

## 再生医療等製品「エレビジス点滴静注」の 製造販売承認審査について

医薬局医療機器審査管理課

### 1. 背景

- 「エレビジス点滴静注」（本品）については、令和7年4月18日の薬事審議会再生医療等製品・生物由来技術部会において、製造販売承認の可否等について審議し、5月13日に薬事承認（条件及び期限付き承認）を行った。

＜エレビジス点滴静注＞

製造販売業者：中外製薬株式会社  
一般的名称：デランジストロゲン モキセパルボベク  
適応症：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  
条件及び期限 該当（期限3年）

- 5月14日の中医協総会における、本品の保険適用に係る議論の進め方のご審議の中で、1号および2号委員から、
  - ・本品の有効性推定の根拠と本承認の見通しについて、
  - ・本品の審査が、過去に条件及び期限付き承認がなされた後に保険適用から削除された2製品（ハートシート、コラテジエン）の課題を踏まえたものであるかについて、説明がなされるべきとのご意見をいただいた。

### 2. 本品の有効性の判断等について

#### （1）本品の承認審査について

- 第Ⅲ相試験である301試験では、主要評価項目である「NSAA総スコア（※）」でプラセボ群に比較して優越性は示せなかった。一方で、副次評価項目である「床上起き上がり時間」及び「10m歩行/歩行時間」等において、一定の運動機能の改善または運動機能低下の抑制が期待できる結果が得られている。  
(参考1及び2)

（※）4歳以上のDMD男児における歩行能力を評価するために開発された機能尺度。

- NSAA総スコアは日常生活動作の達成度を段階的に評価する尺度であり、ス

コアの変化には比較的大きな機能改善と時間をする一方、起き上がり時間や 10m歩行については、疾患進行に伴う微細な変化をより早期に捉えやすい指標とされており、有効性を推定する根拠の一つになると評価した。

- また、301 試験の対象年齢である 4 歳～7 歳は、筋肉の成長に伴う機能向上と疾患進行による機能低下が拮抗する時期であり、投与後 52 週までは、NSAA 総スコアについて効果がマスクされ、群間差が現れにくかった可能性が考えられた。この点に関して、探索的試験（101 試験、102 試験及び 103 試験）における本品投与後 3 年時点の結果を外部対照データと比較したところ、本品群での運動機能の低下は、外部対照と比較して緩徐であり、群間差は時間経過に伴い大きくなる傾向が認められた。（参考資料 3）
- 成長期が終わる時期までの長期追跡により、自然歴と比較して本品の効果がより明瞭に観察されることが合理的に予測されると判断し、製造販売後の有効性の検証として、301 試験で投与された患者について、本品投与後 3 年間のデータを引き続き収集することで有効性の検証を行う計画は妥当であると判断した。
- なお、301 試験における 2 年間の追跡結果が学会発表（※）されており、外部コントロール群との比較において NSAA スコア等の統計学的な有意差が示されている（多重性未調整）。（参考資料 4）

（※）第 67 回日本小児神経学会

## （2）条件期限付き承認後の情報

- 令和 7 年 9 月 24 日、欧州委員会（European Commission ; EC）は、本邦と同様に歩行可能な DMD 患者を対象として申請された本品について、有効性が十分に証明されていないという見解から、Conditional Marketing Authorization (CMA) を不承認とする最終判断を行った。なお今後については、欧州の製造販売業者であるロシュ社が、欧州における承認取得に向けて、欧州医薬品庁（European Medicines Agency ; EMA）の見解を得るために当局相談を実施する計画である。

### 3. 前 2 品目との比較について

- 前 2 品目の審査後、令和 6 年 3 月に策定した「再生医療等製品に係る条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画策定に関するガイドンス」に基づいて承認審査を行ったものであること。

- ・ 当該ガイダンスは、当該2品目を含めたそれまでの再生医療等製品における期限及び条件付き承認や市販後調査の設計等に際しての議論を踏まえ、再生医療等製品の開発の可能性を高めることを目的とし、開発時及び使用成績調査策定時の留意事項等を示したものであることから、本品の審査においては、ガイドライン発出前に審査を行った当該2品目等に比して、条件及び期限付承認についてより確度の高い運用が行われている。
- コラテジエン及びハートシートについては、条件及び期限付き承認後に、新たな患者を対象とした調査や試験に基づく製造販売後承認条件評価計画が設定された。
- 一方、本品においては、前述のとおり、301試験における患者の登録年齢や他試験における長期予後の結果等を踏まえ、製造販売後調査において、301試験に登録した患者を対象に引き続きデータ取得し評価を行う予定していることから、より確実に製造販売後の有効性評価を行うことができる。

#### **4. 条件及び期限付き承認の今後の運用について**

- 令和7年10月6日に、条件及び期限付承認の手続きをさらに明確化するための通知を新たに発出し、条件期限付き承認後本承認前に取り下げ等が行われた場合においても、審査報告書を作成し公開する方針を明確にした。
- 条件及び期限付承認の目的は、再生医療等製品の特性に鑑みて患者の早期アクセスを確保することであり、条件及び期限付承認をより良い制度とするため、安全性・有効性の検証プロセスをより最適なものとするための取り組みを引き続き進めていく。

## (参考) 有効性評価の概要

### 1. 301 試験の主要評価項目 North Star Ambulatory Assessment (NSAA) 総スコア

#### ① 試験デザイン

4 歳以上 8 歳未満の DMD 男児患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施。125 例が本品群（63 例 [日本人 2 例]）又はプラセボ群（62 例 [日本人 2 例]）にランダムに割り付けられ、本品は、 $1.33 \times 10^{14}$  vg/kg の用量で単回静脈内投与された。

#### ② 結果

NSAA総スコアのベースラインから投与後52週までの変化量

	本品群	本品群	プラセボ群
ベースライン	平均値±標準偏差 (63例)	23.10±3.75 (63例)	22.82±3.78 (62例)
	範囲 (最小, 最大)	(14, 32)	(15.5, 30)
投与後52週までの変化量	平均値±標準偏差 (63例)	2.52±3.31 (63例)	1.86±3.18 (61例)
	範囲 (最小, 最大)	(-8, 10)	(-5, 8.5)
調整済み平均値の群間差 [95%CI] p値*		0.65 [-0.45, 1.74]	0.2441

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

### 2. 301試験の副次評価項目

運動機能評価項目のベースラインから本品投与後 52 週までの変化量

		本品群 (63 例)	プラセボ群 (62 例)
床上起き上がり時間 (秒)	ベースライン	3.52±0.81 (63 例)	3.60±0.68 (62 例)
	投与後 52 週までの変化量	-0.26±0.95 (63 例)	0.39±1.39 (61 例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	-0.64 [-1.06, -0.23]	
10 m 歩行/走行時間 (秒)	ベースライン	4.82±0.79 (63 例)	4.92±0.73 (62 例)
	投与後 52 週までの変化量	-0.34±0.69 (63 例)	0.09±1.03 (61 例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	-0.42 [-0.71, -0.13]	
100 m 歩行/走行時間 (秒)	ベースライン	60.67±15.55 (63 例)	63.01±17.01 (59 例)
	投与後 52 週までの変化量	-6.65±14.54 (59 例)	-4.18±18.46 (57 例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	-3.29 [-8.28, 1.70]	
	ベースライン	3.17±1.01	3.37±1.09

4段階昇り時間 (秒)		(63例)	(61例)
	投与後52週までの変化量	-0.41±0.85 (62例)	-0.12±1.28 (60例)
	調整済み平均値の群間差* [95%CI]	-0.36 [-0.71, -0.01]	

平均値±標準偏差

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

### 3. 探索的試験の長期の追跡結果

#### 運動機能評価項目のベースラインからの変化量の外部対照との比較

(101試験、102試験<sup>\*1</sup>及び103試験コホート1)

		本品群	外部対照	調整済み平均値の群間差 <sup>*2</sup> [95%CI]
NSAA 総スコア	ベースライン <sup>*3</sup>	22.1±3.8 22.0 [13, 30] (53例)	21.4±2.8 21.0 [13, 30] (141例)	—
	投与後1年までの 変化量 <sup>*2</sup>	2.41 [1.79, 3.03] (53例)	-0.38 [-1.01, 0.24] (139例)	2.79 [1.91, 3.67]
	投与後2年までの 変化量 <sup>*2</sup>	0.77 [-0.29, 1.82] (53例)	-1.86 [-3.02, -0.70] (109例)	2.63 [1.06, 4.20]
	投与後3年までの 変化量 <sup>*2</sup>	-1.43 [-3.08, 0.22] (50例)	-4.63 [-6.75, -2.52] (66例)	3.20 [0.52, 5.89]
床上起き 上がり時間 (秒)	ベースライン <sup>*3</sup>	4.48±1.82 4.00 [2.40, 10.40] (53例)	4.52±1.03 4.30 [1.90, 10.20] (141例)	—
	投与後1年までの 変化量 <sup>*2</sup>	-0.36 [-0.87, 0.16] (53例)	1.47 [0.95, 1.99] (137例)	-1.83 [-2.56, -1.09]
	投与後2年までの 変化量 <sup>*2</sup>	3.25 [1.56, 4.94] (53例)	5.41 [3.58, 7.23] (108例)	-2.16 [-4.64, 0.33]
	投与後3年までの 変化量 <sup>*2</sup>	4.88 [2.86, 6.90] (50例)	10.10 [7.60, 12.6] (66例)	-5.22 [-8.43, -2.01]
10m歩行/ 走行時間 (秒)	ベースライン <sup>*3</sup>	5.14±1.09 4.90 [3.50, 9.10] (53例)	5.19±0.62 5.10 [3.40, 8.60] (141例)	—
	投与後1年までの 変化量 <sup>*2</sup>	-0.21 [-0.55, 0.13] (53例)	0.55 [0.20, 0.90] (138例)	-0.76 [-1.24, -0.27]
	投与後2年までの 変化量 <sup>*2</sup>	0.76 [0.08, 1.43] (52例)	1.80 [1.05, 2.56] (109例)	-1.05 [-2.05, -0.04]
	投与後3年までの 変化量 <sup>*2</sup>	3.51 [1.99, 5.03] (49例)	4.89 [2.89, 6.90] (66例)	-1.38 [-3.90, 1.13]

\*1 : 本品  $1.33 \times 10^{14}$  vg/kg を投与された患者のみを解析対象とし、 $6.29 \times 10^{13}$  vg/kg 又は  $8.94 \times 10^{13}$  vg/kg を投与された患者は含まない。

\*2 : 投与群、時点、ベースラインの年齢、ベースラインの評価項目の値、ベースラインの年齢とベースラインの評価項目の値の交互作用、投与群と時点の交互作用、ベースラインの評価項目の値と時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定したプロペンシティスコアで重み付けした重回帰モデル。傾向スコアはベースライン時の年齢、NSAA 総スコア、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間、体重、身長、BMI を共変量としたロジスティック回帰モデルにより推定した。

\*3 : 上段 : 平均値±標準偏差、下段 : 中央値 [範囲]

#### 4. 301試験パート1における2年時点の機能アウトカム

NSSA総スコアのベースラインから投与2年後までの変化量

		エレビジス群	外部対照群
ベースライン	平均値±標準偏差, 例数	23.3±3.81, N=64	25.7±4.20, N=143
	範囲 (最小, 最大)	(14, 32)	(15, 32)
投与後1年までの変化量	平均値±標準偏差, 例数	2.6±3.29, N=64	0.2±3.55, N=141
	範囲 (最小, 最大)	(-8, 10)	(-11, 9)
1年時点の調整済み平均値の群間 [95%CI] P値		2.27 [1.43, 3.12] <0.0001	
投与後2年までの変化量	平均値±標準偏差, 例数	2.6±5.13, N=63	-0.3±5.18, N=114
	範囲 (最小, 最大)	(-11, 12)	(-16, 10)
2年時点の調整済み平均値の群間 [95%CI] P値		2.88 [1.43, 4.33] 0.0001	

\*1 : 外部対照群は CINRG DNHS、FOR-DMD、BioMarin PRO-DMD-01 の3つのデータセットを使用した（審査報告書、注釈25）

\*2 : 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインのNSAA総スコア、ベースラインの年齢、ベースラインのNSAA総スコアとベースラインの年齢の交互作用、ベースラインのNSAA総スコアと時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定したプロペンシティスコアで重み付けした反復測定混合効果モデル。傾向スコアはベースライン時の年齢、NSAA総スコア、床上起き上がり時間、10m歩行/走行時間、体重、身長、BMIを共変量としたロジスティック回帰モデルにより推定した。

\*3 : 報告したP値はすべて名目値であり、多重比較の調整はされていない。

第67回日本小児神経学会(2025年6月4~7日)、エレビジス点滴静注承認申請資料・照会回答資料、審査報告書(2025年05月13日)