

令和 2 年 2 月 26 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
[一般的名称] オナセムノゲン アベパルボベク
[販 売 名] ゴルゲンスマ点滴静注
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 日] 平成 30 年 11 月 1 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 2 年 2 月 26 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

承認条件

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。

審議結果報告書（補遺）

[類 別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
[一般的名称] オナセムノゲン アベパルボベク
[販 売 名] ゴルゲンスマ点滴静注
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 日] 平成 30 年 11 月 1 日（製造販売承認申請）

令和 2 年 3 月 19 日の薬事分科会において、「申請データの不備があるとしても品質・有効性・安全性に問題がないと判断したことについて、国には患者・国民に説明する責任があるので、何らかの形で公表してもらいたい」との御意見が寄せられた。当該御意見を踏まえ、審査報告書では概略のみを記載した本品目の *in vivo* 生物活性試験において生じた不適切なデータ操作に係る事案の内容及びその評価結果について、詳細を記録する。

1. 不適切なデータ操作の事案概要及び企業の対応について

（1）問題発覚のきっかけ

- 2019 年 3 月、AveXis 社の San Diego 研究所にて実施した試験の不正に関する内部通報があり、ノバルティス海外本社（以下「本社」という。）による調査が開始された。
- 2019 年 6 月末に本社から社内調査の結果が米国食品医薬品局（以下「FDA」という。）に報告されると同時に、ノバルティス日本法人（以下「申請者」という。）も本事案を知ることとなった。同年 7 月、申請者から独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）に対し、経過等に関する報告がなされた。

（2）社内調査の概略

- 内部通報を踏まえ、本社は外部法律事務所と協力の上、社内調査¹を実施し

¹ 社内調査の主な内容

- ・ 関連する AveXis 社従業員へのインタビュー
- ・ 信頼性に問題があるとされたデータに予期せぬ不整合があるか否かの確認
- ・ 関連する文書及び電子記録の確認
- ・ 試験 A のデータの不正操作による出荷判定への影響評価、又は当該影響を受けたロットの治験製品使用によって得られた臨床試験成績への影響評価、並びに被験者の安全性、製

た。その結果、本品目の治験製品の品質に関する 3 つの力価試験のうち *in vivo* 生物活性試験（以下「試験 A」という。）の原資料において不適切な操作²がなされていた形跡が確認された。

- 不適切なデータ操作を主導した 2 名の上級管理職は、社内調査のインタビューにおいてその動機について明確に説明をしなかったものの、残された記録等から数値のばらつきを小さく見せる等、データをよりよく見せようといった動機があったと本社では推察した。なお、当該 2 名の上級管理職は懲戒免職されている。

（3）社内調査結果を踏まえた本社による影響評価及び対応

- 試験 A に基づき出荷された治験製品は、すべてのロットについて他の力価試験により出荷時の品質の再評価を行った。再評価の結果、すべての治験製品は市販用規格の範囲内であり、品質が適切であると申請者は判断した。

2. 本事案を踏まえた本品目の品質、有効性及び安全性に関する考え方について

以下の点を踏まえ、厚生労働省及び PMDA は、不適切なデータ操作が行われていたとしても、本品目の品質、有効性及び安全性には問題ないと判断した。

（1）治験製品の品質担保の状況、治験製品と市販製品の品質の同等性／同質性の確認

- PMDA では本事案を踏まえ、試験 A の試験成績についてはデータの信頼性が担保できないことから評価対象とはしないこととした。
- 試験 A に基づき出荷判定を行った治験製品に対しては、すべてのロットについて市販用規格に設定されている別の力価試験³により品質の再評価が行われ、市販用規格の範囲内であることが確認されたことから、品質は担保されていたものと判断した。なお、別の力価試験には細胞を用いた *in vitro* 生物活性試験が含まれており、マウスを用いた試験 A と比べてばらつきが小さく、より適切な評価がなされているものと判断した。
- 試験 A の試験成績を除外した場合でも、再評価によって得られた力価試験成績により、当該治験製品と市販製品の品質の同等性／同質性が確認されたと判断した。
- また、事案の発覚後、PMDA では AveXis 社の San Diego 研究所に対して追加の適合性書面調査を実地で実施した。その結果、一部の原資料が適切に保存さ

品の有効性及び品質に対する影響評価

² 不適切なデータ操作の概要

- ・ 生データがリアルタイムに作成・保管されていなかった。
- ・ マウスの体重等を記録していたエクセルファイルに複数のバージョンが存在することが明らかとなり、不適切なデータの修正等がなされていた形跡があった。
- ・ データ解析に用いるいくつかのデータシートにおいて、本来の原資料から差し替えられた形跡が認められた。また、当該データシート作成者とは別の者によって、一部データが書き替えられていた形跡が認められた。

³ 市販用規格に設定されている別の力価試験の中に、試験 A は含まれていない。

れていなかった状況を追加的に指摘したが、その点を踏まえても、試験 A 以外の品質試験のデータの信頼性には大きな問題がないことを確認した。

(2) 有効性及び安全性への影響の確認

- データ操作のあった試験 A は動物を用いた力価試験であり、治験製品の効力を定性的に確認するための品質試験である。本事案は、臨床試験成績そのものについて操作をしていたものではなく、治験製品の品質試験で起きたことであり、製品の臨床的な有効性及び安全性に関する評価には直接影響していない。なお、試験 A に基づき出荷された治験製品を用いた臨床試験において、有効性及び安全性に関する問題は報告されていない。

【参考】FDA の対応について

- 2019 年 7 月以降、FDA は AveXis 社の San Diego 研究所に対する査察を実施。
- FDA からの指摘事項に対する AveXis 社の回答、当該回答を受けた FDA での協議を受け、2020 年 2 月、FDA による査察は完了し、データ操作問題に係る査察を最終的に「Voluntary Action Indicated」とし、AveXis 社に対し本件に関しては FDA として今後正式なアクションは課さないと結論。

3. その他

令和 2 年 2 月 26 日の再生医療等製品・生物由来技術部会において、今回の不適切事案を受けての日本人の治験参加患者への対応について確認すべきではないかとの御意見があり、申請者に確認した結果は以下のとおりである。

- 日本人患者は 3 例組み入れられており、そのうち 2 例に不適切なデータ操作があったロットの治験製品が投与されていた。
- 事案の発覚後、3 例の患者・家族に対し、治験担当医を通じて状況説明を行うとともに、治験の継続について確認・了承いただいている。
- また、当該治験にかかる治験審査委員会において状況が報告され、治験中止等の勧告はなくそのまま継続となった。

審査報告書

令和2年2月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ゾルゲンスマ点滴静注
[類 別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
[一般的名称] オナセムノゲン アベパルボベク
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成30年11月1日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、非増殖性の遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスであり、アデノ随伴ウイルス9型のカプシドタンパク質を有し、サイトメガロウイルスエンハンサー／ニワトリβ-アクチンハイブリッドプロモーターの制御下にヒト生存運動ニューロン遺伝子を含む。アデノ随伴ウイルス2型の2つの末端逆位反復配列の1つが、導入遺伝子の分子内アニーリングを促進するよう修飾されており、その結果として、転写可能な二本鎖の導入遺伝子が形成されている。

[申 請 区 分] (1の1) 新再生医療等製品

[特 記 事 項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(30再)第6号、平成30年10月1日付け薬生機審発1001第1号
先駆け審査指定再生医療等製品（先駆け審査(29再)第3号、平成30年3月27日付け薬生機審発0327第15号）

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の脊髄性筋萎縮症（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）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

[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

〔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、 1.1×10^{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） ^{注）}
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。

〔承認条件〕

- 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。
- 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。
- 「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。

審査報告 (1)

令和元年 12 月 5 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 ゾルゲンスマ点滴静注
〔類 別〕 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
〔一般的名称〕 オナセムノゲン アベパルボベク
〔申 請 者〕 ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 30 年 11 月 1 日
〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

本品は、非増殖性の遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスであり、アデノ随伴ウイルス 9 型のカプシドタンパク質を有し、サイトメガロウイルスエンハンサー／ニワトリ β -アクチンハイブリッドプロモーターの制御下にヒト生存運動ニューロン遺伝子を含む。アデノ随伴ウイルス 2 型の 2 つの末端逆位反復配列の 1 つが、導入遺伝子の分子内アニーリングを促進するよう修飾されており、その結果として、転写可能な二本鎖の導入遺伝子が形成されている。

〔申請時の効能、効果又は性能〕 乳児型脊髄性筋萎縮症

〔申請時の用法及び用量又は使用方法〕

通常、体重 2.6 kg から 8.5 kg の乳児には、 1.1×10^{14} ベクターゲノム (vg) /kg を静脈内単回投与する。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) *
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

*: 投与液量は体重幅の上限値に基づき算出

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	3
2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
3. 安定性に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
4. 効能、効果又は性能に関する資料及び審査の概略.....	13
5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略.....	16
6. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略.....	18
7. 臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
8. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	23
9. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略について.....	64
10. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程への対応につ いて.....	64
11. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	64
12. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	65

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、SMA の原因遺伝子であるヒト SMN 遺伝子を搭載した非増殖性組換え AAV を成分とする再生医療等製品であり、AAV9 のカプシドを有し、改変型 ITR、CMV エンハンサー/CB プロモーター、ヒト SMN 遺伝子 cDNA 及び ITR から構成される遺伝子発現構成体が組み込まれている。静脈内に投与された本品が患者の運動ニューロン又は筋細胞に感染することにより、本品に搭載された遺伝子発現構成体が細胞の核内にエピソームとして留まり、ヒト SMN 遺伝子は長期間安定して発現する。SMA の原因である SMN1 遺伝子の機能欠損を補い、発現した SMN タンパク質により、筋細胞の死滅を防ぎ、神経及び筋肉の機能を高めることで、SMA 患者の生命予後を改善することが期待される。

本品は、「脊髄性筋萎縮症（SMA）」を予定される効能、効果又は性能として、平成 30 年 10 月 1 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：（30 再）第 6 号）。

また、本品は、「脊髄性筋萎縮症」を予定される効能、効果又は性能として、平成 30 年 3 月 27 日に再生医療等製品に係る先駆け審査指定制度の対象品目に指定されている（先駆け審査（29 再）第 3 号）。

1.2 開発の経緯等

SMA は、脊髄の前角細胞の喪失及び変性により、体幹及び四肢の近位部優位の進行性筋力低下並びに筋萎縮をきたす下位運動ニューロン病である。遺伝性の希少疾患であり、原因は、染色体 5q13 上の SMN1 遺伝子の両アレル性機能欠損により、主に脊髄運動ニューロンの生存に必要な SMN タンパク質の産生が減少することである。SMN タンパク質はあらゆる細胞に遍在的に発現し、RNA 代謝及びスプライシングに関与しているが、特に運動神経細胞においては、生存及び機能維持、神経変性に対する保護等に関与していると考えられている。なお、バックアップ遺伝子として SMN2 遺伝子が存在するが、SMN2 遺伝子は SMN1 遺伝子の塩基配列と比較して 840 番目の塩基であるシトシンがチミンに置換されているため、SMN1 遺伝子と同様の位置における選択的スプライシングが起こりにくくなる。その結果、約 90% の転写産物でエクソン 7 が欠失し、翻訳された不完全長 SMN タンパク質は機能を持たず速やかに分解される。そのため、SMN2 遺伝子により産生される SMN タンパク質のうち完全長の機能性 SMN タンパク質は 10～15%に過ぎない。

SMA の診断は、遺伝子検査及び臨床所見により行われ、遺伝子検査では SMN1 遺伝子の欠失又は変異とバックアップ遺伝子である SMN2 遺伝子のコピー数（SMN2 遺伝子のコピー数が多い方が重症度は低い）を確認する。

また、SMA は、発症年齢と最高到達運動機能により出生前発症型の 0 型と、出生後に発症する I～IV 型の 4 つの型に分類される（表 1）。

表 1 SMA の分類

型	発症年齢	最高到達運動機能	余命	SMN2 遺伝子コピー数
0	胎児期	なし	数日～数週間	1
I	生後 0～6 カ月	座位ができない	2 年未満	1、2*、3
II	生後 6～18 カ月	歩行ができない	20～40 年	2、3*、4
III	1.5～10 歳	歩行能力を獲得できるが、疾患進行とともに歩行能力がなくなる	正常	3、4*、5
IV	35 歳～	正常運動機能が獲得できるが、徐々に低下する	正常	4、5

*：それぞれの型で最も多く認められるコピー数

各型の臨床的な特徴及び経過は、以下のとおりである。

- I 型 SMA は、最も重症かつ高頻度の型であり、患者の 90%以上は生後 20 カ月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となる。また、虚弱、低血圧及び成長不全を伴うため、生涯にわたり寝たきりで動くことができない。
- II 型 SMA は、25 歳までの生存率は 68.5%であるものの、大部分の患者は支えなしで立ったり歩いたりできず、社会生活が困難である。
- III 型 SMA は、3 歳未満で発症する IIIA 型及び 3 歳以降に発症する IIIB 型の 2 つのサブタイプに分類される。いずれのサブタイプの患者も発症時には歩行可能であるが、病状の進行に伴い歩行能力が失われる。
- IV 型 SMA は、寿命は正常範囲であるが、病状の進行に伴い発現した臨床所見は生涯にわたり継続するため、歩行機能が失われると、患者は社会生活が困難となる。

本品については、海外において、AveXis 社により 2014 年 5 月から I 型 SMA 患者を対象とした第 I 相試験（CL-101 試験）が実施された。その後、CL-101 試験に組み入れられた患者を対象に長期フォローアップ試験（LT-001 試験）が実施されている。また、AveXis 社により、II 又は III 型 SMA 患者を対象とした海外第 I 相試験（CL-102 試験）、I 型又は遺伝子検査により I 型と考えられる 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）が、それぞれ 2017 年 12 月、2017 年 10 月及び 2018 年 4 月から実施されている。

米国では、CL-101 試験を主要な試験成績として 2018 年 9 月に本品の承認申請が行われ、2019 年 5 月に以下の効能、効果又は性能で承認された。なお、米国においては、2013 年 9 月に Fast Track、2016 年 7 月に Breakthrough Therapy に指定されていた。

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec-xioi) is an adeno-associated virus vector-based gene therapy indicated for the treatment of pediatric patients less than 2 years of age with spinal muscular atrophy (SMA) with bi-allelic mutations in the *survival motor neuron 1* (*SMN1*) gene.

Limitation of Use

- The safety and effectiveness of repeat administration of ZOLGENSMA have not been evaluated.
- The use of ZOLGENSMA in patients with advanced SMA (e.g., complete paralysis of limbs, permanent ventilator-dependence) has not been evaluated.

欧州では、CL-101 試験を主要な試験成績として 2018 年 10 月に本品の承認申請が行われ、2019 年 12 月現在、審査中である。なお、欧州においては、2017 年 1 月に PRIME (PRIority MEDicines) 指定を受け、2018 年 7 月に迅速審査の対象となったものの、2019 年 7 月に迅速審査の対象から除外されている。

本邦においては、AveXis 社により、CL-304 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始され、今般、申請者により、CL-101 試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。

本品は再生医療等製品に係る先駆け審査指定制度の対象品目に指定されていることから、機構は審査期間の短縮のため迅速な対応を行った。しかしながら、申請者による以下の対応により審査スケジュール

ルが大幅に遅延することとなった。

- ① 先駆け審査指定制度の対象品目では、申請から承認までの期間を短縮させるために先駆け総合評価相談（品質、非臨床、臨床、信頼性及び GCTP）を原則利用することとされており、本品目でも当該評価相談が申し込まれた。しかしながら、当該相談が全く実施されないうちに本品の申請が行われたため、申請前における本品の品質、有効性及び安全性に係る問題点の抽出、課題の整理ができなかった。
- ② 申請時に提出された申請資料に掲載された情報及びデータが限定的かつ解釈が困難であることから、機構は審査開始後速やかに以下の資料を改訂するよう指示したが、改訂版添付資料がすべて提出されたのは、申請から約 2 カ月後の平成 30 年 12 月 25 日であった。
 - 添付文書案
 - 効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法並びにそれらの設定根拠に係る資料
 - 使用上の注意及びその設定根拠に係る資料
 - 形状、構造、成分、分量又は本質に係る資料
 - 製造方法に係る資料
 - 規格及び試験方法に係る資料
 - 臨床に関する概括評価に係る資料
 - 臨床的有効性及び安全性に係る資料
 - 個々の臨床試験成績のまとめ
 - 製造販売後の使用成績調査計画及び製造販売後臨床試験計画に係る資料
 - 医療従事者向け及び患者の家族・近親者向けの情報提供用資材
- ③ 機構からの照会に対する回答についても、回答内容（特に品質に係る照会回答）に多くの不備が見受けられたことから、度重なる回答の修正が必要となり、当該対応に多大な時間を要した。
- ④ 機構は本申請の重要な問題点に係る照会を申請から 22 日目、平成 30 年 11 月 22 日に送付したが、申請者からの最終的な回答が提出されたのは、照会送付から約 10 カ月後の令和元年 9 月 20 日であった。
- ⑤ 米国向け製品規格に設定されている *in vivo* 生物活性試験を本邦においても設定するよう求めたにもかかわらず、その対応に数カ月を要した。
- ⑥ 令和元年 7 月、臨床試験（CL-102 試験、CL-302 試験、CL-303 試験、CL-304 試験）で使用された治験製剤の出荷試験においてデータが故意に操作されていたことが発覚した。そのため、品質管理に係る資料及び照会回答の内容への影響を追加で精査する必要があるこの時点で生じた。精査を踏まえた添付資料及び照会回答の修正が終了したのは令和元年 9 月 30 日であった。また、これに伴い追加実施された適合性調査の過程でさらなる修正箇所が発見され、審査に影響する箇所の修正が終了したのは令和元年 11 月 22 日であった。

以上のような事態は極めて異例であり、機構は、このような多数かつ多岐にわたる問題は、資料の十分性の問題に留まらず、本邦の患者に適用する製品の品質、安全性及び有効性を担保するために重要な事項についての申請者の認識が極めて不十分であったことに起因すると考える。

原薬製造用 MCB 及び WCB は、-140℃以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

表 2 原薬製造用 MCB 及び WCB の外来性感感染性物質に対する試験

<i>in vivo</i> ウイルス試験（乳飲みマウス、成熟マウス、モルモット及び発育鶏卵）
<i>in vitro</i> ウイルス試験（MRC-5 細胞、Vero 細胞及び HeLa 細胞）
<i>in vitro</i> ウシウイルス試験（9CFR；BVDV、PI3、BTV、BAV、BHV、BPV、RSV、Reo-3 及び RABV）
<i>in vitro</i> ブタウイルス試験（9CFR；PAV、PPV、EV、PRV、PHV、Reo、TGEV 及び PHEV）
電子顕微鏡観察
逆転写酵素活性試験
アデノウイルス試験
AAV（1～13 型）試験
ヒトウイルス試験（HSV-1/2、PVB19、EBV、SV40、CMV、HHV-6、HHV-7、HHV-8、HBV、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、HTLV-2、HCV 及び HAV）
無菌試験
マイコプラズマ試験

2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、原薬製造用 WCB の解凍、細胞培養、プラスミドトランスフェクション、
、ハーベスト、
、充填、保管及び試験工程からなる。

重要工程は、

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.4 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用される HEK293 細胞以外の生物由来原料等は、表 3 のとおりである。

ウシ血清はニュージーランドを原産国とする健康なウシの血液に由来し、 γ 線照射により病原体の不活化が行われたものであり、9CFR に従ったウシ由来ウイルス否定試験が実施されている。

トランスフェリンは、問診により適格性が確認された提供者から採取されたヒト血漿に由来し、提供者に対する血清学的検査（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV-1 抗体、HIV-2 抗体及び梅毒）及び血漿又は血漿プールに対する核酸増幅検査（HAV、HBV、HCV、HIV-1 及び PVB19）が実施され、陰性が確認されている。その製造工程において、低温エタノール分画及び熱処理により病原体の不活化が行われる。

トリプシンは、米国を原産国とする健康なブタの膵臓に由来し、低 pH 処理により病原体の不活化が行われたものであり、9CFR に従ったブタ由来ウイルス否定試験及びブタサーコウイルス否定試験が実施されている。

FBS はニュージーランド又はオーストラリアを原産国とする健康なウシの血液に由来し、 γ 線照射により病原体の不活化が行われたものであり、9CFR に従ったウシ由来ウイルス否定試験が実施されている。

カザミノ酸は、オーストラリア又はニュージーランドを原産国とする健康なウシの乳に由来し、熱処理により病原体の不活化が行われたものである。

表 3 HEK293 細胞以外の生物由来原料等

原料等名	動物	使用部位	使用工程
ウシ血清	ウシ	血液	██████████
トランスフェリン	ヒト	血液	██████████
トリプシン	ブタ	膵臓	██████████
FBS	ウシ	血液	██████████
カザミノ酸	ウシ	乳	██████████

██████████工程前後の各中間体において、表 4 の外来性感染性物質に係る試験が実施される。

表 4 製造工程における外来性感染性物質に対する管理項目

試験検体	管理項目
██████████の培養液	<i>in vitro</i> ウイルス試験（MRC-5 細胞、Vero 細胞、HEK293 細胞）
██████████の培養液	無菌試験、マイコプラズマ試験、 <i>in vitro</i> ウイルス試験（MRC-5 細胞、Vero 細胞、HEK293 細胞）
██████████工程終了後の中間体	バイオバーデン

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程のウイルスクリアランス能が確認された（表 5）。

表 5 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	XMuvLV	PRV	HAV	MVM
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████
総ウイルスクリアランス指数	12.61	15.31	1.88	1.48

2.1.5 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A 及び製法 B（申請製法）とする）。なお、██████████試験では製法 A の原薬を用いて製造された製品が、非臨床試験並びに ██████████試験では製法 B（申請製法）の原薬を用いて製造された製品が、それぞれ使用された。

- 製法 A から製法 B（申請製法）：██████████、██████████、██████████及び ██████████工程の工程パラメータの変更、██████████の変更、██████████工程において使用する ██████████及び ██████████工程において使用する ██████████の変更、██████████、██████████、██████████、██████████後の ██████████及び ██████████の追加、██████████の ██████████から ██████████への変更、並びに ██████████の削除

製造工程の開発には ObD の概念が利用されている。

2.1.6.1 構造及び特性

表 6 特性解析における評価項目

2.1.6.1 における特性解析結果に基づき、[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質関連物質とされた。[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製品の規格及び試験方法により適切に管理される。

rcAAV、不純物A*、プラスミド由来DNA、宿主細胞由来DNA、HCP、不純物B*、不純物C*、
不純物D* 及び が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、rcAAV、不純物A*、
プラスミド由来DNA、宿主細胞由来DNA、HCP、不純物B* 及び 不純物C*は原薬の規格及び試験方法により、
不純物D* は製品の規格及び試験方法により、それぞれ適切に管理されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（PCR）、浸透圧、pH、純度試験（不純物A* プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物B*、不純物C*）、微生物限度、rcAAV 及び含量（PCR）が設定されている。

9

2.2 製品

2.2.1 製品及び処方並びに製品設計

製品は、1 バイアル（5.5 mL 又は 8.3 mL）あたり原薬 1.1×10^{14} vg 又は 1.7×10^{14} vg を含有する注射剤である。製品には、トロメタモール、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、ポリキサマー188、塩酸及び注射用水が副成分として含まれる。

2.2.2 製造方法

製品の製造工程は、原薬の解凍、[REDACTED]、無菌ろ過、充填、包装・表示及び保管・試験の各工程からなる。

重要工程は、[REDACTED] 及び無菌ろ過工程とされている。

製品の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製品の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 C、製法 D 及び製法 E（申請製法）とする）。なお、各非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製法は表 7 のとおりである。

- 製法 C から製法 D : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の変更、[REDACTED] の追加
- 製法 D から製法 E（申請製法） : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の製品の同等性／同質性が確認されている。なお、製法 C で製造された製品と、製法 D 及び製法 E で製造された製品では、すべての規格試験について異なる試験方法が用いられていたため、審査において同一の試験方法による同等性／同質性評価結果の提示を求め、提出された試験結果より製法 C と製法 D 及び製法 E 間の同等性／同質性が確認された。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている。

表 7 各非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製法

製法	使用された非臨床試験又は臨床試験
製法 C	[REDACTED]
製法 D	[REDACTED]
製法 E（申請製法）	CL-302 試験、CL-303 試験及び CL-304 試験

2.2.4 製品の管理

製品の規格及び試験方法として、性状、確認試験（[REDACTED] PCR [REDACTED]）、浸透圧、pH、純度試験（[REDACTED]）、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、不純物 D*、*in vivo* 生物活性（SMNΔ7 マウスの生存期間延長）、*in vitro* 生物活性（SMN タンパク質発現量）、感染力価、[REDACTED] 及び含量（[REDACTED] PCR）が設定されている。なお、*in vivo* 生物活性（SMNΔ7 マウスの生存期間延長）は審査の過程で追加された。

*：承認情報提供時に置き換えた

2.3 QbD

原薬及び製品の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質関連物質／目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製品化に関連する品質特性について、本品の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- 含量、[REDACTED]、感染力価、不純物D*、*in vivo* 生物活性（SMNΔ7 マウスの生存期間延長）、*in vitro* 生物活性（SMN タンパク質発現量）、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]、プラスミド DNA、宿主細胞由来 DNA、[REDACTED] HCP [REDACTED]、rcAAV、エンドトキシン、バイオバーデン、[REDACTED]、ウイルス安全性、マイコプラズマ、浸透圧、pH、性状、不溶性微粒子、不溶性異物及び無菌

- 工程の特性解析：

CQA への影響に基づくリスクアセスメントにより工程パラメータが分類され、各工程の特性解析が実施された。

- 管理方法の策定：

上記の工程の特性解析を含む工程知識に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理、並びに規格及び試験方法の組合せにより本品の品質特性が適切に管理されていることが確認された（目的物質関連物質／目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.6.2 及び 2.1.6.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、原薬及び製品の品質は適切に管理されていると判断した。

2.R.1 製品の規格試験におけるデータの操作について

CL-102 試験、CL-302 試験、CL-303 試験及び CL-304 試験に用いた治験製剤の出荷試験として実施されていた *in vivo* 生物活性試験¹⁾ において、故意にデータが操作されていたことが発覚した。本件の発覚の経緯は以下のとおりである。

- ① 2019 年 3 月、AveXis 社 [REDACTED] に対し、問題の試験を実施していた製造所から不適切な記録の取扱い（改ざん）の疑いがあった旨の連絡がなされ、社内調査が開始された。
- ② 関係者への聴取や記録等の精査を含む社内調査の結果、当該製造所においてスタッフに対する十分なトレーニングが実施されておらず、GMP/GCTP 及び ALCOA²⁾ に関するスタッフの理解が欠如し

¹⁾ 開発時に実施されていた生物活性試験であり、市販製品の規格試験に設定されている *in vivo* 生物活性（SMNΔ7 マウスの生存期間延長）とは試験系が異なる。

²⁾ 原資料に求められる要件（Attributable（帰属/責任の所在が明確である）、Legible（判読/理解できる）、Contemporaneous（同時性がある）、Original（原本である）、Accurate（正確である））

*：承認情報提供時に置き換えた

③ 2019年7月、申請者から機構に対し上記の経緯等に関する報告がなされた。

＜臨床試験で投与された治験製品の品質への影響について＞

- ＜今後患者に投与される製品の品質管理の適切性について＞

- 機構は、品質データの操作が行われた *in vivo* 生物活性試験成績については信頼性の担保ができないことから評価対象とはしないこととした。一方、市販製品の規格試験に設定されている *in vitro* 生物活性（SMN タンパク質発現量）及び *in vivo* 生物活性（SMNΔ7 マウスの生存期間延長）により適切な品質管理がなされていると判断した。

3.1 原薬の安定性

表 8 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6ロット	≤-60℃	〇月	〇〇〇〇 ボトル

12

長期保存試験において、●カ月時点の●ロット、●カ月時点の●ロットにおいて、●の減少が認められた。その他のロットについては、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、●ポトルを用いて－60℃以下で保存するとき、6カ月とされた。

3.2 製品の安定性

製品の主な安定性試験の概略は、表9のとおりである。

表9 製品の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数*1	保存条件	実施期間	充填容量	保存形態
長期保存試験	2	≦ -60℃	12 カ月 *2	● mL	クロロブチル製ゴム栓及び環状 PO 製バイアル
	1			● mL	
	1		6 カ月 *2	8.3 mL	
	1*3			5.5 mL	
加速試験	2	2～8℃	● カ月	● mL	
	1			● mL	
	1			8.3 mL	
	1			5.5 mL	
苛酷試験	2	20～25℃	● カ月	● mL	
	1			● mL	
	1			8.3 mL	
	1			5.5 mL	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上、●		● mL	
	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上、5℃		● mL	

*1：試験には申請製法で製造された原薬を用いて申請製法で製造された製品を使用

*2：36カ月まで安定性試験を継続中。

*3：さらに追加で1ロットの安定性試験を実施する。

長期保存試験では、●カ月時点で●及び●の減少傾向が認められた。その他の試験項目については、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、一部ロットにおいて●カ月時点で●の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、●カ月の時点で●の減少が認められた。

光安定性試験の結果、品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製品の有効期間は、クロロブチル製ゴム栓及び環状PO製バイアルを用いて－60℃以下で保存するとき、12カ月と設定された。

3.R 機構における審査の概略

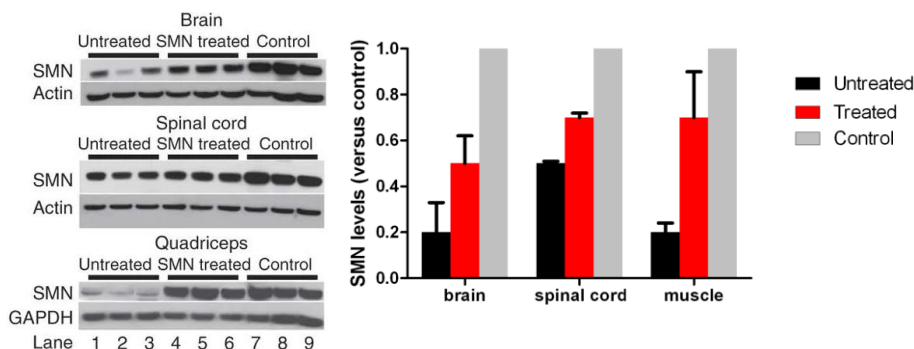
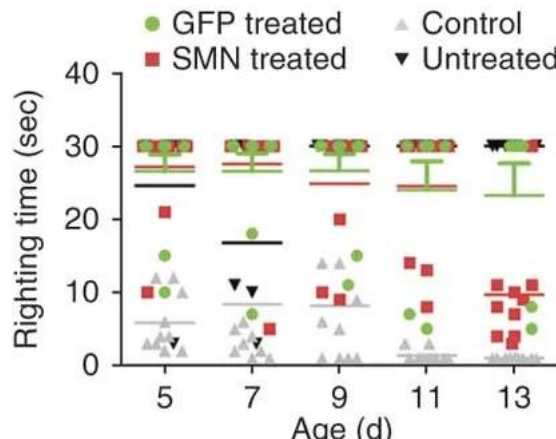
機構は、提出された資料から、原薬及び製品の貯法及び有効期間を了承した。

4. 効能、効果又は性能に関する資料及び審査の概略

4.1 in vivo 試験

本品の効力を裏付ける in vivo 試験として表10に示す試験が実施された。

表 10 *in vivo* 試験の要約

試験名*1	主な所見
P1 新生仔マウスを用いた AAV9 の導入効率試験 (Nat Biotechnol 2009; 27: 59-65)	新生仔 C57BL/6 マウス (生後 1~2 日) の静脈内に、SMN タンパク質の代わりに GFP を発現する scAAV9.CB.GFP ベクター (4×10^{11} vg) を投与したところ、当該ベクターの 56%超がニューロンに導入された。一方、成体マウス (生後 70 日) の静脈内に scAAV9.CB.GFP ベクター ($4 \times 10^{11} \sim 4 \times 10^{12}$ vg) を投与した場合には、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ベクターは 5~10%であった。
SMN Δ 7 マウスを用いた <i>in vivo</i> 有効性試験 (Nat Biotechnol 2010; 28: 271-4)	SMA の主要な表現型特性を示す SMNΔ7 マウス (<i>Smn</i>^{-/-}, <i>SMN2</i>^{+/+}, <i>SMNΔ7</i>^{+/+}) *2 (生後 1 日) の静脈内に scAAV9.CBA.SMN ベクター*3 (3.3×10^{14} vg/kg) を投与したところ、以下に示す効果が認められた。 ① 脳、脊髄及び筋中における SMN タンパク質発現の亢進 scAAV9.CBA.SMN ベクター群においては、未投与群と比べ、脳、脊髄及び筋中の SMN タンパク質量の増加が認められた。一方、正常群 (正常マウス) と比べると SMN タンパク質量は低値であった (図 1)。  図1 脳、脊髄及び筋中におけるSMNタンパク質発現 ② 運動機能 (正向反射) の改善 scAAV9.CBA.SMN ベクター群の 90%で投与後 Day 13 までに正常な正向反射*4が認められた。一方、対照群 (scAAV9.CB.GFP ベクター群) 及び未投与群で正常な正向反射が認められたのはそれぞれ 20%及び 0%であった (図 2)。  図2 立ち直りまでの時間 ③ 生存期間の延長 scAAV9.CBA.SMN ベクター群においては、対照群 (scAAV9.CB.GFP ベクター群) と比べて生存期間の延長が認められた (図 3)。

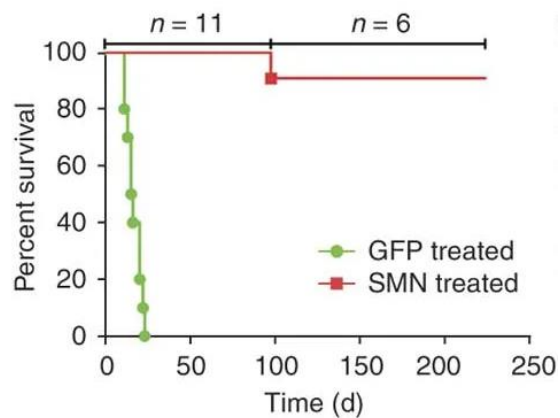


図3 生存期間

さらに、生後2日 (P2)、5日 (P5) 及び10日 (P10) の SMNΔ7 マウスの静脈内に scAAV9.CBA.SMN ベクター (3.3×10^{14} vg/kg) を投与したところ、生存期間は生後1日時点投与群に対し生後2日時点投与群では同程度であったが、生後5日時点投与群では短縮が認められた。生後10日時点投与群の生存期間は対照群 (scAAV9.CB.GFP ベクター群) と同程度であり、生存期間の延長は認められなかった (図4)。

また、生後1日の SMNΔ7 マウスの静脈内に scAAV9.CBA.SMN ベクター (1×10^{10} vg、 5×10^{10} vg、 1×10^{11} vg、 5×10^{11} vg^{*5}) を投与したところ、 1×10^{11} vg 以上の用量で生存期間の延長が認められた (図5)。

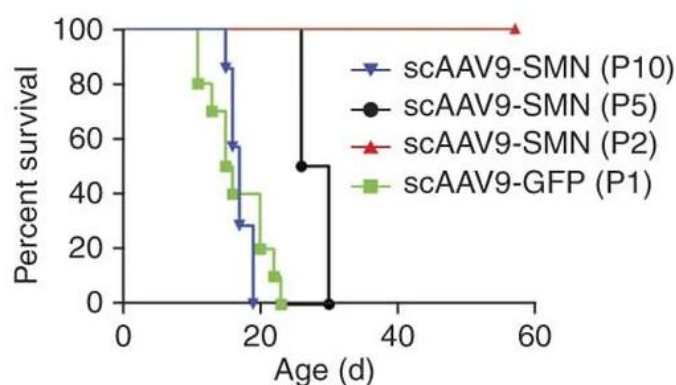


図4 本品投与時の日齢と生存期間

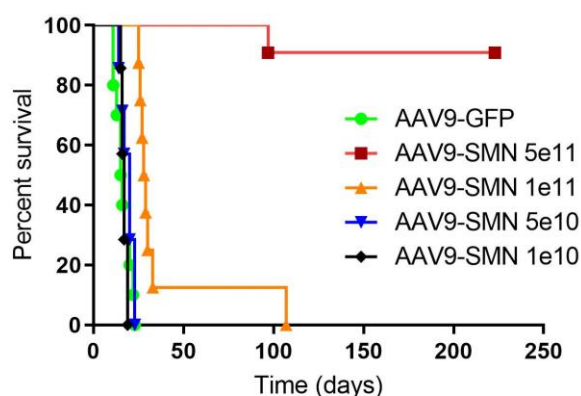


図5 本品の用量依存性

新生仔及び幼若サルを用いた導入効率試験 (Molecular Therapy 2011; 19: 1971-80)	カニクイザル (生後 1 日、30 日、90 日) の静脈内に scAAV9.CB.GFP ベクター ($1 \sim 3 \times 10^{14}$ vg/kg) を投与したところ、主にニューロンへの導入 (約 70%) が認められた。
幼若ブタ疾患誘発モデルにおける髄腔内投与による有効性試験 (Ann Neurol 2015; 77: 399-414)	低分子ヘアピン型 (shRNA) SMN コンストラクトを用いて内因性 SMN タンパク質の発現を低減化させた疾患モデルブタ (生後 5 日目にモデル作成) に対して、本品を髄腔内投与した。生後 6 日の疾患モデルブタ (SMA 発症前) に scAAV9.CBA.SMN ベクター (8×10^{12} vg/kg) を投与した場合には、屠殺までの期間 (投与後 6~10 週) に SMA の兆候または重度の後肢脱力は認められなかった。一方、生後 33~36 日の疾患モデルブタ (SMA 発症後) に scAAV9.CBA.SMN ベクター ($2 \sim 3.8 \times 10^{13}$ vg/kg) を投与した場合には、屠殺までの期間 (投与後 6~10 週) に部分的な疾患の改善*6 が認められた。

- *1: ヒト SMN 遺伝子 mRNA との遺伝子配列の相同性はマウス、ブタ及びカニクイザルでそれぞれ 84%、89%及び 98% である。また、ヒト SMN タンパク質とのアミノ酸配列の相同性はマウス、ブタ及びカニクイザルでそれぞれ 82%、89%及び 97%である。
- *2: マウス SMN 遺伝子を欠失させ、ヒト SMN2 遺伝子及びヒト SMN2 Δ7 遺伝子 (エクソン 7 を欠失させたヒト SMN2 遺伝子) をマウスゲノム内に組み込んだ疾患モデルマウス。
- *3: 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。
- *4: 仰向けにした状態から四肢をつけて立ち直るまでの時間。30 秒が立ち直り失敗のカットオフとされた。
- *5: 3.3×10^{14} vg/kg に相当する。
- *6: CMAP については、正常群 (正常ブタ) 又は疾患発症前 PND6 での投与群と同等レベルであった。MUNE 測定値については、生後 54 日においては、正常群 (正常ブタ) と同等レベルには回復しなかったものの、媒体投与群と比較して改善が認められた。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の SMA に対する効果について、以下のように説明している。

in vivo 試験の結果、本品と同一のゲノムを有する scAAV9.CBA.SMN ベクターを静脈内に投与した場合、幼若動物のニューロンに感染しヒト SMN タンパク質を発現すること、及び運動機能を改善し生存期間を延長することが確認された。また、本品の効果を効果的に得るためには、発達の初期段階で投与し、本品が高率にニューロンに導入されることが重要であることが示されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 非臨床体内動態

5.1.1 生体内分布

本品を新生仔マウスに単回静脈内投与した際の各臓器への分布が検討された (表 11)。

表 11 単回投与生体内分布試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vg/kg)	結果概要	分析法	添付資料 (CTD 番号)
雌雄 新生仔 マウス*1 (FVB/NJ)	静脈内	3、7、 12 週間	2.37×10^{14}	脳、心臓、肝臓、脾臓、腰髄、四頭筋、肺について検討された。本品の gDNA は、検討されたすべての組織及び評価時点で確認され、本品の持続性が示された。これらの組織において、ヒト SMN 遺伝子が発現していることも確認された。	本品のベクターコピー数及びヒト SMN 遺伝子発現量測定は、マウス組織から抽出した gDNA 及び mRNA を検体とし、ddPCR 法により実施された。本品を構成する塩基配列 131 bp を特異的に検出するプライマーセットが使用された。	4.2.2.1-1
雌雄 新生仔 マウス*2 (FVB/NCrl)	静脈内	3、6、 12 週間	1.5×10^{14} 2.4×10^{14} 3.0×10^{14}	脳、心臓、肝臓、脾臓、腰髄、四頭筋、肺、生殖腺（精巣及び卵巣）について検討された。本品の gDNA は、検討されたすべての組織及び評価時点で確認され、本品の持続性が示された。これらの組織において、ヒト SMN 遺伝子が発現していることも確認された。	本品のベクターコピー数及びヒト SMN 遺伝子発現量測定は、マウス組織から抽出した gDNA 及び mRNA を検体とし、Q-PCR 法により実施された。本品を構成する塩基配列 123 bp を特異的に検出するプライマーセットが使用された。	4.2.3.1-6
雌雄 新生仔 マウス*1 (FVB/NCrl)	静脈内	3、6、 12、 24 週間	6.7×10^{13} 3.3×10^{14}	脳、生殖腺、心臓、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（鼠蹊部）、咀嚼筋（注射部位）、脾臓、四頭筋、脊髄及び脾臓について検討された。本品の gDNA は、検討されたすべての組織及び評価時点で確認され、本品の持続性が確認された。最も低値を示した組織は生殖腺であり、生殖腺における本品の gDNA は、経時的に減少することが確認された。ヒト SMN 遺伝子の発現は、 3.3×10^{14} vg/kg を単回静脈内投与した雌雄のマウスから採取した生殖腺、脾臓、腎臓、空腸、脾臓、肺、脳、心臓、肝臓、脊髄、四頭筋組織において検討された。ほぼ全ての雌雄マウス及び測定時点において、ヒト SMN 遺伝子の発現が確認されたが、生殖腺についてはすべての測定時点において、雌雄のいずれにも発現が検出されなかった。	本品のベクターコピー数及びヒト SMN 遺伝子発現量測定は、マウス組織から抽出した gDNA 及び mRNA を検体とし、Q-PCR 法により実施された。本品を構成する塩基配列 123 bp を特異的に検出するプライマーセットが使用された。	4.2.3.1-4*3

*1：1 日齢のマウス

*2：0 日齢のマウス

*3：非 GLP 試験であり、参考資料として提出されている。使用された被験製品は本品に比べて感染力価が低く、品質特性の同等性／同質性は担保されていない。また、測定法の分析法バリデーションが実施されていない。

5.1.2 排出

本品の排出を評価するための非臨床試験は実施されていない。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の体内動態について以下のように説明している。

新生仔マウスに本品を静脈内投与した試験において、本品の gDNA が脳及び脊髄で検出されたことから、本品は血液脳関門を通過できることが示された。また、検討したすべての組織及び評価時点で本品の gDNA 及びヒト SMN 遺伝子 mRNA が一様に検出され、特に、心臓、肝臓、肺、脳、脊髄、及び四頭筋で比較的多く、脾臓及び生殖腺（精巣及び卵巣）では比較的少なかったが、本品が全身に持続的に分布することが示された。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、本品が長期間生殖器官に残存する可能性及びその場合の生殖細胞への影響については、毒性の項で議論する（6.R.4 参照）。

6. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床安全性に関する試験として、単回投与毒性試験の成績が提出された。本品の適応患者は新生児であることから、毒性試験には新生仔マウスが用いられた。

6.1 単回投与毒性試験

新生仔マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された（表 12）。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、 2.4×10^{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、肺の炎症性変化は軽微であり、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と申請者は説明している。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量	主な所見	添付資料*4 (CTD 番号)
雌雄 新生仔 マウス*1 (FVB /NJ)	静脈内	3、6、 12 週間	0 (0.9%生理食塩液) 7.9×10^{13} vg/kg 2.37×10^{14} vg/kg 3.91×10^{14} vg/kg	3.91×10^{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、眼球的暗色化、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。 本試験の無毒性量： 2.37×10^{14} vg/kg	4.2.3.1-5
雌雄 新生仔 マウス*2 (FVB /NCrl)	静脈内	3、6、 12 週間	0 (媒体*3) 1.5×10^{14} vg/kg 2.4×10^{14} vg/kg 3.0×10^{14} vg/kg	1.5×10^{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。 2.4×10^{14} vg /kg 以上の投与群：心房における血栓を伴う死亡。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。 3.0×10^{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、眼球的突出及び暗色化、心臓の拡大及び形態異常。 本試験の最大耐量： 1.5×10^{14} vg/kg	4.2.3.1-6
カニクイ ザル	髄腔内	2 週間	3.0×10^{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、鉉質化を伴う神経細胞の消失。	4.2.3.1-9*5

*1：1 日齢のマウス

*2：0 日齢のマウス

*3：媒体として 20 mM Tris、1 mM MgCl₂、200 mM NaCl、0.005% ポロキサマー188 溶液が用いられた。

*4：表 12 に示した試験以外に提出されたマウス又はサルを用いた単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-3、4.2.3.1-4、4.2.3.1-7、4.2.3.1-8）は、試験に用いた被験製品と本品との品質の一貫性が担保されていないこと等から、参考資料として提出されている。

*5：非 GLP 試験であり、参考資料として提出されている。

6.2 その他の安全性評価

6.2.1 染色体への組み込みの可能性

遺伝子組換え AAV ベクターは、野生型 AAV と同様に染色体に組み込まれる可能性は低い（Clin Microbiol Rev 2008; 21: 583-93）と考えると申請者は説明している。

6.2.2 腫瘍形成及びがん化の可能性

以下の点から、本品投与による腫瘍形成及びがん化のリスクは低いと考えると申請者は説明している。

- 一般に、AAV9 ベクターのゲノムは宿主遺伝子には組み込まれないため、挿入突然変異原性リスクはないこと（Draft Guidance for Industry: Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products, 2008）。
- 本品投与により発現する SMN タンパク質の過剰発現による腫瘍形成は報告されておらず（Curr Genomics 2018; 19: 339-55、Neurobiol Aging 2014; 35: 906-15）、SMN 遺伝子は発がんとの関連が報告されていないこと（がん遺伝子データベース（COSMIC v90, <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic> 確認日：2019 年 9 月 5 日））。
- 本品の効力を裏付ける試験及び毒性試験において、本品投与に関連した増殖性変化及び腫瘍形成は認められないこと。

6.2.3 生殖発生毒性

本品の対象となる患者集団を考慮し、生殖発生毒性試験は実施されていない。

6.2.4 製造工程由来不純物の安全性評価

本品の製造工程由来不純物である 不純物C* の安全性について、本品の単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-5 及び 4.2.3.1-6）等から、本品の臨床使用において安全性の懸念はないと申請者は説明している。

6.2.5 副成分の安全性評価

本品の副成分である緩衝剤（Tris）、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム及びポリキサマー188 の安全性について、本品の単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-6）、本邦の医薬品添加剤としての使用前例等から、本品の臨床使用において安全性の懸念はないと申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料に関する以下の検討から、本品の非臨床安全性評価の観点からは本品の臨床使用は可能と考える。

6.R.1 肝臓及び心臓への影響について

機構は、マウスを用いた単回投与毒性試験において肝臓で肝細胞壊死、心臓で血栓、炎症及び壊死が認められたことから、これらの発現機序及びヒトにおける安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下の理由から、マウスを用いた単回投与毒性試験で認められた所見はヒトでも発現する可能性があり、当該リスクについては添付文書において注意喚起すると説明した。

*：承認情報提供時に置き換えた

- 肝臓での肝細胞壊死、並びに心臓での炎症、変性及び壊死については、新生仔マウスを用いた単回投与生体内分布試験（CTD4.2.3.1-6、5.1.1 参照）において、肝臓及び心臓への本品の gDNA の分布が確認されていることから、AAV9 カプシド及び/又は SMN タンパク質に関連する影響と考えること。しかしながら、ヒト又は動物において SMN タンパク質の過剰発現による影響は報告されていない（Curr Genomics 2018; 19: 339-55、Neurobiol Aging 2014; 35: 906-15）ことから、これらの毒性所見は本品由来の AAV9 カプシドに対する免疫応答に関連するものと考えること。
- 心臓内の血栓については、発生機序は不明であり、ヒトへの外挿性は否定できないと考えること。

機構は、マウスを用いた単回投与毒性試験で認められた所見の発現機序に関する申請者の説明は推定に過ぎず、ヒトへの安全性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。また、肝臓での肝細胞壊死、並びに心臓での炎症、変性及び壊死については、本品の臨床使用時に発現する可能性がある重要なリスクであると考えことから、当該リスクについて添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。肝毒性及び心毒性については、臨床の項で引き続き検討する（8.R.4.1 及び 8.R.4.2 参照）。

6.R.2 脊髄の後根神経節への影響について

機構は、カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-9）で認められた脊髄の後根神経節における神経細胞壊死等を伴う炎症性変化について、本品を静脈内投与した際のヒトにおける安全性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した上で、本品を静脈内投与した際のヒトにおける安全性については不明であるものの、本品の臨床試験において、静脈内投与時には当該所見に関連する副作用は認められていない（データカットオフ日：2019 年 3 月 8 日）と説明した。

- 脊髄の後根神経節の炎症性変化は、他の AAV9 ベクターをサル及びミニブタに静脈内又は髄腔内投与した試験においても認められていることから（Hum Gene Ther. 2018; 29: 285-98 及び Mol Ther Methods Clin Dev. 2018; 10: 79-88）、当該所見は本品と関連する所見と考えること。
- カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験で認められた所見の回復性は不明であるが、当該所見は、15 mL 未満のサルの脳脊髄液に対して本品 6 mL を髄腔内投与したために本品の脳脊髄液中濃度が高くなった結果、脳脊髄液と接している後根神経節に本品が蓄積することで発現すると考えられること。
- 本品を静脈内投与した場合には、髄腔内投与と比較して本品の脳脊髄液中濃度は低くなると考えられ、後根神経節への本品の蓄積は少ないと推察されること。

機構は、マウスを用いた単回静脈内投与生体内分布試験（CTD 4.2.3.1-4）において、本品は脊髄に分布していることが確認されており（5.1.1 参照）、本品をヒトに静脈内投与した際に脊髄の後根神経節に炎症が生じるリスクは否定できないと考える。したがって、カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験で認められた所見については、添付文書等において情報提供する必要があると考える。

6.R.3 一般毒性試験の観察期間について

機構は、本品の単回投与により導入された *SMN* 遺伝子がヒトで長期間発現することが期待されることを踏まえ、単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-5、4.2.3.1-6）の観察期間（最長で 12 週間）の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答し、一般毒性試験の観察期間は適切と考えることを説明した。

- マウス単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-5、4.2.3.1-6）で認められた心臓及び肝臓での所見は、12 週時点で回復性が認められたこと。
- 本品は増殖能を有さず、野生型 AAV の遺伝子のほとんどは *SMN* タンパク質の発現に関する遺伝子に置換されていることから、AAV に関連する長期間の毒性は予想されないこと。
- ヒト又は動物における *SMN* 遺伝子の過剰発現に関連した症候群は知られておらず、また特定の組織において *SMN* 遺伝子を過剰発現したときの影響も報告されていないこと（Curr Genomics 2018; 19: 339-55、Neurobiol Aging 2014; 35: 906-15）。

機構は、本品をヒトに投与した際には導入された *SMN* 遺伝子が長期間発現する可能性があることから、12 週間より長期間の観察期間を設定すべきであったと考える。しかしながら、本品の対象疾患は重篤な疾患であること、また一般毒性試験において観察期間の延長（6 週間から 12 週間）により新たな毒性所見が認められないことから、現在得られている臨床試験成績も踏まえて、本品を患者に投与することは許容可能と考える。ヒトでの長期安全性については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

6.R.4 生殖細胞への影響について

機構は、マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験における生体内分布評価（CTD 4.2.3.1-5、4.2.3.1-6）では、投与後 12 週までに生殖器官における本品の残存量に減少傾向が認められていないことから、本品が長期間生殖器官に残存した場合の生殖細胞への影響について説明を求めた。

申請者は以下のように回答し、本品の対象患者において生殖器官への影響は限定的であると説明した。

- 本品が非組込み型かつ複製欠損型の AAV ベクター製品であることを踏まえると、1 歳未満の本品の対象患者が生殖可能年齢に達するまでの 10 年以上、ウイルスカプシド又は導入遺伝子が生殖細胞に残存する可能性は極めて低いと考えること。
- マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-6）における本品の生殖器官への分布は、主要組織（心臓、中枢神経系及び筋肉）と比較して約 10～100 倍低く、投与後 12 週において卵巣又は精巣の毒性変化は認められなかったこと。
- AAV9 ベクターをサルに静脈内投与した際に、生殖器官としては精巣のライディッヒ細胞でのみ AAV9 導入遺伝子の発現が認められたこと（Molecular Therapy 2011; 19: 1971-80）。

機構は、本品の生体内分布評価では投与後 12 週までに生殖器官における本品 gDNA 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 カ月後まで本品 gDNA の血液中からの消失が認められていないこと（7.1.1 参照）から、本品が生殖器官に長期間残存して生殖細胞に悪影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。したがって、当該リスクについては添付文書等において情報提供が必要があると考えます。

7. 臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

7.1 臨床薬理試験

7.1.1 静脈内投与後の血液中濃度

血液中の本品の gDNA 濃度推移が、CL-101 試験の 3 例の患者において検討された（図 6）。血液中の本品の gDNA 濃度は、本品投与後 7、14、21 日及び 1、2、3、6、9、12 カ月に採取された血液を検体とし、ddRCR 法により測定された。

血液中の本品の gDNA 濃度は、投与後 7 日までに、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³⁾と比較し約 0.07～0.15%まで急速に減衰した。投与後 6 カ月以降、 1.0×10^5 vg/mL 付近まで減衰し（定量下限値： 2.0×10^4 vg/mL）、最大観察期間である投与後 12 カ月まで一様に推移した。

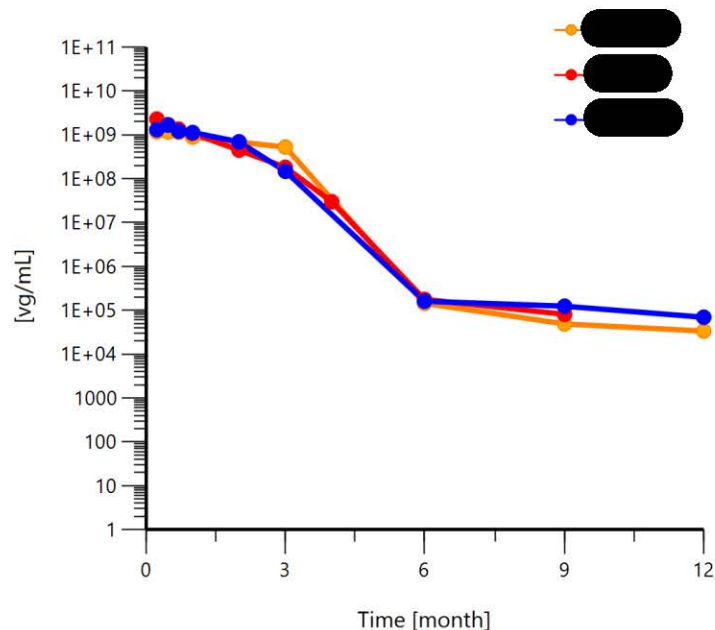


図 6 CL-101 試験における血中の本品の gDNA 濃度の推移

7.1.2 排出

本品投与後の糞便、尿及び唾液中の本品の gDNA 濃度推移が、CL-101 試験の 5 例の患者において検討された。本品の gDNA 濃度は、本品投与後 1、7、14、21、30 日及びその後 12 カ月後まで 1 カ月毎、さらにその後は 3 カ月毎に採取された糞便、尿及び唾液検体に対し、ddPCR 法により測定された。糞便、尿及び唾液検体中の本品の gDNA 濃度は投与後 30 日までに定量下限値（糞便： 1.1×10^7 vg/mL、尿及び唾液： 1.1×10^6 vg/mL）付近まで減衰し、投与後 60 日以降は、最大 18 カ月まで持続的に検出限界値（糞便： 1.1×10^6 vg/mL、尿及び唾液： 1.1×10^5 vg/mL）付近で一様に推移した。

7.2 本品の投与に伴う抗体産生

CL-101 試験では、ELISA 法により本品投与後 1、2、3 週及び 1、2、3、6、9、12、15、18、24 カ月時点において抗 AAV9 抗体価及び抗ヒト SMN 抗体価が測定された。

抗 AAV9 抗体価及び抗 SMN 抗体価は、本品投与前はいずれも陰性⁴⁾であったが、本品投与後すべて

³⁾ 生後 6.5 カ月時男児の体重の中央値 8.16 kg における血液容量を 77 mL/kg とし、 1.4×10^{12} vg/mL と算出した。

⁴⁾ カットオフ値は、1:50 であった。なお、抗 SMN 抗体価については、スクリーニング時には 1:12.5 のカットオフ値が使用された。

の患者で抗 AAV9 抗体価は陽性となった。一方、抗 SMN 抗体価は、本品投与後もすべての患者で陰性であった。

7.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の体内動態について以下のように説明している。

持続的に患者検体で本品が検出された原因は、本品により導入された遺伝子発現構成体は感染細胞の染色体に組み込まれず、細胞内でエピソードとして長期間にわたり染色体外に存在することが考えられた。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 13 に示す 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 13 に示す 4 試験が提出された。なお、CL-101 試験以外の試験は進行中である。

表 13 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者の概略	登録例数	用法・用量の概略*	主な評価項目
評価	海外	CL-101	I	I 型 SMA 患者	コホート 1 3	コホート 1 本品 6.7×10^{13} vg/kg	安全性 有効性
					コホート 2 12	コホート 2 本品 2.0×10^{14} vg/kg	
参考	海外	LT-001	長期観察	CL-101 試験に組み入れられ、24 カ月までの観察が完了した患者	13	本品の投与なし	安全性 有効性
		CL-102	I	II 又は III 型 SMA 患者	コホート 1 3	コホート 1 本品 6.0×10^{13} vg/kg	安全性 有効性
					コホート 2 25	コホート 2 本品 1.2×10^{14} vg/kg	
					コホート 3 2	コホート 3 本品 2.4×10^{14} vg/kg	
		CL-303	III	I 型又は遺伝子検査により I 型と考えられる SMA 患者	22	本品 1.1×10^{14} vg/kg	有効性 安全性
	国際共同	CL-304	III	遺伝子検査により I、II 又は III 型と考えられる SMA 患者	コホート 1 8 コホート 2 9 コホート 3 1	本品 1.1×10^{14} vg/kg	有効性 安全性

*：本品の投与経路は、CL-102 試験では髄腔内、CL-102 試験以外の試験では静脈内投与

各試験の概略は以下のとおりであった。

8.1 評価資料

8.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : CL-101 試験<2014 年 5 月~2017 年 12 月>)

SMN1 遺伝子の両アレル変異 (欠失又は点突然変異) を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 2 で、生後 6 カ月までに臨床所見が発現し、本品の投与日に 6 カ月齢 (試験開始時の最初の 9 例では 9 カ月齢⁵⁾) 以下であり、抗 AAV9 抗体を有しない⁶⁾ I 型 SMA 患者 (目標症例数 12~15 例 (コホート 1 : 3 例、コホート 2A : 3~6 例、コホート 2B : 3 例、コホート 3 : 3 例⁷⁾) を対象 (主な選択・除外基準は表 14 参照) に、本品の安全性及び有効性を検討するための、非盲検非対照試験が海外 1 施設で実施された。

表 14 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 • SMN1 遺伝子の両アレル変異 (欠失又は点突然変異) を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 2 であること。 • SMN2 遺伝子に、c.859G>C が認められないこと*。 • 生後 6 カ月までに臨床所見が発現し、本品の投与日に 6 カ月齢以下であること。 • 運動能力の遅延、頭部の制御不良、肩の丸い姿勢、関節の過度移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	以下の基準のいずれかを満たす患者 • スクリーニング時に侵襲的な呼吸管理 (陽圧換気を伴う気管切開) が必要な患者、又は SpO ₂ が 95%未満であること。 • 抗 AAV9 抗体を有すること。 • 臨床的に意義がある検査値異常 (GGT 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 ³ 超) を示すこと。

* : c.859G>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 (Am J Hum Genet 2009; 85: 408-13) 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 (J Med Genet 2010; 47: 640-2 等) 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 試験に組み入れ、本品の有効性及び安全性を評価するために除外された。

用法及び用量又は使用方法⁸⁾ は、コホート 1 では本品 6.7×10^{13} vg/kg、コホート 2A 及び 2B では本品 2.0×10^{14} vg/kg、コホート 3 では 3.3×10^{14} vg/kg と設定され、約 60 分かけて単回静脈内投与することとされた。

⁵⁾ 患者の組入れ月齢について、本試験の対象である I 型 SMA の臨床所見の発現時期 (生後 6 カ月未満) 及び確定診断までに要する期間から、試験開始時には「9 カ月齢以下」と設定していたが、CL-101 試験に最初に組入れられた 9 例 (コホート 1 : 3 例、コホート 2 : 6 例) における以下の検討に基づき、6 カ月以下に変更された (治験実施計画書補遺 2 (2014 年 12 月 1 日付け))。

- 9 例のうち最も若い患者 (1.9 カ月齢) で最も高い有効性が得られた (支持なしで歩行が可能となった) こと。
- コホート 2 (6 例) のうち、6 カ月齢以下であった 5 例では、7.9 カ月齢であった 1 例よりも高い有効性が認められていたこと。

⁶⁾ 抗 AAV9 抗体の力価が 1 : 50 を超えない場合と定義された。また、抗 AAV9 抗体の力価が 1 : 50 を超えた場合には、再検査により力価が 1 : 50 を超えないことが確認できた場合には、試験に組入れ可能とされ、実際に CL-101 試験では 2 例 (症例番号 12 及び 13) が再検査の結果に基づき組み入れられ、本品を投与された。

⁷⁾ コホート 2B で本品の有効性が期待できる結果であるが、Bayley 乳幼児発達検査で 8 点以上の改善が認められない場合に、コホート 3 が実施されることとされた。

⁸⁾ 本品の投与量は、試験開始時には Q-PCR 法による測定値に基づき、コホート 1 では 6.7×10^{13} vg/kg、コホート 2A 及び 2B では 2.0×10^{14} vg/kg と設定された。その後、AveXis 社により ddPCR 法によるウイルス量の測定方法が確立され、ddPCR 法で測定したところ、コホート 1 及び 2 のウイルス量は、それぞれ 3.7×10^{13} 及び 1.1×10^{14} vg/kg であった。なお、本品の製造販売後のウイルス量測定には qPCR 法が用いられる。

試験の概要は、図 7 のように設定され、本品の投与から 24 カ月間、安全性の評価が行われた。また、24 カ月の評価が終了した患者は LT-001 試験（8.2.1 参照）に組み入れ、15 年の長期観察を行うこととされた。

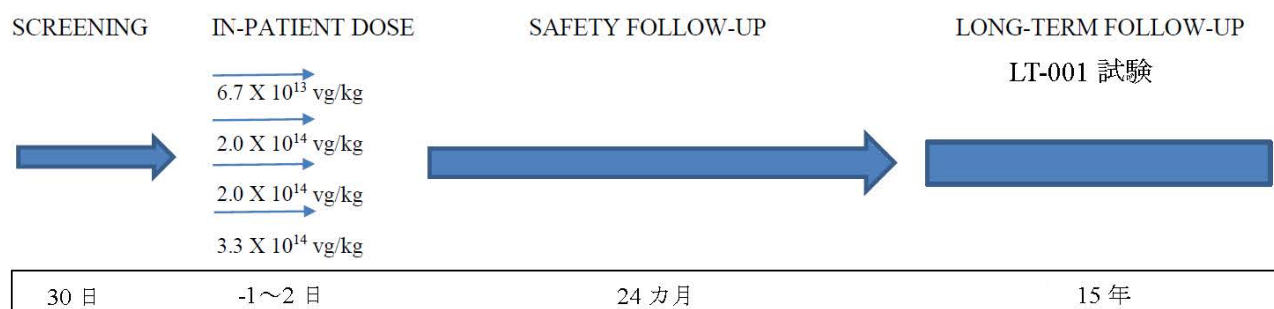


図 7 CL-101 試験の概略

コホート 1 の 3 例及び 2A の 6 例に本品を投与した後に、コホート 3 への組み入れ開始の可否が検討された。その結果、コホート 2A の患者で本品投与の有効性が期待できる結果が得られたこと、本品の用量を増加させることで肝機能異常が発現するリスクが高まる可能性があること等から、コホート 3 には患者の登録を行わないこととされ、コホート 2B に 6 例の患者が組み入れられた（治験実施計画書第 13.0 版（2019 年 10 月 1 日付け）及び治験実施計画書補遺 2（2019 年 10 月 1 日付け））。なお、コホート 2A 及び 2B では、本品の用量が同一であることから、以降では、コホート 2A と 2B を併せてコホート 2 と記載する。

本試験に登録された 15 例⁹⁾（コホート 1：3 例、コホート 2：12 例）全例に本品が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、同一の集団が有効性の解析対象集団とされた。

安全性について、2 例以上で認められた有害事象は表 15 のとおりであった。うち、本品との因果関係が否定されない事象は、コホート 1 ではトランスアミナーゼ上昇 1 例、コホート 2 ではトランスアミナーゼ上昇 3 例及び AST 増加 1 例であった。

重篤な有害事象は表 16 のとおりであった。本品との因果関係が否定されない重篤な有害事象はコホート 1 ではトランスアミナーゼ上昇 1 例、コホート 2 ではトランスアミナーゼ上昇 1 例であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 15 コホート 1 及び 2 の合計で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	コホート 1（3 例）		コホート 2（12 例）		合計（15 例）	
	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
全有害事象	3 (100)	3 (100)	12 (100)	10 (83.3)	15 (100)	13 (86.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻閉	0	0	6 (50.0)	0	6 (40.0)	0
咳嗽	0	0	5 (41.7)	0	5 (33.3)	0
無気肺	0	0	4 (33.3)	3 (25.0)	4 (26.7)	3 (20.0)
呼吸不全	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (26.7)	3 (20.0)
鼻漏	0	0	3 (25.0)	0	3 (20.0)	0
誤嚥性肺炎	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (13.3)	2 (13.3)

⁹⁾ 16 例がスクリーニングを受けたが、抗 AAV9 抗体が陽性であった 1 例が登録されなかった。

	コホート 1 (3 例)		コホート 2 (12 例)		合計 (15 例)	
	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
呼吸窮迫	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (13.3)	2 (13.3)
喘鳴	0	0	2 (16.7)	0	2 (13.3)	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	1 (33.3)	0	10 (83.3)	2 (16.7)	11 (73.3)	2 (13.3)
肺炎	0	0	7 (58.3)	7 (58.3)	7 (46.7)	7 (46.7)
ウイルス性胃腸炎	0	0	5 (41.7)	1 (8.3)	5 (33.3)	1 (6.7)
エンテロウイルス感染	1 (33.3)	0	4 (33.3)	2 (16.7)	5 (33.3)	2 (13.3)
ライノウイルス感染	1 (33.3)	0	4 (33.3)	2 (16.7)	5 (33.3)	2 (13.3)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (26.7)	3 (20.0)
中耳炎	2 (66.7)	0	2 (16.7)	0	4 (26.7)	0
耳感染	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0	3 (20.0)	0
細気管支炎	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
ウイルス性上気道炎	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0	3 (20.0)	0
RS ウイルス肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (20.0)	3 (20.0)
RS ウイルス細気管支炎	1 (33.3)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
アデノウイルス感染	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
結膜炎	0	0	2 (16.7)	0	2 (13.3)	0
尿路感染	0	0	2 (16.7)	0	2 (13.3)	0
インフルエンザ	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (8.3)	0	2 (13.3)	1 (6.7)
胃腸障害						
嘔吐	0	0	8 (66.7)	1 (8.3)	8 (53.3)	1 (6.7)
便秘	1 (33.3)	0	6 (50.0)	0	7 (46.7)	0
胃食道逆流性疾患	1 (33.3)	0	5 (41.7)	0	6 (40.0)	0
下痢	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	0	0	5 (41.7)	0	5 (33.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
紅斑	1 (33.3)	0	1 (8.3)	0	2 (13.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	1 (33.3)	0	7 (58.3)	0	8 (53.3)	0
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	0	0	3 (25.0)	0	3 (20.0)	0
臨床検査						
トランスアミナーゼ上昇	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (26.7)	2 (13.3)
ヒトライノウイルス検査陽性	0	0	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (20.0)	2 (13.3)
エンテロウイルス検査陽性	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
代謝および栄養障害						
脱水	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
心臓障害						
頻脈	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)

MedDRA ver.20.0、Grade は CTCAE v4.03

例数 (%)

表 16 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	コホート 1 (3 例)	コホート 2 (12 例)	合計 (15 例)
全有害事象	3 (100)	10 (83.3)	13 (86.7)
感染症および寄生虫症			
肺炎	0	7 (58.3)	7 (46.7)
上気道感染	0	3 (25.0)	3 (20.0)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (33.3)	2 (16.7)	3 (20.0)
RS ウイルス肺炎	1 (33.3)	2 (16.7)	3 (20.0)

	コホート 1 (3 例)	コホート 2 (12 例)	合計 (15 例)
RS ウイルス細気管支炎	1 (33.3)	2 (16.7)	3 (20.0)
アデノウイルス感染	0	2 (16.7)	2 (13.3)
エンテロウイルス感染	0	2 (16.7)	2 (13.3)
ライノウイルス感染	0	2 (16.7)	2 (13.3)
胃腸炎	0	1 (8.3)	1 (6.7)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (8.3)	1 (6.7)
下気道感染	0	1 (8.3)	1 (6.7)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	1 (8.3)	1 (6.7)
ウイルス性肺炎	0	1 (8.3)	1 (6.7)
術後創感染	0	1 (8.3)	1 (6.7)
ウイルス性上気道感染	0	1 (8.3)	1 (6.7)
気管支炎	1 (33.3)	0	1 (6.7)
インフルエンザ	1 (33.3)	0	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
誤嚥性肺炎	0	2 (16.7)	2 (13.3)
呼吸窮迫	0	2 (16.7)	2 (13.3)
無気肺	0	1 (8.3)	1 (6.7)
呼吸不全	1 (33.3)	0	1 (6.7)
臨床検査			
ヒトライノウイルス検査陽性	0	2 (16.7)	2 (13.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)
エンテロウイルス検査陽性	0	1 (8.3)	1 (6.7)
ノロウイルス検査陽性	0	1 (8.3)	1 (6.7)
酸素飽和度低下	0	1 (8.3)	1 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症			
大腿骨骨折	0	1 (8.3)	1 (6.7)
処置後出血	0	1 (8.3)	1 (6.7)
心臓障害			
頻脈	0	1 (8.3)	1 (6.7)
代謝および栄養障害			
脱水	0	1 (8.3)	1 (6.7)

MedDRA ver.20.0

例数 (%)

表 17 に示す項目が有効性の評価項目とされた。なお、主要な有効性評価項目については、米国の小児神経筋臨床研究（Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCR)）データセットから抽出された I 型 SMA 患者（23 例）の自然経過データ（Neurology 2014; 83: 810-7）と比較することとされた。

表 17 有効性の検討項目

主要な有効性評価項目	出生から永続的な呼吸補助（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 日あたり 16 時間以上の呼吸補助（二相性陽圧呼吸器（BiPAP）を含む）を要する状態と定義）が必要となる又は死亡までの期間
副次的有効性評価項目	- 運動マイルストーン（頸定、座位、歩行）の達成可否（治験実施医療機関及び中央判定） - 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
探索的有效性評価項目	- CHOP-INTEND を用いた患者の機能的評価 - 標準化された、乳幼児の集団基準型評価である Bayley Scales of Infant and Toddler Development 第 3 版（Bayley 乳幼児発達検査） - CHOP-INTEND が 60/64 点以上のスコアを達成した患者を対象に、粗大運動、微細運動、言語及び認知の各領域の項目を実施した - 複合筋活動電位（CMAP）による運動ニューロンの機能評価

	- 本品の投与前に非経口の栄養摂取（経管栄養）を必要とせず、成長と発達を維持した患者（嚥下試験で低濃度の液体を摂取可能であることが確認され、栄養チューブによる機械的な栄養補助を受けない状態で、患者の年齢と性別における第三四分位数を超える体重が維持されている患者と定義）の割合 - 人工呼吸器の補助を必要としない患者（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）の割合
--	---

*：運動マイルストーンの評価を客観的かつ公平に行うため、医療スタッフ、家族等により院内、自宅等で撮影されたビデオを、治験実施医療機関の理学療法士、治験責任医師及び治験分担医師の助言を基に外部委託業者が編集し、独立した外部の評価者（1名）により中央判定として評価することが、試験の途中（治験実施計画書第14.0版（2020年10月10日付け））で追加された。これにより、本品の投与後24カ月後の評価のみ中央判定も実施することとされた。なお、治験実施医療機関での評価と独立した外部の評価者の評価が異なった場合は、両者間で協議した後に、独立した外部の評価者が評価を決定することとされた。

主要な有効性評価項目である「出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間」については、すべての患者が13.6カ月齢に達した時点及び本品の投与後24カ月のフォローアップを完了した時点（月齢中央値（範囲）28.1（25.3～32.4））のいずれの時点でも、15例全例（100%）¹⁰⁾が永続的な呼吸補助を必要とせず生存していた。なお、比較対照として設定されたPNCRデータセットから抽出されたI型SMA患者の自然経過データ（Neurology. 2014; 83: 810-7）では、13.6カ月齢時点及び20カ月齢時点の「永続的な呼吸補助が不要又は死亡しなかった患者の割合」は、それぞれ25%及び8%であった。

さらに、「出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間」以外の有効性の結果は、以下のとおりであった。

呼吸補助の有無及び運動マイルストーンの結果は、表18のとおりであった。

表18 呼吸補助の有無及び運動マイルストーンの結果

（有効性解析対象集団、治験実施医療機関判定及び中央判定（24カ月後のみ））

コホート		1			2											
症例番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
性別		女	女	男	女	男	女	女	女	女	男	男	女	女	男	男
発症時月齢		3	1	1	3	1	1	1	2	3	0	1	2	0	2	1
投与時月齢		5.9	5.9	7.2	5.6	4.2	1.9	3.6	7.9	4.9	0.9	2.3	2.6	0.9	4.1	2.1
非侵襲的な補助を含むあらゆる呼吸補助がなくても呼吸が可能	ベースライン	×	×	×	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	×
	12 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	18 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	24 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
3 秒以上支持なしで顎定が可能	ベースライン	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	12 カ月後	×	×	×	○*	○	○	×	×	○*	○	○	○	×	○	×
	18 カ月後	×	×	×	○*	○	○	○*	×	○*	○	○	○	○*	○	○*
	24 カ月後	×	×	×	○*	○	○	○*	×	○*	○	○	○	○*	○	○
	24 カ月後 (中央判定)	×	×	×	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○

¹⁰⁾ コホート1の1例が、本品投与後22カ月を経過した時点で流涎過多のために永続的な呼吸補助の基準に一時的に抵触したものの、本品投与後24カ月時点の評価における呼吸補助は16時間未満/日であったことから、永続的な呼吸補助の基準には抵触しないと判定された。

コホート		1			2											
症例番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
性別		女	女	男	女	男	女	女	女	女	男	男	女	女	男	男
発症時月齢		3	1	1	3	1	1	1	2	3	0	1	2	0	2	1
投与時月齢		5.9	5.9	7.2	5.6	4.2	1.9	3.6	7.9	4.9	0.9	2.3	2.6	0.9	4.1	2.1
5 秒以上支持なしで座位が可能	ベースライン	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	12 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	○	○	×	○	×	×	×
	18 カ月後	×	×	×	×	○	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○
	24 カ月後	×	×	×	×	○	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○
	24 カ月後 (中央判定)	×	×	×	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○
30 秒以上支持なしで座位が可能	ベースライン	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	12 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	○	○	×	○	×	×	×
	18 カ月後	×	×	×	×	○	○	×	×	○	○	×	○	×	○	×
	24 カ月後	×	×	×	×	○	○	×	×	○	○	×	○	×	○	×
	24 カ月後 (中央判定)	×	×	×	×	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○	○
支持ありで立位が可能	ベースライン	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	12 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	18 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	24 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	24 カ月後 (中央判定)	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
支持なしで立位が可能	ベースライン	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	12 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	18 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	24 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	24 カ月後 (中央判定)	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
支持ありで歩行が可能	ベースライン	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	12 カ月後	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	18 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	24 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	24 カ月後 (中央判定)	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
支持なしで歩行が可能	ベースライン	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	12 カ月後	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	18 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	24 カ月後	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×
	24 カ月後 (中央判定)	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×

○：可能、×：不可能、*：寝返り又は座位のマイルストーン達成に基づき、「顎定」が達成されたと判定した。

CHOP-INTEND¹¹⁾ (最大 64 点) の結果は、表 19 のとおりであった。I 型 SMA 患者では CHOP-INTEND で 40 点を超えることはないとの報告 (Neurology 2014; 83: 810-7) されているが、コホート 2 では 11 例

¹¹⁾ 16 のテスト項目 (上肢下肢の自発運動、頭部コントロール等) により運動機能を評価するためのスケールであり、合計スコアの範囲は 0～64 点で、点数が高いほど運動能力が高いことを示す。

(91.7%) で 40 点以上に到達した。なお、コホート 1 では 40 点以上に到達した患者は認められなかった。

表 19 CHOP-INTEND の結果 (有効性解析対象集団)

コホート		1			2											
症例番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
性別		女	女	男	女	男	女	女	女	女	男	男	女	女	男	男
発症時月齢		3	1	1	3	1	1	1	2	3	0	1	2	0	2	1
投与時月齢		5.9	5.9	7.2	5.6	4.2	1.9	3.6	7.9	4.9	0.9	2.3	2.6	0.9	4.1	2.1
CHOP-INTEND スコア合計*	ベースライン	27	6	16	29	29	47	25	12	34	50	16	35	14	30	17
	12 カ月後	31	8	—	51	50	64	—	—	55	—	54	60	46	52	50
	18 カ月後	36	—	—	—	58	—	58	—	—	—	—	53	50	60	55
	24 カ月後	—	—	—	—	58	—	54	—	57	—	—	—	54	56	54
	最終評価	37	15	20	55	58	64	54	16	57	64	56	55	54	56	54

—：未実施、*：該当 Visit で評価されていない場合、投与 12 カ月後、18 カ月後及び 24 カ月後は直近の評価、最終評価についてはカットオフ時点までに CL-101 試験として収集されたデータ（規定外来院を含む）のうち、すべてのスコアが評価された最終時点の合計を記載した。

また、CHOP-INTENDで60点以上（満点64点）を達成した患者（4例（症例番号6、10、12、及び14））では、CHOP-INTENDでは運動機能の的確な評価ができないと考えられたことから、Bayley乳幼児発達検査が実施され、当該検査における粗大運動、微細運動、言語及び認知の各領域の項目の結果は以下のとおりであった。

- 粗大運動（最大72点）の平均値（最小値～最大値）については、初回評価時の13.0（5～17）点から最終評価時の36.3（17～54）点に増加した。
- 微細運動（最大66点）の平均値（最小値～最大値）については、初回評価時の18.8（4～36）点から最終評価時の40.3（36～43）点に上昇した。
- 言語（受容）（最大49点）の平均値（最小値～最大値）については、初回評価時の18.3（14～24）点から最終評価時の26.8（22～32）点に増加した。言語（表出）（最大48点）の平均値（最小値～最大値）については、初回評価時の19.8（16～29）点から最終評価時の29.8（29～31）点に増加した。
- 認知（最大91点）の平均値（最小値～最大値）については、初回評価時の44.3（37～52）点から最終評価時の62.5（58～67）点に増加した。

人工呼吸器の補助を必要としない患者（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補助/使用を必要としない患者と定義）の割合については、ベースライン時には10/15例（全例コホート2）が該当したが、うち7例では本品投与後24カ月時点においても人工呼吸器に依存しない状態を維持していた。

本品の投与前に経管栄養を必要とせず、成長と発達を維持した患者（嚥下試験で低濃度の液体を摂取可能であることが確認され、栄養チューブによる機械的な栄養補助を受けない状態で、患者の年齢と性別における第三四分位数を超える体重が維持されている患者と定義）の割合については、ベースライン時に経管栄養を必要としなかった患者7例のうち、本品の投与から24カ月後に維持できた患者は5/7例で

あり、全例コホート2の患者であった。

CMAPの結果は、表20のとおりであった。

表 20 CMAP の結果 (有効性解析対象集団)

コホート		1			2											
症例番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
性別		女	女	男	女	男	女	女	女	女	男	男	女	女	男	男
発症時月齢		3	1	1	3	1	1	1	2	3	0	1	2	0	2	1
投与時月齢		5.9	5.9	7.2	5.6	4.2	1.9	3.6	7.9	4.9	0.9	2.3	2.6	0.9	4.1	2.1
前脛骨筋 (mV)	ベースライン	0.2	NR	0.3	1.0	0.6	1.2	0.4	0.1	0.3	4.1	0.5	0.5	0.6	0.1	0.3
	1 カ月後	0.6	—	0.4	1.1	0.3	0.8	1.0	0.1	0.8	3.6	0.7	0.5	0.5	0.6	0.5
	3 カ月後	1.1	<0.1	0.3	1.2	0.6	3.0	0.6	0.1	1.0	5.2	0.9	0.6	—	1.2	0.3
	6 カ月後	1.2	0.1	0.2	1.7	0.9	3.7	1.5	—	—	—	1.8	0.7	0.7	1.0	1.1
	9 カ月後	1.2	0.1	0.1	1.7	1.0	4.9	1.7	0.2	2.1	5.6	2.4	1.7	1.1	1.9	1.3
	12 カ月後	0.5	0.1	0.2	2.3	1.1	4.6	1.2	—	1.5	8.4	2.7	1.3	—	1.1	1.5
	15 カ月後	0.9	0.2	—	—	0.4	4.9	1.7	<0.1	0.9	6.4	—	0.9	2.2	2.3	1.6
	18 カ月後	0.9	—	0.1	1.8	1.3	6.3	—	NR	1.3	8.7	—	2.3	1.2	3.1	1.8
	24 カ月後*	0.8	0.2	0.1	2.5	1.1	5.2	3.1	<0.1	2.3	8.3	—	2.0	2.6	3.6	2.5
小指外転筋 (mV)	ベースライン	0.3	NR	NR	0.2	0.3	2.5	0.5	0.1	0.2	3.4	0.3	0.5	0.5	0.3	0.1
	1 カ月後	0.3	—	NR	0.2	0.2	2.9	0.6	0.1	0.2	4.1	0.2	0.7	0.2	0.2	0.1
	3 カ月後	0.1	<0.1	0.1	0.3	0.2	3.3	0.4	0.1	0.2	5.3	0.2	0.7	—	0.3	0.2
	6 カ月後	0.2	<0.1	<0.1	0.4	0.3	5	0.7	<0.1	—	—	0.6	0.6	0.2	0.5	0.2
	9 カ月後	0.2	<0.1	<0.1	0.5	0.3	4.6	0.5	<0.1	0.4	5.9	0.6	0.9	0.4	0.5	0.2
	12 カ月後	0.2	<0.1	<0.1	0.6	0.3	6.1	0.6	—	0.9	6.1	0.6	1.1	—	0.4	0.3
	15 カ月後	0.2	<0.1	—	—	0.4	5.5	0.8	<0.1	0.9	5.8	—	1.9	0.5	0.4	0.3
	18 カ月後	0.2	—	NR	0.7	0.5	4.4	—	<0.1	1.2	5.4	—	1.0	0.6	0.5	0.2
	24 カ月後*	0.2	0.1	0.1	0.9	0.5	6.9	0.8	0.1	1.4	5.2	—	0.6	0.5	0.7	0.2

NR：反応なし、—：測定されていない、*：複数回測定した場合には、最終結果を記載

8.2 参考資料

8.2.1 長期観察試験 (CTD5.3.5.2-4：LT-001 試験<2017 年 9 月から実施中 [データカットオフ日：2019 年 3 月 8 日]>)

CL-101 試験に組み入れられた患者のうち、本品の投与後 2 年以上経過した患者を対象に、本品の長期（本品の投与後 15 年まで）安全性及び有効性を検討することを目的とした CL-101 試験の継続試験が、海外 1 施設で実施中である。

CL-101 試験を完了した 15 例のうち、地理的な要因及び両親の判断により LT-001 試験への組入れを希望しなかった 2 例（いずれも CL-101 試験のコホート 2）を除く 13 例（CL-101 試験のコホート 1：3 例、コホート 2：10 例）が登録され、安全性及び有効性の解析が実施された。なお、試験中に 7 例でヌシネルセンが投与された。

安全性について、重篤な有害事象及び特に注意すべき有害事象¹²⁾のみが収集された。認められた有害事象は表 21 のとおりであり、いずれも重篤な事象であったが、本品との因果関係はすべて否定された。また、死亡例は認められなかった。なお、本試験では有害事象の Grade は収集されなかった。

表 21 認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	CL-101 試験の コホート 1 (3 例)	CL-101 試験の コホート 2 (10 例)	合計 (13 例)
	全 Grade	全 Grade	全 Grade
全有害事象	1 (33.3)	5 (50.0)	6 (46.2)
感染症および寄生虫症			
肺炎	1 (33.3)	2 (20.0)	3 (23.1)
気管支炎	0	1 (10.0)	1 (7.7)
胃腸炎	0	1 (10.0)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
急性呼吸不全	0	2 (20.0)	2 (15.4)
呼吸窮迫	1 (33.3)	1 (10.0)	2 (15.4)
呼吸不全	1 (33.3)	0	1 (7.7)
代謝および栄養障害			
脱水	0	2 (20.0)	2 (15.4)
低血糖	0	1 (10.0)	1 (7.7)
心臓障害			
心停止	1 (33.3)	0	1 (7.7)

MedDRA ver.20.0

例数 (%)

有効性について、CL-101試験において運動マイルストーンが達成されたコホート2の9例（表18参照）では、運動マイルストーンの獲得が維持されていた。さらに、コホート2の2例（症例番号4及び7）が新たに30秒以上支持なしで座位が可能となり、コホート2の2例（症例番号11及び14）が新たに支持ありで立位が可能となった。

8.2.2 海外第 I 相試験（CTD5.3.5.2-3：CL-102 試験＜2017 年 12 月から実施中〔データカットオフ日：2019 年 3 月 8 日〕＞）

SMN1 遺伝子の両アレル欠失を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 3 で、生後 12 カ月までに臨床所見が発現し、本品の投与日に 6 カ月齢以上 60 カ月齢未満で、抗 AAV9 抗体を有しないⅡ又はⅢ型 SMA 患者（目標症例数 27 例）を対象（主な選択・除外基準は表 22）に、本品を髄腔内投与した際の安全性及び有効性を検討するための、非盲検非対照試験が海外 11 施設で実施中である。

表 22 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 • SMN1 遺伝子の両アレル欠失を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 3 であること。 • SMN2 遺伝子に、c.859G>C が認められないこと。 • 生後 12 カ月までに臨床所見が発現していること。
------	--

¹²⁾ 本品の投与から 2 年以上経過した患者のみを LT-001 試験に組み入れることから、LT-001 試験において認められた有害事象と本品との因果関係は関連が低いと考えられ、すべての有害事象を収集する必要はないと判断され、以下の①～⑥に該当する事象に限定して安全性情報が収集されることとなった。

①遺伝子治療に関連する事象、②肝逸脱酵素の上昇、③悪性新生物の発現、④神経障害の新規発現又は増悪、⑤リウマチ又は自己免疫性疾患の新規発現又は増悪、⑥血液毒性の新規発現

	10 秒以上支持なしで座位が可能だが、立位や歩行はできないこと。 - 本品の投与日に 6 カ月齢以上 60 カ月齢未満であること。
除外基準	以下の基準のいずれかを満たす患者 - スクリーニング時に侵襲的な呼吸管理（陽圧換気を伴う気管切開）が必要な患者、又は SpO₂ が 95%未満であること。 - 経口摂取が困難で、胃瘻からの栄養摂取が必要な状態であること。 - 抗 AAV9 抗体を有すること。 - 臨床的に意義がある検査値異常（GGT 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：1.0 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/mm³ 超）を示すこと。

用法及び用量又は使用方法は、コホート 1 では 6.0×10^{13} vg/body、コホート 2 では 1.2×10^{14} vg/body、コホート 3 では 2.4×10^{14} vg/body と設定され、60～120 秒かけて単回髄腔内投与することとされた。

本試験に登録された 30 例（コホート 1：3 例、コホート 2：25 例、コホート 3：2 例）（本品投与時の月齢の平均値（範囲）：25.1（7.0～54.5））に本品が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、有効性については、本品の投与時 6 カ月齢以上 24 カ月齢未満の患者（コホート 1：3 例、コホート 2：13 例）と、本品の投与時 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者（コホート 2：12 例）に区別して評価することとされた。なお、コホート 3 の 2 例は本品の投与から十分な時間が経過していないことから、本申請では有効性の評価対象とされなかった。

安全性について、2 例以上で認められた有害事象は表 23 のとおりであった。うち、コホート 2 の高血圧 3 例、AST 増加、リンパ節症及び発熱各 2 例、洞性頻脈 1 例では、本品との因果関係が否定されなかった。1 例以上で認められた重篤な有害事象は表 24 のとおりであり、コホート 2 の ALT 増加及び AST 増加各 1 例では、本品との因果関係が否定されなかった。また、死亡例は認められなかった。

表 23 いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	コホート 1（3 例）		コホート 2（25 例）		コホート 3（2 例）	
	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
全有害事象	3（100）	1（33.3）	25（100）	5（20.0）	2（100）	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	3（100）	0	12（48.0）	0	0	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	2（66.7）	0	13（52.0）	0	1（50.0）	0
中耳炎	1（33.3）	0	3（12.0）	0	0	0
肺炎	1（33.3）	0	2（8.0）	1（4.0）	0	0
上咽頭炎	0	0	4（16.0）	0	0	0
耳感染	0	0	2（8.0）	1（4.0）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻閉	1（33.3）	0	3（12.0）	0	0	0
咳嗽	0	0	8（32.0）	0	0	0
鼻漏	0	0	3（12.0）	0	0	0
上気道うっ血	0	0	3（12.0）	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	2（8.0）	1（4.0）	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	1（33.3）	0	4（16.0）	0	0	0
おむつ皮膚炎	1（33.3）	0	2（8.0）	0	0	0
紅斑	0	0	2（8.0）	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
側弯症	0	0	3（12.0）	0	0	0
四肢拘縮	0	0	2（8.0）	0	0	0
四肢痛	0	0	2（8.0）	0	0	0

	コホート 1 (3 例)		コホート 2 (25 例)		コホート 3 (2 例)	
	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
腱性拘縮	0	0	2 (8.0)	0	0	0
胃腸障害						
嘔吐	0	0	9 (36.0)	0	1 (50.0)	0
便秘	0	0	3 (12.0)	0	0	0
臨床検査						
血中 ALP 増加	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0
AST 増加	0	0	2 (8.0)	0	0	0
心臓障害						
洞性頻脈	0	0	2 (8.0)	0	0	0
血管障害						
高血圧	0	0	3 (12.0)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	0	0	2 (8.0)	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	2 (8.0)	0	0	0
血液およびリンパ系傷害						
リンパ節症	0	0	3 (12.0)	0	0	0
代謝および栄養障害						
体重増加不良	0	0	2 (8.0)	0	0	0

MedDRA ver.20.1、Grade は CTCAE v4.03

例数 (%)

表 24 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	コホート 1 (3 例)	コホート 2 (25 例)	コホート 3 (2 例)
臨床検査			
血中 ALP 増加	1 (33.3)	0	0
ALT 増加	0	1 (4.0)	0
AST 増加	0	1 (4.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸不全	1 (33.3)	0	0
感染症および寄生虫症			
インフルエンザ	0	1 (4.0)	0
肺炎	0	1 (4.0)	0
RS ウイルス感染	0	1 (4.0)	0

MedDRA ver.20.1

例数 (%)

また、表 25 に示す項目が有効性の検討項目とされた。

表 25 有効性の検討項目

主要な有効性評価項目	<本品投与時に 6 カ月齢以上 24 カ月齢未満の患者の場合> ・ 3 秒以上支持なしで立位が可能となった患者の割合
	<本品投与時に 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者の場合> ・ Hammersmith 運動機能評価スケール (HFMSE) スコアのベースラインからの変化
副次的有効性評価項目	5 歩以上自力で歩行可能となった患者の割合

2019 年 3 月 8 日のデータカットオフ日までに得られた有効性の結果は、表 26 のとおりであった。

表 26 各運動マイルストーンを達成した患者数

運動マイルストーン	6 カ月齢以上 24 カ月齢未満の患者				24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者	
	コホート 1 (3 例)		コホート 2 (13 例)		コホート 2 (12 例)	
	ベースライン	本品投与後	ベースライン	本品投与後	ベースライン	本品投与後
3 秒以上支持なしで立位が可能	0	1	0	1	0	0
3 秒以上支持なしで頸定が可能	3	3	13	13	12	12
寝返りが可能	3	3	9	13	10	11
30 秒以上支持なしで座位が可能	3	3	10	13	12	12
2 秒以上支持ありで立位が可能	1	1	0	2	1	3
両手両膝をついて這うことが可能	0	2	1	2	3	3
つかまり立ちが可能	0	1	0	1	1	1
支持ありで歩行が可能	1	1	0	1	0	1
支持なしで歩行が可能	0	0	0	1	0	0

8.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1：CL-303 試験＜2017 年 10 月から実施中〔データカットオフ日：2019 年 3 月 8 日〕＞）

SMN1 遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 又は 2 で、本品の投与日に 6 カ月齢未満であり、抗 AAV9 抗体を有しない、I 型又は遺伝子検査により I 型と考えられる SMA 患者（目標症例数 15 例）を対象（主な選択・除外基準は表 27）に、本品の有効性及び安全性を検討するための、非盲検非対照試験が海外 16 施設で実施中である。

表 27 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 - SMN1 遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 又は 2 であること（c.859G>C が認められる患者も組入れ可能とされた）。 - 本品の投与日に 6 カ月齢未満であること。 - 本品の投与前に嚥下機能検査が実施可能であること。
除外基準	以下の基準のいずれかを満たす患者 - 覚醒中又は睡眠中に酸素投与又は呼吸補助がない状態で SpO₂ が 96%未満（標高 1,000m 超の場合は 92%未満）であること。 - 気管切開術が施行されていること。 - 登録時又はスクリーニング来院前の 7 日間にわたり平均 6 時間以上、若しくはスクリーニング期間中に平均 6 時間以上の非侵襲的呼吸補助を用いている又は用いる必要があること。 - スクリーニング前の 7 日間にわたる、又はスクリーニング期間中のいずれかの時点で起床中の換気補助を必要とすること。 - WHO Child Growth Standards（Acta paediatrica 2006; 95:76-85）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。 - 抗 AAV9 抗体を有すること。 - 臨床的に意義がある検査値異常（GGT 値、AST 値及び ALT 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：1.0 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/mm³ 超）を示すこと。

用法及び用量又は使用法は、本品 1.1×10^{14} vg/kg を、約 30～60 分かけて単回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 22 例全例（本品投与時の月齢の平均値（範囲）：3.7（0.5～5.9））に本品が投与され、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

主要評価項目として、以下の2つが設定された。

- 18カ月齢時に、30秒以上支持なしで座位が可能な患者の割合。
- 14カ月齢時に永続的な呼吸補助（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日あたり16時間以上の呼吸補助を要する状態と定義）を必要としない生存を達成した患者の割合。

有効性について、2019年3月8日のデータカットオフ日までに得られた結果は、以下のとおりであった。

- 11/22例で30秒以上支持なしで座位が可能であった。
- 21/22例で永続的な呼吸補助を必要としない生存が認められた。

安全性について、3例以上で認められた有害事象は表28のとおりであった。うち、AST増加6例、ALT増加5例、血中CK-MB増加、嘔吐及び下痢各1例では、本品との因果関係が否定されなかった。

2例以上で認められた重篤な有害事象は、表29のとおりであり、いずれも本品との因果関係が否定されなかった。

表 28 3例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	22 例	
	全 Grade	Grade 3 又は 4
全有害事象	22 (10.0)	10 (45.5)
胃腸障害		
嘔吐	7 (31.8)	0
便秘	6 (27.3)	0
生菌	5 (22.7)	0
下痢	4 (18.2)	0
胃食道逆流性疾患	4 (18.2)	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染	10 (45.5)	1 (4.5)
RS ウイルス細気管支炎	3 (13.6)	3 (13.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	12 (54.5)	0
臨床検査		
AST 増加	6 (27.3)	2 (9.1)
ALT 増加	5 (22.7)	1 (4.5)
血中 CK-MB 増加	3 (13.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	6 (27.3)	0
呼吸窮迫	3 (13.6)	0
睡眠時無呼吸症候群	3 (13.6)	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	5 (22.7)	0
筋骨格系および結合組織障害		
側弯症	7 (31.8)	0

MedDRA ver.20.1、Grade は CTCAE v4.03
例数 (%)

表 29 2 例以上で認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	22 例
感染症および寄生虫症	
細気管支炎	2 (9.1)
肺炎	2 (9.1)
RS ウイルス細気管支炎	2 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
呼吸窮迫	2 (9.1)

MedDRA ver.20.1

例数 (%)

死亡に至った患者が 1 例（呼吸停止 1 例）認められた。当該症例は、7 カ月齢の女児で、本品の投与後 138 日目に呼吸不全となり、一度回復したものの、171 日目に SMA の増悪による呼吸停止のため死亡した。なお、本品との因果関係は否定された。

8.2.4 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-2：CL-304 試験＜2018 年 4 月から実施中〔データカットオフ日：2019 年 3 月 8 日〕＞）

SMN1 遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 2、3 又は 4 で、臨床所見が発現していない、本品の投与時に 6 週齢以下で遺伝子検査によりⅠ、Ⅱ又はⅢ型¹³⁾と考えられる SMA 患者（目標症例数 44 例以上（Ⅰ型：15 例以上、Ⅱ型：12 例以上及びⅢ型 17 例以上）を対象（主な選択・除外基準は表 30）に、本品の有効性及び安全性を検討するための、非盲検非対照試験が本邦を含む 29 施設で実施中である。

表 30 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 - 臨床所見が発現していない SMN2 遺伝子のコピー数が 2 のⅠ型 SMA、コピー数が 3 のⅡ型 SMA 又はコピー数が 4 のⅢ型 SMA であること（c.859G>C が認められる患者も組入れ可能とされた）。 - 本品の投与日に 6 週齢以下であること。 - 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。 - CMAP がベースライン時に 2 mV 以上であること。
除外基準	以下の基準のいずれかを満たす患者 - スクリーニング時の体重が 2 kg 未満であること。 - 覚醒中又は睡眠中に酸素投与又は呼吸補助がない状態で SpO₂ が 96%未満（標高 1,000m 超の場合は 92%未満）であること。 - 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。 - 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。 - WHO Child Growth Standards（Acta paediatrica 2006; 95 :76-85）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。 - 抗 AAV9 抗体を有すること。 - 臨床的に意義がある検査値異常を示すこと。

¹³⁾ 新生仔マウスを対象とした単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-6）において、本品の投与に関連した心臓の病理組織学的変化が認められたことから、本品のヒトに対する安全性情報が蓄積されるまでは、SMN2 遺伝子のコピー数が 4 の発症前のⅢ型 SMA 患者は組み入れないことが決定された（治験実施計画書第 2.0 版（2020 年 10 月 1 日付け））。一方、SMN2 遺伝子のコピー数が 2 又は 3 の発症前のⅠ又はⅡ型 SMA 患者については、発症した場合にⅢ型 SMA 患者より重症となることが予測されることから、治験実施計画書において心臓の安全性モニタリングをより厳密に確認することとした上で、組入れが継続された。

用法及び用量又は使用方法は、コホート 1 (SMN2 遺伝子のコピー数が 2)、コホート 2 (SMN2 遺伝子のコピー数が 3) 及びコホート 3 (SMN2 遺伝子のコピー数が 4) のいずれのコホートでも本品を 1.1×10^{14} vg/kg の用量で単回静脈内投与することとされた。

有効性について、2019 年 3 月 8 日のデータカットオフ日までにコホート 1 及び 2 に登録された 8 例及び 9 例で得られた結果（観察期間の範囲：コホート 1 では 1～8.7 カ月、コホート 2 では 12 日～4.7 カ月）は、以下のとおりであった。

- コホート 1 及び 2 に登録された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。
- 運動マイルストーンについて、コホート 1 の 4/8 例で 30 秒以上支持なしで座位が、3/8 例で 10 秒以上支持なしで座位が可能となった。コホート 2 では、4/9 例で顎定が可能となった。

安全性について、2 例以上で認められた有害事象は表 31 のとおりであった。うち、コホート 1 では嘔吐 2 例、コホート 2 では肝機能検査値異常及び胃食道逆流性疾患各 2 例、嘔吐 1 例では、本品との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、コホート 1 で感染性クループ及び高カルシウム血症各 1 例、コホート 2 で嗜眠 1 例が認められたが、いずれも本品との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 31 いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	コホート 1 (8 例)		コホート 2 (9 例)		コホート 3 (1 例)	
	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
全有害事象	6 (75.0)	2 (25.0)	6 (66.7)	1 (11.1)	1 (100)	0
胃腸障害						
便秘	2 (25.0)	0	1 (11.1)	0	0	0
嘔吐	2 (25.0)	0	1 (11.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (22.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	2 (25.0)	0	1 (11.1)	0	0	0
臨床検査						
肝機能検査値異常	0	0	2 (22.2)	0	0	0

MedDRA ver.21.0、Grade は CTCAE v4.03
例数 (%)

8.R 機構における審査の概略

8.R.1 海外臨床試験成績の利用及び審査方針について

機構は、評価資料として提出された外国人患者を対象に実施された CL-101 試験、及び CL-101 試験の長期観察試験である LT-001 試験の成績に基づき日本人での本品の有効性及び安全性評価を行うことの適切性について、本品の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因に関して検討した上で説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由等から、SMA の遺伝学的な原因、診断及び分類、臨床所見、並びに治療には明確な国内外差はないことから、外国人患者を対象とした CL-101 試験の結果を日本人患者に対しても利用することは可能と考える。

- SMAの原因となる *SMN1* 遺伝子の欠失のバリエーションについて、国内外ともに *SMN1* 遺伝子のホモ接合型の欠失（エクソン7単独の欠失、又はエクソン7及びエクソン8両部位の欠失）が約95%を占めることが報告（*Neuromuscul Disord* 2018; 28: 103-15、*Brain Dev* 2014; 36: 914-20）されており、国内外差がないこと。
- SMAの診断方法について、国内外ともに臨床所見、経過、家族歴等からSMAが疑われる場合には遺伝子検査を実施することでSMAの診断が行われており（*Neuromuscul Disord* 2018; 28: 103-15、*脊髄性筋萎縮症診療マニュアル 2012 SMA診療マニュアル編集委員会編*）、国内外差はないこと。
- SMAの分類方法について、国内外ともに発症年齢と達成される最高の運動機能に基づいてI型からIV型に分類されており（*Arch Neurol* 2011; 68: 979-84、*Brain Dev* 2014; 36: 914-20）、国内外差はないこと。
- SMA患者で認められる主な臨床所見について、国内外ともに筋緊張低下や筋力低下であり（*Neuromuscul Disord* 2018; 28: 103-15、*脊髄性筋萎縮症診療マニュアル 2012 SMA診療マニュアル編集委員会編*）、国内外差はないこと。
- SMAに対する治療について、国内外ともにSMAに対する治療選択肢はヌシネルセンのみであり、国内外差はないこと。
- 本品は静脈内への単回投与によって標的組織である中枢神経系に高い導入効率を示すと考えられており、導入された本品によりSMNタンパク質が導入細胞内で発現することから、効果発現やSMNタンパク質の分解に人種・民族の違いによる影響はないと考えられること。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された臨床試験のうち、本品の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験はCL-101試験及びLT-001試験であり、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、CL-101試験及びLT-001試験には日本人患者が組み入れられていないことから、日本人患者の有効性及び安全性については、日本人患者が組み入れられたCL-304試験の最新の結果についても確認することとした。

8.R.2 本品の臨床的位置づけについて

申請者は、SMA患者に対する本品の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

SMAの原因は、脊髄運動ニューロンの生存に必要なSMNタンパク質の発現が減少することである（*Neurol Clin* 2015; 33: 831-46等）。SMNタンパク質の発現に関与する遺伝子として、ヒトでは*SMN1*遺伝子及び*SMN2*遺伝子が存在するが、*SMN2*遺伝子により産生されるタンパク質のうち、完全長の機能性SMNタンパク質は約10～15%に過ぎないことから、*SMN1*遺伝子の両アレル性変異がある患者では、完全長の機能性SMNタンパク質の発現量が減少し、SMAを発症すると考えられている（*Arch Neurol*. 2011; 68: 979-84、*Neurol Clin* 2015; 33: 831-46等）。

SMAに対する既存の治療としてヌシネルセンがあるが、ヌシネルセンは、*SMN2*遺伝子のスプライシングを調節することによりSMNタンパク質の発現量を増加させ、有効性を示すと考えられている。一方、本品は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製品であり、ヌシネルセンとは異なる機序でSMNタンパク質の発現量を増加させることでSMAに対する有効性を示すと考えており、SMAに対する新たな治療選択肢となると考える。

また、本品とヌシネルセンとの使い分けについては、現時点では診療ガイドライン等で明確化されて

いない。しかしながら、投与経路の差異（本品は静脈内投与、ヌシネルセンは髄腔内投与）や、抗AAV9抗体が陽性か否か（陽性であれば、本品ではなくヌシネルセン投与が推奨される）、又は安全性プロファイルの差異を考慮し、治療担当医が個々の患者の状態に応じて最適の治療を選択すると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

8.R.3 有効性について

申請者は、CL-101 試験及び LT-001 試験において、以下の試験成績が得られていることから、本品の有効性は期待できると説明している。

- CL-101試験の主な有効性の評価項目である「出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間」について、I 型SMAの自然経過データと比較して延長が期待できる成績が得られたこと。
- 運動マイルストーン、CHOP-INTENDスコア等については、I 型SMA患者では自然経過では改善が期待できないが、CL-101試験のコホート2の大部分の患者で改善が認められたこと。
- CL-101試験の期間中に得られた運動マイルストーンの達成は、LT-001試験で、本品の投与後3年を超えても維持されていることが確認されたこと。
- CL-101 試験のコホート1の3例及びコホート2の1例（症例番号8）では、運動マイルストーンの達成は確認されなかったものの、本品の投与後 24 カ月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いることが確認されており、当該4例においても本品の有効性が示されていると考えること。

また、機構は LT-001 試験の最新の試験成績の提出を求め、申請者は以下のように回答した。

LT-001 試験（13 例（CL-101 試験のコホート1：3 例、コホート2：10 例））の最新のデータカットオフ日（2019 年 5 月 31 日）の時点での成績は以下のとおりであった（本品投与からの平均期間（最小値～最大値）は 4.1 年（3.5 年～5.1 年））。なお、当該データカットオフ日の時点で、7/13 例（コホート1：3/3 例、コホート2：4（症例番号5、7、12 及び13）/10 例）がヌシネルセンの投与を受けていた。

- コホート1の2（症例番号1 及び3）/3 例及びコホート2の10 例全例は、いずれも永続的な呼吸補助が不要な状態で生存していた。そのうちコホート2の5（症例番号5、6、10、12 及び14）/10 例は、呼吸補助が全く必要ない状態であった。
- CL-101 試験の期間中に得られた運動マイルストーンの達成はいずれの患者でも維持されており、新たに2 例（症例番号11 及び14）で支持ありでの立位が可能となった。

さらに、日本人患者の有効性について、申請者は以下のように説明している。

2019 年 11 月 7 日時点で、CL-304 試験に組み入れられた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（1 及び2 例目は生後9 カ月まで、3 例目は本品の投与後55 日までの結果）は以下のとおりであり、3 例ともに運動マイルストーンの達成（1 例目では10 秒支持なしで座位が可能等）が得られていること等から、日本人患者においても本品の有効性が期待できると考える。

- 1 例目は SMN2 遺伝子のコピー数が3 の女兒であり、生後21 日目に本品の投与を受けた。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、27 日目に「3 秒以上支持なしで顎定が可能」となり、生後9 カ月の来院時に「寝返り」及び「10

秒以上支持なしで座位が可能」となった。Bayley 乳幼児発達検査の微細運動サブテストのスコア（範囲：0～66）については、スクリーニング時は3点、生後9カ月の時点では21点、粗大運動サブテストのスコア（範囲：0～72）については、スクリーニング時は5点、生後9カ月の時点では26点であった。

- 2例目はSMN2遺伝子のコピー数が2の女児であり、生後17日目に本品の投与を受けた。本品の投与時の体重は3.2kg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、28日目に「3秒以上支持なしで頸定が可能」となり、生後9カ月の来院時に「寝返り」が可能となった。CHOP-INTEND スコア¹⁴⁾ 合計（範囲：0～64）については、スクリーニング時は49点、生後9カ月の時点では62点であった。Bayley 乳幼児発達検査の微細運動サブテストのスコアについては、スクリーニング時は3点、生後9カ月の時点では21点、粗大運動サブテストのスコアについては、スクリーニング時は5点、生後9カ月の時点では24点であった。
- 3例目はSMN2遺伝子のコピー数が3の男児であり、生後15日目に本品の投与を受けた。本品の投与時の体重は4.1kg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、28日目に「3秒以上支持なしで頸定が可能」となった。Bayley 乳幼児発達検査の微細運動サブテストのスコアについては、スクリーニング時は3点、55日目では6点、粗大運動サブテストのスコアについては、スクリーニング時は4点、55日目では8点であった。

機構は、CL-101 試験においては、I 型 SMA 患者の自然経過では獲得し得ない運動マイルストーンの達成等の能力の獲得が確認され、かつ最新のデータカットオフ日まで獲得した能力が維持されていることから、本品の一定の有効性は期待できると考える。

また、CL-304 試験の日本人患者の最新の結果に基づくと、日本人患者においても本品の有効性が期待できると考える。

8.R.4 安全性について

本申請で提出されたすべての臨床試験（CL-101 試験、LT-001 試験、CL-102 試験、CL-303 試験及び CL-304 試験）における有害事象の発現状況は 8.1.1～8.2.4 項に記載したとおりである。

臨床試験における死亡例は2例であり、詳細な経過は、8.2.3 及び 8.R.4.4 項に記載した。

また、日本人患者での安全性について、2019 年 11 月 7 日時点で、CL-304 試験に組み入れられた3例における安全性の詳細（1 及び 2 例目は生後9カ月まで、3例目は本品の投与後59日までの結果）は、以下のとおりであった。

- 1例目（SMN2 遺伝子のコピー数が3の女児であり、本品の投与時点で生後21日目）では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、いずれも本品との因果関係は否定された。
- 2例目（SMN2 遺伝子のコピー数が2の女児であり、本品の投与時点で生後17日目）では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、いずれも本品との因果関係は否定された。

¹⁴⁾ SMN2 遺伝子のコピー数が2の患者のみ測定された。

- 3 例目（SMN2 遺伝子のコピー数が 3 の男児であり、本品の投与時点で生後 15 日目）では 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、いずれも本品との因果関係は否定された。

機構は、現時点での本品投与時の安全性に関する情報は極めて限られているが、本品の臨床試験において認められ、発現した際に重篤な経過を辿ることが危惧される肝毒性、心毒性及び血小板減少症の発現には特に注意が必要であると考え。また、日本人患者への投与経験は 3 例のみであり、観察期間も十分ではないものの、現時点で、日本人患者で特に注意を要する事象は認められていないと判断した。

以下の項では、臨床試験及び海外における本品の製造販売後において認められた重篤な事象等に注目して検討した結果を示す。

8.R.4.1 肝毒性について

申請者は、本品による肝毒性について、①臨床試験及び海外の市販後における肝毒性の発現状況、②肝毒性の発現機序及び肝毒性の軽減を目的としたプレドニゾロンの投与、③プレドニゾロンの用法・用量及び漸減・中止基準、並びに④肝機能のモニタリングについて、それぞれ以下のように説明している。

① 臨床試験及び海外の製造販売後における肝毒性の発現状況：

肝毒性として、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に該当する事象を集計した。

本申請で提出された各臨床試験における肝毒性の発現状況（2019 年 3 月 8 日のデータカットオフ時点）は、表 32～表 34 のとおりであった。

表 32 肝毒性の発現状況（CL-101 試験）

基本語*	例数 (%)			
	CL-101 試験のコホート 2 12 例		CL-101 試験のコホート 1 及び 2 15 例	
	全 Grade	Grade 3 又 4	全 Grade	Grade 3 又 4
肝毒性	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (26.7)	2 (13.3)
トランスアミナーゼ上昇	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (26.7)	2 (13.3)
AST 増加	1 (8.3)	0	1 (6.7)	0

*： MedDRA ver.20.0、Grade は CTCAE v4.03

CL-101 試験における肝毒性に係る有害事象は、すべて本品との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象はトランスアミナーゼ上昇 2 例（コホート 1 及び 2 で各 1 例）であった。

また、肝毒性の発現日の中央値（範囲）及び持続期間の中央値（範囲）は、それぞれ 27（9～64）日及び 78（19～216）日であった。

表 33 肝毒性の発現状況（CL-303 試験及び CL-304 試験）

基本語*	例数 (%)					
	CL-303 試験 22 例		CL-304 試験コホート 1 8 例		CL-304 試験コホート 2 9 例	
	全 Grade	Grade 3 又 4	全 Grade	Grade 3 又 4	全 Grade	Grade 3 又 4
肝毒性	7 (31.8)	4 (18.2)	1 (12.5)	0	3 (33.3)	0
AST 増加	6 (27.3)	2 (9.1)	0	0	0	0
ALT 増加	5 (22.7)	1 (4.5)	0	0	0	0
GGT 増加	2 (9.1)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (12.5)	0	0	0
アンモニア増加	1 (4.5)	0	0	0	0	0
肝機能検査値異常	0	0	0	0	2 (22.2)	0
肝酵素異常	0	0	0	0	1 (11.1)	0

* : CL-303 試験は MedDRA ver.20.1、CL-304 試験は MedDRA ver.21.0、Grade は CTCAE v4.03

CL-303 試験及び CL-304 試験における肝毒性に係る有害事象は、すべて本品との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、CL-303 試験における AST 増加、ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例であった。CL-304 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

肝毒性の発現日の中央値（範囲）及び持続期間の中央値（範囲）は、CL-303 試験ではそれぞれ 11（6～163）日及び 9（1～131）日、CL-304 試験では、コホート 1（1 例）はそれぞれ 7 日及び 7 日、コホート 2 はそれぞれ 26.5（7～70）日及び 32.5（8～46）日であった。

表 34 肝毒性の発現状況（CL-102 試験）

基本語*	例数 (%)			
	CL-102 試験のコホート 1 3 例		CL-102 試験のコホート 2 25 例	
	全 Grade	Grade 3 又 4	全 Grade	Grade 3 又 4
肝毒性	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (16.0)	3 (12.0)
血中 ALP 増加	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (8.0)	2 (8.0)
AST 増加	0	0	2 (8.0)	0
ALT 増加	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
肝腫大	0	0	1 (4.0)	0

* : MedDRA ver.20.1、Grade は CTCAE v4.03

CL-102 試験のコホート 2 の AST 増加 2 例、ALT 増加 1 例及び肝腫大 1 例については、本品との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、コホート 1 の血中 ALP 増加 1 例、コホート 2 の AST 増加及び ALT 増加各 1 例であった。

肝毒性の発現日の中央値（範囲）及び持続期間の中央値（範囲）は、コホート 1（1 例）では 182 日及び 36 日、コホート 2 では 84 日（16～150）日及び 33（13～131）日であった。

CL-102 試験のコホート 3 では肝毒性は認められなかった。

上記のいずれの試験においても、2019年3月8日のデータカットオフ時点で、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Humanservices, Food and rug Administration. July 2009）の基準に該当する患者は認められなかった。

さらに、上記以外の CL-302 試験（SMN1 遺伝子の両アレル変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 又は 2 の I 型 SMA 患者を対象に本品 1.1×10^{14} vg/kg を静脈内投与した際の有効性等の検討を目的として実施中の海外第Ⅲ相試験）及び米国で実施中の Managed Access Program（MAP）（本品が各国の規制当局に承認される前に、重篤又は生命を脅かす状態の SMA 患者に本品による治療機会を提供することを目的とするプログラム）において重篤な肝毒性が認められた患者の詳細は、表 35 のとおりであった。

表 35 重篤な肝毒性を発現した患者一覧

試験名	月齢	性別	基本語*	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬との 因果関係	転帰
CL-302	3	女	高トランスアミナーゼ血症	2	42	65	あり	回復
	5	男	トランスアミナーゼ上昇	3	27	—	あり	未回復
MAP	8	男	急性肝不全	不明	51	—	あり	軽快
	不明	不明	AST 増加	不明	不明	不明	なし	不明

* : MedDRA ver.21.1、Grade は CTCAE v4.03

② 肝毒性の発現機序及び肝毒性の軽減を目的としたプレドニゾロンの投与について：

AAVベクターをヒトに投与した際には、カプシドタンパク質に特異的な細胞傷害性T細胞が誘導されることが報告（Nat Rev Drug Discov 2019; 18: 358-78、医学のあゆみ 2018; 265: 344-50）されていることから、AAVが感染した肝細胞が細胞傷害性T細胞により傷害されること等により肝毒性を発現すると考えられている。また、肝毒性を含むAAVに対する免疫応答の軽減には、副腎皮質ステロイドを用いて細胞傷害性T細胞の誘導を抑制することが有効であると報告（Hum Gene Ther 2016; 27: 947-61）されている。

本品のFist in Human試験であるCL-101試験では、試験開始時点では肝毒性の軽減を目的とした副腎皮質ステロイドの投与を規定していなかった。しかしながら、最初の患者（症例番号1）で本品の投与後27日目に重篤な有害事象としてトランスアミナーゼ上昇が認められ、プレドニゾロン（最高用量2.25 mg/kg）の投与を27日目～75日目まで行い、90日目に回復した。

以上から、本品の肝毒性に対してはプレドニゾロンの投与が有効であると考え、CL-101試験の2例目以降では、肝毒性に対して予防的にプレドニゾロンを投与することとした。

③ プレドニゾロンの用法・用量及び漸減・中止基準について：

本品の添付文書の重要な基本的注意において、プレドニゾロンの用法・用量と肝機能検査のモニタリングについて表36のように注意喚起することとしている。

表 36 プレドニゾロンの用法・用量と肝機能検査のモニタリングに関する添付文書（案）の要約

プレドニゾロンの用法・用量	i) 本品の投与1日前及び投与後30日間は、プレドニゾロンを1 mg/kg/日で投与する。 ii) プレドニゾロン投与を30日間継続した時点で、ALT及びASTが基準値上限の2倍以下、及びその他の肝機能が正常である場合、プレドニゾロンをその後4週間以上かけて漸減する。肝機能の異常が持続している場合、ALT及びASTが基準値上限の2倍以下となり、その他の肝機能検査値が正常範囲内に回復するまで、1 mg/kg/日のプレドニゾロン投与を継続する。その後、プレドニゾロンを4週間以上かけて漸減する。
肝機能検査のモニタリング	本品の投与前に肝機能（臨床症状、AST、ALT、総ビリルビン、及びプロトロンビン時間）を確認すること。本品の投与後3カ月間（1カ月間は週に1回、その後は2週に1回）は肝機能を確認し、プレドニゾロンの投与は、AST及びALTが基準値上限の2倍以下及びその他の肝機能検査値の異常が回復するまで継続すること。

(i) 本品の投与1日前及び投与後30日間のプレドニゾロンの用法・用量の設定根拠について

CL-101試験の2例目以降では、プレドニゾロンの開始時の用法・用量を以下のように設定した。

＜CL-101 試験のプレドニゾロンの用法・用量＞

- 本品投与の前日からおよそ30日間プレドニゾロンを約1 mg/kg/日で投与する。

＜CL-101 試験のプレドニゾロンの用法・用量＞でプレドニゾロンを投与したところ、2018年6月29日のデータカットオフ時点で、本品申請用量が静脈内投与された7/25例（28.0%（CL-101試験の症例番号1を含まず）で、本品との因果関係が否定できない肝毒性の発現が認められたが、いずれも臨床的な症候を示さず、Hy's lawの基準に該当する患者は認められなかった。

その後、＜CL-101 試験のプレドニゾロンの用法・用量＞でプレドニゾロンの予防投与を行ったにもかかわらず、米国MAPで急性肝不全の1例（表35の8カ月齢の男児）が報告された。当該症例を考慮し、現在実施中の本品の第Ⅲ相試験（CL-304試験及びCL-306試験¹⁵⁾）では、本品の投与初期に強力な免疫抑制を短期間行うことで免疫応答をより効果的に減衰させることを目的とし、以下のようにプレドニゾロンの投与方法を変更した。

＜CL-304試験及びCL-306試験のプレドニゾロンの用法・用量＞

- 本品投与の前日から投与後2日目まで（合計3日間）はプレドニゾロンを約2 mg/kg/日で、3日目から30日間はプレドニゾロンを約1 mg/kg/日で投与する。

20●年●月までに、4例（CL-304試験：3例、CL-306試験：1例）が、＜CL-304試験及びCL-306試験のプレドニゾロンの用法・用量＞でプレドニゾロンの投与を受け、そのうち、データが入手可能であったCL-304試験の3例では、重大な感染症の発現はなく、肝毒性は管理可能であった。

ただし、本申請におけるプレドニゾロンの用法・用量は、以下の理由から、上記の2つのうち、＜CL-101試験のプレドニゾロンの用法・用量＞を推奨する。

- ＜CL-101試験のプレドニゾロンの用法・用量＞で多くの患者への投与経験を有しており、肝毒性が十分に管理可能であると考えていること。
- 現時点では＜CL-304試験及びCL-306試験のプレドニゾロンの用法・用量＞の投与経験は限られていること。
- CL-304試験に組み入れられた日本人患者3例では、＜CL-101試験のプレドニゾロンの用法・用量＞でプレドニゾロンの投与が行われ、2019年9月2日のデータカットオフ時点で肝機能障害の発現は認められていないこと。

(ii) プレドニゾロンの漸減の開始の可否を判断する基準、及び漸減・中止の方法について

CL-101試験ではプレドニゾロンを本品投与後に30日間投与し、AST及びALTが120 IU/Lを下回っていた場合にプレドニゾロンの漸減を開始し、中止することとしていた¹⁶⁾。しかしながら、本品による肝毒

¹⁵⁾ I型SMA患者を対象に本品 1.1×10^{14} vg/kgを単回静脈内投与した際の有効性等を検討する目的の国際共同試験

¹⁶⁾ CL-101試験では当初は規定されていなかったが、治験実施計画書第10版（20●年●月●日付け）でAST及びALT増加の基準として120 IU/Lが設定された。

性を確実に抑制し、肝毒性の再燃又は長期化によるプレドニゾロンの長期投与を可能な限り避けることを目的として、CL-303試験及びCL-304試験では、AST及びALTが基準値上限の2倍以下となった場合にプレドニゾロンの漸減を開始し、4週間以上かけて漸減（最初の2週間は0.5 mg/kg/日、次の2週間は0.25 mg/kg/日）することとした。

CL-303試験及びCL-304試験において重篤な肝毒性が認められた2例では当該基準により肝毒性が管理され、肝毒性が回復していることを確認しており、本品の製造販売後にも本品による肝毒性を確実に抑制するために、添付文書等を用いてCL-303試験及びCL-304試験におけるプレドニゾロンの漸減規定を医療現場に情報提供する。また、CL-303試験及びCL-304試験では規定しなかったものの、AST及びALT以外の肝機能検査値についても確認した上で、プレドニゾロンの漸減を開始する必要があると考えることから、プレドニゾロンの漸減の基準として、他の肝機能検査値の異常が正常範囲内に回復していることについても注意喚起する。

④ 肝機能のモニタリングについて：

2019年3月8日のカットオフデータに基づくと、本品の臨床試験において、本品との因果関係が否定されない肝毒性を発現した16例（CL-101試験：3例、CL-303試験：7例、CL-304試験：4例、CL-102試験：2例）では、肝毒性の多く（12/16例）は30日以内に発現し、90日以降に発現した患者はいなかった。したがって、本品の投与後90日までは定期的に肝機能のモニタリングを実施する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験において重篤な肝毒性の発現が認められていること等から、本品の投与に際しては肝毒性の発現に厳重な注意が必要と考える。したがって、肝毒性の発現状況、肝毒性の軽減を目的としたプレドニゾロンの投与と肝機能のモニタリング方法については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

また、プレドニゾロンの用法・用量及び漸減開始の可否に係る判断基準については、本品による肝毒性及びプレドニゾロンによる感染症等の有害事象を管理する上で非常に重要な情報であることから、添付文書の重要な基本的注意の項ではなく、＜用法、用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項に記載（8.R.6参照）する必要があると考える。さらに、本品の製造販売後にもプレドニゾロンの適正な用法・用量については引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には速やかに医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

8.R.4.2 心毒性について

申請者は、本品による心毒性について、①臨床試験及び海外の製造販売後における心毒性の発現状況、②心毒性の発現機序、及び③CK-MB 及び心筋トロポニン I のモニタリングの必要性について、それぞれ以下のように説明している。

① 臨床試験及び海外の製造販売後における心毒性の発現状況：

本申請で提出された各臨床試験における心毒性の発現状況（2019年3月8日のデータカットオフ時点）は、表 37～表 39 のとおりであった。

なお、心毒性として、MedDRA SOC の「心臓障害」、MedDRA HLGT の「心血管系検査（酵素検査を除く）」、「酵素検査 NEC」及び「筋骨格系および軟部組織検査（酵素検査を除く）」に該当する事象を集計した。

表 37 心毒性の発現状況（CL-101 試験）

基本語*	例数 (%)	
	CL-101 試験のコホート 2 12 例	
	全 Grade	Grade 3 又 4
心毒性	3 (25.0)	1 (8.3)
頻脈	2 (16.7)	1 (8.3)
徐脈	1 (8.3)	0
心室肥大	1 (8.3)	0

*： MedDRA ver.20.0、Grade は CTCAE v4.03

CL-101 試験のコホート 1 では、心毒性は認められなかった。CL-101 試験のコホート 2 では、表 37 のすべての事象で本品との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は頻脈 1 例であった。

心毒性の発現日の中央値（範囲）及び持続期間の中央値（範囲）は、それぞれ 229.5（29～661）日及び 8.5（2～169）日であった。

表 38 心毒性の発現状況（CL-303 試験及び CL-304 試験）

基本語*	例数 (%)					
	CL-303 試験 22 例		CL-304 試験コホート 1 8 例		CL-304 試験コホート 2 9 例	
	全 Grade	Grade 3 又 4	全 Grade	Grade 3 又 4	全 Grade	Grade 3 又 4
心毒性	3 (13.6)	0	1 (12.5)	0	1 (11.1)	0
頻脈	2 (9.1)	0	0	0	0	0
チアノーゼ	1 (4.5)	0	0	0	0	0
血中 CK-MB 増加	3 (13.6)	0	0	0	1 (11.1)	0
拡張期血圧低下	1 (4.5)	0	0	0	0	0
収縮期血圧上昇	1 (4.5)	0	0	0	0	0
心雑音	1 (4.5)	0	0	0	0	0
血中 CPK 増加	0	0	1 (12.5)	0	0	0
トロポニン増加	0	0	0	0	1 (11.1)	0

*： CL-303 試験は MedDRA ver.20.1、CL-304 試験は MedDRA ver.21.0、Grade は CTCAE v4.03

CL-303 試験及び CL-304 試験における表 38 の事象のうち、CL-303 試験の血中 CK-MB 増加及び拡張期血圧低下各 1 例、CL-304 試験のコホート 1 の血中 CK 増加 1 例、コホート 2 の血中 CK-MB 増加及びトロポニン増加各 1 例については、本品との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、CL-303 試験ではチアノーゼ 1 例が認められ、CL-304 試験では認められなかった。

心毒性の発現日の中央値（範囲）及び持続期間の中央値（範囲）は、CL-303 試験ではそれぞれ 174（1～322）日及び 64（1～341）日、CL-304 試験では、コホート 1（1 例）でそれぞれ 14 日及び 22 日、コホート 2 でそれぞれ 10.5（8～13）日及び 17（9～25）日であった。

表 39 心毒性の発現状況（CL-102 試験）

基本語*	例数 (%)			
	CL-102 試験のコホート 1 3 例		CL-102 試験のコホート 2 25 例	
	全 Grade	Grade 3 又 4	全 Grade	Grade 3 又 4
心毒性	1 (33.3)	0	4 (16.0)	0
洞性頻脈	0	0	2 (8.0)	0
頻脈	1 (33.3)	0	1 (4.0)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (4.0)	0
血中 CK-MB 増加	0	0	1 (4.0)	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (4.0)	0
心雑音	0	0	1 (4.0)	0
心電図 QT 延長	0	0	1 (4.0)	0

* : MedDRA ver.20.1、Grade は CTCAE v4.03

CL-102 試験における表 39 の事象のうち、コホート 2 の洞性頻脈、血中 CK-MB 増加及び心雑音 1 例は本品との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、認められなかった。

心毒性の発現日の中央値（範囲）及び持続期間の中央値（範囲）は、コホート 1（1 例）では 62 日及び 5 日、コホート 2 では 38.5（1～182）日及び 20.5（1～131）日であった。

上記以外の臨床試験及び海外で実施中の MAP において、表 40 に示す重篤な心毒性が認められた。

表 40 重篤な心毒性を発現した患者一覧

試験名	月齢	性別	基本語*	Grade	発現時期 (日 目)	持続期間 (日)	本薬との 因果関係	転帰
MAP	7	女	頻脈	不明	0	—	あり	軽快
	4	男	頻脈	不明	0	2	あり	回復
	不明	不明	血中 CK 増加	不明	不明	—	なし	不明

* : MedDRA ver.21.1、Grade は CTCAE v4.03

② 心毒性の発現機序について：

心毒性の明確な発現機序は不明であるものの、マウスでは本品の心臓への分布が認められ、新生仔マウスを用いた単回投与毒性試験では心筋に炎症や浮腫等が認められていること（6.1 参照）を考慮すると、AAV9 カプシド及び/又は発現した導入遺伝子に対する免疫反応と関連している可能性があると考えている。

③ CK-MB 及び心筋トロポニン I のモニタリングの必要性について：

CL-101 試験では心筋マーカーとして CK-MB 及び心筋トロポニン I の測定を規定しており、結果等は以下のとおりであった。

- CK-MB については、15 例全例でベースライン時及び試験期間中に CK-MB の上昇が認められたが、いずれも治験責任医師によって臨床的に重要ではないと判断された。また、SMA 患者における CK-MB の変動に関する報告はないが、SMA のように骨格筋に影響を及ぼす疾患では骨格筋中の CK-MB が変動する可能性があること、及び特に 3 カ月齢までの小児は CK-MB の値が高いことが報告

(Clin Biochem 1999; 32: 77-80) されていることから、CK-MB の高値が本品に起因する有害事象である可能性は低いと考える。

- 心筋トロポニン I については、8/15 例 (53.3%) で心筋トロポニン I 増加 (0.05 µg/L 超を臨床的に重要である可能性がある異常値と治験実施計画書で規定した) が認められ、うち 2 例では、本品投与前に心筋トロポニン I 増加が認められていた。心筋トロポニン I 増加はいずれも治験責任医師によって臨床的に重要でないと判断された。なお、健康新生児 (869 例) を対象とした研究では、心筋トロポニン I の基準値上限は 0.183 µg/L と報告 (Clin Biochem 2004; 37: 1079-82) されており、CL-101 試験では心筋トロポニン I 値が 0.183 µg/L を超えた患者は認められなかった。

ただし、非臨床試験の結果等から、心毒性の発現には注意が必要であり、以下の理由から本品の投与後 3 カ月間は心筋トロポニン I のモニタリングが必要と考えている。

- CK-MB は、基礎疾患である SMA により変動すると考えられ心毒性のモニタリングには適さないと考えられるが、心筋トロポニン I は、心筋損傷に対する特異的なマーカーであると考えられること。
- CL-101 試験において、心筋トロポニン I は本品の投与後 2 カ月間は増加が認められ、3 カ月目以降はベースライン程度に回復する推移を示したこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験等において心毒性が認められており、本品の投与に際しては心毒性の発現に注意が必要である。したがって、心毒性の発現状況及び心筋トロポニン I のモニタリングが必要である旨等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

8.R.4.3 血小板減少症について

申請者は、本品による血小板減少症について以下のように説明している。

CL-101 試験、LT-001 試験、CL-304 試験、CL-102 試験及び MAP では、血小板減少症は認められなかった。

CL-303 試験では血小板減少症が 3/22 例 (13.6%) に認められ、内訳は、血小板減少症 2 例 (9.1%) 及び血小板数減少 1 例 (4.5%) であり、いずれも Grade 2 以下であった。

血小板減少症の発現時期の中央値 (範囲) 及び持続期間の中央値 (範囲) は、それぞれ 10 日 (7~63) 日及び 13 日 (8~42) 日であった。

なお、血小板減少症として、MedDRA SMQ 「血小板減少症」に該当する事象を集計した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-303 試験で血小板減少症が認められており、本品の投与に際しては血小板減少症に注意が必要である。したがって、血小板減少症の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

8.R.4.4 白質脳症について

海外第Ⅲ相試験 (CL-302 試験) において、1 例が白質脳症、呼吸窮迫、トランスアミナーゼ上昇、血小板減少症及び細気管支炎を発現し死亡に至っており、その経過は以下のとおりであった。

当該症例は、I 型 SMA の 5 カ月齢の男児で、本品の投与後 13 日目に細気管支炎が発現し、その後 2 度にわたり呼吸窮迫（15～16 日目、及び 17～53 日目）となった。本品の投与後 31 日目に強直性間代性痙攣発作が認められたため、脳波検査を施行したところ脳炎を疑う所見であったことから、32 日目に MRI が施行された。MRI により白質脳症と診断され、原因としては電解質失調が考えられた（33 日目の血漿中ナトリウム濃度 157 mmol/L）。その後もてんかん様症状が継続し、白質脳症が改善しないまま本品の投与後 53 日目に死亡した。

剖検が実施されたが、脳の所見（抜粋）は以下のとおりであり、白質脳症と本品との因果関係は否定された。

- 脳に広範な病変が認められ、特に大脳皮質では低酸素性/虚血性損傷に合致する所見であった。また、通常みられない特徴（例：小脳の空胞化及び顆粒化のパターン）も認められた。
- SMA も脳に病変をきたす可能性があるが、当該症例で認められたパターンとは異なる。
- 中枢神経系感染に特異的な所見は認められなかった。感染の可能性を完全に除外するものではないが、形態学的なパターンも感染の可能性を示唆するものではなかった。
- 当該症例の脳で認められたパターンは、毒物や薬物関連の要因で見られる典型的なパターンではなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

白質脳症の発現が CL-302 試験に 1 例認められ、当該症例では呼吸窮迫が認められ非常に重篤な状態であった。本品の投与と白質脳症の発現リスクとの関連は不明であるが、本品の投与後に白質脳症の発現が認められたことについては資料等を含めて、医療現場に情報提供をするとともに、白質脳症のリスクについては製造販売後にも引き続き情報収集を行う必要があると判断した。

8.R.5 効能、効果又は性能について

本品の申請時の【効能、効果又は性能】は、乳児型脊髄性筋萎縮症と設定され、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項は設定されていなかった。

本品の申請後に、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を、以下のように設定したいとの申請者からの説明があった。

- (1) 臨床的な症状発症の有無は問わない。
- (2) SMN2 遺伝子コピー数が 4 以上の患者には投与しないこと。

さらに、本申請後の 2019 年 5 月 24 日に米国において本品が承認されたことから、【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を、以下のように設定することが申請者より提案された。

【効能、効果又は性能】

脊髄性筋萎縮症

＜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) 臨床的な症状発症の有無は問わない。
- (4) 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。これらの患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、本品投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与すること。

機構は、8.R.5.1及び8.R.5.2の項に示す検討の結果、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞について、以下のように設定することが適切であると判断した。

【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

＜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) 臨床所見の発現の有無は問わない。
- (4) 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。
- (5) 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。

8.R.5.1 本品の投与対象について

申請者は、本品の申請時の【効能、効果又は性能】を「乳児型脊髄性筋萎縮症」と設定した根拠について、以下のように説明している。

本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞については、本品の臨床的有用性が示された CL-101 試験の対象患者を参考に設定した。

ただし、それぞれ以下の理由等から、①本品の【効能、効果又は性能】を CL-101 試験の対象患者である「臨床所見を発現した I 型 SMA」ではなく「乳児型脊髄性筋萎縮症」と設定し、臨床所見の発現の有無を問わず本品の投与対象とすること、②*SMN2* 遺伝子に c.859G>C が認められる患者についても本品の投与対象とすること、及び③*SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 以上の患者には本品を投与しないことを設定することが適切であると考えた。

- ① 本品の【効能、効果又は性能】を CL-101 試験の対象患者である「臨床所見を発現した I 型 SMA」ではなく「乳児型脊髄性筋萎縮症」と設定し、臨床所見の発現の有無を問わず本品の投与対象とすることについて：
 - SMAについては、家族歴等からSMA患者であることを医師が疑い、出生後早期の段階で*SMN1* 及び*SMN2*遺伝子の検査を行って臨床所見が発現する前に診断することが一般的となっている。一方、SMAの分類（0～IV型）については、臨床所見の発現年齢（I 型の場合には生後6カ月程度）と重症度（I 型の場合には補助なしで座位を保持する能力を獲得できない）により診断される。したがって、遺伝子検査でSMAであることが判明した場合であっても、さらにSMAの I 型であることを確定診断するためには、臨床所見が発現する生後6カ月程度まで無治療で経過

を観察する必要がある。しかしながら、SMA患者での不可逆的な神経変性と運動神経細胞死は、臨床所見の発現前から進行していることから、可能な限り早期からの治療が重要であり、本品の【効能、効果又は性能】を「I型脊髄性筋萎縮症」と設定することで、臨床所見の発現前に本品を投与することができず、患者が本品の治療を適切な時期に受ける機会を逸失してしまうと考えられること。

- 本品はSMA患者で発現が減少しているSMNタンパク質を発現させる製品であり、SMA分類によらず有効性が期待できること。
- SMAの診断には専門的な知識・経験が必要であるが、SMAに精通した医療機関への受診が遅れ、発症時期が特定できずSMAの分類が確定できない患者が一定程度存在する可能性があり、当該患者では本品の治療機会を逸失する可能性があること。
- 本品と同じ投与対象に対して承認された際のヌシネルセンの効能・効果が「乳児型脊髄性筋萎縮症」と設定されていたことから、本品についても同じ【効能、効果又は性能】を設定することが適切であると考えたこと。

② SMN2遺伝子にc.859G>Cが認められる患者についても本品の投与対象とすることについて：

- CL-101試験では、試験の対象患者を均質化して本品の安全性及び有効性を評価することを目的として、臨床所見の進行が緩徐なc.859G>Cの患者は組み入れないこととした。また、CL-302試験、CL-303試験及びCL-304試験では、c.859G>Cの患者の登録を可能としているが、2019年3月8日時点で当該患者は登録されていない。したがって、c.859G>Cの患者における本品の有効性及び安全性は不明であるが、本品はSMA患者で発現が減少しているSMNタンパク質を発現させる製品であり、c.859G>Cの有無によらず有効性が期待できると考えられること。

③ SMN2遺伝子のコピー数が4以上の患者には本品を投与しないことについて：

- SMN2遺伝子のコピー数が4以上の患者に対する本品の投与経験はなく、本品の有効性及び安全性が確認されていないことから、本品の投与は推奨できないと考えたこと。

その後、米国において本品が以下の【効能、効果又は性能】で承認されたことから、申請者より、本邦においても【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞を以下の米国の承認内容に準じて設定したいとの提案があった。

米国の【効能、効果又は性能】：

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec-xioi) is an adeno-associated virus vector-based gene therapy indicated for the treatment of pediatric patients less than 2 years of age with spinal muscular atrophy (SMA) with bi-allelic mutations in the *survival motor neuron 1* (SMN1) gene.

Limitation of Use

- The safety and effectiveness of repeat administration of ZOLGENSMA have not been evaluated.
- The use of ZOLGENSMA in patients with advanced SMA (e.g., complete paralysis of limbs, permanent ventilator-dependence) has not been evaluated.

機構は、上記の申請者の提案について、申請時の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能＞に関連する使用上の注意＞から変更となった以下の④～⑦の内容について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

- ④ 2歳未満の患者に投与することと設定し、【効能、効果又は性能】を乳児型 SMA ではなく SMA と設定したこと。（①から変更）
- ⑤ SMN2遺伝子のコピー数に関する注意喚起が不要と判断したこと。（③から変更）
- ⑥ 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と設定したこと。（新たに設定）
- ⑦ 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と設定したこと。（新たに設定）

- ④ 2歳未満の患者に投与することと設定し、【効能、効果又は性能】を乳児型 SMA ではなく SMA と設定したことについて：

＜米国の審査における経緯＞

米国における申請時の【効能、効果又は性能】は、「臨床所見発現の有無にかかわらず I 型脊髄性筋萎縮症の小児患者（for the treatment of pediatric patients with spinal muscular atrophy (SMA) Type 1 with or without disease onset）」であった。

米国の審査では、以下の点から本品の【効能、効果又は性能】を「SMN1遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された脊髄性筋萎縮症の乳児患者（for the treatment of infants with spinal muscular atrophy (SMA) with confirmed biallelic mutations in the *survival motor neuron 1* (SMN1) gene）」とするようFDAより提案を受けた。

- 本品の臨床試験では投与時の月齢が6カ月未満の患者を対象としていたが、臨床試験において臨床的意義のある有効性（出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間の延長が認められたこと等）が示され、安全性についても管理可能であったことを考慮すると、米国においてアンメットメディカルニーズが高い2歳までのSMA患者に対して本品を投与した場合のベネフィット・リスクバランスは良好であると考えられたこと。
- 外部専門家から、本品の対象患者をSMAの分類で分けるのは適切ではないとの意見が出されたこと。

一方、FDAによる乳児の定義は生後29日後～2歳未満であることから、FDAから提案された【効能、効果又は性能】では生後29日未満の患者は対象から除外されることとなる。しかしながら、SMAに対しては早期治療がより良好な治療経過につながることを期待できることから、生後29日未満の患者を本品の対象患者から除外することは適切ではないと考えられた。したがって、生後29日未満の患者にも本品の投与ができるように配慮され、米国での【効能、効果又は性能】の設定に至った。

＜米国の設定を本邦でも設定できると考えた理由＞

以下の理由等から、本邦でも2歳未満の患者への本品の投与が推奨され则认为る。

- 日本人の I 型SMA患者の診断時の平均月齢は約20カ月であると報告（BIO Clinica 2018; 33: 780-3等）されていることから、本品の投与対象を2歳未満と設定することにより I 型SMAの患者の大部分が本品の治療機会を得ることができること。
- 2歳時点の神経系の発達の程度は約50%程度であるとの報告（Patterns of human growth. 2nd ed Cambridge University Press; 1999. p41）があり、2歳未満であれば本品の投与後に正常な神経系の発達が十分に期待できると考えること。
- 2019年11月25日の時点で、米国の市販後及び米国で実施中のMAP等において、6カ月齢以上の SMA患者に対して139例（市販後に92例（6カ月齢以上12カ月齢未満：21例、12カ月齢以上18カ月齢未満：22例、18カ月齢以上24カ月齢未満：48例、24カ月齢以上：1例）、米国等¹⁷⁾ で実施中のMAPで35例（6.1～30.3カ月齢）、及びEarly Access Request Program¹⁸⁾ で12例（年齢の詳細が大部分不明））の投与経験が確認された。臨床試験ではないことから、有効性及び安全性に関する情報は限定的であることに留意が必要であるが、有効性についてはCHOP-INTENDの改善（本品の投与前29点から本品投与4週後に41点）が認められる等の有効性が期待できる結果が得られており、安全性についても6カ月齢未満の患者で認められた有害事象と比較して特に注意を要する有害事象は認められていないこと。

⑤ SMN2遺伝子のコピー数に関する注意喚起が不要と判断したことについて：

＜米国の審査における経緯＞

以下の理由から、米国ではSMN2遺伝子のコピー数に関する制限は設定されなかった。

- 本品の作用機序からSMN2遺伝子のコピー数によらず本品の有効性が期待されること
- 外部専門家から、SMN2遺伝子のコピー数にかかわらず不可逆的な神経障害が生じる前に治療を行うことが重要であり、SMN2遺伝子のコピー数のみで一律にSMA分類や疾患重症度を定義することは困難であることも考慮すると、SMN2遺伝子のコピー数によって一律に本品の治療対象を限定すべきではないとの意見が出されたこと。

＜米国の設定を本邦でも設定できると考えた理由＞

非臨床試験において本品の心毒性を示唆する所見が認められており、ヒトでの心毒性に関する情報も限られていたことから、SMAの中でも相対的に重症度が低いSMN2遺伝子のコピー数が4以上の患者は臨床試験の対象患者から除外していた。しかしながら、臨床試験で臨床的に問題となる心毒性が認められていないことを考慮すると、SMN2遺伝子のコピー数が4以上の患者であっても、本品投与のベネフィットがリスクを上回る患者が存在すると考えられた。

さらに、本品ではSMN2遺伝子のコピー数にかかわらず有効性が期待できること等を考慮すると、本邦においてもSMN2遺伝子のコピー数に係る制限を設定する必要はないと考える。

⑥ 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と設定したことについて：

¹⁷⁾ 米国以外に南米、カナダ及び本邦を除く本品が承認されていないアジア太平洋地域で実施している。

¹⁸⁾ 本品が承認されていない欧州及び中東地域で実施している。

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、その遺伝子の欠陥を標的とする遺伝子補充療法である。SMAの原因がSMN1遺伝子の両アレル性の欠失又は変異であることに国内外差はなく、本邦においても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と考えることから、当該設定を行うこととした。

- ⑦ 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と設定したことについて：

＜米国の審査における経緯＞

米国における本品の適用対象が2歳未満の患者となったことから、疾患の進行した患者が本品の適応の範囲内に含まれる可能性が高まることになる。しかしながら、臨床試験では疾患の進行した患者に対する投与経験はなく、十分な有効性が得られない可能性があることから、「疾患の進行した患者（完全な手足の麻痺を呈している患者、人工呼吸器による永続的な呼吸補助が導入された患者等）に対する本品の臨床評価は実施されていない」旨を「Limitation of Use」として追記することとなった。

＜米国の設定を本邦でも設定できると考えた理由＞

米国の審査における経緯については、本邦でも当てはまる内容であることから、本邦においても注意喚起を設けることが適切と考えた。なお、米国の添付文書中の「完全な手足の麻痺を呈している患者（complete paralysis of limbs）」との記載に関しては、ヌシネルセンの添付文書にも記載されていない内容であること（ヌシネルセンでは「永続的な人工呼吸が導入された患者における有効性及び安全性は確立していない。」と記載されている）から、本品の添付文書においても永続的な人工呼吸が導入された患者等と記載し、「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。これらの患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、本品投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与すること。」と注意喚起することとした。

以上、上記②及び④～⑦に示した考えに基づき、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞を米国に準じて設定した。

さらに、臨床試験では本品の投与前に抗 AAV9 抗体の力価を ELISA 法により測定しており、抗 AAV9 抗体が陽性（抗 AAV9 抗体の力価が 1 : 50 を超える）の患者では試験への組入れが許容されず（8.1.1 参照）、抗 AAV9 抗体が陽性の患者に対する本品の投与経験はない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、抗 AAV9 抗体が陽性の患者でも治療上の有益性が危険性を上回ると医師が判断する場合には本品の投与が許容され则认为。なお、本品の製造販売後は、臨床試験で使用していた抗 AAV9 抗体の測定法を技術移管し、当該方法を用いて抗 AAV9 抗体の力価を測定し、本品投与の可否を判断することとする。

- CL-101 試験のコホート 2 のうち、2 例（症例番号 12 及び 13）では 2 例以外（1 : 25 以下）と比較してベースライン時の抗体価が 1 : 50 と高かった。当該 2 例では、運動マイルストーンの達成が認められていること等の本品の有効性が期待できる結果が得られた。また、安全性についても、当該 2

例で認められた重篤な有害事象は、症例番号 12 で胃腸炎及び肺炎、症例番号 13 で誤嚥性肺炎であり、いずれも本品との因果関係は否定された。したがって、抗 AAV9 抗体の抗体価による本品の有効性及び安全性への明らかな影響はなく、SMA の疾患の重篤性も考慮すると、治療選択肢が限られた抗 AAV9 抗体が陽性の患者に対しても本品の投与が許容され则认为すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記②及び⑤～⑦の申請者の説明については、受入れ可能であるとする。

④については、本品の投与対象を 2 才未満と設定することに関する説明は、科学的な根拠が脆弱であるとする。しかしながら、以下の点を考慮すると、本邦においても本品の投与対象を 2 歳未満と設定することは可能と判断した。

- SMA は生命予後が極めて厳しい先天性の疾患であり既存の治療方法も限られていることに加え、米国の市販後の成績等から 6 カ月齢を超える患者で有効性が期待できる成績も得られていることを考慮すると、CL-101 試験の対象とされた患者の年齢（0.9～7.9 カ月齢）を超える患者に対しても本品による治療機会を提供することには臨床的意義があること。
- ただし、CL-101 試験ではより早期に本品の投与を開始することで本品のより高い有効性が期待できると考えられ、試験の途中で組入れ基準の年齢上限が 9 カ月齢から 6 カ月齢に変更されていること、及び本品では重篤な肝毒性等の安全性上の懸念もあることも考慮すると、一定の年齢の上限を設定する必要があるとする。上限を 2 歳未満と設定することにより SMA のうち最も予後が不良の病型である I 型 SMA の患者の大部分で確定診断がなされており本品の治療機会を得ることができること。
- 本邦の投与対象を CL-101 試験の対象である 6 カ月齢までと限定した場合には、2 歳未満の日本人患者に対して本品を投与するためには、今後 6 カ月～2 歳未満の日本人患者を対象とした臨床試験を実施し、本品の承認事項一部変更承認申請を行う必要があるが、SMA の患者数は極めて少ないことから、国内臨床試験の実施は極めて困難であり、6 カ月～2 歳未満の患者に対して本品を投与する機会が失われること。
- 米国と本邦における投与対象患者を揃えることにより、2 歳以上の患者に対する有効性及び安全性を検討するための臨床試験を国際共同試験として実施することが可能となり、現時点で本品の投与対象とされなかった患者に対する臨床開発の可能性が高まること。

また、抗 AAV9 抗体が陽性の患者に対する本品の投与については、申請者の説明は抗 AAV9 抗体が陽性の患者での試験成績に基づく考察ではないことに加え、本品が AAV9 のカプシドタンパク質を有する非増殖性の遺伝子組換え AAV であることから過敏症等の有害事象が発現する可能性があること、本品の有効性が期待できない可能性があることを考慮すると許容できないとする。したがって、本品の投与前には、承認された体外診断薬を用いて抗 AAV9 抗体の力価を測定し、抗 AAV9 抗体が陰性であることを確認した患者に対して本品の投与を行う必要があることを、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞において明確にする必要がある。

以上から、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞については、以下のように設定することが適切であると判断した。

【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

＜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) 臨床所見の発現の有無は問わない。
- (4) 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。
- (5) 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。

8.R.5.2 本品の投与前後のヌシネルセンの投与について

機構は、本品の投与歴のある患者にヌシネルセンを投与した際、及びヌシネルセンの投与歴のある患者に本品を投与した際の安全性についてそれぞれ説明を求め、申請者は以下のように説明した。

＜本品の投与歴のある患者に対するヌシネルセンの投与について＞

LT-001試験において、本品の投与後にヌシネルセンを投与するか否かは、家族又は介護者の希望により治験担当医師と相談の上決定された。実際に、7/13例（CL-101のコホート1：3例（症例番号1、2及び3）、コホート2：4例（症例番号5、7、12及び13））にヌシネルセンが投与された。

その結果、いずれの患者でも、ヌシネルセンの投与開始後に臨床所見の悪化及び運動マイルストーンの喪失は認められなかった。また、2019年3月8日のデータカットオフ時点で、ヌシネルセンを投与された3/7例（CL-101試験のコホート1：1例（症例番号2）、コホート2：2例（症例番号5及び7））に重篤な有害事象が発現した（表41）。

表41 ヌシネルセンの投与後に重篤な有害事象を発現した本品の投与歴がある患者一覧（LT-001試験）

症例番号	月齢	性別	本品の投与からヌシネルセン投与開始までの期間（日）	合併症	発現した重篤な有害事象	ヌシネルセンの投与開始から重篤な有害事象発現までの期間（日）	Grade	本品との因果関係
2	3	女	1,358	流涎過多、両レベル設定陽圧呼吸、胃瘻造設術、食道一胃底部形成術	呼吸不全	67	4	なし
					心停止	68	4	なし
					呼吸窮迫	118	3	なし
					肺炎	123	3	なし
					呼吸窮迫	170	4	なし
5	3	男	990	便秘、耳感染、低血糖、皮膚変色	脱水	146	3	なし
					低血糖	175	3	なし
7	2	女	952	便秘、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、湿疹、網状皮斑	胃腸炎	26	3	なし
					急性呼吸不全	398	3	なし

*：MedDRA 20.1、Grade は CTCAE v4.03

いずれの重篤な有害事象も患者自身の合併症又はSMAに起因する事象であり、さらに発現時期についても一定の傾向は認められなかった。なお、2019年9月30日までの時点で、当該7例において新たな重篤な有害事象は報告されていない。

以上より、本品の投与歴を有する患者にヌシネルセンを投与した際に有害事象のリスクが上昇するという傾向は認められていないことから、本品の投与歴を有する患者に対するヌシネルセンの投与については、個々の患者の状態に応じて医師により判断されるべきであると考えます。

＜ヌシネルセンの投与歴のある患者に対する本品の投与について＞

米国のMAP及び市販後におけるヌシネルセンの投与歴のある患者に対する本品の投与に関する安全性情報に基づき検討した。その結果、2019年9月30日までの時点で12例（本品投与前にのみヌシネルセンが投与された患者：6例、本品の投与前後にヌシネルセンが投与された患者：6例）で重篤な有害事象が確認されている。

本品の投与後に重篤な有害事象を発現した患者の詳細は表42及び表43のとおりである。

表 42 本品投与前にのみヌシネルセンが投与された患者で、
本品投与後に重篤な有害事象を発現した患者一覧（MAP 及び米国市販後）

月 齢	性別	ヌシネルセン最終投与から本品投与までの期間（日）	合併症	発現した重篤な有害事象	本品の投与から重篤な有害事象発現までの期間（日）	Grade	本品との因果関係
不明	男	6	逆流性胃炎	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	50	不明	なし
9	女	20	呼吸不全、嚥下障害	パラインフルエンザウイルス感染	7	不明	あり
				血小板減少症	7	3	あり
				AST 増加	21	3	あり
11	女	118	嚥下障害、呼吸不全、両レベル設定陽圧呼吸	インフルエンザ	46	3	なし
11	男	125	短頭、便秘	嘔吐	1	3	あり
				栄養補給不耐性	1	3	あり
17	男	不明	胃食道逆流性疾患、便秘	トランスアミナーゼ上昇	30	不明	あり
15	女	36	なし	嘔吐	1	不明	あり
				トランスアミナーゼ上昇	7	不明	あり
				血小板減少症	7	不明	あり

*：MedDRA 22.0、Grade は MAP では CTCAE v4.03、米国市販後では CTCAE v5.0

表 43 本品投与前後にヌシネルセンが投与された患者で、
本品投与後に重篤な有害事象を発現した患者一覧（MAP 及び米国市販後）

月 齢	性別	直前のヌシネル セン投与からの期 間（日）	本品投与から直後 のヌシネルセン投 与までの期間 （日）	合併症	発現した 重篤な有害事象	本品の投与から 重篤な有害事象 発現までの期間 （日）	Grade	本品との 因果関係
7	女	不明	不明	発育不全、 体重増加不良	RS ウイルス感染 インフルエンザ	33 45	不明 不明	不明 不明
6	男	不明	不明	筋緊張低下	急性肝不全 喉頭痙攣	51 52	不明 不明	あり なし
5	男	3	28	なし	徐脈 ウイルス性肺炎	52 72	不明 不明	なし なし
					呼吸窮迫 心停止	72 16	3 4	なし なし
11	女	不明	91	急性呼吸不全、 腎障害、高血圧、 薬物耐性、発育 性股関節形成不 全、骨粗鬆症	心停止	51	4	なし
19	女	不明	22	嚥下障害、胃食 道逆流性疾患	肝機能検査値上昇	42	3	あり
2 歳	女	不明	不明	低酸素症	大脳萎縮	75	不明	なし

*：MedDRA 22.0、Grade は MAP では CTCAE v4.03、米国市販後では CTCAE v5.0

以上より、ヌシネルセンの投与歴を有する患者に本品を投与した際に有害事象のリスクが上昇するとい
う傾向は認められていないことから、当該患者に対する本品の投与については、個々の患者の状態に
応じて医師により判断されるべきであると考えます。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で、本品の投与前後のヌシネルセンの投与により、本品の安全性のリスクが増大する又は有効
性に影響を及ぼすとの情報は得られていないと判断した。ただし、現時点で得られている情報は限定的
であり、本品の製造販売後にはヌシネルセンを投与することの影響についても引き続き情報収集する必
要がある。

8.R.6 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の
注意＞は、以下のように設定されていた。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、体重 2.6 kg から 8.5 kg の乳児には、 1.1×10^{14} ベクターゲノム（vg）/kg を静脈内単回投与する。

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） ^{注）}
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

注) 投与液量は体重幅の上限値に基づき算出した。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞

以下の手順に従い本品を静脈内投与する。

- (1) 上肢又は下肢に末梢静脈カテーテルを留置する。また、予備の末梢静脈カテーテルを留置することが望ましい。
- (2) 本品投与前に、点滴チューブを生理食塩水でプライミングする。
- (3) 本品は、約 60 分かけてゆっくりと静脈内投与すること。急速又はボラスでの静脈内投与はしないこと。
- (4) 本品投与終了後、生理食塩水で点滴チューブをフラッシュする。

その後、米国において本品が承認されたことから、申請者より、本邦の【用法、用量又は使用方法】及び＜用法、用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞も米国に準じて設定したいと提案された。

【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、 1.1×10^{14} ベクターゲノム (vg) /kg を静脈内単回投与する。

本品の投与液量は下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) 注)
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以上の患者でも体重に基づき算出した投与液量を調整すること。

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

- (1) 以下の手順に従い本品を静脈内投与する。
 - 1) 上肢又は下肢に末梢静脈カテーテルを留置する。また、予備の末梢静脈カテーテルを留置することが望ましい。
 - 2) 本品投与前に、点滴チューブを生理食塩水でプライミングする。
 - 3) 本品は、約 60 分かけてゆっくりと静脈内投与すること。急速又はボラスでの静脈内投与はしないこと。
 - 4) 本品投与終了後、生理食塩水で点滴チューブをフラッシュする。
- (2) 本品を再投与した際の安全性及び有効性は確立していない。

申請者は、本品の申請時の【用法及び用量又は使用方法】の設定根拠について、以下のように説明している。

SMNΔ7マウスを用いた*in vivo*試験において、scAAV9.CBA.SMNベクター 6.7×10^{13} 及び 3.3×10^{14} vg/kgが単回静脈内投与されたマウスではそれぞれ約35日及び250日までの生存が認められた一方で、scAAV9.CB.GFPベクターが投与されたマウスの生存日数の中央値は15.5日であった（4.1参照）。マウスにおけるscAAV9.CBA.SMNベクター 6.7×10^{13} 及び 2.0×10^{14} vg/kgをヒトに換算し、CL-101試験のコホート1及び2の用量を設定した。その結果、CL-101試験のコホート2において、本品の臨床的な有効性が確認されたことから、本品の用法・用量はCL-101試験のコホート2に基づき設定した。

また、以下の理由から、本品の投与対象となる患者の体重の上限を8.5 kg、下限を2.6 kgと設定した。

- CL-101試験に組み入れられた患者の体重の上限値が8.4 kgであり、8.5 kg以上の患者への本品の投与経験はないことから、上限値を8.5 kgと設定した。
- 本品の臨床試験における患者のベースライン時の体重の最小値はCL-101試験で3.6 kg、CL-302試験で4.7 kg、CL-303試験で3.9 kg、CL-304試験で3.0 kgであり、3.0 kg未満の患者に対する本品の投与経験はない。低体重の患者では本品の投与量が少ないことから、安全性に大きな懸念はないと考えられたものの、米国で未熟と考えられている体重の基準（Vaccine 2016; 34: 6047-56）に基づき2.5 kg以下の患者には投与すべきではないと考え、下限値を2.6 kgと設定した。

機構は、米国での本品の承認を受けて申請者が患者の体重の上限（8.5kg）を削除したことについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

米国の審査において、「高体重患者や高月齢患者に対する治療の要否は、患者家族との相談の上で担当医師が決定すべきである」との外部の専門家の見解に基づき、米国における本品の【用法及び用量又は使用方法】では体重の上限値（8.5 kg）が削除されることとなった。

本品の投与対象の上限が2歳と設定されたこと（8.R.5.1 参照）も踏まえると、以下の点等より、本品投与時の最大体重を8.5 kgと設定した場合には、本品を投与可能な患者が一部に限定されると考えた。

- 乳幼児身体発育調査（厚生労働省 2010）によれば、健常乳幼児では、体重8.5 kgは男子の4～5カ月齢の97パーセンタイル値（8.72 kg）又は8～9カ月齢の50パーセンタイル値（8.50 kg）に、女子

の5～6カ月齢の97パーセンタイル値（8.67 kg）又は11～12カ月齢の50パーセンタイル値（8.51 kg）にそれぞれ相当する。

- 海外では、SMA患者の体重が健常乳幼児に比べて3カ月齢で0.12 kg、6カ月齢で0.97 kg、12カ月齢で1.17 kg、18カ月齢で1.46 kg及び24カ月齢で2.27 kg低いと報告（Ann Neurol 2017; 82: 883-91）されていること。

加えて、8.5 kg以上の患者に対する本品の投与は、2019年9月25日までに米国市販後において44例（うち、最高体重は13.5 kg）及び2019年9月30日までに米国で実施中のMAPにおいて9例（うち、最高体重は13.1 kg）確認されており、当該患者においては、2019年10月31日時点で新たな安全性対策を要する有害事象の発現は認められていない。

以上から、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（厚生労働省2010）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ことから、「2歳未満で13.6 kg以上の患者でも体重に基づき算出した投与液量を調整すること。」と付記した。

さらに、本品の＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞は、CL-101試験において本品の投与方法を具体的に規定していた治験製品管理手順書を参考に設定した。ただし、米国での審査中に以下の2点を米国の添付文書に記載するよう指示があったことから、本邦の添付文書においても記載したい。

- 上肢又は下肢に末梢静脈カテーテルを留置する。また、予備の末梢静脈カテーテルを留置することが望ましいこと。
- 急速又はボラスでの静脈内投与はしないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね了承できる。ただし、以下の点は重要な情報であることから、＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞ではなく、【用法及び用量又は使用方法】に設定する必要があると判断した。

- 本品を60分かけて投与することについて。
- 本品を再投与しないことについて。

さらに、肝毒性を管理するために投与するプレドニゾロンの投与方法は重要な情報であることから、本品の＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞において注意喚起する必要がある。さらに、「上肢又は下肢に末梢静脈カテーテルを留置する。また、予備の末梢静脈カテーテルを留置することが望ましい。」について、静脈内投与を行う際の通常の対応であり、敢えて＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞において注意喚起する必要性は乏しいと判断した。

以上から、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞については、以下のように設定することが適切であると判断した。

【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、 1.1×10^{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） ^{注）}
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以上の患者でも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） 以下の手順に従い本品を静脈内投与する。
 - 1) 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。
 - 2) 本品は、急速又はボースでの静脈内投与はしないこと。
 - 3) 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。
- （2） 本品投与により肝毒性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

本品の投与24時間前にプレドニゾロンを1 mg/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1 mg/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0.5 mg/kg/日、次の2週間は0.25 mg/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1 mg/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0.25 mg/kg/日）、プレドニゾロンを中止する。

9. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略について

申請者は、本品の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

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。なお、本調査は、本邦のみならず、米国及び欧州等（現時点では 16 カ国が参加予定）で共通に実施する SMA に対する長期観察の調査（調査名：RESTORE（2018 年～2023 年の 5 年間を登録期間とする計画））の一部として実施する。

製造販売後調査では、本品の投与から 12 カ月間、及びヌシネルセンを含む SMA に対する治療薬が投与された場合には当該薬剤の投与期間に発現したすべての有害事象を収集する。また、上記以外の期間中も、死亡を含む重篤な有害事象、本品投与に際して特に注目すべき有害事象（肝障害、血小板減少症及び心臓関連有害事象）及びすべての非重篤な副作用を収集する。

調査予定症例数は設定せず、2023 年 6 月までに本品が投与されるすべての患者を対象とする。なお、2020 年～2023 年の期間に本邦では SMA 患者 68 例程度が登録されると推定している。

観察期間は、本品による長期的な影響を検討すべきと考え、15 年間を設定している。ただし、本品の再審査申請資料を纏めるための中間解析を実施する。

機構は、申請者の説明を了承した。

10. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程への対応について

本品の使用は、カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に該当し、同法同条に基づき、遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程について承認を取得している（承認番号：18-36V-0003）。

11. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

11.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

11.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

12. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「脊髄性筋萎縮症 ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る」に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、SMA の治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年2月5日

申請品目

〔販 売 名〕	ゾルゲンスマ点滴静注
〔一般的名称〕	オナセムノゲン アベパルボベク
〔申 請 者〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成30年11月1日

〔略語等一覧〕
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「8.R.3 有効性について」の項における検討の結果、CL-101試験のコホート2及びCL-101試験の長期観察試験であるLT-001試験、並びに日本人患者が組み入れられたCL-304試験の成績に基づき、SMAに対する本品の有効性が期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「8.R.4 安全性について」の項における検討の結果、本品投与時に注意を要する有害事象は、肝毒性、心毒性及び血小板減少症であると判断した。

また、上記の有害事象のうち、肝毒性については特に注意が必要であり、肝毒性の発現を抑制するために投与するプレドニゾロンの投与方法については、添付文書の＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項において具体的に注意喚起する必要があると判断した（審査報告(2) 1.4 参照）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能、効果又は性能について

機構は、審査報告(1)の「8.R.5 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

【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

＜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) 臨床所見の発現の有無は問わない。
- (4) 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。
- (5) 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。

専門協議において、専門委員からは、機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本邦では、**SMA**の診断には遺伝子検査に加えて臨床所見の発現が認められている必要がある。【効能、効果又は性能】に脊髄性筋萎縮症と記載した場合には、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞で臨床所見の発現の有無は問わないと注意喚起した場合であっても、臨床所見が発現し**SMA**の確定診断が行われた場合のみ本品の投与が可能となると医師に誤って判断される可能性がある。したがって、臨床所見の発現がなく**SMA**の確定診断に至っていない患者であっても遺伝子検査にて**SMA**の発症が予測される患者では本品の投与が可能であることを【効能、効果又は性能】で明確にする必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議での議論を踏まえ、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

【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。

以上より、機構は、上記のように【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「8.R.6 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項は、審査報告（1）の当該項の記載のように設定することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項に注意喚起されている肝毒性を管理するためのプレドニゾロンについて、投与経路についても記載することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議での議論及び添付文書の記載整備（解凍・調製方法を＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞に記載する等）を行い、【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

【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、 1.1×10^{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） ^{注）}
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。

＜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。
 - 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^{注1)}

本品の投与24時間前にプレドニゾロンを1 mg/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1 mg/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0.5 mg/kg/日、次の2週間は0.25 mg/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1 mg/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0.25 mg/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1：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。

以上より、機構は、上記のように【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

1.5 製造販売後調査計画（案）について

審査報告（1）の作成時、製造販売後の使用実態下における本品の長期の安全性及び有効性を検討することを目的として、本品が投与された全例を対象とする製造販売後調査の計画が提示された。なお、本調査は、本邦のみならず、米国、欧州等（現時点では16カ国が参加予定）で共通に実施するSMAに対する長期観察の調査（調査名：RESTORE（2018年～2023年の5年間を登録期間とし、少なくとも500

例（本品が投与された患者：400 例、本品が投与されなかった患者：100 例）を登録予定）の一部として実施される。

機構は、審査報告（1）の「9. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、製造販売後調査の計画については、申請者の計画とおりに設定することで差し支えないと判断した。なお、製造販売後調査に加え、実施中の国際共同第Ⅲ相試験（CL-304 試験及び CL-306 試験¹⁹⁾）を本邦での承認後には製造販売後臨床試験に切り換えるとともに、当該 2 試験の長期安全性及び有効性を検討する目的の LT-002 試験も実施される。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論に加え、以下に示す申請者から提示された修正を考慮し、表 44 に示す製造販売後調査を実施することが適切と判断した。

<主な修正>

SMA に関する専門家の意見等を考慮し、推定登録患者数を再算定した。その結果、2020 年～2023 年の期間に本邦では SMA 患者 50 例程度（SMA に対する最初の治療として本品が投与される患者 42 例、ヌシネルセンから本品に切り換える患者 8 例）が登録されると推定した。

表 44 製造販売後調査計画の骨子

目的	SMA 患者に対する本品の長期の安全性及び有効性を検討すること。
調査方法	全例調査方式（登録期間：2023 年 6 月まで）
対象患者・ 予定症例数	本品が投与された SMA 患者 50 例
観察期間	登録から最長 15 年間（2038 年 6 月まで）
調査項目	【患者の臨床的特性】 診断日、月齢、SMA の分類、遺伝子情報、SMN2 遺伝子のコピー数、家族歴等 【治療】 本品の投与日・投与量、プレドニゾロン・ヌシネルセン・他の SMA に対する治療薬の投与日・投与量 【有害事象】 - 本品の投与後 12 カ月間：すべての有害事象 - ヌシネルセン等の SMA に対する薬剤の投与期間：すべての有害事象 - 上記以外の期間：重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象（肝障害、血小板障害、心臓関連有害事象）、すべての非重篤な副作用 【有効性】 運動マイルストーン、呼吸補助に関する情報（気管切開や呼吸補助）、CHOP-INTEND 等
解析計画	再審査申請時に中間報告 2038 年 10 月にデータ収集を終了し、2039 年 2 月に最終報告書の完成

2. 審査報告（1）の訂正事項

申請者は、審査報告（1）の確定後に、申請添付資料等の記載内容に誤りがあった旨報告し、訂正を申し出た。

¹⁹⁾ SMN1 遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 又は 2 で、本品の投与日に 6 カ月齢未満であり、抗 AAV9 抗体を有しない、I 型又は遺伝子検査により I 型と考えられる SMA 患者を対象に本品 1.1×10^{14} vg/kg を単回静脈内投与した際の有効性等を検討する目的の試験

機構は、審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。なお、今後、申請添付資料等については、記載内容を予め十分精査した上で提出するよう申請者を指導した。

頁	行	訂正前	訂正後
7	表 2	<i>in vitro</i> ウシウイルス試験（9CFR；BVDV、PI3、BTV、BAV、BHV、BPV、RSV、Reo-3 及び RABV）	<i>in vitro</i> ウシウイルス試験（9CFR；BVDV、PI3、BTV、BAV、IBRV、BPV、RSV、Reo-3 及び RABV）
7	表 2	<i>in vitro</i> ブタウイルス試験（9CFR；PAV、PPV、EV、PRV、PHV、Reo、TGEV 及び PHEV）	<i>in vitro</i> ブタウイルス試験（9CFR；PAV、PPV、RABV、Reo-3、TGEV、PHEV 及び BVDV）

その他、審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
22	17	定量下限値（糞便： 1.1×10^7 vg/mL、尿及び唾液： 1.1×10^6 vg/mL）	定量下限値（糞便： 1.1×10^7 vg/g、尿及び唾液： 1.1×10^6 vg/mL）
22	19	検出限界値（糞便： 1.1×10^6 vg/mL、尿及び唾液： 1.1×10^5 vg/mL）	検出限界値（糞便： 1.1×10^6 vg/g、尿及び唾液： 1.1×10^5 vg/mL）

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。なお、初回調査後に、CTD 3.2.P.5.4 の *in vivo* 生物活性試験に関して、故意にデータが操作されていた旨の報告を受けた。追加調査を実施したところ、CTD 3.2.P.5.4 の *in vivo* 生物活性試験において、原資料が正確に作成されておらず、適切に保存されていなかったことが判明した。また、CTD 3.2.P.5.6 の *in vivo* 生物活性（SMNΔ7 マウスの生存期間延長）において、原資料が適切に保存されていなかった。このため、提出された承認申請資料から該当するデータを除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守、Developmental Milestone 評価に係る規定の不遵守）
- ・ Bayley 乳幼児発達検査及び Gross Motor Skills Checklist 評価の実施に係る再同意取得の不備

治験依頼者

- 治験依頼者は、当該治験を実施するにあたり、治験途中まで治験製品概要書を作成していなかった
- 治験実施計画書からの逸脱（Developmental Milestone 評価に係る規定の不遵守）に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は 10 年が適当であり、指定再生医療等製品への指定は不要と判断する。

〔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

〔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、 1.1×10^{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） ^{注）}
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、体重に基づき投与量を算出すること。

〔承認条件〕

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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAV	Adeno-associated virus	アデノ随伴ウイルス
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATCC	American Type Culture Collection	
AveXis 社	AveXis, Inc	
BAV	Bovine adenovirus	ウシアデノウイルス
BGH	bovine growth hormone	ウシ成長ホルモン
BHV	Bovine herpesvirus	ウシヘルペスウイルス
BPV	Bovine parvovirus	ウシパルボウイルス
BTv	Bluetongue virus	ブルータングウイルス
BVDV	Bovine viral diarrhea virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
BSA	Bovine Serum Albumin	ウシ血清アルブミン
c.859G>C	homozygous substitution of guanine by cytosine at nucleotide 859	coding DNA の 859 番目の塩基のグアニンからシトシンへの置換
CB	Chicken Beta Actin	ニワトリ β -アクチン
cDNA	Complementary Deoxyribonucleic Acid	相補的 DNA
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders	フィラデルフィア小児病院乳児神経筋疾患検査
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CK-MB	Creatine kinase, MB form	クレアチンキナーゼ-MB
CL-101 試験		AVXS-101-CL-101 試験
CL-102 試験		AVXS-101-CL-102 試験
CL-302 試験		AVXS-101-CL-302 試験
CL-303 試験		AVXS-101-CL-303 試験
CL-304 試験		AVXS-101-CL-304 試験
CL-306 試験		AVXS-101-CL-306 試験
CMAP	Compound Muscle Action Potential	複合筋活動電位
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	
ddPCR	droplet-digital polymerase chain reaction	ドロップレットデジタル PCR
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン バール ウイルス
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検定法
EV	Enterovirus	エンテロウイルス
FBS	Fetal Bovine Serum	ウシ胎仔血清
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
gDNA	Genomic DNA	ゲノム DNA
GCTP	Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice	
GFP	Green Fluorescent Protein	緑色蛍光タンパク質
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	

GMP	Good Manufacturing Practice	
HAV	Hepatitis A Virus	A 型肝炎ウイルス
HBV	Hepatitis B Virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	Host Cell Protein	宿主細胞由来タンパク質
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞 293
HeLa 細胞		ヒト子宮頸癌細胞
HHV	Human herpes virus	ヒトヘルペスウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSV	Herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
HTLV	Human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IBRV	Infectious bovine rhinotracheitis virus	伝染性鼻気管炎ウイルス
ITR	Inverted Terminal Repeat	末端逆位反復配列
LT-001 試験		AVXS-101-LT-001 試験
LT-002 試験		AVXS-101-LT-002 試験
MCB	Master Cell Bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
MRC-5 細胞		ヒト胎児肺線維芽細胞
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MUNE	Motor Unit Number Estimation	運動単位数推定法
MVM	Mouse minute virus	マウス微小ウイルス
NPC	Neural Progenitor Cell	神経前駆細胞
PAV	Porcine adenovirus	ブタアデノウイルス
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PETG	polyethylene terephthalate glycol-modified	グリコール変性ポリエチレンテレフタレート
PHEV	Porcine hemagglutinating encephalitis virus	血球凝集性脳炎ウイルス
PHV	Porcine herpesvirus	ブタヘルペスウイルス
PI3	Parainfluenza-3	パラインフルエンザウイルス 3 型
PNCr	Pediatric Neuromuscular Clinical Research	小児神経筋臨床研究
PO	Polyolefin	ポリオレフィン
PPV	Porcine parvovirus	ブタパルボウイルス
PVB19	Parvovirus B19	ヒトパルボウイルス B19
PRV	Pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
QA	Quality Assurance	品質保証
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QC	Quality Control	品質管理
Q-PCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RABV	Rabies virus	狂犬病ウイルス
rcAAV	Replication competent AAV	複製可能なアデノ随伴ウイルス
Reo	Reo virus	レオウイルス
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RSV	Respiratory syncytial virus	RS ウイルス

SMA	Spinal Muscular Atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	Survival Motor Neuron	生存運動ニューロン
SOP	Standard operating procedures	標準操作手順書
SpO ₂	saturation of percutaneous oxygen	経皮的動脈血酸素飽和度
SV40	Simian virus 40	シミアンウイルス 40
TGEV	Transmissible gastroenteritis virus	伝染性胃腸炎ウイルス
Vero 細胞		アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
vg	Vector genome	ベクターゲノム
WCB	Working Cell Bank	ワーキングセルバンク
XMuvLV	Xenotropic murine leukemia virus-related virus	異種指向性マウス白血病ウイルス関連ウイルス
カルタヘナ法		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
ヌシネルセン	Nusinersen Sodium	ヌシネルセンナトリウム
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請		製造販売承認申請
本品		ゾルゲンスマ点滴静注