は改善）、又はベースラインのML尺度が1点であった場合、48週時までに0点とならないことをレスポンダーと定義した患者の割合［95%信頼区間］は87%（20/23例）［66, 97］%であり、自然経過患者で推定された割合である50%を有意に上回った（p=0.0002）。
190-201試験を完了したセロイドリポフスチン症2型患者23例（日本人1例）を対象に本剤300mgを2.5mL/時間の速度で2週間に1回反復脳室内投与する継続投与試験（190-202試験）を実施され（最長161週投与、承認時）、ML尺度*がベースライン（300mg投与開始時）から96週時までにレスポンダーであると判断された患者の割合［95%信頼区間］は87%（20/23例）［66, 97］%であった。
190-201/202試験において、脳脊髄液中及び血清中における抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、190-201試験投与開始から149週時までに8/24例（33%）及び157週時までに19/24例（79%）に認められた。脳脊髄液中の中和抗体は、いずれの患者も認められなかった。

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運動尺度と言語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図2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。

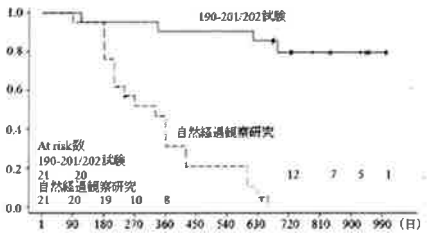


図2　運動尺度と言語尺度の合計スコア（0～6点）がベースラインから2点以上の不可逆的低下がみられない、又はベースラインの合計スコアが1点であった場合、0点にならない患者の割合（Kaplan-Meier法）

17.1.2　3歳未満を含むセロイドリポフスチン症2型患者を対象とした海外臨床試験（190-203試験）[5]

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。

*ML尺度：運動尺度及び言語尺度の各尺度を0～3点でスコアリングを行い評価する指標であり、点数が高い方が、運動機能や言語能力が高いことを示す。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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I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[6,7,8]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）
(Cerliponase Alfa (Genetical Recombination))

本　質：セルリポナーゼ 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I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。セルリポナーゼ 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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 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

23. 主要文献

1) 社内資料（脳脊髄液中及び血漿中本剤濃度成績）
2) Vuillemenot他: Toxicol Appl Pharmacol 277 (2014) 49
3) 社内資料（190-201試験）
4) 社内資料（190-202試験）
5) 社内資料（190-203試験）
6) Golabek他: J Biol Chem 280 (2005) 7550
7) Sleat他: Science 277 (1997) 1802
8) Wlodawer他: BMC Structural Biology 3 (2003) 8

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売業者

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
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

26.2 製造業者

BioMarin International Limited, Ireland

1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）及び関連する注意の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）の設定根拠

4. 効能・効果
セロイドリポフスチン症 2 型

【設定根拠】

- 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（2.5.4.9 項及び 2.5.5.4 項）。

1.8.2.2 用法・用量（案）及び用法・用量に関連する注意の設定根拠

6. 用法・用量
通常、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、300 mg 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。

【設定根拠】

- 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 300 mg 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（2.5.4.8 項）。
- 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。

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

7.2 通常、注入ポンプを用いて 2.5 mL/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］。

【設定根拠】

- 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（**2.5.1.8.2.3.1.2** 項）。CLN2 は 2～4 歳で症状が発現するため（**2.5.1.2** 項）、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（**2.5.6.4** 項）。

- 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（詳細は **2.5.1.8.2.3.1.2** 項）。
  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（2.5 mL/時間）は、190-201/202 試験で安全性が確立されている（**2.5.1.8.2.3.1.1** 項）。その根拠を **2.5.4.8.1** 項に記載している。

- 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（**2.7.4.1.3.4** 項）、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り、この情報は、投与方法を理解するために重要である。

1.8.3 使用上の注意（案）の設定根拠

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]

【設定根拠】

- 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、本剤を投与する際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（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］。

【設定根拠】

- 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場合がある（2.5.5.1.7 項及び 2.7.4.2.1.4.3.3 項）。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。

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。

【設定根拠】

- 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（2.5.5.3項、2.5.6.3項、2.7.4.2.1.4.3.3項及び2.7.4.6.2項）。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（2.7.4.2.1.4.3.3項及び2.7.4.6.2項）。

- 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（2.5.5.3 項）。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て、忍容性を確認しながら投与すること。

【設定根拠】

- 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が、これらは典型的な免疫関連過敏症反応や非経口酵素補充療法で認められる典型的な過敏症と異なっていた（2.5.5.4 項）。

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。

【設定根拠】

- 本剤の投与は、CLN2 と関連のあるこのリスクに影響を及ぼすとは考えられていない。しかし、定期的に心電図モニタリングを計画すること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。

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］

【設定根拠】

- 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。

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。

【設定根拠】

- 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。

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。

【設定根拠】

- 授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

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］

【設定根拠】

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・用量に関連する使用上の注意」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（2.5.1.8.2.3.1.2 項）。

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］

【設定根拠】

- 「1. 警告」参照

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 全身性強直性間代性発作 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

【設定根拠】

- 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。

ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9　一般的名称に係る文書

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 JAN 3
1.9.2 INN 3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本剤の医薬品一般的名称は、医薬品名称専門協議で以下のように決定され、2016年10月17日付薬生薬審発1017第1号により通知された。

医薬品一般的名称	日本名： セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え） 英 名： Cerliponase Alfa (Genetical Recombination)
化学名又は本質記載	［日本名］ セルリポナーゼ 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I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．セルリポナーゼ 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． ［英 名］ Cerliponase Alfa is a recombinant human tripeptidyl-peptidase I zymogen, produced in Chinese hamster ovary cells. Cerliponase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 66,000) consisting of 544 amino acid residues.

1.9.2 INN

本剤のRecommended-INN（r-INN）は、r-INN List 73, WHO Drug Information, Vol.29, No.1, 2015に掲載されている。

r-INN	cerliponase alfa

薬生薬審発１０１７第１号
平成２８年１０月１７日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　27-5-B4

JAN（日本名）：セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Cerliponase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

SYSPEPDQRR TLPPGWVSLG RADPEEELSL TFALRQQNVE RLSELVQAVS

DPSSPQYGKY LTLENVADLV RPSPLTLHTV QKWLLAAGAQ KCHSVITQDF

LTCWLSIRQA ELLLPGAEFH HYVGGPTETH VVRSPHPYQL PQALAPHVDF

VGGLHRFPPT SSLRQRPEPQ VTGTVGLHLG VTPSVIRKRY NLTSQDVGSG

TSNNSQACAQ FLEQYFHDSD LAQFMRLFGG NFAHQASVAR VVGQQGRGRA

GIEASLDVQY LMSAGANIST WVYSSPGRHE GQEPFLQWLM LLSNESALPH

VHTVSYGDDE DSLSSAYIQR VNTELMKAAA RGLTLLFASG DSGAGCWSVS

GRHQFRPTFP ASSPYVTTVG GTSFQEPFLI TNEIVDYISG GGFSNVFPRP

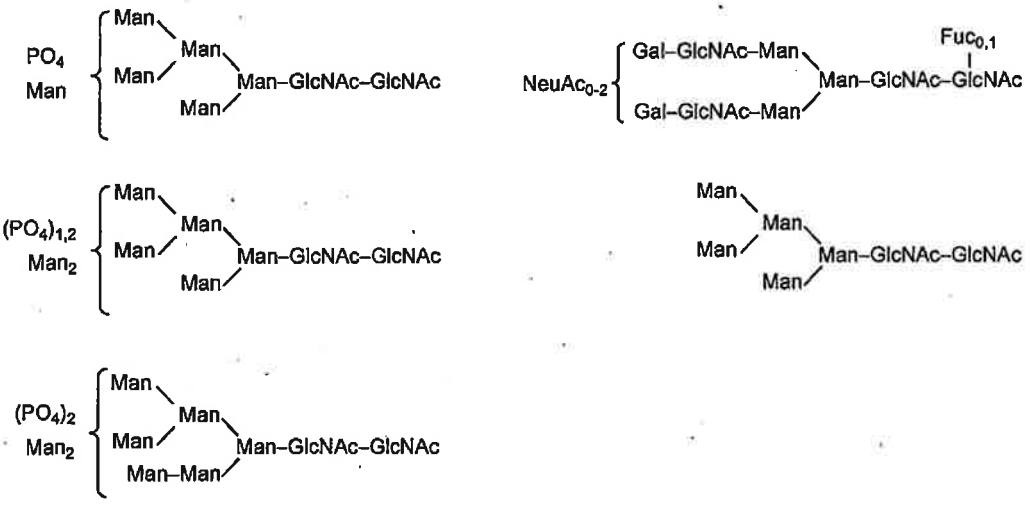
SYQEEAVTKF LSSSPHLPPS SYFNASGRAY PDVAALSDGY WVVSNRVPIP

WVSGTSASTP VFGGILSLIN EHRILSGRPP LGFLNPRLYQ QHGAGLFDVT

RGCHESCLDE EVEGQGFCSG PGWDPVTGWG TPNFPALLKT LLNP

N191, N203, N267, N294, N424：糖鎖結合；N543, P544：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造：



$C_{2657}H_{4042}N_{734}O_{793}S_{11}$

セルリポナーゼ　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Ⅰ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．セルリポナーゼ　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．

Cerliponase Alfa is a recombinant human tripeptidyl-peptidase I zymogen, produced in Chinese hamster ovary cells. Cerliponase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 66,000) consisting of 544 amino acid residues.

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 73

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 73

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 73

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

abrilumabum #	
abrilumab	immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* integrin ITGA4_ITGB7 (integrin alpha4 (CD49d)_beta7, integrin α4β7, lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule 1, LPAM-1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-444) [*Homo sapiens* VH(IGHV1-24*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), hinge (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfide
abrilumab	immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* intégrine ITGA4_ITGB7 (intégrine alpha4 (CD49d)_bêta7, intégrine α4β7, récepteur d'adressage spécifique des plaques de Peyer, LPAM-1)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-444) [*Homo sapiens* (IGHV1-24*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), charnière (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère(220-220":221-221":224-224":227-227")-tétrakisdisulfure
abrilumab	inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* integrina ITGA4_ITGB7 (integrina alfa4 (CD49d)_beta7, integrina α4β7, molécula de adhesión específica de linfocitos de las placas de Peyer, LPAM-1)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma2 (1-444) [*Homo sapiens* (IGHV1-24*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), bisagra (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero(220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfuro

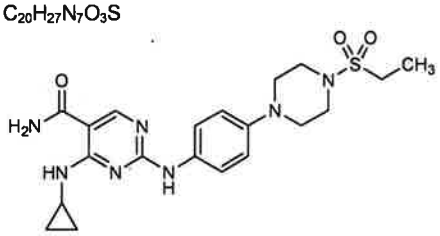
cerdulatinib

4-(cyclopropylamino)-2-({4-[4-(éthanesulfonyl)pipérazin-1-yl]phényl}amino)pyrimidine-5-carboxamide

cerdulatinib

4-(ciclopropilamino)-2-({4-[4-(etanosulfonil)piperazin-1-il]fenil}amino)pirimidina-5-carboxamida

$C_{20}H_{27}N_7O_3S$



cerliponasum alfa #

cerliponase alfa

immature human tripeptidyl-peptidase 1 (cell growth-inhibiting gene 1 protein, lysosomal pepstatin-insensitive protease, TPP-1, EC 3.4.14.9), 544 residues protein, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

cerliponase alfa

tripeptidyl-peptidase 1 humaine immature (protéine du gène 1 inhibitrice du développement cellulaire, protéase lysosomiale non-contrôlée par la pepstatine, TPP-1, EC 3.4.14.9), protéine de 544 résidus, produite par des cellules ovariennes de hamster chinois, forme glycosylée alfa

cerliponasa alfa

tripeptidil-peptidasa 1 humana inmadura (proteína del gen 1 inhibidora del desarrollo celular, proteasa lisosomial no controlada por la pepstatina, TPP-1, EC 3.4.14.9), proteína de 544 restos, producida por células ováricas de hamster chino, forma glicosilada alfa

$C_{2657}H_{4042}N_{734}O_{793}S_{11}$

Sequence / Séquence / Secuencia

```
SYSPEPDQRR TLPPGWVSLG RADPEEELSL TFALRQQNVE RLSELVQAVS 50
DPSSPQYGKY LTLENVADLV RPSPLTLHTV QKWLLAAGAQ KCHSVITQDF 100
LTCWLSIRQA ELLLPGAEFH HYVGGPTETH VVRSPHPYQL PQALAPHVDF 150
VGGLHRFPPT SSLRQRPEPQ VTGTVGLHLG VTPSVIRKRY NLTSQDVGSG 200
TSNNSQACAQ FLEQYFHDSD LAQFMRLFGG NFAHQASVAR VVGQQGRGRA 250
GIEASLDVQY LMSAGANIST WVYSSPGRHE GQEPFLQWLM LLSNESALPH 300
VHTVSYGDDE DSLSSAYIQR VNTELMKAAA RGLTLLFASG DSGAGCWSVS 350
GRHQFRPTFP ASSPYVTTVG GTSFQEPFLI TNEIVDYISG GGFSNVFPRP 400
SYQEEAVTKF LSSSPHLPPS SYFNASGRAY PDVAALSDGY WVVSNRVPIP 450
WVSGTSASTP VFGGILSLIN EHRILSGRPP LGFLNPRLYQ QHGAGLFDVT 500
RGCHESCLDE EVEGQGFCSG PGWDPVTGWG TPNFPALLKT LLNP       544
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
92-103 346-507 503-518

Glycosylation sites (N)/ Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-191 Asn-203 Asn-267 Asn-294 Asn-424

dagrocoratum

dagrocorat

(4b*S*,7*R*,8a*R*)-4b-benzyl-7-hydroxy-*N*-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide

dagrocorat

(4b*S*,7*R*,8a*R*)-4b-benzyl-7-hydroxy-*N*-(2-méthylpyridin-3-yl)-7-(trifluorométhyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophénanthrène-2-carboxamide

ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>セルリポナーゼ　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 I 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．セルリポナーゼ　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．
別名：セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>セロイドリポフスチン症 2 型</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、300 mg 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。</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：セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
製剤：ブリニューラ脳室内注射液 150 mg
1 バイアル（5 mL）中、セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）150 mg 含有</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg)</th><th>概略の致死量
(mg)</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>雌</td><td>ICV：4 時間持続投与</td><td>0、5、14、20</td><td>Undetermined</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>雌雄</td><td>IT-L：4 時間持続投与</td><td>14</td><td>Undetermined</td></tr>
</table>
ICV＝ 脳室内、IT-L＝ 腰部髄腔内、Undetermined＝ 決定されない

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与期間
（投与頻度）</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg)</th><th>無毒性量
(mg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>雌雄</td><td>3 箇月間
（月 1 回）</td><td>IT-C：ボーラス投与</td><td>0、32</td><td>NA</td><td>本剤に関連した毒性なし
抗薬物抗体の検出、過敏症反応</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>雌雄</td><td>少なくとも 9 箇月間
（隔週）</td><td>ICV：2 又は 4 時間持続投与
IT-L：4 時間持続投与
IT-C：ボーラス投与</td><td>0、4、16</td><td>16</td><td>本剤に関連した毒性なし
抗薬物抗体の検出、過敏症反応、血漿中曝露量の低下</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>雌雄</td><td>最長 18 箇月間
（隔週）</td><td>ICV：4 時間持続投与
IT-L：4 時間持続投与
IT-C：ボーラス投与</td><td>最高 48</td><td>48</td><td>本剤に関連した毒性なし
抗薬物抗体の検出、過敏症反応</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>イヌ</td><td>雌雄</td><td>最長 6 箇月間（隔週）</td><td>ICV：4 時間持続投与
IT-L：4 時間持続投与
IT-C：ボーラス投与</td><td>最高 16</td><td>NA</td><td>本剤に関連した毒性なし
抗薬物抗体の検出、過敏症反応</td></tr>
</table>
ICV＝ 脳室内、IT-L＝ 腰部髄腔内、IT-C＝ 大槽内、NA＝ 該当せず
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>海外において実施された第 1/2 相臨床試験の安全性統合解析対象集団 24 例中 23 例（96%）に副作用が認められた。

副作用発現率　　23/24 = 96%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>発熱</td><td>11</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>9</td></tr>
<tr><td>痙攣発作</td><td>9</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>6</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙

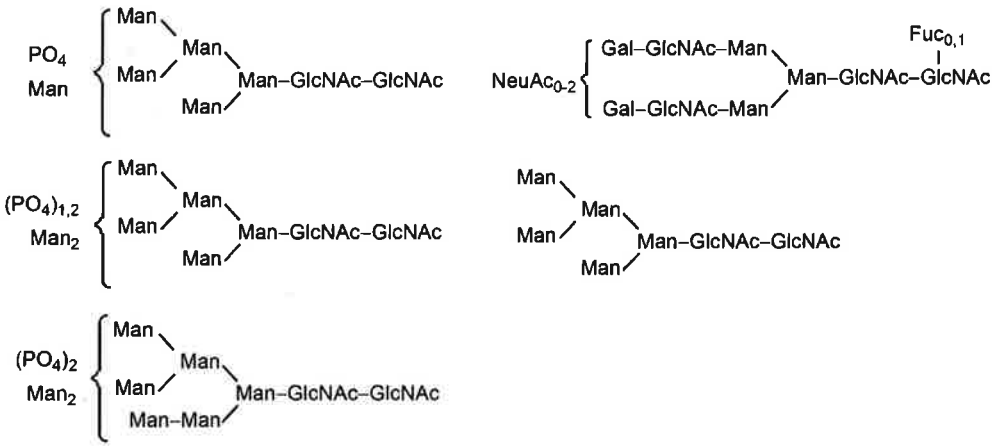
セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の構造式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

SYSPEPDQRR TLPPGWVSLG RADPEEELSL TFALRQQNVE RLSELVQAVS
DPSSPQYGKY LTLENVADLV RPSPLTLHTV QKWLLAAGAQ KCHSVITQDF
LTCWLSIRQA ELLLPGAEFH HYVGGPTETH VVRSPHPYQL PQALAPHVDF
VGGLHRFPPT SSLRQRPEPQ VTGTVGLHLG VTPSVIRKRY NLTSQDVGSG
TSNNSQACAQ FLEQYFHDSD LAQFMRLFGG NFAHQASVAR VVGQQGRGRA
GIEASLDVQY LMSAGANIST WVYSSPGRHE GQEPFLQWLM LLSNESALPH
VHTVSYGDDE DSLSSAYIQR VNTELMKAAA RGLTLLFASG DSGAGCWSVS
GRHQFRPTFP ASSPYVTTVG GTSFQEPFLI TNEIVDYISG GGFSNVFPRP
SYQEEAVTKF LSSSPHLPPS SYFNASGRAY PDVAALSDGY WVVSNRVPIP
WVSGTSASTP VFGGILSLIN EHRILSGRPP LGFLNPRLYQ QHGAGLFDVT
RGCHESCLDE EVEGQGFCSG PGWDPVTGWG TPNFPALLKT LLNP

N191, N203, N267, N294, N424：糖鎖結合；N543, P544：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造：



分子式：$C_{2657}H_{4042}N_{734}O_{793}S_{11}$

ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.10　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

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

1.10　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

（添付資料 1）

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：	セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg
申請者：	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
効能・効果：	セロイドリポフスチン症 2 型
用法・用量：	通常、セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、300 mg 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。
生物由来原料等の使用の有無	■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（CHO）細胞株
生物由来原料等の使用目的	■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：	以下の基準に基づき管理している。 ● 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（ICH Q5A）（医薬審第 329 号、平成 12 年 2 月 22 日） ● 「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（ICH Q5D）（医薬審第 873 号、平成 12 年 7 月 14 日）
生物由来原料に対する不活化処理等の内容：	生物由来原料の製造工程における不活化処理等は実施していない。 なお、宿主細胞であるチャイニーズ・ハムスター卵巣（CHO）細胞株は、BMN 190 産生細胞株の樹立過程において使用されている。
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別添 3 を参照
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）	別添 2 を参照

（添付資料 2-1）

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（CHO）細胞株 （動物種：チャイニーズ・ハムスター、部位：卵巣）
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)]	以下の基準に基づき管理している。 ● 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（ICH Q5A）（医薬審第 329 号、平成 12 年 2 月 22 日） ● 「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（ICH Q5D）（医薬審第 873 号、平成 12 年 7 月 14 日） セル・バンク（MCB、WCB）及び培養終了時の細胞（EOPC）の試験を実施している。（別添 1 を参照。）
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)]	生物由来原料の製造工程における不活化処理等は実施していない。 なお、宿主細胞であるチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株は、BMN 190 産生細胞株の樹立過程において使用されている。
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）	別添 2 を参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別添 3 を参照。

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。

別添 1　CHO 細胞のスクリーニング・管理の内容

原薬製造工程におけるセル・バンク（master cell bank: MCB 及び working cell bank: WCB）並びに培養終了時の細胞（end of production cells: EOPC）の感染性因子試験結果を以下に示す。

表　MCB、WCB 及び EOPC の感染性因子試験結果

試験	判定基準	試験結果		
		MCB	WCB	EOPC
細胞の同定				
アイソザイム解析	チャイニーズハムスター由来	チャイニーズハムスター由来	チャイニーズハムスター由来	チャイニーズハムスター由来
無菌試験、マイコプラズマ試験				
無菌試験 a)	生育を認めず	適合	適合	適合
マイコプラズマ b)	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
レトロウイルス試験				
マウス細胞との共培養 c)	感染性レトロウイルスを検出せず	検出せず	−	検出せず
透過型電子顕微鏡観察 d)	レトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子を検出せず	レトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子を検出せず	−	レトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子を検出せず
逆転写酵素活性 e)	報告値	陰性	−	陰性
延長 S+L-試験 f)	検出せず	−	−	検出せず
外来性ウイルス試験				
In vitro ウイルス試験 g)	ウイルスを検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
In vivo ウイルス感染性試験 h)	ウイルスを検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
マウス抗体産生試験 i)	ウイルスを検出せず	検出せず	−	−
ハムスター抗体産生試験 j)	ウイルスを検出せず	検出せず	−	−
マウス微小ウイルス k)	ウイルスを検出せず	検出せず	−	検出せず

−: 試験を実施せず

a) 無菌試験は USP <71>、Ph. Eur. 2.6.1、及び日本薬局方 4.06「無菌試験法」に従い実施した。

b) マイコプラズマ試験は USP <63> 、Ph. Eur. 2.6.7、及び日本薬局方・参考情報 マイコプラズマ否定試験に従い実施した。

c) マウス細胞（Mus dunni 細胞）と試料を共培養後、細胞上清液を回収し、回収した細胞上清液につき、フォーカス形成の観察及び逆転写酵素活性を測定する。

d) 200 個の細胞を観察する。レトロウイルス様粒子は形態学上 A、B、C、D、R にクラス分けする。

e) 試料を培養し、培養上清液につき、感染性レトロウイルスを評価する。逆転写酵素活性は液体シンチレーション計測法により測定する。

f) 試料をミンク S+L-細胞に直接接種し、顕微鏡下、細胞変性及びフォーカスを観察する。

g) 試料をチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-K1）、ベロ細胞（Vero）及びヒト二倍体線維芽細胞（MRC-5）、接種し、28 日間培養し細胞変性効果（cytopathic effect: CPE）を観察。培養液を赤血球と混合し、血球吸着（hemadsorption: HAD）及び血球凝集（hemagglutination: HA）を観察する。

h) 乳のみマウス、成熟マウス、又はモルモットに試料を投与しウイルス感染性の臨床病変を観察する。試料を発育鶏卵に接種し、鶏胚の生存及び血球吸着を観察する。

i) マウス抗体産生試験対象ウイルス: [redacted]

j) ハムスター抗体産生試験対象ウイルス: [redacted]

k) マウス微小ウイルス（MMV）特異的プライマーを用いた PCR 反応で検出。

別添２　製造工程の概要（フローチャート）

原薬の培養工程、ハーベスト工程及び精製工程の製造フロー図を以下に示す。ウイルス不活化及び除去処理に下線を付した。

図 1　培養工程フロー図

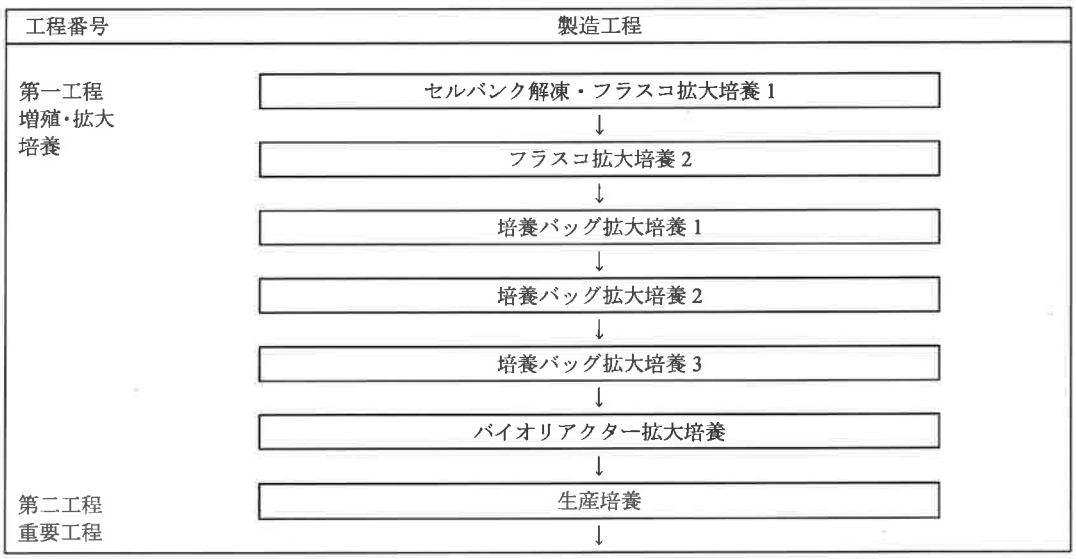


図 2　ハーベスト工程フロー図

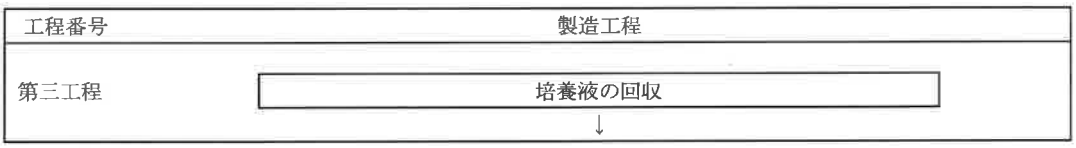


図 3　精製工程フロー図

工程番号	製造工程	操作管理項目
第四工程 重要工程	ウイルス不活化 ([redacted])	[redacted] a)濃度：[redacted]% [redacted] 濃度：[redacted]% 温度：22～26℃ 処理時間：5.9～24 時間 保存温度及び保存時間：2～8℃、3 日以内
第五工程 重要工程	強陰イオン交換 クロマトグラフィー	
第六工程 重要工程	弱陰イオン交換 クロマトグラフィー	
第七工程 重要工程	疎水性相互作用 クロマトグラフィー	
第八工程 重要工程	濃縮・バッファー交換 (UF/DF)	
第九工程 重要工程	[redacted]膜処理	膜容量：[redacted] mL 負荷量：[redacted] L/膜容量 L 負荷液 pH：6.4～6.6 流速：[redacted] 膜容量/分以下
第十工程 重要工程	タンパク質濃度調製及び ウイルス除去（フィルター）	タンパク質濃度：[redacted] g/L 一次側膜圧：[redacted] psi 以下 負荷量：[redacted] L/m² 以下
第十一工程 重要工程	無菌ろ過・分注及び保管（原薬）	

a) [redacted]

別添3　ウイルスクリアランス試験結果の概要

1.　ウイルスの選択

マウス微小ウイルス（Murine Minute Virus: MMV）、仮性狂犬病ウイルス（Pseudorabies Virus: PrV）、レオウイルス3型（Reovirus Type 3: Reo-3）及び異種指向性マウス白血病ウイルス（Xenotropic Murine Leukemia Virus-related virus: XMuLV）の4種類のモデルウイルスについて、ウイルス不活化能及び除去能を評価した。これらのウイルスの一般的性質の概要を表1に示す。

表 1　使用したウイルスの一般的な特徴

Virus	Family	Approx. Size (nm)	Type	Genome	Resistance to Physico-Chemical Inactivation
MMV	Parvoviridae	18-22	Non-enveloped	DNA	High
PrV	Herpesviridae	150-200	Enveloped	DNA	Low-Medium
Reo-3	Reoviridae	60-80	Non-enveloped	RNA	Medium
XMuLV	Retroviridae	80-110	Enveloped	RNA	Low

XMuLV は、rhTPP1 の製造工程で使用する CHO 細胞株の関連ウイルスであるレトロウイルスに対するモデルウイルスとして用いる。

2.　ウイルスクリアランス試験結果

各サンプルの Log_{10} Reduction Value（95%信頼区間）結果を表2に示す。

表 2　rhTPP1 ウイルスクリアランス試験結果

Manufacturing Process Purification Steps	Run	Virus Log_{10} Reduction Values			
		PrV	XMuLV	MMV	Reo-3
[redacted] Treatment (Iron Supplemented Bioreactor Harvest)	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2	[redacted]	[redacted]		
[redacted] Membrane Filtration	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Size Exclusion Filtration	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total Log_{10} Reduction Value [a)]		> 18.24 ± 0.19	> 14.27 ± 0.52	> 10.32 ± 0.17	> 10.82 ± 0.08

a) The overall log_{10} reduction was calculated by adding the lower log_{10} reduction value of the two runs for each model virus from the [redacted] treatment of iron supplemented bioreactor harvest study, the [redacted] membrane filtration study, and the size exclusion filtration study.

3.　ウイルス計測数及び安全性の考察

実生産スケールの製造でLCA の限界まで細胞を培養し、得られたUPB のレトロウイルス様粒子数を透過型電子顕微鏡（TEM）により測定した。測定されたウイルスの最大数は [redacted] 粒子/mL であり、これをワーストケースとしてウイルス安全性の推定に用いた。

ウイルス安全性はICH Q5Aに推奨されている方法で計算した。ICH Q5Aに従い、UPB中に存在する可能性のある内在性レトロウイルス数と総ウイルスクリアランス値から、製剤1回投与当たりのするXMuLVウイルス様粒子数の存在確率を推定した。

前提条件：

- 1回投与量はrhTPP1 300 mg（体重に関係なく）
- レトロウイルス様粒子負荷量は[redacted]レトロウイルス様粒子/mL
- レトロウイルス（XMuLV）の総LRVは14.27超

仮定：

- pH調整後の細胞培養ハーベスト液（Harvest Cell Culture Fluid: HCCF）中のrhTPP1濃度は[redacted] g/L
- rhTPP1の総プロセス収率は[redacted]%

計算：

- HCCF/dose = [redacted] mg /（[redacted] g/L × [redacted] %） = [redacted] mL/dose
- ウイルス粒子数/doseの確率
  =（ウイルス粒子数/mL HCCF）×（HCCF mL /dose）/（総ウイルスクリアランス）
  =（[redacted]ウイルス粒子/mL HCCF）×（[redacted] mL/dose）/（[redacted]）
  =< [redacted] =< [redacted]

総ウイルスクリアランスを用いた計算の結果は、ウイルス粒子数/doseは[redacted]未満である可能性を示している。したがって、[redacted]回投与あたり約1個未満のウイルス粒子が投与される可能性があると推定される。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
第3部(モジュール3):品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬 (rhTPP1, BioMarin Pharmaceutical Inc. KK)						
3.2.S.1 一般情報 (rhTPP1, BioMarin Pharmaceutical Inc. KK)						
3.2.S.1.1	Nomenclature (rhTPP1, BioMarin Pharmaceutical Inc. KK)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure (rhTPP1, BioMarin Pharmaceutical Inc. KK)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	General Properties (rhTPP1, BioMarin Pharmaceutical Inc. KK)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造 (rhTPP1, BioMarin)						
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing. Process and Process Controls (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation (rhTPP1, BioMarin Pharmaceutical Inc. KK)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.3 特性 (rhTPP1, BioMarin)						
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理 (rhTPP1, BioMarin)						
3.2.S.4.1	Specification (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質 (rhTPP1, BioMarin)						
3.2.S.5	Reference Standards or Materials (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系 (rhTPP1, BioMarin)						
3.2.S.6	Container Closure System (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7 安定性 (rhTPP1, BioMarin)						
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment (rhTPP1, BioMarin Pharmaceutical Inc.)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Stability Data (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤 (BMN 190, Solution for ICV Infusion)						
3.2.P.1 製剤及び処方 (BMN 190, Solution for ICV Infusion)						
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product (BMN 190, Solution for ICV Infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯 (BMN 190, Solution for ICV Infusion)						
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product (BMN 190, Solution for ICV Infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Drug Product Formulation Development (BMN 190, Solution for ICV Infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development (BMN 190, Solution for ICV Infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System (BMN 190, Solution for ICV Infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes (BMN 190, Solution for ICV Infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	Compatibility (BMN 190, Solution for ICV Infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3 製造 (BMN 190, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	BioMarin Novato Campus/ [redacted] /BioMarin International Ltd/BioMarin International Ltd/ [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理 (BMN 190, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.4.1	Specifications (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.4	Justification of Specifications (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理 (BMN 190, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.5.1	Specification(s) (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s) (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質 (BMN 190, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.6	Reference Standards or Materials (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系 (BMN 190, Solution for ICV infusion)						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.7	Container Closure System (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性 (BMN 190, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Stability Data (BMN 190, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤 (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.1 製剤及び処方 (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯 (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Drug Product (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	Compatibility (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造 (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	BioMarin Novato Campus/ [redacted] /BioMarin International Ltd/BioMarin International Ltd/ [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理 (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.1	Specifications (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理 (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.5.1	Specification(s) (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s) (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質 (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.6	Reference Standards or Materials (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系 (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.7	Container Closure System (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性 (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)						
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Stability Data (BMN 190 Flushing Solution, Solution for ICV infusion)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A その他						
3.2.A.1 製造施設及び設備 (rhTPP1, BioMarin)						
3.2.A.1.1	Establishment Information for Formulated Bulk Drug Substance and Bulk Flushing Solution Manufacturing BioMarin International Limited, Shanbally	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1 製造施設及び設備 (BMN 190, [redacted])						
3.2.A.1.1	Establishment Information for Drug Product Manufacturing [redacted]	[redacted]	[redacted]	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 (rhTPP1, BioMarin)						
3.2.A.2.1	Animal-Derived Raw Materials (rhTPP1, BioMarin)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.3 参考文献						
3.3-00	Literature References					
3.3-01	Bacon, FR, Raggon, FC. Promotion of attack on glass and silica by citrate and other anions in neutral solution. J Am Ceram Soc 42[4]. 1959.					
3.3-02	Boogerd, W, Leptomeningeal metastasis in solid tumours: Is there a role for intrathecal therapy? Euro J Cancer Suppl 5[5], 41-51. 2007.					
3.3-03	Byrd, JC, MacDonald, RG. Mechanisms for High Affinity Mannose 6-Phosphate Ligand Binding to the Insulin-like Growth Factor II/Mannose 6-Phosphate Receptor. J Biol Chem 275[25], 18638-18646. 2000.					
3.3-04	Derfus GE, Dizon-Maspat J, Broddrick JT, et al. Red colored IgG4 caused by vitamin B12 from cell culture media combined with disulfide reduction at harvest. mAbs 6[3], 679-688. 2014.					
3.3-05	Ennis, RD, Pritchard, R, Nakamura, C, Coulon, M et. al. Glass vials for small volume parenterals: influence of drug and manufacturing processes on glass delamination. Pharm Dev Technol 6[3], 393-405. 2001.					
3.3-06	Gerber NU. Ommaya reservoir-related infections and other complications in pediatric patients with brain tumors. Neuro Oncol. Abstract 16:108. 2014.					
3.3-07	Golabek, AA, Wujek, P, Walus, M, Bieler, S et. al. Maturation of human tripeptidyl-peptidase I in vitro. J Biol Chem 279[30], 31058-31067. 2004.					
3.3-08	Guadagnino, E, Zuccato, D. Delamination propensity of pharmaceutical glass containers by accelerated testing with different extraction media. PDA J Pharm Sci Technol 66[2], 116-125. 2012.					
3.3-09	Guhaniyogi, J, Sohar, I, Das, K, Stock, AM et. al. Crystal structure and autoactivation pathway of the precursor form of human tripeptidyl-peptidase 1, the enzyme deficient in late infantile ceroid lipofuscinosis. J Biol Chem 284[6], 3985-3997. 2009.					
3.3-10	Iacocca, RG, Toltl, N, Allgeier, M, Bustard, B et. al. Factors affecting the chemical durability of glass used in the pharmaceutical industry. AAPS PharmSciTech 11[3], 1340-1349. 2010.					
3.3-11	Iacocca, RG, Predictive methods to determine glass/liquid interactions. PDA/FDA Glass Quality Conference. 2012.					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.3-12	Imberti, R, Iotti, GA, Regazi M, Intraventricular or intrathecal colistin for the treatment of central nervous system infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. Expert Rev Anti Infect Ther 12[4], 471-478. 2014.					
3.3-13	Kaplan, A, Achord, DT, Sly, WS. Phosphohexosyl components of a lysosomal enzyme are recognized by pinocytosis receptors on human fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA. 74[5], 2026-2030. 1977.					
3.3-14	Kosier, MB, Minkler, P. Nursing management of patients with an implanted Ommaya reservoir. Clin J Oncol Nurs 3[2], 63-67. 1999.					
3.3-15	Kramer, K, Smith, M, Souweidane, MM.. Safety profile of long-term intraventricular access devices in pediatric patients receiving radioimmunotherapy for central nervous system malignancies. Pediatr Blood Cancer 61[9], 1590-1592. 2014.					
3.3-16	LePage, E. Using a ventricular reservoir to instill amphotericin B. J Neurosci Nurs 25[4], 212-217. 1993.					
3.3-17	Lin, L, Sohar, I, Lackland, H, Lobel, P. The human CLN2 protein/tripeptidyl-peptidase I is a serine protease that autoactivates at acidic pH. J Biol Chem 276[3], 2249-2255. 2001.					
3.3-18	Lishner, M, Perrin, RG, Feld R, et al. Complications associated with ommaya reservoirs in patients with cancer: The Princess Margaret Hospital Experience and a Review of the Literature. Arch Intern Med 150[1]:173-176. 1990.					
3.3-19	Mead, PA, Safdieh, JE, Nizza, P, Tuma, S. et. al. Ommaya reservoir infections: A 16-year retrospective analysis. J Infect 68[3], 225-230. 2014.					
3.3-20	Orchard, T. Setting acceptance criteria from statistics of the data. BioPharm International : the applied technologies of biopharmaceutical development 19[11], 34-36,38,40,42,44,46. 2006.					
3.3-21	Oyama, H, Fujisawa, T, Suzuki, T, Dunn, BM et. al. Catalytic residues and substrate specificity of recombinant human tripeptidyl peptidase I (CLN2). J Biochem (Tokyo) 138[2], 127-134. 2005.					
3.3-22	Palm, R, Hallmans, G. Zinc concentrations in the cerebrospinal fluid of normal adults and patients with neurological diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 45[8], 685-690. 1982.					
3.3-23	Peyrl, A, Chocholous, M, Azizi, AA, Czech, T, et. al. Safety of Ommaya reservoirs in children with brain tumors: a 20-year experience with 5472 intraventricular drug administrations in 98 patients. J Neurooncol 120[1], 139-145. 2014.					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.3-24	Qiu, Y, Jones, N, Busch, M, Pan, P et. al. Identification and quantitation of vesivirus 2117 particles in bioreactor fluids from infected Chinese hamster ovary cell cultures. Biotechnol Bioeng 2012.					
3.3-25	Sadineni V. Implications of Trace Levels of Redox-Active Metals in Drug-Product Formulation. BioPharm International : the applied technologies of biopharmaceutical development. Advanstar Communications 27[4], 30-32,34-37,39. 2014.					
3.3-26	Sampath, R, Wadhwa, R., Tawfik, T, Nanda A. et. al. Stereotactic Placement of Ventricular Catheters: Does It Affect Proximal Malfunction Rates?. Stereotact Funct Neurosurg 90[2], 97-103. 2012.					
3.3-27	Shen, H, Huo, Z, Liu, L, Lin, Z. Stereotatic implantation of Ommaya reservoir in the management of brain abscesses. Br. J. Neurosurg 25[5], 636–640. 2011.					
3.3-28	Siegal, T. Toxicity of Treatment for Neoplastic Meningitis. Curr Oncol Rep 5[1], 41-49. 2003.					
3.3-29	Stein, M, Zijderhand-Bleekemolen, JE, Geuze, H, Hasilik, A et. al. Mr 46,000 mannose 6-phosphate specific receptor: its role in targeting of lysosomal enzymes. EMBO J 6[9], 2677-2681. 1987.					
3.3-30	US Pharmacopeial Convention. Evaluation of the Inner Surface Durability of Glass Containers. 2012.					
3.3-31	Wang, W, Ignatius, AA, Thakkar, SV. Impact of Residual Impurities and Contaminants on Protein Stability. J Pharm Sci 103[5], 1315-1330. 2014.					
3.3-32	Zhou, S, Evans, B, Schöneich, C, Singh, SK. Biotherapeutic Formulation Factors Affecting Metal Leachables from Stainless Steel Studied by Design of Experiments. AAPS PharmSciTech 13[1], 284–294. 2012.					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
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	Development and Qualification of the rhTPP1 Cellular Uptake Assay (Study No. TR-00195)	Lin Chen	BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Large-volume Intrathecal Enzyme Delivery Increases Survival of a Mouse Model of Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Study No. BMN190-12-010)	Su Xu	University of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ)	海外	Mol Ther 19[10], 1842-1848. 2011.	参考
4.2.1.1-3	Pharmacological Effect of Intrathecal TPP1 in a Canine Model of NCL2 (Study No. 0190-09-066)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	Intracerebroventricular Tripeptidyl Peptidase 1 Enzyme Replacement Therapy in a Dachshund Model of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 2 (Study No. 0190-10-077)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	Forty-Four Week Biweekly Intracerebroventricular (ICV) Infusion Study of BMN 190 in a Dachshund Model of CLN2 (Study No. BMN190-12-009)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	Thirty-Nine Week Intracerebroventricular (ICV) Infusion Study of BMN 190 Administered Biweekly in a Dachshund Model of CLN2 (Study No. BMN190-12-027)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	Single Intracerebroventricular (ICV) Administration of BMN 190 to Cynomolgus Monkeys (Study No. 0190-09-071)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-2	Intracerebroventricular Tripeptidyl Peptidase 1 Enzyme Replacement Therapy in a Dachshund Model of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 2 (Study No. 0190-10-077)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-3	Thirty-Nine Week Intracerebroventricular (ICV) Infusion Study of BMN 190 Administered Biweekly in a Dachshund Model of CLN2 (Study No. BMN190-12-027)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-4	Forty-Four Week Biweekly Intracerebroventricular (ICV) Infusion Study of BMN 190 in a Dachshund Model of CLN2 (Study No. BMN190-12-009)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
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	Development of a Sandwich ELISA for the Measurement of Recombinant Tripeptidyl-Peptidase 1 (rhTPP1) Pro-form Levels in Canine Plasma and Cerebrospinal Fluid (Study No. BAS-DR-09-003)	Rhea Cahayag	BioMarin 105 Digital Drive Novato, CA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Development of a Sandwich ELISA for the Measurement of Recombinant Tripeptidyl-Peptidase 1 (rhTPP1) Pro-form Levels in Cynomolgus Monkey Plasma K_2EDTA and Cerebrospinal Fluid (Study No. BAS-DR-10-005 Amendment 2)	Rhea Cahayag	BioMarin 105 Digital Drive Novato, CA	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-3	Development of a Sandwich ELISA for the Measurement of Recombinant Tripeptidyl-Peptidase 1 (rhTPP1) Catalytic Form in Cynomolgus Monkey Plasma (Study No. BAS-DR-10-008 Amendment 1)	Rhea Cahayag	BioMarin 105 Digital Drive Novato, CA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	Development of a Sandwich ELISA for the Measurement of Recombinant Tripeptidyl-Peptidase 1 Catalytic Form in Canine Brain and Spinal Cord Tissue Homogenates (Study No. BAS-DR-11-009 Amendment 1)	Greg de Hart	BioMarin 105 Digital Drive Novato, CA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	Development of a Sandwich ELISA for the Measurement of Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1) Catalytic Form in Cynomolgus Monkey Brain and Spinal Cord Tissue Homogenates (Study No. BAS-DR-10-007 Amendment 2)	Rhea Cahayag	BioMarin 105 Digital Drive Novato, CA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	Development of an Electrochemiluminescence Assay (ECLA) to Detect anti-TPP1 Antibodies in Canine Plasma and CSF (Study No. BAS-DR-15-016 Amendment 2)	Gregory de Hart	BioMarin 105 Digital Drive Novato, CA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	Development of an Electrochemiluminescence Assay (ECLA) to detect anti-TPP1 Antibodies in Cynomolgus Monkey Plasma and CSF (Study No. BAS-DR-15-017 Amendment #1)	Gregory de Hart	BioMarin 105 Digital Drive Novato, CA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	Immunoassay Qualification Report for the Detection of Anti-BMN-190 Antibodies in Dog Plasma (K_2EDTA) by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) (Study No. BAS-GR-15-041)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	Single Intracerebroventricular (ICV) Administration of BMN 190 to Cynomolgus Monkeys (Study No. 0190-09-071)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-2	Single Dose Intrathecal Lumbar (IT-L) Infusion PK and Distribution Study of BMN 190 in Cynomolgus Monkeys (Study No. BMN190-11-046)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	Pharmacological Effect of Intrathecal TPP1 in a Canine Model of NCL2 (Study No. 0190-09-066)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-4	Intracerebroventricular Tripeptidyl Peptidase 1 Enzyme Replacement Therapy in a Dachshund Model of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 2 (Study No. 0190-10-077)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-5	Forty-Four Week Biweekly Intracerebroventricular (ICV) Infusion Study of BMN 190 in a Dachshund Model of CLN2 (Study No. BMN190-12-009)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-6	Thirty-Nine Week Intracerebroventricular (ICV) Infusion Study of BMN 190 Administered Biweekly in a Dachshund Model of CLN2 (Study No. BMN190-12-027)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1	Single-Dose Intrathecal Central Nervous System Tissue Distribution Study with BMN190 in Dogs (Study No. 0190-08-034)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	Single Intracerebroventricular (ICV) Administration of BMN 190 to Cynomolgus Monkeys (Study No. 0190-09-071)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-3	Single Dose Intrathecal Lumbar (IT-L) Infusion PK and Distribution Study of BMN 190 in Cynomolgus Monkeys (Study No. BMN190-11-046)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-4	Pharmacological Effect of Intrathecal TPP1 in a Canine Model of NCL2 (Study No. 0190-09-066)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-5	Intracerebroventricular Tripeptidyl Peptidase 1 Enzyme Replacement Therapy in a Dachshund Model of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 2 (Study No. 0190-10-077)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-6	Forty-Four Week Biweekly Intracerebroventricular (ICV) Infusion Study of BMN 190 in a Dachshund Model of CLN2 (Study No. BMN190-12-009)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	Single Intracerebroventricular (ICV) Administration of BMN 190 to Cynomolgus Monkeys (Study No. 0190-09-071)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-2	Single Dose Intrathecal Lumbar (IT-L) Infusion PK and Distribution Study of BMN 190 in Cynomolgus Monkeys (Study No. BMN190-11-046)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	Pharmacological Effect of Intrathecal TPP1 in a Canine Model of NCL2 (Study No. 0190-09-066)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	Intracerebroventricular Tripeptidyl Peptidase 1 Enzyme Replacement Therapy in a Dachshund Model of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 2 (Study No. 0190-10-077)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-3	Forty-Four Week Biweekly Intracerebroventricular (ICV) Infusion Study of BMN 190 in a Dachshund Model of CLN2 (Study No. BMN190-12-009)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-4	Thirty-Nine Week Intracerebroventricular (ICV) Infusion Study of BMN 190 Administered Biweekly in a Dachshund Model of CLN2 (Study No. BMN190-12-027)	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3 参考文献						
4.3-01	Awano, T, Katz, ML, O'Brien, DP, Sohar, I et. al. A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Genet Metab 89[3], 254-260. 2006.					
4.3-02	Brooks, DA. Immune response to enzyme replacement therapy in lysosomal storage disorder patients and animal models. Mol Genet Metab 68[2], 268-275. 1999.					
4.3-03	Butt, MT. Morphologic changes associated with intrathecal catheters for direct delivery to the central nervous system in preclinical studies. Toxicol Pathol 39[1], 213-219. 2011.					
4.3-04	Chang, M. CLN2. The Nueronal Ceroid Lipofuscinoses. New York: Oxford Univ Press, 2011: 80-109.					
4.3-05	Coutinho, MF, Prata, MJ, Alves, S. Mannose-6-phosphate pathway: a review on its role in lysosomal function and dysfunction. Mol Genet Metab 105[4], 542-550. 2012.					
4.3-06	Dekaban, AS, Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. Ann Neurol 4[4], 345-356. 1978.					
4.3-07	Dickson, PI, Chen, AH. Intrathecal enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: translating success in animal models to patients. Curr Pharm Biotechnol 12[6], 946-955. 2011.					
4.3-08	Felice, BR, Wright, TL, Boyd, RB, Butt, MT et. al. Safety evaluation of chronic intrathecal administration of idursulfase-IT in cynomolgus monkeys. Toxicol Pathol 39[5], 879-892. 2011.					
4.3-09	Fukumura, S, Saito, Y, Saito, T, Komaki, H et. al. Progressive conduction defects and cardiac death in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Dev Med Child Neurol 54[7], 663-666. 2012.					
4.3-10	Giedd, JN, Snell, JW, Lange, N, Rajapakse, JC et. al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. Cereb Cortex 6[4], 551-560. 1996.					
4.3-11	Golabek, AA, Walus, M, Wisniewski, KE, Kida, E. Glycosaminoglycans modulate activation, activity, and stability of tripeptidyl-peptidase I in vitro and in vivo. J Biol Chem 280[9], 7550-7561. 2005.					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-12	Herculano-Houzel, S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. Front Hum Neurosci 3:31, 1-11. 2009.					
4.3-13	Katz, ML, Coates, JR, Cooper, JJ, O'Brien, DP et. al. Retinal pathology in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 49[6], 2686-2695. 2008.					
4.3-14	Katz, ML, Coates, JR, Sibigtroth, CM, Taylor, JD et. al. Enzyme Replacement TherapyAttenuates Disease Progression in a Canine Model of Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (CLN2 Disease). J Neurosci Res. 92[11], 1591–1598. 2014.					
4.3-15	Kousi, M, Lehesjoki, AE, Mole, SE. Update of the mutation spectrum and clinical correlations of over 360 mutations in eight genes that underlie the neuronal ceroid lipofuscinoses. Hum Mutat 33[1], 42-63. 2012.					
4.3-16	Kurachi, Y, Oka, A, Mizuguchi, M, Ohkoshi, Y et. al. Rapid immunologic diagnosis of classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology 54[8], 1676-1680. 2000.					
4.3-17	Lin, L, Lobel, P. Production and characterization of recombinant human CLN2 protein for enzyme-replacement therapy in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Biochem J 357[Pt 1], 49-55. 2001.					
4.3-18	Sanders, DN, Kanazono, S, Wininger, FA, Whiting, RE et. al. A reversal learning task detects cognitive deficits in a Dachshund model of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Genes Brain Behav 10[7], 798-804. 2011.					
4.3-19	Shull, RM, Kakkis, ED, McEntee, MF, Kania, SA et. al. Enzyme Replacement in a Canine Model of Hurler Syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 91[26], 12937-12941. 1994.					
4.3-20	Sleat, DE, Donnelly, RJ, Lackland, H, Liu, CG et. al. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Science 277[5333], 1802-1805. 1997.					
4.3-21	Sleat, DE, El-Banna, M, Sohar, I, Kim, KH et. al. Residual levels of tripeptidyl-peptidase I activity dramatically ameliorate disease in late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Genet Metab 94[2], 222-233. 2008.					
4.3-22	Sleat, DE, Wiseman, JA, El-Banna, M, Kim, KH et. al. A mouse model of classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis based on targeted disruption of the CLN2 gene results in a loss of tripeptidyl-peptidase I activity and progressive neurodegeneration. J Neurosci 24[41], 9117-9126. 2004.					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-23	Sohar, I, Lin, L, Lobel, P. Enzyme-based diagnosis of classical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: comparison of tripeptidyl peptidase I and pepstatin-insensitive protease assays. Clin Chem 46[7], 1005-1008. 2000.					
4.3-24	Vuillemenot, BR, Katz, ML, Coates, JR, Kennedy, D et. al. Intrathecal tripeptidyl-peptidase 1 reduces lysosomal storage in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Genet Metab 104[3], 325-337. 2011.					
4.3-25	Vuillemenot, BR, Kennedy, D, Reed, RP, Boyd, RB et al. Recombinant human tripeptidyl peptidase-1 infusion to the monkey CNS: safety, pharmacokinetics, and distribution. Toxicol Appl Pharmacol 277[1], 49-57. 2014.					
4.3-26	Vuillemenot, BR, Kennedy, D, Cooper, JD, Wong, A et. al. Nonclinical evaluation of CNS-administered TPP1 enzyme replacement in canine CLN2 neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Genet Metab. 114[2], 281-293. 2014.					
4.3-27	Walus, M, Kida, E, Golabek, AA. Functional consequences and rescue potential of pathogenic missense mutations in tripeptidyl peptidase I. Hum Mutat 31[6], 710-721. 2010.					
4.3-28	Whiting, RE, Narfstrom, K, Yao, G, Pearce, JW et. al. Pupillary light reflex deficits in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Exp Eye Res 116, 402-410. 2013.					
4.3-29	Whiting, RE, Narfström, K, Yao, G, Pearce, JW et. al. Enzyme replacement therapy delays pupillary light reflex deficits in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Exp Eye Res 125, 164-172. 2014.					
4.3-30	Wlodawer, A, Durell, SR, Li, M, Oyama, H et. al. A model of tripeptidyl-peptidase I (CLN2), a ubiquitous and highly conserved member of the sedolisin family of serine-carboxyl peptidases. BMC Struct Biol 3, 8. 2003.					
4.3-31	Wood, SL, Beyer, BK, Cappon, GD. Species comparison of postnatal CNS development: functional measures. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 68[5], 391-407. 2003.					
4.3-32	Worgall, S, Kekatpure, MV, Heier, L, Ballon, D et. al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology 69[6], 521-535. 2007.					
4.3-33	Xu, S, Wang, L, El-Banna, M, Sohar, I et. al. Large-volume intrathecal enzyme delivery increases survival of a mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Ther 19[10], 1842-1848. 2011.					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
第5部(モジュール5):臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	全臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
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	Validation Report for the Determination of Drug Specific Anti-BMN190 IgE by Conventional RAST (Study No. BMN190-13-055 2.0)	[redacted]	US	海外	社内資料	-
5.3.1.4.2	Assay Validation Report for Detection of BMN190 Levels in Human Cerebrospinal Fluid (CSF) (Study No. BMN190-13-056 Amendment #3)	BioMarin	US	海外	社内資料	-
5.3.1.4.3	Detection of BMN190 Levels in Human Plasma by Electrochemiluminescence Assay (Study No. BMN190-13-016 Amendment #1)	BioMarin	US	海外	社内資料	-
5.3.1.4.4	Incurred Sample Reanalysis and Matrix Effect Analysis Report Detection of BMN190 Levels in Human Plasma by ECLA (Study No. BAS-GR-14-003)	BioMarin	US	海外	社内資料	-
5.3.1.4.5	Incurred Sample Reanalysis and Matrix Effect Analysis Report Detection of BMN190 Levels in Human Cerebrospinal Fluid (CSF) (Study No. BAS-GR-13-005)	BioMarin	US	海外	社内資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.1.4.6	Detection of Total anti-BMN190 Antibodies in Human Cerebrospinal Fluid (CSF) and Serum by Electrochemiluminescence (Study No. BMN190-14-006 Amendment #1)	BioMarin	US	海外	社内資料	-
5.3.1.4.7	Validation of a Cell Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMN190 in Human Cerebrospinal Fluid (CSF) (Study No. BMN190-15-009)	[redacted]	US	海外	社内資料	-
5.3.1.4.8	Validation Report for the Detection of Anti-BMN190 IgE Antibodies in Human Serum Using the ImmunoCAP 1000 Platform (Study No. BMN190-16-005)	[redacted]	US	海外	社内資料	-
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	A Phase 1/2 Open-Label Dose-Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Intracerebroventricular BMN 190 in Patients with Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (CLN2) Disease (Study No. 190-201)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
5.3.5.2.2	A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 190 in Patients with CLN2 Disease (Study No. 190-202 Interim CSR)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価
5.3.5.2.3	A Phase 2, Open-Label Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Intracerebroventricular BMN 190 in Patients with CLN2 Disease (Study No. 190-203 Interim CSR)	BioMarin	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	INTEGRATED SUMMARY OF EFFECTIVENESS	BioMarin	-	海外	社内資料	-
5.3.5.3.2	INTEGRATED SUBJECT NARRATIVES	BioMarin	-	海外	社内資料	-
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4.1	Natural History of Late-Infantile CLN2 Disease: Quantitative Assessment of Disease Characteristics, Rate of Progression, and Magnetic Resonance Imaging Findings (Study No. 190-901)	BioMarin	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.2	Updated Analysis of the Natural History of CLN2 Disease: Estimated Rate of Decline from the DEM-CHILD Multi-Center Clinical NCL Database (Study No. 190-901S)	BioMarin	-	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	PBRER #1 for Brineura (cerliponase alfa)	BioMarin	-	海外	社内資料	-
5.3.6.2	PBRER #2 for Brineura (cerliponase alfa)	BioMarin	-	海外	社内資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	症例一覧表	BioMarin	-	海外	社内資料	-
5.3.7.2	有害事象一覧表	BioMarin	-	海外	社内資料	-
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	BioMarin	-	海外	社内資料	-
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	BioMarin	-	海外	社内資料	-
5.3.7.5	臨床検査変動図	BioMarin	-	海外	社内資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4 参考文献						
5.4.1 参考文献						
5.4.1.1	Brain Development Cooperative Group. Total and regional brain volumes in a population-based normative sample from 4 to 18 years: the NIH MRI Study of Normal Brain Development. Cereb Cortex. 2012;22(1):1-12.					
5.4.1.2	Brooks R. EuroQol: the current state of play. Health Policy. 1996;37(1):53-72.					
5.4.1.3	Brouwer AJ, Groenendaal F, van den Hoogen A, Verboon-Maciolek M, Hanlo P, Rademaker KJ, et al. Incidence of infections of ventricular reservoirs in the treatment of post-haemorrhagic ventricular dilatation: a retrospective study (1992-2003). Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(1):F41-3.					
5.4.1.4	Bruinsma N, Stobberingh EE, Herpers MJ, Vles JS, Weber BJ, Gavilanes DA. Subcutaneous ventricular catheter reservoir and ventriculoperitoneal drain-related infections in preterm infants and young children. Clin Microbiol Infect. 2000;6(4):202-6.					
5.4.1.5	Chang M, Cooper JD, Davidson BL, van Diggelen OP, Elleder M, Goebel HH, et al. CLN2. In: Mole SE, Williams RE, Goebel HH, editors. The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease) Oxford University Press; Oxford: 2011. pp.80-109.					
5.4.1.6	Claussen M, Heim P, Knispel J, Goebel HH, Kohlschütter A. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. Am J Med Genet. 1992;42(4):536-8.					
5.4.1.7	Dekaban AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. Ann Neurol. 1978;4(4):345-56.					
5.4.1.8	Dyke JP, Sondhi D, Voss HU, Shungu DC, Mao X, Yohay K, et al. Assessment of disease severity in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis using multiparametric MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34(4):884-9.					
5.4.1.9	EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.					
5.4.1.10	Fietz M, AlSayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvořáková L, et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. Mol Genet Metab. 2016;119(1-2):160-7.					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4.1.11	Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. Cereb Cortex. 1996;6(4):551-60.					
5.4.1.12	Goebel HH, Wisniewski KE. Current state of clinical and morphological features in human NCL. Brain Pathol. 2004;14(1):61-9.					
5.4.1.13	Golabek AA, Walus M, Wisniewski KE, Kida E. Glycosaminoglycans modulate activation, activity, and stability of tripeptidyl-peptidase I in vitro and in vivo. J Biol Chem. 2005;280(9):7550-61.					
5.4.1.14	Golabek AA, Wujek P, Walus M, Bieler S, Soto C, Wisniewski KE, et al. Maturation of human tripeptidyl-peptidase I in vitro. J Biol Chem. 2004;279(30):31058-67.					
5.4.1.15	Guhaniyogi J, Sohar I, Das K, Stock AM, Lobel P. Crystal structure and autoactivation pathway of the precursor form of human tripeptidyl-peptidase 1, the enzyme deficient in late infantile ceroid lipofuscinosis. J Biol Chem. 2009;284(6):3985-97.					
5.4.1.16	Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. J Inherit Metab Dis. 2014;37(6):979-90.					
5.4.1.17	Kohan R, Carabelos MN, Xin W, Sims K, Guelbert N, Cismondi IA, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis type CLN2: a new rationale for the construction of phenotypic subgroups based on a survey of 25 cases in South America. Gene. 2013;516(1):114-21.					
5.4.1.18	Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). Pediatr Endocrinol Rev. 2016;13 Suppl 1:682-8.					
5.4.1.19	Kurachi Y, Oka A, Mizuguchi M, Ohkoshi Y, Sasaki M, Itoh M, et al. Rapid immunologic diagnosis of classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology. 2000;54(8):1676-80.					
5.4.1.20	Levy ML, Masri LS, McComb JG. Outcome for preterm infants with germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus. Neurosurgery. 1997;41(5):1111-7; discussion 1117-8.					
5.4.1.21	Lin L, Lobel P. Production and characterization of recombinant human CLN2 protein for enzyme-replacement therapy in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Biochem J. 2001;357(Pt 1):49-55.					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4.1.22	Löbel U, Sedlacik J, Nickel M, Lezius S, Fiehler J, Nestrasil I, et al. Volumetric Description of Brain Atrophy in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 2: Supratentorial Gray Matter Shows Uniform Disease Progression. AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37(10):1938-43.					
5.4.1.23	Mole SE, Williams RE. Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 2001[updated 2013].					
5.4.1.24	Msall ME. Measuring functional skills in preschool children at risk for neurodevelopmental disabilities. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2005;11(3):263-73.					
5.4.1.25	Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(8):582-90.					
5.4.1.26	Orlin A, Sondhi D, Witmer MT, Wessel MM, Mezey JG, Kaminsky SM, et al. Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated batten (Jansky-Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function. PLoS One. 2013;8(8):e73128.					
5.4.1.27	Paniagua Bravo A, Forkert ND, Schulz A, Löbel U, Fiehler J, Ding X, et al. Quantitative t2 measurements in juvenile and late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Clin Neuroradiol. 2013;23(3):189-96.					
5.4.1.28	Pappenheimer JR, Heisey SR, Jordan EF, Downer JC. Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthetized goats. Am J Physiol. 1962;203(5):763-74.					
5.4.1.29	Pardridge WM. Peptide Drug Delivery to the Brain. Raven Press. 1991					
5.4.1.30	Pérez-Poyato MS, Marfa MP, Abizanda IF, Rodriguez-Revenga L, Sánchez VC, González MJ, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. J Child Neurol. 2013;28(4):470-8.					
5.4.1.31	Peyrl A, Chocholous M, Azizi AA, Czech T, Dorfer C, Mitteregger D, et al. Safety of Ommaya reservoirs in children with brain tumors: a 20-year experience with 5472 intraventricular drug administrations in 98 patients. J Neurooncol. 2014;120(1):139-45.					
5.4.1.32	Pompe R, von Bueren AO, von Hoff K, Friedrich C, Treulieb W, Lindow C, et. al. Feasibility and toxicity of intraventricular methotrexate for primary therapy of patients with childhood medulloblastoma treated within the hit 2000 trial. Neuro-Oncol. 2012;14(Suppl 1):i97.					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4.1.33	Santorelli FM, Garavaglia B, Cardona F, Nardocci N, Bernardina BD, Sartori S, et al. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:19.					
5.4.1.34	Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. Biochim Biophys Acta. 2013;1832(11):1801-6.					
5.4.1.35	Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. N Engl J Med. 2018;378(20):1898-907.					
5.4.1.36	Seagroatt V, Anderson SG. The second international reference preparation for human serum immunoglobulin E and the first British standard for human serum immunoglobulin E. J Biol Stand. 1981;9(4):431-7.					
5.4.1.37	Seitz D, Grodd W, Schwab A, Seeger U, Klose U, Nägele T. MR imaging and localized proton MR spectroscopy in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. AJNR Am J Neuroradiol. 1998;19(7):1373-7.					
5.4.1.38	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.					
5.4.1.39	Sleat DE, Donnelly RJ, Lackland H, Liu CG, Sohar I, Pullarkat RK, et al. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Science. 1997;277(5333):1802-5.					
5.4.1.40	Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. Am J Med Genet. 2002;112(4):347-54.					
5.4.1.41	Uvebrant P, Hagberg B. Neuronal ceroid lipofuscinoses in Scandinavia. Epidemiology and clinical pictures. Neuropediatrics. 1997;28(1):6-8.					
5.4.1.42	Vuillemenot BR, Katz ML, Coates JR, Kennedy D, Tiger P, Kanazono S, et al. Intrathecal tripeptidyl-peptidase 1 reduces lysosomal storage in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Genet Metab. 2011;104(3):325-37.					
5.4.1.43	Warrier V, Vieira M, Mole SE. Genetic basis and phenotypic correlations of the neuronal ceroid lipofusinoses. Biochim Biophys Acta. 2013;1832(11):1827-30.					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4.1.44	Williams RE, Gottlob I, Lake BD, Goebel HH, Winchester BG, Wheeler RB. CLN2-Classic late infantile NCL. In: Goebel HH, Mole SE, Lake BD, editors. The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease). Amsterdam: IOS Press, 1999:37-54.					
5.4.1.45	Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J, et al. Management Strategies for CLN2 Disease. Pediatr Neurol. 2017;69:102-12.					
5.4.1.46	Wlodawer A, Durell SR, Li M, Oyama H, Oda K, Dunn BM. A model of tripeptidyl-peptidase I (CLN2), a ubiquitous and highly conserved member of the sedolisin family of serine-carboxyl peptidases. BMC Struct Biol. 2003;3:8.					
5.4.1.47	Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, Ballon D, Dyke JP, Shungu D, et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology. 2007;69(6):521-35.					
5.4.1.48	Worgall S, Sondhi D, Hackett NR, Kosofsky B, Kekatpure MV, Neyzi N, et al. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. Hum Gene Ther. 2008;19(5):463-74.					
5.4.1.49	Wyrwich K. The 0-6 Hamburg Scale (HML and ML) in Patients with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 (CLN2). 2016.					
5.4.1.50	Yasuda T, Tomita T, McLone DG, Donovan M. Measurement of cerebrospinal fluid output through external ventricular drainage in one hundred infants and children: correlation with cerebrospinal fluid production. Pediatr Neurosurg. 2002;36(1):22-8.					
5.4.2 その他の症例報告						
5.4.2.1	日本におけるセルリポナーゼ アルファ(遺伝子組換え)の臨床使用経験-[redacted]におけるセロイドリポフスチン症2型患者 -					