

SMA治療薬「ゾルゲンスマ」が審議通過

薬食審・再生医療部会

国内初のウイルスベクター製品で、治療に道筋

薬事・食品衛生審議会の再生医療等製品・生物由来技術部会は2月26日、脊髄性筋萎縮症（SMA）の治療に用いる遺伝子治療用製品「ゾルゲンスマ点滴静注」（一般名＝オナセムノゲンアベバルボク）の新規承認を了承した。申請者はノバルティスファーマ。早ければ3月にも正式承認され、5月以降にも収載される見通し。先行して承認された米国では、治療にかかる費用が2億円以上と世界最高額となっていることから、日本の動向にも注目が集まっているが、国内初のウイルスベクター製品であり、1回の投与で難病SMAの「治療、が期待できる初の薬というのが最大の特徴。部会でも「既存薬よりも、より良い治療法の提供になり得る」と総括している。

■原因はSMN1遺伝子の機能欠損

SMAは、運動神経細胞の生存に関わるSMN1遺伝子の機能欠損により、筋萎縮と筋力低下が徐々に進行する遺伝性の疾患。10万人あたり1～2人が罹患する難病で、日本の患者数は2018年度に858人が確認されている。発症年齢や運動機能によりI～IV型に分類されるが、出生直後から生後6か月までに発症する「I型」は特に生命予後が悪く、2歳になるまでに患者の9割が「死亡」又は「継続的な呼吸補助」が必要となる。17年にバイオジェン・ジャパンの核酸医薬「スピラザ」（ヌシネルセンナトリウム）が承認され、SMAの治療は大きく前進したが、根本的治療に向けた遺伝子治療用製品の登場が待たれていた。

■対象患者は「2歳未満」で、年間15～20人程度に

「ゾルゲンスマ」は、SMN1遺伝子の機能欠損を補うよう設計された遺伝子治療用製品。1回の静脈投与で効果を発揮することが大きな特徴だ。国内の遺伝子治療用製品としてはアンジェスの「コラテジェン」（ベベルミノゲン ペルプラスミド）に次ぐ2製品目。ウイルスベクターを用いた製品としては初となる。

効能・効果は「脊髄性筋萎縮症」。遺伝子検査でSMN1遺伝子の変異や欠損が確認された患者が対象で、発症していない場合も投与が可能。また、同剤の成分には非増殖性組換えアデノ随伴ウイルス（AAV）が含まれるため、抗AAV9抗体が陰性であることが条件となる。作用機序から想定される有効性の期待値や生命予後、世界的にも使用経験が少ないことなどを総合的に勘案し「2歳未満の患者」という制限がついた。厚生労働省は投与対象について、年間15～20人程度と説明した。

使用方法は、体重に応じた液量を60分かけて静脈内に単回投与し、再投与はしない。「重大な副作用」として報告されている肝機能障害を考慮し、副腎皮質ホルモン剤の「プレドニゾロン」を併用する。「プレドニゾロン」は「ゾルゲンスマ」の投与24時間前から投与を始め30日間は継続。その後、肝機能を示すASTやALTの値により、継続や漸減、中止を判断する。「プレドニゾロン」が使えない患者には、他の副腎皮質ステロイドを用いる。

臨床成績をみると、I型のSMA患者15例を対象とした海外の第I相試験では、13.6か月齢に達した時点及び投与後24か月後において、全例が永続的な呼吸補助を必要とせず生存。その後の長期観察試験でも有効性が維持されていた。日本人3例を含むI、II、III型の患者を対象とした第III相試験においても同様の結果が得られていた。

■観察期間は最長15年間

承認条件は、国内での治験症例に限られていることから全症例を対象とした使用成績調査を実施し、適正使用に必要な措置を講ずることとした。またSMAに関する十分な知識・経験を有する医師や治療体制が整った医療機関での使用、生物の多様性を確保するためのカルタヘナ法に基づき承認された第一種使用規定の順守、などを設定した。

製造販売後調査は、長期の安全性・有効性を検討することを目的に、観察期間を最長15年間とした全例調査を実施する。希少疾病用再生医療等製品に指定され、再審査期間は10年。申請から6か月を目途に承認審査を行う「先駆け審査指定再生医療等製品」にも指定

されていたが、企業側の▽試験データの不適切な取り扱い▽申請前の段階で論点を整理しきれなかった—との問題から、結果的に1年以上の審査期間となった。

■薬価収載時期に注目、キムリアはい5月か？

部会の審議を通過した品目は、通常1ヵ月を目途に正式承認となるが、先行して承認された米国では、「ゾルゲンスマ」での患者1人の治療にかかる費用が212万5000米ドル（1ドル110円換算で2億3375万円）と超高額であり、日本での値付けとその収載時期に注目が集まっている。

順調にいけば、昨年と同じ再生医療等製品かつ高額で注目されたノバルティスファーマの「キムリア」（チサゲンレクルユーセル）と同様に、3月の正式承認、5月薬価収載になる可能性がある。再生医療等製品の価格は製品の性質によって医薬品、医療機器のいずれかのルールで算定するが、「ゾルゲンスマ」は「キムリア」と同じ点滴静注であることから医薬品のルールが適用され、同じタイミングでの収載になるのではとの見方が多く聞かれる。ただ、かねてより中医協では、高額薬剤の取り扱いや再生医療等製品の薬価の算定方法について意見が出されており、議論が難航することも無いとは言えず先行きは不透明だ。

なおノバルティスは212万5000米ドルという価格について、▽現在の慢性SMA治療（スピラザ）の10年間の費用の50%（推定410万米ドル）▽遺伝性小児超希少疾患の10年治療費の50%未満（推定440万米ドル～570万米ドル）▽費用対効果は1QALYあたり25万米ドルで、ICERが定めた小児超希少疾患の閾値の50%以下—と説明。既存治療との比較におけるコストメリットを強調している。

■「より良い治療法の提供になり得る可能性がある」

こうした状況を配慮してか、厚労省の河野典厚・医療機器審査管理課長は部会終了後の会見で、部会の総括として「（ゾルゲンスマ）は既存薬よりもより良い治療法の提供になり得る可能性がある」との言葉を紹介した。既存薬の「スピラザ」が髄腔内投与（腰椎穿刺）で定期的に投与することが必要なのに対し、「ゾルゲンスマ」は点滴静注の1回投与。患者の身体的な負担軽減への寄与が期待されるという訳だ。ただ「スピラザ」には使用に係る年齢制限が無いなど、重要な治療の選択肢であることには変わりがない。両剤のすみ分けについて厚労省は、日本神経学会など、関連学会で整理されるものとの認識を示している。

■家族会・大山会長「1日も早く遺伝子治療を」

さて、今回の「ゾルゲンスマ」の承認了承で、遺伝子治療への道筋がみえたSMAの当事者はどのように受け止めたのだろうか。「SMA（脊髄性筋萎縮症）家族の会」の大山有子会長は本紙取材に応じ、「待ちに待っていた。待ち望んでいる患者が多く、承認申請から1年以上が経過していたので“ようやく”という想いだ」と胸中を明かす。

世界最高額の薬剤という事で話題になっていることについては、SMAは患者数が非常に少なく、生命にも重大な影響を与えていることを挙げ、「何万人もの患者に高額薬剤を投与することとは意味合いが違う」と説明。その上で、「SMAを治療せずに生活するとなると、医療や福祉に大きく依存していかなければならず様々な費用が発生する。1回の治療で患者が社会復帰できるとか、家族が働きに出られることなど、長期間かつ広い視野で見ればメリットが多い。その意味からすると決して高すぎる薬ではないと考えている」と述べた。

また「2歳未満」という使用条件については、「SMA患者は0歳から80歳以上の年代まで存在するので、全ての患者に対して使えることが理想。ただ、2歳未満の患者は重症度が非常に高く、命にかかわる症状が出る。まずは命の危機に直面している小さな患者を救うということを最優先に考えていきたい」と強調。加えて、「例えば、今現在で1歳10ヵ月とか、ぎりぎりでの治療を待っている患者たちは1日も早く遺伝子治療を受けたいという気持ちで待っている」と語り、早急に患者が治療の機会を得られるよう訴えた。

（三浦大）

[ニュース解説へ](#) [トレンドへ](#) [アナリシス&レポートへ](#) [Day Topへ戻る](#)