

ウイルスベクター製品
オナセムノゲン アベパルボベク

再生医療等製品 **ゾルゲンスマ**[®] 点滴静注



再使用禁止

【警告】

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

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【形状、構造、成分、分量又は本質】

1. 成分

本品は、1バイアル（5.5mL又は8.3mL）中に下記成分を含有する。

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

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

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

2. 性状

性状	解凍後は無色～微白色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	7.7～8.3
浸透圧	390～430mOsm/kg（解凍後）

【効能、効果又は性能】

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

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

- (1) SMN1遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
- (2) 2歳未満の患者に投与すること。

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

【用法及び用量又は使用方法】

通常、体重2.6kg以上の患者（2歳未満）には、1.1×10¹⁴ベクターゲノム(vg)/kgを60分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。

本品の投与量は下記表に従い体重に基づき算出する。

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

注) 投与量は体重幅の上限值に基づき算出した。

2歳未満で13.6kg以上の患者には、体重に基づき投与量を算出すること。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

- (1) 本品の調製、静脈内投与に際しては以下の点に注意すること。（【貯蔵方法及び有効期間等】の項参照）
 - 1) 本品は無菌的に調製すること。
 - 2) 凍結された本品は2～8℃で約16時間、又は室温にて約5.5時間で解凍する。解凍した本品は再凍結しないこと。
 - 3) 解凍後の本品は2～8℃で保存すること。
 - 4) 解凍後の本品は振とうしないこと。
 - 5) 投与前に、本品の適切な投与量をバイアルから投与用注射筒に採取すること。
 - 6) 投与前に本品の状態を確認し、粒子状物質や変色が認められた場合には、本品を投与しないこと。
 - 7) 投与用注射筒に本品の適切な投与量をバイアルから採取後、8時間以内に本品を投与すること。採取後8時間以上経過した場合は、本品を投与せず廃棄すること。

- 8) 本品投与前に、点滴チューブを生理食塩液でプライミングすること。
 - 9) 本品投与終了後、生理食塩液で点滴チューブをフラッシュすること。
 - 10) 使用後の本品、バイアル及び投与用注射筒等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順に従って密封等を行い、適切に廃棄すること。
- (2) 本品投与により肝機能障害が発現することがあることから、下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。

表 プレドニゾロンの投与方法³⁾

本品の投与24時間前にプレドニゾロンを1mg/kg/日で投与し、その後、本品の投与後30日間はプレドニゾロンを1mg/kg/日で継続する。

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

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

なお、原則としてプレドニゾロンは経口投与する。

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

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本品の投与にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又は代諾者に文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与すること。
- (2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本品の投与に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- (3) 本品の投与前に肝機能検査（臨床症状、AST、ALT、総ビリルビン及びプロトロンビン時間）を行うこと。本品の投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は肝機能検査を実施し、《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》の表に従いプレドニゾロンの投与を行うこと。また、急性のウイルス性肝炎等の肝機能障害のある患者では症状が悪化するおそれがある。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (4) 本品の投与後に心筋トロポニンIの軽度上昇が一過性にあらわれることがあるため、本品の投与前及び本品の投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は月に1回）は心筋トロポニンIを測定すること。心筋トロポニンIの異常が認められた場合には、回復するまで測定すること。
- (5) 本品の投与初期に血小板数が減少するおそれがあるため、本品の投与前及び投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は血小板数を測定すること。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (6) 予防接種スケジュールは、プレドニゾロンの投与状況に応じて適切に調整すること。プレドニゾロン投与中に、やむを得ず予防接種を受ける場合は、プレドニゾロン投与量を

考慮して、予防接種の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種を受けさせること。なお、各ワクチン製剤の添付文書を必ず確認すること。

3. 不具合・副作用

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

(1) 重大な副作用

- 1) **肝機能障害、肝不全**（19.5%、頻度不明）：AST、ALTの増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、プレドニゾロンの投与を継続する等の適切な処置を行うこと。本品の投与前に肝機能異常が認められていた患者において、本品投与後に黄疸と共にASTは施設基準値上限（ULN）の約80倍、ALTはULNの約45倍、総ビリルビン値はULNの約4倍、プロトロンビン時間はULNの約4倍に増加した症例が報告されている。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **血小板減少症**（6.1%）：本品の投与後初期に一過性に血小板数が減少し、血小板減少症に至るおそれがある。本品の投与後に血小板数の異常が認められた場合には、正常範囲に回復するまで血小板数を測定し、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

	1%～10%未満
胃腸障害	嘔吐

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

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

5. その他の注意

- (1) 本品の成分に含まれるアデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有するヒトSMNタンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスについては、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程（承認番号：18-36V-0003）が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。
- (2) I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、1例が脊髄性筋萎縮症に起因する気道感染により低酸素/虚血性脳障害を来し、死亡に至っている。患者はAST/ALT増加、血小板減少症、呼吸障害、分泌物増加、凝固検査異常及び高ナトリウム血症を発現した。死亡に至った事象と本品の因果関係は否定されている。
- (3) 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、 3×10^{13} vg/animal投与群で脊髄の後根神経節における神経細胞の壊死及び消失を伴う炎症性変化が認められている。本所見の臨床的意義は不明である。
- (4) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験において、臨床用量の約1.4倍以上の用量で心筋の炎症、変性及び壊死等の心毒性が認められている。
- (5) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験では投与後12週までに生殖器官における本品ゲノムDNAの残存量に減少傾向が認められておらず、臨床薬理試験においても投与12ヵ月後まで本品ゲノムDNAの血液中からの消失が認められていないことから、本品が生殖器官に長期間残存して生殖細胞に影響を及ぼす可能性は否定できない。（「【体内動態】1. 血中濃度」の項参照）

- (6) 本品の安全性及び有効性に対する影響は明らかではないが、本品の投与後に抗AAV9抗体価の増加が認められている。
- (7) 本品投与後、患者の排泄物等に一時的に本品ベクターが含まれる。患者の家族又は介護者に、本品投与4週間後までは、排泄物等を適切に処理するために手指衛生の実施を指導すること。

【臨床成績】

1. I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第I相試験 (CL-101試験)¹⁾

SMN1遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、SMN2遺伝子のコピー数が2で、生後6ヵ月までに臨床所見が発現し、本品の投与日に6ヵ月齢（試験開始時の最初の9例では9ヵ月齢）以下であり、抗AAV9抗体を有しない²⁾、I型脊髄性筋萎縮症患者15例を対象に、非盲検非対照第I相試験を実施した。

本試験の用法及び用量は、本品 3.7×10^{13} vg/kg又は 1.1×10^{14} vg/kgの単回静脈内投与であった。

主要な有効性評価項目である「出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間」について、すべての患者が13.6ヵ月齢に達した時点及び本品投与後24ヵ月のフォローアップを完了した時点（月齢中央値（範囲）28.1（25.3～32.4））のいずれの時点においても、全例が永続的な呼吸補助を必要とせず生存していた。なお、比較対照として設定したPediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCR) データセットから抽出したI型脊髄性筋萎縮症患者の自然経過データ²⁾では、13.6ヵ月齢時点及び20ヵ月齢時点の「永続的な呼吸補助が不要又は死亡しなかった患者の割合」は、それぞれ25%及び8%であった。

本品 1.1×10^{14} vg/kgを投与した患者はほとんどが主要な運動マイルストーンを達成し、投与後24ヵ月時点で、12例中11例（92%）が5秒以上、10例（83%）が10秒以上、9例（75%）が30秒以上、支持なしで座位が可能であり、2例（17%）は支持なしで歩行が可能であった。また、運動評価尺度CHOP-INTEND（Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders）³⁾の平均スコアについて、I型脊髄性筋萎縮症患者ではCHOP-INTENDで40点を超えることはない²⁾と報告されているが、本品 1.1×10^{14} vg/kgを投与した患者では、最終評価時点³⁾で11例（92%）で40点以上に到達した。

注1) Nationwide Children's Hospital (NCH) が開発した方法により検査された。また第III相臨床試験では、NCHが開発した方法をCellular Technology Limited (CTL) 社が改良した検査を使用している。本邦では、米国での市販後用に開発され、CTL社の検査と同等のAthena Diagnostics Inc.社の検査をキット化したMEBCDX AAV9テストがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

注2) 16のテスト項目（上肢下肢の自発運動、頭部コントロール等）により運動機能を評価するためのスケールであり、合計スコアの範囲は0～64点で、点数が高いほど運動能力が高いことを示す。

注3) 24ヵ月の観察期間を終え、試験終了時点までにCL-101試験として収集されたデータ（規定外来院を含む）のうち、すべてのスコアが評価された最終時点の合計を記載している。

2. CL-101試験の長期観察試験 (LT-001試験)³⁾

CL-101試験に組み入れられた患者のうち、本品の投与後2年以上経過した患者を対象に、長期的（本品の投与後15年まで）安全性及び有効性を検討する試験を実施している。本品 1.1×10^{14} vg/kgを投与した患者で改善が認められた運動マイルストーンについては、本品の投与後3年及び最新のデータカットオフ日（2019年5月31日）時点でも維持されていることを確認している。

3. 遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第III相試験 (CL-304試験)⁴⁾

SMN1遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、SMN2遺伝子のコピー数が2、3又は4で、臨床所見が発現しておらず、抗AAV9抗体を有しない²⁾、本品の投与時に6週齢以下で遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施している。

本試験の用法及び用量は、本品 1.1×10^{14} vg/kgの単回静脈内投与である。

2019年3月8日のデータカットオフ日までに登録された17例（SMN2遺伝子のコピー数2が8例、コピー数3が9例）で得られた結果（観察期間の範囲：コピー数2では1～8.7ヵ月、コピー数3では12日～4.7ヵ月）は、以下のとおりであった。

- 全例が永続的な呼吸補助を必要とすることなく生存していた。
- 運動マイルストーンについて、コピー数2の4/8例で30秒以上支持なしで座位が可能となった。コピー数3では、4/9例で顎定が可能となった。

また、3例の日本人患者（1及び3例目はSMN2遺伝子のコピー数が3、2例目はコピー数が2）において有効性の結果（1及び2例目は生後9ヵ月まで、3例目は本品の投与後55日までの結果）が得られており、3例ともに運動マイルストーンの達成（1例目では10秒以上支持なしで座位が可能等）が得られている。

【原理・メカニズム】

1. 作用機序

静脈内に投与された本品は、患者の運動ニューロン又は筋細胞等に感染し、ヒトSMNタンパク質を効率的に発現することで、脊髄性筋萎縮症に対する作用を示すと考えられている。^{5,6)} なお、本品に搭載された遺伝子発現構成体は、標的細胞の染色体に組み込まれることなくエピソードとして核内に存在し、ヒトSMNタンパク質は長期間安定して発現する。

2. 薬理作用

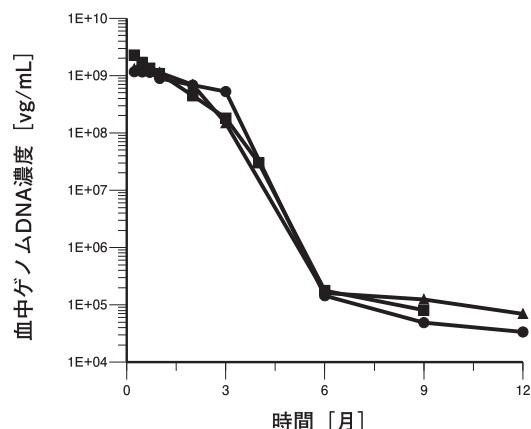
SMN $\Delta 7$ マウス⁷⁾において、生後早期に本品を単回静脈内投与することで、SMNタンパク質の持続的発現、体重増加、運動機能の改善、生存期間の延長等が、用量及び投与開始時期に依存して認められた。⁶⁾

注) マウスsmn遺伝子を欠失させ、ヒトSMN2遺伝子及びヒトSMN2 $\Delta 7$ 遺伝子（エクソン7を欠失させたヒトSMN2遺伝子）をマウスゲノム内に組み込んだ疾患モデルマウス

【体内動態】

1. 血中濃度⁷⁾

脊髄性筋萎縮症患者に本品 1.1×10^{14} vg/kgを単回静脈内投与したときの血液中の本品ゲノムDNA濃度は、投与後7日までに、体重及び血液容量に基づく投与直後の血液中濃度の推定値（ 1.4×10^{10} vg/mL）と比較し約0.07～0.15%まで急速に減衰した。投与後6ヵ月には、 1.0×10^5 vg/mL付近まで減衰した（定量下限値： 2.0×10^4 vg/mL）。



脊髄性筋萎縮症患者に本品 1.1×10^{14} vg/kgを単回静脈内投与したときの血液中の本品ゲノムDNA濃度推移（3例の患者での個別推移）

2. 排出⁷⁾

脊髄性筋萎縮症患者に本品 1.1×10^{14} vg/kgを単回静脈内投与したときの糞便、尿及び唾液中の本品ゲノムDNA濃度

は、投与後30日までに定量下限値（糞便： 1.1×10^7 vg/g、尿及び唾液： 1.1×10^6 vg/mL）付近まで減衰し、投与後60日には検出限界値（糞便： 1.1×10^6 vg/g、尿及び唾液： 1.1×10^5 vg/mL）付近まで減衰した。

【貯蔵方法及び有効期間等】

〈貯蔵方法〉

-60℃以下

〈有効期間〉

12ヵ月

本品は、凍結した状態で医療機関に納入される。本品の受領後速やかに、2～8℃で保存し、14日間保存できる。《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》の項参照)

【承認条件及び期限】

1. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。また、製造販売後調査等における対象患者の長期成績について、解析結果を厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
2. 脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。
3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内資料：I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第I相試験（CL-101試験） [20200038]
- 2) Finkel RS. et al. : Neurology. 2014 ; 83(9) : 810-817 [20200039]
- 3) 社内資料：CL-101試験の長期観察試験（LT-001試験） [20200040]
- 4) 社内資料：遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第III相試験（CL-304試験） [20200041]
- 5) Foust KD. et al. : Nat. Biotechnol. 2009 ; 27(1) : 59-65 [20200042]
- 6) Foust KD. et al. : Nat. Biotechnol. 2010 ; 28(3) : 271-274 [20200043]
- 7) 社内資料：体内からのベクター排出試験 [20200044]

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒106-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

電話番号：0120-003-293

(01)