

# ゾルゲンスマ点滴静注

## 適正使用指針

2020年3月19日  
2021年3月30日改訂  
2023年2月20日改訂

**Table of contents**

Table of contents.....	2
1 基本情報.....	4
1.1 本品の名称及び一般名.....	4
1.2 効能、効果又は性能.....	4
1.3 用法及び用量又は使用方法.....	4
2 本品の特徴と作用機序.....	6
3 臨床成績.....	7
3.1 試験デザイン.....	7
3.1.1 CL-101 試験.....	7
3.1.2 LT-001 試験（CL-101 試験完了後の長期安全性フォローアップ試験）.....	8
3.1.3 CL-304 試験（臨床的な症状発症前の SMA 患者を対象とした試験）.....	8
3.2 有効性.....	9
3.2.1 CL-101 試験.....	9
3.2.2 LT-001 試験；データカットオフ：2019年5月31日.....	11
3.2.3 CL-304 試験；データカットオフ：2019年3月8日.....	12
3.3 安全性.....	13
3.3.1 CL-101 試験.....	13
3.3.2 LT-001 試験；データカットオフ：2019年3月8日.....	14
3.3.3 CL-304 試験；データカットオフ：2019年3月8日.....	15
4 本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件.....	15
5 本品の投与が適切と考えられる患者.....	17
5.1 禁忌・禁止に該当する事項.....	17
5.2 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意並びに用法及び用量又は使用方法 に関連した使用上の注意.....	17
5.3 安全性の観点から慎重な投与が必要な事項又は治療選択肢を考慮することが適 切な事項.....	18
5.4 臨床試験で有効性が確認されている患者.....	18
5.5 治療変更の際しての注意事項.....	18
5.5.1 脊髄性筋萎縮症に対する他剤（ヌシネルセンナトリウム等）投与歴 がある患者.....	18
5.5.2 本品投与後の脊髄性筋萎縮症に対する他剤投与（ヌシネルセンナト リウム等）の必要性.....	18
6 本品の投与に際して留意すべき事項.....	19
6.1 使用上の注意.....	19
6.2 カルタヘナ第一種使用規程について.....	20

---

6.3	インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリングについて.....	22
6.3.1	実施時期、対象者、及び主な内容 .....	22
6.3.2	実施時の留意点 .....	22

## 1 基本情報

### 1.1 本品の名称及び一般名

#### 製品名

ゾルゲンスマ点滴静注

#### 国際一般名称 (International Nonproprietary Name)

onasemnogene abeparvovec

#### 一般的名称

オナセムノゲン アベパルボベク

### 1.2 効能、効果又は性能

#### 【効能、効果又は性能】

脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

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

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

### 1.3 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 2.6 kg 以上の患者（2歳未満）には  $1.1 \times 10^{14}$  ベクターゲノム(vg)/kg を 60 分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。

本品の投与液量は下表に従い体重に基づき算出する。

患者の体重 (kg)	投与液量 (mL) <sup>注)</sup>
2.6 – 3.0	16.5
3.1 – 3.5	19.3
3.6 – 4.0	22.0

4.1 – 4.5	24.8
4.6 – 5.0	27.5
5.1 – 5.5	30.3
5.6 – 6.0	33.0
6.1 – 6.5	35.8
6.6 – 7.0	38.5
7.1 – 7.5	41.3
7.6 – 8.0	44.0
8.1 – 8.5	46.8
8.6 – 9.0	49.5
9.1 – 9.5	52.3
9.6 – 10.0	55.0
10.1 – 10.5	57.8
10.6 – 11.0	60.5
11.1 – 11.5	63.3
11.6 – 12.0	66.0
12.1 – 12.5	68.8
12.6 – 13.0	71.5
13.1 – 13.5	74.3

注) 投与液量は体重幅の上限値に基づき算出した。

2歳未満で13.6 kg以上の患者には、体重に基づき投与液量を算出すること。

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

(1) 本品の調製、静脈内投与に際しては以下の点に注意すること。

- 1) 本品は無菌的に調製すること。
- 2) 凍結された本品は2～8℃で約16時間、又は室温にて約5.5時間で解凍する。解凍した本品は再凍結しないこと。
- 3) 解凍後の本品は2～8℃で保存すること。
- 4) 解凍後の本品は振とうしないこと。
- 5) 投与前に、本品の適切な投与液量をバイアルから投与用注射筒に採取すること。
- 6) 投与前に本品の状態を確認し、粒子状物質や変色が認められた場合には、本品を投与しないこと。
- 7) 投与用注射筒に本品の適切な投与液量をバイアルから採取後、8時間以内に本品を投与すること。採取後8時間以上経過した場合は、本品を投与せず廃棄すること。
- 8) 本品投与前に、点滴チューブを生理食塩液でプライミングすること。
- 9) 本品投与終了後、生理食塩液で点滴チューブをフラッシュすること。

- 10) 使用後の本品、バイアル及び投与用注射筒等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順に従って密封等を行い、適切に廃棄すること。
- (2) 本品投与により肝機能障害が発現することがあることから、下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。

表 プレドニゾロンの投与方法<sup>※)</sup>

本品の投与24時間前にプレドニゾロンを1 mg/kg/日で投与し、その後、本品の投与後30日間はプレドニゾロンを1 mg/kg/日で継続する。

30日間継続した時点で、AST及びALTが基準値上限の2倍以下である場合には、その後4週間以上かけてプレドニゾロンを漸減し（最初の2週間は0.5 mg/kg/日、次の2週間は0.25 mg/kg/日）、プレドニゾロンを中止する。

30日間継続した時点で、AST及びALTが基準値上限の2倍を超えていた場合には、AST及びALTが基準値上限の2倍以下、その他の肝機能検査値が正常範囲内に回復するまで、プレドニゾロンを1 mg/kg/日で継続し、その後4週間以上かけてプレドニゾロンを漸減し（最初の2週間は0.5 mg/kg/日、次の2週間は0.25 mg/kg/日）、プレドニゾロンを中止する。

なお、原則としてプレドニゾロンは経口投与する。

注) プレドニゾロンが不耐容等で投与できない場合には、その他の副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で同等量投与すること。

## 2 本品の特徴と作用機序

ゾルゲンスマ点滴静注（以下、本品）は、脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy、SMA）の原因遺伝子であるヒト運動神経細胞生存（survival motor neuron、SMN）タンパクをコードする遺伝子が組み込まれた遺伝子治療用ウイルスベクター製品である。本品は、野生型のアデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus、AAV）9型の全DNAを除去した非増殖性の組換えAAV9型カプシド殻に、サイトメガロウイルス（cytomegalovirus、CMV）エンハンサー／ニワトリβ-アクチン（CB）プロモーター、AAV2型由来の2つの逆位末端反復配列（inverted terminal repeat、ITR）とともに、ヒトSMN遺伝子が組み込まれている。また、2つのITRのうち一方（左側）のITRを改変することで導入遺伝子の分子内アニーリングが促進され、二本鎖が形成されることにより、導入遺伝子が転写可能な状態になる。このように改変されたITR（自己相補型ITR）により、導入遺伝子の転写及びそれに続くタンパク質産生の速度が著しく増加する。また、これらの修飾が本品を自己複製不可能にしている。

本品によって導入されたSMN遺伝子は、患者の染色体に組み込まれず細胞の核内にエピソームとして留まり、運動ニューロン又は筋細胞のような分裂分化細胞に長期間安定して存在する。本品の投与により、SMAの根本原因であるSMN1遺伝子の機能欠損を補い、運動ニューロンのSMNタンパク発現量を増加させ、筋細胞の死滅を防ぎ、神経及び筋肉の機能を高めることで、SMA患者の生命予後及び生活の質の改善が期待される。

### 3 臨床成績

臨床試験の結果は、*SMN2* 遺伝子のコピー数が2のI型SMA患者を対象としたCL-101試験（評価資料）について記載した。また、参考として実施中のCL-101試験終了後の長期安全性フォローアップを目的としたLT-001試験（参考資料）、及び日本人患者2例（2019年3月8日カットオフ時点）が参加した臨床的な症状を発症前のSMA患者（*SMN2* 遺伝子のコピー数が2又は3）を対象としたCL-304試験（参考資料）のカットオフデータに基づく有効性結果の概要も示した。

#### 3.1 試験デザイン

##### 3.1.1 CL-101試験

*SMN2* 遺伝子のコピー数が2のI型SMA患者を対象に、本品を単回静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価する第I相、単一施設、非盲検、24ヵ月間観察の用量漸増試験である。なお、本試験ではコホート1（低用量を投与）に3名、コホート2（申請用量を投与）に12名が組み入れられた。また、本品投与時の平均年齢（範囲）は、全体で4.0（0.9～7.9）ヵ月齢であり、コホート1では6.3（5.9～7.2）ヵ月齢、コホート2では3.4（0.9～7.9）ヵ月齢であった。すべての被験者は3ヵ月齢までに臨床的な症状を発症した。

##### 主な選択基準

本品の投与日に月齢6ヵ月以下<sup>a)</sup>の以下のとおり定義されるI型SMA患者

- *SMN1* 遺伝子の両アレル変異（欠失または点突然変異）及び*SMN2* 遺伝子のコピー数が2
- 生後6ヵ月までに臨床的な症状を発症
- 運動能力の遅延、頭部のコントロール不良、猫背、関節の過剰運動を伴う臨床評価による筋緊張低下

a)：試験開始時には月齢9ヵ月以下の被験者が登録可能であった。9例の被験者が登録された後、月齢6ヵ月以下の患者が登録可能となるよう、治験実施計画書が改訂された。

##### 主な有効性の評価項目

- 主要な有効性評価項目：永続的な呼吸補助を必要としない生存の時間。  
永続的な呼吸補助は、14日以上連続して16時間/日以上呼吸補助（非侵襲的な呼吸補助を含み、可逆的な急性疾患及び周術期の呼吸補助を除く）と定義した。
- CHOP-INTENDスコアのベースラインからの変化
- 重要な運動マイルストーンの達成に基づく運動機能及び筋力の改善（独立した第三者によるビデオ評価。支えなしで座る能力及び補助なしで寝返る能力を含むが、これらに限定されない）。

### 3.1.2 LT-001 試験（CL-101 試験完了後の長期安全性フォローアップ試験）

CL-101 試験で本品を投与した I 型 SMA 患者の 15 年間の安全性フォローアップ試験である。最初の 5 年間は 1 年ごとに来院し、その後 10 年間は、1 年ごとに電話連絡する計画である。

なお、2018 年 12 月 31 日のデータカットオフ時点で CL-101 試験を完了した 15 例のうち 13 例が LT-001 試験に移行した。また、データカットオフ時点での被験者の年齢の範囲は 39.1～62.4 ヶ月齢であり、CL-101 試験のコホート 2 の被験者（10 例）では 39.1～55.3 ヶ月齢であった。本品投与後からの観察期間の範囲は 37～56.5 ヶ月であり、コホート 2 の被験者では 37～49.7 ヶ月であった。

#### 主な選択基準

- CL-101 試験で本品の投与を受けた I 型 SMA 患者

#### 主な有効性の評価項目

- 運動マイルストーン

### 3.1.3 CL-304 試験（臨床的な症状発症前の SMA 患者を対象とした試験）

登録基準を満たし、*SMN1* 遺伝子が両アレルとも欠損していることが遺伝学的に示され、*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 又は 3 の SMA 患者に本品を単回静脈内投与する第 III 相、非盲検、単群試験である。*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 の被験者は生後 18 ヶ月まで、*SMN2* 遺伝子コピー数が 3 の被験者は生後 24 ヶ月まで観察する。

2019 年 3 月 8 日のデータカットオフまでにコホート 1（*SMN2* 遺伝子コピー数が 2）に 8 例、コホート 2（*SMN2* 遺伝子コピー数が 3）に 9 例及びコホート 3（*SMN2* 遺伝子コピー数が 4）に 1 例の計 18 例が組み入れられた。なお、コホート 3（*SMN2* 遺伝子コピー数が 4）の組入れは試験途中の治験実施計画書の改訂によって対象患者から除外されたため、今回の評価から除外されている。

2019 年 3 月 8 日のデータカットオフ時点で、被験者の年齢の範囲はコホート 1（*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 の患者、8 例）で 1.7～9.1 ヶ月齢、コホート 2（*SMN2* 遺伝子コピー数が 3 の患者、9 例）で 24 日齢～6 ヶ月齢、本品の投与後からの観察期間の範囲はそれぞれ 1～8.7 ヶ月及び 12 日～4.7 ヶ月であった（2019 年 3 月 8 日データカットオフ-CL-304 試験-Listing 1）。

#### 主な選択基準

すべての患者；

- 本品投与時に生後 6 週間（42 日目）以下
- 在胎週数が 35～42 週

*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 の患者；

- I 型 SMA の発症前であり、*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 の患者

SMN2 遺伝子コピー数が 3 の患者；

- II 型 SMA の発症前であり、SMN2 遺伝子コピー数が 3 の患者

### 主な有効性評価項目

SMN2 遺伝子コピー数が 2 の患者；

- 生後 18 ヶ月までのいずれかの来院時に、30 秒以上支えなしで座る運動マイルストーンを達成した被験者の割合

SMN2 遺伝子コピー数が 3 の患者；

- 生後 24 ヶ月までのいずれかの来院時に、3 秒以上支えなしで立っている運動マイルストーンを達成した被験者の割合

## 3.2 有効性

### 3.2.1 CL-101 試験

#### 永続的な呼吸補助を必要としない生存

Table 3-1 に投与 24 ヶ月後まで永続的な呼吸補助を必要とせずに生存していた被験者の割合を示す。

投与後 24 ヶ月の時点で 15 例全例が永続的な呼吸補助を必要とせずに生存していた。投与後 24 ヶ月までの期間では、全体で 14 例、コホート 2 で 12 例、コホート 1 で 2 例が永続的な呼吸補助を必要とせずに生存していた (ITT 解析対象集団)。コホート 1 では 1 例が流涎過多のため、試験完了前の約 28 ヶ月齢の時点で一時的に永続的な呼吸補助の基準に抵触したが、投与後 24 ヶ月の時点では永続的な呼吸補助を必要とせずに生存していた。

投与後 24 ヶ月の時点での永続的な呼吸補助を必要としない生存は、利用可能な 20 ヶ月齢時点の自然経過歴での推定生存率 8%と比較して本品で治療したいずれのコホートともに有意に延長していた (いずれも片側  $P \leq 0.018$ 、CL-101 試験 CSR-表 14.2.1.2.1-24、表 14.2.1.2.2-24)。

**Table 3-1 投与後 24 ヶ月まで永続的な呼吸補助を必要とせずに生存した被験者の割合 (CL-101 試験、ITT 解析対象集団)**

Intent-to-treat	n (%)	2-sided 95.0% CI	P-value <sup>a</sup>
Cohort 1 (N = 3)	2 (66.7)	9.43、99.16	0.018 <sup>b</sup>
Cohort 2 (N = 12)	12 (100)	73.54、100.00	< 0.001 <sup>c</sup>
All patients (N = 15)	14 (93.3)	68.05、99.83	< 0.001 <sup>c</sup>

n / N = 基準を満たす患者数/コホート又は群の患者数

コホート 1 は、低用量の本品を投与され、コホート 2 は、申請用量の本品を投与された。

<sup>a</sup> 1-サンプルの正確二項検定を用いて自然経過での推定生存率 8%と比較した。

<sup>b</sup>  $P = 0.05$  の有意水準で統計的に有意である。

<sup>c</sup>  $P = 0.001$  の有意水準で統計的に有意である。

## 運動マイルストーン

投与後 24 ヶ月時点で重要な運動マイルストーンを達成した被験者の一覧を Table 3-2 に示す。

コホート 1 では、13.6 ヶ月齢及び 20 ヶ月齢の結果と同様に、重要な運動マイルストーンを達成した被験者はいなかった。

コホート 2 では、20 ヶ月齢の結果と同様に、11 例 (91.7%) が 3 秒以上支えなしで頸定、支えありで座る、5 秒以上支えなしで座る運動マイルストーンを達成した。さらに、10 例 (83.3%) は 10 秒以上支えなしで座る、9 例 (75.0%) は 30 秒以上支えなしで座る、2 例 (16.7%) は補助ありで立つ、自力で立つ、補助ありで歩く、及び自力で歩く運動マイルストーンを達成した。

**Table 3-2 投与後 24 ヶ月時点で重要な運動マイルストーンを達成した被験者 (CL-101 試験、中央審査担当者による評価、FAS)**

	Cohort 1 (N = 3)	Cohort 2 (N = 12)	All Patients (N = 15)
Rolling (back to side from both sides)	0	9 (75.0)	9 (60.0)
Hold head erect $\geq$ 3 seconds、 unsupported	0	11 (91.7)	11 (73.3)
Sits with support、 non-independent sitting <sup>a</sup>	0	11 (91.7)	11 (73.3)
Sits without support $\geq$ 5 seconds <sup>a、b</sup>	0	11 (91.7)	11 (73.3)
Sits without support $\geq$ 10 seconds <sup>a、c</sup>	0	10 (83.3)	10 (66.7)
Sits without support $\geq$ 15 seconds <sup>a、d</sup>	0	9 (75.0)	9 (60.0)
Sits without support $\geq$ 30 seconds <sup>a、d</sup>	0	9 (75.0)	9 (60.0)
Stands with assistance	0	2 (16.7)	2 (13.3)
Stands alone	0	2 (16.7)	2 (13.3)
Walks with assistance	0	2 (16.7)	2 (13.3)
Walks alone	0	2 (16.7)	2 (13.3)

Source : CL-101 試験 CSR-表 14.2.3.3.1-24、Listing 16.2.15-24

コホート 1 は、低用量の本品を投与され、コホート 2 は、申請用量の本品を投与された。

<sup>a</sup> 5 秒以上、10 秒以上、15 秒以上、又は 30 秒以上の支えなしで座ることが可能な患者を含み、「Sits without support」マイルストーンの複数のカテゴリーに含まれる。30 秒以上座ることが可能な被験者は、15 秒以上、10 秒以上、5 秒以上の合計に含まれる (WHO 定義)。

<sup>b</sup> Bayley Scales of Infant and Toddler Development®第 3 版 (Bayley スケール) に基づく評価。粗大及び微細運動能力のサブテスト、項目 No. 22 「支えなしで座る能力 : 5 秒。」注 : 中央審査が提供したマイルストーンの付録の資料一覧表には、「10 秒未満の支えなしで座る能力」と定義されるマイルストーンを含む。外部の審査担当者は、このマイルストーンがここでラベル付けされているとおりに「5 秒以上支えなしで座ること」と定義されることを確認した。

<sup>c</sup> 世界保健機関 (WHO) の Multicentre Growth Reference Study (MGRS) ガイドラインに基づく評価。

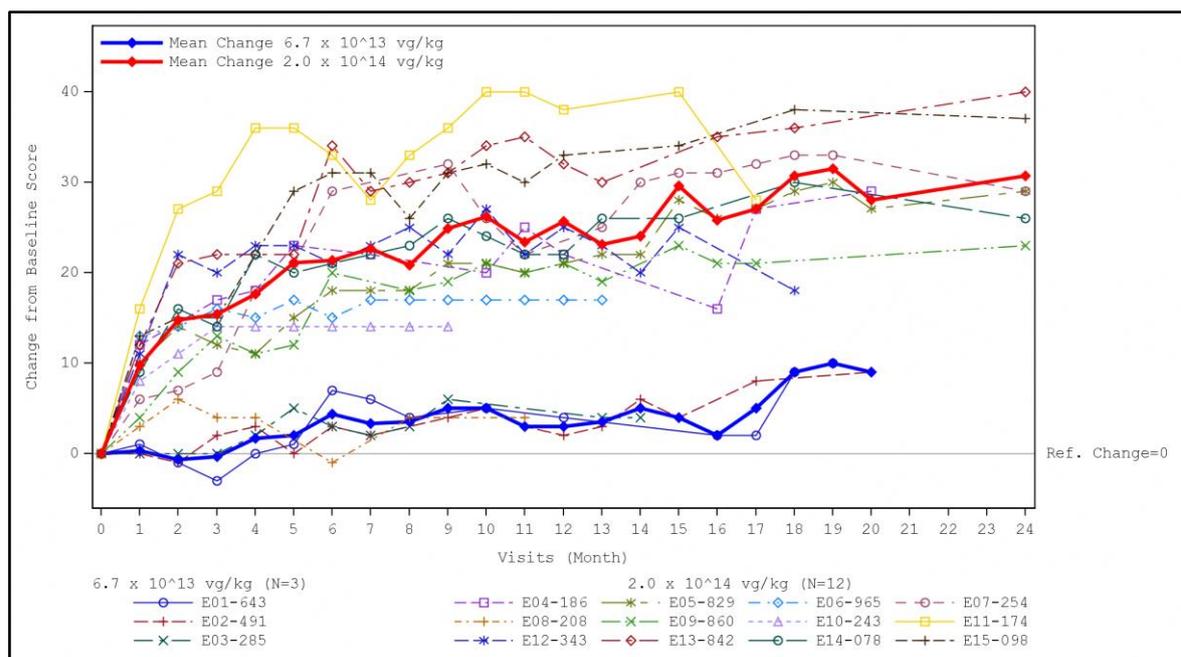
<sup>d</sup> Bayley スケールに基づく評価。粗大及び微細運動能力のサブテスト、項目、No. 26 「支えなしで座る能力 : 30 秒。」注 : Bayley スケールには 15 秒間の分類区分はない。

## 運動機能 (CHOP-INTEND)

投与 24 ヶ月後までの CHOP-INTEND スコアのベースラインからの変化量の推移を Figure 3-1 に示す。

試験中に CHOP-INTEND スコア 60 点以上となった被験者は 4 例（いずれもコホート 2）であり、このうち 2 例は最大スコアである 64 点まで増加した。CHOP-INTEND スコアはコホート 1 に比べコホート 2 の被験者でより大きくスコアが増加した。なお、自然経過では想定されない 4 点以上の増加がコホート 2 の全例（100%）で認められた。

**Figure 3-1 投与後 24 ヶ月時点の被験者及びコホートごとの CHOP-INTEND スコアのベースラインからの変化量（CL-101 試験、FAS）**



Source : CL-101 試験 CSR-図 14.2.3.4.1-24

CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; vg = vector genome.

コホート 1 は、低用量の本品を投与され、コホート 2 は、申請用量の本品を投与された。

### 3.2.2 LT-001 試験 ; データカットオフ : 2019 年 5 月 31 日

#### 達成された運動マイルストーン

LT-001 試験で CL-101 試験での本品投与からデータカットオフ日（2019 年 5 月 31 日）までの観察期間は 1262 日～1642 日（約 3～4 年）であった。データカットオフ時点で全例が永続的な呼吸補助を要せずに生存していた。また、CL-101 試験の最終観察時まで達成された運動マイルストーンは、データカットオフ時点で全例で維持されていた。さらに、4 名（E04-186、E07-254、E11-174 及び E14-078）では新たな運動マイルストーンの達成 [支えなしで座る（30 秒以上）：2 名、補助ありで立つ：3 名] が確認され（担当医師による評価を含む）、そのうち 3 名（E04-186、

E11-174 及び E14-078) は、LT-001 試験でもヌシネルセンナトリウムの追加投与を受けていなかった。

### 3.2.3 CL-304 試験；データカットオフ：2019年3月8日

#### 達成された運動マイルストーン

2019年3月8日のデータカットオフ時点で、コホート1の8例のうち4例が30秒以上支えなしで座る運動マイルストーンを達成した (Bayley スケール粗大運動サブテスト項目 26 に該当)。また、コホート2の9例のうち4例が顎定を達成した (Bayley スケール粗大運動サブテスト項目 4 に該当)。

なお、データカットオフ時点で、全例が永続的な呼吸補助を必要とせずに生存していた。

#### CHOP-INTEND スコアのベースラインからの変化 (コホート1のみで評価)

データカットオフ時点でコホート1の患者 (8例) のベースライン時の CHOP-INTEND スコア (範囲：0~64) の平均値 ( $\pm$ SD、及び評価例数) は 44.0 点 ( $\pm$ 8.35、8例) であった。CHOP-INTEND スコアの平均値 ( $\pm$ SD、及び評価例数) は本品投与1ヵ月後で 52.9 点 ( $\pm$ 5.51、8例)、投与3ヵ月後で 53.7 点 ( $\pm$ 11.36、6例) であり、投与後速やかに増加した。また、データカットオフ直前の評価で、自然経過では想定されない4点以上の増加が全例で認められた。

#### 日本人被験者の有効性；データカットオフ：2019年9月2日

CL-304 試験に登録された日本人被験者3例の概要を下記に示す。

1例目；運動マイルストーンは、生後9ヵ月の来院時点までに「顎定 (3秒以上)」、「寝返り」及び「10秒以上支えなしで座る」を達成した。また、Bayley スケールの微細運動及び粗大運動サブテストのスコア (素点、範囲：0~66及び0~72) はスクリーニング時の3点及び5点から生後9ヵ月の来院時点で21点及び26点に増加した。

2例目；運動マイルストーンは、生後9ヵ月の来院時点までに「顎定 (3秒以上)」及び「寝返り」を達成した。CHOP-INTEND 総スコア (範囲：0~64) はスクリーニング時に49点であり、投与30日後で59点、投与60日後で57点、生後3ヵ月で61点、生後9ヵ月の来院時点で62点まで増加した。また、Bayley スケールの微細運動及び粗大運動サブテストのスコア (素点、範囲：0~66及び0~72) はスクリーニング時の3点及び5点から、生後9ヵ月の来院時点では21点及び24点に増加した。

3例目；運動マイルストーンは、投与30日後までに「顎定 (3秒以上)」を達成した。また、Bayley スケールの微細運動及び粗大運動サブテストのスコア (素点、範囲：0~66及び0~72) はスクリーニング時の3点及び4点から投与60日後の来院時点で6点及び8点に増加した。

### 3.3 安全性

#### 3.3.1 CL-101 試験

2例以上に発現した有害事象の一覧を Table 3-3 に示す。

本品の投与を受けた 15 例全例（100%）に有害事象が発現した。最も多く発現した有害事象は上気道感染（73.3%）であり、次いで発熱（53.3%）、嘔吐（53.3%）、便秘（46.7%）、肺炎（46.7%）、胃食道逆流性疾患（40.0%）、鼻閉（40.0%）であった。

肝酵素増加（トランスアミナーゼ上昇 4 件、AST 増加 1 件）の有害事象が 4 例（26.7%）に 5 件発現し、いずれも本品と明らかに関連ありと判断されたが、他のすべての有害事象は本品と関連なしと判断された。上記の肝酵素増加の有害事象 5 件は、臨床的に無症候性でプレドニゾロン治療で観察期間内に消失した。なお、Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。

重篤な有害事象は 13 例（86.7%）に発現した。最も多く発現した重篤な有害事象は肺炎（7 例、46.7%）であり、次いでパラインフルエンザウイルス感染、RS ウイルス肺炎、RS ウイルス細気管支炎、及び上気道感染（各 3 例、各 20.0%）であった。2 件のトランスアミナーゼ上昇の重篤な有害事象は、本品と明らかに関連ありと判断されたが、残りの重篤な有害事象は関連なしと判断された。すべての重篤な有害事象が観察期間内に消失した。なお、試験中止に至った有害事象はなく、死亡例もなかった。

**Table 3-3 全体で 2 例以上に発現した有害事象（CL-101 試験、安全性解析対象集団）**

	コホート 1 (3 例)		コホート 2 (12 例)		合計 (15 例)	
	全 Grade n (%)	Grade 3 又は 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 又は 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 又は 4 n (%)
全有害事象	3 (100)	3 (100)	12 (100)	10 (83.3)	15 (100)	13 (86.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻閉	0	0	6 (50.0)	0	6 (40.0)	0
咳嗽	0	0	5 (41.7)	0	5 (33.3)	0
無気肺	0	0	4 (33.3)	3 (25.0)	4 (26.7)	3 (20.0)
呼吸不全	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (26.7)	3 (20.0)
鼻漏	0	0	3 (25.0)	0	3 (20.0)	0
誤嚥性肺炎	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (13.3)	2 (13.3)
呼吸窮迫	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (13.3)	2 (13.3)
喘鳴	0	0	2 (16.7)	0	2 (13.3)	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	1 (33.3)	0	10 (83.3)	2 (16.7)	11 (73.3)	2 (13.3)
肺炎	0	0	7 (58.3)	7 (58.3)	7 (46.7)	7 (46.7)
ウイルス性胃腸炎	0	0	5 (41.7)	1 (8.3)	5 (33.3)	1 (6.7)
エンテロウイルス感染	1 (33.3)	0	4 (33.3)	2 (16.7)	5 (33.3)	2 (13.3)
ライノウイルス感染	1 (33.3)	0	4 (33.3)	2 (16.7)	5 (33.3)	2 (13.3)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (26.7)	3 (20.0)
中耳炎	2 (66.7)	0	2 (16.7)	0	4 (26.7)	0
耳感染	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0	3 (20.0)	0

	コホート1 (3例)		コホート2 (12例)		合計 (15例)	
	全 Grade n (%)	Grade 3 又は 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 又は 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 又は 4 n (%)
細気管支炎	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
ウイルス性上気道炎	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0	3 (20.0)	0
RS ウイルス肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (20.0)	3 (20.0)
RS ウイルス細気管支炎	1 (33.3)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
アデノウイルス感染	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
結膜炎	0	0	2 (16.7)	0	2 (13.3)	0
尿路感染	0	0	2 (16.7)	0	2 (13.3)	0
インフルエンザ	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (8.3)	0	2 (13.3)	1 (6.7)
胃腸障害						
嘔吐	0	0	8 (66.7)	1 (8.3)	8 (53.3)	1 (6.7)
便秘	1 (33.3)	0	6 (50.0)	0	7 (46.7)	0
胃食道逆流性疾患	1 (33.3)	0	5 (41.7)	0	6 (40.0)	0
下痢	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	0	0	5 (41.7)	0	5 (33.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
紅斑	1 (33.3)	0	1 (8.3)	0	2 (13.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	1 (33.3)	0	7 (58.3)	0	8 (53.3)	0
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	0	0	3 (25.0)	0	3 (20.0)	0
臨床検査						
トランスアミンアーゼ上昇	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (26.7)	2 (13.3)
ヒトライノウイルス検査陽性	0	0	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (20.0)	2 (13.3)
エンテロウイルス検査陽性	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
代謝および栄養障害						
脱水	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
心臓障害						
頻脈	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (6.7)

Source : CTD5.3.5.1-CL-101 試験 CSR Table 14.3.2.1-24, Table 14.3.1.4.3-24

### 3.3.2 LT-001 試験 ; データカットオフ : 2019 年 3 月 8 日

重篤な有害事象の一覧を Table 3-4 に示す。

LT-001 試験では、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象<sup>1)</sup>を収集した。登録された 13 例中 6 例 (46.2%) に重篤な有害事象が発現した。2 例以上に発現した事象は、肺炎 (3 例、23.1%)、脱水、急性呼吸不全、及び呼吸窮迫 (各 2 例、各 15.4%) であった。本品との関連はすべての事象で否定された。なお、特に注目すべき有害事象は認められなかった。

1) 特に注目すべき有害事象は、遺伝子治療に関連した遅発性の有害事象として懸念される新たな悪性腫瘍、神経障害の新たな発現又は悪化、リウマチ又は他の自己免疫疾患の新たな発現又は悪化、及び血液疾患の新たな発現を含む有害事象とした。

**Table 3-4 重篤な有害事象（LT-001 試験、安全性解析対象集団、データカットオフ日：2019年3月8日）**

	CL-101 試験の コホート 1 (3 例)	CL-101 試験の コホート 2 (10 例)	合計 (13 例)
	全 Grade n (%)	全 Grade n (%)	全 Grade n (%)
全有害事象	1 (33.3)	5 (50.0)	6 (46.2)
感染症および寄生虫症			
肺炎	1 (33.3)	2 (20.0)	3 (23.1)
気管支炎	0	1 (10.0)	1 (7.7)
胃腸炎	0	1 (10.0)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
急性呼吸不全	0	2 (20.0)	2 (15.4)
呼吸窮迫	1 (33.3)	1 (10.0)	2 (15.4)
呼吸不全	1 (33.3)	0	1 (7.7)
代謝および栄養障害			
脱水	0	2 (20.0)	2 (15.4)
低血糖	0	1 (10.0)	1 (7.7)
心臓障害			
心停止	1 (33.3)	0	1 (7.7)

Source: LT-001 試験 2019年3月8日データカットオフ- Table 14.3.1.4

### 3.3.3 CL-304 試験；データカットオフ：2019年3月8日

本品を投与された 18 例中 13 例（72.2%）に有害事象が発現した。最も多く発現した PT 別の事象は、上気道感染、嘔吐、便秘（各 3 例、各 16.7%）であった。本品との関連が否定されなかった有害事象は、嘔吐 3 例（16.7%）、胃食道逆流性疾患及び肝機能検査値異常（各 2 例、11.1%）であった。

本品を投与された 18 例中 3 例（16.7%）に重篤な有害事象が発現した。その内訳は、感染性クループ、高カルシウム血症、及び嗜眠（各 1 例、5.6%）であり、いずれの事象も本品との関連は否定された（2019年3月8日データカットオフ- Table 14.3.1.4-1、2019年3月8日データカットオフ- CL-304 試験- Listing 16.2.7.1）。

なお、データカットオフまでに、日本人患者 2 例に本品との関連が否定されなかった有害事象はなく、日本人特有の安全性上の懸念は認められていない。

## 4 本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件

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

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

**Table 4-1 治療の責任医師・主治医に関する要件**

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

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

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

## 5 本品の投与が適切と考えられる患者

### 5.1 禁忌・禁止に該当する事項

1. 一度融解し、再凍結した本品は患者に投与しないこと。
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

### 5.2 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意並びに用法及び用量又は使用方法に関連した使用上の注意

1. SMNI 遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
2. 2歳未満の患者に投与すること。
3. 疾患が進行した患者（永続的な人工呼吸器が導入された患者等）における有効性及び安全性は確立していないことから、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
4. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により抗 AAV9 抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/reviewinformation/cd/0001.html>
5. 本品の再投与はしないこと。
6. 体重 2.6 kg 以上の患者（2歳未満）に投与すること。
7. プレドニゾロン又は副腎皮質ステロイドに対するアレルギー又は過敏症の既往歴を有する等の理由で、プレドニゾロン又は副腎皮質ステロイドの投与ができない患者には投与しないこと。

### 5.3 安全性の観点から慎重な投与が必要な事項又は治療選択肢を考慮することが適切な事項

下記に該当する場合は本品投与の安全性が確認されていないため、各項の留意事項を考慮し、慎重に本品投与の必要性を検討すること。

1. 急性のウイルス性肝炎等を含む肝機能障害のある患者；症状が悪化するおそれがあるため、臨床的に問題ない状態まで回復した後に投与すること。
2. 早産児；本品投与前日から少なくとも投与2ヵ月後までは、プレドニゾロン又は副腎皮質ステロイドを投与する必要がある。副腎皮質ステロイドは神経系の発達に影響する可能性があるため、早産児患者である場合には正産期に相当する時期まで本品の投与を延期することが望ましい。

### 5.4 臨床試験で有効性が確認されている患者

以下の患者では臨床試験で有効性が確認されている。

- SMN2 遺伝子のコピー数が2で、かつ投与時の年齢が6ヵ月未満の患者（CL-101 試験）
- SMN2 遺伝子が2又は3の臨床的な症状を発症前の患者（CL-304 試験）

### 5.5 治療変更の際しての注意事項

#### 5.5.1 脊髄性筋萎縮症に対する他剤（ヌシネルセンナトリウム等）投与歴がある患者

脊髄性筋萎縮症に対する他剤（ヌシネルセンナトリウム等）の投与歴（併用患者を含む）を有する患者に対する本品投与時の有効性及び安全性は確認されていない。そのため、他剤治療による有効性及び安全性等を考慮した上で本品への切替えが適切であると考えられる場合は、脊髄性筋萎縮症に対する他剤投与によって生じた副作用が臨床的に問題ない状態まで回復していることを確認し、本品投与後は脊髄性筋萎縮症に対する他剤投与を中止すること。

#### 5.5.2 本品投与後の脊髄性筋萎縮症に対する他剤投与（ヌシネルセンナトリウム等）の必要性

本品投与後の長期観察試験より、他剤の追加投与を行わない条件下で継続的な有効性の維持が確認されている（3.2.2 項参照）。また、本品投与後に脊髄性筋萎縮症に対する他剤（ヌシネルセンナトリウム等）を投与した際の有効性及び安全性は確認されていないことから、本品投与後の他剤（ヌシネルセンナトリウム等）投与を推奨しない。他剤による追加治療については、本品による治療の後、一定期間維持されていた運動マイルストーンが消失し、本品投与によって生じた副作用が臨床的に問題ない状態まで回復し、安全性上のリスクが十分管理可能と考えられる患者にのみ検討すること。

## 6 本品の投与に際して留意すべき事項

### 6.1 使用上の注意

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。
2. 本品の投与前に肝機能検査（臨床症状、AST、ALT、総ビリルビン及びプロトロンビン時間）を行うこと。本品の投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は肝機能検査を実施し、本品の添付文書に従いプレドニゾロンの投与を行うこと。また、急性のウイルス性肝炎等の肝機能障害のある患者では症状が悪化するおそれがある。
3. 本品の投与初期に血小板数が減少するおそれがあるため（6.1%）、本品の投与前及び投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は血小板数を測定すること。血小板数の異常が認められた場合には、正常範囲に回復するまで血小板数を測定し、適切な処置を行うこと。
4. 血栓性微小血管症があらわれることがあるため（頻度不明）、紫斑、嘔吐、乏尿等の臨床症状の発現に注意し、定期的に血液学的検査及び腎機能検査を行うなど十分に観察すること。
5. 本品の投与後に心筋トロポニンIの軽度上昇が一過性にあらわれることがあるため、本品の投与前及び投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は月に1回）は心筋トロポニンIを測定すること。心筋トロポニンIの異常が認められた場合には、回復するまで測定すること。
6. 予防接種スケジュールは、プレドニゾロンの投与状況に応じて適切に調整すること。プレドニゾロン投与中に、やむを得ず予防接種を受ける場合は、プレドニゾロン投与量を考慮して、予防接種の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種を受けさせること。なお、各ワクチン製剤の添付文書を必ず確認すること。
  - (1) 副腎皮質ステロイド内服と不活化ワクチン  
副腎皮質ステロイドによる免疫抑制状態によって副反応のリスクが増大することはないため接種可能であるが、ワクチンに対する反応は十分でないことが多いことを留意すること。
  - (2) 副腎皮質ステロイド内服と生ワクチン  
副腎皮質ステロイド開始1ヵ月前以上に生ワクチンを接種するか、副腎皮質ステロイド中止後1ヵ月後から接種することが望ましい。ただし副腎皮質ステロイド内服中にやむを得ずワクチンを接種する場合は、ワクチンの有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ接種する。

## 6.2 カルタヘナ第一種使用規程について

- (1) 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ある（名称：scAAV9.CB.SMN、承認日：令和4年3月23日、承認番号：22-36V-0001）。以下承認を受けた第一種使用規程に従い、適切に使用・管理・廃棄すること。

### 本遺伝子組換え生物等の原液の保管

1. 本遺伝子組換え生物等の原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷蔵庫又は冷凍庫において保管する。

### 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管

2. 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。
3. 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。

### 運搬

4. 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。

### 患者への投与

5. 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、患者の静脈内又は髄腔内に投与することにより行う。投与時は、治療室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。

### 投与後の患者からの排出等の管理

6. 投与後、患者の投与部位を消毒等し、投与部位から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、医師の判断により必要とされる期間対策を講じる。
7. 患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするため、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者等に適切な指導を行う。
8. 投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、外部医療施設に対し第一種使用等の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、患者等に適切な指導を行う。

### 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は、治療施設内で不活化処理を行った上で医療廃棄物管理規程に従って廃棄する。
13. 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液並びに本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材にあつては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
14. 自宅で患者に用いたドレッシング材等は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で廃棄する。
15. 原液及び未開封の本遺伝子組換え生物等を感染性廃棄物処理業者において廃棄する場合は、漏出しない容器に入れた上で他の医療廃棄物と区別して保管し、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和 46 年政令第 300 号）の別表第 1 の 4 の項に定める感染性廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）として廃棄する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。
16. 感染性廃棄物業者において廃棄する場合、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び検体は漏出しない容器に入れ、本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、感染性廃棄物として廃棄する。
17. 治療施設外で保管された原液及び未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で不活化処理を行い、廃棄する。

### (2) 感染対策

本品はアデノ随伴ウイルス 9 型のカプシドを有する非増殖性遺伝子組み換えアデノ随伴ウイルス（AAV）を含む製品であり、遺伝子組換え生物等の環境への拡散を最小限に留めるため、製造販売業者が作成する本品の適正使用ガイドに沿って対応すること。特に、患者の排泄物等を直接取り扱う者に対して、適切な取扱いを指導することに留意すること。

### 6.3 インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリングについて

本品の使用に際して、患者または代諾者からインフォームドコンセントをとらなければならない。なお、本品の対象者は乳幼児であることから、本人に代わって投与の実施を承諾することのできる立場にある者の代諾を得る必要があるが、その際は、当該患者の最善の利益を十分に考慮すべきである。また、必要に応じて投与前並びに投与後継続的に家族／代諾者や患者本人の理解に合わせて遺伝カウンセリングを実施する。患者及びその家族／代諾者は治療を受ける権利とともにそれを拒否する権利も有しており、いずれも尊重されなければならない。

なお、本治療に関する遺伝カウンセリングとは別に、遺伝学的検査の実施に際しては適切な遺伝カウンセリングを行うこと。

#### 6.3.1 実施時期、対象者、及び主な内容

インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリングは、Table 6-1 に従い実施する。

**Table 6-1 実施時期、対象者、及び主な説明内容について**

実施時期	対象者	主な内容
1 本品投与前（インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリング）	代諾者	治療説明並びに遺伝カウンセリングを実施し、インフォームドコンセントを取得する。その際、遺伝子治療の目的、方法、内容（メリット及びデメリット）、特に治療限界、及び実施にあたっての医療上の危険性、副作用、長期的フォローアップの必要性、次世代への影響等に関して説明を行う。
2 本品投与直後（遺伝カウンセリング）	代諾者	上記の理解を再度促す。特に、遺伝様式や今後の定期的なフォローアップの必要性、次世代への影響について重点を置き説明する。
3 本品投与後（患者の成長に合わせ適時）	代諾者、患者	幼児期から患者本人も交えて、患者の発達に合わせた言葉を用いて実施した治療に関する説明や引き続き必要となるフォローアップ、次世代への影響についての説明を行う。患者本人が状況を受け入れるためにも、思春期ではなく幼児期から継続的に実施することが望ましい。必要に応じて、遺伝カウンセリング専門職（臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー）が公認心理士、臨床心理士等の児童心理の専門職と連携して患者本人の成長段階に応じて実施する。

#### 6.3.2 実施時の留意点

- 遺伝カウンセリングの内容について、記載内容がプライバシー等を損なうおそれがある場合には、通常の診療録とは切り離して記載・保存する等、慎重な対応が求められる。
- 遺伝子治療における遺伝カウンセリングにおいても、遺伝カウンセリングは、情報提供だけではなく、患者等の自律的選択が可能となるような心理的社会的支援が重要であることから、脊髄性筋萎縮症の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者（臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー）が協力し、チーム医療として実施することが望ましい。
- 遺伝子治療の効果、予後は多彩である。本品の使用にあたっては、これらに十分留意しなければならない。

- 説明は口頭に加えて、項目ごとに文書を用いて行い、遺漏なきように努める。
- 疾患や治療の説明は患者及び代諾者にとって理解しやすい言葉で説明されなければならない。
- 遺伝子治療後の長期のフォローと適時のカウンセリングは不可欠であり、当該患者本人の成長に合わせて経時的に続け、該当患者本人に治療や疾患の理解と受容を促す必要がある。また、必要に応じて、精神的、社会的支援を含めた、医療・福祉面での対応が図られるべきである。
- 遺伝子治療・カウンセリングで得られた個人情報 は直接カウンセリングにあたった者により、守秘義務に従って管理され、それを本人とその代諾者以外に伝えてはならない。とりわけ、何らかの差別に利用されることのないように慎重、かつ特別な配慮が要求される。

#### 委員の利益相反

岡 明、中川栄二、浜野晋一郎、林 雅晴、藤井達哉：本指針内容に関連して開示すべき事項なし。小牧宏文：講演料など（ノバルティスファーマ株式会社、バイオジェン・ジャパン株式会社）、研究費（中外製薬株式会社、PTC Therapeutics Co., Ltd.）。山形崇倫：講演料（ノバルティスファーマ株式会社）

#### 【お問い合わせ先】

一般社団法人 日本小児神経学会

〒162-0055 東京都新宿区余丁町 8-16 ネオメディアトピア 4F

TEL：03-3351-4125 FAX：03-3351-4067

EMAIL：gakkai@childneuro.jp