

審議結果報告書

[類 別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
[一般的名称] オナセムノゲン アベパルボベク
[販 売 名] ゴルゲンスマ髄注
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 日] 令和 7 年 7 月 30 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 8 年 3 月 9 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せず、6 年 1 日の再審査の対象として指定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. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。
2. 脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。
3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

審査報告書

令和8年2月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] ゾルゲンスマ髄注

[類別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品

[一般的名称] オナセムノゲン アベパルボベク

[申請者] ノバルティスファーマ株式会社

[申請年月日] 令和7年7月30日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

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

[申請区分] (2) 新用法・使用方法再生医療等製品

[特記事項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(30再)第6号、平成30年10月1日付け薬生機審発1001第1号）

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

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

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

[効能、効果又は性能]

脊髄性筋萎縮症 ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る

[用法及び用量又は使用方法]

通常、 1.2×10^{14} ベクターゲノム (vg) を約1~2分かけて髄腔内に単回投与する。オナセムノゲン アベパルボベクの投与歴（投与経路は問わない）がある患者には本品を投与しないこと。

[承認条件]

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。
2. 脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。
3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

審査報告 (1)

令和 8 年 1 月 20 日

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

申請品目

- [販 売 名] ゾルゲンスマ髄注
- [類 別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
- [一般的名称] オナセムノゲン アベパルボベク
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 7 月 30 日
- [形状、構造、成分、分量又は本質]

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

[申請時の効能、効果又は性能]

脊髄性筋萎縮症 ただし、抗 AAV9 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、 1.2×10^{14} ベクターゲノム (vg) を髄腔内に単回投与する。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
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.....	6
4.	製品の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	8
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	11
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	15
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.....	18
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	64

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.....	65
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.....	65
11.	審査報告(1)作成時における総合評価.....	65

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

オナセムノゲン アベパルボベクは、SMAの原因遺伝子であるヒト *SMN* 遺伝子を搭載した非増殖性組換え AAV であり、AAV9 のカプシドを有し、改変型 ITR、CMV エンハンサー/CB プロモーター、ヒト *SMN* 遺伝子 cDNA 及び ITR から構成される遺伝子発現構成体が組み込まれている。本邦において、オナセムノゲン アベパルボベクを成分とする静注製剤であるゾルゲンスマ点滴静注が、2020 年 3 月に「脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る¹⁾」を効能、効果又は性能として承認されている。本品は、ゾルゲンスマ点滴静注と同一のオナセムノゲン アベパルボベクを主成分とする髄腔内投与製剤として開発された。髄腔内に投与された本品が患者の運動ニューロンに感染することにより、本品に搭載された遺伝子発現構成体が細胞の核内にエピソームとして留まり、ヒト *SMN* 遺伝子は長期間安定して発現する。SMA の原因である *SMN1* 遺伝子の機能欠損を補い、発現した *SMN* タンパク質により、神経及び筋肉の機能を高めることで、SMA 患者の生命予後を改善することが期待される。

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

1.2 開発の経緯等

SMA は、運動ニューロンの喪失及び変性により、体幹及び四肢の近位部優位の進行性筋力低下並びに筋萎縮をきたす下位運動ニューロン病である。遺伝性の希少疾患であり、原因の多くは、染色体 5q13 上の *SMN1* 遺伝子の両アレル性機能欠損により、主に運動ニューロンの生存に必要な *SMN* タンパク質の産生が減少することである。*SMN* タンパク質はあらゆる細胞に遍在的に発現し、RNA 代謝及びスプライシングに関与しており、運動ニューロンの機能維持に関与していると考えられている。なお、バックアップ遺伝子として *SMN2* 遺伝子が存在するが、当該遺伝子由来の *SMN* タンパク質のほとんどが不完全で機能を持たず、速やかに分解される。

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

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

¹⁾ 2024 年 4 月に脊髄性筋萎縮症の診断基準が改訂されたことを踏まえ、「脊髄性筋萎縮症の診断基準の改訂に伴う効能又は効果等の取扱いについて」（令和 5 年 10 月 30 日付け医薬審発 1030 第 6 号、医薬機審発 1030 第 2 号、医薬安発 1030 第 1 号）に基づき、「脊髄性筋萎縮症 ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る」に変更された。

表 1 SMA の分類

型	発症年齢	最高到達運動機能	余命	SMN2 遺伝子コピー数
0	胎児期	なし	数日～数週間	1
I	生後 0～6 カ月	座位ができない	2 年未満	2
II	生後 7～18 カ月	歩行ができない	2 年以上	3、4
III	1.5～3 歳	歩行能力を獲得できるが、 疾患進行とともに歩行能力がなくなる	正常	3、4
IV	成人期	正常運動機能が獲得できるが、 徐々に低下する	正常	4 以上

SMA に対する治療薬として、本邦では、髄腔内投与製剤であるヌシネルセンが「脊髄性筋萎縮症」、経口投与製剤であるリスジプラムが「脊髄性筋萎縮症」、静脈内投与製剤であるアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物が「進行性脊髄性筋萎縮症及びその類似疾患」を効能又は効果として、それぞれ承認されている。また、SMA に対する再生医療等製品としてゾルゲンスマ点滴静注が「脊髄性筋萎縮症 ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る」を効能、効果又は性能として承認されている。

ゾルゲンスマ点滴静注は投与対象が 2 歳未満に限定されていることから、より幅広い年齢で利用可能な製剤として本品が開発された。本品については、海外において、20 年 月 から、6 カ月齢以上 60 カ月齢未満の未治療の SMA 患者を対象とした第 I 相試験 (CL-102 試験) が実施された。その後、2 歳以上 18 歳未満の未治療の SMA 患者を対象とした海外第 III 相試験 (B12301 試験)、ヌシネルセン又はリスジプラムによる治療歴を有する 2 歳以上 18 歳未満の SMA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (B12302 試験) が、20 年 月 及び 20 年 月 からそれぞれ実施されている。また、本品投与後の長期安全性を確認することを目的とした国際共同試験第 III 相試験である LT-002 試験及び A12308 試験が、20 年 月 及び 20 年 月 からそれぞれ実施されている。

米国及び EU では、B12301 試験を主要な試験成績として、20 年 月 及び 月 にそれぞれ承認申請が行われ、20 年 月 時点で、米国では「ITVISMA is an adeno-associated virus (AAV) vector-based gene therapy indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in adult and pediatric patients 2 years of age and older with confirmed mutation in SMN1 gene.」を効能・効果として承認済みであり、EU では審査中である。

本邦では、B12302 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、B12301 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。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本品の製造に使用する原薬は、既承認のゾルゲンスマ点滴静注に用いられている原薬

。

-
-
-
-
-
-

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (5 mL) に 4×10^{13} vg/mL の原薬を 3.0 mL 含有する注射剤である。製剤には、トロメタモール、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、ポロキサマー188、塩酸及び注射用水が副成分として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍・プール、無菌ろ過・XXXXXXXXXX、充填、外観検査、ラベル貼付、二次包装及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、無菌ろ過・XXXXXXXXXX工程とされている。

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、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び製法 C（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B：XXXXXXXXXXの変更
- 製法 B から製法 C：XXXXXXXXXXの変更

非臨床試験では、XXXXXXXXXXより調製した被験物質及び製法 C 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方法は、表 2 に示すとおりである。

表 2 臨床試験に使用された製剤の製法

製法 A	XXXXXXXXXX 試験
製法 B	XXXXXXXXXX 試験
製法 C（申請製法）	B12302 試験

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX））、浸透圧、pH、純度試験（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、XXXXXXXXXX、*in vitro* 相対力価、XXXXXXXXXX及び含量が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

ゾルゲンスマ点滴静注の光安定性試験の結果に基づき、本品も光に安定であると考えられたことから、

本品を用いた光安定性試験は実施されていない。

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態	
長期保存試験	製法 C (申請製法)	1	≤ -60℃	36 カ月	環状オレフィン ポリマーバイアル 及び クロロブチルゴム栓	
		1		24 カ月 ^{*1}		
		3		12 カ月 ^{*1}		
	製法 ■	1		36 カ月		
加速試験	製法 C (申請製法)	5	2~8℃	■ カ月		
苛酷試験	製法 C (申請製法)	5	■℃	■ カ月		

*1: 36 カ月まで継続中。

長期保存試験では、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。

加速試験及び苛酷試験では、■ ■の減少が認められた。

以上より、製剤の有効期間は、環状オレフィンポリマーバイアル及びクロロブチルゴム栓を用いて、-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。

- 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 CQA が特定された。

CQA: 性状、確認試験 (■、■ (■、■))、
 含量、■、■8、*in vitro* 相対力価、■、■
 ■ (■及び■)、■、プラスミド DNA、宿主細胞由来 DNA、■
 ■、HCP、■、rcAAV、pH、浸透圧、不溶性微粒子、不溶性異物、無菌、エン
 ドトキシン、バイオバーデン、■、ウイルス安全性及びマイコプラズマ

- 工程の特性解析

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

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ものと判断した。

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、ゾルゲンスマ点滴静注の審査時に提出された *in vivo* 試験の成績が参考資料として提出された。提出された試験のうち、髄腔内投与に関する主な試験を以下に示す。

3.1 幼若ブタ疾患誘発モデルにおける髄腔内投与による有効性試験 (Ann Neurol 2015; 77: 399-414)

低分子ヘアピン型 (shRNA) SMN コンストラクトを用いて内因性 SMN タンパク質の発現を低減させた疾患モデルブタ (生後 5 日目にモデル作成) に、scAAV9.CBA.SMN ベクター²⁾が髄腔内投与された。正常ブタ群、scAAV9.CBA.SMN ベクター非投与の疾患モデルブタ群、SMA 様症状の発症前 (生後 6 日目) の疾患モデルブタに scAAV9.CBA.SMN ベクター (8×10^{12} vg/kg) を髄腔内投与する群、及び SMA 様症状の発症後 (生後 33~36 日目) の疾患モデルブタに scAAV9.CBA.SMN ベクター ($2 \sim 3.8 \times 10^{13}$ vg/kg) を髄腔内投与する群が設定され、SMA 様症状、後肢麻痺の進行等が評価された。

SMA 様症状の発症前に scAAV9.CBA.SMN ベクターを投与した群では、屠殺までの期間 (投与後 6~10 週) に SMA 様症状や後肢麻痺の進行が抑制された。一方、SMA 様症状の発症後に scAAV9.CBA.SMN ベクターを投与した群では、後肢の筋力低下が認められたが、屠殺までの期間 (投与後 6~10 週) に部分的な疾患の改善³⁾が認められた。scAAV9.CBA.SMN ベクター非投与の疾患モデルブタと比較して、SMA 様症状の発症前及び発症後に scAAV9.CBA.SMN ベクターを投与した疾患モデルブタの脊髄運動ニューロンにおいて、ヒト SMN 遺伝子 mRNA 及びヒト SMN タンパク質の発現が確認された。

3.2 幼若カニクイザルを用いた髄腔内投与時の遺伝子導入試験 (Mol Ther 2015; 23: 477-87)

カニクイザル (1 歳齢) に、SMN タンパク質の代わりに GFP を発現する scAAV9.CB.GFP ベクター (1×10^{13} vg/kg) が髄腔内投与された。投与後 5 分間又は 10 分間にトレンデレンブルグ体位 (仰向けで頭部より下半身を 15~30 度高く保つ体位) を保持する群と保持しない群が設定され、投与 2 週後の、脊髄 (頸部、胸部及び腰部) の運動ニューロンにおける GFP 発現率が抗 GFP 抗体を用いた免疫蛍光染色法により評価された。

運動ニューロンにおける GFP 発現率は、頸部及び胸部ではトレンデレンブルグ体位を保持した群が保持しなかった群に比べ有意に高かったが、腰部では両群で差は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の SMA に対する効果について、ゾルゲンスマ点滴静注の審査時の説明に加えて以下のように説明している。

in vivo 試験において、scAAV9.CBA.SMN ベクターを SMA 発症前及び発症後の幼若疾患モデルブタに髄腔内投与した結果、SMA 様症状の改善が認められるとともに脊髄運動ニューロンにおける SMN タンパク質の発現が確認された。さらに、幼若カニクイザルに scAAV9.CB.GFP ベクターを髄腔内投与した試験では、トレンデレンブルグ体位を保持することにより GFP 発現率の増加が認められたことから、髄腔内投与後にトレンデレンブルグ体位を保持することにより遺伝子導入効率が改善することが示唆されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、本品投与時の体位については、臨床項において引き続き議論する (7.R.6.3 項参照)。

2) 申請製品と同一のゲノムを有するが、申請製品との品質特性の同等性/同質性は確認されていない。

3) 複合筋活動電位については、正常ブタ群と同様の値で維持された。運動単位数推定法による筋肉内の運動単位数の測定値について、改善傾向は認められたが、scAAV9.CBA.SMN ベクター非投与の疾患モデルブタ群と比較して有意な改善は認められなかった。

4. 製品の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、カニクイザルを用いた単回投与生体内分布試験、マウス及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験等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 ddPCR 法、gDNA ベクターから発現した mRNA 量は RT-ddPCR 法により測定された。組織における本品の分子局在性は ISH 又は免疫組織化学検査により評価された。

4.2 非臨床生体内分布

4.2.1 生体内分布

各臓器への本品の生体内分布を評価する試験として、表 4 に示す試験が提出された。また、ベクターの生体内分布を評価する試験として、SMN タンパク質の代わりに GFP 又は mCherry を発現するベクターを用いた試験（表 5）が提出された。

表4 本品の生体内分布試験

試験系	観察期間	用法・用量	結果概要	添付資料
雌雄 カニクイザル (単回静脈内投与)	6週間 及び6カ月	1.1×10^{14} vg/kg	本品投与後6週時点及び6カ月時点において、すべての組織(大脳皮質、小脳、心臓、頸髄、胸髄、腰髄、肝臓、肺、脾臓、腎臓、横隔膜筋、大腿二頭筋、下顎リンパ節、精巣、卵巣、頸部後根神経節、胸部後根神経節、腰椎後根神経節、仙骨後根神経節)で本品のgDNAが検出された。	4.2.2.3-2 (参考)
雌雄 新生児FVB/NCrl マウス (単回静脈内又は 脳室内投与)	3、8及び 24週間	静脈内投与： 1.1×10^{14} vg/kg 脳室内投与： 3.3×10^{13} vg/kg	<静脈内投与> 本品投与後24週時点まで、肝臓、精巣、卵巣で本品のgDNAが検出された。精子では、いずれの時点でも本品のgDNAは検出されなかった。 本品投与後3週時点で、ISHにおいて、卵巣の顆粒膜細胞及び間質細胞で本品のベクター配列が検出された。 本品投与後8週時点で、ISHにおいて、精巣の間質細胞で本品のベクター配列が検出された。精巣の精細管又は卵巣の卵母細胞では検出されなかった。 <脳室内投与> 本品投与後24週時点まで、肝臓、卵巣で本品のgDNAが検出された。精巣及び精子では、いずれの時点でも本品のgDNAは検出されなかった。 本品投与後3週時点で、ISHにおいて、卵巣の顆粒膜細胞及び間質細胞で本品のベクター配列が検出された。 本品投与後8週時点で、ISHにおいて、精巣の間質細胞で本品のベクター配列が検出された。精巣の精細管又は卵巣の卵母細胞では検出されなかった。	4.2.3.7.7-1 (評価)
雌雄 カニクイザル (単回髄腔内投与)	6週間 及び 12カ月	低用量群： 1.2×10^{13} vg/animal 中用量群： 3.0×10^{13} vg/animal 高用量群： 6.0×10^{13} vg/animal	本品投与後6週時点において、いずれの用量でもすべての組織(大脳皮質、小脳、心臓、頸髄、胸髄、腰髄、肝臓、肺、脾臓、腎臓、横隔膜筋、大腿二頭筋、下顎リンパ節、精巣、卵巣、頸部後根神経節、胸部後根神経節、腰椎後根神経節、仙骨後根神経節)で本品のgDNAが検出された。また、投与6週後の大部分の末梢組織*1中の本品のgDNA濃度は用量依存的に上昇したが、中枢神経系及び後根神経節中のgDNA濃度には明確な用量依存性は認められなかった。 本品投与後12カ月時点において、低用量群では大腿二頭筋及び卵巣を除く組織(大脳皮質、小脳、心臓、頸髄、胸髄、腰髄、肝臓、肺、脾臓、腎臓、横隔膜筋、下顎リンパ節、精巣、頸部後根神経節、胸部後根神経節、腰椎後根神経節、仙骨後根神経節)で本品のgDNAが検出され、中用量群及び高用量群ではすべての組織(大脳皮質、小脳、心臓、頸髄、胸髄、腰髄、肝臓、肺、脾臓、腎臓、横隔膜筋、大腿二頭筋、下顎リンパ節、精巣、卵巣、頸部後根神経節、胸部後根神経節、腰椎後根神経節、仙骨後根神経節)で本品のgDNAが検出された。 脊髄及び後根神経節中の本品のgDNA濃度は、本品投与後6週時点と12カ月時点において同程度であったが、大部分の末梢組織*1中の本品のgDNA濃度は本品投与後6週目と比較して投与後12カ月目で概ね低下した。 血液細胞については、すべての群で本品投与後1日時点から6週時点まで本品のgDNAが確認されたが、12カ月時点では検出されなかった。	4.2.3.1-4 (評価)

*1：心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、横隔膜筋、大腿二頭筋、下顎リンパ節、精巣及び卵巣

表 5 ベクターの生体内分布試験

試験系	評価 時点	被験物質	用法・用量	結果概要	添付 資料
雌雄*1 カニクイザル (単回髄腔内、 静脈内又は 大槽内投与)	28 日	scAAV9- CB-GFP 又は scAAV9- CB- mCherry*2	髄腔内 及び 大槽内投与： 1.0×10 ¹³ vg/animal 3.0×10 ¹³ vg/animal 静脈内投与： 7.0×10 ¹³ vg/kg	雌について、被験物質投与 28 日後において、 髄腔内及び大槽内投与のいずれの投与経路でも 両用量で、卵巣の卵母細胞及び間質細胞で GFP の発現が認められた。 雄について、被験物質投与 28 日後において、 髄腔内及び静脈内投与のいずれの投与経路でも 精巣の間質細胞で GFP 又は mCherry の発現 が認められた。精子を含む精細管では GFP 又は mCherry の発現は認められなかった。	4.2.3.7.7-2 (参考)

*1：雌は髄腔内及び大槽内投与の 1.0×10¹³ vg/animal 及び 3.0×10¹³ vg/animal で評価された。雄は髄腔内投与の 3.0×10¹³ vg/animal 及び静脈内投与の 7.0×10¹³ vg/kg で評価された。

*2：SMN タンパク質の代わりに GFP 又は mCherry を発現するベクター。静脈内投与のみ scAAV9-CB-mCherry が用いられた。

4.2 排出

本品の排出を評価するための非臨床試験は実施されていない。

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。

- カニクイザルを用いた本品の髄腔内投与試験において、脊髄及び後根神経節中の本品の gDNA 濃度は、投与後 6 週時点と 12 カ月時点で同程度であった。大部分の末梢組織⁴⁾中の本品の gDNA 濃度は投与後 6 週時点と比較して 12 カ月時点で低下傾向が認められたが、すべての組織中の本品の gDNA 濃度は 12 カ月時点まで持続することが示された。
- カニクイザルを用いた本品の髄腔内投与試験において、投与 6 週後の大部分の末梢組織⁴⁾中の本品の gDNA 濃度は用量依存的に上昇したが、中枢神経系及び後根神経節中の gDNA 濃度には明確な用量依存性が認められなかった。したがって、中枢神経系及び後根神経節への導入は低用量である 1.2×10¹³ vg でプラトーに達していることが示唆された。なお、低用量群の用量である 1.2×10¹³ vg は、サルとヒトの脳脊髄液量の比較を考慮すると、ヒト投与量で本品の申請用量の 1.2×10¹⁴ vg に相当すると考えられる。
- カニクイザルを用いた静脈内投与試験 (1.1×10¹⁴ vg/kg 投与) と髄腔内投与試験 (1.2×10¹³ vg 投与) の結果を比較したところ、投与後 6 週時点の中枢神経系及び後根神経節中の本品の gDNA 濃度は、静脈内投与と髄腔内投与で同程度であった。一方で、投与後 6 週時点の大部分の末梢組織⁴⁾中の本品の gDNA 濃度は、静脈内投与と比較して髄腔内投与で低い傾向が認められた。
- 新生児マウスを用いた本品の生体内分布試験において、本品の gDNA は静脈内投与では卵巣及び精巣で、脳室内投与では卵巣で検出されたが、ISH では卵母細胞及び精細管で検出されなかった。一方で、カニクイザルを用いたベクターの生体内分布試験においては、髄腔内投与群の GFP 発現は卵巣の卵母細胞で認められたが精巣の精細管では認められなかった。以上より、本品は新生児マウスの生殖系細胞には形質導入されないと考えられた。本品の生殖系細胞への影響については、雌雄マ

4) 心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、横隔膜筋、大腿二頭筋、下顎リンパ節、精巣及び卵巣

ウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及びマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験（表 7）を踏まえて評価する（5.2.3 項参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。静脈内投与と髄腔内投与の比較については、同一試験内での評価ではないため、比較には限界があると考えられるものの、末梢組織中の本品の gDNA 濃度は静脈内投与に比べて髄腔内投与で低い傾向であったという申請者の説明は理解可能と考える。なお、本品の生殖系細胞への影響については、非臨床安全性の項において引き続き議論する（5.R.3 項参照）。

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試験として、ゾルゲンスマ点滴静注の審査時に提出された試験に加え、単回投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び生殖細胞への遺伝子組込み評価の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験が実施された（表 6）。本品投与による主な所見として、中枢及び末梢神経系組織の変性所見、肝臓の肝細胞壊死及び心臓の炎症性変化が認められた。心臓で認められた所見は用量相関性がなく、他の検査結果との関連も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-5（参考資料））では、神経学的検査及び神経伝導速度検査が実施され、脊髄の後根神経節における炎症性変化が認められた個体で関連する神経症状及び神経伝導検査の異常は認められなかった。

なお、投与局所である仙骨部脊髄では神経根の軸索変性及び軸索萎縮が認められたが、用量相関性がないこと等から投与手技に起因する二次的変化と判断され、本品の髄腔内投与による局所刺激性はないと判断された。

表 6 本品の単回投与毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vg/animal)	主な所見	添付資料
カニクイザル	髄腔内	6 週間 及び 52 週間	0 ^{*1} 1.2×10 ¹³ 3.0×10 ¹³ 6.0×10 ¹³	すべての本品投与群： 後根神経節の炎症性細胞浸潤・神経細胞変性、脳の軸索変性・神経細胞変性・サテライトーシス・グリオーシス、脊髄／脊髄神経根の軸索変性・グリオーシス・単核細胞浸潤、単球・非染色性大型細胞・フィブリノゲンの高値、AST・ALT の高値 3.0×10 ¹³ vg/animal 及び 6.0×10 ¹³ vg/animal 投与群： 肝臓の単核細胞浸潤・オーバル細胞過形成を伴う肝細胞単細胞壊死 3.0×10 ¹³ vg/animal 投与群： 右心房の混合細胞浸潤・出血 回復性：あり	4.2.3.1-4

*1：媒体（20 mmol/L トロメタモール、1 mmol/L 塩化マグネシウム、200 mmol/L 塩化ナトリウム、0.005% ポロキサマー188 を含む溶液）。

5.2 その他の安全性評価

5.2.1 染色体への組み込みの可能性

ゾルゲンスマ点滴静注の審査時の説明に加え、申請者は、以下の理由から本品ゲノムが染色体に組み込まれる可能性は低いと考えると説明している。

- 本品のような遺伝子組換え AAV ベクターでは低頻度の偶発的な組み込みが報告されており (Mol Ther 2016; 24: 1100-5)、理論上の組み込みリスクは想定されるものの、ゾルゲンスマ点滴静注を含む遺伝子組換え AAV ベクターの臨床使用において遺伝毒性に関連する事象は報告されていないこと (J Viral Hepat 2024; 31: 26-34、Signal Transduct Target Ther 2024; 9: 78)。

5.2.2 腫瘍形成及びがん化の可能性

ゾルゲンスマ点滴静注の審査時の説明に加え、申請者は、以下のゾルゲンスマ点滴静注投与後に腫瘍が認められた患者組織の検査結果も踏まえ、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。

- ゾルゲンスマ点滴静注の投与約 8 カ月後に星細胞腫を発現した SMA 患者の腫瘍生検試料で VCN 評価、ISH 及び S-EPTS/LM-PCR による分子局在性検査を行ったところ、低頻度のベクターの組み込みが認められたが、クローン増殖の徴候は認められなかった (CTD 4.2.3.7.7-6 及び 4.2.3.7.7-7、Mol Ther 2025; 33: 2842-50)。
- ゾルゲンスマ点滴静注の投与 14 カ月後に脊髄上皮様腫瘍と診断された SMA 患者の腫瘍生検試料で ISH 及び S-EPTS/LM-PCR による組み込み部位解析を行ったところ、測定方法や検体量の都合により解析の限界はあるものの、組み込みは認められなかった (Mol Ther 2023; 31: 2991-8)。

なお、ゾルゲンスマ点滴静注と同様に、染色体への組み込みによる造腫瘍性リスクは、重要な潜在的リスクとして設定し、製造販売後に引き続き情報収集する。

5.2.3 生殖発生毒性

本品の静脈内投与による雌雄マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 7)。雄マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雄動物は交配後 15 日時点で肝臓及び精巣で本品の gDNA が検出されたが、胎児は肝臓を含むいずれの臓器でも本品の gDNA は検出されなかった。胚・胎児発生に関する試験において、母動物は妊娠 18 日時点で肝臓、卵巣、卵管、胎盤及び子宮で本品の gDNA が検出されたが、胎児は肝臓を含むいずれの臓器でも本品の gDNA は検出されなかった。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに胚・胎児発生に関する試験のいずれにおいても生殖発生毒性に関連する所見は認められなかった。

表 7 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与時期	用量 (vg/kg)	主な所見	無毒性量 (vg/kg)	添付資料
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄マウス (FVB/NCrl)	静脈内	(雄) 交配 28 日前 (雌) 投与なし	0 ^{*1} 1.1×10 ¹³ 1.1×10 ¹⁴	親動物： なし 授胎能、 初期胚発生： なし	親動物 (一般毒性)： 1.1×10 ¹⁴ (雄受胎能)： 1.1×10 ¹⁴ (初期胚発生)： 1.1×10 ¹⁴	4.2.3.5.1-1
	雌マウス (FVB/NCrl)	静脈内	(雄) 投与なし (雌) 交配 14 日前	0 ^{*1} 1.1×10 ¹³ 1.1×10 ¹⁴	親動物： なし 受胎能、 初期胚発生： なし	親動物 (一般毒性)： 1.1×10 ¹⁴ (雌受胎能)： 1.1×10 ¹⁴ (初期胚発生)： 1.1×10 ¹⁴	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生試験	雌マウス (FVB/NCrl)	静脈内	妊娠 6 日目	0 ^{*1} 1.1×10 ¹³ 1.1×10 ¹⁴	母動物： なし 胎児： なし	母動物： 1.1×10 ¹⁴ 胚・胎児： 1.1×10 ¹⁴	4.2.3.5.2-1

*1：媒体 (20 mmol/L トロメタモール、1 mmol/L 塩化マグネシウム、200 mmol/L 塩化ナトリウム、0.005%ポロキサマー188を含む溶液)。

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はゾルゲンスマ点滴静注と同じであり、それらの安全性について、公表文献等から、本品の臨床使用において安全性の懸念はないと申請者は説明している。

5.2.5 副成分の安全性評価

本品の副成分であるトロメタモール、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、ポロキサマー188 及び塩酸の安全性について、本品の単回投与毒性試験、本邦の医薬品添加剤としての使用前例等から、本品の臨床使用において安全性の懸念はないと申請者は説明している。

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評価の観点からは本品の臨床使用は可能と考える。

5.R.1 肝臓及び心臓への影響について

肝毒性及び心毒性はゾルゲンスマ点滴静注の審査時に提出した非臨床試験で認められ、ゾルゲンスマ点滴静注の投与に伴うリスクとして注意喚起されている。

申請者は、本品を髄腔内投与したときの肝臓及び心臓への影響について、以下のように説明している。

- カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験でも肝臓の肝細胞壊死及び心臓の炎症性変化が認められた。
- 肝毒性について、以下の点を踏まえ、新たに得られた情報も含めた注意喚起が必要と考える。

- 本品を静脈内投与した臨床試験において肝酵素上昇が報告されていること (J Hepatol 2021; 74: 560-6)
- カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験では投与後 52 週間まで観察し、肝毒性の回復性が示唆されたこと。
- 心毒性について、以下の理由から、臨床使用にあたり懸念は小さく、注意喚起は不要と考える。
 - カニクイザルを用いた単回髄腔内投与の生体内分布試験において、静脈内投与と比べて、髄腔内投与は投与後の心臓中の本品の gDNA 濃度が低く、心臓への分布及び導入遺伝子発現が大幅に減少したこと (4.R 項参照)。
 - カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験で認められた心臓の炎症性変化は毒性学的意義は低いと判断したこと。
 - 本品を髄腔内投与した臨床試験において重大な心臓関連有害事象は認められなかったこと (7.R.3.6 項参照)。

なお、ゾルゲンスマ点滴静注と同様に、肝障害は重要な特定されたリスク、心臓関連有害事象は重要な潜在的リスクとして設定し、製造販売後に引き続き情報収集する。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 脊髄の後根神経節への影響について

ゾルゲンスマ点滴静注の審査において、ゾルゲンスマ点滴静注を静脈内投与したときに脊髄の後根神経節に炎症が生じるリスクは否定できないと判断されている (ゾルゲンスマ点滴静注審査報告書、令和 2 年 2 月 7 日付け)。申請者は、本品を髄腔内投与したときの脊髄の後根神経節への影響について、以下のように説明している。

脊髄の後根神経節における炎症性変化は、ゾルゲンスマ点滴静注の審査時に提出したカニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験で認められ、回復性は不明であった。一般に、神経細胞変性は不可逆的な変化であるとされているが、カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験では投与後 52 週まで観察し、後根神経節の神経細胞変性を含み病理組織学的変化は発現頻度と重篤度の低下が認められたことから、回復性が示唆された。血清中及び脳脊髄液中の NfL 濃度の一過性の上昇と後根神経節及び三叉神経節の病理組織学的変化には関連性が認められ、投与後 52 週時点には血清中及び脳脊髄液中の NfL 濃度が低下していたことから回復性が裏付けられた。投与後 6 週時点と 52 週時点において後根神経節で本品の gDNA 濃度は概ね同程度であったことから、後根神経節の炎症性変化は、本品の gDNA 濃度依存で生じた変化ではなく、投与後初期の免疫応答及び導入遺伝子発現によって誘発されたものとする。別途実施されたカニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験における神経学的検査及び神経伝導速度検査では、脊髄の後根神経節における炎症性変化が認められた個体で関連する神経症状及び神経伝導検査の異常は認められなかった。

しかしながら、後根神経節の病理組織学的変化のヒトへの外挿性は不明であることから、後根神経節障害は潜在的リスクとして設定し、製造販売後に引き続き情報収集する。

機構は、後根神経節における炎症性変化の回復性に関する申請者の説明は理解する。

なお、本品投与時の後根神経節への影響については、カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験で、後根神経節における炎症性変化が認められていることを踏まえると、慎重に判断する必要があると考える。本品の後根神経節への影響に関するヒトへの安全性については、臨床の項で引き続き検討する(7.R.3.7 項参照)。

5.R.3 生殖細胞への影響について

申請者は、本品投与時の生殖細胞への影響について、以下のように説明している。

生殖細胞への分布及び形質導入は AAV ベクターの安全性上の潜在的リスクとされ、ゾルゲンスマ点滴静注の審査において、本品が生殖器官に長期間残存して生殖細胞に悪影響を及ぼす可能性は否定できないと判断された(ゾルゲンスマ点滴静注審査報告書、令和2年2月7日付け)。しかしながら、以下の理由から、本品の臨床使用において生殖細胞への影響及び生殖発生毒性に対するリスクは低いと考える。

- カニクイザルを用いたベクターの生体内分布試験の結果(表5、4.2.3.7.7-2)からは、本品の髄腔内投与時に卵母細胞で目的タンパク質が発現すると推定されるものの、新生児マウスを用いた本品の生体内分布試験の結果(表4、4.2.3.7.7-1)からは、本品の脳室内投与時に ISH では卵母細胞で検出されていないこと(4.R 項参照)。
- 雌雄マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに胚・胎児発生試験の結果(表7)から、本品の垂直伝搬及び生殖機能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること。

機構は、申請者の説明を了承した。

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、CL-102 試験、B12301 試験及び B12302 試験の成績が提出された。なお、ヒトにおける脳脊髄液及び脊髄サンプルの採取が困難であることから、脳脊髄及び脊髄における本品の動態は評価していない。また、血中における本品の動態は静脈内投与時の評価となるが、ゾルゲンスマ点滴静注の審査時にされていることから、これらの臨床試験において評価していない。

6.1 分析法

糞便、尿、唾液及び鼻汁における本品の gDNA は、ddPCR 法により測定された。各検体の LLOQ は、表8のとおりである。

表8 各試験における検体の LLOQ

測定施設	■	■	■
試験名	CL-102 試験	B12301 試験	B12302 試験
糞便	1.1×10^7 vg/g	1.25×10^5 vg/g	
尿	1.1×10^6 vg/mL	1.72×10^4 vg/mL	
唾液	1.1×10^6 vg/mL	6.25×10^3 vg/mL	
鼻汁	—	5.38×10^3 vg/swab	
			4.88×10^3 vg/swab

各試験における血清中の抗 AAV9 抗体及び抗 SMN 抗体の試験方法及び陽性判定基準は表9及び表10のとおりである。

表 9 各試験における抗 AAV9 抗体の試験方法及び陽性判定基準

測定施設	■	■	■
試験名	CL-102 試験	B12301 試験	B12302 試験
試験方法	ELISA 法	ブリッジング ECLIA 法	
陽性判定基準	[(サンプルの平均吸光度) - (バックグラウンドの平均吸光度)] / (バックグラウンドの平均吸光度) が 2 を超え、なおかつ吸光度が 1:50 希釈時に 0.4 を超えた場合	1.30	
		1.17	

表 10 各試験における抗 SMN 抗体の試験方法及び陽性判定基準

測定施設	■	■	■
試験名	CL-102 試験	B12301 試験	B12302 試験
試験方法	ELISA 法	ブリッジング ECLIA 法	
陽性判定基準	[(サンプルの平均吸光度) - (バックグラウンドの平均吸光度)] / (バックグラウンドの平均吸光度) が 2 を超え、なおかつ吸光度が 1:50 希釈時に 0.4 を超えた場合	1.27	
		1.16	

6.2 検体及び検体採取時期

CL-102 試験、B12301 試験及び B12302 試験における用法・用量、検体及び検体採取時期は、表 11 のとおりである。なお、6.3 項では、CL-102 試験については、申請用量である 1.2×10^{14} vg を投与されたコホート 2 の患者のうち、24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者について示す。

表 11 各試験の本品の用法・用量、検体及び検体採取時期

試験名	用法・用量	検体	検体採取時期
CL-102 試験*1	コホート 1 : 6.0×10^{13} vg コホート 2 : 1.2×10^{14} vg コホート 3 : 2.4×10^{14} vg を単回髄腔内投与	糞便 尿 唾液 血清	<排出> 糞便、尿及び唾液：投与前、投与後 2、3、7、14 日目、30 日目 <免疫応答> 血清中抗 AAV9 抗体：投与前、投与後 7、14、21、30 日目 血清中抗 SMN 抗体：投与前、投与後 7、14、21、30 日目
B12301 試験	1.2×10^{14} vg を単回髄腔内投与	糞便 尿 唾液 鼻汁 血清	<排出> 糞便、尿、唾液及び鼻汁：投与前、投与後 1、2 日目、1、2、3、4、6、8、10、12、52 週目*2 <免疫応答> 血清中抗 AAV9 抗体：投与前、投与 2、3、4、6、8、12、24、36、52 週目 血清中抗 SMN 抗体：投与前、投与後 6、10、24、52 週目
B12302 試験	1.2×10^{14} vg を単回髄腔内投与	糞便 尿 唾液 鼻汁 血清	<排出> 糞便、尿、唾液及び鼻汁：投与前、投与後 1、2 日目、1、2、3、4、6、8、10、12 及び 52 週目*2 <免疫応答> 血清中抗 AAV9 抗体：投与前、投与後 4、12、22 及び 52 週目 血清中抗 SMN 抗体：投与前、投与後 6、12、22 及び 52 週目

*1：6 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者が組み入れられ、6 カ月齢以上 24 カ月齢未満の患者と 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者（本品の市販後の投与対象）が分けて評価された。

*2：3 時点連続で LLOQ 未満となるまで測定が行われた。

6.3 排出

6.3.1 CL-102 試験における排出

申請用量である 1.2×10^{14} vg を投与されたコホート 2 の患者のうち、本品の予定投与対象である 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者 (12 例) について、ピーク時の gDNA 濃度の中央値 (最小, 最大) は糞便では 2.51×10^8 (LLOQ 未満, 2.63×10^9) vg/g、唾液では 2.67×10^6 (LLOQ 未満, 7.45×10^7) vg/mL であった。尿における gDNA 濃度の中央値はすべての測定時点で LLOQ 未満であった。各検体中の gDNA 濃度について、糞便では本品投与後 14 日目までにピーク時の約 14% となり、唾液では本品投与 3 日目までに LLOQ 未満となった。すべての患者で LLOQ 未満となった時点は糞便で本品投与後 30 日目、尿で 14 日目、唾液で 14 日目であった。

6.3.2 B12301 試験における排出

本品投与群の患者 (75 例) の糞便、尿、唾液及び鼻汁について、本品投与後 52 週にわたり、完全な消失⁵⁾ となるまで本品の gDNA 濃度が測定された。ピーク時の gDNA 濃度の中央値 (最小, 最大) は糞便では 1.82×10^8 (3.18×10^5 , 6.15×10^9) vg/g、尿では 9.05×10^3 (LLOQ 未満, 2.58×10^6) vg/mL、唾液では 2.71×10^6 (LLOQ 未満, 1.99×10^8) vg/mL、鼻汁では 7.94×10^5 (LLOQ 未満, 5.27×10^7) vg/swab であった。また、各検体中の gDNA 濃度は、本品投与 3 週目までにピーク時の 10% 未満又は LLOQ 未満となった。すべての患者で完全な消失となった時点は糞便、尿及び唾液で本品投与後 52 週目であった。鼻汁では本品投与後 52 週目においても 1 例で検出された。また、75% 以上の患者で LLOQ 未満となった時点は糞便で本品投与後 4 週目、尿で 1 週目、唾液で 3 週目、鼻汁で 10 週目であった。

6.3.3 B12302 試験における排出

患者 (27 例) の糞便、尿、唾液及び鼻汁について、本品投与後 52 週にわたり、完全な消失⁵⁾ となるまで本品の gDNA 濃度が測定された。ピーク時の gDNA 濃度の中央値 (最小, 最大) は糞便では 7.86×10^7 (8.08×10^5 , 1.41×10^9) vg/g、尿では 2.16×10^4 (LLOQ 未満, 2.66×10^6) vg/mL、唾液では 4.65×10^6 (5.79×10^4 , 8.65×10^7) vg/mL、鼻汁では 1.0×10^6 (LLOQ 未満, 2.02×10^7) vg/swab であった。また、各検体中の gDNA 濃度は、本品投与 2 週間までにピーク時の 10% 未満又は LLOQ 未満となった。すべての患者で完全な消失となった時点は糞便で本品投与後 6 週目、尿で 2 週目、唾液及び鼻汁で 52 週目であった。また、75% 以上の患者で LLOQ 未満となった時点は糞便で本品投与後 4 週目、尿で 1 週目、唾液で 3 週目、鼻汁で 3 週目であった。

日本人患者 4 例における糞便、尿、唾液及び鼻汁中の本品の gDNA 濃度の最大値はピーク時に糞便では 3.0×10^8 vg/g、尿では 8.32×10^4 vg/mL、唾液では 2.00×10^7 vg/mL、鼻汁では 9.40×10^6 vg/swab であった。本品の gDNA が検出された最終時点は、糞便では本品投与後 4 週目、尿では 2 日目、唾液では 4 週目、鼻汁では 10 週目であった。

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。

- 抗 AAV9 抗体

⁵⁾ 完全な消失は 3 時点連続で LLOQ 未満となった時点とされた。

CL-102 試験で、申請用量である 1.2×10^{14} vg が投与されたコホート 2 のうち、本品の予定投与対象である 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者 (12 例) について、本品投与後にすべての患者で抗 AAV9 抗体の増加が認められ、最終評価時点である投与後 30 日目に最高値が認められた。

B12301 試験では、本品投与後にすべての患者で抗 AAV9 抗体価の増加が認められ、本品投与後 12 週目から 52 週目にかけて、測定系において検出できる最大値が検出された。

B12302 試験では、本品投与後にすべての患者で抗 AAV9 抗体価の増加が認められ、本品投与後 22 週目から 52 週目にかけて、測定系において検出できる最大値が検出された。

- 抗 SMN 抗体

CL-102 試験で、申請用量である 1.2×10^{14} vg が投与されたコホート 2 のうち、本品の予定投与対象である 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者 (12 例) について、本品投与後のいずれの時点においてもすべての患者で抗 SMN タンパク質抗体は陰性であった。

B12301 試験では、5/75 例の患者において、本品投与後 6、10、24、52 週目の 1 時点又は複数の評価時点で、1:80 以下の低抗体価が認められた。

B12302 試験では、本品投与後、27 例中 2 例の患者を除き抗 SMN タンパク質抗体はいずれの時点においても陰性であった。陽性であった患者のうち 1 例は本品投与前及び本品投与後 6 週目で陽性が認められ、1 例は本品投与後 6 週目のみで陽性が認められたが、いずれも 1:10 の低抗体価が認められた。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の排出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。

- 本品の排出について

本品の gDNA 濃度が LLOQ 未満又はピーク時の約 10% となるまでの期間は、糞便では、投与後 2 週以内、尿及び唾液では投与後 1 週以内、鼻汁では投与後 3 週以内であった。以上のことから、本品の gDNA のうち約 90% は投与後 3 週以内に排出されると考える。また、B12301 試験では、本品投与後 52 週時点で gDNA を検出した検体があったものの (鼻汁 1 例)、B12301 試験及び B12302 試験において、本品の gDNA は糞便では本品投与後 4 週目、尿では 1 週目、唾液では 3 週目、鼻汁では 10 週目で 75% 以上の患者において LLOQ 未満となったことから、本品の gDNA は数週で排出されると考える。

また、日本人患者 4 例における糞便、尿、唾液及び鼻汁中の本品の gDNA 濃度は、症例数が少なく結果の解釈には注意を要するものの、外国人患者と同様の傾向が認められた。

- 本品投与に伴う免疫応答について

本品投与に伴い、血清中の抗 AAV9 抗体は増加し、抗 SMN 抗体は増加しないことが示唆された。

機構は、申請者の説明を了承した。

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 12 に示す 5 試験の成績が提出された。

表 12 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	試験の目的
評価	海外	CL-102 (NCT03381729)	I	6 カ月齢以上 60 カ月齢未満の SMA 患者	コホート 1 : 3 コホート 2 : 25 コホート 3 : 4	コホート 1 : 6.0×10^{13} vg コホート 2 : 1.2×10^{14} vg コホート 3 : 2.4×10^{14} vg を単回髄腔内投与	有効性 安全性
	海外	B12301 (NCT05089656)	III	2 歳以上 18 歳未満の未治療の SMA 患者	本品群 : 82 シヤム群 : 54	<評価期 1> 本品群 : 1.2×10^{14} vg を 単回髄腔内投与 シヤム群 : シヤム処置 <評価期 2> 評価期 1 のシヤム群 : 本品 1.2×10^{14} vg を 単回髄腔内投与 評価期 1 の本品群 : シヤム処置	有効性 安全性
	国際共同	B12302 (jRCT2073220094)	III	ヌシネルセン又はリスジプラムによる治療歴のある 2 歳以上 18 歳未満の SMA 患者	27	本品 1.2×10^{14} vg を 単回髄腔内投与	安全性 有効性
	国際共同	A12308 (jRCT2033230642)	III	B12301 試験、B12032 試験及び A12306 試験*1 に参加した SMA 患者	75	—	安全性 有効性
	国際共同	LT-002 (jRCT1080225209)	III	CL-102 試験、CL-302 試験*1、CL-303 試験*1、CL-304 試験*1 及び CL-306 試験*1 に参加した SMA 患者	86	—	安全性 有効性

*1 : SMA 患者を対象にオナセムノゲン アベバルボベクが静脈内投与された試験。

評価資料とされた臨床試験の概略は、以下のとおりであった。

7.1 評価資料

7.1.1 海外臨床試験

7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.5.2-2 : CL-102 試験<2017 年 12 月~2021 年 11 月>)

外国人 SMA 患者 (目標症例数 51 例 (コホート 1 : 3 例 (6 カ月齢以上 24 カ月齢未満 : 3 例)、コホート 2 : 24 例 (6 カ月齢以上 24 カ月齢未満 : 12 例⁶⁾、24 カ月齢以上 60 カ月齢未満 : 12 例⁷⁾)、コホート 3 : 24 例 (6 カ月齢以上 24 カ月齢未満 : 12 例、24 カ月齢以上 60 カ月齢未満 : 12 例)) を対象に、本品を髄腔内投与したとき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 11 施設で実施された。

⁶⁾ 本品投与時に 6 カ月齢以上 24 カ月齢未満の患者における主要評価項目である「投与後 12 カ月までのいずれかの時点で 3 秒以上支持なしで立位が可能となった患者の割合」について、対照群である PNCR 自然歴では 14% であり、本品群の期待値を 85% と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力が 90% 以上となる 6 カ月齢以上 24 カ月齢未満のコホート 2 の必要症例数として 12 例と設定された。

⁷⁾ 本品投与時に 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者における主要評価項目である「投与後 12 カ月時点の HFMSE スコアのベースラインからの変化量」について、対照群である PNCR 自然歴の SMN2 遺伝子のコピー数が 3 の患者では -1.13 であり、本品群の期待値を 8 と仮定し、本品群及び対照群想定する群間で共通の標準偏差を 4.90 と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力が 90% 以上となる必要症例数として 12 例と設定された。

主な選択・除外基準は、表 13 のとおりであった。

表 13 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> • SMN1 遺伝子の両アレル欠失を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 3 であること。 • SMN2 遺伝子に、c.859G>C が認められないこと。 • 生後 12 カ月までに臨床所見が発現していること。 • 10 秒以上支持なしで座位が可能だが、支持なしで立位や歩行はできないこと。 • 本品投与日に 6 カ月齢以上 60 カ月齢未満であること。
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> • スクリーニング時に侵襲的な呼吸管理が必要な患者、又は SpO₂ が 95% 未満であること。 • 経口摂取が困難で、胃瘻からの栄養摂取が必要な状態であること。 • 抗 AAV9 抗体を有すること*1。 • 臨床的に意義がある検査値異常 (GGT 値：施設基準値の 3 倍超、ビリルビン値：3.0 mg/dL 以上、クレアチニン値：1.0 mg/dL 以上、ヘモグロビン値：8 g/dL 未満又は 18 g/dL 超又は白血球数：20,000/mm³ 超) を示すこと。

*1：抗 AAV9 抗体の力価が 1：50 を超える場合と定義された。抗 AAV9 抗体の力価が 1：50 を超えた場合、再検査により力価が 1：50 を超えないことが確認できた場合には、組入れ可能とされた。

本試験は、スクリーニング及びベースライン期（本品投与 60 日前から 2 日前）、投与期（本品投与前日、投与日及び翌日）及び観察期（コホート 1 及び 2：本品投与後 12 カ月、コホート 3：本品投与後 15 カ月）から構成された。本試験の完了後、長期安全性観察試験（LT-002 試験）への参加が推奨された。

用法及び用量又は使用方法は、コホート 1 では 6.0×10^{13} vg、コホート 2 では 1.2×10^{14} vg、コホート 3 では 2.4×10^{14} vg を、約 1～2 分かけて単回髄腔内投与することとされた。また、免疫抑制を目的に、本品投与の 24 時間前から 30 日後までプレドニゾロンを 1 mg/kg/日で投与し、その後 4 週間かけて漸減（最初の 2 週間は 0.5 mg/kg/日、次の 2 週間は 0.25 mg/kg/日）することとされた。ただし、肝機能検査値が上昇していた場合には、治験担当医師の判断でプレドニゾロンの用量は調整可能とされた⁸⁾。

本試験に登録⁹⁾された 32 例（コホート 1：3 例、コホート 2：25 例、コホート 3：4 例¹⁰⁾）（本品投与時の月齢の平均値（最小，最大）：24.6 (7, 55)）の全例に本品が投与され、安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団が有効性解析対象集団とされ、本品投与時 6 カ月齢以上 24 カ月齢未満の患者（コホート 1：3 例、コホート 2：13 例、コホート 3：4 例）と、本品投与時 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者（コホート 2：12 例）に区別して評価することとされた。本品が投与された全例が観察期を完了した。

有効性の結果は、以下のとおりであった。

<本品投与時に 6 カ月齢以上 24 カ月齢未満の患者>

主要評価項目である、投与後 12 カ月までのいずれかの時点で 3 秒以上支持なしで立位が可能となった患者の割合は、コホート 1 で 1/3 例 (33.3%)、コホート 2 で 1/13 例 (7.7%)、コホート 3 で 0/4 例

8) CL-102 試験におけるプレドニゾロンの用法及び用量は、ゾルゲンスマ点滴静注投与時と同一であった。

9) 組入れ患者は、投与時年齢（6 カ月齢以上 24 カ月齢未満、24 カ月齢以上 60 カ月齢未満）で層別化された。

10) コホート 3 への組入れが開始され、コホート 3 で 4 例が登録された時点で、カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験（表 6、4.2.3.1-4）の中間結果において脊髄の後根神経節に病理組織学的変化（炎症性変化）が認められた。当該所見による安全性の懸念を踏まえ、FDA から本品の髄腔内投与プログラムの一部停止（IND の clinical hold）の通知を受領したため、本試験への組入れが中断された。その後、当該毒性試験の最終結果を含む追加の検討が FDA に提出され、当該停止措置は解除されたが、本試験の主たる目的は満たされていると判断され、早期中止された。

(0%)であった。コホート2の13例とPNCR¹¹⁾ データセットから抽出されたSMA患者(51例)¹²⁾ の自然経過データを比較した結果、統計的に有意な差は認められなかった(表14)。

表14 投与後12カ月までのいずれかの時点で3秒以上支持なしで立位が可能となった患者の割合
(CL-102試験コホート2の6カ月齢以上24カ月齢未満の患者、ITT集団)

	本品群 コホート2 (13例)	PNCR 対照群 (51例)
立位可能となった患者数 (割合)	1 (7.7)	7 (13.7)
本品群コホート2とPNCR対照群の割合の差 [95%CI]	-6.0 [-21.8, 22.8]	
p値 ^{*1}	>0.9999	

*1: Fisherの正確確率検定

<本品投与時に24カ月齢以上60カ月齢未満の患者>

主要評価項目である、投与後12カ月時点のHFMSEスコア¹³⁾のベースラインからの変化量について、コホート2で本品が投与された患者(12例)とPNCRデータセットから抽出されたSMA患者(15例)¹⁴⁾の自然経過データを比較した結果、最小二乗平均の群間差[95%CI]は5.5[1.9, 9.0]であり、統計的に有意な差が認められた(表15)。

表15 投与後12カ月時点のHFMSEスコアのベースラインからの変化量
(CL-102試験コホート2の24カ月齢以上60カ月齢未満の患者、ITT集団)

		本品群 コホート2 (12例)	PNCR 対照群 (15例)
ベースライン	平均値±標準偏差	14.8±9.98 (12例)	11.8±7.34 (15例)
	中央値 (最小, 最大)	12.0 (3, 32)	9.0 (0, 22)
投与後12カ月時点	平均値±標準偏差	21.3±11.94 (12例)	10.2±7.36 (9例)
	中央値 (最小, 最大)	16.5 (6, 40)	10.0 (0, 22)
投与後12カ月までの 変化量	平均値±標準偏差	6.6±7.34 (12例)	0.8±2.86 (9例)
	最小二乗平均 [95%CI] ^{*1}	6.0 [3.7, 8.3]	0.5 [-2.2, 3.2]
	最小二乗平均の群間差 [95%CI] ^{*1}	5.5 [1.9, 9.0]	
	p値	0.0027	

*1: 投与群及び時点を固定効果、ベースラインのHFMSEスコア及び年齢を共変量、投与群とベースラインの年齢、ベースラインのHFMSEスコアと時点、ベースラインのHFMSEスコアと投与群、及び投与群と時点を交互作用としたMMRMモデルにより解析した。時点間の分散共分散構造には、複合対称構造が用いられた。

- 11) SMA診療の専門性を有する米国の3つの医療機関(ハーバード大学、コロンビア大学及びペンシルベニア大学)で経過観察又は新たに診断された、あらゆる病型及び年齢のSMA患者337例が登録された自然歴研究。
- 12) CL-102試験の選択基準と同様に、以下の基準を満たす患者のデータが用いられた。
- SMA II型又はIII型。
 - SMN2遺伝子のコピー数が3。
 - 生後12カ月までに臨床所見が発現している。
 - 生後36カ月までに受診歴がある。
- 13) 運動機能を測る33項目を0(不可能)~2点(完全に可能)の3段階で評価し、合計スコア0~66点を算出する。
- 14) CL-102試験の選択基準と同様に、以下の基準を満たす患者のデータが用いられた。
- SMA II型又はIII型。
 - SMN2遺伝子のコピー数が3。
 - 生後12カ月までに臨床所見が発現し、生後24カ月までに診断を受けている。
 - ベースラインにおいて立位や歩行ができない。
 - 生後24~60カ月までにHFMSEのベースライン評価を受け、当該評価の12~14カ月後にHFMS又はHFMSEの評価を受けている。

安全性について、有害事象は 32 例全例に発現し、いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象 (CL-102 試験、安全性解析対象集団)

	コホート 1	コホート 2		コホート 3
	6 カ月齢以上 24 カ月齢未満 (3 例)	6 カ月齢以上 24 カ月齢未満 (13 例)	24 カ月齢以上 60 カ月齢未満 (12 例)	6 カ月齢以上 24 カ月齢未満 (4 例)
全有害事象	3 (100)	13 (100)	12 (100)	4 (100)
上気道感染	2 (66.7)	10 (76.9)	5 (41.7)	3 (75.0)
発熱	3 (100)	6 (46.2)	7 (58.3)	2 (50.0)
咳嗽	0	3 (23.1)	7 (58.3)	1 (25.0)
嘔吐	0	5 (38.5)	3 (25.0)	2 (50.0)
便秘	0	2 (15.4)	3 (25.0)	2 (50.0)
上咽頭炎	0	3 (23.1)	2 (16.7)	1 (25.0)
発疹	1 (33.3)	2 (15.4)	3 (25.0)	0
血中 ALP 増加	1 (33.3)	3 (23.1)	0	1 (25.0)
鼻閉	1 (33.3)	2 (15.4)	2 (16.7)	0
鼻漏	0	2 (15.4)	2 (16.7)	1 (25.0)
おむつ皮膚炎	1 (33.3)	2 (15.4)	0	1 (25.0)
中耳炎	1 (33.3)	0	3 (25.0)	0
側弯症	0	0	4 (33.3)	0
頻脈	0	2 (15.4)	2 (16.7)	0
生歯	1 (33.3)	2 (15.4)	0	1 (25.0)
節足動物咬傷	0	3 (23.1)	0	0
高血圧	0	3 (23.1)	0	0
リンパ節症	0	2 (15.4)	1 (8.3)	0
肺炎	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0
上気道うっ血	0	2 (15.4)	1 (8.3)	0
ウイルス感染	0	1 (7.7)	1 (8.3)	1 (25.0)
体重増加不良	0	3 (23.1)	0	0
結膜炎	0	2 (15.4)	0	0
挫傷	0	2 (15.4)	0	0
脊柱後弯症	0	2 (15.4)	0	0
脱水	0	0	2 (16.7)	0
関節拘縮	0	0	2 (16.7)	0
四肢痛	0	0	2 (16.7)	0
ウイルス性気道感染	0	0	2 (16.7)	0
ライノウイルス感染	0	0	2 (16.7)	0
皮膚擦過傷	0	0	2 (16.7)	0
AST 増加	0	1 (7.7)	1 (8.3)	0
耳感染	0	1 (7.7)	1 (8.3)	0
湿疹	0	1 (7.7)	1 (8.3)	0
紅斑	0	1 (7.7)	1 (8.3)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (7.7)	1 (8.3)	0
呼吸異常	0	1 (7.7)	1 (8.3)	0
洞性頻脈	0	1 (7.7)	1 (8.3)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (7.7)	1 (8.3)	0

MedDRA ver.23.0

例数 (%)

重症度別の有害事象では、高度の有害事象は 9/32 例 (28.1%) に発現し、2 例以上に発現した事象は血中 ALP 増加 4 例であった。

副作用は 12/32 例 (37.5%) に発現し、2 例以上に認められた事象は、コホート 2 の 6 カ月齢以上 24 カ月齢未満で高血圧 3 例、AST 増加、リンパ節症、発熱及び嘔吐各 1 例、コホート 2 の 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満で AST 増加、リンパ節症及び発熱各 1 例、コホート 3 で嘔吐 1 例であった。重篤な有害事象は 7/32 例 (21.9%) に 13 件発現し、コホート 1 で 1 例 (血中 ALP 増加/呼吸不全)、コホート 2 の 6 カ月齢以上 24 カ月齢未満で 2 例 (血中 ALP 増加、ALT 増加/AST 増加)、コホート 2 の 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満で 4 例 (気管支炎/ライノウイルス感染/喘息、RS ウイルス肺炎、ウイルス性気道感染/肺炎、インフルエンザ/急性呼吸不全) であった。重篤な副作用は 1 例に 2 件認められ、コホート 2 の 6 カ月齢以上 24 カ月齢未満で発現した ALT 増加及び AST 増加であった。

試験中止に至った有害事象は認められなかった。

死亡例は認められなかった。

7.1.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1 : B12301 試験<2022 年 2 月～データカットオフ : 2024 年 11 月 (有効性解析)、2025 年 4 月 (安全性解析) >)

外国人 SMA 患者 (目標症例数 125 例¹⁵⁾ (本品群 : 75 例、シヤム群¹⁶⁾ : 50 例) を対象に、本品を髄腔内投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的としたシヤム処置対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外 14 の国又は地域¹⁷⁾ の 29 施設で実施された。

主な選択・除外基準は表 17 のとおりであり、SMN2 遺伝子のコピー数は問わないこととされた。

表 17 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 5qSMA の診断がスクリーニング期に確認されていること。 SMN を標的とした治療 (例 : リスジプラム、ヌシネルセン) の治療歴がないこと。 スクリーニング時に 2 歳以上 18 歳未満であること。 臨床所見の発現が生後 6 カ月齢以降であること。 10 秒以上支持なしで座位が可能だが、支持なしで歩行はできないこと。
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に侵襲的な呼吸管理が必要な患者、又は SpO₂ が 95% 未満であること。 抗 AAV9 抗体を有すること^{*1}。 腰椎穿刺処置の禁忌事項 (処置部位の皮膚感染、頭蓋内圧亢進の徴候等)、あらゆる髄腔内療法、脳脊髄液ドレナージ用シャントの埋込み、中枢神経系カテーテルの埋込み、又は脳脊髄液へのアクセスを妨げるあらゆる状態を有すること。 臨床的に意義がある検査値異常を示すこと。

*1 : 抗 AAV9 抗体の力価が 1 : 50 を超える場合と定義された。抗 AAV9 抗体の力価が 1 : 50 を超えた場合、再検査により力価が 1 : 50 を超えないことが確認できた場合には、組入れ可能とされた。

本試験は、スクリーニング期 (本品投与 60 日前から 7 日前) 及びベースライン期 (本品投与前日)、評価期 1 (本品投与又はシヤム処置、52 週間観察)、評価期 2 (評価期 1 で本品を投与された患者にはシヤム処置、評価期 1 でシヤム処置を受けた患者には本品を投与、12 週間観察) から構成された。本試験の完了後、長期安全性観察試験 (A12308 試験) への参加が推奨された。

15) 主要な有効性評価項目である「評価期 1 の終了時の HFMSE スコアのベースラインからの変化量」の本品群とシヤム群の差の期待値を 3、標準偏差を 5 と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力が約 90% となる症例数として設定された。

16) 腰椎穿刺針を皮膚に刺すのみで、薬液の髄腔内投与は行わないこととされた。

17) ブラジル、中国、デンマーク、エジプト、インド、メキシコ、マレーシア、サウジアラビア、シンガポール、タイ、台湾、米国、ベトナム及び南アフリカ

用法及び用量又は使用方法は、本品 1.2×10^{14} vg を約 1～2 分かけて単回髄腔内投与、又はシヤム処置を行うこととされた。また、免疫抑制を目的に、本品群では、本品投与の 24 時間前から 30 日後までプレドニゾロンを 1 mg/kg/日 (最大 60 mg/日) で投与し、その後 4 週間かけて漸減 (1 週間に 0.20 mg/kg ずつ) することとされた。なお、シヤム群では、同様の手順でプレドニゾロンの代わりにプラセボが投与された。

評価期 1 においては、無作為化¹⁸⁾された 136 例 (本品群 : 82 例、シヤム群 : 54 例) のうち、10 例 (本品群 : 7 例、シヤム群 : 3 例)¹⁹⁾を除く 126 例 (本品群 : 75 例、シヤム群 : 51 例) に本品投与又はシヤム処置が実施され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた²⁰⁾。FAS が有効性解析対象集団とされた。評価期 1 に試験を中止した患者 3 例 (本品群 : 2 例、シヤム群 : 1 例)²¹⁾を除く 123 例 (本品群 : 73 例、シヤム群 : 50 例) が評価期 1 を完了した。評価期 1 を完了した 123 例のうち、評価期 2 の除外基準に抵触した 10 例 (本品群 : 6 例、シヤム群 : 4 例) を除く 113 例 (本品群 : 67 例、シヤム群 : 46 例) が評価期 2 に移行した。

評価期 1 の本品投与後 52 週時点又は中止した時点で主要解析が実施され、当該時点 (2024 年 11 月 12 日) が有効性解析のデータカットオフ時点とされた。安全性解析のデータカットオフ時点は有効性解析のデータカットオフ時点から 3 例の追加データが得られた 2025 年 4 月 29 日時点とされた。

有効性について、主要評価項目である評価期 1 終了時の HFMSE スコアのベースラインからの変化量は、本品群とシヤム群の投与群間の差の最小二乗平均 [95%CI] は 1.88 [0.51, 3.25] 点であり、統計的に有意な差が認められた (表 18)。

18) スクリーニング時の年齢及び投与前の HFMSE スコアの最高値 (2 歳以上 5 歳未満 : 15 点以下又は 15 点超、5 歳以上 13 歳未満 : 10 点以下又は 10 点超、13 歳以上 18 歳未満 : HFMSE スコアによる層別化なし) で層別化された。

19) 除外理由の内訳 : 5 例 (本品群 : 3 例、シヤム群 : 2 例) は本品投与又はシヤム処置前に発現した有害事象、2 例 (本品群 : 2 例) は誤登録、3 例 (本品群 : 2 例、シヤム群 : 1 例) は治験依頼者の要請 (治験製品及び生体試料の発送に必要な輸出入許可証の紛失や治験実施医療機関でのその他の運営上の問題に基づく)

20) データベースロック後に、本品群 (2 歳以上 5 歳未満) の 1 例で、髄腔内投与時に規定の注射針を使用せず逆流が起きたため、投与量が規定より 1 mL 少なかったことが報告された。

21) 中止理由の内訳 : 本品群の 2 例は、保護者の判断及び医師の判断。シヤム群の 1 例は、有害事象。

表 18 評価期 1 終了時の HFMSE スコアのベースラインからの変化量
(B12301 試験、FAS 集団、2024 年 11 月 12 日データカットオフ)

		本品群 (75 例)	シヤム群 (51 例)
ベースライン	平均値±標準偏差	17.97±10.110 (75 例)	18.17±9.756 (51 例)
	中央値 (最小, 最大)	16.50 (1.0, 41.0)	19.00 (2.0, 42.5)
評価期 1 終了時*1	平均値±標準偏差	20.49±11.356 (74 例)	19.05±10.132 (50 例)
	中央値 (最小, 最大)	18.00 (2.0, 50.5)	20.75 (2.5, 41.5)
評価期 1 終了時の ベースラインから の変化量	平均値±標準偏差	2.38±3.828 (74 例)	0.56±3.871 (50 例)
	最小二乗平均 [95%CI] *2	2.39 [1.52, 3.26]	0.51 [-0.55, 1.56]
	最小二乗平均の群間差 [95%CI] *2 p 値	1.88 [0.51, 3.25] 0.0074	

*1: 本品投与後 48 週と 52 週の平均値が用いられた。なお、いずれかの値が得られなかった場合には、得られた値が採用された。1 例は評価期 1 を完了しておらず、52 週の値が得られていないが、48 週時点の値が得られていたため、解析に採用した。

*2: 有意水準両側 1%、治療、時点を固定効果、治療と時点の交互作用、層別因子及び投与前の HFMSE スコアを共変量とした MMRM を用いて解析された。時点間の分散共分散構造には無構造が用いられた。

安全性について、評価期 1 終了時まで、有害事象は本品群 74/75 例 (98.7%)、シヤム群 46/51 例 (90.2%) に発現し、いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象
(B12301 試験の評価期 1、安全性解析対象集団、2025 年 4 月 29 日データカットオフ)

	本品群 (75 例)	シヤム群 (51 例)
全有害事象	74 (98.7)	46 (90.2)
上気道感染	26 (34.7)	15 (29.4)
発熱	19 (25.3)	12 (23.5)
嘔吐	15 (20.0)	6 (11.8)
便秘	11 (14.7)	11 (21.6)
咳嗽	11 (14.7)	11 (21.6)
肺炎	9 (12.0)	8 (15.7)
下気道感染	8 (10.7)	6 (11.8)
頭痛	8 (10.7)	2 (3.9)
上咽頭炎	8 (10.7)	5 (9.8)
インフルエンザ	5 (6.7)	5 (9.8)
悪心	5 (6.7)	3 (5.9)
口腔咽頭痛	5 (6.7)	0
気管支炎	4 (5.3)	3 (5.9)
浮動性めまい	4 (5.3)	1 (2.0)
咽頭炎	3 (4.0)	4 (7.8)
気道感染	3 (4.0)	4 (7.8)
蕁麻疹	2 (2.7)	4 (7.8)
発疹	2 (2.7)	3 (5.9)
気道の炎症	2 (2.7)	3 (5.9)
下痢	1 (1.3)	8 (15.7)
骨粗鬆症	0	3 (5.9)

MedDRA ver.28.0
例数 (%)

重症度別の有害事象では、高度の有害事象は本品群 8/75 例 (10.7%)、シヤム群 9/51 例 (17.6%) に発

現し、いずれかの群で2例以上に発現した事象は、肺炎（本品群5例、シヤム群3例）及び下気道感染（本品群2例、シヤム群3例）であった。

副作用は、本品群27/75例（36.0%）、シヤム群5/51例（9.8%）に発現し、いずれかの群で2例以上に認められた事象は、頭痛（本品群6例、シヤム群0例）、嘔吐（本品群5例、シヤム群0例）、悪心（本品群4例、シヤム群0例）、浮動性めまい（本品群3例、シヤム群1例）、発熱（本品群3例、シヤム群2例）、咳嗽（本品群2例、シヤム群0例）、肝機能異常（本品群2例、シヤム群1例）、肝炎（本品群2例、シヤム群0例）及び感覚鈍麻（本品群2例、シヤム群0例）であった。

重篤な有害事象は、本品群21/75例（28.0%）に49件、シヤム群17/51例（33.3%）に35件発現し、いずれかの群で2例以上に認められた事象は、肺炎（本品群9例、シヤム群7例）、嘔吐（本品群3例、シヤム群0例）、下気道感染（本品群2例、シヤム群4例）、インフルエンザ（本品群2例、シヤム群0例）、ウイルス性肺炎（本品群1例、シヤム群2例）及び細菌性肺炎（本品群0例、シヤム群2例）であった。

重篤な副作用は、本品群で8/75例（10.7%）（腹痛/筋骨格不快感/浮動性めまい/頭痛/悪心、嘔吐、発熱、肝炎、下気道感染、ウイルス感染、感覚鈍麻及び末梢性感覚ニューロパチー各1例）、シヤム群で1/51例（2.0%）（下気道感染1例）に認められた。

治験中止に至った有害事象は、シヤム群で1/51例（2.0%）で発現した高度の誤嚥性肺炎であったが、本事象は回復した。死亡例は認められなかった。

また、評価期1又は2で本品が投与された患者（121例、評価期1：75例、評価期2：46例）において、104/121例（86.0%）に有害事象が認められ、5%以上に認められた有害事象は表20のとおりであった。

表 20 5%以上に認められた有害事象
(B12301 試験、評価期1又は2で本品が投与された患者集団、2025年4月29日データカットオフ)

	本品群 (121例)
全有害事象	104 (86.0)
上気道感染	34 (28.1)
発熱	24 (19.8)
嘔吐	22 (18.2)
肺炎	17 (14.0)
便秘	15 (12.4)
咳嗽	15 (12.4)
頭痛	11 (9.1)
上咽頭炎	11 (9.1)
下気道感染	9 (7.4)
口腔咽頭痛	8 (6.6)
気管支炎	7 (5.8)
悪心	7 (5.8)
背部痛	6 (5.0)
インフルエンザ	6 (5.0)

MedDRA ver.28.0
例数 (%)

重症度別の有害事象について、高度の有害事象は12/121例（9.9%）に発現し、2例以上に発現した事象は、肺炎（7例）及び下気道感染（2例）であった。

副作用は 36/121 例 (29.8%) に発現し、2 例以上に認められた事象は、嘔吐 (10 例)、頭痛 (7 例)、発熱 (6 例)、咳嗽 (4 例)、悪心 (4 例)、浮動性めまい (3 例)、肝機能異常 (3 例)、腹痛 (2 例)、食欲減退 (2 例)、肝炎 (2 例)、感覚鈍麻 (2 例)、好中球減少症 (2 例)、口腔咽頭痛 (2 例) 及び発疹 (2 例) であった。

重篤な有害事象は 34/121 例 (28.1%) に 71 件発現し、2 例以上に認められた事象は、肺炎 (16 例)、嘔吐 (5 例)、発熱 (3 例)、無気肺 (2 例)、インフルエンザ (2 例) 及び下気道感染 (2 例) であった。

重篤な副作用は、12/121 例 (9.9%) (発熱 3 例、嘔吐、腹痛/筋骨格不快感/浮動性めまい/頭痛/悪心、肝炎、嘔吐/COVID-19、下気道感染、ウイルス感染、食欲減退、感覚鈍麻及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例) に認められた。

治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

死亡例は認められなかった。

7.1.2 国際共同臨床試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-1 : B12302 試験<2023 年 1 月~2024 年 11 月>)

ヌシネルセン又はリスジプラムによる治療歴を有する SMA 患者 (目標症例数 28 例) を対象に、本品を髄腔内投与したときの安全性、忍容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日本を含む 9 カ国²²⁾ の計 13 施設で実施された。

主な選択・除外基準は表 21 のとおりであり、SMN2 遺伝子のコピー数は問わないこととされた。

表 21 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> SMN1 遺伝子の両アレル欠失を有すること。 スクリーニング時に 2 歳以上 18 歳未満であること。 スクリーニング時点で少なくとも 4 回のヌシネルセンの負荷投与又は少なくとも 3 カ月間のリスジプラムの投与を受けていること。 新生児スクリーニングで SMA と診断を受けていること、又は臨床的に診断され、発症が 18 カ月齢未満であること。 10 秒以上支持なしで座位が可能だが、支持なしで歩行はできないこと。
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に侵襲的な呼吸管理が必要な患者、又は SpO₂ が 95% 未満であること。 抗 AAV9 抗体を有すること*1。 腰椎穿刺処置の禁忌事項 (処置部位の皮膚感染、頭蓋内圧亢進の徴候等)、あらゆる髄腔内療法、脳脊髄液ドレナージ用シャントの埋込み、中枢神経系カテーテルの埋込み、又は脳脊髄液へのアクセスを妨げるあらゆる状態を有すること。 臨床的に意義がある検査値異常を示すこと。 本品投与前日にヌシネルセンの最終投与が 4 カ月以内、又はリスジプラムの最終投与が 15 日以内であること。

*1 : 抗 AAV9 抗体の力価が 1 : 50 を超える場合と定義された。抗 AAV9 抗体の力価が 1 : 50 を超えた場合、再検査により力価が 1 : 50 を超えないことが確認できた場合には、組入れ可能とされた。

本試験は、スクリーニング期 (本品投与 45 日前から 21 日前)、ベースライン期 (本品投与前日) 及び追跡調査期 (本品投与後 52 週間) から構成された。本試験の完了後、長期安全性観察試験 (A12308 試験) への参加が推奨された。

²²⁾ オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、イタリア、日本、オランダ、スペイン及び米国

用法及び用量又は使用方法は、本品 1.2×10^{14} vg を約 1～2 分かけて単回髄腔内投与することとされた。免疫抑制を目的に、本品投与の 24 時間前から 30 日後までプレドニゾロンを 1 mg/kg/日 (最大 60 mg/日) で投与し、その後 4 週間かけて漸減 (1 週間に 0.20 mg/kg ずつ) することとされた。

本試験に登録された 27 例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。FAS が有効性解析対象集団とされた。2 例が保護者の判断により試験を中止し、25 例が本試験を完了した。なお、SMA 治療歴はヌシネルセンが 21/27 例 (77.8%)、リスジプラムが 4/27 例 (14.8%)、両剤が 2/27 例 (7.4%) であり、治療期間の平均値±標準偏差はヌシネルセンが 4.321 ± 1.0704 年間、リスジプラムが 2.976 ± 2.0243 年間であった。

有効性について、投与後 52 週時点の HFMSE スコア及び RULM スコア²³⁾ のベースラインからの変化量は、表 22 のとおりであった。試験途中でヌシネルセン又はリスジプラムが 4/27 例 (14.8%) (ヌシネルセン 2 例、リスジプラム 1 例及び両剤 1 例) に追加投与され、有効性の評価にはこれらの患者も含まれた。

表 22 投与後 52 週時点の HFMSE 及び RULM スコアのベースラインからの変化量 (B12302 試験、FAS)

		HFMSE スコア (27 例)	RULM スコア (27 例)
ベースライン	平均値±標準偏差	24.31±14.041 (26 例)	24.60±7.441 (24 例)
	中央値 (最小, 最大)	23.25 (2.0, 46.5)	25.00 (7.5, 36.0)
投与後 52 週時点	平均値±標準偏差	22.67±14.800 (21 例)	23.95±7.639 (21 例)
	中央値 (最小, 最大)	20.00 (1.0, 46.0)	26.00 (5.0, 37.0)
投与後 52 週時点の ベースラインからの 変化量	平均値±標準偏差	0.17±2.878 (21 例)	0.29±2.849 (21 例)
	中央値 (最小, 最大)	0.00 (-5.5, 7.5)	0.50 (-6.0, 6.0)
	最小二乗平均 (標準誤差) ^{*1} [95% CI]	1.05 (0.61) [-0.21, 2.32]	0.59 (0.55) [-0.56, 1.73]

*1: HFMSE スコアは、ベースライン時の年齢を固定効果、時点及びベースラインの HFMSE スコアを共変量とした MMRM を用いて解析され、時点間の分散共分散構造には、無構造が用いられた。RULM スコアは、30 カ月齢以降に評価を開始し、ベースライン時の年齢を固定効果、時点及びベースラインの RULM スコアを共変量とした MMRM を用いて解析され、時点間の分散共分散構造には、無構造が用いられた。

安全性について、27例全例に有害事象が発現し、3例以上に認められた有害事象は表23のとおりであった。

²³⁾ 上肢の運動機能を測る 19 項目で構成され、18 項目を 0 (不可能)～2 点 (完全に可能) の 3 段階、1 項目を 0 (不可能)～1 点 (可能) の 2 段階で評価し、合計スコアを 0～37 点で算出する。

表 23 3 例以上に認められた有害事象
(B12302 試験、安全性解析対象集団)

	本品群 (27 例)
全有害事象	27 (100)
上咽頭炎	15 (55.6)
発熱	14 (51.9)
嘔吐	13 (48.1)
頭痛	8 (29.6)
上腹部痛	6 (22.2)
COVID-19	5 (18.5)
咳嗽	5 (18.5)
食欲亢進	5 (18.5)
四肢痛	5 (18.5)
湿性咳嗽	5 (18.5)
体重増加	5 (18.5)
腹痛	4 (14.8)
背部痛	4 (14.8)
耳感染	4 (14.8)
疲労	4 (14.8)
振戦	4 (14.8)
感情不安定	3 (11.1)
鼻出血	3 (11.1)
転倒	3 (11.1)
肝酵素上昇	3 (11.1)
インフルエンザ	3 (11.1)
筋肉痛	3 (11.1)
鼻閉	3 (11.1)
悪心	3 (11.1)
口腔咽頭痛	3 (11.1)
上気道感染	3 (11.1)

MedDRA ver.27.1

例数 (%)

重症度別の有害事象について、高度の有害事象は1/27例 (3.7%) に発現し、肺障害、呼吸窮迫、肺炎、誤嚥性肺炎及び痙攣発作であった。いずれも本品との因果関係は否定された。

副作用は13/27例 (48.1%) に発現し、2例以上に認められた事象は、嘔吐6例、頭痛4例、発熱3例及び悪心2例であった。

重篤な有害事象は4/27例 (14.8%) に19件発現し、ウイルス性気管支炎、COVID-19、周期性嘔吐症候群、胃腸炎、頭痛、インフルエンザウイルス検査陽性、肺障害、鼻閉、肺炎、誤嚥性肺炎、発熱及び呼吸窮迫が各1例に認められた。いずれも本品との因果関係は否定された。

試験中止に至った有害事象は認められなかった。

死亡例は認められなかった。

7.1.2.2 長期観察試験 (CTD5.3.5.2-3 : A12308 試験<2022 年 12 月～データカットオフ : 2022 年 12 月>)

オナセムノゲン アベパルボバクを髄腔内又は静脈内投与する臨床試験に参加したSMA患者を対象に、本品の長期の安全性及び有効性を検討することを目的とした長期観察試験が日本を含む24の国及び

地域²⁴⁾ で実施中又は実施予定である。

本試験は、ベースライン、追跡調査期 1 (2 年間) 及び追跡調査期 2 (3 年間) から構成された。また、本試験では他の SMA 治療薬 (ヌシネルセン又はリスジプラム) の使用が許容された。

本試験には、本品が髄腔内投与された59例 (B12301試験を完了した46例及びB12302試験を完了した13例) 及びA12306試験においてオナセムノゲン アベパルボベクが静脈内投与された16例が組み入れられた。全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。以降は主に髄腔内投与された59例に関する結果を記載する。

データカットオフ時点で、本品の髄腔内投与を受けた患者59例全例は試験を継続中であった。また、B12301試験から移行した4/46例 (8.7%) 及びB12302試験から移行した4/13例 (30.8%) は、B12302試験でヌシネルセンの投与が開始された1例を除き、B12301試験又はB12302試験終了後から本試験に参加するまでの間又は本試験中に他のSMA治療薬が追加投与された。B12301試験から移行した患者ではリスジプラムが3/46例 (6.5%)、ヌシネルセンが1/46例 (2.2%)、B12302試験から移行した患者ではリスジプラムが2/13例 (15.4%)、ヌシネルセンが2/13例 (15.4%) に追加投与された。

有効性について、運動マイルストーン²⁵⁾ の評価では、本品を髄腔内投与された患者のうち、本試験移行後に新たに運動マイルストーンを達成した患者は3例であった²⁶⁾。

B12301試験から移行した患者のうち、本試験のベースライン及び追跡調査期の両方のHFMSEスコア及びRULMスコアが得られた患者における、HFMSE及びRULMスコアの変化量の結果は、表24のとおりであった。なお、B12301試験を完了した患者のうち10例はベースライン後6カ月時点まで、1例はベースライン後3カ月時点までのHFMSEスコアが最新の来院時の結果として得られている。また、RULMスコアについては、10例の患者で最新の来院時であるベースライン後6カ月時点までの結果が得られている。B12302試験を完了した患者のうち2例はベースライン後6カ月時点まで、1例はベースライン後128日時点までのHFMSEスコア及びRULMスコアが最新の来院時の結果として得られている。

24) オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、ドイツ、デンマーク、スペイン、フランス、イギリス、ギリシャ、インド、イタリア、日本、メキシコ、マレーシア、オランダ、サウジアラビア、シンガポール、タイ、台湾、米国、ベトナム及び南アフリカ

25) WHO-MGRS の定義に基づき治験依頼者が作成し、治験実施計画書で規定した運動マイルストーンチェックリスト (6 項目 (支持なしで座る、両手両膝をついて這う、補助ありで立つ、補助ありで歩く、補助なしで立つ、及び補助なしで歩く) で構成) に基づき評価された。

26) 1 例は、補助ありで立つ運動マイルストーンを本試験登録後 6 カ月時点で新たに達成した。1 例は、両手両膝をついて這う運動マイルストーンを本試験登録後 6 カ月時点で新たに達成した。1 例は、ベースライン時にすでに支持なしで座る、両手両膝をついて這う、補助ありで立つ運動マイルストーンを達成していた。本試験登録後 6 カ月時点では、補助ありで歩く運動マイルストーンを新たに達成したが、支持なしで座る運動マイルストーンの維持が確認されなかった。

表 24 最新の来院時の HFMSE 及び RULM スコアのベースラインからの変化量
(A12308 試験、FAS、20 年 月 日データカットオフ)

	B12301 試験を完了した患者 (46 例)		B12302 試験を完了した患者 (13 例)	
	HFMSE スコア	RULM スコア	HFMSE スコア	RULM スコア
ベースライン*1	46 例	45 例	11 例	13 例
平均値±標準偏差	23.3±10.28	20.7±5.88	22.7±14.33	24.0±9.52
中央値 (最小, 最大)	22.0 (4, 52)	20.0 (11, 35)	23.0 (1, 46)	26.0 (5, 37)
最新の来院時	11 例	10 例	3 例	3 例
平均値±標準偏差	16.6±9.68	17.9±4.15	29.7±16.44	27.7±8.62
中央値 (最小, 最大)	16.0 (2, 32)	16.0 (13, 25)	36.0 (11, 42)	26.0 (20, 37)
最新の来院時のベースラインからの変化量*1	11 例	10 例	3 例	3 例
平均値±標準偏差	0.9±2.81	0.5±4.06	-4.7±7.02	-2.3±4.04
中央値 (最小, 最大)	1.0 (-5, 5)	-0.5 (-7, 7)	-4.0 (-12, 2)	0 (-7, 0)

*1 : HFMSE スコアについて、ベースライン時に患者が 24 カ月齢未満の場合、24 カ月齢に達した後の最初の来院時の HFMSE スコアをベースラインとして、ベースラインからの変化量が算出された。RULM スコアについて、ベースライン時に患者が 30 カ月齢未満の場合、30 カ月齢に達した後の最初の来院時の RULM スコアをベースラインとして、ベースラインからの変化量が算出された。

安全性について、本品を髄腔内投与された15/59例 (25.4%) に有害事象が発現した。2例以上に発現した有害事象は、上気道感染6例、上咽頭炎及び肺炎各2例であった。

重症度別の有害事象では、本品を髄腔内投与された患者において、高度の有害事象は1/59例 (1.7%) に発現し、気管支炎であった。

副作用は認められなかった。

本品を髄腔内投与された患者において、重篤な有害事象は4/59例 (6.8%) に7件発現し、肺炎2例、RSウイルス感染、気管支拡張症、気管支炎及び感染による気管支拡張症の増悪各1例であった。いずれも本品との因果関係は否定された。

試験中止に至った有害事象は認められなかった。

死亡例は認められなかった。

7.1.2.3 長期観察試験 (CTD5.3.5.2-4 : LT-002 試験<2020 年 2 月～データカットオフ : 20 年 月>)

オナセムノゲン アベパルボバクを髄腔内又は静脈内投与する臨床試験に参加したSMA患者を対象に、本品の長期の安全性及び有効性を検討することを目的とした長期観察試験が日本を含む9の国又は地域²⁷⁾ で実施中又は実施予定である。

本試験は、ベースライン、追跡調査期 (本試験登録後 5 年間) 及び遠隔観察期 (本品投与後 15 年間) から構成された。また、本試験では他の SMA 治療薬 (ヌシネルセン又はリスジプラム) の使用が許容された。

本試験には、CL-102試験を完了した本品を髄腔内投与された18例 (コホート1 : 2例、コホート2 : 12例 (6カ月齢以上24カ月齢未満 : 8例、24カ月齢以上60カ月齢未満 : 4例) 、コホート3 : 4例) 、及びオナセムノゲン アベパルボバクを静脈内投与された68例が組み入れられた。全例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。以降は主に髄腔内投与された18例について記載する。

データカットオフ時点までに髄腔内投与された18例のうち、7例が本試験を中止し²⁸⁾ 、11例は本試験

²⁷⁾ 米国、オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、イギリス、イタリア、日本及び台湾

²⁸⁾ 中止理由の内訳 : 同意撤回 (6 例) 及び追跡不能 (1 例)

を継続中であった。また、12/18例 (66.7%) は、CL-102試験後から本試験に参加するまでの間又は本試験中に他のSMA治療薬 (リスジプラムが11/18例 (61.1%)、ヌシネルセンが2/18例 (11.1%)) が追加投与された。

有効性について、運動マイルストーン²⁹⁾ では、本品を髄腔内投与された18例において、試験中に確認された運動マイルストーンは表25のとおりであった。

表 25 試験中に確認された運動マイルストーン
(LT-002 試験、有効性解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ)

	CL-102 試験を完了し、 LT-002 試験に移行した患者 (18 例)
首座り	18 (100)
支持ありで座る	18 (100)
支持なしで座る	18 (100)
30 秒以上支持なしで座る	18 (100)
両手両膝をついて這う	9 (50.0)
つかまり立ち	7 (38.9)
支持ありで立つ	6 (33.3)
支持ありで歩く	5 (27.8)
支持なしで立つ	4 (22.2)
支持なしで歩く	3 (16.7)

例数 (%)

各患者が最新の来院時に測定したHFMSEスコアのベースラインからの変化量は、表26のとおりであった。

表 26 最新の来院時の HFMSE スコアのベースラインからの変化量
(LT-002 試験、有効性解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ)

		CL-102 試験を完了し、 LT-002 試験に移行した患者 (18 例)
ベースライン ^{*1}	平均値±標準偏差	27.7±13.63 (15 例)
	中央値 (最小, 最大)	25.0 (7, 51)
最新の来院時	平均値±標準偏差	33.5±16.36 (15 例)
	中央値 (最小, 最大)	35.0 (6, 66)
最新の来院時の ベースラインからの変化量 ^{*1}	平均値±標準偏差	5.8±9.70 (15 例)
	中央値 (最小, 最大)	2.0 (-5, 34)

*1: ベースライン時に患者が 24 カ月齢未満の場合、24 カ月齢に達した後の最初の来院時の HFMSE スコアをベースラインとして、ベースラインからの変化量が算出された。

安全性について、本試験では注目すべき有害事象³⁰⁾ 及び重篤な有害事象のみが収集された。

注目すべき有害事象は、本品を髄腔内投与された1/18例 (5.6%) に発現し、神経障害の新規発現に該当する片頭痛であった。重篤な有害事象は、本品を髄腔内投与された4/18例 (22.2%) に5件発現し、低

²⁹⁾ WHO-MGRS 及び Bayley スケールの定義に基づき治験依頼者が作成し、治験実施計画書で規定した運動マイルストーンチェックリスト (10 項目 (首座り、支持ありで座る、支持なしで座る、30 秒以上支持なしで座る、両手両膝をついて這う、つかまり立ち、補助ありで立つ、補助ありで歩く、補助なしで立つ、補助なしで歩く)) で構成) に基づき評価された。

³⁰⁾ 肝障害、一過性の血小板減少症、血栓性微小血管症、心臓関連有害事象、後根神経節障害、悪性腫瘍の新規発現、神経障害の新規発現、自己免疫障害の新規発現及び血液障害の新規発現

血糖、下気道感染、嘔吐、大腿骨骨折及び関節脱臼各1例であった。いずれも、本品との因果関係は否定された。本品を髄腔内投与された患者において死亡例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、国際共同試験である B12302 試験、外国人患者を対象に実施された CL-102 試験及び B12301 試験、並びに長期観察試験である A12308 試験及び LT-002 試験の成績が評価資料として提出された。本品の治療対象となる日本人患者数が非常に少なく、日本人患者の臨床試験成績は B12302 試験の4例、また、そのうち、A12308 試験に移行した3例のみである。

申請者は、以下の理由から、本品の髄腔内投与は内因性及び外因性の民族的要因の影響を受けにくく、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であると説明している。

- SMA の遺伝学的な原因、診断及び分類、臨床所見並びに治療方針に国内外で大きな違いはないこと。
- 本品の髄腔内投与により、SMN タンパク質は中枢神経系の導入細胞内で発現することから、SMN タンパク質の効果及び分解に人種や民族の違いによる影響はないと考えられること。
- 本品は単一の用量が髄腔内に投与されるが、脳脊髄液の容量は2歳から成人まで大きな変化はないとされ (Cereb Cortex 2001; 11: 335-42)、体重による影響は低いと考えられること。
- ゴルゲンスマ点滴静注において、日本人特有の有効性及び安全性の懸念は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、2歳以上の SMA 患者に対して、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び試験デザインについて

申請者は、B12301 試験及び B12302 試験の有効性の評価項目の適切性、並びに B12301 試験及び B12302 試験の試験デザインの適切性について、それぞれ以下のように説明している。

<B12301 試験及び B12302 試験の有効性の評価項目の適切性について>

B12301 試験の主要評価項目は、2歳以上 18歳未満の患者における評価期 1 終了時の HFMSE スコアのベースラインからの変化量と設定した。また、B12302 試験でも、有効性の評価項目の一つとして HFMSE スコアのベースラインからの変化量を評価した。HFMSE スコアは、2歳以上の SMA 患者の運動機能の変化を評価するために開発された尺度であり、SMA の臨床試験等で広く使用されている (J Child Neurol 2011; 26: 1499-507、Lancet Neurol 2012; 11: 443-52、N Engl J Med 2018; 378: 625-35)。

B12301 試験の副次評価項目及び B12302 試験の有効性の評価項目の一つとして、RULM スコアについても評価した。RULM スコアは、生後 30 カ月の小児期から成人期の SMA 患者や、HFMSE ではフロア効果が認められる又はスコアが非常に低い患者の上肢の運動機能を測定することが可能であり、SMA に特異的な評価として臨床試験で使用されている (Muscle Nerve 2017; 55: 869-74、N Engl J Med 2018; 378:

625-35)。

以上より、HFMSE スコア及び RULM スコアは有効性の評価項目として適切であると考え。なお、これらのスコアは、トレーニングを受け認証された実施医療機関の臨床評価者（理学療法士、作業療法士又は同等の資格を有する者）が評価することを規定した。

<B12301 試験及び B12302 試験の試験デザインの適切性について>

B12301 試験は、本品の有効性及び安全性を適切に評価するため、シャム処置を対照群とした無作為化二重盲検並行群間比較試験とした。他の SMA 治療薬による治療歴のない患者を対象とすることで、他の SMA 治療薬の影響を受けることなく、本品の治療効果を適切に評価することが可能であると考え。

B12302 試験は、他の SMA 治療薬による治療歴を有する患者を対象としたが、SMA のような希少疾患において、治療歴の背景（治療期間、中止理由等）を均一とした対象群を設定した比較対照試験を実施することは困難であるため、非盲検非対照試験とした上で、本品の有効性を補強するデータとして利用することとした。なお、国内に 2 歳以上の SMA 患者に利用可能な治療薬があることから、シャム群に割り付けられ 12 カ月間未治療となる可能性のある B12301 試験に日本人患者が参加することは非現実的であると考え、非対照試験である B12302 試験に参加する計画とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B12301 試験及び B12302 試験の有効性の評価項目の適切性、並びに B12301 試験をシャム処置を対照群とした無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施したことに関する申請者の説明は受入れ可能である。また、B12302 試験を非盲検非対照試験として実施したことに関する申請者の説明は理解可能である。

7.R.1 項における海外臨床試験成績の利用も踏まえ、機構は、提出された評価資料のうち、本品の有効性を評価する上で重要な臨床試験は、シャム処置対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された B12301 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。また、B12301 試験では対象とされなかった他の SMA 治療薬による治療歴を有する患者に対する本品の有効性については、B12302 試験の結果に基づき検討することとした。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、2 歳以上の SMA 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。

2 歳以上 18 歳未満の患者が組み入れられた B12301 試験の主要評価項目である、評価期 1 終了時の HFMSE スコアのベースラインからの変化量について、本品群とシャム群の最小二乗平均の群間差 [95%CI] は 1.88 [0.51, 3.25] 点であり、本品群のシャム群に対する統計学的な有意差が認められ、本品群のシャム群に対する優越性が示された（表 18）。HFMSE スコアのベースラインからの変化量の推移は表 27 のとおりであり、本品群でシャム群に比べて治療薬投与 4 週後から数値的に高く、その差は評価期 1 の終了時まで維持された。

表 27 HFMSE スコアのベースラインからの変化量
(B12301 試験、FAS、2024 年 11 月 12 日データカットオフ)

	本品群 (75 例)	シヤム群 (51 例)
投与 4 週後	1.23±2.956 (75 例)	-0.28±2.080 (50 例)
投与 8 週後	1.22±3.388 (72 例)	0.20±2.462 (49 例)
投与 12 週後	1.10±2.947 (72 例)	0.18±3.080 (49 例)
投与 20 週後	1.31±3.500 (74 例)	0.83±3.376 (51 例)
投与 28 週後	1.47±3.416 (72 例)	0.81±4.054 (48 例)
投与 36 週後	2.18±3.374 (73 例)	0.53±3.552 (50 例)
投与 44 週後	2.35±3.849 (71 例)	0.95±3.747 (51 例)
評価期 1 終了時 ^{*1}	2.38±3.828 (74 例) ^{*2}	0.56±3.871 (50 例)

平均値±標準偏差

*1: 本品投与後 48 週と 52 週の平均値が用いられた。なお、いずれかの値が得られなかった場合には、得られた値が採用された。

*2: 1 例は評価期 1 を完了しておらず、52 週の値が得られていないが、48 週時点の値が得られていたため、解析に採用した。

また、副次的な解析である、2 歳以上 5 歳未満の患者における評価期 1 終了時の HFMSE スコアのベースラインからの変化量については、本品群とシヤム群の最小二乗平均の群間差の [95%CI] は 1.44 [-0.33, 3.22] 点であり³¹⁾、全体集団 (2 歳以上 18 歳未満の患者) よりも群間差が小さい傾向が認められた。これはシヤム群における HFMSE スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均 [95%CI] がそれぞれ、2 歳以上 5 歳未満で 1.56 [0.19, 2.92] 点、5 歳以上 18 歳未満で -0.86 [-2.44, -0.72] 点であったことから、シヤム群に組み入れられた 2 歳以上 5 歳未満の患者で自然改善が認められたことが原因と考えられた。当該自然改善は、未治療の II 型 SMA 患者において、5 歳までは HFMSE スコアが増加し、以降減少する自然経過のデータと一致していた (Neurology 2019; 93:e1241-7)。

副次評価項目について、以下のとおりいずれも一貫して本品の有効性を支持する傾向が認められた。

- 2 歳以上 18 歳未満の評価期 1 終了時に HFMSE スコアがベースラインから 3 点³²⁾ 以上増加した患者は、本品群で 29/74 例 (39.2%)、シヤム群で 13/50 例 (26.0%) であり、その割合について本品群のシヤム群に対するオッズ比 [95%CI] は 2.03 [0.90, 4.57] であった³³⁾。
- 2 歳以上 5 歳未満の評価期 1 終了時に HFMSE スコアがベースラインから 3 点³²⁾ 以上増加した患者は、本品群で 20/41 例 (48.8%)、シヤム群で 11/29 例 (37.9%) であり、その割合について本品群のシヤム群に対するオッズ比 [95%CI] は 1.27 [0.46, 3.56] であった³⁴⁾。
- 2 歳以上 18 歳未満の評価期 1 終了時の RULM スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均 [95%CI] は、本品群で 2.44 [1.69, 3.19] 点、シヤム群で 0.92 [0.00, 1.83] 点であり、その群間差 [95%CI] は 1.52 [0.34, 2.71] 点であった³⁵⁾。

31) 治療及び時点を固定効果、治療と時点の交互作用、層別因子及び投与前の HFMSE スコアを共変量とした MMRM を用いて解析された。時点間の分散共分散構造には無構造が用いられた。

32) 遅発型 SMA 患者を対象としたヌシネルセンのシヤム対照試験 (CHERISH 試験) (N Engl J Med 2018;378: 625-35) の評価項目を参考に、3 点が閾値とされた。

33) 治療、層別因子及び投与前の HFMSE スコアを共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析された。

34) 治療、時点、治療と時点の交互作用、層別因子及び投与前の HFMSE スコアを共変量とし、logistic をリンク関数とした一般化線形モデルを用いて解析された。時点間の分散共分散構造には Compound symmetry が用いられた。

35) 治療及び時点を固定効果、治療と時点の交互作用、層別因子及び投与前の RULM スコアを共変量とした MMRM を用いて解析された。時点間の分散共分散構造には無構造が用いられた。

- 2 歳以上 5 歳未満の評価期 1 終了時の RULM スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均 [95%CI] は、本品群で 3.27 [2.20, 4.33] 点、シヤム群で 1.82 [0.53, 3.10] 点であり、その群間差 [95%CI] は 1.45 [-0.22, 3.12] 点であった³⁵⁾。

主要評価項目である評価期 1 終了時の HFMSE スコアのベースラインからの変化量について、部分集団解析の結果は表 28 のとおりであった。いずれの部分集団でも一貫して本品の有効性を支持する傾向が認められた。なお、B12301 試験では SMN2 コピー数に関する選択基準は設けておらず、本品投与又はシヤム処置が実施された 126 例 (本品群 : 75 例、シヤム群 : 51 例) のうち、本品群 1/75 例 (1.3%) 及びシヤム群 4/51 例 (7.8%) が 2 コピー、本品群 73/75 例 (97.3%) 及びシヤム群 46/51 例 (90.2%) が 3 コピー、本品群 1/75 例 (1.3%) 及びシヤム群 1/51 例 (2.0%) が 4 コピー以上であり、多くの患者は 3 コピーであったことから、コピー数についての部分集団解析は実施しなかった。

表 28 評価期 1 終了時の HFMSE スコアのベースラインからの変化量 (背景因子別)
(B12301 試験、FAS、2024 年 11 月 12 日データカットオフ)

		HFMSE スコア変化量				群間差*1 [95%CI]
		本品群		シヤム群		
		例数	最小二乗平均 (標準誤差) *1	例数	最小二乗平均 (標準誤差) *1	
全体集団		75	2.39 (0.439)	51	0.51 (0.532)	1.88 [0.51, 3.25]
性別	男性	34	1.65 (0.641)	27	-0.38 (0.715)	2.03 [0.13, 3.93]
	女性	40	3.12 (0.596)	23	1.44 (0.780)	1.68 [-0.28, 3.64]
発症時の月齢	18 カ月齢未満	56	2.03 (0.509)	38	0.33 (0.613)	1.70 [0.12, 3.27]
	18 カ月齢以上	18	3.74 (0.918)	12	0.88 (1.097)	2.86 [0.04, 5.69]
スクリーニング 時の年齢	2 歳以上 5 歳未満	41	3.08 (0.596)	29	1.51 (0.703)	1.56 [-0.26, 3.38]
	5 歳以上 18 歳未満	33	1.62 (0.666)	21	-0.92 (0.836)	2.54 [0.42, 4.66]
ベースライン前 に達成した最高 の運動マイルス トーン	座位	40	1.78 (0.610)	24	0.82 (0.788)	0.96 [-0.98, 2.90]
	立位 (支持ありを含む)	19	2.50 (0.877)	17	0.37 (0.922)	2.13 [-0.38, 4.65]
	支持ありでの歩行	15	4.18 (1.004)	9	-0.38 (1.288)	4.56 [1.37, 7.74]
HFMSE スコアの ベースライン値	15 点以下	31	1.84 (1.203)	18	-0.26 (1.332)	2.10 [-0.15, 4.35]
	15 点超 30 点以下	34	2.69 (0.844)	27	1.47 (0.871)	1.23 [-0.71, 3.16]
	30 点超 45 点以下	9	3.44 (1.992)	5	-2.06 (2.306)	5.50 [1.32, 9.68]
側弯の有無	有	49	2.14 (0.557)	31	0.65 (0.706)	1.49 [-0.26, 3.25]
	無	25	3.01 (0.783)	19	0.18 (0.919)	2.83 [0.52, 5.14]

*1: 治療、部分集団、層別因子、ベースラインの HFMSE スコア及び治療と部分集団の交互作用を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析された。

また、申請者は、ヌシネルセン又はリスジプラムによる治療歴を有する SMA 患者に対する本品の有効性について、B12302 試験の結果に基づき以下のように説明している。

B12302 試験における投与後 52 週時点の HFMSE スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均 [95% CI] は、1.05 [-0.21, 2.32] 点、RULM スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均 [95% CI] は、0.59 [-0.56, 1.73] 点であった (表 22)。HFMSE スコアについては、臨床的意義があるとされる最小の差は、改善が 1.46 点以上、悪化は -3.21 点以下とされており (Eur J Neurol 2024; 31: e16309)、本品投与後の変化量の最小二乗平均である 1.05 点はこれらの範囲内にあり、投与後 52 週までの運動機能は維持していたと考えられる。RULM スコアについては、臨床的意義があるとされる最小の差は報告されていないものの、投与後 52 週までのスコアは一定であったと考える。

SMA に対する抗体製剤 (Apitegromab) のヌシネルセン又はリスジプラムによる治療歴を有する SMA 患者を対象とした二重盲検比較試験 (SAPPHIRE 試験) において、対照群として、プラセボ投与に加えてヌシネルセン又はリスジプラムによる治療を継続した際の経過データが収集されており、ベースライン時、ヌシネルセンを平均約 6 年又はリスジプラムを平均約 3 年使用していた患者では、試験開始 52 週間後における HFMSE スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均±標準誤差は -1.2 ± 0.66 点であったことが報告されている (Lancet Neurol 2025; 24: 727-39)。B12302 試験の対象患者の大部分がヌシネルセンによる治療歴を有し (ヌシネルセン: 21/27 例 (77.8%)、リスジプラム: 4/27 例 (14.8%)、両剤: 2/27 例 (7.4%))、ヌシネルセンによる治療期間の平均値±標準偏差は 4.321 ± 1.0704 年間であったことを踏まえると、異なる試験での比較であること及び前治療の治療年数の差異には留意する必要があるものの、本品投与後 52 週間時点の HFMSE スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均 [95% CI] が 1.05 [-0.21, 2.32] 点で、HFMSE スコアが維持される傾向が認められたことは臨床的に意義がある結果であったと考える。

B12302 試験では、運動マイルストーン²⁵⁾ のデータも取得された。本試験に組み入れられた患者のベースライン時の最高到達運動機能は、支持なしで座るが 17/27 例 (63.0%)、支持ありで立つが 5/27 例 (18.5%)、支持ありで歩くが 5/27 例 (18.5%) で、支持なしで歩くを達成していた患者はいなかった。投与後 52 週の来院時にデータが得られた 24 例のうち、17/24 例 (70.8%) がベースライン時に認められたマイルストーンを維持し、3/24 例 (12.5%) が新たなマイルストーン (支持なしで歩く (2 例)、支持ありで立つ及び支持ありで歩く (1 例)) を達成した。その他の 4 例は、ベースライン時に認められたマイルストーン (支持なしで座る (2 例)、両手両膝について這う (1 例)、支持ありで立つ及び支持ありで歩く (1 例)) が投与後 52 週の来院時には認められなかった。これら 4 例のうち、ベースライン時に両手両膝について這うが認められたものの投与後 52 週の来院時には認められなかった患者には、腕の骨折による後遺症があった。以上の結果より、患者の多くが運動マイルストーンを維持しており、本品投与による運動機能の維持が確認された。

また、申請者は、本品の長期の有効性について、以下のように説明している。

① A12308 試験の結果について

• B12301 試験から移行した患者について

B12301 試験から移行した患者のうち、A12308 試験移行後の最新の来院時の結果が得られている 11 例の HFMSE スコアの変化は表 24 のとおりであった。B12301 試験から移行した患者には本品が評価期 1 に投与された患者と評価期 2 に投与された患者が含まれるが、より長期の有効性が評価可能な本品が評価期 1 に投与された患者 8 例の HFMSE スコアの結果は表 29 のとおりであり、長期にわたり運動機能が概ね維持されていると考えられる。

表 29 B12301 試験、評価期 1 で本品が投与され A12308 試験に移行した患者の HFMSE スコア

症例番号	本品投与時の月齢	B12301 試験 ベースライン時の HFMSE スコア	A12308 試験 ベースライン時		A12308 試験 最新の来院時	
			月齢	HFMSE スコア	月齢	HFMSE スコア
1 ^{*1}	124.8	1	141.0	4	147.0	2
2	57.4	12	73.0	13	79.4	13
3	56.0	12	73.0	14	79.4	19
4	73.6	19	89.0	28	95.2	32
5	52.7	16	67.0	15	73.2	16
6	57.0	15	71.0	14	76.9	16
7	71.0	24	86.0	25	91.7	28
8	194.9	6	210.0	5	213.0	5

*1：本品投与から 22.1 カ月後にリスジプラムが投与された。

登録後 6 カ月までに新たに運動マイルストーン²⁵⁾を達成した患者が 2 例認められた。1 例はベースライン時 (56 カ月齢) に支持なしで座るまでだったが、登録後 6 カ月に補助ありで立つ運動マイルストーンを達成した。もう 1 例は、ベースライン時 (86 カ月齢) に支持なしで座るまでだったが、登録後 6 カ月に両手両膝をついて這う運動マイルストーンを達成した。

• B12302 試験から移行した患者について

B12302 試験から A12308 試験に移行し、最新の来院時の結果が得られている 3 例の HFMSE スコアの結果は表 30 のとおりであり、運動機能は概ね維持されていると考えられる。

表 30 B12302 試験で本品が投与され A12308 試験に移行した患者の HFMSE スコア

症例番号	本品投与時の月齢	B12302 試験 ベースライン時の HFMSE スコア	A12308 試験 ベースライン時		A12308 試験 最新の来院時	
			月齢	HFMSE スコア	月齢	HFMSE スコア
1 ^{*1}	151.6	40	163.0	34	169.2	36
2 ^{*2}	81.7	47	91.0	46	97.9	42
3	143.4	21	156.0	23	160.2	11

*1：本品投与から 12.0 カ月後にリスジプラムが投与された。

*2：本品投与から 10.1 カ月後にヌシネルセンが投与された。

登録後 6 カ月までに新たに運動マイルストーンを達成した患者が 1 例認められた。ベースライン時 (91 カ月齢) に支持なしで座る、両手両膝をついて這う、及び補助ありで立つ運動マイルストーンを達成していた患者で、本試験登録後 6 カ月では、支持なしで座る運動マイルストーンの維持が確認されなかったが、補助ありで歩く運動マイルストーンを新たに達成した。

② LT-002 試験の結果について

CL-102 試験から LT-002 試験に移行した患者の最新の来院時の HFMSE スコアのベースラインからの変化量について、有効性解析対象集団の結果は表 26 のとおりであった。CL-102 試験から LT-002 試験に移行した患者 4 例 (本品の市販後の投与対象で、申請用量が投与された患者) の最新の来院時の HFMSE スコアの結果は表 31 のとおりであり、運動機能は概ね維持されていると考える。

表 31 CL-102 試験コホート 2 で 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満に本品が投与され
LT-002 試験に移行した患者の HFMSE スコア

症例番号	本品投与時の月齢	CL-102 試験 ベースライン時の HFMSE スコア	LT-002 試験 ベースライン時		LT-002 試験 最新の来院時	
			月齢	HFMSE スコア	月齢	HFMSE スコア
1* ¹	30.7	16	63.0	41	80.5	36
2* ²	35.6	14	54.2	28	102.3	30
3* ³	45.3	31	63.6	32	111.3	35
4* ⁴	31.7	3	86.1	7	97.9	6

*1：本品投与から 30.0 カ月後にリスジプラムが投与された。

*2：本品投与から 15.9 カ月後にリスジプラムが投与された。

*3：本品投与から 15.8 カ月後にヌシネルセンが投与された。

*4：本品投与から 33.6 カ月カ月後にリスジプラムが投与された。

当該 4 例の患者について、LT-002 試験のベースライン時から最新の来院時において新たに達成した運動マイルストーンは認められなかった。

以上より、本品投与後の長期データは限られるものの、本品投与により長期にわたり運動機能が維持されることが示唆されたと考える。

さらに、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。

日本人は B12302 試験に 4 例が組み入れられ、全例に本品が投与され、B12302 試験を完了した。ベースライン時の患者背景は、表 32 のとおりであった。

表 32 日本人患者のベースライン時の患者背景 (B12302 試験)

症例番号	■	■	■	■
スクリーニング時の年齢	■	■	1■	1■
性別	男性	男性	男性	女性
発症年齢	0■	1■	1■	0■
SMN2 コピー数	3	3	3	3
SMA の治療歴	ヌシネルセン	ヌシネルセン	ヌシネルセン	ヌシネルセン
SMA の治療期間	約 4.5 年	約 3.8 年	約 4.7 年	約 5.2 年
最高到達運動機能	支持なしで座る	支持なしで座る	支持なしで座る	支持なしで座る
HFMSE スコア	16	27	21	9

日本人患者における、HFMSE スコア及び RULM スコアの本品投与後 52 週までの結果は表 33 のとおりであり、全体集団における結果と同様に、投与後 52 週までの運動機能は維持されていた。なお、いずれの患者も、新たな運動マイルストーンの達成はなかった。

表 33 HFMSE 及び RULM スコアのベースラインからの変化量 (B12302 試験、日本人患者集団)

症例番号	*1								ベースラインからの変化量*2
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	
HFMSE スコア									
ベースライン	16.0	—	27.0	—	21.0	—	9.0	—	—
投与 4 週後	18.0	2.0	30.0	3.0	25.0	4.0	10.0	1.0	2.50±1.291
投与 8 週後	20.0	4.0	30.0	3.0	NA	NA	12.0	3.0	3.33±0.577
投与 12 週後	19.0	3.0	30.0	3.0	NA	NA	13.0	4.0	3.33±0.577
投与 22 週後	19.0	3.0	32.0	5.0	23.0	2.0	9.0	0.0	2.50±2.082
投与 32 週後	NA	NA	29.0	2.0	21.0	0.0	7.0	-2.0	0.00±2.000
投与 42 週後	19.0	3.0	31.0	4.0	21.0	0.0	11.0	2.0	2.25±1.708
投与 52 週後	19.0	3.0	NA	NA	23.0	2.0	8.0	-1.0	1.33±2.082
RULM スコア									
ベースライン	19.0	—	22.0	—	28.0	—	19.5	—	—
投与 4 週後	20.0	1.0	24.0	2.0	30.0	2.0	17.0	-2.5	0.63±2.136
投与 8 週後	20.0	1.0	25.0	3.0	NA	NA	22.0	2.5	2.17±1.041
投与 12 週後	20.0	1.0	21.0	-1.0	NA	NA	21.0	1.5	0.50±1.323
投与 22 週後	16.0	-3.0	22.0	0.0	28.0	0.0	20.0	0.5	-0.63±1.601
投与 32 週後	NA	NA	25.0	3.0	28.0	0.0	18.0	-1.5	0.50±2.291
投与 42 週後	17.0	-2.0	27.0	5.0	28.0	0.0	19.0	-0.5	0.63±3.038
投与 52 週後	20.0	1.0	28.0	6.0	27.0	-1.0	19.0	-0.5	1.38±3.198

NA：欠測

*1：本品投与 176 日後から 244 日後までリスジプラムが投与され、245 日後からヌシネルセンが投与された。

*2：平均値±標準偏差

以上より、日本人患者での有効性について、患者数が少なく結果の解釈には注意を要するが、外国人患者と大きく異なる傾向は認められなかった。

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り、以下の点等を踏まえ、B12301 試験、B12302 試験、A12308 試験及び LT-002 試験の結果から、SMA 患者に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

- B12301 試験において、主要評価項目である評価期 1 終了時（投与後 52 週時点）の HFMSE スコアのベースラインからの変化量について、本品群とシヤム群の間で統計学的に有意な差が認められ、本品群のシヤム群に対する優越性が示されたこと。また、副次評価項目である HFMSE スコアがベースラインから 3 点³²⁾以上増加した患者の割合及び RULM スコアのベースラインからの変化量についても、シヤム群と比較して本品群で良好な結果が認められたこと。
- B12301 試験の副次的な解析の対象とされた 2 歳以上 5 歳未満の患者では、全体集団（2 歳以上 18 歳未満の患者）と比較して、投与後 52 週の HFMSE スコアのベースラインからの変化量の群間差が小さい傾向が認められたものの、本品群でシヤム群よりも改善する傾向が認められており、本品の有効性が示唆されていること。また、HFMSE スコアがベースラインから 3 点以上増加した患者の割合及び RULM スコアのベースラインからの変化量についても、シヤム群と比較して本品群で良好な結果が認められたこと。
- B12302 試験の結果から、他の SMA 治療薬による治療歴を有する患者において、投与後 52 週時点の HFMSE スコア及び RULM スコアは一定程度維持されており、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、他の SMA 治療薬投与後の経過に関する報告（Lancet Neurol 2025; 24: 727-39）も踏まえると、本品の投与により一定の意義のある治療効果が期待されること。

- 現時点で得られている A12308 試験及び LT-002 試験の長期の有効性データは限られるものの、B12301 試験から A12308 試験に移行した他の SMA 治療薬の追加投与を受けていない患者においても運動機能が維持されていること（表 29）も踏まえ、本品投与後に運動機能が長期的に維持される傾向にあるとの申請者の説明は一定程度理解可能であること。
- B12302 試験の日本人患者の結果を踏まえると、日本人患者においても本品の有効性が期待できると考えられること。

本品の長期の有効性については、実施された長期観察試験では他の SMA 治療薬を追加投与することが許容されていることに注意が必要であり、長期データが得られた患者数が限られるため、今後も評価を継続することが必要と考える。

また、日本人患者に対する本品の有効性について、他の SMA 治療薬による治療歴を有しない日本人 SMA 患者に対する本品の投与経験はなく、他の SMA 治療薬による治療歴を有する患者への投与経験も非常に限られていることから、製造販売後に、日本人患者における本品の有効性に係る情報を収集することが必要と考える。

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、本品の安全性プロファイルについて、B12301 試験（評価期 1）及び B12302 試験の結果に加え、B12301 試験（評価期 1）、B12302 試験及び CL-102 試験コホート 2 の本品投与後 52 週までのデータを併合した集団（52 週併合解析集団）³⁶⁾、並びに B12301 試験（評価期 2）、A12308 試験及び LT-002 試験の本品投与後 52 週以降のデータを併合した集団（長期併合解析集団）³⁷⁾ における安全性情報を基に、以下のように説明している。なお、データ解析に用いた B12301 試験（評価期 1）のデータカットオフ日は、7.1.1.2 項において安全性解析のデータカットオフ日である 2025 年 4 月 29 日とされた。52 週併合解析集団では、B12301 試験は有効性解析のデータカットオフ日である 2024 年 11 月 12 日、B12302 試験は 2024 年 11 月 29 日、及び CL-102 試験は 2021 年 11 月 18 日とされた。長期併合解析集団におけるデータカットオフ日は、B12301 試験（評価期 2）は 2025 年 4 月 29 日、A12308 試験は 2025 年 4 月 29 日、及び LT-002 試験は 2025 年 4 月 29 日とされた。

B12301 試験（評価期 1）及び B12302 試験における安全性の概要は、表 34 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。

³⁶⁾ 合計 127 例（CL-102 試験：25 例、B12301 試験：75 例（評価期 1 で本品投与された患者）、B12302 試験：27 例）

³⁷⁾ 合計 101 例（B12301 試験（評価期 2）：29 例（B12301 試験を終了し、A12308 試験に移行していない患者）、A12308 試験：60 例（B12301 試験から移行した 41 例及び B12302 試験から移行した 19 例）、LT-002 試験：12 例）

表 34 B12301 試験 (評価期 1) 及び B12302 試験における安全性の概要

	B12301 試験 (評価期 1)		B12302 試験 (27 例)
	本品群 (75 例)	シヤム群 (51 例)	
全有害事象	74 (98.7)	46 (90.2)	27 (100)
副作用	27 (36.0)	5 (9.8)	13 (48.1)
重篤な有害事象	21 (28.0)	17 (33.3)	4 (14.8)
重篤な副作用	8 (10.7)	1 (2.0)	0
重症度が高度の有害事象	8 (10.7)	9 (17.6)	1 (3.7)
治験中止に至った有害事象	0	1 (2.0)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0

例数 (%)

有害事象の発現割合について、B12301 試験 (評価期 1) では、本品群 74/75 例 (98.7%) 及びシヤム群 46/51 例 (90.2%) と、群間で大きな違いは認められなかった。B12301 試験 (評価期 1) 及び B12302 試験で発現割合の高かった有害事象は、それぞれ表 19 及び表 23 のとおりであり、本品群で認められた有害事象は試験間で同様であった。B12301 試験 (評価期 1) の本品群で多く発現した上気道感染、発熱及び嘔吐は、呼吸器系の症状を併発しやすい SMA の小児及び青少年患者で発現が予測された事象であった。

副作用は、B12301 試験 (評価期 1) では、本品群 27/75 例 (36.0%) 及びシヤム群 5/51 例 (9.8%) に発現し、本品群で高かった。本品群で発現割合が最も高かった事象は頭痛 (6/75 例、8.0%) であり、次いで、嘔吐 (5/75 例、6.7%)、悪心 (4/75 例、5.3%) であった。これらの事象のうちシヤム群で副作用とされた事象はなかった。B12302 試験では 13/27 例 (48.1%) に発現し、発現割合が最も高かった事象は嘔吐 (6/27 例、22.2%) であり、次いで、頭痛 (4/27 例、14.8%)、発熱 (3/27 例、11.1%)、悪心 (2/27 例、7.4%) であった。

重篤な有害事象は、B12301 試験 (評価期 1) では、本品群 21/75 例 (28.0%) に 50 件及びシヤム群 17/51 例 (33.3%) に 35 件に認められ、群間で大きな違いは認められなかった。これらのうち、重篤な副作用は、本品群で 8/75 例 (10.7%) (腹痛/筋骨格不快感/浮動性めまい/頭痛/悪心、嘔吐、発熱、肝炎、下気道感染、ウイルス感染、感覚鈍麻及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例)、シヤム群で 1 例 (下気道感染 1 例) に認められた。これらの転帰は、本品群に認められた感覚鈍磨が軽快、及び末梢性感覚ニューロパチーが未回復であった以外は、すべて回復であった。B12302 試験では 4/27 例 (14.8%) に重篤な有害事象を認め、重篤な副作用は認めなかった。

B12301 試験 (評価期 1) において、本品投与に伴う腰椎穿刺の影響が想定される本品投与後 72 時間以内の有害事象は、本品群で 30/75 例 (40.0%)、シヤム群で 12/51 例 (23.5%) で認められ、発現割合は本品群で高かった。本品群で発現割合が最も高かった事象は嘔吐 (11/75 例、14.7%) で、次いで、頭痛 (5/75 例、6.7%)、悪心 (5/75 例、6.7%)、発熱 (4/75 例、5.3%) であった。

本品投与後の発現時期別の有害事象について、52 週併合解析集団において評価した結果、本品投与後 3 カ月ごとの有害事象の発現割合は表 35 のとおりであった。本品投与後 3 カ月以内に多くの有害事象が発現する傾向が認められ、投与後 3 カ月以内に多く発現した事象は、嘔吐及び発熱であった。

表 35 本品投与後の発現時期別の有害事象 (52 週併合解析集団)

	0～3 カ月 (127 例) *1	3～6 カ月 (127 例) *1	6～9 カ月 (126 例) *1	9～12 カ月 (125 例) *1	全期間 (127 例) *1
全有害事象*2	107/127 (84.3)	9/20 (45.0)	6/11 (54.5)	3/5 (60.0)	125/127 (98.4)
発熱	30/127 (23.6)	6/97 (6.2)	7/90 (7.8)	3/83 (3.6)	46/127 (36.2)
上気道感染	23/127 (18.1)	8/104 (7.7)	8/95 (8.4)	5/86 (5.8)	44/127 (34.6)
嘔吐	31/127 (24.4)	3/96 (3.1)	1/92 (1.1)	1/91 (1.1)	36/127 (28.3)
上咽頭炎	19/127 (15.0)	4/108 (3.7)	4/103 (3.9)	0	27/127 (21.3)
咳嗽	15/127 (11.8)	4/112 (3.6)	5/107 (4.7)	2/101 (2.0)	26/127 (20.5)
便秘	12/127 (9.4)	3/115 (2.6)	2/111 (1.8)	1/108 (0.9)	18/127 (14.2)
頭痛	14/127 (11.0)	3/113 (2.7)	0	0	17/127 (13.4)
肺炎	2/127 (1.6)	4/125 (3.2)	3/120 (2.5)	3/116 (2.6)	12/127 (9.4)
四肢痛	9/127 (7.1)	1/118 (0.8)	0	0	10/127 (7.9)
インフルエンザ	1/127 (0.8)	4/126 (3.2)	3/121 (2.5)	1/117 (0.9)	9/127 (7.1)
上腹部痛	8/127 (6.3)	0	0	0	8/127 (6.3)
下気道感染	5/127 (3.9)	1/122 (0.8)	1/120 (0.8)	1/118 (0.8)	8/127 (6.3)
悪心	8/127 (6.3)	0	0	0	8/127 (6.3)
口腔咽頭痛	4/127 (3.1)	0	3/122 (2.5)	1/119 (0.8)	8/127 (6.3)
発疹	5/127 (3.9)	1/122 (0.8)	1/120 (0.8)	1/118 (0.8)	8/127 (6.3)
鼻漏	3/127 (2.4)	3/124 (2.4)	2/120 (1.7)	0	8/127 (6.3)
腹痛	5/127 (3.9)	0	1/121 (0.8)	1/120 (0.8)	7/127 (5.5)
背部痛	6/127 (4.7)	1/121 (0.8)	0	0	7/127 (5.5)
COVID-19	3/127 (2.4)	2/124 (1.6)	2/121 (1.7)	0	7/127 (5.5)
鼻閉	2/127 (1.6)	4/125 (3.2)	0	1/119 (0.8)	7/127 (5.5)
側弯症	0	2/127 (1.6)	2/124 (1.6)	3/121 (2.5)	7/127 (5.5)

(各試験の主要評価期に当該事象が初めて発現した患者数) / (各集計期間開始時点で試験継続中かつ集計開始までの期間に当該事象を発現していない患者数) (%)

*1: 各集計期間開始時点で試験継続中の患者数

*2: 同一患者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合、初めて発現した期間で1例として集計された。

長期の安全性について、長期併合解析集団の安全性の概要は表 36 のとおりであった。本品投与後 52 週以降の重篤な有害事象は 17/101 例 (16.8%) であり、2 例以上に発現した MedDRA PT 別の重篤な有害事象は肺炎 7 例、気管支炎 3 例、下気道感染及び低血糖各 2 例であった。潜在的な遅発性有害事象³⁸⁾に該当する事象として、神経障害の新規発現が 2 例 (浮動性めまい、浮動性めまい/頭痛各 1 例)、血液障害の新規発現が 1 例 (顆粒球減少症/好中球減少症 1 例)、自己免疫障害の新規発現が 1 例 (季節性アレルギー 1 例)、一過性の血小板減少症³⁹⁾が 6 例 (重度月経出血、鼻出血、血小板数減少、挫傷、尿中血陽性及び耳出血各 1 例) に発現したが、いずれも非重篤の事象であった。

38) 心臓関連有害事象、後根神経節障害、肝障害、血栓性微小血管症、一過性の血小板減少症、悪性腫瘍の新規発現、神経障害の新規発現、自己免疫障害の新規発現及び血液障害の新規発現

39) MedDRA SMQ 「造血障害による血小板減少症」、「出血」、「出血関連臨床検査用語」、「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」、MedDRA HLT 「血小板障害 NEC」、MedDRA PT 「ベルナル・スーリエ症候群」、「先天性血小板障害」、「巨核球系異形成」、「グランツマン病」、「巨核球破壊亢進」、「血小板凝集抑制」、「血小板大小不同症」、「血小板破壊亢進」、「血小板障害」、「血小板機能異常症」、「血小板糖蛋白遺伝子変異」、「血小板ストレージプール病」、「血小板毒性」、「粘着性血小板症候群」、「血小板無力症」のいずれかに該当する事象

表 36 本品投与後 52 週以降の安全性の概要（長期併合解析集団）

	長期併合解析集団（101 例）
全有害事象	57（56.4）
副作用	4（4.0）
重篤な有害事象	17（16.8）
重篤な副作用	0
重症度が高度の事象	9（8.9）
治験中止に至った有害事象	1（1.0）
死亡に至った有害事象	0

例数（%）

LT-002 試験では、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象のみが収集された

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

B12302 試験で 4 例の日本人に本品が髄腔内投与され、52 週間の試験を完了した。データカットオフ時点（2024 年 11 月 5 日）では、B12302 試験を完了した日本人 4 例中 3 例が A12308 試験に移行し、試験を継続中であった。4 例の本品投与後の追跡調査期間の中央値（最小，最大）は 1.28（1.0, 1.7）年であった。日本人患者の安全性の概要は、表 37 のとおりであった。

表 37 日本人患者の安全性の概要（B12302 試験及び A12308 試験）

	B12302 試験（4 例）	A12308 試験（3 例）
全有害事象	4（100）	2（66.7）
副作用	1（25.0）	0
重篤な有害事象	2（50.0）	0
重症度が高度の事象	0	0
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

例数（%）

B12302 試験に組み入れられた日本人患者で、有害事象は 4 例全例に発現した。2 例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎 3 例、鼻出血及び COVID-19 各 2 例であった。副作用は、嘔吐 1 例であった。重篤な有害事象は 2/4 例（50.0%）で発現し、1 例で周期性嘔吐症候群、COVID-19 及びウイルス性気管支炎が、1 例で胃腸炎が発現した。試験中止に至った有害事象はなかった。注目すべき有害事象⁴⁰⁾として、3/4 例（75.0%）に一過性の血小板減少症（MedDRA PT：鼻出血 2 例、挫傷 1 例）が発現したが、いずれも軽度であり、無処置で消失した。

A12308 試験のデータカットオフまでに、2/3 例（66.7%）に有害事象が発現した。2 例以上に発現した有害事象は上咽頭炎 2 例であった。副作用、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はなかった。注目すべき有害事象⁴⁰⁾として、3 例中 1 例に一過性の血小板減少症（MedDRA PT：鼻出血）が発現した。B12302 試験で同事象を発現した患者とは異なる患者で発現し、事象は軽度で消失した。

以上のとおり、未治療の SMA 患者を対象とした B12301 試験（評価期 1）の 52 週間の結果から、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は本品群とシヤム群で大きな違いはなく、ヌシネルセン又はリスジプラムによる治療歴を有する SMA 患者を対象とした B12302 試験の 52 週間の結果も、B12301 試験と概ね同様の結果であった。発現した事象の多くは一般的な小児疾患又は SMA に関連する合併症であり、多くは軽度又は中等症であり、死亡の報告も認めなかったことから、本品の忍容性は良好であると考え

⁴⁰⁾ 肝障害、一過性の血小板減少症、血栓性微小血管症、心臓関連有害事象、後根神経節障害、悪性腫瘍の新規発現

る。また、長期併合解析集団において、遅発性の有害事象は特定されなかった。日本人患者数が少ないことから、結果の解釈には限界があるものの、全体集団と日本人集団の安全性プロファイルは同様であり、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。

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、その多くは回復しており、本品投与に際して SMA 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。また、日本人患者で特に問題となる事象は認められていないとの申請者の説明は理解可能と考えるが、現時点で、日本人患者に対する本品投与の情報は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。

ただし、本品はゾルゲンスマ点滴静注と異なり髄腔内投与されることから、腰椎穿刺関連の有害事象について 7.R.3.2 項で検討するとともに、重篤な副作用のうち転帰が回復に至っていない感覚鈍磨及び末梢性感覚ニューロパチー、並びに既承認のゾルゲンスマ点滴静注で重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに規定された事象については、7.R.3.3～7.R.3.8 項において検討する。

7.R.3.2 腰椎穿刺関連の有害事象について

申請者は、本品投与に伴う腰椎穿刺関連の有害事象について、以下のように説明している。

B12301 試験（評価期 1）の本品投与後又はシヤム処置後 72 時間以内に発現した腰椎穿刺に関連する可能性がある有害事象の発現状況を評価した結果は、表 38 のとおりであった。重症度が高度の有害事象は本品群の嘔吐 1 例のみであり、重篤な有害事象は本品群の嘔吐 2 例及び頭痛、悪心及び浮動性めまい各 1 例であり、シヤム群ではこれらの事象は認めなかった。いずれの事象も転帰は回復であった。

表 38 B12301 試験（評価期 1）における腰椎穿刺に関連する可能性がある有害事象

	有害事象		本品投与後又はシヤム処置後 72 時間以内に発現した 有害事象	
	本品群 (75 例)	シヤム群 (51 例)	本品群 (75 例)	シヤム群 (51 例)
嘔吐	15 (20.0)	6 (11.8)	11 (14.7)	1 (2.0)
頭痛	8 (10.7)	2 (3.9)	5 (6.7)	1 (2.0)
悪心	5 (6.7)	3 (5.9)	5 (6.7)	1 (2.0)
浮動性めまい	4 (5.3)	1 (2.0)	3 (4.0)	1 (2.0)
背部痛	2 (2.7)	2 (3.9)	2 (2.7)	0

MedDRA ver.28.0
例数 (%)

また、本品が投与された患者における腰椎穿刺に関連する可能性がある有害事象の発現状況を 52 週併合解析集団で評価した結果は、表 39 のとおりであった。72 時間以内に発現した重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象は、すべて B12301 試験で発現した事象であった。

表 39 52 週併合解析集団における腰椎穿刺に関連する可能性がある有害事象

	有害事象 (127 例)	本品投与後 72 時間以内に 発現した有害事象 (127 例)
嘔吐	36 (28.3)	23 (18.1)
頭痛	17 (13.4)	11 (8.7)
悪心	8 (6.3)	7 (5.5)
浮動性めまい	5 (3.9)	3 (2.4)
背部痛	7 (5.5)	3 (2.4)

MedDRA ver.27.1

例数 (%)

腰椎穿刺に関連する可能性がある有害事象が、本品群ではシャム群に比べて多く発現した。いずれの事象も大部分は重症度が軽度又は中等度であり、重篤な事象も多くなかったものの、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。

なお、臨床試験における腰椎穿刺の方法及び腰椎穿刺に際し使用する薬剤は治験実施医療機関の麻酔科医又は処置医の判断に委ねられ、統一した規定はなかったが、鎮痛を確保し処置中に患者が動かないようにするために必要な最小限の鎮静薬又は麻酔薬が、すべての患者に使用された。鎮静薬又は麻酔薬の副作用は急性かつ一過性であり、有害事象について鎮静薬との関連性のデータは収集しなかった。また、B12301 試験及び B12302 試験では、側弯症の有無を確認し、側弯症、脊椎固定器具の使用等の医学的に複雑な状態にある患者では髄腔内投与を確実に成功させるために画像誘導法を用いて投与することとされた。一方で、医学的に複雑な状態でない場合では、医師が画像誘導法の要否を判断することとした。このように患者の状態に応じて適切に対応することで、側弯症を有する患者に対して髄腔内投与することによる安全性への影響はないと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 肝障害について

申請者は、本品投与に伴う肝障害に関して、①臨床試験における肝障害の発現状況、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障害の発現状況

B12301 試験（評価期 1）において、MedDRA SMQ の検索基準に基づく肝障害⁴¹⁾は、本品群 7/75 例 (9.3%)、シャム群 5/51 例 (9.8%) で発現し、群間で大きな違いはなかった。このうち、本品群 5/75 例 (6.7%)、シャム群 1/51 例 (2.0%) は副作用と判断された。MedDRA PT 別の副作用は、肝機能異常（本品群 2 例、シャム群 1 例）、肝炎（本品群 2 例、シャム群 0 例）及び AST 増加（本品群 1 例、シャム群 0 例）であった。認められた事象はいずれも回復又は軽快し、重症度が重度の事象は認められなかった。

重篤な副作用は、本品群の 1 例（肝炎）に認められ、本品投与後 30 日に発現し、転帰は回復であつ

⁴¹⁾ MedDRA SMQ 「肝障害」、「肝臓の先天性、家族性、新生児および遺伝性障害」、「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「薬剤に関連する肝障害—重症事象のみ」、「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」、「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「悪性および詳細不明の肝新生物」、「悪性肝臓腫瘍」、「悪性度不明の肝臓腫瘍」、「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」、「明確にアルコール関連と報告された肝障害」、「肝感染」、「妊娠関連の肝障害」のいずれかに該当する事象

た。

臨床検査値に基づく肝障害⁴²⁾の発現について、トランスアミナーゼの増加 (ALT 又は AST が ULN の 2 倍超) は、本品群 13/75 例 (17.3%)、シヤム群 5/51 例 (9.8%) で認められ、シヤム群と比べ本品群で多かった。ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えた患者は本品群 4/75 例 (5.3%)、シヤム群 3/51 例 (5.9%)、5 倍を超えた患者は本品群 3/75 例 (4.0%)、シヤム群 1/51 例 (2.0%) であり、8 倍、10 倍、20 倍を超えた患者は本品群のみでそれぞれ、3/75 例 (4.0%)、3/75 例 (4.0%)、2/75 例 (2.7%) に認められた。本品群に認められた重篤な有害事象を有した肝炎の 1 例では、ALT が本品投与後 20 日頃から増加し、ALT の ULN の 10 倍超まで増加した後、本品投与後 90 日頃に回復した。本品群で認めたトランスアミナーゼの増加は、多くは軽度及び一過性の増加であり、本品投与後 6 週から 12 週頃に認められた。

B12302 試験において、MedDRA SMQ の検索基準に基づく肝障害は 4/27 例 (14.8%) で認められ、2/27 例 (7.4%) は副作用と判断された。MedDRA PT 別の副作用は、肝酵素上昇及び高トランスアミナーゼ血症各 1 例であった。重症度が重度の事象は認められず、いずれも非重篤であり、回復した。臨床検査値に基づく肝障害の発現について、トランスアミナーゼの増加 (ALT 又は AST が ULN の 2 倍超) が 4/27 例 (14.8%) で認められ、そのうち 1/27 例 (3.7%) で ALT が ULN の 10 倍超まで増加した。

長期併合解析集団において、本品投与後 52 週以降に肝障害に該当する事象は発現しなかった。

なお、いずれの試験及び併合解析集団においても、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えた患者はおらず、Hy's Law の基準に該当した患者もいなかった。

② 臨床試験における副腎皮質ステロイド投与

B12301 試験及び B12302 試験では、本品投与の 24 時間前から 30 日後までプレドニゾロンを 1 mg/kg/日 (最大 60 mg/日) で投与し、その後 4 週間かけて漸減 (1 週間に 0.20 mg/kg ずつ) することとされた。CL-102 試験でも同様に、本品投与の 24 時間前から 30 日後までプレドニゾロンを 1 mg/kg/日 で投与し、その後 4 週間かけて漸減 (最初の 2 週間は 0.5 mg/kg/日、次の 2 週間は 0.25 mg/kg/日) することとされた。

B12301 試験 (評価期 1) では、プレドニゾロンの投与期間の中央値 (範囲) は 59.0 (31~73) 日であり、プレドニゾロンの総累積投与量の平均値±標準偏差は 44.751±3.4369 mg/kg であった。B12302 試験では、プレドニゾロンの投与期間の中央値 (最小, 最大) は 60.0 (53, 229) 日であり、プレドニゾロンの総累積投与量の平均値±標準偏差は 49.105±12.6066 mg/kg であった。概ね治験実施計画書の規定どおりにプレドニゾロンが投与された。

B12301 試験の本品群において副作用と判断された肝炎 2 例のうち、重篤な有害事象を発現していた 1 例では、本品投与後 30 日に肝炎が発現し、本品投与後 42 日からメチルプレドニゾロン (500mg) が 3 日間投与され、その後、プレドニゾロンを漸減しながら本品投与後 108 日まで投与され、転帰は回復であった。もう 1 例は、本品投与後 49 日に肝炎が発現し、プレドニゾロン 25 mg/日 で継続された後、本品投与後 74 日からプレドニゾロン 10 mg/日 に変更され 19 日間投与された。転帰は回復であった。

B12302 試験では、MedDRA SMQ の検索基準に基づく肝障害を発現した 4 例において、副作用と判断された 2 例でプレドニゾロンが一時的に増量された。4 例全例でプレドニゾロンの投与期間の延長を要

⁴²⁾ 以下のいずれかの臨床検査値基準に該当

ALT>2×ULN、AST>2×ULN、TBL>1.5×ULN

し、副作用と判断された2例では本品投与後234日及び120日まで投与され、その他の2例では、98日及び94日まで投与され、いずれの患者も転帰は回復であった。

①及び②より、B12301試験において、MedDRA SMQの検索基準に基づく肝障害に該当する事象の発現割合に、本品群及びシヤム群で大きな違いはなく、ALT又はASTがULNの3倍を超えた患者の割合も本品群及びシヤム群でともに低く、群間で大きな違いはなかった。B12302試験においても、ALT又はASTがULNの3倍を超えた患者の割合は低く、トランスアミナーゼの増加は一過性であり、すべての患者で転帰は回復であった。当該結果を踏まえると、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（1カ月間は週に1回、その後は2週に1回）は肝機能を確認し、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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.4 血小板減少症について

申請者は、本品投与に伴う血小板減少症のリスクについて、以下のように説明している。なお、血小板減少症は、出血事象を含め広域に定義³⁹⁾され、「一過性の血小板減少症」として設定された。

B12301試験（評価期1）において、一過性の血小板減少症に該当する事象は、本品群4/75例（5.3%）、シヤム群2/51例（3.9%）で発現した。本品群で発現したMedDRA PT別の事象は、血小板減少症（2/75例、2.7%）、挫傷（1/75例、1.3%）、ヘモグロビン減少（1/75例、1.3%）及び血小板数減少（本品群1/75例、1.3%）であり、シヤム群で発現した事象は、挫傷（1/51例、2.0%）及び皮下血腫（1/51例、2.0%）であった。このうち、本品群の1例で認められた血小板減少症は副作用と判断された。本品群及びシヤム群で認められた事象はいずれも回復し、重症度が重度の事象は認められず、いずれも非重篤であった。臨床検査値に基づく血小板数減少⁴³⁾について、本品投与後にGrade 1は、本品群34/75例（45.3%）、シヤム群13/51例（25.5%）、Grade 2は本品群0例、シヤム群0例、Grade 3は本品群2/75例（2.7%）、シヤム群1/51例（2.0%）、Grade 4は本品群1/75例（1.3%）、シヤム群1/51例（2.0%）で認められた。これらの血小板数減少は一過性であり、最終評価時点でGrade 1であった患者は本品群5/75例（6.7%）、シヤム群3/51例（5.9%）であり、Grade 2以上の患者は両群で認められなかった。血小板数の中央値（最小、最大）は、ベースライン時に本品群327.0（137, 716）×10⁹/L、シヤム群331.0（117, 631）×10⁹/L、本品投与後1週で本品群260.0（24, 520）×10⁹/L、シヤム群341.0（211, 529）×10⁹/L、本品投与後2週で本品群326.0（103, 515）×10⁹/L、シヤム群350.0（215, 696）×10⁹/Lであり、本品群で投与後1週に減少し

⁴³⁾ CTC grade (CTCAE version 5)「血小板数減少」参照。Grade 1：75×10⁹/L以上基準範囲下限未満、Grade 2：50×10⁹/L以上75×10⁹/L未満、Grade 3：25×10⁹/L以上50×10⁹/L未満、Grade 4：25×10⁹/L未満

たが、投与後2週以降はベースラインレベルまで回復した。

B12302 試験では、一過性の血小板減少症に該当する事象は 8/27 例 (29.6%) で発現し、2 例以上に発現した MedDRA PT 別の事象は、鼻出血 (3 例) 及び挫傷 (2 例) であった。認められた事象はいずれも回復し、副作用と判断された事象及び重症度が重度の事象は認められず、いずれの事象も非重篤であった。臨床検査値に基づく血小板数減少について、本品投与後に Grade 1 は 1/27 例 (3.7%)、Grade 2 は 1/27 例 (3.7%) で認められ、Grade 3 以上の患者は認めなかった。これらの血小板数減少は一過性であり、最終評価時点で Grade 1 以上の患者は認められなかった。血小板数の中央値 (最小, 最大) は、ベースライン時に 347.0 (228, 476) $\times 10^9/L$ 、本品投与後 2 日で 304.0 (71, 486) $\times 10^9/L$ 、本品投与後 1 週で 337.0 (188, 524) $\times 10^9/L$ と本品投与後 2 日に減少したが、本品投与後 1 週以降はベースラインレベルまで回復した。

長期併合解析集団において、本品投与後 52 週以降に一過性の血小板減少症に該当する事象は 6/101 例 (5.9%) に認められた。発現した MedDRA PT 別の事象は、重度月経出血及び鼻出血 (A12308 試験で発現)、血小板数減少、挫傷、尿中血陽性、耳出血 (B12301 試験 (評価期 2) で発現) (各 1 例) であった。認められた事象はいずれも回復し、いずれの事象も副作用とは判断されず、重症度が重度の事象は認められず、いずれも非重篤であった。

以上のとおり、一過性の血小板減少症に該当する事象の発現割合は低く、いずれの試験においても、重度又は重篤な血小板減少症は認められず、血小板減少に関連する出血の事象も認められなかった。また、本品投与後1週程度で血小板数の減少が認められたが一過性であり、投与後2週には回復した。したがって、本品投与に伴う血小板減少症のリスクは、本品投与前及び投与後に血小板数を測定するよう注意喚起することで、管理可能であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.5 血栓性微小血管症について

申請者は、本品投与に伴う血栓性微小血管症のリスクについて、以下のように説明している。

ゾルゲンスマ点滴静注の市販後に血栓性微小血管症が報告され、いずれも投与後 1~2 週間以内に認められた事象であった。B12301 試験、B12302 試験、52 週併合解析集団及び長期併合解析集団においては、血栓性微小血管症に該当する事象⁴⁴⁾は認められなかった。しかし、血栓性微小血管症は生命を脅かす又は致命的転帰に至る可能性があるため、添付文書において本品投与後に、紫斑、嘔吐、乏尿等の臨床症状の発現に注意し、定期的に血液学的検査及び腎機能検査を行う等、十分に観察する旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.6 心臓関連有害事象について

申請者は、本品投与に伴う心臓関連有害事象のリスクについて、以下のように説明している。

⁴⁴⁾ MedDRA PT 「非定型溶血性尿毒症症候群」、「溶血性尿毒症症候群」、「血栓性微小血管症」のいずれかに該当する事象

B12301 試験、B12302 試験及び長期併合解析集団において、心臓関連有害事象に該当する事象⁴⁵⁾は認められなかった。CL-102 試験コホート 2 の 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者 1/12 例 (8.3%) において、心臓関連有害事象に該当する事象が認められた。当該患者は、本品投与後 63 日に血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加が認められ、本品投与後 360 日までに回復した。本事象は副作用と判断され、重症度は軽度で非重篤であった。B12301 試験、B12302 試験及び CL-102 試験において、トロポニン I の増加は認められなかった。また、これまでに得られたゾルゲンスマ点滴静注の臨床試験及び市販後の使用経験においては本品投与と心臓関連有害事象の発現との明確な因果関係が認められていない。以上の結果を踏まえて、添付文書で心臓関連有害事象に関する注意喚起を行う必要はないと判断した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ゾルゲンスマ点滴静注の非臨床試験及び臨床試験の結果 (ゾルゲンスマ点滴静注審査報告書、令和 2 年 2 月 7 日付け) から、心臓関連有害事象の発現リスクについて重要な潜在的リスクに設定するものの、本品の髄腔内投与の臨床試験では心臓関連有害事象の発現割合は低く、トロポニン I の増加も認められなかったことから、添付文書での注意喚起までは行わないとの申請者の方針は理解可能である。一方で、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られる。

7.R.3.7 後根神経節障害について

申請者は、本品投与に伴う後根神経節障害のリスクについて、以下のように説明している。

カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験において、脊髄の後根神経節における病理組織学的変化 (炎症性変化) が認められた。これらの所見は、関連する神経症状及び神経伝導検査の異常を伴わなかった。また、これらの所見は、投与 52 週時点で回復傾向が示唆された (5.R.2 項参照)。

B12301 試験 (評価期 1) において、後根神経節障害に該当する事象⁴⁶⁾は、本品群 2/75 例 (2.7%)、シヤム群 1/51 例 (2.0%) で認められ、本品群に発現した事象はすべて副作用とされた。1 例 (登録時 16.1 歳) に、重篤とされた感覚鈍麻 (両下肢のしびれが本品投与後 20 日に発現) 及び非重篤とされた末梢性ニューロパチー (両足に本品投与後 36 日に発現し、両手にも本品投与後 99 日に発現) が発現し、いずれも重症度は中等度であった。複数の治療薬 (ガバペンチン、三環系抗うつ薬 (ノルトリプチリン、アミトリプチリン)、プレガバリン、静注用免疫グロブリン製剤、メチルプレドニゾロン、リツキシマブ、クレマスチン等) が投与され、転帰は軽快であった。神経学的診察では、本品投与後 29 日に両足の感覚

⁴⁵⁾ MedDRA SMQ 「心筋梗塞」、「非感染性心筋炎/心膜炎」のいずれかに該当する事象

⁴⁶⁾ MedDRA PT 「寒冷誘発性異常感覚」、「神経毒性」、「末梢性感覚運動ニューロパチー」、「温度覚鈍麻」、「刺激反応遅滞」、「反射異常」、「毛髪痛」、「抗スルファチド自己抗体陽性」、「反射減弱」、「反射消失」、「多発ニューロパチー」、「小径線維ニューロパチー」、「末梢性感覚ニューロパチー」、「腰仙部神経根・神経叢障害」、「神経炎」、「皮膚灼熱感」、「中枢痛症候群」、「急性多発ニューロパチー」、「複合性局所疼痛症候群」、「振動覚低下」、「胸髄神経根障害」、「電気ショック様感覚」、「温度覚消失」、「逆説疼痛」、「ティネル徴候」、「灼熱感」、「免疫性ニューロパチー」、「多発性ニューロパチー」、「痛む脚と動く足趾症候群」、「感覚神経節炎」、「錯感覚」、「軸索型・脱髄型多発ニューロパチー」、「灼熱足症候群」、「神経浮腫」、「異痛症」、「末梢神経生検異常」、「後根神経節障害」、「感覚消失」、「慢性多発ニューロパチー」、「運動感覚消失」、「知覚過敏」、「感覚鈍麻」、「痛覚閾値低下」、「感覚障害」、「蟻走感」、「感覚運動障害」、「単ニューロパチー」、「特発性進行性多発ニューロパチー」、「関節位置覚低下」、「発作性激痛症」、「反射試験異常」、「抗 MAG 抗体陽性」、「神経痛」、「ヒペルパチー」、「大径線維ニューロパチー」、「単神経炎」、「末梢性ニューロパチー」、「自律神経ニューロパチー」、「軸索型ニューロパチー」、「固有感覚の欠如」、「感覚レベル異常」、「神経細胞ニューロパチー」、「抗ガングリオシド抗体陽性」、「温度覚検査値低下」、「異常感覚」、「振動覚亢進」、「多発性単ニューロパチー」、「神経根痛」、「自己免疫性ニューロパチー」、「神経変性」のいずれかに該当する事象

低下を認めたが、振動覚及び位置覚は正常であった。感覚神経伝導検査では、本品投与 50 日より両下肢の振幅低下を認めたが、伝導速度は相対的に維持された。本品投与後 113 日には、両上肢の振幅低下も認め、両下肢は振幅が消失した。もう 1 例（登録時 16.5 歳）では、本品投与後 17 日に両足に、重篤とされた末梢性感覚ニューロパチー並びに非重篤とされた感覚鈍麻及び錯感覚が発現し、いずれも重症度は中等度であった。複数の治療薬（メチルプレドニゾロン、ガバペンチン、フロセミド、静注用免疫グロブリン製剤等）が投与され、転帰は、感覚鈍麻は回復（持続期間は 314 日）、錯感覚は軽快、末梢性感覚ニューロパチーは未回復であった。神経学的診察では、本品投与後 85 日に両側足底前足部の感覚低下及び知覚過敏を認めたが、振動覚及び位置覚は正常であった。感覚神経伝導検査では、本品投与 114 日より両下肢の振幅低下を認めたが、伝導速度は相対的に維持された。両上肢には異常を認めなかった。シヤム群の 1 例（登録時 7.9 歳）には、シヤム処置後 154 日に錯感覚が発現した。本事象は軽度及び非重篤で、副作用とは判断されず、無処置で転帰は回復（持続期間は 15 日）であった。なお、シヤム群で錯感覚が発現した 1 例は、評価期 2 で本品を投与されたが、その後も錯感覚が発現した。本事象も、軽度及び非重篤で、副作用とは判断されず、無処置で転帰は回復（持続期間は 2 日）であった。

B12302 試験において、後根神経節障害に該当する事象は 2/27 例（7.4%）に認められた。1 例（登録時 4.0 歳）に認められた錯感覚が副作用と判断された。本事象は本品投与後 28 日に発現した足のピリピリ感であり、軽度及び非重篤であり、無処置で転帰は回復（持続期間は 63 日）であった。もう 1 例（登録時 17.6 歳）では、本品投与後 38 日に両側前腕、頸部及び頭皮の感覚変化が発現し、各症状が 3 件の感覚障害とされた。本事象は副作用と判断されず、重症度は軽度で非重篤であり、無処置で転帰は回復（持続期間は 2～3 日）であった。いずれの患者においても、感覚神経伝導検査は行われなかった。

長期併合解析集団では、後根神経節障害に該当する事象は発現しておらず、本品投与 52 週以降の長期経過時に後根神経節障害が発現しないことが示唆された。

以上のとおり、B12301 試験（評価期1）で認められた後根神経節障害に該当する事象の所見より、単相性の感覚軸索型障害又は感覚神経節障害が示唆された。

一般的な後根神経節障害では、短軸索及び長軸索の同時変性が生じるため、長さ非依存性（近位及び遠位が共に障害される）の複数の感覚障害に至り、重度の関節位置覚や振動覚の喪失を呈し、臨床症状として四肢失調、歩行失調、偽アテトーゼ及び深部腱反射の低下を示すことがある。確定診断には病因や損傷の機序を確定する必要があり、分布のみが特徴的ではないものの（Pract Neurol 2010; 10: 326-34）、後根神経節の損傷による感覚障害は、感覚ニューロパチー（遺伝性疾患、代謝欠損、神経細胞を損傷させる毒素、自己免疫疾患又は感染に起因）で典型的な、長さ依存性（遠位から障害される）の障害とは対照的である。

臨床試験で認められた後根神経節障害に該当する事象は、いずれも症状の分布が限定的であったことから、症状の分布から長さ依存性について識別することは困難であり、これらの事象が感覚ニューロパチーによるものか、後根神経節障害によるものかは判断できなかった。そのため、これらの事象が非臨床試験で報告された後根神経節の炎症性変化に関連するかは不明である。

SMA患者の自然経過でも感覚ニューロンの障害を呈する可能性はあるものの（Front Mol Neurosci 2019; 12:59）、臨床試験において本品投与後に末梢性感覚ニューロパチーが報告されていることから、感覚症状が出現した場合は神経学的評価と症状管理を適切に実施することができるよう、添付文書において患者及び家族等への指導について注意喚起を行う。なお、2025年5月23日までにゾルゲンスマ点滴静注が投

与された患者（臨床試験：142例、市販後：4,984例）において、同様の事象は報告されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B12301試験（評価期1）において、頻度は低いものの、本品群の2例で後根神経節障害に該当する重篤な有害事象も発現していることから、感覚症状が出現した場合は神経学的評価と症状管理が必要であり、早期対応が可能となるよう患者及び家族等への指導も含めて添付文書で注意喚起を行う、とする申請者の方針は受入れ可能である。

臨床試験で発現した事象について、症状の分布、神経学的診察及び感覚神経伝導検査から、非臨床試験で報告された後根神経節障害との関連性を判断するのは困難とする申請者の説明は理解可能である。一方で、感覚神経伝導検査から得られたデータからは後根神経節障害の可能性も否定はできず、非臨床試験では後根神経節における炎症性変化を認めていること、臨床試験で後根神経節障害に該当する事象は本品投与後17～38日で発現しており、時間的關係からも本品との関連が疑われることから、後根神経節障害に該当する事象の発現には厳重な注意が必要と考える。したがって、後根神経節障害については、今後も情報を収集し、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。

7.R.3.8 悪性腫瘍について

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

B12301 試験、B12302 試験及び長期併合解析集団では、悪性腫瘍の新規発現に該当する事象⁴⁷⁾は認められなかった。

CL-102 試験コホート2の24カ月齢以上60カ月齢未満の患者1/12例（8.3%）において、アクロコルドン（スキнтаグ）が本品投与後188日に発現した。本事象は副作用とは判断されず、軽度で非重篤であり、転帰は未回復であった。

また、本品の染色体への組込みによる造腫瘍性リスクについては明確ではないものの、完全には否定できない（5.2.2項参照）ため、重要な潜在的リスクに設定し、ゾルゲンスマ点滴静注と同様に、製造販売後に引き続き情報収集する。なお、これまでに得られたゾルゲンスマ点滴静注の臨床試験及び市販後の使用経験においては本品投与と造腫瘍性との明確な因果関係が認められていない。

機構は、申請者の説明を了承した。

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。

現在、SMAに対する治療薬として、ヌシネルセン、リスジプラム及びゾルゲンスマ点滴静注が国内外で承認されている。ヌシネルセン及びリスジプラムは、SMN2 遺伝子のスプライシングを修飾し、機能的な SMN タンパク質の産生を増加させる治療薬であるが、ヌシネルセンは負荷投与の後に維持投与として4カ月又は6カ月ごとの髄腔内投与、リスジプラムは1日1回の経口投与が生涯にわたって必要となり、患者及び介護者の社会的及び経済的な負担がある。また、ゾルゲンスマ点滴静注は、単回の静脈内投与で治療が完了するが、投与対象は2歳未満に限定されている。

⁴⁷⁾ MedDRA PT に含まれる良性腫瘍及び悪性腫瘍に該当する事象を幅広く抽出した。

以上より、持続的な投与等による患者及び介護者の負担が小さく、単回投与で完結する治療のニーズが2歳以上の患者に存在すると考えられる。本品は、髄腔内投与することで静脈内投与より低用量で脊髄への遺伝子導入が可能であり、2歳以上の患者にも単回投与で持続的な効果が期待でき、生涯にわたる持続的な投与等による患者及び介護者の負担を軽減することが期待できると考える。

機構は、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、「脊髄性筋萎縮症 ただし、抗 AAV9 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。

<効能、効果又は性能に関連する注意>

1. *SMN1* 遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
2. 2歳以上の患者に投与すること。
3. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により抗 AAV9 抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

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 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]は申請どおり設定することが適切であると判断した。<効能、効果又は性能に関連する注意>については、以下のように設定することが適切と判断した。

<効能、効果又は性能に関連する注意> (下線部追加)

1. *SMN1* 遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
2. 2歳以上の患者に投与すること。
3. 18歳以上の患者については、臨床所見の発現の有無、他の SMA 治療薬による治療歴の有無等を踏まえ、他の治療選択肢について十分検討し、本品投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断すること。
4. *SMN2* 遺伝子のコピー数が4以上の臨床所見が発現する前の患者については、無治療経過観察及び他の SMA 治療薬による治療の選択肢についても十分検討し、本品投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断すること。
5. 疾患が進行した患者（永続的な人工呼吸が導入された患者等）における有効性及び安全性は確立していないことから、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
6. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により抗 AAV9 抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

7.R.5.1 投与対象を抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限ることについて

申請者は、投与対象を抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限ることについて、以下のように説明している。

本品の臨床試験に抗 AAV9 抗体が陽性の患者は除外されていたため、抗 AAV9 抗体陽性の患者に対する本品の投与経験はなく、抗 AAV9 抗体陽性の患者に対する本品の有効性及び安全性は確立していないことから、本品の効能、効果又は性能は、ゾルゲンスマ点滴静注と同様に「脊髄性筋萎縮症 ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る」と設定した。なお、本品の上市後は、既承認のゾルゲンスマ点滴静注と同一の検査キット (MEBCDX AAV9 テスト) を使用して、本品の患者選択を行うことを予定している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 投与対象を 2 歳以上の患者とすることについて

申請者は、本品の投与対象を 2 歳以上の患者とすることに関して、①2 歳未満の患者を投与対象としないことについて、②18 歳以上の患者を投与対象とすることについて、それぞれ以下のように説明している。

① 2 歳未満の患者を投与対象としないことについて

CL-102 試験コホート 2 (申請用量) の 6 カ月齢以上 24 カ月齢未満の患者において、主要評価項目とされた、投与後 12 カ月までのいずれかの時点で 3 秒以上支持なしで立位が可能となった患者の割合について、PNCR データセットから抽出した SMA 患者の自然経過データと比較した結果、統計的に有意な差は認められなかった (表 14)。副次評価項目では、Bayley スケールの粗大運動及び微細運動スコアの投与後 12 カ月までに認めたベースラインからの最大の変化量について、粗大運動スコアの変化量の平均値 (最小, 最大) は、コホート 1 で 5.7 (5, 7) 点、コホート 2 で 6.7 (1, 25) 点、コホート 3 で 5.0 (2, 10) 点、微細運動スコアの変化量の平均値 (最小, 最大) はコホート 1 で 15.3 (9, 19) 点、コホート 2 で 12.7 (7, 19) 点、コホート 3 で 12.0 (8, 19) 点であり、粗大運動及び微細運動の改善が示唆された。

CL-102 試験の副次評価項目の結果からは 2 歳未満の患者に対する本品の有効性は示唆されるものの、2 歳未満の患者にはゾルゲンスマ点滴静注の投与が可能であり、2 歳以上の患者において単回投与で治療が完結する遺伝子補充療法のニーズが現存すると考えられることから (7.R.4 項参照)、本品の投与対象は 2 歳以上の患者とした。

② 18 歳以上の患者を投与対象とすることについて

SMA 患者は加齢に伴って側弯症や拘縮を発症し、有効性の主要評価項目である HFMSE スコアの評価に影響を及ぼす可能性があるため、18 歳以上の SMA 患者は臨床試験の対象とされなかった。しかしながら、以下の点を踏まえると、本品の髄腔内投与により 18 歳以上の患者においても有効性が期待できると考えられる。

- SMA の発症機序及び本品の作用機序は年齢によらず共通していること。

- B12301 試験において、比較的軽症な患者集団（ベースライン前に達成した最高の運動マイルストーンが「支持ありでの歩行」である患者及び HFMSE スコアのベースライン値が「30 点超 45 点以下」の患者）については、運動機能に関して 18 歳以上の SMA 患者と類似していると考えられるが、当該患者において、シャム群と比較して本品群で HFMSE スコアの改善傾向が認められていること（表 28）。

①及び②を踏まえ、2 歳未満の患者を投与対象とせず、18 歳以上の患者を含めた 2 歳以上の患者を投与対象に設定することが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

- ① 2歳未満の患者を本品の投与対象としないことについて
申請者の説明は受入れ可能と考える。

- ② 18歳以上の患者を本品の投与対象とすることについて

18 歳以上の患者は臨床試験の対象から除外されており、本品の有効性及び安全性に関する情報が得られていない。しかしながら、SMA の発症機序及び本品の作用機序は年齢によらず共通していること並びに SMA の治療法は非常に限られていることを踏まえると、18 歳以上の患者を本品の適用対象外とはせず、適切な注意喚起を行った上で、18 歳以上の患者への投与の選択肢を提供することは許容可能と考える。ただし、18 歳以上の患者には、生命予後の良い軽症例や健康人と同等の運動機能を呈する患者も含まれることが想定されることから、臨床所見の発現の有無、他の SMA 治療薬による治療歴の有無等を踏まえ、他の治療選択肢についても十分検討し、本品投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断する旨を<効能、効果又は性能に関連する注意>に記載し、注意喚起する必要があると考える。また、18 歳以上の患者への本品の投与経験はないことから、製造販売後に、当該患者における本品の安全性及び有効性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。

7.R.5.3 SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の臨床所見が発現する前の患者に対する本品投与について

申請者は、生命予後の良い軽症例や健康人と同等の運動機能を呈する患者も含まれることが想定される SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の臨床所見が発現する前の患者に対する本品投与について、以下のよう説明している。

CL-102 試験以外の臨床試験では、SMN2 遺伝子のコピー数は問わない設定であったが、いずれの臨床試験も、臨床所見が発現する前の患者は組み入れられていない。B12301 試験の部分集団解析において、比較的軽症な患者集団（ベースライン前に達成した最高の運動マイルストーンが「支持ありでの歩行」である患者及び HFMSE スコアのベースライン値が「30 点超 45 点以下」の患者）では、シャム群と比較して本品群で HFMSE スコアの改善傾向が認められていること（表 28）から、本品は広範な重症度の SMA 患者に対して治療効果が得られると考えられる。また、SMA 患者では不可逆的な運動ニューロンの脱落が進行性に生じることを考慮すると、可能な限り早期に治療を開始することが重要であり、臨床症状の発現前に治療を開始することで最大のベネフィットが得られると考えられる（Trends Neurosci 2021; 44: 306-22）。

以上より、臨床所見が発現する前の SMA 患者に対して、*SMN2* 遺伝子のコピー数を問わず本品の有効性が期待できると考えられ、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 以上の臨床所見が発現する前の患者も本品の投与対象に含めることが適切と考える。なお、本品投与の必要性は、担当医がリスクとベネフィットを総合的に判断し、決定することが望ましいと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SMN2 遺伝子を 4 コピー以上有する SMA 患者に対する発症前治療の必要性について明確な方針は確立していないものの、本邦の「新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップの指針令和 4 年 6 月 16 日改訂」(日本小児神経学会 小慢・指定難病に関する委員会 脊髄性筋萎縮症マススクリーニングワーキンググループ)では、*SMN2* 遺伝子が 4 コピー以上の症例に対する発症前治療の実施を肯定する意見が多く、いつ発症するかわからない状況で診察、検査を継続する患者及び家族の肉体的、精神的な負担を考慮し、治療実施については家族と十分に話し合った上で決定すべきとされている。臨床試験に臨床所見が発現する前の患者は組み入れられておらず、本品の有効性及び安全性に関する情報は得られていないが、上記の方針を踏まえると、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 以上の臨床所見が発現する前の患者を投与対象に含めるとする申請者の説明は受入れ可能と考える。ただし、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 以上の臨床所見が発現する前の患者には、生命予後の良い軽症例や健康人と同等の運動機能を呈する患者も含まれることが想定されることから、無治療経過観察及び当該患者への適応を有する他の SMA 治療薬の選択肢についても十分検討し、本品投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断する旨を<効能、効果又は性能に関連する注意>に記載し注意喚起する必要があると考える。また、臨床所見が発現前の患者への本品の投与経験はないことから、製造販売後に、当該患者における本品の安全性及び有効性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。

7.R.5.4 疾患が進行した患者に対する本品投与について

申請者は、疾患が進行した患者に対する本品投与について、以下のように説明している。

CL-102 試験、B12301 試験及び B12302 試験では、「10 秒以上支持なしで座位が可能だが、支持なしで立位や歩行はできない」患者が対象とされ、スクリーニング時に侵襲的な呼吸管理が必要な患者等、疾患が進行した患者は除外された。しかしながら、疾患進行の程度により、本品投与による臨床的効果の程度は異なるものの、以下の点を踏まえると、すべての SMA 患者に臨床的効果をもたらすことができると考えられることから、これらの患者にも本品を投与することは適切であり、疾患が進行した患者への本品投与に関する添付文書での注意喚起は不要と考える。

- SMA の根本的な遺伝的原因は疾患進行に関係なく同じであること。
- B12301 試験の部分集団解析において、ベースライン前に達成した最高の運動マイルストーン及び HFMSE スコアによらず、シャム群と比較して本品群で HFMSE スコアの改善又は改善傾向が認められていること (表 28)。

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、「10 秒以上支持なしで座位が可能だが、支持なしで立位や歩行はできない」患者が対象とされ、10 秒以上支持なしで座位ができない患者、及びスクリーニング時に侵襲的な呼吸管理が必要

な患者等の疾患が進行した患者に対する本品の有効性及び安全性は検討されていない。しかしながら、SMA 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、当該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、投与の選択肢を提供することは受入れ可能と考える。ただし、重症の患者であればあるほど、本品投与により臨床的意義のある治療効果が得られるかは不確かであると考えため、ゾルゲンスマ点滴静注及び他の SMA 治療薬と同様に、「疾患が進行した患者（永続的な人工呼吸が導入された患者等）における有効性及び安全性は確立していないことから、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること」を＜効能、効果又は性能に関連する注意＞で注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験で対象となった患者の運動機能の状態については、添付文書の〔臨床成績〕項に記載し情報提供する必要があると考える。

7.R.5.5 本品の投与前後のヌシネルセン又はリスジプラムによる治療について

申請者は、①ヌシネルセン又はリスジプラムによる治療歴を有する患者に対する本品投与、②本品の投与歴のある患者にヌシネルセン又はリスジプラムによる治療を行うことについて、以下のように説明している。

① ヌシネルセン又はリスジプラムによる治療歴を有する患者に対する本品投与について

ヌシネルセン又はリスジプラムによる治療歴を有する SMA 患者に対する本品の有効性について、B12302 試験の結果から、投与後 52 週までの HFMSE スコアは一定程度維持されており、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、ヌシネルセン又はリスジプラムによる治療経過に関する報告を考慮すると、本品の投与により一定の意義のある治療効果が期待できると考える（7.R.2.2 項参照）。安全性については、B12302 試験の安全性プロファイルは B12301 試験と同様であり、ヌシネルセン又はリスジプラムによる治療歴を有する SMA 患者に本品を投与することで有害事象のリスクが上昇する傾向は認められなかった（7.R.3.1 項参照）。

以上より、他の SMA 治療薬による治療歴を有する患者に対して本品を投与することにより、一定の意義のある治療効果が期待でき、また、有害事象のリスクが上昇する傾向は認められていないことから、他の SMA 治療薬による治療歴を有する患者に対する本品の投与については、個々の患者の状態に応じて医師により判断されるべきであると考え。

② 本品の投与歴のある患者にヌシネルセン又はリスジプラムによる治療を行うことについて

本品の投与歴のある患者にヌシネルセン又はリスジプラムによる治療を行った場合の有効性及び安全性について、B12302 試験、B12301 試験及び B12302 試験から A12308 試験に移行した患者、並びに CL-102 試験から LT-002 試験に移行した患者の成績に基づき評価した。

B12302 試験では、4/27 例（14.8%）で本品投与後に他の SMA 治療薬（ヌシネルセン：症例番号 3 及び症例番号 4、リスジプラム：症例番号 2、両剤：症例番号 1）が追加投与された。当該 4 例の患者背景及び HFMSE スコアの結果は表 40 のとおりであった。4 例中 1 例に重篤な有害事象としてウイルス性気管支炎及び周期性嘔吐症候群が認められた。ウイルス性気管支炎は他の SMA 治療薬開始から 61 日目、周期性嘔吐症候群は他の SMA 治療薬開始から 154 日目に発現し、いずれの事象も重症度は中等度であり、本品との因果関係は否定された。

表 40 B12302 試験で他の SMA 治療薬が追加投与された患者の患者背景及び HFMSE スコア

症 例 番 号	発 症 月 齢	本品投与時		他の SMA 治療薬投与時			最新の来院時 ^{*2}	
		年齢	HFMSE スコア	年齢	HFMSE スコア ^{*1}	本品投与 からの期 間 (日)	年齢	HFMSE スコア
1	4.0	5.9	16	6.4	19	175	6.8	19
2	4.0	7.4	12	8.2	5	317	8.5	6
3	17.0	7.4	44	7.7	44	152	— ^{*3}	— ^{*3}
4	1.0	2.4	NA	3.1	17	238	NA	NA

NA : 欠測

*1 : 他の SMA 治療薬が投与される前の直近の HFMSE スコア

*2 : 他の SMA 治療薬が投与された後の最新の来院時

*3 : 他の SMA 治療薬が投与された後の来院はなかった。

B12301 試験から A12308 試験に移行した 46 例中 4 例 (8.7%) で他の SMA 治療薬 (ヌシネルセン : 症例番号 4、リスジプラム : 症例番号 1、症例番号 2 及び症例番号 3) が追加投与された。当該 4 例の患者背景及び HFMSE スコアの結果は、表 41 のとおりであった。

表 41 B12301 試験から A12308 試験に移行し他の SMA 治療薬が追加投与された患者の患者背景及び HFMSE スコア

症 例 番 号	発 症 月 齢	本品投与時		B12301 試験 終了時	他の SMA 治療薬投与時			最新の来院時 ^{*5}	
		年齢	HFMSE スコア ^{*3}	HFMSE スコア	年齢	HFMSE スコア ^{*4}	本品投与 からの期間 (カ月)	年齢	HFMSE スコア
1 ^{*1}	7	10.4	1	5	12.2	4	22.1	12.3	2
2 ^{*1}	21	4.7	29	34	6.0	34	14.9	— ^{*6}	— ^{*6}
3 ^{*2}	33	5.4	13.5	14	5.8	14	4.4	6.2	14
4 ^{*2}	16	6.6	24	26	7.0	26	4.6	7.6	28

*1 : B12301 試験の評価期 1 では本品群に割り付けられた。

*2 : B12301 試験の評価期 1 ではシャム群に割り付けられた。

*3 : シャム群は評価期 2 の最初に測定された HFMSE スコア

*4 : 他の SMA 治療薬が投与される前の直近の HFMSE スコア

*5 : 他の SMA 治療薬が投与された後の最新の来院時

*6 : 他の SMA 治療薬が投与された後の来院はなかった。

B12302 試験から A12308 試験に移行した 13 例中 4 例 (30.8%) で他の SMA 治療薬 (ヌシネルセン : 症例番号 3 及び症例番号 4、及びリスジプラム : 症例番号 1 及び症例番号 2) が追加投与された。当該 4 例の患者背景及び HFMSE スコアの結果は、表 42 のとおりであった。

表 42 B12302 試験から A12308 試験に移行し他の SMA 治療薬が追加投与された患者の患者背景及び HFMSE スコア

症例番号	発症月齢	本品投与時		B12302 試験終了時	他の SMA 治療薬投与時			最新の来院時 ^{*2}	
		年齢	HFMSE スコア	HFMSE スコア	年齢	HFMSE スコア ^{*1}	本品投与からの期間(カ月)	年齢	HFMSE スコア
1	14.0	12.6	38	34	13.6	34	12.0	14.1	36
2	12.0	10.7	11	7	12.1	7	17.2	12.3	9
3	14.0	6.8	45	46	7.6	46	10.1	8.2	42
4 ^{*3}	1.0	2.4	NA	NA	3.1	17	7.9	3.4	NA

NA : 欠測

*1 : 他の SMA 治療薬が投与される前の直近の HFMSE スコア

*2 : 他の SMA 治療薬が投与された後の最新の来院時

*3 : 表 40 の症例番号 4 と同一症例であり、B12302 試験期間中に他の SMA 治療薬投与が開始された。

CL-102 試験コホート 2 (投与時 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満) から LT-002 試験に移行した 4 例全例に他の SMA 治療薬 (ヌシネルセン : 症例番号 3、リスジプラム : 症例番号 1、症例番号 2 及び症例番号 4) が追加投与された。当該 4 例の患者の患者背景及び HFMSE スコアの結果は、表 43 のとおりであった。LT-002 試験を継続中の 3 例では、登録後 4 年まで HFMSE スコアを維持していた。4 例中 1 例に重篤な有害事象として嘔吐が認められた。当該事象は他の SMA 治療薬開始から 254 日目に発現し、重症度は高度であり、本品との因果関係は否定された。

表 43 CL-102 試験コホート 2 (投与時 24 カ月齢以上 60 カ月齢未満) から LT-002 試験に移行し他の SMA 治療薬が追加投与された患者の患者背景及び HFMSE スコア

症例番号	発症月齢	本品投与時		CL-102 試験終了時	他の SMA 治療薬投与直前の評価時		他の SMA 治療薬投与開始時の年齢	本品投与から他の SMA 治療薬投与までの期間(カ月)	最新の来院時	
		年齢	HFMSE スコア	HFMSE スコア	年齢	HFMSE スコア			年齢	HFMSE スコア
1 ^{*1}	7	2.6	16	39	3.5	39	5.1	30.0	6.7	36
2	9	3.0	14	17	3.9	17	4.3	15.9	8.5	30
3	7	3.8	31	32	4.7	32	5.1	15.8	9.3	35
4	7	2.6	3	6	3.6	6	5.4	33.6	8.2	6

*1 : 同意撤回のため本試験登録後 621 日 (本品投与から 53.2 カ月) 時点で本試験は中止された (最新の来院時のデータは登録後 18 カ月のデータ)。

以上より、本品投与後の長期観察試験で、他の SMA 治療薬が追加投与された症例において、他の SMA 治療薬の追加投与後も HFMSE スコアは概ね維持しており、有害事象のリスクが上昇する傾向は認められていないことから、当該患者に対する本品の投与については、個々の患者の状態に応じて医師により判断されるべきであると考えます。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で、ヌシネルセン又はリスジプラムの投与歴を有する患者に本品を投与することにより、安全性のリスクが増大する又は有効性に影響を及ぼすとの情報は得られていないと判断した。ただし、本品投与後のヌシネルセン又はリスジプラムの追加投与について得られている情報は非常に限られており、臨床的意義は明確でない。そのため、本品の製造販売後には、本品の投与後にヌシネルセン及びリスジプラムを投与することの可否については患者ごとに慎重に検討する必要があるとあり、仮に投与した場合の安全性及び有効性については、引き続き情報収集する必要があると考える。

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 AAV9 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、 1.2×10^{14} ベクターゲノム (vg) を髄腔内に単回投与する。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞

1. 本品投与により肝機能障害が発現することがあることから、下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。

表 プレドニゾロンの投与方法^{注)}

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

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

2. 非分裂細胞では治療が持続するため、オナセムノゲン アベパルボベクの投与歴（投与経路は問わない）がある患者には本品を投与しないこと。

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 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〔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＞は、以下のように設定することが適切と判断した。

〔用法及び用量又は使用方法〕（下線部追加）

通常、 1.2×10^{14} ベクターゲノム (vg) を約 1～2 分かけて髄腔内に単回投与する。オナセムノゲン アベパルボベクの投与歴（投与経路は問わない）がある患者には本品を投与しないこと。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞（取消線部削除）

1. 本品投与により肝機能障害が発現することがあることから、下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。

表 プレドニゾロンの投与方法^{注)}

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

プレドニゾロンを漸減し（最初の2週間は0.5 mg/kg/日、次の2週間は0.25 mg/kg/日）、プレドニゾロンを中止する。
 なお、原則としてプレドニゾロンは経口投与する。

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

2. ~~非分裂細胞では治療が持続するため、オナセムノゲン アベパルボベクの投与歴（投与経路は問わ
 ない）がある患者には本品を投与しないこと。~~

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非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき設定した。

非臨床試験等の結果から、CL-102 試験では、コホート 1 で 6.0×10^{13} vg、コホート 2 で 1.2×10^{14} vg、コホート 3 で 2.4×10^{14} vg と 3 用量を設定して検討したところ、24 カ月齢以上 60 カ月齢未満の患者において、主要評価項目である投与後 12 カ月時点の HFMSE スコアのベースラインからの変化量について、申請用量が投与されたコホート 2 と PNCR データセットから抽出された SMA 患者の自然経過データに統計的に有意な差が認められた（7.1.1.1 項参照）。本試験の結果に基づき、B12301 試験及び B12302 試験の投与量は 1.2×10^{14} vg と設定され、本品の有効性が検証され、安全性も確認された（7.1.1.2 項及び 7.1.2.1 項参照）。また、脳脊髄液の容量は 2 歳から成人まで大きな変化はないことから（Cereb Cortex 2001; 11: 335-42）、年齢や体重によらず、単一の固定用量を設定することは妥当と考える。

オナセムノゲン アベパルボベクの投与歴（投与経路は問わない）がある患者には本品を投与しない旨の〈用法及び用量又は使用方法に関連する注意〉の規定は、本品の SMNI 遺伝子は形質導入細胞内で主にエピソーム DNA として存在するように設計されており、本品投与後は持続的な SMN タンパク質の発現が得られることから、オナセムノゲン アベパルボベクの投与歴（投与経路は問わず）がある患者は本品の投与を避けるよう注意喚起するために設定する。

本品は、いずれの臨床試験でも約 1～2 分かけて髄腔内投与することとされた。腰椎穿刺関連の有害事象については、7.R.3.2 項のとおり、いずれの事象も大部分は重症度が軽度又は中等度であり、重篤な事象も多くはなかった。また、過敏症⁴⁸⁾に該当する有害事象については、B12301 試験の評価期 1 において、本品群 11/75 例（14.7%）、シヤム群 9/51 例（17.6%）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、発疹（本品群 2 例、シヤム群 3 例）、蕁麻疹（本品群 2 例、シヤム群 4 例）であった。本品群で認めた事象はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象は認めなかった。B12302 試験では、6/27 例（22.2%）に認められ、2 例以上に認めた事象は顔面腫脹であった。いずれも重症度は軽度で、重篤な事象は認めなかった。これらを踏まえ、臨床試験での設定と同様に、本品を約 1～2 分かけて髄腔内ボラス投与することとすることが適切と考えることから、当該内容を添付文書 14.2 項の「投与時の注意」に記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B12301 試験等の結果に基づき、本品の用量を 1.2×10^{14} vg と設定することは受入れ可能と判断した。

⁴⁸⁾ MedDRA SMQ 「過敏症」に該当する事象

オナセムノゲン アベパルボベクを静脈内又は髄腔内投与された患者に対して、本品を再投与した経験はなく、有効性及び安全性は不明であることから、オナセムノゲン アベパルボベクを静脈内又は髄腔内投与された患者への本品の投与は推奨されないと考える。また、適切に注意喚起を行う観点から、オナセムノゲン アベパルボベクの投与歴（投与経路は問わない）がある患者に対して本品を投与しないことについては、ゾルゲンスマ点滴静注と同様に〔用法及び用量又は使用方法〕に明記する必要があると考える。なお、オナセムノゲン アベパルボベクの投与歴（投与経路は問わない）がある患者に対して本品を投与しない理由については、「非分裂細胞では治療が持続するため」に限らないと考えることから、当該記載は削除することが適切と考える。

本品の投与速度について、申請者の説明を踏まえ、約1～2分かけて髄腔内投与することと設定することは受入れ可能と考えるが、〔用法及び用量又は使用方法〕に記載することが適切と考える。

7.R.6.2 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。

肝障害を管理するためのプレドニゾロンの投与方法は、既承認のゾルゲンスマ点滴静注の添付文書及び臨床試験での投与方法を基に設定した。B12301 試験及び B12302 試験では、本品投与の24時間前から30日後までプレドニゾロンを1 mg/kg/日（最大60 mg/日）で投与し、その後4週間かけて漸減（1週間に0.20 mg/kg ずつ）することとされた。CL-102 試験でも同様に、本品投与の24時間前から30日後までプレドニゾロンを1 mg/kg/日で投与し、その後4週間かけて漸減（最初の2週間は0.5 mg/kg/日、次の2週間は0.25 mg/kg/日）することとされた。ただし、肝機能検査値が上昇していた場合には、治験担当医師の判断でプレドニゾロンの用量は調整可能とされた。以上の用量設定で臨床試験を実施した結果、肝障害は管理可能であったと考える（7.R.3.3 項参照）。

B12301 試験において、プレドニゾロン/プラセボとの因果関係が否定できないと判断された有害事象は、本品群（プレドニゾロン）18/75 例（24.0%）、シヤム群（プラセボ）6/51 例（11.8%）に認められた。最も頻度が高かった有害事象は、嘔吐（本品群6例、シヤム群0例）であった。SOC別の感染症および寄生虫症の有害事象は、本品群（プレドニゾロン）59/75 例（78.7%）、シヤム群（プラセボ）38/51 例（74.5%）で認められ、両群とも発現割合が高かった。発現した事象の多くは軽度又は中等度で、高度の有害事象は本品群7/75 例（9.3%）、シヤム群8/51 例（15.7%）で認められた。また、プレドニゾロン又はプラセボと関連ありと判断されたSOC別の感染症および寄生虫症の有害事象は、本品群3/75 例（4.0%）、シヤム群2/51 例（3.9%）で同程度であった。

以上より、上記の用量設定で臨床試験を実施した結果、肝障害等の有害事象は管理可能であったと考える。投与30日後からの漸減方法が臨床試験における設定と、＜用法及び用量又は使用方法に関する注意＞の記載でわずかに異なるが、以下の理由から＜用法及び用量又は使用方法に関する注意＞における副腎皮質ステロイドの漸減方法は妥当であると考えられる。

- ゾルゲンスマ点滴静注と同一の記載とすることで臨床現場の混乱を防ぐことができると考えること。
- 臨床試験においても肝機能検査モニタリングと患者の状態を考慮して医師がプレドニゾロンの漸減速度を適宜調整しており、本品の添付文書で規定している緩徐な漸減は、臨床試験と同様に、プレドニゾロンの急な中止に伴う事象を軽減させることができると考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、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。

7.R.6.3 本品の投与時の注意について

申請者は、本品の投与時の注意について、以下のように説明している。

① 本品投与時の鎮静剤の投与及び超音波画像等の利用について

申請者は、本品投与時の鎮静剤又は麻酔薬の投与及び超音波画像等の利用について、以下のように説明している。

腰椎穿刺に際して、臨床試験における腰椎穿刺の方法及び腰椎穿刺に際し使用する薬剤は治験実施医療機関の麻酔科医又は処置医の判断に委ねられ、統一した規定はなかったが、鎮痛を確保し処置中に動かないようにするために必要な最小限の鎮静薬又は麻酔薬が、すべての患者に使用された。また、B12301試験及び B12302 試験では、側弯症の有無を確認し、医学的に複雑な状態（例：側弯症、脊椎固定器具等）を有する患者では髄腔内投与を確実に成功させるために画像誘導法を用いて投与することとされた。一方で、医学的に複雑な状態でない場合（例：側弯症を認めない幼児等）では、画像誘導法の使用を必須とはせず、投与医師（又は実施者）の判断によって使用可能とした。

本品を確実に髄腔内に投与するため、患者の状態に応じて鎮静剤の投与を検討し、側弯症を有する患者等、患者の状態に応じて適切に超音波画像等の利用を考慮することで、髄腔内投与することによる安全性は管理可能であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験では全例に鎮静薬又は麻酔薬が使用され、医学的に複雑な状態（例：側弯症や脊椎固定器具等）を有する患者では髄腔内投与を確実に成功させるために画像誘導法を用いて投与された。本品の髄腔内投与は一度の投与で生涯にわたる効果を期待するものであり、髄腔内投与を確実に成功させる必要があることから、臨床試験における本品投与時の鎮静剤の投与及び超音波画像等の利用に関する情報は、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。

② 本品投与後のトレンデレンブルグ体位の保持について

申請者は、本品投与後のトレンデレンブルグ体位の保持について、以下のように説明している。

非臨床試験では、SMN タンパク質の代わりに GFP を発現する AAV9 ベクターの髄腔内投与後にトレンデレンブルグ体位を保持することで、遺伝子導入効率が改善した（3.R 項参照）。当該結果を踏まえ、臨床試験（CL-102 試験、B12301 試験及び B12302 試験）では、本品投与後、患者は 15 分間のトレンデレンブルグ体位に置かれた。また、可能であれば、15 分間のトレンデレンブルグ体位の後、約 45 分間は臥位になることを推奨し、投与後 48～72 時間にわたり適切な環境（小児集中治療病棟、術後病棟、麻酔後管理室等）で、処置後の綿密なモニタリング（血圧、バイタルサイン測定）を実施することとされた。

しかしながら、髄腔内投与のために鎮静状態にある患者では、髄腔内投与後の患者の状態（鎮静状態）を担当医が確認した上で、トレンデレンブルグ体位の傾きや時間を判断することが適切であると考ええる。

可能であれば臨床試験と同様にトレンデレンブルグ体位を保持することが推奨されるが、トレンデレンブルグ体位を保持すること及びその時間は一律に規定せず、患者の状態や各医療機関における標準的な投与方法に基づき判断されることが望ましいと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の髄腔内投与後にトレンデレンブルグ体位を保持については、患者の状態や各医療機関の状況に応じて担当医が実施及び時間を判断することが望ましいとの申請者の説明は理解可能と考える。一方、非臨床試験の結果及び臨床試験での実施状況を踏まえると、本品の髄腔内投与後は、トレンデレンブルグ体位を保持することが望ましいと考える。したがって、本品の髄腔内投与後にトレンデレンブルグ体位を保持することを必須とはしないものの、保持を推奨するため非臨床試験において得られた知見及び臨床試験における実施状況を資材等にお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。

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

申請者は、本品の製造販売後調査等の計画について、以下のように説明している。

本品の製造販売後には、使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討することを目的に、本品が投与されたすべてのSMA患者を対象とする使用成績調査を計画している。

安全性の検討事項については、臨床試験及びゾルゲンスマ点滴静注で製造販売後において認められた有害事象の発現状況等を踏まえ、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして「肝障害」、「一過性の血小板減少症」、「血栓性微小血管症」、「心臓関連有害事象」、「後根神経節障害」及び「染色体への組込みによる造腫瘍性リスク」を設定する。有効性の検討事項については、「HFMSEスコア、RULMスコア、CHOP-INTENDスコア⁴⁹⁾及びCGI-Sスコア⁵⁰⁾の本品投与時から本品投与52週後までの変化量」及び「CGI-Iスコア⁵¹⁾の本品投与52週後までの推移」を設定する。

調査対象は、市販後の本品の予測使用患者数を踏まえ、2029年12月までに本品が投与されるすべての患者とする。調査予定症例数については、2026年～2029年の期間に本邦ではSMA患者75例程度が登録されると推定している。

観察期間については、本調査の各検討事項を評価するため、本品投与後52週とした。

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製造販売後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。

安全性の検討事項については、受入れ可能と考える。

有効性の検討事項については、申請者が設定するHFMSEスコア、RULMスコア等に加えて、本品の治

⁴⁹⁾ 上肢及び下肢の自発運動、つかみ、寝返り、定頻等の能動的な運動と誘発される反射運動を評価する 16 項目からなる。各項目を 5 段階 (0～4 点) でスコア化し、合計スコア (0～64 点) を算出する。

⁵⁰⁾ 疾患の重症度について 8 段階 (0: 判定不能、1: 正常、2: 疾患の存在が否定できない程度、3: 軽症、4: 中等症、5: 重症、6: 非常に重症、7: 極めて重症) で評価する。

⁵¹⁾ 疾患の改善度について 8 段階 (0: 判定不能、1: 著明改善、2: 中等度改善、3: 軽度改善、4: 不変、5: 軽度悪化、6: 中等度悪化、7: 重度悪化) で評価する。

療効果を評価する上で重要な指標と考えられる「運動マイルストーン」に関する情報を収集することが適切であると考えます。

調査対象については、再審査期間を踏まえて新規患者の登録を継続し、可能な限り多くの安全性情報を収集できるようにする必要があると判断した。

観察期間については、本品の特性を踏まえ、本品が投与されたすべての患者に対し、遅発性の有害事象を含む、本品の長期の安全性を確認すること及び長期の有効性について引き続き評価することは重要と考えることから、より長期の観察期間を設定する必要があると考える。

使用成績調査の詳細については、専門協議での議論等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。

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 5.3.5.2-1）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、本品目の「脊髄性筋萎縮症 ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る」に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、SMA の治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

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

審査報告 (2)

令和 8 年 2 月 26 日

申請品目

[販 売 名]	ゾルゲンスマ髄注
[一般的名称]	オナセムノゲン アベパルボベク
[申 請 者]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 7 月 30 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、外国人 SMA 患者を対象とした B12301 試験において、主要評価項目である評価期 1 終了時(投与後 52 週時点)の HFMSE スコアのベースラインからの変化量について、本品群とシヤム群の間で統計学的に有意な差が認められたこと、他の SMA 治療薬による治療歴を有する患者を対象とした B12302 試験において、投与後 52 週時点の HFMSE スコア及び RULM スコアは一定程度維持されており、本品投与により一定の意義のある治療効果が期待されること等から、SMA 患者に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「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有する有害事象は、ゾルゲンスマ点滴静注において重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとされている肝障害、一過性の血小板減少症、血栓性微小血管症、心臓関連有害事象、後根神経節障害及び染色体への組込みによる造腫瘍性リスク並びに腰椎穿刺関連の有害事象であり、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、SMA に関する十分な知識・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、本品は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 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、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。一方、以下の理由から、18歳以上の患者及びSMN2遺伝子コピー数が4以上の臨床所見が発現する前の患者を適用対象に含めることについて慎重に検討すべきとの意見も出された。

- 18歳以上の患者への投与について、臨床試験で18歳以上の患者における本品の有効性及び安全性に関する情報が得られていないこと。
- SMN2遺伝子コピー数が4以上の臨床所見が発現する前の患者への投与について、特に成人まで無症状で運動ニューロンへの障害も認められない患者については、本品投与の意義は低いと考えられること。

また、SMN2遺伝子コピー数が4以上の臨床所見が発現する前の成人患者への本品投与を検討する場合は、筋電図等で潜在的な運動ニューロン障害の有無を確認した上で慎重に投与の必要性を判断することが適切であると考えたとの意見も出された。

機構は、以下の点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。

- 18歳以上の患者への投与について
 - SMAの発症機序及び本品の作用機序は年齢によらず共通しており、本品の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えること。
 - SMAの治療法は非常に限られているため、18歳以上の患者へ本品投与の選択肢を提供することには意義があると考えられること。
 - 臨床所見の発現の有無、他のSMA治療薬による治療歴の有無等を踏まえ、他の治療選択肢についても十分検討し、本品投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断する旨を<効能、効果又は性能に関連する注意>で注意喚起するとともに、医療現場で本品が適正に使用されるよう資材等でも情報提供すること。
- SMN2遺伝子コピー数が4以上の臨床所見が発現する前の患者への投与について
 - 無治療経過観察及び他のSMA治療薬の選択肢についても十分検討し、本品投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断する旨を<効能、効果又は性能に関連する注意>で注意喚起するとともに、医療現場で本品が適正に使用されるよう資材等でも情報提供すること。
 - 特に成人まで臨床所見が発現していない患者に対する本品投与の必要性が適切に判断されるように、筋電図等による潜在的運動ニューロン障害の有無の確認等、医師が投与の必要性を判断する際に参考となる情報を、資材等を用いて情報提供すること。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえ、本品の〔効能、効果又は性能〕は申請どおりとし、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞については、以下のように設定すること、また、本品の適正使用にあたり、医師が本品投与の必要性を判断するために参考となる情報を、資材等を用いて情報提供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。

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞

1. *SMN1* 遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
2. 2歳以上の患者に投与すること。
3. 18歳以上の患者については、臨床所見の発現の有無、他の *SMA* 治療薬による治療歴の有無等を踏まえ、他の治療選択肢について十分検討し、本品投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断すること。
4. *SMN2* 遺伝子のコピー数が4以上の臨床所見が発現する前の患者については、無治療経過観察及び他の *SMA* 治療薬による治療の選択肢についても十分検討し、本品投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断すること。
5. 疾患が進行した患者（永続的な人工呼吸が導入された患者等）における有効性及び安全性は確立していないことから、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
6. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により抗 *AAV9* 抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

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

- プレドニゾロンの用量について、成人患者も対象となる本品では体重比例のみでは投与量が過大となる可能性があるため、*B12301* 試験及び *B12302* 試験と同様に最大用量を＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞に記載することが適切と考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、〔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＞については、以下のように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。

〔用法及び用量又は使用方法〕

通常、 1.2×10^{14} ベクターゲノム (vg) を約 1～2 分かけて髄腔内に単回投与する。オナセムノゲン アベパルボベクの投与歴（投与経路は問わない）がある患者には本品を投与しないこと。

<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>

本品投与により肝機能障害が発現することがあることから、下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。

表 プレドニゾロンの投与方法^{注)}

<p>本品の投与24時間前にプレドニゾロンを1 mg/kg/日（最大60 mg/日）で投与し、その後、本品の投与後30日間はプレドニゾロンを1 mg/kg/日（最大60 mg/日）で継続する。</p> <p>30日間継続した時点で、AST及びALTが基準値上限の2倍以下である場合には、その後4週間以上かけてプレドニゾロンを漸減し（最初の2週間は0.5 mg/kg/日（最大30 mg/日）、次の2週間は0.25 mg/kg/日（最大15 mg/日））、プレドニゾロンを中止する。</p> <p>30日間継続した時点で、AST及びALTが基準値上限の2倍を超えていた場合には、AST及びALTが基準値上限の2倍以下、その他の肝機能検査値が正常範囲内に回復するまで、プレドニゾロンを1 mg/kg/日（最大60 mg/日）で継続し、その後4週間以上かけてプレドニゾロンを漸減し（最初の2週間は0.5 mg/kg/日（最大30 mg/日）、次の2週間は0.25 mg/kg/日（最大15 mg/日））、プレドニゾロンを中止する。</p> <p>なお、原則としてプレドニゾロンは経口投与する。</p>

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

1.5 製造販売後調査等計画（案）について

審査報告（1）作成時、製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討することを目的として、本品が投与された全例を対象とする使用成績調査の計画が提示された。

機構は、審査報告（1）の「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、有効性の評価項目として「運動マイルストーン」を追加する必要があると判断した。調査対象について、再審査期間を踏まえて新規患者の登録を継続する必要があると判断した。観察期間について、より長期の観察期間を設定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。

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 44 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 44 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本品を投与したすべての SMA 患者
観察期間	本品投与から再審査期間終了の 1 年前まで
予定症例数	再審査期間終了の 2 年前までに本品が投与された全例（想定症例数：約 80 例）
主な調査項目	<p><安全性の検討事項></p> <p>肝障害、一過性の血小板減少症、血栓性微小血管症、心臓関連有害事象、後根神経節障害、染色体への組込みによる造腫瘍性リスク、長期的影響</p> <p><有効性の検討事項></p> <p>HFMSE スコア、RULM スコア、CHOP-INTEND スコア及び CGI-S スコアの変化量</p> <p>CGI-I スコアの推移</p> <p>運動マイルストーン</p>

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 号及び薬食審査発 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として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
32	4～5	有効性について、運動マイルストーン ²⁹⁾ では、 <u>本品を髄腔内投与された 18 例全例が、本試験に移行後に新たに運動マイルストーンを達成した (表 25)。</u>	有効性について、運動マイルストーン ²⁹⁾ では、 <u>本品を髄腔内投与された 18 例において、試験中に確認された運動マイルストーンは表 25 のとおりであった。</u>
32	表 25 表題	表 25 新たに達成した運動マイルストーン (LT-002 試験、有効性解析対象集団、20●●年●月●日データカットオフ)	表 25 試験中に確認された運動マイルストーン (LT-002 試験、有効性解析対象集団、20●●年●月●日データカットオフ)

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、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、新用法・使用方法再生医療等製品であることから再審査期間は 6 年 1 日が適当であり、指定再生医療等製品への指定は不要と判断する。

[効能、効果又は性能]

脊髄性筋萎縮症 ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る

[用法及び用量又は使用方法]

通常、 1.2×10^{14} ベクターゲノム (vg) を約 1～2 分かけて髄腔内に単回投与する。オナセムノゲン アベパルボバクの投与歴 (投与経路は問わない) がある患者には本品を投与しないこと。

[承認条件]

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。
2. 脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効

(修正反映版)

能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。

3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAV	adeno-associated virus	アデノ随伴ウイルス
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	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
CB	Chicken Beta Actin	ニワトリ β -アクチン
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement	臨床全般印象評価尺度－改善度
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness	臨床全般印象評価尺度－重症度
CHOP-INTEND	Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders	－
CMV	human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
c.859G>C	homozygous substitution of guanine by cytosine at nucleotide 859	coding DNA の 859 番目の塩基のグアニンからシトシンへの置換
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
ddPCR	droplet digital polymerase chain reaction	ドロップレットデジタル PCR
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
gDNA	genomic DNA	ゲノム DNA
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GFP	Green Fluorescent Protein	緑色蛍光タンパク質
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HFMSE	Hammersmith functional motor scale-expanded	－
HLT	high level term	高位語
ISH	<i>In situ</i> hybridization	<i>In situ</i> ハイブリダイゼーション
ITR	inverted terminal repeat	末端逆位反復配列
ITT	intention-to-treat	－
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬品用語集
MMRM	Mixed-effect model for repeated measures	－

略語	英語	日本語
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
NEC	Not elsewhere classified	他に分類されない
NfL	neurofilament light chain	ニューロフィラメント軽鎖
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PNCR	Pediatric Neuromuscular Clinical Research	—
PT	preferred term	基本語
rcAAV	Replication competent AAV	複製可能なアデノ随伴ウイルス
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RT-ddPCR	Reverse transcription droplet digital polymerase chain reaction	逆転写ドロップレットデジタル PCR
RULM	Revised upper limb module	—
■	■	■
■	■	■
SMA	Spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	Survival of motor neuron	—
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SpO ₂	Oxygen saturation by pulse oximetry	パルスオキシメトリーによる酸素飽和度
S-EPTS/LM-PCR	Shearing Extension Primer Tag Selection Ligation-Mediated PCR	—
ULN	upper limit normal	基準値上限
■	■	■
WHO-MGRS	World Health Organization Multicentre Growth Reference Study	WHO の成長基準に関する多施設共同研究
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
ヌシネルセン	Nusinersen Sodium	ヌシネルセンナトリウム
本品		ゾルゲンスマ髄注