

全球首个批准用于治疗 CLN2 疾病的重组人三肽基肽酶 1 蛋白药物概述

张慧敏(恩泽医疗中心集团恩泽医院药剂科, 浙江 台州 318050)

摘要: 迟发性小儿 2 型神经元蜡样脂褐质沉积症(late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2)是一类由三肽基肽酶 I (tripeptidyl peptidase-1, TPP1)缺乏所致的小儿神经退行性疾病, 该病是致死性疾病。BioMarin 制药公司研发的药物 cerliponase alfa(商品名: Brineura)为全球首个批准用于治疗此疾病的 TPP1 蛋白替代类药物, 具有里程碑意义。本文通过挖掘相关药学信息、专利现状、市场情况、药理毒理、临床安全性、有效性等方面数据, 对 cerliponase alfa 进行全面剖析总结, 为进一步了解该药物提供信息, 并为相关罕见病的研究和治疗提供参考。

关键词: 2 型神经元蜡样脂褐质沉积症; 三肽基肽酶 1; cerliponase alfa

中图分类号: R961 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2018)07-1077-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.07.029

引用本文: 张慧敏. 全球首个批准用于治疗 CLN2 疾病的重组人三肽基肽酶 1 蛋白药物概述[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1077-1081.

First Global Approved Drug-recombinant Human Tripeptidyl Peptidase-1 (TPP1) for the Treatment of CLN2 Disease

ZHANG Huimin(Department of Pharmacy, Enze Hospital, Zhejiang Enze Medical Center, Taizhou 318050, China)

ABSTRACT: Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2), a paediatric neurodegenerative disease caused by a deficiency in TPP1 is characterised by progressive impairment of motor function, language deficiencies, seizures, ataxia, blindness and early death. Cerliponase alfa (Brineura) is the first global approved drug-recombinant human tripeptidyl peptidase-1 (TPP1) for treating CLN2, and it is a recombinant human tripeptidyl peptidase-1 (TPP1) being developed by BioMarin Pharmaceutical Inc. This article summarizes the milestones in the development of cerliponase alfa from the aspects of chemistry, patent status, market sale value, mechanism, pharmacokinetics, and the effect and safety data obtained from clinical trials. Then the important information of cerliponase alfa will be provided for domestic researcher to further understand the drug, and may provide some help for the research and treatment of relevant rare disease.

KEY WORDS: CLN2; TPP1; cerliponase alfa

神经元蜡样脂褐质沉积病(neuronal ceroid lipofuscinosis, NCL)是一组进行性加重的神经系统退行性疾病, 通常为常染色体隐性遗传, 根据发病年龄、病理特点、致病基因等可分为 10 个亚型^[1], CLN2 为其中一个亚型, 又称三肽基肽酶 I (tripeptidyl peptidase-1, TPP1)缺乏症, 是一种极其罕见的遗传性疾病, 该病主要影响中枢神经系统。该病病因为 CLN2 基因突变, 突变位点为 11p15。CLN2 基因产物为 TPP1, 基因突变后引起机体 TPP1 缺乏。TPP1 为溶酶体丝氨酸蛋白酶, 参与机体内溶酶体 ATP 酶亚基 C 的降解, TPP1 缺乏导致由溶酶体处理的物质在细胞内堆积造成细胞死亡, 从而导致患儿语言功能发育迟缓、癫痫反复发作、运动性共济失调, 出现肌阵挛、失明乃至最终死亡^[2]。此病在美国发病率大约为十万分之二^[3], 目前国内尚未有相关流行病学资料, 文

献报道也较少, 并缺乏相应治疗药物。BioMarin 制药公司研制开发的药物 cerliponase alfa, 其活性成分为重组人三肽基肽酶 1 蛋白(recombinant human tripeptidyl peptidase-1, rhTPP1), 2017 年 4 月 27 日由美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 3 岁及以上患儿迟发性 CLN2, 以减缓患儿运动功能丧失^[4], 欧洲药物管理局(European Medicines Agency, EMA)批准该药用于所有年龄段患儿^[5]。

1 药学信息^[6]

1.1 rhTPP1 氨基酸结构序列及药效关系

rhTPP1 由 544 个氨基酸构成, 分子量约为 59.31 kDa, 结构见图 1。该酶在溶酶体内自我加工, 剪除前 176 个氨基酸组成的肽段后被激活为 hTPP1 酶。酶的活性部位包括 N-糖基化位点、半胱氨酸残基以及形成催化三联体的氨基酸。

作者简介: 张慧敏, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 15105864880

E-mail: fwz0805@163.com

rhTPP1 由中国仓鼠卵巢细胞(CHO 细胞)以单体形式分泌, 具有 5 个公认的 *N*-糖基化位点, 可以被高甘露糖、磷酸化高甘露糖以及其他复杂结构的糖基修饰。rhTPP1 通过独立的阳离子-6 磷酸甘露糖受体、CI-MPR 或 M6P/IGF2 受体转运至溶酶体, 在溶酶体内, 酶原转化为活性蛋白酶。rhTPP1 的生物学活性可通过测定酶活性及细胞摄取率或测定蛋白糖基化水平评价。

```

1  SYSPEPDQRR TLPPGWSVLG RADPEEELS TFALRQQNVE RLSELVQAVS
51  DPSSPQYGKY LTLENVADLV RPSPLTLHTV QKWLLAAGA K@H$VTTQDE
101 LT@WLSIRQA ELLLPGAEFH HYVGGPIETH VVRSPHYQL PQALAPHVDE
151 VVGLHRFPPT SSLRQRPEPQ VTGTVGLHLG VTPSVIRKRY NLTSQDVGSG
201 TSNNSQA@AQ FLEQYFHDSD LAQFMRLFGG NFAHQASVAR VVGGQGRGRA
251 GI@ASLDVQY LMSAGANIST WVYSSPGRHE GQEPFLQWLM LLSNESALPH
301 VHTVSYGDDE DSLSSAYIQR VNTELMKAAA RGLTLLFASG DSGAG@WSVS
351 GRHEFRPTFP ASSPVYTVG GTSFQEPFLI TNEIVDYISG GGFSNVFPPR
401 SYQEEAVTKF LSSSHPHPPS SYFNASGRAY PDVAALSDGY WVVS@RVPIP
451 WVSGT@A@TP VFGGILSLI@ EHRILSCRPP @GFLNPRLYQ QHGAGLFDVT
501 RG@HES@LDE EVECQGF@SG PGWDPVTGWG TPNFPALLKT @LNP
  
```

图 1 rhTPP1 完整氨基酸序列

N-糖基化位点以下划线()标示, 半胱氨酸残基以圆圈(O)标示, 形成催化三联体的氨基酸以方框(□)标示。

Fig. 1 rhTPP1 amino acid sequence

The *N*-glycosylation site is marked with underline(), the cysteine residues are marked with circle(O), and the amino acids that is composed Catalytic triad are marked with square frame (□).

1.2 处方组成

FDA 批准上市的 cerliponase alfa 产品剂型为注射剂(无菌液体制剂), 其外观澄清、无色或淡黄色, rhTPP1 蛋白含量为 150 mg, 浓度为 30 mg·mL⁻¹, 存储温度为-15 °C~-25 °C, 处方组分以及各组分功能见表 1^[7]。

表 1 Cerliponase alfa 处方组成

Tab. 1 Composition of the drug product of cerliponase alfa

组成	浓度/ mg·mL ⁻¹	组分功能	标准依据
rhTPP1	30	活性成分	NA
七水磷酸氢二钠	0.11	缓冲剂	USP
一水磷酸二氢钠	0.08	缓冲剂	USP
氯化钠	8.77	等渗剂	USP、Ph、EP、JP
氯化钾	0.22	维持脑脊液关键电解质平衡	USP、Ph、EP、JP
六水氯化镁	0.16	维持脑脊液关键电解质平衡	USP、Ph、EP
二水氯化钙	0.21	维持脑脊液关键电解质平衡	USP、Ph、EP、JP
注射用水	NA	稀释剂	USP、Ph、EP、JP

使用方法: 说明书推荐给药剂量为每 2 周给药 1 次, 每次 300 mg, 通过脑室内注射装置滴注至脑脊液。每注射 10 mL(30 mg·mL⁻¹)的 cerliponase alfa 需滴注 2 mL 电解质^[4-5], EMA 建议 2 周岁及以下患儿使用时, 推荐使用更低剂量^[5]。完整的药品包装还包括一瓶独立的 2 mL 冲洗液, 为澄清、无色灭菌水溶液, 成分除不含活性成分外, 其余同药品的成分一致。1 瓶冲洗液和 2 瓶药品组成一个注射单位。使用前待药品溶解后, 再将 2 瓶药液混合使之成为 10 mL、300 mg 剂量的药液, 侧脑室内滴注给药, 滴注速度为 2.5 mL·h⁻¹。药物滴注结束后再注射 2 mL 的冲洗液冲洗注射装置, 确保药物全部注射完毕。

2 全球专利情况分析

共检索到 2 份主要相关专利, 专利号分别为 US2013273018A1 和 US20160324942A1^[3,7]。专利 US2013273018A1 为发明专利, 最初申请人为新泽西口腔医科大学, 专利首次公开日期为 2001 年 11 月, 专利到期为 2021 年 5 月, 该专利申请保护 rhTPP1 酶替代疗法的适应症, 后授权给 BioMarin 制药公司开发相关药物。专利 US20160324942A1 则由 BioMarin 制药公司申请, 首次公开日期为 2016 年 11 月, 保护 cerliponase alfa 药品处方。

3 临床前研究^[8]

CLN2 病是由于 hTPP1 缺乏引起的一种神经退行性疾病, 主要影响中枢神经系统, 症状主要表现为运动功能逐渐下降、语言智力发育迟缓、癫痫反复发作等。通过侧脑室内注射 cerliponase alfa 后, 在中枢神经系统内药物进入靶细胞, 通过非依赖性 6-磷酸甘露糖受体阳离子转运至溶酶体, 然后在溶酶体内被剪切后激活^[2]。

临床前毒理研究包括采用人体成纤维细胞、CLN2 基因敲除小鼠、正常犬和猴子以及 CLN2 基因敲除腊肠幼犬进行体内药效、药理、药代(PK)、吸收、分布以及毒理评价。未进行单独的安全药理研究, 仅通过脑脊液注射方式评价了药物对恒河猴心血管功能的影响。

PK 和组织分布研究表明, 鞘内或脑室内注射给药后, cerliponase alfa 广泛分布至浅表及深部脑组织, 浅表脑组织的药物浓度通常要大于大脑深部组织, 神经组织的平均药物半衰期为 2 周, 脑脊液中药物的暴露量(C_{max} 和 AUC)随着药物剂量的增加而增加; 同时研究还表明, 单次给药后,

血浆中药物浓度为脑脊液中药物浓度的千分之一至百分之一。

CLN2 基因敲除小鼠腰椎鞘内注射 cerliponase alfa 后, 大脑及肝脏溶酶体储积物即线粒体合酶亚单位 C(SCMAS)下降, 同时小鼠的运动功能得到改善, 生存期延长。

通过脑室内注射(ICV)、腰部鞘内注射(IT-L)或枕大池鞘内注射(IT-C)等方式给予 CLN2 基因敲除犬剂量范围为每次 4~48 mg、给药持续时间为 13~44 周 cerliponase alfa 药物后, 观察到实验组动物存活期延长, 发病时间推迟并且病情进展减缓, 认知功能以及大脑形态得到改善, 大脑不同区域的溶酶体储积物 SCMAS 减少, 小脑和丘脑 SCMAS 水平下降, 但多发性视网膜脱离以及视锥内视网膜功能进行性减退并没有改善。

4 项采用 CLN2 基因敲除犬开展的毒理研究表明, 给药剂量范围为每次 2~48 mg, 动物因不能耐受初始高剂量(32 mg 或 48 mg)而发生过敏反应, 组织病理结果发现给药组和对照组均会发生 ICV 导管相关的炎症反应。16 mg 及更高剂量组的过敏反应表现为面部肿胀、充血、荨麻疹、呕吐、腹泻、低血压、心动过速、心律失常、震颤和癫痫发作, 并在给药组动物血浆和脑脊液中检测到药物抗体。

表 2 患儿脑室内注射每 2 周 300 mg Cerliponase Alfa 药动学参数

Tab. 2 Pharmacokinetic parameters of Cerliponase Alfa in pediatric patients following intraventricular infusion 300 mg every two weeks

项目	参数	均值[最小值, 最大值]		
		第 1 天	第 5 周	第 13 周
脑脊液	N	13	14	13
	T_{max}/h	4.5[4.3, 5.8]	4.3[3.8, 4.5]	4.3[4.0, 4.5]
	$C_{max}/\mu g \cdot mL^{-1}$	1 260[359, 4 380]	1 630[376, 4670]	1 390[1 110, 2 340]
	$AUC_{0-t}/\mu g \cdot h \cdot mL^{-1}$	9 290[3 660, 19 000]	12 400[4 620, 2 6200]	10 500[7 000, 18 200]
	Vss/L	245[78.4, 909]	196[85.4, 665]	186[131, 257]
	$CL/L \cdot h^{-1}$	32.3[15.8, 81.9]	24.2[11.4, 64.9]	28.7[16.5, 42.9]
	$t_{1/2}/h$	6.2[5.5, 16.3]	7.4[3.3, 9.5]	7.7[5.1, 9.4]
血浆#	N	12	12	9
	T_{max}/h	12.0[4.3, 24.5]	12.0[7.5, 24.2]	12.3[4.3, 75.9]
	$C_{max}/\mu g \cdot mL^{-1}$	1.3[0.2, 3.9]	1.9[0.2, 4.3]	1.0[0.03, 2.6]
	$AUC_{0-t}/\mu g \cdot h \cdot mL^{-1}$	16.2[1.1, 69.9]	40.1[11.1, 78.9]	4.5[4.3, 5.8]
脑脊液/血浆药物比值	N	11	12	9
	C_{max}	1 200[305, 4 530]	809[202, 9 370]	1 320[541, 51 200]
	AUC_{0-t}	393[115, 1 910]	340[126, 1 780]	1 330[167, 38 900]

注: 因血浆数据不足, 因此未计算评估 Vss, CL 和 $t_{1/2}$

Note: Due to insufficient plasma data, Vss, CL and $t_{1/2}$ were not evaluated.

4 临床研究^[9]

4.1 药动学

患儿脑室内分别注射 30, 100, 300 mg cerliponase alfa 时(注射时间 4.5 h, 每 2 周给药 1 次), 脑脊液中该药的药物浓度增加比例要小于给药剂量递增比例。当注射 2 周 300 mg cerliponase alfa 时, 脑脊液和血浆未见明显药物蓄积, 但患者间和患者个体药动学特征变异均大。14 名患儿脑室内注射每 2 周共 300 mg cerliponase alfa, 给药第 1 天、第 5 周和第 13 周测脑脊液(CSF)药物 C_{max} 均值分别为 1 260, 1 630, 1 390 $\mu g \cdot mL^{-1}$, 达峰时间均值分别为 4.5, 4.3, 4.3 h, 从 0 h 至最后一次测试时间点之间脑脊液药物浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t})均值分别为 9 290, 12 400, 10 500 $\mu g \cdot h \cdot mL^{-1}$, 稳态脑脊液药浓度下药物的分布容积均值分别为 245, 196, 186 mL, 脑脊液药物清除速率均值分别为 32.3, 24.2, 28.7 $mL \cdot h^{-1}$, 药物半衰期均值分别为 6.2, 7.4 和 7.7 h, 组间和组内数据间变异大, 其脑脊液药物浓度和血浆中药物浓度比值分别为 1 200, 809 和 1 320, AUC_{0-t} 比值分别为 393, 340 和 1 330^[2]。14 名患者脑室内注射 cerliponase alfa 2 周 300 mg 后第 1 天、第 5 周以及第 13 周的药动学参数见表 2。

4.2 临床药理学

临床研究登记号为 NCT01907087 的 I/II 期临床试验研究表明, cerliponase alfa 治疗可以减缓 CLN2 患者身体机能下降速度, 另一项登记号为 NCT02485899 临床研究显示药物治疗具有持久疗效^[10]。共有 24 例患者参加了 I/II 期临床试验(其中 1 例患儿因不能遵循方案而中途退出), 患儿年龄 3~8 岁之间, 平均年龄为 4 岁。该项临床试验主要研究目的是评价药物治疗的安全性和耐受性, 其次评价药物治疗对大脑萎缩的影响。试验分为 3 个组, 组 1 患者先接受最低剂量每 2 周 30 mg Cerliponase alfa 治疗, 持续治疗至少 1 个月, 然后给药剂量增至每 2 周 100 mg, 持续治疗至少 4 周; 组 2 患者先给予每 2 周 100 mg cerliponase alfa, 持续治疗至少 4 周, 随后组 1、组 2 以及组 3 所有患者给予每 2 周 300 mg cerliponase alfa, 持续给药至少 48 周。同未治疗组比较, 治疗组患者的运动和语言功能量化评分平均下降 0.43 个单位($n=21$), 而未治疗组平均下降 2.09 个单位($n=41$)^[7,11]。

23 例完成了 I/II 期(登记号: NCT01907087)研究的患者纳入临床研究登记号为 NCT02485899 的开放性延长临床研究, 继续给予每 2 周 300 mg

的 cerliponase alfa 治疗, 计划持续给药 240 周, 以评估药物长期治疗效果。与治疗时长 48 周相较, 治疗第 81 周的应答率(87%, $P=0.0002$)未发生明显变化, 表明药物治疗具有持久效果^[10]。在另一项使用匹配患者队列设计以评估肌肉运动得分的临床研究中(17 对数据), 接受药物治疗患者与未接受治疗的患者进行匹配对比, 经 cerliponase alfa 治疗的患者与未经治疗的患者在 96 周时运动评分比较, 运动功能下降减缓^[2]。

除了上述 2 项临床试验外, BioMarin 制药公司正在开展或计划开展的临床实验包括一项 II 期临床研究(登记号: NCT02678689)、一项延长观察计划(登记号: NCT02963350), 以考察药物的长期疗效, Cerliponase alfa 相关临床试验计划见表 3^[12]。

4.3 药物不良反应

I/II 延长期临床试验报告的不良反应包括发热(71%)、心电图异常(71%)、脑脊液蛋白下降(71%)、呕吐(63%)、癫痫发作(50%)、过敏反应(46%)、脑脊液蛋白增加(21%)、血肿(21%)、头痛(17%)、易怒(17%)、注射装置相关感染(8%)、心动过缓(8%)、情绪紧张(8%)以及低血压(8%)^[2], 主要不良反应总结见表 4。

表 3 Cerliponase alfa 临床试验计划(BioMarin 制药公司)

Tab. 3 clinical trials of cerliponase alfa (BioMarin Pharmaceutical)

临床登记号	临床分期	试验状态	试验地点	计划完成时间
NCT01907087/190-201	I/II 期	完成	美国、英国、德国和意大利	2016.04
NCT02485899/190-202	I/II 延长期	正在进行	美国、英国、德国和意大利	2021.12
NCT02678689/190-203	II 期	正在进行	美国和德国	2018.06
NCT02963350/190-502	扩大使用*	正在进行	美国、英国、德国和意大利	/

注: *指采用 FDA “试验药物的扩大使用程序” 条例, 其流程是医师递交申请, 请 FDA 授权允许在患者治疗中使用试验药物。该程序为患严重疾病, 且无其他治疗方法的患者而设计的。

Note: *Expanded access (also known as compassionate use or "pre-approval access") refers to the use of an investigational new drug (IND) outside of a clinical trial by people with serious or life-threatening conditions who do not meet the enrollment criteria for the clinical trial in progress.

表 4 I/II 延长期临床试验(NCT02485899/190-202)主要不良反应($n=24$)

Tab. 4 The major adverse reactions reported in Phase I/II extension trail ($n=24$)

主要不良反应	主要表现	发生率	相应处理
癫痫	发作类型包括失神发作、单纯部分性发作、全身性强直-阵挛发作等, 癫痫可通过标准抗惊厥治疗控制。	24 例有 12 例发生, 发生率 50%。	抗癫痫对症处理
注射装置相关并发症	表现为注射部位感染、药物注射系统相关并发症、以及脑脊液淋巴细胞异常增多等。	注射设备相关不良反应发生率 50%, 4 例患者(16%)需要采取相应治疗措施, 其中 2 例(8%)发生脑室注射设备相关的中枢神经系统感染, 1 例患者(4%)注射装置发生泄漏以及脑脊液淋巴细胞增多。	更换污染的注射装置并进行抗感染治疗
血肿	表现为血肿、术后血肿、外伤性血肿和硬膜下血肿。	5 例(21%)	不需要临床治疗处理
过敏反应	表现为发热呕吐、白细胞增多或烦躁不安, 过敏反应不符合经典的免疫介导的超敏反应。过敏症状随时间消失或可给予解热镇痛药、抗组胺药或糖皮质激素对症治疗。	11 例(46%)	解热、抗组胺、类固醇激素治疗
免疫原性	未发现血清或脑脊液抗药物抗体滴度和过敏反应发生率和严重程度之间存在相关性, 尚未评估药物特异性中和抗体(NAB)对药效的影响。	cerliponase alfa 治疗 161 周后, 79%患者的脑脊液和 33%患者血清中检测出抗 cerliponase alfa 药物抗体(ADAS)。	不需要临床治疗处理

5 总结与展望

CLN2 病是一种罕见遗传性儿童疾病,发病年龄在 2~8 岁之间,是一种基因缺陷的严重致死性疾病,给患儿家庭带来沉重的经济压力及心理伤害,但长期以来临床并无有效治疗药物,主要以对症治疗为主,直至 BioMarin 制药公司推出 cerliponase alfa。FDA 对该药物的上市申请授予了优先审评资格与突破性疗法资格,同时该药也获得了孤儿药资格,由此可以看出美国乃至全球对此类药物的需求和认可。作为全球首个批准用于 CLN2 的药物,cerliponase alfa 虽然不能从根本上治愈 CLN2 疾病,但是为 CLN2 患者提供了一种治疗选择,可以在最大可能改善患者病情的基础上延长患者的生命,具有里程碑式意义。但 cerliponase alfa 药物价格高昂,一般家庭难以承受;药物需经脑室输注,给药方式较痛苦,且给药时间长,持续约 4.5 个小时,儿童较难坚持,因此需进一步改进生产工艺,降低药物价格,改进给药方式,使得 cerliponase alfa 能在临床更好地推广使用,治疗更多的患儿。

REFERENCES

- [1] 李娜,朱玲,胡静. 神经元蜡样质脂褐质沉积病研究进展[J]. 临床荟萃, 2008, 23(21): 1593-1595
- [2] WILLIAMS R E, ADAMS H R, BLOHM M, et al. Management strategies for CLN2 disease [J]. *Pediatr Neurol*. 2017(69): 102-112.
- [3] University of medicine and dentistry of New Jersey, New Brunswick, NJ (US). Recombinant human CLN2 protein and methods of its production and use: US, 2013273018A1 [P]. 2013-10-17.
- [4] BioMarin Pharmaceutical. BRINEURA (cerliponase alfa): US prescribing information [DB/OL]. 2017. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/L-label/2017/761052lbl.pdf. Accessed 5 May 2017.
- [5] European Medicines Agency. Cerliponase alfa (Brineura): summary of product characteristics[DB/OL] 2017. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170530137963/anx_137963_en.pdf. Accessed 2 June 2017.
- [6] FDA chemistry review for Brineura[DB/OL]: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761052Orig1s000ChemR.pdf.
- [7] Biomarin Pharmaceutical INC. , Novato, CA (US). TPP-1 formulations and methods for treating CLN2 disease: US, 20160324942A1 [P]. 2016-11-10.
- [8] FDA PHARMACOLOGY REVIEW(S) for BRINEURA (cerliponase alfa) injection [DB/OL]: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761052Orig1s000PharmR.pdf.
- [9] FDA Clinical PHARMACOLOGY and biopharmaceutics REVIEW(S) for BRINEURA (cerliponase alfa) injection [DB/OL]: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761052Orig1s000ClinPharmR.pdf
- [10] GISSEN P, SCHULZ A, SPECCHIO N, et al. Intracerebroventricular cerliponase alfa (BMN 190) in children with CLN2 disease: results from a phase 1/2, open-label, dose-escalation study (abstract) [J]. *Dev Med Child Neurol*. 2017, 59(Suppl 1): 7-8.
- [11] SCHULZ A, SPECCHIO N, GISSEN P, et al. Long-term safety and efficacy of intracerebroventricular enzyme replacement therapy with cerliponase alfa in children with CLN2 disease: interim results from an ongoing multicenter, multinational extension study (abstract no. 302) [J]. *Mol Genet Metab*. 2017, 120(1/2): S120.
- [12] MARKHAM A. Cerliponase Alfa: First global approval [J]. *Drugs*, 2017, 77(11): 1247-1249.

收稿日期: 2017-08-24
(本文责编: 曹粤锋)