

再生医療等製品「エレビジス点滴静注」の 安全対策について

医薬局医薬安全対策課

1. 背景

- 「エレビジス点滴静注」（本品）は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者に用いられる再生医療等製品として本年5月13日に条件及び期限付承認されたが、6月16日に本品の製造販売業者が以下の安全性情報を発表した。
 - ・ 海外の歩行不能な患者で致死的な経過を辿った急性肝不全の報告。
 - ・ これにより国内で実施中の歩行不能な患者を対象とした臨床試験も投与を中断すること。
 - ・ （本邦で承認されている）歩行可能な患者における本品のベネフィット・リスクプロファイルに変更はないこと。
- その後、本年6月18日の中医協総会における、本品の保険適用に係る議論の進め方に係る審議の中で、1号及び2号委員から、
 - ・ 本品を承認した制度は、有効性は推定であるものの、安全性を認める場合に早期に条件付きで承認を与えるもの。
 - ・ 本制度の大前提となる安全性が揺らいでいることから、承認された使用方法や対象患者の設定なども含め、薬事で専門的に再検討していただくことも含め、厚生労働省としてしっかり情報収集、整理した上で、丁寧で慎重な検討が必要。
 - ・ 保険給付をする限りは、最低限、安全性の担保は不可欠であり、メーカーと厚労省におかれては、速やかに安全性の確認をお願いしたい。とのご意見をいただいた。

2. 安全性情報の概要

- 歩行不能な患者を対象とした臨床試験の中断等の根拠となった安全性情報として製造販売業者から報告された症例は、海外において2例発生した急性肝不全の死亡例であり、いずれも（本品の効能、効果又は性能の対象である歩行可能な患者ではない）歩行不能患者における報告であった。具体的な症例経過は別紙1のとおり。

3. 死亡例を踏まえた薬事上の対応

- 肝機能障害は、承認時から注意すべき副作用とされており、添付文書等での注意喚起等を行っていたが、今回の海外における急性肝不全の症例を踏まえ、定期検査を確実にし、異常が生じた場合は速やかに対応できるよう、肝機能に係る具体的な検査の追記、肝機能障害発現時の対応等を明記する添付文書改訂を行うとともに（別紙2）、より具体的な対応に関しては医療従事者向けの適正使用ガイド（総－1参考1）や患者・家族向け資材（総－1参考2）で明確にすることにより、肝機能障害に対する安全対策を徹底することとしている。具体的には、以下の観点を踏まえ対応したものである。
（※【 】内は参考資料の関連ページ。「ガイド」＝適正使用ガイド、「患者資材」＝患者・家族向け資材）

（1）DMD や本品の肝機能に与える影響

- DMD は骨格筋の壊死と再生を主な病態とする疾患であり、DMD の患者は変性した筋肉に由来するトランスアミナーゼや乳酸脱水素酵素の高値を認め、肝機能検査値が正常範囲を超えていることがあることが知られており、臨床試験におけるベースライン時の肝機能情報を記載。【ガイド p11】
- 本品における肝機能障害の発生機序として、AAV ベクター投与による影響があり、直接的な肝障害と免疫介在性の肝障害の2つが考えられており、投与後4～8週間であらわれる免疫介在性の肝機能障害は獲得免疫応答による結果と考えられていること。【ガイド p18、21】

（2）ステロイドの使用

- DMD は進行予防のためにステロイドを投与されることがあり、日本神経学会が作成している診療ガイドラインにおいて治療法として示されている。
- 本品の投与により AAV に対する免疫反応が発現することがあるため、投与前と投与後にプレドニゾロンの投与を行うこととしており、既にステロイド投与している患者／していない患者に対する投与方法を示している。【ガイド p17】
- 投与後に肝機能異常が発現した場合のステロイドの用量調節も示されており、経口投与の治療に反応しない場合は静脈内投与を検討することが示されている。（（4）参照）【ガイド p26、27】
- 一方で、ステロイド投与により感染症が発症するおそれがあることから、その旨を注意喚起するとともに、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意する旨を明記するとともに、ワクチン接種等による感染防止対策を行うことを患者・家族にお願いすることとしている。【ガイド p12、患者資材 p16】

等】

(3) 他科／他施設との連携、専門家への相談体制の確保

- 肝機能障害、急性肝不全を含む重大な副作用のマネジメントのため、重篤な副作用が発現した場合の対応のために他科／他施設との連絡先を確保し、緊急時には速やかに対応できる体制を構築することを、本品の投与前に検討するようお願いしている。【ガイド p19】
- さらに、製造販売業者においては、小児神経、小児肝臓内科等の医師で構成される専門家チーム（BRIDGE-NMD：神経筋疾患遺伝子治療安全性最適化ネットワーク）との連携体制を確保しており、投与前の投与の可否の判断や投与後の重篤な副作用が生じた場合には本品を投与する医師・施設が相談できるようにしている。【ガイド p19】

(4) 肝機能に関連する必要な検査、対処法

- 肝機能の状況を確認するため、投与前後で実施すべき肝機能検査及び画像検査の検査項目と実施頻度（投与後1年まで、最初の3ヶ月は週に1回）を示している。【ガイド p14】
- 投与前に肝機能検査の異常又は画像検査の異常所見（脂肪肝、肝腫大、脾腫等）が認められた場合には、適切な診療科医と相談し、ベネフィット・リスクを考慮して治療可否（投与の延期等適切な対応を含む）等を検討することとしている。【ガイド p15】
- 投与後に異常が認められた場合の対処法として、ステロイドの増量等の処置における具体的な用量調節等の方法やその他の対処法を示している。また、肝機能障害が発現した場合の実施すべき検査や、急激な悪化がみられる可能性があるため、適切な診療科医と相談して、適正な検査頻度を検討することを促している。【ガイド p26、27、29】
- 肝機能障害が軽快／回復した後も、投与後1年以内は当初の検査頻度で、投与後1年以降であっても少なくとも6ヵ月間は3ヵ月に1回モニタリングをすることとしている。【ガイド p29】
- 患者・家族には、定期的な検査のため通院予定日に必ず受診することや、肝機能障害に伴う症状がみられた場合には、ただちに主治医に知らせることを注意喚起している。【患者資材 p14】

(5) 臨床試験における肝機能障害の発現・転帰

- 臨床試験における肝毒性（急性肝障害）に該当する有害事象は、解析集団207例のうち、80例（38.6%）に159件認められ、重篤のものは10例10件

であった。【ガイド p21】

- 処置としてはステロイドの追加投与などが行われており、肝毒性の転帰は、80 例 159 件のうち、回復 143 件、未回復 15 件、不明が 1 件であった（重篤のものの転帰は、回復 9 件、未回復 1 件であった）。【ガイド p21】

※上記は臨床試験の評価時点における転帰であり、未回復 15 件及び不明 1 件についてはその後回復している。

海外で報告された死亡例の症例経過（歩行不能の男性デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者における急性肝不全による死亡例）

症例 1

○患者

- ・ 10 代半ば歩行不能 DMD 患者（体重 70kg 前後，約 4 年前より歩行不能，exon 22 欠失）。
- ・ 合併症は，注意欠陥多動性障害（ADHD），性腺機能低下症，拘束性肺疾患及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群等。
- ・ 本品投与前不明日よりコルチコステロイドの併用を開始。
- ・ 投与前，AST 及び ALT は基準値をわずかに上回っていた。

投与後の期間	
5 週間後	AST, ALT 及び GGT は 3 桁台まで増加した。
7 週間後	総ビリルビンは約 10 mg/dL に増加し，AST 及び ALT は 2000U/L 以上に増加，GGT もさらに上昇した。ベースラインのプレドニゾンは継続されたまま，ステロイドは増量された。 暗色尿，悪心，倦怠感等が認められ，肝毒性のため入院。患者は経口ステロイドの追加投与及びソルメドロールの静脈内投与を受けた。 数日後，すべての症状が回復した。ソルメドロールの静脈内投与は中止された。患者は経口プレドニゾンで安定した状態で退院した。
9 週間後	下腹部痛や悪心を訴え，救急を受診した。臨床検査値は総ビリルビン 10 mg/dL 超，AST 800 台，ALT 1300 台，白血球数高値であった。低ナトリウム血症，サードスペースへの体液貯留，肝合成機能障害及び進行性の血小板減少症の悪化が発現し，PICU に移された。患者は静注アルブミン及びフロセミドによる治療を受けた。 数日後，患者は PICU から移動した。トランスアミナーゼの低下傾向を考慮してプレドニゾンを漸減した。FFP 及び血小板の輸血も行われた。
11 週間後	サイトメガロウイルス（CMV）IgM と IgG は陽性と報告されたが，CMV ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）は陰性。

12 週間後	集学的管理にもかかわらず、頭蓋内出血が発現し、緩和ケア後に死亡した。 剖検が実施され、全体的な診断は、肝性脳症を伴わない急性肝不全、頭蓋内出血を引き起こす重度の凝固障害および血小板減少症であった。 （剖検時の主な所見） 肝細胞の化生を伴う広範な胆管形質転換を伴う肝胆道系、脂肪変性、胆汁うっ滞、黄疸、軽微～軽度の炎症及び軽微な線維化、$\alpha 1$-アンチトリプシン欠損症又は感染の診断的特徴は陰性。
--------	--

症例 2

○患者

- ・ 10 代半ば歩行不能 DMD 患者（体重 50kg 台、3 年前より歩行不能、exon 46-50 欠失）。
- ・ 合併症は、 $\alpha 1$ アンチトリプシン MZ フェノタイプ（疾患なし）、心筋炎、多発性骨折、注意欠陥多動性障害（ADHD）等。
- ・ 本品投与約 4 年半前よりコルチコステロイドの併用を開始。
- ・ 投与前、AST 及び ALT は軽度上昇が認められていた。

投与後の期間	
6 週間後	患者は救急を受診した。肝毒性及び肝合成機能障害が認められた（ALT、AST は 1000 U/L を超えており、凝固系検査はやや延長していた）。患者は肝機能の綿密なモニタリング及び管理のため ICU に入院し、メチルプレドニゾロンの静脈内投与、経口ステロイド及び免疫抑制剤（シロリムス等）、アナキンラ及びロミプロスチム等による治療を受けた。超音波検査では、肝臓のエコー輝度が全体的に増加しており、本品投与前の超音波検査と同様で脂肪浸潤と一致していた。血小板減少が認められた。
8 週間後	肝生検所見は、治療した免疫介在性肝障害の続発性所見と最も一致しており、重大な肝炎の持続は認められなかった。
10 週間後	重度の腹痛及び精神状態の悪化のため、患者は ICU に戻された。凝血異常は持続した。

11 週間後	急性肝機能障害及び全身性炎症反応により PICU に入院し，凝固障害を伴う脳症に至った。翌日，患者は死亡した。剖検結果は未入手である。
--------	---

今回の添付文書改訂までの経緯

1. 本品の承認審査

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）における本品の承認審査の段階では、1 例目の死亡例が報告されており、本症例は肝毒性及び副腎皮質ステロイドの追加使用による感染症に関連するものであることから、添付文書案において肝毒性及びステロイドによる感染症について注意喚起を行うこととし、その旨を審査報告書に記載した。
- この内容で、本年 4 月の薬事審議会再生医療等製品・生物由来技術部会において審議の上、添付文書案の記載も含め了承された。
- また、本年 6 月 24 日の薬事審議会において、本品の承認について審査報告書や添付文書等を資料として報告し、了承された。

2. 添付文書改訂等

- 承認後の 2 例目の死亡例を踏まえ、機構において検討した結果、添付文書改訂による注意喚起を行うこととし、改訂内容について専門家の意見を聴くために専門協議を実施した。専門協議では、神経及び肝臓の専門家各 2 名の計 4 名の委員より、①症例と本品の因果関係評価、②添付文書改訂の必要性及び改訂内容の適切性、の 2 点について意見を聴いた。
- ①症例と本品の因果関係評価については、2 例の急性肝不全について、「急性肝不全の診断基準（厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班：2015 年改訂版）」に基づき「急性肝不全」への該当性を判断した上で因果関係評価を行い、いずれも本品との因果関係が否定できない死亡例と評価された。
- ②添付文書改訂の必要性については、以下の方針について注意喚起することについて了承いただいた。なお、改訂内容に関しては、承認審査時の注意喚起内容である肝毒性やステロイドによる感染症の記載をもとに、必要な検査項目や留意事項等を追記して明確にしたものである。
 - ・ 本品との因果関係が否定できない転帰死亡の急性肝不全の症例が複数認められていることから、「重大な副作用」に「急性肝不全」を追記するとともに、歩行不能患者において本品投与後に死亡に至った症例が海外で報告されていることの事実を記載すること。

- いずれの死亡症例においても、肝酵素の検査値異常に加えて、アルブミン値や凝固能の異常が認められていることから、「重要な基本的注意」に記載されている肝機能検査に関して、必要な検査項目の追記や異常値が認められた場合の対応を追記すること。
 - 本品投与に際し、肝疾患の有無や進展状態をより詳細に把握するためには、肝機能検査に加え画像検査を行うことが重要と考えることから、「重要な基本的注意」に本品投与前に画像検査を行うことを追記すること。
 - 死亡例のうち 1 例における、承認審査時点で得られていなかった感染症に関する追加情報を踏まえて、副腎皮質ステロイドの投与により生じ得る感染症について十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意することを「重要な基本的注意」に追記すること。
- 専門協議の結果を受け、添付文書改訂内容を取りまとめ、薬事審議会で再生医療等製品の承認後の安全対策を担当する「医療機器・再生医療等製品安全対策部会」の委員に報告した上で、本年 8 月 28 日に添付文書改訂を行うよう製造販売業者に指示した（別紙 3、4）。
- また、添付文書改訂に加え、改訂内容の背景情報や詳細な留意事項等を記載するために、医療従事者向けの適正使用ガイド及び患者・家族向け資材の改訂も実施予定（別紙 5）。

別紙

【再生医療等製品名】デランジストロゲン モキセパルボベク

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

下線は変更箇所

現行	改訂案
8. 重要な基本的注意 本品の投与前に肝機能検査（臨床症状、肝酵素（γ-GTP、ALT 等）<u>及び総ビリルビン等</u>）を行うこと。本品の投与後最初の3ヵ月間は週に1回肝機能検査を実施し、検査結果が正常に戻るまで観察を行うこと。7.の表1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。 副腎皮質ステロイドを投与することにより、感染症が<u>重篤化する</u>おそれがあるため、<u>感染症を合併している患者では回復又は管理できる状態になるまで本品の投与を延期すること。</u>	8. 重要な基本的注意 本品の投与前に肝機能検査（臨床症状、肝酵素（γ-GTP、ALT 等）、<u>総ビリルビン、アルブミン、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、プロトロンビン時間国際標準比等</u>）<u>及び画像検査を行い、異常が認められた場合には投与の延期等の適切な対応</u>を行うこと。本品の投与後最初の3ヵ月間は週に1回、<u>上記の肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には、</u>検査結果が正常に戻るまで観察を行うこと。7.の表1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。 副腎皮質ステロイドを投与することにより、感染症が<u>あらわれ</u>るおそれがあるため、<u>本品の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。</u>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 (新設)	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 <u>感染症を合併している患者</u> <u>副腎皮質ステロイドを投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、回復又は管理できる状態になるまで本品の投与を延期すること。</u>
11. 副作用・不具合 11.1 重大な副作用 肝機能障害 肝酵素 (γ-GTP、ALT 等) 及び総ビリルビンの増加を伴う重篤な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。	11. 副作用・不具合 11.1 重大な副作用 肝機能障害、<u>急性肝不全</u> 肝酵素 (γ-GTP、ALT 等) 及び総ビリルビンの増加を伴う重篤な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。<u>本品投与後に急性肝不全により死亡に至った症例（歩行不能患者）が海外で報告されている。</u>

ウイルスベクター製品
デランジストロゲン モキセパルボベク
再生医療等製品 **Eレビジス®** 点滴静注
ELEVIDYS® for Intravenous Infusion

承認番号	30700FZX00001000
販売開始	-

条件及び期限付承認品目



1. 警告

- 1.1 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療に係る体制が整った医療機関において、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。
- 1.2 本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書同意を取得した上で使用すること。[患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため]

2. 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 ジストロフィン遺伝子のエクソン8及び/又はエクソン9の一部又は全体が欠失している患者 [免疫介在性の筋炎があらわれるおそれがある。] [9.1.1、11.1.3参照]

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

3.1 成分

本品は、1バイアル（10.0mL）中^{注1)}に下記成分を含有する。

成分	含量
主成分	デランジストロゲン モキセパルボベク
副成分	塩化ナトリウム トロメタモール塩酸塩 トロメタモール 塩化マグネシウム六水和物 ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール ^{注2)}
	1.33×10 ¹⁴ ベクターゲノム 116.9mg 20.5mg 8.5mg 2.0mg 0.1mg

主成分の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293細胞、ウシ胎児血清を使用している。

注1) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから10.0mL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。

注2) 抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む。

3.2 性状

性状	澄明～わずかに乳白光を呈する、無色の液
pH	7.7～8.3
浸透圧	388～426mOsm/kg

4. 効能、効果又は性能

- デュシェンヌ型筋ジストロフィー
ただし、以下のいずれも満たす場合に限る
- 抗AAVrh74抗体が陰性の患者
 - 歩行可能な患者
 - 3歳以上8歳未満の患者

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

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

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

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

6. 用法及び用量又は使用方法

通常、体重10kg以上70kg未満の患者には1.33×10¹⁴ベクターゲノム（vg）/kgを、体重70kg以上の患者には9.31×10¹⁵vgを、60分から120分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。本品の投与量は下記表に基づき算出する。

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

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

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

本品投与によりAAVrh74に対する免疫反応が発現することがあることから、下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。[8.3、9.3、11.1.2参照]

表1：投与前及び投与後のプレドニゾロンの投与

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

表2：投与後に肝機能異常が発現した患者に対するプレドニゾロンの用量調節^{注1)}

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

注1) 経口のコルチコステロイド投与による治療に反応しない場合は、コルチコステロイドの静脈内投与を検討すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 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和ともに、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。

8.2 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。

*8.3 本品の投与前に肝機能検査（臨床症状、肝酵素（ γ -GTP、ALT等）、総ビリルビン、アルブミン、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、プロトロンビン時間国際標準比等）及び画像検査を行い、異常が認められた場合には投与の延期等の適切な対応を行うこと。本品の投与後最初の3ヵ月間は週に1回、上記の肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には、検査結果が正常に戻るまで観察を行うこと。7.の表1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。[7.、9.3、11.1.2参照]

8.4 本品の投与前及び投与後最初の1ヵ月間は少なくとも週に1回心筋トロポニン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。[9.1.2、11.1.4参照]

8.5 本品の投与前及び投与後最初の2週間は週に1回血小板数を測定すること。血小板数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。

8.6 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本品の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。[11.1.1参照]

*8.7 副腎皮質ステロイドを投与することにより、感染症があらわれるおそれがあるため、本品の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。[9.1.3参照]

8.8 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、各ワクチン製剤の電子添文を必ず確認すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ジストロフィン遺伝子のエクソン1-17及び/又はエクソン59-71の欠失を有する患者

本品に搭載されているマイクロジストロフィン遺伝子は、エクソン1-17、エクソン59-71及びエクソン79から構成されるため、ジストロフィン遺伝子のエクソン1-17及び/又はエクソン59-71の領域に欠失を有する患者は、重度の免疫介在性の筋炎発現のリスクが高いおそれがある。[2.3、11.1.3参照]

9.1.2 心機能障害のある患者

心エコーで左室駆出率が40%未満の患者及び症候性の心筋症を有する患者は、臨床試験で除外されている。[8.4、11.1.4参照]

*9.1.3 感染症を合併している患者

副腎皮質ステロイドを投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、回復又は管理できる状態になるまで本品の投与を延期すること。[8.7参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害、慢性肝疾患又は急性肝疾患（急性の肝ウイルス性感染症）を有する患者は、重篤な急性肝障害発現のリスクが高いおそれがある。また、急性肝疾患を有する患者では回復又は管理できる状態になるまで本品の投与を延期すること。 γ -GTPが基準値上限（ULN）の2倍超、グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）が15U/L超又は総ビリルビンがULN超の患者は、臨床試験で除外されている。[7.、8.3、11.1.2参照]

9.4 生殖能を有する者

動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。本品は精巢に分布することが動物試験で確認されている。[15.2.1、15.2.2参照]

11. 副作用・不具合

次の副作用・不具合があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（頻度不明^{注1)}

過敏症反応及びアナフィラキシーを含むInfusion reactionが本品投与中又は投与後数時間以内にあらわれ、頻脈、頻呼吸、口唇腫脹、呼吸困難、鼻翼呼吸、蕁麻疹、潮紅、口唇そう痒症、発疹、口唇炎、嘔吐、悪心及び発熱等の症状がみられることがある。本品投与中に異常が認められた場合には患者の臨床症状に基づいて注入を減速又は中止し、アナフィラキシーが発現した場合には投与を中止すること。必要に応じてコルチコステロイド、抗ヒスタミン薬及びその他の処置による治療を検討すること。[8.6参照]

* 11.1.2 肝機能障害（6.4%）、急性肝不全（頻度不明）

肝酵素（ γ -GTP、ALT等）及び総ビリルビンの増加を伴う重篤な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。本品投与後に急性肝不全により死亡に至った症例（歩行不能患者）が海外で報告されている。[7.、8.3、9.3参照]

11.1.3 筋炎（1.0%）

欠失したエクソンが本来コードするタンパク質が発現することで、発現したタンパク質に対する免疫反応に起因すると考えられる筋炎があらわれることがある。筋肉痛、筋圧痛、又は嚥下障害、呼吸困難、発声障害を含む筋力低下等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[2.3、9.1.1参照]

11.1.4 心筋炎（0.5%）

急性の重篤な心筋炎及び心筋トロポニンIの増加があらわれることがある。胸痛、息切れ等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.2参照]

11.1.5 横紋筋融解症（2.0%）

脱力感、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注1) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（SRP-9001-301試験）、海外第Ⅰb相臨床試験（SRP-9001-103試験コホート1/4/5）、海外第Ⅱ相臨床試験（SRP-9001-102試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験（SRP-9001-101試験）以外で報告された副作用については頻度不明とした。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上～10%未満
消化器	嘔吐（59.6%） ^{注2)} 、悪心（36.5%） ^{注2)} 、食欲減退（31.0%） ^{注2)} 、腹痛	
循環器		トロポニンI増加
肝臓	肝機能検査値上昇（GLDH増加、 γ -GTP増加、ALT増加、AST増加等）（39.9%）	
血液		血小板数減少
その他	発熱、疲労	

注2) 投与後早期にあらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

- 14.1.1 本品は無菌的に調製すること。
- 14.1.2 本品は用時解凍して用いること。
- 14.1.3 冷蔵庫で解凍した場合、密封した本品バイアルは2～8℃で最長14日間安定である。
- 14.1.4 凍結された本品バイアルは、患者用個装箱から取り出して室温（25℃以下）に置いた場合、約2時間で解凍する。
- 14.1.5 密封された解凍後のバイアルは、正立で保存した場合、25℃以下で24時間まで安定である。
- 14.1.6 解凍後のバイアルは静かに混和し、振とうしないこと。解凍した本品は再凍結しないこと。

14.1.7 解凍後に本品の状態を確認し、混濁又は着色が認められた場合は本品を投与しないこと。

14.1.8 バイアルからプラスチック製フリップオフキャップを取り外し、ゴム栓を消毒すること。

14.1.9 各バイアルから本品10mLを採取すること。

14.1.10 本品の調製中にフィルター針を使用しないこと。

14.1.11 投与前及び投与中はシリンジを室温で保管すること。

14.2 投与時の注意

14.2.1 本品の投与前に、投与部位への局所麻酔薬の塗布を検討すること。

14.2.2 予備の静脈内カテーテル留置を検討すること。

14.2.3 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。

14.2.4 本品は、0.2 μ m以下のインラインフィルター付きシリンジ注入ポンプを用いて投与すること。白色～オフホワイトの本品由来の粒子を含むことがある。

14.2.5 他の製品と同じ静脈ラインに本品を注入しないこと。

14.2.6 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。

14.2.7 本品はシリンジに採取後、12時間以内に投与を完了すること。シリンジに採取後12時間以上経過した場合は、本品を投与せず廃棄すること。

14.2.8 使用済みのバイアル、針及びシリンジ等は、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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本品の主成分であるデランジストロゲン モキセパルボク マイクロジストロフィン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rh74型（以下、本ウイルスベクター）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。

15.1.2 本品投与後、患者の排泄物等に一時的に本ウイルスベクターが含まれる。患者、患者の家族又は介護者に、本品投与4週間後までは、排泄物等に触れた場合には、手指衛生の実施を指導すること。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本品の雄マウスの精巣への分布が認められている。本品の宿主染色体への組込みリスクが低いこと、雄マウスの精巣組織を用いた*in situ* hybridization評価において本品の生殖細胞への分布が認められていないこと、及び雄マウスにおける本品投与後24週間までの精巣組織への分布量が少なく減少傾向にあると考えられたことから、生殖細胞への遺伝子組込みに起因した次世代への影響の可能性は低いと考えられる。[9.4参照]

15.2.2 雌動物での胚・胎児に及ぼす影響は評価していない。[9.4参照]

16. 体内動態

16.1 血中濃度

デュシエンヌ型筋ジストロフィー患者に本品1.33 $\times 10^{14}$ vg/kg（体重が70kgを超える患者は9.31 $\times 10^{15}$ vg）を単回静脈内投与したときの血清中のベクターDNAの最高濃度（平均値）0.561～1.53 $\times 10^{14}$ vg/L、最高濃度到達時点（中央値）は投与後1.3～2.88時間であった。血清中から完全に消失するまでの時間（中央値）は41～85日であった（外国人データ）^{1)、2)}。

16.2 排出

デュシエンヌ型筋ジストロフィー患者に本品1.33 $\times 10^{14}$ vg/kg（体重が70kgを超える患者は9.31 $\times 10^{15}$ vg）を単回静脈内投与したときの唾液、尿及び糞便中からベクターDNA濃度が完全に消失するまでの時間の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ投与後7.29週（4.1週、51.1週）、11週（2.3週、37.1週）及び25.07週（6.3週、52.4週）であった（外国人データ）¹⁾。

16.3 分布

デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に本品1.33×10¹⁴vg/kg（体重が70kgを超える患者は9.31×10¹⁵vg）を単回静脈内投与したときの、投与後12週の腓腹筋又は上腕二頭筋における本品のベクターDNA濃度（平均値）は、1.61～3.44vg copies/核であった（外国人データ）¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（SRP-9001-301試験）

4歳以上8歳未満であり、抗AAVrh74抗体を有しない男性の歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者を対象として本品の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。DMD遺伝子のエクソン1-17に変異のある患者、インフレーション欠失、インフレーション重複及び臨床的意義不明の変異のある患者、エクソン45に完全に含まれている変異のある患者は除外された。125例が本品群（63例〔日本人2例〕）又はプラセボ群（62例〔日本人2例〕）にランダムに割り付けられた。本品は、1.33×10¹⁴vg/kgの用量で単回静脈内投与した。

(1) 有効性評価（パート1）³⁾

1. 主要評価項目（ノース・スター歩行能力評価（North Star Ambulatory Assessment（NSAA）総スコア）：ベースラインから本品投与後52週までの変化量について、調整済み平均値の群間差〔95%CI〕は0.65〔-0.45, 1.74〕であり、統計的に有意な差は認められず、本品群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった（データカットオフ日：2023年9月13日）。

NSAA総スコアのベースラインから投与後52週までの変化量

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

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

2. 副次的評価項目

運動機能の評価項目について、床上起き上がり時間、10m歩行/走行時間、100m歩行/走行時間及び4段階段昇り時間のベースラインから本品投与後52週までの変化量は、以下のとおりであった（データカットオフ日：2023年9月13日）。

運動機能評価項目のベースラインから本品投与後52週までの変化量

		本品群 (63例)	プラセボ群 (62例)
床上起き上がり時間 (秒)	ベースライン	3.52±0.81 (63例)	3.60±0.68 (62例)
	投与後52週までの変化量	-0.26±0.95 (63例)	0.39±1.39 (61例)
	調整済み平均値の群間差* 〔95%CI〕	-0.64〔-1.06, -0.23〕	

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

平均値±標準偏差

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

(2) 安全性評価⁴⁾

パート1の本品投与12カ月後までに、本品群で62例(98.4%)に有害事象が発現し、48例(76.2%)に副作用が発現した。本品群で発現割合が10%以上であった副作用は、嘔吐34例(54.0%)、悪心20例(31.7%)、食欲減退17例(27.0%)、グルタミン酸脱水素酵素増加15例(23.8%)、発熱10例(15.9%)、上腹部痛8例(12.7%)であった。

18. 原理・メカニズム

18.1 作用機序

静脈内に投与された本品は、患者の横隔膜を含む骨格筋細胞及び心筋細胞等に感染し、筋細胞において機能性のデランジストロゲン モキセパルボベク マイクロジストロフィンタンパク質を効率的に発現することで、ジストロフィン遺伝子変異を有するデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する作用を示すと考えられている。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、デランジストロゲン モキセパルボベク マイクロジストロフィンタンパク質は長期間安定して発現する^{5)、6)}。

18.2 薬理作用

ジストロフィン遺伝子変異を有するマウス及びラットの疾患モデルにおいて、本品を静脈内に投与することで、デランジストロゲン モキセパルボベク マイクロジストロフィンタンパク質の骨格筋及び心筋における発現、筋細胞膜への局在及び筋機能の改善が確認された^{5)、6)}。

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

-60℃以下

19.2 有効期間

24箇月（患者用個装箱上の使用期限内に使用すること）

21. 承認条件及び期限

本品は条件及び期限が付された品目である。

21.1 承認条件

21.1.1 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品の長期の有効性及び安全

性の確認を目的とした臨床試験並びに本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査により製造販売後承認条件評価を行うこと。

21.1.2 デュシェンヌ型筋ジストロフィーに関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。

21.1.3 「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。

21.2 期限

3年

22. 主要文献

- 1) 海外第Ⅰb相試験（SRP-9001-103）（2025年5月13日承認、CTD2.7.2.2.3.3）
- 2) 社内資料：薬物動態解析報告書（SRP-9001-103試験）
- 3) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（SRP-9001-301）（2025年5月13日承認、CTD2.7.6.1.8）
- 4) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（SRP-9001-301）（2025年5月13日承認、CTD2.7.6.2.1）
- 5) DMD^{MDX}マウスを用いた試験（2025年5月13日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
- 6) DMD^{MDX}ラットを用いた試験（2025年5月13日承認、CTD2.6.2.2.2.3）

23. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

24. 製造販売業者等

24.1 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標

適正使用ガイド／患者・家族向け資材における改訂事項

添付文書の記載事項に加え、具体的な注意喚起や検査内容、肝機能障害発現時の対応等に関しては、医療従事者向けの適正使用ガイドや患者・家族向け資材において記載されており、添付文書改訂にあわせてこれらも改訂予定である。

1. 適正使用ガイド（総－1参考1）

- 副作用マネジメントのための他科／他施設との連携（p. 19、26、28）
 - ・ 肝機能障害、急性肝不全を含む重篤な副作用が発現した場合の対応のため、本品の投与前に連携先（他科／他施設）を確保して、緊急時に速やかに対応することを明記。
 - ・ 本品投与時における他科／他施設との連携が必要な場合として、肝機能検査値が一定基準を超えた場合には必ず適切な診療科医に相談することを明記。さらに、小児神経、小児肝臓内科等の医師で構成される専門家チームに必要に応じて相談可能な体制を製造販売業者は確保。
- 本品投与前後の肝機能検査の実施（p. 14～15、28～29）
 - ・ 投与前後における必要な検査項目の追加。（p. 14～15）
 - ・ 投与前に肝機能検査値・画像検査に異常が認められた場合、適切な診療科医と相談し、治療の可否等を検討する旨を記載。（p. 11、15）
 - ・ 肝機能障害の発現時、軽快/回復時に確認すべき臨床検査値・頻度を明記。（p. 28～29）
- 異常が認められた場合の対処法として、添付文書に記載しているプレドニゾロンの用量調節に加え、以下の対応も明記。（p. 26、27、29）
 - ・ 肝機能障害や小児急性肝炎に対する対処法
 - ・ 肝機能障害発現時に確認すべき臨床検査値・頻度
 - ・ 重篤な肝機能障害が発現した場合に参考となる情報
 - ・ 肝機能障害が軽快／回復した後の肝機能検査の実施頻度 等
- 感染症に関する注意喚起（p. 12）
 - ・ プレドニゾロン投与中は、その免疫機能抑制作用により感染症の誘発や増悪に注意が必要な旨、ワクチン接種等の適切な感染症予防・呼吸

管理を患者の家族に指導する旨を明記。

- これまでの肝機能障害の症例に基づく以下の記載を追記。
 - ・ 肝機能障害／急性肝不全の発現機序 (p. 21)
 - ・ 臨床試験参加患者におけるベースラインの肝機能検査値 (p. 11)
 - ・ 臨床試験等における肝機能障害を発現した症例の転帰 (p. 21)

2. 患者・家族向け資料（総－1 参考2）

- 特に注意すべき副作用として肝機能障害・急性肝不全を示しているが、以下の事項を追記等。
 - ・ 肝機能障害・急性肝障害に伴う症状 (p. 14、17)
 - ・ 症状がみられた場合はただちに主治医に知らせる旨 (p. 14)
 - ・ 必要な肝機能の検査（血液検査、画像検査の継続的な実施）(p. 11)
 - ・ 定期的な検査による状態確認のため、通院予定日には必ず受診する旨 (p. 14、17)
- 感染症を予防するための対応として、季節性インフルエンザワクチンなどの接種も積極的に検討すべきこと、学校等での流行時の対応等を明記。
(p. 16、18)