項目	内容
解析方法 （続き）	感度解析集団： -有効性解析対象集団（N＝21）： ITT 集団の被験者のうち、ベースラインの ML 尺度が 6 点（最大スコア）であり、190-201 試験又は 190-202 試験で BMN 190 300 mg 投与後に ML 尺度の低下が見られなかった 2 例を除外した全被験者。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スコア低下期に入っていることを前提としたため、ベースラインの ML 尺度が最大スコア（6 点）であり、試験期間中にスコアが低下しなかった患者を、臨床的スコア低下期に至っていないと判断されたためであった。 -有効性解析対象集団のサブ解析集団（N＝18）： 300 mg ベースライン時（定義は後述）の ML 尺度が 3、4 又は 5 点の被験者とした。 • 登録集団（N＝24）： 190-201 試験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（N＝22）： 投与を 1 回のみ受け、中止となった 1 例（190-201 試験で算出された 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）を含めたが、ML 尺度が 6 点のまま不変であった 2 例は除外した。 安全性解析対象集団（N＝24）： 脳室アクセスデバイス植込み手術が施行された全被験者。 ベースライン： 主要及び副次有効性評価項目である改良 CLN2 臨床評価尺度及び MRI 測定に関する有効性評価では、190-201 試験の最初の 300 mg 投与の直前のデータをベースラインとして用いた。このベースラインを「300 mg ベースライン」とし、主要な有効性解析及び感度解析に用いた。 探索的有効性評価項目である Denver II 発達判定法、PedsQL の Generic Core Scale, Parent Report for Toddlers 及び Family Impact Module、並びに CLN2 関連 QOL 評価尺度の結果は、試験ベースライン（190-201 試験で投与量を問わず BMN 190 初回投与前の直近の観察データ）の値と比較した。

項目	内容
解析方法 （続き）	EuroQol 5-dimensional 5-level questionnaire（EQ-5D-5L）QOL 評価尺度は、190-202 試験でのみ評価した。ベースラインは、190-201 試験から 190-202 試験への移行時の最初の観察データと定義した。 主要な有効性評価項目： 主要有効性評価項目は ML 尺度を評価した。主要解析は ITT 集団に対するレスポンダー解析とし、300 mg 投与期の ML 尺度レスポンダーを検討することとした。レスポンダーとしての治療効果判定基準は、96 週（190-201 試験での 300 mg 初回投与から起算して 679 日目）までに、ML 尺度で 300 mg ベースラインから 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。なお、2 点以上の不可逆的低下とは、試験の ML 尺度最終評価時点で、ベースラインからの変化量が 1 点を超えるスコアの低下と定義した。2 点低下という治療効果判定基準は、自然経過患者での低下率（48 週間あたり 2.0 点低下）に相当する。300 mg ベースラインの ML 尺度が 1 点であった 1 例は、試験期間中に 0 点とならなかった場合を「治療効果あり」として、レスポンダーとすることとした。また、下位尺度（運動及び言語尺度）をそれぞれ評価し、最終評価時に低下が見られなかった被験者を「治療効果あり」として、レスポンダーとした。レスポンダーの割合は、二項比率及び Kaplan-Meier 推定値として示した。 また、300 mg 投与期の 48 週間あたりの ML 尺度の低下率を他の重要な有効性評価項目として報告した。ML 尺度の低下率について、本試験の結果と無治療の自然経過患者で評価した結果（48 週間あたり 2.0 点）をスロープ解析で比較した。低下率は、ML 尺度に関する最終評価時とベースライン時の比較、及び 48 週間あたりの変化量に基づいて被験者ごとに算出した。 ML 尺度に加えて、MLV 尺度及び総合 CLN2 尺度についても低下率の解析を実施した。 ML 尺度、MLV 尺度、及び総合 CLN2 尺度に対する 300 mg ベースラインから最終評価時点までのスコア変化量の解析を行った。 副次有効性評価項目： 主な副次評価項目は、脳容量（cm^3）、CSF 容量（cm^3、脳容量に対する割合）、皮質灰白質容量（μL、脳容量に対する割合）、白質容量（cm^3、脳容量に対する割合）、及び脳全体の ADC（mm^2/s）からなる脳 MRI パラメータ評価とした。結果は経時的に要約統計量で示し、評価時点ごとに表形式で要約した。

項目	内容
解析方法（続き）	探索的有効性評価項目： Denver II 発達判定法を用いて発達指標を評価し、評価時点ごとに表形式で要約した。 QOL は、4 種類の評価尺度（調査票）を使用して評価した。 • PedsQL の Parent Report for Toddlers • PedsQL の Family Impact Module • CLN2 関連 QOL • EQ-5D-5L 評価尺度（190-202 試験でのみ評価） これらの調査票の評価尺度は複数のモジュールで構成されているため、モジュールごとにスコアを算出した後、合計して総合スコアとした。結果は経時的に要約統計量で示し、評価時点ごとに表形式で要約した。 バイオマーカーは、補足的な探索的評価項目として解析を計画していたが、試験完了時にバイオマーカーが特定されなかったため、解析を行わなかった。 安全性解析： 安全性は、有害事象（重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、CSF 検査）、バイタルサイン、ECG、脳電図、及び免疫原性から評価した。安全性データは要約統計量で示し、有害事象については 190-201 及び 190-202 試験（190-201/202 試験）で報告された全事象を含めた。 有害事象は MedDRA version 19.1（日本語訳は MedDRA/J Version 19.1）によりコード化した。TEAE のみを要約対象とした。TEAE の定義は、被験者が BMN 190 投与を受けたか否かにかかわらず、脳室アクセスデバイス植込み手術後に新たに発現した有害事象、頻度が増加した有害事象、又は重症度が悪化した有害事象とした。植込み手術から BMN 190 初回投与までの間に報告された TEAE については別途解析を実施した。有害事象報告は、治験薬最終投与又は早期終了時観察から 6 箇月経過時点まで続けることとした。 特に注目すべき有害事象は以下のとおりとした。 • 過敏症事象（MedDRA SMQ の広域検索で「過敏症」又は「アナフィラキシー反応」として特定された有害事象） • 時間的関連のある有害事象（BMN 190 投与開始又は投与再開［中断があった場合］後 24 時間以内に発現した有害事象） • 医療機器と関連のある有害事象（治験担当医師による判定）

項目	内容
解析方法（続き）	• てんかん重積状態（MedDRA PT で「てんかん重積状態」及び「小発作てんかん」） • 水頭症（MedDRA PT で「水頭症」及び「先天性水頭症」） • 髄膜炎（事前に特定した MedDRA PT に該当する事象） • 他の原因に起因しない ML 尺度の予期しない急速な低下（臨床的検討による） 臨床試験の評価結果から新たに追加した特に注目すべき有害事象は、以下のとおりである。 • 心血管系事象：MedDRA 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」として特定されたすべての PT • ECG 異常：MedDRA 高位語（HLT）の「ECG 検査」として特定されたすべての PT 臨床検査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、基準範囲と比較した。バイタルサインは、要約統計量で示した。理学的検査所見については、被験者別一覧のみを示した。 ECG パラメータを要約統計量で示し、ベースラインからの変化量についても同様に要約した。異常又は臨床的に重要な異常と判定された ECG 所見が 1 件以上認められた被験者数を要約した。 脳電図では、ベースライン及び BMN 190 投与開始後に、てんかん様活動及び／又は周波数遅延（焦点対全般）が見られた被験者の割合を要約した。ベースラインと比較して脳電図に新たな活動が見られた被験者の割合を要約した。 免疫原性： 血清中 TAb、並びに CSF 中 TAb 及び NAb について、発現率及び抗体価を要約統計量で示した。抗 BMN 190 抗体の安全性及び有効性に及ぼす影響、並びに免疫原性と過敏症事象との関連性について探索的に検討した。
試験の進行状況	継続中
報告日	2017 年 10 月 13 日（中間報告）

2.7.6.3.2 試験結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

190-201 試験に登録された 24 例全例を安全性解析対象集団とした。ITT 集団は 23 例であり、いずれの被験者も BMN 190 を 2 回以上投与された。190-201 試験では、1 例が BMN 190 300 mg を1 回投与後に試験中止となった。190-202 試験に移行した被験者は、190-201 試験で固定用量投与期にBMN 190 300 mg を14 日間隔で 48 週間投与された 23 例（日本人被験者1 例［被験者番号[redacted]-1004］を含む）であった。被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。

190-202 試験の中間報告のデータセットには、試験が完了し、データベース固定された 190-201 試験の全観察データ、及び 2016 年 11 月 1 日（190-202 試験の中間データカットオフ日）までの 190-202 試験の全観察データを含めた。

表 2.7.6.3-2 190-201/202 試験の被験者の内訳
（190-202 試験：190-201 試験の登録集団）

	全体 (N = 24*)
190-201 試験の登録被験者 [a]	24* (100%)
190-201 試験の治験薬投与被験者	24* (100%)
190-201 試験完了被験者	23* (96%)
190-202 試験の登録被験者	23* (96%)
190-202 試験完了被験者	0
190-201 試験中止被験者	1 (4%)
試験中止の主な理由：	
被験者による同意撤回	1 (4%)
190-202 試験中止被験者	0
安全性解析対象集団 [b]	24* (100%)
ITT 集団 [c]	23* (96%)
有効性解析対象集団 [d]	21* (88%)

注：190-202 試験の解析には、先行試験である 190-201 試験の最終データも含めた。本中間報告時点の解析では、試験が完了しデータベース固定された 190-201 試験の全観察データ、及び 2016 年 11 月 1 日（190-202 試験の中間解析用データカットオフ日）までの 190-202 試験の全観察データを対象とした。
a：190-201 試験の登録被験者数を分母とした。
b：安全性解析対象集団には、BMN 190 を 1 回以上投与された全被験者を含めた。
c：ITT 集団には、BMN 190 を 1 回以上投与され、有効性の結果が得られた全被験者を含めた。ただし、BMN 190 を 1 回投与後に試験中止となった 1 例（被験者番号[redacted]-1007）は除外した。
d：有効性解析解析集団には、ITT 集団の全被験者を含めた。ただし、300 mg 投与開始から最終評価時点まで、ML 尺度が 6 点のまま不変であった 2 例は除外した。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 10.1.1

2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性

190-201/202 試験の人口統計学的特性は、190-201 試験を要約した 2.7.6.2.2.2 項に示した。

2.7.6.3.2.3 曝露状況

データカットオフ時点での BMN 190 の投与期間（平均値 ± SD）は、190-201 試験の最初の用量投与を起点とした 190-201/202 試験の全投与期で 117.0 ± 32.91 週間（範囲：0.1～161.0 週間）、190-201 試験の 300 mg 初回投与を起点とした 300 mg 投与期で 114.6 ± 30.26 週間（範囲：0.1～144.9 週間）であった（表 2.7.6.3-3）。BMN 190 の投与回数は、190-201/202 試験で合計 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（300 mg 投与は 804 回）であった。

日本人被験者の投与回数は、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（300 mg 投与 41 回）であった（5.3.7.1.2 項 Listing 16.2.5.2）。

表 2.7.6.3-3 曝露状況（190-202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

投与期間（週）	全体 (N = 24*)
30 mg 投与期	
被験者数	3
平均値（SD）	6.3 (4.50)
中央値	6.4
最小値，最大値	1.7, 10.7
100 mg 投与期	
被験者数	6*
平均値（SD）	3.9 (2.26)
中央値	3.2
最小値，最大値	2.1, 8.1
300 mg 投与期	
被験者数	24*
平均値（SD）	114.6 (30.26)
中央値	116.1
最小値，最大値	0.1, 144.9
全投与期	
被験者数	24*
平均値（SD）	117.0 (32.91)
中央値	116.1
最小値，最大値	0.1, 161.0
0 超 12 以下	1 (4%)
84 超 96 以下	2 (8%)
96 超 108 以下	7 (29%)
108 超 120 以下	3 (13%)
120 超	11 (46%)

投与期間（週）は{(最終投与日) - (初回投与日) + 1} / 7 より算出。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 12.1.2

全投与期及び300 mg投与期のいずれ期間でも、計画投与量の99.0%が投与された（いずれも投与量［mg］から算出）。190-201/202試験の全投与期を通じて、4例（17%）で合計9回の投与未実施があった。また、1回以上の投与中断は14例（58%）、1回以上の投与不十分は9例（38%）で認められたが、投与の未実施、中断、及び不十分の件数は全体を通じて少なく（それぞれ0.63%、2.11%、0.92%）、概して単発的であったため、総曝露量に大きな影響を及ぼすものではなかった。

2.7.6.3.2.4 有効性の結果

190-202試験の中間解析は、190-202試験のデータカットオフ日（2016年11月1日）までのデータ、及び190-201試験の全観察データを併合して実施した。主要な有効性評価項目は、ITT集団（23例）を対象として、ML尺度を複数の解析方法を用いて評価した。BMN 190の投与を1回受けた後、試験手順を継続できずに試験中止となった1例はITT集団から除外した。データカットオフ時点（2016年11月1日）では、190-201試験で48週間のBMN 190 300 mg投与を完了した全被験者が、190-202試験で48週間の追加投与を完了した。これより、190-201/202試験全体の96週時（190-202試験の48週時）のデータを主要有効性解析に用いた。レスポンダーの割合のKaplan-Meierとスロープ解析では、190-201/202試験の全300 mg投与期間を対象とした。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。

1. レスポンダー解析

有効性の主要解析では、ML尺度を用いてレスポンダーの割合を求めた。レスポンダーとは、96週時（300 mg初回投与から679日目）までに、ML尺度で2点以上の不可逆的低下が見られないこと、又はML尺度が0点とならないことと定義した。レスポンダーの割合は87%（20/23例）であり、無治療の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（$p = 0.0002$、正確二項検定、有意水準片側2.5%）（表 2.7.6.3-4）。

表 2.7.6.3-4 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 点とならない被験者の割合（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	190-202 試験 (N = 23*)	95%信頼区間	片側 P 値
治療効果あり	20* (87%)	(66%, 97%)	0.0002
治療効果なし	3 (13%)		

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
「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 点と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（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。
190-201 試験の 300 mg 投与開始から 679 日目までの 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

有効性解析対象集団（N = 21）の感度解析の結果について、ITT 集団を対象とした主要解析の結果とともに表 2.7.6.3-5 に示した。主要解析で高かったレスポンダーの割合は、有効性解析対象集団を対象とした感度解析でも同様の結果であった。

表 2.7.6.3-5 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被験者の割合（190-202 試験：ITT 集団及び有効性解析対象集団、300 mg 投与期）

	N	治療効果あり（2 点以上の不可逆的低下なし）	95%信頼区間	片側 P 値
ITT 集団	23*	20* (87%)	(66%, 97%)	0.0002
有効性解析対象集団	21*	18* (86%)	(64%, 97%)	0.0007

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 点と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（被験者集団での治療効果ありの確率が 0.50 以下となる）、対立仮説 H_1（被験者集団で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 試験の 300 mg 投与開始から 679 日目までの 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 及び Table 14.2.8.1.3

96 週時（Day 679）の ML 尺度で 1 点以上の不可逆的低下が見られない（不変又は改善）被験者は ITT 集団 23 例中 12 例（52%）であり、無治療の自然経過患者で予測された 25%を統計学的に有意に上回った（p = 0.0046、表 2.7.6.3-6）。

表 2.7.6.3-6 レスポンダー解析：96 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（190-202 試験：ITT 集団及び有効性解析対象集団、300 mg 投与期）

	N	治療効果あり（1 点以上の不可逆的低下なし）	95%信頼区間	片側 P 値
ITT 集団	23*	12* (52%)	(31%, 73%)	0.0046
有効性解析対象集団	21*	10* (48%)	(26%, 70%)	0.0206

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
「治療効果あり」とは、96 週時の ML 尺度で 1 点以上の不可逆的低下が見られない場合と定義した。
1 点以上の不可逆的低下とは、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場合と定義した。
帰無仮説 H_0（被験者集団での治療効果ありの確率が 0.25 以下となる）、対立仮説 H_1（被験者集団での治療効果ありの確率が 0.25 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 試験の 300 mg 投与開始から 679 日目までの 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 11.4.1.1.3 及び Table 14.2.8.2.3

運動及び言語尺度の変化をそれぞれ評価し、ML 尺度の変化に与える影響を評価した。300 mg 投与期の ITT 集団を対象とした運動及び言語尺度それぞれのレスポンダーの割合を表 2.7.6.3-7 に示す。

96 週時（Day 679）の ML 尺度では、過半数の被験者が「不変」又は「改善」（運動尺度 12/23 例［52%］、言語尺度 17/23 例［74%］）であり、一方の下位尺度が ML 尺度の結果に影響を与えるような優位性は認められなかった。

表 2.7.6.3-7 96 週時の ML 尺度で評価したレスポンダーの割合（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	ITT 集団 (N = 23*)	
	治療効果あり	治療効果なし
運動尺度	12 (52%)	11* (48%)
言語尺度	17* (74%)	6 (26%)

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
「治療効果あり」とは、1 点以上の不可逆的低下が見られない場合と定義した。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 11.4.1.1.2

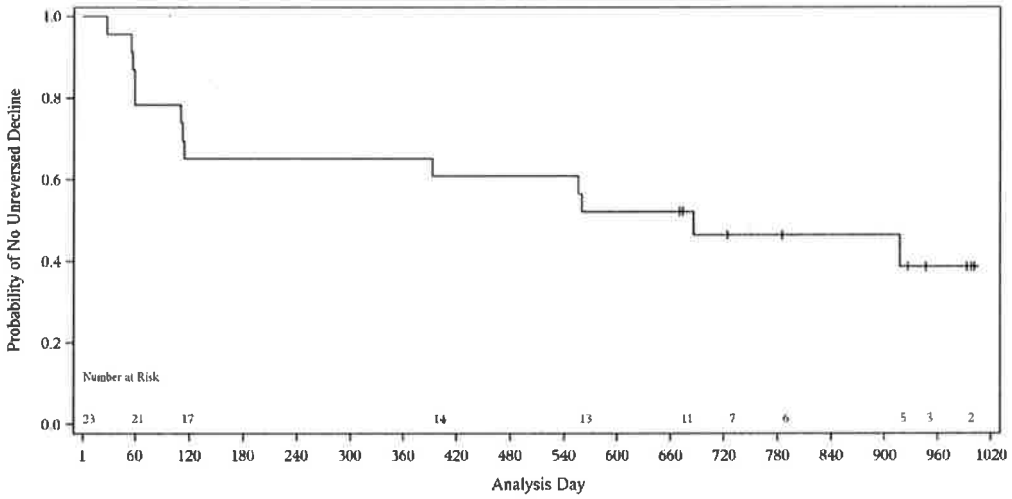
ML 尺度で最初の不可逆的低下が見られた時点までの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-1、2 点以上の不可逆的低下が見られた時点、又は 0 点に進行した時点までの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-2 に示した。

1 点の不可逆的低下は早期（300 mg 投与開始後 120 日まで）に 8 例に見られ、うち 3 例はさらに 2 点の不可逆的低下に進行した。また、後期（300 mg 投与開始後 120 日より後）に 1 点の不

可逆的低下が 5 例に見られたが、そのうち 1 点を超える低下が見られた被験者はいなかった。最初の不可逆的低下が見られた時点の中央値（95%信頼区間）は、686（112, -）日であった。

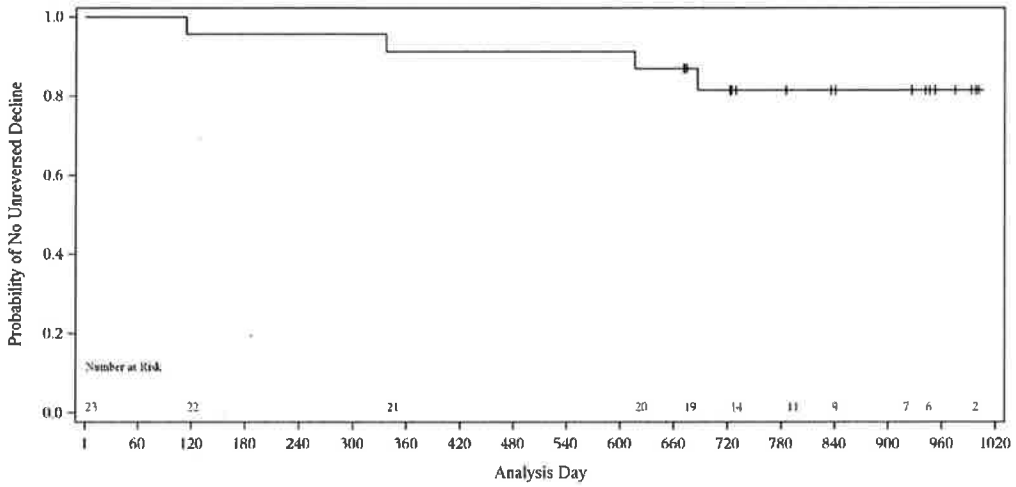
最初の 2 点以上の不可逆的低下が見られた時点、又は 0 点に進行した時点の中央値は、該当する被験者数が少なかったため評価できなかった。

図 2.7.6.3-1 ML 尺度による評価で最初の不可逆的低下が見られるまでの時間：Kaplan-Meier 曲線（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）



ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
不可逆的低下とは、最終評価の時点でベースライン（又はそれよりも良好な状態）まで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 11.4.1.1.1.2

図 2.7.6.3-2 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 2 点以上の ML 尺度が低下し、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。
Source：190-202 試験総括報告書 Figure 11.4.1.1.1.1

感度解析として、前述した解析対象集団（有効性解析対象集団 21 例、有効性解析対象集団のサブ解析集団 18 例、登録集団 24 例、登録集団のサブ解析集団 22 例）に対して解析を実施した。48 週間あたりの ML 尺度で 2 点以上の不可逆的低下が見られない被験者の割合に関する感度解析の結果は、ITT 集団での結果と同様であった。

2. スロープ解析

ML 尺度の低下率

スロープ解析では、190-201/202 試験全体の結果を 48 週間あたりの低下率として示し、無治療の自然経過患者と比較した（表 2.7.6.3-8）。この解析では、ITT 集団を対象に ML 尺度を 96 週以上（190-201/202 試験全体で最長 145 週）にわたり評価し、その低下率を無治療の自然観察患者と比較したところ統計学的に有意な改善が示された（$p < 0.0001$）。

データカットオフ時点では、ITT 集団 23 例を対象に評価した ML 尺度の低下率の平均値（SD）は、48 週間あたり 0.27（0.350）点であった。無治療の自然経過患者では、48 週間あたり 2.0 点と予測された。

表 2.7.6.3-8 ML 尺度の低下率（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
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 週間単位での経過時間)」により算出した。
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）により求めた 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

複数の感度解析を実施した結果、48 週間あたりの ML 尺度の低下率（平均値）は、ITT 集団を対象とした解析結果と同程度であり、範囲は 0.29～0.46 であった。したがって、ML 尺度の低下率は確実に改善されることが示された。

3. ベースラインからの変化量解析

ML 尺度

ベースラインから最終評価時点までの ML 尺度の変化量を要約統計量で示した。300 mg ベースラインからの変化量の平均値は、49 週時で−0.4 点、97 週時で−0.6 点、最終評価時で−0.7 点であり、本試験の長期投与被験者での治療効果は持続した。300 mg ベースライン、97 週時、及び最終評価時の ML 尺度について、その分布及び 300 mg ベースラインからの変化量の分布をそれぞれ表 2.7.6.3-9 に示した。

表 2.7.6.3-9 97 週時及び最終評価時の ML 尺度（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	全体（N = 23*）						
ML 尺度	0	1	2	3	4	5	6
300 mg ベースライン	0	1 (4%)	2 (9%)	11* (48%)	5 (22%)	2 (9%)	2 (9%)
97 週時	1 (4%)	3 (13%)	6 (26%)	6* (26%)	4 (17%)	1 (4%)	2 (9%)
最終評価時	1 (4%)	3 (13%)	7* (30%)	5 (22%)	4 (17%)	1 (4%)	2 (9%)
各時点の 300 mg ベースラインからの変化量	-3 (低下)	-2	-1	0 (不変)	1	2	3 (改善)
97 週時	0	3 (13%)	9 (39%)	10* (43%)	1 (4%)	0	0
最終評価時	0	3 (13%)	10* (43%)	9 (39%)	1 (4%)	0	0

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 11.4.1.2.4.1、14.2.1.1、及び Listing 16.2.6.1

ML 尺度：それぞれの下位尺度の影響

ML 尺度（0～6 点）は、それぞれ最大 3 点の運動及び言語尺度で構成されている。運動及び言語尺度をそれぞれ表 2.7.6.3-10（運動尺度）及び表 2.7.6.3-11（言語尺度）に示した。

300 mg ベースラインの運動尺度は、ITT 集団 23 例中 20 例（87%）が 2 又は 3 点であり、0 点の被験者はいなかった。97 週時及び 190-202 試験の 300 mg 最終評価時点では、12 例（52%）が 300 mg ベースラインから変化なしであり、11 例（48%）で 1 点の低下が見られた。「改善」となった被験者及び 2 点以上の低下が見られた被験者はいなかった。

300 mg ベースラインの言語尺度は、ITT 集団 23 例中 9 例(39%)が 2 又は 3 点であり、1 例(4%)が 0 点であった。190-202 試験の 300 mg 最終評価時点では、15 例（65%）が 300 mg ベースラインから変化なしであり、6 例（26%）で 1 点の低下が見られ、2 例（9%）で 1 点の上昇が見られた。2 点以上の変動が見られた被験者はいなかった。

ITT 集団を対象に評価した 300 mg ベースラインから 300 mg 最終評価時までの変化量は、運動尺度と比較して言語尺度でやや良好であった(変化量が 0 又は 1 点改善であった被験者の割合：言語尺度 74%、運動尺度 52%)。

大半の被験者では、300 mg ベースラインから 190-202 試験のデータカットオフ時点までに、いずれの下位尺度による機能評価も安定しており、言語尺度では、データカットオフ時点で 2 例がベースラインよりも良好なスコアを示した。

したがって、一方の下位尺度が ML 尺度の結果に影響を与えるような明らかな優位性は示されなかった。

表 2.7.6.3-10 97 週時及び最終評価時点の運動尺度
（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	全体（N = 23*）						
運動尺度	0	1	2	3	-	-	-
300 mg ベースライン	0	3 (13%)	16* (70%)	4 (17%)	-	-	-
97 週時	1 (4%)	11* (48%)	8 (35%)	3 (13%)	-	-	-
最終評価時	1 (4%)	11* (48%)	8 (35%)	3 (13%)	-	-	-
各時点の 300 mg ベースラインからの変化量	-3 （低下）	-2	-1	0 （不変）	1	2	3 （改善）
97 週時	0	0	11* (48%)	12 (52%)	0	0	0
最終評価時	0	0	11* (48%)	12 (52%)	0	0	0

ITT：intent-to-treat
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 11.4.1.2.4.1.1、14.2.1.4、及び Listing 16.2.6.1

表 2.7.6.3-11 97 週時及び最終評価時点の言語尺度
（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	全体（N = 23*）						
言語尺度	0	1	2	3	-	-	-
300 mg ベースライン	1 (4%)	13* (57%)	7 (30%)	2 (9%)	-	-	-
97 週時	4 (17%)	10 (43%)	7* (30%)	2 (9%)	-	-	-
最終評価時	4 (17%)	11* (48%)	6 (26%)	2 (9%)	-	-	-
各時点の 300 mg ベースラインからの変化量	-3 （低下）	-2	-1	0 （不変）	1	2	3 （改善）
97 週時	0	0	6 (26%)	14 (61%)	3* (13%)	0	0
最終評価時	0	0	6 (26%)	15* (65%)	2 (9%)	0	0

ITT：intent-to-treat
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 11.4.1.2.4.1.2、14.2.1.5、及び Listing 16.2.6.1

MLV 尺度及び総合 CLN2 尺度

上記に概要を示した低下率の統計解析に加え、ML 尺度、MLV 尺度、及び総合 CLN2 尺度の記述的評価を実施した。190-202 試験のデータカットオフまでに評価したベースラインから最終評価時点までの ML 尺度、MLV 尺度及び総合 CLN2 尺度について、その変化量の平均値（SD）及び中央値の要約を表 2.7.6.3-12 に示した。また、比較のために、190-201 試験完了時のそれぞれの尺度の平均値（SD）及び中央値も示した。

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。これらの結果は、なおも臨床的進行の抑制効果を示すものであった。

総合 CLN2 尺度の 300 mg ベースラインからの変化量の平均値は、49 週時で−0.2 点、97 週時で−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 投与期に痙攣発作尺度が改善していることを示している。ML 尺度と比較して MLV 尺度で見られた低下幅のわずかな増加は、痙攣発作尺度を追加して評価することでやや軽減された。この治療効果は、190-202 試験でも持続した。ML 尺度に視力及び痙攣発作尺度を追加して評価することで、CLN2 の臨床的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 2.7.6.3-12 ML 尺度、MLV 尺度、及び総合 CLN2 尺度の評価時点別要約（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	ML 尺度		MLV 尺度		総合 CLN2 尺度	
	平均値（SD）	中央値	平均値（SD）	中央値	平均値（SD）	中央値
スコア（点）	0〜6		0〜9		0〜12	
被験者数	23*		23*		23*	
300 mg ベースライン	3.5 (1.20)	3.0	6.3 (1.34)	6.0	8.0 (1.83)	8.0
190-201 試験完了時	3.0 (1.33)	3.0	5.7 (1.58)	6.0	7.8 (2.07)	8.0
190-201/202 試験の 97 週時	2.9 (1.55)	3.0	5.5 (1.97)	6.0	7.9 (2.46)	8.0
最終評価時	2.8 (1.56)	3.0	5.4 (1.99)	5.0	7.8 (2.59)	8.0
ベースラインから 190-201/202 試験の 97 週時までの変化量	-0.6 (0.78)	-1.0	-0.9 (1.22)	0.0	-0.1 (2.44)	0.0
190-201 試験完了時と 190-202 試験最終評価時の平均値の差	-0.2		-0.3		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
ベースラインとは、190-201 試験の 300 mg 初回投与前の直近の観察データと定義した。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 11.4.1.2.5.1、11.4.1.2.5.2.1、及び 11.4.1.2.5.3.1

データカットオフ時点までに評価された日本人被験者の ML 尺度は、300 mg 投与開始後 139 週時に 2 点であった。本被験者のスクリーニング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は 2.7.6.3.4 項に示した。なお、各評価時点の詳細は 5.3.7.1.2 項 Listing 16.2.6.1 参照。

4. MRI 所見

300 mg ベースラインから 97 週時までの期間に脳容量を MRI で評価した結果、皮質灰白質容量、脳容量、及び白質容量は明らかに低下したが、CSF 容量及び脳全体の ADC では上昇が見られた。これは、CLN2 の病態に合致する所見であった。しかし、97 週より後の治療期間に得られたデータを勘案すると、49 週から 97 週までの期間では、特に皮質灰白質の経時変化はごくわずかであることが示された。すなわち、49 週から 97 週までの期間は容量が安定し、皮質灰白質容量喪失の抑制が見られるものの、その結果が臨床評価尺度に反映されるまでには時間を要する。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（5.3.7.1.2 項 Listing 16.2.6.6）。

5. Denver II 発達判定法

試験ベースラインでは、評価を受けた全 23 例が総合的に「疑わしい」と判定された。190-201 試験完了時点では、評価を受けた全 22 例（96%）が「疑わしい」と判定された。

190-201/202 試験の全投与期では、97 週時（190-202 試験の 49 週時）に評価を受けた 21 例（91%）が「疑わしい」と判定されたが、190-201 試験ベースラインから 97 週時までの判定結果に変化はなかった。日本人被験者の結果は ITT 集団全体での大部分の結果と同様に、いずれの評価時点でも「疑わしい」と判定された（5.3.7.1.2 項 Listing 16.2.6.5）。

6. QOL

190-201/202 試験の全投与期では、21 例（91%）が 97 週時（190-202 試験の 49 週時）に PedsQL Parent Report for Toddlers、PedsQL Family Impact Module、及び CLN2 関連 QOL の評価を受けた。試験ベースラインから 97 週時までの変化量（平均値 ± SD）は、PedsQL Parent Report for Toddlers が 5.7 ± 18.88 の低下、PedsQL Family Impact Module が 1.1 ± 19.63 の低下、及び CLN2 関連 QOL が 3.1 ± 14.45 の増加であった。以上の結果は、ML 尺度に基づく疾患進行の抑制と合致するものであった。

190-201 試験から 190-202 試験への移行時点からデータカットオフ時点までの期間では、EQ-5D-5L 評価尺度を用いて QOL を評価した。5 項目法及び視覚的アナログ尺度（VAS）のいずれの評価でも急激な低下はなく、CLN2 臨床評価尺度で見られた CLN2 の臨床的進行の抑制と概ね合致する結果であったことを示唆している。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（5.3.7.1.2 項 Listing 16.2.6.2、Listing 16.2.6.3、Listing 16.2.6.4、及び Listing 16.2.6.8）。

2.7.6.3.2.5 安全性の結果

データカットオフ時点までに 190-201/202 試験で報告されたすべての有害事象を含む安全性の解析結果を以下に示す。

BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与したときの忍容性は概ね良好であり、重大な疾患を有する本試験の被験者集団での安全性プロファイルは許容できるものであった（表 2.7.6.3-13）。

表 2.7.6.3-13 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）

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

* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 12.2.1.1, Listing 16.2.7.5

いずれの有害事象も管理可能であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

24 例の全被験者で有害事象が見られた。SOC 別の主な有害事象は、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」（各 100%）、「胃腸障害」（83%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（79%）、並びに「傷害、中毒および処置合併症」（79%）であり（表 2.7.4.7-13）、重症かつ慢性的な小児 CLN2 患者で発現する事象と一貫するものであった。PT 別の主な有害事象は、発熱（71%）、嘔吐（63%）、痙攣発作（58%）、上気道感染（54%）、てんかん及び全身性強直性間代性痙攣発作（各 50%）、鼻咽頭炎及び鼻炎（各 42%）、並びに過敏症（38%）であり（表 2.7.6.3-14 及び表 2.7.4.7-1）、CLN2、小児集団、及び酵素補充療法の特質と一貫するものであった。

日本人被験者では、190-201 試験で 18 件、190-202 試験で 11 件、合計 29 件の有害事象が見られた。190-201 試験で報告された有害事象は 2.7.6.2.2.5 項で検討した。190-202 試験で見られた 11 件の有害事象は、いずれも軽度（CTCAE グレード 1）であり、治験薬と関連なしと判定された（5.3.7.2.1 項 Listing 16.2.7.1）。日本人被験者における安全性の要約を 2.7.6.3.4 項に示す。

表 2.7.6.3-14 SOC 及び PT 別の有害事象（発現率 20%以上）
（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

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

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 12.2.3.1.1 及び Listing 16.2.7.1

有害事象の大部分は軽度又は中等度であった（CTCAE グレード 1 又は 2）（表 2.7.6.3-15 及び表 2.7.4.7-7）。全投与期では 13 例（54%）に CTCAE グレード 3 の有害事象（最も多かった PT は過敏症）が見られたが、うち 4 例（17%）に見られたグレード 3 の有害事象は 190-202 試験開始後に発現した。190-202 試験で CTCAE グレード 4 の有害事象が 1 件（てんかん重積状態）見られたが、治験薬と関連なしと判定された。

表 2.7.6.3-15 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の有害事象（発現率 20%以上）（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）

	n	全体 (N = 24*)			
		グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
有害事象が 1 件以上見られた被験者	24* (100%)	1 (4%)	9 (38%)	13* (54%)	1 (4%)
胃腸障害	20* (83%)	11* (46%)	8 (33%)	1 (4%)	-
便秘	8 (33%)	6 (25%)	2 (8%)	-	-
下痢	7 (29%)	5 (21%)	2 (8%)	-	-
嚥下障害	7* (29%)	4* (17%)	2 (8%)	1 (4%)	-
嘔吐	15* (63%)	12* (50%)	3 (13%)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	19* (79%)	10* (42%)	9 (38%)	-	-
歩行障害	7 (29%)	7 (29%)	-	-	-
発熱	17* (71%)	8* (33%)	9 (38%)	-	-
免疫系障害	10* (42%)	3 (13%)	4 (17%)	3* (13%)	-
過敏症	9* (38%)	2 (8%)	4 (17%)	3* (13%)	-
感染症および寄生虫症	24* (100%)	6* (25%)	12 (50%)	6 (25%)	-
胃腸炎	7 (29%)	3 (13%)	4 (17%)	-	-
鼻咽頭炎	10* (42%)	7* (29%)	3 (13%)	-	-
咽頭炎	7 (29%)	2 (8%)	4 (17%)	1 (4%)	-
鼻炎	10* (42%)	10* (42%)	-	-	-
扁桃炎	5 (21%)	-	5 (21%)	-	-
上気道感染	13* (54%)	4* (17%)	7 (29%)	2 (8%)	-
ウイルス感染	8 (33%)	7 (29%)	1 (4%)	-	-
ウイルス性上気道感染	6 (25%)	2 (8%)	4 (17%)	-	-
傷害、中毒および処置合併症	19 (79%)	12 (50%)	7 (29%)	-	-
転倒	7 (29%)	5 (21%)	2 (8%)	-	-

表 2.7.6.3-15 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の有害事象（発現率 20%以上）（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/2）

	n	全体 (N = 24*)			
		グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
神経系障害	24* (100%)	6 (25%)	13* (54%)	4 (17%)	1 (4%)
ジストニア	5 (21%)	4 (17%)	1 (4%)	-	-
てんかん	12* (50%)	3 (13%)	9* (38%)	-	-
伸展性足底反応	5 (21%)	5 (21%)	-	-	-
全身性強直性間代性発作	12 (50%)	4 (17%)	8 (33%)	-	-
ミオクローヌス	8 (33%)	4 (17%)	4 (17%)	-	-
小発作てんかん	7 (29%)	6 (25%)	1 (4%)	-	-
痙攣発作	14 (58%)	4 (17%)	9 (38%)	1 (4%)	-
振戦	7* (29%)	7* (29%)	-	-	-
製品の問題	7 (29%)	6 (25%)	-	1 (4%)	-
注射針の問題	5 (21%)	5 (21%)	-	-	-
精神障害	14 (58%)	10 (42%)	4 (17%)	-	-
不眠症	5 (21%)	4 (17%)	1 (4%)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12* (50%)	9* (38%)	-	3 (13%)	-
咳嗽	8* (33%)	8* (33%)	-	-	-

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、最もグレードが高かった SOC 又は PT で 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 12.2.3.2.1 及び Listing 16.2.7.1

アナフィラキシー反応及び死亡は見られなかった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-16 に示す。20 例（83%）に 56 件の重篤な有害事象が見られ、そのうち 24 件は 190-202 試験の開始後に発現した。190-202 試験で見られた 24 件の重篤な有害事象のうち、1 件（過敏症）は治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。また、190-201 試験では、10 件の重篤な有害事象が治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。いずれの重篤な有害事象も試験の早期中止につながることなく管理された（2.7.4.2.1.3 項）。

日本人被験者では、190-201 試験で重篤な有害事象が 1 件（過敏症）見られ、治験薬と関連ありと判定された（2.7.6.2.2.5 項）。190-202 試験開始後は、重篤な有害事象は見られなかった（5.3.7.2.1 項 Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.6.3-16 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	190-202	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	190-201	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
	190-202	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	190-202	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	190-201	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	190-201	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 2.7.6.3-16 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
[redacted]-1006／コホート 2／[redacted]歳／[redacted]性（続き）	190-202	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	190-201	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／膣分泌物）	2015-01-24 (375) 2015-02-09 (391)	3	関連なし	用量変更なし	回復
	190-202	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	190-201	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
	190-202	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 2.7.6.3-16 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	190-201	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	190-201	-	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	非該当	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	非該当	回復
[redacted]-1020／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	190-201	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
	190-202	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／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	190-201	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	非該当	回復
[redacted]-1023／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	190-201	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	非該当	回復
[redacted]-1011／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	190-201	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
	190-202	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／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	190-201	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
	190-202	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 2.7.6.3-16 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／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	190-201	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／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	190-201	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
	190-202	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／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	190-202	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／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	190-202	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／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	190-201	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
	190-202	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 2.7.6.3-16 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／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	190-201	-	Epileptic crisis （神経系障害／てんかん）	2014-09-24 (-33) 2014-09-25 (-32)	2	関連なし	非該当	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	非該当	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
	190-202	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

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 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Listing 16.2.7.3

治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.3-17 に示す。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見られ、そのうち 8 件は 190-202 試験の開始後に発現した。主な治験薬の投与中断に至った有害事象は、注射針の問題及び痙攣発作（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。いずれの事象もデータカットオフ時点では回復していた。

日本人被験者 1 例では、治験薬の投与中断に至った有害事象は見られなかった（5.3.7.2.1 項 Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.6.3-17 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 2.7.6.3-17 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

全被験者に時間的関連のある有害事象が見られたが、その大部分がCTCAEグレード1又は2であった。PT別の主な時間的関連のある有害事象は、発熱（46%）、過敏症（38%）、痙攣発作（33%）、及び嘔吐（29%）であった（表 2.7.6.3-18及び表2.7.4.7-10）。日本人被験者では、190-201試験で4件（過敏症3件、嘔吐1件）、190-202試験でCTCAEグレード1の振戦が1件見られた。

表 2.7.6.3-18 SOC及びPT別の治験薬と時間的関連のある有害事象（発現例数2例以上）（190-201/202試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）

	全体 (N = 24*)
時間的関連のある有害事象が1件以上見られた被験者	24* (100%)
血液およびリンパ系障害	3 (13%)
貧血	2 (8%)
心臓障害	3 (13%)
徐脈	2 (8%)
胃腸障害	13* (54%)
腹痛	2 (8%)
便秘	4 (17%)
下痢	3 (13%)
嚥下障害	2 (8%)
嘔吐	7* (29%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (46%)
びくびく感	2 (8%)
歩行障害	4 (17%)
発熱	11 (46%)
免疫系障害	9* (38%)
過敏症	9* (38%)
感染症および寄生虫症	15 (63%)
胃腸炎	3 (13%)
気道感染	2 (8%)
上気道感染	4 (17%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (21%)
転倒	3 (13%)
臨床検査	4 (17%)
酸素飽和度低下	2 (8%)
代謝および栄養障害	6 (25%)
脱水	2 (8%)

表 2.7.6.3-18 SOC 及び PT 別の治験薬と時間的関連のある有害事象（発現例数 2 例以上）（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/2）

	全体 (N = 24*)
神経系障害	19* (79%)
頭部下垂症候群	2 (8%)
てんかん	2 (8%)
伸展性足底反応	2 (8%)
全身性強直性間代性発作	5 (21%)
頭痛	4 (17%)
筋緊張低下	2 (8%)
言語障害	2 (8%)
ミオクローヌス	4 (17%)
痙攣発作	8 (33%)
群発発作	2 (8%)
振戦	6* (25%)
製品の問題	5 (21%)
医療機器リーク	2 (8%)
注射針の問題	5 (21%)
精神障害	9 (38%)
激越	2 (8%)
不眠症	2 (8%)
易刺激性	2 (8%)
睡眠障害	3 (13%)
皮膚および皮下組織障害	3 (13%)
発疹	2 (8%)

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。
時間的関連のある有害事象とは、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。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
Source：190-202 試験総括報告書 Table 12.3.1.3.2.2.1 及び Listing 16.2.7.1

有害事象の種類及び重症度に経時的な傾向は認められなかった。

190-201/202 試験の全投与期で、投与の未実施、中断、及び不十分の件数は少なく（それぞれ 0.63%、2.11%、及び 0.92%）、概して単発的であったため、総曝露量に重大な影響を及ぼすものではなかった。

治験薬と関連のある有害事象は 23 例（96%）に見られ、主な治験薬と関連のある有害事象は、発熱（46%）、過敏症（38%）、痙攣発作（38%）、嘔吐（21%）、及びてんかん（17%）であった（表 2.7.6.3-19 及び表 2.7.4.7-4）。

表 2.7.6.3-19 SOC、PT、及びCTCAEグレード別の治験薬と関連のある有害事象（発現例数2例以上）（190-201/202試験：安全性解析対象集団、全投与期）

	n	全体 (N = 24*)			
		グレード1	グレード2	グレード3	グレード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%)	5 (21%)	15 (63%)	3* (13%)	-
胃腸障害	8* (33%)	7* (29%)	1 (4%)	-	-
嘔吐	5* (21%)	5* (21%)	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (50%)	8 (33%)	4 (17%)	-	-
びくびく感	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	-	-
発熱	11 (46%)	7 (29%)	4 (17%)	-	-
免疫系障害	9* (38%)	2 (8%)	4 (17%)	3* (13%)	-
過敏症	9* (38%)	2 (8%)	4 (17%)	3* (13%)	-
神経系障害	18 (75%)	10 (42%)	8 (33%)	-	-
てんかん	4 (17%)	2 (8%)	2 (8%)	-	-
頭痛	3 (13%)	-	3 (13%)	-	-
ミオクローヌス	2 (8%)	2 (8%)	-	-	-
痙攣発作	9 (38%)	6 (25%)	3 (13%)	-	-

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、最もグレードが高かったSOC又はPTで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 12.2.3.3.1及びListing 16.2.7.1

てんかんはCLN2の特徴的な症状の一つである。23例（96%）に痙攣（すなわち、痙攣発作及びてんかん）の既往歴があったことから、190-201/202試験の期間中にも相当数の痙攣事象が発現することが予測された。痙攣事象のうち、治験薬と関連ありと判定されたものはわずか(5%)であった。これらの有害事象は医学的に管理可能であり、治験薬の用量変更や治験薬投与の中止を必要とするものではなかった。5件の重篤な痙攣事象(CTCAEグレード2のてんかん2件、グレード2の全身性強直性間代性発作1件、グレード3の痙攣発作1件、グレード4のてんかん重積状態1件）のうち、治験薬と関連ありと判定されたものはなかった。

PT別の主な過敏症事象は過敏症であり、9例（38%）に発現し、主に発熱を特徴とするものであった。血清中ADA価と過敏症事象の発現率又は重症度との間に関連性は認められなかった。過敏症事象は、解熱剤、抗生剤、抗ヒスタミン剤、及び／又はステロイド剤により全被験者で医学的に管理可能であった（表 2.7.6.3-20）。

表 2.7.6.3-20 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の過敏症事象
（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

	n	全体 (N = 24*)			
		グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
過敏症事象が 1 件以上見られた被験者	15* (63%)	5 (21%)	7 (29%)	3* (13%)	-
胃腸障害	1 (4%)	-	1 (4%)	-	-
口内炎	1 (4%)	-	1 (4%)	-	-
免疫系障害	10* (42%)	3 (13%)	4 (17%)	3* (13%)	-
過敏症	9* (38%)	2 (8%)	4 (17%)	3* (13%)	-
季節性アレルギー	1 (4%)	1 (4%)	-	-	-
感染症および寄生虫症	4 (17%)	1 (4%)	3 (13%)	-	-
結膜炎	4 (17%)	1 (4%)	3 (13%)	-	-
皮膚および皮下組織障害	6 (25%)	4 (17%)	2 (8%)	-	-
皮膚炎	1 (4%)	1 (4%)	-	-	-
接触性皮膚炎	2 (8%)	2 (8%)	-	-	-
アトピー性皮膚炎	1 (4%)	1 (4%)	-	-	-
発疹	2 (8%)	-	2 (8%)	-	-
蕁麻疹	2 (8%)	2 (8%)	-	-	-

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、最もグレードが高かった SOC 又は PT で 1 回のみカウントした。
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。
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 12.3.1.3.2.1.1 及び Listing 16.2.7.1

190-201/202 試験の全投与期では、医療機器と関連のある有害事象が 12 例（50%）に 34 件見られた（190-201 試験で日本人被験者に発現した事象を含む）。このうち、9 例（38%）に見られた 19 件は 190-202 試験開始後に発現した。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（5 例、21%）、髄液細胞増加症（4 例、17%）、及び医療機器リーク（2 例、8%）であった。CTCAE グレード 3 の医療機器と関連のある有害事象は 4 例（17%）に見られたが、他の事象はいずれもグレード 1 であった（表 2.7.6.3-21）。

医療機器と関連のある有害事象は、以下の 6 件を除き、すべて CTCAE グレード 1 かつ非重篤であった（190-201 試験：プロピオニバクテリウム感染［重篤、グレード 3］、190-202 試験：医療機器関連感染［重篤、グレード 3］、医療機器リーク［重篤、グレード 3］、髄液細胞増加症［重篤、グレード 3］、プロピオニバクテリウム感染［重篤、グレード 3］、医療機器装着の問題［重篤、グレード 1］）。

表 2.7.6.3-21 SOC 及び PT 別の医療機器と関連のある有害事象
（安全性解析対象集団、全投与期）

	全体 (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 12.3.1.3.2.3.1 及び Listing 16.2.7.10

データカットオフ時点では、BMN 190 を投与した被験者に薬物特異的 IgE 抗体陽性は認められなかった。

バイタルサインの変動は、概して臨床的に重要とは判断されなかった。

理学的検査では、臨床的に重要な異常は見られなかった。心血管系事象を新たな注目すべき事象として特定したが、これらの事象はいずれもCTCAEグレード1又は2であり、大部分が治験薬の用量変更をせずに消失した。

190-201/202試験全体では、血液学的検査、生化学検査、及び尿検査の結果について、被験者別又は被験者全体で特定の傾向は認められなかった。CSF検査では、18例（75%）に軽度かつ一過性の髄液細胞増加症が見られた。このうち、4例に発現した髄液細胞増加症は臨床的に重要であると判断され、有害事象として報告された。その他の臨床検査値の異常は、臨床的に重要ではないと判定された。

全体として、190-201/202試験から得られたデータでは、CLN2患者にBMN 190を長期投与したときの安全性プロファイルは許容範囲であることが示された。

2.7.6.3.2.6 免疫原性

血清中のADAは、投与開始後157週時までに24例中19例（79%）から検出された（190-202試験総括報告書Table 14.3.6.5.1）。最も早いADAの検出は5～13週時であり、ADAが検出された19例のうち、11例はデータカットオフ時（2016年11月）までADA陽性が持続し、8例はADA陽性が一過性又は検出不能まで低下した（190-202試験総括報告書Figure 12.6.1）。血清中Tab抗体価の平均値及び中央値は、49週時においてそれぞれ7687及び48であった（抗体価の範囲：0～113000、n = 23）（190-202試験総括報告書Table 14.3.6.5.7）。日本人被験者では、190-201試験の用量漸増期の17週時から固定用量投与期の33週時までADAが検出された。血清中ADA抗体価の範囲は32～235であった（5.3.7.4.2項Listing 16.2.8.2.5）。

CSF中のADAは、投与開始後149週時までに24例中8例（33%）から検出された（190-202試験総括報告書Table 14.3.6.5.3及びFigure 12.6.2）。ADAが検出された8例の抗体価は、3例でデータカットオフ時（2016年11月）まで持続し、5例が検出不能まで低下した（190-202試験総括報告書Figure 12.6.2）。CSF中の最も早いADAの検出は13週時であった（190-202試験総括報告書Table 14.3.6.5.9）。CSF中Tab抗体価の平均値及び中央値は、49週時においてそれぞれ25及び0であった（抗体価の範囲：0～339、n = 23）（190-202試験総括報告書Table 14.3.6.5.9）。なお、日本人被験者ではCSF中でADAは検出されなかった（5.3.7.4.2項Listing 16.2.8.2.5）。カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体を介したBMN 190の細胞内取込み阻害の検出が可能なアッセイでは、CSF中でBMN 190に対する薬剤特異的なNAbは検出されなかった（190-202試験総括報告書Table 14.3.6.5.5）。

190-202試験では、中間データカットオフ日までにCTCAEグレード3以上の過敏症事象又はアナフィラキシー反応は報告されなかった。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。

CSF中ADA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陽性とML尺度による治療効果との間に関連は見られなかった。

2.7.6.3.3 結論

結論として、BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与する継続投与試験（継続中）の中間解析の結果、忍容性は概ね良好であった。ML 尺度に基づくレスポンダーの割合及び ML 尺度の低下率を評価した結果、BMN 190 投与は疾患進行に対して臨床的に重要かつ持続的な治療効果を発揮した。

2.7.6.3.4 日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）の叙述

本項では、190-201/202 試験に登録された日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）の叙述を示した。本項の叙述には、以下に示す項目について、完了した 190-201 試験及び現在継続中の 190-202 試験のデータカットオフ日（2016 年 11 月 1 日）までのデータを含めた。

- 190-201 試験開始時の人口統計学的特性、遺伝子型、既往歴、併用薬の要約
- 190-201/202 試験から得られた安全性所見の要約：
  - 各試験で発現した、発現期間及び重症度の情報を含む全有害事象の図
  - 全ての重篤な有害事象の叙述
  - 特に注目すべき有害事象（医療機器と関連のある有害事象、過敏症事象）の叙述
- 改良 CLN2 臨床評価尺度の下位尺度である運動・言語・視力・痙攣発作尺度それぞれの経時的推移図
- 改良 CLN2 臨床評価尺度の ML 尺度及びそれぞれの下位尺度（運動・言語・視力・痙攣発作尺度）の要約表
- MRI 変化量の要約表

被験者番号	[redacted]-1004
人口統計学的特性	[redacted]歳、アジア人（日本人）、[redacted]性
190-201 試験のコホート	2（用量漸増 100 mg/300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]ドイツ [redacted]
遺伝子型	その他の変異：[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年11 月5 日）
既往歴	てんかん（20[redacted]年1 月～）、言語機能低下（20[redacted]年4 月～）、運動失調（20[redacted]年 4 月～）、精神運動発達遅延（20[redacted]年 4 月～）
ベースライン時の併用療法	ゾニサミド（てんかん）、レベチラセタム（てんかん）

190-201 試験

190-201 試験ベースライン時の臨床評価尺度

スクリーニング時の ML 尺度	3	20[redacted]年12 月9 日
ベースライン時の ML 尺度	3	20[redacted]年12 月16 日
ベースライン時の総合 CLN2 尺度	6	

用量漸増期：

初回 100 mg 投与日	20[redacted]年12 月18 日
100 mg 投与回数	5 回
投与未実施又は不十分	なし
100 mg 投与期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 脳脊髄液細胞増加（髄液細胞増加症［PT］）：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり	

脳脊髄液細胞増加（髄液細胞増加症［PT］）（非重篤、CTCAE グレード 1）

20[redacted]年1 月31 日（Day 45）、被験者にCTCAE グレード 1 の非重篤な髄液細胞増加症が発現した。発現日のCSF 白血球数は 13/μL であった。鑑別診断は実施しなかった。本事象に対する処置の報告はなかった。本事象は20[redacted]年2 月12 日（Day 57）に消失した（同日のCSF 白血球数は0.66/μL）。治験担当医師は、髄液細胞増加症は治験薬と関連なしと判定した。

初回 300 mg 投与日	20[redacted]年2 月26 日
300 mg 投与回数	5 回
投与未実施又は不十分	なし
300 mg 投与期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 過敏症（過敏症事象）：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 過敏症（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 3 ・ 過敏症（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 2	

過敏症（重篤、CTCAE グレード 3）

20[redacted] 年3 月28 日（Day 101）、被験者にCTCAE グレード3 の重篤な過敏症が発現した。

同日、BMN 190 投与前治療は行われなかった。BMN 190 投与前のバイタルサインは、血圧 100/69 mmHg、心拍数 75 回／分、体温 36.3°C であった。午前 10 時に BMN 190 投与を開始し、午後 2 時 30 分に終了した。午後 2 時 15 分のバイタルサインは、血圧 104/57 mmHg、心拍数 69 回／分、呼吸数 14 回／分、体温 37.0°C であった。

投与終了の約 10 分前、被験者に悪心及び運動性激越が発現した。投与終了時のバイタルサインは、血圧 110/73 mmHg、心拍数 127 回／分、呼吸数 22 回／分、体温 37.7°C に悪化した。本事象発現時の CSF 細胞数は 36/μL であり、投与終了 15 分後の CSF 細胞数は 33/μL と報告された。本事象に対する処置として、ロラゼパム、プレドニゾロン、及びクレマスチンを投与した（いずれも静脈内投与）。被験者は、投与 4 時間後には気分が改善し、発熱や神経学的症状は報告されなかったが、経過観察のために入院となり、その後、CSF 培養検査の結果が得られる20[redacted] 年3 月31 日まで入院を継続した（結果の報告なし）。CSF 細胞数に関する追加情報は入手していない。

過敏症関連検査として、総 IgE（<43.2 μg/L）、C4（0.248 g/L）、及びトリプターゼ（<1.0 μg/L）を測定した。本事象は20[redacted] 年3 月31 日（Day 104）に回復したと判断され、本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。以降の治験薬投与では、前治療としてセチリジン及びプレドニゾロンを追加した。治験担当医師は、本事象（過敏症）は治験薬と関連ありと判定し

過敏症（非重篤、CTCAE グレード 3）

20[redacted] 年4 月12 日（Day 116）、被験者にCTCAE グレード3 の非重篤な過敏症が発現した。

20[redacted] 年4 月11 日（Day 115）、被験者は予定していた BMN 190 投与を受けた。前治療として、セチリジン及びプレドニゾロンを投与した。BMN 190 投与は午前10 時30 分に開始し、午後2時45 分に終了した。午後3 時45 分のバイタルサインは、血圧92/59 mmHg、心拍数 102 回／分、体温 37.1°C であった。

20[redacted] 年4月12日午前 5 時、過敏症が発現した（詳細は報告なし）。本事象に対する処置として、クレマスチン、アセトアミノフェン、及びプレドニゾロンを投与した（いずれも静脈内投与）。

過敏症関連検査として、総 IgE（97.92 μg/L）、C4（0.165 g/L）、及びトリプターゼ（<1.0 μg/L）を測定した。

本事象は発現 1 時間後に消失したと判断され、本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。本事象後、前治療薬としてアセトアミノフェンを追加した。治験担当医師は、本事象（過敏症）は治験薬と関連ありと判定した。

過敏症（非重篤、CTCAE グレード 2）

20[redacted]年4 月29 日（Day 133）、被験者にCTCAE グレード2 の非重篤な過敏症が発現した。

20[redacted]年4 月28 日（Day 132）、被験者は予定していた BMN 190 投与を受けた。前治療として、アセトアミノフェン、セチリジン、及びプレドニゾロンを投与した。BMN 190 投与は午前10時に開始し、午後2 時15 分に終了した。午後3 時15 分のバイタルサインは、血圧103/60 mmHg、心拍数 89 回／分、体温36.9°C であった。

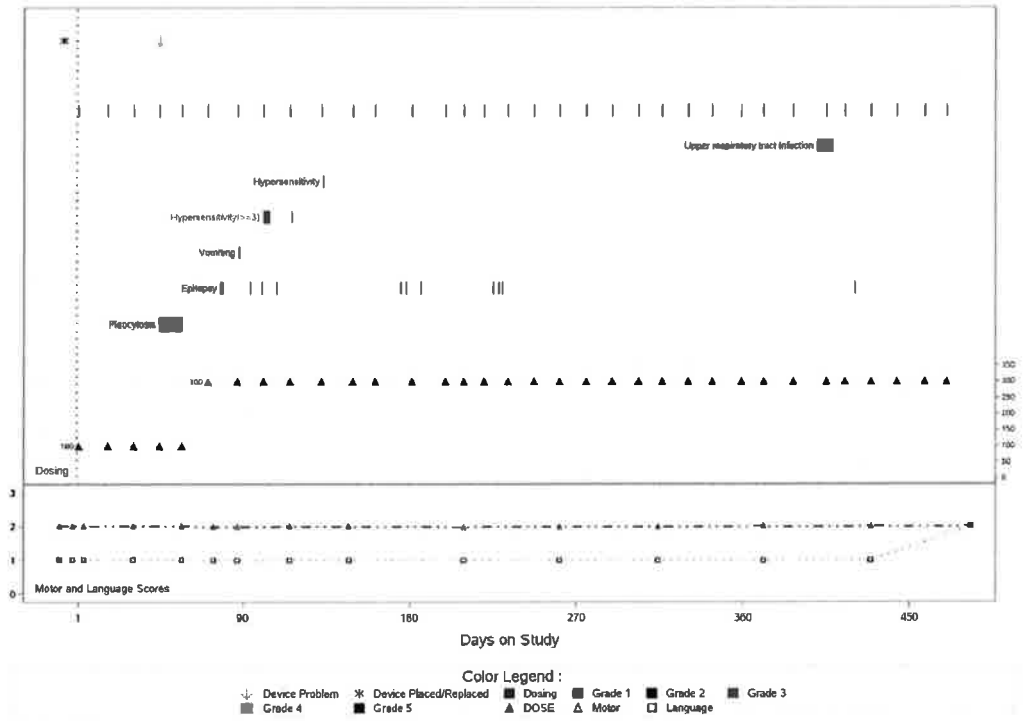
20[redacted]年4 月29 日午前 6 時、過敏症が発現した（詳細は報告なし）。本事象に対する処置として、イブプロフェンを投与した（詳細は報告なし）。過敏症関連検査として、総 IgE（84.48 μg/L）、C4（0.222 g/L）、及びトリプターゼ（<1.0 μg/L）を測定した。

本事象は発現 3 時間後に消失したと判断され、本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。前治療に関する追加の調整は行われなかった。本事象は、次の BMN 190 投与では再発しなかった。治験担当医師は、本事象（過敏症）は治験薬と関連ありと判定した。

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年5 月15 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	なし
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年4 月1 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象：なし	

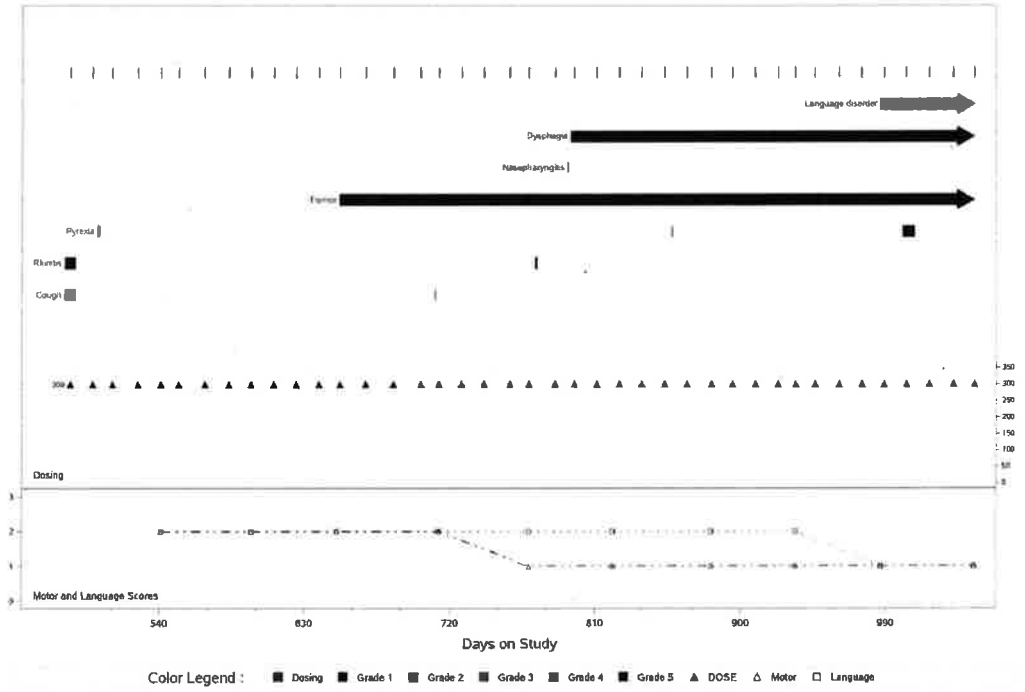
190-201 試験 – 全有害事象



190-202 試験

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年4 月16 日
190-202 試験での投与回数	41 回
投与未実施又は不十分	なし
190-202 試験期間中に発現した有害事象	なし

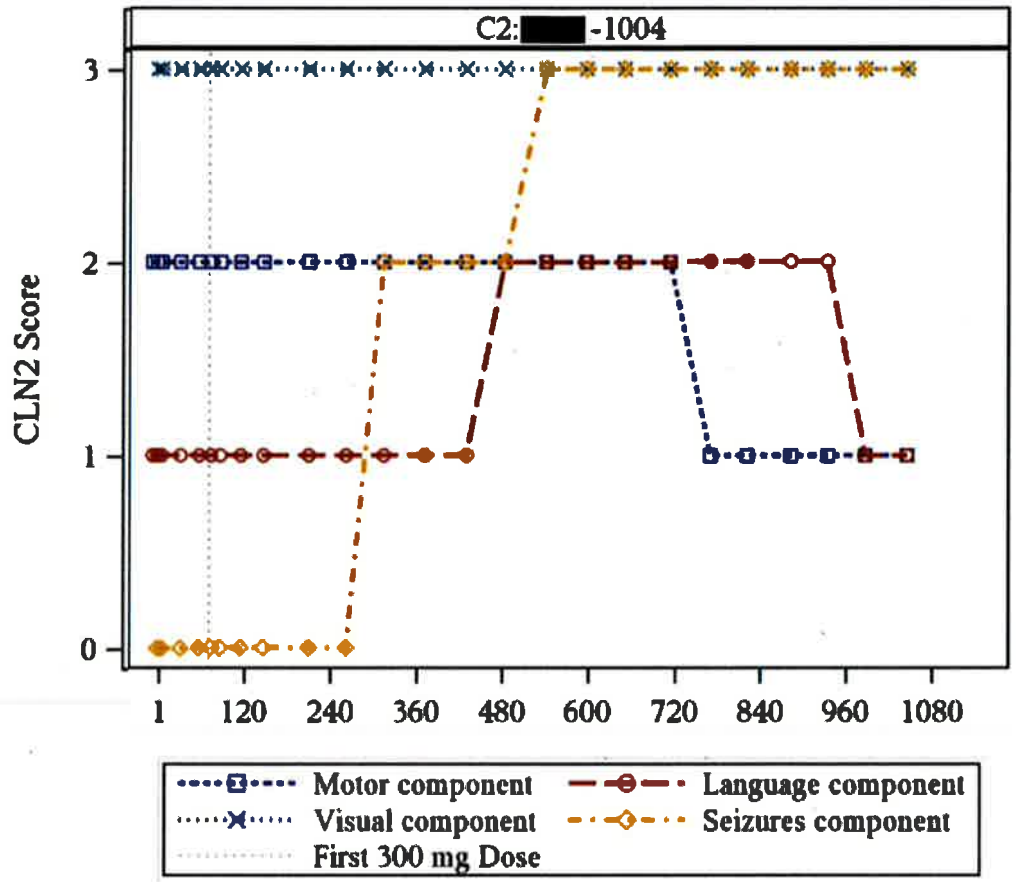
190-202 試験 – 全有害事象



ML 尺度 – 190-201/202 試験

	ML 尺度	運動	言語	視力	痙攣発作
190-201 試験スクリーニング時	3	2	1	-	-
190-201 試験ベースライン	3	2	1	3	0
190-201 試験 300 mg ベースライン	3	2	1	3	0
190-201 試験完了時／ 190-202 試験ベースライン	4	2	2	3	2
190-202 試験 96 週時	3	1	2	3	3
190-202 試験データカットオフ時 （128 週時）	2	1	1	3	3

CLN2 臨床評価尺度 – スクリーニングからデータカットオフまでの下位尺度の推移



MRI による脳容量の評価（全脳容量に占める割合）– 190-201/202 試験 [a]

	CSF	皮質灰白質容量
190-201 試験スクリーニング時	27.0%	40.4%
190-201 試験ベースライン	26.9%	42.5%
190-201 試験 49 週時／190-202 試験ベースライン	31.6%	38.8%
190-202 試験 96 週時	33.3%	37.4%
190-202 試験データカットオフ時点の最終評価（120 週時）	31.5%	36.1%
190-201 試験スクリーニングから 190-202 試験 96 週時までの変化量	+6.3%	-3.0%

a：各時点での 2 回の評価の平均

2.7.6.3.5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

190-202 試験に登録され、重篤な有害事象を発現した日本人以外の被験者の叙述を本項及び5.3.5.3.2 項に示した。日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）の叙述は2.7.6.3.4 項参照。なお、前述したように、本試験ではデータカットオフ日までに死亡は認められなかった。

被験者番号	[redacted]-1001
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	1（用量漸増 30 mg/100 mg/300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	ドイツ [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年3 月18 日）
既往歴	言語の退行（20[redacted]年4 月～）、運動失調（20[redacted]年1 月～）、てんかん（20[redacted]年1 月13 日～）、小脳萎縮（20[redacted]年1 月14 日～）、嚥下困難（20[redacted]年6 月～）
ベースライン時の併用療法	レベチラセタム（てんかん）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年2 月2 日
190-202 試験での投与回数	46 回
投与未実施又は不十分	なし
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ アデノウイルス性上気道感染：重篤、CTCAE グレード2 ・ 過敏症（過敏症事象）：重篤、CTCAE グレード2 ・ 結膜炎（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード1 ・ 口内炎（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード1	

アデノウイルス性上気道感染（CTCAE グレード2）

20[redacted]年2 月26 日（Day 525）、被験者にCTCAE グレード2 の重篤なアデノウイルス性上気道感染が発現した。同日、約3 時間かけてBMN 190 を投与したところ、38.4°C の発熱が発現した。PCR 検査を実施し、アデノウイルス感染が明らかとなった。発熱以外の臨床症状の報告はなかった。臨床検査の結果は、白血球数8.3 μmol/L、CRP 5 mg/L 未満であった（いずれも基準範囲内）。本事象に対する処置として、アセトアミノフェン及びプレドニゾロンを投与した（いずれも静脈内投与）。被験者は、2 時間以内に体温が平熱に戻ったが、経過観察のため一晩入院した。経過観察中に発熱は再発せず、翌日退院した。本事象は20[redacted]年2 月27 日（Day 526）に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（アデノウイルス性上気道感染）は治験薬と関連なしと判定した。

過敏症（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年3 月11 日（Day 538）、被験者にCTCAE グレード 2 の過敏症が発現した。当日の本事象発現前にBMN 190 を投与し、午後2 時30 分に問題なく終了した。午後8 時45 分、発熱（38°C）が発現したが、その他の症状の報告はなかった。本事象に対する処置として、アセトアミノフェン及びプレドニゾロンを投与した。発熱は軽快したが、被験者は経過観察のため一晩入院した。 本事象は20[redacted]年 3 月12 日（Day 539）の午前 10 時に消失したと判断された。 本事象による治験薬投与に対する処置は行われず、次の BMN 190 投与では過敏症は再発しなかった。治験担当医師は、本事象（過敏症）は治験薬と関連ありと判定した。

被験者番号	[redacted]-1002
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	1（用量漸増 30 mg/100 mg/300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	ドイツ[redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年4 月18 日）
既往歴	収縮期雑音を伴う大動脈二尖弁、言語の退行（20[redacted]年 9 月～）、精神運動発達遅滞（20[redacted]年6 月11 日～）、運動失調（20[redacted]年8 月～）、てんかん（20[redacted]年8 月～）、乱視及び遠視（20[redacted]年6 月～）
ベースライン時の併用療法	スルチアム（てんかん）、バルプロ酸ナトリウム（てんかん）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年2 月2 日
190-202 試験での投与回数	46 回
投与未実施又は不十分	なし
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 上気道感染：重篤、CTCAE グレード 3	

上気道感染（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年1 月5 日（Day 812）、被験者にCTCAE グレード 3 の重篤な上気道感染が発現した。当日に予定されていたMRI 検査を実施後、発熱（38°C）が発現した。血液検査の結果は、白血球数19.0、IL-6 84.7ng/L であった。セフロキシム及びアセトアミノフェンの投与を開始した。翌朝、被験者に上気道感染の徴候が認められ、セフロキシムの投与を5日間継続した。本事象は20[redacted]年1 月9 日（Day 816）に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（上気道感染）は治験薬と関連なしと判定し、関連の可能性のあるその他の原因としてMRI のための挿管を挙げた。

被験者番号	[redacted]-1003
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	1（用量漸増 30 mg/100 mg/300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	ドイツ [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	不明（未発症）（20[redacted]年6 月12 日） ※誕生日が20[redacted]年と記録されており、診断日から診断時年齢を算出できず。
既往歴	なし
ベースライン時の併用療法	なし

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年2 月3 日
190-202 試験での投与回数	46 回
投与未実施又は不十分	なし
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ コロナウイルス感染：重篤、CTCAE グレード 2 ・ 上気道感染：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 結膜炎（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 2	

コロナウイルス感染（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年2 月16 日（Day 453）、被験者にCTCAE グレード2 の重篤なコロナウイルス感染が発現した。BMN 190 投与終了の約5 時間後、発熱（38°C）が発現し、報告によると喉の赤みも認めた。本事象に対する処置として、アセトアミノフェン及びプレドニゾロンを投与した。被験者は経過観察のために一晩入院したが、経過観察中のバイタルサインは安定していた。

20[redacted] 年2 月17 日（Day 454）の午前8 時、本事象は消失したと判断された。その後のPCR 検査でコロナウイルス感染が明らかとなった。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（コロナウイルス感染）は治験薬と関連なしと判定した。

上気道感染（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年12 月18 日（Day 758）、被験者にCTCAE グレード3 の重篤な上気道感染が発現した。同日、BMN 190 の投与前、被験者に上気道感染の徴候が認められたが、発熱はなかった。BMN 190 の投与は予定どおり終了した。20[redacted]年12 月20 日、被験者は発熱（39.2°C）及び頭痛のため再入院した。CSF 培養検査の結果は陰性であったが、CSF 細胞数は増加した（118/μL）。BMN 190 投与に伴う髄液細胞増加症が疑われたが、予防としてバンコマイシン及びセフォタキシムの投与を開始した。発熱は消失したが、上気道感染の明らかな徴候は持続した。抗生物質の投与は継続し、2 回目の CSF 培養検査の結果は陰性であった。本事象は20[redacted]年12 月 22 日（Day 762）に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（上気道感染）は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1006
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	2（用量漸増 100 mg/300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	ドイツ [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年6 月13 日）
既往歴	運動失調（20[redacted]年9 月～）、精神運動発達遅滞（20[redacted]年9 月～）、どもり（20[redacted]年9 月～20[redacted]年 10 月）、てんかん（20[redacted]年3 月～）、明らかな言語の退行（20[redacted]年11 月～）
ベースライン時の併用療法	バルプロ酸ナトリウム（てんかん）、クロバザム（てんかん）、クロナゼパム（てんかん）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年4 月 29 日
190-202 試験での投与回数	40 回
投与未実施又は不十分	なし
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ アデノイド肥大：重篤、CTCAE グレード 2 ・ 細菌性咽頭炎：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 嚥下障害：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 皮膚感染：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 扁桃肥大：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 上気道感染：重篤、CTCAE グレード 2 ・ 骨壊死：重篤、CTCAE グレード 2	

アデノイド肥大（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年 6 月24 日（Day 519）、被験者にCTCAEグレード2 の重篤なアデノイド肥大が発現した。本事象発現前の直近のBMN 190 投与日は20[redacted]年 6 月 23 日（Day 518）であった。咽頭炎が頻回に発現しており、これら事象の頻度を減らすために、肥大したアデノイドを外科的に除去することが決定された。それ以上の詳細は報告されなかった。

本事象（アデノイド肥大）は20[redacted]年6 月25 日（Day 520）に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（アデノイド肥大）は治験薬と関連なしと判定した。

細菌性咽頭炎（CTCAE グレード 3）／嚥下障害（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年8 月17 日（Day 573）、被験者にCTCAE グレード 1 の非重篤な嚥下障害が発現した。本事象に対する処置はなしと報告された。本事象は持続した。

20[redacted]年8 月27 日（Day 583）、被験者にCTCAE グレード3 の重篤な細菌性咽頭炎が発現した。同日の午前11 時15 分、BMN 190 の投与を開始した。午前11 時30 分に発熱（38.1°C）し、処置なしで 30 分後に消失した。BMN 190 の投与は継続し、予定どおり終了した。同日の夕方、

間欠的な発熱があり、痛みにより嚥下困難となり、被験者は入院した。咽頭培養の結果、インフルエンザ菌陽性であった。細菌性咽頭炎に対する処置として、セフロキシムを投与した。20[redacted]年8 月30 日（Day 586）に発熱が消失し、被験者は退院した。

20[redacted]年9 月4 日（Day 591）、細菌性咽頭炎は消失したと判断された。20[redacted]年9 月6 日（Day 593）、嚥下障害が悪化（重篤、CTCAE グレード3）したため、被験者は再入院した。本事象に対する処置はなしと報告されたが、嚥下困難が持続したため、胃管が挿入されることとなった。20[redacted]年 9 月7 日（Day 594）、被験者に胃管が挿入された。

20[redacted]年9 月8 日（Day 595）、嚥下障害はCTCAE グレード1 の非重篤な状態に軽快した。これらの事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、これらの事象（細菌性咽頭炎及び嚥下障害）は治験薬と関連なしと判定した。

皮膚感染（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年9 月11 日（Day 598）、被験者は胃管付近にCTCAE グレード3 の重篤な皮膚感染が発現したため、入院した。当日のBMN 190 投与は予定どおり午後 2 時30 分に終了した。午後 6 時、新たに挿入された胃管付近の皮膚に炎症が認められた。発熱及び腹痛の発現はなかった。皮膚症状の改善及び経過観察のため入院を継続した。本事象に対する処置として、アセトアミノフェン、モルヒネ、イブプロフェン、セフロキシム、オメプラゾール、及びエソメプラゾールを投与した。

20[redacted]年9 月19 日（Day 606）、本事象（皮膚感染）は消失したと判断され、被験者の状態は良好であると報告された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（皮膚感染）は治験薬と関連なしと判定した。

扁桃肥大（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年9 月24 日（Day 611）、被験者にCTCAE グレード 2 の非重篤な扁桃炎が発現した。本事象に対する処置としてアンピシリン／スルバクタムが投与され、本事象は20[redacted]年10 月1 日（Day 618）に消失したと判断された。本事象発現前の直近のBMN 190 投与日は 20[redacted]年9 月29 日（Day 616）であった。

20[redacted]年10 月13 日（Day 630）、被験者はCTCAE グレード3 の重篤な扁桃肥大のために入院した。本事象に対する処置としてイブプロフェン及びアセトアミノフェンを投与し、更に、咽頭扁桃の再手術を実施し、扁桃を摘出した。報告によると、追加処置としてアンピシリン／スルバクタムを投与した。

本事象（扁桃肥大）は20[redacted] 年10 月16 日（Day 633）に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（扁桃肥大）は治験薬と関連なしと判定した。

上気道感染（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年4 月27日（Day 827）、被験者にCTCAE グレード 2 の重篤な上気道感染が発現した。呼吸器症状及び間欠的な夜間発熱が認められた。臨床検査値の結果は、CRP 101 mg/L、白血球数 27/nL であった。CSF 検査の結果は正常と報告された。20[redacted]年4 月29 日の BMN 190 投与前24 時間に発熱の発現はなく、同日の投与は予定どおり終了した。20[redacted]年4 月29 日の夜、発熱が再発し、抗生物質（アンピシリン／スルバクタム）の静脈内投与を継続するために入院期間を延長した。本事象は20[redacted] 年5 月6 日（Day 836）に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（上気道感染）は治験薬と関連なしと判定し、関連の可能性のあるその他の原因として細菌感染を挙げた。

骨壊死（CTCAE グレード 2）

被験者は足に体重をかけた時に足の痛みを感じたと報告した（発現日不明）。X 線検査で第4 中足骨の無菌性骨壊死が明らかとなり、20[redacted]年10 月10 日に CTCAE グレード2 の骨壊死と診断された（医学的に重要な有害事象として報告）。治験担当医師は、被験者には該当する部位の損傷及び外傷の既往歴はなく、骨壊死と関連のあるその他の原因及び薬剤はないと記録した。本事象に対する処置は報告されていない。本事象は20[redacted] 年11 月10 日に消失したと判断され、被験者の状態は再び良好となり痛みもないと報告された。追加の詳細な報告はなかった。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。治験担当医師は、本事象（骨壊死）は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1005
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	2（用量漸増 100 mg/300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	英国 [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年11 月13 日）
既往歴	言語の遅滞（20[redacted]年～）、てんかん（20[redacted]年7 月28 日～）、浅眠（20[redacted]年～）、嚥下障害（20[redacted]年11 月～）
ベースライン時の併用療法	ミダゾラム（痙攣発作）、抱水クロラール（不眠症）、トピラマート（痙攣発作）、クロバザム（痙攣発作）、レベチラセタム（痙攣発作）、バルプロ酸ナトリウム（痙攣発作）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年4 月7 日
190-202 試験での投与回数	41 回
投与未実施又は不十分	・ 9 週時（投与不十分）：治験薬吸引時に完全に吸いきれなかったため、予定された投与量 300 mg のうち 288 mg を投与 ・ 13 週時（投与未実施）：被験者が来院することができなかったため
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 発疹（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 小発作てんかん（てんかん重積状態）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 痙攣発作：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 医療機器リーク：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 全身性血管抵抗増加：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 医療機器リーク：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 医療機器リーク：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 発疹（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 2 ・ 医療機器リーク：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 発疹（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 2	

痙攣発作（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年8 月13 日（Day 576）、被験者にCTCAE グレード3 の重篤な痙攣発作（医師記載用語：痙攣発作の増加）が発現した。本事象発現前の直近のBMN 190 投与日は20[redacted] 年8 月10 日（Day 573）であった。その日から、点頭がより頻回に発現し始めたと報告された。20[redacted]年8月13 日、痙攣発作の増加のため及びCSF 感染の可能性を評価するために被験者は入院した。CSF の反復培養検査の結果は陰性であり、本事象に対する処置はなしと報告された。血液炎症マーカーは基準範囲内と報告された。

本事象は翌朝（Day 577）に消失したと判断され、被験者は退院した。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（痙攣発作）は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1009
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	3（用量漸増 300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	ドイツ [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年7 月25 日）
既往歴	てんかん（20[redacted]年2 月16 日～）、言語の退行（20[redacted]年2 月16 日～）、運動失調（20[redacted]年3 月～）、運動能力の退行（20[redacted]年3 月～）
ベースライン時の併用療法	バルプロ酸（てんかん）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年4 月9 日
190-202 試験での投与回数	41 回
投与未実施又は不十分	なし
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 医療機器関連感染：重篤、CTCAE グレード3、医療機器との関連あり	

医療機器関連感染（CTCAE グレード3）

20[redacted]年6 月18 日（Day 457）、被験者にCTCAE グレード3 の重篤な医療機器関連感染が発現した。本事象発現前の直近のBMN 190 投与日は20[redacted]年 6 月16 日（Day 455）であった。同日の脳室アクセスデバイスは問題なく作動しており、BMN 190 投与前のCSF 細胞数は 1.3/μL と記録されていた。合併症の発現なくBMN 190 投与は終了し、20[redacted]年 6 月17 日（Day 456）に被験者は予定どおり退院し、体調は良好であった。

20[redacted]年6 月18 日の午後3 時、被験者は頭痛及び悪心を訴え、複数回嘔吐した。発熱の報告はなかった。被験者は救急科に搬送された。診察時、被験者は蒼白であり疲労しているようであったが、歩行及び会話は可能であった。新たな神経学的所見は記録されていない。CSF 検査の結果は、細胞数が 1292/μL（主に好中球数）、グルコース及びタンパク質が基準範囲内、IL-6 が 5000 ng/L であった。臨床検査の結果は、白血球数が 15（単位の報告なし）、CRP が基準範囲内であった。細菌性医療機器感染と好中球性髄液細胞増加を伴う遅延型免疫反応の鑑別診断を実施した。バンコマイシン及びセフォタキシムの投与を開始し、更にプレドニゾロンを 1 回投与した。被験者は小児集中治療室に入院し、入院時のバイタルサインは安定していた。

20[redacted]年6 月19 日（Day 458）、被験者の状態は頭痛、悪心、及び疲労なく良好となった。被験者は良く飲食し、笑い、話していた。CSF　培養結果は表皮ブドウ球菌陽性であり、使用していた抗生物質の投与を中止し、フルクロキサシリン及びホスホマイシンの投与を開始した。CSF検査の結果は、細胞数が199/μL、グルコース及びタンパク質が基準範囲内、IL-6 が827 ng/L であった。血液検査の結果は白血球数が15（単位の報告なし）であった。

Rickham 脳室アクセスデバイスを調査したところ、シリコン膜に複数の穿刺痕及び縁の脆弱性が認められた（日付不明）。20[redacted]年6 月20 日（Day 459）、脳室アクセスデバイスを摘出した。20[redacted]年6 月27 日（Day 466）まで抗生物質を静脈内投与し、同日被験者は退院した。20[redacted]年6月30 日（Day 469）までフルクロキサシリンを追加で経口投与した。20[redacted]年7 月3 日（Day 472）、腰椎穿刺及びCSF 培養を実施した結果、CSF 細胞数は基準範囲内と報告された。同日、本事象（医療機器関連感染）は消失したと判断された。

20[redacted] 年 7 月 6 日（Day 475）、被験者は再入院した。20[redacted]年 7 月 7 日（Day 476）、新たなRickham脳室アクセスデバイスの植込み手術を実施した。本事象（医療機器関連感染）により、予定されていたBMN 190 の次回投与は延期となった。20[redacted]年7 月10 日（Day 479）に問題なくBMN 190を投与し、投与未実施はなかった。

治験担当医師は、本事象（医療機器関連感染）は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1020
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	英国[redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年7 月4 日）
既往歴	軽度の発育遅延（発現日不明）、落ち着きのなさ（発現日不明）、痙攣発作（20[redacted]年1 月1 日～）、弓なり緊張（20[redacted]年11 月～）、強直性間代性痙攣発作（20[redacted]年11 月6日～）、扁桃肥大（本試験としては報告されなかったが、下記の有害事象のうち、睡眠時無呼吸症候群の安全性報告時に既往歴として報告された）
ベースライン時の併用療法	バルプロ酸ナトリウム（痙攣発作）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年11 月10 日
190-202 試験での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	・ 1 週時（投与不十分）：下記の有害事象（医療機器による注入の問題）のため、予定された投与量 300 mg のうち 261 mg を投与 ・ 47 週時（投与未実施）：有害事象のため ・ 49 週時（投与不十分）：CTCAE グレード 1 の非重篤な有害事象（医療機器リーク）のため ・ 51 週時（投与未実施）：CTCAE グレード 3 の重篤な有害事象（医療機器リーク）のため
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 医療機器による注入の問題：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 医療機器機能不良：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 医療機器リーク：重篤、CTCAE グレード 3	

医療機器リーク（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年10 月11 日、BMN 190 を4 mL（120/300 mg）投与した時点で、CTCAE グレード1 の非重篤な医療機器リークが認められため、投与を中止した。20[redacted]年10 月24 日、次の予定された投与が実施され、BMN 190 を約1 時間投与した時点で被験者の枕／脳室アクセスデバイス内に針を固定するための包帯に湿った染みを認めた。治験薬の投与が直ちに中止され、同日の投与は再開されなかった。BMN 190 は、医療機器リークにより被験者に全く注入されなかったと考えられた。20[redacted]年11 月7 日、脳室アクセスデバイスを外科的に確認した結果、シリコン膜の断裂が確認され、これがリークの原因と考えられた。リザーバーが交換されたが、カテーテルは交換されなかった。

BMN 190 の投与は、医療機器リークが発現したため 2 回投与を開始したが完了されず、それに続く3 回目の投与時には、本事象により外科的なリザーバー置換が行われたため、投与未実施となった。医療機器リークは20[redacted]年11 月21 日に消失したと判断された。

被験者番号	[redacted]-1011
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	ドイツ [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年5 月5 日）
既往歴	言語障害（20[redacted]年2 月26 日～）、近視（20[redacted]年5月～）、運動失調（20[redacted]年11 月～）、精神運動発達遅滞（20[redacted]年11 月～）、てんかん（20[redacted]年2 月26 日～）、伸展性足底反応（20[redacted]年3 月～）
ベースライン時の併用療法	バルプロ酸ナトリウム（てんかん）、レベチラセタム（てんかん）、クロバザム（てんかん）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年5 月27 日
190-202 試験での投与回数	38 回
投与未実施又は不十分	1 週時（投与不十分）：注射針が外れたため投与が完了されず、予定された投与量 300 mg のうち 240 mg を投与
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 注射針の問題：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 季節性アレルギー（過敏症事象）（2015 年 6 月 20 日）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 季節性アレルギー（過敏症事象）（2015 年 7 月 6 日）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 胃腸炎：重篤、CTCAE グレード 2	

胃腸炎（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年8 月19 日（Day 421）、被験者は予定どおりにBMN 190 の投与を受けた。投与後のバイタルサインは血圧110/86 mmHg、脈拍数 97 回／分、体温36.5°C であった。BMN 190 投与終了の約2.5 時間後、被験者は嘔吐し始めた。免疫反応が疑われ、治療薬としてプレドニゾロンが投与された。その後8 時間に渡り嘔吐は間欠的に持続したが、発熱はなく、その他の症状も認められなかった。

嘔吐が発現して約 3～4 時間後、被験者の両親も体調不良となった。この時点で被験者は CTCAE グレード 2 の重篤な胃腸炎の疑いと診断された。被験者は入院し、治療として静脈内輸液及びジメンヒドリナートを投与した。これ以上の詳細情報は報告されなかった。本事象（胃腸炎）は20[redacted]年8 月21 日（Day 423）に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1012
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	ドイツ [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年12 月11 日）
既往歴	てんかん（20[redacted]年9 月15 日～）、言語の退行（20[redacted]年9 月15 日～）、運動失調（20[redacted]年12 月 24 日～）、精神運動発達遅滞（20[redacted]年12 月24 日～）
ベースライン時の併用療法	なし

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年6 月10 日
190-202 試験での投与回数	37 回
投与未実施又は不十分	なし
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 上気道感染：重篤、CTCAE グレード 2 ・ 全身性強直性間代性発作：重篤、CTCAE グレード 3	

上気道感染（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年6月11日（Day 338）、直近のBMN 190 投与の 1日後に、CTCAE グレード 2 の重篤な上気道感染が発現した。同日、被験者は38.6°Cの発熱があったが、その他の症状は認められず、その他のバイタルサインは安定していた。本事象の治療のため、 イブプロフェン及びプレドニゾロンが投与され、経過観察のため入院した。咽頭ぬぐい液の PCR 検査の結果、ライノウイルス感染及びエンテロウイルス感染が確認された。これ以上の詳細情報は報告されなかった。

本事象（上気道感染）は翌日（Day 339）に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

全身性強直性間代性発作（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年3月16日、全身性強直性間代性発作（非重篤、CTCAE グレード2）が発現した。本事象の治療のため、通常使用している抗てんかん薬に加え、ラモトリギン、レベチラセタム及び抱水クロラールを投与した。全身性強直性間代性発作の頻度増加は持続した。本事象が重篤と判断される前のBMN 190 の最終投与日は20[redacted]年4 月13 日であった。

20[redacted]年4 月24 日、被験者の痙攣発作は重篤であると評価された。20[redacted]年4 月28 日、治療薬にフェノバルビタールが追加された。20[redacted]年4 月30 日、本事象は改善し、再度非重篤と評価された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。

20[redacted]年5 月、被験者のCLN2 臨床評価尺度が3 点減少したことが確認された。これは、全身性強直性間代性発作の頻度が増加したことに伴い、フェノバルビタールの使用を増やしたためと

考えられた。被験者は、フェノバルビタールの投与により非常な疲労を感じ、CLN2 臨床評価尺度の判定中に歩行や会話をしようとしなかった。

フェノバルビタールは 20[redacted]年8 月18 日まで投与された。全身性強直性間代性発作は20[redacted]年10 月26 日に消失したと判断された。

治験担当医師は、本事象（全身性強直性間代性発作）は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1024
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	ドイツ[redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年11 月19 日）
既往歴	斜視（20[redacted]年9 月～）、てんかん（20[redacted]年9 月26日～）、言語発達遅滞（20[redacted]年9 月26 日～）、運動失調（20[redacted]年11 月～）、精神運動発達遅滞（20[redacted]年11 月～）
ベースライン時の併用療法	トピラマート（てんかん）、レベチラセタム（てんかん）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年11 月30 日
190-202 試験での投与回数	25 回
投与未実施又は不十分	9 週時（投与未実施）：CTCAE グレード 2 の非重篤な有害事象（鼻咽頭炎）のため
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき事象： ・ 胃腸炎：重篤、CTCAE グレード 2	

胃腸炎（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年 3 月25 日（Day 449）、CTCAE グレード2 の重篤な胃腸炎が発現した。同日の発現前に予定されていたBMN 190 の投与は問題なく完了した。投与完了の約 16 時間後、被験者は嘔吐し、その後38°C の発熱が認められた。ウイルス性胃腸炎が疑われ、被験者は入院した。本事象の治療のため、ジメンヒドリナート及びアセトアミノフェンを投与した。本事象は20[redacted]年3 月26 日（Day 450）の朝に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定し、関連の可能性があるその他の要因としてウイルスを挙げた。

被験者番号	[redacted]-1013
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	イタリア [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年4 月10 日）
既往歴	てんかん（20[redacted]年9月15日～）、精神運動機能退行（20[redacted]年12 月～）、運動失調（20[redacted]年7 月15 日～）、筋緊張低下（20[redacted]年7 月15 日～）、ミオクローヌス（20[redacted]年7 月15 日～）、構語障害（20[redacted]年7 月29 日～）
ベースライン時の併用療法	クロバザム（てんかん）、バルプロ酸ナトリウム（てんかん）、ラモトリギン（てんかん）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年7 月3 日
190-202 試験での投与回数	35 回
投与未実施又は不十分	なし
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 小発作てんかん（てんかん重積状態）（20[redacted]年9 月10 日）：非重篤、CTCAE グレード1 ・ 小発作てんかん（てんかん重積状態）（20[redacted]年9 月 18 日）：非重篤、CTCAE グレード1 ・ 髄液細胞増加症：重篤、CTCAE グレード 3	

髄液細胞増加症（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年9 月8 日のCSF 検査の結果、白血球数は27×10^3/μl であったが、翌日までに98×10^3/μl に増加した。BMN 190 の投与後、髄液細胞増加症のため被験者はそのまま入院し、セフトリアキソンによる抗生物質療法が開始された。CSF 培養検査の結果、好気性及び嫌気性細菌は陰性であった。生化学検査及び血液学的検査の結果はいずれも基準範囲内であった。被験者に発熱や症状はなく状態は良好で、更なる有害事象は認められなかったが、抗生物質療法の期間中は入院を継続した。

入院期間中、痙攣発作、便秘及び神経過敏がみられたが、発熱はなく良好な臨床状態が続いた。 20[redacted]年9 月16 日、CSF 検査を再度実施した結果、白血球数は24×10^3/μl であった。抗生物質療法は中止され、被験者は良好な状態で退院した。同日、髄液細胞増加症は消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。20[redacted]年9 月21 日、被験者は予定された治験薬の投与のため来院した。CSF 培養の再検査の結果は陰性で感染の徴候は認められず、CSF 検査で測定した白血球数は前回の来院時より減少した（測定値は報告なし）。

被験者番号	[redacted]-1014
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	イタリア [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年3 月6 日）
既往歴	てんかん（20[redacted]年3 月～）、筋緊張低下（20[redacted]年8 月7 日～）、言語の退行（20[redacted]年8 月7 日～）、ミオクローヌス（20[redacted]年8 月7 日～）、振戦（20[redacted]年8 月7 日～）、運動失調（20[redacted]年8 月7 日～）、頭部筋緊張低下（20[redacted]年8 月11 日～）
ベースライン時の併用療法	レベチラセタム（てんかん）、ジアゼパム（てんかん）、バルプロ酸ナトリウム（てんかん）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年7 月15 日
190-202 試験での投与回数	35 回
投与未実施又は不十分	43 週時（投与不十分）：有害事象（注射針の問題）のため、予定された投与量 300 mg のうち 204 mg を投与
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ てんかん重積状態（てんかん重積状態）：重篤、CTCAE グレード 4 ・ 小発作てんかん（てんかん重積状態）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 注射針の問題：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 小発作てんかん（てんかん重積状態）：非重篤、CTCAE グレード 1	

てんかん重積状態（CTCAE グレード 4）

20[redacted]年 9 月 14 日（Day 400）、CTCAE グレード4 の重篤なてんかん重積状態が発現した。被験者は、20[redacted]年 8 月19 日（Day 376）及び20[redacted]年 8 月21 日（Day 378）に発現したCTCAE グレード2の非重篤な全身性強直性間代性発作を含め、190-201 試験及び190-202 試験参加中に複数回かつ高頻度で痙攣発作を発現していた。てんかん重積状態の発現時に被験者が併用していた抗痙攣薬は、レベチラセタム（600 mg、1 日 2 回）、ジアゼパム（10 mg、頓用）、 バルプロ酸（440 mg、 1 日2 回）、及びミダゾラム（5 mg、頓用）であった。

本事象の発現日の午後 3 時、被験者は学校で強直性間代性痙攣発作を発現したが、その時まで被験者の臨床状態は良好であり、発熱はなく、意識はしっかりしていた。痙攣発作が発現して 5 分間持続した時点でミダゾラムが投与された。その 20 分後、ジアゼパムが投与された。痙攣発作は約 45 分間持続した。救急車で病院へ搬送され、経過観察のため入院した。病院到着時には、痙攣発作は治まっていた。臨床検査の結果は、肝酵素の 1 項目がわずかに上昇していた以外は、いずれも基準範囲内であった。病院では本事象に対する治療は行われなかった。本事象（てんかん重積状態）は、発現の約25 時間後の20[redacted] 年 9 月15 日（Day 401）に消失したと判断され、被験者は退院し帰宅した。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1015
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	イタリア [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年5 月14 日）
既往歴	精神運動退行（20[redacted]年 8 月～）、痙攣発作（20[redacted]年 6 月～）、構語障害（20[redacted]年 9 月18 日～）、歩行障害（20[redacted]年9 月22 日～）
ベースライン時の併用療法	レベチラセタム（てんかん）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年8 月26 日
190-202 試験での投与回数	31 回
投与未実施又は不十分	11 週時（投与未実施）：重篤な有害事象（プロピオニバクテリウム感染）のため
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 小発作てんかん（てんかん重積状態）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ プロピオニバクテリウム感染：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 医療機器装着の問題：重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 小発作てんかん（てんかん重積状態）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 小発作てんかん（てんかん重積状態）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 小発作てんかん（てんかん重積状態）：非重篤、CTCAE グレード 1	

プロピオニバクテリウム感染（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年10 月21 日（Day 395）、CTCAE グレード3 の重篤なプロピオニバクテリウム感染が再発した。本被験者では190-201 試験期間中の20[redacted]年4 月、本事象の発現以前に重篤なプロピオニバクテリウム感染が発現していたが、20[redacted]年4 月16 日、190-201 試験の開始時に植え込まれた脳室アクセスデバイスを置換し、感染は消失した。BMN190投与を再開し、被験者は190-201 試験を完了して190-202 試験の投与を開始した。

20[redacted]年10 月20 日、予定されたBMN 190 投与を問題なく完了したが、治験薬投与時に実施された臨床検査の結果、CSF タンパクの増加（11.3）及び白血球数の増加（32）が認められた（白血球数の増加が血液中かCSF 中かは不明）。脳室アクセスデバイスからの培養検査ではプロピオニバクテリウム・アクネスが検出された。被験者は20[redacted]年10 月21 日に入院し、20年10月22 日に脳室アクセスデバイスが除去された。本事象に対するその他の治療としてメロペネムが投与され、経過観察及び抗生物質療法のために入院を継続した。これ以上の詳細情報は報告されなかった。メロペネムの投与は20[redacted]年11 月6 日に中止され、被験者は退院した。本事象は20[redacted]年11 月6 日（Day 411）に消失したと判断された。本事象により、BMN 190 投与が1回未実施となった。治験担当医師は、本事象（プロピオニバクテリウム感染）は治験薬と関連なしと判定した。

医療機器装着の問題（CTCAE グレード 1）

20[redacted]年11 月9 日、プロピオニバクテリウム感染の発現後、セフトリアキソンの投与を開始した。20[redacted]年11 月17 日、BMN 190 の投与再開前に、新たな脳室アクセスデバイスの植込み術を実施した。20[redacted] 年11 月19 日（Day 424）、CTCAE グレード 1 の重篤な医療機器装着の問題が発現した。同日に採取したCSF 中に溶血を認めたため、CT スキャンを実施した結果、脳室アクセスデバイスが適切に設置されておらず、カテーテルが短か過ぎて検体の採取が困難であったことが確認された。20[redacted]年11 月21 日、20[redacted]年11 月17 日に植え込んだ脳室アクセスデバイスを除去し、新たな脳室アクセスデバイスを合併症なく植え込んだ。20[redacted]年11 月23 日、 BMN 190 の投与が再開され、問題なく投与が完了した。本事象は20[redacted]年11月24 日（Day 429）に消失したと判断された。本事象により、BMN 190 の投与再開が遅延した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1018
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
190-201 試験のコホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	イタリア[redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted] 歳（20[redacted]年9 月17 日）
既往歴	てんかん（20[redacted]年4 月～）、不安定歩行（20[redacted] 年9 月23 日～）、構語障害（20[redacted]年9 月23 日～）
ベースライン時の併用療法	トピラマート（てんかん）、ジアゼパム（痙攣発作）、バルプロ酸ナトリウム（てんかん）、acetylcarnitine（てんかん）、クロナゼパム（てんかん）

190-202 試験の初回 300 mg 投与日	20[redacted]年9 月29 日
190-202 試験での投与回数	29 回
投与未実施又は不十分	なし
190-202 試験期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ アシドーシス：重篤、CTCAE グレード 3	

アシドーシス（CTCAE グレード 3）

20[redacted] 年 12 月23 日（Day 423）、CTCAE グレード3 の重篤なアシドーシスが発現した。20[redacted] 年12 月22 日に予定されたBMN 190 投与の前に治験実施計画書に従って実施された採血の結果、血液ガス分析で重炭酸塩の低値、塩基過剰、及び標準塩基過剰が認められた（いずれも測定値の報告なし）。20[redacted]年12 月23 日、血液検査を再度実施した結果、代謝性アシドーシスが確認され、被験者は入院した。本事象の治療薬として炭酸水素ナトリウムを投与した。20[redacted]年12

月24日、血液検査値は改善したと報告され、被験者は良好な状態で退院した。炭酸水素ナトリウムの経口投与は継続した。本事象は20■年12月24日（Day 424）に消失したと判断された。

20■年12 月30 日、血液検査の結果、pH 7.303、標準塩基過剰7.2、重炭酸塩19.2 であった（単位の報告なし）。20■年 1 月 7 日、次に予定されたBMN 190 投与前の臨床検査の結果、pH 7.331、重炭酸塩 19、標準塩基過剰–6.9、塩基過剰 6.2 であった（単位の報告なし）。治験薬の投与は問題なく完了した。炭酸水素ナトリウムの経口投与は継続した。BMN 190 投与時に予定されていた血液検査ではアシドーシスの軽快が確認され、20■年2 月17 日時点で臨床検査値は基準範囲内となったと報告された。炭酸水素ナトリウムの経口投与は漸減された後、中止された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定し、関連の可能性があるその他の要因としてアシドーシスとの関連が知られているトピラマートの併用を挙げた。

2.7.6.4 190-203 試験（中間報告）の概要（添付資料番号：5.3.5.2.3 項）

2.7.6.4.1 試験方法

項目	内容
治験薬	セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（BMN 190）（rhTPP1）
試験番号	190-203
試験の標題	CLN2 患者を対象に BMN 190 脳室内投与による安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 2 相非盲検試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	Angela Schulz/Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf（ハンブルグ、ドイツ） Emily de los Reyes/Nationwide Children's Hospital, Columbus（オハイオ、米国）
試験の相	第 2 相
試験実施期間	96 週間 最初の被験者の来院日：2016 年 1 月 22 日 データカットオフ日　：2016 年 11 月 1 日
目的	主要目的： • 脳室アクセスデバイスを用いて BMN 190 を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • 改良 CLN2 臨床評価尺度（ML 尺度）に基づいて治療効果（疾患進行抑制）を評価する。 副次目的： • CSF 及び血清中の免疫原性を評価する。 • 疾患進行に関する MRI パラメータを測定する。 • ハンブルグ臨床評価尺度の総和に基づいて治療効果を評価する。 探索的目的： • 発達状況を評価する。 • 異常な不随意運動を評価する。 • 光干渉断層撮影（OCT）を使用して網膜組織を評価する。 • 痙攣発作の発現、種類、及び頻度を特定する。

項目	内容
目的（続き）	• QOL を評価する。 • CSF 及び血漿中の分子バイオマーカーを分析する。
試験デザイン及び方法	本試験は、TPP1 酵素活性が欠損した CLN2 患者を対象とした、継続中の第 2 相非盲検試験である。本試験は、190-201 試験に登録された小児の兄弟姉妹の疾患進行を評価するために計画した。兄弟姉妹ペア間の治療の比較は、治験薬の投与開始時から行うこととした。適格性の判定は、脳室アクセスデバイス植込み手術のために患者が入院する前に行った。ベースライン値は、治験薬の初回投与前（手術後 14～28 日）に記録した。BMN 190 は、300 mg を 14 日間隔で脳室内投与した。本試験では最大 5 例の患者を登録することとし、CLN2 と確定診断され、190-201 試験に登録された兄弟姉妹がいる者を適格とした。本試験の治療期間は 96 週間とした。 本試験の被験者は、BMN 190 投与のために脳室アクセスデバイスを外科的に留置している必要があり、脳室アクセスデバイスを適切に留置するため、事前に MRI を実施した。被験者は、留置後 48 時間は集中ナーシングケア環境で厳密にモニターされた。脳室アクセスデバイスの留置後、被験者及びその介護者に対し、脳室アクセスデバイスの合併症による注意すべき徴候及び症状の詳細、並びに脳室アクセスデバイス評価のための来院時期の説明を記載した説明書が渡された。また、電話による追加フォローアップを退院後 48 時間以内に実施した。 治験薬は 300 mg の用量を 14 日間隔（±3 日）で投与し、1 回の投与時間は 4 時間（±1 時間）とした。すべての治験薬投与では、投与開始から 24 時間以上、被験者を入院管理下でモニターした。また、初回の治験薬投与時のみ、被験者はフォローアップのため投与開始 72 時間後に実施医療機関に来院した。すべての来院後、健康状態の確認のために親又は法定後見人に対して 48 時間以内に電話連絡した。 有効性は改良 CLN2 臨床評価尺度（ML 尺度：0～6 点）を測定することで評価した。副次評価項目は、ハンブルグの総合 CLN2 尺度（0～12 点）及び疾患進行に関する MRI パラメータとした。探索的評価項目は、発達状況、痙攣発作の頻度、不随意運動、網膜組織、及び QOL 等とした。 安全性及び忍容性は、有害事象、理学的検査、バイタルサイン、ECG、脳電図、及び臨床検査のデータを収集して評価した。有害事象は、治験担当医師が重症度、重篤度、治験薬及び／又は脳室アクセスデバイスとの因果関係を評価した。BMN 190 の投与開始又は投与再開から 24 時間以内に発現した有害事象を時間的関連のある有害事象と定義した。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	重度（CTCAE グレード 3 以上）又は重篤で、かつ下記の処置が必要な有害事象が発現した場合、治験担当医師は治験依頼者のメディカルモニターに 24 時間以内、かつ可能な限り早急に連絡することとした。 • 投与の中断、中止、又は変更（ライン閉塞によるものを除く） • 静脈内投与薬の投与（ステロイド又は抗ヒスタミン薬を含む） • 酸素の投与 その後の治験薬投与の前に、必要であれば治験担当医師と治験依頼者のメディカルモニターは当該症例について議論し、投与方法の変更又は前治療薬の追加について合意することとした。 脳室アクセスデバイスにアクセスするごとに、臨床検査及び微生物学的試験による定期的な CSF 検査を実施した。感染症が疑われる場合は、臨床検査用の血液及び CSF 検体を採取した。以降の治療過程には、抗生物質による治療、カテーテルの再配置又は回収が含まれる可能性がある。BMN 190 投与が中断された被験者では、最後の投与から未投与回数が連続 4 回以下であった場合に BMN 190 の再投与を可とした。 BMN 190 の免疫原性を評価するため、CSF 及び血清検体を採取した。
被験者数	登録予定被験者数は最大 5 例とした。なお、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 が投与されていた。
適格基準	本試験の対象は、CLN2 と確定診断された患者とした。また、下記の選択基準をすべて満たし、いずれの除外基準にも該当しない患者を本試験に登録することとした。 選択基準： • TPP1 酵素活性の評価に基づいてスクリーニング時に CLN2 と診断された患者 • CLN2 と確定診断され、190-201 試験に登録された兄弟姉妹が 1 名以上いる患者 • スクリーニング時のハンブルグ運動・言語（HML）尺度による定量的な臨床評価が 3～6 点である患者（2016 年 4 月 27 日付の治験実施計画書に基づき組入れられた自閉症患者 1 例を除く） ※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。 • 同意取得時に 1 歳以上の患者

項目	内容
適格基準（続き）	• 親又は法定後見人からの文書同意、及び必要に応じて被験者からのアセントを取得している • 治験実施計画書が規定する評価（臨床検査検体の採取、脳電図、ECG、MRI等）を遵守する能力のある患者 <u>除外基準：</u> • 他の遺伝性神経疾患（例：他の CLN 又は CLN2 に関連のない痙攣発作）を有する患者（熱性痙攣の患者は適格となる可能性がある） • スクリーニング前に、認知機能低下につながる外傷、髄膜炎、出血等に起因する他の神経疾患、又は疾患評価を妨げる可能性のある他の神経疾患（例：自閉症）を有する患者 • 経皮的経管栄養チューブが留置されている患者 • CLN2 に対する幹細胞治療、遺伝子治療、又は酵素補充療法を受けたことのある患者 • 神経外科手術が禁忌となる患者（例：先天性心疾患、重度の呼吸器障害、凝固異常） • MRI スキャンが禁忌となる患者（例：心臓ペースメーカー、眼内の金属片又はチップ、脳内の動脈瘤クリップ） • 治験薬の初回投与前 4 週間以内に全般性運動てんかん重積のエピソードを有する患者 • 治験薬の初回投与前 4 週間以内に重度の感染症（例：肺炎、腎盂腎炎、髄膜炎）を発現した患者（登録を延期してもよい） • 脳室異常（水頭症、奇形）を有する患者 • 脳室シャントを有する患者 • BMN 190 の成分に対する過敏症を有する患者 • 治験薬(BMN 190)の初回投与前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者、又は本試験期間中に BMN 190 以外の治験薬の投与を受ける予定がある患者 • 治験担当医師により、治験実施計画書で規定された検査若しくは手順を遵守する能力に支障がある、又は健康、安全性、臨床上の解釈を損なう可能性があると判断された医学的状態、若しくは考慮すべき状態である患者 • 本試験中に妊娠が認められた患者。治験担当医師により妊娠可能と判断された女性被験者は妊娠検査を実施する

項目	内容
治験薬の用法・用量及びロット番号	すべての被験者にBMN 190 300 mgを14日間隔で脳室内投与した。可能な限り、投与は朝、2時間以上の絶食後に実施した。本試験では以下のロット番号の治験薬を使用した。 [redacted]
投与期間	治験薬の投与は、少なくとも96週間、本試験のすべての手順の完了、又は被験者若しくは治験依頼者による試験中止まで継続することとした。
対照薬の用法・用量及びロット番号	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は困難と考えられたため、既存のCLN2レジストリーから得られた過去のデータ、及び可能である場合は兄弟姉妹のデータと比較することとした。
評価基準	有効性： • 録画を用いた改良CLN2臨床評価尺度（ML尺度：0～6点）及びハンブルグ臨床評価尺度の総和 • Denver II発達判定法 • Modified Unified Batten Disease Rating Scale Involuntary Movement Scale（mUBDRS［運動］） • Modified Unified Batten Disease Rating Scale Seizure Inventory（mUBDRS［痙攣発作］） • 脳MRI（萎縮の測定及びADCの算出を伴う） • OCT • PedsQL：Infant/Toddler Module • CLN2関連QOL • Infant toddler quality of life questionnaire • EQ-5D-5L 安全性： • 有害事象及び併用薬 • 臨床検査（血液学的検査、生化学検査、及び尿検査） • CSF検査（細胞数、タンパク質、及びグルコース） • バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、及び体温） • 理学的検査

項目	内容
評価基準 （続き）	• 神経学的検査 • 12 誘導 ECG • 脳 MRI • 脳電図 • 免疫原性(CSF 中の TAb 及び NAb、血清中の TAb 及び抗 BMN 190 IgE 抗体) バイオマーカー： • CSF 及び血漿中の分子／生化学的バイオマーカーを分析する。
解析方法	有効性の主要評価項目は、運動及び言語機能を評価する改良 CLN2 臨床評価尺度（ML 尺度：0～6 点）とした。 主要な副次評価項目は、脳 MRI から得られた測定結果、MLV 尺度（0～9 点）、及びハンブルグの総合 CLN2 尺度（0～12 点）とした。 各評価項目の結果は記述的に提示し、必要に応じて過去のデータ及び／又は兄弟姉妹データと比較することとした。 安全性データは記述的に要約した。 被験者数は臨床的な判断に基づいて決定し、統計学的な検出力は考慮しなかった。
試験の進行状況	継続中
報告書作成日	2017 年 10 月 23 日

2.7.6.4.2 試験結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

中間報告のデータカットオフ日（2016年11月1日）までに4例が本試験に登録され、BMN 190の投与を受けた。データカットオフ時点では、全4例が本試験を継続中であり、死亡、治験薬の投与中止、及び試験中止は認められなかった。

被験者の内訳は、女性及び男性が各2例であり、ベースライン時の平均年齢は3.2歳（内訳：2歳、2.6歳、3歳、5歳）であった。いずれの被験者も白人であった。発症時の年齢は2例で入手可能であり、その平均値は2.3歳（内訳：2.4歳、2.1歳）であった。本試験の登録時にCLN2の症状が見られなかった被験者は4例中2例（スクリーニング時の年齢：2歳、2.6歳）であった。スクリーニング時からベースライン時の間では、1例のML尺度が3点から2点に低下した。ベースライン時のML尺度の平均値は3.8点であり、内訳は6点が2例、2点及び1点が各1例であった。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尺度の評価は困難であった。

2.7.6.4.2.2 有効性の結果

中間報告のデータカットオフ時点で評価した本試験の有効性は限定的であり、登録された4例のCLN2臨床評価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週時であった。スクリーニング時からベースライン時の間では、1例（25%）のML尺度（0～6点）が1点低下した。中間報告の最終評価時点までの期間では、3例（75%）のML尺度はベースラインから変化は見られず、1例（25%）で1点の改善が認められた。運動尺度（0～3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認められなかった。また、言語尺度（0～3点）については、3例（75%）ではベースラインから変化は見られず、1例（25%）で1点の改善が認められた。なお、言語尺度、ML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、CLN2臨床評価尺度に基づく言語尺度、ML尺度の評価が困難であった。

中間報告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及び190-202試験で認められた有効性の結果と一致し、BMN 190治療により運動及び言語尺度の低下が抑制されることを示すものであった。

2.7.6.4.2.3 曝露状況

本試験では、中間報告のデータカットオフ日までに合計65回の治験薬投与を実施し、本試験に登録された全4例に治験薬を投与した。データカットオフ日までのBMN 190の曝露量の平均値（SD）は4875.0（1668.08）mg、曝露期間の平均値（SD）は30.5（11.30）週間であった。曝露期間の範囲は13.7～38.1週間であった。

BMN 190の投与が未実施、中断、又は不十分であった被験者は認められなかった。

2.7.6.4.2.4 安全性の結果

中間報告における安全性の結果は下記のとおりであった。

- 著しい疾病負荷が見られた2例を含めた本被験者集団を対象にBMN 190 300 mgを14日間隔で脳室内投与したときの忍容性は全般的に問題なく、許容可能な安全性プロファイルが認められた。
- 発現した有害事象は管理可能なものであり、治験薬の投与中止又は投与中断につながるものはなかった。
- アナフィラキシー反応及び死亡は報告されなかった。
- 有害事象は全4例で発現した。よく見られた有害事象の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%）であり（表2.7.4.7-14）、小児における重度の慢性疾患であるCLN2の病態と一致するものであった。
- よく見られた有害事象（PT）は、発熱、胃腸炎、及び上気道感染（各50%）であり（表2.7.4.7-2）、酵素補充療法を受けた小児のCLN2患者集団の病態と一致するものであった。
- 重篤な有害事象は3例（75%）に3件報告され、その内訳は、CTCAEグレード2の発熱が2件、及びCTCAEグレード2の過敏症が1件であった。これらの3件の事象はいずれもBMN 190の投与中に発現したものであり、医療介入（アセトアミノフェン及びプレドニゾロン）により管理され、発現後24時間以内に消失した免疫反応であった。これらの有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された（2.7.4.2.1.3項）。BMN 190投与の変更に至った有害事象は認められなかった。
- 有害事象の重症度は、すべて軽度（CTCAEグレード1）又は中等度（CTCAEグレード2）であった（表2.7.4.7-8）。治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された有害事象を発現した被験者は3例（75%）であった。治験薬と関連ありと判定された有害事象は、発熱及び過敏症であった（表2.7.4.7-5）。
- すべての被験者で時間的関連のある有害事象の発現が見られたが、その重症度はいずれもCTCAEグレード1又は2であった。複数の被験者で報告さ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（表2.7.4.7-11）。
- てんかん症状はCLN2の顕著な特徴である。痙攣の病歴（てんかん）は2例（50%）に見られ、そのうち1例は本試験中に痙攣事象（MedDRA SMQの痙攣に該当する事象）を発現した。なお、治験薬と関連ありと判定された痙攣事象は認められなかった。
- 医療機器に関連する事象、髄膜炎、水頭症、又は原因不明のML尺度の予期しない急速な低下は報告されなかった。
- 脳室アクセスデバイスの不具合は見られず、脳室アクセスデバイスの除去及び返却につながる有害事象は認められなかった。

- 安全性解析対象集団（全 4 例）では、バイタルサイン又は臨床検査値に臨床的に重要な変化は見られなかった。CSF の髄液細胞増加症は報告されなかった。
- 理学的検査、ECG、又は脳電図に臨床的に重要な異常は見られなかった。
- 中間解析のデータカットオフ時点では、BMN 190 を投与された被験者では、薬物特異的 IgE 陽性は検出されなかった。

本試験のデータから、CLN2 患者に対して BMN 190 を投与したときの安全性プロファイルは許容可能であることが示された。

2.7.6.4.2.5 免疫原性

投与開始後 13 週時までに血清中に ADA が検出された被験者は 4 例中 4 例（100%）であり、その後（投与開始後 13～37 週）の評価では、投与開始後 37 週まで ADA 陽性が持続した被験者及び一過性であった被験者は各 2 例（50%）であった。データカットオフ時（2016 年 11 月）までに、CSF 中で ADA 陽性であった被験者は認められなかった。これらの被験者では NAb 検査は実施しなかった。

中間解析のデータカットオフ日までに、CTCAE グレード 3 以上の過敏症事象（SMQ の過敏症又はアナフィラキシー反応に該当する事象）は報告されなかった。治験薬を投与された被験者では、薬物特異的 IgE 陽性は検出されなかった。また、血清中 ADA 抗体価と、過敏症事象の頻度又は重症度の間に関連は認められなかった。

また、血清中 ADA 抗体価と ML 尺度により評価された治療効果の間に関連は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

継続中である本試験の中間報告の結果では、BMN 190 300 mg を 14 日間隔で最大 38 週間、脳室内投与したときの忍容性は全般的に問題なく、新たな安全性上の所見は認められなかった。

2.7.6.4.4 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本項では、190-203 試験に登録され、重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を示した。なお、前述したように、データカットオフ日までに死亡は認められなかった。

被験者番号	[redacted]-3001
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年5 月9 日）
既往歴	発達性会話障害（20[redacted]年4 月2 日～20[redacted]年9 月30日）、運動失調（20[redacted]年10 月1 日～）、てんかん（20[redacted]年10 月1 日～）、言語障害（20[redacted]年10 月1 日～）、認知障害（20[redacted]年10 月1 日～）、アトピー性皮膚炎（20[redacted]年4 月2 日～）、伸展性足底反応（20[redacted]年1 月15 日～）、ビタミンK 欠乏（20[redacted]年1 月22 日～）
ベースライン時の併用療法	バルプロ酸ナトリウム（てんかん）

初回投与日	20[redacted]年 2 月9 日
投与回数	20 回
投与未実施又は不十分	なし
投与期間中に発現した有害事象： ・ 発熱：重篤、CTCAE グレード2 ・ 睡眠障害：非重篤、CTCAE グレード2 ・ 発熱：非重篤、CTCAE グレード1	

発熱（CTCAE グレード2）

20[redacted]年 2 月 9 日、被験者（3 歳、女性）はBMN 190 の投与を開始した。20[redacted]年 8 月23 日までに受けた 15 回の BMN 190 の投与前後に発熱及びその他の免疫反応の発現はなかった。20[redacted]年9 月8 日、被験者は16 回目のBMN 190 の投与を受け、投与中に感染の徴候及び免疫反応の発現はなかった。同日の夕方（投与終了の約 8 時間後）、被験者の体温は38.5°C となり、CTCAEグレード2 の重篤な発熱と判断された。臨床検査の結果は、白血球数が 8.9、CRP が5 mg/dL未満であった。本事象に対する処置としてアセトアミノフェン及びプレドニゾロンが投与され、 30 分以内に被験者の体温が基準範囲内に戻ったと報告された。翌朝、被験者の体調は良好であると報告された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（発熱）は医学的に重要であり、治験薬と関連ありと判定した。

被験者番号	[redacted]-3002
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	不明（未発症）（20[redacted]年3 月11 日） ※誕生日が20[redacted]年と記録されており、診断日から診断時年齢を算出できず。
既往歴	なし
ベースライン時の併用療法	なし

初回投与日	20[redacted]年2 月23 日
投与回数	18 回
投与未実施又は不十分	なし
投与期間中に発現した有害事象： ・ インフルエンザ：非重篤、CTCAE グレード 2 ・ 発熱：重篤、CTCAE グレード 2 ・ 胃腸炎：非重篤、CTCAE グレード 1	

発熱（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年2 月23 日、被験者（2 歳、女性）はBMN 190 の投与を開始した。20[redacted]年3 月3～9 日、被験者はCTCAE グレード2 の非重篤なインフルエンザを発現した。報告によると、インフルエンザは発熱を伴い、最後の発熱は20[redacted]年 3 月 9 日であった。20[redacted]年 3 月11 日、予定どおりのBMN 190 投与開始から約1 時間後、被験者の体温は37.8°C に上昇した。BMN 190 投与は継続し、予定通り終了した。臨床検査の結果は、白血球数が「基準範囲内」（値の報告はなし）、CRP が 18 mg/dL（軽度上昇と記載）であった。感染の臨床症状はないと報告され、被験者の症状は CTCAE グレード 2 の重篤な発熱と判断された。本事象に対する処置として、アセトアミノフェン及びプレドニゾロンを投与した。被験者は、経過観察のために更に約 24 時間病院に入院した。本事象は 20[redacted]年3 月 11 日の夕方(発現の約 7.25 時間後)に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（発熱）は治験薬と関連ありと判定し、関連の可能性のあるその他の原因として直近に発現したインフルエンザを挙げた。

被験者番号	[redacted]-3003
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	不明（未発症）（20[redacted]年2 月12 日） ※誕生日が20[redacted]年と記録されており、診断日から診断時年齢を算出できず。
既往歴	耳チューブ挿入（20[redacted]年9 月21 日～）
ベースライン時の併用療法	なし

初回投与日	20[redacted]年2 月24 日
投与回数	19 回
投与未実施又は不十分	なし
投与期間中に発現した有害事象： ・ 過敏症：重篤、CTCAE グレード 2 ・ 転倒発作：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 気管支炎：非重篤、CTCAE グレード 2 ・ 全身性強直性間代性発作：非重篤、CTCAE グレード 2 ・ 上気道感染：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 上気道感染：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 全身性強直性間代性発作：非重篤、CTCAE グレード 2 ・ 全身性強直性間代性発作：非重篤、CTCAE グレード 2 ・ 胃腸炎：非重篤、CTCAE グレード 1	

過敏症（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年2月24日、被験者（2 歳、男性）はBMN 190 の投与を開始した。同日の初回投与終了の約45 分後、被験者の体温は37.9°C となり、CTCAE グレード2 の重篤な過敏症と診断された。本事象に対する処置として、アセトアミノフェン及びプレドニゾロンを投与した。経過観察のために入院期間が約24 時間延長されたが、発熱は再発しなかった。20[redacted]年2 月25 日、本事象は消失したと報告され、被験者は退院した。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（過敏症）は治験薬と関連ありと判定した。

2.7.6.5 190-901 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.4.1 項）

2.7.6.5.1 試験方法

項目	内容
試験番号	190-901
試験の標題	遅発性乳児型 CLN2 の自然経過：疾患特性、疾患進行速度、及び MRI 所見の定量的評価
試験責任医師	• Angela Schulz, Miriam Nickel, Alfried Kohlschütter /Department of Pediatrics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf（ハンブルグ、ドイツ） • Dolan Sondhi, Jason Mezey, Ronald Crystal /Department of Genetic Medicine, WCMC（ニューヨーク、米国） • Matthew Downs, Janet Wittes /Statistics Collaborative, Inc（ワシントン DC、米国） • Hal Landy, David Jacoby /BioMarin Pharmaceutical Inc（ノバト、米国）
実施医療機関	• University Medical Center Hamburg-Eppendorf（ハンブルグ、ドイツ） • WCMC（ニューヨーク、米国）
試験実施の根拠	CLN2 の臨床的進行を定量的に記述した報告は少ない（Steinfeld et al. 2002、Worgall et al. 2007）。本解析は本疾患の自然経過について、これまでの経験的な知見をより深めるために計画された。ハンブルグ（ドイツ）及びニューヨーク（米国）の 2 大コホートの患者（それぞれ 30 例及び 49 例）を対象とし、疾患進行速度とそのばらつきを推定するため、症状の発現、診断、進行、及び神経画像パラメータについて解析した。疾患のパラメータ及び重症度は患者の年齢、遺伝子型、及び MRI 評価項目と関連していた。本疾患の自然経過を詳細に記述することにより、積極的治療を行う臨床試験で歴史的対照となる無治療データを提供可能である。
目的	• 臨床症状発現後の疾患進行速度及びそのばらつきを疾患特有の臨床評価尺度を用いて評価する。 • 初回臨床症状（発症時）の発現時期及びそのばらつきを特定する。 • 初回臨床症状を特徴付ける。 • 診断時の年齢分布を記述する。 • 遺伝子型と臨床経過の関連を評価する。 • MRI 評価と臨床的重症度・患者年齢との関連をモデル化する。 • 2 つの独立したコホートの患者の年齢と疾患重症度を比較する。

項目	内容
試験デザイン及び方法	本試験は遅発性乳児型 CLN2 に関する無治療の自然経過試験である。本試験では 2 つの独立した地域の患者データベースを用いており、患者の人口統計学的特性、遺伝子型、臨床評価、発症年齢、初回臨床症状、初回痙攣発作の時期、MRI 所見、死亡日の情報が含まれている。 CLN2 の臨床経過は、各実施医療機関（ハンブルグ及び WCMC）の CLN2 臨床評価尺度に基づいて定量化した。いずれの尺度も疾患の経過を通じて 2 歳超の小児の機能を評価し、疾患の程度を 0～12 点（点数が高いほど状態が良好）でスコア化する。また、いずれも 4 つの下位尺度で構成されており、ハンブルグの尺度は「運動」、「言語」、「視力」、及び「痙攣発作」、WCMC の尺度は「歩行」、「言語」、「ミオクローヌス」、及び「摂食」を評価する。それぞれの下位尺度について 0～3 点でスコア化し、年齢相応の正常状態であれば 3 点、完全な機能喪失状態であれば 0 点とする。ハンブルグ及び WCMC の尺度は、いずれも下位尺度に主な臨床評価領域である運動及び言語尺度を有し、同様の点数付けをしているため、運動及び言語尺度の合計点（HML 尺度：0～6 点）を用いてコホート間の患者集団を比較した。 MRI パラメータと疾患の重症度との関連を横断的な WCMC の患者集団で検討した。CSF 及び灰白質の容量の割合について、矢状断像の等方性高分解能の 3 次元脳容積画像連続撮像又は同等の方法（1.2 mm×1.2 mm×1.2 mm の空間分解能）で算出し、全脳容量で標準化した。複数の画像パラメータを用いて臨床評価を比較した。
被験者数	ハンブルグコホート：30 例、ニューヨーク（WCMC）コホート：49 例
解析方法	ハンブルグのデータセットには同一のデータを有する 1 組の一卵性双生児が含まれていた。解析にはそのうちの 1 例のデータのみ使用したため、ハンブルグコホートの解析対象は 29 例となった。主要な解析である HML 尺度については、機能低下速度を以下の 2 つの方法で推定した：(1) 各患者の疾患進行の開始と停止時を結んだ直線の傾き、(2) 各患者の疾患進行期間を通じた測定結果の線形回帰。各患者で求めた回帰直線について、直線の切片及び傾きを用いて重ね合わせ、疾患進行の経緯を示した。疾患の発現及び機能低下速度に対する遺伝子型の影響を評価するため、最も一般的な 2 つの対立遺伝子（c.622C>T 及び c.509-1G>C）のみを有する患者、あまり一般的でない他の対立遺伝子を有する患者を分類して検討した。 過去の定量的自然経過研究の報告（Steinfeld et al. 2002）との類似性を示すため、補助的な解析としてハンブルグの CLN2 臨床評価尺度について年齢（月）ごとの横断的解析の要約を作成した。各年齢で中央値並びに 10、25、75 及び 90

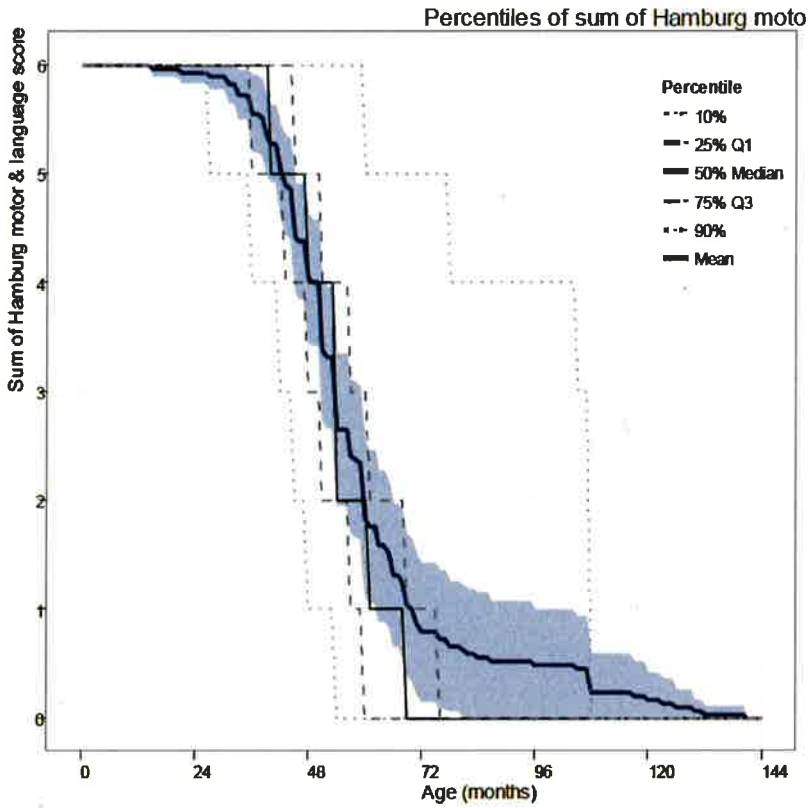
項目	内容
解析方法（続き）	パーセンタイルを算出したが、患者数が少ないため（29 例）、10 及び 90 パーセンタイルはそれぞれ 3 番目に低いスコア及び 3 番目に高いスコアを示した。また、各年齢における平均値及び 95%信頼区間も算出した。 WCMC の疾患重症度データについては横断的に CLN2 臨床評価尺度と患者の年齢でプロットした。患者のデータは 1 回のみ使用するため、データセット内で 2 回測定されている患者では、最初の観察データのみ使用した。WCMC の CLN2 臨床評価尺度のデータと年齢との相関の強さを測定するために、年齢に対する各尺度のデータを線形回帰した。同様に、WCMC データセットの MRI パラメータについて、年齢及び疾患尺度スコアに対してプロットした。以前の報告（Dyke et al. 2013）との比較可能性を検討するため、疾患尺度と MRI パラメータそれぞれの影響について、Pearson 相関係数（r^2）を報告した。 2 つの評価尺度を視覚的に比較するため、WCMC とハンブルグの CLN2 臨床評価尺度を重ね合わせた。また、ニューヨークコホートのうち、WCMC の CLN2 臨床評価尺度、及び下位尺度のうち視力尺度を除いたハンブルグの CLN2 臨床評価尺度（修正ハンブルグ尺度）の両方の評価結果を有する患者を対象とし、WCMC の CLN2 臨床評価尺度の総スコアに対する修正ハンブルグ尺度を線形回帰し、その直線の傾き及び r^2 を算出した。
報告書作成日	2015 年 6 月 30 日

2.7.6.5.2 試験結果

CLN2 の初回臨床症状は、一般的に約 3 歳（34.8 ± 9.5 箇月）のときに発現する。初回臨床症状で最も多いのは原因不明の痙攣発作（73%の症例）であり、次いで言語の退行及び運動困難である。視力障害は、一般的に運動症状や認識症状の発現後に生じる。疾患の進行は早く、進行性の神経学的機能の低下（主に言語、認識、視力、及び運動の悪化）が認められ、以前は正常であった発達指標の喪失につながる。HML 尺度（0～6 点）を用いて疾患進行速度を評価した結果、疾患発現から毎年 2.2 点低下することが示されている。一般的な経過は、発症から 3 年間は神経学的機能が低下し、その後約 5 年間の非常に危険な神経学的な状態を経て、やがて死に至る。したがって、大部分の患者は 2～4 歳で発症し、4～7 歳の間に疾患進行に伴って言語や歩行の機能が喪失し、10～16 歳の間に死亡するのが一般的である（Williams et al, 1999、Goebel et al. 2004、Worgall et al. 2007、Schulz et al. 2013）。

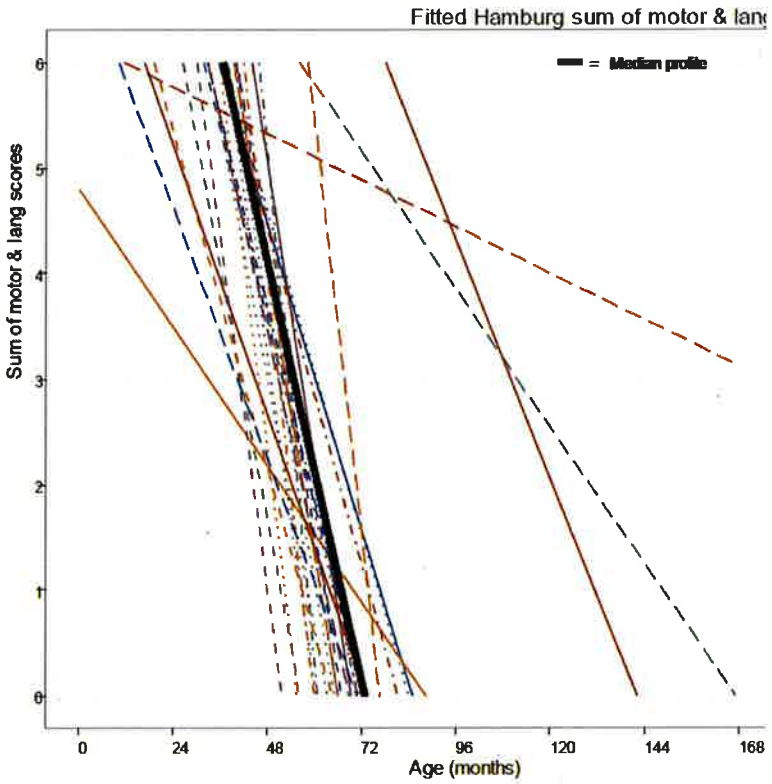
年齢別に評価した HML 尺度、患者ごとの HML 尺度の低下率、並びに年齢別に評価した HML 尺度をそれぞれ図 2.7.6.5-1、図 2.7.6.5-2、及び図 2.7.6.5-3 に示した。

図 2.7.6.5-1　年齢別に評価した HML 尺度（190-901 試験）



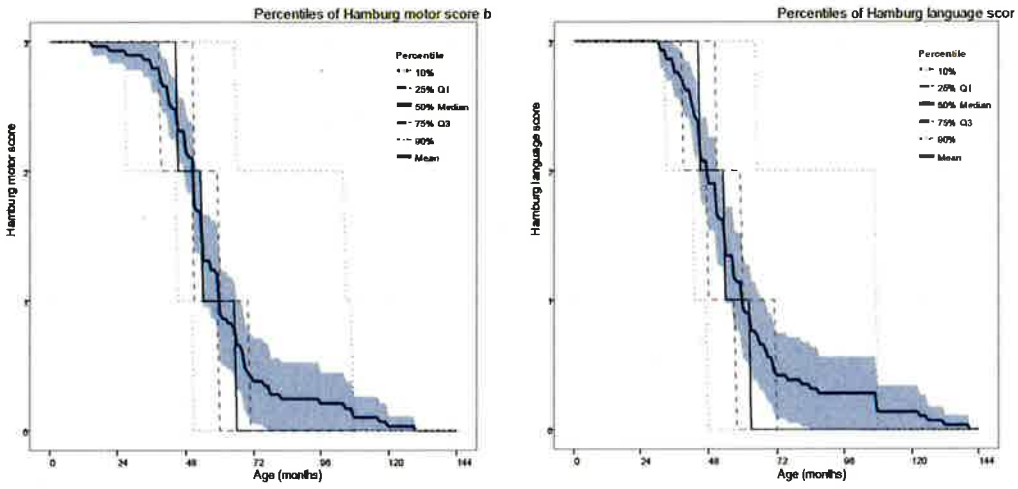
HML：ハンブルグ運動・言語
出典：190-901 試験総括報告書 Figure 9.1.1

図 2.7.6.5-2 患者ごとの HML 尺度の低下率（190-901 試験）



HML：ハンブルグ運動・言語
出典：190-901 試験総括報告書 Figure 9.1.3

図 2.7.6.5-3 年齢別に評価した HML 尺度（190-901 試験）



HML：ハンブルグ運動・言語
出典：190-901 試験総括報告書 Figure 13.4.1.1

本解析対象としたハンブルグ及びニューヨークのコホートでは、一般的な2つの対立遺伝子の変異（c.622C>T及びc.509-1G>C）を有する患者が多数を占めていたため、遺伝的な異質性が疾患の経過に及ぼす影響は明確に評価できなかった。一般的な対立遺伝子変異はそれぞれ過半数の患者に認められ、それ以外の16種類の変異のいずれかを有していた患者は32%であった。一般的ではない変異の組み合わせを有していた患者はわずか6例（うちハンブルグコホート4例）であった。したがって、これらのコホートでは、過去に報告されているCLN2患者集団と比較して遺伝子の異質性が低いということができる（Kohan et al. 2013、Perez-Poyato et al. 2013、Santorelli et al. 2013）。概して、一般的でない対立遺伝子変異は疾患の発症の遅さとやや関連しており、進行が遅く軽度の症状を呈する期間が長いが、その後急速な進行性の経過をたどるとされている。対立遺伝子の多様性が、表現型の多様性につながるわけではない。特定の変異が進行の抑制と関連している可能性は否定できないが、これらの変異はまれであり本解析では臨床的な違いに意味のある影響を与えなかった。

本解析で評価したMRIパラメータの細胞欠失、組織変化、及びシグナル異常は、縦断的なWCMCの患者集団において、患者の年齢及び疾患の重症度とよく相関していた。臨床的スコアは、MRIにより推定した全体及び局所の脳容量の減少、白質シグナルの異常、及びニューロンの生存能力の指標となるN-アセチルアスパラギン酸濃度（磁気スペクトロスコピーで測定）と強い相関が認められた。マルチパラメトリックMRIスコアは、疾患の重症度の最も強い予測因子で（$r^2 = 0.71$）、信頼性があり、簡便に得られる疾患活動性のバイオマーカーである。MRIによる細胞欠失、*ex vacuo*でのCSFの増加、及び異常組織シグナルは、CLN2で認められた経験的な病態生理学及びヒトの組織病理学との知見と一貫していた。

2.7.6.5.3 結論

CLN2の臨床経過は概ね予測可能であり、特有な表現型を有している。CLN2は典型的な遅発性乳児型の症状を呈し、正常な乳児期を経た後、疾患進行に伴って神経学的機能が急速に低下し、死に至る。神経学的機能の喪失期間として定義付けられる疾患の活動期間は3年間である。この定義から外れる患者は少数で、遅発型発症、進行の緩やかさとして特徴付けられる。これらの患者は、一般的ではない対立遺伝子変異を有している可能性が高い。

診断の遅れは依然としてCLN2の問題点である。ハンブルグコホートでは、初回臨床症状が報告されたときの年齢は2.9 ± 0.8歳であったが、診断時の年齢は5.2 ± 1.7歳であった。この発症から診断までの遅れにより、治療を受ける前に顕著な疾患進行が生じる。本解析によれば、2.3年の遅れ（発症時と診断時の平均値の差）は、HML尺度で平均5点低下することになり、ほぼ完全な神経学的機能の喪失に至る。

本試験では、頑健なデータ解析結果を得るため、CLN2の臨床経過を多くの測定基準で評価した。その結果、痙攣発作の頻度を除くすべての試験尺度、下位尺度により確認された（痙攣発作では、疾患の重症度とは関連しない変動が認められた）。MRIの評価項目は、すべて疾患の

重症度及び患者の年齢と相関していた。MRI は、疾患の重症度を非侵襲的に評価する明確な役割を有している。

本解析により、臨床評価、患者の年齢、又は MRI 評価項目に基づいて疾患経過の事前予測を示し、その理解を深めることができた。

2.7.6.6 190-901 試験補遺の概要（添付資料番号：5.3.5.4.2 項）

2.7.6.6.1 試験方法

項目	内容
試験の標題	CLN2 の自然経過に関する追加の解析：セロイドリポフスチン症の多施設臨床データベースである DEM-CHILD を用いた機能低下速度の推定
試験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
実施医療機関	• University Medical Center Hamburg-Eppendorf（ハンブルグ、ドイツ） • Universita degli Studi di Verona（ヴェローナ、イタリア）
試験実施の根拠	BioMarin 社は、2013 年 9 月に遅発性乳児型 CLN2 の小児を対象とした rhTPP-1 の臨床試験（190-201 試験）、2015 年 2 月に現在継続中の非盲検継続投与試験（190-202 試験）をそれぞれ開始した。190-201 試験の開始に先立ち、BioMarin 社は University Medical Center Hamburg-Eppendorf と共同で CLN2 の自然経過について評価した。その解析（以下、190-901 試験）では、ドイツ ハンブルグ（30 例；29 例を評価、縦断的データ）及び米国ニューヨーク（49 例、横断的データ）の 2 つのコホートの患者を対象とし、発症時期、症状、遺伝子型、運動及び言語機能をスコア化するハンブルグ及び WCMC の CLN2 臨床評価尺度に基づく疾患進行速度、並びに MRI 所見等の複数のパラメータを評価した。190-901 試験の重要な成果は、CLN2 の疾患進行の臨床経過が確認されたことであり、特に時間経過における機能喪失の予測可能性が HML 尺度を用いた評価で認められたことである（WCMC の歩行及び言語尺度を合算したスコアでも確認された）。 190-901 試験の完了後、CLN2 を含むセロイドリポフスチン症患者の臨床的、遺伝的、バイオマーカーデータを収集し、解析するため、専門の医療施設の医師からなるコンソーシアムが共同研究のデータベース（DEM-CHILD）を構築した。この 190-901 試験の補遺解析で評価した CLN2 患者のデータは、DEM-CHILD データベースを構成する 2 施設（ハンブルグ及びヴェローナ）から提供された。これにより、最初の 190-901 試験の報告書作成時点で収集可能であった無治療の患者集団が拡大された。 BioMarin 社は、DEM-CHILD データベースの更新された患者集団（2016 年 8 月に入手）を用いて 190-901 試験の補遺として新たに報告書を作成した。本補遺の目的は、無治療患者の疾患進行に関するより深い理解、HML 尺度を用いた機能低下速度推定の頑健性の向上、及び BMN 190 の承認申請資料の一部として全世界的に提出されている 190-201 及び 190-202 試験（190-201/202 試験）における有効性評価を支持するため、無治療の自然経過患者に関する最新の解析結果を規制当局に提供することである。この補遺の報告

項目	内容
試験実施の根拠（続き）	書における解析方法は、190-201/202 試験の解析計画及び規制当局とのやり取りや議論を踏まえて改訂した。
目的	• BMN 190 の臨床試験で使用する疾患進行速度の歴史的対照を得るため、DEM-CHILD データベースの患者の自然経過データを解析する。 • 疾患進行速度及び臨床症状発現後のばらつきについて、より大きな DEM-CHILD データベースを用いて疾患特有の臨床評価尺度で評価する。 • 患者の疾病特性に関する記述統計量を示す。
試験デザイン及び方法	BioMarin 社が DEM-CHILD データベースのデータを入手した時点（2016 年 8 月）では、2 施設で合計 69 例（ハンブルグ 58 例、ヴェローナ 11 例）の CLN2 患者の臨床データが含まれていた。これら 69 例のうち 59 例は HML 尺度の評価記録を 1 つ以上有していた。190-201/202 試験の比較対照の患者集団とするためには、HML 尺度は重要である。ハンブルグの CLN2 臨床評価尺度には 4 つの下位尺度（「運動」、「言語」、「視力」、及び「痙攣発作」）が含まれる。「運動」と「言語」の測定結果には一貫性があり、疾患進行の程度が予測可能な傾向があることから、これら 2 尺度（HML 尺度）を疾患進行速度の解析に用いた（一方で、「視力」と「痙攣発作」の症状にはばらつきが認められていた）。なお、HML 尺度は 0 点（最悪）から 6 点（最良）の範囲である。 190-201/202 試験における被験者集団と条件を揃え、また疾患進行速度の解析を可能とするため、以下の追加の条件を加えて HML 尺度の記録を 1 つ以上有する 59 例を絞り込んだ。 • HML 尺度を 2 つ以上有する DEM-CHILD の患者（57 例） • HML 尺度を 36 箇月齢以降に 2 回以上評価した患者（57 例） • 1 つ以上の HML 尺度が 3 点以上である患者（56 例） • 2 つ以上の HML 尺度が 1 点以上 5 点以下である患者（55 例） • 1 つ以上の HML 尺度が最初の同尺度の測定から 6 箇月以上経過後に得られた患者（49 例） したがって、2016 年 8 月時点の DEM-CHILD データベースの 69 例のうち、最終的に 190-901 試験の補遺解析に用いた患者は 49 例であった。上記の追加条件により、ハンブルグ及びヴェローナのコホートからそれぞれ 17 例及び 3 例を除外した。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	最初の 190-901 試験の報告書にはハンブルグ施設の 29 例が含まれていた。この 29 例のうち、評価可能な集団として 190-901 試験の補遺解析に含まれた被験者は 26 例であった。除外された 3 例は、上記の評価可能な集団の適格基準に合致しなかった。それぞれの具体的な除外理由は下記のとおりである。 • 患者番号 0023-0002 及び患者番号 0461-0001 はベースライン時の評価以降、6 箇月以上経過後の評価が行われていなかった。 • 患者番号 0065-0001 は評価可能な HML 尺度が 3 点以上でなかった。 190-901 試験の補遺解析で評価可能であった 49 例のうち、最初の 190-901 試験報告書に含まれていた患者は 26 例、本補遺解析で新たに対象となった患者は 23 例（ハンブルグ 15 例、ヴェローナ 8 例）であった。これらの 49 例は 190-201/202 試験の適格基準と同様の条件を満たし、疾患進行の定量的な推定を支持するものである。
被験者数	2 施設の CLN2 患者 49 例（最初の 190-901 試験で対象となったハンブルグの 29 例のうち 26 例が重複）
解析方法	機能低下速度の推定： 機能低下速度は、患者の臨床状態が悪化している期間の HML 尺度から求めた直線の傾きを用いて推定した。直線は以下に記載する 2 つのアルゴリズムを用いて適合させた。傾きは 48 週間の期間で示した。なお、1 箇月は 30 日とみなした。 • 始点／終点アルゴリズム：時間に対する HML 尺度のグラフの 2 点をつなぐ直線を考える。始点は最初に 6 点未満となった時点とし、複数時点で同じスコアであった場合は、その数値の最初と最後の時点の中間時点を始点として定義する。終点は 0 点超であった最後の時点とする。 • 回帰：上記で定義した始点／終点アルゴリズムと同じ始点と終点の HML 尺度、及びその間に評価したすべての HML 尺度について単回帰分析を用いて直線を求める。 2 つのポイント滞留期間の推定： 患者がそれぞれの隣接した HML 尺度［例えば、（5、4）、（4、3）、（3、2）又は（2、1）］に留まった期間を要約した。2 時点で評価した HML 尺度のペアについて、患者が最初にその高い方のスコアを記録した時点から、最初に 2 点以上の低下を認めるまでの期間を滞留期間と定義した。もし患者がペアとなる HML 尺度の高値の方のスコアを報告しなかった場合は、滞留期間は 0 とした。
報告書作成日	2017 年 7 月 21 日

2.7.6.6.2 試験結果

本補遺の解析で評価可能な 49 例の患者のベースライン時の状態を解析した結果、CLN2 症状は 3 歳前後に初めて発現することが示された。CLN2 の最も一般的な初回の徴候又は症状は、痙攣発作及び言語障害であった。このうち、言語障害が大部分の患者で早期の主症状であった。一方、190-901 試験で認められた初回の症状の発現状況は異なり、約 59%の患者で痙攣発作が最初に観察されていた。この違いは、非誘発性の痙攣発作に先立って見られるわずかな神経学的異常を検出されることが増加したためであり、痙攣発作は依然として主要な CLN2 小児患者の臨床特性である。

現時点では、最初に徴候又は症状が観察されてから、初回の診断まで一定の期間を要している。患者は症状の発現から 2 年近く経った 5 歳の誕生日前に診断される傾向があり、このことはいずれの施設でも同様である。多くの患者は、診断時に痙攣発作、言語障害、及び運動失調等の一連の症状を呈している。診断時の疾患進行状況にはある程度幅があり、一般的に HML 尺度で 2～4 点の範囲である。

HML 尺度の変化量は、190-201 試験の 48 週間の有効性評価結果と比較するため、48 週間あたりの低下率に一本化して評価した。評価可能な 49 例を対象に HML 尺度の 48 週間あたりの低下率を評価した結果、その平均値 ± SD は始点／終点アルゴリズムでは 2.02 ± 0.971 点、直線回帰法では 2.02 ± 0.979 点であった。

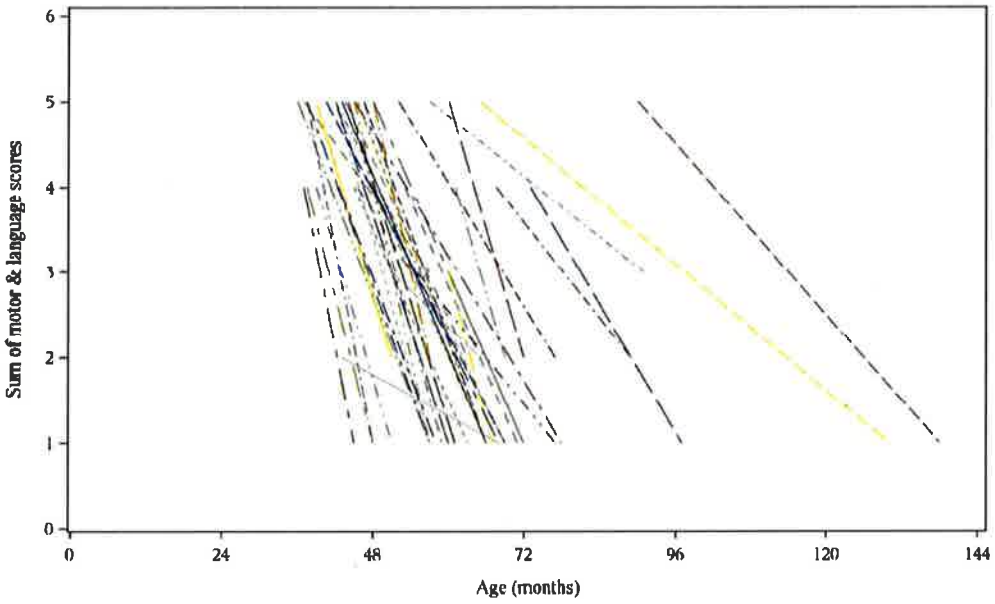
HML 尺度の低下率の要約を表 2.7.6.6-1 に、HML 尺度低下の患者別推定を図 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1 HML 尺度の低下率（始点／終点アルゴリズム）（190-901 試験：評価可能患者）

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)	合計 (N = 49)
48 週間あたりの低下率（点）			
平均 ± SD	2.11 ± 0.988	1.54 ± 0.758	2.02 ± 0.971
中央値	2.17	1.36	1.95
25, 75 パーセンタイル値	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
出典：190-901 試験総括報告書補遺 Table 8.1

図 2.7.6.6-1 HML 尺度低下の患者別推定（始点／終点アルゴリズム）（190-901 試験：評価可能患者）



HML：ハンブルグ運動・言語
出典：190-901 試験総括報告書補遺 Figure 8.1

ヴェローナの患者の疾患進行速度を HML 尺度で評価した結果、48 週間あたりの低下率は 1.54 点であり、ハンブルグの患者（2.11 点）と比較して遅かった。ヴェローナとハンブルグの患者で推定された疾患進行速度との違いは、ヴェローナの患者数が比較的少数（8 例）であったこと、及びヴェローナの施設から得られたデータが少なかったことに関連している可能性がある。ただし、ヴェローナの患者の結果は、ハンブルグの患者で認められた結果の範囲内であった。

また、患者がある HML 尺度のスコアで経過した時間を評価することで疾患進行速度を推定した。本解析では入口及び出口のモデルを仮定し、HML 尺度で区分した各カテゴリー（5,4、4,3、3,2、2,1）の 2 点低下までの期間（月）を推定した。この解析では低下の線形性を仮定せず、各患者が 2 点の間隔で経過する時間を推定した。その結果、機能の喪失は、特に HML 尺度が 4 点に低下した患者で早く、4,3、3,2、及び 2,1 のカテゴリーで 2 点の低下に要する期間の平均値はいずれも 1 年未満（7.0～10.3 箇月）であり、中央値も 1 年未満（6.0～9.0 箇月）であった。本解析の結果でも、神経学的機能の喪失は発現以降、急速かつ進行性であることが示された。本解析結果を表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-2 HML 尺度の 2 点低下までの時間（月数）（190-901 試験：評価可能患者）

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

HML：ハンブルグ運動・言語
出典：190-901 試験総括報告書補遺 Table 8.2

2.7.6.6.3 結論

本補遺では、CLN2 の自然経過について、多施設の独立した専門家の施設からなる CLN2 の学術的コンソーシアムである DEM-CHILD の更新された臨床データベースを解析したものである。本補遺の解析結果では、最初の 190-901 試験報告書から得られた結論について、その理解をより深めることができた。CLN2 の小児患者は、3 歳頃までほぼ正常であることが多いが、数年で健康状態に重大な影響を与える神経変性を急速に患い、最終的には死に至る。本補遺の解析では、最初の 190-901 試験報告書と比較してハンブルグの患者を追加し、ヴェローナの患者を小規模なコホートとして新たに対象とした。さらに、本解析では 190-201 試験と同様の適格基準を用いたため、その解析対象集団は、臨床試験の患者集団と比較可能な年齢、臨床評価のスコア及びタイプを有する歴史的対照と位置づけることができる。人口統計学的特性、臨床症状及び診断時の特徴は、既に公表したハンブルグコホートの報告書や、独立コホートを対象にの記述的に分析された多数の文献とも一貫しており、現在までに行われた CLN2 患者を対象とした自然経過研究の中で最も包括的なものであった。

HML 尺度を用いて疾患進行速度を解析した結果、評価可能な CLN2 患者の自然経過では、HML 尺度の低下率の平均値は観察期間 48 週間あたり 2.02 点であった。