

## 日本において厚生労働省が小児における超希少神経疾患のセロイドリポフスチン症2型（CLN2）の治療薬としてブリニューラ<sup>®</sup>（セルリポナーゼ アルファ）を承認

BioMarin社（Nasdaq: BMRN）は、日本の厚生労働省（MHLW）が2019年9月20日、セロイドリポフスチン症2型（CLN2、別名トリペプチジルペプチダーゼ[TPP1]欠損症）患者へのブリニューラ<sup>®</sup>（セルリポナーゼ アルファ）を承認した旨発表しました。ブリニューラ<sup>®</sup>は、バッテン病の一種であるCLN2の小児患者における治療法として、初めて承認された中枢神経系へ投与する酵素補充療法です。

CLN2は極めて稀な急速進行性の致死的な脳疾患です。当疾患の小児患者は6歳ころまでには歩行および会話能力を失います。疾患の後期には食事の摂取や日常生活が非常に困難になり、10代前半には死亡に至ることが少なくありません。

臨床試験では、酵素補充療法のブリニューラ<sup>®</sup>は症状を示している3歳以上のCLN2小児患者において歩行能喪失を遅らせることが観察されました。脳内に直接投与することのできる初めての酵素補充療法であり、不足しているTPP1酵素を補うことで症状の根本原因を治療します。がん治療に最も多く用いられている脳室内投与という確立された技術により、脳を取り囲む脳脊髄液に薬剤を直接注入します。

「CLN2は、子供が非常に小さいうちに家族の元から奪ってしまう、悲惨な疾患です」と、総合南東北病院高度臨床研究センター・脳神経疾患研究所所長兼東京慈恵会医科大学名誉教授の衛藤義勝教授は述べました。「ブリニューラ<sup>®</sup>が承認されたことで、以前には治療法のなかったCLN2小児患者とその家族に治療選択肢をもたらしました。」

日本でもブリニューラ<sup>®</sup>を入手できるようになります。BioMarin社はブリニューラ<sup>®</sup>の販売促進活動を直ちに開始します。

米国処方情報からの重要安全性情報（日本国内における効能・効果、安全性情報は、日本向けの添付文書を参照下さい）

### 適応（米国）

ブリニューラ<sup>®</sup>（セルリポナーゼアルファ）の脳室内投与は、症状を示している3歳以上の遅発性乳児型セロイドリポフスチン症2型（CLN2）、別名トリペプチジルペプチダーゼ（TPP1）欠損

症の小児患者において、歩行能喪失の遅延に適応されます。

## 重要な安全性情報（米国）

以下の患者に対しては、ブリニューラ<sup>®</sup>が禁忌とされます：デバイスの挿入部位またはその周辺部の治癒していない急性限局性感染症（蜂巣炎または膿瘍など）の急性徴候または症状がある、中枢神経系感染の疑いがあるまたは確認されている（脳脊髄液の白濁、脳脊髄液グラム染色陽性、髄膜炎など）、脳室アクセスデバイスに関連した急性合併症（脳脊髄液の漏出・溢出、デバイスの不具合など）、脳室腹腔シャント留置の患者。

感染リスクを低減させるため、ブリニューラ<sup>®</sup>の投与は無菌操作による脳室内ルートに限定して行います。各投与前には、脳室アクセスデバイスの漏出、不具合または感染の可能性といった徴候がないか、頭皮の確認を行います。脳室アクセスデバイスに関連した急性合併症（脳脊髄液の漏出・溢出、デバイスの不具合または脳室アクセスデバイスの周囲または上部頭皮の膨隆など）が認められる場合、デバイスの挿入部位またはその周辺に治癒していない限局性感染症の急性徴候または症状（蜂巣炎または膿瘍など）がある場合、中枢神経系感染の疑い、または感染が確認されている場合（脳脊髄液の白濁、脳脊髄液グラム染色陽性、髄膜炎など）、ブリニューラ<sup>®</sup>の使用は禁忌とされています。デバイスの完全性を確認するため、神経外科医の助言が必要となる場合があります。脳室アクセスデバイスに関連した合併症が生じた場合は、ブリニューラ<sup>®</sup>の投与を中止し、デバイス製造業社の添付文書を参照して詳しい指示を確認してください。ブリニューラ<sup>®</sup>の各投与前、および臨床的に必要と判断された場合には、脳脊髄液のサンプルを検査に出し、細胞数と培養物の検査を行います。

脳室アクセスデバイスのリザーバー部分の材質劣化が、投与のおよそ4年後に生じたという報告があり、デバイスの効果的かつ安全な使用に影響を及ぼす可能性があります。卓上試験でこうした材質劣化が認められたのは、脳室アクセスデバイスによる穿刺が約105回行われた後でした。単回穿刺投与を4年間継続する前に、脳室アクセスデバイスを交換しなければなりません。これはブリニューラ<sup>®</sup>投与の約105回に相当します。

投与前、投与中は定期的に、投与後は医療機関でバイタルサイン（血圧、心拍数）を監視してください。徐脈、伝導障害または器質的心疾患の既往がある患者は、投与中に心電図（ECG）を監視してください。心臓異常のない患者においては、6ヵ月ごとに12誘導心電図による評価を定期的に行います。

ブリニューラ<sup>®</sup>の投与中または投与後8時間以内の低血圧が2例報告されています。患者は治療の

変更を必要とせず、低血圧の症状は自然に、または静脈内輸液投与後に消失しました。

患者1例はブリニューラ<sup>®</sup>投与8時間後に低酸素状態となり、投与15時間後には平均動脈圧が低下しました。酸素投与、気道確保および生理食塩水注入により、症状は消失しました。患者1例において、ブリニューラ<sup>®</sup>投与開始45分後に拡張期血圧低下および酸素飽和度低下が報告されました。酸素投与後に、低酸素状態は解消しました。拡張期血圧の低下に対し治療は行われませんでした。ブリニューラ<sup>®</sup>の点滴速度や投与量を変更せず投与を続けているうちに正常値に戻りました。

アナフィラキシーが発現した場合に備え、ブリニューラ<sup>®</sup>投与時には適切な医療処置を直ちに行うことができるよう準備してください。アナフィラキシーが発現した場合は直ちにブリニューラ<sup>®</sup>の投与を中止し、適切な治療を開始します。薬剤の投与中および投与後は患者を注意深く観察してください。

11例の患者において、ブリニューラ<sup>®</sup>投与中または投与完了後24時間以内に過敏症反応が発現したとの報告がありました。過敏症に付随して観察された徴候および症状には、発熱、嘔吐、髄液細胞増加症または神経過敏が挙げられます。患者はブリニューラ<sup>®</sup>投与前、解熱剤またはコルチコステロイド剤と併用して、または併用せずに、抗ヒスタミン剤の定期的な投薬治療を受けていました。

過敏症は重症度に基づいて管理すべきであり、一時的なブリニューラ<sup>®</sup>投与の中断や、抗ヒスタミン剤、解熱剤、コルチコステロイド剤による治療を行う場合もあります。重症の過敏性反応が発現した場合は、直ちにブリニューラ<sup>®</sup>の投与を中止し、適切な治療を開始してください。

妊婦または授乳婦は、ブリニューラ<sup>®</sup>試験の対象から除外されています。

3歳未満の小児患者における安全性および有効性は確立されていません。

臨床試験において、最も多く（8%以上）報告された副作用は、発熱、ECG異常、脳脊髄液蛋白量の減少、嘔吐、発作、過敏症、脳脊髄液蛋白量の増加、血腫、頭痛、神経過敏、髄液細胞増加症、デバイスに関連した感染症、徐脈、苛立ちおよび低血圧でした。

発作が報告されたのは患者12例で、無緊張発作、全身性強直性間代性発作、焦点性発作、欠伸発作などが含まれています。通常の抗てんかん薬による治療で発作は収まったため、ブリニューラ<sup>®</sup>投与の中断には至りませんでした。

ブリニューラ<sup>®</sup>の臨床試験においては、デバイスに関連した副作用が12例報告されており、感染症、デリバリーシステムに関連した合併症、髄液細胞増加症が含まれています。脳室アクセスデバイスに関連した脳脊髄液の感染が患者2例に観察されましたが、抗生剤の投与と脳室アクセスデバイスの交換が行われ、ブリニューラ<sup>®</sup>の投与は継続されました。デバイスに関連した合併症によって、ブリニューラ<sup>®</sup>投与が中断されることはありませんでした。その他のデバイスに関連した副作用としては、脳室アクセスデバイスの漏出が1例、髄液細胞増加症が1例でした。

血腫に関する副作用の報告があったのは患者5例で、血腫、処置後の血腫、外傷性血腫および硬膜下血腫として報告されています。血腫の治療を行う必要はなく、ブリニューラ<sup>®</sup>投与に支障をきたすことはありませんでした。

ブリニューラ<sup>®</sup>投与患者の血清中（79%）および脳脊髄液中（33.3%）に抗薬物抗体（ADA）が検出されました。血清または脳脊髄液のADA滴定量と過敏症の発症または重症度との間に関連性は観察されませんでした。

不顕性感染および髄膜炎を含む脳室アクセスデバイスに関連した感染症が、ブリニューラ<sup>®</sup>投与患者に観察されました。CLN2患者においては、感染症の徴候および症状が直ちに顕在化しない場合があります。医療従事者は、髄膜炎を含む感染症の徴候および症状の出現に慎重に気を配らなければなりません。臨床試験では、抗生剤の投与と脳室アクセスデバイスの交換を行い、患者はブリニューラ<sup>®</sup>の投与を継続しました。

アナフィラキシー、低血圧、徐脈、デバイスに関連した合併症および髄膜炎の徴候や症状について、介護者に情報提供してください。こうした徴候や症状が現れた場合は、直ちに診察を受けるよう指導してください。

副作用が疑われる場合は（米国のみ）、BioMarin社（1-866-906-6100）または米国食品医薬品局（FDA：1-800-FDA-1088）にご連絡いただくか、以下のサイト（[www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)）をご参照ください。

添付の処方情報全文（こちら）をご覧ください。 [www.Brineura.com](http://www.Brineura.com) をご参照ください。