

適正使用ガイド



オナセムノゲン アベパルボベク

再生医療等製品

薬価基準収載

【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

本品には「承認条件及び期限」が設定されています。その詳細については、製品電子添文をご参照ください。

適正使用に関するお願い

ゾルゲンスマは、脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy : SMA) の原因遺伝子であるヒト運動神経細胞生存 (Survival Motor Neuron : SMN) タンパク質をコードする遺伝子が組み込まれた遺伝子治療用ベクター製品 (野生型のアデノ随伴ウイルス9型 (AAV9) を利用した遺伝子治療用ベクター製品) です。

SMAの根本原因であるSMN1遺伝子の機能欠損を補って運動ニューロンのSMNタンパク質発現量を増加させ、脊髄運動ニューロンの変性・消失を防ぎ、神経及び筋肉の機能を高め、筋萎縮を防ぐことで、SMA患者の生命予後及び運動機能の改善が見込まれます。

米国では、I型SMA患者を対象とした海外第I相試験の結果、及びI型SMA患者を対象とした海外第III相試験の中間解析の結果等から、本品は単回の静脈内投与で有効性と安全性が確認され、2019年5月に「SMN1遺伝子の両アレル性変異が認められた2歳未満のSMA」に対する製造販売承認を取得しました。また、欧州では2020年5月に「SMN1遺伝子の両アレル性変異が認められ、I型SMAの臨床診断がされたSMA患者、又はSMN1遺伝子の両アレル性変異が認められ、SMN2遺伝子コピー数が3以下のSMA患者」に対する製造販売承認を取得しました。2022年12月現在、47カ国において製造販売承認を取得しております。

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

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

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

注3) 脊髄性筋萎縮症の診断基準については、従来、臨床所見が認められた場合のみが対象とされていたが、2023年10月30日発出の「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」の一部改正についてにより改訂され、遺伝学的検査により特定の遺伝子変異が認められ、発症が予測されるものも含まれることとなった。これを踏まえ、2024年5月に、ゾルゲンスマの「効能、効果又は性能」が「脊髄性筋萎縮症 ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る」に改訂された。

本冊子は、本品の適正使用推進のため、投与対象の確認、注意を要する事象とその対策、用法及び用量、必要な検査等について解説したものです。また、本品は遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律 (平成15年法律第97号) 第4条第1項の規定に基づき、第一種使用規程の承認を受けた遺伝子組換え生物等を含む製品です (名称 : scAAV9.CB.SMN、承認日 : 令和4年3月23日、承認番号 : 22-36V-0001)。

本品の投与にあたっては、有害事象への対応、十分な事前説明と同意 (遺伝学的影響を含む)、遺伝子組換え生物等の拡散防止 (遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に準拠) を考慮し、適切な対応を行うことが求められております。したがって、本品の治療を実施していただく医師並びにその施設は、製造販売業者による各要件の確認にご協力くださいますようお願いいたします。また、本品の使用にあたっては「ゾルゲンスマ適正使用指針 (一般社団法人日本小児神経学会)^{*1} (⇒p.3参照)」及び「薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (保医発0519第3号)^{*2} (⇒p.3参照)」をご確認の上、ご使用くださいますようお願いいたします。

弊社では本品の不具合及び有害事象を収集し、医薬品医療機器法に基づく規制当局への不具合等報告並びに本品の安全性リスクマネジメントを実施しております。また、本品では製造販売後調査が計画されており、最長15年間の追跡調査を実施する予定です。本品の不具合及び有害事象の発生時には、安全性情報の収集にご協力をお願いいたします。

本品をご使用いただく際は、最新の製品電子添文、関連学会が定める適正使用指針等と併せて本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

本冊子で引用した臨床試験は以下のとおりです。

試験名	対象
海外第Ⅰ相試験 (CL-101試験：START)	SMN1遺伝子の両アレル変異を有し、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ヵ月齢以下 ^{注)} のⅠ型脊髄性筋萎縮症患者
海外第Ⅲ相試験 (CL-303試験：STRIVE)	SMN1遺伝子の両アレル変異を有し、SMN2遺伝子のコピー数が1又は2で、抗AAV9抗体を有さず、本品の投与日に6ヵ月齢未満で、Ⅰ型又は遺伝学的検査によりⅠ型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者
国際共同第Ⅲ相試験 (CL-304試験：SPRINT)	SMN1遺伝子の両アレル変異を有し、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抗体を有さず、本品の投与日に6週齢以下で遺伝学的検査によりⅠ、Ⅱ又はⅢ型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者

注) 初期の治験実施計画書は9ヵ月齢以下の患者の登録を容認するものであったが、その後6ヵ月齢以下に改訂された。

本品の承認されている【効能、効果又は性能】は以下のとおりです。

<p>【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^{注)}</p> <p>《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》</p> <p>(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。</p> <p>(2) 2歳未満の患者に投与すること。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により抗AAV9抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</p>
--

注) 脊髄性筋萎縮症の診断基準については、従来、臨床所見が認められた場合のみが対象とされていたが、2023年10月30日発出の「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」の一部改正についてにより改訂され、遺伝学的検査により特定の遺伝子変異が認められ、発症が予測されるものも含まれることとなった。これを踏まえ、2024年5月に、ゾルゲンスマの「効能、効果又は性能」が「脊髄性筋萎縮症ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る」に改訂された。

※1：本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件

〔ゾルゲンスマ適正使用指針（一般社団法人日本小児神経学会 令和5年2月20日改訂：一部抜粋）〕

本品の投与にあたっては、有害事象への対応、十分な事前説明と同意（遺伝学的影響含む）、遺伝子組換え生物等の拡散防止（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に準拠）を考慮し、適切な対応を行うことが求められる。（⇒p.45参照）

※2：薬価基準の一部改正に伴う留意事項について（保医発0519第3号 令和2年5月19日：一部抜粋）

ゾルゲンスマ点滴静注

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

目次

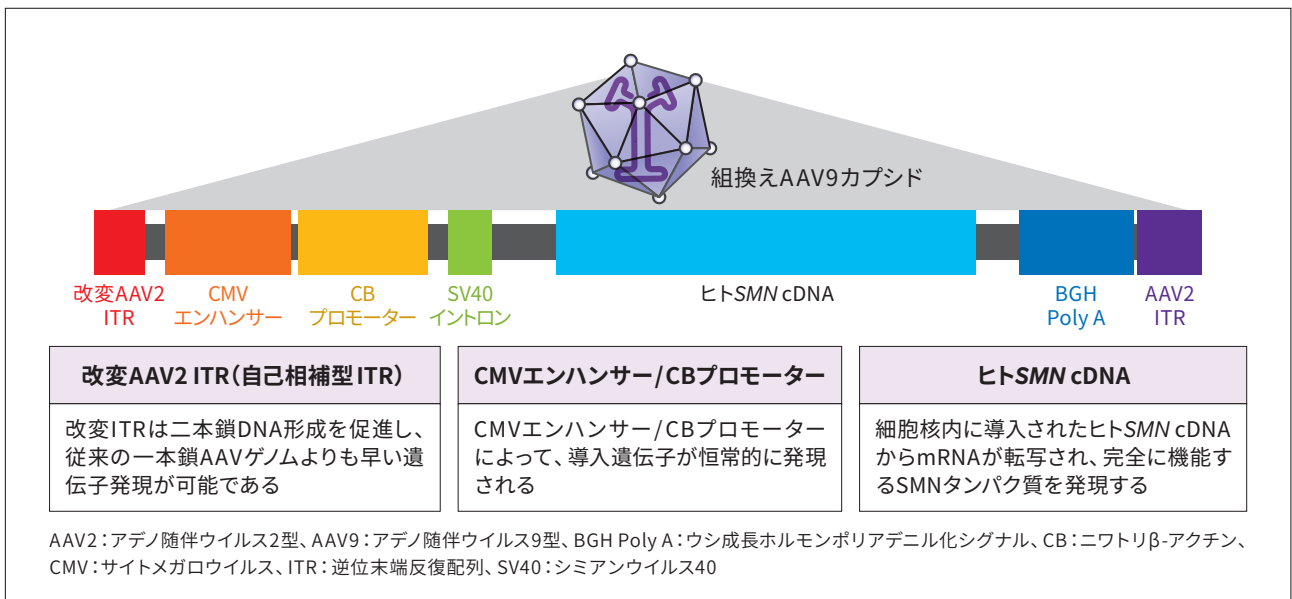
1. ゾルゲンスマの作用機序	6
2. 適正使用のための注意事項	8
1 ゾルゲンスマによる治療の流れ	8
2 ゾルゲンスマの投与対象の確認	9
● 効能、効果又は性能	9
● 禁忌・禁止	10
● 本品投与歴のある患者に関する注意	10
● 体重2.6kg未満の患者に関する注意	10
● プレドニゾロン又はその他の副腎皮質ステロイドに対するアレルギー又は 過敏症の既往歴を有する患者に関する注意	10
● 抗AAV9抗体陽性の患者に関する注意	11
● 肝機能障害患者に関する注意	11
● 早産児患者に関する注意	11
3 本品投与後初期の注意事項	14
4 注意を要する事象とその対策	15
● 肝機能障害、肝不全	15
● 心筋トロポニンI上昇	18
● 血小板減少症	21
● 血栓性微小血管症	22
5 その他の注意	30
● カルタヘナ法について	30
● 死亡例について	30
● 髄腔内投与の非臨床試験	30
● 静脈内投与の非臨床試験	31
● 次世代への影響	31
● 抗AAV9抗体価について	31
● 患者の排泄物等の指導について	32
6 患者の家族または近親者への説明	33
7 遺伝カウンセリングの必要性	34
8 用法及び用量又は使用方法	35

9	貯蔵方法及び有効期間等	37
10	抗AAV9抗体検査の実施(本品投与前)	37
11	その他の検査の実施(本品投与前後)	38
	● 肝機能検査	38
	● 心筋トロポニンIの測定	38
	● 血小板数の測定	39
12	プレドニゾン投与(本品投与前後)	40
	● プレドニゾンの投与方法	40
	● プレドニゾン投与中の感染症等の管理	41
	● プレドニゾン投与中の予防接種について	41
3. ゼルゲンスマの取り扱いについて		42
4. 別添		45
	1. 本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件	45
	2. 抗AAV9抗体検査の結果が陽性であった場合の対応	47
	3. 不具合・副作用	49
	4. 各臨床試験における登録基準及び除外基準	50
	5. 海外第I相試験〔CL-101試験：START〕における安全性(海外データ)	52
	6. 海外第III相試験〔CL-303試験：STRIVE〕における安全性(海外データ)	55
	7. 国際共同第III相試験〔CL-304試験：SPRINT〕における安全性(日本人症例を含む)	57
	8. 死亡に至った症例の情報	58
	9. バイオセーフティレベル(BSL)(CDC基準)	60
5. 参考文献		61

1. ゾルゲンスマの作用機序

ゾルゲンスマは、非増殖性のアデノ随伴ウイルス9型 (AAV9) を利用した遺伝子治療用ベクター製品です。サイトメガロウイルス (CMV) エンハンサー/ニワトリβ-アクチン (CB) プロモーターの制御下で完全長のヒトSMN遺伝子が安定して発現するように構築された遺伝子発現構成体が、AAV9カプシドに搭載された構造になっています。2つの逆位末端反復配列 (Inverted Terminal Repeat: ITR) のうち一方 (左側) のITRを改変することで導入遺伝子の分子内アニーリングが促進され、二本鎖が形成されることにより、宿主内での相補鎖複製の時間が短縮され、導入遺伝子を転写可能な状態にします。このように改変されたITR (自己相補型ITR) により、導入遺伝子の転写及びそれに続くタンパク質産生の速度が増加します¹⁾。また、ウイルスの増殖に必要な *rep/cap* 遺伝子は除去されており、本ベクターが生体内で増殖する可能性は低いと考えられます。

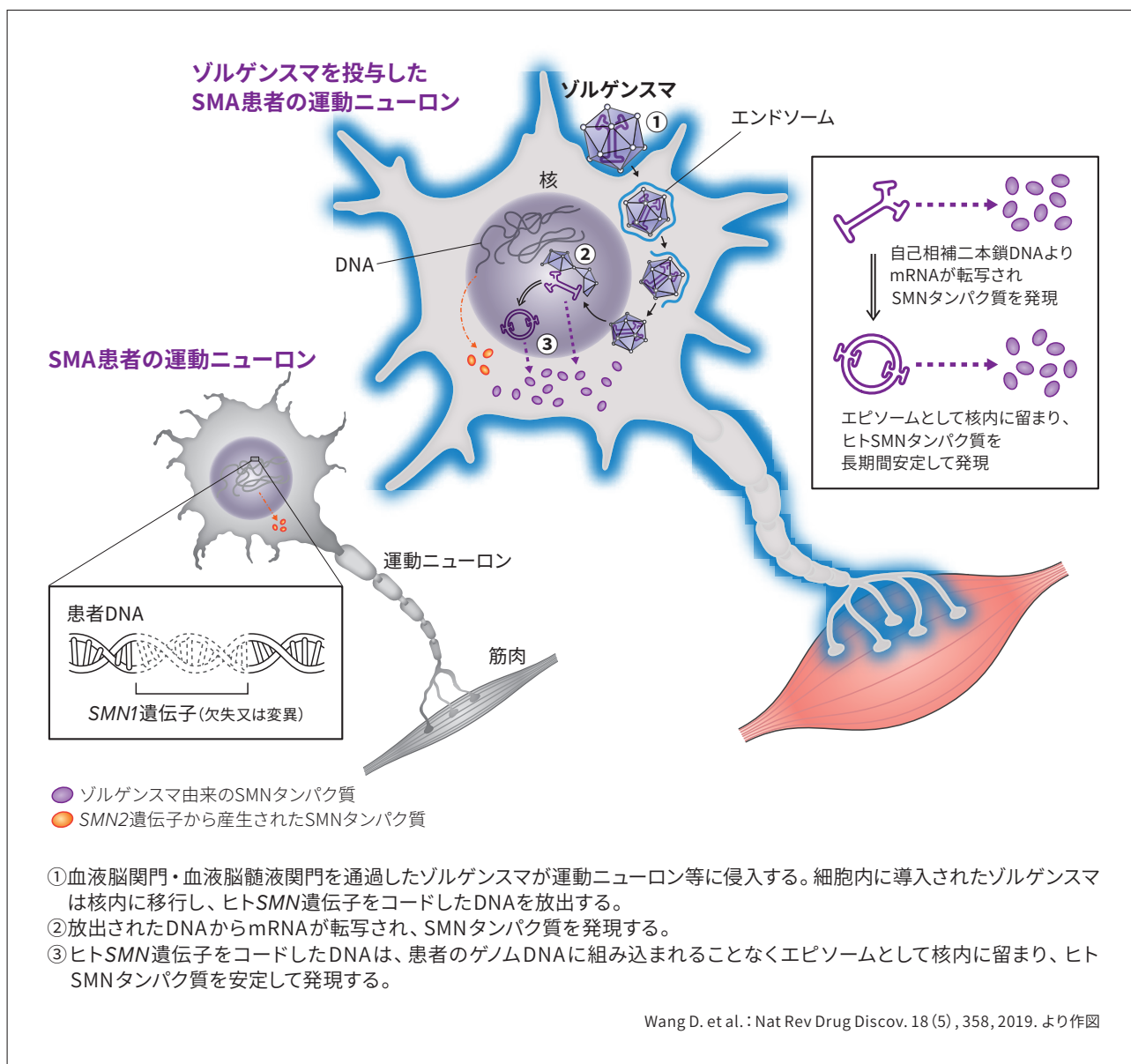
■ 本品の構造概略図



ゾルゲンスマは、正常なSMN遺伝子を運動ニューロン等に導入し、SMNタンパク質の発現量を増加させることにより、脊髄運動ニューロンの変性・消失を防ぎ、神経及び筋肉の機能を高め、筋萎縮を防ぐことで、SMA患者の生命予後及び運動機能を改善させることが期待されています²⁾。

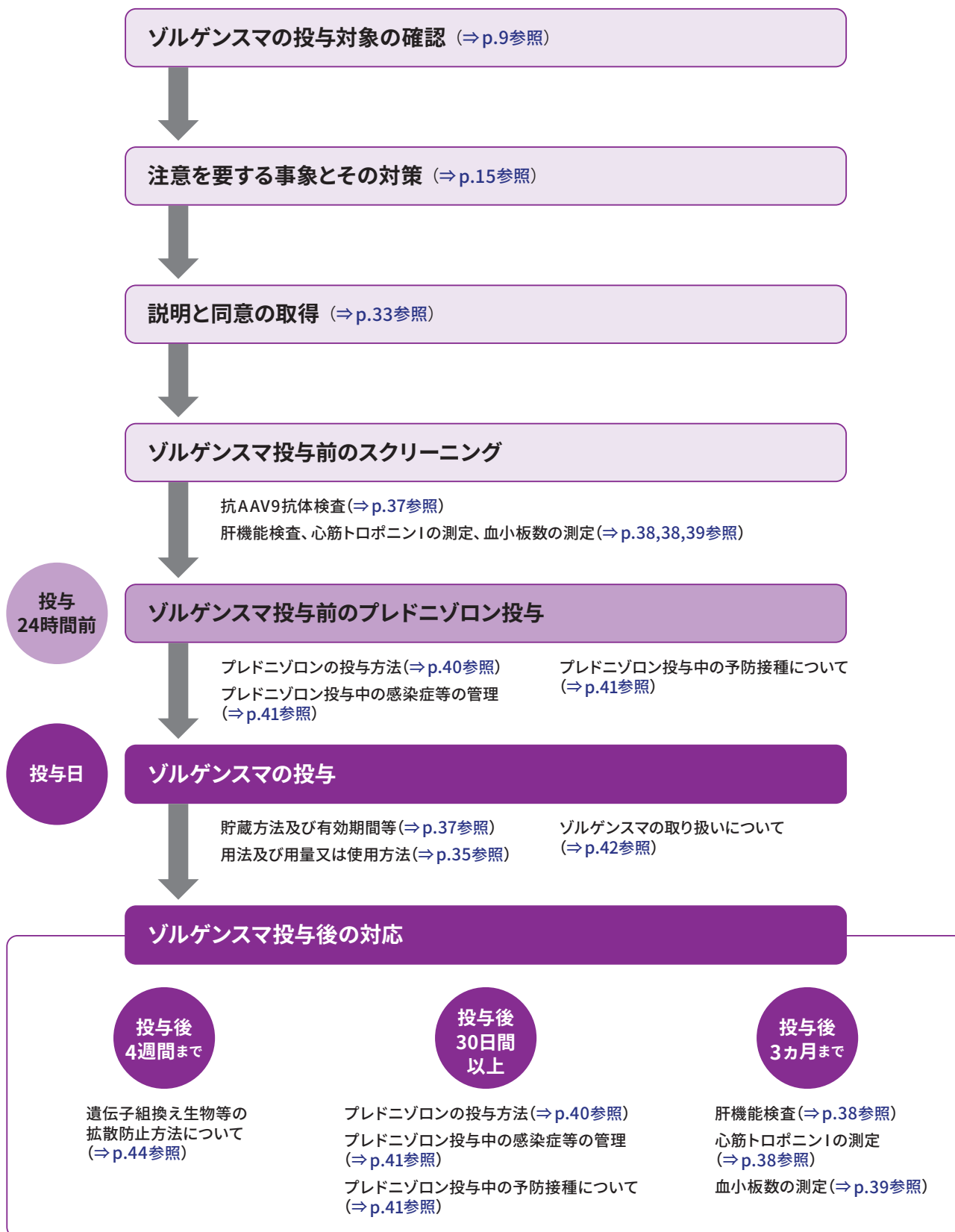
また、導入したSMN遺伝子は患者のゲノムDNAに組み込まれることなく、細胞の核内にエピソームとして留まり、運動ニューロンのような非分裂細胞に長期間安定して存在するように設計されています。

■ ゾルゲンスマによる遺伝子補充療法(イメージ図)³⁾



2. 適正使用のための注意事項

1 ゾルゲンスマによる治療の流れ



2 ゾルゲンスマの投与対象の確認

◆ 効能、効果又は性能

本品の【効能、効果又は性能】及び《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》は下記のとおりです。

【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^{注)}

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

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

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

注) 脊髄性筋萎縮症の診断基準については、従来、臨床所見が認められた場合のみが対象とされていたが、2023年10月30日発出の「「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」の一部改正について」により改訂され、遺伝学的検査により特定の遺伝子変異が認められ、発症が予測されるものも含まれることとなった。これを踏まえ、2024年5月に、ゾルゲンスマの「効能、効果又は性能」が「脊髄性筋萎縮症ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る」に改訂された。

<解説>

- (1) 本品は、SMN1遺伝子の欠失又は変異によってSMNタンパク質の発現量が減少した患者に対して、そのSMN1遺伝子の遺伝的欠陥を標的とする遺伝子補充療法です。そのため、「SMN1遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること」としました。
- (2) 本品の臨床試験（CL-101試験、CL-303試験及びCL-304試験）では主に6ヵ月齢未満までの患者を対象としていましたが、米国では市販後に2歳までの使用経験があり、問題となる有効性及び安全性上の懸念は認められておらず、神経系の発達程度に関する報告からも2歳までであれば本品投与による神経系発達への効果が十分期待できると考えられました。一方で、臨床試験では特に不可逆的な神経障害がより軽度な早期の段階で投与することでより良好な有効性が得られていることや、本品投与による安全性上のリスクを踏まえると、本品投与による良好なリスク-ベネフィットバランスを確保するためには一定の年齢制限を設ける必要があると考えられたため、上記の試験成績や報告等を踏まえ米国と同様に対象患者の上限（2歳未満）を設定しました。
- (3) 疾患が進行した患者に対する臨床試験は実施されておらず、本品の有効性及び安全性が明らかでないことから、「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）に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、本品投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与する」旨の注意喚起を設けました。
- (4) 臨床試験では、抗AAV9抗体が陽性の患者は試験への組入れが許容されず、抗AAV9抗体が陽性の患者に対する本品の投与経験はありません。そのため、抗AAV9抗体陽性患者に対する本品の有効性及び安全性が明らかでないことから、「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。」旨の注意喚起を設けました。

※：本品の臨床試験における登録基準、除外基準又は安全性は、p.50～59をご参照ください。

◆ 禁忌・禁止

本品の【禁忌・禁止】は下記のとおりです。

【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

◆ 本品投与歴のある患者に関する注意

本品投与歴のある患者への投与は行わないでください。

◆ 体重2.6kg未満の患者に関する注意

体重2.6kg未満の患者への投与は行わないでください。

本品の【用法及び用量又は使用方法】はI型脊髄性筋萎縮症患者を対象としたCL-101試験を基に設定しました。CL-101試験のコホート2で設定された体重の下限値は2.6kg、上限値(投与患者の最大値)は8.5kgでした。特に下限値未満の症例は「体重に基づく早期産」と定義されているため⁴⁾、体重2.6kg未満の患者への投与は行わないでください。

◆ プレドニゾン又はその他の副腎皮質ステロイドに対するアレルギー又は過敏症の既往歴を有する患者に関する注意

プレドニゾン又はその他の副腎皮質ステロイドに対するアレルギー又は過敏症の既往歴を有する患者への投与は行わないでください。

本品投与前日から少なくとも投与2ヵ月後までは、プレドニゾン(プレドニゾンが不耐容等で投与不可の場合は、その他の副腎皮質ステロイド)を投与する必要があるため(⇒p.40参照)、プレドニゾン又はその他の副腎皮質ステロイドに対するアレルギー又は過敏症の既往歴を有する患者への投与は行わないでください。

◆ 抗AAV9抗体陽性の患者に関する注意

抗AAV9抗体陽性の患者への投与は行わないでください。(⇒p.37参照)

臨床試験では、抗AAV9抗体陽性の患者を除外しており、既存の抗AAV9抗体が本品の安全性及び有効性に及ぼす影響は明らかではないため抗AAV9抗体陽性の患者への投与は行わないでください。なお、抗AAV9抗体検査の結果が陽性であった場合の対応は、p.47をご参照ください。

◆ 肝機能障害患者に関する注意

肝機能障害のある患者には、慎重に適用してください。

脊髄性筋萎縮症の患者を対象とした臨床試験では、本品の副作用として肝機能障害に関連する事象が82例中16例(19.5%)で認められ、主な事象名はAST増加9例(11.0%)、ALT増加6例(7.3%)、トランスアミナーゼ上昇6例(7.3%)でした。また、海外で実施したManaged Access Program^{注)}において、本品投与前から肝機能に異常が認められた患者1例で本品の投与後に重篤な急性肝不全が報告されております。

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

◆ 早産児患者に関する注意

早産児患者に対しては、正産期に相当する時期まで本品投与の延期を検討してください。

本品投与時には、プレドニゾロン(プレドニゾロンが不耐容等で投与不可の場合は、その他の副腎皮質ステロイド)の投与が必須となっています(⇒p.40参照)、早産児への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、正産期に相当する時期まで本品の投与を延期することを検討してください。

◆ 感染症を合併している患者に関する注意

感染症を合併している場合は、感染症が回復またはコントロールされるまで本品投与の延期を検討してください。

- 感染症を合併している患者にプレドニゾロンを投与すると、免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがあります。(⇒プレドニゾロンの最新の電子添文を参照ください)
- 本品の投与前に感染症の徴候・症状がないことをご確認いただくとともに、感染症を合併している場合は、感染症が回復またはコントロールされるまで本品投与の延期をご検討ください。

■ 患者適格基準チェックリスト 治療開始前

本チェックリストを確認の上、本品による治療を検討してください。

● 禁忌等に該当する患者又は本品の投与が適切ではないと考えられる患者

以下の項目に**1つでも「はい」がある場合**は、他の治療法を検討してください。

項目	確認	
本品の投与歴がある	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
本品の成分に対し過敏症の既往歴がある	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
SMN1遺伝子の両アレル性の欠失又は変異を認めない	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
2歳以上である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
体重2.6kg未満である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
プレドニゾロン又はその他の副腎皮質ステロイドに対するアレルギー又は過敏症の既往歴等があり、プレドニゾロン又は副腎皮質ステロイドの投与ができない	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
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抗体が陽性である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

● 慎重な適用が必要と考えられる患者又は治療の選択肢を考慮する必要がある患者

以下の項目に**1つでも「はい」がある場合**は、患者の状態に十分注意し、慎重に本品投与の必要性を検討してください。投与にあたっては、各項目の留意事項を確認の上、実施してください。

項目	確認		「はい」の場合
肝機能障害患者 〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	脊髄性筋萎縮症患者を対象とした臨床試験では、本品の副作用として肝機能障害が認められた。さらに、海外で実施したManaged Access Programにおいて、本品投与前から肝機能に異常が認められた患者1例で、本品の投与後に重篤な急性肝不全が報告されているため、当該患者に対する投与は慎重に検討すること。
早産児の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本品投与時には、プレドニゾロン（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）を投与することが必須であるが、早産児へのプレドニゾロン投与が神経系の発達に影響する可能性があるため、正産期に相当する時期まで本品の投与を延期することが望ましい。

項目	確認		「はい」の場合
プレドニゾン（プレドニゾンが不耐容等で投与不可の場合は、その他の副腎皮質ステロイド）投与中に、やむを得ず予防接種を受ける患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	予防接種スケジュールは、プレドニゾンの投与状況に応じて適切に調整すること。プレドニゾン投与中に、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のみ接種を受けさせること。なお、各ワクチン製剤の電子添文を必ず確認すること。
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）	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	十分な運動機能の改善又は発達が得られない可能性がある。

■ 本品の使用上の注意（抜粋）

- 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。（⇒p.33参照）
- 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 本品投与後初期の注意事項

海外及び国内市販後に、本品投与後初期に発現した発熱、嘔吐、肝機能障害、血小板減少症が報告されており、中には重篤な症例も報告されています（⇒p.14, 21参照）。また、海外及び国内市販後に本品投与から1週間前後に発現した血栓性微小血管症が報告されています（⇒p.22参照）。

そのため、本品投与後初期、特に発熱や嘔吐等の何らかの臨床症状が認められた場合には、必要に応じて追加の血液検査を実施し慎重に経過を観察いただくとともに、退院前には血液検査等で患者様の状態をご確認いただき、状態に応じた対応をご検討ください。

4 注意を要する事象とその対策

肝機能障害、肝不全

- 本品の投与後に、AST、ALTの増加等を伴う急性の重篤な肝機能障害及び急性肝不全があらわれることがあります。
- 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ります。

<本品投与にあたって>

- 本品を肝機能障害のある患者に投与する場合には、肝機能障害を悪化させるおそれがあるため慎重に適用してください。(⇒p.11参照)
- 本品投与により重篤な肝機能障害が発現することがあることから、本品の投与前後にプレドニゾロンを経口投与してください。(⇒p.40参照)
- 本品の投与前及び投与後少なくとも3ヵ月間は定期的に肝機能検査を実施してください。推奨される肝機能検査項目及びモニタリングの頻度は以下の通りです。(⇒p.38参照)

(定期的な肝機能検査の項目)

臨床症状、AST、ALT、総ビリルビン、プロトロンビン時間

*本品の投与前及び肝機能障害が疑われた場合に推奨される追加の検査項目：アルブミン、部分トロンボプラスチン時間 (PTT) 又は活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)、国際標準比 (INR)

(モニタリングの頻度)

- 本品の投与前
 - 本品の投与後3ヵ月間
 - 投与後1ヵ月間 (プレドニゾロン1mg/kg/日投与中) : 週に1回
 - 投与後2ヵ月目 (プレドニゾロン漸減中) : 2週に1回
 - 投与後3ヵ月目 (プレドニゾロン漸減投与終了後) : 2週に1回
 - 臨床上必要と認められた場合 (例: 肝機能検査で異常が認められた場合、プレドニゾロン投与の延長が必要な場合、プレドニゾロン漸減中) : 患者の状態に応じ2週に1回、週1回又はより頻回
- 肝機能検査値の悪化、急性疾患の徴候又は症状が認められた場合は、速やかに臨床的評価を行い、患者の状態を注意深く観察してください。
 - 1mg/kg/日のプレドニゾロン経口投与で効果不十分の場合、急性の重篤な肝機能障害及び急性肝不全が疑われる場合は、速やかに小児消化器又は肝臓を専門とする医師に相談してください。

<発現状況>

- 本品の投与前に肝機能異常が認められていた患者において、本品投与後に黄疸と共にASTは基準値上限（ULN）の約80倍、ALTはULNの約45倍、総ビリルビン値はULNの約4倍、プロトロンビン時間はULNの約4倍に増加した症例が報告されています。
- CL-101試験において、15例中、トランスアミナーゼ上昇が4例（26.7%）、AST増加が1例（6.7%）で発現し、このうち2例のトランスアミナーゼ上昇は重篤でした。トランスアミナーゼ上昇及びAST増加は、本品投与後9～64日目に発現しました。
- CL-303試験において、本品を投与した22例中、AST増加が6例（27.3%）、ALT増加が5例（22.7%）、 γ -GTP増加及びトランスアミナーゼ上昇が各2例（9.1%）、アンモニア増加が1例（4.5%）発現し、このうちAST増加、ALT増加及びトランスアミナーゼ上昇の各1例は重篤でした（2019年3月8日カットオフ）。
- CL-304試験において、本品を投与した18例中、肝機能検査値上昇が2例（11.1%）、トランスアミナーゼ上昇及び肝酵素上昇が各1例（5.6%）発現し、いずれも非重篤でした（2019年3月8日カットオフ）。
- CL-101試験、CL-303試験及びCL-304試験の肝機能障害の発現状況は

[p.16,17](#)をご参照ください。

■ 海外第I相試験〔CL-101試験：START〕における肝機能障害の発現状況
 (海外データ) (安全性解析対象集団)^{5~7)}

SMQ PT	コホート2 (1.1×10 ¹⁴ vg/kg) (n=12)									全例 (コホート1 (3.7×10 ¹³ vg/kg)、コホート2 (1.1×10 ¹⁴ vg/kg)) (n=15)								
	Total n (%)	グレード 3/4 n (%)	死亡 n (%)	SAE n (%)	副作用 n (%)	発現 件数	発現日 (日) の中央値 (範囲)	持続期間 (日) の中央値 (範囲)	Total n (%)	グレード 3/4 n (%)	死亡 n (%)	SAE n (%)	副作用 n (%)	発現 件数	発現日 (日) の中央値 (範囲)	持続期間 (日) の中央値 (範囲)		
肝臓関連臨床検査、 徴候及び症状	3 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (25.0)	4	30.5 (9-64)	89.5 (19-216)	4 (26.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	5	27 (9-64)	78 (19-216)		
トランスアミナーゼ 上昇	3 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (25.0)	3	34 (27-64)	101 (78-216)	4 (26.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	4	30.5 (27-64)	89.5 (64-216)		
アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1	9 (-)	19 (-)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1	9 (-)	19 (-)		

SMQ：Standardised MedDRA Queries、PT：事象、SAE：Serious Adverse Event、本品投与日：Day 0 (単回投与)
 重症度の定義はCTCAE version 4.03のグレード分類に準じる

MedDRA version 20.0

■ 海外第III相試験〔CL-303試験：STRIVE〕における肝機能障害の発現状況
 (海外データ) (安全性解析対象集団)⁸⁾

SMQ PT	1.1×10 ¹⁴ vg/kg (n=22)								
	Total n (%)	グレード 3/4 n (%)	死亡 n (%)	SAE n (%)	副作用 n (%)	発現 件数	発現日 (日) の中央値 (範囲)	持続期間 (日) の中央値 (範囲)	
肝臓関連臨床検査、 徴候及び症状	7 (31.8)	4 (18.2)	0 (0.0)	2 (9.1)	7 (31.8)	31	11 (6-163)	9 (1-131)	
アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	6 (27.3)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	6 (27.3)	13	9 (6-163)	8 (1-131)	
アラニンアミ ノトランスフェラー ゼ増加	5 (22.7)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	5 (22.7)	12	18 (6-163)	17 (3-53)	
γ-グルタミルト ランスフェラーゼ 増加	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	3	11 (7-43)	4 (2-21)	
トランスアミナー ゼ上昇	2 (9.1)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (9.1)	2	18 (7-29)	42 (8-76)	
アンモニア増加	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1	8 (-)	35 (-)	

SMQ：Standardised MedDRA Queries、PT：事象、SAE：Serious Adverse Event、本品投与日：Day 0 (単回投与)
 重症度の定義はCTCAE version 4.03のグレード分類に準じる

2019年3月8日カットオフ
 MedDRA version 20.1

■ 国際共同第Ⅲ相試験 (CL-304試験:SPRINT) における肝機能障害の発現状況 (日本人症例を含む) (安全性解析対象集団)⁹⁾

コホート1 (SMN2遺伝子コピー数2)

SMQ PT	1.1×10 ¹⁴ vg/kg (n=8)							
	Total n (%)	グレード 3/4 n (%)	死亡 n (%)	SAE n (%)	副作用 n (%)	発現 件数	発現日(日) の中央値 (範囲)	持続期間(日) の中央値 (範囲)
肝臓関連臨床検査、徴候及び症状	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1	7 (-)	7 (-)
トランスアミナーゼ上昇	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1	7 (-)	7 (-)

コホート2 (SMN2遺伝子コピー数3)

SMQ PT	1.1×10 ¹⁴ vg/kg (n=9)							
	Total n (%)	グレード 3/4 n (%)	死亡 n (%)	SAE n (%)	副作用 n (%)	発現 件数	発現日(日) の中央値 (範囲)	持続期間(日) の中央値 (範囲)
肝臓関連臨床検査、徴候及び症状	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	4	26.5 (7-70)	32.5 (8-46)
肝機能検査値上昇	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	3	32 (7-70)	32 (8-33)
肝酵素上昇	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1	21 (-)	46 (-)

SMQ: Standardised MedDRA Queries、PT: 事象、SAE: Serious Adverse Event、本品投与日: Day 0 (単回投与)
重症度の定義はCTCAE version 4.03のグレード分類に準じる

2019年3月8日カットオフ
MedDRA version 21.0

コホート3 (SMN2遺伝子コピー数4)

コホート3の1例では肝機能障害の発現が認められなかった。

<本品投与に伴うプレドニゾン^{注)}の投与について>

プレドニゾン投与の神経系への影響 ⇒p.40参照

プレドニゾン投与中の感染症等の管理 ⇒p.41参照

プレドニゾン投与中の予防接種について ⇒p.41参照

注) プレドニゾンが不耐容等で投与不可の場合は、その他の副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で同等量投与すること。

◆ 心筋トロポニンI上昇

- 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ります。

<本品投与にあたって>

- 本品の投与前及び投与後3ヵ月間(1ヵ月間は週に1回、その後は月に1回)は心筋トロポニンIを測定してください。(⇒p.39参照)
- 心筋トロポニンIの異常値が認められた場合には、回復するまで測定してください。

<発現状況>

- CL-101試験では、本品を投与した15例中8例(53.3%)で心筋トロポニンIの軽度の上昇(0.050~0.176 µg/L)が認められました。健康新生児での心筋トロポニンIの基準値上限は0.183µg/Lとされていますが¹⁰⁾、CL-101試験で、心筋トロポニンIがこの基準値を超えた患者はおらず、いずれも臨床的な意義はないと担当医師により判断されました。
- CL-303試験、CL-304試験では、非臨床試験の結果を踏まえて試験中に治験実施計画書を改訂して心筋トロポニンIの測定を規定したため、検討に十分な情報は得られておりません。
- CL-101試験、CL-303試験及びCL-304試験の心臓関連事象の発現状況はp.19,20をご参照ください。

<動物での所見>

- 本品を単回静脈内投与した毒性試験(マウス)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ます¹¹⁾。(⇒p.31参照)

■ 海外第I相試験 (CL-101試験: START) における心臓関連事象の発現状況 (海外データ) (安全性解析対象集団)^{5~7)}

SOC PT	コホート2 (1.1×10 ¹⁴ vg/kg) (n=12)									全例 (コホート1 (3.7×10 ¹³ vg/kg)、コホート2 (1.1×10 ¹⁴ vg/kg)) (n=15)								
	Total n (%)	グレード 3/4 n (%)	死亡 n (%)	SAE n (%)	副作用 n (%)	発現 件数	発現日 (日) の中央値 (範囲)	持続期間 (日) の中央値 (範囲)	Total n (%)	グレード 3/4 n (%)	死亡 n (%)	SAE n (%)	副作用 n (%)	発現 件数	発現日 (日) の中央値 (範囲)	持続期間 (日) の中央値 (範囲)		
合計	3 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	6	229.5 (29-661)	8.5 (2-169)	3 (20.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	6	229.5 (29-661)	8.5 (2-169)		
心臓障害	3 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	6	229.5 (29-661)	8.5 (2-169)	3 (20.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	6	229.5 (29-661)	8.5 (2-169)		
頻脈	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	4	309 (29-661)	15 (2-169)	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	4	309 (29-661)	15 (2-169)		
徐脈	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	204 (-)	2 (-)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	204 (-)	2 (-)		
心室肥大	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	29 (-)	Ongoing (-)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	29 (-)	Ongoing (-)		

SOC: 器官別大分類、PT: 事象、SAE: Serious Adverse Event、本品投与日: Day 0 (単回投与)
重症度の定義はCTCAE version 4.03のグレード分類に準じる

MedDRA version 20.0

■ 海外第III相試験 (CL-303試験: STRIVE) における心臓関連事象の発現状況 (海外データ) (安全性解析対象集団)⁸⁾

SOC PT	1.1×10 ¹⁴ vg/kg (n=22)								
	Total n (%)	グレード 3/4 n (%)	死亡 n (%)	SAE n (%)	副作用 n (%)	発現 件数	発現日 (日) の中央値 (範囲)	持続期間 (日) の中央値 (範囲)	
合計	6 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (9.1)	9	174 (1-322)	64 (1-341)	
心臓障害	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	3	223 (43-322)	2 (1-67)	
頻脈	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	272.5 (223-322)	34 (1-67)	
チアノーゼ	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1	43 (-)	2 (-)	
臨床検査									
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	3	57 (19-183)	241 (206-341)	
拡張期血圧低下	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1	1 (-)	1 (-)	
収縮期血圧上昇	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	174 (-)	39 (-)	
心雑音	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	211 (-)	64 (-)	

SOC: 器官別大分類、PT: 事象、SAE: Serious Adverse Event、本品投与日: Day 0 (単回投与)
重症度の定義はCTCAE version 4.03のグレード分類に準じる

2019年3月8日カットオフ
MedDRA version 20.1

■ 国際共同第Ⅲ相試験〔CL-304試験：SPR1NT〕における心臓関連事象の発現状況
 (日本人症例を含む)(安全性解析対象集団)⁹⁾

コホート1(SMN2遺伝子コピー数2)

SOC PT	1.1×10 ¹⁴ vg/kg (n=8)							
	Total n (%)	グレード 3/4 n (%)	死亡 n (%)	SAE n (%)	副作用 n (%)	発現 件数	発現日(日) の中央値 (範囲)	持続期間(日) の中央値 (範囲)
合計	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1	14 (-)	22 (-)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1	14 (-)	22 (-)

コホート2(SMN2遺伝子コピー数3)

SOC PT	1.1×10 ¹⁴ vg/kg (n=9)							
	Total n (%)	グレード 3/4 n (%)	死亡 n (%)	SAE n (%)	副作用 n (%)	発現 件数	発現日(日) の中央値 (範囲)	持続期間(日) の中央値 (範囲)
合計	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2	10.5 (8-13)	17 (9-25)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1	8 (-)	25 (-)
トロポニン増加	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1	13 (-)	9 (-)

SOC：器官別大分類、PT：事象、SAE：Serious Adverse Event、本品投与日：Day 0(単回投与)
 重症度の定義はCTCAE version 4.03のグレード分類に準じる

2019年3月8日カットオフ
 MedDRA version 21.0

コホート3(SMN2遺伝子コピー数4)

コホート3の1例では心臓関連事象の発現が認められなかった。

血小板減少症

- 本品の投与初期に一過性に血小板数が減少し、血小板減少症に至ることがあります。

<本品投与にあたって>

- 本品の投与前及び投与後3ヵ月間（少なくとも1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は血小板数を測定してください。（⇒p.39参照）
- 特に投与後2週間は血小板数を注意深くモニタリングしてください。
- 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、適切な処置を行ってください。

<発現状況>

- CL-101試験及びCL-304試験では臨床的に意味のある血小板数減少は認められませんでした。
- CL-101試験では、本品投与前（ベースライン値）と比較して血小板数の減少が複数時点で認められましたが、正常値よりも高値を示した投与3週後を除き、正常範囲内を推移しました。
- CL-303試験では、本品を投与した22例中、血小板減少症が2例（9.1%）、血小板数減少が1例（4.5%）が発現し、いずれも非重篤でした（2019年3月8日カットオフ）。各症例の血小板数の最低値は、93,000/ μ L、100,000/ μ L、74,000/ μ Lでした。
- CL-303試験での血小板数の推移は、投与7日目前後にベースライン値からの一過性の減少を認め、その後14日目までに正常範囲内又はベースライン値まで回復しました（2019年3月8日カットオフ）。

■ 海外第Ⅲ相試験〔CL-303試験：STRIVE〕における血小板減少症の発現状況（海外データ）（安全性解析対象集団）⁸⁾

SMQ PT	1.1×10 ¹⁴ vg/kg (n=22)						発現 件数	発現日(日) の中央値 (範囲)	持続期間(日) の中央値 (範囲)
	Total n (%)	グレード 3/4 n (%)	死亡 n (%)	SAE n (%)	副作用 n (%)				
血小板減少症	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	3	10 (7-63)	13 (8-42)	
血小板減少症	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	2	8.5 (7-10)	10.5 (8-13)	
血小板数減少	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1	63 (-)	42 (-)	

SMQ：Standardised MedDRA Queries、PT：事象、SAE：Serious Adverse Event、本品投与日：Day 0（単回投与）
重症度の定義はCTCAE version 4.03のグレード分類に準じる

2019年3月8日カットオフ
MedDRA version 20.1

※：本品の脊髄性筋萎縮症患者を対象とした臨床試験において認められた不具合・副作用はp.49をご参照ください。

◆ 血栓性微小血管症

- 本品の投与後に、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害を特徴とする血栓性微小血管症があらわれることがあります。

<本品投与にあたって>

- 血栓性微小血管症(TMA)は、適時かつ適切な治療により回復するため、早期発見が重要です。本品の投与を受けた患者では血栓性微小血管症の発症リスクを認識いただき、注意深く観察いただく必要があります。
- 血小板減少症は血栓性微小血管症の重要な徴候のため、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とともに、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、適切な処置を行ってください。(⇒p.39参照)
- 高血圧、内出血の増加、痙攣発作、尿量減少、嘔吐等の臨床症状・徴候の発現に注意し、定期的に血液学的検査及び腎機能検査を行うなど十分に経過を観察ください。
- 血栓性微小血管症と一致する臨床徴候、症状又は臨床検査所見が認められた場合には、溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害の評価を含め精査を行い、小児血液専門医及び/又は小児腎臓専門医との連携を含め、臨床上の必要性に応じた管理を行ってください。
- 感染症又はその他の免疫系の活性化を合併している患者では、血栓性微小血管症のリスクが高くなる可能性があります。

<発現状況>

- CL-101試験、CL-303試験及びCL-304試験では血栓性微小血管症は認められませんでした。
- 海外及び国内市販後に、本品の投与から1週間前後に血栓性微小血管症を発現した症例が報告されており、一部の症例では、免疫系の活性化(感染症、ワクチン接種等)が寄与因子と考えられています。

■ 症例の概要(血栓性微小血管症)

性別	女
原疾患	脊髄性筋萎縮症(SMA)Ⅰ型
合併症	なし
1日投与量・投与期間	57.8 mL(単回投与)
備考	国内 自発報告

■ 症状・経過・治療内容

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

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

併用薬：プレドニゾン、セフォタキシムナトリウム、オメプラゾールナトリウム、セフポドキシム プロキセチル、ランソプラゾール、ファモチジン

■ 症例の概要 (血栓性微小血管症)

性別	女
使用理由	脊髄性筋萎縮症 (SMA) II型
合併症	なし
1日投与量・投与期間	46.8mL (単回投与)
備考	国内 特定使用成績調査

■ 症状・経過・治療内容

	生後1歳2ヵ月にSMA II型と診断。本品以外のSMA治療薬の投与歴なし。本品投与12日前の検査で、白血球数高値が認められたが、血小板数、ヘモグロビン、腎機能、肝機能、補体因子の検査値は全て基準値範囲内であり、感染症等の異常や、本品投与前後1ヵ月のワクチン接種歴もなかった。
投与前日	プレドニゾロン (1.09 mg/kg/day) 投与開始。
投与日	本品を投与。翌日から発熱あり。
投与3日後	食欲不振を認めたが全身状態は良好で、血液検査上も明らかな異常は認めなかった。体温38.5℃まで上昇 (投与5日後に一旦解熱)。
投与6日後	おむつの尿が赤くなり血液検査を実施。血小板数の著明な低下 ($1.3 \times 10^4 / \text{mm}^3$)、破碎赤血球、腎機能悪化 (BUN上昇、Cre上昇、尿量減少、蛋白尿、血尿)、LDH上昇、高血圧、補体因子減少、発熱、AST上昇、白血球上昇を認めた。血小板数減少、破碎赤血球、腎機能悪化から血栓性微小血管症 (TMA) が疑われた。ADAMTS13活性低下なし。ICUにて鎮静下で挿管し呼吸管理を開始。血小板数が $0.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ まで低下したため、濃厚血小板 (PC) 5単位を輸血後にブラッドアクセスを留置し、血漿交換を開始 (4日間)。プレドニゾロン2mg/kg/dayに増量。高血圧に対しCa拮抗薬を投与し、血圧をモニターしながら適宜調整した。CTにて両肺下葉背側中心に浸潤影やすりガラス陰影あり (無気肺/誤嚥性肺炎の疑い)。
投与7日後	血球数減少、腎機能悪化が進行し、尿量減少も認めため、持続血液透析 (CHDF) を開始 (7日間)。必要に応じ最低限の輸血を行い経過観察。血圧上昇時はCa拮抗薬を投与。
投与9日後	血小板数が下げ止まり、血漿交換を一旦終了。
投与12日後	再度血小板数低下を認め、血漿交換を再開 (6日間)。尿量は依然として少なく、エコーで腎血流低下を認めため、少量のドパミン塩酸塩を投与。ドパミン塩酸塩投与により腎血流は増加傾向となったが尿量は増加しなかった。
投与13日後	基本型播種性血管内凝固症候群 (DIC) の基準を満たし血小板数がやや増加したため、トロンボモデュリンアルファ3200単位を投与。全身の浮腫傾向が増大し酸中毒も悪化したため、CHDFの除水量を増量した。腹部X線で著明な小腸ガス像を認め、麻痺性イレウスとしてプロスタグランジン製剤を開始したが、浮腫が増悪、腹部膨満となり呼吸状態も増悪。
投与14日後	CHDFでは脱血不良となり除水量が不十分だったため、CHDFを中止し腹膜透析を開始 (8日間)。カテーテルより腹水約700mLを排液し、腹部の張りは軽減し呼吸状態も改善した。腹膜透析用カテーテル刺入部より出血が持続したため、止血処置を要した。CRP増加、炎症反応上昇のため、尿路感染/呼吸器感染症の合併の可能性を考慮し、抗菌薬を投与 (投与22日後まで)。
投与18日後	血小板数の増加傾向を確認し、血漿交換を中止し経過を見た。便培養：志賀毒素産生大腸菌 (-)。
投与21日後	血漿交換中止後も血小板数は増加し続け、尿量も徐々に増加 (1mL/kg/h以上)、Creもやや低下傾向となったため、腹膜透析の頻度を漸減し、腹膜透析を終了した。
投与23日後	プレドニゾロンの漸減開始。
投与41日後	尿蛋白は持続も、全身状態が安定したため退院。TMA及びDICは回復と判断された。

検査項目	投与12日前	投与3日後	投与6日後	投与7日後	投与8日後	投与9日後	投与13日後	投与18日後	投与23日後	投与40日後
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	39.0	35.6	0.5	1.1	0.9	2.5	2.7	12.5	29.3	16.9
Hb (g/dL)	11.8	11.7	8.2	7.2	7.4	7.9	10.0	8.2	7.2	11.9
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	14.7	5.9	14.7	22.1	25.5	23.6	37.5	26.1	11.0	8.4
LDH (U/L)	225	379	2464	2069	3348	1636	985	386	463	246
BUN (mg/dL)	18	7	23	30	16	11	8	16	19	21
Cre (mg/dL)	0.21	0.12	0.45	0.85	0.56	0.49	0.57	1.08	0.26	0.13
収縮期血圧 (mmHg)	—	—	—	130-170	—	119-136	105-142	—	106-139	—
拡張期血圧 (mmHg)	—	—	—	60-90	—	40-55	64-90	—	54-86	—
補体蛋白 C3 (mg/dL)	97	—	93	—	—	—	47	—	85	—
補体蛋白 C4 (mg/dL)	27	—	14	—	—	—	15	—	19	—
CH50 (U/mL)	44	—	< 5.0	—	—	—	21	—	36	—

併用薬：プレドニゾン

■ 症例の概要 (血栓性微小血管症)

性別	男
使用理由	脊髄性筋萎縮症 (SMA) I型
合併症	なし
1日投与量・投与期間	55.0 mL (単回投与)
備考	国内 特定使用成績調査

■ 症状・経過・治療内容

投与1ヵ月前	SMAに対しリスジプラムドライシロップの投与開始。
投与2週間前	感冒症状あり、ライノウイルス陽性。本品投与1週間前には症状消失。
投与前日	リスジプラムドライシロップの投与終了。 プレドニゾン (1mg/kg/day) 投与開始。特記すべき臨床検査値異常なし。本品投与前後1ヵ月のワクチン接種歴なし。
投与日	本品を投与。
投与3日後	38.7°Cの発熱および食欲不振あり (翌日解熱)。
投与6日後	血小板数減少、LDH上昇、AST上昇、ALT上昇を確認。腎機能検査を実施し、腎臓科と連携。血圧上昇も認めた。
投与10日後	血小板数が $3.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで低下し、Hb軽度減少、LDH上昇、腎機能障害 (BUN上昇、Cre上昇、尿量減少) を確認したため、末梢血中の破碎赤血球を追加で検査し、破碎赤血球を確認 (溶血性貧血)。 血小板減少症と併せた病態から、血栓性微小血管症 (TMA) と診断。ADAMTS13活性低下なし、補体因子異常なし、便培養にて志賀毒素産生性大腸菌 (-) であり、二次性TMAと考えられた。 水分制限、水分管理 (尿道カテーテル留置し厳密な尿量管理)、糖水以外の摂取禁止、炭酸水素ナトリウム注射液、アムロジピンベシル酸塩により治療。 AST値及びALT値の更なる上昇を認めたため、プレドニゾンを2mg/kg/dayに増量。
投与15日後	尿量が回復。
投与17日後	腎機能障害は回復と判断された。 AST値及びALT値の改善傾向を認めたため、プレドニゾンを1mg/kg/dayに減量。
投与20日後	溶血性貧血も回復し、TMAは回復と判断された。
	AST値及びALT値は一旦改善傾向を示したが、再上昇 (投与42日後: AST 2160U/L、ALT 1710U/L) したため、プレドニゾンを再度2mg/kg/dayに増量。黄疸等の関連症状・徴候なし。AST値及びALT値の推移を確認しながらプレドニゾンを漸減し、投与84日後に肝機能異常は正常化した (正常化時、プレドニゾンは1mg/kg/dayで継続投与)。

検査項目	投与前日	投与3日後	投与6日後	投与10日後	投与11日後	投与12日後	投与14日後	投与17日後	投与20日後
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	36.2	23.0	8.2	3.0	4.0	7.7	11.4	21.2	25.4
Hb (g/dL)	12.1	11.5	11.7	9.5	9.1	9.2	8.9	9.7	10.3
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	10.2	6.5	6.3	14.9	13.6	16.1	10.4	6.7	9.6
LDH (U/L)	239	378	580	2637	1606	1247	846	648	446
AST (U/L)	28	54	126	633	534	570	505	251	95
ALT (U/L)	14	14	72	403	498	561	625	504	258
BUN (mg/dL)	10.3	9.4	5.1	46.1	65.7	64.6	20.3	6.7	9.2
Cre (mg/dL)	0.09	0.09	0.09	0.29	0.34	0.32	0.15	0.12	0.09
収縮期血圧 (mmHg)	87-110	105-120	95-124	97-119	90-109	88-115	105-123	93-101	—
拡張期血圧 (mmHg)	62-83	69-78	61-85	49-68	56-66	42-80	65-68	60-70	—
補体蛋白 C3 (mg/dL)	—	—	—	95	—	—	—	—	—
補体蛋白 C4 (mg/dL)	—	—	—	16	—	—	—	—	—
CH50 (U/mL)	—	—	—	59.1	—	—	—	—	—

併用薬：プレドニゾン、ピコスルファートナトリウム

■ 症例の概要 (血栓性微小血管症)

性別	男
使用理由	脊髄性筋萎縮症 (SMA) I型
合併症	食物アレルギー (卵白)
1日投与量・投与期間	60.5 mL (単回投与)
備考	国内 自発報告

■ 症状・経過・治療内容

	生後6カ月にSMAI型と診断。ヌシネルセンの投与を開始した。
投与4カ月前	ヌシネルセン最終投与。
投与前日	プレドニゾロン (1mg/kg/day) の投与を開始。本品投与前の発熱、感染症等の不調なし。特記すべき臨床検査値異常なし。
投与日	本品を投与。
投与1日後	39.6°Cの発熱 (同日夜に37.1°Cまで下がり、翌日解熱)。機嫌不良・食欲低下あり。血液検査で異常なく、補液のみで経過観察。
投与3日後	嘔吐あり。血液検査で肝機能異常、血小板数減少、LDH上昇を認めた。プレドニゾロンを2mg/kg/dayに増量した。
投与5日後	肝機能異常の増悪及び血小板数減少の進行を認めた。
投与6日後	肉眼的血尿を確認した。尿潜血陽性も沈査陰性で赤血球は認めず、ヘモグロビン尿と考えられた。採血では著明な血小板数減少と、破碎赤血球、LDH上昇を伴う溶血性貧血を認め、血栓性微小血管症 (TMA) と診断した。収縮期120mmHg台の高血圧、徐脈、四肢に軽度の浮腫を認めた。QT延長は認めなかった。 血液、腎臓の専門医と対応を検討し、他院のPICUへ転院した。 この時点では腎不全の徴候なく、緊急で血液透析又は血漿交換が必要な状況ではないと判断された。溶血に伴う腎不全の予防目的でハプトグロブリンを投与した。 ADAMTS13インヒビター陰性でTTPは否定的であった。
投与7日後	フロセミド投与開始 (2mg/kg/day)。尿の増量、透明になったことを確認した。BUNとCreは上昇、ASTと血小板数は横ばいであった。血小板数及びHbの低下には適宜輸血 (赤血球液) で対応した。 高血圧を認め、ニカルジピンによる血圧コントロールを図った (後にアムロジピン及びメチルドパに移行)。
投与9日後	尿の増量確認、血小板数は改善傾向。
投与12日後	カリウム低下傾向。腎血流量及び尿量維持、アウトバランスとなった。 血圧は110~120mmHgで維持。血小板数は改善傾向、BUNとCreは横ばい。補体検査は陰性であった。
投与13日後	プレドニゾロンを1.5mg/kg/dayに減量した。
投与14日後	カリウム低下のため、スピロラクトンの内服を開始した。
投与15日後	利尿に問題なく、利尿剤を減量した。カリウムも上昇なく正常範囲内であった。 BUNは横ばい、Creは改善した。LDHは低下傾向となった。血圧は降圧剤投与により110~120mmHgで維持された。
投与19日後	プレドニゾロンを1.0mg/kg/dayに減量した。
投与24日後	失神を伴う徐脈が一過性に発現。12誘導心電図で明らかな異常は認めず、同日回復。
投与25日後	貧血に対して、赤血球液を投与した。eGFR 74.8であり腎性貧血を起こす程度ではないと考えられ、溶血性貧血の改善過程の鉄不足の貧血の可能性を考慮し、鉄剤の内服を開始した。TMAの病勢は回復した。

検査項目	投与前	投与3日後	投与5日後	投与6日後	投与7日後	投与9日後	投与12日後	投与16日後	投与20日後	投与42日後
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	32.0	15.2	3.9	1.2	0.7	3.7	4.7	5.8	40.8	40.6
Hb (g/dL)	—	—	—	10.2	6.8	8.3	11.5	8.5	7.5	11.0
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	—	—	—	8.3	13.4	18.5	10.0	9.6	6.5	8.8
LDH (U/L)	325	1680	2478	3528	4030	4261	3507	1932	950	323
AST (U/L)	43	1370	1481	959	620	358	113	62	42	67
ALT (U/L)	23	956	1253	803	575	271	179	88	46	69
BUN (mg/dL)	14.1	13.9	10.3	20.2	39.4	66.9	77.2	51.6	16.3	10.6
Cre (mg/dL)	0.13	0.14	0.16	0.21	0.68	1.23	1.31	0.41	0.18	0.12
補体蛋白 C3 (mg/dL)	—	—	—	—	43	—	44	—	—	—
補体蛋白 C4 (mg/dL)	—	—	—	—	5	—	10	—	—	—
CH50 (U/mL)	—	—	—	—	<10.0	—	16.9	—	—	—

併用薬：プレドニゾン、ファモチジン

5 その他の注意

◆ カルタヘナ法について

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してください。

- 本品の成分に含まれるアデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有するヒトSMNタンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスについては、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程（承認番号：22-36V-0001）が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意してください。（⇒p.42参照）

◆ 死亡例について

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、死亡に至っています。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ました。死亡に至った事象と本品の因果関係は否定されています。（⇒p.58参照）

◆ 髄腔内投与の非臨床試験

幼若カニクイザルを用いた単回静脈内投与（ 1.1×10^{14} vg/kg）又は髄腔内投与（ 1.2×10^{13} 、 3.0×10^{13} 、 6.0×10^{13} vg/animal）毒性試験において、脊髄の後根神経節及び三叉神経節に炎症性単核細胞及び神経変性、並びに脊髄に軸索変性又は神経膠症が認められました。本所見は急性の変化かつ非進行性であり、単回静脈内投与及び髄腔内投与（ 1.2×10^{13} vg/animal）では完全な回復性、又は発現率及び重篤度の低下がみられたことから部分的な回復性が示されました¹²。これらの所見の臨床的意義は不明です。

- 本品を静脈内投与した臨床試験において、同様の所見に関連する副作用は認められていません。（2019年3月8日カットオフ）

静脈内投与の非臨床試験

本品を単回静脈内投与した毒性試験（マウス）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ます¹¹⁾。（⇒p.18参照）

- マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験（8384031）において、本品 1.5×10^{14} vg/kg投与群以上で心筋の炎症、変性及び壊死等の心毒性が認められました。
- 本品投与に関連した所見の無毒性量は決定できませんでした。一方、最大耐量は 1.5×10^{14} vg/kgであり、臨床用量である 1.1×10^{14} vg/kgの約1.4倍の安全域を示しました。これまでに得られた臨床試験における安全性データから、本所見と本品との関連性を示す十分な情報は得られていません。

次世代への影響

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ません。

- 本品は遺伝子の複製能を欠損しており、細胞分裂に伴い増殖することはありませんので、数年以上にわたってAAV9カプシド又は導入遺伝子が残存し、垂直伝播する可能性は低いと考えられます¹³⁾。
- 本品を単回静脈内投与した毒性試験（マウス）において、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ません。

抗AAV9抗体価について

本品の安全性及び有効性に対する影響は明らかではありませんが、本品の投与後に抗AAV9抗体価の増加が認められています。

- CL-101試験では、本品を投与した15例全例で抗AAV9抗体価が増加しました。また臨床試験では、抗AAV9抗体陽性の患者を除外しており、既存の抗AAV9抗体が本品の安全性及び有効性に及ぼす影響は明らかではありません。なお、抗AAV9抗体検査の結果が陽性であった場合の対応は、**p.47**をご参照ください。

◆ 患者の排泄物等の指導について

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ます。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してください。(⇒p.44参照)

- CL-101試験で申請用量が投与された5例を対象に、体内からの本品ベクター排出試験を実施した結果、高濃度のウイルス排出は唾液及び尿中で24時間程度までに、一方糞便では投与30日後までに消失すると考えられました。このため、体液・排泄物の管理は、本品投与4週間後まで適切に実施することが必要な旨を患者の家族または近親者に指導してください。患者の家族または近親者への説明の際には、下記の資料をご利用ください。
 - ゾルゲンスマによる遺伝子補充療法を受けられる方とご家族へ
 - ゾルゲンスマの治療を受けたお子さまのケアについて

6 患者の家族または近親者への説明

本品の使用にあたっては、下記の点について、患者の家族または近親者へ文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与してください。また、本品の治療後に異常を感じた場合は、速やかに医師に連絡するよう患者の家族または近親者に指導してください。

- 疾病の治療における本品の必要性とともに、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
- ご家庭におけるカルタヘナ法の第一種使用規程及び感染症予防の対応

製造販売業者にて患者の家族または近親者への説明文書と同意書を作成しています。患者の家族または近親者より同意を得る際には必要に応じて利用してください。また、本品の治療を適切かつ安全に行っていただくために、患者の家族または近親者への説明の際には、下記の資料をご利用ください。

- ゾルゲンスマによる遺伝子補充療法を受けられる方とご家族へ
- ゾルゲンスマの治療を受けたお子さまのケアについて
- ゾルゲンスマ連絡カード

7 遺伝カウンセリングの必要性

■ 遺伝カウンセリングの実施時期、対象者及び主な説明内容について

実施時期	対象者	主な説明内容
1. 本品投与前 (インフォームド・コンセント 及び遺伝カウンセリング)	代諾者	治療説明並びに遺伝カウンセリングを実施し、インフォームド・コンセントを取得してください。その際、治療の目的、方法、内容(メリット及びデメリット)、特に治療限界、及び実施にあたっての医療上の危険性、副作用、長期的フォローアップの必要性、次世代への影響等に関して説明を行ってください。
2. 本品投与直後 (遺伝カウンセリング)	代諾者	上記の理解を再度促してください。特に、遺伝様式や今後の定期的なフォローアップの必要性、次世代への影響 ^{注)} について重点を置き説明してください。 注) 将来、患者と非保因者の配偶者の子供は全員、本疾患の保因者となります。また、患者の配偶者が保因者である場合には50%の確率で、SMAを持つ子供が生まれます。
3. 本品投与後 (患者の成長に合わせ適時)	代諾者、 患者	幼児期から患者本人も交えて、患者の発達に合わせた言葉を用いて実施した治療に関する説明や、引き続き必要となるフォローアップ、次世代への影響についての説明を行います。患者本人が状況を受け入れるためにも、思春期ではなく幼児期から継続的に実施してください。

※：診断のための遺伝学的検査の実施に際しては、本治療に関するカウンセリングとは別に、適切な遺伝カウンセリングを実施してください。

■ ご家庭での対応

患者の成長に応じて、適切な時期(内容を理解できる等)に本品投与に関する説明を患者の家族または近親者から患者へ行うよう指導してください。

8 用法及び用量又は使用方法

本品の【用法及び用量又は使用方法】及び《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》は下記のとおりです。

【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、 1.1×10^{14} バクターゲノム (vg) /kgを60分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。

本品の投与液量は下記表に従い体重に基づき算出する。

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

注) 投与液量は体重幅の上限値に基づき算出した。

2歳未満で13.6kg以上の患者には、体重に基づき投与液量を算出すること。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

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

表 プレドニゾロンの投与方法^{注)}

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。

プレドニゾロン投与にあたっては、**p.40**の「プレドニゾロンの投与」をご参照ください。

9 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。

10 抗AAV9抗体検査の実施（本品投与前）

本品の投与前に抗AAV9抗体の検査を実施し陰性であることを確認してください。（⇒p.9参照）

- 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してください。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能です。
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 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の依頼に関する情報は、製造販売業者担当者へお問い合わせください。
- 抗AAV9抗体検査の結果が陽性であった場合の対応は、**p.47**をご参照ください。

11 その他の検査の実施（本品投与前後）

本品の治療開始前及び投与後の検査についてまとめました。以下を参考に患者の状態を十分に観察してください。患者選択にあたっては、p.12の「患者適格基準チェックリスト」も参照してください。

■ 検査スケジュール

検査項目	ベースライン	投与後期間											
		1ヵ月				2ヵ月				3ヵ月			
		第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週	第9週	第10週	第11週	第12週
肝機能検査	●	●	●	●	●		●		●		●		●
心筋トロポニンIの測定	●	●	●	●	●				●				●
血小板数の測定	●	●	●	●	●		●		●		●		●

- 本品投与後初期、特に発熱や嘔吐等の何らかの臨床症状が認められた場合は、必要に応じて追加の血液検査を実施し慎重に経過を観察いただくとともに、退院前には血液検査等で患者様の状態をご確認いただき、状態に応じた対応をご検討ください（⇒p.13参照）。

◆ 肝機能検査

本品の投与前及び投与後少なくとも3ヵ月間は定期的に肝機能検査を実施してください。

- 本品の投与後に、AST、ALTの増加等を伴う急性の重篤な肝機能障害及び急性肝不全があらわれることがあります。（⇒p.14参照）
- 本品を肝機能障害のある患者に投与する場合には、肝機能障害を悪化させるおそれがあります。
- 本品投与により重篤な肝機能障害が発現することがあることから、本品の投与前後にプレドニゾロンを経口投与してください。（⇒p.40参照）

推奨される肝機能検査項目及びモニタリングの頻度は以下の通りです。

（定期的な肝機能検査の項目）

臨床症状、AST、ALT、総ビリルビン、プロトロンビン時間

*本品の投与前及び肝機能障害が疑われた場合に推奨される追加の検査項目：アルブミン、部分トロンボプラスチン時間（PTT）又は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、国際標準比（INR）

（モニタリングの頻度）

- 本品の投与前
- 本品の投与後3ヵ月間
 - 投与後1ヵ月間（プレドニゾロン1mg/kg/日投与中）：週に1回
 - 投与後2ヵ月目（プレドニゾロン漸減中）：2週に1回
 - 投与後3ヵ月目（プレドニゾロン漸減投与終了後）：2週に1回
- 臨床上必要と認められた場合（例：肝機能検査で異常が認められた場合、プレドニゾロン投与の延長が必要な場合、プレドニゾロン漸減中：患者の状態に応じ2週に1回、週1回又はより頻回）

◆ 心筋トロポニンIの測定

本品の投与前及び投与後3ヵ月間(1ヵ月間は週に1回、その後は月に1回)は心筋トロポニンIを測定してください。

- 本品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ります。(⇒p.18参照)
- 測定の結果、心筋トロポニンIの異常値が認められた場合には、回復するまで測定してください。

◆ 血小板数の測定

本品の投与前及び投与後3ヵ月間(少なくとも1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回)は血小板数を測定してください。

- 本品の投与後初期に一過性に血小板数が減少し、血小板減少症に至ることがあるため、特に投与後2週間は血小板数を注意深くモニタリングしてください。(⇒p.21参照)
- 測定の結果、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、適切な処置を行ってください。

12 プレドニゾン投与 (本品投与前後)

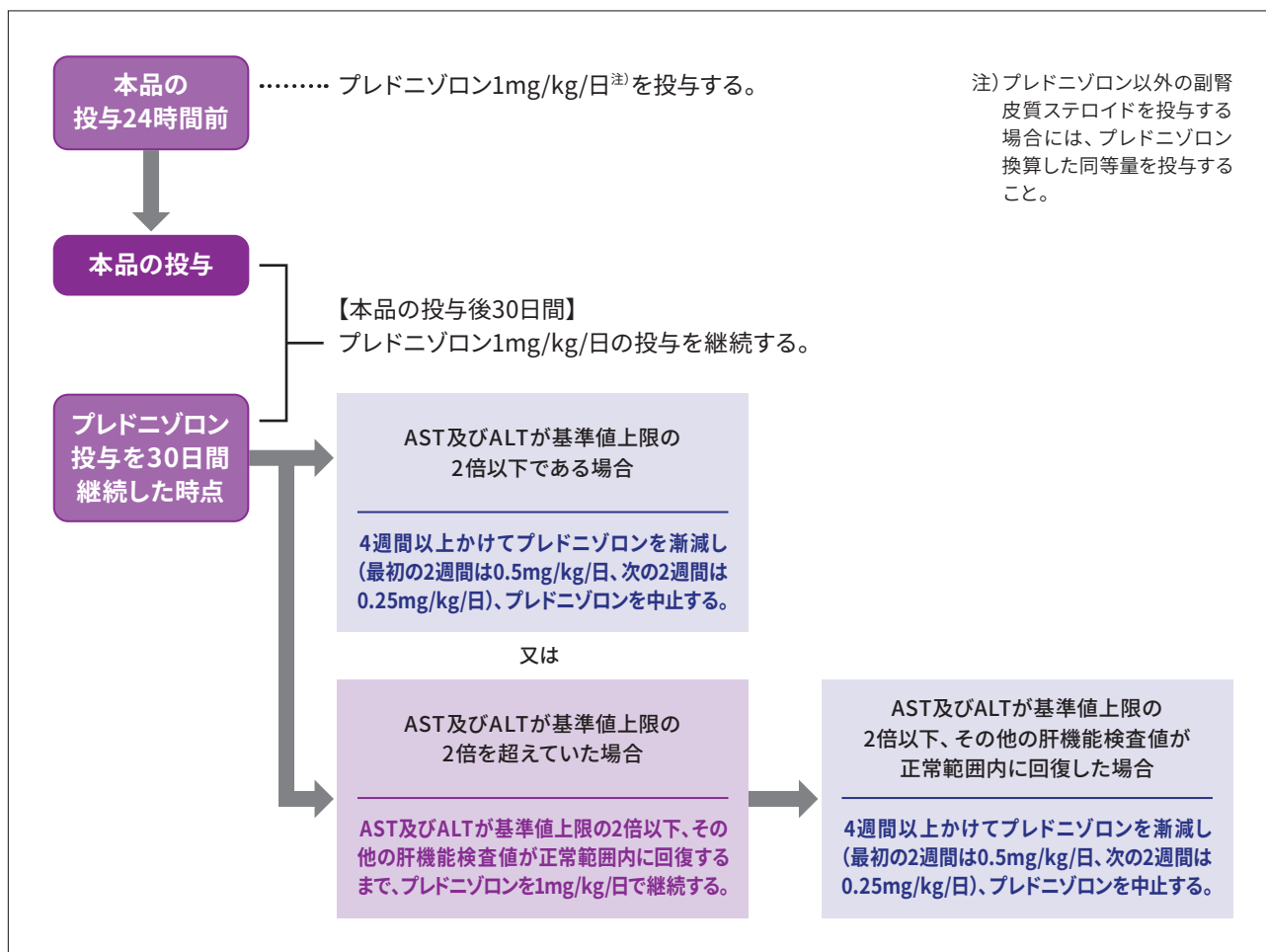
◆ プレドニゾンの投与方法

本品の投与前後にプレドニゾン1mg/kg/日^{注1)}を経口投与^{注2)}してください。

- 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、本品の投与前後にプレドニゾンを経口投与してください。(⇒p.36参照)
- CL-101試験の1例目において、本品の投与前にプレドニゾンを投与せず、Day0に本品投与、Day26からプレドニゾン(2mg/kg)の投与を開始しましたが、Day27に重篤なトランスアミナーゼ上昇(AST 439U/L、ALT 592U/L)が発現しました。ASTはDay38に861U/Lまで増加し、Day90に56U/Lまで回復しました。ALTはDay42に1,397U/Lまで増加し、Day121に32U/Lまで回復しました。
- プレドニゾ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と考えられます。(⇒p.11参照)
- プレドニゾン又はその他の副腎皮質ステロイドの投与にあたっては、当該製品の最新の電子添文を確認してください。

注1) プレドニゾンが不耐容等で投与不可の場合は、その他の副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で同等量投与すること。

注2) 原則、プレドニゾンは経口投与すること。



◆ プレドニゾン投与中の感染症等の管理

- プレドニゾン投与中は感染症のリスクが増大し、感染症を発症した場合に重篤化する可能性があります。
- 適切な感染症予防及び呼吸管理を患者の家族または近親者に指導してください。
(⇒p.33参照)

◆ プレドニゾン投与中の予防接種について

予防接種スケジュールは、プレドニゾンの投与状況に応じて適切に調整してください。

- プレドニゾン投与中に、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てください。なお、各ワクチン製剤の電子添文を必ず確認してください。
- プレドニゾンによる免疫抑制により、予防接種の効果が減弱する可能性があるため、予防接種スケジュールの適切な調整が必要となります。

3. ゾルゲンスマの取り扱いについて

本品は、カルタヘナ法^{注)}に基づき承認された第一種使用規程(承認番号:22-36V-0001)が定められた製品です。

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

カルタヘナ法は、国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより、生物多様性条約カルタヘナ議定書の的確かつ円滑な実施を確保するための法律です。

カルタヘナ法では、遺伝子組換え生物等の使用形態を二種類に分け、それぞれの使用形態に応じた措置を実施しており、環境中への遺伝子組換え生物等の拡散防止措置^{注)}を執らざり行う「第一種使用等」と環境中への遺伝子組換え生物等の拡散防止措置^{注)}を執って行う「第二種使用等」があります。本品は、「第一種使用等」の承認を得ている製品になります。

そのため、定められた使用規程を遵守しない場合にはカルタヘナ法違反になりますので、ご注意ください。

注) 施設、設備その他の物理的な構造物の中で行われる操作であって、外部の環境との接触及び外部の環境に対する影響を効果的に制限する特定の措置のこと

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

遺伝子組換え生物等の種類の名称	cap及びrep遺伝子を欠損し、アデノ随伴ウイルス9型のキャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス2型に由来する改変型ITRを有し、ヒトSMNを発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス(scAAV9.CB.SMN)
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	ヒトの遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	本遺伝子組換え生物等の原液の保管 (1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷蔵庫又は冷凍庫において保管する。 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管 (2) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。 (3) 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。 運搬 (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。 患者への投与 (5) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、患者の静脈内又は髄腔内に投与することにより行う。投与時は、治療室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。 投与後の患者からの排出等の管理 (6) 投与後、患者の投与部位を消毒等し、投与部位から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、医師の判断により必要とされる期間対策を講じる。 (7) 患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするため、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者等に適切な指導を行う。

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

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

<参考>

アデノ随伴ウイルス（AAV）は、米国疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）基準において、バイオセーフティレベル1（BSL-1）に分類されています。（⇒p.60参照）

■ ゾルゲンスマ点滴静注に係る遺伝子組換え生物等の拡散防止方法について

本品はアデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (AAV) を含む製品です。医療機関での本品の使用にあたり、遺伝子組換え生物等の環境への拡散を最小限に留めるために下記注意事項をご確認ください。

1. 本品の使用等及び本品投与後の患者と接触する際の留意事項
<ul style="list-style-type: none">● 医療機関での保管は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷蔵庫に保管する。● 本品の調製時は、使い捨て手袋等の個人用防護具を装着する。また、調製は治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本品の拡散を最小限に留める。● 医療機関内での運搬には、必ず漏出防止措置が施された容器を用い、本品を取り扱う者は、使い捨て手袋等の個人用防護具を装着する。● 患者への投与の際は、使い捨て手袋等の個人用防護具を装着する。また、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で患者に静脈内投与を行い、投与時は、治療室内での本品の拡散を最小限に留める。さらに、投与後、患者の投与部位を消毒等し、投与部位からの本品の環境への拡散が最小限となる対策を講じる。● 投与後最低4週間は、良好な手指衛生に加え、患者の体液（鼻水、唾液、涙液以下同じ）及び/又は排泄物（嘔吐物、尿、糞便、下痢、以下同じ）と直接接触する場合の保護手袋及びマスクの使用が推奨される。● 投与後4週間以内の患者の大量の体液及び/又は排泄物に曝露した場合、衣服/寝具等はその他の洗濯物と区別して洗濯する。● 投与後4週間以内の患者の汚れたおむつ等の廃棄物は二重の袋詰めにし、通常のごみとして処分する。● 投与後4週間以内の患者の排泄物が固体表面に付着した場合、付着した部分を端から中心に向かって吸湿剤で覆い、消毒液に浸したペーパータオルで清掃する。清掃に使用した資材は二重の袋詰めにし、通常のごみとして廃棄する。● 患者から採取した検体は、施設の規程に従って取り扱う。● 検体の検査を外部検査機関へ委託する場合は、本品が拡散しない構造の容器に入れ、施設から検査機関へ搬送する。検体の取り扱いは検査機関の規程に沿って行う。● 投与後4週間は、施設から検査機関への検体の運搬は、遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品が投与された患者の検体である旨を情報提供した上で行う。● 検体の廃棄は施設及び検査機関の医療廃棄物管理規程に従って行う。
2. 感染性廃棄物の処理方法
<ul style="list-style-type: none">● 投与に使用し、本品と接触した全ての用具は、漏出防止措置が施された一次容器及び二次容器に封入する。全ての廃棄物は袋により二重に密閉し廃棄する。● 残り又は未使用の本品を廃棄する場合、不活化処理^{注)}を行ったうえで廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律第137号）に基づき医療機関で定められている医療廃棄物の管理に係る規程（以下、医療廃棄物管理規程）に従って廃棄する。● 本品が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材にあつては、不活化処理^{注)}を行い、十分に洗浄する。 <p>注) オートクレーブ、焼却等</p>
3. 患者等への指導
<ul style="list-style-type: none">● 本品の投与を受けた患者が当該医療機関以外の医療機関（以下、外部医療機関）で投与後のフォローアップを受ける場合には、外部医療機関に対し本品の投与を受けた患者であることが情報提供されるよう、患者等に適切な指導を行う。

4. 別添

別添1 本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件

ゾルゲンスマ適正使用指針（一般社団法人日本小児神経学会 令和5年2月20日改訂）より引用

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

1. 脊髄性筋萎縮症の診断、治療、及び不具合・有害事象発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する本品の適正使用に関する講習を修了した医師が複数名配置されていること。具体的には、Table 4-1の(a)～(e)のすべてに該当する医師が担当診療科の責任医師として1名配置されているとともに、本品を用いた治療を行う主治医については(c)、(d)、及び(e)のすべてを満たしていること。なお、責任医師が主治医を兼ねる場合であっても、当該施設には製造販売業者が実施する本品の適正使用に関する講習を修了した医師が2名以上配置されていることが必要である。

Table 4-1 治療の責任医師・主治医に関する要件

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

2. 本品の保管、調製、運搬、投与、廃棄に係る適切な設備を有し、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程（名称：scAAV9.CB.SMN、承認番号：22-36V-0001）に従った使用が可能であること。
3. 脊髄性筋萎縮症の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・有害事象のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。
なお、その体制について、患者とその家族又は介護者へ十分に周知されていること。
4. 投与時・投与後の入院中に本品の特性及び安全性プロファイルを理解している少なくとも1名の医療従事者（医師、看護師）による監視体制及び医師への連絡体制（看護師が常時監視を行う場合）が整っていること。
5. 重篤な不具合・有害事象が発生した際に、24時間診療体制の下、発現した有害事象に応じて入院管理及び必要な検査の結果が速やかに得られ、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
6. 脊髄性筋萎縮症に関連する症状、及び本品に関連する有害事象に対する緊急処置として、呼吸管理を含む全身管理や集中治療を実施できる体制が整っていること。

7. 本品の安全性及び有効性に関する情報を収集するため、本品の「患者登録システム(レジストリ)」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。
8. 再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・有害事象が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。
9. 日本人類遺伝学会及び日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定する認定遺伝カウンセラー資格保有者又は臨床遺伝専門医の協力連携体制があること。
10. 脊髄性筋萎縮症に関連する呼吸ケアや年齢に応じた適切なハビリテーションの対応が可能・あるいは対応できる連携施設があること。
11. 運動機能評価スケール [CHOP intend/HINE/Hammersmith (Expanded) 等] を用いた適切な治療効果判定を実施できること。

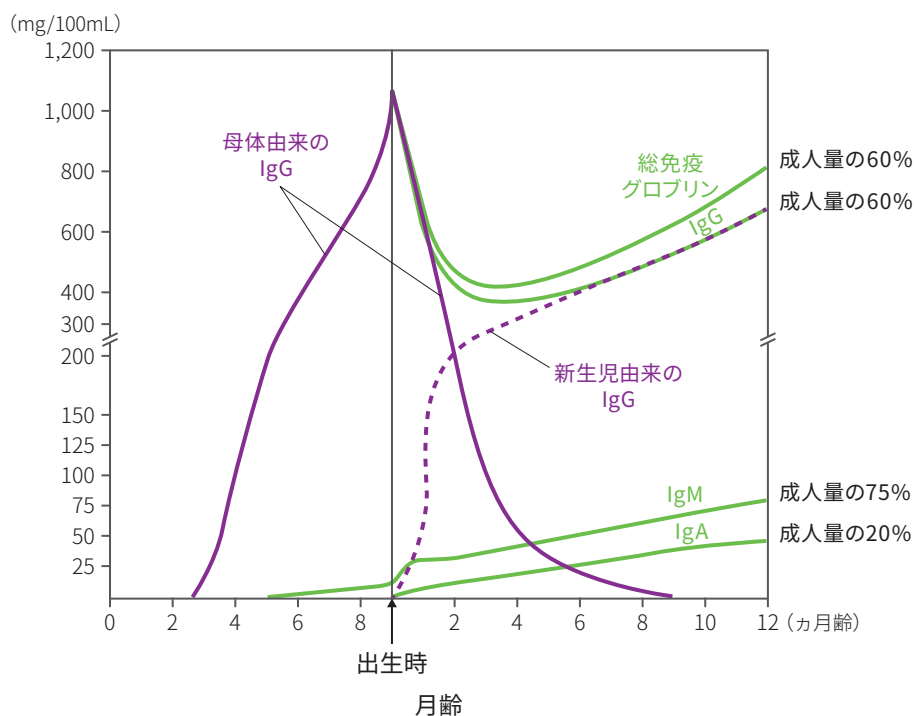
別添 2 抗AAV9抗体検査の結果が陽性であった場合の対応

- 母体由来の抗体の可能性があるため、抗体価を踏まえ、再検査の要否及び実施時期をご検討ください。なお、1歳を超える患者の場合は母体由来の抗体ではなく、野生型AAVへの自然感染の可能性があります。
- 漫然とした再検査の実施にならないよう、実際の再検査の要否及び間隔は、患者の疾患重症度や年齢、治療の遅れによるリスク等を考慮の上、ご判断ください。

<背景>

- 一般に出生時には免疫グロブリンのほとんどが経胎盤移行した母体由来のIgGで占められます。母体から胎児へ移行したIgGにより、新生児のウイルスをはじめとした様々な感染源に対する感染防御が成立します。母体由来のIgGは、出生後から減少をはじめ、正期産の2ヵ月齢児では全IgG量の半分まで低下し、およそ12ヵ月で消滅することが知られています^{14, 15)}。

■ 胎児及び出生後1歳までの免疫グロブリン体内変動



Tosi MF. Normal and impaired immunologic responses to infection. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed. Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds). Saunders. Philadelphia. p.21-65, 2009.

- 脊髄性筋萎縮症の患者の母親が抗AAV9抗体 (IgG) を保有している場合、経胎盤的に抗AAV9抗体 (IgG) が胎児に付与され、患者 (新生児) が抗AAV9抗体検査で陽性となることが想定されます。しかし、母子移行抗体は時間の経過と共に減少することから、一定期間経過後に再検査を実施すると陰性に変化する可能性が考えられます。
- 抗AAV9抗体の新生児期～乳児期の抗体の推移については十分な情報がありませんが、AAV2及びAAV8に対する抗体の保有率について調査したCalcedoらによる研究を踏まえると、他のウイルスと同様に1歳までは胎盤移行した母体由来のIgGと考えられ、1歳以降に乳児が母子移行抗体によるAAVに対する免疫を喪失して間もなくAAVの自然感染が起こることが示唆されています¹⁶⁾。
- 抗AAV9抗体の半減期については不明ですが、一般的にIgGの半減期は21日程度であることが知られています¹⁴⁾。IgGは、対応する抗原によって半減期が異なるという報告があるものの^{15, 17)}、ゾルゲンスマ点滴静注の第I相臨床試験 (CL-101試験) で、初回検査時に抗AAV9抗体陽性であった患者で再検査の結果陰性となった2例の力価の推移をみると、抗AAV9抗体の力価は21日以下で半減する結果となっています。

別添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^{注)}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）

注) 完了したCL-101試験、及び承認時点で継続中の4試験（CL-101試験の長期観察試験（LT-001試験）、I型又は遺伝学的検査によりI型と考えられるSMA患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CL-303試験）、遺伝子検査によりI、II又はⅢ型と考えられるSMA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CL-304試験）、及びII又はⅢ型SMA患者を対象とした髄腔内投与の海外第I相試験（CL-102試験）]

(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、プレドニゾンの投与を継続する等の適切な処置を行うこと。本品の投与前に肝機能異常が認められていた患者において、本品投与後に黄疸と共にASTは基準値上限（ULN）の約80倍、ALTはULNの約45倍、総ビリルビン値はULNの約4倍、プロトロンビン時間はULNの約4倍に増加した症例が報告されている。
- 2) 血小板減少症（6.1%）：本品の投与後初期に一過性に血小板数が減少し、血小板減少症に至ることがある。本品の投与後に血小板数の異常が認められた場合には、正常範囲に回復するまで血小板数を測定し、適切な処置を行うこと。
- 3) 血栓性微小血管症（頻度不明）：破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

別添 4 各臨床試験における登録基準及び除外基準^{5~9)}

	登録基準	除外基準
海外 第Ⅰ相試験 (CL-101試験： START)	<p>以下の基準を全て満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SMN1遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、SMN2遺伝子のコピー数が2であること。 ● SMN2遺伝子に、c.859G>Cが認められないこと^{注1)}。 ● 生後6ヵ月までに臨床所見が発現し、本品の投与日に6ヵ月齢以下^{注2)}であること。 ● 運動能力の遅延、頭部の制御不良、肩の丸い姿勢、関節の過度移動を伴う筋緊張の低下を臨床的に有していること。 	<p>以下の基準のいずれかを満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング時に侵襲的な呼吸管理（陽圧換気を伴う気管切開）が必要な患者、又はSpO₂が95%未満であること。 ● 抗AAV9抗体を有すること。 ● 臨床的に意義がある検査値異常（γ-GTP値：施設基準値の3倍超、ビリルビン値：3.0mg/dL以上、クレアチニン値：1.8mg/dL以上、ヘモグロビン値：8g/dL未満又は18g/dL超又は白血球数：20,000/mm³超）を示すこと。
海外 第Ⅲ相試験 (CL-303試験： STR1VE)	<p>以下の基準を全て満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SMN1遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、SMN2遺伝子のコピー数が1又は2であること（c.859G>Cが認められる患者も登録可能とされた）。 ● 本品の投与日に6ヵ月齢未満であること。 ● 本品の投与前に嚥下機能検査が実施可能であること。 	<p>以下の基準のいずれかを満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 覚醒中又は睡眠中に酸素投与又は呼吸補助がない状態でSpO₂が96%未満（標高1,000m超の場合は92%未満）であること。 ● 気管切開術が施行されていること。 ● 登録時又はスクリーニング来院前の7日間にわたり平均6時間以上、もしくはスクリーニング期間中に平均6時間以上の非侵襲的呼吸補助を用いている又は用いる必要性があること。 ● スクリーニング前の7日間にわたる、又はスクリーニング期間中のいずれかの時点で起床中の呼吸補助を必要とすること。 ● WHO Child Growth Standards¹⁸⁾に基づき、年齢別標準体重の3パーセントイル未満の体重であること。 ● 抗AAV9抗体を有すること。 ● 臨床的に意義がある検査値異常（γ-GTP値、AST値及びALT値：施設基準値の3倍超、ビリルビン値：3.0mg/dL以上、クレアチニン値：1.0mg/dL以上、ヘモグロビン値：8g/dL未満又は18g/dL超又は白血球数：20,000/mm³超）を示すこと。

	登録基準	除外基準
国際共同 第Ⅲ相試験 (CL-304試験: SPRINT)	<p>以下の基準を全て満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床所見が発現していないSMN2遺伝子のコピー数が2のI型SMA、又はコピー数が3のII型SMAであること (c.859G>Cが認められる患者も登録可能とされた)^{注3)}。 ● 本品の投与日に6週齢以下であること。 ● 本品の投与前に嚥下機能検査により低濃度液体を飲み込む能力があること。 ● 複合筋活動電位 (Compound Motor Action Potential: CMAP) がベースライン時に2mV以上であること。 	<p>以下の基準のいずれかを満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング時の体重が2kg未満であること。 ● 覚醒中又は睡眠中に酸素投与又は呼吸補助がない状態でSpO₂が96%未満 (標高1,000m超の場合は92%未満) であること。 ● スクリーニング時又は本品投与直前に、SMAを強く示唆する臨床徴候又は症状 (舌線維束性収縮、筋緊張低下、反射消失等) が認められること。 ● スクリーニング前又はスクリーニング期間中に、時点や期間を問わず、気管切開、予防的気管切開、又は非侵襲的な呼吸補助が必要であること。 ● WHO Child Growth Standards¹⁸⁾に基づき、年齢別標準体重の3パーセントイル未満の体重であること。 ● 抗AAV9抗体を有すること。 ● 臨床的に意義がある検査値異常を示すこと。

注1) c.859G>Cを有する患者については、有しない患者と比較して臨床所見が軽度であると報告¹⁹⁾されていることに加え、SMA患者全体の0.5～3.8%と少数例であると報告²⁰⁾されていることを考慮し、可能な限り均質な対象患者をCL-101試験に登録し、本品の有効性及び安全性を評価するために除外された。

注2) 初期の治験実施計画書は9カ月齢以下の患者の登録を容認するものであったが、その後6カ月齢以下に改訂された。

注3) 試験開始時は、SMN2遺伝子コピー数が2、3又は4のI、II又はIII型SMA患者を登録対象としていたが、治験実施計画書改訂で、III型SMA患者 (SMN2遺伝子コピー数が4) は登録基準から削除された。

別添5 海外第I相試験 (CL-101試験: START) における安全性 (海外データ)^{5~7)}

安全性解析対象集団15例 (コホート1: 3例、コホート2: 12例、以下同順)^{注1, 2)}のうち、有害事象は15例全例 (100%) に認められた。2例以上で認められた有害事象は下表のとおりであり、うちコホート1ではトランスアミナーゼ上昇1例 (33.3%)、コホート2ではトランスアミナーゼ上昇3例 (25.0%) 及びAST増加1例 (8.3%) は、ゾルゲンスマとの因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は13例 (3例、10例) に認められた。主な重篤な有害事象は肺炎 (0例、7例)、上気道感染 (0例、3例)、パラインフルエンザウイルス感染 (1例、2例)、RSウイルス肺炎 (1例、2例)、RSウイルス細気管支炎 (1例、2例)、トランスアミナーゼ上昇等 (1例、1例) であり、うちコホート1ではトランスアミナーゼ上昇1例、コホート2ではトランスアミナーゼ上昇1例は、因果関係が否定されなかった。

なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。

注1) 投与量は、初期開発段階の定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) 法による測定では、コホート1は 6.7×10^{13} vg/kg、コホート2は 2.0×10^{14} vg/kgであったが、より正確な液滴デジタルポリメラーゼ連鎖反応 (ddPCR) 法で測定したところ、それぞれ、 3.7×10^{13} vg/kg、 1.1×10^{14} vg/kgと確認された。

注2) 16例がスクリーニングを受けたが、抗AAV9抗体が陽性であった1例が登録されなかった。

■ コホート1及びコホート2の合計で2例以上に認められた有害事象

SOC PT	コホート1 (n=3)		コホート2 (n=12)		合計 (n=15)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
全有害事象	3 (100)	3 (100)	12 (100)	10 (83.3)	15 (100)	13 (86.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
鼻閉	0	0	6 (50.0)	0	6 (40.0)	0
咳嗽	0	0	5 (41.7)	0	5 (33.3)	0
無気肺	0	0	4 (33.3)	3 (25.0)	4 (26.7)	3 (20.0)
呼吸不全	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (26.7)	3 (20.0)
鼻漏	0	0	3 (25.0)	0	3 (20.0)	0
誤嚥性肺炎	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (13.3)	2 (13.3)
呼吸窮迫	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (13.3)	2 (13.3)
喘鳴	0	0	2 (16.7)	0	2 (13.3)	0
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	1 (33.3)	0	10 (83.3)	2 (16.7)	11 (73.3)	2 (13.3)
肺炎	0	0	7 (58.3)	7 (58.3)	7 (46.7)	7 (46.7)
ウイルス性胃腸炎	0	0	5 (41.7)	1 (8.3)	5 (33.3)	1 (6.7)
エンテロウイルス感染	1 (33.3)	0	4 (33.3)	2 (16.7)	5 (33.3)	2 (13.3)
ライノウイルス感染	1 (33.3)	0	4 (33.3)	2 (16.7)	5 (33.3)	2 (13.3)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (26.7)	3 (20.0)
中耳炎	2 (66.7)	0	2 (16.7)	0	4 (26.7)	0
耳感染	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0	3 (20.0)	0
細気管支炎	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
ウイルス性上気道炎	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0	3 (20.0)	0
RSウイルス肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (20.0)	3 (20.0)
RSウイルス細気管支炎	1 (33.3)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)

SOC PT	コホート1 (n=3)		コホート2 (n=12)		合計 (n=15)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
アデノウイルス感染	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
結膜炎	0	0	2 (16.7)	0	2 (13.3)	0
尿路感染	0	0	2 (16.7)	0	2 (13.3)	0
インフルエンザ	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (8.3)	0	2 (13.3)	1 (6.7)
胃腸障害						
嘔吐	0	0	8 (66.7)	1 (8.3)	8 (53.3)	1 (6.7)
便秘	1 (33.3)	0	6 (50.0)	0	7 (46.7)	0
胃食道逆流性疾患	1 (33.3)	0	5 (41.7)	0	6 (40.0)	0
下痢	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	0	0	5 (41.7)	0	5 (33.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
紅斑	1 (33.3)	0	1 (8.3)	0	2 (13.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	1 (33.3)	0	7 (58.3)	0	8 (53.3)	0
傷害、中毒及び処置合併症						
転倒	0	0	3 (25.0)	0	3 (20.0)	0
臨床検査						
トランスアミナーゼ上昇	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (26.7)	2 (13.3)
ヒトライノウイルス 検査陽性	0	0	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (20.0)	2 (13.3)
エンテロウイルス 検査陽性	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
代謝及び栄養障害						
脱水	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
心臓障害						
頻脈	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)

SOC：器官別大分類、PT：事象

n (%)

MedDRA version 20.0

重症度の定義はCTCAE version 4.03のグレード分類に準じる。

■ 重篤な有害事象

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

n (%)

(次ページへ続く)

(続き)

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

SOC：器官別大分類、PT：事象
MedDRA version 20.0

n (%)

別添 6 海外第Ⅲ相試験 (CL-303試験: STRIVE) における安全性 (海外データ)⁸⁾

※: 本試験は承認時において未完了である (2019年3月8日カットオフ)。

データカットオフ時において、安全性解析対象集団22例^{注)}のうち、有害事象は22例全例 (100%) に認められた。3例以上で認められた有害事象は下表のとおりであり、うちAST増加6例 (27.3%)、ALT増加5例 (22.7%)、血中CK-MB増加、嘔吐及び下痢各1例 (4.5%) は、ゾルゲンスマとの因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は10例に認められた。2例以上で認められた重篤な有害事象は細気管支炎、肺炎、RSウイルス細気管支炎、呼吸窮迫 (各2例) であり、いずれも因果関係が否定されなかった。

死亡に至った症例が1例 (呼吸停止1例) が認められた。当該症例は7ヵ月齢の女児で、本品の投与後139日目に呼吸不全となり、一度回復したものの、171日目に脊髄性筋萎縮症の増悪による呼吸停止のため死亡した。なお、本品との因果関係は否定された。

試験中止に至った有害事象は2例に認められ、うち1例は上述の呼吸停止を発現して死亡に至り試験を中止、もう1例は咳嗽により試験を中止した。

注) 投与量は、全ての患者に 1.1×10^{14} vg/kgが投与された。

■ 3例以上に認められた有害事象

SOC PT	n=22	
	全グレード	グレード3/4
全有害事象	22 (100)	10 (45.5)
胃腸障害		
嘔吐	7 (31.8)	0
便秘	6 (27.3)	0
生齒	5 (22.7)	0
下痢	4 (18.2)	0
胃食道逆流性疾患	4 (18.2)	0
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	10 (45.5)	1 (4.5)
RSウイルス細気管支炎	3 (13.6)	3 (13.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	12 (54.5)	0
臨床検査		
AST増加	6 (27.3)	2 (9.1)
ALT増加	5 (22.7)	1 (4.5)
血中CK-MB増加	3 (13.6)	0

n (%)
(次ページへ続く)

(続き)

SOC PT	n=22	
	全グレード	グレード3/4
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	6 (27.3)	0
呼吸窮迫	3 (13.6)	0
睡眠時無呼吸症候群	3 (13.6)	1 (4.5)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	5 (22.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
側弯症	7 (31.8)	0

SOC：器官別大分類、PT：事象
MedDRA version 20.1
重症度の定義はCTCAE version 4.03のグレード分類に準じる。 n (%)

■ 2例以上で認められた重篤な有害事象

SOC PT	n=22
感染症及び寄生虫症	
細気管支炎	2 (9.1)
肺炎	2 (9.1)
RS ウイルス細気管支炎	2 (9.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
呼吸窮迫	2 (9.1)

SOC：器官別大分類、PT：事象
MedDRA version 20.1 n (%)

別添7 国際共同第Ⅲ相試験 (CL-304試験: SPR1NT) における安全性 (日本人症例を含む)⁹⁾

※: 本試験は承認時において未完了である (2019年3月8日カットオフ)。

データカットオフ時において、安全性解析対象集団18例^{注1)} (コホート1: 8例、コホート2: 9例、コホート3: 1例、以下同順^{注2, 3)}のうち、有害事象は13例 (6例 (75.0%)、6例 (66.7%)、1例 (100%)) に認められた。2例以上で認められた有害事象は下表のとおりであり、うちコホート1では嘔吐2例 (25.0%)、コホート2では肝機能検査値異常、胃食道逆流性疾患及び嘔吐 (2例 (22.2%)、2例 (22.2%)、1例 (11.1%)) は、ゾルゲンスマとの因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、3例 (2例、1例、0例) に認められた。その内訳はコホート1では感染性クレーブ及び高カルシウム血症の各1例、コホート2では嗜眠の1例であり、いずれもゾルゲンスマとの因果関係は否定された。

なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。

注1) 投与量は全ての患者に 1.1×10^{14} vg/kgが投与された。

注2) コホート1 (SMN2遺伝子コピー数2)、コホート2 (SMN2遺伝子コピー数3)、コホート3 (SMN2遺伝子コピー数4)。

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

■ いずれかのコホートで2例以上に認められた有害事象

SOC PT	コホート1 (n=8)		コホート2 (n=9)		コホート3 (n=1)	
	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4
全有害事象	6 (75.0)	2 (25.0)	6 (66.7)	1 (11.1)	1 (100)	0
胃腸障害						
便秘	2 (25.0)	0	1 (11.1)	0	0	0
嘔吐	2 (25.0)	0	1 (11.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (22.2)	0	0	0
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	2 (25.0)	0	1 (11.1)	0	0	0
臨床検査						
肝機能検査値異常	0	0	2 (22.2)	0	0	0

SOC: 器官別大分類、PT: 事象

n (%)

MedDRA version 21.0

重症度の定義はCTCAE version 4.03のグレード分類に準じる。

別添 8 死亡に至った症例の情報

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、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、死亡に至った1例の概要を以下に示します。

■ 症例の概要

性別・年齢	男児・5ヵ月齢(本品投与時)
原疾患	I型脊髄性筋萎縮症
患者背景	嚥下困難(試験登録前より経鼻胃管による栄養補助に完全依存) 誤嚥性肺炎の既往の可能性あり
重篤な有害事象 (本品との因果関係)	低酸素/虚血性脳障害(死亡) (関連なし) 呼吸障害(死亡) (関連なし) AST/ALT増加 (関連あり) 血小板減少症 (関連あり) 分泌物増加 (関連なし) 凝固検査異常 (関連あり) 高ナトリウム血症 (関連あり)

■ 症状・経過・治療内容

日	経過	関連検査	治療内容
Day -1	本品投与のため、プレドニゾロンの投与を開始した。		
Day 0	本品33mLを単回静脈内投与した。		
Day 12-17	感冒症状・喀痰増加による呼吸障害(グレード3、4)を来し入退院を繰り返した。 Day17に小児集中治療室へ搬送され、気管内挿管を実施した。 細気管支炎(グレード1)を認めた。	発熱(-) RSウイルス(-) SpO ₂ 最低値84% 胸部X線撮影:両肺門部陰影	メチルプレドニゾロン(mPSL)(1回投与量を3倍に増量→1mg/kgに減量) 抗生剤、輸液、吸引、酸素、理学療法
Day 20-23	約40°Cの発熱あり。	発熱(+) WBC:11,700/μL、CRP:8mg/L AST:60U/L、ALT:34U/L パラインフルエンザウイルス(+) コロナウイルス(+) ライノウイルス(+) 胸部X線撮影:右上葉肺炎像	抗生剤、輸液

日	経過	関連検査	治療内容
Day 27	AST、ALT増加(グレード4)を認めた。 血圧低下に対し昇圧剤にて加療した。 凝固異常(グレード3)を認めた。 肝不全の臨床的な徴候及び症状なし。	発熱(+)、心拍数:220 WBC:20,900/μL、CRP:25mg/L AST:4,875U/L、ALT:2,771U/L 血圧:65/30mmHg プロトロンビン時間:21.4s 活性化トロンボプラスチン時間:38.2s フィブリノーゲン:1.2g/L	昇圧剤、輸液、挿管下で 24時間BiPAP 25%酸素投与 ステロイド静脈内投与 6mg/日
Day 30	強直性間代性痙攣発作を発現。		抗てんかん薬
Day 31-33	鎮静剤を減量したところ覚醒不良であった。 痙攣発作を繰り返し、MRIにて広範な白質異常信号を認め、低酸素脳症が疑われた。 電解質異常、血小板低下、血圧低下を認めた。 MRI (Day31):内包後脚を含む大脳白質に広範なDWI/T2高信号を認めた。 脳波所見 (Day31):発作間欠期脳波に、群発する律動性高振幅発作波が出現。記録中に発作(右半球を焦点とする部分発作)が出現。 脳波所見 (Day32):非特異的な低振幅徐波が中等度に出現。突発波なし。刺激に対する反応も低下し、広範な脳障害が示唆された。	上述のウイルスに加えRSウイルス(+) 血小板:37,000/μL Na:155mmol/L K:2.6mmol/L Ca:1.74mmol/L Mg:0.99mmol/L	鎮静剤減量、抗てんかん薬、血小板輸血
Day 34-36	痙攣発作が持続。 高Na血症(グレード3)から副腎不全が疑われた。 Day35より痙攣発作は減少した。	髄液所見:たんぱく上昇(0.78g/L)、 細胞数・糖は正常、髄液ウイルス検査(-) Na:154-158mmol/L K:3.3-3.6mmol/L Ca:1.76-1.82mmol/L Mg:0.69-0.86mmol/L	抗てんかん薬増量、鎮静剤中止 mPSL 30mg/kg 静脈内投与×5日間 (その後2mg/kg経口) 血小板輸血 アシクロビル投与
Day 42	造影MRI:白質病変は縮小し、両側後頭側頭部優位となった。	AST:91U/L、ALT:104U/L	
Day 45-52	家族が人工呼吸器による延命を希望せず、抜管し非侵襲的呼吸管理となった。 Day52に死亡。 剖検結果より、気道感染により低酸素/虚血性脳障害を来したと考えられた。		抗てんかん薬中止

別添9 バイオセーフティレベル (BSL) (CDC基準)

BSL-1	BSL-2	BSL-3	BSL-4
<ul style="list-style-type: none"> ● 健常者で疾患を引き起こすことがないと考えられている微生物 <p>例: <i>E.coli</i> (大腸菌)、AAV (アデノ随伴ウイルス)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ヒトと環境に中等度のリスクがある微生物 <p>例: <i>Staphylococcus aureus</i> (黄色ブドウ球菌)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ヒトに重篤あるいは致死的な疾患を起こす可能性のある微生物 <p>例: <i>Macrobacterium tuberculosis</i> (<i>tuberculosis</i>) (結核菌)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 世界中で非常に少ない実験室 ● 多くは外来種で、非常に危険な微生物 <p>例: エボラウイルス等</p>
作業原則			
<ul style="list-style-type: none"> ● 通常の微生物実験室 ● 開放型作業台 ● 実験室の職員は特定の訓練を受けている ● 実験室は適切な訓練を受けた科学者によって監督される ● 実験室の作業区域での飲食、喫煙等を禁じる 	<ul style="list-style-type: none"> ● 実験中は実験室への接近を制限 	<ul style="list-style-type: none"> ● 用いる微生物・病原体には有効な治療法・予防法がある ● 常に立ち入りを制限 	<ul style="list-style-type: none"> ● 専用の防護衣を着用 ● シャワーを浴びてから退出
安全機器			
<ul style="list-style-type: none"> ● 実験室用作業衣と手袋を着用 	<ul style="list-style-type: none"> ● 個人用保護衣 (マスク、安全ゴーグル、顔面シールドを含む) を着用 ● エアロゾル又は飛沫が発生する場合はバイオセーフティキャビネット (BSC) で作業 ● オートクレーブを近くに設置 	<ul style="list-style-type: none"> ● 全ての作業はBSC (クラスⅡ又はⅢが望ましい) で行う 	<ul style="list-style-type: none"> ● クラスⅢ BSC又は陽圧スーツを着用
設備			
<ul style="list-style-type: none"> ● 手洗い流しを設置 ● 入室をコントロールするための手段を整備 (ドア等) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 実験エリアに自動閉鎖式のドアを設置 ● 眼洗浄ステーションを設置 	<ul style="list-style-type: none"> ● 排気が別区域に再循環しないようにする ● 入口に二重ドア (インターロック) が必要 ● オートクレーブは実験室内に設置 ● 実験室出口近くに手洗い流しを設置 ● 全ての実験室廃棄物には汚染除去を実施 	<ul style="list-style-type: none"> ● 別の建物か、独立した区域に設置 ● 給気、排気ともに高性能粒子吸着 (HEPA) フィルターを通す

Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5th Edition (<https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>) (2020年2月アクセス)

5. 参考文献

- 1) McCarty DM.: Mol Ther.16 (10) , 1648, 2008. [20200093]
- 2) Foust KD. et al. : Nat Biotechnol. 27 (1) , 59, 2009. [20200042]
- 3) Wang D. et al. : Nat Rev Drug Discov. 18 (5) , 358, 2019. [20200085]
- 4) Quinn JA. et al. : Vaccine. 34 (49) , 6047, 2016. [20200094]
- 5) 社内資料：I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第I相試験 (CL-101試験) (承認時評価資料) [20200038]
- 6) Mendell JR. et al. : N Engl J Med. 377 (18) , 1713, 2017. [20200080]
- 7) Al-Zaidy SA. et al. : J Neuromuscul Dis. 6 (3) , 307, 2019. [20200081]
- 8) 社内資料：I型又は遺伝子検査によりI型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第III相試験 (CL-303) (カットオフ日：2019年3月8日) (承認時参考資料) [20200048]
- 9) 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) (承認時参考資料 (承認時に評価された資料)) [20200041]
- 10) Baum H. et al. : Clin Biochem. 37 (12) , 1079, 2004. [20200116]
- 11) 社内資料：新生仔マウスを用いたAVXS-101 GMPロットの12週間観察期間を含む単回静脈内投与試験 (試験番号：8384031) [20200051]
- 12) Tukov FF. et al. : Hum Gene Ther. 2022; 33(13-14):740-756
- 13) Couto L JR. et al. : Hum Gene Ther. 15 (3) , 287, 2004. [20200102]
- 14) Tosi MF. Normal and impaired immunologic responses to infection. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed. Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds) . Saunders. Philadelphia. p.21-65, 2009. [20200095]
- 15) Fouda GG. et al. : Immunohorizons. 2 (1) , 14, 2018. [20200096]
- 16) Calcedo R. et al. : Clin Vaccine Immunol. 18 (9) , 1586, 2011. [20200097]
- 17) Cáceres VM. et al. : Clin Infect Dis. 31 (1) , 110, 2000. [20200098]
- 18) WHO Multicentre Growth Reference Study Group : Acta Paediatr Suppl. 450, 76, 2006. [20200084]
- 19) Prior TW. et al. : Am J Hum Genet. 85 (3) , 408, 2009. [20200082]
- 20) Bernal S. et al. : J Med Genet. 47 (9) , 640, 2010. [20200083]

Drug Information

ウイルスベクター製品

ゾルゲンスマ[®] 点滴静注

オナセムノゲン アベバルボバク

再生医療等製品

再使用禁止

貯蔵方法	-60℃以下
有効期間	12ヵ月
承認番号	30200FZX00001000
承認年月	2020年3月
薬価収載	2020年5月
保険適用	薬価基準収載
販売開始	2020年5月
国際誕生	2019年5月

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

- 再使用禁止
- 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、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

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》

- SMN2遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
- 2歳未満の患者に投与すること。
- 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。
- 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>

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

患者の体重 (kg)	投与量 (mL) ^(注)
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値に基づき算出した。

2歳未満で13.6kg以上の患者には、体重に基づき投与量を算出すること。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

- 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）
 - 本品は無菌的に調製すること。
 - 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。
 - 解凍後の本品は2～8℃で保存すること。
 - 解凍後の本品は振とうしないこと。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
- 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)

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）

- 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

- 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。
- 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等)を行うこと。本品の投与後3ヵ月間(1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回)は肝機能検査を実施し、《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》の表に従いプレドニゾロンの投与を行うこと。また、急性のウイルス性肝炎等の肝機能障害のある患者では症状が悪化するおそれがある。(「3. 不具合・副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)
- (4) 本品の投与後に心筋トロポニンIの軽度上昇が一過性にあらわれることがあるため、本品の投与前及び本品の投与後3ヵ月間(1ヵ月間は週に1回、その後は月に1回)は心筋トロポニンIを測定すること。心筋トロポニンIの異常が認められた場合には、回復するまで測定すること。
- (5) 本品の投与初期に血小板数が減少することがあるため、本品の投与前及び投与後3ヵ月間(1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回)は血小板数を測定すること。(「3. 不具合・副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)
- (6) 血栓性微小血管症があらわれることがあるため、紫斑、嘔吐、乏尿等の臨床症状の発現に注意し、定期的に血液学的検査及び腎機能検査を行うなど十分に観察すること。(「3. 不具合・副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)
- (7) 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られる場合は、プレドニゾロン投与量を考慮して、予防接種の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種を受けさせること。なお、各ワクチン製剤の電子添文を必ず確認すること。
- (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衛生の実施を指導すること。

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

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

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

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

(2) その他の副作用

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

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：22-36V-0001)が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。
- (2) I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外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) 幼若カニクイザルを用いた単回静脈内投与(1.1×10¹⁴vg/kg)又は髄腔内投与(1.2×10¹³、3.0×10¹³、6.0×10¹³vg/animal)毒性試験において、脊髄の後根神経節及び三叉神経節に炎症性単核細胞及び神経変性、並びに脊髄に軸索変性又は神経膠症が認められている。本所見は急性の変化かつ非進行性であり、単回静脈内投与及び髄腔内投与(1.2×10¹³vg/animal)では完全な回復性、又は発現率及び重篤度の低下がみられたことから部分的な回復性が示された。これらの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。

**2024年5月改訂(第6版) ●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。
*2023年2月改訂(第5版) ●電子添文の改訂にご留意下さい。

製造販売(輸入) (文献請求先及び問い合わせ先)

バルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティスダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

■ 監修

東京女子医科大学

ゲノム診療科

特任教授

齋藤 加代子 先生

監修者の所属は作成時のものです。

製造販売(輸入) (文献請求先及び問い合わせ先)

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 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

ZOL00001ZB0005

2024年5月作成