

報道発表用資料 予定される品目の概要

一般的名称	オナセムノゲン アベパルボベク																																						
販売名	ゾルゲンスマ点滴静注																																						
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社																																						
品目の概要	<p>本品は、脊髄性筋萎縮症 (SMA) の原因遺伝子であるヒト <i>SMN</i> 遺伝子を搭載した非増殖性組換えアデノ随伴ウイルス (AAV) を成分とする再生医療等製品であり、AAV9 のカプシドを有し、サイトメガロウイルス (CMV) エンハンサー/ニワトリ β-アクチンハイブリッドプロモーター (CB) 制御下で発現するヒト <i>SMN</i> 遺伝子が組み込まれている。静脈内に投与された本品が患者の運動ニューロン又は筋細胞に感染することにより、本品に搭載された遺伝子発現構成体が細胞の核内にエピソームとして留まり、ヒト <i>SMN</i> 遺伝子は長期間安定して発現する。SMA の原因である <i>SMN1</i> 遺伝子の機能欠損を補い、発現した <i>SMN</i> タンパク質により、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 患者の生命予後を改善することが期待される。</p>																																						
効能、効果又は性能	<p>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</p>																																						
用法及び用量又は使用方法	<p>通常、体重 2.6 kg 以上の患者 (2 歳未満) には、1.1×10^{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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重 (kg)</th> <th>投与液量 (mL)^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2.6 - 3.0</td><td>16.5</td></tr> <tr><td>3.1 - 3.5</td><td>19.3</td></tr> <tr><td>3.6 - 4.0</td><td>22.0</td></tr> <tr><td>4.1 - 4.5</td><td>24.8</td></tr> <tr><td>4.6 - 5.0</td><td>27.5</td></tr> <tr><td>5.1 - 5.5</td><td>30.3</td></tr> <tr><td>5.6 - 6.0</td><td>33.0</td></tr> <tr><td>6.1 - 6.5</td><td>35.8</td></tr> <tr><td>6.6 - 7.0</td><td>38.5</td></tr> <tr><td>7.1 - 7.5</td><td>41.3</td></tr> <tr><td>7.6 - 8.0</td><td>44.0</td></tr> <tr><td>8.1 - 8.5</td><td>46.8</td></tr> <tr><td>8.6 - 9.0</td><td>49.5</td></tr> <tr><td>9.1 - 9.5</td><td>52.3</td></tr> <tr><td>9.6 - 10.0</td><td>55.0</td></tr> <tr><td>10.1 - 10.5</td><td>57.8</td></tr> <tr><td>10.6 - 11.0</td><td>60.5</td></tr> <tr><td>11.1 - 11.5</td><td>63.3</td></tr> </tbody> </table>	患者の体重 (kg)	投与液量 (mL) ^{注)}	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
患者の体重 (kg)	投与液量 (mL) ^{注)}																																						
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																																						

	<table border="1"> <tr> <td>11.6 - 12.0</td> <td>66.0</td> </tr> <tr> <td>12.1 - 12.5</td> <td>68.8</td> </tr> <tr> <td>12.6 - 13.0</td> <td>71.5</td> </tr> <tr> <td>13.1 - 13.5</td> <td>74.3</td> </tr> </table> <p>注) 投与液量は体重幅の上限値に基づき算出した。</p> <p>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。</p>	11.6 - 12.0	66.0	12.1 - 12.5	68.8	12.6 - 13.0	71.5	13.1 - 13.5	74.3
11.6 - 12.0	66.0								
12.1 - 12.5	68.8								
12.6 - 13.0	71.5								
13.1 - 13.5	74.3								
条件及び期限付承認への該当性	非該当								
有効性評価の概要	<p>I型脊髄性筋萎縮症患者 (SMN2 遺伝子コピー数 2) 15例を対象に、本品 3.7×10^{13} vg/kg 又は 1.1×10^{14} vg/kg を単回静脈内投与した非盲検非対照第I相試験を実施した。主要な有効性評価項目である「出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間」について、すべての患者が13.6ヵ月齢に達した時点及び本品投与後24ヵ月のフォローアップを完了した時点(月齢中央値(範囲)28.1(25.3~32.4))のいずれの時点においても、全例が永続的な呼吸補助を必要とせず生存していた。なお、比較対照として設定した Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCR) データセットから抽出したI型脊髄性筋萎縮症患者の自然経過データでは、13.6ヵ月齢時点及び20ヵ月齢時点の「永続的な呼吸補助が不要又は死亡しなかった患者の割合」は、それぞれ25%及び8%であった。さらに、その後の長期観察試験において、当該試験で示された有効性が維持されていることが確認された[2019年5月31日データカットオフ時点で、本品投与からの平均期間(最小値~最大値)は4.1年(3.5年~5.1年)]。</p> <p>また、日本人が参加した、遺伝子検査によりI、II、又はIII型と考えられるSMA患者を対象に 1.1×10^{14} vg/kg を単回静脈内投与した非盲検非対照第III相試験においても、第I相試験の結果を支持する結果が得られ、また日本人患者においても本品の有効性が期待できた。</p>								
製造販売後の調査の計画の概要	<p>使用実態下で、本品を2歳未満のSMA患者に投与したときの長期の安全性及び有効性を検討することを目的に、観察期間を最長15年間とした製造販売後調査(全例調査)を実施する。再審査期間は10年である。</p>								
備考	<p>(承認条件)</p> <ol style="list-style-type: none"> 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。また、製造販売後調査等における対象患者の長期成績について、解析結果を厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。 脊髄性筋萎縮症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、脊髄性筋萎縮症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。

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。

（海外での承認状況）

米国（2019 年 5 月承認）

（その他）

希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(30 再) 第 6 号、平成 30 年 10 月 1 日付け薬生機審発 1001 第 1 号）

先駆け審査指定再生医療等製品（先駆け審査 (29 再) 第 3 号、平成 30 年 3 月 27 日付け薬生機審発 0327 第 15 号）

再生医療等製品

ウイルスベクター製品
オナセムノゲン アベパルボベク
ゾルゲンスマ[®] 点滴静注

再使用禁止

 NOVARTIS

【警告】

- 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、脊髄性筋萎縮症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、脊髄性筋萎縮症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。

【禁忌・禁止】

- 再使用禁止
- 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【形状、構造、成分、分量又は本質】

1. 成分

本品は、1バイアル（5.5 mL又は8.3 mL）中に下記成分を含有する。

成分		含量	
		1 バイアル 5.5 mL中 ^(注1)	1 バイアル 8.3 mL中 ^(注1)
主成分	アデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有するヒトSMN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	1.1×10 ¹⁴ vg (vg：ベクターゲノム)	1.7×10 ¹⁴ vg (vg：ベクターゲノム)
副成分	トロメタモール	13.3 mg	20.1 mg
	塩化マグネシウム	1.1 mg	1.7 mg
	塩化ナトリウム	64.4 mg	97.1 mg
	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	0.28 mg	0.42 mg
	塩酸	適量	適量

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293細胞、ウシ胎仔血清、ヒト血漿由来トランスフェリン（採血国：米国及びカナダ、採血方法：献血及び非献血）、ブタ膵臓由来トリプシン、ウシ乳由来カザミノ酸、ウシ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5.5 mL又は8.3 mL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。

2. 性状

性状	解凍後は無色～微白色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	7.7～8.3
浸透圧	390～430 mOsm/kg（解凍後）

【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〉

- SMN2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歳未満の患者に投与すること。
- 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。
- 承認された体外診断薬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。

【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 x 10¹⁴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) ^(注)
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。(「貯蔵方法及び有効期間等」の項参照)
 - 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^{注1)}

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1) 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。

【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

- (1) 肝機能障害患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」、「3. 不具合・副作用(1) 重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (3) 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、〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉の表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. 不具合・副作用(1) 重大な副作用」の項参照)
- (4) 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、本品の投与前及び本品の投与後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。
- (5) 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、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。(「3. 不具合・副作用(1) 重大な副作用」の項参照)
- (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。

3. 不具合・副作用

脊髄性筋萎縮症患者を対象とした臨床試験において、本品が投与された82例(日本人2例を含む)中35例(42.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、AST

増加9例 (11.0%)、ALT増加、トランスアミナーゼ上昇及び嘔吐が各6例 (7.3%) であった。(2019年3月8日カットオフ)

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害、肝不全 (19.5%、頻度不明) : AST、ALTの増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、プレドニゾロンの投与を継続する等の適切な処置を行うこと。本品の投与前に肝機能異常が認められていた患者において、本品投与後に黄疸と共にASTは施設基準値上限 (ULN) の約80倍、ALTはULNの約45倍、総ビリルビン値は約4倍、プロトロンビン時間はULNの約4倍に増加した症例が報告されている。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 血小板減少症 (6.1%) : 本品の投与後初期に一過性に血小板数が減少し、血小板減少症に至るおそれがある。本品の投与後に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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

	1%-10%未満
胃腸障害	嘔吐

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) プレドニゾロン投与が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. その他の注意

- (1) 本品の成分に含まれるアデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有するヒトSMN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: 18-36V-0003) 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。
- (2) I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第III相試験において、1例が脊髄性筋萎縮症に起因する気道感染により低酸素/虚血性脳障害を来し、死亡に至っている。患者はAST/ALT増加、血小板減少症、呼吸障害、分泌物増加、凝固検査異常及び高ナトリウム血症を発現した。死亡に至った事象と本品の因果関係は否定されている。
- (3) カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験において、 3×10^{13} vg/animal投与群で脊髄の後根神経節における神経細胞の壊死及び消失を伴う炎症性変化が認められている。本所見の臨床的意義は不明である。
- (4) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験において、臨床用量の約1.4倍以上の用量で心筋の炎症、変性及び壊死等の心毒性が認められている。

- (5) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験では投与後12週までに生殖器官における本品ゲノムDNAの残存量に減少傾向が認められておらず、臨床薬理試験においても投与12ヵ月後まで本品ゲノムDNAの血液からの消失が認められていないことから、本品が生殖器官に長期間残存して生殖細胞に影響を及ぼす可能性は否定できない。(「【体内動態】1. 血中濃度」の項参照)
- (6) 本品の安全性及び有効性に対する影響は明らかではないが、本品の投与後に抗AAV9抗体価の増加が認められている。
- (7) 本品投与後、患者の排泄物等に一時的に本品ベクターが含まれる。患者の家族又は介護者に、本品投与4週間後までは、排泄物等を適切に処理するために手指衛生の実施を指導すること。

【臨床成績】

1. I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第I相試験 (CL-101試験) ¹⁾

SMN1遺伝子の両アレル変異 (欠失又は点突然変異) を有し、SMN2遺伝子のコピー数が2で、生後6ヵ月までに臨床所見が発現し、本品の投与日に6ヵ月齢 (試験開始時の最初の9例では9ヵ月齢) 以下であり、抗AAV9抗体を有しない²⁾、I型脊髄性筋萎縮症患者15例を対象に、非盲検非対照第I相試験を実施した。

本試験の用法及び用量は、本品 3.7×10^{13} vg/kg又は 1.1×10^{14} vg/kgの単回静脈内投与であった。

主要な有効性評価項目である「出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間」について、すべての患者が13.6ヵ月齢に達した時点及び本品投与後24ヵ月のフォローアップを完了した時点 (月齢中央値 (範囲) 28.1 (25.3~32.4)) のいずれの時点においても、全例が永続的な呼吸補助を必要とせず生存していた。なお、比較対照として設定したPediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCR) データセットから抽出したI型脊髄性筋萎縮症患者の自然経過データ²⁾ では、13.6ヵ月齢時点及び20ヵ月齢時点の「永続的な呼吸補助が不要又は死亡しなかった患者の割合」は、それぞれ25%及び8%であった。

本品 1.1×10^{14} vg/kgを投与した患者はほとんどが主要な運動マイルストーンを達成し、投与後24ヵ月時点で、12例中11例 (92%) が5秒以上、10例 (83%) が10秒以上、9例 (75%) が30秒以上、支持なしで座位が可能であり、2例 (17%) は支持なしで歩行が可能であった。また、運動評価尺度CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)²⁾の平均スコアについて、I型脊髄性筋萎縮症患者ではCHOP-INTENDで40点を超えることはない²⁾と報告されているが、本品 1.1×10^{14} vg/kgを投与した患者では、最終評価時点³⁾で11例 (92%) で40点以上に到達した。

注1: Nationwide Children's Hospital (NCH) が開発した方法により検査された。また第III相臨床試験では、NCHが開発した方法をCellular Technology Limited (CTL) 社が改良した検査を使用している。本邦では、米国での市販後に開発され、CTL社の検査と同等のAthena Diagnostics Inc.社の検査をキット化したMEBCDX AAV9 テストがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

注2: 16のテスト項目 (上肢下肢の自発運動、頭部コントロール等) により運動機能を評価するためのスケールで

あり、合計スコアの範囲は0～64点で、点数が高いほど運動能力が高いことを示す。

注3：24ヵ月の観察期間を終え、試験終了時点までにCL-101試験として収集されたデータ（規定外来院を含む）のうち、すべてのスコアが評価された最終時点の合計を記載している。

2. CL-101試験の長期観察試験（LT-001試験）³⁾

CL-101試験に組み入れられた患者のうち、本品の投与後2年以上経過した患者を対象に、長期的（本品の投与後15年まで）安全性及び有効性を検討する試験を実施している。

本品 1.1×10^{14} vg/kgを投与した患者で改善が認められた運動マイルストーンについては、本品の投与後3年及び最新のデータカットオフ日（2019年5月31日）時点でも維持されていることを確認している。

3. 遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第III相試験（CL-304試験）⁴⁾

SMN1遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、SMN2遺伝子のコピー数が2、3又は4で、臨床所見が発現しておらず、抗AAV9抗体を有しない⁵⁾、本品の投与時に6週齢以下で遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施している。本試験の用法及び用量は、本品 1.1×10^{14} vg/kgの単回静脈内投与である。

2019年3月8日のデータカットオフ日までに登録された17例（SMN2遺伝子のコピー数が8例、コピー数が9例）で得られた結果（観察期間の範囲：コピー数2では1～8.7ヵ月、コピー数3では12日～4.7ヵ月）は、以下のとおりであった。

- 全例が永続的な呼吸補助を必要とすることなく生存していた。
- 運動マイルストーンについて、コピー数2の4/8例で30秒以上支持なしで座位が可能となった。コピー数3では、4/9例で顎定が可能となった。

また、3例の日本人患者（1及び3例目はSMN2遺伝子のコピー数が3、2例目はコピー数が2）において有効性の結果（1及び2例目は生後9ヵ月まで、3例目は本品の投与後55日までの結果）が得られており、3例ともに運動マイルストーンの達成（1例目では10秒以上支持なしで座位が可能等）が得られている。

【原理・メカニズム】

1. 作用機序

静脈内に投与された本品は、患者の運動ニューロン又は筋細胞等に感染し、ヒトSMNタンパク質を効率的に発現することで、脊髄性筋萎縮症に対する作用を示すと考えられている。⁵⁾なお、本品に搭載された遺伝子発現構成体は、標的細胞の染色体に組み込まれることなくエピソームとして核内に存在し、ヒトSMNタンパク質は長期間安定して発現する。

2. 薬理作用

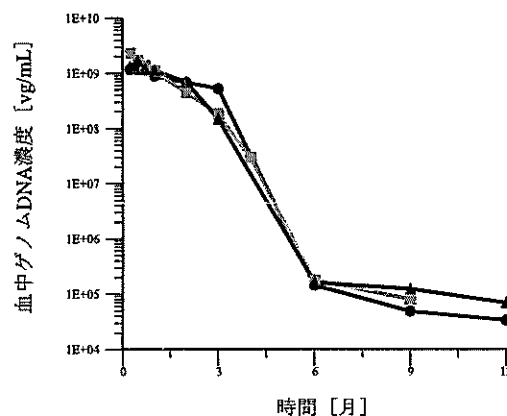
SMN $\Delta 7$ マウス²⁾において、生後早期に本品を単回静脈内投与することで、SMNタンパク質の持続的発現、体重増加、運動機能の改善、生存期間の延長等が、用量及び投与開始時期に依存して認められた。⁶⁾

注1) マウスSMN遺伝子を欠失させ、ヒトSMN2遺伝子及びヒトSMN2 $\Delta 7$ 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

【体内動態】

1. 血中濃度⁷⁾

脊髄性筋萎縮症患者に本品 1.1×10^{14} vg/kgを単回静脈内投与したときの血液中の本品ゲノムDNA濃度は、投与後7日までに、体重及び血液容量に基づく投与直後の血液中濃度の推定値（ 1.4×10^{12} vg/mL）と比較し約0.07～0.15%まで急速に減衰した。投与後6ヵ月には、 1.0×10^5 vg/mL付近まで減衰した（定量下限値： 2.0×10^4 vg/mL）。



脊髄性筋萎縮症患者に本品 1.1×10^{14} vg/kgを単回静脈内投与したときの血液中の本品ゲノムDNA濃度推移（3名の患者での個別推移）

2. 排出⁷⁾

脊髄性筋萎縮症患者に本品 1.1×10^{14} vg/kgを単回静脈内投与したときの糞便、尿及び唾液中の本品ゲノムDNA濃度は、投与後30日までに定量下限値（糞便： 1.1×10^7 vg/g、尿及び唾液： 1.1×10^6 vg/mL）付近まで減衰し、投与後60日には検出限界値（糞便： 1.1×10^6 vg/g、尿及び唾液： 1.1×10^5 vg/mL）付近まで減衰した。

【貯蔵方法及び有効期間等】

<貯蔵方法>

-60℃以下

<有効期間>

12ヵ月

本品は、凍結した状態で医療機関に納入される。本品の受領後速やかに、2～8℃で保存し、14日間保存できる。

（<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>の項参照）

【承認条件及び期限】

1. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講

ずること。また、製造販売後調査等における対象患者の長期成績について、解析結果を厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

2. 脊髄性筋萎縮症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、脊髄性筋萎縮症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。
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。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内資料：I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第I相試験（CL-101試験） [XXXXXXXX]
- 2) Finkel RS. et al. : Neurology. 83(9), 810-7, 2014. [XXXXXXXX]
- 3) 社内資料：CL-101試験の長期観察試験（LT-001試験） [XXXXXXXX]
- 4) 社内資料：遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第III相試験（CL-304試験） [XXXXXXXX]
- 5) Foust KD. et al. : Nat Biotechnol. 27(1), 59, 2009. [XXXXXXXX]
- 6) Foust KD. et al. : Nat Biotechnol. 28(3), 271, 2010. [XXXXXXXX]
- 7) 社内資料：体内からのベクター排出試験 [XXXXXXXX]

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

〒106-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

(XX)

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

電話番号：0120-003-293

報道発表用資料 予定される品目の概要

一般的名称	ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート
販売名	ネピック
申請者名	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
品目の概要	本品は、患者自身の角膜輪部組織を採取し、分離した角膜上皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養角膜上皮」である。 本品の適応は角膜上皮幹細胞疲弊症であり、患者の角膜輪部領域を含む眼表面に適用し、角膜上皮を再建することを目的とする。
効能、効果又は性能	角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。 <ul style="list-style-type: none"> ・スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者 ・眼類天疱瘡の患者 ・移植片対宿主病の患者 ・無虹彩症等の先天的に角膜上皮幹細胞に形成異常を来す疾患の患者 ・再発翼状片の患者 ・特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者
用法及び用量又は使用方法	<p><角膜上皮細胞シート製造時に行う事項></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者の採取眼（本品を移植予定の眼の対側眼）から、炎症、感染等がないことが確認でき、結膜化がないことが確認できる部位の角膜輪部組織を2×3 mm程度採取する。採取した角膜輪部組織は組織運搬用チューブに入れて、製造業者に輸送する。 2. 通常の手技に従って、血液を採取する。採取した血液は、血液保管用チューブに入れて製造業者に輸送する。この血液は、保管サンプルとして用いる。 <p><角膜上皮細胞シート移植時に行う事項></p> <p>前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角膜上皮用培養皿からリング状培養ディスクごと剥離する。眼表面に存在する結膜癒痕組織を可能な限り除去した後、角膜輪部領域を含む患者の眼表面に角膜上皮細胞シートを移植する。必要に応じて角膜上皮細胞シートの周縁部を縫合する。移植後に治療用コンタクトレンズを装着し、必要に応じて瞼板縫合術等を実施する。</p>
条件及び期限付承認への該当性	非該当
有効性評価の概要	角膜表面全体が結膜組織で被覆されている患者（角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度分類*において Stage III）、又は角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在し、かつ輪部に 50%以上 100%未満の結膜化が生じている患者（重症度 Stage II B）を対象に、角膜上皮細胞シート移植後の有効性及び安全性の確認を目的に多施設共同非遮蔽非対照試験を実施した。有効性については、角膜上皮細胞シートが移植された 10 例のうち、6 例で角膜上皮細胞シート移植 52 週目の重症度が Stage I A へ改善し、主要評価項目である角膜上皮再建成功率（移植 52 週目に角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度分類において Stage I A～I C と判定

	<p>された患者の割合)は60% (両側95%信頼区間26.2~87.8)であった。</p> <p>*角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度分類</p> <p>Stage I : 角膜中心部 (直径5 mm) に結膜化が存在せず、かつ輪部が次の状態。 A : 結膜化 < 50%、B : 50% ≤ 結膜化 < 100%、C : 100% 結膜化</p> <p>Stage II : 角膜中心部 (直径5 mm) に結膜化が存在し、かつ輪部が次の状態。 A : 結膜化 < 50%、B : 50% ≤ 結膜化 < 100%</p> <p>Stage III : 角膜表面全体が結膜組織で被覆されている。</p>
<p>製造販売後の調査の計画の概要</p>	<p>角膜上皮幹細胞疲弊症の患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性の評価を目的とした使用成績調査を実施する。</p> <p>使用成績調査は、再審査期間中に角膜上皮細胞シート製造のための組織採取を実施した全症例を対象とする。</p> <p>再審査期間は10年である。</p>
<p>備考</p>	<p>[承認条件]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 角膜上皮幹細胞疲弊症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞疲弊症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、講習の実施等、必要な措置を講ずること。 2. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。 3. 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。 <p>海外での承認状況：なし</p> <p>希少疾病用再生医療等製品 (指定番号：(27再)第2号・平成27年3月25日)</p>

ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品
 ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート
 (指定)再生医療等製品 **ネピック®**

再使用禁止

本品は、製造工程中にマウスの胚由来の細胞、ウシ血清、ブタ膵臓由来トリプシンを使用している。マウスの胚由来の細胞を用いて作製されたセルバンクに対する感染症関連の検査、ウシ血清及びブタ膵臓由来トリプシンの製造工程における一定の不活化処理などにより、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、製品中に残留するこれらの動物由来原料に由来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、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

【警告】

1. 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、角膜上皮幹細胞疫弊症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞疫弊症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使用すること。
2. 無菌試験の結果が不適合であったとの連絡を受けた場合は、移植部位及び患者の健康状態を確認した上で適切な処置を行うこと。【最終製品の無菌試験の結果は移植後に得られる。】

【禁忌・禁止】

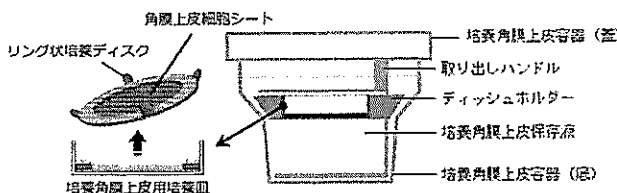
1. 再使用禁止
2. 本品中の角膜上皮細胞シートは自家移植用であり、原材料となる角膜輪部組織を採取した患者本人以外には適用しないこと。【免疫反応により、角膜上皮細胞シートは生着しない。また、その患者自身の持つ感染症が他人に伝播する恐れがある。】
3. 本品の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

【形状・構造、成分、分量又は本質】

1. 本品

本品は、角膜上皮細胞シートを含む 1.1 培養角膜上皮パッケージを主構成体、1.2 組織運搬セット及び 1.3 前処理液ボトルを副構成体とする。主構成体は、患者自身より採取した角膜輪部組織から分離した角膜上皮細胞をシート状に培養して製した培養角膜上皮パッケージである。また、副構成体は、医療機関において採取した角膜輪部組織を運搬するための組織運搬用チューブ及び保管用血液を運搬するための血液保管用チューブからなる組織運搬セットと、角膜上皮細胞シートを培養皿から剥離するために用いる前処理液ボトルである。

1.1 培養角膜上皮パッケージ



培養角膜上皮パッケージは、1製品中に下記成分を含有する。

成分		含量
構成細胞	角膜上皮細胞シート	1枚
副成分	DMEM	98 (v/v)%
	L-グルタミン	0.004 mol/L

角膜上皮細胞シートは、患者から採取した角膜輪部組織より分離した角膜上皮細胞をシート状に培養したものである。角膜上皮細胞シートが培養角膜上皮保存液(90 mL)を充てんした培養角膜上皮容器に封入された状態を培養角膜上皮パッケージとする。

<角膜上皮細胞シートの寸法>

有効径
18 mm

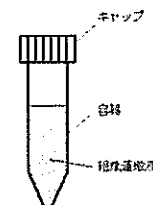
<動物由来の成分>

角膜上皮細胞シートの製造工程で使用される患者由来の自己細胞以外の動物由来の成分は、以下のとおりである。

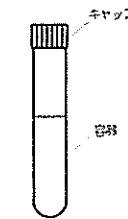
動物由来の成分	動物種・使用部位
マウス線維芽細胞	マウス胎児由来細胞株
ウシ胎児血清	ウシ・血液
仔ウシ血清又はウシ血清	
トリプシン	ブタ・膵臓
ラクトース(トリプシンの製造工程で使用)	ウシ・乳

1.2 組織運搬セット

組織運搬用チューブ



血液保管用チューブ

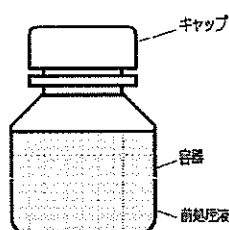


組織運搬用チューブ2本と血液保管用チューブ1本からなる。組織運搬用チューブは、1製品中に下記成分を含有する組織運搬液(40 mL)が充てんされている。

医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい

成分	含量
DMEM	57 (v/v)%
ハム F-12 培地	29 (v/v)%
ウシ胎児血清	10 (v/v)%
L-グルタミン	0.004 mol/L
上皮増殖因子	0.4 µg
ヒドロコルチゾン	16 µg
トリヨードサイロニン	0.05 µg
コレラトキシン	0.3 µg
インスリン	200 µg
アムホテリシン B	10 µg
ベンジルペニシリンカリウム	2000 U
アデニン	0.0002 mol/L
ストレプトマイシン硫酸塩	2 mg

1.3 前処理液ボトル



前処理液ボトルは、1 製品中に下記成分を含有する前処理液 (30 mL) が充てんされている。

成分	含量
生理食塩液	100 (v/v)%
塩化カルシウム水和物	0.0018 mol/L

【効能、効果又は性能】

角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。

- ・ スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者
- ・ 眼類天疱瘡の患者
- ・ 移植片対宿主病の患者
- ・ 無虹彩症等の先天的に角膜上皮幹細胞に形成異常を来す疾患の患者
- ・ 再発翼状片の患者
- ・ 特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

- ・ 本品は以下の対象に使用すること。
「患眼の角膜輪部の結膜化が角膜輪部全体の 50%以上に及んでいる状態であり、かつ患眼の角膜中心を含む直径 5 mm 以内の領域まで結膜化が伸展している場合」又は「患眼に対して結膜瘻組織の除去 (必要に応じて羊膜移植) を行ったものの効果不十分であり、患眼の角膜中心を含む直径 5 mm 以内の領域まで結膜化が伸展した場合」
- ・ 本品は角膜上皮幹細胞疲弊症の原因を治療するものではないことから、角膜上皮幹細胞疲弊症の原因となる疾患の管理又は原因の除去を行った上で本品を使用すること。
- ・ 両眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者から角膜輪部組織を採取した経験は極めて限られており、組織採取により採取眼に結膜化伸展等を誘発するリスクがあることから、両眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者への本品の適用に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の採取眼の状態等の背景について【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を慎重に行うこと。

【用法及び用量又は使用方法】

〈角膜上皮細胞シート製造時に行う事項〉

1. 患者の採取眼 (本品を移植予定の眼の対側眼) から、炎症、感染等がないことが確認でき、結膜化がないことが確認できる部位の角膜輪部組織を 2×3 mm 程度採取する。採取した角膜輪部組織は組織運搬用チューブに入れて、製造業者に輸送する。
2. 通常の手技に従って、血液を採取する。採取した血液は、血液保管用チューブに入れて製造業者に輸送する。この血液は、保管サンプルとして用いる。

〈角膜上皮細胞シート移植時に行う事項〉

前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角膜上皮培養皿からリング状培養ディスクごと剥離する。眼表面に存在する結膜瘻組織を可能な限り除去した後、角膜輪部領域を含む患者の眼表面に角膜上皮細胞シートを移植する。必要に応じて角膜上皮細胞シートの周縁部を縫合する。移植後に治療用コンタクトレンズを装着し、必要に応じて検板縫合術等を実施する。

〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

〈角膜上皮細胞シート製造時の注意事項〉

1. 製造販売業者が指定した所定の様式を用いて、組織採取日、移植予定日等の移植計画を策定すること。
2. 組織採取前に、組織運搬用チューブ及び血液保管用チューブが患者専用の容器であることをラベルの表示にて確認すること。
3. 角膜輪部組織の採取及び組織運搬液への浸漬は、清潔な環境下で行うこと。
4. 採取する角膜輪部組織は、基底層を含む健全な組織とすること。
5. 【臨床成績】の項を参考に、角膜輪部組織の採取部位を決定すること。
6. 培養角膜上皮パッケージが出荷されない可能性及び移植された角膜上皮細胞シートが生着しない可能性もあるため、他の治療法への変更についてあらかじめ考慮しておくこと。

〈角膜上皮細胞シート移植時の注意事項〉

1. 培養角膜上皮パッケージの納入時に輸送容器が封印されていることを確認すること。封印が解けている場合には開封せず、製造販売業者に連絡すること。
2. 取り違えを防止するため、移植に用いる角膜上皮細胞シートが患者専用であることを培養角膜上皮パッケージのラベルの表示にて確認すること。
3. 培養角膜上皮パッケージは、使用直前まで輸送容器に入れた状態、または 20~28℃の貯蔵条件で保管すること。
4. 角膜上皮細胞シートは、乾燥を防ぐため、移植直前まで培養角膜上皮培養皿内で前処理液に浸漬しておくこと。
5. 角膜上皮細胞シートをのせる前に、眼表面の水分を除去しておくこと。
6. 角膜上皮細胞シートをのせる前に、眼表面の水分を除去しておくこと。
7. 角膜上皮細胞シートは、裏表を間違えないよう、天地を維持したまま眼表面にのせること。
8. 角膜上皮細胞シートを眼表面にのせた後は、乾燥を防ぐため、眼内灌漑液等を角膜上皮細胞シート上にゆっくりと滴下すること。
9. 角膜上皮細胞シートは、リング状培養ディスクの内径に沿ってメス等によって離脱させること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

アレルギー素因のある患者〔本品の製造工程で、動物由来の成分（ウシ血清、マウス由来細胞及びブタ膵臓由来トリプシン）、ペニシリン、カナマイシン、ストレプトマイシン及びアムホテリシン B が用いられている。〕

2. 重要な基本的注意

本品の使用にあたっては、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、及び本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、動物由来の成分を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努めること。

- ・マウス由来細胞は、製造工程において無菌試験、マイコプラズマ否定試験、各種ウイルス試験が陰性であることを確認している。
- ・ウシ血清は、製造工程においてγ線照射（25～50 kGy）が行われている。
- ・ブタ膵臓由来トリプシンは、製造工程においてγ線照射（25 kGy）が行われている。

3. 不具合・副作用¹⁾

角膜上皮幹細胞疫症を対象とした臨床試験における本品が移植された 10 例のうち、採取眼において組織採取に起因する副作用が 6 例（60.0%）で認められ、眼痛 3 例（30.0%）及び眼の異物感 3 例（30.0%）であった。また、本品移植後の移植眼において副作用が 9 例（90.0%）に認められ、主な副作用は角膜上皮欠損 7 例（70.0%）、点状角膜炎 6 例（60.0%）であった。

(1) その他の不具合・副作用

	50%以上	50%未満
組織採取後の採取眼		眼痛、眼の異物感
本品移植後の移植眼	角膜上皮欠損、点状角膜炎	角膜血管新生、眼窩蜂巣炎、結膜炎、結膜びらん、眼乾燥、眼痛、視力低下、眼の異物感、眼圧上昇、処置による疼痛

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。
- (2) 授乳中の患者に使用する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- (3) 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

【臨床成績】¹⁾

角膜表面全体が結膜組織で被覆されている角膜上皮幹細胞疫症の重症度 Stage III、または角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在し、かつ輪部に 50%以上 100%未満の結膜化が生じている重症度 Stage II B の患者を対象に、角膜上皮細胞シート移植後の有効性及び安全性の確認を目的に多施設共同非遮蔽非対照試験を実施した。有効性については、角膜上皮細胞シートが移植された 10 例のうち、6 例で角膜上皮細胞シート移植 52 週目の重症度が Stage I Aへ改善し、主要評価項目である角膜上皮再建成功率（移植 52 週目に角膜上皮幹細胞疫症の重症度分類において Stage I A～I C と判定された患者の割合）は 60%（両側 95%信頼区間 26.2～87.8）であった。

症例毎の背景情報は下表のとおりである。

症例	年齢	原因傷病名	スクリーニング日 重症度分類*	移植 52 週目 重症度分類*
1	20 歳	化学傷	Stage II B	Stage I A
2	79 歳	原因不明	Stage III	Stage II B
3	23 歳	長期 HCL** 装用	Stage II B	Stage I A
4	52 歳	春季カタル及び その治療	Stage II B	Stage I A
5	83 歳	眼類天疱瘡	Stage III	Stage II B
6	38 歳	化学傷	Stage III	Stage II B
7	37 歳	化学傷	Stage II B	Stage II A
8	67 歳	化学傷	Stage III	Stage I A
9	42 歳	化学傷	Stage III	Stage I A
10	70 歳	化学傷	Stage III	Stage I A

*角膜上皮幹細胞疫症重症度分類

Stage I:角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在せず、かつ輪部が次の状態。

- A: 結膜化 < 50%
- B: 50% ≤ 結膜化 < 100%
- C: 100% 結膜化

Stage II:角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在し、かつ輪部が次の状態。

- A: 結膜化 < 50%
- B: 50% ≤ 結膜化 < 100%

Stage III:角膜表面全体が結膜組織で被覆されている。

**ハードコンタクトレンズ

また、すべての症例において角膜上皮細胞シートの移植眼の反対の眼より角膜輪部組織を採取した。症例毎の採取眼に関する情報は下表のとおりである。

症例	角膜輪部への結膜侵入	角膜輪部組織採取部位
1	なし	12 時方向
2	あり**)	12 時方向
3	なし	12 時方向
4	あり**)	7 時方向***)
5	なし	1 時方向***)
6	なし	1 時方向***)
7	なし	12 時方向
8	なし	12 時方向
9	なし	12 時方向
10	なし	12 時方向

*採取眼の角膜輪部への結膜侵入の詳細

- 3 時～4 時方向に翼状片の侵入があるものの、組織採取部位を含めたその他の部位には結膜侵入はない。
 - 12 時～1 時方向で角膜輪部への結膜侵入がわずかに見られるが、組織採取部位を含めたその他の部位には結膜侵入はない。
- **角膜輪部組織の採取部位が 12 時方向でなかった理由
- 12 時方向に輪部疫症が含まれていたため。
 - 将来、緑内障手術を実施する可能性があるため。
 - 12 時方向からの採取を目指したが、結果的に 1 時方向となった。

【原理・メカニズム】²⁾³⁾

角膜上皮幹細胞疫症患者の眼表面に存在する結膜瘻痕組織を除去後、角膜上皮細胞シートを移植することにより、移植された角膜上皮細胞が生着・上皮化し、角膜上皮が再建される。

【貯蔵方法及び有効期間等】

1. 培養角膜上皮パッケージ

〈貯蔵方法〉

輸送容器内で保管すること。容器内の温度は 20～28℃とし、容器の水濡れに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所を避けて保管すること。

〈有効期間〉

培養角膜上皮容器への封入完了より 60 時間。

2. 組織運搬用チューブ

〈貯蔵方法〉

輸送容器内で保管すること。容器内の温度は 2～20℃とし、容器の水濡れに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所を避けて保管すること。

〈有効期間〉

組織運搬セットの出荷より 168 時間。

3. 前処理液ボトル

〈貯蔵方法〉

室温にて保存すること。

〈有効期間〉

前処理液の充填より 1 年以内。

【取扱い上の注意】

〈記録の保存〉

本品は指定再生医療等製品に該当することから、本品を使用した場合は、医療機関等において、販売名、製造番号又は製造記号、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を使用日から少なくとも 30 年間保存すること。

【承認条件及び期限】

1. 角膜上皮幹細胞疲弊症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞疲弊症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、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。
3. 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来 3T3-J2 細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を 30 年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 臨床試験成績（社内資料）
- 2) Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT *et al.* : *Lancet* 349 : 990-993 (1997)
- 3) Rama P, Matuska S, Paganoni G *et al.* : *N Engl J Med* 363 : 147-155 (2010)

2. 文献請求先

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目 209 番地の 1
電話番号：0533-66-2129（営業部）
FAX：0533-66-2018

また、本品に関する最新情報は、J-TEC のホームページ (<http://www.jp-tec.co.jp/>) に掲載されている。

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目 209 番地の 1
電話番号：0533-66-2020（代表）
FAX：0533-66-2019
<http://www.jp-tec.co.jp/>



希少疾病用再生医療等製品概要

名称	LTW888
予定される効能、効果又は性能	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
対象疾患について	<p><u>対象疾患について</u></p> <p>LTW888 の治療対象は、両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー（以下 IRD）である。IRD は、網膜障害などを引き起こす希少疾患の総称であり、これまでに 250 以上の原因遺伝子が特定されている。<i>RPE65</i> 遺伝子はその一つである。</p> <p><u>患者数について</u></p> <p><i>RPE65</i> 遺伝子変異が原因となる可能性のある IRD としては、網膜色素変性症（以下 RP）、レーベル先天黒内障（以下 LCA）、及びその他の IRD（IRD のうち、RP、LCA、オカルト黄斑ジストロフィー、錐体杆体ジストロフィー、Stargardt 病及び Macular dystrophy を除くもの）があり、それぞれ IRD の 42%、5%、18% を占めると報告されている。RP の患者数は 23,849 人（2018 年度特定医療費受給者証所持者数）との報告から、LCA 及びその他の IRD 患者数は約 13,000 人と推計される。</p> <p>直近の報告では、RP のうち両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異を有する患者は約 1.06% とされており、患者数は約 250 人と推計される。LCA 及びその他の IRD 患者のうち両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異を有する患者の割合について、これまで報告はないが、全員が両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異を有すると仮定したとしても、RP のうち両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異を有する患者数約 250 人と合わせて 13,250 人であり、5 万人を超えない。以上より、5 万人未満の要件を満たす。</p>
医療上の必要性、開発状況等について	<p><u>医療上の必要性</u></p> <p>両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD に対して国内において確立した治療法はない。本品は、<i>RPE65</i> 遺伝子を導入したアデノ随伴ウイルスであり、本品を網膜下に投与することで、網膜色素上皮細胞に正常な <i>RPE65</i> タンパク質を発現させ、レチノイドサイクルを回復させることが期待される。以上より、本品の医療上の必要性は高いと考える。</p> <p><u>開発状況について</u></p> <p>米国で実施された LTW888 の 3 つの臨床試験の結果、両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD 患者に対する LTW888 の安全性及び有効性が確認されたことから、2017 年以降に米国、EU 等、諸外国で、LTW888 が承認されている。日本では、LTW888 の国内第 III 相試験の治験届を提出済みである。以上より、本品の開発の可能性は高いと考える。</p>

希少疾病用再生医療等製品概要

名称	COMET01
予定される効果、効能又は性能	角膜上皮幹細胞疲弊症
申請者名	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
対象疾患について	<p>1. 対象疾患について</p> <p>角膜上皮幹細胞疲弊症では、角膜輪部に存在している角膜上皮幹細胞が消失して、周囲の結膜上皮が角膜に侵入し角膜表面を覆う。この過程には炎症が介在することが多く、ボーマン膜の破壊を伴う結膜組織の侵入が起こり、結膜上皮が角膜上に侵入する。角膜上へ侵入した結膜上皮は混濁しており、血管新生を伴うため角膜の透明性が損なわれる。さらに、瞼球癒着を併発するため、視力予後は著しく不良となり、最終的に視力が失われる。</p> <p>2. 患者数について</p> <p>厚生労働省の報告等より、角膜移植を必要とする年間患者数は約 4,071 名と見積もることができる。本品による治療の対象となりうる輪部移植術、培養角膜上皮移植術又は培養口腔粘膜上皮移植術、羊膜移植の実施割合は、専門病院における手術件数によると、それぞれ角膜移植の実施件数の約 1.7%、6.8%、42.9%である。待機患者に対する割合も同程度であると考えられるため、重症及び軽症を合わせた角膜上皮幹細胞疲弊症の患者数は、角膜移植を必要とする年間患者数から、最大で年間約 2,092 人 (4,071 人× (1.7%+6.8%+42.9%)) であると推定される。したがって、重症と軽症を合わせた角膜上皮幹細胞疲弊症の総患者数は国内において 5 万人未満と推定できる。</p>
医療上の必要性、開発状況等について	<p>1. 医療上の必要性について</p> <p>本品は、患者自身の口腔粘膜組織を原料として製造される自己口腔粘膜上皮細胞シートである。本品は、少量の口腔粘膜組織から作製することができるため、内因性の疾患等により角膜輪部が傷害を受けている可能性がある場合や角膜輪部を完全に消失している場合においても、角膜上皮幹細胞疲弊症の治療を行うことが可能であり、今までに治療法がなかった患者に対して安全に治療を実施できる。さらに、患者自身の細胞を使うため免疫拒絶を生じる可能性は少ない。したがって、本品を用いた治療は、健常眼への傷害性や免疫拒絶などの問題がある角膜輪部移植と比べて、リスクが低く有用性が高いと考える。</p> <p>2. 開発状況等について</p> <p>角膜表面全体が結膜組織で被覆されている角膜上皮幹細胞疲弊症の患者を対象に、本品を用いた多施設共同非盲検非対照試験を実施し、有効性及び安全性を確認しており、開発の可能性は高いと考える。</p>

