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 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.2 緒言 4
2.2.1 緒言 4
2.2.2 引用文献 5

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
BMN 190	cerliponase alfa	セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
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
NCL	neuronal ceroid lipofuscinoses	セロイドリポフスチン症
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
TPP1	tripeptidyl peptidase-1	トリペプチジルペプチダーゼ 1

2.2 緒言

2.2.1 緒言

BioMarin Pharmaceutical Inc.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。本剤は脳室内注射液であり、隔週 1 回およそ 4.5 時間以上かけて 300 mg を投与する。

CLN2 はセロイドリポフスチン症（NCL 又は CLN）の一種であり、当初は発症年齢により大まかに分類されていた。CLN2 は、2～4 歳の間に発症する遅発性乳児型に分類される。しかし現在では、分子欠損の同定により CLN は原因となる遺伝子欠損にしたがって番号付けされ分類されている。CLN2 は発症年齢に関係なく、*CLN2* 遺伝子変異に起因する CLN である（OMIM）。

CLN2 は極めてまれな疾患であり、*CLN2* 遺伝子変異に起因する TPP1 の欠損に特徴付けられる。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。中枢神経系に蓄積すると神経変性症状を引き起こし、最終的に死に至る。症状の発症は通常 2～4 歳であり（Chang et al. 2011、Kurachi et al. 2000）、平均 4 歳時に診断される。通常、患者は、最初に痙攣発作を発症し、次いで運動失調、ミオクローヌス、発語障害、認知障害及び発達退行が生じる。その後、視力及び運動能力の低下が続き、患者は 6 歳頃までには失明し、車椅子生活を余儀なくされ、疾患の後期段階には植物状態となる。通常 10～16 歳で死亡する。

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣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。

本製造販売承認申請における本剤の予定される効能・効果及び用法・用量は、以下のとおりである。

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。

2.2.2 引用文献

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.

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.

Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM®), The Johns Hopkins University. "#204500 NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS, LATE INFANTILE, INCLUDED; LINCL, INCLUDED". https://www.omim.org/entry/204500 (accessed 2019-8-6).