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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 分析法の概観 9
2.7.1.1.1.1 CSF 中及び血漿中 BMN 190 の定量分析法 9
2.7.1.1.1.2 血清中及び CSF 中の TAb 分析法 16
2.7.1.1.1.3 CSF 中の抗 BMN 190 NAb の細胞ベースの分析法 21
2.7.1.1.1.4 抗 BMN 190 IgE 抗体分析法 - RAST 24
2.7.1.1.1.5 抗 BMN 190 IgE 抗体分析法 – ImmunoCAP® 1000 27
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 31
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.1.4 付録 31

表目次

表 2.7.1.1-1 臨床試験の PK、薬力学及び免疫原性評価のためにバリデートした生物学的分析法 8
表 2.7.1.1-2 CSF 中及び血漿中 BMN 190 濃度の定量分析法の性能 11
表 2.7.1.1-3 TAb 分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-14-006［5.3.1.4.6］） 17
表 2.7.1.1-4 CSF 抗 BMN 190 NAb 分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-15-009［5.3.1.4.7］） 22
表 2.7.1.1-5 抗 BMN 190 IgE 抗体分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-13-055［5.3.1.4.1］） 25
表 2.7.1.1-6 ImmunoCAP® 1000 Platform による抗 BMN 190 IgE 抗体分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-16-005［5.3.1.4.8］） 28

図目次

該当なし

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）
4PL	4-Parameter Logistic	4 係数ロジスティック
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
BLQ	below the limit of quantitation	定量限界未満
BMN 190	Cerliponase Alfa	セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
CCP	confirmation cut point	確認用カットポイント
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	FDA 医薬品評価研究センター
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
CLN2	neuronal ceroid lipofuscinosis type 2	セロイドリポフスチン症 2 型
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CV	coefficient of variation	変動係数
DPP1	dipeptidyl peptidase 1	ジペプジルペプチダーゼ 1
EAST	enzyme allergosorbent test	酵素アレルゲン吸着試験（RAST 法の改良試験）
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECLA	electrochemiluminescence assay	電気化学発光測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERT	enzyme replacement therapy	酵素補充療法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HQC	high quality control	高濃度域の品質管理
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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IQC	intermediate quality control	中濃度域の品質管理
ISR	incurred sample reanalysis	－
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限値
LOD	limit of detection	検出限界
LOQ	limit of quantitation control	定量限界管理
LQC	low quality control	低濃度域の品質管理
LQC-C	LQC-confirm control	低濃度域の品質管理のコントロール
MQC	middle quality control	中濃度域の品質管理
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NQC	negative quality control	陰性の品質管理
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QC	quality control	品質管理
R^2	decision coefficient	決定係数
RAST	radioallergosorbent test	放射性アレルゲン吸着試験

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）
|RE|	absolute relative error	相対誤差の絶対値
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
ROQ	range of quantitation	定量の範囲
RR	recovery ratio	回収率
RU	response unit	反応単位
SCP	screening cut point	スクリーニングカットポイント
SCPF	screening cut point factor	スクリーニングカットポイント係数
SI	signal inhibition	シグナル阻害
TAb	total antibody	総抗薬物抗体
TCP	titer cut point	抗体価カットポイント
TCPF	titer cut point factor	抗体価カットポイント係数
TE	total error	合計誤差
TPP1	tripeptidyl peptidase-1	トリペプチジルペプチダーゼ 1
TQC	titer quality control	抗体価の品質管理
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限値
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）（BMN 190）は、トリペプチジルペプチダーゼ 1（TPP1）（酵素番号 3.4.14.9）の前駆体であり、セロイドリポフスチン症 2 型（CLN2）患者に対する酵素補充療法（ERT）のために開発した薬剤である。TPP1 は、ライソゾーム内に蓄積するポリペプチドの N 末端からトリペプチドを切断するセリンプロテアーゼである（Sleat et al. 1997）。TPP1 活性が欠損するとライソゾーム蓄積物質が蓄積し、CLN2 で見られる病原性カスケードを引き起こす。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。酵素前駆体は活性化されることで成熟酵素となる。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：59307.68）であり、脳脊髄液（CSF）中に投与される。この酵素前駆体は 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）。*In vitro* で成熟活性型酵素を生成するために自己触媒活性で最初に切離される部位は、存在環境の pH により左右される（pH 4.0～4.5 では S162-L163 間、pH 3.0～4.0 では Q170-V171 間、pH 2.5～4.0 では D149-F150 間）（Guhaniyogi et al. 2009）。この最初の切離後、トリペプチジルペプチダーゼの活性化と同調して新たな N 末端からトリペプチドが加水分解され、これは L178 が N 末端になるまで続く（Figure 3.2.S.1.2.1 参照）。プロペプチド断片の最初の切離は、rhTPP1 の弱い細胞内タンパク質分解活性により引き起こされると考えられる。酵素前駆体のタンパク質分解活性が中性 pH で認められないのは、pH に依存する荷電状態、触媒 3 残基の立体的配置（立体配座）及びプロペプチドの N 末端部位がペプチダーゼの活性部位へ結合することによる阻害作用に起因している（Guhaniyogi et al. 2009）。

BMN 190 の組成を Table 3.2.P.1.1.1 に示した。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。

BMN 190 の添加剤には、リン酸水素二ナトリウム七水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物、及び注射用水を用いた。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。

この BMN 190 の市販製剤は、rhTPP1 の安定性向上を目的とした pH 及び緩衝液組成による予備処方検討結果に基づき最適化した。予備検討後、温度の影響（設定温度条件及び加速温度条件）及び凍結／融解サイクルの影響を検討するため、30 mg/mL 製剤を用いて安定性試験を実施

した。1 回投与量を 300 mg と決定してからは、投与の利便性を考慮して確実に 5 mL を抜き取れるように充填量を増量した。安定性試験の結果を 3.2.S.7.3 項、3.2.P.8.3 項（注射剤）及び 3.2.P.8.3 項（フラッシュ溶液）に示した。また、予備処方検討の結果を 3.2.P.2.2 項（注射剤）に要約した。

臨床試験用製剤と市販製剤で製剤処方に変更はなかった。BMN 190 は脳室内投与されるため、そのバイオアベイラビリティーは 100%であると推定されることから、バイオアベイラビリティー評価試験は実施しなかった。また、主要な臨床試験で使用された製剤は市販製剤と同一であることから、製剤間比較のための正式な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実施しなかった。TPP1 欠損ヒト線維芽細胞への BMN 190 の細胞内取込みを検討した *In vitro* 薬理試験を 2.6.2.2.1 項に示した。

本承認申請に記載した臨床試験で薬物動態（PK）及び免疫原性を評価するため、複数の生物学的分析法を開発した（表 2.7.1.1-1）。PK 分析では被験者から採取した CSF 中及び血漿中の BMN 190 濃度を測定し、190-201 試験で CSF 中及び血漿中の PK を評価した（2.7.2 項参照）。免疫原性試験では CSF 中及び血清中の抗薬物抗体（ADA）を検出し、評価した。また、免疫原性試験では、CSF 試料中の BMN 190 の細胞内取込みに対する中和反応も検討した。CSF 中及び血清中の ADA を 190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験で評価し、その結果を 2.7.2 項及び 2.7.4 項に示した。

本開発プログラムでの免疫原性試験には、ADA 反応の特性判定、並びに安全性、曝露及び有効性に対する ADA の影響の評価を含めた。免疫原性が安全性に与える影響を評価するため、血清中の総抗薬物抗体（TAb）及び薬物特異的免疫グロブリン E（IgE）を測定し、過敏症反応及び／又はアナフィラキシー反応との関連性を検討した。また、BMN 190 の作用標的部位が中枢神経系であることから、免疫原性が有効性に与える影響を評価するため、CSF 中の TAb 及び中和抗体（NAb）を測定した。

BMN 190 は、CSF や末梢血の中性 pH 環境下では酵素的に不活性である。上述のとおり、BMN 190 は薬理学的作用器官であるライソゾームの酸性 pH 環境下で活性化される。CSF 中で BMN 190 に結合する抗体は、ライソゾーム内の pH 4～5 の環境では結合を維持できず、タンパク質分解活性を阻害することはできないと考えられるため、触媒作用に影響しないと考えられた。ADA による中和反応の影響が最も大きいのは細胞への取込み時であると考えられるため、CSF 中の NAb 検出及び抗体価測定には細胞内取込みを遮断する細胞ベースの分析法が有効であった。

ADA 反応は、4 種類の分析法による段階的試料分析により評価した。最初に、CSF 及び血清試料中の ADA を TAb 分析法でスクリーニングした。陽性試料の特異性は、アッセイシグナルを阻害する過剰量の BMN 190 製剤の原薬を用いて確認した。TAb 陽性が確認された場合は、相対力価を評価するために試料を段階希釈した。TAb 陽性の CSF 試料については、BMN 190 の NAb 活性を評価するため、BMN 190 の細胞内取込み効果を測定した。次に、放射性アレルゲン吸着試験（RAST）（190-201 試験）又は ImmunoCAP 試験（190-202 試験及び 190-203 試験）に

より、血清試料中の抗 BMN 190 IgE 抗体をスクリーニングした。IgE 抗体陽性試料については、BMN 190 特異性も確認した。

表 2.7.1.1-1 臨床試験の PK、薬力学及び免疫原性評価のためにバリデートした生物学的分析法

測定物質	マトリックス（ヒト検体）	バリデーション報告書の標題	バリデーション報告書番号	試験番号	モジュール 5 添付箇所
BMN 190	血漿	ECLA を用いたヒト血漿中 BMN 190 濃度の評価	BMN190-13-016	190-201	5.3.1.4.3
		マトリックス効果及び ISR	BAS-GR-14-003	190-201	5.3.1.4.4
BMN 190	CSF	ヒト CSF 中 BMN 190 濃度の評価	BMN190-13-056	190-201	5.3.1.4.2
		マトリックス効果及び ISR	BAS-GR-13-005	190-201	5.3.1.4.5
TAb	血清、CSF	ECLA を用いたヒト CSF 中及び血清中 TAb の検出	BMN190-14-006	190-201 190-202 190-203	5.3.1.4.6
NAb	CSF	細胞ベースの分析法を用いたヒト CSF 中 NAb の検出	BMN190-15-009	190-201 190-202 190-203	5.3.1.4.7
抗 BMN 190 IgE 抗体	血清	従来の RAST 法を用いた抗 BMN 190 IgE 抗体の検出	BMN190-13-055	190-201	5.3.1.4.1
		ImmunoCAP® 1000 Platform を用いたヒト血清中の抗 BMN 190 IgE 抗体の検出	BMN190-16-005	190-202 190-203	5.3.1.4.8

CSF：脳脊髄液、ECLA：電気化学発光測定法、IgE：免疫グロブリン E、ISR：incurred sample reanalysis、NAb：中和抗体、RAST：放射性アレルゲン吸着試験、TAb：総抗薬物抗体

いずれの分析法も以下のガイドラインに準じて開発し、バリデートされた。

- 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションの米国食品医薬品局（FDA）／FDA 医薬品評価研究センター（CDER）による業界向けガイダンス（Bioanalytical Method Validation, FDA [CDER] Guidance for Industry、FDA/CDER、2001 年 5 月）
- 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関するガイドライン（Guideline on Bioanalytical Method Validation、欧州医薬品庁［EMA］、2012 年 2 月）
- 遺伝子工学由来タンパク製剤の免疫原性の評価に関するガイドライン（Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins、EMA、2008 年 4 月）
- 分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）（Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2［R1］、医薬品規制調和国際会議［ICH］、2005 年 11 月）

分析法バリデーション試験は、精度、感度、特異性、選択性、干渉及び測定物質の安定性を確立するために実施した。PK 分析法では、希釈線形性及び真度について追加でバリデートした。

2.7.1.1.1 分析法の概観

2.7.1.1.1.1 CSF 中及び血漿中 BMN 190 の定量分析法

ヒト CSF 中及び血漿中の BMN 190 の定量には、BMN 190（非触媒の前駆体）を特異的に検出するサンドウィッチ法による電気化学発光測定法（ECLA）を使用した。BMN 190 は酸性環境下で自己触媒によりプロペプチド断片を切離するため、高 pH 溶液を用いて存在する可能性のあるADA とBMN 190 を解離させた後、試料の pH を中性にした上で、TPP1 前駆体に特異的な[redacted]モノクローナル抗体をコーティングした標準MesoScale Discovery プレートに移した。[redacted]モノクローナル抗体に結合した BMN 190 を、ビオチン標識抗BMN 190[redacted]モノクローナル抗体及び Sulfo-TAG 標識ストレプトアビジンを用いて検出した。非結合試薬を洗浄後、トリプロピルアミンを含む Read Buffer（検出用緩衝液）を添加し、電圧をかけて電気化学発光（ECL）シグナルを発生させた。2400 Sector Imager プレートリーダー上の発光量を測定した結果、ECL シグナルの強さは試料中の BMN 190 濃度と比例していた。

CSF 分析法及び血漿分析法のバリデーション結果をバリデーション報告書（報告書番号はそれぞれBMN190-13-056［5.3.1.4.2］及び BMN190-13-016［5.3.1.4.3］）に記述した。CSF 分析法のバリデーション報告書は3 回改訂した。1 回目の改訂（改訂 1）では長期安定性及び重要な試薬の安定性データを追加した。2 回目の改訂（改訂 2）では長期安定性結果を追加した。また、評価可能濃度の上限を[redacted]mg/mL から[redacted]mg/mL に変更するため、希釈線形性データを追加した。3 回目の改訂（改訂 3）では、最終の長期安定性結果を追加した。血漿分析法のバリデーション報告書は1 回改訂（改訂1）し、長期安定性の最終結果を要約した。両検体（血漿及び CSF）のマトリックス効果及び incurred sample reanalysis（ISR）を評価し、血漿及びCSF での結果を

それぞれBAS-GR-14-003（5.3.1.4.4）及びBAS-GR-13-005（5.3.1.4.5）に要約した。これらのバリデーション結果の要約を表 2.7.1.1-2 に示した。

表 2.7.1.1-2 CSF 中及び血漿中 BMN 190 濃度の定量分析法の性能（1/5）

パラメータ	判定基準[a]	CSF 試料 （バリデーション報告書番号： BMN190-13-056［5.3.1.4.2］）	血漿試料 （バリデーション報告書番号： BMN190-13-016［5.3.1.4.3］）
検量線の濃度範囲（未希釈）[b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
分析内真度及び精度（QC、LOQ）	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1.1-2 CSF 中及び血漿中 BMN 190 濃度の定量分析法の性能（2/5）

パラメータ	判定基準[a]	CSF 試料 （バリデーション報告書番号： BMN190-13-056［5.3.1.4.2］）	血漿試料 （バリデーション報告書番号： BMN190-13-016［5.3.1.4.3］）
分析間真度及び精度（QC、LOQ）			
標準検量線[c]			

表 2.7.1.1-2 CSF 中及び血漿中 BMN 190 濃度の定量分析法の性能（3/5）

パラメータ	判定基準[a]	CSF 試料 （バリデーション報告書番号： BMN190-13-056［5.3.1.4.2］）	血漿試料 （バリデーション報告書番号： BMN190-13-016［5.3.1.4.3］）
感度及び定量範囲（未希釈）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
選択性[f]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1.1-2 CSF 中及び血漿中 BMN 190 濃度の定量分析法の性能（4/5）

パラメータ	判定基準[a]	CSF 試料 （バリデーション報告書番号： BMN190-13-056［5.3.1.4.2］）	血漿試料 （バリデーション報告書番号： BMN190-13-016［5.3.1.4.3］）
特異性[h]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
抗体の干渉[h]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
測定物質の安定性（凍結／融解サイクル、室温、2～8℃）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
希釈線形性	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1.1-2 CSF 中及び血漿中 BMN 190 濃度の定量分析法の性能（5/5）

パラメータ	判定基準[a]	CSF 試料（バリデーション報告書番号：BMN190-13-056［5.3.1.4.2］）	血漿試料（バリデーション報告書番号：BMN190-13-016［5.3.1.4.3］）
マトリックス効果[h]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ISR[h]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
長期安定性[h]	[redacted]	[redacted][i]	[redacted][i]

[redacted]、ISR：incurred sample reanalysis、LLOQ：定量下限値、LQC：低濃度域の品質管理、LOQ：定量限界管理、MQC：中濃度域の品質管理、QC：品質管理、[redacted]

a：相対誤差の絶対値（% |RE|）及び変動係数（CV%）はアンカーポイントとして適用しなかった。
b：アンカーポイントは［ ］で示す。
c：合計誤差（TE%）＝変動係数（CV%）＋ 相対誤差の絶対値（% |RE|）
d：血漿の結果は、定量下限値（LLOQ）である[redacted] ng/mL よりも低い値である[redacted] ng/mL として報告された。真度、精度及び選択性は[redacted]ng/mL として確立されており、[redacted]ng/mL での追加試験は実施しなかった。
e：血漿中の標準曲線から標準検量範囲は[redacted]～[redacted]ng/mL であると報告された。最初の LLOQ である[redacted]ng/mL が希釈線形性、標準曲線性能及び干渉検討で一貫せずに使用されたため、[redacted] ng/mL をアンカーポイントと指定した。
f：CSF 中濃度は[redacted]ポイント曲線から逆算して算出した。
g：判定基準なし、データ報告のみ。
h：試験期間中にこれらのパラメータを測定した。マトリックス効果及び ISR については、バリデーション報告書 BAS-GR-13-005（CSF）及び BAS-GR-14-003（血漿）で報告した。長期安定性については、バリデーション報告書 BMN190-13-056（改訂 3）（CSF）及び BMN190-13-016（改訂 1）（血漿）で報告した。
i：190-201 試験で評価されたすべての CSF 及び血漿試料は、長期安定性の結果から検査までの保存期間よりも長期間にわたり安定であることが示された。
出典：バリデーション報告書　BMN190-13-056、BMN190-13-016、BAS-GR-13-005 及び BAS-GR-14-003

2.7.1.1.1.2 血清中及び CSF 中の TAb 分析法

ヒト血清中及び CSF 中の BMN 190 特異的 TAb は ECL ブリッジング測定法で評価した。一般的な方法は、ビオチン標識 BMN 190 及びルテニウム標識 BMN 190 に二価 ADA が結合し、架橋することを利用したものである。本測定法により、生物種やアイソタイプにかかわらず、すべての抗 BMN 190 抗体を検出することができる。血清試料を必要最低限の倍率(1:20)で希釈し、抗体結合を可能とするため、標識した BMN 190 と等倍のモル濃度でプレインキュベートした。次に、ビオチン標識 BMN 190 を介して BMN 190-抗体複合体を捕捉するため、ストレプトアビジンでコーティングしたプレート上に本混合液を添加してインキュベートした。ルテニウム標識 BMN 190 を含む BMN 190-抗体複合体のシグナルを検出するため検出用緩衝液を添加した。プレートのウェルに電圧をかけた際にルテニウムが発する ECL シグナルは、試料中の抗 BMN 190 抗体の濃度、親和性及び結合能に比例しており、スクリーニングカットポイント(SCP)以上のシグナルが得られた場合に反応性ありとした。

BMN 190 に対する反応試料の特異性は、ECL ブリッジング測定前に過剰量の非標識 BMN 190 存在下で試料をインキュベートすることにより確認した。抗体結合に特異性が認められた場合、非標識 BMN 190 存在下のシグナルは非存在下と比較して低下した。TAb 陽性が確認された試料は段階希釈し、試料中 ADA の相対濃度又は抗体価を評価するためにブリッジング測定を実施した。希釈曲線のシグナルと抗体価カットポイント（TCP）の交点から得られる補正抗体価希釈係数を試料抗体価として報告した。

ヒト血清中及び CSF 中の TAb 分析法を開発し、そのバリデーション結果をバリデーション報告書（報告書番号：BMN190-14-006［5.3.1.4.6］）に記述した。この報告書は 1 回改訂し、両マトリックスを対象とした長期安定性の最終結果を追加した（改訂 1）。本バリデーション結果の要約を表 2.7.1.1-3 に示した。

表 2.7.1.1-3 TAb 分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-14-006 [5.3.1.4.6]）(1/4)

パラメータ	判定基準	CSF 試料	血清試料
カットポイントの決定	[redacted]	[redacted]	[redacted]
分析内及び分析間精度（QC）[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
感度／LOD	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1.1-3 TAb 分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-14-006［5.3.1.4.6］）（2/4）

パラメータ	判定基準	CSF 試料	血清試料
選択性	[redacted]	[redacted]	[redacted]
特異性	[redacted]	[redacted]	[redacted]
薬物耐性	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1.1-3 TAb 分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-14-006［5.3.1.4.6］）（3/4）

パラメータ	判定基準	CSF 試料	血清試料
測定物質の安定性（室温、2～8°C、凍結／融解サイクル）	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1.1-3 TAb 分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-14-006［5.3.1.4.6］）（4/4）

パラメータ	判定基準	CSF 試料	血清試料
長期安定性	[redacted]	[redacted] b [redacted]	[redacted] b [redacted]

[redacted]、LOD：検出限界、[redacted]、QC：品質管理、[redacted]

a：[redacted]抗 rhTPP1 ポリクローナル抗体を QC 試料の陽性コントロールとして使用した。
b：190-201 試験で評価されたすべての CSF 及び血漿試料は、長期安定性の結果から検査までの保存期間よりも長期間にわたり安定であることが示された。
出典：バリデーション報告書　BMN190-14-006

2.7.1.1.1.3 CSF 中の抗 BMN 190 NAb の細胞ベースの分析法

BMN 190 は脳組織への取込みのため脳室内投与されることから、NAb が最も関与する作用部位は CSF 中にある。血液成分が直接脳に触れないよう保護する血液脳関門が存在するため、NAb 活性の評価は、血清試料ではなく、CSF 中に TPP1 特異的抗体が確認された被験者の CSF 試料を用いて実施した。

BMN 190 は CSF の中性 pH 環境下では酵素活性を示さず、ライソゾーム内の酸性 pH 環境下で活性化される。CSF 内で BMN 190 に結合する抗体は、ライソゾーム内の pH 4～5 では結合を維持できず、タンパク質分解を妨げることはほとんどないことから、BMN 190 の自己活性化や触媒活性に影響しないと考えられた。ADA による中和反応の影響を最も受けるのは細胞への取込み時であると考えられるため、CSF 試料中の NAb 検出及び抗体価測定には細胞内取込みを遮断した細胞ベースの分析法をバリデートした。

CSF 中の BMN 190 に対する NAb（最小希釈倍率 1:2.5）は、CI-M6PR を介してヒト Jurkat 細胞に取り込まれた細胞内在性の蛍光標識 BMN 190（Alexa Fluor® 488 色素を使用）を測定する細胞ベースの分析法で評価した。この半定量フローサイトメトリー分析では、Alexa 488 結合 BMN 190 の細胞内取込み阻害の程度を阻害率（%）として算出し、SCP を上回る阻害率に基づいて CSF 中の NAb を評価した。SCP は 95%信頼区間及び一般的な統計解析方法により確認した（Shankar et al. 2008）。本分析法の陽性コントロールには、BMN 190 の取込みを中和する免疫グロブリン画分を含む、アフィニティー精製した BMN 190 特異的ポリクローナル抗体を用いた。BMN 190 結合電磁ビーズを用いた免疫除去により、NAb を確認した。抗 BMN 190 抗体に結合したビーズ除去後に、Alexa 488-BMN 190 存在下で試料を細胞と共にインキュベートし、フローサイトメーターで分析した。確認用カットポイント（CCP）以上の試料に関しては NAb が確認されたとみなし、段階希釈して抗体価を測定した（試料のシグナルがカットポイントシグナルに等しい時の希釈係数）。

本分析法は治験依頼者が開発し、バリデーション（報告書番号：BMN190-15-009［5.3.1.4.7］）及び試料測定を委託するため[redacted]に技術移転した。抗体価許容範囲決定及び分析感度評価のバリデーション結果を報告するため、バリデーション報告書の補遺を 1 回作成した（補遺 1）。本バリデーション結果の要約を表 2.7.1.1-4 に示した。

表 2.7.1.1-4 CSF 抗 BMN 190 NAb 分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-15-009［5.3.1.4.7］）（1/2）

パラメータ	判定基準	バリデーション結果
カットポイントの決定	[redacted] a [redacted]	[redacted] a [redacted]
分析内及び分析間精度（QC）b	[redacted]	[redacted]
感度	[redacted]	[redacted] c
選択性	[redacted]	[redacted]
薬物耐性	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1.1-4 CSF 抗 BMN 190 NAb 分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-15-009［5.3.1.4.7］）（2/2）

パラメータ	判定基準	バリデーション結果
測定物質の安定性（室温、凍結／融解サイクル、2～8℃）	[redacted]	[redacted]

[redacted]

QC：品質管理、[redacted]

a：RR＝確認シグナルの平均値／スクリーニングシグナルの平均値

b：[redacted]抗 rhTPP1 ポリクローナル抗体を QC 試料の陽性コントロールとして使用した。

c：[redacted]

出典：バリデーション報告書　BMN190-15-009

2.7.1.1.1.4 抗 BMN 190 IgE 抗体分析法 - RAST

抗BMN 190 IgE 抗体は、190-201 試験の血清試料を用いて半定量 RAST で測定した。被験者の血清試料をペーパーディスクに固定したBMN 190 と共にインキュベートした。 その後、過剰量の試料を除去するために洗浄した後、結合した抗BMN 190 IgE 抗体を^{125}I 標識[redacted]抗ヒトIgE 抗体と共にインキュベートし、シンチレーションカウンターで放射線量を測定した。検出された放射線量は、ディスクに結合した抗BMN190 IgE抗体の量及び親和性と比例していた。また、過剰量の非標識BMN 190（500 µg/mL）と試料をプレインキュベートすることにより、IgE 抗体と固定したBMN 190 との結合と拮抗させ、BMN 190 に対するIgE 抗体の特異性を確認した。キャリブレータとして使用可能な精製抗BMN 190 IgE 抗体がなかったことから、一般的な異種標準（ホソムギIgE 抗体陽性血清）を、BMN 190 ディスクに結合したIgE 抗体の補間及び定量用の検量線を作成するために使用した。また、正常[redacted]血清を陰性コントロールとして使用し、低濃度又は高濃度のブタクサアレルゲンに対するIgE 抗体を含有する血清試料を品質管理に用いた。

BMN 190 を固定したディスクの品質を保証するため、酵素アレルゲン吸着試験（EAST 法、RAST 法の改良試験）についてもバリデートした。本分析法では、ディスクに固定した BMN 190 量を測定するため、ディスクを[redacted]抗BMN 190 ポリクローナル免疫グロブリンG（IgG）抗体を添加した 5%胎児ウシ血清と共にインキュベートした。その後、RAST 法と同様にディスクを洗浄し、アルカリホスファターゼ結合[redacted]抗[redacted]IgG 抗体と共にインキュベートした。ディスクから過剰量の抗体を除去するために洗浄した後、シグナルを増幅させるため発色基質であるp-ニトロフェニルリン酸を添加した。1 規定の水酸化ナトリウムを添加して酵素活性を停止した後、96 ウェルプレートに試料を移して450 nm の波長で吸光度を測定した。本分析で新しいバッチのBMN 190 ディスクを評価することにより、RAST 法で使用したディスクのバッチ間の一貫性を保証した。

RAST 法及びEAST 法は、いずれも[redacted]が開発し、バリデートした。バリデーション結果をバリデーション報告書（報告書番号：BMN190-13-055［5.3.1.4.1］）に記述した。本報告書は2回改訂した。1回目の改訂では結合ディスク製造の一貫性について追記し（バージョン1.1）、2回目の改訂ではディスクの長期安定性結果を要約した（バージョン2.0）。

本バリデーション結果の要約を表 2.7.1.1-5 に示した。

表 2.7.1.1-5 抗 BMN 190 IgE 抗体分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-13-055［5.3.1.4.1］）

パラメータ	判定基準	バリデーション結果
カットポイントの決定	[redacted]	[redacted]
分析内及び分析間精度	[redacted]	[redacted]
感度及び ROQ	[redacted]	[redacted]
分析特異性[a]	[redacted]	[redacted]
選択性	[redacted]	[redacted]
薬物の干渉	[redacted]	[redacted]
長期安定性	[redacted]	[redacted][b]

[redacted]、ROQ：定量の範囲、[redacted]

a：EAST 法では、RAST 法と同様にディスクに固定された BMN 190 量を測定した。EAST 法を使用して、抗 BMN 190 抗体に対する BMN 190 ディスクの特異性を拮抗阻害分析法で確認した。BMN 190 ディスクを用いた拮抗阻害分析に先立ち、[redacted]抗 BMN 190 IgG 抗体を様々な濃度の BMN 190 の有無別にプレインキュベートした。

b：BMN 190 ディスクロットの長期安定性の評価について説明するために Note-to-File を作成した（NTF001 BMN190 LTS「BMN190 RAST ロット番号[redacted]の安定性」）。

出典：バリデーション報告書　BMN190-13-055

2.7.1.1.1.5 抗 BMN 190 IgE 抗体分析法 – ImmunoCAP® 1000

ヒト血清中の抗 BMN 190 IgE 抗体を測定するため、ImmunoCAP® 1000 を用いた最新式の半定量法を開発し、バリデートした。本分析法は、190-202 試験及び 190-203 試験の血清試料中の抗 BMN 190 IgE 抗体を評価するために使用した。

本分析法では、ImmunoCAP®のセルロース誘導体に BMN 190 を結合させ、未希釈の血清試料を加えてインキュベートした。その後、β-ガラクトシダーゼ標識ヒト IgE 抗体特異的モノクローナル抗体を加え、ImmunoCAP®に固定した BMN 190 に結合した抗 BMN 190 IgE 抗体と複合体を形成させた。蛍光基質である 4-メチルウンベリフェリル-β-D-ガラクトシダーゼを加え、その蛍光強度を測定した。蛍光強度は、検出する抗体の量に比例する。BMN 190 に特異的な IgE の相対濃度を、ホソムギに特異的な既知量のヒト IgE 抗体を含む、世界保健機関（WHO）のヒト血清 IgE 国際標準品（75/502）に準じて標準化された異種キャリブレータ曲線を用いて補完した。結果は、「kU/L」（IgE 抗体 1 kU/L = 2.4 ng/mL）の単位で示した（Seagroatt et al, 1981）。陽性試料の特異性は、15 µg/mL のBMN 190 溶液を用いたシグナル阻害により確認した。分析性能を確認するための品質管理試料には、[redacted]を含む正常ヒト血清を使用した。

本分析法のバリデーション結果の要約をバリデーション報告書（報告書番号：BMN190-16-005［5.3.1.4.8］）及び表 2.7.1.1-6 に示した。

表 2.7.1.1-6 ImmunoCAP® 1000 Platform による抗 BMN 190 IgE 抗体分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-16-005［5.3.1.4.8］）（1/3）

パラメータ	判定基準	バリデーション結果
カットポイントの決定	[redacted]	[redacted]
分析内及び分析間精度	[redacted]	[redacted]
LLOQ	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1.1-6 ImmunoCAP® 1000 Platform による抗 BMN 190 IgE 抗体分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-16-005［5.3.1.4.8］）（2/3）

パラメータ	判定基準	バリデーション結果
選択性	[redacted]	[redacted]
特異性	[redacted]	[redacted]
抗 BMN 190 IgG 抗体の干渉	[redacted]	[redacted]
薬物耐性	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1.1-6 ImmunoCAP® 1000 Platform による抗 BMN 190 IgE 抗体分析法の性能（バリデーション報告書番号：BMN190-16-005［5.3.1.4.8］）（3/3）

パラメータ	判定基準	バリデーション結果
安定性	[redacted]	[redacted]

[redacted]、IgG：免疫グロブリン G、[redacted]、LLOQ：定量下限値、[redacted]
出典：バリデーション報告書 BMN190-16-005

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.7.1.4 付録

すべての図表は本文中に記載した。

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）

2.7.2　臨床薬理試験

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた薬物動態（PK）及び薬力学（PD）試験 7
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1 190-201 試験（第 1/2 相試験） 10
2.7.2.2.1.1 試験デザイン 10
2.7.2.2.1.2 PK 11
2.7.2.2.1.3 単回及び反復投与後の PK の比較 16
2.7.2.2.1.4 CSF 中及び血漿中 PK の個体間及び個体内変動 22
2.7.2.2.1.5 用量比例性 23
2.7.2.2.1.6 免疫原性 24
2.7.2.2.2 190-202 試験（第 1/2 相試験） 24
2.7.2.2.2.1 試験デザイン 24
2.7.2.2.2.2 PK 25
2.7.2.2.2.3 免疫原性 25
2.7.2.2.3 190-203 試験（第 2 相試験） 25
2.7.2.2.3.1 試験デザイン 25
2.7.2.2.3.2 PK 26
2.7.2.2.3.3 免疫原性 26
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.2.3.1 吸収、分布、代謝及び排泄 26
2.7.2.3.1.1 吸収 26
2.7.2.3.1.2 分布 26
2.7.2.3.1.3 代謝 27
2.7.2.3.1.4 排泄 27
2.7.2.3.2 濃度－反応関係 27
2.7.2.3.2.1 有効性に関する濃度－反応関係 27
2.7.2.3.2.2 安全性に関する濃度－反応関係 28
2.7.2.3.3 内因性因子 29
2.7.2.3.3.1 日本人被験者と日本人以外の被験者での PK の比較 30
2.7.2.3.4 外因性因子 31
2.7.2.4 特別な試験 31
2.7.2.4.1 免疫原性 31
2.7.2.4.1.1 臨床試験 32
2.7.2.4.1.2 PK への抗体の影響 37
2.7.2.4.1.3 有効性への抗体の影響 41

2.7.2.4.1.4 安全性への抗体の影響 41
2.7.2.5 付録 44

表目次

表 2.7.2.1-1 PK 及び免疫原性を評価した臨床薬理試験の概要 9
表 2.7.2.2-1 BMN 190 の CSF 中及び血漿中 PK パラメータ （300 mg、脳室内投与、14 日間隔投与）（190-201 試験） 12
表 2.7.2.2-2 BMN 190 単回投与後の CSF 中 PK パラメータ（用量別）（190-201 試験） 14
表 2.7.2.2-3 BMN 190 単回投与後の血漿中 PK パラメータ（用量別）（190-201 試験） 16
表 2.7.2.2-4 BMN 190 単回及び反復投与後の CSF 中 PK パラメータ（300 mg） （190-201 試験） 18
表 2.7.2.2-5 BMN 190 単回及び反復投与後の血漿中 PK パラメータ（300 mg） （190-201 試験） 21
表 2.7.2.2-6 CSF 中 PK の個体内変動（190-201 試験） 22
表 2.7.2.2-7 血漿中 PK の個体内変動（190-201 試験） 23
表 2.7.2.3-1 CSF 中 BMN 190 の PK パラメータの比較 （日本人及びベースライン時の年齢と体重が同様の日本人以外の被験者）（190-201 試験） 31
表 2.7.2.5-1 BMN 190 の CSF 中 PK パラメータの概要（単回投与）（190-201 試験） 44
表 2.7.2.5-2 BMN 190 の血漿中 PK パラメータの概要（単回投与）（190-201 試験） 45
表 2.7.2.5-3 BMN 190 の CSF 中 PK パラメータの概要（単回及び反復投与後の比較）（190-201 試験） 46
表 2.7.2.5-4 BMN 190 の血漿中 PK パラメータの概要（単回及び反復投与後の比較）（190-201 試験） 47
表 2.7.2.5-5 免疫原性の概要（190-201 試験） 48
表 2.7.2.5-6 免疫原性の概要（190-202 試験） 49
表 2.7.2.5-7 免疫原性の概要（190-203 試験） 50

図目次

図 2.7.2.2-1 BMN 190 単回投与後の CSF 中薬物濃度－時間プロファイル（用量別、平均値） （190-201 試験） 13
図 2.7.2.2-2 BMN 190 単回投与後の血漿中薬物濃度－時間プロファイル（用量別、平均値）（190-201 試験） 15
図 2.7.2.2-3 CSF 中 BMN 190 濃度－時間プロファイル（評価時点別、300 mg、平均値）（190-201 試験） 17
図 2.7.2.2-4 CSF 中 BMN 190 の C_{max} 及び AUC_{0-t}（評価時点別、300 mg、平均値）（190-201 試験） 19

図 2.7.2.2-5 血漿中 BMN 190 濃度－時間プロファイル（評価時点別、300 mg、平均値）（190-201 試験）.....20
図 2.7.2.2-6 血漿中 BMN 190 の C_{max} 及び AUC_{0-t}（評価時点別、300 mg、平均値）（190-201 試験）.....22
図 2.7.2.2-7 BMN 190 単回投与後の CSF 中の用量比例性（平均値）（190-201 試験）.....23
図 2.7.2.3-1 CSF 中 BMN 190 PK と CLN2 スコア（ML 尺度スコア）のベースライン からの変化量の関係（190-201 試験）.....28
図 2.7.2.3-2 CSF 中及び血漿中 BMN 190 PK と過敏症事象発現の関係（190-201 試験）.....29
図 2.7.2.3-3 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）.....30
図 2.7.2.4-1 被験者ごとの血清中 TAb 抗体価の経時的変化 （安全性解析対象集団、全投与期）（190-201 試験）.....33
図 2.7.2.4-2 被験者ごとの CSF 中 TAb 抗体価の経時的変化 （安全性解析対象集団、全投与期）（190-201 試験）.....34
図 2.7.2.4-3 被験者ごとの血清中 TAb 抗体価の経時的変化 （安全性解析対象集団、全投与期）（190-202 試験）.....35
図 2.7.2.4-4 被験者ごとの CSF 中 TAb 抗体価の経時的変化 （安全性解析対象集団、全投与期）（190-202 試験）.....36
図 2.7.2.4-5 被験者ごとの血清中 TAb 抗体価の経時的変化 （安全性解析対象集団）（190-203 試験）.....37
図 2.7.2.4-6 被験者別の評価時点を対応させた CSF 中 PK 及び ADA 陽性判定（190-201 試験）.....38
図 2.7.2.4-7 被験者別の評価時点を対応させた血漿中 PK 及び ADA 陽性判定 （190-201 試験）.....40
図 2.7.2.4-8 CSF 中 TAb 陽性／陰性別の 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（安全性解析対象集団）（190-202 試験）.....41
図 2.7.2.4-9 血清中 TAb 陽性／陰性別の過敏症事象発現件数（安全性解析対象集団）（190-202 試験）.....42
図 2.7.2.4-10 血清中 TAb 陽性／陰性別の過敏症事象の重症度（安全性解析対象集団）（190-202 試験）.....43

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
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration-time curve from zero to infinity	0時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration-time curve from zero to last observation	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
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
CL	apparent clearance of drug	見かけのクリアランス
CLN2	neuronal ceroid lipofuscinosis type 2	セロイドリポフスチン症 2 型
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CV	coefficient of variation	変動係数
DN	dose-normalized	投与量標準化
ECLA	electrochemiluminescence assay	電気化学発光測定法
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IQR	interquartile range	四分位範囲
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
ML	moter-language	運動・言語
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NA	not available	データなし
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NC	not calculable	算出せず
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
RAST	radioallergosorbent test	放射性アレルゲン吸着試験
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
SD	standard deviation	標準偏差

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）
SD	stable dose	固定用量
SDO	stable dose only	固定用量のみ
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
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
Vz	volume of distribution based on terminal phase	終末相における分布容積
λ_z	terminal elimination rate constant	消失速度定数

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

セロイドリポフスチン症2型(CLN2)は、セロイドリポフスチン症の主に遅発性乳児型であり、バッテン病の遺伝子アイソフォームである。CLN2は、常染色体劣性遺伝により発病し、*CLN2*遺伝子変異に起因するライソゾームセリンプロテアーゼであるトリペプチジルペプチダーゼ1（TPP1）欠損が特徴である。

酵素補充療法は、主要症状の大部分が末梢に見られるライソゾーム蓄積障害患者に対する標準治療である。CLN2では、血液ー脳関門により高分子の脳への生体内分布が制限されるため、中枢神経系に直接酵素補充を行う必要がある。

セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（BMN 190）の医薬品有効成分は遺伝子組換えヒトTPP1（rhTPP1）であり、中枢神経系に直接酵素補充を行うことによって、BMN 190は脳内でのTPP1酵素活性を回復すると考えられる。他のライソゾーム蓄積障害と同様に、酵素活性の是正は細胞生存及び臨床的安定化につながる（Hendriksz et al. 2014）。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた薬物動態（PK）及び薬力学（PD）試験

BMN 190の薬理学的活性は、TPP1欠損ヒト繊維芽細胞を用いて*in vitro*で評価した。最大細胞内取込み量の1/2が得られるBMN 190濃度（K_{uptake}）は約3.1 nM又は183 ng/mLであり、カチオン非依存性マンノース6リン酸受容体（CI-M6PR）によるBMN 190の効率的な取込みを示唆している（TR-00195試験）。rhTPP1のライソゾーム内の半減期は、TPP1欠損ヒト繊維芽細胞内で約11.5日と推定された（Lin et al. 2001）。

2.7.2.1.2 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。脳脊髄液（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 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。

本概要では、ヒトでの BMN 190 の PK 及び PK／PD 特性は 190-201 試験で評価した。BMN 190 の単回投与及び反復投与後の PK、並びに CSF 中及び血漿中 PK の用量反応及び時間依存性を解析し、BMN 190 の CSF 中及び血漿中 PK に対する被験者の人口学的特性の影響、PK と抗薬物抗体（ADA）との関係、並びに臨床的有効性及び安全性評価項目との曝露量－反応関係を評価した。

免疫原性は、190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験で評価した。190-201 試験を完了した 23 例の全被験者が、治療を継続するために継続投与試験である 190-202 試験に移行しており、190-202 試験は本概要ではデータカットオフ日（2016 年 11 月 1 日）までの免疫原性データを示した。また、190-203 試験では 2016 年 11 月 1 日までの 4 例の被験者の免疫原性データ（中間解析結果）を示した。

BMN 190 の市販予定製剤は、本臨床試験プログラムで使用した製剤と同一である（CTD 第 3 部）。これらの試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1 PK 及び免疫原性を評価した臨床薬理試験の概要

試験番号 治験の相	試験デザイン及び 対照の種類	登録被験者数	用法用量	添付資料 番号
190-201 第 1/2 相	非盲検、用量漸増、 2 期 用量漸増期（Part 1） 固定用量投与期 （Part 2）	全体：24 例 [a] 用量漸増期：10 例 Cohort 1：3 Cohort 2：3 [*] Cohort 3：4 固定用量投与期：24 例 [*]	BMN 190 脳室内投与（約 4 時間） 14 日間隔投与 用量漸増期： Cohort 1：30 mg Cohort 2：100 mg Cohort 3：300 mg 固定用量投与期：300 mg	5.3.5.2.1
190-202 第 1/2 相	非盲検、継続投与	23 例 [a,b,*]	BMN 190 脳室内投与（約 4 時間） 14 日間隔投与 300 mg	5.3.5.2.2
190-203 [c] 第 2 相	非盲検	4 例	BMN 190 脳室内投与（約 4 時間） 14 日間隔投与 300 mg	5.3.5.2.3

a：全 24 例が BMN 190 を 1 回以上投与され、全例を 190-201 試験及び 190-202 試験の安全性解析対象集団に含めた。
b：190-201 試験から移行
c：中間解析のデータカットオフ後、190-203 試験の治験実施計画書を改訂し、2 歳未満の投与量を設定して対象被験者数を 10 例以上に引き上げた。
* 日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]-1004）を含む。

190-202 試験では、PK 評価を実施しなかった。190-203 試験では、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。

190-201 試験での BMN 190（酵素前駆体）の CSF 中及び血漿中濃度は、バリデートされた電気化学発光測定法（ECLA 法）で測定した（2.7.1 項）。標準ノンコンパートメント解析によって PK パラメータを算出した。被験者数が少なく、本臨床試験プログラムの全被験者から頻回の PK 検体が得られることから、ポピュレーション PK 解析は実施しなかった。被験者数が少なく、臨床試験プログラムに組み入れられる被験者の特性が均質であることから、PK 変動を特定の共変量に帰するポピュレーション PK 解析の検出力は制限された。すべての被験者の頻回 PK サンプリングで得たデータにより、個々のノンコンパートメント解析による PK パラメータを内因性因子の PK に対する影響及び曝露－反応関係の評価に使用することが可能となった。

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。以下に示すように、日本人被験者の BMN 190 の CSF 中曝露は、日本人以外での曝露の範囲内であり、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。

これらの臨床評価の主な結論を以下に示す。

- 概して、BMN 190 30 mg から 300 mg の単回投与後（初回脳室内投与後）の CSF 中曝露量の増加の程度は、用量比を下回った。30 mg と 300 mg の用量比は 10 倍であるが、CSF 中最高濃度（C_{max}）及び 0 時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の平均値はそれぞれ 6.74 倍及び 5.27 倍の上昇であった。

- 反復投与後の CSF 中及び血漿中 PK データでは、BMN 190 300 mg の脳室内 14 日間隔投与は、BMN 190 の蓄積、並びに CSF 中又は血漿中 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。
- 190-201 試験で、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 では、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［運動・言語］尺度スコア）に対する明らかな影響は認められなかった。
- 190-201 試験及び 190-202 試験では、97～157 週間の BMN 190 投与により、CSF 中では 24 例中 8 例（33%）及び血清中では 24 例中 19 例（79%）で ADA が検出された。日本人被験者では、157 週時までに CSF 中から ADA は検出されなかったが、血清中からは ADA が検出された。190-203 試験では、13 週時までに 4 例中 4 例（100%）の血清中から ADA が検出されたが、13～37 週時に CSF 中から ADA は検出されなかった（4 例中 0 例［0%］）。
- CSF 中及び血清中の ADA は、いずれも CSF 中又は血漿中 PK に影響を及ぼさなかった。
- BMN 190 300 mg 14 日間隔投与の曝露量範囲では、BMN 190 の CSF 中曝露量と CSF 中の ADA 産生との関係は認められなかった。
- BMN 190 が投与された大多数の被験者の血清から ADA が検出されたことから、BMN 190 の血漿中曝露により、血清での ADA 産生を引き起こす可能性が示唆された。
- BMN 190 300 mg 14 日間隔投与の曝露量範囲では、BMN 190 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。
- ベースラインから投与開始後 48 週時の CLN2 スコア変化量として得られた治療効果は、BMN 190 300 mg 14 日間隔投与の曝露量範囲では、CSF 中の BMN 190 曝露に関係は認められなかった。
- BMN 190 の CSF 中又は血漿中曝露と過敏症、発熱、痙攣発作又はてんかん等の有害事象発現割合との間に、明らかな関係は認められなかった。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 190-201 試験（第 1/2 相試験）

2.7.2.2.1.1 試験デザイン

190-201 試験は *CLN2* 遺伝子変異が検出された患者を対象とした First-in-Human、第 1/2 相、非盲検、用量漸増試験である。BMN 190 は脳室内投与（約 4 時間）により 14 日間隔で投与された。190-201 試験は、用量漸増期（1 期目）及び固定用量投与期（2 期目）の 2 期より構成された。被験者 1～10 は用量漸増期登録のため 3 コホート（各 3 例）に割り当てられた（コホート 3 の 1 例が BMN 190 初回投与後に同意撤回により中止となり、被験者を補充したため、コホー

ト 3 には合計 4 例の被験者が登録された)。用量漸増期には 3 用量レベル（30 mg、100 mg、及び 300 mg）が脳室内投与（約 4 時間）により 14 日間隔で投与された。コホート 1 及び 2 に登録された被験者は、それぞれの用量投与が安全とみなされた後に高用量レベルに用量漸増された。用量漸増期完了時には、すべての用量漸増被験者が固定用量投与期に移行し、また、固定用量投与期では新たな被験者が追加登録され、BMN 190 300 mg を 14 日間隔で 48 週間以上投与された。本試験では合計で 24 例の被験者が登録され、そのうち 23 例が 48 週間以上の 300 mg 投与を完了した。本試験では、日本人被験者が 1 例登録され、用量漸増期では BMN 190 100 mg 用量（コホート 2）に組み入れられた。本被験者は、固定用量投与期の BMN 190 300 mg 48 週間投与を完了した。

BMN 190 濃度測定用の CSF 及び血液（血漿）試料は、用量漸増期の初回投与後、及び漸増後の新たな用量レベルの初回投与後、並びに固定用量投与期の投与開始後 5 週時及び 13 週時に採取された。PK 試料は、投与開始前 15 分以内、投与終了後 0.25、4、8、及び 20（各 ± 5 分）、72 及び 120（各 ± 15 分）後に採取した。また、PK 試料が連続して採取されなかった場合も、PK 測定用 CSF 及び血漿試料が、投与開始前 15 分以内に 4 週間ごとに採取された。CSF 及び血漿試料はバリデートされた ECLA 法で BioMarin 社により定量された（2.7.1 項)。

2.7.2.2.1.2 PK

試験開始初期の試料の取扱いが不適切であったことから、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。

300 mg 用量レベルでの BMN 190 の CSF 中及び血漿中 PK パラメータの平均値(標準偏差[SD])を表 2.7.2.2-1 に示す。本概要には固定用量投与期に登録され、評価可能な PK データを有するすべての被験者を含めた。すべての評価時点にわたり BMN 190 の CSF 中曝露量は同程度であったことから、300 mg 脳室内投与(約 4 時間)の 14 日間隔投与による顕著な BMN 190 の蓄積、又は BMN 190 の CSF 中又は血漿中 PK の時間依存性はないものと考えられた。

表 2.7.2.2-1 BMN 190 の CSF 中及び血漿中 PK パラメータ（300 mg、脳室内投与、14 日間隔投与）（190-201 試験）

パラメータ 平均値 (SD)	投与開始日		投与開始後 5 週時		投与開始後 13 週時	
	CSF (N = 13)	血漿 (N = 12)	CSF (N = 14)	血漿 (N = 12)	CSF (N = 13)	血漿 (N = 9)
T_{max} (hr) [a]	4.50 (4.25, 5.75)	12.0 (4.25, 24.5)	4.25 (3.83, 4.50)	12.0 (7.50, 24.2)	4.25 (4.00, 4.50)	12.3 (4.25, 75.9)
C_{max} (ng/mL)	1.43×10^6 (1.04×10^6)	1430 (1080)	1.77×10^6 (9.80×10^5)	2400 (1300)	1.50×10^6 (3.82×10^5)	1080 (964)
AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	9.45×10^6 (4.63×10^6)	25900 (23200)	1.30×10^7 (5.17×10^6)	40900 (24300)	1.17×10^7 (3.64×10^6)	17000 (17500)
Vz (mL)	480 (460)	356000 (NC)	261 (106)	NA	289 (92.2)	NA
CL (mL/hr)	40.8 (22.2)	21000 (NC)	26.8 (12.7)	NA	27.8 (8.13)	NA
$t_{1/2}$ (hr)	7.74 (3.02)	11.8 (NC)	7.10 (1.69)	NA	7.34 (1.68)	NA

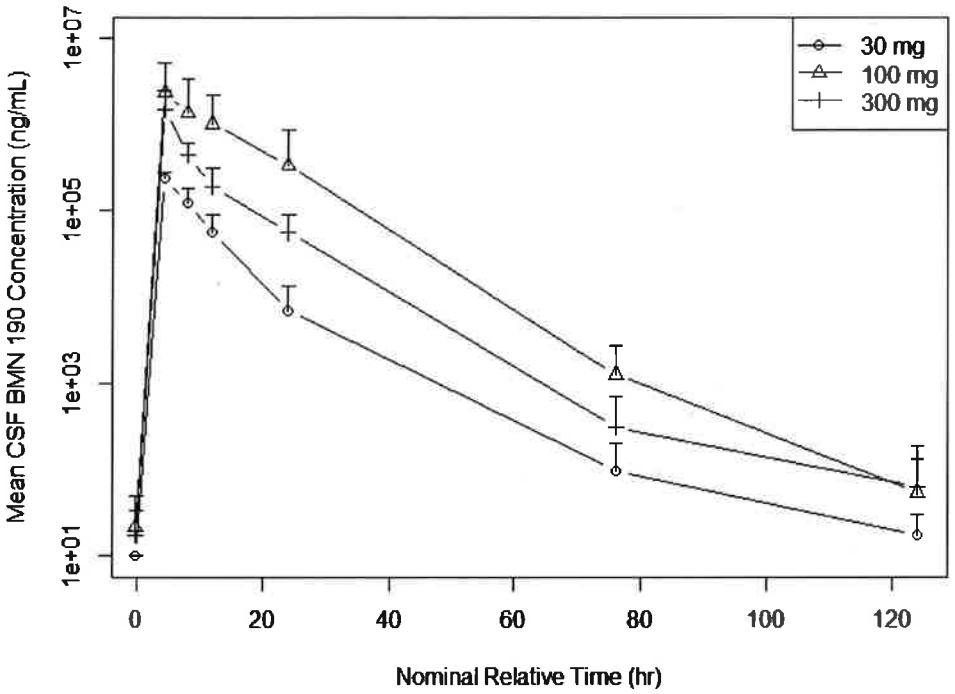
NA：データなし、NC：算出せず、SD：標準偏差
a：T_{max} は投与（約 4 時間）開始時からの中央値（最小値, 最大値）を表す。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Table 9.1.2.2.1 及び Table 9.1.2.5.1

血漿中の最大 BMN 190 濃度は、CSF 中最大濃度の約 1000 分の 1 であり、脳室内投与後の 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、BMI 又は CLN2 スコアによる明らかな影響は認められなかった。

2.7.2.2.1.2.1 単回投与後の CSF 中 PK

BMN 190 脳室内投与（約 4 時間）による単回投与後（初回脳室内投与後）の CSF 中 PK プロファイルは、30 mg 投与被験者 3 例、100 mg 投与被験者 3 例、及び 300 mg 投与被験者 18 例を対象に評価した。30 mg 及び 100 mg の PK プロファイル評価には用量漸増期のデータ、300 mg の PK プロファイル評価には用量漸増期及び固定用量投与期のデータを用いた。BMN 190 初回投与後の CSF 中平均 BMN 190 濃度－時間プロファイル（用量レベル別）を図 2.7.2.2-1 に示す。平均濃度－時間プロファイルは約 4 時間の脳室内投与開始時点を 0 として表示した。

図 2.7.2.2-1 BMN 190 単回投与後の CSF 中薬物濃度－時間プロファイル（用量別、平均値）（190-201 試験）



BMN 190 初回脳室内投与後の、用量別の CSF 中平均 BMN 190 濃度－時間プロファイルを示す。エラーバーは SD を示す。
各時点の CSF 中 BMN 190 濃度の平均値は、30 mg 及び 100 mg では 3 例から得た 2～3 試料、300 mg では 18 例から得た 14～18 試料のデータより算出した。
定量限界未満値は生物学的分析法の定量下限値の 1/2（[redacted]ng/mL）とした。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Figure 9.1.1.1.1

CSF 中 BMN 190 濃度は、投与終了後の最初の測定時点で最大値に達し、その後二相性に減少した。プロファイルにおける平均濃度の多くは、300 mg 用量と比較して 100 mg 用量で高値を示した。この想定外の結果は、100 mg 用量時の初回投与後曝露量が被験者 1 例（被験者番号 1244-1006）で高値であり、またサンプルサイズが小さかった（n＝3）ため、当該被験者の結果が 100 mg 用量の平均値に大きな影響を及ぼしたことに起因する。当該被験者の 300 mg 用量時の曝露量は 100 mg 初回投与後に測定された曝露量よりも少なかった。投与開始日（初回投与日）の評価時点での高曝露量の原因をさらに検討したが、当該用量での高曝露量の要因となる決定的な理由は明らかにされなかった。

ノンコンパートメント解析で得た単回投与後の CSF 中 PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-2 に示す。

表 2.7.2.2-2 BMN 190 単回投与後の CSF 中 PK パラメータ（用量別）（190-201 試験）

用量 (mg)	要約統計量	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
30	被験者数 [a]	3	2	3	3	2	2	2
	平均値	5.64	11.5	2.21×10^5	1.60×10^6	1.81×10^6	286	16.7
	SD	2.12	6.61	43000	3.91×10^5	2.04×10^5	190	1.88
100	被験者数	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	4.47	8.94	2.32×10^6	2.40×10^7	2.40×10^7	238	15.5
	SD	0.0481	3.67	2.88×10^6	3.35×10^7	3.35×10^7	205	13.1
300	被験者数	17	17	17	17	17	17	17
	平均値	4.49	7.35	1.49×10^6	9.51×10^6	9.53×10^6	435	38.7
	SD	0.348	2.90	9.42×10^5	4.13×10^6	4.14×10^6	412	19.8

SD：標準偏差
T_{max} は投与（約 4 時間）開始時からの時間を示す。
a：30 mg コホートの 1 例で λ_z を推定できず、ノンコンパートメント解析で λ_z を用いるパラメータを算出できなかったため、要約統計量に含めなかった。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Table 9.1.1.2.1

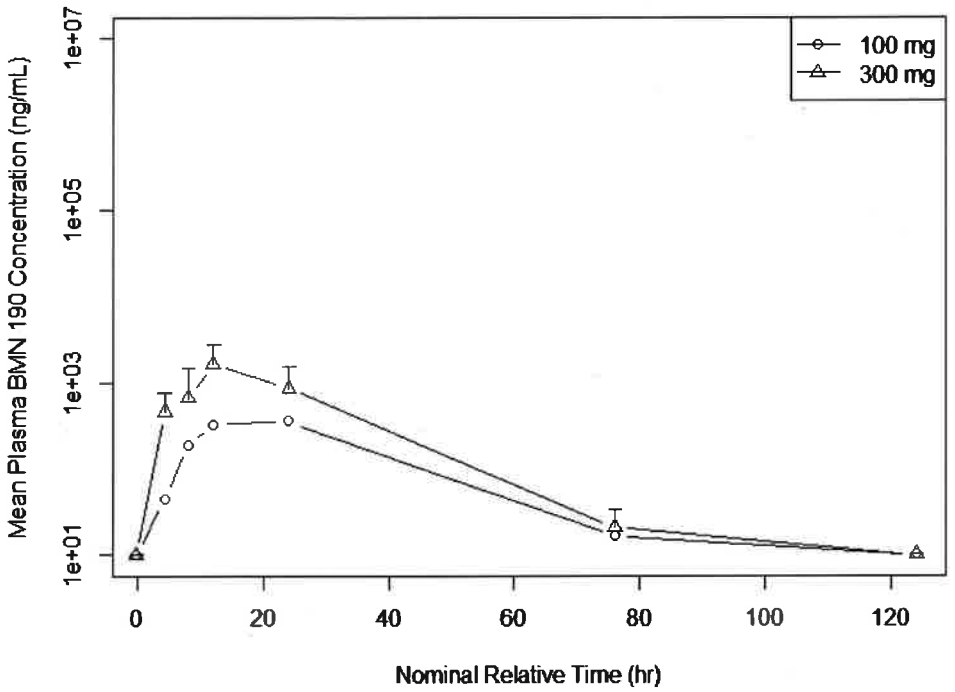
最高濃度到達時間（T_{max}）（実測値）は投与終了後最初の評価時点であり、いずれの用量でも同様であった。消失半減期（$t_{1/2}$）、終末相における分布容積（Vz）、及び見かけのクリアランス（CL）にばらつきが認められたものの、それらの平均値（推定値）はいずれの用量でも同様であった。C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の中央値は用量に応じて上昇した（表 2.7.2.5-1）。C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は 100 mg 用量で 300 mg 用量と比較して高値を示した。この理由は、上述の通り 100 mg 用量の被験者 1 例にて高曝露量が得られたためである。C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の中央値及び最小値から示されるように、100 mg 用量の他の 2 例の被験者の曝露量は、30 mg 及び 300 mg 用量の曝露量から予期される範囲内に収まっていた。

BMN 190 単回投与後の CSF 中 PK パラメータを表 2.7.2.5-1 に示す。

2.7.2.2.1.2.2 単回投与後の血漿中 PK

190-201 試験の初期段階で、275 検体の PK 用血漿試料が、安定性の担保された条件から逸脱した環境に保管された。これらの試料から得た BMN 190 濃度データは信頼性が欠如していたことから、いずれも本解析から除外した。30 mg 用量初回投与後のすべての血漿試料、及び 100 mg 用量初回投与後の 3 例中 2 例の血漿試料を解析から除外した。残りの PK 用血漿試料から得た、BMN 190 初回投与後の血漿中平均 BMN 190 濃度－時間プロファイル（用量レベル別）を図 2.7.2.2-2 に示す。

図 2.7.2.2-2 BMN 190 単回投与後の血漿中薬物濃度－時間プロファイル（用量別、平均値）（190-201 試験）



BMN 190 初回脳室内投与後の、用量別の血漿中平均 BMN 190 濃度－時間プロファイルを示す。エラーバーは SD を示す。
各時点の血漿中 BMN 190 濃度の平均値は、100 mg では 1 試料、300 mg では 4～9 試料のデータより算出した。
定量限界未満値は[redacted]ng/mL とした。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Figure 9.1.1.4.1

血漿中濃度（実測値）の平均値は、投与終了後 8 及び 20 時間の間に最大値に達した。血漿中濃度は、投与終了後 72 時間にわたり定量下限値を上回っていた。血漿中濃度の平均値は 100 mg 及び 300 mg の用量レベルに応じて上昇した。上述の不適切な条件での保管により、30 mg 用量の血漿中 PK データは得られなかった。

ノンコンパートメント解析で得た単回投与後の血漿中 PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-3 に示す。

表 2.7.2.2-3 BMN 190 単回投与後の血漿中 PK パラメータ（用量別）（190-201 試験）

用量 (mg)	要約統計量	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
100	被験者数[a]	1	0	1	1	0	0	0
	平均値	24.0	NA	357	11400	NA	NA	NA
	SD	NC	NA	NC	NC	NA	NA	NA
300	被験者数[a]	13	1	13	13	1	1	1
	平均値	13.7	11.8	1390	24100	14300	356000	21000
	SD	7.90	NC	1040	23200	NC	NC	NC

NA：データなし、NC：算出せず、SD：標準偏差
a：λ_z は 100 mg コホートでは評価可能な血漿中 PK プロファイルからは推定できず、300 mg コホートでも 1 例の血漿中 PK プロファイルからしか推定できなかった。したがってノンコンパートメント解析で λ_z を用いるパラメータは 300 mg コホートの 1 例についてのみ算出した。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Table 9.1.1.5.1

濃度－時間プロファイルの消失相におけるサンプリングが不十分であったため、消失速度定数（λ_z）から算出されるパラメータは多くの被験者で算出できなかった。限られたデータからであるが、血漿中 C_{max} 及び AUC_{0-t} は概ね 100 mg 及び 300 mg の用量比に応じて増加した。

BMN 190 単回投与後の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.5-2 に示す。

2.7.2.2.1.3 単回及び反復投与後の PK の比較

BMN 190 300 mg 脳室内投与（約 4 時間）を 14 日間隔で投与したときの、単回（初回脳室内投与）及び反復投与時の BMN 190 の CSF 中及び血漿中 PK を比較した結果、BMN 190 の明らかな蓄積又は時間依存性は認められなかった。

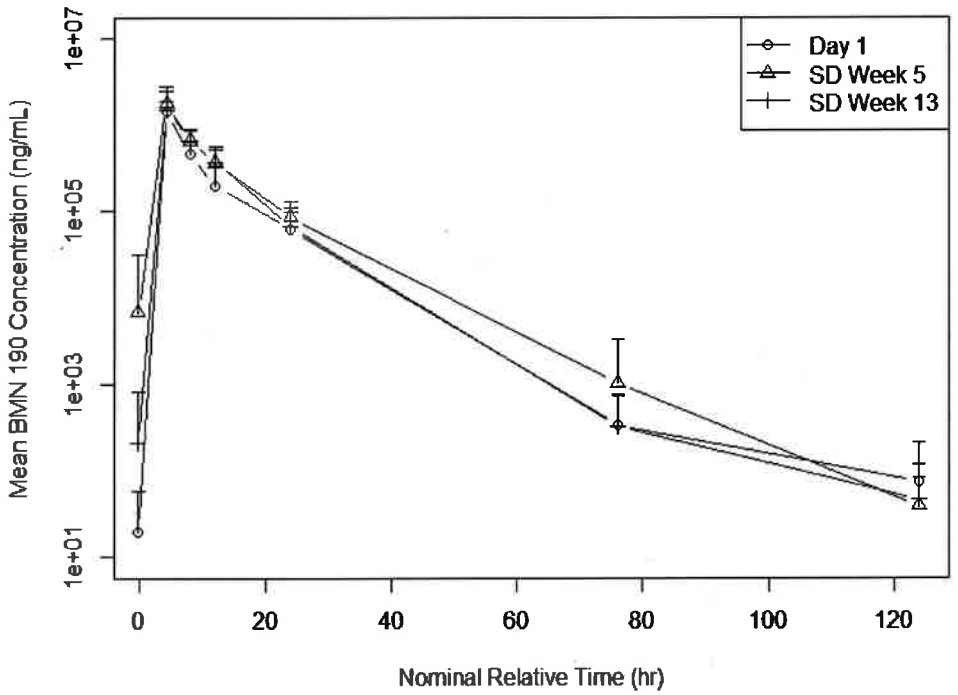
単回及び反復投与後の CSF 中及び血漿中 BMN 190 PK は、190-201 試験の固定用量投与期に直接登録された 14 例の被験者から得たデータを用いて評価した。これらの被験者の投与開始用量はいずれも 300 mg であり、固定用量投与開始日、投与開始後 5 週時及び 13 週時の同様の時間に PK 用の検体を頻回サンプリングした。

BMN 190 単回及び反復投与後の、CSF 中及び血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.5-3 及び表 2.7.2.5-4 に示す。

2.7.2.2.1.3.1 単回及び反復投与後の CSF 中 PK の比較

各評価時点での CSF 中平均 BMN 190 濃度－時間プロファイルを図 2.7.2.2-3 に示す。

図 2.7.2.2-3 CSF 中 BMN 190 濃度－時間プロファイル（評価時点別、300 mg、平均値）（190-201 試験）



SD：用量固定
BMN 190 脳室内投与後の、評価時点別の CSF 中平均 BMN 190 濃度－時間プロファイルを示す。エラーバーは SD を示す。
各時点の CSF 中 BMN 190 濃度の平均値は、固定用量投与開始日では 12～14 試料、投与開始後 5 週時では 14 試料、13 週時では 12～13 試料のデータより算出した。
定量限界未満値は定量下限値の 1/2（[redacted] ng/mL）とした。
出典：190-201 試験総括報告書 Figure 11.4.5.1.1

個々の被験者の濃度－時間プロファイルデータを用いてノンコンパートメント解析によって算出した CSF 中 PK パラメータの評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.2.2-4 に示す。

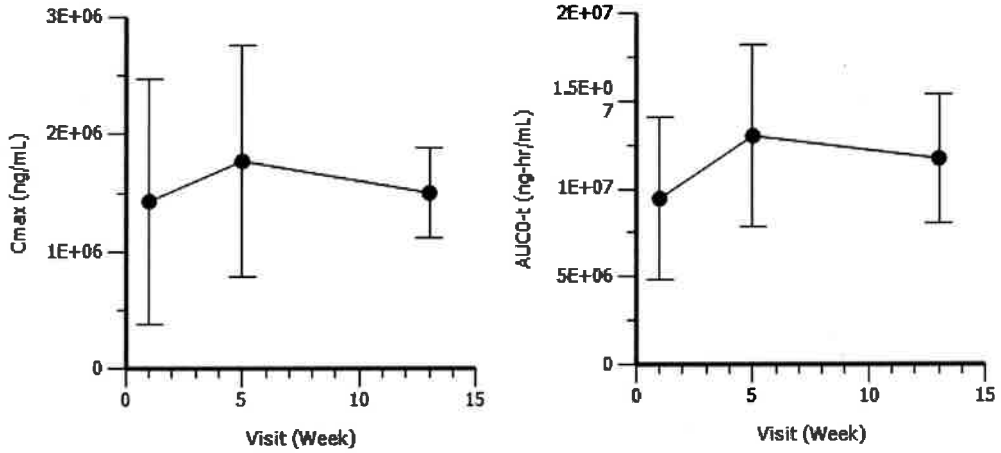
表 2.7.2.2-4 BMN 190 単回及び反復投与後の CSF 中 PK パラメータ（300 mg）（190-201 試験）

評価時点	要約統計量	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
投与開始日	被験者数[a]	13	13	13	13	13	13	13
	平均値	4.49	7.74	1.43×10^6	9.45×10^6	9.46×10^6	480	40.8
	SD	0.402	3.02	1.04×10^6	4.63×10^6	4.63×10^6	460	22.2
	最小値	4.25	5.49	359000	3.66×10^6	3.66×10^6	178	15.8
	中央値	4.50	6.15	1.26×10^6	9.29×10^6	9.29×10^6	316	32.3
	最大値	5.75	16.3	4.38×10^6	1.90×10^7	1.90×10^7	1920	81.9
	CV%	8.97	38.9	73.0	49.0	49.0	95.7	54.5
投与開始後 5 週時	被験者数	14	14	14	14	14	14	14
	平均値	4.31	7.10	1.77×10^6	1.30×10^7	1.30×10^7	261	26.8
	SD	0.182	1.69	9.80×10^5	5.17×10^6	5.17×10^6	106	12.7
	最小値	3.83	3.33	3.76×10^5	4.62×10^6	4.62×10^6	148	11.4
	中央値	4.25	7.35	1.63×10^6	1.24×10^7	1.24×10^7	254	24.2
	最大値	4.50	9.53	4.67×10^6	2.62×10^7	2.62×10^7	573	64.9
	CV%	4.22	23.8	55.3	39.8	39.7	40.5	47.1
投与開始後 13 週時	被験者数[a]	13	13	13	13	13	13	13
	平均値	4.30	7.34	1.50×10^6	1.17×10^7	1.17×10^7	289	27.8
	SD	0.156	1.68	3.82×10^5	3.64×10^6	3.64×10^6	92.2	8.13
	最小値	4.00	5.05	1.11×10^6	7.00×10^6	7.00×10^6	160	16.5
	中央値	4.25	7.65	1.39×10^6	1.05×10^7	1.05×10^7	263	28.7
	最大値	4.50	9.43	2.34×10^6	1.82×10^7	1.82×10^7	443	42.9
	CV%	3.62	22.8	25.5	31.0	31.0	31.9	29.2

CV：変動係数、SD：標準偏差
a：被験者番号[redacted]-1020 の投与開始日及び投与開始後13 週時の投与後CSF 中PK データは採取されなかった。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Table 9.1.2.2.1

CSF 中 BMN 190 の評価時点ごとの C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値（SD）を図 2.7.2.2-4 に示す。

図 2.7.2.2-4 CSF 中 BMN 190 の C_{max} 及び AUC_{0-t}（評価時点別、300 mg、平均値）（190-201 試験）



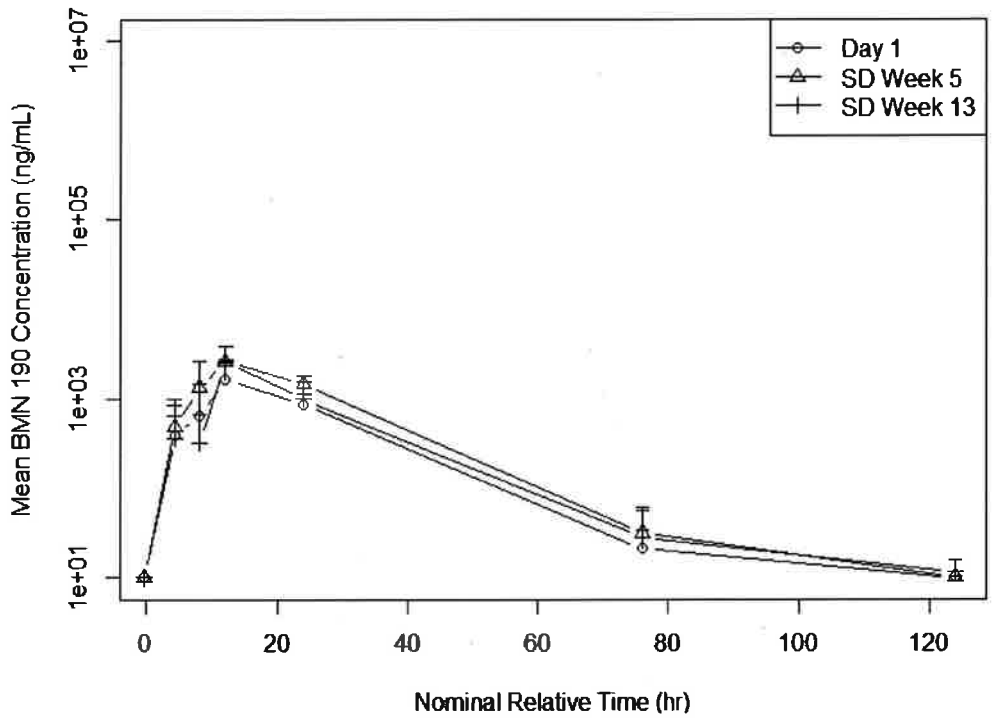
BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与後の、評価時点別の CSF 中 BMN 190 C_{max}（左図）及び AUC_{0-t}（右図）の平均値を示す。エラーバーは SD を示す。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Figure 9.1.2.3.1

BMN 190 の平均 CSF 中濃度－時間プロファイル及び CSF 中 PK パラメータは、固定用量投与開始日、投与開始後 5 週時及び 13 週時で同程度であり、300 mg 脳室内投与（約 4 時間）の 14 日間隔投与に伴う明らかな CSF 中 BMN 190 の蓄積又は PK の時間依存性は認められなかった。

2.7.2.2.1.3.2 単回及び反復投与後の血漿中 PK の比較

各評価時点での血漿中平均 BMN 190 濃度－時間プロファイルを図 2.7.2.2-5 に示す。

図 2.7.2.2-5 血漿中 BMN 190 濃度－時間プロファイル（評価時点別、300 mg、平均値）（190-201 試験）



SD：用量固定
BMN 190 脳室内投与後の、評価時点別の血漿中平均 BMN 190 濃度－時間プロファイルを示す。エラーバーは SD を示す。
各時点の血漿中 BMN 190 濃度の平均値は、固定用量投与開始日では 4～9 試料、投与開始後 5 週時では 5～11 試料、13 週時では 2～8 試料のデータより算出した。
定量限界未満値は [redacted] ng/mL とした。
出典：190-201 試験総括報告書 Figure 11.4.5.1.1

個々の被験者の濃度－時間プロファイルデータを用いてノンコンパートメント解析によって算出した血漿中 PK パラメータの評価時点ごとの要約統計量を表 2.7.2.2-5 に示す。

表 2.7.2.2-5 BMN 190 単回及び反復投与後の血漿中 PK パラメータ（300 mg）（190-201 試験）

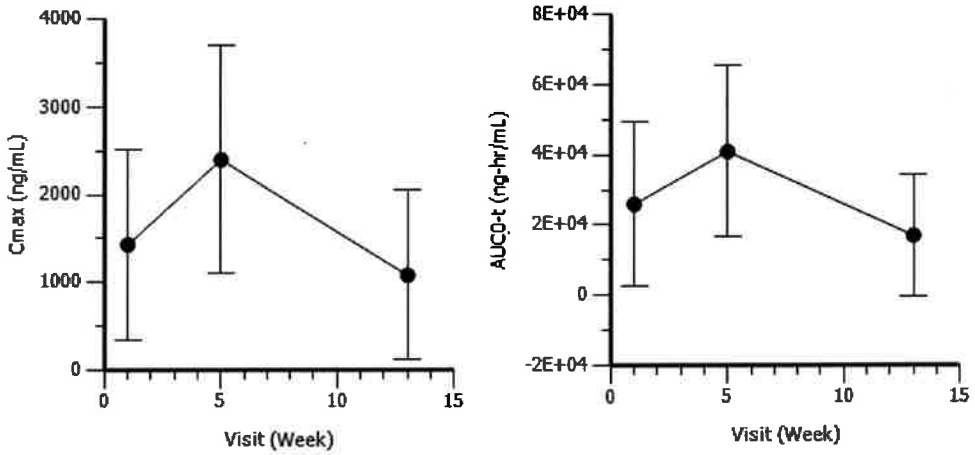
評価時点	要約統計量	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
投与開始日	被験者数	12	1	12	12	1	1	1
	平均値	14.5	11.8	1430	25900	14300	3.56×10^5	21000
	SD	7.72	NC	1080	23200	NC	NC	NC
	最小値	4.25	11.8	176	1120	14300	3.56×10^5	21000
	中央値	12.0	11.8	1280	16200	14300	3.56×10^5	21000
	最大値	24.5	11.8	3870	69900	14300	3.56×10^5	21000
	CV%	53.2	NC	75.2	89.4	NC	NC	NC
投与開始後 5 週時	被験者数	12	0	12	12	0	0	0
	平均値	13.7	NA	2400	40900	NA	NA	NA
	SD	5.04	NA	1300	24300	NA	NA	NA
	最小値	7.50	NA	222	11100	NA	NA	NA
	中央値	12.0	NA	1920	40100	NA	NA	NA
	最大値	24.2	NA	4270	78900	NA	NA	NA
	CV%	36.9	NA	54.2	59.4	NA	NA	NA
投与開始後 13 週時	被験者数	9	0	9	9	0	0	0
	平均値	21.0	NA	1080	17000	NA	NA	NA
	SD	22.1	NA	964	17500	NA	NA	NA
	最小値	4.25	NA	29.5	239	NA	NA	NA
	中央値	12.3	NA	962	9500	NA	NA	NA
	最大値	75.9	NA	2570	51600	NA	NA	NA
	CV%	105	NA	89.2	103	NA	NA	NA

CV：変動係数、NA：データなし、NC：算出せず、SD：標準偏差
注）λ_zは投与開始日の 1 試料のみで算出可能であった。投与開始後 13 週時では、溶血（2 例）及び血漿試料未入手（1 例）のため、被験者数が 9 例となった。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Table 9.1.2.5.1

算出された血漿中 PK パラメータのうち、T_{max}、C_{max}、及び AUC_{0-t} にばらつきが認められたものの、平均値（推定値）は投与開始日、投与開始後 5 週時及び 13 週時で同程度であった。濃度－時間プロファイルの消失相の定量可能な試料が不十分であったことから、多くの被験者で $t_{1/2}$、Vz 又は CL を推定することはできなかった。

血漿中 BMN 190 の評価時点ごとの C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値（SD）を図 2.7.2.2-6 に示す。評価時点ごとの平均値に差が認められたものの、被験者内又は被験者間のばらつきの範囲内であった。

図 2.7.2.2-6 血漿中 BMN 190 の C_{max} 及び AUC_{0-t}（評価時点別、300 mg、平均値）（190-201 試験）



BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与後の、評価時点別の血漿中 BMN 190 C_{max}（左図）及び AUC_{0-t}（右図）の平均値を示す。エラーバーは SD を示す。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Figure 9.1.2.6.1

BMN 190 の平均血漿中濃度ー時間プロファイル及び血漿中 PK パラメータは、固定用量投与開始日、投与開始後 5 週時及び 13 週時で同程度であり、300 mg 脳室内投与（約 4 時間）の 14 日間隔投与に伴う明らかな血漿中 BMN 190 の蓄積又は PK の時間依存性は認められなかった。

2.7.2.2.1.4 CSF 中及び血漿中 PK の個体間及び個体内変動

BMN 190 300 mg 脳室内投与（約 4 時間）を 14 日間隔で投与したときの、CSF 中及び血漿中 BMN 190 PK パラメータの個体間変動をそれぞれ表 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-5 に示した。

CSF 中及び血漿中 PK パラメータの個体内変動をそれぞれ表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-7 に示す。脳室内に薬剤を直接投与したときの PK パラメータの個体内変動は、CSF 中では小さく、血漿中では中程度であり、CSF 中に直接投与することに起因すると推測された。

表 2.7.2.2-6 CSF 中 PK の個体内変動（190-201 試験）

パラメータ	CV%
$t_{1/2}$ (hr)	20.0
C_{max} (ng/mL)	33.3
AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	23.9
$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	23.8
Vz (mL)	31.5
CL (mL/hr)	25.7

CV：変動係数
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Appendix 13

表 2.7.2.2-7 血漿中 PK の個体内変動（190-201 試験）

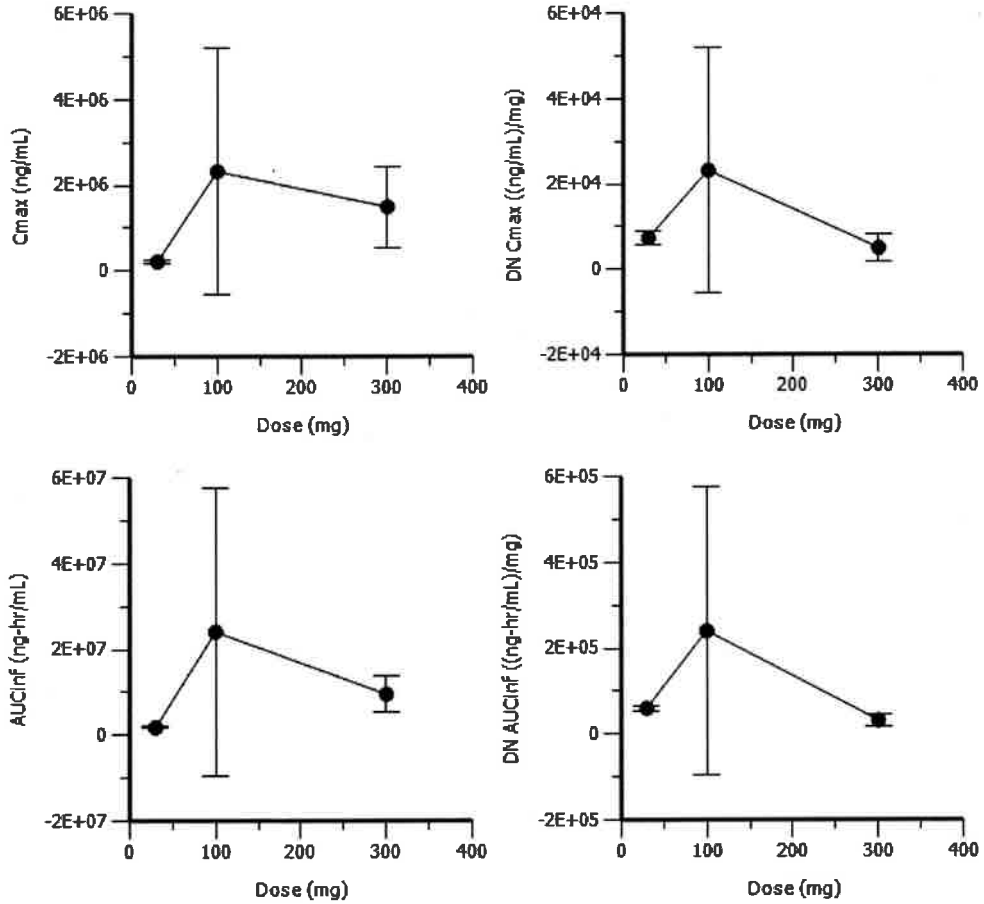
パラメータ	CV%
C_{max} (ng/mL)	68.5
AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	79.9

CV：変動係数
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Appendix 15

2.7.2.2.1.5 用量比例性

BMN 190 の単回投与後（初回脳室内投与後）の PK の用量比例性を、190-201 試験の結果より検討した。用量レベル別の CSF 中 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値（SD）、並びに投与量標準化（DN）された C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を図 2.7.2.2-7 に示す。

図 2.7.2.2-7 BMN 190 単回投与後の CSF 中の用量比例性（平均値）（190-201 試験）



30 mg から 300 mg の用量範囲での、単回投与後の CSF 中 BMN 190 の C_{max}（左上図）、DN C_{max}（右上図）、$AUC_{0-\infty}$（左下図）、及び DN $AUC_{0-\infty}$（右下図）の平均値を示す。エラーバーは SD を示す。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Figure 9.1.1.3.1

BMN 190 30 mg から 300 mg の単回投与では、30 mg と300 mg の用量比は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。100 mg 用量に組み入れられた被験者番号[redacted]-1006 の初回投与後曝露量が高値であったためC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$のばらつきが大きく、その平均値は 300 mg 用量よりも 100 mg 用量の方が高くなった。

190-201 試験開始初期の試料の取扱いが不適切であったことから、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。

2.7.2.2.1.6 免疫原性

BMN 190 投与により、CSF 中では投与開始後 73 週時までに 24 例中 5 例（21%）及び血清中では投与開始後 65 週時までに 24 例中 19 例（79%）で ADA が検出された。CSF 中及び血清中 ADA について、CSF 中及び血漿中 BMN 190 の PK に対する影響の可能性、並びに ADA 検出時の CSF 中及び血漿中曝露量と CSF 中及び血清中 ADA との関係が探索された。CSF 中及び血清中 ADA は、CSF 中又は血漿中 BMN 190 の PK に影響を与えなかった。BMN 190 300 mg 14 日間隔投与の曝露量範囲では、CSF 中 BMN 190 曝露量は CSF 中の ADA と関係しなかった。一方で、評価可能な 13 例のうち 12 例の被験者にて血清中 ADA が産生されたことから、BMN 190 の血漿中曝露は血清中の ADA 産生を引き起こす可能性が示唆された。血漿中 BMN 190 曝露量と、血清中 ADA 産生又は産生時期には明らかな関係は認められなかった。

2.7.2.2.2 190-202 試験（第 1/2 相試験）

2.7.2.2.2.1 試験デザイン

190-202 試験は、190-201 試験を完了した CLN2 患者を対象に BMN 190 の安全性及び有効性を評価する、第 1/2 相、非盲検、国際多施設共同、継続投与試験であり、現在継続中である。190-202 試験への登録の適格基準は、190-201 試験で 48 週間の BMN 190 投与を完了した全被験者とした。

190-202 試験での BMN 190 の初回投与（1 週時、Day 1）は、190-201 試験の 49 週時の評価後に実施した。190-202 試験は非盲検試験であり、全被験者に BMN 190 300 mg を最長 239 週まで 14 日間隔で継続投与している。

24 例中 23 例が、190-201 試験で固定用量投与期に BMN 190 300 mg を 14 日間隔で 48 週間投与され、190-202 試験に登録された。190-202 試験の中間報告のデータセットには、190-201 試験の試験完了後にデータベース固定された全観察データ、及び 190-202 試験の 2016 年 11 月 1 日（190-202 試験の中間データカットオフ日）までの全観察データを含めた。本データセットには、日本人被験者 1 例（被験者番号 1244-1004）が含まれる。

被験者の安全性評価には、CSF 検査（2 週ごと）及び免疫原性検査（12 週ごと）を含めた。

2.7.2.2.2.2 PK

190-202 試験では、CSF 中及び血漿中 BMN 190 の PK 評価は実施しなかった。

2.7.2.2.2.3 免疫原性

BMN 190 投与開始後157 週時までに、24 例中 19 例（79%）で血清中ADA が検出された。これらの 19 例のうち、11 例はデータカットオフ時（2016 年11 月）までADA 陽性が持続し、8例のADA 陽性は一過性又は検出不能まで低下した。血清中総抗薬物抗体（TAb）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）。日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）では、血清中ADA は190-201 試験の 60 週時までには検出不能となり、190-202 試験の中間データカットオフ日まで持続して陰性であった（図 2.7.2.4-1）。

BMN 190 投与開始後149 週時までに、24 例中8 例（33%）でCSF 中ADA が検出された。これらの8 例のうち、3 例はデータカットオフ時（2016 年11 月）までADA 陽性が持続し、5 例のADA 陽性は検出不能まで低下した。CSF 中TAb 抗体価の平均値及び中央値は、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）。日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）では、CSF 中でADA は検出されなかった（図 2.7.2.4-2）。CI-M6PR を介したBMN 190 の細胞内取込み阻害の検出が可能なアッセイでは、CSF 中でBMN 190 に対する薬物特異的な中和抗体（NAb）は検出されなかった。

2.7.2.2.3 190-203 試験（第 2 相試験）

2.7.2.2.3.1 試験デザイン

190-203 試験は、TPP1 酵素活性が欠損した CLN2 患者を対象とした第 2 相非盲検試験であり、現在継続中である。本試験は、190-201 試験に登録された小児の兄弟姉妹の疾患進行を評価するために計画した。兄弟姉妹ペア間の治療の比較は、治験薬の投与開始時から行うこととした。BMN 190 は 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与し、投与時間は 4 時間（± 1 時間）とした。本試験への登録の適格基準は、CLN2 と確定診断され、190-201 試験に登録された兄弟姉妹がいる患者とした。本試験の治療期間は 96 週間とし、現在 4 例が組み入れられている。

本試験の被験者は、BMN 190 投与のために脳室アクセスデバイス（リザーバー）を外科的に留置する必要があり、脳室アクセスデバイスを適切な計画で確実に留置するため、事前に核磁気共鳴画像法（MRI）を実施した。被験者は、留置後 48 時間は集中ナーシングケア環境で厳密にモニターされた。脳室アクセスデバイスの留置後、被験者及びその介護者に対し、デバイスの

合併症による注意すべき徴候及び症状の詳細、並びにデバイス評価のための来院時期の説明を記載した説明書が渡された。

脳室アクセスデバイス（リザーバー）にアクセスするごとに、定期的にCSF検査（臨床検査及び微生物学的検査）を実施した。BMN 190の免疫原性を評価するため、CSF及び血清検体を12週間ごとに採取した。

2.7.2.2.3.2 PK

190-203試験の中間報告では、CSF中及び血漿中BMN 190のPK評価は実施しなかった。なお、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。

2.7.2.2.3.3 免疫原性

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。このうち2例（50%）は投与開始後37週までADA陽性が持続し、残りの2例（50%）のADA陽性は一過性であった。CSF中ADAは、データカットオフ時（2016年11月）まで検出されなかった（4例中0例［0%］）。このため、これらの被験者ではNAb検査を実施しなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 吸収、分布、代謝及び排泄

2.7.2.3.1.1 吸収

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（図 2.7.2.2-1及び図2.7.2.2-3）。血漿中T_{max}は、投与終了後8時間から20時間に得られた（図2.7.2.2-2及び図2.7.2.2-5）。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。

2.7.2.3.1.2 分布

CSF中及び血漿中のBMN 190の分布容積を、それぞれ表2.7.2.2-2、表2.7.2.2-3、表2.7.2.2-4、及び表2.7.2.2-5に示す。CSF中の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。

2.7.2.3.1.3 代謝

BMN 190 は、544 残基のアミノ酸からなる酵素活性のない長鎖チモーゲン（酵素前駆体）として生成される（アイソトープ平均分子量［算出値］：59307.68）。本酵素前駆体は、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断され、368 残基のアミノ酸からなる活性型酵素を生成する。非臨床又は臨床代謝試験は実施していない。薬剤は、ライソゾーム内で加水分解により異化されると想定される。

2.7.2.3.1.4 排泄

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、血漿中の曝露量は CSF 中より比較的少ないこと、及び BMN 190 の分子量（59307.68）から、腎排泄は排泄の主経路ではないと考えられた。

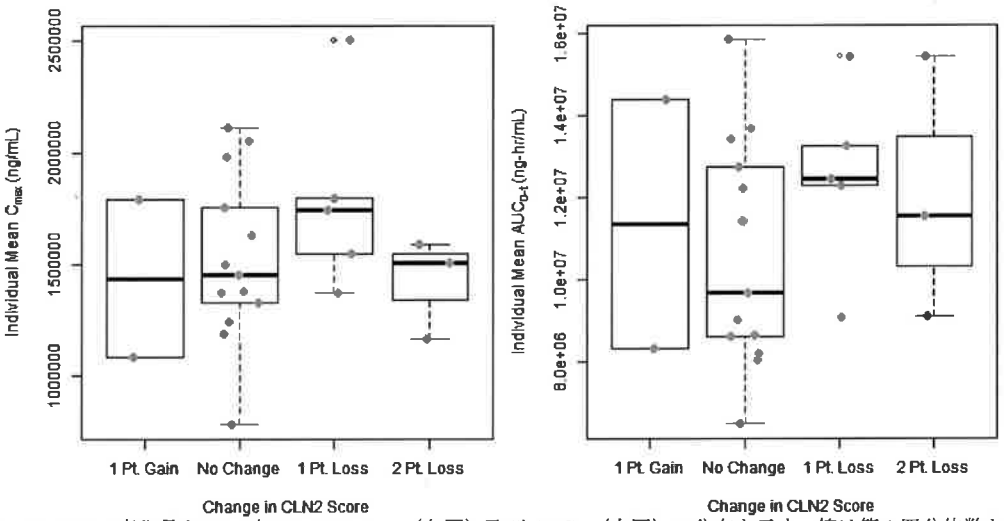
2.7.2.3.2 濃度－反応関係

2.7.2.3.2.1 有効性に関する濃度－反応関係

190-201 試験において、300 mg 14 日間隔投与による CSF 中 BMN 190 の PK と治療効果との関係の可能性を探索した。BMN 190 300 mg を 14 日間隔で 48 週間以上投与され、評価可能な CSF 中 PK データが得られた 23 例の被験者を本解析対象とした。各被験者の BMN 190 曝露量（CSF 中 BMN 190 の PK）の代表値として、被験者ごとの各評価時点の PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）の平均値を用いた。これらの PK パラメータの平均値は、300 mg 投与後の評価可能な PK パラメータを収集した頻回 PK サンプリング期間（評価時点：300 mg 固定用量投与開始日、投与開始後 5 週時、及び 13 週時）から算出した。これらの評価時点の平均曝露量は、300 mg 脳室内 14 日間隔投与による BMN 190 の蓄積又は BMN 190 PK の時間依存性が認められなかったことから、48 週間投与による各被験者の曝露量の代表値とみなされた。

CLN2 スコア（ML 尺度スコア）のベースラインから最終評価時点までの変化量ごとの CSF 中 BMN 190 PK パラメータの分布を図 2.7.2.3-1 に示す。本解析対象となった 23 例の被験者のうち、CLN2 スコア不変（No Change）は 13 例、1 点改善（1 Pt. Gain）は 2 例、1 点低下（1 Pt. Loss）は 5 例、及び 2 点低下（2 Pt. Loss）は 3 例であった。

図 2.7.2.3-1 CSF 中 BMN 190 PK と CLN2 スコア（ML 尺度スコア）のベースラインからの変化量の関係（190-201 試験）



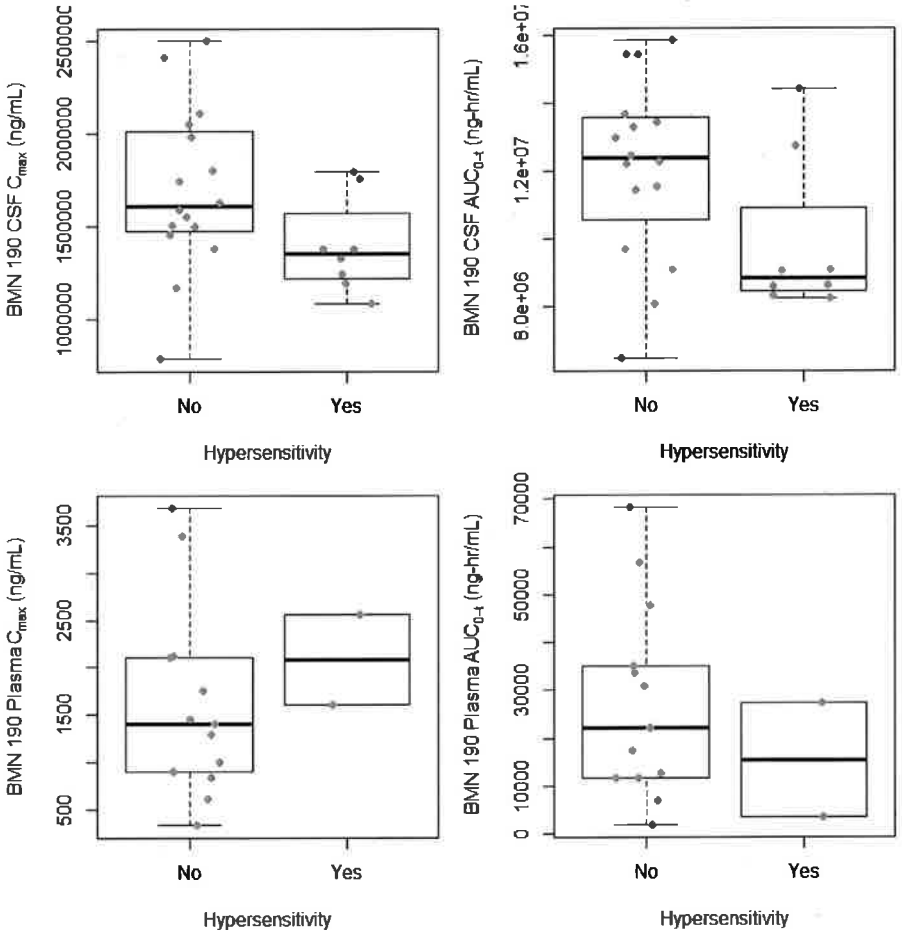
CLN2 スコア変化量と CSF 中 BMN 190 C_{max}（左図）及び AUC_{0-t}（右図）の分布を示す。箱は第 1 四分位数から第 3 四分位数の範囲（四分位範囲［IQR］）を、箱中の線は中央値を示す。第 1 四分位数 − 1.5 × IQR から第 3 四分位数 + 1.5 × IQR の範囲を標準スパンと定義し、ひげは標準スパン内での最小値から最大値を示す。個々の被験者のデータは●、外れ値は○で表示した。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Figure 9.2.2.1

BMN 190 300 mg 14 日間隔投与開始後の CLN2 スコアの変化量と被験者別の BMN 190 PK パラメータに、関係は見られなかった。スコア低下（1 Pt.及び 2 Pt. Loss）の見られた被験者の CSF 中曝露パラメータは、CLN2 スコアが不変（No Change）又は 1 点改善（1 Pt. Gain）の被験者のパラメータの分布範囲内であった。

2.7.2.3.2.2 安全性に関する濃度－反応関係

190-201 試験において、CSF 中及び血漿中 BMN 190 PK と有害事象発現割合との関係の可能性を探索した。本解析では、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のうち、発現割合が 10%以上であった、発熱（46%）、過敏症（33%）、痙攣発作（33%）、てんかん（17%）、嘔吐（13%）、及び頭痛（13%）を対象とした。有効性に関する濃度－反応関係の解析と同様、各被験者の 300 mg 用量レベルの C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値を BMN 190 曝露量の代表値とした。例として、過敏症事象（医薬品規制調和国際会議［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）の解析結果を図 2.7.2.3-2 に示す。

図 2.7.2.3-2 CSF 中及び血漿中 BMN 190 PK と過敏症事象発現の関係（190-201 試験）



過敏症事象発現有無と CSF 中（上図）及び血漿中（下図）の BMN 190 C_{max}（左図）及び AUC_{0-t}（右図）の分布を示す。箱は第 1 四分位数から第 3 四分位数の範囲（IQR）を、箱中の線は中央値を示す。第 1 四分位数 − 1.5 × IQR から第 3 四分位数 + 1.5 × IQR の範囲を標準スパンと定義し、ひげは標準スパン内での最小値から最大値を示す。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 Figure 9.2.3.1

BMN 190 の CSF 中又は血漿中 C_{max} 又は AUC_{0-t} と、過敏症、発熱、痙攣発作、てんかん、嘔吐又は頭痛の発現割合との間に、明らかな関係は認められなかった（190-201 試験 PK 解析報告書 Appendix 25）。

2.7.2.3.3 内因性因子

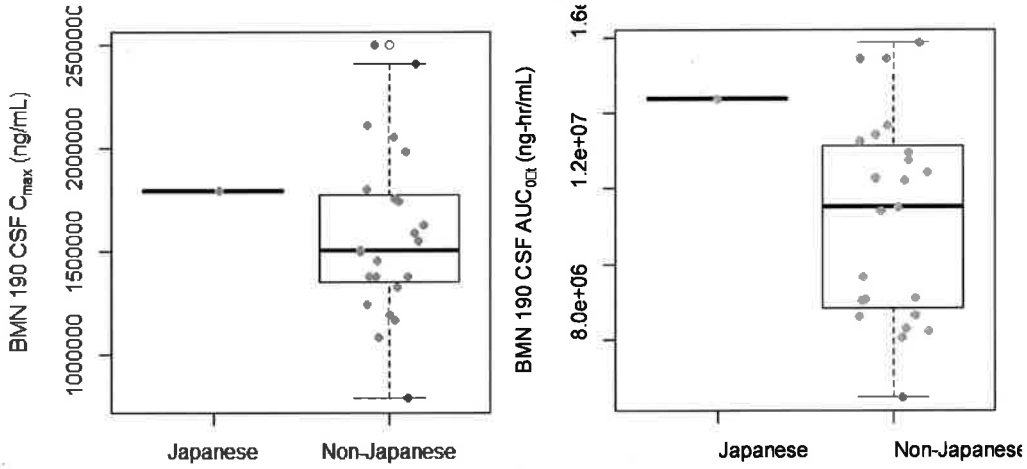
190-201 試験において、内因性因子が CSF 中及び血漿中 BMN 190 PK に影響を及ぼす可能性を検討した。本解析結果は、本試験のサンプルサイズが小さいことを踏まえて考察する必要がある。内因性因子として、ベースライン時の性別、年齢、人種、体重、BMI、及び CLN2 スコアを評価に使用した。その結果、被験者のベースライン時の性別、年齢、人種、体重、BMI、及

びCLN2スコアによるCSF中PKへの影響は認められなかった。年齢の上昇に応じた血漿中C_{max}のわずかな減少傾向が見られたが、全体的にこれらの内因性因子による血漿中BMN 190 PKへの影響は認められなかった（190-201試験PK解析報告書 Appendix 16）。したがって、内因性因子に応じた用量の調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.3.1 日本人被験者と日本人以外の被験者でのPKの比較

190-201試験において、BMN 190 300 mgを投与したときのCSF中C_{max}及びAUC_{0-t}の平均値について、日本人と日本人以外の被験者で比較した結果を図 2.7.2.3-3 に示す。CSF中PKプロファイルは、日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）と日本人以外の被験者で同様であり、日本人被験者のPKパラメータは、日本人以外の被験者のPKパラメータの分布範囲内にあった。

図 2.7.2.3-3 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。
試験開始初期の試料の取扱いが不適切であったことから、日本人被験者の評価可能な血漿中C_{max}及びAUC_{0-t}は得られなかった。
出典：190-201試験PK解析報告書 Appendix 16

BMN 190 300 mgを投与したときのCSF中のPKパラメータについて、日本人被験者と、ベースライン時の年齢及び体重が同様の日本人以外の被験者で比較した結果を表 2.7.2.3-1 に示した。年齢及び体重を合わせて比較した場合でも、日本人と日本人以外の被験者のCSF中PKプロファイルは同様であった。

表 2.7.2.3-1 CSF 中 BMN 190 の PK パラメータの比較
（日本人及びベースライン時の年齢と体重が同様の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]	1.79×10^6	1.44×10^7
[redacted]-1002	白人	[redacted]	[redacted]	1.38×10^6	1.27×10^7
[redacted]-1010	白人	[redacted]	[redacted]	1.33×10^6	8.24×10^6

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

本試験では PK 用血漿検体も採取したが、日本人被験者の検体は試験開始初期の試料の取扱いが不適切であったことから評価されなかった。

本疾患の特性を勘案すると、血漿中より CSF 中の PK プロファイルがより薬理作用に関係すると考えられる。日本人以外の被験者では、血漿中への曝露量は CSF 中への曝露量より低く（ピーク濃度：1000 分の 1 未満）、曝露量と有害事象の発現割合に関係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で差は知られておらず、また予測されていない。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。したがって、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はないと考えられる。

2.7.2.3.4 外因性因子

薬物間相互作用又は薬物－疾患相互作用を目的とした正式な試験は実施しなかった。BMN 190 の異化作用（標準的なタンパク質分解機序を介する）に対する他の薬剤による影響はないと考えられた。また、BMN 190 が脳室内に直接投与され、主としてその曝露が中枢神経系部分に限定されることから、全身投与又は経口投与される併用薬は BMN 190 の CSF 中の PK に影響しないと考えられる。また、脳室内投与による血漿中薬物濃度が低いこと、及び血漿の pH 環境では酵素活性のない前駆体であることから、BMN 190 は併用薬の PK に影響を及ぼさないと考えられる。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

現時点までに実施したすべての臨床試験で BMN 190 の免疫原性を評価した。免疫原性は非臨床試験プログラムでも評価した。

2.7.2.4.1.1 臨床試験

本開発プログラムでの免疫原性の検討には、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 TAb 及び薬物特異的免疫グロブリン E（IgE）を、過敏症事象及び／又はアナフィラキシー反応との関連の検討を目的として測定した。有効性に対する免疫原性の影響を評価するために、BMN 190 活性の標的部位が中枢神経系であることから、CSF 中の TAb 及び NAb を測定した。BMN 190 は薬理学的作用部位であるライソゾーム内の低 pH 環境下で酵素的に活性化される。CSF 内で BMN 190 に結合する抗体は、ライソゾーム内の pH4～5 の環境では結合を維持できず、タンパク質分解活性を阻害することはできない。そのため、触媒作用に影響しないと考えられた。抗体を介した中和反応では細胞内取込み時が最も重要であり、細胞内取込みを遮断する細胞ベースの分析法が CSF 中の NAb 検出及び抗体価測定に有効であった。

ADA 産生は、4 種類の分析法による段階的試料分析により評価した。最初に、CSF 及び血清試料中の ADA を TAb 分析法でスクリーニングした。陽性試料の特異性は、アッセイシグナルを阻害する過剰量の BMN 190 製剤の原薬を用いて確認した。TAb 陽性が確認された場合は、相対抗体価を決定するために段階希釈した。TAb 陽性の CSF 試料については、BMN 190 の NAb 活性を評価するため、細胞内取込み効果を測定した。次に、血清試料中の抗 BMN 190 IgE 抗体を、190-201 試験ではバリデートした放射性アレルゲン吸着試験（RAST）、190-202 試験及び 190-203 試験では RAST 又は ImmunoCAP 試験を用いてスクリーニングした（2.7.1.1.1.5 項、抗 BMN-190 IgE 抗体分析法）。IgE 陽性試料については BMN 190 特異性も確認した。

190-201 試験では、バリデートした分析法を用いて、すべての被験者で用量漸増期の投与開始日、投与開始後 5 週時及びその後 4 週間ごと、並びに固定用量投与開始日（固定用量投与 1 週目）及びその後試験終了時まで 4 週間ごとに採取した血清及び CSF 試料の免疫原性を測定した。

190-202 試験では、バリデートした分析法を用いて、12 週間ごとに採取した血清及び CSF 試料の免疫原性を測定した。本概要では、2016 年 11 月 1 日までの中間報告結果を示した。CSF 及び血清試料中のADA 産生により評価したBMN190 の免疫原性は、日本人被験者（被験者番号 [redacted]-1004）と日本人以外の被験者で差異は認められなかった。

190-203 試験では、バリデートした分析法を用いて、12 週間ごとに採取した血清及び CSF 試料の免疫原性を測定した。本概要では、2016 年 11 月 1 日までの中間報告結果を示した。

190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験の免疫原性の概要をそれぞれ表 2.7.2.5-5、表 2.7.2.5-6、及び表 2.7.2.5-7 に示す。

<u>190-201 試験</u>

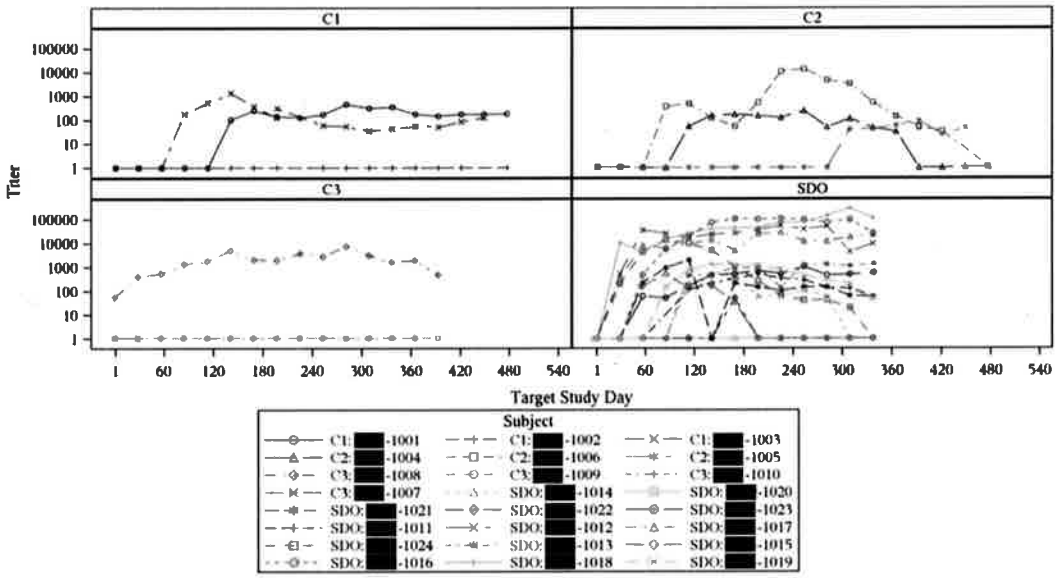
BMN 190 投与開始後 65 週時までに、24 例中 19 例（79%）で血清中 ADA が検出された。最初の ADA は 5～13 週時に検出された。19 例のうち、12 例は試験終了時まで ADA 陽性が持続し、

7 例の ADA 陽性は一過性又は検出不能まで低下した（図 2.7.2.4-1）。血清中 ADA の抗体価の平均値及び中央値は、45 週時でそれぞれ 18579 及び 110 であった（抗体価範囲：0～299000、n = 23）。

抗体の産生時期については、同一用量コホート内での被験者によっても差があり、用量依存性は見られなかった。

日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）では、用量漸増期の 17 週時から固定用量投与期の33 週時まで ADA が検出された。血清中ADA の抗体価の範囲は32～235 であった。TAb 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。

図 2.7.2.4-1 被験者ごとの血清中 TAb 抗体価の経時的変化（安全性解析対象集団、全投与期）（190-201 試験）



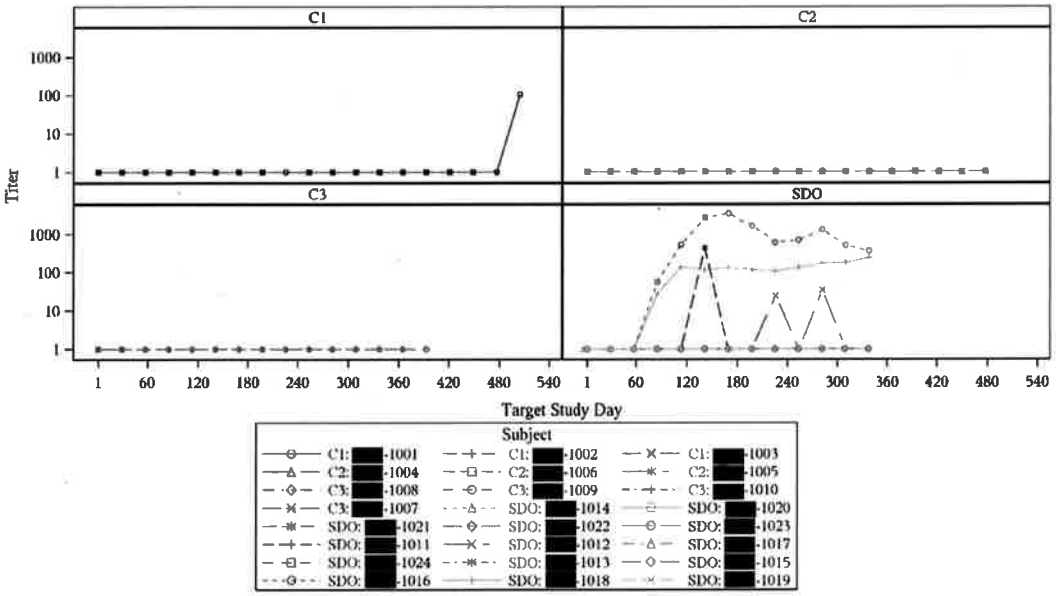
C1, C2, C3：コホート 1、2、及び 3、SDO：固定用量のみ
Day 1 は 190-201 試験のおける初回投与日を表す。
日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]-1004）を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Figure 14.3.6.5.16

BMN 190 投与開始後 73 週時までに、24 例中 5 例（21%）で CSF 中 ADA が検出された。CSF 中 ADA は 9～73 週時に検出され、5 例のうち 3 例は試験終了時まで ADA 陽性が持続し、2 例の ADA 陽性は一過性であった（図 2.7.2.4-2）。CSF 中 ADA 抗体価の平均値及び中央値は、25 週時でそれぞれ 151 及び 0 であった（抗体価範囲：0～3350、n = 23）。

CI-M6PR を介する BMN 190 細胞内取込み阻害を検出可能な分析法で測定した結果、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）

（BMN190-15-009）。 日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）では、 試験期間中にCSF中ADAは検出されなかった（図 2.7.2.4-2）。

図 2.7.2.4-2 被験者ごとの CSF 中 TAb 抗体価の経時的変化
（安全性解析対象集団、全投与期）（190-201 試験）



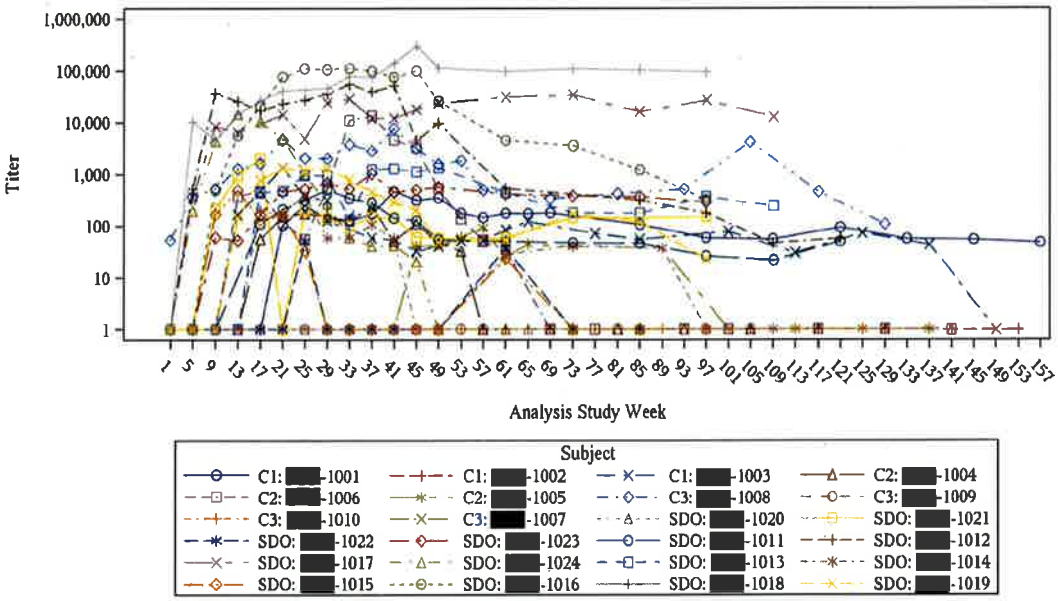
C1, C2, C3：コホート 1、2、及び 3、SDO：固定用量のみ
日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]-1004）を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Figure 14.3.6.5.17

190-202 試験

BMN 190 投与開始後 157 週時までに、24 例中 19 例（79%）で血清中 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日までの最終評価時点で、19 例のうち、11 例はデータカットオフ時（2016 年 11 月）まで ADA 陽性が持続し、8 例の ADA 陽性は一過性又は検出不能まで低下した（図 2.7.2.4-3）。血清中 TAb 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）。

日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）では、血清中のADA は190-201 試験の60 週時までには検出不能となり、190-202試験の中間データカットオフ日まで持続して陰性であった（図 2.7.2.4-3）。

図 2.7.2.4-3 被験者ごとの血清中 TAb 抗体価の経時的変化
（安全性解析対象集団、全投与期）（190-202 試験）



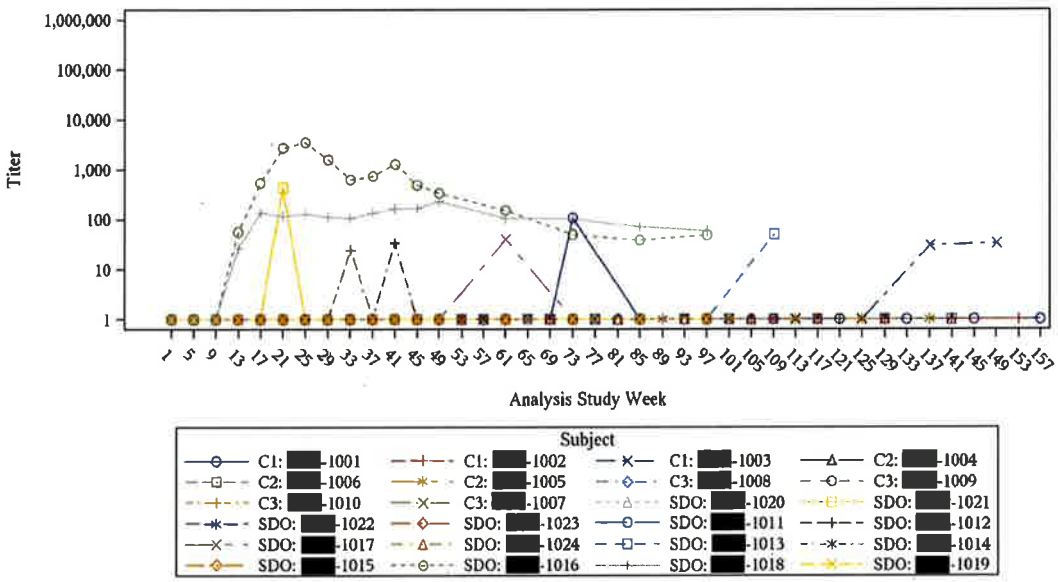
C1, C2, C3：コホート 1、2、及び 3、SDO：固定用量のみ
日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]-1004）を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Figure 14.3.6.5.21

BMN 190 投与開始後 149 週時までに、24 例中 8 例（33%）で CSF 中 ADA が検出された。これらの 8 例のうち、3 例はデータカットオフ時（2016 年 11 月）まで ADA 陽性が持続し、5 例の ADA 陽性は検出不能まで低下した（図 2.7.2.4-4）。

CSF 中 TAb 抗体価の平均値及び中央値は、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）。

CI-M6PR を介するBMN 190 細胞内取込み阻害を検出可能な分析法で測定した結果、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）（BMN190-15-009）。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日までにCSF 中ADA は検出されなかった（図 2.7.2.4-4）。

図 2.7.2.4-4 被験者ごとの CSF 中 TAb 抗体価の経時的変化
（安全性解析対象集団、全投与期）（190-202 試験）

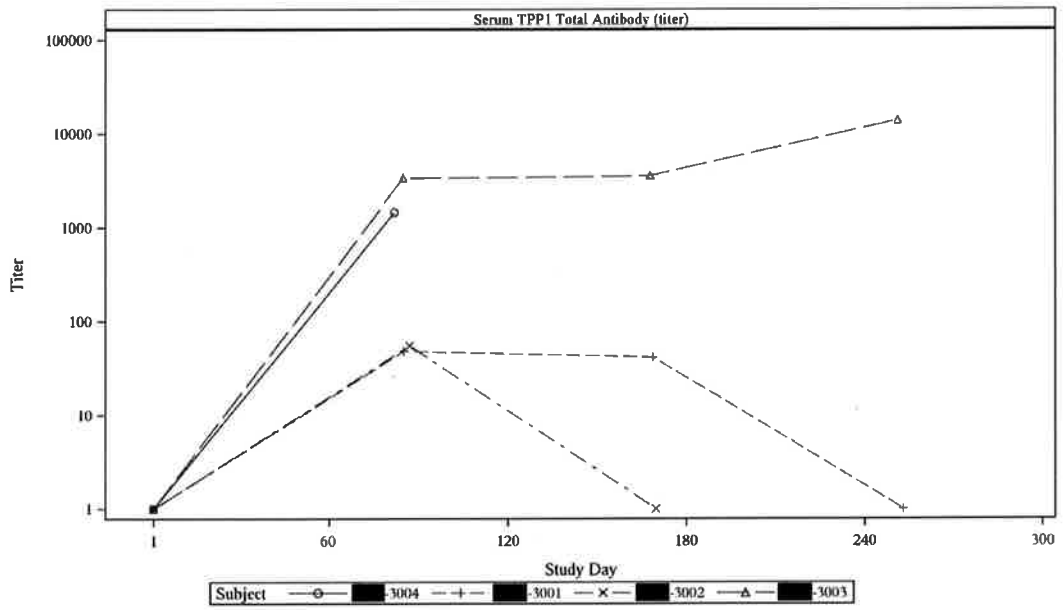


C1, C2, C3：コホート 1、2、及び 3、SDO：固定用量のみ
日本人被験者 1 例（被験者番号 [redacted]-1004）を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Figure 14.3.6.5.22

190-203 試験

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。このうち、2 例は投与開始後 37 週まで ADA 陽性が持続し、残りの 2 例の ADA 陽性は一過性であった（図 2.7.2.4-5）。血清中 TAb 抗体価の平均値及び中央値は、25 週時でそれぞれ 1200 及び 41 であった（抗体価の範囲：0～3560、n＝3）。CSF 中の ADA は、データカットオフ時（2016 年 11 月）までに検出されなかった（4 例中 0 例［0%］）。よって、NAb 検査は実施しなかった。

図 2.7.2.4-5 被験者ごとの血清中 TAb 抗体価の経時的変化
（安全性解析対象集団）（190-203 試験）



出典：190-203 試験総括報告書 Figure 8.6.1.1.1

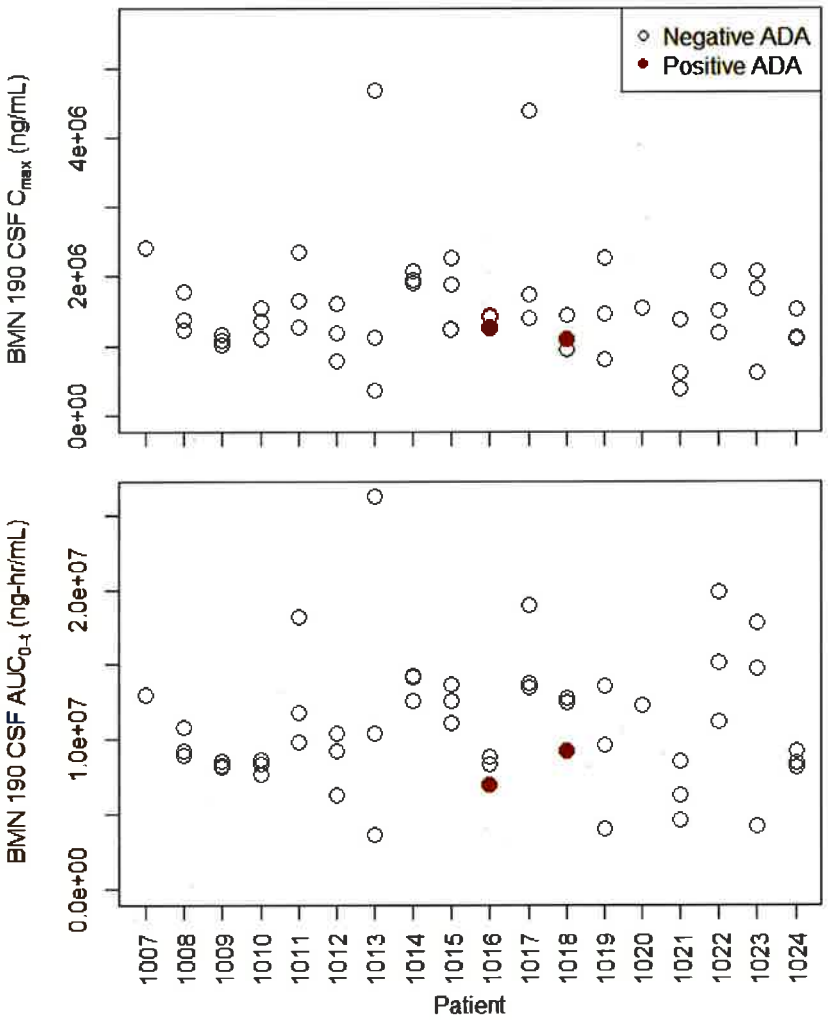
2.7.2.4.1.2 PK への抗体の影響

2.7.2.4.1.2.1 CSF 中の BMN 190 PK への ADA 産生の影響

CSF 中 BMN 190 PK に及ぼす ADA 産生の影響を検討するため、190-201 試験の ADA 抗体価が検出されなかった時点と検出された時点での血漿中 PK パラメータを比較した。本解析では、BMN 190 の投与開始用量が 300 mg であり、評価可能な CSF 中の PK 及び ADA データが得られたすべての被験者（190-201 試験のコホート 3 の 4 例と固定用量投与期に直接登録された 14 例）を対象とし、評価時点を対応させた CSF 中 PK パラメータと ADA 陽性判定を用いて評価した。

頻回 PK サンプリングした各評価時点での被験者ごとの CSF 中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ と ADA 陽性判定を図 2.7.2.4-6 示す。各被験者に対して頻回 PK サンプリングが行われた、治験実施計画書で規定した 3 時点（投与開始日、固定用量投与期の投与開始後 5 週時及び 13 週時）について、最大で 3 つの値を表示した。被験者別に、評価時点での CSF 中の ADA が陰性の場合は○、陽性の場合は●でそれぞれ示した。このデータ表示は、ADA 産生が CSF 中 PK に対して影響する可能性を被験者内及び被験者間双方のばらつきを考慮して示すものである。

図 2.7.2.4-6 被験者別の評価時点を対応させたCSF中PK及びADA陽性判定(190-201試験)



被験者別の BMN 190 の CSF 中 C_{max}（上図）及び AUC_{0-t}（下図）について、評価時点での CSF 中 ADA が陰性の場合は○、陽性の場合は●でプロットした。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Figure 9.2.1.1.1

図 2.7.2.4-6 に示した通り、CSF 中 ADA の状態による CSF 中 PK パラメータに明らかな傾向は認められなかった。CSF 中 ADA 陽性で評価時点を対応させた PK が得られた 2 例の被験者では、CSF 中 AUC_{0-t} は、ADA 陰性であった評価時点と比較して、ADA 陽性の評価時点では小さかった。一方、C_{max} は、被験者番号 1016 の ADA 陽性の評価時点で低く、被験者番号 1018 の ADA 陽性の評価時点では ADA 陰性の他の評価時点の値の範囲内であった。CSF 中 C_{max} 及び AUC_{0-t} の被験者内の変動は、CSF 中 ADA 陰性の被験者と比較して被験者番号 1016 及び 1018 で同程度であった。試験集団を横断的に比較すると、ADA 陽性時の評価時点での CSF 中 C_{max} 及び AUC_{0-t} は、ADA 陰性時の評価時点での CSF 中 C_{max} 及び AUC_{0-t} の分布範囲に収まっていた。CSF

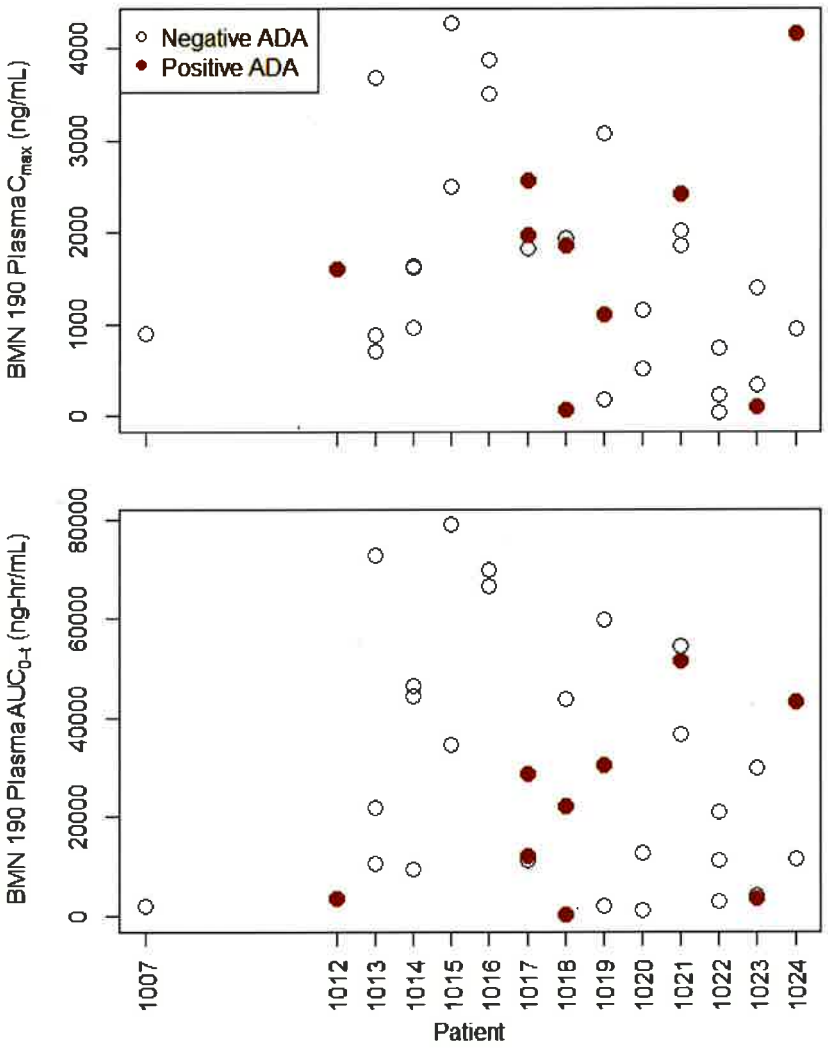
中 ADA 産生の発現率が低かったため明確な結論には至らなかったが、CSF 中 ADA は CSF 中 BMN 190 PK に影響を与えないと考えられた。CSF 中 ADA 陽性が BMN 190 PK に影響を与えないと考えられたことから、C_{max} 及び AUC_{0-t} と ADA 抗体価との関係は検討しなかった。

2.7.2.4.1.2.2 血漿中の BMN 190 PK への ADA 産生の影響

血漿中 BMN 190 PK に及ぼす血清中 ADA 産生の影響を検討した。本解析では、BMN 190 の投与開始用量 300 mg であり、評価可能な PK 及び血清中 ADA データが得られたすべての被験者（190-201 試験のコホート 3 の 1 例と固定用量投与期に直接登録された 13 例）を対象とし、評価時点を対応させた血漿中 PK パラメータと血清中 ADA 陽性判定を用いて評価した。

前述の図 2.7.2.4-6 と同様に、被験者別の評価時点を対応させた PK パラメータ及び血清中 ADA 陽性判定を図 2.7.2.4-7 に示す。

図 2.7.2.4-7 被験者別の評価時点を対応させた血漿中 PK 及び ADA 陽性判定（190-201 試験）



被験者別の BMN 190 の血漿中 C_{max}（上図）及び AUC_{0-t}（下図）について、評価時点での血清中 ADA が陰性の場合は○、陽性の場合は●でプロットした。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Figure 9.2.1.2.1

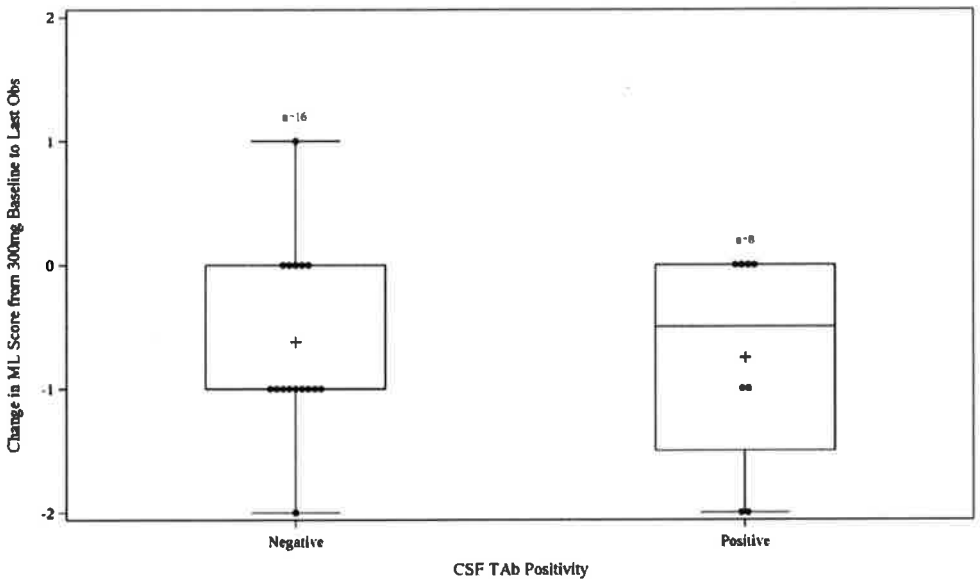
図 2.7.2.4-7 に示した通り、血清中 ADA の状態による被験者内又は被験者間での血漿中 PK パラメータに明らかな傾向は認められなかった。例えば、被験者番号 1017 では血清中 C_{max} 及び AUC_{0-t} のいずれも、ADA 陰性であった評価時点と比較して陽性の評価時点で高かったが、その一方で被験者番号 1018 では血清中 C_{max} 及び AUC_{0-t} のいずれも、ADA 陰性であった評価時点と比較して陽性の評価時点で低かった。本結果から、血清中 ADA は血漿中 BMN 190 PK に影響を与えないと考えられた。血清中 ADA 陽性が血漿中 BMN 190 PK に影響を与えないと考えられたことから、C_{max} 及び AUC_{0-t} と ADA 抗体価との関係は検討しなかった。

2.7.2.4.1.3 有効性への抗体の影響

190-201 試験及び 190-202 試験では、CSF 中 ADA 陰性被験者（n = 16）と陽性被験者（n = 8）で比較した結果、ADA と ML 尺度による治療効果に関係は見られなかった（図 2.7.2.4-8）。300 mg ベースライン（最初の BMN 190 300 mg 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。

190-203 試験では、有効性への免疫原性の影響を検討するために CSF 中の TAb 及び NAb を測定する計画であったが、CSF 中の ADA は投与開始後 13～37 週時の評価では検出されなかったため（4 例中 0 例［0%］）、NAb 検査は実施しなかった。

図 2.7.2.4-8 CSF 中 TAb 陽性／陰性別の 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（安全性解析対象集団）（190-202 試験）



出典：190-202 試験総括報告書 Figure 14.3.6.5.30

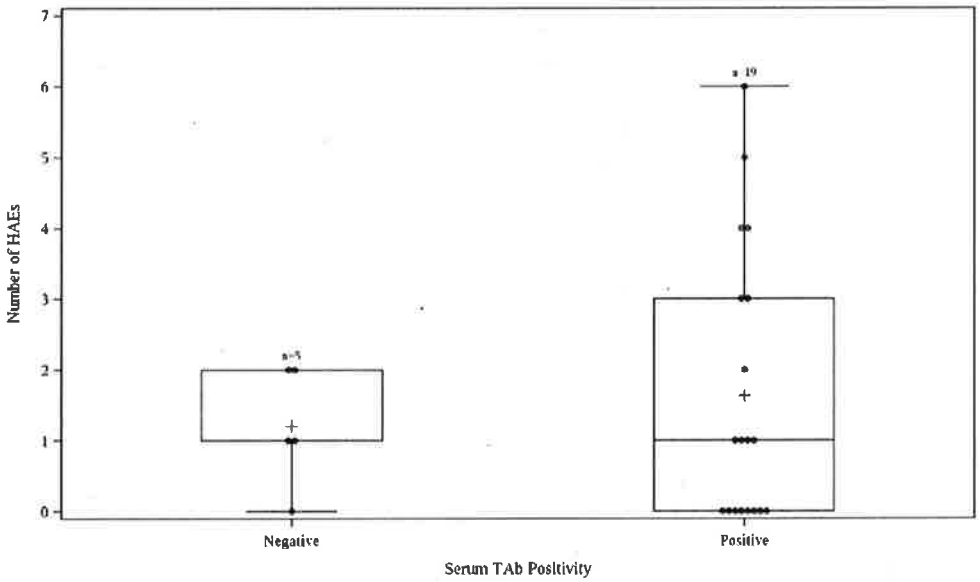
2.7.2.4.1.4 安全性への抗体の影響

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。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、いずれも陰性であった。

過敏症事象の発現割合及び有害事象共通用語基準（CTCAE）グレードによる重症度を、血清中 ADA 陽性被験者と陰性被験者で比較した結果、これらの間に関係は見られなかった（図 2.7.2.4-9 及び図 2.7.2.4-10）。

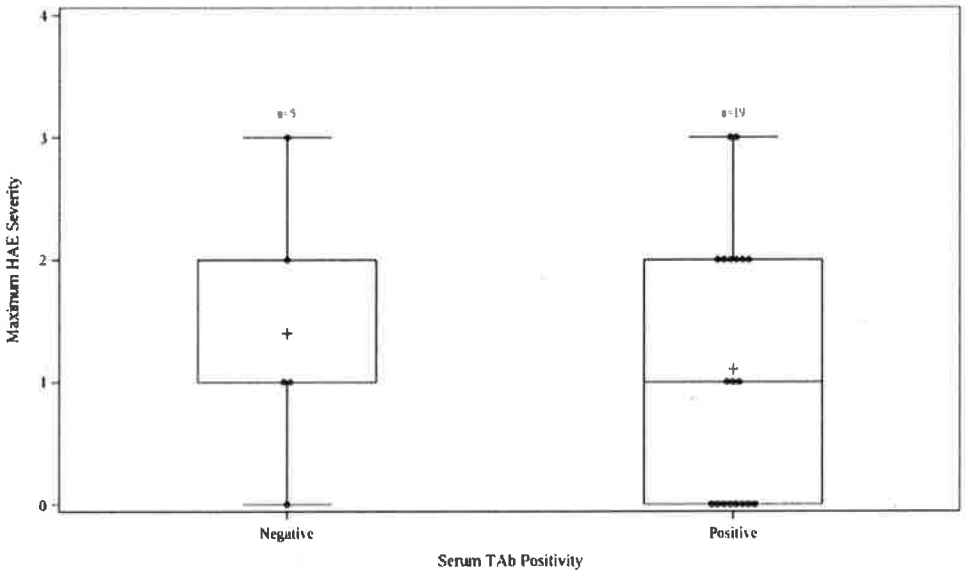
薬物特異的 IgE 陽性を含む ADA と、過敏症事象の発現割合及び重症度との間にも関係は見られなかった。

図 2.7.2.4-9 血清中 TAb 陽性／陰性別の過敏症事象発現件数（安全性解析対象集団）（190-202 試験）



出典：190-202 試験総括報告書 Figure 14.3.6.5.28

図 2.7.2.4-10 血清中 TAb 陽性／陰性別の過敏症事象の重症度（安全性解析対象集団）（190-202 試験）



同一被験者で同一の MedDRA 基本語（PT）の有害事象が複数見られた場合は、最も高い CTCAE グレードで集計した。
出典：190-202 試験総括報告書 Figure 14.3.6.5.29

190-203 試験では、中間解析のデータカットオフ日までに、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日までのデータでは、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。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 BMN 190 の CSF 中 PK パラメータの概要（単回投与）（190-201 試験）

試験番号 開発の相 実施国 施設数	目的	試験デザイン	投与量 投与経路 [Lot 番号]	対象被験者 登録被験者数 （男性／女性） 平均年齢（範囲）[a] 平均体重（範囲）[b] 平均 BMI（範囲）[b] 解析対象例数	PK パラメータ 統計量	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)	添付資料番号
190-201 第 1/2 相 ドイツ、英国 米国、イタリア 5 施設	BMN 190 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。	非盲検、用量漸増、2 期（用量漸増期及び固定用量投与期）	BMN 190 用量漸増期 30, 100, 300 mg 固定用量投与期 300 mg 脳室内投与 （2.5 mL/hr、約 4 時間） [redacted]	CLN2 患者 24 例（9 例/15 例） 4.3 歳（3 – 8 歳） 体重：18.0 kg (14.5 – 26.0 kg) BMI：15.1 kg/m^2 (11.9 – 19.7 kg/m^2) 24 例* 日本人被験者：1 例（[redacted]性） [redacted]歳 体重：[redacted] kg BMI：[redacted] kg/m^2	単回投与								
					30 mg（用量漸増期）								
					N[c]	3	2	3	3	2	2	2	
					平均値	5.64	11.5	2.21×10^5	1.60×10^6	1.81×10^6	286	16.7	
					SD	2.12	6.61	43000	3.91×10^5	2.04×10^5	190	1.88	
					最小値	4.33	6.81	1.86×10^5	1.18×10^6	1.66×10^6	151	15.4	
					中央値	4.50	11.5	2.08×10^5	1.66×10^6	1.81×10^6	286	16.7	
					最大値	8.08[d]	16.2	2.69×10^5	1.95×10^6	1.95×10^6	420	18.0	
					CV%	37.6%	57.5%	19.5%	24.5%	11.3%	66.7%	11.3%	
					100 mg（用量漸増期）								
					N	3	3	3	3	3	3	3	5.3.5.2.1
					平均値	4.47	8.94	2.32×10^6	2.40×10^7	2.40×10^7	238	15.5	
					SD	0.0481	3.67	2.88×10^6	3.35×10^7	3.35×10^7	205	13.1	
					最小値	4.42	4.79	6.46×10^5	3.62×10^6	3.63×10^6	11.0	1.59	
					中央値	4.50	10.3	6.65×10^5	5.74×10^6	5.74×10^6	296	17.4	
					最大値	4.50	11.8	5.64×10^6	6.27×10^7	6.27×10^7	409	27.6	
					CV%	1.08%	41.0%	124%	140%	140%	85.9%	84.3%	
					300 mg（用量漸増期及び固定用量投与期）								
					N	17	17	17	17	17	17	17	
					平均値	4.49	7.35	1.49×10^6	9.51×10^6	9.53×10^6	435	38.7	
					SD	0.348	2.90	9.42×10^5	4.13×10^6	4.14×10^6	412	19.8	
					最小値	4.25	4.13	3.59×10^5	3.66×10^6	3.66×10^6	159	15.8	
					中央値	4.50	6.13	1.42×10^6	9.21×10^6	9.29×10^6	311	32.3	
					最大値	5.75[e]	16.3	4.38×10^6	1.90×10^7	1.90×10^7	1920	81.9	
					CV%	7.76%	39.4%	63.1%	43.4%	43.5%	94.7%	51.3%	

CV：変動係数、SD：標準偏差
a：試験登録時の人口統計学的データ
b：ベースライン時の人口統計学的データ
c：30 mg コホートの 1 例で λ_z を推定できず、ノンコンパートメント解析で λ_z を用いるパラメータを算出できなかったため、要約統計量に含めなかった。
d：被験者番号[redacted]-1001 は、投与終了後 0.25 時間の評価を実施しなかった。当被験者の T_{max} は、投与後最初の測定時点であった 8.08 時間である。
e：被験者番号[redacted]-1022 は、投与終了後 0.25 時間の評価を投与後 1.5 時間の時点で実施した。当被験者の T_{max} は 1.5 時間である。
* 日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]-1004）を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Synopsis、Table 11.2.1、14.1.5 及び 14.3.6.2.2、Listing 16.2.4.1、16.2.8.2.1、及び 16.2.8.4.2、PK 解析報告書 Table 9.1.1.2.1

表 2.7.2.5-2 BMN 190 の血漿中 PK パラメータの概要（単回投与）（190-201 試験）

試験番号 開発の相 実施国 施設数	目的	試験デザイン	投与量 投与経路 [Lot 番号]	対象被験者 登録被験者数 （男性／女性） 平均年齢（範囲）[a] 平均体重（範囲）[b] 平均 BMI（範囲）[b] 解析対象例数	PK パラメータ 統計量	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)	添付資料番号
190-201 第 1/2 相 ドイツ、英国 米国、イタリア 5 施設	BMN 190 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。	非盲検、用量漸増、2 期（用量漸増期及び固定用量投与期）	BMN 190 用量漸増期 30, 100, 300 mg 固定用量投与期 300 mg 脳室内投与 （2.5 mL/hr、約 4 時間） [redacted]	CLN2 患者 24 例（9 例/15 例） 4.3 歳（3 – 8 歳） 体重：18.0 kg (14.5 – 26.0 kg) BMI：15.1 kg/m^2 (11.9 – 19.7 kg/m^2) 24 例* 日本人被験者：1 例（[redacted]性） [redacted] 歳 体重：[redacted] kg BMI：[redacted] kg/m^2	単回投与								5.3.5.2.1
					30 mg（用量漸増期）								
					N	0	0	0	0	0	0	0	
					平均値	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
					SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
					最小値	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
					中央値	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
					最大値	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
					CV%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
					100 mg（用量漸増期）								
					N[c]	1	0	1	1	0	0	0	
					平均値	24.0	NA	357	11400	NA	NA	NA	
					SD	NC	NA	NC	NC	NA	NA	NA	
					最小値	24.0	NA	357	11400	NA	NA	NA	
					中央値	24.0	NA	357	11400	NA	NA	NA	
					最大値	24.0	NA	357	11400	NA	NA	NA	
					CV%	NC	NA	NC	NC	NA	NA	NA	
					300 mg（用量漸増期及び固定用量投与期）								
					N[c]	13	1	13	13	1	1	1	
					平均値	13.7	11.8	1390	24100	14300	3.56×10^5	21000	
					SD	7.90	NC	1040	23200	NC	NC	NC	
					最小値	4.25	11.8	176	1120	14300	3.56×10^5	21000	
					中央値	12.0	11.8	944	11400	14300	3.56×10^5	21000	
					最大値	24.5	11.8	3870	69900	14300	3.56×10^5	21000	
					CV%	57.6%	NC	74.9%	96.2%	NC	NC	NC	

CV：変動係数、NA：データなし、NC：算出せず、SD：標準偏差
a：試験登録時の人口統計学的データ
b：ベースライン時の人口統計学的データ
c：λ_zは 100 mg コホートでは評価可能な血漿中 PK プロファイルからは推定できず、300 mg コホートでも 1 例の血漿中 PK プロファイルからしか推定できなかった。したがってノンコンパートメント解析でλ_zを用いるパラメータは 300 mg コホートの 1 例についてのみ算出した。
* 日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]-1004）を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Synopsis、Table 11.2.1、14.1.5 及び 14.3.6.2.2、Listing 16.2.4.1、16.2.8.2.1、及び 16.2.8.4.2、PK 解析報告書 Table 9.1.1.5.1

表 2.7.2.5-3 BMN 190 の CSF 中 PK パラメータの概要（単回及び反復投与後の比較）（190-201 試験）

試験番号 開発の相 実施国 施設数	目的	試験デザイン	投与量 投与経路 [Lot 番号]	対象被験者 登録被験者数 （男性／女性） 平均年齢（範囲）[a] 平均体重（範囲）[b] 平均 BMI（範囲）[b] 解析対象例数	PK パラメータ 統計量	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)	添付資料番号
190-201 第 1/2 相 ドイツ、英国 米国、イタリア 5 施設	BMN 190 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。	非盲検、用量漸増、2 期（用量漸増期及び固定用量投与期）	BMN 190 用量漸増期 30, 100, 300 mg 固定用量投与期 300 mg 脳室内投与 （2.5 mL/hr、約 4 時間） [redacted]	CLN2 患者 24 例（9 例/15 例） 4.3 歳（3 – 8 歳） 体重：18.0 kg (14.5 – 26.0 kg) BMI：15.1 kg/m^2 (11.9 – 19.7 kg/m^2) 24 例* 日本人被験者：1 例（[redacted]性） [redacted]歳 体重：[redacted]kg BMI：[redacted]kg/m^2	300 mg 単回投与（投与開始日）と反復投与（投与開始後 5、13 週時）の比較								
					投与開始日（固定用量投与期）								
					N[c]	13	13	13	13	13	13	13	
					平均値	4.49	7.74	1.43×10^6	9.45×10^6	9.46×10^6	480	40.8	
					SD	0.402	3.02	1.04×10^6	4.63×10^6	4.63×10^6	460	22.2	
					最小値	4.25	5.49	3.59×10^5	3.66×10^6	3.66×10^6	178	15.8	
					中央値	4.50	6.15	1.26×10^6	9.29×10^6	9.29×10^6	316	32.3	
					最大値	5.75	16.3	4.38×10^6	1.90×10^7	1.90×10^7	1920	81.9	
					CV%	8.97%	38.9%	73.0%	49.0%	49.0%	95.7%	54.5%	
					投与開始後 5 週時（固定用量投与期）								
					N	14	14	14	14	14	14	14	
					平均値	4.31	7.10	1.77×10^6	1.30×10^7	1.30×10^7	261	26.8	
					SD	0.182	1.69	9.80×10^5	5.17×10^6	5.17×10^6	106	12.7	5.3.5.2.1
					最小値	3.83	3.33	3.76×10^5	4.62×10^6	4.62×10^6	148	11.4	
					中央値	4.25	7.35	1.63×10^6	1.24×10^7	1.24×10^7	254	24.2	
					最大値	4.50	9.53	4.67×10^6	2.62×10^7	2.62×10^7	573	64.9	
					CV%	4.22%	23.8%	55.3%	39.8%	39.7%	40.5%	47.1%	
					投与開始後 13 週時（固定用量投与期）								
					N[c]	13	13	13	13	13	13	13	
					平均値	4.30	7.34	1.50×10^6	1.17×10^7	1.17×10^7	289	27.8	
					SD	0.156	1.68	3.82×10^5	3.64×10^6	3.64×10^6	92.2	8.13	
					最小値	4.00	5.05	1.11×10^6	7.00×10^6	7.00×10^6	160	16.5	
					中央値	4.25	7.65	1.39×10^6	1.05×10^7	1.05×10^7	263	28.7	
					最大値	4.50	9.43	2.34×10^6	1.82×10^7	1.82×10^7	443	42.9	
					CV%	3.62%	22.8%	25.5%	31.0%	31.0%	31.9%	29.2%	

CV：変動係数、SD：標準偏差
a：試験登録時の人口統計学的データ
b：ベースライン時の人口統計学的データ
c：被験者番号 0119-1020 の投与開始日及び投与開始後 13 週時の投与後 CSF 中 PK データは採取されなかった。
* 日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]-1004）を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Synopsis、Table 11.2.1、14.1.5 及び 14.3.6.2.2、Listing 16.2.4.1、16.2.8.2.1、及び 16.2.8.4.2、PK 解析報告書 Table 9.1.2.2.1

表 2.7.2.5-4 BMN 190 の血漿中 PK パラメータの概要（単回及び反復投与後の比較）（190-201 試験）

試験番号 開発の相 実施国 施設数	目的	試験デザイン	投与量 投与経路 [Lot 番号]	対象被験者 登録被験者数 （男性／女性） 平均年齢（範囲）[a] 平均体重（範囲）[b] 平均 BMI（範囲）[b] 解析対象例数	PK パラメータ 統計量	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)	添付資料番号
190-201 第 1/2 相 ドイツ、英国 米国、イタリア 5 施設	BMN 190 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。	非盲検、用量漸増、2 期（用量漸増期及び固定用量投与期）	BMN 190 用量漸増期 30, 100, 300 mg 固定用量投与期 300 mg 脳室内投与 （2.5 mL/hr、約 4 時間） [redacted]	CLN2 患者 24 例（9 例/15 例） 4.3 歳（3 – 8 歳） 体重：18.0 kg (14.5 – 26.0 kg) BMI：15.1 kg/m^2 (11.9 – 19.7 kg/m^2) 24 例* 日本人被験者：1 例（[redacted]性） [redacted]歳 体重：[redacted] kg BMI：[redacted] kg/m^2	300 mg 単回投与（投与開始日）と反復投与（投与開始後 5、13 週時）の比較							
					投与開始日（固定用量投与期）								
					N	12	1	12	12	1	1	1	
					平均値	14.5	11.8	1430	25900	14300	3.56×10^3	21000	
					SD	7.72	NC	1080	23200	NC	NC	NC	
					最小値	4.25	11.8	176	1120	14300	3.56×10^3	21000	
					中央値	12.0	11.8	1280	16200	14300	3.56×10^3	21000	
					最大値	24.5	11.8	3870	69900	14300	3.56×10^3	21000	
					CV%	53.2%	NC	75.2%	89.4%	NC	NC	NC	
					投与開始後 5 週時（固定用量投与期）								
					N	12	0	12	12	0	0	0	5.3.5.2.1
					平均値	13.7	NA	2400	40900	NA	NA	NA	
					SD	5.04	NA	1300	24300	NA	NA	NA	
					最小値	7.50	NA	222	11100	NA	NA	NA	
					中央値	12.0	NA	1920	40100	NA	NA	NA	
					最大値	24.2	NA	4270	78900	NA	NA	NA	
					CV%	36.9%	NA	54.2%	59.4%	NA	NA	NA	
					投与開始後 13 週時（固定用量投与期）								
					N	9	0	9	9	0	0	0	
					平均値	21.0	NA	1080	17000	NA	NA	NA	
					SD	22.1	NA	964	17500	NA	NA	NA	
					最小値	4.25	NA	29.5	239	NA	NA	NA	
					中央値	12.3	NA	962	9500	NA	NA	NA	
					最大値	75.9	NA	2570	51600	NA	NA	NA	
					CV%	105%	NA	89.2%	103%	NA	NA	NA	

CV：変動係数、NA：データなし、NC：算出せず、SD：標準偏差

注）λ_z は投与開始日の 1 試料のみで算出可能であった。投与開始後 13 週時では、溶血（2 例）及び血漿試料未入手（1 例）のため、被験者数が 9 例となった。

a：試験登録時の人口統計学的データ

b：ベースライン時の人口統計学的データ

* 日本人被験者 1 例（被験者番号 [redacted]-1004）を含む。

出典：190-201 試験総括報告書 Synopsis、Table 11.2.1、14.1.5 及び 14.3.6.2.2、Listing 16.2.4.1、16.2.8.2.1、及び 16.2.8.4.2 、PK 解析報告書 Table 9.1.2.5.1

表 2.7.2.5-5 免疫原性の概要（190-201 試験）

試験番号 開発の相 実施国 施設数	目的	試験デザイン	投与量 投与経路 [Lot 番号]	対象被験者 登録被験者数 （男性／女性） 平均年齢（範囲）[a] 平均体重（範囲）[b] 平均 BMI（範囲）[b] 解析対象例数	血清			CSF			添付資料番号
					ADA[c] n/N (%)	45 週時の抗体価 例数 平均値 中央値 範囲	IgE n/N (%)	ADA[c] n/N (%)	25 週時の抗体価 例数 平均値 中央値 範囲	NAb[c] n/N (%)	
190-201 第 1/2 相 ドイツ、英国、米国、イタリア 5 施設	BMN 190 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。	非盲検、用量漸増、2 期（用量漸増期及び固定用量投与期）	BMN 190 用量漸増期 30, 100, 300 mg 固定用量投与期 300 mg 脳室内投与 （2.5 mL/hr、約 4 時間） [redacted]	CLN2 患者 24 例（9 例/15 例） 4.3 歳（3 – 8 歳） 体重：18.0 kg (14.5 – 26.0 kg) BMI：15.1 kg/m^2 (11.9 – 19.7 kg/m^2) 24 例* 日本人被験者：1 例（[redacted]性） [redacted]歳 体重：[redacted] kg BMI：[redacted] kg/m^2	19/24 (79%)	23 18579 110 0-299000	0/24 (0%)	5/24 (21%)	23 151 0 0-3350	0/24 (0%)	5.3.5.2.1

a：試験登録時の人口統計学的データ
b：ベースライン時の人口統計学的データ
c：いずれかの評価時点で陽性
* 日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]-1004）を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Synopsis、Table 11.2.1、14.1.5、14.3.6.2.2、14.3.6.5.1、14.3.6.5.3、14.3.6.5.5、14.3.6.5.7、14.3.6.5.9、及び 14.3.6.5.11、Listing 16.2.4.1、16.2.8.2.1、及び 16.2.8.4.2

表 2.7.2.5-6 免疫原性の概要（190-202 試験）

試験番号 開発の相 実施国 施設数	目的	試験デザイン	投与量 投与経路 [Lot 番号]	対象被験者 登録被験者数 （男性／女性）[a] 平均年齢（範囲）[a] 平均体重（範囲）[a] 平均 BMI（範囲）[a] 解析対象例数	血清			CSF			添付資料番号
					ADA[b] n/N. (%)	49 週時の抗体価 例数 平均値 中央値 範囲	IgE[b] n/N (%)	ADA[b] n/N (%)	49 週時の抗体価 例数 平均値 中央値 範囲	NAb[b] n/N (%)	
190-202 第 1/2 相 ドイツ、英国、米国、イタリア 5 施設	BMN 190 の長期安全性を評価する。 改良 CLN2 臨床評価尺度の ML 尺度の変化量を評価する。	非盲検、継続投与	BMN 190 300 mg 脳室内投与（約 4 時間） 14 日間隔投与 [redacted]	CLN2 患者 23 例（9 例/15 例） 4.3 歳（3 – 8 歳） 体重：18.0 kg (14.5 – 26.0 kg) BMI：15.1 kg/m^2 (11.9 – 19.7 kg/m^2) 23 例* 日本人被験者：1 例（[redacted]性） [redacted]歳 体重：[redacted]kg BMI：[redacted]kg/m^2	19/24 (79%)	23 7687 48 0-113000	0/23 (0%)	8/24 (33%)	23 25 0 0-339	0/24 (0%)	5.3.5.2.2

a：190-201 試験のベースライン時の人口統計学的データ（N = 24）
b：いずれかの評価時点で陽性
* 日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]-1004）を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Synopsis、12.7 項、Table 14.3.6.2.2、14.3.6.5.1、14.3.6.5.3、14.3.6.5.5、14.3.6.5.7、及び 14.3.6.5.9、Listing 16.2.4.1 及び 16.2.8.4.2

表 2.7.2.5-7 免疫原性の概要（190-203 試験）

試験番号 開発の相 実施国 施設数	目的	試験デザイン	投与量 投与経路 [Lot 番号]	対象被験者 登録被験者数 （男性／女性） 平均年齢（範囲）[a] 平均体重（範囲）[a] 平均 BMI（範囲）[a]	血清			CSF			添付資料番号
					ADA[b] n/N (%)	37 週時の抗体価 例数 平均値 中央値 範囲	IgE[b] n/N (%)	ADA[b] n/N (%)	37 週時の抗体価 例数 平均値 中央値 範囲	NAb n/N (%)	
190-203 第 2 相 ドイツ、米国 2 施設	BMN 190 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。	非盲検	BMN 190 300 mg 脳室内投与（約 4 時間） 14 日間隔投与 [redacted]	CLN2 患者 4 例（2 例/2 例） 3.2 歳（2 – 5 歳） 体重：15.9 kg (14.5 – 19.0 kg) BMI：16.0 kg/m^2 (13.7 – 17.7 kg/m^2)	4/4 (100%)	2 6850 9687.4 0-13700	0/4 (0%)	0/4 (0%)	2 0 0 0-0	該当なし	5.3.5.2.3

a：ベースライン時の人口統計学的データ
b：いずれかの評価時点で陽性
出典：190-203 試験総括報告書 Synopsis、Table 7.1.1、14.3.6.2.2、14.3.6.5.2、14.3.6.5.4、14.3.6.5.8、14.3.6.5.10、及び 14.3.6.5.12