スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1 緒言 3

1 緒言

ISIS 396443 は 2'-O-(2-メトキシエチル)アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）である。バイオジェン・ジャパン株式会社は、脊髄性筋萎縮症（SMA）の治療薬として ISIS 396443 を製造販売承認申請する。

SMA は、四肢及び体幹の随意筋の萎縮を引き起こす脊髄前角における運動ニューロンの変性を特徴とする、常染色体劣性遺伝性神経筋疾患である。SMA は重篤で、生命にかかわる衰弱性の疾患である。SMA の発現率は出生 10 万人あたり 8.5～10.3 人であり、乳児の死亡の原因の中で最も多い遺伝的疾患であり、また小児の衰弱性病態の主要な原因である。現在の治療は支持療法であり、呼吸補助、栄養補助に加えて、ブレイシング、理学療法、及び手術によって筋腱拘縮及び神経筋脊柱側弯症への進行を管理するものである（Wang 2007）。現時点で成書、ガイドライン等で使用が推奨され広く使用されている治療薬は存在しないため、SMA 患者にとって重大なアンメットメディカルニーズが存在する。

ISIS 396443 は、SMA 治療を目的として、病型によらず髄腔内（IT）に長期投与することを想定して設計された。SMA 患者への治療アプローチは、*SMN2* 遺伝子の mRNA スプライシングパターンを調整することで、*SMN2* 遺伝子から産生される全長タンパク質を増加させることに基づいている。ISIS 396443 は、通常は heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A1/A2 (hnRNPs)に占有されている *SMN2* mRNA 前駆体のイントロンスプライシングサイレンサーN1 と呼ばれる領域と結合する（Hua 2008、Rigo 2012）。*SMN2* mRNA 前駆体のこの領域は、すべての SMA 患者に存在する。

ISIS 396443 は、SMA 患者に長期反復投与することを想定して、ISIS 396443 の薬理、薬物動態及び組織分布、非臨床安全性を評価する試験を含む包括的非臨床プログラムで評価した。ISIS 396443 は、トランスジェニックマウスを用いた試験で in vivo 活性を示し、複数のマウスモデルにおける機能及び生存に対する有効性を示した。ヒト以外には *SMN2* 遺伝子を有する動物種は存在しないため、薬理作用を発現する動物種で ISIS 396443 の毒性を評価することは不可能であった。しかし、薬理作用である *SMN2* 転写スプライシングの調整は、健康なヒトで産生される全長 SMN タンパク質の産生量を増加するものであるため、オンターゲットでの安全性面のリスクは低い。したがって、毒性評価は、ISIS 3964443 への曝露によるアンチセンス効果以外の影響に焦点をあてた。ISIS 396443 の毒性プログラムは長期 IT 投与を想定してデザインされた。重要な単回及び反復投与毒性試験は、ASO の組織分布、代謝、クラスエフェクトに対する感受性の観点で最もヒトに近いカニクイザルを用いて実施した。非臨床プログラムの結果に基づき、ISIS 396443 の薬理、薬物動態、及び安全性プロファイルは、動物試験及び in vitro 試験で適切に特徴付けられた。ISIS 396443 の非臨床安全性プログラムの結果は、臨床プログラムに資するものであり、SMA 患者の治療を目的とした製造販売承認申請を適切に裏付けている。

包括的な非臨床試験評価後、ISIS 396443 の薬物動態、安全性、及び有効性を、臨床開発プログラムにおいて SMA の様々な表現型にわたり詳細に評価した。承認申請用のデータは、5q SMA と遺伝子診断され、SMN2 遺伝子を複数コピー有する、初回投与時に新生児から 15 歳までの被験者を登録した臨床試験 10 試験から得た（図 1）。従来、SMA は病型により分類されてきたが、その分類は最高到達運動マイルストーンに基づいてレトロスペクティブに定義することしかできない。

そのため、ISIS 396443 の臨床試験では、まず患者を症状の有無により分類し、症状のある患者については、さらに発症年齢により区分した（乳児期発症型又は遅発型）。

SMA に対する ISIS 396443 の有効性を支持する最も重要な結果は、乳児期発症型 SMA 患者を対象とした進行中のピボタル、シャム処置対照試験（ISIS 396443-CS3B: CS3B 試験）の事前に計画した中間解析結果である。これまでに、ISIS 396443 が投与された被験者は、シャム処置を受けた被験者と比較して、頑健でかつ高度に統計的有意な運動機能改善を示した。死亡又は永続的換気に至った被験者数も ISIS 396443 投与群で少なかった。これらの結果を踏まえ、CS3B 試験のすべての被験者は、進行中の延長試験（ISIS 396443-CS11）に組み入れられ実薬投与に移行する。未発症 SMA 患者を対象とした非盲検試験（232SM201 試験）、乳児期発症型 SMA 患者を対象とした非盲検試験（ISIS 396443-CS3A）、及び遅発型 SMA 患者を対象とした非盲検試験（ISIS 396443-CS1、ISIS 396443-CS2、ISIS 396443-CS10、及び ISIS 396443-CS12）の結果は、ピボタル試験である CS3B 試験結果とよく整合し、かつ CS3B 試験結果を支持するものであった。また、すべての病型にわたって長期のベネフィットを示すものであった。

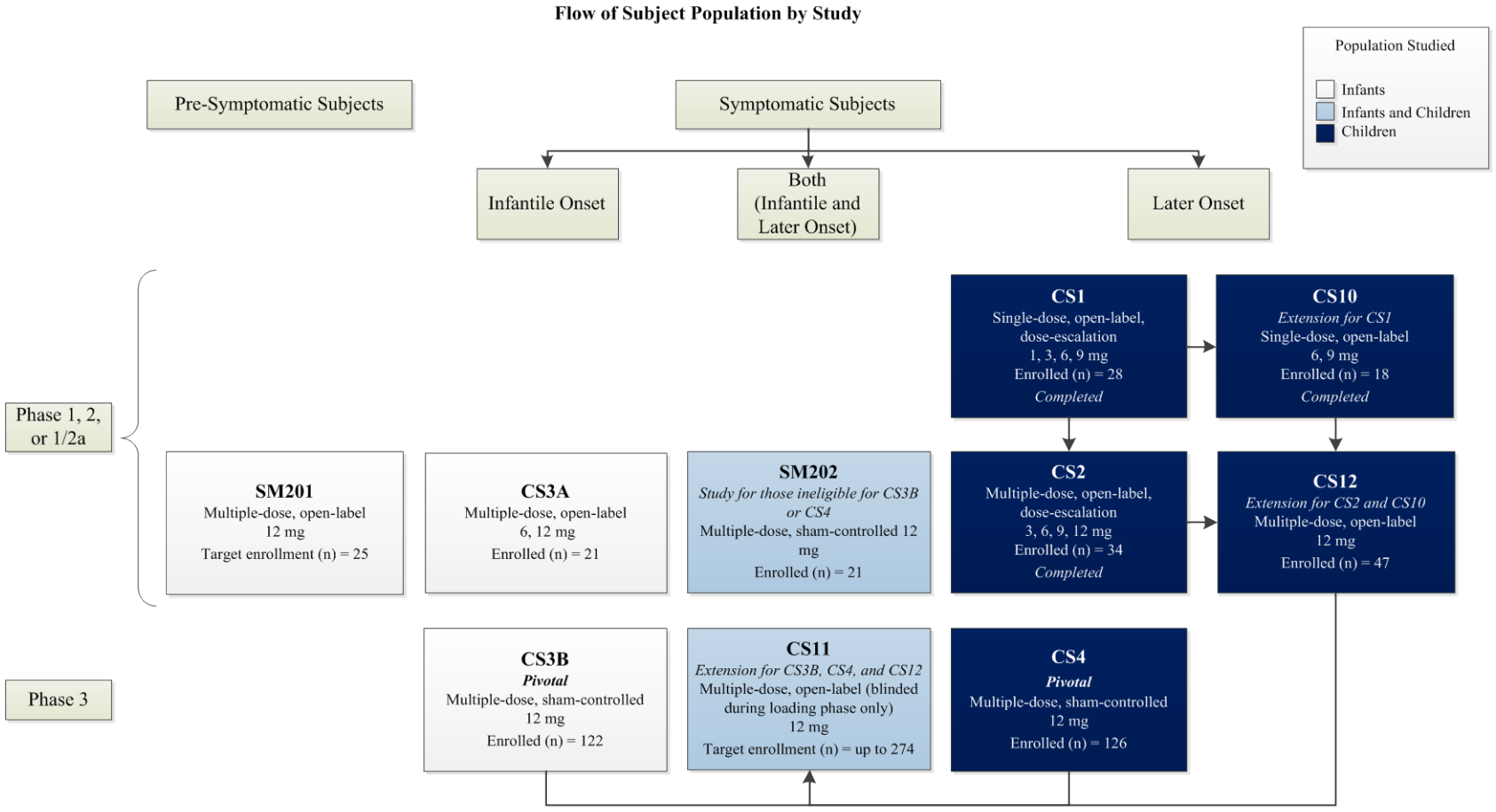
ISIS 396443 の安全性は、計 173 例の未発症 SMA、乳児期発症型 SMA、及び遅発型 SMA 患者で評価した。すべての臨床試験を通した ISIS 396443 の曝露は約 250 人・年であり、希少疾病で安全性を評価する上では適切な曝露量であった。さらに、進行中の試験（CS4 試験、SM202 試験、及び CS11 試験）で、盲検下で蓄積された約 170 例の安全性データを評価した。これまでの安全性評価により、ISIS 396443 の安全性プロファイルは許容し得るものであり、概ね良好な忍容性が示された。発現した主な有害事象とその発現率は、SMA の自然経過に一致するものであり、また、一般的な集団でよく認められる状態、年齢相応によく認められるイベント、又は腰椎穿刺後に認められるイベントと一致するものであった。副作用として特定された事象はなかった。

以上のとおり、ISIS 396443 の臨床開発プログラムで得られた、未発症及び症候性 SMA の複数の病型にわたる広範囲のデータから、SMA 患者の治療薬として整合性があり、また確証的な ISIS 396443 の有効性が示された。ISIS 396443 は SMA 患者の重大なアンメットメディカルニーズを充足する可能性を有する。このような ISIS 396443 の良好なベネフィット／リスクプロファイルを考慮し、障害を残す致死的な疾患である SMA に既存の治療薬がないことを踏まえると、本申請に示されたデータは、ISIS 396443 を SMA 治療薬として承認することを支持するものである。

ISIS 396443 の推奨用量は、1 回 12 mg を 0、14、28、及び 63 日目（治験実施計画書上の 1、15、29、64 日目に相当、各投与間は 14 日以上）に計 4 回負荷投与した後に、1 回 12 mg を 4 ヵ月ごとに維持投与する。2 歳（24 ヵ月齢）以下の乳児では、CSF 量が少ないため、投与量を年齢に基づいて調整する必要がある。

ISIS 396443 は、単回投与製剤として、無菌であり、等張性で保存剤を含まない、髄腔内投与用注射剤として供給する予定である。ISIS 396443 の製剤は、6 mL バイアルに ISIS 396443 5.0 mL を充填した単回投与製剤（2.4 mg/mL）である。

図 1　　ISIS 396443 の臨床開発計画



2 参考文献

Hua Y, Vickers TA, Okunola HL, et al. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice. Am J Hum Genet. 2008;82(4):834-48.

Rigo F, Hua Y, Krainer AR, et al. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. J Cell Biol. 2012;199(1):21-5.

Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22(8):1027-49.