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）

2.7.3　臨床的有効性

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 9
2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 有効性評価項目 11
2.7.3.1.2 統計方法 16
2.7.3.1.2.1 190-201/202 試験の統計解析 16
2.7.3.1.2.2 190-203 試験の統計解析 20
2.7.3.1.2.3 Integrated Summary of Efficacy（ISE）統計解析 20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 25
2.7.3.2.1 第 1/2 相 190-201 試験 26
2.7.3.2.1.1 試験デザインの重要な特徴 26
2.7.3.2.1.2 被験者の内訳及びベースライン特性 28
2.7.3.2.1.3 有効性の結果 29
2.7.3.2.1.4 結論 40
2.7.3.2.2 第 1/2 相継続投与 190-202 試験 41
2.7.3.2.2.1 試験デザインの重要な特徴 41
2.7.3.2.2.2 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性 42
2.7.3.2.2.3 有効性の結果 42
2.7.3.2.2.4 結論 48
2.7.3.2.3 第 2 相 190-203 試験 49
2.7.3.2.3.1 試験デザインの重要な特徴 49
2.7.3.2.3.2 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性 50
2.7.3.2.3.3 有効性の結果 50
2.7.3.2.3.4 結論 50
2.7.3.2.3.5 190-203 試験の治験実施計画書改訂 51
2.7.3.2.4 自然経過（190-901 試験） 51
2.7.3.2.4.1 190-901 試験初回解析 51
2.7.3.2.4.2 190-901 試験補遺解析 52
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 60
2.7.3.3.1 試験対象集団 60
2.7.3.3.1.1 被験者の治療歴 60
2.7.3.3.1.2 市場で予想される全患者集団 61
2.7.3.3.1.3 脱落及び中止した被験者の評価 61
2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の比較検討 61
2.7.3.3.2.1 1：1 マッチング集団でのレスポンダー解析 62
2.7.3.3.2.2 主要解析 63
2.7.3.3.2.3 ML/HML 尺度の不可逆的低下までの時間 67
2.7.3.3.2.4 CLN2 評価尺度低下率解析 72

2.7.3.3.2.5 モデル解析—CLN2 評価尺度低下率 79
2.7.3.3.2.6 マッチング解析—多対一 80
2.7.3.3.2.7 評価時点別の CLN2 評価尺度変化量の要約 87
2.7.3.3.2.8 ML/HML 尺度低下率の累積分布関数 94
2.7.3.3.2.9 結論 95
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 96
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 97
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 97
2.7.3.6 付録 98

表目次

表 2.7.3.1-1 BMN 190 臨床試験の要約 10
表 2.7.3.1-2 HML 尺度(190-901 試験)及び ML 尺度(190-201/202 試験及び 190-203 試験) 12
表 2.7.3.1-3 190-901 試験、190-201/202 試験及び 190-203 試験における視力・痙攣発作評価尺度の定義 13
表 2.7.3.2-1 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） 30
表 2.7.3.2-2 ML 尺度：レスポンダーの割合（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 30
表 2.7.3.2-3 レスポンダー解析：投与開始後 48 週時の ML 尺度で 1 点以上の不可逆的低下が見られない被験者の割合（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 31
表 2.7.3.2-4 レスポンダー解析及び感度解析の要約（300 mg 投与期） —2 点以上低下又は 0 点とならない被験者—（190-201 試験：300 mg 投与期） 33
表 2.7.3.2-5 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) 34
表 2.7.3.2-6 スロープ解析及び感度解析の要約（190-201 試験：300 mg 投与期） 34
表 2.7.3.2-7 300 mg 投与期の ML 尺度（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 35
表 2.7.3.2-8 ML 尺度：実施医療機関別の低下率 （190-201 試験：有効性解析対象集団、300 mg 投与期） 37
表 2.7.3.2-9 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） 38
表 2.7.3.2-10 BMN 190 300 mg 投与開始後 49 週時に MRI で評価した脳容量の 300 mg ベースラインからの変化量（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 39
表 2.7.3.2-11 レスポンダー解析：96 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 点にならない被験者の割合（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 43

表 2.7.3.2-12 ML 尺度：低下率（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）.....44
表 2.7.3.2-13 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）.....45
表 2.7.3.2-14 190-201 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）.....46
表 2.7.3.2-15 DEM-CHILD データベース登録状況（190-901 試験：全患者）.....53
表 2.7.3.2-16 評価可能基準（190-901 試験：全患者）.....53
表 2.7.3.2-17 人口統計学的特性（190-901 試験：評価可能集団）.....54
表 2.7.3.2-18 初回臨床症状（190-901 試験：評価可能集団）.....55
表 2.7.3.2-19 遺伝子型（190-901 試験：評価可能集団）.....56
表 2.7.3.2-20 HML 尺度の低下率（始点／終点アルゴリズム）（190-901 試験：評価可能集団）.....57
表 2.7.3.2-21 HML 尺度スコアの 2 点低下までの時間（月数）（190-901 試験：評価可能集団）.....59
表 2.7.3.3-1 1：1 マッチング被験者のベースライン特性（190-201/202 試験：ITT 集団、マッチング基準：ベースライン ML/HML 尺度が一致、月齢差が 12 箇月以下）.....63
表 2.7.3.3-2 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）.....64
表 2.7.3.3-3 1000 回反復 1:1 マッチングに対するレスポンダー解析（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：マッチング集団、300 mg 投与期）.....65
表 2.7.3.3-4 1：1 マッチングに基づくレスポンダー解析及び感度解析の要約.....66
表 2.7.3.3-5 運動及び言語の各下位尺度：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）.....66
表 2.7.3.3-6 Kaplan-Meier 推定：1：1 マッチングに基づく ML/HML 尺度の最初の 2 点以上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）.....68
表 2.7.3.3-7 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）.....72
表 2.7.3.3-8 1：1 マッチングに基づく ML/HML 尺度低下率解析及び感度解析の要約.....73
表 2.7.3.3-9 運動及び言語の各下位尺度：1：1 マッチングに基づく推定 ML/HML 尺度低下率解析（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：マッチング集団、300 mg 投与期）.....74
表 2.7.3.3-10 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：評価可能集団、300 mg 投与期）.....75
表 2.7.3.3-11 マッチングによらない ML/HML 尺度低下率解析及び感度解析の要約.....76

表 2.7.3.3-12 運動及び言語の各下位尺度：ML/HML 尺度低下率 （190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期） 77
表 2.7.3.3-13 MLV/HMLV 尺度：低下率 （190-201/202 試験：有効性解析対象集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期） 78
表 2.7.3.3-14 ML/HML 尺度：ランダムスロープ／切片回帰でモデル化した低下率 （190-201/202 試験：有効性解析対象集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期） 79
表 2.7.3.3-15 MLV/HMLV 尺度：ランダムスロープ／切片回帰でモデル化した低下率 （190-201/202 試験：有効性解析対象集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期） 80
表 2.7.3.3-16 ML 尺度のベースラインからの変化：マッチングした 190-901 試験患者の要約 （190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期） 84
表 2.7.3.3-17 週別の ML/HML 尺度 （190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期）（1/2） 89
表 2.7.3.3-18 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 94
表 2.7.3.3-19 ML 尺度：施設別の低下率 （190-201/202 試験：有効性解析対象集団、300 mg 投与期） 96

図目次

図 2.7.3.2-1 用量漸増計画（190-201 試験） 27
図 2.7.3.2-2 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） 31
図 2.7.3.2-3 ML 尺度による評価で 2 点以上の不可逆的低下又は 0 点となるまでの時間：Kaplan-Meier 曲線（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 43
図 2.7.3.2-4 HML 尺度低下の患者別推定（始点／終点アリゴリズム） （190-901 試験：評価可能集団） 58
図 2.7.3.3-1 Kaplan-Meier 曲線：1：1 マッチングに基づく ML/HML 尺度の最初の 2 点以上の 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） 67
図 2.7.3.3-2 Kaplan-Meier 曲線：1：1 マッチングに基づく ML/HML 尺度の最初の 1 点以上の 不可逆的低下までの時間 （190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：マッチング集団、300 mg 投与期） 69
図 2.7.3.3-3 Kaplan-Meier 曲線：ML/HML 尺度の最初の 2 点以上の不可逆的低下までの時間 （190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期） 71

図 2.7.3.3-4 マッチングした 190-901 試験患者の ML/HML 尺度プロファイルのサンプル（被験者番号[redacted]-1001） （ベースライン ML/HML 尺度のみでマッチング）（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期）.....82
図 2.7.3.3-5 ML 尺度の 300 mg ベースラインからの変化 —マッチングした 190-901 試験患者との比較— （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：評価可能集団、300 mg 投与期）.....86
図 2.7.3.3-6 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：評価可能集団、300 mg 投与期）.....88
図 2.7.3.3-7 ML/HML 尺度：週別のベースラインからの変化量の平均値 —マッチングした 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：評価可能集団、300 mg 投与期）.....91
図 2.7.3.3-8 MLV/HMLV 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：評価可能集団、300 mg 投与期）.....92
図 2.7.3.3-9 総合 CLN2 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：評価可能集団、300 mg 投与期）.....93
図 2.7.3.3-10 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）.....95

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
BL	baseline	ベースライン
BMN 190	cerliponase alfa	セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
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
DEM-CHILD	A Treatment-Oriented Research Project of NCL Disorders as a Major Cause of Dementia in Childhood	―
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
EQ	EuroQOL Group	EuroQol グループ
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
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery	水抑制画像
HML	Hamburg motor and language	ハンブルグ運動・言語
ITT	intent-to-treat	意図した治療に基づく
ISE	Integrated Summary of Efficacy	―
ML	motor-language	運動・言語
MLV	motor-language-vision	運動・言語・視力
MMRM	mixed-effect model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NAA	N-acetylaspartate	N-アセチルアスパラギン酸
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NOAEL	non observed adverse effect level	無毒性量
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	小児用生活の質調査票
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PP	per protcol	治験実施計画書に適合した
QOL	quality of life	生活の質
RR	responder rate	レスポンダーの割合
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
TPP1	tripeptidyl peptidase-1	トリペプチジルペプチダーゼ 1

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）
TTE	time-to-event	－
WCMC	Weill Cornell Medical College	－

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

BioMarin Pharmaceutical Inc.（以下、BioMarin 社）はセロイドリポフスチン症 2 型（CLN2）の治療を目的とした酵素補充療法薬としてセルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）(BMN 190) を開発した。CLN2 は言語と歩行に進行性かつ不可逆的な機能低下をもたらす稀な神経変性疾患である。本申請には、3 つの臨床試験、すなわち 1 つの完了した試験（190-201 試験）及び 2 つの継続中の試験（190-202 試験及び 190-203 試験）の結果が含まれ、すべて評価資料である。これらの試験の要約を表 2.7.3.1-1 に示す。

190-201 試験は、CLN2 患者を対象に 300 mg BMN 190 を 14 日間隔で脳室内投与したときの安全性、忍容性、薬物動態 (PK) 及び有効性を検討する非盲検試験である。本試験は、低用量 (30 mg 及び 100 mg）で開始し安全性及び忍容性を評価するデザインであり、独立データモニタリング委員会（DMC）により低用量での投与の安全性が確認された後、全被験者の投与量を治療用量（300 mg）まで増量した。全登録被験者は、48 週間の試験実施期間に治療用量 300 mg を 14 日間隔で投与された（固定用量投与期)。48 週間の固定用量投与期を完了した全被験者は、継続投与試験（190-202 試験）への登録に適格であるとされた。

190-203 試験は、1 歳以上の小児 CLN2 患者を対象に BMN 190 300 mg を 14 日間隔で 96 週間脳室内投与したときの安全性、忍容性、及び疾患の進行を検討する第 2 相非盲検試験であった。当初 190-203 試験では、190-201 試験に登録された兄弟姉妹が 1 名以上いる被験者最大 5 例の登録を計画していたが、本申請のためのデータカットオフ時点以降に治験実施計画書を改訂した（2.7.3.2.3.5 項)。

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 BMN 190 の投与を受けていない患者（無治療の自然経過患者）での低下率（190-901 試験）と比較することとした。さらに、CLN2 患者集団の自然経過の理解を深めるため、利用可能な別のデータベースに対して追加解析が実施された。この自然経過データ (190-901 試験）との比較から、190-201 試験及び 190-202 試験の結果に対する比較対照が得られるだけでなく、すべての患者に一般化が可能な症状と疾患進行の特徴を把握することが可能である。

表 2.7.3.1-1 BMN 190 臨床試験の要約

試験番号 試験の相 実施国 （評価／参考）	試験デザイン	主要評価項目	治験薬 投与方法	被験者数： 登録／治療／完了	対象被験者	投与期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
190-201 第 1/2 相 ドイツ、英国、米国、イタリア （評価）	非盲検 用量漸増	ML 尺度	BMN 190 を 14 日間隔で脳室内投与。投与時間は約 4 時間 用量漸増期：BMN 190 30 mg、100 mg 及び 300 mg を各用量 4 週間以上（2 回以上）投与 固定用量投与期：BMN 190 300 mg を 48 週間投与	登録： 24 例* 完了： 23 例*	3～15 歳の CLN2 患者	用量漸増期：各用量 4 週間以上（4～22 週間） 固定用量投与期：48 週間	完了 完全な報告書 5.3.5.2.1
190-202 第 1/2 相 （継続投与） ドイツ、英国、米国、イタリア （評価）	非盲検 継続投与	ML 尺度	BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与。投与時間は約 4 時間	登録： 23 例* 治療： 23 例*	190-201 試験を完了した CLN2 患者	最大 239 週間	継続中 中間報告書 5.3.5.2.2
190-203 第 2 相 ドイツ、米国 （評価）	非盲検	ML 尺度	BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与。投与時間は約 4 時間	データカットオフ時点（2016 年 11 月 1 日）では 4 例が登録され、BMN 190 の投与を受けた。	CLN2 と確定診断され、190-201 試験に登録された兄弟姉妹が 1 名以上いる 1 歳以上の患者 [a]	96 週間 [a]	継続中 中間報告 5.3.5.2.3

CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、ML：運動・言語

a：中間解析のデータカットオフ後、190-203 試験の治験実施計画書を改訂し、各項目を以下のとおり変更した。
対象被験者：対象の年齢を生後～18 歳未満とし、190-201 試験に登録された兄弟姉妹が 1 名以上いる患者の条件を撤廃した。
対象被験者数：10 例以上に引き上げた。
投与方法：投与量を年齢別に設定した（6 箇月未満 100 mg、6 箇月以上 1 歳未満 150 mg、1 歳以上 2 歳未満 200 mg［最初の 4 回］、300 mg［5 回目以降］、2 歳以上 300 mg）。
投与期間：144 週間に延長した。

*日本人被験者 1 例を含む。

出典：190-201 試験総括報告書、190-202 試験総括報告書、190-203 試験総括報告書及び 190-203 試験治験実施計画書改訂 4

2.7.3.1.1 有効性評価項目

BMN 190 臨床開発プログラムに取り入れられた主な有効性評価項目を以下に示す。有効性評価項目は 3 試験とも同様であり、データの収集には同一の評価尺度を使用した。

臨床開発プログラムで評価された有効性パラメータは、データベースで公表された自然経過患者のデータ及び分析結果に基づいた。各有効性評価項目の説明を以下に示す。各試験で評価した全有効性評価項目の詳細は、5.3.5 項に添付した各試験総括報告書を参照のこと。

主要な有効性評価項目

疾患特有評価尺度：疾患重症度は、ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度（Steinfeld et al. 2002、Worgall et al. 2008）及び Weill Cornell Medical College（WCMC）の CLN2 臨床評価尺度（Dyke et al. 2013、Worgall et al. 2007）の 2 つの CLN2 特有評価尺度により評価した。いずれの尺度も 4 つの下位尺度で構成される。両評価尺度の各下位尺度では、0～3 点のスコアを割り当て、4 つの下位尺度のスコアを合算することで合計スコアを算出し、最終的に 0 点（重い障害）～12 点（正常）の評価スコアとした。ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度に客観的判断基準を追加した改良版を 190-201/202 試験及び 190-203 試験用に作成した（表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3）。

改良 CLN2 臨床評価尺度の定義を表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3 に示した。評価者は、CLN2 臨床評価尺度の定義と評価実施について十分な研修を受け、認定を受けた専門家とした。各施設の全評価者は、ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度の発案者である Alfried Kohlschütter 博士（MD）による研修を受け認定されることを要件とした。研修は、試験で評価が実施される前に、尺度の定義、基準及び判断基準を全試験で標準化することで、評価のばらつきを抑えることを目的としたものであった。研修では、スコア評価技法に関する講義と CLN2 患者の映像の視聴と討論により構成された。この映像で例として参照された全患者は、190-201 試験の候補患者であった（その後試験に登録された患者もいれば、諸事情により試験から除外された患者もいた）。臨床評価の見直しとスコア評価に関する再研修は定期的に実施された。可能な範囲で、単独の評価者が治療期間にわたり同じ登録被験者を評価した。また、被験者の評価は、来院時の同じ時刻、理想的には朝の時間帯の各種手順や投与の前に実施された。スコア評価に用いた映像は全実施医療機関で録画したが、録画による評価を各評価者が現場で行った評価と置き換えることを意図したものではない。詳細については、改良 CLN2 臨床評価尺度の開発と頑健性の高い評価特性について詳述した A Clinician-Reported Outcome Evidence Dossier（Wyrwich, 2016）を参照のこと。

190-901 試験の自然経過データの解析（2.7.3.2.4 項）では、ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度の 2 つの下位尺度（ハンブルグ運動・言語［HML］尺度）を疾患進行速度の主要な評価項目とした。また、全実施医療機関及び 190-201/202 試験及び 190-203 試験を通じて一貫性を確保するため、ハンブルグの治験担当医師らが HML 尺度を改良し、試験間で一貫性の高いスコア評価を行えるように判断基準となる定義を追加した。追加された定義による評価への影響は最小限又は影響しないと考えられ、ハンブルグの治験担当医師らの提案により、自然経過データ解析用の臨

床データの収集に使用される定義との整合性が図られた。改良 HML 尺度（以下、「ML 尺度」と称する）は、これまでハンブルグ尺度が使用された経験を尊重し、国際的に多施設で実施される臨床試験で一貫性及び調和性の高い評価を実現することを意図したものである。基にした HML 尺度と 190-201/202 試験で使用された ML 尺度の差異を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2　HML 尺度（190-901 試験）及び ML 尺度（190-201/202 試験及び 190-203 試験）

下位尺度	スコア	HML 尺度 (190-901 試験)	ML 尺度 (190-201/202/203 試験)	変更の根拠
運動	3	正常に歩行 [a]	正常に歩行 すなわち際立った運動失調又は病的な転倒がない	明確化
	2	頻回の転倒、明らかな巧緻運動障害	独歩は可能（介助なしに 10 歩以上歩ける）であるが、明らかに不安定な歩き方、頻回に転倒することがある	明確化。全施設及び全治験担当医師の間で歩行変化を調和化及び明確化するため歩数の基準を追加
	1	介助なしには歩行不能又は四つ這いのみ	介助なしには歩行できない又は四つ這いのみ	明確化
	0	運動不能、ほぼ寝たきり	歩行又は四つ這いができない	明確化
言語	3	正常 [b]	正常 すなわち明瞭かつ年齢相応の言語を話し、言語能力の低下はまだ認められない	明確化
	2	明らかな異常を認める	明らかな異常を認める すなわち理解しにくい単語がある ただし、考え、要望、必要なものを短い文で伝えることはできる 本スコアは、これまでの獲得言語（それぞれの患者が最も獲得した到達点）からの低下を意味する	明確化。機能低下に対して言語ベースラインの定義を追加
	1	ほとんど理解不能	ほとんど理解不能 すなわち理解できる言葉をほとんど発しない	明確化
	0	理解不能又は発語なし	理解できる言葉及び発声がない	明確化

CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、HML：ハンブルグ運動・言語、ML：運動・言語
a：運動の発達が実際には正常ではない小児も含まれた。
b：言語の発達が正常ではない小児も含まれた。その場合、過去に達成した最高成績を開始点とみなし 3 点とした。言語に明らかな異常を認める場合は 2 点とした。
出典：190-201 試験総括報告書 Appendix 16.1.1 治験実施計画書第 5 版及び 190-901 試験総括報告書 13.2 Appendix 1

表 2.7.3.1-3 190-901 試験、190-201/202 試験及び 190-203 試験における視力・痙攣発作評価尺度の定義

下位尺度	スコア	HMLV＋痙攣発作尺度に使用した視力・痙攣発作評価尺度（190-901 試験）	総合 CLN2 尺度に使用した視力・痙攣発作評価尺度（190-201/202/203 試験）	変更の根拠
視力	3	意図した物を認識でき、つかむことが出来る	正常 すなわち複数の物を認識でき、適切に反応する（おもちゃに手をのばすなど）	明確化
	2	手をのばすが、うまくつかむことが出来ない	一部の物を見ることが困難である 例えば大きい物、テレビ、動く物は識別できるが、明瞭には見えない等 本スコアは以前と比べて視力が低下していることを意味する	明確化
	1	光に反応する	光にのみ反応する	明確化
	0	光に対して無反応	光に対して無反応	―
痙攣発作	3	3 箇月のうちに痙攣発作がない	12 週間のうちに痙攣発作がない	―
	2	3 箇月のうちに痙攣発作が 1～2 回	12 週間のうちに痙攣発作が 1～2 回	―
	1	1 箇月のうちに痙攣発作が 1 回	12 週間のうちに痙攣発作が 3 回（4 週間あたり 1 回）	―
	0	1 箇月のうちに痙攣発作が 1 回を超える	12 週間のうちに痙攣発作が 3 回を超える（4 週間あたり 1 回を超える）	―

出典：190-201 試験総括報告書 Appendix 16.1.1 治験実施計画書第 5 版

核磁気共鳴画像法（MRI）所見変化：CLN2 は、脳組織に対して複合的に影響を与える神経変性疾患であり、これは頭部 MRI により評価可能である。疾患に関連する脳容量減少は主要な観察項目であり、特に皮質灰白質の減少と脳脊髄液（CSF）の割合及び容量の増加によって認められる。CLN2 が軽度から高度に進行すると、MRI では進行性の皮質容量減少と脳室拡張が認められる（Worgall et al. 2007）。CLN2 の晩期には、若齢にもかかわらず、重度のアルツハイマー病高齢患者に匹敵するほど、主に皮質灰白質が大幅に萎縮する。この萎縮は、ハンブルグ及び WCMC の両尺度を用いた臨床スコアによる機能喪失と関連している（Paniagua et al. 2013、Dyke et al. 2013、Worgall et al. 2007、Löbel et al. 2016）。また、CLN2 患者の MRI では、健康者と比較して、神経の N-アセチルアスパラギン酸（NAA）が減少し、NAA／クレアチン代謝産物比が減少し、ミオイノシトール／クレアチン比が増加することが報告されている（Seitz et al. 1998）。

BMN 190 臨床開発プログラムでは、画像データはいずれも 1.5 テスラ MRI プラットフォームを用いて取得した。試験で使用した MRI は、撮像マニュアルに従い、ローカライザーを使用し、3D T1 強調矢状、T2 強調グラジエントエコー、拡散強調軸位及び水抑制画像（FLAIR）軸位断

像を取得した。総撮影時間は 60 分未満とし、これは鎮静状態の被験者の多くで達成できるものと考えた。画像の容量解析は、総皮質灰白質容量と CSF の割合を推定することにより実施した。

施設で収録された画像は、試験の撮像マニュアルに従い、非識別化及びランダム化した。画像の解析は、中央画像診断施設である WCMC 放射線科で盲検的に行った。

皮質再構成と容量セグメンテーションは、FreeSurfer 画像解析プログラムを用いて実施した。このプログラムは、オンラインで説明を閲覧でき自由にダウンロードできる（http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/）。このプログラムでは、体動補正、複数の容量 T1 強調画像の平均化（画像が 2 つ以上ある場合）並びに皮質下白質及び深部灰白質の容量構造のセグメンテーションを行うことで、他の組織への移行を示す強度の最大シフトのある位置に灰白質／白質境界及び灰白質／CSF 境界を適切に描出する。FreeSurfer による形態計測手法は、検査装置メーカーや磁場強度が異なっていても試験-再試験信頼度が良好であることが示されている。

他の評価項目

Denver II 発達判定法：Denver II は、Denver 式発達スクリーニング検査の改訂版である。この判定法は、乳児や就学前の幼児の発達をモニタリングする目的で開発された。この判定法は、個人-社会（笑顔等）、微細運動-適応（握る、描く等）、言語（単語の組み合わせ等）、粗大運動（歩行等）の 4 つの一般的な機能で評価する。適応年齢は、0～6 歳である。

生活の質（QOL）評価：QOL は、3 つの尺度を用いて評価した（小児用生活の質調査票[PedsQL™]、CLN2 特有調査票及び EuroQol Health Status EQ-5D-5L 評価尺度）。EQ-5D-5L は、190-202 試験及び 190-203 試験で評価し、それ以外の尺度は全 3 試験で用いた。

PedsQL™の Generic Core Scale は、小児及び青年の QOL を測定する目的で開発されたものである。評価は、簡潔かつ実用的で、発達を適切に把握できる。この評価尺度は、経時的な臨床変化の検出に優れている（Msall et al. 2005）。1～12 箇月齢、13～24 箇月齢、2～4 歳、5～7 歳に対応する 4 つの Parent Report があり、身体的機能、感情の機能及び社会的機能に関する質問が含まれている（「学校」については適宜評価する）。

CLN2 関連 QOL 質問票は、PedsQL に追加する疾患特有健康関連モジュールとして BioMarin 社により開発された新規の評価尺度である。この評価尺度は、2 つのフォーカスグループ（欧州及び米国）から寄せられた家族の意見に対する BioMarin 社の検討結果をもとに作成された。フォーカスグループに対し、疾患に伴う結果のうち、頻度が高く重大な影響をもたらすものについて質問した。調査結果をまとめ、PedsQL に対する拡張モジュールとして使用できるように様式を整備した。

EQ-5D-5L 評価尺度は、一般的な健康状態を評価することができるように開発された自己報告型の質問票である（The EuroQol Group, 1990、Brooks et al. 1996）。EQ-5D-5L は 2 部構成になっており、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 段階で表現する方式と、全体的な健康状態の評価を行う EQ 視覚的アナログスケール（EQ VAS）から構成される。

バイオマーカー：血漿及び CSF を採取し、190-201 試験での初回投与前及び試験期間全体を通じて探索的バイオマーカーの有無を分析した。しかし、バイオマーカーの探索は現在も継続中であるため、本申請にはその成績を示していない。

2.7.3.1.2 統計方法

BioMarin 社は、BMN 190 のすべての開発段階において、欧米の医薬関連規制当局から正式な助言を受けた。欧米の医薬関連規制当局との意見交換の要約を 2.5.1.6.1 項に示す。

全試験の有効性パラメータは、要約統計量を用いて示した。190-201/202 試験データの統計解析手法の補足的詳細と、190-201/202 試験データと 190-901 試験補遺データとの比較のための統計解析手法の詳細を以下に示す。190-201 試験及び 190-202 試験の統計解析手法の詳細は、190-201 試験の統計解析計画書（SAP）（190-201 試験及び 190-202 試験の両試験で使用する目的で作成されたもの）に記載されている。Integrated Summary of Efficacy（ISE）データの統計解析手法を記載した別の SAP については、5.3.5.3.1 項に添付されている。

2.7.3.1.2.1 190-201/202 試験の統計解析

上述のとおり、190-201 試験の SAP には 190-201 試験及び 190-202 試験の両試験に使用する統計解析手法を記載している。

試験ベースラインの定義

190-201/202 試験では、以下の期間の結果について有効性解析を実施した。

- 全投与期（190-201 試験の初回投与から最終評価観察まで）、又は
- 300 mg 投与期（300 mg 初回投与［コホート 1～3 の被験者は用量漸増期、又は用量漸増に参加しなかった被験者は固定用量投与期］から最終評価観察まで）

そのため、解析に応じて以下の 2 つのベースラインを定義した。

- 各用量での BMN 190 の有効性評価には、BMN 190 初回投与の直前の観察データをベースラインとして用いた（以下、試験ベースライン）。全投与期について解析したのは、ハンブルグ及び WCMC CLN2 尺度の全スコアの推移（感度解析）、PedsQL の Generic Core Scale Parent Report for Toddlers 及び Family Impact Module 並びに CLN2 関連 QOL 尺度であった。
- 改良 CLN2 臨床評価尺度及び MRI 測定に関する 300 mg BMN 190 の有効性評価には、300 mg 初回投与（用量漸増期又は固定用量投与期に投与されたもの）の直前の観察データをベースラインとし、本報告における主要な有効性解析及び多くの感度解析に用いた（以下、300 mg ベースライン）。

特記すべき点として、190-201 試験で用量漸増期に 14 日間隔で 30 mg 又は 100 mg BMN 190 投与を受けた被験者では、試験ベースラインは 300 mg ベースラインと異なる。試験ベースラインは、BMN 190（30 mg 又は 100 mg）のいずれかの用量の投与を受ける前のベースラインであるが、300 mg ベースラインは、用量漸増期に 14 日間隔 300 mg BMN 190 投与が開始された時点のベースラインである。

190-201 試験の用量漸増期に 14 日間隔 300 mg BMN 190 のみを投与された被験者と 190-201 試験の固定用量期のみに登録された被験者の試験ベースラインは 300 mg ベースラインと同一である。

190-202 試験で評価された EQ-5D-5L 評価尺度については、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評価時点と定義した。

解析集団

- Intent-to-Treat 集団（ITT 集団）：いずれかの用量の BMN 190 を投与され、有効性の結果が得られた全被験者とする。ただし、BMN 190 の投与を 1 回受けた後に、試験手順を継続できないと両親により判断された 1 例（被験者番号[redacted]-1007）を除外した。
- 治験実施計画書に適合した集団（PP 集団）：ITT 集団と同一であることが確認されたため、PP 集団を対象とした解析は実施しなかった。
- 有効性解析対象集団：ITT 集団の被験者のうち、ベースライン ML 尺度が 6 点（最大スコア）であり、190-201/202 試験期間中に ML 尺度の低下が認められなかった 2 例を除外した。これら 2 例を除外した理由は、ML 尺度の低下率の解析では、実際に患者が臨床的機能低下期に入っていることを前提としていたことから、ML 尺度が試験期間中に最大スコアから低下しなかった患者を、臨床的機能低下期に至っていないとみなしたためである。
  - 有効性解析対象集団のサブ解析集団では、300 mg ベースライン ML 尺度が 3、4 又は 5 点の被験者のみを含めた。
- 登録集団：190-201 試験の参加に同意した全被験者。投与を 1 回のみ受けた被験者（算出された 48 週間あたりのスコア変化量が 4 点低下に相当する被験者）も含めた。
  - 登録集団のサブ解析集団：ML 尺度が 6 点のまま不変であった 2 例を除く全被験者とする。投与を 1 回のみ受け、中止となった 1 例（算出された 48 週間あたりのスコア変化量が 4 点低下に相当する被験者）は含めた。

主要な有効性評価項目—CLN2 評価尺度

レスポンダー解析

主要有効性評価項目を 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。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）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。2 点以上の不可逆的低下とは、最終評価時点で 1 点低下（又はそれよりも良好な状態）まで回復しなかった 2 点以上のスコア低下と定義した。

190-202 試験のデータカットオフ時点では、すべての被験者が 190-201 試験の投与期間と合わせて少なくとも 96 週間の 300 mg 投与を完了し、主要（レスポンダー）解析が 96 週時点で行われた。

レスポンダーの割合の Kaplan-Meier 解析とスロープ解析では、190-201/202 試験の全試験期間を対象とした。

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。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（2.5.1.7.1.4 項参照）。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（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 点以上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 点で標準偏差（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。

感度解析として、主要解析を以下の ITT サブ解析集団に対して行った。

- ベースライン ML 尺度が 6 点である被験者を除外した解析集団
- ベースライン ML 尺度が 6 点である又は 3 点未満である被験者を除外した解析集団

ベースラインから ML 尺度の最初の不可逆的低下までの時間と、ベースラインから ML 尺度の最初の 2 点以上の不可逆的低下までの時間を Kaplan-Meier 法で要約した。

スロープ解析

有効性の重要な評価項目は、48 週間あたりの値として換算した ML 尺度の低下率であった。この評価項目は、変化率ではなく低下率であるため、値が大きいほど経時的に臨床状態が急激に悪化すると予測される。

本評価項目に関する追加解析として、観察された低下率を無治療の自然経過患者の低下率である 48 週間あたり 2.0 点と比較した。低下率は、各被験者について推定した。低下率の推定は、

最終評価時点での ML 尺度をベースライン評価と比較し、48 週間あたりの値として換算することにより行った。

無治療の自然経過患者で推定された低下率は、1 年間あたり 2 点以上であり、これは臨床的に意義のある水準である。そのため、評価期間を 48 週間とすることは適切であると考えられた。

評価項目である BMN 190 投与被験者の ML 尺度低下率を、1 サンプル t 検定を用いて、固定低下率と比較した。帰無仮説を「$H_0 : \mu = 2.0$」、対立仮説を「$H_1 : \mu \neq$ NE 2.0」として臨床試験の結果を評価した。ここで、μ は BMN 190 投与被験者での 48 週間あたり低下率の平均値である。固定低下率を 2.0 と仮定したのは、190-901 試験補遺報告で得られた 48 週間あたり 2.02 点の低下という推定値に基づいた。

ベースラインからの変化量解析

改良 CLN2 臨床評価尺度（ML 尺度、ML＋視力［MLV 尺度］、MLV＋痙攣発作［総合 CLN2 尺度］）の 300 mg ベースラインからの変化量を要約統計量で示した。各下位尺度の定義は 2.7.3.1.1 項に提示する。

他の有効性評価項目

MRI 評価

主な副次評価項目は脳の萎縮であり、その評価に用いた MRI 検査項目は以下のとおりとした。

- 脳容量（mm^3）
- CSF 容量（mm^3 及び脳容量に対する割合）
- 皮質灰白質容量（mm^3 及び脳容量に対する割合）
- 白質容量（mm^3 及び脳容量に対する割合）
- 脳全体の見かけの拡散係数（ADC）（mm^2/s）

結果は経時的に要約統計量で示した。各被験者のデータを実際の評価時点に対してプロットし、名目上の評価時点別にデータを表形式で要約した。改良 CLN2 臨床評価尺度の ML 尺度と MRI パラメータとの関係について、各被験者の投与開始後 49 週での 190-201 試験ベースラインからの変化量をプロットした。

Denver II 発達判定法

探索的試験目的として、Denver II 発達判定法による発達マイルストーンを評価した。「正常」、「疑わしい」、「判定不能」の総合的判定結果を、名目上の評価時点別に表形式で要約した。

QOL 評価

2 つ目の探索的試験目的として、QOL を評価した。QOL 評価尺度は以下のとおりであった。

- PedsQL – Parent Report for Toddlers
- PedsQL – Parent Family Impact
- CLN2 関連 QOL

各評価尺度は、複数のモジュールで構成されている。各モジュールは別々に評点され、複数モジュールでの合計スコアも算出される。各モジュールと合計スコアの取り得る値は 0～100 点であり、0 点は最低の状態を、100 点は最高の状態を表す。

結果は経時的に要約統計量で示した。各被験者のデータを実際の評価時点に対してプロットし、名目上の評価時点別にデータを表形式で要約した。

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的な比較は行わなかった。

2.7.3.1.2.2 190-203 試験の統計解析

190-203 試験では、本申請のデータカットオフ（2016 年 11 月 1 日）時点で有効性を評価した被験者数が 4 例と限定的であったため、有効性評価結果の要約のみ記述する。

2.7.3.1.2.3 Integrated Summary of Efficacy（ISE）統計解析

ISE では、190-201/202 試験で投与を受けた被験者の結果を、190-901 試験補遺報告の評価可能集団の自然経過患者の結果と比較した（2.7.3.3.2 項）。本解析の目的は、ML/HML 尺度を用いて、190-201/202 試験の ITT 集団と 190-901 試験の評価可能集団を比較し、BMN 190 300 mg 14 日間隔投与の有効性を評価することであった。

解析集団

190-201/202 試験の ITT 集団は上記のとおり定義した（2.7.3.1.2.1 項）。

自然経過データの評価可能集団は、190-201 試験の適格基準（すなわち、3 歳以上、かつ 3 歳以上で評価された少なくとも 1 回の HML 尺度が 3 点以上）に適合する 190-901 補遺解析集団の患者で構成された。190-201 試験の適格基準と整合させるため、自然経過患者では 3 歳未満で実施された評価を除外し、初回の HML 尺度が 3 点未満であった被験者も除外した。解析を実施するうえで適切と考えられる場合には、評価可能集団に対してさらなる選別を行ってもよいこととした。自然経過集団の HML 尺度評価は一定間隔で実施されたわけではなく、評価がほとんど実施されていない患者も見られた。190-901 試験の患者の一部では、評価可能集団データに 1 回の評価結果しか含まれていない可能性や、短い間隔（6 箇月未満）で実施された、数

回の評価結果しか含まれていない可能性があった。スロープ推定は、短い間隔では信頼性が低い可能性があった。このため、特記しない限り、6 箇月以上の間隔を置いて実施された少なくとも 2 回の HML 尺度評価結果があり、スコアが 1～5 点の範囲である 190-901 試験患者のみを本解析の対象とした。190-901 試験に登録された患者で、後に 190-201 試験に登録された 7 例の被験者は 190-901 試験の評価可能集団から除外した。

感度解析の目的で、以下の被験者を除外したうえで、解析を繰り返し行った。

- ベースライン ML 尺度が 6 点であり、試験期間中に低下が認められなかった 190-201/202 試験の被験者。除外の根拠は、被験者がまだ臨床的機能低下期（ML 尺度が 6 点未満であることに基づく）に入っていなかった可能性があったためである。
- ベースライン ML 尺度が 3 点未満の 190-201/202 試験の被験者。除外の根拠は、試験の選択・除外基準と整合させるためであった（190-201/202 試験の被験者は全員スクリーニング時点での ML 尺度が 3 点以上であったが、一部の被験者はベースライン時点での ML 尺度が 3 点未満に低下していた）。

主要解析集団

主要解析集団は、1：1 マッチングアルゴリズムによる 190-201/202 試験 ITT 集団サブ解析集団とした。このマッチングアルゴリズムでは、以下の条件のもと、190-901 試験患者とマッチングする 190-201/202 試験の被験者数が最大となるようにした。

- ベースライン ML/HML 尺度の一致、及び
- ベースライン時点の年齢が近い被験者をマッチング（月齢差を 12 箇月以下とする）

190-901 試験患者のデータは限定的であり、マッチング時年齢の評価をベースライン評価として含めるものとした。追跡評価の期間はこのベースラインから起算し、マッチングした 190-201/202 試験の被験者の全追跡評価期間を超えない範囲の最長期間までの追跡評価結果をマッチング解析に含めた。このように算出した 190-901 試験患者の追跡期間が 6 箇月未満であった場合は、当該の評価時年齢でのマッチングは考慮しないこととした。このアルゴリズムはベースライン基準のみを使用し、1：1 マッチングによる有効性解析の実施前に設定された。マッチングアルゴリズムの詳細は、ISE Final Statistical Analysis Plan（5.3.5.3.1 項）に記載されている。

補助的解析集団

3 つの補助的解析集団についても、以下のとおり定義した。

1. 補助的解析集団は、主要解析とは条件が異なる 1：1 マッチングアルゴリズムによる 190-201/202 試験 ITT 集団サブ解析集団とした。このマッチングアルゴリズムでは、以下の

条件のもと、190-901 試験患者とマッチングする 190-201/202 試験の被験者数が最大となるようにした。

- ベースライン ML/HML 尺度の差の平方とベースライン時年齢（月齢）の差の平方の和（平方距離）を 36 以下とする、及び
- 平方距離の平均値を低くする

ベースライン ML/HML 尺度の差には、平方距離の算出前に 6 を乗した。これは、自然経過集団ではスコアが 48 週間あたり平均で 2 点低下（6 箇月あたり 1 点の低下とほぼ同等）すると予測されたためである。190-901 試験患者のデータは限定的であったため、マッチング時年齢の評価をベースライン評価として含めるものとした。追跡評価の期間はこのベースラインから起算し、マッチングした 190-201/202 試験の被験者の全追跡評価期間を超えない範囲の最長期間までの追跡評価結果をマッチング解析に含めた。このように算出した 190-901 試験患者の追跡期間が 6 箇月未満であった場合は、当該の評価時年齢でのマッチングは考慮しないこととした。このアルゴリズムはベースライン基準のみを使用し、1 : 1 マッチングによる有効性解析の実施前に設定された。

2. 190-901 試験の評価可能集団患者を 190-201/202 試験の ITT 集団被験者と多対一マッチングし、これを用いた補助的解析も実施した。マッチングは、以下の変数について行った。
   - ベースライン ML/HML 尺度、
   - ベースライン ML/HML 尺度及びベースライン時年齢、並びに
   - ベースライン ML/HML 尺度及び遺伝子型

本解析では、ベースライン因子が近くなるようにバランスを保ちながら、1 : 1 マッチング法よりも多くの 190-901 試験患者を含めることができる。

3. マッチング法によらず 190-201/202 試験の全 ITT 集団及び 190-901 試験の評価可能集団を用いた補助的解析も実施した。

解析ベースライン

190-201/202 試験の被験者は、ISE のベースラインを 300 mg 初回投与前の直近の観察データとした（上述の「300 mg ベースライン」）。

190-901 試験患者については、以下のとおりとした。

- 1 : 1 マッチングによる解析では、ベースラインはマッチングに使用した年齢（月齢）での評価とした。
- 多対一マッチングによる解析では、2 つの異なるベースラインを設定した。
  - マッチングの結果、190-201/202 試験のベースライン ML 尺度と等しい HML 尺度と評価された来院をすべて特定した。この来院は、1 回である場合も複数回であ

る場合もあった。1回の来院の場合は、この来院をベースラインとした。複数回の来院の場合は、このHML尺度が連続する来院の中間点をベースラインと定義した。又は、

- 上記とほぼ同様であるが、相違点として、マッチングさせたHML尺度が連続する来院の中間点ではなく、最初の来院をベースラインと定義した。

- マッチングによらない解析では、2つの異なるベースラインを考慮した。
  - HML尺度が6点未満となった来院のうち時期的に最も早い（すなわち、年齢が最も若い時点の）ものを特定した。次に、このHML尺度であった一連の来院を特定した。この来院は、1回である場合も複数回である場合もあった。1回の来院の場合は、この来院をベースラインとした。複数回の来院の場合は、このHML尺度が連続する来院の中間点をベースラインと定義した。又は、
  - 上記とほぼ同様であるが、相違点として、マッチングさせたHML尺度が連続する来院の中間点ではなく、最初の来院をベースラインと定義した。

主要解析

<u>レスポンダー解析</u>

190-201/202試験の主要な臨床的評価項目はML尺度とした。ISE解析における主要な評価項目は、190-201/202試験のITT集団及び上述した1：1マッチングに基づく主要解析集団を対象としたレスポンダー解析とした。レスポンダーとしての「治療効果あり」の基準は、低下率が48週間あたり2点未満であることと定義した。低下率の推定は、最終来院時に評価したML/HML尺度のベースラインからの変化量を48週間あたりの値として換算することにより行った。

同様に良好なマッチングを達成する1：1マッチングが他にも存在する可能性を考慮して、重要な補助的シミュレーションを実施した。主要解析マッチング法を簡素化した複数の方法を用いて、1000回のマッチングをシミュレーションした。1000回のシミュレーションのそれぞれについて、レスポンダー解析を繰り返し行い、各シミュレーションの治療効果の要約統計量とP値を示した。

感度解析を以下のサブ解析集団に対して実施した。

- ベースラインML/HML尺度が6点で試験期間中も低下しなかった被験者を除外した解析集団
- ベースラインML/HML尺度が6点で試験期間中も低下しなかった被験者とベースラインML/HML尺度が3点未満である被験者を除外した解析集団

これらの解析を、上述した補助的解析集団に対しても実施した。

レスポンダーとしての「治療効果あり」の基準を低下率が48週間あたり1点未満であると定義して、運動及び言語の各下位尺度に対しても主要解析を実施した。

レスポンダー解析（不可逆的低下までの時間）

主要解析の補助的解析として、レスポンダーとしての「治療効果あり」の基準を、最終評価時までにベースラインと比較して2点以上の不可逆的低下がない（又はML/HML尺度が0点にならない）ことと定義して、Kaplan-Meier法とCoxモデルを用いた解析を実施した。Coxモデルでは、ベースラインML/HML尺度とベースライン時年齢による調整を行った。2点以上の不可逆的低下は、最終評価時点で1点低下（又はそれよりも良好な状態）まで回復しなかった2点以上の低下と定義した。

ML/HML尺度の最初の1点以上の不可逆的低下までの時間について、同様の解析を実施した。

ML/HML尺度低下率解析

治療効果の重要な尺度は、48週間あたりの値として換算したML/HML尺度の低下率であった。低下率は被験者ごとに推定し、2サンプルt検定（両側、有意水準$\alpha = 0.05$）を用いて、治療被験者の低下率の平均値を自然経過患者の低下率の平均値と比較した。

治療効果の推定として、190-901試験と190-201/202試験との間のスロープの平均値の差を算出した。低下率の主要解析は、1：1マッチングに基づく主要解析集団を対象とした。上述以外のマッチング法を用いて補助的解析も実施し、運動及び言語の各下位尺度に対してもまた補助的解析を実施した。

感度解析

感度解析を以下のサブ解析集団に対して実施した。

- ベースラインML/HML尺度が6点で試験期間中も低下しなかった被験者を除外した解析集団
- ベースラインML/HML尺度が6点で試験期間中も低下しなかった被験者とベースラインML/HML尺度が3点未満の被験者を除外した解析集団

これらの解析を、多対一マッチング及び非マッチング補助的解析集団を対象に、9点尺度（視力を追加）についても実施した。

マッチングを行っていないITT集団に対して補足的に反復測定混合効果モデル（MMRM）法による解析を実施した。ML/HML尺度とMLV/HMLVの両方について、治療被験者と自然経過患者のスロープを推定し、ランダムスロープ及び切片モデルを用いて検定した。

副次解析

要約統計量による記述

全被験者の要約統計量を利用できる共通の時点でML/HML尺度の要約統計量評価が可能となるように、190-201/202試験の各被験者と190-901試験の各患者の当該時点のML/HML尺度を補完した。補完は、線形的内挿又はウィンドウイングにより行った。

感度解析として、ML尺度が6点のまま不変であった190-201/202試験の被験者2例を除外して、これらの解析を繰り返し行った。

ML尺度（6点）、MLV尺度（9点）、総合CLN2尺度（12点）に対し、要約統計量を算出した。

試験の被験者とマッチングした190-901試験患者との比較

上述の方法に従い190-901試験患者と190-201/202試験の被験者の多対一マッチング後に図を作成し要約統計量を算出した。190-201/202試験の各被験者には190-901試験の複数の患者がマッチングされており、マッチングされた患者の補完されたHML尺度から各時点の平均値を求め、190-201/202試験の被験者に対してマッチングさせた自然経過プロファイルを得た。190-201/202試験データと自然経過プロファイルの平均値を求め、図表に要約した。

感度解析として、ML尺度が6点のまま不変であった190-201/202試験の被験者2例を除外して、これらの解析を繰り返し行った。

各被験者のプロット

190-201/202試験の各被験者のデータを、多対一マッチング被験者データとともにプロットした。

累積分布関数

累積分布関数により、190-201/202試験の被験者及び190-901試験患者の個別のML/HMLスロープの分布を要約した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、190-201試験、190-202試験、190-203試験について個別に記載する。それぞれの試験では、試験デザインの重要な特徴、被験者の内訳及びベースライン特性を記載し、有効性の要約を示す。また、CLN2患者の自然経過をよりよく理解し、臨床試験結果と比較するため、自然経過患者との比較（190-901試験）についても記載する。

各試験の完全な詳細については、それぞれの試験の総括報告書に記載されている（5.3.5項）。

2.7.3.2.1 第 1/2 相 190-201 試験

2.7.3.2.1.1 試験デザインの重要な特徴

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。被験者には、脳室アクセス（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。

本試験での目標被験者数は 22 例とした。その内訳は、3 つの用量漸増コホートに各 3 例（計 9 例）を登録し、用量漸増期に得られた結果から決定した固定用量（最大耐用量）を投与する 13 例を固定用量投与期に追加登録することとした。用量漸増期には 1 例が 1 回投与後に中止となったことから合計 10 例が登録され、固定用量投与期には新たに 14 例が登録されたため、190-201 試験の登録被験者数は合計 24 例となった。

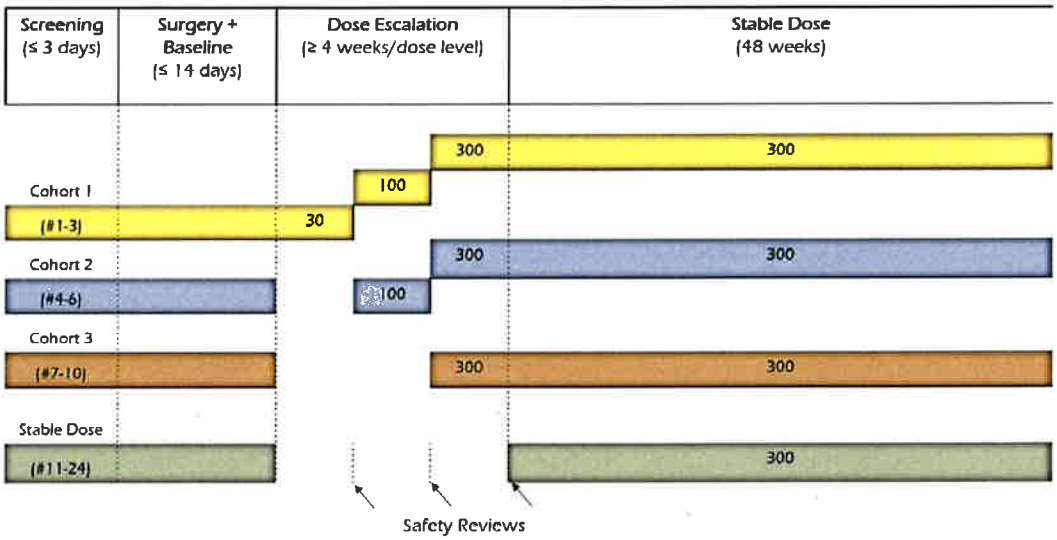
計画された用量は 30、100、300 mg であった。用量漸増順序は、従来の慣例に従い、片対数により規定した。一般に CLN2 は病的状態が悪く、死亡率が高いことから、適切な安全性監視を前提に、積極的な高用量設定が正当化された。

被験者 1～10 は用量漸増期に登録され、30 mg、100 mg 及び／又は 300 mg を投与する 3 つの用量コホートのうちのいずれかに割り当てられた。各コホートの用量漸増、並びに次コホートへの登録は、各コホートの最終被験者がその用量で 4 週間以上の投与を受けた後、独立 DMC が安全性データ（臨床所見及び検査値）の検討に基づき、BioMarin 社メディカルモニターと協議の上で決定した。用量漸増期の被験者は、固定用量投与期に先立ち、30 mg、100 mg 及び／又は 300 mg を 4～22 週間投与した。

用量漸増期終了後、用量漸増を完了した全被験者に加え、BMN 190 をまだ受けていない 14 例の新たな被験者に対し固定用量（耐性用量の最高値である 300 mg）を 14 日間隔で 48 週間投与した。

被験者は投与開始後 47 週に固定用量投与期の最終投与（24 回目の固定用量投与）を受け、投与開始後 49 週の観察を完了した。本試験を完了した被験者は、BMN 190 継続投与のため継続投与試験（190-202 試験）に登録できることとした。

図 2.7.3.2-1 用量漸増計画（190-201 試験）



出典：190-201 試験総括報告書 Figure 9.1.1

被験者は、スクリーニング時点で、ML 尺度が 3～6 点（2 つの各下位尺度のスコアがいずれも 1 点以上）である軽度～中等度の CLN2 を有していることを要件とした。この基準を満たす被験者は、治療期間中に重大な症状を発現する一方で、床効果（floor effect）による交絡を受けることなく治療効果を評価するうえで必要な神経学的機能が十分に残存していると考えられた。

過敏性反応が酵素補充療法に伴い発現する可能性があるため、被験者は BMN 190 投与開始の約 30 分前に年齢に応じた抗ヒスタミン剤（及び、必要に応じて解熱剤）による前治療を受けることとした。治験担当医師の判断により、被験者は実施医療機関の標準的な方法により BMN 190 投与開始の約 30 分前に年齢に応じた鎮静剤による前治療を受けることができるものとした。臨床評価、発達判定、及び QOL 評価を投与前に実施した。

被験者は、BMN 190 投与の度に実施医療機関に入院した。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、並びに初回用量投与及び用量漸増期投与の完了後、被験者を入院管理下で48時間観察した。うち少なくとも24時間は小児集中治療室で集中管理された。退院後 24 時間以内に被験者の親又は保護者に電話し、経過を確認した。上記以外の固定用量投与期の各投与について、各投与後最長 48 時間、被験者を入院管理下で厳重にモニタリングした。安全性に問題がなく被験者の症状が安定している場合は、24 時間後に退院可とした。退院後に発現したいかなる有害事象も、治験担当医師に連絡し相談するよう、被験者の親又は法定保護者に指示した。退院から約 48 時間後に被験者の親又は法定保護者に電話し、被験者の健康状態を確認した。

ML 尺度は、用量漸増期では 4 週ごと、固定用量投与期では 8 週ごとに評価した。全被験者は、300 mg BMN 190 初回投与を受ける前に、ML 尺度により評価された。この 300 mg ベースラインを主要な有効性評価項目の主なベースラインとして使用した。MRI 検査は、用量漸増期では

8 週ごとに、固定用量投与期では投与開始後 1、9、25、49 週に実施した。QOL 評価は固定用量投与期では 12 週ごとに評価し、Denver II 発達判定は固定用量投与期では 24 週ごとに評価した。

BioMarin 社により指名され、試験に直接関与しないメンバー（少なくとも 1 名のアレルギー専門家又は免疫学者、及び 1 名の生物統計学者を含む）で構成された独立 DMC が、BioMarin 社、臨床チーム及びメディカルモニターに助言・勧告を行った。DMC は、（DMC 憲章に従い）各用量漸増コホートに対し、及び固定用量投与期では適宜、臨床及び臨床検査の安全性データを確認した。用量漸増期では、コホート内での次の用量レベルへの用量漸増、及び次コホートへの登録は、各コホートの最終被験者がその用量の最終投与を完了した後、独立 DMC が安全性データ（臨床及び臨床検査）の検討に基づき、BioMarin 社医学モニターと協議の上で決定した。

190-201 試験を完了した全被験者が、190-202 継続投与試験で BMN 190 投与を受ける上で適格とされた。190-201 試験から 190-202 試験への移行期に治療が中断されないように最善を尽くした。

2.7.3.2.1.2 被験者の内訳及びベースライン特性

合計 24 例の被験者が、5 施設（The University of Hamburg［ドイツ］、Bambino Gesu Children's Hospital［イタリア］、Evelina Children's Hospital［英国］、Great Ormond Street Hospital［英国］及びNationwide Children's Hospital［米国］）で190-201 試験に登録された。1 例（被験者番号 [redacted]-1007）が、脳室アクセスデバイス植込み手術及び1 回の 300 mg BMN 190 投与を受けた後に、試験手順を遵守する能力に関する懸念から同意撤回となった。

残りの全 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）を完了した。その後、全 23 例が 190-202 継続投与試験に登録した。

190-201 試験に登録した 24 例の人口統計学的特性は、2.7.6.2.2.2 項に要約されている。全体として、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。全体として、疾患発症時の年齢は 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 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。登録された被験者のうち 2 例は、スクリーニング時点でのスコアが 6 点であった。これらの被験者は ML 尺度で最大スコアであったが（この時点では軽度 CLN2 が示唆された）、遺伝子検査と血液スポット検査による CLN2 の確定診断を含め、すべての選択／除外基準を満たしていた。

試験ベースライン時点の ML 尺度は 3.6 ± 1.06 点であった。スクリーニングから試験ベースラインまでの間に 2 例の ML 尺度が 2 点に低下したが、適格性判定はスクリーニング時点の評価を基に決定されたため、これらの被験者は適格として試験に組み入れられた。

有効性解析において、300 mg 投与開始から試験完了までの変化量は重要な評価項目である。300 mg ベースライン時点の ML 尺度（300 mg 初回投与の直前の ML 尺度と定義）は 3.5 ± 1.20 点であった。300 mg ベースライン時点で、3 例の ML 尺度が試験登録の適格基準（少なくとも 3 点）を下回っていた。

日本人[redacted]性被験者（被験者番号[redacted]-1004）1 例が190-201 試験の用量漸増期コホート2 に登録された。被験者の疾患発症時年齢は[redacted]歳、試験登録時年齢は[redacted]歳であった。試験ベースライン及び 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。

2.7.3.2.1.3 有効性の結果

主要な有効性解析

レスポンダー解析

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。このレスポンダーの定義のうち、前者は ML 尺度の 300 mg ベースラインからのスコア低下が基準値（自然経過患者の 48 週間あたりの ML 尺度低下率から得られた合理的な推定値）である 2 点に満たない被験者を意味する。また、300 mg ベースラインスコアが 1 点の被験者（1 例）については、治療期間中にスコアが 0 点に進行しなかった場合をレスポンダーと定義した。

自然経過患者では、48 週間あたり 2 点の速度で ML 尺度が低下すると推定された。そのため、自然経過患者で 2 点の不可逆的低下が見られないレスポンダーの割合は 50%と仮定した。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 2.7.3.2-1）。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 2.7.3.2-1 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）

	ITT 集団 (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

運動及び言語の各下位尺度のレスポンダーは、300 mg 投与期間中にスコア低下が見られなかった被験者と定義した。300 mg 投与期間中の ITT 集団の ML 尺度並びに運動及び言語の各下位尺度のレスポンダーの割合を表 2.7.3.2-2 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 2.7.3.2-2 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 点以上の低下なし	20* (87%)	3 (13%)
運動尺度で 1 点以上の低下なし	16* (70%)	7 (30%)
言語尺度で 1 点以上の低下なし	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

ML 尺度に 1 点以上の不可逆的低下が見られなかった被験者をレスポンダーと定義した解析も実施した。投与を受けた 23 例中 15 例（65%）で、治療期間中に ML 尺度に 1 点以上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 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 点以上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、表 2.7.3.2-3 に示すとおり、自然経過患者での割合を有意に上回った（$p < 0.0001$）。

表 2.7.3.2-3 レスポンダー解析：投与開始後 48 週時の ML 尺度で 1 点以上の不可逆的低下が見られない被験者の割合（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

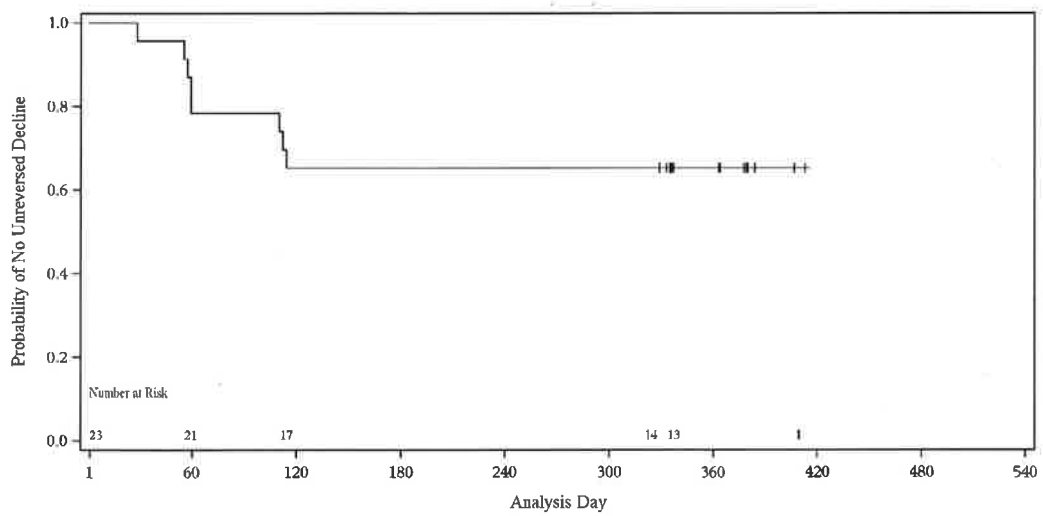
	190-201 試験 (N = 23*)	95%信頼区間	片側 P 値
治療効果あり	15* (65%)	(43%, 84%)	<0.0001
治療効果なし	8 (35%)		

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
投与開始後 48 週時点での ML 尺度（0～6 点）で 1 点以上の不可逆的低下が見られない場合を「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 0.25 以下、対立仮説 H_1：治療効果を示す集団が 0.25 を上回ると仮定し、正確二項検定を実施した。信頼区間は正確区間とした。
300 mg 投与開始から 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 11.4.1.1.3

Time to Event（TTE）解析

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 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 2.7.3.2-2）。

図 2.7.3.2-2 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るためと考えられる。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。

300 mg 投与期では、2 点以上の不可逆的低下は稀であった。1 点以上の不可逆的低下と異なり、2 点低下が生じた時期に明確な時間的な傾向は認められなかった。2 点低下の最初の症例では、投与開始後 16 週時に重篤な有害事象（SAE）に伴いスコア低下が認められた。ITT 集団及び主要有効性解析対象集団の試験ベースラインを起点とする投与期間全体について同様な解析を実施したところ、2 点以上の低下は稀であることが確認された。

主要評価項目の感度解析

主要有効性解析の感度解析として、登録された全集団に対してレスポンダー解析を実施した。同意撤回した 1 例は、試験中に機能が 0 点に低下したものとして補完したため、非レスポンダーとして取り扱った。全登録患者を対象とした解析では、統計学的に有意な治療効果が得られたとする結果に影響は見られなかった（$p = 0.0008$）。レスポンダーの定義を 1 点以上の不可逆的低下が見られない被験者として、同意撤回した 1 例を組み込んだ解析でも、同様の結果が得られた（$p = 0.0001$）。

レスポンダー解析と補助的な感度解析の結果を表 2.7.3.2-4 に要約する。治療被験者集団のレスポンダーの割合は、自然経過患者集団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（$p = 0.0002 \sim 0.0038$）。

表 2.7.3.2-4 レスポンダー解析及び感度解析の要約（300 mg 投与期）
—2 点以上低下又は 0 点とならない被験者—（190-201 試験：300 mg 投与期）

解析／集団	N	追加の解析対象被験者		備考	95%信頼区間 2 点以上の不可逆的低下なし	P 値
		1 回のみ投与された 1 例（48 週間で ML 尺度が 4 点低下したものとして補完）	試験期間を通じて ML 尺度が 6 点のままであった 2 例			
主要有効性評価解析／ITT 集団	23*	含まず	含む		(66%, 97%)	0.0002
感度解析／登録集団	24*	含む	含む		(63%, 95%)	0.0008
感度解析／登録集団	22*	含む	含まず		(60%, 95%)	0.0022
感度解析／有効性解析対象集団	21*	含まず	含まず		(64%, 97%)	0.0007
感度解析／有効性解析対象集団	18*	含まず	含まず	300 mg ベースラインの ML 尺度が 3、4 又は 5 点の被験者のみ	(59%, 96%)	0.0038

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 11.4.1.1.6

主要評価項目の追加解析

スロープ解析

ML 尺度のスロープ解析として、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、300 mg BMN 190 投与を 14 日間隔で 48 週間受けた被験者の 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（表 2.7.3.2-5）。

表 2.7.3.2-5 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。
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 週間単位での時間経過)」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

レスポンダー解析と同様、表 2.7.3.2-4 に示す様々な集団に対し複数の感度解析を実施した。解析結果を表 2.7.3.2-6 に示す。

表 2.7.3.2-6 スロープ解析及び感度解析の要約（190-201 試験：300 mg 投与期）

解析／集団	N	追加の解析対象被験者		備考	低下率の平均値（95%信頼区間）	P 値
		1 回のみ投与された 1 例（48 週間で ML 尺度が 4 点低下したものとして補完）	試験期間を通じて ML 尺度が 6 点のままであった 2 例			
主要有効性評価解析／ITT 集団	23*	含まず	含む		0.40 (0.05, 0.75)	< 0.0001
感度解析／登録集団	24*	含む	含む		0.55 (0.09, 1.00)	< 0.0001
感度解析／登録集団	22*	含む	含まず		0.60 (0.10, 1.09)	< 0.0001
感度解析／有効性解析対象集団	21*	含まず	含まず		0.43 (0.05, 0.82)	< 0.0001
感度解析／有効性解析対象集団	18*	含まず	含まず	300 mg ベースラインの ML 尺度が 3、4 又は 5 点の被験者のみ	0.51 (0.06, 0.95)	< 0.0001

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 11.4.1.2.2.2

300 mg ベースラインからの変化量

300 mg ベースラインの ML 尺度の分布と、最終評価時の 300 mg ベースラインからの ML 尺度の変化量を表 2.7.3.2-7 に示す。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。

表 2.7.3.2-7 300 mg 投与期の ML 尺度（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	登録時点				全体 (N = 23*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 3)		
300 mg ベースライン、ML 尺度（点）					
6	1 (33%)	0	1 (33%)	0	2 (9%)
5	0	0	0	2 (14%)	2 (9%)
4	0	0	0	5 (36%)	5 (22%)
3	2 (67%)	2* (67%)	1 (33%)	6 (43%)	11* (48%)
2	0	0	1 (33%)	1 (7%)	2 (9%)
1	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
0	0	0	0	0	0
最終評価時、ML 尺度（点）					
6	1 (33%)	0	1 (33%)	0	2 (9%)
5	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
4	0	1* (33%)	1 (33%)	3 (21%)	5* (22%)
3	2 (67%)	0	0	5 (36%)	7 (30%)
2	0	1 (33%)	1 (33%)	3 (21%)	5 (22%)
1	0	1 (33%)	0	2 (14%)	3 (13%)
0	0	0	0	0	0
最終評価時の 300 mg ベースラインからの変化量、ML 尺度（点）					
3（改善）	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
1	0	1* (33%)	1 (33%)	0	2* (9%)
0（変化なし）	3 (100%)	1 (33%)	2 (67%)	7 (50%)	13 (57%)
-1	0	1 (33%)	0	4 (29%)	5 (22%)
-2	0	0	0	3 (21%)	3 (13%)
-3（低下）	0	0	0	0	0

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 11.4.1.2.4.1

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、自然経過集団で推定される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。

300 mgベースラインからの変化量—各下位尺度の影響

0～6点のML尺度は、2つの0～3点の下位尺度（運動及び言語）で構成された。

ITT集団の300 mgベースライン時点での運動尺度は、23例中20例（87%）で2点又は3点であり、スコアが0点の被験者はいなかった。最終評価時点では、16例（70%）で300 mgベースラインからの変化が見られなかった。一方、7例（30%）で運動尺度（0～3点）に1点低下が見られた。改善した被験者や2点以上低下した被験者はいなかった。

ITT集団の300 mgベースライン時点での言語尺度は、23例中9例（39%）で2点又は3点であり、1例（4%）で0点であった。最終評価時点では、15例（65%）で300 mgベースラインからの変化が見られなかった。一方、5例（22%）で言語尺度（0～3点）に1点低下が見られ、3例（13%）で1点上昇が見られた。2点以上低下又は上昇した被験者はいなかった。

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、被験者の半数超では、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証拠は認められなかった。

ML尺度：実施医療機関別

本試験では症例数が少ないことから、主要な有効性解析では全施設の被験者データを統合した。表 2.7.3.2-8では、実施医療機関別にML尺度の低下率を要約する。

実施医療機関が低下率に及ぼす影響を解析したところ、ML尺度低下率の平均値である0.43点については適度のばらつきが認められ、範囲は0.11～0.83点であった。全体として、ML尺度低下率の中央値は0.0点であり、範囲は0.0～0.50点であった。全実施医療機関で、ML尺度低下率の平均値は、自然経過患者での低下率である2.0点よりも良好であった。

表 2.7.3.2-8 ML 尺度：実施医療機関別の低下率
（190-201 試験：有効性解析対象集団、300 mg 投与期）

48 週間あたりの低下率	Schulz（ドイツ）(N = 10*)	Specchio（イタリア）(N = 6)	de los Reyes（米国）(N = 3)	Gissen（英国）(N = 2)	全体 (N = 21*)
被験者数	10*	6	3	2	21*
平均値（SD）	0.11 (0.660)	0.83 (0.983)	0.67 (1.155)	0.50 (0.707)	0.43 (0.839)
中央値	0.00	0.49	0.00	0.50	0.00
最小値, 最大値	-0.88, 1.01	0.00, 2.02	0.00, 2.00	0.00, 1.00	-0.88, 2.02

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。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.3.3.1

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。これらの解析では、結果を ITT 集団で 300 mg ベースライン値と試験中に得られた最終評価値との間の差として算出した。

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 2.7.3.2-9 に示す。

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。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安定化は、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。

表 2.7.3.2-9 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

副次有効性解析

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。

- 脳容量（mm^3）
- CSF 容量（mm^3 及び脳容量に対する割合）
- 皮質灰白質容量（mm^3 及び脳容量に対する割合）
- 白質（mm^3 及び脳容量に対する割合）
- 脳全体の ADC（mm^2/s）

被験者全体で、300 mg の 48 週間にわたる投与により、CSF 及び皮質灰白質が脳容量に占める割合には変化が見られた。ITT 集団の 300 mg 投与期にわたり、CSF が全容量に占める割合（平均値 ± SD）は 2.1 ± 2.67%増加し、皮質灰白質では 2.2 ± 1.89%減少した。皮質灰白質容量変化の範囲は、5.8%減少から 3.1%増加であった。

MRI 容量評価による 300 mg ベースライン変化量を表 2.7.3.2-10 に要約した。

表 2.7.3.2-10 BMN 190 300 mg 投与開始後 49 週時に MRI で評価した脳容量の 300 mg ベースラインからの変化量（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	ベースライン	300 mg 投与開始後 49 週		
	容量（cm^3）	容量（cm^3）	ベースラインからの変化量（cm^3）	変化率（%）
被験者数	23*	23*		
脳容量	1104.9 (188.94)	1054.5 (191.27)	-50.5 (74.88)	-4.4 (8.46)
皮質灰白質	452.0 (87.70)	408.3 (88.53)	-43.8 (30.70)	-9.7 (8.08)
白質	342.6 (54.57)	328.8 (63.70)	-13.8 (30.81)	-4.2 (9.58)
CSF	310.3 (72.19)	317.4 (70.17)	7.1 (40.18)	3.6 (15.30)

CSF：脳脊髄液、ITT：intent-to-treat、MRI：核磁気共鳴画像法、SD：標準偏差
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 14.2.6.2

全体として、試験期間を通じて脳に容量変化が見られた。48 週間にわたる 300 mg 投与による脳容量は 4.4%減少し、CSF が脳容量に占める割合は 3.6%増加した。脳容量の減少に伴い、皮質灰白質が 9.7%減少し、白質が 4.2%減少した。これにより、皮質灰白質が脳容量に占める割合は 2.2%減少した。

具体的には、皮質灰白質の範囲は、ベースラインでは 301.4 cm^3 から 611.8 cm^3 であり、300 mg 投与開始後 49 週時では 249.4 cm^3 から 602.9 cm^3 であった。皮質灰白質の 300 mg 投与開始後 49 週時での被験者内変化量の範囲は−82.6 cm^3 から 52.0 cm^3 であった。

標準データベースでの容量変化により、4〜12 歳の健康小児集団では皮質灰白質が毎年わずかに減少（< 1%）していると考えられた（Brain Development Cooperative Group 2012）。2016 年に報告された CLN2 患者を対象とした自然経過試験では、長期的な MRI 分析の結果、皮質灰白質容量減少は 1 年あたり 14.5%と報告されている（Löbel et al. 2016）。

ITT 集団では、300 mg 投与期を通じて、48 週間の 300 mg 投与後の最終評価時点の脳全体の ADC で 300 mg ベースラインから 0.02 ± 0.023 mm^2/s の上昇が認められた。脳全体の ADC の変化量の範囲は 0.02 mm^2/s 減少から 0.06 mm^2/s 増加であった。

皮質灰白質容量の変化は、変化量又は脳容量に占める割合のいずれについても、ML 尺度と明らかな関係を示さなかった（それぞれ、$r^2 = 0.20$ 及び $r^2 = 0.48$）。容量減少の分布は、臨床 ML 尺度に変化が見られなかった被験者と 1 点又は 2 点の低下が見られた被験者との間で同様であった。CSF 容量減少と ML 尺度低下との間（$r^2 = 0.61$）、及び脳容量減少と ML 尺度低下との間に弱い相関が（$r^2 = 0.52$）認められた。全体として、48 週間を通じて容量減少と臨床評価尺度変化との間の相関はあったとしてもごくわずかであり、今後長期にわたる評価が必要と考えられた。

探索的有効性

ITT 集団では、Denver II 発達判定法の運動又は言語の下位尺度のいずれについても、試験ベースラインからの変化は見られなかった（2.7.6.2 項）。

PedsQL 評価では、Parent Report と Family Impact module を使用した。試験ベースラインから 190-201 試験完了（固定用量投与期の投与開始後 49 週）までの間に、Parent Report スコアは 2.6 ± 12.16 点増加し、約 4.3%改善した。同期間で、Family Impact module は 3.7 ± 19.04 点増加し、約 6.0%改善した。

CLN2 関連 QOL 尺度では、試験ベースラインから固定用量投与期の投与開始後 49 週までの間に、8.1 ± 14.33 点増加し、約 10.9%改善した。

PedsQL 及び CLN2 関連 QOL 評価での増加は、統計学的有意差には達しなかった。全体的に改善傾向が認められたが、この領域での自然経過のデータがないため、明確な結論を導くのは困難であった。

免疫原性

BMN 190 に対する薬剤特異的中和抗体（NAb）は、BMN 190 投与を受けたいずれの被験者の CSF からも検出されなかった（24 例中 0 例）。

CSF 中の抗薬物抗体（ADA）産生が陰性であった被験者と陽性であった被験者を比較した結果、ADA 抗体価と ML 尺度による治療結果との間に関連は見られなかった。ADA 陽性患者では、血清中又は CSF 中の ADA 抗体価の平均値とベースライン ML スコアからの変化量との間に関連は見られなかった。

2.7.3.2.1.4 結論

BMN 190 が CLN2 小児患者の疾患進行を遅延させる臨床的有効性は、頑健性が高く、幅広く発揮される。レスポンダーの割合は、治療効果ありの基準を 2 点以上の不可逆的低下がないこととした場合（RR = 87%、p = 0.0002）も、1 点以上の不可逆的低下がないこととした場合（RR = 65%、p < 0.0001）も、自然経過対照と比較して統計学的に有意に高かった。治療を受けた集団では、ほとんどの被験者は試験期間中に疾患が安定化し（23 例中 13 例で ML 尺度に変化なし）、2 例で改善が認められたことから、神経変性により機能が顕著に低下する集団での有効性を明確に示すものであった。ML 尺度低下が見られた 8 例中 5 例では、投与開始後 16 週間に 1 点の低下が見られ、その後の試験期間中は安定化した。投与を受けた被験者のうち 2 点の低下が見られたのはわずか 3 例であった。この試験結果を検討するにあたり、急激に進行する CLN2 について詳細に報告された自然経過データと比較した。治療効果は、ベースライン ML 尺度にかかわらず認められた。実際のところ、ほとんどの被験者の登録時スコアは、機能低下が進行中で、疾患に伴う負荷が高い状態を示していた。治療効果の解析では、評価方法や評価集団にかかわらず、治療の有効性が示された。また、主要評価項目である運動・言語の複合尺度に視力及び

痙攣発作の下位尺度を追加しても、疾患進行の臨床的安定化が認められたことから、様々な側面から認知障害が進む本疾患で臨床的ベネフィットが幅広く発揮されることが示唆された。

190-201 試験は非盲検単一群試験であったが、結果の頑健性を支持する複数の所見が得られている。試験集団は、被験者をできる限り受け入れることとし、登録される被験者を狭めるような選択／除外基準を設けなかった。実際のところ、試験集団の人口統計学的及び遺伝子型解析により、本試験の集団が報告及び公表されているコホート（Steinfeld et al. 2002、Worgall et al. 2007）と類似していることが示された。さらに、治療効果は絶大で、投与を受けた被験者の 65%で疾患進行が見られず、被験者の 87%で自然経過データから推定された低下率と比較して疾患の進行が遅延していた。登録被験者の半数以上で 300 mg ベースライン時点での ML 尺度が 2、3、又は 4 点であったことを考慮すると、仮に同様の背景を持つ自然経過患者集団を想定した場合、疾患が 48 週の間に進行しないことは考えられない。自然経過患者（190-901 試験）においても、3 点から 2 点の間に滞留する時間の平均値はわずか 7.0 箇月（約 30 週間）であった（表 2.7.3.2-21）。

本試験で得られた治療効果は有意義な機能保存を示すものであり、これらの患者で予測される機能喪失のほぼすべてを治療により救済することができた。これは、投与を受けた小児では家族や最愛の人との有意義なコミュニケーションのための機能が温存されたことを意味する一方、治療を受けられなかった多くの自然経過患者では神経変性が著しく進行したことを意味する。

CLN2 の臨床的過程は、急激、不可避かつ進行性の神経変性を特徴とする。全体として、BMN 190 脳室内投与は、概して安全で忍容性が高く、87%の臨床的治療効果を有する治療法である。

2.7.3.2.2 第 1/2 相継続投与 190-202 試験

2.7.3.2.2.1 試験デザインの重要な特徴

190-202 試験は、190-201 試験の継続投与試験であり、現在進行中である。190-201 試験の固定用量投与期で 48 週間の BMN 190 投与を完了した被験者を、190-202 試験に登録する上で適格とした。190-202 試験に登録された全被験者が 14 日間隔 BMN 190 300 mg 投与を最長 240 週にわたり継続することとした。

190-202 試験での安全性及び有効性評価は、190-201 試験と同様であった。CLN2 評価尺度の評価は、8 週ごとに実施した（録画は 24 週ごとに行った）。MRI 評価は 24 週ごとに実施した。Denver II 発達判定法及び QOL 評価は 24 週ごとに実施した。190-201 試験で使用した PedsQL 及び CLN2 関連 QOL 評価尺度に加えて、190-202 試験では EQ-5D-5L 評価尺度に基づく評価も実施した。

190-202 試験では、独立 DMC は設置しなかった。

2.7.3.2.2.2 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性

本申請のデータカットオフ（2016 年 11 月 1 日）時点で、190-201 試験の固定用量投与期に BMN 190 投与を受けた全 23 例が 190-201 試験を完了し、190-202 試験に登録された。

190-202 試験を中止した被験者はいなかった。190-202 試験の被験者集団は 190-201 試験の登録被験者に限定したため、人口統計学的特性及びベースライン特性は本項には記載していない。

190-201 試験に登録された1 例の日本人[redacted]性被験者（被験者番号[redacted]-1004）は、190-201 試験を完了後、本継続投与試験（190-202　試験）に移行した。日本人被験者の疾患発現時の年齢及び登録時の年齢はそれぞれ5.2 歳及び 6 歳であった。日本人被験者の詳細は2.7.6.3.4 項に示した。

2.7.3.2.2.3 有効性の結果

190-202 試験の有効性解析では、190-201 試験で実施した評価（すなわち、試験ベースライン又は 190-201 試験の 300 mg 初回投与時のベースライン）をベースラインとして用いた。したがって、190-202 試験の ITT 集団（23 例）及び有効性解析対象集団（21 例）は、190-201 試験と同じ被験者で構成された。なお、来院別の統計量を示す要約表では、投与を行った週よりも名目上で 1 つ大きい週数となる治験実施計画書の来院時点の表記を用いた。例えば来院時点が 49 週時の場合、要約された値は、300 mg の 25 回目の投与直前（300 mg 初回投与［Day 1］から 48 週後）の評価を示す。

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。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った（p = 0.0002）（表 2.7.3.2-11）。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。

表 2.7.3.2-11 レスポンダー解析：96 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 点にならない被験者の割合（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

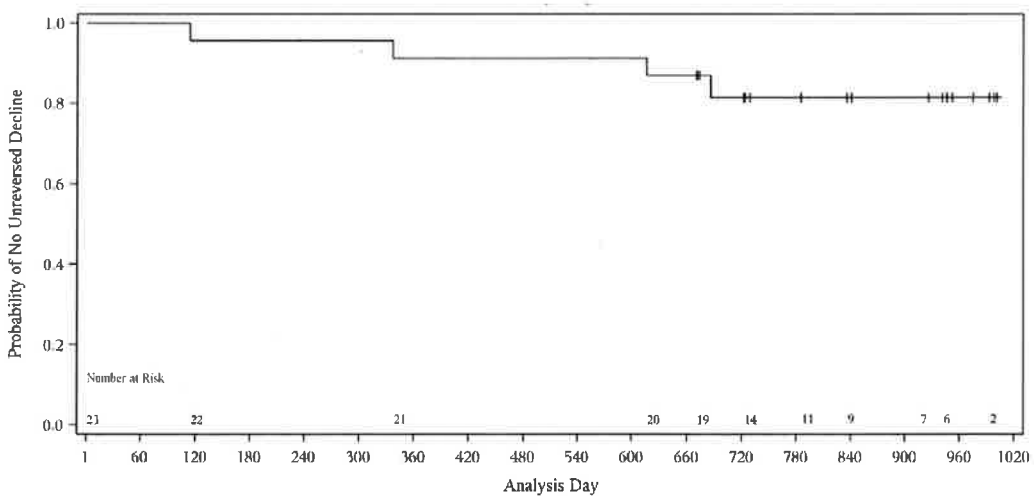
	ITT 集団 (N = 23*)	95%信頼区間	片側 P 値
治療効果あり	20* (87%)	(66%, 97%)	0.0002
治療効果なし	3 (13%)		

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
「治療効果あり」とは、96 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、又は 0 点にならない場合と定義した。
2 点以上の不可逆的低下とは、最終評価時点でベースラインから ML 尺度が 2 点以上低下し、かつ評価期間中に 2 点以上の低下から 1 点の低下（又はそれよりも良好な状態）に回復しなかった場合と定義した。
0 点の不可逆的スコアとは、最終評価時点で ML 尺度が 0 点となり、かつ評価期間中に 1 点以上に回復しなかった場合と定義した。
帰無仮説 H_0（被験者集団の治療効果ありの確率が 0.50 以下となる）、対立仮説 H_1（被験者集団の治療効果ありの確率が 0.50 を上回る）について、正確二項検定を実施した。信頼区間は正確区間とした。
190-201 試験 300 mg 投与開始から 679 日までの ML 尺度を本表に反映した。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 11.4.1.1.1

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。

ITT 集団に対して Kaplan-Meier 解析を行い、被験者に ML 尺度の 2 点以上の不可逆的低下又は 0 点への進行（治療効果なし）が見られた時間を検討した。解析は主要評価項目と同様であり、レスポンダー（又は非レスポンダー）の割合をグラフ化した。Kaplan-Meier 曲線では、ベースライン後 2 点の不可逆的低下が見られた被験者は 4 例であり、うち 1 件の 2 点の不可逆的低下は 96 週直後に見られた（図 2.7.3.2-3）。97 週時点までの 2 点以上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。

図 2.7.3.2-3 ML 尺度による評価で 2 点以上の不可逆的低下又は 0 点となるまでの時間：Kaplan-Meier 曲線（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）



ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語

2 点以上の不可逆的低下とは、最終評価時点でベースラインから ML 尺度が 2 点以上低下し、かつ評価期間中に 2 点以上の低下から 1 点の低下（又はそれよりも良好な状態）に回復しなかった場合と定義した。
0 点の不可逆的スコアとは、最終評価時点で ML 尺度が 0 点となり、かつ評価期間中に 1 点以上に回復しなかった場合と定義した。
Day 1 は、190-201 試験の 300 mg 初回投与日とした。
出典：190-202 試験総括報告書 Figure 11.4.1.1.1.1

ITT 集団の ML 尺度の 1 点以上の不可逆的低下の評価項目として、Kaplan-Meier 解析を繰り返した。最初の 1 点以上の不可逆的低下までの時間の中央値（95%信頼区間）は 686（112, -）日であった。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。300 mg 投与開始後 120 日より後は、曲線は平坦となり、300 mg 投与の延長で 1 点以上の不可逆的低下を示した被験者の割合は低下した。97 週時点で 1 点以上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 点以上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 点以上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（72 週）は 0.39、第 679 日（97 週）までは 0.48 であった。

190-201 試験と同様、レスポンダー解析の感度解析により、主要解析結果が裏付けられた（$p = 0.0007 \sim 0.0038$）。

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 300 mg BMN 190 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 2.7.3.2-12）。これは、190-201 試験で見られた 48 週間あたりの低下率の平均値（0.40 点）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 2.7.3.2-12 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	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の低下、負の値は臨床的機能の改善を示す。
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 週間あたりの低下率が 2.0 点に等しい、対立仮説 H_1：48 週間あたりの低下率が 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

190-201/202 試験の 300 mg 投与期について ML 尺度、MLV 尺度及び総合 CLN2 尺度のベースラインからの変化量を要約した結果は、190-201 試験と一致していた。190-201 試験又は 190-202 試験 ITT 集団における ML 尺度、MLV 尺度及び総合 CLN2 尺度の最終評価時点での 300 mg ベースラインからの変化量について、その平均値と中央値を表 2.7.3.2-13 に要約する。

表 2.7.3.2-13 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

ITT 集団では、300 mg ベースラインの ML 尺度の平均値は 3.5 点であった。300 mg ベースラインからの変化量の平均値は、投与後 49 週時点では-0.4、97 週時点では-0.6、最終評価時点では-0.7 であった。97 週以降のベースラインからの変化量には、各評価時点での被験者数にばらつきがあったため、評価の解釈は困難である。しかし、97 週時点及び最終評価時点のベースラインからの変化量は治療効果の持続性を示すものであった。

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。

視力尺度を追加した MLV 尺度では、ML 尺度と比較して低下幅がわずかに増加することが示された。300 mg ベースラインからの変化量の平均値は、MLV 尺度では 49 週時で-0.7 点、97 週時で-0.9 点、最終評価時点で-1.0 点、ML 尺度では 49 週時で-0.4 点、97 週時で-0.6 点、最終評価

時点で-0.7 点であった。MLV 尺度では低下幅がわずかに増加したが、これらの結果は、なおも疾患進行の抑制効果を示すものである。

ITT 集団における総合 CLN2 尺度の中央値は、300 mg ベースラインから最終評価時点までで変化は見られなかった。総合 CLN2 尺度の平均値は、300 mg ベースラインが 8.0 点、300 mg ベースラインからの変化量の平均値は、49 週時点で-0.2 点、97 週時点で-0.1 点、最終評価時点で-0.2 点であった。これらのデータは、300 mg 投与期に痙攣尺度が改善していることを示している。痙攣発作尺度を追加することで、視力尺度の追加により見られたわずかな低下が軽減された。この治療効果は、190-202 試験でも持続した。視力及び痙攣発作尺度を追加することで、CLN2 の疾患進行の抑制効果が一部の領域に特化したものではなく、幅広い領域で見られることが示された。

表 2.7.3.2-14 では、190-201 試験完了時から 190-202 試験最終評価時までの 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。MRI では、脳容量減少、特に CLN2 の特徴である皮質灰白質容量減少を客観的かつ定量的に測定することができるが、この MRI により CLN2 尺度の安定化を裏付ける結果が得られた。データカットオフ時点で、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 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）。これは CLN2 の病態と合致する所見であった。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（2.7.6 項）。

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。自然経過患者データから、皮質灰白質容量の減少は 1 年間あたり 14.5%であることが示唆されており（Löbel et al. 2016）、190-201/202 試験で得られた値よりもかなり大きいが、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 2.7.3.2-14 190-201 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

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 EQ VAS の 2 部構成になっている 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、試験ベースラインから 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、試験ベースラインから 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、試験ベースラインから 97 週時までで 3.1 ± 14.45 増加した。

EQ-5D-5L 評価尺度は 190-202 試験で評価した。試験ベースラインは、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 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。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。

免疫原性

149 週間の投与期間中、BMN 190 投与を受けたいずれの被験者の CSF からも薬剤特異的 NAb は検出されなかった（24 例中 0 例）。

CSF 中及び血清中の ADA 産生が陰性であった被験者と陽性であった被験者を比較した結果、ADA 抗体価と ML 尺度による治療効果との間に関連は見られなかった。さらに、ADA 陽性被験者では、血清中又は CSF 中の ADA 抗体価と ML 尺度のベースラインからの変化量に関連は見られなかった。

免疫原性に関する詳細は、2.7.2 項に示す。

2.7.3.2.2.4 結論

本中間解析は、14 日間隔 300 mg BMN 190 脳室内投与の持続的な有効性プロファイルを示すものであった。主要解析である治療に対する反応及び ML 尺度の低下率、及びこれらの評価項目に対する複数の感度解析により、BMN 190 による治療ベネフィットのエビデンスが確認された。

ITT 集団（23 例）では、治療効果ありの基準を 96 週時点で 2 点以上の不可逆的低下がない（1 点低下又はそれよりも良好な状態）こととしたレスポンダーの割合は 87%（23 例中 20 例）であった。48 週時点（190-201 試験単独）と比較し変化がないことから、治療効果の持続性が示された。登録集団（24 例）とそのサブ解析集団（22 例）及び有効性解析対象集団（21 例）とそのサブ解析集団（18 例）それぞれの感度解析の結果、無治療で予想されたレスポンダーの割合（50%）と比較しこれらの集団でのレスポンダーの割合は著しく上回るという結論が裏付けられた（レスポンダーの割合：82%～86%、$p = 0.0007$～0.0038）。23 例中 10 例では 300 mg 投与期間中、ML 尺度の低下が見られず、うち 1 例では改善が見られたことから、CLN2 治療における BMN 190 の有効性が明確に示された。機能低下が見られた 13 例中、投与開始後 120 日までにスコアが 1 点低下したのは 8 例であり、120 日より後にスコアが 1 点低下したのは 5 例であった。23 例中 4 例では 2 点低下した。投与開始後 120 日間にスコアが 1 点低下した 8 例のうち、3 例では 96 週時までに更に低下が見られ、96 週後以降に 4 回目の 2 点の不可逆的低下が見られた。

ベースライン ML 尺度（0～6 点）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。これらの被験者では発症して早期に治療が開始されており、十分な運動及び言語機能が保持された状態で BMN 190 による治療が行われたことにより、疾患の安定化につながった。

同様に、ML 尺度の低下率を推定した有効性評価項目では、ITT 集団（23 例）での疾患進行が、48 週間あたり 2 点と予測された自然経過患者での低下と比較して、統計学的に有意に遅延していた（48 週間あたり 0.27 点）（$p < 0.0001$）。この低下率は、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。190-201 試験での投与 48 週間後の低下率である 0.40 と比較し 96 週間後では改善が見られ、治療効果が持続することも示された。この効果は 96 週間を超えて持続

しており、疾患に伴う負荷が既に高い状態でも効果が見られた。低下率についての様々な感度解析から、CLN2 に伴う機能低下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。低下率は 0.29（21 例）～0.46（22 例）にわたっていた。

CLN2 患者では、大規模かつ持続的な皮質の萎縮が見られ、治療被験者での灰白質の減少抑制は臨床的安定化の所見を裏付ける。自然経過患者では 1 年間あたり 14.5%の減少が見られたのに対し、96 週間の投与により、1 年間あたりで半分未満である 6.7%の皮質灰白質容量減少が見られたが、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。しかしながら、49～97 週間にかけての皮質灰白質容量の年間低下率は比較的小さく（3.2%）疾患進行の抑制は見られるものの、検出された灰白質容量減少の安定化が臨床評価尺度に反映されるまでには時間を要する。初期の皮質容量減少の一部は、蓄積物質の除去、及び連続した細胞減少よりも神経炎症の減少に起因すると予測される。

MRI 容量の被験者間のばらつきが ML 尺度の安定化又は低下を示した被験者に関連があるかを判断するために、MRI 容量のパラメータを ML 尺度の変化量と比較した。しかし、容量変化と ML 尺度低下にほとんど関連は見られず、2 点低下を示した 3 例でも同様であった。現段階では、CLN2 に伴う神経変性の一部は、治療により修復できる状態にはないものの、比較的保護されたニューロンの温存は治療の継続により可能であり、自然経過患者と比較して脳容量の減少は抑制される可能性があると考えられる。進行中である本継続投与試験のさらなる解析で、より明らかな見解が得られる可能性がある。

PedsQL の Parent Report for Toddlers 及び Family Impact Module、CLN2 関連 QOL、並びに EQ-5D-5L 評価尺度の結果は、ML 尺度に基づく疾患進行の安定化と合致するものであった。

結論として、BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与する長期継続投与試験の中間解析の結果、レスポンダーの割合及び ML 尺度の低下率で評価された疾患進行に対し、BMN 190 投与は持続的な治療効果を示した。

2.7.3.2.3 第 2 相 190-203 試験

2.7.3.2.3.1 試験デザインの重要な特徴

190-203 試験は、190-201 試験に登録された兄弟姉妹がいる 1 歳以上の小児 CLN2 患者を対象とした進行中の第 2 相非盲検試験である。本試験はドイツ及び米国で実施されたが、米国での選択基準としてスクリーニング時の ML 尺度のスコアは設定されなかった。なお、本申請のデータカットオフ後に治験実施計画書が改訂され、登録例数を 10 例に引き上げ、兄弟姉妹の条件を削除した。190-203 試験に登録された 2 歳以上のすべての被験者は 14 日間隔 300 mg を最長で 96 週間投与された（プロトコル改訂の時点で、2 歳未満の被験者については年齢に基づき調整された用量を投与されることとなった［2.7.3.2.3.5 項を参照］）。

190-203 試験の有効性評価は 190-201/202 試験と同様である。録画を用いた CLN2 評価は 12 週ごとに実施した。MRI、脳電図、及び心電図評価は 24 週ごとに実施した。PedsQL、EQ-5D-5L

評価尺度、Denver II 発達判定法、及び CLN2 関連 QOL 評価は 12 週ごとに実施した。さらに、不随意性の運動及び痙攣発作（Modified Unified Batten Disease Rating Scales）の評価は 12 週ごとに実施した。光干渉断層撮影は 12 週ごとに実施し、眼科評価は 48 週ごとに実施した。

2.7.3.2.3.2 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性

本申請のデータカットオフ（2016 年 11 月 1 日）時点で 2 つの臨床施設で 4 例が 190-203 試験に登録され、全 4 例が BMN 190 による投与を受けた。本申請のデータカットオフ時点の BMN 190 の曝露期間（平均値 ± SD）は 30.5 ± 11.30（範囲：13.7～38.1）週間であった。190-203 試験を中止した被験者はいなかった。

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（平均値 ± SD）は 3.2 ± 1.30（範囲：2～5）歳であった。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、スクリーニング時のスコアが 3 点であった被験者は 2 点に低下していた。

2.7.3.2.3.3 有効性の結果

4 例の CLN2 尺度の最終評価時点は、それぞれ投与開始後 13、37、37、及び 37 週であった。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。

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。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。

2.7.3.2.3.4 結論

データカットオフ時点で合計 4 例に BMN 190 が投与された。全 4 例における ML 尺度の結果より、ベースラインからの疾患進行抑制又は改善が示され、190-201/202 試験で見られた結果と一致していた。

2.7.3.2.3.5 190-203 試験の治験実施計画書改訂

本申請のデータカットオフ以降、190-203 試験の治験実施計画書が改訂された（2017 年 1 月 31 日）。改訂内容は以下のとおりである。

- 選択基準の年齢下限を削除し、0 歳から 18 歳未満までの小児患者を本試験の対象とした。
  - 2 歳未満の患者では、BMN190 の調整用量を追加し、PK データに基づき設定した用量への変更も可能とした。
- 190-203 試験登録にあたって、190-201 試験に CLN2 の兄弟姉妹が登録されているという条件を削除した。

本改訂により、BMN190 臨床試験に登録されたことのない 2 歳未満の小児患者の登録を可能とした。なお、本改訂の更なるディスカッションについては、2.5 項のベネフィット／リスクの項に記載されている。

2.7.3.2.4 自然経過（190-901 試験）

2.7.3.2.4.1 190-901 試験初回解析

190-201 試験の開始に先立ち、BioMarin 社はドイツ Hamburg-Eppendorf 大学病院と共同で既存の縦断的な CLN2 定量的臨床レジストリを更新するとともに、米国ニューヨークの WCMC の患者コホートから横断的臨床評価及び MRI バイオマーカーデータも入手した。本解析（190-901 試験）では、ハンブルグ（N = 30、評価患者数 29 例、縦断的データ）及び WCMC（N = 49、横断的データ）の臨床データベースを対象に統計解析を適用することにより、上述の定量的自然経過研究（Steinfeld et al. 2002、Worgall et al. 2007）の結果を裏付けるとともに拡充を図った。

診断時及び初回臨床症状発現時の月齢はハンブルグコホートのみで入手可能であった。診断時の月齢（平均値 ± SD）は、62.8 ± 20.5 箇月であり、範囲は約 3～10 歳であった。第 1 四分位数～第 3 四分位数の範囲内の半数の患者は月齢 48～76 箇月に診断されていた。初回臨床症状発現時の月齢は、診断時の月齢よりもばらつきがかなり小さかった。初回臨床症状発現時の月齢（平均 34.8 箇月）と診断時の月齢（平均 62.8 箇月）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。

解析の主要目的は、治験薬投与を伴う試験の対照として使用可能な無治療の自然経過例の疾患進行速度を、HML 尺度の低下に基づき推定することであった。ハンブルグ（29 例）コホートでの低下率は、以下の 2 つの方法により推定した。

- 2 点（患者のスコア低下の始点と終点）を結ぶ直線のスロープを利用した結果、低下率（平均値 ± SD）は 2.89 ± 1.36 点/年であった。
- スコア低下の全期間にわたる各患者の測定値を線形回帰分析でモデル化したスロープを利用した結果、低下率（平均値 ± SD）は 2.18 ± 1.07 点/年であった。

全患者集団での臨床スコアでは、運動及び言語機能が約 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 点のスコア）」まで急激かつ進行的に低下した（図 2.7.6.5-1）。患者のほとんど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 歳で運動と言語の両機能が「年齢に応じた正常」から「機能喪失」まで進行した。WCMC 歩行・言語は、ハンブルグのデータと概ね一致していた。

全体として、190-901 試験初回解析結果から、CLN2 が概して進行性で急激な神経変性疾患であることが明らかになった。特に、進行速度は顕著であり、初回臨床症状発現から 3 年以内に神経学的機能の完全又は大幅な喪失に至ると予測される。臨床的評価尺度は本疾患特有の機能低下を確実に検出することができる。

2.7.3.2.4.2 190-901 試験補遺解析

190-901 試験補遺解析の目的は、CLN2 の自然経過患者における疾患進行への理解をより深めること、HML 尺度の低下率の頑健性を高めること、また規制当局に、190-201 試験における有効性評価を支持するための自然経過例に関する最新の解析結果を、全世界的に申請される申請資料の一部として提供することである。190-901 試験補遺報告では、2016 年 8 月時点で BioMarin 社が受領したデータベースに登録された CLN2 患者集団についての最新の臨床データを記載した。本補遺報告では、ハンブルグとイタリアVerona 大学（治験責任医師: [redacted], MD）の2 つの臨床施設での疾患特性を要約統計量で示した。補遺報告の解析手法は、190-201 試験の解析計画と整合するようにし、また規制当局との意見交換及び議論に応じて、変更及び改良した。

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。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 29 例よりも増加した。

2.7.3.2.4.2.1 190-901 補遺解析集団

DEM-CHILD は、ハンブルグを拠点とした現在もデータ収集が行われている国際多施設臨床データベースであり、セロイドリポフスチン症小児患者の臨床症状、臨床検査、画像及び発達に関するデータを収集している。DEM-CHILD は、患者の登録と CLN2 患者データの収集を継続的に行っている。表 2.7.3.2-15 では、2016 年 8 月時点で利用可能な DEM-CHILD データベース登録状況を示す。

表 2.7.3.2-15 DEM-CHILD データベース登録状況（190-901 試験：全患者）

	全体 (N = 69)
試験実施医療機関	
ハンブルグ	58 (84%)
ヴェローナ	11 (16%)

出典：190-901 試験総括報告書補遺 Table 14.1.1

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（表 2.7.3.2-16）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。

表 2.7.3.2-16 評価可能基準（190-901 試験：全患者）

	ハンブルグ (N = 58)	ヴェローナ (N = 11)	全体 (N = 69)
双生児の一方を除外後の患者	57 (98%)	11 (100%)	68 (99%)
HML 尺度評価が 1 回以上の患者	48 (83%)	11 (100%)	59 (86%)
HML 尺度評価が 2 回以上の患者	48 (83%)	9 (82%)	57 (83%)
36 箇月齢以上での HML 尺度評価が 2 回以上	48 (83%)	9 (82%)	57 (83%)
1 つの HML 尺度が 3 点以上	47 (81%)	9 (82%)	56 (81%)
2 つの HML 尺度が 1 点以上 5 点以下	47 (81%)	8 (73%)	55 (80%)
少なくとも 1 つの HML 尺度を最初の HML 尺度評価後 6 箇月以上経過してから評価	41 (71%)	8 (73%)	49 (71%)

HML：ハンブルグ運動・言語
注：評価可能基準は上から順に適用する。
出典：190-901 試験総括報告書補遺 Table 14.1.2

2016 年 8 月時点で DEM-CHILD データベースで利用可能な 69 例のうち、最終的に 49 例が 190-901 補遺解析の評価可能集団の対象となった。表 2.7.3.2-16 に示した選別条件により、ハンブルグコホートの 17 例とヴェローナコホートの 3 例が除外された。この 20 例のうち、19 例の除外理由は、HML 尺度の選別条件に合致しなかったためである（残りの 1 例は、DEM-CHILD データベースに登録されていた患者の一卵性双生児であったために除外された）。

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条件に合致しなかった。具体的な除外理由は以下のとおりである。

- 患者番号[redacted]-0002 及び[redacted]-0001 は、ベースライン評価から少なくとも6箇月後のHML 尺度評価を受けていなかった。

- 患者番号[redacted]-0001 は、HML 尺度が3 点以上でなかった。

したがって、評価可能集団の 49 例のうち、190-901 試験初回解析対象患者は 26 例、補遺解析に新規に追加された患者は 23 例（ハンブルグ施設から 15 例、ヴェローナ施設から 8 例）である。これら 49 例は 190-201/202 試験と同様の適格基準に合致し、疾患進行の定量的推定に用いられる。

2.7.3.2.4.2.2 評価可能集団の人口統計学的特性及びベースライン特性

データベースから得られる限られた人口統計学的特性データを表 2.7.3.2-17 に示す。患者のほとんどは 1990 年以降の生まれであり、男性が過半数（55%）を占めた。

表 2.7.3.2-17 人口統計学的特性（190-901 試験：評価可能集団）

	ハンブルグ (N = 41)	ヴェローナ (N = 8)	全体 (N = 49)
誕生年			
1960-1969	1 (2%)	0	1 (2%)
1970-1979	1 (2%)	2 (25%)	3 (6%)
1980-1989	2 (5%)	0	2 (4%)
1990-1999	16 (39%)	3 (38%)	19 (39%)
2000-2009	18 (44%)	3 (38%)	21 (43%)
2010-2019	3 (7%)	0	3 (6%)
性別			
女性	18 (44%)	4 (50%)	22 (45%)
男性	23 (56%)	4 (50%)	27 (55%)

出典：190-901 試験総括報告書補遺 Table 14.1.3

190-901 試験補遺報告での CLN2 初回臨床症状の発現状況を表 2.7.3.2-18 に示す。概して、初回臨床症状は、それが痙攣発作であるか否かにかかわらず、約 3 歳で発現する。初回臨床症状発現月齢の平均値の SD が 10 箇月未満であること、及び両施設全体での範囲の上限が 4 歳 6 箇月であることから、発現はある程度予測可能であった。全体として、初回の徴候・症状として一般的なものは、痙攣発作（59%）、言語障害（49%）、及び運動障害（43%）であった。初回臨床症状発現は、痙攣発作を初回臨床症状として発現した症例が全体の約 73%であった 190-901 試験初回解析とは若干異なっていた。今回の解析では、臨床症状として言語障害が早期に発現した症例が多いと考えられた。この差の原因は、非誘発性てんかん発作（現在も CLN2 小児患者の大多数で認められる臨床的特徴）に先行するかすかな神経学的異常が多く検出されたことによると考えられる。

表 2.7.3.2-18 初回臨床症状（190-901 試験：評価可能集団）

	ハンブルグ (N = 41)	ヴェローナ (N = 8)	合計 (N = 49)
初回臨床症状			
行動異常	6 (15%)	3 (38%)	9 (18%)
認知症	1 (2%)	0	1 (2%)
言語障害	20 (49%)	4 (50%)	24 (49%)
学習障害	2 (5%)	0	2 (4%)
運動障害	17 (41%)	4 (50%)	21 (43%)
痙攣発作	23 (56%)	6 (75%)	29 (59%)
視力消失	1 (2%)	0	1 (2%)
記録なし／不明	8 (20%)	0	8 (16%)
初回臨床症状発現時の患者年齢（月齢）			
患者数	32	8	40
平均値（SD）	34.3 (7.91)	39.3 (9.60)	35.3 (8.39)
中央値	35.5	42.0	36.0
最小値, 最大値	18.0, 53.0	24.0, 54.0	18.0, 54.0
初回臨床症状のうち痙攣発作発現時の患者年齢（月齢）			
患者数[a]	22	6	28
平均値（SD）	35.9 (4.92)	37.8 (8.68)	36.3 (5.79)
中央値	36.0	42.0	36.0
最小値, 最大値	27.0, 45.0	24.0, 45.0	24.0, 45.0

SD：標準偏差
a：初回臨床症状のうち痙攣発作を発現したハンブルグコホートの患者 1 例は、初回臨床症状発現時の年齢が欠測であったことから、集計に含めることができなかった。
出典：190-901 試験総括報告書補遺 Table 14.1.4

CLN2 では初回の徴候・症状が発現しても、診断までには時間を要する。ほとんどの患者は、診断時に、痙攣発作（78%）、言語障害（61%）及び運動失調（57%）などが複合した症状を示す。疾患の診断時での進行度はばらつきが大きいが、診断が遅れると疾患が進行した状態であることが多い。患者は、初回臨床症状発現から 2 年近くが経過した 5 歳の誕生日前に診断される傾向があり、これは施設間で大差ない。診断時の疾患進行度はばらつきが大きく、HML 尺度の範囲は概ね 2～4 点であった。

2 つの一般的な疾患対立遺伝子は c.622C>T 及び c.509-1G>C である。表 2.7.3.2-19 は、これらの一般的な疾患対立遺伝子の一方又は両方を有する患者の CLN2 遺伝子型を示す。他の対立遺伝子は、すべて「その他」としてまとめている。患者数が少ないため施設間での比較には限界がある。また、概して一般的でない変異同士が対立遺伝子となる患者の割合は低く、全患者の約 16%である。

特定の疾患遺伝子型は表現型と関連しない。症状のばらつきが大きいと一般的に発症が遅くなるが、その後は機能低下が予測される。症状の抑制はまれである。したがって、コホート内で

2 つの一般的でない対立遺伝子変異を有する患者の割合は、コホート間で臨床的な違いを認める可能性があるかを分類するために使用される。

表 2.7.3.2-19 遺伝子型（190-901 試験：評価可能集団）

遺伝子型	ハンブルグ (N = 41)	ヴェローナ (N = 8)	合計 (N = 49)
一般的な対立遺伝子が 2 つ			
c.622C>T x 2	13 (32%)	1 (13%)	14 (29%)
c.509-1G>C x 2	3 (7%)	0	3 (6%)
c.622C>T, c.509-1G>C	10 (24%)	0	10 (20%)
一般的な対立遺伝子がいずれか一方のみ			
c.622C>T, その他	5 (12%)	1 (13%)	6 (12%)
c.622C>T, 欠測	0	2 (25%)	2 (4%)
c.509-1G>C, その他	5 (12%)	1 (13%)	6 (12%)
一般的な対立遺伝子がない			
その他 x 2	5 (12%)	3 (38%)	8 (16%)

IVS5-1G>C と記録された対立遺伝子は、標準 HGVS 命名法に基づき c.509-1G>C と同等とした。
出典：190-901 試験総括報告書補遺 Table 14.1.7

2.7.3.2.4.2.3 190-901 試験補遺報告—HML 尺度解析

190-901 解析の主要目的は、治験薬投与を伴う試験での有効性評価に使用された臨床評価尺度を用いて、CLN2 の進行速度及びばらつきを評価することであった。HML 尺度で測定した神経学的機能が急激に喪失する時期では、ほぼ同様に低下した。機能喪失はカテゴリーの変化を示しており、例えば各下位尺度の 2 点から 1 点への変化は、異常ではあるが機能を保持している状態から機能障害の状態への進行を意味する。運動尺度では、巧緻運動障害があるが単独歩行が可能な状態から歩行に介助を要するか歩行不能な状態への進行を意味する。これは臨床的観点では重大なカテゴリー変化であるが、疾患が深刻で急激に進行するため、次の単位に移行するまでの期間は比較的短い。HML 尺度の低下率は、全患者集団の HML 尺度から構築した直線のスロープとして、機能喪失をモデル化したものである。低下率を表 2.7.3.2-20 に示す。

表 2.7.3.2-20 HML 尺度の低下率（始点／終点アルゴリズム）（190-901 試験：評価可能集団）

始点／終点アルゴリズムによる推定	ハンブルグ (N = 41)	ヴェローナ (N = 8)	全体 (N = 49)
48 週間あたりの低下率			
平均値（SD）	2.11 (0.988)	1.54 (0.758)	2.02 (0.971)
中央値	2.17	1.36	1.95
25, 75 パーセンタイル	1.40, 2.80	1.03, 1.77	1.36, 2.64
最小値, 最大値	0.00, 4.27	0.80, 3.20	0.00, 4.27
95%信頼区間	1.80, 2.42	0.91, 2.17	1.74, 2.30

HML：ハンブルグ運動・言語、SD：標準偏差
出典：190-901 試験総括報告書補遺 Table 14.2.1.1.

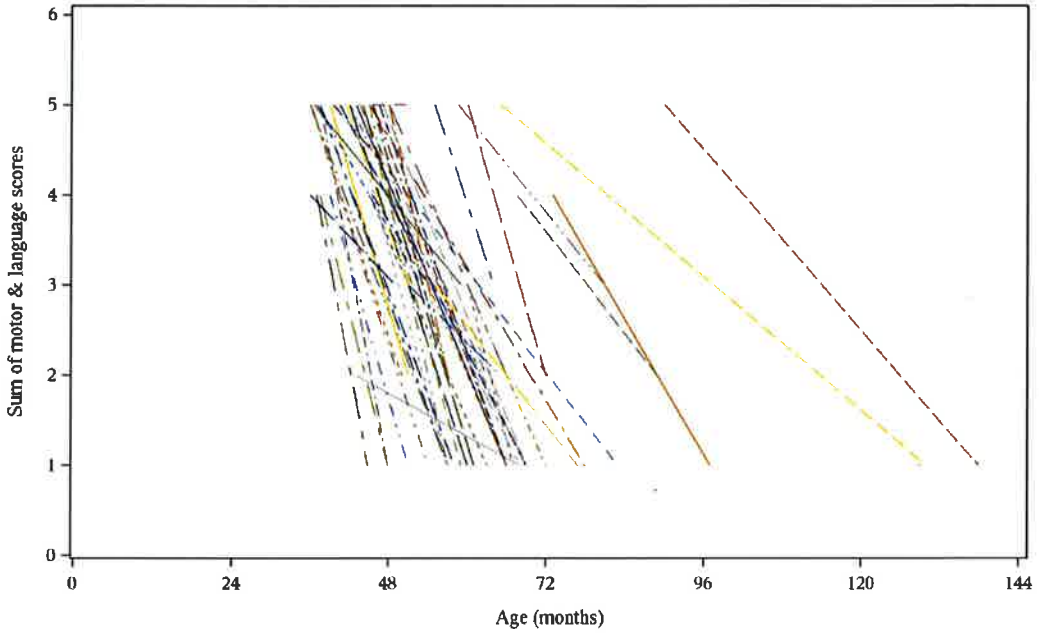
HML 尺度の低下率は、190-201 試験と比較するため、48 週間あたりの機能喪失の点数として表す。全体の HML 尺度低下率（平均値 ± SD）は 48 週間あたり 2.02 ± 0.971 点であった（95%信頼区間：1.74～2.30 点、中央値：1.95 点、第 1～第 3 四分位範囲：1.36～2.64 点）。低下率に関して、単純線形回帰モデルによる推定結果は、始点／終点アルゴリズムにより推定された結果を裏付けるものであった（線形回帰による HML 尺度スコアの低下率（平均値 ± SD）は全体で 48 週間あたり 2.02 ± 0.979 点）。

ヴェローナ施設からは少数例の登録であったが、患者の低下率はハンブルグ施設で評価された患者集団より遅かった（48 週間あたりハンブルグが 2.11 点に対しヴェローナは 1.54 点）。しかし、ヴェローナの患者で推定された低下率の範囲（0.80～3.20 点）はハンブルクの患者で推定された低下率の範囲（0.00～4.27 点）内であった。ヴェローナとハンブルグの患者で推定された低下率の違いは、一部にはヴェローナの患者数が比較的少数（8 例）であったこと及びヴェローナ施設から収集したデータの少なさに関連している可能性がある（ヴェローナ施設の患者 8 例中 5 例では、経時的機能喪失を評価する直線の外挿に使用する臨床評価結果が 2 つしかない）。これらの制約により、本解析は真の施設間差を裏付けるものではなかった。

評価可能集団の各患者の低下率直線を図 2.7.3.2-4 に示す。各患者は、HML スコアの 5 点から 1 点の範囲の低下率をモデル化した直線で示している。6 点から 5 点及び 1 点から 0 点への低下は線形ではないため含まれていない。

図 2.7.3.2-4 では、自然経過コホートで初回臨床症状発現以降に観察された運動・言語機能の喪失パターンが予測可能であることが示された。患者別の解析から、疾患進行は急速かつ進行性であり、概ね予測可能であることが示された。疾患の発現年齢にはばらつきが見られるが、各患者のスロープは一貫して高い低下率を示している。

図 2.7.3.2-4 HML 尺度低下の患者別推定（始点／終点アリゴリズム）（190-901 試験：評価可能集団）



HML：ハンブルグ運動・言語
出典：190-901 試験総括報告書補遺 Figure 14.2.4

低下速度を測定する他の方法として、患者が特定の HML 尺度スコアレベルで経過した時間についても推定した。各カテゴリーの入口及び出口のモデルを仮定し、HML 尺度の 2 点低下（5-4、4-3、3-2、2-1）ごとに期間（月数）を推定した。2 点の HML 尺度スコアのペアについて、患者がその高い方のスコアを記録した時から、最初に 2 点（又はそれ以上）の低下を認めるまでの期間を滞留期間と定義した。例えば、5-4 の 2 点間隔区分の期間は、HML 尺度スコアが 5 点又は 4 点であった期間（月数）であり、スコアが 4 未満に低下した時点で終了となるため、少なくとも 2 点の低下（5 点から 3 点以下）を示す。

本解析の結果を表 2.7.3.2-21 に示す。

表 2.7.3.2-21 HML 尺度スコアの 2 点低下までの時間（月数）（190-901 試験：評価可能集団）

2 点間隔区分		
5-4	患者数	38
	平均値（SD）	13.0 (10.24)
	中央値	11.5
	範囲	0, 55
4-3	患者数	36
	平均値（SD）	10.3 (10.29)
	中央値	9.0
	範囲	0, 48
3-2	患者数	39
	平均値（SD）	7.0 (6.80)
	中央値	6.0
	範囲	0, 25
2-1	患者数	38
	平均値（SD）	9.7 (8.93)
	中央値	7.0
	範囲	0, 30

HML：ハンブルグ運動・言語、SD：標準偏差
出典：190-901 試験総括報告書補遺 Table 14.2.6

本解析では、低下の線形性を仮定せず、各患者が 2 点間隔で経過する時間を推定した。機能の喪失は、特に HML 尺度スコアで 4 点に低下した患者で速かった。4-3、3-2 及び 2-1 の 2 点間隔区分で 2 点の低下に要する平均期間は各カテゴリーとも 1 年未満であり（7.0～10.3 箇月）、中央値も 1 年より明らかに短かった（6.0～9.0 箇月）。

上記で推定した低下率（48 週間あたり 2.02 点、表 2.7.3.2-20）から、2 点間隔区分での各滞留期間は 11.0 箇月であると予測されたため、手法間で十分合致していた。5-4 の 2 点間隔区分では、滞留期間が比較的長く、平均値は 13.0 箇月、中央値は 11.5 箇月であった。本解析でも、神経学的症状発現以降に、機能喪失が急激かつ進行的であることが裏付けられた。

2.7.3.2.4.2.4 190-901 試験補遺報告—結論

患者 49 例を対象とする 190-901 試験補遺解析は、患者 29 例を対象とする 190-901 試験初回解析で得られた結論を裏付け、拡充させるものである。CLN2 は、歩行及び発語を含む HML 尺度で測定したときの急激な機能喪失を特徴とする。患者の大多数で、症状発現及び HML 尺度の低下率を予測することが可能である。

評価可能集団全体で HML 尺度の平均低下率は 48 週間あたり 2.02 点であった。この結果は、190-901 試験初回解析の低下率（48 週間あたり 2.89 点及び 2.18 点）と合致する。評価可能な CLN2 自然経過患者全体の低下率の 95%信頼区間は 48 週間あたり 1.74～2.30 点であった。全体

の低下率により、低下率の総計や施設間のばらつきが定義され、治験薬投与を伴う試験の結果やその後の自然経過集団の定量的報告と比較するための自然経過集団での標準値が提供された。

CLN2 の小児は、3 歳頃まではほぼ正常であることが多いが、この年齢で急激な神経変性を呈し、数年で深刻な状態となり、最終的には死に至る。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。HML 尺度での疾患進行の全体的な解析では、評価可能な自然経過患者集団全体における HML 尺度の標準的な低下率として、観察期間 48 週間あたり 2.02 点という平均値が得られた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、190-201 試験及び 190-202 試験で得られた有効性の結果を、190-901 試験補遺報告で得られた自然経過データと比較する。BMN 190 の有効性の主な根拠は個々の試験結果（2.7.3.2 項参照、特に完了した 190-201 試験）に基づくが、190-901 試験補遺の自然経過集団を対照とする比較解析（ISE 解析結果として記述）に基づき、有効性の根拠を補強した。ISE 解析の統計解析手法を 2.7.3.1.2.3 項に要約した。

190-202 試験は 190-201 試験の継続投与試験であったこと、190-202 試験に登録された全被験者は 190-201 試験の固定用量投与期で 48 週間の投与を完了していたことから、2 試験の有効性データを別途統合又は併合することはしなかった。190-202 試験の有効性の結果では、190-201 試験の 300 mg ベースライン又は試験ベースラインでの評価結果をベースラインとして使用した。そのため、190-202 試験の有効性の結果と解析には、既に 190-201 試験のデータが含まれていたことから、データを別途統合する必要はなかった。

190-203 試験では、データカットオフ時点で入手可能な有効性データは限定的であったため、これらの被験者は下記に記載したいずれの統合比較解析にも含めていない。

2.7.3.3.1 試験対象集団

190-201/202 試験集団の人口統計学的特性及び疾患特性を 2.7.3.2.1.2 項に、190-901 試験補遺解析の試験集団の人口統計学的特性及び疾患特性を 2.7.3.2.4.2.2 項に示す。

2.7.3.3.1.1 被験者の治療歴

欧米における BMN 190 販売承認申請時点で、CLN2 に対する有効な治療法として承認を受けているものはなく、対症療法が必要に応じ行われていた。190-201/202 試験の被験者は、CLN2 に対する前治療を受けていなかった。

2.7.3.3.1.2 市場で予想される全患者集団

190-201/202 試験の被験者集団及び 190-901 試験自然経過患者コホートは、市場で予想される患者集団全体を代表する標本であると考えられた。190-201/202 試験及び 190-901 試験での診断時年齢の平均値は、CLN2 患者の観察に基づいて予測された範囲内であった。また、軽度から中等度の CLN2（ML 尺度が 3 点以上）患者を選択することで、BMN 190 投与を受けるに適した患者集団を対象とすることができると考えられた。

また、2.7.3.3.2 項に示すように、190-201/202 試験と 190-901 試験とを比較したところ、190-201/202 試験集団が患者集団全体を代表することが裏付けられた。治療被験者と自然経過患者との比較では、マッチング解析と非マッチング解析の両方で同様の治療効果が確認された。なお、性別、年齢、診断時の年齢、診断までに要した時間、遺伝子型又はベースライン ML 尺度により層別化したグループ間での差を検討するサブグループ解析は行わなかった。

2.7.3.3.1.3 脱落及び中止した被験者の評価

190-201 試験に登録した24 例中23 例が試験を完了し、190-202 試験に移行した。試験を中止した1 例（被験者番号[redacted]-1007）は、1 回の投与を受けた後に試験を中止した。これは、当該被験者の両親が試験参加に伴う要求事項を完遂できないと考えたためであった。安全性の理由又は有効性の欠如により脱落又は中止した被験者はいなかった。

投与遵守率は、190-201 試験及び 190-202 試験のいずれにおいても高かった。190-201 試験では、試験過程で合計 616 回の投与が行われた。実施されなかった投与は 1 回のみであった（脳室アクセスデバイス感染によるもの）。616 回の投与のうち、16 回が投与完了前に中断され、うち 8 回がその後も完了できなかった。投与遵守率は、いずれの算出方法でも高かった。

- 「（実施された投与）/（計画された投与）」：99.8%
- 「（完了した投与）/（計画された投与）」：98.7%
- 「（投与された mg 用量）/（計画された mg 用量）」：99.3%

投与遵守率は、190-202 試験でも同様であり、全体で 98%を上回った。

190-901 試験では、自然経過患者の候補となる集団全体（69 例）から、特定の条件を満たさない患者を除外した 49 例を評価可能集団とした。評価可能集団の抽出方法についての詳細は 2.7.3.2.4.2.1 項に示す。

2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の比較検討

本項では、14 日間隔 BMN 190 300 mg 投与の有効性を評価するため、190-201/202 試験で投与を受けた被験者の結果を、190-901 試験補遺報告の評価可能集団の自然経過患者で得られた結果（2.7.3.2.4.2 項）と比較した。統計解析手法と統計仮説は 2.7.3.1.2 項に示した。

主要解析は、190-201/202 試験と同様、レスポンダー解析とした。本解析では、190-201/202 試験 ITT 集団及び 190-901 試験評価可能集団を対象とし、年齢及びベースライン ML 尺度（190-201/202 試験の被験者の場合）又は HML 尺度（190-901 試験患者の場合）に基づき 1：1 マッチングを行った（2.7.3.3.2.2 項）。また、この主要解析を裏付けるため、異なる集団を対象に感度解析を実施した。補足的な裏付け解析として、Kaplan-Meier 推定及び Cox 比例ハザードモデルによる不可逆的低下評価（2.7.3.3.2.3 項）、低下率（スロープ）解析（2.7.3.3.2.4 項）、並びにランダムスロープ／切片回帰によるモデル解析（2.7.3.3.2.5 項）を行った。

副次解析は、多対一マッチング（多対一マッチングに基づく個別被験者プロットを含む）（2.7.3.3.2.6 項）、CLN2 評価尺度の要約統計量（線形内挿法及びウィンドウイング補完法を使用）（2.7.3.3.2.7 項）、並びに 190-201/202 試験の被験者及び 190-901 試験患者の個別の ML/HML スロープの分布を要約する累積分布関数（2.7.3.3.2.8 項）とした。

2.7.3.3.2.1 1：1 マッチング集団でのレスポンダー解析

ISE の主要評価項目解析は、190-201/202 試験 ITT 集団を対象とし、ベースライン ML/HML 尺度の正確なマッチング及びベースライン時年齢をできる限り近づける（月齢差を 12 箇月以下とする）マッチングに基づく 1：1 マッチングを用いたレスポンダー解析とした。このマッチングアルゴリズムは、マッチングを用いる有効性解析実施前に規定されていた。この方法では、190-901 試験の患者 1 例（重複なし）を割り当てる 190-201/202 試験の被験者が最大数となるように設計された。この方法を用いて、190-201/202 試験 ITT 集団の被験者 23 例中 21 例がマッチングされた。残り 2 例はマッチングすることができなかった。この被験者は解析から除外されたため、1：1 マッチング解析の ITT 集団は 21 例であった。

マッチングの良好さを ISE Table 0.1 に示す。マッチングしたペアの年齢差（絶対値）の平均値を、マッチングの良好さを示す指標として用いた。マッチングペア間の月齢差の平均値は 0.9 箇月であった。21 例中 13 例で、年齢（月齢）がペア間で完全に一致していた（全 21 例で、ベースライン ML/HML 尺度がペア間で完全に一致していた）。

マッチングした集団のベースライン特性の比較を表 2.7.3.3-1 に示す。190-201/202 試験の被験者の 300 mg ベースライン時点での年齢の平均値は、自然経過対照と一致していた。男性は、190-901 試験では 21 例中 13 例（62%）であったが、190-201/202 試験では 21 例中 8 例（38%）であった。2 グループ間で性別に不均衡があったが、性別は疾患進行速度の予後因子ではないためマッチング基準として用いなかった。この理由は、性別をマッチング基準とした場合、性別よりも重要な因子（年齢及びベースライン ML/HML 尺度）でマッチングの強度が制限される恐れがあったためである。

遺伝子型として一般的な対立遺伝子を 2 つ有する被験者は、190-901 試験では 21 例中 12 例（57%）であったが、190-201/202 試験では 21 例中 9 例（43%）であった。一方、遺伝子型として一般的でない対立遺伝子を 2 つ有する被験者は、190-901 試験よりも 190-201/202 試験で多かった（190-901 試験：3 例［14%］、190-201/202 試験：6 例［29%］）。遺伝子型の違い（すなわち、

一般的な対立遺伝子か、一般的でない対立遺伝子かによる違い）には、グループ間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.3-1 1：1マッチング被験者のベースライン特性（190-201/202 試験：ITT 集団、マッチング基準：ベースライン ML/HML 尺度が一致、月齢差が 12 箇月以下）

	190-901 試験 (N = 21)	190-201/202 試験 (N = 21)
300 mg ベースラン時の年齢（歳）		
平均値（SD）	4.6 (0.70)	4.6 (0.75)
中央値	4.7	4.7
最小値, 最大値	3.3, 6.3	3.3, 6.3
性別		
女性	8 (38%)	13 (62%)
男性	13 (62%)	8 (38%)
ベースライン ML/HML 尺度（点）		
6	2 (10%)	2 (10%)
5	2 (10%)	2 (10%)
4	5 (24%)	5 (24%)
3	9 (43%)	9 (43%)
2	2 (10%)	2 (10%)
1	1 (5%)	1 (5%)
遺伝子型		
c.622C>T×2	6 (29%)	5 (24%)
c.509-1G>C×2	2 (10%)	2 (10%)
c.622C>T 及び c.509-1G>C	4 (19%)	2 (10%)
c.622C>T 及びその他の変異	3 (14%)	4 (19%)
c.622C>T 及び欠測	1 (5%)	0
c.509-1G>C 及びその他の変異	2 (10%)	2 (10%)
その他の変異×2	3 (14%)	6 (29%)

HML：ハンブルグ運動・言語、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、SD：標準偏差
出典：ISE Table 0.1

2.7.3.3.2.2 主要解析

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。マッチングした各ペアについて、300 mg ベースラインを起点とする解析期間を算出した。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 試験の被験者の全 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。この目的は、2 集団間で同様の解析期間を設定し、重要

な予後因子の開始スコアをそろえることで、2 集団間で偏りなく比較できるようにすることであった。

300 mg 投与期の 1 : 1 マッチング集団での ML/HML 尺度を二値変数化したスロープレスポンダー解析を表 2.7.3.3-2 に示す。

表 2.7.3.3-2 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）。

マッチングの良好さが同程度の 1 : 1 マッチングが他にも存在する可能性を考慮して、重要な補助的シミュレーションを実施した。主要解析マッチング法を簡素化した方法を用いて、マッチングを 1000 回シミュレーションした。各シミュレーションでは、190-201/202 試験の被験者をランダムに順序付けし、190-901 試験患者と連続的にマッチングした。ペアの相手として選出した 190-901 試験患者は、ML/HML 尺度が一致し、年齢が最も近く、月齢差が 12 箇月以下であるという条件を満たしていた。この条件を満たす 190-901 試験患者が複数いる場合は、いずれか 1 例をランダムに選択した。1000 回の各シミュレーションについて、レスポンダー解析を繰り返し行った（表 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.3-3 1000 回反復 1：1 マッチングに対するレスポンダー解析
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：マッチング集団、300 mg 投与期）

レスポンダーの割合の分布 (%)	190-901 試験	190-201/202 試験	(190-901 試験) – (190-201/202 試験)	片側 P 値
シミュレーション回数	1000	1000	1000	1000
平均値（SD）	41.3 (3.29)	100.0 (0.00)	-58.7 (3.29)	0.000 (0.0000)
中央値	42.9	100.0	-57.1	0.000
25, 75 パーセンタイル	38.1, 42.9	100.0, 100.0	-61.9, -57.1	< 0.001, < 0.001
最小値, 最大値	38.1, 47.6	100.0, 100.0	-61.9, -52.4	< 0.001, < 0.001

HML：ハンブルグ運動・言語、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、SD：標準偏差
レスポンダー評価項目：被験者内での ML/HML 尺度の低下率が 48 週間あたり 2 点未満。
方法：始点／終点推定法。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 1.1.1

1000 回反復 1：1 マッチングの結果から、190-201/202 試験の治療被験者と 190-901 試験の自然経過患者との間に明確な差があることが示され、ISE 主要解析の結果が裏付けられた。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 $p = 0.0000$ から $p < 0.001$ の範囲であった。また、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%であった一方、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%）。

感度解析

主要解析を裏付けるため、様々な条件で選別した下記集団に対して様々なマッチング基準を用いて感度解析を実施した。

- 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 例を除外した解析集団（19 例）（ISE Table 3.1.2）。
- 上記の解析集団から更に、ベースライン ML/HML 尺度が 1 点であったマッチングペア 1 組を除外した解析集団（18 例）（ISE Table 3.1.3）。
- 月齢差が 6 箇月以下のマッチングペアが含まれるようにマッチングアルゴリズムを変更したときの解析集団（22 例）（ISE Table 3.1.8）。

主要レスポンダー解析及び上記の感度解析の結果を表 2.7.3.3-4 に要約する。事前に定めた感度解析により、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が裏付けられた（$p = 0.0002$～0.0004）。

表 2.7.3.3-4 1：1マッチングに基づくレスポンダー解析及び感度解析の要約

解析	N	集団に関する説明	190-901 試験		190-201/202 試験		治療効果	P 値
			レスポンダー	非レスポンダー	レスポンダー	非レスポンダー		
主要解析	21	ITT 集団	10 (48%)	11 (52%)	21 (100%)	0	52%	0.0002
感度解析	19	ML 尺度が 6 点のまま不変の 2 例を除外	9 (47%)	10 (53%)	19 (100%)	0	53%	0.0004
感度解析	18	ML 尺度が 6 点のまま不変の 2 例を除外 ベースライン ML 尺度が 1 点のマッチングペア 1 組を除外	8 (44%)	10 (56%)	18 (100%)	0	56%	0.0003
感度解析	22	月齢差が 6 箇月以下のマッチング	11 (50%)	11 (50%)	22 (100%)	0	50%	0.0002

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
出典：ISE Table 3.1.1、Table 3.1.2、Table 3.1.3 及び Table 3.1.8

レスポンダー解析：各下位尺度の影響

運動及び言語の各下位尺度に着目しながら、スロープが 1 未満か 1 以上かにより二値変数化して、同様のレスポンダー解析を実施した（表 2.7.3.3-5）。0～6 点複合尺度に用いたものと同じマッチングアルゴリズム（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する条件）を各下位尺度に用いた。

表 2.7.3.3-5 運動及び言語の各下位尺度：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		190-201/202 試験		P 値
	レスポンダー	非レスポンダー	レスポンダー	非レスポンダー	
運動尺度（N = 21）	11 (52%)	10 (48%)	21 (100%)	0	0.0005
言語尺度（N = 20）	8 (40%)	12 (60%)	20 (100%)	0	< 0.0001

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（1 点未満か 1 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。
言語尺度については、マッチングペアを構成する少なくとも 1 例のベースライン言語尺度が 0 点であったため、このマッチングペア 1 組を除外した。
出典：ISE Table 3.1.4 及び Table 3.1.5

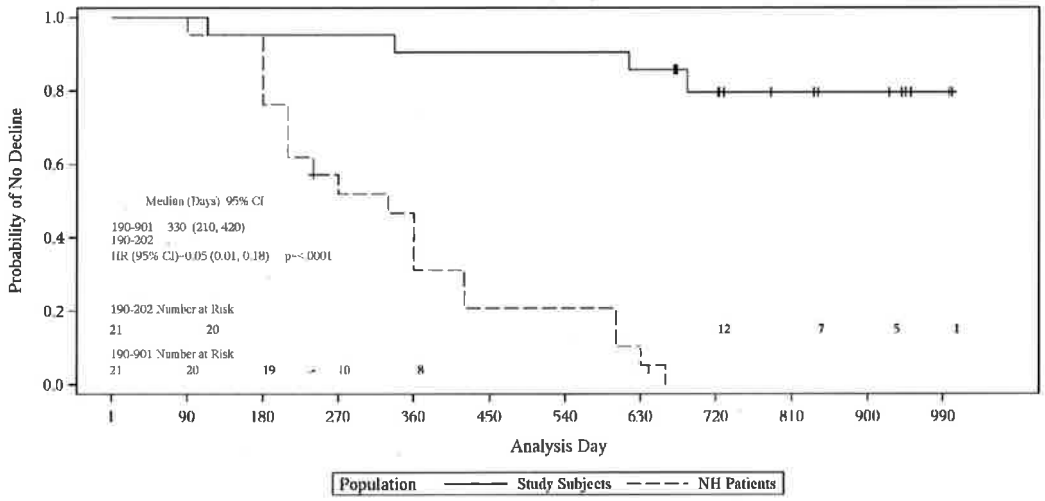
レスポンダーの割合の推定差は、運動尺度では 48%（p = 0.0005）、言語尺度では 60%であった（p < 0.0001）。

2.7.3.3.2.3 ML/HML 尺度の不可逆的低下までの時間

1：1 マッチングに基づく Kaplan-Meier 推定及び Cox 比例ハザードモデルによる不可逆的低下までの時間解析評価

ML/HML 尺度の最初の 1 点以上及び 2 点以上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。300 mg 投与期 ITT 集団での最初の 2 点以上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）との比較により図 2.7.3.3-1 に示す。

図 2.7.3.3-1 Kaplan-Meier 曲線：1：1 マッチングに基づく ML/HML 尺度の最初の 2 点以上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 点以上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 点以上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。本解析の詳細を表 2.7.3.3-6 に示す。

表 2.7.3.3-6 Kaplan-Meier 推定：1：1 マッチングに基づく ML/HML 尺度の最初の 2 点以上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）

	評価時点/期間	190-901 試験 (N = 21)		190-201/202 試験 (N = 21)	
			95%信頼区間		95%信頼区間
治療効果あり（低下なし）：n (%)	全追跡評価期間	1 (5%)	(0%, 24%) [a]	17 (81%)	(58%, 95%) [a]
低下の推定確率：リスク症例数, 確率	25 週時	20, 0.05	(0.01, 0.29)	20, 0.05	(0.01, 0.29)
	49 週時	9, 0.53	(0.34, 0.75)	19, 0.10	(0.02, 0.33)
	73 週時	4, 0.79	(0.60, 0.93)	19, 0.10	(0.02, 0.33)
	97 週時	0, 1.00	(0.79, 1.00)	16, 0.14	(0.05, 0.38)
最初の低下までの時間（日数）	25 パーセンタイル	210	(90, 240)	-	(114, -)
	50 パーセンタイル	330	(210, 420)	-	(-, -)
	75 パーセンタイル	420	(300, 630)	-	(-, -)

HML：ハンブルグ運動・言語、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
a：信頼区間は二項分布に基づいた。
2 点以上の不可逆的低下は、最終評価の時点で 1 点低下（又はそれよりも良好な状態）まで回復しなかった 2 点以上のスコア低下を指す。
25 週時、49 週時、73 週時及び 97 週時の値は、それぞれ第 172 日、第 340 日、第 512 日及び第 672 日までの ML/HML 尺度評価データを解析対象とした（190-201/202 試験の被験者については 300 mg 初回投与から起算するものとし、190-901 試験患者については年齢でマッチングした）。
出典：ISE Table 3.2.2.2

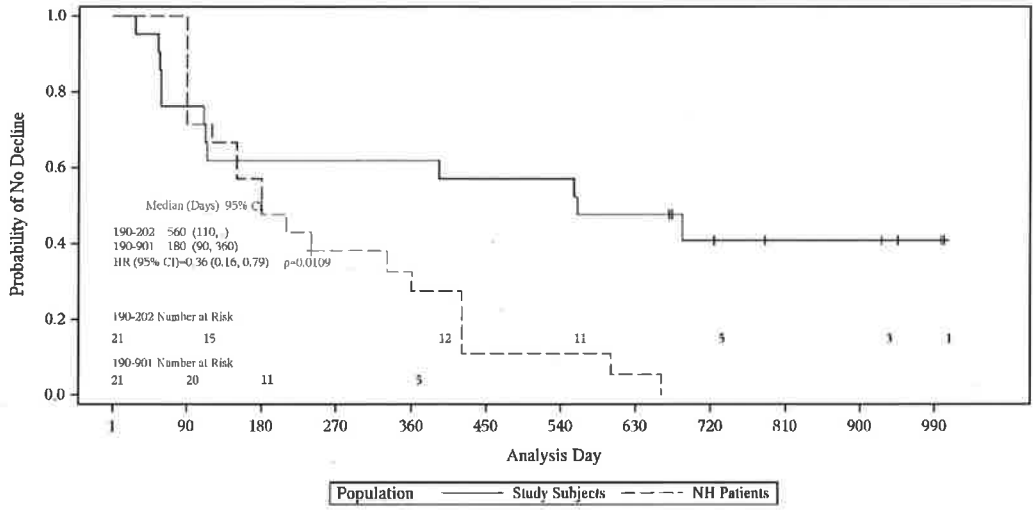
2 点以上の不可逆的低下についての感度解析として、補足的な Kaplan-Meier 解析を実施した。

- 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 例を除外した解析集団（19 例）（ハザード比：0.06、$p < 0.0001$）（ISE Figure 3.2.3；ISE Table 3.2.3.2）。

上記の感度解析では、190-901 試験集団での 2 点以上の不可逆的低下の生じやすさは 16 倍高かった。

1 点以上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（図 2.7.3.3-2）。1 点以上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 点以上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 倍高いことを示している（ISE Table 3.2.1.2 参照）。

**図 2.7.3.3-2 Kaplan-Meier 曲線：1：1 マッチングに基づく ML/HML 尺度の最初の 1 点以上の
不可逆的低下までの時間
（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 3.2.1

これらの Kaplan-Meier 解析は、上述した主要レスポンダー解析を裏付けるものであり、190-201/202 試験治療被験者では、疾患進行速度（ML 尺度により評価）遅延効果により、190-901 試験自然経過患者と比べて統計学的に有意に疾患進行を抑制することが示された。

マッチングによらない不可逆的低下までの時間の Kaplan-Meier 推定

Kaplan-Meier 解析を、マッチングを行っていない ITT 集団に対しても実施した。これらの解析では、190-201/202 試験の被験者を実線とし、自然経過患者をベースライン ML 尺度（2～6 点）に応じて異なる点線で示した。

本解析法による 2 点以上の不可逆的低下までの時間を図 2.7.3.3-3 に示す。本図では、190-201/202 試験治療被験者では 2 点以上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。

また、以下のとおり、異なる集団に対し、又は 190-901 試験のベースラインの算出方法を変えて、2 点以上の不可逆的低下までの時間について同様の解析を実施した（方法の詳細は 2.7.3.1.2.3 項を参照）。

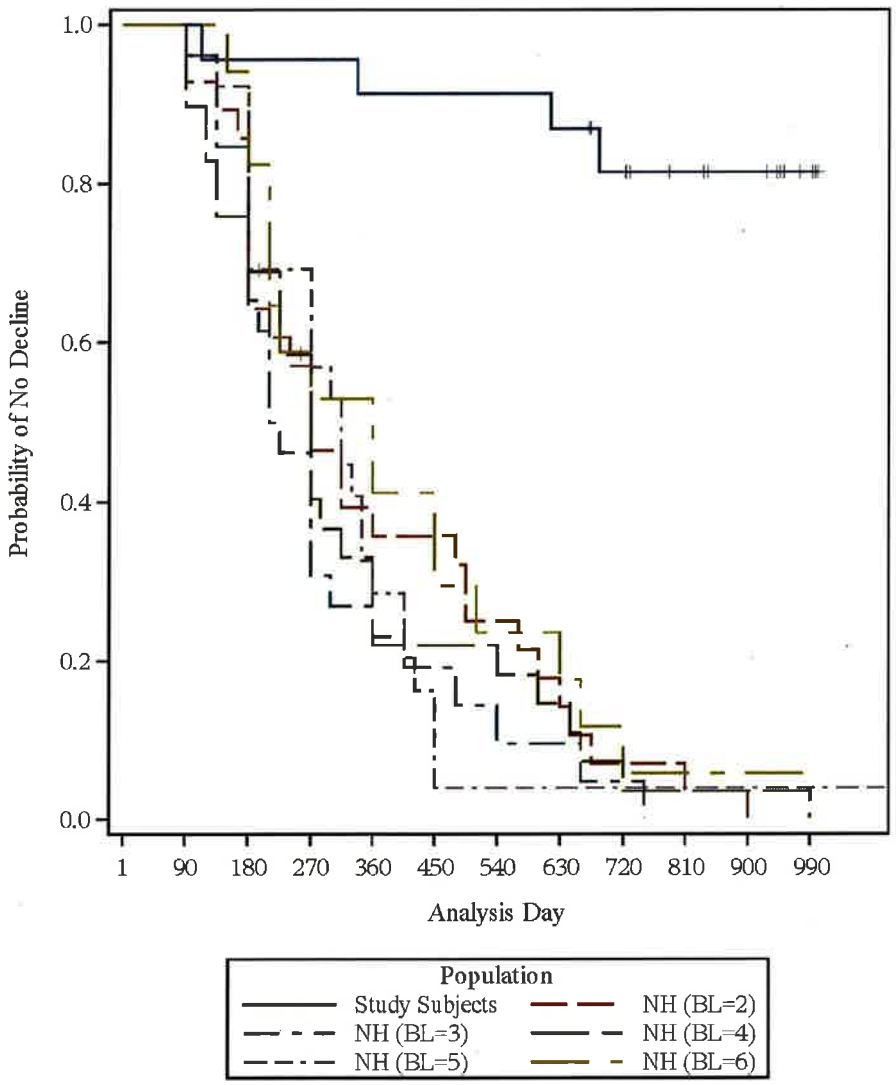
- 190-901 試験のベースラインを、中間点（HML 尺度で最初に 6 点未満のスコアに進行したときの、そのスコアの始点と終点の中間点）ベースラインではなく、6 点未満 HML

尺度始点（HML 尺度で最初に 6 点未満のスコアとなった時点）ベースラインとした（ISE Figure 3.2.7a）

- 190-901 試験のベースラインを、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 例を除外した解析集団での中間点ベースラインとした（ISE Figure 3.2.8）
- 190-901 試験のベースラインを、上記の解析集団から更に、ベースライン ML/HML 尺度が 1 点であった患者／被験者を除外した解析集団での中間点ベースラインとした（ISE Figure 3.2.9）

いずれの解析でも同様の結果が得られた。

図 2.7.3.3-3 Kaplan-Meier 曲線：ML/HML 尺度の最初の 2 点以上の不可逆的低下までの時間（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期）



BL：ベースライン、HML：ハンブルグ運動・言語、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、NH：自然経過患者
190-901 試験のベースラインは、最初の 6 点未満の ML 尺度を維持した一連の来院を用いて算出するものとし、この一連の来院の最初と最後の中間点と定義した。
出典：ISE Figure 3.2.7

同様の解析を、マッチングを行っていない以下の集団を用いて、1 点以上の不可逆的低下が生じる確率の比に着目して行った。

- 190-901 試験の中間点ベースライン。解析対象は ITT 集団（ISE Figure 3.2.5）。
- 190-901 試験の 6 点未満 HML 尺度始点ベースライン。解析対象は ITT 集団（ISE Figure 3.2.5a）。

- 190-901 試験の中間点ベースライン。解析対象は、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 例を除外した集団（ISE Figure 3.2.6）。

1 点以上の不可逆的低下までの時間の解析では、2 点以上の不可逆的低下までの時間の解析と同様、190-201/202 試験治療集団でリスクが明確に低下することが示された。

2.7.3.3.2.4 CLN2 評価尺度低下率解析

190-201 試験及び 190-202 試験（上述の 2.7.3.2.1.3 項及び 2.7.3.2.2.3 項を参照）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/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実施した。

1：1 マッチングペアでの低下率解析

2.7.3.3.2.1 項で説明したように 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 190-201/202 試験 ITT 集団に対し 48 週間あたりの低下率を算出した。ML/HML 尺度の低下率（平均値 ± SD）は、190-901 試験患者では 2.03 ± 1.241 点、190-201/202 試験の被験者では 0.28 ± 0.361 点であり、その差は 1.76 点であった（$p < 0.0001$）（表 2.7.3.3-7）。低下率の中央値は、190-901 試験患者では 2.04 点、190-201/202 試験の被験者では 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、重複はなかった。

表 2.7.3.3-7 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）

48 週間あたりの低下率	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：ハンプルグ運動・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

主要解析を裏付けるため、様々な条件で選別した集団に対して様々なマッチング基準を用いて感度解析を実施した。

- 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 例を除外した解析集団（19 例）（ISE Table 1.1.2）。
- 上記の解析集団から更に、ベースライン ML/HML 尺度が 1 点であったマッチングペア 1 組を除外した解析集団（18 例）（ISE Table 1.1.4）。
- 月齢差が 6 箇月以下のマッチングペアが含まれるようにマッチングアルゴリズムを変更したときの解析集団（22 例）（ISE Table 1.1.7.2）。

上述した変化率解析及び感度解析の結果を表 2.7.3.3-8 に要約する。事前に定めた感度解析により、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。

表 2.7.3.3-8 1：1 マッチングに基づく ML/HML 尺度低下率解析及び感度解析の要約

解析	N	集団に関する説明	48 週間あたりの低下率 平均値（SD/SE） 190-901 試験	190-201/202 試験	差（901 試験−201/202 試験）	P 値
主要解析	21	ITT 集団	2.03 (1.241)	0.28 (0.361)	1.76 (0.282)	< 0.0001
感度解析	19	ML 尺度が 6 点のまま不変の 2 例を除外	2.05 (1.284)	0.31 (0.368)	1.74 (0.307)	< 0.0001
感度解析	18	ML 尺度が 6 点のまま不変の 2 例を除外 ベースライン ML 尺度が 1 点のマッチングペア 1 組を除外	2.16 (1.219)	0.32 (0.371)	1.84 (0.300)	< 0.0001
感度解析	22	月齢差が 6 箇月以下のマッチング	2.03 (1.330)	0.27 (0.358)	1.77 (0.294)	< 0.0001

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
出典：ISE Table 1.1.2、Table 1.1.3、Table 1.1.4 及び Table 1.1.7.2

1：1 マッチング低下率解析：各下位尺度の影響

運動及び言語の各下位尺度に着目し、同様の ML/HML 尺度低下率解析を実施した（表 2.7.3.3-9）。

表 2.7.3.3-9 運動及び言語の各下位尺度：1：1 マッチングに基づく推定 ML/HML 尺度低下率解析
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：マッチング集団、300 mg 投与期）

	運動尺度			言語尺度		
48 週間あたりの低下率	190-901 試験	190-201/202 試験	差（901 試験−201/202 試験）	190-901 試験	190-201/202 試験	差（901 試験−201/202 試験）
被験者数	21	21		20	20	
平均値（SD）	0.99 (0.938)	0.17 (0.222)	0.82	1.10 (0.853)	0.05 (0.198)	1.05
（SE）			(0.210)			(0.196)
両側 P 値			0.0008			< 0.0001
中央値	0.80	0.00		1.18	0.00	
25, 75 パーセンタイル	0.00, 1.60	0.00, 0.40		0.45, 1.60	0.00, 0.00	
最小値, 最大値	0.00, 3.73	0.00, 0.50		0.00, 3.20	-0.35, 0.50	
95%信頼区間	0.56, 1.41	0.07, 0.27	0.38, 1.25	0.70, 1.50	-0.04, 0.15	0.64, 1.45

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、各下位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。
言語尺度については、マッチングペアを構成する少なくとも 1 例のベースライン言語尺度が 0 点であったため、このマッチングペア 1 組を除外した。
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 1.3.1、Table 1.3.2

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。

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 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 2.7.3.3-10）。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での 48 週間あたり低下率（平均値 ± SD）は、それぞれ 2.12 ± 0.983 点及び 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（$p < 0.0001$）。

表 2.7.3.3-10 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：評価可能集団、300 mg 投与期）

48 週間あたりの低下率	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

この低下率について、190-201/202 試験集団、190-901 試験のベースライン定義、及び統計解析手法を変えて感度解析を実施した。これらの感度解析について、上述の解析結果と共に表 2.7.3.3-11 に要約する。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 $p < 0.0001$）。

表 2.7.3.3-11 マッチングによらない ML/HML 尺度低下率解析及び感度解析の要約

解析/ 190-201/202 試験集団	被験者数		説明	低下率の平均値 (SD/SE)			両側 P 値
	190-901 試験	190-201/ 202 試験		190-901 試験	190-201/ 202 試験	差	
主要変化率解析／有効性解析対象集団	42	21*	2 サンプル t 検定 190-901 試験のベースラインは中間点ベースライン始点／終点によるスロープ推定	2.12 (0.983)	0.29 (0.356)	1.82 (0.222)	< 0.0001
感度解析／ベースライン ML 尺度が 3 点未満の被験者を除外した有効性解析対象集団	42	18*	2 サンプル t 検定 190-901 試験のベースラインは中間点ベースライン始点／終点によるスロープ推定	2.12 (0.983)	0.30 (0.378)	1.82 (0.240)	< 0.0001
感度解析／ベースライン ML 尺度が 1 点の被験者を除外した有効性解析対象集団	42	20*	2 サンプル t 検定 190-901 試験のベースラインは中間点ベースライン始点／終点によるスロープ推定	2.12 (0.983)	0.31 (0.358)	1.81 (0.227)	< 0.0001
感度解析／有効性解析対象集団	42	21*	2 サンプル t 検定 190-901 試験のベースラインは 6 点未満 HML 尺度始点ベースライン 始点／終点によるスロープ推定	1.97 (0.934)	0.29 (0.356)	1.68 (0.212)	< 0.0001
感度解析／有効性解析対象集団	42	21*	2 サンプル t 検定 190-901 試験のベースラインは中間点ベースライン線形回帰分析によるスロープ推定	2.12 (0.998)	0.30 (0.319)	1.82 (0.224)	< 0.0001

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
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：ISE Table 1.1.6、Table 1.1.7、Table 1.1.8、Table 1.1.9 及び Table 1.1.11

マッチングによらない低下率—各下位尺度

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（表 2.7.3.3-12）。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（$p < 0.0001$）。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。

表 2.7.3.3-12 運動及び言語の各下位尺度：ML/HML 尺度低下率
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期）

	運動尺度			言語尺度		
	190-901 試験	190-201/202 試験	差（901 試験−201/202 試験）	190-901 試験	190-201/202 試験	差（901 試験−201/202 試験）
被験者数	35	21*		30	20*	
平均値（SD）	0.91 (0.483)	0.20 (0.219)	0.71	0.90 (0.476)	0.04 (0.216)	0.86
（SE）			(0.112)			(0.114)
両側 P 値			< 0.0001			< 0.0001
中央値	0.75	0.00		0.88	0.00	
25, 75 パーセンタイル	0.55, 1.32	0.00, 0.40		0.56, 1.24	0.00, 0.00	
最小値, 最大値	0.00, 1.87	0.00, 0.50		0.00, 1.87	-0.35, 0.50	
95%信頼区間	0.75, 1.08	0.10, 0.30	0.52, 0.90	0.72, 1.07	-0.06, 0.14	0.66, 1.06

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。
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、運動及び言語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。差の信頼区間は Satterthwaite 近似法を用いた。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：ISE Table 1.3.3 及び Table 1.3.4

マッチングによらない低下率—MLV/HMLV 尺度

視力尺度を追加した場合についても低下率解析を実施した（表 2.7.3.3-13）。視力尺度の追加により、0〜9 点尺度となった（190-201/202 試験の被験者については MLV、190-901 試験患者については HMLV）。本解析に用いる視力スコアは、190-901 試験評価可能集団の一部の患者で入手不可能であった。HMLV 尺度評価を行うため、190-901 試験の症例数を 42 例とした。

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。

表 2.7.3.3-13 MLV/HMLV 尺度：低下率
（190-201/202 試験：有効性解析対象集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期）

48 週間あたりの低下率	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）	2.18 (1.155)	0.45 (0.537)	1.73	< 0.0001
（SE）			(0.266)	
中央値	2.08	0.40		
25, 75 パーセンタイル	1.38, 2.70	0.00, 0.71		
最小値, 最大値	0.00, 6.53	-0.35, 1.83		
95%信頼区間	1.82, 2.54	0.21, 0.70	1.30, 2.15	

HMLV：ハンブルグ運動・言語・視力、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、MLV：運動・言語・視力、
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、MLV/HMLV 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。差の信頼区間は Satterthwaite 近似法を用いた。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：ISE Table 1.2.1

ML/HML 尺度の変化率解析（表 2.7.3.3-10）では、低下率の平均値は 190-901 試験評価可能集団で 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）。

<u>マッチングによらない低下率—総合 CLN2 尺度</u>

0～12 点総合 CLN2 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。

0～12 点総合 CLN2 尺度の要約統計については 2.7.3.3.2.7 項に示す。

2.7.3.3.2.5 モデル解析—CLN2 評価尺度低下率

ML/HML 低下率の感度解析として、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、ランダムスロープ／切片モデル解析を実施した（表 2.7.3.3-14）。このモデルでは、ベースライン時の年齢及び ML/HML 尺度による調整を行った。

表 2.7.3.3-14 ML/HML 尺度：ランダムスロープ／切片回帰でモデル化した低下率（190-201/202 試験：有効性解析対象集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期）

48 週間あたりの低下率	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*		
スロープ推定（SE）	1.99 (0.109)	0.30 (0.132)	1.68 (0.171)	< 0.0001
95%信頼区間	1.77, 2.20	0.04, 0.56	1.35, 2.02	

HML：ハンブルグ運動・言語、ML：運動・言語、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。
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。
推定と検定は統合ランダム切片／スロープモデルに基づいた。このモデルには、試験期間、ベースライン時年齢、ベースライン ML/HML 尺度、評価時点及び試験-時間交互作用を組み込んだ。このモデルでは、無構造共分散マトリックスを使用した。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：ISE Table 1.1.12

ML/HML 尺度の 48 週間あたりの低下率の平均値（SE）は、190-901 試験患者で 1.99（0.109）点、190-201/202 試験の被験者で 0.30（0.132）点であり、試験間差は 1.68 点であった（$p < 0.0001$）。

MLV/HMLV 低下率について線形回帰モデルを用いて補足的な解析（ISE Table 1.1.11）を行ったところ、上記と同様の結果が示された（試験間差 1.82 点、$p < 0.0001$）。

0〜9 点 MLV/HMLV 尺度を用いて同様のモデル解析を実施した（表 2.7.3.3-15）。MLV/HMLV 尺度の 48 週間あたりの低下率は、190-901 試験患者で 2.11（0.127）点、190-201/202 試験の被験者で 0.45（0.165）点であった。試験間差は 1.65 点であった（$p < 0.0001$）。試験間差の 0〜6 点尺度と 0〜9 点尺度との間の差はわずか 0.03 点であり、ここでも BMN 190 の視力に対する効果が不明であることが示された。

MLV/HMLV 低下率について線形回帰モデルを用いて補足的な解析（ISE Table 1.2.2）を行ったところ、上記と同様の結果が示された（試験間差 1.79 点、$p < 0.0001$）。

表 2.7.3.3-15 MLV/HMLV 尺度：ランダムスロープ／切片回帰でモデル化した低下率（190-201/202 試験：有効性解析対象集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期）

48 週間あたりの低下率	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*		
スロープ推定（SE）	2.11 (0.127)	0.45 (0.165)	1.65 (0.208)	< 0.0001
95%信頼区間	1.86, 2.36	0.13, 0.78	1.24, 2.06	

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、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。
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。
推定と検定は統合ランダム切片／スロープモデルに基づいた。このモデルには、試験期間、ベースライン時年齢、ベースライン ML/HML 尺度、評価時点及び試験-時間交互作用を組み込んだ。このモデルでは、無構造共分散マトリックスを使用した。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：ISE Table 1.2.3

2.7.3.3.2.6 マッチング解析—多対一

1：1 マッチング（190-901 試験患者 1 例を 190-201/202 試験各被験者にマッチングする）を用いた解析については 2.7.3.3.2.3 項及び 2.7.3.3.2.4 項に示した。データ解析を、190-901 試験患者複数例を 190-201/202 試験各被験者にマッチングすることが可能なアルゴリズム（「多対一」マッチングと称する）を用いて行った。多対一マッチングでは、治療被験者と自然経過患者との間のマッチングを以下に基づいて行った。

- ベースライン ML 尺度
- ベースライン ML 尺度＋年齢
- ベースライン ML 尺度＋遺伝子型（遺伝子型の区分は「一般的な対立遺伝子が 2 つ」、「一般的な対立遺伝子がいずれか一方のみ」、「一般的な対立遺伝子がない」とした）

例えば、ベースライン ML 尺度のみを用いてマッチングする場合、ベースライン ML 尺度が 4 点の 190-201/202 試験の被験者 1 例は、ベースライン ML 尺度が同じく 4 点の 190-901 試験評価可能集団患者全例とマッチングするものとした。

多対一マッチングの個別プロット

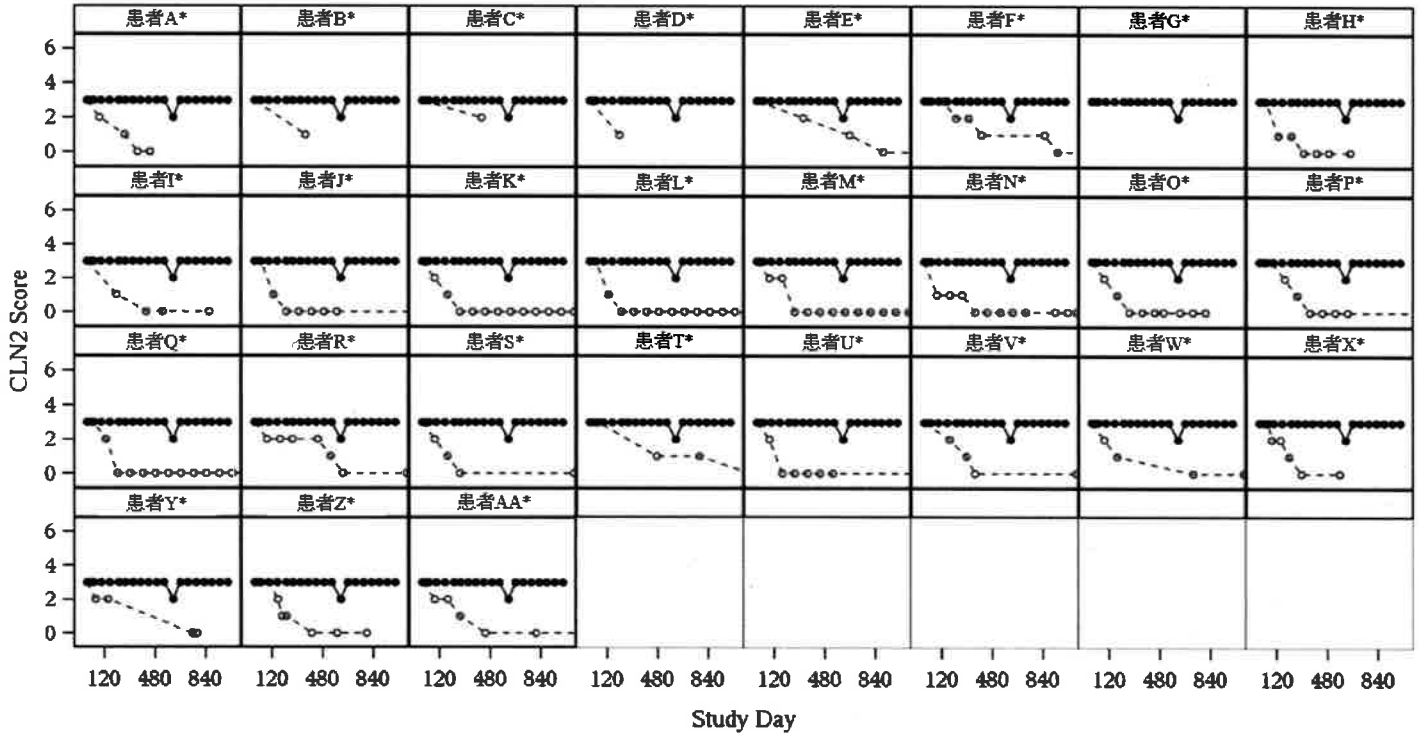
190-201/202 試験の各被験者について、記述的解析をプロットした。ここでは、自然経過患者との各マッチについて個別プロットを示した（ISE Figure 4.1.1）。［ML 尺度＋年齢］及び［ML 尺度＋遺伝子型］マッチングアルゴリズムについて同様にプロットを作成した（それぞれ、ISE Figure 4.1.2 及び ISE Figure 4.1.3）。これらの個別プロットでは、300 mg 投与期全体の ML 尺度を、当該被験者とマッチングした各 190-901 試験患者の HML 尺度と共にプロットした。

ベースラインML/HML 尺度のみをマッチング基準として用いた多対一マッチングプロットのサンプルとして 1 例分を以下に示す（図 2.7.3.3-4）。この例では、190-201/202 試験の被験者番号[redacted]-1001 での ML 尺度の経時的変化を黒色の実線で示し、試験期間中の ML 尺度を黒丸で示す。計 27 個の枠囲みはそれぞれ、被験者番号[redacted]-1001 の300 mg ベースラインML 尺度と等しいHML 尺度を特定の時点で有する190-901 試験患者との各マッチを表す。

マッチングした 27 例の各 190-901 試験患者について、マッチングした HML 尺度が 190-201/202 試験の被験者の 300 mg ベースライン ML 尺度と並ぶように、HML 尺度を時間軸に沿ってずらした。次に、190-901 試験患者の経時的 HML 尺度を 190-201/202 試験の被験者のスコアの上に重ね、マッチングした 27 例の各被験者について低下率を視覚的に比較できるようにした。マッチングした 190-901 試験患者によって、HML 尺度評価データ数に大幅なばらつきがあり、評価データが 190-201/202 試験の被験者とほぼ同数である患者もいれば、1 つないし2 つしかない患者もいた（例えば、マッチングした 190-901 試験患者G* では、HML 尺度評価スコアが1 つしかなく、被験者番号[redacted]- 1001とベースラインでマッチングしているが、それ以外の評価データはない）。

ISE Figure 4.1.1 に示す個別プロット全体を通じて、190-901 試験自然経過患者での低下幅が、マッチングした 190-201/202 試験 BMN 190 投与被験者よりも大きいことが、一貫した傾向として明確に示された。

図 2.7.3.3-4 マッチングした190-901 試験患者のML/HML 尺度プロファイルのサンプル（被験者番号[redacted]-1001）
（ベースラインML/HML 尺度のみでマッチング）
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能集団、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
190-901 試験患者のベースラインでの HML 尺度が 190-201/202 試験の被験者の 300 mg ベースライン ML 尺度と等しい場合、当該の 190-901 試験患者を当該の 190-201/202 試験の被験者とペアにした。当該の 190-901 試験患者の HML 尺度が、190-201/202 試験の被験者の 300 mg ベースライン ML 尺度と重なるように、HML 尺度を時間軸に沿って左右にずらした。190-901 試験のベースライン＝中間点。
出典：ISE Figure 4.1.1

ML 尺度のマッチングプロットに加えて、MLV 尺度についても同じ基準を用いた個別マッチングプロットを作成した。MLV 尺度マッチングの概要を ISE Table 4.2.7 に要約し、ML 尺度、ML 尺度 + 年齢、及び ML 尺度 + 遺伝子型によるマッチングの個別プロットをそれぞれ ISE Figure 4.2.1、ISE Figure 4.2.2 及び ISE Figure 4.2.3 に示す。

多対一マッチング—ML/HML 経時的変化

多対一マッチングペアの個別プロットに加えて、マッチングした 190-901 試験患者グループを 190-201/202 試験の被験者と比較したときの HML 尺度低下の平均値の差についても解析した。

本解析を行うため、表 2.7.3.3-16 では、3 つのマッチング基準それぞれについて、マッチ数を要約する。各マッチで評価データが 2 つ以上ある 190-901 試験患者のみを解析に含めた（評価データが 1 つでは HML 尺度の変化量を算出できないため）。したがって、本解析に含めたマッチ数は、上記の個別被験者プロット（ベースライン評価時点のデータしかない 190-901 試験マッチ患者が含まれる）よりも少なかった。

ベースライン ML/HML 尺度のみでマッチングした場合、各 190-201/202 試験の被験者とマッチングした 190-901 試験患者数の平均値は 26.0 例であった。マッチング条件の厳しいグループでは、各 190-201/202 試験の被験者とマッチングした 190-901 試験患者数の平均値は 6〜9 例程度にまで減少した。ベースライン ML 尺度と年齢によるマッチングでは、190-201/202 試験の被験者 6 例を 190-901 試験患者とマッチングすることができなかった。

各グループで、190-201/202 試験の被験者の成績（ML/HML 尺度のベースラインからの低下に基づく）がマッチングした 190-901 試験患者よりも良好であったペアの割合は 90%を上回っていた。190-201/202 試験の被験者の成績がマッチングした 190-901 試験患者よりも良好又は同程度であった割合は、98%〜99%であった。

190-201/202 試験有効性解析対象集団（21 例）（ISE Table 4.1.8）、及び 190-901 試験で ML 尺度が最初に 6 点未満となった時点を自然経過患者ベースラインとして用いた 190-201/202 試験 ITT 集団（23 例）（ISE Table 4.1.9）に対して同様の多対一マッチング解析を実施した。190-201/202 試験の被験者 1 例あたりのマッチ数、及びペアにした 190-901 試験自然経過患者よりも成績が良好であった 190-201/202 試験の被験者の割合は、3 つのマッチング基準について上述した割合と同様であった。

表 2.7.3.3-16 ML 尺度のベースラインからの変化：マッチングした 190-901 試験患者の要約
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期）

マッチング基準	少なくとも 1 例の自然経過患者とマッチングした被験者数	被験者 1 例あたりのマッチング自然経過患者数（平均値、中央値、範囲）	ML 尺度のベースラインからの変化量の差[a,b]（平均値、中央値、範囲）	本剤投与例が自然経過患者よりも良好であったペアの割合[a,c]（平均値、中央値、範囲）	本剤投与例と自然経過患者とで同じであったペアの割合[a,c]（平均値、中央値、範囲）	本剤投与例が自然経過患者よりも不良であったペアの割合[a,c]（平均値、中央値、範囲）
ベースライン時のスコア	23*	26.0 26.0 (17, 29)	2.4 2.3 (0.0, 5.2)	90.5 96.2 (0.0, 100.0)	8.2 3.8 (0.0, 100.0)	1.3 0.0 (0.0, 7.7)
ベースライン時のスコアと年齢	17	6.3 6.0 (1, 13)	2.5 2.6 (0.0, 5.3)	92.5 100.0 (0.0, 100.0)	7.1 0.0 (0.0, 100.0)	0.5 0.0 (0.0, 7.7)
ベースライン時のスコアと CLN2 変異	23*	9.4 7.0 (2, 18)	2.2 2.5 (0.0, 5.0)	90.1 100.0 (0.0, 100.0)	8.3 0.0 (0.0, 100.0)	1.6 0.0 (0.0, 16.7)

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
190-901 試験のベースラインは、最初の 6 点未満の連続 ML 尺度の中間点とした。
この表では、評価データが 1 つしかない 190-901 試験マッチ患者を除外した（評価データが 1 つでは変化量を算出できないため）。
a: 各被験者について、最終評価時での ML/HML 尺度のベースラインからの変化量を算出した。190-201/202 試験の被験者とマッチングした各 190-901 試験患者については、当該被験者の最終評価時又は最終評価前の評価時での ML/HML 尺度のベースラインからの変化量を算出した。
b: この評価項目は、190-201/202 試験の被験者のベースラインからの変化量と、当該被験者とマッチングした 190-901 試験患者のベースラインからの変化量の平均値との間の差を要約した。差が正の値であれば、190-201/202 試験の被験者の転帰が、マッチングした 190-901 試験患者と比べて良好であったことを示す。
c: この評価項目は、190-201/202 試験の被験者の転帰が、当該被験者とマッチングした 190-901 試験患者よりも良好であった（又は同じであった、又は不良であった）ペアの割合を要約した。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：ISE Table 4.1.7

治療被験者と自然経過患者との間の多対一マッチングを表すもう一つの方法として、バブルプロットを作成した（図 2.7.3.3-5）。このプロットでは、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 2.7.3.3-5）を例とすると（本被験者の個別マッチングプロットは上記参照）、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 とマッチングした自然経過患者は上述のとおり27 例であったが、経時的変化を示すことを目的とするバブルプロットでは評価データが 1 つしかないマッチ患者を除外した。 そのため、バブルプロットでは、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 300 mg BMN 190 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。

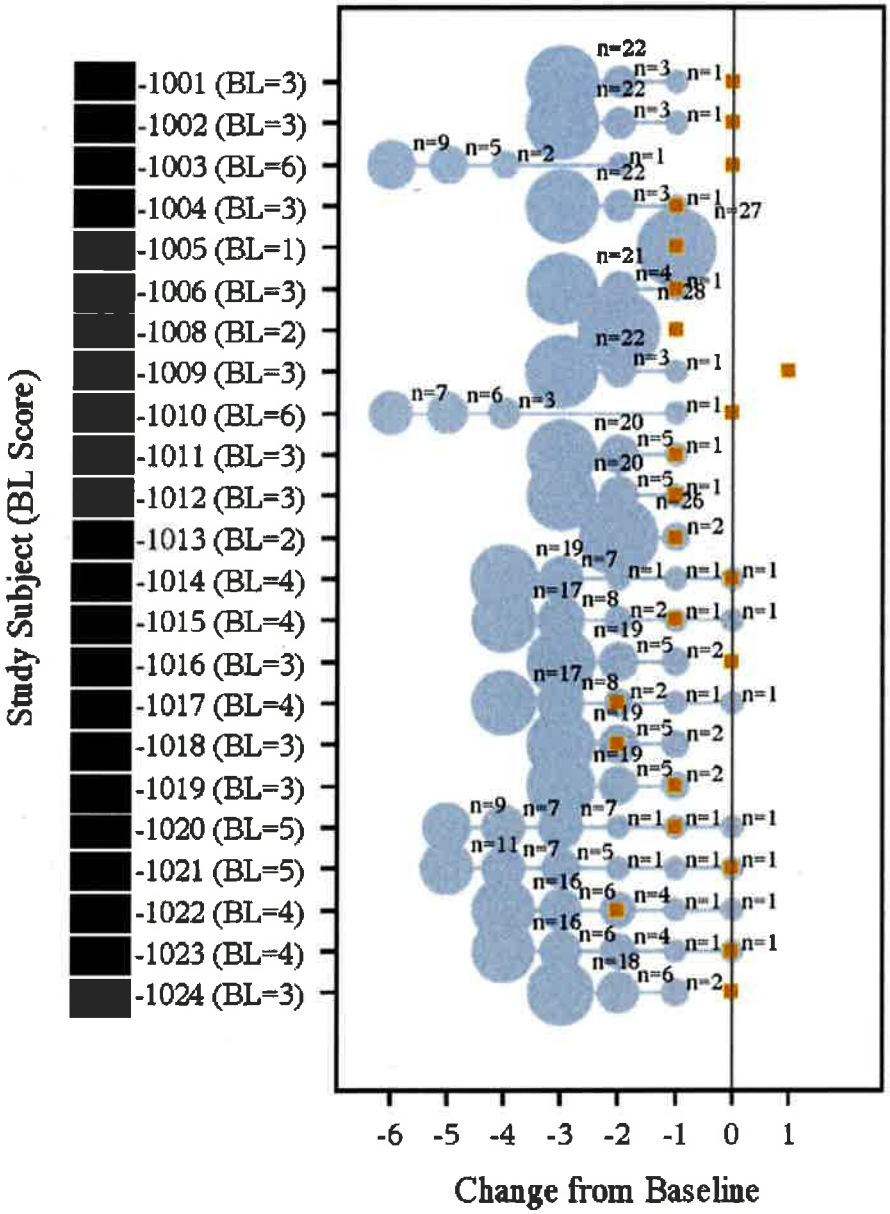
- マッチ患者 0 例で、HML 尺度が 3 点のまま（治療被験者と成績が同じ）
- マッチ患者 1 例で、成績が治療被験者よりも 1 点不良（3 点から 2 点に低下）
- マッチ患者 3 例で、成績が治療被験者よりも 2 点不良（3 点から 1 点に低下）
- マッチ患者 22 例で、成績が治療被験者よりも 3 点不良（3 点から 0 点に低下）

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。

図 2.7.3.3-5 ML 尺度の 300 mg ベースラインからの変化
—マッチングした 190-901 試験患者との比較—
（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：評価可能集団、300 mg 投与期）



BL：ベースライン、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

マッチングアルゴリズムの条件の組み合わせを変えて、治療被験者を自然経過患者とマッチングさせた後、同様のバブルプロットを作成した。ベースライン ML 尺度と年齢によるマッチングのプロットを ISE Figure 4.1.5 に、ベースライン ML 尺度と遺伝子型によるマッチングのプロットを ISE Figure 4.1.6 に示した。

MLV 尺度のバブルプロットをマッチングアルゴリズム別に ISE Figure 4.2.4（ベースライン ML 尺度によるマッチング）、ISE Figure 4.2.5（ベースライン ML 尺度＋年齢によるマッチング）及び ISE Figure 4.2.6（ベースライン ML 尺度＋遺伝子型によるマッチング）に示した。

2.7.3.3.2.7 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 試験の被験者について、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、上述した方法（最初に 6 点未満のスコアに進行したときの、そのスコアを維持した一連の評価データの始点と終点の中間点をベースラインとする、又は始点をベースラインとする）を用いて算出した。なお、各時点での患者数／被験者数は異なることがあるが、これはその時点での CLN2 評価尺度が入手可能か否かによるものである。

2.7.3.3.2.4 項に記載した低下率解析とは異なり、この要約では正の値が臨床状態の改善を、負の値が臨床状態の悪化を示す。

評価時点別解析：ML/HML 尺度

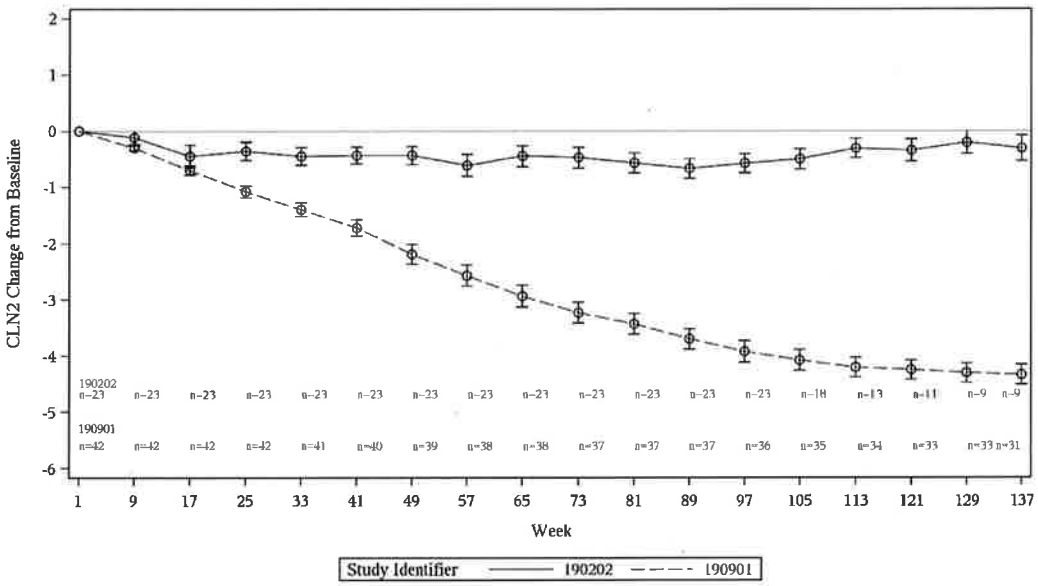
190-901 試験患者及び 190-201/202 試験の被験者での、ML/HML 尺度の経時的変化を図 2.7.3.3-6 に示す。ベースラインでは、190-901 試験患者の HML 尺度（平均値 ± SD、以下同様）は 4.5 ± 0.77 点であり、190-201/202 試験の被験者の ML 尺度は 3.5 ± 1.20 点であった（表 2.7.3.3-17）。190-901 試験患者のベースライン時年齢は、190-201/202 試験の被験者よりも低かった。これは、ベースラインが、ML/HML 尺度が最初に 6 点未満となった時点に基づいていたこと、及び 190-901 試験患者では 190-201 試験の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上述のとおり概ね直線的であると考えられるため（2.7.3.2.4 項の 190-901 試験補遺報告を参照）、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 2.7.3.3-6 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の平

均値が 48 週間あたり 2.12 点［表 2.7.3.3-10］）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 試験評価可能集団の低下率は−3.2 ± 1.15 点に増加したのに対し、190-201/202 試験集団での低下率は、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 試験治療被験者（−0.6 ± 0.80 点）の結果には差が示された。

図 2.7.3.3-6 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：評価可能集団、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 試験のベースライン＝中間点。
エラーバーは平均値の SE を示す。
出典：ISE Figure 2.1.4

表 2.7.3.3-17 週別の ML/HML 尺度
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期）（1/2）

ML 尺度	190-901 試験	190-201/202 試験
ベースライン		
被験者数	42	23*
平均値（SD）	4.5 (0.77)	3.5 (1.20)
中央値	5.0	3.0
最小値, 最大値	2.0, 5.0	1.0, 6.0
25 週時		
被験者数	42	23*
平均値（SD）	3.4 (0.95)	3.1 (1.34)
中央値	3.2	3.0
最小値, 最大値	1.0, 5.0	1.0, 6.0
25 週時でのベースライン[a]からの変化		
被験者数	42	23*
平均値（SD）	-1.1 (0.70)	-0.4 (0.78)
中央値	-0.9	0.0
最小値, 最大値	-2.7, 0.0	-3.0, 1.0
49 週時		
被験者数	39	23*
平均値（SD）	2.3 (1.11)	3.0 (1.33)
中央値	2.2	3.0
最小値, 最大値	0.0, 4.5	1.0, 6.0
49 週時でのベースライン[a]からの変化		
被験者数	39	23*
平均値（SD）	-2.2 (1.09)	-0.4 (0.79)
中央値	-2.3	0.0
最小値, 最大値	-4.5, -0.1	-2.0, 1.0
73 週時		
被験者数	37	23*
平均値（SD）	1.4 (1.02)	3.0 (1.41)
中央値	1.5	3.0
最小値, 最大値	0.0, 4.0	1.0, 6.0
73 週時でのベースライン[a]からの変化		
被験者数	37	23*
平均値（SD）	-3.2 (1.15)	-0.5 (0.89)
中央値	-3.0	0.0
最小値, 最大値	-5.0, -1.0	-2.0, 1.0
97 週時		
被験者数	36	23*
平均値（SD）	0.7 (0.91)	2.9 (1.53)
中央値	0.4	3.0
最小値, 最大値	0.0, 4.0	2.0, 6.0

表 2.7.3.3-17 週別の ML/HML 尺度
（190-201/202 試験：ITT 集団、190-901 試験：評価可能集団、300 mg 投与期）（2/2）

ML 尺度	190-901 試験	190-201/202 試験
97 週時でのベースライン[a]からの変化		
被験者数	36	23*
平均値（SD）	-3.9 (1.13)	-0.6 (0.80)
中央値	-4.0	-0.8
最小値, 最大値	-5.0, -1.0	-2.0, 1.0

HML：ハンプルグ運動・言語、ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、SD：標準偏差
方法：内挿による推定
[a] 190-202 試験のベースラインは、300 mg 初回投与前の直近の評価と定義した。190-901 試験のベースラインは、最初の 6 点未満のスコアの中間点とした。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：ISE Table 2.1.1

190-201/202 試験集団、190-901 試験のベースライン定義、又は推定方法を変えて追加解析を実施した。

- 190-901 試験のベースラインを、最初の 6 点未満の ML 尺度とした（ISE Table 2.1.1a）
- ウィンドウイングによる推定（ISE Table 2.1.2）
- 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 試験の被験者 2 例を除外した解析集団（21 例）（ISE Table 2.1.3）

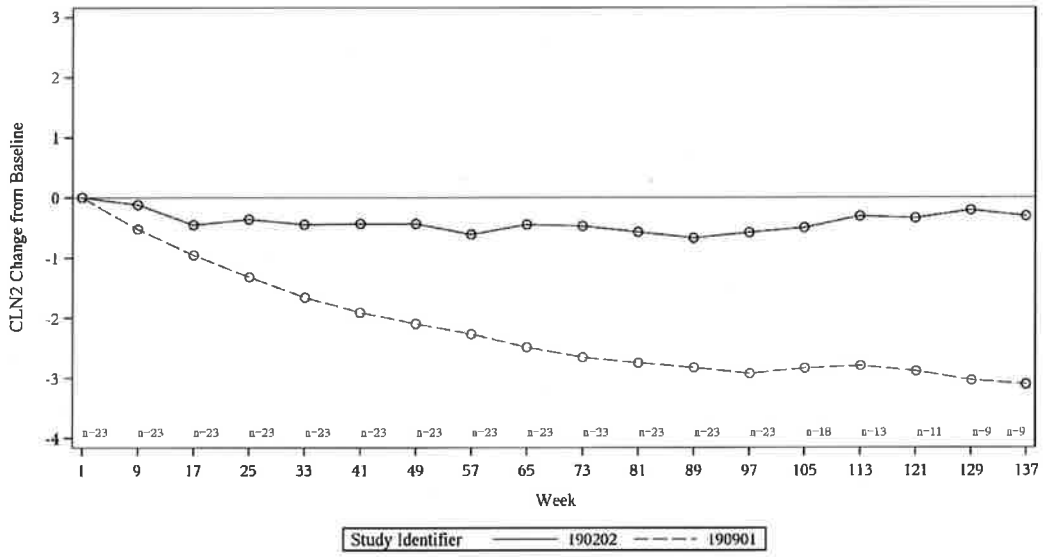
これらの解析では、主要解析と同様な結果が得られ、主要解析を裏付けるものであった。

評価時点別解析：ML/HML 尺度—多対一マッチング

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。

図 2.7.3.3-7 は、マッチングした 190-901 試験患者及び 190-201/202 試験 300 mg 投与期 ITT 集団での、週別のベースラインからの変化量の平均値を示す。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。

図 2.7.3.3-7 ML/HML 尺度：週別のベースラインからの変化量の平均値
—マッチングした 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：評価可能集団、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

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。

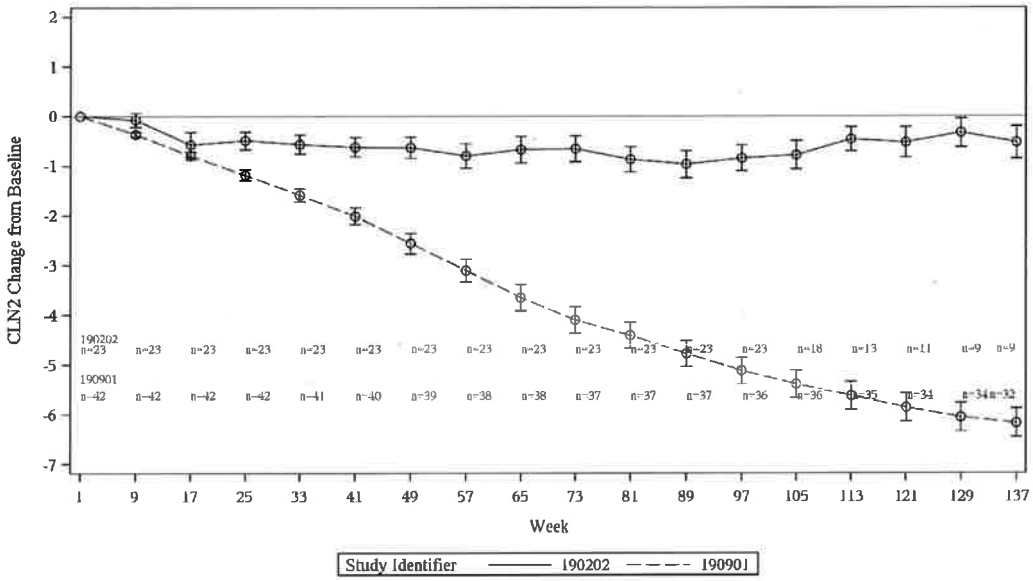
評価時点別解析：MLV/HMLV 尺度

図 2.7.3.3-8 は、0～9 点 MLV/HMLV 尺度の経時的変化を示す。ベースラインでは、190-901 試験患者の HMLV 尺度（平均値 ± SD、以下同様）は 7.2 ± 1.12 点であり、190-201/202 試験被験者の MLV 尺度は 6.3 ± 1.34 点であった（ISE Table 2.2.1）。48 週間後では、190-901 試験患者でのベースラインからの低下は−2.6 ± 1.29 点であった。一方で、190-201/202 試験被験者での低下はわずか−0.6 ± 1.03 点であった。72 週間後では、評価データ数が少ないが（190-901 試験で 37 例）、190-901 試験患者での低下は−4.1 ± 1.61 点に増加した一方で、190-201/202 試験被験者での低下は−0.7 ± 1.26 であった。最後に、96 週間後では、190-901 試験患者での低下は−5.1 ± 1.61 点（36 例）であり、190-201/202 試験被験者での低下は−0.8 ± 1.23 点であった。

190-901 試験患者では、視力尺度の追加により、上述の ML/HML 尺度の結果と比較して、スコア低下の平均値が 48 週間後で 0.5 点、72 週間後で 1.4 点、96 週間後で 2.2 点の増加となった。

190-201/202 試験被験者では、視力尺度の追加により、スコア低下の平均値が 48 週間後で 0.2 点の増加となったが、72 週間後及び 96 週間後ではさらなる効果は得られなかった（すなわち、一貫して 0.2 点の差を維持した）。

図 2.7.3.3-8 MLV/HMLV 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：評価可能集団、300 mg 投与期）



CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、HMLV：ハンブルグ運動・言語・視力、ITT：intent-to-treat、MLV：運動・言語・視力、SE：標準誤差
方法：内挿による推定。190-901 試験のベースライン＝中間点。
エラーバーは平均値の SE を示す。
出典：ISE Figure 2.2.6

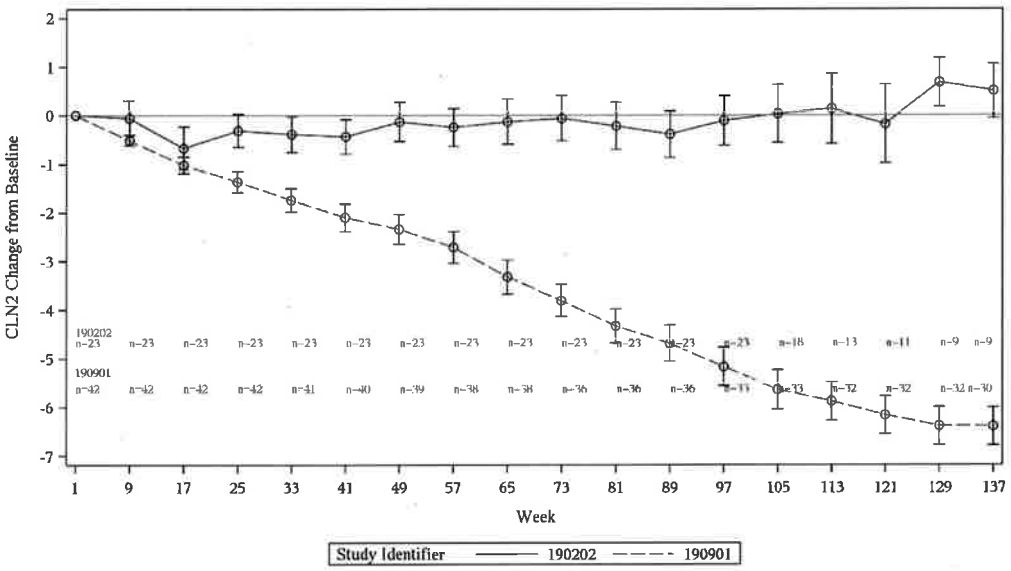
評価時点別解析：総合 CLN2 尺度

0～12 点総合 CLN2 尺度の経時的変化を図 2.7.3.3-9 に示す（本解析では、0～3 点痙攣発作尺度が追加されている）。

ベースラインでは、190-901 試験患者の総合ハンブルグ尺度（平均値 ± SD、以下同様）は 9.3 ± 1.80 点であり、190-201/202 試験被験者の改良 CLN2 臨床評価尺度は 8.0 ± 1.83 点であった（ISE Table 2.3.1）。48 週間後では、190-901 試験患者（39 例）でのベースラインからの低下は−2.3 ± 1.89 点であった。一方で、190-201/202 試験被験者での低下はわずか−0.1 ± 1.93 点であった。72 週間後では、190-901 試験患者（36 例）での低下は−3.8 ± 1.96 点に増加した一方で、190-201/202 試験被験者での低下は−0.1 ± 2.19 点であった。最終的に、96 週間後では、190-901 試験患者（33 例）での低下は−5.2 ± 2.27 点に跳ね上がり、190-201/202 試験被験者での低下は−0.1 ± 2.46 点にとどまった。

190-901 試験患者では、痙攣発作尺度の追加で 0～12 点総合 CLN2 尺度とすることにより、上述の MLV 尺度の結果と比較して、スコア低下の平均値が 48 週間後及び 72 週間後で 0.3 点低下し、96 週間後での低下は−0.1 点に増加した。190-201/202 試験被験者では、痙攣発作尺度の追加により、スコア低下の平均値が 48 週間後で 0.5 点、72 週間後で 0.6 点、96 週間後で 0.7 点の低下となった。190-201/202 試験被験者では臨床試験に参加した結果として臨床評価を頻繁に実施したため、抗痙攣薬レジメンの最適化が行われた可能性があり、これが総合 CLN2 尺度の結果に偏りをもたらした可能性がある。

図 2.7.3.3-9 総合 CLN2 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：評価可能集団、300 mg 投与期）



CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、ITT：intent-to-treat、SE：標準誤差
方法：内挿による推定。190-901 試験のベースライン＝中間点。
エラーバーは平均値の SE を示す。
出典：ISE Figure 2.3.6

0～6 点尺度、0～9 点尺度及び 0～12 点尺度の結果を表 2.7.3.3-18 に示した。

表 2.7.3.3-18 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

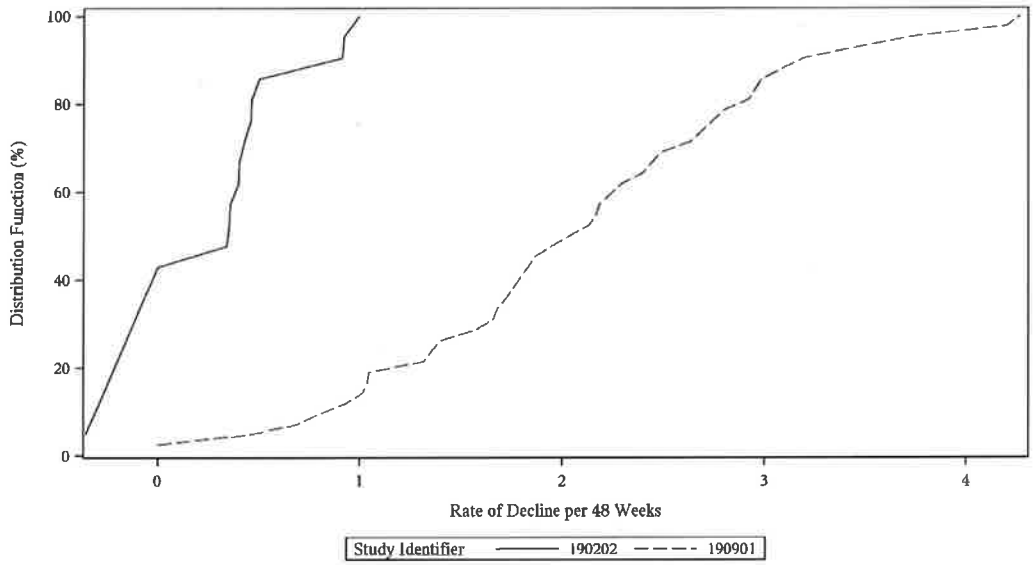
	ML/HML 尺度（0～6 点）		MLV/HMLV 尺度（0～9 点）		総合 CLN2 尺度（0～12 点）	
	190-901 試験	190-201/202 試験	190-901 試験	190-201/202 試験	190-901 試験	190-201/202 試験
ベースライン						
被験者数	42	23*	42	23*	42	23*
平均値（SD）	4.5 (0.77)	3.5 (1.20)	7.2 (1.12)	6.3 (1.34)	9.3 (1.80)	8.0 (1.83)
49 週時						
被験者数	39	23*	39	23*	39	23*
平均値（SD）	2.3 (1.11)	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)
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)
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

2.7.3.3.2.8 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 試験評価可能集団について ML/HML 尺度低下率の分布を評価した。このプロットでは、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 2.7.3.3-10）。

図 2.7.3.3-10 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

2.7.3.3.2.9 結論

190-901 試験補遺解析の評価可能自然経過集団と 14 日間隔 BMN 190 300 mg 投与を受けた 190-201/202 試験集団を比較したいずれの解析でも、治療被験者において明確かつ統計学的に有意な結果を示した。レスポンダー解析、疾患進行推定速度解析、不可逆的低下までの時間解析、及び単純なベースラインからの変化解析では、いずれも同様な結果が得られ、治療集団の疾患進行が無治療対照と比べて抑制されることが裏付けられた。日本人被験者の結果は、ITT 集団全体での結果と同様であった。

解析対象集団、解析方法、自然経過患者と治療被験者とのマッチング基準、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、上記の結果の頑健性が確認された。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、いずれの解析も主要解析を裏付けるものであった。

BMN 190 の治療効果は持続的であることが示され、48～97 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、自然経過集団では臨床的機能低下がほぼ一様に進行した。持続的な治療効果は総合 CLN2 尺度（運動、言語、視力、痙攣発作）でも認められた。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。

以上をまとめると、個々の試験では、14 日間隔 BMN 190 300 mg 投与により、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。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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。また、上述の ISE 解析では、遺伝子型を因子としたものを含め、複数のマッチングアルゴリズムが検討された。

Cox 比例ハザードモデル解析などで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。

190-201/202 試験の ML 尺度の結果について治験実施施設別の解析を実施した（表 2.7.3.3-19）。施設が低下率に及ぼす影響の解析では、ML 尺度低下率の平均値にある程度のばらつきが認められた（全体：0.29 点、範囲：0.24～0.38 点）。いずれの施設でも、ML 尺度低下率の平均値は、無治療の自然経過患者で予測された低下率である 2.0 点よりも良好であった。施設毎のばらつきと、MRI 脳容量との間に関連は認められなかった。

表 2.7.3.3-19 ML 尺度：施設別の低下率
（190-201/202 試験：有効性解析対象集団、300 mg 投与期）

低下率 (点/48 週)	Schulz 施設 (N = 10*)	Specchio 施設 (N = 6)	de los Reyes 施設 (N = 3)	Gissen 施設 (N = 2)	全体 (N = 21*)
被験者数	10*	6	3	2	21*
平均値（SD）	0.24 (0.346)	0.38 (0.343)	0.33 (0.576)	0.25 (0.354)	0.29 (0.356)
中央値	0.35	0.44	0.00	0.25	0.35
最小値, 最大値	-0.35, 0.92	0.00, 0.91	0.00, 1.00	0.00, 0.50	-0.35, 1.00

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。
被験者の 48 週間あたり低下率を「(ベースラインでの ML 尺度 – 最終評価時の ML 尺度)/(48 週間単位での時間経過)」に推定した。
検定した仮説は「帰無仮説 H_0：48 週間あたり低下率が 2.0 点以上である」、「対立仮説 H_1：48 週間あたり低下率が 2.0 点未満である」であった。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 11.4.3.3.1

2.7.3.2.2.3 項で説明したように、日本人患者での結果はITT集団全体での結果と同様であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

190-201試験で計画された用量は14日間隔30、100及び300 mgであった。この推奨用量はトリペプチジルペプチダーゼ1(TPP1)欠損ダックスフンドを用いた試験(Vuillemenot et al. 2011)での用量を基に設定された。機能的改善及び寿命延長を含む薬理作用は、4 mg及び16 mgの用量で投与したTPP1欠損ダックスフンドで確実に認められた。ヒト換算用量は、CSF量による方法と脳重量による方法に基づいて算出した。CSF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。そのため換算係数は、ダックスフンドのCSF量である12.5 mLに対し8倍とされた。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)。ヒト成人の脳重量が1400 gであるとした場合、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。そのため換算係数は、ダックスフンドの平均的な脳重量である50 gに対し20倍とされた。脳組織内のTPP1活性は、中枢神経系でのライソゾーム蓄積物質とより近位で関係するため、ヒトでの治療用量の予測には、CSF量による換算係数よりも脳重量による換算係数が適していると判断された。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、ヒトに換算すると320 mgであった。そのため、開始用量である30 mgは、非臨床試験におけるNOAELのヒト換算用量を比較すると10分の1以下であった。

非臨床及び臨床プログラムにおける14日間隔脳室内投与レジメンは安全及び有効であった。これは、サル中枢神経系組織でのBMN 190半減期が3～15日間(0190-09-071試験)、及び上述したようにライソゾーム内半減期が11.5日間であることより支持された(Lin et al. 2001)。

190-201試験では、治療効果の有無による解析(レスポンダー解析)の結果、48週間のBMN 190 300 mg投与によりML尺度が統計学的に有意に遅延することが示された。190-202試験では、BMN 190 300 mg継続投与により、被験者の安全性及び忍容性に影響することなく治療効果が持続することが示された。これは、推奨用量である14日間隔300 mgをよりいっそう支持するものであった。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

慢性かつ進行性の遺伝疾患を有するこの被験者集団では、生涯にわたる治療を要すると考えられるため、長期曝露による影響を検討することが重要である。計28例がいずれかの用量のBMN 190投与を受け、治療期間の範囲は0.1～161.0週間であった(本申請のデータカットオフ時点[190-202試験及び190-203試験では2016年11月1日])。また、データカットオフ時点では、当該被験者中23例で、推奨用量(14日間隔300 mg)の投与期間が96週間を超えていた。

ML 尺度、MRI パラメータ及び QOL 評価の改善が持続的であることから、慢性かつ進行性の病的状態で早期に死亡にいたる CLN2 患者に対し、BMN 190 治療が持続的なベネフィットをもたらすことが示唆された。CLN2 患者で広く観察された、また 190-901 試験補遺解析で検討した疾患進行推定速度は、BMN 190 治療被験者では明らかに遅くなる結果であった。

2.7.3.6 付録

該当なし

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）

2.7.4　臨床的安全性

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 7
2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の解析対象集団 9
2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の評価方法 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 15
2.7.4.1.3.1 被験者の人口統計学的特性 15
2.7.4.1.3.2 病歴 17
2.7.4.1.3.3 CLN2 重症度 18
2.7.4.1.3.4 薬剤の併用 18
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 20
2.7.4.2.1.2 死亡 26
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 26
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 35
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 46
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 46
2.7.4.3 臨床検査値の評価 47
2.7.4.3.1 各臨床検査項目の評価 47
2.7.4.3.1.1 臨床検査値の経時的変化 47
2.7.4.3.1.2 臨床的に問題となる個別の異常値 50
2.7.4.3.2 免疫原性 50
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 50
2.7.4.4.1 バイタルサイン、身体的所見 50
2.7.4.4.2 安全性に関連する他の観察項目 51
2.7.4.4.2.1 ECG 51
2.7.4.4.2.2 脳電図 51
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 52
2.7.4.5.1 内因性要因 52
2.7.4.5.1.1 年齢別の有害事象発現率 52
2.7.4.5.1.2 性別の有害事象発現率 53
2.7.4.5.1.3 人種・民族別の有害事象発現率 54
2.7.4.5.2 外因性要因 55
2.7.4.5.2.1 実施国別の有害事象発現率 55

2.7.4.5.3 薬物相互作用....56
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用....56
2.7.4.5.5 過量投与....56
2.7.4.5.6 薬物乱用....56
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象....57
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....57
2.7.4.6 市販後データ....57
2.7.4.6.1 市販後副作用....57
2.7.4.6.2 特に注目すべき市販後有害事象....58
2.7.4.6.3 結論及びアクション....61
2.7.4.7 付録....62
2.7.4.7.1 髄膜炎のための検索語....62
2.7.4.7.2 有害事象の要約表....64

表目次

表 2.7.4.1-1 臨床試験の概要....8
表 2.7.4.1-2 CTCAE グレード判定基準....10
表 2.7.4.1-3 BMN 190 曝露状況（190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団）....15
表 2.7.4.1-4 人口統計学的特性（190-201/202 試験及び 190-203 試験：登録集団）....16
表 2.7.4.1-5 SOC 及び PT 別の被験者病歴（190-201 試験で 15%以上、190-203 試験で 2 例以上）（190-201 試験及び 190-203 試験：登録集団）....17
表 2.7.4.2-1 有害事象の要約（190-201/202 試験及び 190-203 試験: 安全性解析対象集団、全投与期）....20
表 2.7.4.2-2 SOC 及び PT 別の比較的よく見られた有害事象（190-201/202 試験で 発現率 20%以上、190-203 試験で発現例数 2 例以上） （190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）....21
表 2.7.4.2-3 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（190-201/202 試験で 発現例数 2 例以上）（190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）....23
表 2.7.4.2-4 治験依頼者の評価に基づく副作用（190-201/202 試験:安全性解析対象集団、全投与期）....24
表 2.7.4.2-5 SOC 及び PT 別の CTCAE グレード 3 以上の有害事象 （190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）....25
表 2.7.4.2-6 PT 別の重篤な有害事象（190-201/202 試験及び 190-203 試験 ：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）....27

表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象の一覧（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/5） 29
表 2.7.4.2-8 重篤な有害事象の一覧（190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 34
表 2.7.4.2-9 PT 別の治験薬の投与中断に至った有害事象 （190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 35
表 2.7.4.2-10 治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2） 36
表 2.7.4.2-11 SOC 及び PT 別の過敏症事象 （190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 39
表 2.7.4.2-12 SOC 及び PT 別の治験薬と時間的関連のある有害事象（190-201/201 試験又は 190-203 試験で発現例数 2 例以上） （190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2） 41
表 2.7.4.2-13 SOC 及び PT 別の医療機器と関連のある有害事象 （190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 44
表 2.7.4.5-1 年齢別の有害事象の要約（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2） 52
表 2.7.4.5-2 性別の有害事象の要約（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 54
表 2.7.4.5-3 実施国別の有害事象の要約（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2） 55
表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別の有害事象（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 64
表 2.7.4.7-2 SOC 及び PT 別の有害事象（190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 71
表 2.7.4.7-3 SOC、PT、及び期間別の有害事象（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 72
表 2.7.4.7-4 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象 （190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 82
表 2.7.4.7-5 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象 （190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 84
表 2.7.4.7-6 SOC、PT、及び期間別の治験薬と関連のある有害事象（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 85
表 2.7.4.7-7 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の有害事象 （190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 88
表 2.7.4.7-8 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の有害事象 （190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 95
表 2.7.4.7-9 SOC、PT、及び期間別の過敏症事象（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 96

表 2.7.4.7-10 SOC 及び PT 別の治験薬と時間的関連のある有害事象 (190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期) 97
表 2.7.4.7-11 SOC 及び PT 別の治験薬と時間的関連のある有害事象 (190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期) 101
表 2.7.4.7-12 SOC、PT、及び期間別の医療機器と関連のある有害事象 (190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期) 102
表 2.7.4.7-13 SOC 別の有害事象 (190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期) 104
表 2.7.4.7-14 SOC 別の有害事象 (190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期) 105
表 2.7.4.7-15 SOC、PT、及び年齢別の有害事象 (190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期) 106
表 2.7.4.7-16 SOC、PT、及び性別の有害事象 (190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期) 113
表 2.7.4.7-17 SOC、PT、及び実施国別の有害事象 (190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期) 120

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）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
BMN 190	cerliponase alfa	セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
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
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
ECG	electrocardiogram	心電図
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
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
LLT	lower level term	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
ML	motor – language	運動・言語
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NA	not applicable	該当せず
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PT	preferred term	基本語
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardised 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

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

本臨床的安全性の概要は、セロイドリポフスチン症2型（CLN2）患者を対象にセルリポナーゼアルファ（遺伝子組換え）（BMN 190）を14日間隔で投与した臨床試験（完了1試験、継続中2試験）から得られた安全性の結果に基づき作成した。3試験の内訳は以下のとおりである。

- 第1/2相試験（190-201試験、完了）：試験完了日（2015年11月30日）までに得られた本試験のすべての安全性データを含む
- 第1/2相継続投与試験（190-202試験、継続中）：データカットオフ日（2016年11月1日）までに得られた安全性データを含む
- 第2相試験（190-203試験、継続中）：データカットオフ日（2016年11月1日）までに得られた安全性データを含む

上記の3試験は、いずれも国際共同、多施設共同、非盲検試験であり、190-201試験及びその継続試験である190-202試験には、1例の日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）が含まれた。BMN 190の安全性プロファイルは、190-201試験、190-202試験、及び190-203試験を評価資料とし、190-201試験については試験完了日（2015年11月30日）まで、進行中の190-202試験及び190-203試験についてはデータカットオフ日（2016年11月1日）までに得られたすべてのデータを用いて評価した。

上記3試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1 臨床試験の概要

試験番号 試験の相 実施国 （評価／参考）	試験 デザイン	治験薬 投与方法	被験者数： 登録／治療／完了	対象被験者	投与期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
190-201 第 1/2 相 ドイツ、英国、米国、イタリア （評価）	非盲検、用量漸増	BMN 190 を 14 日間隔で脳室内投与。投与時間は約 4 時間 用量漸増期：BMN 190 30 mg、100 mg、及び／又は 300 mg を各用量 4 週間以上（2 回以上）投与 固定用量投与期：BMN 190 300 mg を 48 週間投与	登録：24 例* 治療：24 例*[a] 完了：23 例*	3～15 歳の CLN2 患者	用量漸増期：各用量 4 週間以上（4～22 週間） 固定用量投与期：48 週間	完了 完全な報告書 5.3.5.2.1
190-202 第 1/2 相 ドイツ、英国、米国、イタリア （評価）	非盲検、継続投与	BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与。投与時間は約 4 時間	登録：23 例* 治療：23 例*[a, b]	190-201 試験を完了した CLN2 患者	最長 239 週間	進行中 中間報告 5.3.5.2.2
190-203 第 2 相 ドイツ、米国 （評価）	非盲検	BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与。投与時間は約 4 時間[c]	データカットオフ時点（2016 年 11 月 1 日）では 4 例が登録され、BMN 190 の投与を受けた。	CLN2 と確定診断され、190-201 試験に登録された兄弟姉妹が 1 名以上いる 1 歳以上の患者[c]	96 週間[c]	進行中 中間報告 5.3.5.2.3

CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、ML：運動・言語
a：190-201 試験に登録された全 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、各項目を以下のとおり変更した。
対象被験者：対象の年齢を生後～18 歳未満とし、190-201 試験に登録された兄弟姉妹が 1 名以上いる患者との条件を撤廃した。
対象被験者数：10 例以上に引き上げた。
投与方法：投与量を年齢別に設定した（6 箇月未満 100 mg、6 箇月以上 1 歳未満 150 mg、1 歳以上 2 歳未満 200 mg［最初の 4 回］、300 mg［5 回以降］、2 歳以上 300 mg）。
投与期間：144 週間に延長した。
*日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書、190-202 試験総括報告書、190-203 試験総括報告書及び 190-203 試験治験実施計画書改訂 4

本臨床的安全性の概要では、190-201 試験及び 190-202 試験から得られた安全性情報は統合して解析し、190-203 試験の結果は個別に解析した。上記 3 試験の安全性に関する詳細は、2.7.6 項の個々の試験のまとめ、並びに 5.3.5 項に添付した 190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験の各試験総括報告書に示す。190-201 試験及び 190-202 試験の結果を含めた統合解析結果は、5.3.5 項に添付した 190-202 試験の試験総括報告書のデータ出力として提供する。すなわち、190-201 試験の試験総括報告書には 190-201 試験の安全性データのみが記載されているが、190-202 試験の試験総括報告書には 190-201 試験及び 190-202 試験の全期間の安全性データが含まれる。

各試験デザインの詳細は 5.2 項の臨床試験一覧表及び 2.7.6 項「個々の試験のまとめ」に示す。

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の解析対象集団

本臨床的安全性の概要では、安全性解析対象集団を用いて解析した。安全性解析対象集団は、BMN 190 投与の有無にかかわらず、脳室アクセスデバイス植込み手術が施行されたすべての被験者とした。

190-201/202 試験の統合解析には、190-201 試験に登録された全 24 例（日本人 1 例を含む）を安全性解析対象集団として評価した。190-201 試験では、全 24 例が BMN 190 を少なくとも 1 回投与され、そのうち 23 例が 190-202 試験で BMN 190 を少なくとも 1 回投与された。

190-203 試験では、データカットオフ日までに BMN 190 を少なくとも 1 回投与された 4 例を安全性解析対象集団として評価した。190-203 試験には、日本人被験者は含まれなかった。

190-201/202 試験の結果はまとめて提示し、190-203 試験の結果は個別に提示した。

2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の評価方法

2.7.4.1.1.3.1 有害事象

2.7.4.1.1.3.1.1 定義

本臨床的安全性の概要では、BMN 190 臨床開発プログラムの一環として実施された臨床試験から得られた試験治療下で発現した有害事象の包括的な解析結果を示した。有害事象の定義は、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医療上のあらゆる好ましくない徴候、症状、疾患、障害、又は損傷とした。スクリーニング時に各被験者から収集した病歴（スクリーニング時の理学的検査で得られた臨床的に意味のある異常［治験担当医師の判断］を含む）に関連する事象は、スクリーニング時と比較してその特性、頻度又は重症度に変化がない場合は、有害事象としなかった。

2.7.4.1.1.3.1.2 重症度

有害事象の重症度は、有害事象共通用語基準（CTCAE）Version 4 を使用し、治験担当医師が評価した。CTCAE 用語に合致しない有害事象の場合は、以下の表 2.7.4.1-2 に示す CTCAE Version 4 の全般的なグレード判定基準に基づき判定した。

表 2.7.4.1-2 CTCAE グレード判定基準

グレード	定義
1	軽症：症状がない又は軽度の症状がある。臨床所見又は検査所見のみ。治療を要さない
2	中等症：最小限／局所的／非侵襲的治療を要する。年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限[a]
3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない。入院または入院期間の延長を要する。活動不能／動作不能。身の回りの日常生活動作の制限[b]
4	生命を脅かす。緊急処置を要する[c]
5	有害事象による死亡

a：身の回り以外の日常生活動作とは食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。
b：身の回りの日常生活動作とは入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。
c：グレード 4 及び 5 の有害事象は、すべて重篤な有害事象として報告した。グレード 3 の有害事象は、2.7.4.1.1.3.1.4 項に示す重篤な有害事象の基準に 1 つ以上該当する場合に、重篤な有害事象として報告した。

2.7.4.1.1.3.1.3 治験薬と関連のある有害事象の定義

治験薬と関連のある有害事象とは、BMN 190 投与との時間的関連が妥当であり、BMN 190 投与によって発現したと考えるのが妥当な有害事象と定義した。

2.7.4.1.1.3.1.4 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、医薬品が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下の 1 つ以上に該当する場合と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
    - 注記：その事象が起きた際に患者が死の危険にさらされていたことを意味し、仮にその事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという意味ではない
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 受胎前又は妊娠中に治験薬の投与を受けた患者の子供又は胎児における先天異常又は

先天欠損を来すもの

- その他の重要な医療上のできごと又は反応
    - 注記：医学的判断に基づき、患者に危険が及ぶと判断された場合、又は上記の結果を避けるために医学的介入を要すると判断された場合（アナフィラキシー反応など）

2.7.4.1.1.3.1.5 特に注目すべき有害事象の定義

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：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
- 脳室アクセスデバイス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運動・言語（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 誘導心電図（ECG）異常：MedDRA 高位語（HLT）の「ECG 検査」に該当するすべての PT

特に注目すべき有害事象は、以下の 1～5 を根拠として設定した。

1. 動物を用いた試験から得られた非臨床所見で、ヒトタンパク質に対するアナフィラキシー反応が示され、血漿中及び脳脊髄液（CSF）中に抗薬物抗体（ADA）が検出された。
2. 酵素補充療法のすでに知られている作用、並びにアナフィラキシー及び軽度／中等度のアレルギー反応を含む過敏症が一般的に酵素補充療法のリスクとして特定されている（酵素補充療法によるアレルギー反応には、以下の症状が含まれる：潮紅、発疹、発熱、蕁麻疹、呼吸困難、気管支痙攣、アレルギー性浮腫、血管浮腫、低血圧、アナフィラキシー反応）。アナフィラキシー、全身性過敏症反応、即時型過敏症反応は、過敏症反応の中で最も重症度が高い。過敏症の症状は、一般的に薬剤投与中又は投与から数時間以内に発現し、発現時期が早いほど重症度が高く、死亡する場合もある。
3. BMN 190 投与後の即時型反応や上記の投与関連反応に対するリスクを検討するために、治験担当医師の因果関係評価によらず、投与開始又は再投与から 24 時間以内に発現したすべての有害事象を時間的に関連のある有害事象と定義した。
4. 感染性及び非感染性の医療機器に関連のある有害事象（CSF 漏れ、水頭症、出血、カテーテル位置異常、カテーテル閉塞、医療機器機能不良など）は、多くの文献で報告がある（Peyrl et al 2014、Pompe et al 2012、Brouwer et al 2007、Bruinsma et al 2000、Levy et al 1997）。
5. 心血管系事象及び ECG 異常は、規制当局であるアメリカ食品医薬品局（FDA）からの指摘及び米国及び EU で継続中の安全性監視活動の一環で、特に注目すべき有害事象として新たに追加した。

2.7.4.1.1.3.1.6 有害事象の全般的な解析計画

有害事象は、MedDRA Version 19.1（日本語訳は MedDRA/J Version 19.1）の SOC 又は PT を用いてコード化し、比較的よく見られた有害事象、治験薬との因果関係（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など）、及びサブグループ（年齢、性別、人種・民族、実施国）の解析結果について、それぞれ検討した。また、190-201/202 試験では、比較的よく見られた有害事象、治験薬と関連のある有害事象、及び過敏症事象について、期間別（>0～24 週、>24～48 週、>48～72 週、>72～96 週、>96 週）の有害事象発現率を解析した。190-203 試験では、組入れ例数が 4 例と少なく、曝露期間も最長 38.1 週と短かったことから、期間別の解析は行わなかった。

すべての安全性データは記述的に説明し、カテゴリー変数は被験者の例数及び割合で、連続変数は平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、及び最大値で要約した。

すべての安全性データセットの表形式での要約には、SAS 解析ソフトウェアパッケージ（Version 9.4）を用いた。

2.7.4.1.1.3.2 臨床検査

臨床検査項目の各パラメータについて、ベースライン時及び治験薬投与後の実測値、並びにベースラインからの変化量を要約統計量で示した。また、臨床検査値異常の重症度は CTCAE グレードを用いて評価した。

血液及び尿の検体採取は、ベースライン時（初回投与前 2 日以内）、Day 2、以降は 4 週ごとに実施した。CSF の検体採取は、Day 1、Day 6、それ以降は 2 週ごと（190-201 試験では、さらに用量漸増後の各 Week 1［Day 1 及び Day 6］）に実施した。

臨床検査項目の内訳は、以下のとおりである。

- 血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、赤血球数、血小板数、白血球百分率数
- 生化学検査：アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、直接ビリルビン、総ビリルビン、血中尿素窒素、カルシウム、二酸化炭素、クロール、総コレステロール、C-反応性蛋白、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、グルコース、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、リン、カリウム、総タンパク、ナトリウム、尿酸
- 尿検査：外観、色、pH、比重、ケトン、タンパク質、グルコース、ビリルビン、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、ヘモグロビン
- CSF 検査：細胞数、タンパク質、グルコース

2.7.4.1.1.3.3 バイタルタイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温）は、2 週ごとの来院時に、治験薬の投与前、投与中、投与後の実測値を記録した。また、バイタルサインの各パラメータについて、ベースライン時及び治験薬投与後の実測値、並びにベースラインからの変化量を要約統計量で示した。

理学的検査では、身長、体重、外見、心血管、皮膚、リンパ、呼吸器、消化管、泌尿生殖器、筋骨格、神経を含む全身所見を評価した。理学的検査に関する臨床的に重要な異常は、スクリーニング時に見られた場合は病歴として、それ以降は有害事象として記録した。

ECG 検査では、各定量パラメータ（心拍数、RR、PR、QRS、QT、及び QTcF）について、各測定時点の実測値及びベースラインからの変化量を要約統計量で示した。190-201/202 試験では、ECG 検査をベースライン時（初回投与前 2 日以内）、初回投与時、用量漸増時の各 Week 1（Day 1）、

固定用量投与期の Week 1（Day 1）、以降は 24 週ごとに実施した。190-203 試験では、ECG 検査をベースライン時（初回投与前 2 日以内）、以降は 24 週ごとに実施した。

覚醒時における脳電図検査では、てんかん様活動及び／又は周波数遅延（焦点又は全般）が見られた被験者の割合を示した。190-201/202 試験では、脳電図検査をベースライン時（初回投与前 2 日以内）、各用量漸増時の Week 1（Day 1）、固定用量投与期の Week 1（Day 1）、それ以降は 24 週ごとに実施した。190-203 試験では、脳電図検査をベースライン時（初回投与前 2 日以内）とそれ以降は 24 週ごとに実施した。

2.7.4.1.1.3.4 免疫原性

免疫原性検査では、バリデートされた免疫原性アッセイを用いた。血清中総抗薬物抗体（TAb）、並びに CSF 中 TAb 及び中和抗体（NAb）の発現率及び抗体価を要約統計量で示し、CSF 中 TAb が陰性の場合、NAb は検査しなかった。血清及び CSF の検体は、190-201/202 試験ではベースライン時（初回投与前 2 日以内）、用量漸増期は 4 週ごと、固定用量投与期は Week 1、以降 4 週ごとに採取した。190-203 試験では、ベースライン時（初回投与前 2 日以内）、以降 12 週ごとに採取した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

BMN 190 曝露状況を表 2.7.4.1-3 に示す。

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 mg～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 試験を有害事象以外の理由で中止した 1 例は、中止前に BMN 190 300 mg を 1 回投与された。190-201/202 試験における BMN 190 の投与回数は、合計 1420 回（300 mg 投与は 1391 回）であった。試験別の内訳は、190-201 試験 616 回（300 mg 投与は 587 回）、190-202 試験 804 回（すべて 300 mg 投与）であった。

日本人被験者 1 例の投与回数は、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 41 回（すべて 300 mg 投与）であった。

治験薬投与は、すべて治験依頼者が承認した試験実施医療機関で実施した。BMN 190 治療のコンプライアンスは良好であり、計画した BMN 190 300 mg の投与期間に対する実際の投与期間の割合（平均値 ± SD）は、99.0 ± 2.44%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。

表 2.7.4.1-3 BMN 190 曝露状況（190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団）

	190-201/202 (N = 24*)		190-203 (N = 4)	
	曝露量（mg）	投与期間（週）	曝露量（mg）	投与期間（週）
30 mg 投与期				
被験者数	3		NA	
平均値（SD）	120.0 (60.00)	6.3 (4.50)		
中央値	120.0	6.4		
最小値, 最大値	60.0, 180.0	1.7, 10.7		
100 mg 投与期				
被験者数	6*		NA	
平均値（SD）	283.3 (116.90)	3.9 (2.26)		
中央値	250.0	3.2		
最小値, 最大値	200.0, 500.0	2.1, 8.1		
300 mg 投与期				
被験者数	24*		4	
平均値（SD）	17326.3 (4542.92)	114.6 (30.26)	4875.0 (1668.08)	30.5 (11.30)
中央値	17652.0	116.1	5550.0	35.1
最小値, 最大値	300.0, 21900.0	0.1, 144.9	2400.0, 6000.0	13.7, 38.1
全投与期				
被験者数	24*		4	
平均値（SD）	17412.1 (4624.86)	117.0 (32.91)	4875.0 (1668.08)	30.5 (11.30)
中央値	17652.0	116.1	5550.0	35.1
最小値, 最大値	300.0, 22280.0	0.1, 161.0	2400.0, 6000.0	13.7, 38.1

NA：該当せず、SD：標準偏差
曝露量（mg）は、治験薬の投与量（mL）及び薬剤濃度（mg/mL）から算出した。特に明記しない限り、治験薬の投与量は 10 mL とした。治験薬の薬剤濃度は、3、10、又は 30 mg/mL と仮定した。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.6.1.1、Table 14.3.6.1.3、及び Listing 16.2.4.1、190-203 試験総括報告書 Table 14.3.6.1.1 及び Table 14.3.6.1.3

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

190-201/202 試験及び 190-203 試験における被験者集団は、年齢及び予測される CLN2 患者の疾患進行の観点から、実際の患者集団を代表していると考えられた。これらの臨床試験結果は、市販後に投与が見込まれる患者に適用できると考えられた。

2.7.4.1.3.1 被験者の人口統計学的特性

登録集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-4 に示す。また、詳細を 2.7.3.2.1.2 項（190-201 試験）及び 2.7.3.2.3.2 項（190-203 試験）に示す。

190-201/202 試験には、男性 9 例（38%）、女性 15 例（63%）の合計 24 例が登録された。190-201 試験登録時の年齢（平均値 ± SD）は、4.3 ± 1.24 歳（範囲：3～8 歳）であった。人種の内訳

は、白人が 23 例（96%）、アジア人（日本人）が 1 例（4%）であった。登録された 24 例のうち、21 例は欧州（ドイツ、イタリア、英国）、残りの 3 例は米国で登録された。

日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]-1004）は190-201 試験（用量漸増期のコホート2）にドイツで登録され、試験完了後に継続試験である190-202 試験に移行した。 発症時及び190-201 試験登録時の年齢は、それぞれ[redacted]歳及び[redacted]歳であった。遺伝子型は、[redacted]（その他に分類）であった。日本人被験者の詳細は 2.7.6.3 項に示す。

190-203 試験には、男性 2 例（50%）、女性 2 例（50%）の合計 4 例が登録された。ベースライン時の年齢（平均値 ± SD）は、3.2 ± 1.30 歳（範囲：2～5 歳）であった。人種の内訳は、4 例すべてが白人であった。3 例が欧州、残りの 1 例が米国で登録された。

表 2.7.4.1-4 人口統計学的特性（190-201/202 試験及び 190-203 試験：登録集団）

	190-201/202 (N = 24*)	190-203 (N = 4)
登録時年齢（歳）		
平均値（SD）	4.3 (1.24)	3.2 (1.30)
中央値	4.0	2.8
最小値, 最大値	3.0 , 8.0	2.0, 5.0
性別		
女性	15* (63%)	2 (50%)
男性	9 (38%)	2 (50%)
妊娠可能性（女性のみ）		
なし	15* (100%)	2 (100%)
人種		
アジア人	1* (4%)	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0
白人	23 (96%)	4 (100%)
その他	0	0
民族性		
ヒスパニック又はラテン系	1 (4%)	1 (25%)
その他	23* (96%)	3 (75%)
地域		
米国	3 (12.5%)	1 (25%)
欧州	21 (87.5%)	3 (75%)

SD：標準偏差
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.1.5 及び Listing 16.2.4.1、190-203 試験総括報告書 Table 14.1.5 及び Listing 16.2.4.1

2.7.4.1.3.2 病歴

登録集団の被験者のうち 190-201 試験で 15%以上、190-203 試験で 2 例以上に見られた病歴を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.1-5 に要約した。

190-201 試験では、全 24 例に 1 件以上の病歴が報告された。主な病歴は、SOC 別では「先天性、家族性および遺伝性障害」（100%）及び「神経系障害」（96%）であった。「先天性、家族性および遺伝性障害」に該当する PT では、CLN2 が全 24 例で報告された。「神経系障害」に該当する PT では、てんかん（75%）、運動失調（58%）、言語障害（46%）、及び精神運動機能障害（42%）が多く見られた。また、てんかん又は痙攣発作が病歴として報告された被験者数は、24 例中 22 例（92%）であった。

190-203 試験では、全 4 例で CLN2 が病歴として報告された。登録時に CLN2 の症状が見られなかった 2 例の病歴は、CLN2 を除き、耳チューブ挿入（1 例）のみであった。登録時に CLN2 の症状が見られた残りの 2 例で報告された病歴は、SOC 別では「神経系障害」、「代謝および栄養障害」が各 2 例、「皮膚および皮下組織障害」が 1 例であった。

表 2.7.4.1-5 SOC 及び PT 別の被験者病歴（190-201 試験で 15%以上、190-203 試験で 2 例以上）（190-201 試験及び 190-203 試験：登録集団）

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)	190-203 (N = 4)
病歴が 1 件以上見られた被験者	24* (100%)	4 (100%)
先天性、家族性および遺伝性障害	24* (100%)	4 (100%)
神経細胞内セロイドリポフスチン症	24* (100%)	4 (100%)
神経系障害	23* (96%)	2 (50%)
運動失調	14* (58%)	1 (25%)
構語障害	6 (25%)	0
てんかん	18* (75%)	2 (50%)
筋緊張低下	4 (17%)	0
言語障害	11* (46%)	2 (50%)
精神運動機能障害	10* (42%)	0
痙攣発作	5 (21%)	0
発達性会話障害	5 (21%)	1 (25%)

同一被験者が、複数の SOC 又は PT に集計されている場合がある。
MedDRA/J Version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 14.1.7 及び Listing 16.2.4.3、190-203 試験総括報告書 Table 14.1.7

2.7.4.1.3.3 CLN2 重症度

ベースライン時の CLN2 重症度の詳細は、2.7.3.2.1.2 項(190-201 試験)及び 2.7.3.2.3.2 項(190-203 試験)に示す。

190-201 試験に登録されたすべての被験者は、スクリーニング時の ML 尺度が 3～6 点（運動及び言語の下位尺度がいずれも 1 点以上）であり、初期から中期の CLN2 であった。

190-203 試験に登録された 4 例中 2 例は、試験組入れ時点では CLN2 の症状が見られなかった。残り 2 例の ML 尺度は、スクリーニング時がそれぞれ 1 及び 3、ベースライン時がそれぞれ 1 及び 2 であった。なお、ベースライン時の ML 尺度が 1 点であった被験者は自閉症を合併していたため、言語尺度、ML 尺度の評価が困難であった。

2.7.4.1.3.4 薬剤の併用

190-201 試験では、全 24 例で前治療薬（BMN 190 の初回投与以前に使用した薬剤）が使用されていた。190-201 試験で多く使用された前治療薬は、プロポフォール(88%)、ミダゾラム(67%)、アセトアミノフェン（50%)、セフロキシム（46%)、sufentanil（46%)、レベチラセタム（42%)、及びバルプロ酸ナトリウム（42%）であった。上記治療薬のうちのいくつか（プロポフォールなど）は、脳室アクセスデバイス植込み手術の一環として使用された可能性があり、試験前に被験者が日常的に使用していたものではなかった。

190-201/202 試験では、全 24 例で併用薬（BMN 190 初回投与前からの継続も含め、BMN 190 投与後に使用した薬剤）が使用されていた。24 例中 23 例（96%）では、スクリーニング時の病歴にてんかん及び／又は痙攣発作が見られたことから、痙攣発作は CLN2 の主な症状であり、ほぼ全例に抗痙攣薬の使用が予想された。ミオクローヌス、振戦、激越、及び疼痛に対する併用薬の使用も可能であった。なお、BMN 190 初回投与前から固定用量投与期の間は、治験担当医師が臨床的評価に基づき薬剤変更が必要と判断した場合を除き、併用薬の投与レジメンを変更しないこととした。

190-201/202 試験では、全 24 例がベンゾジアゼピン系の併用薬を使用していた。多く使用された併用薬は、アセトアミノフェン(96%)、プロポフォール(88%)、バルプロ酸ナトリウム(83%)、イブプロフェン（83%)、ミダゾラム（75%)、ジアゼパム（71%)、セチリジン塩酸塩（67%)、ロラゼパム（50%)、レベチラセタム（50%)、プレドニゾロン（50%)、セボフルラン（46%)、及びバルプロ酸（46%）であった。上記併用薬のうちのいくつか（プロポフォール、セボフルランなど）は、核磁気共鳴画像法（MRI）などの試験に必須の手順で麻酔薬として使用された可能性があり、試験期間中に被験者が日常的に使用していたものではなかった。

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。190-201 試験の治験実施計画書の改訂版 2（2013 年 7 月 26 日付）以

降は、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できることとした。

190-203 試験では、4 例中 2 例（50%）で前治療薬が使用されていた。CLN2 の症状が見られた被験者では、抗痙攣薬が使用されていた。ミオクローヌス、振戦、激越、及び疼痛に対する併用薬の使用も可能であった。なお、試験期間中は、治験担当医師が効果不十分又は有害事象などを理由に薬剤変更が必要と判断した場合を除き、併用薬の投与レジメンを変更しないこととした。

2.7.4.2 有害事象

本項では、有害事象の解析（2.7.4.2.1 項）（比較的よく見られる有害事象［2.7.4.2.1.1 項］、治験薬と関連のある有害事象［2.7.4.2.1.1.2 項］、治験依頼者による副作用評価［2.7.4.2.1.1.3 項］、重症度別の有害事象［2.7.4.2.1.1.4 項］、死亡［2.7.4.2.1.2 項］、その他の重篤な有害事象［2.7.4.2.1.3 項］、その他の重要な有害事象［2.7.4.2.1.4 項］を含む）を記述する。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

190-201 試験及び 190-202 試験の結果は統合して、190-203 試験の結果は個別に示す。

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 2.7.4.2-1 に示す。

190-201/202 試験では、全 24 例で有害事象が見られ、うち 23 例が治験薬と関連ありと判定された。死亡、投与中止、及び試験中止に至った有害事象は見られなかった。重篤な有害事象は 20 例（83%）で見られ、そのうち 8 例（33%）が治験薬と関連ありと判定された。治験薬の投与中断に至った有害事象は 8 例（33%）で見られた。

日本人被験者 1 例では、190-201/202 試験で合計 29 件の有害事象が見られた。190-201 試験で発現したグレード 3 の重篤な有害事象（過敏症）を除き、すべての有害事象は非重篤であり、重症度は大部分がグレード 1 又は 2 であった。

190-203 試験では、全 4 例で有害事象が見られた。治験薬と関連のある有害事象は、4 例中 3 例で見られた。死亡、投与中止、試験中止に至った有害事象、及び治験薬の投与中断に至った有害事象は見られなかった。重篤な有害事象が 3 例（75%）に発現し、いずれも治験薬と関連ありと判定された。

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約（190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

	190-201/202 (N = 24*)	190-203 (N = 4)
有害事象	24* (100%)	4 (100%)
グレード 1	1 (4%)	0
グレード 2	9 (38%)	4 (100%)
グレード 3	13* (54%)	0
グレード 4	1 (4%)	0
治験薬と関連のある有害事象	23* (96%)	3 (75%)
グレード 1	5 (21%)	0
グレード 2	15 (63%)	3 (75%)
グレード 3	3* (13%)	0
重篤な有害事象	20* (83%)	3 (75%)
グレード 1	3 (13%)	0
グレード 2	4 (17%)	3 (75%)
グレード 3	12* (50%)	0
グレード 4	1 (4%)	0
試験中止に至った有害事象	0 (0%)	0
投与中止に至った有害事象	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%)

同一被験者で有害事象が複数見られた場合は、最もグレードの高かった有害事象のグレードでカウントした。
* 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

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象

比較的よく見られた有害事象（190-201/202 試験で発現率 20%以上、190-203 試験で発現例数 2 例以上）を表 2.7.4.2-2 に示す。すべての有害事象は表 2.7.4.7-1（190-201/202 試験）及び表 2.7.4.7-2（190-203 試験）に示す。

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、鼻炎（各 42%）、及び過敏症（38%）であった。

日本人被験者 1 例で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 試験で見られた 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。日本人被験者の安全性に関する要約を 2.7.6.3 項に示す。

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。

表 2.7.4.2-2 SOC 及び PT 別の比較的よく見られた有害事象（190-201/202 試験で発現率 20%以上、190-203 試験で発現例数 2 例以上）（190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)	190-203 (N = 4)
有害事象が 1 件以上見られた被験者	24* (100%)	4 (100%)
胃腸障害	20* (83%)	2 (50%)
嘔吐	15* (63%)	1 (25%)
便秘	8 (33%)	1 (25%)
下痢	7 (29%)	0
嚥下障害	7* (29%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19* (79%)	3 (75%)
発熱	17* (71%)	2 (50%)
歩行障害	7 (29%)	0
免疫系障害	10* (42%)	1 (25%)
過敏症	9* (38%)	1 (25%)
感染症および寄生虫症	24* (100%)	3 (75%)
上気道感染	13* (54%)	2 (50%)
ウイルス性上気道感染	6 (25%)	0
鼻咽頭炎	10* (42%)	0
胃腸炎	7 (29%)	2 (50%)
咽頭炎	7 (29%)	0
鼻炎	10* (42%)	0
ウイルス感染	8 (33%)	0
扁桃炎	5 (21%)	0
傷害、中毒および処置合併症	19 (79%)	0
転倒	7 (29%)	0
神経系障害	24* (100%)	2 (50%)
痙攣発作	14 (58%)	1 (25%)
てんかん	12* (50%)	0
ミオクローヌス	8 (33%)	0
振戦	7* (29%)	0
ジストニア	5 (21%)	0
全身性強直性間代性発作	12 (50%)	1 (25%)
伸展性足底反応	5 (21%)	0
小発作てんかん	7 (29%)	0
製品の問題	7 (29%)	0
注射針の問題	5 (21%)	0

表 2.7.4.2-2 SOC 及び PT 別の比較的よく見られた有害事象（190-201/202 試験で発現率 20%以上、190-203 試験で発現例数 2 例以上）（190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/2）

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)	190-203 (N = 4)
精神障害	14 (58%)	1 (25%)
不眠症	5 (21%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12* (50%)	0
咳嗽	8* (33%)	0

SOC の例数（割合）は、全体の結果を示す。
同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1.
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.2 及び Listing 16.2.7.1、190-203 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.2

190-201/202 試験の期間別の有害事象発現率を表 2.7.4.7-3 に示す。

190-201/202 試験で見られた有害事象の発現率には、全投与期を通して変化が見られなかった。有害事象が 1 件以上見られた被験者は、> 0～24 週が 24 例（100%）、> 24～48 週が 23 例（100%）、> 48～72 週が 22 例（96%）、> 72～96 週が 21 例（91%）、及び> 96 週が 20 例（95%）であった。また、重症度に経時的な傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.2 治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象（190-201/202 試験では発現例数 2 例以上）を表 2.7.4.2-3 に示す。すべての治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4.7-4（190-201/202 試験）及び表 2.7.4.7-5（190-203 試験）に示す。

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（2.7.4.2.1.4.3.1 項）。治験薬と関連のある有害事象の多くは、非重篤かつ重症度がグレード 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、重症度はグレード 3 と判定された。190-202 試験では、日本人被験者で治験薬と関連のある有害事象は見られなかった。

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。

表 2.7.4.2-3 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（190-201/202 試験で発現例数 2 例以上）（190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)	190-203 (N = 4)
治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上見られた被験者	23* (96%)	3 (75%)
胃腸障害	8* (33%)	0
嘔吐	5* (21%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (50%)	2 (50%)
発熱	11 (46%)	2 (50%)
びくびく感	2 (8%)	0
免疫系障害	9* (38%)	1 (25%)
過敏症	9* (38%)	1 (25%)
神経系障害	18 (75%)	0
痙攣発作	9 (38%)	0
てんかん	4 (17%)	0
頭痛	3 (13%)	0
ミオクローヌス	2 (8%)	0

SOC の例数（割合）は、全体の結果を示す。
同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1.
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.1 及び Listing 16.2.7.1、190-203 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.1

190-201/202 試験の期間別の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4.7-6 に示す。

190-201/202 試験で治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上見られた被験者は、> 0～24 週で 16 例（67%）、> 24～48 週で 17 例（74%）、> 48～72 週で 10 例（43%）、> 72～96 週で 9 例（39%）、及び> 96 週で 2 例（10%）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率及び重症度に経時的な傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.3 治験依頼者による副作用評価

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した。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 の臨床試験で見られたすべての有害事象及び重篤な有害事象を精査した。因果関係の評価には、BMN 190 の既知の薬理作用、生物学的妥当性、頻度及び CLN2 患者集団における自然発生率を考慮した。有害事象が原疾患である CLN2 によると判断された場合や、小児集団での頻度及び重症度と一致する場合は除外した。比較対照となるプラセボ群がないため、このような取扱いとした。BMN 190 が投与された被験者（190-201/202 試験）で見られた治験依頼者の評価に基づく副作用を表 2.7.4.2-4 に示す。

表 2.7.4.2-4 治験依頼者の評価に基づく副作用
（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC	PT	頻度
感染症および寄生虫症	医療機器関連感染 [a]	2 (8%)
免疫系障害	過敏症	9 (38%)
精神障害	易刺激性	4 (17%)
心臓障害	徐脈	2 (8%)
神経系障害	頭痛	4 (17%)
	髄液細胞増加症	4 (17%)
	痙攣発作	12 (50%)
胃腸障害	嘔吐	15 (63%)
製品の問題	注射針の問題	5 (21%)
	医療機器リーク	2 (8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱 [b]	17 (71%)
	びくびく感	2 (8%)

a：医療機器関連感染には、プロピオニバクテリウム・アクネス、表皮ブドウ球菌の感染を含めた。
b：発熱には、PT の「発熱」及び「体温上昇」を含めた。

SMQ 広域検索「過敏症」の結果から、190-201/202 試験の 24 例中 15 例（63%）及び 190-203 試験の 4 例中 1 例（25%）に 1 件以上の過敏症事象が検出された。SMQ 広域検索「過敏症」として特定された治験薬と関連のある典型的な免疫関連の過敏症事象は見られなかった。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。

複数の治験担当医師によって過敏症（PT）にコードされる免疫反応（下層語［LLT］）が報告され、その症状には発熱、嘔吐、易刺激性、及び髄液細胞増加症などがあった。これらの事象は SMQ 広域検索「過敏症」には該当しないものの、投与の 24 時間以内に発現していることから、おそらく関連ありと考えられた。

治験担当医師によって関連ありと判定され、2 例以上で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）の病歴が 190-201/202 試験の 23 例（96%）及び 190-203 試験の 2 例（50%）で見られたことから、相当数の痙攣事象が発現することが予測された。治験薬との因果関係を関連ありと判定された痙攣事象（件数の割合）は、全痙攣事象のうちわずかであった（5%）。

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について、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。

2.7.4.2.1.1.4 重症度別の有害事象

190-201/202 試験における重症度がグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-5 に示す。重症度別のすべての有害事象を表 2.7.4.7-7 (190-201/202 試験) 及び表 2.7.4.7-8 (190-203 試験) に示す。

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 であった。グレード 3 の有害事象は 13 例 (54%) 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、過敏症が 3 例 (13%、日本人被験者 1 例を含む) 及び上気道感染が 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 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。有害事象の発現率及び重症度に経時的な傾向は認められなかった。

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。

表 2.7.4.2-5 SOC 及び PT 別の CTCAE グレード 3 以上の有害事象
(190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期) (1/2)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
グレード 3 以上の有害事象が 1 件以上見られた被験者	14 (58%)
血液およびリンパ系障害	4 (17%)
貧血	1 (4%)
血小板減少症	1 (4%)
胃腸障害	20 (83%)
嚥下障害	1 (4%)
免疫系障害	10* (42%)
過敏症	3* (13%)
感染症および寄生虫症	24 (100%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4%)
医療機器関連感染	1 (4%)
咽頭炎	1 (4%)
細菌性咽頭炎	1 (4%)
肺炎	1 (4%)
プロピオニバクテリウム感染	1 (4%)
皮膚感染	1 (4%)
上気道感染	2 (8%)
代謝および栄養障害	9 (38%)
アシドーシス	1 (4%)
食欲減退	1 (4%)
神経系障害	24 (100%)
頭蓋内出血	1 (4%)
運動機能障害	1 (4%)

**表 2.7.4.2-5 SOC 及び PT 別の CTCAE グレード 3 以上の有害事象
（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/2）**

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
神経系障害（続き）	24 (100%)
髄液細胞増加症	1 (4%)
痙攣発作	1 (4%)
てんかん重積状態 [a]	1 (4%)
製品の問題	7 (29%)
医療機器リーク	1 (4%)
生殖系および乳房障害	2 (8%)
腟分泌物	1 (4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (50%)
誤嚥	1 (4%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (4%)
扁桃肥大	1 (4%)
外科および内科処置	4 (17%)
歯修復	1 (4%)

SOC の例数（割合）は、全体の結果を示す。
同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
a：グレード 4
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.3 及び Listing 16.2.7.1

2.7.4.2.1.2 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。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

190-201/202 試験及び 190-203 試験で見られた PT 別の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-6 に示し、被験者ごとの重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-7（190-201/202 試験）及び表 2.7.4.2-8（190-203 試験）に示す。また、190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験で見られた重篤な有害事象の叙述を、それぞれ 2.7.6.2 項、2.7.6.3 項、及び 2.7.6.4 項に示す。

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。プロピオニバクテリウム感染2件（190-201試験及び190-202試験で各1件）及び医療機器装着の問題1件（190-202試験）（いずれも同一被験者に発現）、並びに医療機器リーク1件では治験薬の投与中断を要したが、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見られなかった。

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。

190-201/202試験及び190-203試験のいずれでも、治験薬の投与中止又は試験中止に至った重篤な有害事象は見られなかった。

表 2.7.4.2-6 PT別の重篤な有害事象（190-201/202試験及び190-203試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）

PT	190-201/202 (N = 24*)		190-203 (N = 4)	
	発現率	件数	発現率	件数
重篤な有害事象が1件以上見られた被験者	20* (83%)	55	3 (75%)	3
過敏症	7* (29%)	9	1 (25%)	1
上気道感染	4 (17%)	4	0	0
胃腸炎	3 (13%)	3	0	0
細菌性咽頭炎	2 (8%)	3	0	0
発熱	2 (8%)	2	2 (50%)	2

表 2.7.4.2-6 PT 別の重篤な有害事象（190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/2）

PT	190-201/202 (N = 24*)		190-203 (N = 4)	
	発現率	件数	発現率	件数
てんかん	2 (8%)	2	0	0
プロピオニバクテリウム感染	1 (4%)	2	0	0
注入に伴う反応	1 (4%)	2	0	0
齲歯	1 (4%)	1	0	0
嚥下障害	1 (4%)	1	0	0
アシドーシス	1 (4%)	1	0	0
アデノイド肥大	1 (4%)	1	0	0
アデノウイルス性上気道感染	1 (4%)	1	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4%)	1	0	0
コロナウイルス感染	1 (4%)	1	0	0
医療機器装着の問題	1 (4%)	1	0	0
医療機器リーク	1 (4%)	1	0	0
医療機器関連感染	1 (4%)	1	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (4%)	1	0	0
不全片麻痺	1 (4%)	1	0	0
頭蓋内出血	1 (4%)	1	0	0
インフルエンザ	1 (4%)	1	0	0
運動機能障害	1 (4%)	1	0	0
骨壊死	1 (4%)	1	0	0
咽頭炎	1 (4%)	1	0	0
髄液細胞増加症	1 (4%)	1	0	0
肺炎	1 (4%)	1	0	0
ライノウイルス感染	1 (4%)	1	0	0
痙攣発作	1 (4%)	1	0	0
皮膚感染	1 (4%)	1	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (4%)	1	0	0
てんかん重積状態	1 (4%)	1	0	0
硬膜下血腫	1 (4%)	1	0	0
扁桃肥大	1 (4%)	1	0	0
膣分泌物	1 (4%)	1	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (4%)	1	0	0

MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.6.1 及び Listing 16.2.7.3、190-203 試験総括報告書 Table 14.3.1.6.1 及び Listing 16.2.7.3

表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象の一覧（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/5）

被験者番号／コホート／年齢／性別	試験	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC/PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAE グレード	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]-1001／コホート 1／[redacted]歳／[redacted]性	190202	300 mg	Infection of upper respiratory tract with Adenovirus（感染症および寄生虫症／アデノウイルス性上気道感染）	2015-02-26T18:45 (525) 2015-02-27T10:00 (526)	2	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	Immune reaction（免疫系障害／過敏症）	2015-03-11T20:45 (538) 2015-03-12T10:00 (539)	2	関連あり	用量変更なし	回復
[redacted]-1002／コホート 1／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Immune Reaction（免疫系障害／過敏症）	2014-03-20T16:00 (156) 2014-03-26T12:00 (162)	3	関連あり	用量変更なし	回復
		300 mg	Immune reaction（免疫系障害／過敏症）	2014-09-30T13:15 (350) 2014-09-30T15:15 (350)	1	関連あり	用量変更なし	回復
	190202	300 mg	upper respiratory tract infection（感染症および寄生虫症／上気道感染）	2016-01-05T15:00 (812) 2016-01-09T10:00 (816)	3	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1003／コホート 1／[redacted]歳／[redacted]性	190202	300 mg	Respiratory tract infection with Corona virus（感染症および寄生虫症／コロナウイルス感染）	2015-02-16T20:50 (453) 2015-02-17T08:00 (454)	2	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	Upper respiratory tract infection（感染症および寄生虫症／上気道感染）	2015-12-18T07:00 (758) 2015-12-22T10:00 (762)	3	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1004*／コホート 2／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Immune Reaction（免疫系障害／過敏症）	2014-03-28T14:30 (101) 2014-03-31T08:00 (104)	3	関連あり	用量変更なし	回復
[redacted]-1006／コホート 2／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Gastroenteritis（感染症および寄生虫症／胃腸炎）	2014-05-25T22:00 (124) 2014-06-01T08:00 (131)	1	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	Immune reaction（免疫系障害／過敏症）	2014-09-17T19:00 (239) 2014-09-17T22:00 (239)	1	関連あり	用量変更なし	回復
		300 mg	bacterial pharyngitis（感染症および寄生虫症／細菌性咽頭炎）	2014-10-14T12:09 (266) 2014-10-23T10:00 (275)	2	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	Immune reaction（免疫系障害／過敏症）	2014-11-29T05:10 (312) 2014-11-29T08:30 (312)	1	関連あり	用量変更なし	回復
		300 mg	Pneumonia（感染症および寄生虫症／肺炎）	2015-01-08T22:49 (352) 2015-01-18T10:00 (362)	3	関連なし	用量変更なし	回復

表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象の一覧（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/5）

被験者番号／コホート／年齢／性別	試験	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC/PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAE グレード	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
（続き）	190202	300 mg	Adenoid Hyperplasia （呼吸器、胸郭および縦隔障害／アデノイド肥大）	2015-06-24T10:00 (519) 2015-06-25T10:00 (520)	2	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	Bacterial pharyngitis （感染症および寄生虫症／細菌性咽頭炎）	2015-08-27T11:30 (583) 2015-09-04T10:00 (591)	3	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	swalloing difficultis （胃腸障害／嚥下障害）	2015-09-06T18:00 (593) 2015-09-08T11:00 (595)	3	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	Skin infection of gastric tube （感染症および寄生虫症／皮膚感染）	2015-09-11T18:00 (598) 2015-09-19T10:00 (606)	3	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	Tonsillohyperplasia （呼吸器、胸郭および縦隔障害／扁桃肥大）	2015-10-13T08:12 (630) 2015-10-16T16:00 (633)	3	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	Upper respiratory tract infection （感染症および寄生虫症／上気道感染）	2016-04-27T08:00 (827) 2016-05-06T10:00 (836)	2	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	aseptic osteonecrosis of metatarsal IV （筋骨格系および結合組織障害／骨壊死）	2016-10-10T10:00 (993) 2016-11-10T10:00 (1024)	2	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1005／コホート 2／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Fever （一般・全身障害および投与部位の状態／発熱）	2014-05-10T15:00 (116) 2014-05-11T20:00 (117)	1	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	IAR （傷害、中毒および処置合併症／注入に伴う反応）	2014-05-24T01:00 (130) 2014-05-25 (131)	1	関連あり	用量変更なし	回復
		300 mg	Infusion Associated Reaction （傷害、中毒および処置合併症／注入に伴う反応）	2014-06-07T12:00 (144) 2014-06-11 (148)	1	関連あり	用量変更なし	回復
		300 mg	Vaginal discharge （生殖系および乳房障害／腟分泌物）	2015-01-24 (375) 2015-02-09 (391)	3	関連なし	用量変更なし	回復
	190202	300 mg	Increased seizures （神経系障害／痙攣発作）	2015-08-13T13:00 (576) 2015-08-14T09:00 (577)	3	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1009／コホート 3／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Carious tooth （胃腸障害／齲歯）	2015-02-04T08:00 (323) 2015-02-07T10:00 (326)	2	関連なし	用量変更なし	回復
	190202	300 mg	Bacterial infection of Rickham device （感染症および寄生虫症／医療機器関連感染）	2015-06-18T15:00 (457) 2015-07-03T09:00 (472)	3	関連なし	用量変更なし	回復

表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象の一覧（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（3/5）

被験者番号／コホート／年齢／性別	試験	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC/PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAEグレード	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]-1010／コホート 3／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Immune reaction （免疫系障害／過敏症）	2014-09-19T19:30 (170) 2014-09-19T22:30 (170)	1	関連あり	用量変更なし	回復
		300 mg	bacterial pharyngitis （感染症および寄生虫症／細菌性咽頭炎）	2014-10-17T03:38 (198) 2014-10-20T10:00 (201)	1	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1007／コホート 3／[redacted]歳／[redacted]性	190201	-	Peri operative intracranial haemorrhage （神経系障害／頭蓋内出血）	2014-02-21T20:00 (-11) 2014-02-23 (-9)	3	関連なし	NA	回復
		300 mg	Acute right hemiparesis （神経系障害／不全片麻痺）	2014-03-24T07:00 (21) 2014-03-28 (25)	2	関連なし	NA	回復
[redacted]-1020／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Obstructive Sleep Apnea （呼吸器、胸郭および縦隔障害／睡眠時無呼吸症候群）	2015-10-21T09:30 (317) 2015-10-22T10:00 (318)	3	関連なし	用量変更なし	回復
	190202	300 mg	Leakage of ICV device （製品の問題／医療機器リーク）	2016-10-24T11:50 (686) 2016-11-21 (714)	3	関連なし	投与中断	回復
[redacted]-1022／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	C Difficile Colitis （感染症および寄生虫症／クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）	2015-03-26T22:54 (101) 2015-06-03T15:39 (170)	3	関連なし	NA	回復
[redacted]-1023／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Right Parietal subdural hematoma （傷害、中毒および処置合併症／硬膜下血腫）	2015-06-08T09:52 (168) 2015-11-24T07:24 (337)	1	関連なし	NA	回復
[redacted]-1011／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Epileptic seizure （神経系障害／てんかん）	2015-01-06T19:30 (196) 2015-01-06T20:30 (196)	2	関連なし	用量変更なし	回復
	190202	300 mg	Gastroenteritis （感染症および寄生虫症／胃腸炎）	2015-08-19T18:17 (421) 2015-08-21T09:00 (423)	2	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1012／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Immune reaction （免疫系障害／過敏症）	2015-03-30T13:45 (265) 2015-03-31T10:00 (266)	2	関連あり	用量変更なし	回復
	190202	300 mg	upper respiritory tract infection （感染症および寄生虫症／上気道感染）	2015-06-11T03:00 (338) 2015-06-12T10:00 (339)	2	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	Increased Grand Mal Seizure Frequency （神経系障害／全身性強直性間代性発作）	2016-04-24T16:00 (656) 2016-04-30T10:00 (662)	2	関連なし	用量変更なし	回復

表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象の一覧（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（4/5）

被験者番号／コホート／年齢／性別	試験	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC/PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAEグレード	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]-1017／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	viral pharyngitis （感染症および寄生虫症／ウイルス性咽頭炎）	2014-11-12T12:00 (43) 2014-11-14T19:00 (45)	1	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1024／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Epileptic seizure （神経系障害／てんかん）	2015-04-24T09:22 (113) 2015-04-24T09:26 (113)	2	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	Rhinovirus infection （感染症および寄生虫症／ライノウイルス感染）	2015-07-16T14:45 (196) 2015-07-16T20:00 (196)	2	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	Immun reaction （免疫系障害／過敏症）	2015-07-31T07:30 (211) 2015-07-31T10:00 (211)	2	関連あり	用量変更なし	回復
	190202	300 mg	Gastroenteritis （感染症および寄生虫症／胃腸炎）	2016-03-25T04:00 (449) 2016-03-26T09:34 (450)	2	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1013／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190202	300 mg	Pleocytosis （神経系障害／髄液細胞増加症）	2016-09-09T09:00 (772) 2016-09-16T17:30 (779)	3	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1014／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190202	300 mg	Status Epilepticus （神経系障害／てんかん重積状態）	2015-09-14T15:00 (400) 2015-09-15T15:55 (401)	4	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1015／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	worsening of motor skills （神経系障害／運動機能障害）	2014-10-17 (26) 2014-10-19 (28)	3	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	pharyngitis （感染症および寄生虫症／咽頭炎）	2014-10-17 (26) 2014-10-19 (28)	3	関連なし	用量変更なし	回復
		300 mg	PROPIONIBACTERIUM DEVICE INFECTION （感染症および寄生虫症／プロピオニバクテリウム感染）	2015-04-08 (199) 2015-04-23 (214)	3	関連なし	投与中断	回復
	190202	300 mg	PROPIONIBACTERIUM INFECTION DEVICE （感染症および寄生虫症／プロピオニバクテリウム感染）	2015-10-21T09:45 (395) 2015-11-06 (411)	3	関連なし	投与中断	回復
		300 mg	Device positioned inappropriately （製品の問題／医療機器装着の問題）	2015-11-19T11:00 (424) 2015-11-24 (429)	1	関連なし	投与中断	回復

表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象の一覧（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（5/5）

被験者番号／コホート／年齢／性別	試験	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC/PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAEグレード	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]-1018／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	-	Epileptic crisis （神経系障害／てんかん）	2014-09-24 (-33) 2014-09-25 (-32)	2	関連なし	NA	回復
		-	Fever （一般・全身障害および投与部位の状態／発熱）	2014-10-10 (-17) 2014-10-14 (-13)	2	関連なし	NA	回復
		300 mg	Influenza B Syndrome （感染症および寄生虫症／インフルエンザ）	2015-02-17T16:20 (114) 2015-02-26T13:37 (123)	2	関連なし	用量変更なし	回復
	190202	300 mg	Acidosis （代謝および栄養障害／アシドーシス）	2015-12-23 (423) 2015-12-24 (424)	3	関連なし	用量変更なし	回復

NA：該当せず
Day は、190-201 試験の初回投与日を起点とする。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者
出典：190-202 試験総括報告書 Listing 16.2.7.3

表 2.7.4.2-8 重篤な有害事象の一覧（190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

被験者番号／コホート／年齢／性別	試験	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC/PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAE グレード	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]-3001／NA／[redacted]歳／[redacted]性	190203	300 mg	Fever under Infusion （一般・全身障害および投与部位の状態／発熱）	2016-09-08T22:30 (213) 2016-09-08T23:00 (213)	2	関連あり	用量変更なし	回復
[redacted]-3002／NA／[redacted]歳／[redacted]性	190203	300 mg	Fever under the Infusion BMN 190 （一般・全身障害および投与部位の状態／発熱）	2016-03-11T10:45 (18) 2016-03-11T18:00 (18)	2	関連あり	用量変更なし	回復
[redacted]-3003／NA／[redacted]歳／[redacted]性	190203	300 mg	immun reaction after Infusion BMN 190 （免疫系障害／過敏症）	2016-02-24T15:15 (1) 2016-02-25T10:00 (2)	2	関連あり	用量変更なし	回復

NA：該当せず
MedDRA/J version 19.1
出典：190-203 試験総括報告書 Listing 16.2.7.3

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象

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。

2.7.4.2.1.4.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

190-201/202 試験で見られた PT 別の治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-9 に示し、被験者ごとの治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-10 に示す。なお、190-203 試験では、データカットオフ時点で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。

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 例を超えて発現した事象はなかった。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、いずれ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。

表 2.7.4.2-9 PT 別の治験薬の投与中断に至った有害事象
（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

PT	190-201/202 (N = 24*)	
	発現率	件数
治験薬の投与中断に至った有害事象が 1 件以上見られた被験者	8 (33%)	14
注射針の問題	2 (8%)	2
痙攣発作	2 (8%)	2
医療機器リーク	1 (4%)	2
プロピオニバクテリウム感染	1 (4%)	2
医療機器関連合併症	1 (4%)	1
医療機器装着の問題	1 (4%)	1
医療機器機能不良	1 (4%)	1
鼻咽頭炎	1 (4%)	1
医療機器による注入の問題	1 (4%)	1
発熱	1 (4%)	1

MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Listing 16.2.7.5

表 2.7.4.2-10 治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）

被験者番号／コホート／年齢／性別	試験	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC/PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAE グレード 重篤度	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]-1005／コホート 2／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Device malfunction of the syring pump（製品の問題／医療機器機能不良）	2014-11-03T15:30 (293) 2014-11-03T15:35 (293)	1 非重篤	関連なし	投与中断	回復
		300 mg	Needle displacement（製品の問題／注射針の問題）	2014-11-03T16:13 (293) 2014-11-03T16:15 (293)	1 非重篤	関連なし	投与中断	回復
[redacted]-1010／コホート 3／[redacted]歳／[redacted]性	190202	300 mg	infusion stopped earlier due to needle dislogded（製品の問題／注射針の問題）	2015-09-18T12:35 (534) 2015-09-18T12:35 (534)	1 非重篤	関連なし	投与中断	回復
[redacted]-1020／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Leak in In-Line filter（一般・全身障害および投与部位の状態／医療機器関連合併症）	2015-09-01T13:01 (267) 2015-09-01T13:06 (267)	1 非重篤	関連なし	投与中断	回復
	190202	300 mg	High Pressure Reading on Syringe Driver Pump（製品の問題／医療機器による注入の問題）	2015-11-10T11:12 (337) 2015-11-10T16:08 (337)	1 非重篤	関連なし	投与中断	回復
		300 mg	Leakage from ICV device（製品の問題／医療機器リーク）	2016-10-11T13:10 (673) 2016-10-11T13:20 (673)	1 非重篤	関連なし	投与中断	回復
		300 mg	Leakage of ICV device（製品の問題／医療機器リーク）	2016-10-24T11:50 (686) 2016-11-21 (714)	3 重篤	関連なし	投与中断	回復
[redacted]-1024／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190202	300 mg	Common Cold（感染症および寄生虫症／鼻咽頭炎）	2016-01-28T10:00 (392) 2016-02-05T10:00 (400)	2 非重篤	関連なし	投与中断	回復
[redacted]-1013／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190202	300 mg	seizure（神経系障害／痙攣発作）	2015-09-10T13:45 (407) 2015-09-10 (407)	1 非重篤	関連あり	投与中断	回復
[redacted]-1015／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	PROPIONIBACTERIUM DEVICE INFECTION（感染症および寄生虫症／プロピオニバクテリウム感染）	2015-04-08 (199) 2015-04-23 (214)	3 重篤	関連なし	投与中断	回復
	190202	300 mg	PROPIONIBACTERIUM INFECTION DEVICE（感染症および寄生虫症／プロピオニバクテリウム感染）	2015-10-21T09:45 (395) 2015-11-06 (411)	3 重篤	関連なし	投与中断	回復
		300 mg	Device positioned inappropriately（製品の問題／医療機器装着の問題）	2015-11-19T11:00 (424) 2015-11-24 (429)	1 重篤	関連なし	投与中断	回復

表 2.7.4.2-10 治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/2）

被験者番号／コホート／年齢／性別	試験	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC/PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAE グレード 重篤度	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]-1016／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	FEVER,IAR（一般・全身障害および投与部位の状態／発熱）	2015-04-14T15:15 (182) 2015-04-16T10:00 (184)	2 非重篤	関連あり	投与中断	回復
[redacted]-1019／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	190201	300 mg	Seizure,IAR（神経系障害／痙攣発作）	2015-03-17T11:02 (138) 2015-03-17T11:03 (138)	1 非重篤	関連なし	投与中断	回復

Day は、190-201 試験の初回投与日を起点とする。
MedDRA/J version 19.1
出典：190-202 試験総括報告書 Listing 16.2.7.5

2.7.4.2.1.4.3 特に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の検討結果を以下に示す。

2.7.4.2.1.4.3.1 SMQ で特定した過敏症事象

190-201/202 試験及び 190-203 試験で見られた過敏症事象を表 2.7.4.2-11 に示す。

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、190-201 試験で 14 件（5 件はグレード 3）、190-202 試験で 1 件であった。過敏症の他に、過敏症事象として結膜炎（4 例）、接触皮膚炎、発疹、蕁麻疹（各 2 例）、口内炎、季節性アレルギー、皮膚炎、アトピー性皮膚炎（各 1 例）が見られたが、発現頻度は低かった。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 件の過敏症が見られた。そのうち、グレード 3 の過敏症 1 件が重篤と判定され、残りの 2 件の過敏症（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、過敏症事象としてグレード 2 の過敏症が 1 件見られた。

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。また、過敏症事象のために治験薬の用量変更、投与中止、又は試験を中止した被験者はいなかった。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。当該被験者では、アナフィラキシー反応発現後、血清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。

表 2.7.4.2-11 SOC 及び PT 別の過敏症事象
（190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

	190-201/202 (N = 24*)	190-203 (N = 4)
過敏症事象[a]が 1 件以上見られた被験者	15 (63%)	1 (25%)
胃腸障害	1 (4%)	0
口内炎	1 (4%)	0
免疫系障害	10 (42%)	0
過敏症	9* (38%)	1 (25%)
季節性アレルギー	1 (4%)	0
感染症および寄生虫症	4 (17%)	0
結膜炎	4 (17%)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (25%)	0
皮膚炎	1 (4%)	0
接触皮膚炎	2 (8%)	0
アトピー性皮膚炎	1 (4%)	0
発疹	2 (8%)	0
蕁麻疹	2 (8%)	0

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J Version 19.1
a：過敏症事象とは、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と定義した。SMQ の広域アルゴリズムでは、治験薬投与開始後 24 時間以内に発現し、統計解析計画書に記載された基準に該当する「アナフィラキシー反応」を検索した。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.7.1 及び Listing 16.2.7.8、190-203 試験総括報告書 Table 14.3.1.7.1

190-201/202 試験の期間別の過敏症事象を表 2.7.4.7-9 に示す。

190-201/202 試験で過敏症事象が 1 件以上見られた被験者は、＞0～24 週で 8 例（33%）、＞24～48 週で 9 例（39%）、＞48～72 週で 4 例（17%）、＞72～96 週で 2 例（9%）、及び＞96 週で 4 例（19%）であった。過敏症事象の発現率及び重症度に経時的な傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.3.2 時間的関連のある有害事象

時間的関連のある有害事象（190-201/202 試験又は 190-203 試験で発現例数 2 例以上）を表 2.7.4.2-12 に示す。すべての時間的関連のある有害事象を表 2.7.4.7-10（190-201/202 試験）及び表 2.7.4.7-11（190-203 試験）に示す。

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、SOC 別では「神経系障害」が 19 例（79%）、「感染症および寄生虫症」が 15 例（63%）、「胃腸障害」が 13 例（54%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 11 例（46%）、並びに「免疫系障害」及び「精神障害」が各 9 例（38%）であった。PT 別では、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）、プロピオニバクテリウム感染（同一被験者に 2 件）、貧血及び血小板減少症（同一被験者に各 1 件）、細菌性咽頭炎及び皮膚感染（同一被験者に各 1 件）、髄液細胞増加症（1 件）、及びアシドーシス（1 件）が各 1 例であった。グレード 3 と判定された時間的関連のある有害事象のうち、8 件が重篤と判定された。その試験別の内訳は、190-201 試験では過敏症が 2 件、プロピオニバクテリウム感染が 1 件、190-202 試験では細菌性咽頭炎、皮膚感染、髄液細胞増加症、プロピオニバクテリウム感染、及びアシドーシスが各 1 件であり、そのうち過敏症（2 件）のみ治験薬と関連ありと判定された。

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。時間的関連のある有害事象はいずれも回復又は軽快し、治験薬の用量変更又は中止に至った事象は見られなかった。

**表 2.7.4.2-12 SOC 及び PT 別の治験薬と時間的関連のある有害事象
（190-201/201 試験又は 190-203 試験で発現例数 2 例以上）
（190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）**

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)	190-203 (N = 4)
時間的関連のある有害事象[a]が 1 件以上見られた被験者	24* (100%)	4 (100%)
血液およびリンパ系障害	3 (13%)	0
貧血	2 (8%)	0
心臓障害	3 (13%)	0
徐脈	2 (8%)	0
胃腸障害	13* (54%)	0
腹痛	2 (8%)	0
便秘	4 (17%)	0
下痢	3 (13%)	0
嚥下障害	2 (8%)	0
嘔吐	7* (29%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (46%)	3 (75%)
びくびく感	2 (8%)	0
歩行障害	4 (17%)	0
発熱	11 (46%)	2 (50%)
免疫系障害	9* (38%)	1 (25%)
過敏症	9* (38%)	1 (25%)
感染症および寄生虫症	15 (63%)	0
胃腸炎	3 (13%)	0
気道感染	2 (8%)	0
上気道感染	4 (17%)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (21%)	0
転倒	3 (13%)	0
臨床検査	4 (17%)	0
酸素飽和度低下	2 (8%)	0
代謝および栄養障害	6 (25%)	0
脱水	2 (8%)	0
神経系障害	19* (79%)	1 (25%)
頭部下垂症候群	2 (8%)	0
てんかん	2 (8%)	0
伸展性足底反応	2 (8%)	0
全身性強直性間代性発作	5 (21%)	1 (25%)
頭痛	4 (17%)	0
筋緊張低下	2 (8%)	0
言語障害	2 (8%)	0
ミオクローヌス	4 (17%)	0
痙攣発作	8 (33%)	0

表 2.7.4.2-12 SOC 及び PT 別の治験薬と時間的関連のある有害事象
（190-201/201 試験又は 190-203 試験で発現例数 2 例以上）
（190-201/202 試験及び 190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/2）

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)	190-203 (N = 4)
神経系障害（続き）	19 (79%)	1 (25%)
群発発作	2 (8%)	0
振戦	6* (25%)	0
製品の問題	5 (21%)	0
医療機器リーク	2 (8%)	0
注射針の問題	5 (21%)	0
精神障害	9 (38%)	1 (25%)
激越	2 (8%)	0
不眠症	2 (8%)	0
易刺激性	2 (8%)	0
睡眠障害	3 (13%)	1 (25%)
皮膚および皮下組織障害	3 (13%)	0
発疹	2 (8%)	0

SOC の例数（割合）は、全体の結果を示す。
同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
a：時間的関連のある事象とは、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と定義した。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.8 及び Listing 16.2.7.9、190-203 試験総括報告書 Table 14.3.1.8

2.7.4.2.1.4.3.3 医療機器と関連のある有害事象

190-201/202 試験で見られた医療機器と関連のある有害事象を表 2.7.4.2-13 に示す。

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%）に 6 件、髄液細胞増加症が 4 例（17%）に 4 件、医療機器リークが 2 例（8%）に 8 件であった。医療機器と関連のある有害事象のうち、全投与期で合計 6 件が重篤と判定され、その内訳は、医療機器関連感染（医師記載用語：bacterial infection of Rickham device）が 1 件、医療機器リーク（医師記載用語：leakage of the ICV device）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（医師記載用語：device positioned inappropriately）が 1 件であった。同一被験者に発現したプロピオニバクテリウム感染 2 件のうち 1 件は 190-201 試験で、残りの 5 件はいずれも 190-202 試験で見られた。

医療機器と関連のある重篤な有害事象を、以下に要約する。

- 医療機器関連感染（被験者番号[redacted]-1009）：CSF 検査で検出され、抗生物質投与及び脳室アクセスデバイスの抜去後に消失した。治験薬の中断は必要とせず、脳室アクセスデバイスを交換後は問題なく治験薬投与を継続し、試験の中止には至らなかった。

- プロピオニバクテリウム感染（2 件、被験者番号[redacted]-1015）：いずれもCSF 検査で検出され、抗生物質投与及び脳室アクセスデバイスの抜去後に消失した。いずれの事象とも、治験薬投与を中断したが、脳室アクセスデバイスを交換後は問題なく治験薬投与を継続し、試験の中止には至らなかった。
- 髄液細胞増加症（被験者番号[redacted]-1013）：CSF検査で判明したが、被験者には症状がなく、感染の精密検査の結果は陰性であった。本事象は抗生物質の投与後に消失し、治験薬の用量変更や脳室アクセスデバイスの抜去／交換は必要としなかった。
- 医療機器リーク（被験者番号[redacted]-1020）：本事象は、投与中の理学的検査で判明した。本事象によって治験薬投与を中断したが、脳神経外科医に相談した上で、シリコンドームを抜去／交換し、本事象は消失した。
- 医療機器装着の問題（被験者番号[redacted]-1015）：術後画像検査でカテーテル留置位置を確認した際に、脳室アクセスデバイスの不適切な留置と診断された。本事象によって治験薬投与を中断したが、脳室アクセスデバイスは適切な位置に再留置され、被験者は治験薬投与を継続した。

医療機器装着の問題を除き、上記の 5 件の重症度はいずれもグレード 3 と判定された。それ以外の医療機器と関連のある有害事象（医療機器装着の問題を含む）の重症度は、すべてグレード 1 であった。

日本人被験者 1 例では、医療機器と関連のある有害事象として 190-201 試験で 1 件の髄液細胞増加症（グレード 1）が見られた。本事象は治験担当医師によって治験薬と関連なしと判定され、治験薬の用量変更をせずに消失した。

190-203 試験では、医療機器と関連のある有害事象は見られなかった。

表 2.7.4.2-13 SOC 及び PT 別の医療機器と関連のある有害事象
（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
医療機器と関連のある有害事象が 1 件以上見られた被験者	12 (50%)
胃腸障害	1 (4%)
嘔吐	1 (4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8%)
医療機器関連合併症	1 (4%)
疼痛	1 (4%)
感染症および寄生虫症	2 (8%)
医療機器関連感染	1 (4%)
プロピオニバクテリウム感染	1 (4%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (8%)
処置後血腫	1 (4%)
創合併症	1 (4%)
臨床検査	2 (8%)
CSF 検査異常	1 (4%)
全身性血管抵抗増加	1 (4%)
代謝および栄養障害	1 (4%)
体液貯留	1 (4%)
神経系障害	4* (17%)
髄液細胞増加症	4* (17%)
製品の問題	7 (29%)
医療機器接続不具合	1 (4%)
医療機器装着の問題	1 (4%)
医療機器による注入の問題	1 (4%)
医療機器リーク	2 (8%)
医療機器機能不良	1 (4%)
医療機器閉塞	1 (4%)
注射針の問題	5 (21%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.4.1 及び Listing 16.2.7.10

190-201/202 試験の期間別の医療機器と関連のある有害事象を表 2.7.4.7-12 に示す。

190-201/202 試験では、医療機器と関連のある有害事象の発現率は、全投与期を通して一定していた。医療機器と関連のある有害事象が 1 件以上見られた被験者は、> 0～24 週で 4 例（17%）、> 24～48 週で 3 例（13%）、> 48～72 週で 6 例（26%）、> 72～96 週で 4 例（17%）、及び> 96 週で 3 例（14%）であった。また、重症度に経時的な傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.3.4 てんかん重積状態・痙攣

190-201/202 試験では、てんかん重積状態（特に注目すべき有害事象として定義、2.7.4.1.1.3.1.5 項）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、治験薬の用量変更はしなかった。

190-201/202 試験では、SMQ「痙攣」に該当する有害事象が 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（医師記載用語：てんかん発作）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。SMQ「痙攣」に該当する有害事象を発現した 2 例中 1 例では、190-203 試験登録時の病歴に、てんかんの報告があった。特に注目すべき事象として定義したてんかん重積状態（2.7.4.1.1.3.1.5 項参照）に該当する事象はなかった。

痙攣発作は CLN2 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（2.7.3.2.2.3 項及び 2.7.3.2.3.3 項参照）。

2.7.4.2.1.4.3.5 水頭症

190-201/202 試験及び 190-203 試験では、事前に設定した水頭症の定義（2.7.4.1.1.3.1.5 項参照）に該当する有害事象は見られなかった。

2.7.4.2.1.4.3.6 髄膜炎

190-201/202 試験及び 190-203 試験では、事前に設定した髄膜炎の定義（2.7.4.1.1.3.1.5 項参照）に該当する有害事象は見られなかった。

2.7.4.2.1.4.3.7 心血管系事象及び ECG 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見られなかった。

190-201/202 試験では、ECG 異常に関連する有害事象は見られなかった。

190-203 試験では、心血管系事象及び ECG 異常に関連する有害事象は見られなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

MedDRA SMQ 別の解析は 2.7.4.2.1.4.3 項に記載した。SOC 別の有害事象を表 2.7.4.7-13（190-201/202 試験）及び表 2.7.4.7-14（190-203 試験）に示す。

190-201/202 試験での主な有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（100%）、「神経系障害」（100%）、「胃腸障害」（83%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（79%）、「傷害、中毒および処置合併症」（79%）であった。

神経系障害は CLN2 の合併症として予測されており、190-201 試験に登録された全 24 例に SOC「神経系障害」に該当する病歴の報告があった。その他の SOC に該当する有害事象の重症度は、概ねグレード 1 又は 2 であり、治験担当医師によって治験薬との関連はなしと判定された。

190-203 試験での主な有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（75%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（75%）、「胃腸障害」（50%）、及び「神経系障害」（50%）であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

190-201 試験、190-202 試験、及び 190-203 試験で見られたすべての重篤な有害事象の叙述を、それぞれ 2.7.6.2 項、2.7.6.3 項、2.7.6.4 項に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 各臨床検査項目の評価

有害事象として報告された臨床検査項目は2.7.4.2項に記述した。血液学的検査、生化学検査、尿検査、及びCSF検査による臨床検査値について、それぞれ2.7.4.3.1.1.1項、2.7.4.3.1.1.2項、2.7.4.3.1.1.3項、2.7.4.3.1.1.4項に示す。

2.7.4.3.1.1 臨床検査値の経時的変化

2.7.4.3.1.1.1 血液学的検査

190-201/202試験では、全24例に血液学的検査値異常が見られた。15種類の検査項目について、被験者の4～71%に高値又は低値の異常値が見られた。よく見られた血液学的検査値異常は、白血球数低値（71%）、リンパ球数低値（71%）、ヘマトクリット低値（50%）（ただし、ヘモグロビン低値は25%のみ）、及び血小板低値（46%）であった。

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が9件（血小板減少症及び貧血が各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、赤血球数減少が各1件）、グレード3が2件（貧血、血小板減少症が各1件）であった。有害事象として報告された血液学的検査値異常は、いずれも治験薬と関連なしと判定され、治験薬に対する処置はなかった。

なお、被験者（[redacted]-1005）は、190-201試験（Day 28）にヘモグロビン値が108 g/L、赤血球数が3.59×10^{12}/Lに減少し、臨床的に重要であると判定されたが、いずれも有害事象としては報告されなかった。鉄欠乏に対して経口鉄療法を行い、ヘモグロビン値はDay 56に、赤血球数はDay 143に正常値に回復した。

190-203試験では、全4例に血液学的検査値異常が見られた。よく見られた血液学的検査値異常は、赤血球数低値（4/4例）、ヘマトクリット低値（2/2例）、ヘモグロビン低値（2/2例）、リンパ球数低値（2/3例）、及び単球数低値（2/3例）であった。有害事象として報告された血液学的検査値異常はなく、治験薬の用量変更も必要としなかった。

190-201/202試験及び190-203試験のいずれも、血液学的検査値のベースラインからの変化量（中央値、平均値、最大値、最小値）に、臨床的に重要な傾向は見られなかった。

2.7.4.3.1.1.2 生化学検査

190-201/202試験では、全24例に生化学検査値異常が見られた。22種類の検査項目で被験者の4～74%に高値又は低値の異常値が見られた。よく見られた生化学検査値異常は、血中尿酸低値（74%）、二酸化炭素高値（70%）、血中クロール高値（67%）、血中尿素窒素高値（63%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値（63%）、血中コレステロール低値（58%）、ビリル

ビン低値（54%）、血中乳酸脱水素酵素高値（52%）、及び血中カリウム高値（50%）であった。有害事象として報告された生化学検査値異常はなかった。

190-203 試験では、全 4 例に生化学検査値異常が見られた。よく見られた生化学検査値異常は、血中コレステロール低値（3/4 例）及び血中リン低値（3/4 例）であった。有害事象として報告された生化学検査値異常はなく、治験薬の用量変更は必要としなかった。

190-201/202 試験及び 190-203 試験のいずれも、生化学検査値のベースラインからの変化量（中央値、平均値、最大値、最小値）に、臨床的に重要な傾向は見られなかった。

2.7.4.3.1.1.3 尿検査

190-201/202 試験では、被験者の 92%に尿検査異常が見られた。尿検査異常の多くは、pH 高値（75%）であった。有害事象として報告された尿検査異常はなかった。

190-203 試験では、4 例中 3 例（75%）に尿検査異常が見られ、その内訳は、pH 高値が 3 例、尿比重低値が 2 例であった。有害事象として報告された尿検査異常はなく、治験薬の用量変更も必要としなかった。

190-201/202 試験及び 190-203 試験のいずれも、尿検査値のベースラインからの変化量（中央値、平均値、最大値、最小値）に、臨床的に重要な傾向は見られなかった。

2.7.4.3.1.1.4 脳脊髄液検査

190-201/202 試験では、CSF 検査値異常が 83%の被験者に見られた。5 種類の検査項目で 4～71%の被験者に高値又は低値の異常値が見られた。よく見られた CSF 検査値異常は、CSF タンパク低値（71%）及び CSF 細胞数高値（71%）であった。

ベースライン時の CSF 細胞数の平均値（SD）は、41.77（164.552）細胞/μL であり、その範囲は 0～739 細胞/μL であった。被験者ごとの細胞数の中央値は 2 細胞/μL であり、試験期間を通して安定していた。190-201 試験の初回投与前にCSF 細胞数の異常値が見られた被験者は5 例（21%）（範囲4～739 細胞/μL）であり、そのうち3 例（被験者番号：[redacted]-1002、[redacted]-1021、及び[redacted]-1015）の細胞数は、投与期間中、高値で持続した。また、14 例で新たにCSF 細胞数の増加が見られた。治験薬投与後の CSF 細胞数異常のほとんどは、軽度の細胞数増加（最大値：7～25 細胞/μL）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、そのほとんどが好中球優位であった。

CSF 細胞数が顕著に高値であった被験者を以下に記述した。

- 被験者番号[redacted]-1005：190-202試験の27週時に細胞数は 270.2 細胞/μL（最大値）となった。これに関連する有害事象は見られなかった。
- 被験者番号 [redacted]-1020：190-201試験の固定用量投与期37 週時に3205.5細胞/μL、39 週時に4646.6 細胞/μL（最大値）となった。2 週後の 41週時、治験薬の用量変更等の処置をせ

ずに細胞数は 0 となった。39 週時の細胞数増加が有害事象（グレード 1 の CSF 検査異常）として報告された。

- 被験者番号[redacted]-1021：190-201試験の Day 1の細胞数は739細胞/μL であり、Day 6の細胞数は715 細胞/μL であった。細胞数は、固定用量投与期の3 週時に22 細胞/μL にまで減少し、5 週時には0 となった。31 週時に細胞数は372 細胞/μL に増加したが、次の評価時である37 週時には4 細胞/μL に減少した。これに関連する有害事象は見られなかった。
- 被験者番号[redacted]-1022：細胞数は190-201 試験の 3 週時（BMN 190 300 mg を隔週投与）から断続的に増加し、21 週時に最大値の114 細胞/μL となった。以降は、45 週時まで断続的に 8～33 細胞/μL の軽度の増加を示した。
- 被験者番号[redacted]-1023：190-201 試験の Day 6（BMN 190 300 mg を隔週投与）に細胞数は 57 細胞/μL に増加し、17 週時に 934 細胞/μL（最大値）、21 週時に463 細胞/μL となった。それ以降の細胞数増加（27 週時の 20 細胞/μL、29 週時の 871 細胞/μL、31 週時の 172 細胞/μL、及び 35 週時の 92 細胞/μL）は、発熱に伴うものであった。
- 被験者番号[redacted]-1014：190-202 試験の Day 477 に細胞数は一過性に893.3細胞/μL に増加した。これに関連する有害事象は見られなかった。
- 被験者番号[redacted]-1015：190-201 試験の23～27週時（固定用量投与期）の細胞数は、8～24 細胞/μL であった。脳室アクセスデバイスを介したプロピオニバクテリウム感染の臨床症状が見られた 29 週時の細胞数は、707 細胞/μL であった。投薬及び脳室アクセスデバイス交換後に、細胞数は低値に回復した。その後も断続的かつ一過性の細胞数増加（4～1231 細胞/μL）が見られたが、感染を示すデータはなく、治療は行われなかった。

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 例で報告された。そのうち 3 件は 190-201 試験で発現し、その重症度はグレード 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。残り 1 件の髄液細胞増加症は 190-202 試験で発現し、その重症度はグレード 3 であり、重篤な有害事象と判定されたが、治験薬の用量変更等の処置をせずに回復した。

190-203 試験では、全 4 例に CSF 検査値異常が報告された。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。

ベースライン時のCSF 細胞数の平均値（SD）は、1.9（0.84）細胞/μL であり、その範囲は1.0～2.7細胞/μL 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、髄液細胞増加症は見られなかった。一過性のCSF 細胞数増加が1 例（被験者番号[redacted]-3001）で見られ、本被験者では初回投与後のDay 6 に細胞数がベースライン時の2.66 細胞/μL から7.33 細胞/μL に増加

したが、3 週時には 2.66 細胞/μL に回復した。その後、データカットオフ日まで、細胞数は正常範囲内であった。

2.7.4.3.1.2 臨床的に問題となる個別の異常値

190-201/202 試験及び 190-203 試験では、臨床的に意味のある個別の臨床検査値異常が有害事象とされた。

190-201/202 試験では、CSF 検査の結果から、重要な所見として CSF 細胞数増加の持続性が見られた。報告された脳脊髄液細胞増加症のうち、数件は投与期間中に顕在化した。また、11 例（46%）では、追加の CSF 検査で 20%超の CSF 細胞数増加が見られた。

190-203 試験では、データカットオフ時点で、臨床的に問題となる臨床検査値異常は見られなかった。

2.7.4.3.2 免疫原性

190-201/202 試験では、157 週時までに 24 例中 19 例（79%）の血清中から ADA が検出された。また、同期間中に 24 例中 8 例（33%）の CSF 中から ADA が検出された。

190-201/202 試験では、アナフィラキシー反応は見られなかった。190-201/201 試験の全例（日本人被験者 1 例を含む）及び 190-203 試験の全例で、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。190-201/202 試験で注入に伴う反応、並びにグレード 3 以上若しくは重篤の過敏症事象を発現したすべての被験者（日本人被験者 1 例を含む）に薬剤特異的免疫グロブリン E（IgE）検査を実施したが、結果はいずれも陰性であった。190-203 試験では、本申請のデータカットオフ時点で、グレード 3 以上の過敏症事象又は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。当該被験者では、アナフィラキシー反応発現後、血清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。

ADA に関する詳細は 2.7.2 項に記述する。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン、身体的所見

190-201/202 試験では、バイタルサイン及び身体的所見に関連する有害事象は、重症度がグレード 1 の徐脈が 2 例（8%）、グレード 1 の洞性徐脈が 1 例（4%）、グレード 1 の眼の障害が 1 例（4%）、グレード 1 の眼瞼ミオクローヌスが 1 例（4%）、グレード 1 の斜視が 1 例（4%）、グレード 2 の術後発熱が 1 例（4%）、グレード 1 の体温上昇が 1 例（4%）、グレード 1 の握力低下

が 1 例（4%）、グレード 1 及び 2 の酸素飽和度低下が各 1 例（4%）、グレード 1 及び 2 の低血圧が各 1 例（4%）であった。徐脈を除き、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

190-203 試験では、重篤な有害事象として発熱が 2 件見られた。いずれもアセトアミノフェン及びプレドニゾロンによる通常の治療で、発現後 24 時間以内に回復した。いずれも治験薬の用量変更は必要としなかった。

理学的検査に基づく安全性上の懸念は特定されなかった。

2.7.4.4.2 安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.2.1 ECG

190-201 試験のベースライン時の ECG 検査では、18 例（75%）が正常所見であったが、4 例（17%）に異常所見が見られた。ベースライン後の ECG 検査では、7 例（29%）は正常所見であったが、17 例（71%）に 1 件以上の異常所見が見られた。ベースラインからの変化は、5 例（21%）では正常所見から変化なしであったが、正常所見から 1 回以上の異常所見への変化が 13 例（54%）に見られた。ベースライン時に異常所見を示し、ベースライン後に正常所見に回復した被験者が 1 例（4%）見られた。また、ベースライン時に異常所見を示し、ベースライン後も 1 回以上の異常所見を示した被験者が 3 例（13%）見られた。ECG 異常のうち、治験担当医師によって臨床的に重要であると判断されたものはなかった。

ベースライン時に、調律異常及びそれ以外の異常が各 2 例（8%）で見られた。ベースライン後では、17 例（71%）に調律以外の異常が見られ、そのうち 15 例（63%）には新規の調律以外の異常が見られた。これらの ECG パラメータの平均変化量から、臨床的に重要な傾向は見られなかった。いずれの評価時点でも、450 ミリ秒を超える明らかな QTcF 延長は見られなかった。

190-203 試験では、全 4 例でベースライン時に ECG 異常所見が見られた。ベースライン後の ECG 検査では、1 例（25%）は正常所見であったが、3 例（75%）に 1 件以上の異常所見が見られた。ECG 異常のうち、治験担当医師によって臨床的に重要であると判断されたものはなかった。これらの ECG パラメータの平均変化量から、臨床的に重要な傾向は見られなかった。いずれの評価時点でも、450 ミリ秒を超える明らかな QTcF 延長は見られなかった。

190-201/202 試験及び 190-203 試験全体で、ECG 異常に関連する有害事象は見られなかった。

2.7.4.4.2.2 脳電図

190-201/202 試験では、ベースライン時と比較して、ほとんどの被験者でてんかん様活動及び周波数遅延に変化が見られた。その内訳は、新規の焦点てんかん様活動が 4 例（17%）、新規の全般てんかん様活動が 11 例（46%）、新規の焦点及び全般てんかん様活動が 9 例（38%）であった。また、新規の焦点周波数遅延が 9 例（38%）、新規の全般周波数遅延が 7 例（29%）、新規の焦点及び全般周波数遅延が 4 例（17%）に見られた。

190-203 試験では、4 例中 2 例（50%）でベースライン時にてんかん様活動及び周波数遅延に異常が見られ、残りの2 例は異常なしであった。ベースライン時に異常が見られなかった2 例のうち1 例（被験者番号[redacted]-3003）では、25 週時に全般てんかん様活動が見られた。

190-201/202 試験及び 190-203 試験で見られた脳電図の異常は、CLN2 の病態として矛盾がなく、有害事象として報告された脳電図の異常はなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

BMN 190 300 mg 隔週投与の安全性に影響を及ぼす内因性要因を検討するため、年齢、性別、及び人種・民族による安全性を検討した。

なお、190-203 試験ではデータカットオフ時までに得られた情報が少なかったため、内因性要因の検討は行わなかった。

2.7.4.5.1.1 年齢別の有害事象発現率

190-201/202 試験での年齢別（5 歳以下、5 歳超）の有害事象の要約を表 2.7.4.5-1 に示す。年齢別のすべての有害事象を表 2.7.4.7-15 に示す。

190-201/202 試験に登録された全 24 例の年齢区分の内訳は、5 歳以下が 20 例（83%）、5 歳超が 4 例（17%）であった。BMN 190（すべての用量）の年齢別の曝露期間は、5 歳以下で 45.5 人年、5 歳超で 8.5 人年であった。

なお、5 歳を超える被験者が少なかったため、年齢別の安全性情報の解析は困難であったが、いずれの年齢区分でも治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

表 2.7.4.5-1 年齢別の有害事象の要約（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）

	5 歳以下 (N = 20)	5 歳超 (N = 4*)	全体 (N = 24*)
曝露期間（人年）	45.5	8.5	54.0
有害事象が 1 件以上見られた被験者	20 (100%)	4* (100%)	24* (100%)
有害事象	20 (100%)	4* (100%)	24* (100%)
グレード 1	0	1 (25%)	1 (4%)
グレード 2	9 (45%)	0	9 (38%)
グレード 3	10 (50%)	3* (75%)	13* (54%)
グレード 4	1 (5%)	0	1 (4%)

表 2.7.4.5-1 年齢別の有害事象の要約（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）(2/2)

	5 歳以下 (N = 20)	5 歳超 (N = 4*)	全体 (N = 24*)
治験薬と関連のある有害事象	19 (95%)	4* (100%)	23* (96%)
グレード 1	4 (20%)	1 (25%)	5 (21%)
グレード 2	14 (70%)	1 (25%)	15 (63%)
グレード 3	1 (5%)	2* (50%)	3* (13%)
医療機器と関連のある有害事象	9 (45%)	3* (75%)	12* (50%)
グレード 1	5 (25%)	3* (75%)	8* (33%)
グレード 3	4 (20%)	0	4 (17%)
過敏症事象	12 (60%)	3* (75%)	15* (63%)
グレード 1	4 (20%)	1 (25%)	5 (21%)
グレード 2	7 (35%)	0	7 (29%)
グレード 3	1 (5%)	2* (50%)	3* (13%)
主な有害事象（PT）			
発熱	15 (75%)	2* (50%)	17* (71%)
嘔吐	13 (65%)	2* (50%)	15* (63%)
痙攣発作	12 (60%)	2 (50%)	14 (58%)
上気道感染	10 (50%)	3* (75%)	13* (54%)
てんかん	10 (50%)	2* (50%)	12* (50%)
全身性強直性間代性発作	12 (60%)	0	12 (50%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Tables 14.3.1.2.4、Table 14.3.1.3.3、Table 14.3.1.4.3、Table 14.3.1.7.3、Table 14.3.6.1.10、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.8、及び Listing 16.2.7.10

2.7.4.5.1.2 性別の有害事象発現率

190-201/202 試験での性別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-2 に示す。性別のすべての有害事象を表 2.7.4.7-16 に示す。

190-201/202 試験に登録された 24 例の性別の内訳は、女性が 15 例（63%）、男性が 9 例（37.5%）であった。BMN 190（すべての用量）の性別の曝露期間は、女性が 32.7 人年、男性が 21.3 人年であった。

190-201/202 試験で見られた主な有害事象のうち、嘔吐の発現率は男性が 44%（4 例）、女性が 73%（11 例）であり、男性と比較して女性で高かった。それ以外は、性別による有害事象の重症度、並びに治験薬と関連のある有害事象、医療機器と関連のある有害事象、及び過敏症事象の発現率に明らかな差は認められなかった。

いずれの性別の被験者でも、治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

表 2.7.4.5-2 性別の有害事象の要約（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

	男性 (N = 9)	女性 (N = 15*)	全体 (N = 24*)
曝露期間（人年）	21.3	32.7	54.0
有害事象が 1 件以上見られた被験者	9 (100%)	15* (100%)	24* (100%)
有害事象	9 (100%)	15* (100%)	24* (100%)
グレード 1	1 (11%)	0	1 (4%)
グレード 2	2 (22%)	7 (47%)	9 (38%)
グレード 3	5 (56%)	8* (53%)	13* (54%)
グレード 4	1 (11%)	0	1 (4%)
治験薬と関連のある有害事象	9 (100%)	14* (93%)	23* (96%)
グレード 1	3 (33%)	2 (13%)	5 (21%)
グレード 2	4 (44%)	11 (73%)	15 (63%)
グレード 3	2 (22%)	1* (7%)	3* (13%)
医療機器と関連のある有害事象	5 (56%)	7* (47%)	12* (50%)
グレード 1	4 (44%)	4* (27%)	8* (33%)
グレード 3	1 (11%)	3 (20%)	4 (17%)
過敏症事象	6 (67%)	9* (60%)	15* (63%)
グレード 1	3 (33%)	2 (13%)	5 (21%)
グレード 2	1 (11%)	6 (40%)	7 (29%)
グレード 3	2 (22%)	1* (7%)	3* (13%)
主な有害事象（PT）			
発熱	7 (78%)	10* (67%)	17* (71%)
嘔吐	4 (44%)	11* (73%)	15* (63%)
痙攣発作	6 (67%)	8 (53%)	14 (58%)
上気道感染	6 (67%)	7* (47%)	13* (54%)
てんかん	4 (44%)	8* (53%)	12* (50%)
全身性強直性間代性発作	6 (67%)	6 (40%)	12 (50%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Tables 14.3.1.2.5、Table 14.3.1.3.4、Table 14.3.1.4.4、Table 14.3.1.7.4、Table 14.3.6.1.10、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.8、及び Listing 16.2.7.10

2.7.4.5.1.3 人種・民族別の有害事象発現率

人種・民族別の有害事象発現率の差は、24 例中 23 例が同じ人種又は民族グループであったため、詳細には評価できなかった。なお、190-201/202 試験に登録された全 24 例の人種別の内訳は、白人が 23 例（96%）、アジア人（日本人）が 1 例（4%）であり、人種別の曝露期間は、白人で 51.1 人年、アジア人では 2.9 人年であった。また、全 24 例のうち、民族別の内訳は、ヒスパニック系又はラテン系が 1 例（4%）、その他が 23 例（96%）であり、民族別の曝露期間はヒスパニック系又はラテン系で 1.8 人年、その他で 52.2 人年であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

BMN 190 300 mg 隔週投与の安全性に影響を及ぼす外因性要因を検討するため、実施国による安全性を検討した。

なお、190-203 試験ではデータカットオフ時までに得られた情報が少なかったため、外因性要因の検討は行わなかった。

2.7.4.5.2.1 実施国別の有害事象発現率

190-201/202 試験の実施国別（ドイツ、英国、イタリア、米国）の有害事象の要約を表 2.7.4.5-3 に示す。実施国別のすべての有害事象を表 2.7.4.7-17 に示す。

実施国別の曝露期間は、ドイツが 31.0 人年、英国が 4.8 人年、イタリアが 12.6 人年、及び米国が 5.7 人年であった。190-201/202 試験では、本申請のデータカットオフ時点で、全投与量の約 57%がドイツの実施医療機関での投与であった。

ドイツの実施医療機関では、てんかんが 12 例中 11 例（92%）で報告されたが、それ以外の国ではイタリアの 1 例のみであった。一方、ドイツを除く国では、痙攣発作がそれぞれ全例（100%）で報告されたが、ドイツでは 2 例（17%）のみであった。190-201/202 試験で報告された 416 件の SMQ「痙攣」に該当する有害事象のうち、56%はドイツの実施医療機関で報告され、44%はそれ以外の国全体で報告された。

全体として、ドイツの実施医療機関では、他の国と比較してててんかん（PT）の報告が多かった。ただし、他の実施医療機関ではドイツと比較して痙攣発作の報告が多かったことから、同様の事象をドイツの実施医療機関だけ別の PT で報告した結果によるものと考えられた。

表 2.7.4.5-3 実施国別の有害事象の要約（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）

	ドイツ (N = 12*)	英国 (N = 3)	イタリア (N = 6)	米国 (N = 3)	全体 (N = 24*)
曝露期間（人年）	31.0	4.8	12.6	5.7	54.0
有害事象が 1 件以上見られた被験者	12* (100%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	24* (100%)
有害事象	12* (100%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	24* (100%)
グレード 1	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
グレード 2	5 (42%)	0	2 (33%)	2 (67%)	9 (38%)
グレード 3	6* (50%)	3 (100%)	3 (50%)	1 (33%)	13* (54%)
グレード 4	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
治験薬と関連のある有害事象	11* (92%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	23* (96%)
グレード 1	3 (25%)	1 (33%)	0	1 (33%)	5 (21%)
グレード 2	5 (42%)	2 (67%)	6 (100%)	2 (67%)	15 (63%)
グレード 3	3* (25%)	0	0	0	3* (13%)

表 2.7.4.5-3 実施国別の有害事象の要約（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/2）

	ドイツ (N = 12*)	英国 (N = 3)	イタリア (N = 6)	米国 (N = 3)	全体 (N = 24*)
医療機器と関連のある有害事象	6* (50%)	2 (67%)	3 (50%)	1 (33%)	12* (50%)
グレード 1	5* (42%)	1 (33%)	1 (17%)	1 (33%)	8* (33%)
グレード 3	1 (8%)	1 (33%)	2 (33%)	0	4 (17%)
過敏症事象	10* (83%)	2 (67%)	1 (17%)	2 (67%)	15* (63%)
グレード 1	2 (17%)	1 (33%)	1 (17%)	1 (33%)	5 (21%)
グレード 2	5 (42%)	1 (33%)	0	1 (33%)	7 (29%)
グレード 3	3* (25%)	0	0	0	3* (13%)
主な有害事象（PT）					
発熱	6* (50%)	2 (67%)	6 (100%)	3 (100%)	17* (71%)
嘔吐	7* (58%)	2 (67%)	3 (50%)	3 (100%)	15* (63%)
痙攣発作	2 (17%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	14 (58%)
上気道感染	9* (75%)	2 (67%)	1 (17%)	1 (33%)	13* (54%)
てんかん	11* (92%)	0	1 (17%)	0	12* (50%)
全身性強直性間代性発作	6 (50%)	1 (33%)	5 (83%)	0	12 (50%)

同一被験者で同一のMedDRA SOC又はPTの有害事象が複数見られた場合は、それぞれ1回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.7、Table 14.3.1.3.6、Table 14.3.1.4.6、Table 14.3.1.7.6、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.8、及び Listing 16.2.7.10

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物間相互作用又は薬物－疾患相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施していない。
BMN 190 の異化は、他の薬剤又は疾患による影響を受けないと考えられる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象に BMN 190 を投与する試験は実施していない。BMN 190 の臨床試験では、妊婦又は妊娠の可能性のある女性を組入れ基準により除外した。BMN 190 の臨床試験で、妊娠は報告されなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

BMN 190 の過量投与の報告はない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

BMN 190 の薬物依存性の報告はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

BMN 190 の離脱症状又は反跳現象の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

BMN 190 による治療は酵素補充療法であるため、BMN 190 の投与中止により、得られた治療効果が無効となる可能性がある。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BMN 190 投与による自動車運転及び機械操作に対する影響を確認する試験は実施していない。

2.7.4.6 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。BMN 190 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 BMN 190 の市販後使用経験を評価した。これらの報告書は 5.3.6 項に添付した。

これらの安全性報告が集積された時点で、以下の臨床試験及びプログラムが進行中であった：

- 第 1/2 相継続投与試験（190-202 試験）
- 第 1/2 相試験（190-203 試験）
- 拡張アクセスプログラム（米国）／コンパッショネート使用（欧州）（190-502 試験）

2018 年 4 月 26 日時点で、世界で市販されている BMN 190 の国内外累計使用患者数（臨床試験を除く）は 70 名と推定された。市販後安全性データは、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。2017 年 4 月 27 日から 2018 年 4 月 26 日までの市販後安全性データのレビュー結果から、BMN 190 のベネフィット・リスクプロファイルに大きな変更はなかった。報告された有害事象は、BMN 190 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。

2.7.4.6.1 市販後副作用

2017 年 10 月 26 日までの 6 箇月間の調査期間中に、BMN 190 の市販後自発報告で重篤な副作用が 1 件及び非重篤な副作用が 16 件報告された。重篤な副作用 1 件は膵炎であったが、患者の年齢及び性別は報告されなかった。報告者は膵炎との因果関係について、BMN 190 投与とはおそらく関連なし（not likely related）、ウイルス感染の合併及びバルプロ酸ナトリウムの併用とはおそらく関連あり（likely related）と判定した。2 例以上で見られた非重篤な副作用は嗜眠（2 例）のみであった。

2017年10月27日から2018年4月26日までの間に、BMN 190の市販後自発報告として50件の副作用（重篤が16件、非重篤が34件）が報告された。重篤な副作用の内訳は、中枢神経系脳室炎、医療機器関連感染、ブドウ球菌性髄膜炎、肺炎、痙攣発作、活動性低下、発熱、気管支吸引、細菌検査陽性、及び医療機器リークであった。そのうち、2件以上の報告があった重篤な副作用は、医療機器関連感染、発熱、及び医療機器リークであった。

全体として、市販後に報告された有害反応はこれまでのBMN 190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。報告された生命を脅かす髄膜炎とそれに伴う症状の重症度から、添付文書に記載された不顕性感染及び髄膜炎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。引き続き、すべての有害反応について注意深く監視する予定である。

5.3.6項に添付した安全性集積報告書の調査対象期間中に、死亡の報告はなかった。

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BMN 190投与の副作用と考えられた。定期的なBMN 190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。

2.7.4.6.2 特に注目すべき市販後有害事象

リスクの特性

BMN 190の安全性プロファイルには、以下の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクが含まれる：

- 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）
- 重要な潜在的リスク
  - 痙攣
  - 心疾患／徐脈

アナフィラキシーを含む過敏症反応

市販後に報告された過敏症事象を特定するため、過敏症事象（MedDRAのSMQ広域検索「過敏症」又はSMQ広域アルゴリズム「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象）の有無を調査した結果、市販後に入手した情報では、2018年4月26日時点までに過敏症事象の報告はなかった。本申請のデータカットオフ以降、BioMarin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。

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）

市販後に報告された医療機器関連事象を特定するため、医療機器に関する問題（HLGTの「医療機器に関する問題」に該当する有害事象）の有無を調査した結果、2018年4月26日時点の累積で、市販後自発報告として製品の問題が3例の報告があった。そのうち2例は重篤（いずれも医療機器リーク）、1例は非重篤（医療機器機能不良）であった。また、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。そのうち1例は、ポート感染であり、脳室アクセスデバイスに関連するものではなかった。残り4例のうち、3例は脳室アクセスデバイス交換及び抗生物質治療後にBMN 190投与を再開した。5例中4例では、有害事象と医療機器との因果関係は関連あり、BMN 190との因果関係は関連なしと判定された。残りの1例では、報告者によるBMN 190との因果関係評価の報告がなかった。

医療機器関連感染は、引き続きBMN 190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。

脳室アクセスデバイスの劣化

継続中の臨床試験では、BMN 190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。除去後脳室アクセス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）。

髄膜炎

市販後に報告された髄膜炎を特定するため、MedDRA PT（2.7.4.7.1項参照）に該当する事象の有無を調査した結果、2018年4月26日時点の累計で、市販後自発報告としてブドウ球菌性髄膜炎の報告が1例あった。

- 症例 [redacted] は、20[redacted]年10月24日にBMN 190による治療のため脳室アクセスデバイス植込み手術を受けた[redacted]歳[redacted]性である。20[redacted]年 12月 5日、神経外科の検査を受けた際に、手術部位周辺に軽度の発赤を認めた。翌 12月 6日、3回目のBMN 190投与のため

来院した際も、脳室アクセスデバイス周辺部に軽度の発赤が継続しているのが確認された。投与前のCSF中にグラム陽性球菌の塊が認められた。同日午後、3回目のBMN 190投与を開始したが、投与中に痙攣発作が発現したため投与を中断した。1時間後、39.4℃の発熱が発現し、髄膜炎治療用の抗生物質（セフトリアキソン／バンコマイシン静脈注射）の投与を開始した。投与中断後に複数回採取したCSF検体では白血球数増加（140 cell/μL）が認められ、CSF培養検査の結果は*Staphylococcu aureus*陽性であった。脳室アクセスデバイスの培養検査の結果は、*Staphylococcu aureus*陰性であった。その後、同日に脳室アクセスデバイス抜去手術が施行された（脳室アクセスデバイス培養の結果は陰性であった）。抜去時の検査で、帽状腱膜下に傷口の膿の塊が確認され、帽状腱膜下をぬぐった検体の培養結果は、*Staphylococcu aureus*陽性であった。12月10日、患者は不自然な手の姿勢で拳を握っていた。その後24時間、足の異常姿勢、発熱、全身性ミオクロニー単収縮、頚部強剛が継続的に認められた。その後、患者は嚥下ができなくなり、経鼻胃管の挿入が必要となった。抗生物質はナフシリンに変更された。12月12日、脳MRIによって髄膜炎と脳室炎の徴候が示されたが、腫瘍は認められなかった。腰椎穿刺によって採取したCSFは陰性であった。12月13日、クロバザム投与が開始され、12月27日に患者は退院した。本事象の転帰は、回復したがミオクロニー単収縮の後遺症ありと報告された。報告者は、本事象（ブドウ球菌性髄膜炎）とBMN 190の因果関係は関連なし、脳室アクセスデバイスとの因果関係は関連ありと判定した。また、その他の病因として、創傷治癒の遅さ、原疾患であるCLN2及び中枢神経系感染等が挙げられた。

報告された生命を脅かす髄膜炎とそれに伴う発熱、痙攣発作、医療機器使用部位紅斑及び嚥下障害などの症状の重症度から、添付文書に記載された不顕性感染及び髄膜炎のリスクか顕在化し、髄膜炎は重要な特定されたリスクに分類された。

痙攣

市販後に報告された痙攣と関連のある副作用を特定するため、SMQ「痙攣」に該当する有害事象の有無を調査した結果、2018年4月26日時点の累積で、市販後の痙攣に関する副作用報告が1例あった。

心疾患／徐脈

市販後に報告された心血管事象／徐脈を特定するため、SOC「血管障害」及び「心臓障害」、HLT「ECG検査」及びHLGT「心血管系検査」に該当するすべての有害事象を精査し、心血管事象／徐脈の有無を調査した結果、2018年4月26日時点の累計で、市販後自発報告として非重篤の徐脈及び蒼白が1例で報告された（[redacted]）。いずれの事象も胃瘻栄養の欠落による脱水時の症状として報告され、BMN 190投与との因果関係は否定された。