

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] デランジストロゲン モキセパルボベク
[販 売 名] エレビジス点滴静注
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申 請 日] 令和 6 年 8 月 14 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 7 年 4 月 18 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、この内容で薬事審議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する。条件及び期限は次のとおりとすることが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品の長期の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験並びに本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査により製造販売後承認条件評価を行うこと。
2. デュシェンヌ型筋ジストロフィー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、デュシェンヌ型筋ジストロフィー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。

承認の期限

3 年

審査報告書

令和7年4月10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] エレビジス点滴静注
[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] デランジストロゲン モキセパルボベク
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年8月14日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、非増殖性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 rh74 のカプシドタンパク質を有し、 α -ミオシン重鎖クレアチンキナーゼプロモーター/エンハンサーの制御下にデランジストロゲン モキセパルボベク マイクロジストロフィンタンパク質を発現する遺伝子を含む。

[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: (R2 再) 第16号、令和6年7月30日付け医薬機審発 0730 第1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、本品目のデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断する。ただし、現時点では情報が限られていることから、製造販売承認後も継続して本品の有効性を評価し確認することが適切と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、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第23条の26に基づく条件及び期限を付して本品を承認して差し支えないと判断した。

[効能、効果又は性能]

デュシェンヌ型筋ジストロフィー ただし、以下のいずれも満たす場合に限る

- 抗 AAVrh74 抗体が陰性の患者
- 歩行可能な患者
- 3歳以上8歳未満の患者

〔用法及び用量又は使用方法〕

通常、体重 10 kg 以上 70 kg 未満の患者には 1.33×10^{14} ベクターゲノム (vg) /kg を、体重 70 kg 以上の患者には 9.31×10^{15} vg を、60 分から 120 分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。本品の投与量は下記表に基づき算出する。

患者の体重範囲 (kg)	必要なバイアル数	投与量 (mL)
10.0-10.4	10	100
10.5-11.4	11	110
11.5-12.4	12	120
12.5-13.4	13	130
13.5-14.4	14	140
14.5-15.4	15	150
15.5-16.4	16	160
16.5-17.4	17	170
17.5-18.4	18	180
18.5-19.4	19	190
19.5-20.4	20	200
20.5-21.4	21	210
21.5-22.4	22	220
22.5-23.4	23	230
23.5-24.4	24	240
24.5-25.4	25	250
25.5-26.4	26	260
26.5-27.4	27	270
27.5-28.4	28	280
28.5-29.4	29	290
29.5-30.4	30	300
30.5-31.4	31	310
31.5-32.4	32	320
32.5-33.4	33	330
33.5-34.4	34	340
34.5-35.4	35	350
35.5-36.4	36	360
36.5-37.4	37	370
37.5-38.4	38	380
38.5-39.4	39	390
39.5-40.4	40	400
40.5-41.4	41	410
41.5-42.4	42	420
42.5-43.4	43	430
43.5-44.4	44	440
44.5-45.4	45	450
45.5-46.4	46	460
46.5-47.4	47	470
47.5-48.4	48	480
48.5-49.4	49	490
49.5-50.4	50	500
50.5-51.4	51	510
51.5-52.4	52	520
52.5-53.4	53	530
53.5-54.4	54	540
54.5-55.4	55	550
55.5-56.4	56	560

患者の体重範囲 (kg)	必要なバイアル数	投与量 (mL)
56.5-57.4	57	570
57.5-58.4	58	580
58.5-59.4	59	590
59.5-60.4	60	600
60.5-61.4	61	610
61.5-62.4	62	620
62.5-63.4	63	630
63.5-64.4	64	640
64.5-65.4	65	650
65.5-66.4	66	660
66.5-67.4	67	670
67.5-68.4	68	680
68.5-69.4	69	690
69.5 以上	70	700

[承認条件]

1. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品の長期の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験並びに本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査により製造販売後承認条件評価を行うこと。
2. デュシェンヌ型筋ジストロフィー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、デュシェンヌ型筋ジストロフィー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。

審査報告 (1)

令和 7 年 2 月 19 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] エレビジス点滴静注
[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] デランジストロゲン モキセパルボベク
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 8 月 14 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 rh74 のカプシドタンパク質を有し、 α -ミオシン重鎖クレアチンキナーゼプロモーター/エンハンサーの制御下にデランジストロゲン モキセパルボベク マイクロジストロフィンタンパク質を発現する遺伝子を含む。

[申請時の効能、効果又は性能]

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（遺伝子検査等によりエクソン 8 及び/又はエクソン 9 の欠失を有する患者は除く）。ただし、抗 AAVrh74 抗体が陰性の患者に限る。

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

通常、体重 10 kg 以上 70 kg 未満の患者には 1.33×10^{14} ベクターゲノム (vg) /kg を、体重 70 kg 以上の患者には 9.31×10^{15} vg を、60 分から 120 分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。本品の投与量は下記表に基づき算出する。

患者の体重範囲 (kg)	必要なバイアル数	投与量 (mL)
10.0-10.4	10	100
10.5-11.4	11	110
11.5-12.4	12	120
12.5-13.4	13	130
13.5-14.4	14	140
14.5-15.4	15	150
15.5-16.4	16	160
16.5-17.4	17	170
17.5-18.4	18	180
18.5-19.4	19	190
19.5-20.4	20	200
20.5-21.4	21	210
21.5-22.4	22	220
22.5-23.4	23	230

患者の体重範囲 (kg)	必要なバイアル数	投与量 (mL)
23.5-24.4	24	240
24.5-25.4	25	250
25.5-26.4	26	260
26.5-27.4	27	270
27.5-28.4	28	280
28.5-29.4	29	290
29.5-30.4	30	300
30.5-31.4	31	310
31.5-32.4	32	320
32.5-33.4	33	330
33.5-34.4	34	340
34.5-35.4	35	350
35.5-36.4	36	360
36.5-37.4	37	370
37.5-38.4	38	380
38.5-39.4	39	390
39.5-40.4	40	400
40.5-41.4	41	410
41.5-42.4	42	420
42.5-43.4	43	430
43.5-44.4	44	440
44.5-45.4	45	450
45.5-46.4	46	460
46.5-47.4	47	470
47.5-48.4	48	480
48.5-49.4	49	490
49.5-50.4	50	500
50.5-51.4	51	510
51.5-52.4	52	520
52.5-53.4	53	530
53.5-54.4	54	540
54.5-55.4	55	550
55.5-56.4	56	560
56.5-57.4	57	570
57.5-58.4	58	580
58.5-59.4	59	590
59.5-60.4	60	600
60.5-61.4	61	610
61.5-62.4	62	620
62.5-63.4	63	630
63.5-64.4	64	640
64.5-65.4	65	650
65.5-66.4	66	660
66.5-67.4	67	670
67.5-68.4	68	680
68.5-69.4	69	690
69.5 以上	70	700

[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	4
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
4.	非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	14
5.	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	16
6.	臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	22
7.	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.....	27
8.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	79
9.	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	82
10.	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.....	82
11.	審査報告（1）作成時における総合評価	82

[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、ヒトジストロフィンタンパク質の機能を維持するために必須のドメインのみを保持した短縮型ジストロフィン（デランジストロゲン モキセパルボベク マイクロジストロフィン、以下、「マイクロジストロフィン」）をコードする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る。静脈内に投与された本品が患者の骨格筋細胞及び心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るとともに、心筋、呼吸筋及び骨格筋内で機能的なマイクロジストロフィンタンパク質を発現する。発現したマイクロジストロフィンタンパク質により筋細胞膜が安定化し、筋破壊を防ぐことで筋肉の減少を防ぎ、筋機能を改善することが期待される。

本品は、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」を予定される効能、効果又は性能として、令和 6 年 7 月 30 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：(R2 再) 第 16 号）。

1.2 開発の経緯等

DMD は、ジストロフィン遺伝子の変異によって引き起こされる X 連鎖性の変性神経筋疾患である。ジストロフィンタンパク質は、骨格筋、平滑筋、心筋等様々な組織で発現しており、筋線維の細胞骨格と細胞膜及び細胞外マトリックスをつなぐタンパク質複合体の重要な部分であり、伸展収縮時の筋膜の損傷を予防すると考えられている。

DMD は全世界で男児約 5,000 人に 1 人の割合で発症する（Ann Neurol 2012;71:304-13、Orphanet J Rare Dis 2020;15:141）。DMD の初期症状は、歩行等の発達初期のマイルストーンの遅れであり、病状が進行すると次第に歩行が困難となる。DMD の自然歴では、8 歳までにほとんどの患者が床から起き上がったたり、階段を昇降したりすることができなくなる。また、10 歳から 14 歳までに歩行ができなくなり、最終的に心筋及び呼吸筋の筋力が低下するため致命的な転帰となる。

現在、DMD に対する標準治療として、国内外で副腎皮質ステロイドの投与が推奨されており、本邦ではプレドニゾロンが DMD の治療薬として承認されている。しかしながら、副腎皮質ステロイドは DMD の根本的な治療ではない。また、エクソン 53 スキッピングによりジストロフィンタンパク質の産生を増加させる治療法として、本邦ではビルトラルセンが条件付き早期承認されているが、エクソン 53 スキッピングにより治療可能な患者は DMD 患者の約 8%と極めて限られている（Hum Mutat 2009; 30: 293-9）。

本品については、Sarepta 社により、4 歳以上 8 歳未満の歩行可能な DMD 患者を対象とした海外第 I / II a 相試験（101 試験）が 2017 年 11 月から実施され、その後、4 歳以上 8 歳未満の歩行可能な DMD 患者を対象とした海外第 II 相試験（102 試験）が 2018 年 12 月から実施された。さらに、様々な年齢の歩行可能又は歩行不能な DMD 患者を対象とした海外第 I b 相試験（103 試験）及び 4 歳以上 8 歳未満の歩行可能な DMD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（301 試験）がそれぞれ 2020 年 11 月及び 2021 年 10 月から実施されている。

米国では、101 試験、102 試験及び 103 試験を主要な試験成績として、歩行可能な DMD 患者に対し、

2023 年 6 月に以下の効能・効果で迅速承認された¹⁾。

ELEVIDYS is an adeno-associated virus vector-based gene therapy indicated for the treatment of ambulatory pediatric patients aged 4 through 5 years with Duchenne muscular dystrophy (DMD) with a confirmed mutation in the *DMD* gene. This indication is approved under accelerated approval based on expression of ELEVIDYS microdystrophin in skeletal muscle observed in patients treated with ELEVIDYS. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

その後、103 試験及び 301 試験を主要な試験成績として、申請時の効能・効果を「For treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients with a confirmed mutation in the *DMD* gene」として承認申請が行われ、2024 年 6 月に以下の効能・効果で承認された。なお、歩行不能な患者に対する効能については迅速承認とされた²⁾。

ELEVIDYS is an adeno-associated virus vector-based gene therapy indicated in individuals at least 4 years of age:

- For the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in patients who are ambulatory and have a confirmed mutation in the *DMD* gene.
- For the treatment of DMD in patients who are non-ambulatory and have a confirmed mutation in the *DMD* gene

The DMD indication in non-ambulatory patients is approved under accelerated approval based on expression of ELEVIDYS microdystrophin (noted hereafter as “micro-dystrophin”). Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

EU では、301 試験を主要な試験成績として 2024 年 5 月に承認申請³⁾が行われ、2025 年 1 月時点で、審査中である。

本邦では、Sarepta 社により、301 試験への日本人患者の組入れが 2022 年 11 月から開始された。

今般、301 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。

¹⁾ 審査チームによる審査の結果では、利用可能なデータからは迅速承認に資する潜在的なベネフィットは本品による特定された又は潜在的なリスクを上回らないと判断された。しかしながら、CBER director により、サロゲートエンドポイントであるマイクロジストロフィンタンパク質の発現の結果等により迅速承認の基準は満たしていると判断され、4～5 歳の歩行可能な患者を適用対象として迅速承認することとされた。

²⁾ 審査チームによる審査の結果では、利用可能なデータからは 4～5 歳の歩行可能な患者、5 歳以上の歩行可能な患者、歩行不能な患者に対するベネフィットは示されていないと判断された。しかしながら、CBER director により、4 歳以上の歩行可能な患者については運動機能に関連する評価項目の結果から通常承認の基準を満たしていると判断され、歩行不能な患者についてはサロゲートエンドポイントであるマイクロジストロフィンタンパク質の発現の結果等により迅速承認の基準は満たしていると判断された。その結果、上記の効能・効果で通常承認又は迅速承認することとされた。

³⁾ 申請時点の効能・効果は 3 歳から 7 歳までの歩行可能な DMD 患者

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本品は、AAVrh74 に由来するカプシドタンパク質を有し、MHCK7 プロモーター/エンハンサー⁴⁾、キメラ SV40 イントロン、コドン最適化ヒトマイクロジストロフィン遺伝子、並びに合成ポリアデニル化シグナル配列からなる遺伝子発現カセットの両側に、AAV2 由来の ITR 領域を有する遺伝子発現構成体が組み込まれている。

本品は、野生型 AAV ゲノムから *rep* 遺伝子及び *cap* 遺伝子が削除されることにより、増殖能を欠失している。また、本品の産生に用いられるプラスミドは、AAV2 由来 Rep 及び AAVrh74 由来 Cap パッケージングコンポーネント、E2a、E4 及び VA RNA パッケージングコンポーネント、並びにマイクロシストロフィンタンパク質の発現カセットをそれぞれ含む 3 つのプラスミドからなり、複製可能なウイルスが相同組換えにより産生されないよう設計されている。

本品に搭載されているマイクロジストロフィン遺伝子は、AAV カプシドに封入することができるゲノムサイズを考慮して、ジストロフィンタンパク質の機能を維持するために必須のドメインのみで設計されており（表 1）、ジストロフィン遺伝子のエクソン 1-17、エクソン 59-71 及びエクソン 79 から構成されている。

表1 マイクロジストロフィンタンパク質を構成するジストロフィンドメイン

表1-1	タンパク質を構成するドメイン
ジストロフィンドメイン*	選択理由等
N末端領域 (ABD)	内部アクチン細胞骨格との結合に重要であるため。
ヒンジ領域 1 (H1)	N末端ドメインとスペクトリン様リピートの間の分子柔軟性を提供するため。
スペクトリン様リピート 1~3 (R1-3)	筋細胞膜に結合し、収縮力を最大にするために重要であるため。
ヒンジ領域 2 (H2)	内部に分子柔軟性をもたせるため。
新規接合部	タンパク質の機能を阻害したり、免疫原性エпитープを形成したりする可能性がある合成結合を最小限に抑え、自然界に存在する機能的に短くなったジストロフィンを模倣するため。
スペクトリン様リピート 24 (R24)	内部微小管ネットワークを構成するために必要であるため。
ヒンジ領域 4 (H4)	タンパク質間相互作用及び筋細胞膜への固定に関与するドメインを含むため。
システインリッチドメイン (CR)	DAPC との会合に重要であるため。
■	■

*: エクソン 1-17 は ABD～H2、エクソン 59-69 は R24～CR、XXXXXXXXXXにそれぞれ対応する。

2.1 原藥

2.1.1 プラスミド

ウイルスベクターの製造には、3つのプラスミド（トランスジーンプラスミド、パッケージングプラスミド、ヘルパープラスミド）が使用される。トランスジーンプラスミドはMHCK7プロモーターの制御下においてマイクロシストロフィン遺伝子を、パッケージングプラスミドはAAV2由来*Rep*遺伝子及びAAVrh74由来*Cap*遺伝子を、ヘルパープラスミドはE2a、E4及びVA RNAをそれぞれ発現する遺伝子を含む。各プラスミドの管理項目として、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、無菌、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、マイコプラズマ、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX

4) MCK 及び MHC プロモーター/エンハンサーに由来し、主に骨格筋（横隔膜を含む）及び心筋で導入遺伝子の発現を引き起こす。

、及びが設定されている。

2.1.2 原薬製造用の細胞基材の調製及び管理

原薬製造用の産生細胞として、HEK293 細胞が使用される。から入手した HEK293 細胞を起源とし、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び LIVCA に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A (R1) 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。実施された外来性感感染性物質に対する試験は表 2 のとおりである。実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は、℃以下で保管される。MCB の、WCB は。

表 2 MCB、WCB 及び LIVCA に対して実施された外来性感感染性物質に関する試験

無菌試験
マイコプラズマ試験
透過型電子顕微鏡観察 ^{*1}
逆転写酵素活性 ^{*1}
レトロウイルス感染性試験 (S ⁺ L-フォーカスアッセイ及び XC プラークアッセイ) ^{*1}
<i>in vitro</i> 試験 (MRC-5 細胞、Vero 細胞及び HEK293 細胞)
<i>in vivo</i> 試験 (乳のみマウス、成熟マウス、モルモット及び発育鶏卵) ^{*1}
ウシウイルス試験 (9CFR : BAV、BRSV、BTV、IBR ^{*2} 、PI-3、Rabies 及び Reo (BT 細胞及び Vero 細胞)、BPV 及び BVD (BT 細胞))
ブタウイルス試験 (9CFR : PAV (PK-15 細胞)、PPV 及び TGEV (ST Neb 細胞)、PHEV (HCT-8 細胞)、PRRSV (MA104 細胞)、PRV 及び Rabies (BT 細胞及び Vero 細胞)、Reo (Vero 細胞)、EMC (Vero 細胞及び ST Neb 細胞)) ^{*1}
ヒトウイルス試験 (B19、JC、BK、HHV-7、HIV-1、HIV-2、HHV-8、HHV-6、HPV-16、HPV-18、HBV、HAV、HTLV-1、HTLV-2、HCV、CMV 及び EBV) ^{*1}
HSV I 及び HSV II DNA 検出試験 ^{*1}
SV40 DNA 検出試験 ^{*1}
AAV2 検出試験 ^{*1}
ヒト ADV5 DNA 検出試験 ^{*1}
MVM 検出試験 ^{*1}

*1 : MCB 及び LIVCA で実施。

*2 : MCB でのみ実施。

2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の融解、拡大培養、培養、トランスフェクション及びウイルス生産、及びハーベスト、、及びろ過、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、ウイルス除去フィルターろ過、、調製及びろ過、保管及び試験の各工程からなる。

重要工程は、、、、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、ウイルス除去フィルターろ過の各工程とされている。

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 のとおりであり、いずれも生物由来原料基準への適合性が確認されている。

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
CS	ウシ	血液	MCB 及び WCB の調製
FBS	ウシ	血液	WCB の調製 細胞培養工程 ()

また、原薬の製造工程において、細胞溶解前の未加工/未精製バルクに対し、*in vitro* 外来性ウイルス試験、マイコプラズマ試験及びバイオバーデンが工程内管理試験として実施される。

原薬の精製工程について、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 4)。

表 4 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)			
	XMuLV	PRV	Reo-3	MVM
クロマトグラフィー				
ウイルス不活化*				
クロマトグラフィー				
ウイルス除去フィルターろ過				
総ウイルスクリアランス指数	>21.54	>19.29	>14.67	7.31

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、製法 B 及び (申請製法) とする)。

- 製法 A から製法 B : の変更、 の変更、 の改変、 工程の変更及び 工程の変更
- 製法 B から (申請製法) : の変更、 の更新、 工程の変更及び 工程の変更

非臨床試験では、製法 A、製法 B 及び申請製法* の被験物質が使用された。また、各臨床試験に使用された製剤の製造に用いられた原薬の製法は、表 5 のとおりである。

表 5 臨床試験に使用された製剤の製造に用いられた原薬の製法

製法 A	試験、 試験
(申請製法)	試験、 301 試験

これらの製法変更に伴い、品質特性の同等性/同質性評価が実施された。なお、製法 A では されていたことから、 を用いて製造された を用いて評価された。

(修正反映版)

■■■■、及び■■■■の比較において、フルカプシド割合等に差異が認められた。申請者は、品質特性の評価からは各製法の原薬を用いて製造された製剤間の同等性/同質性を判断することは困難であるものの、非臨床試験及び臨床試験の結果を踏まえると品質特性の評価で認められた差異は本品の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと説明している。

■ ■ ■ ■ の比較では、品質特性の評価から、各製法の下薬を用いて製造された製剤間の同等性/同質性が確認されている。

2.1.6 特性

2.1.6.1 構造及び特性

実施された特性解析は表 6 のとおりである。

表6 特性解析における評価項目

表6 特性解析における評価項目	
遺伝子発現構成体	DNA 配列、ORF 分析
カプシドタンパク質に対する解析	■、■及び■の比率、一次配列並びに翻訳後修飾（N末端配列、C末端配列、■、■、■及び■）
活性	<i>in vivo</i> 試験（■における■及び■の機能改善）及び <i>in vitro</i> 試験（■から単離された細胞におけるマイクロジストロフィンタンパク質の発現及び筋鞘への移行）
不純物	■、■、■、■、■、■、■、■ ■、■、■、■、■、■、■、■ ■

2.1.6.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていないが、2.1.6.1 における特性解析結果に基づき、**不純物A***、**不純物B*** 及び**不純物C***、**不純物D***、**不純物E*** 及び**不純物F***が目的物質由来不純物とされた。なお、**不純物B*** 及び**不純物C***以外の目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。**不純物B*** 及び**不純物C***の量は、製造工程で管理されている。

2.1.6.3 製造工程由来不純物

不純物G*、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物[†]、不純物J*、不純物K*
及び不純物L*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、不純物G*、HCP、宿主細胞由来 DNA 及び不純物[†]は、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.7 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ 、 ）、浸透圧、pH、純度試験（ 、 、 ）、宿主細胞由来 DNA、HCP、 、 、 、エンドトキシン、微生物限度、 、 、 及び が設定されている。なお、 は原薬の出荷時には確認されず、安定性評価時に実施される。

*新薬承認情報提供時に置換

2.1.8 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験の概略は、表 7 のとおりである。

表 7 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	3	$\leq -60^{\circ}\text{C}$	■ カ月	■ 及び ■ 製バッグ 並びに ■ 製ポート

*：申請製法で製造された原薬を使用。

長期保存試験では、純度試験（■）における ■ の増加傾向、■ の低下傾向及び ■ の減少傾向が認められた。なお、■ については、■ カ月時点まで評価されていないが、■ カ月時点で評価し、規格を満たすことが確認されている。

以上より、原薬の有効期間は、■ 及び ■ 製バッグ並びに ■ 製ポートを用いて、 -60°C 以下で保存するとき、■ カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製品設計

製剤は、1 バイアル（10 mL）に 1.33×10^{13} vg/mL の原薬を 10 mL 含有する注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、トロメタモール塩酸塩、トロメタモール、塩化マグネシウム六水和物、ポロキサマー 188 及び注射用水が副成分として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、融解、■、無菌ろ過、充填・打栓・巻締め、検査、凍結・保管、表示・保管、包装及び保管・試験の各工程からなる。

重要工程は、■ 及び ■ 工程とされている。

製剤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

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、■ 工程の追加、■ 工程の変更、■ 工程の変更、■ の変更及び ■ の変更である（変更前の製法を製法 1、変更後の製法を製法 2（申請製法）とする）。

なお、各臨床試験に使用された製剤の製法は表 8 のとおりである。

表 8 臨床試験に使用された製剤の製法

製法 1	101 試験、102 試験
製法 2（申請製法）	103 試験、301 試験

製法 1 から製法 2 への製法変更は、■ 工程 ■ への変更 ■ 行われており、製剤の製法変更前後の品質特性の同等性/同質性評価は、■ 実施された（2.1.5 項参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ 、 ）、浸透圧、pH、純度試験（ 、 、 ）、エンドトキシン、採取容量、 、 、不溶性微粒子、無菌、 、 及び が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験の概略は、表9のとおりである。

表9 製剤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	保存形態 環状オレフィン共重合体バイアル及び ■ゴム製ゴム栓
長期保存試験	3	≦ -60℃	24 カ月 ^{*2}	
加速試験	3	■℃	■ カ月 ^{*3}	
苛酷試験	1	5±3℃	14 日間	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 、■℃、■%RH		

*1: 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剤を使用

*2: 〇カ月まで継続中。

*3: 1 ロットは ■ カ月、1 ロットは ■ カ月までの安定性試験成績が得られている。2 ロットは ■ カ月まで、1 ロットは ■ カ月まで継続中。

長期保存試験では、XXXXXXXXXXによるXXXXXXXXXXの評価においてXXXXXXXXXXの増加傾向が認められた。

加速試験では、[REDACTED]による[REDACTED]の評価において[REDACTED]の増加が認められた。

苛酷試験では、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。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、環状オレフィン共重合体バイアル及び[REDACTED]ゴム栓を用いて、
-60℃以下で保存するとき、24 カ月と設定された。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、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る本品の品質の管理戦略が構築された（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 項及び 2.1.6.3 項参照）。

- CQA の特定：

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 COA が特定された。

➤ 原薬又は製剤の COA

外来性ウイルス、マイコプラズマ、バイオバーデン、エンドトキシン、無菌、浸透圧、pH、性状、[REDACTED][REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び不純物F*、[REDACTED]、採取容量、[REDACTED][REDACTED]、確認試験（[REDACTED]、[REDACTED]）、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、不純物I*、不純物N*、不純物G*、不純物H*、不純物K*、
不純物J*、[REDACTED]、[REDACTED]

- 工程の特性解析：

COA 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。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本品の効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、以下に示すヒト 2～11 歳に相当する若齢の DMD^{MDX} マウス⁵⁾ 及び DMD^{MDX} ラット⁶⁾ を用いた試験の成績等が提出された。

3.1 DMD^{MDX} マウスを用いた試験 (CTD4.2.1.1-4)

雄性 DMD^{MDX} マウスに対し、本品群として本品 1.33×10^{14} vg/kg 若しくは 2.66×10^{14} vg/kg 又は対照群として生理食塩水が単回静脈内投与された。投与後 12 週時点における、マイクロジストロフィンタンパク質の発現が免疫蛍光染色法及びウエスタンブロット法により、筋細胞膜への局在が免疫蛍光染色法により、筋機能⁷⁾ が筋生理学測定器により評価された。

免疫蛍光染色法による評価の結果、いずれの用量の本品群においても、骨格筋、横隔膜及び心筋におけるマイクロジストロフィンタンパク質の発現及び筋細胞膜への局在が確認された。

ウエスタンブロット法による評価の結果、マイクロジストロフィンタンパク質の発現は本品 1.33×10^{14} vg/kg 投与群では骨格筋、横隔膜及び心筋、本品 2.66×10^{14} vg/kg 投与群では骨格筋、横隔膜、心筋及び肝臓において認められたが、上記以外その他の臓器（脊髄、脳、リンパ節、生殖腺、脾臓、胃、腎臓、脾臓及び肺）ではいずれの用量でも認められなかった。なお、肝臓におけるマイクロジストロフィンタンパク質の発現は骨格筋、横隔膜及び心筋での発現と比較して少なかった。

筋機能評価の結果は表 10 のとおりであり、いずれの用量でも、本品群の固有筋力は対照群と比較して高い傾向が認められた。

表 10 投与後 12 週時点の骨格筋及び横隔膜における固有筋力

動物	被験物質	投与量 (vg/kg)	固有筋力 (mN/mm ²)	
			骨格筋	横隔膜
DMD ^{MDX} マウス	生理食塩水	-	120.3±35.6	80.1±23.7
	本品	1.33×10^{14}	160.7±19.6	96.2±15.8
		2.66×10^{14}	183.0±15.6	122.4±15.7

平均値±標準偏差

3.2 DMD^{MDX} ラットを用いた試験

3.2.1 若齢 DMD^{MDX} ラットを用いた試験 (CTD4.2.1.1-7)

雄性 DMD^{MDX} ラット（3～5 週齢）に対し、本品群として本品 1.33×10^{14} vg/kg 又は対照群として生理食塩水が単回静脈内投与された。投与後 12 週時点、24 週時点及び最終生存時点（最長生後 28 カ月 119 週時点）における、マイクロジストロフィンタンパク質の発現が免疫蛍光染色法及びウエスタンブロット法により、筋細胞膜への局在が免疫蛍光染色法により評価された。また、投与後 12 週時点及び 24 週

⁵⁾ ジストロフィン遺伝子のエクソン 23 に変異を有する自然発症疾患モデルマウス。

⁶⁾ 遺伝子編集技術によりジストロフィン遺伝子のエクソン 23 に変異を導入した疾患モデルラット。

⁷⁾ 麻酔下でマウスの左前脛骨筋に電極が挿入され、150 Hz の電気刺激に対する偏心性収縮力が測定された。

時点における運動機能⁸⁾並びに生存期間が評価された。

免疫蛍光染色法による評価の結果、いずれの時点においても、骨格筋、横隔膜及び心筋におけるマイクロジストロフィンタンパク質の発現及び筋細胞膜への局在が確認された。

ウエスタンブロット法による評価の結果、マイクロジストロフィンタンパク質の発現はいずれの時点においても、骨格筋、横隔膜及び心筋で認められた。

運動機能評価の結果は表 11 のとおりであり、投与後 12 週時点及び 24 週時点における本品群の歩行活動及び垂直活動は、対照群と比較して高い傾向が認められた。

表 11 投与後 12 週時点及び 24 週時点における歩行及び垂直活動

動物	被験物質	用量 (vg/kg)	1 時間あたりのビーム切断回数			
			歩行活動		垂直活動	
			12 週時点	24 週時点	12 週時点	24 週時点
DMD ^{MDX} ラット	生理食塩水	-	4,066.6±1562.7	2,860.7±1044.3	51.5±35.8	23.6±13.3
	本品	1.33×10 ¹⁴	6,525.2±1,251.5	4,723.1±973.4	108.8±34.4	47.1±20.1

平均値±標準偏差

生存期間について、対照群は 17 カ月までに全例が死亡し、生存期間の中央値は 13 カ月であったのに対し、本品群では最長生存期間は 28 カ月、生存期間の中央値は 26 カ月と延長が認められた。

3.2.2 青年期齢 DMD^{MDX} ラットを用いた試験 (CTD4.2.1.1-8)

雄性 DMD^{MDX} ラット (5~6 週齢) に対し、本品群として本品 7.0×10¹³ vg/kg 若しくは 1.33×10¹⁴ vg/kg 又は対照群として生理食塩水が単回静脈内投与された。投与後 12 週時点及び 52 週時点における、マイクロジストロフィンタンパク質の発現が免疫蛍光染色法及びウエスタンブロット法により、筋細胞膜への局在が免疫蛍光染色法により評価された。また、運動機能⁸⁾が評価された。

免疫蛍光染色法による評価の結果、本品 7.0×10¹³ vg/kg 投与群の投与後 12 週時点の骨格筋、投与後 52 週時点の骨格筋及び心筋並びに本品 1.33×10¹⁴ vg/kg 投与群の投与後 12 週時点及び 52 週時点の骨格筋及び心筋におけるマイクロジストロフィンタンパク質の発現及び筋細胞膜への局在が確認された。

ウエスタンブロット法による評価の結果、マイクロジストロフィンタンパク質の発現はいずれの用量及び時点においても、骨格筋及び心筋で認められたが、その他の臓器 (肺及び肝臓) では認められなかった。

運動機能の評価の結果は表 12 のとおりであり、投与後 12 週時点及び 52 週時点における本品群の歩行活動及び垂直活動は対照群と比較して高い傾向が認められた。

表 12 投与後 12 週時点及び 52 週時点における歩行及び垂直活動

動物	被験物質	用量 (vg/kg)	1 時間あたりのビーム切断回数			
			歩行活動		垂直活動	
			12 週時点	52 週時点	12 週時点	52 週時点
DMD ^{MDX} ラット	生理食塩水	-	3,719.3±1,605.4	3,070.3±858.0	38.2±21.8	31.3±9.9
	本品	7.0×10 ¹³	6,890.2±2,169.8	3,736.6±522.0	86.2±31.6	23.8±12.5
		1.33×10 ¹⁴	7,379.6±1,794.4	3,938.4±956.3	108.8±42.8	33.2±12.2

平均値±標準偏差

⁸⁾ 活動記録ケージ内における 1 時間あたりのビーム切断回数に基づき、ラットの歩行活動及び垂直活動が測定された。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料のうち、本品の作用機序を評価する上で重要な試験は、導入遺伝子によるマイクロジストロフィンタンパク質の筋組織における発現及び筋細胞膜への局在並びに筋力及び運動機能への影響について確認する試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

申請者は、本品の DMD に対する効果について、以下のように説明している。

in vivo 試験において、本品が投与された DMD^{MDX} マウス及び DMD^{MDX} ラットの骨格筋、横隔膜及び心筋におけるマイクロジストロフィンタンパク質の発現及び筋細胞膜への局在が認められ、また、本品群では対照群と比較して高い筋機能及び運動機能を示す傾向並びに生存期間の延長が認められた。青年期齢 DMD^{MDX} ラットを用いた試験の本品群において投与後 12 週時点と比較して投与後 52 週時点の活動量が減少したことについては、加齢とともに体重増加したことにより活動量が低下したこと等が要因と考えられるが、マイクロジストロフィンタンパク質の筋組織における発現、歩行活動等の結果を踏まえると、投与後 52 週時点においても本品の効果は持続していると考ええる。

以上のことから、本品により骨格筋細胞及び心筋細胞においてマイクロジストロフィンタンパク質が発現し、筋細胞膜に局在することにより、筋細胞膜が安定化され筋破壊を防ぎ、筋力及び運動機能を改善することが期待されると考える。

機構は、青年期齢 DMD^{MDX} ラットを用いた試験において、本品群と対照群とで投与後 52 週時点の垂直活動量に差が認められなかった理由は明確ではないと考えるものの、本品の効果に関する申請者の説明は理解可能と判断した。

4. 非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床体内動態に関する資料として、DMD^{MDX} マウス及び DMD^{MDX} ラットを用いた単回投与生体内分布試験の成績が提出された。

4.1 分析法

本品の非臨床体内動態評価において、本品の gDNA 濃度は、マウスでは qPCR 法、ラットでは ddPCR 法により測定された。また、マイクロジストロフィンタンパク質の発現量はウエスタンブロット法により評価された。

4.2 非臨床生体内分布

4.2.1 ベクターの生体内分布

本品を用いた表 13 に示す試験が実施され、各組織への本品の gDNA の分布が評価された。

表 13 本品の単回静脈内投与による本品の生体内分布試験

試験系	観察期間	用量 (vg/kg)	結果概要	添付資料
雄マウス (DMD ^{MDX})	12 週間 24 週間*1	1.33×10^{14} 4.01×10^{14}	- 血漿中の本品の gDNA 濃度は、初回評価時点である投与後 2 日に最大となり、投与後 10 日までの急速に濃度が減衰する分布相とそれ以降のより緩徐な終末相を特徴とする二相性の消失を示した。いずれの用量でも投与後 44 日時点において血漿中の gDNA 濃度は定量限界未満となった。 - 投与後 12 週時点及び 24 週時点において、いずれの用量でもすべての組織（副腎、脳（前頭前皮質）、結腸、精巣上体、眼、ハーダー腺、心臓、空腸、腎臓、肝臓、肺、骨格筋、坐骨神経、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、気管）で本品の gDNA が検出された。 - 投与後 12 週時点及び 24 週時点において、いずれの用量でも肝臓、心臓、副腎及び骨格筋で検出された本品の gDNA 濃度は他の組織と比べて高かった。	4.2.2.2-1
雄マウス (DMD ^{MDX})	12 週間	1.33×10^{14} 2.66×10^{14}	- 投与後 12 週時点において、いずれの用量でもすべての組織（骨格筋、心臓、横隔膜、肝臓、腎臓、肺、脾臓、生殖腺、胃、膵臓、肝門脈、脳、脊髄、後根神経節、リンパ節、大腿動脈、脂肪）で本品の gDNA が検出された。 - いずれの用量でも肝臓で検出された本品の gDNA 濃度は他の組織と比べて高く、後根神経節、脳及び脊髄で検出された gDNA 濃度は低かった。	4.2.2.3-5*2
雄マウス (DMD ^{MDX})	12 週間	1.33×10^{14} 4.02×10^{14}	- 投与後 12 週時点において、いずれの用量でもすべての組織（副腎、大動脈、骨、脳、盲腸、結腸、十二指腸、食道、眼、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、骨格筋、膵臓、唾液腺、坐骨神経、皮膚、脊髄（頸椎、腰椎、胸椎）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管）で本品の gDNA が検出された。 - いずれの用量でも肝臓、副腎、骨格筋、心臓及び大動脈で検出された gDNA 濃度は他の組織と比べて高く、脳、坐骨神経及び脊髄で検出された本品の gDNA 濃度は低かった。	4.2.2.3-8
雄ラット (DMD ^{MDX})	12 週間 24 週間 最終生存時点 (最長 生後 28 カ月 119 週時点)	1.33×10^{14}	- 投与後 12 週時点において、胃以外のすべての組織（骨格筋、心臓、横隔膜、腎臓、肺、脾臓、生殖腺、リンパ節、脳、肝臓、脂肪）で本品の gDNA が検出された。 - 投与後 24 週時点において、胃及び脾臓以外のすべての組織（骨格筋、心臓、横隔膜、腎臓、肺、生殖腺、リンパ節、脳、肝臓、脂肪）で本品の gDNA が検出された。 - いずれの時点でも肝臓で検出された本品の gDNA 濃度が最も高く、続いて心臓で高かった。 - 最終生存時点で評価されたすべての組織（骨格筋、心臓、横隔膜、肝臓）で本品の gDNA が検出された。	4.2.2.3-11*2

*1：血漿中 gDNA 濃度は、投与後 44 日まで測定された。

*2：測定法の分析法バリデーションは実施されていない。

4.2.2 マイクロジストロフィンタンパク質の生体内分布（CTD4.2.2.3-11）

雄 DMD^{MDX} ラットに対し、本品 1.33×10^{14} vg/kg が単回静脈内投与された。投与後 12 週時点、24 週時点及び最終生存時点（最長生後 28 カ月 119 週時点）における、骨格筋、心臓及び横隔膜でのマイクロジストロフィンタンパク質の発現分布が評価された。いずれの時点においても各組織でマイクロジストロフィンタンパク質の発現が確認された（3.2.1 項参照）。

4.3 排出 (CTD4.2.2.2-1 及び CTD4.2.2.2-2)

DMD^{MDX} マウスに対し、本品 1.33×10^{14} vg/kg 又は 4.01×10^{14} vg/kg が単回静脈内投与された。投与後 2 日目から 44 日目まで 3 日ごとの尿及び糞中の本品の gDNA 濃度が qPCR 法により測定された。いずれの用量でも、尿及び糞中の本品の gDNA 濃度は投与後 2 日目に最高濃度に達した。 1.33×10^{14} vg/kg 投与群では、尿中では 7 日目、糞中では 13 日目まで gDNA が定量可能であった。 4.01×10^{14} vg/kg 投与群では、尿中では 4 日目まで、糞中では 28 日目まで gDNA が定量可能であった。

4.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。

マウスに本品を投与した単回静脈内投与生体内分布試験において、肝臓、心臓、副腎及び骨格筋で検出された本品の gDNA 濃度は他の組織と比較して高い傾向にあり、特に肝臓への指向性を示すこと及び中枢神経系での本品の gDNA 濃度は低いことが確認された。

ラットに本品を投与した単回静脈内投与生体内分布試験では、肝臓及び心臓で本品の gDNA が高濃度で認められ、特に肝臓への指向性を示すことが確認された。また、骨格筋においても本品の gDNA の分布が確認された。

本品投与による、骨格筋、心臓及び横隔膜におけるマイクロジストロフィンタンパク質の発現は、長期にわたり持続することが示唆された。また、本品は肝臓への指向性を有しているものの、DMD^{MDX} マウスを用いた薬理試験 (3.1 項参照) において、肝臓でのマイクロジストロフィンタンパク質の発現は、骨格筋、横隔膜及び心筋での発現と比較して少なく、MHCK7 プロモーターの発現制御により標的組織以外の組織での発現は低いことが示唆された。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 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資料として、マウスを用いた単回投与毒性試験及びカニクイザルを用いた *in vivo* 遺伝子組込み試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本品の、雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験 (12 週間及び 24 週間観察)、雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験 (12 週間観察)、脳室拡大所見の検討を目的とした雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験 (12 週間観察)、及び雌雄新生児マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された。

雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験 (12 週間及び 24 週間観察) において、野生型 (C57BL/6J) マウスの肝臓で肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死等、及びそれらに関連した肝酵素値異常が認められたが、DMD^{MDX} モデルマウスでは認められなかった。当該所見の程度は肝細胞空胞化を除き軽微又は軽度であり、投与後 24 週時点ではそれらの所見は消失しており回復性が認められたこと、投与後 24 週時点で認められた肝細胞空胞化は適応性変化と考えられることから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験 (12 週間及び 24 週間観察)、雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験 (12 週間観察) の DMD^{MDX} モデルマウスにおいて、生理食塩水投与群及び本品投与群で早

期死亡例が認められた。早期死亡例を含む複数の個体で脳室拡大が認められ、所見の重篤度と投与量の関係から本品投与との関連が懸念された。DMD^{MDX}モデルマウスでは側脳室拡大の自然発生頻度が高い旨の報告 (Neuromuscul Disord 2015;25:764-72、Neuromuscul Disord 2020;30:368-88) があること、及び脳室拡大所見の検討を目的とした雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験 (12 週間観察) では、脳室拡大と関連する外表所見であるドーム頭が認められた個体を除外した上で試験を実施したところ、所見の重篤度と投与量との相関関係が認められなかったことから、当該所見は本品投与に関連しない DMD^{MDX}モデルマウス特有の事象であると申請者は説明している。

なお、AAV ベクター投与に関連する後根神経節毒性が知られているものの (Front Neuroanat 2014; 8: 42、Hum Gene Ther 2018; 29: 285-98 等)、本品投与による脊髄及び末梢神経の病理組織学的変化並びに一般状態観察における神経機能への影響は認められなかった。

表 14 本品の単回静脈内投与毒性試験

試験系	観察期間	用量 (vg/kg)	主な所見	添付資料
雄マウス (野生型 (C57BL/6J)、 DMD ^{MDX})	12 週間 24 週間	0 (生理食塩水) 1.33×10^{14} 4.01×10^{14}	<C57BL/6J マウス> 死亡：なし 1.33×10^{14} vg/kg 投与群：AST・ALT 高値、肝細胞肥大、肝臓卵円形細胞過形成、肝臓の色素沈着、肝細胞単細胞壊死、肝臓有糸分裂増加、肝細胞空胞化^{*1} 4.01×10^{14} vg/kg 投与群：MCHC 高値、肝臓表面粗造 回復性：あり（肝細胞空胞化を除く）	4.2.3.1-2
			<DMD^{MDX} マウス> 死亡^{*2}：1/20 例（生理食塩水投与群）、2/20 例（1.33×10^{14} vg/kg 投与群）、1/20 例（4.01×10^{14} vg/kg 投与群） 生理食塩水投与群：脳室拡大 1.33×10^{14} vg/kg 投与群：体重増加量低値、MCHC 高値、白血球数・好中球数・単球数・血小板数低値、AST・ALT・GLDH・BUN 低値 回復性：脳室拡大、血小板数低値、AST 及び GLDH 低値は投与後 12 週時点に加え、24 週時点においても認められた。	
雄マウス (野生型 (C57BL/6J)、 DMD ^{MDX})	12 週間	0 (生理食塩水) 1.33×10^{14} 4.02×10^{14}	<C57BL/6J マウス> 死亡：なし 1.33×10^{14} vg/kg 投与群：脾臓重量高値	4.2.3.1-3
			<DMD^{MDX} マウス> 死亡^{*2}：2/15 例（4.02×10^{14} vg/kg 投与群） 生理食塩水投与群：脳室拡大^{*3} 1.33×10^{14} vg/kg 投与群：脳室拡大^{*3}、白血球数・好中球数低値、ALT 低値、肝臓重量低値 4.02×10^{14} vg/kg 投与群：活動性低下、立毛、削瘦、円背姿勢、体重低値・体重増加量低値、単球数低値、AST 低値	
雄マウス (DMD ^{MDX})	12 週間	0 (生理食塩水)、 0 (媒体) ^{*4} 、 2.0×10^{14} 、 4.01×10^{14}	生理食塩水投与群、媒体投与群、 4.01×10^{14} vg/kg 投与群：脳室拡大 ^{*5}	4.2.3.1-4 参考
雌雄幼若マウス (C57BL/6J、 1 日齢)	90 日間	0 (生理食塩水)、 1.33×10^{14} 、 4.01×10^{14}	1.33×10^{14} vg/kg 投与群：骨密度高値（雌） 4.01×10^{14} vg/kg 投与群：体重増加量低値（雄雌）、摂餌量低値（雄）	4.2.3.5.4- 2

*1：肝細胞空胞化は投与後 12 週時点では認められず、24 週時点で認められた。

*2：採血手技に起因した又は偶発的な死亡と判断された個体を除いた死亡又は切迫剖検個体数。

*3：生理食塩水投与群及び 1.33×10^{14} vg/kg 投与群で軽微、 4.02×10^{14} vg/kg 投与群で中等度から重度の所見が認められた。

*4：媒体（20 mmol/L トロメタモール、1 mmol/L 塩化ナトリウム、0.001%ポロキサマー188）が投与された。

*5：投与群間で所見の発現頻度及び重篤度に違いは認められなかった。 2.0×10^{14} vg/kg 投与群では脳室の評価を実施していない。

5.2 その他の安全性評価

5.2.1 染色体への組込みの可能性

本品代替品⁹⁾を投与したカニクイザルの肝臓組織を用いた遺伝子組込み評価の結果は表 15 のとおりであり、組込みパターンはランダムかつ低頻度であり、がん関連遺伝子近傍への選択的な挿入は認めら

⁹⁾ 本品と同じ組換え AAVrh74 カプシド及び ITR を持つ一方で、マイクロシストロフィン遺伝子ではなく GFP 遺伝子を持ち、MHCK7 プロモーターではなく CMV プロモーターを持つ点が本品とは異なる。

れなかった。

表 15 肝臓組織を用いた遺伝子組込み評価

試験系	試験方法	結果	添付資料
カニクイザル	本品代替品を 1.33×10^{14} vg/kg で静脈内投与し、12 週間後に採取した 5 例の肝臓組織を用いて TES 法によりベクター配列の組込み部位を解析。	- 挿入部位はランダムであり、各挿入部位への挿入頻度は低レベル（最大 0.166%）であった。 - がん関連遺伝子近傍での挿入頻度は、最も高頻度の遺伝子（<i>EXT2</i>、<i>FLT4</i>、<i>MAP2K1</i>）で 0.13% であった。	4.2.3.3.1-1（参考）

申請者は、表 15 の試験成績に加え、野生型 AAV はヒト 19 番染色体の特定の部位への選択的な組込み機構を持つものの、本品は遺伝子組込みに関与する Rep タンパク質をコードする *rep* 遺伝子が削除されており（2 項参照）、組込み機構を持たないことから、本品の宿主ゲノムへの組込みリスクは低いと考えると説明している。

5.2.2 腫瘍形成及びがん化の可能性

申請者は、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説明している。

- 本品の宿主ゲノムへの組込みリスクは低いと考えられること（5.2.1 項参照）。
- ジストロフィンタンパク質は発がんに寄与する作用を有していないことから、ヒトジストロフィンタンパク質の機能を維持するために必須のドメインのみを保持したマイクロジストロフィンタンパク質（2 項参照）の発現に関連した腫瘍形成及びがん化リスクは低いと考えられること。
- ヒト肝細胞癌の複数症例において既知のがん関連遺伝子の近くに野生型 AAV2 の遺伝子の挿入が生じていた旨の報告（Nat Genet 2015; 47: 1187-93）があるものの、現時点において、ヒトにおいて組換え AAVrh74 ベクターが腫瘍原性に関連するとの報告はないこと。

5.2.3 生殖発生毒性

本品を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.2.4 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（2.1.6.3 項参照）について、申請者は、毒性試験で使用した被験物質にも含まれており、毒性試験で使用した被験物質で設定された不純物の規格値と市販製品の不純物含有量を踏まえると本品の毒性試験において製造工程由来不純物の安全性は評価されていること、また、製造工程由来不純物は製造工程において十分に低減化されることから、本品の臨床使用において本品の製造工程由来不純物に起因する安全性上の懸念は低いと説明している。

5.2.5 副成分の安全性評価

申請者は、本品の副成分である塩化ナトリウム、トロメタモール、トロメタモール塩酸塩、塩化マグネシウム六水和物及びポロキサマー188 について、本邦で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上の懸念はないと説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料及び以下の検討から、本品の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

5.R.1 肝毒性について

機構は、本品投与時にマウスで認められた肝臓の所見について、本邦既承認の AAV ベクター製品であるオナセムノゲン アベパルボベクにおいて、AAV のカプシドに対する免疫応答に起因する肝毒性が知られていることを踏まえ（令和 2 年 2 月 7 日付け審査報告書 ゴルゲンスマ点滴静注）、本品の肝毒性を示す所見でないか及びヒトにおける安全性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

以下の検討及び本品の臨床試験での安全性情報（7 項参照）を踏まえると、本品を投与することにより急性肝障害が認められる可能性は否定できないため、添付文書において急性肝障害に対する注意喚起を行う。

- 多量の組換え AAV の全身投与による肝毒性は知られており、組換え AAV の肝細胞における感染負荷、導入遺伝子の過剰発現による毒性影響、組換え AAV の構成成分に対する免疫反応等が関与する可能性が考えられている（Toxicol Pathol 2022; 50: 118-46）。
- 本品投与時のマウスにおける肝臓の所見は、本品投与に関連して炎症性反応及びその適応性変化が生じたものとする。
- 以下の点を踏まえると、本品をヒトに投与した際に、発現タンパク質の機能に起因して生じる病理組織学的変化又は肝酵素値等の肝傷害マーカーの変動の懸念、及び免疫反応に起因した肝毒性の懸念は低いと考えるものの、これらの懸念が生じる可能性を完全に否定することはできない。
 - DMD^{MDX} マウスを用いた薬理試験（3.1 項参照）において、本品投与によりマイクロジストロフィンタンパク質の発現が肝臓にて低レベルで認められていること。
 - 本品により発現するマイクロジストロフィンタンパク質はヒトの内因性ジストロフィンタンパク質との相溶性が高いが、内因性ジストロフィンとの相違部分がエпитープとして認識される可能性は否定できないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、本品の肝毒性については、臨床項において引き続き議論する。

5.R.2 男性 DMD 患者への投与時の生殖発生毒性のリスクについて

申請者は、以下の点から、本品の男性 DMD 患者への投与にあたり、生殖細胞における遺伝子組込みのリスク及び本品が次世代に影響するリスクは低いと説明している。

- 本品の宿主ゲノムへの組込みリスクは低いと考えられること（5.2.1 項参照）。
- 雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験（12 週間及び 24 週間観察）において、本品投与後 12 週時点及び 24 週時点におけるマウスの精巣組織で本品の gDNA が検出されたものの（表 13）、肝臓、心臓、副腎及び骨格筋と比較して低濃度であり、また精巣組織における本品の gDNA 濃度は本品投与後 12 週時点と比較して 24 週時点では低値を示す傾向であったことから、本品の gDNA の精巣への分布は少なく、かつ経時的に減少すると考えられること。

- 以下の検討結果から、本品の分布は間質のみで認められ、精原細胞を含む生殖細胞への分布は認められなかったこと。
 - 雌雄幼若マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験（表 14）の本品投与後約 70 日のマウスの精巣について、マイクロジストロフィン遺伝子及び AAV ベクターの遺伝子の mRNA を標的とした *in situ* ハイブリダイゼーションを実施したところ、マイクロジストロフィン遺伝子及び AAV ベクターの遺伝子の mRNA は精巣の間質で検出された。
 - 本品の雄マウスを用いた薬理試験（CTD4.2.1.1-2、参考資料）において、本品を最大 4.01×10^{14} vg/kg で単回静脈内投与した DMD^{MDX} マウスの本品投与後 12 週時点の精巣組織について、マイクロジストロフィン遺伝子及び AAV ベクターの mRNA を標的とした *in situ* ハイブリダイゼーションを実施したところ、マイクロジストロフィン遺伝子及び AAV ベクターの遺伝子の mRNA が精巣の間質で検出され、血管内皮細胞及びライディッヒ細胞に分布していると考えられた。

機構は、本品が精巣に分布し（4.2.1 項参照）、マイクロジストロフィン遺伝子及び AAV ベクターの遺伝子の mRNA が精巣の間質細胞から検出されたことを踏まえ、本品投与時の雄受胎能への影響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。

以下の点から、本品の投与による受胎能への影響の懸念は低いと考える。

- 雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験及び雌雄幼若マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験の病理組織学的検査では、本品投与に関連した雄性生殖器の異常は認められていないこと（5.1 項参照）。
- 本品と同一の AAVrh74 カプシド、MHCK7 プロモーター及び [REDACTED] を有し、本品と異なる [REDACTED] 及び搭載遺伝子を有する AAV ベクターを用いた試験において、AAV ベクター又は対照として生理食塩水を雄マウスに投与し、当該雄マウスを無処置雌マウスと交配したところ、妊娠動物数に差がなかったこと。
- AAV5 のカプシドを有する valoctocogene roxaparvovec (Roctavian) を投与した雄マウスにおいて AAV ベクターゲノムの精巣への分布が確認されており、当該雄マウスを無処置雌マウスと交配した試験において、産仔数等の受胎能への影響が認められていないこと（Gene Ther 2023; 30: 581-6）。

機構は、次世代への影響について、雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験（12 週間及び 24 週間観察）の観察期間中に本品の生殖組織からの完全な消失は確認されていないものの、分布量及びその減少傾向を踏まえると生殖組織への本品の分布は一過性と考えられ、消失後には生殖細胞での遺伝子組込みに起因して次世代へ影響を及ぼす可能性は低いと判断した。したがって、本品の投与対象年齢が 3 歳以上 8 歳未満の DMD 患者であることを踏まえると、本品の臨床使用にあたり、次世代への影響及び精液を介した曝露のリスクは低いと判断するが、本品が精巣に分布する旨の情報提供は必要であり、今後、投与対象年齢が変更となる場合には、避妊の必要性を含む注意喚起についての検討が必要と考える。また、雄受胎能への影響について、申請者の説明を踏まえるとリスクは低いと判断した。

6. 臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の臨床体内動態に関する資料として、103 試験及び 301 試験等の成績が提出された。

6.1 分析法

骨格筋、血清、唾液、尿及び糞便における本品の gDNA は ddPCR 法により測定された。なお、各試験の検体の LLOQ は、表 16 のとおりである。

表 16 各試験における検体の LLOQ

	103 試験	301 試験
骨格筋	25.0 vg/μL	25.0 vg/μL
血清	4.5 vg/μL	2.4 vg/μL
唾液	25.0 vg/μL	—
尿	25.0 vg/μL	—
便	25.0 vg/μL	—

各試験における AAVrh74 カプシドに対する抗体、マイクロシストロフィンタンパク質に対する抗体及び IFN-γ の測定方法、検出感度及び陽性判定基準は、表 17 のとおりである。なお、ELISpot 法による IFN-γ の測定については、AAVrh74 カプシド及びマイクロシストロフィンタンパク質に対する PBMC における免疫反応をそれぞれ測定している。

表 17 103 試験及び 301 試験における AAVrh74 カプシドに対する抗体、
マイクロシストロフィンタンパク質に対する抗体及び IFN-γ の測定方法、検出感度及び陽性判定基準

	測定方法	検出感度	陽性判定基準
AAVrh74 カプシドに対する抗体	ELISA 法	—	1 : 400*
マイクロシストロフィンタンパク質に対する抗体	ECLIA 法	77.9 ng/mL	1.36
IFN-γ	ELISpot 法	≥ 3 Spot Forming Unit	10 Spot Forming Unit/ 4.00 × 10 ⁵ PBMCs

* : 1 : 400 超の希釈系列において OD 値が 0.043 以上の検体が陽性と判定される。

6.2 臨床体内動態

103 試験及び 301 試験における用法・用量、検体及び検体採取時期は表 18 のとおりである。なお、103 試験における血清中の本品の gDNA 濃度及び排出の評価はコホート 1～4 のみを対象として実施された。

表 18 各試験の検体、用法・用量及び検体採取時期

試験名	用法・用量	検体	検体採取時期
103 試験	体重 70 kg 未満： 本品 1.33×10^{14} vg/kg を単回静脈内投与 体重 70 kg 以上： 本品 9.31×10^{15} vg（固 定用量）を単回静脈内 投与	骨格筋 血清 唾液 尿 糞便	<本品の gDNA> 骨格筋検体： ベースライン及び投与後 12 週目に測定。 血清検体： 投与日、投与後 2 日目、投与後 1、2、3、4、6、8、9、10、11、12、24、36、52 週目。 唾液、尿及び糞便検体： 投与日、投与後 2 日目、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、52、78、104 週目に 3 回連続で LLOQ になるまで測定。 <免疫応答> AAVrh74 カプシドに対する抗体： スクリーニング時、投与後 2 日、投与後 1、2、4、8、10、12、24、52、104 週目。 マイクロジストロフィンタンパク質に対する抗体： スクリーニング時、投与後 2 日目、投与後 1、2、4、8、10、12、24、52、104 週目。 IFN-γ： ベースライン、投与後 2 日目、投与後 1、2、4、8、10、12、24、52、104 週目。
301 試験	<パート 1> 本品 1.33×10^{14} vg/kg 又はプラセボ を単回静脈内投与	骨格筋 血清	<本品の gDNA> 骨格筋検体： 投与後 12 週目に測定。 血清検体： 投与日、投与後 4、8、12 週目。 <免疫応答> AAVrh74 カプシドに対する抗体： スクリーニング時、投与後 2、4、8、12、24、52 週目。 マイクロジストロフィンタンパク質に対する抗体： ベースライン時、投与後 2、4、8、12、24、52 週目。 IFN-γ： ベースライン、投与後 1、2、4、8、12、24、52 週目。

6.2.1 血清中の本品の gDNA 濃度

6.2.1.1 103 試験における血清中の本品の gDNA 濃度

103 試験のコホート 1～4 の患者において、血清中の本品の gDNA 濃度が評価された。各コホートの患者（コホート 1：20 例、コホート 2：6 例、コホート 3：6 例、コホート 4：7 例）における血清中の本品の gDNA の最高濃度、最高濃度到達時点及び消失時点は表 19 に示すとおりであり、血清中の本品の gDNA 濃度は、投与後 10 日までの速やかな分布相及び以降の緩徐で平坦な終末相を特徴とする二相性の消失を示した。

表 19 103 試験における血清中の本品の gDNA の体内動態 (2023 年 7 月 24 日データカットオフ)

	コホート 1 (20 例)	コホート 2 (6 例)	コホート 3 (6 例)	コホート 4 (7 例)
最高濃度 (vg/L) *1	$0.561 \times 10^{14} \pm 0.101 \times 10^{14}$	$0.949 \times 10^{14} \pm 0.153 \times 10^{14}$	$1.53 \times 10^{14} \pm 0.295 \times 10^{14}$	$1.03 \times 10^{14} \pm 0.291 \times 10^{14}$
	0.560 $\times 10^{14}$ (0.415 $\times 10^{14}$, 0.827 $\times 10^{14}$)	0.897 $\times 10^{14}$ (0.774 $\times 10^{14}$, 1.18 $\times 10^{14}$)	1.56 $\times 10^{14}$ (1.08 $\times 10^{14}$, 1.86 $\times 10^{14}$)	1.17 $\times 10^{14}$ (0.617 $\times 10^{14}$, 1.34 $\times 10^{14}$)
最高濃度到達時点 (h) *1	2.4 ± 0.00	2.56 ± 0.291	3.03 ± 0.705	1.38 ± 0.228
	2.4 (2.4, 2.4)	2.4 (2.4, 3.12)	2.88 (2.4, 3.8)	1.3 (1.27, 1.9)
消失時点(day) *2	85.0 (57.0, 253)	41.0 (22.0, 107)	80.5 (23.0, 191)	41.0 (14.0, 369)

*1: 上段: 平均値 $\pm$ 標準偏差、下段: 中央値 (最小, 最大)。

*2: 中央値 (最小, 最大)。

6.2.1.2 301 試験における血清中の本品の gDNA 濃度

301 試験における日本人症例 3 例を含む 64 例の患者について、血清中の本品の gDNA 濃度が評価された。血清中の本品の gDNA の最高濃度、最高濃度到達時点及び消失時点は表 20 に示すとおりであった。また、日本人患者 3 例における血清中の本品の gDNA 濃度は、症例数及び測定時点が少なく結果の解釈には注意を要するものの、外国人患者と大きく異なる傾向は認められなかった。

表 20 301 試験における血清中の本品の gDNA 濃度の体内動態 (2023 年 9 月 13 日データカットオフ)

	301 試験 (59 例) *1
最高濃度 (vg/L) *2	$1.45 \times 10^{14} \pm 0.733 \times 10^{14}$
	1.36×10^{14} (4.12×10^8 , 6.14×10^{14})
最高濃度到達時点(day) *2	0.176 ± 0.0156
	0.172 (0.127, 0.234)
消失時点 (day) *3	85.0 (1.00, 106) (64 例)

*1: 投与 1 日目の血清中 gDNA 濃度が測定されなかった患者は解析から除外された。

*2: 上段: 平均値 $\pm$ 標準偏差、下段: 中央値 (最小, 最大)。

*3: 中央値 (最小, 最大)。

6.2.2 骨格筋中の本品の gDNA 濃度

6.2.2.1 103 試験における骨格筋中の本品の gDNA 濃度

103 試験のコホート 1~5 の患者において、骨格筋における核あたりの本品の gDNA 濃度が測定された。ベースラインでは検出されず、本品投与後 12 週時点の結果は表 21 のとおりであった。

表 21 103 試験における本品投与後 12 週時点の骨格筋中の本品の gDNA 濃度 (2023 年 7 月 24 日データカットオフ)

	コホート 1 (20 例)	コホート 2 (6 例)	コホート 3 (6 例)	コホート 4 (7 例)	コホート 5a (6 例)	コホート 5b (2 例)
平均値 $\pm$ 標準偏差	3.44 $\pm$ 2.38	1.61 $\pm$ 0.53	2.76 $\pm$ 1.08	3.00 $\pm$ 1.33	2.49 $\pm$ 1.34	2.41 $\pm$ 0.07
中央値 (最小, 最大)	2.72 (0.74, 9.77)	1.57 (0.94, 2.35)	2.79 (1.59, 4.62)	3.52 (1.11, 4.76)	2.36 (0.47, 4.33)	2.41 (2.36, 2.47)

単位: vg/核

6.2.2.2 301 試験における骨格筋中の本品の gDNA 濃度

301 試験のパート 1 の患者のうち筋生検が可能であった本品群 17 例、プラセボ群 14 例において、骨格筋における核あたりの本品の gDNA 濃度が ddPCR 法により測定された。本品投与後 12 週時点の結果は表 22 のとおりであった。

表 22 301 試験における本品投与後 12 週時点の骨格筋中の本品の gDNA 濃度
(2023 年 9 月 13 日データカットオフ)

	本品群 (17 例)	プラセボ群 (14 例)
平均値±標準偏差	2.26±1.55	0.00
中央値 (最小, 最大)	1.77 (0.77, 6.92)	0.00 (0.00, 0.00)

単位: vg/核

6.3 排出

6.3.1 103 試験における排出

103 試験のコホート 1~4 の患者の唾液、尿及び糞便について、本品投与後 104 週にわたり、完全な消失¹⁰⁾となるまで、本品の gDNA 濃度が測定され、本品の排出が評価された。

唾液、尿及び糞便中の gDNA 濃度はピーク時（唾液: 8.17×10^7 vg/mL、尿: 2.75×10^6 vg/mL、糞便: 1.04×10^8 vg/μg）と比較して本品投与後 4 週間までには 0.5%未満に低下した。各検体の完全な消失となるまでの結果は、表 23 のとおりであった。

表 23 103 試験における唾液、尿及び糞便中の本品の gDNA の消失時間
(2023 年 7 月 24 日データカットオフ)

	消失時間 (week)
唾液*1	10.02±8.61
	7.29 (4.1, 51.1)
尿*2	14.16±11.53
	11.00 (2.3, 37.1)
糞便*3	27.18±11.02
	25.07 (6.3, 52.4)

上段: 平均値±標準偏差、下段: 中央値 (最小, 最大)

*1: コホート 1: 20 例、コホート 2: 7 例、コホート 3: 6 例、コホート 4: 5 例

*2: コホート 1: 20 例、コホート 2: 7 例、コホート 3: 6 例、コホート 4: 7 例

*3: コホート 1: 14 例、コホート 2: 7 例、コホート 3: 5 例、コホート 4: 7 例

6.4 本品投与に伴う免疫応答

本品に関する免疫応答の評価結果は、以下のとおりであった。

- AAVrh74 カプシドに対する抗体

103 試験のコホート 1~3 では、本品投与後 1 週時点で 32 例中 16 例が陽性であり、残りの 16 例では陰性であった。コホート 4 では 7 例すべての患者で陰性、コホート 5 では 8 例中 4 例で陽性、4 例で陰性であった。本品投与後 2 週時点においては、コホート 1~5 の 47 例中 46 例で陽性であった。また、図 1 のとおり、コホート 1~3 において、投与後 1 週時点の AAVrh74 カプシドに対する抗体発現の有無による血清中の本品の gDNA 濃度の推移への影響は認められなかった。

301 試験では、本品投与後 2 週時点で 63 例すべての患者で陽性であった。103 試験のコホート 1 の患者及び 301 試験のパート 1 の患者で本品投与後に認められた AAVrh74 カプシドに対する抗体は、投与後 10 週時点で最大となり、103 試験においては本品投与 104 週まで持続が確認された。

- マイクロジストロフィンタンパク質に対する抗体

103 試験のコホート 1~5 では、マイクロジストロフィンタンパク質に対する抗体の陽性患者は

¹⁰⁾ 完全な消失は本品投与後に 3 回連続で LLOQ となった時点とされた。

本品投与後 4 週から 8 週にかけて増加し、本品投与後 12 週時点で 56.2% となった後、104 週時点でも持続した。301 試験のパート 1 では、マイクロジストロフィンタンパク質に対する抗体の陽性患者は、本品投与後 12 週時点で最大の 42.9% となり、本品投与後 52 週時点でも持続した。

- IFN- γ 産生

ELISpot (AAVrh74 カプシドに対する PBMC の IFN- γ 産生) の陽性患者割合は、103 試験においては本品投与後 4 週時点で最も高く、301 試験においては本品投与後 4 週時点及び 52 週時点で最も高かった。いずれの試験においても、観察期間を通して AAVrh74 カプシドに対する T 細胞性免疫応答が持続していた。

ELISpot (マイクロジストロフィンタンパク質に対する PBMC の IFN- γ 産生) の陽性患者割合は、103 試験においては本品投与後 8 週から 12 週時点で最も高く、301 試験においては本品投与後 8 週及び 24 週時点で最も高かった。いずれの試験においても、観察期間を通してマイクロジストロフィンタンパク質に対する T 細胞性免疫応答が持続していた。また、103 試験で免疫性筋炎を発現した患者では IFN- γ を産生する PBMC の割合が高い傾向にあった。

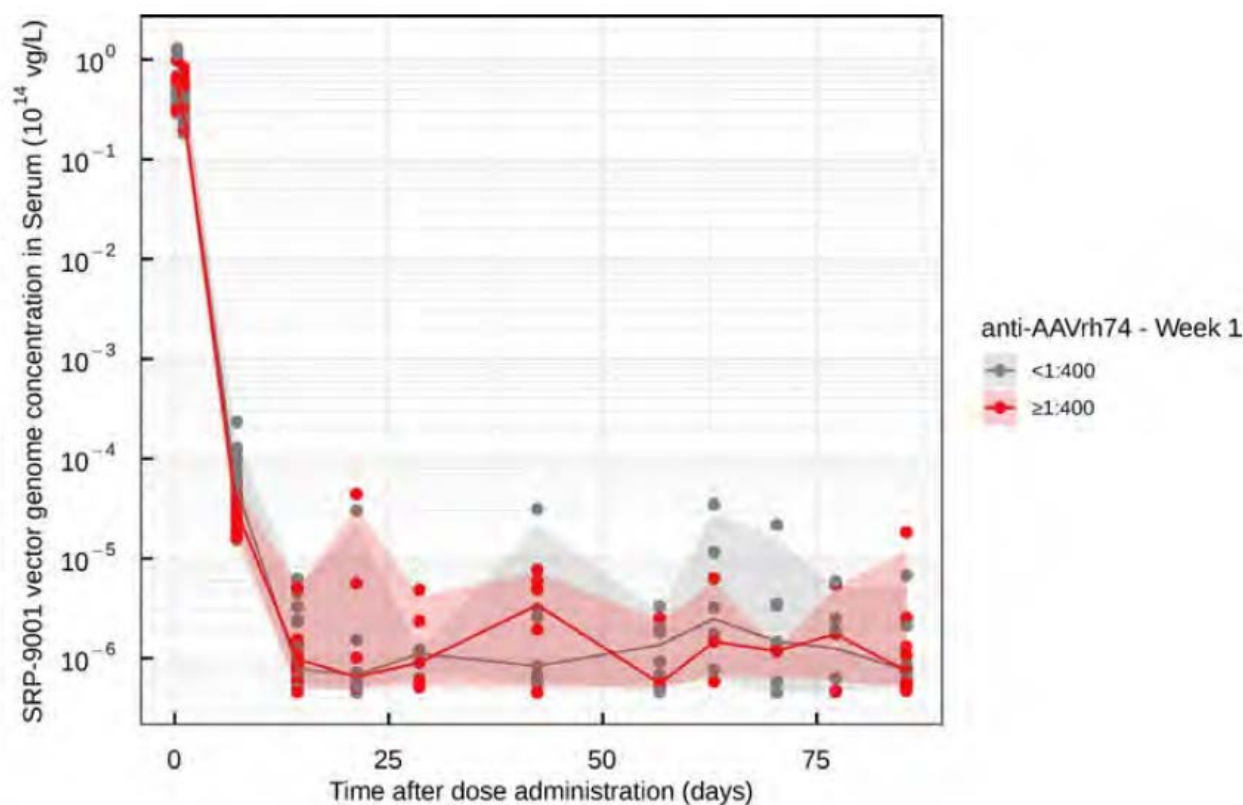


図 1 103 試験コホート 1～3 における投与後 1 週時点の AAVrh74 カプシドに対する抗体発現の有無別の血清中の本品の gDNA 濃度の推移

6.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から、本品の臨床体内動態について特段の懸念はないと判断した。

6.R.1 本品の臨床体内動態及び免疫応答について

申請者は、本品の臨床体内動態及び免疫応答の評価について、以下のように説明している。

- 体内動態及び排出について

本品の血清中半減期は約 12 時間と推定され、投与後 1 週までに本品の大部分が血清中から消失すると予想される。また、唾液、尿及び糞便中の本品の gDNA 濃度は、血清中の本品の gDNA 濃度よりも低く、103 試験のいずれのコホートにおいてもピーク時と比較して投与後 4 週までに 0.5%未満に消失した。さらに、本品投与後 12 週時点では、標的組織である筋組織への本品の分布が認められたことから、本品は静脈内投与後、全身循環を介して速やかに分布し、筋組織に広く分布した後、尿及び糞便中に排泄されると考えられる。また、本品を投与された患者の排泄物中への本品の排出、患者の血液及び製剤の溶液による針刺し損傷により第三者への意図しない曝露が生じる可能性があるが、排出されるベクター量は少量であることから、臨床上問題となるリスクは極めて低いと考えられる。

- 日本人患者における体内動態及び排出について

日本人患者 3 例における血清中の本品の gDNA 濃度の推移は、外国人患者と大きく異なる傾向は認められなかった。また、以下の理由から、血清中の本品の gDNA 濃度、骨格筋における曝露量並びに唾液、尿及び糞便中への排出に国内外差が生じる可能性は低いと考えられる。

- 本品は既知の薬物代謝酵素やトランスポーターの基質とならないこと。
- AAVrh74 とアミノ酸配列の相同性が最も高い AAV8 が結合する細胞表面受容体である 37/67-kDa ラミニン受容体の発現量及び遺伝子多型に人種差があるという報告がないこと。
- 糸球体の孔、糸球体膜表面の電荷及び腎機能に人種差があるとする報告がないこと。

- 本品投与に伴う免疫応答について

本品投与後 1 週時点の AAVrh74 カプシドに対する抗体発現の有無別の血清中の本品の gDNA 濃度のプロファイルに明らかな差異は認められなかったことを踏まえると、本品投与に伴う免疫応答による血清中の本品の濃度への明らかな影響は認められなかったと考える。

機構は、申請者の説明を了承したが、本品の発現するマイクロジストロフィンタンパク質に対する免疫応答として免疫性筋炎の発現のリスクがあると考えするため、当該リスクに関しては臨床項で引き続き議論する。

7. 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 24 に示す臨床試験 4 試験の成績が提出された。

表 24 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	101	I / II a	4 歳以上 8 歳未満の 歩行可能な DMD 患者	4	本品 2×10^{14} vg/kg ^{*1} を単回静脈内投与	安全性 有効性
	海外	102	II	4 歳以上 8 歳未満の 歩行可能な DMD 患者	41	<パート 1> 本品 2×10^{14} vg/kg ^{*2} 又はプラセボ を単回静脈内投与 <パート 2> パート 1 のプラセボ投与群： 本品 1.33×10^{14} vg/kg を単回静 脈内投与 パート 1 の本品投与群： プラセボを単回静脈内投与	有効性 安全性
	海外	103	I b	コホート 1：4 歳以上 8 歳未満の 歩行可能な DMD 患者 コホート 2：8 歳以上 18 歳未満の 歩行可能な DMD 患者 コホート 3：歩行不能な DMD 患者 コホート 4：3 歳以上 4 歳未満の歩行 可能な DMD 患者 コホート 5：エクソン 1-17 に変異を有 する以下の DMD 患者 コホート 5a：4 歳以上 9 歳未満の 歩行可能な DMD 患者 コホート 5b：歩行不能な DMD 患者	コホート 1： 20 例 コホート 2： 7 例 コホート 3： 6 例 コホート 4： 7 例 コホート 5： 8 例 (5a：6 例、 5b：2 例)	体重 70 kg 未満： 本品 1.33×10^{14} vg/kg を単回静 脈内投与 体重 70 kg 以上： 本品 9.31×10^{15} vg (固定用量) を単回静脈内投与	有効性 安全性
	国際 共同	301	III	4 歳以上 8 歳未満の 歩行可能な DMD 患者	131 例	<パート 1> 本品 1.33×10^{14} vg/kg 又はプラセボ を単回静脈内投与 <パート 2> パート 1 のプラセボ投与群： 本品 1.33×10^{14} vg/kg を単回静 脈内投与 パート 1 の本品投与群： プラセボを単回静脈内投与	有効性 安全性

*1：臨床試験実施時点で使用されていたスーパーコイル標準 qPCR 法により測定された用量。その後確立された直鎖標準 qPCR 法に基づき、臨床試験で投与されたロットについてレトロスペクティブに再測定を行った結果、 1.33×10^{14} vg/kg が投与されていたことが確認された。

*2：臨床試験実施時点で使用されていたスーパーコイル標準 qPCR 法により測定された用量。その後確立された直鎖標準 qPCR 法に基づき、臨床試験で投与された 3 ロットについてレトロスペクティブに再測定を行った結果、パート 1 で 3 つの異なる用量 (6.29×10^{13} vg/kg (N=6)、 8.94×10^{13} vg/kg (N=6) 及び 1.33×10^{14} vg/kg (N=8)) が投与されていたことが確認された。

7.1 評価資料

7.1.1 海外臨床試験

7.1.1.1 海外第 I / II a 相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2：101 試験<2017 年 11 月～2023 年 4 月>)

外国人 DMD 男児患者 (目標症例数 12 例) を対象に、本品の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が米国の 1 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 25 のとおりであった。

表 25 主な選択・除外基準

選択基準	4 歳以上 8 歳未満の男性 DMD 患者。 - ジストロフィン遺伝子のエクソン 18-58 において、フレームシフト変異（欠失又は重複）又は未成熟終止コドン変異を有する患者。 - CK 値が 1,000 U/L 超かつ 100 m 歩行/走行の平均時間が予測時間の 80%以下の患者。 - スクリーニング前の 12 週間以上にわたって経口副腎皮質ステロイドの等価用量が安定しており、試験の最初の 1 年間は一定の用量（体重変化に対応するための用量変更を除く）を維持することが予想される患者。
除外基準	- 心エコーで左室駆出率が 40%未満等の心筋症の徴候がある患者。 - スクリーニング前の 6 カ月以内に治験薬（副腎皮質ステロイドを除く）又はエクソンスキッピング治療薬を投与された患者。 - 遺伝子治療、細胞療法又は CRISPR/Cas9 によるゲノム編集治療を受けた患者。 - ELISA により測定した AAVrh74 又は AAV8 の抗体価が 1 : 400 超の患者。

本試験は、治療前期（60 日間～投与前 2 日）、投与期（本品投与日及び前後 1 日）及び観察期（本品投与後 60 カ月）から構成された。なお、生後 3 カ月～4 歳未満の患者を対象とするコホート A と、4 歳以上 8 歳未満の患者を対象とするコホート B に各 6 例、合計 12 例を組み入れる試験計画であったが、先行して組入れを開始したコホート B に 4 例が登録された後に、本試験の対象患者と同様の患者を対象とする 102 試験が開始されたことから、その後の本試験への登録は中止された。

用法及び用量又は使用法は、本品 2×10^{14} vg/kg（スーパーコイル標準 qPCR 法により測定。直鎖標準 qPCR 法では 1.33×10^{14} vg/kg に相当。）を単回静脈内投与することとされた。また、ベースライン時¹¹⁾のプレドニゾロンに加えて、本品投与の前日から本品投与後 30 日間は副腎皮質ステロイドを 1 mg/kg/日追加投与することとされた。

本試験に登録された 4 例全例に本品が投与され、FAS とされた。そして FAS が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、マイクロジストロフィンタンパク質発現（ウェスタンブロット法、線維中の免疫蛍光強度及び免疫蛍光染色法によるジストロフィン陽性線維率）のベースライン¹¹⁾から本品投与後 90 日までの変化量は、表 26 のとおりであった。

¹¹⁾ 治療前期のスクリーニング時。

表 26 マイクロジストロフィンタンパク質発現のベースラインから本品投与後 90 日までの変化量*1 (101 試験、FAS)

症例番号	ウェスタンブロット法*2	線維中の免疫蛍光強度*3	免疫蛍光染色法によるジストロフィン陽性線維率*4
症例A*	38.76	79.84	78.03
症例B*	13.50	58.76	73.45
症例C*	47.18	77.95	77.07
症例D*	182.63	157.82	96.19
平均値±標準偏差	70.52±76.10	93.59±43.86	81.18±10.19
中央値 (範囲)	42.97 (13.50, 182.63)	78.90 (58.77, 157.82)	77.55 (73.45, 96.19)

*1: 本品投与後 90 日の測定値 (%) – ベースラインの測定値 (%)

*2: 非 DMD 患者の筋生検試料中のジストロフィンタンパク質濃度に対する登録患者の検体でのジストロフィンタンパク質濃度の割合 (%)

*3: 非 DMD 患者の筋生検試料中のジストロフィンタンパク質の免疫染色強度に対する登録患者の検体でのジストロフィンタンパク質の免疫染色強度の割合 (%)

*4: 免疫蛍光染色によりジストロフィンタンパク質を染色した際の、筋線維 (ジストロフィン陽性線維と陰性線維の合計) に対するジストロフィン陽性線維の割合 (%)

*新薬承認情報提供時に置換

運動機能の評価項目について、NSAA 総スコア¹²⁾、床上起き上がり時間 (秒)、10 m 歩行/走行時間 (秒)、100 m 歩行/走行時間 (秒) 及び 4 段階段昇り時間 (秒) のベースラインから本品投与後 5 年までの変化量 (平均値±標準偏差) は、表 27 のとおりであった。

表 27 運動機能評価項目のベースラインから本品投与後 5 年までの変化量 (101 試験、FAS)

	本品投与 (4 例)				
	NSAA 総スコア	床上起き上がり時間 (秒)	10 m 歩行/走行時間 (秒)	100 m 歩行/走行時間 (秒)	4 段階段昇り時間 (秒)
ベースライン	20.5±3.70	3.68±0.48	4.89±0.48	56.40±8.54	3.47±1.20
	19.0	3.80	4.90	54.55	3.59
	[18, 26]	[3.0, 4.1]	[4.33, 5.43]	[49.3, 67.2]	[1.90, 4.80]
投与後 1 年までの変化量	5.5±2.65	-0.35±0.82	-0.68±0.69	-9.05±9.84	-1.27±1.12
	6.0	-0.15	-0.76	-5.10	-1.09
	[2, 8]	[-1.5, 0.4]	[-1.30, 0.10]	[-23.6, -2.4]	[-2.80, -0.10]
投与後 2 年までの変化量	7.0±2.31	-0.17±0.81*	-0.71±0.72*	-8.33±0.74*	-0.76±0.96*
	7.0	0.20*	-0.53*	-8.60*	-1.03*
	[5, 9]	[-1.1, 0.4]	[-1.50, -0.10]	[-8.9, -7.5]	[-1.55, 0.31]
投与後 3 年までの変化量	7.5±3.42	-0.10±0.74	-0.77±0.72	-10.30±6.30*	-1.14±1.36*
	7.0	0.05	-0.82	-10.50*	-0.93*
	[4, 12]	[-1.1, 0.6]	[-1.53, 0.10]	[-16.5, -3.9]	[-2.60, 0.10]
投与後 4 年までの変化量	7.0±2.94	-0.07±0.59	-0.34±0.52	-6.95±6.00	-1.07±1.41
	6.5	-0.15	-0.41	-7.10	-1.19
	[4, 11]	[-0.7, 0.7]	[-0.83, 0.30]	[-13.5, -0.1]	[-2.60, 0.70]
投与後 5 年までの変化量	7.5±2.38	1.08±0.43	-0.34±0.37	-4.02±4.64	-0.82±1.14
	7.5	0.90	-0.48	-2.90	-0.74
	[5, 10]	[0.8, 1.7]	[-0.60, 0.20]	[-10.6, 0.3]	[-2.20, 0.40]

上段: 平均値±標準偏差、下段: 中央値 [範囲]

*: 3 例の結果

安全性について、有害事象は 4 例全例に認められた。2 例以上に認められた事象は、嘔吐、上気道感染各 4 例、肝酵素上昇 3 例、胃食道逆流性疾患、疲労、COVID-19、処置による疼痛、食欲減退、咳嗽各 2 例であった。副作用は 3 例 (嘔吐、肝酵素上昇各 3 例、食欲減退 2 例、悪心、無力症、疲労各 1 例)

¹²⁾ NSAAスコアは、4歳以上のDMD男児における歩行能力を評価するために開発された機能評価尺度である (PLoS One 2019; 14: e0221097、Neuromuscul Disord 2015; 25: 14-8)。17項目で構成され、「立つ」から「走る」まで広範囲な機能評価が含まれる。各項目は0～2の尺度でスコア化され、34点満点でスコアが高いほど運動機能が高いことを示す。

に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.1.1.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-3 : 102 試験<2018 年 12 月～2023 年 8 月>)

外国人 DMD 男児患者 (目標症例数¹³⁾ 44 例、各群 22 例) を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が米国の 2 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 28 のとおりであった。

表 28 主な選択・除外基準

選択基準	4 歳以上 8 歳未満の男性 DMD 患者。 - ジストロフィン遺伝子のエクソン 18-58 において、フレームシフト変異 (欠失又は重複) 又は未成熟終止コドン変異を有する患者。 - CK 値が 1,000 U/L 超かつ 100 m 歩行/走行の平均時間が予測時間の 95%未満の患者。 - スクリーニング前の 12 週間以上にわたって経口副腎皮質ステロイドの等価用量が安定しており、パート 1 及び 2 を通じて一定の用量 (体重変化に対応するための用量変更を除く) を維持することが予想される患者。
除外基準	- 心エコーで左室駆出率が 40%未満等の心筋症の徴候がある患者。 - スクリーニング前の 6 カ月以内に治験薬 (副腎皮質ステロイドを除く) 又はエクソンスキッピング治療薬を投与された患者。 - 遺伝子治療、細胞療法又は CRISPR/Cas9 によるゲノム編集治療を受けた患者。 - ELISA により測定した AAVrh74 の抗体価が 1 : 400 超の患者。

本試験は、スクリーニング及びベースライン期 (投与前日の 4 週間前～投与前 2 日)、パート 1 (本品又はプラセボを投与、48 週間観察)、パート 2 (パート 1 で本品を投与された患者にプラセボを投与、パート 1 でプラセボを投与された患者に本品を投与、48 週間観察)、パート 3 (非盲検の追跡期間、212 週間観察) から構成された。

用法及び用量又は使用方法は、パート 1 の開始時点では本品 2×10^{14} vg/kg (スーパーコイル標準 qPCR 法により測定) 又はプラセボを単回静脈内投与することとされた。その後、本試験開始後に確立された直鎖標準 qPCR 法に基づきレトロスペクティブに再測定したところ、パート 1 では 3 つの異なる用量 (6 例に 6.29×10^{13} vg/kg、6 例に 8.94×10^{13} vg/kg、8 例に 1.33×10^{14} vg/kg) が投与されたことが確認された。パート 2 では、パート 1 で本品を投与された患者はプラセボ、プラセボを投与された患者は本品 1.33×10^{14} vg/kg (直鎖標準 qPCR 法により測定) を単回静脈内投与することとされた。また、免疫抑制及び有害事象の予防を目的に、DMD 治療のためにベースライン時¹⁴⁾ に使用していた一定用量の経口副腎皮質ステロイドに加えて、治験製品投与の前日から免疫抑制のため追加の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン換算で 1 mg/kg/日) の投与を開始し、治験責任医師により早期の漸減が患者にとって最善であると判断されない限り、治験製品投与後 60 日間¹⁵⁾ 継続することとされた。

登録され無作為化された 43 例のうち同意撤回した 2 例 (各群 1 例) を除く 41 例 (本品群 20 例、プラセボ群 21 例) にパート 1 で本品又はプラセボが投与され、安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。

¹³⁾ 主要評価項目のベースラインから投与後 48 週までの NSAA 総スコアの変化量について、期待群間差を 5、各投与群の想定標準偏差を 5 と仮定し、有意水準両側 5% の下、約 90% の検出力を確保するための症例数として合計 44 例 (各群 22 例) と設定した。

¹⁴⁾ スクリーニング及びベースライン期のスクリーニング時。

¹⁵⁾ 治験実施計画書第 5 版 (2019 年 7 月 2 日改訂) 以前は 30 日間の継続とされていた。

そして ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。パート 1 を終了した 39 例¹⁶⁾ (本品群 18 例、プラセボ群 21 例) がパート 2 に移行し、パート 2 に移行した全例がパート 3 に移行した。

有効性について、本試験では、ウエスタンブロット法によるマイクロジストロフィンタンパク質発現のパート1のベースラインから投与後12週までの変化量がバイオマーカーに関連する主要評価項目として、NSAA総スコアのパート1のベースラインから投与後48週までの変化量が運動機能に関連する主要評価項目として、それぞれ設定された。2つの主要評価項目における仮説検定において、試験全体の第一種の過誤確率を5%に制御できるよう仮説検定の多重性を調整する方法が用いられた¹⁷⁾。なお、2つの主要評価項目で共に統計的に有意な差が認められた場合に試験を成功と判定するのか、仮説検定の多重性を調整した上でいずれか一方で統計的に有意差が認められた場合に試験を成功と判定するのかについては、試験計画において明記されていなかった。

バイオマーカーに関連する主要評価項目であるウエスタンブロット法によるマイクロジストロフィンタンパク質発現のベースラインから投与後12週までの変化量は表29のとおりであり、本品群とプラセボ群の比較において統計的に有意な差が認められた。

表 29 マイクロジストロフィンタンパク質発現^{*1}のベースラインから投与後 12 週までの変化量
(102 試験パート 1、ITT 集団、2021 年 1 月 19 日データカットオフ)

	本品群	プラセボ群
ベースライン (%)	4.23±6.83 (20 例)	1.91±1.28 (21 例)
パート 1 の投与後 12 週までの変化量 ^{*2} (%)	23.82±39.76 (20 例)	0.14±1.24 (21 例)
p 値 ^{*3}	<0.0001	

平均値±標準偏差

*1：非 DMD 患者の筋生検試料中のジストロフィンタンパク質濃度に対する登録患者の検体でのジストロフィンタンパク質濃度の割合 (%)

*2：本品投与後 12 週の測定値 (%) - ベースラインの測定値 (%)

*3：有意水準両側 1%、2 標本 Welch の t 検定統計量を用いた再ランダム化検定、仮説検定の多重性の調整方法は脚注 17) を参考。

運動機能に関連する主要評価項目である、NSAA総スコアのパート1のベースラインから投与後48週までの変化量の調整済み平均値の本品群とプラセボ群の群間差 [95%CI] は0.8 [-1.0, 2.7] であり、統計的に有意な差は認められず、本品群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった (表30)。

¹⁶⁾ 本品群の 2 例が有害事象発現のため試験を中止した。

¹⁷⁾ バイオマーカーに関連する主要評価項目における仮説検定の有意水準を両側 1%、運動機能に関連する主要評価項目における仮説検定の有意水準を両側 4%と設定し、いずれか一方の主要評価項目の仮説検定において統計的に有意であった場合には、もう一方の主要評価項目の仮説検定の有意水準を両側 5%として実施する計画。

表 30 NSAA 総スコアのベースラインから投与後 48 週までの変化量
(102 試験パート 1、ITT 集団、2021 年 1 月 19 日データカットオフ)

		本品群	プラセボ群
ベースライン	平均値±標準偏差	19.8±3.3 (20 例)	22.6±3.3 (21 例)
	範囲 (最小, 最大)	(13, 26)	(15, 29)
投与後 48 週までの変化量	平均値±標準偏差	1.6±2.9 (19 例)	1.0±2.6 (21 例)
	範囲 (最小, 最大)	(-3, 6)	(-4, 6)
調整済み平均値の群間差 [95%CI]		0.8 [-1.0, 2.7]	
p 値*		0.3730	

*: 有意水準両側 5%、投与群、年齢、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの NSAA 総スコア、ベースラインの NSAA 総スコアと時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定した反復測定混合効果モデル、仮説検定の多重性の調整方法は脚注 17) を参考。

運動機能に関連する副次評価項目である、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間、100 m 歩行/走行時間及び4段階段昇り時間のパート1のベースラインから投与後48週までの変化量は、表31のとおりであった。

表 31 運動機能評価項目のベースラインから投与後 48 週までの変化量
(102 試験パート 1、ITT 集団、2021 年 1 月 19 日データカットオフ)

		本品群	プラセボ群
床上起き上がり時間 (秒)	ベースライン	5.10±2.17 (20 例)	3.56±0.65 (21 例)
	投与後 48 週までの変化量	-0.21±1.13 (19 例)	0.44±0.91 (21 例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	-0.50 [-1.22, 0.23]	
10 m 歩行/走行時間 (秒)	ベースライン	5.35±1.14 (20 例)	4.83±0.72 (21 例)
	投与後 48 週までの変化量	0.70±1.16 (19 例)	0.01±0.69 (21 例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	0.49 [-0.08, 1.06]	
100 m 歩行/走行時間 (秒)	ベースライン	61.04±12.71 (20 例)	53.86±8.30 (21 例)
	投与後 48 週までの変化量	8.67±27.98 (19 例)	2.49±7.52 (21 例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	-2.00 [-13.42, 9.43]	
4 段階段昇り時間 (秒)	ベースライン	3.69±1.46 (20 例)	3.10±0.98 (21 例)
	投与後 48 週までの変化量	0.26±1.35 (19 例)	0.03±0.87 (21 例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	0.14 [-0.61, 0.90]	

平均値±標準偏差

*: 投与群、年齢、時点、投与群と時点の交互作用、副次評価項目のベースライン値、副次評価項目のベースライン値と時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定した反復測定混合効果モデル

安全性について、パート1において、有害事象は本品群で20/20例(100%)、プラセボ群で21/21例(100%)に認められた。副作用は本品群で17/20例(85.0%)、プラセボ群で9/21例(42.9%)に認められた。いずれかの群で20%以上に認められた有害事象、いずれかの群で10%以上に認められた副作用はそれぞれ表32及び表33のとおりであった。

表 32 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象
(102 試験パート 1、安全性解析対象集団、2021 年 1 月 19 日データカットオフ)

	本品群 (20 例)	プラセボ群 (21 例)
全有害事象	20 (100)	21 (100)
嘔吐	13 (65.0)	7 (33.3)
上気道感染	13 (65.0)	13 (61.9)
咳嗽	9 (45.0)	6 (28.6)
斑状出血	9 (45.0)	4 (19.0)
ウイルス感染	8 (40.0)	9 (42.9)
食欲減退	8 (40.0)	0
悪心	7 (35.0)	2 (9.5)
腹痛	5 (25.0)	2 (9.5)
上腹部痛	5 (25.0)	4 (19.0)
処置による疼痛	5 (25.0)	7 (33.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (25.0)	0
関節痛	5 (25.0)	1 (4.8)
四肢痛	5 (25.0)	5 (23.8)
発熱	4 (20.0)	1 (4.8)
皮膚擦過傷	4 (20.0)	2 (9.5)
頭痛	4 (20.0)	6 (28.6)
鼻漏	4 (20.0)	3 (14.3)

MedDRA ver.20.1

例数 (%)

表 33 いずれかの群で 10%以上に認められた副作用
(102 試験パート 1、安全性解析対象集団、2021 年 1 月 19 日データカットオフ)

	本品群 (20 例)	プラセボ群 (21 例)
全副作用	17 (85.0)	9 (42.9)
嘔吐	12 (60.0)	4 (19.0)
悪心	6 (30.0)	2 (9.5)
食欲減退	6 (30.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (25.0)	0
腹痛	3 (15.0)	0
上腹部痛	3 (15.0)	1 (4.8)
血中ビリルビン増加	2 (10.0)	0
四肢痛	2 (10.0)	1 (4.8)
横紋筋融解症	2 (10.0)	1 (4.8)

MedDRA ver.20.1

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本品群で 3 例（横紋筋融解症、肝損傷/横紋筋融解症、トランスアミナーゼ上昇）、プラセボ群で 2 例（横紋筋融解症、上腕骨骨折）に認められた。プラセボ群の 1 例（上腕骨骨折）以外はいずれも副作用とされた。

全期間において、有害事象は 41/41 例（100%）、副作用は 37/41 例（90.2%）に認められた。20%以上に認められた有害事象及び副作用は表 34 及び表 35 のとおりであった。

表 34 20%以上に認められた有害事象 (102 試験 全期間、安全性解析対象集団)

	本品が投与された全例 (41 例)
全有害事象	41 (100)
上気道感染	29 (70.7)
嘔吐	29 (70.7)
食欲減退	23 (56.1)
四肢痛	23 (56.1)
処置による疼痛	20 (48.8)
COVID-19	19 (46.3)
易刺激性	18 (43.9)
悪心	18 (43.9)
咳嗽	16 (39.0)
上腹部痛	15 (36.6)
発熱	14 (34.1)
注射部出血	13 (31.7)
ウイルス感染	13 (31.7)
頭痛	12 (29.3)
関節痛	11 (26.8)
下痢	11 (26.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (26.8)
斑状出血	10 (24.4)
ウイルス性胃腸炎	10 (24.4)
鼻漏	10 (24.4)
疲労	9 (22.0)
胃食道逆流性疾患	9 (22.0)

MedDRA ver.24.1

例数 (%)

表 35 20%以上に認められた副作用 (102 試験 全期間、安全性解析対象集団)

	本品が投与された全例 (41 例)
全副作用	37 (90.2)
嘔吐	28 (68.3)
食欲減退	21 (51.2)
悪心	17 (41.5)
上腹部痛	11 (26.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (26.8)

MedDRA ver.24.1

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 9 例（大腿骨骨折 2 例、横紋筋融解症 2 例、横紋筋融解症/大腿骨骨折、肝損傷/横紋筋融解症、トランスアミナーゼ上昇、虫垂炎、上腕骨骨折）に認められ、4 例（横紋筋融解症 2 例、肝損傷/横紋筋融解症、トランスアミナーゼ上昇）は副作用とされた。

7.1.1.3 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 及び 5.3.5.2-4 : 103 試験<2020 年 11 月～2023 年 7 月 24 日データカットオフ>)

外国人 DMD 男児患者（目標症例数：コホート 1：20 例、コホート 2、コホート 3 及びコホート 4：各 6 例、コホート 5a：6 例、コホート 5b：2 例）を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が米国の 5 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 36 のとおりであった。

表 36 主な選択・除外基準

選択基準	・ コホート 1：スクリーニング時に 4 歳以上 8 歳未満で、歩行可能であり、NSAA 総スコアが 17 超 26 以下の男性患者。 ・ コホート 2：スクリーニング時に 8 歳以上 18 歳未満で、歩行可能であり、NSAA 総スコアが 15 以上 26 以下の男性患者。 ・ コホート 3 及びコホート 5b：スクリーニング時に 9 カ月以上歩行不能、NSAA 総スコアが 0、10 m 歩行/走行が不能であり、上肢の機能を評価する Performance Upper Limb (PUL) の entry item スコアが 2 以上の男性患者。歩行が不能となった時点は、患者又は介護者により報告された持続的な車椅子の使用開始時の年齢（及び最も近い月）と定義する。 ・ コホート 4：スクリーニング時に 3 歳以上 4 歳未満で、歩行可能な男性患者。 ・ コホート 5a：スクリーニング時に 4 歳以上 9 歳未満で、歩行可能であり、床上起き上がり時間が 7 秒以下である男性患者。 ・ コホート 1～4：臨床所見及び臨床遺伝子診断検査による事前の確認の記録に基づき、スクリーニング前に DMD の診断が確定している患者。遺伝子検査報告書には、ジストロフィンタンパク質の欠損をもたらすと考えられている DMD 遺伝子のエクソン 18-79（両端を含む）に完全に含まれているフレームシフトの欠失若しくは重複、未成熟終止（ナンセンス変異）、正準スプライス部位変異、又はその他病的変異に関する記述が含まれている。なお、コホート 2 及び 4 では、エクソン 1-17（両端を含む）に変異のある患者は不適格である*。 ・ コホート 5：臨床所見及び臨床遺伝子診断検査による事前の確認の記録に基づき、スクリーニング前に DMD の診断が確定している患者。遺伝子検査報告書には、ジストロフィンタンパク質の欠損をもたらすと考えられている DMD 遺伝子のエクソン 1-17（両端を含む）に部分的又は完全に含まれているフレームシフトの欠失若しくは重複、未成熟終止（ナンセンス変異）、正準スプライス部位変異、又はその他病的変異に関する記述が含まれている。なお、エクソン 9-13 が完全に含まれる欠失のある患者は不適格である。 ・ コホート 1～3 及び 5：スクリーニング前の 12 週間以上にわたって一定の 1 日投与量で経口副腎皮質ステロイドの投与を受けており、かつ試験期間中も同じ用量で投与を継続する予定の患者（体重変化に対応するための用量変更を除く）。 ・ コホート 4：DMD の治療のために副腎皮質ステロイドの長期投与がまだ必要ではないと治験責任医師が判断し、スクリーニング時に副腎皮質ステロイドを投与していない患者。 ・ ELISA により測定した AAVrh74 の抗体価が 1：400 以下の患者。
除外基準	・ コホート 1～5：心エコーで左室駆出率が 40%未満、又は心筋症の臨床徴候及び/又は症状がある患者。 ・ コホート 2、3 及び 5b：スクリーニング時の FVC が予測値の 50%未満、及び/又は夜間換気補助が必要な患者。 ・ 時期を問わず、遺伝子治療、細胞療法又は CRISPR/Cas9 によるゲノム編集治療を受けた患者。 ・ 治験薬投与前 12 週間以内にヒト成長因子又は vamorolone を使用された患者。 ・ 治験薬投与前 6 カ月以内に治験薬の投与又はジストロフィン発現を増加させることを目的とした治療を受けた患者。 ・ 臨床的に重要であるとみなされた以下の臨床検査値異常等が認められる患者。 ➢ γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) が ULN の 2 倍超 ➢ グルタミン酸脱水素酵素 (GLDH) が 15 U/L 超 ➢ 総ビリルビンが ULN 超（ただしジルベール症候群によると思われる増加が確認された場合は除外しない） ➢ 白血球数が 18,500/μL 超 ➢ 血小板数が 150,000/μL 以下

*：治験実施計画書第 5 版より前は、エクソン 1-17（両端を含む）の変異を有する患者をコホート 1～4 では適格としていたが、治験実施計画書第 5 版において、コホート 2 及び 4 では、エクソン 1-17（両端を含む）の変異を有する患者を不適格とする規定に変更された。治験実施計画書第 5 版に従って登録されたコホート 2 の 1 例を除き、コホート 1～3 の患者は、エクソン 1-17（両端を含む）の変異が適格であった治験実施計画書第 5 版より前に登録された。コホート 4 の 7 例はすべてエクソン 1-17（両端を含む）の変異が不適格と規定された治験実施計画書第 5 版に基づいて登録された。

本試験は、スクリーニング及びベースライン期（最大 31 日）、パート 1（本品投与、12 週間観察）及びパート 2（追跡期間、144 週間観察）から構成された。

用法及び用量又は使用法は、投与日の体重が 70 kg 未満の場合は本品 1.33×10^{14} vg/kg、70 kg 以上の場合は 9.31×10^{15} vg（いずれも直鎖標準 qPCR 法により測定）を単回静脈内投与することとされた。また、

免疫抑制及び有害事象の予防を目的に、コホート1～3及び5では、DMD治療のためにベースライン時¹⁸⁾に使用していた一定用量の経口副腎皮質ステロイドに加えて、本品投与の前日から免疫抑制のため追加の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で1 mg/kg/日）の投与を開始し、本品投与後60日間継続することとされた。なお、コホート4のステロイド未治療患者では、本品の投与開始1週間前から、プレドニゾン換算で1.5 mg/kg/日相当量の副腎皮質ステロイド投与を開始し、本品投与後60日間継続することとされた。

登録された48例（コホート1：20例、コホート2：7例、コホート3：6例、コホート4：7例、コホート5：8例）の全例に本品が投与され、安全性解析対象集団及びFASとされた。そしてFASが有効性解析対象集団とされた。2023年7月24日データカットオフ時点でコホート1～4のすべての患者及びコホート5の7例がパート1を完了した。

有効性について、主要評価項目であるウエスタンブロット法によるマイクロジストロフィンタンパク質発現のベースラインから本品投与後12週までの変化量は表37のとおりであった。

表 37 マイクロジストロフィンタンパク質発現^{*1}のベースラインから本品投与後 12 週までの変化量
(103 試験 パート 1、FAS^{*2})

	コホート 1 (20 例)	コホート 2 (7 例)	コホート 3 (6 例)	コホート 4 (7 例)	コホート 5a (6 例)	コホート 5b (2 例)
ベースライン (%)	0	0	0	0	0	0
投与後 12 週までの変化量 ^{*3} (%)	54.21±42.57	11.92±4.21 ^{*4}	45.53±40.59	99.64±51.97	22.82±21.63	23.64±6.93

平均値±標準偏差

*1：非DMD患者の筋生検試料中のジストロフィンタンパク質濃度に対する登録患者の検体でのジストロフィンタンパク質濃度の割合 (%)

*2：コホート1～3：2022年4月6日データカットオフ、コホート4～5：2023年7月24日データカットオフ

*3：本品投与後12週の測定値 (%)－ベースラインの測定値 (%)

*4：6例の結果

運動機能の評価項目について、歩行可能な患者が組み入れられたコホート1、2及び4における、NSAA総スコア、床上起き上がり時間、10 m歩行/走行時間、100 m歩行/走行時間及び4段階段昇り時間のベースラインから本品投与後104週までの変化量は、表38のとおりであった¹⁹⁾。

¹⁸⁾ スクリーニング及びベースライン期のスクリーニング時。

¹⁹⁾ 2022年4月6日データカットオフ時点で、コホート5aのデータは得られていない。

表 38 運動機能評価項目のベースラインから本品投与後 104 週まで変化量
(103 試験、FAS^{*1})

		コホート 1 (20 例)	コホート 2 (7 例)	コホート 4 (7 例)
NSAA 総スコア ^{*2}	ベースライン	22.1±3.0 (20 例)	20.7±3.4 (7 例)	12.9±2.1 (7 例)
	投与後 52 週までの変化量	4.0±3.5 (20 例)	-0.1±6.6 (7 例)	6.0±1.8 (7 例)
	投与後 104 週までの変化量	3.6±4.3 (20 例)	-2.7±7.2 (6 例)	—
床上起き上がり 時間 (秒)	ベースライン	4.17±1.43 (20 例)	5.87±2.05 (7 例)	5.17±1.02 (6 例)
	投与後 52 週までの変化量	-0.48±1.47 (20 例)	0.35±1.33 (6 例)	-0.95±1.23 (6 例)
	投与後 104 週までの変化量	-0.03±2.59 (19 例)	2.18±4.20 (4 例)	—
10 m 歩行/走行 時間 (秒)	ベースライン	5.11±0.82 (20 例)	5.54±1.00 (7 例)	7.55±1.29 (6 例)
	投与後 52 週までの変化量	-0.77±0.84 (20 例)	0.97±1.08 (7 例)	-1.60±1.20 (6 例)
	投与後 104 週までの変化量	-0.11±1.42 (20 例)	2.27±1.95 (6 例)	—
100 m 歩行/走行 時間 (秒)	ベースライン	60.11±12.14 (20 例)	67.43±17.64 (7 例)	110.20±30.00 (5 例)
	投与後 52 週までの変化量	-8.02±9.21 (20 例)	12.17±14.60 (7 例)	-25.95±16.48 (2 例)
	投与後 104 週までの変化量	-3.22±17.31 (20 例)	21.42±20.42 (6 例)	—
4 段階段昇り 時間 (秒)	ベースライン	3.55±0.96 (20 例)	3.69±1.27 (7 例)	7.30±2.00 (7 例)
	投与後 52 週までの変化量	-0.79±0.88 (20 例)	0.69±1.27 (7 例)	-2.26±1.32 (7 例)
	投与後 104 週までの変化量	-0.15±1.38 (19 例)	1.52±1.64 (6 例)	—

平均値±標準偏差

*1：コホート 1：2022 年 4 月 6 日データカットオフ、コホート 2 及び 4：2023 年 7 月 24 日データカットオフ

*2：コホート 4 については、3 歳以下の DMD 患者に適しているとされる 8 項目（Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2010; 10: 385-96）のみの合計。

安全性について、有害事象は全例に認められた。副作用はコホート 1 で 18/20 例（90.0%）、コホート 2 で 5/7 例（71.4%）、コホート 3 で 5/6 例（83.3%）、コホート 4 で 6/7 例（85.7%）、コホート 5 で 8/8 例（100%）に認められた。いずれかの群で 30% 以上に認められた有害事象、いずれかの群で 30% 以上に認められた副作用はそれぞれ表 39 及び表 40 のとおりであった。

表 39 いずれかのコホートで 30% 以上に認められた有害事象
(103 試験、安全性解析対象集団、2023 年 7 月 24 日データカットオフ)

	コホート 1 (20 例)	コホート 2 (7 例)	コホート 3 (6 例)	コホート 4 (7 例)	コホート 5 (8 例)
全有害事象	20 (100)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	8 (100)
嘔吐	11 (55.0)	3 (42.9)	3 (50.0)	4 (57.1)	7 (87.5)
悪心	8 (40.0)	5 (71.4)	3 (50.0)	0	7 (87.5)
上腹部痛	5 (25.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (37.5)
便秘	6 (30.0)	0	0	3 (42.9)	1 (12.5)
発熱	6 (30.0)	0	0	1 (14.3)	2 (25.0)
COVID-19	6 (30.0)	3 (42.9)	0	4 (57.1)	0
上気道感染	3 (15.0)	0	1 (16.7)	5 (71.4)	2 (25.0)
インフルエンザ	3 (15.0)	0	1 (16.7)	4 (57.1)	0
ウイルス感染	2 (10.0)	1 (14.3)	0	3 (42.9)	0
耳感染	1 (5.0)	0	0	3 (42.9)	0
グルタミン酸脱水素酵素増加	9 (45.0)	1 (14.3)	2 (33.3)	1 (14.3)	2 (25.0)
トロポニン I 増加	6 (30.0)	0	0	0	2 (25.0)
肝酵素上昇	0	0	0	3 (42.9)	0
食欲減退	10 (50.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	3 (42.9)	0
頭痛	3 (15.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	0	4 (50.0)

MedDRA ver.24.1

発現例数 (%)

表 40 いずれかのコホートで 30%以上に認められた副作用
(103 試験、安全性解析対象集団、2023 年 7 月 24 日データカットオフ)

	コホート 1 (20 例)	コホート 2 (7 例)	コホート 3 (6 例)	コホート 4 (7 例)	コホート 5 (8 例)
全副作用	18 (90.0)	5 (71.4)	5 (83.3)	6 (85.7)	8 (100)
嘔吐	11 (55.0)	3 (42.9)	3 (50.0)	3 (42.9)	7 (87.5)
悪心	8 (40.0)	4 (57.1)	3 (50.0)	0	7 (87.5)
グルタミン酸脱水素酵素増加	9 (45.0)	1 (14.3)	2 (33.3)	1 (14.3)	2 (25.0)
肝酵素上昇	0	0	0	3 (42.9)	0
食欲減退	9 (45.0)	0	1 (16.7)	3 (42.9)	0

MedDRA ver.24.1

発現例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 5 例（コホート 1 に 2 例（高トランスアミナーゼ血症、嘔吐）、コホート 2 に 2 例（免疫性筋炎、心筋炎/嘔吐）、コホート 5a に 1 例（免疫性筋炎））認められ、副作用と判断されたが、いずれの事象も回復した。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4 : 301 試験＜2021 年 10 月～2023 年 9 月 13 日データカットオフ＞）

4 歳以上 8 歳未満の DMD 男児患者（目標症例数²⁰⁾ 120 例、各群 60 例）を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が 9 の国又は地域²¹⁾ の 42 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 41 のとおりであった。

²⁰⁾ 主要評価項目であるベースラインから本品投与後 52 週までの NSAA 総スコアの変化量について、本品群とプラセボ群の期待群間差を 2.2、想定される各投与群の標準偏差を 3.5 と仮定し、第 1 種の過誤確率を両側 5%、検出力を約 90% 確保するための症例数として、脱落率を 10%と想定した上で、目標症例数を 120 例（1 群 60 例）と設定した。

²¹⁾ ベルギー、ドイツ、香港、イタリア、日本、スペイン、台湾、英国及び米国

表 41 主な選択・除外基準

選択基準	- ランダム化時点の年齢が 4 歳以上 8 歳未満の歩行可能な男性患者。 - 臨床所見及び臨床遺伝子診断検査による事前の確認の記録に基づき、スクリーニング前に DMD の診断が確定している患者。遺伝子検査報告書には、ジストロフィンタンパク質の欠損をもたらすと考えられている DMD 遺伝子のエクソン 18-79 (両端を含む) に完全に含まれているフレームシフトの欠失又は重複、未成熟終止 (ナンセンス突然変異)、正準スプライス部位変異、又はその他病的変異に関する記述が必ず含まれている。 なお、以下の変異を有する患者は不適格である。 ➤ エクソン 1-17 (両端を含む) に変異のある患者。 ➤ インフレーム欠失、インフレーム重複及び臨床的意義不明の変異のある患者。 ➤ エクソン 45 に完全に含まれている変異のある患者。 - スクリーニング時の NSAA 総スコアが 16 超 29 未満の患者。 - スクリーニング時の床上起き上がり時間が 5 秒未満の患者。 - スクリーニング前の 12 週間以上にわたって一定の 1 日投与量で経口副腎皮質ステロイドの投与を受けており、かつ試験期間中も同じ用量で投与を継続する予定の患者 (体重変化に対応するための用量変更を除く)。 - ELISA により測定した AAVrh74 の抗体価が 1 : 400 未満の患者。
除外基準	- 心エコーで左室駆出率が 40%未満、又は心筋症の臨床徴候及び/又は症状がある患者。 - 時期を問わず、遺伝子治療、細胞療法又は CRISPR/Cas9 によるゲノム編集治療を受けた患者。 - 治験薬投与前 12 週間以内にヒト成長因子又は vamorolone を使用された患者。 - 治験薬投与前 6 カ月以内に治験薬の投与又はジストロフィン発現を増加させることを目的とした治療を受けた患者。 - 臨床的に重要であるとみなされた以下の臨床検査値異常等が認められる患者。 ➤ γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) が ULN の 2 倍超 ➤ グルタミン酸脱水素酵素 (GLDH) が 15 U/L 超 ➤ 総ビリルビンが ULN 超 (ただしジルベール症候群によると思われる増加が確認された場合は除外しない) ➤ 白血球数が 18,500/μL 超 ➤ 血小板数が 150,000/μL 以下

本試験は、スクリーニング及びベースライン期 (治験薬投与前 31 日)、パート 1 (本品又はプラセボを投与、52 週間観察)、パート 2 (パート 1 で本品を投与された患者にプラセボを投与、パート 1 でプラセボを投与された患者に本品を投与、52 週間観察) から構成された。

用法及び用量又は使用法は、パート 1 では本品 1.33×10^{14} vg/kg (直鎖標準 qPCR 法により測定) 又はプラセボを 60 分から 120 分かけて単回静脈内投与することとされ、パート 2 では、パート 1 で本品を投与された患者はプラセボ、プラセボを投与された患者は本品 1.33×10^{14} vg/kg を 60 分から 120 分かけて単回静脈内投与することとされた。また、免疫抑制及び有害事象の予防を目的に、DMD 治療のためにベースライン時²²⁾に使用していた一定用量の経口副腎皮質ステロイドに加えて、治験製品投与の前日から免疫抑制のため追加の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン換算で 1 mg/kg/日) の投与を開始し、治験製品投与後 60 日間以上継続することとされた。

登録された 131 例のうち、除外基準に抵触した 2 例を除く 129 例が無作為化され、治験製品を投与する前に治験を中止した 4 例 (本品群 2 例 (有害事象)、プラセボ群 2 例 (治験担当医師の判断)) を除く 125 例 (本品群 63 例、プラセボ群 62 例) に本品又はプラセボが投与され、安全性解析対象集団及び mITT 集団とされた。そして、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。2023 年 9 月 13 日データカットオフ時点で、パート 1 を完了した 125 例 (本品群 63 例、プラセボ群 62 例) のうち、99 例 (本品群 49 例、

²²⁾ スクリーニング及びベースライン期のスクリーニング時。

プラセボ群 50 例) がパート 2 に移行し、本品群の 2 例を除く 97 例に本品又はプラセボが投与された²³⁾。なお、本試験に組み入れられた日本人患者は 5 例であり、4 例 (本品群、プラセボ群各 2 例) は安全性解析対象集団及び mITT 集団に含まれた。残りの 1 例は、パート 1 の無作為化終了後に追加登録されたため、安全性解析対象集団及び mITT 集団には含まれなかった。

無作為化にあたっては、無作為化時の年齢 (4 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 8 歳未満) 及びスクリーニング時の NSAA 総スコア (22 以下、22 超) で層別化された。

有効性について、主要評価項目である、NSAA 総スコアのベースラインから本品投与後 52 週までの変化量について、調整済み平均値の群間差 [95%CI] は 0.65 [−0.45, 1.74] であり、統計的に有意な差は認められず、本品群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった (表 42)。

表 42 NSAA 総スコアのベースラインから投与後 52 週までの変化量
(301 試験パート 1、mITT 集団、2023 年 9 月 13 日データカットオフ)

		本品群	プラセボ群
ベースライン	平均値±標準偏差	23.10±3.75 (63 例)	22.82±3.78 (62 例)
	範囲 (最小, 最大)	(14, 32)	(15.5, 30)
投与後 52 週までの変化量	平均値±標準偏差	2.52±3.31 (63 例)	1.86±3.18 (61 例)
	範囲 (最小, 最大)	(−8, 10)	(−5, 8.5)
調整済み平均値の群間差 [95%CI]		0.65 [−0.45, 1.74]	
p 値*		0.2441	

*: 有意水準両側 5%、投与群、年齢、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの NSAA 総スコア、ベースラインの NSAA 総スコアと時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定した反復測定混合効果モデル

運動機能の評価項目について、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間、100 m 歩行/走行時間及び 4 段階昇り時間のベースラインから本品投与後 52 週までの変化量は、表 43 のとおりであった。

²³⁾ パート 2 完了後の 2024 年 10 月 25 日時点で、パート 1 で本品の投与を受けた 63 例全例がパート 2 でプラセボの投与を受けた。また、パート 1 でプラセボの投与を受けた 62 例のうち、パート 1 を完了した後パート 2 参加以前に試験を中止した 2 例 (いずれもパート 2 開始前の AAVrh74 の抗体価が 1:400 以上) を除いた 60 例がパート 2 で本品の投与を受けた。

表 43 運動機能評価項目のベースラインから本品投与後 52 週までの変化量
(301 試験パート 1、mITT 集団、2023 年 9 月 13 日データカットオフ)

		本品群 (63 例)	プラセボ群 (62 例)
床上起き上がり時間 (秒)	ベースライン	3.52±0.81 (63 例)	3.60±0.68 (62 例)
	投与後 52 週までの変化量	-0.26±0.95 (63 例)	0.39±1.39 (61 例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	-0.64 [-1.06, -0.23]	
10 m 歩行/走行時間 (秒)	ベースライン	4.82±0.79 (63 例)	4.92±0.73 (62 例)
	投与後 52 週までの変化量	-0.34±0.69 (63 例)	0.09±1.03 (61 例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	-0.42 [-0.71, -0.13]	
100 m 歩行/走行時間 (秒)	ベースライン	60.67±15.55 (63 例)	63.01±17.01 (59 例)
	投与後 52 週までの変化量	-6.65±14.54 (59 例)	-4.18±18.46 (57 例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	-3.29 [-8.28, 1.70]	
4 段階段昇り時間 (秒)	ベースライン	3.17±1.01 (63 例)	3.37±1.09 (61 例)
	投与後 52 週までの変化量	-0.41±0.85 (62 例)	-0.12±1.28 (60 例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	-0.36 [-0.71, -0.01]	

平均値±標準偏差

*：投与群、年齢、時点、投与群と時点の交互作用、スクリーニング時の NSAA 総スコア、副次評価項目のベースライン値、副次評価項目のベースライン値と時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定した反復測定混合効果モデル

ウエスタンブロット法による本品投与後 12 週時点のマイクロジストロフィンタンパク質発現²⁴⁾の平均値±標準偏差 (%) は、本品群 17 例で 34.29±41.04、プラセボ群 14 例では全例で 0 であった。

安全性について、パート 1 において、有害事象は本品群で 62/63 例 (98.4%)、プラセボ群で 57/62 例 (91.9%) に認められた。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は表 44 のとおりであった。副作用は、本品群で 48/63 例 (76.2%)、プラセボ群で 17/62 例 (27.4%) に認められた。いずれかの群で 10%以上に認められた副作用は表 45 のとおりであった。

²⁴⁾ 非 DMD 患者の筋生検試料中のジストロフィンタンパク質濃度に対する登録患者の検体でのジストロフィンタンパク質濃度の割合 (%)。同意取得が得られた患者のみ評価された。

表 44 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象
(301 試験パート 1、安全性解析対象集団、2023 年 9 月 13 日データカットオフ)

	本品群 (63 例)	プラセボ群 (62 例)
全有害事象	62 (98.4)	57 (91.9)
嘔吐	40 (63.5)	12 (19.4)
悪心	25 (39.7)	8 (12.9)
食欲減退	20 (31.7)	3 (4.8)
発熱	20 (31.7)	15 (24.2)
COVID-19	17 (27.0)	9 (14.5)
グルタミン酸脱水素酵素増加	17 (27.0)	2 (3.2)
咳嗽	12 (19.0)	18 (29.0)
上気道感染	12 (19.0)	17 (27.4)
上腹部痛	10 (15.9)	9 (14.5)
疲労	9 (14.3)	6 (9.7)
インフルエンザ	9 (14.3)	4 (6.5)
易刺激性	9 (14.3)	4 (6.5)
上咽頭炎	9 (14.3)	12 (19.4)
挫傷	7 (11.1)	9 (14.5)
頭痛	7 (11.1)	8 (12.9)
四肢痛	7 (11.1)	12 (19.4)
下痢	6 (9.5)	13 (21.0)
腹痛	5 (7.9)	7 (11.3)
転倒	5 (7.9)	7 (11.3)
鼻漏	5 (7.9)	7 (11.3)
鼻閉	1 (1.6)	7 (11.3)

MedDRA ver.26.0

発現例数 (%)

表 45 いずれかの群で 10%以上に認められた副作用
(301 試験パート 1、安全性解析対象集団、2023 年 9 月 13 日データカットオフ)

	本品群 (63 例)	プラセボ群 (62 例)
全副作用	48 (76.2)	17 (27.4)
嘔吐	34 (54.0)	0
悪心	20 (31.7)	5 (8.1)
食欲減退	17 (27.0)	1 (1.6)
グルタミン酸脱水素酵素増加	15 (23.8)	2 (3.2)
発熱	10 (15.9)	0
上腹部痛	8 (12.7)	1 (1.6)

MedDRA ver.26.0

発現例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本品群で14例（COVID-19 2例、トランスアミナーゼ上昇、頭蓋脳損傷/頭蓋内出血、嘔吐/腹痛、肝損傷、肝毒性、横紋筋融解症、肝酵素上昇、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、嘔吐/心筋炎/発熱/悪心、ロタウイルス感染、肺炎/処方せんなしでの処方薬の使用、虫垂炎）、プラセボ群で5例（嘔吐/発熱、上肢骨折、COVID-19/インフルエンザ、肛門膿瘍、レンサ球菌性毒素性ショック症候群/左室機能不全/動脈損傷）に認められた。重篤な副作用は本品群で7例（トランスアミナーゼ上昇、肝損傷、肝毒性、横紋筋融解症、肝酵素上昇、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、嘔吐/心筋炎/発熱/悪心）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 海外臨床試験成績の利用について

本申請において、国際共同試験（301 試験）、外国人患者を対象に実施された 101 試験、102 試験及び 103 試験の成績が評価資料として提出されたが、本品の治療対象となる日本人患者が非常に少ないことから、日本人患者の臨床試験成績は 301 試験の 5 例のみである。

機構は、主として外国人患者の臨床試験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。

以下の理由から、国際共同試験及び外国人患者を対象とした臨床試験の結果を利用して日本人患者における本品の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

- DMD の診断基準、薬物治療、薬物治療以外のリハビリテーション等も含めた標準治療について、国内外で大きな違いはないこと（一般社団法人日本神経学会、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014、Lancet Neurol 2018; 17: 251-67 等）。
- 本品の薬物動態について、DMD の原因遺伝子であるジストロフィンの変異の発現率が国ごとに異なる可能性はあるが、遺伝子検査により確定診断された患者に対する遺伝子治療製品である本品の効果に、国ごとの遺伝子変異の発現率の差異が影響する可能性は低いこと。また、本品投与時の患者の体重分布が国ごとに異なる可能性はあるが、本品は患者の体重あたりの用量で投与されるため、体重の差異による影響は低いこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 有効性評価に関する審査方針について

機構は、本品の有効性を評価する上で重要な臨床試験は、日本人患者を含む国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）であると考え、DMD 患者における NSAA 総スコア等の自然歴を踏まえた、301 試験及び 102 試験の結果（7.R.2.2.1 項参照）及び長期データに基づく評価（7.R.2.2.2 項参照）に関する申請者の説明を踏まえ、主に本品投与後の長期データを基に本品の有効性を評価する方針とした。また、日本人患者に対する本品の有効性については、301 試験の日本人患者 5 例の結果に基づき検討することとした（7.R.2.2.3 項参照）。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

7.R.2.2.1 301 試験及び 102 試験の結果について

申請者は、DMD 患者における NSAA 総スコア等の自然歴を踏まえ、301 試験及び 102 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

① DMD 患者における NSAA 総スコア等の自然歴について

DMD 患者の自然歴では、NSAA 総スコアは 6.3 歳でピークに達し、それ以降に低下することが報告されている（PLoS One 2019; 14: e0221097）。301 試験、102 試験、101 試験及び 103 試験コホート 1 に登録

された患者集団の年齢（4 歳以上 8 歳未満）を踏まえると、各臨床試験に組み入れられた患者のうち、概ね 6.3 歳未満の患者の NSAA 総スコアはベースラインから上昇しピーク到達後に低下、一方、6.3 歳以上の患者では、ベースラインから低下することが想定される。また、DMD 患者の自然歴では、床上起き上がり時間で評価される床から立ち上がる機能が他の検査で評価される機能と比較して最初に失われること、また、4 段階昇降、6 分間歩行、10 m 歩行/走行の順に機能が失われることが報告されている（Muscle Nerve. 2018; 58: 631-8）。さらに、100 m 歩行/走行時間に関する横断的解析では、4～6 歳の DMD 患者では 100 m 歩行/走行時間が成長に伴い改善し、7 歳以上では徐々に悪化する傾向があることが報告されている（Neuromuscul Disord. 2017 ;27:452-7）。

② 301 試験の結果について

301 試験のパート 1 では、DMD 及び BMD の治療薬の臨床試験に関する EMA によるガイドライン「Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Jul 2016」に従い、主要評価項目としてベースラインから 52 週までの NSAA 総スコアの変化量を、副次評価項目として床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間、100 m 歩行/走行時間及び 4 段階昇り時間を設定した。主要評価項目であるベースラインから 52 週までの NSAA 総スコアの変化量について、本品群のプラセボ群に対する統計的な有意差は認められなかった（表 42）。しかしながら、副次評価項目である床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間及び 4 段階昇り時間については本品群ではプラセボ群と比較して改善が認められ、100 m 歩行/走行時間についても本品群で改善する傾向があった（表 43）。

床上起き上がり時間及び 10 m 歩行/走行時間は、運動機能の指標として追加的に評価を行うことが推奨されている（PLoS One 2013; 8: e52512）。また、上述のとおり、床から起き上がる機能は最初に失われる機能とされていることから、床上起き上がり時間は NSAA スコアより前に運動機能の低下を捉えることができる。床上起き上がり時間及び 10 m 歩行/走行時間の延長は、NSAA スコアが安定している場合においても、主要な疾患マイルストーンの進行と関連しており（Dev Med Child Neurol 2022; 64: 979-88）、歩行可能な DMD 患者における運動機能低下の予後因子と考えられている（PLoS One 2016; 11: e0151445）。一方で、NSAA スコアは、日常生活動作の達成の程度を段階的な変化として評価する尺度であり、特に各項目においてスコア 1 と評価される運動機能の程度は幅広く、スコアが 1 変化するためには比較的大きく運動機能の改善が認められる必要があることから、動作の速度を評価する床上起き上がり時間及び 10 m 歩行/走行時間よりもスコアの変化に時間がかかる可能性がある。

また、上述の DMD 患者における NSAA 総スコア等の自然歴を踏まえ、301 試験において年齢別のサブグループ解析を実施したところ、主要評価項目及び運動機能に関連する副次評価項目の結果について、4 歳以上 6 歳未満のサブグループと 6 歳以上 8 歳未満のサブグループで異なる傾向が認められた（表 46）。

表 46 年齢サブグループ別の運動機能評価項目のベースラインから本品投与後 52 週までの変化量
(301 試験パート 1、mITT 集団、2023 年 9 月 13 日データカットオフ)

		4 歳以上 6 歳未満		6 歳以上 8 歳未満	
		本品群	プラセボ群	本品群	プラセボ群
NSAA 総スコア	ベース ライン	22.28±3.76 (30 例) 22.00 [14, 30]	22.02±3.39 (29 例) 22.00 [15.5, 28]	23.83±3.65 (33 例) 24.50 [17, 32]	23.53±4.01 (33 例) 24.00 [16.5, 30]
	投与後 52 週 までの変化量	3.95±2.28 (30 例) 4.00 [-0.5, 10]	2.64±3.51 (29 例) 2.50 [-3, 8.5]	1.21±3.58 (33 例) 1.50 [-8, 7]	1.16±2.72 (32 例) 1.00 [-5, 7]
床上起き上 がり時間 (秒)	ベース ライン	3.39±0.69 (30 例) 3.20 [2.35, 4.8]	3.47±0.69 (29 例) 3.50 [2.25, 5]	3.64±0.90 (33 例) 3.55 [1.85, 5.75]	3.72±0.66 (33 例) 3.75 [2.35, 4.9]
	投与後 52 週 までの変化量	-0.44±0.62 (30 例) -0.45 [-2.5, 0.65]	0.04±0.93 (29 例) -0.05 [-1.6, 2.6]	-0.10±1.16 (33 例) -0.30 [-1.75, 5.1]	0.71±1.66 (32 例) 0.18 [-1.15, 7.5]
10 m 歩行/ 走行時間 (秒)	ベース ライン	4.83±0.77 (30 例) 4.65 [3.5, 6.5]	4.99±0.65 (29 例) 5.00 [3.7, 7]	4.81±0.83 (33 例) 4.60 [3.2, 6.85]	4.85±0.79 (33 例) 4.80 [3.65, 6.7]
	投与後 52 週 までの変化量	-0.59±0.52 (30 例) -0.55 [-1.45, 1]	-0.29±0.63 (29 例) -0.45 [-1.2, 1.35]	-0.12±0.76 (33 例) -0.20 [-1.4, 2.1]	0.43±1.20 (32 例) 0.18 [-0.9, 6]
100 m 歩行/ 走行時間 (秒)	ベース ライン	62.53±17.59 (30 例) 59.50 [38, 129.2]	67.14±16.95 (29 例) 63.70 [48.7, 118.1]	58.98±13.48 (33 例) 56.00 [38.6, 94.2]	59.01±16.35 (30 例) 56.80 [38.7, 108.7]
	投与後 52 週 までの変化量	-12.66±15.42 (29 例) -14.00 [-58.8, 29.7]	-9.85±21.67 (29 例) -6.70 [-70, 39.2]	-0.83±11.05 (30 例) -2.20 [-22.1, 39.3]	1.69±12.22 (28 例) 1.25 [-39.7, 28.3]
4 段階段 昇り時間 (秒)	ベース ライン	3.35±1.19 (30 例) 3.00 [1.8, 7.1]	3.50±1.17 (29 例) 3.10 [1.9, 7.1]	3.01±0.80 (33 例) 2.80 [1.6, 4.4]	3.24±1.01 (32 例) 3.10 [1.5, 5.5]
	投与後 52 週 までの変化量	-0.78±0.72 (30 例) -0.65 [-2.5, 0.8]	-0.60±0.75 (29 例) -0.60 [-3.1, 0.8]	-0.06±0.82 (32 例) -0.10 [-1.4, 2]	0.34±1.51 (31 例) -0.10 [-2, 4.7]

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [範囲]

4 歳以上 6 歳未満の患者では、本品群、プラセボ群両群で NSAA 総スコアの改善傾向が認められ、変化量は本品群の方が大きかった。また、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間等の運動機能評価でも同様の傾向が認められた。

6 歳以上 8 歳未満の患者では、両群で NSAA 総スコアの改善傾向がわずかに認められたが、群間差は 4 歳以上 6 歳未満の患者と比較して小さかった。ただし、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間及び 100 m 歩行/走行時間について、プラセボ群では各時間が延長する方向の結果であった一方、本品群では各時間が短縮する方向の結果であった。

以上のとおり、301 試験に組み入れられた DMD 患者の年齢及び NSAA スコアの特性により、NSAA スコアの 52 週間の観察期間ではプラセボ群との差を検出することが難しかった可能性が考えられる。

③ 102 試験の結果について

102 試験パート 1 では、主要評価項目である本品投与後 48 週における NSAA 総スコアのベースラインからの変化量だけでなく (表 30)、副次評価項目の床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間、100 m 歩行/走行時間及び 4 段階段昇り時間の変化量でも両群で差は認められなかった (表 31)。これらの理由として、ベースラインの患者背景が両群で不均一であったこと、本品の測定法の影響でパート 1 の本品群 20 例のうち 12 例が予定よりも低い用量で本品の投与を受けたこと (6 例に 6.29×10^{13} vg/kg、6 例に 8.94×10^{13} vg/kg) が、本品の有効性に影響した可能性が考えられたものの、患者背景の偏りを調整した結果並びに用量別の有効性の結果からは、明確な原因を特定することは困難であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験及び 102 試験の主要評価項目である NSAA 総スコアでは本品群のプラセボ群に対する優越性

が示されなかった理由について、上記の申請者の説明を踏まえると、301 試験及び 102 試験に組み入れられた患者集団においては、本品投与後 52 週又は 48 週までの NSAA 総スコアの変化量を指標とした評価では本品群とプラセボ群で差が付きにくかったとの申請者の説明は理解可能である。

NSAA 総スコア以外の運動機能評価について、301 試験では、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間及び 4 段階段昇り時間に関して本品群ではプラセボ群と比較して改善が認められている(表 43)一方、102 試験パート 1 ではそれらの評価項目に関して本品群とプラセボ群との間に差は認められておらず(表 31)、試験間で結果の一貫性がないことから、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間等の運動機能評価項目の結果のみに基づき本品の有効性を説明することには限界があると考ええる。

7.R.2.2.2 長期データに基づく評価について

申請者は、本品投与後の長期データの結果について、以下のように説明している。

7.R.2.2.1 項①及び②のとおり、DMD 患者の自然歴及び NSAA スコアの特性を踏まえると、4 歳以上 8 歳未満の患者における本品の有効性は、本品投与後 3 年以上の長期データに基づき評価することが重要と考える。

進行性の致死性疾患である DMD では、プラセボ投与後の長期の観察期間を設定することは困難であり、本品の臨床試験では 1 年間を超えるプラセボ群のデータが存在しない。したがって、歩行可能な 4 歳以上 8 歳未満の患者を対象とした本品の臨床試験(101 試験、102 試験及び 103 試験コホート 1)で得られた長期データを以下のとおり考察した。

101 試験で本品が投与された 4 例について、本品投与後 5 年までの運動機能の変化量の結果は表 27 のとおりであった。当該 4 例の本品投与時の年齢は 4～6 歳であり、投与 5 年後には、DMD 患者の自然歴で運動機能の低下が予想される年齢である 9～11 歳になっていたが(Muscle Nerve 2024; 69: 93-8)、NSAA 総スコアの改善が維持されたことには臨床的意義があると考ええる。

102 試験パート 1 又はパート 2 で本品が投与された患者について、パート 3 で評価された本品投与後 4 年又は 3 年までの運動機能の変化量は表 47 のとおりであった。102 試験では他の臨床試験の長期データと異なり NSAA 総スコアに一貫した改善の結果は認められなかった。

表 47 運動機能評価項目のベースラインから本品投与後 4 年までの変化量 (102 試験、ITT 集団)

		パート 1 で本品が投与された患者 (20 例) *1	パート 2 で本品が投与された患者 (21 例)
NSAA 総スコア	ベースライン*2	19.8±3.3 (20 例)	23.6±3.7 (21 例)
		20.0 [13, 26]	24.0 [13, 30]
	投与後 1 年までの変化量	1.6±2.9 (19 例)	2.4±4.4 (20 例)
		2.0 [-3, 6]	2.0 [-5, 11]
	投与後 2 年までの変化量	0.1±6.6 (19 例)	0.5±5.2 (19 例)
		2.0 [-17, 9]	-1.0 [-7, 10]
	投与後 3 年までの変化量	-2.7±8.2 (16 例)	2.9±5.7 (12 例)
		-1.5 [-19, 11]	4.0 [-10, 11]
床上起き上がり時間 (秒)	ベースライン*2	-2.6±7.6 (11 例)	—
		-3.0 [-17, 7]	—
	投与後 1 年までの変化量	5.10±2.17 (20 例)	4.02±1.30 (21 例)
		4.30 [3.2, 10.4]	3.90 [2.4, 7.2]
	投与後 2 年までの変化量	-0.21±1.13 (19 例)	0.18±1.33 (20 例)
		-0.40 [-1.8, 2.8]	-0.25 [-1.4, 4.2]
	投与後 3 年までの変化量	0.31±2.12 (15 例)	0.92±2.04 (17 例)
		-0.50 [-1.4, 5.9]	0.70 [-1.2, 7.0]
10 m 歩行/走行時間 (秒)	投与後 4 年までの変化量	0.30±0.70 (11 例)	1.66±3.87 (12 例)
		0.00 [-0.6, 1.6]	0.55 [-1.4, 13.1]
	投与後 1 年までの変化量	2.40±2.08 (9 例)	—
		1.60 [-0.3, 5.6]	—
	投与後 2 年までの変化量	5.35±1.14 (20 例)	4.84±1.12 (21 例)
		5.00 [4.1, 8.9]	4.70 [3.8, 9.1]
	投与後 3 年までの変化量	0.70±1.16 (19 例)	-0.14±0.75 (20 例)
		0.38 [-0.6, 3.5]	-0.15 [-1.9, 1.2]
100 m 歩行/走行時間 (秒)	投与後 4 年までの変化量	0.79±1.84 (17 例)	0.53±1.54 (19 例)
		0.20 [-1.2, 5.2]	0.20 [-1.5, 4.1]
	投与後 1 年までの変化量	0.66±1.67 (13 例)	0.64±3.33 (12 例)
		0.10 [-0.9, 5.4]	-0.50 [-1.7, 10.9]
	投与後 2 年までの変化量	1.60±1.99 (10 例)	—
		1.25 [-1.1, 5.8]	—
	投与後 3 年までの変化量	61.04±12.71 (20 例)	55.98±10.21 (21 例)
		57.10 [42.3, 99.3]	55.00 [41.5, 80.1]
4 段階段昇り時間 (秒)	投与後 4 年までの変化量	8.67±27.98 (19 例)	0.84±8.84 (20 例)
		3.50 [-8.2, 119.4]	0.50 [-12.7, 17.6]
	投与後 1 年までの変化量	10.44±19.10 (17 例)	8.46±20.53 (19 例)
		3.20 [-14.8, 55.8]	4.10 [-13.3, 59.6]
	投与後 2 年までの変化量	4.78±12.98 (12 例)	0.28±11.70 (11 例)
		2.75 [-10.7, 38.9]	0.80 [-14.3, 26.8]
	投与後 3 年までの変化量	16.70±19.01 (9 例)	—
		7.80 [-7.8, 43.4]	—
4 段階段昇り時間 (秒)	ベースライン*2	3.69±1.46 (20 例)	3.09±1.09 (21 例)
		3.30 [2.1, 6.5]	2.80 [1.8, 6.2]
	投与後 1 年までの変化量	0.26±1.35 (19 例)	-0.20±1.08 (20 例)
		-0.30 [-1.6, 3.2]	-0.45 [-1.8, 2.0]
	投与後 2 年までの変化量	1.89±5.43 (17 例)	0.98±3.42 (19 例)
		-0.30 [-2.3, 18.4]	0.10 [-2.1, 13.0]
	投与後 3 年までの変化量	0.18±1.77 (12 例)	1.15±6.16 (12 例)
		-0.10 [-2.8, 4.1]	-0.70 [-2.3, 20.5]
4 段階段昇り時間 (秒)	投与後 4 年までの変化量	0.72±2.24 (9 例)	—
		0.10 [-2.6, 4.0]	—

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [範囲]

*1：本品 1.33×10^{14} vg/kg を投与された患者だけでなく、 6.29×10^{13} vg/kg 又は 8.94×10^{13} vg/kg を投与された患者も含む。

*2：パート 2 のベースライン値はパート 2 における治験製品投与前の値

103 試験コホート 1 で本品が投与された患者（4 歳以上 8 歳未満の患者）における投与後 3 年までの運動機能評価項目の変化量は、表 48 のとおりであった。NSAA 総スコアは本品投与後 3 年まで改善が維持する傾向が認められた。

表 48 運動機能評価項目のベースラインから本品投与後 3 年までの変化量
(103 試験コホート 1、FAS、2024 年 10 月 4 日データカットオフ)

		本品群 (20 例)
NSAA 総スコア	ベースライン	22.1±3.0 (20 例)
		22.0 [18, 26]
	投与後 1 年までの変化量	4.0±3.5 (20 例)
		5.0 [−3, 10]
	投与後 2 年までの変化量	3.6±4.3 (20 例)
		4.0 [−8, 11]
	投与後 3 年までの変化量	1.0±6.8 (20 例)
		3.0 [−17, 9]
床上起き上がり時間 (秒)	ベースライン	4.17±1.43 (20 例)
		3.85 [2.40, 8.20]
	投与後 1 年までの変化量	−0.48±1.47 (20 例)
		−0.70 [−3.80, 3.70]
	投与後 2 年までの変化量	−0.03±2.59 (19 例)
		−0.30 [−4.10, 9.60]
	投与後 3 年までの変化量	0.46±2.09 (18 例)
		0.10 [−3.70, 5.90]
10 m 歩行/走行時間 (秒)	ベースライン	5.11±0.82 (20 例)
		4.95 [3.50, 6.70]
	投与後 1 年までの変化量	−0.77±0.84 (20 例)
		−0.90 [−2.20, 1.90]
	投与後 2 年までの変化量	−0.11±1.42 (20 例)
		−0.20 [−2.20, 4.70]
	投与後 3 年までの変化量	0.11±1.40 (19 例)
		−0.10 [−2.10, 3.70]
100 m 歩行/走行時間 (秒)	ベースライン	60.11±12.14 (20 例)
		59.10 [42.7, 79.8]
	投与後 1 年までの変化量	−8.02±9.21 (20 例)
		−8.85 [−24.5, 19.9]
	投与後 2 年までの変化量	−3.22±17.31 (20 例)
		−6.20 [−26.6, 51.1]
	投与後 3 年までの変化量	7.48±27.78 (18 例)
		−2.75 [−29.7, 86.0]
4 段階段昇り時間 (秒)	ベースライン	3.55±0.96 (20 例)
		3.60 [1.9; 5.5]
	投与後 1 年までの変化量	−0.79±0.88 (20 例)
		−1.20 [−2.0, 1.0]
	投与後 2 年までの変化量	−0.15±1.38 (19 例)
		−0.40 [−2.2, 3.3]
	投与後 3 年までの変化量	0.14±2.04 (19 例)
		−0.60 [−1.8, 7.0]

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値〔範囲〕

さらに、本品の臨床試験（101 試験、102 試験及び 103 試験コホート 1）で本品 1.33×10^{14} vg/kg を投与された患者における本品投与後 3 年時点の NSAA 総スコア、床上起き上がり時間及び 10 m 歩行/走行

時間について、外部対照（3つの臨床研究²⁵⁾）のデータから、本品の臨床試験の組入れ基準に合致した患者を抽出）と比較した結果は表 49 のとおりであった。本品群での運動機能の低下は、外部対照データの結果と比較して緩徐であり、その群間差は時間経過に伴い大きくなる傾向が認められた。

²⁵⁾ 以下の3つの臨床研究。

- Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study (CINRG DNHS) :
2歳以上29歳未満のDMD患者の包括的な自然歴データを前向きに収集した21施設の国際共同研究であり、441例が組み入れられた。
- BioMarin PRO-DMD-01 試験 :
3歳以上の歩行可能患者に重点を置いたDMD患者の身体機能障害、活動制限及び生活の質の進行に関する前向き観察研究であり、265例が組み入れられた。
- Finding the Optimum Regimen for Duchenne Muscular Dystrophy (FOR-DMD) 試験 :
4歳以上8歳未満のDMD患者を対象に、3つの副腎皮質ステロイド療法（プレドニゾン（本邦未承認）連日投与 [0.75 mg/kg/日]、プレドニゾン間欠投与 [0.75 mg/kg/日 10日間投与、10日間休薬]、deflazacort（本邦未承認）連日投与 [0.9 mg/kg/日]）を比較する多施設共同二重盲検並行群間試験。外部対照データとして、本品群における副腎皮質ステロイドの使用状況と類似させるため、連日投与（プレドニゾン又はdeflazacort）の患者（194例）の結果を使用した。

表 49 運動機能評価項目のベースラインからの変化量の外部対照との比較
(101 試験、102 試験*1 及び 103 試験コホート 1)

		本品群	外部対照	調整済み平均値の群間差*2 [95%CI]
NSAA 総スコア	ベースライン*3	22.1±3.8 22.0 [13, 30] (53 例)	21.4±2.8 21.0 [13, 30] (141 例)	—
	投与後 1 年までの 変化量*2	2.41 [1.79, 3.03] (53 例)	−0.38 [−1.01, 0.24] (139 例)	2.79 [1.91, 3.67]
	投与後 2 年までの 変化量*2	0.77 [−0.29, 1.82] (53 例)	−1.86 [−3.02, −0.70] (109 例)	2.63 [1.06, 4.20]
	投与後 3 年までの 変化量*2	−1.43 [−3.08, 0.22] (50 例)	−4.63 [−6.75, −2.52] (66 例)	3.20 [0.52, 5.89]
床上起き 上がり時間 (秒)	ベースライン*3	4.48±1.82 4.00 [2.40, 10.40] (53 例)	4.52±1.03 4.30 [1.90, 10.20] (141 例)	—
	投与後 1 年までの 変化量*2	−0.36 [−0.87, 0.16] (53 例)	1.47 [0.95, 1.99] (137 例)	−1.83 [−2.56, −1.09]
	投与後 2 年までの 変化量*2	3.25 [1.56, 4.94] (53 例)	5.41 [3.58, 7.23] (108 例)	−2.16 [−4.64, 0.33]
	投与後 3 年までの 変化量*2	4.88 [2.86, 6.90] (50 例)	10.10 [7.60, 12.6] (66 例)	−5.22 [−8.43, −2.01]
10 m 歩行/ 走行時間 (秒)	ベースライン*3	5.14±1.09 4.90 [3.50, 9.10] (53 例)	5.19±0.62 5.10 [3.40, 8.60] (141 例)	—
	投与後 1 年までの 変化量*2	−0.21 [−0.55, 0.13] (53 例)	0.55 [0.20, 0.90] (138 例)	−0.76 [−1.24, −0.27]
	投与後 2 年までの 変化量*2	0.76 [0.08, 1.43] (52 例)	1.80 [1.05, 2.56] (109 例)	−1.05 [−2.05, −0.04]
	投与後 3 年までの 変化量*2	3.51 [1.99, 5.03] (49 例)	4.89 [2.89, 6.90] (66 例)	−1.38 [−3.90, 1.13]

*1：本品 1.33×10^{14} vg/kg を投与された患者のみを解析対象とし、 6.29×10^{13} vg/kg 又は 8.94×10^{13} vg/kg を投与された患者は含まない。

*2：投与群、時点、ベースラインの年齢、ベースラインの評価項目の値、ベースラインの年齢とベースラインの評価項目の値の交互作用、投与群と時点の交互作用、ベースラインの評価項目の値と時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定したプロペンシティスコアで重み付けした重回帰モデル。傾向スコアはベースライン時の年齢、NSAA 総スコア、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間、体重、身長、BMI を共変量としたロジスティック回帰モデルにより推定した。

*3：上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [範囲]

なお、本品の有効性については、製造販売承認後に、301試験のパート2、及び301試験の長期データの外部対照との比較（8.1.1項参照）等から引き続き評価する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

検証的試験である 301 試験において、主要評価項目とされた NSAA 総スコアのベースラインから本品投与後 52 週までの変化量については、本品群で対照群と比較し統計的に有意な改善が認められなかった。

しかしながら、申請者の説明を踏まえると、301 試験の対象患者の年齢は患者の身体的成長と DMD による疾患進行が拮抗する年齢であり、短期間の NSAA 総スコアの変化量では本品の有効性を評価することは困難であったことは理解可能である。また、DMD による疾患進行による影響が患者の身体的成長と比較して顕著になる年齢での評価となる、より長期での NSAA 総スコアの変化量に基づき本品の有効性を検討することは適切と考える。

以上の点を考慮し、主に本品投与後の長期データを基に本品の有効性を評価した結果、現時点で以下の結果が得られていることから、歩行可能な DMD 患者に対して本品を投与することで一定の運動機能の改善又は運動機能低下の抑制が期待できると判断した。

- 101 試験及び 103 試験コホート 1 の長期データから、本品投与後 3～5 年にわたり、NSAA 総スコアの改善が維持される結果が得られていること。
- 101 試験、102 試験及び 103 試験コホート 1 で本品 1.33×10^{14} vg/kg を投与された患者における本品投与後 3 年までの運動機能の変化量の外部対照データとの比較結果について、外部対照データとの比較であることに注意が必要であるものの、本品群での運動機能の低下は外部対照データの結果と比較して緩徐であり、その群間差は時間経過に伴い大きくなる傾向が認められたこと。

ただし、102 試験では上記のような明確な結果は得られていないこと、また、現時点で本品投与後の長期データは限られていることから、製造販売後に、301 試験の長期フォローアップ等により、日本人患者を含めて NSAA 総スコアを中心とした運動機能に関連する評価項目のデータを取得し、本品の有効性について引き続き検討を行う必要があると考える。

7.R.2.2.3 日本人患者に対する本品の有効性について

申請者は、日本人患者に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

301 試験の主解析の対象となった日本人患者は 4 例（本品群、プラセボ群各 2 例）、パート 1 の無作為化終了後に追加登録された日本人患者は 1 例と非常に限定的であるが、ベースラインの患者背景は、全体集団と比較して大きな差異はなかった（表 50 及び表 51）。

表 50 日本人患者のベースライン時の患者背景（301 試験）

症例番号	本品群		プラセボ群		追加登録例 (本品投与)
	症例E*	症例F*	症例G*	症例H*	症例I*
年齢	6~7歳*	4~5歳*	6~7歳*	6~7歳*	4~5歳*
身長 (cm)	101.7	101.3	111.5	111.5	101.2
体重 (kg)	11.7	11.3	21.8	11.4	11.7
罹病期間 (年)	6.13	2.67	3.09	4.20	5.06
グルココルチコイド治療期間 (年)	1.27	0.30	2.41	0.41	0.34

表 51 全集団のベースライン時の患者背景（301 試験、mITT 集団）

	本品群 (63 例)	プラセボ群 (62 例)
年齢	5.98±1.06	6.08±1.05
身長 (cm)	108.64±6.74	110.68±7.44
体重 (kg)	21.29±4.62	22.37±6.42
罹病期間 (年)	2.62±1.73	2.60±1.78
グルココルチコイド治療期間 (年)	1.07±0.92	0.97±0.83
平均値±標準偏差		

日本人患者の有効性の結果は表 52 のとおりであった。主解析の対象となった本品群の 1 例（症例番号：症例E*）について、主要評価項目であるベースラインから投与後 52 週までの NSAA 総スコアは 2.5 減少したが、副次評価項目はいずれも改善した。本品群の他の 1 例（症例番号：症例F*）は、NSAA

総スコアが 3.5 増加し、副次評価項目はいずれも改善した。加えて、追加登録され mITT 集団に含まれなかった本品群の 1 例（症例番号：症例I*）は、NSAA 総スコアが 4.5 増加し、100 m 歩行/走行時間はわずかに改善したが、4 段階段昇り時間は変化せず、床上起き上がり時間及び 10 m 歩行/走行時間は悪化した。しかしながら、NSAA の項目としては床上起き上がり及び 10 m 走行テストはスコア 2 を維持しており、機能が失われた訳ではなかった。プラセボ群の 1 例（症例番号：症例H*）は、NSAA 総スコアが 5.5 増加し、副次評価項目は床上起き上がり時間のみ悪化し、その他は改善した。プラセボ群の他の 1 例（症例番号：症例G*）は、NSAA 総スコアが 1.0 悪化し、副次評価項目は 4 段階段昇り時間のみ改善したが、その他は悪化した。

表 52 日本人患者の有効性の結果（301 試験）

		本品群		プラセボ群		追加登録例 (本品投与)
症例番号		症例E*	症例F*	症例G*	症例H*	症例I*
NSAA 総スコア	ベースライン	21	28.5	28	26.5	27.5
	投与後 52 週までの 変化量	-2.5	3.5	-1.0	5.5	4.5
床上起き上がり時間	ベースライン	4.25	2.65	2.7	3.2	2.9
	投与後 52 週までの 変化量	-0.40	-0.05	0.20	0.15	0.3
10 m 歩行/走行時間	ベースライン	5.5	4.5	3.85	4.35	4.05
	投与後 52 週までの 変化量	-1.05	-0.90	0.15	-0.60	0.05
100 m 歩行/走行時間	ベースライン	64.7	50.3	44.1	50	49.1
	投与後 52 週までの 変化量	-2.4	-15	1.4	-8.5	-0.7
4 段階段昇り時間	ベースライン	4.4	3.2	2.6	2.3	2.4
	投与後 52 週までの 変化量	-0.8	-0.9	-0.2	-0.1	0

以上のとおり、301 試験の mITT 集団に含まれた本品群の 2 例の日本人患者では、NSAA 総スコアの変化量に関わらず、主要な疾患マイルストーンの進行と関連し（Dev Med Child Neurol 2022; 64: 979-88）、歩行可能な DMD 患者における運動機能低下の予後因子と考えられている（PLoS One 2016; 11: e0151445）床上起き上がり時間及び 10 m 歩行/走行時間についてはいずれも改善したのに対して、プラセボ群の 2 例では、1 例で 10 m 歩行/走行時間が改善した以外は悪化した。追加登録され mITT 集団に含まれなかった本品群の 1 例では NSAA 総スコアは 4.5 増加した。床上起き上がり時間及び 10 m 歩行/走行時間は悪化した。NSAA の項目としての床上起き上がり及び 10 m 走行テストではスコアの変化は認めなかった。以上より、日本人集団と全体集団での明らかな差異は認められず、日本人患者においても本品による運動機能改善が示唆される結果であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験における現時点での日本人患者の結果は全体集団と大きく異ならないとする申請者の説明に特段の問題はないと考えるが、日本人患者における長期データは得られていないことから、製造販売後に、301 試験の長期データの外部対照との比較（8.1.1 項参照）等により、日本人患者の NSAA 総スコア等の長期データを取得し、引き続き日本人患者における本品の有効性を評価する必要があると考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本品の安全性プロファイルについて

申請者は、301 試験パート 1、並びに 301 試験、101 試験、102 試験及び 103 試験において本品が投与された患者（以下、「併合解析集団」）²⁶⁾ における安全性情報を基に、本品の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

301 試験及び併合解析集団における安全性の概要は、表 53 及び表 54 のとおりであった。有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であり、死亡は認められなかった。

表 53 301 試験パート 1 における安全性の概要（安全性解析対象集団、2023 年 9 月 13 日データカットオフ）

	本品群（63 例）	プラセボ群（62 例）
全有害事象	62（98.4）	57（91.9）
副作用	48（76.2）	17（27.4）
重篤な有害事象	14（22.2）	5（8.1）
重症度が高度の有害事象	13（20.6）	5（8.1）
治験中止に至った有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	0	0

発現例数（%）

表 54 併合解析集団*における安全性の概要

	本品群（207 例）
全有害事象	198（95.7）
副作用	171（82.6）
重篤な有害事象	30（14.5）
重症度が高度の事象	31（15.0）
治験中止に至った有害事象	0
死亡に至った有害事象	0

発現例数（%）

*：301 試験（2023 年 9 月 13 日データカットオフ、日本追加登録例：2023 年 10 月 11 日データカットオフ）、101 試験（2023 年 4 月 25 日データカットオフ）、102 試験（2023 年 9 月 29 日データカットオフ）、103 試験（2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

臨床試験において本品投与後に多く認められた事象は、悪心/嘔吐及び発熱であった。

悪心/嘔吐に該当する有害事象（MedDRA の PT「悪心」、「嘔吐」、「腹部不快感」、「腹痛」、「上腹部痛」及び「食欲減退」）の発現割合は、301 試験パート 1（2023 年 9 月 13 日データカットオフ）では、本品群で 77.8%（49/63 例）、プラセボ群で 43.5%（27/62 例）と、本品群でプラセボ群より高かった。また、本品群の 2 件、プラセボ群の 1 件は未回復であり、その他の事象はいずれも回復した。重篤な事象は、本品群の 2 例、プラセボ群の 1 例に認められ、いずれも回復した。治験製品の投与後 2 週間以内に発現した悪心/嘔吐に該当する有害事象は、本品群で 44 例（69.8%）、プラセボ群で 13 例（21.0%）であり、発現割合の群間差は他の期間と比較して本期間で大きかった。

併合解析集団において、嘔吐/悪心に該当する有害事象の発現割合は、83.6%（173/207 例）であった。認められた事象のうち 21 件は未回復、2 件は不明であり、その他の事象はいずれも回復した。認められた事象の大部分は軽度又は中等度であった。重度の事象は 4 例に 6 件認められ、このうち 3 例 4 件（嘔

²⁶⁾ 301 試験：114 例（パート 1 で本品を投与された患者 63 例、2023 年 9 月 13 日データカットオフ時点までにパート 2 で本品を投与された 50 例、追加登録された日本人患者 1 例）、101 試験：4 例、102 試験：41 例、103 試験コホート 1：20 例、コホート 2：7 例、コホート 3：6 例、コホート 4：7 例、コホート 5a：6 例、コホート 5b：2 例

吐 3 件、悪心 1 件) は本品投与後 1～3 日目に発現した。これらの事象はいずれも重篤であり、副作用と判断された。残りの 1 例は本品投与後 173 日目に 2 件 (腹痛及び嘔吐、各 1 件) の重度の事象を発現した。いずれも重篤であり、本品と関連なしと判断された。重度の事象はオンダンセトロン等の治療薬の投与により、いずれも回復した。悪心/嘔吐の初回発現までの期間の中央値は 3.0 日で、悪心/嘔吐を発現した患者 173 例中 162 例で 2 週間以内に発現した。

発熱に該当する有害事象 (MedDRA PT「発熱」、「体温上昇」) の発現割合は、301 試験パート 1 (2023 年 9 月 13 日データカットオフ) において、本品群で 31.7% (20/63 例)、プラセボ群で 24.2% (15/62 例) であった。治験製品の投与後 2 週間以内に発現した発熱に該当する有害事象は、本品群で 11 例 (17.5%) に認められ、プラセボ群では認められなかった。認められた事象はいずれも回復した。重篤な発熱は 2 例 (本品群、プラセボ群各 1 例) に認められた。

併合解析集団において、発熱に該当する有害事象の発現割合は 25.6% (53/207 例) であった。このうち、27 例 (13.0%) は副作用と判断された。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度の発熱は 1 例で、本品投与後 1 日目に認められた。認められた事象はいずれも回復した。重篤な発熱が認められた 2 例は 301 試験パート 1 又はパート 2 で発現した事象であり、いずれの事象も副作用と判断された。

主要なデータカットオフ (301 試験は 2023 年 9 月 14 日、103 試験は 2023 年 7 月 25 日) 以降 2024 年 10 月 31 日までに、悪心/嘔吐及び発熱の重篤な有害事象は、301 試験で 4 例 (パート 1 で 2 例 (嘔吐及び発熱 2 例)、パート 2 で 2 例 (嘔吐及び発熱 1 例、嘔吐 1 例))、103 試験で 1 例 (発熱) に認められた。発現日は 301 試験のパート 1 の 2 例は本品投与後 385～392 日目、パート 2 の 2 例は本品投与後 2～3 日目、103 試験の 1 例は本品投与後 69 日目であり、転帰はいずれも回復であった。また、303 試験²⁷⁾で 3 例 (悪心 2 例、悪心/嘔吐 1 例) が報告された。本品投与後 3～5 日目に発現し、1 例以外は回復した。

海外の製造販売後において、販売開始 2023 年 6 月 22 日から 2024 年 10 月 31 日までに、悪心/嘔吐の重篤な有害事象は 2 例、発熱の重篤な有害事象は 2 例が報告された。発現日、治療及び転帰が報告されている事象については、本品投与後 3～11 日目の発現で、悪心/嘔吐は副腎皮質ステロイド及び輸液による治療により 1～2 日以内に回復した。

長期の安全性について、102 試験の安全性情報の概要は表 55 のとおりであり、遅発性の副作用は認められなかった。なお、2023 年 8 月 16 日データカットオフ日後に 1 例の死亡が認められた。本品投与日時点では 1 歳で、本品投与後 4 年 11 カ月に重度の筋肉痛を発現し同日中に死亡した。剖検の結果、DMD 以外の特定の死因を示唆する所見は認められず、本品との因果関係は否定された。

²⁷⁾ 歩行不能な DMD 患者 (コホート 1) 及び 8 歳以上 18 歳未満の歩行可能な DMD 患者 (コホート 2) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (試験開始日: 2023 年 5 月 31 日)。

表 55 本品投与後の期間別の長期の安全性の概要
(102 試験、安全性解析対象集団、2023 年 8 月 16 日データカットオフ)

	1 年未満 (41 例)	1～2 年 (41 例)	2～3 年 (41 例)	3～4 年 (30 例)	4 年以上 (12 例)
全有害事象	41 (100)	37 (90.2)	33 (80.5)	17 (56.7)	3 (25.0)
副作用	37 (90.2)	2 (4.9)	1 (2.4)	0	0
重篤な有害事象	5 (12.2)	1 (2.4)	2 (4.9)	0	0
重症度が高度の事象	6 (14.6)	1 (2.4)	2 (4.9)	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0

発現例数 (%)

年齢及び歩行状態別の安全性について、併合解析集団における安全性の概要は表 56 のとおりであった。歩行可能な 3 歳及び 8 歳以上の患者や歩行不能の患者の例数は少ないものの、年齢及び歩行状態で安全性プロファイルに差異はないと考える。

表 56 患者背景別の安全性 (併合解析集団*1)

	歩行可能					歩行不能 (8 例)
	3 歳 (7 例)	4 歳以上 6 歳未満 (64 例)	6 歳以上 8 歳未満 (99 例)	8 歳以上 (29 例)	全体 (199 例)	
全有害事象	7 (100)	61 (95.3)	94 (94.9)	28 (96.6)	190 (95.5)	8 (100)
副作用	6 (85.7)	47 (73.4)	86 (86.9)	25 (86.2)	164 (82.4)	7 (87.5)
重症度が高度の有害事象	0	7 (10.9)	19 (19.2)	5 (17.2)	31 (15.6)	0
重篤な有害事象	0	7 (10.9)	18 (18.2)	5 (17.2)	30 (15.1)	0
悪心/嘔吐に該当する有害事象*2	6 (85.7)	51 (79.7)	84 (84.8)	26 (89.7)	167 (83.9)	6 (75.0)
発熱に該当する有害事象*3	1 (14.3)	21 (32.8)	24 (24.2)	7 (24.1)	53 (26.6)	0

発現例数 (%)

*1 : 301 試験 (2023 年 9 月 13 日データカットオフ)、101 試験 (2023 年 4 月 25 日データカットオフ)、102 試験 (2023 年 9 月 29 日データカットオフ)、103 試験 (2023 年 7 月 24 日データカットオフ)

*2 : MedDRA PT 「悪心」、「嘔吐」、「腹部不快感」、「腹痛」、「上腹部痛」及び「食欲減退」に該当する有害事象

*3 : MedDRA PT 「発熱」、「体温上昇」に該当する有害事象

さらに、日本人患者における安全性について、申請者は以下のように説明している。

301 試験に登録された日本人患者 (本品群 2 例、プラセボ群 2 例) の結果は、以下のとおりであった。

本品群の 2 例では、重症度が中等度の有害事象が 7 件 (嘔吐 2 例 2 件、上咽頭炎 1 例に 2 件、便秘、発熱、インフルエンザ各 1 例 1 件)、軽度の有害事象が 5 件 (倦怠感、グルタミン酸脱水素酵素増加、COVID-19、悪心及び発熱が各 1 例 1 件) 認められた。このうち、嘔吐 2 件、発熱 2 件、便秘 1 件、悪心 1 件、倦怠感 1 件及びグルタミン酸脱水素酵素増加 1 件は副作用と判断された。追加登録例の 1 例では、重症度が中等度の有害事象が 4 件 (インフルエンザ、アレルギー性結膜炎、上気道感染及び発熱が各 1 件)、軽度の有害事象が 9 件 (嘔吐が 2 件、腹痛、発熱、食欲減退、グルタミン酸脱水素酵素増加、尿潜血陽性、口唇乾燥及び節足動物咬傷が各 1 件) 認められた。このうち、腹痛、発熱、食欲減少、嘔吐、グルタミン酸脱水素酵素増加及び尿潜血陽性各 1 件は副作用と判断され、いずれも回復した。プラセボ群の 2 例では、1 例に重症度が中等度及び軽度の有害事象が各 1 件 (いずれも上咽頭炎) 認められ、因果関係は否定された。他の 1 例には有害事象は認められなかった。なお、日本人患者において重篤な有害事象、重症度が重度の有害事象は認められなかった。

日本人患者数が 5 例と少ないことから、結果の解釈には限界があるものの、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められていないと考える。

以上のとおり、臨床試験の結果からは、本品の忍容性は良好であった。臨床試験及び海外の製造販売後において本品投与後早期に悪心、嘔吐及び発熱が多く発現したが、大部分が軽度又は中等度であること、また重度の事象についても回復に至っていることから、管理可能な事象と考えられる。したがって、添付文書の 11. 副作用・不具合 11.2 その他の副作用の項に、悪心、嘔吐及び発熱を記載し注意喚起する。また、資材においても注意喚起を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験の結果から、重篤な副作用が認められているものの、本品投与に際して DMD に関する十分な知識・経験を持つ医師によって管理され、適切な対応がなされるのであれば、本品は忍容可能と判断した。なお、本品の臨床試験及び海外の製造販売後において本品投与後早期に悪心、嘔吐及び発熱が多く発現していることについては、回復に薬物治療を必要とした事象及び重篤な有害事象が認められていることから、早期に発現するこれらの事象への対応について、十分な注意喚起を行うことが適切と考える。

日本人患者で特に問題となる事象は認められていない旨、また、年齢及び歩行状態で安全性プロファイルに差異はない旨の申請者の説明に問題はないと考えるが、臨床試験で検討された例数が限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

以下の項では、本品投与に際し注意が必要と考えられる有害事象について検討した結果を示す。なお、検討にあたっては、本申請における臨床データパッケージには含まれない臨床試験（303 試験、305 試験²⁸⁾、104 試験²⁹⁾）の情報についても参照した。

7.R.3.2 肝毒性について

申請者は、本品投与による肝毒性について、①：臨床試験における肝毒性の発現状況、②：臨床試験における副腎皮質ステロイド投与について、それぞれ以下のように説明している。

① 臨床試験における肝毒性の発現状況

301 試験パート 1 について、SMQ の検索基準に基づく肝毒性³⁰⁾の発現割合は、本品群で 41.3% (26/63 例)、プラセボ群で 8.1% (5/62 例) であり、本品群での発現割合はプラセボ群と比較して高かった。このうち、本品群 24/63 例 (38.1%)、プラセボ群 3/62 例 (4.8%) は副作用と判断された。認められた事象はプラセボ群の 2 例を除きいずれも回復した。本品群の 6 例及びプラセボ群の 1 例は重度で、その他は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は本品群の 5 例（トランスアミナーゼ上昇、肝損傷、肝毒性、肝酵素上昇、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

²⁸⁾ 本品投与後の長期フォローアップ（5 年間）を目的とした試験（試験開始日：2023 年 9 月 27 日）。サブスタディにおいて、101 試験、102 試験、103 試験（コホート 1 及び 4）、301 試験に参加し、先行試験に参加時の年齢が 3 歳以上 8 歳未満の歩行可能患者に関して本品投与後約 10 年間追跡する計画となっている。

²⁹⁾ 抗 AAVrh74 抗体を有する 4 歳以上 10 歳未満の DMD 患者を対象に Imlifidase（選択的免疫抑制薬）投与後の本品の安全性及び有効性を検討する非盲検試験

³⁰⁾ SMQ「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に関連する凝固および出血障害」のいずれかに該当する事象

大部分の有害事象は治験製品の投与後 90 日以内に発現した。本品群の 1 例及びプラセボ群の 3 例は投与後 90 日より後に発現したが、これらの事象に関連して副腎皮質ステロイドを増量された患者はいなかった。

臨床検査値に基づく肝毒性³¹⁾の発現割合は、SMQ の検索基準に基づく肝毒性の発現割合と同様であった。本品投与後から初回発現までの期間の中央値（範囲）は 42.0（7～106）日、発現からピークまでの期間の中央値（範囲）は 1.0（1～37）日、持続期間の中央値（範囲）は 24.0（6～77）日であった。

併合解析集団において、SMQ の検索基準に基づく肝毒性の有害事象は、80/207 例（38.6%）に認められた。大部分の事象（75/207 例（36.2%））が副作用と判断された。重度の有害事象は 13 例に認められた。認められた事象 159 件のうち、15 件は未回復、1 件は不明であり、その他の事象は回復した。重篤な有害事象は 10 例に認められ、すべて副作用と判断された。発現時期は投与後 31～56 日であった。301 試験パート 2 のデータカットオフの 8 日前に発現し、その時点で継続中であった 1 例を除き、重篤な有害事象はすべて本品投与後 67～119 日に回復した。

SMQ の検索基準に基づく肝毒性の初回発現までの期間は、本品投与後 2 週～60 日以内が最も多く（55 例（26.6%））、投与後 60～90 日以内が 6 例（2.9%）であった。本品投与後 60～90 日以内に初回発現が認められた 6 例はいずれも非重篤で、重症度は 4 例が軽度、2 例が中等度であった。いずれの事象も副作用と判断され、回復した。本品投与後 90 日より後（157～254 日）に初回発現した 4 例のうち、2 例に発現したグルタミン酸脱水素酵素増加は副作用と判断され、各 1 例に発現したプロトロンビン時間延長及び高トランスアミナーゼ血症は本品と関連なしと判断された。いずれも重症度は軽度であり、副腎皮質ステロイドの追加投与を必要とせず回復した。

臨床検査値に基づく肝毒性³²⁾は 82/207 例（39.6%）に認められた。ULN の 2.5 倍超の GLDH 増加が 72/207 例（34.8%）に、ULN の 3 倍超の GGT 増加が 32/207 例（15.5%）に、ULN の 2 倍超の総ビリルビンの増加が 6/207 例（2.9%）に、ベースラインの 3 倍超の ALT 増加が 23/207 例（11.1%）に認められた。臨床検査値に基づく肝毒性が認められた 82 例のうち 61 例は SMQ の検索基準に基づく肝毒性の有害事象を認めた。本品投与後から初回発現までの期間の中央値（範囲）は 43.5（6～898）日、発現からピークまでの期間の中央値（範囲）は 1.0（1～598）日、持続期間の中央値（範囲）は 25.0（3～386）日であった。

② 臨床試験における副腎皮質ステロイド投与

臨床試験においては、本品投与後の免疫抑制を目的に、治験製品投与の前日から追加の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 1 mg/kg/日）の投与を開始し、301 試験及び 103 試験では治験製品投与後 60 日間以上継続することとされた。また、本品投与後に肝毒性が発現した場合には、ベースライン時の副腎皮質ステロイドの用法・用量に応じて規定の用量で増量することとされていた（7.R.6.3 項参照）。

³¹⁾ 以下のいずれかの臨床検査値基準に該当

GGT>3×ULN、GLDH>2.5×ULN、アルカリフォスファターゼ（ALP）>2×ULN、ALT>3×ベースライン値（筋肉内 ALT 上昇を除く）

³²⁾ 以下のいずれかの臨床検査値基準に該当

GGT>3×ULN、GLDH>2.5×ULN、ALT>3×ベースライン値、総ビリルビン>2×ULN、総ビリルビン>2 mg/dL

併合解析集団について、SMQの検索基準に基づく肝毒性の有害事象が認められた76例³³⁾中14例が副腎皮質ステロイドの静脈内投与を受けた。このうち13例には高用量ステロイドパルス静脈内投与が行われた。本品投与後61～90日では、肝毒性の治療目的で副腎皮質ステロイドを追加投与された患者における副腎皮質ステロイドの用量の中央値は、追加投与されなかった患者の約2倍であった。本品投与後91日以降に副腎皮質ステロイドの投与量はベースラインまで回復した。

主要なデータカットオフ日（103試験：2023年7月24日、301試験：2023年9月13日）以降2024年10月31日までに、SMQの検索基準に基づく肝毒性の重篤な有害事象が301試験の7例（パート1の4例（肝毒性2例、肝損傷1例、肝酵素上昇1例）、パート2の3例（肝毒性、肝損傷、肝酵素上昇））に認められ、いずれも副作用と判断された。パート1の4例では本品投与後406～456日目に発現し、副腎皮質ステロイドによる治療が行われ、発現後1～2カ月で回復した。パート2の3例はいずれも本品投与後60日以内に発現し、副腎皮質ステロイド投与で2カ月以内に回復した。また、303試験の1例に、重篤な肝機能障害が本品投与後37日目に認められ、副作用と判断された。副腎皮質ステロイド投与により発現後約4カ月で回復した。

海外の製造販売後において、販売開始2023年6月22日から2024年10月31日までに、SMQの検索基準に基づく肝毒性に該当する重篤な有害事象が17例33件に認められ、いずれも副作用と判断された。臨床経過の情報が得られている報告では、発現日は本品投与後60日以内で、副腎皮質ステロイド静脈内投与による治療が行われ、転帰は回復10件、軽快5件、未回復9件及び不明9件であった。

①及び②を踏まえ、臨床試験及び海外の製造販売後において認められた肝毒性は、大部分が60日以内に発現し、重篤な有害事象も認められているが、ステロイド反応性であったこと、肝予備能低下又は肝不全は認められなかったことから、製造販売後も臨床試験と同様の方法で肝機能検査値のモニタリング及び副腎皮質ステロイド投与を行うことで管理可能と考える。

製造販売後においては、肝毒性のモニタリング及び副腎皮質ステロイドの投与方法について、添付文書において以下の点を注意喚起する。

- 本品の投与前に肝機能検査を行うこと。
- 本品の投与後最初の3カ月間は週に1回肝機能を確認し（臨床症状、 γ -GTP及び総ビリルビン等）、検査結果が正常に戻るまで観察を行うこと。
- <用法及び用量又は使用方法に関連する注意>に規定された用量に従い本品の投与前及び投与後にプレドニゾロンの投与を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験及び海外の製造販売後において重篤な肝毒性の発現が認められていることから、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副腎皮質ステロイド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と考える。

³³⁾ 80例のうち、有害事象の治療データを収集しなかった101試験の4例を除く。

7.R.3.3 免疫性筋炎について

申請者は、本品投与による免疫性筋炎のリスクについて、以下のように説明している。

301 試験パート 1 において、免疫性筋炎を示唆する有害事象³⁴⁾の発現割合は、本品群で 6.3% (4/63 例)、プラセボ群で 6.5% (4/62 例) で、事象の内訳は、本品群は無力症 2 例、発声障害、筋炎各 1 例、プラセボ群は無力症、筋力低下各 2 例であった。重症度は本品群の 1 例 (筋炎) が中等度であった以外はいずれも軽度であった。本品群の 3 例 (無力症 2 例、筋炎 1 例) 及びプラセボ群の 1 例 (無力症) は副作用と判断された。これらの事象はいずれも非重篤で、プラセボ群の 1 例 (筋力低下) を除きすべて回復した。免疫性筋炎の評価アルゴリズム (Best Pract Res Clin Rheumatol 2020; 34: 101486) を用いた詳細なレビューの結果、いずれの事象も免疫性筋炎の確定例と判断されなかった。

併合解析集団において、免疫性筋炎を示唆する有害事象の発現割合は 5.8% (12/207 例) で、事象の内訳は無力症 6 例、筋力低下 3 例、免疫性筋炎 2 例、発声障害、筋炎各 1 例であった。6 例は本品投与後 60 日以内に発現した。12 例のうち 8 例に認められた 9 件の事象は副作用と判断された (無力症 5 例、免疫性筋炎 2 例、筋力低下及び筋炎各 1 例)。認められた事象のうち 2 件は未回復、3 件は後遺症を伴うものの回復であり、その他の事象は回復した。重症度は、10 例に認められた 11 件で軽度又は中等度であり、これらの患者はエクソン 18-58 の間に変異を有していた。重症度が重度の事象は 2 例に 3 件 (免疫性筋炎/筋力低下³⁵⁾、免疫性筋炎³⁶⁾) 認められ、重篤な有害事象で副作用と判断された。いずれも後遺症を伴うものの回復した。これらの 2 例から得られた *ex vivo* エピトープマッピングを含む ELISpot 試験の結果、エクソン 8 及び/又はエクソン 9 に影響を及ぼす欠失が免疫性筋炎を発現させるリスクが最も高い変異であることが示唆された。

主要なデータカットオフ日 (103試験: 2023年7月24日、301試験: 2023年9月13日) 以降2024年10月31日までに、305試験に103試験から移行した患者1例において、免疫性筋炎を示唆する重篤な有害事象が認められ、副作用と判断された。本品投与後362日目に発現し、副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制薬による治療が行われ、転帰は未回復であった。

海外の製造販売後において、販売開始2023年6月22日から2024年10月31日までに、免疫性筋炎に該当する重篤な有害事象が2例2件に認められ、いずれも副作用と判断された。1例³⁷⁾はエクソン61-79の欠失を、

³⁴⁾ MedDRA の PT (自己免疫性筋炎、皮膚筋炎、好酸球増加・筋痛症候群、限局性筋炎、免疫性筋炎、若年性多発性筋炎、筋炎、筋炎様症候群、多発性筋炎、無力症、発声障害、嚥下障害、筋力低下) を用いて特定された事象。

³⁵⁾ 103 試験コホート 2 に登録された、エクソン 3-43 の欠失を有する 8 歳の患者で、本品投与後 35 日目に重篤な免疫性筋炎が発現し、筋力低下、嚥下障害、呼吸困難、発声障害、疲労、坐位又は歩行困難が認められた。ギラン・バレー症候群が疑われ、血漿交換が行われて症状が改善したが、脳脊髄液所見からギラン・バレー症候群は否定的であり、自己免疫性筋炎と診断された。タクロリムスの投与が開始され、本品投与後 100 日目に回復したが、筋力はベースラインまで回復しなかった。

³⁶⁾ 103 試験コホート 5a に登録されたエクソン 8-9 の欠失を有する 7 歳の患者で、本品投与後 27 日目に重篤な免疫性筋炎を発現した。同じ時期にレンサ球菌及びライノウイルス/エンテロウイルスに感染していた。30 日目には脱力増悪、うっ血を伴う弱咳嗽、疲労、咽喉痛及び経口摂取減少が認められた。静脈内メチルプレドニゾロン、免疫グロブリン及びタクロリムスによって治療され、36 日目に後遺症を伴うものの回復した。

³⁷⁾ エクソン 61-79 の欠失を有する ■ 歳の患者で、本品投与後 32 日目に発現し、重度の脱力、呼吸困難が認められた。静脈内メチルプレドニゾロン、免疫グロブリン、経口プレドニゾロンによる治療が行われ、本品投与後 104 日目に後遺症なく回復し、運動機能はベースラインまで回復した。

他の1例³⁸⁾ はエクソン12-25の欠失を有していた。

以上のとおり、臨床試験及び海外の製造販売後において、本品投与後に免疫性筋炎の発現が認められた。免疫性筋炎は筋肉の損傷を引き起こし、急性期には生命を脅かすだけでなく、亜急性期及び慢性期における免疫性筋炎は筋機能を低下させることで、DMDの経過を悪化させる可能性がある。したがって、発現リスクの高いエクソン8及び/又はエクソン9の欠失を有する患者への本品投与を禁忌とする。なお、エクソン8及び/又はエクソン9に影響を及ぼす欠失以外の変異が免疫性筋炎を引き起こす可能性は完全に否定できないことから、添付文書等において、本品投与後には患者の筋力の状態を十分に観察し、筋力低下の急性徴候及び関連する有害事象の発現に適切に対処する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験及び海外の製造販売後において重篤な免疫性筋炎の発現が認められていることから、本品の投与に際しては免疫性筋炎の発現に厳重な注意が必要と考える。したがって、免疫性筋炎の発現状況については、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。なお、本品の投与を禁忌とする変異については、7.R.5.2 項において引き続き議論する。

7.R.3.4 心筋炎（トロポニン増加を含む）について

申請者は、本品投与による心筋炎のリスクについて、以下のように説明している。

301 試験パート 1 において、ULN の 3 倍（又はベースライン値が高値であった患者ではベースライン値の 3 倍）を超えるトロポニン I 増加は、本品群で 2/63 例（3.2%）、プラセボ群で 2/62 例（3.2%）に認められた。また、トロポニン増加とそれに伴う心筋炎に関連する有害事象（MedDRA HLT の心筋症、非感染性心筋炎、PT のトロポニン増加、トロポニン I 増加及びトロポニン T 増加に該当する事象。）は、本品群で 2 例（心筋炎/トロポニン I 増加/トロポニン増加、トロポニン I 増加）、プラセボ群で 2 例（トロポニン I 増加）に認められた。本品群の 1 例（心筋炎）は重篤な有害事象と判断された。認められた事象のうち本品群の 1 例（トロポニン増加）、プラセボ群の 1 例（トロポニン I 増加）は未回復であり、その他の事象は回復した。本品群の心筋炎のみ副作用と判断された。

併合解析集団において、ULN の 3 倍（又はベースライン値が高値であった患者ではベースライン値の 3 倍）を超えるトロポニン I 増加が 17/207 例（8.2%）に認められた。特定の時期に多く発現する傾向は認められなかった。18/207 例ではベースライン時にトロポニン I 増加が認められており、このうち 6 例で本品投与後にベースラインの 3 倍を超える増加が認められ、心筋炎を示唆する有害事象が報告された。うち 1 例は重篤な心筋炎であった。トロポニン増加とそれに伴う心筋炎に関連する有害事象（MedDRA HLT の心筋症、非感染性心筋炎、PT のトロポニン増加、トロポニン I 増加及びトロポニン T 増加）は、26/207 例（12.6%）に 33 件認められた。このうち 9 例は副作用と判断され、ULN 又はベースラインの 3 倍を超えるトロポニン I の増加が認められた患者の検索でも特定された。大部分の事象は軽度又は中等

³⁸⁾ エクソン 12-25 の欠失を有する ■ 歳の患者で、本品投与後 25 日目に発声障害、筋力低下、呼吸困難、嚥下障害、発熱が出現、悪化し、重度の筋力低下、運動機能障害に至った。免疫性筋炎及び両側性肺炎と診断され、抗菌薬、抗ウイルス薬、静脈内メチルプレドニゾロン、免疫グロブリン、血漿交換等による治療が行われた。発現から約 1 カ月後の時点で嚥下障害、発声障害、呼吸窮迫は改善したが、重度の筋力低下及び運動機能障害は持続している。

度であった。重度の事象は2例（心筋炎³⁹⁾）に認められ、いずれも重篤な副作用と判断された。認められた事象33件のうち9件は未回復、3件は後遺症を伴うものの回復、1件は不明であり、その他の事象は回復した。8例に心筋症が発現した。そのうち、1例は本品投与後4日目に発現し、副作用と判断された。重症度は中等度で、本品投与後254日目までに回復した。当該患者は重篤な副作用である心筋炎も発現した。残りの7例は発現日の範囲が407～1826日と、試験期間の長期化に伴って発現し、未回復であった。これらの事象は基礎疾患のDMDによるものであり、本品との関連はないと判断された。

主要なデータカットオフ日（103試験：2023年7月24日、301試験：2023年9月13日）以降2024年10月31日までに、心筋炎又はトロポニン増加の重篤な有害事象は、301試験で2例（トロポニンI増加（2件）、心筋炎）に発現し、トロポニンI増加の1件のみ副作用と判断された。当該事象は本品投与後420日目に発現し、無治療で発現後2日目に回復した。

その他の本品の臨床試験において、心筋炎又はトロポニン増加の重篤な有害事象は合計4例が報告された。内訳は、305試験で2例（102試験から移行した患者1例、103試験から移行した患者1例）に、それぞれ心筋心膜炎/トロポニンI増加、免疫性筋炎/心筋炎が報告され、免疫性筋炎/心筋炎の1例は副作用と判断された。当該事象は免疫性筋炎が本品投与後362日目、心筋炎が本品投与後400日目に発現し、静脈内メチルプレドニゾロン及び免疫グロブリン等より治療され、いずれも転帰は未回復であった。303試験では2例にそれぞれ心筋炎、トロポニンI増加が報告され、いずれも副作用と判断された。心筋炎の1例は本品投与後8日目に発現し、プレドニゾロン等の治療で発現後15日目に回復した。トロポニンI増加の1例は本品投与後2日目に発現し、無治療で発現後22日目に回復した。

なお、2024年10月31日以降に、新たに303試験の歩行不能の1例⁴⁰⁾において心筋炎の可能性が高いと判断された事象が報告された。

海外の製造販売後において、販売開始2023年6月22日から2024年10月31日までに、心筋炎又はトロポニン増加の重篤な有害事象が1例（トロポニンI増加）に認められ、副作用と判断された。本品投与後142日目に発現し、プレドニゾロンによる治療で発現後24日目に回復した。

以上のとおり、臨床試験及び海外の製造販売後において、本品投与後にトロポニンI増加及び心筋炎の発現が認められた。心筋炎の発現はDMD患者に重大な影響を及ぼす可能性があり、特に既存のDMD心

³⁹⁾ 103試験に登録された1■歳の患者で、心筋症の既往があり、ベースライン時の心エコーでの左室駆出率は正常範囲であった。本品投与後3日目に重度の嘔吐のため入院し、翌日に重度の重篤な心筋炎を発現した。本品投与後6日目にトロポニンIが40,000 pg/mL超に増加し、メチルプレドニゾロンの静脈内投与が行われた。本品投与後8日目に心臓MRIで主に側壁に及ぶ広範な遅延造影が認められた。本品投与後12日目にトロポニンIは改善し、心電図及び心エコー所見が安定したため退院し、心筋炎は後遺症を伴うものの回復と判断された。退院約4カ月後には心エコー所見が心筋炎発現前の状態に戻り、トロポニンI高値は持続したが、心筋炎ではなくDMDに起因する可能性が高いと判断された。Brighton基準に基づき、トロポニンI増加及び心臓MRIで遅延造影の増強が認められたことから、明らかな心筋炎であると判断された。

もう1例は301試験に登録された■歳の患者で、ベースラインの心エコー所見は正常であった。本品投与後1日目に発熱、嘔吐及び悪心を呈して入院し、重篤な心筋炎が認められ、翌日に集中治療室に移動した。トロポニンIが増加したが、心電図検査及び心エコー検査ではベースラインと比較して大きな変化は認められなかった。オランダンセトロン及び輸液によって治療され本品投与後3日目に退院した。本品投与後21日目にトロポニンIは正常範囲まで低下し、心筋炎の転帰は回復と判断された。Brighton基準に基づき、トロポニンI増加及び臨床症状が認められたことから、心筋炎の可能性が高いと判断された。

⁴⁰⁾ 1■歳の患者で、ベースラインで心臓障害は合併していなかった。本品投与後24時間以内に悪心、grade 4の上室性頻脈、胸痛、トロポニンI増加が発現した。心臓MRIでは心筋炎と一致する炎症の徴候が認められ、心エコー検査では左室駆出率の悪化が認められた。静脈内副腎皮質ステロイド、抗不整脈薬等による治療が行われ、本品投与後5日目に回復した。

筋症を有する患者では問題となる可能性がある。したがって、心筋炎のリスクを軽減するために、添付文書に心筋炎の発症リスクを記載し、本品投与後にトロポニンIをモニタリングする旨を注意喚起する。また、製造販売後に本品投与と心筋炎の発現との関連性について更に情報収集する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験等において心筋炎が認められており、本品の投与に際しては心筋炎の発現に注意が必要である。したがって、心筋炎の発現状況及びトロポニン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と考える。申請者の提案する対応に加え、301 試験等において、心エコーで左室駆出率が 40%未満の患者及び心筋症を合併する患者は除外されていたことから、当該患者に対する本品の投与経験はない旨を添付文書等において情報提供する必要があると考える。

7.R.3.5 横紋筋融解症について

申請者は、本品投与による横紋筋融解症のリスクについて、以下のように説明している。

横紋筋融解症に関連する有害事象（MedDRA PT の横紋筋融解症、ミオグロビン尿、着色尿、筋肉痛の急性発現又は増悪に該当する事象）は、301 試験パート1において、本品群で 8/63 例（12.7%）、プラセボ群で 9/62 例（14.5%）に認められた。横紋筋融解症の評価アルゴリズム⁴¹⁾（Medicine 1982; 61: 141-52、Eur J Intern Med 2007; 18: 90-100）を用いた詳細なレビューの結果、「横紋筋融解症の可能性が高い」に該当する事象はなく、「横紋筋融解症の可能性がある」に該当する事象が 2 例 3 件（本品群、プラセボ群各 1 例）、その他の事象は「おそらく横紋筋融解症ではない又は評価不能」であった。「横紋筋融解症の可能性ある」に分類された本品群の 1 例では、本品投与後 3 日目及び 171 日目に重篤な事象として横紋筋融解症が 2 件報告され、本品投与後 3 日目に発現した事象は副作用と判断された。

SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー」の検索基準に基づく横紋筋融解症に関連する有害事象は、本品群で 10/63 例（15.9%）、プラセボ群で 14/62 例（22.6%）に認められた。これらの事象の大部分は治験製品との関連なしと判断され、重症度も大部分が軽度又は中等度であった。重症度が重度の事象は本品群の 1 例（横紋筋融解症）、プラセボ群の 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）で、本品群の横紋筋融解症は重篤な有害事象と判断された。本品群の 3 例及びプラセボ群の 2 例では治験製品の投与後 2 週間以内に事象が発現したが、その他の事象はすべて投与後 2 週間より後に発現した。認められた事象のうち、プラセボ群の 3 件は未回復であり、その他の事象は回復した。

併合解析集団において、横紋筋融解症に関連する有害事象は 24/207 例（11.6%）に認められた。SMQ の検索基準に基づく横紋筋融解症に関連する有害事象は 36/207 例（17.4%）に認められた。これらのうち 18 例は副作用と判断された。事象の大部分は軽度又は中等度であった。重度の事象は 5 例 6 件（横紋

⁴¹⁾ 以下の基準でカテゴリー分けすることとされた。

- ・ 「横紋筋融解症の可能性が高い」：a) 筋肉痛、b) 脱力又は歩行不能、c) 褐色尿又はミオグロビン尿の徴候/症状がいずれも認められ、急な CPK 上昇（少なくともベースラインから 2 倍以上の上昇）が認められる場合。
- ・ 「横紋筋融解症の可能性がある」：a)、b)、c) の徴候/症状のうち 2 つと、急な CPK 上昇（少なくともベースラインから 2 倍以上の上昇）が認められる場合。
- ・ 「おそらく横紋筋融解症ではない又は評価不能」：a)、b)、c) の徴候/症状のうち 1 つと、急な CPK 上昇（少なくともベースラインから 2 倍以上の上昇）が認められる場合。

筋融解症 4 例 5 件、筋力低下 1 例 1 件)で、すべて重篤な有害事象と判断され、このうち 2 件の横紋筋融解症以外の 4 例 4 件は副作用と判断された。重篤な有害事象とされた横紋筋融解症 4 例 5 件のうち、2 件は本品投与後早期 (3 日目及び 16 日目)に、他の 3 件は遅発性 (156 日、171 日及び 790 日)に発現しており、発現までの期間には大きなばらつきがあったが、いずれも発現後数日以内に回復した。重篤な副作用とされた筋力低下は本品投与後 35 日目に発現し、本品投与後 100 日目に回復した。なお、腎臓、心臓又は電解質異常に関連する事象が報告された患者はいなかった。

主要なデータカットオフ日 (103試験: 2023年7月24日、301試験: 2023年9月13日)以降2024年10月31日までに、横紋筋融解症に関連する重篤な有害事象は、301試験の1例に2件 (横紋筋融解症) 認められ、いずれも副作用と判断された。本品投与後457日目及び605日目に発現し、前者はプレドニゾロンの投与と補液で発現後3日目に回復、後者は補液のみで発現後8日目に回復した。

海外の製造販売後において、販売開始2023年6月22日から2024年10月31日までに、横紋筋融解症に関連する重篤な有害事象は2例にそれぞれ筋肉痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、いずれも副作用と判断された。筋肉痛 (発現日、処置不明) の転帰は回復、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現日は本品投与後267日目で、補液で治療されるが、転帰は不明であった。

以上のとおり、本品の臨床試験及び海外の製造販売後に重篤な横紋筋融解症及び横紋筋融解症に関連する重篤な有害事象が認められたが、管理可能であった。横紋筋融解症の発現状況については製造販売後に引き続き情報収集を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験及び海外の製造販売後において重篤な横紋筋融解症の発現が認められていることから、本品の投与に際しては横紋筋融解症の発現に注意が必要と考える。したがって、横紋筋融解症の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があり、さらに製造販売後に安全性情報を収集し、得られた情報を医療現場に提供することが適切であると考ええる。

7.R.3.6 過敏症関連の有害事象について (注入関連反応を含む)

申請者は、本品投与による過敏症のリスクについて、以下のように説明している。

過敏症に該当する有害事象⁴²⁾は、301試験パート1において、本品群の 19/63 例 (30.2%) 及びプラセボ群の 21/62 例 (33.9%) に認められた。これらの事象の大部分は治験製品と関連なしと判断され、副作用は本品群の 5/63 例 (7.9%)、プラセボ群の 1/62 例 (1.6%) であった。認められた事象のうち、本品群の 4 例、プラセボ群の 4 例は未回復であり、その他の事象は回復した。未回復の事象はいずれも治験製品との因果関係が否定された。

⁴²⁾ 以下に該当する事象。

- MedDRA PT「アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、血管浮腫、喉頭蓋浮腫、喉頭浮腫、喉頭気管浮腫、口唇浮腫、舌腫脹、舌浮腫及び気管浮腫」に該当する事象。
- MedDRA SMQ「過敏症」に該当する重度 (CTCAE Grade 3 以上) の事象。
- MedDRA PT「溶血性尿毒症症候群、非定型溶血性尿毒症症候群、急性腎障害、動脈炎、心筋炎、筋炎、多発性筋炎、肺臓炎、血栓性微小血管症、微小血管症性溶血性貧血」に該当する重度 (CTCAE Grade 3 以上) の事象。

併合解析集団において、過敏症に該当する有害事象は 63/207 例 (30.4%) に認められた。このうち、15 例では本品投与後 2 週間以内に初回の事象が発現し、11 例では 2 週間超 60 日以内に初回の事象が発現した。残りの患者 37 例では、本品投与後 60 日より後に初回の事象が発現した。認められた事象のうち 13 例は未回復、1 例は後遺症を伴うものの回復であり、その他の事象は回復した。未回復の事象はいずれも治験製品との因果関係が否定された。過敏症に該当する副作用は 10/207 例 (4.8%) に認められ、2 例以上発現した事象は補体成分 C4 減少 (3 例) 及び心筋炎 (2 例) であった。過敏症に該当する事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度と判断された事象は心筋炎 2 例で、重篤な副作用とされた (7.R.3.4 項参照)。

主要なデータカットオフ日 (103試験：2023年7月24日、301試験：2023年9月13日) 以降2024年10月31日までに、併合解析集団で過敏症に該当する重篤な有害事象は認められなかった。その他の本品の臨床試験において、過敏症に該当する重篤な有害事象は、アナフィラキシー様反応が1例 (303試験) 及び蕁麻疹が1例 (104試験) で、いずれも副作用と判断され、本品投与当日に発現し、抗ヒスタミン薬等の治療により1～5時間で回復した。

海外の製造販売後において、販売開始2023年6月22日から2024年10月31日までに、過敏症に該当する重篤な有害事象は2例にそれぞれアナフィラキシー反応、紅斑性皮疹/紅斑/蕁麻疹/過敏症/潮紅が認められた。いずれの事象も副作用と判断され、本品投与後1時間以内に発現し、抗ヒスタミン薬等の治療で同日に回復した。

本品のすべての臨床試験及び海外の製造販売後の安全性データ (2017 年 11 月 3 日～2024 年 3 月 8 日) を用いて、MedDRA SMQ「過敏症 (狭域及び広域)」に該当する有害事象及び本品投与後 24 時間以内に発現したその他の有害事象を検索し、該当する事象が注入に伴う反応に合致するか医学的に評価した。その結果、本品の投与中又は投与後 24 時間以内に、臨床試験で本品を投与された 216 例中 2 例 (非重篤 1 例、重篤 1 例) 及び海外の製造販売後に本品を投与された全患者の 6.5%に相当する 7 例 (非重篤 5 例、重篤 2 例) で、注入に伴う反応に該当する事象が認められた。非重篤の 6 例は、重症度の報告がなかった 1 例以外はいずれも重症度は軽度で、無治療又は薬物治療 (抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド等) により短期間で回復し、本品投与が完了された。

前述の、主要なデータカットオフ日 (103試験：2023年7月24日、301試験：2023年9月13日) 以降2024年10月31日までに、303試験及び104試験において報告された過敏症に該当する重篤な有害事象の2例、海外の製造販売後において報告された過敏症に該当する重篤な有害事象2例は、いずれも注入に関連する有害事象とされた。

以上のとおり、本品の臨床試験及び海外の製造販売後に重篤な過敏症 (注入に伴う反応) が認められたが、注入速度の減速及び中止、医学的介入により管理可能であった。したがって、添付文書において注入に伴う反応のリスクを記載し、迅速な治療が可能な状況で本品を投与する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験及び海外の製造販売後に重篤な過敏症（注入に伴う反応）が認められており、本品投与に際しては十分に注意する必要がある。添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後における発現状況を情報収集することが適切であると考ええる。

7.R.3.7 血小板減少症について（血栓性微小血管症を含む）

申請者は、本品投与による血小板減少症（血栓性微小血管症を含む）のリスクについて、以下のよう

に説明している。

血小板減少症に該当する有害事象（MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症」に該当する事象）は、301 試験パート 1 において、本品群で 2/63 例（3.2%）に認められた。なお、プラセボ群では認められなかった。本品群で認められた事象のうち、1 例は本品投与後 8 日目に発現し副作用と判断された。重症度は軽度であり本品投与後 14 日目までに回復した。他の 1 例では本品投与後 43 日目に発現し、検体採取時に凝固していたと報告され、本品と関連なしと判断された。

併合解析集団において、血小板減少症に該当する有害事象の発現割合は 8.7%（18/207 例）であった。18 例中 15 例は本品投与後 2 週間以内に発現した。重症度はいずれも軽度又は中等度で、非重篤であった。2 件の血小板減少症以外は副作用と判断され、いずれの事象も回復した。本品投与後 2 週間以内に報告された血小板減少症と出血の有害事象との間に明らかな相関は認められなかった。

主要なデータカットオフ日（103試験：2023年7月24日、301試験：2023年9月13日）以降2024年10月31日までに、併合解析集団で血小板減少症に該当する重篤な有害事象は認められなかった。305試験の1例（103試験から移行した患者1例）で、本品投与後403日に重篤な血小板減少症が発現し、副作用と判断されたが、発現後2日に無処置で回復した。

海外の製造販売後において、販売開始2023年6月22日から2024年10月31日までに、血小板減少症に該当する重篤な有害事象は認められなかった。

また、血栓性微小血管症について、MedDRA PT「溶血性尿毒症症候群、非定型溶血性尿毒症症候群、血栓性微小血管症、急性腎障害、微小血管症性溶血性貧血及び赤血球破碎症候群」に該当する事象を集計したところ、301 試験パート 1 において、プラセボ群の 1 例（急性腎障害）のみに認められ、本品群では認められなかった。併合解析集団では、該当する有害事象は認められなかった。すべての臨床試験及び海外の製造販売後において、販売開始 2023 年 6 月 22 日から 2024 年 10 月 31 日までに、該当する重篤な有害事象は報告されなかった。

併合解析集団 207 例において、血小板数はベースラインの平均値 $317.05 \times 10^9/L$ から本品投与後速やかに減少し、ベースラインから投与後 1 週までの平均変化量は $-111.11 \times 10^9/L$ であった。その後、投与後 36 週以降はベースライン値に戻った。8 例で血小板数が $75 \times 10^9/L$ 未満に減少し、うち 2 例で Grade 3（ $50 \times 10^9/L$ 未満）の減少が認められた。当該 2 例における Grade 3 の減少は本品投与後 43 日目及び 74 日目に認められたが、これらの検体で観察された凝固から、血小板数の測定値が正確でなかった可能性が示唆された。Grade 4（ $25 \times 10^9/L$ 未満）の減少は認められなかった。

また、潜在的な血栓性微小血管症の徴候を検討するため、本品投与後の最初の2週間におけるヘモグロビン低下(10 g/dL未満)及び乳酸脱水素酵素増加(ベースライン値の2倍以上)が認められた患者の有無を確認したところ、本品投与後の最初の2週間でヘモグロビン値が10 g/dL未満になった患者は認められなかった。本品投与後の最初の2週間に乳酸脱水素酵素がベースラインの2倍以上に増加した患者は5例認められたが、これらの5例のうちヘモグロビン値が10 g/dL未満になった患者は認められなかった。

以上のとおり、臨床試験において、本品投与後早期に血小板減少症の発現が認められたが、臨床的に問題となる事象は発現せず、臨床試験及び海外の製造販売後に重篤な血小板減少症及び血栓性微小血管症は報告されなかった。しかしながら、臨床試験において本品投与後早期に血小板数減少が認められていることから、添付文書において、本品の投与後に血小板数をモニタリングする旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験及び海外の製造販売後において血栓性微小血管症は認められていないものの、本品が投与された臨床試験で本品投与後早期に血小板数減少が認められており、本品の投与に際して注意が必要である。したがって、添付文書等において血小板数をモニタリングすることを注意喚起するとともに、製造販売後の血小板減少症及び血栓性微小血管症の発現状況について情報収集し、医療現場に適切に情報提供することが適切であると考ええる。

7.R.3.8 副腎皮質ステロイドの追加使用による有害事象について

申請者は、本品投与に伴って行う副腎皮質ステロイドの追加使用による有害事象について、以下のよう

に説明している。

併合解析集団において、ステロイドの追加使用による有害事象としてMedDRA SOC「感染症」に該当する有害事象の発現割合を集計した結果、本品投与後12週間以内では53/207例(25.6%)、12週間超24週間以内では54/207例(26.1%)と同程度であり、本品投与後早期に副腎皮質ステロイドを追加投与したことによる感染症の増加は示唆されなかった。

主要なデータカットオフ日(103試験:2023年7月24日、301試験:2023年9月13日)以降2024年10月31日までに、併合解析集団において副腎皮質ステロイドの追加使用による重篤な有害事象⁴³⁾は301試験で1例(前腕骨折)に認められ、本品投与後458日目に発現した。また、303試験で胃腸炎が1例に認められ、本品投与後62日目に発現した。これらの重篤な有害事象はいずれも本品との関連はなしと判断され、転帰は回復であった。

海外の製造販売後において、販売開始2023年6月22日から2024年10月31日までに、副腎皮質ステロイドの追加使用による重篤な有害事象は報告されなかった。MedDRA SOC「感染症」の重篤な有害事象が6例報告されたが、副腎皮質ステロイドの追加使用の影響は認められなかった。

以上のとおり、臨床試験において、本品投与後の副腎皮質ステロイドの追加使用による重篤な有害事象が少数報告されたが、予測できない異常は認められず管理可能と考えられた。添付文書等において、

⁴³⁾ 担当医により、ステロイドの追加使用による有害事象であると判断された事象。

副腎皮質ステロイド投与による感染症リスクについて注意喚起を行う。

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副腎皮質ステロイドの追加使用による重篤な有害事象が認められている。基礎治療として副腎皮質ステロイドが長期間投与されている患者に対して、さらに高用量を追加投与することは十分な注意が必要である。したがって、添付文書等において副腎皮質ステロイドの追加使用によるリスクについて注意喚起を行うとともに、製造販売後の副腎皮質ステロイドの追加使用による有害事象の発現状況について情報収集し、医療現場に適切に情報提供することが適切である。

7.R.3.9 悪性腫瘍について

申請者は、本品投与による悪性腫瘍のリスクについて、以下のように説明している。

2024 年 10 月 31 日までに、本品が投与された臨床試験及び海外の製造販売後において、MedDRA SMQ (広域)「悪性疾患」に該当する有害事象は報告されていないが、現時点での検討は限られていることから、製造販売後において引き続き発現状況を監視する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験及び海外の製造販売後において悪性腫瘍は認められていないことを確認したものの、本品の投与例数は限られていることから、引き続き製造販売後における発現状況を情報収集することが適切であると考ええる。

7.R.4 臨床的位置づけについて

申請者は、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。

DMD はジストロフィン遺伝子の変異によって、筋線維の構造の保持等を行っているジストロフィンタンパク質が欠損することで発症する X 連鎖性の変性神経筋疾患である。治療には薬物療法、リハビリテーション及び疼痛管理、整形外科手術並びに呼吸管理がある。薬物療法については、国内外で副腎皮質ステロイドが標準治療として推奨されており（一般社団法人 日本神経学会、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014）、本邦ではプレドニゾロンが承認され、欧米では副腎皮質ステロイドと同程度の作用を有しており副作用の懸念が少ない **vamorolone** が承認されているが、いずれも DMD の根本治療ではない。エクソン 53 スキッピングによりジストロフィンタンパク質の産生を増加させる治療法として、本邦ではビルトラルセンが条件付き早期承認を取得しているが、ビルトラルセンの投与対象となるエクソン 53 スキッピングにより治療可能な患者は DMD 患者の約 8%と極めて限られている（Hum Mutat 2009; 30: 293-9）。また、ビルトラルセンは週 1 回投与が必要な静脈内投与製剤であり、週 1 回の通院は DMD 患者、家族及び介護者にとって負担となる。リハビリテーション及び疼痛管理、整形外科手術並びに呼吸管理については、いずれも疾患の進行に応じた対症療法にすぎない。

本品は、既承認薬と作用機序が異なる新規の治療製品であり、臨床試験において本品投与による運動機能の改善又は運動機能低下の抑制が認められた。本品は DMD の根本原因に対処し、疾患の臨床転帰を改善させることが期待でき、DMD 患者に対する新たな治療選択肢になると考える。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。なお、本品の「効能、効果又は性能」の適切性については、

「7.R.5 効能、効果又は性能について」の項で引き続き検討する。

7.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、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー（遺伝子検査等によりエクソン8及び/又はエクソン9の欠失を有する患者は除く）。ただし、抗AAVrh74抗体が陰性の患者に限る。」と設定されていた。

また、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞は、以下のように設定されていた。

1. 遺伝子検査等により、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診断が確定している患者に投与すること。
2. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により抗AAVrh74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。抗AAVrh74抗体価が高い患者における本品の安全性及び有効性は評価されていない。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：XX
3. 臨床試験に組み入れられた患者の背景（年齢、歩行状態等）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
4. 3歳以上8歳未満の患者に投与すること。3歳未満の患者、及び8歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。
5. 歩行不能患者における有効性及び安全性は確立していない。
6. 女性を対象とした臨床試験は実施していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 本品の臨床的位置づけについて」の項、並びに以下に示す検討の結果、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注意＞は以下のように設定することが適切と判断した。

「効能、効果又は性能」（下線部追加、取り消し線部削除）

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（~~遺伝子検査等によりエクソン8及び/又はエクソン9の欠失を有する患者は除く。~~）ただし、抗AAVrh74抗体が陰性の患者以下のいずれも満たす場合に限る。

- 抗AAVrh74抗体が陰性の患者
- 歩行可能な患者
- 3歳以上8歳未満の患者

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞（下線部追加、取り消し線部削除）

1. 遺伝子検査等により、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診断が確定している患者に投与すること。
2. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により抗AAVrh74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。~~抗AAVrh74抗体価が高い患者における本品の安全性及び有効性は評価されていない。~~なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：XX

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

3. 臨床試験に組み入れられた患者の背景（年齢、歩行状態等）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
4. ~~3歳以上8歳未満の患者に投与すること。3歳未満の患者、及び8歳以上の患者における有効性及~~

~~び安全性は確立していない。~~

~~5. 歩行不能患者における有効性及び安全性は確立していない。~~

6. 女性を対象とした臨床試験は実施していない。

7.R.5.1 抗 AAVrh74 抗体が陽性の患者について

申請者は、本品の投与対象を抗 AAVrh74 抗体が陰性の患者に限定することについて、以下のように説明している。

本品の臨床試験では、抗 AAVrh74 抗体が陰性の患者のみ登録可能とした。抗 AAVrh74 抗体が陽性の患者に対して本品を投与する 104 試験を実施中であるが、当該臨床試験において重篤な有害事象として蕁麻疹が 1 件発現した。本患者は本品の投与開始 8 分後に強い潮紅、発疹、浮腫、悪心及び倦怠感等を伴う重篤で重度の蕁麻疹が発現し、本品の投与が中止された。また、参考情報であるが、抗 AAVrh74 抗体価が 1 : 400 以上のアカゲザルに本品と同一の AAVrh74 のカプシドを有するベクターを再投与したところ、抗体陰性のアカゲザルと比較してジストロフィンタンパク質の発現が減弱した (Mol Ther. 2014; 22: 338-47)。また、非 GLP 試験であるが、本品投与後に抗 AAVrh74 抗体価の上昇が確認されたアカゲザルに本品を再投与したところ、免疫介在性作用を示唆する急性全身性所見 (呼吸数及び心拍数増加、無気力、発疹) が認められた。

以上より、抗 AAVrh74 抗体が陽性の患者に対して本品を投与した場合には、有害事象の発現及び有効性の減弱が起こる可能性があり、本品の有効性及び安全性は確立していないことから、抗 AAVrh74 抗体が陽性の患者は本品の適用対象外とする。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 エクソン 8 及び/又はエクソン 9 の欠失を有する患者について

申請者は、エクソン 8 及び/又はエクソン 9 の欠失を有する患者を禁忌に設定した根拠並びにその他の遺伝子変異を有する患者に対する本品の投与について、以下のように説明している。

本品に搭載されているマイクロジストロフィン遺伝子は、エクソン 1-17、エクソン 59-71 及びエクソン 79 から構成される (2 項参照)。申請時点で、臨床試験において本品が投与された 207 例中 17 例がエクソン 1-17 の変異を有しており、そのうちエクソン 8 及び/又はエクソン 9 の欠失を有する 2 例に本品投与から約 1 カ月後に重度の筋力低下を伴う重篤な免疫性筋炎が認められ、本品投与により発現するマイクロジストロフィンタンパク質の特定の部分に対する自己寛容の欠如による T 細胞反応に起因する可能性があると考えられた。一方、当該 2 例以外の 15 例のエクソン 1-17 の変異を有する患者 (欠失 : 7 例、重複 : 5 例、微小/点変異 : 3 例) 並びにエクソン 59-79 に変異を有する 16 例の患者 (欠失 : 2 例、重複 : 1 例、微小/点変異 : 7 例、イントロン変異 : 6 例) では、骨格筋の筋力低下又は免疫性筋炎に関する有害事象は認められていない。加えて、エクソン 79 に由来するアミノ酸は 3 つしかなく当該エクソンの欠失によって免疫応答を誘発する可能性が低いこと等から、エクソン 79 の欠失を有する患者においては、免疫性筋炎のリスクが低いと考えられる。

なお、エクソン 45 に変異がある患者は重症度が軽度と想定され、本品の有効性評価に影響を及ぼす可能性があることから 301 試験では除外されたが、その他の臨床試験では、エクソン 45 の変異を有する 8 例の患者に本品が投与されており、いずれの患者においても骨格筋の筋力低下又は免疫性筋炎に関する

有害事象は認められていない。

以上より、エクソン 8 及び/又はエクソン 9 の欠失を有する患者で免疫性筋炎の発現リスクが高いと考えられるため、エクソン 8 及び/又はエクソン 9 の欠失を有する患者は本品の適用対象外とする。一方、エクソン 1-17 及び/又はエクソン 59-71 の領域に欠失を有する患者については、適用対象外とするほどのリスクは現時点で認められていないと考え、安全性及び有効性に関する情報が限られていることを添付文書で注意喚起した上で、本品の適用対象とする。エクソン 45 及びエクソン 79 の変異については、安全性上の懸念はないことから、本品の適用対象からの除外や注意喚起の対応は不要と考える。また、エクソン 1-17 及びエクソン 59-71 の領域における欠失以外の遺伝子変異（重複や微小/点変異等）を有する患者については、ジストロフィンの配列を有するタンパク質を一定程度発現できる可能性があり、本品のマイクロジストロフィンタンパク質に対する自己寛容が働くと考えられることから、本品の適用対象からの除外や注意喚起の対応は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能であるが、エクソン8及び/又はエクソン9以外の変異を有する患者における本品の安全性に関する情報は限られていることから、製造販売後に、遺伝子変異の部位と免疫性筋炎の関連について引き続き情報収集を行い、医療現場へ適切に情報提供する必要があると考える。なお、エクソン8及び/又はエクソン9の欠失を有する患者を禁忌に設定し注意喚起することを踏まえると、[効能、効果又は性能] への記載は重複となることから、当該項からは削除することで差し支えないと判断した。

7.R.5.3 歩行不能な患者について

臨床試験に組み入れられた歩行不能な患者は 103 試験コホート 3 の 6 例及びコホート 5b の 2 例のみであり、当該患者における本品の有効性及び安全性の情報は限られていることから、機構は、歩行不能な患者を本品の適用対象に含めることの妥当性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。

歩行不能な DMD 患者が組み入れられた 103 試験のコホート 3 及び 5b の結果から、特段の安全性上の懸念は確認されていない。現在、歩行不能な DMD 患者及び 8 歳以上 18 歳未満の歩行可能な DMD 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした臨床試験（303 試験）を実施中であり、現時点では、歩行不能な患者における本品の有効性及び安全性の結果が十分に得られていないことを踏まえ、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞において「歩行不能患者における有効性及び安全性は確立していない。」と記載し情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点では、臨床試験において歩行不能の DMD 患者に本品を投与した経験は非常に限られており、歩行不能な患者に対して本品を投与することのベネフィットは不明と考える。したがって、本品の適用対象は「歩行可能な患者」として、その旨を[効能、効果又は性能]に明記することが適切と考える。

7.R.5.4 本品の適用対象となる年齢について

申請者は、本品の適用対象となる年齢について、以下のように説明している。

① 4歳以上8歳未満の患者について

301試験の結果（表46）、4歳以上6歳未満の患者では、本品群のNSAA総スコアの投与後52週までの変化量はプラセボ群より大きかった。また、床上起き上がり時間、10m歩行/走行時間等の運動機能評価項目でも同様の傾向が認められた。6歳以上8歳未満の患者では、NSAA総スコアの投与後52週までの変化量に本品群とプラセボ群との間に差は認められなかったものの、床上起き上がり時間、10m歩行/走行時間及び100m歩行/走行時間の結果を加味すると、プラセボ群では運動機能が悪化する傾向があったのに対し、本品群では変化が認められない傾向であった（7.R.2.2.1項参照）。

また、表49のとおり、101試験、102試験及び103試験コホート1で本品 1.33×10^{14} vg/kg を投与された患者における運動機能の低下は、外部対照データの結果と比較して緩徐であった（7.R.2.2.2項参照）。NSAA総スコアに関して、年齢サブグループ別（4歳以上6歳未満、6歳以上8歳未満）の解析の結果でも、各年齢サブグループで同様の結果が認められた（表57）。

表57 年齢サブグループ別のNSAA総スコアのベースラインからの変化量の外部対照との比較
(101試験、102試験*1及び103試験コホート1)

	4歳以上6歳未満		6歳以上8歳未満	
	本品群	外部対照	本品群	外部対照
ベースライン*2	21.5±3.0 21.0 [18, 27] (19例)	24.1±3.6 24.0 [13, 30] (53例)	22.0±4.3 22.5 [13, 30] (28例)	24.4±4.7 26.0 [13, 30] (104例)
投与後1年までの変化量*2	5.2±2.4 5.0 [1, 10] (19例)	1.7±3.5 2.0 [-8, 9] (53例)	1.0±2.9 1.0 [-5, 7] (28例)	-0.4±3.6 0.0 [-10, 6] (102例)
調整済み平均値の群間差*3 [95%CI]	3.32 [1.54, 5.10]		2.53 [1.26, 3.79]	
投与後2年までの変化量*2	5.0±3.0 4.0 [-1, 11] (19例)	1.2±4.8 2.0 [-9, 10] (35例)	-1.4±6.0 0.5 [-17, 7] (28例)	-1.1±5.1 0.0 [-13, 8] (82例)
調整済み平均値の群間差*3 [95%CI]	5.57 [2.97, 8.17]		1.67 [-0.61, 3.94]	
投与後3年までの変化量*2	4.3±3.9 4.0 [-3, 12] (19例)	0.5±6.5 1.0 [-17, 9] (22例)	-4.5±8.5 -3.0 [-25, 6] (26例)	-4.8±7.4 -4.5 [-22, 10] (52例)
調整済み平均値の群間差*3 [95%CI]	3.68 [-0.22, 7.59]		2.70 [-1.00, 6.39]	

*1：本品 1.33×10^{14} vg/kg を投与された患者のみを解析対象とし、 6.29×10^{13} vg/kg 又は 8.94×10^{13} vg/kg を投与された患者は含まない。

*2：上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [範囲]

*3：投与群、時点、ベースラインの評価項目の値、投与群と時点の交互作用、ベースラインの評価項目の値と時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定したプロペンシティスコアで重み付けした重回帰モデル。傾向スコアはベースライン時の年齢、NSAA総スコア、床上起き上がり時間、10m歩行/走行時間、体重、伸長、BMIを共変量としたロジスティック回帰モデルにより推定した。

DMDの自然歴では、8歳までに多くの患者が床から立ち上がったり、階段を昇降したりすることが困難になり、13歳で歩行不能となり、完全に車椅子に依存するようになる（Lancet. 2018; 391: 451-61）。歩行能力の喪失はDMD患者にとって極めて重要な疾患マイルストーンであり、歩行能力を可能な限り長期間維持することは、日常生活動作や生活の質に直接影響し、患者とその介護者の双方にとって臨床的意義がある。301試験等で設定された運動機能に関連する評価項目のうち、特に、床上起き上がり時間

については、疾患経過の予後因子であることが示されており、歩行能力を喪失する年齢と正の相関を示し、床上起き上がり時間が短い6歳前後の患者では、歩行能力を喪失する年齢が遅かったことが報告されている (Dev Med Child Neurol 2022; 64: 979-88)。表 46、表 49 及び表 57 からは、4 歳以上 8 歳未満の歩行可能な患者において、本品投与により運動機能が改善されること又は運動機能の低下が抑制されることが期待され、患者の歩行可能期間の延長に寄与する可能性があると考えられる。

② 3 歳の患者について

DMD における筋損傷は出生時の早い時期から認められ、筋繊維の損傷と脂肪及び線維症による筋肉の置換は不可逆的であることから、より早期に遺伝子治療を行うことで治療効果が大きくなる可能性がある。3 歳の DMD 患者における本品の有効性については、103 試験コホート 4 に登録された 7 例において、表 38 に示すとおりの結果が得られ、いずれも改善傾向が認められた。また、当該 7 例において、4 歳以上 8 歳未満の患者 (301 試験及び 103 試験コホート 1) と同等以上のマイクロジストロフィン発現が認められた (表 37 及び 7.1.2.1 項参照)。

以上より、3 歳の患者においても、本品の有効性が期待できると考える。

加えて、表 56 のとおり、3 歳、4 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 8 歳未満の各年齢サブグループ間で本品の安全性プロファイルに差異は認められず、本品はいずれの年齢においても忍容可能と考える。

以上より、3 歳以上 8 歳未満の患者の歩行可能な DMD 患者において、本品の良好なベネフィットリスクバランスが示されたと考えるため、3 歳以上 8 歳未満の患者を本品の適用対象とすることは適切と考える。

③ 3 歳未満及び 8 歳以上の患者について

3 歳未満の患者を対象とした臨床試験 (103 試験のコホート 6) 及び 8 歳以上 18 歳未満の歩行可能患者を対象とした臨床試験 (103 試験のコホート 2 及び 303 試験) を実施中であり、これらの年齢における本品の有効性及び安全性は確立していないため、年齢の下限を 3 歳以上、年齢の上限を 8 歳未満と設定することが適切と考える。

以上の①～③の検討を踏まえ、3 歳以上 8 歳未満の患者を本品の投与対象とすることが適切と申請者は考えており、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞において、「3 歳以上 8 歳未満の患者に投与すること。3 歳未満の患者、及び 8 歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。」旨を規定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与後3年までの長期データに基づき有効性が期待される4歳以上8歳未満の患者を本品の適用対象とすることは受入れ可能と考える。3歳の患者について、長期データは得られていない等、情報が限られているものの、これまでに得られている103試験コホート4に登録された7例の結果からは本品の有効性が期待されること、また、可能な限り早期から治療を開始し、歩行能力の喪失を防ぐ可能性のある治療選択肢を提供することは重要であることを踏まえ、3歳の患者についても適用対象とすることは受入れ可能と考える。

なお、今後、年齢の規定を変更する際には、追加する年齢層の患者を対象とした臨床試験成績に基づき製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、審査において変更の妥当性を確認する必要があると考える。したがって、本品の適用対象となる年齢については、[効能、効果又は性能]の項に明記することが適切と考える。

7.R.5.5 女性患者について

臨床試験には男性患者のみが組み入れられ、女性患者における本品の有効性及び安全性は検討されていないことから、機構は、女性患者を本品の適用対象に含めることの妥当性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。

ジストロフィン遺伝子の変異を有する女性は保因者となり、保因者の一部では成人以降に進行性の筋力低下や心筋症を呈する場合があるが、女性保因者の疫学情報は国内外ともに限定的である（一般社団法人日本神経学会、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014）。本品では動物を用いた生殖発生毒性試験を実施していないことから、本品がヒトの受胎能に及ぼす影響に関する情報は得られていない。また、本品が投与された臨床試験では女性患者は除外されており、女性患者に対する本品の投与実績はなく、製造販売後は主として男性患者が投与対象となると想定している。ただし、ジストロフィン遺伝子の変異を有する女性患者の中には進行性の筋力低下や心筋症を呈する場合があります、女性保因者が DMD と診断される可能性はあると考えられる。

以上を踏まえ、女性患者は本品の適用対象外とはしないが、本品の投与は推奨されないと考え、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞に「女性を対象とした臨床試験は実施していない。」旨を規定し、添付文書の 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.4 生殖能を有する者の項において「本品がヒトの受胎能に及ぼす影響に関する情報はない。動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。」旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験では女性患者に対する本品の有効性及び安全性の検討が行われておらず、また本品がヒトの生殖発生に及ぼす影響に関する情報は得られていないが、女性患者数は極めて限られているため臨床試験の実施は困難であると考え、また、DMDは進行性の疾患であり、治療法が非常に限られていることを踏まえると、女性患者を本品の適用対象外とはせずに、適切な注意喚起を行った上で、女性患者への投与の選択肢を提供することは受入れ可能と考える。添付文書における注意喚起については、受胎能への影響だけでなく、胚・胎児に及ぼす影響が不明である旨の記載を追加する等の修正が必要と考える。また、製造販売後に女性患者に本品が投与された場合には、安全性及び有効性の情報を収集することが必要と考える。

7.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]は、以下のように設定されていた。また、＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞において、本品投与による AAVrh74 に対する免疫反応に対応するための副腎皮質ステロイドの用法・用量が設定されていた。

〔用法及び用量又は使用方法〕

通常、体重 10 kg 以上 70 kg 未満の患者には 1.33×10^{14} ベクターゲノム (vg) /kg を、体重 70 kg 以上の患者には 9.31×10^{15} vg を、60 分から 120 分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。本品の投与量は下記表に基づき算出する。

患者の体重範囲 (kg)	必要なバイアル数	投与量 (mL)
10.0-10.4	10	100
10.5-11.4	11	110
11.5-12.4	12	120
12.5-13.4	13	130
13.5-14.4	14	140
14.5-15.4	15	150
15.5-16.4	16	160
16.5-17.4	17	170
17.5-18.4	18	180
18.5-19.4	19	190
19.5-20.4	20	200
20.5-21.4	21	210
21.5-22.4	22	220
22.5-23.4	23	230
23.5-24.4	24	240
24.5-25.4	25	250
25.5-26.4	26	260
26.5-27.4	27	270
27.5-28.4	28	280
28.5-29.4	29	290
29.5-30.4	30	300
30.5-31.4	31	310
31.5-32.4	32	320
32.5-33.4	33	330
33.5-34.4	34	340
34.5-35.4	35	350
35.5-36.4	36	360
36.5-37.4	37	370
37.5-38.4	38	380
38.5-39.4	39	390
39.5-40.4	40	400
40.5-41.4	41	410
41.5-42.4	42	420
42.5-43.4	43	430
43.5-44.4	44	440
44.5-45.4	45	450
45.5-46.4	46	460
46.5-47.4	47	470
47.5-48.4	48	480
48.5-49.4	49	490
49.5-50.4	50	500
50.5-51.4	51	510
51.5-52.4	52	520
52.5-53.4	53	530
53.5-54.4	54	540
54.5-55.4	55	550
55.5-56.4	56	560

患者の体重範囲 (kg)	必要なバイアル数	投与量 (mL)
56.5-57.4	57	570
57.5-58.4	58	580
58.5-59.4	59	590
59.5-60.4	60	600
60.5-61.4	61	610
61.5-62.4	62	620
62.5-63.4	63	630
63.5-64.4	64	640
64.5-65.4	65	650
65.5-66.4	66	660
66.5-67.4	67	670
67.5-68.4	68	680
68.5-69.4	69	690
69.5 以上	70	700

＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞（関連箇所抜粋）

本品投与により AAVrh74 に対する免疫反応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 a 投与前及び投与後のプレドニゾロンの投与

1. ベースラインとして、コルチコステロイドを 1 日 1 回又は間欠で投与している患者の場合：
 - ・ 本品投与の前日からプレドニゾロンを 1 mg/kg/日を追加で投与する（ベースライン用量は継続）。1 日の最大用量は 60 mg/日とする。本品の投与後 60 日間は追加のプレドニゾロンを 1 mg/kg/日で継続し、その後、2 週間かけてベースライン用量への漸減を検討する。
2. ベースラインとして、高用量コルチコステロイドを週 2 日投与している患者の場合：
 - ・ 本品投与の前日からプレドニゾロンを 1 mg/kg/日を追加で投与する（ベースライン用量は継続）。なお、高用量コルチコステロイドを投与しない日にも 1 mg/kg/日を投与する。1 日の最大用量は 60 mg/日とする。本品の投与後 60 日間は追加のプレドニゾロンを 1 mg/kg/日で継続し、その後、2 週間かけてベースライン用量への漸減を検討する。
3. ベースラインとして、コルチコステロイドを投与していない患者の場合：
 - ・ 本品投与の 1 週間前からプレドニゾロン 1.5 mg/kg/日の投与を開始する。1 日の最大用量は 60 mg/日とする。本品の投与後 60 日間はプレドニゾロンを 1.5 mg/kg/日で継続し、その後、4 週間かけてステロイドを離脱するまで用量の漸減を検討する。

表 b 投与後に肝機能異常が発現した患者に対するプレドニゾロンの用量調節^{注)}

1. ベースライン用量にプレドニゾロン 1 mg/kg/日を追加で投与している患者の場合：
 - ・ プレドニゾロンの追加用量を 1 mg/kg/日から 2 mg/kg/日に増量する（ベースライン用量は継続）。1 日の最大用量は 120 mg/日とする。漸減する際は、2 週間かけてベースライン用量への漸減を検討する。
2. ベースラインの高用量コルチコステロイド（週 2 日投与）にプレドニゾロン 1 mg/kg/日を追加で投与している患者の場合：
 - ・ 高用量コルチコステロイドを投与しない日のプレドニゾロン追加投与量を 1 mg/kg/日から 2 mg/kg/日に増量する（ベースライン用量は継続）。1 日の最大用量は 120 mg/日とする。漸減する際は、2 週間かけてベースライン用量への漸減を検討する。
3. プレドニゾロン 1.5 mg/kg/日を投与している患者の場合：
 - ・ プレドニゾロンの追加用量を 1.5 mg/kg/日から 2.5 mg/kg/日に増量する。1 日の最大用量は 120 mg/日とする。その後、4 週間かけてステロイドを離脱するまで漸減を検討する。

注) 経口のコルチコステロイド投与による治療に反応しない場合は、コルチコステロイドの静脈内投与を検討すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 本品の臨床的位置づけについて」の項、並びに以下に示す検討結果を踏まえ、本品の「用法及び用量又は使用方法」並びに「用法及び用量又は使用方法に関連する注意」の関連項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.6.1 本品の用法及び用量又は使用方法について

申請者は、本品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。

本品の用法及び用量又は使用方法は、これまでに実施された臨床試験の結果に基づき設定した。

臨床試験において DMD 患者に 1.33×10^{14} vg/kg を投与した結果、本品の筋組織への分布並びにマイクロシトロフィントンパク質発現が認められ、7.R.2.2 項に示すと通りの有効性の結果が得られた。また、当該用量において忍容性が良好であることが確認された。

また、体重 70 kg 以上の患者には 9.31×10^{15} vg を投与する旨の規定は、103 試験における設定⁴⁴⁾を踏襲した。70 kg 以上の患者への本品の投与経験は、103 試験のコホート 3 の 1 例のみであった。コホート 3 に組み入れられた 6 例全体の結果と比較して、体重 70 kg 超であった当該 1 例におけるマイクロシトロフィントンパク質発現（ウエスタンブロット法）、ベクターゲノムコピー数/核、血清中 CK 値、Performance Upper Limb (PUL) ver.2.0 の合計スコア、努力性肺活量及び最大呼気流量の結果に大きな差異は認められず、現時点では当該規定により体重 70 kg 以上の患者で有効性が減弱することを示唆する結果は得られていない。当該結果は歩行不能な患者における投与経験であるものの、本品の作用機序は歩行可能な患者及び歩行不能な患者で共通であり、歩行可能な患者で当該用量を設定する根拠として利用可能と考える。なお、DMD 患者で報告されている年齢別の体重に基づく、18 歳までの DMD 患者では大半が体重 70 kg 未満と想定される。

投与速度について、301 試験では本品を 60 分から 120 分かけて投与された⁴⁵⁾ことから、「60 分から 120 分かけて」静脈内に単回投与する旨を「用法及び用量又は使用方法」に規定する。また、臨床試験では認められていないものの、本品投与中又は投与後数時間以内に過敏症反応及びアナフィラキシーを含む Infusion reaction が発現する可能性があることから、本品投与中に異常が認められた場合には患者の臨床症状に基づいて注入を減速又は中止することを、添付文書において注意喚起する。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

7.R.6.2 再投与について

機構は、本品の再投与はしない旨の規定の妥当性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。

7.R.5.1 項のとおり、抗 AAVrh74 抗体陽性のアカゲザルに本品と同一の AAVrh74 のカプシドを有する

⁴⁴⁾ 投与量の上限値 9.31×10^{15} vg は、DMD^{MDX} マウスを用いた非臨床安全性試験において確立された肝臓への曝露量の安全性の閾値を下回ると予測される値として設定された。

⁴⁵⁾ 高体重患者では投与量が多いため、臨床試験においては、60 分から 240 分かけての投与も許容されており、急速静注をしない旨が注意喚起されていた。しかしながら、一般的に急速静注の投与速度は 10 mL/kg/時とされており、高体重患者でも本品の投与速度は 10 mL/kg/時未満となる（体重 1 kg あたり 1 パイアル 10 mL（最大 70 パイアル）を 60 分から 120 分かけて投与するため。）ことから、高体重患者での投与速度を別途規定する必要はないと説明されている。

ベクターを再投与したところ、抗体陰性のアカゲザルと比較してジストロフィンタンパク質の発現が減弱した。また、本品投与後に抗 AAVrh74 抗体価の上昇が確認されたアカゲザルに本品を再投与したところ、免疫介在性作用を示唆する急性全身性所見が認められた。

101 試験、102 試験、103 試験及び 301 試験においては、治験製品投与前に抗 AAVrh74 抗体の有無を評価し、抗 AAVrh74 抗体陽性の患者は除外した。301 試験において本品投与後に複数の時点で中和抗体を測定した結果、パート 1 の本品群では、本品投与後 52 週まで抗 AAVrh74 抗体陽性が持続していた。

また、抗 AAVrh74 抗体を有する 4 歳以上 10 歳未満の DMD 患者を対象に Imlifidase（選択的免疫抑制薬）投与後の本品の安全性及び有効性を検討する非盲検試験（104 試験）、並びに抗 AAVrh74 抗体を有する 4 歳以上 9 歳未満の DMD 患者を対象に血漿交換後の本品の安全性及び有効性を検討する非盲検試験（105 試験）を実施しているが、現時点で結果が得られていない。また、2024 年 10 月時点で本品は 7 カ国で承認されているが、これまで本品を再投与した実績はない。

以上より、現時点では抗 AAVrh74 抗体が陽性の患者における本品の有効性及び安全性は確立しておらず、本品の再投与を行った場合に有効性の減弱及び安全性の懸念があることから、「本品の再投与はしないこと。」と設定した。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

7.R.6.3 副腎皮質ステロイドの投与について

申請者は、本品投与前後の経口副腎皮質ステロイドの投与について、以下のように説明している。

103 試験コホート 4 を除き、本品の臨床試験では、DMD 治療のためにスクリーニング前の 12 週間以上にわたって一定の 1 日用量の経口副腎皮質ステロイド投与を受けている患者が組み入れられ、試験期間を通じて用量を一定とすることとした（体重の変化に応じた用量の変更を除く）。また、ベースライン時に使用していた一定用量の経口副腎皮質ステロイドに加えて、免疫抑制及び有害事象の予防を目的に、治験製品投与の前日から追加の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 1 mg/kg/日）の投与を開始し、301 試験及び 103 試験では、治験製品投与後 60 日間以上継続することとされた⁴⁶⁾。

103 試験コホート 4 の対象となった 4 歳未満のステロイド未治療患者では、治験製品投与開始 1 週間前から、プレドニゾン換算で 1.5 mg/kg/日相当量の副腎皮質ステロイド投与を開始することとされた。

以上の用量設定で臨床試験が実施された結果、肝毒性等、免疫介在性の有害事象は管理可能と考えられたことから、＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞において、臨床試験で実施した副腎皮質ステロイドの投与方法を記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

プレドニゾンの用法・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＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞の項に記載することは適切である。また、本品の投与対象となる DMD 患者の多くは既に

⁴⁶⁾ 102 試験では、早期の漸減が患者にとって最善であると治験責任医師が判断しない限り、追加の副腎皮質ステロイドを本品投与後少なくとも 60 日間（治験実施計画書第 5 版より前は少なくとも 30 日間）投与することとされた。101 試験では、本品投与前日から本品投与後 30 日間は副腎皮質ステロイドを 1 mg/kg/日追加投与することとされた。

副腎皮質ステロイドを長期間投与されていることから、本品投与に際して、さらに高用量を投与されることによるリスクについて十分に注意喚起を行う必要がある。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. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

8.1 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後、一定の期限までに引き続き本品の有効性の確認及びさらなる安全性の情報収集を行うこと等を目的に実施する製造販売後臨床試験及び使用成績調査について、以下のように説明している。

8.1.1 製造販売後臨床試験

検証的試験である 301 試験では、主要評価項目である NSAA 総スコアのベースラインからの変化量について、本品群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった (7.R.2.2.1 項参照)。NSAA スコアは 52 週間の観察期間ではプラセボ群との差を検出することが難しかったことから、本品投与による長期的な有効性を評価することが重要と考え、本品の有効性を検証的に評価することを目的とした製造販売後臨床試験を表 58 のとおり計画した。

表 58 製造販売後臨床試験の骨子

目的	301 試験のパート 1 及びパート 2 において本品を投与された患者の、本品投与 3 年後の結果を併合した上で、レトロスペクティブに収集した外部対照群と比較することにより、本品の有効性を検証する。
試験デザイン	外部対照との比較を行う非盲検の非介入試験
対象患者	本品群：301 試験に参加し本品の投与を受けた患者 外部対照群：外部データセット全体の患者のうち以下の組入れ基準*に合致した患者 - ベースライン時の年齢が 4 歳以上 10 歳未満 - ベースライン時の NSAA 総スコアが 12 以上 34 以下 - ベースライン時の床上起き上がり時間が 11.75 秒以下 - ベースライン時の 10 m 歩行/走行時間が 10.90 秒以下 - ベースライン時点で 12 週間以上経口コルチコステロイドの用量が安定している
評価期間	本品投与後 3 年間
目標症例数	本品群：約 100 例 外部対照群：約 170 例 【設定根拠】 本品群は、301 試験パート 1 又はパート 2 において本品の投与を受けた患者を評価対象とする。 外部対照群は外部データセット全体に対して上記の組入れ基準を適用し、ベースラインの評価値及びベースライン後少なくとも 1 つ以上（1、2、3 年目のいずれか）の評価値があるすべての患者を評価対象とする。 DMD の病態自体の多様性及び実施した外部対照比較試験（7.R.2.2.2 項参照）での患者数等を勘案し、投与群間の期待群間差は 2.6 ポイント、各投与群の標準偏差を 7.6 と仮定し、有意水準片側 5%、本品群 100 例に対し外部対照群を同等の例数と仮定した下では検出力は 77.8%となる。
有効性評価項目	【主要評価項目】 ・ NSAA 総スコアのベースラインから本品投与後 3 年までの変化量 【副次評価項目】 ・ 床上起き上がり時間及び速度のベースラインから本品投与後 3 年までの変化量 ・ 10 m 歩行/走行時間及び速度のベースラインから本品投与後 3 年までの変化量
有効性の主要評価項目の解析	本品群の 3 年時点の NSAA 総スコアの変化量について、傾向スコアによる重み付けを行った反復測定混合効果モデルに基づき有意水準片側 5% の下で外部対照群との比較を実施する。

*：301 試験と患者背景を合わせるため、それぞれ 301 試験のパート 1 及びパート 2 のベースライン時の値を踏まえて設定された。

試験デザインについて、主要有効性評価項目は、301 試験の主要評価項目であった NSAA 総スコアとした。DMD 患者の自然歴では、NSAA 総スコアは 6.3 歳でピークに達し、それ以降に低下することが報告されており（PLoS One 2019; 14: e0221097）、301 試験に登録された患者集団は投与後 3 年の時点で平均年齢が約 9 歳（パート 1）又は約 10 歳（パート 2）に達していること等から、本品投与後 3 年を評価期間とすることで本品群と外部対照群との群間差を示すことが可能と考える。

また、外部対照は、3 年以上の有効性評価の結果が入手可能であること等から、CINRG DNHS、FOR-DMD、BioMarin PRO-DMD-01 の 3 つのデータセット²⁵⁾を使用する。

8.1.2 使用成績調査

申請者は、本品が投与されたすべての患者を対象に、本品の使用実態下における長期安全性プロファイル及び長期有効性を把握することを目的とした使用成績調査を計画した。使用成績調査における主な調査項目は、表 59 のとおりである。なお、NSAA 総スコアについて、実臨床で長期間にわたり評価の質を保つことは困難であり、使用成績調査において厳格な評価の実施は困難であることから、有効性の調査項目には設定しない。

表 59 使用成績調査の骨子案（主な調査項目）

安全性	有害事象の発現状況 重点調査項目：Infusion reaction（過敏症を含む）、急性肝障害、免疫性筋炎、心筋炎、血栓性微小血管症、長期安全性、体細胞 DNA へのベクター挿入に関連する悪性腫瘍（発がん性）
有効性	ADL、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間、上肢機能（Brooke score）、心機能（左室駆出率）、呼吸機能、人工呼吸器使用の有無、人工呼吸器使用開始日・年齢、車椅子使用開始時期・年齢、立ち上がり能力の喪失時期・年齢、歩行不可能となる時期・年齢、歩行再獲得年齢

8.R 機構における審査の概略

8.R.1 製造販売後臨床試験

申請者から提示された製造販売後臨床試験計画案について、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

検証的試験である301試験において、主要評価項目について本品群のプラセボ群に対する優越性を示すことができなかったことから、製造販売後に本品の有効性を検証するための製造販売後臨床試験を実施するとの申請者の方針は妥当と考える。

製造販売後臨床試験のデザインについて、評価の客観性を向上させるためには対照群を含め対象患者を新規に登録しデータを前向きに収集することが適切と考えるが、DMDが希少疾患であること等から、301試験において既に本品が投与された患者の本品投与後3年のNSAA総スコアに基づき本品の有効性を検証する計画は受入れ可能と考える。また、本品の適用対象となる患者では既存治療が非常に限られているため、製造販売後臨床試験と並行して対照群の成績を前向きに収集することは困難と考えられることから、レトロスペクティブに収集した外部対照データとの比較を行う計画とすることはやむを得ないとする。

有効性評価項目及びその評価期間について、NSAA総スコアはDMD治療薬の有効性評価にあたり重要な指標であること、また、101試験、102試験及び103試験コホート1の併合集団と外部対照データの比較結果（表49）を考慮すると本品投与後3年であれば本品投与の効果を評価可能と考えられることから、有効性の主要評価項目をNSAA総スコアのベースラインから本品投与後3年までの変化量と設定することは妥当と考える。

製造販売後臨床試験計画の詳細については、本品の専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

8.R.2 使用成績調査

申請者から提示された使用成績調査計画案について、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対する本品の投与経験は非常に限られていることから、本品の安全性及び有効性を迅速かつ偏りなく収集することを目的として、本品の製造販売後には本品が投与された全症例を対象とした使用成績調査を実施し情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

安全性調査項目については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、横紋筋融解症、血小板減少症及び副腎皮質ステロイド追加投与によるリスクについても評価することが適切と考える。有効性調査項目については、日常診療下においても一定の質が担保されたNSAA総スコアの情報は収集可能と考えることから、製造販売後臨床試験と同様にNSAA総スコアについても情報収集し、評価することが適切と考える。

使用成績調査の詳細については、本品の有効性評価及び安全性評価に関する専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

9. 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：20-36V-0006）。

10. 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

10.1 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適合性書面調査を実施した。その結果、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。

10.2 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 5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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。

11. 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、本品の歩行可能な DMD 患者に対する一定の運動機能の改善又は運動機能低下の抑制は期待でき、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。本品の有効性及び安全性に関する情報は現時点で限定的であるものの、歩行可能な DMD 患者に対する治療の選択肢の一つとして本品を臨床現場に提供する意義はあるものと考ええる。

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た場合には、製造販売後、一定の期限までに引き続き本品の有効性の確認及びさらなる安全性の情報収集を行うこと等の医薬品医療機器法第 23 条の 26 に基づく条件及び期限を付して、本品目を承認して差し支えないと考える。なお、同条に基づく期限は、製造販売後臨床試験及び製造販売後調査の計画内容（販売準備期間、症例登録期間、各症例の観察期間、申請準備期間等）を考慮し、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 4 月 9 日

申請品目

〔販 売 名〕	エレビジス点滴静注
〔一般的名称〕	デランジストロゲン モキセパルボベク
〔申 請 者〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和 6 年 8 月 14 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「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、主に本品投与後の長期データに基づき、歩行可能な DMD 患者に対して、本品の一定の運動機能の改善又は運動機能低下の抑制が期待できると判断した。ただし、現時点で得られている本品の有効性に関する情報は極めて限られていることから、製造販売後も引き続き本品の有効性について評価する必要があると判断した。

専門協議において、多くの専門委員から、以上の機構の判断は支持された。一方、一部の専門委員からは、以下の理由から、本品の有効性について結論を出すには時期尚早であるとの意見が出された。

- 検証的試験である 301 試験において、主要評価項目とされた NSAA 総スコアのベースラインから本品投与後 52 週までの変化量について、本品群で対照群と比較し統計的に有意な改善が認められなかったこと。また、副次評価項目である床上起き上がり時間、10m 歩行/走行時間等に関して申請者は本品群ではプラセボ群と比較して改善が認められたと考察しているが、その変化量は大きくないこと。
- 本品の効果が投与後 3～5 年間持続することは示唆されるが、現時点でデータが限られており、本品の効果の程度及び持続性に関する情報が不十分であると考えること。

しかしながら、条件及び期限付承認制度の趣旨、並びに本品の有効性に関する最終的な判断は条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請時の審査においてなされることを説明して協議を行った結果、機構の判断は最終的に支持された。

また、専門委員から、マイクロジストロフィンタンパク質の発現の持続期間、及び本品投与により歩行能力の喪失が自然歴と比較してどの程度緩徐になるかについての長期データがあると、本品の有効性を説明する一助となると考えるとの意見が出された。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえ、臨床試験の長期フォローアップデータとしてマイクロジストロフィンタンパク質の長期発現の情報を収集するよう申請者に求めたものの、以下の理由によりデータの収集は困難であると判断した。

- 侵襲性の高い筋生検により患者及び介護者への負担が増加すること
- 海外規制当局から筋生検を控えるよう助言を得ていること

また、歩行能力の喪失について、305 試験²⁸⁾において長期フォローアップデータが収集されていることから、最新の情報に基づき、本品投与後の歩行能力喪失までの期間について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

DMD 患者の多くは 10 歳前後に歩行機能を喪失すると報告されている（デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014. p2-3）。

本品の臨床試験では、本品投与時に 3 歳以上 8 歳未満であった患者（本品の製造販売後の適用対象になると考える患者）は 177 例（年齢の中央値（範囲）は 6.28（3.29～7.96））であった。本品投与時に 3 歳以上 8 歳未満であった患者は試算により 6～13 歳に達していると考えられるが、現時点で、本品投与後長期の情報が得られている患者は限られており、さらなる長期フォローアップに基づく評価が必要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で、本品の歩行能力喪失までの期間への影響を評価することは困難であり、より長期間の観察に基づく考察が必要であるとの申請者の説明は理解可能である。製造販売後に、101 試験、102 試験、103 試験及び 301 試験から 305 試験に登録された患者の長期フォローアップ等により、本品投与の歩行能力喪失期間への影響について引き続き評価する必要があると判断した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本品投与時に特に注意を要する有害事象は、本品の臨床試験において認められた肝毒性、免疫性筋炎、心筋炎、横紋筋融解症、過敏症、血小板減少症及び副腎皮質ステロイドの追加使用による有害事象、並びに血小板減少症に関連して本品の潜在的なリスクと考えられる血栓性微小血管症であり、本品の投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。また、本品の投与にあたって、上記の有害事象の発現に対応できる十分な設備の整った医療施設において、DMD に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本品は忍容可能であると判断した。

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。

なお、審査報告(1)確定後に、海外で実施されている、DMD患者を対象に本品と標準治療の有効性及び安全性を比較することを目的とした多施設共同前向き長期観察研究(401試験)⁴⁷⁾において、1例の死亡が認められた旨が報告された。本品投与時、当該患者は16歳の歩行不能な患者で、本品投与後83日目に急性肝不全に起因する頭蓋内出血のため死亡した。剖検報告書が得られていないものの、CMV感染を示す臨床検査結果等も踏まえ、現時点では、急性肝不全は本品との因果関係があり、CMV感染又は再活性化が潜在的な一因であると評価されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

剖検報告書が得られておらず、現時点では急性肝不全及び感染症に関する追加の注意喚起の要否について結論を出すことは困難であるものの、本事象は、本品の投与にあたって注意すべき有害事象として、現在の添付文書で注意喚起されている肝毒性及び副腎皮質ステロイドの追加使用による有害事象(感染症)に関連するものであることから、現時点では、添付文書等において両事象について注意喚起を行うこととし、製造販売後も本事象に関する情報収集を継続して行い、新たな情報が得られた際には医療現場に適切に情報提供することが適切と判断した。

1.3 効能、効果又は性能について

機構は、審査報告(1)の「7.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、[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>の項は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり設定することが適切と判断した。

専門協議において、専門委員から、本品の適用年齢及び適用対象外とすべきジストロフィン遺伝子の変異について、以下の意見が出された。

- 3歳の患者に関する長期の有効性データが得られておらず、早期の投与が本品の有効性を最大化するか否かは現時点で判断できないことから、本品の適用対象に3歳を含める根拠が脆弱であると考ええる。
- ジストロフィン遺伝子のエクソン8及び/又はエクソン9の欠失を有する患者を禁忌に設定するとの判断は理解可能であるが、エクソン6の単独欠失等、エクソン8より上流のエクソンの欠失により下流のエクソンがすべてフレームシフト変異となるケースもある。したがって、どのようなジストロフィン遺伝子の変異が禁忌となるのか臨床現場で正確に判断できるようにする必要があると考ええる。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、以下のとおり検討を行った。

- 本品の適用対象に3歳の患者を含めることについて

⁴⁷⁾ 試験の主目的は、ベースライン時に歩行可能なDMD患者を対象に、通常の臨床診療下で本品を投与された患者における10m歩行/走行時間のベースラインからの変化量を通常の臨床診療下で治療を受けている同様のDMD患者と比較することであるが、スクリーニング時に歩行可能であった患者(10m歩行/走行を30秒未満で完了できた患者)を組み入れるコホートに加え、スクリーニング時に歩行不能であった患者(10m歩行/走行を30秒未満で完了できなかった患者)を組み入れるコホートも設定されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3 歳の患者に関する長期の有効性データが得られていないものの、DMD は進行性の疾患であり、治療法が限られていることを踏まえると、当該年齢の患者での長期の有効性データは得られていない旨の情報提供を行った上で、3 歳の患者への投与の選択肢を提供することには意義はあると考える。ただし、製造販売後に、103 試験コホート 4（3 歳以上 4 歳未満の歩行可能な患者）の長期フォローアップ等により、3 歳の患者における本品の有効性について引き続き評価する必要があると考える。

- 本品の適用対象外とすべきジストロフィン遺伝子の変異について

機構は、エクソン 8 より上流のエクソンの欠失を有する患者の取扱いを含め、本品の適用対象外とすべきジストロフィン遺伝子の変異及び当該内容の臨床現場への情報提供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。

エクソン 8 より上流のエクソンの変異を有する患者における本品の安全性に関する情報は、以下のとおりである。

- 臨床試験において本品が投与された患者のうち、エクソン 3-7 の欠失を有する患者及びエクソン 2 の重複を有する患者がそれぞれ 1 例含まれていたが、いずれの患者でも免疫性筋炎の発現は報告されていない。
- 2024 年 11 月 2 日時点で、米国の製造販売後に本品が投与された患者のうち、エクソン 8 より上流のエクソンの変異を有する患者は表 60 に示すとおりであるが、当該患者では免疫性筋炎の発現は報告されていない。

**表 60 米国の製造販売後に本品が投与された、エクソン 8 より上流のエクソンの変異を有する患者
(2024 年 11 月 2 日時点)**

変異の種類	エクソンの部位	例数
欠失	1*	1
	1-2	1
	2-6*	1
	3-7*	2
重複	2*	3
	3-4	1
	3-7*	1
	5-7*	1
一塩基変異（ナンセンス置換）	6	1
	7	1

*：下流のエクソンがすべてフレームシフト変異となると考えられる変異。

上記の情報等を踏まえ、エクソン 8 より上流のエクソンの変異を有する患者を本品の適用対象外とするほどのリスクは現時点で認められていないため、安全性及び有効性に関する情報が限られていることを添付文書で注意喚起した上で、本品の適用対象とすることが適切と考える。

また、本品の禁忌となるジストロフィン遺伝子の変異が明確になるように、資材等で具体例を提示する。

機構は、これまでに得られている臨床情報を踏まえると上記の申請者の説明は理解可能であるが、製造販売後に、エクソン 8 より上流の変異も含め、遺伝子変異の部位と免疫性筋炎の関連について引き続き情報収集を行い、医療現場へ適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以上の検討を行った結果、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」並びに本品の適用対象外とするべき変異に関する禁忌を以下のように設定することが適切と判断した。

「効能、効果又は性能」

デュシェンヌ型筋ジストロフィー ただし、以下のいずれも満たす場合に限る

- 抗 AAVrh74 抗体が陰性の患者
- 歩行可能な患者
- 3 歳以上 8 歳未満の患者

「効能、効果又は性能に関連する注意」

1. 遺伝子検査等により、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診断が確定している患者に投与すること。
2. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により抗 AAVrh74 抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

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

3. 臨床試験に組み入れられた患者の背景（年齢、歩行状態等）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
4. 女性を対象とした臨床試験は実施していない。

「禁忌」（関連箇所抜粋）

ジストロフィン遺伝子のエクソン 8 及び/又はエクソン 9 の一部又は全体が欠失している患者 [免疫介在性の筋炎があらわれるおそれがある。]

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」の項を設定すること、並びに上記のように本品の適用対象外とするべき変異に関する禁忌を設定することを申請者に求め、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「7.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、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、添付文書の記載整備（＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞に記載されていた解凍・調製方法を「14.適用上の注意」に記載する、表 a 及び表 b を記載整備する等）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 10 kg 以上 70 kg 未満の患者には 1.33×10^{14} ベクターゲノム (vg) /kg を、体重 70 kg 以上の患者には 9.31×10^{15} vg を、60 分から 120 分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。本品の投与量は下記表に基づき算出する。

患者の体重範囲 (kg)	必要なバイアル数	投与量 (mL)
10.0-10.4	10	100
10.5-11.4	11	110
11.5-12.4	12	120
12.5-13.4	13	130
13.5-14.4	14	140
14.5-15.4	15	150
15.5-16.4	16	160
16.5-17.4	17	170
17.5-18.4	18	180
18.5-19.4	19	190
19.5-20.4	20	200
20.5-21.4	21	210
21.5-22.4	22	220
22.5-23.4	23	230
23.5-24.4	24	240
24.5-25.4	25	250
25.5-26.4	26	260
26.5-27.4	27	270
27.5-28.4	28	280
28.5-29.4	29	290
29.5-30.4	30	300
30.5-31.4	31	310
31.5-32.4	32	320
32.5-33.4	33	330
33.5-34.4	34	340
34.5-35.4	35	350
35.5-36.4	36	360
36.5-37.4	37	370
37.5-38.4	38	380
38.5-39.4	39	390
39.5-40.4	40	400
40.5-41.4	41	410
41.5-42.4	42	420
42.5-43.4	43	430
43.5-44.4	44	440
44.5-45.4	45	450
45.5-46.4	46	460
46.5-47.4	47	470
47.5-48.4	48	480
48.5-49.4	49	490

患者の体重範囲 (kg)	必要なバイアル数	投与量 (mL)
49.5-50.4	50	500
50.5-51.4	51	510
51.5-52.4	52	520
52.5-53.4	53	530
53.5-54.4	54	540
54.5-55.4	55	550
55.5-56.4	56	560
56.5-57.4	57	570
57.5-58.4	58	580
58.5-59.4	59	590
59.5-60.4	60	600
60.5-61.4	61	610
61.5-62.4	62	620
62.5-63.4	63	630
63.5-64.4	64	640
64.5-65.4	65	650
65.5-66.4	66	660
66.5-67.4	67	670
67.5-68.4	68	680
68.5-69.4	69	690
69.5 以上	70	700

＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞

本品投与により AAVrh74 に対する免疫反応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 a 投与前及び投与後のプレドニゾロンの投与

1. ベースラインとして、コルチコステロイドを 1 日 1 回又は間欠で投与している患者の場合：
 - 本品投与の前日からプレドニゾロンを 1 mg/kg/日を追加で投与する（ベースライン用量は継続）。1 日の最大用量は 60 mg/日とする。本品の投与後 60 日間は追加のプレドニゾロンを 1 mg/kg/日で継続し、その後、2 週間かけてベースライン用量への漸減を検討する。
2. ベースラインとして、高用量コルチコステロイドを週 2 日投与している患者の場合：
 - 本品投与の前日からプレドニゾロンを 1 mg/kg/日を追加で投与する（ベースライン用量は継続）。なお、高用量コルチコステロイドを投与しない日にも 1 mg/kg/日を投与する。1 日の最大用量は 60 mg/日とする。本品の投与後 60 日間は追加のプレドニゾロンを 1 mg/kg/日で継続し、その後、2 週間かけてベースライン用量への漸減を検討する。
3. ベースラインとして、コルチコステロイドを投与していない患者の場合：
 - 本品投与の 1 週間前からプレドニゾロン 1.5 mg/kg/日の投与を開始する。1 日の最大用量は 60 mg/日とする。本品の投与後 60 日間はプレドニゾロンを 1.5 mg/kg/日で継続し、その後、4 週間かけてステロイドを離脱するまで用量の漸減を検討する。

表 b 投与後に肝機能異常が発現した患者に対するプレドニゾロンの用量調節^{注)}

1.	ベースライン用量にプレドニゾロン 1 mg/kg/日を追加で投与している患者の場合：
•	プレドニゾロンの追加用量を 1 mg/kg/日から 2 mg/kg/日に増量する（ベースライン用量は継続）。1 日の最大用量は 120 mg/日とする。漸減する際は、2 週間かけてベースライン用量への漸減を検討する。
2.	ベースラインの高用量コルチコステロイド（週 2 日投与）にプレドニゾロン 1 mg/kg/日を追加で投与している患者の場合：
•	高用量コルチコステロイドを投与しない日のプレドニゾロン追加投与量を 1 mg/kg/日から 2 mg/kg/日に増量する（ベースライン用量は継続）。1 日の最大用量は 120 mg/日とする。漸減する際は、2 週間かけてベースライン用量への漸減を検討する。
3.	本品投与の 1 週間前からプレドニゾロン 1.5 mg/kg/日の投与を開始した患者の場合：
•	プレドニゾロンの用量を 1.5 mg/kg/日から 2.5 mg/kg/日に増量する。1 日の最大用量は 120 mg/日とする。その後、4 週間かけてステロイドを離脱するまで漸減を検討する。

注) 経口のコルチコステロイド投与による治療に反応しない場合は、コルチコステロイドの静脈内投与を検討すること。

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 製造販売後承認条件評価計画（案）について

申請者より、製造販売後における本品の有効性及び安全性の更なる評価を目的として、製造販売後臨床試験及び使用成績調査の計画案が提示された。

機構は、「8. 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、製造販売後に本品の有効性を検証するために、表 58 に示す製造販売後臨床試験を実施することは適切と判断した。使用成績調査に関しては、有効性調査項目について、製造販売後臨床試験と同様に、運動機能の有効性評価として一般的に用いられている NSAA 総スコアも情報収集し、評価することが適切と判断した。また、安全性の検討事項として「横紋筋融解症」、「血小板減少症」及び「副腎皮質ステロイド追加投与によるリスク」を追加する必要があると判断した。

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。また、追加で検討すべき点として専門委員から以下の意見が出された。

- DMD 患者における歩行機能改善には、本品投与だけではなく、リハビリテーション等との複合的な治療が重要と考える。本品の有効性評価において、歩行能力を評価する NSAA 総スコアを用いる場合にはリハビリテーションの影響を受けると考えられることから、使用成績調査においては、リハビリテーションの実施状況を情報収集する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえ、使用成績調査計画を修正するよう申請者に求め、申請者は適切に対応し、表 61 に示す使用成績調査計画の骨子（案）が提出されたため、これを了承した。

表 61 使用成績調査の骨子（案）

目的	本品の使用実態下における長期安全性プロファイルを把握すること。副次的に長期有効性項目を把握すること。
対象患者	本品が投与されたすべての患者
調査期間*1	観察期間：投与日から条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請に対する処分が決定されるまで
予定症例数*2	46～86 例
主な調査項目	<安全性> 有害事象の発現状況 重点調査項目：Infusion reaction（過敏症を含む）、急性肝障害、筋炎、心筋炎、血栓性微小血管症、横紋筋融解症、血小板減少症、副腎皮質ステロイド追加投与によるリスク、長期安全性、体細胞 DNA へのベクター挿入に関連する悪性腫瘍（発がん性） <有効性> ADL、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間、上肢機能（Brooke score）、心機能（左室駆出率）、呼吸機能、人工呼吸器使用の有無、人工呼吸器使用開始日・年齢、車椅子使用開始時期・年齢、立ち上がり能力の喪失時期・年齢、歩行不可能となる時期・年齢、歩行再獲得年齢、NSAA 総スコア、リハビリテーション等の有無・開始年齢・内容

*1：条件及び期限付承認を受け期限内に改めて行う承認申請の 7 カ月前の時点でデータカットオフし、集計解析した結果を改めて行う承認申請に用いる予定。

*2：調査票が本品投与後 3 カ月、1 年、2 年 6 カ月及び 5 年に回収される計画であり、調査期間中に本品投与後 3 カ月時点の調査票が固定される見込みの症例数。

以上を踏まえ、機構は、製造販売後臨床試験結果の提出可能時期が遅くとも 20 年 月であることを踏まえ、条件及び期限付承認を受け期限内に改めて行う承認申請の期限を 3 年として、製造販売後臨床試験結果の他、それまでに収集される、使用成績調査に関する情報、305 試験における歩行能力の喪失までの期間に関する情報（1.1 項参照）、103 試験コホート 4 から 305 試験に移行した本品投与時に 3 歳の患者の長期フォローアップデータ（1.3 項参照）等に基づき、製造販売後承認条件評価を実施することが適切と判断した。

1.6 その他

1.6.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食機参発 1105 第 2 号）に基づく検討の結果、本品の製造に用いられるヒト・動物由来成分に起因する外来性感染性物質のリスクは極めて小さいこと、開放系で使用される場合の感染伝播のリスクは極めて小さいことから、指定再生医療等製品への指定は不要と判断した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

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
18	表 14	下表のとおり	

<修正前>

雄マウス (野生型 (C57BL/6J)、 DMD ^{MDX})	12 週間	0 (生理食塩水) 1.33×10^{14} 4.02×10^{14}	<C57BL/6J マウス> (記載省略)	4.2.3.1-3
			<DMD ^{MDX} マウス> 死亡*2 : 1/15 例 (4.02×10^{14} vg/kg 投与群) (記載省略)	

<修正後>

雄マウス (野生型 (C57BL/6J)、 DMD ^{MDX})	12 週間	0 (生理食塩水) 1.33×10^{14} 4.02×10^{14}	<C57BL/6J マウス> (記載省略)	4.2.3.1-3
			<DMD ^{MDX} マウス> 死亡*2 : 2/15 例 (4.02×10^{14} vg/kg 投与群) (記載省略)	

3. 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、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、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、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第 23 条の 26 に基づく条件及び期限を付して本品を承認して差し支えないと判断する。また、同条に基づく期限は 3 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]

デュシェンヌ型筋ジストロフィー ただし、以下のいずれも満たす場合に限る

- 抗 AAVrh74 抗体が陰性の患者
- 歩行可能な患者
- 3 歳以上 8 歳未満の患者

[用法及び用量又は使用方法]

通常、体重 10 kg 以上 70 kg 未満の患者には 1.33×10^{14} ベクターゲノム (vg) /kg を、体重 70 kg 以上の患者には 9.31×10^{15} vg を、60 分から 120 分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。本品の投与量は下記表に基づき算出する。

患者の体重範囲 (kg)	必要なバイアル数	投与量 (mL)
10.0-10.4	10	100
10.5-11.4	11	110
11.5-12.4	12	120
12.5-13.4	13	130
13.5-14.4	14	140
14.5-15.4	15	150
15.5-16.4	16	160
16.5-17.4	17	170
17.5-18.4	18	180
18.5-19.4	19	190
19.5-20.4	20	200

患者の体重範囲 (kg)	必要なバイアル数	投与量 (mL)
20.5-21.4	21	210
21.5-22.4	22	220
22.5-23.4	23	230
23.5-24.4	24	240
24.5-25.4	25	250
25.5-26.4	26	260
26.5-27.4	27	270
27.5-28.4	28	280
28.5-29.4	29	290
29.5-30.4	30	300
30.5-31.4	31	310
31.5-32.4	32	320
32.5-33.4	33	330
33.5-34.4	34	340
34.5-35.4	35	350
35.5-36.4	36	360
36.5-37.4	37	370
37.5-38.4	38	380
38.5-39.4	39	390
39.5-40.4	40	400
40.5-41.4	41	410
41.5-42.4	42	420
42.5-43.4	43	430
43.5-44.4	44	440
44.5-45.4	45	450
45.5-46.4	46	460
46.5-47.4	47	470
47.5-48.4	48	480
48.5-49.4	49	490
49.5-50.4	50	500
50.5-51.4	51	510
51.5-52.4	52	520
52.5-53.4	53	530
53.5-54.4	54	540
54.5-55.4	55	550
55.5-56.4	56	560
56.5-57.4	57	570
57.5-58.4	58	580
58.5-59.4	59	590
59.5-60.4	60	600
60.5-61.4	61	610
61.5-62.4	62	620
62.5-63.4	63	630
63.5-64.4	64	640
64.5-65.4	65	650
65.5-66.4	66	660
66.5-67.4	67	670
67.5-68.4	68	680
68.5-69.4	69	690
69.5 以上	70	700

[承認条件]

1. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品の長期の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験並びに本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査により製造販売後承認条件評価を行うこと。
2. デュシェンヌ型筋ジストロフィー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、デュシェンヌ型筋ジストロフィー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
ABD	actin binding domain	アクチン結合ドメイン
ADV	adenovirus	アデノウイルス
ADL	activities of daily living	日常生活動作
ALT	alanine 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
BAV	bovine adenovirus	ウシアデノウイルス
BK	polyomavirus BKV	ポリオーマウイルス BKV
BMD	Becker's muscular dystrophy	ベッカー型筋ジストロフィー
BPV	bovine parvovirus	ウシパルボウイルス
BRSV	bovine respiratory syncytial virus	ウシ RS ウイルス
BT 細胞	bluetongue virus	ブルータングウイルス
BUN	blood urea nitrogen	ウシ鼻甲介細胞
BVD	bovine viral diarrhea virus	尿素窒素
B19	parvovirus B19	ウシウイルス性下痢ウイルス
CS	calf serum	ヒトパルボウイルス B19
CI	confidence interval	仔ウシ血清
CK	creatine kinase	信頼区間
CMV	human cytomegalovirus	クレアチンキナーゼ
COVID-19	coronavirus disease	ヒトサイトメガロウイルス
CQA	critical quality attribute	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	重要品質特性
DAPC	dystrophin-associated protein complex	有害事象共通用語規準
ddPCR	droplet digital polymerase chain reaction	ジストロフィン関連タンパク質複合体
DMD	duchenne muscular dystrophy	ドロップレットデジタル PCR
DNA	deoxyribonucleic acid	デュシェンヌ型筋ジストロフィー
EBV	Epstein-Barr virus	デオキシリボ核酸
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	エプスタイン バール ウイルス
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	電気化学発光免疫測定法
ELISpot	enzyme-linked immunosorbent spot	酵素結合免疫測定法
EMC	encephalomyocarditis virus	酵素結合免疫スポット
FAS	Full Analysis Set	脳心筋炎ウイルス
FBS	fetal bovine serum	最大の解析対象集団
gDNA	genomic DNA	ウシ胎児血清
GFP	Green Fluorescent Protein	ゲノム DNA
GLDH	glutamine dehydrogenase	緑色蛍光タンパク質
HAV	hepatitis A virus	グルタミン酸脱水素酵素
HBV	hepatitis B virus	A 型肝炎ウイルス
HCP	host cell protein	B 型肝炎ウイルス
HCT-8 細胞	human colon tumor cells	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
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
HLT	High-Level Terms	高位用語
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
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
IBR	infectious bovine rhinotracheitis virus	牛感染性鼻気管炎ウイルス
IFN- γ	interferon-gamma	インターフェロンガンマ
ITR	inverted terminal repeat	末端逆位反復配列
ITT	intention-to-treat	—
JC	polyomavirus JCV	ポリオーマウイルス JCV
LIVCA	limit-of-in-vitro-cell-age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCK	muscle creatine kinase	筋クレアチンキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MHC	myosin heavy chain	ミオシン重鎖
MHCK7	α -myosin heavy-chain creatine kinase 7	α ミオシン重鎖クレアチンキナーゼ 7
mITT	modified intention-to-treat	—
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 ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MVM	minute virus of mice	マウス微小ウイルス
NCH	Nationwide Children's Hospital	—
NCI CTCAE	National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events	米国国立がん研究所有害事象 共通用語規準
NSAA	North Star Ambulatory Assessment	ノーススター歩行評価
ORF	open reading frame	オープンリーディングフレーム
PAV	porcine adenovirus	ブタアデノウイルス
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PHEV	porcine hemagglutinating encephalitis virus	血球凝集性脳炎ウイルス
PI-3	parainfluenza-3	パラインフルエンザウイルス 3 型
PPV	porcine parvovirus	ブタパルボウイルス
PRRSV	porcine reproductive and respiratory syndrome virus	ブタ繁殖・呼吸障害症候群ウイルス
PRV	pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
PT	preferred term	基本語
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的 PCR
Reo	reo virus	レオウイルス
Sarepta 社	Sarepta Therapeutics, Inc.	—
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリル アミドゲル電気泳動
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SV40	simian virus 40	シミアンウイルス 40

TES	target enrichment sequencing	—
TGEV	transmissible gastroenteritis virus	伝染性胃腸炎ウイルス
ULN	upper limit normal	基準値上限
Vero 細胞		アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
XMuLV	xenotropic murine leukemia virus	異種指向性マウス白血病ウイルス関連ウイルス
101 試験	—	SRP-9001-101 試験
102 試験	—	SRP-9001-102 試験
103 試験	—	SRP-9001-103 試験
104 試験	—	SRP-9001-104 試験
105 試験	—	SRP-9001-105 試験
301 試験	—	SRP-9001-301 試験
303 試験	—	SRP-9001-303 試験
305 試験	—	SRP-9001-305 試験
401 試験	—	SRP-9001-401 試験
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		エレビジス点滴静注