

2025 年 5 月改訂（第 10 版）

## 再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）を参考に、独自に作成

遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品

ウイルスベクター製品

**ゾルゲンスマ<sup>®</sup>** 点滴静注

再生医療等製品

|                                 |   |                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤                               | 形 | 注射剤（静注用溶液）                                                                                                                                                                                 |
| 規 制 区 分                         |   | 再生医療等製品（ウイルスベクター製品）                                                                                                                                                                        |
| 規 格 ・ 含 量                       |   | 1 mL 中にアデノ随伴ウイルス 9 型のカプシドを有するヒト SMN タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス $2.0 \times 10^{13}$ vg を含有する                                                                                            |
| 一 般 名                           |   | 和名：オナセムノゲン アベパルボベク<br>洋名：onasemnogene abeparvovec (INN)                                                                                                                                    |
| 遺伝子組換え生物等の種類<br>の 名 称           |   | <i>cap</i> 及び <i>rep</i> 遺伝子を欠損し、アデノ随伴ウイルス 9 型のキャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス 2 型に由来する改変型 ITR を有し、ヒト SMN を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (scAAV9.CB.SMN)                                                       |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 |   | 製造販売承認年月日：2020 年 3 月 19 日<br>薬価基準収載年月日：2020 年 5 月 20 日<br>販売開始年月日：2020 年 5 月 20 日                                                                                                          |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名        |   | 製造販売（輸入）：ノバルティス ファーマ株式会社                                                                                                                                                                   |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |   |                                                                                                                                                                                            |
| 問 い 合 わ せ 窓 口                   |   | ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト<br>TEL：0120-003-293<br>受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.pro.novartis.com/jp-ja/">https://www.pro.novartis.com/jp-ja/</a> |

本 IF は 2025 年 5 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ®」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443393742

# 目 次

|                        |   |                                                                 |    |
|------------------------|---|-----------------------------------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目            | 1 | (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報                                | 9  |
| I-1 開発の経緯              | 1 | (2)包装                                                           | 9  |
| I-2 製品の治療学的特性          | 2 | (3)予備容量                                                         | 9  |
| I-3 遺伝子治療用ベクター製品としての特性 | 2 | (4)容器の材質                                                        | 9  |
| I-4 適正使用に関して周知すべき特性    | 3 | IV-11 別途提供される資料類                                                | 9  |
| I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項  | 3 | IV-12 その他                                                       | 9  |
| (1)承認条件                | 3 |                                                                 |    |
| (2)流通・使用上の制限事項         | 4 |                                                                 |    |
| I-6 RMP の概要            | 5 | V. 治療に関する項目                                                     | 10 |
| II. 名称に関する項目           | 6 | V-1 効能、効果又は性能                                                   | 10 |
| II-1 販売名               | 6 | V-2 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意                                        | 10 |
| (1)和名                  | 6 | V-3 用法及び用量又は使用方法                                                | 11 |
| (2)洋名                  | 6 | (1)用法及び用量又は使用方法の解説                                              | 11 |
| (3)名称の由来               | 6 | (2)用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠                                         | 11 |
| II-2 一般名               | 6 | V-4 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意                                     | 12 |
| (1)和名（命名法）             | 6 | V-5 臨床成績                                                        | 13 |
| (2)洋名（命名法）             | 6 | (1)臨床データパッケージ                                                   | 13 |
| (3)ステム                 | 6 | (2)臨床薬理試験                                                       | 13 |
| II-3 構造式又は示性式          | 6 | (3)用量反応探索試験                                                     | 13 |
| II-4 分子式及び分子量          | 6 | (4)検証的試験                                                        | 17 |
| II-5 化学名（命名法）又は本質      | 6 | 1)有効性検証試験                                                       | 17 |
| II-6 慣用名、別名、略号、記号番号    | 6 | 2)安全性試験                                                         | 24 |
|                        |   | (5)患者・病態別試験                                                     | 25 |
|                        |   | (6)治療的使用                                                        | 25 |
|                        |   | 1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 | 25 |
|                        |   | 2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要                                  | 25 |
|                        |   | (7)その他                                                          | 25 |
| III. 主成分に関する項目         | 7 | VI. 薬効薬理に関する項目                                                  | 26 |
| III-1 物理化学的性質          | 7 | VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群                                         | 26 |
| (1)外観・性状               | 7 | VI-2 薬理作用                                                       | 26 |
| (2)溶解性                 | 7 | (1)原理・メカニズム                                                     | 26 |
| (3)吸湿性                 | 7 | (2)薬効を裏付ける試験成績                                                  | 28 |
| (4)融点（分解点）、沸点、凝固点      | 7 | (3)作用発現時間・持続時間                                                  | 29 |
| (5)酸塩基解離定数             | 7 |                                                                 |    |
| (6)分配係数                | 7 | VII. 体内動態に関する項目                                                 | 30 |
| (7)その他の主な示性値           | 7 | VII-1 血中濃度の推移                                                   | 30 |
| III-2 主成分の各種条件下における安定性 | 7 | (1)治療上有効な血中濃度                                                   | 30 |
| III-3 主成分の確認試験法、定量法    | 7 | (2)臨床試験で確認された血中濃度                                               | 30 |
|                        |   | (3)中毒域                                                          | 30 |
| IV. 製品に関する項目           | 8 | (4)食事・併用薬の影響                                                    | 30 |
| IV-1 剤形                | 8 | VII-2 薬物速度論的パラメータ                                               | 30 |
| (1)剤形の区別               | 8 | (1)解析方法                                                         | 30 |
| (2)製品の処方及び性状           | 8 | (2)吸収速度定数                                                       | 30 |
| (3)識別コード               | 8 | (3)消失速度定数                                                       | 30 |
| (4)製品の物性               | 8 | (4)クリアランス                                                       | 30 |
| (5)その他                 | 8 | (5)分布容積                                                         | 30 |
| IV-2 製品の組成             | 8 | (6)その他                                                          | 30 |
| (1)主成分（活性成分）の含量及び副成分   | 8 | VII-3 母集団（ポピュレーション）解析                                           | 30 |
| (2)電解質等の濃度             | 8 | (1)解析方法                                                         | 30 |
| (3)熱量                  | 8 | (2)パラメータ変動要因                                                    | 30 |
| IV-3 添付溶解液の組成及び容量      | 8 |                                                                 |    |
| IV-4 力価                | 8 |                                                                 |    |
| IV-5 混入する可能性のある夾雑物     | 9 |                                                                 |    |
| IV-6 製品の各種条件下における安定性   | 9 |                                                                 |    |
| IV-7 調製法及び解凍後の安定性      | 9 |                                                                 |    |
| IV-8 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 9 |                                                                 |    |
| IV-9 溶出性               | 9 |                                                                 |    |
| IV-10 容器・包装            | 9 |                                                                 |    |

|                            |                                   |    |                                                 |    |
|----------------------------|-----------------------------------|----|-------------------------------------------------|----|
| VII-4                      | 吸収                                | 31 | (5)生殖発生毒性試験                                     | 43 |
| VII-5                      | 分布                                | 31 | (6)局所刺激性試験                                      | 44 |
|                            | (1)血液－脳関門通過性                      | 31 | (7)その他の特殊毒性                                     | 44 |
|                            | (2)血液－胎盤関門通過性                     | 31 |                                                 |    |
|                            | (3)乳汁への移行性                        | 31 | X. 管理的事項に関する項目                                  | 45 |
|                            | (4)髄液への移行性                        | 31 | X-1 規制区分                                        | 45 |
|                            | (5)その他の組織への移行性                    | 31 | X-2 有効期間                                        | 45 |
|                            | (6)血漿蛋白結合率                        | 31 | X-3 包装状態での貯法                                    | 45 |
| VII-6                      | 代謝                                | 31 | X-4 取扱い上の注意                                     | 45 |
|                            | (1)代謝部位及び代謝経路                     | 31 | X-5 患者向け資材                                      | 45 |
|                            | (2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、<br>寄与率 | 31 | X-6 同一成分・同効薬                                    | 45 |
|                            | (3)初回通過効果の有無及びその割合                | 32 | X-7 国際誕生年月日                                     | 45 |
|                            | (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率            | 32 | X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、<br>薬価基準収載年月日、販売開始年月日       | 45 |
| VII-7                      | 排出                                | 32 | X-9 効能、効果又は性能追加、用法及び用量<br>又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容 | 45 |
| VII-8                      | トランスポーターに関する情報                    | 32 | X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容                     | 45 |
| VII-9                      | 透析等による除去率                         | 32 | X-11 再審査期間                                      | 45 |
| VII-10                     | 特定の背景を有する患者                       | 32 | X-12 投薬期間制限に関する情報                               | 45 |
| VII-11                     | その他                               | 32 | X-13 各種コード                                      | 46 |
|                            |                                   |    | X-14 保険給付上の注意                                   | 47 |
| VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 | 33                                |    |                                                 |    |
| VIII-1                     | 警告内容とその理由                         | 33 | XI. 文献                                          | 48 |
| VIII-2                     | 禁忌・禁止内容とその理由                      | 33 | XI-1 引用文献                                       | 48 |
| VIII-3                     | 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由             | 33 | XI-2 その他の参考文献                                   | 49 |
| VIII-4                     | 用法及び用量又は使用方法に関連する注意と<br>その理由      | 33 |                                                 |    |
| VIII-5                     | 使用注意内容とその理由                       | 33 | XII. 参考資料                                       | 50 |
| VIII-6                     | 重要な基本的注意とその理由及び処置方法               | 34 | XII-1 主な外国での発売状況                                | 50 |
| VIII-7                     | 相互作用 (他の医薬品・医療機器との併用に関すること)       | 35 | XII-2 海外における臨床支援情報                              | 54 |
|                            | (1)併用禁忌とその理由                      | 35 |                                                 |    |
|                            | (2)併用注意とその理由                      | 35 | XIII. 備考                                        | 55 |
| VIII-8                     | 不具合・副作用                           | 35 | XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに<br>あたつての参考情報         | 55 |
|                            | (1)副作用の概要                         | 35 | (1)粉砕                                           | 55 |
|                            | (2)重大な副作用と初期症状                    | 36 | (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性                         | 55 |
|                            | (3)その他の副作用                        | 38 | XIII-2 その他の関連資料                                 | 55 |
|                            | (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧          | 39 |                                                 |    |
| VIII-9                     | 高齢者への適用                           | 40 |                                                 |    |
| VIII-10                    | 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用                | 40 |                                                 |    |
| VIII-11                    | 臨床検査結果に及ぼす影響                      | 40 |                                                 |    |
| VIII-12                    | 過量投与                              | 40 |                                                 |    |
| VIII-13                    | 適用上の注意                            | 41 |                                                 |    |
| VIII-14                    | その他の注意                            | 41 |                                                 |    |
|                            | (1)臨床使用に基づく情報                     | 41 |                                                 |    |
|                            | (2)非臨床試験に基づく情報                    | 42 |                                                 |    |
| VIII-15                    | その他                               | 42 |                                                 |    |
| IX. 非臨床試験に関する項目            | 43                                |    |                                                 |    |
| IX-1                       | 薬理試験                              | 43 |                                                 |    |
|                            | (1)薬効薬理試験                         | 43 |                                                 |    |
|                            | (2)安全性薬理試験                        | 43 |                                                 |    |
|                            | (3)その他の薬理試験                       | 43 |                                                 |    |
| IX-2                       | 一般毒性試験                            | 43 |                                                 |    |
|                            | (1)単回投与毒性試験                       | 43 |                                                 |    |
|                            | (2)反復投与毒性試験                       | 43 |                                                 |    |
|                            | (3)遺伝毒性試験                         | 43 |                                                 |    |
|                            | (4)がん原性試験                         | 43 |                                                 |    |

## 略語表

| 略語 (略称)        | 略語内容 (英語)                                                                        | 略語内容 (日本語)                |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| AAV            | Adeno-Associated Virus                                                           | アデノ随伴ウイルス                 |
| AAV2           | Adeno-Associated Virus serotype 2                                                | アデノ随伴ウイルス 2 型             |
| AAV9           | Adeno-Associated Virus serotype 9                                                | アデノ随伴ウイルス 9 型             |
| ALT            | Alanine Aminotransferase                                                         | アラニンアミノトランスフェラーゼ          |
| ANOVA          | Analysis of Variance                                                             | 分散分析                      |
| AST            | Aspartate Aminotransferase                                                       | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ       |
| BGH Poly A     | Bovine Growth Hormone Polyadenylation                                            | ウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナル       |
| BiPAP          | Biphasic Positive Airway Pressure                                                | 二相性陽圧呼吸器                  |
| CB             | Chicken $\beta$ -Actin                                                           | ニワトリ $\beta$ -アクチン        |
| CHOP-INTEND    | Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders Score | フィラデルフィア小児病院乳児神経筋疾患検査     |
| CMAP           | Compound Muscle Action Potential                                                 | 複合筋活動電位                   |
| CMV            | Cytomegalovirus                                                                  | サイトメガロウイルス                |
| CTCAE          | Common Terminology Criteria for Adverse Events                                   | 有害事象共通用語規準                |
| ddPCR          | Droplet-Digital Polymerase Chain Reaction                                        | 液滴-デジタルポリメラーゼ連鎖反応         |
| DNA            | Deoxyribonucleic Acid                                                            | デオキシリボ核酸                  |
| ECAS           | Efficacy Completer Analysis Set                                                  | —                         |
| EES            | Efficacy Evaluable Set                                                           | —                         |
| FAS            | Full Analysis Set                                                                | 最大の解析対象集団                 |
| GAPDH          | Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase                                         | —                         |
| GFP            | Green Fluorescent Protein                                                        | 緑色蛍光タンパク質                 |
| GTP            | Glutamyl Transpeptidase                                                          | グルタミルトランスペプチターゼ           |
| HINE           | Hammersmith Infant Neurological Examination                                      | —                         |
| ITR            | Inverted Terminal Repeat                                                         | 逆位末端反復配列                  |
| ITT            | Intent-to Treat                                                                  | —                         |
| LVDD           | Left Ventricular end-Diastolic Diameter                                          | 左室拡張末期径                   |
| MMRM           | Mixed effect Models for Repeated Measures                                        | 混合モデル反復測定法                |
| mRNA           | Messenger Ribonucleic Acid                                                       | メッセンジャーリボ核酸               |
| PNCR           | Pediatric Neuromuscular Clinical Research                                        | 小児神経筋肉の臨床研究               |
| PPS            | Per Protocol Set                                                                 | —                         |
| PWD            | Posterior Wall Dimension                                                         | 左室後壁厚                     |
| QOL            | Quality of Life                                                                  | 生活の質                      |
| qPCR           | Quantitative Polymerase Chain Reaction                                           | 定量ポリメラーゼ連鎖反応              |
| scAAV9         | Self-Complementary AAV9                                                          | 自己相補型アデノ随伴ウイルス 9 型        |
| SMA            | Spinal Muscular Atrophy                                                          | 脊髄性筋萎縮症                   |
| SMN            | Survival Motor Neuron                                                            | 生存運動ニューロン                 |
| <i>SMN1</i>    | Survival Motor Neuron 1 Gene                                                     | 運動神経細胞生存遺伝子 1             |
| <i>SMN2</i>    | Survival Motor Neuron 2 Gene                                                     | 運動神経細胞生存遺伝子 2             |
| SMN $\Delta$ 7 | Delta7 Mouse Model of SMA Disease                                                | SMA 疾患の $\Delta$ 7 マウスモデル |
| SMQ            | Standard MedDRA Queries                                                          | MedDRA 標準検索式              |
| SV             | Simian Virus                                                                     | シミアンウイルス                  |
| TMA            | Thrombotic Microangiopathy                                                       | 血栓性微小血管症                  |
| ULN            | Upper Limit of Normal                                                            | 基準値上限                     |
| vg             | Vector Genome                                                                    | ベクターゲノム                   |
| WHO            | World Health Organization                                                        | 世界保健機関                    |

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

脊髄性筋萎縮症（SMA）は、脊髄前角細胞の変性・消失によって進行性に筋力低下と筋萎縮を呈する下位運動ニューロン病である<sup>1)</sup>。SMAは、常染色体劣性遺伝性の希少疾患であり、本邦での患者数は858人<sup>注1)</sup>とされる。また、遺伝性疾患による乳幼児の主な死亡原因であり<sup>2)</sup>、本邦の指定難病の1つである。SMAは、発症年齢と最高到達運動機能によってI～IV型の4タイプに分類される（IV型は成人発症、出生前発症型で重篤なものは0型に分類する場合もある<sup>1,3)</sup>）。I型（乳児型）SMAは、重症かつ高頻度にみられ<sup>2)</sup>、0～6ヵ月齢で発症し、患者の90%以上が20ヵ月齢前に死亡又は人工呼吸器による永続的な呼吸管理が必要な状態になる<sup>3,4)</sup>。また、虚弱や低血圧、成長不全を伴うため、6ヵ月齢時までに運動マイルストーンを達成することができず、寝たきりとなり動くことができなくなる。II、III又はIV型SMAにおいても、病状の進行に伴い歩行機能が失われると、患者の社会生活が困難となり、QOLが著しく障害される。

ゾルゲンスマ（本品）は、SMAの原因遺伝子であるヒト運動神経細胞生存（SMN）タンパク質をコードする遺伝子が組み込まれた遺伝子治療用ウイルスベクター製品〔野生型のアデノ随伴ウイルス9型（AAV9）を利用した遺伝子治療用ベクター製品（以下、遺伝子治療用ベクター製品）〕である。SMAの根本原因であるSMN1遺伝子の機能欠損を補って運動ニューロンのSMNタンパク質発現量を増加させることで、筋細胞の死滅を防いで神経や筋肉の機能を高め、SMA患者の生命予後及び運動機能の改善が見込まれる。

本品は米国AveXis社（2020年9月 Novartis Gene Therapiesへ社名変更）が開発した。企業買収によりAveXis社が2018年5月にノバルティス傘下のグループ会社となったが、米国においては引き続きAveXis社が開発を主導した。本邦においてはノバルティス ファーマ株式会社を本品の製造販売承認申請者とすることを両社で合意したことから、同社に本品の開発が引き継がれた。

I型SMA患者を対象に米国で実施した第I相試験の結果、及びI型のSMA患者を対象に米国で実施中の第III相試験の中間解析の結果等から、本品は単回の静脈内投与で生命予後及び運動機能の改善が期待できる治療法であることが示された。これらの試験結果に基づき、米国では2019年5月に「SMN1遺伝子の両アレル性変異が認められた2歳未満のSMA」に対する製造販売承認を取得した。また、欧州では2020年5月に「SMN1遺伝子の両アレル性変異が認められ、I型SMAの臨床診断がされたSMA患者、又はSMN1遺伝子の両アレル性変異が認められ、SMN2遺伝子コピー数が3以下のSMA患者」に対する製造販売承認を取得した。

本邦では、本品は2018年3月27日に先駆け審査指定制度対象品目<sup>注2)</sup>に指定され、2018年10月1日には希少疾病用再生医療等製品<sup>注3)</sup>に指定された。そして、上述した海外での臨床試験成績に加え、本邦からも参加した症状未発症のSMA患者を対象とした第III相試験の中間解析の結果等から、2020年3月に2歳未満の「脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る」（承認時）に対する製造販売承認を取得した。

注1) 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（平成30年度末現在）難病情報センター

注2) 世界で最先端の治療薬を最も早く患者に提供することを目的とした制度。①治療薬の画期性、②対象疾患の重篤性、③対象疾患に係る極めて高い有効性、④世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思、この4つの指定要件を全て満たす画期的な新薬等が、先駆け審査指定制度の対象品目に指定される。

注3) 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品は、医薬品医療機器法第77条の2に基づき、対象患者数が本邦において5万人未満であること、医療上特にその必要性が高いもの等の条件に合致するものとして、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定する。

## I-2. 製品の治療学的特性

1. 本品は、本邦初の I 型 SMA に対する遺伝子補充療法に使用される遺伝子治療用ベクター製品である (p.26 参照)。
2. 本品は単回静脈内投与であり、1 回の点滴静注で治療が完了する (p.11 参照)。
3. 本品の投与によって、I 型 SMA 患者 12 例 (コホート 2) 全員が永続的な呼吸補助を必要としない状態で 24 ヶ月間生存した (海外第 I 相試験) (p.13 参照)。
4. 本品の投与によって、投与後 24 ヶ月時点で 12 例中 11 例 (91.7%) が 5 秒以上、10 例 (83.3%) が 10 秒以上、9 例 (75.0%) が 30 秒以上、支えなしで座位が可能であり、2 例 (16.7%) は補助なしで歩行が可能であった (海外第 I 相試験) (p.13 参照)。
5. 本品の投与によって、最終評価時点で 12 例中 11 例 (91.7%) で CHOP-INTEND スコアが 40 点以上に到達した (海外第 I 相試験) (p.13 参照)。
6. SMA 患者を対象とした臨床試験において、本品が投与された 82 例 (日本人 2 例を含む) 中 35 例 (42.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、AST 増加 9 例 (11.0%)、ALT 増加、トランスアミナーゼ上昇及び嘔吐が各 6 例 (7.3%) であった (2019 年 3 月 8 日カットオフ)。重大な副作用として肝機能障害 (19.5%)、肝不全 (頻度不明)、血小板減少症 (6.1%)、血栓性微小血管症 (頻度不) が報告されている (p.36、37 参照)。

## I-3. 遺伝子治療用ベクター製品としての特性

1. 本品では、野生型の AAV9 の全 DNA を除去した非増殖性の組換え AAV9 型カプシドに、サイトメガロウイルス (CMV) エンハンサー/ニワトリ  $\beta$ -アクチン (CB) プロモーターや AAV2 型由来の 2 つの逆位末端反復配列 (ITR) とともに、ヒト *SMN* 遺伝子が組み込まれている (p.26 参照)。
2. 中枢移行性の高い AAV9 型を利用することによって神経細胞でのヒト SMN タンパク質発現を可能にする (p.28 参照)。
3. CMV エンハンサー/CB プロモーターにより、恒常的にヒト SMN タンパク質を発現することができる (p.26 参照)。
4. ITR 改変により自己相補 (Self Complementary) 二本鎖を形成することで、導入遺伝子の転写効率を増大し、速やかに SMN タンパク質を発現する (p.26 参照)。

I-4. 適正使用に関して  
周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有<br>無 | タイトル、参照先                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 適正使用推進のために<br>作成されている資料      | 有      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資料：ゾルゲンスマ適正使用ガイド</li> <li>・患者向け資料：ゾルゲンスマによる遺伝子補充療法を受けられる方<br/>とそのご家族へ</li> <li>・患者向け資料：ゾルゲンスマの治療を受けたお子さまのケアについ<br/>て</li> <li>・患者向け資料：ゾルゲンスマ連絡カード<br/>(「XⅢ-1. その他の関連資料」参照)</li> </ul> |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使<br>用規程        | 有      | 「XⅢ-1. その他の関連資料」参照                                                                                                                                                                                                                   |
| 適正使用指針                       | 有      | ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用指針 (日本小児神経学会作成)                                                                                                                                                                                                       |
| 保険適用上の留意事項通知                 | 有      | 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について<br>(令和2年5月19日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0519<br>第3号 使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部改正等について)<br>(「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)                                                                                                               |

2025 年 5 月時点

I-5. 承認条件及び流通・  
使用上の制限事項

(1) 承認条件

本品は 2018 年 3 月 27 日に先駆け審査指定制度対象品目に指定された [指  
定番号：先駆け審査 (29 再) 第 3 号]。また、本品は 2018 年 10 月 1 日に「脊  
髄性筋萎縮症」を予定された効能、効果又は性能として希少疾病用再生医療  
等製品 [指定番号：(30 再) 第 6 号] の指定を受けている。

1. 国内での治験症例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の成績に関す  
る調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するととも  
に、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使  
用に必要な措置を講ずること。また、製造販売後調査等における対象患者の  
長期成績について、解析結果を厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構宛  
て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
2. 脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床  
試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮症の  
治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに  
「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との  
協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。
3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法  
律 (平成 15 年法律第 97 号)」に基づき承認された第一種使用規程を遵守  
して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

(2) 流通・使用上の  
制限事項

本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件（参照：日本小児神経学会作成のゾルゲンスマ適正使用指針）

本品の投与にあたっては、有害事象への対応、十分な事前説明と同意（遺伝学的影響含む）、遺伝子組換え生物等の拡散防止（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に準拠）を考慮し、適切な対応を行うことが求められる。したがって、以下の1～11のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

1. 脊髄性筋萎縮症の診断、治療、及び不具合・有害事象発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する本品の適正使用に関する講習を修了した医師が複数名配置されていること。具体的には、Table4-1の(a)～(e)のすべてに該当する医師が担当診療科の責任医師として1名配置されているとともに、本品を用いた治療を行う主治医については(c)、(d)、及び(e)のすべてを満たしていること。なお、責任医師が主治医を兼ねる場合であっても、当該施設には製造販売業者が実施する本品の適正使用に関する講習を修了した医師が2名以上配置されていることが必要である。

Table4-1 治療の責任医師・主治医に関する要件

|     |                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (a) | 日本小児神経学会認定小児神経専門医であること                                                                                                                                                                                                   |
| (b) | 脊髄性筋萎縮症の乳児に診療実績を有し、脊髄性筋萎縮症の診療に必要な経験と学識・技術を習得していること                                                                                                                                                                       |
| (c) | 本品の適正使用に関し、製造販売業者が提供する講習を受け、以下のすべてを確実に実施できること。 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 患者またはその家族、介護者への本品を用いた治療の同意説明</li><li>・ 適切な投与前準備と投与後のフォローアップ</li><li>・ 不具合・有害事象発現時の適切な対応</li><li>・ 本品に係る遺伝子組換え生物等の拡散防止対応</li></ul> |
| (d) | 本品を用いた治療に関与する医療従事者を適切に監督指導できること。                                                                                                                                                                                         |
| (e) | 患者の診療において他施設と連携する場合、本品投与後の適切なフォローアップを実施できる医師・医療機関を紹介し適切な連携がとれること。また、転院により主治医が変わる場合は、医師要件・施設要件を満たした施設を紹介できること。                                                                                                            |

2. 本品の保管、調製、運搬、投与、廃棄に係る適切な設備を有し、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程（名称：scAAV9.CB.SMN、承認番号：18-36V-0003\*）に従った使用が可能であること。
3. 脊髄性筋萎縮症の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・有害事象のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族又は介護者へ十分に周知されていること。
4. 投与時・投与後の入院中に本品の特性及び安全性プロファイルを理解している少なくとも1名の医療従事者（医師、看護師）による監視体制及び医師への連絡体制（看護師が常時監視を行う場合）が整っていること。
5. 重篤な不具合・有害事象が発生した際に、24時間診療体制の下、発現した有害事象に応じて入院管理及び必要な検査の結果が速やかに得られ、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
6. 脊髄性筋萎縮症に関連する症状、及び本品に関連する有害事象に対する緊急処置として、呼吸管理を含む全身管理や集中治療を実施できる体制が整っていること。
7. 本品の安全性及び有効性に関する情報を収集するため、本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。
8. 再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・有害事象が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。



9. 日本人類遺伝学会及び日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定する認定遺伝カウンセラー資格保有者又は臨床遺伝専門医の協力連携体制があること。
10. 脊髄性筋萎縮症に関連する呼吸ケアや年齢に応じた適切なハビリテーションの対応が可能・あるいは対応できる連携施設があること。
11. 運動機能評価スケール〔CHOP intend／HINE／Hammersmith(Expanded)等〕を用いた適切な治療効果判定を実施できること。

\*遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程は、令和 4 年 3 月 23 日に最新の承認を得ている（承認番号：22-36V-0001）。

#### I -6. RMP の概要

該当しない

## Ⅱ．名称に関する項目

|      |                    |                                                                                                    |
|------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ⅱ-1. | 販売名                |                                                                                                    |
| (1)  | 和名                 | ゾルゲンスマ点滴静注                                                                                         |
| (2)  | 洋名                 | zolgensma                                                                                          |
| (3)  | 名称の由来              | 単回 (sole) から ZOL、遺伝子 (Gene) 治療から GEN、脊髄性筋萎縮症の SMA を組み合わせて、zolgensma (ゾルゲンスマ) とした                   |
| Ⅱ-2. | 一般名                |                                                                                                    |
| (1)  | 和名 (命名法)           | オナセムノゲン アベパルボベク                                                                                    |
| (2)  | 洋名 (命名法)           | onasemnogene abeparvovec (INN)                                                                     |
| (3)  | ステム                | -gene (gene therapy substances)<br>-parvo- (adeno-associated virus)<br>-vec (gene therapy product) |
| Ⅱ-3. | 構造式又は示性式           | 該当しない                                                                                              |
| Ⅱ-4. | 分子式及び分子量           | 該当しない                                                                                              |
| Ⅱ-5. | 化学名 (命名法)<br>又は本質  | 該当しない                                                                                              |
| Ⅱ-6. | 慣用名、別名、<br>略号、記号番号 | 開発記号 : AVXS-101、OAV101                                                                             |

### Ⅲ. 主成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 無色～微白色の澄明又はわずかに混濁した液
- (2) 溶解性 該当しない
- (3) 吸湿性 該当しない
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 該当しない
- (5) 酸塩基解離定数 該当しない
- (6) 分配係数 該当しない
- (7) その他の主な示性値 pH : 7.7～8.3

#### Ⅲ-2. 主成分の各種条件下における安定性

| 試験     | 保存条件                       | 保存形態          | 保存期間 | 結果      |
|--------|----------------------------|---------------|------|---------|
| 長期保存試験 | $\leq -60^{\circ}\text{C}$ | プラスチック<br>ボトル | 6 ヶ月 | 規格内であった |

測定項目：性状、pH、純度試験、含量等

#### Ⅲ-3. 主成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法  
定量法：ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法

## IV. 製品に関する項目

### IV-1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（静注用溶液）

#### (2) 製品の外観及び性状

解凍後は無色～微白色の澄明又はわずかに混濁した液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製品の物性

pH：7.7～8.3  
浸透圧：390～430 mOsm/kg（解凍後）

#### (5) その他

該当しない

### IV-2. 製品の組成

#### (1) 主成分（活性成分）の含量及び副成分

本品は、1 バイアル（5.5 mL 又は 8.3 mL）中に下記成分を含有する。

| 成分  |                                                         | 含量                                      |                                         |
|-----|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|     |                                                         | 1 バイアル<br>5.5 mL 中 <sup>注)</sup>        | 1 バイアル<br>8.3 mL 中 <sup>注)</sup>        |
| 主成分 | アデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有するヒトSMN タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス | 1.1×10 <sup>14</sup> vg<br>(vg：ベクターゲノム) | 1.7×10 <sup>14</sup> vg<br>(vg：ベクターゲノム) |
| 副成分 | トロメタモール                                                 | 13.3 mg                                 | 20.1 mg                                 |
|     | 塩化マグネシウム                                                | 1.1 mg                                  | 1.7 mg                                  |
|     | 塩化ナトリウム                                                 | 64.4 mg                                 | 97.1 mg                                 |
|     | ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール                       | 0.28 mg                                 | 0.42 mg                                 |
|     | 塩酸                                                      | 適量                                      | 適量                                      |

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293細胞、ウシ胎仔血清、ヒト血漿由来トランスフェリン（採血国：米国、採血方法：献血及び非献血）、ブタ膵臓由来トリプシン、ウシ乳由来カザミノ酸、ウシ血清を使用している。

注) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから5.5 mL又は8.3 mLを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### IV-4. 力価

該当しない

| IV-5.  | 混入する可能性のある夾雑物                                 | 宿主細胞由来不純物、プラスミド由来不純物等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                            |             |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
|--------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------|--|--|----|------|------|--------------------|----|--------|-------|---------------------|----------------|-------------|--------|----|---------------------|--------------------------------------------|-------------|
| IV-6.  | 製品の各種条件下における安定性                               | <table><tr><th>試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間<br/>又は<br/>光照射量</th><th>結果</th></tr><tr><td>長期保存試験</td><td>≦-60℃</td><td>環状オレフィン<br/>ポリマーバイアル</td><td>12 ヶ月<br/>(継続中)</td><td>規格内で<br/>あった</td></tr><tr><td>光安定性試験</td><td>5℃</td><td>環状オレフィン<br/>ポリマーバイアル</td><td>120 万 lux・h<br/>及び<br/>200W・h/m<sup>2</sup></td><td>規格内で<br/>あった</td></tr></table> <p>測定項目：性状、pH、浸透圧、純度試験、含量等</p> |                                            |             |  |  | 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間<br>又は<br>光照射量 | 結果 | 長期保存試験 | ≦-60℃ | 環状オレフィン<br>ポリマーバイアル | 12 ヶ月<br>(継続中) | 規格内で<br>あった | 光安定性試験 | 5℃ | 環状オレフィン<br>ポリマーバイアル | 120 万 lux・h<br>及び<br>200W・h/m <sup>2</sup> | 規格内で<br>あった |
| 試験     | 保存条件                                          | 保存形態                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 保存期間<br>又は<br>光照射量                         | 結果          |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
| 長期保存試験 | ≦-60℃                                         | 環状オレフィン<br>ポリマーバイアル                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 12 ヶ月<br>(継続中)                             | 規格内で<br>あった |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
| 光安定性試験 | 5℃                                            | 環状オレフィン<br>ポリマーバイアル                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 120 万 lux・h<br>及び<br>200W・h/m <sup>2</sup> | 規格内で<br>あった |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
| IV-7.  | 調製法及び解凍後の安定性                                  | 2～8℃で 14 日間保存できる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                            |             |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
| IV-8.  | 他剤との配合変化<br>(物理化学的変化)                         | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                            |             |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
| IV-9.  | 溶出性                                           | 該当しない                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                            |             |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
| IV-10. | 容器・包装                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                            |             |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
|        | (1) 注意が必要な容器・<br>包装、外観が特殊な<br>容器・包装に関する<br>情報 | 該当しない                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                            |             |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
|        | (2) 包装                                        | 患者の体重に応じて 5.5mL バイアル及び 8.3mL バイアルを組み合わせ、個包装箱に包装する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |             |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
|        | (3) 予備容量                                      | 該当しない                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                            |             |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
|        | (4) 容器の材質                                     | バイアル：環状オレフィンポリマー<br>栓：クロロブチルゴム栓<br>キャップ：プラスチック<br>シール：アルミニウム                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                            |             |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
| IV-11. | 別途提供される<br>資材類                                | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                            |             |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |
| IV-12. | その他                                           | 確認試験法：ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法<br>定 量 法：ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                            |             |  |  |    |      |      |                    |    |        |       |                     |                |             |        |    |                     |                                            |             |

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能、効果又は性能

#### 【効能、効果又は性能】

脊髄性筋萎縮症

ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る

#### （解説）

SMAの多くは、*SMN1*遺伝子の両アレル性の欠失又は変異によってSMNタンパク質の発現量が減少し、運動神経細胞の変性及び細胞死を生じる。その結果、筋力低下、嚥下障害及び呼吸障害等を認め、重篤な場合は死に至る疾患である。*SMN2*遺伝子のコピー数が多いほど、重症度は低くなる。また、SMAは臨床症状の発症年齢と最高到達運動機能によって0型～IV型に分類される。SMAの疾患特性から早期治療が重要である。

本品において、症例数は限られているものの臨床的な症状を発症後のI型SMA患者（*SMN2*遺伝子のコピー数：2）に対する本品の有効性（生存率、運動マイルストーン及び運動機能の改善）がCL-101試験で確認された。

本品はその作用機序からI型以外にも効果が期待されており、日本人も参加しているCL-304試験（現在実施中）では、臨床的な症状発症前の患者に対する有効性が示唆されている。上記及び機構との協議を踏まえ、効能、効果又は性能を「脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る」と設定した。

その後、2023年に「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」の一部改正について（令和5年10月30日付け厚生発1030第1号厚生労働省健康・生活衛生局長通知）において脊髄性筋萎縮症の診断基準が改訂され、従来の臨床所見が認められた場合のみから、遺伝学的検査により特定の遺伝子変異が認められ、発症が予測されるものも含まれることとなった。そのため、「脊髄性筋萎縮症の診断基準の改訂に伴う効能又は効果等の取扱いについて」（令和5年10月30日付 医薬審発1030第6号、医薬機審発1030第2号、医薬安発1030第1号、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、医療機器審査管理課長及び医薬安全対策課長通知）に基づき、2024年5月に効能、効果又は性能を「脊髄性筋萎縮症 ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る」に変更した。

### V-2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意

#### 《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

- (1) *SMN1* 遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
- (2) 2歳未満の患者に投与すること。
- (3) 疾患が進行した患者（永続的な人工呼吸が導入された患者等）における有効性及び安全性は確立していないことから、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
- (4) 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により抗AAV9抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/reviewinformation/cd/0001.html>

#### （解説）

- (1) 本品は*SMN1*遺伝子の欠失又は変異によってSMNタンパク質の発現量が減少した患者に対して、その遺伝的欠陥を標的とする遺伝子補充療法である。そのため、*SMN1*遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者にのみ投与することが適切であると考えたため、当該注意を設定した。
- (2) 本品の臨床試験（CL-101試験、CL-303試験及びCL-304試験）では主に6カ月齢未満までの患者を対象としていたが、米国では6カ月齢以上から2歳未満までの市販後の使用経験があり、問題となる有効性及び安全性上の懸念は認められておらず、神経系の発達程度に関する報告からも2歳までであれば本品投与による神経系発達への効果が十分期待できると考えられた。また、臨床試験では特に不可逆的な神経障害がより軽度な早期の段階で投与することでより良好な有効性が得られていることや、本品投与による安

全性上のリスクを踏まえると、本品投与による良好なリスク-ベネフィットを確保するためには一定の年齢制限を設ける必要があると考えられたため、上記の試験成績や報告等を踏まえ米国と同様に対象患者の上限（2歳未満）を設定した。

- (3) 疾患が進行した患者に対する臨床試験は実施されておらず、本品の有効性及び安全性は確立していないため、当該注意を設定した。
- (4) 抗AAV9抗体が陽性の患者は本品の臨床試験への登録が許容されず、抗AAV9抗体が陽性の患者に対する本品の投与経験はない。そのため、抗AAV9抗体陽性患者に対する本品の有効性及び安全性は確立していないため、当該注意を設定した。

### V-3. 用法及び用量又は使用方法

#### (1) 用法及び用量又は使用方法の解説

##### 【用法及び用量又は使用方法】

通常、体重 2.6 kg 以上の患者（2 歳未満）には、 $1.1 \times 10^{14}$  ベクターゲノム (vg) /kg を 60 分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。本品の投与量は下記表に従い体重に基づき算出する。

| 患者の体重 (kg) | 投与液量 (mL) <sup>注)</sup> |
|------------|-------------------------|
| 2.6－ 3.0   | 16.5                    |
| 3.1－ 3.5   | 19.3                    |
| 3.6－ 4.0   | 22.0                    |
| 4.1－ 4.5   | 24.8                    |
| 4.6－ 5.0   | 27.5                    |
| 5.1－ 5.5   | 30.3                    |
| 5.6－ 6.0   | 33.0                    |
| 6.1－ 6.5   | 35.8                    |
| 6.6－ 7.0   | 38.5                    |
| 7.1－ 7.5   | 41.3                    |
| 7.6－ 8.0   | 44.0                    |
| 8.1－ 8.5   | 46.8                    |
| 8.6－ 9.0   | 49.5                    |
| 9.1－ 9.5   | 52.3                    |
| 9.6－10.0   | 55.0                    |
| 10.1－10.5  | 57.8                    |
| 10.6－11.0  | 60.5                    |
| 11.1－11.5  | 63.3                    |
| 11.6－12.0  | 66.0                    |
| 12.1－12.5  | 68.8                    |
| 12.6－13.0  | 71.5                    |
| 13.1－13.5  | 74.3                    |

注) 投与液量は体重幅の上限値に基づき算出した。

2歳未満で13.6 kg以上の患者には、体重に基づき投与液量を算出すること。

#### (2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

本品の用法及び用量又は使用方法は I 型 SMA 患者を対象とした CL-101 試験を基に設定した。CL-101 試験の 13.6 ヶ月齢時における生存率（永続的な呼吸補助を要せずに生存した患者の割合）は、Natural History に比べコホート 1 ( $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg) 及びコホート 2 ( $2.0 \times 10^{14}$  vg/kg) のいずれも有意に高く、本品投与後 24 ヶ月時も同様に高かった。一方、運動マイルストーンを達成した患者はコホート 2 の患者のみで、運動機能を確認する CHOP-INTEND スコアのベースラインからの変化においてもコホート 1 に比べコホート 2 の患者で有意な改善を認めた。なお、コホート 1 及びコホート 2 のいずれの患者においても、本品の単回投与は良好な忍容性を示した。

CL-101 試験のコホート 2 の用量は、初期開発段階の定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) 法による測定では  $2.0 \times 10^{14}$  vg/kg であったが、より正確な液滴デジタルポリメラーゼ連鎖反応 (ddPCR) 法で  $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg と確認された。以上のことから、CL-101 試験のコホート 2 の用量 ( $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg) が臨床推奨用量と考えられ、単回静脈内投与の第Ⅲ相試験でも用いられている。

また、本品の対象となる 2 歳未満の SMA 患者を網羅するために、乳幼児身体発育調査等を参考に、13.5 kg までの投与液量の付表を作成した。ただし、体重の上限を 13.5 kg に制限する意図ではないため、「2 歳未満で 13.6 kg 以上の患者には、体重に基づき投与液量を算出すること。」と付記した。

V-4. 用法及び用量又は  
使用方法に関連する  
使用上の注意

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

- (1) 本品の調製、静脈内投与に際しては以下の点に注意すること。（【貯蔵方法及び有効期間等】の項参照）
  - 1) 本品は無菌的に調製すること。
  - 2) 凍結された本品は2～8℃で約16時間、又は室温にて約5.5時間で解凍する。解凍した本品は再凍結しないこと。
  - 3) 解凍後の本品は2～8℃で保存すること。
  - 4) 解凍後の本品は振とうしないこと。
  - 5) 投与前に、本品の適切な投与液量をバイアルから投与用注射筒に採取すること。
  - 6) 投与前に本品の状態を確認し、粒子状物質や変色が認められた場合には、本品を投与しないこと。
  - 7) 投与用注射筒に本品の適切な投与液量をバイアルから採取後、8時間以内に本品を投与すること。採取後8時間以上経過した場合は、本品を投与せず廃棄すること。
  - 8) 本品投与前に、点滴チューブを生理食塩液でプライミングすること。
  - 9) 本品投与終了後、生理食塩液で点滴チューブをフラッシュすること。
  - 10) 使用後の本品、バイアル及び投与用注射筒等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順に従って密封等を行い、適切に廃棄すること。
- (2) 本品投与により肝機能障害が発現することがあることから、下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。

表 プレドニゾロンの投与方法<sup>注)</sup>

本品の投与 24 時間前にプレドニゾロンを 1mg/kg/日で投与し、その後、本品の投与後 30 日間はプレドニゾロンを 1mg/kg/日で継続する。  
30 日間継続した時点で、AST 及び ALT が基準値上限の 2 倍以下である場合には、その後 4 週間以上かけてプレドニゾロンを漸減し（最初の 2 週間は 0.5mg/kg/日、次の 2 週間は 0.25mg/kg/日）、プレドニゾロンを中止する。  
30 日間継続した時点で、AST 及び ALT が基準値上限の 2 倍を超えていた場合には、AST 及び ALT が基準値上限の 2 倍以下、その他の肝機能検査値が正常範囲内に回復するまで、プレドニゾロンを 1mg/kg/日で継続し、その後 4 週間以上かけてプレドニゾロンを漸減し（最初の 2 週間は 0.5 mg/kg/日、次の 2 週間は 0.25mg/kg/日）、プレドニゾロンを中止する。  
なお、原則としてプレドニゾロンは経口投与する。

注) プレドニゾロンが不耐容等で投与できない場合には、その他の副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で同等量投与すること。

（解説）

本品の調製方法については、臨床試験での本品の投与方法をもとに設定した。プレドニゾロンの投与方法については、臨床試験でのプレドニゾロンの投与方法をもとに設定した。



## V-5. 臨床成績

### (1) 臨床データ パッケージ

| 試験区分               | 試験名                | 対象<br>(SMA タイプ/ <i>SMN2</i><br>遺伝子コピー数)<br>：例数                    | 試験デザイン                  | 目的               | 投与                      | 資料<br>区分 |
|--------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|----------|
| 第Ⅰ相(海外)            | CL-101<br>(START)  | Ⅰ型 SMA/2 コピー<br>：15 例                                             | 単一施設、<br>非盲検、<br>用量漸増試験 | 安全性<br>及び<br>有効性 | 静脈内<br>単回投与             | ◎        |
| 長期フォロー<br>アップ(海外)  | LT-001             | (CL-101 試験のフォロ<br>ーアップ)：最大 15 例                                   | 観察的試験                   | 長期安全性<br>追跡調査    | (CL-101<br>試験の追<br>跡調査) | ○        |
| 第Ⅲ相(海外)            | CL-303<br>(STRIVE) | Ⅰ型 SMA/1 又は 2<br>コピー：22 例                                         | 多施設共同、<br>非盲検、単群試験      | 有効性<br>及び<br>安全性 | 静脈内<br>単回投与             | ○        |
| 第Ⅲ相(日本を<br>含む国際共同) | CL-304<br>(SPRINT) | 臨床的な症状を発症<br>前のⅠ又はⅡ型 SMA/<br>2 又は 3 コピー <sup>注1)</sup><br>：27 例以上 | 多施設共同、<br>非盲検、単群試験      | 安全性<br>及び<br>有効性 | 静脈内<br>単回投与             | ○        |
| 第Ⅰ相(海外)            | CL-102<br>(STRONG) | Ⅱ型又はⅢ型 SMA/<br>3 コピー：最大 27 例                                      | 多施設共同、3 用量<br>の比較試験     | 安全性<br>及び<br>有効性 | 髄腔内<br>単回投与             | ○        |

◎：評価資料、○：参考資料

注1) 治験実施計画書改訂で、Ⅲ型SMA (*SMN2*遺伝子コピー数が4) の患者は登録基準から削除された。

### (2) 臨床薬理試験

該当しない

### (3) 用量反応探索試験

1) 海外第Ⅰ相試験〔CL-101 試験：START〕(海外データ) 承認時評価資料<sup>5, 6, 7)</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | Ⅰ型脊髄性筋萎縮症 (SMA) 患者を対象に、本品を単回静脈内投与したときの安全性を評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 試験デザイン | 第Ⅰ相、単一施設、非盲検、単回投与、用量漸増試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 対象     | <i>SMN2</i> 遺伝子コピー数が2の臨床的な症状を発症後のⅠ型SMA患者15例<br>(本品投与時に月齢6ヵ月以下 <sup>注1)</sup> )<br><br>注1) 最初に登録された9例は初期の治験実施計画書に基づき登録された。初期の治験実施計画書は月齢9ヵ月以下の患者の登録を容認するものであったが、その後月齢6ヵ月以下に改訂された。                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>SMN1</i>遺伝子の両アレル変異 (欠失又は点突然変異) を有し、<i>SMN2</i>遺伝子のコピー数が2であること。</li> <li>・ 生後6ヵ月までに臨床的な症状を発症。</li> </ul> 運動能力の遅延、頭部の制御不良、猫背、関節の過剰運動を伴う筋緊張の低下を臨床的に有していること。                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 除外基準   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 活動性ウイルス感染 (ヒト免疫不全ウイルスあるいはB型肝炎又はC型肝炎の血液検査が陽性の場合を含む)。</li> <li>・ スクリーニング時に侵襲的な呼吸補助 (陽圧による気管切開術) を使用、又はSpO<sub>2</sub> が95%未満であること。</li> <li>・ 遺伝子治療に対するリスクがあると治験担当医師が判断した合併症。</li> <li>・ 以下のいずれかの薬剤の併用：ミオパチー又はニューロパチーの治療薬、糖尿病の治療薬、進行中の免疫抑制療法又は試験開始後3ヵ月以内の免疫抑制療法 (例：コルチコステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート、シクロホスファミド、静注免疫グロブリン、リツキシマブ)。</li> <li>・ 酵素結合免疫吸着検査法 (ELISA) で測定した抗AAV9抗体の力価が1:50を超える患者<sup>注2)</sup>。</li> </ul> |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床的に意義がある検査値異常（<math>\gamma</math>-GTP 値：施設基準値の3倍超、ビリルビン値：3.0 mg/dL 以上、クレアチニン値：1.8 mg/dL 以上、ヘモグロビン値：8 g/dL 未満又は 18 g/dL 超又は白血球数：20,000/mm<sup>3</sup> 超）を示すこと。</li> <li>・遺伝子治療に対するリスクがあると治験担当医師が判断した、SMA 治療の臨床試験の参加歴。</li> <li>・患者の試験参加について、かかりつけの医師及び他の医療提供者に家族が開示したくない場合。</li> <li>・嚥下機能検査に基づく誤嚥の徴候があり、経口摂取に代わる方法を使用する意思がない場合。</li> <li>・予測された軽度の表現型に基づきエクソン 7 に c.859G &gt; C 塩基置換が認められる患者<sup>注3)</sup>。</li> </ul> <p>注 2) Nationwide Children's Hospital (NCH) が開発した方法により検査された。また第Ⅲ相臨床試験では、NCH が開発した方法を Cellular Technology Limited (CTL) 社が改良した検査を使用している。本邦では、米国での市販後用に開発され、CTL 社の検査と同等の Athena Diagnostics Inc.社の検査をキット化した MEBCDX AAV9 テストがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。</p> <p>注 3) c.859G&gt;C を有する患者については、有しない患者と比較して臨床所見が軽度であると報告<sup>8)</sup> されていることに加え、SMA 患者全体の 0.5～3.8%と少数例であると報告<sup>9)</sup> されていることを考慮し、可能な限り均質な対象患者を CL-101 試験に登録し、本品の有効性及び安全性を評価するために除外された。</p> |
| 試験方法   | <p>本品を10～20 mL/kgの生理食塩水に溶解し、約60分かけて腕又は脚の末梢静脈内に単回投与した。本試験では、本品を用量漸増するために2つのコホートを設定しており、コホート1 (n=3) では投与量を<math>6.7 \times 10^{13}</math> vg/kg、コホート2 (n=12) では<math>2.0 \times 10^{14}</math> vg/kg<sup>注4)</sup> とした。AAVを用いた遺伝子補充療法に対する患者の免疫反応を減弱させる目的で、本品を投与する24時間前から投与後少なくとも30日目までプレドニゾロン1 mg/kg/日の予防投与を行った。<sup>注5)</sup>本品の投与後、24ヵ月間追跡調査した。</p> <p>注4) 本試験のコホート2の用量は、初期開発段階の定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) アッセイ法による測定では<math>2.0 \times 10^{14}</math> vg/kgであったが、より正確な液滴デジタルポリメラーゼ連鎖反応ドロプレットデジタルポリメラーゼ連鎖反応 (ddPCR) 法で<math>1.1 \times 10^{14}</math> vg/kgと確認された。</p> <p>注 5) 治験実施計画書改訂前に登録された最初の患者にはプレドニゾロンの予防投与は行われていない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 主要評価項目 | <p>安全性の評価項目</p> <p>有害事象、臨床検査値、心電図、心エコー検査、バイタルサインなど</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 副次評価項目 | <p>有効性の主要な評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 永続的な呼吸補助<sup>注6)</sup>を必要としない生存の時間<br/> 「出生日から (a) 死亡 又は (b) 「14日以上連続して16時間/日以上呼吸補助（非侵襲的な呼吸補助を含み、可逆的な急性疾患及び周術期の呼吸補助を除く）を必要とする」と定義される永続的な呼吸補助までの時間」</li> <li>・ フィラデルフィア小児病院乳児神経筋疾患検査 (CHOP-INTEND) スコアのベースラインからの変化</li> <li>・ 運動マイルストーン（頸定、座位、歩行）の達成可否</li> </ul> <p>注 6) 永続的な呼吸補助は、14 日以上連続して 16 時間/日以上呼吸補助（非侵襲的な呼吸補助を含み、可逆的な急性疾患及び周術期の呼吸補助を除く）、と定義した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 解析方法   | <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>安全性の解析は、安全性解析対象集団を用いて投与後 24 ヶ月間にわたって評価した。</p> <p>安全性解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本品投与を受けた全ての患者</li> </ul> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>有効性の解析は、以下の解析対象集団等を用いて、全ての患者が 13.6 ヶ月齢時（初回評価時：主要な有効性カットオフ）、20 ヶ月齢時（中間評価時）及び投与後 24 ヶ月時（最終評価時）に到達した 3 つの時点で評価した。主要及び副次的評価項目</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                 | <p>は全ての時点で実施した。有効性の解析はコホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ実施したが、コホート 2 における結果により重点を置いた。また、CHOP-INTEND スコア、患者の年齢及び入院データの事後解析も実施した。</p> <p>仮説検定は、生存では有意水準 0.025、それ以外の評価項目では有意水準 0.05 で実施した。検定は適宜、片側又は両側を選択した。</p> <p>カテゴリー尺度は総数と割合を要約した。連続データは総数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を用いて要約した。パラメトリック法を使用して解析されるように指定された連続データに対して、パラメトリック法が不適切であると考えられた場合は、ノンパラメトリック法を使用した。なお、「CL-101 試験は第 I 相試験であり対照群を設定していないため、外部集団である自然経過集団との検定結果は参考値として記載した。</p> <p>有効性解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ITT 解析対象集団 (ITT) : 本品投与を受けた全ての患者</li> <li>・ FAS : 本品投与を受けた後、1 回以上投与後のデータがある全ての患者</li> <li>・ PNCR 自然経過集団<sup>4)</sup> : 主要な有効性評価の対照集団として利用。SMA 治療に高度な専門知識を持つ 3 つの大規模医療センター (米国) で追跡された SMA 患者データベース 337 例から抽出された 23 例で構成</li> </ul> <p>有効性評価項目の解析手法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 永続的な呼吸補助を必要としない生存は、1 標本正確二項検定を用いて、13.6 ヶ月齢時及び 20 ヶ月齢時の自然経過推定値<sup>4)</sup>である 25% (13.6 ヶ月齢時) 及び 8% (20 ヶ月齢時及び投与後 24 ヶ月時) と比較した。</li> <li>・ CHOP-INTEND スコアは、混合モデル反復測定混合効果モデル (MMRM) を用いて解析した。モデルには、ベースライン値からの変化量に対し、コホート、来院、ベースライン、コホート×来院及びベースライン値×来院の交互作用を含め、FAS を対象とした。分散共分散構造は unstructured とし、収束しない場合は variance components を用いた。</li> <li>・ 運動マイルストーンは、FAS を用いてコホート別に要約した。これらは、片側正確二項検定を用いて、I 型 SMA の未治療患者での推定達成率 0% と比較した。</li> </ul> |
| 結果 | 安全性<br>＜主要評価項目＞ | <p>I 型 SMA と診断された患者 15 例が本試験に登録され、本品の単回静脈内投与を受けた。患者の本品投与時の月齢は 0.9～7.9 ヶ月齢、ベースラインの体重は 3.6～8.4 kg であった。本品投与を受けた 15 例全例 (100%) に有害事象が発現した。最も多く発現した有害事象は上気道感染 11 例 (73.3%) であり、次いで発熱 8 例 (53.3%)、嘔吐 8 例 (53.3%)、便秘 7 例 (46.7%)、肺炎 7 例 (46.7%)、胃食道逆流性疾患 6 例 (40.0%)、鼻閉 6 例 (40.0%) であった。</p> <p>肝酵素増加の有害事象が 4 例 (26.7%) に 5 件発現し、いずれも本品との関連が否定されなかった。他の全ての有害事象は本品との関連は否定された。上記の肝酵素増加の有害事象 5 件は、特に注目すべき有害事象であり、臨床的に無症候性で、プレドニゾロン治療で観察期間内に消失した。Hy's Law の基準に該当した患者はいなかった。</p> <p>重篤な有害事象は 13 例 (86.7%) に発現した。最も多く発現した重篤な有害事象は肺炎 7 例 (46.7%) であり、次いでパラインフルエンザウイルス感染、RS ウイルス肺炎、RS ウイルス細気管支炎、及び上気道感染各 3 例 (各 20.0%) であった。2 例のトランスアミナーゼ上昇の重篤な有害事象は、本品との関連が否定されなかった。残りの重篤な有害事象は本品との関連は否定された。全ての重篤な有害事象が観察期間内に消失した。</p> <p>試験中止に至った有害事象はなく、死亡例もなかった。</p> <p>血小板数の平均値のベースラインからの減少が複数の時点で確認されたが、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中に心筋トロポニン I の増加がみられたが、臨床的に意味があると判断されたものはなく、いずれも正常範囲、又は試験終了時まで臨床的に重要な可能性がある基準未満となった。臨床検査値及びバイタルサインは、臨床的に意味のある変化や特段の傾向はみられなかった。心エコー図及び心電図には、持続的な臨床的に意味のある変化はみられなかった。</p>                                                                                                                                                                                                                                            |
|    | 有効性<br>＜副次評価項目＞ | <p>13.6 ヶ月齢時及び投与後 24 ヶ月時において、15 例全例が永続的な呼吸補助を必要とせずに生存していた (ITT)。投与後 24 ヶ月までの期間では、全体で 14 例 (コホート 2 で 12 例、コホート 1 で 2 例) が永続的な呼吸補助を必要とせずに生存していた。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

コホート1では1例が流涎過多のため、試験完了前の約28ヵ月齢時に一時的に永続的な呼吸補助の基準に抵触したが、投与後24ヵ月時では永続的な呼吸補助を必要とせずに生存していた。  
比較対照として設定されたPNCR<sup>4)</sup>における未治療I型SMA患者の自然経過から推定された20ヵ月齢時点の生存率(8%)と比較して、本品で治療した全てのコホートは永続的な呼吸補助を必要としない生存を延長した。

### 13. 6ヵ月齢までの永続的な呼吸補助を要さず生存した患者の割合 (ITT)

|              | n (%)    | 95%信頼区間 <sup>注5)</sup> | p値 <sup>注6)</sup> |
|--------------|----------|------------------------|-------------------|
| コホート1 (n=3)  | 3 (100)  | 29.24-100.00           | 0.018             |
| コホート2 (n=12) | 12 (100) | 73.54-100.00           | <0.001            |
| 全例 (n=15)    | 15 (100) | 78.20-100.00           | <0.001            |

注5) 優越性片側正確二項検定からの信頼区間

注6) 1-サンプルの正確二項検定を用いて、自然経過推定値25%と比較した。

CHOP-INTENDスコアは15例全例(100.0%)でベースラインと比べて増加した。試験終了時まで、コホート2の4例(33.3%、4例とも投与時月齢が6ヵ月未満)がCHOP-INTENDスコア60点以上を示した。また、CHOP-INTEND平均スコアについて、未治療のI型SMA患者では40点以上を達成することは想定されていないが<sup>4)</sup>、コホート2では、20ヵ月齢時に11例(91.7%)で50点以上に到達し、投与後24ヵ月の試験終了時においても11例(91.7%)で50点以上に到達した。

主要な運動マイルストーンについては、コホート2の患者は、投与後24ヵ月時において、12例中11例(91.7%)が5秒以上、10例(83.3%)が10秒以上、9例(75.0%)が30秒以上、支えなしに座ることができ、2例(16.7%)は自力で歩行することができた。

### 運動マイルストーン達成率 (投与後24ヵ月時) : FAS

|                                | コホート1<br>(n=3) | コホート2<br>(n=12) | 合計<br>(n=15) |
|--------------------------------|----------------|-----------------|--------------|
| 寝返りをする (仰臥位から両側へ)              | 0              | 9 (75.0)        | 9 (60.0)     |
| 3秒以上支えなしに頸定を保持する               | 0              | 11 (91.7)       | 11 (73.3)    |
| 支えありで座る <sup>注7)</sup>         | 0              | 11 (91.7)       | 11 (73.3)    |
| 5秒以上支えなしで座る <sup>注7,8)</sup>   | 0              | 11 (91.7)       | 11 (73.3)    |
| 10秒以上支えなしで座る <sup>注7,9)</sup>  | 0              | 10 (83.3)       | 10 (66.7)    |
| 15秒以上支えなしで座る <sup>注7)</sup>    | 0              | 9 (75.0)        | 9 (60.0)     |
| 30秒以上支えなしで座る <sup>注7,10)</sup> | 0              | 9 (75.0)        | 9 (60.0)     |
| 補助ありで立つ                        | 0              | 2 (16.7)        | 2 (13.3)     |
| 自力で立つ                          | 0              | 2 (16.7)        | 2 (13.3)     |
| 補助ありで歩行する                      | 0              | 2 (16.7)        | 2 (13.3)     |
| 自力で歩行する                        | 0              | 2 (16.7)        | 2 (13.3)     |

例数 (%)

注7) 「5秒以上、10秒以上、15秒以上又は30秒以上の支えなしで座る」を達成した患者は、「支えありで座る」の項目にも該当する。また、「30秒以上支えなしで座る」ことができる患者は、「15秒以上」、「10秒以上」及び「5秒以上支えなしで座る」の項目にも該当する〔世界保健機関 (WHO) 定義〕。

注8) Bayleyスケール (第3版) を基に評価した (粗大運動スコア項目:No.22)。

注9) WHO運動マイルストーンの動作基準 (X II. 参考資料の項参照) を基に評価した。

注10) Bayleyスケール (第3版) を基に評価した (粗大運動スコア項目:No.26)。

本品の承認されている用法及び用量又は使用法は「通常、体重2.6 kg以上の患者 (2歳未満) には、1.1×10<sup>14</sup> ベクターゲノム (vg) /kgを60分かけて静脈内に単回投与する。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### 1) 海外第Ⅲ相試験【CL-303 試験：STRIVE】（海外データ）<sup>10)</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 臨床的な症状を発症後又は発症前 I 型 SMA 患者に対する本品の有効性を検証する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 試験デザイン | 第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、単群、単回投与試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 対象     | <p><i>SMN2</i>遺伝子コピー数が1又は2の臨床的な症状を発症後又は発症前の、I 型又は遺伝学的検査により I 型と考えられるSMA患者22例<sup>注1)</sup></p> <p>注 1) 2019 年 3 月 8 日のデータカットオフ時点で登録されて本品を投与。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 選択基準   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>SMN1</i>遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、<i>SMN2</i>遺伝子のコピー数が1又は2であることに基づくSMAの診断（c.859G&gt;Cが認められる患者も登録可能とされた）。</li> <li>・ 登録される最初の3例の患者は、ITT集団の基準を満たさなければならない。</li> <li>・ 本品の投与日に6ヵ月齢未満であること。</li> <li>・ 本品の投与前に嚥下機能検査が実施可能であること。</li> <li>・ 乳幼児の最新の予防接種を完了している患者。米国小児科学会によると、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）感染を予防するためのパリーブズマブ（製品名シナジス®）の予防的投与を含む季節性ワクチン接種も推奨されている。</li> <li>・ インフォームド・コンセント・プロセスを完了し、治験の手順や来院スケジュールを遵守する意思と能力がある親／法定後見人が存在すること。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 除外基準   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 事前に脊柱側弯症に対する修復手術／処置が計画又は予定されていること。</li> <li>・ 覚醒中又は睡眠中に酸素補助又は呼吸補助がない状態でSpO<sub>2</sub>が96%未満（標高1,000 m超の場合は92%未満）であること。</li> <li>・ スクリーニング来院の7日前からスクリーニング期間に気管切開術又は平均6時間以上の非侵襲的呼吸補助の使用が必要、又は起床中の呼吸補助を必要とすること。</li> <li>・ スクリーニングの一環として実施した正式な嚥下機能検査に基づき、低濃度の液体の誤嚥又は不耐性の徴候が認められた患者。</li> <li>・ WHO Child Growth Standards<sup>11)</sup> に基づき、年齢別標準体重の3パーセンタイル未満の体重であること。</li> <li>・ 活動性ウイルス感染（HIV、B型肝炎、C型肝炎又はジカウイルスに対する血清反応陽性）。</li> <li>・ スクリーニング前2週間以内に、全身治療及び／又は入院を要する、呼吸器疾患以外の重篤な疾患に罹患した患者。</li> <li>・ スクリーニング前4週間以内に、治療、医学的介入又は支持療法の強化を必要とする上気道又は下気道感染に罹患した患者。</li> <li>・ 本品投与前4週間以内に、肺感染／気道感染以外の重度の疾患（腎盂腎炎、髄膜炎など）に罹患した患者、又は遺伝子治療に対するリスクがあると治験担当医師が判断した以下に例示する合併症。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重度の腎障害又は肝障害</li> <li>・ 既知の発作性疾患</li> <li>・ 糖尿病</li> <li>・ 特発性低カルシウム尿症</li> <li>・ 症候性心筋症</li> </ul> </li> <li>・ プレドニゾロン、その他の糖質コルチコステロイド又はそれらの賦形剤に対する既知のアレルギー又は過敏症。</li> <li>・ 以下のいずれかの薬剤を併用している患者：ミオパチー又はニューロパシーの治療薬、糖尿病の治療薬、施行中の免疫抑制療法、血漿交換療法、アダリムマブなどの免疫調節薬又は本品投与3ヵ月以内の免疫抑制療法（コルチコステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート、シクロホスファミド、静注免疫グロブリン、リツキシマブ等）。</li> <li>・ ELISAで測定した抗AAV9抗体の力価が1：50を超える患者。</li> <li>・ 臨床的に意義がある検査値異常（γ-GTP値、AST値及びALT値：施設基準値の3倍超、ビリルビン値：3.0mg/dL以上、クレアチニン値：1.0mg/dL以上、ヘモグロビン値：8g/dL未満又は18g/dL超又は白血球数：20,000/mm<sup>3</sup>超）を示すこと。</li> <li>・ 本試験のスクリーニングより前に、最新のSMA治療の臨床試験（観察コホート試験又は非介入試験を除く）への参加、あるいは治験薬又は市販の化合物や製品の投与（ヌシネルセン、バルプロ酸など）による治療を受けた患者。</li> <li>・ 試験評価期間中に、主要な外科的処置を予定する患者（脊髄手術、気管切開術等）</li> </ul> |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・出生時の在胎期間が 35 週（245 日）未満。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 試験方法    | <p>本品 1.1×10<sup>14</sup> vg/kg を 30～60 分かけて静脈内に単回投与した。AAV を用いた遺伝子補充療法に対する患者の免疫反応を減弱させる目的で、本品を投与する 24 時間前から投与後少なくとも 30 日目までプレドニゾロン 1 mg/kg/日の予防投与を行った。本品の投与後、患者が 18 ヶ月齢に達する試験終了時まで追跡調査した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 主要評価項目  | <p>有効性の複合主要エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 ヶ月齢時までに「30 秒以上支えなしで座る」との運動マイルストーンを達成した患者の割合</li> <li>・ 14 ヶ月齢時における永続的な呼吸補助<sup>注2)</sup>を必要とせず生存した患者の割合</li> </ul> <p>注 2) 永続的な呼吸補助は、手術中の呼吸補助を除き、急性かつ可逆性の疾患がないにもかかわらず、気管切開又は 14 日以上連続する 1 日当たり 16 時間以上の呼吸補助を要する状態、と定義した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 副次評価項目  | <p>有効性の複合副次エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 ヶ月齢時における成長及び発達を維持している患者の割合<sup>注3)</sup></li> <li>・ 人工呼吸器に頼らない状態を維持している患者の割合<sup>注4)</sup></li> </ul> <p>注3) 成長及び発達の維持は、嚥下機能検査において低濃度液体の摂取が可能であり、胃瘻造設術又は非経口の栄養補助を必要とせず、体重が維持されている（WHO 定義による年齢及び性別の標準体重の 3 パーセンタイル超）と定義した。</p> <p>注 4) 手術中の呼吸補助を除き、急性かつ可逆性の疾患がなく、毎日の人工呼吸器の支援／使用を必要としない患者、と定義した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 安全性評価項目 | <p>肝機能検査値上昇及び未回復の肝機能酵素の発現割合、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合、臨床検査値等</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 解析方法    | <p>有効性及び安全性評価は下記の解析対象集団等を用いて評価した。</p> <p>有効性解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ITT 集団：SMN1 遺伝子（エキソン 7/8 ホモ欠損）の両アレル性欠失を認め、SMN2 遺伝子修飾変異（c.859G&gt;C）がなく、SMN2 遺伝子コピー数が 2 であり、本品投与を受けた症候性の患者</li> <li>・ Efficacy Completers Population：本品投与を受け、生存のエンドポイントの 14 ヶ月齢に達した患者又は支えなしで座ることに関する評価の 18 ヶ月齢に達した患者又は有害事象のために試験中止／死亡した患者</li> <li>・ All Enrolled Population：本品の投与を受けたすべての被験者<br/>この集団におけるエンドポイントの解析は記述統計量で示した</li> </ul> <p>安全性解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本品投与を受けた全ての患者</li> </ul> <p>SMN2 遺伝子のコピー数が 1 の被験者、発症前の被験者、及び SMN2 遺伝子修飾変異を有する被験者（c.859G&gt;C）は、追加のサブグループ解析として評価する。</p> <p>PNCR データが示す本疾患の自然経過に基づく、選択基準を満たさない SMN2 遺伝子修飾変異（c.859G&gt;C）が認められない SMN2 遺伝子のコピー数が 2 の被験者では、18 ヶ月齢時までの試験来院時に、30 秒以上支えなしで座る、又はその他の運動マイルストーン（寝返り、起立、歩行）は達成できないと予測される。</p> <p>自然経過では、主要エンドポイントに対する真の有効率がゼロ（又は 0.1% 程度）であると仮定すると、30 秒以上支えなしで座るの複合主要有効性エンドポイントの仮説は、本品の治療を受けた被験者が 0.1% を超える有効率を達成するか否かとなる。本試験計画時に進行中であった CL-101 試験の予備的結果に基づき、ITT 集団の少なくとも 40% が当該エンドポイントを達成すると予測された。</p> <p>当該エンドポイントに対する本品の真の有効率を 30%～40% と仮定すると、ITT 基準を満たす 15 例を登録し、約 30% が解析から除外されると仮定して、0.1% の有効率と比較した場合の有意差について、片側正確二項検定を用いて α=0.025 で検出できる検出力は、90% を超えると考えられた。</p> <p>永続的な呼吸補助を必要としない生存と定義された複合主要有効性エンドポイントは、</p> |

|    |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                              | <p>ITT 集団で観察された結果と、PNCR データ中の年齢及び性別が合致する患者の結果を比較する。</p> <p>PNCR データが示す本疾患の自然経過に基づくと、生存率は <b>25%</b>と予測された。本試験計画時に進行中であった CL-101 試験の予備的結果に基づき、ITT 集団の少なくとも <b>80%</b>は、14 ヶ月齢まで永続的な呼吸補助を必要とせずに生存していることが予測された。</p> <p>この有効性により、ITT 基準を満たす <b>15 例</b>を登録すると、<b>30%</b>が解析から除外された場合にも、対応する対照コホートと比較した場合の有意差について、フィッシャーの正確確率検定（両側）を用いて <math>\alpha=0.05</math> で検出できる検出力は、<b>80%</b>を超えると考えられた。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 結果 |                              | <p>本試験はデータカットオフ時において継続中であり、観察期間（最小値～最大値）は <b>10.2 ヶ月（5.7～15.4 ヶ月）</b>であった。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | 有効性<br>(2019 年 3 月 8 日カットオフ) | <p>2019年3月8日のデータカットオフ時点までに登録された<b>22例<sup>注5)</sup></b>で得られた結果は、以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 22例中11例で「30秒以上支えなしで座る」<sup>注6)</sup>が可能であった。</li> <li>・ 22例中21例<sup>注7)</sup>で永続的な呼吸補助を必要としない生存が認められた。</li> </ul> <p>注5) SMAの臨床症状の発症前に登録された患者1例が含まれる。<br/> 注6) Bayleyスケール（第3版）を基に評価した（粗大運動スコア項目：No.26）。<br/> 注7) 1例が同意撤回のため試験中止となったが、最終来院時点で永続的な呼吸補助を必要とすることなく生存しており、上述の21例に含まれる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | 安全性<br>(2019 年 3 月 8 日カットオフ) | <p>本品が投与された<b>22例全例</b>に有害事象が発現した。最も多く発現した事象は発熱<b>12例（54.5%）</b>であり、次いで上気道感染<b>10例（45.5%）</b>、嘔吐及び側弯症各<b>7例（31.7%）</b>であった。</p> <p>副作用は<b>12例（54.5%）</b>に発現し、主な事象の内訳はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加<b>6例（27.3%）</b>及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加<b>5例（22.7%）</b>であった。</p> <p>重篤な有害事象は<b>10例（45.5%）</b>に発現した。2例以上に発現した事象は、細気管支炎、肺炎、RSウイルス細気管支炎及び呼吸窮迫（各<b>2例</b>）であった。呼吸停止を発現した<b>1例</b>は、死亡のため本試験を中止した。呼吸停止は本品との関連を否定された。本品との関連を否定されなかった重篤な有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇及び水頭症（各<b>1例</b>）であった。</p> <p>試験中止に至った有害事象は<b>2例</b>に発現した。2例の内訳は、上述の呼吸停止の重篤な有害事象を発現して死亡に至り、試験を中止した患者が<b>1例</b>、グレード1の咳嗽により試験を中止した患者が<b>1例</b>であった。</p> <p>特に注目すべき有害事象は、「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（SMQ）」に該当する事象が<b>7例（31.8%）</b>に発現した。主な事象の内訳は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（<b>6例</b>）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（<b>5例</b>）であった。「血小板減少症（SMQ）」に該当する事象が<b>3例（13.6%）</b>に発現した。その内訳は、血小板減少症（<b>2例</b>）及び血小板数減少（<b>1例</b>）であった。</p> |

2) 国際共同第Ⅲ相試験 (CL-304 試験 : SPRINT、日本人症例を含む)<sup>12)</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 臨床的な症状を発症前のⅠ又はⅡ型 SMA 患者に対する本品の有効性をコホートごとに独立して検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 試験デザイン | 第Ⅲ相、多施設共同、国際共同、非盲検、単群、単回投与試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 対象     | <p><i>SMN2</i>遺伝子コピー数が2又は3の臨床的な症状を発症前のⅠ又はⅡ型SMAと考えられる患者27例以上<sup>注1,2)</sup></p> <p>注1) 本試験開始時は、<i>SMN2</i>遺伝子コピー数が2、3又は4のⅠ、Ⅱ又はⅢ型SMA患者を登録対象としていたが、治験実施計画書改訂で、Ⅲ型SMA患者 (<i>SMN2</i>遺伝子コピー数が4) は登録基準から削除された。</p> <p>注 2) 2019 年 3 月 8 日のデータカットオフ時までにコホート 1 に 8 例、コホート 2 に 9 例の患者が登録された。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 選択基準   | <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床所見が発現していない<i>SMN2</i>遺伝子のコピー数が2のⅠ型SMA、又はコピー数が3のⅡ型SMAであること (c.859G&gt;Cが認められる患者も登録可能とされた)。</li> <li>本品の投与日に生後6週齢以下であること。</li> <li>本品の投与前に嚥下機能検査により薄い液体を飲み込む能力があること。</li> <li>複合筋活動電位 (CMAP) がベースライン時に2mV以上。CMAPデータの中央レビューを実施する。</li> <li>在胎週数が35～42週であること。</li> <li>乳幼児予防接種済みの患者。国内保健当局のガイダンスに従ってRSV感染予防のためのパリビズマブ (製品名シナジス®) 接種を含む季節性ワクチン接種を受けることも推奨される。</li> <li>Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy に従う能力と意思がある。</li> <li>親/法的保護者に、インフォームド・コンセント・プロセスを完了し、治験の手順や来院スケジュールを遵守する意思と能力がある。</li> <li>新生児又は出生前スクリーニング検査から、以下に記述する遺伝子診断が得られている。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 除外基準   | <p>以下の基準のいずれかを満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時の体重が2kg未満であること。</li> <li>覚醒中又は睡眠中に酸素補給又は呼吸補助がない状態でSpO<sub>2</sub>が96%未満 (標高1,000 m超の場合、あるいはスクリーニング来院時に酸素補給又は呼吸補助なしで覚醒時又は睡眠時の場合は92%未満) であること。</li> <li>スクリーニング時又は本品投与直前に、SMAを強く示唆する臨床徴候又は症状 (舌線維束性収縮、筋緊張低下、反射消失等) が認められること。</li> <li>スクリーニング前又はスクリーニング期間中に、時点や期間を問わず、気管切開、予防的気管切開、又は非侵襲的な呼吸補助が必要であること。</li> <li>スクリーニングの一環として実施した正式な嚥下機能検査に基づき、低濃度の液体の誤嚥又は不耐性の徴候が認められること。</li> <li>血液学的検査値又は臨床生化学的検査値に臨床的に意義のある異常が認められること。</li> <li>SMAの治療として治験薬又はヌシネルセンを含む市販薬の投与を受けた患者。</li> <li>WHO Child Growth Standards<sup>11)</sup> に基づき、年齢別標準体重の3パーセンタイル未満の体重であること。</li> <li>スクリーニング時の臨床検査で、生物学上の母親が活動性ウイルス感染症に罹患している (HIV、B型肝炎又はC型肝炎血清反応陽性を含む) 患者。</li> <li>スクリーニング前2週間以内に、全身治療及び/又は入院を要する、呼吸器疾患以外の重篤な疾患に罹患した患者。</li> <li>本品投与前4週間以内に、何らかの方法による治療、医学的介入又は支持療法の強化を必要とする上気道又は下気道感染に罹患した患者。</li> <li>本品投与前4週間以内に、肺感染/気道感染以外の重度の疾患 (腎盂腎炎、髄膜炎など) に罹患した患者、又は遺伝子治療に対するリスクがあると治験担当医師が判断した以下に例示する合併症。 <ul style="list-style-type: none"> <li>重度の腎障害又は肝障害</li> <li>既知の発作性疾患</li> <li>糖尿病</li> <li>特発性低カルシウム尿症</li> <li>症候性心筋症</li> </ul> </li> <li>プレドニゾロン、その他の糖質コルチコステロイド、又はそれらの賦形剤に対す</li> </ul> |



|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p>る既知のアレルギーマタは過敏症。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・脊柱側弯症修復手術／修復処置などの大手術歴があるか、又は本治験の評価期間中に当該大手術を予定している若しくは当該大手術が予測される。</li> <li>・本品投与前4週間以内に、次のいずれかの薬剤を併用した患者：ミオパチー又はニューロパチーの治療薬、糖尿病の治療薬、施行中の免疫抑制療法、血漿交換療法、アダリムマブなどの免疫調節薬、コルチコステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート、シクロホスファミド、静注免疫グロブリン、リツキシマブなどの免疫抑制薬。</li> <li>・ELISAで測定した抗AAV9抗体の力価が1：50を超える患者。</li> <li>・患者のケアに関与している生物学上の母親が、患者への投与前に抗 AAV9 抗体検査を受けることを拒否した場合。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 試験方法   | <p>本品 1.1×10<sup>14</sup> vg/kg を 30～60 分かけて静脈内に単回投与した。AAV を用いた遺伝子補充療法に対する患者の免疫反応を減弱させる目的で、本品を投与する 24 時間前から投与後少なくとも 30 日目までプレドニゾロン 1 mg/kg/日の予防投与を行った。本品の投与後、<i>SMN2</i> 遺伝子コピー数が 2 の患者はコホート 1 として 18 ヶ月齢時まで、<i>SMN2</i> 遺伝子コピー数が 3 の患者はコホート 2 として 24 ヶ月齢時まで追跡調査した。有効性は、コホートごとに独立して評価した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 主要評価項目 | <p><b>コホート1： <i>SMN2</i>遺伝子コピー数が2の発症前Ⅰ型SMA患者</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18ヵ月齢時までの「30秒以上支えなしで座る」との運動マイルストーン達成した患者の割合</li> </ul> <p><b>コホート2： <i>SMN2</i>遺伝子コピー数が3の発症前Ⅱ型SMA患者</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・24 ヶ月齢時までの「3 秒以上支えなしで立つ」との運動マイルストーン達成した患者の割合</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 副次評価項目 | <p><b>コホート1： <i>SMN2</i>遺伝子コピー数が2の発症前Ⅰ型SMA患者</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・14ヵ月齢時における永続的な呼吸補助<sup>注3)</sup>を必要とせず生存している患者の割合</li> <li>・18ヵ月齢までに、非経口又は機械的栄養補助を必要とせずに体重を3パーセント以上維持できる能力を達成した患者の割合</li> </ul> <p>注3) 永続的な呼吸補助は、手術中の呼吸補助を除き、急性かつ可逆性の疾患がないにもかかわらず、気管切開又は14日以上連続する1日当たり16時間以上の呼吸補助を要する状態、と定義した。</p> <p><b>コホート2： <i>SMN2</i>遺伝子コピー数が3の発症前Ⅱ型SMA患者</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・24ヵ月齢までに、5歩以上支えなしで歩き、協調とバランスを維持できる能力と定義される一人歩きの能力を示す患者の割合</li> </ul> <p>その他、コホート 2 では、探索的評価項目として、生後 24 ヶ月時に永続的呼吸補助を受けることなく生存している被験者の割合、等がある</p>                                                                                                                                                                            |
| 解析方法   | <p>有効性及び安全性評価は下記の解析対象集団等を用いて評価した。</p> <p>有効性解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ITT集団：<i>SMN1</i>遺伝子の両アレル性の欠失を認め、<i>SMN2</i>遺伝子修飾変異(c.859G&gt;C)がなく、<i>SMN2</i>遺伝子コピー数が2又は3であり、本品投与を受けた全ての患者</li> <li>・Efficacy Completers Population：ITTサブ解析集団を含み、本品投与を受け、コピー数に基づいて定義されるVisitの全てを完了した患者</li> <li>・All Enrolled Population：本品の投与を受けるすべての登録被験者（同意説明プロセスを完了した被験者）を含む。</li> </ul> <p>安全性解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本品投与を受けた全ての患者</li> </ul> <p>解析は2つのコホート（コピー数2及びコピー数3）で別々に行う。試験全体の有意水準はそれぞれのコホートで保つようにする。</p> <p><b>コホート1： <i>SMN2</i>遺伝子コピー数が2の患者</b></p> <p>主要評価変数は生後18ヵ月までのいずれかの時点で、「30秒以上支えなしで座る」の運動マイルストーンの達成割合である。</p> <p>帰無仮説における運動マイルストーン達成割合を0.1%とし、正確な二項検定を実施する。有意水準は片側2.5%とする。主要評価変数が棄却された場合、副次的評価変</p> |

|     |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                |                                                                                                                                                                                                                    |                      |               |             |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                                    |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|-------------|-----|---|--------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|--------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                             | <p>数①生後14ヵ月時点での継続的な呼吸補助を必要としない生存率に対する検定を行う。対照群をヒストリカルコホート（PNCR）とし、Fisher's 正確検定を実施する。有意水準は両側5%とする。</p> <p>さらに棄却された場合、副次的評価変数②生後18ヵ月までのいずれかの時点で体重が3パーセンタイル以上維持する割合に対し検定を実施する。この時の帰無仮説は割合は0.1%とし正確二項検定を実施する。有意水準は片側2.5%とする。これらの検定は階層的に実施することにより第一種の過誤は保たれる。</p> <p><b>コホート2：SMN2遺伝子コピー数が3の患者</b></p> <p>主要評価変数は生後24ヵ月までのいずれかの時点で、「3秒以上支えなしで立つ」割合である。</p> <p>対照群をヒストリカルコホート（PNCR）とし、Fisher's 正確検定を実施する。有意水準は両側5%とする。主要評価変数が棄却された場合、副次的評価変数である「自力で歩行する」の割合に対しても同様に実施する。</p> <p>これらの検定は階層的に実施することにより第一種の過誤は保たれる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                |                                                                                                                                                                                                                    |                      |               |             |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                                    |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                   |
| 結果  |                             | <p>データカットオフ時（2019年3月8日）までに、コホート1に8例、コホート2に9例の患者が登録された。本試験はデータカットオフ時において継続中であり、観察期間はコホート1では1～8.7ヵ月、コホート2では12日～4.7ヵ月であった。患者の月齢はコホート1で1.7～9.1ヵ月齢、コホート2で24日～6ヵ月齢であった。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |                                                                                                                                                                                                                    |                      |               |             |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                                    |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                   |
|     | 有効性<br>（2019年3月8日<br>カットオフ） | <p><b>主要評価項目</b></p> <p>運動マイルストーンについて、コホート1の8例中4例で「30秒以上支えなしで座る」<sup>注4)</sup>が、8例中3例で「10秒以上支えなしで座る」<sup>注5)</sup>が可能となった。また、コホート2では、9例中4例で「頸定を保持する」<sup>注4)</sup>が可能となった。</p> <p>注4) Bayley スケール（第3版）を基に評価した（粗大運動スコア項目:No.26）。</p> <p>注5) WHO運動マイルストーンの動作基準（X II．参考資料の項参照）を基に評価した。</p> <p><b>副次評価項目</b></p> <p>コホート1の8例全例が永続的な呼吸補助を必要とすることなく生存していた。</p> <p>また、コホート2に登録された9例全例が永続的な呼吸補助を必要とすることなく生存していた（探索的評価項目）。</p> <p><b>&lt;日本人における有効性&gt;</b></p> <p>CL-304試験に登録された3例の日本人患者に本品が投与された。3例の有効性の結果を含む詳細（患者1及び2は生後9ヵ月まで、患者3は本品のVisit Day 60までの結果）は下表のとおりであった。</p> <table><tr><td></td><td>性別</td><td>SMN2<br/>遺伝子の<br/>コピー数</td><td>本品<br/>投与<br/>日</td><td>有効性の結果を含む詳細</td></tr><tr><td>患者1</td><td>女</td><td>3<br/>(コホート2)</td><td>生後<br/>21日<br/>目</td><td>本品の投与時の体重は3.5 kgであり、SMAの臨床所見は発現していなかった。運動マイルストーンについては、生後9ヵ月の来院時に「寝返り」及び「10秒以上支えなしで座位が可能」となった。Bayley スケール（第3版）の微細運動スコア（範囲:0～66）については、スクリーニング時は3点、生後9ヵ月の時点では21点、粗大運動スコア（範囲:0～72）については、スクリーニング時は5点、生後9ヵ月の時点では26点であった。</td></tr><tr><td>患者2</td><td>女</td><td>2<br/>(コホート1)</td><td>生後<br/>17日<br/>目</td><td>本品の投与時の体重は3.2 kgであり、SMAの臨床所見は発現していなかった。運動マイルストーンについては、生後9ヵ月の来院時に「寝返り」が可能となった。CHOP-INTEND スコア（範囲:0～64）については、スクリーニング時は49点、生後9ヵ月の時点では61～62点であった。Bayley スケール（第3版）の微細運動スコアについては、スクリーニング時は3点、生後9ヵ月の時点では</td></tr></table> |                | 性別                                                                                                                                                                                                                 | SMN2<br>遺伝子の<br>コピー数 | 本品<br>投与<br>日 | 有効性の結果を含む詳細 | 患者1 | 女 | 3<br>(コホート2) | 生後<br>21日<br>目 | 本品の投与時の体重は3.5 kgであり、SMAの臨床所見は発現していなかった。運動マイルストーンについては、生後9ヵ月の来院時に「寝返り」及び「10秒以上支えなしで座位が可能」となった。Bayley スケール（第3版）の微細運動スコア（範囲:0～66）については、スクリーニング時は3点、生後9ヵ月の時点では21点、粗大運動スコア（範囲:0～72）については、スクリーニング時は5点、生後9ヵ月の時点では26点であった。 | 患者2 | 女 | 2<br>(コホート1) | 生後<br>17日<br>目 | 本品の投与時の体重は3.2 kgであり、SMAの臨床所見は発現していなかった。運動マイルストーンについては、生後9ヵ月の来院時に「寝返り」が可能となった。CHOP-INTEND スコア（範囲:0～64）については、スクリーニング時は49点、生後9ヵ月の時点では61～62点であった。Bayley スケール（第3版）の微細運動スコアについては、スクリーニング時は3点、生後9ヵ月の時点では |
|     | 性別                          | SMN2<br>遺伝子の<br>コピー数                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 本品<br>投与<br>日  | 有効性の結果を含む詳細                                                                                                                                                                                                        |                      |               |             |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                                    |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                   |
| 患者1 | 女                           | 3<br>(コホート2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 生後<br>21日<br>目 | 本品の投与時の体重は3.5 kgであり、SMAの臨床所見は発現していなかった。運動マイルストーンについては、生後9ヵ月の来院時に「寝返り」及び「10秒以上支えなしで座位が可能」となった。Bayley スケール（第3版）の微細運動スコア（範囲:0～66）については、スクリーニング時は3点、生後9ヵ月の時点では21点、粗大運動スコア（範囲:0～72）については、スクリーニング時は5点、生後9ヵ月の時点では26点であった。 |                      |               |             |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                                    |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                   |
| 患者2 | 女                           | 2<br>(コホート1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 生後<br>17日<br>目 | 本品の投与時の体重は3.2 kgであり、SMAの臨床所見は発現していなかった。運動マイルストーンについては、生後9ヵ月の来院時に「寝返り」が可能となった。CHOP-INTEND スコア（範囲:0～64）については、スクリーニング時は49点、生後9ヵ月の時点では61～62点であった。Bayley スケール（第3版）の微細運動スコアについては、スクリーニング時は3点、生後9ヵ月の時点では                  |                      |               |             |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                                    |     |   |              |                |                                                                                                                                                                                                   |

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      |                 | 21 点、粗大運動スコアについては、スクリーニング時は 5 点、生後 9 ヶ月の時点では 24 点であった。                                                                                                                                                                                  |  |    |                      |           |             |      |   |               |                 |                                                                 |      |   |               |                 |                                                                     |      |   |               |                 |                                                                               |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----|----------------------|-----------|-------------|------|---|---------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|------|---|---------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------|------|---|---------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | 患者 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 男                    | 3<br>(コホート 2)   | 生後<br>15 日<br>目<br>本品の投与時の体重は 4.1 kg であり、SMA の臨床所見は発現していなかった。運動マイルストーンについては、Visit Day 30 に「3 秒以上支えなしで頸定が可能」となった。Bayley スケール (第 3 版) の微細運動スコアについては、スクリーニング時は 3 点、Visit Day 60 では 6 点、粗大運動スコアについては、スクリーニング時は 4 点、Visit Day 60 では 8 点であった。 |  |    |                      |           |             |      |   |               |                 |                                                                 |      |   |               |                 |                                                                     |      |   |               |                 |                                                                               |
| 安全性<br>(2019 年<br>3 月 8 日<br>カットオフ) | <p>本試験には18例 (コホート1の8例、コホート2の9例、コホート3の1例) が登録され、全例に本品が投与された。</p> <p>本品が投与された18例中13例 (72.2%) に有害事象が発現した。最も多く発現した事象は上気道感染、嘔吐、便秘 (各3例) であった。</p> <p>副作用は7例 (38.9%) に発現し、事象の内訳は嘔吐3例(16.7%)、胃食道逆流性疾病及び肝機能検査値上昇各2例 (11.1%) であった。</p> <p>重篤な有害事象は3例 (16.7%) に発現した。事象の内訳は、感染性クループ、高カルシウム血症、及び嗜眠各1例 (5.6%) であった。全ての事象で本品との関連を否定された。なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>特に注目すべき有害事象は、「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状 (SMQ)」に該当する事象が4例 (22.2%) に発現した。事象の内訳は、肝機能検査値上昇2例(11.1%)、肝酵素上昇及びトランスアミナーゼ上昇各1例 (5.6%) であった。「血小板減少症 (SMQ)」に該当する事象は発現しなかった。</p> <p>＜日本人における安全性＞</p> <p>データカットオフ時点で、CL-304試験に登録された3例の日本人患者に本品が投与された。3例の安全性の詳細 (患者1及び2は生後9ヵ月まで、患者3は本品のVisit Day60までの結果) は下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>性別</th><th>SMN2<br/>遺伝子の<br/>コピー数</th><th>本品<br/>投与日</th><th>安全性の結果を含む詳細</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者 1</td><td>女</td><td>3<br/>(コホート 2)</td><td>生後<br/>21 日<br/>目</td><td>4 件の有害事象 (結膜炎 2 件、性器発疹及び後天性涙道狭窄各 1 件) が認められたが、いずれも本品との関連は否定された。</td></tr> <tr> <td>患者 2</td><td>女</td><td>2<br/>(コホート 1)</td><td>生後<br/>17 日<br/>目</td><td>5 件の有害事象 (インフルエンザ、便秘、鼻炎、上気道感染及び上咽頭炎各 1 件) が認められたが、いずれも本品との関連は否定された。</td></tr> <tr> <td>患者 3</td><td>男</td><td>3<br/>(コホート 2)</td><td>生後<br/>15 日<br/>目</td><td>2 件の有害事象 (咽頭炎及び汗疹各 1 件、うち咽頭炎は入院を要したことから重篤な有害事象とされた) が認められたが、いずれも本品との関連は否定された。</td></tr> </tbody> </table> |                      |                 |                                                                                                                                                                                                                                         |  | 性別 | SMN2<br>遺伝子の<br>コピー数 | 本品<br>投与日 | 安全性の結果を含む詳細 | 患者 1 | 女 | 3<br>(コホート 2) | 生後<br>21 日<br>目 | 4 件の有害事象 (結膜炎 2 件、性器発疹及び後天性涙道狭窄各 1 件) が認められたが、いずれも本品との関連は否定された。 | 患者 2 | 女 | 2<br>(コホート 1) | 生後<br>17 日<br>目 | 5 件の有害事象 (インフルエンザ、便秘、鼻炎、上気道感染及び上咽頭炎各 1 件) が認められたが、いずれも本品との関連は否定された。 | 患者 3 | 男 | 3<br>(コホート 2) | 生後<br>15 日<br>目 | 2 件の有害事象 (咽頭炎及び汗疹各 1 件、うち咽頭炎は入院を要したことから重篤な有害事象とされた) が認められたが、いずれも本品との関連は否定された。 |
|                                     | 性別                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | SMN2<br>遺伝子の<br>コピー数 | 本品<br>投与日       | 安全性の結果を含む詳細                                                                                                                                                                                                                             |  |    |                      |           |             |      |   |               |                 |                                                                 |      |   |               |                 |                                                                     |      |   |               |                 |                                                                               |
| 患者 1                                | 女                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3<br>(コホート 2)        | 生後<br>21 日<br>目 | 4 件の有害事象 (結膜炎 2 件、性器発疹及び後天性涙道狭窄各 1 件) が認められたが、いずれも本品との関連は否定された。                                                                                                                                                                         |  |    |                      |           |             |      |   |               |                 |                                                                 |      |   |               |                 |                                                                     |      |   |               |                 |                                                                               |
| 患者 2                                | 女                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2<br>(コホート 1)        | 生後<br>17 日<br>目 | 5 件の有害事象 (インフルエンザ、便秘、鼻炎、上気道感染及び上咽頭炎各 1 件) が認められたが、いずれも本品との関連は否定された。                                                                                                                                                                     |  |    |                      |           |             |      |   |               |                 |                                                                 |      |   |               |                 |                                                                     |      |   |               |                 |                                                                               |
| 患者 3                                | 男                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3<br>(コホート 2)        | 生後<br>15 日<br>目 | 2 件の有害事象 (咽頭炎及び汗疹各 1 件、うち咽頭炎は入院を要したことから重篤な有害事象とされた) が認められたが、いずれも本品との関連は否定された。                                                                                                                                                           |  |    |                      |           |             |      |   |               |                 |                                                                 |      |   |               |                 |                                                                     |      |   |               |                 |                                                                               |

## 2) 安全性試験

1) 海外長期投与試験〔LT-001 試験〕（海外データ）<sup>13)</sup>

|        |                                    |                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     |                                    | 先行試験である CL-101 試験において本品で治療された I 型 SMA 患者に対する長期安全性を評価する。                                                                                                                                                                              |
| 試験デザイン |                                    | 観察的、長期安全性フォローアップ試験                                                                                                                                                                                                                   |
| 対象     |                                    | CL-101 試験を完了した I 型 SMA 患者 最大 15 例                                                                                                                                                                                                    |
| 選択基準   |                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>CL-101 試験において本品の投与を受けた I 型 SMA 患者</li><li>同意取得プロセスを完了し、試験手順及び来院スケジュールを遵守する意思と能力がある親又は法定後見人</li></ul>                                                                                           |
| 除外基準   |                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>長期フォローアップ安全性試験に参加できない、又はその意思がない親又は法定後見人</li></ul>                                                                                                                                              |
| 試験方法   |                                    | 5 年間毎年来院、その後 10 年間電話で毎年連絡を行い、最長 15 年間の継続的な安全性モニタリングを行う。                                                                                                                                                                              |
| 評価項目   |                                    | <b>安全性評価</b> <ul style="list-style-type: none"><li>病歴と記録レビュー</li><li>身長、体重、バイタルサイン、呼吸補助、栄養補助、身体検査</li><li>臨床検査値</li></ul> <b>有効性評価</b> <ul style="list-style-type: none"><li>運動マイルストーン</li></ul>                                     |
| 解析方法   |                                    | 本試験は、安全性を主要評価項目とする長期フォローアップ試験である。サンプルサイズは、統計的妥当性によって決定していない。                                                                                                                                                                         |
| 結果     |                                    | CL-101 試験を完了した 15 例のうち 13 例〔CL-101 試験におけるコホート 1 ( $6.7 \times 10^{13}$ vg/kg) が 3 例、コホート 2 ( $2.0 \times 10^{14}$ vg/kg) が 10 例〕が LT-001 試験に登録され、継続中であった。本品投与後の観察期間の範囲は 37～56.5 ヶ月であった。                                              |
|        | 安全性<br>(2019 年 3 月 8 日<br>カットオフ)   | 本試験では、治験実施計画書に従って重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を収集した。<br>本試験に登録された 13 例のうち、コホート 1 の 3 例中 1 例 (33.3%)、コホート 2 の 10 例中 5 例 (50.0%) に重篤な有害事象が発現した。全体で 2 例以上に発現した事象は、肺炎 (3 例)、脱水、急性呼吸不全、及び呼吸窮迫 (各 2 例) であった。全ての事象で本品との関連は否定された。特に注目すべき有害事象は発現しなかった。 |
|        | 有効性<br>(2018 年 12 月 31 日<br>カットオフ) | データカットオフ時点で、LT-001 試験に登録された 13 例全例が生存していた。また、13 例のうち 4 例で、新たな運動マイルストーンが達成され、コホート 1 の 1 例で支えなしで 5 秒以上座る、コホート 2 の 2 例で支えなしで 30 秒以上座る、コホート 2 の 2 例で補助ありで立つ、であった。                                                                        |

|                                                                                              |                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (5) 患者・病態別試験                                                                                 | 該当資料なし                                                                                                                    |
| (6) 治療的使用                                                                                    |                                                                                                                           |
| 1) 使用成績調査<br>(一般使用成績調査、<br>特定使用成績調査、<br>使用成績比較調<br>査)、製造販売後<br>データベース調査、<br>製造販売後臨床試験<br>の内容 | 使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的とし、本品が投与されたすべての SMA 患者を対象とする全例調査方式の製造販売後調査を計画している。                                              |
| 2) 承認条件として実施<br>予定の内容又は実施<br>した調査・試験の概<br>要                                                  | 承認条件により、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の成績に関する調査を実施する。また、製造販売後調査等における対象患者の長期成績について、解析結果を厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構宛て報告する。 |
| (7) その他                                                                                      | 該当資料なし                                                                                                                    |

## VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

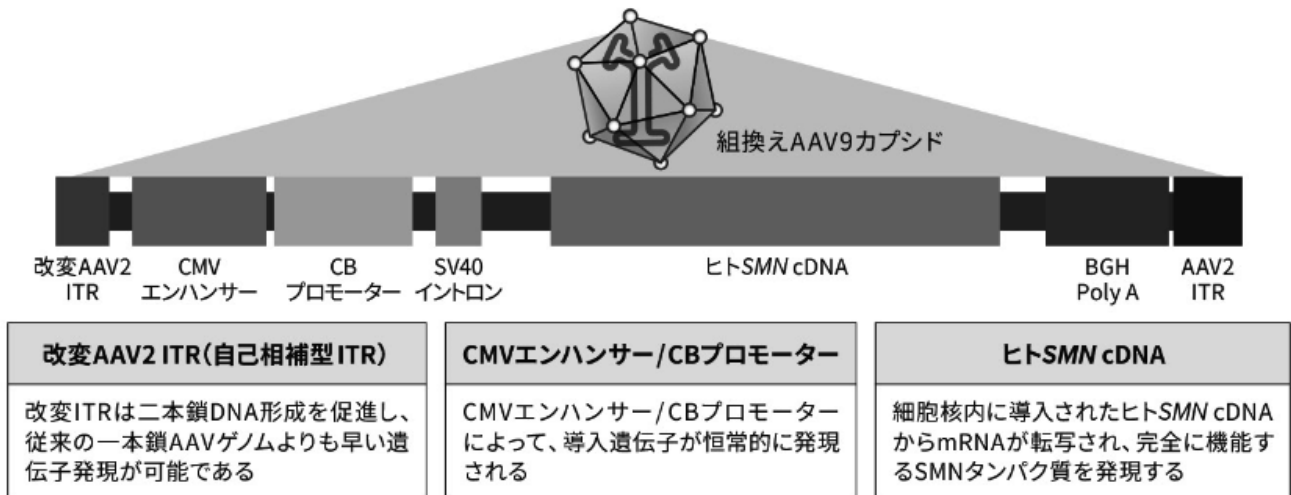
VI-2. 薬理作用

(1) 原理・メカニズム

ヒト *SMN* 遺伝子を組み込んだ非増殖性組換えアデノ随伴ウイルス 9 型

本品は、野生型のAAV9の全DNAを除去した非増殖性の組換えAAV9カプシドに、サイトメガロウイルス（CMV）エンハンサー/ニワトリβ-アクチン（CB）プロモーター、AAV2型由来の2つの逆位末端反復配列（ITR）とともに、ヒト *SMN* 遺伝子が組み込まれている。また、2つのITRのうち一方（左側）のITRを改変することで導入遺伝子の分子内アニーリングが促進され、二本鎖が形成されることにより、宿主内での相補鎖複製の時間が短縮され、導入遺伝子を転写可能な状態にする。このように改変されたITR（自己相補型ITR）により、導入遺伝子の転写及びそれに続くタンパク質産生の速度が増加する。

本品の構造概略図

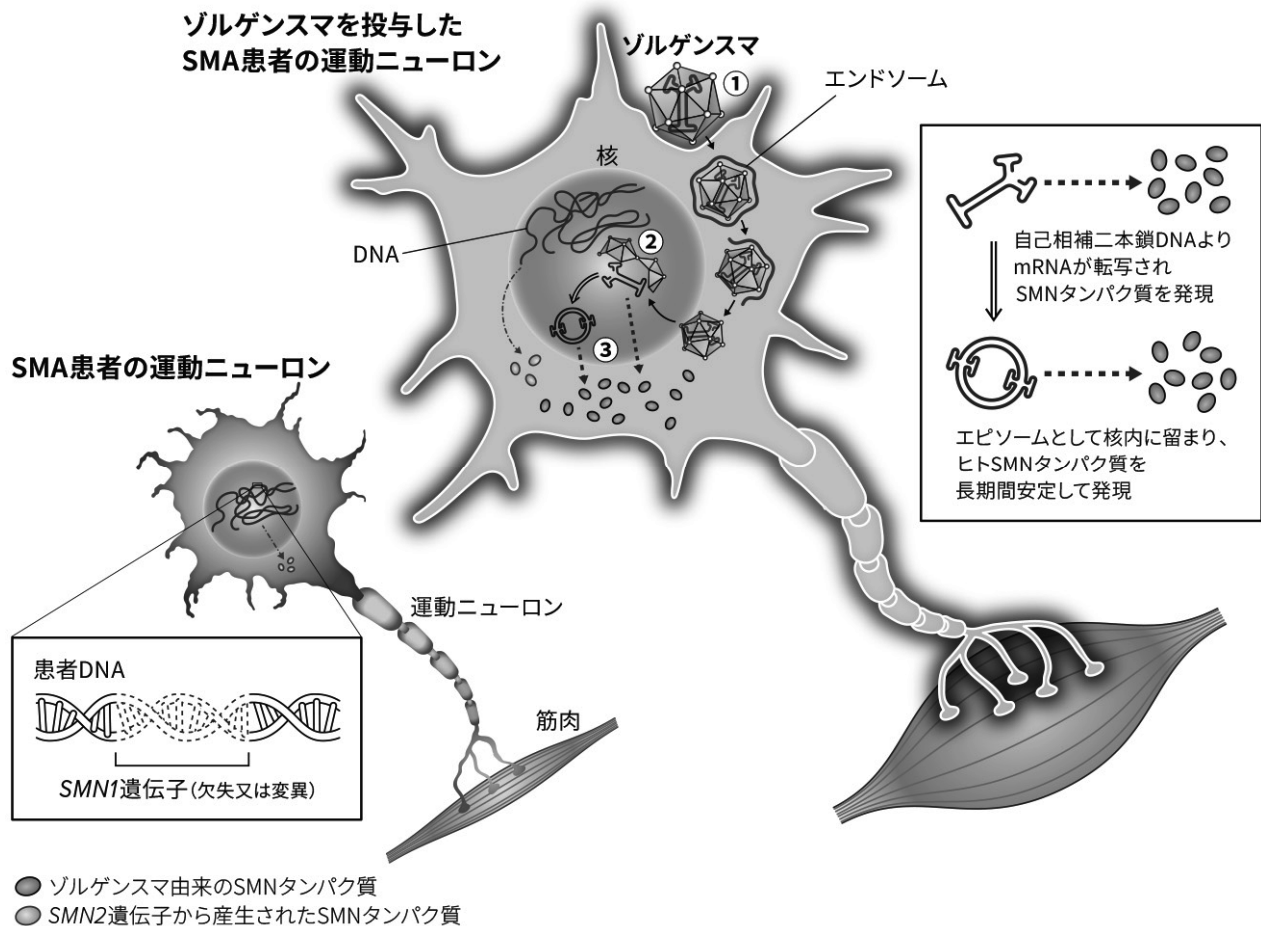


AAV2：アデノ随伴ウイルス 2 型、AAV9：アデノ随伴ウイルス 9 型、BGH Poly A：ウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナル、CB：ニワトリ β-アクチン、CMV：サイトメガロウイルス、ITR：逆位末端反復配列、SV：シミアンウイルス

本品は正常な*SMN*遺伝子を運動ニューロン等に導入し、*SMN*タンパク質の発現量を増加させることにより、脊髄運動ニューロンの変性・消失を防ぎ、神経及び筋肉の機能を高め、筋萎縮を防ぐことで、*SMA*患者の生命予後及び運動機能を改善させることが期待される。

また、導入した*SMN*遺伝子は患者のゲノムDNAに組み込まれることなく、細胞の核内にエピソードとして留まり、運動ニューロンのような非分裂細胞に長期間安定して存在するように設計されている。

本品による遺伝子補充療法（イメージ図）<sup>14)</sup>



## (2) 薬効を裏付ける 試験成績

### 1) ニューロンに対する AAV9 の導入効率 (マウス) <sup>15, 16)</sup>

本品はヒト *SMN* 遺伝子を組み込んだ、非増殖性の遺伝子組換え AAV9 であるが、本試験では、*SMN* ではなく緑色蛍光タンパク質 (GFP) 発現型のベクター (scAAV9.CB.GFP) を用いた。生後1~2日目の新生仔マウス (C57BL/6) に  $4 \times 10^{11}$  vg/animal<sup>\*</sup> (1.5 g の新生仔マウスに対して  $2.7 \times 10^{14}$  vg/kg) の scAAV9.CB.GFP を静脈内投与したところ、主に56%超のニューロンに導入され、脊髄全体の運動ニューロンの70%超が標的であることが確認された。一方、成体マウス (約70日齢) に同じベクターを  $4 \times 10^{11} \sim 4 \times 10^{12}$  vg/animal<sup>\*</sup> の用量で静脈内投与したときには主にグリア細胞への導入が認められ、ニューロンに導入されたのは約5~10%であった。

投与時のマウスの日齢が進むと、導入される細胞種はニューロンから主にグリア細胞へと移行した。幼若マウスを用いた時間経過・年齢依存性試験を実施したところ、生後より投与までの期間が長くなるにつれて標的運動ニューロンへの遺伝子導入効率は減少し、生後10日以内の投与にて遺伝子導入能は喪失した。以上から、中枢神経系に効率的かつ比較的非侵襲的に遺伝子を投与する方法が明らかとなり、ニューロンに導入しうる標的期間が確立された。

※定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) 法によって測定された。

### 2) 中枢神経系における AAV9 の導入効率 (カニクイザル) <sup>17, 18)</sup>

生後1日、30日、90日の新生仔カニクイザルに  $1 \sim 3 \times 10^{14}$  vg/kg<sup>\*</sup> の用量範囲の緑色蛍光タンパク質 (GFP) 発現型のベクター (scAAV9.CB.GFP) を静脈内投与したところ、主にニューロンへの導入 (約70%) が認められた。導入遺伝子の発現は、脳、骨格筋、心筋、及びほとんどの内臓器官からも検出された。この scAAV9.CB.GFP を用いた発現データから、少なくとも生後90日間は運動ニューロンの標的化が持続することが示された。

3歳の幼若カニクイザルに下行大動脈を介して scAAV9.CB.GFP を  $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg<sup>\*</sup> の用量で静脈内投与した結果、GFP 発現細胞数は前述の新生仔カニクイザルよりも少なかったものの、脊髄の頸・胸・腰部において GFP 陽性の運動ニューロンが確認された。また、脳における GFP の発現は、皮質領域、外側膝状体、中脳、橋及び髄質で顕著に高いことが認められた。マウスではニューロンに導入されたこととは対照的に、カニクイザルでは主にグリア細胞に導入された。

※定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) 法によって測定された。

### 3) 心機能低下に及ぼす影響 (マウス) 参考情報 <sup>19)</sup>

心機能維持には *SMN* タンパク質が関与しているため、心臓障害が *SMA* 疾患モデルマウスに発現する可能性が示唆されている。そこで、生後1日目の新生仔 *SMNΔ7* マウスに  $5 \times 10^{11}$  vg/animal<sup>\*</sup> (1.5 g の新生仔マウスに対して  $3.3 \times 10^{14}$  vg/kg) の本品<sup>注)</sup> を静脈内投与し、対照マウス (野生型) 及び本品未投与の *SMNΔ7* マウスと心構造及び心機能を心エコー検査によって比較した。

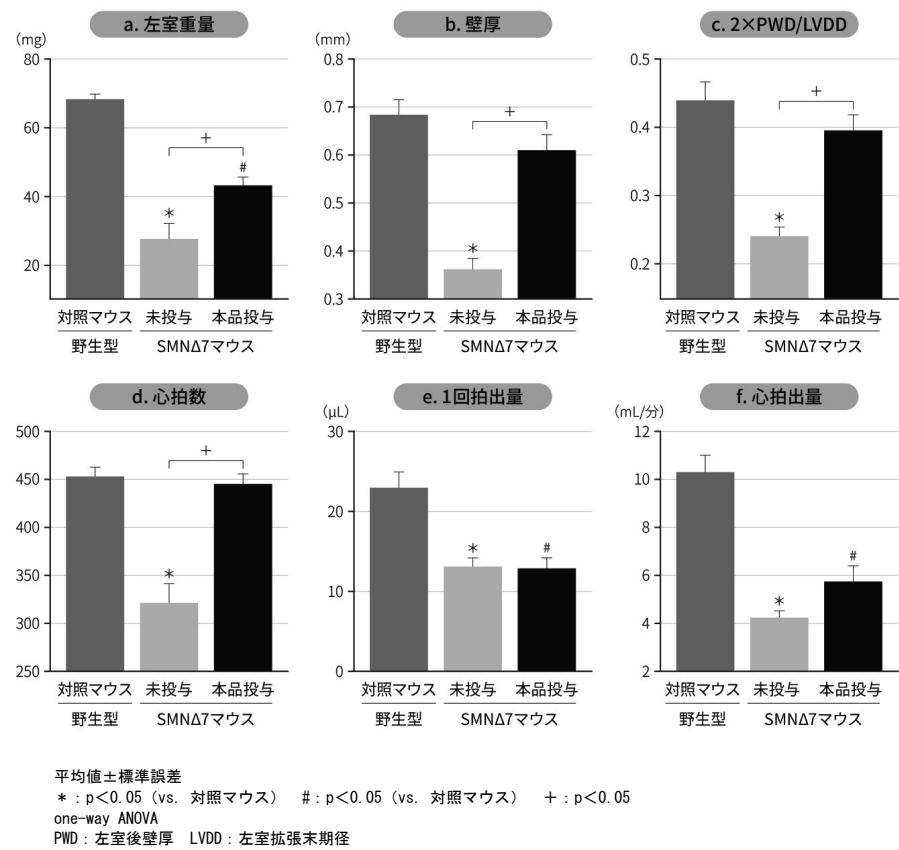
生後14日目において、本品未投与の *SMNΔ7* マウスでは対照マウス (野生型) に比べて、左室重量の減少や壁厚の菲薄化、心機能低下等の早期心不全の症状が認められたが、これらの症状は本品投与により部分的に改善された。

注) scAAV9.CBA.SMN ベクターを用いた。申請製品と同一のゲノムを有するが、申請製品との品質特性の同等性/同質性は確認されていない

※定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) 法によって測定された。



SMNΔ7マウスの心構造及び心機能に及ぼす本品の影響  
(生後14日目の心エコー検査)



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 体内動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

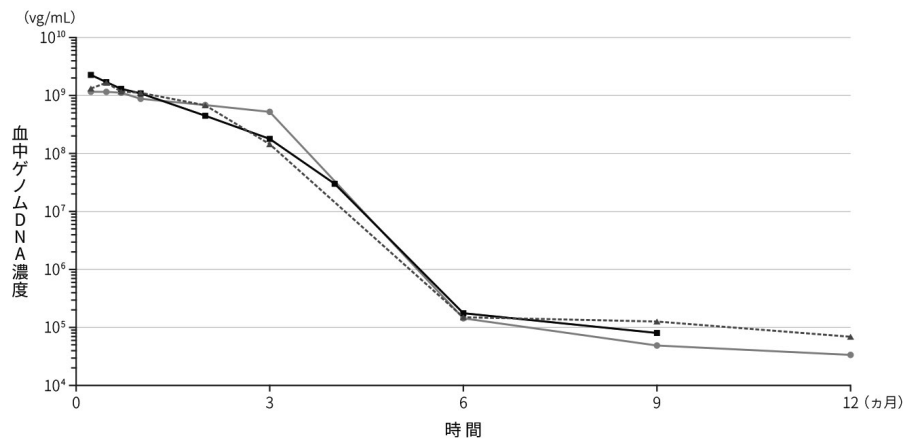
- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

#### CL-101試験（外国人データ）<sup>20)</sup>

脊髄性筋萎縮症患者に本品 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kgを単回静脈内投与し、血液検体が評価可能であった3例において投与後7日から3ヵ月にかけて約 $1.0 \times 10^9$  vg/mLの血中濃度が認められた。この濃度は、体重及び血液容量に基づく投与直後の血液中濃度の推定値（ $1.4 \times 10^{12}$  vg/mL）と比較し約0.07～0.15%程度であった。投与後6ヵ月には、約 $1.0 \times 10^5$  vg/mLになった（血中濃度の定量下限値： $2.0 \times 10^4$  vg/mL）。

#### 本品の血液中のゲノムDNA濃度推移（3例の患者での個別推移）



- (3) 中毒域
- (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

該当資料なし

### VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
- (2) 吸収速度定数
- (3) 消失速度定数
- (4) クリアランス
- (5) 分布容積
- (6) その他

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

### VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
- (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

該当資料なし

|        |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VII-4. | 吸収                             | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| VII-5. | 分布                             | <p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt;</p> <p>1) 緑色蛍光タンパク質 (GFP) 発現型ベクターの分布 (マウス、カニクイザル)</p> <p>「VI-2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 1及び3」 参照</p> <p>2) 緑色蛍光タンパク質 (GFP) 発現型ベクターの分布 (ブタ) <sup>17,21)</sup></p> <p>緑色蛍光タンパク質 (GFP) 発現型のベクター (scAAV9.CB.GFP) を、5日齢の新生仔ブタに髄腔内又は大槽内投与 (用量: <math>5.2 \times 10^{12}</math> vg/kg<sup>※</sup>) したところ、後根神経節のほかに脊髓の灰白質及び白質に顕著な形質導入が観察された。新生仔ブタに直接注射することにより、脊髓の全ての部分で運動ニューロンへ広範に形質導入された。</p> <p>※定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) 法によって測定された。</p> <p>3) 本品の分布 (マウス)</p> <p>本品を生後1日の新生仔マウス (FVB/NJ) に単回静脈内投与 (用量: <math>2.37 \times 10^{14}</math> vg/kg<sup>注1)</sup> 後に12週間にわたり観察した試験<sup>22)</sup> では、本品ゲノムが脳及び脊髓において高濃度で検出されたことから、全身投与時に本ベクターが血液脳関門を通過することが示された。高濃度のベクターゲノムが全ての測定時点 (投与後3、7、12週間目) で観察された。ベクターゲノム量は、心臓、肺、肝臓に加え骨格筋でも高濃度で認められた。脾臓のベクターゲノム量は他の組織より低値であった。組織中に本品ベクターゲノムが存在することによって、<i>SMN</i>遺伝子が発現した。<i>SMN</i>遺伝子の発現は、脳及び脊髓の両方で高かった。</p> <p>本品を生後0日の新生仔マウス (FVB/NJ) に単回静脈内投与 (用量: <math>1.5 \times 10^{14}</math> vg/kg、<math>2.4 \times 10^{14}</math> vg/kg、<math>3.0 \times 10^{14}</math> vg/kg) 後に12週間にわたり観察した試験<sup>23)</sup> では、本品ゲノムが脳及び腰髄において高濃度で検出されたことから、全身投与時に本品が血液脳関門を通過することが示された。高濃度の本品ゲノム及び発現した導入遺伝子が投与後3週間目に認められ、投与後6週目及び12週間目にも高濃度で検出された。ベクターゲノム量は、概ね心臓、肝臓、肺、骨格筋で最も高かった。</p> <p>注1) バリデートされた液滴デジタルポリメラーゼ連鎖反応 (ddPCR) 法によって測定された。</p> |
|        | (1) 血液－脳関門通過性                  | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|        | (2) 血液－胎盤関門通過性                 | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|        | (3) 乳汁への移行性                    | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|        | (4) 髄液への移行性                    | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|        | (5) その他の組織への移行性                | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|        | (6) 血漿蛋白結合率                    | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| VII-6. | 代謝                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|        | (1) 代謝部位及び代謝経路                 | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|        | (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

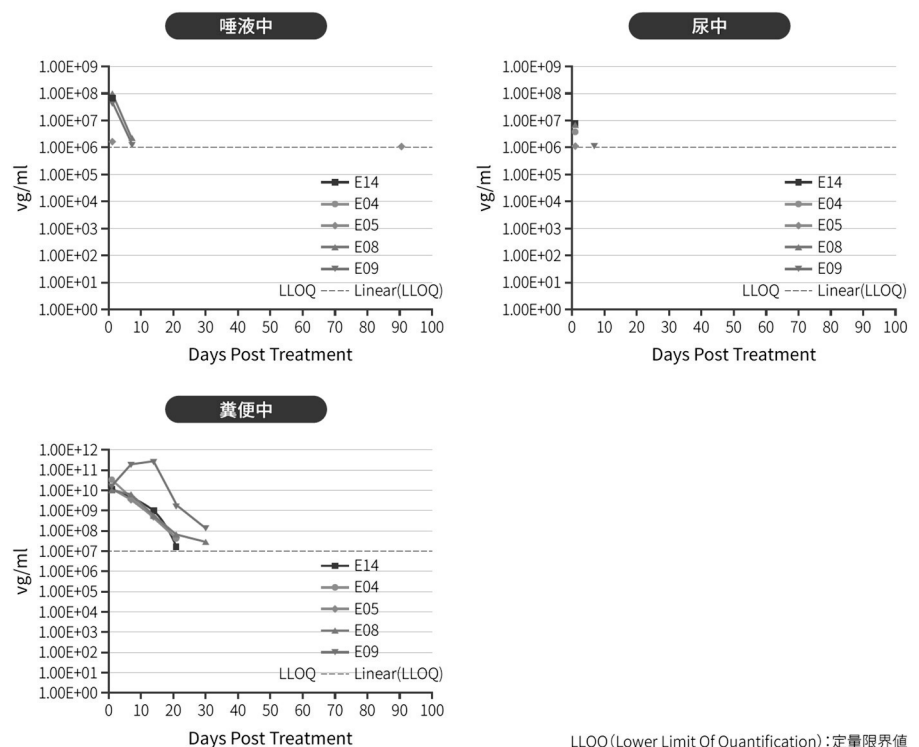
該当資料なし

## VII-7. 排出

### CL-101試験（外国人データ）<sup>20)</sup>

脊髄性筋萎縮症患者に本品 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kgを単回静脈内投与し、5例の糞便、尿及び唾液のサンプルを採取した。糞便中の本品ゲノムDNA濃度は、投与後30日間で5名中4名で投与量の0.1%未満の濃度となり、投与後60日までに全例で定量限界（投与量の0.001～0.01%未満）まで低下した。尿及び唾液中では投与後1日で投与量の0.01～0.1%に低下し、投与後30日までに全例で定量下限（投与量の0.0001～0.001%未満）に低下した。

本品の糞便、尿及び唾液中のゲノムDNA濃度推移（5例の患者での個別推移）



VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

VII-11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### VIII-1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

1. 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮症の治療に係る体制が整った医療機関において、本品が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

#### （解説）

本品は適正使用指針が定められている。定められた本品の適正使用指針を遵守の上、AAV9のカプシドを有するヒトSMNタンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えAAVを主成分とする本品、並びにSMAの診断及び治療に十分な知識と経験を有した医師により、適切な患者を対象として本品が投与される必要があることから、本項目を設定した。

### VIII-2. 禁忌・禁止内容とその理由

#### 【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### （解説）

1. 本品をバイアルから投与用注射筒に採取後、8時間以内に全量を投与する必要があることから、バイアルから採取後の本品は再使用禁止とした。
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴がある患者は、本品投与によって過敏症が発現する可能性があるため、安全性の観点から禁忌とした。

### VIII-3. 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由

「V-2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」参照

### VIII-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」参照

### VIII-5. 使用注意内容とその理由

#### 1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- (1) 肝機能障害患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

#### （解説）

肝機能障害のある患者を対象とした本品の臨床試験は実施されていない。また、SMA患者を対象とした臨床試験では、本品の副作用として肝機能障害が認められた。さらに、海外で実施したManaged Access Program<sup>注)</sup>において、本品投与前から肝機能に異常が認められた患者1例で、本品の投与後に重篤な急性肝不全が報告されたことから、本項目を設定した。

注) 臨床試験の登録対象外となった患者の治療ニーズに応えるため、規制当局の承認前に治験薬を提供するプログラム（国内未実施）。本プログラムを受けるには、重篤又は生命に関わる疾患・状態で、治験治療と同等の代替療法がない場合等の条件がある。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本品の投与にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又は代諾者に文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与すること。
- (2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本品の投与に際しては臨床上的必要性を十分に検討すること。
- (3) 本品の投与前に肝機能検査（臨床症状、AST、ALT、総ビリルビン及びプロトロンビン時間等）を行うこと。本品の投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は肝機能検査を実施し、《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》の表に従いプレドニゾロンの投与を行うこと。また、急性のウイルス性肝炎等の肝機能障害のある患者では症状が悪化するおそれがある。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (4) 本品の投与後に心筋トロポニンIの軽度上昇が一過性にあらわれることがあるため、本品の投与前及び本品の投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は月に1回）は心筋トロポニンIを測定すること。心筋トロポニンIの異常が認められた場合には、回復するまで測定すること。
- (5) 本品の投与初期に血小板数が減少することがあるため、本品の投与前及び投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は血小板数を測定すること。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (6) 血栓性微小血管症があらわれることがあるため、紫斑、嘔吐、乏尿等の臨床症状の発現に注意し、定期的に血液学検査及び腎機能検査を行うなど十分に観察すること。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (7) Infusion reactionがあらわれることがあるので、本品の投与はInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。
- (8) 予防接種スケジュールは、プレドニゾロンの投与状況に応じて適切に調整すること。プレドニゾロン投与中に、やむを得ず予防接種を受ける場合は、プレドニゾロン投与量を考慮して、予防接種の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種を受けさせること。なお、各ワクチン製剤の電子添文を必ず確認すること。

（解説）

- (1) 本品は、AAV9のカプシドを有するヒトSMNタンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えAAVを主成分とする遺伝子治療用ベクターであり、本品の有効性及び安全性その他の適正な使用のために必要な事項について、本品を使用する患者又は代諾者に対して文書をもって説明し、同意を得た後に投与すべきであると考え、本項目を設定した。
- (2) 本品は、製造工程でヒト及び動物由来の原材料を使用しており、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本品投与前に臨床上の必要性を十分に検討する必要があると考え、本項目を設定した。
- (3) SMA患者を対象とした臨床試験で、本品の投与後にAST、ALTの増加等を伴う肝機能障害が報告されている。また、海外で実施したManaged Access Programにおいて、本品投与前から肝機能に異常が認められた患者1例で、本品の投与後に重篤な急性肝不全が報告され、市販後にも急性肝不全が報告されている。さらに、急性のウイルス性肝炎のある患者でも、症状が悪化するおそれがある。そのため、本品投与前、及び投与後3ヵ月間は定期的に肝機能（臨床症状、AST、ALT、総ビリルビン、及びプロトロンビン時間等）を確認するとともに、一定期間プレドニゾロンを投与することが必要と考え、本項目を設定した。推奨される肝機能検査項目及びモニタリングの頻度については、最新の「ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用ガイド」を参照すること。
- (4) I型SMA患者を対象とした海外第I相試験（CL-101試験）では、本品を投与した15例中8例（53.3%）で心筋トロポニンIの軽度の上昇が認められた。心筋トロポニンIの上昇は、主に本品投与後2ヵ月以内に認められたが、いずれも臨床的な意義はないと治験責任医師により判断された。

臨床的な意義は明確ではないが、本品投与前、及び投与後3ヵ月間は心筋トロポニンIを測定することが必要と考え、本項目を設定した。

- (5) SMA患者を対象とした臨床試験では、本品の副作用として血小板減少症が認められた。また、本品投与後に一過性の血小板数減少が認められた。このため、本品投与前、及び投与後3ヵ月間は血小板数測定が必要と考え、本項目を設定した。血小板減少のモニタリングについては、最新の「ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用ガイド」を参照すること。
- (6) 市販後に国内外において、本品投与から1週間前後に発現した血栓性微小血管症（TMA）が報告されている。TMAは、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血、急性腎障害を特徴とし、臨床症状として紫斑、嘔吐、乏尿、高血圧、痙攣発作等が発現する。急性かつ致死的な病態であるが、適時かつ適切な治療により回復するため、早期発見が重要である。本品の投与を受けた患者では、TMAの発症リスクを認識し、注意深く観察する必要がある。
- 臨床症状、徴候の発現に注意し、定期的な血液学的検査及び腎機能検査を行うなど十分に経過を観察すること。血小板減少症はTMAの重要な徴候であるため、本品の投与前及び投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は血小板数を測定し（「重要な基本的注意（5）」）、血小板数の異常が認められた場合には、正常範囲に回復するまで血小板数を測定すること。感染症又はその他の免疫系の活性化を合併している患者では、TMAのリスクが高くなる可能性がある。
- (7) 本品の投与に際しては、Infusion reactionの徴候に十分注意すると共に、重度のInfusion reactionに備え、緊急時に十分な対応のできる準備を行う必要があるため設定した。
- (8) (3)項に示したとおり、本品の投与前後にはプレドニゾロンの投与が必要である。プレドニゾロンによる免疫抑制により、予防接種の効果が減弱する可能性があるため、予防接種スケジュールの適切な調整が必要と考え、本項目を設定した。

#### VIII-7. 相互作用（他の医薬品・医療機器との併用に関すること）

##### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

##### (2) 併用注意とその理由

該当しない

#### VIII-8. 不具合・副作用

##### (1) 副作用の概要

#### 3. 不具合・副作用

脊髄性筋萎縮症患者を対象とした臨床試験において、本品が投与された82例（日本人2例を含む）中35例（42.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、AST増加9例（11.0%）、ALT増加、トランスアミナーゼ上昇及び嘔吐が各6例（7.3%）であった。（2019年3月8日カットオフ）

#### （解説）

完了したCL-101試験、及び承認時点で継続中の4試験〔CL-101試験の長期観察試験（LT-001試験）、I型SMA患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CL-303試験）、遺伝子検査によりI、Ⅱ又はⅢ型と考えられるSMA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CL-304試験）、及びⅡ又はⅢ型SMA患者を対象とした胸腔内投与の海外第Ⅰ相試験（CL-102試験）〕の2019年3月8日カットオフデータの併合解析結果を基に、発現頻度が5%以上であった副作用を記載した。本項の副作用発現頻度は、上記併合解析結果に基づき算出した。なお、当該臨床試験で認められていない副作用の発現頻度は頻度不明とした。

(2) 重大な副作用と  
初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **肝機能障害、肝不全** (19.5%、頻度不明) : AST、ALTの増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、プレドニゾロンの投与を継続する等の適切な処置を行うこと。本品の投与前に肝機能異常が認められていた患者において、本品投与後に黄疸と共にASTは基準値上限 (ULN) の約80倍、ALTはULNの約45倍、総ビリルビン値はULNの約4倍、プロトロンビン時間はULNの約4倍に増加した症例が報告されている。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) **血小板減少症** (6.1%) : 本品の投与後初期に一過性に血小板数が減少し、血小板減少症に至ることがある。本品の投与後に血小板数の異常が認められた場合には、正常範囲に回復するまで血小板数を測定し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 3) **血栓性微小血管症** (頻度不明) : 破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 4) **Infusion reaction** (頻度不明) : 過敏症及びアナフィラキシーを含むInfusion reaction (発疹、蕁麻疹、潮紅、嘔吐、頻脈、発熱等) があらわれることがある。Infusion reactionがあらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

(解説)

- 1) **肝機能障害、肝不全** (19.5%、頻度不明) :  
SMA患者を対象とした臨床試験では、本品の副作用として肝機能障害に関連する事象が19.5% (16/82例) で認められ、主な事象名はAST増加11.0% (9/82例)、ALT増加7.3% (6/82例)、トランスアミナーゼ上昇7.3% (6/82例) であった。  
また、海外で実施したManaged Access Programにおいて、患者1例で本品の投与後に重篤な急性肝不全が報告された。患者は、本品投与前からAST及びALTが高値であったが、本品投与後7週間後に黄疸が認められ、ASTはULNの約80倍、ALTはULNの約45倍、総ビリルビン値はULNの約4倍、プロトロンビン時間はULNの約4倍に増加した。なお、副腎皮質ステロイド投与により、本事象は回復した。  
以上から、肝機能障害及び肝不全を注意すべき事象として重大な副作用に記載した。また、少なくとも本品投与後3ヵ月間は肝機能検査が必要であるが(「重要な基本的注意 (3)」)、肝機能に異常が認められた場合には、プレドニゾロンの投与を継続するなど、適切な処置を行う必要があると考え、注意喚起を記載した。
- 2) **血小板減少症** (6.1%) :  
本品のSMA患者を対象とした臨床試験では、本品の副作用として血小板減少症に関連する事象が6.1% (5/82例) で認められ、主な事象は血小板減少症2.4% (2/82例) であった。  
CL-101試験では、本品投与前(ベースライン値)と比較して投与後7日目に平均血小板数が最も減少したが、投与後3週目にはベースラインと比較して増加した。その後の平均血小板数はベースライン値よりも低かったが、正常範囲内を推移した。また、CL-303試験では、ベースラインと比較して投与7日目前後に一過性の血小板数減少が認められ、投与14日目までに正常範囲内又はベースライン値まで回復した。  
以上から、血小板減少症を注意すべき事象として重大な副作用に記載した。また、本品投与後3ヵ月間は血小板数測定が必要であるが(「重要な基本的注意 (5)」)、血小板数に異常が認められた場合には、回復するまで血小板数測定を行い、適切な処置を行う必要があると考え、注意喚起を記載した。
- 3) **血栓性微小血管症** (頻度不明) :  
市販後に国内外において、本品投与から1週間前後に発現した血栓性微小血管症(TMA)が報告されている。主な特徴は、嘔吐、高血圧、乏尿/無尿及び/又は浮腫で、臨床検査データは、血清クレアチニン増加、蛋白尿かつ/又は血尿、及び溶血性貧血(末梢血塗抹標本における破碎赤血球を伴うヘモグロビン減少)が認められた。  
TMAを疑う徴候、症状又は臨床検査所見が認められた場合には、溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害の評価を含め精査を行い、小児血液専門医及び/又は小児腎臓専門医との連携を含め、臨床上の必要性に応じた管理を行うこと。  
症例の概要を紹介する。



<症例概要>

| 患者 |                           | 1 日投与量<br>投与期間    | 備考      |
|----|---------------------------|-------------------|---------|
| 性別 | 使用理由(合併症)                 |                   |         |
| 女  | 脊髄性筋萎縮症 (SMA) I 型<br>(なし) | 57.8 mL<br>(単回投与) | 国内 自発報告 |

| 症状・経過及び処置                                                            |                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血栓性微小血管症(TMA)                                                        |                                                                                                                                           |
| 投与 2 ヶ月前：                                                            | 生後 7 ヶ月に SMA I 型と診断。ヌシネルセン投与開始。                                                                                                           |
| 投与 9 日前：                                                             | ヌシネルセン最終投与。                                                                                                                               |
| 投与 9 日前：                                                             | 本品投与予定日の 2 日前に 38.2℃の発熱、CRP 陽性を認めた。翌日解熱したが投与を 1 週間延期。                                                                                     |
| 投与 日 前 日：                                                            | プレドニゾロン (1mg/kg/day) 投与開始。                                                                                                                |
| 投与 日：                                                                | 本品を投与。投与時発熱なし。                                                                                                                            |
| 投与 2 日後：                                                             | 38.0℃の発熱あり。食欲不振を認め、活気が低下した。                                                                                                               |
| 投与 5 日後：                                                             | 血小板数減少、破碎赤血球、LDH 上昇、AST 上昇、ALT 上昇、嘔吐、下痢、全身状態の悪化を認めた。有意な菌は検出されなかった。血小板数が 10000/mm <sup>3</sup> 以下に低下したため、血小板輸血を実施。プレドニゾロンを 2mg/kg/day に増量。 |
| 投与 6 日後：                                                             | 急性腎障害、乏尿、高血圧、血小板減少、貧血進行を認め、利尿薬、降圧薬開始、赤血球輸血、血小板輸血を実施。                                                                                      |
| 投与 9 日後：                                                             | 無尿を認め、BUN、Cre 値より急性腎不全と診断。血漿交換が開始された (4 日間)。血小板数減少、溶血所見、腎機能障害から TMA が疑われた。                                                                |
| 投与 13 日後：                                                            | 便培養にて志賀毒素産生大腸菌による溶血性尿毒症症候群 (STEC-HUS) は否定され、ADAMTS13 活性低下はなく血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は否定された。非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) も疑われたため、エクリズマブを投与。              |
| 投与 14 日後：                                                            | TMA の急性腎障害による溢水、高血圧、心不全のため、他院へ転院し、PICU に入院。持続血液透析開始 (7 日間)。                                                                               |
| 投与 17 日後：                                                            | Hb 低下に対し赤血球輸血を定期的に継続。                                                                                                                     |
| 投与 21 日後：                                                            | 間歇的血液透析に変更。aHUS ではなく二次性 TMA として対応すべきと判断され、2 回目のエクリズマブ投与は行われなかった。                                                                          |
| 投与 27 日後：                                                            | プレドニゾロンの減量開始。                                                                                                                             |
| 投与 30 日後：                                                            | 間歇的血液透析終了。                                                                                                                                |
| 投与 40 日後：                                                            | CH50 : 16.4U/mL と上昇し、投与 13 日後に投与したエクリズマブによる補体低下改善を確認。                                                                                     |
| 投与 49 日後：                                                            | 最終診断のための腎生検により、組織学的に TMA (または回復期) と確定診断された。                                                                                               |
| 投与 52 日後：                                                            | 自宅退院。                                                                                                                                     |
| 投与 61 日後：                                                            | 顕微鏡的血尿、蛋白尿、尿糖は持続。                                                                                                                         |
| 併用薬：プレドニゾロン、セフトキシムナトリウム、オメプラゾールナトリウム、セフボドキシム プロキシセチル、ランソプラゾール、ファモチジン |                                                                                                                                           |

| 検査項目                                      | 投与<br>2 日前 | 投与<br>5 日後 | 投与<br>6 日後 | 投与<br>7 日後 | 投与<br>9 日後 | 投与<br>19 日後 | 投与<br>26 日後 | 投与<br>40 日後 |
|-------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| 血小板数 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 39.6       | 0.8        | 0.7        | 3.2        | 4.1        | 1.6         | 2.0         | 19.1        |
| Hb (g/dL)                                 | 10.6       | 10.5       | 8.6        | 8.5        | 13.2       | 10.0        | 8.9         | 8.0         |
| LDH (U/L)                                 | 259        | 2183       | 2602       | 3520       | 4895       | 1494        | 665         | 402         |
| AST (U/L)                                 | 24         | 270        | 251        | 310        | 422        | 86          | 45          | 31          |
| ALT (U/L)                                 | 10         | 97         | 79         | 103        | 239        | 51          | 32          | 23          |
| BUN (mg/dL)                               | 11         | 21         | 36         | 52         | 37         | 11.7        | 93.7        | 24.9        |
| Cre (mg/dL)                               | 0.10       | 0.12       | 0.25       | 0.51       | 0.68       | 0.60        | 1.17        | 0.18        |
| 補体蛋白 C3 (mg/dL)                           | -          | -          | -          | 74.8       | -          | 54.5        | 72.1        | 124.4       |
| 補体蛋白 C4 (mg/dL)                           | -          | -          | -          | 9.1        | -          | 13.8        | 15.9        | 22.5        |
| CH50 (U/mL)                               | -          | -          | -          | 30.7       | -          | <10.0       | <10.0       | 16.4        |

### (3) その他の副作用

- 4) Infusion reaction (頻度不明) :  
臨床試験及び海外市販後において、過敏症反応及びアナフィラキシーを含むInfusion reactionが報告されており、またCCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) への記載も踏まえ、注意喚起を追記した。

#### (2) その他の副作用

|      | 1%～10%未満 | 頻度不明 |
|------|----------|------|
| 胃腸障害 | 嘔吐       | —    |
| 全身障害 | —        | 発熱   |
| 臨床検査 | トロポニンI増加 | —    |

#### (解説)

CL-101 試験及び承認時点で継続中の 4 試験を併合解析した結果、頻度が 5% 以上であった副作用は、AST 増加、ALT 増加、トランスアミナーゼ上昇、及び嘔吐であった。AST 増加、ALT 増加、及びトランスアミナーゼ上昇は重大な副作用として記載した「肝機能障害、肝不全」に含まれており、その他の副作用の項には嘔吐を記載した。

また、承認後国内外において発熱、トロポニン I 増加の報告があり追記した。発熱は、国内の多くの症例で本品投与後 1 週間以内に認められている。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

海外第Ⅰ相試験（CL-101 試験）副作用発現例数及び発現割合

| 副作用などの種類              | 副作用発現例数 (%)        | 副作用発現例数 (%)         |
|-----------------------|--------------------|---------------------|
|                       | Cohort 1*<br>N = 3 | Cohort 2*<br>N = 12 |
| 臨床検査                  | 1 (33.3)           | 3 (25.0)            |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0                  | 1 (8.3)             |
| トランスアミナーゼ上昇           | 1 (33.3)           | 3 (25.0)            |

\* Cohort 1（低用量）、Cohort 2(申請用量)

海外第Ⅲ相試験（CL-303 試験）副作用発現例数及び発現割合  
(データカットオフ日：2019 年 3 月 8 日)

| 副作用などの種類              | 副作用発現例 (%) |
|-----------------------|------------|
|                       | N = 22     |
| 臨床検査                  | 8 (36.4)   |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (27.3)   |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 5 (22.7)   |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 2 (9.1)    |
| リンパ球数減少               | 2 (9.1)    |
| トランスアミナーゼ上昇           | 2 (9.1)    |
| アンモニア増加               | 1 (4.5)    |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加  | 1 (4.5)    |
| 拡張期血圧低下               | 1 (4.5)    |
| 尿中血陽性                 | 1 (4.5)    |
| 血小板数減少                | 1 (4.5)    |
| 体重減少                  | 1 (4.5)    |
| 白血球数減少                | 1 (4.5)    |
| 血液およびリンパ系障害           | 2 (9.1)    |
| 血小板減少症                | 2 (9.1)    |
| 白血球障害                 | 1 (4.5)    |
| 血管障害                  | 2 (9.1)    |
| 拡張期高血圧                | 2 (9.1)    |
| 胃腸障害                  | 1 (4.5)    |
| 下痢                    | 1 (4.5)    |
| 消化不良                  | 1 (4.5)    |
| 嘔吐                    | 1 (4.5)    |
| 内分泌障害                 | 1 (4.5)    |
| クッシング様症状              | 1 (4.5)    |
| 代謝および栄養障害             | 1 (4.5)    |
| 栄養補給障害                | 1 (4.5)    |
| 筋骨格系および結合組織障害         | 1 (4.5)    |
| 関節拘縮                  | 1 (4.5)    |
| 神経系障害                 | 1 (4.5)    |
| 水頭症                   | 1 (4.5)    |

国際共同第Ⅲ相試験（CL-304 試験）副作用発現例数及び発現割合  
（データカットオフ日：2019 年 3 月 8 日）

| 副作用などの種類             | 副作用発現例数<br>(%)     | 副作用発現例数<br>(%)     |
|----------------------|--------------------|--------------------|
|                      | Cohort 1*<br>N = 8 | Cohort 2*<br>N = 9 |
| 胃腸障害                 | 3 (37.5)           | 2 (22.2)           |
| 嘔吐                   | 2 (25.0)           | 1 (11.1)           |
| 下痢                   | 1 (12.5)           | 0                  |
| 胃食道逆流性疾患             | 0                  | 2 (22.2)           |
| 臨床検査                 | 2 (25.0)           | 3 (33.3)           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加     | 1 (12.5)           | 0                  |
| トランスアミナーゼ上昇          | 1 (12.5)           | 0                  |
| 肝機能検査値上昇             | 0                  | 2 (22.2)           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加 | 0                  | 1 (11.1)           |
| 肝酵素上昇                | 0                  | 1 (11.1)           |
| トロポニン増加              | 0                  | 1 (11.1)           |
| 一般・全身障害および投与部位の状態    | 1 (12.5)           | 1 (11.1)           |
| 倦怠感                  | 1 (12.5)           | 0                  |
| 発熱                   | 0                  | 1 (11.1)           |
| 眼障害                  | 1 (12.5)           | 0                  |
| 眼脂                   | 1 (12.5)           | 0                  |
| 内分泌障害                | 0                  | 1 (11.1)           |
| クッシング様症状             | 0                  | 1 (11.1)           |
| 感染症および寄生虫症           | 0                  | 1 (11.1)           |
| 上咽頭炎                 | 0                  | 1 (11.1)           |
| 代謝および栄養障害            | 0                  | 1 (11.1)           |
| 乳児の栄養摂取不良            | 0                  | 1 (11.1)           |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害        | 0                  | 1 (11.1)           |
| 咳嗽                   | 0                  | 1 (11.1)           |
| 皮膚および皮下組織障害          | 0                  | 1 (11.1)           |
| 脂肪肥大症                | 0                  | 1 (11.1)           |

※Cohort 1（SMN2 遺伝子コピー数 2）、Cohort 2（SMN2 遺伝子コピー数 3）

VIII-9. 高齢者への適用

該当しない

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

(1) プレドニゾロン投与が神経系の発達に影響する可能性があるため、早産児患者である場合には、正産期に相当する時期まで本品の投与を延期することが望ましい。

（解説）

本品投与時には、プレドニゾロン（プレドニゾロンが不耐用等で投与できない場合には、その他の副腎皮質ステロイド）を投与することが必須であるが、早産児へのプレドニゾロン等の副腎皮質ホルモン投与が神経系の発達に影響する可能性があるため、正産期に相当する時期まで本品の投与を延期することが望ましいと考え、注意喚起を記載した。

VIII-11. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII-12. 過量投与

該当資料なし

VIII-13. 適用上の注意

VIII-14. その他の注意

該当しない

5. その他の注意

- (1) 本品の成分に含まれるアデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有するヒトSMNタンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスについては、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程（承認番号：22-36V-0001）が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。
- (7) 本品投与後、患者の排泄物等に一時的に本品ベクターが含まれる。患者の家族又は介護者に、本品投与4週間後までは、排泄物等を適切に処理するために手指衛生の実施を指導すること。

（解説）

- (1) 本品は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程（承認番号：22-36V-0001）が定められている。このため、本品の使用にあたっては、承認された第一種使用規程を遵守する必要があることを注意喚起する必要があると考え、本項目を設定した。
- (7) CL-101試験で申請用量が投与された5例を対象に、体内からの本品ベクター排出試験を実施した結果、高濃度のウイルス排出は唾液及び尿中で24時間程度までに、一方糞便では投与30日後までに消失すると考えられた。このため、体液・排泄物の管理は、本品投与4週間後まで適切に実施することが必要な旨を患者の家族又は介護者に指導する必要があると考え、本項目を設定した。

(1) 臨床使用に基づく情報

- (2) I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、1例が脊髄性筋萎縮症に起因する気道感染により低酸素/虚血性脳障害を来し、死亡に至っている。患者はAST/ALT増加、血小板減少症、呼吸障害、分泌物増加、凝固検査異常及び高ナトリウム血症を発現した。死亡に至った事象と本品の因果関係は否定されている。
- (6) 本品の安全性及び有効性に対する影響は明らかではないが、本品の投与後に抗AAV9抗体価の増加が認められている。

（解説）

- (2) I型SMA患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CL-302試験）において、嚥下困難（試験登録前より経鼻胃管による栄養補助に完全依存）を有していた5ヵ月齢の1例が、SMAに起因する気道感染により低酸素/虚血性脳障害を来し、本品投与後53日目に死亡に至っている。患者は、重篤なAST/ALT増加、血小板減少症、呼吸障害、分泌物増加、凝固検査異常及び高ナトリウム血症も発現した。死亡に至った事象と本品との因果関係は否定されているが、注意喚起が必要な情報と考え、本項目を設定した。
- (6) CL-101試験では、本品を投与した15例全例で抗AAV9抗体価が増加した。また臨床試験では、抗AAV9抗体陽性の患者を除外しており、既存の抗AAV9抗体が本品の安全性及び有効性に及ぼす影響は明らかではないことから、本項目を設定した。

(2) 非臨床試験に基づく  
情報

- (3) 幼若カニクイザルを用いた単回静脈内投与 ( $1.1 \times 10^{14} \text{vg/kg}$ ) 又は髄腔内投与 ( $1.2 \times 10^{13}$ 、 $3.0 \times 10^{13}$ 、 $6.0 \times 10^{13} \text{vg/animal}$ ) 毒性試験において、脊髄の後根神経節及び三叉神経節に炎症性単核細胞及び神経変性、並びに脊髄に軸索変性又は神経膠症が認められている。本所見は急性の変化かつ非進行性であり、単回静脈内投与及び髄腔内投与 ( $1.2 \times 10^{13} \text{vg/animal}$ ) では完全な回復性、又は発現率及び重篤度の低下がみられたことから部分的な回復性が示された。これらの臨床的意義は不明である。
- (4) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験において、臨床用量の約 1.4 倍以上の用量で心筋の炎症、変性及び壊死等の心毒性が認められている。
- (5) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験では投与後 12 週までに生殖器官における本品ゲノム DNA の残存量に減少傾向が認められておらず、臨床薬理試験においても投与 12 ヶ月後まで本品ゲノム DNA の血液からの消失が認められていないことから、本品が生殖器官に長期間残存して生殖細胞に影響を及ぼす可能性は否定できない。（「【体内動態】1. 血中濃度」の項参照）

(解説)

- (3) カニクイザルの髄腔内又は静脈内単回投与毒性試験<sup>22)</sup>では、本品を静脈内投与 ( $1.1 \times 10^{14} \text{vg/kg}$ ) 又は髄腔内投与 ( $1.2 \times 10^{13}$ 、 $3.0 \times 10^{13}$ 、 $6.0 \times 10^{13} \text{vg/animal}$ ) した結果、投与後 6 週時点の全投薬群で脊髄の後根神経節及び三叉神経節に炎症性単核細胞及び神経変性、並びに脊髄に軸索変性又は神経膠症が認められた。本所見は急性の変化かつ非進行性であり、単回静脈内投与の 6 ヶ月時点又は髄腔内投与の 12 ヶ月時点 ( $1.2 \times 10^{13} \text{vg/animal}$ ) では完全な回復性、又は発現率及び重篤度の低下がみられたことから部分的な回復性が示された。本所見の臨床的意義は不明であるが、注意喚起が必要な情報と考え、本項目を設定した。
- (4) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験 (8384031) において、本品  $1.5 \times 10^{14} \text{vg/kg}$  投与群以上で心筋の炎症、変性及び壊死等の心毒性が認められた。本品投与に関連した所見の無毒性量は決定できなかった。一方、最大耐量は  $1.5 \times 10^{14} \text{vg/kg}$  であり、臨床用量である  $1.1 \times 10^{14} \text{vg/kg}$  の約 1.4 倍の安全域を示した。これまでに得られた臨床試験における安全性データから、本所見と本品との関連性を示す十分な情報は得られていないが、注意喚起が必要な情報と考え、本項目を設定した。
- (5) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験で本品投与後 6 週及び 12 週の時点で生殖器官における本品ゲノム DNA が検出され、臨床薬理試験においても投与 12 ヶ月後まで本品ゲノム DNA が血液中で検出されたことから、本品が生殖器官に一定期間残存して生殖細胞に影響を及ぼす可能性は否定できない。したがって、注意喚起が必要な情報と考え、本項目を設定した。

VIII-15. その他

特になし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### IX-2. 一般毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

新生仔マウスを用いた単回投与毒性試験が実施された<sup>23, 24)</sup>。本品投与による主な所見として、心臓の炎症性変化及び肝細胞壊死が認められ、 $2.4 \times 10^{14}$  vg/kg以上の投与量では心臓の血栓に起因する死亡例が認められた。肝臓及び心臓の炎症性変化については回復性が認められている。なお、肺の炎症性変化は、投与6週後の剖検群のみで認められたことから、毒性学的意義は低い。髄腔内投与の一般毒性試験の予備検討において、カンクイザルで脊髄の後根神経節に炎症性変化が認められた<sup>25)</sup>。

| 試験系                                           | 投与経路 | 観察期間         | 用量※                                                                                                               | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------|------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 雌雄<br>新生仔<br>マウス <sup>注1)</sup><br>(FVB/NJ)   | 静脈内  | 3、6、12<br>週間 | 0 (0.9%生理食塩液)<br>食塩液)<br>$7.9 \times 10^{13}$ vg/kg<br>$2.37 \times 10^{14}$ vg/kg<br>$3.91 \times 10^{14}$ vg/kg | $3.91 \times 10^{14}$ vg/kg投与群：心臓における血栓を伴う死亡。自発運動低下、腹部膨満、脱水、努力呼吸、眼球の暗色化、白血球数増加、赤血球及びヘモグロビン減少、網状赤血球増加、総タンパク質、アルブミン及びグロブリンの減少、心臓及び肝臓における変性、並びに心臓における血栓。<br>本試験の無毒性量： $2.37 \times 10^{14}$ vg/kg                                                                                                                           |
| 雌雄<br>新生仔<br>マウス <sup>注2)</sup><br>(FVB/NCrl) | 静脈内  | 3、6、12<br>週間 | 0 (媒体 <sup>注3)</sup> )<br>$1.5 \times 10^{14}$ vg/kg<br>$2.4 \times 10^{14}$ vg/kg<br>$3.0 \times 10^{14}$ vg/kg  | $1.5 \times 10^{14}$ vg/kg以上の投与群：心筋の炎症、心筋線維化、浮腫、肝細胞肥大。<br>$2.4 \times 10^{14}$ vg/kg以上の投与群：心房における血栓を伴う死亡。<br>心房における血栓、線維増殖、心筋変性/壊死及び心房拡張、肺における血管周囲炎及び慢性炎症、肝臓における類洞マクロファージの増加、肝細胞壊死及び肝細胞核周囲の空胞化。<br>$3.0 \times 10^{14}$ vg/kg投与群：不規則又は努力性呼吸、自発運動低下、円背位姿勢、眼球の突出及び暗色化、心臓の拡大及び形態異常。<br>本試験の最大耐量： $1.5 \times 10^{14}$ vg/kg |
| カンクイザル <sup>注4)</sup>                         | 髄腔内  | 2週間          | $3.0 \times 10^{13}$ vg/animal                                                                                    | 脊髄（頸髄、胸髄、腰髄又は仙髄）の後根神経節における炎症性単核細胞浸潤、神経細胞壊死、鈣質化を伴う神経細胞の消失。                                                                                                                                                                                                                                                                |

注1) 1日齢のマウス

注2) 0日齢のマウス

注3) 媒体として20 mM Tris、1 mM MgCl<sub>2</sub>、200 mM NaCl、0.005%ポロキサマー188溶液が用いられた。

注4) 非GLP試験であり、参考資料として提出された。

※バリデートされた液滴デジタルポリメラーゼ連鎖反応（ddPCR）法によって測定された。

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

|              |        |
|--------------|--------|
| (6) 局所刺激性試験  | 該当資料なし |
| (7) その他の特殊毒性 | 該当資料なし |



## X. 管理的事項に関する項目

|       |                                                          |                                                                                                                                               |
|-------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| X-1.  | 規制区分                                                     | 再生医療等製品、<br>遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品<br>「XⅢ-1. その他の関連資料」参照                                                                                     |
| X-2.  | 有効期間                                                     | 12 ヶ月                                                                                                                                         |
| X-3.  | 包装状態での貯法                                                 | -60℃以下<br><br>本品は、凍結した状態で医療機関に納入される。本品の受領後速やかに、2～8℃で保存し、14日間保存できる。<br>「V-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」の項参照                                      |
| X-4.  | 取扱い上の注意                                                  | 該当しない                                                                                                                                         |
| X-5.  | 患者向け資材                                                   | 患者向医薬品ガイド：なし<br>くすりのしおり：なし<br>その他の患者向け資材：<br>・ゾルゲンスマによる遺伝子補充療法を受けられる方とご家族へ<br>・ゾルゲンスマの治療を受けたお子さまのケアについて<br>・ゾルゲンスマ連絡カード<br>「XⅢ-1. その他の関連資料」参照 |
| X-6.  | 同一成分・同効薬                                                 | 特になし                                                                                                                                          |
| X-7.  | 国際誕生年月日                                                  | 2019年5月24日                                                                                                                                    |
| X-8.  | 製造販売承認年月日<br>及び承認番号、薬価<br>基準収載年月日、<br>販売開始年月日            | 製造販売承認年月日：2020年3月19日<br>承認番号：30200FZX00001000<br>薬価基準収載年月日：2020年5月20日<br>販売開始年月日：2020年5月20日                                                   |
| X-9.  | 効能又は効果又は<br>性能追加、用法及び<br>用量又は使用方法<br>変更追加等の年月日<br>及びその内容 | 該当しない                                                                                                                                         |
| X-10. | 再審査結果、再評価<br>結果公表年月日及び<br>その内容                           | 該当しない                                                                                                                                         |
| X-11. | 再審査期間                                                    | 10年（2020年3月19日～2030年3月18日）<br>（希少疾病用再生医療等製品）                                                                                                  |
| X-12. | 投薬期間制限に<br>関する情報                                         | 該当しない                                                                                                                                         |

X-13. 各種コード

| 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | HOT (13桁) 番号                          |               | レセプト<br>電算処理<br>コード |
|---------------------------|---------------------------------------|---------------|---------------------|
|                           | 包装<br>(5.5mL バイアル本数<br>・8.3mL バイアル本数) | コード           |                     |
| 4900404X1020              | 16.6mL (0-2)                          | 1970050010101 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 19.3mL (2-1)                          | 1970050010201 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 22.1mL (1-2)                          | 1970050010301 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 24.9mL (0-3)                          | 1970050010401 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 27.6mL (2-2)                          | 1970050010501 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 30.4mL (1-3)                          | 1970050010601 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 33.2mL (0-4)                          | 1970050010701 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 35.9mL (2-3)                          | 1970050010801 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 38.7mL (1-4)                          | 1970050010901 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 41.5mL (0-5)                          | 1970050011001 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 44.2mL (2-4)                          | 1970050011101 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 47.0mL (1-5)                          | 1970050011201 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 49.8mL (0-6)                          | 1970050011301 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 52.5mL (2-5)                          | 1970050011401 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 55.3mL (1-6)                          | 1970050011501 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 58.1mL (0-7)                          | 1970050011601 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 60.8mL (2-6)                          | 1970050011701 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 63.6mL (1-7)                          | 1970050011801 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 66.4mL (0-8)                          | 1970050011901 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 69.1mL (2-7)                          | 1970050012001 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 71.9mL (1-8)                          | 1970050012101 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 74.7mL (0-9)                          | 1970050012201 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 77.4mL (2-8)                          | 1970050012301 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 80.2mL (1-9)                          | 1970050012401 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 83.0mL (0-10)                         | 1970050012501 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 85.7mL (2-9)                          | 1970050012601 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 88.5mL (1-10)                         | 1970050012701 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 91.3mL (0-11)                         | 1970050012801 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 94.0mL (2-10)                         | 1970050012901 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 96.8mL (1-11)                         | 1970050013001 | 629700501           |
| 4900404X1020              | 99.6mL (0-12)                         | 1970050013101 | 629700501           |

#### X-14. 保険給付上の注意

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

令和 2 年 5 月 19 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 0519 第 3 号  
使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について、より抜粋

- ① ゾルゲンスマ点滴静注については、日本小児神経学会の「ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用指針」に従い使用するとともに、当該指針の施設要件等に準拠した、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な医療機関で使用するよう十分留意すること。
- ② 本品の効能、効果又は性能に関連する使用上の注意に、「*SMN1* 遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。」「2 歳未満の患者に投与すること。」及び「承認された体外診断薬を用いた検査により抗 AAV9 抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。」とされているので、以下を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
  - ・ *SMN1* 遺伝子の両アレル性の欠失又は変異を確認した遺伝子検査の実施年月日
  - ・ 本品の投与日齢
  - ・ 抗 AAV9 抗体が陰性であることを確認した検査の実施年月日
- ③ 本品の投与に当たっては、脊髄性筋萎縮症の診断、治療、及び不具合・有害事象発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する本品の適正使用に関する講習を修了した複数名の医師による判断に基づき行うこと。

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- |                                                                                       | 社内文献No.    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1) 齋藤加代子. 小児科. 2018; 59(12): 1845-1850                                                | 〔20200077〕 |
| 2) Awano T. et al.: Neurotherapeutics. 2014; 11(4): 786-795 (PMID: 24990202)          | 〔20200078〕 |
| 3) Kolb SJ. et al.: Arch Neurol. 2011; 68(8): 979-984 (PMID: 21482919)                | 〔20200079〕 |
| 4) Finkel RS. et al.: Neurology. 2014; 83(9): 810-817 (PMID: 25080519)                | 〔20200039〕 |
| 5) 社内資料: I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第I相試験(CL-101試験)                                           | 〔20200038〕 |
| 6) Mendell JR et al. N Engl J Med. 2017; 377(18): 1713-1722 (PMID: 29091557)          | 〔20200080〕 |
| 7) Al-Zaidy SA. et al.: J Neuromuscul Dis. 2019; 6(3): 307-317 (PMID: 31381526)       | 〔20200081〕 |
| 8) Prior TW. et al.: Am J Hum Gene. 2009; 85(3): 408-413 (PMID:19716110)              | 〔20200082〕 |
| 9) Bernal S. et al.: J Med Genet. 2010; 47(9): 640-642 (PMID:20577007)                | 〔20200083〕 |
| 10) 社内資料: I型又は遺伝子検査によりI型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第III相試験 (CL-303試験) (カットオフ日: 2019年3月8日) | 〔20200048〕 |
| 11) WHO Multicentre Growth Reference Study Group. 2006; 450: 76-85 (PMID: 16817681)   | 〔20200084〕 |
| 12) 社内資料: 遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第III相試験 (CL-304試験)               | 〔20200041〕 |
| 13) 社内資料: CL-101試験の長期観察試験 (LT-001試験)                                                  | 〔20200040〕 |
| 14) Wang D. et al.: Nat Rev Drug Discov. 2019; 18(5): 358-378 (PMID: 30710128)        | 〔20200085〕 |
| 15) Foust KD. et al.: Nat Biotechnol. 2009; 27(1): 59-65 (PMID: 19098898)             | 〔20200042〕 |
| 16) 社内資料: 新生仔マウスを用いたAAV9の導入効率                                                         | 〔20200052〕 |
| 17) Bevan AK. et al.: Mol Ther. 2011; 19(11): 1971-1980 (PMID: 21811247)              | 〔20200086〕 |
| 18) 社内資料: 新生仔及び幼若サルを用いたAAV9の導入効率                                                      | 〔20200054〕 |
| 19) Bevan AK. et al.: Hum Mol Genet. 2010; 19(20): 3895-3905 (PMID: 20639395)         | 〔20200087〕 |
| 20) 社内資料: 体内からのベクター排出試験                                                               | 〔20200044〕 |
| 21) 社内資料: 新生仔ブタを用いた脳室内投与におけるAAV9の導入効率                                                 | 〔20200049〕 |
| 22) Tukov FF. et al.: Hum Gene Ther. 2022; 33(13-14):740-756 (PMID : 35331006)        | 〔20220513〕 |
| 23) 社内資料: 新生仔マウスを用いたAVXS-101 GMPロットの12週間観察期間を含む単回静脈内投与用量設定試験 (試験番号: 20122446)         | 〔20200050〕 |
| 24) 社内資料: 新生仔マウスを用いたAVXS-101 GMPロットの12週間観察期間を含む単回静脈内投与試験 (試験番号: 8384031)              | 〔20200051〕 |
| 25) 社内資料: カニクイザルを用いた単回髄腔内投与による予備試験 (2週間観察期間)                                          | 〔20200058〕 |

## XI-2. その他の参考文献

### I-1. 開発の経緯

本邦での脊髄性筋萎縮症患者数  
特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（平成 30 年度末現在）  
難病情報センターホームページ（2023 年 1 月アクセス）  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>

### V-5. 臨床成績

WHO 運動マイルストーンの動作基準（2023 年 1 月アクセス）  
[https://www.who.int/childgrowth/standards/motor\\_milestones/en/](https://www.who.int/childgrowth/standards/motor_milestones/en/)

## XII. 参考資料

### X II-1. 主な外国での 発売状況

2024 年 4 月現在、ゾルゲンスマ点滴静注は 54 カ国において製造販売承認を取得している。

なお、本邦における効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法是以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能、効果又は性能】

脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む） ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る

#### 《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

- (1) *SMN1* 遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された者に投与すること。
- (2) 2 歳未満の患者に投与すること。
- (3) 疾患が進行した患者（永続的な人工呼吸が導入された患者等）における有効性及び安全性は確立していないことから、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
- (4) 承認された体外診断薬を用いた検査により抗 AAV9 抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。

#### 【用法及び用量又は使用方法】

通常、体重 2.6 kg 以上の患者（2 歳未満）には、 $1.1 \times 10^{14}$  ベクターゲノム (vg) /kg を 60 分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。本品の投与液量は下記表に従い体重に基づき算出する。

| 患者の体重 (kg) | 投与液量 (mL) <sup>注)</sup> |
|------------|-------------------------|
| 2.6－ 3.0   | 16.5                    |
| 3.1－ 3.5   | 19.3                    |
| 3.6－ 4.0   | 22.0                    |
| 4.1－ 4.5   | 24.8                    |
| 4.6－ 5.0   | 27.5                    |
| 5.1－ 5.5   | 30.3                    |
| 5.6－ 6.0   | 33.0                    |
| 6.1－ 6.5   | 35.8                    |
| 6.6－ 7.0   | 38.5                    |
| 7.1－ 7.5   | 41.3                    |
| 7.6－ 8.0   | 44.0                    |
| 8.1－ 8.5   | 46.8                    |
| 8.6－ 9.0   | 49.5                    |
| 9.1－ 9.5   | 52.3                    |
| 9.6－ 10.0  | 55.0                    |
| 10.1－ 10.5 | 57.8                    |
| 10.6－ 11.0 | 60.5                    |
| 11.1－ 11.5 | 63.3                    |
| 11.6－ 12.0 | 66.0                    |
| 12.1－ 12.5 | 68.8                    |
| 12.6－ 13.0 | 71.5                    |
| 13.1－ 13.5 | 74.3                    |

注) 投与液量は体重幅の上限値に基づき算出した。

2歳未満で13.6kg以上の患者には、体重に基づき投与液量を算出すること。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

- (1) 本品の調製、静脈内投与に際しては以下の点に注意すること。  
(【貯蔵方法及び有効期間等】の項参照)
  - 1) 本品は無菌的に調製すること。
  - 2) 凍結された本品は2 ～ 8 ℃で約16時間、又は室温にて約5.5時間で解凍する。解凍した本品は再凍結しないこと。
  - 3) 解凍後の本品は2 ～ 8 ℃で保存すること。
  - 4) 解凍後の本品は振とうしないこと。
  - 5) 投与前に、本品の適切な投与量をバイアルから投与用注射筒に採取すること。
  - 6) 投与前に本品の状態を確認し、粒子状物質や変色が認められた場合には、本品を投与しないこと。
  - 7) 投与用注射筒に本品の適切な投与量をバイアルから採取後、8 時間以内に本品を投与すること。採取後8 時間以上経過した場合は、本品を投与せず廃棄すること。
  - 8) 本品投与前に、点滴チューブを生理食塩液でプライミングすること。
  - 9) 本品投与終了後、生理食塩液で点滴チューブをフラッシュすること。
  - 10) 使用後の本品、バイアル及び投与用注射筒等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順に従って密封等を行い、適切に廃棄すること。
- (2) 本品投与により肝機能障害が発現することがあることから、下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。

表 プレドニゾロンの投与方法<sup>注)</sup>

本品の投与 24 時間前にプレドニゾロンを 1mg/kg/日 で投与し、その後、本品の投与後 30 日間はプレドニゾロンを 1mg/kg/日 で継続する。30 日間継続した時点で、AST 及び ALT が基準値上限の 2 倍以下である場合には、その後 4 週間以上かけてプレドニゾロンを漸減し（最初の 2 週間は 0.5mg/kg/日、次の 2 週間は 0.25mg/kg/日）、プレドニゾロンを中止する。

30 日間継続した時点で、AST 及び ALT が基準値上限の 2 倍を超えていた場合には、AST 及び ALT が基準値上限の 2 倍以下、その他の肝機能検査値が正常範囲内に回復するまで、プレドニゾロンを 1mg/kg/日 で継続し、その後 4 週間以上かけてプレドニゾロンを漸減し（最初の 2 週間は 0.5mg/kg/日、次の 2 週間は 0.25mg/kg/日）、プレドニゾロンを中止する。なお、原則としてプレドニゾロンは経口投与する。

注) プレドニゾロンが不耐容等で投与できない場合には、その他の副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で同等量投与すること。

米国添付文書（2023 年 10 月）

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名    | ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi) Suspension for intravenous infusion                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 販売企業名  | AveXis, Inc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 効能又は効果 | <p>ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec-xioi) は、<i>survival motorneuron 1 (SMN1)</i> 遺伝子の両アレル性変異が認められた2歳未満の脊髄性筋萎縮症患者の治療を適応としたアデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療である。</p> <p>使用に関する制限事項</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ZOLGENSMA再投与時の安全性及び有効性は評価されていない。</li> <li>・ 疾患が進行した脊髄性筋萎縮症患者（四肢の完全麻痺、永続的な人工呼吸器の使用等）における ZOLGENSMA の使用は評価されていない。</li> </ul> |
| 用法及び用量 | <p>単回静脈内投与のみ。</p> <p><b>用法及び用量</b></p> <p>ZOLGENSMA の推奨用量は <math>1.1 \times 10^{14}</math> ベクターゲノム/kg 体重である。</p>                                                                                                                                                                                                                                 |

表 1. 投与量

| 患者の体重幅 (kg)            | 投与液量 <sup>a</sup> (mL) |
|------------------------|------------------------|
| 2.6－ 3.0               | 16.5                   |
| 3.1－ 3.5               | 19.3                   |
| 3.6－ 4.0               | 22.0                   |
| 4.1－ 4.5               | 24.8                   |
| 4.6－ 5.0               | 27.5                   |
| 5.1－ 5.5               | 30.3                   |
| 5.6－ 6.0               | 33.0                   |
| 6.1－ 6.5               | 35.8                   |
| 6.6－ 7.0               | 38.5                   |
| 7.1－ 7.5               | 41.3                   |
| 7.6－ 8.0               | 44.0                   |
| 8.1－ 8.5               | 46.8                   |
| 8.6－ 9.0               | 49.5                   |
| 9.1－ 9.5               | 52.3                   |
| 9.6－10.0               | 55.0                   |
| 10.1－10.5              | 57.8                   |
| 10.6－11.0              | 60.5                   |
| 11.1－11.5              | 63.3                   |
| 11.6－12.0              | 66.0                   |
| 12.1－12.5              | 68.8                   |
| 12.6－13.0              | 71.5                   |
| 13.1－13.5 <sup>b</sup> | 74.3                   |

a. 投与液量は、体重 2.6 kg から 13.5kg の 2 歳未満の小児患者の体重幅の上限値に基づき算出した。

b. 13.6kg 以上の 2 歳未満の小児患者の投与液量は、ZOLGENSMA キットの組み合わせが必要となる。

● ZOLGENSMA投与前

- ・ 重篤な全身性免疫反応のリスクが上昇するため、投与前の全身の健康状態（水分補給、栄養状態、感染症を合併していないこと）が臨床的に安定している患者に ZOLGENSMAを投与すること。感染症を併発している患者では感染症が回復し、患者の状態が臨床的に安定するまで ZOLGENSMAの投与を延期すること。ZOLGENSMAの投与時に感染症の臨床徴候又は症状が認められてはならない。
- ・ 肝機能进行评估すること。
- ・ クレアチニン、全血球数（ヘモグロビン及び血小板数を含む）、及びトロポニンIを測定すること。
- ・ 抗AAV9抗体有無のベースライン検査を実施すること。

● ZOLGENSMA投与1日前に、経口プレドニゾロン 1mg/kg/dayと同等量の全身性コルチコステロイドを30日間投与する。

● 静脈カテーテルで ZOLGENSMA を単回静脈内投与する。投与にあたっては以下手順に従うこと。

1. カテーテルを静脈内（一般的に上肢又は下肢の末梢静脈）に留置する。予備のカテーテルを留置することが望ましい。
2. 生理食塩水でプライミングするようシリンジポンプを設定するか、手動でチューブを生理食塩水でプライミングする。
3. ZOLGENSMA を約 60 分かけてゆっくりと静脈内投与する。急速又はボラスでの静脈内投与はしないこと。
4. 投与終了後、生理食塩水で点滴チューブをフラッシュする。

● 定期的に診察や臨床検査により肝機能を観察する。

- ・ 全身性コルチコステロイド治療を 30 日間実施した後、ALT、AST、総ビリルビン、プロトロンビン時間、国際標準比（INR）を確認し、臨床的に肝臓の状態を評価する。



- ・肝機能検査値の悪化や急性疾患の徴候・症状（例：嘔吐、健康状態の悪化）が認められた患者については、速やかに評価を行い、綿密なモニタリングを行うこと。
- ・特記すべき所見のない患者の場合（正常な臨床所見、総ビリルビン、プロトロンビン時間、INR、ALT 及び AST が正常上限の 2 倍以下）：コルチコステロイドを 28 日かけて漸減する。コルチコステロイドの全身投与を急に中止しないこと。
- ・肝機能異常が持続している場合、AST 及び ALT 値が正常上限の 2 倍以下になり、その他評価が正常範囲に戻るまで、全身性コルチコステロイド（経口プレドニゾロン 1 mg/kg/day と同等量）を継続する。その後コルチコステロイドを 28 日かけて漸減する。コルチコステロイドの全身投与を急に中止しないこと。
- ・全身性コルチコステロイド治療を 30 日行った後も肝機能異常が正常上限の 2 倍以上を持続している場合は、速やかに小児消化器科専門医又は肝臓専門医に相談すること。
- ・経口コルチコステロイド治療に忍容性がない場合、臨床的に必要であればコルチコステロイドの静脈内投与を検討すること。

#### 調製

- 使用前に ZOLGENSMA を解凍する。ZOLGENSMA は冷蔵の場合は約 16 時間で解凍され、室温の場合は約 6 時間で解凍される。冷蔵で解凍する場合、投与日に冷蔵庫から取り出すこと。
- 解凍状態では、ZOLGENSMA は無色から微白色の澄明又はわずかに混濁した液であり、粒子はない。投与前に、粒子状物質や変色がないかを目視にてバイアルを確認する。粒子状物質や変色が認められた場合には、バイアルを使用しないこと。
- 振とうしないこと。
- 適切な投与液量をすべてのバイアルからシリンジに採取し、シリンジから空気を除いて蓋をした状態で、室温で患者に投与する場所にシリンジを運ぶ。
- シリンジに採取後 8 時間以内に ZOLGENSMA を使用する。採取後 8 時間以内に薬剤を投与しない場合は、ベクターを含むシリンジを廃棄すること。
- 再凍結しないこと。

#### 臨床検査及び安全評価のモニタリング

ZOLGENSMA の投与前に抗 AAV9 抗体検査を実施する。抗 AAV9 抗体価が 1：50 を超える場合には、再検査を実施しても良い。

下記に示すとおり、以下検査を実施すること。

- 肝機能（臨床所見、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、INR）を最初の 1 ヶ月とコルチコステロイドを漸減している期間（28 日又は必要であればそれ以上）は毎週測定する。コルチコステロイドの漸減が終了するときに、特記すべき所見（正常な臨床所見、総ビリルビン、プロトロンビン時間、INR の結果、ALT 及び AST が正常上限の 2 倍以下）がなく、患者が臨床的に安定している場合、肝機能のモニタリングを 2 週毎にさらに 1 ヶ月続ける。
- 血小板数を最初の 1 ヶ月は毎週、2 ヶ月目及び 3 ヶ月目は 2 週に 1 回。血小板数がベースライン値に戻るまで。
- トロポニン I を最初の 1 ヶ月は毎週、2 ヶ月目及び 3 ヶ月目は月に 1 回。トロポニン I 値がベースライン値に戻るまで。

## X II-2. 海外における 臨床支援情報

### 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への投与に関する情報

本邦における本品の「4.妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

#### 4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) プレドニゾロン投与が神経系の発達に影響する可能性があるため、早産児患者である場合には、正産期に相当する時期まで本品の投与を延期することが望ましい。

### 米国添付文書（2023 年 10 月）

#### 8.1 妊娠

##### リスク要約

妊婦への ZOLGENSMA の使用に関する情報は得られていない。ZOLGENSMA の動物での生殖発生毒性試験は実施されていない。米国の一般集団では、臨床的に認められた妊娠における主要な先天異常及び自然流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

#### 8.2 授乳

##### リスク要約

ヒト乳汁中の ZOLGENSMA の有無、母乳栄養児への影響、乳汁産生への影響に関する情報は得られていない。母乳育児の発達及び健康のベネフィットは、母親の ZOLGENSMA の臨床的必要性、及び ZOLGENSMA による母乳育児中の子供へのあらゆる潜在的な有害作用、又は基礎にある母親の状態から考慮されるべきである。

#### 8.4 小児への投与

コルチコステロイドとの併用治療が神経系の発達に悪影響を及ぼす可能性があるため、正産期在胎期間に達する前の早産児への ZOLGENSMA の投与は推奨されない。

ZOLGENSMA の投与は、正産期に相当する時期に達するまで遅らせること。抗 AAV9 抗体が血清陽性である可能性のある母親に授乳を制限すべきかどうかについての情報はない。

ZOLGENSMA の安全性は、0.3～7.9 ヶ月齢（体重範囲 3.0kg～8.4kg）に ZOLGENSMA を投与した小児患者を対象に検討した。

ZOLGENSMA の有効性は、0.5～7.9 ヶ月齢（体重範囲 3.6kg～8.4kg）に ZOLGENSMA を投与した小児患者を対象に検討した。

## XIII. 備考

### XⅢ-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### XⅢ-2. その他の関連資料

1) 適正使用推進のために作成されている資料

①医療従事者向け資料：

・ゾルゲンスマ適正使用ガイド

URL：<https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/zolgensma/document>

②患者向け資料：

・ゾルゲンスマによる遺伝子補充療法を受けられる方とご家族へ

・ゾルゲンスマの治療を受けたお子さまのケアについて

・ゾルゲンスマ連絡カード

URL：<https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/zolgensma/material>

本品は、カルタヘナ法<sup>(注)</sup>に基づき、下記の第一種使用規程の承認を受けた製品である。

注) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程の承認内容

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 遺伝子組換え生物等の種類の名称     | <i>cap</i> 及び <i>rep</i> 遺伝子を欠損し、アデノ随伴ウイルス 9 型のキャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス 2 型に由来する改変型 ITR を有し、ヒト SMN を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (scAAV9.CB.SMN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容 | ヒトの遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法 | <p>本遺伝子組換え生物等の原液の保管</p> <p>(1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷蔵庫又は冷凍庫において保管する。</p> <p>本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管</p> <p>(2) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。</p> <p>(3) 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で補完する。</p> <p>運搬</p> <p>(4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。</p> <p>患者への投与</p> <p>(5) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、患者の静脈内又は髄腔内に投与することにより行う。投与時は、治療室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>投与後の患者からの排出等の管理</p> <p>(6) 投与後、患者の投与部位を消毒等し、投与部位から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、医師の判断により必要とされる期間対策を講じる。</p> <p>(7) 患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするため、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者等に適切な指導を行う。</p> <p>(8) 投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、外部医療施設に対し第一種使用等の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、患者等に適切な指導を行う。</p> <p>患者検体の取扱い</p> <p>(9) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。</p> <p>(10) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合は、本遺伝子組換え生物等が漏出しない容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。</p> <p>(11) 検体の廃棄は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和 45 年法律第 137 号）に基づいて施設等又は検査機関で定められた医療廃棄物の管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って行う。</p> <p>感染性廃棄物等の処理</p> <p>(12) 本遺伝子組換え生物等の原液は、治療施設内で不活化処理を行った上で医療廃棄物管理規程に従って廃棄する。</p> <p>(13) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液並びに本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材にあっては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。</p> <p>(14) 自宅で患者に用いたドレッシング材等は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で廃棄する。</p> <p>(15) 原液及び未開封の本遺伝子組換え生物等を感染性廃棄物処理業者において廃棄する場合は、漏出しない容器に入れた上で他の医療廃棄物と区別して保管し、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和 46 年政令第 300 号）の別表第 1 の 4 の項に定める感染性廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）として廃棄する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。</p> <p>(16) 感染性廃棄物業者において廃棄する場合、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び検体は漏出しない容器に入れ、本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、感染性廃棄物として廃棄する。</p> <p>(17) 治療施設外で保管された原液及び未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で不活化処理を行い、廃棄する。</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

承認日：令和 4 年 3 月 23 日（厚生労働省発薬生 0323 第 73 号、環自野発第 2203232 号）

本品では日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）を参考に、独自に IF を作成した。作成にあたっては、IF 記載要領 2018（2019 年更新版）から以下の項目変更を行った。

| 章       | 本 IF                                                                             | IF 記載要領 2018（2019 年更新版）                                                                                                 |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I-3     | 遺伝子治療用ベクター製品としての特性                                                               | 製品の製剤学的特性                                                                                                               |
| III.    | 主成分に関する項目                                                                        | 有効成分に関する項目                                                                                                              |
| III-2   | 主成分の各種条件下における安定性                                                                 | 有効成分の各種条件下における安定性                                                                                                       |
| III-3   | 主成分の確認試験法、定量法                                                                    | 有効成分の確認試験法、定量法                                                                                                          |
| IV.     | 製品に関する項目                                                                         | 製剤に関する項目                                                                                                                |
| IV-1    | (2)製品の <u>外観及び性状</u><br>(4)製品の <u>物性</u>                                         | (2)製剤の外観及び性状<br>(4)製剤の物性                                                                                                |
| IV-2    | 製品の組成<br>(1)主成分（活性成分）の含量及び副成分                                                    | 製剤の組成<br>(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤                                                                                          |
| IV-6    | 製品の各種条件下における安定性                                                                  | 製剤の各種条件下における安定性                                                                                                         |
| IV-7    | 調製法及び解凍後の安定性                                                                     | 調製法及び溶解後の安定性                                                                                                            |
| V-1     | 効能、効果又は性能                                                                        | 効能又は効果                                                                                                                  |
| V-2     | 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意                                                             | 効能又は効果に関連する注意                                                                                                           |
| V-3     | 用法及び用量又は使用方法<br>(1)用法及び用量又は使用方法の解説<br>(2)用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠                    | 用法及び用量<br>(1)用法及び用量の解説<br>(2)用法及び用量の設定経緯・根拠                                                                             |
| V-4     | 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意                                                          | 用法及び用量に関連する注意                                                                                                           |
| VI-2    | (1)原理・メカニズム                                                                      | (1)作用部位・作用機序                                                                                                            |
| VII.    | 体内動態に関する項目                                                                       | 薬物動態に関する項目                                                                                                              |
| VII-7   | 排出                                                                               | 排泄                                                                                                                      |
| VIII-2  | 禁忌・禁止内容とその理由                                                                     | 禁忌内容とその理由                                                                                                               |
| VIII-3  | 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由                                                            | 効能又は効果に関連する注意とその理由                                                                                                      |
| VIII-4  | 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由                                                         | 用法及び用量に関連する注意とその理由                                                                                                      |
| VIII-5  | 使用注意内容とその理由                                                                      | 重要な基本的注意とその理由                                                                                                           |
| VIII-6  | 重要な基本的注意とその理由及び処置方法                                                              | 特定の背景を有する患者に関する注意<br>(1)合併症・既往歴等のある患者<br>(2)腎機能障害患者<br>(3)肝機能障害患者<br>(4)生殖能を有する者<br>(5)妊婦<br>(6)授乳婦<br>(7)小児等<br>(8)高齢者 |
| VIII-7  | 相互作用（他の医薬品・医療機器との併用に関すること）                                                       | 相互作用                                                                                                                    |
| VIII-8  | 不具合・副作用<br>(1)副作用の概要<br>(2)重大な副作用と初期症状<br>(3)その他の副作用<br>(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 副作用<br>(1)重大な副作用と初期症状<br>(2)その他の副作用<br>項目設定なし                                                                           |
| VIII-9  | 高齢者への適用                                                                          | 臨床検査結果に及ぼす影響                                                                                                            |
| VIII-10 | 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用                                                               | 過量投与                                                                                                                    |
| VIII-11 | 臨床検査結果に及ぼす影響                                                                     | 適用上の注意<br>その他の注意                                                                                                        |
| VIII-12 | 過量投与                                                                             | (1)臨床使用に基づく情報<br>(2)非臨床試験に基づく情報                                                                                         |
| VIII-13 | 適用上の注意<br>その他の注意                                                                 | 項目設定なし                                                                                                                  |
| VIII-14 | (1)臨床使用に基づく情報<br>(2)非臨床試験に基づく情報                                                  | 項目設定なし                                                                                                                  |
| VIII-15 | その他                                                                              | 項目設定なし                                                                                                                  |
| IX-2    | 一般毒性試験                                                                           | 毒性試験                                                                                                                    |
| X-9     | 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容                                          | 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容                                                                                          |

**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門 1-23-1