

審査報告書の修正表

[販 売 名] ゴルゲンスマ点滴静注
 [一 般 名] オナセムノゲン アベパルボベク
 [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
 [申請年月日] 平成 30 年 11 月 1 日

令和 2 年 2 月 7 日付の上記品目の審査報告書について、審査報告 (1) に記載した非臨床薬理試験に関する文献が編集者の判断により撤回されたことから (令和 4 年 10 月 6 日)、下記のとおり修正を行う。なお、臨床試験において本品の有効性及び安全性が確認されていることから、この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正前	修正後
13	23	以下のとおり。	
61	13	<p>申請者は、本品の申請時の【用法及び用量又は使用方法】の設定根拠について、以下のように説明している。</p> <p><u>SMNA7マウスを用いたin vivo試験において、scAAV9.CBA.SMNベクター6.7×10¹³及び3.3×10¹⁴ vg/kgが単回静脈内投与されたマウスではそれぞれ約35日及び250日までの生存が認められた一方で、scAAV9.CB.GFPベクターが投与されたマウスの生存日数の中央値は15.5日であった (4.1 参照)。マウスにおけるscAAV9.CBA.SMNベクター6.7×10¹³及び2.0×10¹⁴ vg/kgをヒトに換算し、CL-101試験のコホート1及び2の用量を設定した。その結果、CL-101試験のコホート2において、本品の臨床的な有効性が確認されたことから、本品の用法・用量はCL-101試験の</u>コ</p>	<p>申請者は、本品の申請時の【用法及び用量又は使用方法】の設定根拠について、以下のように説明している。</p> <p>CL-101試験のコホート2において、本品の臨床的な有効性が確認されたことから、本品の用法・用量はCL-101試験のコホート2に基づき設定した。</p>

ホート2に基づき設定した。

(下線部変更)

<修正前>

4. 効能、効果又は性能に関する資料及び審査の概略

4.1 *in vivo* 試験

本品の効力を裏付ける *in vivo* 試験として表 10 に示す試験が実施された。

表 10 *in vivo* 試験の要約

試験名*1	主な所見																
P1 新生仔マウスを用いた AAV9 の導入効率試験 (Nat Biotechnol 2009; 27: 59-65)	新生仔 C57BL/6 マウス (生後 1~2 日) の静脈内に、SMN タンパク質の代わりに GFP を発現する scAAV9.CB.GFP ベクター (4×10^{11} vg) を投与したところ、当該ベクターの 56%超がニューロンに導入された。一方、成体マウス (生後 70 日) の静脈内に scAAV9.CB.GFP ベクター ($4 \times 10^{11} \sim 4 \times 10^{12}$ vg) を投与した場合には、主にグリア細胞への導入が認められ、ニューロンに導入されたベクターは 5~10%であった。																
SMN $\Delta 7$ マウスを用いた <i>in vivo</i> 有効性試験 (Nat Biotechnol 2010; 28: 271-4)	<p> <u>SMA の主要な表現型特性を示す SMN$\Delta 7$ マウス (<i>Smn</i>^{-/-}, <i>SMN2</i>^{+/+}, <i>SMN$\Delta 7$</i>^{+/+}) *2 (生後 1 日) の静脈内に scAAV9.CBA.SMN ベクター*3 (3.3×10^{14} vg/kg) を投与したところ、以下に示す効果が認められた。</u> </p> <p> <u>① 脳、脊髄及び筋中における SMN タンパク質発現の亢進</u> <u>scAAV9.CBA.SMN ベクター群においては、未投与群と比べ、脳、脊髄及び筋中の SMN タンパク質量の増加が認められた。一方、正常群 (正常マウス) と比べると SMN タンパク質量は低値であった (図 1)。</u> </p> <div data-bbox="518 1048 1436 1400" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Figure 1: SMN levels (versus control)</caption> <thead> <tr> <th>Organ</th> <th>Untreated</th> <th>Treated</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>brain</td> <td>~0.2</td> <td>~0.5</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>spinal cord</td> <td>~0.5</td> <td>~0.7</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>muscle</td> <td>~0.2</td> <td>~0.7</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p> <u>② 運動機能 (正向反射) の改善</u> <u>scAAV9.CBA.SMN ベクター群の 90%で投与後 Day 13 までに正常な正向反射*4 が認められた。一方、対照群 (scAAV9.CB.GFP ベクター群) 及び未投与群で正常な正向反射が認められたのはそれぞれ 20%及び 0%であった (図 2)。</u> </p>	Organ	Untreated	Treated	Control	brain	~0.2	~0.5	1.0	spinal cord	~0.5	~0.7	1.0	muscle	~0.2	~0.7	1.0
Organ	Untreated	Treated	Control														
brain	~0.2	~0.5	1.0														
spinal cord	~0.5	~0.7	1.0														
muscle	~0.2	~0.7	1.0														

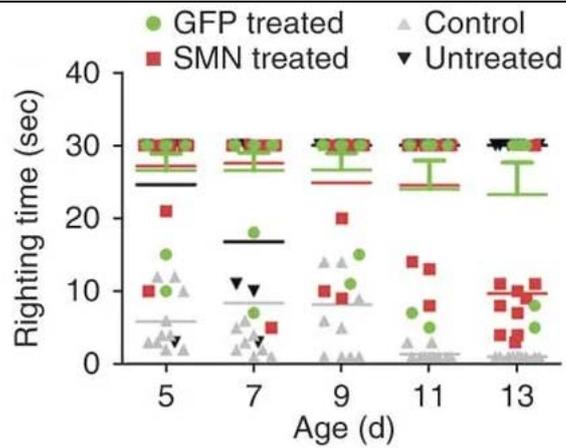


図2 立ち直りまでの時間

③ 生存期間の延長

scAAV9.CBA.SMN ベクター群においては、対照群 (scAAV9.CB.GFP ベクター群) と比べて生存期間の延長が認められた (図3)。

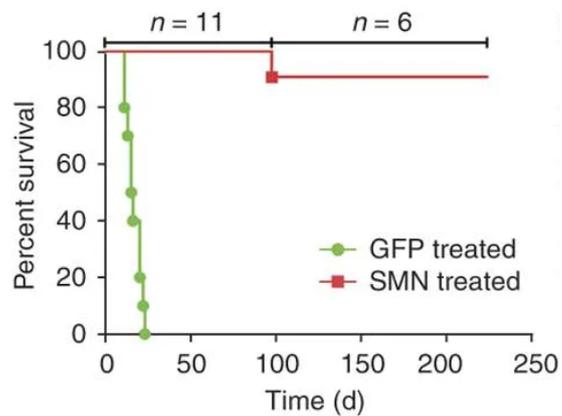


図3 生存期間

さらに、生後2日 (P2)、5日 (P5) 及び10日 (P10) の SMN Δ 7 マウスの静脈内に scAAV9.CBA.SMN ベクター (3.3×10^{14} vg/kg) を投与したところ、生存期間は生後1日時点投与群に対し生後2日時点投与群では同程度であったが、生後5日時点投与群では短縮が認められた。生後10日時点投与群の生存期間は対照群 (scAAV9.CB.GFP ベクター群) と同程度であり、生存期間の延長は認められなかった (図4)。

また、生後1日の SMN Δ 7 マウスの静脈内に scAAV9.CBA.SMN ベクター (1×10^{10} vg、 5×10^{10} vg、 1×10^{11} vg、 5×10^{11} vg*) を投与したところ、 1×10^{11} vg 以上の用量で生存期間の延長が認められた (図5)。

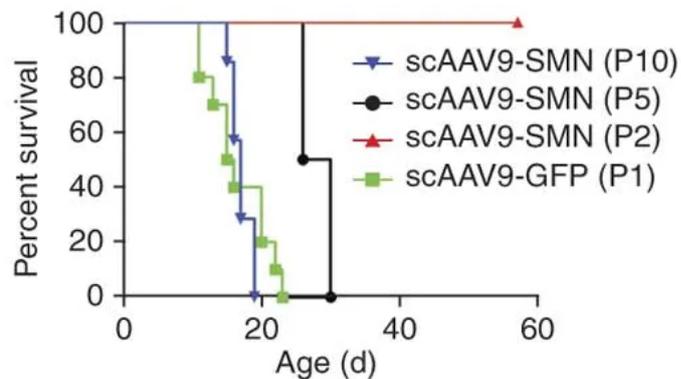


図4 本品投与時の日齢と生存期間

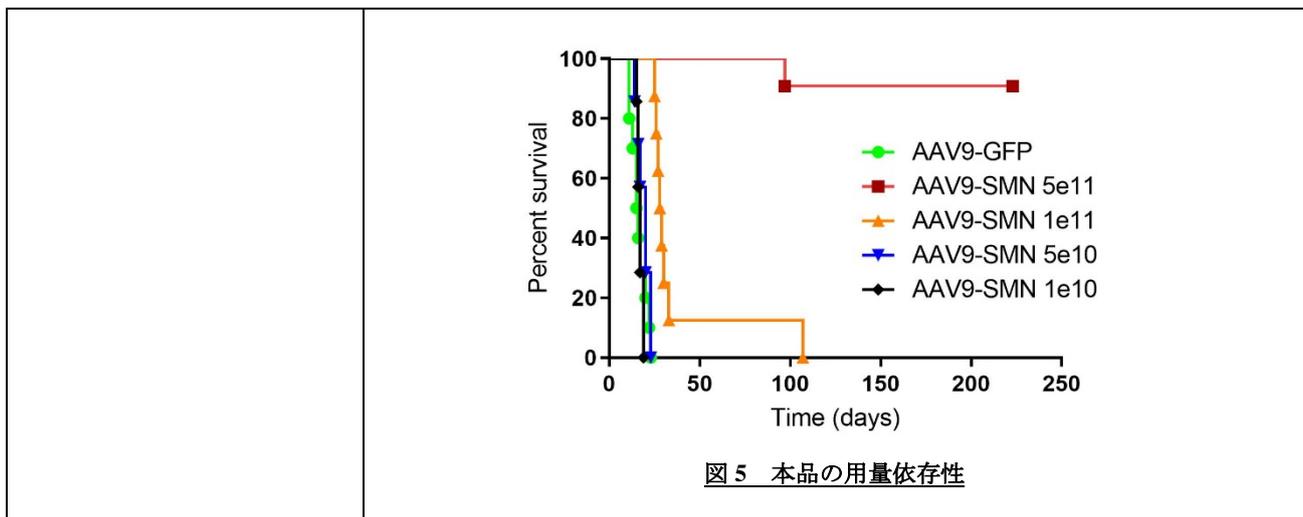


図5 本品の用量依存性

<p>新生仔及び幼若サルを用いた導入効率試験 (Molecular Therapy 2011; 19: 1971-80)</p>	<p>カニクイザル (生後 1 日、30 日、90 日) の静脈内に scAAV9.CB.GFP ベクター (1 ~ 3 × 10¹⁴ vg/kg) を投与したところ、主にニューロンへの導入 (約 70%) が認められた。</p>
<p>幼若ブタ疾患誘発モデルにおける髄腔内投与による有効性試験 (Ann Neurol 2015; 77: 399-414)</p>	<p>低分子ヘアピン型 (shRNA) SMN コンストラクトを用いて内因性 SMN タンパク質の発現を低減させた疾患モデルブタ (生後 5 日目にモデル作成) に対して、本品を髄腔内投与した。生後 6 日の疾患モデルブタ (SMA 発症前) に scAAV9.CBA.SMN ベクター (8 × 10¹² vg/kg) を投与した場合には、屠殺までの期間 (投与後 6 ~ 10 週) に SMA の兆候または重度の後肢脱力は認められなかった。一方、生後 33 ~ 36 日の疾患モデルブタ (SMA 発症後) に scAAV9.CBA.SMN ベクター (2 ~ 3.8 × 10¹³ vg/kg) を投与した場合には、屠殺までの期間 (投与後 6 ~ 10 週) に部分的な疾患の改善*6 が認められた。</p>

- *1: ヒト SMN 遺伝子 mRNA との遺伝子配列の相同性はマウス、ブタ及びカニクイザルでそれぞれ 84%、89%及び 98% である。また、ヒト SMN タンパク質とのアミノ酸配列の相同性はマウス、ブタ及びカニクイザルでそれぞれ 82%、89%及び 97%である。
- *2: マウス SMN 遺伝子を欠失させ、ヒト SMN2 遺伝子及びヒト SMN2 Δ7 遺伝子 (エクソン 7 を欠失させたヒト SMN2 遺伝子) をマウスゲノム内に組み込んだ疾患モデルマウス。
- *3: 申請製品と同一のゲノムを有するが、申請製品との品質特性の同等性/同質性は確認されていない。
- *4: 仰向けにした状態から四肢をつけて立ち直るまでの時間。30 秒が立ち直り失敗のカットオフとされた。
- *5: 3.3 × 10¹⁴ vg/kg に相当する。
- *6: CMAP については、正常群 (正常ブタ) 又は疾患発症前 PND6 での投与群と同等レベルであった。MUNE 測定値については、生後 54 日においては、正常群 (正常ブタ) と同等レベルには回復しなかったものの、媒体投与群と比較して改善が認められた。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の SMA に対する効果について、以下のように説明している。

in vivo 試験の結果、本品と同一のゲノムを有する scAAV9.CBA.SMN ベクターを静脈内に投与した場合、幼若動物のニューロンに感染しヒト SMN タンパク質を発現すること、及び運動機能を改善し生存期間を延長することが確認された。また、本品の効果を効果的に得るためには、発達の初期段階で投与し、本品が高率にニューロンに導入されることが重要であることが示されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

<修正後>

4. 効能、効果又は性能に関する資料の概略

4.1 in vivo 試験

本品の効力を裏付ける in vivo 試験として表 10 に示す試験が実施された。

表 10 *in vivo* 試験の要約

試験名*1	主な所見
P1 新生仔マウスを用いた AAV9 の導入効率試験 (Nat Biotechnol 2009; 27: 59-65)	新生仔 C57BL/6 マウス (生後 1~2 日) の静脈内に、SMN タンパク質の代わりに GFP を発現する scAAV9.CB.GFP ベクター (4×10 ¹¹ vg) を投与したところ、当該ベクターの 56%超がニューロンに導入された。一方、成体マウス (生後 70 日) の静脈内に scAAV9.CB.GFP ベクター (4×10 ¹¹ ~4×10 ¹² vg) を投与した場合には、主にグリア細胞への導入が認められ、ニューロンに導入されたベクターは 5~10%であった。
新生仔及び幼若サルを用いた導入効率試験 (Molecular Therapy 2011; 19: 1971-80)	カニクイザル (生後 1 日、30 日、90 日) の静脈内に scAAV9.CB.GFP ベクター (1~3×10 ¹⁴ vg/kg) を投与したところ、主にニューロンへの導入 (約 70%) が認められた。
幼若ブタ疾患誘発モデルにおける髄腔内投与による有効性試験 (Ann Neurol 2015; 77: 399-414)	低分子ヘアピン型 (shRNA) SMN コンストラクトを用いて内因性 SMN タンパク質の発現を低減させた疾患モデルブタ (生後 5 日目にモデル作成) に対して、本品を髄腔内投与した。生後 6 日の疾患モデルブタ (SMA 発症前) に scAAV9.CBA.SMN ベクター*3 (8×10 ¹² vg/kg) を投与した場合には、屠殺までの期間 (投与後 6~10 週) に SMA の兆候または重度の後肢脱力は認められなかった。一方、生後 33~36 日の疾患モデルブタ (SMA 発症後) に scAAV9.CBA.SMN ベクター*3 (2~3.8×10 ¹³ vg/kg) を投与した場合には、屠殺までの期間 (投与後 6~10 週) に部分的な疾患の改善*6 が認められた。

*1: ヒト SMN 遺伝子 mRNA との遺伝子配列の相同性はマウス、ブタ及びカニクイザルでそれぞれ 84%、89%及び 98% である。また、ヒト SMN タンパク質とのアミノ酸配列の相同性はマウス、ブタ及びカニクイザルでそれぞれ 82%、89%及び 97%である。

*3: 申請製品と同一のゲノムを有するが、申請製品との品質特性の同等性/同質性は確認されていない。

*6: CMAP については、正常群 (正常ブタ) 又は疾患発症前 PND6 での投与群と同等レベルであった。MUNE 測定値については、生後 54 日においては、正常群 (正常ブタ) と同等レベルには回復しなかったものの、媒体投与群と比較して改善が認められた。

(下線部変更)

以上