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）

2.5　臨床に関する概括評価

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 8
2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面 8
2.5.1.3 確定診断 10
2.5.1.4 CLN2 治療の現況 11
2.5.1.5 臨床開発計画の概要及び申請時期 12
2.5.1.6 各国の規制当局との意見交換の要約 13
2.5.1.6.1 海外の規制当局 13
2.5.1.6.2 日本の規制当局 18
2.5.1.6.2.1 [redacted]相談（#[redacted]） 18
2.5.1.7 臨床データパッケージ 19
2.5.1.8 臨床試験デザインと設定根拠・補足説明 19
2.5.1.8.1 臨床試験デザイン 19
2.5.1.8.1.1 190-201 試験の概要 19
2.5.1.8.1.2 190-202 試験の概要 20
2.5.1.8.1.3 190-203 試験の概要 20
2.5.1.8.1.4 190-901 試験の概要 21
2.5.1.8.2 臨床試験デザインの設定根拠及び補足説明 21
2.5.1.8.2.1 臨床試験の比較対照 21
2.5.1.8.2.2 主要な試験の選択基準及び除外基準 22
2.5.1.8.2.3 投与方法 23
2.5.1.8.2.4 主要評価項目及び副次評価項目 27
2.5.1.8.2.5 190-901 試験の補遺解析に至るまでの経緯 30
2.5.1.8.2.6 臨床評価における潜在的なバイアス要因 31
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 32
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 33
2.5.3.1 臨床薬理試験の概要 33
2.5.3.2 吸収、分布、代謝及び排泄 33
2.5.3.3 PK 34
2.5.3.4 免疫原性 35
2.5.4 有効性の概括評価 37
2.5.4.1 有効性を評価するために用いた試験 37
2.5.4.1.1 BMN 190 投与試験 37
2.5.4.1.2 被験者集団 38
2.5.4.1.3 統計学的手法 38
2.5.4.2 有効性の結果 40

2.5.4.2.1 CLN2 臨床評価尺度に対する BMN 190 の効果....40
2.5.4.2.1.1 190-201 試験....40
2.5.4.2.1.2 190-202 試験....45
2.5.4.2.2 脳解剖学的パラメータに対する BMN 190 の効果....47
2.5.4.2.3 BMN 190 の他の評価項目に対する効果....49
2.5.4.2.4 190-203 試験....50
2.5.4.3 自然経過解析....50
2.5.4.3.1 190-901 試験補遺解析....50
2.5.4.4 自然経過集団との比較....51
2.5.4.4.1 1：1 マッチング集団でのレスポンダー解析....51
2.5.4.4.2 CLN2 評価尺度低下率（スロープ）解析....54
2.5.4.4.3 多対一マッチング解析—ML/HML 経時的変化....57
2.5.4.4.4 評価時点別の CLN2 評価尺度変化量の要約....60
2.5.4.4.5 ML/HML 尺度低下率の累積分布関数....63
2.5.4.5 有効性、用量及び投与レジメン間の関連性....64
2.5.4.6 長期投与時の有用性、用量及び耐性の発現....64
2.5.4.7 特殊な集団における有効性....65
2.5.4.8 用法・用量を裏付ける成績の分析....65
2.5.4.8.1 海外における推奨用法・用量....65
2.5.4.8.2 日本における推奨用法・用量....66
2.5.4.9 有効性についての全体的な結論....67
2.5.5 安全性の概括評価....70
2.5.5.1 安全性の結果....71
2.5.5.1.1 全般的な曝露状況....71
2.5.5.1.2 有害事象の要約....72
2.5.5.1.3 比較的よく見られた有害事象....72
2.5.5.1.4 死亡....73
2.5.5.1.5 投与中止、試験中止、又は投与中断....73
2.5.5.1.6 重篤な有害事象....74
2.5.5.1.7 注目すべき有害事象....75
2.5.5.1.8 臨床検査値、バイタルサイン、及び身体的所見....78
2.5.5.2 長期安全性....79
2.5.5.3 市販後データ....79
2.5.5.4 安全性評価の総括....80
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論....82
2.5.6.1 治療の背景....82
2.5.6.1.1 疾患又は症状....82
2.5.6.1.2 現行の治療....82

2.5.6.2 ベネフィット 83
2.5.6.3 リスク 84
2.5.6.3.1 リスク管理 85
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 86
2.5.7 参考文献 88

表目次

表 2.5.1.3-1 NCL の責任遺伝子及び対応するタンパク質 10
表 2.5.1.6-1 海外規制当局との意見交換の要約 15
表 2.5.1.7-1 臨床データパッケージ 19
表 2.5.1.8-1 2 歳未満の患者に対する BMN 190 の推奨用量 25
表 2.5.1.8-2 ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度と WCMC の CLN2 臨床評価尺度の比較 27
表 2.5.4.2-1 レスポンダー解析：投与開始後 48 週時の ML 尺度で 2 点以上の不可逆的低下が見られない、又は 0 点とならない被験者の割合（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 40
表 2.5.4.2-2 ML 尺度：レスポンダーの割合（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 41
表 2.5.4.2-3 48 週間あたりの ML 尺度の低下率（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 43
表 2.5.4.2-4 改良 CLN2 臨床評価尺度におけるスコア平均値及び中央値 （190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 44
表 2.5.4.2-5 ML 尺度：低下率（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 46
表 2.5.4.2-6 改良 CLN2 臨床評価尺度におけるスコア平均値及び中央値 （190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 47
表 2.5.4.2-7 190-201 試験と 190-202 試験との間の MRI パラメータの比較 （190-201/202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 48
表 2.5.4.4-1 ML/HML 尺度：1：1 マッチングに基づくレスポンダーの推定割合（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：マッチング集団、300 mg 投与期） 52
表 2.5.4.4-2 ML/HML 尺度：1：1 マッチングに基づく低下率 —ベースライン ML 尺度、月齢差 12 箇月以下でマッチング— （190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：マッチング集団、300 mg 投与期） 54
表 2.5.4.4-3 ML/HML 尺度：低下率 （190-201/202 試験：有効性解析対象集団、190-901 試験：評価可能患者、300 mg 投与期） 56
表 2.5.4.4-4 評価時点別のベースラインからの変化量の解析結果の要約 63
表 2.5.4.8-1 CSF 中 BMN 190 の PK パラメータの比較（日本人及び日本人以外の被験者）（190-201 試験） 66
表 2.5.5.1-1 有害事象の要約（190-201/202 及び 190-203 試験：安全性解析対象集団） 72

表 2.5.6.3-1 各リスクに対する管理及び最小化活動の要約 86

図目次

図 2.5.1.3-1 NCL 診断のフローチャート 11
図 2.5.3.3-1 CSF 中 BMN 190 の PK プロファイル（日本人及び日本人以外の被験者）（190-201 試験） 35
図 2.5.4.2-1 ML 尺度による評価で最初の不可逆的低下が見られるまでの時間：Kaplan-Meier 曲線（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 42
図 2.5.4.4-1 Kaplan-Meier 曲線：1:1 マッチングに基づく ML/HML 尺度の最初の 2 点の 不可逆的低下又は 0 点となるまでの時間 （190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：マッチング集団、300 mg 投与期） 53
図 2.5.4.4-2 ML 尺度の 300 mg ベースラインからの変化 —190-901 試験マッチ患者との比較— （ベースライン ML 尺度でマッチング） （190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能患者、300 mg 投与期） 59
図 2.5.4.4-3 ML/HML 尺度：週別のベースラインからの変化量の平均値 （190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能患者、300 mg 投与期） 61
図 2.5.4.4-4 ML/HML 尺度：週別のベースラインからの変化量の平均値 —マッチングさせた 190-901 試験患者との比較— ベースライン ML/HML 尺度でマッチング（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能患者、300 mg 投与期） 62
図 2.5.4.4-5 ML/HML 尺度：低下率の累積分布関数 （190-201/202 試験：有効性解析対象集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期） 64

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）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	apparent diffusion coefficient	見かけの拡散係数
AE	adverse event	有害事象
AEMPS	Spanish Agency for Medicines and Health Products	スペイン医薬品・医療機器庁
BfArM	Federal Institute for Drugs and Medical Devices	ドイツ連邦医薬品医療機器庁
BLA	biologics license application	生物学的製剤承認申請
BMI	body mass index	体格指数
BMN 190	cerliponase alfa	セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
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 lipofuscinosis	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
CMC	chemistry, manufacturing, and control	化学、製造及び品質管理
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CTA	Clinical Trial Authorization	－
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CtsD	Cathepsin D（コードする遺伝子は *CLN10*）	－
DEM-CHILD	A Treatment-Oriented Research Project of NCL Disorders as a Major Cause of Dementia in Childhood	－
ECG	electrocardiogram	心電図
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ VAS	EuroQol visual analogue scale	EuroQol 視覚的アナログスケール
EQ-5D-5L	EuroQol five-dimensional five-level questionnaire	EuroQol 5 項目 5 水準調査票
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
HML	Hamburg motor and language	ハンブルグ運動・言語
HMLV	Hamburg motor, language and vision	ハンブルグ運動・言語・視力
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IND	investigational new drug	－
ISE	integrated summary of efficacy	－
ITT	intent-to-treat	意図した治療に基づく
K_{uptake}	concentration of substance yielding 50% of maximal uptake into cells	最大細胞内取込み量の 1/2 が得られる BMN 190 濃度

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）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MFSD8	Major facilitator superfamily domain containing	－
MHRA	Medicines and Healthcare Produces Regulatory Agency	英国医薬品医療製品規制庁
ML	motor and language	運動・言語
MLV	motor, language and vision	運動・言語・視力
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCL	neuronal ceroid lipofuscinoses	セロイドリポフスチン症
NOAEL	non observed adverse effect level	無毒性量
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	小児用生活の質調査票
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPT1	palmitoly-protein thioestarase-1	パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ 1
PT	preferred term	基本語
PTL	product team leader	製品チームリーダー
QOL	quality of life	生活の質
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
RR	responder rates	レスポンダーの割合
SAWP	Scientific Advice Working Party	－
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TAb	total antibody	総抗薬物抗体
T_{max}	time to reach C_{max}	最高濃度到達時間
TPP1	tripeptidyl peptidase-1	トリペプチジルペプチダーゼ 1
TTE	Time-to-event	－
Vz	volume of distribution based on terminal phase	終末相における分布容積
WCMC	Weill Cornell Medical College	－

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

セルリポナーゼ アルファ(遺伝子組換え)(BMN 190)は、セロイドリポフスチン症2型(CLN2)の欠損酵素であるトリペプチジルペプチダーゼ1(TPP1)の遺伝子組換え体である。BMN 190の適応症として予定しているCLN2はライソゾーム病の一種であり、日本では難病指定されている。BMN 190は酵素補充療法薬として不活性な酵素前駆体で投与され、ライソゾームに取り込まれた後に中枢神経におけるTPP1活性を回復させ、CLN2の疾患進行を遅延させると考えられる。なお、BMN 190は、平成30年9月14日付で希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号[30薬]第420号)。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面

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［SE］）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。

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 BMN 190 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 BMN 190 の投与を受けている。

2.5.1.3 確定診断

CLN2 は、一般的に酵素活性又は遺伝子型検査に基づいて診断される。CLN2 はよく知られていない疾患であること、発現時の臨床症状が特異的でないこと、及び一部の地域では診断検査を行える施設が限られていることなどから、症状発現後の確定診断までに時間を要する場合が多い（Chang et al. 2011、Fietz et al. 2016）。

日本人患者の CLN2 の進行や重症度は、欧米人患者と類似すると予想される。国内の CLN2 の確定診断法に関しては小児慢性特定疾病情報センターのホームページ(日本先天代謝異常学会)に下記の情報が記載されている。この診断手順は、欧米の診断手順と類似しており、実際ハンブルグ大学（ドイツ）の小児科より発表されているフローチャートが参照されている。下記の診断アルゴリズムは世界中の多数の医師に使用されている。

(1) 神経症状や退行、視力障害などから NCL が疑われ他の病気が見いだせない場合は NCL を疑う。
(2) 確定診断は酵素診断又は遺伝子診断よりなされる。リンパ球、培養線維芽細胞などの検体でパルミトイルタンパク質チオエステラーゼ 1（PPT1）、TPP1、Cathepsin D の活性低下を証明するか、又は、一連の責任遺伝子の変異を同定する。変異の報告はロンドン大学 MRC Laboratory for Molecular Cell Biology のホームページ（MRC Laboratory for Molecular Cell Biology）に記載されている。NCL の責任遺伝子、対応するタンパク質を表 2.5.1.3-1 に示す。

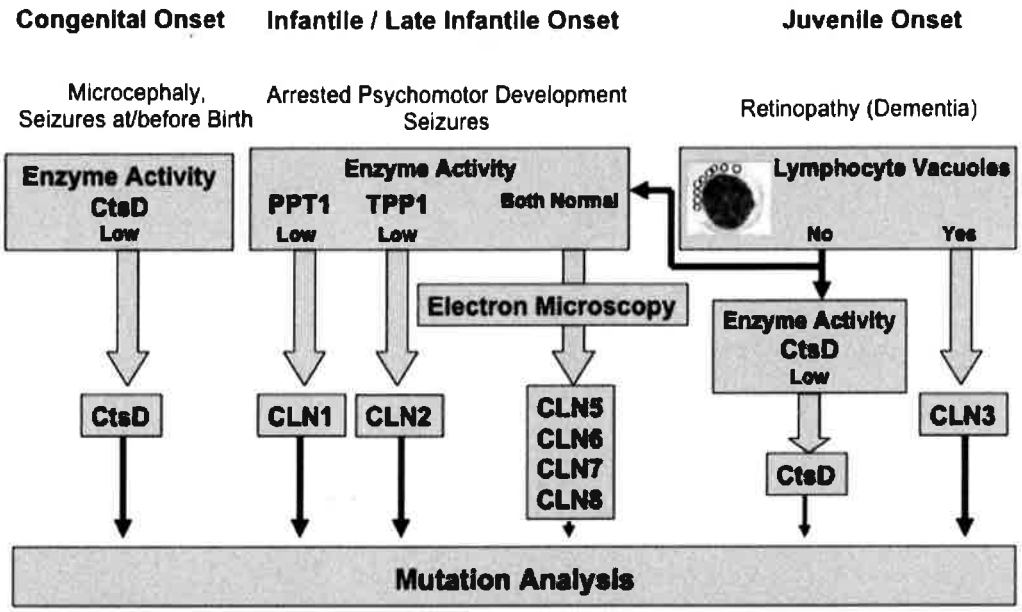
表 2.5.1.3-1 NCL の責任遺伝子及び対応するタンパク質

遺伝子	タンパク質
CLN1	PPT1
CLN2	TPP1
CLN3	Cln3p
CLN5	Cln5p
CLN6	Cln6p
CLN7	MFSD8/Cln7p
CLN8	Cln8p
CLN10	Cathepsin D

NCL：セロイドリポフスチン症、MFSD8：Major facilitator superfamily domain containing、PPT1：パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ 1、TPP1：トリペプチジルペプチダーゼ 1

また、診断へのアプローチはドイツハンブルグ大学の小児科より発表されているフローチャートが役立つ（図 2.5.1.3-1）。

図 2.5.1.3-1 NCL 診断のフローチャート



CtsD：Cathepsin D（コードする遺伝子は *CLN10*）、NCL：セロイドリポフスチン症、PPT1：パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ 1、TPP1：トリペプチジルペプチダーゼ 1

なお、日本で確定診断が可能な施設を厚生労働省が下記のとおり紹介している（厚生労働省）。

- 遺伝子診断及び酵素診断を含む生化学的診断：財団法人 脳神経疾患研究所 附属先端医療研究センター

2.5.1.4 CLN2 治療の現況

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（QOL）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り、疾患進行の主原因に対する治療の選択肢はなかった。しかし、2019年6月14日現在、米国、欧州連合（EU）、ウクライナ、ブラジル、オーストラリア、メキシコ及びカナダではBioMarin Pharmaceutical Inc.（BioMarin社）がBMN 190（INN: cerliponase alfa、販売名 Brineura）の販売承認を取得し、ようやくCLN2治療への道が開かれた。

2.5.1.5 臨床開発計画の概要及び申請時期

BMN 190の臨床開発（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BMN 190の安全性、忍容性、薬物動態（PK）、及び有効性を評価した。また、CLN2患者におけるBMN 190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BMN 190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）。なお、190-203試験では2016年11月1月のデータカットオフ後、治験実施計画書を改訂し、対象の年齢を生後から18歳未満とし、190-201試験に登録された兄弟姉妹が1名以上いる患者との条件を撤廃した。

日本における臨床開発は、当時はCLN2患者が1例しか確認できず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。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BMN 190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、BMN 190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（2.7.3.2.4項）。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（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。

BMN 190 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（2.5.1.6 項）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。国際共同試験であるため、試験間では選択基準の幅が広く、ベースライン特性が一致している。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。

上記の臨床試験データを用いて BioMarin 社は米国、EU、ウクライナ、ブラジル、オーストラリア、メキシコ及びカナダで BMN 190 の販売承認申請を行い、それぞれ、2017 年 4 月、2017 年 5 月、2018 年 7 月、2018 年 7 月、2018 年 8 月、2018 年 11 月及び 2018 年 12 月に CLN2 を適応とする承認を取得した（2019 年 6 月 14 日現在）。日本におけるアンメットメディカルニーズへの対応及び有効な治療介入がないことから、CLN2 を適応として日本での新薬承認申請を行う。

2.5.1.6 各国の規制当局との意見交換の要約

2.5.1.6.1 海外の規制当局

BioMarin 社は、CLN2 の治療薬である BMN 190 の各開発段階において、欧米の規制当局から化学、製造及び品質管理、非臨床、及び臨床開発プログラムに関する助言を受けた。規制当局からの助言を以下に示した。

欧州では、英国医薬品医療製品規制庁（MHRA）及びドイツ連邦医薬品医療機器庁（BfArM）とそれぞれ20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った Scientific Advice meeting で助言を受けた。これらの意見交換では、BMN 190 の[redacted]について議論した。

また、BioMarin 社は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、欧州医薬品庁（EMA）のScientific Advice Working Party（SAWP）から[redacted]に関する助言を受けた。この科学的助言[redacted]を指摘された。これを受けて BioMarin 社は 20[redacted]年[redacted]月、[redacted]に関する助言のフォローアップ[redacted]EMA は、[redacted]した。BioMarin 社は、[redacted]をBMN 190 の[redacted]に含めた。

BioMarin 社は、BfArM 及びスペイン医薬品・医療機器庁（AEMPS）とそれぞれ20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に面談し、[redacted]について議論した。また、BioMarin 社は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]についてEMA からの申請前助言を求めた。

米国では20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、BioMarin 社は米国食品医薬品局（FDA）のType [redacted]meeting で助言を受け、BMN 190 の[redacted]を議論した。また、BioMarin 社は、[redacted]について、2 回のType [redacted]Meeting（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施）及び書面（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領）によりFDA から助言を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施したType B pre-Biologics License Application（生物学的製剤承認申請［BLA］）meeting では、BioMarin 社は、[redacted]について助言を求めた。FDA からの追加の助言はBLA に含めた。

欧米の規制当局との意見交換で得られた合意及び結果を表 2.5.1.6-1 に示した。

表 2.5.1.6-1 海外規制当局との意見交換の要約

規制当局： 相談日	相談区分、相談内容	合意内容、結果
MHRA（英国）： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	CLN2 治療薬として開発中の BMN 190 の[redacted]について議論する Scientific Advice meeting。	・[redacted]
FDA（米国）： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 合意を得るための Type [redacted] meeting。	・[redacted] ・[redacted]
BfArM（ドイツ）： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	BMN 190 の[redacted]に関する Scientific Advice。	・[redacted]
EMA： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]BMN 190 [redacted]について議論する Scientific Advice。	・[redacted] ・[redacted]
FDA（米国）： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	BMN 190 の[redacted]について検討する FDA 主導の電話会議。	・[redacted] ・[redacted] ・[redacted]
EMA： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]を検討する Follow-Up EMA Scientific Advice。	・[redacted]
AEMPS（スペイン）： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]に関して規制当局からフィードバックを得るための Co-Rapporteur pre-submission meeting。	・[redacted] ・[redacted]

規制当局： 相談日	相談区分、相談内容	合意内容、結果
BfArM（ドイツ）： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]に関して規制当局からフィードバックを得るための Rapporteur pre-submission meeting。	• [redacted] • [redacted]
FDA（米国）： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]について合意を得るための Type [redacted] Meeting。	• [redacted] • [redacted] • [redacted]
EMA： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]について規制当局からフィードバックを得るための、及び指名されたPTLと対面するための Pre-submission Meeting。	• [redacted]
FDA（米国）： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]について規制当局との合意を得るための Breakthrough Therapy の指定申請。本申請書は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施予定のType[redacted]Meeting 用の Briefing Book とともに提出した。	• [redacted] • [redacted] • [redacted]
FDA（米国）： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	以下の合意を得るための Type[redacted]Meeting。[redacted]	• [redacted]

規制当局： 相談日	相談区分、相談内容	合意内容、結果
FDA（米国）： 20■年■月■日	[redacted]に関して規制当局のフィードバックを得るための Advice/Information Request。	• [redacted]
FDA（米国）： 20■年■月■日	[redacted]について規制当局との合意を得るための Advice/Information Request。	• [redacted]
FDA（米国）： 20■年■月■日	BMN 190 の [redacted]について規制当局からフィードバックを得るための Type■Meeting（電話会議）。	• [redacted]
FDA（米国）： 20■年■月■日	BMN 190 [redacted]について合意を得るための Type B Pre-BLA Meeting。	• [redacted]

[redacted]、BfArM：ドイツ連邦医薬品医療機器庁、AEMPS：スペイン医薬品・医療機器庁、BLA：生物学的製剤承認申請、CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、[redacted]、[redacted]、EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、[redacted]、[redacted]、MHRA：英国医薬品医療製品規制庁、PTL：製品チームリーダー、SAWP：Scientific Advice Working Party

2.5.1.6.2 日本の規制当局

2.5.1.6.2.1 [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BMN 190 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BMN 190 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BMN 190 の臨床試験に参加せず、臨床研究として日本でBMN 190 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。

2.5.1.7 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 2.5.1.7-1 に示す。

BMN 190 のすべての臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）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 2.5.1.7-1 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 BMN 190 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 BMN 190 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 BMN 190 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（ISE）	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

2.5.1.8 臨床試験デザインと設定根拠・補足説明

2.5.1.8.1 臨床試験デザイン

2.5.1.8.1.1 190-201 試験の概要

本試験は、CLN2 患者に BMN 190 300 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 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 BMN 190 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、100 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。

本試験の主要目的は以下のとおりである。

- CLN2 患者への植込み型脳室アクセスデバイス（リザーバー及びカニューレ）を用いた BMN 190 投与の安全性及び忍容性を評価する。
- 投与開始後 48 週時の改良 CLN2 臨床評価尺度を無治療の自然経過患者のデータと比較することにより有効性を評価する。

本試験の副次目的は以下のとおりである。

- 投与開始後 48 週時の脳萎縮への影響を無治療の自然経過患者のデータと比較することにより評価する。
- 単回及び反復投与による脳脊髄液（CSF）及び血漿中 PK を評価する。
- CSF 及び血清での免疫原性を確認する。

主な選択・除外基準は、組み入れ時の年齢が 3～15 歳、及びベースライン時の ML 尺度（0～6 点）が 3 点以上とした。これらの基準を設定した理由は、病勢進行を認めるには年齢が低すぎる患者の組み入れを最小限にし、急速なスコア減少が認められる時期の患者を組み入れるためであった。3 歳未満の患者では病勢進行がほとんど認められない（図 2.7.6.5-1 参照）。また、スクリーニング時の ML 尺度が 2 点以下の患者は病期によって治療抵抗性を示す可能性が高いとみなした。このように、早期かつ急速なスコア減少が予測される患者を対象とするため、対象集団は年齢及び ML 尺度で定義した。

2.5.1.8.1.2 190-202 試験の概要

本試験は、190-201 試験を完了した CLN2 患者に BMN 190 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 BMN 190 300 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。

本試験の主要目的は以下のとおりである。

- CLN2 患者に BMN 190 300 mg を 14 日間隔で投与したときの長期安全性を評価する。
- CLN2 患者に BMN 190 300 mg を 14 日間隔で投与したときの、改良 CLN2 臨床評価尺度の ML 尺度の変化量を評価する。

本試験の副次目的は以下のとおりである。

- 磁気共鳴画像法（MRI）による定量評価の変化量を評価する。
- CSF 中及び血清中の免疫原性を評価する。
- 改良 CLN2 臨床評価尺度の下位尺度の和の変化量を評価する。

2.5.1.8.1.3 190-203 試験の概要

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 BMN 190 の安全性及び忍容性を評価するために計画した。BMN 190 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。BMN 190 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。治験実施計画書の改訂では、2 歳未満の患者に対する年齢に応じた用量を含めた。2 歳未満の患者に対する推奨用量は 2.5.1.8.2.3.1.2 項参照。

本試験の主要目的は以下のとおりである。

- 脳室アクセスデバイスを用いて BMN 190 を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 改良 CLN2 臨床評価尺度（ML 尺度）に基づいて治療効果（疾患進行抑制）を評価する。

本試験の副次目的は以下のとおりである。

- CSF 中及び血清中の免疫原性を評価する。
- 疾患進行に関する MRI パラメータを測定する。
- ハンブルグ臨床評価尺度の総和に基づいて治療効果を評価する。

2.5.1.8.1.4 190-901 試験の概要

本試験は、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（WCMC）の CLN2 臨床評価尺度による臨床経過、並びに MRI 所見を含む複数のパラメータを評価した（詳細は 2.5.1.8.2.5 項参照）。

2.5.1.8.2 臨床試験デザインの設定根拠及び補足説明

本項では、下記 6 項目について詳細に説明した。

(1) 臨床試験の比較対照
(2) 主要な試験の選択基準及び除外基準
(3) BMN 190 の投与方法（2 歳未満の患者に対する推奨用量、脳室内投与システム等）
(4) 主要評価項目及び副次評価項目
(5) 190-901 試験の補遺解析に至るまでの経緯
(6) 臨床評価における潜在的なバイアス要因

2.5.1.8.2.1 臨床試験の比較対照

CLN2 の患者数が限られていることから、倫理的な問題点（臨床的ベネフィットが期待できない BMN 190 非投与群への植込み型脳室アクセスデバイスの留置）及び実現可能性を考慮して非投与対照被験者を登録する方法は採用せず、無治療の CLN2 患者の臨床経過を示した自然経過観察集団の成績を比較対照とした（190-901 試験）。

2.5.1.8.2.2 主要な試験の選択基準及び除外基準

190-202 試験及び先行した 190-201 試験では、以下の基準（試験目的に合致、データの信頼性に影響を及ぼす可能性のある交絡因子が限定的、患者の安全性を確保可能、治験実施計画書を遵守可能）を満たした小児患者を対象とした。

なお、190-201 試験及び 190-202 試験の適格基準は、CLN2 患者に認められる神経学的機能の喪失は効果的な治療により抑制可能との基本的な前提に基づいて設定した。治験実施計画書では、神経変性の活動期にある CLN2 と確定診断された患者を対象として規定した。

(1) 選択基準：

CLN2 診断に関する基準

- 登録時に TPP1 酵素活性（乾燥血液スポット）及び実施した場合は *CLN2* 遺伝子型解析の両方に基づき、CLN2 と確定診断された患者。遺伝子解析が行われていない場合は、ベースライン時に *CLN2* 遺伝子型解析用の血液検体を採取した。
- ML 尺度が 3～6 点、かつ運動及び言語の下位尺度がいずれも 1 点以上である軽度～中等度 CLN2 進行中の患者。

皮質ニューロンの広域な脱落が認められるほど進行した CLN2 に対する本治療のベネフィットは限られている可能性があるため、軽度～中等度の CLN2 患者を本試験の対象とした。植物状態のような進行した症例では、安全性評価も限定的である。疾患進行は改良 CLN2 臨床評価尺度の ML 尺度（0～6 点）を用いて評価した。ML 尺度は機能の神経学的消失の特徴を示し、疾患の重症度を測定可能であるため、治療のベネフィットを評価できる可能性がある。評価結果が高スコアの場合は身体機能が良好、低スコアの場合は不十分な状態を表し、3～6 点では軽度～中等度の疾患進行を示している。

交絡因子の制御に関する基準

- 痙攣発作及び併用している抗痙攣薬の投与状況が安定していることが治験担当医師により確認されていること。

(2) 除外基準：

年齢に関する基準

主要評価項目（CLN2 臨床評価尺度よる疾患進行の評価）を用いて BMN 190 の有効性を評価できる適切な CLN2 患者集団を同定するため、年齢に関する以下の除外基準を採用した。

- 登録時に 3 歳未満。
- 登録時に 16 歳以上。

自然経過観察で疾患進行が認められる時期は 3 歳頃からであり、多くの患者で評価尺度が減少するため、BMN 190 投与によって評価尺度減少が抑制されたことを確認できる可能性がある。また、自然経過観察の結果、16 歳以上の患者は死亡や極度の障害が認められることが多いため、臨床試験の対象としては不適切である。

交絡因子の制御に関する基準

- 他の遺伝性神経疾患（例：他の CLN、CLN2 に関連のない痙攣発作）を有する患者（熱性痙攣の患者は適格となる可能性がある）。
- 登録前に、認知機能低下につながる外傷、髄膜炎、出血等に起因する他の神経疾患を有する患者。
- CLN2 に対する幹細胞移植、遺伝子治療、又は酵素補充療法を受けたことのある患者。
- 治験薬（BMN 190）の初回投与前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者、又は本試験期間中に BMN 190 以外の治験薬の投与を受ける予定がある患者。

治験実施計画書で規定の手順遵守に関する基準

- 治験担当医師により、治験実施計画書で規定された検査又は手順を遵守する能力に支障がある、又は健康、安全性等に支障を与える可能性があると判断された医学的状態、若しくは考慮すべき状態である患者。
- 脳神経外科手術が禁忌となる患者（例：先天性心疾患、重度の呼吸器障害、凝固異常）。
- MRI スキャンが禁忌となる患者（例：心臓ペースメーカー、眼内に金属片又はチップ、脳内に動脈瘤クリップ）。

患者の安全及び進行 CLN2 患者の除外に関する基準

- 人工呼吸器（夜間の非侵襲的機器を除く）を必要とする患者。
- 治験薬（BMN 190）の初回投与前 4 週間以内に全身性痙攣発作重積状態にあった患者で、痙攣重積症の治療中であって脳波のみの所見ではない患者（登録延期の可能性あり）。
- 治験薬（BMN 190）の初回投与前 4 週間以内に重度の感染症（例：肺炎、腎盂腎炎、髄膜炎）を罹患した患者（登録延期の可能性あり）。
- 脳室内投与により合併症（水頭症、脳室シャントを含む）を起こしやすい患者。
- BMN 190 の成分に対して過敏症がある患者。
- 本試験中に妊娠が認められた患者。治験担当医師により妊娠可能と判断された女性被験者は妊娠検査を実施する。

2.5.1.8.2.3 投与方法

2.5.1.8.2.3.1 BMN 190 の用法・用量

酵素補充療法は、主要な徴候の大部分が末梢に発現するライソゾーム蓄積障害に対する標準治療である。CLN2 の酵素補充療法では、巨大分子の脳への生体内分布を制限している血液－脳関門を回避するため、酵素補充薬を中枢神経系に直接投与する必要がある。遺伝子組換えヒト TPP1 製剤である BMN 190 の投与経路は、中枢神経系のあらゆる場所に直接かつ広範に酵素を

分布させるため脳室内投与を採用した。他のライソゾーム蓄積障害と同様、欠損した酵素活性を高めることは細胞の延命及び臨床症状の安定につながる。

2.5.1.8.2.3.1.1 190-201 試験及び 190-202 試験

3～15 歳の CLN2 患者を対象とした 190-201 試験では、BMN 190 30、100 及び 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与することとした。また、190-201 試験の継続投与試験である 190-202 試験では、BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与することとした。

190-201 試験の用量は、TPP1 欠損ダックスフンドを用いた試験で使用した用量に基づいて設定した（Vuillemenot et al. 2011）。TPP1 欠損ダックスフンドで機能改善及び寿命延長等の薬理作用が認められた用量は 4 及び 16 mg であった。この結果を基に、CSF 容量及び脳重量からヒトに対する用量を算出した。CSF 容量は、通常の成人では 125～250 mL であることから、2～7 歳の小児では 100 mL と推定された。ダックスフンドの CSF 容量は 12.5 mL である。したがって、ダックスフンドに対するヒトの小児の換算係数は 8 倍とされた。一方、ヒトの脳は 2 歳までに成人の脳重量の 75%に達し、5 歳までに 100%となる（Giedd et al. 1996）。ヒト成人の脳重量を 1400 g とした場合、2～7 歳の健康小児の脳重量の範囲は 1050～1400 g であると考えられた。CLN2 患者では進行性脳萎縮が認められるため、脳重量は平均で 1000 g であると想定された。ダックスフンドの平均的な脳重量は 50 g である。したがって、ダックスフンドに対する CLN2 小児患者の換算係数は 20 倍とされた。脳組織内の TPP1 活性は、中枢神経系ではライソゾーム蓄積物質とより密接な関連があることから、ヒトに対する用量を予測するための換算係数は CSF 容量よりも脳重量が適切であると判断された。臨床試験開始時にダックスフンドを用いた非臨床試験から得られていた無毒性量（NOAEL）は 16 mg（脳室内投与）であり、脳重量の換算係数に基づいてヒトに換算すると 320 mg であった。したがって、190-201 試験の開始用量である 30 mg は、非臨床試験の NOAEL に基づくヒト換算用量よりも 10 倍以上低い値であった。

また、14 日間隔の投与が安全かつ有効であることは非臨床試験及び臨床試験によって示され、BMN 190 の半減期がサルの中枢神経系組織で 3～15 日（0190-09-071 試験）、ライソゾームで 11.5 日（Lin et al. 2001）であったことからも裏付けられている。

注入速度は安全であると判断された 2.5 mL/時間とし、10 mL を 4 時間かけて投与する方法を選択した。4 時間の投与時間は CSF 中の PK プロファイル維持のために必要であり、非臨床試験で安全かつ効果が見られたことから組織分布や血漿中 PK プロファイルに良好な結果をもたらすと考えられた。この注入速度とした根拠は、通常のヒト小児における CSF 代謝回転速度、及び非臨床試験における CSF 代謝回転速度と相対的な注入速度の関係から、頭蓋内圧の上昇又は CSF の化学的性質の変化に起因する臨床徴候発現のリスクが低いと判断したためであった。

2.5.1.8.2.3.1.2 190-203 試験

190-203 試験では当初、治療開始時期と全般的な治療効果の関連を評価するため、CLN2 と確定診断され、190-201 試験に登録された兄弟姉妹が1 人以上いる1 歳以上の患者を本試験の対象とし、BMN 190 300 mg を14 日間隔で投与することとしていた。しかし、中間報告のデータカットオフ後、[redacted]治験実施計画書を改訂した。この改訂では、より早期に治療を開始することで得られるベネフィット、また臨床症状の抑制又は遅延に及ぼす影響を検証するため、対象を生後から18 歳未満のCLN2 患者とした上で、臨床データのない2 歳未満の被験者に対する投与量を別途、設定した。なお、本承認申請資料に盛り込んだ190-203 試験のデータは、治験実施計画書改訂の前に収集したものであり、いずれの被験者もBMN 190 300 mg を14日間隔で投与された（被験者の最低年齢は2歳）。

データカットオフ以降に設定された 2 歳未満の小児に対する推奨用量を表 2.5.1.8-1 に示した。2 歳未満の被験者に対する BMN 190 の用量は、中枢神経系組織で同様の薬物濃度となるように脳重量を基に決定した。なお、この方法で算出した用量を異なる動物種（イヌ、サル、ヒト）に投与したところ、CSF で同様の PK が得られた。ヒトの脳重量は、1 歳の女児及び男児ではそれぞれ 0.94 kg 及び 0.97 kg であり、これは成人の約 68%～73%である。すなわち、異なる動物種を用いて BMN 190 の用量を検討した結果は、1 歳までの小児に対して 300 mg を 14 日間隔で投与する裏付けとなる（Dekaban et al. 1978）。ただし、190-203 試験では追加予防措置として、1 歳以上 2 歳未満の被験者に対しては、BMN 190 の安全性、忍容性、及び PK を評価するため最初の 4 回の投与は用量を 200 mg とし、その後 300 mg に増量することとした。1 歳未満の患者に対しては、2 歳以上の患者と同様の曝露量を達成するため表 2.5.1.8-1 に示す脳重量を基づく用量を投与し、患者の成長に従って次の用量レベルに増量することとした。

表 2.5.1.8-1 2 歳未満の患者に対する BMN 190 の推奨用量

年齢層 [a]	脳重量 [b] 女児／男児（kg）	用量（mg）
生後～0.5 歳未満	0.36/0.38～0.58/0.64	100
0.5 歳～1 歳未満	0.64/0.68～0.94/0.97	150
1 歳～2 歳未満	0.94/0.97～1.04/1.12	200（最初の 4 回） 300（5 回目以降）

a：2 歳以上の患者には 300 mg を投与する
b：Dekaban et al. 1978

2 歳未満の被験者に BMN 190 を投与するときの NOAEL は、イヌを用いた非臨床の反復投与毒性試験で検討した最大用量（48 mg を 14 日間隔で投与）に基づいて決定した。イヌの平均脳重量を 50 g（Pardridge 1991）と仮定した場合、各年齢層の患者に BMN 190 を 14 日間隔で投与したときの安全性マージンは 1 歳以上に 300 mg を投与した場合では 3 倍超、0.5 歳から 1 歳未満に 150 mg を投与した場合では 4 倍超、生後から 0.5 歳未満に 100 mg を投与した場合では 3 倍超となる。

注入速度は、年齢層によらず一定の 2.5 mL/時間とした。年齢に応じた用量の BMN 190 をすべての被験者に一定速度で注入するため、用量が 300 mg 未満の被験者では注入に要する合計時間が短くなる。総注入量及び注入速度は、3 歳未満の小児の脳容量、CSF 容量、及び CSF 代謝回転速度と関連した生理的機能の範囲内である。乳児（1 歳未満）の CSF の総容量は約 50 mL であるため、BMN 190 の総注入量（3.3 mL）はこの容量の 10%未満である。さらに、各投与前に臨床検査用の CSF を約 2 mL 採取するため、脳圧の変化と連動している BMN 190 の総注入量が生理学的影響を及ぼすことは想定されない。

ヒトの CSF 産生速度は 0.3～0.4 mL/分と計算され、1 時間の産生量は約 20 mL となる（Pappenheimer et.al. 1962）。小児の水頭症患者 100 例（男性 61 例、女性 39 例：0.02～15.7 歳）を対象とした後ろ向き研究では、1 時間あたりの CSF 産生量を脳室ドレーンからの排出量を基に測定した（Yasuda et al. 2002）。1 時間あたりの CSF 産生速度の平均値（標準偏差［SD］）は 8.1（5.2）mL/時間であった。回帰分析の結果、1 時間あたりの CSF 産生量は年齢及び体重と相関していることが示された。回帰式は次のとおりである：1 時間あたりの CSF 産生量= 2.78 − 2.23（男性 = 0、女性 = 1）+ 0.97 log（年齢［歳］）+ 2.26 log（体重［kg］）。したがって、1 時間あたりの推定 CSF 産生量は 6 箇月齢の幼児であっても約 2.5～4.7 mL であり、BMN 190 の 1 時間あたりの注入量である 2.5 mL を上回っており、注入速度が CSF の生理機能に対応していることが示唆される。

なお、この投与方法では総注入時間が乳児（1 歳未満）では約 1.3～1.5 時間及び幼児（1～6 歳未満）では約 2.7 時間と、短縮されるという利点もある。

2.5.1.8.2.3.2 脳室内投与システム

BMN 190 は、外科的に留置された植込み型脳室アクセスデバイス（リザーバー及びカニューレ）を用いて CSF 中に投与する。脳室アクセスデバイスはあらかじめ外科的に植え込まれている必要がある。本製剤としては、3 バイアルのパッケージ（容量 10 mL バイアルのうち、2 本はそれぞれ 5 mL の溶液中に BMN 190 150 mg を含有し、他の 1 本は 5 mL のフラッシュ溶液を含有する）として提供される。2 歳以上の被験者への 1 回の投与には 10 mL の BMN 190 及びそれに続く適量のフラッシュ溶液を用いる。BMN 190 注射液から有効成分（BMN 190）を除いたフラッシュ溶液は、脳室アクセスデバイス中の BMN 190 を完全に脳室内に投与し、また BMN 190 を投与セット内及び注射針中に残さずに投与するため及びラインの閉塞を防ぐために使用する。感染リスクを低減させるため、BMN 190 は無菌操作で投与した。

なお、使用する注入ポンプは、プログラムにより適切な制御が可能なものとする。注入ポンプの性能としては、注入速度（2.5 mL/時間）が設定可能で、精度が± 1 mL/時間以内であることとする（注入ポンプの機器としての精度は± 2%であった）。また、注入速度、圧力の異常、及びシリンジ内の液量が空になったときにアラームで通知することが可能なものを使用する。
BMN 190 の詳細な投与方法については、添付文書（案）に記載する。

脳室内投与に必要な医療機器が日本で販売されていることは、現時点では確認している。これらの医療機器は、BMN 190 との適合性を確認しているもの（3.2.P.2.6 項参照）と同一デザイン・同一構成材質であり、各構成部分の使用目的は脳室内投与を制限するものではなかった。

2.5.1.8.2.4 主要評価項目及び副次評価項目

2.5.1.8.2.4.1 CLN2 評価の背景

CLN2 患者の特性及び疾病経過を評価するための評価尺度には、疾患重症度を定量化するハンブルグの CLN2 臨床評価尺度（Steinfeld et al. 2002、Worgall et al. 2008）及び WCMC の CLN2 臨床評価尺度（Dyke et al. 2013、Worgall et al. 2007）の 2 種類がある。

ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度は、CLN2 患者の自然経過を記録するため 1990 年代に開発された 4 項目からなる評価尺度である。運動機能（歩行能）、言語機能、視力機能、及び痙攣発作の各下位尺度を 0～3 点で評価し、合計スコアは 0～12 点になる（Steinfeld et al. 2002）。数年後、同じく 12 点評価の WCMC の CLN2 臨床評価尺度が導入され（Worgall et al. 2007）、歩行及び言語に関してはハンブルグの CLN2 臨床評価尺度と共通の評点法及び下位尺度を用いるが、独自の下位尺度として不随意運動（ミオクローヌス）及び摂食を含む（表 2.5.1.8-2）。

表 2.5.1.8-2 ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度と WCMC の CLN2 臨床評価尺度の比較

ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度	WCMC の CLN2 臨床評価尺度
下位尺度	下位尺度
運動（歩行）	歩行
言語	言語
視力	ミオクローヌス
痙攣発作	摂食

CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、WCMC：Weill Cornell Medical College

2.5.1.8.2.4.2 BMN 190 の臨床試験で使用した CLN2 臨床評価尺度

190-201 試験の計画時、CLN2 臨床評価尺度について CLN2 臨床専門医と協議した。その結果、運動（歩行）／歩行及び言語の 2 つの下位尺度（ハンブルグ及び WCMC の CLN2 臨床評価尺度に共通）は、CLN2 の神経学的機能低下を顕著に示し、疾患重症度を予測するものであり、また治療によって得られる利益の評価指標になりうるものであるとされた。

したがって、190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験では、ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度の下位尺度である「運動」及び「言語」の複合尺度（ML 尺度）を疾患進行評価の主要な測定基準とした。ML 尺度の各下位尺度（運動尺度、言語尺度）は 3 点（正常）から 0 点（重度の障害）で評価し、合計は最高で 6 点となる。FDA との協議の結果、主要評価項目の主要解析はレスポンダー解析とした。レスポンダーの定義は、48 週時（190-201 試験では 300 mg の初回投与から 340 日後）までに ML 尺度について 2 点以上の不可逆的低下（ML 尺度低下の臨床

的意義については下記注1参照）が認められない被験者、又は0点とならない被験者とした。また、スロープ解析（CLN2臨床評価尺度の低下率）も重要な評価項目とした。

なお、ハンブルグのCLN2臨床評価尺度の「運動」とWCMCのCLN2臨床評価尺度の「歩行」は、いずれも歩行及び協調運動を測定する下位尺度であり比較可能である。また、ハンブルグのCLN2臨床評価尺度とWCMCのCLN2臨床評価尺度の「言語」は、いずれも年齢に応じた発達指標に照らして言語の喪失を測定する下位尺度であり、こちらも比較可能である。これら2つの下位尺度は、主に軽度から中等度のCLN2に関連するため、試験の選択基準及び有効性評価に用いた。

加えて、視力及び痙攣発作の下位尺度を、運動・言語・視力（MLV）尺度（合計0～9点）、及び運動・言語・視力・痙攣発作（総合CLN2）尺度（合計0～12点）の一部として測定した。なお、CLN2臨床評価尺度は、小児のCLN2に精通した医師によって考案された評価尺度であり、治験責任医師及び治験担当医師はトレーニング（下記注2参照）の受講を必須とした。

注1：ML尺度低下の臨床的意義について

ML尺度では、2点低下及び1点低下のいずれも臨床的に意味のある疾患進行を示している。例えば運動尺度では、3点から2点への1点の減少は、正常歩行が可能な小児と正常歩行ができず転倒することが多い小児の違いに相当する。更に1点減少した1点は、10歩以上の自力歩行はできないが何らかの方法で自力移動（四つ這い等）できる小児を表す。更に1点減少した0点は、小児が自力移動できないことを表す。言語尺度も同様に意義のある疾患進行の程度を表している。

無治療のCLN2患者を対象とした自然経過観察解析では、発症後、3歳で運動及び言語機能が全般的に低下し、植物状態（0点）に至るまで評価尺度が1年あたり2点ずつ低下することが認められた。BMN 190の有効性は、この機能喪失を軽減させることで評価する。すなわち、BMN 190の投与により各下位尺度を2点に維持できれば、継続した自力歩行が可能であり、有意義なコミュニケーションができることを示している。このことは、臨床的に意義のあるBMN 190の治療効果を示していると考えられる。

注2：CLN2臨床評価尺度を用いた評価のトレーニング

190-901試験の評価者はすべて、ハンブルグのCLN2臨床評価尺度を用いてCLN2患者を評価した経験を有する医師であった（Steinfeld et al. 2002）。2002年に発表されたCLN2臨床評価尺度は、ドイツで唯一のCLN2紹介先医療機関であるハンブルグ大学で2002年以前に開発され、長年使用されてきたという点は重要である。190-901試験では事前に評価法を規定していなかったが、評価者は全員、CLN2臨床評価尺度に関する文献の統括著者であるAlfried Kohlschütter氏からトレーニングを受け、ハンブルクに所在する同一施設ですべての評価を実施した。評価

者らは、評価法の精度が維持されているかどうか定期的に審査・考察した。また、Kohlschütter 氏らは、190-201 試験の評価者に対するトレーニング法の起草を支援した。

190-201 試験の評価者は、CLN2 臨床評価尺度の定義及び実施に関するトレーニングを受け、条件を満たした臨床医とした。全 5 施設（ドイツ、ハンブルク；英国、ロンドン［2 施設］；イタリア、ローマ；米国、オハイオ州コロンバス）の評価者に対しては、試験で評価を実施する前に、試験全体で評価尺度の定義及び基準を標準化するためのトレーニングを実施し、これに合格することを必須とした。

トレーニングは Kohlschütter 氏が実施した。190-201 試験では、1 名を除く評価者全員がドイツ、ハンブルクでトレーニングを受講した。除かれた評価者 1 名については、評価者が所属する英国ロンドンの施設を Kohlschütter 氏が訪問してトレーニングを実施した。トレーニング実施者は、ML 尺度の運動及び言語尺度に関する評価者の理解度をトレーニングごとに審査し、報告した。トレーニング実施者は、これら下位尺度の基準について明確に定義した。最後に、トレーニング受講者（評価者）はトレーニング用に患者 3 例を録画したビデオを鑑賞し、運動及び言語尺度について個別に評点し、全員の結果が完全に一致しなければならなかった。190-201 試験の評価者は約 2 日間を Kohlschütter 氏及びチームと過ごし、ビデオの考察、評点、及び最良の評価法に関して議論した。Kohlschütter 氏により、評価法の原則を習得・実践したと判断されたトレーニング受講者を当該試験の評価者として適格とした。BioMarin 社はすべてのトレーニングを記録し、治験責任医師及び治験担当医師は約 12 箇月ごとにトレーニングを受講することとした。

なお、190-202 試験及び 190-203 試験でも評価者はトレーニングの受講を必須とした。

2.5.1.8.2.4.3 各試験で使用した ML 尺度の差

無治療の自然経過患者を解析した 190-901 試験では、ハンブルグの ML 尺度を疾患進行速度の主要な評価項目とした。その後、全実施医療機関、並びに 190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験を通じて評価の一貫性を確保するため、ハンブルグの治験担当医師らがハンブルグの ML 尺度を改良し、追加の判断基準を定義した。ただし定義の追加は最小限とし、ハンブルグの治験担当医師らの提案により、改良前の ML 尺度で評価した無治療の自然経過患者の臨床データとの整合性が図られた。改良 ML 尺度（以下、ML 尺度）は、これまでハンブルグの ML 尺度が使用された経験を尊重した上で、国際的に多施設で実施される臨床試験の有効性評価で高い一貫性及び調和性を実現することを意図したものである。190-901 試験で使用したハンブルグの ML 尺度と 190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験で使用した ML 尺度との差異を表 2.7.3.1-2 に示した。

2.5.1.8.2.4.4 MRIによる評価

MRIの結果を副次評価項目として評価した。MRIでは、CLN2の特徴である脳容量の減少及び一部の皮質灰白質の減少に関して客観的かつ定量的に測定できる。

軽度から重度の進行CLN2患者では、MRIにより皮質容量の進行性消失及び脳室拡大が認められている（Worgall et al. 2007）。CLN2の進行についてMRIによる定量的検査が行われた結果、脳室容積又は脳室容積率は、年齢（r^2 = 0.67-0.87）、罹患期間（r^2 = 0.71-0.79）、及び臨床評価尺度に基づく重症度（r^2 = 0.56-0.76）と相関が高かった（Worgall et al. 2007）。このことは、脳室容積のMRIによる評価は、疾患進行に関連深く高感度であることを示唆している。また、TPP1欠損ダックスフンドを用いたCLN2病態モデルの非臨床試験では、BMN 190投与により脳室容積拡大が減弱したことがMRI測定で認められた。したがって、BMN 190の臨床試験では、重要な副次評価項目としてMRIで脳容量を解析した。

2.5.1.8.2.5 190-901試験の補遺解析に至るまでの経緯

BioMarin社は、治験薬を投与する190-201試験に先立ち、ドイツHamburg-Eppendorf大学病院と共同で経時的かつ定量的なCLN2の臨床レジストリを更新した。また、米国ニューヨークのWCMCのCLN2患者コホートから組織横断的な臨床評価及びMRIバイオマーカーに関するデータを入手した。本解析（190-901試験）では、上述のハンブルグ（n = 30、評価被験者29例、経時的データ）及びWCMC（n = 49、組織横断的データ）の無治療の自然経過患者に関する臨床データについて統計解析を実施し、最初の190-901試験で得られた結果を確認し、さらに理解を深めた。

初回臨床症状発現時及び診断時の月齢は、ハンブルグコホートでのみ入手可能であった。初回臨床症状発現時の月齢（平均値 ± SD、以下同様）は34.8 ± 9.5箇月、診断時の月齢は62.8 ± 20.5箇月（範囲：3～10歳）であった。これらの結果から、初回臨床症状発現から平均で約2.5年後にCLN2と診断されることが示された。

190-901試験で実施した解析の主要目的は、無治療の自然経過患者の疾患進行速度をハンブルグのML尺度の低下率として推定し、これを治験薬投与試験で対照として使用するためであった。ハンブルグのML尺度の低下率は、ハンブルグコホート（29例）を対象に以下の2つの方法で推定した。

- 患者のハンブルグのML尺度低下の開始と終了の2点間を結ぶ直線の傾きを基に算出
  低下率：2.89 ± 1.36点／年
- 各患者のハンブルグのML尺度が低下している期間の測定値を線形回帰分析でモデル化して算出
  低下率：2.18 ± 1.07点／年

患者集団全体のハンブルグのML尺度を評価した結果、運動及び言語機能は約2.5年間で「年齢に応じた正常」から「ほぼ完全な機能喪失（0点）」まで急激かつ進行的に低下した（図

2.7.6.5-1)。大部分の患者では疾患の経過が十分に予測可能であり、2～4 歳で初回臨床症状を発現し、4～7 歳には運動及び言語の両機能が「年齢に応じた正常」から「機能喪失」となった。WCMC の歩行・言語尺度の複合スコアは、ハンブルグのデータと概ね一致していた。

2015 年には、BioMalin 社では無治療の自然経過患者の疾患進行に対する理解をより深めること、ハンブルグの ML 尺度の推定低下率の頑健性を高めること、及び規制当局に 190-201 試験及び 190-202 試験の有効性評価を支持するための無治療の自然経過患者に関する最新の解析結果を承認申請資料の一部として盛り込むため、190-901 試験補遺解析を行うこととした。

2.5.1.8.2.6 臨床評価における潜在的なバイアス要因

BMN 190 の臨床試験にはデザイン上の制約があるため、臨床的有用性の評価に影響を及ぼす潜在的なバイアス要因があると考えられた。以下にそれぞれのバイアスについて考察した。

(1) 190-901 試験で対象とした無治療の自然経過患者は代表的な患者集団ではない可能性

疾患による臨床的な機能低下に対する治験薬の抑制効果を定量的に推定するためには、治療集団と同様の自然経過対照が必要である。CLN2 患者コホートを調査した文献によると、大部分の患者が典型的な遅発性乳児型の表現型及び疾患進行を示しており、これは発症年齢、完全な進行、及び死亡といった疾患の概要が患者によらず比較的一定の特性を持つことを示唆している。

190-901 試験の初回解析では、それぞれ独立して収集した 2 つの患者コホートを比較し、その比較可能性を評価した。Hamburg-Eppendorf 大学病院（ハンブルグ、ドイツ）及び WCMC（ニューヨーク、米国）は、被験者、評価者、及び臨床情報入手に関して自主的に運営している臨床データベースを有する。患者の年齢と疾患重症度の関連について臨床評価尺度を用いて探索的に評価した結果、2 つの患者コホートの間に高い関連性が認められた。

通常、CLN2 の経過は予測可能で、集団によらず一貫性がある。疾患進行に対して年齢、ベースライン時の臨床状態、及び遺伝子型が影響を及ぼす可能性をマッチングアルゴリズム及び共変量解析を用いて統計学的に評価した。これらの共変量は治療効果に影響しなかったことから、比較対照の患者集団が異なる場合でも、結果にバイアスがかかることはなく治療効果の大きさを示唆していると考えられる。

(2) 各試験で用いた臨床評価尺度の比較可能性（190-901 試験：ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度、190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験：改良 CLN2 臨床評価尺度）.

評価尺度が比較可能であることは、得られたデータからバイアスがかかっていない結論に導くために重要である。

190-901 試験補遺解析で自然経過患者のデータとして解析対象とした臨床データベースは、ドイツ、ハンブルグ及びイタリア、ヴェローナの研究機関が構築し、多くの研究者が 10 年以上かけて収集したデータを含む。

190-901 試験で CLN2 の重症度評価に用いた評価尺度は、疾患進行を定量的及び長期的に評価したハンブルグの公表文献（Steinfeld et al. 2002）に基づいている（ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度）。一方、190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験で用いた評価尺度は、評価者間のばらつきを抑えるため、評価尺度の定義が明確になるように改訂した（改良 CLN2 臨床評価尺度）。この改訂は、ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度の著者（Kohlschütter 氏）とともに行った。改定で追加された定義により、運動・言語機能を評価する際に多数の評価者間で一致した評価が可能となった。

ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度と改良 CLN2 臨床評価尺度の比較可能性について、バイアスのかかっていない公表文献（Steinfeld et al. 2002）の評価者が、190-201 試験及び 190-202 試験の臨床評価中に得られたビデオを用いて無作為化盲検下で評価した。本解析の結果、2 つの評価尺度には相関が認められ、特に運動尺度ではより容易なビデオ評価が可能となった。各評価尺度の評価結果は同様であり、48～72 週間間隔の空いたビデオで評価した低下率はほぼ同等であった。したがって、臨床試験で認められた疾患進行の抑制は、改良 CLN2 臨床評価尺度の感受性の低さに起因するものではないと考えられる。

(3) 評価者バイアスが治療効果の交絡の原因となる可能性
評価者は、試験開始時に症例やビデオによるトレーニングを受けることにより評価資格が与えられる。また、評価が一貫し、評価の定義に変化が起きないことを担保するため、再トレーニングを定期的に実施している。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

BMN 190 の有効成分である遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ 1（rhTPP1）は、中性 pH では活性のない酵素前駆体（チモーゲン）としてチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。rhTPP1 は翻訳後に修飾され、N-結合型オリゴ糖が付加される。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）。BMN 190 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。糖鎖が付加された BMN 190 は、一貫したリソソ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、BMN 190 の有効成分以外の含有成分を 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。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験の概要

CLN2 の特性及び重症度、並びに臨床試験での組入れ適格者数が限られているため、臨床試験開始前の非臨床プログラムで投与レジメン（用量、投与経路、及び投与頻度）の把握に尽力した。正常動物（ビーグル犬及びカニクイザル）での単回投与試験、並びに正常動物及び CLN2 病態モデル（TPP1 ノックアウトマウス、野生型及び TPP1 欠損ダックスフンド）での反復投与試験を含む非臨床評価が実施された。TPP1 アミノ酸配列の相同性、CI-M6PR の発現及び配列相同性、並びに解剖学的類似性の高さから、これらの動物種を選択した（2.4 項）。

非臨床プログラムから得られた知見は、臨床での目標投与レジメンである BMN 190 300 mg の脳室内投与（1 回あたりの投与時間約 4 時間）の 14 日間隔投与を支持するものであった。TPP1 欠損幼若イヌに BMN 190 16 mg を約 4 時間かけて 14 日間隔で投与した結果、顕著な疾患進行の減弱及び臨床評価の参考となる薬理学的エンドポイント（運動機能、歩行、認識機能、脳形態学、及び寿命を含む）の改善を示した（0190-10-077 試験）。イヌの投与量 16 mg に相当するヒトでの等価用量は、種間の脳容量比から 320 mg と算出された。CSF 中の BMN 190 濃度は、サル及びイヌへの脳室内投与後 48～72 時間にわたり最大細胞内取込み量の 1/2 が得られる BMN 190 濃度（K_{uptake}）（約 3.1 nM 又は 183 ng/mL）を超える濃度を維持していたことから、CSF 組織バリア通過の濃度勾配を維持することにより、いずれの動物種でもほとんどの表面及び深層脳組織で広範に分布することが可能になる。中枢神経系組織での BMN 190 の半減期は、多くのサル中枢神経系組織で 3～15 日と推測されたことから、BMN 190 のライソゾーム内半減期が 11.5 日であるという過去の報告（Lin et al. 2001）も勘案し、BMN 190 の投与レジメンとして 14 日間隔での脳室内投与が支持された。

BMN 190 の PK は 190-201 試験で、免疫原性は 190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験で評価した。これらの試験の概要を 2.7.2.2 項に示す。日本の新薬承認申請において，190-203 試験の中間報告では CSF 中及び血漿中の BMN 190 の PK 評価は実施しなかったが、中間報告のデータカットオフ後、治験実施計画書を改訂し PK 評価を含めた。

本臨床プログラムでは、日本人被験者1 例（被験者番号[redacted]-1004）が190-201 試験に組み入れられ、継続投与試験（190-202 試験）に移行した。

2.5.3.2 吸収、分布、代謝及び排泄

BMN 190 は脳内部の CSF 中に直接投与されるため、薬剤の吸収及び生物学的利用率を推定することは妥当ではない。CSF 中最高濃度到達時間（T_{max}）は投与終了後の最初の評価時点であり、用量コホート及び評価時点を通して同様であった。血漿中 T_{max} は、投与終了後 8 時間から

20 時間に得られた。脳内部の CSF 中への BMN 190 直接投与により、作用標的部位である中枢神経系の曝露量は、末梢と比較して約 3 桁多かった。

CSF 中の終末相における分布容積（Vz）の平均値は、30 mg から 300 mg の用量レベルの単回投与では 238～435 mL と算出され、300 mg 用量レベルの単回及び反復投与では 261～480 mL であった。本投与経路、作用標的部位及び BMN 190 の高分子特性を勘案し、血液／血漿比及び血漿中タンパク結合は評価しなかった。

非臨床又は臨床代謝試験は実施していない。

BMN 190 の主要なクリアランス経路は、ライソゾーム内でのペプチド加水分解と推測される。投与経路、血漿中曝露量は CSF 中より比較的少ないこと、及び BMN 190 の分子量（59.31 kDa）から、腎排泄は排泄の主経路ではないと考えられた。

2.5.3.3 PK

CLN2 患者を対象とした BMN 190 の PK 評価は、190-201 試験のみで実施した。

CSF 中及び血漿中の BMN 190 単回投与後の PK 及び用量比例性を、190-201 試験の BMN 190 30、100 及び 300 mg 初回投与後のデータより評価した。BMN 190 30 mg から 300 mg の投与では、用量比は 10 倍であるが CSF 中 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれぞれ 6.74 倍及び 5.27 倍であり、用量比を下回った。30 mg 用量レベルでは評価可能な PK 用血漿試料は得られず、100 mg 用量レベルの PK 用血漿試料もほとんど得られなかった。しかし、評価可能な試料からは、100 mg から 300 mg の用量レベル上昇に応じた血漿中 BMN 190 曝露量の上昇が示された。

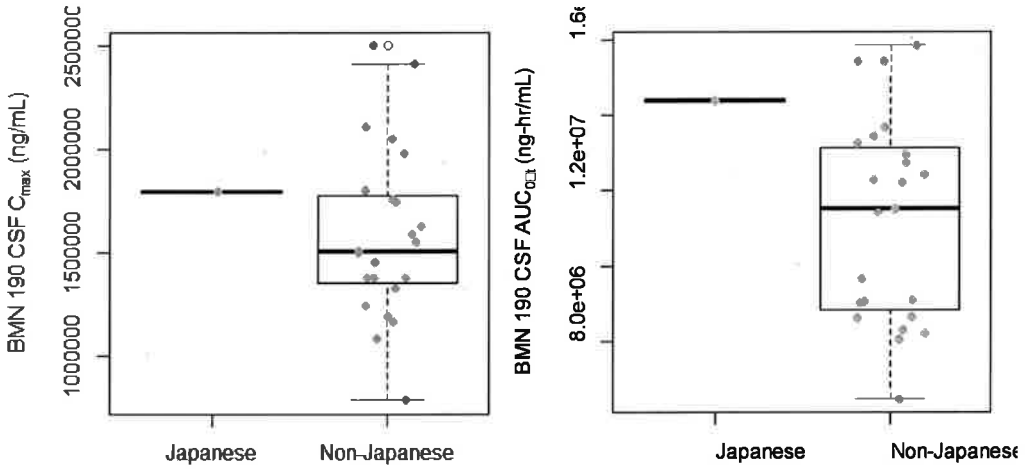
CSF 中及び血漿中の BMN 190 反復投与後の PK 及び時間依存性を、190-201 試験の固定用量投与期に直接登録された被験者に BMN 190 300 mg を 14 日間隔で投与したときの、投与開始日、投与開始後 5 週時及び 13 週時のデータより評価した。その結果、BMN 190 300 mg の脳室内 14 日間隔投与は、明らかな BMN 190 の蓄積、並びに CSF 中及び血漿中 PK の時間依存性を示さなかった。

脳室内投与後の BMN 190 曝露量は、C_{max} 及び 0 時間から最終測定可能時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）のいずれでも、CSF 中曝露量と血漿中曝露量との間に明らかな関係は認められなかった。

BMN 190 300 mg 脳室内 14 日間隔投与に伴う CSF 中又は血漿中 PK に対するベースライン時の性別、年齢、人種、体重、体格指数（BMI）又は CLN2 スコア（ML 尺度スコア）の明らかな影響は認められなかった。

日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）の BMN 190 のCSF 中曝露（C_{max} 及びAUC_{0-t}）は、日本人以外での曝露の範囲内であり（図 2.5.3.3-1）、日本人被験者と日本人以外のBMN 190 のPKは同程度であった。 試験開始初期の血漿検体取扱いが不適切であったことから、 日本人被験者の血漿中 BMN 190 濃度は評価されなかった。

図 2.5.3.3-1 CSF 中 BMN 190 の PK プロファイル（日本人及び日本人以外の被験者）（190-201 試験）



個々の被験者のデータは●、外れ値は○で表示した。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Appendix 16

CSF 中及び血漿中の BMN 190 曝露と、試験集団で発現割合 10%以上の治験担当医師により「治験薬と関連あり」と判定された有害事象（過敏症、発熱、痙攣発作、てんかん、嘔吐、及び頭痛）に、明らかな関係は認められなかった。

2.5.3.4 免疫原性

本開発プログラムでの免疫原性の検討には、抗薬物抗体（ADA）産生の特性評価、並びに ADA による安全性、曝露量及び有効性への影響評価を含む。安全性に対する免疫原性の影響を検討するために、血清中総抗薬物抗体（TAb）及び薬物特異的免疫グロブリン E（IgE）を、過敏症事象（ICH 国際医薬用語集［MedDRA］標準検索式［SMQ］の広域検索で「過敏症」又は「アナフィラキシー反応」として特定された有害事象）との関連の検討を目的として測定した。免疫原性試験は、血清及び CSF 検体をバリデートした免疫原性分析法を用いて実施した。免疫原性試験では、血清中及び CSF 中の TAb、並びに CSF 中中和抗体（NAb）を定期的に測定した。CSF 中 TAb が陰性の場合は、NAb は測定しなかった。

190-201 試験及び 190-202 試験では、BMN 190 が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 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[redacted]-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。

BMN 190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BMN 190に対する薬物特異的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[redacted]-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、BMN 190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。

有効性への抗体の影響

190-201試験及び190-202試験では、ML尺度による治療効果をCSF中及び血清中ADA陰性被験者と陽性被験者で比較した結果、ADA産生と治療効果に関係は見られなかった。300 mgベースライン（BMN 190 300 mg初回投与の直前の観察データ）から最終評価時点までのML尺度スコア変化量は、CSF中ADA陽性被験者と陰性被験者で同程度であり、また血清中ADA抗体価の平均値と300 mgベースラインから最終評価時点までのML尺度スコア変化量に関係は見られなかった。いずれの被験者からも、CSF中にBMN 190に対する薬物特異的NAbは検出されなかった。

安全性への抗体の影響

190-201試験及び190-202試験では、アナフィラキシー反応は認められなかった。日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）を含むいずれの被験者でも、血清中ADA産生と、過敏症事象の発現割合又は重症度に関係は認められなかった。190-201試験又は190-202試験で、注入に伴う反応、又は中等度 ～重度若しくは重篤な過敏症事象を発現した被験者の薬物特異的IgE検査を実施した結果、日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）を含めて、いずれの被験者でも陰性であった。

190-203試験では、中間解析のデータカットオフまでに、有害事象共通用語基準（CTCAE）グレード3以上の過敏症事象は発現しなかった。BMN 190が投与された被験者に薬物特異的IgE陽性は検出されなかった。中間解析のデータカットオフまでのデータでは、血清中ADAの抗体価と過敏症事象の発現割合又は重症度に関係は認められなかった。

PK への抗体の影響

190-201 試験における BMN 190 300 mg 14 日間隔投与の曝露量範囲では、BMN 190 の血漿中曝露量と血清中 ADA 産生量又は産生時期に明らかな関係は認められなかった。また、CSF 中及び血清中 ADA は、CSF 中又は血漿中 BMN 190 PK に影響を与えなかった。

日本人被験者の薬理学的結果の概要から、日本人被験者の CSF 中の BMN 190 PK プロファイルは、日本人以外の被験者と同様であった。また、血漿中の BMN 190 PK プロファイルには、日本人と日本人以外で臨床的に意味のある差はないものと考えられた。190-201 試験及び 190-202 試験において、BMN 190 の免疫原性を CSF 中及び血清中の ADA 産生により評価した結果、日本人と日本人以外で差は認められなかった。ADA 産生と、安全性、有効性、及び曝露に、特有の懸念事項は見られなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を評価するために用いた試験

2.5.4.1.1 BMN 190 投与試験

本申請では、3 つの BMN 190 投与試験のデータを含めている。

- **190-201 試験**は、*CLN2* 遺伝子変異を有する CLN2 患者を対象とした first-in-human、第 1/2 相非盲検用量漸増試験である。被験者は、脳室アクセスデバイスの植込み手術後、14 日間隔での BMN 190 投与を少なくとも 48 週間にわたり受けた。用量漸増期終了後、全被験者に対し固定用量（最大耐用量である 300 mg）を投与した。24 例が 190-201 試験に登録され、23 例が試験を完了した。
- **190-202 試験**は、190-201 試験での投与を完了した被験者を対象とした継続投与試験である。190-202 試験に登録された被験者は、14 日間隔での BMN 190 投与を最大で 239 週間にわたり継続する。本申請のデータカットオフ時点で、190-201 試験を完了した 23 例が 190-202 試験に登録され、14 日間隔での BMN 190 300 mg 投与を更に 48 週間以上受けた。
- **190-203 試験**は、190-201 試験に登録された 1 歳以上の兄弟姉妹がいる CLN2 患者を対象とした第 2 相非盲検試験である。本申請のデータカットオフ時点以降に治験実施計画書が改訂され、年齢を 18 歳未満に、190-201 試験に登録された兄弟姉妹の条件を削除した。被験者は 14 日間隔 300 mg を最大で 96 週間投与される予定である。データカットオフ時点で、4 例が BMN 190 投与を受けた。

190-201/202 試験及び 190-203 試験の被験者には、脳室アクセスデバイス（リザーバー及びカニューレ）の植込み手術後、14 日以内の術後回復期間を経て、BMN 190 を 14 日間隔で脳室内投与した。実務上及び倫理的な懸念から、本試験で無治療対照患者を設定することが困難と考え

られたため、本試験結果を無治療の自然経過患者集団（190-901 試験）の低下率と比較することとした（2.5.4.4 項参照）。

主要な有効性評価として、CLN2 特有評価尺度に基づく ML 尺度を用いて、疾患の重症度を評価し、変化量から進行を評価した。副次有効性評価項目は、MRI 検査項目の変化とした。探索的な有効性評価項目は、発達マイルストーン評価及び QOL 評価とした（2.5.1.8.2.4 参照）。

2.5.4.1.2 被験者集団

適格基準により、CLN2 疾患が進行中であるか進行期に差し掛かっている CLN2 患者集団全体を概ね代表する被験者を登録することが可能であった。合計 24 例の被験者が、190-201 試験に登録された。23 例は、190-201 試験の固定用量投与期の全投与レジメン（24 回の投与）を完了し、190-201/202 試験での有効性解析のための Intent-to-treat（ITT）集団を構成した。

被験者集団には男性 9 例（38%）、女性 15 例（63%）が含まれた。登録時の年齢（平均値 ± SD、以下同様）は 4.3 ± 1.24 歳であり、白人が 23 例（96%）、アジア人（日本人）が 1 例（4%）であった。CLN2 発症時の年齢は 3.4 ± 1.07 歳であった。被験者のほとんどで、試験登録時の ML 尺度は、選択基準で設定した 3〜6 点の範囲の下限であった（24 例中 20 例でスクリーニング時点でのスコアが 3 点又は 4 点）。スクリーニング時点での ML 尺度は 3.7 ± 0.95 点であった。

日本人[redacted]性被験者（被験者番号[redacted]-1004）1 例が190-201 試験（用量漸増期のコホート2）に登録された。被験者の疾患発症時年齢は5.2 歳、試験登録時年齢は6 歳であった。試験ベースライン（最初のBMN 190 投与の直前の観察データ）及び300 mg ベースライン時点のML 尺度はいずれも3 点であった。日本人被験者の詳細は2.7.6.3.4 項に記載した。

データカットオフ時点での 190-203 試験の被験者の内訳は、女性及び男性が各 2 例であり、登録時の年齢は 3.2 ± 1.30 歳であった（範囲：2〜5 歳）。2 例ではスクリーニング時及びベースライン ML 尺度が 6 点であり、CLN2 の発症は見られなかった。残りの 2 例ではスクリーニング時の ML 尺度が 3 点及び 1 点であり、ベースライン時には、スコアが 3 点であった被験者は 2 点に低下していた。

2.5.4.1.3 統計学的手法

190-201/202 試験では、主要な有効性評価項目を ML 尺度とした。主要解析は ITT 集団に対するレスポンダー解析とした（23 例）。レスポンダーにおける治療効果判定基準は、190-201 試験の投与開始後 48 週（300 mg 初回投与から起算して 340 日目）までに、ML 尺度に 2 点以上の不可逆的低下が見られないこと、又は 0 点とならないこととした。投与開始後 48 週までに治療効果ありと判定されたレスポンダーの割合を、1 サンプル正確二項検定を用いて固定割合である 0.50 と比較した。自然経過患者での ML 尺度の低下は、専門家意見や文献報告に基づくと 48 週間あたり平均で 2 点である（患者の約半数でスコア低下が 2 点前後になる）と推定されるため、これを根拠にスコア低下を 2 点と仮定し、治験実施計画書に記載した。この仮定は、その

後に実施された 190-901 試験の自然経過患者での解析で裏付けられた（2.5.1.8.1.4 参照）。この患者集団で低下率の平均値は、1 年間あたり 2.2～2.9 点（190-901 試験初回解析）又は 48 週間あたり 2.02 点（中央値：1.95 点）（190-901 試験補遺解析）であることが示された。

感度解析として、190-201 試験の投与開始後 48 週までに ML 尺度に 1 点の不可逆的低下が見られないと定義されたレスポンダーに対して、解析を繰り返し行った。この定義によるレスポンダーの割合を、正確二項検定を用いて固定割合である 0.25 と比較した。

仮説検定のための境界値である上記 0.50 と 0.25 の値は以下のように定めた。自然経過患者で推定された低下率の平均値は 48 週間あたり約 2 点で SD は 1 点であった。低下率が正規分布に従うと仮定すると、自然経過患者の 50%で低下率が 2 点未満となり、自然経過患者の 16%で低下率が 1 点未満となると推定される。そのため、2 点低下及び 1 点低下の定義に基づくレスポンダーの割合（RR）の帰無仮説を、それぞれ「$H_0 : RR \leq 0.50$」及び「$H_0 : RR \leq 0.25$」とすることは合理的である。

さらに、主要解析を裏付けるため、事前に定めた補足的な複数の感度解析及びサブ解析を行った。

主な副次評価項目は脳の萎縮であり、その評価には MRI 検査項目を用いた。結果は経時的に要約統計量で示した。探索的評価項目については、表形式で要約した。

なお、各用量の BMN 190 の有効性評価には、最初の BMN 190 投与の直前の観察データをベースライン（以下、試験ベースライン）とし、改良 CLN2 臨床評価尺度及び MRI 測定に関する BMN 190 300 mg の有効性評価には、300 mg 初回投与の直前の観察データをベースライン（以下、300 mg ベースライン）として用いた。

Integrated Summary of Efficacy（ISE）（5.3.5.3.1 項）では、190-201/202 試験の治療被験者の改良 CLN2 臨床評価尺度による結果を、190-901 試験補遺報告の評価可能集団の自然経過患者のハンブルグ臨床評価尺度による結果と比較した。190-201/202 試験と同様、主要解析はレスポンダー解析であり、治療効果ありの基準を低下率が 48 週間あたり 2 点未満であることと定義した。主要解析対象集団は、190-201 試験の固定用量投与期を完了した 190-201/202 試験被験者をそれぞれ、重複しない 190-901 試験自然経過患者 1 例とマッチングさせる 1 : 1 マッチングアルゴリズムで得られた集団とした。主要解析のマッチングは、ベースライン時点の ML 尺度（190-201/202 試験）とハンブルグ運動・言語（HML）尺度（190-901 試験）をマッチングさせ、ベースライン時点の年齢を可能な限り近づけた。さらに、主要評価項目を裏付けるため、事前に定めた補足的な複数の感度解析を行った。1 : 1 マッチングに加えて、多対一マッチングアルゴリズムで得られた集団でも 190-201/202 試験治療被験者と 190-901 試験患者を比較した。多対一マッチングでは、ベースライン時点の ML 尺度（190-201/202 試験）と HML 尺度（190-901 試験）に基づいて、190-901 試験患者複数例を 190-201/202 試験治療被験者にマッチングした。

190-203 試験の被験者は ISE に含まれない。

2.5.4.2 有効性の結果

本申請では、3 つの臨床試験（190-201/202 試験及び 190-203 試験）の有効性の結果を記載する。この 3 試験の有効性の結果と自然経過患者での比較解析結果（190-901 試験）から、CLN2 患者に対する 14 日間隔 BMN 190 300 mg 投与が臨床的に重要かつ持続的な疾患進行抑制効果をもたらすことを示す、一貫した知見が得られた。

2.5.4.2.1 CLN2 臨床評価尺度に対する BMN 190 の効果

2.5.4.2.1.1 190-201 試験

レスポンダー解析

190-201 試験の主要な評価項目は、ITT 集団に対するレスポンダー解析とした。レスポンダー（治療効果あり）の定義は、投与開始後 48 週（300 mg 初回投与から起算して 340 日目）までに、ML 尺度に 2 点以上の不可逆的低下がない（1 点低下、不変又は改善）こと、又は ML 尺度が 0 点とならないこととした。本試験では、レスポンダーの割合の期待値である 50%に対し、23 例中 20 例（87%）がレスポンダーとなり（p = 0.0002、正確二項検定、有意水準片側 2.5%）、主要な評価項目が達成された（表 2.5.4.2-1）。また、95%信頼区間の下限は 66%であり、これもレスポンダーの割合の期待値を上回った。

表 2.5.4.2-1 レスポンダー解析：投与開始後 48 週時の ML 尺度で 2 点以上の不可逆的低下が見られない、又は 0 点とならない被験者の割合（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	190-201 試験 (N = 23*)	95%信頼区間	片側 P 値
治療効果あり	20* (87%)	(66%, 97%)	0.0002
治療効果なし	3 (13%)		

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
投与開始後 48 週時の ML 尺度（0～6 点）で 2 点以上の不可逆的低下が見られない場合（1 点低下、不変又は改善）、又は ML 尺度が 0 点とならない場合を「治療効果あり」と定義した。
帰無仮説 H_0：治療効果を示す集団が 0.50 以下、対立仮説 H_1：治療効果を示す集団が 0.50 を上回ると仮定し、正確二項検定（有意水準片側 2.5%）を実施した。信頼区間は正確区間とした。
300 mg 投与開始から第 340 日までの ML 尺度評価を本表に反映した。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.1.1

300 mg 投与期間中の ITT 集団での ML 尺度並びに運動及び言語の各下位項目のレスポンダーの割合を表 2.5.4.2-2 に示す。

運動及び言語の各下位尺度について、レスポンダーの定義（300 mg 投与期間中に各下位尺度でスコア低下がないこと）を満たした被験者はそれぞれ 16 例（70%）及び 18 例（78%）であった。ML 尺度では、レスポンダーの定義を満たした被験者は 20 例（87%）であった。

表 2.5.4.2-2 ML 尺度：レスポンダーの割合（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	治療効果あり	治療効果なし
ML 尺度で 2 点以上低下なし	20* (87%)	3 (13%)
運動尺度で 1 点低下なし	16* (70%)	7 (30%)
言語尺度で 1 点低下なし	18* (78%)	5 (22%)

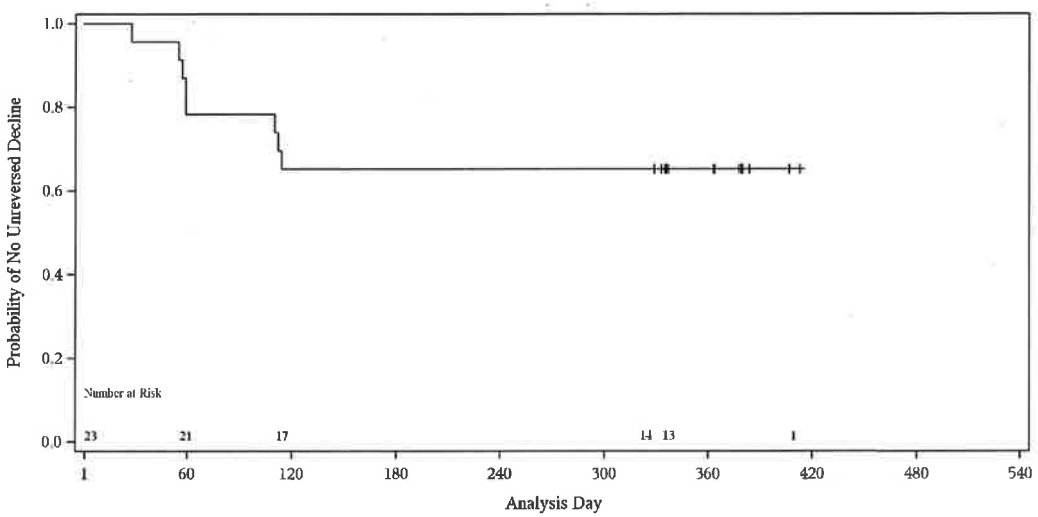
ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.1.2

投与を受けた 23 例中 15 例（65%）で、治療期間中に ML 尺度に 1 点の不可逆的低下が見られなかった（不変又は改善）。自然経過患者では、48 週間あたりに 2 点の速度で ML 尺度が低下すると想定された。そのため、自然経過患者で 1 点の不可逆的低下が見られないレスポンダーの割合は 25%と仮定した。治療被験者のレスポンダーの割合は、自然経過患者の割合を有意に上回った（$p < 0.0001$）。

主要解析に対する事前に定めた感度解析では、試験期間を通じて ML 尺度が 6 点のままであった被験者、300 mg ベースラインの ML 尺度が 2 点以下であった被験者、又は固定用量投与期終了前に試験を中止した場合についてはデータを補完した被験者を除外した。治療被験者集団でのレスポンダーの割合は、自然経過患者集団でのレスポンダーの割合の期待値である 50%と比較して、有意に高かった（82%～87%、$p = 0.0002$～0.0038）。

追加の有効性解析として、ITT 集団に対し、ML 尺度について 300 mg ベースラインからの変化について Time-to-Event（TTE）解析を実施した。「不可逆的低下」は、300 mg ベースラインと比較して低下し、最終評価時点までに 300 mg ベースライン値まで回復しないものと定義した。ML 尺度の最初の不可逆的低下との時間的関係を 300 mg 投与期の ITT 集団を対象とした Kaplan-Meier 曲線で示す（図 2.5.4.2-1）。

図 2.5.4.2-1 ML 尺度による評価で最初の不可逆的低下が見られるまでの時間：Kaplan-Meier 曲線（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）



ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
Day 1 は 300 mg 初回投与日
出典：190-201 試験総括報告書 Figure 11.4.1.1.1.1

23 例中 8 例で 300 mg 投与期に不可逆的スコア低下が見られた。残りの 15 例は 300 mg 投与期を通じて、スコアが不変又は改善した。8 例に見られた不可逆的スコア低下は、いずれも試験開始後 16 週までに生じたものであった。その後、2 回目の不可逆的スコア低下が見られたのは 8 例中 3 例のみであった。残りの 5 例は、ML 尺度の最初のスコア低下後に、疾患が安定化した。初期にスコア低下が多いのは、治療効果が最大となるまでに時間がかかためと考えられる。最大効果を達成後は、試験期間を通じて ML 尺度の低下はほとんど見られなかった。

スロープ解析

レスポンダー解析に加えて、48 週間あたりの値として換算した ML 尺度の低下率を算出した。本解析では変化率ではなく低下率を評価したため、値が大きいほど経時的に臨床状態が急激に悪化することを意味している。

ITT 集団（23 例）に対するスロープ解析では、BMN 190 300 mg 投与を 14 日間隔で 48 週間受けた被験者での ML 尺度の低下率の平均値は、自然経過患者の低下率である 48 週間あたり 2.0 点と比較して、統計学的に有意に改善（機能低下を抑制）することが示された（$p < 0.0001$）。低下率の平均値（95%信頼区間）は、48 週間あたり 0.40（0.05～0.75）点であり、中央値は 0.00 点であった。レスポンダー解析と同様、事前に定めた感度解析により主要スロープ解析が裏付けられた（いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.5.4.2-3 48 週間あたりの ML 尺度の低下率（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

低下率（48 週間あたりのスコアの変化量）	登録時点				全体	両側 P 値
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg		
	コホート 1 30 mg	コホート 2 100 mg	コホート 3 300 mg			
被験者数	3	3*	3	14	23*	< 0.0001
平均値（SD）	0.00 (0.000)	-0.00 (0.783)	-0.29 (0.510)	0.71 (0.826)	0.40 (0.809)	
中央値	0.00	0.00	0.00	0.49	0.00	
最小値, 最大値	0.00, 0.00	-0.79, 0.78	-0.88, 0.00	0.00, 2.02	-0.88, 2.02	
95%信頼区間	0.00, 0.00	-1.95, 1.94	-1.56, 0.97	0.24, 1.19	0.05, 0.75	

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、SD：標準偏差
正の値は臨床的機能低下、負の値は臨床的機能改善を示す。
被験者ごとの 48 週間あたりの低下率を「ベースライン時の ML 尺度 − 最終評価時の ML 尺度）/（48 週単位での時間経過）」により推定した。
両側 t 検定により求められた P 値（帰無仮説 H_0：低下率が 2.0 点低下／48 週に対し、対立仮説 H_1：低下率が 2.0 点低下／48 週でない）
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.2.1.1

300 mg ベースラインからの変化量

被験者の半数以上は、疾患に伴う負荷が既に高い状態で 300 mg ベースライン評価を受けており、23 例中 14 例（61%）で 300 mg ベースラインスコアが 3 点以下であった。自然経過患者の低下率は 48 週間あたり 2.0 点であるのに対し、190-201 試験の被験者の半数以上（23 例中 15 例）では 300 mg 投与期に機能の低下が全く認められなかった。2 例で治療期間中に改善が見られた。23 例中 8 例で疾患進行が見られた。5 例は 1 点低下、3 例は 2 点低下であった。全体として、自然経過患者で推定される 2 点低下よりも転帰が良好であった被験者は 23 例中 20 例（87%）であった。被験者の ML 尺度の成績は、300 mg ベースラインでのスコアとは無関係であった。そのため、ベースラインでのスコアは、300 mg 投与期間での ML 尺度のスコア低下の確率を予測する因子ではなかった。

平均では、ITT 集団の 300 mg ベースライン時点での言語尺度は運動尺度よりも低かった（50% 超の被験者で言語尺度が 0 点又は 1 点）。しかし、被験者の半数以上では、各下位尺度の機能が 300 mg ベースラインから最終評価時点まで安定しており、言語尺度は 3 例で最終評価時に機能改善が見られた。一方の下位尺度が、もう一方の下位尺度よりも ML 尺度解析の結果に影響を及ぼしていることを示す明らかな根拠は認められなかった。

MLV 尺度及び総合 CLN2 尺度解析

上記の低下率の統計解析に加えて、ML 尺度（及び 0〜9 点 MLV 尺度並びに 0〜12 点総合 CLN2 尺度）について要約統計量を算出した。ITT 集団における ML 尺度、MLV 尺度、及び総合 CLN2

尺度の試験完了時点での 300 mg ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）を表 2.5.4.2-4 に示す。

表 2.5.4.2-4 改良 CLN2 臨床評価尺度におけるスコア平均値及び中央値（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

尺度	ML 尺度	MLV 尺度	総合 CLN2 尺度
スコア範囲（点）	0～6	0～9	0～12
被験者数	23*	23*	23*
平均値（300 mg ベースライン）[a]	3.5 (1.20)	6.3 (1.34)	8.0 (1.83)
平均値（試験完了時）[a]	3.1 (1.41)	5.7 (1.72)	7.8 (2.21)
中央値（試験完了時）	3.0	6.0	8.0
300 mg ベースラインからの平均値の変化量[a]	-0.4 (0.84)	-0.7 (1.07)	-0.2 (2.01)
300 mg ベースラインからの中央値の変化量	0.0	0.0	0.0

CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、MLV：運動・言語・視力、SD：標準偏差
a：平均値（SD）
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 14.2.3.2

ML 尺度については、最終評価時点でのスコアの中央値は 300 mg ベースラインから変化しなかった。スコアの平均値は、300 mg ベースライン時点で 3.5 点、最終評価時点で 3.1 点であった（変化量は−0.4 点）。

0～9 点 MLV 尺度については、最終評価時点でのスコアの中央値は 300 mg ベースラインから変化しなかった。最終評価時点でのスコアの平均値の 300 mg ベースラインからの変化量は−0.7 点であった。ML 尺度の平均値の変化量は 0.4 点の低下であったが、解析に視力尺度を追加することでこの臨床的低下幅がわずかに増加した（−0.4 点に対して−0.7 点）。しかし、複合スコアのわずかな低下を加味しても、依然として疾患進行に対する安定化が示されていた。

痙攣発作尺度を MLV 尺度に追加すると、0～12 点の複合尺度である総合 CLN2 尺度となる。総合 CLN2 尺度については、最終評価時点でのスコアの中央値は 300 mg ベースラインから変化しなかった。スコアの平均値は、300 mg ベースライン時点で 8.0 点、最終評価時点で 7.8 点であった（変化量は−0.2 点）。これらのデータから、300 mg 投与期に痙攣発作尺度が改善すること、及び視力尺度追加時に見られたわずかな低下が、痙攣発作尺度の追加により緩和されることが示唆された。痙攣発作は、190-201/202 試験で多く報告された有害事象であったが（2.7.4 項参照）、有効性データからは、14 日間隔 BMN 190 300 mg 投与により CLN2 の主要な症状の一つである痙攣発作が悪化することはないように思われた。視力及び痙攣発作の下位尺度を追加した結果、CLN2 における臨床的低下の抑制は、特定の下位尺度に対するものではなく、下位尺度全体にわたって幅広く発揮されることが示された。

2.5.4.2.1.2 190-202 試験

190-202 試験中間有効性結果は、データカットオフ（2016 年 11 月 1 日）までに 190-202 試験に登録された23 例のデータと、190-201 試験の完全なデータセットを統合したものである。
190-201 試験に登録された日本人[redacted]性被験者（被験者番号[redacted]-1004）は、190-201 試験を完了後、190-202 試験に移行した。

全体として、190-202 試験で 14 日間隔 BMN 190 300 mg に追加曝露したときの有効性の結果は 190-201 試験の結果を裏付けるものであり、治療効果の持続性を示していた。

レスポンダー解析

190-202 試験の ITT 集団（23 例）には 190-201 試験と同じ被験者が含まれた。

190-202 試験のデータカットオフ時点で、300 mg 投与期での ML 尺度に基づくレスポンダーの割合は、自然経過患者で予測された割合である 50%を統計学的に有意に上回り、23 例中 20 例（87%）がレスポンダーの定義（すなわち、48 週の時点で ML 尺度に 2 点以上の不可逆的低下が見られない、又は 0 点とならない）を満たした（p = 0.0002、正確二項検定、有意水準片側 2.5%）。95%信頼区間の下限値は 66%であり、これも自然経過患者で予測された割合を大きく上回った。

運動及び言語の各下位尺度のレスポンダーの割合は 190-201 試験と同様であり、300 mg 投与期では運動尺度で 52%、言語尺度で 74%であった。

190-201 試験では、300 mg 投与開始後 120 日までに 8 例で ML 尺度の 1 点の不可逆的低下が見られた。投与開始後 120 日より後は、曲線は 48 週間の投与期間が完了するまで平坦に推移した。この解析を 190-202 試験の更に長期の投与期間について再度行ったところ（図 2.7.6.3-1）、投与開始後 97 週時点で 1 点の不可逆的低下を示した被験者の予測された割合は 0.48 であり、97 週時点における 1 点の不可逆的低下のレスポンダー解析と同様であった。最初の 120 日間で 1 点の不可逆的低下を認めた 8 例中 3 例では、2 点の不可逆的低下又は 0 点へ進行した。ML 尺度の 1 点の不可逆的低下の確率は、第 172 日まで（25 週）は 0.35、第 340 日まで（49 週）は 0.35、第 512 日まで（72 週）は 0.39、第 679 日（97 週）までは 0.48 であった。

190-202 試験の最終評価時点まで拡大した TTE 解析では、2 点の不可逆的低下が投与開始後 96 週直後に 1 件見られた。97 週時点までの 2 点の不可逆的低下の確率は 0.13 であり、主要レスポンダー解析で得られた結果と同様であった。

スロープ解析

ITT 集団（23 例）での ML 尺度のスロープ解析では、1 年間を超える期間（190-201/202 試験あわせて最大 145 週間）の 14 日間隔 BMN 190 300 mg 投与により、ML 尺度低下率が、自然経過

患者の低下率である 48 週間あたり 2.0 点と比較して、統計学的に有意に改善することが示された（$p < 0.0001$）。低下率の平均値は、48 週間あたり 0.27 点であり、中央値は 0.34 点であった（表 2.5.4.2-5）。これは、190-201 試験で見られた低下率の平均値（0.40 点/48 週間）よりも改善していた。上記と同様に、複数の感度解析によりこの結果が裏付けられた（いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.5.4.2-5 ML 尺度：低下率（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

48 週間あたりの低下率（点）	全体 (N = 23*)	両側 P 値
被験者数	23*	< 0.0001
平均値（SD）	0.27 (0.350)	
中央値	0.34	
最小値, 最大値	-0.35, 1.00	
95%信頼区間	0.12, 0.42	

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、SD：標準偏差
正の値は臨床的機能低下、負の値は臨床的機能改善を示す。
48 週間あたり低下率を「(ベースライン時の ML 尺度 − 最終評価時の ML 尺度) / (48 週間単位での時間経過)」により推定した。
両側 t 検定（帰無仮説 H_0：48 週間あたり低下率が 2.0 点に等しい、対立仮説 H_1：48 週間あたり低下率が 2.0 点に等しくない）により算出した P 値。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 11.4.1.2.1.1

300 mg ベースラインからの変化量

23 例中 10 例（43%）で 190-201/202 試験の 300 mg 投与期間中に ML 尺度の低下が見られなかった（190-202 試験に登録された 23 例の投与期間は、いずれも 96 週間超であった）。ML 尺度の低下が見られなかった 10 例中 1 例（4%）で改善が認められた。残りの 13 例のうち 10 例では 300 mg 投与期間中に 1 点低下し、3 例では 2 点低下した。合計で、自然経過集団で推定される 48 週間あたり 2 点低下よりも転帰が良好であった被験者は 23 例中 20 例（87%）であった。

本申請のデータカットオフ時点で、1 例の日本人被験者の ML 尺度は、139 週時点で 2 点であった。本被験者のスクリーニング時及び試験ベースライン時の ML 尺度は 3 点であり、この差は運動尺度が 1 点低下したことによるものであった。日本人被験者に関する叙述の要約は 2.7.6.3.4 項に示した。日本人被験者の結果は ITT 集団全体の結果と同様であった。

2 例（被験者番号 [redacted]-1003 及び [redacted]-1010）ではベースライン ML スコアが 6 点であり、190-201/202 試験期間中に低下は認められなかった。

全体として、ITT 集団における最終評価時点での 300 mg ベースラインからの変化量について、言語尺度の変化が、運動尺度の変化よりもやや良好であった（言語尺度の変化が 0 点又は 1 点であった被験者は 74%であったのに対し、運動尺度の変化が 0 点又は 1 点であった被験者は 52%であった）。しかし、いずれの下位尺度についても、被験者の大半で、300 mg ベースラインから 190-202 試験データカットオフまでの成績が安定していた。特に言語尺度については、2 例

で、本報告のデータカットオフ時点での成績が 300 mg ベースライン時点での成績よりも良好であった。

MLV 尺度及び総合 CLN2 尺度解析

190-202 試験における ML 尺度、MLV 尺度及び総合 CLN2 尺度の投与開始後 97 週時及びデータカットオフ前の最終評価時での 300 mg ベースラインからの変化量について、その平均値と中央値を表 2.5.4.2-6 に要約する。また、比較のため、190-201 試験（49 週時点）での評価終了時点からの変化量の平均値と中央値についても示す。

表 2.5.4.2-6 改良 CLN2 臨床評価尺度におけるスコア平均値及び中央値（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

尺度	ML 尺度	MLV 尺度	総合 CLN2 尺度
スコア範囲（点）	0～6	0～9	0～12
被験者数	23*	23*	23*
平均値（300 mg ベースライン）[a]	3.5 (1.20)	6.3 (1.34)	8.0 (1.83)
平均値（49 週時）[a]	3.0 (1.33)	5.7 (1.58)	7.8 (2.07)
平均値（97 週時）[a]	2.9 (1.55)	5.5 (1.97)	7.9 (2.46)
平均値（最終評価時）[a]	2.8 (1.56)	5.4 (1.99)	7.8 (2.59)
中央値（最終評価時）	3.0	5.0	8.0
300 mg ベースラインからの平均値の変化量[a]	-0.7 (0.78)	-1.0 (1.19)	-0.2 (2.41)
300 mg ベースラインからの中央値の変化量	-1.0	-1.0	0.0

CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、MLV：運動・言語・視力、SD：標準偏差
a：平均値（SD）
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.2.3.1

190-201 試験の終了時点から 190-202 試験のデータカットオフ時点までの変化量は最小限であり、すべての下位尺度にわたり治療効果が持続的であることが示された。

2.5.4.2.2 脳解剖学的パラメータに対する BMN 190 の効果

CLN2 は皮質灰白質容量減少、及びそれに伴う CSF 比率の増加に関連している。疾患進行に関連する脳の構造的及び解剖学的変化を特定の MRI パラメータにより評価した。

表 2.5.4.2-7 では、190-201/202 試験での MRI パラメータの変化量を、脳容量に占める割合として示す。本報告のデータカットオフ前の最終評価時点で、皮質灰白質が脳容量に占める割合は平均で 3.3%しか減少していなかった。これは、190-201 試験で得られた 2.2%の減少と比較して

ほとんど変化していない。脳容量、白質及び皮質灰白質はそれぞれ−4.3%±9.38%、−2.7%±11.98%及び−12.4%±8.71%低下した一方、CSF の割合及び脳全体の見かけの拡散係数（ADC）はそれぞれ 6.4%±16.85%及び 0.02±0.030 mm^2/s 増加した（平均値±SD）。

皮質灰白質の容量と、それが脳容量に占める割合との間で差異が見られたのは、細胞の減少ではなく蓄積物質の減少により生じた容量変化に起因する可能性がある。脳容量は治療期間を通じて減少する。自然経過患者では、容量減少は主に皮質灰白質で生じる（Dyke et al. 2013）。190-201/202 試験では、容量変化は全脳で生じ、被験者集団での皮質灰白質の変化量は−3.3%である。標準データベースでの容量変化によると、4〜12 歳の健康小児集団での皮質灰白質の年間の減少はわずか（1%未満）であることが示唆されている（Brain Development Cooperative Group 2012）。2016 年に報告された CLN2 自然経過試験での長期的な MRI 解析によれば、皮質灰白質容量の減少は 1 年間あたり 14.5%とされているが（Löbel et al 2016）、データの少なさや測定値のばらつきのため明確な結論を導くことはできない。

表 2.5.4.2-7 190-201 試験と 190-202 試験との間の MRI パラメータの比較（190-201/202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	300 mg ベースライン	190-201 試験完了時（固定用量投与期の投与開始後 49 週）	190-202 試験最終評価時	190-201/202 試験最終評価時での変化量	
				300 mg ベースラインとの比較	190-201 試験完了時との比較
被験者数	23*	23*	23*		
脳容量	1104.9 cm^3	1054.5 cm^3	1054.4 cm^3	-4.3%	−0.0%
脳容量に占める CSF 容量の割合	28.0%	30.1%	30.8%	+2.9%	+0.7%
脳容量に占める白質容量の割合	31.1%	31.2%	31.6%	+0.5%	+0.4%
脳容量に占める皮質灰白質容量の割合	40.9%	38.7%	37.6%	-3.3%	-1.1%

CSF：脳脊髄液、MRI：核磁気共鳴画像法
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.2.6.1

ITT 集団の 300 mg 投与期を通じて、300 mg ベースライン時点と 190-202 試験の最終評価時点との間で、脳全体の ADC に 0.02±0.030 mm^2/s の増加が認められた。脳全体の ADC の変化量の範囲は 0.04 mm^2/s 減少から 0.07 mm^2/s 増加であった。

全体として、この解析では、臨床評価尺度と容量減少変化量との間に明らかな相関は見られなかった。MRI パラメータ変化量と CLN2 尺度変化量との間の関係を検証し、又は観察された MRI パラメータ変化量の特性や影響を理解するには、BMN 190 投与について長期にわたる追跡評価が必要であると考えられた。

2.5.4.2.3 BMN 190 の他の評価項目に対する効果

小児用生活の質調査票（PedsQL）評価及び CLN2 関連 QOL 評価の結果は、190-202 試験で入手可能な追加データは限定的であったものの、190-201 試験の結果と概ね一致していた（2.7.6.3 項）。

QOL 評価は PedsQL（Parent Report for Toddlers 及び Family Impact Module）及び CLN2 関連 QOL 評価を用いて実施した。スコアの範囲は 0 から 100 であり、高いスコアほど良好な機能を表す。さらに、190-202 試験では、5 項目の自覚的問題（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、及び不安／ふさぎ込み）をそれぞれ 5 段階で表現する記述方式と、全体的な健康状態の評価を行う EuroQol 視覚的アナログスケール（EQ VAS）の 2 部構成になっている EuroQol 5 項目 5 水準調査票（EQ-5D-5L）評価尺度による評価を実施した。

以降の結果において、97 週時とは 190-202 試験のベースラインから 49 週時点を意味する。

総 PedsQL スコアは、190-201 試験ベースラインから 190-201 試験の最終評価時点までで 2.6 ± 12.16 増加し、約 4.3%の改善であった。190-201/202 試験の全投与期では、21 例（91%）が 97 週時に PedsQL Parent Report for Toddlers の評価を受け、ベースラインから 97 週時までで 5.7 ± 18.88 減少した。

PedsQL の Family Impact Module score は、190-201 試験ベースラインから 190-201 試験の最終評価時点までで 3.7 ± 19.04 増加し、約 6.0%の改善であった。190-201/202 試験の全投与期では、21 例（91%）が 97 週時に PedsQL の Family Impact Module の評価を受け、ベースラインから 97 週時までで 1.1 ± 19.63 減少した。

CLN2 関連 QOL 尺度は、190-201 試験ベースラインから 190-201 試験の最終評価時点までで 8.1 ± 14.33 増加し、約 10.9%の改善であった。190-201/202 試験の全投与期では、21 例（91%）が 97 週時に CLN2 関連 QOL 尺度の評価を受け、ベースラインから 97 週時までで 3.1 ± 14.45 増加した。

EQ-5D-5L 評価尺度は 190-202 試験でのみ評価した。ベースラインは、190-201 試験から 190-202 試験への移行時の最初の観察データとした。ベースライン及び 97 週のデータがある 23 例のうち、ほとんどの被験者はスコアが不変又は改善していた（下位尺度別の内訳は、移動の程度で 18 例、身の回りの管理で 19 例、ふだんの活動で 18 例、痛み／不快感で 16 例、及び不安／ふさぎ込みの下位尺度で 17 例）。

EQ VAS による全体的な健康状態評価は、0 以上 100 以下を範囲とし、0 が最も悪く、100 が最も良好なスコアである。EQ VAS スコアはわずかな低下傾向が認められ、190-201/202 試験移行期から投与開始後 97 週時までに平均で 9.9 点低下した（21 例）。記述内容及び VAS スコアいずれにおいても大幅な低下は見られず、CLN2 評価尺度で見られた安定化と概ね一致していた。

2.5.4.2.4 190-203 試験

本申請のデータカットオフ時点で、CLN2 尺度の評価期間は 13、37、37、及び 37 週までであり、有効性の追跡調査は本試験で限定されていた。1 例（25%）の ML 尺度（0～6 点）はスクリーニング時からベースライン時までで 1 点低下した。ベースラインからデータカットオフ前の最終評価時点までの期間では、3 例（75%）の ML 尺度に変化は見られず、1 例（25%）で 1 点の改善が認められた。運動尺度（3 点）については、最終評価時点までに全 4 例（100%）でベースラインから変化は見られなかった。言語尺度（3 点）については、3 例（75%）ではベースラインから最終評価時点で変化は見られず、1 例（25%）では 1 点の改善が認められた。言語尺度で 1 点の改善が見られた被験者は自閉症を合併しているため、言語尺度の評価が困難であった。

データカットオフ時点の最終評価時までの期間では、運動及び言語尺度はベースラインからの低下は認められなかった。これは 190-201 試験及び 190-202 試験で示された有効性の結果と一致し、BMN 190 治療による運動及び言語尺度の安定化を示唆するものであった。

2.5.4.3 自然経過解析

BioMarin 社は、無治療の CLN2 患者集団における疾患特性及び進行の研究を目的とし、2 つの大規模な自然経過解析を行った。190-901 試験初回報告解析には、ドイツ Hamburg-Eppendorf 大学病院（29 例、縦断的データ）及び米国ニューヨークの WCMC（49 例、横断的データ）が含まれた。190-901 試験初回報告解析は、CLN2 患者集団の自然経過の疾患進行への理解を深めるために、190-201 試験の開始に先立って実施された（2.5.1.8.2.5 参照）。補遺報告では、ハンブルグコホート（41 例）及びヴェローナコホート（8 例）からなる 49 例を対象とし、本申請を目的とした自然経過データの追加情報を提供するために実施した。

2.5.4.3.1 190-901 試験補遺解析

セロイドリポフスチン症の定量的機能低下についての理解を深めるため、欧州を基盤とするレジストリが構築され、複数の臨床施設から臨床データが収集され、解析された。この新たな共同研究のデータベース（DEM-CHILD）は、標準化され調和性の高い様式で臨床的データ、遺伝的データ、及びバイオマーカーデータを収集し、解析することを意図した憲章により組織化された専門医療施設の医師からなるコンソーシアムにより構築された。DEM-CHILD は拠点とするハンブルグで管理されているが、現在は複数の施設及び国から情報を収集している。この新たな DEM-CHILD データベースにより、定量的臨床評価で解析可能な患者数は、190-901 試験初回報告で対象とした患者 29 例よりも増加した。

DEM-CHILD データベースには CLN2 患者 69 例が含まれ、うち 58 例はハンブルグ施設で、11 例はヴェローナ施設で評価された。この全患者に対して複数の選別条件を用いて、190-201 試験と比較可能な集団を抽出した。無治療比較群としての条件は、HML 尺度を 6 箇月以上隔てて

複数回評価している患者とした。また、試験の適格基準と合致させるため、患者は36箇月齢以上でHML尺度評価を2回以上受け、少なくとも1回のスコアが3点以上でなければならないとした。

190-901試験初回解析報告では、ハンブルグ施設の29例が対象となった。この29例のうち26例は190-901試験補遺報告で評価可能集団の対象となった。残りの3例は、上述の評価可能集団の選別基準に合致しなかった。

最初の始点／終点アルゴリズムを使用した190-901試験補遺報告では、全体のHML尺度低下率(190-201試験に標準化させるために48週間あたりの点とする)(平均値 ± SD)は2.02 ± 0.971点であった(95%信頼区間:1.74～2.30点、中央値:1.95点、第1～第3四分位範囲:1.32～2.64)。また、線形回帰モデルにより推定したHML尺度の低下率(平均値 ± SD)は2.02 ± 0.979点であった。これらの結果を検定するに当たり使用した追加の方法では、HML尺度の低下率の一貫した結果が得られ、信頼区間の幅も小さかった。その他、各患者の低下率のスロープ解析などの追加解析の結果も、主要解析の結果を裏付けた。

ハンブルグコホート及びヴェローナコホートを併合した49例を対象とした190-901試験補遺解析は、ハンブルグコホート(29例)を対象とする190-901試験初回解析で得られた低下率に基づく結論を裏づけ、拡充させるものである。

本解析は190-201/202試験と同様の適格基準を用いているため、解析プールは疾患を代表する年齢、臨床評価のスコア及び種類からなる、臨床試験集団との比較に最適な自然経過集団であった。人口統計学的特性、診断時の臨床症状及び特徴は、既に公表したハンブルグコホートの報告(Steinfeld et al. 2002)と一貫しているのみならず、複数の公表された独立コホートの記述的分析とも一貫していた(Warrier et al. 2013、Kohan et al. 2013、Perez-Poyato et al. 2013、Santorelli et al. 2013、Nickel et al. 2018)。

2.5.4.4 自然経過集団との比較

14日間隔BMN 190 300 mg投与の効果を評価するための有効性の統合比較として、190-201/202試験の治療被験者と190-901試験補遺報告の評価可能な自然経過患者集団(49例)との間で転帰を比較した。

ISE解析の統計解析手法は2.5.4.1.3項、2.7.3.1.2項、及びISE統計解析計画書(5.3.5.3.1項)に要約した。

2.5.4.4.1 1:1マッチング集団でのレスポンダー解析

ベースラインML/HML尺度を一致させ、ベースライン時年齢を近づける方法により、190-201/202試験の被験者をそれぞれ、重複しない190-901試験患者1例とマッチングさせた。190-201/202試験ITT集団23例中21例は、このアルゴリズムの条件下でマッチングすることが可能であった(2例はマッチングすることができなかった)。

レスポンダーの割合は、低下率を二値変数化した上で算出した。すなわち、ML/HML 尺度の低下率が 48 週間あたり 2 点未満の患者又は被験者をレスポンダーとみなし、2 点以上であれば非レスポンダーとみなした。解析期間は、300 mg ベースラインを起点に算出した。また、このマッチング解析に含める 190-901 試験患者の経過観察評価結果は、マッチングした 190-201/202 試験被験者の全 300 mg 投与期間を超えない範囲での最長期間までに得られた評価結果とした。

ML/HML 尺度（すなわち、190-201/202 試験被験者では ML 尺度、190-901 試験患者では HML 尺度）を二値変数化した上で、300 mg 投与期について 1：1 マッチング集団を対象に行ったスロープレスポンダー解析の結果を表 2.5.4.4-1 に示す。

表 2.5.4.4-1 ML/HML 尺度：1：1 マッチングに基づくレスポンダーの推定割合（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：マッチング集団、300 mg 投与期）

	190-901 試験 (N = 21)	190-201/202 試験 (N = 21)	割合の差	両側 P 値
レスポンダー（低下率 2 点未満）	10 (48%)	21 (100%)	52%	0.0002
非レスポンダー（低下率 2 点以上）	11 (52%)	0		

HML：ハンブルグ運動・言語、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
推定：被験者内スロープ推定法（2 点未満か 2 点以上かによりカテゴリー化）
検定：Fisher 正確検定
マッチング条件は、ベースライン ML/HML 尺度が一致し、月齢差が 12 箇月以下であることとした。
出典：ISE Table 3.1.1

190-201/202 試験 ITT 集団のレスポンダーの推定割合は 100%（21 例中 21 例）であった。190-901 試験マッチング集団のレスポンダーの推定割合は 48%（21 例中 10 例）であった。レスポンダーの割合の推定差は 52%であった（p = 0.0002）。

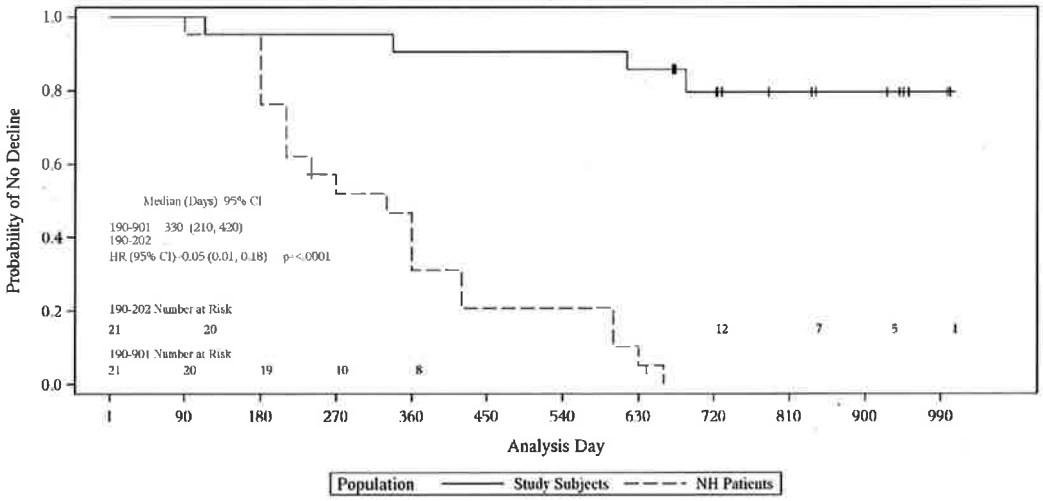
この結果を裏付けるため、補助的シミュレーションを実施した。1000 回反復マッチングでのレスポンダーの割合の推定差の平均値は 58.7%であり、統計学的有意差検定（片側）では $p < 0.001$ であった（ISE Table 1.1.1）。また、190-201/202 試験の治療被験者でのレスポンダーの割合は 1000 回反復マッチングのすべてにおいて 100%となった一方、自然経過患者でのレスポンダーの割合は（1000 回反復マッチングのうち）最大で 47.6%に留まり、190-901 試験結果の半数（25～75 パーセンタイル）はレスポンダー割合 40%の周辺に密に分布していた（38.1%～42.9%）。

事前に定めた感度解析（190-201/202 試験 ITT 集団サブ解析集団を対象に実施、又は異なるマッチングアルゴリズムを用いて実施）は、いずれも治療被験者と自然経過患者との間でレスポンダーに統計学的に有意な差があるとする主要解析の結果を裏付けるものであった（p = 0.0002～0.0004）（ISE Table 3.1.2、Table 3.1.3、Table 3.1.8）。個別の下位尺度に着目すると、1：1 マッチングを用いた場合のレスポンダーの割合の差は、運動尺度では 48%（p = 0.0005）であり、言語尺度では 60%（$p < 0.0001$）であった（ISE Table 3.1.4、Table 3.1.5）。

TTE 解析（Kaplan-Meier 曲線）

ML/HML 尺度の最初の 1 点及び 2 点の不可逆的低下までの時間を示す Kaplan-Meier 曲線を、1：1 マッチングアルゴリズムに基づいて作成した。図 2.5.4.4-1 では、300 mg 投与期 ITT 集団での最初の 2 点の不可逆的低下又は 0 点までの時間を、190-201/202 試験の被験者（実線）と、1：1 マッチングした 190-901 試験患者対照（点線）との比較で示す。

図 2.5.4.4-1 Kaplan-Meier 曲線：1：1 マッチングに基づく ML/HML 尺度の最初の 2 点の不可逆的低下又は 0 点となるまでの時間
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：マッチング集団、300 mg 投与期）



HML：ハンブルグ運動・言語、HR：ハザード比、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
注：不可逆的低下とは、最終評価の時点でベースライン値（又はそれよりも良好な状態）まで回復しなかったスコア低下を指す。
出典：ISE Figure 3.2.2

Kaplan-Meier 曲線から、190-201/202 試験の 300 mg 投与期間と同程度の期間において、治療被験者での 2 点の不可逆的低下までの時間は自然経過患者よりも遅いことが明らかにされた。ハザード比を、ベースライン ML/HML 尺度、性別及び年齢で調整した Cox 比例ハザードモデルにより推定した。本解析によるハザード比は 0.05（$p < 0.0001$）であり、95%信頼区間は 0.01～0.18 であった。試験のいずれの時点においても、190-901 試験患者での 2 点の不可逆的低下の生じやすさは、190-201/202 試験治療被験者と比較して 20 倍高かった。上記と同様の補助的な感度解析では、主要解析と同様のハザード比が得られた（ISE Figure 3.2.3）。

1 点の不可逆的低下までの時間の Kaplan-Meier 曲線でも、190-201/202 試験の 300 mg 投与期間と同程度の期間において、同様の差が認められた（ISE Figure 3.2.1）。1 点の不可逆的低下までの時間のハザード比は 0.36（$p = 0.0109$）であり、95%信頼区間は 0.16～0.79 であった。これは、190-901 試験の自然経過患者での 1 点の不可逆的低下の生じやすさが、190-201/202 試験治療被験者と比較して 2.8 倍高かったことを示している。

補足的な Kaplan-Meier 解析を、マッチングを行っていない 190-201/202 試験 ITT 集団を用いて行った。その結果、190-201/202 試験治療被験者では 2 点の不可逆的低下がほとんど見られなかったのに対し、190-901 試験集団ではベースライン HML 尺度によらず全患者で疾患がほぼ同じ速度で進行することが示された（ISE Figure 3.2.7a、Figure 3.2.8、Figure 3.2.9）。1 点の不可逆的低下に着目した TTE 解析（ISE Figure 3.2.5、Figure 3.2.5a、Figure 3.2.6）も、主要解析を裏付けるものであった。

2.5.4.4.2 CLN2 評価尺度低下率（スロープ）解析

190-201 試験及び 190-202 試験で実施した解析と同様に、レスポンダー解析に加え、様々な CLN2 評価尺度（ML/HML、MLV/ハンブルグ運動・言語・視力［HMLV］、並びに運動及び言語の各下位尺度）の低下率に着目した解析を行った。

1：1 マッチングペアでの低下率解析

ML/HML 尺度並びに運動及び言語の各下位尺度に 1：1 マッチングアルゴリズムを用いて 48 週間あたりの低下率を算出した。ML/HML 尺度の低下率は、190-901 試験患者では 2.03 ± 1.241 点、190-201/202 試験被験者では 0.28 ± 0.361 点であり、その差は 1.76 点であった（$p < 0.0001$）（表 2.5.4.4-2）。低下率の中央値は、190-901 試験患者では 2.04 点、190-201/202 試験被験者では 0.35 点であった。低下率の 95%信頼区間は、190-201/202 試験集団（0.11～0.44 点）と 190-901 試験集団（1.47～2.60 点）との間で、重なっていなかった。

表 2.5.4.4-2 ML/HML 尺度：1：1 マッチングに基づく低下率
—ベースライン ML 尺度、月齢差 12 箇月以下でマッチング—
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：マッチング集団、300 mg 投与期）

低下率（点/48 週間）	190-901 試験	190-201/202 試験	差（901 試験−201/202 試験）	P 値
被験者数	21	21		
平均値（SD）	2.03 (1.241)	0.28 (0.361)	1.76	< 0.0001
（SE）			(0.282)	
中央値	2.04	0.35		
25, 75 パーセンタイル	1.16, 2.64	0.00, 0.46		
最小値, 最大値	0.00, 4.98	-0.35, 1.00		
95%信頼区間	1.47, 2.60	0.11, 0.44	1.17, 2.34	

HML：ハンブルグ運動・言語、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、SD：標準偏差、SE：標準誤差
正の値は臨床的機能低下、負の値は臨床的機能改善を示す。
低下率は、各被験者内で、ML/HML 尺度低下の始点と終点とを結ぶ直線のスロープとして推定した。
検定は、不等分散を考慮して Satterthwaite 近似法を用いた 2 サンプル t 検定に基づいた。
平均値の信頼区間は t 分布に基づいた。差の信頼区間は Satterthwaite 近似法を用いた。マッチングはベースライン時年齢及び ML/HML 尺度に基づいた。
出典：ISE Table 1.1.3

事前に定めた感度解析（異なるサブ解析集団及び異なるマッチングアルゴリズムを使用）により、治療被験者と自然経過患者との間でML/HML尺度の低下率に統計学的に有意な差があるとする1：1マッチングITT集団でのスロープ解析の結果が裏付けられた（p値の範囲はすべて＜0.0001）（ISE Table 1.1.2、Table 1.1.4、Table 1.1.7.2）。

ML/HML尺度の低下率と同様に、運動及び言語の各下位尺度の低下率の試験間差から、190-901試験の自然経過患者と比較して190-201/202試験治療被験者の成績が良好であることが示された。運動尺度の48週間あたり低下率の試験間差の平均値（SE）（以下同様）は0.82（0.210）点（p＝0.0008）であった。また、言語尺度の48週間あたり低下率の試験間差は1.05（0.196）点（p＜0.0001）であった（ISE Table 1.3.1、Table 1.3.2）。

マッチングによらないML尺度低下率

ML尺度低下率解析を、マッチングを行っていない190-201/202試験有効性解析対象集団（ML尺度が6点のまま不変であったITT集団の2例を除外した21例）及び190-901試験評価可能集団（42例）に対しても行った（表 2.5.4.4-3）。190-901試験評価可能集団での48週間あたり低下率は、2.12±0.983点であった。190-201/202試験有効性解析対象集団での48週間あたり低下率は、190-202試験総括報告書の有効性の結果の考察（2.5.4.2.1.2項を参照）に記載したとおり0.29±0.356点であった。2つの低下率の差は1.82点であった（p＜0.0001）。

いずれの感度解析も、190-201/202試験有効性解析対象集団と190-901試験評価可能集団との間で、低下率の平均値に統計学的に有意な差があることを裏付けるものであった（いずれの解析でもp＜0.0001）（ISE Table 1.1.7、Table 1.1.8、Table 1.1.9、Table 1.1.11）。また、190-901試験評価可能集団及び190-201/202試験有効性解析対象集団に対し、ML/HML低下率の感度解析として行ったランダムスロープ／切片モデル解析は、主要なスロープ解析を裏付けるものであった［治療間差は1.68点（p＜0.0001）］（ISE Table 1.1.12）。

表 2.5.4.4-3 ML/HML 尺度：低下率
（190-201/202 試験：有効性解析対象集団、190-901 試験：評価可能患者、300 mg 投与期）

低下率（点/48 週間）	190-901 試験	190-201/202 試験	差（901 試験−201/202 試験）	両側 P 値
被験者数	42	21*		
平均値（SD）	2.12 (0.983)	0.29 (0.356)	1.82	< 0.0001
（SE）			(0.222)	
中央値	2.08	0.35		
25, 75 パーセンタイル	1.40, 2.80	0.00, 0.46		
最小値, 最大値	0.00, 4.27	-0.35, 1.00		
95%信頼区間	1.81, 2.42	0.13, 0.46	1.48, 2.16	

HML：ハンブルグ運動・言語、ML：運動・言語、SD：標準偏差、SE：標準誤差
正の値は臨床的機能低下、負の値は臨床的機能改善を示す。
推定：始点／終点による被験者内スロープ推定法（190-901 試験のベースライン＝中間点）
ベースライン ML 尺度が 6 点であり、試験期間中低下が認められなかった 190-201/202 試験の 2 例は解析から除外した。
低下率は、各被験者内で、ML/HML 尺度低下の始点と終点とを結ぶ直線のスロープとして推定した。
検定は、不等分散を考慮して Satterthwaite 近似法を用いた 2 サンプル t 検定に基づいた。
信頼区間は t 分布に基づいた。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：ISE Table 1.1.6

1：1 マッチング集団と同様に、運動及び言語の各下位尺度に着目した低下率解析を実施した。いずれの下位尺度についても、190-201/202 試験治療被験者での低下率の平均値は、190-901 試験自然経過患者よりも統計学的に有意に低かった（運動及び言語の各下位尺度とも $p < 0.0001$）。いずれの下位尺度についても、中央値はベースラインから低下しなかった（ISE Table 1.3.3、Table 1.3.4）。

MLV/HMLV 尺度（0〜9 点）に対し、マッチングによらない低下率解析も行った。MLV/HMLV 尺度の 48 週間あたり低下率（平均値 ± SD）は、190-901 試験評価可能集団では 2.18 ± 1.155 点であったのに対し、190-201/202 試験有効性解析対象集団では 0.45 ± 0.537 点であった。試験間差は 1.73 点（$p < 0.0001$）であった（ISE Table 1.2.1）。MLV/HMLV 尺度（0〜9 点）に対して行ったランダムスロープ／切片モデル解析は、当該尺度の主要解析を裏付けるものであった［治療間差は 48 週間あたり 1.65 点（$p < 0.0001$）］（ISE Table 1.2.3）。

ML/HML 尺度の変化率解析では（表 2.5.4.4-3）、低下率の平均値は 190-901 試験評価可能患者で 2.12 点であったのに対し、190-201/202 試験有効性解析対象集団では 0.29 点であった。視力尺度を解析に追加したことで、190-901 試験の低下率が 0.06 点増加、190-201/202 試験の低下率が 0.16 点増加した。本解析では、治療被験者と自然経過患者との間で、視力尺度にほとんど差が見られなかった。上述のとおり、CLN2 に伴う視力喪失は、中央視力（視索、視覚経路、外側膝状体、及び後頭皮質）及び周辺視力（網膜及び視神経）の両方が関与するため、BMN 190 が視力に及ぼす効果は不明である。CLN2 小児のほとんどで、視力低下が運動及び言語の機能低下よりも遅れて認められる。ただし、特記すべき点として、治療被験者での MLV/HMLV 全体の低下率は、自然経過患者と比べて非常に優れていた（2.18 に対し 0.45）。

0～12 点総合 CLN2 評価尺度（MLV/HMLV 尺度に 0～3 点の痙攣発作尺度を追加したもの）については、マッチングによらない低下率解析を行わなかった。痙攣発作尺度は低下率が線形にならないと予測された。これは、痙攣発作発現のタイミングは、ばらつきが大きいことによるものである。このばらつきの一因として、抗てんかん薬レジメンの変更などの患者ケアによる影響が考えられる。

2.5.4.4.3 多対一マッチング解析—ML/HML 経時的変化

多対一マッチングでは、ベースライン ML 尺度に基づいて、自然経過患者複数例を各治療被験者にマッチングした。

図 2.5.4.4-2（バブルプロット）では、多対一マッチングした各自然経過患者の追跡評価終了時点でのベースラインからの変化量を各治療被験者と比較したときの分布を示す。バブル（円）の大きさは、その変化量でのマッチングした自然経過患者数を示す。

被験者番号[redacted]-1001（図2.5.4.4-2）を例とすると、このバブルプロットは、当該被験者の190-201試験300 mg ベースラインでのML 尺度が 3 点であることを示している（Y 軸上の BL＝3）。190-202 試験のデータカットオフ時点で、当該被験者のML 尺度は 3 点のままであり、ベースラインからの変化量は0 点であった（ML 尺度が低下した場合、色の濃い四角が、ベースラインを示す縦線から左に移動）。被験者番号[redacted]-1001 とML 尺度の経時的変化を比較できるマッチ患者は26 例であった。

当該被験者が 190-201/202 試験で BMN 190 300 mg 投与を受けた期間（190-901 試験のベースライン ML 尺度評価から起算）と同一期間での、マッチングした自然経過患者 26 例の成績は以下のとおりであった。

- マッチ患者 0 例で、HML 尺度が 3 点のまま（治療被験者と成績が同じ）
- マッチ患者 1 例で、成績が治療被験者よりも 1 点不良（3 点から 2 点に低下）
- マッチ患者 3 例で、成績が治療被験者よりも 2 点不良（3 点から 1 点に低下）
- マッチ患者 22 例で、成績が治療被験者よりも 3 点不良（3 点から 0 点に低下）

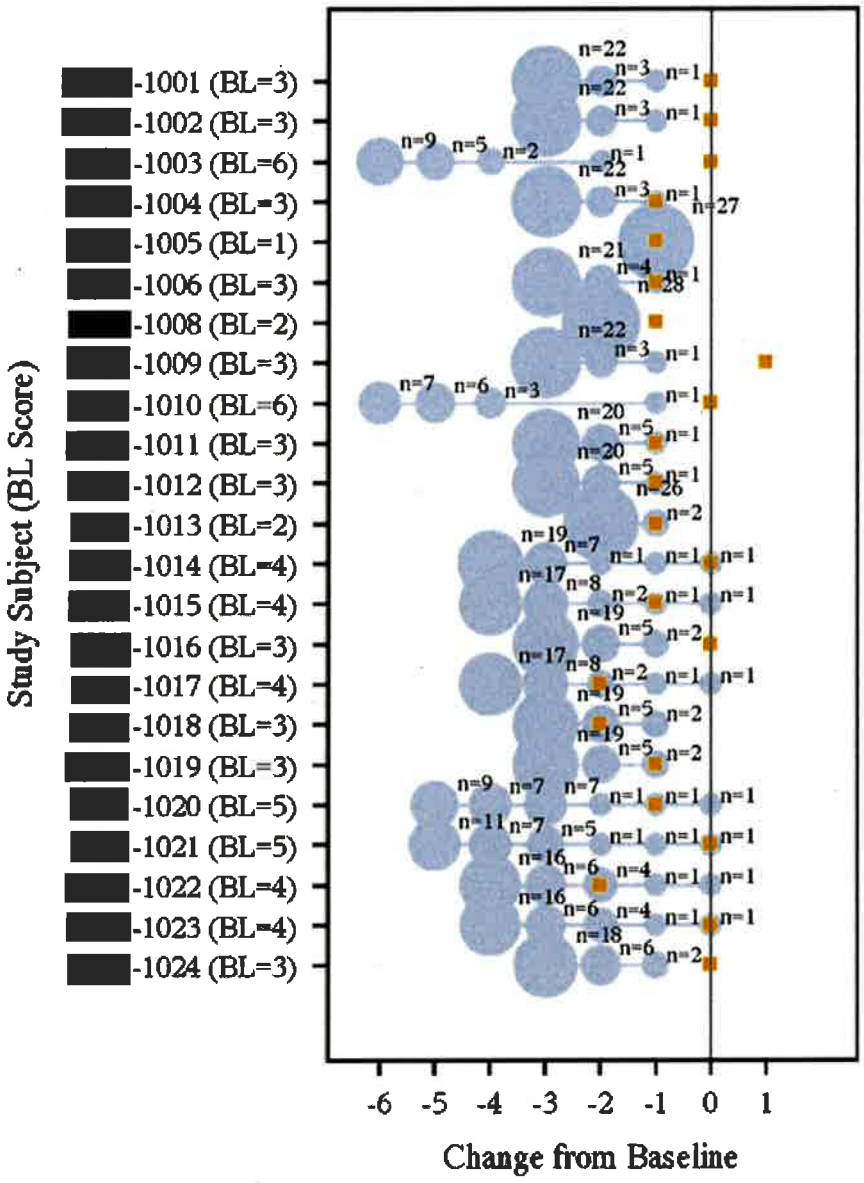
全体として、ベースラインML 尺度のみによりマッチングを行った場合、被験者番号[redacted]-1001 の成績は、自然経過マッチ患者全26 例よりも良好であった。

このバブルプロットを用いて、190-201/202 試験の ITT 被験者 23 例をそれぞれのマッチ患者と比較検討したところ、一部の自然経過マッチ患者では成績が治療被験者よりも良好であった一方で、自然経過マッチ患者の大部分では成績が治療被験者よりも不良であった。成績不良な自然経過マッチ患者数と比較して、成績良好な自然経過マッチ患者数の方が多かった被験者は見られなかった。

多対一マッチングアルゴリズムを用いて、ML/HML 尺度のベースラインからの変化量の平均値を週別に評価する解析も行った。本解析では、各 190-201/202 試験の被験者とマッチングした

190-901 試験患者の各グループについて、各評価時点でのベースラインからの変化量の平均値を算出した。このマッチングした 190-901 試験患者グループの平均値を 190-201/202 試験の被験者のベースラインからの変化量と比較した。ベースラインでの ML/HML 尺度の平均値は、両グループとも 3.5 点であった（ISE Table 2.1.5）。48 週間後では、190-901 試験でのベースラインからの変化量の平均値 ± SD（以下同様）は−2.1 ± 0.34 点であったが、190-201/202 試験治療被験者での低下はわずか−0.4 ± 0.79 点であった。72 週間後では、190-201/202 試験集団での低下は−0.5 ± 0.89 点であったのに対し、190-901 試験での低下は−2.7 ± 0.56 点に増加した。96 週間後では、190-201/202 試験での低下は−0.6 ± 0.80 点であり、190-901 試験での低下は−2.9 ± 0.72 点であった。ML/HML 尺度 + 年齢（ISE Table 2.1.6）及び ML/HML 尺度 + 遺伝子型（ISE Table 2.1.7）を多対一マッチング基準として用いて、同様の解析を実施した。各時点での変化の幅や方向性は、ML/HML 尺度のみをマッチング基準として用いた場合と同様であった。

図 2.5.4.4-2 ML 尺度の 300 mg ベースラインからの変化
—190-901 試験マッチ患者との比較—
（ベースライン ML 尺度でマッチング）
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能患者、300 mg 投与期）



HML：ハンブルグ運動・言語、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
四角は、190-201/202 試験の被験者での ML 尺度のベースラインからの変化量を示す。円は、190-901 試験患者での HML 尺度のベースラインからの変化量を示す。円の大きさは、HML 尺度のベースラインからの変化量に応じた 190-901 試験患者の数を示す。
日本人被験者：[redacted]-1004
出典：ISE Figure 4.1.4

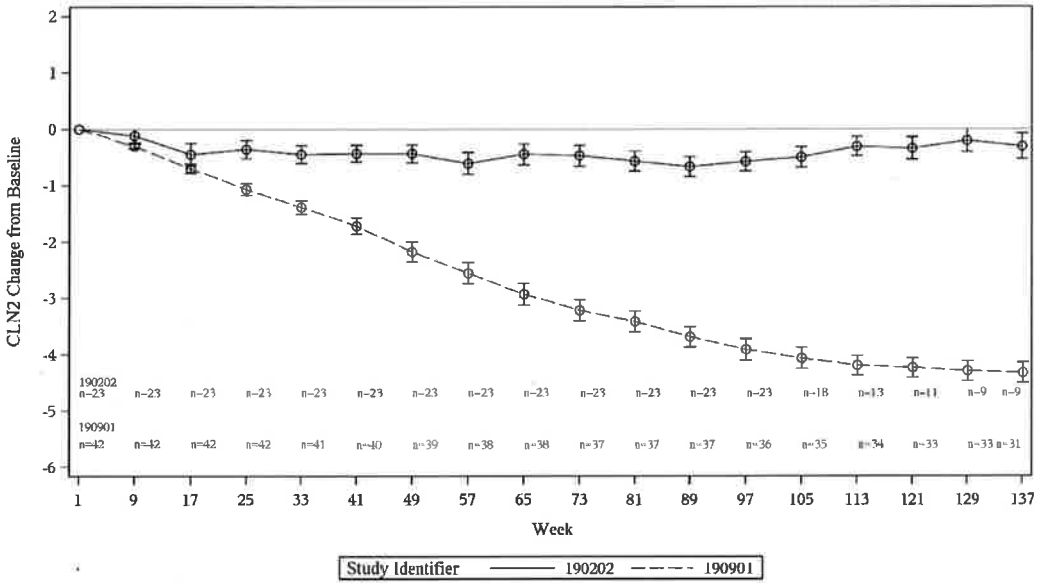
2.5.4.4.4 評価時点別の CLN2 評価尺度変化量の要約

最後に一連の記述的分析を実施した。ここでは、190-901 試験患者及び 190-201/202 試験被験者について、CLN2 評価尺度の特定のベースラインからの変化を評価時点別（週）に検討した。190-201/202 試験の被験者については、ベースラインは 300 mg 投与開始時に得られた CLN2 評価尺度とした。190-901 試験患者については、ベースラインは事前に定めた統計学的アルゴリズムにより算出した。

190-901 試験患者及び 190-201/202 試験の被験者での、ML/HML 尺度の経時的変化を図 2.5.4.4-3 に示す。ベースラインでは、190-901 試験患者の HML 尺度（平均値 ± SD、以下同様）は 4.5 ± 0.77 点であり、190-201/202 試験被験者の ML 尺度は 3.5 ± 1.20 点であった。190-901 試験患者のベースライン時年齢は、190-201/202 試験の被験者よりも低かった。これは、ベースラインが、ML/HML 尺度が最初に 6 点未満となった時点に基づいていたこと、及び 190-901 試験患者では 190-201 試験被験者よりもスコアが高く、若い段階で評価される傾向があったことによる。本解析でベースライン ML/HML 尺度の平均値に差があるとしても、ML/HML 尺度の 5 点から 1 点までの間で予測されるスコア低下は概ね直線的であると考えられるため（2.7.6.6 項）、一定期間で予想されるスコア低下は同程度であると考えられた。数値をグラフ化しやすくし、ベースラインからの相対変化を容易に比較できるようにするため、ベースラインを 0 点とした結果を図 2.5.4.4-3 に示す。

48 週間後では、190-901 試験でのベースラインからの低下率（平均値 ± SD、以下同様）は −2.2 ± 1.09 点であった。これは、上述の低下率解析［190-901 試験評価可能集団での低下率が 48 週間あたり 2.12 点（表 2.5.4.4-3）］と一致していた。一方で、190-201/202 試験治療被験者での低下率はわずか−0.4 ± 0.79 点であった（これも過去の結果と一致していた）。72 週間後では、評価データ数は 190-901 試験で 37 例と少ないものの、190-901 試験評価可能集団での低下は −3.2 ± 1.15 点に増加したのに対し、190-201/202 試験集団での低下は、わずか−0.5 ± 0.89 点であった。96 週間後でも、190-901 試験評価可能集団（−3.9 ± 1.13 点）と 190-201/202 試験集団（−0.6 ± 0.80 点）の結果には差が見られた。

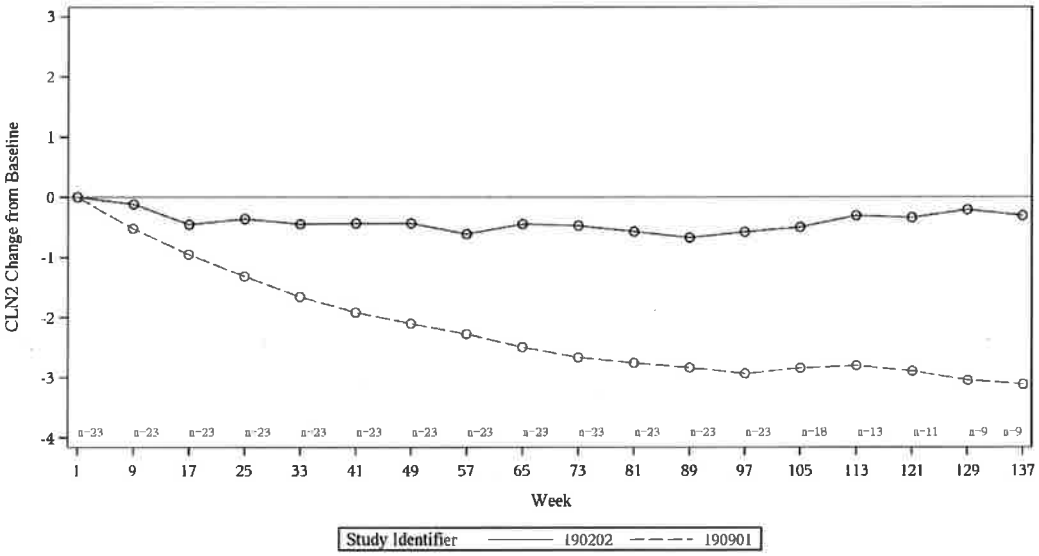
図 2.5.4.4-3 ML/HML 尺度：週別のベースラインからの変化量の平均値
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能患者、300 mg 投与期）



CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、HML：ハンブルグ運動・言語、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、SE：標準誤差
方法：内挿による推定。109-901 試験ベースライン＝中間点。
エラーバーは平均値の標準誤差を示す。
出典：ISE Figure 2.1.4

190-201/202 試験 ITT 集団及びマッチングさせた 190-901 試験患者のベースラインからの変化量は、ML/HML 尺度に多対一マッチングアルゴリズムを用いて行った同様の解析と比較することが可能であった（図 2.5.4.4-4）。マッチングによる解析結果は、マッチングによらない解析結果と同様であり、190-201/202 試験の線が 190-901 試験の線と明確に離れていること、及び自然経過コホートでは機能低下が持続している一方、治療集団では ML 尺度が安定していることが示された。

図 2.5.4.4-4 ML/HML 尺度：週別のベースラインからの変化量の平均値
—マッチングさせた 190-901 試験患者との比較—
ベースライン ML/HML 尺度でマッチング
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能患者、300 mg 投与期）



CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、HML：ハンブルグ運動・言語、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
平均値は内挿した患者スコアに基づいた。
190-901 試験マッチ患者の平均値：190-201/202 試験の各被験者について、190-901 試験マッチ患者の平均値を自然経過プロファイルとした上で、全体的な平均値を算出した。
出典：ISE Figure 2.1.10

190-201/202 試験 ITT 集団及びマッチングさせた 190-901 試験患者を対象に行った ML/HML、MLV/HMLV、及び総合 CLN2 尺度のベースラインからの変化量の評価時点別解析を表 2.5.4.4-4 に要約する。いずれも、190-201/202 試験の治療被験者での明確な優位性を示していた。

表 2.5.4.4-4 評価時点別のベースラインからの変化量の解析結果の要約

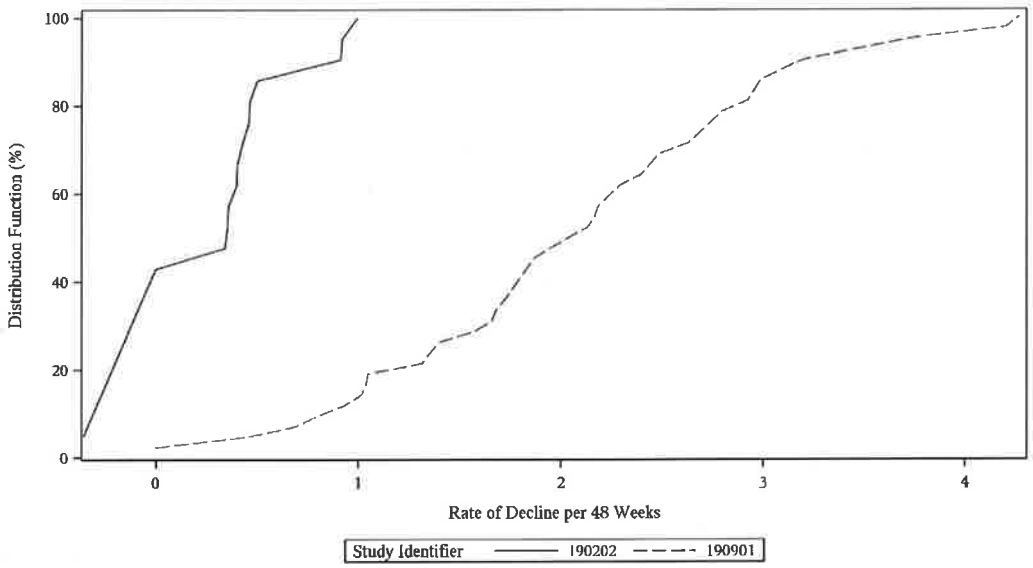
	ML/HML 尺度（0～6 点）		MLV/HMLV 尺度（0～9 点）		総合 CLN2 尺度（0～12 点）	
	190-901 試験	190-201/202 試験	190-901 試験	190-201/202 試験	190-901 試験	190-201/202 試験
ベースライン						
被験者数	42	23*	42	23*	42	23*
平均値（SD）	4.5 (0.77)	3.5 (1.20)	7.2 (1.12)	6.3 (1.34)	9.3 (1.80)	8.0 (1.83)
投与開始後 49 週時						
被験者数	39	23*	39	23*	39	23*
平均値（SD）	2.3 (1.11)	3.0 (1.33)	4.7 (1.47)	5.7 (1.56)	7.0 (2.38)	7.9 (2.07)
ベースラインからの変化量の平均値（SD）	-2.2 (1.09)	-0.4 (0.79)	-2.6 (1.29)	-0.6 (1.03)	-2.3 (1.89)	-0.1 (1.93)
投与開始後 73 週時						
被験者数	37	23*	37	23*	36	23*
平均値（SD）	1.4 (1.02)	3.0 (1.41)	3.3 (1.56)	5.7 (1.79)	5.6 (2.34)	7.9 (2.18)
ベースラインからの変化量の平均値（SD）	-3.2 (1.15)	-0.5 (0.89)	-4.1 (1.61)	-0.7 (1.26)	-3.8 (1.96)	-0.1 (2.19)
投与開始後 97 週時						
被験者数	36	23*	36	23*	33	23*
平均値（SD）	0.7 (0.91)	2.9 (1.53)	2.3 (1.40)	5.5 (1.96)	4.3 (2.41)	7.9 (2.46)
ベースラインからの変化量の平均値（SD）	-3.9 (1.13)	-0.6 (0.80)	-5.1 (1.61)	-0.8 (1.23)	-5.2 (2.27)	-0.1 (2.46)

CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、HML：ハンブルグ運動・言語、HMLV：ハンブルグ運動・言語・視力、ML：運動・言語、MLV：運動・言語・視力、SD：標準偏差
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：ISE Table 2.1.1、Table 2.2.1 及び Table 2.3.1

2.5.4.4.5 ML/HML 尺度低下率の累積分布関数

追加の補助的解析として、累積分布関数を用いて、190-201/202 試験有効性解析対象集団と 190-901 試験評価可能患者について ML/HML 尺度低下率の分布を評価した。図 2.5.4.4-5 では、横軸が ML/HML 尺度の 48 週間あたりのベースラインからの変化量の連続的な値を、縦軸が少なくとも当該の変化量が見られた患者の割合を示す。190-201/202 試験の曲線が 190-901 試験の曲線よりも左側にあれば、BMN 190 投与に治療上の優位性があるといえる。累積分布関数では、190-201/202 試験治療グループ（実線）が 190-901 試験自然経過グループ（点線）と明確に離れていることが示された。

図 2.5.4.4-5 ML/HML 尺度：低下率の累積分布関数
（190-201/202 試験：有効性解析対象集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期）



HML：ハンブルグ運動・言語、ML：運動・言語
推定：始点／終点による被験者内スロープ推定法（190-901 試験のベースライン＝中間点）
正の値は臨床的機能低下、負の値は臨床的機能改善を示す。
スロープ推定は、48 週間あたりとし、終点から始点を減算する方法に基づいた。終点は、ML 尺度が 0 点を上回っていた最後の評価を指す。
出典：ISE Figure 1.1.13

2.5.4.5 有効性、用量及び投与レジメン間の関連性

190-201 試験の用量漸増期を除き、すべての被験者が推奨用量である 14 日間隔 300 mg で BMN 190 を投与された。

2.5.4.6 長期投与時の有用性、用量及び耐性の発現

190-202 試験の結果から、BMN 190 の治療効果の持続性が裏付けられた。190-201 試験で認められたレスポンダー解析及びスロープ解析での統計学的に有意な改善は、14 日間隔 300 mg での曝露が 48～90 週間延長された 190-202 試験でも継続していた。97 週時点で、190-202 試験の投与期間中に新たな 2 点の不可逆的低下は見られず、1 点の不可逆的低下の頻度も低いままであった。

190-901 試験の解析データから、いったん疾患進行が始まると一貫して着実に機能が低下し、HML 尺度で 5 点（ほぼ完全な機能を示す）から 1 点（ほぼ完全な機能喪失を示す）に急速に進行し、それが経時的に予測可能であることが示された。一方、190-201/202 試験に登録された被験者では、自然経過対照であれば機能が低下し続けているはずの期間に、疾患進行の遅延が持続していた。

2.5.4.7 特殊な集団における有効性

23 例という限定的な例数での検討のため、年齢、性別及び人種といった部分集団における有効性の統計学的な比較は行わなかった。

なお、性別、人種、民族性、又は地理的要因はCLN2 経過の予後因子であると確認されていないため、これらの因子の部分集団による 190-901 試験評価可能集団と 190-201/202 試験集団の比較は行わなかった。治療効果を決める最も重要な因子は、年齢とベースライン CLN2 状態(CLN2 評価尺度により評価)である。両因子は上述した主要 ISE 解析ですでに検討対象とされていた。

Cox 比例ハザードモデル解析などを用いて行った共変量解析では、年齢、ベースライン ML/HML 尺度、及び性別を因子として検討した。本解析の結果、性別による影響は認められなかった。

また、ML 尺度低下率の施設間のばらつきと MRI 脳容量との間に関連は認められなかった。

2.5.4.8 用法・用量を裏付ける成績の分析

2.5.4.8.1 海外における推奨用法・用量

欧米における推奨用法・用量は、CLN2 小児患者を対象とした臨床試験(190-201/202 試験)の結果に基づき「BMN 190 300 mg を 14 日間隔 1 回脳室内投与」とした。投与方法は、最初に BMN 190 を、続いてフラッシュ溶液を注入する。それぞれの注入速度は 2.5 mL/時間とし、約 4.5 時間で注入を完了するとしている。

非臨床プログラムから得られた知見は、臨床における推奨用法・用量を支持するものであった。TPP1 欠損幼若ダックスフンドに BMN 190 16 mg を約 4 時間かけて 14 日間隔で投与することで有効性を示した(2.5.3.1 項)。ヒトでの投与量は、脳容量を基に設定した。投与頻度は、サルの中枢神経系組織及びライソゾーム内での BMN 190 の半減期を基に設定した。臨床における注入速度は、非臨床プログラムの組織分布及び血漿 PK プロファイルの結果を基に、安全かつ有効であることが示された PK プロファイルと同様の CSF PK プロファイルを維持するように設定した。2.5 mL/時間という注入速度は、小児(2〜5 歳)の通常の CSF 代謝速度 20.8 mL/時間(CSF 総容量が 100 mL かつ CSF が 1 日 5 回入れ替わることに基づく)の約 12%である。これに対し、ダックスフンドによる評価で使用した注入速度 0.6 mL/時間は、通常の CSF 代謝速度 2.89 mL/時間(CSF 総容量が 12 mL かつ CSF が 1 日 5.75 回入れ替わることに基づく)の約 21%である。さらに、ヒトの CSF 容量 100 mL(Pardridge 1991)は、BMN 190 の投与が想定される年齢の集団と大差ないと考えられる。ヒトの脳重量は、2 歳までに成人の約 75%、5 歳までに 100%に達する。脳と脳室の容量比は 12 歳まで、ほぼ一定である(Giedd et al. 1996)。

2.5.4.8.2 日本における推奨用法・用量

BMN 190 の有効性は主に ML 尺度で評価した。190-201 試験では、BMN 190 300 mg を 14 日間隔で投与したときに、投与開始後 48 週時の ML 尺度が 2 点以上低下しなかった被験者（レスポンダー）の割合は、無治療の自然経過患者で推定された割合を統計学的に有意に上回った。また、190-201 試験と同じ用法・用量でBMN 190 を継続した190-202 試験では、試験期間をとおして有効性は持続した。190-201/202 試験には日本人被験者1 例（被験者番号[redacted]-1004）が参加した。日本人被験者のML 尺度は、190-201 試験ではスクリーニング時及びベースライン時がいずれも3 点、試験完了時には4 点に改善した。190-202 試験では、データカットオフ時点で 2 点であった。全体集団の結果と同様、日本人被験者でも、自然経過対照であれば機能が低下し続けているはずの期間に、疾患進行の遅延が持続していた。

また、CSF 中の BMN 190 の PK プロファイルは日本人と日本人以外の被験者の間で同様であった。

日本人及び日本人以外の被験者に BMN 190 300 mg を投与したときの CSF 中の C_{max} 及び AUC_{0-t} を図 2.5.3.3-1 に示した。

いずれの PK プロファイルも日本人と日本人以外の被験者の間で類似しており、日本人の PK パラメータは日本人以外のパラメータの分布内であった。

日本人被験者に BMN 190 300 mg を投与したときの PK パラメータの平均値について、当該日本人と類似した年齢及び体重の日本人以外の被験者と比較した結果を表 2.5.4.8-1 に示す。

表 2.5.4.8-1 CSF 中 BMN 190 の PK パラメータの比較
（日本人及び日本人以外の被験者）（190-201 試験）

被験者番号	人種	年齢（歳）	体重（kg）	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng-hr/mL)
[redacted]-1004	日本人	[redacted]	[redacted]	1790000	14400000
[redacted]-1002	白人	[redacted]	[redacted]	1380000	12700000
[redacted]-1010	白人	[redacted]	[redacted]	1330000	8240000

出典：190-201 試験総括報告書 Listing 16.2.4.1 及び 16.2.8.4.2、PK 解析報告書 Appendix 21

類似した年齢及び体重の被験者と比較した結果、日本人と日本人以外の被験者の CSF 中 PK プロファイルは更なる類似性が認められた。

190-201 試験では、血漿中の PK 解析用検体を収集したが、日本人被験者の検体は試験開始初期に不適切な保存状態にあったため測定不可能であった。本疾患の特性を勘案すると、血漿中より CSF 中の PK が薬理効果により重要であると考えられる。日本人以外の被験者では、ピーク時の BMN 190 濃度は CSF 中と比較して血漿中で低かった（1000 分の 1 以下）。また、曝露と有害事象の発現率に関連は認められなかった。BMN 190 の異化を媒介するペプチド加水分解について日本人と日本人以外の間の差を示唆する知見は得られていない。さらに、BMN 190 は脳

室内投与であり、全身投与ではないことから、体重、食事及び代謝の差がCSF中のPKに影響する可能性はわずかであると考えられる。これらのことから、日本人被験者と日本人以外の被験者の血漿中PKプロファイルに臨床的に意味ある差があるとは考えにくい。

試験に参加した日本人被験者が1例であったため、BMN 190に対する内因性要因及び外因性要因については詳細に検討していない。

しかし以下のとおり、日本におけるBMN 190の推奨用法・用量は既にBMN 190が承認済の国々と同一の「本剤300 mgを14日間隔1回脳室内投与」に設定するのが適切と考える。

- 日本人と日本人以外の血漿中及びCSF中PKプロファイルが類似している。
- CLN2患者では、疾患進行の経過を含む重症度は類似しており、日本人と日本人以外でもこのような点について明らかな相違があるとは考えにくい。
- 診断手順や治療内容も国内外で大差がない。
- BMN 190の有効性及び安全性は日本人以外と同様、日本人でも特に問題は認められなかった。

2.5.4.9 有効性についての全体的な結論

190-201/202試験の有効性の結果から、疾患進行を遅延させる統計学的に有意で持続的な治療効果が認められた。この結果は、すべての解析手法及び1例の日本人被験者を含むすべての解析対象集団で確認された。

190-201試験のITT集団（23例）の48週時（300 mg初回投与から起算して340日目）のML尺度におけるレスポンダーの割合を見ると、2点以上の不可逆的低下が見られなかった被験者の割合は87%、1点の不可逆的低下が見られなかった被験者の割合は65%であり、ともに無治療の自然経過患者で推定された基準（それぞれ50%及び25%）と比較して有意に上回った（それぞれ$p = 0.0002$及び$p < 0.0001$）。48週時の2点以上の不可逆的低下が見られなかった被験者の割合（87%）は、96週時でも、変化しておらず、治療効果の持続性が示された。

23例中10例（43%）では300 mg投与期間中、ML尺度の低下が見られず、うち1例（4%）では改善が見られた。TTE解析では、8例では早期（300 mg投与開始後120日までに）に1点の不可逆的低下が見られた。これらの8例中3例では更に1点の低下が見られ、2点の不可逆的低下へ進行した。また、5例では300 mg投与開始後120日より後に1点の不可逆的低下が見られ、それ以上の低下は見られなかった。これらの結果から、BMN 190による治療効果が最大となるまでに時間を要する可能性があるため、疾患発症後早期に治療を開始することの重要性が示唆された。

また、ITT集団（23例）における96週間を超える期間（190-201/202試験あわせて最大145週間）のML尺度の低下率（48週間あたり0.27点）は、自然経過患者の低下率である48週間あたり2.0点と比較して、統計学的に有意に遅延していた（$p < 0.0001$）。この低下率は、190-201

試験で得られた低下率である 0.40 点と比較しても改善しており、疾患進行が投与により遅延されることを示すものであった。この効果は 1 年を超えて持続し（190-202 試験の全 23 例は追加で 48 週間の 300 mg 投与を受けた）、疾患に伴う負荷が既に高い状態でも効果が見られた。低下率についてのすべての感度解析（非常に保守的な仮定に基づく解析を含む）で、CLN2 に伴う疾患進行の安定化は解析集団にかかわらず再現性が高いことが示された。

他の解析手法により、統計学的に有意で臨床的に重要な疾患進行の安定化が示された。これは、視力や痙攣発作などの他の疾患特性を表す臨床尺度でも確認された。このことから、治療効果が幅広く発揮され、疾患進行を示す主要な領域に影響を与えることが示唆された。

190-201/202 試験で確認された疾患進行の遅延は臨床的に重要である。登録された患者の過半数は、ベースラインの ML 尺度が 3 点であった。ML 尺度が 3 点とは、歩行については不安定であるが介助は不要であり、言語については語彙力が低下しているが発話能力は残存する状態を示す。無治療で 1 年が経過し、疾患進行が典型的な経過をたどった場合、その小児患者は、発話が消失し、介助なしでは歩行できなくなる。しかし、190-201/202 試験で治療を受けた小児患者の大半は、同じ期間に疾患進行が見られなかった。疾患に伴う負荷が既に高い状態であったが、BMN 190 投与により、コミュニケーションのための機能が温存され、介護が不要である状態が保たれた。これは、家族や最愛の人との有意義なコミュニケーションが著しく損なわれた状態に陥ることが食い止められたことに他ならない。この例は代表的なものであり、実際には疾患が進行してから初めて診断を受ける小児がほとんどである。そのため、診療上、疾患に伴う負荷が既に高い状態にある小児において BMN 190 が疾患進行を遅延したという結果は重要である。さらに、ベースライン ML 尺度が 6 点であった 2 例では、190-201/202 試験期間を通じて ML 尺度の低下は見られなかったことから、BMN 190 投与により神経損失の大部分を防ぐことができる可能性があり、早期診断により CLN2 管理が医学的に大きく変わることが示唆される。

試験期間を通じての頭部 MRI 容量解析から、脳容量の減少及び CSF の軽度の増加が見られた。無治療の CLN2 患者の容量減少パターンに関する数少ない文献では、主に皮質灰白質で生じる脳の萎縮性変化について報告されている（Dyke et al. 2013、Löbel et al. 2016）。しかし、治療被験者では、容量変化のパターンが異なっていた。脳容量は減少したが、不均一な皮質灰白質が脳容量に占める割合の減少は比較的穏やかであった（190-201 試験での割合減少は−2.2%）。治療下で見られた脳容量減少は、疾患関連性の萎縮及び細胞減少ではなく、蓄積物質の減少及びセロイドリポフスチン症や細胞死に伴う炎症の緩和により生じた可能性がある。TPP1 治療に伴うクリアランスの変化により、特定の皮質灰白質が減少するのではなく、白質が減少すると予測された。試験で観察された容量変化は、治療と疾患に関連する複合的な減少であるため、今回の試験期間では CLN2 尺度の変化量と MRI 容量との関連性は明らかになっていない。そのため、MRI で測定した容量と臨床評価との間の関係については、長期にわたる追跡評価と解析を要すると考えられる。

患者集団と投与経路を踏まえ、治療被験者を対照と比較するには、正確な自然経過患者の解析のみならず、自然経過患者を治療被験者とマッチングし比較する厳格な手法を必要とした。治

療被験者と自然経過患者を比較しマッチングするための基準は、ベースライン時の臨床評価スコア、年齢及び遺伝子型とした。比較では追跡評価期間と観察期間をそろえ、1：1 マッチング及び全自然経過患者に対する多対一マッチングを行った。190-901 試験 ITT 自然経過集団と 14 日間隔 BMN 190 300 mg 投与を受けた 190-201/202 試験集団とを比較したすべての解析により、治療被験者での優位性を示す強力かつ臨床的に重要で統計学的に有意な結果が得られた。

これらの結果は、解析対象集団、解析方法、自然経過患者と治療被験者のマッチング基準、及びベースライン基準を変えて行った複数の感度解析により頑健性が高いことが確認された。マッチングによる解析結果により、無治療の自然経過患者との直接比較で認められた神経学的機能の喪失抑止効果の頑健性及び持続性が高いことが確認された。

BMN 190 の治療効果は持続的であることが示され、97～145 週間にわたり 14 日間隔 BMN 190 300 mg 投与を受けた被験者では転帰が安定的であるのみならず改善することもあったが、自然経過患者では臨床的機能低下が持続し総じて進行した。この持続的な治療効果は、CLN2 評価尺度の全下位尺度（運動、言語、視力、及び痙攣発作）で認められたことから、治療効果が幅広く発揮されることが示唆された。

以上をまとめると、個々の試験から、14 日間隔 BMN 190 300 mg 投与によって、他に治療法がなく着実に悪化する CLN2 の進行を遅延させるのみならず抑止する効果が統計学的有意性をもって示された。また、上記の統合的な有効性解析はこれらの試験の結果をより強固にするものであった。無治療の CLN2 自然経過患者との比較で認められた治療効果は、臨床上重要であると考えらる。

2.5.5 安全性の概括評価

BMN 190 の安全性を裏付けるデータは、190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験に基づいている。190-202 試験の安全性データには先行試験である 190-201 試験の安全性データがすべて含まれており、データカットオフ時点の 190-203 試験の安全性データは例数が少ないため、本申請のために新たに併合解析は実施しなかった。190-202 試験及び 190-203 試験の出力データには、本申請の評価対象とした臨床試験 3 試験のすべてのデータが含まれる。

評価対象とした 3 試験では、比較的よく見られた有害事象、治験薬との関連（治験担当医師による「関連あり」又は「関連なし」の判定）、重症度（CTCAE Version 4.0 グレード 0～5）、重篤度、特に注目すべき有害事象（過敏症事象、時間的関連のある有害事象、医療機器と関連のある有害事象、てんかん重積状態、水頭症、髄膜炎、心血管系事象など）、臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見、免疫原性、心電図（ECG）、脳電図などを安全性の評価項目とした。有害事象は、MedDRA Version 19.1（日本語訳は MedDRA/J Version 19.1）を用いてコード化し、重症度は CTCAE グレードを用いて評価した。

特に注目すべき有害事象は、非臨床所見、既知の酵素補充療法の作用、及び脳室アクセスデバイスに関連する有害事象の文献レビューなどを根拠として設定した。

特に注目すべき有害事象は、以下のとおりである。

- 過敏症事象：SMQ の広域検索で「過敏症」又は広域アルゴリズムで「アナフィラキシー反応」として特定された有害事象
- 時間的関連のある有害事象：治験担当医師による治験薬との因果関係判定によらず、治験薬投与開始又は再開後 24 時間以内に発現した有害事象
- 医療機器と関連のある有害事象：治験担当医師によって脳室アクセスデバイスと関連があると判定されたすべての有害事象

  なお、該当する医療機器は、BMN 190 を投与するための注入ポンプ、脳室アクセスデバイス（リザーバー及びカテーテル）、及び投与時に薬剤が接触するすべての医療機器（注射針、フィルターを含む投与セット、延長ライン、及び注射器など）を含むものとした。
- てんかん重積状態：MedDRA 基本語（PT）の「てんかん重積状態」及び「小発作てんかん」に該当する有害事象

  なお、痙攣発作は CLN2 の一般的な症状であり、本患者集団での発現が予測された。
- 水頭症：MedDRA PT で「水頭症」及び「先天性水頭症」に該当する有害事象
- 髄膜炎：事前に設定した MedDRA PT（2.7.4.7.1 項参照）に該当する有害事象
- 他の原因に起因しない ML 尺度の予期しない急速な低下（臨床的検討による）

- 心血管系事象：MedDRA 器官別大分類（SOC）の「血管障害」、「心臓障害」、又は高位グループ語（HLGT）の「心血管系検査」に該当するすべての PT
- 12 誘導 ECG 異常：MedDRA 高位語（HLT）の「ECG 検査」に該当するすべての PT

酵素補充療法では過敏症反応が引き起こされる可能性があることから、治験担当医師は年齢に応じた用量の抗ヒスタミン剤（必要に応じて、解熱剤を追加）を前治療として BMN 190 投与の約 30 分前に投与した。また、治験担当医師の判断で脳撮像の促進などを目的とした年齢に応じた鎮静剤を前処置として投与してもよいこととした。

試験期間を通して、免疫原性を評価した。免疫原性の安全性に与える影響を特定するため、血清中の TAb 及び薬剤特異的 IgE を測定し、過敏症事象又はアナフィラキシー反応との関連について検討した。免疫原性に関する概要は、2.5.3.4 項に示す。

2.5.5.1 安全性の結果

安全性の結果は、安全性解析対象集団を対象に、治験薬との因果関係の有無又は被験者が BMN 190 投与を受けたか否かによらず、脳室アクセスデバイスの植込み手術後に新たに発現した、頻度が増加した、又は重症度が悪化した有害事象について示した。

安全性解析対象集団には、190-201/202 試験では 190-201 試験に登録された全 24 例を含め、190-203 試験では 4 例を含めた。190-201/202 試験の結果はまとめて示し、190-203 試験の結果は個別に示した。

2.5.5.1.1 全般的な曝露状況

190-201/202 試験では、0.1～161.0 週間にわたって、全 24 例に BMN 190 30 mg、100 mg 及び／又は 300 mg を 14 日間隔で投与した。全投与期での投与期間（平均値 ± SD）は 117.0 ± 32.91 週間であり、被験者ごとの曝露量は 300～22280 mg であった。本申請のデータカットオフ時点では、BMN 190 300 mg の投与期間（平均値 ± SD）は、114.6 ± 30.26 週間（範囲：0.1～144.9 週間）であり、190-202 試験に登録された 23 例の投与期間は、いずれも 96 週間超であった。190-201 試験で、1 例が BMN 190 300 mg を 1 回投与されたあと、有害事象以外の理由で試験を中止した。

190-201 試験のコホート 2 に日本人被験者が 1 例登録された。治験薬の投与回数は、190-201 試験では 34 回（100 mg 投与 5 回、300 mg 投与 29 回）、190-202 試験ではデータカットオフ時点で 41 回（300 mg 投与 41 回）であった。

190-203 試験では、4 例が 13.7～38.1 週間にわたって、BMN 190 300 mg を 14 日間隔で投与された。データカットオフ時点での投与回数は、合計 65 回であり、投与期間（平均値 ± SD）は 30.5 ± 11.30 週間であった。

2.5.5.1.2 有害事象の要約

190-201/202 試験及び 190-203 試験で見られた有害事象の要約を表 2.5.5.1-1 に示す。

190-201/202 試験及び 190-203 試験では、全被験者で 1 件以上の有害事象が見られた。死亡、投与中止、及び試験中止に至った有害事象はなかった。治験薬の投与中断に至った有害事象は 190-201/202 試験の 8 例（33%）で見られ、190-203 試験では見られなかった。

表 2.5.5.1-1 有害事象の要約（190-201/202 及び 190-203 試験：安全性解析対象集団）

	190-201/202 (N = 24*)	190-203 (N = 4)
有害事象	24* (100%)	4 (100%)
治験薬と関連のある有害事象	23* (96%)	3 (75%)
重篤な有害事象	20* (83%)	3 (75%)
試験中止に至った有害事象	0 (0%)	0 (0%)
投与中止に至った有害事象	0 (0%)	0 (0%)
治験薬の投与中断に至った有害事象	8 (33%)	0
死亡	0 (0%)	0 (0%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数報告された場合は、最もグレードの高かった SOC 又は PT で 1 回のみカウントした。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.2.3、Table 14.3.1.3.2、Table 14.3.1.6.2、Listing 16.2.7.1、及び Listing 16.2.7.5、190-203 試験総括報告書 Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.2.3、Table 14.3.1.3.2、及び Table 14.3.1.6.2

2.5.5.1.3 比較的よく見られた有害事象

190-201/202 試験で見られた主な有害事象は、発熱（71%）、嘔吐（63%）、痙攣発作（58%）、上気道感染（54%）、全身性強直性間代性発作、てんかん（各 50%）、鼻咽頭炎、及び鼻炎（各 42%）、並びに過敏症（38%）であった。日本人被験者 1 例に見られた有害事象は、190-201 試験では 18 件、190-202 試験では 11 件、合計 29 件であった。このうち、190-201 試験で最もよく見られた有害事象は、てんかん（12/18 件）であった。また、190-202 試験で報告された 11 件の有害事象の重症度は、いずれもグレード 1 であり、治験薬との因果関係は否定された。190-203 試験で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、発熱、胃腸炎、及び上気道感染（各 2 例、50%）であった。報告された有害事象は、小児患者、CLN2 を原疾患とする患者、及び BMN 190 を投与された患者で発現する事象として矛盾はなかった。

190-201/202 試験では、治験薬と関連のある有害事象が 23 例（96%）に見られた。主な治験薬と関連のある有害事象は、発熱 11 例（46%）、過敏症 9 例（38%）、痙攣発作 9 例（38%）、及び嘔吐 5 例（21%）であった。過敏症（PT）は 9 例に 15 件見られたが、このうち 5 件の重症度はグレード 3 であった。治験薬と関連のある有害事象の多くは非重篤かつグレード 1 の発熱であった。

日本人被験者1例では、190-201試験で治験薬と関連のある有害事象が4件（過敏症3件、嘔吐1件）見られた。このうち、1件（過敏症）は重篤、グレード3と判定された。190-202試験では、治験薬と関連のある有害事象は報告されなかった。

190-203試験では、治験薬と関連のある有害事象が3例（75%）に見られた。その内訳は、発熱が2例（50%）、過敏症が1例（25%）であった。いずれも重症度はグレード2の重篤な有害事象と判定されたが、治験薬の用量変更をせずに回復した。

治験依頼者は、BMN 190との関連が疑われる望ましくない作用、すなわち副作用の疑いを特定するため、因果関係を示唆する根拠に基づき、すべての有害事象について更に精査を行った。治験依頼者は、治験担当医師の因果関係評価によらず、BMN 190の臨床試験で報告されたすべての有害事象及び重篤な有害事象を精査した。過敏症事象として報告された以下の事象は、治験依頼者によって治験薬と関連なしと判定された：結膜炎、接触皮膚炎、発疹、蕁麻疹、及び季節性アレルギー。また、治験担当医師によって関連ありと判定された2例以上に見られた有害事象のうち、治験依頼者が関連なしと判定したその他の有害事象は、てんかん、痙攣発作、及びミオクローヌスであった。痙攣発作はCLN2の特徴的な症状であり、痙攣（痙攣発作、てんかん）の病歴は190-201/202試験の23例（96%）で報告された。また、治験依頼者はBMN 190の臨床試験で治験担当医師によって医療機器と関連ありと判定されたすべての有害事象及び重篤な有害事象を更に精査した。医療機器と関連のある有害事象の因果関係評価は、治験担当医師の見解と同様であった。

190-201/202試験で発現した有害事象の重症度は、ほとんどがグレード1又は2であり、グレード3以上の有害事象は14例（58%）で見られた。そのうち、2例以上に見られたグレード3の有害事象は、過敏症（3例［13%］、日本人被験者を含む）及び上気道感染（2例［8%］）であった。治験担当医師によって治験薬と関連ありと判定されたグレード3以上の有害事象は、過敏症のみであった。グレード4の有害事象は、てんかん重積状態の1件のみであり、治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定された。190-203試験では、グレード3以上の有害事象は見られなかった。

2.5.5.1.4 死亡

190-201/202試験及び190-203試験のいずれでも、死亡はなかった。

2.5.5.1.5 投与中止、試験中止、又は投与中断

190-201/202試験及び190-203試験のいずれでも、有害事象のために治験薬投与又は試験を中止した被験者はいなかった。

190-201/202試験では、24例中8例（33%）に合計14件の治験薬の投与中断に至った有害事象が発現し、そのうち6件は190-201試験、8件は190-202試験で見られた。主な治験薬の投与中断に至った有害事象は、SOC別では「製品の問題」が4例（7件）、「感染症および寄生虫症」

が 2 例（3 件）、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」が各 2 例（2 件）であった。PT 別では、注射針の問題及び痙攣発作が各 2 例（2 件）であり、その他の治験薬の投与中断に至った有害事象で 1 件を超えて発現した事象はなかった。いずれの事象もデータカットオフ時点では回復していた。

日本人被験者 1 例では、治験薬の投与中断に至った有害事象は見られなかった。

190-203 試験では、データカットオフ時点までに治験薬の投与中断に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.1.6 重篤な有害事象

190-201/202 試験では、24 例中 20 例（83%）に合計 56 件の重篤な有害事象が発現し、そのうち 32 件は 190-201 試験、24 件は 190-202 試験で見られた。主な重篤な有害事象は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」が 13 例（22 件）、「神経系障害」が 8 例（9 件）、及び「免疫系障害」が 7 例（9 件）であった。PT 別では、過敏症が 7 例（9 件）、上気道感染が 4 例（4 件）、胃腸炎が 3 例（3 件）、細菌性咽頭炎が 2 例（3 件）であり、その他の重篤な有害事象で 2 件を超えて発現した事象はなかった。

グレード 3 以上の重篤な有害事象は、24 例中 13 例（54%）に発現した。その内訳は、グレード 4 のてんかん重積状態が 1 例（4%）、グレード 3 の過敏症及び上気道感染が各 2 例（8%）、並びにグレード 3 の嚥下障害、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、医療機器関連感染、咽頭炎、細菌性咽頭炎、肺炎、プロピオニバクテリウム感染、皮膚感染、アシドーシス、頭蓋内出血、運動機能障害、髄液細胞増加症、痙攣発作、医療機器リーク、腟分泌物、睡眠時無呼吸症候群、及び扁桃肥大が各 1 例（4%）であった。グレード 4 のてんかん重積状態は、治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定された。重篤な有害事象の大部分は、治験薬の用量変更をせずに回復した。190-201 試験及び 190-202 試験で発現したプロピオニバクテリウム感染（各 1 件）並びに 190-202 試験で発現した 1 件の医療機器装着の問題（いずれも同一被験者に発現）、医療機器リーク（1 例）では治験薬の中断を要したが、いずれもデータカットオフ時点では回復していた。

13 例中 8 例に発現した 11 件の重篤な有害事象は、治験担当医師によって治験薬と関連ありと判定された。その内訳は、過敏症が 9 件、注入に伴う反応が 2 件であった。関連ありと判定された重篤な有害事象 11 件はいずれも回復し、被験者はいずれも次の治験薬投与を受け、試験を継続している。

日本人被験者 1 例では、190-201 試験で発現した 1 件の過敏症（グレード 3）が重篤な有害事象として報告され、治験担当医師によって治験薬と関連ありと判定された。190-202 試験開始後に発現した重篤な有害事象はなかった。

190-203 試験では、3 例に 3 件（発熱 2 件、過敏症 1 件）の重篤な有害事象が見られ、治験担当医師によって、いずれも重症度はグレード 2、治験薬と関連ありと判定された。2 件の発熱はい

ずれも発現後8時間以内に消失し、過敏症は発現後24時間以内に消失した。いずれの被験者も、治験薬の用量変更をせずに回復した。

2.5.5.1.7 注目すべき有害事象

有効性評価に関連する特に注目すべき有害事象として「他の原因に起因しないML尺度の予期しない急速な低下」を設定したが、190-201/202試験及び190-203試験から得られたデータの臨床的検討の結果、これに該当する事象は発現しなかった。特に注目すべき有害事象として設定したその他の項目について、以下に示す。

過敏症事象

190-201/202試験では、過敏症事象は15例（63%、日本人を含む）に合計37件発現した。最も多く見られた過敏症事象（PT）は過敏症であり、15例中9例に合計15件発現した。試験別の内訳は、14件（5件はグレード3）は190-201試験で、残りの1件は190-202試験で報告された。過敏症事象の重症度は、3例に発現した5件の過敏症を除き、いずれもグレード1又は2であった。

日本人被験者1例では、190-201試験で3件の過敏症が報告された。そのうち、グレード3の1件が重篤と判定され、残りの2件（グレード3及び2）は非重篤と判定された。いずれの事象も、治験薬と関連ありと判定されたが、用量変更せずに回復した。

190-203試験では、過敏症が1件見られ、治験担当医師によって重篤、グレード2、治験薬と関連ありと判定された。

190-201/202試験及び190-203試験のいずれでも、データカットオフ時点でアナフィラキシー反応は見られなかった。本申請のデータカットオフ以降に、190-203試験でグレード3のアナフィラキシー反応が1件報告された。本事象の転帰は回復であり、当該被験者はその後もBMN 190の投与を継続しているが、アナフィラキシー反応の再発は見られていない。薬物特異的IgEは検出されなかった。

過敏症の報告で見られた主な症状は、発熱、嘔吐、髄液細胞増加症、及び易刺激性であった。これらは、古典的免疫介在過敏症の症状とは異なり、SQM広域検索の「過敏症」には該当しなかった。いずれもBMN 190の投与中又は投与終了後24時間以内に症状が現れたが、治験薬の投与自体に影響はなかった。

時間的関連のある有害事象

190-201/202 試験では、全 24 例に 1 件以上の時間的関連のある有害事象が見られた。主な時間的関連のある有害事象は、発熱 11 例（46%）、過敏症 9 例（38%）、痙攣発作 8 例（33%）及び嘔吐 7 例（29%）であった。

190-201/202 試験で見られた時間的関連のある有害事象の重症度は、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の時間的関連のある有害事象は 8 例（33%）に合計 13 件発現し、その内訳は過敏症が 3 例（5 件）、貧血及び血小板減少症が 1 例（同一被験者に各 1 件）、細菌性咽頭炎及び皮膚感染が 1 例（同一被験者に各 1 件）、髄液細胞増加症が 1 例（1 件）、プロピオニバクテリウム感染が 1 例（同一被験者に 2 件）、及びアシドーシスが 1 例（1 件）であった。

日本人被験者 1 例では、時間的関連のある有害事象は 190-201 試験で過敏症 3 件及び嘔吐 1 件、190-202 試験で振戦 1 件、合計 5 件であった。過敏症 2 件の重症度はグレード 3（そのうち 1 件は重篤）であったが、その他はいずれもグレード 1 又は 2 であった。治験薬との因果関係は、振戦 1 件を除き、いずれも関連ありと判定された。5 件の時間的関連のある有害事象は、いずれも治験薬の用量変更をせずに回復又は軽快した。

190-203 試験では、時間的関連のある有害事象は全 4 例に合計 7 件発現した。2 例以上に見られた時間的関連のある有害事象は、発熱（2 例、50%）のみであった。時間的関連のある有害事象のうち、発熱 2 件及び過敏症 1 件の合計 3 件が重篤と判定された。

医療機器と関連のある有害事象

190-201/202 試験では、医療機器と関連のある有害事象は 12 例（50%）に合計 34 件発現した。そのうち 9 例（38%）に発現した 19 件は、190-202 試験開始後の発現であった。2 例以上に見られた医療機器と関連のある有害事象は、注射針の問題が 5 例（21%）、髄液細胞増加症が 4 例（17%）、医療機器リークが 2 例（8%）であった。また、医療機器と関連のある重篤な有害事象は全投与期で 4 例に 6 件（グレード 3 が 5 件、グレード 1 が 1 件）見られた。その内訳は、医療機器関連感染が 1 件、医療機器リークが 1 件、髄液細胞増加症が 1 件、プロピオニバクテリウム感染が 2 件（同一被験者に発現）、及び医療機器装着の問題が 1 件であった。

日本人被験者 1 例では、190-201 試験で 1 件の髄液細胞増加症（非重篤、グレード 1）が医療機器と関連のある有害事象として報告された。

190-203 試験では、本申請のデータカットオフ時点で、医療機器と関連のある有害事象は報告されなかった。

てんかん重積状態・痙攣

痙攣発作は CLN2 の一般的な症状であり、本患者集団での発現が予測された。190-201/202 試験では、てんかん重積状態が 7 例（29%）に 17 件発現した。各事象の重症度は、グレード 4 のて

んかん重積状態（重篤）及びグレード2の小発作てんかん（非重篤）（各1件、同一被験者［被験者番号[redacted]-1014］に発現）を除き、いずれもグレード1であった。報告事象はいずれも治験薬と関連なしと判定され、治験薬の用量変更をしなかった。

190-201/202試験では、SMQ「痙攣」に該当する事象が23例（96%）に合計412件発現した。痙攣事象の重症度は、大部分の被験者（88%）でグレード1又は2であった。また、412件中390件（95%）は治験薬と関連なしと判定された。グレード3以上の痙攣事象は、グレード3の痙攣発作及びグレード4のてんかん重積状態が各1例（4%）であった。重篤と判定された痙攣事象は5例（21%）に見られた。その内訳は、てんかん（グレード2）が2例、てんかん重積状態（グレード4）、痙攣発作（グレード3）、及び全身性強直性間代性発作（グレード2）が各1例であり、いずれも治験薬と関連なしと判定された。痙攣事象のうち、12例（50%）に発現した22件が治験薬と関連ありと判定された。7例（29%）に発現した10件の痙攣事象は、脳室アクセスデバイス植込み手術からBMN 190初回投与までの間に発現した。また、15例（63%）に発現した63件の痙攣事象は、BMN 190投与開始後24時間以内に発現した。

日本人被験者1例では、SMQ「痙攣」に該当する有害事象として、190-201試験で12件のてんかんが見られた。190-202試験では、痙攣事象はなかった。痙攣事象はいずれもグレード1又は2であり、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の用量を変更せずに回復した。

190-203試験では、SMQ「痙攣」に該当する有害事象は4例中2例（50%）に合計8件発現した。その内訳は、全身性強直性間代性発作（3件、同一被験者に発現）、部分発作（2件、同一被験者に発現）、痙攣発作（2件、同一被験者に発現）、及び転倒発作（1件）が各1例であった。痙攣事象の重症度はいずれもグレード1又は2であり、治験薬との因果関係は否定された。8件の痙攣事象のうち2件（転倒発作及び全身性強直性間代性発作、各1件）は、治験薬投与後24時間以内に発現し、治験薬と時間的に関連ありと判定された。痙攣事象を発現した2例は、いずれも190-203試験の組入れ前に、てんかんの既往歴があった。特に注目すべき事象として定義したてんかん重積状態に該当する事象はなかった。

痙攣発作はCLN2患者でよく見られる症状であり、全体的な痙攣事象の発現数は想定の範囲内であった。

全体として、治験担当医師によって治験薬と関連ありと判定された痙攣事象、及び投与開始後24時間以内に発現した痙攣事象はわずかであり、BMN 190の脳室内投与がCLN2の一般的な症状である痙攣に及ぼす影響は大きくないと考えられた。また、総合CLN2尺度の下位尺度の一つで痙攣発作に安定化が見られたが、これは上記の見解を裏づけるものであった（2.5.4.2.1項）。

水頭症及び髄膜炎

190-201/202試験及び190-203試験では、事前に設定した水頭症及び髄膜炎の定義に該当する有害事象はなかった。

心血管系事象及び心電図異常

190-201/202 試験では、心血管系事象が 6 例（25%）に 12 件発現した。主な心血管系事象は、徐脈、低血圧、及び血腫（各 2 例）であった。また、心雑音、洞性徐脈、心血管障害、全身性血管抵抗増加が各 1 例に見られた。これらの事象の重症度は、心雑音及び低血圧がグレード 2 であり、それ以外はいずれもグレード 1 であった。徐脈 1 件を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の用量変更を必要とした有害事象はなかった。

190-201/202 試験では、心電図異常に関連する有害事象は報告されなかった。

190-203 試験では、心血管系事象及び心電図異常に関連する有害事象はなかった。

2.5.5.1.8 臨床検査値、バイタルサイン、及び身体的所見

190-201/202 試験で有害事象として報告された血液学的検査値異常は、グレード 1 の血小板減少症及び貧血（各 2 件）、溶血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少（各 1 件）、及びグレード 3 の貧血、血小板減少症（各 1 件）であった。血小板数減少又は血小板減少症に伴う出血事象の報告はなかった。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係を否定され、治験薬に対する処置はなかった。生化学検査及び尿検査では、大部分の被験者に異常値が見られたものの、有害事象としての報告はなかった。190-203 試験では、大部分の被験者に血液学的検査、生化学検査、及び尿検査の異常値が見られたものの、有害事象としての報告はなかった。

190-201/202 試験では、CSF 検査異常値が 83%の被験者に見られた。主な CSF 検査異常値は、CSF タンパク低値（71%）及び CSF 細胞数高値（71%）であった。治験薬投与後の CSF 細胞数異常のほとんどは、最大値が 7～25 細胞/μL の軽度の細胞数増加であった。細胞型は多様であったが、（白血球分画が測定されている場合は）ほとんどが好中球優位であった。

有害事象として、CSF 赤血球陽性が 3 例、CSF 検査異常（医師記載用語：blood in CSF after difficult access、difficulties in withdrawing CSF after accessing device、hypercellularity in CSF、各 1 件）が 3 例で報告されたが、その重症度はいずれもグレード 1 であった。これらの事象に対して、治験薬の用量変更等の処置は行わなかった。

髄液細胞増加症は、日本人を含む 4 例で報告があった。そのうち 3 例では 190-201 試験で発現し、その重症度はグレード 1 であった。さらに、これら 3 例のうち 1 例では 190-201 試験の初回投与前に発現した。残り 1 例の髄液細胞増加症は 190-202 試験で発現した。

190-203 試験では、全 4 例に CSF 検査異常値が見られた。その内訳は、CSF リンパ球／白血球高値が 1/1 例、CSF タンパク低値が 3/4 例、CSF 細胞数高値が 1/3 例、及び CSF グルコース高値が 1/4 例であった。治験薬の初回投与前からデータカットオフまでに、髄液細胞増加症を発現した被験者はいなかった。

バイタルサイン又は身体的所見に関連する有害事象はわずかであり、ほとんどが治験担当医師によって治験薬との因果関係を否定された。試験期間中に、臨床的に重要と判定された心電図変化は見られず、いずれの評価時点でも450ミリ秒を超える著明なQTcF延長は見られなかった。

2.5.5.2 長期安全性

190-201/202試験では、BMN 190 300 mgを最長144週間にわたって長期投与したが、よく見られた有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象、又は特に注目すべき有害事象の発現率及び重症度に経時的な傾向は見られなかった。

2.5.5.3 市販後データ

Brineura®（セルリポナーゼ　アルファ［遺伝子組換え］；BMN 190）の販売承認は、本申請のデータカットオフ時点で、米国、欧州、ウクライナ、ブラジル、及びオーストラリアで取得していた。Brineuraの国際誕生日は2017年4月27日（米国の承認日）である。

2017年4月27日から2017年10月26日及び2017年10月27日から2018年4月26日までに得られた安全性情報を要約した2報の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）からBrineuraの市販後使用経験を評価した。

2018年4月26日時点で、世界で市販されているBrineuraの国内外累計使用患者数（臨床試験を除く）は累計70名と推定された。市販後の安全性データは、自発報告、文献及びEudra Vigilanceを含む外部データベース等に基づく利用可能なすべての個別症例安全性報告から評価した。報告された有害事象は、Brineuraのこれまでの安全性プロファイル及びCLN2による病態と一致していた。

本申請のデータカットオフ以降、BioMarin社の国際安全性データベース（データカットオフ：2019年3月31日）の累積評価が実施され、アナフィラキシー反応の臨床基準に合致する事象が自発報告として1件報告された。また、心血管系事象が1件、髄膜炎（ブドウ球菌性髄膜炎）1件を含む医療機器関連感染が9件、製品の問題が3件、及び痙攣と関連のある副作用が1件報告された。

医療機器関連感染は、引き続きBrineura投与と関連のある重要な特定されたリスクとされた。また、安全性に関する市販後使用経験は、臨床試験で観察され添付文書に記載された事項と一致していた。2018年4月26日時点で、市販後自発報告として医療機器関連感染が5例報告されたが、発熱以外に（不顕性感染を示唆する）中枢神経系感染の著明な徴候を呈した患者はいなかった。生命を脅かす髄膜炎が報告されたことから、添付文書に記載された髄膜炎を含む不顕性感染のリスクが顕在化し、髄膜炎は重要な特定されたリスクに分類された。

継続中の臨床試験では、Brineura 投与及び脳室アクセスデバイスの使用寿命に関する長期的な安全性を監視している。2018 年 2 月までに、190-202 試験の 2 例で使用期間が 4 年超となる脳室アクセスデバイスが感染を理由に抜去された。いずれも、投与時に脳室アクセスデバイス不良の徴候は見られなかった。除去後デバイス劣化の程度は、ベンチトップでの脳室アクセスデバイス穿孔試験の成績と一致していた。ベンチトップ試験の結果、標準的な脳室アクセスデバイスは 140 回以上の穿刺に耐久可能であることが示され、使用寿命は約 4 年と推定された。穿刺試験を 140 回超実施した脳室アクセスデバイスでは不良の徴候が見られた（3.2.P.2.6 項、Compatibility を参照）。

上記に示した市販後安全性データのレビュー結果からは、Brineura のベネフィット・リスクのプロファイルに変更はなかった。Brineura 投与に対する特定されたリスク又は潜在的なリスクに変更がないかどうかは、市販後の使用状況下で引き続き監視する。

2.5.5.4 安全性評価の総括

190-201 試験及び 190-202 試験に登録された被験者は、申請用量である BMN 190 300 mg を 14 日間隔で最長 144 週間投与された。平均曝露期間は 114.6 週間であった。治験薬投与はほぼ計画通りに実施され、両試験での投与率は 99%超であった。また、190-203 試験に登録された 4 例での治験薬の平均曝露期間は 30.5 週間であった。いずれの試験でも、有害事象を理由に投与中止又は試験中止に至った被験者は見られず、死亡の報告もなかった。

よく見られた有害事象は、発熱、痙攣発作、嘔吐、上気道感染、てんかん、全身性強直性間代性発作、鼻咽頭炎、鼻炎、及び過敏症などが多かったが、CLN2 疾患、小児集団、及び酵素補充療法下で発現する有害事象として矛盾はなかった。すべての被験者で時間的関連のある有害事象が見られたが、投与中断や用量変更を要した有害事象はわずかであった。有害事象を理由に投与変更（中断、未完了、又は投与未実施）した被験者もあったが、有害事象の再発はなく、その後の投与は問題なく継続した。

最も多く見られた重篤な有害事象は過敏症であり、190-201/202 試験で 7 例、190-203 試験で 1 例に発現したが、いずれの被験者もその後の投与は問題なく継続した。その他の重篤な有害事象は、CLN2 疾患又は小児集団で発現する有害事象として矛盾はなく、治験担当医師によって治験薬と関連なしと判定された。

過敏症事象は、190-201/202 試験で 24 例中 15 例に発現した。被験者はいずれも解熱剤、抗生剤、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤などで医学的に管理され、ほとんどがその後の再発なく、治験薬の投与を継続した。過敏症の症状では、軽度の発熱、嘔吐、髄液細胞増加症、又は易刺激性などが多く見られたが、これらは古典的な免疫関連過敏症反応とは一致せず、酵素補充療法で予想される典型的な過敏症とも異なるものであった。190-201/202 試験及び 190-203 試験のいずれでも、データカットオフ時点でアナフィラキシー反応の報告はなく、血清中 ADA 抗体価と過敏症事象の発現率又は重症度との間に関連は見られなかった（2.5.3.4 項）。本申請のデータカットオフ以降、2 件のアナフィラキシー反応が報告された。1 件は 190-203 試験、もう 1 件は市

販後自発報告での報告であった。いずれの被験者も事象から回復し、BMN 190 の投与を継続したがアナフィラキシー反応の再発は見られていない。190-203 試験でアナフィラキシー反応を発現した被験者では、検体を採取して薬物特異的 IgE を検査したが、結果は陰性であった。医療機器と関連のある有害事象は、190-201/202 試験で 24 例中 12 例の被験者に発現したが、ほとんどはグレード 1 であった。2 例が医療機器感染のために脳室アクセスデバイスを交換したが、いずれの被験者もその後の投与は問題なく継続し、本申請のデータカットオフ時点で治験薬投与を継続中である。

痙攣発作は、CLN2 の特徴的な症状の一つである。痙攣発作やてんかんを含む痙攣に関連する病歴は、190-201/202 試験の 23 例（96%）及び 190-203 試験の 2 例（50%）で報告があったため、相当数の痙攣が有害事象として報告されることが予想されていた。痙攣事象のうち、治験薬と関連ありと判定された事象はわずかであった（5%）。これらの痙攣事象は医学的に管理可能であり、治験薬の用量変更はせず、試験中止にも至らなかった。重篤と判定された痙攣事象は 5 例（21%）に見られた。その内訳は、てんかん（グレード 2）が 2 例、てんかん重積状態（グレード 4）、痙攣発作（グレード 3）、及び全身性強直性間代性発作（グレード 2）が各 1 例であり、いずれも治験薬と関連なしと判定された。

2017 年 4 月 27 日から 2018 年 4 月 26 日までの調査対象期間に報告された市販後安全性データのレビュー結果からは、Brineura のベネフィット・リスクのプロファイルに変更はなかった。全体として、市販後に報告された有害事象はこれまでの Brineura の安全性プロファイルと同様であり、また原疾患である CLN2 に伴う病態と矛盾はなかった。髄膜炎の市販後報告を含むすべての医療機器関連感染のレビュー結果から、不顕性感染及び髄膜炎は、脳室アクセスデバイス使用による Brineura 投与の副作用と考えられた。定期的な Brineura 投与に使用する植込み式脳室アクセスデバイスの予測寿命に関する追加情報を入手した結果、定期投与した場合の使用寿命は、ベンチトップ試験及び臨床経験の結果から約 4 年とされた。

190-201/202 試験、190-203 試験、及び市販後使用経験から得られた以上の結果から、CLN2 患者に対する BMN 190 長期投与時の忍容性は良好であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

CLN2 は TPP1 欠損症で最も多くみられる疾患であり、大部分の患者は 2～4 歳で症状が発現する典型的な遅発性乳児型疾患である（Chang et al. 2011、Kurachi et al. 2000）。最初の症状は一般的に痙攣発作及び言語習得の遅れが多く、次いで運動失調、運動障害、運動及び発話能力の低下、並びに認知症が認められる。疾患が進行すると歩行や会話ができなくなり、眼球機能及び視覚が失われる。4～8 歳までには重度の神経学的機能障害が発現し、多くが 10～16 歳で死亡する。

TPP1 はライソゾーム内のタンパク質分解酵素であり、ライソゾーム内に取り込まれたポリペプチドの N 末端からトリペプチドを切断する。TPP1 欠損症ではこの酵素による通常の代謝が行われず、ライソゾーム内で代謝されるべき老廃物が蓄積することによって、多くの臓器の細胞内に特有の沈殿物を生じる。その結果、中枢神経系では細胞機能が障害され、最終的には脳の変性及び死に至る。

2.5.6.1.2 現行の治療

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、日本では利用可能な治療法は長らく対症療法及び緩和療法のみであり、疾患進行の主原因に対する治療の選択肢はなかった。しかし、米国、EU、ウクライナ、ブラジル、及びオーストラリアでは 2017 年以降 BioMarin 社が CLN2 を適応として BMN 190（販売名 Brineura）の販売承認を取得し、CLN2 の疾患進行の主原因に対する治療介入がようやく可能となった。

日本の現時点の CLN2 患者に対する治療は、対症的であり手間がかかる。痙攣発作はしばしば難治性であり、認知障害との関連で多剤投与及び度重なる最適化が必要となる。疾病経過の中で眼球機能は衰え、嚥下障害に対する栄養補給のため設置された経腸栄養チューブは、その後栄養及びカロリー摂取の主要な手段となる。運動失調及び運動機能喪失が進行すると、患者は歩行補助が必要になり、現存する機能、可動域、及び QOL をできるだけ長く維持するための理学療法の役割は大きいものとなる。また、音声療法も、患者の言語機能と独立性を維持又は延長するのに役立つ。スピーチセラピストは、嚥下、食事、コミュニケーションのスキルを評価し、必要に応じて患者支援のための助言を行うこともある。

CLN2 患者の看護にかかる負担は家族にとっては非常に大きなものである。疾患の進行に伴い、基本的にすべての日常活動で介助が必要となる。患者には転倒のリスクがあり、頻繁な痙攣発作、転倒発作、及び身体機能を奪うミオクローヌスが発現する。急激かつ不可逆的に独歩、排泄、及び食事摂取の能力を失い、患者の QOL は著しく低下する。社会的支援はほとんどなく、

CLN2 患者に対応可能な幼稚園やデイケア施設を見つけるのは困難である。効果的な治療法がないことから CLN2 の影響は甚大で、ほぼ例外なく家族に大きな負担がかかる。

日本でも同様に、アンメットメディカルニーズへの対応及び CLN2 患者の治療のため、BMN 190 の製造販売承認が望まれる。

2.5.6.2 ベネフィット

BMN 190 に期待されるベネフィットを以下に示した。

(1) 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、BMN 190 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。

(2) BMN 190 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。

患者に対する BMN 190 治療のベネフィットは神経学的機能の低下を減弱し、疾患に関連した障害の発現を先延ばしにすることである。独歩及び言語能力を維持できれば、補助的な介入療法を控えることにつながる。家族との大切な交流を続けることができ、通学も可能であり、QOL は維持される。

190-201 試験及び 190-202 試験では、BMN 190 の投与により歩行及び言語が無治療の自然経過患者に比べて統計学的に有意に維持されることが示された。視力及び痙攣発作についても治療により安定化することが示された。さらに、QOL については、予想されたような悪化ではなく、評価結果の大部分で試験期間を通して改善が認められた。BMN 190 治療は疾患の病態生理に直接的に作用しており、神経学的機能を安定化させる臨床効果を示し、更なる障害を著明に遅延させた。患者の自立性を維持し、最愛の人や友人と交流する能力を維持する等、その治療効果は大きいと考えられる。

また、著明な神経学的機能の低下が起きる前に CLN2 の治療を開始することは非常に合理的である。兄弟姉妹に CLN2 患者がいる 2 例が 190-201 試験に登録され、スクリーニング時の ML 尺度はいずれの被験者も 6 点であった。この 2 例は 190-201/202 試験で BMN 190 300 mg の投与をそれぞれ 144 及び 130 週間受けたが、いずれの被験者もマッチングした無治療の自然経過患者や罹患兄弟の疾病経過から予想される疾患の進行は認められなかった。これらの被験者は疾病経過の初期に BMN 190 による治療を開始したため、まだ十分な運動・言語機能を維持できたものと思われる。

一方、確立した CLN2 診断検査を安価で受けることが可能であるにもかかわらず、現時点では症状の発現から CLN2 と診断されるまでかなりの時間を要する。症状の重い患者でも疾患の安定化が認められることを考慮すると、短期間で進行する不可逆的な悪化を抑制するためには、できるだけ早く患者を見つけて確定診断することが必須である。

以上のとおり、BMN 190 による治療は、CLN2 と確定診断され神経学的機能がまだ残されているすべての患者に適応可能と考えられる。BMN 190 による治療が適用されない年齢層はないと

考えられ、患者集団、疾病経過、及び疾患重症度を考慮すると、早期の確定診断と治療介入が緊急の課題である。

CLN2 患者の家族にかかる看護の負担は甚大である。疾患の進行に伴い、基本的にすべての日常活動で介助が必要となる。CLN2 患者に対する社会的支援はほとんどなく、同患者に対応可能な幼稚園やデイケア施設を見つけることは困難である。CLN2 は効果的な治療法がない致死性の疾患であることから、その影響は甚大である。

2.5.6.3 リスク

CLN2 患者での BMN 190 投与経験は限られている。適格患者集団に対して BMN 190 投与を受けた CLN2 患者の割合は妥当であるが、包括的な安全性データベースを形成するには、その総数は依然として不足している。190-201/202 試験の ITT 集団に含まれる 23 例、190-203 試験のデータカットオフまでに組み入れられた 4 例は、いずれも治験を中止することなく治療を継続している。

BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与したときの安全性／忍容性プロファイルは良好であった。190-201/202 試験及び 190-203 試験に組み入れられた全 28 例のすべての被験者で脳室アクセスデバイスの植込み手術は成功した。190-201 試験の評価対象集団に含まれる 23 例は継続投与試験（190-202 試験）に移行した。医療機器や BMN 190 投与に関連する中止は認められず、2 年超にわたる試験期間に計画された投与量の 99%が投与された。投与中断もほとんど見られず、その多くは脳室アクセスデバイス以外の医療機器の不良（注入ポンプの不具合、リザーバーへの針接続不良）によるものであった。有害事象及び重篤な有害事象の重症度は、全般的に軽度及び中等度であり、時間的に関連ありと判断された事象は医学的に管理されたことから、いずれの被験者でも投与量又は投与方法の変更は必要としなかった。データカットオフ時点で、アナフィラキシー反応の報告はなく、血清中 ADA 抗体価と過敏症事象の発現率又は重症度との間に関連は見られなかった。本申請のデータカットオフ以降、2 件のアナフィラキシー反応が報告された。1 件は 190-203 試験、もう 1 件は市販後自発報告での報告であった。いずれの被験者も事象から回復し、BMN 190 の投与を継続したがアナフィラキシー反応の再発は見られていない。190-203 試験でアナフィラキシー反応を発現した被験者では、検体を採取して薬物特異的 IgE を検査したが、結果は陰性であった。

190-201/202 試験では、医療機器と関連のある有害事象が 12 例（50%）に発現した。なお、医療機器と関連のある感染症が 2 例に認められた。いずれの被験者とも治療後に脳室アクセスデバイスを交換し、BMN 190 の投与を継続している。脳室内投与の臨床経験から、本投与経路では CSF 中に BMN 190 の高い曝露をもたらし、また合併症をほとんど伴わず長期の反復使用も可能であることが示された。

酵素補充療法では、薬剤の投与量及び安全性に影響を与える強力な抗体反応がしばしば認められる。BMN 190 の脳室内投与では末梢に低レベルの曝露が認められ、24 例中 19 例（79%）で血清中 ADA が検出された。一方、中枢神経系の BMN 190 曝露量は約 1000 倍以上であるにもかかわらず、CSF 中に ADA が検出された被験者は 24 例中 8 例（33%）であり、相対的免疫特

権があることが示された。CSF 中に中和抗体は認められなかった。また、ADA の発現と試験中の疾患進行や有害事象（特に過敏症事象）との関連は認められなかった。このように、脳室内投与による BMN 190 の免疫学的プロファイルからは、曝露、臨床的有効性及び安全性に及ぼす影響は示されなかった。

下記の 2 点は、BMN 190 の安全性リスクに対する懸念を払拭する主な要因となるものである：

- 脳室アクセスデバイスは広く普及しているものの、特定の治療の実例はあまり知られていない。文献では、数十年にわたる長期留置用機器に関する報告があるが、それらの機器は留置期間中に繰返しアクセスされることはない。BMN 190 の脳室アクセスデバイスでは、アクセスリザーバーの耐久性に関するデータを引き続き収集している。BMN 190 の臨床試験では、脳室アクセスデバイス（リザーバー及びカニューレ）を交換することにより、脳室内の投与経路でも長期投与が可能であることが示されている。現時点の 190-201/202 試験のデータでは、医療機器と関連のある臨床的に重要な問題／有害事象はわずかであり、長期使用される脳室アクセスデバイスはリスク要因ではあるものの、これまでのところ BMN 190 による治療には問題がないことが示唆された。
- 臨床試験における感染症の評価は、無傷皮膚の手作業による検査に加えて、各評価時点の CSF の臨床検査及び微生物学的検査により実施された。感染症リスクを最小化するためには厳格な無菌操作の遵守が要求され、また熟練した医療従事者による医療機器の管理／監視が行われなければならない。

2.5.6.3.1 リスク管理

BMN 190 の開発プログラムでは、安全性に関する以下の懸念事項が認められており、これらについては製造販売承認取得後も引き続き評価する予定である。

(1) 重要な特定されたリスク
- アナフィラキシーを含む過敏症反応
- 医療機器関連合併症（脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合、髄膜炎を含む感染症など）

(2) 重要な潜在的リスク
- 痙攣
- 心疾患／徐脈

(3) 重要な不足情報
- 長期投与時の安全性

BMN 190 のリスク最小化に向けた現時点の活動案を以下に示した。

- BMN 190 の特定されたリスク及び潜在的リスクを添付文書の「使用上の注意」で説明し、医療関係者や患者に対して注意喚起及び啓発を行う（添付文書の「使用上の注意」及び海外の添付文書参照）。
- 医療従事者向け資材（投与ガイド）を通じ、BMN 190 に関する適切な保管、調製及び投与について情報提供し、医療機器関連合併症のリスクを最小化する。

これらの活動の目標は、特定された重要なリスク及び重要な潜在的リスクの発現及び重症度を最小化することである。また、BMN 190 の特定されたリスク、潜在的リスク及び長期投与時の安全性及び忍容性データを収集、評価検討するため、製造販売後の観察研究（一般使用成績調査）を安全性監視活動として計画している。

各リスクに対する最小化活動（案）及び医薬品安全性監視活動計画（案）を表 2.5.6.3-1 に要約した。

表 2.5.6.3-1 各リスクに対する管理及び最小化活動の要約

リスク	リスク最小化活動（案）	医薬品安全性監視計画（案）
アナフィラキシーを含む過敏症反応	添付文書に記載	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 （一般使用成績調査）
医療機器関連合併症（脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合、髄膜炎を含む感染症など）	添付文書に記載 医療従事者向け資材（投与ガイド）の作成・配布	
痙攣	添付文書に記載	
心疾患／徐脈	添付文書に記載	
長期投与時の安全性	なし	

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

CLN2 は TPP1 欠損症で最も多くみられる疾患であり、大部分の患者は 2～4 歳で症状が発現することがほとんどの典型的な遅発性乳児型疾患である。疾患は不可逆的に進行し、歩行や会話ができなくなり、眼球機能及び視覚が失われる。4～8 歳までには重度の神経学的機能障害が発現し、最初の症状発現時から死亡までの期間の中央値は、7.8 年であった（Nickel et al. 2018）。この CLN2 に対して利用可能な治療法は、日本では長らく対症療法及び緩和療法のみであった。しかし、米国、EU、ウクライナ、ブラジル、及びオーストラリアでは 2017 年以降 BioMarin 社が CLN2 を適応として BMN 190（販売名 Brineura）の販売承認を取得した。

BMN 190 は不可逆的な病状の発現なく臨床的機能の低下を抑制することから、CLN2 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する。BMN 190 による治療は、試験に組み入れられた被験者に対して強力なベネフィットをもたらし、歩行及び言語機能を維持した。
BMN 190 による治療は概ね安全かつ忍容性も良好であり、また治療遵守状況にも優れており、有害事象により治療中止した被験者も見られなかった。良好なベネフィット・リスクプロファイルは、CLN2 疾患の治療薬としての BMN 190 の承認を強く支持するものであった。
BMN 190 の最大の治療効果（ベネフィット）は疾患の早期ステージで期待されるため、CLN2

疾患と診断されたすべての患児に対する治療が考慮されるべきである。CLN2 疾患における神経学的機能の低下は不可逆的であることから、より早期に治療を開始し、運動及び言語機能が大きく低下する前に、より多くの神経変性を予防し、治療を受けた患児の高次機能を維持することが期待されている。CLN2 の専門家及び医師は、より若年の患児での治療をサポートするため、20■年■月に EMA が開催した科学諮問会議にて薬物治療適用の拡大を要請した。この治療方針は、現在継続中の190-203 試験の被験者において評価されている。当該試験では、今後3 歳未満の患児をさらに数例組み入れる予定であるが、現時点までに3 歳未満の2 例の患児で得られた安全性データは、BMN 190 の良好なベネフィット・リスクプロファイルを変更するものではなかった。追加の安全性及び有効性データは、今後2～3 年にわたって引き続き収集予定である。

日本では、CLN2 患者は極めて少ないと推定されるが、この絶望的な疾患に一縷の望みをかけて日々対峙している患者及びその家族は確かに存在する。BMN 190 は、彼らにとって唯一の希望の光ともなり得る待望の医薬品であるため、迅速な承認が望まれる。

2.5.7 参考文献

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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].

MRC Laboratory for Molecular Cell Biology, University College London. "NCL Resource - A gateway for Batten disease". MRC Laboratory for Molecular Cell Biology, University College London. http://www.ucl.ac.uk/ncl/ (accessed 2018-11-26).

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.

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.

Pardridge WM. Peptide Drug Delivery to the Brain. Raven Press. 1991

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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)

厚生労働省. “診断法～酵素診断を含む生化学的診断～”.
http://www.japan-lsd-mhlw.jp/diagnostics.html (accessed 2018-11-26)

日本先天代謝異常学会. “101. 神経セロイドリポフスチン症 診断の手引き”.
https://www.shouman.jp/disease/instructions/08_06_101/ (accessed 2019-8-6)