

エレビジス®点滴静注 適正使用ガイド

承認番号 30700FZX00001000

遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品

発売
準備中

ウイルスベクター製品

再生医療等製品、再使用禁止、
条件及び期限付承認品目

薬価基準未収載

エレビジス®点滴静注

 **Elevidys**
delandistrogene
moxeparvovec

デランジストロゲン モキセパルボベク
® 登録商標

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]



中外製薬

 ロシュ グループ

◆適正使用のお願い

本適正使用ガイドは、エレビジスを適正に使用していただくため、本品投与開始前の適正な患者選択、投与後に特に注意していただきたいこと、発現する可能性のある重大な副作用・不具合に関する詳細情報と対策及び投与後のフォローアップについて解説したものです。最新の電子化された添付文書(以下、電子添文)及び本適正使用ガイドを熟読いただき、エレビジスのご使用にお役立てください。

エレビジス(一般名:デランジストロゲン モキセパルボベク)は、Sarepta Therapeutics, Inc.(以下、Sarepta社)で創製された遺伝子組換えを施したアデノ随伴ウイルスrh74型(AAVrh74)を用いた再生医療等製品です。本品は、デランジストロゲン モキセパルボベク マイクロジストロフィン(以下、マイクロジストロフィン)をコードする遺伝子を筋細胞に送達し、マイクロジストロフィンタンパク質を発現させることによりデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)に対して効果を示すと考えられています¹⁾²⁾。本品は、単回静脈内投与製剤です。

本品の海外における臨床開発並びに米国での承認申請及び製造販売はSarepta社が担い、米国以外の承認申請及び製造販売は、Sarepta社と提携し、F. Hoffmann-La Roche社が担っています。本邦では、DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(EMARK試験パート1)の結果に基づき、2025年5月に「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り：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」において製造販売承認(条件及び期限付承認品目)を取得しました。

本品は、2024年7月30日に厚生労働省より「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」に対する希少疾病用再生医療等製品(指定番号：(R2再)第16号)に指定されました。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：delandistrogene moxeparvovec、承認日：令和7年3月19日、承認番号：25-36V-0004)。

本適正使用ガイドでは、本品の適正使用に関する注意事項や、副作用・不具合及び投与後のフォローアップについてご紹介しています。最新の電子添文、関連学会が定める適正使用指針などとともに本適正使用ガイドを熟読いただき、本品を投与する患者さんの治療にお役立てください。

1. エレビジスについて	4
(1) デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) について	4
(2) エレビジスの作用機序	6
2. 適正使用のための注意事項	7
(1) エレビジスによる治療の流れ	7
(2) エレビジスの投与対象の確認	8
● 効能、効果又は性能	8
● 効能、効果又は性能に関する注意	8
● 禁忌・禁止	9
● 特定の背景を有する患者に関する注意	11
● ワクチン接種に関する注意	12
● プレドニゾロン投与中の感染症などの管理	12
● 患者適格基準チェックリスト	13
(3) 注意を要する副作用・不具合とその対策	14
● 本品投与前後の検査の実施	14
● 安全性検討事項一覧	17
● プレドニゾロン投与 (本品投与前後)	17
● 重大な副作用	18
● 重大な副作用のマネジメント	19
● その他の副作用のマネジメント	43
(4) その他の注意	47
● 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) について	47
● 本品投与による次世代への影響について	49
● 抗AAVrh74抗体価について	49
● 患者の排泄物等処理の指導について	50
● 患者、患者の家族への説明・同意	51
● 遺伝カウンセリングの必要性	52
● 感染症伝播のリスクに関する注意	52
(5) 用法及び用量又は使用方法	53
● 用法及び用量又は使用方法	53
● 適用上の注意	54
(6) 貯蔵方法及び有効期間など	59
3. 臨床試験成績	60
4. 副作用一覧	86
5. Q&A	89
6. 参考文献	91

1. エレビジスについて

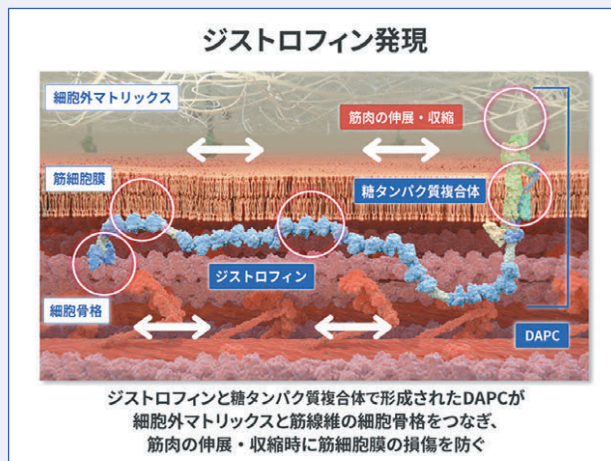
(1) デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) について

筋ジストロフィーとは骨格筋の壊死や再生を主病変とする遺伝性筋疾患の総称で、本邦では指定難病に定められています。小児期までに発症する筋ジストロフィーの代表的疾患であるDMDでは、進行性の骨格筋及び心筋の筋障害と筋変性による筋力低下に伴い、歩行障害などの運動機能障害、呼吸障害、心筋症が生じます³⁾。骨格筋と心臓の病変の臨床経過はさまざまであり、致死的な心臓又は呼吸器の障害もみられます⁴⁾⁵⁾。心筋の線維化が進行して起こる拡張型心筋症の有病率は患者さんの年齢や疾患の進行とともに増加し、大半の患者さんが18歳までに発症するといわれています⁶⁾⁷⁾。

DMDは、ジストロフィン遺伝子の突然変異によって引き起こされるX連鎖性の筋疾患です。主に男性に発症し、胎生期から病理学的変化が始まり、2～4歳頃に臨床症状があらわれます⁵⁾。ジストロフィン遺伝子の変異の種類は患者さんによって異なり、欠失、重複、点変異を含みます⁵⁾。ジストロフィンは骨格筋、平滑筋、心筋などのさまざまな組織で発現しており、ジストロフィン関連タンパク質複合体(DAPC)を形成して細胞膜や細胞外マトリックスと筋線維の細胞骨格をつなぎ、筋肉の伸展・収縮時の筋細胞膜の損傷を防いでいると考えられています⁸⁾。ジストロフィン遺伝子の変異が引き起こすジストロフィンの欠損によって筋細胞膜は不安定になり、筋細胞の損傷につながります⁹⁾。マクロ的な筋細胞の損傷による慢性的かつ進行性の筋肉の炎症は、筋力の低下をもたらします⁹⁾。また、心筋や呼吸筋のジストロフィンも欠損するため、最終的にその影響は致命的となります⁵⁾。

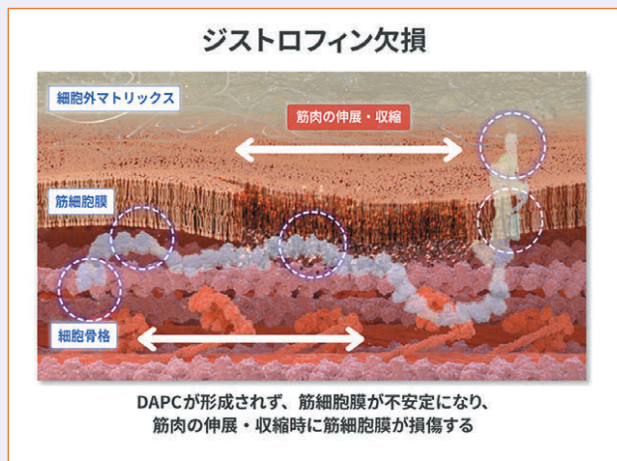
DMDの発症機序(イメージ図)

ジストロフィン遺伝子に変異がない場合



筋細胞膜の完全性を維持

DMD患者さんの場合

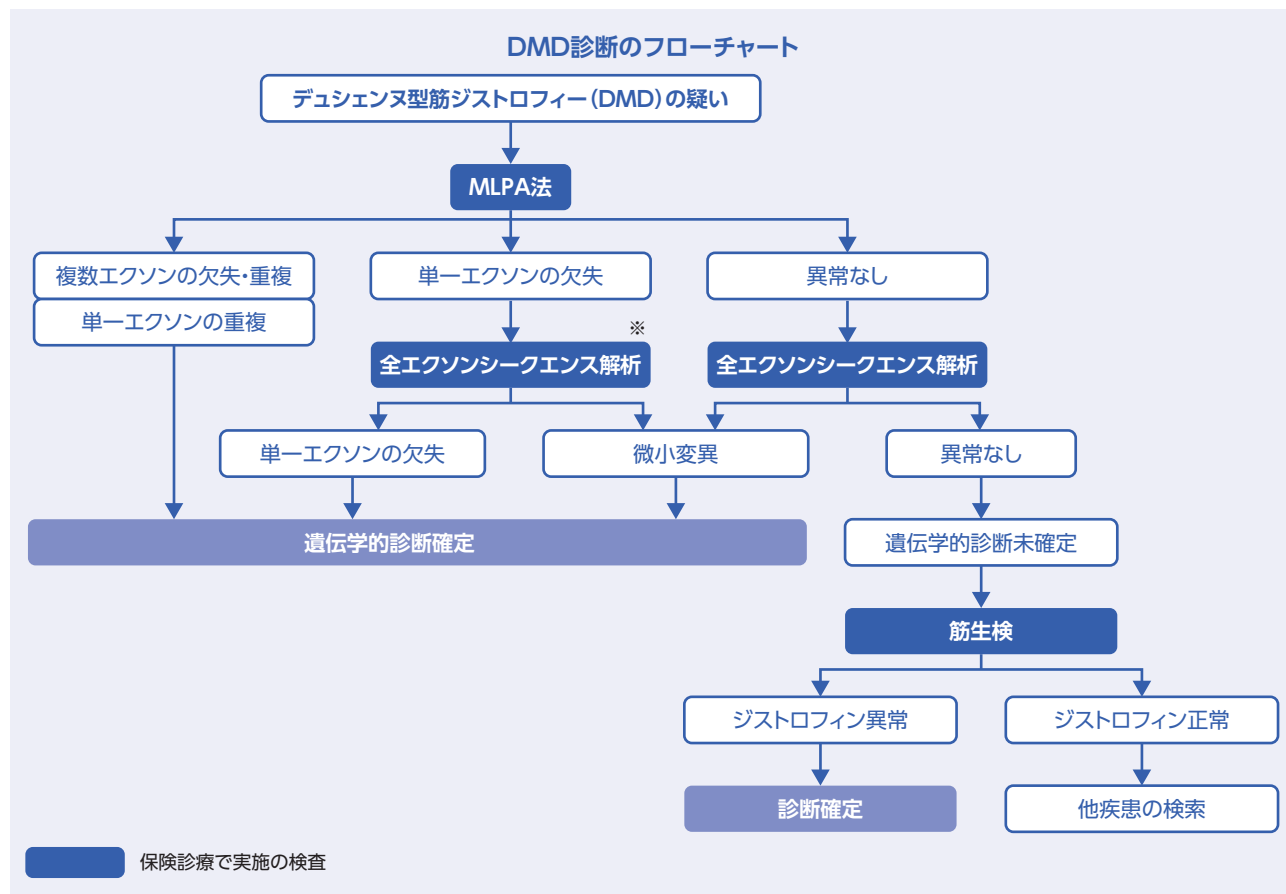


慢性的かつ進行性の筋肉の炎症による筋力低下

5) 8) 9) より作成

改訂案

高クレアチンキナーゼ(CK)血症や筋力低下などの臨床症状よりDMDが疑われた場合、遺伝学的検査によって診断されます。ジストロフィン遺伝子の欠失あるいは重複変異はMLPA法により同定が可能です。MLPA法で陰性であった場合でも、塩基配列の解析によるナンセンス変異などの微小変異のスクリーニングが必要です³⁾。遺伝学的検査を行う際は、専門医によるDMDの疾患の概要や経過、遺伝学的事項、今後の治療計画の説明とともに、必要に応じて認定遺伝カウンセラー[®]などと連携し十分な遺伝カウンセリングを行うことが求められます。



※：MLPA法で検出された「単一エクソン欠失」の確定について

意義：MLPA法での結果が「単一エクソン欠失」の際には、1) 真に単一エクソン欠失が存在する場合と、2) 実際には欠失はなく、プローブ部位の微小変異によって当該エクソンが検出できていない場合があります。MLPA法で「単一エクソン欠失」の場合は、1)と2)を鑑別するために、プローブ領域を含むシーケンス解析が必要になります(PCR法が用いられる場合もあります)。

方法：MLPA法のプローブ領域での微小変異の有無を確認することが主たる目的とはなりますが、DMD遺伝子の全エクソン領域(前後数十塩基のイントロンを含む)の解析が行われます。

10)-12)より改変

1. エレビジスについて

(2) エレビジスの作用機序

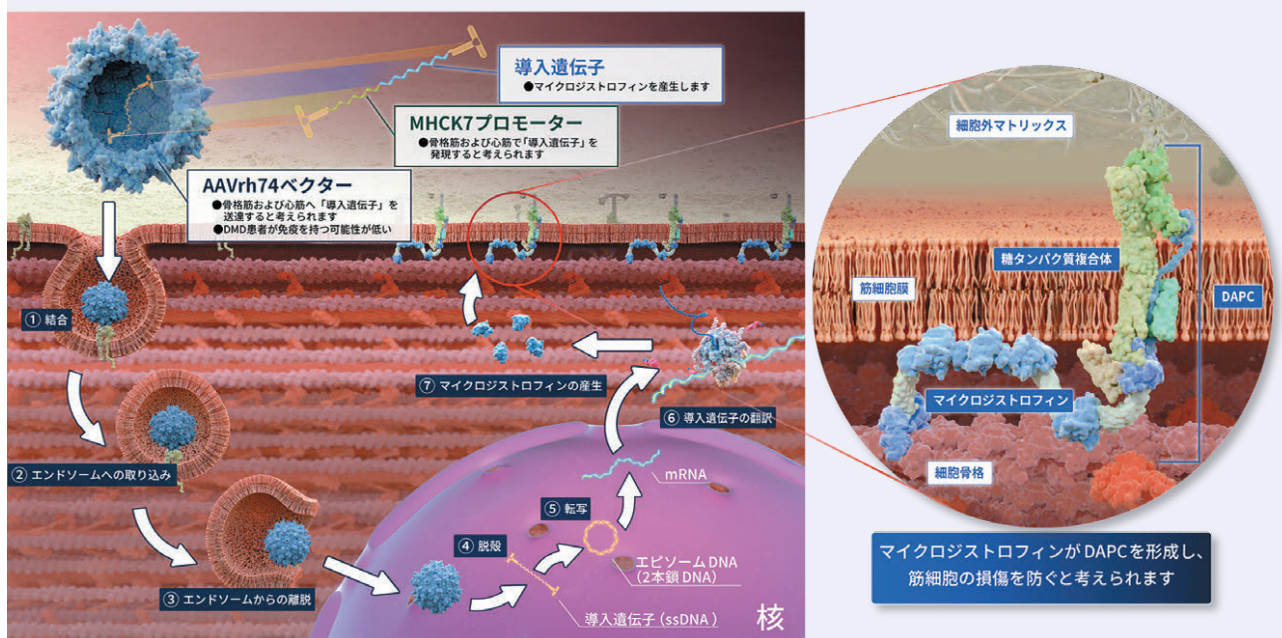
エレビジスは、DMDの治療用に設計された非複製型遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)ベクターを用いた遺伝子治療用製品です。

AAVベクターは約4.8kbまでの遺伝子しか搭載することができませんが、完全長のジストロフィン遺伝子は2.2Mbもの大きさがあります¹³⁾¹⁴⁾。AAVを用いた遺伝子治療ではジストロフィン遺伝子全体を送達することができないため、エレビジスは機能的な短縮型ジストロフィンをコードする導入遺伝子を搭載しています¹⁵⁾。この導入遺伝子は、歩行可能なベッカー型筋ジストロフィー(BMD)患者の短縮型ジストロフィンを基礎にして、AAVベクターに搭載できるようさらに短縮した「デランジストロゲン モキセパルボベク マイクロジストロフィン(以下、マイクロジストロフィン)」を発現するように設計されました¹⁾。マイクロジストロフィンが患者さんの筋細胞で発現することで、筋機能を改善し、筋力の低下を防ぐと考えられます¹⁾。

また、 α -ミオシン重鎖クレアチンキナーゼ7(MHCK7)プロモーター／エンハンサーの制御下で、マイクロジストロフィン遺伝子は骨格筋及び心筋で発現すると考えられます¹⁵⁾。

AAVrh74は、マカクザルの脾臓から単離され、カプシド配列の同一性が93%であるrAAV8と同様の特性を持つことが示されており、DMD患者におけるAAVの型への抗体保有率の調査において保有率が低い型の1つであることが報告されています¹⁶⁾。エレビジスでは、野生型AAVrh74のデオキシリボ核酸(DNA)はウイルス複製やウイルス粒子の形成に必要なRep/Capを含めてすべて除去されているため、自己複製能を失っており、患者さんの体内で増幅する可能性はきわめて低いと考えられます¹⁵⁾。

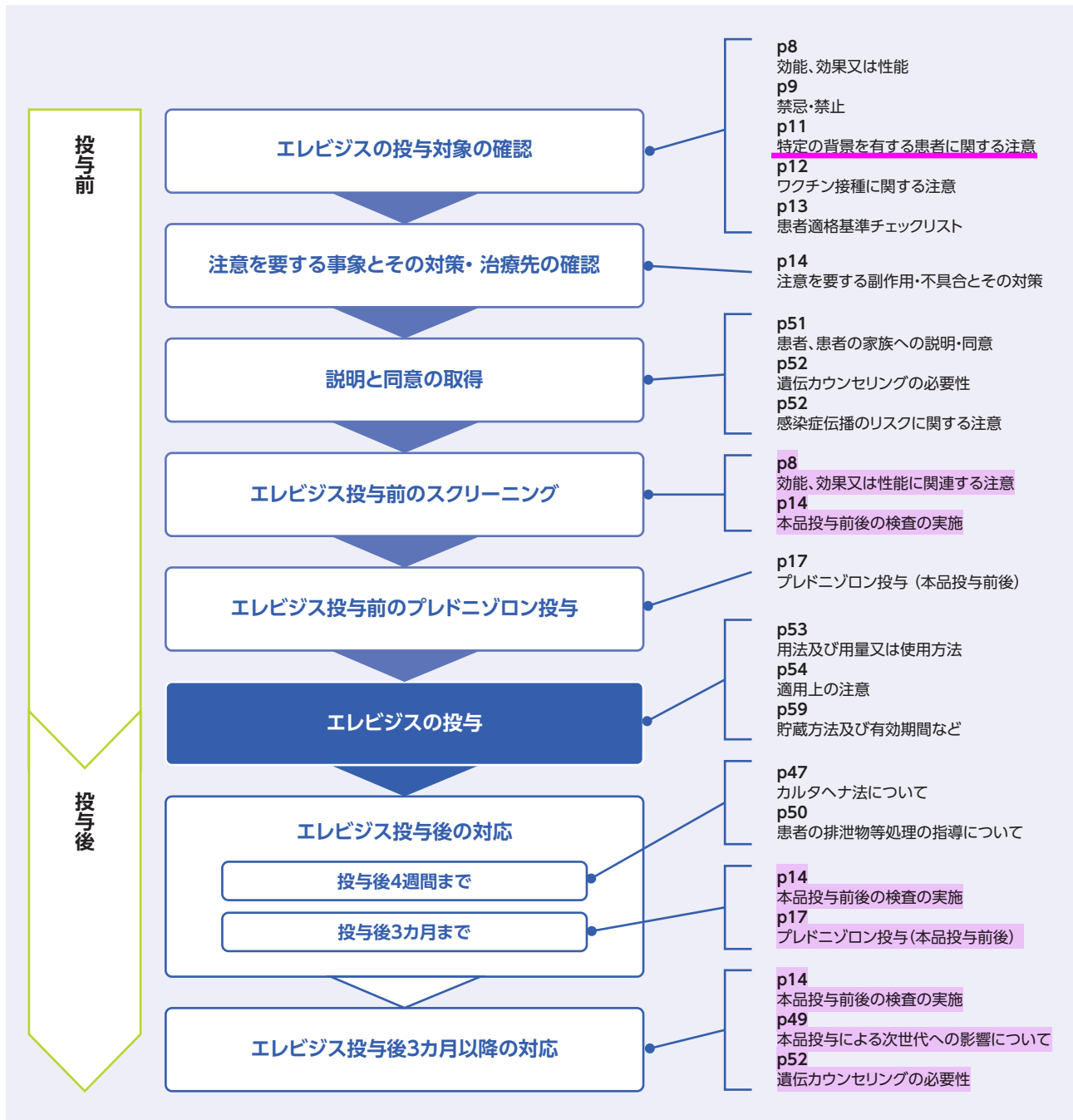
エレビジスの構造と作用機序(イメージ図)



1)15)より作成

2. 適正使用のための注意事項

(1) エレビジスによる治療の流れ



2. 適正使用のための注意事項

(2) エレビジスの投与対象の確認

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

エレビジス点滴静注電子添文 2025年8月改訂(第2版) 4. 効能、効果又は性能より

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。

エレビジス点滴静注電子添文 2025年8月改訂(第2版) 5. 効能、効果又は性能に関連する注意より

<解説>3歳のDMD患者における有効性・安全性について

承認申請時点では、臨床試験[DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(EMBARK試験パート1)]の対象患者は4歳以上8歳未満の歩行可能な男性DMD患者であり¹⁷⁾、4歳以上8歳未満の患者については探索的試験で3～5年のデータが得られているものの、3歳のDMD患者における運動機能評価結果(床上起き上がり時間、10m歩行／走行時間など)は、DMD患者を対象とした海外第Ⅰb相臨床試験(ENDEAVOR試験)¹⁸⁾コホート4の7例における投与後2年の結果のみが得られています。この試験の結果では、患者の年齢による評価項目の限界を考慮する必要はあるものの、4歳以上8歳未満の患者との大きな違いは認められませんでした。また、この試験において、3歳のDMD患者における特筆すべき安全性所見は確認されませんでした。

<解説>抗AAVrh74抗体検査の実施について

本品の投与前に抗AAVrh74抗体の検査を実施してください。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合せください。

<参考>抗AAVrh74抗体が陽性の患者に関する注意

非臨床試験の結果では、既存の抗AAVrh74抗体価が1:400を超えると有効性の低下が認められています¹⁹⁾。臨床試験(EMBARK試験パート1)では、ELISAにより測定した抗AAVrh74抗体価が1:400未満(上昇していない)の患者のみ登録可能でした¹⁷⁾。抗AAVrh74抗体が陽性の患者における本品の有効性及び安全性は確立していません。

⇒抗AAVrh74抗体価について p49参照

⇒臨床試験成績 p60参照

改訂案

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]

エレビジス点滴静注電子添文 2025年8月改訂(第2版) 2. 禁忌・禁止より

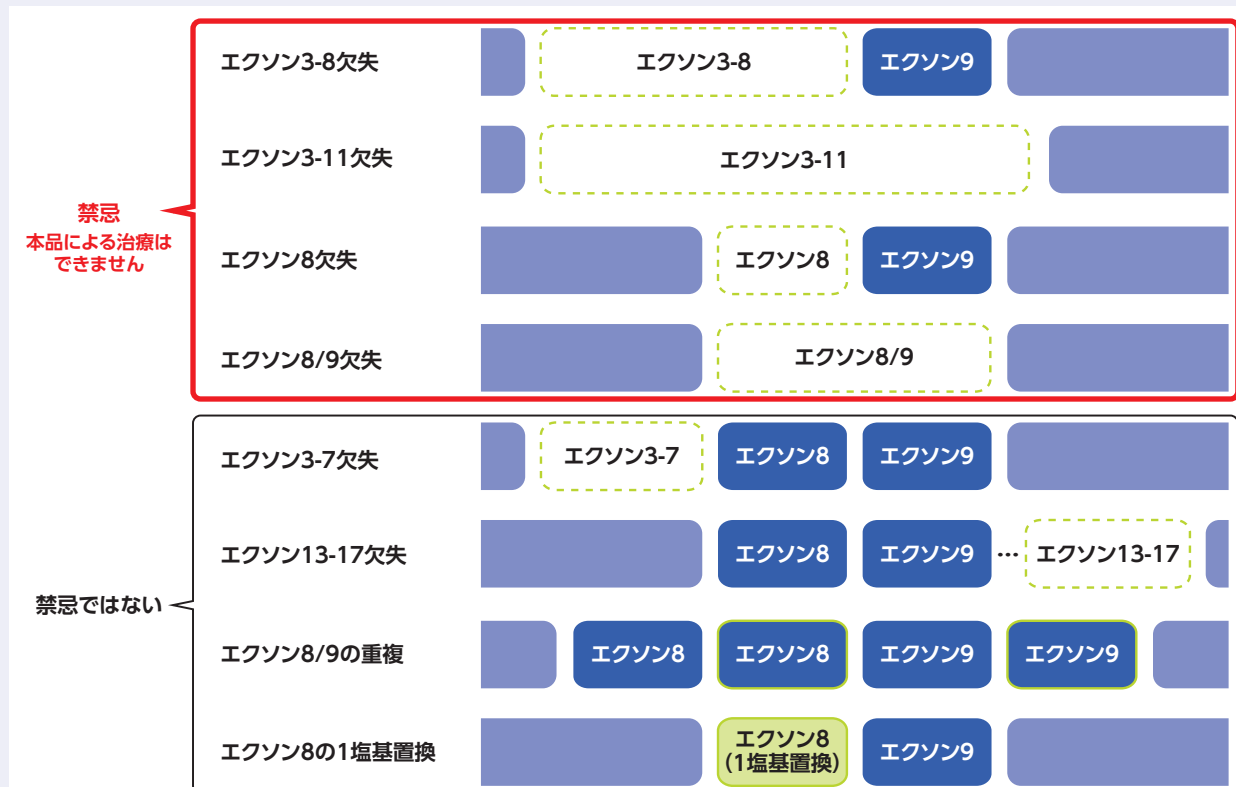
<解説>ジストロフィン遺伝子のエクソン8及び/又はエクソン9の一部又は全体が欠失している患者に関する注意

臨床試験の安全性併合解析集団では、エクソン8及び/又はエクソン9の欠失変異を有する2例の患者において、本品投与から約1カ月後に免疫介在性の筋炎が認められています²⁰⁾。本患者では、嚥下障害、呼吸困難及び発声障害を含む重度の筋力低下の症状が認められました。

マイクロジストロフィン導入遺伝子はエクソン1～17、エクソン59～71及びエクソン79から構成されます。免疫介在性の筋炎は、本品の導入遺伝子がコードする特定の領域から発現するタンパク質に対する自己免疫寛容の欠如によるT細胞反応に起因する可能性があります^{21)・23)}。臨床試験において重篤な免疫性筋炎を発現した2例の患者から得られたex vivo エピトープマッピングを含む酵素結合免疫スポット(ELISpot)試験では、探索的評価ではあるものの、エクソン8及び/又はエクソン9に影響を及ぼす欠失が、免疫介在性の筋炎を発現させるリスクが最も高い変異であることが示されています²²⁾²³⁾。

「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の一部又は全体の欠失」には、エクソン8及び/又はエクソン9の1塩基の欠失も含まれます。エクソン8及び/又はエクソン9の1塩基の置換は含まれません。

禁忌の対象になる遺伝子変異例(イメージ図)



⇒エレビジスの作用機序 p6参照

⇒筋炎 p32参照

⇒臨床試験成績 p60参照

2. 適正使用のための注意事項

<参考>エクソン8より上流のエクソンの変異を有する患者に対する投与経験

臨床試験において本品が投与された患者のうち、エクソン3～7の欠失を有する患者及びエクソン2の重複を有する患者がそれぞれ1例含まれていましたが、いずれの患者でも免疫性筋炎の発現は報告されていません。

2024年11月2日時点で、米国の製造販売後に本品が投与された患者のうち、エクソン8より上流のエクソンの変異を有する患者は表に示すとおりですが、当該患者では免疫性筋炎の発現は報告されていません。

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

※：下流のエクソンがすべてフレームシフト変異となると考えられる変異。

<解説>DMD患者におけるジストロフィン遺伝子のエクソン8及びエクソン9に対する自己免疫寛容メカニズム

DMD患者において、エクソン8の上流に変異がある場合でも、以下のメカニズムにより、エクソン8及びエクソン9を含むペプチドに対する自己免疫寛容が成立する可能性があると考えられています。

1. 代替開始コドン

エクソン8及びその上流に代替翻訳開始コドンが存在することで、変異があってもエクソン8及びエクソン9を含むペプチド断片が生成され、自己免疫寛容が誘導される可能性がある²⁴⁾⁻²⁶⁾。

2. Revertant fibers

自然発生的なエクソンスキッピングやモザイク変異により、変異部位の上下流で少量のインフレームペプチドが生成される²⁷⁾。これらのrevertant fibersはDMD患者の約37～50%に認められ²⁸⁾、自己免疫寛容を引き起こす物質となり得ると考えられる。変異部位の下流にあるエクソン8及びエクソン9を含むインフレームのジストロフィンペプチドが生成されることも示されている^{29) 30)}。

3. ナンセンス変異のread through

ナンセンスコドンのread throughにより、上流に早期終止コドンがあっても翻訳が継続され、エクソン8及びエクソン9を含むペプチド断片が生成される可能性がある³¹⁾。

これらのメカニズムにより、エクソン8及びエクソン9を含むペプチドが少量ながらも生成され、免疫系がそれらを自己と認識する可能性があります。

改訂案

特定の背景を有する患者に関する注意

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に関する注意

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さんは、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ります。

⇒禁忌・禁止 p9参照

⇒筋炎 p32参照

<解説>

臨床試験(EMBARK試験パート1)では、エクソン1～17に変異のある患者さんは非適格として除外されています¹⁷⁾。

⇒臨床試験成績 p60参照

心機能障害のある患者に関する注意

心エコーで左室駆出率が40%未満の患者さん及び症候性の心筋症を有する患者さんは、心筋炎の発現のリスクが高いおそれがあります。臨床試験において、これらの患者さんの十分なデータはありません。

⇒心筋炎 p36参照

<解説>

臨床試験(EMBARK試験パート1)では、心エコーで左室駆出率が40%未満の患者さん及び心筋症を有する患者さんは除外されています¹⁷⁾。

⇒臨床試験成績 p60参照

肝機能障害患者に関する注意

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)を有する患者さんは、重篤な急性肝障害発現のリスクが高いおそれがあります。また、急性肝疾患を有する患者さん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してください。

⇒肝機能障害、急性肝不全 p21参照

<解説>

DMD患者では、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(AST・ALTは最高で基準値上限の22倍に達する)を認め、本品投与前のベースラインより肝機能検査値が正常範囲を超えている場合が想定されます³²⁾³³⁾。臨床試験の併合解析※(n=207)では、ベースラインの中央値(範囲)はASTが315.50U/L(31～891)、ALTが477.00U/L(42～1,242)、γ-GTPが9.00U/L(4.00～41.00)でした²⁰⁾。本品の投与前には、肝機能検査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ってください。

⇒肝機能検査(投与前) p15参照

⇒各副作用マネジメントのための他科/他施設との連携 p19参照

※: EMBARK試験(DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)、ENDEAVOR試験(海外第Ⅱb相試験)、SRP-9001-102試験(海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験(海外第Ⅰ/Ⅱa相試験)の4試験の患者を含めた解析

<参考>

- 臨床試験(EMBARK試験パート1)では、γ-GTPが正常域上限(ULN)の2倍超、GLDHが15U/L超、総ビリルビンがULNを超えている(ジルベール症候群によると思われる増加が確認された場合以外)をはじめとする臨床検査値異常が認められる患者さんは除外されています¹⁷⁾。

⇒臨床試験成績 p60参照

- DMD患者における脂肪肝の合併に関して、歩行可能なDMD患者21例中[年齢中央値(範囲): 8.5歳(3～18.5)]、脂肪肝を合併している患者は3例(14.28%)であったという報告があります³⁴⁾。

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-GTP: γ-グルタミルトランスフェラーゼ、GLDH: グルタミン酸脱水素酵素

2. 適正使用のための注意事項

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患者さんでは、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してください。

<解説>

本品の投与に伴う副腎皮質ステロイド投与により、感染症に罹患す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してください。感染症を合併している患者さんでは、本品投与後の重篤な全身性免疫反応のリスクが上昇する可能性があります。

→本品投与前後の検査の実施 p14参照

ワクチン接種に関する注意

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してください。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、接種に際しては各ワクチン製剤の電子添文を必ず確認してください。

<解説>

特に高用量のプレドニゾロンを服用することによる免疫機能抑制作用により、生ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれや、ワクチンの効果が得られない可能性があります(各ワクチン製剤の最新の電子添文をご参照ください)。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さんの場合は、本品投与前に行うプレドニゾロン投与の開始までに、年齢に応じた定期接種(水痘など)のワクチンをすべて完了してください。本品の投与時期に応じて、季節性インフルエンザワクチン等の接種もご検討ください。

<参考>

臨床試験(EMBARK試験パート1)では、投与4週間以内に生ワクチンを接種した、あるいは2週間以内に不活化ワクチンを接種した患者さん、あるいは投与日から最初の3カ月間にワクチン接種を予定している患者さんは除外されています¹⁷⁾。

プレドニゾロン投与中の感染症などの管理

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してください。

<解説>

特に高用量のプレドニゾロン投与中は、その免疫機能抑制作用により、感染症が誘発される可能性や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ご参照ください)。十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意するとともに、適切な感染症予防及び呼吸管理を患者さんのご家族に指導してください。

改訂案

患者適格基準チェックリスト

デュシェンヌ型筋ジストロフィー以外の診断名である	☐ 遺伝学的検査 ☐ 筋病理	遺伝学的検査等により、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」の確定診断が必要です。
--------------------------	---	---

診断が確定

以下の項目ですべて「いいえ」に当てはまる方は本品投与が可能です。
 下表の1つでも「はい」がある場合は、本品による治療はできません。

抗AAVrh74抗体陽性である	☐ いいえ	☐ はい	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抗体陰性の確認が必要です。
歩行不能である	☐ いいえ	☐ はい	歩行不能患者における有効性及び安全性は確立していません。
3歳未満、8歳以上である	☐ いいえ	☐ はい	3歳未満の患者、及び8歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していません。
本品の成分に対し過敏症の既往歴がある	☐ いいえ	☐ はい	本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は投与できません。
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	☐ いいえ	☐ はい	免疫介在性の筋炎があらわれるおそれがあります。
本品の投与歴がある	☐ いいえ	☐ はい	本品は再投与できません。

下表の1つでも「はい」がある場合は、患者さんの状態に応じて、慎重に本品投与の必要性を検討してください。

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	☐ いいえ	☐ はい	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ります。
心機能障害を有する	☐ いいえ	☐ はい	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ます。
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	☐ いいえ	☐ はい	重篤な急性肝障害のリスクが高いおそれがあります。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してください。γ-GTPが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ます。
感染症を合併している	☐ いいえ	☐ はい	回復又は管理できる状態になるまで本品の投与を延期してください。
本品投与前に行うプレドニゾロン投与の開始までに、対象となる定期接種のワクチンをすべて完了していない	☐ いいえ	☐ はい	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は、本品投与前に行うプレドニゾロン投与の開始までに、年齢に応じた定期接種のワクチンをすべて完了してください。
投与時期に応じた、季節性インフルエンザワクチン等の接種を完了していない	☐ いいえ	☐ はい	本品の投与時期に応じて、季節性インフルエンザワクチン等の接種もご検討ください。
女性である	☐ いいえ	☐ はい	女性を対象とした臨床試験は実施していません。

2. 適正使用のための注意事項

(3) 注意を要する副作用・不具合とその対策

本品投与前後の検査の実施

本品の投与開始前及び投与後に、以下の検査を実施ください。

本品の投与後、患者さんが他施設でフォローされる場合も同様に検査を実施いただき、患者さんの状態をご確認ください。

本品投与3カ月以降のモニタリング項目及び頻度は、患者さんの状態をご確認の上、適切な診療科医とご相談ください。

検査スケジュール

		ベース ライン※1	投与後												
			2・3日	1週	2週	3週	4週	以降、3カ月 まで毎週	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	9カ月	1年	
肝臓	AST、ALT	●		●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●	
	Y-GTP	●		●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●	
	アルブミン	●		●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●	
	APTT	●		●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●	
	PT%／PT-INR	●		●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●	
	総ビリルビン／ 直接ビリルビン	●		●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●	
	血小板数	●		●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●	
	CK※2	●		●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●	
	アンモニア	●		●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●	
	腹部エコー	●※3	(投与後1・2・3カ月のみ:1カ月ごとに検査)												
	ウイルス検査※4	○	ウイルス検査：HBV-DNA、HCV-RNA、CMV-DNA、EBV-DNAなど												
肝性脳症の有無	○														
小児消化器内科診察	○	(投与後1・2・3カ月のみ:1カ月ごとに検査)													
心臓	小児循環器内科診察	●							○			●		●	
	心筋トロポニンI	●	●	●	●	●	●		○			●		●	
	心電図	●		●			●		○			●		●	
	心エコー	●		●			●		○			●		●	
	心臓MRI	○												○	
	BNP／NT-proBNP	○													

● 必須

○ 推奨

● 必須 ○ 推奨

※1：心臓に関する検査のベースラインは本品投与前6カ月以内の結果を使用してください。

※2：CK値は肝機能障害に関連した臨床検査値ではありませんが、DMD患者では筋破壊によりAST・ALTがもともと高値であり、肝機能障害の判断が困難な場合があります。そのような場合、肝病態と筋原性酵素逸脱の鑑別にCK値は有用です。CK値の変動パターンやAST・ALTとの乖離は、肝病態の合併を示唆し、適切な評価につながります。

※3：ベースラインでは、適切な診療科医による読影を実施してください。

※4：ベースラインのウイルス検査については、年齢、ワクチン接種歴、血液製剤の投与歴等を考慮し、各種血清抗原・抗体検査の実施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 p12参照

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、PT：プロトロンビン時間、PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比、HBV：B型肝炎ウイルス、HCV：C型肝炎ウイルス、CMV：サイトメガロウイルス、EBV：Epstein-Barrウイルス、BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド、NT-proBNP：N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド

これらのほか、各副作用のモニタリングのために推奨される検査は、重大な副作用のマネジメントのページをご参照ください。

⇒肝機能障害、急性肝不全 p28、29参照

⇒心筋炎 p37参照

改訂案

肝機能検査(投与前)

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(PT%)、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)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ってください。

<解説>

- 本品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(投与の延期等の適切な対応を含む)及び治療後のモニタリング計画をご検討ください。症例ごとの投与可否の判断を含めて、日本小児神経学会による施設認定後に提供される、BRIDGE-NMD※(エキスパートパネル)によるインターネットを用いたコンサルテーションを、全例で活用してください。

⇒肝機能障害患者に関する注意 p11参照

⇒各副作用マネジメントのための他科／他施設との連携 p19参照

- DMD患者では、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(AST・ALTは最高で基準値上限の2.2倍に達する)を認め、本品投与前のベースラインより肝機能検査値が正常範囲を超えている場合が想定されます³²⁾³³⁾。

⇒肝機能障害、急性肝不全 p21参照

※: BRIDGE-NMD(Building Recommendations in Developing Gene Therapy for Neuromuscular Disorders、神経筋疾患遺伝子治療安全性最適化ネットワーク)。小児神経、小児肝臓内科、小児肝臓外科、小児循環器、小児免疫、小児腎臓内科、小児血液内科の医師で構成される専門家チーム。

肝機能検査(投与後)

本品の投与後最初の3カ月間は週に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ってください。

「プレドニゾロン投与(本品投与前後)」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ってください。

⇒プレドニゾロン投与(本品投与前後) p17参照

<解説>

- 異常が認められた場合には、本品投与前と同様にBRIDGE-NMDによるインターネットを用いたコンサルテーションを積極的に活用してください。

⇒各副作用マネジメントのための他科／他施設との連携 p19参照

- 臨床試験では、本品投与後に肝機能障害及び肝機能検査値上昇が認められています。また、海外において歩行不能なDMD患者で、急性肝不全により死亡に至った症例が報告されています※。

⇒肝機能障害・急性肝不全 p21参照

※: エレビジスの効能、効果又は性能は以下のとおりです。

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り

・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

2. 適正使用のための注意事項

心筋トロポニンの測定

本品の投与前及び投与後最初の1カ月間は少なくとも週に1回心筋トロポニンを測定し、異常が認められた場合には、回復するまで測定してください。

<解説>

臨床試験では、本品投与後に心筋炎及び心筋トロポニン増加が認められています。

⇒心筋炎 p36参照

血小板数の測定

本品の投与前及び投与後最初の2週間は週に1回血小板数を測定し、異常が認められた場合には、回復するまで測定してください。

<解説>

臨床試験(EMBARC試験パート1)では、本品投与後にエレビジス群で有害事象2例(血小板減少症と血小板数減少が各1例)が認められました(⇒臨床試験成績 p60参照)¹⁷⁾。

また、他試験を含む併合解析では207例中18例(8.7%)に血小板減少症に該当する有害事象が認められ、初回発現までの期間別では投与後0～2週間が15例(7.2%)、2週超～60日が2例(1.0%)、1年超が1例(0.5%)でした²⁰⁾※。

※: MedDRA Version 26.0

初回発現までの期間=本品投与後のイベント初回発現日-投与日+1日

併合解析: EMBARK試験(DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)、ENDEAVOR試験(海外第Ⅰb相試験)、SRP-9001-102試験(海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験(海外第Ⅰ/Ⅱa相試験)の4試験の患者を含めた解析

改訂案

安全性検討事項一覧

本品における安全性検討事項として以下のリスクが挙げられます³⁵⁾。これらのリスクについては、本品投与開始前に患者さんにご説明ください。

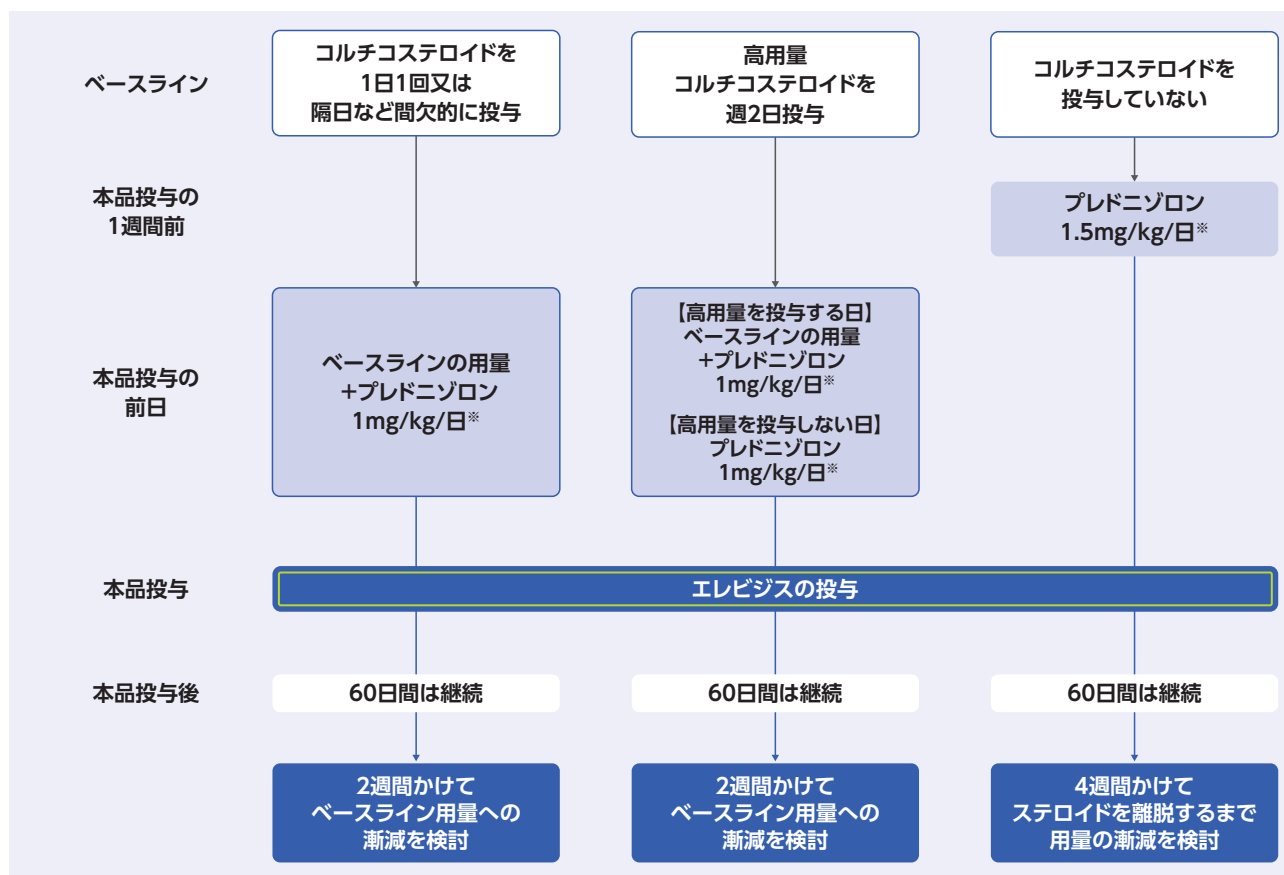
安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
✓ Infusion reaction (過敏症を含む) ✓ 肝機能障害・急性肝不全 ✓ 筋炎 ✓ 心筋炎	✓ 横紋筋融解症 ✓ 血栓性微小血管症 ✓ 意図しない曝露による第三者の抗体陽転	✓ 長期安全性 ✓ 体細胞DNAへのベクター挿入に関連する悪性腫瘍(発がん性)

プレドニゾン投与(本品投与前後)

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、下図を参考にプレドニゾンの投与を行ってください。

本品投与前後のプレドニゾンの投与



※:1日の最大用量は60mg/日

【例:コルチコステロイド10mg/日を1日1回又は隔日など間欠的に投与中の体重15kgの患者さんの場合】

ベースラインの用量(10mg/日)+プレドニゾン15mg/日=25mg/日

36)より作成

⇒プレドニゾン投与中の感染症などの管理 p12参照

肝機能障害発現時のプレドニゾン投与についてはp27をご参照ください。

注意を要する副作用
不具合とその対策

2. 適正使用のための注意事項

重大な副作用

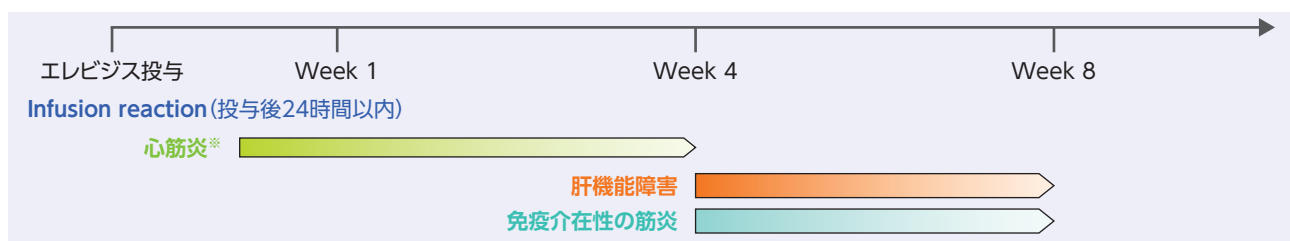
本品の投与前に、次のような副作用が発現する可能性があることを患者さんやそのご家族に説明してください。

事象名	主な症状	詳細
Infusion reaction	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 など	p20
肝機能障害、急性肝不全	倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、悪心・嘔吐、そう痒、意識障害、出血傾向 など	p21
筋炎	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 など	p32
心筋炎	胸痛、息切れ、動悸、悪心、嘔吐、食欲不振、浮腫、発熱 など	p36
横紋筋融解症	筋力低下、疲労感、筋肉痛、筋圧痛、把握痛、ミオグロビン尿 など	p41

36)-39)より作成

<各副作用の発現時期(イメージ図)>

一般的な発現時期は以下のとおりです¹⁷⁾²⁰⁾⁴⁰⁾。早期にみられる副作用として、投与後数日で発現する心筋炎などは、ウイルスベクターに対する自然免疫応答の関連が示唆されています。一方、投与後4～8週間であられる免疫介在性の筋炎や肝機能障害などは、獲得免疫応答による結果と考えられています⁴⁰⁾。

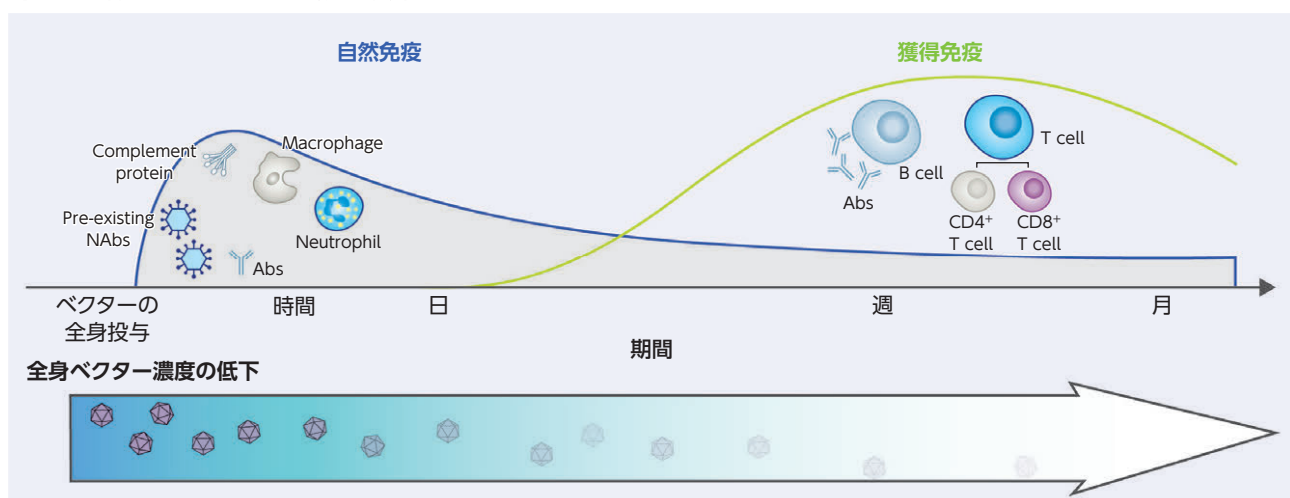


※：遅発性の心筋炎の場合は、免疫介在性の筋炎としての治療が必要となる可能性があります⁴¹⁾。

17)20)40)41)より作成

<AAV遺伝子導入後の免疫学的反応の経過(イメージ図)>

AAV遺伝子導入後、自然免疫応答は数時間から数日で活性化し、獲得免疫応答は数週間後にみられます。これらの免疫学的反応に伴い全身ベクター濃度は低下していくとされています⁴²⁾。



42)より改変

Reprinted from Mol Ther Methods Clin Dev., 25, Mendell JR, et al., Testing preexisting antibodies prior to AAV gene transfer therapy: rationale, lessons and future considerations, 74-83, Copyright (2022), with permission from Elsevier.

改訂案

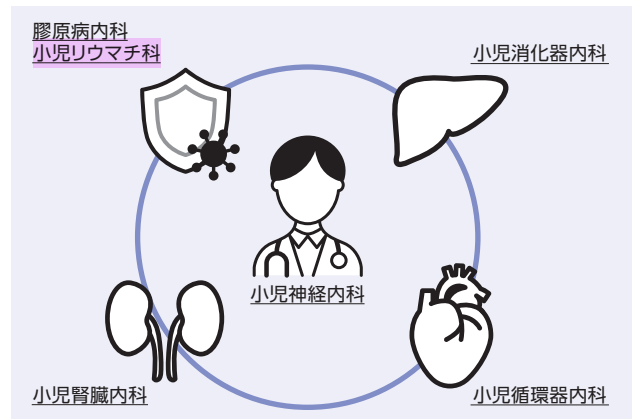
重大な副作用のマネジメント

各副作用マネジメントのための他科／他施設との連携

＜本品投与前＞

重篤な副作用が発現した場合を想定し、本品の投与前に連携先（他科／他施設）を確認し、緊急時に速やかに対応ができるような体制をご検討ください。症例ごとの投与可否の判断を含めて、日本小児神経学会による施設認定後に提供される、BRIDGE-NMD※（エキスパートパネル）によるインターネットを用いたコンサルテーションを、全例で活用してください。

事象名	推奨する連携先（他科／他施設）の要件
肝機能障害、急性肝不全	・ 小児消化器内科医がいる。
心筋炎	・ 小児循環器内科医がいる。 ・ 心臓MRIが実施できる。
筋炎	・ 膠原病内科医又は小児リウマチ科医がいる。 ・ MRI又は病理による診断が実施できる。
血栓性微小血管症	・ 小児腎臓内科医がいる。 ・ 小児透析が実施できる。



40) 41) より作成

＜本品投与时＞

重篤な副作用が発現した際は、適切なタイミングで適切な診療科医へ相談する必要がありますので、下記を参考に検討してください。BRIDGE-NMD※（エキスパートパネル）によるインターネットを用いたコンサルテーションを積極的に活用してください。また、患者さんが本品を投与した施設から別の施設へ転院した後に副作用を認めた場合は、本品の投与施設とも連携してください。

他科／他施設との連携

肝機能障害、急性肝不全

下記の①～③のいずれかに該当する場合は、適切な診療科医に必ず相談してください。また、診断や治療に関して、必要に応じて小児急性肝炎ネット (<https://www.pahn.jp/>) 及び小児肝移植施設へコンサルテーションもご検討ください。

- ①本品投与前に肝障害、慢性肝疾患又は急性肝疾患を有するなど、肝機能障害の重篤化因子のある患者に本品の投与を検討する場合
- ②本品投与後に、肝機能検査値が一定基準を超えた場合
以下のうち1項目でも確認された場合には適切な診療科医へ連絡し、2項目以上確認された場合には、PICUへの搬送や肝移植も視野に治療方針について速やかに適切な診療科医と相談する
 - i) PT% 60%以下又はPT-INR 1.3以上
 - ii) AST又はALTが1,000IU/L以上、あるいはベースラインの2倍超
 - iii) 総ビリルビン2.0mg/dL以上
- ③肝機能障害発現後に、プレドニゾロンの増量など初期治療で改善がみられない場合

参考：小児急性肝炎ネット (<https://www.pahn.jp/>)

心筋炎

心筋トロポニンI値が正常値を超えている場合は、適切な診療科医に相談し連携してください。
※遅発性の心筋炎の場合は、免疫介在性の筋炎をご参照ください。⇒筋炎 p32参照

筋炎

免疫介在性の筋炎の身体的徴候（筋力低下、筋肉痛／圧痛、嚥下困難）が急速に進行する又は数日にわたる進行とともにみられる場合は、本品投与前に選定した適切な診療科医に相談してください。

血栓性微小血管症

血小板数、乳酸脱水素酵素（LDH）、ヘモグロビン、ハプトグロビン値の異常が認められた場合は、本品投与前に選定した適切な診療科医に相談してください。

40) 41) 43) より作成

※：BRIDGE-NMD (Building Recommendations in Developing Gene Therapy for Neuromuscular Disorders、神経筋疾患遺伝子治療安全性最適化ネットワーク)。小児神経、小児肝臓内科、小児肝臓外科、小児循環器、小児免疫、小児腎臓内科、小児血液内科の医師で構成される専門家チーム。

2. 適正使用のための注意事項

Infusion reaction

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、悪心及び発熱などの症状がみられることがあります。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してください。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してください。

<主な症状³⁶⁾>

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 など

※本品投与中又は投与後数時間以内にあらわれる有害反応

<発現状況>

臨床試験において、注入に伴う反応として特定された有害事象(本品の投与後24時間以内に発現した有害事象)の発現割合は以下のとおりです^{17) 20)}。

有害事象 n (%)	EMBARK試験パート1		併合解析 (n=207)
	エレビジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)	
注入に伴う反応	24 (38.1)	16 (25.8)	74 (35.7)
食欲減退	10 (15.9)	1 (1.6)	18 (8.7)
嘔吐	9 (14.3)	0	22 (10.6)
疲労	5 (7.9)	1 (1.6)	11 (5.3)
悪心	5 (7.9)	2 (3.2)	26 (12.6)

MedDRA Version 26.0

EMBARK試験パート1：DMD患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験(EMBARK試験パート1)における主要解析

併合解析：EMBARK試験、ENDEAVOR試験(海外第Ⅱb相試験)、SRP-9001-102試験(海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験(海外第Ⅰ/Ⅱa相試験)の4試験の患者を含めた解析

<対処法³⁶⁾>

- 本品の投与は、Infusion reactionに直ちに対応可能な状況を整えた上で行ってください。
- 初期の症状を見落とさないよう、本品投与開始後は患者さんの状態を注意深く観察してください。
- 本品投与中に異常が認められた場合には患者さんの臨床症状に基づいて注入を減速又は中止してください。
⇒用法及び用量又は使用方法 p53参照
- アナフィラキシーが発現した場合には投与を中止してください。
- 必要に応じてコルチコステロイド、抗ヒスタミン薬などによる治療を検討してください。

改訂案

肝機能障害、急性肝不全

肝酵素(γ -GTP、ALT等)及び総ビリルビン等の増加を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがありますので、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などの適切な処置を行ってください。海外において歩行不能なDMD患者で、急性肝不全により死亡に至った症例が報告されています※1。

<主な症状³⁷⁾>

倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、悪心・嘔吐、そう痒、意識障害、出血傾向 など

<発現機序>

肝機能障害はAAVを用いた遺伝子治療用製品の全身投与でみられる副作用と考えられます。肝機能障害の機序として、直接的な肝障害と免疫介在性の肝障害の2つが考えられています。免疫介在性の肝障害については、ベクターカプシドや導入遺伝子に対する自然免疫応答と獲得免疫応答の両方に起因すると考えられています⁴⁴⁾。

本品による肝機能障害は、ベクターが取り込まれた肝細胞上に発現するベクターカプシドエピトープ配列に対する細胞傷害性T細胞介在性免疫応答により発現すると考えられています⁴⁵⁾⁻⁴⁷⁾。

<発現状況>

臨床試験において、肝毒性(急性肝障害)、臨床検査値基準に基づく生化学的な肝毒性(急性肝障害)が認められました。

併合解析※2において、肝毒性(急性肝障害)に該当する有害事象は80例(38.6%)に159件認められました。肝毒性の有害事象のうち10例10件が重篤(すべて副作用)でした。肝毒性の初回発現までの期間は、80例中70例で本品の投与後60日以内でした。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件でした。重篤な肝毒性の転帰は、回復9件、未回復1件※3でした。

処置としてコルチコステロイドの追加投与などが行われ、肝毒性を発現した80例中14例※4がコルチコステロイドの静脈内投与を受けました。このうち、13例には高用量ステロイドパルス静脈内投与が行われ、12例が回復、1例が未回復※3でした。

発現割合、初回発現までの期間別の発現割合、初回発現時期・ピーク時期・持続期間を以下の表に示します¹⁷⁾²⁰⁾。

なお、海外において歩行不能なDMD患者で、急性肝不全により死亡に至った症例が報告されています※1。

※1: エレピジスの効能、効果又は性能は以下のとおりです。

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り

・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

※2: EMBARK試験(DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)、ENDEAVOR試験(海外第Ⅰb相試験)、SRP-9001-102試験(海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験(海外第Ⅰ/Ⅱa相試験)の4試験の患者を含めた解析

※3: 承認申請のデータカットオフ時点。その後、回復に至っています。

※4: データを収集しなかったSRP-9001-101試験を除く

2. 適正使用のための注意事項

肝毒性(急性肝障害): EMBARK試験パート1

有害事象 n(%)	EMBARK試験パート1	
	エレビジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)
肝毒性(急性肝障害)	26 (41.3)	5 (8.1)
グルタミン酸脱水素酵素 (GLDH) 増加※	17 (27.0)	2 (3.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 増加	5 (7.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	3 (4.8)	1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	3 (4.8)	2 (3.2)
肝酵素上昇	2 (3.2)	2 (3.2)
高トランスアミナーゼ血症	1 (1.6)	0
肝機能検査値上昇	1 (1.6)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.6)	0
肝毒性	3 (4.8)	0
肝胆道系疾患	1 (1.6)	0
肝損傷	1 (1.6)	0
国際標準比増加	0	1 (1.6)

MedDRA Version 26.0

EMBARK試験パート1: DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(EMBARK試験パート1)における主要解析

※: 外部検査機関にて測定される場合があります。

改訂案

肝毒性(急性肝障害)：併合解析

有害事象 n (%)	併合解析 (n=207)	
	有害事象	重篤な有害事象
肝毒性(急性肝障害)	80 (38.6)	10 (4.8)
グルタミン酸脱水素酵素 (GLDH) 増加※	43 (20.8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 増加	31 (15.0)	2 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	12 (5.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	10 (4.8)	0
肝酵素上昇	10 (4.8)	1 (0.5)
高トランスアミナーゼ血症	4 (1.9)	2 (1.0)
肝機能検査値上昇	4 (1.9)	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (2.4)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	7 (3.4)	0
肝腫大	2 (1.0)	0
肝機能検査異常	1 (0.5)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.5)	0
肝毒性	6 (2.9)	2 (1.0)
肝胆道系疾患	1 (0.5)	0
肝損傷	3 (1.4)	2 (1.0)
プロトロンビン時間延長	1 (0.5)	0

MedDRA Version 26.0

併合解析：EMBARK試験 (DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)、ENDEAVOR試験 (海外第Ⅰb相試験)、SRP-9001-102試験 (海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験 (海外第Ⅰ/Ⅱa相試験) の4試験の患者を含めた解析

※：外部検査機関にて測定される場合があります。

肝毒性(急性肝障害)の初回発現までの期間：併合解析

有害事象	初回発現までの期間	併合解析 (n=207) n (%)
急性肝障害	0～2週間	15 (7.2)
	2週超～60日	55 (26.6)
	60日超～90日	6 (2.9)
	90日超～6カ月	3 (1.4)
	6カ月超～1年	1 (0.5)
	1年超	0

MedDRA Version 26.0

初回発現までの期間＝本品投与後のイベント初回発現日－投与日＋1日

併合解析：EMBARK試験 (DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)、ENDEAVOR試験 (海外第Ⅰb相試験)、SRP-9001-102試験 (海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験 (海外第Ⅰ/Ⅱa相試験) の4試験の患者を含めた解析

2. 適正使用のための注意事項

臨床検査値基準に基づく生化学的な肝毒性(急性肝障害): EMBARK試験パート1

パラメータ n (%)	EMBARK試験パート1	
	エレビジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)
生化学的な肝毒性(急性肝障害)	26 (41.3)	4 (6.5)
γ -GTP>3×ULN	9 (14.3)	0
GLDH※>2.5×ULN	26 (41.3)	4 (6.5)
ALT>3×ベースライン	7 (11.1)	0
ALP>2×ULN	0	0
γ -GTP>150U/L	9 (14.3)	0
総ビリルビン>2×ULN	1 (1.6)	0
総ビリルビン>2mg/dL	1 (1.6)	0
GLDH※>2.5×ULN及び γ -GTP≤3×ULN	17 (27.0)	4 (6.5)
肝毒性(急性肝障害)によるコルチコステロイド静注	5 (7.9)	0

MedDRA Version 26.0

以下の基準に当てはまる患者を生化学的な肝毒性(急性肝障害)とした: γ -GTP>3×ULN、GLDH>2.5×ULN、ALP>2×ULN 又はALT>3×ベースライン
EMBARK試験パート1: DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(EMBARK試験パート1)における主要解析

※: 外部検査機関にて測定される場合があります。

ALP: アルカリホスファターゼ

臨床検査値基準に基づく生化学的な肝毒性(急性肝障害): 併合解析

パラメータ n (%)	併合解析 (n=207)
生化学的な肝毒性(急性肝障害)	82 (39.6)
γ -GTP>3×ULN	32 (15.5)
GLDH※>2.5×ULN	72 (34.8)
総ビリルビン>2×ULN	6 (2.9)
総ビリルビン>2mg/dL	6 (2.9)
ALT>3×ベースライン	23 (11.1)
ALP>2×ULN	0
γ -GTP>150U/L	33 (15.9)
γ -GTP>225U/L	21 (10.1)
GLDH※>30U/L	38 (18.4)
コルチコステロイド増量の原因となった γ -GTP増加	30 (14.5)
コルチコステロイド漸減中の急性肝障害	31 (15.0)
コルチコステロイド静注	53 (25.6)
生化学的な肝毒性(急性肝障害)に起因	32 (15.5)
有害事象としての生化学的な肝毒性(急性肝障害)に起因	17 (8.2)

MedDRA Version 26.0

以下の基準に当てはまる患者を生化学的な肝毒性(急性肝障害)とした: γ -GTP>3×ULN、GLDH>2.5×ULN、総ビリルビン>2×ULN、総ビリルビン>2mg/dL、ALT>3×ベースライン

併合解析: EMBARK試験(DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)、ENDEAVOR試験(海外第Ⅰb相試験)、SRP-9001-102試験(海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験(海外第Ⅰ/Ⅱa相試験)の4試験の患者を含めた解析

※: 外部検査機関にて測定される場合があります。

改訂案

臨床検査値基準に基づく生化学的な肝毒性(急性肝障害)の初回発現時期、ピーク時期、持続期間

		EMBARK試験パート1		併合解析 (n=207)
		エレビジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)	
初回発現時期(日)	例数	26例	4例	82例
	平均値(標準偏差)	42.46 (23.29)	79.75 (112.37)	53.17 (97.64)
	中央値(範囲)	42.00 (7~106)	32.00 (8~247)	43.50 (6~898)
ピーク時期(日)	例数	26例	4例	82例
	平均値(標準偏差)	7.38 (9.98)	2.50 (3.00)	13.67 (65.80)
	中央値(範囲)	1.00 (1~37)	1.00 (1~7)	1.00 (1~598)
持続期間(日)	例数	26例	4例	77例
	平均値(標準偏差)	29.88 (21.60)	36.00 (51.44)	52.52 (75.89)
	中央値(範囲)	24.00 (6~77)	11.50 (8~113)	25.00 (3~386)

初回発現時期=初めて検査値異常が確認された日-本品投与日+1日

ピーク時期=検査値異常のピークを示した日-初めて検査値異常が確認された日+1日

持続期間=すべての検査値が閾値未満となった日-初めて検査値異常が確認された日+1日

EMBARK試験パート1: DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(EMBARK試験パート1)における主要解析

併合解析: EMBARK試験、ENDEAVOR試験(海外第Ⅰb相試験)、SRP-9001-102試験(海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験(海外第Ⅰ/Ⅱa相試験)の4試験の患者を含めた解析

注意を要する副作用
不具合とその対策

2. 適正使用のための注意事項

<対処法³⁶⁾>

異常が認められた場合には、プレドニゾロンの投与を増量するなどの適切な処置を行ってください。経口のコルチコステロイドの増量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してください。本品投与後の肝機能障害に対しては、プレドニゾロンのほか、免疫グロブリン製剤^{*1 48)}や免疫抑制剤^{*1}の使用が報告されています⁴⁹⁾。また遺伝子組換えAAVベクターを用いた遺伝子治療後の肝機能障害に対する治療として、コルチコステロイドや免疫抑制剤^{*1 44)}の使用が報告されています。

⇒肝機能障害を発現した2例の経過 p30参照

小児急性肝炎に対する対処法として、下記が報告されています⁴³⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾。

- ・薬物性肝障害の原因として本品以外⁴³⁾の薬剤が疑われる場合、該当の被疑薬を中止してください。
- ・胆汁うっ滞型肝障害の際にはウルソデオキシコール酸の内服を行うとともに、脂溶性ビタミンの吸収障害によるビタミンK欠乏性凝固能障害を是正するため、経静脈的にビタミンKの投与を行います。
- ・血液凝固能(プロトロンビン活性)の低下がみられる場合には、まず速やかにビタミンKの経静脈投与を行って回復がみられるかを確認します。安易に新鮮凍結血漿(FFP)の投与を行わないでください。
- ・コルチコステロイドや免疫グロブリン製剤^{*1}の投与は、可能な限り専門施設で肝生検を含めた評価や検体の採取を行った上で施行されることが望ましいです。
- ・重症化した際には血漿交換、血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助療法が行われ、さらには肝移植が必要となることもあります。重症化が懸念された際には速やかに専門施設と連携を取るようにしてください。
- ・肝障害発現時の全身管理としては、中心静脈を確保して、水、電解質、栄養及び循環動態を管理する必要があります。
- ・高カロリー輸液を行っている場合にも、腸肝循環の維持、BT (Bacterial Translocation) 防止のために消化管を使った栄養が必要です。

海外において歩行不能なDMD患者で、急性肝不全により死亡に至った症例が報告されています^{*2}。重篤な肝機能障害発現時には速やかな対応が必要となるため、適切な診療科医と早めに連携を行ってください。BRIDGE-NMD^{*3}(エキスパートパネル)によるインターネットを用いたコンサルテーションを積極的に活用してください。

⇒各副作用マネジメントのための他科／他施設との連携 p19参照

※1：国内承認効能又は効果外

※2：エレビジスの効能、効果又は性能は以下のとおりです。

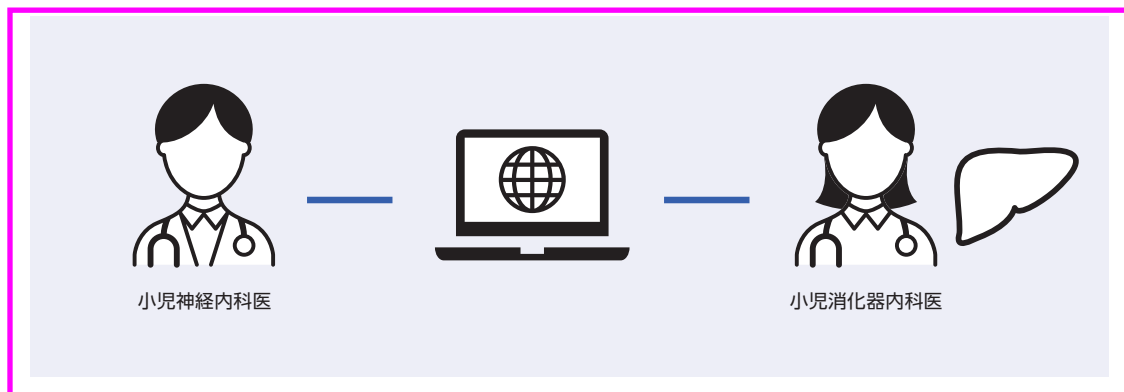
デュシェンヌ型筋ジストロフィー

ただし、以下のいずれも満たす場合に限り

・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

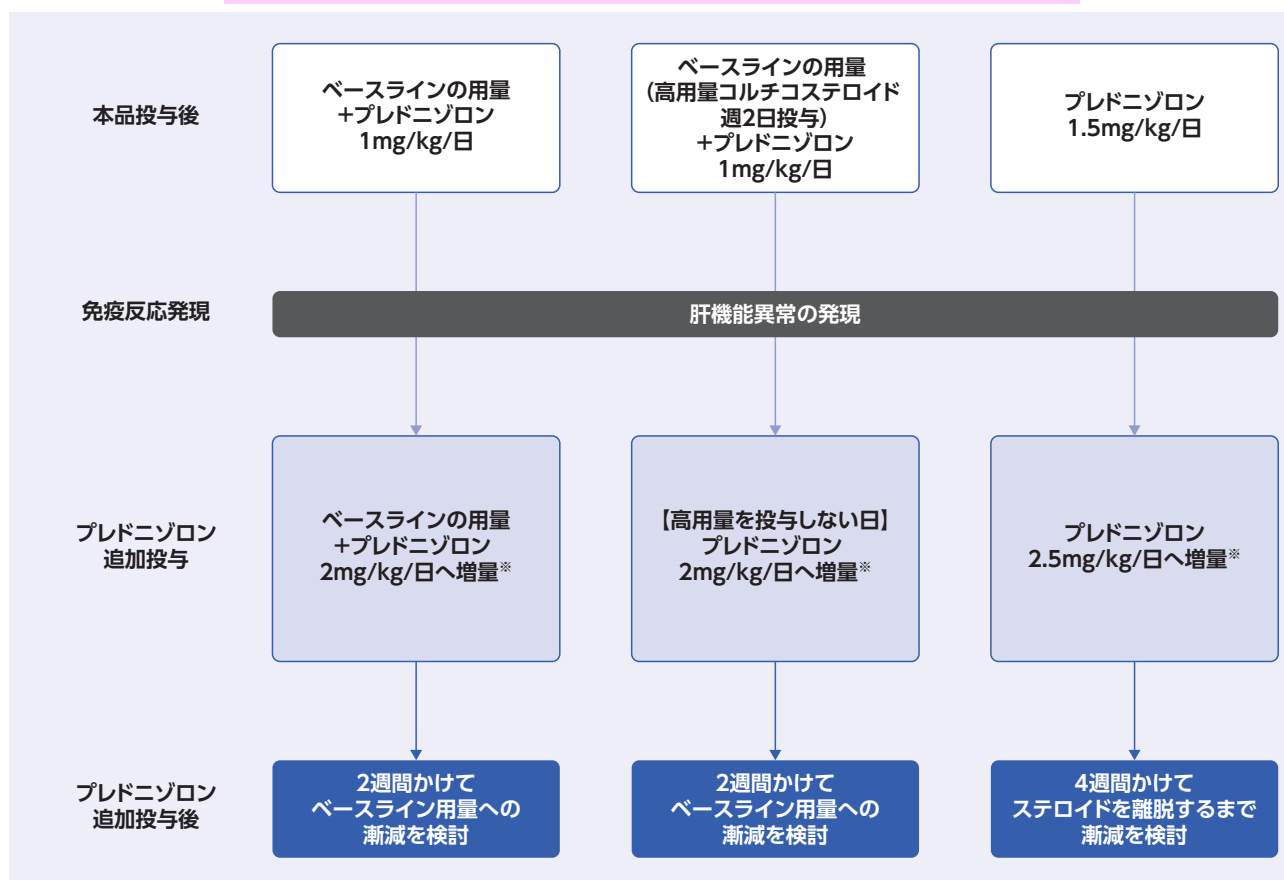
※3：BRIDGE-NMD (Building Recommendations in Developing Gene Therapy for Neuromuscular Disorders、神経筋疾患遺伝子治療安全性最適化ネットワーク)。小児神経、小児肝臓内科、小児肝臓外科、小児循環器、小児免疫、小児腎臓内科、小児血液内科の医師で構成される専門家チーム。

適切な診療科医とのインターネットを用いたコンサルテーション(イメージ図)



改訂案

本品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



※:1日の最大用量は120mg/日

【例:コルチコステロイド10mg/日を1日1回又は隔日など間欠的に投与中に本品投与を行った体重15kgの患者さんの場合】

ベースラインの用量(10mg/日)+プレドニゾロン30mg/日=40mg/日

注意を要する副作用
不具合とその対策

36)より作成

⇒プレドニゾロン投与中の感染症などの管理 p12参照

2. 適正使用のための注意事項

<必要な検査(観察項目)>

肝機能障害に関連した臨床検査スケジュール

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。

エレブリス点滴静注電子添文 2025年8月改訂(第2版) 8. 重要な基本的注意より抜粋

本品の投与前及び投与後に、以下の検査を実施ください。

本品の投与後、患者さんが他施設でフォローされる場合も同様に検査を実施いただき、患者さんの状態をご確認ください。

本品投与3ヵ月以降のモニタリング項目及び頻度は、患者さんの状態をご確認の上、検査継続も含め適切な診療科医とご相談ください。

	ベース ライン	投与後										
		1週	2週	3週	4週	以降、3カ月 まで毎週	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	9カ月	1年
AST、ALT	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●
γ-GTP	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●
アルブミン	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●
APTT	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●
PT%／PT-INR	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●
総ビリルビン／ 直接ビリルビン	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●
血小板数	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●
CK※1	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●
アンモニア	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	●
腹部エコー	●※2				●	●	●					
		(投与後1・2・3カ月のみ:1カ月ごとに検査)										
ウイルス検査※3	○	ウイルス検査：HBV-DNA、HCV-RNA、CMV-DNA、EBV-DNAなど										
肝性脳症の有無	○											
小児消化器内科診察	○				○	○	○					
		(投与後1・2・3カ月のみ:1カ月ごとに検査)										
● 必須 ○ 推奨												

● 必須 ○ 推奨

※1: CK値は肝機能障害に関連した臨床検査値ではありませんが、DMD患者では筋破壊によりAST・ALTがもともと高値であり、肝機能障害の判断が困難な場合があります。そのような場合の、肝病態と筋原性酵素逸脱の鑑別にCK値は有用です。CK値の変動パターンやAST・ALTとの乖離は、肝病態の合併を示唆し、適切な評価につながります。

※2: ベースラインでは、適切な診療科医による読影を実施してください。

※3: ベースラインのウイルス検査については、年齢、ワクチン接種歴、血液製剤の投与歴等を考慮し、各種血清抗原・抗体検査の実施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 p12参照

副作用マネジメントのための他科／他施設との連携

事象名	他科／他施設との連携
肝機能障害、急性肝不全	本品投与後に、肝機能検査値が一定基準を超えた場合は、適切な診療科医に必ず相談してください。 以下のうち1項目でも確認された場合には適切な診療科医へ連絡し、2項目以上確認された場合には、PICUへの搬送や肝移植も視野に治療方針について速やかに適切な診療科医と相談する i) PT% 60%以下又はPT-INR 1.3以上 ii) AST又はALTが1,000IU/L以上、あるいはベースラインの2倍超 iii) 総ビリルビン2.0mg/dL以上 参考:小児急性肝炎ネット(https://www.pahn.jp/)

改訂案

肝機能障害発現時の臨床検査

定期的な肝機能検査の実施等により、肝機能障害が疑われた場合は、こちらをご参照ください。急激な悪化がみられることがあるため、適切な診療科医と必ずご相談の上、適正な検査頻度を検討してください。

	有害事象発現時	有害事象発現後 2回目	有害事象発現後 3回目以降
AST、ALT	●	●	●
γ-GTP	●	●	●
アルブミン	●	●	●
APTT	●	●	●
PT%/PT-INR	●	●	●
総ビリルビン／ 直接ビリルビン	●	●	●
血小板数	●	●	●
アンモニア	●	●	●
腹部エコー	●	●	●
CT	●	○	○
ウイルス検査	●	○	○
肝性脳症の有無	●	●	●
小児消化器内科診察	●	●	●

● 必須
○ 推奨

ウイルス検査：HBV-DNA、HCV-RNA、CMV-DNA、EBV-DNAなど

重篤な肝機能障害が発現した場合、肝移植の必要性について検討する上で、下記の劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン（スコアリングシステム）を参照し⁵²⁾、適切な診療科医と連携してください。

劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン

	0点	1点	2点
発症から昏睡Ⅱ度以上の脳症に至るまでの期間	0～5日	6～10日	≥11日
プロトロンビン時間	≥20.1%	5.1～20.0%	≤5.0%
血清総ビリルビン	<10mg/dL	10～15mg/dL	≥15mg/dL
直接ビリルビン/総ビリルビン比	≥0.7	0.5～0.69	<0.5
血小板数	≥10.1×10 ⁴ /μL	5.1～10.0×10 ⁴ /μL	≤5.0×10 ⁴ /μL
肝萎縮	なし	あり	
合計スコアが5点以上の場合は「死亡」が予測される			

52)より作成

肝機能障害が軽快／回復した後も、投与後1年以内の場合は「肝機能障害に関連した臨床検査スケジュール」（p28参照）に準じて検査を実施してください。投与後1年以降の場合でも、少なくとも6カ月間は3カ月に1回モニタリングを実施してください。

2. 適正使用のための注意事項

ご紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

肝機能障害を発現した2例の経過⁴⁸⁾



※：国内承認効能又は効果外

改訂案

ご紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

症例2	
症例概要	
性別	男性
年齢	5歳
特記事項	エクソン16のナンセンス変異を有する
経過	
本品投与1日前 (Day -1)	コルチコステロイド1mg/kg/日の投与を開始(ベースラインの肝機能検査は異常なし)
本品投与42日後 (Day 42)	γ -GTP上昇: 71U/L (4.4×ULN)
Day 51	γ -GTP上昇: 283U/L (17.7×ULN) 総ビリルビン上昇: 0.9mg/dL (正常範囲: 0.1~0.4)
Day 51~55	30mg/kg/日のステロイドパルス療法*
Day 55	γ -GTPは17×ULNと依然高値
Day 56・57	1g/kg/日の免疫グロブリン療法* ベースライン用量に加えてコルチコステロイド2mg/kg/日を投与 肝疾患における他の潜在的要因はみつからなかった
Day 84	γ -GTP低下
Day 84~	コルチコステロイドをベースライン用量まで漸減

肝酵素値の経過

Reprinted from *Pediatr Neurol.*, 163, Duvuru R, et al., Acute Liver Injury Following Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy Requiring Intravenous Immunoglobulin, 1-3, Copyright (2025), with permission from Elsevier.

※：国内承認効能又は効果外

注意を要する副作用
不具合とその対策

2. 適正使用のための注意事項

筋炎

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など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ってください。

<主な症状³⁶⁾>

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 など

<発現機序>

免疫介在性の筋炎は、マイクロジストロフィン導入遺伝子にコードされた特定の領域に対する自己免疫寛容の欠如によるT細胞免疫応答の結果として生じると考えられています²¹⁾⁻²³⁾⁵³⁾。

<発現状況>

臨床試験において、免疫介在性の筋炎を示唆する有害事象の発現割合は以下のとおりでした¹⁷⁾²⁰⁾。併合解析で免疫介在性の筋炎を示唆する有害事象が認められた12例中6例は、該当する有害事象が本品投与後60日以内に発現しました²⁰⁾。2例に重篤な免疫性筋炎(副作用)が発現し、いずれもエクソン8～9に影響を及ぼす変異を有する患者で認められました²⁰⁾。EMBARC試験パート1においては、エレビジス群63例中4例(6.3%)で免疫介在性の筋炎を示唆する有害事象が認められましたが、いずれも免疫介在性の筋炎として確定診断されませんでした¹⁷⁾。

⇒禁忌・禁止 p9参照

⇒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に関する注意 p11参照

免疫介在性の筋炎を示唆する有害事象：併合解析

事象名 n(%)	併合解析 (n=207)	
	有害事象	重篤な有害事象
免疫介在性の筋炎	12 (5.8)	2 (1.0)
無力症	6 (2.9)	0
発声障害	1 (0.5)	0
免疫性筋炎	2 (1.0)	2 (1.0)
筋力低下	3 (1.4)	1 (0.5)
筋炎	1 (0.5)	0

MedDRA Version 26.0

併合解析：EMBARC試験(DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)、ENDEAVOR試験(海外第Ⅰb相試験)、SRP-9001-102試験(海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験(海外第Ⅰ/Ⅱa相試験)の4試験の患者を含めた解析

<対処法>

・異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください³⁶⁾。臨床試験では、コルチコステロイド^{※1}や免疫グロブリン製剤^{※1}、免疫抑制剤^{※1}などの追加の免疫調節療法、血漿交換療法^{※1}が行われました²⁰⁾。また、必要に応じて、適切な診療科医へご相談ください。BRIDGE-NMD^{※2}(エキスパートパネル)によるインターネットを用いたコンサルテーションを積極的に活用してください。

⇒各副作用マネジメントのための他科／他施設との連携 p19参照

※1：国内承認効能又は効果外

※2：BRIDGE-NMD(Building Recommendations in Developing Gene Therapy for Neuromuscular Disorders、神経筋疾患遺伝子治療安全性最適化ネットワーク)。小児神経、小児肝臓内科、小児肝臓外科、小児循環器、小児免疫、小児腎臓内科、小児血液内科の医師で構成される専門家チーム。

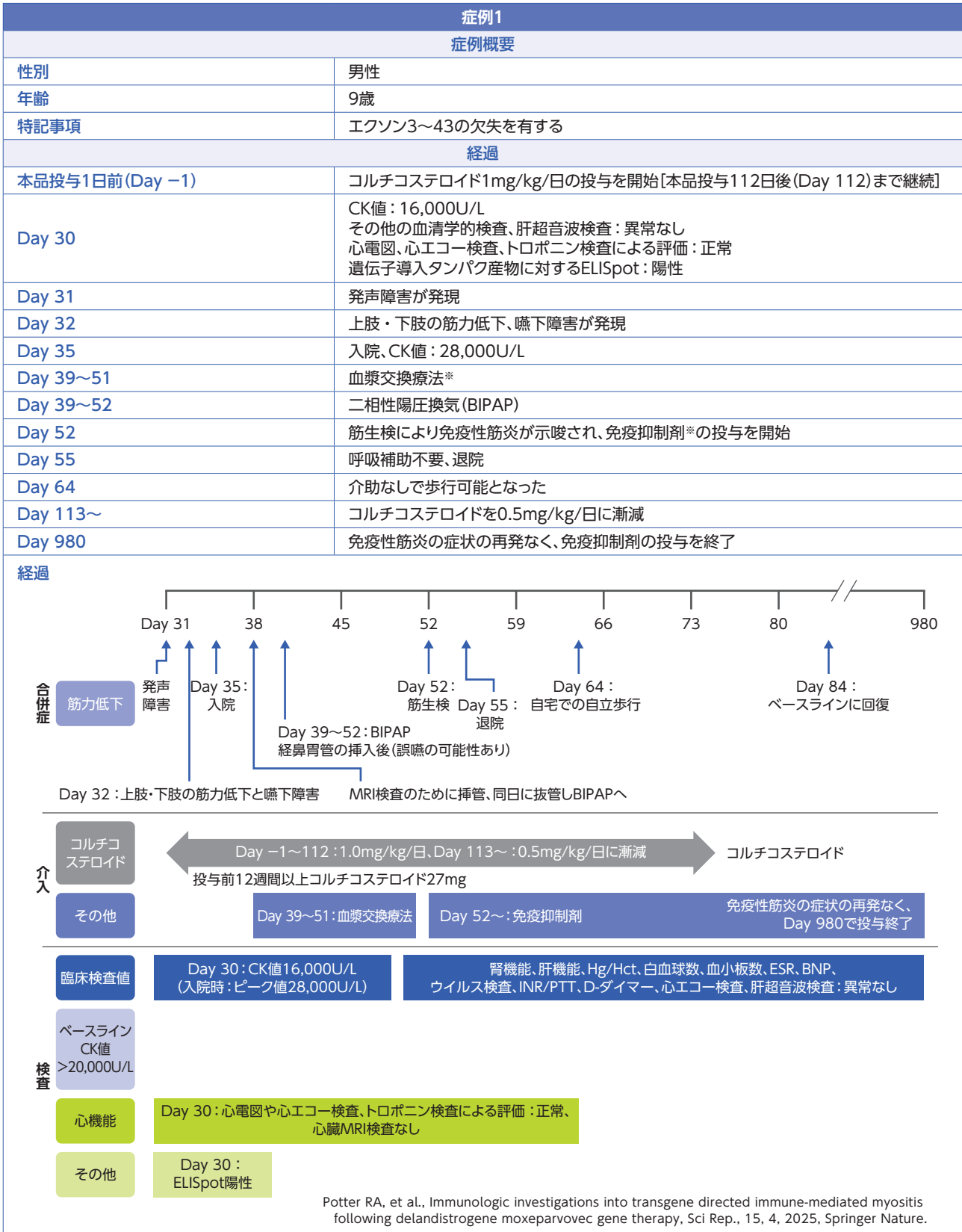
<必要な検査(観察項目)³⁶⁾>

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などの観察を十分に行ってください。

改訂案

本品の投与が禁忌の承認外のデータが含まれますこと、ご注意ください。
ご紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

重篤な免疫性筋炎を発現した2例の経過⁵³⁾



※：国内承認効能又は効果外
Hg：ヘモグロビン、Hct：ヘマトクリット、ESR：赤血球沈降速度、PTT：部分トロンボプラスチン時間

2. 適正使用のための注意事項

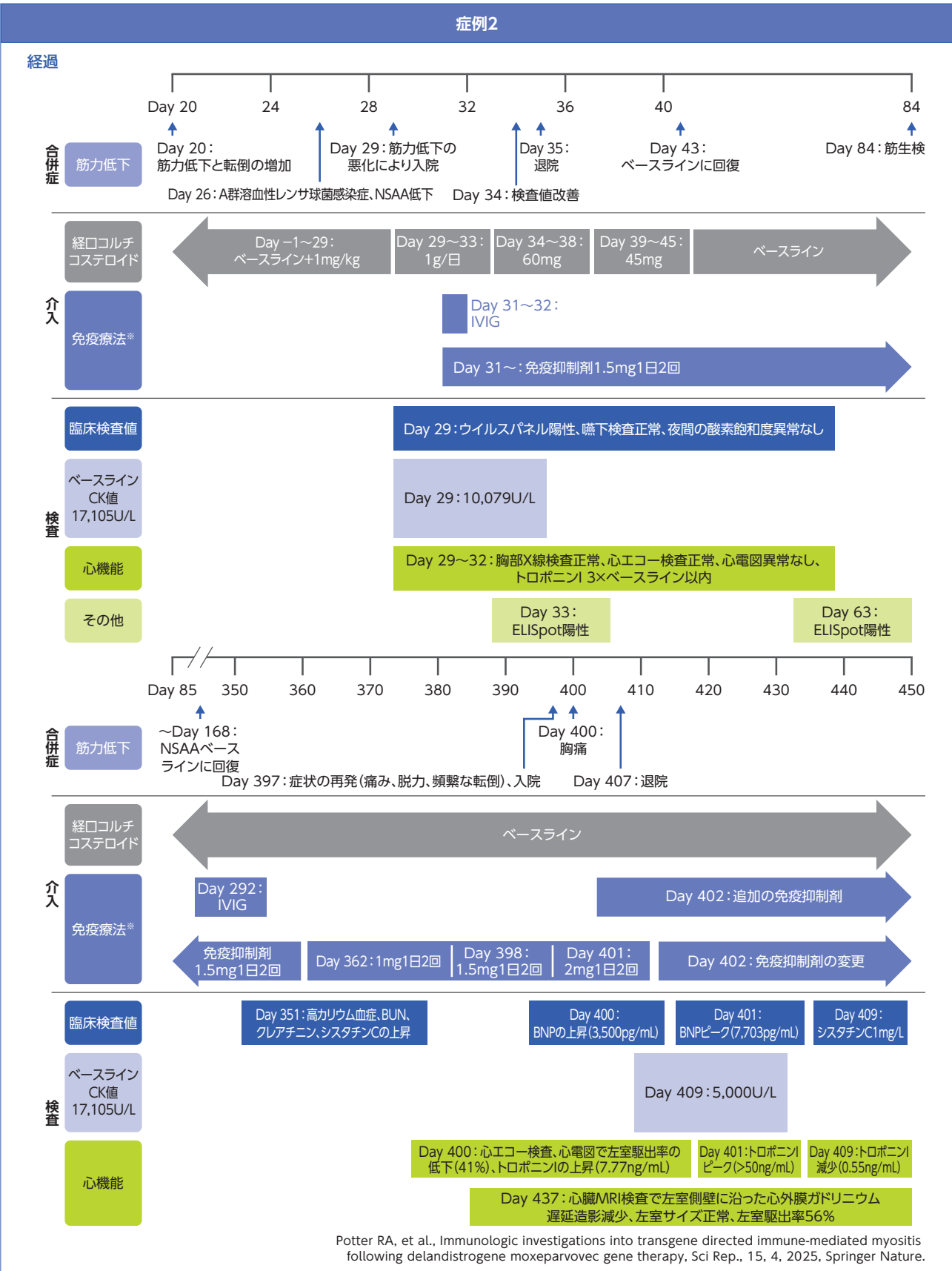
本品の投与が禁忌の承認外のデータが含まれますこと、ご注意ください。
ご紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

症例2	
症例概要	
性別	男性
年齢	7歳
特記事項	エクソン8～9の欠失を有する
経過	
本品投与1日前 (Day -1)	コルチコステロイド (ベースライン+1mg/kg/日) の投与を開始
本品投与20日後 (Day 20)	転倒、補助椅子の使用増加、筋力低下 (投与後2週間は悪心・嘔吐以外の異常なし)
Day 26	発熱、咽頭痛よりA群溶血性レンサ球菌感染症と診断、抗菌薬投与開始
～Day 28	異常な疲労、筋力低下
Day 29	神経学的検査 (筋力テスト) での懸念から入院 ウイルスパネル：陽性、胸部X線検査、心エコー検査、嚥下検査：正常、 トロポニンI：3×ベースライン以内、夜間の酸素飽和度、心電図：異常なし
Day 29～33	高用量コルチコステロイド静注 (1g/日) ※
Day 31～32	免疫グロブリン静注療法 (IVIG) ※
Day 31～	免疫抑制剤投与開始 (1.5mg1日2回) ※
Day 35	免疫性筋炎は後遺症 (無力症) を伴うものの回復と評価、筋力改善、退院
～Day 168	NSAA総スコアがベースラインに回復
Day 362	免疫抑制剤を減量 (1mg1日2回) ※
Day 397	免疫性筋炎の症状 (痛み、脱力、頻繁な転倒) が再発、入院
Day 398	免疫抑制剤を増量 (1.5mg1日2回) ※
Day 400	胸痛、トロポニンI上昇 (7.77ng/mL)、左室駆出率低下 (41%)
Day 401	免疫抑制剤を再度増量 (2mg1日2回) ※
Day 401～405	コルチコステロイド静注※
Day 402	免疫抑制剤※の追加投与を開始
Day 407	症状・血行動態安定、退院
Day 437～	心臓MRI検査で左室側壁に沿った心外膜ガドリニウム遅延造影が減少、左室サイズ正常、 左室駆出率56%、レジメンに降圧薬を追加 コルチコステロイド、免疫抑制剤※、月1回のIVIG※を継続

※：国内承認効能又は効果外

改訂案

本品の投与が禁忌の承認外のデータが含まれますこと、ご注意ください。
ご紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。



※：国内承認効能又は効果外

注意を要する副作用
不具合とその対策

2. 適正使用のための注意事項

心筋炎

急性の重篤な心筋炎及び心筋トロポニン増加があらわれることがあります。胸痛、息切れなど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ってください。

<主な症状³⁹⁾>

胸痛、息切れ、動悸、悪心、嘔吐、食欲不振、浮腫、発熱 など

<発現機序>

本品投与に伴う大量のウイルスの細胞侵入による自然免疫応答であり※、心筋細胞膜溶解が非特異的に増加し、これに反応して脆弱な細胞が死滅し、細胞内物質が放出されることで心筋炎が生じる可能性が考えられます⁴⁰⁾⁴¹⁾。

※：遅発性の心筋炎の場合は、免疫介在性の筋炎としての治療が必要となる可能性があります⁴¹⁾。

<発現状況>

臨床試験において、トロポニン又はトロポニンT増加／心筋炎を示唆する有害事象の発現割合は以下のとおりでした¹⁷⁾²⁰⁾。併合解析では、2例に重篤な心筋炎(副作用)が発現しました²⁰⁾。

トロポニン又はトロポニンT増加／心筋炎を示唆する有害事象：EMBARK試験パート1

事象名 n(%)	EMBARK試験パート1	
	エレビジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)
トロポニン又はトロポニンT増加／心筋炎	2 (3.2)	2 (3.2)
トロポニン増加	2 (3.2)	2 (3.2)
心筋炎	1 (1.6)	0
トロポニン増加	1 (1.6)	0

MedDRA Version 26.0

EMBARK試験パート1：DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(EMBARK試験パート1)における主要解析

トロポニン又はトロポニンT増加／心筋炎を示唆する有害事象：併合解析

事象名 n(%)	併合解析 (n=207)	
	有害事象	重篤な有害事象
トロポニン又はトロポニンT増加／心筋炎	26 (12.6)	2 (1.0)
トロポニン増加	15 (7.2)	0
心筋炎	2 (1.0)	2 (1.0)
トロポニン増加	5 (2.4)	0
心筋症	8 (3.9)	0

MedDRA Version 26.0

併合解析：EMBARK試験(DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)、ENDEAVOR試験(海外第Ⅰb相試験)、SRP-9001-102試験(海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験(海外第Ⅰ/Ⅱa相試験)の4試験の患者を含めた解析

改訂案

<対処法>

- ・異常が認められた場合には、プレドニゾロン※1の増量やステロイドパルス※1、免疫グロブリン製剤※1など適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、適切な診療科医へご相談ください。BRIDGE-NMD※2(エキスパートパネル)によるインターネットを用いたコンサルテーションを積極的に活用してください。

⇒各副作用マネジメントのための他科／他施設との連携 p19参照

※1：国内承認効能又は効果外

※2：BRIDGE-NMD(Building Recommendations in Developing Gene Therapy for Neuromuscular Disorders、神経筋疾患遺伝子治療安全性最適化ネットワーク)。小児神経、小児肝臓内科、小児肝臓外科、小児循環器、小児免疫、小児腎臓内科、小児血液内科の医師で構成される専門家チーム。

<必要な検査(観察項目) 36)41)>

- ・本品の投与前及び投与後最初の1カ月間は少なくとも週に1回心筋トロポニンIを測定してください。
- ・胸痛、息切れなどの観察を十分に行ってください。

⇒本品投与前後の検査の実施 p14参照

また、心筋炎が発現した際に適切な評価・処置ができるよう、上記の検査に加え、以下の検査の実施をご検討ください。実施のタイミングは、下図もご参照ください⁴¹⁾。

血液検査：心筋トロポニンI、BNP又はNT-proBNP、高感度C反応性タンパク(CRP)

画像検査：心電図、心エコー

本品の投与後、患者さんが他施設でフォローされる場合も同様に検査を実施いただき、患者さんの状態をご確認ください。本品投与3カ月以降のモニタリング項目及び頻度は、患者さんの状態をご確認の上、適切な診療科医とご相談ください。

心臓観察プロトコル

	ベースライン (6カ月以内)	投与後							
		2・3日	1週	2週	3週	4週	3カ月	6カ月	1年
小児循環器内科診察	●						○	●	●
心筋トロポニンI	●	●	●	●	●	●	○	●	●
心電図	●		●			●	○	●	●
心エコー	●		●			●	○	●	●
心臓MRI	○								○
BNP／NT-proBNP	○								

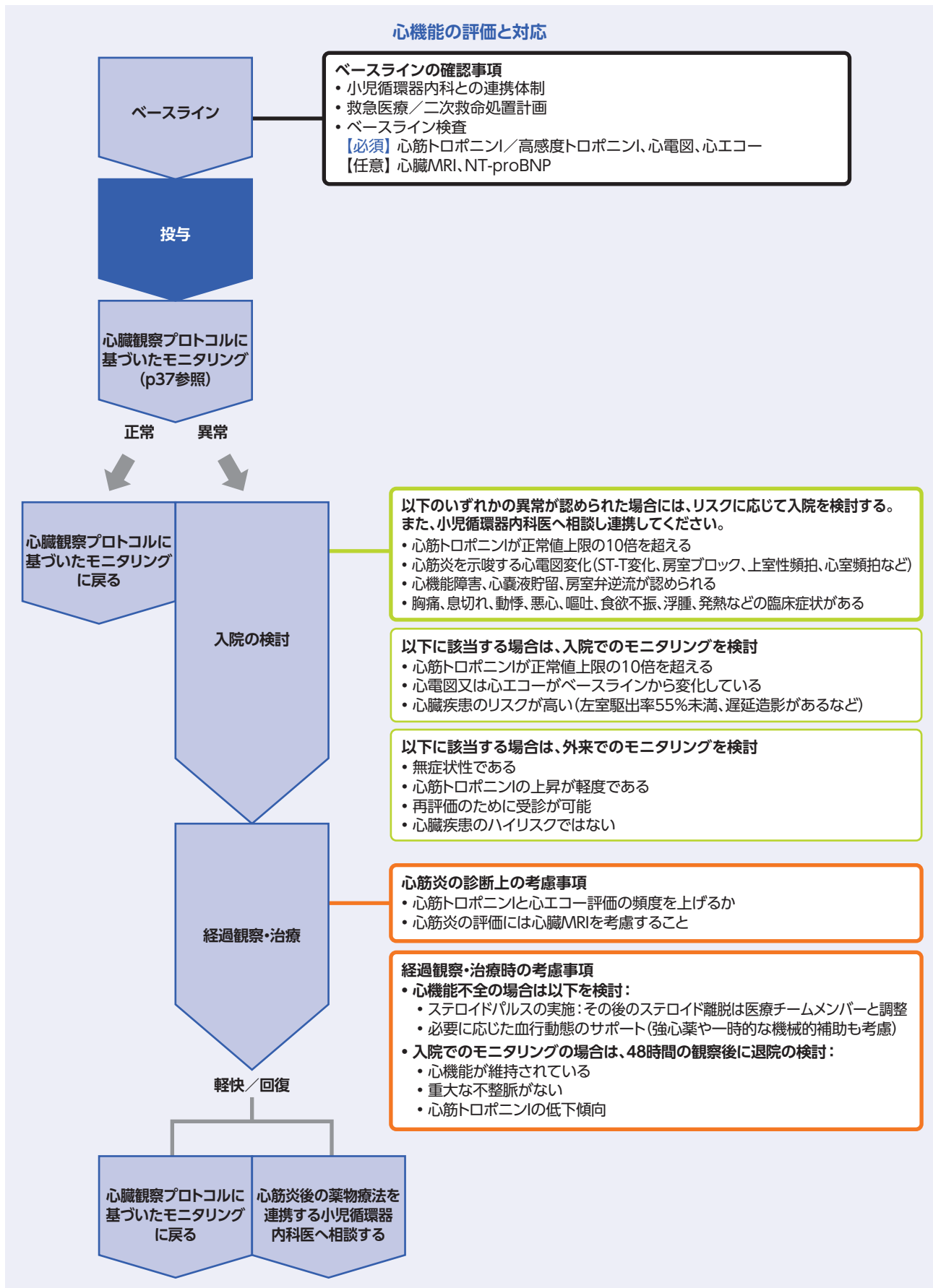
● 必須

○ 推奨

● 必須 ○ 推奨

41)より作成

2. 適正使用のための注意事項



改訂案

ご紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

重篤な心筋炎を発現した2例の経過^{17) 20)}

症例1	
症例概要	
性別	男性
年齢	11歳
特記事項	登録の約1年前に心筋症(遅延造影)の既往あり(ベースラインLVEF: 60.3%)
経過	
本品投与3日後 (Day 3)	重度の嘔吐のため入院、2種の5-HT ₃ 受容体拮抗薬投与*
Day 4	重篤な心筋炎が発現
Day 6	トロポニンI: 40,000pg/mL超 (ULN: 58pg/mL) CK: 7,286U/L (ベースライン: 11,263U/L) CK-MB分画(心筋由来): 167ng/mL (ULN: 10.4ng/mL) 徐脈、心電図で非特異的なT波の平坦化
Day 6~8	ステロイドパルス療法*を実施
Day 8	心臓MRIで広範な遅延造影(主に側壁)
Day 9	トロポニンI: 11,280pg/mL
Day 12	トロポニンI改善、心電図、心エコー図安定のため退院 心筋炎は後遺症を伴うものの回復と判断
退院約4カ月後	心エコー所見が心筋炎以前の状態に戻ったと判断

経過

ベースライン: LVEF 60.3%
CK 11,263U/L

Day 3: 入院 (重度の嘔吐)

Day 4: 重篤な心筋炎

Day 6: トロポニンI 40,000pg/mL超
CK 7,286U/L、CK-MB分画167ng/mL
徐脈、心電図で非特異的なT波の平坦化

Day 8: 心臓MRIで広範な遅延造影

Day 9: トロポニンI 11,280pg/mL

Day 12: 退院 (トロポニンI改善、心電図/心エコー安定)

退院約4カ月後: 心エコー所見が心筋炎以前の状態に戻ったと判断

Brighton基準によると⁵⁴⁾、トロポニンI増加及び心臓MRIで遅延造影の増強が認められたことから、明らかな心筋炎であると判断された。

※: 国内承認効能又は効果外

注意を要する副作用
不具合とその対策

2. 適正使用のための注意事項

ご紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

症例2	
症例概要	
性別	男性
年齢	6歳
特記事項	ベースラインの心エコー像は正常
経過	
本品投与1日後 (Day 1)	重篤な心筋炎が発現 発熱 (39.8℃)、嘔吐、悪心により入院
Day 2	集中治療管理、5-HT ₃ 受容体拮抗薬*及び維持輸液を投与 トロポニンI: 6,283.38pg/mL (ULN: 45pg/mL) 心電図検査、心エコー: ベースラインと比べ大きな変動なし
Day 3	退院
Day 21	トロポニンI: 14.25pg/mL、心エコー: 正常、心電図: 変化なし 心筋炎は回復と判断 (トロポニンI低下及び正常な心エコーから、コルチコステロイドによる治療は行われなかった)
経過	
5-HT₃受容体拮抗薬* 維持輸液 ベースライン: 心エコー正常 Day 1: 入院 [重篤な心筋炎: 発熱 (39.8℃)、嘔吐、悪心] Day 2: 集中治療管理 トロポニンI 6,283.38pg/mL 心電図検査 / 心エコー変動なし Day 3: 退院 Day 21: トロポニンI 14.25pg/mL 心筋炎は回復と判断 (心エコー正常、心電図変化なし) Brighton基準によると⁵⁴⁾、トロポニンI増加及び臨床症状が報告されたことから、本事象は心筋炎の可能性が高いと判断された。	

※: 国内承認効能又は効果外

横紋筋融解症

脱力感、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇などの観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

<主な症状³⁸⁾>

筋力低下、疲労感、筋肉痛、筋圧痛、把握痛、ミオグロビン尿 など

<発現状況>

臨床試験において、横紋筋融解症を示唆する有害事象の発現割合は以下のとおりでした¹⁷⁾²⁰⁾。

EMBARK試験パート1¹⁷⁾においては、エレビジス群63例中10例(15.9%)に、プラセボ群の62例中14例(22.6%)に横紋筋融解症を示唆する有害事象が認められました。認められた事象のうち、プラセボ群の3件は未回復であり、その他の事象は回復しました。エレビジス群の1例に認められた2件の横紋筋融解症は重度(かつ重篤)であり、プラセボ群の1例で認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加も重度でした。エレビジス群の3例(4.8%)及びプラセボ群の2例(3.2%)では投与後2週間以内に事象が発現しましたが、その他の事象はすべて投与後2週間より後に発現しました。

併合解析では、4例に重篤な横紋筋融解症、1例に重篤な筋力低下が発現しました²⁰⁾。

横紋筋融解症を示唆する有害事象：EMBARK試験パート1

事象名 n(%)	EMBARK試験パート1	
	エレビジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)
横紋筋融解症／ミオパチー	10 (15.9)	14 (22.6)
筋肉痛	4 (6.3)	1 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	4 (6.5)
横紋筋融解症	2 (3.2)	4 (6.5)
着色尿	1 (1.6)	3 (4.8)
筋力低下	0	2 (3.2)
ミオグロビン尿	1 (1.6)	1 (1.6)
低カルシウム血症	-	-
筋骨格痛	1 (1.6)	0
筋炎	1 (1.6)	0

MedDRA Version 26.0

EMBARK試験パート1：DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(EMBARK試験パート1)における主要解析

2. 適正使用のための注意事項

横紋筋融解症を示唆する有害事象：併合解析

事象名 n (%)	併合解析 (n=207)	
	有害事象	重篤な有害事象
横紋筋融解症／ミオパチー	36 (17.4)	5 (2.4)
筋肉痛	13 (6.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (4.3)	0
横紋筋融解症	6 (2.9)	4 (1.9)
着色尿	4 (1.9)	0
筋力低下	3 (1.4)	1 (0.5)
ミオグロビン尿	3 (1.4)	0
低カルシウム血症	1 (0.5)	0
筋骨格痛	1 (0.5)	0
筋炎	1 (0.5)	0

MedDRA Version 26.0

併合解析：EMBARK試験(DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)、ENDEAVOR試験(海外第Ⅰb相試験)、SRP-9001-102試験(海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験(海外第Ⅰ/Ⅱa相試験)の4試験の患者を含めた解析

<対処法>

- 異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください³⁶⁾。
- 臨床試験では、静脈内輸液や解熱鎮痛薬の投与が行われました²⁰⁾。

<必要な検査(観察項目)^{36) 38)}>

- 定期的な血清CK値や電解質濃度の測定、問診による筋痛・筋力低下の確認など、観察を十分に行ってください。

改訂案

その他の副作用のマネジメント

悪心・嘔吐

<発現状況>

臨床試験において、副作用として悪心／嘔吐が認められました¹⁷⁾²⁰⁾。併合解析では、重篤な副作用が3例4件(嘔吐3件、悪心1件)に認められ、これらはDay 1～3に発現し、いずれも5-HT₃受容体拮抗薬※などの制吐剤の投与により回復しました²⁰⁾。副作用の発現割合、悪心／嘔吐の初回発現時期、制吐剤の投与状況別の発現割合(本品投与後1週間以内)を以下の表に示します¹⁷⁾²⁰⁾。

※：国内承認効能又は効果外

副作用

副作用 n (%)	EMBARC試験パート1		併合解析 (n=207)
	エレビジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)	
嘔吐	34 (54.0)	0	120 (58.0)
悪心	20 (31.7)	5 (8.1)	77 (37.2)

MedDRA Version 26.0

EMBARC試験パート1：DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(EMBARC試験パート1)における主要解析

併合解析：EMBARC試験、ENDEAVOR試験(海外第Ⅱb相試験)、SRP-9001-102試験(海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験(海外第Ⅰ/Ⅱa相試験)の4試験の患者を含めた解析

悪心／嘔吐の初回発現時期

		併合解析(n=207)
悪心／嘔吐の初回発現時期	例数	173例
	平均値(標準偏差)、日	12.92 (58.54)
	中央値(範囲)、日	3.00 (1～493)
	2週以内	162例 (78.3%)
	2～12週	7例 (3.4%)
	12週超	4例 (1.9%)
悪心の初回発現時期	例数	88例
	平均値(標準偏差)、日	29.94 (86.61)
	中央値(範囲)、日	3.00 (1～480)
	2週以内	75例 (36.2%)
	2～12週	5例 (2.4%)
	12週超	8例 (3.9%)
嘔吐の初回発現時期	例数	136例
	平均値(標準偏差)、日	15.36 (51.76)
	中央値(範囲)、日	4.00 (1～402)
	2週以内	120例 (58.0%)
	2～12週	11例 (5.3%)
	12週超	5例 (2.4%)

初回発現時期＝初めて悪心／嘔吐を発現した日－本品投与日＋1日

併合解析：EMBARC試験(DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)、ENDEAVOR試験(海外第Ⅱb相試験)、SRP-9001-102試験(海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験(海外第Ⅰ/Ⅱa相試験)の4試験の患者を含めた解析

注意を要する副作用
不具合とその対策

2. 適正使用のための注意事項

本品投与後1週間以内の悪心／嘔吐（制吐剤の投与状況別）

		併合解析 (n=207)	
		Day -1～Day 1に制吐剤を投与した患者 (n=16)	Day -1～Day 1に制吐剤を投与しなかった患者 (n=191)
本品投与後1週間以内 の悪心／嘔吐	あり	6 (37.5%)	124 (64.9%)
	なし	10 (62.5%)	67 (35.1%)

併合解析：EMBARK試験（DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験）、ENDEAVOR試験（海外第Ⅰb相試験）、SRP-9001-102試験（海外第Ⅱ相試験）、SRP-9001-101試験（海外第Ⅰ/Ⅱa相試験）の4試験の患者を含めた解析

<対処法>

- 5-HT₃受容体拮抗薬※などの制吐剤を使用するなど、適切な処置を行ってください。

※：国内承認効能又は効果外

改訂案

発熱

<発現状況¹⁷⁾20)>

臨床試験において、副作用として発熱が認められ、うち2例は重篤な副作用 (Day 1～2に発現、回復) でした。副作用の発現割合、発熱に該当する有害事象の初回発現時期を以下の表に示します。

副作用

副作用 n (%)	EMBARK試験パート1		併合解析 (n=207)
	エレビジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)	
発熱	10 (15.9%)	0	27 (13.0%)

MedDRA Version 26.0

EMBARK試験パート1：DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EMBARK試験パート1) における主要解析

併合解析：EMBARK試験、ENDEAVOR試験 (海外第Ⅰb相試験)、SRP-9001-102試験 (海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験 (海外第Ⅰ/Ⅱa相試験) の4試験の患者を含めた解析

発熱に該当する有害事象の初回発現時期

		併合解析 (n=207)
発熱の初回発現時期	例数	53例
	平均値 (標準偏差)、日	134.96 (233.75)
	中央値 (範囲)、日	4.00 (1～981)
	2週以内	31例 (15.0%)
	2～12週	5例 (2.4%)
	12週超	17例 (8.2%)

初回発現時期＝初めて発熱を発現した日－本品投与日+1日

併合解析：EMBARK試験 (DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)、ENDEAVOR試験 (海外第Ⅰb相試験)、SRP-9001-102試験 (海外第Ⅱ相試験)、SRP-9001-101試験 (海外第Ⅰ/Ⅱa相試験) の4試験の患者を含めた解析

<対処法>

診察・検査により発熱の評価を行い、原因に応じた治療や解熱鎮痛薬の投与などを検討してください。

注意を要する副作用
不具合とその対策

2. 適正使用のための注意事項

血栓性微小血管症

<発現状況¹⁷⁾²⁰⁾>

臨床試験において、血栓性微小血管症はEMBARC試験パート1では認められず、併合解析でも血栓性微小血管症を示唆する有害事象に該当する事象は特定されませんでした。

<他のアデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子治療用製品での機序>

薬剤誘発性の血栓性微小血管症は、免疫介在性反応又は用量・持続時間依存性の直接毒性作用に起因すると理論づけられています⁵⁵⁾⁵⁶⁾。AAV9を利用した遺伝子治療用ウイルスベクター製品であるオナセムノゲン アベパルボベクにおいては、投与後発症が早期であったことから、免疫介在性の機序が考えられています⁵⁵⁾。

<対処法>

- 臨床症状の発現に注意し、定期的に血液学的検査や腎機能検査を行うなど、十分な観察を行ってください。
- 血栓性微小血管症の徴候である血小板数減少や腎機能障害などが認められた場合には、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、適切な診療科医へご相談ください。
⇒各副作用マネジメントのための他科／他施設との連携 p19参照

<必要な検査(観察項目)⁵⁷⁾>

血栓性微小血管症が発現した際に適切な評価・処置ができるよう、以下の検査の実施をご検討ください。

血液検査：血小板数、破碎赤血球、LDH

⇒本品投与前後の検査の実施 p14参照

また、血栓性微小血管症の診断にあたっては、血球算定(貧血や血小板減少)、末梢血塗抹標本での破碎赤血球像、LDH、ハプトグロビン値などの測定が有用です。

長期安全性

- 国内外で実施されている本品の長期有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相臨床試験(SRP-9001-305試験)において追跡調査を実施中ですが、承認申請時点で5年間の追跡調査結果が得られている症例は限られています。
- 本品投与後の長期安全性に関する情報が不足しており、未知の遅発性の有害事象が発現する可能性もあるため、本品の長期的な安全性情報を収集することは非常に重要です。
- 本品を投与された患者さんの診療において他の医療機関と連携する場合、また連携する施設の医師に主治医が変わる場合も、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を行ってください。

(4) その他の注意

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)について

本品の主成分であるデランジストロゲン モキセパルボベク マイクロジストロフィンタンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスrh74型については、「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: 25-36V-0004)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ります。

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、「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」の的確かつ円滑な実施を確保するための法律です⁵⁸⁾。

カルタヘナ法では、遺伝子組換え生物等を用いて行うあらゆる行為のことを「使用等」とし、使用形態に応じて「第一種使用等」と「第二種使用等」に分けており、それぞれに応じた措置が定められています。第一種使用等では、使用に先立ち、遺伝子組換え生物の種類ごとに、予定している使用によって生物多様性に影響が生じないか否かについての審査を受ける必要があり、審査で承認を受けた場合のみ使用が可能となります⁵⁸⁾。

本品は、この「第一種使用等」の承認を得ている製品のため、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。

「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第十一条(第一種使用等に関する事故時の措置)」

事故の発生により当該遺伝子組換え生物等について承認された第一種使用規程に従うことができない場合において、生物多様性影響が生ずるおそれのあるときは、以下の対応が必要です。

- ・ 直ちに、生物多様性影響を防止するための措置を執る
- ・ 速やかに事故の状況及び執った措置の概要を主務大臣に報告※する

※主務大臣への第一報は、第一種使用規程の承認取得者である中外製薬株式会社が行うことが求められているため、事故が生じた際は以下の項目を、速やかに中外製薬担当者へご連絡ください。

- 事故等の日時・場所
- 事故の概要、応急処置の内容

2. 適正使用のための注意事項

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（〔承認番号〕25-36V-0004）⁵⁹⁾

遺伝子組換え生物等の種類の名称	rep及びcap遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス8型rh74株に由来するカ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ITRを有し、delandistrogene moxeparvecマイクロジストロフィン遺伝子を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (delandistrogene moxeparvec)
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凍庫において行う。 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は原液を希釈せずに投与する。原液の投与準備は、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) 投与準備済みの原液は、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、患者の末梢静脈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に、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。 (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規程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、当該患者に適切な指導を行う。 患者検体の取扱い (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。 (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。 (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。 感染性廃棄物等の処理 (12) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、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行う。 (13) 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っては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。 (14) 患者が自宅等で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。 (15) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等の原液は、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。 (16) 検体等の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、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。 (17) 治療施設外で保管された未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で高圧蒸気滅菌処理等により不活化処理を行い、廃棄する。

改訂案

本品投与による次世代への影響について

生殖能を有する患者

動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していません。本品は精巣に分布することが動物試験で確認されています。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ます。

<解説>

動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していないことから、本品投与による動物及びヒトの生殖能、ならびに次世代への影響の有無は不明です。なお、マウスを用いた毒性試験の病理学的検査において、雌雄生殖器に対する影響は認められませんでした。

雄マウスの精巣組織を用いた*in situ* hybridization評価の結果において、本品は主に生殖細胞以外の間質に分布することが確認されました。また、本品投与後24週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、本品に含まれる遺伝子がヒトの生殖細胞系列へ組み込まれて次世代に伝播する可能性は低いと考えられました。

抗AAVrh74抗体価について

抗AAVrh74抗体と他のAAVの型との交差反応性は不明です。

<解説>

ヒトの抗AAVrh74抗体における他のAAVの型に対する交差反応性に関する検討は実施していません。

2. 適正使用のための注意事項

患者の排泄物等処理の指導について

本品投与後、患者さんの排泄物等に一時的に本ウイルスベクターが含まれます。患者さん、患者さんのご家族又は介護者に、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してください。

<解説>

DMD患者に本品 $1.33 \times 10^{14} \text{vg/kg}$ (体重が70kgを超える患者は $9.31 \times 10^{15} \text{vg}$) を単回静脈内投与したときの血清中ベクターDNAの最高濃度(平均値)は $0.561 \sim 1.53 \times 10^{14} \text{vg/L}$ 、最高濃度到達時点(中央値)は投与後1.3～2.88時間でした。血清中から完全に消失するまでの時間(中央値)は41～85日でした(外国人データ)¹⁸⁾⁶⁰⁾。

また、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)でした(外国人データ)¹⁸⁾。

エレビジス投与後4週間までは、次の対策を厳守するよう指導する必要があります。

- 患者の体液や排泄物に触れる可能性がある場合は、必ずマスクと手袋を装着する。
- 衣類やタオル、寝具などに患者の体液や排泄物が付着した場合、時間を置かずに、ほかの洗濯物とは別に速やかに洗濯する。
- 洗濯不可能な場所に患者の体液や排泄物が付着した場合、吸水シートなどで拭きとり、次亜塩素酸ナトリウムの消毒液で清拭する。使用した吸水シートなどは一般廃棄物として処理する。
- 患者の体液や排泄物が付着した廃棄物は、二重袋などで厳重に封じ込めた状態で、一般廃棄物として自治体が定める規定に従って廃棄する。
- エレビジス投与を受けた医療機関以外で血液検査を受ける場合は、主治医に相談する。

※血液検査に限らず、ほかの医療機関を受診する際には、エレビジスの治療を受けたことを必ず伝える。

⇒患者、患者の家族への説明・同意 p51参照

改訂案

患者、患者の家族への説明・同意

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、患者さん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してください。また、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予防の対応についてもご説明ください。

⇒カルタヘナ法について p47参照

⇒患者の排泄物等処理の指導について p50参照

患者さんとそのご家族への説明文書と同意書を作成していますので、必要に応じてご利用ください。また、患者さんとそのご家族向けの以下の資材もご活用ください。

<説明文書・同意書>

本文書をご活用いただき、本品の投与前に必ず、文書をもって患者さんとそのご家族へ説明し、同意を取得してください。同意書は各施設の手順やルールに従って保管してください。

<患者さん向け資材>

・エレビジス®による治療を受けられる方、およびご家族の方へ

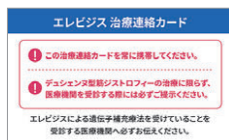


本冊子では、DMDの概略、エレビジスによる治療の概略と予想される副作用、治療後の注意事項などについて解説しています。

治療を開始する前に患者さん、患者さんのご家族へご説明いただき、内容を十分にご理解いただくよう指導してください。

注
意
そ
の
他
の

・エレビジス 治療連絡カード



エレビジスによる治療を受けた患者さん向けの携帯用カードです。

治療後は常に携行し、本治療を行った医療機関以外を受診する際はカードを提示した上で、本治療を受けたことをお伝えいただくよう指導してください。

定期的な情報提供

- ・エレビジスの新たな安全性情報や注意事項については、定期的に主治医から情報提供が行われることをご説明ください。
- ・疾患や治療に関する患者さん向けの情報は、中外製薬が運営する患者さん向けサイト (<https://www.chugai-pharm.co.jp/ptn/index.html>) にも掲載されています。

収集情報と個人情報について

- ・本品は法令に従って製造販売後調査(全例調査)を予定しております。全例調査となるため、本調査へのご協力をお願いいたします。なお、使用状況及び安全性情報は、省令などに基つき、本品の診療領域に関連する医療機関や行政に提供される可能性があることを患者さんへご説明ください。
- ・副作用・不具合発現状況などの情報の一部は中外製薬が運営する医療関係者向けサイトに公表されることがありますが、個人を特定できないように管理されます。

2. 適正使用のための注意事項

遺伝カウンセリングの必要性

診断時

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、患者さん本人だけでなくご家族も含めて、主治医からの疾患に関する詳細な説明とともに、必要に応じて認定遺伝カウンセラー[®]等と連携し適切な遺伝カウンセリングを実施してください。血縁者の遺伝学的検査についても慎重に対応する必要があります。遺伝学的検査を実施する際は、遺伝情報を知ること、知らないでいること、それぞれに対するメリット及びデメリットをできる限り考慮してから実施する必要があります。必要に応じて、患者さんのご家族に対する遺伝カウンセリングを実施してください。また、治療開始までに時間を要する場合は、必要なタイミングで遺伝カウンセリングの実施も考慮ください。

本品投与前

代諾者を対象に、治療説明なら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リスク、副作用、有効性・安全性に関する長期的なフォローアップの必要性、次世代への影響などに関して説明を行ってください。

⇒本品投与による次世代への影響について p49参照

本品投与直後

代諾者を対象に、上記の理解を再度促してください。特に、副作用や今後の有効性・安全性に関する定期的なフォローアップの必要性について重点を置き説明してください。

本品投与後（患者さんの成長に合わせ適時）

代諾者及び患者さんを対象に、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、遺伝様式、本品投与による次世代への影響について説明してください。患者さん及びご家族のライフスタイルに応じて、適切なタイミングで遺伝カウンセリングが実施できるようご相談ください。患者さん本人に対する説明では、本人の年齢及び理解度に合わせて情報提供を実施してください。

ご家庭での対応

患者さんの成長に応じて、適切な時期（内容を理解できるなど）に本品投与に関する説明を患者さんのご家族から患者さんへ行う場合があることも説明してください。

感染症伝播のリスクに関する注意

本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されています。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ますが、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してください。

改訂案

(5) 用法及び用量又は使用方法

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

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

患者の体重範囲(kg)	必要なバイアル数	投与量(mL)
40.5-41.4	41	410
41.5-42.4	42	420
42.5-43.4	43	430
43.5-44.4	44	440
44.5-45.4	45	450
45.5-46.4	46	460
46.5-47.4	47	470
47.5-48.4	48	480
48.5-49.4	49	490
49.5-50.4	50	500
50.5-51.4	51	510
51.5-52.4	52	520
52.5-53.4	53	530
53.5-54.4	54	540
54.5-55.4	55	550
55.5-56.4	56	560
56.5-57.4	57	570
57.5-58.4	58	580
58.5-59.4	59	590
59.5-60.4	60	600
60.5-61.4	61	610
61.5-62.4	62	620
62.5-63.4	63	630
63.5-64.4	64	640
64.5-65.4	65	650
65.5-66.4	66	660
66.5-67.4	67	670
67.5-68.4	68	680
68.5-69.4	69	690
69.5以上	70	700

2. 適正使用のための注意事項

適用上の注意

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、0.2μm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。

エレビジス点滴静注電子添文 2025年8月改訂(第2版) 14. 適用上の注意より

改訂案

本品の調製手順

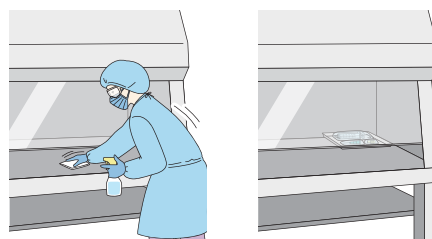
本品は、カルタヘナ法第一種使用規程を遵守のうえ、各施設の規程に準拠したバイオセーフティキャビネットなど、明確に区別された環境で調製し、本品の拡散を最小限に留めるようご注意ください。

- ① 本品の取扱いに際しては、必ず個人用防護装備を装着して作業を行います。

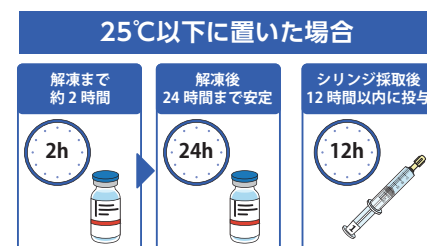
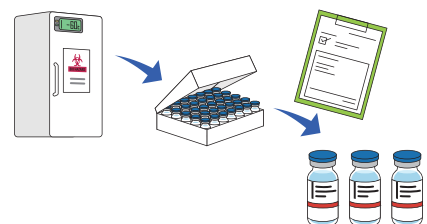


- ② バイオセーフティキャビネットは、次亜塩素酸ナトリウムなどで拭いておきます。

バイオセーフティキャビネット内に、エタノールなどで拭いた器具（注射針、シリンジ、シリンジキャップなど）を準備します。



- ③ 患者さんの体重に基づく投与量を確認し、バイアルを解凍します。
- 凍結されたバイアルは、冷蔵庫で解凍した場合、2～8℃で最長14日間安定性を保ちます。
 - 凍結されたバイアルは、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時間で解凍されます。
 - 解凍後のバイアルは、立てて保存した場合、25℃以下で24時間まで安定性を保ちます。
 - シリンジに採取後は、12時間以内に投与を完了する必要があります。



- ④ 解凍後のバイアルを、振らずに静かに混和します。
解凍後は再凍結しないでください。



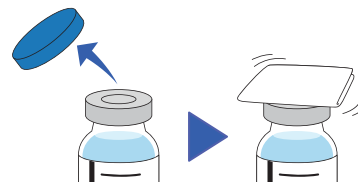
- ⑤ バイアル内の液体が混濁又は着色していないかを目視で確認します。

- 本品は澄明～わずかに乳白光を呈する無色の液で、白色～オフホワイトの本品由来の粒子を含むことがあります。白色～オフホワイトの粒子が確認されても安全性上の問題はありません。
- 混濁又は着色が認められた場合は使用しないでください。弊社担当者にご連絡ください。



2. 適正使用のための注意事項

- ⑥ 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、ゴム栓をアルコールワイブなどの滅菌剤で消毒します。

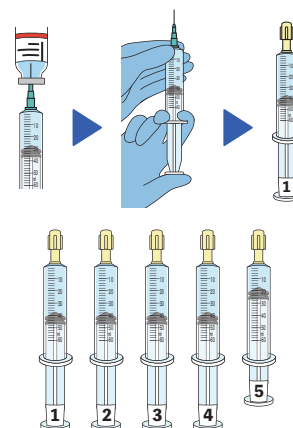


- ⑦ 各バイアルから本品10mLを採取し、シリンジ内の空気を抜き、注射針を外してキャップをします。

- 本品の調製中にフィルター針を使用しないでください。
- 必要量を採取するには複数のシリンジが必要になります。調製順に使用できるよう、シリンジには番号ラベルを貼付してください。

※エレビジスの臨床試験では、ゴム栓の破損やゴム栓からの破片を防ぐため、ゴム栓の中央を穿刺し、同一バイアルへの2回以上の穿刺や、同じ針での4バイアルを超える穿刺は行われませんでした。

また、一部の施設では、シリンジからの液漏れを考慮し、調製時にはシリンジに空気を入れた状態でキャップをし、投与時に空気を抜く作業が行われました。投与時間の差異などを考慮し、最大充填量とならないシリンジの投与順が最後になるよう、調製が行われました。



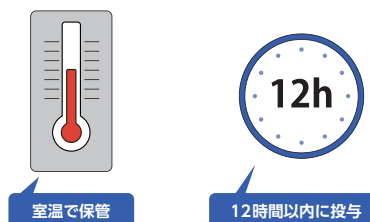
- ⑧ 本品を充填したシリンジの表面を次亜塩素酸ナトリウムなどで拭き、バイオハザードバッグに入れ密封します。

バイオハザードバッグの表面を次亜塩素酸ナトリウムなどで拭いてバイオセーフティキャビネットから取り出し、運搬用バッグに入れ二重に梱包します。



- ⑨ 投与前及び投与中はシリンジを室温で保管します。

- シリンジに採取後は、12時間以内に投与を完了する必要があります。



- ⑩ 二重梱包かつ密封された状態で治療室へ運搬します。

調製室内での本品の拡散を最小限に留めるよう、調製後のバイオセーフティキャビネットは次亜塩素酸ナトリウムなどで拭いて消毒し、感染性廃棄物等は適切な処理を行ってください(投与手順⑦⑧参照)。



改訂案

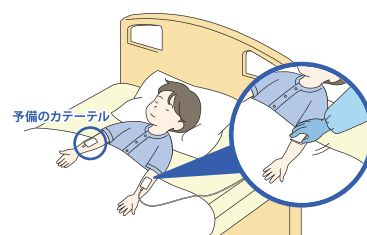
本品の投与手順

本品の投与は、治療施設のほかの区画と明確に区別された治療室内で、末梢静脈内投与により行ってください。
投与時は、治療室内での本品の拡散を最小限に留めるようご注意ください。

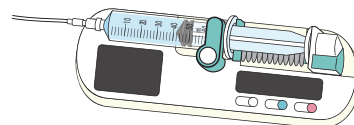
- ① 本品の取扱いに際しては、必ず個人用防護装備を装着して作業を行います。



- ② 本品の投与前に、投与部位への局所麻酔薬の塗布を検討してください。
また、本品投与中のinfusion reactionへの対応を想定し、予備の静脈内カテーテル留置を検討してください。

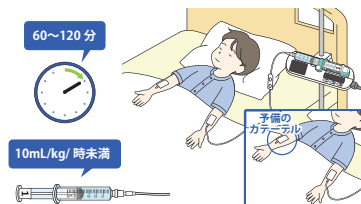


- ③ 本品の投与前に、点滴チューブを生理食塩液でプライミングします。



- ④ 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、末梢四肢静脈から、10mL/kg/時未満の速度で、60～120分かけて投与します。

- 本品は澄明～わずかに乳白光を呈する無色の液で、白色～オフホワイトの本品由来の粒子を含むことがあります。

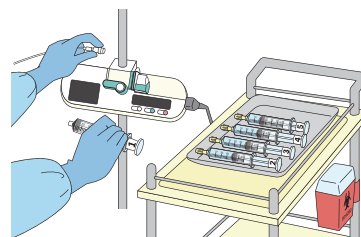


本品投与中にはシリンジの交換が必要です。調製した番号ラベルの順に使用してください。

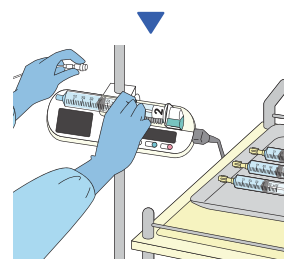
シリンジを交換する時は、点滴チューブ内に薬剤が残っているため、チューブは替えず、シリンジのみを交換してください。

- ▲ 閉塞アラームが鳴った際は急速注入とにならないように適切に対処し、液漏れやインラインフィルターの目詰まりの有無を確認してください。

インラインフィルターの詰まりが考えられる場合は交換が必要です。



シリンジとチューブを外し、シリンジポンプから投与済みのシリンジを外す



新しいシリンジをシリンジポンプにセットし、シリンジとチューブを接続する

2. 適正使用のための注意事項

【投与時の注意】

- ▲ 本品は急速静注しないでください。
- ▲ 他の製品と同じ静脈ラインに本品を注入しないでください。
- ▲ シリンジに採取後、12時間以内に投与を完了してください。

- ・ 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、「医療廃棄物管理規程」に従って適切に廃棄してください。

本品投与中にinfusion reactionとして頻脈などの症状がみられることがあります。

患者さんの状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には、症状に基づいて注入を減速又は中止してください。

- ⑤ 本品の投与後に、生理食塩液を本品投与時と同様の速度で注入し、点滴チューブのフラッシュを行います。
投与完了後、投与部位を消毒します。

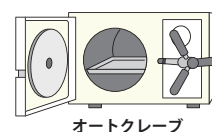
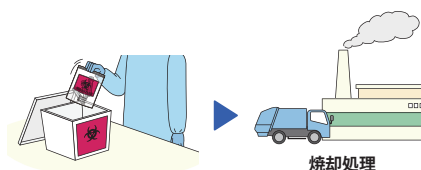
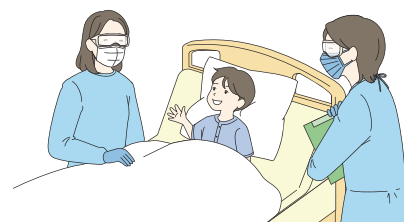
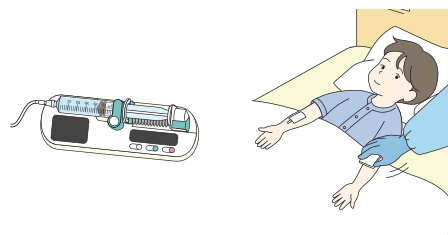
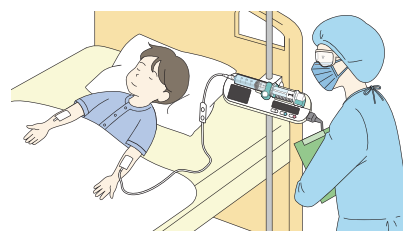
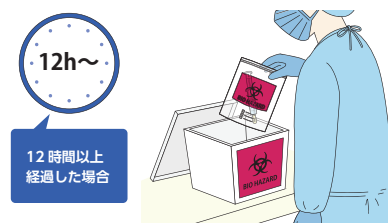
- ⑥ 本品投与後数時間以内にinfusion reactionがみられることがありますので、投与後も患者さんの状態を注意深く観察してください。

- ⑦ 本品の使用済みバイアル、調製と投与に使用した針及びシリンジなどは、感染性廃棄物として、各医療機関の手順に従って密封し、適切に廃棄します。

- ・ 調製と投与に使用し本品と接触した器具（再利用しないもの）は、二重梱包で密封し、バイオハザードマークを表示した専用の廃棄物容器に入れ、「医療廃棄物管理規程」に従って適切に廃棄してください。

- ⑧ 原液の廃棄があった場合は、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」に従って適切に廃棄してください。再利用する機器又は器材については、不活化処理を行い、十分に洗浄してください。

※AAVベクターの不活化試験では、オートクレーブ、0.25%過酢酸、ヨウ素、10%次亜塩素酸ナトリウム溶液での完全な不活化が報告されています⁶¹⁾。



改訂案

(6) 貯蔵方法及び有効期間など

貯蔵方法

−60℃以下

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)

包装

患者の体重に応じた数のバイアル(1バイアル10.0mL)が患者用個装箱に包装されています。
患者用個装箱はバイアル数によってサイズが異なります。



バイアルには英文で記載されたラベルが貼付されていますが、製品に関する情報は日本語表記の患者用個装箱ラベルをご確認ください。

3. 臨床試験成績

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 患者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照国際共同第Ⅲ相臨床試験 (EMBARC試験パート1)¹⁷⁾

17) 承認時評価資料 [DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (SRP-9001-301)]

試験概要

本試験は2パートで構成されており、パート1においては、エレビジス又はプラセボのいずれかに登録患者を1:1の比でランダムに割り付け、投与後52週間追跡しました。パート2では、パート1でプラセボを投与された患者にエレビジスを、エレビジスを投与された患者にプラセボを盲検下で投与し、投与後52週間追跡しました。本品の承認申請時点においてパート2は実施中であり、主にパート1における主要解析結果に基づき承認申請を行ったことから、以降はパート1のデータをご紹介します。

目的	DMD患者を対象としてエレビジスの有効性及び安全性を評価する
対象	4歳以上8歳未満の歩行可能な男性DMD患者131例 有効性解析対象 [Modified Intent-to-treat (mITT) 集団]: エレビジス群63例 (日本人2例)、プラセボ群62例 (日本人2例) 安全性解析対象: エレビジス群63例 (日本人2例)、プラセボ群62例 (日本人2例)
主な選択基準	● 男子として出生し、ランダム化時点の年齢が4歳以上8歳未満である歩行可能な患者 ● 臨床所見及び臨床遺伝子診断検査による事前の確認検査の記録に基づきスクリーニング前にDMDの診断が確定している患者。遺伝子検査報告書には、ジストロフィン蛋白質の欠損をもたらすと考えられているエクソン18~79 (両端を含む) が完全に含まれているDMD遺伝子におけるフレームシフトの欠失又は重複、未成熟終止 (ナンセンス突然変異)、正準スプライス部位変異、又はその他病的変異に関する記述が必ず含まれていること。以下の患者は非適格である。 — エクソン1~17 (両端を含む) に変異のある患者 — インフレーム欠失、インフレーム重複、及び臨床的意義不明の変異のある患者 — エクソン45に完全に含まれている変異のある患者 ● スクリーニング時のNSAAスコアが16超29未満の患者 ● スクリーニング時の床上起き上がり時間が5秒未満の患者 ● 1日投与量が一定の副腎皮質ステロイドの経口投与をスクリーニング前12週間以上受けており、かつ試験期間中も同じ用量で投与を継続する予定の患者 (体重変化に対応するための用量変更を除く) ● ELISAにより測定したrAAVrh74抗体価が1:400未満 (上昇していない) の患者
主な除外基準	● スクリーニング時の心エコーで左室駆出率が40%未満である、又は心筋症の臨床徴候及び/又は症状がある患者 ● Day 1前の4週間以内に症候性の感染 (例: 上気道感染、肺炎、腎盂腎炎、髄膜炎) が認められた患者 ● 指定した期間内に以下の治療のいずれかを受けた患者 — 時期を問わない: 遺伝子治療、細胞療法 (例: 幹細胞移植)、CRISPR/Cas9又はその他の遺伝子編集 — Day 1前の12週間以内あるいは試験期間中の時期を問わない: ヒト成長因子又はvamorolone^{*1}の使用 — Day 1前6カ月以内あるいは試験期間中の時期を問わない: すべての治験薬、ジストロフィン発現を増加させることを目的とした治療 ● 臨床的に重要であるとみなされた以下をはじめとする臨床検査値異常 (これらに限定されない) が認められる患者 — γ-グルタミルトランスフェラーゼが正常域上限 (ULN) の2倍超 — グルタミン酸脱水素酵素が15U/L超 — 総ビリルビンがULNを超えている。ジルベール症候群によると思われる増加が確認された場合は除外しない — 白血球数が18,500/μL超 — 血小板数が150,000/μL以下
デザイン	ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験
方法	エレビジス (1.33×10^{14}vg/kg、単回静脈内投与) 又はプラセボのいずれかに1:1の比でランダムに割り付け、投与後52週間 (パート1) 追跡した <pre> graph LR A[スクリーニング 4歳以上8歳未満の 歩行可能な 男性DMD患者 N=125] --> B[ランダム化] B --> C[エレビジス群 (n=63) 1.33x10¹⁴vg/kg 単回静脈内投与] B --> D[プラセボ群 (n=62) プラセボ単回投与] C --> E[投与前期間 (最長4週間)] D --> E E --> F[治療製品投与^{*3}] F --> G[追跡期間 (52週間)^{*4}] G --> H[主要解析] </pre>

改訂案

主要評価項目	NSAA総スコアのベースラインからWeek 52までの変化量 (検証的な解析項目)
副次評価項目	【有効性の重要な副次評価項目】 ● ウェスタンブロット法で測定したWeek 12のマイクロシストロフィン発現 ● 床上起き上がり時間のベースラインからWeek 52までの変化量 ● 10m歩行／走行時間のベースラインからWeek 52までの変化量 【安全性】 ● TEAEの発現率 ● 重篤な有害事象の発現率 など
探索的評価項目	● CK値のベースラインからWeek 52までの変化量 など
解析計画	● 本試験の主要解析は、すべての患者が本試験のパート1を完了又は早期中止した後に実施した（データカットオフ日：2023年9月13日）。 ● 有効性評価項目における解析対象集団はmITT集団（ランダム化され、治験製品を投与されたすべての患者。主要解析を目的とせずに追加された患者は除く）とし、ランダム化に従って投与群を規定した。 ● 安全性解析対象集団は、治験製品の投与を受けたすべての患者（主要解析を目的とせずに追加された患者は除く）とし、実際に受けた投与に基づいて投与群を規定した。 ● 日本追加登録例1例（データカットオフ日：2023年10月11日）は、Week 52の来院が主要解析のデータカットオフ日の後であったため、主要解析には含まれなかった。 ● 本試験の症例数は、有効性の主要評価項目であるNSAA総スコアのベースラインからWeek 52までの変化量における検出力に基づき、有意水準両側0.05、検出力約90%で設定した。 ● 主要評価項目の解析は、ベースライン値、ベースライン以降の値、及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別及び来院時別に示した。制限付き最尤法に基づくMMRMを用いてプラセボ群に対するエレビジス群の優越性を検証した。被験者内分散共分散誤差をモデル化するため、無構造分散共分散構造を用いた。MMRM解析に基づき、各投与群の変化量の調整済み平均値と群間差を標準誤差と95%信頼区間とともに来院時ごとに示した。 ● 副次評価項目の解析は、ウェスタンブロット法で測定したWeek 12のマイクロシストロフィン発現（対照に対する割合）では群別に要約し、検定統計量として2標本Welch t検定を用いた再ランダム化検定を実施した。その他のすべての副次評価項目は、主要評価項目と同様のモデルを用いて解析した。 ● 多重性の調整は、主要評価項目及び副次評価項目において、全体の第1種の過誤を両側0.05に制御するため、主要解析では右記の事前に規定した順序で逐次的に検定した。 ● 安全性の解析は、有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、身長、BMI、心エコー、ECG及び免疫原性に関するデータを要約した。 ● 主要評価項目では、事前に規定したランダム化時の年齢（4～5歳、6～7歳）、スクリーニング時のNSAA総スコア（≤22、>22）、人種（白人、非白人）、BMI（<20kg/m²、≥20kg/m²）で部分集団解析を実施した。すべての副次評価項目では、同様に年齢、スクリーニング時のNSAA総スコアで部分集団解析を実施した。 有効性評価項目の検定の順序（ゲートキーピング法） - NSAA総スコアのベースラインからWeek 52までの変化量（検証的な解析項目） - ウェスタンブロット法で測定したWeek 12のマイクロシストロフィン発現 - 床上起き上がり時間のベースラインからWeek 52までの変化量 10m歩行／走行時間のベースラインからWeek 52までの変化量 - SV95C^{*5}のベースラインからWeek 52までの変化量 100m歩行／走行時間のベースラインからWeek 52までの変化量 4段階昇り時間のベースラインからWeek 52までの変化量 - 可動性のPROMISスコアのベースラインからWeek 52までの変化量 - 上肢機能のPROMISスコアのベースラインからWeek 52までの変化量 - Week 52におけるNSAAスコアに基づく獲得又は改善したスキルの数

※1：国内未承認

※2：層別化因子

- ・ランダム化時の年齢（4～5歳、6～7歳）
- ・スクリーニング時のNSAA総スコア（≤22、>22）

※3：追加の免疫抑制薬

- ・治験製品投与前日より副腎皮質ステロイド[prednisone（国内未承認）換算で1mg/kg/日]の投与を開始
- ・治験製品投与後、漸減までに60日間以上継続

※4：パート1の追跡期間の評価

- ・来院：Day 1・2、Week 1～12・24・36・52
- ・機能評価：Week 12・24・36・52
- ・生検：Week 12

※5：足首に装着するウェアラブル器具を用いて測定した歩行速度の95パーセンタイル値

NSAA：ノース・スター歩行評価（North Star Ambulatory Assessment）

ELISA：酵素結合免疫吸着法（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay）

PROMIS：患者報告アウトカム測定情報システム（Patient-Reported Outcomes Measurement Information System）

TEAE：治験治療下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event）

CK：クレアチンキナーゼ（Creatine Kinase）

3. 臨床試験成績

改訂案

患者背景

			エレビジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)
ランダム化時の年齢	平均値 (標準偏差)		5.98歳 (1.06)	6.08歳 (1.05)
	中央値 (範囲)		6.20歳 (4.07~7.87)	6.06歳 (4.03~7.99)
	4~5歳		30例 (47.6%)	29例 (46.8%)
	6~7歳		33例 (52.4%)	33例 (53.2%)
性別	男性		63例 (100.0%)	62例 (100.0%)
人種	白人		49例 (77.8%)	46例 (74.2%)
	非白人		11例 (17.5%)	14例 (22.6%)
		日本人	2例 (3.2%)	2例 (3.2%)
	不明		3例 (4.8%)	2例 (3.2%)
体重	平均値 (標準偏差)		21.29kg (4.62)	22.37kg (6.42)
	中央値 (範囲)		20.20kg (13.5~38.5)	20.55kg (14.4~41.6)
BMI	<20kg/m ²		53例 (84.1%)	52例 (83.9%)
	≥20kg/m ²		10例 (15.9%)	10例 (16.1%)
スクリーニング時のNSAA総スコア	≤22		27例 (42.9%)	30例 (48.4%)
	>22		36例 (57.1%)	32例 (51.6%)
ベースラインのNSAA総スコア	平均値 (標準偏差)		23.10 (3.75)	22.82 (3.78)
	中央値 (範囲)		23.50 (14.0~32.0)	22.50 (15.5~30.0)
ベースラインの床上起き上がり時間	平均値 (標準偏差)		3.52秒 (0.81)	3.60秒 (0.68)
	中央値 (範囲)		3.35秒 (1.85~5.75)	3.63秒 (2.25~5.00)
ベースラインの10m歩行／走行時間	平均値 (標準偏差)		4.82秒 (0.79)	4.92秒 (0.73)
	中央値 (範囲)		4.60秒 (3.20~6.85)	4.90秒 (3.65~7.00)

mITT集団

データカットオフ日：2023年9月13日

改訂案

有効性

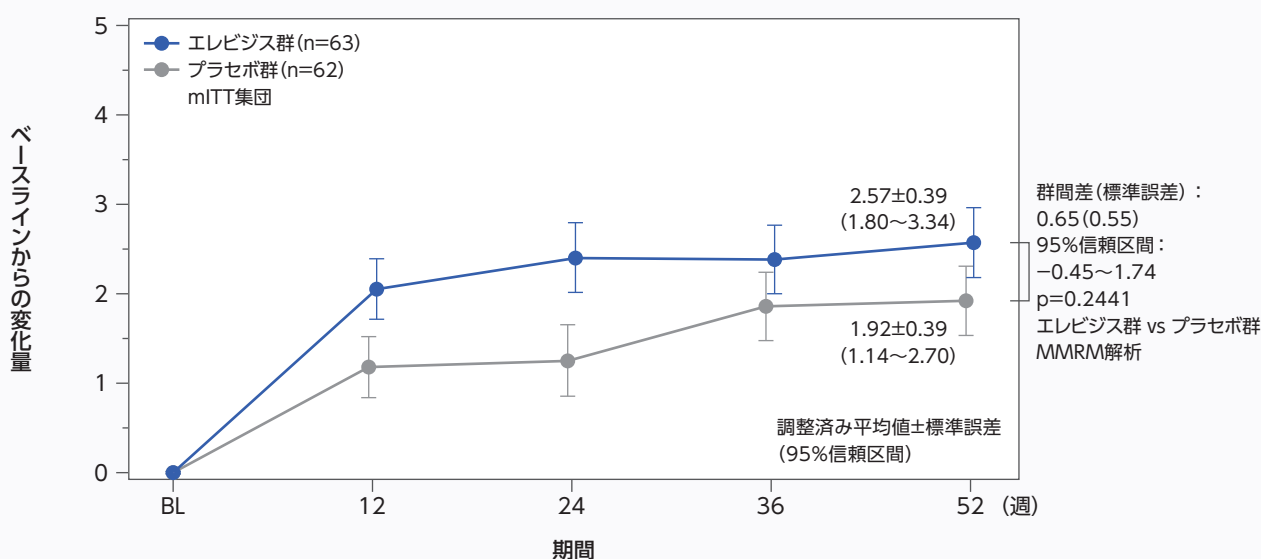
主要評価項目：

NSAA総スコアのベースラインからWeek 52までの変化量(検証的な解析項目)

NSAA総スコアのベースラインからWeek 52までの変化量[調整済み平均値(95%信頼区間)]はエレビジス群が2.57(1.80~3.34)、プラセボ群が1.92(1.14~2.70)でした。

群間差は0.65(95%信頼区間：-0.45~1.74)であり、統計学的な有意差は認められず、エレビジス群のプラセボ群に対する優越性は検証されませんでした。本評価項目においてゲートキーピング法による検定は終了しました(p=0.2441、エレビジス群 vs プラセボ群、MMRM解析)。

NSAA総スコアのベースラインからの変化量(調整済み平均値)の推移



Number of subjects

エレビジス群	63	61	63	61	63
プラセボ群	62	62	60	61	61

MMRMモデルの共変量：投与群(カテゴリー変数)、来院時(カテゴリー変数)、投与群と来院時の交互作用、ランダム化時の年齢群(カテゴリー変数)、ベースラインのNSAA総スコア、ランダム化時の年齢群と来院時の交互作用、ベースラインのNSAA総スコアと来院時の交互作用

NSAAの評価では、17項目中の欠測が3項目以下の場合、NSAA総スコアは完了した項目の平均スコアに17を乗じた値として算出し、4項目以上が欠測の場合は欠測値として扱った。特に明記しない限り、個々の項目が欠測であっても補完しなかった。欠測データはmissing at randomを仮定した。

データカットオフ日：2023年9月13日

改訂案

3. 臨床試験成績

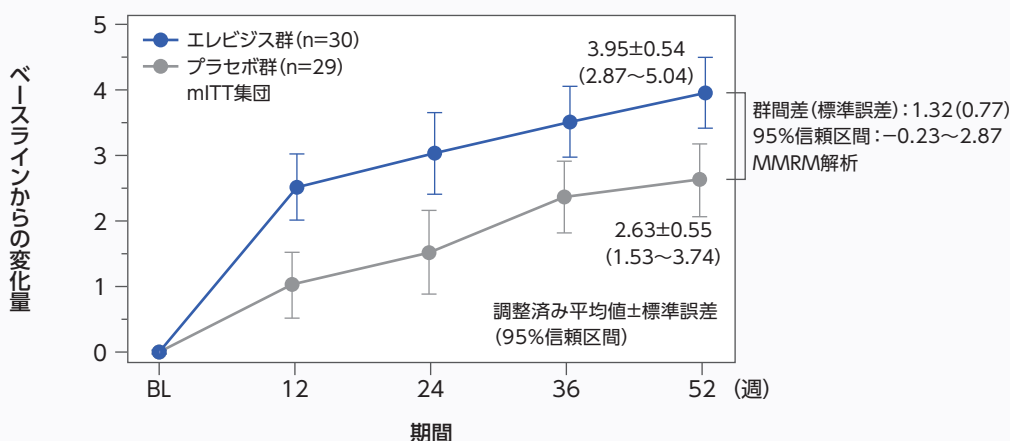
主要評価項目(部分集団解析)：

ランダム化時の年齢別NSAA総スコアのベースラインからWeek 52までの変化量

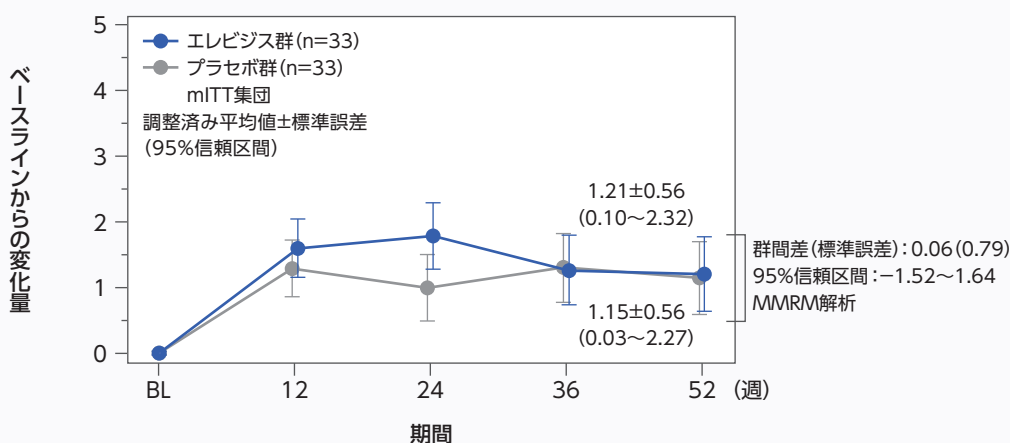
ランダム化時の年齢別NSAA総スコアのベースラインからWeek 52までの変化量[調整済み平均値(95%信頼区間)]は、4～5歳ではエレビジス群が3.95(2.87～5.04)、プラセボ群が2.63(1.53～3.74)であり、6～7歳ではエレビジス群が1.21(0.10～2.32)、プラセボ群が1.15(0.03～2.27)でした。

ランダム化時の年齢別NSAA総スコアのベースラインからの変化量(調整済み平均値)の推移

● 4～5歳



● 6～7歳



MMRMモデルの共変量：投与群(カテゴリー変数)、来院時(カテゴリー変数)、投与群と来院時の交互作用、ベースラインのNSAA総スコア、ベースラインのNSAA総スコアと来院時の交互作用

NSAAの評価では、17項目中の欠測が3項目以下の場合、NSAA総スコアは完了した項目の平均スコアに17を乗じた値として算出し、4項目以上が欠測の場合は欠測値として扱った。特に明記しない限り、個々の項目が欠測であっても補完しなかった。欠測データはmissing at randomを仮定した。

データカットオフ日：2023年9月13日

改訂案

重要な副次評価項目：

ウェスタンブロット法で測定したWeek 12のマイクロジストロフィン発現

ウェスタンブロット法で測定したWeek 12のマイクロジストロフィン発現(対照に対する割合)の平均値(範囲)は、エレビジス群では34.29% (0.00~161.88)、プラセボ群では定量下限未満でした[p<0.0001 (名目上のp値)、エレビジス群 vs プラセボ群、2標本Welch t検定を用いた再ランダム化検定]。

		エレビジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)
Week 12の筋生検実施症例		17例	14例
対照に対する%	平均値(標準偏差)	34.29% (41.04)	0.00% (0.00) ※1
	中央値(範囲)	19.11% (0.00※1※2~161.88)	0.00% (0.00~0.00) ※1
名目上のp値 (エレビジス群 vs プラセボ群、2標本Welch t検定を用いた再ランダム化検定)		p<0.0001	

mITT集団

※1：定量下限未満の場合は0を補完した。

※2：正確なkDサイズの可視バンドがゲル上に認められたが、定量下限未満として定量されたため、計算上の慣例に従って数値は0とされた。

Week 12に内側腓腹筋の生検を実施し、2ブロックの組織(それぞれのゲルの2つの複製)の平均値を算出して解析に用いた。

Week 12に来院しなかった場合は、Week 12以降の来院時に筋生検を実施した。特に明記しない限り、Week 12から12週間以内であれば、Week 12の値として解析した。

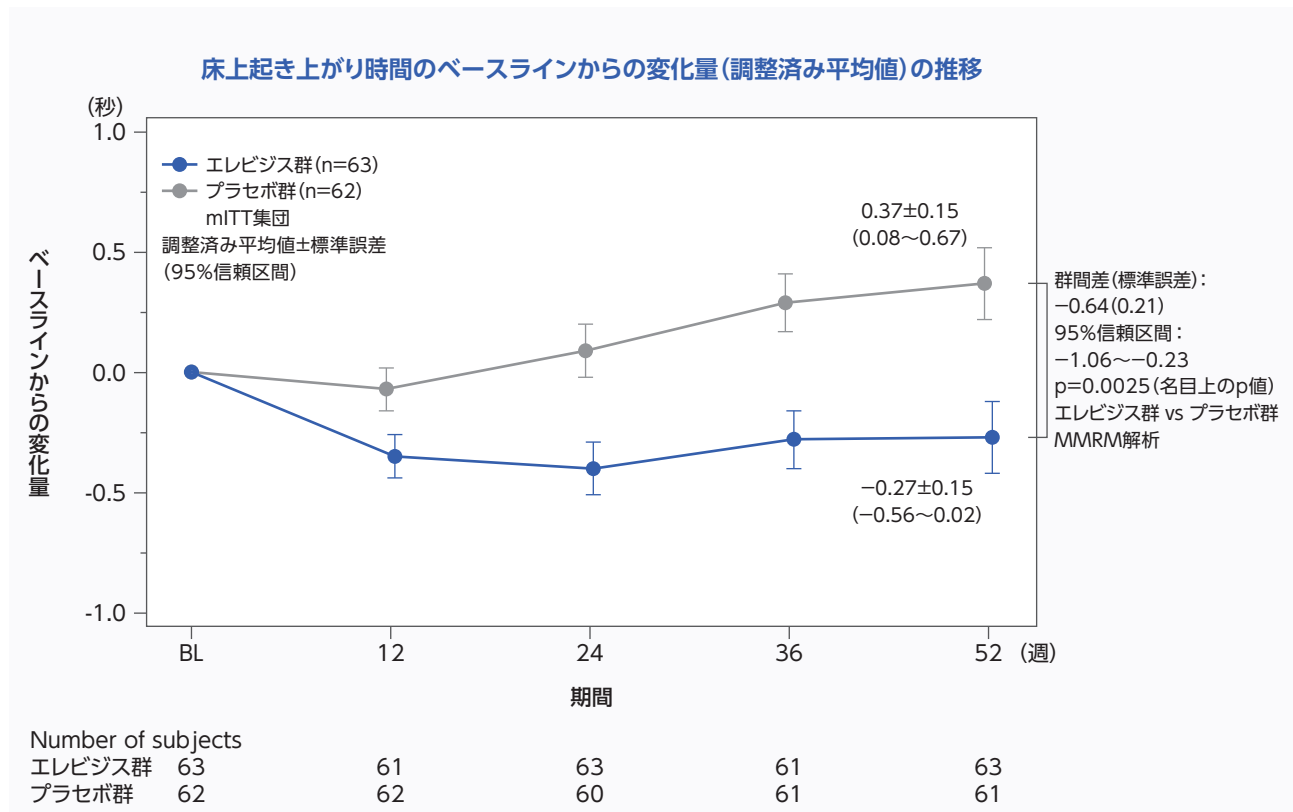
データカットオフ日：2023年9月13日

改訂案

3. 臨床試験成績

重要な副次評価項目：床上起き上がり時間のベースラインからWeek 52までの変化量

床上起き上がり時間のベースラインからWeek 52までの変化量[調整済み平均値(95%信頼区間)]はエレビジス群が-0.27秒(-0.56~0.02)、プラセボ群が0.37秒(0.08~0.67)、群間差は-0.64秒(95%信頼区間:-1.06~-0.23)でした[p=0.0025(名目上のp値)、エレビジス群 vs プラセボ群、MMRM解析]。



MMRMモデルの共変量：投与群(カテゴリー変数)、来院時(カテゴリー変数)、投与群と来院時の交互作用、ランダム化時の年齢群(カテゴリー変数)、ベースラインの床上起き上がり時間、スクリーニング時のNSAA総スコア(≤22、>22)、ランダム化時の年齢群と来院時の交互作用、ベースラインの床上起き上がり時間と来院時の交互作用

データが欠測でNSAAの項目12のスコアが0(椅子や壁など、外部の補助具を使用する必要がある、又はできない)の場合、床上起き上がり時間は、妥当な範囲の最大値として30秒を補完した。

データカットオフ日：2023年9月13日

改訂案

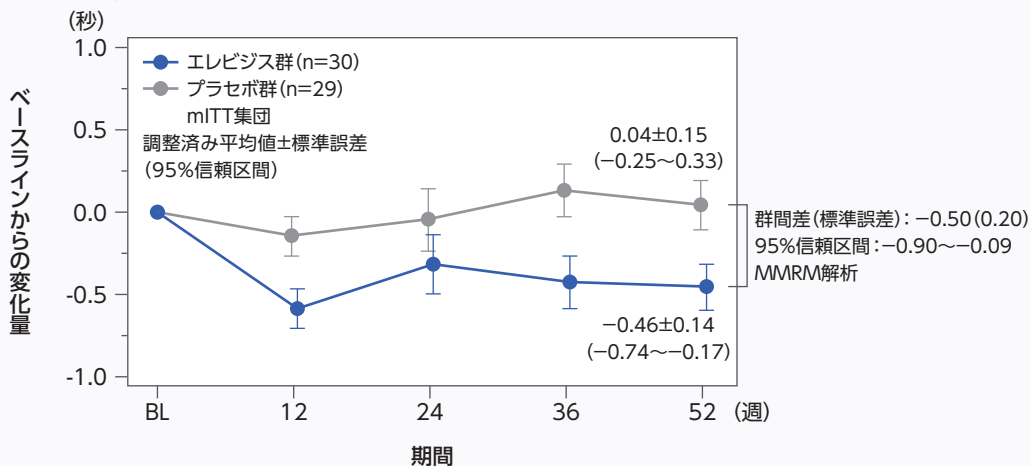
重要な副次評価項目(部分集団解析):

ランダム化時の年齢別床上起き上がり時間のベースラインからWeek 52までの変化量

ランダム化時の年齢別床上起き上がり時間のベースラインからWeek 52までの変化量[調整済み平均値(95%信頼区間)]は、4~5歳ではエレビジス群が-0.46秒(-0.74~-0.17)、プラセボ群が0.04秒(-0.25~0.33)であり、6~7歳ではエレビジス群が-0.07秒(-0.56~0.43)、プラセボ群が0.71秒(0.22~1.21)でした。

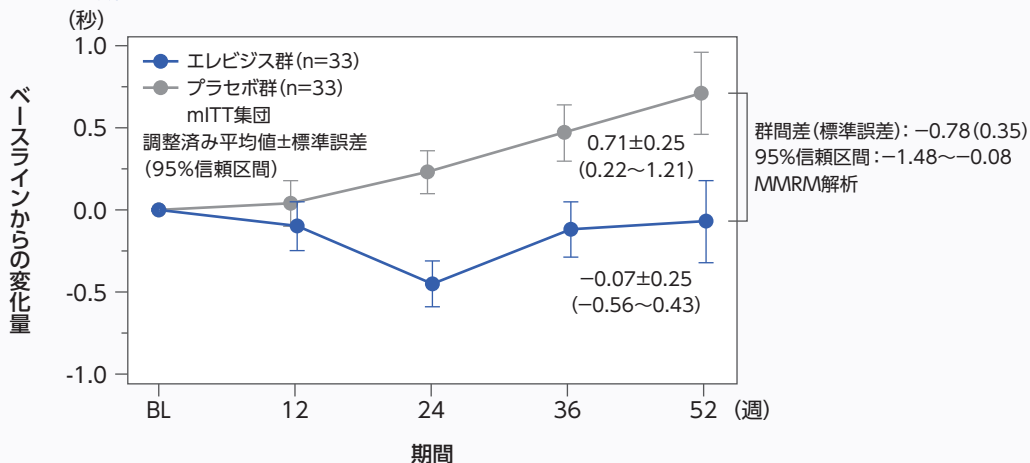
ランダム化時の年齢別床上起き上がり時間のベースラインからの変化量(調整済み平均値)の推移

● 4~5歳



Elevis群	30	29	30	29	30
プラセボ群	29	29	27	28	29

● 6~7歳



Elevis群	33	32	33	32	33
プラセボ群	33	33	33	33	32

MMRMモデルの共変量: 投与群(カテゴリー変数)、来院時(カテゴリー変数)、投与群と来院時の交互作用、ベースラインの床上起き上がり時間、スクリーニング時のNSAA総スコア(≤22、>22)、ベースラインの床上起き上がり時間と来院時の交互作用

データが欠測でNSAAの項目12のスコアが0(椅子や壁など、外部の補助具を使用する必要がある、又はできない)の場合、床上起き上がり時間は、妥当な範囲の最大値として30秒を補完した。

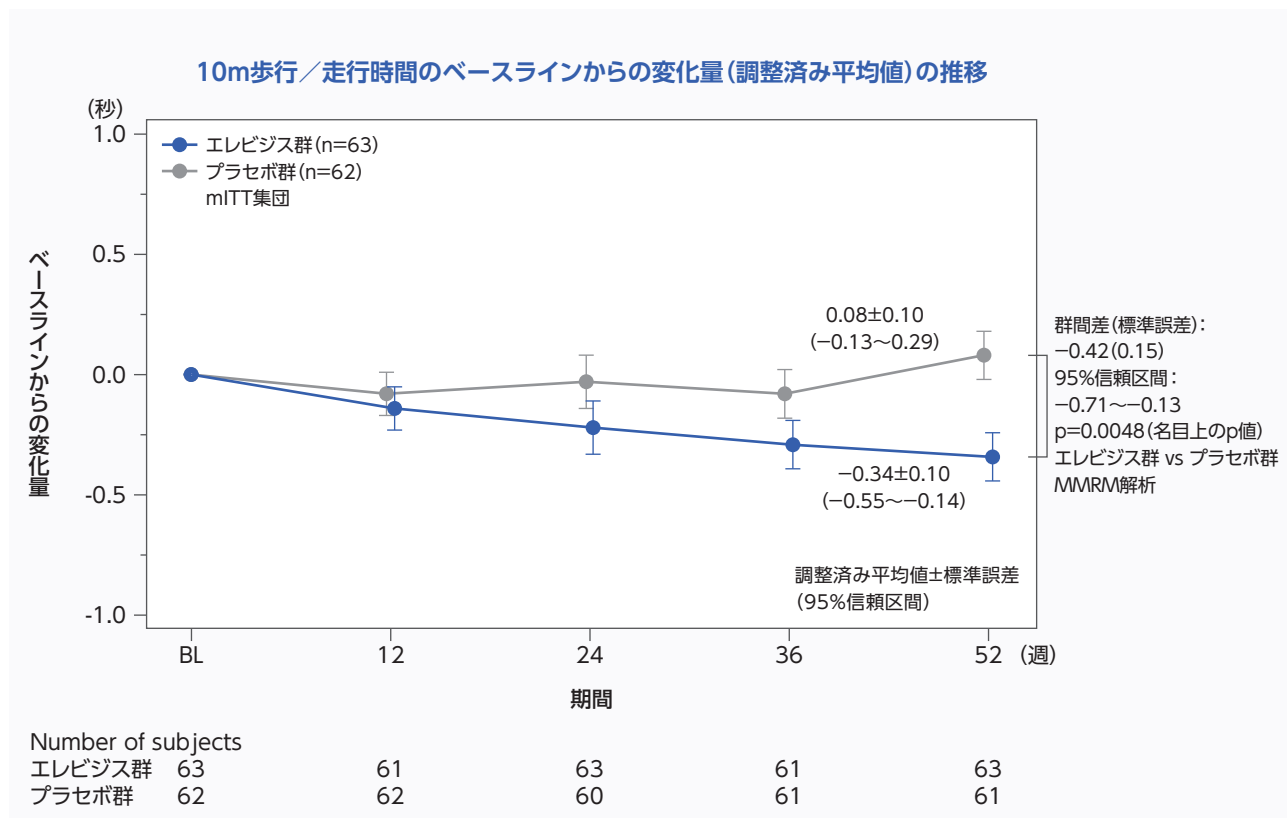
データカットオフ日: 2023年9月13日

改訂案

3. 臨床試験成績

重要な副次評価項目：10m歩行／走行時間のベースラインからWeek 52までの変化量

10m歩行／走行時間のベースラインからWeek 52までの変化量[調整済み平均値(95%信頼区間)]はエレビジス群が-0.34秒(-0.55~-0.14)、プラセボ群が0.08秒(-0.13~0.29)、群間差は-0.42秒(95%信頼区間:-0.71~-0.13)でした[p=0.0048(名目上のp値)、エレビジス群 vs プラセボ群、MMRM解析]。



MMRMモデルの共変量：投与群(カテゴリー変数)、来院時(カテゴリー変数)、投与群と来院時の交互作用、ランダム化時の年齢群(カテゴリー変数)、ベースラインの10m歩行／走行時間、スクリーニング時のNSAA総スコア(≤22、>22)、ランダム化時の年齢群と来院時の交互作用、ベースラインの10m歩行／走行時間と来院時の交互作用

データが欠測でNSAAの項目2のスコアが0[自立歩行ができない(長下肢装具を使用する、介助を受けながら短距離を歩ける)]の場合、10m歩行／走行時間は、妥当な範囲の最大値として30秒を補完した。

データカットオフ日：2023年9月13日

改訂案

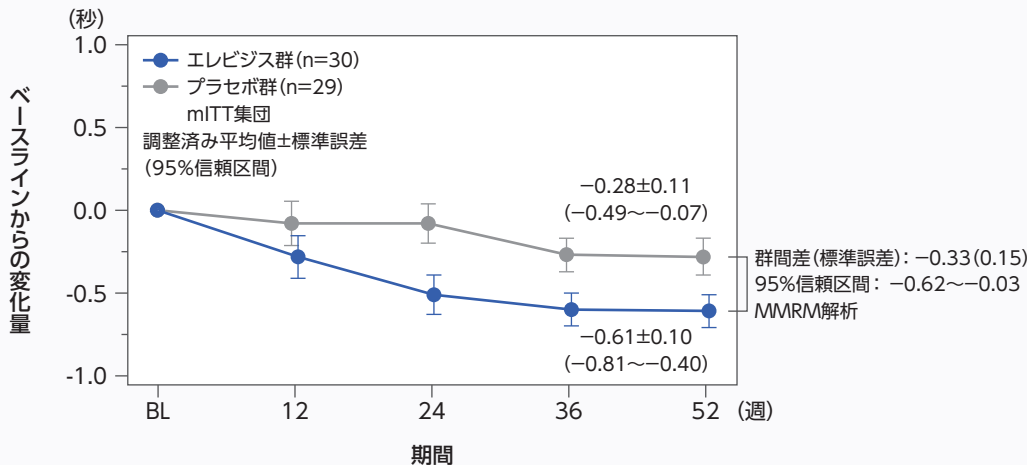
重要な副次評価項目(部分集団解析):

ランダム化時の年齢別10m歩行／走行時間のベースラインからWeek 52までの変化量

ランダム化時の年齢別10m歩行／走行時間のベースラインからWeek 52までの変化量[調整済み平均値(95%信頼区間)]は、4～5歳ではエレビジス群が-0.61秒(-0.81～-0.40)、プラセボ群が-0.28秒(-0.49～-0.07)であり、6～7歳ではエレビジス群が-0.04秒(-0.39～0.31)、プラセボ群が0.48秒(0.13～0.83)でした。

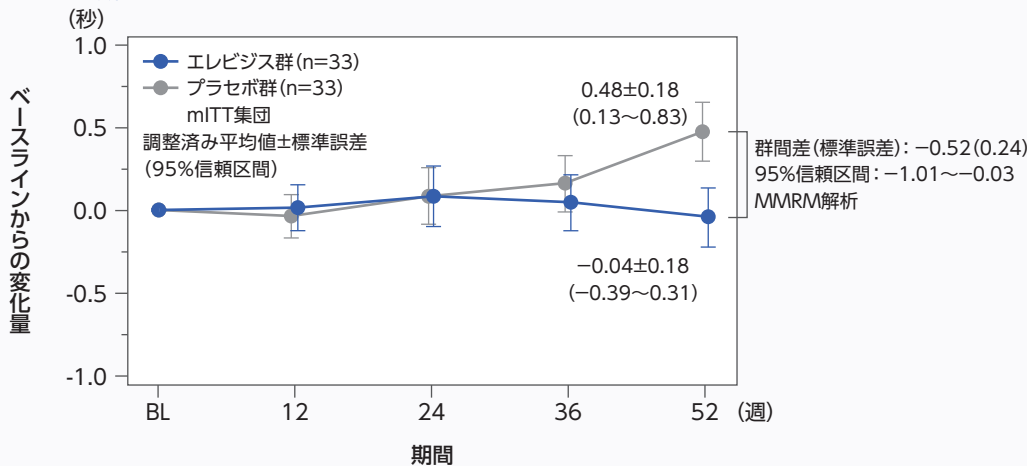
ランダム化時の年齢別10m歩行／走行時間のベースラインからの変化量(調整済み平均値)の推移

● 4～5歳



エレビジス群	30	29	30	29	30
プラセボ群	29	29	27	28	29

● 6～7歳



エレビジス群	33	32	33	32	33
プラセボ群	33	33	33	33	32

MMRMモデルの共変量: 投与群(カテゴリー変数)、来院時(カテゴリー変数)、投与群と来院時の交互作用、ベースラインの10m歩行／走行時間、スクリーニング時のNSAA総スコア(≤22、>22)、ベースラインの10m歩行／走行時間と来院時の交互作用
データが欠測でNSAAの項目2のスコアが0[自立歩行ができない(長下肢装具を使用する、介助を受けながら短距離を歩ける)]の場合、10m歩行／走行時間は、妥当な範囲の最大値として30秒を補完した。
データカットオフ日: 2023年9月13日

改訂案

3. 臨床試験成績

安全性

本試験において、副作用はエレビジス群で63例中48例(76.2%)に235件、プラセボ群で62例中17例(27.4%)に43件認められました。

重篤な副作用は、エレビジス群で63例中7例(11.1%)に10件認められ、プラセボ群では認められませんでした。

本試験において、試験中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

副作用の概況

	エレビジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)
副作用	48例 (76.2%)	17例 (27.4%)
	235件	43件
重篤な副作用	7例 (11.1%)	0
	10件	0
試験中止に至った副作用	0	0
死亡	0	0

安全性解析対象集団
MedDRA Version 26.0
データカットオフ日：2023年9月13日

改訂案

本試験における主な副作用は、エレビジス群では嘔吐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%)など、プラセボ群では悪心5例(8.1%)、下痢3例(4.8%)、腹痛、グルタミン酸脱水素酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加などが各2例(3.2%)などでした。

重篤な副作用は、エレビジス群でトランスアミナーゼ上昇、肝損傷、肝毒性、横紋筋融解症、肝酵素上昇、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各1例に1件、嘔吐・心筋炎・発熱・悪心が同一患者に各1件でした。

副作用

	エレビジス群(n=63)	プラセボ群(n=62)
全事象	48例(76.2%)	17例(27.4%)
胃腸障害	40例(63.5%)	7例(11.3%)
嘔吐	34例(54.0%)	0
悪心	20例(31.7%)	5例(8.1%)
上腹部痛	8例(12.7%)	1例(1.6%)
腹痛	3例(4.8%)	2例(3.2%)
腹部不快感	1例(1.6%)	0
便秘	1例(1.6%)	1例(1.6%)
消化不良	1例(1.6%)	0
心窩部不快感	1例(1.6%)	0
鼓腸	1例(1.6%)	0
胃炎	1例(1.6%)	0
血便排泄	1例(1.6%)	0
下痢	0	3例(4.8%)
臨床検査	25例(39.7%)	7例(11.3%)
グルタミン酸脱水素酵素増加	15例(23.8%)	2例(3.2%)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	5例(7.9%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3例(4.8%)	1例(1.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3例(4.8%)	1例(1.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2例(3.2%)	0
補体成分C4減少	2例(3.2%)	0
肝酵素上昇	2例(3.2%)	1例(1.6%)
尿中蛋白陽性	2例(3.2%)	1例(1.6%)
総補体価上昇	2例(3.2%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1例(1.6%)	2例(3.2%)
血中尿素増加	1例(1.6%)	0
検査結果偽陽性	1例(1.6%)	0
グルタミン酸脱水素酵素濃度異常	1例(1.6%)	0
ヘモグロビン増加	1例(1.6%)	0
肝機能検査値上昇	1例(1.6%)	0
血小板数減少	1例(1.6%)	0
尿比重増加	1例(1.6%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1例(1.6%)	0
尿中ケトン体陽性	1例(1.6%)	0
白血球数増加	1例(1.6%)	1例(1.6%)
甲状腺機能検査異常	0	1例(1.6%)
尿潜血陽性	0	1例(1.6%)
代謝および栄養障害	17例(27.0%)	2例(3.2%)
食欲減退	17例(27.0%)	1例(1.6%)
食欲亢進	0	1例(1.6%)

次ページへつづく

改訂案

3. 臨床試験成績

	エレピジス群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)
一般・全身障害および投与部位の状態	15例 (23.8%)	4例 (6.5%)
発熱	10例 (15.9%)	0
疲労	4例 (6.3%)	2例 (3.2%)
無力症	2例 (3.2%)	1例 (1.6%)
悪寒	1例 (1.6%)	0
インフルエンザ様疾患	1例 (1.6%)	0
注射部位溢出	1例 (1.6%)	0
倦怠感	1例 (1.6%)	0
顔面浮腫	0	1例 (1.6%)
肝胆道系障害	6例 (9.5%)	0
肝毒性	3例 (4.8%)	0
肝胆道系疾患	1例 (1.6%)	0
高トランスアミナーゼ血症	1例 (1.6%)	0
肝損傷	1例 (1.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	5例 (7.9%)	5例 (8.1%)
関節痛	1例 (1.6%)	1例 (1.6%)
背部痛	1例 (1.6%)	0
筋炎	1例 (1.6%)	0
横紋筋融解症	1例 (1.6%)	1例 (1.6%)
滑膜炎	1例 (1.6%)	0
筋痙攣	0	1例 (1.6%)
筋肉痛	0	1例 (1.6%)
四肢痛	0	1例 (1.6%)
神経系障害	4例 (6.3%)	1例 (1.6%)
頭痛	2例 (3.2%)	0
嗜眠	2例 (3.2%)	0
傾眠	0	1例 (1.6%)
精神障害	4例 (6.3%)	0
易刺激性	4例 (6.3%)	0
心臓障害	3例 (4.8%)	0
心筋炎	1例 (1.6%)	0
洞性頻脈	1例 (1.6%)	0
頻脈	1例 (1.6%)	0
腎および尿路障害	1例 (1.6%)	2例 (3.2%)
蛋白尿	1例 (1.6%)	0
血尿	0	2例 (3.2%)
皮膚および皮下組織障害	1例 (1.6%)	0
発疹	1例 (1.6%)	0
血管障害	1例 (1.6%)	0
ほてり	1例 (1.6%)	0
血液およびリンパ系障害	0	1例 (1.6%)
好中球増加症	0	1例 (1.6%)
内分泌障害	0	1例 (1.6%)
クッシング様症状	0	1例 (1.6%)
眼障害	0	1例 (1.6%)
緑内障	0	1例 (1.6%)

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 患者を対象とした海外第Ib相臨床試験 (ENDEAVOR試験) (海外データ)¹⁸⁾

18) 承認時評価資料 [DMD患者を対象とした海外第Ib相臨床試験 (SRP-9001-103)]

試験概要

本試験は複数のコホートで構成されており、また、最長31日間の投与前期間、投与後12週間の追跡期間(パート1)及びその後248週間の追跡期間(パート2)で構成されました。本品の承認申請時点において実施中であり、データカットオフ日(2023年7月24日)時点までの解析結果に基づき承認申請を行ったことから、以降はコホート1～5のデータをご紹介します。

目的	DMD患者を対象としてエレビジスの有効性、ベクター排出、免疫原性及び安全性を評価する
対象	コホート1：4歳以上8歳未満の歩行可能な男性DMD患者20例 コホート2：8歳以上18歳未満の歩行可能な男性DMD患者7例 コホート3：年齢制限なしの歩行不能な男性DMD患者6例 コホート4：3歳以上4歳未満の歩行可能な男性DMD患者7例 コホート5a：4歳以上9歳未満の歩行可能な男性DMD患者6例 コホート5b：年齢制限なしの歩行不能な男性DMD患者2例 有効性解析対象：コホート1及び4の27例 [Full Analysis Set (FAS) 集団] 安全性解析対象：コホート1～5の48例
主な選択基準	● コホート1：スクリーニング時に4歳以上8歳未満で、歩行可能であり、NSAA総スコアが17超26以下の男性患者 ● コホート2：スクリーニング時に8歳以上18歳未満で、歩行可能であり、NSAA総スコアが15以上26以下の男性患者 ● コホート3及びコホート5b：スクリーニング時に9カ月以上歩行不能、NSAA歩行スコアが0、10m歩行／走行が不能であり、上肢の機能を評価するPULのentry itemスコアが2以上の男性患者。歩行が不能となった時点は、患者又は介護者により報告された持続的な車椅子の使用開始時の年齢(及び最も近い月)と定義する。 ● コホート4：スクリーニング時に3歳以上4歳未満で、歩行可能な男性患者 ● コホート5a：スクリーニング時に4歳以上9歳未満で、歩行可能であり、床上起き上がり時間が7秒以下である男性患者 ● コホート1～4：臨床所見及び臨床遺伝子診断検査による事前の確認検査の記録に基づき、スクリーニング前にDMDの診断が確定している患者。遺伝子検査報告書には、ジストロフィン蛋白質の欠損をもたらすと考えられているエクソン18～79(両端を含む)が完全に含まれているDMD遺伝子におけるフレームシフトの欠失又は重複、未成熟終止(ナンセンス変異)、正準スプライス部位変異、又はその他病的変異に関する記述が含まれている。 －エクソン1～17(両端を含む)に変異のある患者は不適格である。 ● コホート5：臨床所見及び臨床遺伝子診断検査による事前の確認検査の記録に基づき、スクリーニング前にDMDの診断が確定している患者。遺伝子検査報告書には、ジストロフィン蛋白質の欠損をもたらすと考えられているエクソン1～17(両端を含む)が部分的又は完全に含まれているDMD遺伝子におけるフレームシフトの欠失又は重複、未成熟終止(ナンセンス変異)、正準スプライス部位変異、又はその他病的変異に関する記述が含まれている。 －エクソン9～13が完全に含まれる欠失のある患者は不適格である。 ● コホート1～3：スクリーニング前の12週間以上は、経口副腎皮質ステロイドの週ごとの等価用量が安定しており、本試験の最初の1年間は一定の用量(体重変化に対応するための用量変更を除く)を維持することが予想される患者 ● コホート4：DMDの治療のためにステロイドの長期投与がまだ必要ではないと治験責任医師が判断し、スクリーニング時にステロイドを投与していない患者 ● ELISAにより測定したrAAVrh74の抗体価が1：400以下(上昇していない)の患者 注) 治験実施計画書第5版より前は、エクソン1～17(両端を含む)の変異を有する患者をコホート1～4では適格とした。治験実施計画書第5版に従って登録されたコホート2の1例を除き、コホート1～3の患者は前述の変異が適格であった治験実施計画書第5版より前に登録された。コホート4の7例はすべて前述の変異が不適格であった治験実施計画書第5版に基づいて登録された。
主な除外基準	● コホート1～5：スクリーニング時の心エコー検査において左室駆出率が40%未満、又は心筋症の徴候及び／又は症状がみられる患者 ● コホート2、3及び5b：スクリーニング時の努力性肺活量が予測値の50%未満、及び／又は夜間換気補助が必要な患者 ● コホート1及び4：指定した期間内に以下の治療のいずれかを受けた患者 －時期を問わない：遺伝子治療、細胞療法(例：幹細胞移植)、CRISPR/Cas9又はその他の遺伝子編集 －Day 1前の12週間以内：ヒト成長因子又はvamorolone^{※1)}の使用 －Day 1前6カ月以内：すべての治験薬、ジストロフィン発現を増加させることを目的とした治療 ● コホート1及び4：臨床的に重要であるとみなされた以下をはじめとする臨床検査値異常(これらに限定されない)が認められる患者 －γ-グルタミルトランスフェラーゼがULNの2倍超 －総ビリルビンがULNを超えている。ジルベール症候群によると思われる増加が確認された場合は除外しない －白血球数が18,500/μL超 －血小板数が150,000/μL以下

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

3. 臨床試験成績

改訂案

デザイン	非盲検単群試験
方法	エレビジス[1.33×10^{14}vg/kg (体重70kg以上は9.31×10^{15}vg)、単回静脈内投与]投与後12週間(パート1)、その後248週間(パート2)追跡した ※本品の承認申請時点では、投与後最長2年間のデータが得られた(データカットオフ日: 2023年7月24日)
主要評価項目	ウェスタンブロット法で測定したマイクロジストロフィン発現のベースラインからWeek 12までの変化量
副次評価項目	安全性 など
解析計画	● すべての有効性の解析は、特に明記しない限り、エレビジスを投与したすべての患者が含まれる最大の解析対象集団 (FAS) を対象に実施した。 ● 解析は主として記述的なものとした。筋生検の評価項目におけるベースラインからの変化量に対しては並べ替え検定による名目上のp値を示した。その他、特に規定しない限り、正式な統計学的検定は実施しなかった。すべての評価項目における記述統計量を示し、連続変数については患者数、平均値、標準偏差、第1四分位数、第3四分位数、最小値及び最大値、分類変数については患者数とその割合を示した。 ● ベースライン値の算出及び正常値／異常値の要約には、規定外の評価のデータを含めた。 ● すべての要約及び図はFASを対象にし、コホート別に示し、コホート1で必要と判断された場合は、スクリーニング時の年齢群(4～5歳及び6～7歳)別に示した。 【筋生検の解析】 ● 筋生検の評価項目のベースラインからの変化量(コホート1～5)及び実測値を記述的に要約した。ベースラインからWeek 12までの変化量(コホート1～5)は、並べ替え検定を用いて評価した。ベースライン及びWeek 12の両方の生検データが得られた患者を解析対象とし、欠測値の補完は行わなかった。定量下限未満の場合は0を補完した。 【安全性の解析】 ● 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、心エコー、身体検査所見、体重及び身長を記述的に要約した。

※1: 国内未承認

※2: 追加の免疫抑制薬

- ・ エレビジス投与前日より副腎皮質ステロイド[prednisone (国内未承認) 換算で1mg/kg/日]の投与を開始
- ・ エレビジス投与後、漸減までに60日間継続

※3: パート1の追跡期間の評価

- ・ 来院: Day 1・2, Week 1～12
- ・ 機能評価: Week 4・8・12
- ・ 生検: Week 12

PUL: 上肢の機能 (Performance of Upper Limb)

改訂案

安全性

本試験のコホート1～5において、副作用は48例中42例(87.5%)に205件、重篤な副作用は48例中5例に6件認められました。

本試験において、試験中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

副作用の概況

	コホート1 (n=20)	コホート2 (n=7)	コホート3 (n=6)	コホート4 (n=7)	コホート5 (n=8)	合計 (N=48)
副作用	18例 (90.0%)	5例 (71.4%)	5例 (83.3%)	6例 (85.7%)	8例 (100.0%)	42例 (87.5%)
	106件	27件	12件	21件	39件	205件
重篤な副作用	2例 (10.0%)	2例 (28.6%)	0	0	1例 (12.5%)	5例 (10.4%)
	2件	3件	0	0	1件	6件
試験中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

安全性解析対象集団
MedDRA Version 24.1
データカットオフ日：2023年7月24日

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り
・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

改訂案

3. 臨床試験成績

本試験のコホート1～5における主な副作用は、嘔吐27例(56.3%)、悪心22例(45.8%)、グルタミン酸脱水素酵素増加15例(31.3%)などでした。

重篤な副作用は、嘔吐及び免疫性筋炎が各2件、高トランスアミナーゼ血症及び心筋炎が各1件でした。

副作用

	コホート1 (n=20)	コホート2 (n=7)	コホート3 (n=6)	コホート4 (n=7)	コホート5 (n=8)	合計 (N=48)
全事象	18例 (90.0%)	5例 (71.4%)	5例 (83.3%)	6例 (85.7%)	8例 (100.0%)	42例 (87.5%)
血液およびリンパ系障害	4例 (20.0%)	2例 (28.6%)	0	0	0	6例 (12.5%)
血小板減少症	3例 (15.0%)	2例 (28.6%)	0	0	0	5例 (10.4%)
血小板増加症	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
心臓障害	0	1例 (14.3%)	0	0	0	1例 (2.1%)
心筋症	0	1例 (14.3%)	0	0	0	1例 (2.1%)
左室機能不全	0	1例 (14.3%)	0	0	0	1例 (2.1%)
心筋炎	0	1例 (14.3%)	0	0	0	1例 (2.1%)
胃腸障害	16例 (80.0%)	5例 (71.4%)	4例 (66.7%)	3例 (42.9%)	7例 (87.5%)	35例 (72.9%)
嘔吐	11例 (55.0%)	3例 (42.9%)	3例 (50.0%)	3例 (42.9%)	7例 (87.5%)	27例 (56.3%)
悪心	8例 (40.0%)	4例 (57.1%)	3例 (50.0%)	0	7例 (87.5%)	22例 (45.8%)
上腹部痛	2例 (10.0%)	1例 (14.3%)	1例 (16.7%)	0	1例 (12.5%)	5例 (10.4%)
便秘	5例 (25.0%)	0	0	0	0	5例 (10.4%)
下痢	1例 (5.0%)	0	0	1例 (14.3%)	0	2例 (4.2%)
腹痛	0	0	0	0	1例 (12.5%)	1例 (2.1%)
胃拡張	0	0	0	1例 (14.3%)	0	1例 (2.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5例 (25.0%)	1例 (14.3%)	0	0	2例 (25.0%)	8例 (16.7%)
疲労	4例 (20.0%)	0	0	0	0	4例 (8.3%)
発熱	2例 (10.0%)	0	0	0	2例 (25.0%)	4例 (8.3%)
倦怠感	0	1例 (14.3%)	0	0	0	1例 (2.1%)
肝胆道系障害	2例 (10.0%)	0	0	0	0	2例 (4.2%)
肝毒性	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
高トランスアミナーゼ血症	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
臨床検査	10例 (50.0%)	2例 (28.6%)	2例 (33.3%)	3例 (42.9%)	5例 (62.5%)	22例 (45.8%)
グルタミン酸脱水素酵素増加	9例 (45.0%)	1例 (14.3%)	2例 (33.3%)	1例 (14.3%)	2例 (25.0%)	15例 (31.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2例 (10.0%)	2例 (28.6%)	0	0	2例 (25.0%)	6例 (12.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2例 (10.0%)	1例 (14.3%)	0	0	2例 (25.0%)	5例 (10.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3例 (15.0%)	1例 (14.3%)	0	0	1例 (12.5%)	5例 (10.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3例 (15.0%)	0	0	0	0	3例 (6.3%)
肝酵素上昇	0	0	0	3例 (42.9%)	0	3例 (6.3%)

改訂案

	コホート1 (n=20)	コホート2 (n=7)	コホート3 (n=6)	コホート4 (n=7)	コホート5 (n=8)	合計 (N=48)
トランスアミナーゼ上昇	3例 (15.0%)	0	0	0	0	3例 (6.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2例 (10.0%)	0	0	0	0	2例 (4.2%)
トロポニンI増加	0	0	0	0	2例 (25.0%)	2例 (4.2%)
補体成分C4減少	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
肝機能検査値上昇	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
血小板数減少	0	0	0	0	1例 (12.5%)	1例 (2.1%)
トロポニン増加	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
代謝および栄養障害	9例 (45.0%)	0	1例 (16.7%)	3例 (42.9%)	0	13例 (27.1%)
食欲減退	9例 (45.0%)	0	1例 (16.7%)	3例 (42.9%)	0	13例 (27.1%)
高脂血症	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1例 (5.0%)	2例 (28.6%)	0	0	2例 (25.0%)	5例 (10.4%)
免疫性筋炎	0	1例 (14.3%)	0	0	1例 (12.5%)	2例 (4.2%)
筋肉痛	0	1例 (14.3%)	0	0	1例 (12.5%)	2例 (4.2%)
背部痛	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
横紋筋融解症	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
神経系障害	3例 (15.0%)	2例 (28.6%)	0	1例 (14.3%)	0	6例 (12.5%)
頭痛	2例 (10.0%)	1例 (14.3%)	0	0	0	3例 (6.3%)
嗜眠	0	1例 (14.3%)	0	1例 (14.3%)	0	2例 (4.2%)
睡眠の質低下	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
腎および尿路障害	3例 (15.0%)	0	0	0	0	3例 (6.3%)
ヘモグロビン尿	2例 (10.0%)	0	0	0	0	2例 (4.2%)
着色尿	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
蛋白尿	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
皮膚および皮下組織障害	2例 (10.0%)	0	0	0	1例 (12.5%)	3例 (6.3%)
多汗症	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
そう痒症	1例 (5.0%)	0	0	0	0	1例 (2.1%)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1例 (12.5%)	1例 (2.1%)

安全性解析対象集団
MedDRA Version 24.1
データカットオフ日：2023年7月24日

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り
・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

3. 臨床試験成績

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (SRP-9001-102試験) (海外データ)⁶²⁾

62) 承認時評価資料 [DMD患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (SRP-9001-102)]

試験概要

目的	DMD患者を対象としてエレビジスの安全性及び有効性を評価する
対象	4歳以上8歳未満の歩行可能な男性DMD患者41例 有効性解析対象：パート1 エレビジス群20例、プラセボ群21例 [Intent-to-treat (ITT) 集団] 安全性解析対象：パート1 エレビジス群20例、プラセボ群21例 パート2 エレビジス群21例、プラセボ群18例
主な選択基準	● スクリーニング時に4歳以上8歳未満の歩行可能な男性患者 ● ジストロフィン遺伝子のエクソン18～58において、フレームシフト変異 (欠失又は重複) 又は未成熟終止コドン変異を有する患者 ● 症候性筋ジストロフィーの徴候がある ― 血清中CK値が1,000U/L超かつ ― 100m歩行/走行時間が予測時間の95%未満 ● スクリーニング前の12週間以上は、経口副腎皮質ステロイドの等価用量が安定しており、本試験のパート1及びパート2を通じて一定の用量 (体重変化に対応するための用量変更を除く) を維持することが予想される患者
主な除外基準	● 心エコーで左室駆出率が40%未満などの心筋症の徴候がある患者 ● スクリーニング前の6カ月以内に治験薬 (副腎皮質ステロイドを除く) 又はエクソンスキッピング治療薬を投与された患者 ● 遺伝子治療、細胞療法 (例：幹細胞移植) 又はCRISPR/Cas9治療を受けた患者 ● 臨床的に重要であるとみなされた臨床検査値異常が認められる患者 ― γ-グルタミルトランスフェラーゼがULNの3倍超 ― 総ビリルビンが3.0mg/dL以上 ― クレアチニンが1.8mg/dL以上 ― ヘモグロビンが8g/dL未満又は18g/dL超 ― 白血球数が18,500/μL超 ― 血小板数が50,000/μL以下 ● ELISAにより測定したrAAVrh74抗体価が1:400超の患者
デザイン	ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験
方法	本試験は3パートからなる。 【パート1】エレビジス (6.29×10^{13}vg/kg、8.94×10^{13}vg/kg又は1.33×10^{14}vg/kg) 又はプラセボのいずれかに1:1の比でランダムに割り付け、投与後48週間追跡した 【パート2】パート1でプラセボを投与された患者にエレビジス (1.33×10^{14}vg/kg) を、エレビジスを投与された患者にプラセボを投与し、48週間追跡した 【パート3】エレビジス、プラセボいずれも投与せず、非盲検下で追跡した

6. 用法及び用量又は使用方法 (抜粋)

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

改訂案

主要評価項目	【安全性】 ● TEAEの発現率 ● 重篤な有害事象 など 【有効性】 ● ウェスタンブロット法で測定したマイクロジストロフィン発現のベースラインからWeek 12までの変化量(パート1) (検証的な解析項目) ● NSAA総スコアのベースラインからWeek 48までの変化量(パート1) (検証的な解析項目)														
副次評価項目	● 100m歩行／走行時間のベースラインからWeek 48までの変化量(パート1) ● 4段階段昇り時間のベースラインからWeek 48までの変化量(パート1) ● 床上起き上がり時間のベースラインからWeek 48までの変化量(パート1) ● 10m歩行／走行時間のベースラインからWeek 48までの変化量(パート1) など														
解析計画	● パート1のデータカットオフ日は2021年1月19日、パート2のデータカットオフ日は2021年12月14日、試験完了日は2023年8月16日(最終患者の最終来院日、2023年9月29日まで追加の安全性情報を収集)であった。 ● ITT集団は、パート1で治験製品を投与されたすべてのランダム化された患者と定義し、ランダムに割り付けられた投与群に従った。ITT集団はパート1の評価項目における主要な解析集団とした。 ● 本試験の症例数は、有効性の主要評価項目であるNSAA総スコアのベースラインからWeek 48までの変化量に基づき、有意水準両側0.05、検出力約80%~90%で設定した。 ● 生物学的な有効性の主要評価項目であるウェスタンブロット法で測定したマイクロジストロフィン発現のベースラインからWeek 12までの変化量においては、ウェスタンブロット法で測定したマイクロジストロフィン発現(対照に対する割合)を投与群別及び来院時に記述的に要約した。評価可能な(すなわち欠測ではない)ベースライン及びベースライン以降の筋生検データを有する患者のみを解析に含める。2標本Welch t検定統計量を用いた再ランダム化検定に基づき、プラセボ群に対するエレビジス群の優越性を検証した。検定統計量の算出には、各群について個別に推定した分散を用いた。 ● 機能に関する有効性の主要評価項目であるNSAA総スコアのベースラインからWeek 48までの変化量においては、ベースライン値、ベースライン以降の値、及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別及び来院時に示した。制限付き最尤法に基づくMMRMを用いてプラセボ群に対するエレビジス群の優越性を検証した。被験者内分散共分散誤差をモデル化するため、無構造分散共分散構造を用いた。MMRM解析に基づき、各投与群の変化量の調整済み平均値と群間差を標準誤差と95%信頼区間とともに来院時ごとに示した。 ● 本試験では2つの主要評価項目を設定したため、各主要評価項目は全体の第1種の過誤を両側0.05に制御する多重性を調整した検定手順に基づいて統計学的有意性について検定した。最初に、両側有意水準0.05を分割し、0.01を生物学的な主要評価項目に、0.04を機能に関する主要評価項目に割り付けた。主要評価項目のいずれかが有意であった場合、第1種の過誤をもう一つの主要評価項目の検定に再利用することとし、両方の主要評価項目が有意であると検定された場合、ゲートキーピング法により両側有意水準0.05が繰り越され、右図の事前に規定した順序で逐次的に検定した。いずれかの検定が統計学的に有意でなかった場合、有意水準を使い切ったとして、多重検定手順はその評価項目で終了し、多重検定手順の下位の評価項目は検定しないこととした。 ● 安全性の解析は、各パートの解析時点で行った。 【パート1】安全性解析対象集団は、パート1で治験製品を投与されたすべての患者と定義し、実際に受けた投与に基づいて投与群を規定した。安全性解析対象集団を安全性評価の主要な解析対象集団とした。安全性の解析は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、身長、心エコー、ECG及び免疫原性のデータを要約した。 【パート2】安全性解析対象集団は、パート1又はパート2で治験製品を投与されたすべての患者と定義し、パート1又はパート2で実際に受けた投与に基づいて投与群を規定した。安全性解析対象集団を安全性評価の主要な解析対象集団とした。安全性の解析は、パート1と同項目のデータを要約した。 【パート3】パート2及びパート3を併合し、エレビジス投与後の安全性の結果を示した。 有効性評価項目の検定の順序 (ゲートキーピング法) <table border="1"> <tr> <th colspan="2">ウェスタンブロット法で測定した マイクロジストロフィン発現 (検証的な解析項目) $\alpha=0.01$</th> </tr> <tr> <th>統計学的に有意</th> <th>統計学的に有意でない</th> </tr> <tr> <td>NSAA総スコア $\alpha=0.05$</td> <td>NSAA総スコア $\alpha=0.04$</td> </tr> <tr> <td>100m歩行／走行時間 $\alpha=0.05$</td> <td>100m歩行／走行時間 $\alpha=0.04$</td> </tr> <tr> <td>4段階段昇り時間 $\alpha=0.05$</td> <td>4段階段昇り時間 $\alpha=0.04$</td> </tr> <tr> <td>床上起き上がり時間 $\alpha=0.05$</td> <td>床上起き上がり時間 $\alpha=0.04$</td> </tr> <tr> <td>10m歩行／走行時間 $\alpha=0.05$</td> <td>10m歩行／走行時間 $\alpha=0.04$</td> </tr> </table>	ウェスタンブロット法で測定した マイクロジストロフィン発現 (検証的な解析項目) $\alpha=0.01$		統計学的に有意	統計学的に有意でない	NSAA総スコア $\alpha=0.05$	NSAA総スコア $\alpha=0.04$	100m歩行／走行時間 $\alpha=0.05$	100m歩行／走行時間 $\alpha=0.04$	4段階段昇り時間 $\alpha=0.05$	4段階段昇り時間 $\alpha=0.04$	床上起き上がり時間 $\alpha=0.05$	床上起き上がり時間 $\alpha=0.04$	10m歩行／走行時間 $\alpha=0.05$	10m歩行／走行時間 $\alpha=0.04$
ウェスタンブロット法で測定した マイクロジストロフィン発現 (検証的な解析項目) $\alpha=0.01$															
統計学的に有意	統計学的に有意でない														
NSAA総スコア $\alpha=0.05$	NSAA総スコア $\alpha=0.04$														
100m歩行／走行時間 $\alpha=0.05$	100m歩行／走行時間 $\alpha=0.04$														
4段階段昇り時間 $\alpha=0.05$	4段階段昇り時間 $\alpha=0.04$														
床上起き上がり時間 $\alpha=0.05$	床上起き上がり時間 $\alpha=0.04$														
10m歩行／走行時間 $\alpha=0.05$	10m歩行／走行時間 $\alpha=0.04$														

※1：層別化因子

・ベースラインの年齢(4~5歳、6~7歳)

※2：2例の患者が投与前に同意撤回した

※3：パート1、パート2の追跡期間中の評価

・来院：Week 1・2・4・6・8・10・12・24・36・48

・機能評価：Week 4・8・12・24・36・48

・生検：Week 12

※4：パート1のエレビジス投与量

・ $6.29 \times 10^{13} \text{vg/kg}$ (6例)

・ $8.94 \times 10^{13} \text{vg/kg}$ (6例)

・ $1.33 \times 10^{14} \text{vg/kg}$ (8例)

2つの方法を用いて用量を定量した。当初スーパーコイル標準qPCR法を用いて定量していたが、過大評価することが分かったため、直鎖標準qPCR法に変更した。スーパーコイル標準qPCR法で定量されたロットは、事後的に直鎖標準qPCR法で再度測定した。

※5：パート1でエレビジスを投与された2例はパート1を完了したが、パート2ではプラセボを投与されなかった。

改訂案

3. 臨床試験成績

有効性

主要評価項目：

ウェスタンブロット法で測定したマイクロジストロフィン発現のベースラインからWeek 12までの変化量(パート1)(検証的な解析項目)

ウェスタンブロット法で測定したマイクロジストロフィン発現(対照に対する割合)のベースラインからWeek 12までの変化量[平均値(標準偏差)]は、エレビジス群(n=20)では23.82%(39.76)、プラセボ群(n=21)では0.14%(1.24)でした。群間差は6.11%(Hodges-Lehmann推定、95%信頼区間：2.08~12.58)であり、プラセボ群に対するエレビジス群の優越性が検証されました(p<0.0001、エレビジス群 vs プラセボ群、2標本Welch t検定を用いた再ランダム化検定)。

ITT集団

データカットオフ日：2021年1月19日

主要評価項目：

NSAA総スコアのベースラインからWeek 48までの変化量(パート1)(検証的な解析項目)

NSAA総スコアのベースラインからWeek 48までの変化量[調整済み平均値(95%信頼区間)]は、エレビジス群(n=19)が1.7点(0.5~3.0)、プラセボ群(n=21)が0.9点(-0.3~2.2)でした。

群間差は0.8点(95%信頼区間：-1.0~2.7)であり、統計学的な有意差は認められず、本評価項目においてゲートキーピング法による検定は終了しました[p=0.3730、エレビジス群 vs プラセボ群、MMRM解析]。

ITT集団

MMRMモデルの共変量：投与群(カテゴリー変数)、来院時(カテゴリー変数)、投与群と来院時の交互作用、ランダム化時の年齢群(カテゴリー変数)、ベースラインのNSAA総スコア、ベースラインのNSAA総スコアと来院時の交互作用

データカットオフ日：2021年1月19日

6. 用法及び用量又は使用方法(抜粋)

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

改訂案

安全性

【パート1】

本試験のパート1において、副作用はエレビス群で20例中17例(85.0%)に63件、プラセボ群で21例中9例(42.9%)に11件認められました。

主な副作用は、エレビス群では嘔吐12例(60.0%)、悪心、食欲減退 各6例(30.0%)など、プラセボ群では嘔吐4例(19.0%)、悪心2例(9.5%)などでした。

重篤な副作用は、エレビス群で20例中3例(15.0%)に4件、プラセボ群で21例中1例(4.8%)に1件認められ、エレビス群では横紋筋融解症、肝損傷及び横紋筋融解症、トランスアミナーゼ上昇が各1例、プラセボ群では横紋筋融解症が1例でした。

本試験のパート1において、試験中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

副作用(パート1)

	エレビス群 (N=20)	プラセボ群 (N=21)
全事象	17例(85.0%)	9例(42.9%)
血液およびリンパ系障害	1例(5.0%)	0
血小板増加症	1例(5.0%)	0
胃腸障害	16例(80.0%)	6例(28.6%)
嘔吐	12例(60.0%)	4例(19.0%)
悪心	6例(30.0%)	2例(9.5%)
腹痛	3例(15.0%)	0
上腹部痛	3例(15.0%)	1例(4.8%)
胃食道逆流性疾患	1例(5.0%)	0
腹部不快感	0	1例(4.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1例(5.0%)	0
発熱	1例(5.0%)	0
肝胆道系障害	1例(5.0%)	0
肝腫大	1例(5.0%)	0
肝損傷	1例(5.0%)	0
臨床検査	6例(30.0%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5例(25.0%)	0
血中ビリルビン増加	2例(10.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1例(5.0%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1例(5.0%)	0
肝機能検査値上昇	1例(5.0%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1例(5.0%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1例(5.0%)	0
代謝および栄養障害	6例(30.0%)	0
食欲減退	6例(30.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	4例(20.0%)	2例(9.5%)
四肢痛	2例(10.0%)	1例(4.8%)
横紋筋融解症	2例(10.0%)	1例(4.8%)
腎および尿路障害	0	1例(4.8%)
蛋白尿	0	1例(4.8%)

安全性解析対象集団
MedDRA Version 20.1
データカットオフ日：2021年1月19日

改訂案

3. 臨床試験成績

【パート2】

本試験のパート2において、副作用はパート1でエレビジス投与を受けた患者20例中4例(20.0%)に8件、パート2でエレビジス投与を受けた患者21例中20例(95.2%)に115件認められました。

主な副作用は、パート1でエレビジス投与を受けた患者では心筋症、悪心、上腹部痛などが各1例(5.0%)、パート2でエレビジス投与を受けた患者では嘔吐16例(76.2%)、食欲減退15例(71.4%)、悪心10例(47.6%)などでした。

本試験のパート2において、重篤な副作用、試験中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

安全性解析対象集団
MedDRA Version 20.1
データカットオフ日：2021年12月14日

【パート3】

本試験のパート2及びパート3の併合解析では、副作用はパート2までにエレビジス投与を受けた患者41例中24例(58.5%)に665件認められました。

主な副作用は、嘔吐16例(39.0%)、食欲減退15例(36.6%)、悪心11例(26.8%)などでした。

重篤な副作用は41例中4例(9.8%)に5件認められ、横紋筋融解症(3件)、高トランスアミナーゼ血症及び肝損傷が各1件でした。

本試験のパート2及びパート3の併合解析において、試験中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

また、本試験におけるエレビジス投与後期間ごとの副作用の概況は以下のとおりでした。

エレビジス投与後期間ごとの副作用の概況

	エレビジス投与後期間				
	1年未満 (n=41)	1～2年 (n=41)	2～3年 (n=41)	3～4年 (n=30)	4年以上 (n=12)
副作用	37例(90.2%)	2例(4.9%)	1例(2.4%)	0	0
	177件	6件	1件	0	0
重篤な副作用	3例(7.3%)	0	0	0	0
	4件	0	0	0	0
試験中止に至った副作用	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0

安全性解析対象集団
MedDRA Version 24.1
データ収集完了日：2023年9月29日

6. 用法及び用量又は使用方法(抜粋)

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

改訂案

副作用(パート2及びパート3)

	パート1でエレビジス 投与(N=20)	パート2でエレビジス 投与(N=21)	全体 (N=41)
全事象	4例(20.0%)	20例(95.2%)	24例(58.5%)
血液およびリンパ系障害	1例(5.0%)	5例(23.8%)	6例(14.6%)
血小板減少症	0	5例(23.8%)	5例(12.2%)
血小板増加症	1例(5.0%)	0	1例(2.4%)
胃腸障害	2例(10.0%)	19例(90.5%)	21例(51.2%)
嘔吐	0	16例(76.2%)	16例(39.0%)
悪心	1例(5.0%)	10例(47.6%)	11例(26.8%)
上腹部痛	1例(5.0%)	8例(38.1%)	9例(22.0%)
腹痛	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
便秘	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1例(5.0%)	4例(19.0%)	5例(12.2%)
発熱	0	4例(19.0%)	4例(9.8%)
疲労	0	2例(9.5%)	2例(4.9%)
無力症	1例(5.0%)	0	1例(2.4%)
肝胆道系障害	0	2例(9.5%)	2例(4.9%)
肝腫大	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
肝損傷	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
臨床検査	1例(5.0%)	10例(47.6%)	11例(26.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	6例(28.6%)	6例(14.6%)
グルタミン酸脱水素酵素増加	0	3例(14.3%)	3例(7.3%)
血中ビリルビン増加	0	2例(9.5%)	2例(4.9%)
白血球数減少	0	2例(9.5%)	2例(4.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1例(5.0%)	0	1例(2.4%)
肝酵素上昇	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
体重減少	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
代謝および栄養障害	0	15例(71.4%)	15例(36.6%)
食欲減退	0	15例(71.4%)	15例(36.6%)
筋骨格系および結合組織障害	0	3例(14.3%)	3例(7.3%)
筋肉痛	0	2例(9.5%)	2例(4.9%)
関節痛	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
神経系障害	0	3例(14.3%)	3例(7.3%)
嗜眠	0	2例(9.5%)	2例(4.9%)
頭痛	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
精神障害	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
全般的な不安障害	0	1例(4.8%)	1例(2.4%)
腎および尿路障害	2例(10.0%)	1例(4.8%)	3例(7.3%)
ケトン尿	1例(5.0%)	1例(4.8%)	2例(4.9%)
糖尿	1例(5.0%)	0	1例(2.4%)
血尿	1例(5.0%)	0	1例(2.4%)

安全性解析対象集団
MedDRA Version 24.1
データ収集完了日: 2023年9月29日

3. 臨床試験成績

改訂案

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 患者を対象とした海外第I/IIa相臨床試験 (SRP-9001-101試験) (海外データ)⁶³⁾

63) 承認時評価資料 [DMD患者を対象とした海外第I/IIa相臨床試験 (SRP-9001-101)]

試験概要

本試験は、計画時点では2つのコホート(コホートA、B)に計12例登録することを予定していましたが、コホートBに4例が登録された後に本試験の登録を中止し、コホートAへの登録は実施しなかったため、以降はコホートBの最終解析のデータをご紹介します。なお、早期の登録中止は試験実施者の判断によるものであり、安全性の理由によるものではありません。

目的	DMD患者を対象としてエレビジスの安全性を評価する
対象	4歳以上8歳未満の歩行可能な男性DMD患者4例
主な選択基準	● 4歳以上8歳未満の男性患者 ● ジストロフィン遺伝子のエクソン18～58において、フレームシフト変異(欠失又は重複)又は未成熟終止コドン変異を有する患者 ● 症候性筋ジストロフィーの徴候がある — 血清中CK値が1,000U/L超かつ — 100m歩行/走行時間が予測時間の80%以下 ● スクリーニング前の12週間以上は、経口副腎皮質ステロイドの等価用量が安定しており、試験の最初の1年間は一定の用量(体重変化に対応するための用量変更を除く)を維持することが予想される患者
主な除外基準	● 心エコーで左室駆出率が40%未満などの心筋症の徴候がある患者 ● 臨床的に重要であるとみなされた臨床検査値異常が認められる患者 — γ-グルタミルトランスフェラーゼがULNの3倍超 — 総ビリルビンが3.0mg/dL以上 — クレアチニンが1.8mg/dL以上 — ヘモグロビンが8g/dL未満又は18g/dL超 — 白血球数が18,500/μL超 ● スクリーニング前の6か月以内に治験薬(副腎皮質ステロイドを除く)又はエクソンスキッピング治療薬を投与された患者 ● 遺伝子治療、細胞療法(例: 幹細胞移植)又はCRISPR/Cas9治療を受けた患者 ● ELISAにより測定したrAAVrh74又はアデノ随伴ウイルス血清型8(AAV8)抗体価が1:400超の患者 — スクリーニング時に評価する抗体価が陽性であった場合、除外前に検査を再度実施してもよい — 乳児と母親が同じ抗体価で陽性であった場合、母親に授乳しないように依頼し、抗体価が12週間以内に1:400以下に低下した場合は乳児を登録できる
デザイン	非盲検ヒト初回投与試験
方法	すべての患者にエレビジス(スーパーコイル標準qPCR法で測定した 2×10^{14} vg/kg、直鎖標準qPCR法の 1.33×10^{14} vg/kgに相当)を単回静脈内投与し、投与後約5年間追跡した
主要評価項目	安全性
解析計画	● すべての解析は記述的なものとした。 ● 本試験の患者数及びデザイン(非盲検)を考慮し、正式な統計学的検定は実施しなかった。 ● 安全性の解析は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、身長、心エコー、ECG及び免疫原性のデータを要約した。 ● 最終患者の最終観察日(試験完了日)は2023年4月25日であった。

改訂案

安全性

本試験において、4例中3例(75.0%)、18件に副作用が認められました。

主な副作用は、嘔吐3例(75.0%)、肝酵素上昇3例(75.0%)、食欲減退2例(50.0%)などでした。

本試験において、重篤な副作用、試験中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

副作用の概況

	全体 (N=4)
副作用	3例 (75.0%)
	18件
重篤な副作用	0
試験中止に至った副作用	0
死亡	0

FAS

MedDRA Version 24.1

試験完了日：2023年4月25日

副作用

	全体 (N=4)
全事象	3例 (75.0%)
胃腸障害	3例 (75.0%)
嘔吐	3例 (75.0%)
悪心	1例 (25.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1例 (25.0%)
無力症	1例 (25.0%)
疲労	1例 (25.0%)
臨床検査	3例 (75.0%)
肝酵素上昇	3例 (75.0%)
代謝および栄養障害	2例 (50.0%)
食欲減退	2例 (50.0%)

FAS

MedDRA Version 24.1

試験完了日：2023年4月25日

4. 副作用一覧

臨床試験において、エナビジスによる副作用は156例中117例(75.0%)に認められました。詳細は以下のとおりです¹⁷⁾¹⁸⁾⁶²⁾⁶³⁾。

	EMBARK試験 パート1 n=63 (エナビジス群)	ENDEAVOR 試験 n=48	SRP-9001- 102試験 n=41	SRP-9001- 101試験 n=4	合計 N=156
全事象	48例 (76.2%)	42例 (87.5%)	24例 (58.5%)	3例 (75.0%)	117例 (75.0%)
胃腸障害	40例 (63.5%)	35例 (72.9%)	21例 (51.2%)	3例 (75.0%)	99例 (63.5%)
嘔吐	34例 (54.0%)	27例 (56.3%)	16例 (39.0%)	3例 (75.0%)	80例 (51.3%)
悪心	20例 (31.7%)	22例 (45.8%)	11例 (26.8%)	1例 (25.0%)	54例 (34.6%)
上腹部痛	8例 (12.7%)	5例 (10.4%)	9例 (22.0%)	-	22例 (14.1%)
腹痛	3例 (4.8%)	1例 (2.1%)	1例 (2.4%)	-	5例 (3.2%)
腹部不快感	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
便秘	1例 (1.6%)	5例 (10.4%)	1例 (2.4%)	-	7例 (4.5%)
消化不良	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
心窩部不快感	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
鼓腸	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
胃炎	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
血便排泄	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
下痢	-	2例 (4.2%)	-	-	2例 (1.3%)
胃拡張	-	1例 (2.1%)	-	-	1例 (0.6%)
臨床検査	25例 (39.7%)	22例 (45.8%)	11例 (26.8%)	3例 (75.0%)	61例 (39.1%)
グルタミン酸脱水素酵素増加	15例 (23.8%)	15例 (31.3%)	3例 (7.3%)	-	33例 (21.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5例 (7.9%)	6例 (12.5%)	6例 (14.6%)	-	17例 (10.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3例 (4.8%)	5例 (10.4%)	1例 (2.4%)	-	9例 (5.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3例 (4.8%)	5例 (10.4%)	1例 (2.4%)	-	9例 (5.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2例 (3.2%)	2例 (4.2%)	-	-	4例 (2.6%)
補体成分C4減少	2例 (3.2%)	1例 (2.1%)	-	-	3例 (1.9%)
肝酵素上昇	2例 (3.2%)	3例 (6.3%)	1例 (2.4%)	3例 (75.0%)	9例 (5.8%)
尿中蛋白陽性	2例 (3.2%)	-	-	-	2例 (1.3%)
総補体価上昇	2例 (3.2%)	-	-	-	2例 (1.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1例 (1.6%)	3例 (6.3%)	1例 (2.4%)	-	5例 (3.2%)
血中尿素増加	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
検査結果偽陽性	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
グルタミン酸脱水素酵素濃度異常	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
ヘモグロビン増加	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
肝機能検査値上昇	1例 (1.6%)	1例 (2.1%)	-	-	2例 (1.3%)
血小板数減少	1例 (1.6%)	1例 (2.1%)	-	-	2例 (1.3%)
尿比重増加	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
トランスアミナーゼ上昇	1例 (1.6%)	3例 (6.3%)	-	-	4例 (2.6%)
尿中ケトン体陽性	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
白血球数増加	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)

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り

- ・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

6. 用法及び用量又は使用方法 (抜粋)

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

改訂案

	EMBARC試験 パート1 n=63 (エレブシス群)	ENDEAVOR 試験 n=48	SRP-9001- 102試験 n=41	SRP-9001- 101試験 n=4	合計 N=156
トロポニンI増加	-	2例 (4.2%)	-	-	2例 (1.3%)
トロポニン増加	-	1例 (2.1%)	-	-	1例 (0.6%)
血中ビリルビン増加	-	-	2例 (4.9%)	-	2例 (1.3%)
白血球数減少	-	-	2例 (4.9%)	-	2例 (1.3%)
体重減少	-	-	1例 (2.4%)	-	1例 (0.6%)
代謝および栄養障害	17例 (27.0%)	13例 (27.1%)	15例 (36.6%)	2例 (50.0%)	47例 (30.1%)
食欲減退	17例 (27.0%)	13例 (27.1%)	15例 (36.6%)	2例 (50.0%)	47例 (30.1%)
高脂血症	-	1例 (2.1%)	-	-	1例 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	15例 (23.8%)	8例 (16.7%)	5例 (12.2%)	1例 (25.0%)	29例 (18.6%)
発熱	10例 (15.9%)	4例 (8.3%)	4例 (9.8%)	-	18例 (11.5%)
疲労	4例 (6.3%)	4例 (8.3%)	2例 (4.9%)	1例 (25.0%)	11例 (7.1%)
無力症	2例 (3.2%)	-	1例 (2.4%)	1例 (25.0%)	4例 (2.6%)
悪寒	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
注射部位溢出	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
倦怠感	1例 (1.6%)	1例 (2.1%)	-	-	2例 (1.3%)
肝胆道系障害	6例 (9.5%)	2例 (4.2%)	2例 (4.9%)	-	10例 (6.4%)
肝毒性	3例 (4.8%)	1例 (2.1%)	-	-	4例 (2.6%)
肝胆道系疾患	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
高トランスアミナーゼ血症	1例 (1.6%)	1例 (2.1%)	-	-	2例 (1.3%)
肝損傷	1例 (1.6%)	-	1例 (2.4%)	-	2例 (1.3%)
肝腫大	-	-	1例 (2.4%)	-	1例 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	5例 (7.9%)	5例 (10.4%)	3例 (7.3%)	-	13例 (8.3%)
関節痛	1例 (1.6%)	-	1例 (2.4%)	-	2例 (1.3%)
背部痛	1例 (1.6%)	1例 (2.1%)	-	-	2例 (1.3%)
筋炎	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
横紋筋融解症	1例 (1.6%)	1例 (2.1%)	-	-	2例 (1.3%)
滑膜炎	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
筋肉痛	-	2例 (4.2%)	2例 (4.9%)	-	4例 (2.6%)
免疫性筋炎	-	2例 (4.2%)	-	-	2例 (1.3%)
神経系障害	4例 (6.3%)	6例 (12.5%)	3例 (7.3%)	-	13例 (8.3%)
頭痛	2例 (3.2%)	3例 (6.3%)	1例 (2.4%)	-	6例 (3.8%)
嗜眠	2例 (3.2%)	2例 (4.2%)	2例 (4.9%)	-	6例 (3.8%)
睡眠の質低下	-	1例 (2.1%)	-	-	1例 (0.6%)
精神障害	4例 (6.3%)	-	1例 (2.4%)	-	5例 (3.2%)
易刺激性	4例 (6.3%)	-	-	-	4例 (2.6%)
全般性不安障害	-	-	1例 (2.4%)	-	1例 (0.6%)

次ページへつづく

4. 副作用一覧

	EMBARK試験 パート1 n=63 (エレビジス群)	ENDEAVOR 試験 n=48	SRP-9001- 102試験 n=41	SRP-9001- 101試験 n=4	合計 N=156
心臓障害	3例 (4.8%)	1例 (2.1%)	-	-	4例 (2.6%)
心筋炎	1例 (1.6%)	1例 (2.1%)	-	-	2例 (1.3%)
洞性頻脈	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
頻脈	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
心筋症	-	1例 (2.1%)	-	-	1例 (0.6%)
左室機能不全	-	1例 (2.1%)	-	-	1例 (0.6%)
腎および尿路障害	1例 (1.6%)	3例 (6.3%)	3例 (7.3%)	-	7例 (4.5%)
蛋白尿	1例 (1.6%)	1例 (2.1%)	-	-	2例 (1.3%)
血尿	-	-	1例 (2.4%)	-	1例 (0.6%)
ヘモグロビン尿	-	2例 (4.2%)	-	-	2例 (1.3%)
着色尿	-	1例 (2.1%)	-	-	1例 (0.6%)
ケトン尿	-	-	2例 (4.9%)	-	2例 (1.3%)
糖尿	-	-	1例 (2.4%)	-	1例 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	1例 (1.6%)	3例 (6.3%)	-	-	4例 (2.6%)
発疹	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
多汗症	-	1例 (2.1%)	-	-	1例 (0.6%)
そう痒症	-	1例 (2.1%)	-	-	1例 (0.6%)
紅斑性皮疹	-	1例 (2.1%)	-	-	1例 (0.6%)
血管障害	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
ほてり	1例 (1.6%)	-	-	-	1例 (0.6%)
血液およびリンパ系障害	-	6例 (12.5%)	6例 (14.6%)	-	12例 (7.7%)
血小板減少症	-	5例 (10.4%)	5例 (12.2%)	-	10例 (6.4%)
血小板増加症	-	1例 (2.1%)	1例 (2.4%)	-	2例 (1.3%)

EMBARK試験パート1：安全性解析対象集団、MedDRA Version 26.0、データカットオフ日：2023年9月13日

ENDEAVOR試験：安全性解析対象集団、MedDRA Version 24.1、データカットオフ日：2023年7月24日

SRP-9001-102試験：安全性解析対象集団、MedDRA Version 24.1、データ収集完了日：2023年9月29日

SRP-9001-101試験：FAS、MedDRA Version 24.1、試験完了日：2023年4月25日

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

6. 用法及び用量又は使用方法(抜粋)

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

5. Q & A

1 投与対象を抗AAVrh74抗体が陰性の患者としているのはなぜですか？

非臨床試験の結果では、既存の抗AAVrh74抗体価が1:400を超えると有効性の低下が認められています¹⁹⁾。本品の臨床試験では、ELISAにより測定したrAAVrh74抗体価が1:400未満(上昇していない)の患者のみ登録可能でした¹⁷⁾。抗AAVrh74抗体が陽性の患者における本品の有効性及び安全性は確立していません。

また、Sarepta社はAAVrh74に対する抗体を有する4歳以上9歳以下のDMD患者を対象としたimlifidase^{※1}投与後の本品の安全性及び有効性を検討する非盲検試験(SRP-9001-104試験)及びAAVrh74に対する抗体を有する4歳以上8歳以下のDMD患者を対象とした血漿交換療法後の本品の安全性及び有効性を検討する非盲検試験(SRP-9001-105試験)を実施していますが、まだ結果が得られていません。SRP-9001-104試験では重篤な有害事象として蕁麻疹が1件発現しました。本患者では本品の投与開始8分後に強い潮紅、発疹、浮腫、悪心及び倦怠感などを伴う重篤で重度の蕁麻疹が発現し、本品の投与を中止しました。抗ヒスタミン薬及びメチルプレドニゾロン^{※2}の静脈内投与後に回復しました。持続時間は約5時間でした⁶⁴⁾。

2 なぜ2回目の投与ができないのでしょうか？

本品の初回投与時にAAVに対する抗体が産生されるため、再投与はできません。

抗AAVrh74抗体は、本品の筋細胞内への取り込みを阻害することで導入遺伝子の発現を妨げます。

また、過剰な免疫応答を誘発する可能性もあります。

1「投与対象を抗AAVrh74抗体が陰性の患者としているのはなぜですか？」もご参照ください。

3 血管外漏出してしまった場合の対処法はありますか？

本品投与中の血管外漏出に対する具体的な対処法や治療法は明らかになっていません。血管外漏出が認められた場合は、速やかに投与を中断し、症状に応じた適切な処置を行ってください。

本品はpH7.7～8.3、浸透圧388～426mOsm/kgの遺伝子治療用製品です³⁶⁾。局所刺激性試験は実施していませんが、マウスを用いた単回投与毒性試験の評価では、一般状態観察及び病理学的検査において、投与部位に刺激性は認められませんでした⁶⁵⁾。

血管外漏出が発生した際は、弊社担当者にご連絡ください。

4 なぜエレビジスの調製中にフィルター針を使用してはいけないのですか？

本品の調製中にフィルター針を使用することで、閉塞のリスクが高まり、シリンジとフィルターが外れやすくなると考えられるためです。本品を必要量採取するためには複数のシリンジが必要になります。採取後はシリンジ内の空気を抜き、注射針を外してシリンジにキャップをしてください。

※1：国内未承認

※2：国内承認効能又は効果外

5. Q & A

5 エレビジスを構成するAAVrh74ベクターが患者以外の家族などに感染し、第三者がセロコンバージョンする可能性がありますか？

AAVrh74ベクターへの意図しない曝露による第三者のセロコンバージョンは報告されていません。

男性DMD患者に本品 1.33×10^{14} vg/kg (体重70kg未満)又は 9.31×10^{15} vg (体重70kg以上)を単回静脈内投与したときの唾液及び尿中の平均ベクターゲノム濃度はDay 1～2がピークで、それぞれ $4.46 \times 10^7 \sim 1.42 \times 10^8$ vg/mLおよび $3.99 \times 10^5 \sim 8.06 \times 10^6$ vg/mLでした。糞便中の平均ベクターゲノム濃度はWeek 1がピークで、 $2.27 \times 10^7 \sim 2.38 \times 10^8$ vg/ μ gでした。いずれのコホートにおいても、唾液、糞便及び尿中のベクター排出量のピーク時からWeek 4までの減少率は99.5%を超え、4つのコホート全体で排泄物中のベクターの消失[最初に検出限界未満(BLOD)の検体が確認され、その後2回連続してBLODの検体が確認されることにより判定]が認められた投与後の期間の中央値は、唾液、尿及び糞便中でそれぞれ7.29、11.00及び25.07週間でした¹⁸⁾。

6 体内に遺伝子を取り込むことにより、発がん性に影響を与えることはありませんか？

ヒトにおける発がん性のリスクは低いものと考えられます。

AAVを用いた遺伝子治療を行った新生児げっ歯類において、追跡調査24カ月以内に肝細胞がんの発現が認められていますが、これらの観察結果はげっ歯類特有でヒトゲノムには存在しないRIAN遺伝子座の変異等によって認められています⁶⁶⁾。また、AAVを用いた遺伝子治療を行ったイヌにおいても、最長10年間の追跡調査で発がん性は認められていません⁶⁷⁾。

加えて、国内外で実施された本品の臨床試験(EMBARK試験を含む)の統合解析の結果、本品投与後に発がんに至った症例は報告されておらず、ヒトにおける発がん性のリスクの理論上の可能性は低いものと考えられます⁶⁸⁾。

しかしながら、症例数や追跡期間が十分ではないことから、安全性検討事項の「重要な不足情報」に設定しています³⁵⁾。

6. 参考文献

- 1) 承認時評価資料[デランジストロゲン モキセパルボベクの概要]
- 2) 承認時評価資料[薬理試験<効力を裏付ける試験(*in vivo*)>]
- 3) Birnkrant DJ, et al. Lancet Neurol. 2018; 17: 251-67.
利益相反：著者にSarepta社、F. Hoffmann-La Roche社より研究資金等を受領している者が含まれている。
- 4) Guiraud S, et al. Exp Physiol. 2015; 100: 1458-67.
- 5) Van Ruiten H, et al. EMJ. 2017; 2: 90-9.
- 6) Gulati S, et al. Indian J Pediatr. 2005; 72: 389-93.
- 7) Spurney C, et al. Muscle Nerve. 2014; 50: 250-6.
- 8) Davies KE, Nowak KJ. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006; 7: 762-73.
- 9) van Westering TL, et al. Molecules. 2015; 20: 8823-55.
利益相反：著者にSarepta社よりコンサルタント料を受領している者が含まれている。
- 10) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」班. ジストロフィノパシー診断手順.
<https://doctors.mdcst.jp/diagnosis/dystrophinopathy/>, (2025年8月7日閲覧)
- 11) 神経・筋疾患患者登録 Remudy. 登録についてのご案内 主治医の先生へ.
https://remudy.ncnp.go.jp/assets/pdf/dystrophinopathy/touroku_flow_dr_dys_a.pdf, (2025年8月7日閲覧)
- 12) 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第一部. デュシェンヌ型(DMD)/ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)の診断フローチャート.
https://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r1/dmd_analysis.html, (2025年8月7日閲覧)
- 13) Naso MF, et al. BioDrugs. 2017; 31: 317-34.
- 14) Chamberlain JR, Chamberlain JS. Mol Ther. 2017; 25: 1125-31.
- 15) 承認時評価資料[デランジストロゲン モキセパルボベクの構造]
- 16) Zygmunt DA, et al. Hum Gene Ther. 2017; 28: 737-46.
- 17) 承認時評価資料[DMD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(SRP-9001-301)]
- 18) 承認時評価資料[DMD患者を対象とした海外第Ⅰb相臨床試験(SRP-9001-103)]
- 19) Chicoine LG, et al. Mol Ther. 2014; 22: 338-47.
- 20) 承認時評価資料[安全性試験の併合解析]
- 21) Iannaccone ST, et al. J Neurol. 2024; 271: 5659-64.
利益相反：本研究はSarepta社の支援によって行われた。著者にはSarepta社の社員、Sarepta社、Genentech社、中外製薬株式会社より研究資金、コンサルタント料等を受領している者が含まれている。
- 22) Bönnemann CG, et al. N Engl J Med. 2023; 388: 2294-6.
利益相反：著者にSarepta社の社員、Sarepta社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれている。
- 23) Mendell JR, et al. N Engl J Med. 2010; 363: 1429-37.
- 24) Wein N, et al. Nat Med. 2014; 20: 992-1000.
- 25) Gurvich OL, et al. Hum Mutat. 2009; 30: 633-40.
- 26) Winnard AV, et al. Am J Hum Genet. 1995; 56: 158-66.
- 27) Thanh LT, et al. Am J Hum Genet. 1995; 56: 725-31.
- 28) Fanin M, et al. Muscle Nerve. 1995; 18: 1115-20.
- 29) Nicholson LV, et al. J Med Genet. 1992; 29: 892-6.
- 30) Klein CJ, et al. Am J Hum Genet. 1992; 50: 950-9.
- 31) Mangkalaphiban K, et al. Nat Commun. 2024; 15: 2486.
- 32) McMillan HJ, et al. Pediatrics. 2011; 127: e132-6.
- 33) Rodríguez-Cruz M, et al. Am J Phys Med Rehabil. 2020; 99: 1121-8.
- 34) Tang YC, et al. Nutrients. 2022; 14: 727.
- 35) 社内資料：エレビジス点滴静注に係るリスク管理計画書
- 36) エレビジス点滴静注電子添文 2025年8月改訂(第2版)
- 37) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(令和元年9月改定).
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1i.html>, (2025年8月7日閲覧)
- 38) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症(平成18年11月).
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1c.html>, (2025年8月7日閲覧)
- 39) 日本循環器学会, ほか. 2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_nagai.pdf, (2025年8月7日閲覧)
- 40) Zaidman CM, et al. J Neuromuscul Dis. 2024; 11: 687-99.
利益相反：本研究はSarepta社の支援によって行われた。著者にはSarepta社の社員、Sarepta社、F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社より研究資金、コンサルタント料等を受領している者が含まれている。
- 41) Kaufman BD, et al. J Neuromuscul Dis. 2024: 22143602241303357.
利益相反：著者にSarepta社よりコンサルタント料を受領している者が含まれている。
- 42) Mendell JR, et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2022; 25: 74-83.
利益相反：本研究はSarepta社の支援によって行われた。著者にはSarepta社の社員、Sarepta社、Genentech社より研究資金、コンサルタント料等を受領している者が含まれている。

6. 参考文献

- 43) 小児急性肝炎ネット. 小児急性肝炎について. <https://www.pahn.jp/pah/>, (2025年8月7日閲覧)
- 44) Roy A, et al. Gastro Hep Adv. 2025; 4: 100681.
- 45) Manno CS, et al. Nat Med. 2006; 12: 342-7.
- 46) Mingozzi F, et al. Nat Med. 2007; 13: 419-22.
- 47) Arruda VR, Doshi BS. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2020; 12: e2020069.
- 48) Duvuru R, et al. Pediatr Neurol. 2025; 163: 1-3.
利益相反：著者にSarepta社よりコンサルタント料を受領している者が含まれている。
- 49) Neumann SM, et al. Pediatr Neurol. 2025; doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.09.003.
利益相反：著者にSarepta社より研究資金、コンサルタント料を受領している者が含まれている。
- 50) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. 急性肝不全(劇症肝炎). http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=13, (2025年8月7日閲覧)
- 51) 藤澤知雄, 他 編著. 小児臨床肝臓学—臨床と肝臓画像・病理—. 東京医学社; 2017.
- 52) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業). 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 平成19年度 総括・分担研究報告書. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/14373>, (2025年8月7日閲覧)
- 53) Potter RA, et al. Sci Rep. 2025; 15: 4.
利益相反：本研究はSarepta社、F. Hoffmann-La Roche社の支援によって行われた。著者にはSarepta社、F. Hoffmann-La Roche社の社員、Sarepta社、Genentech社より研究資金、コンサルタント料等を受領している者が含まれている。
- 54) Tejtel SKS, et al. Vaccine. 2022; 40: 1499-511.
- 55) Chand DH, et al. J Pediatr. 2021; 231: 265-8.
- 56) Al-Nouri ZL, et al. Blood. 2015; 125: 616-8.
- 57) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究班」TTPグループ. 臨血. 2023; 64: 445-60.
利益相反：著者には中外製薬株式会社より研究資金、コンサルタント料等を受領している者が含まれている。
- 58) 農林水産省. カルタヘナ法とは. <https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/about/>, (2025年8月7日閲覧)
- 59) 厚生労働省発医薬0319第68号、環自野発第2503191号(令和7年3月19日)
- 60) 社内資料：薬物動態解析報告書(SRP-9001-103試験)
- 61) Howard DB, Harvey BK. Hum Gene Ther Methods. 2017; 28: 39-48.
- 62) 承認時評価資料[DMD患者を対象とした海外第II相臨床試験(SRP-9001-102)]
- 63) 承認時評価資料[DMD患者を対象とした海外第I/IIa相臨床試験(SRP-9001-101)]
- 64) 承認時評価資料[市販後データを含めた安全性報告]
- 65) 承認時評価資料[毒性試験]
- 66) Chandler RJ, et al. J Clin Invest. 2015; 125: 870-80.
- 67) Nguyen GN, et al. Nat Biotechnol. 2021; 39: 47-55.
- 68) Sabatino DE, et al. Mol Ther. 2022; 30: 2646-63.
利益相反：著者にはF. Hoffmann-La Roche社より研究資金を受領している者が含まれている。

警告、禁忌・禁止を含む注意事項等情報等の改訂に十分ご留意ください。

遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品

ウイルスベクター製品

再生医療等製品、再使用禁止、
条件及び期限付承認品目

薬価基準未収載

エレビジス® 点滴静注

 Elevidys
delandistrogene
moxeparvec

デランジストロゲン モキセパルボベク

® 登録商標

承認番号	30700FZX00001000
承認年月	2025年5月
薬価収載	—
保険適用	薬価基準未収載
販売開始	—
国際誕生	2023年6月
貯蔵方法	−60℃以下
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)

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)}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	1.33 × 10 ¹⁴ ベクターゲノム
副成分	塩化ナトリウム	116.9mg
	トロメタモール塩酸塩	20.5mg
	トロメタモール	8.5mg
	塩化マグネシウム六水和物	2.0mg
	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)}	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ソトルエンを含む。

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
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ンの用量調節^{注1)}

1. ベースライン用量にプレドニゾン1mg/kg/日を追加で投与している患者の場合：
・プレドニゾンの追加用量を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ン1.5mg/kg/日の投与を開始した患者の場合：
・プレドニゾンの用量を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。

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、活性化部分トロポニン時間、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か月間は週に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か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週間毎週に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てより開始すること。[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グ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]

9.1.4 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。本品は精巣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投与を減速又は中止し、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]

*2025年8月改訂（第2版）

*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Ⅱb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、0.2μm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み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み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]

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

詳細につきましては電子化された添付文書をご参照ください。また、電子化された添付文書の改訂には十分ご留意ください。

改訂案

監修

小牧 宏文 先生 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター長)

石垣 景子 先生 (東京女子医科大学 小児科 准教授)

澤井 俊宏 先生 (滋賀医科大学 IR 室・小児科 准教授)

武田 充人 先生 (北海道大学大学院医学研究院 小児科学教室 准教授)

笠原 群生 先生 (国立成育医療研究センター 病院長)

乾 あやの 先生 (済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 専門部長)

今井 耕輔 先生 (防衛医科大学校 小児科 教授)

小野寺 雅史 先生 (大阪大学大学院工学研究科 特任教授)

製造販売元



中外製薬株式会社

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

【文献請求先及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705

【販売情報提供活動に関する問い合わせ先】
<https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/>

ロシュ グループ

2025年10月改訂
ELE2005.02