

2020年1月作成

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

セロイドリポフスチン症2型治療剤

ブリニューラ[®]脳室内注射液150mg

Brineura[®] Intracerebroventricular Injectable Solution 150mg

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)} 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]

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社

はじめに

ブリニューラ[®]脳室内注射液150mgは、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞から産生される遺伝子組換えヒトリペプチジルペプチダーゼ1（rhTPP1）であり、トリペプチジルペプチダーゼ1（TPP1）欠損症として知られているセロイドリポフスチン症2型（CLN2）治療を目的とした酵素補充療法（ERT）製剤である。

CLN2は、ライソゾームのセリンプロテアーゼであるTPP1の欠損を特徴とする、極めてまれな進行性の神経変性を伴う重度の遺伝的疾患であり、日本では難病指定されている。CLN2遺伝子の変異によってTPP1が欠損すると、ライソゾーム内で代謝されるべき老廃物が多く、多くの器官で細胞内に蓄積し、中枢神経で蓄積した場合は神経変性症状が引き起こされる。CLN2は通常、2～4歳の間に痙攣発作や運動失調、並びに言語発達遅滞を伴って発症し、年齢を重ねるとともに多様な徴候が現れ、悪化の一途をたどる。末期では、失明、寝たきり及びコミュニケーション不能となり、多くの場合は若年で死亡に至る。最初の症状発現時から死亡までの期間の中央値は7.8年という報告がある（Nickel M et al. Lancet Child Adolesc Health 2018; 2(8): 582-590）。また、それまで健康であった子どもが急激かつ進行性に機能低下をきたし、自律神経機能のみが保たれた状態になることから、家族に及ぼす影響は身体的にも精神的にも甚大である。

CLN2の治療法は長らく疾患進行の安定化を図るための対症療法及び緩和療法のみであったが、疾患進行の主原因であるTPP1欠損に着目した治療法が開発された。CLN2の新たな治療薬の有効成分であるrhTPP1は生体内で活性化されて成熟活性プロテアーゼを形成し、本疾患に関連するライソゾーム蓄積物質を異化することで、疾患進行を抑制すると考えられている。

本剤の第1/2相試験（190-201試験、190-202試験）では、日本人を含む遅発性乳児型CLN2患者を対象に本剤の安全性、及び有効性を評価した。その結果、無治療の自然経過患者に比べて、運動失調および言語発達遅滞の進行を長期にわたって抑制する効果が示され、また安全性プロファイルは良好であった。

上記試験の結果から、本剤は「CLN2の治療」の効能・効果で2017年4月27日に米国で初めて販売承認を取得し、欧州でも2017年5月30日に承認を取得した。その後本剤は、2018年9月30日時点でウクライナ、ブラジル及びオーストラリアで承認を取得している。

日本では、本剤は「CLN2」を予定される効能・効果として2018年9月14日に厚生労働省により希少疾病用医薬品に指定され、2019年9月に「セロイドリポフスチン症2型」の効能・効果で承認された。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項を項目ごとに解説した。本剤の適正使用の一助となれば幸甚である。

添付文書の掲載場所

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

目次

1. 警告	1
2. 禁忌	1
4. 効能・効果	2
6. 用法・用量	2
7. 用法・用量に関連する注意	3
8. 重要な基本的注意	4
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	5
9.1 合併症・既往歴等のある患者	5
9.5 妊婦	6
9.6 授乳婦	6
9.7 小児等	6
11. 副作用	6
11.1 重大な副作用	6
11.2 その他の副作用	7
14. 適用上の注意	7

1. 警告

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]

<解説>

- アナフィラキシー反応は、190-203試験及び市販後において本剤を使用した際に報告されており、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、本剤を投与する際には医療サポートが容易に利用できる必要があることを副作用や本項に記載した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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]

<解説>

- 脳室腹腔シャント又は脳室心房シャントがあるCLN2患者における禁忌の妥当性：
脳脊髄液（CSF）を体組織にバイパスする脳室腹腔シャント又は脳室心房シャントにより、本剤の全身の曝露量が増加する一方、標的である脳領域での曝露量が減少すると推定されている。これにより過敏症事象又は感染症のリスクが増大し、潜在的に本剤の有効性が低下する可能性がある。そのため、脳室腹腔シャント及び脳室心房シャント患者では、本剤の使用によるリスクが本剤の使用で得られるベネフィットよりも高いと考えられる。このような患者での本剤の使用経験は報告されていない。
- 脳室内投与用医療機器リーク、医療機器不具合、又は医療機器関連感染の徴候が認められる患者における禁忌の妥当性：
本剤の投与患者では、医療機器関連の合併症を発現する場合がある。有害事象としては、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ある。有害事象を発現した状況では、本剤の投与は不可能となり、また合併症に至る場合がある。これらの事象が認められる場合、本剤の投与を一時中止し、投与再開前に問題を是正／対処することが適切と考えられる。

4. 効能・効果

セロイドリポフスチン症2型

<解説>

- 本剤のこの効能・効果における有効性及び安全性は、本製造販売承認申請で提出した試験データ及び解析結果により裏付けられている。

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。

<解説>

- 2歳以上のセロイドリポフスチン症2型（CLN2）患者における本剤300mgの脳室内投与による有効性及び安全性は、本製造販売承認申請で提出した試験データ及び解析結果により認められている。
- より低年齢の患者に対する減量に関する情報は、「7. 用法・用量に関連する注意」に記載している。

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]

<解説>

- 2歳未満の患者に対する減量：2歳未満の患者の推奨用量は、継続中の190-203試験で用いる用量に基づく。本試験の治験実施計画書は、3歳未満の患者が試験に参加できるように改訂された。CLN2は2～4歳で症状が発現するため、3歳未満の病勢進行が認められる小児への治療の効果が期待される。さらに、遺伝子診断等により確定診断されている病勢進行が認められない小児（発症患者の兄弟等）も治療の対象とすべきである。より早期に治療を開始することにより疾患進行を抑制することができると考えられる。
- 2歳未満の患者に対する推奨用量は、中枢神経系組織で類似した薬物濃度となるように脳重量を基に決定し、1歳以上2歳未満の年齢層では忍容性の評価が可能となるよう、開始用量の減量を推奨した。2歳未満の患者を対象に推奨された用法・用量は、これまで、欧州連合、ウクライナ、オーストラリア、ブラジル及びメキシコにおいて承認されている。
- 本剤及びフラッシュ溶液の投与速度（2.5mL/時間）は、190-201/202試験で安全性が確立されている。
- 経験豊富な医師による投与：脳室アクセスデバイスを使用した投与の特殊性並びに医療機器に関連のある合併症を含む有害事象に対する投与中及び投与後の患者のモニタリングの必要性を考慮すると、本剤は脳室内投与に精通した医療従事者によってのみ投与されることが重要であると考えられる。
- 本剤投与開始30～60分前の抗ヒスタミン剤投与（又は解熱鎮痛剤の併用）の推奨：この予防措置は、臨床試験で実施され、安全性が確認されている。
- 投与に忍容性を示さない患者には、用量の調整を検討すること。投与を中断すること又は注入速度をより減速させることができる：この情報は、適正診療規範を反映したものである。
- フラッシュ溶液は、脳室内投与システム内の本剤をフラッシュし、脳室アクセスデバイスの開存性を維持するために使用する必要があり、この情報は、投与方法を理解するために重要である。

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。

<解説>

- 下記について医療従事者へアドバイスすることが適切であると考えられる。
 - 植込み型脳室アクセスデバイスを用いる本剤の投与は、他の投与薬剤と同様、感染症リスクを最小化するため、本剤は無菌操作の遵守が要求される。
 - 髄膜炎の徴候及び症状、並びに脳室アクセスデバイスからの漏出及び医療機器の不具合の徴候の有無を確認する。
 - 本剤の投与開始前に注入部位を検査し、脳室アクセスデバイスの開存性を確認する。
 - 不顕性感染の検出のためCSF検体を定期的に検査する。
 - 脳室アクセスデバイスと関連のある合併症の発現時には、投与中断及び脳室アクセスデバイスの交換が必要となる場合がある。
 - 医療機器と関連のある問題が生じた場合は、各医療機器の添付文書を参照する。
 - 不顕性感染及び髄膜炎を含む医療機器関連感染が、本剤投与患者で認められている。臨床試験では、抗生物質の投与及び脳室アクセスデバイスの交換により、本剤投与を継続した。
 - ベンチトップ試験及び臨床経験より、長期使用後に脳室アクセスデバイスの材質劣化を起こす可能性が示されている。そのため、本剤による投与が4年になる前に脳室アクセスデバイスの交換を検討することを推奨する。

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て、忍容性を確認しながら投与すること。

<解説>

- 本剤は遺伝子組換えヒトタンパク質製剤であるため、感受性の強い患者では、アナフィラキシーなどの急性全身性過敏症反応を誘発する可能性があるとして予想されており、190-203試験及び市販後において本剤を使用した際に報告されている。このため、予期される副作用と考えられ、本剤使用者に予防的にアドバイスを提供することが適切であると考えられる。
- アナフィラキシーなどの急性全身性過敏症反応は、処方情報に「過敏症事象」として記載されている他の急性反応とは異なると考えられる。よく見られた過敏症事象は、軽度の発熱、嘔吐、髄液細胞増加症、又は易刺激性であった。

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。

<解説>

- 臨床試験において、異常なECG（心電図）、徐脈及び低血圧が認められている。臨床試験でみられたECG変化のうち、臨床的に意味があると判断されたものはなかった。また、報告された心疾患／徐脈は、原疾患の治療としての抗てんかん薬による場合等もあり、本剤と心疾患／徐脈との因果関係は明確ではない。しかし、各投与におけるバイタルサイン又は心電図の確認、治療期間中における心電図の定期的な確認により得られた情報は、本剤投与中及び投与後の適切な医療行為を提供する目的で有用であると考えられる。

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]

<解説>

- 伝導障害又は器質的心疾患が発現する可能性のあるCLN2患者もいることから、徐脈、伝導障害又は器質的心疾患の既往歴のある患者では、投与時に心電図モニタリングを実施することが推奨される。

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。

<解説>

- 妊婦を対象とした本剤の投与データは得られておらず、また動物実験も実施していない。

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。

<解説>

- 授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

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]

<解説>

当初、本剤は投与開始時3～8歳の小児を対象としたピボタル試験が行われてきた。実施中の試験である190-203試験では、生後から18歳未満の被験者を対象としており、2歳未満の小児に関しては、「7. 用法・用量に関連する注意」に示した用量で本剤を投与しているが、これまでのところ1歳未満の患者の投与経験はない。

なお、幼児患者での安全性の結果は、年長の小児で観察された安全性プロファイルと一致していると考えられている。

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]

<解説>

「1. 警告」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 全身性强直性間代性発作 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

<解説>

- 添付文書に記載したこれらの副作用は、2018年4月26日の時点で治験責任医師が評価した190-201試験及び190-202試験の統合データに基づいている。これらの副作用は、2例以上の被験者において認められた副作用事象を挙げている。

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

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 全般的な注意

- (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。

- (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、ポーラス又は手動で投与しないこと。
- (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。

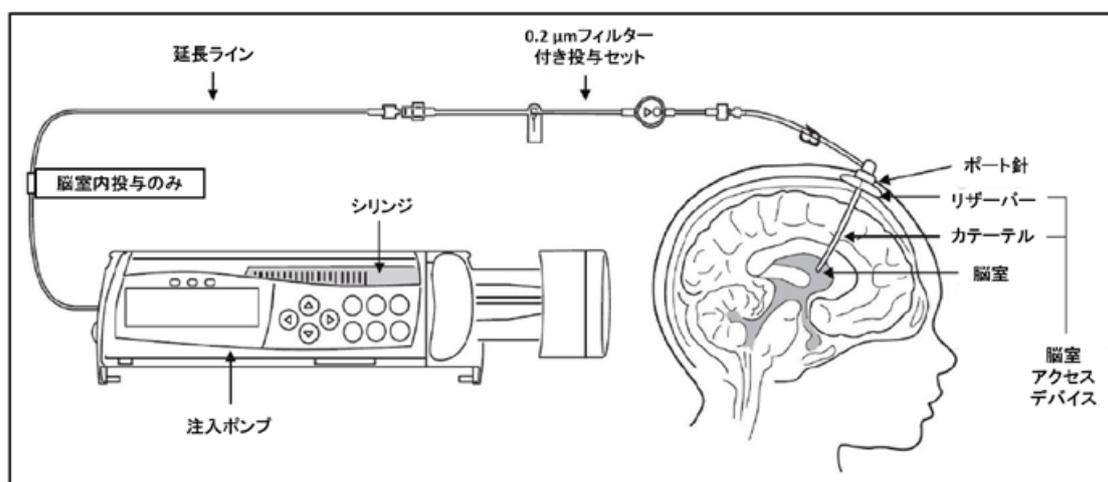


図1 脳室内投与システムの例

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。

B:OMARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

〒151-0053 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

2020年1月作成
BN-003A