

総合製品情報概要

● セロイドリポフスチン症2型治療剤

薬価基準収載

● ● 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]

医薬品リスク管理計画対象製品

B:OMARIN[®]

CONTENTS

開発の経緯	1
製品の治療学的特性	2
製品情報(ドラッグ・インフォメーション)	3
臨床成績	7
薬物動態	13
薬効薬理	14
安全性薬理試験および毒性試験	16
CLN2について	19
CLN2の治療	27
有効成分に関する理化学的知見	35
製剤学的事項	35
取扱い上の注意	36
包装	36
関連情報	36
主要文献	37
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	37

開発の経緯

本剤は、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、疾患進行の主要原因である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。

製品の治療学的特性

- 1 本剤はセロイドリポフスチン症2型に対して適応を有する。** (3頁)
- 2 CLN2患者の運動失調および言語発達遅滞の進行を持続的に抑制することが示された。**
 - 48週時におけるレスポonderの割合^{*}は87% (20/23例) (95%信頼区間:66~97%)であり、無治療の自然経過患者の固定割合である50%を有意に上回った (p=0.0002、正確二項検定)。
 - 96週時におけるレスポonderの割合^{*}は87% (20/23例) (95%信頼区間:66~97%)であり、無治療の自然経過患者の固定割合である50%を有意に上回った (p=0.0002、正確二項検定)。(9頁)
- 3 CLN2患者の脳容量の減少の抑制が認められた。**
 - 投与開始49週時における皮質灰白質容量の減少率は9.7%であった。なお、無治療の自然経過患者では、皮質灰白質容量減少は1年あたり14.5%と報告されている。(11頁)
- 4 重大な副作用としてアナフィラキシーがあらわれることがある。主な副作用(10%以上)として、過敏症、痙攣、てんかん、全身性强直性間代性発作、頭痛、嘔吐、発熱が報告されている。添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。**

※ レスポonderの定義

- 1) ML尺度(0~6点)がベースライン(300mg投与開始時)から2点以上の不可逆的低下が見られない(ベースラインからのML尺度が1点低下、不変又は改善)
- 2) ベースラインのML尺度が1点であった場合、0点とならない

製品情報(ドラッグ・インフォメーション)

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分留意する

2022年7月改訂(第4版)

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		プリニューラ®脳室内注射液150 mg
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) [※]	150 mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム七水和物	0.55 mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.40 mg
	塩化ナトリウム	43.85 mg
	塩化カリウム	1.10 mg
	塩化マグネシウム	0.80 mg
	塩化カルシウム水和物	1.05 mg

プリニューラ脳室内注射液150 mg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プリニューラ脳室内注射液150 mg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	プリニューラ®脳室内注射液150 mg
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、300 mg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	100 mg
生後6カ月～1歳未満	150 mg
1歳～2歳未満	初めの4回目までの投与量:200 mg 5回目以降の投与量:300 mg

7.2 通常、注入ポンプを用いて2.5 mL/時間の速度で投与するが、患者の状態に応じて、投与速度を下げて投与すること。

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は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て、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 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、0.2 μm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150 mg」、「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、ボ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。

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300 mgの場合10 mL、200 mgの場合6.7 mL、150 mgの場合5 mL、100 mgの場合3.3 mL)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(3 mL以下)をポート針に接続し、脳脊髄液を0.5~1 mL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2.5 mL/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2.5 mL/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。

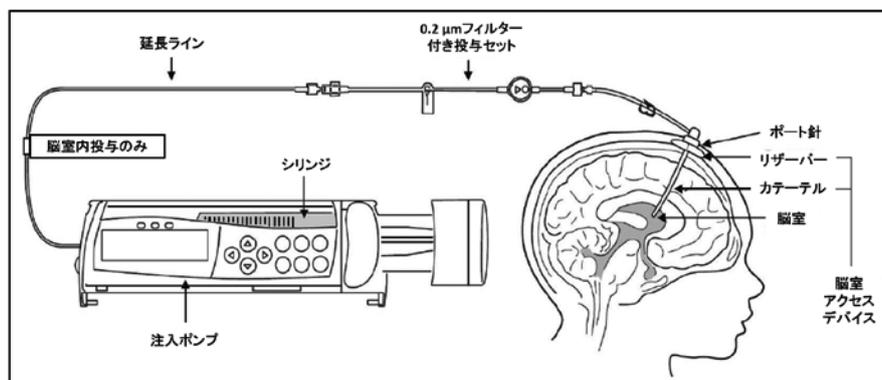


図1 脳室内投与システムの例

臨床成績

「警告・禁忌」を含む使用上の注意等は、3～6頁を参照すること。

用量反応探索試験

日本人を含むセロイドリポフスチン症 2 型 (CLN2) 患者を対象とした海外臨床試験 [190-201試験、第1/2相非盲検用量漸増試験] 及び継続投与試験 [190-202試験、第1/2相非盲検継続投与試験、継続中 (2016年11月データカットオフ)]¹⁻³

承認時評価資料 (190-201試験)

承認時評価資料 (190-202試験)

社内資料 (190-201/202試験と190-901試験の比較)

試験概要

目的	<p>190-201試験 本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>190-202試験 本剤の長期安全性を評価する。</p>																														
試験デザイン	非盲検、用量漸増																														
対象	<p>190-201試験 3～8歳のCLN2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) ※コホート1：3例、コホート2：3例 (日本人1例)、コホート3：4例</p> <p>190-202試験 190-201試験を完了したCLN2患者：23例 (日本人1例)</p>																														
主な 選択基準	<p>190-201試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● トリペプチジルペプチダーゼ1 (TPP1) 酵素活性 (乾燥血液スポット) 及びCLN2遺伝子型解析の両方に基づき、CLN2と確定診断された患者 ● 改良CLN2臨床評価尺度による2つの下位尺度 (運動 [歩行]・言語 [ML] 尺度) が3～6点で、運動及び言語尺度がいずれも1点以上である軽度～中等度CLN2進行中の患者 ● 試験登録時の年齢が3～15歳の患者 ● CLN2以外に、痙攣発作又は認知機能低下を引き起こすおそれのある神経疾患を有していない患者など <p>190-202試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 190-201試験で48週間の本剤投与 (300mg、14日間隔) を完了した患者 ● 190-201試験のベースラインから試験完了までに3点以上のML尺度低下が見られなかった患者で、治験担当医師により試験参加によってベネフィットが得られないだろうとの判断を受けなかった患者 ● ML尺度が0点でない患者など 																														
試験方法	<p>190-201試験 用量漸増期：本剤30、100及び300mgを各用量4週間以上14日間隔で脳室内投与 (注入速度2.5mL/時間、約4時間)。コホート1では30、100、300mgの順に漸増、コホート2では100、300mgの順に漸増、コホート3では300mgから投与開始 固定用量投与期：本剤300mgを14日間隔で48週間、脳室内投与 (注入速度2.5mL/時間、約4時間)</p> <p>190-202試験 本剤300mgを14日間隔で脳室内投与 (注入速度2.5mL/時間、約4時間)[*]。 ※最長161週投与 (承認時)</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="4">190-201試験</th> <th>190-202試験</th> </tr> <tr> <th>スクリーニング (3日以内)</th> <th>植込み手術+ ベースライン (14日以内)</th> <th>用量漸増期 (各用量4～22週間)</th> <th>固定用量投与期 (48週間)</th> <th>長期投与期 最長239週 (継続中) (最長161週投与、承認時)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コホート1 n=3</td> <td></td> <td>30 → 100 → 300</td> <td>300</td> <td></td> </tr> <tr> <td>コホート2 n=3</td> <td></td> <td>100 → 300</td> <td>300</td> <td></td> </tr> <tr> <td>コホート3 n=4</td> <td></td> <td>300</td> <td>300</td> <td></td> </tr> <tr> <td>固定用量 n=14</td> <td></td> <td></td> <td>300</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">安全性レビュー</p> <p>190-201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。</p>	190-201試験				190-202試験	スクリーニング (3日以内)	植込み手術+ ベースライン (14日以内)	用量漸増期 (各用量4～22週間)	固定用量投与期 (48週間)	長期投与期 最長239週 (継続中) (最長161週投与、承認時)	コホート1 n=3		30 → 100 → 300	300		コホート2 n=3		100 → 300	300		コホート3 n=4		300	300		固定用量 n=14			300	
190-201試験				190-202試験																											
スクリーニング (3日以内)	植込み手術+ ベースライン (14日以内)	用量漸増期 (各用量4～22週間)	固定用量投与期 (48週間)	長期投与期 最長239週 (継続中) (最長161週投与、承認時)																											
コホート1 n=3		30 → 100 → 300	300																												
コホート2 n=3		100 → 300	300																												
コホート3 n=4		300	300																												
固定用量 n=14			300																												

臨床成績

評価項目	190-201/202試験 主要評価項目 運動・言語 (ML) 尺度 (レスポonder解析) 副次評価項目 脳容量、CSF容量、皮質灰白質容量、白質容量など 安全性評価項目 有害事象、臨床検査 (血液学的検査、生化学検査、尿検査、CSF検査)、免疫原性など
解析計画	190-201/202試験 主要評価項目の主要解析は、Intent-to-treat集団 (ITT集団) に対するレスポonder解析とした。レスポonderの治療効果判定基準は、投与開始後48週時までにML尺度で300mg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 (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ML尺度が0点とならないこととした (300mgベースライン時のML尺度が1点の1例では、本試験期間中に0点に低下しないこととした)。また、1点以上の不可逆的低下が見られない割合を検討した。 レスポonderの割合は正確二項検定により固定割合である0.50と比較し、1点以上の低下が見られなかった患者の割合は固定割合である0.25と比較した。ML尺度の低下は、専門家意見や文献報告に基づく48週間あたり平均2点 (約半数でスコア低下が2点前後) と推定される。このことは無治療の自然経過患者解析での検討 (190-901試験 ⁴⁾) により裏付けられ、推定されたML尺度低下率の平均値は48週間あたり約2点であり、標準偏差は1点であった。低下率が正規分布に従うと仮定すると、自然経過患者の50%で低下率が2点未満となり、16%で1点未満になると推察される。このことから、仮説検定のための境界値を0.50及び0.25に定め、レスポonderの割合の帰無仮説を「 $H_0: \leq 0.50$ 」及び「 $H_0: \leq 0.25$ 」とした。

患者背景

患者背景は以下の通りであった。

性別	女性	15* (63%)	
	男性	9 (38%)	
登録時年齢 (歳)	平均値 (SD)	4.3 (1.24)	
	中央値 (最小値, 最大値)	4.0 (3.0, 8.0)	
ML尺度 (点)		スクリーニング時 (N=24)	300mgベースライン (N=23*)
	6	2 (8%)	2 (9%)
	5	2 (8%)	2 (9%)
	4	7 (29%)	5 (22%)
	3	13* (54%)	11* (48%)
	2	—	2 (9%)
	1	—	1 (4%)
	患者数	24*	23*
	平均値 (SD)	3.7 (0.95)	3.5 (1.20)
	中央値 (最小値, 最大値)	3.0 (3, 6)	3.0 (1, 6)
遺伝子型	c.622C>T	5 (21%)	
	c.509-1G>C	2 (8%)	
	c.622C>T及びc.509-1G>	2 (8%)	
	c.622C>T及びその他の変異	4 (17%)	
	c.509-1G>C及びその他の変異	4 (17%)	
	その他	7* (29%)	

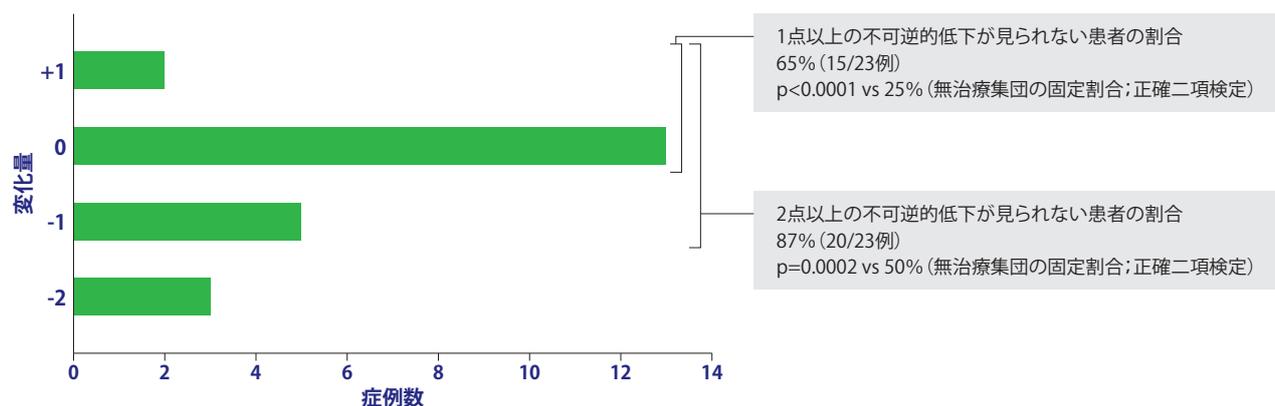
*日本人患者1例を含む。

有効性

レスポナー解析(190-201/202試験、主要評価項目)

48週時(300mg投与開始から340日)におけるレスポナーの割合は87%(20/23例)(95%信頼区間:66~97%)であり、無治療の自然経過患者の固定割合である50%を有意に上回った($p=0.0002$ 、正確二項検定)。また、投与開始48週時において1点以上の不可逆的低下が見られない割合は65%(15/23例)であり、無治療の自然経過患者の固定割合である25%を有意に上回った($p<0.0001$ 、正確二項検定)。

投与開始48週後のML尺度の変化量



96週時(190-201試験の固定用量投与期の300mg投与開始から679日)におけるレスポナーの割合は87%(20/23例)(95%信頼区間:66~97%)であり、無治療の自然経過患者の固定割合である50%を有意に上回った($p=0.0002$ 、正確二項検定)。

レスポナーの定義

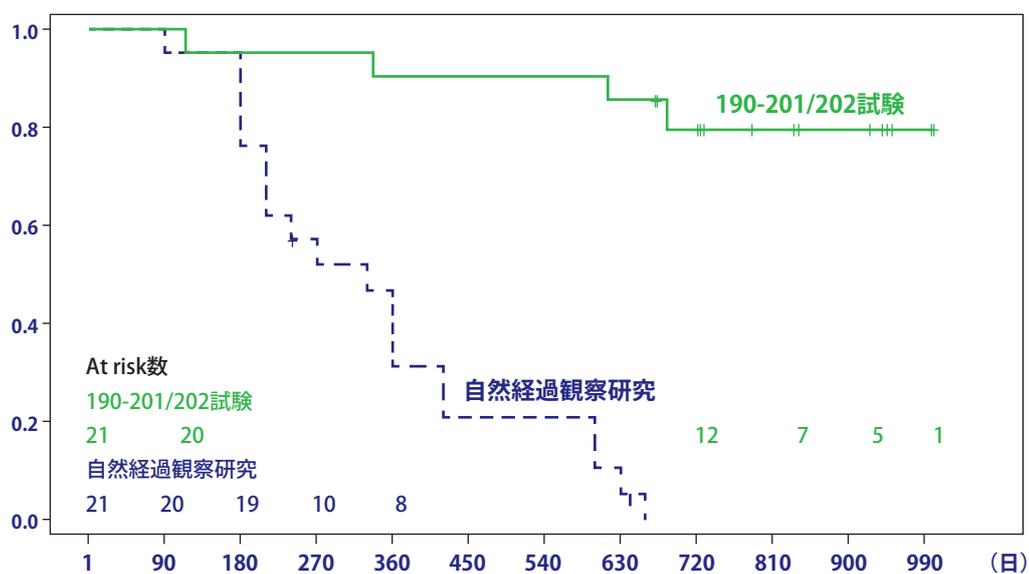
- 1) ML尺度(0~6点)がベースライン(300mg投与開始時)から2点以上の不可逆的低下が見られない(ベースラインからのML尺度が1点低下、不変又は改善)
- 2) ベースラインのML尺度が1点であった場合、0点とならない

ML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 (190-201/202試験、自然経過観察研究との比較)

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ML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以下のとおりであり、ハザード比[95%信頼区間]は0.05 [0.01, 0.18]であった(Cox比例ハザードモデル)。

^{*}190-901試験[†]

ML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 (Kaplan-Meier法)

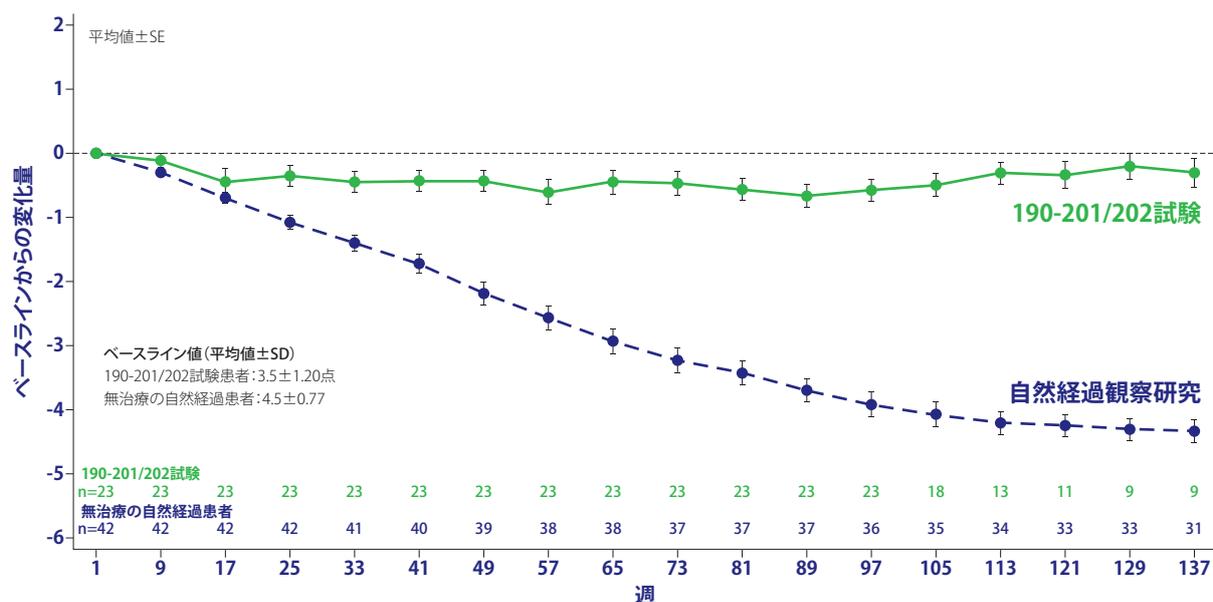


ML尺度の変化量(190-201/202試験、自然経過観察研究との比較)

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^{*}との臨床評価尺度の経時的変化を比較した。投与開始48週時における190-201/202試験患者でのベースラインからの変化量は -0.4 ± 0.79 点(平均値 \pm SD、以下同様)であり、無治療の自然経過患者^{*}のベースラインからの変化量は -2.2 ± 1.09 点であった。投与開始72週時での変化量は190-201/202試験患者で -0.5 ± 0.89 点、無治療の自然経過患者で -3.2 ± 1.15 点であり、投与開始96週時では190-201/202試験患者で -0.6 ± 0.80 点、自然経過患者で -3.9 ± 1.13 点であった。

^{*}190-901試験⁴

ML尺度のベースラインからの変化量の推移



内挿による推定 190-901試験⁴のベースライン=中間点

脳容量(190-201試験、副次評価項目)

300mg投与開始後49週時では、全脳容量の300mgベースラインからの変化率の平均値は -4.4% であった。皮質灰白質容量及び白質容量では、ばらつきは大きいが見られ(それぞれ $-9.7\% \pm 8.08$ 、 $-4.2\% \pm 9.58$ 、平均値 \pm SD、以下同様)、CSF容量は増加した($3.6\% \pm 15.30$)。2016年に報告されたCLN2患者を対象とした自然経過観察研究では、皮質灰白質容量減少は1年あたり 14.5% と報告されている(Löbel U et al. AJNR Am J Neuroradiol 2016; 37(10); 1938-1943)。

MRIで評価した脳容量の300mgベースラインからの変化量

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

CSF: 脳脊髄液
平均値 (SD)

安全性

190-201試験

有害事象は24例中24例(100%)で認められた。主な有害事象(発現率30%以上)は痙攣発作14例(58%)、発熱13例(54%)、てんかん11例(46%)、嘔吐11例(46%)、上気道感染10例(42%)、過敏症8例(33%)であった。

副作用は24例中23例(96%)で認められた。主な副作用(発現率30%以上)は発熱11例(46%)、過敏症及び痙攣発作 各8例(各33%)であった。

日本人患者1例では有害事象が18件(痙攣発作12件、過敏症3件、嘔吐、髄液細胞増加症及び上気道感染 各1件)認められ、このうち過敏症3件及び嘔吐1件は副作用と判断された。

重篤な有害事象^{*}はコホート1の1例(過敏症/過敏症)、コホート2の3例(過敏症(日本人)、過敏症/過敏症/胃腸炎/肺炎/細菌性咽頭炎、注入に伴う反応/注入に伴う反応/発熱/膈分泌物)、コホート3の3例(齲歯、過敏症/細菌性咽頭炎、頭蓋内出血/不全片麻痺)、固定用量投与期から本剤が投与開始された9例(睡眠時無呼吸症候群、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、硬膜下血腫、てんかん、過敏症、ウイルス性咽頭炎、てんかん/ライノウイルス感染/過敏症、運動機能障害/咽頭炎/プロピオニバクテリウム感染、発熱/インフルエンザ)認められ、このうちコホート1の1例(過敏症/過敏症)、コホート2の3例(過敏症(日本人)、過敏症/過敏症、注入に伴う反応/注入に伴う反応)、コホート3の1例(過敏症)、固定用量投与期から本剤が投与開始された2例(過敏症、過敏症)で認められた事象は副作用と判断された。

投与中断に至った有害事象は、コホート2の1例(医療機器機能不良/注射針の問題)及び固定用量投与期から本剤が投与開始された4例(痙攣発作、医療機器関連合併症、プロピオニバクテリウム感染及び発熱 各1例)の300mg投与時に認められ、このうち固定用量投与期から本剤が投与開始された1例(発熱)で認められた事象は副作用と判断された。

死亡例は認められなかった。

抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、CSF中及び血清中のそれぞれについて24例中5例(21%)及び19例(79%)で、いずれかの評価時点で陽性となった。CSF中における本薬に対する中和抗体は、いずれの患者においても検出されなかった。

バイタルサイン及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

^{*}重篤な有害事象は、本剤投与開始前の脳室内投与用デバイス植込み手術後の回復期間中に発現した事象(コホート3の1例で認められた頭蓋内出血及び固定用量投与期から本剤が投与開始された1例で認められた発熱)を除き、300mg投与時に発現した。

190-201/202試験

190-201試験開始時から190-202試験のデータカットオフ時点(2016年11月)までにおいて、有害事象は24例中24例(100%)で認められた。主な有害事象(発現率30%以上)は発熱17例(71%)、嘔吐15例(63%)、痙攣発作14例(58%)、上気道感染13例(54%)、全身性強直性間代性発作及びてんかん 各12例(各50%)、鼻咽頭炎及び鼻炎 各10例(各42%)、過敏症9例(38%)、ウイルス感染、咳嗽、便秘及びミオクローヌス 各8例(各33%)であった。

副作用は24例中23例(96%)で認められた。主な副作用(発現率30%以上)は発熱11例(46%)、痙攣発作及び過敏症 各9例(各38%)であった。

日本人患者1例では、190-202試験において有害事象は11件(発熱3件、咳嗽及び鼻炎 各2件、振戦、嚥下障害、鼻咽頭炎及び言語障害 各1件)認められたが、いずれの事象も軽度で治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は190-202試験において14例(アデノウイルス性上気道感染/過敏症、上気道感染、コロナウイルス感染/上気道感染、アデノイド肥大/細菌性咽頭炎/嚥下障害/皮膚感染/扁桃肥大/上気道感染/骨壊死、痙攣発作、医療機器関連感染、医療機器リーク、胃腸炎、上気道感染/全身性強直性間代性発作、胃腸炎、髄液細胞増加症、てんかん重積状態、プロピオニバクテリウム感染/医療機器装着の問題、アシドーシス)認められ、このうち過敏症1例は副作用と判断された。

投与中断に至った有害事象は、190-202試験において5例(注射針の問題、医療機器による注入の問題/医療機器リーク/医療機器リーク、鼻咽頭炎、痙攣発作、プロピオニバクテリウム感染/医療機器装着の問題)認められ、痙攣発作を除き治験薬との因果関係は否定された。

死亡例は認められなかった。

抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、CSF中及び血清中のそれぞれについて、149週までに24例中8例(33%)及び157週までに19例(79%)で陽性であった。CSF中における本薬に対する中和抗体は、いずれの患者においても検出されなかった。

バイタルサインに関連する有害事象は、190-201/202試験において、徐脈が2例、洞性徐脈、眼の障害、眼瞼ミオクローヌス、斜視、術後発熱、体温上昇、握力低下、酸素飽和度低下及び低血圧が各1例に認められた。徐脈1例を除き、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

12誘導心電図について、ベースラインが正常所見で、その後に異常所見を示した患者は13例であり、ベースラインで異常所見が認められ、その後も異常所見を示した患者は3例認められたが、いずれの所見も臨床的に重要であると判断された異常は認められなかった。

薬物動態

血中濃度(外国人のデータ)¹

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。

脳脊髄液及び血漿の薬物動態パラメータ

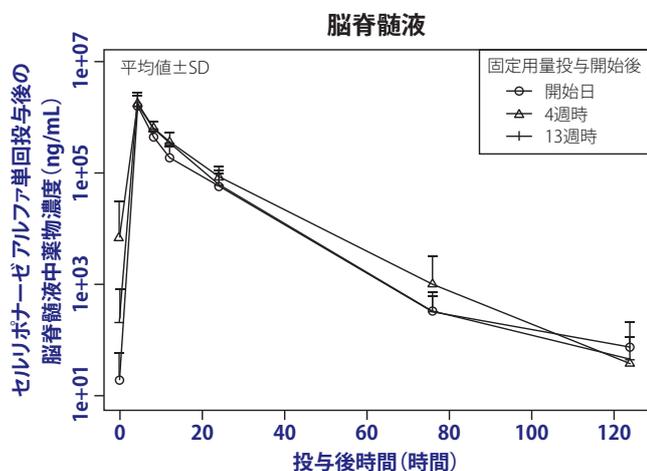
測定対象	測定時点	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	V _z (mL)
脳脊髄液	1日目	13	1430±1040	9450±4630	4.50 [4.25, 5.75]	7.74±3.02	40.8±22.2	480±460
	4週目 ^{a)}	14	1770±980	13000±5170	4.25 [3.83, 4.50]	7.10±1.69	26.8±12.7	261±106
	13週目 ^{b)}	13	1500±382	11700±3640	4.25 [4.00, 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 ^{a)}	12	2.40±1.30	40.9±24.3	12.0 [7.50, 24.2]			
	13週目 ^{b)}	9	1.08±0.964	17.0±17.5	12.3 [4.25, 75.9]			

平均値±SD、t_{max}:中央値[範囲]

a) 投与3回目、b) 投与7回目

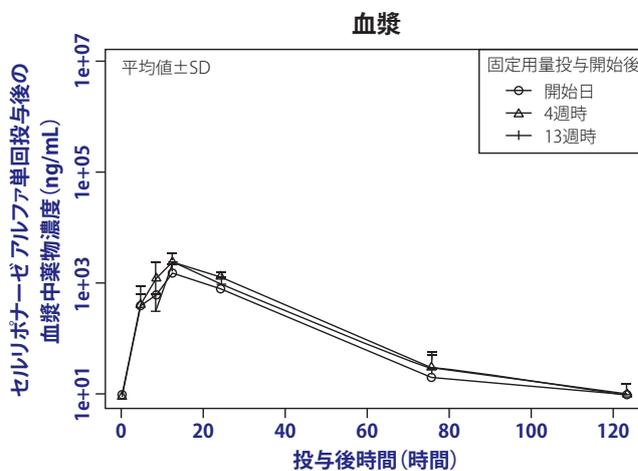
C_{max}:最高濃度、AUC_{0-t}:0時間から最終測定時間までの濃度時間曲線下面積、t_{max}:最高濃度到達時間、t_{1/2}:消失半減期、CL:見かけのクリアランス、V_z:終末相における分布容積

本剤を単回投与(1日目)および反復投与(4週目、13週目)したときの脳脊髄液中・血漿中セルリポナーゼアルファ濃度の平均値の推移¹



各時点の脳脊髄液中セルリポナーゼアルファ濃度の平均値は、固定用量投与開始日では12~14試料、投与開始後4週時では14試料、13週時では12~13試料のデータより算出した。

定量限界未満値は定量下限値の1/2(10ng/mL)とした。



各時点の血漿中セルリポナーゼアルファ濃度の平均値は、固定用量投与開始日では4~9試料、投与開始後4週時では5~11試料、13週時では2~8試料のデータより算出した。

定量限界未満値は10ng/mLとした。

その他の組織への移行性

カンクイザル単回脳室内(ICV)定速投与後のCNS組織分布⁵

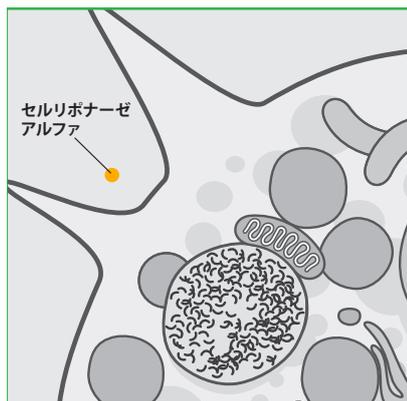
セルリポナーゼアルファ14mgのICV定速投与後、セルリポナーゼアルファはCNS組織に広く分布し、C_{max}は65.3~87.5ng/mg proteinであり、AUC_{0-t}は764~4490ng·day/mg proteinであった。多くのCNS組織における最大曝露は試料採取の最初の日である投与後3日であり、t_{1/2}は3~15日であった。

薬効薬理

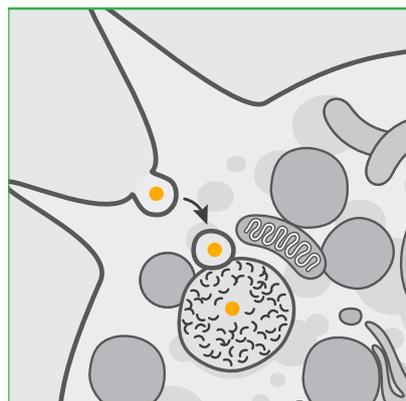
作用部位・作用機序⁶⁻⁸

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トリペプチジルペプチダーゼ1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。

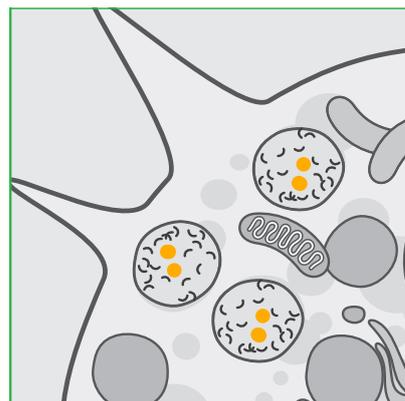
セルリポナーゼ アルファの作用機序



トリペプチジルペプチダーゼ1 (TPP1) 活性の低下・欠損によってライソゾーム (リソソーム) 内の貯蔵物質が蓄積し、神経機能障害や細胞死が生じる。



セルリポナーゼ アルファはライソゾーム内に移動する。



セルリポナーゼ アルファがライソゾーム内のポリペプチドよりトリペプチドを切断し、蓄積物質の除去を促す。

薬効を裏付ける試験成績

TPP1欠損及び野生型ダックスフンドにおける中枢神経系(大脳皮質及び小脳)ライソゾーム蓄積物質に対するセルリポナーゼ アルファの作用⁹

方法：CLN2モデルのTPP1欠損及び野生型ダックスフンド4箇月齢に、月1回、32mgのセルリポナーゼ アルファ又は人工脳脊髄液溶媒(2.3mL)を大槽内にボーラス投与した。中枢神経系組織を採取し、定量的蛍光顕微鏡法で、上部頸髄、延髄、視床下部、後頭皮質、網膜、線条体、視床、小脳、心臓及び肝臓組織の自家蛍光を発するライソゾーム蓄積物質を測定した。

CLN2モデルのTPP1欠損ダックスフンド4箇月齢に、月1回、32mgのセルリポナーゼ アルファを大槽内にボーラス投与した結果、溶媒投与TPP1欠損対照動物に比較して、網膜以外の全ての中枢神経系測定部位で自家蛍光を発するライソゾーム貯蔵の減少を示した。なお、セルリポナーゼ アルファ投与による心臓又は肝臓の自家蛍光に差異は認められなかった。

TPP1欠損及び野生型ダックスフンド(2.5箇月齢)に対するセルリポナーゼ アルファの作用^{10,11}

方法：

【試験1】TPP1欠損ダックスフンド2.5箇月齢にセルリポナーゼ アルファ(4mg又は16mg)、対照群として人工脳脊髄液溶媒1.2mLを隔週9箇月間反復投与した。投与は2時間(0.6mL/h)又は4時間(0.3mL/h)持続した。投与はICVカテーテルで行い、頭蓋骨の成長により側脳室から外れた場合、又は開存性を失った場合は、IT-L持続投与で可能な限り投与を継続した。ICV及びIT-Lカテーテルの両方が機能しなくなった場合は、IT-Cボーラス投与で対応した。投与は、TPP1欠損動物のCLN2が進行し安楽死が必要になるまで、又は脳室カテーテルに対する反応のため安楽死が必要になるまで実施した。

【試験2】TPP1欠損ダックスフンド2.5箇月齢にセルリポナーゼ アルファ(最高48mg)を隔週、4時間(0.42mL/h)持続投与、注入後PBSをフラッシングした。セルリポナーゼ アルファは最初の1~2回、48mgをICV投与したが、過敏症反応を緩和するため徐々に2mgまで下げ、その後セルリポナーゼ アルファに対する耐性の獲得に応じて投与量を徐々に増加し、48mgまで戻した。投与経路は試験1に準ずる。

● 生存期間

TPP1欠損ダックスフンドにおいてセルリポナーゼ アルファを投与した結果、対照群に比べて生存期間が延長した。

【試験1】対照群では、39～47週齢で安楽死が必要な疾患の終末期に進行したが、4mg投与群では、全て50週齢を越えて生存した。また、16mg投与群では、56週齢を越えて生存した。

【試験2】48mg投与群の最長生存期間は88週間であった。

TPP1欠損ダックスフンドは、認知の喪失、重度の精神作用異常、視覚追跡欠損、薬剤難治性ミオクロニー単収縮及び補助なしでの摂餌能力の低下のため、安楽死が必要になる。生存期間は、誕生から疾患の終末期への進行による安楽死までの期間と定義した。

● 神経変性症状

TPP1欠損ダックスフンドにおいてセルリポナーゼ アルファを投与した結果、対照群に比べて神経変性症状の発現及び進行が抑制された。

【試験1】対照群では、7箇月齢で最初の神経障害(明白な臨床症状)が発現し、10箇月齢までに全パラメーターに障害を生じたが、4mg投与群では、最初の神経変性に関する臨床症状の発現が対照群に比べて3.5～11週間遅延し、16mgの投与動物では10～30週間遅延した。

【試験2】48mg群では、最初の神経変性に関する臨床症状の発現は試験1の対照群に比べて約20～50週間延長した。

神経学的症状は、臨床疾患の発現を測定するために威嚇瞬目反応(片側及び両側)、視覚追跡、企図振戦、頭部振戦、ミオクロームス、骨盤及び胸部の固有位置感覚、並びに小脳性運動失調及び旋回行動を評価した。投与各群の全てのイヌに、11の臨床症状の全てが発現したわけではない。

● 認知機能

TPP1欠損ダックスフンドにおいてセルリポナーゼ アルファを投与した結果、対照群に比べ、認知機能が保存され、経齢的に正常野生型と同程度まで認知機能を改善した。

【試験1】TPP1欠損対照群は、経齢的に不正解回数を増加し、9箇月齢以降は迷路に対処できず、試験を進めることができなかった。一方、16mg投与群では14箇月齢までの全試験期間中、野生型対照群と同様の傾向を示した。

【試験2】48mg群では、15箇月齢まで正常野生型対照動物と同様の傾向を示した。

認知機能の判定には、T字型迷路装置で基準(2回連続したセッションで8/10の正解選択、又は1回のセッションで9/10以上の正解選択)に達するまでの不正解の平均選択数を測定した。

● 瞳孔対光反射

TPP1欠損ダックスフンドにおいてセルリポナーゼ アルファ(4mg又は16mg)を投与した結果、対照群に比べ、瞳孔対光反射の低下が抑制された。

TPP1欠損対照群では、瞳孔対光反射の進行性の低下が認められたが、4mg投与群、16mg投与群ともに、6、8、10及び12箇月齢の瞳孔対光反射は、ほぼ正常野生型の水準まで増加した。なお、瞳孔対光反射の保護作用に用量反応関係は認められなかった。

瞳孔対光反射は、眼に照射する光の強さの増加に対する瞳孔の収縮度を測定した。

● 脳室容積・脳体積

TPP1欠損ダックスフンドにおいてセルリポナーゼ アルファを投与した結果、対照群に比べてCLN2進行に伴う脳萎縮によって生じる脳室拡張が抑制された。48mg投与群では、16.5箇月齢まで、試験1の対照群に比較して脳室拡張を減少することが示された。

また、対照群及び4mg群では6.5～11箇月齢で脳体積が減少したが、16mg群及び48mg群の6.5～11箇月齢においては野生型対照群と同様であった。

MRIは、1.5テスラ磁場計器(Sigma, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI)で、投与1回目の投与前(投与1週目、約2箇月齢)、投与10回目の投与前(投与19週目、約6.5箇月齢)及び投与20回目の投与前(投与39週目、約11箇月齢)に実施し、1匹のみ約12.5、14.5、16、18及び20箇月齢にも実施した。パルスシーケンスは、三平面全てでT1、T2、プロトン密度及びFLAIR強調画像が得られるよう選択した。疾患進行による脳萎縮の程度を測定するため、脳室容積及び全脳容積の定量的評価は、Brainsightソフトウェア(Rogue Research, Montreal Quebec; <https://www.rogue-research.com>)を用いてMRIで実施した。

安全性薬理試験および毒性試験

安全性薬理試験

1) 心血管系

① ダックスフンド¹²

TPP1欠損及び野生型ダックスフンドにセルリポナーゼ アルファを隔週6箇月間、最高16mgで脳室内 (ICV) 持続投与、腰部髄腔内 (IT-L) 持続投与又は大槽内 (IT-C) ボーラス投与した。その結果、心拍数、心電図波形又は心超音波/パラメーターにセルリポナーゼ アルファの投与に関連した影響は認められなかった。

通常の生存期間以上生存したセルリポナーゼ アルファ投与TPP1欠損ダックスフンドに、約10箇月齢で心筋トロポニンIの上昇が認められたが、セルリポナーゼ アルファ投与に起因するものではなく、心臓でのCLN2の進行によるものと考えられた。

② カニクイザル⁵

カニクイザルにセルリポナーゼ アルファ (0、5、14又は20mg) を単回ICV持続投与した。その結果、心拍数又は心電図波形にセルリポナーゼ アルファの投与に関連した影響は認められなかった。

2) 呼吸器系^{5, 9-13}

ダックスフンドの4試験^{*1}、並びにカニクイザルの2試験^{*2}において、セルリポナーゼ アルファの投与に関連した呼吸機能に対する影響の徴候は認められなかった。

*1 4試験: 「0又は32mgを月1回3箇月間投与 (IT-Cボーラス投与)」、「0、4又は16mgを隔週9箇月間以上投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボーラス投与)」、「最高48mgを隔週最長19箇月間投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボーラス投与)」、「最高16mgを隔週6箇月間投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボーラス投与)」

*2 2試験: 「0、5、14又は20mgを単回投与 (ICV持続投与)」、「14 mgを単回投与 (IT-L持続投与)」

3) 中枢神経系¹⁰⁻¹²

ダックスフンドの3試験^{*3}において、セルリポナーゼ アルファの投与に関連した中枢神経系への有害な影響の徴候は認められなかった。

TPP1欠損ダックスフンドでは、疾患進行による中枢神経系の変化 (運動失調、振戦、ミオクローヌス、固有位置感覚欠損及び視覚機能低下) が認められた。

*3 3試験: 「0、4又は16mgを隔週9箇月間以上投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボーラス投与)」、「最高48mgを隔週最長19箇月間投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボーラス投与)」、「最高16mgを隔週6箇月間投与 (ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボーラス投与)」

毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) カニクイザルにおける単回脳室内投与試験⁵

カニクイザルにセルリポナーゼ アルファ (0、5、14又は20mg) を単回ICV持続投与した。その結果、一般症状、体重、摂餌量、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固能検査、尿検査、脳脊髄液の細胞数計測及び化学的検査においてセルリポナーゼ アルファに関連した変化は認められなかった。セルリポナーゼ アルファ14mgを投与した動物で軽度の脳脊髄液中タンパク質及びアルブミンの増加が認められたが、用量反応性は認められなかった。

セルリポナーゼ アルファに関連した絶対・相対器官重量及び剖検所見の変化は認められなかった。脳、脊髄、脊髄神経根、末梢神経及び評価した標準的な組織パネルにセルリポナーゼ アルファに関連した病理組織学的影響はみられなかった。Fluoro-Jade B染色及びビルショウスキー銀染色では、溶媒対照群を含む全ての群でみられたICVカテーテルによる機械的損傷に伴う変化以外には、神経壊死又は変性は認められなかった。溶媒対照群を含む全ての動物で、脳内のICVカテーテルの経路に沿って、顆粒球浸潤及び神経変性の病理組織学的変化が観察されたが、セルリポナーゼ アルファ投与に関連はないと考えられた。GFAP免疫染色において、セルリポナーゼ アルファに関連した星状膠細胞増加は認められなかった。

試験を通じて、いずれの血漿及び脳脊髄液サンプルでも、抗セルリポナーゼ アルファ抗体は検出されなかった。

無毒性量 (NOAEL) は20mg/doseと推定された。

2) カニクイザルにおける単回腰部髄腔内投与試験⁹

カニクイザルにセルリポナーゼ アルファ14mgを単回IT-L持続投与した。その結果、一般状態、体重、摂餌量、脳脊髄液の細胞数計測、化学的検査、器官重量及び剖検所見においてセルリポナーゼ アルファに関連した変化は認められなかった。脳及び脊髄を取り巻く髄膜に単核細胞浸潤が観察されたが、外因性タンパク質を脳脊髄液に投与した試験でみられる通常の変化と考えられ、有害所見とは判断されなかった。病理組織学的変化として、IT-Lカテーテルの周囲で軽微な結合組織の線維化、又はカテーテルを挿入した部位の脊髄神経根に神経線維変性が認められたが、これらの所見はカテーテル留置に起因し、セルリポナーゼ アルファに関連した変化ではないと考えられた。無毒性量 (NOAEL) は14mg/doseと推定された。

(2) 反復投与毒性試験

1) TPP1欠損及び野生型ダックスフンドにおける3ヵ月間反復大槽内投与試験⁹

TPP1欠損及び野生型 (正常) ダックスフンドにセルリポナーゼ アルファ (0又は32mg^{*}) を3箇月間毎月、合計4回にわたりIT-C投与した。

セルリポナーゼ アルファの反復投与後に過敏症反応が観察され、顔面浮腫、紅斑、蕁麻疹、粘膜蒼白化、嘔吐、頻脈及び血圧低下が観察された。

身体的検査及び神経学的検査において、正常動物では変化がみられず、TPP1欠損動物ではその病態と一致した。MRI検査でセルリポナーゼ アルファに関連した脳の形態学的異常は認められず、TPP1欠損動物では溶媒又はセルリポナーゼ アルファを投与したいずれの動物でも、CLN2疾患の進行に伴って7箇月齢までに、大脳及び小脳の萎縮が類似して認められた。剖検時にセルリポナーゼ アルファに関連した肉眼的所見又は変化はみられなかった。脳、脊髄、心臓、腎臓、肝臓及び肺に、セルリポナーゼ アルファ投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。TPP1欠損動物で観察された病理組織学的所見は全て、CLN2疾患の進行に伴う変化であり、神経細胞にライソゾーム蓄積物質を含んだ細胞質顆粒の病理組織学的変化が観察された。代表的なCNS炎症である星状膠細胞症がTPP1欠損動物に認められた。プルキンエ細胞の欠損で示される神経細胞壊死がTPP1欠損動物の小脳に認められた。正常動物では、星状膠細胞症や神経細胞壊死はみられなかった。投与部位の近傍に所見はみられなかった。

セルリポナーゼ アルファを投与した動物で血漿及び脳脊髄液中に抗セルリポナーゼ アルファ抗体が検出された。試験期間中にいずれの動物でも抗体価が上昇し、TPP1欠損動物では正常動物と比べて各タイムポイントで約10倍高かった。抗体価の上昇は過敏症反応の重症度増加と相関が認められた。

※ 1回目は23.5mg

2) 野生型及びTPP1欠損ダックスフンドにおける9ヵ月間反復脳室内投与試験¹⁰

TPP1欠損及び野生型 (正常) ダックスフンドに、セルリポナーゼ アルファ (0、4又は16mg) を少なくとも9箇月間又はTPP1欠損動物の生涯にわたって2週間に1回、ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボーラス投与した。

セルリポナーゼ アルファ投与に関連した体重、体重増加量、血液学的検査及び血液生化学的検査の変化はみられなかった。カテーテル感染が疑われた動物から採取した脳脊髄液中で、ICVカテーテルの長期間留置に起因する混合型髄液細胞増加が観察された。セルリポナーゼ アルファ16mgの反復投与により、軽度ないし中等度の過敏症反応が観察され、顔面浮腫、耳介・顔面の紅斑、蕁麻疹、血圧低下、下痢及び嘔吐などの症状が認められた。全ての動物において炎症反応を示す症状として、頸部知覚過敏、腰部知覚過敏、髄液細胞増加及び/又はICV/IT-Lカテーテル周囲の浮腫が観察され、投与後24時間以内に解消した。これらはICV/IT-Lカテーテルに関連すると考えられた。セルリポナーゼ アルファ投与に関連したライソゾーム蓄積物質の除去に起因する毒性作用はみられなかった。

剖検時に器官重量及び肉眼的所見の変化はみられなかった。明確にセルリポナーゼ アルファの作用を示すCNSの病理組織学的所見は認められなかった。病理組織学的検査では全ての動物で脳室系の近傍、脊髄並びにカテーテル留置経路に接する組織で炎症が認められ、ICVカテーテルの留置に起因すると考えられた。セルリポナーゼ アルファ投与に関連すると考えられるCNSの組織学的所見は、カテーテル留置経路に沿って局在し、上衣細胞消失、脳室炎、浮腫、細胞外液、血管周囲細胞浸潤 (同側性) が認められた。これらの脳の組織学的変化は、一般にセルリポナーゼ アルファ16mgを投与した動物と比べて4mgを投与した動物で所見が重篤であり、用量反応性は認められなかった。全てのTPP1欠損動物でCNS組織にCLN2疾患の進行に伴う組織学的変化が観察され、ライソゾーム蓄積物質の集積に起因する蛍光性の空胞形成、神経細胞脱落、神経線維変性及び神経膠細胞症が認められた。野生型の対照群で観察されたCNSの組織学的変化は、CLN2疾患に関連した変化がみられないことを除き、おおむねTPP1欠損動物と類似していた。

心臓、肺、腎臓、肝臓、大動脈、子宮頸、結腸、食道、胆嚢、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、卵巣、子宮、膵臓、下垂体、皮膚/皮下組織、胃、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱及び精巣には、セルリポナーゼ アルファに関連する病理組織学的所見は認められなかった。

神経学的な影響を検討するため免疫組織化学染色(グリア線維性酸性タンパク質[GFAP]、小膠細胞症のマーカーであるIBA1の免疫組織化学染色)を実施した結果、セルリポナーゼ アルファに関連した星状膠細胞症、小膠細胞症、若しくはCNSの形態学的変化はみられなかった。

セルリポナーゼ アルファを投与した動物の血漿及び脳脊髄液中で、抗セルリポナーゼ アルファ抗体が検出された。血漿中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は時間と共に100日目頃まで増加し、その後の試験期間中は維持された。脳脊髄液及び血漿中で、抗体価の範囲は同程度であった。

19例中5例が試験途中で安楽死され、1例が死亡したが、いずれもセルリポナーゼ アルファと関連がなく、IT-Cボラス投与で受けた傷害、ICVカテーテルの長期間留置に対する反応及び/又はCLN2疾患の進行に起因すると考えられた。

無毒性量(NOEL)は16mg/doseと推定された。

3) ダックスフンドCLN2モデルを用いた44週間隔週脳室内持続投与試験¹¹

TPP1欠損ダックスフンドに動物の生涯にわたり、セルリポナーゼ アルファを最高48mgで隔週、ICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボラス投与した。

体重、体重増加量、血液学的検査、血液生化学検査、眼科的検査、対光反射及び網膜電図において、セルリポナーゼ アルファに関連した変化や傾向はみられなかった。心筋トロポニンIの上昇が認められたが、セルリポナーゼ アルファに関連する変化ではなく、心臓でのCLN2疾患進行により引き起こされたと考えられた。

脳脊髄液の細胞数や化学的検査で、セルリポナーゼ アルファに関連した影響は認められなかった。カテーテルに起因する反応が疑われた場合に実施した脳脊髄液の細胞数計測及び化学的検査の結果、全ての動物で脳脊髄液の混合型細胞増加がみられた。

セルリポナーゼ アルファの反復投与により、全例で軽度～中等度の過敏症反応が観察され、顔面浮腫、耳介・顔面の紅斑、頻脈、呼吸促迫、蕁麻疹、血圧低下、下痢及び嘔吐などの症状が観察された。過敏症反応は投与量を2mgに減量して徐々に48mgまで戻すことにより軽減した。

剖検時に器官重量及び肉眼的所見の変化はみられなかった。セルリポナーゼ アルファの特有な作用を示す病理組織学的所見は認められなかった。病理組織学的検査によりカテーテル留置経路及び脳室近傍で炎症性変化が認められ、脳浮腫、星状膠細胞症、小膠細胞症、線条体壊死などがみられた。また、全ての動物でCLN2疾患の進行を示す変化(深部大脳皮質の星状膠細胞症、神経細胞消失及び蛍光性ライソゾーム蓄積物質の集積)が観察された。

心臓、肺、腎臓、肝臓、大動脈、子宮頸、結腸、食道、胆嚢、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、卵巣、子宮、膵臓、下垂体、皮膚/皮下組織、胃、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱及び精巣など、検査した他のいずれの器官でも、セルリポナーゼ アルファに関連した病理組織学的所見は観察されなかった。

セルリポナーゼ アルファを投与した全ての動物の血漿及び脳脊髄液中で、抗セルリポナーゼ アルファ抗体が検出された。脳脊髄液中の平均抗体価は血漿中より3.6倍低値であった。血漿及び脳脊髄液中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体価は試験期間を通じて維持された。脳脊髄液及び血漿中の最初の抗セルリポナーゼ アルファ抗体発現と過敏症反応に相関がみられた。

無毒性量(NOEL)は48mg/doseと推定された。

4) ダックスフンドCLN2モデルを用いた39週間脳室内持続投与試験¹²

TPP1欠損及び野生型(正常)ダックスフンドに、セルリポナーゼ アルファを最高16mgで隔週、4箇月齢からICV持続投与、IT-L持続投与又はIT-Cボラス投与した。

体重、体重変化、心電図あるいは血液学的・臨床生化学的パラメーターにセルリポナーゼ アルファに関連した変化又は傾向は認められなかった。全ての血液学的パラメーターは正常な参照値の範囲内であった。

TPP1欠損の1例で心筋トロポニンIがわずかに上昇したが、セルリポナーゼ アルファに関連した変化ではなく、心臓でのCLN2疾患進行と関連する可能性が高いと考えられた。試験期間中、これ以外の血液生化学的パラメーターは全て正常値の範囲内であった。カテーテルに関連する反応が疑われた場合に実施した脳脊髄液の化学的パラメーター及び細胞数検査の結果、全ての動物で脳脊髄液の混合型細胞増加が認められた。

剖検時に器官重量及び肉眼的所見の変化はみられなかった。病理組織学的検査では、野生型動物でIT-Lカテーテルの周囲に軽度の細胞浸潤、小膠細胞症及びカテーテル留置経路の炎症が認められた。TPP1欠損動物では、蛍光性蓄積物質の集積、星状膠細胞症、神経線維変性及び神経細胞脱落などの、CLN2疾患の進行に伴う多数のCNSの組織学的変化が認められた。

心臓、肺、腎臓、肝臓及び膵臓には、セルリポナーゼ アルファに関連した病理組織学的所見は認められなかった。

セルリポナーゼ アルファを投与した全ての動物の血漿及び脳脊髄液中で、抗セルリポナーゼ アルファ抗体が検出された。脳脊髄液中の平均抗体価は、野生型動物と比べてTPP1欠損動物が5.7倍高かった。血漿中の平均抗体価は野生型動物と比べてTPP1欠損動物で7.6倍高かった。一旦抗体が産生されると、脳脊髄液及び血漿中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体価は、全ての動物でその後の試験期間中維持された。TPP1欠損動物の脳脊髄液中の平均抗体価は血漿中抗体価と比べて2.2倍低く、野生型動物の脳脊髄液中抗体価は血漿中抗体価と比べて1.7倍低かった。

CLN2について

疾患概要

神経セロイドリポフスチン症(NCL)は、進行の速い小児神経変性疾患である^{14,15}。

NCLは、「バッテン病」とも呼ばれ、小児期や青年期における認知障害の主たる原因となっている^{14,16}。NCLは14のタイプに分類され、以下のような病因および臨床的特徴を有する¹⁴。

- 発症年齢および症状が異なる重度かつ進行性の神経変性¹⁵
- 顆粒状、曲線状および指紋状の、神経および網膜変性¹⁷
- 主たる症状として、痙攣発作、認知障害および失明がある¹⁶
- 古典的なものと非古典的なものがある¹⁴

NCLの分類および特徴¹⁵⁻¹⁸

疾患*	発症時期・病型	原因遺伝子	関連タンパク質
CLN1	古典的乳児型、遅発乳児型、若年型、成人型	CLN1 (PPT1)	Palmitoyl protein thioesterase 1
CLN2	古典的:遅発乳児型、 非古典的:乳児型、若年型、緩徐進行型 SCAR7 [†]	CLN2 (TPP1)	トリペプチジルペプチダーゼ 1
CLN3	古典的若年型	CLN3	膜貫通型タンパク質
CLN4	成人型(常染色体優性)	CLN4 (DNAJC5)	可溶性システインストリンゲタンパク質
CLN5	遅発乳児変異型、若年型、成人型	CLN5	可溶性リソソームタンパク質
CLN6	遅発乳児変異型、成人型 (Type A Kufs病)	CLN6	膜貫通型タンパク質
CLN7	遅発乳児変異型	CLN7 (MFSD8)	膜貫通型タンパク質
CLN8	遅発乳児変異型	CLN8	膜貫通型タンパク質
CLN9	若年変異型	—	—
CLN10	古典的先天型、遅発乳児型、成人型	CLN10 (CTSD)	カテプシンD
CLN11	成人型	CLN11 (GRN)	プログラニューリン
CLN12	若年型	CLN12 (ATP13A2)	ATP分解酵素
CLN13	成人型 (Type B Kufs病)	CLN13 (CTSF)	カテプシンF
CLN14	乳児型、進行性ミオクロニー発作	CLN14 (KCTD7)	カリウムチャンネルタンパク質

*現在14型に分類されている

† TPP1欠損により生じる常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症、またはより軽度のCLN2

世界的に最も多くみられる病型はCLN2とCLN3である¹⁵。

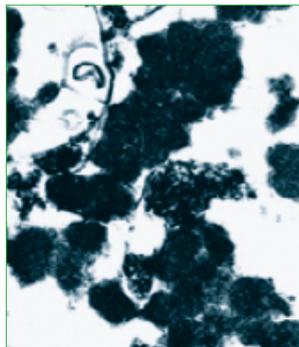
CLN2は、希な進行性の小児神経変性疾患である^{14,19}。

CLN2は、常染色体劣性遺伝形式のライソソーム蓄積症(LSD)で、CLNのなかでも最も多く認められるタイプであり、その発症頻度は200,000新生児に1人といわれている^{15,19}。古典的遅発乳児型は、その表現型は異なるものの、ヨーロッパで最も多く認められる¹⁷。古典的なものは、生後から発症までの精神運動発達に正常であることが多く、一般的には2~4歳でてんかん発作が生じる^{14,20}。てんかん発作を機に医療機関を受診するのが一般的ではあるが、多くの患者では言語発達の遅延が最初の症状として表れる^{21,22}。6歳に達する頃には、認知機能の低下、運動失調、失明に至る。その後は、若年期に死亡に至るまで、およそ半生において介助を必要とする。他のNCLとは異なり、CLN2では失明に至るのは後期である^{14,15,23}。非古典的な病型では、発症年齢、疾患進行の速さ、症状悪化の速さなどが異なる^{21,23}。

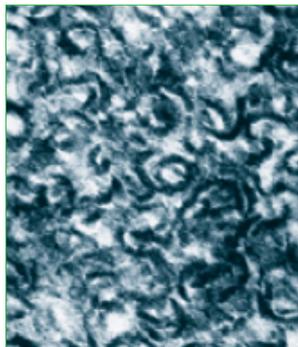
病態生理学

NCLにおける蓄積物質を以下に示す。電子顕微鏡検査で、曲線状のセロイドリポフスチン蓄積が認められる。

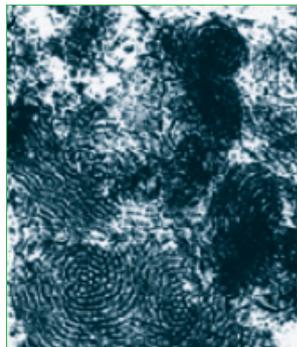
NCLにおけるセロイドリポフスチン蓄積



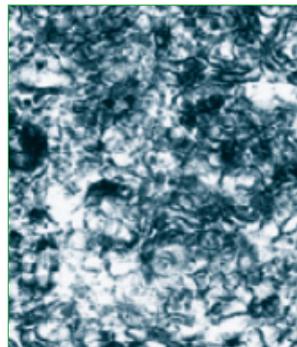
顆粒状



曲線状



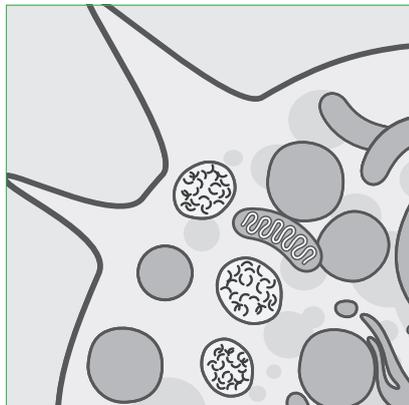
指紋状



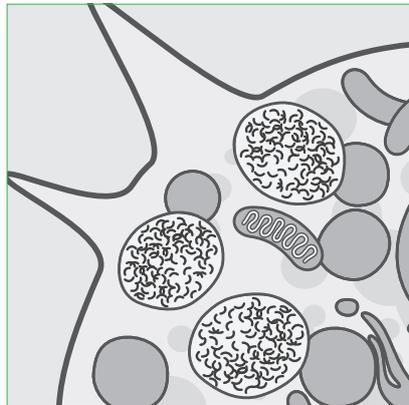
その他

ライソゾーム内の基質が継続的に蓄積されると、細胞が傷害されかつ重度の症状がみられるようになる^{14,16,17,24}。

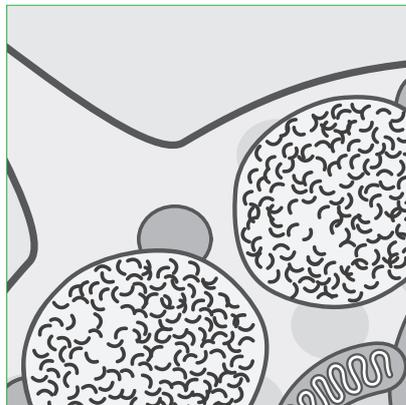
CLN2におけるセロイドリポフスチン蓄積



TPP1遺伝子変異により、ライソゾーム中の基質からN末端トリペプチドを切断するプロテアーゼであるTPP1の活性が欠損する^{14,17}。



TPP1の欠損または活性低下によりライソゾーム内で代謝されるべき基質が蓄積される^{17,24}。



時間の経過とともに、細胞の機能不全、細胞死、萎縮が生じる^{16,24}。

臨床症状

CLN2の症状は年齢を重ねるとともに複雑化、悪化の一途をたどる。また、患者自身のみならず、家族の生活の質(QOL)に与える影響は甚大である。最終的に、CLN2患者は認知機能の低下、運動失調、失明に至り、若年期に死亡に至る^{14,15}。
 急激な進行を伴うため、特に本剤が導入されCLN2に対する治療選択肢が広がった現在においては、早期診断がより重要である(早期診断の重要性については23頁を参照)。

CLN2の進行



CLN2の疾患経過とみられる症状^{14,15,17,20,23,24}

1~3歳	2~4歳	3~4歳	4~5歳	5~6歳	7~8歳	8~12歳
言語発達の遅延	非誘発発作の発症 熱性痙攣が生じることもある	運動失調、 認知障害の進行、 運動機能低下	難治性てんかん、 ミオクローヌス、 ジストニア、 視力低下	車椅子生活/ 寝たきり	失明	死亡

無治療の古典的遅発乳児型の疾患経過を示す。掲載写真は全て患者の家族の了承を得て掲載している。

医療機関を受診する主な原因にてんかん発作がある

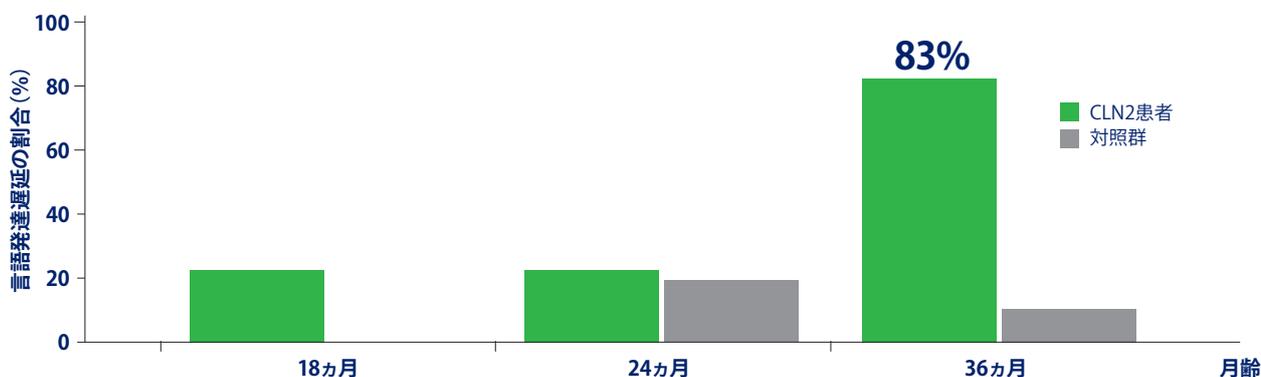
古典的な病型では2~4歳でてんかん発作が発症するが、それより年齢を重ねてから発症する患者も存在する¹。これらの多くは非誘発性のものであるが、初回発作が熱性痙攣であることもある²⁰。主にミオクローニー発作がみられるが、全般性強直間代や欠神発作、ミオクローヌス、脱力発作、間代発作、強直発作がみられることもある^{20,21,24}。

初期の徴候および症状

多くのCLN2患者では発症初期に言語発達遅延がみられる²²

NCL患者を登録した最大規模の多国籍症例レジストリであるDEM-CHILD registryに登録されたCLN2患者の疾患の特徴を定量的に評価した結果、CLN2患者の83%に言語発達遅延が認められた。

言語発達遅延が認められたCLN2患者の割合一年齢をマッチさせた対照群との比較(n=36)



言語発達遅延の定義:

- 生後18ヵ月以内に1単語も話せない
- 生後24ヵ月以内に2単語により構成される文章を話せない
- 生後36ヵ月以内に文章を話せない

CLN2について

てんかん発作が認められる小児患者の診察では、CLN2に特徴的な言語発達についての詳細情報を得る必要がある

言語発達遅延とてんかん発作はそれぞれがCLN2で多く認められ、てんかん発作が認められる前に言語発達遅延が生じていると、CLN2が疑われる。2～4歳の小児でこのような症状が認められる場合には、CLN2の検査を行うべきである^{21,25}。また、検査時の言語発達が正常の範囲内であったとしても、より若齢時の言語発達について保護者に問い合わせることが重要である。

CLN2患者に言語発達遅延が必ずしも認められるわけではない。初期症状としては、運動機能の低下や運動失調が現れる場合もある。たとえば、CLN2患者の40%では、運動機能の障害（運動失調性歩行、不器用／トリッピング、転倒しやすいなど）が認められる^{22,24}。

画像診断によりCLN2における早期の徴候を見つけることが可能である

疾患の進行に伴い大脳の萎縮がみられ、また進行する。MRI所見では、一般的に大脳皮質の灰白質の萎縮、脳脊髄液腔拡大、脳室周囲白質に高信号が認められる。

CLN2の評価尺度

CLN2臨床評価尺度は、以下のように評価する²⁶

- **運動機能**: 補助付きまたは補助なしでの歩行能力
- **言語能力**: 単語と文章の使用・構築能力

評価時点における患者の最良機能を観察し記録することが可能である。また、ベースラインでの評価の後には、進行および経時的な変化をモニタリングすることに役立つ。CLN2臨床評価尺度の評価方法については以下に示す。

CLN2臨床評価尺度^{23,26}

運動機能	言語能力
3 正常に歩行。すなわち際立った運動失調又は病的な転倒がない。	3 正常。すなわち明瞭かつ年齢相応の言語を話し、言語能力の低下はまだ認められない。
2 独歩は可能（介助なしに10歩以上歩ける）であるが、明らかに不安定な歩き方、頻回の転倒することがある。	2 明らかな異常を認める。すなわち理解しにくい単語がある。ただし、考え、要望、必要なものを短い文で伝えることはできる。本スコアは、これまでの獲得言語（それぞれの患者が最も獲得した到達点）からの低下を意味する。
1 介助なしには歩行できない又は四つ這いのみ。	1 ほとんど理解不能。すなわち理解できる言葉をほとんど発しない。
0 歩行又は四つ這いができない。	0 理解できる言葉及び発声がない。

参考²³:Steinfeld R et al. Am J Med Genet. 2002;112:347-354.

スコアが高いほど、機能が良好であることを示す

スコア合計点の最大値は6である

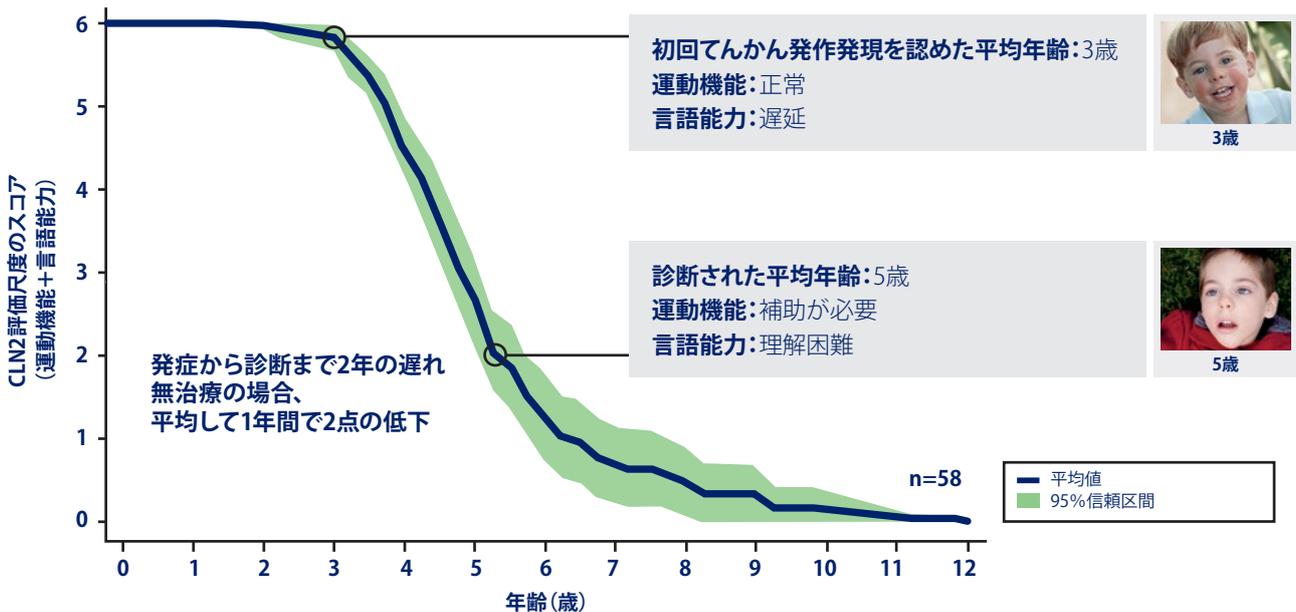
$$\text{3 (運動機能)} + \text{3 (言語能力)} = \text{6}$$

自然経過

CLN2は、運動機能と言語能力の低下、急激な進行を伴う疾患である²²。

DEM-CHILD registryに登録されたCLN2の古典的遅発乳児型を有する患者で、10年以上の観察された58例の自然経過を以下の図に示す^{22,27}。CLN2臨床評価尺度を用いて評価した結果、これらの患者において運動機能と言語能力の急激な低下が認められた²²。無治療の場合、CLN2臨床評価尺度は1年間で平均2点の低下がみられた²²。

CLN2の自然経過—運動機能と言語能力の低下²²



- NCL患者を登録した最大規模の多国籍症例レジストリであるDEM-CHILD registryから収集された10年以上の自然経過^{22,27}

無治療の古典的遅発乳児型を有するCLN2患者の経過を示す。写真は家族からの承諾を得て掲載している。

診断

早期診断はCLN2においてきわめて重要である^{21,25}。

初回発作発症からCLN2診断までの期間は平均2年とされ、その期間で機能喪失が劇的かつ急速に進行する^{21,22}。

小児CLN2患者では、CLN2診断のための検査が行われないままにてんかんと診断されることが多く、以下のような問題が生じる^{25,28}。

- 抗てんかん薬 (AED: Antiepileptic Drug) が投与され、その副作用によりCLN2の診断がより困難となる
- CLN2の検査実施が遅延する
- 確定診断のために重要なステップを踏むことができなくなる

小児CLN2患者とその家族は、以下について検討する必要がある

- 本剤による治療開始時期
- 適切な治療
- 遺伝性疾患の特徴と家族計画²¹

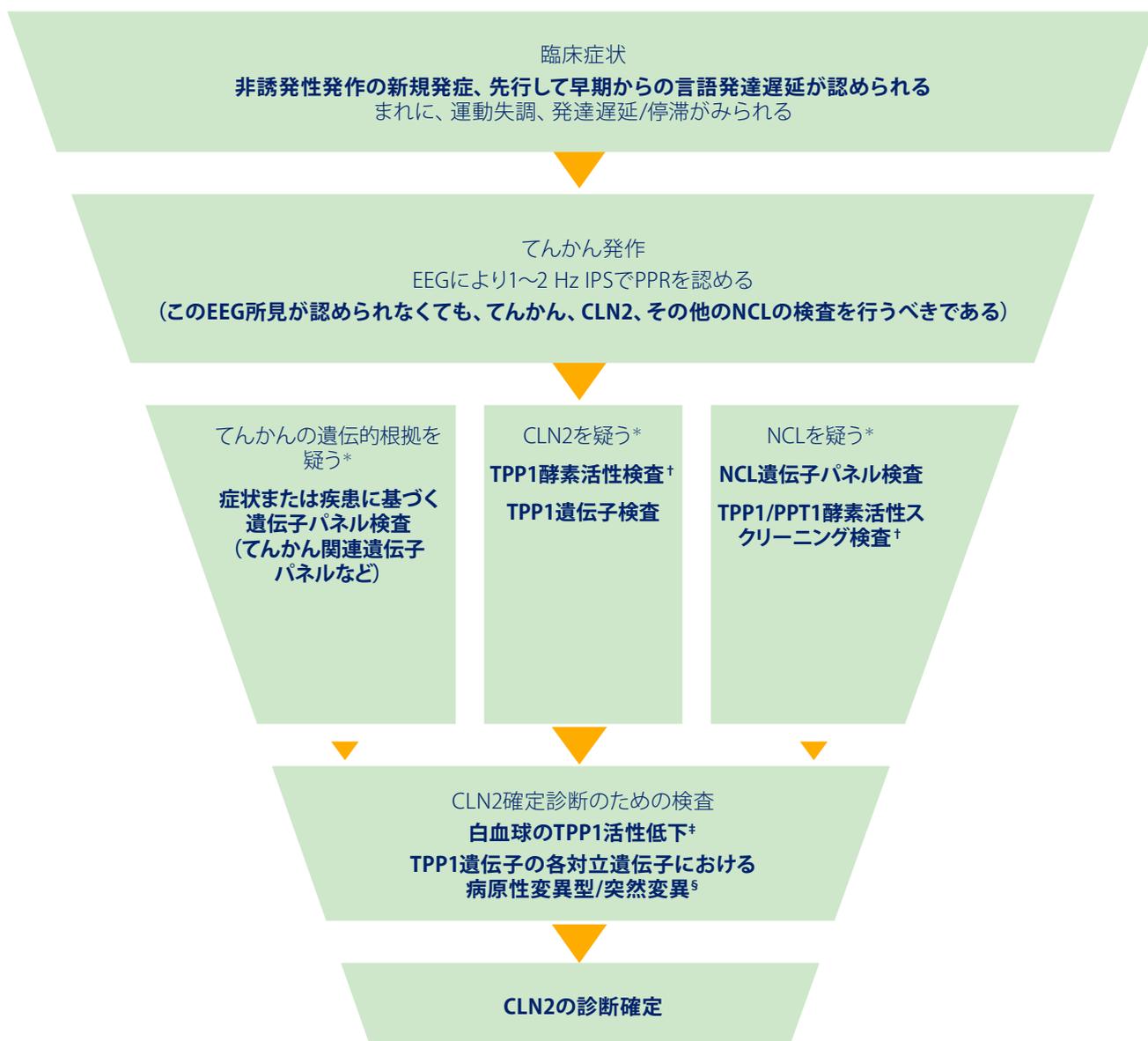
治療の選択肢が増えたことにより、早期診断がこれまで以上に重要である。

CLN2について

CLN2が疑われる患者の検査

CLN2診断アルゴリズムを提示する²⁵。てんかん発作が認められた際に、言語能力の遅延の有無を確認する。これらの症状が併発している場合にはCLN2が強く疑われ、迅速に検査を行うことが望ましい。

CLN2の臨床検査についてのアルゴリズム



参考²⁵: Fietz M et al. Mol Genet Metab. 2016;119:160-167.

* MRI検査、OCT/VEP/ERG/FA検査、電子顕微鏡検査などの追加検査が望ましい。

† Dry blood spotまたは唾液などのサンプルを用いたTPP1酵素活性検査を実施する。PPT1酵素活性検査を同時に行うことによりCLN1の診断も可能である。

‡ 他のサンプルを用いたTPP1酵素活性の検査も診断の一助となり得る。

§ 単一遺伝子配列決定、遺伝子パネル、または全エクソーム/ゲノムシーケンスを含む。

EEG: 脳波、IPS: 間歇的光刺激、PPR: 光突発反応、OCT: 光干渉断層撮影、VEP: 視覚誘発電位、ERG: 網膜電図、FA: 蛍光眼底造影、NCL: 神経セロイドリポフスチン症

CLN2疾患の確定診断には、酵素・遺伝子検査が必要である²⁵

臨床検査により、CLN2の確定診断が可能となる。最も重要な検査として、TPP1酵素活性検査と、TPP1遺伝子検査がある²⁵。

TPP1酵素活性検査・遺伝子検査の両方を実施することが困難な場合、以下の徴候に着目する²⁵：

- CLN2の臨床的徴候がみられる場合に、白血球または線維芽細胞におけるTPP1酵素活性の欠乏があるか
- TPP1遺伝子の各対立遺伝子に1つずつ、2つの病理性変異型が検出されるか

TPP1酵素活性検査

白血球	<ul style="list-style-type: none">• 推奨されるサンプルである• CLN2の臨床的徴候がみられる場合に診断できる
Dry blood spot (DBS)	<ul style="list-style-type: none">• 白血球におけるTPP1酵素活性の欠乏および/または遺伝子検査とともに診断できる• 検査は簡便でありサンプルは容易に郵送可能である
線維芽細胞 (皮膚生検)	<ul style="list-style-type: none">• CLN2の臨床的徴候がみられる場合に診断できる• あまり一般的なサンプルではない

サンプル採取手順や保管条件が適性でないと結果に影響を与える可能性があるため、TPP1酵素活性検査に用いるサンプルの採取および送付にあたっては、ガイドラインに従って行うことが重要である。

TPP1遺伝子検査

単一遺伝子シーケンシング	<ul style="list-style-type: none">• TPP1遺伝子変異を検出
遺伝子パネル	<ul style="list-style-type: none">• 症状特異的なパネル(てんかん、運動失調)、または疾患特異的なパネル(NCL、LSD)を用いる• CLN2特異的なパネルでなくても診断の一助となり得る
全エクソーム	<ul style="list-style-type: none">• 全エクソーム解析

遺伝子検査ではまれに、2つの原因遺伝子変異の存在が同定できない可能性がある。1つの病理性変異型のみが検出された場合、変異型が検出されなかった場合、不明な1つまたは複数の変異型が検出された場合、酵素検査による確定診断が必要である²⁵。

親の遺伝子検査により、変異型が同一アレルに存在するかどうかを同定できる可能性がある²⁵。

CLN2について

CLN2の進行と鑑別診断

以下のような初発痙攣発作／てんかん発作を有する小児ではCLN2が疑われる²⁵：

てんかん	<ul style="list-style-type: none">• 特にミオクロニー発作に関連するもの<ul style="list-style-type: none">– ミオクロニー発作 (Doose syndrome)– 良性ミオクロニー発作– 進行性ミオクロニー発作 (Dravet症候群、Lafora病、Unverricht-Lundborg病、赤色ぼろ線維を伴うミオクロニー発作など)• 他のてんかん (Lennox-Gastaut症候群など)、SCN1AやSCN2Aなどのチャネル病
ミオクロニー発作に関連するメタボリックシンドローム	<ul style="list-style-type: none">• ミオクロニー発作に関連する可能性があるメタボリックシンドローム (シアリドーシス、ガラクトシアリドーシスなど)

以下のような進行性神経変性を診断された小児ではCLN2疾患が疑われる²⁵：

認知障害を伴うてんかんに関連する灰白質病変	<ul style="list-style-type: none">• その他のNCL、特にCLN1、CLN5、CLN6、CLN7、CLN8、CLN14など遅発乳児型で発症する疾患• ガングリオシドーシス (Tay-Sachs病など)• ムコ多糖症 (III型)• ムコリピドーシス• Niemann-Pick病C型• ペルオキシソーム障害• ミトコンドリア病
運動機能に関連する白質異常およびMRI所見の異常	<ul style="list-style-type: none">• 白質ジストロフィー<ul style="list-style-type: none">– Krabbe病– 異染性白質ジストロフィー– 副腎白質ジストロフィー

その他の進行性の小児脳障害は除外されるべきである²³：

- 炎症および感染
- 腫瘍
- 水頭症
- 中毒症

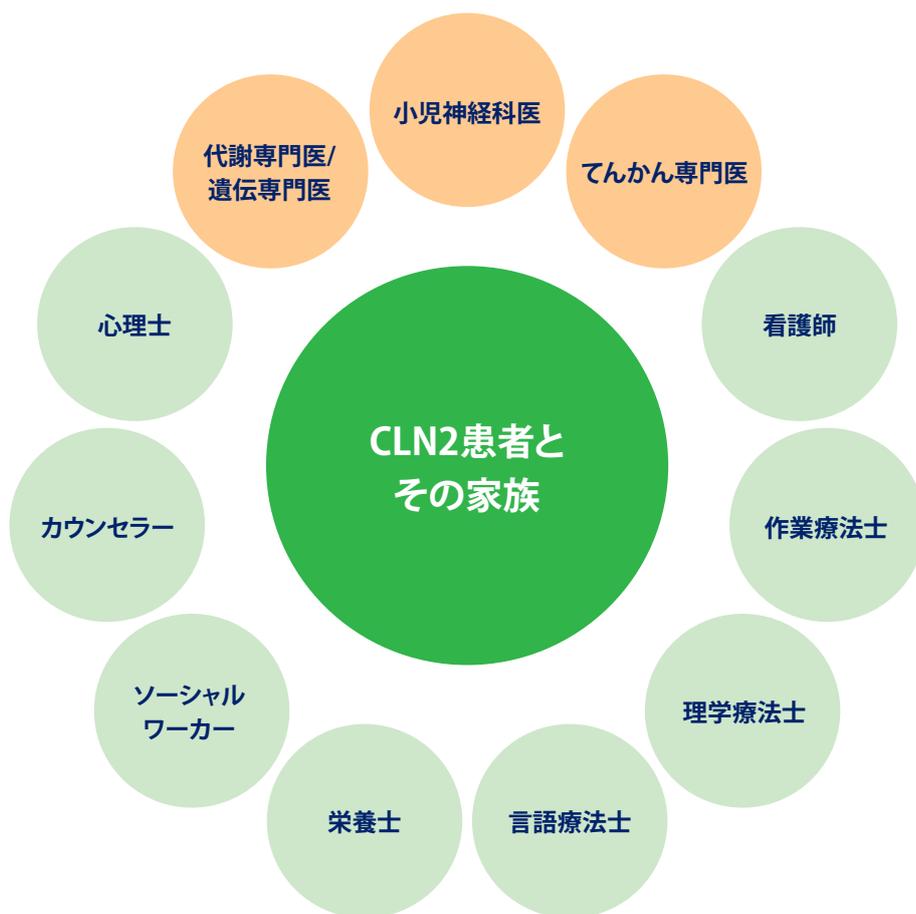
CLN2の治療

CLN2に対する疾患特異的な治療戦略

これまでにCLN2の治療ガイドラインは策定されておらず、また公表されているエビデンスも十分とは言い難い。当ガイダンスは、日常臨床をベースとし、CLN2についての広範囲な知識と経験を有する臨床医や患者の介護者の経験や意見に基づいたものである。

CLN2治療においては、他職種の専門家の連携により構築される集学的医療チームにより患者とその家族のQOLを良好に維持することが可能となる。一般的に、全体的な治療に携わる臨床医が医療チームを率いる²⁸。

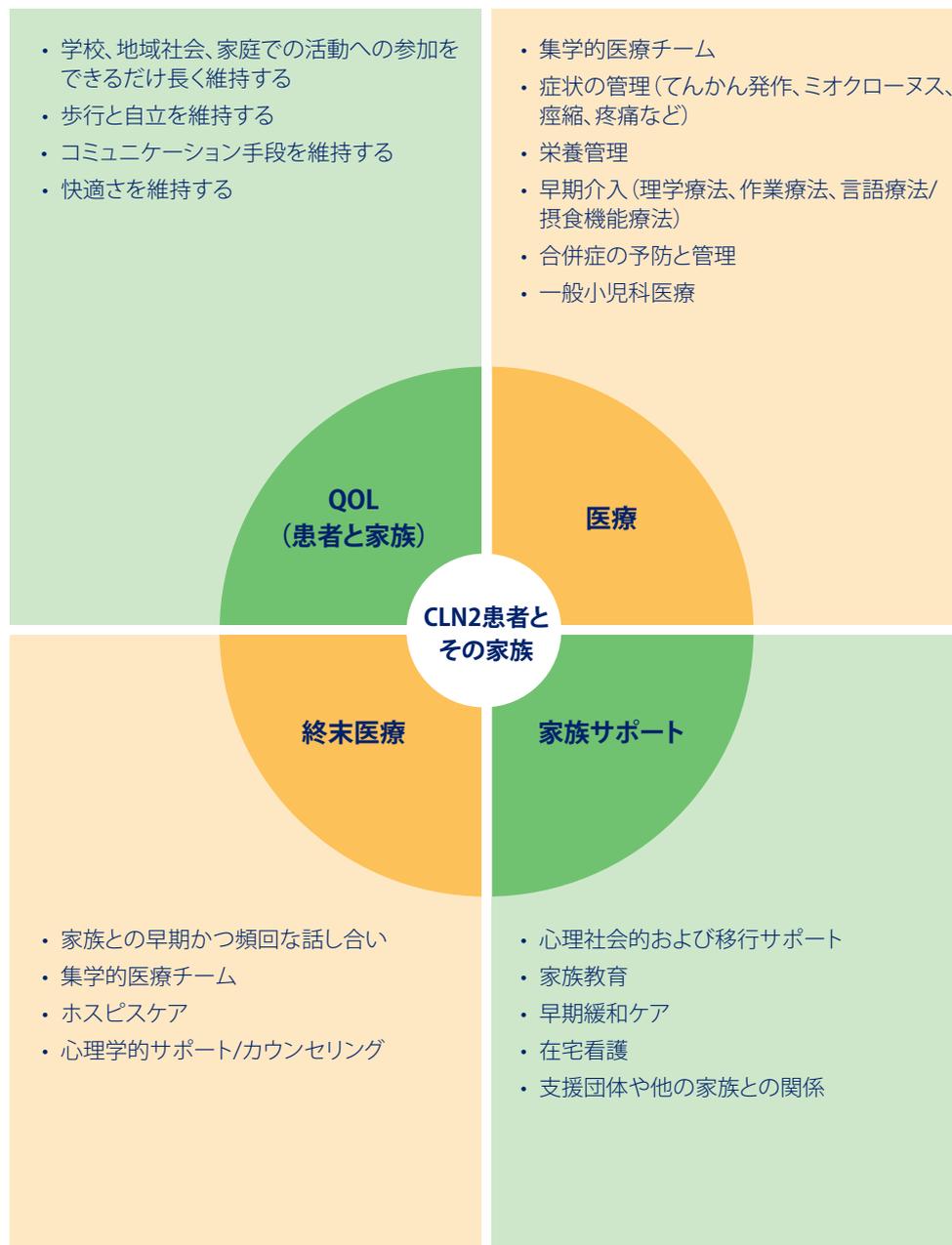
CLN2治療に携わる集学的医療チーム



CLN2の治療

診断後は、早急に包括的なケアを行うことが望まれる。また、患者とその家族にとって最大のベネフィットが得られるよう治療計画を立てる必要がある。以下にCLN2治療における枠組を提示する。

CLN2治療における枠組²⁸



参考²⁸: Williams RE et al. *Pediatr Neurol.* 2017;69:102-112.

CLN2の進行に応じて異なる治療目標

小児CLN2患者では、疾患の初期段階で症状がみられ、疾患の進行とともにその重症度が増していく。後期になると、重篤な症状とともに機能損失がみられるようになる。各病期におけるCLN2の治療目標は以下の表にまとめる²⁸。

- 初期：早期診断、集学的医療チームの組織化、および治療計画の策定
- 進行期：機能の維持
- 後期：QOL悪化防止、新規合併症の予防

継続的な評価と患者と家族の要望に基づき、治療計画の変更が必要である。

各病期におけるCLN2の治療目標²⁸

	初期	進行期	後期
診断	<ul style="list-style-type: none"> • 早期診断 • 新規痙攣発作+言語発達遅延/運動失調または運動発達遅延+/-EEGにより1~2Hz間歇的光刺激で光突発反応を認める+/-小脳萎縮、MRIにより脳室周囲白質で高信号を認める際にCLN2を疑う • 主な誤診：非特異的言語遅延、非特異的てんかん、ミオクロニー発作 	<ul style="list-style-type: none"> • 多くは5歳頃までに診断される（疾患が進行し、顕著な症状が現れるまで診断が困難であることが多い） 	<ul style="list-style-type: none"> • 末期であったとしても、診断の正確性と遺伝学的カウンセリングは重要である
目標	<ul style="list-style-type: none"> • 早期診断 • 集学的医療チームの組織 	<ul style="list-style-type: none"> • 機能の維持 	<ul style="list-style-type: none"> • QOL悪化防止
治療	<ul style="list-style-type: none"> • 症状の緩和 • 治療内容の定期的な再評価 • 一般小児ケア 	<ul style="list-style-type: none"> • 症状の緩和 • 継続的な評価と必要に応じて治療計画の見直し • 治療内容の再評価 • 一般小児ケア 	<ul style="list-style-type: none"> • 症状の緩和 • 二次合併症の予防 • 継続的な評価と必要に応じて治療計画の見直し • 治療内容の再評価 • 一般小児ケア
QOL	<ul style="list-style-type: none"> • 緩和ケア 	<ul style="list-style-type: none"> • 緩和ケア • 機動性と自立性の維持 • コミュニケーション手段の維持 • 登校や社会生活の維持 	<ul style="list-style-type: none"> • 緩和ケア • 快適さの維持 • 登校や社会生活を可能な限り維持
終末医療	<ul style="list-style-type: none"> • 家族とともに治療計画について議論する 	<ul style="list-style-type: none"> • 家族とともに治療計画について議論する 	<ul style="list-style-type: none"> • 快適さを最大限に維持 • 疼痛管理 • ホスピスケア
家族サポート	<ul style="list-style-type: none"> • 疾患についての教育 • 一等親血縁者における家族計画/遺伝カウンセリング • 心理社会的サポート(介護者、兄弟など) • 支援団体や他の支援サービス • 早期緩和ケアチームとの関わり 	<ul style="list-style-type: none"> • 心理社会的支援 - 親、兄弟およびその他の家族(祖父母) • レスパイトケア • 支援団体や他の支援サービス • 在宅看護 	<ul style="list-style-type: none"> • 心理社会的支援 • 支援団体や他の支援サービス • 在宅看護 • 死別にあたってのサポート

参考²⁸: Williams RE et al. *Pediatr Neurol.* 2017;69:102-112.

CLN2の治療

CLN2における病期別の包括的な治療アプローチを以下に示し、詳細については後述する。

CLN2の各病期における治療²⁸

	初期	進行期	後期
てんかん発作の管理	<ul style="list-style-type: none"> 薬物治療 	<ul style="list-style-type: none"> 薬物治療 ケトジェニックダイエット 	<ul style="list-style-type: none"> 薬物治療 ケトジェニックダイエット
運動障害の管理		<ul style="list-style-type: none"> 薬物治療 理学療法 装具 	<ul style="list-style-type: none"> 薬物治療 理学療法 装具
理学療法、作業療法、言語療法、摂食機能療法、およびホリスティックケア	<ul style="list-style-type: none"> 言語療法 理学療法、運動 	<ul style="list-style-type: none"> 機能と自立維持のための運動 装具 症状管理およびQOL向上を補助するためのホリスティックケア（音楽療法、ハイドロセラピー、乗馬療法など） 代替コミュニケーション手段 摂食機能療法 家庭や学校における環境改善 	<ul style="list-style-type: none"> 機能と自立維持のための運動 装具 症状管理およびQOL向上を補助するためのホリスティックケア 代替コミュニケーション手段 摂食機能療法 家庭や学校における環境改善
栄養、消化器系、分泌系の管理		<ul style="list-style-type: none"> 栄養状態の管理 食事および嚥下の評価 薬物治療／非薬物治療による分泌系の管理 誤嚥のモニタリング 便秘の管理 胃食道逆流の管理 	<ul style="list-style-type: none"> 栄養状態の管理 食事および嚥下の評価 経管栄養 薬物治療／非薬物治療による分泌系の管理 誤嚥のモニタリング 便秘の管理 胃食道逆流の管理
呼吸器系の管理	<ul style="list-style-type: none"> 予防接種 	<ul style="list-style-type: none"> 予防接種 	<ul style="list-style-type: none"> 予防接種 肺清浄化 薬物治療 酸素療法
睡眠の管理		<ul style="list-style-type: none"> 睡眠の評価 非薬物治療（就寝時間の設定、音楽、マッサージなど） 薬物治療 	<ul style="list-style-type: none"> 睡眠の評価 非薬物治療 薬物治療
疼痛の管理		<ul style="list-style-type: none"> 疼痛の評価（親や介護者からの評価を含む） 薬物治療 非薬物治療（ホリスティックケア、装具、体位変換など） 	<ul style="list-style-type: none"> 疼痛の評価（親や介護者からの評価を含む） 薬物治療 非薬物治療
眼科の管理	<ul style="list-style-type: none"> 眼科検査 	<ul style="list-style-type: none"> 眼科検診 光干渉断層撮影 網膜毒性を有する薬剤を避ける 	<ul style="list-style-type: none"> 眼科検診 光干渉断層撮影 網膜毒性を有する薬剤を避ける
社会的および教育的介入		<ul style="list-style-type: none"> 登校や社会生活を維持 コミュニケーション手段の維持 	<ul style="list-style-type: none"> 登校や社会生活を維持 コミュニケーション手段の維持
行動症状の管理		<ul style="list-style-type: none"> 行動症状の原因を取り除くための環境整備 心理士／精神科医によるコンサルテーション 薬物治療 	<ul style="list-style-type: none"> 行動症状の原因を取り除くための環境整備 心理士／精神科医によるコンサルテーション 薬物治療
一般小児ケア	<ul style="list-style-type: none"> ワクチン接種 歯科ケア 	<ul style="list-style-type: none"> ワクチン接種 歯科ケア 	<ul style="list-style-type: none"> ワクチン接種 歯科ケア
その他	<ul style="list-style-type: none"> 治療内容の再評価 	<ul style="list-style-type: none"> 治療内容の再評価 	<ul style="list-style-type: none"> 治療内容の再評価
一般カウンセリング	<ul style="list-style-type: none"> 発端者における酵素検査および遺伝子検査 家族および遺伝子検査における遺伝的リスク評価 	<ul style="list-style-type: none"> 他家族・親族における遺伝子検査／カウンセリング 	

参考²⁸: Williams RE et al. *Pediatr Neurol*. 2017;69:102-112.

てんかん発作の管理²⁸

CLN2におけるてんかんの管理では、副作用とのリスクベネフィットを考慮しつつ発作の頻度を減らしかつ重症度を緩和することが重要である。てんかん発作が患者の健康に与える影響を最小限にすることが目標であり、発作の発生を完全に抑制することは困難である。

以下に、てんかん発作の管理方法についてまとめる。

てんかん発作の管理方法²⁸

評価	<ul style="list-style-type: none">てんかん発作と非てんかん発作を鑑別する
薬物治療	<ul style="list-style-type: none">必要に応じて、最小限の抗てんかん薬を投与する(2~3剤を併用することが多い)CLN2に伴うてんかん発作に対しても一般的に使用される抗てんかん薬が用いられる。しかし、これらの抗てんかん薬の中には、ミオクロニー発作および非てんかん性ミオクローヌス、その他の症状を悪化させ得るものもあるため、注意が必要である。CLN2のてんかんは治療抵抗性となり得るため、その場合には多剤併用療法を用いる必要も出てくる。てんかん発作が継続してみられる場合、または新たな症状や急変がみられる場合には、治療内容の見直しが必要となる。また、抗てんかん薬の副作用を疾患の進行に伴う症状悪化と捉えないよう注意が必要である。
教育	<ul style="list-style-type: none">転倒時の安全や怪我のリスクを最小限にするために家族教育を行う。治療の目的は、完全にてんかん発作が起こらなくなるというよりも、むしろ生命を脅かすような発作を予防しつつQOLを維持することである。
食事	<ul style="list-style-type: none">治療抵抗性のてんかん発作に対して、ケトジェニックダイエットを考慮する。

運動障害の管理²⁸

CLN2では、重度のミオクローヌス(てんかん性および非てんかん性)、ジストニア、痙攣を特徴とする運動障害がみられる。これらはいずれもCLN2で最も高頻度で認められる運動障害で、その管理は困難である。さらに、舞蹈病、振戦、およびアテトーゼのような症状がみられることもある。

治療の目標は、これらの発症の頻度と重篤度を軽減することである。可動域、姿勢、および機能を維持し、疼痛の管理、QOLの維持が重要である。以下に運動障害のタイプ別の管理方法をまとめる。

運動障害の管理方法²⁸

ミオクローヌス	<ul style="list-style-type: none">抗てんかん薬を用いる。非薬物治療として、理学療法などにより代謝や体温調節などの身体機能に好影響を与え、睡眠改善や運動静止の一助となり得る。<ul style="list-style-type: none">近位関節への圧力を加えることで、患側を楽にすることが期待できる。ウエイトブランケットなどを用いることで、緩和可能である。
ジストニア	<ul style="list-style-type: none">座位や食事時の姿勢を保つための要領を学ぶ。装具等により胴体を安定に保つ。首サポートのある枕や椅子を使用する。関節サポーターの使用により筋肉の緊張を緩和し体の知覚を改善可能である。ジストニア発症時には、疼痛、便秘、抗てんかん薬の副作用など、原因となり得る因子について検討する。
痙攣	<ul style="list-style-type: none">運動やストレッチにより主要関節の可動域の維持が期待できる。<ul style="list-style-type: none">手のひらや足のうらへの指圧や静的ストレッチを含む痙攣発作を増強し得る関節への体重移動は避ける使用器具の耐久性を評価する。

睡眠の管理²⁸

規則的な就寝時間、日常生活や就労環境の改善、音楽やマッサージなどの導入によって、睡眠の改善を図る。睡眠導入剤の使用も考慮できる。

疼痛の管理²⁸

疼痛と他の症状（倦怠感、不安、恐怖、孤独など）を区別することが重要である。疼痛の評価には様々な評価ツールを用いることができるが、CLN2に特異的なものはない。また疼痛の評価には家族からの意見を聞くことも有用である。CLN2の疼痛の管理において、薬物治療と非薬物治療（温熱療法、装具、理学療法など）を用いることができる。

栄養および消化器系の管理²⁸

- 摂食、嚥下障害、呼吸器／消化器系の合併症を管理する。栄養バランスの取れた食事を摂取し、誤嚥や便秘を予防しつつ、分泌物、逆流、嚥下困難を管理することは、CLN2患者における栄養管理に不可欠である。
- 適切な成長をモニターするために、定期的に体重と栄養状態を評価する。
 - － サプリメントとしてビタミンとミネラルの摂取が有用である。
- 食事中に摂食と嚥下について評価する。
 - － 誤嚥の予防のために、食事の一貫性、食事中における姿勢、唾液分泌、嚥下障害について親へのアドバイスをを行う。
 - － 分泌物の管理に薬物治療や非薬物治療を用いる。
 - － 誤嚥、心肺機能不全、敗血症に起因する肺炎は、小児CLN2患者における一般的な死因である。したがって積極的な管理と誤嚥予防が重要である。
 - － 理学療法による姿勢改善とともに、言語療法や摂食機能療法も有益である。
- 代替栄養補給方法（経管栄養など）とその開始の時期については、家族の意見や患者の希望を考慮する。
 - － 経管栄養は、体重減少が生じたり誤嚥のリスクが高い場合、嚥下困難、摂食困難、家族による食事の援助が困難である場合に、最も用いられる手段である。
 - － 経鼻胃管または胃瘻チューブを用いた栄養補給を開始するタイミングを検討することは重要である。
 - ・ この問題に対して介護担当者が難色を示す可能性を考慮しながら、慎重に協議をすすめる。
 - ・ 家族は、代替栄養補給方法の導入を決断するにあたり、臨床医や栄養士に相談できる。
- 便秘や胃食道逆流などの消化管症状を管理するためのガイダンスを提供する。
 - － 便秘は、ジストニアが生じる原因となり得る消化器症状である。食物繊維や水分の摂取、下剤や座薬の使用など、さまざまな対処法がある。
 - － 胃食道逆流症は、プロトンポンプ阻害薬や胃底部造瘻術などで対処することができる。

言語療法および理学療法²⁸

小児CLN2患者に対し、嚥下や摂食、コミュニケーションスキルを評価し、診断直後から定期的に言語療法や口腔筋機能療法を行うべきである。また、学習が可能な段階のうちに、記号やジェスチャーなどの代替コミュニケーション手段を学習することで、発語ができなくなった後でもコミュニケーションをとることが可能である。

理学療法や作業療法により、患者の機能の維持、自立可能な状態の保持が期待できる。マッサージは、筋緊張を軽減し、疼痛の軽減に役立つ。理学療法は、週に2〜3回受けることが推奨される。

CLN2に特化した理学療法の目標を以下に示す。

- 日常生活の維持
 - 快適さの向上
 - 自立性と機能の維持
- 装具の使用
 - 歩行や運動制御の向上
 - 姿勢の保持
 - 疼痛緩和
 - 食物摂食の補助
- 二次合併症のリスク軽減

著しい機能の低下を伴うため、早期の段階で装具の使用や治療方法について検討することが重要である。

小児神経変性疾患に対する代替療法に以下がある¹¹：

- ハイドロセラピー
- 乗馬療法
- 音楽療法

これらは不安、疼痛、退屈の軽減に役立つ。また、社会的な交流を促し、楽しむ機会にもなり得る。

呼吸器系の管理²⁸

ワクチン接種により予防可能な呼吸器疾患については、CLN2患者とその家族に対して予防接種を行うことで呼吸器疾患の予防に役立つ。また定期的に肺清浄化を行う上で、粘液溶解薬、高頻度胸壁振動、咳介助デバイス (Mechanical Insufflator-Exsufflator) は有用性が高い。場合によっては、気管支拡張薬や酸素療法も有用である。

眼科の管理²⁸

CLN2に起因する視力喪失を回復する治療法はない。光干渉断層撮影 (OCT) を用いて網膜変性の評価やモニタリングできる。網膜毒性を有する薬剤などの使用を避ける。

偏光サングラスや抗酸化剤などの使用は、網膜変性のリスク軽減に役立つものではない。

CLN2の治療

教育、社会的および家族サポート²⁸

CLN2患者とその家族のQOL向上のために、CLN2疾患特異的なアプローチを用いる。学校へ定期的に通うことにより日常生活のリズムや社会活動への参加を維持することができる。教育や社会活動に関連する治療戦略について以下にまとめる。

教育的および社会的介入

学校・家庭環境	<ul style="list-style-type: none">学校・家庭環境を認知障害や行動症状に適応した環境に整備する<ul style="list-style-type: none">– 刺激性の食品を避け、一貫した就寝前のルーチンを確立する。場合によって、睡眠導入剤を使用する。
行動療法	<ul style="list-style-type: none">行動療法を用いることは、小児CLN2患者とその家族にとって有用である。
コミュニケーション支援	<ul style="list-style-type: none">コミュニケーションの支援は早期に開始する。発語の評価を頻繁に行う。

家族のサポートは、CLN2治療において非常に重要である。集学的医療チームと家族間による良好な連携は、CLN2患者の継続的なケアのために重要である。したがって、困難な時期においても、家族が必要なサポートを受けられるようにする必要がある。また、CLN2患者・家族会などのコミュニティー活動への参加も推奨される。以下にどのような家族サポートがあるか紹介する。

家族サポートの種類

疾患教育	<ul style="list-style-type: none">運動機能の低下がみられるため、症状管理、疾患の進行、装具の必要性など、治療目標を設定する。
心理士／カウンセラー	<ul style="list-style-type: none">家族が疾患進行に伴う諸問題の解決や機能喪失への対応ができるようサポートする。
ソーシャルワーカー	<ul style="list-style-type: none">兄弟姉妹や祖父母への支援を提供し、両親には子供のための最良の支援者であることを伝え、各種支援の調整を行う。
遺伝子カウンセラー	<ul style="list-style-type: none">遺伝性疾患への理解を促し、家族計画、遺伝子検査などを提供する。<ul style="list-style-type: none">– 一部の地域では、CLN2と診断された家族において出生前検査が利用可能である。
支援団体	<ul style="list-style-type: none">患者と家族における、良好な関係構築、支援、および教育の基盤構築を行う。

有効成分に関する理化学的知見・製剤学的事項

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。

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

<本剤>

試験	保存条件	保存容器	保存期間	試験結果
長期保存試験	-20℃±5℃	充填量5mL/10mLのタイプI ホウケイ酸ガラスバイアル、フルオロポリマー被覆ブチルストッパー	24ヵ月	24ヵ月まで安定
加速試験	5℃±3℃	同上	6ヵ月	6ヵ月でやや不安定

測定項目：性状、不溶性微粒子 (長期保存試験のみ)、比活性、糖鎖構造解析、タンパク質含量、類縁物質、凝集体、分解物、無菌、pH、浸透圧

<フラッシュ溶液>

試験	保存条件	保存容器	保存期間	試験結果
長期保存試験	-20℃±5℃	充填量5mL/10mLのタイプI ホウケイ酸ガラスバイアル、フルオロポリマー被覆ブチルストッパー	24ヵ月	24ヵ月まで安定
加速試験	5℃±3℃	同上	6ヵ月	6ヵ月まで安定

測定項目：性状、不溶性微粒子 (長期保存試験のみ)、無菌 (長期保存試験のみ)、pH、浸透圧

取扱い上の注意・包装・関連情報

取扱い上の注意

規制区分：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

貯 法：-20℃以下で保存

有効期間：2年

包装

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

関連情報

承認番号：30100AMX00236000

承認年月：2019年9月

国際誕生年月：2017年4月

薬価基準収載年月：2019年11月

販売開始年月：2020年1月

再審査期間：10年(2029年9月満了)

承認条件：

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 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じること。

主要文献・製造販売業者の氏名又は名称及び住所

主要文献

1. 承認時評価資料(190-201試験)
2. 承認時評価資料(190-202試験)
3. 社内資料(190-201/202試験と190-901試験の比較)
4. 承認時評価資料(190-901試験)
5. 承認時評価資料(0190-09-071試験)
6. Golabek AA, et al. Glycosaminoglycans modulate activation, activity, and stability of tripeptidyl-peptidase I in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* 2005; 280: 7550-7561.
7. Sleat DE, et al. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Science.* 1997; 277: 1802-1805.
8. Wlodawer A, et al. A model of tripeptidyl-peptidase I (CLN2), a ubiquitous and highly conserved member of the sedolisin family of serine-carboxyl peptidases. *BMC Struct Biol.* 2003; 3: article 8.
9. 承認時評価資料(0190-09-066試験)
10. 承認時評価資料(0190-10-077試験)
11. 承認時評価資料(0190-12-009試験)
12. 承認時評価資料(190-12-027試験)
13. 承認時評価資料(190-011-046試験)
14. Schulz A et al. NCL diseases-clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832: 1801-1806.
15. Mole SE, Williams RE. Neuronal ceroid-lipofuscinoses. 2001 Oct 10 [Updated 2013 Aug 1]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al., eds. *GeneReviews*®.
16. Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: from past to present. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1762: 850-856.
17. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics.* 2005; 6: 107-126.
18. Mole SE, Cotman SL. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852: 2237-2241.
19. Claussen M et al. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. *Am J Med Genet.* 1992; 42: 536-538.
20. Perez-Poyato MS et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. *J Child Neurol.* 2013; 28: 470-478.
21. Schulz A et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis-2 (CLN2) disorder, a type of Batten disease caused by TPP1 enzyme deficiency: current knowledge of the natural history from international experts. Poster presented at the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium, 1-4 September 2015, Lyon, France. P-562.
22. Nickel M S et al. Natural history of CLN2 disease: quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression. Poster presented at the 12th Annual WORLDSymposium 2016, 29 February-4 March 2016, San Diego, CA, USA. LB-20.
23. Steinfeld R et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet.* 2002; 112: 347-354.
24. Chang M et al. CLN2. In: Mole S, Williams R, and Goebel HH, eds. *The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten Disease)*. 2nd ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2011: 80-109.
25. Fietz M et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016; 119: 160-167.
26. BRINEURA® Summary of Product Characteristics 2017.
27. DEM-CHILD: A treatment oriented research project of NCL disorders as a major cause of dementia in childhood. (<http://www.dem-child.eu/index.php/background-16.html>) Accessed June 2019.
28. Williams RE et al. Management strategies for CLN2 disease. *Pediatr Neurol.* 2017; 69: 102-112.

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

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
〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号 JR新宿ミライナタワー
TEL: 03-4578-0638
<https://www.bmrn.co.jp/>

製造販売業者

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号

製造業者

BioMarin International Limited, Ireland

BIO MARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号
JR新宿ミライナタワー

2022年7月作成
BN-001B
APAC-BRIN-00052