

審議結果報告書

平成 29 年 6 月 13 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] スピンラザ髄注12mg
[一 般 名] ヌシネルセンナトリウム
[申 請 者 名] バイオジェン・ジャパン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 12 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 6 月 9 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 29 年 5 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕 スピンラザ髄注 12 mg

〔一般名〕 ヌシネルセンナトリウム

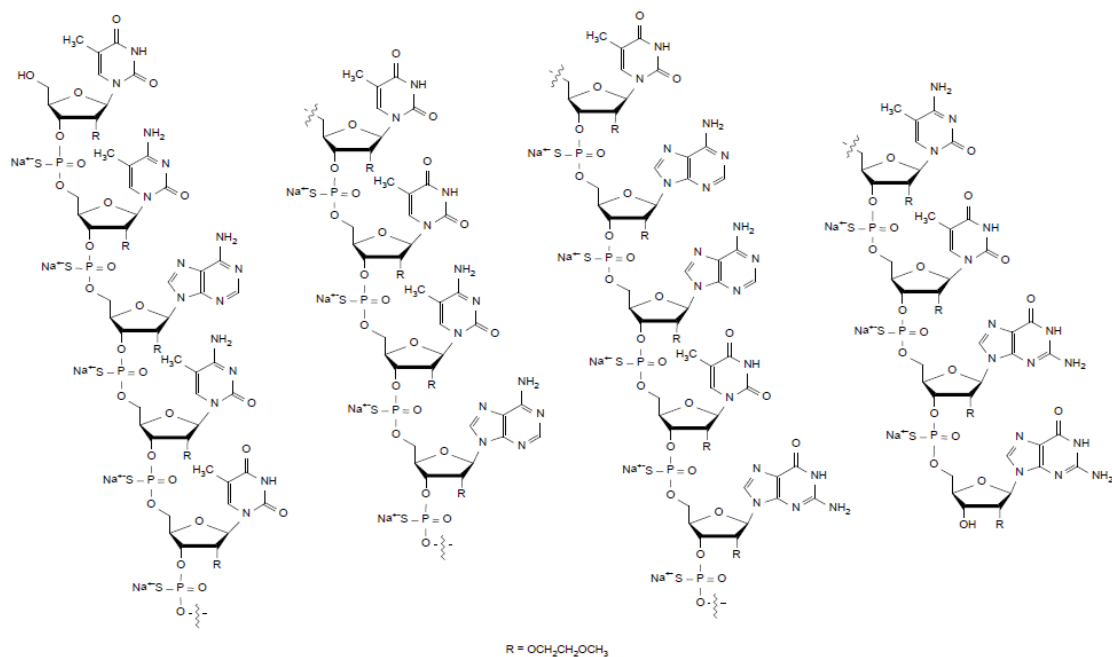
「申請者」 バイオジェン・ジャパン株式会社

〔申請年月日〕 平成28年12月7日

[剤形・含量] 1 バイアル(5 mL)中にヌシネルセンナトリウム 12.63 mg(ヌシネルセンとして 12 mg)を含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]


$$R = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$$

分子式： $\text{C}_{234}\text{H}_{323}\text{N}_{61}\text{Na}_{17}\text{O}_{128}\text{P}_{17}\text{S}_{17}$

分子量：7500.89

化学名：

(日 本 名) *all-P-ambo-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル*

ル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)グアノシン 十七ナトリウム塩

(英 名) Heptadeca sodium salt of *all-P-ambo*-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanilyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanilyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)guanosine

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（28 薬）第 392 号、平成 28 年 11 月 24 日付け薬生薬審発 1124 第 6 号）

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の乳児型脊髄性筋萎縮症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 乳児型脊髄性筋萎縮症

[用法及び用量] 通常、ヌシネルセンとして、1 回につき下表の用量を投与する。初回投与後、2 週、4 週及び 9 週に投与し、以降 4 カ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も 1～3 分かけて髄腔内投与すること。

各投与時の日齢	用量	投与液量
0-90 日齢	9.6 mg	4 mL
91-180 日齢	10.3 mg	4.3 mL
181-365 日齢	10.8 mg	4.5 mL
366-730 日齢	11.3 mg	4.7 mL
731 日齢～	12 mg	5 mL

[承 認 条 件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 29 年 4 月 28 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	スピンラザ髄注 12 mg
〔一 般 名〕	ヌシネルセンナトリウム
〔申 請 者〕	バイオジェン・ジャパン株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 12 月 7 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル (5 mL) 中にヌシネルセンナトリウム 12.63 mg (ヌシネルセンとして 12 mg) を含有する注射剤
〔申請時の効能又は効果〕	脊髄性筋萎縮症
〔申請時の用法及び用量〕	本剤の投与は、診断後、出来るだけ早期に開始すること。2 歳 (24 月齢) を越える患者にはヌシネルセンとして 1 回 12 mg (5 mL) を、2 歳 (24 月齢) 以下の乳児には、脳脊髄液の容量が少ないため、月齢に応じて調節した投与量を、下表の通り、腰椎穿刺により髄腔内投与する。

月 齢	投与量 (mg)	投与液量 (mL)	負荷投与 (目安の日)	維持投与*
0-3 月 齢	9.6 mg	4 mL	0 日目 (投与 開始日)、14 日目、28 日 目、63 日目	4 か月毎
3-6 月 齢	10.3 mg	4.3 mL		
6-12 月 齢	10.8 mg	4.5 mL		
12-24 月 齢	11.3 mg	4.7 mL		
>24 月 齢	12 mg	5 mL		

* 維持投与は、最終の負荷投与後に行うこと。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	20
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	25
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	32
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	40
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	69
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	70

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
2'-MOE	2'-O-(2-methoxyethyl)	2'-O- (2-メトキシエチル)

略語	英語	日本語
a不純物*		不純物
b不純物*		不純物
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ApoB	Apolipoprotein B	アポリポタンパク B
ASO	Antisense Oligonucleotide	アンチセンスオリゴヌクレオチド
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
BLAST	Basic Local Alignment Search Tool	
BNC2	Basonuclin 2	
BSEP	Bile Salt Export Pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders	フィラデルフィア小児病院乳児神経筋疾患検査
CL	Clearance	クリアランス
CL _{csf}		脳脊髄液から血漿への移行クリアランス
CL _p		血漿からのクリアランス
CMAP	Compound Muscle Action Potential	複合筋活動電位
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CRP	C-reactive Protein	C 反応性タンパク
CSF	Cerebrospinal Fluid	脳脊髄液
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DMT	4,4'-dimethoxytrityl	4,4'-ジメトキシトリチル
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
DYNC1H1	Dynein Cytoplasmic 1 Heavy Chain 1	
EC ₅₀	Effective Concentration, 50%	50%有効濃度
EFCAB6	EF-hand Calcium Binding Domain 6	
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIGLA	Folliculogenesis Specific BHLH Transcription Factor	
FOXP1	Forkhead Box P1	
GCCR	Glucocorticoid Receptor	糖質コルチコイド受容体
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination	Hammersmith 乳児神経学的検査
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HLT	High-Level Term	高位用語
hnRNP	Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein	ヘテロ核リボヌクレオタンパク
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
Hyb-ECL	Hybridization Electrochemiluminescence	ハイブリダイゼーション電気化学発光法
Hyb-ELISA	Hybridization Enzyme-linked Immunosorbant Assay	ハイブリダイゼーション酵素結合免疫吸着測定法

略語	英語	日本語
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision	国際疾病分類第 10 版
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
IGHMBP2	Immunoglobulin Mu Binding Protein 2	
ITT	Intention-to-Treat	
LC-MS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/質量分析法
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MECOM	MDS1 and EVI1 complex locus	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	メッセンジャーRNA
MSR1	Macrophage Scavenger Receptor 1	
c*		化合物
d*		化合物
e-1*		化合物
e-2*		化合物
e-3*		化合物
e-4*		化合物
e-5*		化合物
e-6*		化合物
e-7*		化合物
e-8*		化合物
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	
f不純物*		不純物
g不純物*		不純物
h不純物*		不純物

略語	英語	日本語
i 不純物*		不純物
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
PTEN	Phosphatase And Tensin Homolog	
Q _{csf}		脳脊髄液におけるコンパートメント間クリアランス
Q _p		血漿におけるコンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT	補正された QT
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正された QT
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
RPGRIP1L	Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator Interacting Protein 1 Like	
RSF1	Remodeling and Spacing Factor 1	
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	Sprague-Dawley	
SMA	Spinal Muscular Atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	Survival Motor Neuron	
SMN1	Survival Motor Neuron 1	
SMN2	Survival Motor Neuron 2	
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
STAT4	Signal Transducer And Activator of Transcription 4	
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
TRHDE	Thyrotropin Releasing Hormone Degrading Enzyme	
ULK2	Unc-51 Like Kinase 2	
V _{csfc}		脳脊髄液の中心コンパートメントにおける分布容積
V _{csfp}		脳脊髄液の末梢コンパートメントにおける分布容積
V _{pc}		血漿の中心コンパートメントにおける分布容積
V _{pp}		血漿の末梢コンパートメントにおける分布容積
j*		不純物
		不純物

略語	英語	日本語
k不純物*		不純物
l不純物*		不純物
m不純物*		不純物
本剤		スピシラザ髄注 12 mg
本薬		ヌシネルセンナトリウム

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

SMA は、SMN1 遺伝子の欠損又は機能喪失を誘発する変異等によって、SMN タンパクの欠乏及びそれに付随する脊髄前角における運動ニューロンの変性が生じ、四肢及び体幹の随意筋の萎縮を生じる常染色体劣性遺伝性の神経筋疾患である。SMA の病型は、出生後まもなく死亡する 0 型から、20～30 歳以降に軽度から中等度の筋力低下を発現するものの、生存期間は健康成人と変わらない IV 型までの 5 つに分類されており（Lancet Neurol 2012; 11: 443-52、J Child Neurol 2007; 22: 1027-49）、病型により患者の病態は大きく異なる。SMA I 型患者は、最も高頻度（約 58% ; Eur J Hum Genet 2004; 12: 1015-23）に認められ、これらの乳児は、通常、全身の筋力低下及び運動機能低下が認められ、自力で座ることができず、生後 6 カ月以降は運動機能の発達がほとんど認められない。呼吸補助なしに生後 24 カ月以上生存できるのは 1.3% であるとの報告があり（Pediatrics 2013; 131: e1509-14）、主な死因は神経筋衰弱による肺疾患であるとされている（J Child Neurol 2007; 22: 1027-49）。SMA II 型患者は、自力で座ることができるが歩行能力を獲得せず、SMA III 型患者は一旦獲得した歩行能力を疾患の進展に伴い喪失するとされており（Arch Neurol 1995; 52: 518-23）、SMA 患者のそれぞれ約 29 及び 13% を占めるとされている（Eur J Hum Genet 2004; 12: 1015-23）。0 型及び IV 型については、発症頻度は低いとされているものの、発症頻度に関する具体的な報告は少ない。本邦において SMA は指定難病であり、本邦における SMA の推定有病率は 10 万人あたり 0.5～1.0 人と報告されており（東女医大誌 2007; 83: E52-7）、平成 26 年度に特定疾患医療受給者証の交付を受けた件数は 894 件であった（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>）。

本薬は、米国 ISIS Pharmaceuticals, Inc.（現 Ionis Pharmaceuticals, Inc.）により創製された、2'-MOE 修飾された 18 残基のヌクレオチドからなる ASO であり、不完全な SMN タンパクの産生を担っている SMN2 遺伝子の mRNA 前駆体に結合することでスプライシングを調節し、正常な SMN タンパク発現を増加させる。海外では 20 年 月 に本薬の開発が開始され、その後申請者が世界的な開発権を獲得している。本剤は、2016 年 12 月に米国で承認されており、欧州では 2017 年 3 月現在、審査中である。

本邦では、ISIS Pharmaceuticals, Inc.（現 Ionis Pharmaceuticals, Inc.）により 2014 年 8 月から主に I 型の SMA 患者を対象とした臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の SMA に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。本剤は、「脊髄性筋萎縮症」を予定効能・効果として、平成 28 年 11 月 24 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（28 薬）第 392 号）。なお、主に II 及び III 型の SMA 患者を対象とした臨床試験が 2014 年 11 月から別途実施されており、20 年 月 日に製造販売承認申請が行われている。

なお、本邦では、「進行性脊髄性筋萎縮症及びその類似疾患」を効能・効果としてアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物の注射剤が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～黄色の塊又は粉末であり、性状、溶解性、pH、結晶多型、融点、吸湿性、解離定数及び分配係数について検討されている。原薬は、リボースの 2' 位水酸基がメトキシエチル化され、核酸残基間がホスホロチオアートジエステル結合により連結された、18 残基のヌクレオチドからなるオリゴヌクレオチドであり、リン原子上の立体異性体起因する 2¹⁷ 種類のジアステレオマーの混合物である。

原薬の化学構造は、NMR（¹H-、¹³C-、³¹P-NMR）、高分解能マスペクトル、元素分析、赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトル、粉末 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を出発物質として、[REDACTED]を用いて[REDACTED]される。[REDACTED]は、①[REDACTED]、②[REDACTED]、③[REDACTED]、④[REDACTED]からなる。[REDACTED]を得た後、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]を経て原薬が製造される。重要工程として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]が設定されている。また、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]が重要中間体として管理されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、主に以下の検討もなされている。

- 工程により影響を受ける重要品質特性として、[REDACTED]を特定。
- [REDACTED]により品質リスクアセスメントを実施し、重要工程パラメータを特定した上で、標準操作条件を設定。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（最大強度質量<マススペクトル>、液体クロマトグラフィー、マススペクトル<LC-MS>、カウンターイオン<誘導結合プラズマ発光分光分析法>）、純度試験（類縁物質<LC-MS>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー>、元素不純物<誘導結合プラズマ質量分析法>）、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（LC-MS）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	-20°C	-	二重の低密度ポリエチレン袋 /高密度ポリエチレン容器	24 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器に詰めて、 $-20\pm5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬濃度が 2.53 mg/mL（ヌシネルセン濃度として 2.4 mg/mL）の薬液を 1 バイアル中に 5 mL 充てんした注射剤であり、リン酸二水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウム、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、緩衝液調製、[REDACTED]、バイオバーデン低減ろ過、[REDACTED]、[REDACTED]及び包装・表示・保管・試験からなり、重要工程として[REDACTED]工程、[REDACTED]工程及び[REDACTED]工程が設定されている。また、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程に工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

2.2.4 製剤の安定性

表2 製剤の安定性試験

a) 現在実施中であり、6カ月時点の試験成績は審査報告(2)において報告する。

2.R 機構における審査の概略

表3 〇〇が〇〇に関する検討

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

その上で申請者は、[REDACTED] 原薬ロットにおけるロット分析結果は表4のとおりであり、[REDACTED] ロット間[REDACTED]の種類、[REDACTED]の含量がわずかに異なる傾向が認められているものの、本剤は国内患者数が1000人程度の希少な疾患を対象とした医薬品であり[REDACTED]ことから、[REDACTED]理解を深め、[REDACTED]を説明した。

表4 原薬ロットにおけるロット分析結果

製造ロット		#1	#2	#3	#4
類縁物質	ヌシセルセンナトリウム	+	++	++	++
	j*	++	++	+	+
	o*の合計	++	+	+	+
	e-2とe-4の合計*	+	+	+	+
	e-1*	+	+	+	+
	e-3*	++	+	+	+
	nの合計*	+	+	+	+
	e-6とe-8の合計*	+	+	+	+
	e-5*	+	+	+	+
	e-7*	+	+	+	+
	[REDACTED]	+	+	+	+
	h不純物*	+	+	+	+
	f不純物*	+	+	+	+
	g不純物*	+	+	+	+
	b不純物*	+	+	+	+
	i不純物*	+	+	+	+
	a不純物*	+	+	+	+
	k不純物*	+	+	+	+
	l不純物*	++	+	+	+
	m不純物*	+++	+	+	++
	[REDACTED] 不純物	+	+	+	+
	[REDACTED] 不純物	+	+	+	+
	[REDACTED] 不純物の合計	+	++	+	+

機構は、[REDACTED] [REDACTED]は受入れ可能と考える。

2.R.2 n* 及び o* の管理について

機構は、[REDACTED] (表4)、[REDACTED] [REDACTED]ため、原薬の製造工程が頑健なものであるとは現時点では判断できないこと、本薬が一部のミスマッチを含む遺伝子配列とハイブリダイゼーションする可能性があること(3.R.2.1 参照)を踏まえると、[REDACTED] n* 及び o* が本薬の標的である SMN2 遺伝子以外の遺伝子とのハイブリダイゼーションにより、意図しないオフターゲット作用を示す可能性を完全には否定できないと考える。以上を踏まえ機構は、[REDACTED] n* 及び o* [REDACTED]について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 2.R.1 項に記載のとおり、申請者としては、n* 及び o* の[REDACTED]検討を行った上で、[REDACTED]を[REDACTED]で管理している。
- [REDACTED]を管理することで、[REDACTED] n* 及び o* の[REDACTED] [REDACTED]を行ったが、以下の観点から、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED]と考える。

- ① [] には、[]
[] 及び [] 並びに [] と、[]
[] 等、[]、[] 困難であること。
- ② [] 及び [] 並びに
[] ことから、[]
[] に基づく、[] n^* 及び o^* [] と考えられるこ
と。
- [] である 4 種類の [] については、[] により []
[] ことから、[] として、[]
[] に基づき、[] する。

機構は、[] (表 4) において、ロット間で不純物プロファイルの変動が認められていること、[] n^* 及び o^* のプロファイルの一貫性を保証することが困難であることを踏まえると、[] n^* 又は o^* [] があり、その結果として、ヒトにおいて標的遺伝子以外の遺伝子とのハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用が発現する可能性を否定できないと考える。したがって機構は、原薬の不純物に対する管理が現時点で十分に行われているとはいえないと考えるが、現在の技術水準の下で不純物管理に係る一定の検討は行われていること、本剤の対象疾患（主に I 型の SMA）は致死性の高い重篤な疾患であること等を考慮すると、以下の対応が適切になされることを前提とすれば、現時点での管理方法として受入れ可能と判断した。

- 本剤の [] のために、[] の [] 及び [] について、[]
[]、[] すること。
- 本剤の [] のために、[] 及び [] のための [] について、[]
[]、[] すること。
- []、以下の []、[] すること。
 - ① [] n^* 並びに $e-5^*$ 、 $e-7^*$ 及び $e-6^*$ と $e-8^*$
[]
 - ② [] o^* 並びに $e-1^*$ 、 $e-3^*$ 及び $e-2^*$ と $e-4^*$ の []
[]
 - ③ []、[]
[] 及び []
- 製造販売後調査において投与した製剤ロットに関する情報を収集した上で、国内外製造販売後安全性情報と併せて、原薬ロットの違いが安全性プロファイルに影響しないか監視し、結果を定期的に機構に報告すること。

機構は、上記の点について対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応すると説明した。

2.R.3 原薬の [] の管理について

機構は [] [] であること、
[] があるこ

と (Nucleic Acids Res 2014; 42: 13456-68) を踏まえ、[REDACTED] について説明するよう申請者に求めた。

[illegible]

機構は、以上について了承した。

製剤には、新添加剤として髄腔内投与において使用前例のない塩化カリウム、塩化カルシウム水和物及び塩化マグネシウムが含有されている。

さらに機構は、その他の原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は適切に規定、管理されていると判断した。なお、製造所 B で製造された製剤の 6 カ月時点までの安定性試験（長期保存試験及び加速試験）成績については、審査報告（2）において報告する（2.2.4 参照）。

3.1.1 SMN タンパクの発現作用

本薬 (0.3~100 nmol/L) をトランスフェクションした GM03813 細胞¹⁾の RNA を抽出し、SMN2 の RNA を RT-PCR 法で増幅した結果、エクソン 7 を含有する SMN2 転写産物の産生が認められた (EC₅₀: 1.9 nmol/L) (参考 CTD 4.2.1.1-5)。

本薬 (100 nmol/L) をトランスフェクションした GM03813 細胞¹⁾から調製したライセートを用いて Western Blot 法で SMN タンパクを検出した結果、未処理群と比較して 1.9 倍の SMN タンパクの産生が認められた (CTD 4.3-35: Am J Hum Genet 2008; 82: 834-48)。

本薬 (50 nmol/L) をトランスフェクションした GM03813 細胞¹⁾を免疫蛍光染色し顕微鏡で観察した結果、4'-6-ジアミジノ-2-フェニルインドールの染色領域において SMN タンパクの局在が認められたことから、SMN タンパクは細胞内では核内に分布しているものと申請者は考察している (参考 CTD 4.2.1.1-2)。

ビオチンで標識した SMN2 のイントロン 7 の RNA と HeLa 細胞の核抽出液をインキュベート後、ビオチンで標識した SMN2 のイントロン 7 の RNA をアビジンが結合したビーズで pull-down し、結合した hnRNP A1、A2 及び B1²⁾を Western Blot 法で検出した結果、未処理の HeLa 細胞と比較して、本薬 (30 nmol/L) をトランスフェクションした HeLa 細胞では減少が認められたことから、本薬により hnRNP A1、A2 及び B1 の SMN2 のイントロン 7 の RNA への結合が阻害されたと申請者は考察している (参考 CTD 4.2.1.1-3)。

3.1.2 SMA モデルマウス³⁾に対する作用

SMN2 マウス³⁾及び C/C マウス³⁾の脳室内に本薬 (0~350 µg) を単回投与したとき、脊髄及び脳におけるエクソン 7 を含有する転写産物の発現量の増加が認められた。各組織における EC₅₀ は SMN2 マウスではそれぞれ 1.6 及び 5.7 µg/g、C/C マウスではそれぞれ 1.2 及び 3.7 µg/g であった (参考 CTD 4.2.1.1-4)。

SMN2 マウス³⁾の脳室内に本薬 (0~350 µg) を単回投与し、ヒト SMN タンパクを免疫組織化学染色して観察した結果、脳及び脊髄にヒト SMN タンパクの発現が認められた (参考 CTD 4.2.1.1-4)。

Δ7 SMA マウス³⁾ (生後 0 日) の脳室内に本薬 (4 µg) を単回投与したとき、神経筋接合部の形態の改善、筋線維の太さの増大、正向反射⁴⁾及び握力⁵⁾の改善、生存期間の延長 (生存日数の中央値は、無処置群 16 日、本薬群 26 日) が認められた (CTD 4.3-61: Sci Transl Med 2011; 3: 72ra18)。

Hung 2 SMN2 copy マウス³⁾ (生後 1 日) の脳室内に本薬 (20 µg) を単回投与し、投与 7 日目の脊髄を採取したとき、エクソン 7 を含む SMN2 転写産物の増加 (エクソン 7 含有割合⁶⁾は、溶媒対照群 13~14%、本薬群 83~86%) 及び SMN タンパク発現量の増加が認められた。また、本薬投与動物において、生存期間の延長 (生存日数の中央値は、溶媒対照群 10 日、本薬群 16 日) が認められた (CTD 4.3-33: Nature 2011; 478: 123-6)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 末梢組織の壊死に対する作用 (CTD 4.3-32: Genes Dev 2010; 24: 1574-9)

1) ヒト SMA 患者由来の線維芽細胞

2) SMN2 のイントロン 7 の本薬が結合する領域に結合する (CTD 4.3-35: Am J Hum Genet 2008; 82: 834-48)。

3) ヒト SMN2 遺伝子を発現させた SMA モデルマウスとして、①SMN2 マウス: 内因性 *Smn* を欠失させ、ヒト SMN2 をゲノムにランダムに導入したマウス、②C/C マウス: 内因性 *Smn* のエクソン 1~6 の後にヒト SMN2 のエクソン 7 及び 8 を融合した上でヒト SMN2 を導入したマウス、③Δ7 SMA マウス: 内因性 *Smn* を欠失させ、ヒト SMN2 及びエクソン 7 を欠失させたヒト SMN2 を導入したマウス、④Hung 2 SMN2 copy マウス: 内因性 *Smn* を欠失させ、2 コピーのヒト SMN2 をゲノムにランダムに導入したマウスが用いられた。

4) マウスを仰臥位にし、正常状態の姿勢に戻るまでの時間 (最大 60 秒間) が測定された。

5) 金網 (目は 1 cm²) の上にマウスを乗せた後に金網を反転させ、金網を放すまでの時間が測定された。

6) エクソン 7 を含まない SMN2 転写産物及びエクソン 7 を含む SMN2 転写産物のうちエクソン 7 を含む SMN2 転写産物の割合

SMN2 マウス³⁾ (胎生期約 15 日目) の脳室内に本薬 (20 µg) を単回投与したとき、当該モデル動物で認められる尾の壊死の発現までの期間が延長した (尾の壊死の発現は、非投与群: 生後 3 週目、本薬群: 生後 9 週目)。

3.2.2 SMN2 以外に本薬が結合する可能性のある遺伝子転写産物に関する *in silico* 解析

本薬が結合する可能性のある遺伝子転写産物を BLAST (Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 441-5) 及び Bowtie (Genome Biol 2009; 10: R25) で解析した⁷⁾。その結果、BLAST では連続 16 塩基以上で相同性が高い遺伝子は認められなかったが、連続 15 塩基以上で相同性が高い遺伝子として zinc finger matrin-type 4、neuron navigator 2 及び仮説的遺伝子⁸⁾が認められた。一方、Bowtie では当該 3 遺伝子に加え 3 種の仮説的遺伝子⁸⁾で相同性が認められた (CTD 4.2.1.1-7)。

3.3 安全性薬理試験

本薬を用いた安全性薬理試験成績の概略は表 6 のとおりであった。

7) 解析には、BLAST: Genome Reference Consortium Human Build 37 patch release 5 (GRCh37.p5)、Bowtie: Genome Reference Consortium Human Build 38 patch release 4 (GRCh38.p4)を使用した。

8) BLAST 及び Bowtie で相同性が高かった仮説的遺伝子: LOC643542、Bowtie のみで相同性が高かった仮説的遺伝子: LOC102724356、LOC105373684、LOC105371082

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	動物種	評価項目又は方法	用量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル（雌雄各 2～3 例/群）	体温、歩行、全身状態、一般感覚機能、運動機能、脳反射、脊髄反射	1、3 及び 7 mg	髄腔内	7 mg 群：脊髄下部反射の減弱、体温の低下	4.2.3.1-1
	9～10 カ月齢の幼若カニクイザル（雌雄各 7～9 例/群）	体温、歩行、全身状態、一般感覚機能、運動機能、脳反射、脊髄反射	0.3、1 及び 3 mg/回、15 回投与 ^{a)}	髄腔内	3 mg/回群：脊髄下部反射の減弱	4.2.3.2-1
	9～11 カ月齢の幼若カニクイザル（雌雄各 5～7 例/群）	体温、一般感覚運動、脳反射、脊髄反射、膝蓋腱反射、足の把握反射、学習能力 ^{c)} 、Irwin の変法による観察	0.3、1.0 及び 4.0 mg/週、13 回投与 ^{b)}	髄腔内	4.0 mg/回群：脊髄下部反射の減弱又は消失	4.2.3.2-2
心血管系	SD ラット（雄 8 例/群）	収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数	0.02、0.06 及び 0.2 mg/日、25 日間	髄腔内	影響なし	4.2.1.3-1
	カニクイザル（雌雄各 2～3 例/群）	心拍数	1、3 及び 7 mg	髄腔内	影響なし	4.2.3.1-1
	9～10 カ月齢の幼若カニクイザル（雌雄各 2～4 例/群）	心拍数、心電図	0.3、1 及び 3 mg/回、15 回投与 ^{a)}	髄腔内	影響なし	4.2.3.2-1
	9～11 カ月齢の幼若カニクイザル（雌雄各 5～7 例/群）	心電図、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧	0.3、1.0 及び 4.0 mg/週、13 回投与 ^{b)}	髄腔内	影響なし	4.2.3.2-2
呼吸系	SD ラット（雄 8 例/群）	呼吸数、1 回換気量、毎分換気量	0.02、0.06 及び 0.2 mg/日、25 日間	髄腔内	影響なし	4.2.1.3-1
	カニクイザル（雌雄各 2～3 例/群）	呼吸数	1、3 及び 7 mg	髄腔内	影響なし	4.2.3.1-1
	9～10 カ月齢の幼若カニクイザル（雌雄各 2～4 例/群）	呼吸数	0.3、1 及び 3 mg/回、15 回投与 ^{a)}	髄腔内	影響なし	4.2.3.2-1
腎/泌尿器系	カニクイザル（雌雄各 2～3 例/群）	血清クレアチニン値、血中尿素窒素	1、3 及び 7 mg	髄腔内	影響なし	4.2.3.1-1
	9～10 カ月齢の幼若カニクイザル（雌雄各 2～4 例/群）	尿検査（尿量、比重、色、pH、タンパク、潜血、グルコース）、血清クレアチニン値、血中尿素窒素	0.3、1 及び 3 mg/回、15 回投与 ^{a)}	髄腔内	影響なし	4.2.3.2-1
	幼若カニクイザル（雌雄各 5～7 例/群）	尿検査（比重、色、pH、タンパク、潜血、グルコース）、血清クレアチニン値、血中尿素窒素	0.3、1.0 及び 4.0 mg/週、13 回投与 ^{b)}	髄腔内	影響なし	4.2.3.2-2

a) 0.3 及び 1 mg/回群では、最初の 5 回は 1 週間に 1 回（試験 1、8、15、22、29 日目）投与され、以降は 2 週間に 1 回（試験 43、57、71、85、99 日目）投与された。3 mg/回群では、1 週間に 1 回、計 15 回投与された。

b) 最初の 5 回は 1 週間に 1 回（試験 1、8、15、22、29 日目）投与され、以降は 6 週間に 1 回（試験 71、113、155、197、239、281、323、365 日目）投与された。

c) ウィスコンシン一般テスト装置を用いて評価された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について、SMA の発症機序を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SMA の発症機序について、現時点で完全に解明されていないわけではないものの、以下のようになっていると説明した。

- SMA は、多くの患者で染色体 5q 領域に存在する *SMN1* 遺伝子の欠失又は突然変異による機能喪失に起因して、SMN タンパクの産生量が低下して発症すると考えられている（CTD 4.3-43: Cell 1995; 80: 155-65、CTD 4.3-63: Am J Med Genet Part A 2004; 130A: 307-10）。
- Human Protein Atlas (<http://www.proteinatlas.org/>) によれば、SMN タンパクはすべての組織で発現している可能性が高く、脳及び脊髄以外でも特に骨髄、気管支、胆嚢、鼻咽頭、脾臓、精巣及び膀胱で発現が多いとされている。SMN タンパクは SMN 複合体の構成要素であり、SMN 複合体は核

内低分子リボ核タンパクの形成及びプロセッシングに関与するとの報告がある (Semin Cell Dev Biol 2014; 32: 22-9)。しかしながら、SMN 複合体によってプロセッシングを受ける RNA 分子種は明らかにされておらず、正確な機能は不明である。よって、SMN タンパクが欠乏することにより SMA の病態（脊髄前角における運動神経細胞の機能障害及び細胞死等）が生じる機序は明らかになっていない。

- なお、4～5%の患者では、染色体 5q 領域以外の遺伝子が関連して SMA が発症しているとの報告があり (Am J Hum Genet 1999; 64: 1340-56)、SMN1 遺伝子以外の遺伝子異常として IGHMBP2 遺伝子、DYNC1H1 遺伝子等の異常に起因して発症した患者が報告されている (Pediatr Clin North Am 2015; 62: 743-66)。

その上で申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明した。

- ヒトは SMN1 遺伝子とほぼ同一の SMN タンパクをコードする SMN2 遺伝子を有するが、SMN2 遺伝子はエクソン 7 の 6 番目のヌクレオチドがシトシンからチミンへ置換されているため、ほとんどの転写産物では SMN1 遺伝子とは異なるスプライシングを生じ、エクソン 7 がコードするアミノ酸が欠失したタンパクに翻訳され、SMN1 遺伝子とほぼ同一の SMN タンパクに翻訳されるのはわずかである。エクソン 7 がコードするアミノ酸が欠失したタンパクは、正常な SMN1 遺伝子から翻訳される全長 SMN タンパクと比較して半減期が短いことが報告されているが (CTD 4.3-12: Genes Dev 2010; 24: 438-42)、SMN2 遺伝子のコピー数が多いほど SMA 患者の症状は軽くなるとの報告があり (CTD 5.4-27: Am J Hum Genet 2002; 70: 358-68)、SMA 患者では SMN2 遺伝子から翻訳されるタンパクが全長 SMN タンパクの機能を一部代替しているものと考えられている。
- SMN2 mRNA 前駆体のエクソン 7 周辺に、ASO が結合することでエクソン 7 がコードするアミノ酸配列を含む SMN タンパクを産生させる領域が複数確認されている (CTD 4.3-34: PLoS Biol 2007; 5: e73、CTD 4.3-71: Nucleic Acids Res 2007; 35: 371-89)。本薬は当該領域の一つであるイントロン 7 (エクソン 7 との接合部を起点として 10 ヌクレオチド下流から 27 ヌクレオチド下流までの領域) に結合するようデザインされた ASO である (CTD 4.3-35)。
- 本薬により、*in vitro* 及び SMA モデルマウスにおいてエクソン 7 を含有する SMN2 転写産物の増加及び SMN タンパク発現量の増加が認められている (3.1.1 及び 3.1.2 参照)。また、SMA モデルマウスにおいて、神経筋接合部の形態の改善、筋線維の太さの増大、正向反射及び握力の改善等が認められたことから、本薬は SMN タンパクの産生を誘導することで SMA の症状を改善すると考える。
- なお、本薬の作用機序は転写の誘導ではなくスキッピングの抑制であること (参考 CTD 4.2.1.1-1)、海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験) の死亡例におけるエクソン 7 含有割合⁹⁾は 28～70%⁹⁾であったこと、SMA 患者での SMN2 コピー数は 0～4 程度とされていること (CTD 5.4-23) を踏まえると、本剤により SMA 患者の SMN タンパク発現量は最大で正常ヒトの SMN1 遺伝子に由来する SMN タンパク発現量の 2.8 コピー分 (4 コピー×70%) に相当すると考えられる。しかしながら、3 コピーの SMN1 を有する正常ヒト由来の株化細胞の報告があること (Mol Genet Genomic Med 2015; 3: 248-57) を踏まえると、本剤による SMN タンパク発現量の増加が安全性上大きな問題となる可能性は低いと考える。

9) CS3A 試験中に死亡した被験者 3 例の腰髄、胸髄、頸髄、運動皮質、間脳 (視床) を用いて検討された。

機構は、SMA の発症機序は現時点で詳細に解明されておらず、SMN2 遺伝子から翻訳されるタンパクの機能も明確にはなっていないものの、現在得られている知見に基づき一定の考察がなされているものとする。なお機構は、本剤を投与した患者において、SMN タンパク発現量が健常人を超える可能性は否定できないこと、本剤による SMN タンパク発現量の増加の影響について、現時点では明確な安全性上のリスクは示唆されていないものの、詳細なリスクは不明であることを踏まえ、SMN2 コピー数と安全性の関係については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

3.R.2 本薬の安全性評価について

3.R.2.1 本薬と遺伝子との相互作用に関連した安全性について

機構は、本薬は ASO であり、①標的遺伝子 (SMN2) に対する作用、②本薬が標的以外の配列にハイブリダイズすることによって生じるオフターゲット作用 (以下、「ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用」)、③遺伝子との相互作用によらないオフターゲット作用 (以下、「ハイブリダイゼーションに起因しないオフターゲット作用」) が想定されるため、①及び②の観点から本薬の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①標的遺伝子 (SMN2) に対する作用に起因した安全性について、以下のように説明した。

- SMN2 遺伝子はマウス、ラット、イヌ、カンクイザル等の主要な実験動物には存在せず、ヒトに存在する遺伝子であることから、通常の非臨床試験に用いられる動物種で評価することはできない。
- 本薬の中枢神経組織における曝露及び SMN タンパク発現については、安全性薬理試験における評価項目で認められた所見から、大きな問題となる可能性は低いと考える (3.R.1、3.R.2.2 参照)。一方で、本薬の全身組織分布に関する非臨床試験 (APK02 試験) は現在実施中であり、各組織における本薬の曝露量及び SMN タンパク発現量がどの程度になるかは現時点で明確になっていないこと (4.R.1 参照)、SMN タンパクが構成要素となる SMN 複合体の正確な機能は不明であること (3.R.1 参照) を踏まえると、①の作用に起因した安全性については臨床試験における安全性情報を慎重に検討して判断することが適切と考える。
- 本剤の臨床試験では、重篤な有害事象が多く患者で認められたが、そのほとんどが疾患の進行に起因する事象であり、本剤との因果関係も否定されている (7.R.4.1 並びに表 21 及び表 23 参照)。
- さらに、腰椎穿刺関連の有害事象、腎機能障害、肝機能障害、血液凝固系への影響、消化器系への影響等 (7.R.4.1～7.R.4.6) について検討を行ったところ、現時点では腰椎穿刺関連の有害事象、腎機能障害、肝機能障害及び血液凝固系に影響する可能性が示唆されたものの、その他に本剤投与による明確なリスクは示唆されなかった。
- 以上より、①の作用に起因した安全性について、SMN2 遺伝子は主要な実験動物には存在しないことから非臨床試験における安全性評価は困難であるものの、現時点で①の作用に起因する具体的なリスクは想定できず、ヒトにおいて臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

次に申請者は、②ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に起因した安全性について、以下のとおり説明した。

- 本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物について、連続 15 塩基以上での相同性を有する配列のみ検討を行ったが (CTD 4.2.1.1-7)、審査の過程で機構から、末端のみでなく内部にミスマッチ、インサート及びギャップが存在する配列における検討の不足を指摘されたため、ミスマッチ及び

ギャップの位置で限定せずに再度 Bowtie (Genome Biol 2009; 10: R25) で解析を実施した¹⁰⁾。その結果、本薬が結合する可能性がある 110 のオフターゲット候補遺伝子が抽出された。そのうち、ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関する安全性を評価すべき遺伝子¹¹⁾として 12 の遺伝子が選択された。当該遺伝子との関連が報告されている事象及びタンパクの機能から懸念される事象は表 7 のとおりであった。

表 7 ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関する安全性を評価すべき遺伝子との関連が報告されている事象及びタンパクの機能から懸念される事象

遺伝子	ヒト、ノックアウトマウス等において関連が報告されている疾患及びタンパクの機能から懸念される疾患
FIGLA	早発卵巣不全、男性及び女性の不妊
STAT4	全身性エリテマトーデス、感染症、免疫系障害、インスリン分泌の異常、腎症
FOXP1	悪性腫瘍、精神遅滞、奇形、出血、流産、新生児の死亡、感染症
MECOM	悪性腫瘍、橈尺骨癒合症、血小板減少症、流産、難聴、中耳炎、感染症、奇形、新生児の死亡、出血、成長障害、皮膚浮腫
MSR1	バレット食道、前立腺癌、動脈硬化、食道癌、アルツハイマー病、感染症
BNC2	皮膚変色、奇形
RSF1	B 型肝炎、卵巣癌、新生児の死亡、成長障害、代謝及び栄養障害、骨塩量増加、奇形
TRDHE	代謝及び栄養障害
FREM2	フレーザー症候群、出血、新生児の死亡、流産、奇形
RPGRIP1L	ジュベール症候群、メッケル・グルーバー症候群、網膜変性、奇形
ULK2	中枢神経系の疾患
EFCAB6	男性の不妊、良性及び悪性腫瘍

Pubmed gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>)、Online Mendelian Inheritance in Men (<https://www.omim.org/>) 及び Mouse Genome Informatics (<http://www.informatics.jax.org/>) に登録された情報

- 当該オフターゲット候補遺伝子のうち FOXP1、MECOM、BNC2、RSF1 及び RPGRIP1L では、各ノックアウトマウスの胚・胎児に奇形を含む発生異常 (FOXP1: 心室中隔欠損、MECOM: 前脳の形態異常、BNC2: 舌の欠損、RSF1: 指の形態異常、FREM2: 神経管閉鎖不全、RPGRIP1L: 外脳等) が報告されているが、本薬には胎盤通過性がないことから (4.2.3 参照)、本薬投与によるヒトでの胚・胎児発生に対する安全性上の懸念は低いと考える。
- 本剤の臨床試験では、重篤な有害事象が多く of 患者で認められたが、そのほとんどが疾患の進行に起因する事象であり、本剤との因果関係も否定されていることから (7.R.4.1 並びに表 21 及び表 23 参照)、ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用が临床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお、表 7 に記載された遺伝子のヒトと動物との相同性、及び表 7 に記載された事象等の臨床試験における発現状況については、現在確認中である。

機構は、以下のように考える。

①標的遺伝子 (SMN2) に対する作用に起因した安全性について、現在得られている知見に基づき一定の考察がなされている。

②ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に起因した安全性について、*in silico* 解析で得られた候補遺伝子の転写産物と本薬がヒトの生体内で実際にハイブリダイズするかは明確ではないこと、臨床試験での安全性情報が極めて限られていることを踏まえると、本来であれば非臨床試験で可能な限り検討すべきであり、ヒト由来試料を用いた *in vitro* マイクロアレイ解析等の遺伝子発現解析

10) 解析にはヒトリファレンスゲノム配列のデータセット (version hg38) 及び包括的なトランスクリプトームデータベース (Gencode v21) を使用した。実施可能性等の観点から、内部及び末端の 2 塩基のミスマッチ又はギャップ配列を有する遺伝子を検索した。

11) Pubmed gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>) 及び Online Mendelian Inheritance in Men (<https://www.omim.org/>) で検索し、以下の 4 つの基準のいずれかに該当する遺伝子が選択された。

- ①何らかの疾患又は生理学的作用との関連が報告されている遺伝子
- ②該当する遺伝子がコードするタンパクを標的とした医薬品の開発が進められている遺伝子
- ③該当する遺伝子がコードするタンパクの発現が抑制された場合に機能が低下することが報告されている遺伝子
- ④がん遺伝子及びがん抑制遺伝子

を実施し、*in silico* 解析で得られた候補遺伝子の転写産物がヒトの生体内でハイブリダイズする可能性について検討すべきであった。現時点で本剤の臨床試験では安全性上の明確な懸念は認められていないものの、候補遺伝子の機能への影響により想定されるリスクの有無については、関連する有害事象の発現状況を確認した上で最終的に判断する必要がある、審査報告（2）において議論したい。その上で、本剤の対象疾患（主に I 型の SMA）は致死性の高い重篤な疾患であることを踏まえると、現時点でヒトにおいて安全性上の大きな問題が認められていないのであれば、ヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析を実施せずに本剤を上市することは許容可能と考える。しかしながら、本剤では 12 のオフターゲット候補遺伝子が抽出されていることを踏まえると、以下の対応が必要と考えており、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

- 表 7 に記載された遺伝子には臨床試験での検討が困難な催奇形性、がん原性に関連する遺伝子等も含まれていることから、ヒトと非臨床試験に用いられた動物との遺伝子の相同性の観点を考慮して安全性を評価した上で、ヒトでの潜在的なリスクを否定できない遺伝子については、医療現場に情報提供する。
- 今後速やかにヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析を実施し、ヒトにおいて当該候補遺伝子の発現に対する本薬の影響が認められた場合には、添付文書における注意喚起の要否を速やかに検討する。

なお、③ハイブリダイゼーションに起因しないオフターゲット作用に起因した安全性については、3.R.2.2 において引き続き議論したい。

3.R.2.2 安全性薬理について

機構は、3.R.2.1 及び本薬の安全性薬理試験を踏まえて、ヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①標的遺伝子（SMN2）に対する作用については、適切な動物種が存在しないため評価できないこと、②ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用については安全性上大きな問題となる可能性は低いと考えたこと（3.R.2.1 参照）を説明した上で、③ハイブリダイゼーションに起因しないオフターゲット作用から、以下のとおり説明した。

- 中枢神経系への影響として、カニクイザルを用いた各試験においても脊髄下部反射の減弱又は消失が認められた（CTD 4.2.3.1-1、CTD 4.2.3.2-1、CTD 4.2.3.2-2）。また、幼若サルを用いた 53 週間間歇髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）の学習テスト¹²⁾において、高用量群（雄: 7 例、雌: 6 例）の雄 1 例で学習テスト完了時間の延長が認められたが（CTD 4.2.3.2-2）、本薬投与による影響ではないと考えられた（5.R.1 参照）。以上を踏まえ、カニクイザルで認められた脊髄下部反射の減弱又は消失に基づき、中枢神経系への影響が認められなかった最大用量投与時の最終投与 4 カ月後における CSF 中本薬濃度¹³⁾における安全域は、臨床推奨用量（表 20 の 12 mg 相当量）投与時の

12) ウィスコンシン一般テスト装置を用い、3 つの穴のうち正しい 1 つを選ぶと食餌が得られる学習を数段階させた後、正しい穴を選択する試験が実施された。

13) サルを用いた単回髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1）において本薬 3 mg を単回髄腔内投与したときの最終投与 4 カ月後における CSF 中本薬濃度（23 ng/mL、最終投与 8 日後の実測値及び $t_{1/2}$ （102 日）に基づき推定）、幼若サルを用いた 14 週間間歇髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）において本剤 1 mg/回を反復髄腔内投与したときの最終投与 4 カ月後における CSF 中本薬濃度（5 ng/mL、最終投与 106 日後の実測値及び $t_{1/2}$ （102 日）に基づき推定）、幼若サルを用いた 53 週間間歇髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）において本薬 1 mg/回を反復髄腔内投与したときの最終投与 84 日後における CSF 中本薬濃度（4.6 ng/mL、4 mg/回群の濃度から線形性を仮定して推定）

CSF 中トラフ濃度¹⁴⁾と比較してそれぞれ 0.34～1.69 倍であった。

- 心血管系への影響のうち、*in vitro* での評価について、他の 2'-MOE 修飾 ASO¹⁵⁾を用いて hERG チャネルカリウム電流への影響を評価した結果、生物学的に意味のある有意な変化は認められなかったこと（CTD 4.3-39: J Pharmacol Toxicol Methods 2014; 69: 49-60）から、hERG チャネルに対する作用は検討不要と判断した。また、*in vivo* での評価について、本薬の安全性薬理試験ではいずれも投与による影響と考えられる所見は認められず、心血管系への影響が認められなかった最大用量投与時の血漿中の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} ¹⁶⁾における安全域は、臨床推奨用量（表 20 の 12 mg 相当量）投与時¹⁷⁾と比較して 1.4～2.8 倍及び 1.2～2.3 倍であった。
- 呼吸系への影響について、本薬の安全性薬理試験ではいずれも投与による影響と考えられる所見は認められず、呼吸系への影響が認められなかった最大用量投与時の血漿中の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} ¹⁶⁾における安全域は、臨床推奨用量（表 20 の 12 mg 相当量）投与時¹⁷⁾と比較して 1.4～2.8 倍及び 1.2～2.3 倍であった。
- その他、腎/泌尿器系への影響について検討を行った結果、本薬の安全性薬理試験ではいずれも投与による影響と考えられる所見は認められず、腎/泌尿器系への影響が認められなかった最大用量投与時の血漿中の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} ¹⁶⁾における安全域は、臨床推奨用量（表 20 の 12 mg 相当量）投与時¹⁷⁾と比較して 1.4～2.8 倍及び 1.2～2.3 倍であった。

機構は、以下のように考える。

心血管系への影響に関する安全性薬理試験において催不整脈作用等のリスクが示唆されていないこと、ヒトにおいて QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈リスクについて、本剤のこれまでの臨床試験において、本剤群でシヤム処置群に比べて催不整脈リスクに関連した有害事象が多く発現する傾向は認められなかったこと（6.R.3）を踏まえると、追加で *in vitro* 電気生理学的試験を実施する必要はない。しかしながら、本薬がハイブリダイゼーションに起因しないオフターゲット作用によりカリウムチャネル等に影響を及ぼす可能性は否定できないこと、本剤投与によりヒトで本薬の全身曝露が認められること（6.2 参照）、SMN 複合体の詳細な機能は不明であること、他のオリゴヌクレオチドのデータに基づき本薬の QT 延長リスクを推測することには限界があることから、本来であれば臨床試験開始前に本薬の *in vitro* 電気生理学的試験を実施した上で、臨床試験における QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用の評価方法を検討すべきであった。

なお、中枢神経系への影響については、5.R.1 で毒性試験及び臨床試験成績を踏まえて議論する必要がある。また、安全域が 1 に近い呼吸系及び腎/泌尿器系への影響については、7.R.4.1 及び 7.R.4.3 で臨床試験成績を踏まえて議論する必要がある。

14) SMA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験）のコホート 2 における投与 757 日目（前回投与から 126 日後）の CSF 中トラフ濃度（13.6 ng/mL）を比較に用いた。

15) ISIS 116847: PTEN を標的とした ASO、ISIS 141923: scramble ASO、ISIS 345198: GCCR を標的とした ASO、ISIS 353512: CRP を標的とした ASO、ISIS 379804: ApoB を標的とした ASO、ISIS 420476: GCCR を標的とした ASO、ISIS 487660: $\alpha 1$ -antitrypsine を標的とした ASO

16) サルを用いた単回髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1）において本薬 7 mg を単回髄腔内投与したときの血漿中本薬の C_{max} (2.61 $\mu\text{g/mL}$) 及び AUC_{0-24h} (14.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)、幼若サルを用いた 14 週間間歇髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）において本剤 3 mg/回を反復髄腔内投与したときの初回投与後における血漿中本薬の C_{max} (1.97 $\mu\text{g/mL}$) 及び AUC_{0-24h} (12.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)、幼若サルを用いた 53 週間間歇髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）において本薬 4 mg/回を反復髄腔内投与したときの初回投与後における血漿中本薬の C_{max} (3.74 $\mu\text{g/mL}$) 及び AUC_{0-24h} (22.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)

17) 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）の 0～3 カ月の乳児に 12 mg 相当量/回（表 20）を反復髄腔内投与したときの初回投与後における血漿中本薬の C_{max} (1.36 $\mu\text{g/mL}$) 及び AUC_{0-24h} (10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。

サルの CSF 及び血漿中の本薬濃度は Hyb-ELISA（定量下限: 1.5 ng/mL）又は Hyb-ECL（定量下限: 0.05 ng/mL）、組織中の本薬濃度は Hyb-ELISA（定量下限: 15.0 µg/g）¹⁸⁾を用いて測定された。マウス及びウサギの組織中の本薬濃度は HPLC（定量下限: 10.0 µg/g）を用いて測定された。本薬代謝物/分解物¹⁹⁾濃度は、CSF 及び血漿中では LC-MS/MS（定量下限: 25.0 ng/mL）、腎皮質及びその他の組織中²⁰⁾では LC-MS（定量下限: 10.0 µg/g）を用いて測定された。血漿中抗ヌシネルセン抗体濃度は ELISA（定量下限: 60 ng/mL）を用いて測定された。

なお、特に記載のない限り、本薬の用量はヌシネルセンとしての量、濃度はヌシネルセンナトリウムとしての濃度で示している。また、薬物動態パラメータのうち $t_{\max}$ は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.3.1-1）

雌雄サル（雌雄各 3～8 例/群）に本薬 1、3 又は 7 mg を単回髄腔内投与したとき、投与 7 日目における CSF 中本薬濃度（雄/雌、以下同様）はそれぞれ $9.9 \pm 3.5/10.5 \pm 6.9$ 、 $56.6 \pm 49.6/35.2 \pm 44.7$ 及び $79.9 \pm 3.1/48.3 \pm 45.1$ ng/mL、3 mg 群における CSF 中本薬濃度の $C_{\max}$ は $410 \pm 77/893 \pm 509$ ²¹⁾ µg/mL、 AUC_{0-24h} は $1303 \pm 253/2205 \pm 1058$ ²¹⁾ µg·h/mL、CL は $2.21 \pm 0.53/1.63 \pm 0.97$ mL/h であった。また、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、雌雄で一貫した差異は認められなかった。

表 8 サルに本薬を単回髄腔内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

用量	$C_{\max}$ (µg/mL)		$t_{\max}$ (h) ^{a)}		AUC_{0-24h} (µg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 mg	0.16 ± 0.03 (3)	0.28 ± 0.18 (3)	6 (3)	4 (3)	1.92 ± 0.49 (3)	2.14 ± 0.37 (3)
3 mg	0.44 ± 0.17 (8)	0.48 ± 0.29 (5) ^{b)}	4 (8)	4 (5) ^{b)}	4.76 ± 1.49 (8)	4.10 ± 2.42 (5) ^{b)}
7 mg	1.21 ± 0.48 (3)	4.02 ± 1.77 (3)	4 (3)	2 (3)	12.0 ± 3.85 (3)	17.1 ± 3.46 (3)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 中央値（評価例数）

b) CSF から血漿への本薬の急速な移行に伴い、他の個体と比較して異常な CSF 及び血漿中本薬濃度推移を示した 2 例の個体の $C_{\max}$ (2.95 及び 2.96 µg/mL)、 $t_{\max}$ (1 及び 1 h) 並びに AUC_{0-24h} (5.80 及び 6.30 µg·h/mL) は解析から除外された。

4.1.2 反復投与試験

雄性サル（髄腔内投与 17 例、静脈内投与 3 例）に本薬 1 mg/回を 1 週間に 1 回の頻度で計 4 回反復髄腔内又は静脈内投与したとき、髄腔内投与群及び静脈内投与群における最終投与時の血漿中本薬の $C_{\max}$ はそれぞれ 0.154 ± 0.114 及び 0.367 ± 0.044 µg/mL（17 及び 3 例）、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 1.53 ± 0.44 及び

18) サルの血漿、CSF 又は組織（肝臓、脳、脊髄）に代謝物（3'末端又は 5'末端が欠落した o^* 30.0 ng/mL（血漿及び CSF）又は 400 ng/g（組織）を添加し、Hyb-ELISA による本薬濃度測定法を用いて代謝物の濃度を測定したとき、代謝物では本薬と類似した反応（本薬換算で 65.0～97.7%）が得られたことから、当該試験法は十分な特異性を有していないことが示唆された。なお、LC-MS/MS により本剤投与後（CTD 4.2.3.2-1）の CSF、血漿及び組織中の代謝物濃度を測定したとき、主な代謝物は 3'末端が欠落した o^* であり、全オリゴヌクレオチドに対する 3'末端が欠落した o^* の相対含有率は CSF 中で 0%、血漿中で最大 4.1%、組織中で最大 21.6%であったことから（4.3 参照）、少なくとも CSF 中及び血漿中本薬濃度における代謝物の影響は大きくないものと申請者は考察している。

19) 3'末端からヌクレオチドが欠落した o^* 、 p^* 、 q^* 、 r^* 及び s^* 、5'末端からヌクレオチドが欠落した o^* 、 p^* 、 q^* 及び r^*

20) 脳、脊髄及び肝臓における各代謝物の相対含有量は、本薬のピーク面積を含めたクロマトグラムの総ピーク面積に対する割合として求めた。

21) CSF から血漿への本薬の急速な移行に伴い、他の個体と比較して異常な CSF 及び血漿中本薬濃度推移を示した 2 例の個体の $C_{\max}$ (321 及び 455 µg/mL) 及び AUC_{0-24h} (213 及び 231 µg·h/mL) は解析から除外された。

0.72±0.07 µg·h/mL (17 及び 3 例) であった。また、髄腔内投与群の CSF 中本薬トラフ濃度は投与 8 及び 22 日目それぞれ 0.116±0.146 及び 0.134±0.088 µg/mL (いずれも 15 例) であり、反復投与により累積が認められた。さらに、最終投与後 1 年間に複数回の CSF 中及び血漿中本薬濃度測定が行われた髄腔内投与群の 4 例における、最終投与 1 時間後の CSF 中及び血漿中本薬濃度はそれぞれ 118.8±30.4 及び 0.03±0.02 µg/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 100.2±57.4 (4 例) 及び 91.4/109 日 (2 例) であった (参考 CTD 4.2.2.2-1)。

生後 9～10 カ月齢の雌雄幼若サル (雌: 7～9 例/群、雄: 6～8 例/群) に本薬 0.3、1 又は 3 mg/回を 14 週間反復髄腔内投与²²⁾したとき、投与 99 日目における血漿中本薬の C_{max} (雄/雌、以下同様) はそれぞれ 0.09±0.03/0.14±0.08、0.51±0.20/0.60±0.03 及び 1.55±0.30/1.57±0.25 µg/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 0.85±0.14/1.20±0.48、3.45±0.97/3.56±0.41 及び 9.92±2.46/12.1±1.70 µg·h/mL、 $t_{1/2}$ は本薬 0.3 及び 1 mg/回群では算出できず、本薬 3 mg/回群では 34.5±22.4 日 (4 例) であった。また、CSF 中本薬トラフ濃度は表 9 のとおりであった (CTD 4.2.3.2-1)。

表 9 幼若サルに本薬を反復髄腔内投与したときの CSF 中本薬トラフ濃度

	評価時期	CSF 中本薬濃度 (ng/mL)			
		大槽		腰髄腔	
		雄	雌	雄	雌
0.3 mg/回	36 日目	3.95 ± 3.43 (3)	5.49 ± 3.49 (3)	6.82 ± 10.4 (3)	2.97, 28.7 (2)
	106 日目	16.0 ± 5.44 (3)	15.1 ± 8.51 (3)	11.2, 12.2 (2)	7.81, 29.7 (2)
1 mg/回	36 日目	57.4 ± 52.8 (3)	41.7 ± 46.3 (3)	0, 68.2(2)	16.1 ± 8.76 (3)
	106 日目	28.5 ± 10.6 (3)	15.9 ± 7.93 (3)	6.74, 20.6 (2)	5.21 (1)
3 mg/回	36 日目	82.5 ± 54.4 (3)	12.1, 72.4 (2)	57.8 ± 7.88 (3)	55.4 (1)
	106 日目	108 ± 29.5 (3)	161 ± 107 (4)	25.4, 47.2 (2)	161 (1)

平均値±標準偏差 (評価例数)、2 例以下の場合は個別値を記載

生後 9～11 カ月齢の雌雄幼若サル (雌雄各 5～7 例/群) に本薬 0.3、1 又は 4 mg/回を 53 週間反復髄腔内投与²³⁾したとき、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、投与 1 日目の C_{max} 及び AUC は投与量比を上回って増加する傾向が認められた。また、CSF 中本薬トラフ濃度 (雄/雌) は投与 8 日目においてそれぞれ 21.1±22.6/7.0±2.9、11.5±4.7/15.3±8.1 及び 11.3±6.9/25.5±10.5 ng/mL、投与 372 日目においてそれぞれ 14.5±15.1/9.5±3.0、17.4±4.6/29.1±22.8 及び 42.0±20.2/61.5±49.6 ng/mL であり、 $t_{1/2}$ は本薬 0.3 及び 1 mg/回群では算出できず、本薬 4 mg/回群では 52.9/55.8 日 (2 例) であった。なお、血漿中抗ヌシネルセン抗体は 6.3% (3/48 例; 本薬 1 mg/回群 1 例、4 mg/回群 2 例) で検出された (CTD 4.2.3.2-2)。

表 10 幼若サルに本薬を反復髄腔内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

	評価時期	C_{max} (µg/mL)		t_{max} (h) ^{a)}		AUC_{0-168h} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.3 mg	1 日目	0.15 ± 0.02 (5)	0.09 ± 0.02 (5)	2 (5)	4 (5)	1.24 ± 0.24 (5)	1.00 ± 0.10 (5)
	365 日目	0.11 ± 0.07 (5)	0.06 ± 0.02 (5)	1 (5)	2 (5)	0.78 ± 0.39 (5)	0.65 ± 0.06 (5)
1 mg	1 日目	0.59 ± 0.21 (5)	0.55 ± 0.22 (5)	2 (5)	2 (5)	4.61 ± 1.18 (5)	4.49 ± 1.02 (5)
	365 日目	0.49 ± 0.34 (5)	0.42 ± 0.17 (5)	4 (5)	2 (5)	5.06 ± 5.68 (5)	2.82 ± 0.43 (5)
4 mg	1 日目	4.97 ± 1.47 (7)	2.51 ± 0.86 (7)	2 (7)	4 (7)	30.1 ± 9.23 (7)	20.9 ± 4.92 (7)
	365 日目	1.61 ± 0.38 (7)	1.42 ± 0.68 (7)	2 (7)	2 (7)	12.1 ± 2.86 (7)	11.3 ± 2.54 (7)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 中央値

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

22) 0.3 及び 1 mg/回群では、最初の 5 回は 1 週間に 1 回 (試験 1、8、15、22、29 日目) 投与され、以降は 2 週間に 1 回 (試験 43、57、71、85、99 日目) 投与された。3 mg/回群では、1 週間に 1 回、計 15 回投与された。

23) 最初の 5 回は 1 週間に 1 回 (試験 1、8、15、22、29 日目) 投与され、以降は 6 週間に 1 回 (試験 71、113、155、197、239、281、323、365 日目) 投与された。

雌雄サルに本薬 7 mg を単回髄腔内投与し、中枢神経系組織及び肝臓での組織中濃度を検討したとき、投与 8 日目の組織中本薬濃度は肝臓、腰髄、胸髄、大脳皮質の順に高値を示した（CTD 4.2.3.1-1）。

雄性サルに本薬 1 mg/回を 1 週間に 1 回、計 4 回反復髄腔内投与し、中枢神経系組織、骨格筋、腎皮質及び肝臓での組織中濃度を検討したとき、投与 29 日目の組織中本薬濃度は腰髄、腎皮質、胸髄、頸髄の順に高値を示した（参考 CTD 4.2.2.2-1）。

生後 9～10 カ月齢の雌雄幼若サルに本薬 3 mg/回を 14 週間反復髄腔内投与²²⁾し、中枢神経系組織及び肝臓での組織中濃度を検討したとき、投与 106 日目の組織中本薬濃度は腰髄、大脳皮質、肝臓、胸髄の順に高値を示した（CTD 4.2.3.2-1）。

生後 9～11 カ月齢の雌雄幼若サルに本薬 0.3、1 又は 4 mg/回を 53 週間反復髄腔内投与²³⁾したとき、投与 372 及び 554 日目における各組織中本薬濃度及び終末相消失半減期推定値は表 11 のとおりであった（CTD 4.2.3.2-2）。

表 11 幼若サルに本薬を反復髄腔内投与したときの投与 372 及び 554 日目における組織中本薬濃度及び終末相消失半減期推定値

	372 日目（各群 10 例）			554 日目（4 例）	終末消失相 半減期推定値（日）
	0.3 mg/回	1 mg/回	4 mg/回	4 mg/回	
小脳	4.3 ± 1.4	20.8 ± 16.0	39.6 ± 19.7	34.5 ± 23.2	- ^{a)}
大脳皮質	4.2 ± 1.9	16.6 ± 6.0	71.3 ± 29.3	43.8 ± 4.4	- ^{a)}
海馬	10.1 ± 2.8	28.9 ± 10.3	88.9 ± 18.0	46.0 ± 7.8	191 ^{b)}
脳橋	4.1 ± 3.1	8.8 ± 4.0	34.2 ± 15.5	16.6 ± 4.3	174 ^{b)}
頸髄	6.7 ± 2.8	15.9 ± 5.1	35.1 ± 11.0	18.4 ± 6.1	195 ^{b)}
胸髄	14.0 ± 9.3	23.0 ± 10.6	59.8 ± 11.7	20.3 ± 5.6	117 ^{b)}
腰髄	21.4 ± 9.3	53.5 ± 33.6	99.0 ± 71.5	39.7 ± 10.8	138 ^{b)}
腎皮質	23.7 ± 17.6	42.8 ± 19.0	239 ± 176	6.2 ± 3.5	34.5 ^{b)}
肝臓	0.9 ± 0.4	2.8 ± 1.6	21.9 ± 9.2	0.1 ± 0.1	23.4 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) 評価期間中において濃度低下が不十分であったため、算出されなかった。

b) 2 時点間（372 日目、554 日目）の組織中濃度を用いて半減期を算出した。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス及びサル血漿に本薬（0.1 又は 5 µg/mL）を添加し、限外ろ過法によりタンパク結合率を検討したとき、血漿中タンパク結合率はマウスで 96.0～96.6%、サルで 97.0～99.4%であった（参考 CTD 5.3.2.1-1、参考 CTD 5.3.2.1-3）。

サル CSF に本薬（5 又は 150 µg/mL）を添加し、限外ろ過法によりタンパク結合率を検討したとき、CSF 中タンパク結合率は 0～3.0%であった（参考 CTD 5.3.2.1-2、参考 CTD 5.3.2.1-3）。

4.2.3 胎盤通過性

雌性マウスに本薬 3、10 及び 25 mg/kg/回を交配の 4 週間前から妊娠 15 日目まで隔日で反復皮下投与したとき、すべての投与群において、妊娠 18 日目における胎児の肝臓中本薬濃度は定量下限以下であった。母動物における胎盤中本薬濃度は 3 及び 10 mg/kg 投与群では定量下限以下であり、25 mg/kg 投与群においても母動物の肝臓中本薬濃度の 2.3%であった（CTD 4.2.3.5.1-1）。

妊娠 6 日目のウサギに本薬 6、12.6 又は 25 mg/kg/回を妊娠 6 日から 18 日まで隔日で反復皮下投与したとき、すべての投与群において、妊娠 20 日目及び 28 日目における胎児の肝臓中本薬濃度は定量下限以下であった。母動物における胎盤中本薬濃度は肝臓中本薬濃度の 8.2%以下であった（CTD 4.2.3.5.2-2）。

4.3 代謝（参考 CTD 5.3.1.4-8）

生後 9～10 カ月齢の幼若サルに本薬 3 mg/回を 1 週間に 1 回、14 週間反復髄腔内投与²²⁾し（CTD 4.2.3.2-1）、LC-MS/MS を用いて CSF 中（投与 36 日目）及び血漿中（投与 1、36 及び 99 日目）の本薬及び代

謝物の含有率を検討したとき、CSF 中では本薬のみが認められ、代謝物は認められなかったが、血漿中では本薬に加えて 3'末端が欠落した α^* が認められた（投与 1、36 及び 99 日目の相対含有率²⁴⁾: 0～4.1%）。

生後 9～10 カ月齢の幼若サルに本薬 3 mg/回を 1 週間に 1 回、14 週間反復髄腔内投与²²⁾し（CTD 4.2.3.2-1）、投与 106 日目の肝臓、大脳皮質及び腰髄における本薬及び代謝物の相対含有率（LC-MS により測定）を検討したとき、組織中で認められた主な代謝物は 3'末端が欠落した α^* であり、その相対含有率²⁴⁾は 10.1～21.6%であった。また、生後 9～11 カ月齢の幼若サルに本薬 4 mg を 53 週間反復髄腔内投与²³⁾し（CTD 4.2.3.2-2）、投与 372 日目の腎皮質における本薬及び代謝物の相対含有率（LC-MS により測定）を検討したとき、組織中で認められた主な代謝物は 3'末端が欠落した α^* であり、その相対含有率²⁴⁾は 12.3～15.6%であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

本薬の尿中及び糞中排泄については評価されていない。本薬と同じ骨格を有する 2'-MOE 修飾 ASO は、3'及び 5'エキソヌクレアーゼによる加水分解を受けた後、主に尿中に排泄されることが示されており、糞中への排泄は限られているとの報告があることから（Drug Metab Dispos 2003; 31: 1419-28、Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009; 5: 381-91）、本薬も同様に主な排泄経路は尿中排泄である可能性が高いと申請者は考察している。

4.4.2 乳汁排泄（CTD 4.2.3.5.3-1）

妊娠マウスに、本薬 5、20 又は 60 mg/kg/週（それぞれ 1.4、5.7 又は 17.1 mg/kg/回）を妊娠 6 日から 16 日までは隔日で反復皮下投与、分娩後 18 日までは 1 週間に 1 回反復皮下投与したとき、分娩後 13 日目における乳汁中本薬濃度は母動物の肝臓中本薬濃度の 0.0220～0.0227%であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織蓄積性とヒトにおける安全性について

機構は、投与後に本薬が高濃度で分布する組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）の中間解析結果に基づき本剤の承認申請を行うことが決定されたため（7.R.3.1 参照）、放射標識した本薬のラットにおける全身の組織分布検討試験（APK02 試験）が現在も実施中であることを説明した上で、以下のように説明した。

- 本薬と同じ骨格であり異なる塩基配列を有する 2'-MOE 修飾 ASO を静脈内投与又は皮下投与したとき、いずれの 2'-MOE 修飾 ASO においても主に肝臓及び腎臓への分布が認められたほか、脾臓、リンパ節、甲状腺、副甲状腺、胃及び骨髄にも分布が認められたこと²⁵⁾から、2'-MOE 修飾 ASO の塩基配列の差異が薬物動態に及ぼす影響は小さく、本薬もこれらの組織に分布する可能性が高いと考える。
- 2'-MOE 修飾 ASO を全身循環に投与した場合、血液脳関門を通過しないため、全身循環から中枢神経系組織への分布は想定されない（Adv Drug Deliv Rev 2015; 87: 46-51）。なお、本薬は髄腔内投与されることから、中枢神経系組織への分布が想定される。
- 本薬の非臨床試験（4.2.1 参照）において、中枢神経系組織、肝臓、腎皮質及び骨格筋における組

24) 全オリゴヌクレオチドに対する 3'末端が欠落した α^* の含有率 (%)

25) Drug Metab Dispos 2003; 31: 1419-28、Drug Metab Dispos 2007; 35: 460-8、Adv Drug Deliv Rev 2015; 87: 46-51、J Pharm Sci 2004; 93: 48-59

組織中本薬濃度を検討したところ、中枢神経系組織、肝臓及び腎皮質への本薬の分布が認められ、中枢神経系組織及び腎皮質では最終投与から 189 日後まで本薬が検出された（表 11）。また、肝臓においては、投与量比を上回る組織中濃度の増加が認められた。骨格筋への分布はほとんど認められなかった。

その上で申請者は、これらの組織における安全性について、非臨床試験で認められた所見及び国内外臨床試験において認められた有害事象の発現状況を踏まえ、以下のように説明した。

- 中枢神経系組織について、サルを用いた毒性試験（CTD 4.2.3.2-1、CTD 4.2.3.2-2）において、重要な所見として海馬にニューロンの空胞化及び細胞の壊死が認められた。一方で、臨床試験において、中枢神経系有害事象の発現割合が本剤群で高くなる傾向は認められなかった（5.R.1 参照）。
- 肝臓、腎臓及び胃について、非臨床試験において重要な所見は認められなかった。また、臨床試験において、肝機能障害、腎機能障害又は消化器系有害事象の発現割合、肝機能又は腎機能に関連する臨床検査値の変動が安全性上大きな問題となる可能性は示唆されなかった（7.R.4.3、7.R.4.4、7.R.4.6 参照）。
- 脾臓、リンパ節及び骨髄について、骨髄では非臨床試験において重要な所見は認められなかったが、脾臓及びリンパ節では、幼若マウスを用いた 13 週間間歇皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）において、リンパ節におけるマクロファージの空胞化が認められた。また、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）におけるリンパ節及び骨髄関連の有害事象²⁶⁾の発現割合は、シヤム処置群で 7.3% (3/41 例)、本剤群で 3.8% (3/80 例) であり、重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象として斑状出血が本剤群で多く認められたが（シヤム処置群 0% (0/41 例)、本剤群 2.5% (2/80 例)、本薬の凝固系への影響については、安全性上大きな問題となる可能性は低いと考える（7.R.4.5 参照）。なお、CS3B 試験において脾臓²⁷⁾関連の有害事象は認められなかった。
- 甲状腺、副甲状腺について、非臨床試験において重要な所見は認められなかった。また、CS3B 試験において、甲状腺関連の有害事象²⁸⁾、副甲状腺関連の有害事象²⁹⁾はいずれも認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、本薬の全身の組織分布に関する検討は現在実施中であるものの、他の 2'-MOE 修飾 ASO の組織分布に関する検討結果も活用して分布を推定した上で、蓄積組織における安全性について検討したところ、現時点でヒトでの安全性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

全身の組織分布に関する情報は重要であり、CS3B 試験の中間解析結果に基づく承認申請が計画されたのであれば、必要な非臨床試験についても、承認申請前までに得られるよう試験計画を立案すべきであった。しかしながら、他の 2'-MOE 修飾 ASO における全身組織分布について検討されていること、本薬でも集積が想定される主要な組織（中枢神経系組織、肝臓、腎皮質等）への分布について検討されていること、臨床試験において特定の組織を標的とした有害事象はほとんど認められていないこと及び本剤の臨床的位置付けを踏まえると、現在提示されているデータに基づき、本薬の組織分布について評価・検討を行うことは可能と考えるが、放射標識した本薬のラットにおける全身の組織分布検討試験については速やかに実施し、試験成績を機構に提出する必要があると考える。

26) MedDRA SOC「血液およびリンパ系障害」、HLGT「脾臓、リンパ節および細網内皮系障害」、HLT「骨髄および免疫組織画像検査」及び「骨髄および免疫組織病理組織画像検査」に含まれる事象

27) MedDRA HLT「脾臓」に含まれる事象

28) MedDRA HLGT「甲状腺障害」、HLT「甲状腺検査」に含まれる事象

29) MedDRA HLGT「副甲状腺障害」、HLT「副甲状腺検査」に含まれる事象

その上で、本薬の集積が想定される主要な組織等への影響のうち、肝機能、腎機能及び凝固系への影響については、添付文書において適切に注意喚起を行った上で、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える（7.R.4.4、7.R.4.3、7.R.4.5 参照）。中枢神経系への影響については、臨床試験において明確な影響は認められていないものの、幼若サルを用いた毒性試験で認められた海馬の空胞化等の毒性学的に重要な所見については添付文書に記載し、情報提供する必要があると考える（5.R.1 参照）。また、脾臓、甲状腺、副甲状腺及び胃への影響については、提示された非臨床及び臨床試験成績を踏まえると安全性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお、今後得られる本薬の全身組織分布に関する情報も踏まえて、本薬の蓄積が認められる組織・器官における安全性については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を用いた毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（不純物に関する試験、海馬空胞化に関する試験）の成績が提出された。非 GLP 下で実施された一部の試験については、参考資料として評価した。なお、特に記載のない限り、本薬の用量はヌシネルセンとしての用量で示している。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 サルを用いた単回髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1）

カニクイザル（雌雄各 2～3 例/群）に本薬 0（溶媒³⁰⁾）、1、3 又は 7 mg が単回髄腔内投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、7 mg 群の雄 1 例で体温及び呼吸数の低下、脊髄反射（皮膚、尾、足）の一過性の消失が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を 7 mg/回（雄: 1.9 mg/kg、雌: 2.4 mg/kg）超と判断している。

5.1.2 げっ歯類を用いた急性毒性評価

げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されなかったが、幼若マウスを用いた 13 週間間歇皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）の中で急性毒性が評価され、本薬投与による影響は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

マウス（13 週間）を用いた反復皮下投与毒性試験及びサル（14 週間、53 週間）を用いた反復髄腔内投与毒性試験が実施された。本薬の髄腔内投与による主な標的臓器は、海馬（ニューロンの空胞化及び壊死、グリア細胞の壊死）であった。なお、サルの無毒性量（0.3 mg/回）における安全域は、臨床推奨用量（表 20 の 12 mg 相当量）投与時と比較して CSF 中トラフ濃度において 0.10³¹⁾倍、累積投与量（脳重量比）において 1.1 倍³²⁾であった。

5.2.1 マウスを用いた反復投与毒性試験

5.2.1.1 幼若マウスを用いた 13 週間間歇皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）

30) 人工脳脊髄液（150mM Na、3.0 mM K、1.4mM Ca、0.8mM Mg、1.0mM P 及び 155mM Cl）

31) 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験）のコホート 2 における投与 757 日目（前回投与から 126 日後）の CSF 中トラフ濃度（13.6 ng/mL）と、幼若サルを用いた 53 週間間歇髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）において本薬 0.3 mg/回を反復髄腔内投与したときの最終投与 84 日後における CSF 中本薬濃度（1.4 ng/mL、4 mg/回群の濃度から線形性を仮定して推定）とを比較した。

32) ヒトにおける本剤の維持投与期開始前における年間累積投与量（72 mg）と、幼若サルを用いた 53 週間間歇髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）における無毒性量 0.3 mg/回の年間累積投与量（3.9 mg）を脳重量比（20 倍）で補正した投与量（78 mg）とを比較した。

生後 4 日齢の幼若マウス（CD-1、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒³³⁾）、1、10 又は 50 mg/回が 13 週間反復皮下投与³⁴⁾された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。病理組織学的検査では、10 mg/回以上の群で投与部位の炎症、50 mg/回群で肝臓にクッパー細胞の増加（雄のみ）、リンパ節にマクロファージの空胞化、腎臓の近位尿細管上皮に好塩基性顆粒が認められた。以上より申請者は、認められた所見はいずれもオリゴヌクレオチドのクラスエフェクトによるものであり、毒性学的意義の低い所見であると他の 2'-MOE 修飾 ASO で報告されていること³⁵⁾から、無毒性量を 50 mg/回と判断している。

5.2.2 サルを用いた反復投与毒性試験

5.2.2.1 幼若サルを用いた 14 週間間歇髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）

生後 9～10 カ月齢の幼若カニクイザル（雌：7～9 例/群、雄：6～8 例/群）に本薬 0（溶媒³⁰⁾）、0.3、1 又は 3 mg/回が 14 週間反復髄腔内投与²²⁾された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、脊髓反射（皮膚、後肢及び尾の反射）の一過性の消失が認められた。病理組織学的検査では、3 mg/回群で海馬にニューロンの空胞化、ニューロン及びグリア細胞の壊死が認められた。12 週間の休薬後にも、海馬にニューロンの空胞化が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 1 mg/回と判断している。

5.2.2.2 幼若サルを用いた 53 週間間歇髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）

生後 9～11 カ月齢の幼若カニクイザル（雌雄各 5～7 例/群）に本薬 0（溶媒³⁰⁾）、0.3、1 又は 4 mg/回が 53 週間反復髄腔内投与²³⁾された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、4 mg/回群で脊髓反射（膝蓋腱、後肢及び肛門の反射）の一過性の消失が認められた。病理組織学的検査では、1 mg/回以上の群の雄及び 4 mg/回群の雌で海馬にニューロンの空胞化、1 mg/回以上の群の雄で海馬に細胞壊死及び細胞残屑が認められた。26 週間の休薬後にも、海馬の空胞化が認められた。学習テスト¹²⁾では、本薬投与による学習及び記憶への影響は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を 0.3 mg/回と判断している。

5.3 遺伝毒性

本薬の *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.3.1-1）、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験（CTD 4.2.3.3.1-2）、*in vivo* 試験としてマウス骨髓細胞を用いた小核試験（CTD 4.2.3.3.2-1）が実施され、いずれの試験結果も陰性であったことから、申請者は本薬が遺伝毒性を有する可能性は低いと判断している。

5.4 がん原性試験

本剤の対象疾患（主に I 型の SMA）は致死性の高い重篤な疾患であることから、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号）及び「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」（平成 20 年 11 月 27 日付け薬食審査発 1127001 号）を踏まえて、承認申請時にがん原性試験の成績は提出されなかった（5.R.3 参照）。

5.5 生殖発生毒性試験

33) 生理食塩液

34) 最初の 4 回は 1 週間に 1 回（生後 4、11、18、25 日目）、以降は 2 週間に 1 回（生後 39、53、67、81、95 日目）投与された。

35) Antisense Drug Technology: Toxicologic Properties of 2'-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animal and Man. CRC Press; 2008. p.327-62

マウスを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。いずれの試験でも本薬投与による次世代への影響は認められなかった。

5.5.1 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

マウス (CD-1、雌雄各 25 例/群) に本薬 0 (溶媒³³⁾)、3、10 及び 25 mg/kg/回が交配の 4 週間前から、雄は剖検まで、雌は妊娠 15 日まで隔日で反復皮下投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。親動物への影響として、25 mg/kg/回群の雄で、精巣にライディッヒ細胞の空胞化、精巣上体、前立腺及び精嚢にマクロファージの浸潤が認められた。その他、受胎能、精子濃度、精子の運動性、黄体数、着床数への影響は認められなかった。胎児への影響として、胎児の生存率、体重、外表、骨格、内臓等への影響は認められなかった。以上より申請者は、親動物の精巣に認められた所見は他の 2'-MOE 修飾 ASO で毒性学的意義の低い所見であると報告されていること³⁵⁾から、無毒性量を親動物の一般毒性、受胎能及び胚・胎児発生について 25 mg/kg/回 (87.5 mg/kg/週) と判断している。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-2)

妊娠ウサギ (NZW、17 又は 18 例/群) に本薬 0 (溶媒³³⁾)、6、12.6 又は 25 mg/kg/回が妊娠 6 日から 18 日まで隔日で反復皮下投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。母動物及び胚・胎児発生への影響 (奇形及び変異等) については、施設背景値を考慮すると本薬投与による影響は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を母動物及び胚・胎児発生について 25 mg/kg/回 (87.5 mg/kg/週) と判断している。

5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠マウス (CD-1、10 例/群) に本薬 0 (溶媒³³⁾)、5、20 又は 60 mg/kg/週が、妊娠 6 日から 16 日までは隔日で反復皮下投与 (それぞれ 1.4、5.7 又は 17.1 mg/kg/回)、分娩後 18 日までは週 1 回の頻度で反復皮下投与された。本薬投与に起因する死亡は認められず、母動物及び F1 出生児への影響 (身体的発達、自発運動量、学習/記憶、性成熟等) は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を母動物及び F1 出生児の発生について 60 mg/kg/週 (17.1 mg/kg/回) と判断している。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性はサルを用いた単回及び反復投与毒性試験の中で評価され、いずれの試験でも本薬による投与部位での刺激性は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 不純物の毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-1)

本薬に混在する可能性がある各オリゴヌクレオチド不純物³⁶⁾を 4.1~6.7%添加したロットを用いて、マウス (CD-1、雌雄各 6 例/群) に本薬 0 (溶媒³³⁾)、5 又は 25 mg/kg が週 1 回 13 週間 (計 14 回) 反復皮下投与された。病理組織学的検査では、本薬群及びすべての不純物添加ロット群で肝臓にマクロファージの空胞化、及び腎臓の近位尿細管上皮に好塩基性顆粒が認められた。いずれの所見も本薬群と不純物添加ロット群との間に毒性学的に意義のある差異は認められなかった。

5.7.2 海馬空胞化の機序検討試験 (参考 CTD 4.2.3.7.7-1)

36) j*、XXXXXXXXXX、a不純物*、XXXXXXXXXX、b不純物*、k不純物*、f不純物*、h不純物*、g不純物*、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、l不純物*、m不純物*

*

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に本薬 5 mg/回が週 1 回 5 週間（計 6 回）反復髄腔内投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、本薬投与による脊髄反射（皮膚、後肢及び尾の反射）の一過性の消失が認められた。病理組織学的検査では、ホルマリンによる固定により海馬に空胞化が認められ、空胞は免疫染色による本薬陽性領域に重なって認められた。一方で、他の固定法（カルノア液又はカルノフスキーの変法による固定）では、海馬に空胞化は認められなかった。

5.7.3 免疫毒性試験

本薬の免疫毒性については、幼若サルを用いた 53 週間間歇髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）の中で評価され、抗ヌシネルセン抗体が発現したものの、免疫系組織に病理組織学的変化は認められず、T 細胞依存性抗体産生試験では陰性であったことから、申請者は本薬が免疫毒性を有する可能性は低いものと判断している。

5.7.4 光安全性

本薬では光安全性試験は実施されていない。なお、本薬では 290～700 nm の波長で光吸収が認められたが、ヒトに本剤を髄腔内投与したときの全身及び皮膚局所での曝露量は低いと考えること、臨床試験において皮膚の光毒性関連の有害事象³⁷⁾は認められなかったことから、本薬の光安全性に特段の懸念はないと申請者は判断している。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 海馬の空胞化について

機構は、幼若サルを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1、CTD 4.2.3.2-2）において海馬にニューロンの空胞化及び細胞の壊死が認められたことから、ヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、幼若サルを用いた反復投与毒性試験で海馬に認められたニューロンの空胞化、ニューロン、グリア細胞の壊死等の所見について、以下のように説明し、毒性学的意義は低いと考えることを説明した。

- 幼若サルを用いた反復投与毒性試験において海馬に認められた空胞は、他の 2'-MOE 修飾 ASO の毒性試験で腎臓の近位尿細管上皮に報告されている空胞³⁸⁾と形態学的に類似していた。また、他の 2'-MOE 修飾 ASO 投与時に近位尿細管に認められた空胞化と同様に、本薬の海馬空胞化の機序検討試験（参考 CTD 4.2.3.7.7-1）ではホルマリン以外の組織固定法で海馬に空胞は認められなかった。したがって、本薬投与時に海馬に認められた空胞は、他の 2'-MOE 修飾 ASO で報告されているように、細胞内のエンドソーム又はリソソームに存在する核酸分子がホルマリン固定処理中に溶出して形成された二次的所見と考えられ³⁸⁾、本薬による毒性学的懸念のある所見とは考えがたい。
- 幼若サルを用いた反復投与毒性試験において、海馬には極微から軽度の空胞化とともに、ニューロン及びグリア細胞等の壊死又は細胞残屑が認められたが、いずれも海馬下部に限定した所見であり、本薬の投与期間を 14 週間から 53 週間に延長しても毒性所見の重篤性に変化は認められなかった。
- 幼若サルを用いた 53 週間間歇髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）では、一般状態観察において神経行動学的な変化は観察されなかった。また、学習テスト¹²⁾では、高用量群（雄: 7 例、雌: 6 例）の雄 1 例に学習テスト完了時間の延長が認められたものの、反応性のばらつきに起因した事象であり、26 週間の休薬後に当該所見は観察されなかったことから、本薬投与による学習及び記憶への影響はないと考える。

37) MedDRA HLT「光過敏および光線性皮膚状態」に含まれる事象

38) Nucleic Acid Ther 2016; 26: 199-209

その上で申請者は、ヒトにおける中枢神経系有害事象³⁹⁾の発現割合は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）のシャム処置群で 31.7%（13/41 例）、本剤群で 25.0%（20/80 例）（以下同順）であり、主な有害事象は成長障害（0%（0/41 例）、2.5%（2/80 例））、不安（0%（0/41 例）、2.5%（2/80 例））、眼振（2.4%（1/41 例）、2.5%（2/80 例））、易刺激性（2.4%（1/41 例）、2.5%（2/80 例））、激越（4.9%（2/41 例）、2.5%（2/80 例））等であったこと、重篤な中枢神経系有害事象の発現割合はシャム処置群で 7.3%（3/41 例）、本剤群で 3.8%（3/80 例）であり、シャム処置群と比較して本剤群で発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、2 歳以上の SMA 患者を対象とした海外短期投与試験⁴⁰⁾における中枢神経系有害事象の発現割合は 62.5%（35/56 例）であり、主な事象は頭痛 35.7%（20/56 例）、腰椎穿刺後症候群 33.9%（19/56 例）、激越 3.6%（2/56 例）等であったことを説明した。

以上より申請者は、幼若サルを用いた反復投与毒性試験で海馬に認められたニューロンの空胞化及び細胞の壊死は毒性学的意義の低い所見であり、ヒトにおいても本剤投与時に中枢神経系に対する安全性上の懸念は認められていないことから、本剤の中枢神経系への影響が臨床上大きな問題となる可能性は低く、現時点で特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

幼若サルを用いた反復投与毒性試験で海馬に認められたニューロンの空胞化及び細胞の壊死について、学習テスト¹²⁾では、高用量群の雄 1/7 例に学習テスト完了時間の延長が認められている。当該個体では、本薬投与前の記憶テストにおいて特段の異常が認められなかったことを考慮すると、本薬が学習及び記憶に影響を及ぼした可能性は否定できない。また、他の 2'-MOE 修飾 ASO の毒性試験では、腎臓での近位尿細管上皮の空胞化に伴って、尿細管上皮の壊死及び腎機能の低下が認められていること³⁸⁾を踏まえると、本薬投与による海馬での空胞化に伴って、海馬の生理機能に影響が生じている可能性は否定できない。

以上より、幼若サルを用いた反復投与毒性試験で海馬に認められたニューロンの空胞化及び細胞の壊死は、毒性学的意義のある所見であると判断する。また、幼若サルを用いた 53 週間間歇髄腔内投与毒性試験の無毒性量（0.3 mg/回）における安全域は 1.1 倍以下であり（5.2 参照）、ヒトにおける安全性は十分に確保されていないことから、当該試験で認められた所見を添付文書に記載し、情報提供する必要がある。さらに、中枢神経系有害事象の発現状況並びに記憶及び学習への影響について、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

5.R.2 長期反復投与毒性について

機構は、長期反復投与毒性試験がサルのみで実施されていることから、本剤長期投与時の非臨床安全性評価の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 他の 2'-MOE 修飾 ASO における静脈内投与及び皮下投与での非臨床試験では、組織内分布及び細胞内への取り込み並びに 2'-MOE 修飾 ASO のクラスエフェクト（炎症誘発作用、腎臓、肝臓及び血小板への影響）の観点で、サルは他の動物種と比較して最もヒトに近い動物種とされている³⁵⁾。
- また、本薬の臨床投与経路である髄腔内投与での反復投与はサルで実施可能であるが、げっ歯類

39) MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

40) CTD 5.3.4.2-1: CS1 試験、CTD 5.3.4.2-2: CS2 試験、CTD 5.3.5.2-3: CS10 試験

では投与経路が静脈内投与、皮下投与等に限定されるため、本薬が標的とする中枢神経系への十分な曝露が得られない。以上を踏まえ、幼若サルを用いた反復髄腔内投与毒性試験を実施することで、本剤長期投与時のヒトでの安全性に関する情報が得られると判断した。

- 2'-MOE 修飾 ASO の塩基配列の差異が薬物動態に及ぼす影響は小さい (4.R.1 参照)。さらに、他の 2'-MOE 修飾 ASO で報告されている毒性所見について、塩基配列の差異は炎症誘発作用以外の大抵の毒性 (腎臓、肝臓及び血小板への影響等) に影響を与えないとされている。また、炎症誘発作用については塩基配列の差異による影響を受けるとされているが、マウスは霊長類と比べて過剰な反応性を示すために、マウスを用いた炎症誘発作用に関するリスク評価の意義は限定的とされている³⁵⁾。したがって他の 2'-MOE 修飾 ASO において、マウスを用いた静脈内投与及び皮下投与による全身曝露時の反復投与毒性が既に明らかにされていること、本薬における幼若マウスを用いた 13 週間間歇皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) では、他の 2'-MOE 修飾 ASO と同様の毒性所見が認められたことから、本薬においてマウスを用いた長期反復投与毒性試験を別途実施する意義は低いと判断した。
- 代謝物の安全性評価の観点からも、2'-MOE 修飾 ASO の代謝物プロファイルがマウスとサルで類似していると報告されていること⁴¹⁾を踏まえると、本薬の長期反復投与毒性に関する非臨床安全性は、幼若サルを用いた 53 週間間歇髄腔内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2) のみで評価可能と判断した。
- なお、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験) 及び長期継続投与試験 (参考 CTD 5.3.5.4-3: CS11 試験 [CS3B 試験から移行した患者]) における発現時期別の有害事象発現割合は表 12 のとおりであり、本剤の投与期間延長に伴って特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、重篤な有害事象、高度な有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 12 CS3B 試験及び CS11 試験における発現時期別の有害事象発現割合

	1～180 日目		181～360 日目		361～540 日目		541～720 日目	
CS3B 試験の投与群	S 群	本剤群	S 群	本剤群	S 群	本剤群	S 群	本剤群
評価例数	41	80	26	62	16	40	10	21
全有害事象	39 (95.1)	73 (91.3)	20 (76.9)	56 (90.3)	12 (75.0)	29 (72.5)	7 (70.0)	14 (66.7)
重篤な有害事象	33 (80.5)	52 (65.0)	12 (46.2)	28 (45.2)	7 (43.8)	16 (40.0)	2 (20.0)	5 (23.8)
高度な有害事象	27 (65.9)	40 (50.0)	12 (46.2)	20 (32.3)	5 (31.3)	11 (27.5)	2 (20.0)	2 (9.5)
主な MedDRA SOC 別の有害事象発現割合								
感染症および寄生虫症	27 (65.9)	58 (72.5)	16 (61.5)	44 (71.0)	10 (62.5)	22 (55.0)	4 (40.0)	7 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (82.9)	52 (65.0)	12 (46.2)	27 (43.5)	5 (31.3)	13 (32.5)	2 (20.0)	3 (14.3)
胃腸障害	21 (51.2)	45 (56.3)	9 (34.6)	19 (30.6)	2 (12.5)	7 (17.5)	1 (10.0)	3 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (65.9)	34 (42.5)	7 (26.9)	23 (37.1)	4 (25.0)	12 (30.0)	3 (30.0)	2 (9.5)
皮膚および皮下組織障害	11 (26.8)	16 (20.0)	3 (11.5)	12 (19.4)	7 (43.8)	2 (5.0)	1 (10.0)	1 (4.8)
臨床検査	11 (26.8)	15 (18.8)	3 (11.5)	9 (14.5)	3 (18.8)	5 (12.5)	1 (10.0)	1 (4.8)
心臓障害	9 (22.0)	15 (18.8)	4 (15.4)	3 (4.8)	1 (6.3)	1 (2.5)	0	0
代謝および栄養障害	9 (22.0)	11 (13.8)	2 (7.7)	2 (3.2)	4 (25.0)	3 (7.5)	1 (10.0)	1 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症	8 (19.5)	10 (12.5)	4 (15.4)	6 (9.7)	1 (6.3)	2 (5.0)	0	1 (4.8)
精神障害	4 (9.8)	8 (10.0)	1 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
神経系障害	2 (4.9)	7 (8.8)	1 (3.8)	1 (1.6)	0	1 (2.5)	0	1 (4.8)
骨格筋系および結合組織障害	2 (4.9)	6 (7.5)	3 (11.5)	4 (6.5)	3 (18.8)	3 (7.5)	1 (10.0)	1 (4.8)
免疫系障害	3 (7.3)	3 (3.8)	2 (7.7)	3 (4.8)	1 (6.3)	3 (7.5)	0	1 (4.8)
眼障害	2 (4.9)	3 (3.8)	1 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	3 (3.8)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	2 (2.5)	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	0
血管障害	0	2 (2.5)	0	3 (4.8)	1 (6.3)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))、S 群: シャム処置群

41) Drug Metab Dispos; 2003; 31: 1419-28、Drug Metab Dispos; 2007; 35: 460-8

以上より申請者は、現時点では、本剤の長期投与によりヒトで安全性に特段の懸念は認められていないことから、新たにげっ歯類を用いた長期反復投与毒性試験を実施する意義は低いと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

化学修飾された ASO の塩基配列や塩基長等が反復投与毒性のプロファイルに影響を与えず、他の ASO の毒性評価結果が外挿可能であるとのコンセンサスは得られていないことから、本薬に特有の塩基配列によって、他の 2'-MOE 修飾 ASO で報告されていない毒性が発現する可能性は否定できない。したがって、本来であればサルだけでなく、げっ歯類を用いた長期反復投与毒性に関する評価を行うべきであった。現時点では、本剤の長期投与によりヒトで安全性に特段の懸念は認められていないと考えるものの、本剤が投与された症例数は限られていることから、当該データに基づき、本剤長期投与時の安全性が十分に担保されていると判断することはできない。本剤の対象疾患（主に I 型の SMA）は致死性の高い重篤な疾患であることを踏まえると、現在提示されている非臨床試験及び臨床試験成績に基づき、本剤を患者に提供することは許容可能と考えるが、ヒトに本剤を長期間投与した場合の安全性については、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

5.R.3 がん原性試験について

機構は、本剤をヒトに投与したとき、一定の全身曝露が認められていること（6.2 参照）を踏まえると、がん原性試験の実施が必要と考えることから、がん原性試験の実施計画について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬のがん原性試験として、13 週間間歇皮下投与毒性試験で使用した CD-1 マウスを用いた 2 年間反復皮下投与がん原性試験を実施する予定であることを説明した上で、その他のがん原性試験については、以下の理由から実施不要と考えることを説明した。

- 2'-MOE 修飾 ASO の生体内分布及び代謝物プロファイルは動物種間で類似していると報告されていること⁴⁾から、マウスを用いたがん原性試験を実施することで、本薬の非臨床におけるがん原性評価は可能と判断したこと。
- 本薬の標的遺伝子（SMN2）に対する作用の観点からは、本薬は SMA 患者において内因性 SMN タンパクの産生を促すものであり、SMA の生物学的特性及び本薬の作用機序を踏まえると、本薬の薬理作用である SMN 転写物のスプライシング修正作用に起因する発がんリスクはない。また、SMN2 遺伝子はマウス、ラット、イヌ、カニクイザル等の主要な実験動物には存在しないことから、通常の非臨床試験に用いられる動物種を用いて当該リスクを評価することはできない（3.R.2 参照）。
- 本薬のハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用の観点については、以下の点から、現時点において発がんリスクを示唆する情報は得られていない。
 - ① *In silico* スクリーニングにおいてがん抑制遺伝子 FOXP1 を含むいくつかのヒト遺伝子に本薬が作用する可能性が示唆されたが（3.R.2.1 参照）、各遺伝子の生物学的特性やノックアウトマウスの表現形から、がん原性を示唆する情報は得られていないこと。
 - ② ヒトと動物ではゲノム配列が大きく異なることから、本薬のハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用によるヒトでの発がんリスクについて、げっ歯類を用いたがん原性試験で評価する意義は低いこと。

- 本薬のハイブリダイゼーションに起因しないオフターゲット作用の観点については、以下の点から、本薬の非臨床試験においてがん原性を示唆する成績は得られていない。
 - ① 本薬のマウス及びサルを用いた反復投与毒性試験では、発がんに関連すると考えられる前がん病変及び細胞の異形成、内分泌攪乱作用又は免疫抑制作用を示唆する所見は認められていないこと。
 - ② 本薬の遺伝毒性は陰性であったこと。
 - ③ 他の 2'-MOE 修飾 ASO (Mipomersen sodium) を用いたがん原性試験では、マウスにおいて肝細胞腺腫及び皮下の線維肉腫、ラットにおいて皮下の線維肉腫及び悪性線維性組織球腫の発生頻度増加が認められたものの⁴²⁾、いずれの腫瘍性病変についても、げっ歯類における炎症誘発作用に起因する所見であり、ヒトへの外挿性は低いと報告されていること⁴³⁾。

機構は、以下のように考える。

2'-MOE 修飾 ASO のがん原性については既に一定の評価がなされていること、本薬の標的である *SMN2* 遺伝子はマウス及びラットには存在しないこと、本剤投与時に本薬に曝露される中枢神経系組織の発がんリスクについて、長期間反復髄腔内投与が実施できないげっ歯類で評価することは困難と考えられることを考慮すると、本薬については、げっ歯類を用いたがん原性の評価に限界はあるものの、少なくとも 1 種のげっ歯類を用いてがん原性評価を実施する必要がある。また、本剤の対象疾患（主に I 型の SMA）は致死性の高い重篤な疾患であることから、当該試験結果を承認申請後に提出することは許容可能であるが、CD-1 マウスを用いた 2 年間反復皮下投与がん原性試験を速やかに実施する必要がある。なお、悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

ヒト血漿、CSF 及び尿中における本薬濃度は、Hyb-ELISA（定量下限: 1.0 ng/mL）又は Hyb-ECL（定量下限: 0.05 ng/mL）を用いて、組織中における本薬濃度は、Hyb-ELISA（定量下限: 0.06 µg/g）を用いて測定された⁴⁴⁾。ヒト血漿、CSF 及び尿中において本薬代謝物/分解物¹⁹⁾濃度は、LC-MS/MS（定量下限: それぞれ 10.0、25.0 及び 5.0 ng/mL）を用いて測定された。また、CSF 中の SMN タンパク質濃度は ELISA（定量下限: 0.12 pg/mL）を用いて、血漿中抗ヌシネルセン抗体濃度は ELISA（定量下限: 50 ng/mL）を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

42) <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM323927.pdf>

43) Antisense Drug Technology: Toxicologic Properties of 2'-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animal and Man. CRC Press; 2008. p.305-26, Circ Res 2013; 112: 1479-90

44) ヒトの CSF、血漿及び尿に本薬 30.0 ng/mL (Hyb-ELISA) 又は 0.15~7.5 ng/mL (Hyb-ECL) を添加し、その 5~100% に相当する代謝物 (3'末端又は 5'末端が欠落した o* を添加した上で、Hyb-ELISA 及び Hyb-ECL を用いて本薬の濃度を測定したとき、測定値の理論値からの変化率は 15.3~241% であり、添加した代謝物が本薬濃度測定に干渉し、本薬濃度が理論値よりも高く評価されることが示唆された。なお、本剤投与後に採取した血漿及び CSF 中の代謝物濃度を LC-MS/MS により測定したとき、CSF 中では代謝物が検出されず、血漿中では主な代謝物として o* が最大 5.8% (相対含有率) 検出された (6.2.2 参照)。

評価資料として、外国人 SMA 患者を対象とした第 I 相試験⁴⁵⁾、日本人及び外国人 SMA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験)、外国人 SMA 患者を対象とした第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験)、SMN 遺伝子に変異を有する外国人被験者を対象とした第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2: 232SM201 試験) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験⁴⁶⁾ の成績も提出された。特に記載のない限り、本薬の用量はヌシネルセンとしての用量、濃度はヌシネルセンナトリウムとしての濃度で示している。また、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に本薬 (0.1 又は 5 µg/mL) を添加し、限外ろ過法によりタンパク結合率を検討したとき、本薬の血漿中タンパク結合率は 94.1~96.1%であった (参考 CTD 5.3.2.1-1: IS04 試験、参考 CTD 5.3.2.1-3: IS06 試験)。

ヒト CSF に本薬 (5 又は 150 µg/mL) を添加し、限外ろ過法によりタンパク結合率を検討したとき、本薬の CSF 中タンパク結合率は 5 µg/mL では 15.1~24.9%、150 µg/mL では 0%であった (参考 CTD 5.3.2.1-2: IS05 試験、参考 CTD 5.3.2.1-3: IS06 試験)。

ヒト肝細胞に本薬 (1.0~100 µg/mL) を添加し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する本薬の誘導作用を検討したとき、本薬はこれらの代謝酵素を誘導しなかった (参考 CTD 5.3.2.2-2: IS13 試験)。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 の基質⁴⁷⁾を用いて、ヒト肝細胞中の各 CYP 分子種に対する本薬 (0.1~100 µg/mL) の阻害活性を検討したとき、本薬はこれらの代謝酵素を阻害しなかった (参考 CTD 5.3.2.2-3: IS14 試験)。

BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP に対し、本薬 (100 µM) は阻害作用を示さなかった (参考 CTD 5.3.2.2-1: IS12 試験)。

6.2.2 SMA 患者等における検討

6.2.2.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験 (20 年 月データカットオフ))

外国人 SMA 患者 (生後 36~210 日、薬物動態、薬力学及び免疫原性評価例数 20 例 (コホート 1: 4 例、コホート 2: 16 例)) を対象に、コホート 1 では本剤 6 mg 相当量/回、コホート 2 では 12 mg 相当量/回 (いずれも表 20 参照) を 1、15 及び 85 日目に投与した後、維持投与期として両コホートともに本剤 12 mg 相当量/回を 126 日ごとに 9 回 (253、379、505、631、757、883、1009、1135 及び 1261 日目) 反復髄腔内投与した。投与 1 日目における血漿中本薬濃度の C_{max} はコホート 1 及び 2 でそれぞれ 396±311 及び 829±625 ng/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 2818±1463 及び 7040±3964 ng·h/mL であった。CSF 中本薬トラフ濃度は表 13 のとおりであり、投与を重ねる毎に濃度が上昇する傾向が認められた。

45) CTD 5.3.4.2-1: CS1 試験、CTD 5.3.4.2-2: CS2 試験、CTD 5.3.5.2-3: CS10 試験、CTD 5.3.5.2-4: CS12 試験

46) 参考 CTD 5.3.2.1-1: IS04 試験、参考 CTD 5.3.2.1-2: IS05 試験、参考 CTD 5.3.2.1-3: IS06 試験、参考 CTD 5.3.2.2-1: IS12 試験、参考 CTD 5.3.2.2-2: IS13 試験、参考 CTD 5.3.2.2-3: IS14 試験

47) CYP1A2: Phenacetin、CYP2B6: Bupropion、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトर्फアン、CYP2E1: クロロゾキサゾン、CYP3A4: ミダゾラム、テストステロン

表 13 外国人 SMA 患者に本剤を反復髄腔内投与したときの CSF 中本薬トラフ濃度

評価時期	コホート 1		コホート 2	
	評価例数	濃度 (ng/mL)	評価例数	濃度 (ng/mL)
15 日目	4	1.68 ± 0.87	16	3.57 ± 3.51
85 日目	4	1.11 ± 1.28	13	3.84 ± 2.99 ^{a)}
253 日目	4	1.24 ± 0.53	13	4.93 ± 3.99
379 日目	2	1.87, 3.07	13	9.29 ± 9.19
505 日目	2	2.92, 6.57	11	5.91 ± 4.26
631 日目	2	4.28, 10.63	5	10.3 ± 4.04
757 日目	2	3.90, 8.69	4	13.6 ± 10.2
883 日目	2	5.19, 17.50	- ^{b)}	- ^{b)}

平均値±標準偏差、2 例以下の時点については個別値を記載

a) CSF 中本薬トラフ濃度が著しい高値を示した 1 例の測定値 (980.6 ng/mL) を除外して解析した。

b) 測定せず

投与 253 日目の CSF 中 SMN タンパク質濃度のベースラインからの変化率は、コホート 1 及び 2 でそれぞれ 27.8±4.47 及び 114±273%であった。

血漿中抗ヌシネルセン抗体は 5.0% (1/20 例) の被験者で一過性に陽性となったが、当該被験者では抗体発現と CSF 中本薬トラフ濃度との明確な関連性は認められておらず、運動マイルストーン、CHOP INTEND 総スコア、CMAP 振幅の改善傾向が認められた。

試験中に死亡した被験者 3 例⁴⁸⁾を剖検したところ、脊髄（腰髄、胸髄及び頸髄領域）、大脳（前頭皮質、側頭皮質、運動皮質）及びその他の組織（小脳、海馬、間脳、脳幹、肝臓、腎臓）中の本薬濃度及びエクソン 7 を含有する SMN2 遺伝子の転写産物濃度の相対比⁴⁹⁾の推移は表 14 のとおりであり、本薬濃度は腎臓及び脊髄で高い傾向が認められた。また、エクソン 7 を含有する SMN2 遺伝子の転写産物は脊髄で多い傾向が認められた。

表 14 試験中に死亡した被験者の組織中の本薬濃度及び
エクソン 7 を含有する SMN2 遺伝子の転写産物濃度の相対比の推移

		本薬濃度 (µg/g)			エクソン 7 を含有する SMN2 遺伝子の 転写産物濃度の相対比 ^{a)}		
		被験者 1303	被験者 2302	被験者 2311	被験者 1303	被験者 2302	被験者 2311
最終投与日から死亡までの期間		12 日	79 日	36 日	12 日	79 日	36 日
脊髄	腰髄	26.6	19.5	31.8	2.6	2.2	2.9
	胸髄	23.7	15.9	14.2	2.5	2.2	3.2
	頸髄	15.5	11.9	23.3	2.3	1.8	2.2
大脳皮質	前頭皮質	1.5	2.6	14.7	1.9	1.8	2.8
	側頭皮質	2.1	3.6	3.5	1.6	1.6	2.0
	運動皮質	8.7	5.8	10.5	2.4	1.9	3.4
小脳		4.2	4.4	2.8	1.3	1.1	0.5
海馬		2.8	2.1	7.3	2.7	1.8	2.9
間脳（視床）		1.3	0.2	4.0	1.6	1.0	2.2
脳幹		13.8	3.7	8.1	1.0	1.9	1.9
肝臓		12.9	1.3	2.4	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}
腎臓		36.5	18.4	25.1	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}

a) 本剤の投与を受けていない SMA 患者（4 例）における胸髄中のエクソン 7 を含有する SMN2 転写産物の平均濃度に対する比

b) 測定せず

6.2.2.2 国際共同Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験（20 年 月データカットオフ））

48) 被験者 1303 は、本剤 6 mg 相当量/回（表 20；以下、同様）を 1、15 及び 85 日目に投与し、本剤 12 mg 相当量/回を 251 日目（253 日目の来院の代わり）に投与した後、最終投与日から 12 日目に死亡した。被験者 2302 は、本剤 12 mg 相当量/回を 1、15 及び 85 日目に投与した後、最終投与日から 79 日目に死亡した。被験者 2311 は、本剤 12 mg 相当量/回を 1、15 及び 85 日目に投与した後、最終投与日から 36 日目に死亡した。

49) 本剤の投与を受けていない SMA 患者（4 例）における胸髄中のエクソン 7 を含有する SMN2 遺伝子の転写産物の平均濃度に対する比

日本人及び外国人 SMA 患者（生後 30～262 日（本剤群では生後 52～242 日）、薬物動態及び免疫原性評価例数 121 例）を対象に、本剤 12 mg 相当量/回（表 20）を 1、15、29 及び 64 日目に投与した後、維持投与期として 12 mg 相当量/回（表 20）を 119 日ごとに 2 回（183 及び 302 日目）反復髄腔内投与した。投与 1 日目における血漿中本薬の C_{max} は 1103 ± 854 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 10075 ± 4833 ng·h/mL であった。血漿中及び CSF 中本薬トラフ濃度は表 15 のとおりであり、CSF 中本薬トラフ濃度は投与を重ねる毎に濃度が上昇する傾向が認められた。

表 15 日本人及び外国人 SMA 患者に本剤を反復髄腔内投与したときの血漿中及び CSF 中本薬トラフ濃度

評価時期	血漿中濃度		CSF 中濃度	
	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)
15 日目	- ^{a)}	- ^{a)}	68	3.96 ± 2.33 ^{c)}
29 日目	67	2.34 ± 0.96	69	5.58 ± 3.49
64 日目	55	2.33 ± 0.94 ^{b)}	56	6.68 ± 4.42 ^{c)}
183 日目	34	1.62 ± 3.14 ^{b)}	36	6.72 ± 2.72
302 日目	20	0.84 ± 0.33	19	11.2 ± 6.92 ^{c)}

平均値±標準偏差

a) 測定せず

b) 血漿中本薬濃度が著しい高値を示した被験者の測定値（64 日目: 1 例（262.5 ng/mL）、183 日目: 1 例（236.7 ng/mL））をそれぞれ除外して解析した。

c) CSF 中本薬濃度が著しい高値を示した被験者の測定値（15 日目: 2 例（26.3 及び 179.1 ng/mL）、64 日目: 2 例（55.0 及び 62.1 ng/mL）、302 日目: 1 例（49.1 ng/mL））をそれぞれ除外して解析した。

血漿中抗ヌシネルセン抗体は本剤群の 1.25%（1/80 例）で一過性に陽性となったが、当該被験者では抗体発現と CSF 中本薬トラフ濃度との明確な関連性は認められておらず、運動マイルストーン、CHOP INTEND 総スコア、CMAP 振幅の改善傾向が認められた。

6.2.2.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.2-1: CS1 試験）

外国人 SMA 患者（2～14 歳、薬物動態及び薬力学評価例数 28 例）を対象に、本剤 1、3、6 又は 9 mg を単回髄腔内投与したとき、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。また、投与 8 日目における CSF 中本薬濃度はそれぞれ 1.06 ± 0.54 、 2.18 ± 1.38 、 3.70 ± 1.23 及び 3.91 ± 0.82 ng/mL であり、9 mg 投与時の CSF 中本薬濃度は投与量比を下回って増加した。

表 16 外国人 SMA 患者に本剤を単回髄腔内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与量	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{0-20h} (ng·h/mL) ^{b)}
1 mg	6	8.74 ± 6.31	2.05	90.9 ± 55.0 ^{c)}
3 mg	6	42.7 ± 38.0	5.04	413 ± 116 ^{c)}
6 mg	6	49.4 ± 19.6	4.05	605 ± 234 ^{c)}
9 mg	10	118 ± 70.8	4.08	1022 ± 492 ^{d)}

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 6、8 又は 12 時間時点で、追加の採血を 1 回以上実施した被験者で算出

c) 5 例、d) 8 例

CSF 中 SMN タンパク質濃度の本剤投与前からの変化率⁵⁰⁾はそれぞれ 61.5 ± 121.5 、 38.2 ± 39.0 、 115.8 ± 58.0 及び $160.9 \pm 215.7\%$ であった。

本剤 6 及び 9 mg 群において血漿中抗ヌシネルセン抗体の発現について検討したとき、いずれの被験者においても血漿中抗ヌシネルセン抗体は検出されなかった。

6.2.2.4 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.2-2: CS2 試験）

外国人 SMA 患者（2～15 歳、薬物動態、薬力学及び免疫原性評価例数 34 例⁵¹⁾）を対象に、本剤 3、6 又は 12 mg/回を 1、29 及び 85 日目に反復髄腔内投与、又は本剤 9 mg/回を 1 及び 85 日目に反復髄腔内

50) 1 mg 群: 投与前から投与 292～426 日目までの変化率、3 mg 群: 投与前から投与 296～427 日目までの変化率、6 mg 群: 投与前から投与 337～459 日目までの変化率、9 mg 群: 投与前から投与 289～399 日目までの変化率

51) 34 例中 6 例の被験者（3 mg/回群 3 例、6 mg/回群 3 例）は、CS1 試験（CTD 5.3.4.2-1）において本剤 1 mg が投与されている。

投与したとき、血漿中本薬の薬物動態パラメータ及び CSF 中本薬のトラフ濃度は表 17 のとおりであった。また、CS1 試験からの移行例（6 例; いずれも 1 mg 群）において、CS1 試験の投与 8 日目及び本試験の投与前の CSF 中本薬濃度の比較から、CSF 中の見かけの $t_{1/2}$ は 135 ± 42.8 日と推定された。本剤 12 mg/回群において 1 及び 85 日目の投与後 24 時間までに尿中に排泄された本薬は、それぞれ投与量の 0.008 及び 0.5% であった。

表 17 外国人 SMA 患者に本剤を反復髄腔内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ及び CSF 中本薬トラフ濃度

用量	評価時期	評価例数	血漿中濃度			CSF 中濃度
			$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{b)}	AUC_{0-6h} (ng·h/mL)	トラフ濃度(ng/mL)
3 mg/回	1 日目	8	51.5 ± 72.7	5.09	181 ± 225	$0.065 \pm 0.117^{c,d)}$
	85 日目	8	32.5 ± 32.3	6.08	110 ± 107	2.12 ± 0.573
6 mg/回	1 日目	8	79.8 ± 57.2	5.93	306 ± 259	0.056 ± 0.104
	85 日目	8	52.8 ± 33.5	6.04	179 ± 135	3.76 ± 2.05
9 mg/回	1 日目	9	141 ± 52.8	3.92	601 ± 249	- ^{a)}
	85 日目	9	127 ± 37.7	4.12	524 ± 185	1.50 ± 0.447
12 mg/回	1 日目	9	208 ± 110	4.05	823 ± 442	-
	85 日目	8	132 ± 85.6	5.92	555 ± 398	$3.36 \pm 1.04^{c,e)}$

平均値±標準偏差

a) 測定せず

b) 中央値

c) CSF 中本薬濃度が著しい高値を示した被験者の測定値（3 mg/回群/1 日目: 1 例（27.9 ng/mL）、12 mg/回群/85 日目: 1 例（983 ng/mL））をそれぞれ除外して解析した。

d) 6 例、e) 8 例

LC-MS/MS により、投与 85 日目における血漿中及び CSF 中の代謝物トラフ濃度を測定したとき、CSF 中には代謝物は検出されなかったが、血漿中では 3'末端が欠落した o^* （相対含有量: 最大 5.8%）が認められた。また、LC-MS/MS により、本剤 12 mg/回群の投与 85 日目における投与後 24 時間までに尿中に排泄された代謝物を測定したとき、検出された代謝物は 3'末端が欠落した o^* 及び p^* であり、総オリゴヌクレオチドに対する相対含有量はそれぞれ最大 50.3 及び 25.0% であった。

投与 85 日目における CSF 中 SMN タンパク質濃度の本剤投与前からの変化率はそれぞれ 23.2 ± 60.4 、 14.7 ± 47.6 、 114.7 ± 115.1 及び $22.9 \pm 50.1\%$ であった。

血漿中抗ヌシネルセン抗体は、いずれの被験者においても検出されなかった。

6.2.2.5 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-3: CS10 試験）

CS1 試験（CTD 5.3.4.2-1）において本剤 3、6 又は 9 mg が投与された外国人 SMA 患者（2～11 歳、薬物動態及び免疫原性評価例数 18 例; 6 mg 群 4 例、9 mg 群 14 例）を対象に、本剤 6 又は 9 mg を単回髄腔内投与したとき、血漿中本薬の $C_{\max}$ はそれぞれ 73.6 ± 26.9 及び 89.0 ± 58.3 ng/mL、 $t_{\max}$ はそれぞれ 6.03 及び 5.39 時間、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 79.9、93.2⁵²⁾ 及び 63.1 ± 7.97 日、 AUC_{0-6h} はそれぞれ 275 ± 158 及び 361 ± 266 ng·h/mL であった。また、CS1 試験の本剤投与 8 及び 29 日目における CSF 中本薬濃度並びに本試験の投与前における CSF 中本薬濃度から、CSF 中の見かけの $t_{1/2}$ は本剤 3、6 及び 9 mg についてそれぞれ 135 ± 14.8 、 163 ± 26.5 及び 177 ± 41.3 日と推定された。

血漿中抗ヌシネルセン抗体は、いずれの被験者においても検出されなかった。

6.2.2.6 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-4: CS12 試験）

CS2 試験（CTD 5.3.4.2-2）において本剤 3、6、9 又は 12 mg/回が投与された外国人 SMA 患者及び CS10 試験（CTD 5.3.5.2-3）において本剤 6 又は 9 mg/回が投与された外国人 SMA 患者（3～17 歳、薬物動態及び免疫原性評価例数 47 例）を対象に、本剤 12 mg/回を 1、169、351 及び 533 日目に反復髄腔内投与したとき、投与 1 日目における血漿中本薬の $C_{\max}$ は 189 ± 138 ng/mL、 $t_{\max}$ は 4.13 時間、 AUC_{0-6h} は 694

52) 評価例数が 2 例であるため、個別値を記載

±473 ng·h/mL であった。また、投与 169 日目における CSF 中本薬トラフ濃度は 3.10 ± 1.43 ng/mL⁵³⁾であった。

血漿中抗ヌシネルセン抗体は 4.3% (2/47 例) で陽性となり、このうち 1 例では試験期間を通じて抗ヌシネルセン抗体が認められたが、いずれの被験者においても CSF 中本薬トラフ濃度との明確な関連性は認められなかった。

6.2.2.7 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-2: 232SM201 試験 (20 年 月データカットオフ))

SMN 遺伝子に変異を有する外国人被験者⁵⁴⁾ (生後 8~42 日、薬物動態及び免疫原性評価例数 17 例) を対象に、本剤 12 mg 相当量/回 (表 20) を 1、15、29 及び 64 日目に投与した後、維持投与期として 119 日ごとに 6 回 (183、302、421、540、659 及び 778 日目) 反復髄腔内投与した。血漿中本薬濃度は、1 日目の投与 4 時間時点で 448.6 ± 352.3 ng/mL (13 例)、血漿中及び CSF 中本薬トラフ濃度は表 18 のとおりであった。

表 18 外国人被験者に本剤 12 mg 相当量/回を反復髄腔内投与したときの血漿中及び CSF 中本薬トラフ濃度

評価時期	血漿中濃度		CSF 中濃度	
	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)
15 日目	- ^{a)}	- ^{a)}	13	20.2 ± 17.1
29 日目	- ^{a)}	- ^{a)}	11	32.4 ± 26.0
64 日目	11	1.5 ± 0.4	11	34.7 ± 32.7
183 日目	9	0.8 ± 0.26	9	19.7 ± 18.1
302 日目	1	0.8	- ^{a)}	- ^{a)}

平均値±標準偏差

a) 測定せず

血漿中抗ヌシネルセン抗体はいずれの被験者においても検出されなかった。

6.2.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1: IS11 解析、CTD 5.3.3.5-2: CPP-17-001-BIIB058 解析)

海外臨床試験⁵⁵⁾から得られた血漿中及び CSF 中本薬濃度データ (血漿中: 75 例、1255 点、CSF 中: 73 例、297 点) を用いて、PPK 解析⁵⁶⁾が実施された。その結果、本剤の薬物動態は CSF 及び中枢神経系組織に相当する 2-コンパートメント並びに血漿及び末梢組織に相当する 2-コンパートメントから成る 4-コンパートメントモデルにより記述された。 CL_p 、 CL_{csf} 、 V_{pc} 、 V_{csfc} に対する共変量として性別、人種 (アジア人、白人、黒人)、体重、日齢、身長、体表面積が検討され、 V_{pc} 、 V_{csfc} 及び CL_p に対して体重が有意な共変量であった⁵⁷⁾。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

機構は、日本人及び外国人における本剤の薬物動態に民族差がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は髄腔内投与後、CSF 及び中枢神経系組織に分布した後に、CSF ターンオーバーを介して全身循環へと移行し、全身に発現している 3'及び 5'エキソヌクレアーゼによる加水分解を介して徐々に代謝されることを説明した。その上で申請者は、一般的に CSF 量には民族差がないと考えられていること (Cerebrospinal Fluid Res 2008; 5: 10、Cereb Cortex 2001; 11: 335-42)、CSF-中枢神経組織間及び血液脳脊髄液関門における 2'-MOE 修飾 ASO 輸送能の民族差に関する報告はないこと、3'及び 5'エキソ

53) CSF 中本薬濃度が著しい高値を示した被験者 2 例の測定値 (1258 及び 6930 ng/mL) を除外して解析された。

54) SMN1 に 5q SMA ホモ接合性欠失若しくは変異、又は複合ヘテロ接合体の変異をもち、かつ SMN2 コピー数が 2 又は 3 の被験者

55) CTD 5.3.4.2-1: CS1 試験、CTD 5.3.4.2-2: CS2 試験、CTD 5.3.5.2-3: CS10 試験、CTD 5.3.5.2-4: CS12 試験、CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験

56) NONMEM Version 7.3 が用いられた。

57) $CL_{csf} = 0.105$ L/h、 $Q_p = 0.451$ L/h、 $Q_{csf} = 0.068$ L/h、 $V_{pp} = 382$ L、 $V_{csfp} = 295$ L、 CL_p 及び V_{pc} について、体重 20 kg 以下の場合: $CL_p = 3.19 \times (\text{体重}/20)$ 1.17 L/h、 $V_{pc} = 49.1 \times (\text{体重}/20)$ 1.14 L、体重 20 kg 超の場合: $CL_p = 3.19$ L/h、 $V_{pc} = 49.1$ L、 V_{csfc} について、体重 10 kg 以下の場合: $V_{csfc} = 0.245 \times \text{体重}/10$ L、体重 10 kg 超の場合: $V_{csfc} = 0.245$ L

ヌクレアーゼは生体内で広く発現しており、遺伝子多型や民族間の発現量の差異に関する報告がないことから、本剤の薬物動態に民族差が認められる可能性は低いと考えることを説明した。

さらに申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）に組み入れられた日本人被験者は本剤群では2例と限られていたものの、血漿中及びCSF中本薬の薬物動態パラメータの個別値は、本剤投与1日目における血漿中本薬の C_{max} （2068 及び 2123 ng/mL）、 AUC_{0-24h} （15809 及び 19630 ng·h/mL）及び本剤投与29日目のCSF中本薬トラフ濃度（2.662 及び 5.261 ng/mL）であったことを説明した。その上で申請者は、全被験者の薬物動態パラメータは、本剤投与1日目における血漿中本薬の C_{max} （1103 ± 854 ng/mL）、 AUC_{0-24h} （10075 ± 4833 ng·h/mL）及び本剤投与29日目のCSF中本薬トラフ濃度（5.58 ± 3.49 ng/mL）であり、日本人被験者では全被験者の平均値と比較して血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} がやや高値を示したものの、外国人被験者における C_{max} 及び AUC_{0-24h} の範囲内であったことから、大きな差異はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時の薬物動態に明確な民族差は認められないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

6.R.2 腎機能障害患者における薬物動態について

機構は、2'-MOE 修飾 ASO の主な消失経路は尿中排泄であるとの報告があること（Drug Metab Dispos 2003; 31: 1419-28、Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009; 5: 381-91）から、腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットに対して放射標識した 2'-MOE 修飾 ASO を静脈内投与したときのマスバランス試験では、投与90日後までに投与量の約80%が尿中に排泄されたことから、未変化体オリゴヌクレオチド及び関連代謝物の主な消失経路は腎排泄と考えられたこと、排泄された 2'-MOE 修飾 ASO の内訳は投与24時間後までで約20%が未変化体であったこと（2'-MOE 修飾 ASO 及び未変化体の投与量に占める割合は15%及び3%；Drug Metab Dispos. 2003; 31:1419-28）を説明した。

その上で申請者は、SMA患者を対象とした臨床試験⁵⁸⁾において、腎機能障害関連の有害事象⁵⁹⁾併発状況に基づき事後的に腎機能障害の有無を評価したところ、腎機能障害を有する被験者は含まれていなかったことから、腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び安全性に関するデータは得られていないことを説明した。また申請者は、他の 2'-MOE 修飾 ASO を腎機能障害患者に投与した場合の薬物動態について検討した報告は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本薬の消失に対する腎排泄の寄与が大きいことを踏まえ、腎機能障害患者に対しては慎重に本剤を投与するよう、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、腎機能障害患者における安全性及び有効性については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

6.R.3 QT/QTc 間隔延長作用について

機構は、本剤の QT/QTc 間隔延長作用について説明するよう申請者に求めた。

58) CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験、CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験、CTD 5.3.4.2-1: CS1 試験、CTD 5.3.4.2-2: ISIS 396443-CS2 試験、CTD 5.3.5.2-3: CS10 試験、CTD 5.3.5.2-4: CS12 試験、CTD 5.3.5.2-2: 232SM201 試験

59) MedDRA SOC「腎および尿路障害」及び HLGT「腎尿路系検査および尿検査」に含まれる事象

申請者は、以下の点から、現時点で QT/QTc 間隔延長リスクは示唆されていないと考えており、添付文書において特段の注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

- 非臨床における検討として、他の 2'-MOE 修飾 ASO での検討結果から、本薬は hERG チャンネルに作用しないと考える。また、安全性薬理に関する検討において、心電図パラメータ及び心拍数の変化は認められなかった (3.R.2.2 参照)。
- 他の 2'-MOE 修飾 ASO 200 mg/回 (本剤の 1 回最大投与量の 16 倍) を皮下又は静脈内投与した Thorough QT 試験において、QT 間隔に対する影響は認められなかった (Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 267-75) こと、本剤は髄腔内投与の薬剤であり、健康成人を対象とした Thorough QT 試験の実施は困難であることから、本剤における Thorough QT 試験は不要と判断した。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験) のシヤム処置群及び本剤群におけるベースラインからの QTcF 間隔変化量は 2 日目でそれぞれ 5.3 ± 45.9 及び -3.3 ± 44.0 ms、29 日目でそれぞれ 6.0 ± 37.7 及び -4.8 ± 41.1 ms であった。QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果は表 19 のとおりであり、本剤群において QTcF 間隔の絶対値が 500 ms を超えた患者及びベースラインからの QTcF 間隔変化量が 60 ms を超えた患者が多く認められた。なお、これらの被験者では基礎疾患や併用薬の影響、基礎疾患に伴う他の有害事象発現の影響等により、QT/QTc 間隔延長が生じた可能性も考えられる。また、外国人 SMA 患者を対象とした第Ⅰ相試験⁴⁵⁾において、本剤 1、3、6、9 及び 12 mg 投与時に、QTcF 間隔の絶対値が 500 ms を超えた又はベースラインからの QTcF 間隔変化量が 60 ms を超えた患者は、それぞれ 0% (0/6 例)、0% (0/14 例)、0% (0/18 例)、4.0% (1/25 例) 及び 2.1% (1/48 例) であり、該当患者は高用量投与時に認められたが、限られた患者数での検討結果であり、用量反応性に関する結論を導くことは適切ではないと考える。

表 19 QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果

評価例数		シヤム処置	12 mg 相当量 ^{a)}
		41	80
最終評価時点までの QTcF 間隔の最大値 (ms)	> 450	13 (31.7)	20 (25.0)
	> 480	2 (4.9)	8 (10.0)
	> 500	0	5 (6.3)
ベースラインからの QTcF 間隔変化量 (ms)	> 30	10 (24.4)	14 (17.5)
	> 60	3 (7.3)	5 (6.3)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 表 20 参照

- QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象⁶⁰⁾の発現割合は、CS3B 試験のシヤム処置群で 12.2% (5/41 例)、本剤群で 10.0% (8/80 例)、主な事象は心肺停止 (シヤム処置群 7.3% (3/41 例)、本剤群 6.3% (5/80 例)) であり、シヤム処置群と比較して本剤群で増加する傾向は認められなかった。また、心伝導系に直接影響した可能性のある事象は認められなかった。

機構は、以下のよう考える。

申請者の説明内容、本剤の臨床的位置付け及び本剤のこれまでの臨床試験において、本剤との因果関係が疑われる明らかな QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象は認められなかったことを踏まえると、臨床試験において詳細な心電図モニタリング等による催不整脈リスク評価が実施されなかったことは許容可能である。一方、CS3B 試験は、QT 延長リスク評価を目的とした試験ではないことから結果の解釈には限界があるものの、QTcF 間隔の絶対値が 500 ms 超の患者、ベースラインからの QTcF

60) MedDRA SMQ 「トルサード ド ポアント/QT 延長 (狭域)」及び PT で突然死、心室細動、心室粗動、失神、てんかんに該当する事象

間隔変化量が 60 ms 超の患者が本剤群で 4 例と偏って認められており、本剤による QT/QTc 間隔延長リスクは完全には否定されていない。したがって、現時点で添付文書において QT/QTc 間隔延長リスクに関連する注意喚起を行う必要はないが、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況について、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、SMA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）、海外第Ⅰ相試験⁴⁵⁾、海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験）、SMN 遺伝子に変異を有する外国人被験者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2: 232SM201 試験）⁴⁵⁾の成績が提出された。また、参考資料として、CS3B 試験等の選択・除外基準に適合しなかった SMA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.4-2: 232SM202 試験）の成績等が提出された。なお、本申請においては、主にⅠ型の患者のみを評価対象とし、CS3A 試験及び CS3B 試験を中心に評価を行った。

7.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験＜2013 年 5 月～継続中（2013 年 12 月データカットオフ）＞）

スクリーニング時に生後 21 日以上 7 カ月（210 日）以下の外国人 SMA 患者⁶¹⁾（目標症例数 20 例；コホート 1: 4 例、コホート 2: 16 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、6.2 参照）。

用法・用量は、第 1、15 及び 85 日目に投与をした後、維持投与として第 253、379、505、631、757、883、1009、1135 及び 1261 日目に、日齢及びコホートに応じてそれぞれ規定量を髄腔内投与すると設定された。また規定量は、被験者の日齢に応じてコホート 1 では 6 mg 相当量/回、コホート 2 では 12 mg 相当量/回（表 20）、維持投与時には、コホート 1 及びコホート 2 ともに 12 mg 相当量/回（表 20）を投与すると設定された。

表 20 CS3A 試験の日齢毎の用量設定

日齢		0-90 日	91-182 日 ^{a)}	183-365 日 ^{b)}	366-730 日	>730 日
用量 (mg)	6 mg 相当量/回	4.8	5.2	5.4	5.6	6.0
	12 mg 相当量/回	9.6	10.3	10.8	11.3	12.0

a) CS3B 試験においては、91-180 日と設定された。

b) CS3B 試験においては、181-365 日と設定された。

総投与症例 20 例全例が安全性解析対象集団であった。有効性解析対象集団は、データカットオフ時点で予定された第 1、15 及び 85 日目の投与が実施され、第 92 日目の評価が実施された 19 例（コホート 1: 4 例、コホート 2: 15 例）であった。中止例は 5 例であり、中止理由は死亡（4 例）、同意撤回（1 例）であった。

有効性評価項目である、データカットオフ時点までの最終来院時における HINE 第 2 セクション⁶²⁾（8 項目）に基づく運動マイルストーン改善例⁶³⁾の割合は、コホート 1 で 25.0%（1/4 例）、コホート 2 で 80.0%（12/15 例）であった。

61) 以下の条件を満たす患者が対象とされた。

- ・生後 21 日以上 6 カ月（180 日）以下で、臨床的に SMA に合致する症状を発症した患者
- ・遺伝子診断により SMN1 に 5q ホモ接合性欠失若しくは変異が確認された患者

62) 2～24 カ月齢の乳幼児を対象とした神経学的検査であり、第 1 セクション：神経学的評価（脳神経機能、姿勢、動作、筋緊張、反射及び反応）、第 2 セクション：運動機能の発達及び第 3 セクション：行動を評価する計 37 項目で構成される。第 2 セクションは「つかむ」「蹴る」「頭を上げる」「寝返る」「座る」「這う」「立つ」及び「歩く」の 8 項目から構成され、それぞれ発達の度合いに応じて 3～5 段階の区分が設定されている。

63) 運動マイルストーンの達成状況を各時点において点数化した上で、ベースラインとデータカットオフ時点までの最終来院時で比較したとき、1 点以上の増加（「つかむ」及び「蹴る」については 2 点以上の上昇又は最高点への到達）が 1 つ以上の項目で達成された場合に「改善」と定義された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は全例（20 例）に認められた。死亡は 4 例（呼吸不全 2 例、心肺停止及びウイルス性下気道感染各 1 例）に認められており、呼吸不全 1 例（コホート 2）については本剤との因果関係が否定されていない。その他の重篤な有害事象の発現状況は表 21 のとおりであった。

表 21 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

コホート 1	シュードモナス菌性肺炎・呼吸窮迫・気道感染、急性呼吸不全*・パラインフルエンザウイルス感染（計 2 例）
コホート 2	肺炎・呼吸窮迫・ウイルス性気道感染、肺炎*、滑膜炎・ウイルス感染*、心停止・メタニューモウイルス感染*、無呼吸・誤嚥・無気肺・徐脈・心肺停止・チアノーゼ・エンテロウイルス感染・低ナトリウム血症・メタニューモウイルス感染・誤嚥性肺炎・呼吸不全・ライノウイルス感染、急性呼吸不全・無呼吸・細気管支炎・コロナウイルス感染・気縦隔症・ウイルス性肺炎・心膜気腫・呼吸不全・痙攣発作*・嘔吐・誤嚥性肺炎、肺炎・細菌性肺炎・ウイルス性肺炎・呼吸窮迫・呼吸不全、細気管支炎・呼吸窮迫・ライノウイルス感染・ウイルス感染、呼吸窮迫、無気肺・細気管支炎・肺炎・呼吸窮迫・RS ウイルス細気管支炎・ライノウイルス感染・上気道感染・ウイルス性上気道感染、急性呼吸不全・低換気・低酸素症、急性呼吸不全・成長障害・ライノウイルス感染（計 13 例）

* 本剤との因果関係が否定されていない事象

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、コホート 1 において 25.0%（1/4 例）、コホート 2 において 37.5%（6/16 例）であり、認められた事象はコホート 1 では、急性呼吸不全・リンパ節症・徐脈・発疹・頭痛、コホート 2 ではウイルス感染・発熱・咳嗽・滑膜炎、肺炎・呼吸不全、痙攣、メタニューモウイルス感染、好中球減少症及び嘔吐（各 1 例）であった。

バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、呼吸数、酸素飽和度）について、発熱（14 例）、低酸素症（4 例）、徐脈（3 例）、頻脈及び酸素飽和度低下（各 2 例）、本態性高血圧症、心拍数減少、心拍数増加、高血圧、頻呼吸及び心室性頻脈（各 1 例）が有害事象として報告された。

心電図について、3 例に心室肥大を示唆する心電図異常が認められたが、これら 3 例の各被験者について心エコー検査が施行された結果、全例が正常又はほぼ正常であった。また QTc 値については 450 ms を超えた被験者は認められず、ベースラインから 30 ms を超えて延長した被験者が 3 例、60 ms を超えて延長した被験者が 1 例認められた。

以上より申請者は、外国人 SMA 患者に本剤 6 又は 12 mg 相当量/回（表 20）を投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も期待できると考えることを説明した。

7.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験＜2014 年 8 月～継続中（20 年 月データカットオフ）＞）

スクリーニング時に生後 7 カ月（210 日）以下の SMA 患者^{64）}（目標症例数 111 例；シヤム処置^{65）}群：37 例、本剤群：74 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、シヤム処置対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 14 の国又は地域^{66）}で実施された（薬物動態については、6.2 参照）。なお、本試験では中間解析^{67）}の結果に基づき、試験の有効中止が決定されている。

用法・用量は、シヤム処置又は日齢に応じて本剤 12 mg 相当量/回（表 20）を第 1、15、29 及び 64 日目に投与した後、維持投与として第 183 及び 302 日目に髄腔内投与すると設定された。また、試験を完了し本剤の投与継続を希望する患者、及び試験の有効中止決定時に治験薬の投与が行われていた患者については、継続投与試験（参考 CTD 5.3.5.4-3: CS11 試験）に移行可能とされた。

64) 以下の条件を満たす患者が対象とされた。

- ・生後 6 カ月（180 日）以下で、臨床的に SMA に合致する症状を発症した患者
- ・遺伝子診断により SMN1 に 5q ホモ接合性欠失若しくは変異が確認された患者
- ・SMN2 コピー数が 2 である患者

65) 本剤群と同様の前処置及び後処置を行うが、腰椎穿刺針を皮膚に刺すのみで、薬液の髄腔内投与は行わないこととした。

66) 米国、スペイン、ドイツ、イタリア、フランス、カナダ、トルコ、英国、スウェーデン、オーストラリア、ベルギー、韓国、台湾及び日本

67) 被験者約 80 例（死亡した又は早期に終了した被験者を含む）が登録日を基準として少なくとも Day 183 の評価を過ぎた時点で中間解析を行うこととされた。なお最終解析は、生存している最後の被験者が Day 394 の評価を完了するか、試験が有効中止された場合に行うこととされた。

無作為化症例 122 例（シャム処置群 41 例、本剤群 81 例、以下同順）のうち、治験薬未投与例 1 例を除いた 121 例（41 例、80 例）が ITT 集団であり、安全性解析対象集団であった。中間解析における有効性解析対象集団は、データカットオフ時点で第 183 日目の評価が実施された又は評価可能なタイミングで試験に組み入れられた 78 例（27 例、51 例）であった。中止例は 26 例（13 例、13 例）であり、中止理由は有害事象（12 例、12 例）、同意撤回（1 例、1 例）であった。

中間解析において、主要評価項目⁶⁸⁾である投与 183 日、302 日又は 394 日のうち最も遅い評価時点における HINE 第 2 セクション（7 項目⁶⁹⁾）に基づく運動マイルストーン改善例の割合⁷⁰⁾は表 22 のとおりであり、本剤群とシャム処置群の間で統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ⁷¹⁾、Fisher の正確確率検定）。

表 22 HINE 運動マイルストーン改善例の割合（中間解析における有効性解析対象集団）

投与群	評価 例数	運動マイルストーン 改善例の割合 (%)	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{b)}
シャム処置群	27	0	41.2 [18.2, 61.2]	<0.0001
本剤群	51	41.2 (21)		

割合（該当例数）

a) 割合の差の正確な信頼区間

b) Fisher の正確確率検定（中間解析における有意水準: 0.032）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、シャム処置群の 92.7%（38/41 例）、本剤群の 90.0%（72/80 例）に認められた。死亡は、シャム処置群の 13 例（呼吸不全 7 例、心肺停止及び呼吸窮迫各 2 例、急性呼吸不全、原因不明各 1 例）、本剤群の 12 例（呼吸不全 4 例、心肺停止 2 例、急性呼吸不全、呼吸停止、呼吸窮迫、脳損傷、低酸素性虚血性脳症、原因不明各 1 例）に認められ、シャム処置群の心肺停止 2 例及び本剤群の心肺停止 1 例については、治験薬との因果関係が否定されていない。その他の重篤な有害事象の発現状況は表 23 のとおりであった。

68) 本試験の主要評価項目は、試験開始当初、「死亡までの時間又は永続的な人工呼吸器装着に至る時間」と設定されていたが、中間解析については「HINE 第 2 セクション（7 項目⁶⁹⁾）に基づく運動マイルストーン改善例の割合⁷⁰⁾」に変更された（7.R.3.1 参照）。

69) HINE 第 2 セクションを構成する 8 項目のうち「つかむ」の項目を除いた「蹴る」「頭を上げる」「寝返る」「座る」「這う」「立つ」及び「歩く」の 7 項目

70) 運動マイルストーンの達成状況を各時点において点数化した上で、ベースラインとデータカットオフ時点までの最終来院時で比較したとき、1 点以上の増加（「蹴る」については 2 点以上の上昇又は最高点への到達）を認めた評価項目が多い場合は「改善」、1 点以上の低下（「蹴る」については 2 点以上の低下又は最低点への到達）を認めた評価項目が多い場合は「悪化」と定義された。

71) 中間解析の実施に伴う有意水準の調整には Lan-DeMets の線形 α 消費関数を用いることとされ、中間解析における有意水準は 0.032 とされた。

表 23 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

シヤム処置群	ウイルス性上気道感染 2 例、急性呼吸不全 2 例、急性呼吸不全・コロナウイルス感染・RS ウイルス細気管支炎・ウイルス性上気道感染、無呼吸・気管支分泌物貯留・心停止・チアノーゼ・酸素飽和度低下・呼吸不全・ウイルス性上気道感染、心停止・呼吸窮迫・無気肺・細菌性肺炎・呼吸停止・呼吸不全・RS ウイルス細気管支炎・ウイルス感染、乳幼児突発性危急事態・細気管支炎・肺炎、呼吸停止・呼吸窮迫・RS ウイルス細気管支炎・ライノウイルス感染、呼吸困難*・呼吸停止*・呼吸不全*・体重増加不良、誤嚥性肺炎、大腿骨骨折・パラインフルエンザウイルス性肺炎・呼吸窮迫・呼吸不全・レスピロウイルス検査陽性、低酸素症・肺炎・呼吸不全・嘔吐、気管支分泌物貯留*・誤嚥性肺炎・呼吸停止*・呼吸窮迫*、急性呼吸不全・心肺停止・肺炎・ウイルス性肺炎・呼吸窮迫・ウイルス性上気道感染、誤嚥性肺炎・呼吸窮迫・肺炎*、頭部損傷、呼吸不全・ウイルス性気道感染、乳児および小児期早期の哺育障害・呼吸不全、急性呼吸不全*・激越*・無呼吸*・呼吸困難*・乳児および小児期早期の哺育障害*・胃腸出血*・呼吸不全*、呼吸窮迫、流涎過多、シェードモナス菌性肺炎、呼吸窮迫・呼吸不全・気道うっ血・ライノウイルス感染・体重増加不良、無気肺・誤嚥性肺炎各 1 例（計 27 例）
本剤群	呼吸窮迫 3 例、上気道感染 2 例、肺炎 2 例、急性呼吸不全・無気肺・肺炎・ライノウイルス感染、急性呼吸不全・無気肺*、嚥下障害・高炭酸ガス血症・低酸素症・RS ウイルス細気管支炎、無気肺・細気管支炎・院内感染・細菌性肺炎・呼吸窮迫・呼吸不全・ライノウイルス感染、急性呼吸不全・無気肺・呼吸窮迫・ウイルス性上気道感染、呼吸窮迫・呼吸不全、肺炎・誤嚥性肺炎・呼吸不全、急性呼吸不全・無気肺・呼吸不全、心肺停止・慢性呼吸不全・胃出血・低酸素症・肺炎・ショック、急性呼吸窮迫症候群・急性呼吸不全*・栄養補給不耐性・呼吸窮迫・ストーマ部膿瘍、心停止・呼吸窮迫・上気道感染*、嚥下障害*・体重増加不良*、誤嚥・チアノーゼ・脱水・乳児および小児期早期の哺育障害・誤嚥性肺炎・呼吸窮迫、急性呼吸不全*・細菌性肺炎、皮膚炎・嘔吐、ウイルス性気管支炎・呼吸不全・上気道感染、急性呼吸不全・肺炎・誤嚥性肺炎・呼吸窮迫、急性呼吸不全・心肺停止・肺炎・ウイルス性上気道感染、誤嚥、誤嚥・低換気・肺炎・誤嚥性肺炎・呼吸窮迫・ウイルス性上気道感染・創離開、急性呼吸不全・ウイルス性肺炎・呼吸不全・RS ウイルス細気管支炎・ブドウ球菌性敗血症、急性呼吸不全・細気管支炎・低酸素症・モラクセラ菌性肺炎・ウイルス性肺炎、急性呼吸不全・細気管支炎・ウイルス性肺炎・呼吸窮迫・呼吸不全・ライノウイルス感染、インフルエンザ性肺炎、誤嚥性肺炎*・細菌性肺炎*・ウイルス性肺炎・呼吸停止*・呼吸不全*、発熱・呼吸窮迫、無気肺・呼吸困難・呼吸窮迫・呼吸不全・ライノウイルス感染、無気肺・麻酔からの覚醒遅延・気管支分泌物増加・下気道感染・呼吸停止・呼吸窮迫・ウイルス感染、細気管支炎・呼吸困難・下気道感染・ウイルス性下気道感染・誤嚥性肺炎・呼吸停止・呼吸窮迫・ライノウイルス感染、RS ウイルス細気管支炎、呼吸不全*、無気肺*・耳感染、肺炎・発熱*・呼吸障害・ウイルス感染、呼吸障害、気管支炎・肺炎・呼吸不全、無気肺・気管支炎・肺炎・気道感染、気道感染、閉塞性気道障害・RS ウイルス肺炎、下気道感染・肺炎・パラインフルエンザウイルス性肺炎*、呼吸困難、無呼吸・気管支炎・ウイルス性気管支炎・ウイルス性肺炎・発熱、無呼吸・気管支分泌物貯留・心停止・ライノウイルス感染、栄養補給不耐性・医学的観察・肺炎・呼吸不全・気道感染・ワクチン接種合併症・嘔吐、無気肺・心肺停止・呼吸窮迫・呼吸不全・気道感染・ウイルス性気道感染・ウイルス感染・体重増加不良、無気肺・乳児および小児期早期の哺育障害・ロタウイルス胃腸炎・肺障害・酸素飽和度低下・肺炎・呼吸窮迫・ウイルス感染・嘔吐、体重増加不良、鼻咽頭炎*、呼吸困難*・肺感染*・心室性頻脈*各 1 例（計 54 例）

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 3 例中 1 例で因果関係が否定されていない

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常含む）は、シヤム処置群の 36.6%（15/41 例）、本剤群の 37.5%（30/80）に認められ、主な事象は発熱（6 例、5 例）、酸素飽和度低下（1 例、3 例）、発疹（1 例、3 例）であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数及び酸素飽和度）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図について、QTcF 間隔の延長として最大 500 ms 超の延長（0 例、5 例）、ベースラインから 60 msec 超の QTcF 間隔増加（3 例、5 例）が認められた。

以上より申請者は、SMA 患者において本剤の有効性が示され、重篤な有害事象は一定数発現しているものの、本剤群における有害事象の種類及び発現割合はシヤム処置群と大きく異なるものではなく、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SMA に対する標準的な治療について、2007 年に発表された国際的な Expert Consensus⁷²⁾及び本邦の診療マニュアル（脊髄性筋萎縮症診療マニュアル 金芳堂; 2012）では、I 型の SMA 患者への治療として呼吸補助、栄養補助及びリハビリテーションについて記載されているものの、病態進展に影響する薬物療法に関する記載はないことを説明した。また申請者は、本邦ではアデノシン三リン酸二ナ

72) J Child Neurol 2007; 22: 1027-49

トリウム水和物の注射剤が「進行性脊髄性筋萎縮症及びその類似疾患に伴う諸症状の改善」を効能・効果として承認されているものの、上記の Expert Consensus に使用を推奨する記載はなく、国内の医学専門家にも意見聴取したが SMA の治療にアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物の注射剤が積極的に使用されている実態はないことから、現時点では世界的に SMA に対して有効な治療法は確立していないことを説明した。

その上で申請者は、現時点では本剤の臨床的位置付けに言及した国内外ガイドラインは存在しないものの、本剤は SMN2 遺伝子の mRNA スプライシングパターンを修正することで、SMN2 遺伝子から産生される SMN タンパクを増加させ、神経変性を抑制すると考えられること、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）において本剤投与により運動機能の改善が認められていることから、SMA 治療に新たな選択肢を提供するものと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は SMA 治療に新たな選択肢を提供するものとする。

7.R.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）による評価について

7.R.2.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）の実施に際し、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- CS3B 試験の計画時点では、日本人における本剤の薬物動態は不明であった。しかしながら、本剤の主な代謝酵素である 3'及び 5'エキソヌクレアーゼの活性に民族的な差異はないと考えられたこと、また、本剤は CYP 等の基質ではなく代謝酵素活性の民族差の影響は受けないことから、本剤の薬物動態に民族差がある可能性は低いと考えられたこと。
- SMA の遺伝的病因に関しては人種差又は民族差がなく（Genet Test Mol Biomarkers 2012; 16: 123-9）、日本の SMA 患者と他国の SMA 患者は病理学的観点から類似していること（CTD 5.4-123: Brain Dev 2011; 33: 321-31）。また、SMA の発現率や罹患率に関して、人種差、民族差、又は地域差があるとの報告はないこと。
- SMA の診断及び標準治療については、本邦を含め世界的に 2007 年に発表された Expert Consensus⁷²⁾に基づき行われていること。
- 侵襲的及び非侵襲的呼吸管理の実施状況には国により差異があるとされており、英国出身の医師では米国出身の医師と比較して気管切開を推奨する割合が低いとの報告（7%及び 25%、Pediatr Pulmonol 2012; 47: 606-11）、メキシコ、アルゼンチン、ポーランド及びイタリアでは侵襲的換気療法の実施率が高い（29.5～100%）一方で、米国での実施率は 16.7%であり、ブルガリア、マケドニア、ルーマニア及びセルビアでは侵襲的換気療法が全く行われていなかったとの報告（J Neurol 2014; 261: 152-63）がある。したがって、呼吸管理に関する標準治療の基準をプロトコル付録に記載し、参加国間で実施する呼吸管理の内容、導入時期が大きく異ならないように配慮したこと。
- CS3B 試験で主要評価項目として設定された HINE による運動マイルストーンについて、統一された判定が実施されるよう、治験担当医師のトレーニングを行ったこと。また、各被験者の評価は原則として同一の医師が治験期間を通じて行うよう規定したこと。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性民族的要因の影響は小さいと考えられたため、第Ⅲ相試験を国際共同試験として実施したこと及び日本人被験者が本剤の

ピボタル試験である CS3B 試験に参加する計画としたことは適切であったと考えると説明した。また申請者は、有効性評価の基準を均一化するための適切な方策を講じたことを説明した。

7.R.2.2 日本人患者の組入れ状況と、有効性及び安全性評価について

機構は、CS3B 試験における日本人目標症例数の設定根拠を説明した上で、中間解析までに登録された日本人患者は 3 例（シャム処置群 1 例、本剤群 2 例）、中間解析の有効性評価対象となった日本人患者は 1 例（シャム処置群）に留まった理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3B 試験における日本人目標症例数の設定根拠について、CS3B 試験の本邦における治験調整医師が運営する SMART（Spinal Muscular Atrophy Research & Treatment）コンソーシアムの SMA 患者登録システムにおける登録状況からは、本邦では年間 8～12 例が候補患者になりうると思われたこと、また、SMA では他に十分有効な治療法がないため、同意取得率は高いものと仮定し、日本人目標症例数を 8 例と設定したことを説明した。

しかしながら申請者は、①上記の患者登録システムを活用して患者の登録に努めたが、罹患率の低さから患者の特定が困難であったこと、②本邦では SMA の認知度が低く、専門施設で SMA の診断がなされた段階で病勢進展により選択・除外基準を満たさない患者が存在したこと、③早期に SMA と診断された場合でも、原疾患の悪化によりスクリーニング検査の実施に至らなかった患者が存在したこと、④両親が治験への参加を希望しなかったこと等の理由から、本邦での患者登録は極めて難渋したことを説明した。また申請者は、関連学会、患者団体及び一般向け広報活動を行ったほか、治験調整医師から全国の小児科医に対して 400 通以上の患者紹介依頼を送付したものの、患者登録の状況は改善しなかったことを説明した。

その上で申請者は、中間解析における有効性評価では、日本人患者としてシャム処置群 1 例が含まれるのみであることから、当該解析結果に基づき日本人と外国人における本剤の有効性の差異について検討することは困難と考え、中間解析の評価には含まれない本剤群の日本人患者 2 例の有効性データも可能な限り提示し、有効性評価を行うことを説明した。また申請者は、安全性評価についても、日本人患者については 20 年 月でカットオフしたデータを追加提出し、考察を行うことを説明した。

7.R.2.3 国際共同第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の国・地域間での差異について

機構は、CS3B 試験における地域間での有効性及び安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3B 試験の安全性解析対象集団について、地域別（北米/欧州/東アジア/その他）の患者背景を比較したところ、東アジアの患者において罹患期間が長い傾向が認められたこと、それ以外に地域間で臨床的に意義のある患者背景の違いは認められなかったことを説明した。

その上で申請者は、HINE 第 2 セクション（7 項目⁶⁹⁾）に基づく運動マイルストーン改善例の割合⁷⁰⁾について、地域別の解析結果は表 24 のとおりであり、東アジア及びその他の地域については被験者数が少なく傾向は明確にならなかったものの、北米及び欧州については同様の有効性が認められたことを説明した。

表 24 地域別の HINE 運動マイルストーン改善例の割合（中間解析における有効性解析対象集団）

	投与群	評価 例数	運動マイルストーン 改善例の割合 (%)	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
北米 ^{b)}	シヤム処置群	18	0	40.0 [10.6, 64.6]
	本剤群	30	40.0 (12)	
欧州 ^{c)}	シヤム処置群	7	0	42.1 [-1.6, 76.4]
	本剤群	19	42.1 (8)	
東アジア ^{d)}	シヤム処置群	1	0	
	本剤群	0	0	
その他 ^{e)}	シヤム処置群	1	0	
	本剤群	2	50.0 (1)	

割合（該当例数）

a) 割合の差の正確な信頼区間

b) 米国、カナダ

c) スペイン、ドイツ、イタリア、フランス、スウェーデン、ベルギー

d) 日本、韓国、台湾、

e) トルコ、オーストラリア

また申請者は、日本人患者における有効性について、CS3B 試験でシヤム処置群に割り付けられた 1 例は運動マイルストーン改善例 ⁷⁰⁾には該当しなかったこと、本剤群に割り付けられた 2 例のうち 1 例は最終解析時点で運動マイルストーン改善例に該当したことを説明した上で、日本人患者数は限られているものの、全体集団における運動マイルストーン改善例の割合（シヤム処置群:0% (0/27)、本剤群:41% (21/51)）と遜色ない結果であったことから、全体集団と同様の有効性が期待できると考えることを説明した。

次に申請者は、日本人集団（20 年 月データカットオフ）及び全体集団（20 年 月データカットオフ）における地域別の有害事象発現状況は表 25 のとおりであり、東アジア及びその他の地域については被験者数が少なく傾向は明確にならなかったものの、北米及び欧州については認められた事象の種類・内容に大きな違いは認められなかったことを説明した。また申請者は、日本人集団の本剤群 2 例で認められた有害事象はいずれも外国人集団においても認められていたこと、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、シヤム処置群の 1 例（斜視）、本剤群の 1 例（結膜炎、感染性湿疹、鼻咽頭炎、湿疹及び発疹）に認められたことを説明した上で、日本人集団において安全性上の大きな懸念は示唆されなかったことを説明した。

表 25 地域別の有害事象の発現状況（CS3B 試験、安全性解析集団）

	北米		欧州		東アジア		その他		日本	
	S 群	本剤群	S 群	本剤群	S 群	本剤群	S 群	本剤群	S 群	本剤群
評価例数	22	38	17	30	1	3	1	9	1	2
全有害事象	22 (100)	35 (92.1)	14 (82.4)	26 (86.7)	1 (100)	3 (100)	1 (100)	8 (88.9)	1 (100)	2 (100)
重篤な有害事象	19 (86.4)	29 (76.3)	13 (76.5)	22 (73.3)	0	2 (66.7)	1 (100)	3 (33.3)	0	2 (100)
主な有害事象										
発熱	12 (54.5)	20 (52.6)	9 (52.9)	16 (53.3)	1 (100)	1 (33.3)	0	2 (22.2)	1 (100)	0
上気道感染	5 (22.7)	17 (44.7)	4 (23.5)	1 (3.3)	0	0	0	2 (22.2)	0	0
便秘	5 (22.7)	16 (42.1)	4 (23.5)	6 (20.0)	0	0	0	2 (22.2)	0	0
呼吸窮迫	10 (45.5)	11 (28.9)	4 (23.5)	8 (26.7)	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	7 (31.8)	11 (28.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	8 (36.4)	10 (26.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	7 (31.8)	10 (26.3)	6 (35.3)	7 (23.3)	0	0	1 (100)	0	0	0
嚥下障害	7 (31.8)	9 (23.7)	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
無気肺	8 (36.4)	8 (21.1)	1 (5.9)	7 (23.3)	0	0	0	0	0	0
鼻閉	6 (27.3)	8 (21.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	4 (18.2)	8 (21.1)	2 (11.8)	7 (23.3)	0	0	0	2 (22.2)	0	0
生歯	2 (9.1)	8 (21.1)	1 (5.9)	1 (3.3)	0	0	0	2 (22.2)	0	0
嘔吐	6 (27.3)	7 (18.4)	2 (11.8)	4 (13.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (50.0)
発疹	3 (13.6)	7 (18.4)	1 (5.9)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (50.0)
酸素飽和度低下	7 (31.8)	6 (15.8)	2 (11.8)	1 (3.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	0
下痢	6 (27.3)	6 (15.8)	1 (5.9)	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	4 (18.2)	6 (15.8)	2 (11.8)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	4 (18.2)	6 (15.8)	0	6 (20.0)	0	2 (66.7)	0	0	0	2 (100)
胃食道逆流性疾患	3 (13.6)	6 (15.8)	3 (17.6)	3 (10.0)	0	0	0	0	1 (100)	0
低酸素症	2 (9.1)	6 (15.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
ライノウイルス感染	4 (18.2)	5 (13.2)	1 (5.9)	3 (10.0)	0	0	0	0	0	0
おむつ皮膚炎	2 (9.1)	5 (13.2)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (4.5)	5 (13.2)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	7 (31.8)	4 (10.5)	1 (5.9)	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
頻脈	4 (18.2)	4 (10.5)	1 (5.9)	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
細気管支炎	2 (9.1)	4 (10.5)	1 (5.9)	2 (6.7)	0	0	0	2 (22.2)	0	0
誤嚥	1 (4.5)	4 (10.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (4.5)	4 (10.5)	2 (11.8)	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血	1 (4.5)	4 (10.5)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	5 (22.7)	2 (5.3)	1 (5.9)	2 (6.7)	0	1 (33.3)	0	2 (22.2)	0	0
ウイルス感染	2 (9.1)	2 (5.3)	0	5 (16.7)	0	0	0	0	0	0
気道感染	1 (4.5)	1 (2.6)	1 (5.9)	6 (20.0)	0	0	0	0	0	0
体重増加不良	1 (4.5)	1 (2.6)	1 (5.9)	4 (13.3)	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	1 (2.6)	0	4 (13.3)	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	1 (5.9)	3 (10.0)	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））、S 群: シャム処置群

以上を踏まえ申請者は、CS3B 試験において、地域間で患者背景、有効性及び安全性に大きな差異は認められなかったことから、当該試験を国際共同試験として実施したことは適切であったと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

SMA に関する内因性の民族的要因に大きな差異がみられないと考えられること、外因性の民族的要因について、呼吸管理を可能な限り統一する等外因性民族的要因に大きな差異が生じないよう治験が計画されたことを踏まえると、CS3B 試験を国際共同試験として実施したことに大きな問題はない。本来であれば実施可能性の観点から事前に十分な検討を行った上で、日本人の目標症例数を確保できるよう、治験の実施体制の整備、疾患啓発等に申請者が努める必要があったが、本剤の対象疾患の希少性・重篤性を考慮すると、現在までに得られたデータに基づき、日本人患者における有効性及び安全性、並びに日本人と外国人の民族差の有無について検討することはやむを得ない。その上で、日本人患者数は極めて限られており、全体集団と日本人集団との一貫性を検討することはできないものの、申請者の説明並

びに CS3B 試験において全体集団と日本人集団の間で有効性及び安全性が大きく異なる可能性は示唆されていないことを踏まえると、国際共同試験として実施された CS3B 試験に基づき、本剤の有効性及び安全性を評価することは受入れ可能であり、当該成績から日本人患者における有効性は期待できる。なお、現時点では日本人患者における本剤の有効性及び安全性は明確になっていないことから、日本人患者における安全性及び有効性について、製造販売後調査において情報収集する必要がある。以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 本剤の有効性について

7.R.3.1 主要評価項目の適切性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）における主要評価項目の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3B 試験の開始時においては、SMA 患者を対象とした臨床試験において使用実績があったことから（Clin Genet 2009; 76: 168-78）、「死亡又は永続的換気までの期間」を主要評価項目として設定したことを説明した。また申請者は、参加国間で侵襲的及び非侵襲的呼吸管理の実施状況が異なっていたこと（7.R.2.1 参照）も考慮し、「永続的換気」の定義について詳細に検討を行った結果、以下の観点から「急性の可逆的事象がない状態で 1 日 16 時間以上の人工呼吸を 21 日間連続で実施」と定義したことを説明した。

- 典型的な SMA I 型患者では、在宅又は外来での 1 日数時間の二相性陽圧換気法から人工呼吸器の使用が開始されるため、気管切開、気管内挿管だけでなく、他の陽圧換気法を含めて「人工呼吸」と定義することが適切と考えた。なお、圧補助を伴わない鼻カニューラ又はフェイスマスクによる酸素補給は、消極的な酸素供給に過ぎないことから、「人工呼吸」とは扱わないこととした。
- 「永続的換気」と判断する期間の基準のうち継続日数について、SMA の自然歴研究では 14 日間が判断基準として設定されていたこと（Neurology 2014; 83: 810-7）、一方で European Neuromuscular Centre の Workshop グループは 2～4 週間程度としていたこと（Neuromuscul Disord 2005; 15: 802-16）から、21 日間と設定した。また、1 日あたりの人工呼吸器の使用時間については、多くの報告で 1 日 16 時間以上と設定していたことから（Neurology 2007; 69: 1931-6、Neurology 2014; 83: 810-7 等）、同様に設定した。

その上で申請者は、主に I 型の SMA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験）において新たな運動マイルストーンの達成が認められ、本剤の有効性は十分に期待できると考えたことから、20 年 月、試験実施中に有効中止のための中間解析を追加実施する計画に変更したことを説明した。また、申請者は、中間解析の実施にあたり有効性評価項目について再検討を行った結果、運動マイルストーンによる評価は乳幼児の発達評価手法として広く使用されており、「死亡又は永続的換気までの期間」より早期の症状変化を確認可能と考えられたことから、当初副次評価項目として設定していた「HINE 第 2 セクション（7 項目⁶⁹⁾）に基づく運動マイルストーン改善例の割合⁷⁰⁾」を主要評価項目と位置付けて評価を行うことが適切と考えたことを説明した。なお申請者は、当初主要評価項目として設定していた「死亡又は永続的換気までの期間」は、副次的な評価項目に位置付けたことを説明した。

機構は、CS3B 試験の主要評価項目として「HINE 第 2 セクション（7 項目）に基づく運動マイルストーン改善例の割合」を設定したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- HINE は 2～24 カ月齢の乳幼児の発達を評価することを目的として作成された神経学的検査であ

る⁶²⁾。第2セクションは運動機能の発達を評価するために作成された指標で、評価が簡便であり、正常な12及び18カ月児の標準値に関する検討も実施されている（J Pediatr 1999; 135: 153-6）。

- SMA I型の患者は、主な臨床症状として筋緊張低下、首が据わらない、運動活動の低下等が認められ、HINE 第2セクションにおける主要なマイルストーンはほとんど達成されないことが知られている（Neuronuscle Disord 2016; 26: 754-9）。したがって、運動マイルストーンの獲得に基づき、本剤による治療効果を評価し、臨床的意義を説明することは可能と考える。
- なお、典型的なSMA I型患者は重力に抗する運動を行うことができないが、重力に抗する必要がない運動については能力が残存している可能性があるため、「蹴る」能力⁷³⁾に関してはマイルストーンの2段階の改善又は最高点への到達を改善例の要件と規定し、「つかむ」能力については、同様の理由により改善例の判定基準から除外した。

機構は、以上について了承し、CS3B試験の主要評価項目を「HINE 第2セクション（7項目）に基づく運動マイルストーン改善例の割合」と設定したことに大きな問題はないものとするが、SMA I型患者の死因の多くが呼吸障害に関連するものであること（J Child Neurol 2007; 22: 1027-49）、HINE 第2セクションには呼吸に関する評価が含まれていないことから、最終的な治療予後への影響については7.R.3.2において引き続き議論したいと考える。なお機構は、本剤の対象疾患（主にI型のSMA）は致死性の高い重篤な疾患であること、CS3B試験開始時点において本剤の有効性に関する情報はほとんど得られていなかったことからやむを得ないことと考えるものの、試験開始後に主要評価項目の変更や中間解析の追加計画を行うことは必ずしも適切ではなかったと考える。

7.R.3.2 長期投与時の有効性について

機構は、本剤を長期投与した場合の運動マイルストーンに対する有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤長期投与時のデータとして、CS3B試験の中間解析時点では本剤群の16例において1年を超えて本剤が投与されていたことを説明した上で、最終来院時に試験期間中に到達した最大の運動マイルストーンを維持できていた被験者は9例であった一方、2例の患者で症状の「悪化」⁷⁰⁾が認められたこと、2例の患者で1点以上の増加と低下⁷⁰⁾が同数の項目で認められたことを説明した。また申請者は、9/16例の患者において最終評価時のCHOP INTEND 総スコアが最高値から悪化したことを説明した。

また、申請者は、CS3B試験において、中間解析時点で生存しており、中間解析時点以降に試験完了時の最終来院を行った20例（シヤム処置群1例、本剤群19例）を対象として最終来院時点における有効性評価の結果を検討したところ、本剤群の3/19例で運動マイルストーンスコアの低下が認められたことを説明した。さらに申請者は、限られた症例数での検討結果ではあるものの、スコア低下の有無別に患者背景について検討したところ、スコアが低下した被験者では発症年齢が高い、罹患期間が長い及び男性が多い傾向が認められたことを説明した。

機構は、SMA I型患者の死因の多くが呼吸障害に関連するものであることを踏まえ、本剤投与による長期予後への影響について説明するよう申請者に求めた。

73) 0（蹴ることができない）、1（水平に蹴ることができるが、脚を上げられない）、2（脚を上げられる）、3（脚を触ることができる）、4（足を触ることができる）の5段階で評価される。

申請者は、CS3B 試験の中間解析における副次評価項目として設定された「死亡又は永続的換気までの期間」について、「死亡又は永続的換気」をイベントとした評価の結果（表 26 及び図 1）を提示し、一部の被験者では観察期間が限定された中での検討結果ではあるものの、本剤投与により「死亡又は永続的換気」までの期間が延長する傾向が示唆されたことを説明した。

表 26 中間解析時における死亡又は永続的換気をイベントとした評価（ITT 集団）

投与群	評価 例数	イベント 発現例数 (割合 %)	イベント発現までの 期間 (週) 中央値 [95%CI] ^{a)}	13 ヶ月目までの イベント発現割合 (%) ^{a)}	ハザード比 ^{b)}
シャム処置群	41	20 (48.8)	25.4 [13.6, -]	65.1	0.712
本剤群	80	27 (33.8)	- [30.6, -]	48.7	

a) Kaplan-Meier 法により推定

b) 罹患期間で調整した Cox 回帰モデルに基づき推定

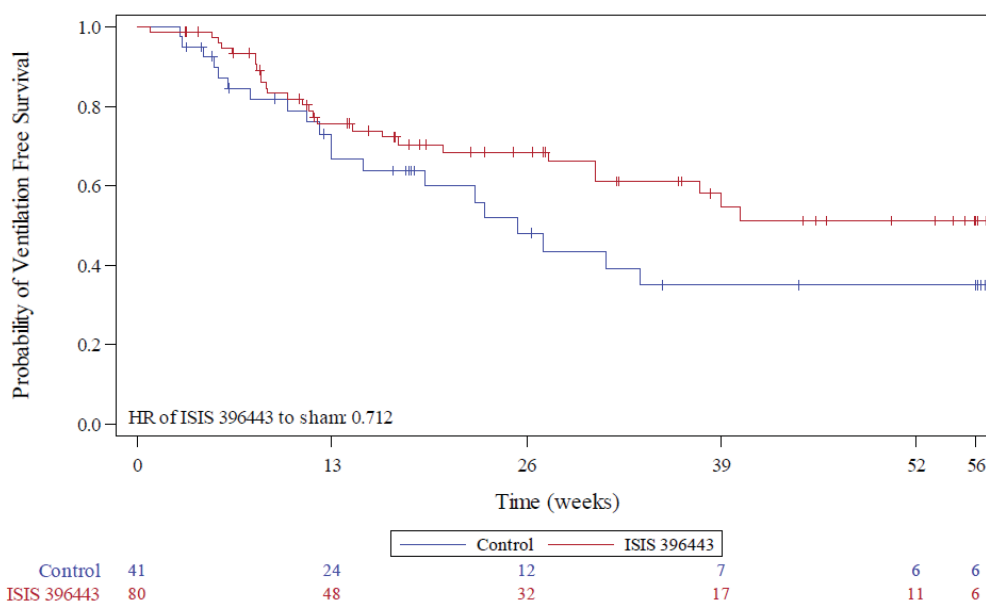


図 1 中間解析時における「死亡又は永続的換気」をイベントとした Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）
(Control: シャム処置群、ISIS 396443: 本剤群)

機構は、以上について了承し、本剤により SMA の完全寛解を期待することはできないと考えるものの、本剤は SMA 症状の進展を抑制し、予後の改善についても一定の効果が期待できると考える。なお機構は、現在提示されているデータから、本剤投与によって一旦改善した運動マイルストーンが SMA 症状の進展に伴い悪化する可能性が示唆されていることから、本剤を長期投与した場合の有効性及び生命予後への影響については、製造販売後調査において情報収集することが適切と考える。

7.R.3.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3B 試験における HINE 第 2 セクション（7 項目 ⁶⁹⁾）に基づく運動マイルストーン改善例の割合 ⁷⁰⁾及び死亡又は永続的換気を導入した被験者の割合について、背景因子別の部分集団解析結果（表 27）を提示し、いずれの部分集団においても本剤群でシャム処置群よりも運動マイルストーン改善例の割合が高かったこと、一方で一部の部分集団間では有効性に差異が認められたことを説明した。

表 27 CS3B 試験における背景因子別の HINE 第 2 セクション（7 項目）に基づく運動マイルストーン改善例の割合及び死亡又は永続的換気を導入した被験者の割合（中間解析における有効性解析対象集団）

		投与群	運動マイルストーン		死亡又は永続的換気	
			改善例の割合	群間差 [95%信頼区間] a)	イベント発現例の割合	群間差 [95%信頼区間] a)
性別	男性	シヤム処置群	0 (0/11)	25.0	35.3 (6/17)	5.3
		本剤群	25.0 (6/24)	[-11.4, 57.6]	40.5 (15/37)	[-23.6, 33.0]
	女性	シヤム処置群	0 (0/16)	55.6	58.3 (14/24)	-30.4
		本剤群	55.6 (15/27)	[26.5, 78.0]	27.9 (12/43)	[-52.9, -5.5]
スクリーニング時の日齢	166 日以下	シヤム処置群	0 (0/10)	48.3	47.1 (8/17)	-24.3
		本剤群	48.3 (14/29)	[12.0, 76.6]	22.7 (10/44)	[-50.5, 3.7]
	166 日超	シヤム処置群	0 (0/17)	31.8	50.0 (12/24)	-2.8
		本剤群	31.8 (7/22)	[0.4, 59.2]	47.2 (17/36)	[-28.7, 23.4]
発症時の週齢	8 週以下	シヤム処置群	0 (0/16)	36.4	54.2 (13/24)	-18.3
		本剤群	36.4 (12/33)	[7.4, 61.9]	35.8 (19/53)	[-41.4, 6.1]
	8 週超	シヤム処置群	0 (0/11)	50.0	41.2 (7/17)	-11.6
		本剤群	50.0 (9/18)	[12.6, 77.9]	29.6 (8/27)	[-40.6, 18.7]
罹患期間	13.1 週以下	シヤム処置群	0 (0/14)	53.9	47.6 (10/21)	-33.0
		本剤群	53.8 (14/26)	[22.5, 78.2]	14.6 (6/41)	[-56.9, -7.6]
	13.1 週超	シヤム処置群	0 (0/13)	28.0	50.0 (10/20)	3.9
		本剤群	28.0 (7/25)	[-6.2, 57.5]	53.8 (21/39)	[-22.9, 30.5]
HINE 第 2 セクションスコアのベースライン値	1 以下	シヤム処置群	0 (0/18)	37.5	53.8 (14/26)	-18.6
		本剤群	37.5 (12/32)	[8.7, 62.4]	35.3 (18/51)	[-41.2, 5.1]
	1 超	シヤム処置群	0 (0/9)	47.4	40.0 (6/15)	-9.0
		本剤群	47.4 (9/19)	[9.7, 78.8]	31.0 (9/29)	[-39.8, 21.0]
呼吸器症状の有無	有	シヤム処置群	0 (0/6)	32.0	55.6 (5/9)	5.2
		本剤群	32.0 (8/25)	[-11.8, 71.3]	60.7 (17/28)	[-32.7, 42.6]
	無	シヤム処置群	0 (0/21)	50.0	46.9 (15/32)	-27.6
		本剤群	50.0 (13/26)	[22.3, 71.4]	19.2 (10/52)	[-47.8, -5.6]
嚥下・栄養摂取困難の有無	有	シヤム処置群	0 (0/10)	34.4	58.3 (7/12)	-7.1
		本剤群	34.4 (11/32)	[-1.4, 66.3]	51.2 (21/41)	[-38.3, 25.2]
	無	シヤム処置群	0 (0/17)	52.6	44.8 (13/29)	-29.4
		本剤群	52.6 (10/19)	[21.3, 76.1]	15.4 (6/39)	[-50.6, -5.3]

割合（%）（該当例数/評価例数）

a) 割合の差の正確な信頼区間

その上で申請者は、有効性に差異が認められた部分集団について、以下のように説明した。

- 男性では、女性と比較して本剤群の運動マイルストーン改善例の割合が低下しており、死亡又は永続的換気を導入した被験者の割合については本剤群とシヤム処置群と同程度であった。男性では、ベースライン時に呼吸器症状及び嚥下・栄養摂取困難を伴う患者が多かったものの、その他の患者背景に大きな差異は認められなかった。また、CS3A 試験のコホート 2 における運動マイルストーン改善例の割合は男性で 66.7%（6/9 例）及び女性で 85.7%（6/7 例）であり、CS3B 試験と同様の傾向が認められた。なお、SMA の発症、予後等の性差については多くの報告があり（Am J Med Genet 1994; 51 70-6、J Child Neurol 2012; 27: 471-7 等）、最近では、アクチン結合タンパクの一種であるプラスチン 3 が女性特異的な表現型修飾物質として作用する可能性が報告されているが（Science 2008; 320: 524-7）、その作用に否定的な報告もあり、現時点においても明確な結論を得るに至っていない。現時点では、本剤の有効性に性差が認められた理由については他の患者背景の違いが影響した可能性もあるが、詳細は不明である。
- 罹患期間の長い集団及び呼吸器症状がりの集団では、本剤群における運動マイルストーン改善例の割合が低下し、死亡又は永続的換気を導入した被験者の割合については本剤群とシヤム処置群と同程度であった。SMA は進行性の疾患であること、本剤の作用機序を踏まえると変性・消失したニューロンの再生は望めないことから、特に疾患が進行した患者において本剤の効果の減弱が認められた可能性がある。

機構は、以上について了承するが、CS3B 試験では男性患者及び疾患が進行した患者において本剤の有効性が減弱する可能性が示唆されていることから、部分集団解析結果について医療現場に提供することが適切と考える。なお機構は、患者背景が本剤の有効性に与える影響、疾患が進行した患者における有効性については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

7.R.4 本剤の安全性について

7.R.4.1 本剤の安全性プロファイルについて

機構は、海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: CS3B 試験）では重篤な有害事象が多くの患者で認められたことを踏まえ、本剤の安全性プロファイルについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3A 試験及び CS3B 試験における有害事象の発現状況の概要は表 28 のとおりであり、シヤム処置群と比較して本剤群で重篤な有害事象、高度な有害事象等の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 28 CS3A 試験及び CS3B 試験における有害事象の発現状況

	CS3A 試験		CS3B 試験	
	コホート 1	コホート 2	シヤム処置群	本剤群
評価例数	4	16	41	80
全有害事象	4 (100)	16 (100)	38 (92.7)	72 (90.0)
死亡に至った有害事象	1 (25.0)	3 (18.8)	13 (31.7)	12 (15.0)
重篤な有害事象	3 (75.0)	13 (81.3)	33 (80.5)	56 (70.0)
高度な有害事象	2 (50.0)	7 (43.8)	27 (65.9)	44 (55.0)
投与中止に至った有害事象	0	3 (18.8)	12 (29.3)	12 (15.0)

発現例数（発現割合（％））

また申請者は、CS3A 試験及び CS3B 試験における重篤な有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、発現した重篤な有害事象の多くは呼吸窮迫、呼吸不全、呼吸器感染等であり、両試験で類似していたこと、これらの事象は SMA の病勢進展に伴い発現が予想される事象であることを説明した。なお申請者は、呼吸窮迫、呼吸不全の発現時期について、CS3B 試験においてはシヤム処置群では第 1、15、29 及び 64 日目の投与期及び維持投与期のいずれにおいても同程度に認められたのに対し、本剤群では第 1、15、29 及び 64 日目の投与期に多く認められたことを説明し、試験期間を通じた発現割合は同程度であるものの、本剤による治療効果を否定するものではないことを説明した。

表 29 CS3A 試験及び CS3B 試験における主な重篤な有害事象の発現状況

	CS3A 試験		CS3B 試験	
	コホート 1	コホート 2	シヤム処置群	本剤群
評価例数	4	16	41	80
主な重篤な有害事象				
呼吸窮迫	1 (25.0)	5 (31.3)	10 (24.4)	19 (23.8)
呼吸不全	0	5 (31.3)	14 (34.1)	17 (21.3)
肺炎	0	4 (25.0)	4 (9.8)	14 (17.5)
急性呼吸不全	1 (25.0)	3 (18.8)	7 (17.1)	11 (13.8)
無気肺	0	2 (12.5)	2 (4.9)	11 (13.8)
誤嚥性肺炎	0	2 (12.5)	4 (9.8)	6 (7.5)
ライノウイルス感染	0	4 (25.0)	2 (4.9)	6 (7.5)
心肺停止	0	1 (6.3)	3 (7.3)	5 (6.3)
ウイルス性肺炎	0	2 (12.5)	1 (2.4)	5 (6.3)
呼吸困難	0	0	2 (4.9)	4 (5.0)
細気管支炎	0	3 (18.8)	1 (2.4)	4 (5.0)
ウイルス感染	0	2 (12.5)	1 (2.4)	4 (5.0)
上気道感染	0	1 (6.3)	0	4 (5.0)
気道感染	1 (25.0)	0	0	4 (5.0)
ウイルス性上気道感染	0	1 (6.3)	6 (14.6)	3 (3.8)
呼吸停止	0	0	4 (9.8)	3 (3.8)
RS ウイルス細気管支炎	0	1 (6.3)	3 (7.3)	3 (3.8)
低酸素症	0	1 (6.3)	1 (2.4)	3 (3.8)
無呼吸	0	2 (12.5)	2 (4.9)	2 (2.5)
メタニューモウイルス感染	0	2 (12.5)	0	0

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時に明確な安全性上の懸念は示唆されていないことを説明した。

機構は、以上について了承するが、2'-MOE 修飾 ASO ではクラスエフェクトとして炎症誘発作用、腎臓、肝臓及び血小板への影響が知られていること³⁵⁾を踏まえ、本剤の安全性及び添付文書における注意喚起の必要性について、7.R.4 項で引き続き議論することとする。

7.R.4.2 腰椎穿刺関連の有害事象について

機構は、2'-MOE 修飾 ASO の炎症誘発作用に関連して、投与部位反応の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3A 試験及び CS3B 試験における投与部位反応に関して、腰椎穿刺関連の有害事象⁷⁴⁾の発現状況は表 30 のとおりであり、シヤム処置群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかったこと、ほとんどは軽度又は中等度で、重篤な有害事象はごくわずかであり、投与中止に至った事象は認められなかったことを説明した。

74) MedDRA PT で以下に該当する事象

背部痛、脳脊髄液漏、硬膜外出血、硬膜外血腫、頭痛、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位疼痛、悪心、腰椎穿刺後症候群、処置後合併症、処置後挫傷、処置後不快感、処置後腫脹、処置後合併症、処置による頭痛、処置による悪心、処置による疼痛、処置部位反応、穿刺部位疼痛、脊髄血腫、脊髄くも膜下出血、硬膜下血腫、嘔吐、処置によるめまい、脳ヘルニア、腰椎穿刺異常、外傷性腰椎穿刺

表 30 CS3A 試験及び CS3B 試験における腰椎穿刺関連の有害事象の発現状況

	CS3A 試験		CS3B 試験	
	コホート 1	コホート 2	シヤム処置群	本剤群
評価例数	4	16	41	80
腰椎穿刺関連の有害事象	1 (75.0)	6 (37.5)	9 (22.0)	15 (18.8)
嘔吐	2 (50.0)	6 (37.5)	8 (19.5)	12 (15.0)
処置による疼痛	1 (25.0)	1 (6.3)	0	2 (2.5)
処置後腫脹	0	0	0	1 (1.3)
処置合併症	0	0	0	1 (1.3)
処置部位反応	0	0	0	1 (1.3)
処置後挫傷	0	0	1 (2.4)	0
背部痛	0	0	0	1 (1.3)
脳脊髄液漏	0	1 (6.3)	0	0
頭痛	1 (25.0)	0	0	0
注射部位血腫	0	0	1 (2.4)	0

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、2 歳以上の SMA 患者を対象とした海外非盲検非対照試験⁴⁰⁾で認められた腰椎穿刺関連の主な有害事象は頭痛 35.7%（20/56 例）、腰椎穿刺後症候群 33.9%（19/56 例）、嘔吐 17.9%（10/56 例）等であり、頭痛が多く認められたことを説明した。その上で申請者は、CS3A 及び CS3B 試験に参加した患者は十分な言語能力を獲得する以前の年齢であったため、頭痛等の典型的な腰椎穿刺後症候群のいくつかを訴えることができなかった可能性があることを説明し、本剤の安全性に本質的な年齢差はないと考えることを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤による腰椎穿刺関連の有害事象について、添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、腰椎穿刺関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

7.R.4.3 腎機能障害について

機構は、本剤投与による腎機能障害について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3A 試験及び CS3B 試験における腎機能に関連する臨床検査値（尿タンパク、BUN、クレアチニン、シスタチン C）の異常変動について検討したところ、治験薬投与開始後に尿蛋白が異常高値/陽性となった患者の割合は、CS3A 試験のコホート 1 で 0%（0/4 例）及びコホート 2 で 12.5%（2/16 例）、CS3B 試験のシヤム処置群で 12.2%（5/41 例）及び本剤群で 21.3%（17/80 例）であったこと、その他の腎機能に関連する臨床検査値に異常変動は認めなかったことを説明した。

次に申請者は、CS3A 試験及び CS3B 試験における腎機能障害関連の有害事象⁵⁹⁾の発現状況は表 31 のとおりであり、CS3B 試験では本剤群で尿路感染が多く認められたため、事象全体の発現割合がシヤム処置群と比較して本剤群で高くなったと考えられることを説明した上で、認められた事象はすべてが軽度又は中等度であり、本剤による腎機能障害は認められなかったことを説明した。

表 31 CS3A 試験及び CS3B 試験における腎機能障害関連の有害事象の発現状況

	CS3A 試験		CS3B 試験	
	コホート 1	コホート 2	シヤム処置群	本剤群
評価例数	4	16	41	80
腎機能障害関連の有害事象	0	0	1 (2.4)	5 (6.3)
尿路感染	0	0	0	3 (3.8)
尿閉	0	0	0	1 (1.3)
水腎症	0	0	0	1 (1.3)
尿糖	0	0	1 (2.4)	0

発現例数（発現割合（%））

以上より申請者は、本剤による腎機能障害は明確には認められなかったものの、他の 2'-MOE 修飾 ASO において腎機能障害が認められていること（Toxicol Pathol 2015; 43: 78-89、Mol Ther 2016; 24: 1771-82）、米国の添付文書においても本剤投与開始前及び投与時には尿蛋白検査を実施するよう注意喚起していることを踏まえ、本剤投与時に腎機能障害が認められる可能性があること及び定期的に尿蛋白の検査を実施することが望ましい旨を添付文書に記載し、注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以下のように考える。

CS3B 試験ではシヤム処置群と比較して本剤群で尿蛋白が異常高値/陽性となった患者が多く認められたこと及び他の 2'-MOE 修飾 ASO において腎機能障害がリスクとされていること⁷⁵⁾を踏まえると、本剤投与時に腎機能障害が認められる可能性は否定できないことから、添付文書で注意喚起する必要がある。また、本剤投与期間中は定期的に腎機能検査を行うよう、添付文書で注意喚起する必要がある。なお、腎機能障害の発現状況については、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

7.R.4.4 肝機能障害について

機構は、本剤投与による肝機能障害について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、治験薬投与開始後に ALT が異常高値となった患者の割合は、CS3A 試験のコホート 1 で 25.0%（1/4 例）及びコホート 2 で 6.3%（1/16 例）、CS3B 試験のシヤム処置群で 9.8%（4/41 例）及び本剤群で 7.5%（6/80 例）、AST が異常高値となった患者の割合は、CS3A 試験のコホート 1 で 0%（0/4 例）及びコホート 2 で 12.5%（2/16 例）、CS3B 試験のシヤム処置群で 2.4%（1/41 例）及び本剤群で 3.8%（3/80 例）であり、本剤投与による肝機能への影響は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、CS3A 試験及び CS3B 試験における肝機能障害関連の有害事象⁷⁵⁾の発現状況は表 32 のとおりであり、シヤム処置群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、事象のほとんどが一過性のものであり、投与中止には至らなかったことを説明した。

表 32 国内外臨床試験における肝機能障害関連の有害事象の発現状況

	CS3A 試験		CS3B 試験	
	コホート 1	コホート 2	シヤム処置群	本剤群
評価例数	4	16	41	80
肝機能障害関連の有害事象	0	0	1 (2.4)	3 (3.8)
ALT 増加	0	0	0	1 (1.3)
AST 増加	0	0	0	1 (1.3)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (1.3)
肝腫大	0	0	0	1 (1.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.4)	0

発現例数（発現割合（%））

その上で申請者は、他の 2'-MOE 修飾 ASO（Mipomersen sodium）において ALT 及び AST の持続的な上昇が認められているものの（Eur Heart J 2012; 33: 1142-9）、Mipomersen sodium は肝臓でアポリポプロテイン B-100 をコードする遺伝子の転写産物の分解に関与することから、本薬とは作用機序が異なることを踏まえると、本剤において同様に肝機能障害が認められる可能性は低いことから、肝機能障害について添付文書で注意喚起する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

75) MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に含まれる事象

本剤投与時には肝機能検査値の明確な上昇は認められておらず、肝機能障害関連の有害事象が増加する傾向も認められていないが、臨床試験において本剤が投与された患者数は限られること、肝機能障害は2'-MOE 修飾 ASO のクラスエフェクトとされており³⁵⁾、2'-MOE 修飾 ASO の配列に非特異的な作用として肝機能障害が認められる可能性は否定できないことを踏まえると、肝機能障害が認められる可能性と、定期的な肝機能検査の実施について添付文書で注意喚起を行う必要がある。なお、肝機能障害の発現状況については、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

7.R.4.5 血液凝固系への影響について

機構は、本剤投与による血液凝固系への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3A 試験及び CS3B 試験において、治験薬投与開始後に血小板数の異常変動が認められた患者の割合は表 33 のとおりであり、本剤投与時のみで血小板数の異常低値が認められたことを説明した。

表 33 CS3A 試験及び CS3B 試験において本剤投与後に血小板数の異常変動が認められた患者の割合

	CS3A 試験		CS3B 試験	
	コホート 1	コホート 2	シャム処置群	本剤群
評価例数	4	16	41	80
異常高値	4 (100.0)	13 (81.3)	20 (48.8)	33 (41.3)
異常低値	0	2 (12.5)	0	5 (6.3)

発現例数（発現割合（％））

次に申請者は、CS3A 試験及び CS3B 試験における凝固系関連の有害事象⁷⁶⁾の発現状況は表 34 のとおりであり、事象全体の発現割合はシャム処置群と本剤群で同程度であったこと、シャム処置群では血管穿刺部位や注射部位での出血等が多く認められたのに対し、本剤群では斑状出血、血便、消化管出血等が認められたことを説明した。その上で申請者は、認められた事象はほとんどが軽度であり、致死的事象及び投与中止に至った有害事象はなかったこと、CS3A 試験では脳梗塞が 1 例で認められたものの、本剤との因果関係は否定されていることを説明し、安全性上の明確な懸念は示唆されていないと考えることを説明した。

表 34 国内外臨床試験における血液凝固阻害関連の有害事象の発現状況

	CS3A 試験		CS3B 試験	
	コホート 1	コホート 2	シャム処置群	本剤群
評価例数	4	16	41	80
血液凝固阻害関連の有害事象	1 (25.0)	5 (31.3)	6 (14.6)	5 (6.3)
斑状出血	0	1 (6.3)	0	2 (2.5)
血便排泄	0	0	0	2 (2.5)
挫傷	0	1 (6.3)	0	1 (1.3)
上部消化管出血	0	0	0	1 (1.3)
胃出血	0	0	0	1 (1.3)
血管穿刺部位挫傷	0	1 (6.3)	2 (4.9)	0
点状出血	0	1 (6.3)	0	0
脳梗塞	0	1 (6.3)	0	0
注入部位挫傷	0	0	1 (2.4)	0
吐血	1 (25.0)	0	0	0
注射部位血腫	0	0	1 (2.4)	0
処置後挫傷	0	0	1 (2.4)	0
血性下痢	0	0	1 (2.4)	0
胃腸出血	0	0	1 (2.4)	0
ストーマ部出血	0	0	1 (2.4)	0

発現例数（発現割合（％））

76) MedDRA SMQ 「出血」及び「塞栓および血栓」に含まれる事象

以上を踏まえ申請者は、血小板数減少及び血液凝固系の異常が認められる可能性及び定期的な血小板数及び凝固系に関する臨床検査を実施することが望ましい旨を添付文書に記載し、注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以下のように考える。

CS3B 試験では本剤群のみで血小板数の異常低値が認められたこと及び本剤群で斑状出血、血便、消化管出血等が多く認められたことを踏まえると、本剤投与時に血小板数減少及び血液凝固系の異常が認められる可能性について添付文書で注意喚起する必要がある。また、本剤投与中は定期的に血小板数及び凝固系に関する臨床検査を行うよう、添付文書において注意喚起を行う必要がある。なお、凝固系関連の有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況については、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

7.R.4.6 消化器系への影響について

機構は、本剤投与による消化器系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3A 試験及び CS3B 試験における消化器系の有害事象⁷⁷⁾の発現状況は表 35 のとおりであり、シヤム処置群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかったことから、現時点で特段のリスクは示唆されていないと考えることを説明した。

表 35 CS3A 試験及び CS3B 試験における消化管系の有害事象の発現状況

	CS3A 試験		CS3B 試験	
	コホート 1	コホート 2	シヤム処置群	本剤群
評価例数	4	16	41	80
消化管系の有害事象	4 (100)	15 (93.8)	25 (61.0)	48 (60.0)
主な有害事象				
便秘	1 (25.0)	8 (50.0)	9 (22.0)	24 (30.0)
嘔吐	2 (50.0)	6 (37.5)	8 (19.5)	12 (15.0)
生菌	2 (50.0)	2 (12.5)	3 (7.3)	11 (13.8)
胃食道逆流性疾患	0	6 (37.5)	6 (14.6)	9 (11.3)
嚥下障害	0	0	8 (19.5)	9 (11.3)
下痢	1 (25.0)	4 (25.0)	7 (17.1)	8 (10.0)
流涎過多	0	2 (12.5)	2 (4.9)	3 (3.8)
放屁	1 (25.0)	1 (6.3)	1 (2.4)	3 (3.8)
腹部膨満	1 (25.0)	2 (12.5)	0	1 (1.3)
エンテロウイルス感染	0	2 (12.5)	0	0
過小食	1 (25.0)	1 (6.3)	0	0
腹痛	1 (25.0)	0	0	0
消化管運動低下	1 (25.0)	0	0	0
吐血	1 (25.0)	0	0	0

発現例数（発現割合（％））

機構は、以上について了承した。

7.R.4.7 成長への影響について

機構は、本剤投与による成長への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3A 試験及び CS3B 試験におけるベースライン時の体重の標準成長曲線⁷⁸⁾に対するパーセンタイル値はそれぞれ 3.1～89.9%（中央値 37.1%）及び 0.6～97.8%（中央値 14.2%）であり、正常の乳児と比較して低値であったことを説明した。また申請者は、CS3B 試験における頭囲、身長及び体重

77) MedDRA SOC「胃腸障害」に含まれる事象

78) WHO Child Growth Standards. World Health Organization; 2006. <http://www.who.int/childgrowth/en/>

の標準成長曲線に対するパーセンタイル値の推移は表 36 のとおりであり、シャム処置群の方が本剤群よりパーセンタイル値が増加する傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、CS3A 試験における頭囲の標準成長曲線に対するパーセンタイル値（平均値±標準偏差（評価例数））はベースライン時及び投与 379 日目においてそれぞれ 56.10 ± 25.84 （20 例）及び 55.37 ± 21.59 （15 例）、身長のパセンタイル値はそれぞれ 60.11 ± 31.05 （20 例）及び 34.52 ± 38.67 （15 例）、体重のパセンタイル値はそれぞれ 39.98 ± 28.20 （20 例）及び 24.61 ± 23.80 （15 例）であり、身長及び体重については CS3B 試験と同様に本剤の投与継続によりパーセンタイル値の増加が抑制される傾向が認められたことを説明した。

表 36 CS3B 試験における成長パラメータの推移

評価時期	頭囲		身長		体重	
	シャム処置群	本剤群	シャム処置群	本剤群	シャム処置群	本剤群
ベースライン	66.3 ± 29.0 (27)	54.0 ± 27.6 (51)	45.8 ± 33.4 (27)	47.3 ± 34.0 (51)	24.3 ± 28.2 (27)	25.3 ± 25.5 (51)
29 日目	63.0 ± 27.8 (23)	51.6 ± 28.3 (48)	52.2 ± 36.5 (23)	48.3 ± 32.8 (48)	27.3 ± 26.7 (24)	25.3 ± 28.8 (49)
64 日目	62.9 ± 27.2 (21)	52.6 ± 26.9 (45)	50.1 ± 34.6 (21)	51.5 ± 33.5 (45)	27.4 ± 24.1 (21)	28.2 ± 30.6 (45)
183 日目	65.6 ± 31.5 (18)	53.5 ± 28.9 (40)	63.5 ± 32.1 (18)	42.3 ± 36.5 (40)	35.9 ± 28.5 (18)	31.9 ± 33.6 (40)
302 日目	72.1 ± 23.1 (12)	53.1 ± 31.0 (24)	66.1 ± 36.9 (12)	33.6 ± 33.6 (24)	48.9 ± 36.9 (12)	36.8 ± 31.6 (25)
394 日目	77.7 ± 27.1 (7)	58.3 ± 21.9 (16)	81.9 ± 22.4 (7)	31.4 ± 35.6 (16)	60.8 ± 33.2 (7)	28.5 ± 30.3 (16)

パーセンタイル値の平均値±標準偏差（評価例数）

その上で申請者は、シャム処置群では本剤群と比較して経腸経管栄養が導入された被験者が多く（シャム処置群 12.2%（5/41 例）、本剤群 8.8%（7/80 例）、ベースライン時）、栄養過剰の患者が多かったため、シャム処置群で頭囲、身長及び体重の増加が大きくなった可能性が考えられるが、詳細は不明であることを説明した。また申請者は、SMA I 型患者では延髄機能障害、嚥下障害及び消化管運動障害により低体重が生じるとの報告があり、約 30%の患者で体重及び身長が標準成長曲線の 3%未満となるとの報告があること（Neuromuscul Disord 2012; 22: 966-73）を考慮すると、CS3B 試験の本剤群では体重についてはわずかな改善傾向が認められ、頭囲及び身長についても一定数の被験者で評価が行われた 183 日目まではベースライン値が維持できていることから、本剤に成長阻害作用があったとしても、その程度は臨床上大きな問題となるものではないと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

CS3B 試験では、中止例の割合が本剤群（16.3%（13/80 例））と比較してシャム処置群（31.7%（13/41 例））で高く、症状が悪化した被験者が試験を中止していることから、シャム処置群において見た目のパーセンタイル値が改善した可能性等も想定されるため、投与群間での厳密な比較は困難であり、申請者の考察も踏まえると、当該試験成績から本剤に成長阻害作用があると判断することは困難と考える。一方で、CS3A 試験及び CS3B 試験において、本剤の投与継続により身長及び体重のパセンタイル値の増加が抑制される可能性が示唆されていることから、現時点で本剤投与による成長への影響を否定することはできない。したがって、臨床試験で認められた本剤の成長に対する影響については医療現場に適切に情報提供した上で、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

7.R.5 抗ヌシネルセン抗体について

機構は、本剤投与時における抗ヌシネルセン抗体の発現状況並びに抗ヌシネルセン抗体が発現した患者における薬物動態、有効性及び安全性について説明した上で、抗ヌシネルセン抗体の測定の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

- 本剤の臨床試験において、血漿中抗ヌシネルセン抗体は国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B

試験)の本剤群で 1.25% (1/80 例)、海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験) で 5.0% (1/20 例)、海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.5.2-4: CS12 試験) で 4.3% (2/47 例) において陽性となったのみであり、他の臨床試験において抗ヌシネルセン抗体が陽性となった患者は認められなかった。なお、CS3B 試験では治験薬投与前に抗ヌシネルセン抗体が陽性となった患者が 1 例認められたものの、当該患者で陽性反応が得られた理由は明確にならなかった。

- 抗ヌシネルセン抗体が陽性となった患者における CSF 中及び血漿中の本薬濃度は、陰性患者の分布の範囲内であり、本薬の曝露量低下は認められなかった。
- 有効性について、CS3A 試験及び CS3B 試験で認められた抗ヌシネルセン抗体陽性患者では、2 例とも HINE 運動マイルストーン及び CHOP INTEND 総スコアの改善傾向が認められたことから、認められた抗体は本剤の有効性に大きな影響は及ぼさないものとする。
- 安全性について、CS3A 試験及び CS3B 試験で認められた抗ヌシネルセン抗体陽性患者で認められた重篤な有害事象は、それぞれの患者でシェードモナス菌性肺炎・呼吸窮迫・気道感染・無気肺、麻酔からの覚醒遅延・気管支分泌増加・下気道感染・呼吸停止・呼吸窮迫・ウイルス感染であり、陰性患者と比較して有害事象の内容が大きく異なる傾向は認められなかったことから、認められた抗体は本剤の安全性に大きな影響は及ぼさないものとする。
- なお、米国における承認審査の過程で、製造販売後の検討課題として、本剤投与時における抗二重鎖 DNA 抗体の発現の有無について検討するよう FDA から指示された。同様の検討は他の 2'-MOE 修飾 ASO (Mipomersen sodium) においても求められているが、抗二重鎖 DNA 抗体が 2'-MOE 修飾 ASO の有効性及び安全性に及ぼす影響について検討した公表文献等は認められないことから、申請者としても抗二重鎖 DNA 抗体の測定の意義については理解できていない。
- 以上を踏まえ、本剤投与時に抗ヌシネルセン抗体が認められる頻度は低く、抗体が認められた場合においても現時点では本剤の薬物動態、有効性及び安全性に明確な影響は認められていないことから、本剤の市販後に抗ヌシネルセン抗体を測定する必要はない。

機構は、以上について了承し、現時点で本剤投与中に抗ヌシネルセン抗体及び抗二重鎖 DNA 抗体を測定しないことに大きな問題はないと考える。

7.R.6 効能・効果及び投与対象について

7.R.6.1 申請効能・効果の適切性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験) ではスクリーニング時に生後 7 カ月 (210 日) 以下の SMA 患者⁶⁴⁾を対象として有効性及び安全性が確認されたことを踏まえ、本剤の申請効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、申請効能・効果を「脊髄性筋萎縮症」とした理由・経緯を、以下のように説明した。

- SMA は臨床症状により診断される⁷⁹⁾。また、歴史的に、発症年齢と最高到達運動機能により、後方視的に主に 4 つの病型 (Ⅰ～Ⅳ型) に分類されてきた (表 37)。その他、新生児が脱力又は死の臨床徴候を持って出生する稀な病型として SMA0 型が存在している⁸⁰⁾。

79) (1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつ (4) 臨床検査所見 (CK 値、筋電図、運動神経伝導速度) が要件を満たし、鑑別すべき疾患をすべて除外したもの、又は遺伝学的検査で遺伝子変異が認められ、鑑別すべき疾患をすべて除外したもの

80) *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 743-66、*Nat Rev Neurol* 2015; 11: 351-9、*Neuromuscul Disord* 2015; 25: 593-602、*Semin Spine Surg* 2012; 24:164-8、*Eur J Hum Genet* 2004; 12: 1015-23、*Neuromuscul Disord* 2015; 25: 979-89

表 37 SMA の病型分類

病型		発症時 (診断時) の年齢	生命予後	最高到達運動マイルストーン	SMN2 遺伝子 コピー数	全 SMA に 占める割合
0		胎内 (出生時)	生後約 1 週	達成不可能	1	-
I	I A	胎内 (生後 2 週)	生後約 1~2 週	到達マイルストーンはほとんどない	1 又は 2	58%
	I B	乳児期 (生後 3 カ月)	呼吸支持 未実施の場合は 生後 2 年未満	定頸を獲得しない	2 又は 3	
	I C	乳児期 (生後 3~6 カ月)		定頸を獲得するが、寝返り、一人座りは不可能		
II		乳児期 (生後 6~18 カ月)	2 歳超; 25 歳時の 生存確率 70%	正しい姿勢を取ると、一人座り可能。まれに立つことは可能だが、歩行は不可能。	ほとんどの 患者で 3	29%
III	III A	幼児期前期 (生後 18~36 カ月)	一般集団と同じ	一人座り、立つ、歩行が可能だが、困難を伴う。多くの患者で思春期以降、歩行不能	3 又は 4	13%
	III B	幼児期後期から 学童・青年期 (生後 3~10 歳、一般的に 18 歳以下)				
IV		成人 (35 歳超)		正常。発症後に運動障害が増加	4 以上	-

- CS3B 試験では、主に I 型の SMA 患者を対象として有効性及び安全性を検討するため、選択・除外基準において発症時期 (生後 6 カ月 (180 日) 以下) 及び SMN2 コピー数 (2 である) を規定し、試験を実施した。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから (7.2 参照)、主に I 型の SMA 患者を効能・効果に含めることは可能と考えた。
- 加えて、本剤の承認申請時点では、主に II 及び III 型の SMA 患者を対象とした検証的試験 (CS4 試験) が実施中であったが、当該患者集団を含む非盲検非対照試験⁴⁵⁾は実施されており、少数例ではあるものの本剤の投与経験が得られていたこと、本剤の作用機序を踏まえると、SMN1 遺伝子異常に起因した I 型以外の SMA 患者においても有効性が期待できると考えたこと、SMA が希少疾患であることを踏まえ、申請効能・効果を広く「脊髄性筋萎縮症」と設定することは可能と考えた。

7.R.6.2 承認申請後における効能・効果に関する検討について

機構は、主に I 型の SMA 患者を対象とした CS3B 試験と、主に II 及び III 型の SMA 患者を対象とした CS4 試験は、表 38 のとおり用法・用量が異なること、及び本剤の用法・用量の設定根拠 (7.R.7.1 参照) を踏まえると、I 型の患者については特に重症度が高いため投与頻度が高く設定されているものの、他の患者集団に対し I 型の患者と同頻度で投与する必要性が不明確であること、並びに CS4 試験は承認申請時点において実施中であり、I 型以外の患者集団のための用法・用量で投与した場合の有効性及び安全性については明確になっていなかったことから、現時点では II 型以降の SMA 患者に対する用法・用量を設定し、効能・効果に含めることは困難と判断し、申請者に効能・効果について再検討するよう求めた。

表 38 本剤の対象患者集団と用法・用量

	対象患者	用法・用量
CS3B 試験	主に I 型	本剤 12 mg 相当量/回を 1、15、29、64 日目に投与。その後は 4 カ月に 1 回投与 。
CS4 試験 (実施中)	主に II 型及び III 型	本剤 12 mg 相当量/回を 1、29 及び 85 日目に投与。その後は 6 カ月に 1 回投与 。

申請者は、CS3B 試験の主な対象患者集団に基づき、SMA I 型の患者を投与対象とすることが適切と考えるが、効能・効果を「脊髄性筋萎縮症 I 型」と記載した場合、以下の点を踏まえると、本剤による治療開始が遅くならざるを得ないため、適切ではないと考えたことを説明した。

- SMA I 型は、臨床的には「一人座りができないこと」を以て最終的に分類される。
- 非 SMA の乳児でも、一人座りができるようになるのは、通常、生後 8 カ月頃である。
- したがって、SMA I 型であると正確に分類し、II 型以降を鑑別するためには、生後 8 カ月頃まで

待たねばならない。

- しかしながら、SMA I 型患者は生後 8 カ月頃までに症状が重症化するため、より早期の治療開始が望まれる。また、CS3B 試験はスクリーニング時に生後 7 カ月（210 日）以下の SMA 患者を対象としており、生後 8 カ月以降の SMA I 型患者に対し本剤投与を開始した場合の有効性については明確になっていない。

そこで申請者は、前方視的に CS3B 試験の主な対象患者集団を定義できないか、効能・効果の記載について以下の検討を行ったことを説明した。

- 「生後 6 カ月以内に発症した脊髄性筋萎縮症」と記載した場合、投与対象患者は明確になるが、本邦では医師及び一般社会の SMA に対する認知度が低く、症状及び発症の記録が 6 カ月以前に存在しない患者が想定されるため、患者の治療機会を喪失する可能性があり、適切ではない。
- ICD-10 に基づき「乳児型脊髄性筋萎縮症」と記載した場合、専門医であれば CS3B 試験の主な対象患者集団を指すことが理解できるが、記載上、発症時期が明示されていないため、非専門医は対象患者を正しく理解できない可能性がある。
- 「脊髄性筋萎縮症（乳児期に発症したものに限る）」と記載することで、乳児期（通例では、出生後 4 週以上、1 歳未満）に発症した患者である旨を明示できるため、非専門医も CS3B 試験の主な対象患者集団を正しく理解できる。

以上を踏まえ申請者は、効能・効果を「脊髄性筋萎縮症（乳児期に発症したものに限る）」に変更したいと考えたと説明した。

機構は、以下のように考える。

効能・効果については、本剤の開発の経緯を踏まえると、CS3B 試験の対象患者集団に基づき設定する必要がある。また、申請者の説明を踏まえると、効能・効果を「脊髄性筋萎縮症 I 型」と記載した場合、本剤による治療開始が遅延すると想定されることから、前方視的に診断・分類が可能な記載とすることがより適切である。

その上で、申請者案の「脊髄性筋萎縮症（乳児期に発症したものに限る）」については、本剤の投与対象として生後 6～12 カ月までに発症した SMA II 型患者が含まれることになるため適切ではない。本剤による治療は SMA の診断及び治療に精通した医師が行うよう注意喚起される計画であること（7.R.8 参照）、疾患の重篤性及び本剤の作用機序を踏まえると、低年齢患者に対する投与は許容可能と考えられること（7.R.7 参照）、効能・効果については国際的な疾患分類・傷病名等に準じて記載することが適切であることから、「乳児型脊髄性筋萎縮症」とすることがより適切である。また、CS3B 試験の主要評価項目は運動機能に関するものであったが、本剤は SMA 症状の進展を抑制し、予後の改善についても一定の効果が期待できると考えること（7.R.3.2 参照）から、効能・効果に「運動機能の改善」等を付す必要はない。なお、効能・効果については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.3 SMA 患者の遺伝子診断について

機構は、本剤の作用機序を踏まえ、本剤の投与開始時に遺伝子診断を実施する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の作用機序を踏まえると、本剤は①SMN1 遺伝子の異常に起因して SMA を発症した患者であり、かつ②SMN2 遺伝子のコピー数が 1 以上である患者において有効性が期待されるものの、いずれか又は両方を満たさない患者では本剤の有効性は全く期待できないことを説明した。また申請者

は、①に該当しない患者は SMA 患者全体の 4～5%程度存在するとの報告があること（Am J Hum Genet 1999; 64: 1340-56）から、本剤の投与開始前には鑑別することが適切と考えられることを説明した。さらに申請者は、SMN2 コピー数については生命予後に影響するため現在も広く測定が行われていることを説明した上で、②に該当せず SMN2 遺伝子コピー数が 0 である SMA 患者の報告はないものの（BMC Musculoskelet Disord 2015; 16: 11）、これらの患者は極めて短命又は出生に至らないと推察されるため、投与前に鑑別を行う必要性は低いと考えることを説明した。

次に申請者は、本邦における SMA 患者での遺伝子診断の実施状況について、20 年 月に全国の小児科医を対象に調査を行ったところ、SMA I 型の治療経験を有する医師の 81.5%（88/108 名）が SMA の診断時に遺伝子診断を実施しているとの結果であったこと、現時点では SMA の遺伝子診断を受託している臨床検査会社は存在しないものの、一部の医療機関では院内又は院外の検体に対する遺伝子診断が行われている状況であったことを説明した。また申請者は、SMA の遺伝子診断の臨床検査会社への受託が可能となるよう検討を進めてきており、今後バリデーションを適切に実施した上で、遺伝子診断の委託体制を整備する計画であることを説明した。

その上で申請者は、遺伝子診断を実施する場合、通常、検査そのものには 1 週間程度の期間を要すること、また、臨床検査会社への委託を行う場合、現在の診療報酬の下で臨床検査会社が収益性を維持するためには一定数の検体を纏めて測定する必要がある、SMA 患者数に基づき推定すると検査結果の報告には 2～4 週間を要すると想定されることを説明した。したがって申請者は、本剤の投与が初診時に行われるケースは稀であると考え、SMA I 型の患者では遺伝子診断の検査結果が報告されるまで本剤の投与開始を待つことで、疾患が進行するおそれがあることから、遺伝子診断の実施前に本剤の投与開始を許容した上で、本剤の投与開始後、なるべく早期に遺伝子診断を実施し、本剤の有効性が期待できない患者であった場合には本剤投与を中止するよう、添付文書で注意喚起することが適切と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、SMA 患者のうち 4～5%は本剤の有効性が全く期待できない患者であることから、本剤の投与対象は①SMN1 遺伝子の異常に起因して SMA を発症した患者であり、かつ②SMN2 遺伝子のコピー数が 1 以上である患者に限定する必要がある。また、対象疾患の重篤性については理解するものの、20 年 月時点では 80%以上の医師が SMA の診断に際して遺伝子診断を実施していること、その多くで SMA の病因となる遺伝子異常の種類と SMN2 遺伝子のコピー数が測定されていると考えられること、遺伝子検査そのものは 1 週間程度で完了することを踏まえると、上記①及び②を満たす患者に本剤を投与するよう、添付文書で注意喚起する必要がある。なお、遺伝子診断の必要性と注意喚起内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.4 SMN2 コピー数が 2 以外の患者について

機構は、CS3B 試験の投与対象は SMN2 コピー数が 2 の患者に限定されていたこと、一方で、SMA I 型の患者には SMN2 コピー数が 1～3 の患者が含まれること（表 37）から、SMN2 コピー数が 2 以外の患者を投与対象に含めることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の作用機序を踏まえると、SMN2 コピー数が 1 以上の患者であれば、本剤の一定の有効性は期待できると考えることを説明した。また申請者は、本剤投与により SMN タンパク発現量の増加が認められ、特に SMN2 コピー数が 3 以上の患者では、SMN2 コピー数が 2 の患者より発現量が多く

なる可能性があるものの、SMN タンパク発現量の増加が安全性上大きな問題となる可能性は低いと考えること（3.R.1 参照）を説明した。以上を踏まえ申請者は、SMN2 コピー数が 2 以外の患者を投与対象に含めることは可能と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

現時点でヒトにおいて安全性上のリスクは示唆されていないものの、本剤投与により患者での SMN タンパク発現量が正常ヒトを超える可能性は否定できず、SMN タンパク発現量の増加による安全性への影響については明確になっていないものと考え（3.R.1 参照）。本剤の対象疾患（主に I 型の SMA）は致死性の高い重篤な希少疾患であることを考慮すると、SMN2 コピー数が 2 以外の患者に対する投与を制限しないことは許容可能と考えるが、コピー数が 1 の患者では有効性が減弱する可能性、コピー数が 3 以上の患者では安全性上の問題が生じる可能性を完全には否定できないことから、添付文書において慎重な患者観察の必要性について注意喚起する必要がある。また、製造販売後調査において SMN2 コピー数と有効性及び安全性の関係について情報収集する必要がある。

7.R.7 用法・用量について

7.R.7.1 国際共同第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）の実施までに得られていた非臨床及び臨床試験成績を踏まえ、CS3B 試験における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- SMN2 マウス³⁾を用いた薬理試験（参考 CTD 4.2.1.1-4）結果からは、脊髄組織中本薬濃度を 1～10 µg/g とすることで、本薬による薬理効果が得られると考えられた。
- ヒトにおける本剤の薬物動態について十分な試験成績が得られていなかったため、幼若サルを用いた 14 週間間歇髄腔内毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）のトキシコキネティクスデータを用いて 2-コンパートメントモデルを作成した上で、主にⅡ及びⅢ型の SMA 患者（2 歳以上）を対象とした第Ⅰ相試験（CTD 5.3.4.2-2: CS2 試験）における CSF 中本薬の半減期に関するデータを用いて、脊髄組織中濃度推移のシミュレーションを実施した⁸¹⁾。
- その結果、2 歳以上のヒト小児については、本剤 12 mg/回を 3 回（1、29 及び 85 日目）投与した後、6 カ月毎に維持投与を行うことで、すべての脊髄部位（腰髄、胸髄及び頸髄）において平均組織中濃度が 5 µg/g を上回ると推定された。
- さらに、CS3B 試験の対象となる主にⅠ型の SMA 患者は重症度が高いと考えられたことから、より積極的な投与が必要と考えた。条件検討の結果、本剤 12 mg/回を 4 回（1、15、29 及び 64 日目）投与した後、4 カ月毎に維持投与を行うことで、より多くの患者でより高い定常曝露量が、より迅速に達成可能であると推定された。
- なお、ヒトでは年齢ごとに CSF 量に差異があるとの報告（Cereb Cortex 2001; 11:335-42）を踏まえ、2 歳以上の小児における用量（12 mg/回）及び CSF 量（150 mL）を基準として、CSF 中本薬濃度が年齢ごとに同程度となるように、被験者の年齢に応じて投与量を表 20 のとおり調節することとした。

81) サルの CSF 量（15 mL、Radiology 1985; 157: 373-7）と 2 歳以上のヒトにおける CSF 量（150 mL、Cereb Cortex 2001; 11: 335-42）の差に基づき、投与量を 10 倍に換算した上でシミュレーションを実施した。

以上を踏まえ申請者は、CS3B 試験における用法・用量として、本剤 12 mg 相当量/回（表 20）を 1、15、29 及び 64 日に投与した後、4 カ月毎に投与を行うことが適切と考えたことを説明した。

7.R.7.2 申請用法・用量について

機構は、CS3B 試験等の成績を踏まえ、本剤の申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3B 試験と同一の 12 mg 相当量/回（表 20）が投与された海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験）において、死亡した被験者 3 例の剖検を行って中枢神経組織中本薬濃度について検討したところ、脊髄部位（腰髄、胸髄及び頸髄）では 10 µg/g 以上の組織中本薬濃度が得られ、他の多くの部位でも 5 µg/g 以上であったこと（表 14）を説明した。

次に申請者は、CS3B 試験において、1 日目における年齢区分（生後 0～3 カ月、3～6 カ月、6～12 カ月）ごとの初回投与後の血漿中本薬の薬物動態パラメータ及び CSF 中本薬のトラフ濃度は表 39 のとおりであり、各年齢区分で曝露量は大きく異ならなかったことを説明した。また申請者は、CS3A 試験において 253 日目に生後 6～12 カ月及び 12～24 カ月であった患者における 379 日目の血漿中本薬トラフ濃度はそれぞれ 0.53 ± 0.14 及び 0.56 ± 0.24 ng/mL、CSF 中本薬トラフ濃度はそれぞれ 7.90 ± 5.54 及び 9.90 ± 10.67 ng/mL であったことを説明した上で、CS3B 試験の用法・用量において年齢区分によらず同程度の中枢神経系組織曝露及び全身曝露が得られると考えられたことを説明した。

表 39 CS3B 試験における年齢区分ごとの初回投与後の血漿中本薬の薬物動態パラメータ及び CSF 中本薬のトラフ濃度

	血漿中濃度					CSF 中濃度		
	評価 時期	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	評価 時期	評価 例数	濃度 (ng/mL)
0～3 カ月	1 日目	6	1357 ± 957	2.0	11052 ± 6324 ^{b)}	15 日目	5	5.51 ± 2.69
3～6 カ月	1 日目	41	1003 ± 653	2.0	9849 ± 4985 ^{c)}	15 日目	40	4.08 ± 2.29
6～12 カ月	1 日目	29	1192 ± 1071	2.0	10204 ± 4519	15 日目	23	3.42 ± 2.24

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値、b) 5 例、c) 38 例

さらに申請者は、CS3B 試験において、1 日目における年齢区分（生後 0～3 カ月、3～6 カ月、6～12 カ月）ごとの HINE 第 2 セクション（7 項目⁶⁹⁾）に基づく運動マイルストーン改善例の割合⁷⁰⁾は、本剤群でそれぞれ 0%（0/2 例）、54%（15/28 例）及び 29%（6/21 例）であり、0～3 カ月齢の患者については患者数が少なく本剤の有効性は明確にならなかったものの、3 カ月齢以上の患者については有効性が示唆されたと考えることを説明した。また申請者は、0～3 カ月齢の患者についても、50%（1/2 例）で CHOP INTEND 総スコアが 4 ポイント以上上昇したことを踏まえると、本剤の有効性が否定されているわけではないことを説明した。また申請者は、CS3B 試験における年齢区分（生後 0～3 カ月、3～6 カ月、6～12 カ月）ごとの有害事象の発現状況の表 40 のとおりであり、特定の年齢区分においてシャム処置群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 40 CS3B 試験における年齢区分ごとの有害事象の発現状況

	生後 0～3 カ月		生後 3～6 カ月		生後 6～12 カ月	
	シャム処置群	本剤群	シャム処置群	本剤群	シャム処置群	本剤群
評価例数	2	6	14	43	25	31
全有害事象	2 (100)	5 (83.3)	12 (85.7)	39 (90.7)	24 (96.0)	28 (90.3)
死亡に至った有害事象	1 (50.0)	1 (16.7)	4 (28.6)	4 (9.3)	8 (32.0)	7 (22.6)
重篤な有害事象	2 (100)	3 (50.0)	10 (71.4)	31 (72.1)	21 (84.0)	22 (71.0)
高度な有害事象	2 (100)	2 (33.3)	10 (71.4)	25 (58.1)	15 (60.0)	17 (54.8)
投与中止に至った有害事象	1 (50.0)	1 (16.7)	4 (28.6)	4 (9.3)	7 (28.0)	7 (22.6)

7.R.7.3 CS3B 試験に含まれなかった年齢の小児における用法・用量について

機構は、CS3B 試験に実際に組み入れられた患者の投与開始時点の日齢は生後 52～242 日であったことを踏まえ、CS3B 試験に組み入れられなかった年齢の小児における薬物動態、有効性及び安全性について説明した上で、設定された用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS3B 試験の投与対象より高年齢の患者について、以下のように説明した。

- 生後 6 カ月以上の患者に本剤を投与したときの薬物動態について、各年齢区分の患者に 12 mg 相当量（表 20）を単回髄腔内投与したときの CSF 中本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の推定値⁸²⁾は表 41 のとおりであり、各年齢区分における薬物動態パラメータの分布は重複していた。したがって、本剤の有効性が年齢区分によって大きく異なる可能性は低いと考えられる。

表 41 各年齢区分の患者に 12 mg 相当量（表 20）を単回髄腔内投与したときの CSF 中本薬の薬物動態パラメータの推定値

	0～3 カ月	3～6 カ月	6～12 カ月	12～24 カ月	2～6 歳	6～12 歳	12～18 歳
$C_{max}(\mu\text{g/mL})$	95.3 (134)	72.5 (148)	60.9 (163)	48.6 (158)	60.1 (163)	56.0 (195)	58.1 (164)
$AUC_{0-\infty}(\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$	90.4 (49.2)	94.3 (41.2)	94.0 (45.9)	94.5 (39.0)	105.0 (48.5)	96.3 (45.9)	101.0 (37.9)

幾何平均値（変動係数）

- 血漿中本薬の C_{max} 及び AUC については、6 カ月未満の患者（表 39）と比較して 2 歳以上の患者（表 17）で低値を示す傾向が認められている。より高年齢の患者では、成長に伴い体重が増加した結果、体重あたり投与量及び全身曝露は低年齢患者と比較して低下すると考えられるため、安全性の観点から明確な懸念は示唆されていない。

次に申請者は、CS3B 試験の投与対象より低年齢の患者について、以下のように説明した。

- SMN 遺伝子に変異を有する外国人被験者を対象とした第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-2: 232SM201 試験）において、被験者を 1 日目の日齢の中央値で層別（19 日未満/19 日以上）したとき、15 日目の CSF 中本薬トラフ濃度はそれぞれ 27.6 ± 21.3 及び 13.9 ± 10.4 ng/mL、初回投与 4 時間後の血漿中本薬濃度はそれぞれ 250 ± 156 及び 573 ± 391 ng/mL であり、CS3B 試験よりも高値を示した。
- より低年齢の患者における有効性及び安全性について体系的なデータは得られていないが、有効性については、SMA I 型の病態が年齢区分によって大きく異なるとは考えがたく、CSF 中本薬濃度が CS3B 試験より高くなることを踏まえると、臨床上大きな問題となる可能性は低い。一方で安全性については、232SM201 試験において特異的な有害事象の発現や重症化が認められていないことから、患者の状態を慎重に観察しながら投与することで、安全性が臨床上大きな問題となる可能性は低い。

以上の検討結果を踏まえ申請者は、投与対象となる患者の年齢を限定しないこととし、申請用法・用量を以下のとおり設定したことを説明した。

82) PPK 解析（CTD 5.3.3.5-2: CPP-17-001-BIIB058 解析）において得られたパラメータに基づき、各年齢区分に本剤 12 mg 相当量（表 20）を単回髄腔内投与した場合の推定値を 100 例分発生させ、CSF 中の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の予測値を算出した。

[申請用法・用量]

本剤の投与は、診断後、出来るだけ早期に開始すること。2歳（24月齢）を越える患者にはヌシネルセンとして1回12mg（5mL）を、2歳（24月齢）以下の乳児には、脳脊髄液の容量が少ないため、月齢に応じて調節した投与量を、下表の通り、腰椎穿刺により髄腔内投与する。

月齢	投与量 (mg)	投与液量 (mL)	負荷投与 (目安の日)	維持投与*
0-3月齢	9.6 mg	4 mL	0日目（投与開始日）、14日目、28日目、63日目	4か月毎
3-6月齢	10.3 mg	4.3 mL		
6-12月齢	10.8 mg	4.5 mL		
12-24月齢	11.3 mg	4.7 mL		
>24月齢	12 mg	5 mL		

* 維持投与は、最終の負荷投与後に行うこと。

7.R.7.4 承認申請後に申請者が行った用法・用量に関する検討について

申請者は、各年齢区分の患者に本剤12mg相当量（表20）又は12mgを単回髄腔内投与したときのCSF中本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の予測値⁸³⁾の分布はそれぞれ図2及び図3のとおりであり、本剤12mgを投与したとき特に低年齢の患者において C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が高値を示す傾向が認められたものの、分布は概ね重複していたことを説明した。さらに申請者は、生後8～42日齢の乳児を対象とした232SM201試験（評価例数：17例）では投与15日目のCSF中本薬トラフ濃度がCS3A及びCS3B試験の5～6倍であった（6.2.2.2及び6.2.3参照）ものの、有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったことから、本薬の曝露量増加による安全性上の懸念はないと考えることを説明した。

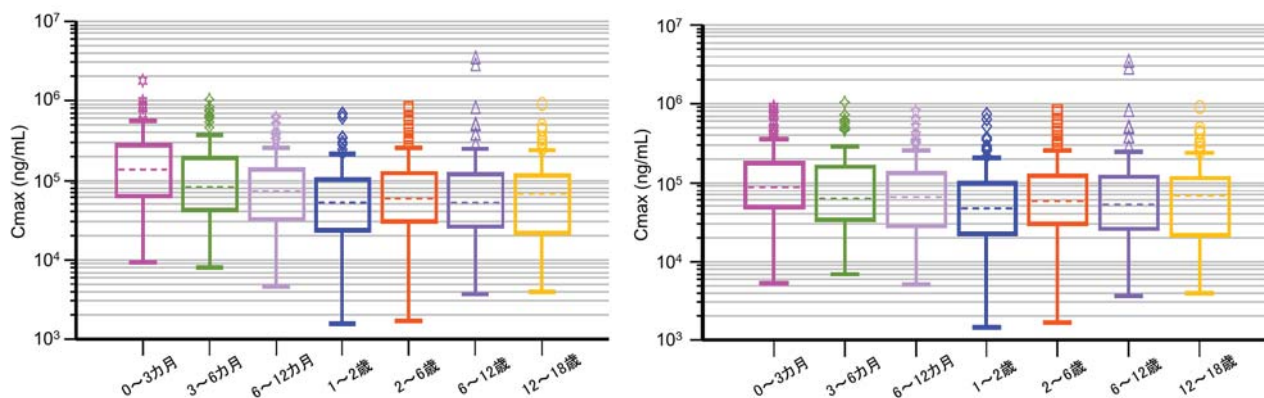


図2 各年齢区分の患者群に本剤12mg（左図）又は12mg相当量（表20）（右図）を単回髄腔内投与したときのCSF中の C_{max} の予測分布

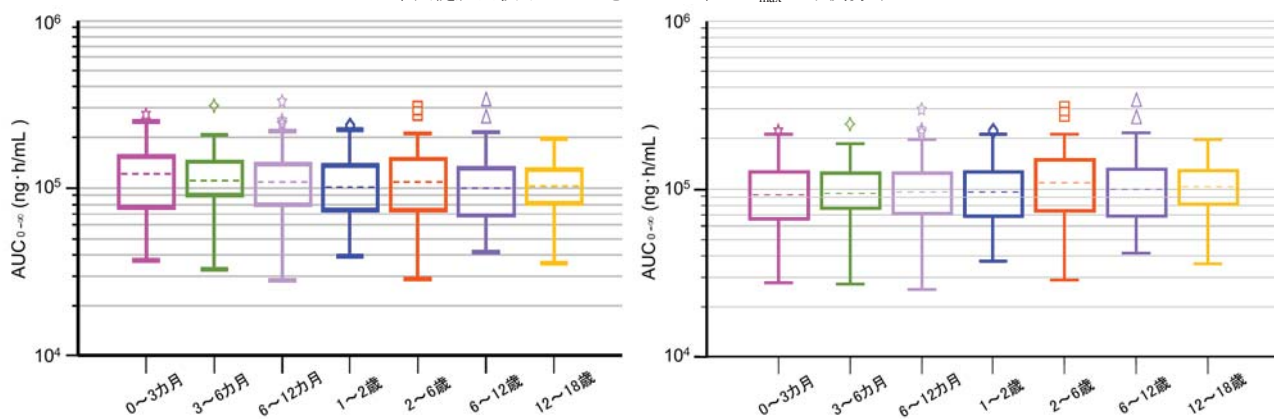


図3 各年齢区分の患者群に本剤12mg（左図）又は12mg相当量（表20）（右図）を単回髄腔内投与したときのCSF中の $AUC_{0-\infty}$ の予測分布

83) 各年齢区分における患者群（100例）に対して本剤12mg又は12mg相当量（表20）を単回髄腔内投与すると仮定し、PPK解析（CTD 5.3.3.5-2: CPP-17-001-BIIB058解析）において得られたパラメータに基づき、CSF中の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の予測分布を算出した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の用法・用量について再検討した結果、本剤の投与量を年齢区分毎に変更した場合に本邦の医療現場において特段の不都合は生じないとするものの、その必要性は高くはないと考えることから、以下のように年齢区分によらない単一の用量へと修正したいと考えることを説明した。

[用法・用量（申請者による変更案）]

本剤の投与は、診断後、できるだけ早期に開始すること。ヌシネルセンとして 1 回 12 mg（5 mL）を、腰椎穿刺により髄腔内投与する。0、14、28 日及び 63 日目に投与を行い、その後は 4 カ月毎に維持投与を行う。

なお申請者は、米国においては申請者の主張が受け入れられ、以下のように評価された結果、患者の年齢によらず 12 mg を投与する用法・用量にて承認されたことを説明した。

- 本剤の投与量を年齢区分にかかわらず 12 mg/回に固定することで、投与量の間違いが減少すると考えられる。
- 本剤の用量を患者の年齢によらず 12 mg/回と変更した場合の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加は最大でも 25%であり、CSF 中本薬濃度のばらつきを考慮すると、本剤の投与量を患者の年齢によらず 12 mg/回と変更した場合でも、多くの患者では、臨床試験で認められた範囲の濃度が得られると考えられる。
- 本剤の臨床試験において忍容性は良好であり、本薬への曝露に起因する重篤な有害事象は認められなかったことを踏まえると、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加によって新たな安全性の懸念が生じるものではない。

機構は、以下のように考える。

CS3B 試験の用法・用量の設定根拠について、ラットとヒトで本薬の PD が類似していること、サルとヒトで本薬の薬物動態が類似していること等の仮定がおかれており、その適切性については現時点で明確ではないが、本剤の対象患者を踏まえると、CS3B 試験開始時に得られていた限られたデータに基づき検討を行ったことはやむを得ない。その上で、CS3A 試験の死亡被験者での検討から、申請用法・用量と類似した投与方法において目標脊髄組織中濃度を達成できることが確認されていること、CS3B 試験において、年齢区分別の用量（表 20）を設定したときの有効性及び安全性が確認され、年齢ごとに薬物動態、有効性及び安全性に著しい差異は認められなかったことを踏まえると、申請用法・用量に記載された投与量・投与方法に大きな問題はない。なお、生後 8～42 日齢の被験者を対象とした 232SM201 試験における本剤投与後の CSF 中本薬トラフ濃度は、生後 52～242 日齢の被験者を対象とした CS3B 試験と比較して 5 倍程度高値を示した（6.2.2.2 及び 6.2.3 参照）ものの、現時点で安全性上の大きな懸念は示唆されていないこと、本剤の対象疾患（主に I 型の SMA）は致死性の高い重篤な疾患であることを踏まえると、本剤投与に際しては患者の状態を慎重に確認して投与するよう注意喚起を行うこと、製造販売後調査において CS3B 試験に組み入れられた患者より低年齢又は高年齢の患者における有効性及び安全性を慎重に確認することを前提とすれば、本剤の用法・用量に投与対象患者の年齢の下限、上限を設定しないことは許容可能と考える。

ただし、承認申請後に提示された申請者による用法・用量の変更案については、以下の点を踏まえると、検証的試験で設定された用法・用量から変更する必要性が不明確であり、適切ではない。

- 本剤の投与量が年齢区分毎に異なることについては、情報提供資材等において十分に情報提供を行うことで、本剤の投与量の間違いを減らすことは可能と考えること。
- 当該用法・用量におけるヒトでの有効性及び安全性は体系的には検討されておらず、CS3B 試験よりも高い用量を投与したときのベネフィット・リスク、増量意義は不明であること。
- 核酸医薬品では、累積投与量に依存して認められる有害事象が報告されている（Nucleic Acid Ther 2016; 26: 199-209）ものの、本剤において累積投与量とこれらの有害事象の発現について検討が可能な臨床試験成績は限られていること。

なお、本剤の用法・用量については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.8 本剤の投与手技及び製造販売後の適正使用について

機構は、本剤は乳幼児に対して腰椎穿刺により髄腔内投与される製剤であること、本剤の開発段階において、申請者は本剤の投与手技には習熟が必要であり、本邦においては拡大治験の実施が困難であると説明していたことを踏まえ、本剤の投与手技の詳細及び市販後の適正使用の方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）では、国内医療機関の選定にあたり乳幼児に対する腰椎穿刺の手技を安全に実施可能な 2 つの医療機関を選定したため、当該医療機関に対し投与手技に関するトレーニングは実施しなかったものの、治験依頼者が作成した髄腔内投与のためのガイドダンスに基づき適切に投与するよう依頼したことを説明した。また申請者は、当該ガイドダンスにおいて、針の挿入部位は第 3/4 腰椎間を原則とすること、挿入時には超音波検査ガイド下で行うことができること、投与前に約 5.0 mL の CSF を抜去すること等の注意点を記載したことを説明した。

その上で申請者は、医学専門家と協議した結果、本剤の投与が適切に実施されるよう、添付文書において「脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に精通し、腰椎穿刺に習熟した医師」が投与を行うよう注意喚起した上で、製造販売後には以下のような体制を構築する必要があると考えることを説明した。

- 本剤を使用する医師に対して事前に本剤投与に関するトレーニング（実地トレーニング、ビデオトレーニング、生体モデルを用いたシミュレーション等）を実施する。
- 上記トレーニングを完了し、腰椎穿刺の手技を適切かつ安全に実施可能な医師に対して修了証を発行し、修了証を有する医師が所属する医療機関に対してのみ本剤を納入する。
- 必要に応じて腰椎穿刺に習熟した専門家による直接指導を実施する他、コールセンターを設置して適切な投与をサポートする。

機構は、本剤の投与手技に関する教育訓練の体制を整備することは重要と考えるが、本剤の投与対象が乳幼児であり、疾患の進行により側弯を生じた患者も多く存在することを踏まえ、投与時に特に注意が必要な点については添付文書において注意喚起する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 針の挿入部位について、乳幼児では馬尾の位置が異なるため、成人とは穿刺部位が異なる特徴があるが、乳幼児への髄腔内投与においては一般的な手法であるため、添付文書での注意喚起は不要と考える。
- 超音波ガイド下での投与について、CS3B 試験では、本剤を投与されたほぼ全例の被験者（79/80 例）において、それぞれ 1 回以上（中央値 4 回）の投与で超音波ガイド下で腰椎穿刺が行われていたが、すべての投与で超音波ガイド使用されたわけではなく、プロトコルで必須と規定したわけでもない。低年齢患者や側弯を生じた患者等については、必要に応じて超音波ガイド下で投与

するよう情報提供すれば十分であり、超音波ガイドによる穿刺部位の確認を必須とする必要はない。したがって添付文書において、これらの患者では超音波等を用いることを検討するよう注意喚起する。

- 投与前の CSF 抜去について、臨床試験では本剤投与時には全例で CSF の抜去が実施されていたため、抜去せずに投与した場合の安全性については明確ではない。しかしながら、脊髄造影時に造影剤を髄腔内投与する場合、CSF を抜去せずとも安全性上のリスクはないとされていることから (Handb Clin Neurol 2016; 135: 193-208)、添付文書では CSF 抜去は必須とはせず、推奨するに留めたいと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の投与には腰椎穿刺に係る手技の習熟が必要と考えることから、添付文書において「脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に精通し、腰椎穿刺に習熟した医師」が投与するよう注意喚起を行うこと、及び投与手技への習熟のためにトレーニングを実施し、修了した医師が所属する医療機関のみ本剤を投与できるよう体制を整備することに大きな問題はない。一方、本剤の投与手技のうち特に重要な要素については添付文書に記載して注意喚起を行うことが必要であり、CS3B 試験における投与状況を踏まえると、超音波ガイド等による透視下での投与及び投与前の CSF の抜去を実施するよう添付文書において注意喚起することが適切である。なお、以上の判断、教育訓練の内容、及び投与手技に係る注意喚起内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.9 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された非臨床試験及び臨床試験成績を踏まえると、製造販売後調査において、中枢神経系有害事象、悪性腫瘍、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象、腰椎穿刺関連の有害事象、腎機能障害、肝機能障害、凝固系関連の有害事象の発現状況、記憶及び学習への影響、成長に対する影響、原薬ロットが安全性に与える影響、SMN2 コピー数と有効性及び安全性の関係、本薬の蓄積が認められる組織・器官における安全性、本剤を長期間投与した場合の安全性、腎機能障害患者における安全性及び有効性、本剤を長期投与した場合の有効性及び生命予後への影響、患者背景が本剤の有効性に与える影響、疾患が進行した患者における有効性について情報収集する必要があると考える。また機構は、ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関連したリスクについては、候補遺伝子に関連する有害事象の発現状況に関する解析結果を確認した上で、審査報告 (2) において議論したいと考える。

なお申請者からは、日本人 SMA 患者での本剤の臨床使用経験が限られることを踏まえ、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された全患者を対象とし、登録後に患者が死亡、本剤の投与を終了、又は調査実施期間 (8 年間) を満了するいずれかの早い時点までを観察期間とする使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、乳児型 SMA に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本剤は SMA の治療において新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、効能・効果、本剤の投与対象及び用法・用量の適切性、遺伝子診断の必要性、製造販売後に実施する流通体制、教育訓練の内容の適切性並びにハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関連したリスク等については専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 29 年 5 月 31 日

申請品目

[販 売 名] スピンラザ髄注 12 mg
[一 般 名] ヌシネルセンナトリウム
[申 請 者] バイオジェン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 7 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 効能・効果について

1.1.1 効能・効果の記載について

本剤の効能・効果について、「乳児型脊髄性筋萎縮症」と記載することが適切であるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.6 参照）は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員からは、投与対象が生後 6 カ月以内に発症した患者である旨が明確になるよう、添付文書に記載できないか検討してほしいとの意見が示された。これを踏まえ機構は、以下の検討を行った。

- 効能・効果を「生後 6 カ月以内に発症した脊髄性筋萎縮症」と記載することについて再度検討を行ったが、発症時期を効能・効果に明示することで患者の治療機会を喪失する可能性があるとの申請者の説明（審査報告（1）7.R.6.2 参照）は理解できることから、効能・効果については「乳児型脊髄性筋萎縮症」と記載することが適切と判断した。
- 添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意等として、「生後 6 カ月以内に発症した患者に投与すること」等の記載を行えないか検討したが、診断基準の具体的な説明は効能・効果に関連する使用上の注意等に記載すべき事項ではないこと、本剤の投与は脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に精通した医師が行うこと（審査報告（1）7.R.8 参照）から、記載する必要性は低いと判断した。よって、医療従事者向け情報提供資材に診断基準の具体的な説明を記載し、情報提供することが適切と判断した。

以上の対応方針は専門委員に支持されたことから、機構は、本剤の効能・効果を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

乳児型脊髄性筋萎縮症

1.1.2 遺伝子検査について

本剤は Survival Motor Neuron 1（以下、「*SMN1*」）遺伝子の欠失又は変異を有し、Survival Motor Neuron 2（以下、「*SMN2*」）遺伝子のコピー数が 1 以上である患者のみに有効性を示すことから、本剤の投与開始前には遺伝子検査結果を確認する必要があるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.6.3 参照）は、専門委員に支持された。また専門協議では、乳児型脊髄性筋萎縮症が重篤な疾患であり、早期の治療開始が必要な疾患であることを踏まえると、遺伝子検査結果を迅速に入手することが可能な検査体制の構築が必須であるとの意見が示された。これを踏まえ機構は、本剤投与のための遺伝子検査体制の構築状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 臨床検査会社 2 社と協議を行っており、そのうち少なくとも 1 社では本剤の販売開始時期までにバリデーションが完了し、検査受託体制が整う予定である。なお、臨床検査会社で検査を実施する場合、結果報告までに 2～3 週間を要する見込みである。
- 乳児型脊髄性筋萎縮症患者では、短期間のうちに遺伝子検査結果を確認し、早期に投与を開始することが適切と考える。そこで、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）の治験調整医師等と協議した結果、治験調整医師が所属する医療機関等では現在も院内又は院外の検体に対する遺伝子検査を受託しており、アカデミアのみでもすべての新規に脊髄性筋萎縮症を発症した患者の遺伝子検査結果を 1 週間程度で返すことが可能とのことであった。
- したがって申請者としては、臨床検査会社による検査実施体制を整備するが、当面の間は、乳児型脊髄性筋萎縮症が疑われ速やかな遺伝子診断が必要となる検体はアカデミアにて遺伝子検査を行う体制も提供したい。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果に関連する使用上の注意として以下の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。また機構は、本剤を医療現場で使用するためには遺伝子検査体制を構築することが必須であり、仮にアカデミアの協力が得られなくなった場合であっても臨床検査会社が適切な遺伝子検査を実施できるよう、引き続き検討する必要があると考える。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

遺伝子検査により、*SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有し、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 1 以上であることが確認された患者に投与すること。

1.2 用法・用量について

専門協議では、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）において、日齢区分別の用量（表 20）を設定したときの有効性及び安全性が確認され、年齢ごとに薬物動態、有効性及び安全性に著しい差異は認められなかったことから、申請用法・用量に記載された投与量・投与方法に大きな問題はないとの機構の考え（審査報告（1）7.R.7 参照）は専門委員に支持された。また専門委員からは、申請者による用法・用量の変更案（審査報告（1）7.R.7.4 参照）について、本邦の医療現場では日齢による投与量調節が困難になるとは想定できず、CS3B 試験の用法・用量と異なる用法・用量を承認する理由が見当たらないとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、ヌシネルセンとして、1回につき下表の用量を投与する。初回投与後、2週、4週及び9週に投与し、以降4カ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も1～3分かけて髄腔内投与すること。

各投与時の日齢	用量	投与液量
0-90 日齢	9.6 mg	4 mL
91-180 日齢	10.3 mg	4.3 mL
181-365 日齢	10.8 mg	4.5 mL
366-730 日齢	11.3 mg	4.7 mL
731 日齢～	12 mg	5 mL

1.3 本薬と遺伝子との相互作用に関連した安全性について

申請者は、審査報告(1)の作成時点において確認中であった、表7に記載された遺伝子のヒトと動物との相同性について、ヒトと同一の配列を有する動物は認められなかったことを説明した。また申請者は、ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関する安全性を評価すべき遺伝子¹¹⁾について、これら遺伝子との関連が報告されている事象及びタンパクの機能から懸念される事象(表7)の国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験)における発現状況⁸⁴⁾に関して、以下のとおり説明した上で、いずれも現時点では安全性上の懸念は低いと考えることを説明した。

- 早発卵巣不全⁸⁵⁾、全身性エリテマトーデス⁸⁶⁾、橈尺骨癒合症⁸⁷⁾、悪性腫瘍⁸⁸⁾、精神遅滞⁸⁹⁾、バレット食道⁹⁰⁾、動脈硬化⁹¹⁾、アルツハイマー病⁹²⁾、B型肝炎⁹³⁾、網膜変性⁹⁴⁾、皮膚変色⁹⁵⁾の発現は認められなかった。なお、皮膚変色について、長期継続投与試験(参考 CTD 5.3.5.4-3: CS11 試験[CS3B 試験から移行した患者])において皮膚変色が1.2%(1/81例)に認められたものの、本剤との因果関係は否定されている。
- 感染症、免疫系障害に関連する事象⁹⁶⁾の発現割合は、シヤム処置群で73.2%(30/41例)、本剤群で73.8%(59/80例)であり、主な事象は上気道感染(22.0%(9/41例)、25.0%(20/80例))、肺炎(14.6%(6/41例)、21.3%(17/80例))、鼻咽頭炎(9.8%(4/41例)、17.5%(14/80例))、酸素飽和度低下(22.0%(9/41例)、12.5%(10/80例))、ウイルス性上気道感染(19.5%(8/41例)、12.5%(10/80例))であった。シヤム処置群と比較して本剤群で呼吸器感染の発現割合が高かったもの

84) 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験)に基づき検討することができない事象(生殖毒性(不妊、流産)及び発生毒性(奇形、新生児の死亡、フレーザー症候群、ジュベール症候群、メッケル・グルーバー症候群))、審査報告(1)に記載した事象(腎機能障害関連の有害事象(審査報告(1) 7.R.4.3 参照)、凝固系関連の有害事象(審査報告(1) 7.R.4.5 参照)、中枢神経系有害事象(審査報告(1) 5.R.1 参照))の発現状況については記載を省略した。

85) MedDRA PT で早発閉経に該当する事象

86) MedDRA PT で全身性エリテマトーデスに該当する事象

87) MedDRA PT で橈尺骨癒合症に該当する事象

88) MedDRA SMQ「悪性疾患(SMQ)」に含まれる事象

89) MedDRA HLT「精神遅滞」に含まれる事象

90) MedDRA PT でバレット食道に該当する事象

91) MedDRA PT で動脈硬化症に該当する事象

92) MedDRA HLT「アルツハイマー病(亜型を含む)」に含まれる事象

93) MedDRA PT で以下に該当する事象

B型肝炎、先天性B型肝炎感染症、急性B型肝炎、慢性B型肝炎、B型肝炎コア抗体、B型肝炎抗体異常、B型肝炎抗体陰性、B型肝炎抗体正常、B型肝炎抗体陽性、B型肝炎表面抗体陽性、B型肝炎表面抗原、B型肝炎表面抗原陰性、B型肝炎e抗原陽性、B型肝炎コア抗原、B型肝炎e抗原陰性、B型肝炎コア抗体陽性、B型肝炎e抗原陽性、B型肝炎DNA測定、B型肝炎DNA測定陽性、B型肝炎DNA測定陰性、B型肝炎表面抗体、B型肝炎抗原、B型肝炎検査陰性、B型肝炎DNA増加、B型肝炎DNA減少、B型肝炎ウイルス検査、B型肝炎ウイルス検査陽性、B型肝炎コア抗体、B型肝炎e抗体、B型肝炎抗体陽性、B型肝炎抗体陰性、B型肝炎表面抗体陽性、B型肝炎表面抗体陰性、B型肝炎e抗体陽性及びB型肝炎e抗体陰性

94) MedDRA PT で網膜変性に該当する事象

95) MedDRA HLGT「色素沈着性疾患」に含まれる事象及びPTで皮膚変色に該当する事象

96) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」及び「免疫系障害」に含まれる事象

の、患者のベースライン時の状態のばらつきや基礎疾患が影響した可能性が考えられる。なお、酸素飽和度の低下が認められた患者の割合が、シャム処置群と比較して本剤群で高くなる傾向は認められなかった。

- インスリン分泌の異常に関連する事象⁹⁷⁾の発現割合はシャム処置群で 7.3% (3/41 例)、本剤群で 0% (0/80 例) であり、本剤群での発現は認められなかった。
- 難聴、中耳炎に関連する事象⁹⁸⁾の発現割合は、シャム処置群で 2.4% (1/41 例)、本剤群で 2.5% (2/80 例) (以下同順) であり、認められた事象は耳出血 (2.4% (1/41 例)、0% (0/80 例))、耳の障害 (0% (0/41 例)、1.3% (1/80 例))、耳痛 (0% (0/41 例)、1.3% (1/80 例)) であり、本剤投与時に発現割合が高くなる傾向は認められなかった。
- 成長障害に関連する事象⁹⁹⁾の発現割合はシャム処置群で 0% (0/41 例)、本剤群で 2.6% (2/80 例) であり、認められた事象は成長障害 (2 例) であった。いずれも軽度であったことから、臨床上的大きな問題となる可能性は低く、現時点での注意喚起は不要と考える。
- 皮膚浮腫に関連する事象¹⁰⁰⁾の発現割合はシャム処置群で 7.3% (3/41 例)、本剤群で 1.3% (1/80 例) であり、認められた事象は浮腫 (3 例：すべてシャム処置群)、皮膚浮腫 (1 例：本剤群) であり、シャム処置群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。
- 代謝及び栄養障害に関連する事象¹⁰¹⁾の発現割合はシャム処置群で 24.4% (10/41 例)、本剤群で 16.3% (13/80 例) (以下同順) であり、主な事象は体重増加不良 (4.9% (2/41 例)、6.3% (5/80 例))、乳児および小児期早期の哺育障害 (4.9% (2/41 例)、3.4% (3/80 例))、栄養補給不耐性 (0% (0/41 例)、3.4% (3/80 例))、低カリウム血症 (7.3% (3/41 例)、0% (0/80 例)) であった。有害事象の発現割合はシャム処置群と比較して本剤群で高くなる傾向は認められなかった。
- 骨塩量増加に関連する事象¹⁰²⁾の発現割合はシャム処置群で 12.2% (5/41 例)、本剤群で 13.8% (11/80 例) (以下同順) であり、主な事象は側弯症 (4.9% (2/40 例)、5.0% (4/80 例))、関節拘縮 (4.9% (2/40 例)、3.8% (3/80 例))、頭位性斜頸症 (2.4% (1/41 例)、2.5% (2/80 例)) であった。有害事象の発現割合はシャム処置群と比較して本剤群で高くなる傾向は認められなかった。

機構は、以上について了承し、ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関する安全性を評価すべき 12 の遺伝子¹¹⁾について、これら遺伝子との関連が報告されている有害事象及びタンパクの機能から懸念される有害事象が、ヒトにおいて安全性上の大きな問題となる可能性は示唆されていないと考える。

専門協議では、上記の機構の判断は専門委員に支持され、現時点で添付文書において特定の遺伝子とのハイブリダイゼーションに関する注意喚起を行う必要はないとの意見が示された。また専門協議では、今後速やかにヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析を実施し、ヒトにおける当該候補遺伝子の発現に対する本薬の影響について検討する必要があるとの機構の考え (審査報告 (1) 3.R.2.1 参照) について、専門委員に支持された。

97) MedDRA HLGT「糖代謝障害 (糖尿病を含む)」に含まれる事象

98) MedDRA SOC「耳および迷路障害」に含まれる事象

99) MedDRA PT で出生後成長遅延及び虚弱に該当する事象

100) MedDRA PT のうち、「浮腫」を含む事象

101) MedDRA SOC「代謝および栄養障害」に含まれる事象

102) MedDRA SOC「筋骨格系および軟部組織検査 (酵素検査を除く)」に含まれる事象

以上を踏まえ機構は、速やかにヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析を実施した上で、結果を機構に報告するよう申請者に指示したところ、申請者は以下の追加検討を実施し、定量逆転写ポリメラーゼ連鎖反応又は Western Blot 法のいずれかの結果が得られた段階で機構に報告すると説明した。

- ヒト由来の適切な細胞に本薬を作用させ、当該遺伝子及びそのタンパクの発現量をそれぞれ定量逆転写ポリメラーゼ連鎖反応及び Western Blot 法で解析する。
- 当該遺伝子及びそのタンパクの発現量について、いずれか一方のみで発現量への影響が認められた場合には、その影響が、本薬が当該遺伝子に結合することによる影響と SMN タンパクの増加による二次的な影響のいずれであるか検討する。

1.4 本剤の投与手技に関する教育訓練及び注意喚起について

1.4.1 教育訓練の体制について

専門協議では、申請者から提案されていた本剤を投与する医師に対する事前トレーニング及び修了証の発行と、修了した医師が所属する医療機関のみで本剤を投与できるような体制の整備（審査報告（1）7.R.8 参照）について、専門委員からは、腰椎穿刺は小児科医師に求められる極めて初歩的な手技であり、トレーニング等を実施せずとも適切に投与できるとの意見が示された。なお専門協議では、本剤の投与対象患者では側弯が認められる場合があること等留意すべき点もあることから、本剤の投与手技に係る情報提供資料を作成し、本剤の納入施設に配布するとともに、初回納入時に本剤の投与手技に関する注意事項等について申請者の担当者が十分な情報提供を行うことが適切であると結論された。

以上を踏まえ機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応すると説明した。

1.4.2 注意喚起について

本剤の投与手技に関する注意喚起のうち、超音波ガイド下での投与について、申請者より以下の申し出があった。

- 本剤を投与されたほぼ全例の被験者（79/80 例）において、それぞれ 1 回以上（中央値 4 回）の投与で超音波ガイド下で腰椎穿刺が行われていた（審査報告（1）7.R.8 参照）と説明していたが、申請者による解析結果に誤りがあり、正しくは、本剤を投与された被験者の 6.3%（5/80 例）において、それぞれ 1 回以上の投与で超音波ガイド下で腰椎穿刺が行われていたのみであった。
- 申請者としては、大半の患者で超音波ガイドを実施せずに投与が行われていた実態を踏まえると、超音波ガイドにより穿刺部位を確認するよう添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

専門協議では、超音波ガイド等を用いた穿刺部位の確認について、専門委員から腰椎穿刺は小児科医師に求められる極めて初歩的な手技であり、側弯を生じている患者等の特殊な状況下でない限り超音波ガイド等を用いる必要性は高くないのではないかと意見が示された。

以上を踏まえ、機構において超音波ガイド等を用いた穿刺部位の確認の必要性について再度検討した結果、重度の脊柱変形を生じている患者において超音波ガイド等の利用を考慮するよう添付文書において注意喚起することが適切であると機構は判断し、当該判断は専門委員に支持された。

なお専門協議では、投与前の脳脊髄液（以下、「CSF」）の抜去について添付文書で注意喚起する必要があるとの機構の考えについても、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、添付文書における注意喚起を整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.5 本薬の組織分布について

申請者は、審査報告（1）の作成時点において実施中であった、放射標識した本薬のラットにおける全身の組織分布検討試験（APK02 試験）について、中間報告が得られており、本薬の非臨床試験（審査報告（1）4.2.1 参照）及び他の 2'-O-(2-methoxyethyl)修飾アンチセンスオリゴヌクレオチド（2'-MOE 修飾 ASO）の組織分布検討試験²⁵⁾から本薬の集積が想定されていた組織（審査報告（1）4.R.1 参照：中枢神経系組織、肝臓、腎皮質等）以外に、鼻部（鼻甲介及び鼻粘膜）への分布が認められたことを説明した。

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）における鼻部関連の有害事象¹⁰³⁾の発現割合は、シャム処置群で 19.5%（8/41 例）、本剤群で 11.3%（9/80 例）であり、鼻部関連の有害事象が本剤群で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、現時点で鼻部における安全性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、鼻部の安全性については、製造販売後調査において情報収集することを説明した。

機構は、以上について了承した。

1.6 本剤の安全性について

専門協議では、肝機能、腎機能及び凝固系への影響並びに海馬の空胞化及び学習への影響について、添付文書において注意喚起を行う必要がある、また、現時点では QT/QTc 間隔延長リスクについて添付文書において注意喚起を行う必要はないとの機構の考え（審査報告（1）5.R.1、6.R.3、7.R.4.3、7.R.4.4、7.R.4.5 参照）は専門委員に支持された。なお、腰椎穿刺関連の有害事象について、機構においてさらなる検討を行った結果、個々の副作用について添付文書の「その他の副作用」の項に記載し、さらなる注意喚起は不要と判断した。

以上を踏まえ機構は、本剤の添付文書を整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.9 における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 42 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

103) MedDRA HLT「鼻部障害 NEC」、「鼻閉および炎症」、「嗅覚神経障害」及び「悪性および詳細不明の副鼻腔および鼻腔新生物」に含まれる事象

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ なし	・ 血液凝固障害 ・ 腎機能障害 ・ 肝機能障害 ・ 中枢神経系への影響、記憶・学習への影響 ・ 過敏性反応 ・ 生後 2 カ月以前に治療を開始した患者への投与 ・ QT 延長 ・ SMN2 遺伝子のコピー数が 3 以上の患者への投与 ・ 腎機能障害患者への投与	・ 長期投与患者における安全性プロファイル ・ 原薬ロット間の不純物プロファイルの違いが安全性に与える影響 ・ SMN2 遺伝子以外の遺伝子との相互作用に起因して生じる有害事象（感染症、中枢神経系の疾患等） ・ 本剤の蓄積が認められる組織・器官における安全性 ・ がん原性
有効性に関する検討事項		
・ 長期投与した場合の有効性、生命予後への影響 ・ SMN2 遺伝子のコピー数が 2 以外の患者における有効性 ・ 疾患が進行した患者における有効性 ・ 永続的換気導入を行った患者における有効性		

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（全例調査） ・ 製造販売後臨床試験 ・ ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関する、ヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析 ・ ラットにおける全身の組織分布検討試験（APK02 試験） ・ マウスを用いた 2 年間反復皮下投与がん原性試験	・ 市販直後調査 ・ 医療従事者向け情報提供資料の作成と配布

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、乳児型脊髄性筋萎縮症患者を対象として、表 44 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 44 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	販売開始以降に本剤の投与を受けたすべての患者。
観察期間	死亡又は本剤の投与終了のいずれか早い方まで（最大 8 年間）。
予定症例数	特に設定しない。
主な調査項目	・ 患者背景（性別、日齢、体重、身長、発症年齢、SMN2 遺伝子のコピー数、ベースラインの運動機能、呼吸管理の有無等） ・ 本剤の投与方法（1 回投与量、投与回数、投与量変更理由、製剤ロット番号等） ・ 前治療薬、併用薬、併用療法 ・ 死亡又は永続的換気までの期間、HINE 第 2 セクションに基づく運動マイルストーン ・ 有害事象の発現状況、臨床検査値、心電図 ・ 言語表出

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供が必要があると考ええる。

1.8 製剤の有効期間について

審査報告（1）の作成時点において継続中であった、製造所 B で製造された製剤の長期保存試験及び加速試験について、6 カ月までの試験成績が提出された。

申請者は、当該データに基づき、製剤製造所間で長期保存試験及び加速試験の成績が大きく異ならなかったことから、製造所 B で製造された製剤の有効期間についても、製造所 A で製造された製剤と同

様、臭化ブチルゴム製ゴム栓及びアルミニウムキャップにより施栓されたガラスバイアルに充てんし、遮光して2～8℃で保存するとき、30 カ月と設定することは可能であると説明した。

機構は、以上について了承した。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

頁	行	訂正前	訂正後
14	表 6	中枢神経系 9～10 カ月齢の幼若カニクイザル（雌雄各 7～9 例/群）	中枢神経系 9～10 カ月齢の幼若カニクイザル（雌雄各 6～9 例/群）
		心血管系、呼吸系、腎/泌尿器系 9～10 カ月齢の幼若カニクイザル（雌雄各 2～4 例/群）	心血管系、呼吸系、腎/泌尿器系 9～10 カ月齢の幼若カニクイザル（雌雄各 6～9 例/群）
32	脚注 44)	測定値の理論値からの変化率は 15.3～241%であり、	測定値の理論値からの変化率は 2.23～241%であり、
40	19	また規定量は、被験者の日齢に応じてコホート 1 では 6 mg 相当量/回、コホート 2 では 12 mg 相当量/回（表 20）、	また規定量は、第 1、15 及び 85 日目には、被験者の日齢に応じてコホート 1 では 6 mg 相当量/回、コホート 2 では 12 mg 相当量/回（表 20）、
44	27	英国出身の	イギリス連邦出身の
60	表 37	定額を獲得しない	定額を獲得しない

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果] 乳児型脊髄性筋萎縮症

[用法及び用量] 通常、ヌシネルセンとして、1 回につき下表の用量を投与する。初回投与後、2 週、4 週及び 9 週に投与し、以降 4 カ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も 1～3 分かけて髄腔内投与すること。

各投与時の日齢	用量	投与液量
0-90 日齢	9.6 mg	4 mL
91-180 日齢	10.3 mg	4.3 mL
181-365 日齢	10.8 mg	4.5 mL
366-730 日齢	11.3 mg	4.7 mL
731 日齢～	12 mg	5 mL

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上