

*2020年9月改訂（第3版）

2020年1月改訂（第2版）

貯 法：-20℃以下で保存

有効期間：2年

日本標準商品分類番号

873959

セロイドリポフスチン症2型治療剤
セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)

承認番号 30100AMX00236000

販売開始 2020年1月

ブリニューラ[®]脳室内注射液150mg

Brineura[®] Intracerebroventricular Injectable Solution 150mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 アナフィラキシーが発現することがあるので、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。[11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 脳室腹腔シャント又は脳室心房シャントを実施中の患者〔脳内における本剤の曝露量が減少し有効性が期待できない。医療機器関連合併症が生じるリスクがある。〕
- 2.2 脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器不具合、医療機器関連感染症の急性徴候が認められる患者〔有効性の低下と感染合併症が生じるリスクがある。〕[8.1、14.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ブリニューラ [®] 脳室内注射液150mg
成分		1バイアル（5mL）中の含有量
有効成分	セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え） ^(注)	150mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	0.55mg
添加剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.40mg
	塩化ナトリウム	43.85mg
	塩化カリウム	1.10mg
	塩化マグネシウム	0.80mg
	塩化カルシウム水和物	1.05mg

ブリニューラ脳室内注射液150mg用フラッシュ溶液の組成は、有効成分を含まないことを除きブリニューラ脳室内注射液150mgの組成と同一である。

注) チャイニーズハムスター卵巣細胞から製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ブリニューラ [®] 脳室内注射液150mg
性状	無色～微黄色、澄明～僅かに乳白色の液
pH	6.2～6.8
浸透圧比	0.9～1.2（生理食塩水対比）

4. 効能・効果

セロイドリポフスチン症2型

6. 用法・用量

通常、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、300mgを2週間に1回、脳室内投与する。なお、患者の状態、年齢に応じて適宜減量する。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 2歳未満の患者では、下表を参考に減量すること。[9.7 参照]

年齢	1回投与量
出生～生後6カ月未満	100mg
生後6カ月～1歳未満	150mg
1歳～2歳未満	初めの4回目までの投与量：200mg 5回目以降の投与量：300mg

- 7.2 通常、注入ポンプを用いて2.5mL/時間の速度で投与するが、患者の状態に応じて、投与速度を下げ投与すること。
- 7.3 本剤は、脳室内投与の知識、経験がある医師が投与すること。
- 7.4 本剤の投与によりアナフィラキシーを含む過敏症反応が発現することがある。症状を軽減させるため、患者の状態を考慮した上で、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で本剤投与開始30～60分前に前投与すること。[11.1.1 参照]
- 7.5 本剤投与中に、頭痛、悪心、嘔吐、精神状態の変化等の症状により投与中の頭蓋内圧が上昇していると判断される場合、投与の中断、投与速度を下げる等の適切な処置を行うこと。
- 7.6 本剤投与後、脳室アクセスデバイスを含む投与機器内の残存薬液を投与して脳室アクセスデバイスの開存性を維持するため、必要量を計算したフラッシュ溶液で脳室アクセスデバイスを含む投与機器内をフラッシュすること。[14.4.3 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 医療機器関連の合併症として、髄膜炎を含む感染症、脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合等がおこることがあるので、以下の点に注意すること。
- ・脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合等に対する適切な対応をとれるよう体制を整えておくこと。
 - ・感染リスクを低減するため、本剤の投与は無菌的操作により行うこと。
 - ・本剤の投与前に、毎回、脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合又は感染症の兆候の有無を確認するために、植込み部分の皮膚に異常がないか確認すること。なお、脳室アクセスデバイスからの漏出又医療機器の不具合の一般的な徴候として、頭皮の腫脹・紅斑、体液溢出、頭皮周囲や脳室アクセスデバイス上部の膨隆などがある。[2.2、14.2 参照]
 - ・本剤の投与前に、毎回、脳脊髄液を吸引し、脳室アクセスデバイスの開存性を確認すること。医療機器関連感染症は無症候性の場合があるため、定期的に脳脊髄液検体を検査すること。[2.2、14.4.2 参照]
 - ・医療機器関連合併症が認められた場合は本剤の投与は行わず、適切な処置を行うこと。医療機器の不具合等については、各医療機器の添付文書も参照すること。[2.2 参照]

- ・髄膜炎が認められた場合は、抗生物質の投与、脳室アクセスデバイスの交換を検討すること。
- ・脳室アクセスデバイスは長期間の使用によって材質劣化を起こすことが繰り返し穿刺試験や臨床試験で確認されているため、本剤投与が4年間継続される前に脳室アクセスデバイスの交換を検討すること。

8.2 アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現する可能性があるため、以下の点に注意すること。[11.1.1 参照]

- ・適切な薬物治療や緊急処置が行えるよう準備しておくこと。
- ・投与中及び投与後は、観察を十分に行うこと。
- ・アナフィラキシーが発現した場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ・アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現した後の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮して決定すること。再投与が必要な場合は、投与速度を約半分に下げ、忍容性を確認しながら投与すること。

8.3 本剤との関連性は明らかではないが、本剤投与時に徐脈、低血圧等が認められているため、以下の点に注意すること。[9.1.1 参照]

- ・本剤の各投与にあたっては、投与の前後、また投与中は定期的に、バイタルサイン（血圧、心拍数）を確認すること。特に、徐脈、伝導障害、器質的心疾患の既往がある患者では、投与中はバイタルサインに加えて心電図の確認も行うこと。
- また、投与後には、患者の状態も確認し、異常が認められた場合、観察を継続するなど適切な処置を行うこと。
- ・本剤による治療中は、6カ月を目安に12誘導心電図による評価を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- #### 9.1.1 徐脈、伝導障害、器質的心疾患の既往がある患者
- 伝導障害や器質的心疾患の発現に注意すること。[8.3 参照]

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断する場合にのみ投与する。妊娠女性は臨床試験では除外されている。本剤を使用した動物による生殖発生毒性試験は実施されていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

2歳未満の患者では、投与量を減量し慎重に投与すること。
1歳未満の患者の投与経験はない。[7.1 参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- #### 11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）
- [1.1、7.4、8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	0.1%以上10%未満
免疫系障害	過敏症 (38%)	
神経系障害	痙攣 (38%) てんかん 全身性強直性間代性発作 頭痛	ミオクローヌス 髄液細胞増加症
胃腸障害	嘔吐 (25%)	
全身障害及び投与部位の状態	発熱 (46%)	びくびく感
その他		医療機器の問題

14. 適用上の注意

14.1 一般的な注意

本剤の詳細な使用方法は、投与ガイドを確認すること。

14.2 薬剤適用にに関する注意

脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合又は感染症の兆候がないか頭皮を確認すること。これらの兆候が認められる場合には、本剤を投与しないこと。[2.2、8.1 参照]

14.3 薬剤調製時の注意

14.3.1 本剤及びフラッシュ溶液の解凍

- (1) 本剤及びフラッシュ溶液は、室温で約60分かけて解凍する。バイアルを振盪しないこと。
- (2) 解凍後の本剤及びフラッシュ溶液は、直ちに使用すること。直ちに使用できない場合は、未開封バイアルを2～8℃で保管し、24時間以内に使用すること。

14.3.2 解凍した本剤バイアル及びフラッシュ溶液バイアルの確認

完全に解凍した本剤バイアル及びフラッシュ溶液バイアルの状態を確認し、溶液に変色や異物粒子の混入が認められる場合は、使用しないこと。なお、本剤は、無色～微黄色、澄明～僅かに乳白色である。セルリポナーゼアルファが凝集した半透明の細かい繊維や不透明の粒子を含む場合があるが、0.2μmフィルターで除去され、本剤の品質に影響はない。フラッシュ溶液は、無色澄明である。

14.4 薬剤投与時の注意

14.4.1 一般的な注意

- (1) 本剤及びフラッシュ溶液の投与は無菌的操作により行うこと。
- (2) 本剤及びフラッシュ溶液は外科的に留置した脳室アクセスデバイス（リザーバー及びカテーテル）を含む脳室内投与システムを用いて投与する（図1）。脳室アクセスデバイス、注入ポンプ及びチューブ等の医療機器の添付文書、取扱説明書等を熟読し、これらの注意に適切に対応すること。

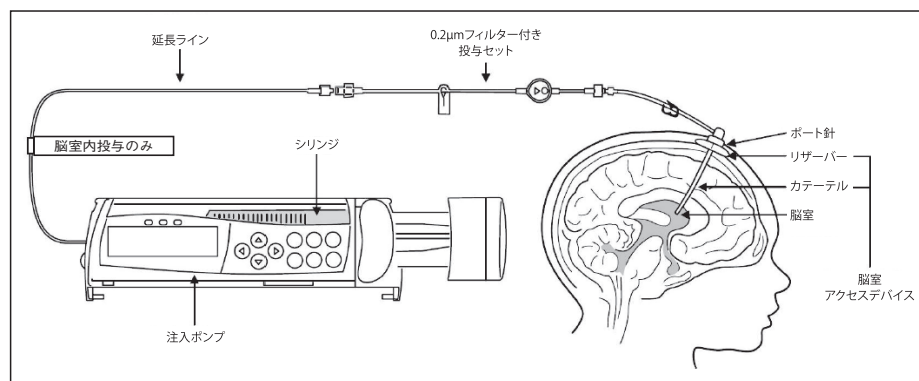


図1 脳室内投与システムの例

- (3) 脳室内投与システムに用いる医療機器は、本剤及びフラッシュ溶液との適合性の確認されたものを用いること。
- (4) 誤投与防止のために、本剤投与用シリンジ、フラッシュ溶液投与用シリンジ及び投与セット又は延長ラインに、「プリニューラ脳室内注射液150mg」、「フラッシュ溶液」及び「脳室内投与のみ」と記載されたラベルをそれぞれ貼付すること。
- (5) 本剤及びフラッシュ溶液は希釈や他の医薬品との混合はしないこと。
- (6) 本剤及びフラッシュ溶液は注入ポンプで投与し、ポラス又は手で投与しないこと。
- (7) 注入ポンプは、閉塞を検知するために、アラーム音(閉塞アラーム)を設定して用いること。
- (8) 本剤を投与中は定期的に、漏出又は投与不具合の徴候がないか、脳室内投与システムを確認すること。

14.4.2 本剤の投与

- (1) シリンジに本剤を必要量(1回投与量が300mgの場合10mL、200mgの場合6.7mL、150mgの場合5mL、100mgの場合3.3mL)抜き取る。
- (2) 本剤を充填したシリンジを0.2 μ mフィルター付き投与セットに接続し、本剤で充填する。また、投与セットは延長ラインと接続することも可能である。
- (3) ポート針を脳室アクセスデバイスに挿入する。
- (4) 空のシリンジ(3mL以下)をポート針に接続し、脳脊髄液を0.5~1mL吸引し、脳室アクセスデバイスの開存性の確認及び感染症に関する検査を行うこと。なお、吸引した脳脊髄液を脳室アクセスデバイスに戻さないこと。[8.1 参照]
- (5) 投与セットをポート針に取り付ける。
- (6) 本剤を充填したシリンジを注入ポンプに設置し、本剤を2.5mL/時間の速度で投与する。

14.4.3 フラッシュ溶液の投与 [7.6 参照]

- (1) 脳室アクセスデバイスを含む全投与機器の充填量を合算して、脳室へ本剤を完全に投与するのに必要なフラッシュ溶液量を決定する。
- (2) 本剤の投与完了後、フラッシュ溶液バイアルから必要量をシリンジにとる。0.2 μ mフィルター付き投与セット又は投与セットにつないだ延長ラインに、シリンジを接続する。
- (3) フラッシュ溶液を充填したシリンジを注入ポンプに設置し、フラッシュ溶液を2.5mL/時間の速度で投与する。
- (4) 投与完了後、空になったシリンジを投与セット(又は延長ライン)から外す。
- (5) ポート針を外す。投与部位を適切に処置する。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

セロイドリポフスチン症2型患者を対象に、本剤300mgを2.5mL/時間の速度で2週間に1回反復脳室内投与したときの脳脊髄液及び血漿における薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった¹⁾(外国人データ)。

測定対象	測定時点	例数	C _{max} (μ g/mL)	AUC ₀₋₄ (μ g·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	V _Z (mL)
脳脊髄液	1日目	13	1430 ±1040	9450 ±4630	4.50 [4.25, 5.75]	7.74 ±3.02	40.8 ±22.2	480 ±460
	4週目 ^{注1)}	14	1770 ±980	13000 ±5170	4.25 [3.83, 4.50]	7.10 ±1.69	26.8 ±12.7	261 ±106
	13週目 ^{注2)}	13	1500 ±382	11700 ±3640	4.25 [4.00, 4.50]	7.34 ±1.68	27.8 ±8.13	289 ±92.2
血漿	1日目	12	1.43 ±1.08	25.9 ±23.2	12.0 [4.25, 24.5]			
	4週目 ^{注1)}	12	2.40 ±1.30	40.9 ±24.3	12.0 [7.50, 24.2]			
	13週目 ^{注2)}	9	1.08 ±0.964	17.0 ±17.5	12.3 [4.25, 75.9]			

平均値±標準偏差、t_{max}: 中央値 [範囲]、本剤投与開始時からの最高濃度到達時間

注1) 投与3回目、注2) 投与7回目

16.3 分布

サルに本薬14mgを単回脳室内投与したときの中枢神経系における本薬の活性体の半減期は、ほとんどの組織部位で3~15日の範囲であった²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 日本人を含むセロイドリポフスチン症2型患者を対象とした海外臨床試験(190-201試験)³⁾及び継続投与試験(190-202試験)⁴⁾

3~8歳のセロイドリポフスチン症2型患者24例(用量漸増期+固定用量投与期:10例(日本人1例)、固定用量投与期:14例)を対象に非盲検非対照試験(190-201試験)が実施された。本試験では抗ヒスタミン剤の前投与を行い、治験担当医師の判断によって解熱鎮痛剤等の前投与も行われた。用量漸増期ではコホート1~3として本剤30、100及び/又は300mg(各用量:4~22週間)、固定用量投与期(48週間)では本剤300mgを2.5mL/時間の速度で2週間に1回反復脳室内投与とされた。用量漸増期又は固定用量投与期における本剤300mg投与開始時をベースラインとし、運動尺度と言語尺度の合計スコアによるML尺度*がベースラインから48週時までに2点以上の不可逆的低下がみられないこと(ベースラインからのML尺度が1点低下、不変又は改善)、又はベースラインのML尺度が1点であった場合、48週時までに0点とならないことをレスポnderと定義した患者の割合[95%信頼区間]は87%(20/23例)[66, 97]%であり、自然経過患者で推定された割合である50%を有意に上回った(p=0.0002)³⁾。190-201試験を完了したセロイドリポフスチン症2型患者23例(日本人1例)を対象に本剤300mgを2.5mL/時間の速度で2週間に1回反復脳室内投与する継続投与試験(190-202試験)を実施され(最長161週投与、承認時)、ML尺度*がベースライン(300mg投与開始時)から96週時までにレスポnderであると判断された患者の割合[95%信頼区間]は87%(20/23例)[66, 97]%であった⁴⁾。190-201/202試験において、脳脊髄液中及び血清中における抗セルリポナーゼアルファ抗体は、190-201試験投与開始から149週時までに8/24例(33%)及び157週時までに19/24例(79%)に認められた。脳脊髄液中の中和抗体は、いずれの患者も認められなかった⁴⁾。

190-201/202試験と3歳以上のセロイドリポフスチン症2型患者における自然経過観察研究との臨床評価尺度を比較検討した。190-201/202試験と類似した集団の自然経過観察研究の結果を比較したときのKaplan-Meier法により推定された運動尺度と言語尺度の合計スコアがベースラインから2点以上の不可逆的低下がみられない、又はベースラインの合計スコアが1点であった場合、0点にならない患者の割合は図2のとおりであり、ハザード比 [95%信頼区間] は0.05 [0.01, 0.18] であった⁵⁾。

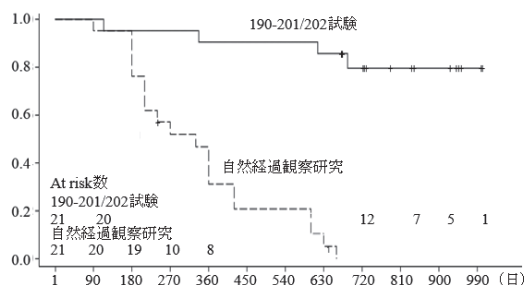


図2 運動尺度と言語尺度の合計スコア（0～6点）がベースラインから2点以上の不可逆的低下がみられない、又はベースラインの合計スコアが1点であった場合、0点にならない患者の割合（Kaplan-Meier法）

17.1.2 3歳未満を含むセロイドリポフスチン症2型患者を対象とした海外臨床試験（190-203試験）⁶⁾

3歳未満を含むセロイドリポフスチン症2型患者を対象に本剤を2.5mL/時間の速度で2週間に1回反復脳室内投与とする非盲検非対照試験が実施された（最長38週間投与、承認時）。本試験では抗ヒスタミン剤の前投与を行い、治験担当医師の判断によって解熱鎮痛剤等の前投与も行われた。ベースラインの年齢が2～5歳の4例に本剤300mgが脳室内投与され、運動尺度と言語尺度の合計スコアによるML尺度*の評価が可能であった3例について、すべての患者においてベースラインから最終評価時までのML尺度は不変であった（6点を維持：2例、2点を維持：1例）。

血清中に抗セルリポナーゼ アルファ抗体は投与開始から37週時までに4/4例（100%）に認められ、脳脊髄液中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体はいずれの患者でも認められなかった。

*ML尺度：運動尺度及び言語尺度の各尺度を0～3点でスコアリングを行い評価する指標であり、点数が高い方が、運動機能や言語能力が高いことを示す。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）は遺伝子組換えヒトリペプチジルペプチダーゼI酵素前駆体であり、カチオン非依存性マンノース6リン酸受容体を介してリソソーム内に取り込まれた後、生体内のプロテアーゼにより活性化され、セロイドリポフスチン症2型において認められるリソソーム内に蓄積したポリペプチドからトリペプチドを切断し、その蓄積物質の増加を抑制することが期待される^{7,8,9)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）

(Cerliponase Alfa (Genetical Recombination))

本質：セルリポナーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトリペプチジルペプチダーゼI酵素前駆体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。セルリポナーゼ アルファは、544個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約66,000）である。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

22. 包装

ブリニューラ[®]脳室内注射液150mg（5 mL）2バイアル及び
ブリニューラ[®]脳室内注射液150mg用フラッシュ溶液（5 mL）
1バイアル

*23. 主要文献

- 1) 社内資料: 脳脊髄液中及び血漿中本剤濃度成績（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.2）
- 2) Vuilleminot他: Toxicol Appl Pharmacol 277（2014）49
- 3) 社内資料: 190-201試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.2）
- 4) 社内資料: 190-202試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.3）
- 5) 社内資料: 190-201/202試験と190-901試験の比較（2019年9月20日承認、CTD 2.7.3.3）
- 6) 社内資料: 190-203試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.4）
- 7) Golabek他: J Biol Chem 280（2005）7550
- 8) Sleat他: Science 277（1997）1802
- 9) Wlodawer他: BMC Structural Biology 3（2003）8

24. 文献請求先及び問い合わせ先

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
メディカルインフォメーション
東京都渋谷区代々木2丁目11番17号 ラウンドクロス新宿
TEL：03-4578-0638
FAX：03-4560-4286

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売業者

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
東京都渋谷区代々木2丁目11番17号 ラウンドクロス新宿

26.2 製造業者

BioMarin International Limited, Ireland