スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

＜CS3B 試験中間解析及び SM201 試験中間解析＞

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

略語・略号一覧表 5
1 製品開発の根拠 6
1.1 SMA の概要 6
1.1.1 SMA の自然経過及び疫学 6
1.1.2 SMA の病理 8
1.2 アンチセンスオリゴヌクレオチド及び ISIS 396443 8
1.3 アンメットメディカルニーズ 9
1.4 ISIS 396443 の臨床開発計画の概要 10
1.4.1 症候性患者を対象とする主要な試験 13
1.4.2 未発症患者を対象とする試験 14
1.4.3 PMDA との相談の履歴 14
2 生物薬剤学に関する概括評価 16
3 臨床薬理に関する概括評価 17
3.1 薬物動態及び薬力学の概要 17
3.1.1 薬物動態及び内因性要因 18
3.1.2 薬物相互作用の可能性 19
3.1.3 臨床試験のための用量設定 19
3.1.4 免疫原性 20
3.2 臨床薬理試験の概要 20
4 有効性の概括評価 22
4.1 被験者集団及び試験デザイン 23
4.2 有効性評価項目の根拠 24
4.2.1 症候性（乳児期発症型）及び未発症 SMA 乳児患者の運動機能 25
4.2.1.1 運動マイルストーン（Hammersmith 乳児神経学的検査［HINE］） 25
4.2.1.2 筋力及び機能（CHOP INTEND） 26
4.2.2 遅発型 SMA 患者の運動機能 27
4.2.2.1 Hammersmith 運動機能評価スケール – 拡大版（HFMSE） 27
4.2.2.2 上肢モジュール 27
4.2.2.3 6 分間歩行試験 27
4.2.3 生存及び成長 28
4.2.3.1 全生存期間及び無イベント生存期間 28
4.2.3.2 成長パラメータ 28
4.2.4 電気生理学的評価項目（CMAP） 29
4.3 盲検化及びデータの完全性 29
4.3.1 対照群 30
4.4 結果の概要 31
4.4.1 症候性及び未発症乳児における運動機能の評価項目 31

4.4.1.1 HINE 31
4.4.1.2 CHOP INTEND 36
4.4.2 遅発型 SMA 患者の運動機能の評価項目 40
4.4.3 生存及び成長 41
4.4.3.1 全生存期間及び無イベント生存期間 41
4.4.3.2 生存 43
4.4.3.3 成長 46
4.4.4 電気生理学的評価項目 46
4.5 用量設定の根拠 46
4.6 サブグループ別の有効性 47
4.7 有効性の発現維持 49
4.7.1 免疫原性が有効性に及ぼす影響 50
4.8 有効性の結論 50
5 安全性の概括評価 52
5.1 全般的な曝露の状況 52
5.2 有害事象 53
5.2.1 主な有害事象 53
5.2.1.1 SMA と診断された乳児 53
5.2.2 遅発型 SMA 患者 54
5.2.3 有害事象の経時的解析 54
5.2.3.1 SMA と診断された乳児 54
5.2.3.2 遅発型 SMA 被験者 55
5.2.4 重症度別の有害事象解析 55
5.2.4.1 SMA と診断された乳児 55
5.2.4.2 遅発型 SMA 被験者 55
5.2.5 治験薬との関連性別の有害事象 55
5.2.5.1 SMA と診断された乳児 55
5.2.5.2 遅発型 SMA 被験者 56
5.3 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 56
5.3.1 死亡 56
5.3.2 重篤な有害事象 57
5.3.2.1 SMA と診断された乳児 57
5.3.2.2 遅発型 SMA 被験者 58
5.3.2.3 その他の集団における重篤な有害事象 58
5.3.3 治験治療の中止に至った有害事象 58
5.3.4 副作用 58
5.3.5 臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見 60
5.4 特に注目すべき安全性項目 60
5.5 特定集団における安全性 60
5.5.1 サブグループ別の安全性 60
5.5.2 妊娠、生殖及び授乳 60

5.5.3 小児及び高齢者集団 61
5.5.4 肝機能障害及び腎機能障害 61
5.5.5 運転又は機械操作に対する影響 61
5.5.6 日本人被験者 61
5.6 過量投与 62
5.7 薬物乱用 62
5.8 市販後の実績 62
5.9 医薬品安全性監視計画 62
5.10 安全性の結論 63
6 ベネフィットとリスクに関する結論 65
7 参考文献 70

略語・略号一覧表

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
6MWT	Six-Minute Walk Test	6 分間歩行試験
ADA	anti drug antibody (ISIS 396443)	抗薬物（ISIS 396443）抗体
ADR	adverse drug reaction	副作用
AE	adverse event	有害事象
ASO	antisense oligonucleotide	アンチセンスオリゴヌクレオチド
AUC	area under the plasma concentration time curve	血漿濃度時間曲線下面積
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders	フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査
CMAP	compound muscle action potential	複合筋活動電位
C_{max}	maximum drug concentration	最高薬物濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	clinical study report	CSR
DSMA	Data Safety Safety Monitoring Committee	独立データ安全性モニタリング委員会
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded	Hammersmith 運動機能評価スケール - 拡大版
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination	Hammersmith 乳児神経学的検査
hnRNP	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex protein	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質複合タンパク質
IT	intrathecal, intrathecally	髄腔内
LP	lumbar puncture	腰椎穿刺
MOE	methoxyethyl	メトキシエチル
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
RT PCR	Reverse-transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
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	－
ULM	Upper Limb Module	上肢モジュール

1 製品開発の根拠

1.1 SMA の概要

脊髄性筋萎縮症（SMA）は、四肢及び体幹の随意筋の萎縮を特徴とする。SMA は、ほぼすべての症例で、染色体 5q 領域での *SMN1* 遺伝子の欠失又は *SMN1* 遺伝子の機能喪失を起こす突然変異による SMN タンパク質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に起因している。しかしながら、ごくまれに、原因が染色体 5q 領域にない SMA が臨床診断される場合もある。

稀な疾患であるにもかかわらず、SMA は、単一の遺伝子に起因する疾患による乳児の死亡の原因の中で最も頻度の高い疾患である。SMA は、*SMN*1 遺伝子の欠失又は突然変異に起因する疾患であり、*SMN1* 遺伝子は、SMN タンパク質産生の多くを担っており、染色体 5q 領域に位置している。第 2 の遺伝子である *SMN2* は、*SMN1* の近傍に位置し、少量の SMN タンパク質産生を担っている。患者が有する *SMN2* のコピー数は、臨床表現型の最も重要な予測因子として知られている。最も重症な病型の SMA を伴う乳児は、出生後数週間で死亡する。それ以外の病型の SMA 患者は、生後数週間後に症候を示す。この無症候性期間の長さは様々であるが、通常は疾患の重症度と相関しており、発症時期が早いほど、また SMN タンパク質の産生が少ないほど、疾患は重度である。いったん SMA を発症した患者は、発症後新たな運動機能を獲得することはなく、発症時点までに獲得していたあらゆる運動機能を維持又は喪失するのみである。SMA 以外に SMN タンパク質濃度の変化が関与する他の病態は知られていない。

1.1.1 SMA の自然経過及び疫学

SMA の自然経過及び疫学についての完全な説明については、SMA の自然経過報告書（M5.4）を参照のこと。

SMA は稀な疾患であり、SMA の発症率は出生 10 万人に対して 8.5～10.3 人と報告されている（Arkblad 2009; Jedrzejowska 2010; Prior 2010; Sugarman 2012）。本邦において公表されている SMA の推定有病率は 10 万人あたり 0.5～1.0 人である（伊藤 2013）。本邦での SMA 有病率を調査する目的で、国立病院及び大学病院の神経科、小児科及び臨床遺伝学部門を対象にアンケート調査が 2013 年に実施された。本調査でのアンケート送付数 2,620 に対し、回答数は 888 であった。この調査での回答率は、34%であったことに留意する必要がある。本邦においては、約 741～1,391 の SMA 症例が同定された（127,619,000 の人口を踏まえると、10 万人あたり 0.5～1.0 人となる）。従って、2015 年 10 月 1 日時点での国内人口（127,100,000）に基づくと、本邦における SMA の推定有病率は、年間総人口あたり 636～1,271 人となる。

SMA 患者の臨床表現型は、出生後まもなく死亡する患者と、無症状のままで成人期まで生存する患者との間で大きく異なる。臨床表現型の重要な決定因子は、第 2 遺伝子である *SMN2* のコピー数である。ヒトが有する *SMN2* のコピー数は様々であり、健常人は一般的に 1 個又は 2 個の *SMN2* コピーを有するのに対し、SMA 患者は一般的に 2 個又は 3 個の *SMN2* コピーを有している（Crawford 2012; Fang 2015）。

SMN1 及び *SMN2* 両方の遺伝型のコピー数をジェノタイピングできる高度な分子医学技術が開発される以前は、SMA は臨床症状に基づき診断され、達成された最大の運動マイルストーン（頭を持ち上げる、座る、立つ又は歩く等）及び発症年齢に基づき表現型により分類されていた。達成された最大の運動マイルストーンに基づく表現型による分類法では、マイルストーンが達成されたか否かを判定するために十分な期間、被験者を追跡調査する必要がある。ISIS 396443 の臨床開発では、被験者は、十分に自力で座れる年齢に達する前に臨床試験に組み入れられると想定されたことから、発症年齢に基づく分類法（Finkel 2015）を用いることとした。

0 型 SMA すなわち出生前発症型 SMA は、極めて低頻度のタイプであるが、出生時には明らかな関節拘縮や呼吸機能障害が認められ、出生後直ちに、又は程なく人工呼吸器が必要となることが多い（Dubowitz 1999; Finkel 2015; MacLeod 1999; Mercuri 2012）。0 型 SMA 患者は通常、*SMN2* 遺伝子を 1 コピー有する。

I 型 SMA は、最も高頻度のタイプであり、SMA 出生数の 58%を占める（Ogino 2004）。*SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する患者の 90%以上は、I 型 SMA を発症し（Feldkötter 2002）、これらの乳児は通常、全身筋力低下及び運動機能の低下を伴い、生後 6 ヵ月以内に新たな運動マイルストーンを達成できない。このような乳児は、介助なしでは全く座ることができない（Russman 2007; Wang 2007, Roberto 2016）。I 型 SMA 患者の疾患及び死亡の主な原因は、神経筋衰弱による肺疾患である（Wang 2007）。I 型 SMA の乳児のうち、呼吸補助なしに生後 24 ヵ月以上生存できるのは 1.3%に過ぎない（Gregoretti 2013）。

II 型 SMA は、全症例の約 29%を占める（Ogino 2004）。*SMN2* 遺伝子を 3 コピー有する患者の 80%以上が II 型 SMA を発症する（Feldkötter 2002）。II 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子を 3 コピー有しているが、有するコピー数には 2～4 個の幅がある（Feldkötter 2002）。一般的に生後 18 ヵ月以内に近位肢の筋力低下及び筋緊張低下を発症するため、小児は運動マイルストーンを達成できない（Rudnik-Schöneborn 2001）。II 型 SMA 患者は一般的に、自力で座る能力を有するが、自力で歩くことができないことにより特徴づけられる（Rudnik-Schöneborn 2001）。II 型 SMA は進行性であるため、患者の一部は自力で座る能力を経時的に喪失する（Faravelli 2015; Russman 2007; Wang 2007）。整形外科的及び呼吸器系の合併症が、疾患及び死亡の主な原因であり、II 型 SMA 患者のうち 25 歳まで生存するのは 70%に過ぎない（Faravelli 2015）。

III 型 SMA は、全症例の約 13%を占める（Ogino 2004）。*SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する患者の 80%以上が III 型 SMA を発症する（Feldkötter 2002）。III 型 SMA 患者は通常、3 又は 4 個の *SMN2* コピーを有する。III 型 SMA 患者は自力で立ち、歩くことができるが、SMA の進行に伴いこれらの運動能力を喪失する（Zerres and Rudnik-Schöneborn 1995）。III 型 SMA 患者は、通常の生存期間であることが報告されており、神経筋合併症及び整形外科的合併症は、II 型 SMA の場合と同様に、疾患の主な原因となる（Arnold 2015; Haaker 2013; Wang 2007）。

IV 型 SMA は、最も軽度の SMA であり、発症は極めて稀である（Arnold 2015）。IV 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子コピーを 4 個以上有する。発症は 10 歳以降に報告されるが、多くの場合 20～30 歳以降であり（Wang 2007）、その後、患者は軽度から中等度の筋力低下及び発症後の障害の増加を発現する。これらの患者は、歩行可能であり、生存期間は健常者と変わらない（Faravelli 2015）。

1.1.2 SMA の病理

SMA の根底にある病理は、まだ完全には解明されていない。しかし、疾患の重症度に関わりなく、本疾患の根本原因、すなわち SMN タンパク質の低下は、すべての患者に共通する。SMN は、必須のハウスキーピングタンパク質であり、スプライシングで重要な役割を担う。本タンパク質は、健常人では広範に発現しているが、脊髄の運動ニューロンは特に本タンパク質の低下の影響を受けやすい。ヒトでは、運動単位は発生初期に確立するが、介入により、変性した運動単位を救済する治療の余地は残っている可能性がある。

SMN タンパク質欠乏の動物モデルでの知見より、未発症期又は発症後初期に ISIS 396443 を投与することにより、より遅い時期に投与した場合や治療しない場合に比べて、生存期間が延長し、機能が改善する可能性が示された（Staropoli 2015）。さらに、症状を伴う運動単位機能の喪失後でさえ、SMN タンパク質量の回復により少なくとも運動単位の機能の一部を復活させることが可能と考えられる。SMA の特徴である運動機能の緩やかな低下の原因は、十分には理解されていないが、2 つの説が裏付けられている。一つは、身体を大きくする必要性、強くする必要性、及び代謝的な必要性から、小児が利用可能な運動単位を「過剰に発達させる」ためとする説、もう一方は、新生児期以降も運動単位が継続的に喪失するためとする説である。「継続的喪失」説は、動物モデルを用いた条件付きノックダウン実験により裏付けられた。この実験では、マウス（Park 2010; Sahashi 2013）のほか、ブタでも（Duque 2015）、SMN タンパク質が初期発生後も必要とされることが裏付けられた。

これらの非臨床試験の結果から、すべての SMA 患者が、身体状態に関わりなく、SMN タンパク質の産生を増やす治療によりベネフィットを得られることが裏付けられた。

1.2 アンチセンスオリゴヌクレオチド及び ISIS 396443

ISIS 396443 を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）は、目的タンパク質をコードするリボ核酸（RNA）に選択的に結合することにより、目的タンパク質の発現を変化させる短鎖配列の合成ヌクレオチドである。

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）であり、また、18-塩基残基（18-mer）ホスホロチオエートオリゴヌクレオチドである。18 個の糖残基のすべては 2’-*O*-(2-メトキシエチル)-D-リボース（MOE）である。すべてのシトシン塩基は 5-位でメチル化されている。ISIS 396443 の配列を以下に示す。

5’-^{Me}U^{Me}CA^{Me}C^{Me}U^{Me}U^{Me}U^{Me}CA^{Me}UAA^{Me}UG^{Me}C^{Me}UGG-3’

ISIS 396443 は、臨床表現型を問わず、SMA 患者の治療として髄腔内（IT）長期投与をサポートするよう設計された。SMA 患者に対する治療アプローチは、*SMN2* 遺伝子の mRNA スプライシングパターンを修正することで、*SMN2* 遺伝子から産生される全長タンパク質の量を増加させることに基づいている。ISIS 396443 は、*SMN2* mRNA 前駆体のエクソン 7 の下流イントロンにおける特定の配列と結合するようにデザインされ、*SMN2* 転写産物におけるエクソン 7 含有率の増加を促進する。ISIS 396443 は、通常ヘテロ核リボヌクレオタンパク質（hnRNP）A1/A2 により占められている *SMN2* mRNA 前駆体の領域に結合する。*SMN2* mRNA 前駆体のこの領域は、イント

ロンスプライシングサイレンサーN1 と呼ばれており（Hua 2008; Rigo 2012）、すべての SMA 患者に存在する。

ISIS 396443 は *SMN2* mRNA 前駆体に結合するため、ISIS 396443 の投与により SMN タンパク質レベルが健常人でのタンパク質レベルを上回るほど増加するとは予想されない（M2.4、2.4 項）。健常人においても、個々の個体が有する *SMN1* 及び *SMN2* 両方の遺伝子のコピー数は様々である（Hendrickson 2009）。これら両遺伝子はいずれも SMN タンパク質を産生するため、健常人においても SMN タンパク質レベルは多様となると考えられる。また、近年、mRNA 前駆体生成前の時点での *SMN1* 及び *SMN2* 遺伝子の転写の調節が説明されている（Woo 2015）。さらに、SMN タンパク質の調節も説明されている（Burnett 2009）。ISIS 396443 に固有の作用機序の観点から、及び、SMA 患者では機能的 *SMN1* 遺伝子を喪失していることに加え、*SMN2* 遺伝子により産生された SMN タンパク質の量に完全に依存することからも、ISIS 396443 が SMA 患者において SMN タンパク質レベルを健常人でのタンパク質レベル以上に増加させる可能性は非常に低い。

1.3 アンメットメディカルニーズ

SMA に伴う進行性の運動機能低下及び障害の回復、遅延、又は停止をもたらす既承認の治療法が存在せず、患者の大多数は生後ほどなく死亡するか、身体障害を持つことになるため、SMA 患者治療に対するアンメットメディカルニーズは高い。SMA は本邦で指定難病に指定（厚生労働省告示 393 号［2014 年 10 月 21 日］）されており、また、ISIS 396443 は希少疾病用医薬品に指定されている（2016 年 11 月］）。神経筋衰弱のため、SMA 患者では運動マイルストーンを喪失するか、全く達成できず、最も重症な患者は 2 歳になるまでに死亡するか、永続的換気を必要とする（Gregoretti 2013）。また、現在のところ SMA の病態を改善できる治療法は存在せず、いったん発症すると、SMA 患者が受けることのできる最善の治療は支持療法である。乳児期発症型 SMA 患者では、支持療法は呼吸補助及び栄養補助に重点を置いている（Wang 2007）。呼吸補助は、二相性陽圧換気（BiPAP）、咳介助、及び口腔吸引などの非侵襲的換気からなり、これらの処置は 1 日に何時間もかかる場合がある。さらなる呼吸補助が必要とされる場合、長期間換気を行うための気管切開が選択される場合がある。SMA 患者は、嚥下困難となり、食物摂取の支援や胃瘻チューブによる補助的栄養補給を必要とする場合がある。遅発型 SMA 患者の治療は、疾患進行レベルに依存するが、栄養補助、理学療法・作業療法、疼痛管理、装具、安全に活動するための環境管理や住宅改修、及び脊髄手術を含む。しかし、最大限の支持療法を行ったとしても、比較的重度の病型では呼吸障害や筋力低下を含む疾患進行が苛酷であり、早期に死に至る。

SMA 患者への支持療法は、生存期間を延長し、患者の QOL を改善する可能性があるが、現時点では SMA 患者の運動機能の維持又は改善、あるいは永続的換気又は死亡の減少につながる治療法はない。

SMA 患者及びその介護家族は、運動機能を改善し、生存期間を延長する治療法を強く求めている（Qian 2015）。運動機能の改善は、支持療法の負担を大きく減らし、患者の自立性を高め、介護者ばかりでなく患者の QOL も改善すると考えられる。

SMA のすべての病型において、患者の神経筋衰弱の発現を予防し又は経過を逆行させ、最も重症な患者の生存期間を延長することができる治療法に対する高いアンメットメディカルニーズが

存在する。

1.4 ISIS 396443 の臨床開発計画の概要

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。この結果に基づき、ISIS 396443 による SMA 治療の承認申請を行う。すべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、ヘルシンキ宣言、及び各国の規制に従い、該当する規制ガイドラインを考慮して実施した。さらに、試験デザインは SMA 治療の開発に関する公表ガイダンス（Bertini 2005）に従って構築した。

承認申請用のデータは、5q SMA と遺伝的に診断され、*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。*SMN2* 遺伝子のコピー数は、各試験での登録被験者集団の均一性を高めるため、いくつかの試験でのみ選択基準に含まれた。ISIS 396443 の作用機序を踏まえると、非 5q 型の SMA 患者では ISIS 396443 の効果が期待できないと考えられたため、非 5q 型患者は本臨床開発計画に組み入れなかった。

SMA は臨床的に不均一な疾患であり、個々の臨床アウトカム評価項目がすべての患者集団に対して適切であるとは考えられない。そのため、ISIS 396443 の試験には症候性（ベースライン時に歩行可能及び不能であった乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA 患者）及び SMA と遺伝的に診断されたが未発症の患者を組み入れた。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。ISIS 396443 の承認申請の主体となる試験である、症候性患者を対象とした 4 試験（2 試験は乳児期発症型 SMA 患者を対象とした臨床試験、残り 2 試験は遅発型 SMA 患者を対象とした臨床試験）、及び未発症患者を対象とした 1 試験の試験デザインの概略を以下に示す。

乳児期発症型 SMA 患者を対象とする CS3B 試験は、ISIS 396443 の臨床開発計画全体の中で中心となる臨床試験である。本試験デザインは、保健医療当局の助言に従い計画されたシャム処置対照試験であり、運動マイルストーンの発達と関わりの深い有効性評価項目を用いており、承認申請の基礎となる中間解析をあらかじめ規定していた。CS3B 試験の結果は、様々な SMA 表現型を有する患者を対象として実施した一連の非盲検試験からの非常に類似した結果により裏付けられている。

SMN2 遺伝子を 1 コピーのみ有する患者は、一般的に SMA の中で最も重症であり、生後長期間生存することができないため、本患者集団は ISIS 396443 の臨床開発計画から除外した。同様に最も軽度な病型の、一生涯の比較的遅い時期に SMA を発症する 4 個以上の *SMN2* 遺伝子コピーを有する患者も除外した（M5.4 自然経過報告書）。臨床表現型の異なる患者を対象とした臨床試験間で、登録時の年齢にわずかな差があったものの、本試験期間中の被験者の成長に沿って SMA の経過を十分に評価できたと考えられる。さらに、SMA の基礎的な生物学的特性及び ISIS 396443 の作用機序はすべての SMA 患者で同一であるため、検討したすべての臨床試験で認められた良好なベネフィット／リスクプロファイルにより、様々な病型の SMA 患者に対する ISIS 396443 の臨床使用が支持される。

SMA の遺伝的病因には、人種差及び民族差がなく、SMA の病理は国内と海外で同様であることが示されている（Ito 2011）。SMA の発症率や有病率に関して、公表文献由来のデータから有意な人種差、民族差、地域差は示唆されていない。さらに、SMA の標準治療に関するガイドラインが 2007 年に公表されたが（Wang 2007）、実施される呼吸補助の頻度及び時期には各国間で違いがあり、その結果、生存期間にも差があることが報告されている。しかしながら、支持療法を追加することで運動マイルストーンの発展を改善又は変化させるとのエビデンスはない（Roberto 2016）。また、CS3B 試験は、治験実施計画書に規定された呼吸補助の基準に従い実施されたため、上記の各国間における呼吸補助頻度及び時期の違いは、本国際共同試験（CS3B）における有効性及び安全性の評価には影響を及ぼさないと考える。

ISIS 396443 は、髄腔内（IT）にボーラス投与（腰椎穿刺）される。IT ボーラス投与後の脊髄や他の CNS 組織への ISIS 396443 の分布は、脳脊髄液（CSF）量などの解剖学的要因に依存するであろうと考えられることから、本投与経路は民族の異なる SMA 患者間で有効性や安全性に大きな差を生じる可能性を低減していると考えられる。

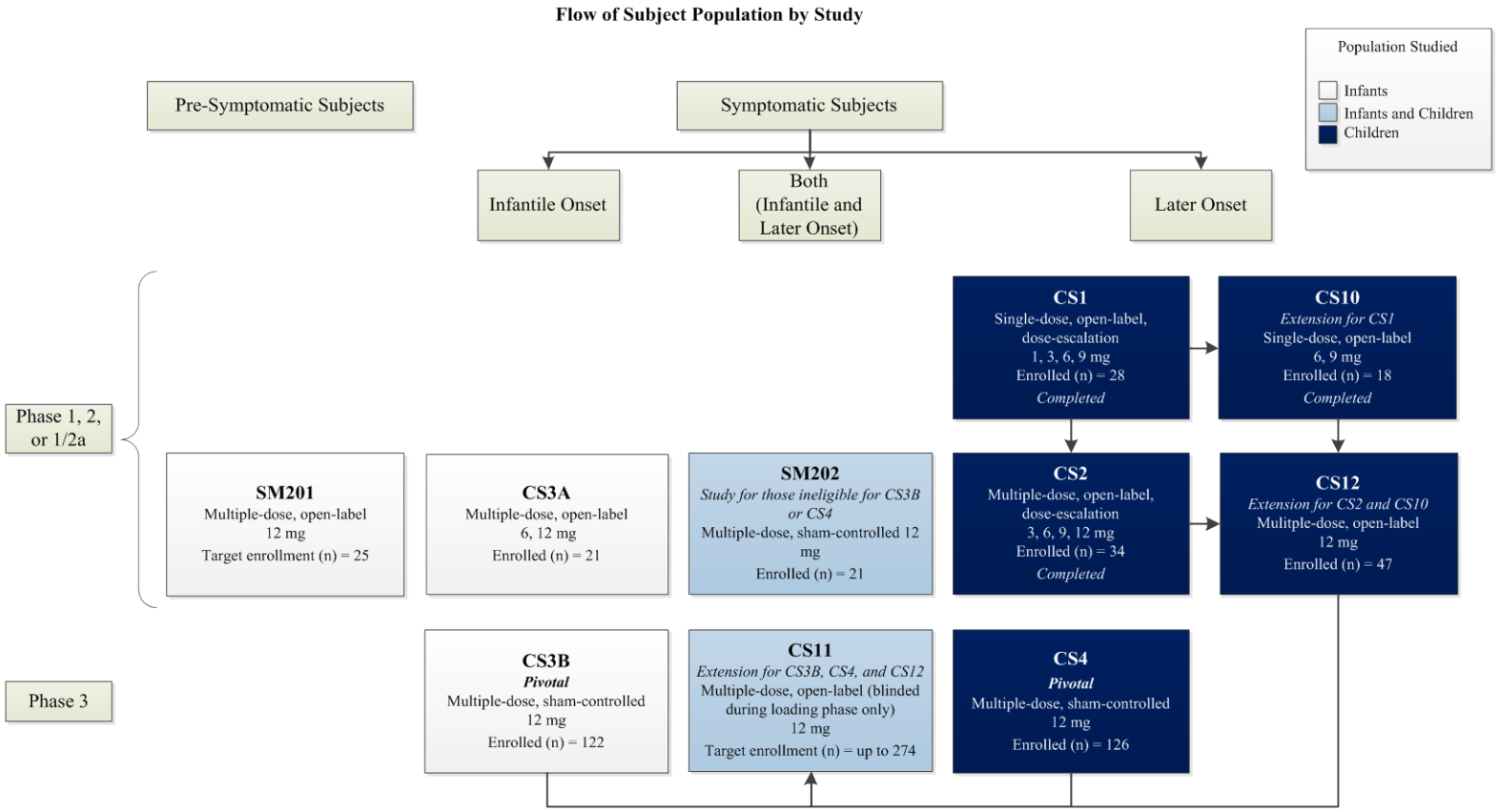
ISIS 396443 は、主にエキソヌクレアーゼによる 3’-及び 5’-末端の加水分解を介して緩やかに代謝され、CYP450 を介する酸化的代謝を誘導又は阻害せず、また、ヒトのトランスポーターの基質でも阻害剤でもない。したがって、ISIS 396443 は代謝経路及びヒトトランスポーターの競合又は阻害を介して、他の薬剤と相互作用することはないと考えられる。ISIS 396443 は、臨床的に有効な、又はその以上の血漿中濃度（100 ng/mL 及び 5 μg/mL）で高い血漿タンパク結合率を示すことから、ISIS 396443 は糸球体で濾過されず、尿中に排泄されにくい。なお、ISIS 396443 と類似の ASO の血漿中でのタンパク結合性は比較的弱く、また ASO のような親水性薬物の結合部位は低分子量の疎水性薬剤の結合部位とは異なる。したがって、血漿タンパクへの結合を競合することによる薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

SMA の根底にある病理、患者集団、SMA に対する介入、ISIS 396443 の作用機序、投与経路及び薬物動態（ADME）データを踏まえると、国内患者と海外患者との間で用量－反応関係は同様と考えられ、したがって日本人患者での ISIS 396443 の有効性及び安全性は、国際共同臨床試験（CS3B）及び海外臨床試験の全体被験者でのデータを基に評価することができると考える。

また、CS3B 試験に組み入れられた日本人被験者 3 例での有効性、安全性、及び薬物動態の結果は、本試験の全被験者集団での結果と同様であった。

臨床開発計画に組み入れた試験及び患者集団を、図 1 に示す。

図 1　　ISIS 396443 の臨床開発計画の概要



1.4.1 症候性患者を対象とする主要な試験

乳児期発症型、発症年齢生後 6 ヵ月以下

ISIS 396443-CS3B（CS3B 試験）は、乳児期発症 SMA 患者を対象とするピボタル試験である。本試験は、乳児期発症 SMA 患者 121 例を対象とする、多施設共同、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験である。本試験は、海外及び国内で実施された。ISIS 396443 は髄腔内（IT）投与する必要があるため、完全なプラセボ対照試験は現実的でない。5q SMA と遺伝的に診断され、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー有し、乳児期発症 SMA の徴候及び症状を呈する患者を適格な被験者とした。本試験では、ISIS 396443 12 mg 相当量の負荷用量及び維持用量（乳児に対しては年齢に応じて調節）を検討した。あらかじめ規定された中間解析の前に、治験依頼者は保健医療当局と共同で、臨床的に意味のある治療効果を最も早く検出できる評価項目を特定した。その結果、Hammersmith 乳児神経学的検査（HINE）の 2 項により評価した運動マイルストーン達成を第 1 主要評価項目とするレスポンダー解析を反映するため、治験実施計画書及び統計解析計画を改訂した。運動機能及び生存期間のその他の評価項目も、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に評価した。ポジティブな中間解析結果が得られ、これ以上シャム処置対照試験を行うことは倫理的でないと考えられ、CS3B 試験の適格な被験者を非盲検継続試験 CS11 に登録することが可能であったことから、治験依頼者は早期に本試験を終了することとした。

CS3B 試験の統計解析計画に基づき、最終解析では第 2 主要有効性評価項目及びすべての副次的有効性評価項目について検定を行うが、第 1 主要有効性評価項目の検定は再実施しない。

CS3B 試験では、治療割付けの盲検性を保証するためにシャム処置を受ける並行無治療対照群を使用した。並行対照群を使用することにより、治療の有効性を客観的に評価することができ、シャム処置により無治療対照群に割付けられた被験者への不必要な IT 投与及び腰椎穿刺のリスクを最小化することもできる。試験の盲検性を維持するために採用されたこの厳格な手順に関する詳細は、4.3 項に記載した。乳児期発症 SMA 患者集団全体を代表するため、被験者の選択基準は、2 コピーの *SMN2* 遺伝子を有し、生後 6 ヵ月以内で症状を発現していることを必要とした。

ISIS 396443-CS3A（CS3A 試験）は、5q SMA と遺伝的に診断され、乳児期発症 SMA の徴候及び症状を呈する症候性乳児患者 21 例を対象とする進行中の、多施設共同、非盲検試験である。本試験は、海外で実施された。本試験では、ISIS 396443 6 mg 相当量及び 12 mg 相当量の負荷用量、並びに 12 mg の維持用量を検討した。本試験は、運動機能及び生存期間を、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に評価した。

本試験は当初、安全性及び用量設定試験として計画されたが、長期投与により、時間の経過とともに、CS3A 試験の被験者が SMA で予想される自然経過に反して運動マイルストーンを達成していることが明らかとなった。そのため、CS3A 試験の評価項目を変更し、運動機能と生存期間の臨床的に意味のある評価項目を追加した。

遅発型、生後 6 ヵ月を過ぎてからの発症

ISIS 396443-CS1 及び ISIS 396443-CS10（CS1 及び CS10 試験）試験は単回投与試験であるため、

これらの試験から得られたデータは、本項に記載しない。また、ISIS 396443-CS4、ISIS 396443-CS11、及び 232SM202（CS1、CS11、及び SM202 試験）試験は、依然盲検下にあるため、これら試験からのデータも記載しない。

ISIS 396443-CS2（CS2 試験）は、被験者に ISIS 396443 の負荷投与を行った最初の試験である。本試験は、遅発型、II 型、及び III 型 SMA 小児患者 34 例を対象とした、完了した多施設共同、非盲検、反復用量漸増試験である。本試験は、海外で実施された。5q SMA と遺伝的に診断され、初回投与時の年齢が 2～15 歳であり、24 時間いかなる呼吸補助も必要としなかった者を適格な被験者とした。本試験では、ISIS 396443 3、6、9、及び 12 mg の反復投与を検討した。本試験では、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に、運動機能も評価した。

ISIS 396443CS12（CS12 試験）は、CS2 又は CS10 試験を完了した被験者を対象とした長期継続試験である。本試験は、遅発型、II 型及び III 型 SMA 小児患者 47 例を対象とする進行中の、多施設共同、非盲検継続試験であり、海外で実施された。本試験では、6 ヵ月ごとの ISIS 396443 12 mg の反復投与を検討した。本試験では、運動機能と共に、安全性及び薬物動態も評価した。

1.4.2 未発症患者を対象とする試験

232SM201（SM201 試験）は、SMA と遺伝的に診断された未発症 SMA 乳児患者を最高 25 例まで登録する進行中の非盲検試験である。本試験は、海外で実施された。5q SMA と遺伝的に診断され、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー又は 3 コピー有するが、SMA の徴候及び症状が認められない患者を、適格な被験者とした。本試験では、CS3B 試験と同一の投与方法による 12 mg 相当量の ISIS 396443 の負荷投与及び維持投与を検討した。本試験では、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に、運動機能及び生存期間を評価した。

I 型、II 型、III 型、又は IV 型 SMA を発症した患者には、生後、無症候性の期間がある。この期間、これらの患者の運動機能が正常又はほぼ正常であることが、エビデンスにより示唆されている（Finkel 2013; Swoboda 2005）。しかし、I 型 SMA を発症した患者では、生後数ヵ月以内に症状が発現する場合が多い。非臨床試験では、SMN タンパク質の産生を増やすための治療は、発症後早期に実施すれば遅く実施するより顕著な影響をもたらすことが示唆された（Staropoli 2015）。さらに、著しい神経筋表現型を呈する別の遺伝性小児疾患（ポンペ病）では、未発症時に乳児の診断及び治療を行った場合、症状発現後に治療を開始した場合よりも臨床転帰が改善した（Chien 2009）。したがって、SM201 試験は、*SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する未発症患者において、ISIS 396443 投与により症状の発現を予防できるかどうか評価するために計画された。

臨床開発計画の一環として実施されたその他の試験の概要を、M2.7.6 に記載する。CS3B 試験で明らかに有意な結果が得られたことに続いて、ISIS 396443 の非盲検試験では、試験デザインによる制限があるものの、全ての試験で同様の結果が得られており、これらの結果は、CS3B 試験の結果をよく裏付けていることが明らかになった。

1.4.3 PMDA との相談の履歴

日本における臨床開発を開始するに先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を実施し、[redacted]及び[redacted]に関して以下の助言を得た。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]可能と考える。
- [redacted]可能と考える。

以上の助言に基づき、20[redacted]年[redacted]月より CS3B 試験、20[redacted]年[redacted]月より CS4 試験が、それぞれ国内 2 施設で開始された。CS3B 試験には 3 例、CS4 試験には 8 例の日本人被験者が登録された。

その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日医薬品[redacted]相談を実施し、[redacted]に関し以下のような助言を受けた。

- [redacted]
- [redacted]考える。
- [redacted]

2 生物薬剤学に関する概括評価

ISIS 396443 は、SMA 治療薬として開発中の、均一に化学修飾された 2'-*O*-（2-メトキシエチル）（2'-MOE）ASO である。

臨床開発段階では、髄腔内（IT）投与を目的として単一の ISIS 396443 原薬から製造された 2 種類の製剤が検討された。

初期臨床試験用の最初の製剤は、IT 投与での広い用量範囲に柔軟に対応することを目指して開発された。当該製剤は、バイアル 2 本で構成されており、1 本目のバイアルの濃縮 ISIS 396443 溶液（20 mg/mL）を 2 本目のバイアルの人工脳脊髄液（aCSF）で適宜希釈して投与に供した。

その後、ISIS 396443 を aCSF で 2.4 mg/mL 濃度に調製済みの即時使用型（RTU）製剤が、第 III 相試験用及び市販用に開発された。2.4 mg/mL 濃度の両処方間で、投与された製剤はほぼ同じだが、添加剤含量がわずかに異なっていた（M2.7.1、表 1）。

製剤処方及び IT 投与であることを踏まえ、バイオアベイラビリティ試験、生物学的同等性試験、及び食事の影響に関する試験は実施しなかった。

CSF 中、血漿中及び尿中の ISIS 396443 濃度、組織分布、及び免疫原性測定のための特異的分析法に加え、*SMN2* スプライシングの分析、並びに CNS 組織及び CSF 中の SMN タンパク質濃度測定のための分析法が開発され、臨床開発計画全体を通じて使用された。さらに、また、タンパク結合性、トランスポーター及びチトクローム P450（CYP）酵素に対する ISIS 396443 の作用を in vitro で分析するための方法を開発した（M2.7.1、1.2 項）。

臨床試験において、薬物動態（PK）特性を明らかにするための薬物濃度測定、免疫原性、及び mRNA レベルでの薬力学的作用の評価に用いた一連の生体試料分析法は、最新の規制ガイドラインに準拠してバリデートし、頑健で日常的試料分析を担保するに十分な選択性、精度、感度及びマトリックス安定性を示した。臨床試験では、特に CSF 試料に関して異常な ISIS 396443 濃度が散発的に認められ、数例の患者では Day 1 の投与前時点（ISIS 396443 の初回投与前）の CSF 試料で ISIS 396443 が検出された。この所見の根本原因を解明するため、CS1、CS2、及び CS10 試験で得られた試料を用いて徹底した調査を行った。調査結果から、生体試料分析自体に関しては、用いられた分析法はバリデートされた基準に従い実施されており、残された初回分析試料と予備として保管されていた試料を再分析して得た薬物濃度値と初回分析値との差は、いずれの試料でも ± 30%の範囲内であることが示された（CSR：396443-IS08）。このことから、用いた生体試料分析法自体は、正確な濃度を適切に報告していたと考えられ、したがって、CSF 試料中に検出された異常な薬物濃度は、治験実施施設における試料採取過程での試料の不適切な取扱いによる可能性が高いと考えられた。そのため、治験実施施設において、投与手順と試料採取手順の再訓練を実施した。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態及び薬力学の概要

ISIS 396443 は、*SMN2* mRNA 前駆体のスプライシングを修正することにより、SMN タンパク質の全長 mRNA レベルを高め、SMA と診断されたすべての患者で認められる SMN タンパク質欠乏を改善することが可能と考え開発した。

スクリーニング時の年齢が生後 8 日から 15 歳までの乳児及び小児 SMA 患者を対象とする進行中の 4 試験及び完了した 3 試験で、1～12 mg の単回又は反復 IT 投与時の ISIS 396443 の薬物動態及び薬力学の特性を解明した（完全な概要については、M2.7.2 を参照）。進行中の盲検化試験 3 試験（CS4、CS11［負荷投与期のみ盲検化］、及び SM202）の結果は、得られていないため、本項に記載しない。IT 投与であることから、用量は CSF 量に基づき調節された。このような CSF 量に基づく用量調節のアプローチは、日本人幼児及び小児における CSF 及び CNS 量の年齢と関連する変化に関する本邦での公表文献に基づき開発された。青年期前の健康な日本人小児 28 例（男子 14 例及び女子 14 例：生後 1 ヵ月～2 歳）を対象とした 3D-MRI 試験において、CSF 及び CNS 量は生後から 2 歳になるまで増加し、その後は比較的定常に維持された（Matsuzawa 2001）。SMA は進行が速いため、投与方法は、治療開始から 3 ヵ月以内に脊髄の関連組織中で目標の治療濃度を達成できるように計画された。評価した投与方法は、3 ヵ月間にわたり 3 回、又は 2 ヵ月間にわたり 4 回負荷投与を行った後、維持投与を 4 又は 6 ヵ月に 1 回行うものであった。全体の評価から、良好な曝露量プロファイルが示され、ISIS 396443 12 mg を 2 ヵ月間にわたり 4 回負荷投与し、続いて 4 ヵ月に 1 回の維持投与による SMA 治療が支持された。

体重差を考慮に入れると、全体的に CSF 及び血漿中の ISIS 396443 の薬物動態特性は、試験間、並びに乳児と小児との間で同様である。IT 投与後、CSF 中濃度は速やかに最高濃度に到達した。少数の被験者のデータによると、定常状態濃度は 24 ヵ月以内に達した。ヒトの CSF 中での消失半減期は、約 135～177 日であるが、これは少数の投与後データに基づく推定値である。CNS 組織中の半減期は、ヒトでは測定できないが、成熟サルの CNS 組織中での終末相消失半減期の中央値は、116 日（約 4 ヵ月）であることが分かっている。ISIS 396443 の作用部位は CNS 内であるため、これらの知見は維持投与を 4 ヵ月に 1 回行う推奨用法・用量を支持している。ISIS 396443 は IT 投与後、速やかに末梢循環血中に認められ、投与後 6 時間以内に最高濃度（C_{max}）に達し、血漿中半減期は 86.5 日以下である。剖検では、末梢組織と中枢組織の両方に ISIS 396443 の存在が示され、標的脊髄組織中では治療濃度である 2～10 µg/g に達していた。

現時点では、ISIS 396443 について利用可能な薬力学バイオマーカーは存在しない。いくつかの臨床試験では、CSF 中の SMN タンパク質濃度が測定されたが、ISIS 396443 との明確な関連性は認められていない。ISIS 396443 は IT 投与され、末梢組織中で治療濃度に達するとは考えられないため、末梢組織中の SMN タンパク質濃度は調査していない。CSF 中 SMN タンパク質濃度と ISIS 396443 との間の関連性に関してはいくつかの疑問点が残っている。例えば、現在でも CSF 中での SMN タンパク質の役割は不明であること、健康対照と SMA 患者との間で CSF 中 SMN タンパク質濃度に差があること、及び ISIS 396443 が CSF 中の SMN タンパク質に及ぼす影響を測定するのに最適な時間が不明であることなどが挙げられる。

ISIS 396443 の薬力学的特性は、SMA の乳児から採取された剖検試料を用いて評価した。CS3A 試験で ISIS 396443 の投与を受けた乳児期発症型 SMA 乳児 3 例から得られた剖検試料では、胸髄中の全長 *SMN2* mRNA レベルが、ISIS 396443 の投与を受けていない SMA 乳児よりも高かった。全長 *SMN2* mRNA 及び SMN タンパク質は、脊髄及び CNS のほかの領域でも検出された。

すべての SMA 患者で、SMN タンパク質の欠乏による SMA の基礎的な生物学的及び病理学的特性は同一であり、全長 *SMN2* mRNA 転写産物を増やすことにより、SMN タンパク質の産生を増加させる ISIS 396443 の作用機序も同一であるため、乳児で認められた薬力学的特性は、その他の SMA 患者集団にも当てはまる可能性が高い。

3.1.1 薬物動態及び内因性要因

想定される患者集団全体で、ISIS 396443 の薬物動態に影響を及ぼすと考えられる内因性要因を、母集団薬物動態解析で評価した（M2.7.2、3.5 項）。

体重及び年齢

ベースライン時の体重は、CSF 量、血漿量及び血漿クリアランスのばらつきを説明する有意な共変量であった。

モデルで推定した CSF 量は、0 歳から 2 歳まで着実に増加するが、2 歳を過ぎると変化しなくなると考えられる（Matsuzawa 2001）。このことは、0～2 歳の乳児には年齢に応じて調節した用量を投与し、2 歳を過ぎた被験者には固定用量を投与する現行の投与レジメンを支持している。CSF クリアランスは、年齢により変化しない。シミュレーションでは、0～2 歳の被験者での年齢に基づく投与量の調節により、固定用量の投与計画に比べ、被験者間でより同等な CSF 中曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）が保証されることが示された。

体重は、ISIS 396443 の血漿クリアランスに影響を及ぼす。しかし、CSF 中曝露量が 2 歳以上の被験者では体重の範囲全体にわたり同程度であること、また、標的組織が CNS 内にあることから、2 歳以上の被験者では、体重又は年齢による用量調節は不要である。

この年齢と CSF 量との関連性は、2 歳以上の被験者には 12 mg の固定用量を投与し、0～2 歳の被験者には CSF 量の相対的な違いに基づき被験者の年齢に応じて投与量を調節し、12 mg 相当量（2 歳以上の被験者の用量に相当）を投与するという現行の用法・用量を支持している（表 1）。

表 1 ISIS 396443 の投与量

Age	Estimated CSF Volume (mL)	Injection Volume (mL)	Dose (mg)
0-3 months (0-90 days)	120	4	9.6
3-6 months (91-182 days)	130	4.3	10.3
6-12 months (183-365 days)	135	4.5	10.8

12-24 months (366-730 days)	140	4.7	11.3
>24 months (>730 days)	150	5.0	12.0

Source: Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies, Table 1.
CSF = cerebrospinal fluid.

性別及び人種

遅発型 SMA 小児患者での PPK 解析及び探索的解析では、性別は主な薬物動態パラメータに影響を及ぼさないことが示された。被験者の大多数は白人であったが、PPK 解析では、人種が ISIS 396443 の薬物動態に共変量として影響を及ぼさないことが示された。

腎機能障害及び肝機能障害

ISIS 396443 の臨床試験には、腎機能障害及び肝機能障害を呈する被験者は組み入れられていない。ISIS 396443 及び 2'-MOE ASO クラスの既知の薬物動態、治療対象集団の自然経過（臨床的に問題となる肝機能障害又は腎機能障害を呈する SMA 被験者は稀である）、及びこれまでの臨床及び非臨床試験の結果に基づけば、肝臓及び腎臓への影響は予測されない。腎機能障害及び肝機能障害を有する患者への ISIS 396443 の投与に関しては、5.5.4 項で考察する。

3.1.2 薬物相互作用の可能性

ISIS 396443 と他剤との相互作用についての臨床試験は、実施していない。ISIS 396443 の血漿タンパクとの結合部位は、多くの低分子量の疎水性薬剤の結合部位とは異なるため、血漿タンパクへの結合を競合することによる薬物相互作用の可能性は非常に低い。一般的なヒトトランスポーターの基質又は阻害剤とならないこと、CYP450 を介して代謝されないこと（ISIS 396443 は主にエキソヌクレアーゼによる加水分解を介して代謝される）、及び、ISIS 396443 の末梢組織中濃度が低いことから、ISIS 396443 は代謝経路を介して他の薬剤と相互作用する可能性も低い。したがって、ISIS 396443 を他剤と併用する場合でも用量調節は不要と考えられる。

3.1.3 臨床試験のための用量設定

本項では、SMA と診断された乳児を対象とした臨床試験における用量設定及び市販用の推奨用法・用量を要約する。推奨用法・用量は、ISIS 396443 12 mg の 4 回の負荷投与（2 歳未満では年齢に応じて調節した用量）を Day 0、14、28、及び 63（治験実施計画書の Day 1、15、29、及び 64 に相当）に行った後、12 mg の維持投与を 4 ヵ月ごとに行うというものである。

用量設定試験では、設定された用量により、標的組織中で薬理活性が期待される薬物濃度へ到達すると予想された。その後、用量設定試験で実際に得た結果に基づき用法・用量を改善した。

CS3A 試験は、乳児を対象とした最初の試験であり、被験者は、試験開始時、ISIS 396443 の負荷投与（6 mg 又は 12 mg［相当量］のいずれか）を Day 1、15、及び 85 に IT 投与により 3 回受け、その後は 6 ヵ月ごとに 12 mg の維持投与を受けた。その後、対象とした乳児患者集団での SMA

の重症度、ISIS 396443 の安全性及び忍容性プロファイル、並びに非ヒト霊長類での反復投与薬物動態試験及び臨床データから ISIS 396443 の半減期に関してより深い理解が得られたことを踏まえ、CS3A 試験の維持投与の間隔が 4 ヵ月に短縮された。CS3A 試験の中間データによると、6 mg 負荷投与群の被験者に比べて 12 mg 負荷投与群の被験者では、薬理活性が期待される薬物濃度への到達が早く、運動マイルストーンの改善がより早期に始まり、高い水準で維持されることが示された（CS3A 試験 CSR、11.3.1.1 項及び 11.2.1.1 項）。

第 III 相試験（CS3B 試験）、及びその後の未発症患者を対象とする SM201 試験では、ISIS 396443 12 mg（又は 2 歳未満では年齢に応じて調節した用量）を Day 1、15、29、及び 64 に 4 回負荷投与し、続いて 12 mg を 4 ヵ月ごとに維持投与した。

C3SB 試験において、SMA と診断された乳児における ISIS 396443 の頑健な有効性及び安全性（及び結果的に示された良好なベネフット／リスクプロファイル）は、市販用に予定している推奨用法・用量を支持した。

3.1.4 免疫原性

ISIS 396443 に対する免疫反応及びそれが薬物動態に及ぼす影響を、採血可能な全被験者からの血漿試料中の抗 ISIS 396443 抗体（ADA）を評価することにより確認した。全体として ADA の発現率は低く、4 例の被験者で発現が認められたのみであった。

ADA 陽性被験者 4 例中 3 例は、一過性の反応と判断されたが、残り 1 例は持続的反応と判断された。血漿中の ADA の有無は、ISIS 396443 の血漿中濃度に一貫した影響を及ぼさず、また、CSF（投与部位）中薬物濃度にも影響はみられなかった。したがって、ADA が CNS 組織中濃度及び有効性に及ぼす影響はないと予想された。

ADA の発現率が低かったこと、及び発現は一過性であったことから、臨床試験中に ADA が及ぼす可能性のある影響を検出できる機会は少なかったが、ADA の発現による安全性又は有効性評価項目への識別可能な影響は認められなかった。よって免疫原性は、患者への臨床使用時の定期的安全性監視対象とは考えておらず、また予定していない。

3.2 臨床薬理試験の概要

腰椎穿刺による IT 投与後、ISIS 396443 は CNS 組織全体に分布し、CSF 中での終末相消失半減期が長いため（約 135～177 日）、長期間隔での維持投与が支持される。CNS 組織中の半減期をヒトで直接測定することはできないが、成熟サルの CNS 組織で測定された終末相消失半減期の中央値が 116 日（約 4 ヵ月）であることが分かっている。ISIS 396443 の作用部位は CNS 内であるため、これらの知見は 4 ヵ月ごとに維持投与する推奨用法・用量を支持している。全試験で、ISIS 396443 の CSF 中濃度は用量 1～12 mg の範囲にわたり、用量依存的増加を示した。少数の患者のデータよれば、定常状態 CSF 中濃度は投与開始後 24 ヵ月以内に達成された。ISIS 396443 は、主にエキソヌクレアーゼにより代謝され、主な消失経路は尿排泄であると考えられる。肝臓及び腎臓の機能は消失に影響を及ぼさないと考えられ、肝及び腎機能障害試験は特に実施していない。

ISIS 396443 はトランスポーターの基質又は阻害剤とはならず、また CYP450 の誘導又は阻害因子でもないことから、他の薬剤との相互作用の可能性は非常に低い。全体として、ADA の発現率は低く、また一過性であり、ADA の発現による ISIS 396443 の薬物動態への検出可能な影響は認められなかった。CSF 量の推定値は 0～2 歳まで年齢と共に着実に増加するが、2 歳を超えると定常となる（Matsuzawa 2001）。この関係は、0～2 歳の乳児には年齢に基づく投与量の調節を行うが、2 歳以上の小児には固定用量で投与する ISIS 396443 の用法・用量を支持するものである。また、CS3B 試験で ISIS 396443 の投与を受けた日本人被験者 2 例での CSF 中濃度及び血漿中薬物動態パラメータは、本試験で ISIS 396443 を投与された全体被験者で認められたデータと同様であった。

4 有効性の概括評価

SMA 治療における ISIS 396443 の有効性は、SMA の様々な疾病段階及び表現型に対して示されている。

乳児期発症型 SMA の被験者を対象とするシャム処置対照試験（CS3B 試験）で認められた効果の大きさにより、症候性（乳児期発症型及び遅発型）SMA 及び未発症 SMA 患者を対象とする非盲検試験での結果が裏付けられた。非盲検試験の結果も、疾病段階間で非常に類似していた。特定の疾患サブグループでは、比較的被験者数が少ない場合もあるが、総じて、未発症及び症候性 SMA 患者集団で得られた試験結果は、幅広い SMA 患者集団を対象とする推奨効能・効果を裏付けている。

SMA の病型間で臨床症状が異なる可能性はあるが、本疾患の基本的生物学的特性は、患者群間で共通している。すべての SMA 患者で、SMN タンパク質が欠乏し、運動ニューロンの健康状態に悪影響を及ぼし、筋力及び運動機能の低下をもたらす。筋力及び運動機能が低下した結果、運動マイルストーンを達成することができなくなる、又は以前に達成したマイルストーンが達成できなくなり、最悪の場合、死亡に至ることもある。ISIS 396443 は SMN タンパク質の全長 mRNA の産生を増加させるため、臨床開発プログラムでは、CMAP などの運動ニューロンの健康状態の評価項目、CHOP INTEND、Hammersmith 運動機能評価スケール - 拡大版（HFMSE）、上肢モジュール（ULM）、6 分間歩行試験（6MWT）などの筋力及び運動機能の評価項目、HINE 第 2 項による運動マイルストーンの測定値、及び無イベント生存、全生存、成長などの生存に関する評価項目を評価対象とした。多様な臨床症状に共通する本疾患の基本的な各構成要素に対する ISIS 396443 の効果を評価できるように、評価項目を選択した。

臨床試験の結果は、臨床的に重要な運動機能及び筋力並びに運動マイルストーンが、すべての SMA 表現型の患者で一貫して達成されていることを示した。さらに、最も重度な臨床症状を呈する被験者では、臨床徴候及び症状の発現後でさえ運動機能及び生存期間の改善が認められた。これらの臨床効果は、CMAP による運動ニューロンの健康状態の評価が大幅に改善したことにより裏付けられた。

ISIS 396443 の運動機能への効果は投与開始の 2 ヵ月後までに観察され、乳児期発症型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者では、3 年間にわたり減弱を示すことなく持続した。重要な人口統計学的特性及び疾患特性のサブグループ解析では、評価されたすべての被験者サブグループで ISIS 396443 の効果が示された。本サブグループ解析には、人種及び地域を含めなかったが、本疾患の病態生理及び ISIS 396443 の作用機序は、人種が治療の結果に有意な影響を及ぼす可能性が低いことを示唆している。早期から持続的に複数試験で認められた複数の評価項目の改善は一貫しており、SMA 治療における ISIS 396443 の有効性を示す有力なエビデンスを提供している。これらの結論は、CS3B 試験の臨床有効性データ、CS3A 並びに SM201 試験のデータ、及び CS2 並びに CS12 試験の縦断的解析により強く裏付けられる。

本概要での ISIS 396443 の有効性に関する議論は、主に重要な評価項目に焦点を当てている。有効性の結果の詳細については、M2.7.3 を参照のこと。

4.1 被験者集団及び試験デザイン

これまで、SMA は臨床症状の有無に基づき診断され、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病型別に分類されてきた。最近では、染色体 5q13 領域の *SMN1* 遺伝子のホモ接合性欠失又は変異を確認するための遺伝子検査が、より一般的になった。追加的な *SMN2* コピー数の検査も実施可能であり、*SMN2* コピー数は、発症年齢と共に疾患の重症度の予測因子となる。ISIS 396443 の試験では、患者を症状の有無により分類し、症状のある患者は、発症年齢によりさらに区分した。SMA に一致する臨床徴候及び症状が発現した被験者のうち、月齢 6 ヵ月以内の患者は、乳児期発症型 SMA（I 型に最も一致）とみなし、月齢 6 ヵ月以降の患者は、遅発型 SMA（II 型又は III 型に最も一致）とみなした。*SMN2* のコピー数は、ほとんどの患者で報告されたが、コピー数は CS3B、SM201、及び SM202 試験で、被験者集団の均一性を改善するために選択基準として使用されたのみである。

全体で、本開発計画には様々な重症度の、初回投与時の年齢が生後 8 日から 15 歳の被験者 173 例を組み入れた。承認申請のためのカットオフ日の時点で、最年長の被験者は 19 歳を超えていた。乳児期発症型 SMA の被験者、遅発型 SMA の被験者、及び未発症被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、M2.7.3、表 4 及び表 5 に記載した。すべての試験で、男女の割合は同等であり、ほとんどの被験者は白人であった。

被験者集団は、様々な SMA 表現型を代表するものであったが、0 型及び IV 型 SMA 患者は、集団の特性のため、またそれにより試験方法が制約されるため、試験に組み入れなかった。すなわち、0 型 SMA 患者は重度機能障害を伴って出生し、治療的介入の余地が非常に少ない。IV 型 SMA 患者は稀な病型であり、緩やかに進行する。

被験者の発症年齢（すべて生後 6 ヵ月未満、多くが生後 3 ヵ月未満）に基づき、CS3A 試験の乳児期発症 SMA 乳児患者は、I 型 SMA を発現する可能性が高いと考えられる。その後の遺伝子検査による確認で、CS3A 試験の被験者 20 例中 17 例が *SMN2* 遺伝子を 2 コピー持つことが示され、推定による I 型 SMA の分類が裏付けられた。CS3B 試験では、一般的な I 型 SMA 患者集団を最もよく代表する被験者集団とするため、発症年齢が生後 6 ヵ月未満であり、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー持つ患者を被験者とした。SM201 試験の未発症被験者は、同じく SMA 患者である兄弟姉妹の *SMN2* のコピー数及び臨床症状に基づき、I 型又は II 型の SMA を発症する可能性が最も高いと予想された。SM201 試験に登録した被験者のほとんどが SMA 患者の兄弟姉妹を持ち、各兄弟姉妹間で SMA の臨床症状に高い相関性が認められる（Jones 2016; Medrano 2016）。

CS3A 及び CS3B 試験の乳児患者には、乳児期発症型 SMA の特性に一致する筋緊張低下、運動の発達の遅れ、肺炎又は呼吸器症状、四肢の筋力低下、及び嚥下／哺乳困難の既往が認められた。

遅発型（II 型及び III 型）SMA 試験の被験者は、初回投与時に 2 歳から 15 歳で、5q のホモ接合性欠失又は変異による SMA と診断され、SMA の臨床徴候を示し、余命 2 年以上の患者とした。被験者は、歩行可能でも歩行不能でも可とした。*SMN2* コピー数、ベースライン時の CMAP、及び年齢別の体重のパーセンタイルについての条件は特になく、これらの被験者は遅発型 SMA 患者集団を代表した。

全体では試験の選択基準は多様であったが、ISIS 396443 の開発計画に登録された被験者は、(5q

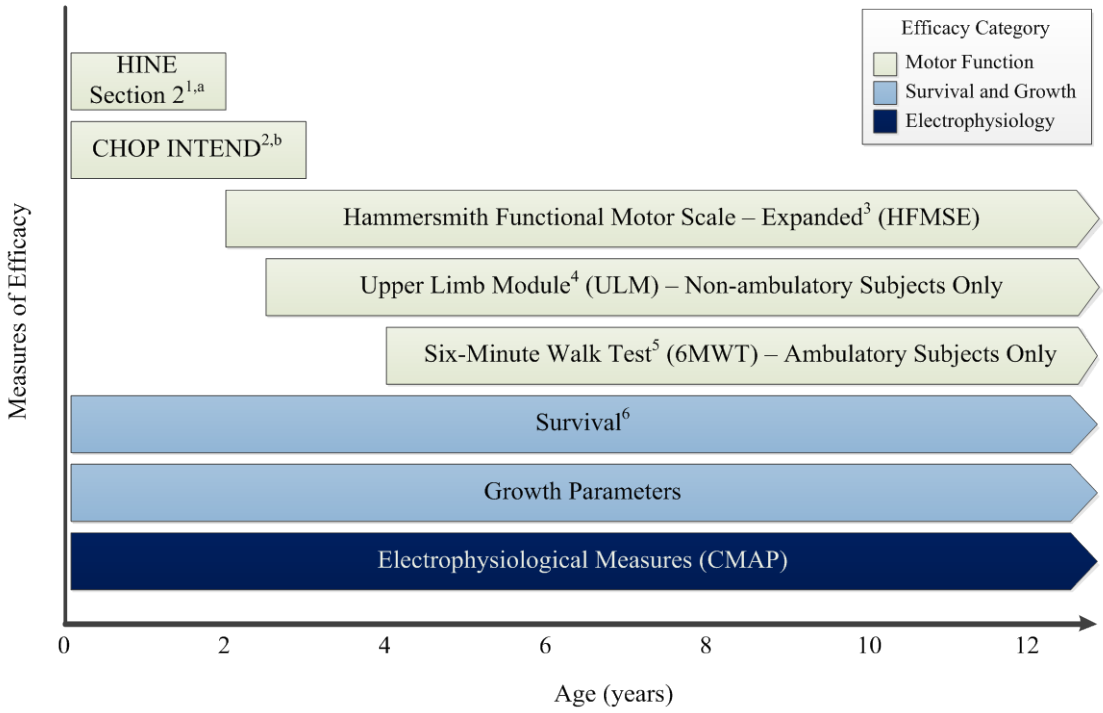
染色体に位置する）*SMN1* 遺伝子の変異又は欠失を有しており、*SMN2* のコピー数は 2～4 であり、SMA の多様な表現型及び患者を代表していた。

乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA 患者を対象とする試験のデザインは、Bertini らが報告した SMA 臨床試験の原則に基づく。この原則には、均一な被験者集団の使用、SMA の支持療法の基準の一貫性（Wang 2007）、及び SMA の臨床状態に関連のある客観的アウトカム評価項目の選択（Bertini 2005）が含まれる。これらの方策により、データをより幅広い SMA 集団に一般化しやすくなる。

4.2 有効性評価項目の根拠

SMA 患者では、SMN タンパク質の欠乏により運動ニューロンが死に至るため、SMA 患者はすでに獲得している運動機能を喪失し、新たな運動機能を全く獲得しない結果、様々な SMA 患者で障害が増加し、生存期間が短縮する（M5.4 自然経過報告書）。ISIS 396443 の試験では、バリデートされ、SMA 患者でよく使用されている、CHOP INTEND（Finkel 2014; Glanzman 2010）、HFMSE（Glanzman 2011）、及び 6MWT（Young 2016）などの運動機能評価項目をいくつか使用した。試験では、一般乳児集団でバリデートされたツールである HINE 第 2 項－運動マイルストーンスケールも使用した。このツールは、SMA 乳児患者に対してそれまで使用されたことはなかったが（Haataja 1999）、SMA の評価には非常に重要な評価項目である。治験責任医師及び理学療法士は、これらの各評価項目について訓練を受けた。被験者集団の年齢及び疾患特性に基づき、試験により様々な評価項目を使用する必要があった。したがって、ISIS 396443 の試験結果は、被験者集団別（症候性患者と未発症患者）でなく年齢別に提示する。有効性評価項目は、M2.7.3、表 3 に要約し、評価年齢別の有効性評価項目のイメージを図 2 に示した。

図 2　　ISIS 396443 開発計画における有効性評価項目及び評価



[a] HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination
[b] CHOP INTEND = The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
Sources: [[1]Haataja 1999, [2]Glanzman 2010, [3]Glanzman 2011b, [4]Mazzone 2011, [5]Young 2016, [6]Bertini 2005]

多くの検査やスケールと同様に、ベースラインからの改善が十分である場合、スケールの上限にスコアが制限される可能性がある。これは、一般に「天井効果」と呼ばれ（Uttl 2005）、高い割合の被験者が最高スコア又はそれに近いスコアを達成し、被験者の真の能力を測定できない場合に見られる。本評価の性質上、HINE、CHOP INTEND、HFMSE、及び ULM の測定では天井効果が生じた可能性がある。天井効果は、HFMSE については III 型 SMA 患者、CHOP INTEND については未発症被験者など、特定の評価項目でより高いスコアを達成できた可能性の高い被験者集団に影響を及ぼした。

4.2.1　　症候性（乳児期発症型）及び未発症 SMA 乳児患者の運動機能

4.2.1.1　　運動マイルストーン（Hammersmith 乳児神経学的検査［HINE］）

多くの場合、親及び医療従事者の両方が、乳児による座る、立つ、歩くなどの運動マイルストーンの達成を観察した。運動機能の喪失は、SMA の臨床経過の中心的所見である。I 型 SMA 乳児のうち、これまで自力で座ることのできた者はおらず、完全な頭部コントロールを達成できた者はごくわずかであり、これらの乳児は生後 18 ヵ月までには顔と指しか動かせなくなる可能性がある（Bach 2007b; Rudnik-Schöneborn 2009）。SMA と診断された乳児の運動マイルストーン達成を評価することにより、臨床的に有益で、非常に意義のある治療効果の評価を行うことができる。

SMA 乳児を対象とした 3 試験すべて（CS3B、CS3A、及び SM201 試験）で、運動マイルストーンレスポンダーを「運動マイルストーンが改善した被験者」と定義した。CS3B 試験では、SMA 分野のリーダー及び保健医療当局の意見を取り入れて運動マイルストーンレスポンダーを定義した。この定義により、乳児期発症型 SMA 患者は重力に逆らって動くことができないなど、本疾患の基本的前提について評価することが可能である。このレスポンダーの定義により、頭部コントロールの改善、及び蹴る、転がる、座る、這う、立つ、又は歩く能力の改善など、I 型 SMA 患者の自然経過では観察されない成長を評価することができるため、臨床的に意義があると考えられる。

被験者が治験実施計画書のレスポンダーの定義を満たしていないが、運動マイルストーンのレベルは達成しているという場合は多くある。本評価項目の詳細は、M2.7.3 1.4.1.1 項に記載した。

運動マイルストーンレスポンダーの割合は、主要評価項目であり、CS3B 試験の中間解析での唯一の正式評価項目であった。

FDA の推奨に従い、無イベント生存期間ではなく機能評価項目に基づく中間解析を実施するため、主要有効性評価項目を試験開始後に変更した。中間解析では、単一の主要評価項目（第 1 の主要評価項目である運動マイルストーン）を有意水準 0.032 で検定し、第 2 の主要評価項目である無イベント生存期間及びその他の有効性評価項目の記述的情報（正式な検定をしない）を提供する。

これらの変更は、以下の理由から適切であると考えられる。

1) 運動マイルストーンの評価は、十分に検証され、広く使用されている乳幼児の運動マイルストーン発達の評価手法である。I 型 SMA の乳幼児では、全身の筋力が低下するため、呼吸不全により生存期間が短縮するのみならず、運動マイルストーンの発達が妨害される。
2) 第 1 の主要評価項目として運動マイルストーンのレスポンダーを使用することで、無イベント生存期間を使用するよりも早期に統計学的有意差が達成されることが、CS3A 試験から得られたデータから予想された。実際に、中間解析の時点では無イベント生存期間の差は有意でなく、最終解析時に有意となった。
3) 主要及び副次的評価項目を検定するための中間解析及び最終解析全体で、第一種過誤率を 0.05 に保つため、主要及び副次的評価項目に別々のアルファ消費関数を用いる段階的な階層的戦略（Glimm et al. 2010）を適用した。この段階的な階層的戦略の枠組みの中で、第 2 の主要評価項目及びすべての副次的評価項目は中間解析で検定しない（有意水準を消費しない）ため、逐次検定で最終解析時に $\alpha = 0.05$ を適用することができる。

4.2.1.2 筋力及び機能（CHOP INTEND）

筋力及び機能の喪失は、乳児期発症型 SMA ではよく見られる特徴であり、症状発現後、急速に進行する場合がある（Finkel 2014; Kolb 2016a）。CHOP INTEND は、SMA 乳児の筋力及び機能を評価するためにのみ設計された（Glanzman 2010）。本評価の総スコアの上限は 64 ポイントであり、SMA 乳児と非 SMA 乳児の両方で評価を行ったところ、各集団の平均総スコアはそれぞれ 21.4

及び 50.1 であり、症候性の乳児では 12 ヵ月間にわたり 10.7 ポイントの低下が認められた一方、非 SMA 乳児ではスコアの上昇が認められた（Kolb 2016a; Kolb and Kissel 2015）。乳児を対象としたすべての試験では、一般的傾向を評価し、ベースライン時の総スコアから 4 ポイント以上上昇した被験者をレスポンダーと定義し、レスポンダーの割合を推定した。いかなるスコアの改善も、SMA 患者にとっては意味があると考えられるが、カットオフである 4 ポイント以上の上昇は、一般的に試験のばらつきの範囲を超えており、臨床的に意義があるとみなされる（Finkel 2014; Glanzman 2011）。この評価項目の詳細は、M2.7.3 の 1.4.1.3 項に記載した。

4.2.2 遅発型 SMA 患者の運動機能

4.2.2.1 Hammersmith 運動機能評価スケール – 拡大版（HFMSE）

筋力及び機能の喪失は、遅発型 SMA でもよく見られる特徴であり、経時的に緩やかな低下を示す場合がある（Kolb 2016a）。HFMSE は、SMA 小児の運動機能を評価するためのツールである（O'Hagen 2007）。本評価の総スコアの上限は 66 であり、II 型及び III 型 SMA の両患者で経時的低下が認められた（Kaufmann 2012）。歩行可能及び歩行不能な遅発型 SMA 患者で、12 ヵ月間でそれぞれ 0.56 及び 0.57 ポイントの低下が認められた（Mercuri 2016）。HFMSE スコアの 3 ポイント以上の上昇を、臨床的意義のある改善とみなした（Swoboda 2010）。遅発型 SMA 患者を対象とする各試験で、HFMSE の測定を行った。本評価項目の詳細については、M2.7.3 1.4.2.1 項に記載した。

4.2.2.2 上肢モジュール

II 型 SMA 患者では、筋力の低下により緩やかな進行性の上肢機能の喪失が見られる（Mercuri 2016）。上肢モジュールは、歩行不能な SMA 患者の上肢機能を評価するためにのみ設計され（Mazzone 2011）、HFMSE の結果と相関することが示された。しかし、ULM スコアは全体的な粗大運動能力に必ずしも一致せず、上肢スキルは体軸筋及び下肢筋の筋力が低下した患者でも測定することができる。逆に一部の歩行可能な被験者で、ULM の成績が低い場合があり、歩行可能な患者集団での上肢機能を評価するためのほかの特異的スケールも存在する。歩行不能な SMA 患者では、ULM スコアの 2 ポイント上昇が臨床的意義ありとみなされ、歩行不能な遅発型 SMA 患者では 12 ヵ月間で ULM スコアの 0.04 ポイント上昇が認められた（Sivo 2015）。このテストは、CS2 及び CS12 試験の歩行不能な被験者を対象に実施された。本評価項目の詳細は、M2.7.3 1.4.2.2. 項に記載した。

4.2.2.3 6 分間歩行試験

6 分間歩行試験（6MWT）は、6 分間で歩いた距離を測定する、信頼性、再現性及び感度の高い、主要筋群を用いた全身の動きを必要とする機能の評価法である。歩行可能な患者の 6MWT は、機能的運動能力の客観的評価であり、Duchenne 筋ジストロフィー（McDonald 2010）及び遅発型 Pompe 病（van der Ploeg 2010）を含む神経筋疾患の患者を対象とするいくつかの臨床試験で主要アウトカム評価項目として使用されている。6MWT は、患者の生活の質及び介護者の補助の程度に重大な影響を及ぼす正常機能の低下及び障害レベルの増加についての重要な評価項目でもある。

SMA の自然経過によると、歩行可能な SMA 患者が 6 分間で歩く距離は、比較的一定に維持される（Mazzone 2013）。6MWT は、他の時間歩行テストを含む標準的 SMA アウトカム評価項目と相関している（Montes 2010）。6MWT は、III 型 SMA 患者の臨床的に意義のある変化に対する感度がより高いと考えられ、非投与 III 型 SMA 患者を対象とする 6MWT の試験との比較により、投与被験者の変化を評価した CS2 及び CS12 試験で、被験者の評価に使用された（Mazzone 2013）。IIIA 型及び IIIB 型 SMA 患者のレトロスペクティブ解析では、6MWT で測定された距離の全患者での平均値は 321.8 m であった（Young 2016）。結果にバイアスが生じないように、評価を実施する施設職員は、標準化された中立的方法で評価を実施する訓練を受けた。本評価の詳細は、M2.7.3 1.4.2.3 項に記載した。

4.2.3 生存及び成長

4.2.3.1 全生存期間及び無イベント生存期間

SMA 患者の治療における近年の大きな進歩の 1 つは、補助療法の導入である（Wang 2007）。呼吸補助は、I 型 SMA 患者の全生存期間を延長することが示されているが、依然としてほとんどの患者が 2 歳になるまでに死亡するか永続的換気を必要とする（Oskoui 2007）。さらに、呼吸補助による運動機能の改善は示されていない（Bach 2007a）。SMA 患者の推定生存率を 1.1.1 項に示す。

永続的換気の開始は、介入なしでは死亡していたはずの時点を反映することから、臨床的意義がある。永続的換気により死亡を遅らせることができるが、永続的換気（すなわち長期間の非侵襲的換気又は気管切開）は、皮膚感染や肺炎のリスクを高めるため、患者に疾患をもたらす重大な原因となる可能性がある。したがって、死亡及び永続的換気の必要性がないことと定義される無イベント生存は、SMA を診断された乳児の重要な臨床評価項目の 1 つである（Bertini 2005）。CS3B 及び CS3A 試験では、試験登録時に呼吸補助が必要となる可能性のあった症候性被験者で、ISIS 396443 投与により死亡や永続的換気を遅らせる又は防ぐことができるかどうか評価した。SM201 試験では、試験登録時にいかなる呼吸補助も必要としなかった未発症被験者を対象に、ISIS 396443 投与により呼吸補助及び死亡を遅らせる、又は防ぐことができるか否かを評価した。

複数の施設及び国で、上記の永続的換気の定義を同様に適用するため、大規模なシャム処置対照試験（CS3B 試験）では、独立盲検化 Endpoint Adjudication Committee が、無イベント生存を評価した。より小規模な非盲検 CS3A 試験では、無イベント生存を各施設の治験責任医師が評価した。本評価の詳細については、M2.7.3 1.4.1.4 項に記載した。

4.2.3.2 成長パラメータ

親及び臨床医の両方が乳児の成長を追跡し、乳児の全身状態を評価した。通常これらの評価には、体重、身長、及び頭囲の一般的測定値のほか、年齢について補正した集団値との比較が含まれた。ほぼすべての症候性 SMA 乳児に、成長障害（一般的に体重が 5 パーセンタイル未満であること、又は 6 ヵ月間で 2 つの主要な指標のパーセンタイルが低下することと定義）が見られる（Sproule 2012）。しかし栄養補助の使用が、データの解釈を困難にしている。症候性 SMA 乳児は、哺乳及び嚥下が困難であるため、栄養補助を必要とすることが多い。症候性 SMA の乳児を対象とした両試験（CS3B 及び CS3A 試験）及び未発症 SMA 乳児を対象とした SM201 試験で、

いくつかの成長パラメータを測定した。遺伝及び介入（栄養補充など）を含む複数の因子が未知の機序により成長に影響を及ぼすため、これらの結果の解釈は若齢の乳児及び小児では困難である。本評価項目の詳細については、M2.7.3 1.4.1.5 項に記載した。

4.2.4 電気生理学的評価項目（CMAP）

CMAP は、末梢神経の超最大刺激後の筋肉からの電気生理的出力を表し、運動神経の健康状態の客観的かつ高感度な指標として用いられる（García 2000）。特に、I 型 SMA を対象とした自然経過調査では、症状発現後の CMAP 振幅が異常に低く、改善しないことが示された（Finkel 2013; Finkel 2014; Swoboda 2005）。CMAP 振幅は、症候性 SMA 乳児を対象とした両試験（CS3B 及び CS3A 試験）及び未発症乳児を対象とした SM201 試験で測定された。本評価項目の詳細については、M2.7.3 1.4.1.6 項に記載した。

4.3 盲検化及びデータの完全性

盲検化

二重盲検、シャム処置対照 CS3B 試験では、治験依頼者、被験者、被験者の親、及び有効性又は安全性の何らかの評価に関与した治験実施施設職員は、治療の割付けについて治験の終了まで盲検化されており、盲検性が維持されなかったことを示唆するエビデンスはない。

ISIS 396443 投与／シャム処置は、（治療群について盲検を解除された）専任の治験協力者により専用の部屋で実施されたが、これらの協力者に、治療の割付けについて盲検化される必要のある者は含まれなかった。有効性評価を実施した評価者は、治験治療について盲検化され、被験者の換気補助に関する決定に関わらなかった。被験者の換気補助に関する決定を下した臨床医も、治験の終了まで盲検化され、治験治療の割付け又は有効性評価結果を見ることができなかった。CS3B 試験は、二重盲検、シャム処置対照試験であることから処置に関する盲検性の維持に配慮した。例えば、各投与日の投与前に CSF 試料を採取する際、シャム処置を受ける被験者には、盲検性を維持するためダミーバイアルを用いて CSF を採取していないことを隠した。

重篤な副作用が発生し、被験者の臨床管理を決定するため治療割付けの情報が重要と考えられる場合、又は予期せぬ重篤な副作用が疑われる被験者について規制当局へ報告する場合、特定の治験担当者（治験責任医師など）の盲検を解除することは可能であった。しかし、ISIS 396443 の臨床試験に参加した治験責任医師のうち、安全性のため盲検を解除した者はいなかった。

データの完全性

データの完全性を保証するため、臨床試験では複数の手順を実施した。

臨床試験の全被験者は、SMA に関する合意声明の規定に従い（Wang 2007）、疾患に適した同様な標準療法を受け、必要に応じて緩和ケアを受けることもできた。この標準化された治療により、投与以外の介入の差が本試験の評価に影響を及ぼす可能性を最小化し、試験間での患者集団の均一性及び SMA 患者の母集団へのデータの一般化可能性を保証した。

治験責任医師には、呼吸器系、消化器系及び栄養に関する標準治療のガイダンスが記載された合意声明が渡された。呼吸器系の治療基準には、非侵襲性換気及び永続的換気をいつ、どのように開始すべきかなど、呼吸補助の様々な側面に関するガイダンスが含まれた。消化器系及び栄養に関する治療基準には、栄養補給をいつ、どのように開始すべきかなど、栄養補助の様々な側面に関するガイダンスが含まれた。

治験担当者は、施設での被験者登録を開始する前に、治験実施計画及び治験での評価について標準化された訓練を受けた。

筋力、運動機能、及び運動マイルストーン達成の評価は、訓練を受けた評価者が、CHOP INTEND 又は HFMSE（理学療法士が実施）及び HINE（神経科医が実施）などの評価項目を用いて実施した。

被験者の治験参加期間にわたり一貫性を保証するため、同じ被験者に対しては可能な限り同じ評価者が同一項目の評価を実施した。

CS3B 試験では、盲検性を維持するため、及び評価内及び評価間でのバイアスを抑制するため、他の方法も使用した。すなわち、臨床医は、CHOP INTEND スコアを見ることができず、理学療法士は、HINE スコアを見ることができなかった。さらに、評価者は被験者の以前のスコアを見ることができず、個々の構成要素から評価項目の合計スコアを算出することも禁じられた。

治験実施計画書には規定されていないが、CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験に登録された被験者の治験実施施設では、症候性 SMA 患者の標準治療に関する合意声明が遅発型 SMA 患者にも適用された。SM201 試験の被験者は未発症であったため、本試験の治験実施計画書は、患者及び治験責任医師が症候性患者向けの合意声明に従うことを規定しなかった。

4.3.1 対照群

CS3B 試験では、治験の盲検性を維持するため IT 投与のシャム処置を受けるが、ISIS 396443 の投与を受けない対照群を設けた。

CS3A、SM201、CS1、CS2、CS10、及び CS12 試験は、対照群を設けない非盲検試験であった。これらの試験の開始時、SM201 試験を除くすべての試験の主要目的は、SMA 患者を対象に ISIS 396443 の安全性を評価することであり、並行対照群を設定することが重要と考えられなかった。未発症 SMA が症候性 SMA に移行する自然経過が知られているため、SM201 試験は非盲検試験として計画された。CS11 試験では、二重盲検の負荷投与期後、非盲検に移行した。

明確に定義された評価項目を使用することにより、治療効果の頑健かつ臨床的に意義のある評価が可能になり、乳児については CS3B 試験の対照群と、全被験者については SMA の自然経過と容易に比較することができる。また、SM201 試験の未発症乳児の一部については、SMA を罹患した兄弟姉妹から情報を得ることができ、その情報をこれらの乳児の疾患進行の関連情報として使用することができた。

4.4 結果の概要

ISIS 396443 の有効性のエビデンスは、CS3B 試験から得られた。本試験では、事前に設定された第 1 主要評価項目の中間解析において、ISIS 396443 投与が対照シャム処置に比べて、乳児期発症型 SMA 患者の運動マイルストーン達成を統計学的に有意に増加させることが示された。さらに、CS3B 試験の中間解析での第 2 主要評価項目及びすべての副次的評価項目の結果も、ISIS 396443 の有効性を示していた。SMA 乳児（CS3A 及び SM201 試験）及び遅発型 SMA 患者（CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験）を対象としたその他の試験では、多様な SMA 患者間で同等な結果が得られ、CS3B 試験の結果が十分に裏付けられた。

すべての SMA 患者は SMN タンパク質欠乏症をきたす。ISIS 396443 投与によりすべての SMA 患者において SMN タンパク質の産生が増加すると考えられるが、ISIS 396443 投与後に認められる有効性の種類及び程度は、*SMN2* コピー数などの遺伝的要因と投与開始時の臨床症状により異なる場合がある。しかし ISIS 396443 は、症候性 SMA 患者及び未発症 SMA 患者の両方の運動機能、生存、及び運動ニューロンの健康状態を含む本疾患のあらゆる領域に対し臨床的に意義のある効果を示した。被験者集団の差、並びにその結果として必要とされる試験デザイン及び評価項目の差により、有効性データを試験間で統合することはできず、そのため一般的に各試験で別々に要約されている。可能な限り、複数試験にわたる有効性の結果を提示し、対象となった広範な SMA 患者集団全体での ISIS 396443 の疾患評価項目に対する一貫した効果を示す。

4.4.1 症候性及び未発症乳児における運動機能の評価項目

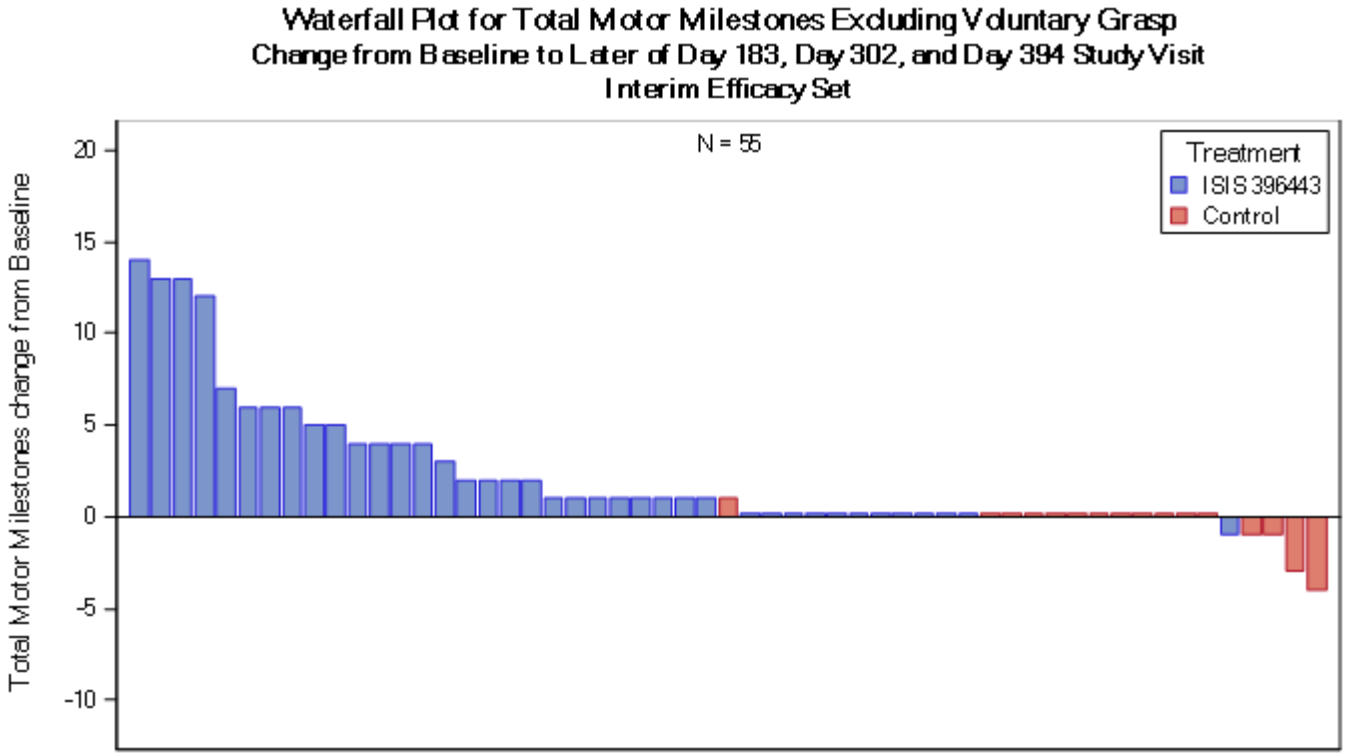
4.4.1.1 HINE

CS3B 試験の第 1 主要評価項目及び中間解析で正式に解析された唯一の評価項目は、運動マイルストーンレスポンダーの割合であった。

- ISIS 396443 群では、対照群（0%）と比較して統計学的に有意に高い割合（41%）の被験者が、運動マイルストーンを達成した（$p < 0.0001$）。（CS3B 試験 CSR、11.2 項）。

このデータは、個々の被験者の運動マイルストーンのベースラインからの変化量についてのウォーターフォールグラフに示した（図 3）。

図 3　「自発的につかむ」を除く運動マイルストーンの合計についてのウォーターフォールグラフーベースラインから治験の Day 183、Day 302、及び Day 394 の来院までの変化量ー中間有効性解析対象集団



Note 1: Shortest bars at 0 line indicate 0 value.
Note 2: Out of the 78 subjects in the interim efficacy set, 21 died (11 for active and 10 for control) and 2 withdrew for reason other than death (1 for active and 1 for control) and were therefore not included in this analysis of the IES.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

盲検化シャム処置対照試験におけるこれらの知見は、非盲検試験の結果により強く裏付けられた。CS3A 試験の乳児期発症型 SMA の症候性乳児の 65%が最終来院時に（CS3A 試験 CSR、表 22）、SM201 試験の未発症被験者の 100%が Day 183 までに（SM201 試験 CSR、表 16）、運動マイルストーンレスポンダーと判定された。

また、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群の 51 例中 5 例（10%）が、自力で座れるようになったのに対し、対照群 27 例では認められなかった（0%）。この結果は、CS3A 試験で乳児期発症型 SMA 患者 20 例中 8 例（40%）、及び SM201 試験で未発症 SMA 患者 13 例中 5 例（38%）が最終来院時に自力で座ることができたことにより強く裏付けられた。CS3A 試験では、症候性乳児に ISIS 396443 が長期間投与されたのに対し、SM201 試験では未発症乳児に ISIS 396443 が投与されたことに留意する必要がある。したがって、ISIS 396443 の投与中に合計で乳児期発症型 SMA 乳児 71 例中 13 例（18%）及び未発症 SMA 乳児 13 例中 5 例（38%）が、自力で座る能力を達成したことになる。なお、I 型 SMA と診断された患者は、決して自力で座ることができない。

さらに、合計 6 例の乳児期発症型 SMA 患者及び 3 例の未発症 SMA 患者が支えられて立つ、又は手助けなしで立つことを達成し、2 例の乳児期発症型 SMA 患者及び 1 例の未発症 SMA 患者が支えられて歩く（伝い歩き）こと、又は手助けなしで歩くことを達成した。I 型 SMA 患者は、いかなるレベルであれ立つこと及び歩くことを達成できないため、これらの結果も、本疾患の自然経過と完全に不一致である（M2.7.3 の 3.2.1.1 項）。

症状の発現が予想される時期に ISIS 396443 の投与を受けた未発症乳児は、SMA の症状を呈する乳児での経過よりも正常な成長の経過に近い形で、運動マイルストーンを達成したという結果は重要である。

Day 64 には未発症患者 13 例中 12 例で、Day 183 には 10 例中 10 例で、Day 302 には 5 例中 5 例で、HINE 運動マイルストーンがベースライン時から改善していた。7 ヵ月齢以上の被験者 7 例中 5 例が自力で座ることができた。8 ヵ月齢以上の被験者 5 例中 1 例が手助けなしで立つことができた。また、8 ヵ月齢未満の被験者 2 例は、支えられて立つことができた。11 ヵ月齢以上の被験者 1 例は、支えられて歩くこと（伝い歩き）ができた。

SM201、CS3A 及び CS3B 試験の結果を総合的に検討し、以下のことが示された（図 4）。

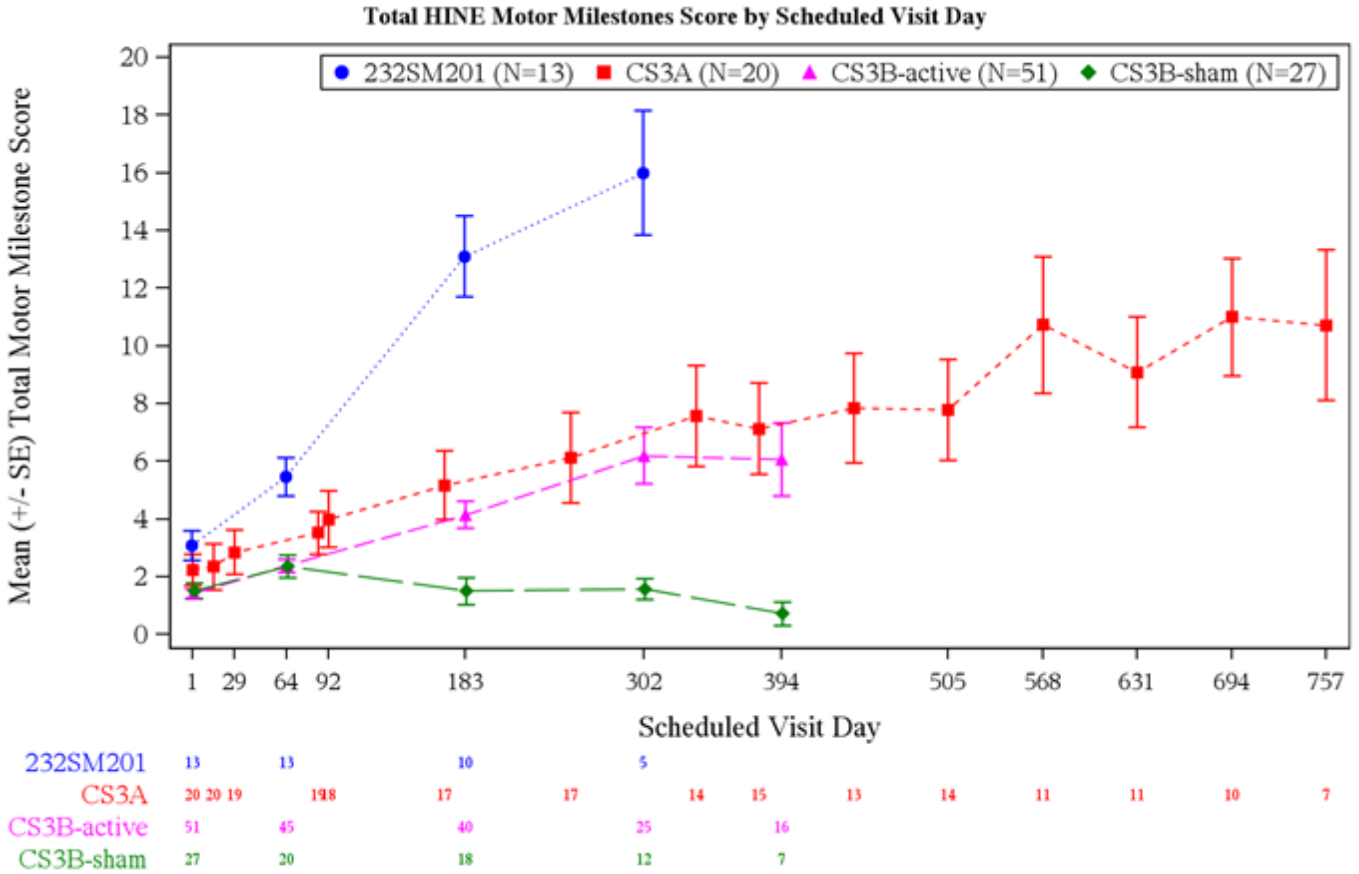
- CS3B 及び CS3A 試験で ISIS 396443 の投与を受けた症候性の乳児期発症型 SMA 患者での運動マイルストーンの改善の程度は、CS3B の対照群の被験者を上回り、Day 183 以降には明らかな差を示した。
- CS3B 試験の対照群における運動マイルストーンの低下は、I 型 SMA の自然経過と一致していた（M5.4 自然経過報告書）。
- CS3B 及び CS3A 試験で認められた運動マイルストーンの改善は、1 年間（Day 394 まで）持続して推移した。
- CS3A 試験の結果は、988 日の長期間にわたる持続的ベネフィットを示した。
- SM201 試験の未発症被験者での結果は、症状が発現する前に ISIS 396443 を投与することにより最大のベネフットが得られることを示唆している。

図 4 は、SMA 乳児の複数集団において、これらの患者にとって意義のある臨床成績である運

動マイルストーン達成に ISIS 396443 が及ぼす影響を示す。

これらの記述統計量は、ISIS 396443 投与の全体的ベネフットを理解する上で非常に重要である。また、これらのデータが SMA 治療の承認を裏付ける情報であるばかりでなく、処方者が添付文書を読む際、及び家族や患者とベネフット／リスクを検討する際に、参照すべき情報でもあると考える。

図 4　　予定来院日別の平均 HINE 運動マイルストーン総スコア（乳児を対象とする全試験）



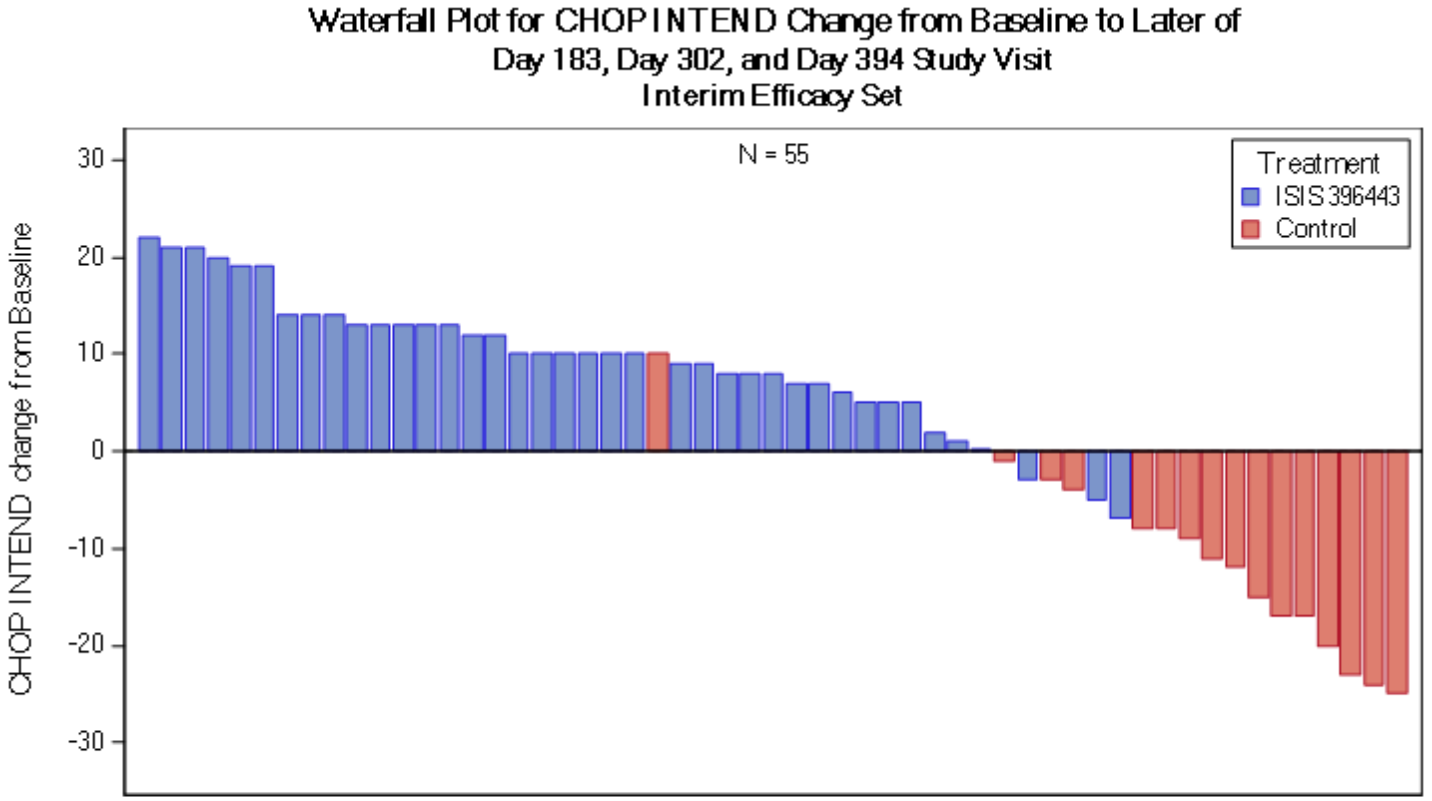
Population used in figure: Nurture - interim efficacy set, CS3A - all dosed subjects, CS3B - interim efficacy set.
For each study, visits with n<5 are not plotted.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]

4.4.1.2 CHOP INTEND

SMA の自然経過は、症状発現後の進行性の筋力及び機能の喪失を特徴とするが、これは CHOP INTEND 総スコアの有意な低下により示される。

CS3B 試験では、ISIS 396443 の投与を受けた症候性患者の 65%が、臨床的意義のある CHOP INTEND 総スコアの 4 ポイント以上の改善を達成したのに対し、対照群でこれを達成した被験者は 4%であった。さらに、対照群の被験者の 48%で CHOP INTEND 総スコアが 4 ポイント以上悪化したのに対し、ISIS 396443 投与群の被験者で同様に悪化したのは 4%であった（CS3B 試験 CSR、表 80）。さらに、治験の最終来院では、試験 CS3B の ISIS 396443 投与群では平均 10.07 ポイントの改善が認められたのに対し、対照群では平均 11.16 ポイントの悪化が認められた（CS3B 試験 CSR、表 79）。このデータは、個別被験者での CHOP INTEND 総スコアのベースラインからの変化量についてのウォーターフォールグラフに示した（図 5）。死亡した被験者及び試験を中止した被験者は、非レスポンダーとみなした。生存しており、解析に使用できる被験者では、65%がベースラインから 4 ポイント以上の改善、61%が 6 ポイント以上の改善であった。対照的に、対照群の 56%でスコアがいくらか悪化し、48%が 4 ポイント以上の悪化であった（CS3B 試験 CSR、11.4.1 項）。

図 5　　ベースラインから Day 183、Day 302、及び Day 394 の治験来院までの CHOP INTEND の変化量を示すウォーターフォールグラフ



Note 1: Shortest bars at 0 line indicate 0 value.
Note 2: Out of the 78 subjects in the interim efficacy set, 21 died (11 for active and 10 for control) and 2 withdrew for reason other than death (1 for active and 1 for control) and were therefore not included in this analysis of the IES.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]

これらの知見は、CS3A 試験では最終治験来院時に症候性乳児で 14.0 ポイントの改善が認められ、SM201 試験では未発症乳児で 5.2 ポイントの改善が認められたことから強く裏付けられた。SM201 試験の被験者では、治験開始時のベースライン CHOP INTEND 総スコアが高かったため、その多くで本評価項目に「天井効果」が働いたことに留意することが重要である。これらの CHOP INTEND 総スコアの増加は、I 型 SMA 乳児の自然経過に見られる悪化（観察開始から 1 年間で 10.7 ポイントの悪化が報告されている）とは対照的である（Kolb 2016b）。これらの筋力及び機能の改善は、上記の乳児で認められた運動マイルストーンの改善を裏付けている。

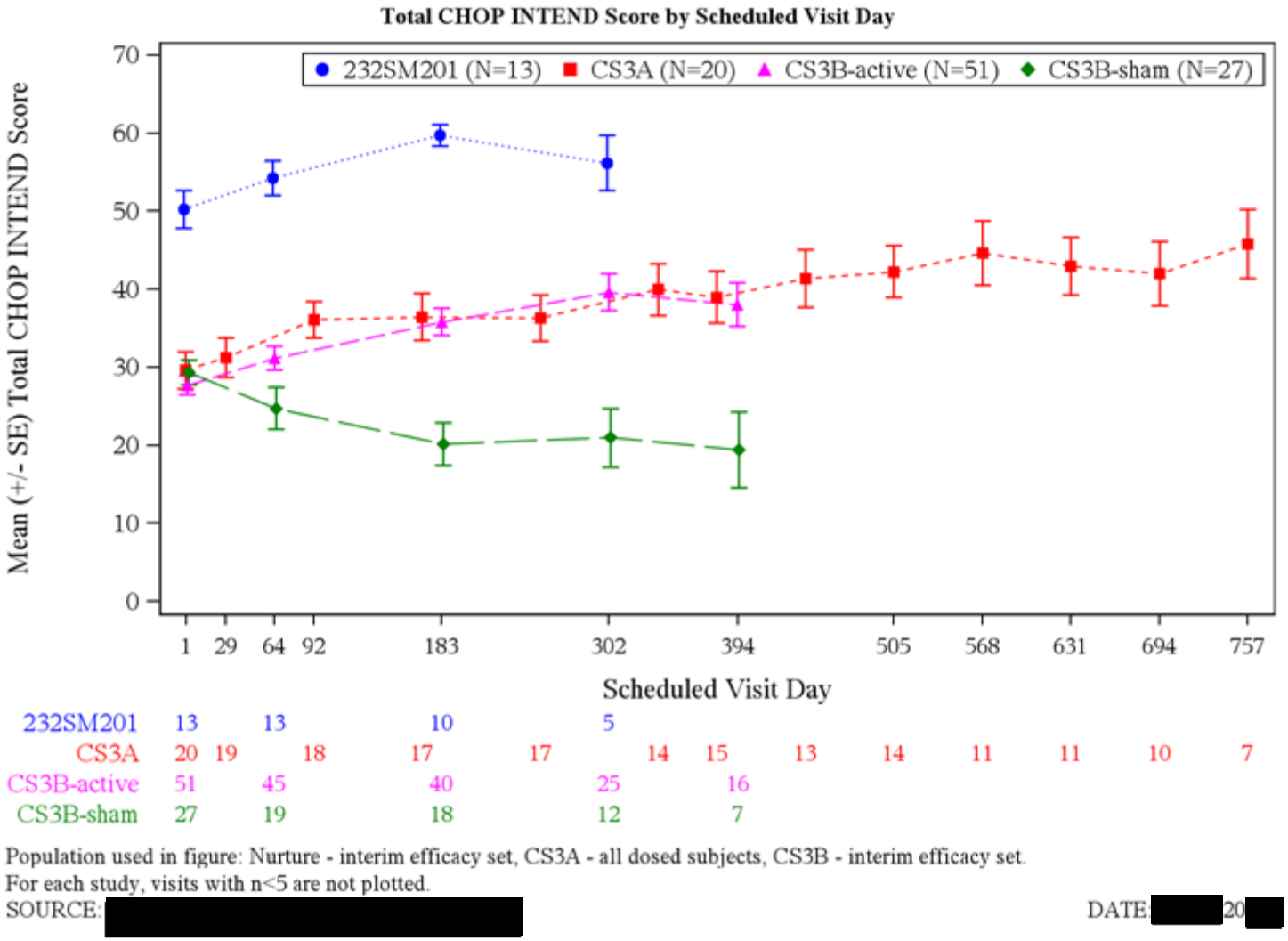
SM201、CS3A、及び CS3B 試験の結果をまとめて検討したところ、ISIS 396443 の投与が早期であるほど高い筋力及び機能が得られることが示された（図 6）。

- ISIS 396443 の投与を受けた症候性乳児では、CHOP INTEND 総スコアの改善が、CS3B 試験の対照群の乳児及び自然経過よりも大きかった（M5.4 自然経過報告書）。また効果の発現も早く、Day 64 には、ISIS 396443 投与群と対照群との間に明確な差が認められた。
- CS3A 試験の被験者では、長期間にわたり CHOP INTEND スコアの継続的な増加が認められた。
- SM201 試験で ISIS 396443 の投与を受けた未発症乳児では、CS3A 及び CS3B 試験で ISIS 396443 の投与を受けた乳児期発症 SMA の乳児と比べて、CHOP INTEND 総スコアがより改善し、維持された。

図 6 は、SMA 乳児の複数集団において ISIS 396443 が CHOP INTEND 総スコアに及ぼした影響を示す。これは、これらの患者にとって意義のある臨床成績である。

これらのデータは記述統計量であるが、ISIS 396443 投与の全体的ベネフィットを理解するためには、非常に重要である。また、これらのデータが SMA 治療の承認を支持する情報であるばかりでなく、処方者が添付文書を読む際、及び家族や患者とベネフット／リスクを検討する際に、参照すべき情報でもあると治験依頼者が考える理由を理解するためにも非常に重要である。

図 6　　予定来院日までの平均 CHOP INTEND 総スコア（乳児を対象とする全試験）



Population used in figure: Nurture - interim efficacy set, CS3A - all dosed subjects, CS3B - interim efficacy set.
For each study, visits with n<5 are not plotted.
SOURCE: [redacted]　　DATE [redacted]20[redacted]

4.4.2 遅発型 SMA 患者の運動機能の評価項目

非盲検試験及び CS2 と CS12 試験の縦断的解析のデータは、ISIS 396443 投与を受けた遅発型 SMA 患者における筋力及び機能の改善を示した。このデータは、乳児を対象とした試験で認められた所見と同様であり、その所見を強く裏付けている。HFMSE、ULM、及び 6 MWT（患者集団にとって最も臨床的に重要と考えられる機能評価項目）の改善が認められ、それらは II 型及び III 型 SMA の自然経過で認められる改善を上回った（M5.4 自然経過報告書）。結果を表 2 に要約する。

今回の承認申請のデータカットオフ時点までに、CS4 試験の遅発型 SMA 患者からのデータは得られていない。複数の非盲検臨床試験で実施された複数評価項目の長期観察の結果から、ISIS 396443 が遅発型 SMA 患者の筋力及び機能を改善することを示すエビデンスが得られた。これらの臨床的に意義のある評価項目の記述統計量は、ISIS 396443 投与の全体的ベネフィットを理解するためには、非常に重要である。これらの結果は、SMA 治療の承認を裏付けるために重要であるばかりでなく、処方者が添付文書を読む際、及び家族や患者とベネフット／リスクについて検討する際に参照すべき結果である。

SMA と診断され、ISIS 396443 の投与を受けた乳児の対照試験からの縦断的データに加え、これらのデータは、遅発型 SMA 患者での有効性が、より長期間の ISIS 396443 投与により維持されることを示すエビデンスを提供する。

HFMSE 総スコアでは 3 ポイント以上の改善が、臨床的に意義があるとみなされている（Swoboda 2010）。II 型又は歩行不能の遅発型 SMA 患者では、追跡調査の最初の 1 年間は一般的に運動機能が安定した状態で維持されるが、その後、運動機能が失われることがある。CS2-CS12 縦断的解析では、II 型 SMA 患者の 82%が Day 253 に 3 ポイント以上の改善を達成し、約 1050 日（約 3 年）後に 100%の患者がそれを達成した。HFMSE 総スコアの改善が短期的に認められる場合もあるが、通常 1 年間で 0.57 ポイント低下する（Mercuri 2016）。CS2-CS12 解析では、ISIS 396443 投与群で、1 年間の追跡調査で 5.1 ポイント、3 年間で 12.3 ポイント改善した。III 型 SMA の被験者では、ベースラインの HFMSE スコアが高いため、これらの患者の HFMSE の成績が天井効果の影響を受け、HFMSE 評価の改善が比較的観察されにくかった。III 型 SMA 患者の合計 19%が Day 253 に 3 ポイント以上の改善を達成し、約 1050 日（約 3 年）後に 29%の患者がそれを達成した。追跡調査期間にわたり、III 型 SMA 被験者は自然経過と一致しない HFMSE の維持又は改善を示した（M2.7.3 3.2.1.2.1 項）。

HFMSE で評価した II 型 SMA 被験者の運動機能の改善は、ULM スコアの改善により強く裏付けられ、確認された。ULM は、歩行不能患者の、HFMSE で評価できない上肢の多数の運動及び体軸の強さを評価する。HFMSE スコアの変化と ULM スコアの変化は、強く相関することが示されている。ULM スコアの 2 ポイントの変化が、歩行不能 SMA 患者にとって臨床的意義があるとみなされている（Sivo 2015）。CS2-CS12 縦断的解析では、II 型 SMA 患者の 45%が Day 253 に 2 ポイント以上の改善を達成し、約 1050 日（約 3 年）後に 67%の患者がそれを達成した。さらに、ISIS 396443 の投与を受けた II 型 SMA 患者でのベースラインからの改善は、1 年後で平均 2.8 ポイント、3 年後で平均 4.6 ポイントであった（M2.7.3 3.2.1.2.2 項）。これらの結果は、臨床的意義のある結果であり、スコアが 1 年間にわたり比較的安定している SMA の自然経過と完全に異な

る（Sivo 2015）。III 型 SMA 患者では、ULM スコアの改善が認められなかった。これは、被験者 6 例中 5 例で試験開始時のスコアが上限値であり、試験終了までそれを維持したためである。HFMSE スコア及び ULM スコアは両方、筋力及び機能を評価するため、これらの評価項目の改善も乳児で認められた CHOP INTEND スコアの改善により裏付けられる（4.2.1.2 項）。

II 型 SMA 患者は、決して自力で歩く能力を達成できず、III 型 SMA 患者は経時的に歩行能力を喪失する。6MWT は、III 型 SMA 患者に適したアウトカム評価項目である。なぜなら、これらの患者は歩行可能な場合が多いため ULM には適さず、HFMSE は天井効果の影響を受ける場合が多い。6 MWT は、いくつかのほかの小児神経筋疾患でも臨床的意義のある評価項目であると認識されている。

SMA の自然経過に基づけば、歩行可能な SMA 患者では、6 分間で歩く距離は比較的一定であり、約 70%の患者では 12 ヵ月間での距離の変化量は 30 m 以下である（Mazzone 2013）。

しかし、CS2-CS12 縦断的解析では、III 型 SMA 患者の 50%が Day 253 に 30 m 以上の改善を達成し、約 1050 日（約 3 年）後に 100%の患者がそれを達成した。ベースラインからの改善は、1 年で 36.3 m、3 年で 96.7 m であり、SMA の自然経過と完全に異なった（Montes 2009）。被験者数は少なかったものの、データに明らかなプラトーは認められないことから、投与を継続すれば改善も継続すると考えられる（M2.7.3 3.2.1.2.3 項）。また、CS12 試験では、スクリーニング来院時に 6MWT を実施できなかった計 3 例の被験者が、後にこれを完全に実施できるようになった。これらの被験者のうち 1 例は、支えなしで歩くことができないはずの II 型 SMA 患者であった。

表 2　遅発型 SMA 患者における ISIS 396443 投与による運動機能の改善－CS2 及び CS12 試験結果の縦断的解析

	Day 253	Day 1050
HFMSE, ≥ 3 points Type II, n (%) Type III, n (%)	 9/11 (82%) 3/16 (19%)	 6/6 (100%) 2/7 (29%)
ULM, ≥ 2 points Type II, n (%) Type III, n (%)	 5/11 (45%) 1/6 (17%)	 4/6 (67%) 0/2 (0%)
6MWT, ≥ 30 meters Type II, n (%) Type III, n (%)	 0/1 (0%) 6/12 (50%)	 1/1 (100%) 6/6 (100%)

4.4.3　生存及び成長

4.4.3.1　全生存期間及び無イベント生存期間

- CS3B 試験の ISIS 396443 投与群では、シャム処置対照群に比べて、死亡又は永続的換気までの期間が延長し、死亡又は永続的換気のリスクが 29%低下した（ハザード比［HR］= 0.71）。
- 特に、ベースライン時の罹患期間が中央値（13.143 週［CS3B 試験 CSR、表 11］）未満で

あった ISIS 396443 投与群の被験者では、同じく中央値未満であった対照群の被験者に比べて、死亡又は永続的換気のリスクが著しく低かったことから（79%低いリスク）、ISIS 396443 の早期投与が無イベント生存にとって非常に有益である可能性が示唆された。

- ISIS 396443 投与群では、死亡又は永続的換気を必要とする被験者の割合のカプランマイヤー推定量が、投与開始の 3 及び 6 ヵ月後に対照群との差を示した。
- 全体として、ISIS 396443 投与群では対照群と比べて永続的換気を必要とした被験者の割合が低かった。

CS3B 試験の ISIS 396443 投与群では、死亡又は永続的換気までの期間の中央値が得られなかった（CS3B 試験 CSR、11.3.1 項）。対照群の患者は、死亡又は永続的換気までの期間の中央値に達したとき、報告されている自然経過よりもわずかに高い年齢であったと考えられる。これは恐らく、本治験で被験者が受けた治療の質が高かったことを反映している。

全体として、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群での死亡又は永続的換気リスクの 29%の低下は、肯定的結果であり、投与開始から 3 及び 6 ヵ月後にカプランマイヤー曲線が対照群との差を示した。それまでは、投与群と対照群の曲線に差は認められなかった。しかし、ISIS 396443 投与群でイベントを経験した被験者の推定割合は、治験中の早い時期ほど高かった。

CS3B 試験の症候性被験者の無イベント生存期間の解析結果には、ベースライン時の被験者の健康状態（罹患期間を含む）が交絡している可能性がある。平均すると、ISIS 396443 投与群に割付けられた被験者では、治験開始時の疾患の重症度が高く、より高い割合の被験者がすでに呼吸補助を必要とし、肺炎や他の呼吸器疾患の病歴を有していた。

永続的換気を必要とした ISIS 396443 群の大多数において、投与開始から 64 日以内（負荷投与期間）に永続的換気が必要となっており、最大効果が得られる前であった。ISIS 396443 投与群でベースライン時の罹患期間が中央値を上回っていた被験者では、罹患期間が中央値未満であったシャム処置群の被験者よりも、死亡又は永続的換気のリスクが高かったと考えられる。

特に、ISIS 396443 投与群では治験早期に換気を必要とした被験者でも、対照群では認められなかった CMAP 及び CHOP INTEND スコアの改善が継続した。このことは、ISIS 396443 による治療の余地が残されており、これらの被験者が治療により臨床的に意味のある改善を示していたことを示唆している。

また、これに関連する CS3B 試験の結果から、ISIS 396443 投与群では対照群に比べて人工呼吸器による補助を受けた期間の割合が小さく、入院率は両群で同等であったものの、入院期間は ISIS 396443 投与群の方が短いことが示された。

乳児を対象とした他の非盲検試験での無イベント生存期間の結果は、CS3B 試験で認められた治療効果を裏付けるものであった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で、CS3A 試験の被験者 15 例（75%）が死亡又は永続的換気の複合評価項目に該当していなかったが、データベースロック後に 2 例が適合した。しかしなお、死亡又は永続的換気までの中央値は未到達である。中間解析時点で、本試験を継続している被験者の年齢は生後 24.6～39.2 ヵ月であり、中央値は生後 29.6 ヵ月である。

SM201 試験の未発症被験者で、死亡した者及び長期間の呼吸補助が必要となった者はいない。データカットオフ時点では、すべての被験者が永続的換気なしで生存していた。本試験の被験者

は、I 型 SMA 患者が死亡又は永続的換気に至るまでの期間の中央値に該当する場合が多い年齢にまだ達していないが、多くの被験者は、I 型 SMA の自然経過で患者が死亡するか永続的換気を必要とすることが予想される年齢範囲に達している。

一般に、非盲検試験の解釈には限界があるが、無イベント生存期間の結果に見られた大きな見かけ上の効果量は、自然経過及び CS3B 試験のシャム処置対照群で認められた効果のいずれとも異なる（M5.4 自然経過報告書）。

遅発型 SMA 患者を対象とした試験では、ISIS 396443 投与群で追跡調査中に死亡又は永続的換気を必要とした被験者はいなかったが、これは自然経過と一致していた。

乳児を対象とした全 3 試験の無イベント生存曲線及び全生存曲線を図 7 に示す。これらの複数試験での生存曲線は、複数の患者集団で ISIS 396443 が生存期間に及ぼす影響を示している。SMA は、乳児の間で最も高頻度に見られる遺伝的死因であるため、生存期間は、SMA 患者集団における直接的評価項目であり、極めて重要な意味のある臨床転帰でもある。これらのデータは記述統計量であるが、ISIS 396443 投与の全体的ベネフィットを理解するためには、非常に重要である。また、これらのデータが SMA 治療の承認申請を支持する情報であるばかりでなく、処方者が添付文書を読む際に、参照すべき情報でもあると考える。

4.4.3.2 生存

生存自体については、死亡までの期間を示す曲線は、無イベント生存期間を示す曲線より大幅に早く分岐し始める（図 8）。ISIS 396443 の全生存期間に対する肯定的効果はより早期に観察されるが、 CS3A 試験と CS3B 試験との間に、ISIS 396443 投与群での生存率の差は認められない。これらの知見を以下に要約する。

- CS3B 試験では、シャム処置群に比べ、ISIS 396443 投与群で死亡までの期間が延長し、死亡のリスクが 56%減少した（HR=0.44）。
- CS3B 試験では、シャム処置群に比べ、ISIS 396443 投与群では発症年齢が低く、ベースライン時の嚥下／哺乳困難が多かったものの、死亡した被験者の割合は低かった。
- CS3B 及び CS3A 試験いずれの ISIS 396443 投与群でも、CS3B 試験のシャム処置群と比べて、症候性の乳児期発症型 SMA 患者の全生存期間が同様に大きく改善した。
- 無イベント生存期間及び全生存期間のいずれも、CS3B 試験の対照群では短く、I 型 SMA の自然経過と一致していた（M5.4 自然経過報告書）。
- CS3A 試験の結果は、生存に対するベネフィットが長期間にわたり継続することを示した。
- SM201 試験での未発症 SMA 患者の結果は、発症前に ISIS 396443 を投与することが最大のベネフィットをもたらすことを示唆している。

図 7　　死亡又は永続的換気までの期間を示すカプラン-マイヤー曲線－投与を受けた全被験者

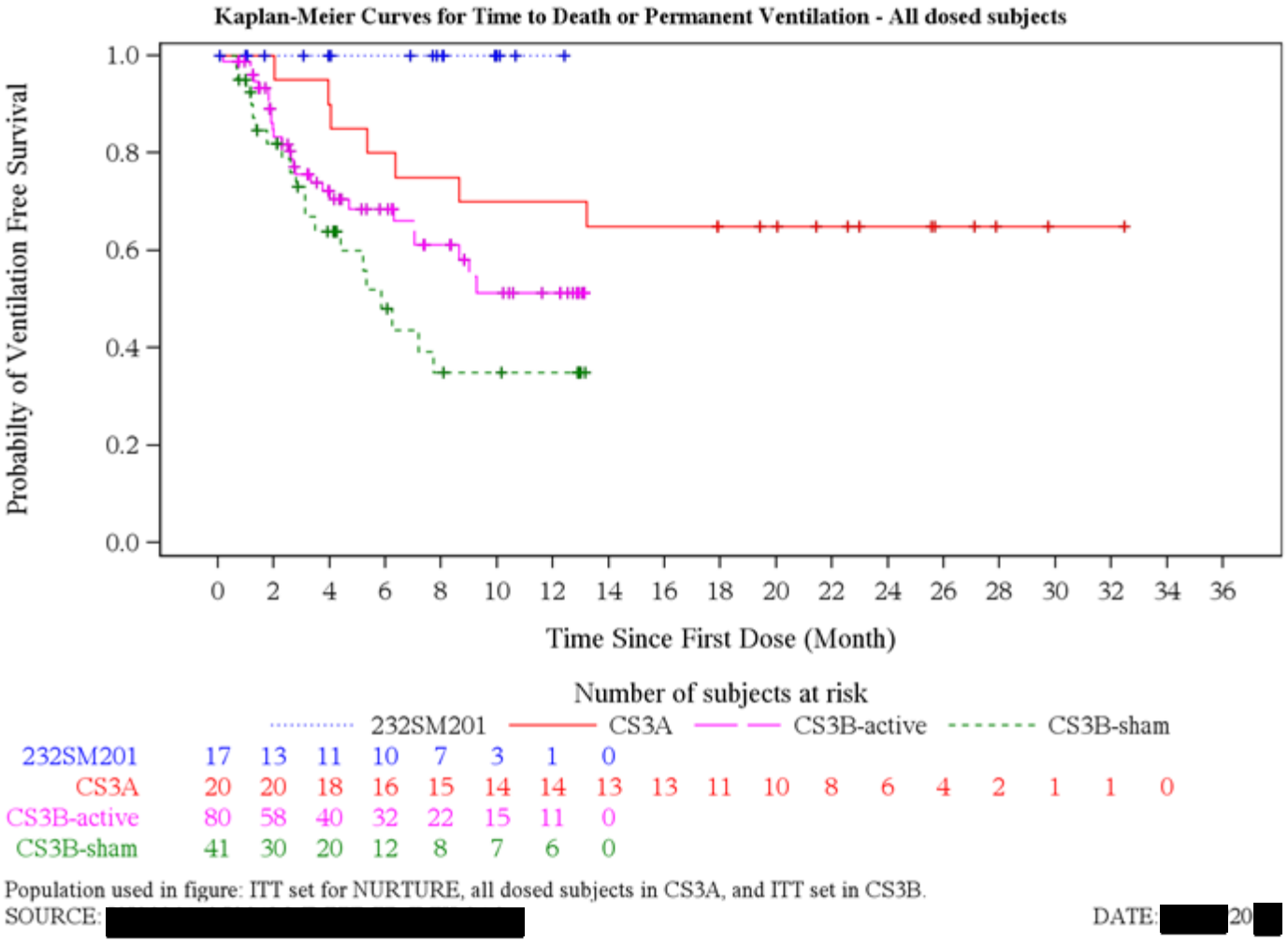
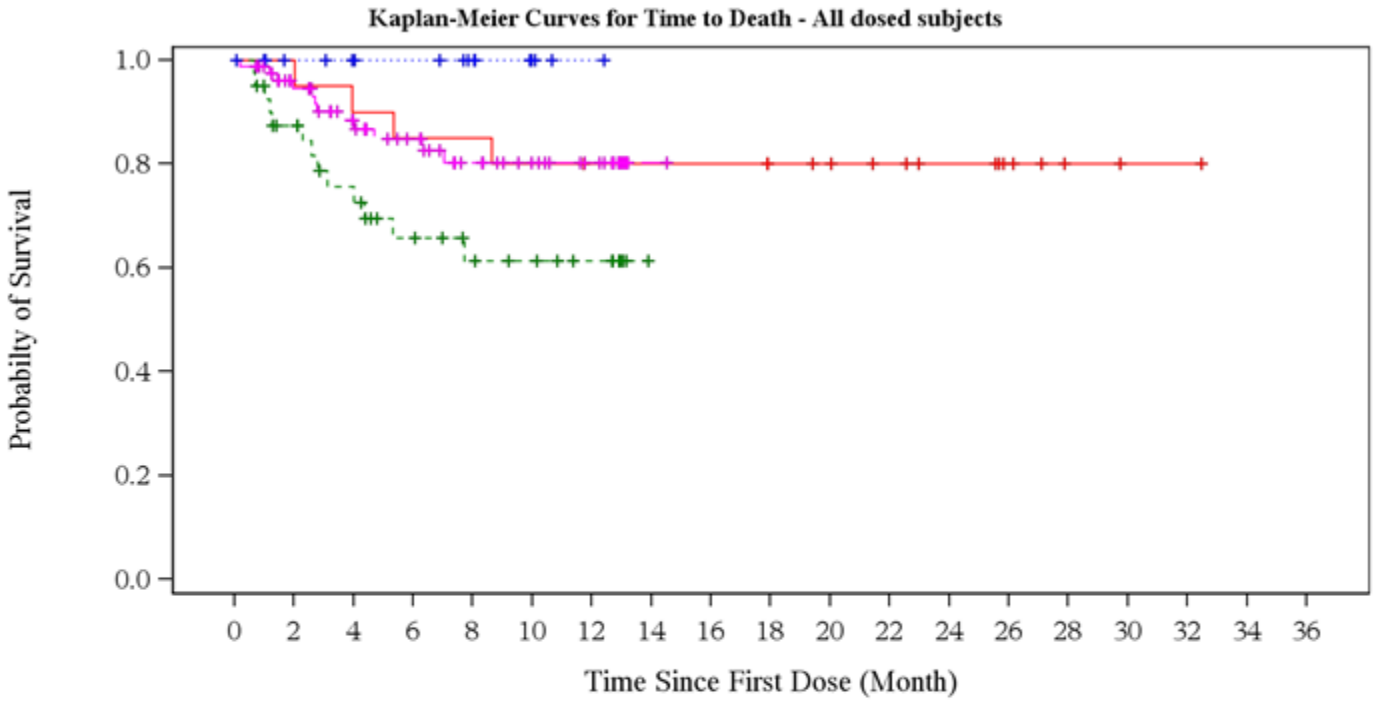


図 8　　死亡までの期間を示すカプラン-マイヤー曲線－投与を受けた全被験者



Population used in figure: ITT set for NURTURE, all dosed subjects in CS3A, and ITT set in CS3B.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]

4.4.3.3 成長

- ISIS 396443 投与群の被験者及びそれ以外の被験者のいずれでも、複数の評価項目で成長が認められている。

成長は、ISIS 396443 の作用機序から非常に遠い評価項目であり、成長自体は栄養、健康状態及び遺伝的因子の影響を受ける複雑な過程である。

CS3A 及び CS3B 試験では、すべての成長パラメータの測定値が、大多数の症候性被験者の成長を示した（ただし、多くが栄養補給を受けていた）。SM201 試験の未発症被験者集団では、大多数が年齢相応に成長し、運動機能の改善が継続しなかった少数の被験者でさえ年齢相応の成長を示した。しかし、SMA 患者でなくとも 1 歳未満の乳児の約 20%で成長障害が生じる。また、成長障害に関する複数の評価基準間で一致度が低いことも示されており、成長障害を適切に判定する単一の評価手段がない（Olsen 2007）。

4.4.4 電気生理学的評価項目

運動ニューロン及び筋神経支配の健康状態を CMAP により評価した。CMAP は、末梢神経の超最大刺激後の筋肉からの電気生理的出力を表す。ベースライン時、症候性 SMA 乳児の CMAP 値は、I 型 SMA の症候性乳児の自然経過と一致したが、SM201 試験の未発症乳児では、CMAP 値が非 SMA 乳児と同等であった。CS3A 及び CS3B 試験で ISIS 396443 投与を受けた症候性乳児では、対照群及び自然経過群に比べて、尺骨神経及び腓骨神経が改善した。CS3B 試験では、尺骨神経よりも腓骨神経で、CMAP 振幅の増加が大きかった（CSR CS3B、図 15）。ISIS 396443 の投与を受けた未発症乳児では、症候性 SMA 乳児とは異なり、CMAP 値が継続的に改善した。遅発型 SMA 患者では、自然経過と同様に、追跡調査期間にわたり CMAP は安定していた。

CMAP の改善により、運動機能の改善が確認される。なぜなら CMAP の改善は、残存する運動ニューロンを救済することによる、より機能的な状態、神経筋接合部の神経筋伝達の改善、又は神経発芽と再支配の増加を表すと考えられるためである。このような CMAP の改善は、ISIS 396443 による運動機能の改善と整合し、それを裏付ける。

4.5 用量設定の根拠

いかなる病型の SMA 患者も、運動機能を失う又は獲得できないため、歩く、立つ、又は座ることができなくなり、最も重度の病型では死に至る。SMA の臨床症状の差は、主に *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異に起因する SMN タンパク質欠乏の程度のほか、各患者の *SMN2* コピー数によっても決まる。ISIS 396443 の作用機序は、すべての患者で同一である（1.2 項）。臨床開発計画では、ISIS 396443 1～12 mg の単回投与及び反復投与を評価した。いくつかの異なる投与レジメンによる負荷投与、及び 2 とおりの異なる投与レジメンによる維持投与も評価した（M2.7.3、4.1 項）。

市販のための推奨用法・用量は、ISIS 396443 12 mg、［ただし 2 歳以下では年齢に応じた用量］を Day 0、14、28、及び 63（治験実施計画書の Day 1、15、29、及び 64 に相当：投与間隔は少なくとも 14 日）に 4 回負荷投与し、その後 12 mg を 4 ヵ月ごとに維持投与するものである。2 歳（生後 24 ヵ月）以下の乳児では CSF 量が少ないため、これらの患者に対する投与量は、年齢に応じ

て調節する。本推奨用法・用量は、主に乳児期発症型 SMA 患者を対象とするシャム処置対照試験（CS3B）並びに未発症 SMA 患者を対象とする非盲検試験（SM201）から得られた安全性及び有効性データ、及びこれまでに得られている曝露量－反応関係のデータに基づく。SMA の重症度について、また患者の状態が急速に悪化する SMA では高いアンメットメディカルニーズが存在することについて、慎重に検討した結果、ISIS 396443 の最適な投与をなるべく早く達成すること、及び ISIS 396443 の治療濃度を維持することが極めて重要である。

進行中の盲検試験 SM202 において、乳児期発症型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者を対象に推奨用法・用量を現在評価中である。本試験の盲検を解除したデータは、まだ得られていないが、すべての SMA 患者に対する推奨用法・用量は、CS3B 試験での有効性及び安全性の両データにより強く支持される。本試験の乳児期発症型 SMA の症候性乳児では、ISIS 396443 投与がシャム処置よりも運動機能を改善した。CS3B 試験の結果は、発症後早期の ISIS 396443 投与により、遅い時期に投与するよりも多くのベネフィットが期待できることも示している。SMA の未発症乳児を対象とした SM201 試験の結果は、発症前に ISIS 396443 を投与することにより、発症後に投与するよりも多くのベネフィットが期待できることを示している。さらに、母集団薬物動態解析のデータは、ISIS 396443 投与を受けた乳児期発症型 SMA の症候性乳児において、CSF 中曝露量が高いほど CMAP（運動ニューロンの健康状態の評価項目）、CHOP INTEND（運動機能の強さの評価項目）、及び運動マイルストーンが改善することを示唆した（3.1.3 項）。臨床評価項目は集団間で異なるが、年長被験者では、CSF トラフ濃度又は総曝露量の増加と機能的アウトカムの改善との関連性も予想された。臨床試験で認められた有害事象（AE）の大多数は、ISIS 396443 よりも SMA の自然経過に関わると考えられるため、推奨用法・用量による投与を受けた遅発型 SMA 患者で予測される ISIS 396443 の安全性に対する追加的懸念はない。なぜなら、CSF 中の ISIS 396443 の C_{max} 及び部分 AUC は、用法・用量が同一である場合、実際には乳児よりも年長児で低くなると予想されるためである。

これらのデータ及び表現型を問わない SMA の重症度を踏まえ、乳児期発症型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者を対象とした進行中の長期継続試験（CS11）を変更し、遅発型 SMA 患者を含むすべての被験者が推奨用法・用量での投与を受けるようにする予定である。

4.6 サブグループ別の有効性

特定のサブグループについては被験者数が少ないことによる制限があるものの、有効性解析では、発症年齢、罹患期間、*SMN2* コピー数、SMA の病型、及び歩行状況などのすべてのサブグループに対し、ISIS 396443 投与が有益であることが示された。

罹患期間

罹患期間の影響は、CS3B 試験で疾患の持続期間が中央値を上回る被験者集団と下回る被験者集団での治療効果を解析することにより評価した。ISIS 396443 投与群に割付けられた被験者では、呼吸困難及び肺炎の状態に基づき、ベースライン時の SMA がより重度であった。このため、ISIS 396443 投与群で試験早期に永続的換気の頻度が高かったが、これらの被験者では CMAP 及び CHOP INTEND が継続的に改善した。

発症年齢

SMA の自然経過データは、SMA 発症年齢が生存期間の予測因子であり、生後 12 週未満で発症した場合、重症度が高くなるリスク及びI型SMAを発症するリスクが大きいことを示唆している。サブグループ解析の結果から、生後 12 週以下で発症した患者では、生後 12 週より遅く発症した患者に比べて、運動マイルストーンがベースラインから改善した者の割合が小さいことが示された。これは、発症前に SMA と遺伝的に診断された乳児では、ISIS 396443 の投与を開始することで SMA に伴う運動機能の障害を予防でき、正常な成長が可能になることを示唆している。

罹患期間及び発症年齢によるサブグループ別、並びに *SMN2* コピー数、SMA の病型、及び歩行状況によるサブグループ別の有効性については、M2.7.3、3.3 項に記載した。

日本人被験者

CS3B 試験に登録した日本人被験者 3 例のうち、2 例が ISIS 396443 投与群、1 例がシャム処置対照群に割付けられた。主要評価項目についての中間解析の有効性解析対象集団には、カットオフ日までに 6 ヵ月目（Day 183）の評価を完了させた被験者を含めた。3 例の日本人被験者のうち、Day 183 に達したのはシャム処置対照群の被験者 1 例のみであったが、ISIS 396443 投与群の日本人被験者 2 例での副次的評価項目の結果は、本試験の被験者集団全体の結果と同様であった。

ISIS 396443 投与群の日本人被験者 1 例は、ベースライン時、HINE 第 2 項による評価に基づく 8 つのカテゴリーの運動マイルストーンのいずれも達成していなかったが、Day 64 には新たな運動マイルストーンのカテゴリー、自発的につかむ（手全体を使う）及び蹴る能力（水平に蹴る［脚を持ち上げない］）を達成しており、運動マイルストーンの合計スコアは 2 であった。Day 64 の時点で、本被験者は生後約 19 週であった。ベースラインから Day 64 までの尺骨及び腓骨の CMAP の変化量は、それぞれ-0.13 mV 及び 0.30 mV であった。CHOP INTEND 合計スコアのベースラインから Day 64 までの変化量は 13.5 であった。Day 64 の来院時までに、換気補助は報告されていない。

ISIS 396443 投与群のもう一方の日本人被験者 1 例は、ベースライン時、HINE 第 2 項による評価に基づく 8 つのカテゴリーの運動マイルストーンのいずれも達成していなかったが、Day 64 には新たな運動マイルストーンのカテゴリー、頭部コントロール（ゆれた状態で頭部を保持）、自発的につかむ（人差し指と親指でつかむ）、蹴る能力（水平に蹴る［脚を持ち上げない］）を達成しており、運動マイルストーンの総スコアは 4 であった。本被験者は、Day 64 の時点で生後約 23 週であった。尺骨及び腓骨の CMAP のベースラインから Day 64 までの変化量は、それぞれ-0.219 mV 及び 1.16 mV であった。CHOP INTEND 合計スコアのベースラインから Day 64 までの変化量は、22.5 であった。Day 64 の来院時までに、換気補助は報告されていない。

また、シャム処置対照群の日本人被験者 1 例は、ベースライン時、HINE 第 2 項による評価に基づく自発的につかむ（手全体を使う）のカテゴリーの運動マイルストーンを 1 つ達成していた。また、Day 183 には蹴る能力（水平に蹴る［脚を持ち上げない］）カテゴリーとして新たな運動マイルストーンを 1 つ獲得したが、同時に自発的につかむカテゴリーの中、1 つのマイルストーンを喪失した。したがって、運動マイルストーンの総スコアは 1 であった。本被験者は、Day 183 の時点で生後約 51 週であった。尺骨及び腓骨の CMAP のベースラインから Day 183 までの変化

量は、それぞれ、-0.10 mV 及び 0.27 mV であった。CHOP INTEND 総スコアのベースラインから Day 183 までの変化量は、-23 であった。本被験者は、Day 50 来院から Day 57 来院までの間に、気管切開を受けた。

4.7 有効性の発現維持

発現

臨床開発計画のために設定された様々な評価項目は、ISIS 396443 の作用機序からの近さに応じて、ISIS 396443 投与の有効性の発現を様々な能力により検出すると考えられる。シャム処置対照試験（CS3B）では、有効性の早期発現を最も明らかに示す結果が得られ、有効性の発現は負荷投与期の完了後に検出できることが示された。

治療効果の差を最も早く示す評価項目の 1 つは、CMAP 振幅の変化量であり、ISIS 396443 投与群での振幅の増加は、負荷投与期が完了する Day 64 までには識別できた。ISIS 396443 投与群における Day 64 の尺骨の CMAP 振幅の変化量の平均値及び中央値は、それぞれ 0.014 mV 及び 0.000 mV であったのに対し、対照群ではそれぞれ-0.061 mV 及び-0.090 mV であった（C3B 試験 CSR、表 93）。同様に、ISIS 396443 投与群における Day 64 の腓骨の CMAP 振幅の変化量の平均値及び中央値は、それぞれ 0.039 mV 及び 0.000 mV であったのに対し、対照群ではそれぞれ-0.176 mV 及び-0.100 mV であった（C3B 試験 CSR、表 88）。Day 64 の CHOP INTEND スコアの変化量にも同様の傾向が認められ、ISIS 396443 投与群での変化量の平均値及び中央値はそれぞれ 3.70 及び 4.50 であったのに対し、対照群では-4.58 及び-3.50 であった（C3B 試験 CSR、表 79）。

いくつかの評価項目は、他の評価項目よりも SMN タンパク質の再導入に対する早期の感度が高いと考えられる。永続的換気の症例、特に、CS3B 試験で対照群に比べて ISIS 396443 投与群で多かった比較的重症の被験者では、SMN タンパク質の増加がこの評価項目に影響を及ぼすほど早期に起こらなかった可能性がある。同様に、遅発型 SMA の被験者については、縦断的 CS2-CS12 解析において II 型 SMA の被験者 1 例が歩く能力を獲得し、III 型 SMA の被験者が自力で歩く能力を獲得又は改善していたが、これらの試験で遅発型 SMA の被験者の多くが新たな運動マイルストーンを達成できなかった。その理由は、診断から投与開始までに期間を空けたためと考えられる。

これは、SMA の病理に関する理解と整合している。CMAP では、SMN タンパク質の有無に依存する運動ニューロンの健康状態を評価することができ、CHOP INTEND や HFMSE のような感度の高い評価項目では、健康状態が急速に変化する乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA の症候性被験者での小さな変化を早期に識別できる。反対に、運動マイルストーンや無イベント生存といった評価項目は、作用機序から比較的遠い SMA の側面を反映するため、変化をあまり早期に識別できるとは考えられない。これは、乳児と小児両方を対象とした縦断的解析の結果と整合しており、投与期間が長いほど、運動マイルストーン（HINE と歩行）及び無イベント生存期間の改善が大きかった。

維持

SMA 乳児を対象とした進行中の 3 試験（CS3A、CS3B、及び SM201）で得られたデータから、運動機能の継続的増加及び運動マイルストーンの経時的達成が示され、効果の減弱を示すエビデンスは認められなかった。SMA 乳児を対象とした最も長期間の試験（CS3A）では、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに、15 例が 505 日（72 週）以上の投与を受けていた。全 15 例が 2 歳以上であり、提出時、これらのうち 11 例が無イベントであった。これは、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する I 型 SMA 乳児のほとんどで予想される値を上回る。

CS3B 及び SM201 試験では追跡調査期間が短かったが、これら両試験でも、運動機能及びマイルストーンの改善は減弱しないという結論が裏付けられた。

遅発型 SMA の被験者では、追跡調査期間の範囲が 31～1219 日、追跡期間の中央値が約 3 年であった。これらの被験者での有効性の結果は、ベースラインからの改善が維持され、一部の症例では経時的にさらなる改善が得られたことを示している。これらの結果は、遅発型患者で一般的に見られる機能低下とは対照的であり、遅発型 SMA 患者で ISIS 396443 の有効性が持続することを示している。

投与中止後の有効性はこれまで評価されておらず、リバウンド作用に関する情報は得られていない。

ISIS 396443 の長期的有効性は、M2.7.3、5 項に記載した。

4.7.1 免疫原性が有効性に及ぼす影響

ISIS 396443 に対する抗薬物抗体（ADA）の発現率は非常に低く、4 例でしか認められなかった。発現率が低かったこと、及びこれら 4 例の反応のうち 3 例が一過性であったことから、ISIS 396443 の有効性が ADA の有無に影響されるとは予想されない。

免疫原性が有効性に及ぼす影響は、M2.7.3、4.3 項に記載した。

4.8 有効性の結論

ISIS 396443 の投与を受けた乳児期発症型 SMA の乳児は、臨床的に意義のある継続的な運動マイルストーン（自力で座る、立つ、歩く等）、筋力、及び運動機能の改善を達成した。これらの結果は、CS3B 試験でシャム処置を受けた乳児の結果や、運動機能の喪失の進行が観察される SMA の自然経過を上回った。遺伝的に SMA が確認された未発症乳児への投与から得られたデータは、ISIS 396443 投与により、これらの乳児で運動マイルストーンが達成され、筋力及び運動機能が増加し、これらの結果は、SMA の症候性乳児よりも正常な乳児に近かったことを示している。

ISIS 396443 の投与を受けた遅発型 SMA の被験者は、複数の評価項目及び歩く能力などのマイルストーンにわたる運動機能を達成し、維持した。この結果は、自然経過と完全に異なる。

評価項目間での改善の程度の違いは、次のように理解される SMA の病理と整合している。すなわち、SMN タンパク質の欠乏は、CMAP や CHOP INTEND により評価される SMN の活性に比較的近い運動ニューロンの健康状態の低下などの事象から、運動マイルストーンや無イベント生存により評価される比較的遠い事象まで、様々な疾患進行をもたらす。

乳児期発症型 SMA 患者を対象とする進行中の試験から得られたデータは、ISIS 396443 投与により全生存期間及び無イベント生存期間が延長する可能性を裏付けている。これにより、ISIS 396443 の早期投与の必要性が再確認された。なぜなら、負荷投与期の完了後間もなく、ISIS 396443 投与群では換気療法を受けた被験者の割合に対照群との差が認められたためである。

全体としてこれらのデータは、ISIS 396443 が多様な SMA 表現型にわたり、意味のあるベネフィットをもたらしたことを一貫して示している。それぞれが SMA 病理に対する中心的な独立した評価項目である様々な重要かつ臨床的意義のある評価項目間で一貫性が認められたことから、乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA の未発症患者及び症候性患者いずれに対しても有意な有効性が裏付けられる。

5 安全性の概括評価

ISIS 396443 の安全性は、対照試験及び非盲検試験によって乳児及び小児 SMA で幅広く評価された。被験者は、SMA 診断時に無症候性又は症候性に分類され、診断時の年齢によりさらに区分された（6 歳未満又は 6 歳以上）。

主要安全性解析は、無作為化シャム処置対照試験（CS3B）の乳児期発症型 SMA 患者から得られたデータに基づく。これを、症候性乳児（CS3A）及び SMA と遺伝的に診断された未発症乳児（SM201）を対象とする ISIS 396443 の非盲検試験から得られた安全性データで補足した。さらに、遅発型小児 SMA 患者を対象とした試験（CS1、CS2、CS10、及び CS12）からの安全性データを補助的に使用した。

これらの試験の被験者から得られたデータは、解析用の適切な併合解析データにまとめた。これらのデータの詳細は、M2.7.4、1.1.4 項、及び表 2 に記載する。

上述の試験のほか、SMA の乳児及び小児を対象とする進行中の盲検臨床試験 3 試験（SM202、CS4、及び CS11）から集積された重篤な有害事象（SAE）データを、参考として記載した。

これらの試験から集積された SAE を検討しても、ISIS 396443 の安全性プロファイルに変化はなく、臨床に関する概括評価では、これらのデータについてさらなる考察を行っていない。

独立データ安全性モニタリング委員会（DSMC）により、SMA の乳児及び小児を対象とする ISIS 396443 の全試験（対照試験及び非盲検試験）の安全性データが四半期に 1 回検討された。これまで、治験依頼者は DSMC から ISIS 396443 試験の安全性モニタリングの変更を要請されたという報告を受けていない。

5.1 全般的な曝露の状況

ISIS 396443 への曝露は、M2.7.4 1.2 項に要約した。ISIS 396443 の長い半減期、及び様々な試験で採用された投与レジメンに基づき、被験者は初回投与時から追跡調査最終日まで治験薬に曝露していたと考えられる。

合計 173 例が ISIS 396443 の IT 投与を受けた。

- 乳児期発症型 SMA 患者計 117 例が ISIS 396443 に 87.29 人年曝露した。乳児期発症型 SMA 患者を対象としたシャム処置対照試験データは、ISIS 396443 の投与を受けた 80 例、及びシャム処置を受けた 41 例のデータから成り、全体での平均曝露期間は 198.7 日であった（CS3 試験 CSR、表 13）。
- 未発症 SMA 患者計 17 例が ISIS 396443 に 9.23 人年曝露した。
- 遅発型 SMA 患者計 56 例が ISIS 396443 に 158.79 人年曝露した。
- さらに、約 170 例がその他の進行中の盲検試験（CS4、SM202、及び CS11［負荷投与期中は盲検］）に参加している。

18 歳超の被験者から得られているデータは少ない。被験者 173 例が受けた投与の回数の中央値は 6 回であるが、ISIS 396443 の長期投与を受けた被験者は少なく、長期投与例は 8 回の 11 例と 9

回の 2 例のみであった。

ISIS 396443 の投与を受けた被験者数及び曝露期間は、希少疾患の適応申請として適切である。

M2.7.4 1.1.4 項に概略を述べた総曝露量及び併合解析により、SMA 治療における ISIS 396443 の安全性を十分に評価することができた。

5.2 有害事象

ISIS 396443 の安全性は、SMA の乳児及び小児を対象とする試験のデータを併合解析した。CS3A 及び CS3B 試験で合わせて 92 例（92%）で計 1433 件の有害事象が報告され、SM201 試験の 13 例（76%）で 94 件の有害事象が報告され、遅発型 SMA 試験の 56 例（100%）で 682 件の有害事象が報告された（M2.7.4、表 27 及び表 28。

5.2.1 主な有害事象

臨床試験で ISIS 396443 の投与を受けた乳児及び小児で報告された主な有害事象は、SMA の自然経過で認められる事象、一般集団で多く認められる事象、多く認められる対象年齢相応の事象、又は腰椎穿刺に関連して認められる事象のいずれかと同様であった。

未発症 SMA 被験者では、症候性乳児と比べて有害事象が少なかったが、これは登録時のベースライン状態が症候性乳児より比較的健康であったことと整合している。

5.2.1.1 SMA と診断された乳児

CS3B、CS3A、及び SM201 試験の SMA 乳児で報告されたすべての主な有害事象を、M2.7.4、2.1.1.1 項に記載した。

計 100 例の乳児期発症型 SMA の症候性患者が、CS3B 及び CS3A 試験で ISIS 396443 の投与を受けた。

CS3B 試験において報告された主な有害事象のほとんどは、器官別大分類（SOC）の「感染症および寄生虫症」、又は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。最も多く（被験者の 20%以上で）報告された有害事象（ISIS 396443 群 vs.対照群）は、発熱（49% vs.54%）、便秘（30% vs.22%）、上気道感染（25% vs.22%）、呼吸窮迫（24% vs.34%）、肺炎（21% vs.15%）、呼吸不全（21% vs.34%）、無気肺（19% vs.22%）、及び酸素飽和度低下（10% vs.22%）であった（M2.7.4、表 29）。ISIS 396443 投与群でのこれらの事象の特性は、全体的にシャム対照群で報告された事象と同様であり、乳児期発症 SMA 患者で予測される範囲内のものであった。

CS3A 試験において、最も多く報告された有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」であった。最も多く（被験者の 20%以上で）報告された有害事象は、発熱（70%）、上気道感染（60%）、関節拘縮（40%）、便秘（45%）、嘔吐（40%）、肺炎（35%）、鼻閉（35%）、呼吸窮迫（35%）、側弯症（35%）、鼻咽頭炎（30%）、中耳炎（30%）、ライノウイルス感染（30%）、咳嗽（30%）、呼吸不全（30%）、胃食道逆流性疾患（30%）、気道感染（25%）、発疹（25%）、無気肺（25%）、上気道分泌の増加（25%）、下痢（25%）、急性呼吸不全（20%）、慢性呼吸不全（20%）、低酸素症（20%）、

ウイルス感染（20%）、おむつ皮膚炎（20%）、疼痛（20%）、生歯（20%）、脊柱後弯症（20%）であった（CS3A 試験 CSR、表 97）。

SM201 試験において、最も多く（被験者の 20%以上で）報告された有害事象は、上気道感染（6 例、35%）のみであった。これに加え、3 例以上で報告された有害事象は鼻咽頭炎（3 例、18%）及び発熱（3 例、18%）であった（M2.7.4、表 31）。

全体的に、両方の乳児期発症 SMA 試験で 10%を超える発現率で報告された事象の種類と頻度は同様であった。これらの試験で多く報告されたこれらの有害事象は通常、乳児期発症 SMA 患者集団で予測される有害事象、一般集団で多く認められる事象、又は対象年齢相応の事象のいずれかと同様であった。

未発症 SMA 患者では、試験参加期間の中央値が CS3B 試験に参加した被験者と同等であったにもかかわらず、報告された有害事象が少なかった。これは、未発症乳児では症候性乳児に比べて試験登録時のベースライン状態がより健康的であったことと整合している。これは、未発症乳児のベースライン時の年齢に対する体重の中央値が、症候性乳児に比べてより健康的であったことからも裏付けられる。

5.2.2 遅発型 SMA 患者

CS1、CS2、CS10、及び CS12 試験では、初回投与時 2～15 歳の遅発型 SMA 患者 56 例が ISIS 396443 の投与を受けた。

最も多く（被験者の 20%以上で）報告された有害事象は、頭痛（50%）、上気道感染（48%）、腰椎穿刺後症候群（41%）、背部痛（41%）、鼻咽頭炎（29%）、発熱（29%）、側弯症（27%）、及び嘔吐（21%）であった。また、遅発型 SMA 患者では乳児期発症 SMA 患者よりも関節拘縮が多く認められ、本疾患の表現型と整合していた（M2.7.4、表 32）。

全体的に、遅発型 SMA 試験で報告された有害事象の特性は、II 型及び III 型 SMA 患者集団で予測される事象、一般集団で多く認められる事象、又は腰椎穿刺に関連して認められる事象のいずれかと一致していた。これらの遅発型 SMA 試験の被験者は、乳児期発症 SMA 試験の被験者よりも年長であったため、言語コミュニケーションのスキルが高く、報告された腰椎穿刺に関連する事象の発現率が乳児と比較して高かった理由として考えられる。

5.2.3 有害事象の経時的解析

5.2.3.1 SMA と診断された乳児

CS3B 及び CS3A 試験の各試験及び両試験の被験者をそれぞれ対象に、90 日間隔の期間別、及び負荷・維持投与期別の有害事象の経時的解析を実施した。SM201 試験では少数の被験者を比較的短期間しか追跡しなかったため、本試験ではこれらの解析を実施しなかった。全 3 試験の被験者を対象に、腰椎穿刺実施後 24 時間以内及び 72 時間以内に報告された事象の解析を実施した。腰椎穿刺に関連する事象のほとんどが 72 時間以内に発生するため、本解析は腰椎穿刺に関連する合併症を検討するためにのみ実施された（Amorim 2012; Silberstein; Marcelis 1992）。頭痛及び背部

痛など、腰椎穿刺に伴い多く見られる特定の事象は、言語コミュニケーションのスキルの差により、小児に比べて乳児で過少報告された可能性がある。

CS3B 試験では、有害事象の発現率はおおむね経時的に一定であった。より長期の曝露により、明らかに新規と考えられる事象は認められなかった。CS3A 試験では、90 日間隔の期間別の評価では、有害事象の発現率は経時的に減少する傾向が認められた（治験中間報告書 CS3A、表 98）。このことは、CS3A 試験は他の試験と比較してより長期間の試験であり、CS3A 試験期間中を通じて被験者に継続的な SMA 病態の改善が認められたことによる可能性がある。

CS3B 及び CS3A 試験のいずれでも、負荷投与期及び維持投与期中に報告された有害事象の種類に、著しい差はなかった。

CS3B、CS3A、及び SM201 試験での腰椎穿刺後 24 時間及び 72 時間以内に報告された事象の解析で、安全性の懸念は示されなかった。

5.2.3.2 遅発型 SMA 被験者

遅発型 SMA 試験の被験者を対象に、90 日間隔の期間別、及び負荷・維持投与期別の、有害事象の経時的報告の解析は実施していない。なぜなら、これらの被験者では、試験間に長い間隔が空いたためである。腰椎穿刺後 24 時間及び 72 時間以内に報告された事象の解析を実施した。腰椎穿刺処置後の詳細なモニタリングにおいて安全性の懸念は認められず、腰椎穿刺に関連して予測される事象のみが報告された。

5.2.4 重症度別の有害事象解析

5.2.4.1 SMA と診断された乳児

CS3B 及び CS3A 試験では、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、ごくわずかの重度な事象は呼吸器系の事象であった（呼吸不全及び呼吸窮迫等）。SM201 試験では、重度の有害事象は報告されなかった。

5.2.4.2 遅発型 SMA 被験者

遅発型 SMA の被験者では、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、複数の被験者から報告された唯一の重度な事象は 2 例の被験者でのウイルス性肺炎であった。

5.2.5 治験薬との関連性別の有害事象

5.2.5.1 SMA と診断された乳児

CS3B 試験では、治験責任医師が治験薬との因果関係が関連ありと判断した有害事象はなかった（CS3B 試験 CSR、表 32）。治験薬との因果関係が多分関連ありと判断された事象は少なく、これらの事象の発現率は ISIS 396443 投与群で対照群よりもやや低かった（11% vs. 15%）（CS3B 試験 CSR、表 36）。これらの多分関連ありの有害事象を個別に評価したところ（5.3.4 項参照）、ISIS

396443 との因果関係は否定された。

CS3A 試験では、共に軽度な 2 件の有害事象が治験責任医師により治験薬との因果関係が関連ありと判断された。これらは、各 1 例で認められた一過性好中球減少症及び嘔吐であった（CS3A 試験 CSR、表 107 及び表 108）。これらの有害事象は、いずれも回復した（CS3A 試験 CSR、別添 16.2.7.1）。

SM201 試験において、治験薬との因果関係が関連ありと治験責任医師が判断した有害事象はなかった。3 例（18%）の有害事象が、治験責任医師により治験薬と多分関連ありと判断された。これらの事象は、筋力低下及び体重支持困難［1 例］、反射亢進及び頻脈［1 例］、ALT 増加、AST 増加及び発熱［1 例］であった（M2.7.4、表 48）。また、SM201 試験は、腰椎穿刺処置との関連性の有無を区別することができるように計画された。治験責任医師が腰椎穿刺処置と関連ありと判断した有害事象が、5 例（29%）で認められた。これらの事象は、腰椎穿刺後症候群及び脊髄血腫［1 例］、硬膜外出血及び脊髄くも膜下出血、［1 例］、硬膜外血腫及び体重支持困難［1 例］、処置後腫脹［1 例］、及び硬膜下血腫［1 例］であった。これらはすべて、腰椎穿刺の失敗（場合によっては複数回の失敗）に伴うものであり、標準治療により回復した。

M2.7.4 2.1.4.1 項に有害事象の完全な記載を関連性別に提示した。

5.2.5.2 遅発型 SMA 被験者

遅発型 SMA の被験者では、被験者 6 例での有害事象 7 件が、治験薬との因果関係が多分関連ありと評価された。これらの事象は、頭痛が 2 例、CSF 白血球数増加、心拍数増加、動悸、錯感覚、及び腰椎穿刺後症候群が各 1 例認められた（M2.7.4、表 43）。これらの事象は、腰椎穿刺処置に関連している可能性が高い。重篤な感染症（髄膜炎など）のような腰椎穿刺と関連したより重篤な合併症は、ISIS 396443 の臨床試験では認められていない。

5.3 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

5.3.1 死亡

承認申請のカットオフまでに、ISIS 396443 の臨床開発計画中に報告された死亡は、合計で 29 例であった。未発症 SMA 及び遅発型 SMA の被験者で死亡例は報告されていないが、乳児期発症型 SMA 患者では数例の死亡が報告された。ただし、この重度な病型では、死亡は予測し得る転帰とみなされる。

CS3B 試験では、ISIS 396443 投与群の 12 例及びシャム対照群の 13 例を含む合計 25 例が死亡した。ISIS 396443 投与群での死亡率は、シャム処置対照群よりも低かった（15% vs. 32%）。

ISIS 396443 投与群の 12 例中、呼吸不全により 4 例が死亡し、急性呼吸不全、呼吸停止、又は呼吸窮迫により各 1 例が死亡した。さらに心肺停止により 2 例が死亡し、低酸素脳損傷又は低酸素性虚血性脳症により各 1 例が死亡した。1 例が原因不明の死亡であった。

シャム処置対照群 13 例のうち、呼吸不全による 7 例、呼吸窮迫により 2 例が、急性呼吸不全により 1 例が死亡した。さらに心肺停止により 2 例が死亡した。1 例が原因不明の死亡であった。

CS3A 試験では、合計 4 例が死亡し、呼吸不全が 2 例、偶発的な窒息及びウイルス性下気道感染により各 1 例が死亡した。

乳児期発症型 SMA 試験 2 試験での死亡例は、ほとんどが呼吸器系の原因によるものであり、I 型 SMA の乳児で一般的に認められる死亡原因と同様であった（Finkel 2014）。いずれの死亡も治験薬と関連しているとは判断されなかった。

併合安全性解析のカットオフ後に、さらに 1 例が死亡したが、その被験者は CS3A 試験の 3 歳の女児であり、粘液栓の発現により心停止及び不可逆的な低酸素性虚血性傷害が起こり、生命維持が中止された。本症例は、M2.7.4. 2.1.5.1 項に記載した。本事象の特性は、SMA に関連して認められた他の事象と同様であるため、全体的な安全性評価には影響しない。

SMA 患者の死亡は、予測しえない事象ではない。ISIS 396443 臨床開発計画の被験者で報告された死亡のいずれも、治験薬と関連ありとは判断されず、すべて最も重度の SMA 表現型を呈する被験者で発生した。無イベント生存期間及び全生存期間のカプランマイヤー曲線を図 7 及び図 8 に示す。

死亡例に関する全記載については、M2.7.4. 2.1.5 項を参照のこと。

5.3.2 重篤な有害事象

ISIS 396443 の臨床開発計画において、予測しえない重篤な副作用の疑い（SUSAR）は報告されていない。ISIS 396443 と関連すると判断された SAE はない。報告された SAE の大半は SMA の病態で予測される事象又は腰椎穿刺と関連して認められる事象であった。SAE の詳細は M2.7.4 2.1.6 項に記載されている。

5.3.2.1 SMA と診断された乳児

CS3B 試験において、ISIS 396443 投与群の 56 例（70%）及び対照群の 33 例（80%）が少なくとも 1 件の SAE を発現した。最も多く認められた SAE は呼吸窮迫（ISIS 396443 群 vs.対照群でそれぞれ 24% vs.24%、以下同様）、呼吸不全（21% vs.34%）、肺炎（18% vs.10%）、急性呼吸不全（14% vs.17%）、無気肺（14% vs.5%）、誤嚥性肺炎（8% vs.10%）、ライノウイルス感染（8% vs.5%）、ウイルス性肺炎（6% vs.2%）及び心肺停止（6% vs.7%）であった。

CS3A 試験において、計 16 例が少なくとも 1 件の SAE を発現した。内訳は、呼吸窮迫（30%）、呼吸不全（25%）、急性呼吸不全（20%）、肺炎（20%）、ライノウイルス感染（20%）、細気管支炎（15%）、メタニューモウイルス感染（10%）、無呼吸（10%）、無気肺（10%）、誤嚥性肺炎（10%）、ウイルス性肺炎（10%）及びウイルス感染（10%）であった。このほかの SAE はすべて 1 例（5%）で報告されており、窒息、誤嚥、低換気、低酸素症、気縦隔症、コロナウイルス感染、エンテロウイルス感染、ウイルス性下気道感染、パラインフルエンザウイルス感染、細菌性肺炎、緑膿菌性肺炎、RS ウイルス細気管支炎、気道感染、ウイルス性気道感染、上気道感染、ウイルス性上気道感染、徐脈、心停止、心肺停止、チアノーゼ、心膜気腫、成長障害、低ナトリウム血症、嘔吐、滑膜炎及び痙攣発作が含まれた。

SM201 試験では、計 5 例（29%）が SAE を発現した。SAE は気管支炎、肺炎、成長障害及び

尿路感染が各 1 例、腰椎穿刺後症候群、腹部膨満及び呼吸窮迫がすべて同一の被験者で報告された。

乳児期発症 SMA 患者の試験で報告された SAE の種類は、I 型 SMA 患者で報告されている事象と一致した。

5.3.2.2 遅発型 SMA 被験者

遅発型 SMA 患者では 7 例（13%）に SAE が発現し、これには急性呼吸不全、下気道感染、肺炎、ウイルス性肺炎、RS ウイルス肺炎、RS ウイルス細気管支炎、胃腸炎、呼吸困難、呼吸不全、腰椎穿刺後症候群及び薬物過敏症（フェンタニル）が含まれた。ウイルス性肺炎及び腰椎穿刺後症候群が 2 例報告された以外、すべての SAE がそれぞれ 1 例で報告された。

遅発型 SMA 患者で報告された SAE の種類は、II 型又は III 型 SMA で報告されている事象と同様であった。

5.3.2.3 その他の集団における重篤な有害事象

CS4、CS11 及び SM202 試験ではデータカットオフ時点までに、全体で 31 例に 75 件の SAE が報告された。SAE の多くは呼吸器関連の事象であった。

5.3.3 治験治療の中止に至った有害事象

CS3B 及び CS3A 試験では、治験治療の中止に至ったすべての有害事象は、次に予定されていた ISIS 396443 の投与の前に発現した死亡の結果であった。未発症 SMA 乳児患者及び遅発型 SMA 患者では治験治療の中止に至った有害事象はなかった。

5.3.4 副作用

包括的なアプローチを用いて ISIS 396443 の潜在的な副作用（ADR）を特定した。本アプローチでは、無作為化対照試験での有害事象発現率の対照群との差と共に、治験責任医師による治験治療との因果関係についての関連性、腰椎穿刺手技との関連性、及び SMA の自然経過に照らした事象の医学的レビューを考慮に入れた。加えて、すべての非盲検試験で報告されている有害事象について医学的レビューも実施した。

副作用の特定方法は M2.7.4 2.1.9 項に記載しており、要約を以下に示す。

CS3B 試験の ISIS 396443 投与群においてシャム処置対照群と比較して 5%以上の発現率の差を示す有害事象を特定した（5%以上の閾値設定は、ISIS 396443 投与群及びシャム処置対照群間での 2：1 の被験者無作為化及び試験規模に基づいた）。閾値に達した事象について、シャム処置対照群に比べて高い発現率の原因を説明するために、リスク因子／交絡因子、又はそれに代わる理由を検討した。

また、CS3B 試験及びその他の非盲検試験に関しては、以下の有害事象の医学的レビューも補完的に行って、他に潜在的な副作用がないか評価した。

- 非臨床所見に関連する可能性のある事象 – 副作用としての妥当性の評価
- 治験責任医師によって治験薬との因果関係が関連あり、又は多分関連ありと判断された事象
- 腰椎穿刺手技との関連が疑われる事象（乳児被験者においての評価。これには治験薬投与後 72 時間以内に発現した有害事象の評価を含む）

治験依頼者による有害事象の徹底的な医学的レビュー後に ISIS 396443 と関連ありと判断された事象はなく、多くは SMA 疾患に関連する事象、一般集団で年齢に応じて多く認められる事象、又は腰椎穿刺に関連する事象のいずれかであった。

したがって、ISIS 396443 に関連する副作用は特定されなかった。

添付文書上のデータ記載

ISIS 396443 に関連する副作用は特定されなかった。しかし、治療法の決定及び患者の監視及び指導を行う上で有用な情報を医師に適切に提供するため、ISIS 396443 と関連しないが ISIS 396443 投与群又はシャム対照群での発現率が 20%以上の有害事象（表 3）を添付文書に記載する。

表 3　CS3B 試験の ISIS 396443 投与群又はシャム対照群で発現率が 20%以上の器官別大分類別及び基本語別有害事象

MedDRA System Organ Class	MedDRA preferred term	ISIS 396443 N=80 (100%)	Sham N=41 (100%)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	呼吸窮迫^	19 (24%)	14 (34%)
	呼吸不全^	17 (21%)	14 (34%)
	無気肺^	15 (19%)	9 (22%)
	急性呼吸不全^	11 (14%)	8 (20%)
	咳嗽^	6 (8%)	8 (20%)
感染症および寄生虫症	上気道感染^	20 (25%)	9 (22%)
	肺炎^	17 (21%)	6 (15%)
	ウイルス性上気道感染	10 (13%)	8 (20%)
胃腸障害	便秘^	24 (30%)	9 (22%)
	嘔吐^	12 (15%)	8 (20%)
	嚥下障害	9 (11%)	8 (20%)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱^	39 (49%)	22 (54%)
臨床検査	酸素飽和度低下	8 (10%)	9 (22%)

^ Adverse events also reported in Study CS3B at frequency greater than 20%.
Source: Module 2.7.4 Section 2.1.1.1.2 and M2.7.4 表 29

表 3 に示した事象に加えて、CS3A 試験で発現率が高い（20%以上）有害事象（ISIS 396443 投与群の 20 例）は、鼻閉（35%）、上気道分泌増加（25%）、慢性呼吸不全（20%）、低酸素症（20%）、鼻咽頭炎（30%）、中耳炎（30%）、ライノウイルス感染（30%）、気道感染（25%）、ウイルス感染（20%）、胃食道逆流性疾患（30%）、下痢（25%）、生歯（20%）、関節拘縮（40%）、側弯症（35%）、

脊柱後弯症（20%）、発疹（25%）、おむつ皮膚炎（20%）及び疼痛（20%）であった（CS3A 試験 CSR、表 97）。

SM201 試験において、ISIS 396443 投与群の未発症患者（17 例）の 20%以上に報告された有害事象は上気道感染（35%）であった（M2.7.4、表 31）。

遅発型 SMA 患者を対象とした 4 つの非盲検試験の併合解析（CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験、56 例）で、ISIS 396443 投与群で 20%以上の発現率で報告された有害事象（因果関係を問わない）は、上気道感染（48%）、鼻咽頭炎（29%）、嘔吐（21%）、発熱（29%）、腰椎穿刺後症候群（41%）、背部痛（41%）、側弯症（27%）及び頭痛（50%）であった（M2.7.4、表 32）。

5.3.5 臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見

CSF の安全性関連臨床検査値又は血液生化学検査、血液学的検査又は尿検査パラメータに一定の傾向や異常は認められなかった。ISIS 396443 の投与に関連すると思われるバイタルサインの異変又は身体的診察所見はなかった。

5.4 特に注目すべき安全性項目

ISIS 396443 の作用機序、非臨床試験データ、クラスエフェクト（重度の血小板減少症など）及び ISIS 396443 に影響される可能性のある SMA の基礎症状を考慮した結果、特に注目すべき安全性項目は特定されなかった。

5.5 特定集団における安全性

5.5.1 サブグループ別の安全性

年齢、性別、人種及び体重の内因子によるサブグループ別に有害事象を解析した。サブグループ別の ISIS 396443 の安全性プロファイルの詳細は M2.7.4 5.1 項に記載する。

乳児期発症型 SMA 患者でより高頻度に報告された有害事象もあれば、遅発型 SMA 患者でより高頻度に報告された有害事象もあったが、認められたパターンは疾患の表現型と一致した。

5.5.2 妊娠、生殖及び授乳

妊娠中及び授乳中の ISIS 396443 投与を評価するためのデータは得られていない。ISIS 396443 の臨床試験には乳児及び幼児のみが組み入れられた。

ウサギ及びマウスを用いた試験において、ISIS 396443 は生殖器官に有害作用を示さず、生殖及び胚･胎児発生にも影響しなかった（M2.4 4.2.6 項）。しかし、動物試験からは必ずしもヒトでの反応を予測できないことから、妊娠する可能性のある女性又は妊娠した女性では、治療の有益性及び潜在的リスクを評価する必要がある。

5.5.3 小児及び高齢者集団

ISIS 396443 の臨床試験に組み入れられた被験者は、初回投与時の年齢が生後 8 日から 15 歳の間であった。

小児集団における ISIS 396443 の安全性はすでに記載した（5.2 項）。18 歳以上の成人被験者では限定的なデータが得られており、65 歳以上の高齢者ではデータが得られていない。

5.5.4 肝不全及び腎不全

肝不全又は腎不全の患者は、ISIS 396443 の臨床開発プログラムの対象とされていない（M2.7.4 5.1.3 項）。肝不全及び腎不全患者における ISIS 396443 の安全性プロファイルは不明である。ISIS 396443 の臨床試験において肝不全又は腎不全に関わる有害事象は報告されていない。ISIS 396443 は肝臓中の CYP450 酵素ではなくエキソヌクレアーゼを介して代謝される。ISIS 396443 及び 2'-MOE ASO 薬剤クラスでの既知の PK、並びにこれまでの臨床試験及び非臨床試験の結果を踏まえ、肝臓及び腎臓への影響は予想されず、用量調節は規定しない。

5.5.5 運転又は機械操作に対する影響

ISIS 396443 の投与が運転又は機械操作に及ぼす影響は検討していない。しかし、ISIS 396443 が運転又は機械操作に影響することを示す証拠はない。

5.5.6 日本人被験者

CS3B 試験の日本人被験者 3 例のうち 2 例は ISIS 396443 投与群、1 例はシャム対照群に割付けられた。ISIS 396443 投与群の日本人被験者 2 例の安全性データは、当該試験の全被験者集団で得られた安全性データと一致する。

ISIS 396443 投与群の日本人被験者 1 例（被験者番号 2041-5428）は、湿疹、鼻の炎症、嘔吐及び鼻咽頭炎を発現した。いずれも軽度であり、治験薬との因果関係が関連なしと判断された。湿疹、嘔吐及び鼻咽頭炎は回復し、鼻の炎症はデータカットオフ時点で進行中であった。これらの事象の発現によって治験治療は変更されなかった。いずれも非重篤とされた。この被験者はデータカットオフ時点で試験を継続していた。

ISIS 396443 投与群の別の日本人被験者 1 例（被験者番号 2053-5429）は、鼻咽頭炎、湿疹、感染性湿疹、結膜炎、汗疹及び発疹を発現した。治験責任医師により、鼻咽頭炎は中等度で治験薬との因果関係がほとんど関連なしと判断された。入院を必要としたため、本事象は重篤とされた。この事象の発現によって治験薬の投与は変更されなかった。鼻咽頭炎は回復した。他の 5 つの事象はいずれも軽度であった。湿疹、感染性湿疹、結膜炎及び発疹は治験薬とほとんど関連なし、汗疹は治験薬と関連なしと判断された。これらの事象の発現によって治験薬の投与は変更されなかった。いずれも非重篤とされた。これらの事象はデータカットオフ時点で進行中であった。この被験者はデータカットオフ時点で治験を継続していた。

さらに、シャム処置対照群の日本人被験者 1 例は、発熱、浮腫、紅斑、ストーマ部紅斑、眼振、弱視及び斜視を発現した。浮腫は中等度、その他の事象は軽度と判断された。斜視は治験薬との

因果関係がほとんど関連なし、その他の事象は治験薬と関連なしと判断された。これらの事象の発現によって治験処置は変更されなかった。いずれの事象も非重篤とされた。発熱、浮腫及び紅斑は回復した。データカットオフ時点でストーマ部紅斑、眼振、弱視及び斜視は進行中であった。この被験者はデータカットオフ時点で治験を継続していた。

5.6 過量投与

ISIS 396443 の臨床試験ではこれまでに、何らかの有害事象を伴う過量投与の報告はない（M2.7.4 5.5 項）。

ヒト成人用量の 40 mg に相当する用量をサルに投与した非臨床試験では、ごくわずかな一過性の影響が認められた。ISIS 396443 は医療従事者が RTU（Ready-To-Use）製剤を患者に投与するもので、投与法及び投与間隔は添付文書に明記される。

5.7 薬物乱用

ISIS 396443 を含めた ASO 薬剤では薬物乱用の可能性は知られておらず、規制薬物、若しくは使用、取扱い、廃棄に関する特別な注意を要する薬物はない。

目的とする作用機序を考えると、ISIS 396443 が薬物乱用を引き起こす可能性はほとんどない。ISIS 396443 は、末梢投与後に血液脳関門をほとんど通過せず、よって間違って静脈内（IV）又は皮下（SC）投与しても薬物乱用につながる可能性はない。mRNA に特異的に結合して *SMN2* 遺伝子のスプライシングを調節するその機序に基づき、ISIS 396443 は薬物乱用への関与が知られている受容体に結合する可能性は低い。サルを用いた反復投与毒性試験では、神経行動学的評価は正常範囲内であり、乱用の可能性のないことが裏付けられた。

臨床試験では、気分の高揚や幻覚といった薬物乱用に典型的な有害事象は報告されなかった（M2.7.4 5.6 項）。

以上、ISIS 396443 は乱用の可能性が低く、規制薬物とする必要はない。

5.8 市販後の実績

ISIS 396443 は治験薬であり、いずれの国でも承認されていない。

5.9 医薬品安全性監視計画

臨床試験で得られている安全性データから、ISIS 396443 は許容可能な安全性プロファイルを示し、SMA の治療に適していることが示されている。ISIS 396443 自体に関連したリスクは現時点で認識されていないが、腰椎穿刺手技に関連したリスクが知られている。

ISIS 396443 の臨床試験において認められている腰椎穿刺による有害事象は、腰椎穿刺処置で予測される事象と一致する。重篤な感染症（髄膜炎）などの腰椎穿刺関連のより重篤な合併症は、ISIS 396443 の臨床開発プログラムでは認められていない。

腰椎穿刺手技に関連したリスクは、添付文書の注意喚起によって軽減される。腰椎穿刺を施行

する場合には、感染リスクを軽減するための無菌操作など、通常の注意事項が推奨される。データを精査した結果、腰椎穿刺処置後に特別な監視を推奨する必要はなく、標準治療に従うべきである。

医薬品安全性監視計画の目的は、潜在的リスクをさらに評価し、臨床試験では確認されなかった新たなリスクを特定し、より大きなSMA患者集団においてISIS 396443の安全性プロファイルに関する情報を収集するために、製造販売後のISIS 396443の安全性プロファイルを監視することである。臨床試験に組み入れられた日本人被験者の数は少ない。したがって、市販直後調査（EPPV）、ISIS 396443投与患者すべてを確認する患者登録プログラム、腰椎穿刺に関連する重篤な感染症を調査する使用成績調査、使用成績調査対象外の患者を対象とした腰椎穿刺に関連する重篤な感染症情報を収集する安全性モニタリングプログラム、並びに通常の医薬品安全性監視を実施するとともに、現在実施中の臨床試験において安全性プロファイルの監視を継続する。

5.5項に記載した患者集団は非常に稀であり、SMA治療薬としてのISIS 396443の使用には関連しないため、特定集団での試験を実施する計画はない。

ISIS 396443の良好なベネフィット･リスクプロファイル及び許容可能な安全性プロファイルに基づき、具体的なリスク軽減策として添付文書を提案する。上述した医薬品安全性監視計画を介して収集したデータを踏まえて、必要であればリスク軽減策の改訂を行う。

5.10 安全性の結論

ISIS 396443の安全性は、未発症、乳児期発症型及び遅発型SMA患者計173例を組み入れた無作為化対照試験及び非盲検試験において、十分に解析済みである。様々な臨床試験でのISIS 396443への曝露状況全体から、この希少疾患における累積約250人年分の安全性が適切に評価できる。18歳以上の患者のデータは少なく、長期投与のデータも限られている。しかし、これらのデータは乳児及び小児患者が成長する過程でISIS 396443の投与を継続するにつれ、蓄積していく。

現在、髄腔内投与のASO製剤は市販されておらず、この投与経路に関連したクラス作用も知られていない。市販済み又は開発後期段階にある他の皮下又は静脈内投与用ASO製剤は、より高用量かつ高頻度で投与されるため、全身曝露量が高く、関連する毒性も強まる。ISIS 396443の非臨床及び臨床的安全性データでは、これまで他の皮下及び静脈内投与用ASO製剤で報告された毒性所見（重度の血小板減少症など）は示されていない。

ISIS 396443では急性毒性及び治療を制限する副作用は認められていない。治療に関連する重篤な有害事象は報告されていない。症候性乳児及び小児SMA患者では、様々な用量･用法を通じて最も高頻度に報告された有害事象はSOCの「感染症及び寄生虫症」及び呼吸器障害に分類される呼吸器関連であり、報告された事象はすべてSMAに関連して報告されている事象と一致する。未発症乳児患者は症候性乳児患者よりも有害事象の発現が少なく、ベースラインでの状態がより健康であったと考えられる。これは、未発症乳児でベースラインの年齢別体重パーセンタイルの中央値がより健康的であったことによって裏付けられる。

未発症SMA及び遅発型SMA患者での死亡の報告はないが、乳児期発症型SMA患者では試験

中に複数例の死亡が報告された。ただし、これらの乳児の死因は主に呼吸器関連であり、剖検所見が得られている場合には臨床病理との関連性が認められ、I 型 SMA の診断を受けた乳児で認められる死因と一致すると考えられた。無作為化シャム処置対照試験（CS3B 試験）では、ISIS 396443 投与群の方がシャム処置対照群よりも死亡率が低かった（15%及び 32%）。

負荷用量及び維持用量での ISIS 396443 の髄腔内投与は妥当であり、良好な忍容性が示されている。重篤な感染症（髄膜炎）などの腰椎穿刺に伴う重篤な合併症は、臨床開発プログラムを通して認められていない。頭痛や腰椎穿刺後症候群などの腰椎穿刺関連事象が予想され、ISIS 396443 臨床試験では乳児よりも小児で多く報告されている。これは、年齢相応に小児の方が言葉による意思疎通能力が高いためと考えられる。腰椎穿刺関連事象の全発現率は、単回腰椎穿刺処置に伴う文献報告（Ellenby 2006; Ramamoorthy 1998）と比べて ISIS 396443 投与群の（複数回の腰椎穿刺を受けた）被験者で高かった。しかし、ISIS 396443 の臨床試験における腰椎穿刺後症候群の発現率は、化学療法のため腰椎穿刺を繰り返した小児患者での有害事象の発現頻度を報告した文献での発現率と同程度である（Keidan 2005）。ISIS 396443 の長期投与で新たな腰椎穿刺関連有害事象は認められなかった。特に、投与期間が 1081 日間を超える被験者の安全性データを検討した場合、投与期間が長くなっても腰椎穿刺後症候群の発現率に増加はみられなかった。

このほかに未発症乳児で認められた腰椎穿刺関連事象には、血腫及び硬膜外／脊髄くも膜下出血がある。これらの事象は腰椎穿刺処置の失敗（時に複数回の失敗）に関連していた。この種類の事象の発現は、試験の進行とともに減少した。

腰椎穿刺関連事象はすべて標準治療によって管理された。重篤な感染症（髄膜炎）などの腰椎穿刺に伴う重篤な合併症は、ISIS 396443 の臨床開発プログラムでは認められていない。腰椎穿刺の繰り返し施行の忍容性は良好と考えられ、複数回の腰椎穿刺を受けた患者で投与中止又は注射部位線維症などの慢性合併症の報告はない。

結論として、SMA 治療における ISIS 396443 及びその腰椎穿刺投与の安全性及び良好な忍容性が示されている。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

SMA は進行性の機能障害を引き起こす致命的な疾患であり、患者及びその家族や介護者に甚大な影響を及ぼす。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なく呼吸、栄養及び整形外科領域の支持療法に限られており、こうした支持療法では疾患の進行を阻止するどころか遅延することもできない。SMA は稀な疾患だが、ISIS 396443 の臨床開発プログラムでは、173 例で最長 1536 日間にわたって ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価しており（M2.7.4 1.2.3 項）、対象集団には初回投与時の年齢が生後 8 日から 15 歳までの未発症及び症候性 SMA 患者が含まれる。承認申請のデータカットオフ時点で、被験者の最高年齢は 19 歳であった。得られているデータから、ISIS 396443 を 12 mg の負荷用量で 2 ヵ月間に計 4 回投与した後、12 mg の維持用量で 4 ヵ月ごとに投与する用法･用量の良好なベネフィット･リスクプロファイルが明確に示されている。

ISIS 396443 の投与によって、症候性 SMA 患者では座る、立つ、歩くなどの発達上の重要な運動マイルストーンが達成されるとともに全般的な運動機能が改善し、未発症 SMA 患者では健康乳児と同様に発達上の運動マイルストーンが達成される。さらに、永続的換気が必要な患者でも ISIS 396443 の投与を行っている間は運動機能が改善される。これらの治療効果は、投与を継続すれば経時的に持続するとみられる。これは、SMA 乳児患者での CHOP INTEND スコア及び遅発型 SMA 小児患者での HFMSE スコアのベースラインからの経時的な改善によって示される、筋力及び機能評価項目の有意な改善に反映される。歩行可能な被験者では、投与期間の延長とともに 6 分歩行テストの歩行距離が増加した。これらの結果はいずれも、いったん発症すれば運動機能の獲得も回復もみられないという SMA の自然経過からの予想とは異なり、乳児被験者での結果は CS3B 試験の対照群での結果とは対照的である。

ISIS 396443 の有用性は、乳児期発症型 SMA 患者の全生存期間及び無イベント生存期間の評価でそれぞれ 56%及び 29%のリスク低下が示されたことからも確認された。症候性乳児患者における ISIS 396443 の治療効果は、負荷用量投与期間後の方が大きく、また罹患期間が中央値よりも短い被験者で大きかった。ただし、解析したすべてのサブグループで治療の有用性が示された。

ISIS 396443 のこのような有用性は、ISIS 396443 及び投与レジメンに関連して特定されている潜在的リスクと比較する必要がある。ISIS 396443 の投与中に報告された有害事象は一般に、乳児及び小児 SMA 患者でみられる有害事象の種類及び重症度と一致するか、又は腰椎穿刺処置で認められる事象と同様であった。症候性乳児期発症型 SMA 患者集団で最も高頻度に認められた事象は感染性及び呼吸器関連あった。症候性遅発型 SMA 患者集団で認められた事象には、当該疾患の自然経過と一致する側弯症及び関節拘縮、並びに腰椎穿刺で認められるものと同様の事象が含まれていた。急性毒性や治療を制限する副作用は特定されず、治療に関連した重篤な有害事象もなかった。非盲検で長期投与を行った CS3A 試験では、呼吸器関連の有害事象など乳児期発症型 SMA 患者集団で予期される有害事象の発現率が治療期間の延長とともに減少した。

ISIS 396443 の臨床開発プログラムにおいて、未発症 SMA 乳児患者及び遅発型 SMA 小児患者での死亡例は報告されていない。症候性乳児期発症型 SMA 患者で報告された死因は、I 型 SMA 乳児患者での一般的な死因と一致した。ISIS 396443 を投与した未発症 SMA 乳児患者では、症候性 SMA 乳児と比べて有害事象の発現件数が著しく少なかった。これは、未発症乳児が試験に組

み入れられ ISIS 396443 の投与を開始したときのベースラインの状態がより健康であったためと考えられる。未発症乳児の方がベースラインで健康であったと思われるが、この状態は治験を通して維持され、SMA の自然経過とは異なり発達上の運動マイルストーンが達成された。

有効性及び安全性の臨床データはいずれも、ISIS 396443 の投与をできる限り早期に開始することの重要性を明確に示しており、SMA 患者に治療を行わなければ機能喪失や死に至ることもある。SMA の大部分は *5q SMN1* 遺伝子の変異に起因するもので、したがって 5q SMA ホモ接合性遺伝子変異の有無について遺伝子的な確認を行うべきであるが、未発症患者に対して治療を開始する前に必ずしも必要とされるべきではない。ISIS 396443 に関連する副作用は特定されておらず、5q SMA ではない患者に投与した場合には腰椎穿刺関連のリスクが想定される。ただし、これらのリスクは無菌操作の徹底及び標準治療によって管理可能である。SMA の臨床診断後に遺伝子的な確認を待つ間に、手遅れとなる可能性がある。さらに、症候性 SMA 小児患者を対象とした CS3A 試験及び非盲検試験で示されたとおり、ISIS 396443 は *SMN2* コピー数にかかわらずすべての SMA 表現型に対して安全かつ有効であることから、*SMN2* コピー数の確認によって治療の開始を遅らせるべきでない。また、未発症患者を対象とした試験で有意な有効性が示されたことを踏まえ、*SMN1* 遺伝子の欠損又は変異の遺伝的診断を受けた未発症患者にはできる限り早期に ISIS 396443 を投与すべきである。

5q SMA ではない症候性患者に ISIS 396443 を投与してしまう可能性は非常に少なく、腰椎穿刺処置に関連するリスクは低く管理可能であることが示されている。

臨床的又は遺伝的診断後にできる限り早く ISIS 396443 の投与を開始することのベネフィットは、遺伝子的な確認を待つ間に SMA 患者に対して治療を開始しないことのリスク、又は遺伝子的な確定診断を待つ間に 5q SMA ではない患者に ISIS 396443 を投与してしまうという非常に稀なケースのリスクを大きく上回ることは明白である。

医療従事者に対する ISIS 396443 投与の注意事項が、臨床開発プログラムで得られた経験（ピボタル CS3B 治験実施計画書の注意事項［CS3B 試験 CSR、別添 16.1.1 治験実施計画書 8.1 項］）及び通常の診療における標準治療法に基づいて作成されている。

ISIS 396443 は、十分な経験を有する的確な医療従事者が、脊髄麻酔針を使用して髄腔内にボーラス投与（1～3 分間の急速投与）し、無菌操作を含む標準的な治療法を使用する。患者によっては鎮静剤が必要となる場合もあり、髄腔内投与を助けるために画像解析法も有用と思われる。感染又は炎症の徴候がみられる皮膚部への注射は行わないこと。投与前に薬液量と同量の CSF を抜き取ることが望ましい。投与後に推奨される特別なモニタリング項目はないが、腰椎穿刺処置に関連した事象が発現する可能性がある。0、14、28 及び 63 日目に（投与間隔を 14 日以上あけて）負荷用量を投与した後、維持用量を 4 ヵ月ごとに投与する。負荷用量が投与できなかったか遅れた場合には、投与間隔を 14 日以上あけて ISIS 396443 をできるだけ早く投与し、その後は処方された投与間隔にて継続する。

ISIS 396443 の全般的なベネフィット及びリスクを表 4 にまとめる。

表 4　　ISIS 396443 治療のベネフィット及びリスク

考慮事項	エビデンス及び不確実性	結論
SMA の解析	**エビデンス：** SMA は稀な常染色体劣性遺伝性神経筋疾患であり、最も多い乳児の遺伝的死因である。通常は大部分の SMN タンパク質合成に関与する 5q 染色体上の *SMN1* 遺伝子が欠失又は変異している。少量の SMN タンパク質合成に関与する *SMN2* 遺伝子のコピー数は様々である。*SMN2* コピー数は臨床的表現型の最良予測因子として知られる（コピー数が少ないほど表現型がより重度）。神経筋力の低下により、SMA 患者は運動マイルストーンを喪失し、回復も改善もせず、大半は 2 歳までに死亡するか永続的換気が必要となる。 不確実性： *SMN2* コピー数と疾患重症度は関連するが、臨床的表現型を左右する SMN タンパク質の量は不明である。 臨床症状は SMA の大きな指標となるが、診断の確実性は *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異によってのみ確かめられる。	SMA は重篤な生命にかかわる障害で、運動機能不全を生じる *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異によって深刻な病的状態及び死亡をもたらす。
アンメットメディカルニーズ	**エビデンス：** SMA に関連する運動機能の漸進的悪化及び障害を改善、遅延又は阻止できる承認済みの治療法はない。 患者の大半が幼くして死亡するか、又は障害を負う。いったん発症すれば支持療法が適用され、呼吸補助、栄養及補助び整形外科領域の支持療法及び疼痛管理が中心となる。これらの支持療法は生存期間を延長し患者の生活の質を向上するが、SMA 患者の運動機能や無イベント生存期間を改善する治療法はない。 不確実性： 神経変性疾患に対する適切な治療開始時期については確実でない。 運動機能が改善したとしても、一部の既存疾患特性（既存の関節拘縮など）は改善しない可能性がある。	すべての患者で神経筋力低下を抑制／改善し、多くの患者で無イベント生存期間を延長できる治療法に対するアンメットメディカルニーズは高い。

表 4　　ISIS 396443 治療のベネフィット及びリスク（続き）

考慮事項	エビデンス及び不確実性	結論
ベネフィット	**エビデンス：** ISIS 396443 は、これまで検討したすべての SMA サブタイプおいて臨床的に意味のある有用性を示している。全般に、有効性は運動マイルストーンの著しい達成並びに筋力及び機能の改善に要約され、これは治療の継続とともに維持された。SMA と診断された症候性の乳児を対象とした無作為化対象試験の ISIS 396443 投与群では、対照群と比べて換気／呼吸補助を要する又は死亡する可能性が低かった。 **不確実性：** ノンレスポンダーの中に試験参加期間が十分でなかった、治療開始が遅すぎた、又は未知の疾患特性を有していたために奏功しなかった者がいたかどうかは不明である。 α 運動ニューロンの健全な環境を維持するために適切な SMN タンパク質量は不明である。	無作為化対照試験データでは、ISIS 396443 投与群で運動マイルストーンが達成されたことにより、機能的エンドポイントに対する明確な有益性が示されている。非対照試験でも様々な SMA サブタイプで有用性が認められており、この疾患の自然経過からの予想とは対照的であった。特に、SMA の発症前に ISIS 396443 を投与した乳児は、非 SMA の乳児と同様に運動マイルストーンを達成しつづけている。
リスク	**エビデンス：** ISIS 396443 臨床開発プログラムには SMA 患者 173 例が含まれる。これは罹患者数と比べれば十分に大きな集団といえる。曝露量及び検討データは、高頻度の有害事象及び副作用のリスクを評価するのに十分である。 高頻度の有害事象は、SMA 患者で予期される事象と一致した。患者のベースラインの状態が一部の事象の発現に影響するとみられ、健康な患者ほど事象の発現件数は少なかった。 治療を制限する副作用は認められなかった。腰椎穿刺に関連して予期される事象（頭痛など）が認められており、これらは標準治療によって管理された。感染症など腰椎穿刺（LP）関連のより重篤な合併症は臨床開発プログラムでは認められていない。LP の繰り返し施行の忍容性は良好である。 治療に関連ありの重篤な有害事象は報告されていない。 **不確実性：** 長期安全性は十分に説明されていない。 小児患者に早期治療を行った場合の SMA サブタイプ自然経過の変化については確実でない。	SMA 患者に対する ISIS 396443 の投与を妨げるようなリスクは特定されていない。 腰椎穿刺の投与経路と関連したリスクはあるが、いずれも標準治療によって管理可能であった。 長期安全性に関するデータの蓄積が必要である。 稀な事象のリスク評価には、市販後調査並びに現在実施中の臨床試験での安全性プロファイルの継続監視による所見の蓄積が必要である。 実施中の臨床試験では、ISIS 396443 への長期曝露下に発現する事象を評価し、稀な事象の継続スクリーニングを行い、SMA の自然経過の変化の有無を確認する。

表 4　　ISIS 396443 治療のベネフィット及びリスク（続き）

考慮事項	エビデンス及び不確実性	結論
リスク管理		長期安全性及び自然経過の変化に関する不確実性に対応するため、一部の試験を継続して長期データを収集する。 ISIS 396443-CS11 試験は、CS12、CS3B 及び CS4 試験を含む ISIS 396443 の臨床試験に参加した SMA 患者のための長期非盲検継続試験である。 ISIS 396443-CS3A 試験は現在実施中の乳児期発症型 SMA 患者を対象とした非盲検継続試験であり、ISIS 396443 の継続投与を行い、長期投与の乳児データを収集する。 市販後調査で今後得られる所見では、稀な副作用発現の可能性を評価する。

ベネフィット･リスクの要約及び評価

要約すると、SMA の治療法に関し、高いアンメットメディカルニーズがある。ISIS 396443 は非常に有効な治療法であり、SMA の臨床スペクトル全般で運動機能の改善及び生存期間の延長が示されている。SMA 乳児患者では、対照群被験者及び SMA の自然経過と比べた新たな運動マイルストーンの達成、運動機能の改善並びに全生存期間及び無イベント生存期間の延長により、ISIS 396443 の有効性が示されている。さらに遅発型 SMA 小児患者では、SMA の自然経過と比べた運動機能の改善により、ISIS 396443 の有効性が示されている。ISIS 396443 は、検討したすべてのサブグループにおいて有効性が示され、忍容性も良好であり、新たな又は予期せぬ安全性問題はいずれのサブグループでも特定されていない。

エビデンス全体を考慮した結果、有効性が特定の集団に限定される、又は他の集団でリスクが許容範囲を超えるという懸念はない。したがって、SMA の治療に対して広範な適応症を申請する。

ベネフィット･リスクプロファイルが良好であること、及び機能障害を引き起こす致命的な当該疾患には治療法がないことを踏まえ、本申請資料に記載したデータは SMA 治療薬としての ISIS 396443 の承認を支持するものと考える。

7 参考文献

Amorim JA, Gomes de Barros MV, Valença MM. Post-dural (post-lumbar) puncture headache: risk factors and clinical features. Cephalalgia. 2012;32(12):916-23.

Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. Acta Paediatr. 2009;98(5):865-72.

Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve. 2015;51(2):157-67.

Bach JR. Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. Am J Phys Med Rehabil. 2007a;86(5):349-55.

Bach JR, Saltstein K, Sinquee D, et al. Long-term survival in Werdnig-Hoffmann disease. Am J Phys Med Rehabil. 2007b;86(5):339-45 quiz 346-8, 379.

Bertini E, Burghes A, Bushby K, et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2005;15(11):802-16.

Burnett BG, Muñoz E, Tandon A, et al. Regulation of SMN protein stability. Mol Cell Biol. 2009;29(5):1107-15.

Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, et al. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. Pediatrics. 2009;124(6):e1116-25.

Crawford TO, Paushkin SV, Kobayashi DT, et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. PLoS One. 2012;7(4):e33572.

Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. Eur J Paediatr Neurol. 1999;3(2):49-51.

Duque SI, Arnold WD, Odermatt P, et al. A large animal model of spinal muscular atrophy and correction of phenotype. Ann Neurol. 2015;77(3):399-414.

Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, et al. Videos in clinical medicine. Lumbar puncture. N Engl J Med. 2006;355(13):e12.

Fang P, Li L, Zeng J, et al. Molecular characterization and copy number of SMN1, SMN2 and NAIP in Chinese patients with spinal muscular atrophy and unrelated healthy controls. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:11.

Faravelli I, Nizzardo M, Comi GP, et al. Spinal muscular atrophy--recent therapeutic advances for an old challenge. Nat Rev Neurol. 2015;11(6):351-9.

Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular

atrophy. Am J Hum Genet. 2002;70(2):358-68.

Finkel R, Bertini E, Muntoni F, et al. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2015;25(7):593-602.

Finkel RS. Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type I. Neuromuscul Disord. 2013;23(2):112-5.

Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014;83(9):810-7.

García A, Calleja J, Antolín FM, et al. Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in normal infants and children. Clin Neurophysiol. 2000;111(3):513-20.

Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord. 2010;20(3):155-61.

Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. J Child Neurol. 2011;26(12):1499-507.

Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. Pediatrics. 2013;131(5):e1509-14.

Haaker G, Fujak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. Appl Clin Genet. 2013;6(11):113-20.

Haataja L, Mercuri E, Regev R, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. J Pediatr. 1999;135(2 Pt 1):153-61.

Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. J Med Genet. 2009;46(9):641-4.

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.

Ito Y, Shibata N, Saito K, et al. New insights into the pathogenesis of spinal muscular atrophy. Brain Dev. 2011;33:321-31.

Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? Neuroepidemiology. 2010;34(3):152-7.

Jones C, Cook S, Hobby K, et al. SMA subtype concordance in siblings: findings from the Cure SMA cohort. Presented at the 20th annual spinal muscular atropy researcher meeting 2016; Anaheim, CA.

Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. Neurology. 2012;79(18):1889-97.

Keidan I, Bielorei B, Berkenstadt H, et al. Prospective evaluation of clinical and laboratory effects of intrathecal chemotherapy on children with acute leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(6):307-10.

Kolb S, Coffey C, Yankey J, et al. Longitudinal results from the NeuroNEXT SMA infant biomarker study. Presented at the 20th annual spinal muscular atropy researcher meeting 2016; Anaheim, CA.

Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. Ann Clin Transl Neurol. 2016b;3(2):132-45.

Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. Neurol Clin. 2015;33(4):831-46.

MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, et al. Prenatal onset spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 1999;3(2):65-72.

Matsuzawa J, Matsui M, Konishi T, et al. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. Cereb Cortex. 2001;11(4):335-42.

Mazzone E, Bianco F, Main M, et al. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: a 12month longitudinal study. Neuromuscul Disord. 2013;23(8):624-8.

Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. Neuromuscul Disord. 2011;21(6):406-12.

McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. Muscle Nerve. 2010;42(6):966-74.

Medrano S, Monges S, Gravina LP, et al. Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina. Eur J Paediatr Neurol. 2016.

Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol. 2012;11(5):443-52.

Mercuri E, Finkel R, Montes J, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. Neuromuscul Disord. 2016;26(2):126-31.

Montes J, Gordon AM, Pandya S, et al. Clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2009;24(8):968-78.

Montes J, McDermott MP, Martens WB, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. Neurology. 2010;74(10):833-8.

O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. Neuromuscul Disord. 2007;17(9-10):693-7.

Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. Eur J Hum Genet. 2004;12(12):1015-23.

Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, et al. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. Arch Dis Child. 2007;92(2):109-14.

Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology. 2007;69(20):1931-6.

Park GH, Kariya S, Monani UR. Spinal muscular atrophy: new and emerging insights from model mice. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010;10(2):108-17.

Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. Genet Med. 2010;12(3):145-52.

Qian Y, McGraw S, Henne J, et al. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. BMC Neurol. 2015;15:217.

Ramamoorthy C, Geiduschek JM, Bratton SL, et al. Postdural puncture headache in pediatric oncology patients. Clin Pediatr (Phila). 1998;37(4):247-51.

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.

Roberto DS, Giorgia C, Amy P, et al. Development milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2016;26(11):754-9

Rudnik-Schöneborn S, Berg C, Zerres K, et al. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. Clin Genet. 2009;76(2):168-78.

Rudnik-Schöneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J, et al. The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III. Eur Neurol. 2001;45(3):174-81.

Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. J Child Neurol. 2007;22(8):946-51.

Sahashi K, Ling KK, Hua Y, et al. Pathological impact of SMN2 mis-splicing in adult SMA mice. EMBO Mol Med. 2013;5(10):1586-601.

Silberstein SD, Marcelis J. Headache associated with changes in intracranial pressure. Headache. 1992;32(2):84-94.

Sivo S, Mazzone E, Antonaci L, et al. Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes. Neuromuscul Disord. 2015;25(3):212-5.

Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, et al. Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. J Child Neurol. 2012;27(7):845-51.

Staropoli JF, Li H, Chun SJ, et al. Rescue of gene-expression changes in an induced mouse model of spinal muscular atrophy by an antisense oligonucleotide that promotes inclusion of SMN2 exon 7. Genomics. 2015;105(4):220-8.

Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. Eur J Hum Genet. 2012;20(1):27-32.

Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. Ann Neurol. 2005;57(5):704-12.

Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. PLoS One. 2010;5(8):e12140.

Uttl B. Measurement of individual differences: lessons from memory assessment in research and clinical practice. Psychol Sci. 2005;16(6):460-7.

van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. New England Journal of Medicine. 2010;362(15):1396-1406.

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.

Woo C, Schwartz B, Maier V, et al. Identification of a novel long noncoding RNA as a potential therapeutic target for upregulating SMN protein expression for the treatment of SMA. Presented at the 19th Annual International Spinal Muscular Atrophy Research Group Meeting; Kansas City, MO.

Young SD, Montes J, Kramer SS, et al. Six-Minute Walk Test is Reliable and Valid in Spinal Muscular Atrophy. Muscle Nerve. 2016.

Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. Arch Neurol. 1995;52(5):518-23.

伊藤万由里, 斎藤加代子, 大澤眞木子. 日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査. 東女医大誌. 2013;83: 52-7.

スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

＜CS3B 試験最終解析及び SM201 試験更新中間解析に伴う改訂＞

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

略語・略号一覧表 79
1 製品開発の根拠 80
1.1 SMA の概要 80
1.1.1 SMA の自然経過及び疫学 80
1.1.2 SMA の病理 82
1.2 アンチセンスオリゴヌクレオチド及び ISIS 396443 82
1.3 アンメットメディカルニーズ 83
1.4 ISIS 396443 の臨床開発計画の概要 84
1.4.1 症候性患者を対象とする主要な試験 87
1.4.2 未発症患者を対象とする試験 88
1.4.3 PMDA との相談の履歴 88
2 生物薬剤学に関する概括評価 90
3 臨床薬理に関する概括評価 91
3.1 薬物動態及び薬力学の概要 91
3.1.1 薬物動態及び内因性要因 92
3.1.2 薬物相互作用の可能性 93
3.1.3 臨床試験のための用量設定 93
3.1.4 免疫原性 94
3.2 臨床薬理試験の概要 94
4 有効性の概括評価 96
4.1 被験者集団及び試験デザイン 97
4.2 有効性評価項目の根拠 98
4.2.1 症候性（乳児期発症型）及び未発症 SMA 乳児患者の運動機能 99
4.2.1.1 運動マイルストーン（Hammersmith 乳児神経学的検査［HINE］） 99
4.2.1.2 筋力及び機能（CHOP INTEND） 100
4.2.2 遅発型 SMA 患者の運動機能 101
4.2.2.1 Hammersmith 運動機能評価スケール – 拡大版（HFMSE） 101
4.2.2.2 上肢モジュール 101
4.2.2.3 6 分間歩行試験 101
4.2.3 生存及び成長 102
4.2.3.1 全生存期間及び無イベント生存期間 102
4.2.3.2 成長パラメータ 102
4.2.4 電気生理学的評価項目（CMAP） 103
4.3 盲検化及びデータの完全性 103
4.3.1 対照群 104
4.4 結果の概要 105
4.4.1 症候性及び未発症乳児における運動機能の評価項目 105

4.4.1.1 HINE 105
4.4.1.2 CHOP INTEND 110
4.4.2 遅発型 SMA 患者の運動機能の評価項目 114
4.4.3 生存及び成長 115
4.4.3.1 全生存期間及び無イベント生存期間 115
4.4.3.2 生存 117
4.4.3.3 成長 121
4.4.4 電気生理学的評価項目 121
4.5 用量設定の根拠 121
4.6 サブグループ別の有効性 122
4.7 有効性の発現維持 124
4.7.1 免疫原性が有効性に及ぼす影響 125
4.8 有効性の結論 125
5 安全性の概括評価 127
5.1 全般的な曝露の状況 127
5.2 有害事象 128
5.2.1 主な有害事象 128
5.2.1.1 SMA と診断された乳児 128
5.2.2 遅発型 SMA 患者 129
5.2.3 有害事象の経時的解析 129
5.2.3.1 SMA と診断された乳児 129
5.2.3.2 遅発型 SMA 被験者 130
5.2.4 重症度別の有害事象解析 130
5.2.4.1 SMA と診断された乳児 130
5.2.4.2 遅発型 SMA 被験者 130
5.2.5 治験薬との関連性別の有害事象 130
5.2.5.1 SMA と診断された乳児 130
5.2.5.2 遅発型 SMA 被験者 131
5.3 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 131
5.3.1 死亡 131
5.3.2 重篤な有害事象 132
5.3.2.1 SMA と診断された乳児 132
5.3.2.2 遅発型 SMA 被験者 133
5.3.2.3 その他の集団における重篤な有害事象 133
5.3.3 治験治療の中止に至った有害事象 133
5.3.4 副作用 133
5.3.5 臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見 134
5.4 特に注目すべき安全性項目 135
5.5 特定集団における安全性 135
5.5.1 サブグループ別の安全性 135
5.5.2 妊娠、生殖及び授乳 135

5.5.3 小児及び高齢者集団 135
5.5.4 肝不全及び腎不全 135
5.5.5 運転又は機械操作に対する影響 136
5.5.6 日本人被験者 136
5.6 過量投与 136
5.7 薬物乱用 136
5.8 市販後の実績 137
5.9 医薬品安全性監視計画 137
5.10 安全性の結論 138
6 ベネフィットとリスクに関する結論 140
7 参考文献 145

略語・略号一覧表

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
6MWT	Six-Minute Walk Test	6 分間歩行試験
ADA	anti drug antibody (ISIS 396443)	抗薬物（ISIS 396443）抗体
ADR	adverse drug reaction	副作用
AE	adverse event	有害事象
ASO	antisense oligonucleotide	アンチセンスオリゴヌクレオチド
AUC	area under the plasma concentration time curve	血漿濃度時間曲線下面積
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders	フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査
CMAP	compound muscle action potential	複合筋活動電位
C_{max}	maximum drug concentration	最高薬物濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	clinical study report	CSR
DSMA	Data Safety Safety Monitoring Committee	独立データ安全性モニタリング委員会
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded	Hammersmith 運動機能評価スケール - 拡大版
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination	Hammersmith 乳児神経学的検査
hnRNP	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex protein	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質複合タンパク質
IT	intrathecal, intrathecally	髄腔内
LP	lumbar puncture	腰椎穿刺
MOE	methoxyethyl	メトキシエチル
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
RT PCR	Reverse-transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
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	－
ULM	Upper Limb Module	上肢モジュール

1 製品開発の根拠

1.1 SMA の概要

脊髄性筋萎縮症（SMA）は、四肢及び体幹の随意筋の萎縮を特徴とする。SMA は、ほぼすべての症例で、染色体 5q 領域での *SMN1* 遺伝子の欠失又は *SMN1* 遺伝子の機能喪失を起こす突然変異による SMN タンパク質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に起因している。しかしながら、ごくまれに、原因が染色体 5q 領域にない SMA が臨床診断される場合もある。

稀な疾患であるにもかかわらず、SMA は、単一の遺伝子に起因する疾患による乳児の死亡の原因の中で最も頻度の高い疾患である。SMA は、*SMN*1 遺伝子の欠失又は突然変異に起因する疾患であり、*SMN1* 遺伝子は、SMN タンパク質産生の多くを担っており、染色体 5q 領域に位置している。第 2 の遺伝子である *SMN2* は、*SMN1* の近傍に位置し、少量の SMN タンパク質産生を担っている。患者が有する *SMN2* のコピー数は、臨床表現型の最も重要な予測因子として知られている。最も重症な病型の SMA を伴う乳児は、出生後数週間で死亡する。それ以外の病型の SMA 患者は、生後数週間後に症候を示す。この無症候性期間の長さは様々であるが、通常は疾患の重症度と相関しており、発症時期が早いほど、また SMN タンパク質の産生が少ないほど、疾患は重度である。いったん SMA を発症した患者は、発症後新たな運動機能を獲得することはなく、発症時点までに獲得していたあらゆる運動機能を維持又は喪失するのみである。SMA 以外に SMN タンパク質濃度の変化が関与する他の病態は知られていない。

1.1.1 SMA の自然経過及び疫学

SMA の自然経過及び疫学についての完全な説明については、SMA の自然経過報告書（M5.4）を参照のこと。

SMA は稀な疾患であり、SMA の発症率は出生 10 万人に対して 8.5～10.3 人と報告されている（Arkblad 2009; Jedrzejowska 2010; Prior 2010; Sugarman 2012）。本邦において公表されている SMA の推定有病率は 10 万人あたり 0.5～1.0 人である（伊藤 2013）。本邦での SMA 有病率を調査する目的で、国立病院及び大学病院の神経科、小児科及び臨床遺伝学部門を対象にアンケート調査が 2013 年に実施された。本調査でのアンケート送付数 2,620 に対し、回答数は 888 であった。この調査での回答率は、34%であったことに留意する必要がある。本邦においては、約 741～1,391 の SMA 症例が同定された（127,619,000 の人口を踏まえると、10 万人あたり 0.5～1.0 人となる）。従って、2015 年 10 月 1 日時点での国内人口（127,100,000）に基づくと、本邦における SMA の推定有病率は、年間総人口あたり 636～1,271 人となる。

SMA 患者の臨床表現型は、出生後まもなく死亡する患者と、無症状のままで成人期まで生存する患者との間で大きく異なる。臨床表現型の重要な決定因子は、第 2 遺伝子である *SMN2* のコピー数である。ヒトが有する *SMN2* のコピー数は様々であり、健常人は一般的に 1 個又は 2 個の *SMN2* コピーを有するのに対し、SMA 患者は一般的に 2 個又は 3 個の *SMN2* コピーを有している（Crawford 2012; Fang 2015）。

SMN1 及び *SMN2* 両方の遺伝型のコピー数をジェノタイピングできる高度な分子医学技術が開発される以前は、SMA は臨床症状に基づき診断され、達成された最大の運動マイルストーン（頭を持ち上げる、座る、立つ又は歩く等）及び発症年齢に基づき表現型により分類されていた。達成された最大の運動マイルストーンに基づく表現型による分類法では、マイルストーンが達成されたか否かを判定するために十分な期間、被験者を追跡調査する必要がある。ISIS 396443 の臨床開発では、被験者は、十分に自力で座れる年齢に達する前に臨床試験に組み入れられると想定されたことから、発症年齢に基づく分類法（Finkel 2015）を用いることとした。

0 型 SMA すなわち出生前発症型 SMA は、極めて低頻度のタイプであるが、出生時には明らかな関節拘縮や呼吸機能障害が認められ、出生後直ちに、又は程なく人工呼吸器が必要となることが多い（Dubowitz 1999; Finkel 2015; MacLeod 1999; Mercuri 2012）。0 型 SMA 患者は通常、*SMN2* 遺伝子を 1 コピー有する。

I 型 SMA は、最も高頻度のタイプであり、SMA 出生数の 58%を占める（Ogino 2004）。*SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する患者の 90%以上は、I 型 SMA を発症し（Feldkötter 2002）、これらの乳児は通常、全身筋力低下及び運動機能の低下を伴い、生後 6 ヵ月以内に新たな運動マイルストーンを達成できない。このような乳児は、介助なしでは全く座ることができない（Russman 2007; Wang 2007, Roberto 2016）。I 型 SMA 患者の疾患及び死亡の主な原因は、神経筋衰弱による肺疾患である（Wang 2007）。I 型 SMA の乳児のうち、呼吸補助なしに生後 24 ヵ月以上生存できるのは 1.3%に過ぎない（Gregoretti 2013）。

II 型 SMA は、全症例の約 29%を占める（Ogino 2004）。*SMN2* 遺伝子を 3 コピー有する患者の 80%以上が II 型 SMA を発症する（Feldkötter 2002）。II 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子を 3 コピー有しているが、有するコピー数には 2～4 個の幅がある（Feldkötter 2002）。一般的に生後 18 ヵ月以内に近位肢の筋力低下及び筋緊張低下を発症するため、小児は運動マイルストーンを達成できない（Rudnik-Schöneborn 2001）。II 型 SMA 患者は一般的に、自力で座る能力を有するが、自力で歩くことができないことにより特徴づけられる（Rudnik-Schöneborn 2001）。II 型 SMA は進行性であるため、患者の一部は自力で座る能力を経時的に喪失する（Faravelli 2015; Russman 2007; Wang 2007）。整形外科的及び呼吸器系の合併症が、疾患及び死亡の主な原因であり、II 型 SMA 患者のうち 25 歳まで生存するのは 70%に過ぎない（Faravelli 2015）。

III 型 SMA は、全症例の約 13%を占める（Ogino 2004）。*SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する患者の 80%以上が III 型 SMA を発症する（Feldkötter 2002）。III 型 SMA 患者は通常、3 又は 4 個の *SMN2* コピーを有する。III 型 SMA 患者は自力で立ち、歩くことができるが、SMA の進行に伴いこれらの運動能力を喪失する（Zerres and Rudnik-Schöneborn 1995）。III 型 SMA 患者は、通常の生存期間であることが報告されており、神経筋合併症及び整形外科的合併症は、II 型 SMA の場合と同様に、疾患の主な原因となる（Arnold 2015; Haaker 2013; Wang 2007）。

IV 型 SMA は、最も軽度の SMA であり、発症は極めて稀である（Arnold 2015）。IV 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子コピーを 4 個以上有する。発症は 10 歳以降に報告されるが、多くの場合 20～30 歳以降であり（Wang 2007）、その後、患者は軽度から中等度の筋力低下及び発症後の障害の増加を発現する。これらの患者は、歩行可能であり、生存期間は健常者と変わらない（Faravelli 2015）。

1.1.2 SMA の病理

SMA の根底にある病理は、まだ完全には解明されていない。しかし、疾患の重症度に関わりなく、本疾患の根本原因、すなわち SMN タンパク質の低下は、すべての患者に共通する。SMN は、必須のハウスキーピングタンパク質であり、スプライシングで重要な役割を担う。本タンパク質は、健常人では広範に発現しているが、脊髄の運動ニューロンは特に本タンパク質の低下の影響を受けやすい。ヒトでは、運動単位は発生初期に確立するが、介入により、変性した運動単位を救済する治療の余地は残っている可能性がある。

SMN タンパク質欠乏の動物モデルでの知見より、未発症期又は発症後初期に ISIS 396443 を投与することにより、より遅い時期に投与した場合や治療しない場合に比べて、生存期間が延長し、機能が改善する可能性が示された（Staropoli 2015）。さらに、症状を伴う運動単位機能の喪失後でさえ、SMN タンパク質量の回復により少なくとも運動単位の機能の一部を復活させることが可能と考えられる。SMA の特徴である運動機能の緩やかな低下の原因は、十分には理解されていないが、2 つの説が裏付けられている。一つは、身体を大きくする必要性、強くする必要性、及び代謝的な必要性から、小児が利用可能な運動単位を「過剰に発達させる」ためとする説、もう一方は、新生児期以降も運動単位が継続的に喪失するためとする説である。「継続的喪失」説は、動物モデルを用いた条件付きノックダウン実験により裏付けられた。この実験では、マウス（Park 2010; Sahashi 2013）のほか、ブタでも（Duque 2015）、SMN タンパク質が初期発生後も必要とされることが裏付けられた。

これらの非臨床試験の結果から、すべての SMA 患者が、身体状態に関わりなく、SMN タンパク質の産生を増やす治療によりベネフィットを得られることが裏付けられた。

1.2 アンチセンスオリゴヌクレオチド及び ISIS 396443

ISIS 396443 を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）は、目的タンパク質をコードするリボ核酸（RNA）に選択的に結合することにより、目的タンパク質の発現を変化させる短鎖配列の合成ヌクレオチドである。

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）であり、また、18-塩基残基（18-mer）ホスホロチオエートオリゴヌクレオチドである。18 個の糖残基のすべては 2’-*O*-(2-メトキシエチル)-D-リボース（MOE）である。すべてのシトシン塩基は 5-位でメチル化されている。ISIS 396443 の配列を以下に示す。

5’-^{Me}U^{Me}CA^{Me}C^{Me}U^{Me}U^{Me}U^{Me}CA^{Me}UAA^{Me}UG^{Me}C^{Me}UGG-3’

ISIS 396443 は、臨床表現型を問わず、SMA 患者の治療として髄腔内（IT）長期投与をサポートするよう設計された。SMA 患者に対する治療アプローチは、*SMN2* 遺伝子の mRNA スプライシングパターンを修正することで、*SMN2* 遺伝子から産生される全長タンパク質の量を増加させることに基づいている。ISIS 396443 は、*SMN2* mRNA 前駆体のエクソン 7 の下流イントロンにおける特定の配列と結合するようにデザインされ、*SMN2* 転写産物におけるエクソン 7 含有率の増加を促進する。ISIS 396443 は、通常ヘテロ核リボヌクレオタンパク質（hnRNP）A1/A2 により占められている *SMN2* mRNA 前駆体の領域に結合する。*SMN2* mRNA 前駆体のこの領域は、イント

ロンスプライシングサイレンサーN1 と呼ばれており（Hua 2008; Rigo 2012）、すべての SMA 患者に存在する。

ISIS 396443 は *SMN2* mRNA 前駆体に結合するため、ISIS 396443 の投与により SMN タンパク質レベルが健常人でのタンパク質レベルを上回るほど増加するとは予想されない（M2.4、2.4 項）。健常人においても、個々の個体が有する *SMN1* 及び *SMN2* 両方の遺伝子のコピー数は様々である（Hendrickson 2009）。これら両遺伝子はいずれも SMN タンパク質を産生するため、健常人においても SMN タンパク質レベルは多様となると考えられる。また、近年、mRNA 前駆体生成前の時点での *SMN1* 及び *SMN2* 遺伝子の転写の調節が説明されている（Woo 2015）。さらに、SMN タンパク質の調節も説明されている（Burnett 2009）。ISIS 396443 に固有の作用機序の観点から、及び、SMA 患者では機能的 *SMN1* 遺伝子を喪失していることに加え、*SMN2* 遺伝子により産生された SMN タンパク質の量に完全に依存することからも、ISIS 396443 が SMA 患者において SMN タンパク質レベルを健常人でのタンパク質レベル以上に増加させる可能性は非常に低い。

1.3 アンメットメディカルニーズ

SMA に伴う進行性の運動機能低下及び障害の回復、遅延、又は停止をもたらす既承認の治療法が存在せず、患者の大多数は生後ほどなく死亡するか、身体障害を持つことになるため、SMA 患者治療に対するアンメットメディカルニーズは高い。SMA は本邦で指定難病に指定（厚生労働省告示 393 号［2014 年 10 月 21 日］）されており、また、ISIS 396443 は希少疾病用医薬品に指定されている（2016 年 11 月］）。神経筋衰弱のため、SMA 患者では運動マイルストーンを喪失するか、全く達成できず、最も重症な患者は 2 歳になるまでに死亡するか、永続的換気を必要とする（Gregoretti 2013）。また、現在のところ SMA の病態を改善できる治療法は存在せず、いったん発症すると、SMA 患者が受けることのできる最善の治療は支持療法である。乳児期発症型 SMA 患者では、支持療法は呼吸補助及び栄養補助に重点を置いている（Wang 2007）。呼吸補助は、二相性陽圧換気（BiPAP）、咳介助、及び口腔吸引などの非侵襲的換気からなり、これらの処置は 1 日に何時間もかかる場合がある。さらなる呼吸補助が必要とされる場合、長期間換気を行うための気管切開が選択される場合がある。SMA 患者は、嚥下困難となり、食物摂取の支援や胃瘻チューブによる補助的栄養補給を必要とする場合がある。遅発型 SMA 患者の治療は、疾患進行レベルに依存するが、栄養補助、理学療法・作業療法、疼痛管理、装具、安全に活動するための環境管理や住宅改修、及び脊髄手術を含む。しかし、最大限の支持療法を行ったとしても、比較的重度の病型では呼吸障害や筋力低下を含む疾患進行が苛酷であり、早期に死に至る。

SMA 患者への支持療法は、生存期間を延長し、患者の QOL を改善する可能性があるが、現時点では SMA 患者の運動機能の維持又は改善、あるいは永続的換気又は死亡の減少につながる治療法はない。

SMA 患者及びその介護家族は、運動機能を改善し、生存期間を延長する治療法を強く求めている（Qian 2015）。運動機能の改善は、支持療法の負担を大きく減らし、患者の自立性を高め、介護者ばかりでなく患者の QOL も改善すると考えられる。

SMA のすべての病型において、患者の神経筋衰弱の発現を予防し又は経過を逆行させ、最も重症な患者の生存期間を延長することができる治療法に対する高いアンメットメディカルニーズが

存在する。

1.4 ISIS 396443 の臨床開発計画の概要

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。この結果に基づき、ISIS 396443 による SMA 治療の承認申請を行う。すべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、ヘルシンキ宣言、及び各国の規制に従い、該当する規制ガイドラインを考慮して実施した。さらに、試験デザインは SMA 治療の開発に関する公表ガイダンス（Bertini 2005）に従って構築した。

承認申請用のデータは、5q SMA と遺伝的に診断され、*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。*SMN2* 遺伝子のコピー数は、各試験での登録被験者集団の均一性を高めるため、いくつかの試験でのみ選択基準に含まれた。ISIS 396443 の作用機序を踏まえると、非 5q 型の SMA 患者では ISIS 396443 の効果が期待できないと考えられたため、非 5q 型患者は本臨床開発計画に組み入れなかった。

SMA は臨床的に不均一な疾患であり、個々の臨床アウトカム評価項目がすべての患者集団に対して適切であるとは考えられない。そのため、ISIS 396443 の試験には症候性（ベースライン時に歩行可能及び不能であった乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA 患者）及び SMA と遺伝的に診断されたが未発症の患者を組み入れた。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。ISIS 396443 の承認申請の主体となる試験である、症候性患者を対象とした 4 試験（2 試験は乳児期発症型 SMA 患者を対象とした臨床試験、残り 2 試験は遅発型 SMA 患者を対象とした臨床試験）、及び未発症患者を対象とした 1 試験の試験デザインの概略を以下に示す。

乳児期発症型 SMA 患者を対象とする CS3B 試験は、ISIS 396443 の臨床開発計画全体の中で中心となる臨床試験である。本試験デザインは、保健医療当局の助言に従い計画されたシャム処置対照試験であり、運動マイルストーンの発達と関わりの深い有効性評価項目を用いており、承認申請の基礎となる中間解析をあらかじめ規定していた。CS3B 試験の結果は、様々な SMA 表現型を有する患者を対象として実施した一連の非盲検試験からの非常に類似した結果により裏付けられている。

SMN2 遺伝子を 1 コピーのみ有する患者は、一般的に SMA の中で最も重症であり、生後長期間生存することができないため、本患者集団は ISIS 396443 の臨床開発計画から除外した。同様に最も軽度な病型の、一生涯の比較的遅い時期に SMA を発症する 4 個以上の *SMN2* 遺伝子コピーを有する患者も除外した（M5.4 自然経過報告書）。臨床表現型の異なる患者を対象とした臨床試験間で、登録時の年齢にわずかな差があったものの、本試験期間中の被験者の成長に沿って SMA の経過を十分に評価できたと考えられる。さらに、SMA の基礎的な生物学的特性及び ISIS 396443 の作用機序はすべての SMA 患者で同一であるため、検討したすべての臨床試験で認められた良好なベネフィット／リスクプロファイルにより、様々な病型の SMA 患者に対する ISIS 396443 の臨床使用が支持される。

SMA の遺伝的病因には、人種差及び民族差がなく、SMA の病理は国内と海外で同様であることが示されている（Ito 2011）。SMA の発症率や有病率に関して、公表文献由来のデータから有意な人種差、民族差、地域差は示唆されていない。さらに、SMA の標準治療に関するガイドラインが 2007 年に公表されたが（Wang 2007）、実施される呼吸補助の頻度及び時期には各国間で違いがあり、その結果、生存期間にも差があることが報告されている。しかしながら、支持療法を追加することで運動マイルストーンの発展を改善又は変化させるとのエビデンスはない（Roberto 2016）。また、CS3B 試験は、治験実施計画書に規定された呼吸補助の基準に従い実施されたため、上記の各国間における呼吸補助頻度及び時期の違いは、本国際共同試験（CS3B）における有効性及び安全性の評価には影響を及ぼさないと考える。

ISIS 396443 は、髄腔内（IT）にボーラス投与（腰椎穿刺）される。IT ボーラス投与後の脊髄や他の CNS 組織への ISIS 396443 の分布は、脳脊髄液（CSF）量などの解剖学的要因に依存するであろうと考えられることから、本投与経路は民族の異なる SMA 患者間で有効性や安全性に大きな差を生じる可能性を低減していると考えられる。

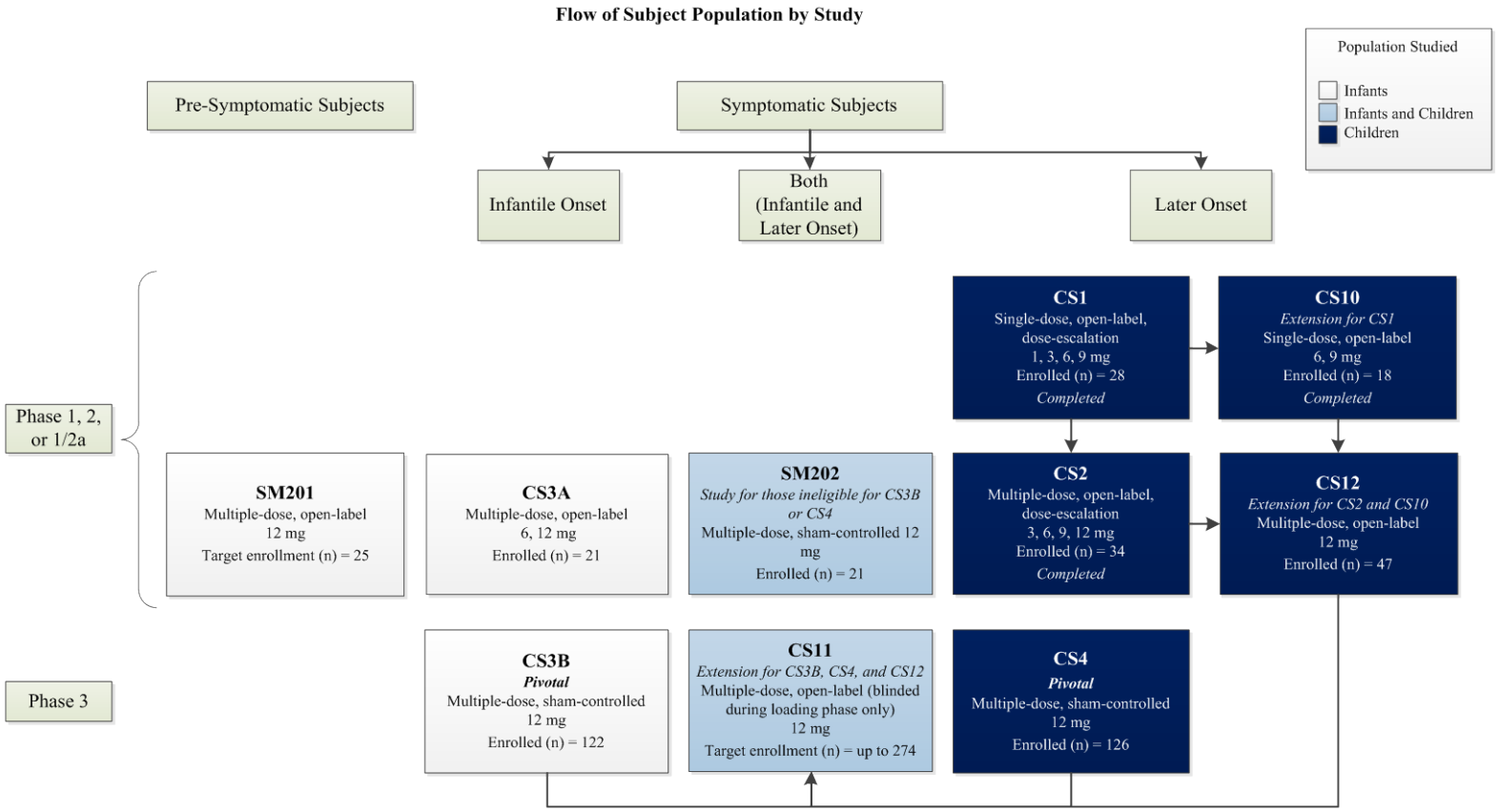
ISIS 396443 は、主にエキソヌクレアーゼによる 3’-及び 5’-末端の加水分解を介して緩やかに代謝され、CYP450 を介する酸化的代謝を誘導又は阻害せず、また、ヒトのトランスポーターの基質でも阻害剤でもない。したがって、ISIS 396443 は代謝経路及びヒトトランスポーターの競合又は阻害を介して、他の薬剤と相互作用することはないと考えられる。ISIS 396443 は、臨床的に有効な、又はその以上の血漿中濃度（100 ng/mL 及び 5 μg/mL）で高い血漿タンパク結合率を示すことから、ISIS 396443 は糸球体で濾過されず、尿中に排泄されにくい。なお、ISIS 396443 と類似の ASO の血漿中でのタンパク結合性は比較的弱く、また ASO のような親水性薬物の結合部位は低分子量の疎水性薬剤の結合部位とは異なる。したがって、血漿タンパクへの結合を競合することによる薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

SMA の根底にある病理、患者集団、SMA に対する介入、ISIS 396443 の作用機序、投与経路及び薬物動態（ADME）データを踏まえると、国内患者と海外患者との間で用量－反応関係は同様と考えられ、したがって日本人患者での ISIS 396443 の有効性及び安全性は、国際共同臨床試験（CS3B）及び海外臨床試験の全体被験者でのデータを基に評価することができると考える。

また、CS3B 試験に組み入れられた日本人被験者 3 例での有効性、安全性、及び薬物動態の結果は、本試験の全被験者集団での結果と同様であった。

臨床開発計画に組み入れた試験及び患者集団を、図 1 に示す。

図 1　　ISIS 396443 の臨床開発計画の概要



1.4.1 症候性患者を対象とする主要な試験

乳児期発症型、発症年齢生後 6 ヵ月以下

ISIS 396443-CS3B（CS3B 試験）は、乳児期発症 SMA 患者を対象とするピボタル試験である。本試験は、乳児期発症 SMA 患者 121 例を対象とする、多施設共同、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験である。本試験は、海外及び国内で実施された。ISIS 396443 は髄腔内（IT）投与する必要があるため、完全なプラセボ対照試験は現実的でない。5q SMA と遺伝的に診断され、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー有し、乳児期発症 SMA の徴候及び症状を呈する患者を適格な被験者とした。本試験では、ISIS 396443 12 mg 相当量の負荷用量及び維持用量（乳児に対しては年齢に応じて調節）を検討した。あらかじめ規定された中間解析の前に、治験依頼者は保健医療当局と共同で、臨床的に意味のある治療効果を最も早く検出できる評価項目を特定した。その結果、Hammersmith 乳児神経学的検査（HINE）の 2 項により評価した運動マイルストーン達成を第 1 主要評価項目とするレスポンダー解析を反映するため、治験実施計画書及び統計解析計画を改訂した。運動機能及び生存期間のその他の評価項目も、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に評価した。ポジティブな中間解析結果が得られ、これ以上シャム処置対照試験を行うことは倫理的でないと考えられ、CS3B 試験の適格な被験者を非盲検継続試験 CS11 に登録することが可能であったことから、治験依頼者は早期に本試験を終了することとした。

CS3B 試験の統計解析計画に基づき、最終解析では第 2 主要有効性評価項目及びすべての副次的有効性評価項目について検定を行うが、第 1 主要有効性評価項目の検定は再実施しない。

CS3B 試験では、治療割付けの盲検性を保証するためにシャム処置を受ける並行無治療対照群を使用した。並行対照群を使用することにより、治療の有効性を客観的に評価することができ、シャム処置により無治療対照群に割付けられた被験者への不必要な IT 投与及び腰椎穿刺のリスクを最小化することもできる。試験の盲検性を維持するために採用されたこの厳格な手順に関する詳細は、4.3 項に記載した。乳児期発症 SMA 患者集団全体を代表するため、被験者の選択基準は、2 コピーの *SMN2* 遺伝子を有し、生後 6 ヵ月以内で症状を発現していることを必要とした。

ISIS 396443-CS3A（CS3A 試験）は、5q SMA と遺伝的に診断され、乳児期発症 SMA の徴候及び症状を呈する症候性乳児患者 21 例を対象とする進行中の、多施設共同、非盲検試験である。本試験は、海外で実施された。本試験では、ISIS 396443 6 mg 相当量及び 12 mg 相当量の負荷用量、並びに 12 mg の維持用量を検討した。本試験は、運動機能及び生存期間を、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に評価した。

本試験は当初、安全性及び用量設定試験として計画されたが、長期投与により、時間の経過とともに、CS3A 試験の被験者が SMA で予想される自然経過に反して運動マイルストーンを達成していることが明らかとなった。そのため、CS3A 試験の評価項目を変更し、運動機能と生存期間の臨床的に意味のある評価項目を追加した。

遅発型、生後 6 ヵ月を過ぎてからの発症

ISIS 396443-CS1 及び ISIS 396443-CS10（CS1 及び CS10 試験）試験は単回投与試験であるため、

これらの試験から得られたデータは、本項に記載しない。また、ISIS 396443-CS4、ISIS 396443-CS11、及び 232SM202（CS1、CS11、及び SM202 試験）試験は、依然盲検下にあるため、これら試験からのデータも記載しない。

ISIS 396443-CS2（CS2 試験）は、被験者に ISIS 396443 の負荷投与を行った最初の試験である。本試験は、遅発型、II 型、及び III 型 SMA 小児患者 34 例を対象とした、完了した多施設共同、非盲検、反復用量漸増試験である。本試験は、海外で実施された。5q SMA と遺伝的に診断され、初回投与時の年齢が 2～15 歳であり、24 時間いかなる呼吸補助も必要としなかった者を適格な被験者とした。本試験では、ISIS 396443 3、6、9、及び 12 mg の反復投与を検討した。本試験では、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に、運動機能も評価した。

ISIS 396443CS12（CS12 試験）は、CS2 又は CS10 試験を完了した被験者を対象とした長期継続試験である。本試験は、遅発型、II 型及び III 型 SMA 小児患者 47 例を対象とする進行中の、多施設共同、非盲検継続試験であり、海外で実施された。本試験では、6 ヵ月ごとの ISIS 396443 12 mg の反復投与を検討した。本試験では、運動機能と共に、安全性及び薬物動態も評価した。

1.4.2 未発症患者を対象とする試験

232SM201（SM201 試験）は、SMA と遺伝的に診断された未発症 SMA 乳児患者を最高 25 例まで登録する進行中の非盲検試験である。本試験は、海外で実施された。5q SMA と遺伝的に診断され、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー又は 3 コピー有するが、SMA の徴候及び症状が認められない患者を、適格な被験者とした。本試験では、CS3B 試験と同一の投与方法による 12 mg 相当量の ISIS 396443 の負荷投与及び維持投与を検討した。本試験では、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に、運動機能及び生存期間を評価した。

I 型、II 型、III 型、又は IV 型 SMA を発症した患者には、生後、無症候性の期間がある。この期間、これらの患者の運動機能が正常又はほぼ正常であることが、エビデンスにより示唆されている（Finkel 2013; Swoboda 2005）。しかし、I 型 SMA を発症した患者では、生後数ヵ月以内に症状が発現する場合が多い。非臨床試験では、SMN タンパク質の産生を増やすための治療は、発症後早期に実施すれば遅く実施するより顕著な影響をもたらすことが示唆された（Staropoli 2015）。さらに、著しい神経筋表現型を呈する別の遺伝性小児疾患（ポンペ病）では、未発症時に乳児の診断及び治療を行った場合、症状発現後に治療を開始した場合よりも臨床転帰が改善した（Chien 2009）。したがって、SM201 試験は、*SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する未発症患者において、ISIS 396443 投与により症状の発現を予防できるかどうか評価するために計画された。

臨床開発計画の一環として実施されたその他の試験の概要を、M2.7.6 に記載する。CS3B 試験で明らかに有意な結果が得られたことに続いて、ISIS 396443 の非盲検試験では、試験デザインによる制限があるものの、全ての試験で同様の結果が得られており、これらの結果は、CS3B 試験の結果をよく裏付けていることが明らかになった。

1.4.3 PMDA との相談の履歴

日本における臨床開発を開始するに先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を実施し、[redacted]及び[redacted]に関して以下の助言を得た。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]可能と考える。
- [redacted]可能と考える。

以上の助言に基づき、20[redacted]年[redacted]月より CS3B 試験、20[redacted]年[redacted]月より CS4 試験が、それぞれ国内 2 施設で開始された。CS3B 試験には 3 例、CS4 試験には 8 例の日本人被験者が登録された。

その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日医薬品[redacted]相談を実施し、[redacted]に関し以下のような助言を受けた。

- [redacted]
- [redacted]考える。
- [redacted]

2 生物薬剤学に関する概括評価

ISIS 396443 は、SMA 治療薬として開発中の、均一に化学修飾された 2'-*O*-（2-メトキシエチル）（2'-MOE）ASO である。

臨床開発段階では、髄腔内（IT）投与を目的として単一の ISIS 396443 原薬から製造された 2 種類の製剤が検討された。

初期臨床試験用の最初の製剤は、IT 投与での広い用量範囲に柔軟に対応することを目指して開発された。当該製剤は、バイアル 2 本で構成されており、1 本目のバイアルの濃縮 ISIS 396443 溶液（20 mg/mL）を 2 本目のバイアルの人工脳脊髄液（aCSF）で適宜希釈して投与に供した。

その後、ISIS 396443 を aCSF で 2.4 mg/mL 濃度に調製済みの即時使用型（RTU）製剤が、第 III 相試験用及び市販用に開発された。2.4 mg/mL 濃度の両処方間で、投与された製剤はほぼ同じだが、添加剤含量がわずかに異なっていた（M2.7.1、表 1）。

製剤処方及び IT 投与であることを踏まえ、バイオアベイラビリティ試験、生物学的同等性試験、及び食事の影響に関する試験は実施しなかった。

CSF 中、血漿中及び尿中の ISIS 396443 濃度、組織分布、及び免疫原性測定のための特異的分析法に加え、*SMN2* スプライシングの分析、並びに CNS 組織及び CSF 中の SMN タンパク質濃度測定のための分析法が開発され、臨床開発計画全体を通じて使用された。さらに、また、タンパク結合性、トランスポーター及びチトクローム P450（CYP）酵素に対する ISIS 396443 の作用を in vitro で分析するための方法を開発した（M2.7.1、1.2 項）。

臨床試験において、薬物動態（PK）特性を明らかにするための薬物濃度測定、免疫原性、及び mRNA レベルでの薬力学的作用の評価に用いた一連の生体試料分析法は、最新の規制ガイドラインに準拠してバリデートし、頑健で日常的試料分析を担保するに十分な選択性、精度、感度及びマトリックス安定性を示した。臨床試験では、特に CSF 試料に関して異常な ISIS 396443 濃度が散発的に認められ、数例の患者では Day 1 の投与前時点（ISIS 396443 の初回投与前）の CSF 試料で ISIS 396443 が検出された。この所見の根本原因を解明するため、CS1、CS2、及び CS10 試験で得られた試料を用いて徹底した調査を行った。調査結果から、生体試料分析自体に関しては、用いられた分析法はバリデートされた基準に従い実施されており、残された初回分析試料と予備として保管されていた試料を再分析して得た薬物濃度値と初回分析値との差は、いずれの試料でも ± 30%の範囲内であることが示された（CSR：396443-IS08）。このことから、用いた生体試料分析法自体は、正確な濃度を適切に報告していたと考えられ、したがって、CSF 試料中に検出された異常な薬物濃度は、治験実施施設における試料採取過程での試料の不適切な取扱いによる可能性が高いと考えられた。そのため、治験実施施設において、投与手順と試料採取手順の再訓練を実施した。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態及び薬力学の概要

ISIS 396443 は、*SMN2* mRNA 前駆体のスプライシングを修正することにより、SMN タンパク質の全長 mRNA レベルを高め、SMA と診断されたすべての患者で認められる SMN タンパク質欠乏を改善することが可能と考え開発した。

スクリーニング時の年齢が生後 8 日から 15 歳までの乳児及び小児 SMA 患者を対象とする進行中の 4 試験及び完了した 3 試験で、1～12 mg の単回又は反復 IT 投与時の ISIS 396443 の薬物動態及び薬力学の特性を解明した（完全な概要については、M2.7.2 を参照）。進行中の盲検化試験 3 試験（CS4、CS11［負荷投与期のみ盲検化］、及び SM202）の結果は、得られていないため、本項に記載しない。IT 投与であることから、用量は CSF 量に基づき調節された。このような CSF 量に基づく用量調節のアプローチは、日本人幼児及び小児における CSF 及び CNS 量の年齢と関連する変化に関する本邦での公表文献に基づき開発された。青年期前の健康な日本人小児 28 例（男子 14 例及び女子 14 例：生後 1 ヵ月～2 歳）を対象とした 3D-MRI 試験において、CSF 及び CNS 量は生後から 2 歳になるまで増加し、その後は比較的定常に維持された（Matsuzawa 2001）。SMA は進行が速いため、投与方法は、治療開始から 3 ヵ月以内に脊髄の関連組織中で目標の治療濃度を達成できるように計画された。評価した投与方法は、3 ヵ月間にわたり 3 回、又は 2 ヵ月間にわたり 4 回負荷投与を行った後、維持投与を 4 又は 6 ヵ月に 1 回行うものであった。全体の評価から、良好な曝露量プロファイルが示され、ISIS 396443 12 mg を 2 ヵ月間にわたり 4 回負荷投与し、続いて 4 ヵ月に 1 回の維持投与による SMA 治療が支持された。

体重差を考慮に入れると、全体的に CSF 及び血漿中の ISIS 396443 の薬物動態特性は、試験間、並びに乳児と小児との間で同様である。IT 投与後、CSF 中濃度は速やかに最高濃度に到達した。少数の被験者のデータによると、定常状態濃度は 24 ヵ月以内に達した。ヒトの CSF 中での消失半減期は、約 135～177 日であるが、これは少数の投与後データに基づく推定値である。CNS 組織中の半減期は、ヒトでは測定できないが、成熟サルの CNS 組織中での終末相消失半減期の中央値は、116 日（約 4 ヵ月）であることが分かっている。ISIS 396443 の作用部位は CNS 内であるため、これらの知見は維持投与を 4 ヵ月に 1 回行う推奨用法・用量を支持している。ISIS 396443 は IT 投与後、速やかに末梢循環血中に認められ、投与後 6 時間以内に最高濃度（C_{max}）に達し、血漿中半減期は 86.5 日以下である。剖検では、末梢組織と中枢組織の両方に ISIS 396443 の存在が示され、標的脊髄組織中では治療濃度である 2～10 µg/g に達していた。

現時点では、ISIS 396443 について利用可能な薬力学バイオマーカーは存在しない。いくつかの臨床試験では、CSF 中の SMN タンパク質濃度が測定されたが、ISIS 396443 との明確な関連性は認められていない。ISIS 396443 は IT 投与され、末梢組織中で治療濃度に達するとは考えられないため、末梢組織中の SMN タンパク質濃度は調査していない。CSF 中 SMN タンパク質濃度と ISIS 396443 との間の関連性に関してはいくつかの疑問点が残っている。例えば、現在でも CSF 中での SMN タンパク質の役割は不明であること、健康対照と SMA 患者との間で CSF 中 SMN タンパク質濃度に差があること、及び ISIS 396443 が CSF 中の SMN タンパク質に及ぼす影響を測定するのに最適な時間が不明であることなどが挙げられる。

ISIS 396443 の薬力学的特性は、SMA の乳児から採取された剖検試料を用いて評価した。CS3A 試験で ISIS 396443 の投与を受けた乳児期発症型 SMA 乳児 3 例から得られた剖検試料では、胸髄中の全長 *SMN2* mRNA レベルが、ISIS 396443 の投与を受けていない SMA 乳児よりも高かった。全長 *SMN2* mRNA 及び SMN タンパク質は、脊髄及び CNS のほかの領域でも検出された。

すべての SMA 患者で、SMN タンパク質の欠乏による SMA の基礎的な生物学的及び病理学的特性は同一であり、全長 *SMN2* mRNA 転写産物を増やすことにより、SMN タンパク質の産生を増加させる ISIS 396443 の作用機序も同一であるため、乳児で認められた薬力学的特性は、その他の SMA 患者集団にも当てはまる可能性が高い。

3.1.1 薬物動態及び内因性要因

想定される患者集団全体で、ISIS 396443 の薬物動態に影響を及ぼすと考えられる内因性要因を、母集団薬物動態解析で評価した（M2.7.2、3.5 項）。

体重及び年齢

ベースライン時の体重は、CSF 量、血漿量及び血漿クリアランスのばらつきを説明する有意な共変量であった。

モデルで推定した CSF 量は、0 歳から 2 歳まで着実に増加するが、2 歳を過ぎると変化しなくなると考えられる（Matsuzawa 2001）。このことは、0～2 歳の乳児には年齢に応じて調節した用量を投与し、2 歳を過ぎた被験者には固定用量を投与する現行の投与レジメンを支持している。CSF クリアランスは、年齢により変化しない。シミュレーションでは、0～2 歳の被験者での年齢に基づく投与量の調節により、固定用量の投与計画に比べ、被験者間でより同等な CSF 中曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）が保証されることが示された。

体重は、ISIS 396443 の血漿クリアランスに影響を及ぼす。しかし、CSF 中曝露量が 2 歳以上の被験者では体重の範囲全体にわたり同程度であること、また、標的組織が CNS 内にあることから、2 歳以上の被験者では、体重又は年齢による用量調節は不要である。

この年齢と CSF 量との関連性は、2 歳以上の被験者には 12 mg の固定用量を投与し、0～2 歳の被験者には CSF 量の相対的な違いに基づき被験者の年齢に応じて投与量を調節し、12 mg 相当量（2 歳以上の被験者の用量に相当）を投与するという現行の用法・用量を支持している（表 1）。

表 1 ISIS 396443 の投与量

Age	Estimated CSF Volume (mL)	Injection Volume (mL)	Dose (mg)
0-3 months (0-90 days)	120	4	9.6
3-6 months (91-182 days)	130	4.3	10.3
6-12 months (183-365 days)	135	4.5	10.8

12-24 months (366-730 days)	140	4.7	11.3
>24 months (>730 days)	150	5.0	12.0

Source: Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies, Table 1.
CSF = cerebrospinal fluid.

性別及び人種

遅発型 SMA 小児患者での PPK 解析及び探索的解析では、性別は主な薬物動態パラメータに影響を及ぼさないことが示された。被験者の大多数は白人であったが、PPK 解析では、人種が ISIS 396443 の薬物動態に共変量として影響を及ぼさないことが示された。

腎機能障害及び肝機能障害

ISIS 396443 の臨床試験には、腎機能障害及び肝機能障害を呈する被験者は組み入れられていない。ISIS 396443 及び 2'-MOE ASO クラスの既知の薬物動態、治療対象集団の自然経過（臨床的に問題となる肝機能障害又は腎機能障害を呈する SMA 被験者は稀である）、及びこれまでの臨床及び非臨床試験の結果に基づけば、肝臓及び腎臓への影響は予測されない。腎機能障害及び肝機能障害を有する患者への ISIS 396443 の投与に関しては、5.5.4 項で考察する。

3.1.2 薬物相互作用の可能性

ISIS 396443 と他剤との相互作用についての臨床試験は、実施していない。ISIS 396443 の血漿タンパクとの結合部位は、多くの低分子量の疎水性薬剤の結合部位とは異なるため、血漿タンパクへの結合を競合することによる薬物相互作用の可能性は非常に低い。一般的なヒトトランスポーターの基質又は阻害剤とならないこと、CYP450 を介して代謝されないこと（ISIS 396443 は主にエキソヌクレアーゼによる加水分解を介して代謝される）、及び、ISIS 396443 の末梢組織中濃度が低いことから、ISIS 396443 は代謝経路を介して他の薬剤と相互作用する可能性も低い。したがって、ISIS 396443 を他剤と併用する場合でも用量調節は不要と考えられる。

3.1.3 臨床試験のための用量設定

本項では、SMA と診断された乳児を対象とした臨床試験における用量設定及び市販用の推奨用法・用量を要約する。推奨用法・用量は、ISIS 396443 12 mg の 4 回の負荷投与（2 歳未満では年齢に応じて調節した用量）を Day 0、14、28、及び 63（治験実施計画書の Day 1、15、29、及び 64 に相当）に行った後、12 mg の維持投与を 4 ヵ月ごとに行うというものである。

用量設定試験では、設定された用量により、標的組織中で薬理活性が期待される薬物濃度へ到達すると予想された。その後、用量設定試験で実際に得た結果に基づき用法・用量を改善した。

CS3A 試験は、乳児を対象とした最初の試験であり、被験者は、試験開始時、ISIS 396443 の負荷投与（6 mg 又は 12 mg［相当量］のいずれか）を Day 1、15、及び 85 に IT 投与により 3 回受け、その後は 6 ヵ月ごとに 12 mg の維持投与を受けた。その後、対象とした乳児患者集団での SMA

の重症度、ISIS 396443 の安全性及び忍容性プロファイル、並びに非ヒト霊長類での反復投与薬物動態試験及び臨床データから ISIS 396443 の半減期に関してより深い理解が得られたことを踏まえ、CS3A 試験の維持投与の間隔が 4 ヵ月に短縮された。CS3A 試験の中間データによると、6 mg 負荷投与群の被験者に比べて 12 mg 負荷投与群の被験者では、薬理活性が期待される薬物濃度への到達が早く、運動マイルストーンの改善がより早期に始まり、高い水準で維持されることが示された（CS3A 試験 CSR、11.3.1.1 項及び 11.2.1.1 項）。

第 III 相試験（CS3B 試験）、及びその後の未発症患者を対象とする SM201 試験では、ISIS 396443 12 mg（又は 2 歳未満では年齢に応じて調節した用量）を Day 1、15、29、及び 64 に 4 回負荷投与し、続いて 12 mg を 4 ヵ月ごとに維持投与した。

C3SB 試験において、SMA と診断された乳児における ISIS 396443 の頑健な有効性及び安全性（及び結果的に示された良好なベネフット／リスクプロファイル）は、市販用に予定している推奨用法・用量を支持した。

3.1.4 免疫原性

ISIS 396443 に対する免疫反応及びそれが薬物動態に及ぼす影響を、採血可能な全被験者からの血漿試料中の抗 ISIS 396443 抗体（ADA）を評価することにより確認した。全体として ADA の発現率は低く、4 例の被験者で発現が認められたのみであった。

ADA 陽性被験者 4 例中 3 例は、一過性の反応と判断されたが、残り 1 例は持続的反応と判断された。血漿中の ADA の有無は、ISIS 396443 の血漿中濃度に一貫した影響を及ぼさず、また、CSF（投与部位）中薬物濃度にも影響はみられなかった。したがって、ADA が CNS 組織中濃度及び有効性に及ぼす影響はないと予想された。

ADA の発現率が低かったこと、及び発現は一過性であったことから、臨床試験中に ADA が及ぼす可能性のある影響を検出できる機会は少なかったが、ADA の発現による安全性又は有効性評価項目への識別可能な影響は認められなかった。よって免疫原性は、患者への臨床使用時の定期的安全性監視対象とは考えておらず、また予定していない。

3.2 臨床薬理試験の概要

腰椎穿刺による IT 投与後、ISIS 396443 は CNS 組織全体に分布し、CSF 中での終末相消失半減期が長いため（約 135～177 日）、長期間隔での維持投与が支持される。CNS 組織中の半減期をヒトで直接測定することはできないが、成熟サルの CNS 組織で測定された終末相消失半減期の中央値が 116 日（約 4 ヵ月）であることが分かっている。ISIS 396443 の作用部位は CNS 内であるため、これらの知見は 4 ヵ月ごとに維持投与する推奨用法・用量を支持している。全試験で、ISIS 396443 の CSF 中濃度は用量 1～12 mg の範囲にわたり、用量依存的増加を示した。少数の患者のデータよれば、定常状態 CSF 中濃度は投与開始後 24 ヵ月以内に達成された。ISIS 396443 は、主にエキソヌクレアーゼにより代謝され、主な消失経路は尿排泄であると考えられる。肝臓及び腎臓の機能は消失に影響を及ぼさないと考えられ、肝及び腎機能障害試験は特に実施していない。ISIS 396443 はトランスポーターの基質又は阻害剤とはならず、また CYP450 の誘導又は阻害因子でもないことから、他の薬剤との相互作用の可能性は非常に低い。全体として、ADA の発現率は

低く、また一過性であり、ADA の発現による ISIS 396443 の薬物動態への検出可能な影響は認められなかった。CSF 量の推定値は 0～2 歳まで年齢と共に着実に増加するが、2 歳を超えると定常となる（Matsuzawa 2001）。この関係は、0～2 歳の乳児には年齢に基づく投与量の調節を行うが、2 歳以上の小児には固定用量で投与する ISIS 396443 の用法・用量を支持するものである。また、CS3B 試験で ISIS 396443 の投与を受けた日本人被験者 2 例での CSF 中濃度及び血漿中薬物動態パラメータは、本試験で ISIS 396443 を投与された全体被験者で認められたデータと同様であった。

4 有効性の概括評価

SMA 治療における ISIS 396443 の有効性は、SMA の様々な疾病段階及び表現型に対して示されている。

乳児期発症型 SMA の被験者を対象とするシャム処置対照試験（CS3B 試験）で認められた効果の大きさにより、症候性（乳児期発症型及び遅発型）SMA 及び未発症 SMA 患者を対象とする非盲検試験での結果が裏付けられた。非盲検試験の結果も、疾病段階間で非常に類似していた。特定の疾患サブグループでは、比較的被験者数が少ない場合もあるが、総じて、未発症及び症候性 SMA 患者集団で得られた試験結果は、幅広い SMA 患者集団を対象とする推奨効能・効果を裏付けている。

SMA の病型間で臨床症状が異なる可能性はあるが、本疾患の基本的生物学的特性は、患者群間で共通している。すべての SMA 患者で、SMN タンパク質が欠乏し、運動ニューロンの健康状態に悪影響を及ぼし、筋力及び運動機能の低下をもたらす。筋力及び運動機能が低下した結果、運動マイルストーンを達成することができなくなる、又は以前に達成したマイルストーンが達成できなくなり、最悪の場合、死亡に至ることもある。ISIS 396443 は SMN タンパク質の全長 mRNA の産生を増加させるため、臨床開発プログラムでは、CMAP などの運動ニューロンの健康状態の評価項目、CHOP INTEND、Hammersmith 運動機能評価スケール - 拡大版（HFMSE）、上肢モジュール（ULM）、6 分間歩行試験（6MWT）などの筋力及び運動機能の評価項目、HINE 第 2 項による運動マイルストーンの測定値、及び無イベント生存、全生存、成長などの生存に関する評価項目を評価対象とした。多様な臨床症状に共通する本疾患の基本的な各構成要素に対する ISIS 396443 の効果を評価できるように、評価項目を選択した。

臨床試験の結果は、臨床的に重要な運動機能及び筋力並びに運動マイルストーンが、すべての SMA 表現型の患者で一貫して達成されていることを示した。さらに、最も重度な臨床症状を呈する被験者では、臨床徴候及び症状の発現後でさえ運動機能及び生存期間の改善が認められた。これらの臨床効果は、CMAP による運動ニューロンの健康状態の評価が大幅に改善したことにより裏付けられた。

ISIS 396443 の運動機能への効果は投与開始の 2 ヵ月後までに観察され、乳児期発症型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者では、3 年間にわたり減弱を示すことなく持続した。重要な人口統計学的特性及び疾患特性のサブグループ解析では、評価されたすべての被験者サブグループで ISIS 396443 の効果が示された。本サブグループ解析には、人種及び地域を含めなかったが、本疾患の病態生理及び ISIS 396443 の作用機序は、人種が治療の結果に有意な影響を及ぼす可能性が低いことを示唆している。早期から持続的に複数試験で認められた複数の評価項目の改善は一貫しており、SMA 治療における ISIS 396443 の有効性を示す有力なエビデンスを提供している。これらの結論は、CS3B 試験の臨床有効性データ、CS3A 並びに SM201 試験のデータ、及び CS2 並びに CS12 試験の縦断的解析により強く裏付けられる。

本概要での ISIS 396443 の有効性に関する議論は、主に重要な評価項目に焦点を当てている。有効性の結果の詳細については、M2.7.3 を参照のこと。

4.1 被験者集団及び試験デザイン

これまで、SMA は臨床症状の有無に基づき診断され、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病型別に分類されてきた。最近では、染色体 5q13 領域の *SMN1* 遺伝子のホモ接合性欠失又は変異を確認するための遺伝子検査が、より一般的になった。追加的な *SMN2* コピー数の検査も実施可能であり、*SMN2* コピー数は、発症年齢と共に疾患の重症度の予測因子となる。ISIS 396443 の試験では、患者を症状の有無により分類し、症状のある患者は、発症年齢によりさらに区分した。SMA に一致する臨床徴候及び症状が発現した被験者のうち、月齢 6 ヵ月以内の患者は、乳児期発症型 SMA（I 型に最も一致）とみなし、月齢 6 ヵ月以降の患者は、遅発型 SMA（II 型又は III 型に最も一致）とみなした。*SMN2* のコピー数は、ほとんどの患者で報告されたが、コピー数は CS3B、SM201、及び SM202 試験で、被験者集団の均一性を改善するために選択基準として使用されたのみである。

全体で、本開発計画には様々な重症度の、初回投与時の年齢が生後 8 日から 15 歳の被験者 173 例を組み入れた。承認申請のためのカットオフ日の時点で、最年長の被験者は 19 歳を超えていた。乳児期発症型 SMA の被験者、遅発型 SMA の被験者、及び未発症被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、M2.7.3、表 4 及び表 5 に記載した。すべての試験で、男女の割合は同等であり、ほとんどの被験者は白人であった。

被験者集団は、様々な SMA 表現型を代表するものであったが、0 型及び IV 型 SMA 患者は、集団の特性のため、またそれにより試験方法が制約されるため、試験に組み入れなかった。すなわち、0 型 SMA 患者は重度機能障害を伴って出生し、治療的介入の余地が非常に少ない。IV 型 SMA 患者は稀な病型であり、緩やかに進行する。

被験者の発症年齢（すべて生後 6 ヵ月未満、多くが生後 3 ヵ月未満）に基づき、CS3A 試験の乳児期発症 SMA 乳児患者は、I 型 SMA を発現する可能性が高いと考えられる。その後の遺伝子検査による確認で、CS3A 試験の被験者 20 例中 17 例が *SMN2* 遺伝子を 2 コピー持つことが示され、推定による I 型 SMA の分類が裏付けられた。CS3B 試験では、一般的な I 型 SMA 患者集団を最もよく代表する被験者集団とするため、発症年齢が生後 6 ヵ月未満であり、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー持つ患者を被験者とした。SM201 試験の未発症被験者は、同じく SMA 患者である兄弟姉妹の *SMN2* のコピー数及び臨床症状に基づき、I 型又は II 型の SMA を発症する可能性が最も高いと予想された。SM201 試験に登録した被験者のほとんどが SMA 患者の兄弟姉妹を持ち、各兄弟姉妹間で SMA の臨床症状に高い相関性が認められる（Jones 2016; Medrano 2016）。

CS3A 及び CS3B 試験の乳児患者には、乳児期発症型 SMA の特性に一致する筋緊張低下、運動の発達の遅れ、肺炎又は呼吸器症状、四肢の筋力低下、及び嚥下／哺乳困難の既往が認められた。

遅発型（II 型及び III 型）SMA 試験の被験者は、初回投与時に 2 歳から 15 歳で、5q のホモ接合性欠失又は変異による SMA と診断され、SMA の臨床徴候を示し、余命 2 年以上の患者とした。被験者は、歩行可能でも歩行不能でも可とした。*SMN2* コピー数、ベースライン時の CMAP、及び年齢別の体重のパーセンタイルについての条件は特になく、これらの被験者は遅発型 SMA 患者集団を代表した。

全体では試験の選択基準は多様であったが、ISIS 396443 の開発計画に登録された被験者は、(5q

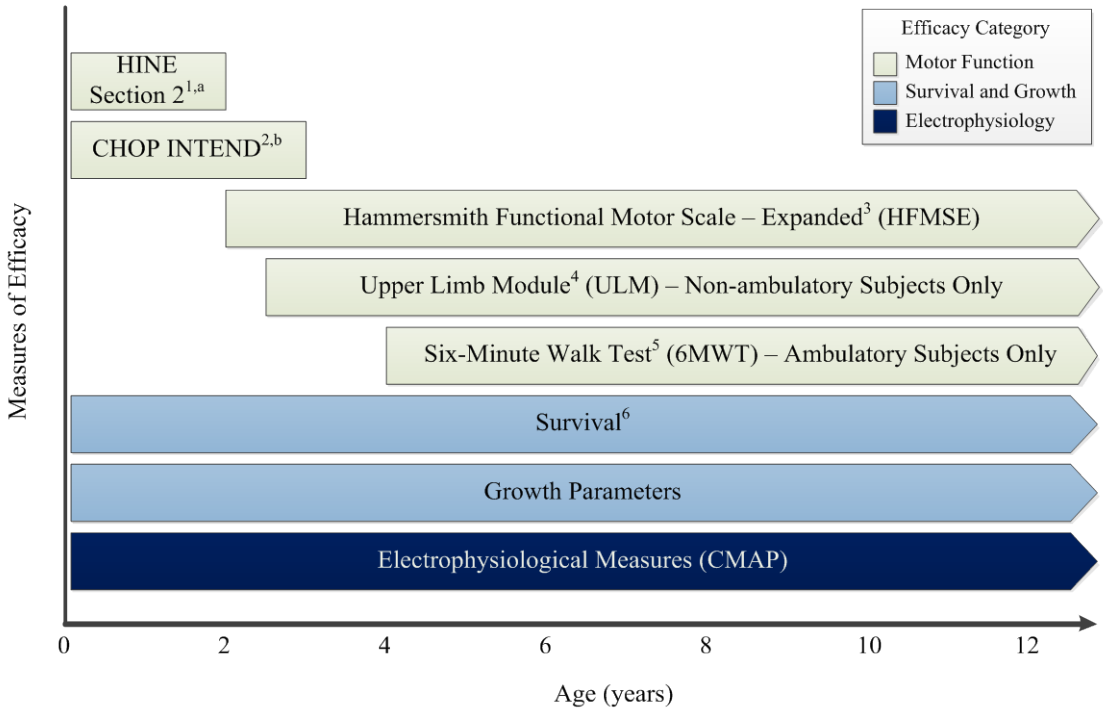
染色体に位置する）*SMN1* 遺伝子の変異又は欠失を有しており、*SMN2* のコピー数は 2～4 であり、SMA の多様な表現型及び患者を代表していた。

乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA 患者を対象とする試験のデザインは、Bertini らが報告した SMA 臨床試験の原則に基づく。この原則には、均一な被験者集団の使用、SMA の支持療法の基準の一貫性（Wang 2007）、及び SMA の臨床状態に関連のある客観的アウトカム評価項目の選択（Bertini 2005）が含まれる。これらの方策により、データをより幅広い SMA 集団に一般化しやすくなる。

4.2 有効性評価項目の根拠

SMA 患者では、SMN タンパク質の欠乏により運動ニューロンが死に至るため、SMA 患者はすでに獲得している運動機能を喪失し、新たな運動機能を全く獲得しない結果、様々な SMA 患者で障害が増加し、生存期間が短縮する（M5.4 自然経過報告書）。ISIS 396443 の試験では、バリデートされ、SMA 患者でよく使用されている、CHOP INTEND（Finkel 2014; Glanzman 2010）、HFMSE（Glanzman 2011）、及び 6MWT（Young 2016）などの運動機能評価項目をいくつか使用した。試験では、一般乳児集団でバリデートされたツールである HINE 第 2 項－運動マイルストーンスケールも使用した。このツールは、SMA 乳児患者に対してそれまで使用されたことはなかったが（Haataja 1999）、SMA の評価には非常に重要な評価項目である。治験責任医師及び理学療法士は、これらの各評価項目について訓練を受けた。被験者集団の年齢及び疾患特性に基づき、試験により様々な評価項目を使用する必要があった。したがって、ISIS 396443 の試験結果は、被験者集団別（症候性患者と未発症患者）でなく年齢別に提示する。有効性評価項目は、M2.7.3、表 3 に要約し、評価年齢別の有効性評価項目のイメージを図 2 に示した。

図 2　　ISIS 396443 開発計画における有効性評価項目及び評価



[a] HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination
[b] CHOP INTEND = The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
Sources: [[1]Haataja 1999, [2]Glanzman 2010, [3]Glanzman 2011b, [4]Mazzone 2011, [5]Young 2016, [6]Bertini 2005]

多くの検査やスケールと同様に、ベースラインからの改善が十分である場合、スケールの上限にスコアが制限される可能性がある。これは、一般に「天井効果」と呼ばれ（Uttl 2005）、高い割合の被験者が最高スコア又はそれに近いスコアを達成し、被験者の真の能力を測定できない場合に見られる。本評価の性質上、HINE、CHOP INTEND、HFMSE、及び ULM の測定では天井効果が生じた可能性がある。天井効果は、HFMSE については III 型 SMA 患者、CHOP INTEND については未発症被験者など、特定の評価項目でより高いスコアを達成できた可能性の高い被験者集団に影響を及ぼした。

4.2.1　　症候性（乳児期発症型）及び未発症 SMA 乳児患者の運動機能

4.2.1.1　　運動マイルストーン（Hammersmith 乳児神経学的検査［HINE］）

多くの場合、親及び医療従事者の両方が、乳児による座る、立つ、歩くなどの運動マイルストーンの達成を観察した。運動機能の喪失は、SMA の臨床経過の中心的所見である。I 型 SMA 乳児のうち、これまで自力で座ることのできた者はおらず、完全な頭部コントロールを達成できた者はごくわずかであり、これらの乳児は生後 18 ヵ月までには顔と指しか動かせなくなる可能性がある（Bach 2007b; Rudnik-Schöneborn 2009）。SMA と診断された乳児の運動マイルストーン達成を評価することにより、臨床的に有益で、非常に意義のある治療効果の評価を行うことができる。

SMA 乳児を対象とした 3 試験すべて（CS3B、CS3A、及び SM201 試験）で、運動マイルストーンレスポンダーを「運動マイルストーンが改善した被験者」と定義した。CS3B 試験では、SMA 分野のリーダー及び保健医療当局の意見を取り入れて運動マイルストーンレスポンダーを定義した。この定義により、乳児期発症型 SMA 患者は重力に逆らって動くことができないなど、本疾患の基本的前提について評価することが可能である。このレスポンダーの定義により、頭部コントロールの改善、及び蹴る、転がる、座る、這う、立つ、又は歩く能力の改善など、I 型 SMA 患者の自然経過では観察されない成長を評価することができるため、臨床的に意義があると考えられる。

被験者が治験実施計画書のレスポンダーの定義を満たしていないが、運動マイルストーンのレベルは達成しているという場合は多くある。本評価項目の詳細は、M2.7.3 1.4.1.1 項に記載した。

運動マイルストーンレスポンダーの割合は、主要評価項目であり、CS3B 試験の中間解析での唯一の正式評価項目であった。

FDA の推奨に従い、無イベント生存期間ではなく機能評価項目に基づく中間解析を実施するため、主要有効性評価項目を試験開始後に変更した。中間解析では、単一の主要評価項目（第 1 の主要評価項目である運動マイルストーン）を有意水準 0.032 で検定し、第 2 の主要評価項目である無イベント生存期間及びその他の有効性評価項目の記述的情報（正式な検定をしない）を提供する。

これらの変更は、以下の理由から適切であると考えられる。

1) 運動マイルストーンの評価は、十分に検証され、広く使用されている乳幼児の運動マイルストーン発達の評価手法である。I 型 SMA の乳幼児では、全身の筋力が低下するため、呼吸不全により生存期間が短縮するのみならず、運動マイルストーンの発達が妨害される。
2) 第 1 の主要評価項目として運動マイルストーンのレスポンダーを使用することで、無イベント生存期間を使用するよりも早期に統計学的有意差が達成されることが、CS3A 試験から得られたデータから予想された。実際に、中間解析の時点では無イベント生存期間の差は有意でなく、最終解析時に有意となった。
3) 主要及び副次的評価項目を検定するための中間解析及び最終解析全体で、第一種過誤率を 0.05 に保つため、主要及び副次的評価項目に別々のアルファ消費関数を用いる段階的な階層的戦略（Glimm et al. 2010）を適用した。この段階的な階層的戦略の枠組みの中で、第 2 の主要評価項目及びすべての副次的評価項目は中間解析で検定しない（有意水準を消費しない）ため、逐次検定で最終解析時に $\alpha = 0.05$ を適用することができる。

4.2.1.2 筋力及び機能（CHOP INTEND）

筋力及び機能の喪失は、乳児期発症型 SMA ではよく見られる特徴であり、症状発現後、急速に進行する場合がある（Finkel 2014; Kolb 2016a）。CHOP INTEND は、SMA 乳児の筋力及び機能を評価するためにのみ設計された（Glanzman 2010）。本評価の総スコアの上限は 64 ポイントであり、SMA 乳児と非 SMA 乳児の両方で評価を行ったところ、各集団の平均総スコアはそれぞれ 21.4

及び 50.1 であり、症候性の乳児では 12 ヵ月間にわたり 10.7 ポイントの低下が認められた一方、非 SMA 乳児ではスコアの上昇が認められた（Kolb 2016a; Kolb and Kissel 2015）。乳児を対象としたすべての試験では、一般的傾向を評価し、ベースライン時の総スコアから 4 ポイント以上上昇した被験者をレスポンダーと定義し、レスポンダーの割合を推定した。いかなるスコアの改善も、SMA 患者にとっては意味があると考えられるが、カットオフである 4 ポイント以上の上昇は、一般的に試験のばらつきの範囲を超えており、臨床的に意義があるとみなされる（Finkel 2014; Glanzman 2011）。この評価項目の詳細は、M2.7.3 の 1.4.1.3 項に記載した。

4.2.2 遅発型 SMA 患者の運動機能

4.2.2.1 Hammersmith 運動機能評価スケール – 拡大版（HFMSE）

筋力及び機能の喪失は、遅発型 SMA でもよく見られる特徴であり、経時的に緩やかな低下を示す場合がある（Kolb 2016a）。HFMSE は、SMA 小児の運動機能を評価するためのツールである（O'Hagen 2007）。本評価の総スコアの上限は 66 であり、II 型及び III 型 SMA の両患者で経時的低下が認められた（Kaufmann 2012）。歩行可能及び歩行不能な遅発型 SMA 患者で、12 ヵ月間でそれぞれ 0.56 及び 0.57 ポイントの低下が認められた（Mercuri 2016）。HFMSE スコアの 3 ポイント以上の上昇を、臨床的意義のある改善とみなした（Swoboda 2010）。遅発型 SMA 患者を対象とする各試験で、HFMSE の測定を行った。本評価項目の詳細については、M2.7.3 1.4.2.1 項に記載した。

4.2.2.2 上肢モジュール

II 型 SMA 患者では、筋力の低下により緩やかな進行性の上肢機能の喪失が見られる（Mercuri 2016）。上肢モジュールは、歩行不能な SMA 患者の上肢機能を評価するためにのみ設計され（Mazzone 2011）、HFMSE の結果と相関することが示された。しかし、ULM スコアは全体的な粗大運動能力に必ずしも一致せず、上肢スキルは体軸筋及び下肢筋の筋力が低下した患者でも測定することができる。逆に一部の歩行可能な被験者で、ULM の成績が低い場合があり、歩行可能な患者集団での上肢機能を評価するためのほかの特異的スケールも存在する。歩行不能な SMA 患者では、ULM スコアの 2 ポイント上昇が臨床的意義ありとみなされ、歩行不能な遅発型 SMA 患者では 12 ヵ月間で ULM スコアの 0.04 ポイント上昇が認められた（Sivo 2015）。このテストは、CS2 及び CS12 試験の歩行不能な被験者を対象に実施された。本評価項目の詳細は、M2.7.3 1.4.2.2. 項に記載した。

4.2.2.3 6 分間歩行試験

6 分間歩行試験（6MWT）は、6 分間で歩いた距離を測定する、信頼性、再現性及び感度の高い、主要筋群を用いた全身の動きを必要とする機能の評価法である。歩行可能な患者の 6MWT は、機能的運動能力の客観的評価であり、Duchenne 筋ジストロフィー（McDonald 2010）及び遅発型 Pompe 病（van der Ploeg 2010）を含む神経筋疾患の患者を対象とするいくつかの臨床試験で主要アウトカム評価項目として使用されている。6MWT は、患者の生活の質及び介護者の補助の程度に重大な影響を及ぼす正常機能の低下及び障害レベルの増加についての重要な評価項目でもある。

SMA の自然経過によると、歩行可能な SMA 患者が 6 分間で歩く距離は、比較的一定に維持される（Mazzone 2013）。6MWT は、他の時間歩行テストを含む標準的 SMA アウトカム評価項目と相関している（Montes 2010）。6MWT は、III 型 SMA 患者の臨床的に意義のある変化に対する感度がより高いと考えられ、非投与 III 型 SMA 患者を対象とする 6MWT の試験との比較により、投与被験者の変化を評価した CS2 及び CS12 試験で、被験者の評価に使用された（Mazzone 2013）。IIIA 型及び IIIB 型 SMA 患者のレトロスペクティブ解析では、6MWT で測定された距離の全患者での平均値は 321.8 m であった（Young 2016）。結果にバイアスが生じないように、評価を実施する施設職員は、標準化された中立的方法で評価を実施する訓練を受けた。本評価の詳細は、M2.7.3 1.4.2.3 項に記載した。

4.2.3 生存及び成長

4.2.3.1 全生存期間及び無イベント生存期間

SMA 患者の治療における近年の大きな進歩の 1 つは、補助療法の導入である（Wang 2007）。呼吸補助は、I 型 SMA 患者の全生存期間を延長することが示されているが、依然としてほとんどの患者が 2 歳になるまでに死亡するか永続的換気を必要とする（Oskoui 2007）。さらに、呼吸補助による運動機能の改善は示されていない（Bach 2007a）。SMA 患者の推定生存率を 1.1.1 項に示す。

永続的換気の開始は、介入なしでは死亡していたはずの時点を反映することから、臨床的意義がある。永続的換気により死亡を遅らせることができるが、永続的換気（すなわち長期間の非侵襲的換気又は気管切開）は、皮膚感染や肺炎のリスクを高めるため、患者に疾患をもたらす重大な原因となる可能性がある。したがって、死亡及び永続的換気の必要性がないことと定義される無イベント生存は、SMA を診断された乳児の重要な臨床評価項目の 1 つである（Bertini 2005）。CS3B 及び CS3A 試験では、試験登録時に呼吸補助が必要となる可能性のあった症候性被験者で、ISIS 396443 投与により死亡や永続的換気を遅らせる又は防ぐことができるかどうか評価した。SM201 試験では、試験登録時にいかなる呼吸補助も必要としなかった未発症被験者を対象に、ISIS 396443 投与により呼吸補助及び死亡を遅らせる、又は防ぐことができるか否かを評価した。

複数の施設及び国で、上記の永続的換気の定義を同様に適用するため、大規模なシャム処置対照試験（CS3B 試験）では、独立盲検化 Endpoint Adjudication Committee が、無イベント生存を評価した。より小規模な非盲検 CS3A 試験では、無イベント生存を各施設の治験責任医師が評価した。本評価の詳細については、M2.7.3 1.4.1.4 項に記載した。

4.2.3.2 成長パラメータ

親及び臨床医の両方が乳児の成長を追跡し、乳児の全身状態を評価した。通常これらの評価には、体重、身長、及び頭囲の一般的測定値のほか、年齢について補正した集団値との比較が含まれた。ほぼすべての症候性 SMA 乳児に、成長障害（一般的に体重が 5 パーセンタイル未満であること、又は 6 ヵ月間で 2 つの主要な指標のパーセンタイルが低下することと定義）が見られる（Sproule 2012）。しかし栄養補助の使用が、データの解釈を困難にしている。症候性 SMA 乳児は、哺乳及び嚥下が困難であるため、栄養補助を必要とすることが多い。症候性 SMA の乳児を対象とした両試験（CS3B 及び CS3A 試験）及び未発症 SMA 乳児を対象とした SM201 試験で、

いくつかの成長パラメータを測定した。遺伝及び介入（栄養補充など）を含む複数の因子が未知の機序により成長に影響を及ぼすため、これらの結果の解釈は若齢の乳児及び小児では困難である。本評価項目の詳細については、M2.7.3 1.4.1.5 項に記載した。

4.2.4 電気生理学的評価項目（CMAP）

CMAP は、末梢神経の超最大刺激後の筋肉からの電気生理的出力を表し、運動神経の健康状態の客観的かつ高感度な指標として用いられる（García 2000）。特に、I 型 SMA を対象とした自然経過調査では、症状発現後の CMAP 振幅が異常に低く、改善しないことが示された（Finkel 2013; Finkel 2014; Swoboda 2005）。CMAP 振幅は、症候性 SMA 乳児を対象とした両試験（CS3B 及び CS3A 試験）及び未発症乳児を対象とした SM201 試験で測定された。本評価項目の詳細については、M2.7.3 1.4.1.6 項に記載した。

4.3 盲検化及びデータの完全性

盲検化

二重盲検、シャム処置対照 CS3B 試験では、治験依頼者、被験者、被験者の親、及び有効性又は安全性の何らかの評価に関与した治験実施施設職員は、治療の割付けについて治験の終了まで盲検化されており、盲検性が維持されなかったことを示唆するエビデンスはない。

ISIS 396443 投与／シャム処置は、（治療群について盲検を解除された）専任の治験協力者により専用の部屋で実施されたが、これらの協力者に、治療の割付けについて盲検化される必要のある者は含まれなかった。有効性評価を実施した評価者は、治験治療について盲検化され、被験者の換気補助に関する決定に関わらなかった。被験者の換気補助に関する決定を下した臨床医も、治験の終了まで盲検化され、治験治療の割付け又は有効性評価結果を見ることができなかった。CS3B 試験は、二重盲検、シャム処置対照試験であることから処置に関する盲検性の維持に配慮した。例えば、各投与日の投与前に CSF 試料を採取する際、シャム処置を受ける被験者には、盲検性を維持するためダミーバイアルを用いて CSF を採取していないことを隠した。

重篤な副作用が発生し、被験者の臨床管理を決定するため治療割付けの情報が重要と考えられる場合、又は予期せぬ重篤な副作用が疑われる被験者について規制当局へ報告する場合、特定の治験担当者（治験責任医師など）の盲検を解除することは可能であった。しかし、ISIS 396443 の臨床試験に参加した治験責任医師のうち、安全性のため盲検を解除した者はいなかった。

データの完全性

データの完全性を保証するため、臨床試験では複数の手順を実施した。

臨床試験の全被験者は、SMA に関する合意声明の規定に従い（Wang 2007）、疾患に適した同様な標準療法を受け、必要に応じて緩和ケアを受けることもできた。この標準化された治療により、投与以外の介入の差が本試験の評価に影響を及ぼす可能性を最小化し、試験間での患者集団の均一性及び SMA 患者の母集団へのデータの一般化可能性を保証した。

治験責任医師には、呼吸器系、消化器系及び栄養に関する標準治療のガイダンスが記載された合意声明が渡された。呼吸器系の治療基準には、非侵襲性換気及び永続的換気をいつ、どのように開始すべきかなど、呼吸補助の様々な側面に関するガイダンスが含まれた。消化器系及び栄養に関する治療基準には、栄養補給をいつ、どのように開始すべきかなど、栄養補助の様々な側面に関するガイダンスが含まれた。

治験担当者は、施設での被験者登録を開始する前に、治験実施計画及び治験での評価について標準化された訓練を受けた。

筋力、運動機能、及び運動マイルストーン達成の評価は、訓練を受けた評価者が、CHOP INTEND 又は HFMSE（理学療法士が実施）及び HINE（神経科医が実施）などの評価項目を用いて実施した。

被験者の治験参加期間にわたり一貫性を保証するため、同じ被験者に対しては可能な限り同じ評価者が同一項目の評価を実施した。

CS3B 試験では、盲検性を維持するため、及び評価内及び評価間でのバイアスを抑制するため、他の方法も使用した。すなわち、臨床医は、CHOP INTEND スコアを見ることができず、理学療法士は、HINE スコアを見ることができなかった。さらに、評価者は被験者の以前のスコアを見ることができず、個々の構成要素から評価項目の合計スコアを算出することも禁じられた。

治験実施計画書には規定されていないが、CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験に登録された被験者の治験実施施設では、症候性 SMA 患者の標準治療に関する合意声明が遅発型 SMA 患者にも適用された。SM201 試験の被験者は未発症であったため、本試験の治験実施計画書は、患者及び治験責任医師が症候性患者向けの合意声明に従うことを規定しなかった。

4.3.1 対照群

CS3B 試験では、治験の盲検性を維持するため IT 投与のシャム処置を受けるが、ISIS 396443 の投与を受けない対照群を設けた。

CS3A、SM201、CS1、CS2、CS10、及び CS12 試験は、対照群を設けない非盲検試験であった。これらの試験の開始時、SM201 試験を除くすべての試験の主要目的は、SMA 患者を対象に ISIS 396443 の安全性を評価することであり、並行対照群を設定することが重要と考えられなかった。未発症 SMA が症候性 SMA に移行する自然経過が知られているため、SM201 試験は非盲検試験として計画された。CS11 試験では、二重盲検の負荷投与期後、非盲検に移行した。

明確に定義された評価項目を使用することにより、治療効果の頑健かつ臨床的に意義のある評価が可能になり、乳児については CS3B 試験の対照群と、全被験者については SMA の自然経過と容易に比較することができる。また、SM201 試験の未発症乳児の一部については、SMA を罹患した兄弟姉妹から情報を得ることができ、その情報をこれらの乳児の疾患進行の関連情報として使用することができた。

4.4 結果の概要

ISIS 396443 の有効性のエビデンスは、CS3B 試験から得られた。本試験では、事前に設定された第 1 主要評価項目の中間解析において、ISIS 396443 投与が対照シャム処置に比べて、乳児期発症型 SMA 患者の運動マイルストーン達成を統計学的に有意に増加させることが示された。さらに、CS3B 試験の中間解析での第 2 主要評価項目及びすべての副次的評価項目の結果も、ISIS 396443 の有効性を示していた。SMA 乳児（CS3A 及び SM201 試験）及び遅発型 SMA 患者（CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験）を対象としたその他の試験では、多様な SMA 患者間で同等な結果が得られ、CS3B 試験の結果が十分に裏付けられた。

すべての SMA 患者は SMN タンパク質欠乏症をきたす。ISIS 396443 投与によりすべての SMA 患者において SMN タンパク質の産生が増加すると考えられるが、ISIS 396443 投与後に認められる有効性の種類及び程度は、*SMN2* コピー数などの遺伝的要因と投与開始時の臨床症状により異なる場合がある。しかし ISIS 396443 は、症候性 SMA 患者及び未発症 SMA 患者の両方の運動機能、生存、及び運動ニューロンの健康状態を含む本疾患のあらゆる領域に対し臨床的に意義のある効果を示した。被験者集団の差、並びにその結果として必要とされる試験デザイン及び評価項目の差により、有効性データを試験間で統合することはできず、そのため一般的に各試験で別々に要約されている。可能な限り、複数試験にわたる有効性の結果を提示し、対象となった広範な SMA 患者集団全体での ISIS 396443 の疾患評価項目に対する一貫した効果を示す。

4.4.1 症候性及び未発症乳児における運動機能の評価項目

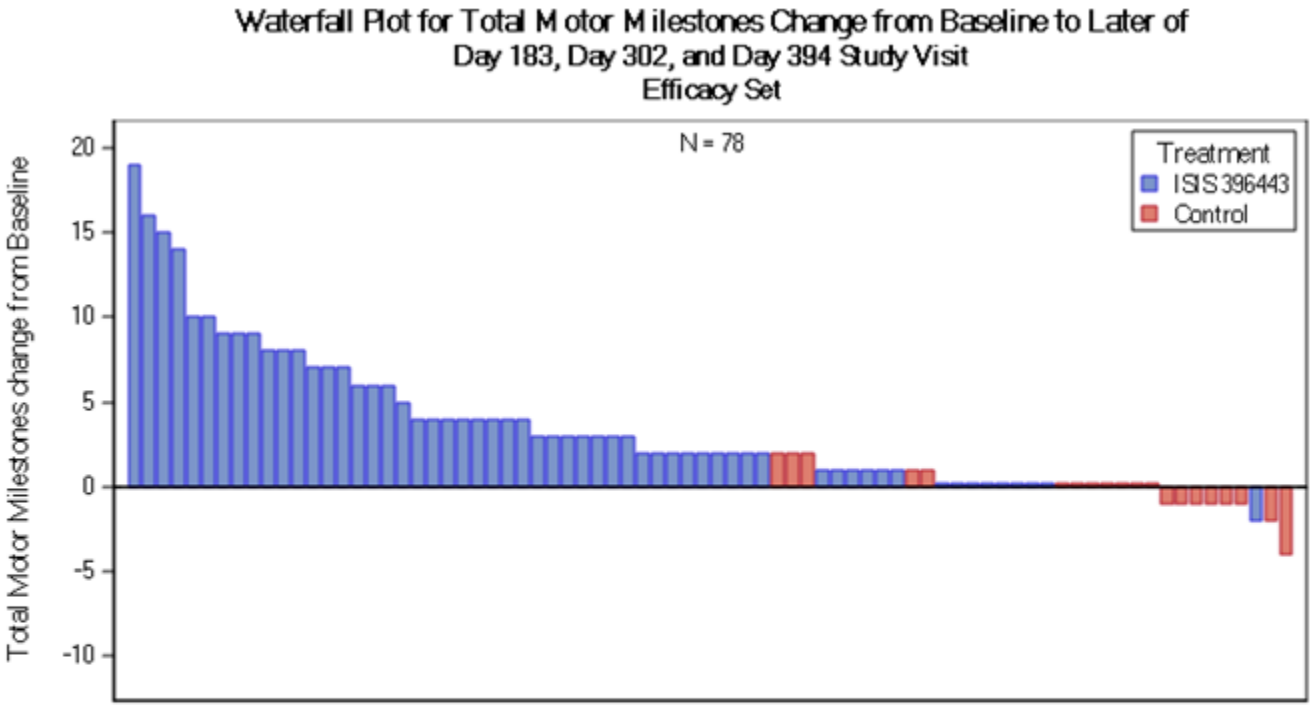
4.4.1.1 HINE

CS3B 試験の第 1 主要評価項目及び中間解析で正式に解析された唯一の評価項目は、運動マイルストーンレスポンダーの割合であった。

- ISIS 396443 群では、対照群（0%）と比較して統計学的に有意に高い割合（51%）の被験者が、運動マイルストーンを達成した（$p < 0.0001$）。（CS3B 最終 CSR、表 16）。

このデータは、個々の被験者の運動マイルストーンのベースラインからの変化量についてのウォーターフォールグラフに示した（図 3）。

図 3　「自発的につかむ」を除く運動マイルストーンの合計についてのウォーターフォールグラフーベースラインから治験の Day 183、Day 302、及び Day 394 の来院までの変化量ー有効性解析対象集団



Note 1: Shortest bars at 0 line indicate 0 value.
Note 2: Out of the 110 subjects in the efficacy set, 29 died (13 (18%) for ISIS 396443 and 16 (43%) for Control) and 3 withdrew for reason other than death (2 (3%) for ISIS 396443 and 1 (3%) for Control) and were therefore not included in this analysis of the ES.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]

盲検化シャム処置対照試験におけるこれらの知見は、非盲検試験の結果により強く裏付けられた。CS3A 試験の乳児期発症型 SMA の症候性乳児の 65%が最終来院時に（CS3A CSR、表 22）、SM201 試験の未発症被験者の 100%が Day 183 までに（SM201 改訂 CSR、表 67）、運動マイルストーンレスポンダーと判定された。

また、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群の 73 例中 6 例（8%）が、自力で座れるようになったのに対し、対照群 37 例では認められなかった（0%）。この結果は、CS3A 試験で乳児期発症型 SMA 患者 20 例中 8 例（40%）、及び SM201 試験で未発症 SMA 患者 18 例中 12 例（67%）が最終来院時に自力で座ることができたことにより強く裏付けられた。CS3A 試験では、症候性乳児に ISIS 396443 が長期間投与されたのに対し、SM201 試験では未発症乳児に ISIS 396443 が投与されたことに留意する必要がある。したがって、ISIS 396443 の投与中に合計で乳児期発症型 SMA 乳児 93 例中 14 例（15%）及び未発症 SMA 乳児 18 例中 12 例（67%）が、自力で座る能力を達成したことになる。なお、I 型 SMA と診断された患者は、決して自力で座ることができない。

さらに、合計 6 例の乳児期発症型 SMA 患者及び 3 例の未発症 SMA 患者が支えられて立つ、又は手助けなしで立つことを達成し、2 例の乳児期発症型 SMA 患者及び 1 例の未発症 SMA 患者が支えられて歩く（伝い歩き）こと、又は手助けなしで歩くことを達成した。I 型 SMA 患者は、いかなるレベルであれ立つこと及び歩くことを達成できないため、これらの結果も、本疾患の自然経過と完全に不一致である（M2.7.3 の 3.2.1.1 項）。

症状の発現が予想される時期に ISIS 396443 の投与を受けた未発症乳児は、SMA の症状を呈する乳児での経過よりも正常な成長の経過に近い形で、運動マイルストーンを達成したという結果は重要である。

Day 64 には未発症患者 18 例中 13 例で、Day 183 には 16 例中 16 例で、Day 302 には 11 例中 11 例で、HINE 運動マイルストーンがベースライン時から改善していた。7 ヵ月齢以上の被験者 7 例中 5 例が自力で座ることができた。8 ヵ月齢以上の被験者 5 例中 1 例が手助けなしで立つことができた。また、8 ヵ月齢未満の被験者 2 例は、支えられて立つことができた。11 ヵ月齢以上の被験者 1 例は、支えられて歩くこと（伝い歩き）ができた。

SM201、CS3A 及び CS3B 試験の結果を総合的に検討し、以下のことが示された（図 4）。

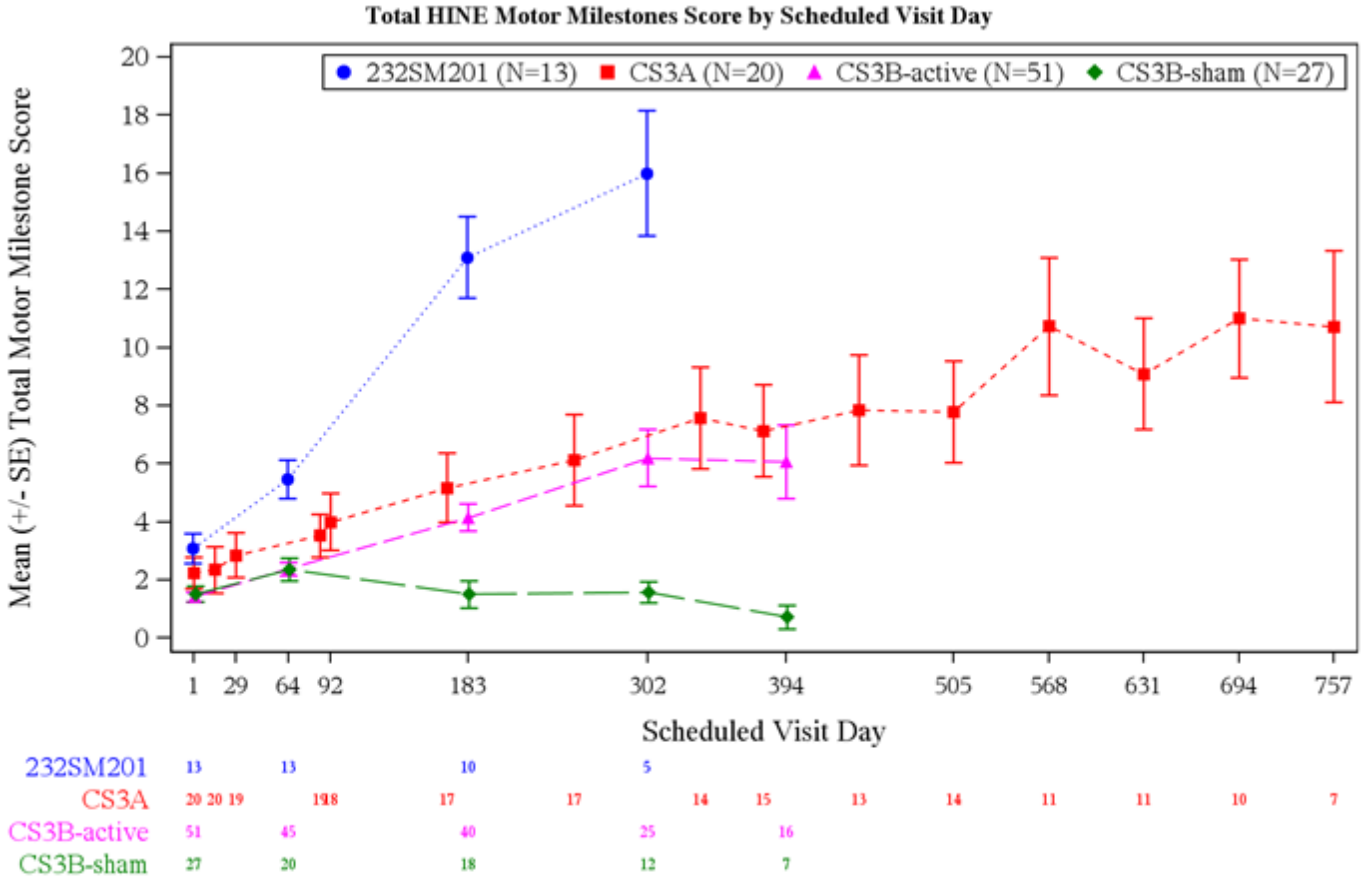
- CS3B 及び CS3A 試験で ISIS 396443 の投与を受けた症候性の乳児期発症型 SMA 患者での運動マイルストーンの改善の程度は、CS3B の対照群の被験者を上回り、Day 183 以降には明らかな差を示した。
- CS3B 試験の対照群における運動マイルストーンの低下は、I 型 SMA の自然経過と一致していた（M5.4 自然経過報告書）。
- CS3B 及び CS3A 試験で認められた運動マイルストーンの改善は、1 年間（Day 394 まで）持続して推移した。
- CS3A 試験の結果は、988 日の長期間にわたる持続的ベネフィットを示した。
- SM201 試験の未発症被験者での結果は、症状が発現する前に ISIS 396443 を投与することにより最大のベネフットが得られることを示唆している。

図 4 は、SMA 乳児の複数集団において、これらの患者にとって意義のある臨床成績である運

動マイルストーン達成に ISIS 396443 が及ぼす影響を示す。

これらの記述統計量は、ISIS 396443 投与の全体的ベネフットを理解する上で非常に重要である。また、これらのデータが SMA 治療の承認を裏付ける情報であるばかりでなく、処方者が添付文書を読む際、及び家族や患者とベネフット／リスクを検討する際に、参照すべき情報でもあると考える。

図 4　　予定来院日別の平均 HINE 運動マイルストーン総スコア（乳児を対象とする全試験）



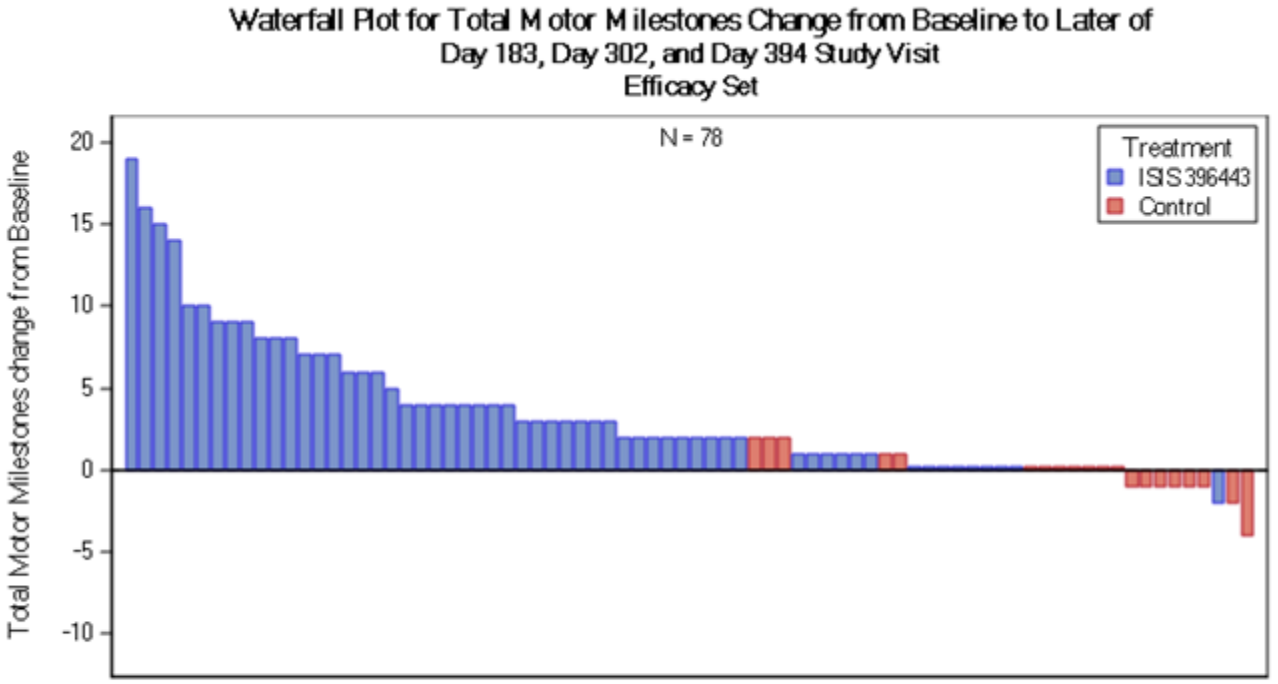
Population used in figure: Nurture - interim efficacy set, CS3A - all dosed subjects, CS3B - interim efficacy set.
For each study, visits with n<5 are not plotted.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

4.4.1.2 CHOP INTEND

SMA の自然経過は、症状発現後の進行性の筋力及び機能の喪失を特徴とするが、これは CHOP INTEND 総スコアの有意な低下により示される。

CS3B 試験では、ISIS 396443 の投与を受けた症候性患者の 71%が、臨床的意義のある CHOP INTEND 総スコアの 4 ポイント以上の改善を達成したのに対し、対照群でこれを達成した被験者は 3%であった。さらに、対照群の被験者の 46%で CHOP INTEND 総スコアが 4 ポイント以上悪化したのに対し、ISIS 396443 投与群の被験者で同様に悪化したのは 3%であった（CS3B 最終 CSR、表 134）。さらに、治験の最終来院では、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群では平均 11.25 ポイントの改善が認められたのに対し、対照群では平均 10.53 ポイントの悪化が認められた（CS3B 最終 CSR、表 133）。このデータは、個別被験者での CHOP INTEND 総スコアのベースラインからの変化量についてのウォーターフォールグラフに示した（図 5）。ISIS 396443 群では複数の被験者で 10 ポイント以上の改善がみられたが、対照群で改善が認められたのは 1 例のみであった。この被験者を除けば対照群の全被験者で変化なし又は悪化しており、多くが 10 ポイント以上悪化した。（CS3B 最終 CSR、11.3.4 項）。

図 5　　ベースラインから Day 183、Day 302、及び Day 394 の治験来院までの CHOP INTEND の変化量を示すウォーターフォールグラフ



Note 1: Shortest bars at 0 line indicate 0 value.
Note 2: Out of the 110 subjects in the efficacy set, 29 died (13 (18%) for ISIS 396443 and 16 (43%) for Control) and 3 withdrew for reason other than death (2 (3%) for ISIS 396443 and 1 (3%) for Control) and were therefore not included in this analysis of the ES.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]

これらの知見は、CS3A 試験では最終治験来院時に症候性乳児で 14.0 ポイントの改善が認められ、SM201 試験では未発症乳児で 4.2 ポイントの改善が認められたことから強く裏付けられた。SM201 試験の被験者では、治験開始時のベースライン CHOP INTEND 総スコアが高かったため、その多くで本評価項目に「天井効果」が働いたことに留意することが重要である。これらの CHOP INTEND 総スコアの増加は、I 型 SMA 乳児の自然経過に見られる悪化（観察開始から 1 年間で 10.7 ポイントの悪化が報告されている）とは対照的である（Kolb 2016b）。これらの筋力及び機能の改善は、上記の乳児で認められた運動マイルストーンの改善を裏付けている。

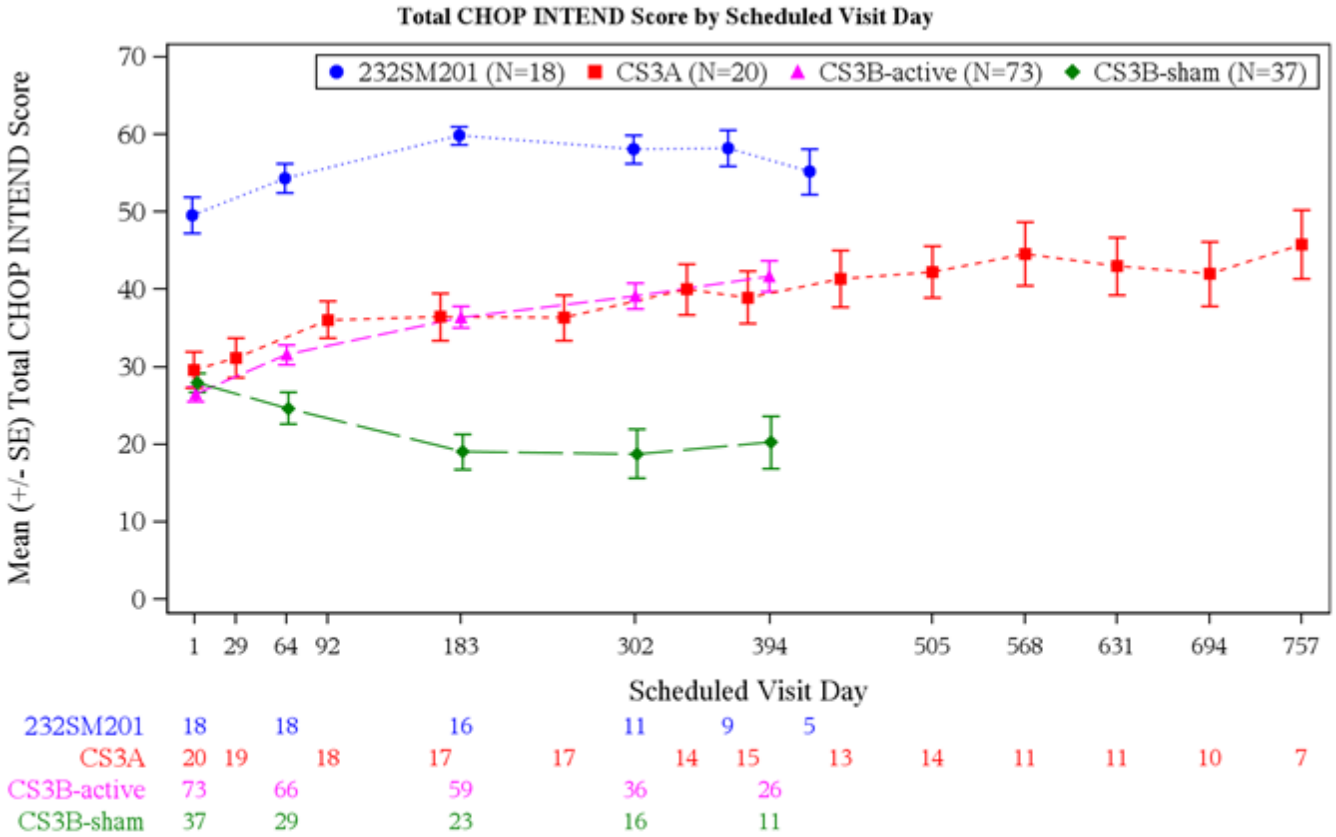
SM201、CS3A、及び CS3B 試験の結果をまとめて検討したところ、ISIS 396443 の投与が早期であるほど高い筋力及び機能が得られることが示された（図 6）。

- ISIS 396443 の投与を受けた症候性乳児では、CHOP INTEND 総スコアの改善が、CS3B 試験の対照群の乳児及び自然経過よりも大きかった（M5.4 自然経過報告書）。また効果の発現も早く、Day 64 には、ISIS 396443 投与群と対照群との間に明確な差が認められた。
- CS3A 試験の被験者では、長期間にわたり CHOP INTEND スコアの継続的な増加が認められた。
- SM201 試験で ISIS 396443 の投与を受けた未発症乳児では、CS3A 及び CS3B 試験で ISIS 396443 の投与を受けた乳児期発症 SMA の乳児と比べて、CHOP INTEND 総スコアがより改善し、維持された。

図 106 は、SMA 乳児の複数集団において ISIS 396443 が CHOP INTEND 総スコアに及ぼした影響を示す。これは、これらの患者にとって意義のある臨床成績である。

これらのデータは記述統計量であるが、ISIS 396443 投与の全体的ベネフィットを理解するためには、非常に重要である。また、これらのデータが SMA 治療の承認を支持する情報であるばかりでなく、処方者が添付文書を読む際、及び家族や患者とベネフット／リスクを検討する際に、参照すべき情報でもあると治験依頼者が考える理由を理解するためにも非常に重要である。

図 106　　予定来院日までの平均 CHOP INTEND 総スコア（乳児を対象とする全試験）



Population used in figure: Nurture - interim efficacy set, CS3A - all dosed subjects, CS3B - efficacy set.
For each study, visits with n<5 are not plotted.
Data source: CS3B final data, CS3A interim data ([redacted] 20[redacted] data cut), and 232SM201 interim data ([redacted], 20[redacted] data cut).
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

4.4.2 遅発型 SMA 患者の運動機能の評価項目

非盲検試験及び CS2 と CS12 試験の縦断的解析のデータは、ISIS 396443 投与を受けた遅発型 SMA 患者における筋力及び機能の改善を示した。このデータは、乳児を対象とした試験で認められた所見と同様であり、その所見を強く裏付けている。HFMSE、ULM、及び 6 MWT（患者集団にとって最も臨床的に重要と考えられる機能評価項目）の改善が認められ、それらは II 型及び III 型 SMA の自然経過で認められる改善を上回った（M5.4 自然経過報告書）。結果を表 2 に要約する。

今回の承認申請のデータカットオフ時点までに、CS4 試験の遅発型 SMA 患者からのデータは得られていない。複数の非盲検臨床試験で実施された複数評価項目の長期観察の結果から、ISIS 396443 が遅発型 SMA 患者の筋力及び機能を改善することを示すエビデンスが得られた。これらの臨床的に意義のある評価項目の記述統計量は、ISIS 396443 投与の全体的ベネフィットを理解するためには、非常に重要である。これらの結果は、SMA 治療の承認を裏付けるために重要であるばかりでなく、処方者が添付文書を読む際、及び家族や患者とベネフット／リスクについて検討する際に参照すべき結果である。

SMA と診断され、ISIS 396443 の投与を受けた乳児の対照試験からの縦断的データに加え、これらのデータは、遅発型 SMA 患者での有効性が、より長期間の ISIS 396443 投与により維持されることを示すエビデンスを提供する。

HFMSE 総スコアでは 3 ポイント以上の改善が、臨床的に意義があるとみなされている（Swoboda 2010）。II 型又は歩行不能の遅発型 SMA 患者では、追跡調査の最初の 1 年間は一般的に運動機能が安定した状態で維持されるが、その後、運動機能が失われることがある。CS2-CS12 縦断的解析では、II 型 SMA 患者の 82%が Day 253 に 3 ポイント以上の改善を達成し、約 1050 日（約 3 年）後に 100%の患者がそれを達成した。HFMSE 総スコアの改善が短期的に認められる場合もあるが、通常 1 年間で 0.57 ポイント低下する（Mercuri 2016）。CS2-CS12 解析では、ISIS 396443 投与群で、1 年間の追跡調査で 5.1 ポイント、3 年間で 12.3 ポイント改善した。III 型 SMA の被験者では、ベースラインの HFMSE スコアが高いため、これらの患者の HFMSE の成績が天井効果の影響を受け、HFMSE 評価の改善が比較的観察されにくかった。III 型 SMA 患者の合計 19%が Day 253 に 3 ポイント以上の改善を達成し、約 1050 日（約 3 年）後に 29%の患者がそれを達成した。追跡調査期間にわたり、III 型 SMA 被験者は自然経過と一致しない HFMSE の維持又は改善を示した（M2.7.3 3.2.1.2.1 項）。

HFMSE で評価した II 型 SMA 被験者の運動機能の改善は、ULM スコアの改善により強く裏付けられ、確認された。ULM は、歩行不能患者の、HFMSE で評価できない上肢の多数の運動及び体軸の強さを評価する。HFMSE スコアの変化と ULM スコアの変化は、強く相関することが示されている。ULM スコアの 2 ポイントの変化が、歩行不能 SMA 患者にとって臨床的意義があるとみなされている（Sivo 2015）。CS2-CS12 縦断的解析では、II 型 SMA 患者の 45%が Day 253 に 2 ポイント以上の改善を達成し、約 1050 日（約 3 年）後に 67%の患者がそれを達成した。さらに、ISIS 396443 の投与を受けた II 型 SMA 患者でのベースラインからの改善は、1 年後で平均 2.8 ポイント、3 年後で平均 4.6 ポイントであった（M2.7.3 3.2.1.2.2 項）。これらの結果は、臨床的意義のある結果であり、スコアが 1 年間にわたり比較的安定している SMA の自然経過と完全に異な

る（Sivo 2015）。III 型 SMA 患者では、ULM スコアの改善が認められなかった。これは、被験者 6 例中 5 例で試験開始時のスコアが上限値であり、試験終了までそれを維持したためである。HFMSE スコア及び ULM スコアは両方、筋力及び機能を評価するため、これらの評価項目の改善も乳児で認められた CHOP INTEND スコアの改善により裏付けられる（4.2.1.2 項）。

II 型 SMA 患者は、決して自力で歩く能力を達成できず、III 型 SMA 患者は経時的に歩行能力を喪失する。6MWT は、III 型 SMA 患者に適したアウトカム評価項目である。なぜなら、これらの患者は歩行可能な場合が多いため ULM には適さず、HFMSE は天井効果の影響を受ける場合が多い。6 MWT は、いくつかのほかの小児神経筋疾患でも臨床的意義のある評価項目であると認識されている。

SMA の自然経過に基づけば、歩行可能な SMA 患者では、6 分間で歩く距離は比較的一定であり、約 70%の患者では 12 ヵ月間での距離の変化量は 30 m 以下である（Mazzone 2013）。

しかし、CS2-CS12 縦断的解析では、III 型 SMA 患者の 50%が Day 253 に 30 m 以上の改善を達成し、約 1050 日（約 3 年）後に 100%の患者がそれを達成した。ベースラインからの改善は、1 年で 36.3 m、3 年で 96.7 m であり、SMA の自然経過と完全に異なった（Montes 2009）。被験者数は少なかったものの、データに明らかなプラトーは認められないことから、投与を継続すれば改善も継続すると考えられる（M2.7.3 3.2.1.2.3 項）。また、CS12 試験では、スクリーニング来院時に 6MWT を実施できなかった計 3 例の被験者が、後にこれを完全に実施できるようになった。これらの被験者のうち 1 例は、支えなしで歩くことができないはずの II 型 SMA 患者であった。

表 2　遅発型 SMA 患者における ISIS 396443 投与による運動機能の改善－CS2 及び CS12 試験結果の縦断的解析

	Day 253	Day 1050
HFMSE, ≥ 3 points Type II, n (%) Type III, n (%)	 9/11 (82%) 3/16 (19%)	 6/6 (100%) 2/7 (29%)
ULM, ≥ 2 points Type II, n (%) Type III, n (%)	 5/11 (45%) 1/6 (17%)	 4/6 (67%) 0/2 (0%)
6MWT, ≥ 30 meters Type II, n (%) Type III, n (%)	 0/1 (0%) 6/12 (50%)	 1/1 (100%) 6/6 (100%)

4.4.3　生存及び成長

4.4.3.1　全生存期間及び無イベント生存期間

- CS3B 試験における死亡又は永続的換気リスクのハザード比は 0.53 であり、ISIS 396443 投与後に対照と比べてリスクが 47%減少することが示された（p = 0.0046、CS3B 最終 CSR、表 18）。
- 特に、発症期間が中央値の 13 週間よりも短い患者の解析では、ISIS 396443 投与群の 39

例中 9 例（23%）及び対照群の 21 例中 14 例（67%）が死亡又は永続的換気に至った（CS3B 最終 CSR、表 19）。対照群に対する ISIS 396443 群のハザード比は 0.24 であり、ISIS 396443 投与後に死亡又は永続的換気リスクが 76%減少することが示された。発症期間が中央値よりも長い患者の解析では、ISIS 396443 群の 41 例中 22 例（約 54%）及び対照群の 20 例中 14 例（約 70%）がエンドポイントを達成した（CS3B 最終 CSR、表 20）。ハザード比は 0.84 であり、ISIS 396443 投与後に死亡又は永続的換気リスクが 16%減少することが示された。このことは、乳児期発症型 SMA 患者における死亡を防ぎ、侵襲性換気が必要とならないよう、早期治療が重要であることをさらに裏付けている。

- ISIS 396443 投与群では、死亡又は永続的換気を必要とする被験者の割合のカプランマイヤー推定量が、6 ヵ月後に対照群との差を示した。
- 全体として、ISIS 396443 投与群では対照群と比べて永続的換気を必要とした被験者の割合が低かった。

CS3B 試験の ISIS 396443 投与群では、死亡又は永続的換気までの期間の中央値が得られなかった（CS3B 最終 CSR、11.3.1 項）。対照群の患者は、死亡又は永続的換気までの期間の中央値に達したとき、報告されている自然経過よりもわずかに高い年齢であったと考えられる。これは恐らく、本治験で被験者が受けた治療の質が高かったことを反映している。

全体として、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群での死亡又は永続的換気リスクの 47%の低下は、肯定的結果であり、投与開始から 6 ヵ月後にカプランマイヤー曲線が対照群との差を示した。それまでは、投与群と対照群の曲線に差は認められなかった。しかし、ISIS 396443 投与群でイベントを経験した被験者の推定割合は、治験中の早い時期ほど高かった。

CS3B 試験の症候性被験者の無イベント生存期間の解析結果には、ベースライン時の被験者の健康状態（罹患期間を含む）が交絡している可能性がある。平均すると、ISIS 396443 投与群に割付けられた被験者では、治験開始時の疾患の重症度が高く、より高い割合の被験者がすでに呼吸補助を必要とし、肺炎や他の呼吸器疾患の病歴を有していた。

永続的換気を必要とした ISIS 396443 群の大多数において、投与開始から 64 日以内（負荷投与期間）に永続的換気が必要となっており、最大効果が得られる前であった。ISIS 396443 投与群でベースライン時の罹患期間が中央値を上回っていた被験者では、罹患期間が中央値未満であったシャム処置群の被験者よりも、死亡又は永続的換気のリスクが高かったと考えられる。

特に、ISIS 396443 投与群では治験早期に換気を必要とした被験者でも、対照群では認められなかった CMAP 及び CHOP INTEND スコアの改善が継続した。このことは、ISIS 396443 による治療の余地が残されており、これらの被験者が治療により臨床的に意味のある改善を示していたことを示唆している。

また、これに関連する CS3B 試験の結果から、ISIS 396443 投与群では対照群に比べて人工呼吸器による補助を受けた期間の割合が小さく、入院率は両群で同等であったものの、入院期間は ISIS 396443 投与群の方が短いことが示された。

乳児を対象とした他の非盲検試験での無イベント生存期間の結果は、CS3B 試験で認められた治療効果を裏付けるものであった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で、CS3A 試験の被験者 15 例（75%）

が死亡又は永続的換気の複合評価項目に該当していなかったが、データベースロック後に 2 例が適合した。しかしなお、死亡又は永続的換気までの中央値は未到達である。中間解析時点で、本試験を継続している被験者の年齢は生後 24.6～39.2 ヵ月であり、中央値は生後 29.6 ヵ月である。

SM201 試験のデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で全被験者が生存しており、死亡又は呼吸介入、又は永続的換気の基準を満たす者はいなかった。本試験の被験者は、I 型 SMA 患者が死亡又は永続的換気に至るまでの期間の中央値に該当する場合が多い年齢にまだ達していないが、多くの被験者は、I 型 SMA の自然経過で患者が死亡するか永続的換気を必要とすることが予想される年齢範囲に達している。

一般に、非盲検試験の解釈には限界があるが、無イベント生存期間の結果に見られた大きな見かけ上の効果量は、自然経過及び CS3B 試験のシャム処置対照群で認められた効果のいずれとも異なる（M5.4 自然経過報告書）。

遅発型 SMA 患者を対象とした試験では、ISIS 396443 投与群で追跡調査中に死亡又は永続的換気を必要とした被験者はいなかったが、これは自然経過と一致していた。

乳児を対象とした全 3 試験の無イベント生存曲線及び全生存曲線を図 7 に示す。これらの複数試験での生存曲線は、複数の患者集団で ISIS 396443 が生存期間に及ぼす影響を示している。SMA は、乳児の間で最も高頻度に見られる遺伝的死因であるため、生存期間は、SMA 患者集団における直接的評価項目であり、極めて重要な意味のある臨床転帰でもある。これらのデータは記述統計量であるが、ISIS 396443 投与の全体的ベネフィットを理解するためには、非常に重要である。また、これらのデータが SMA 治療の承認申請を支持する情報であるばかりでなく、処方者が添付文書を読む際に、参照すべき情報でもあると考える。

4.4.3.2 生存

生存自体については、死亡までの期間を示す曲線は、無イベント生存期間を示す曲線より大幅に早く分岐し始める（図 8）。ISIS 396443 の全生存期間に対する肯定的効果はより早期に観察されるが、 CS3A 試験と CS3B 試験との間に、ISIS 396443 投与群での生存率の差は認められない。これらの知見を以下に要約する。

- CS3B 試験及び CS3A 試験の ISIS 396443 投与群では CS3B 試験の対照群と比べて全生存期間が長かった。最終解析時に、CS3B 試験の 29 例（対照群 16 例［39%］及び ISIS 396443 投与群 13 例［16%］）及び CS3A 試験の 4 例（20%）が死亡していた。スクリーニング時の発症期間について調整した Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は 0.372 であり、ISIS 396443 投与群では対照群と比べて死亡リスクが 62.8%低いことが示された（p = 0.0041）。
- CS3B 試験では、シャム処置群に比べ、ISIS 396443 投与群では発症年齢が低く、ベースライン時の嚥下／哺乳困難が多かったものの、死亡した被験者の割合は低かった。
- CS3B 及び CS3A 試験いずれの ISIS 396443 投与群でも、CS3B 試験のシャム処置群と比べて、症候性の乳児期発症型 SMA 患者の全生存期間が同様に大きく改善した。
- 無イベント生存期間及び全生存期間のいずれも、CS3B 試験の対照群では短く、I 型 SMA の自然経過と一致していた（M5.4 自然経過報告書）。

- CS3A 試験の結果は、生存に対するベネフィットが長期間にわたり継続することを示した。
- SM201 試験での未発症 SMA 患者の結果は、発症前に ISIS 396443 を投与することが最大のベネフィットをもたらすことを示唆している。

図 7　　死亡又は永続的換気までの期間を示すカプラン-マイヤー曲線－投与を受けた全被験者

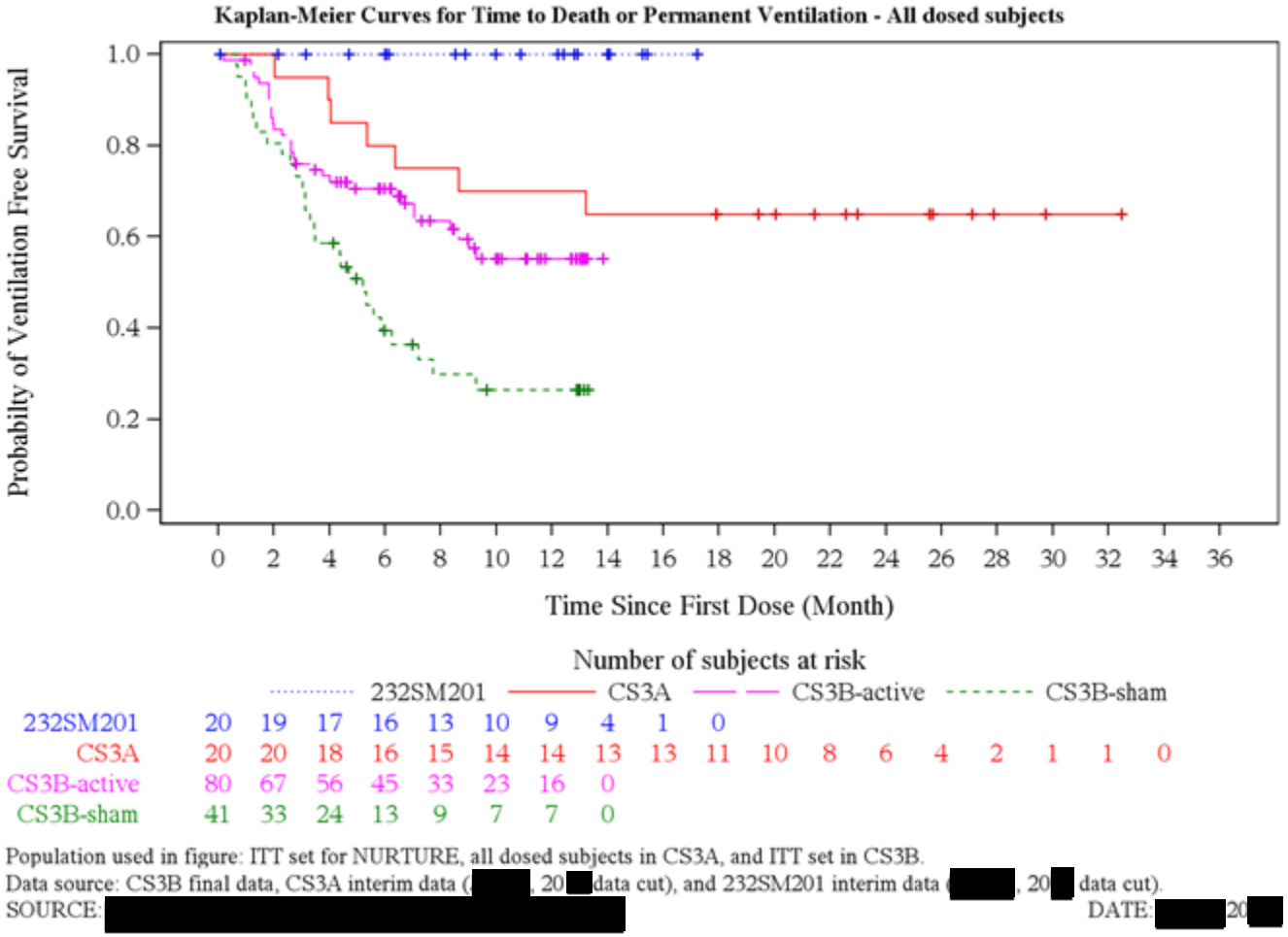
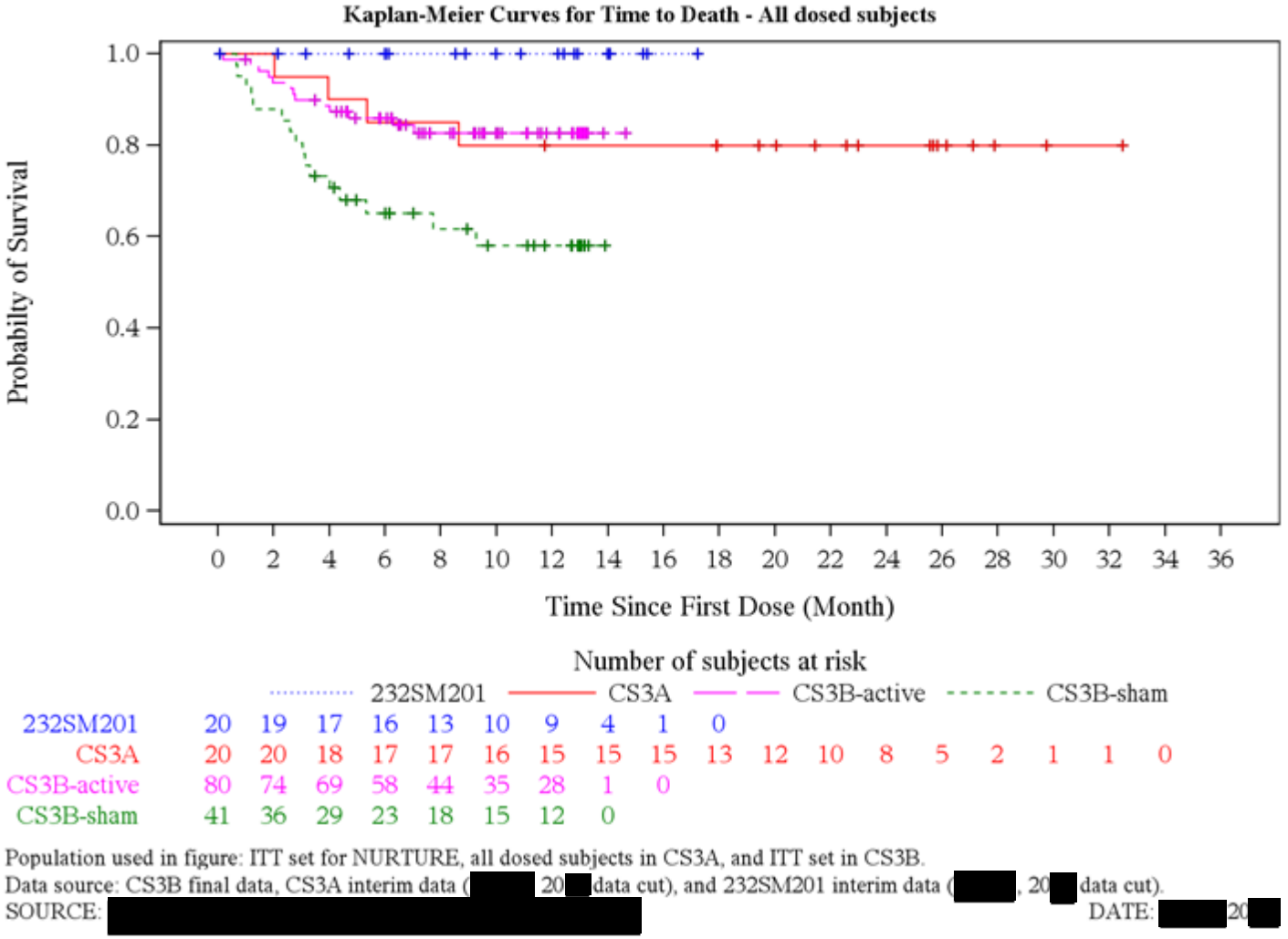


図 8　　死亡までの期間を示すカプラン-マイヤー曲線－投与を受けた全被験者



4.4.3.3 成長

- ISIS 396443 投与群の被験者及びそれ以外の被験者のいずれでも、複数の評価項目で成長が認められている。

成長は、ISIS 396443 の作用機序から非常に遠い評価項目であり、成長自体は栄養、健康状態及び遺伝的因子の影響を受ける複雑な過程である。

CS3A 及び CS3B 試験では、すべての成長パラメータの測定値が、大多数の症候性被験者の成長を示した（ただし、多くが栄養補給を受けていた）。SM201 試験の未発症被験者集団では、大多数が年齢相応に成長し、運動機能の改善が継続しなかった少数の被験者でさえ年齢相応の成長を示した。しかし、SMA 患者でなくとも 1 歳未満の乳児の約 20%で成長障害が生じる。また、成長障害に関する複数の評価基準間で一致度が低いことも示されており、成長障害を適切に判定する単一の評価手段がない（Olsen 2007）。

4.4.4 電気生理学的評価項目

運動ニューロン及び筋神経支配の健康状態を CMAP により評価した。CMAP は、末梢神経の超最大刺激後の筋肉からの電気生理的出力を表す。ベースライン時、症候性 SMA 乳児の CMAP 値は、I 型 SMA の症候性乳児の自然経過と一致したが、SM201 試験の未発症乳児では、CMAP 値が非 SMA 乳児と同等であった。CS3A 及び CS3B 試験で ISIS 396443 投与を受けた症候性乳児では、対照群及び自然経過群に比べて、尺骨神経及び腓骨神経が改善した。CS3B 試験では、尺骨神経よりも腓骨神経で、CMAP 振幅の増加が大きかった（CSR CS3B、図 15）。ISIS 396443 の投与を受けた未発症乳児では、症候性 SMA 乳児とは異なり、CMAP 値が継続的に改善した。遅発型 SMA 患者では、自然経過と同様に、追跡調査期間にわたり CMAP は安定していた。

CMAP の改善により、運動機能の改善が確認される。なぜなら CMAP の改善は、残存する運動ニューロンを救済することによる、より機能的な状態、神経筋接合部の神経筋伝達の改善、又は神経発芽と再支配の増加を表すと考えられるためである。このような CMAP の改善は、ISIS 396443 による運動機能の改善と整合し、それを裏付ける。

4.5 用量設定の根拠

いかなる病型の SMA 患者も、運動機能を失う又は獲得できないため、歩く、立つ、又は座ることができなくなり、最も重度の病型では死に至る。SMA の臨床症状の差は、主に *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異に起因する SMN タンパク質欠乏の程度のほか、各患者の *SMN2* コピー数によっても決まる。ISIS 396443 の作用機序は、すべての患者で同一である（1.2 項）。臨床開発計画では、ISIS 396443 1～12 mg の単回投与及び反復投与を評価した。いくつかの異なる投与レジメンによる負荷投与、及び 2 とおりの異なる投与レジメンによる維持投与も評価した（M2.7.3、4.1 項）。

市販のための推奨用法・用量は、ISIS 396443 12 mg、［ただし 2 歳以下では年齢に応じた用量］を Day 0、14、28、及び 63（治験実施計画書の Day 1、15、29、及び 64 に相当：投与間隔は少なくとも 14 日）に 4 回負荷投与し、その後 12 mg を 4 ヵ月ごとに維持投与するものである。2 歳（生後 24 ヵ月）以下の乳児では CSF 量が少ないため、これらの患者に対する投与量は、年齢に応じ

て調節する。本推奨用法・用量は、主に乳児期発症型 SMA 患者を対象とするシャム処置対照試験（CS3B）並びに未発症 SMA 患者を対象とする非盲検試験（SM201）から得られた安全性及び有効性データ、及びこれまでに得られている曝露量－反応関係のデータに基づく。SMA の重症度について、また患者の状態が急速に悪化する SMA では高いアンメットメディカルニーズが存在することについて、慎重に検討した結果、ISIS 396443 の最適な投与をなるべく早く達成すること、及び ISIS 396443 の治療濃度を維持することが極めて重要である。

進行中の盲検試験 SM202 において、乳児期発症型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者を対象に推奨用法・用量を現在評価中である。本試験の盲検を解除したデータは、まだ得られていないが、すべての SMA 患者に対する推奨用法・用量は、CS3B 試験での有効性及び安全性の両データにより強く支持される。本試験の乳児期発症型 SMA の症候性乳児では、ISIS 396443 投与がシャム処置よりも運動機能を改善した。CS3B 試験の結果は、発症後早期の ISIS 396443 投与により、遅い時期に投与するよりも多くのベネフィットが期待できることも示している。SMA の未発症乳児を対象とした SM201 試験の結果は、発症前に ISIS 396443 を投与することにより、発症後に投与するよりも多くのベネフィットが期待できることを示している。さらに、母集団薬物動態解析のデータは、ISIS 396443 投与を受けた乳児期発症型 SMA の症候性乳児において、CSF 中曝露量が高いほど CMAP（運動ニューロンの健康状態の評価項目）、CHOP INTEND（運動機能の強さの評価項目）、及び運動マイルストーンが改善することを示唆した（3.1.3 項）。臨床評価項目は集団間で異なるが、年長被験者では、CSF トラフ濃度又は総曝露量の増加と機能的アウトカムの改善との関連性も予想された。臨床試験で認められた有害事象（AE）の大多数は、ISIS 396443 よりも SMA の自然経過に関わると考えられるため、推奨用法・用量による投与を受けた遅発型 SMA 患者で予測される ISIS 396443 の安全性に対する追加的懸念はない。なぜなら、CSF 中の ISIS 396443 の C_{max} 及び部分 AUC は、用法・用量が同一である場合、実際には乳児よりも年長児で低くなると予想されるためである。

これらのデータ及び表現型を問わない SMA の重症度を踏まえ、乳児期発症型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者を対象とした進行中の長期継続試験（CS11）を変更し、遅発型 SMA 患者を含むすべての被験者が推奨用法・用量での投与を受けるようにする予定である。

4.6 サブグループ別の有効性

特定のサブグループについては被験者数が少ないことによる制限があるものの、有効性解析では、発症年齢、罹患期間、*SMN2* コピー数、SMA の病型、及び歩行状況などのすべてのサブグループに対し、ISIS 396443 投与が有益であることが示された。

罹患期間

罹患期間の影響は、CS3B 試験で疾患の持続期間が中央値を上回る被験者集団と下回る被験者集団での治療効果を解析することにより評価した。ISIS 396443 投与群に割付けられた被験者では、呼吸困難及び肺炎の状態に基づき、ベースライン時の SMA がより重度であった。このため、ISIS 396443 投与群で試験早期に永続的換気の頻度が高かったが、これらの被験者では CMAP 及び CHOP INTEND が継続的に改善した。

発症年齢

SMA の自然経過データは、SMA 発症年齢が生存期間の予測因子であり、生後 12 週未満で発症した場合、重症度が高くなるリスク及びI型SMAを発症するリスクが大きいことを示唆している。サブグループ解析の結果から、生後 12 週以下で発症した患者では、生後 12 週より遅く発症した患者に比べて、運動マイルストーンがベースラインから改善した者の割合が小さいことが示された。これは、発症前に SMA と遺伝的に診断された乳児では、ISIS 396443 の投与を開始することで SMA に伴う運動機能の障害を予防でき、正常な成長が可能になることを示唆している。

罹患期間及び発症年齢によるサブグループ別、並びに *SMN2* コピー数、SMA の病型、及び歩行状況によるサブグループ別の有効性については、M2.7.3、3.3 項に記載した。

日本人被験者

CS3B 試験に登録した日本人被験者 3 例のうち、2 例が ISIS 396443 投与群、1 例がシャム処置対照群に割付けられた。主要評価項目についての中間解析の有効性解析対象集団には、カットオフ日までに 6 ヵ月目（Day 183）の評価を完了させた被験者を含めた。3 例の日本人被験者のうち、Day 183 に達したのはシャム処置対照群の被験者 1 例のみであったが、ISIS 396443 投与群の日本人被験者 2 例での副次的評価項目の結果は、本試験の被験者集団全体の結果と同様であった。

ISIS 396443 投与群の日本人被験者 1 例は、ベースライン時、HINE 第 2 項による評価に基づく 8 つのカテゴリーの運動マイルストーンのいずれも達成していなかったが、Day 64 には新たな運動マイルストーンのカテゴリー、自発的につかむ（手全体を使う）及び蹴る能力（水平に蹴る［脚を持ち上げない］）を達成しており、運動マイルストーンの合計スコアは 2 であった。Day 64 の時点で、本被験者は生後約 19 週であった。ベースラインから Day 64 までの尺骨及び腓骨の CMAP の変化量は、それぞれ-0.13 mV 及び 0.30 mV であった。CHOP INTEND 合計スコアのベースラインから Day 64 までの変化量は 13.5 であった。Day 64 の来院時までに、換気補助は報告されていない。

ISIS 396443 投与群のもう一方の日本人被験者 1 例は、ベースライン時、HINE 第 2 項による評価に基づく 8 つのカテゴリーの運動マイルストーンのいずれも達成していなかったが、Day 64 には新たな運動マイルストーンのカテゴリー、頭部コントロール（ゆれた状態で頭部を保持）、自発的につかむ（人差し指と親指でつかむ）、蹴る能力（水平に蹴る［脚を持ち上げない］）を達成しており、運動マイルストーンの総スコアは 4 であった。本被験者は、Day 64 の時点で生後約 23 週であった。尺骨及び腓骨の CMAP のベースラインから Day 64 までの変化量は、それぞれ-0.219 mV 及び 1.16 mV であった。CHOP INTEND 合計スコアのベースラインから Day 64 までの変化量は、22.5 であった。Day 64 の来院時までに、換気補助は報告されていない。

また、シャム処置対照群の日本人被験者 1 例は、ベースライン時、HINE 第 2 項による評価に基づく自発的につかむ（手全体を使う）のカテゴリーの運動マイルストーンを 1 つ達成していた。また、Day 183 には蹴る能力（水平に蹴る［脚を持ち上げない］）カテゴリーとして新たな運動マイルストーンを 1 つ獲得したが、同時に自発的につかむカテゴリーの中、1 つのマイルストーンを喪失した。したがって、運動マイルストーンの総スコアは 1 であった。本被験者は、Day 183 の時点で生後約 51 週であった。尺骨及び腓骨の CMAP のベースラインから Day 183 までの変化

量は、それぞれ、-0.10 mV 及び 0.27 mV であった。CHOP INTEND 総スコアのベースラインから Day 183 までの変化量は、-23 であった。本被験者は、Day 50 来院から Day 57 来院までの間に、気管切開を受けた。

4.7 有効性の発現維持

発現

臨床開発計画のために設定された様々な評価項目は、ISIS 396443 の作用機序からの近さに応じて、ISIS 396443 投与の有効性の発現を様々な能力により検出すると考えられる。シャム処置対照試験（CS3B）では、有効性の早期発現を最も明らかに示す結果が得られ、有効性の発現は負荷投与期の完了後に検出できることが示された。

治療効果の差を最も早く示す評価項目の 1 つは、CMAP 振幅の変化量であり、ISIS 396443 投与群での振幅の増加は、負荷投与期が完了する Day 64 までには識別できた。ISIS 396443 投与群における Day 64 の尺骨の CMAP 振幅の変化量の平均値及び中央値は、それぞれ 0.019 mV 及び 0.000 mV であったのに対し、対照群ではそれぞれ-0.043 mV 及び-0.055 mV であった（C3B 最終 CSR、表 165）。同様に、ISIS 396443 投与群における Day 64 の腓骨の CMAP 振幅の変化量の平均値及び中央値は、それぞれ 0.064 mV 及び 0.020 mV であったのに対し、対照群ではそれぞれ-0.159 mV 及び-0.100 mV であった（C3B 最終 CSR、表 158）。Day 64 の CHOP INTEND スコアの変化量にも同様の傾向が認められ、ISIS 396443 投与群での変化量の平均値及び中央値はそれぞれ 4.35 及び 5.00 であったのに対し、対照群では-3.81 及び-2.00 であった（C3B 最終 CSR、表 133）。

いくつかの評価項目は、他の評価項目よりも SMN タンパク質の再導入に対する早期の感度が高いと考えられる。永続的換気の症例、特に、CS3B 試験で対照群に比べて ISIS 396443 投与群で多かった比較的重症の被験者では、SMN タンパク質の増加がこの評価項目に影響を及ぼすほど早期に起こらなかった可能性がある。同様に、遅発型 SMA の被験者については、縦断的 CS2-CS12 解析において II 型 SMA の被験者 1 例が歩く能力を獲得し、III 型 SMA の被験者が自力で歩く能力を獲得又は改善していたが、これらの試験で遅発型 SMA の被験者の多くが新たな運動マイルストーンを達成できなかった。その理由は、診断から投与開始までに期間を空けたためと考えられる。

これは、SMA の病理に関する理解と整合している。CMAP では、SMN タンパク質の有無に依存する運動ニューロンの健康状態を評価することができ、CHOP INTEND や HFMSE のような感度の高い評価項目では、健康状態が急速に変化する乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA の症候性被験者での小さな変化を早期に識別できる。反対に、運動マイルストーンや無イベント生存といった評価項目は、作用機序から比較的遠い SMA の側面を反映するため、変化をあまり早期に識別できるとは考えられない。これは、乳児と小児両方を対象とした縦断的解析の結果と整合しており、投与期間が長いほど、運動マイルストーン（HINE と歩行）及び無イベント生存期間の改善が大きかった。

維持

SMA 乳児を対象とした進行中の 3 試験（CS3A、CS3B、及び SM201）で得られたデータから、運動機能の継続的増加及び運動マイルストーンの経時的達成が示され、効果の減弱を示すエビデンスは認められなかった。SMA 乳児を対象とした最も長期間の試験（CS3A）では、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに、15 例が 505 日（72 週）以上の投与を受けていた。全 15 例が 2 歳以上であり、提出時、これらのうち 11 例が無イベントであった。これは、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する I 型 SMA 乳児のほとんどで予想される値を上回る。

CS3B 及び SM201 試験では追跡調査期間が短かったが、これら両試験でも、運動機能及びマイルストーンの改善は減弱しないという結論が裏付けられた。

遅発型 SMA の被験者では、追跡調査期間の範囲が 31～1219 日、追跡期間の中央値が約 3 年であった。これらの被験者での有効性の結果は、ベースラインからの改善が維持され、一部の症例では経時的にさらなる改善が得られたことを示している。これらの結果は、遅発型患者で一般的に見られる機能低下とは対照的であり、遅発型 SMA 患者で ISIS 396443 の有効性が持続することを示している。

投与中止後の有効性はこれまで評価されておらず、リバウンド作用に関する情報は得られていない。

ISIS 396443 の長期的有効性は、M2.7.3、5 項に記載した。

4.7.1 免疫原性が有効性に及ぼす影響

ISIS 396443 に対する抗薬物抗体（ADA）の発現率は非常に低く、4 例でしか認められなかった。発現率が低かったこと、及びこれら 4 例の反応のうち 3 例が一過性であったことから、ISIS 396443 の有効性が ADA の有無に影響されるとは予想されない。

免疫原性が有効性に及ぼす影響は、M2.7.3、4.3 項に記載した。

4.8 有効性の結論

ISIS 396443 の投与を受けた乳児期発症型 SMA の乳児は、臨床的に意義のある継続的な運動マイルストーン（自力で座る、立つ、歩く等）、筋力、及び運動機能の改善を達成した。これらの結果は、CS3B 試験でシャム処置を受けた乳児の結果や、運動機能の喪失の進行が観察される SMA の自然経過を上回った。遺伝的に SMA が確認された未発症乳児への投与から得られたデータは、ISIS 396443 投与により、これらの乳児で運動マイルストーンが達成され、筋力及び運動機能が増加し、これらの結果は、SMA の症候性乳児よりも正常な乳児に近かったことを示している。

ISIS 396443 の投与を受けた遅発型 SMA の被験者は、複数の評価項目及び歩く能力などのマイルストーンにわたる運動機能を達成し、維持した。この結果は、自然経過と完全に異なる。

評価項目間での改善の程度の違いは、次のように理解される SMA の病理と整合している。すなわち、SMN タンパク質の欠乏は、CMAP や CHOP INTEND により評価される SMN の活性に比較的近い運動ニューロンの健康状態の低下などの事象から、運動マイルストーンや無イベント生存により評価される比較的遠い事象まで、様々な疾患進行をもたらす。

乳児期発症型 SMA 患者を対象とする進行中の試験から得られたデータは、ISIS 396443 投与により全生存期間及び無イベント生存期間が延長する可能性を裏付けている。これにより、ISIS 396443 の早期投与の必要性が再確認された。なぜなら、負荷投与期の完了後間もなく、ISIS 396443 投与群では換気療法を受けた被験者の割合に対照群との差が認められたためである。

全体としてこれらのデータは、ISIS 396443 が多様な SMA 表現型にわたり、意味のあるベネフィットをもたらしたことを一貫して示している。それぞれが SMA 病理に対する中心的な独立した評価項目である様々な重要かつ臨床的意義のある評価項目間で一貫性が認められたことから、乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA の未発症患者及び症候性患者いずれに対しても有意な有効性が裏付けられる。

5 安全性の概括評価

ISIS 396443 の安全性は、対照試験及び非盲検試験によって乳児及び小児 SMA で幅広く評価された。被験者は、SMA 診断時に無症候性又は症候性に分類され、診断時の年齢によりさらに区分された（6 歳未満又は 6 歳以上）。

主要安全性解析は、無作為化シャム処置対照試験（CS3B）の乳児期発症型 SMA 患者から得られたデータに基づく。これを、症候性乳児（CS3A）及び SMA と遺伝的に診断された未発症乳児（SM201）を対象とする ISIS 396443 の非盲検試験から得られた安全性データで補足した。さらに、遅発型小児 SMA 患者を対象とした試験（CS1、CS2、CS10、及び CS12）からの安全性データを補助的に使用した。

これらの試験の被験者から得られたデータは、解析用の適切な併合解析データにまとめた。これらのデータの詳細は、M2.7.4、1.1.4 項、及び表 2 に記載する。

上述の試験のほか、SMA の乳児及び小児を対象とする進行中の盲検臨床試験 3 試験（SM202、CS4、及び CS11）から集積された重篤な有害事象（SAE）データを、参考として記載した。

これらの試験から集積された SAE を検討しても、ISIS 396443 の安全性プロファイルに変化はなく、臨床に関する概括評価では、これらのデータについてさらなる考察を行っていない。

独立データ安全性モニタリング委員会（DSMC）により、SMA の乳児及び小児を対象とする ISIS 396443 の全試験（対照試験及び非盲検試験）の安全性データが四半期に 1 回検討された。これまで、治験依頼者は DSMC から ISIS 396443 試験の安全性モニタリングの変更を要請されたという報告を受けていない。

5.1 全般的な曝露の状況

ISIS 396443 への曝露は、M2.7.4 1.2 項に要約した。ISIS 396443 の長い半減期、及び様々な試験で採用された投与レジメンに基づき、被験者は初回投与時から追跡調査最終日まで治験薬に曝露していたと考えられる。

合計 176 例が ISIS 396443 の IT 投与を受けた。

- 乳児期発症型 SMA 患者計 100 例が ISIS 396443 に 91.21 人年曝露した。乳児期発症型 SMA 患者を対象としたシャム処置対照試験データは、ISIS 396443 の投与を受けた 80 例、及びシャム処置を受けた 41 例のデータから成り、全体での平均曝露期間は 251.8 日であった（CS3B 最終 CSR、表 13）。
- 未発症 SMA 患者計 20 例が ISIS 396443 に 16.48 人年曝露した。
- 遅発型 SMA 患者計 56 例が ISIS 396443 に 158.79 人年曝露した。
- さらに、約 170 例がその他の進行中の盲検試験（CS4、SM202、及び CS11［負荷投与期中は盲検］）に参加している。

未発症乳児 SMA 及び乳児期発症型 SMA を合わせた 120 例の被験者の投与回数の中央値は 5 回（最低 1 回、最高 9 回）、58 例（49%）が 6 回以上の投与を受けた。また、遅発型 SMA 56 例の被

験者の投与回数の中央値は 6 回（最低 1 回、最高 9 回）、45 例（81%）が 6 回以上の投与を受けた。

ISIS 396443 の投与を受けた被験者数及び曝露期間は、希少疾患の適応申請として適切である。

M2.7.4 1.1.4 項に概略を述べた総曝露量及び併合解析により、SMA 治療における ISIS 396443 の安全性を十分に評価することができた。

5.2 有害事象

ISIS 396443 の安全性は、SMA の乳児及び小児を対象とする試験のデータを併合解析した。CS3A 及び CS3B 試験で合わせて 97 例（97%）で計 1627 件の有害事象が報告され、SM201 試験の 16 例（80%）で 141 件の有害事象が報告され、遅発型 SMA 試験の 56 例（100%）で 682 件の有害事象が報告された（M2.7.4、表 127 及び表 128）。

5.2.1 主な有害事象

臨床試験で ISIS 396443 の投与を受けた乳児及び小児で報告された主な有害事象は、SMA の自然経過で認められる事象、一般集団で多く認められる事象、多く認められる対象年齢相応の事象、又は腰椎穿刺に関連して認められる事象のいずれかと同様であった。

未発症 SMA 被験者では、症候性乳児と比べて有害事象が少なかったが、これは登録時のベースライン状態が症候性乳児より比較的健康であったことと整合している。

5.2.1.1 SMA と診断された乳児

CS3B、CS3A、及び SM201 試験の SMA 乳児で報告されたすべての主な有害事象を、M2.7.4、2.1.1.1 項に記載した。

計 100 例の乳児期発症型 SMA の症候性患者が、CS3B 及び CS3A 試験で ISIS 396443 の投与を受けた。

CS3B 試験において報告された主な有害事象のほとんどは、器官別大分類（SOC）の「感染症および寄生虫症」、又は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。ISIS 396443 群又は対照群で 20%以上報告された PT 別の主要な AE の多くは、呼吸器系又は感染であり、上気道感染（ISIS 396443 群 vs.対照群 : 30% vs. 22%）、呼吸窮迫（26% vs. 29%）、肺炎（29% vs. 17%）、呼吸不全（25% vs. 39%）、無気肺（23% vs. 29%）、急性呼吸不全（14% vs. 24%）、咳嗽（11% vs. 20%）及び酸素飽和度低下（13% vs. 24%）であった。その他の主要な事象には、発熱（56% vs. 59%）、便秘（35% vs. 22%）、嘔吐（18% vs. 20%）、胃食道逆流症（13% vs. 20%）及び嚥下障害（11% vs. 22%）が含まれる（M2.7.4、表 131）。。ISIS 396443 投与群でのこれらの事象の特性は、全体的にシャム対照群で報告された事象と同様であり、乳児期発症 SMA 患者で予測される範囲内のものであった。

CS3A 試験において、最も多く報告された有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」であった。最も多く（被験者の 20%以上で）報告された有害事象は、発熱（70%）、上気道感染（60%）、関節拘縮（40%）、便秘（45%）、嘔吐（40%）、肺炎（35%）、鼻閉（35%）、呼吸窮迫（35%）、側

弯症（35%）、鼻咽頭炎（30%）、中耳炎（30%）、ライノウイルス感染（30%）、咳嗽（30%）、呼吸不全（30%）、胃食道逆流性疾患（30%）、気道感染（25%）、発疹（25%）、無気肺（25%）、上気道分泌の増加（25%）、下痢（25%）、急性呼吸不全（20%）、慢性呼吸不全（20%）、低酸素症（20%）、ウイルス感染（20%）、おむつ皮膚炎（20%）、疼痛（20%）、生歯（20%）、脊柱後弯症（20%）であった（CSR CS3A、表 97）。

SM201 試験において、被験者の 20%又はそれ以上で報告された PT 別の主要な AE は、上気道感染（8 例［40%］）、鼻咽頭炎（4 例［20%］）及び発熱（5 例［25%］）であった（M2.7.4、表 131）。

全体的に、両方の乳児期発症 SMA 試験で 10%を超える発現率で報告された事象の種類と頻度は同様であった。これらの試験で多く報告されたこれらの有害事象は通常、乳児期発症 SMA 患者集団で予測される有害事象、一般集団で多く認められる事象、又は対象年齢相応の事象のいずれかと同様であった。

未発症 SMA 患者では、試験参加期間の中央値が CS3B 試験に参加した被験者と同等であったにもかかわらず、報告された有害事象が少なかった。これは、未発症乳児では症候性乳児に比べて試験登録時のベースライン状態がより健康的であったことと整合している。これは、未発症乳児のベースライン時の年齢に対する体重の中央値が、症候性乳児に比べてより健康的であったことからも裏付けられる。

5.2.2 遅発型 SMA 患者

CS1、CS2、CS10、及び CS12 試験では、初回投与時 2～15 歳の遅発型 SMA 患者 56 例が ISIS 396443 の投与を受けた。

最も多く（被験者の 20%以上で）報告された有害事象は、頭痛（50%）、上気道感染（48%）、腰椎穿刺後症候群（41%）、背部痛（41%）、鼻咽頭炎（29%）、発熱（29%）、側弯症（27%）、及び嘔吐（21%）であった。また、遅発型 SMA 患者では乳児期発症 SMA 患者よりも関節拘縮が多く認められ、本疾患の表現型と整合していた（M2.7.4、表 32）。

全体的に、遅発型 SMA 試験で報告された有害事象の特性は、II 型及び III 型 SMA 患者集団で予測される事象、一般集団で多く認められる事象、又は腰椎穿刺に関連して認められる事象のいずれかと一致していた。これらの遅発型 SMA 試験の被験者は、乳児期発症 SMA 試験の被験者よりも年長であったため、言語コミュニケーションのスキルが高く、報告された腰椎穿刺に関連する事象の発現率が乳児と比較して高かった理由として考えられる。

5.2.3 有害事象の経時的解析

5.2.3.1 SMA と診断された乳児

CS3B 及び CS3A 試験の各試験及び両試験の被験者をそれぞれ対象に、90 日間隔の期間別、及び負荷・維持投与期別の有害事象の経時的解析を実施した。SM201 試験では少数の被験者を比較的短期間しか追跡しなかったため、本試験ではこれらの解析を実施しなかった。全 3 試験の被験者を対象に、腰椎穿刺実施後 24 時間以内及び 72 時間以内に報告された事象の解析を実施した。

腰椎穿刺に関連する事象のほとんどが 72 時間以内に発生するため、本解析は腰椎穿刺に関連する合併症を検討するためにのみ実施された（Amorim 2012; Silberstein; Marcelis 1992）。頭痛及び背部痛など、腰椎穿刺に伴い多く見られる特定の事象は、言語コミュニケーションのスキルの差により、小児に比べて乳児で過少報告された可能性がある。

CS3B 試験では、有害事象の発現率はおおむね経時的に一定であった。より長期の曝露により、明らかに新規と考えられる事象は認められなかった。CS3A 試験では、90 日間隔の期間別の評価では、有害事象の発現率は経時的に減少する傾向が認められた（治験中間報告書 CS3A、表 98）。このことは、CS3A 試験は他の試験と比較してより長期間の試験であり、CS3A 試験期間中を通じて被験者に継続的な SMA 病態の改善が認められたことによる可能性がある。

CS3B 及び CS3A 試験のいずれでも、負荷投与期及び維持投与期中に報告された有害事象の種類に、著しい差はなかった。

CS3B、CS3A、及び SM201 試験での腰椎穿刺後 24 時間及び 72 時間以内に報告された事象の解析で、安全性の懸念は示されなかった。

5.2.3.2 遅発型 SMA 被験者

遅発型 SMA 試験の被験者を対象に、90 日間隔の期間別、及び負荷・維持投与期別の、有害事象の経時的報告の解析は実施していない。なぜなら、これらの被験者では、試験間に長い間隔が空いたためである。腰椎穿刺後 24 時間及び 72 時間以内に報告された事象の解析を実施した。腰椎穿刺処置後の詳細なモニタリングにおいて安全性の懸念は認められず、腰椎穿刺に関連して予測される事象のみが報告された。

5.2.4 重症度別の有害事象解析

5.2.4.1 SMA と診断された乳児

CS3B 及び CS3A 試験では、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、ごくわずかの重度な事象は呼吸器系の事象であった（呼吸不全及び呼吸窮迫等）。SM201 試験では、重度の有害事象は報告されなかった。

5.2.4.2 遅発型 SMA 被験者

遅発型 SMA の被験者では、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、複数の被験者から報告された唯一の重度な事象は 2 例の被験者でのウイルス性肺炎であった。

5.2.5 治験薬との関連性別の有害事象

5.2.5.1 SMA と診断された乳児

CS3B 試験では、治験責任医師が治験薬との因果関係が関連ありと判断した有害事象はなかった（CS3B 試験 CSR、表 32）。治験薬との因果関係が多分関連ありと判断された事象は少なく、

これらの事象の発現率は ISIS 396443 投与群で対照群よりもやや低かった（11% vs. 15%）（CS3B 試験 CSR、表 36）。これらの多分関連ありの有害事象を個別に評価したところ（5.3.4 項参照）、ISIS 396443 との因果関係は否定された。

CS3A 試験では、共に軽度な 2 件の有害事象が治験責任医師により治験薬との因果関係が関連ありと判断された。これらは、各 1 例で認められた一過性好中球減少症及び嘔吐であった（CS3A 試験 CSR、表 107 及び表 108）。これらの有害事象は、いずれも回復した（CS3A 試験 CSR、別添 16.2.7.1）。

SM201 試験において、治験薬との因果関係が関連ありと治験責任医師が判断した有害事象はなかった。3 例（18%）の有害事象が、治験責任医師により治験薬と多分関連ありと判断された。これらの事象は、筋力低下及び体重支持困難［1 例］、反射亢進及び頻脈［1 例］、ALT 増加、AST 増加及び発熱［1 例］であった（M2.7.4、表 48）。また、SM201 試験は、腰椎穿刺処置との関連性の有無を区別することができるように計画された。治験責任医師が腰椎穿刺処置と関連ありと判断した有害事象が、5 例（29%）で認められた。これらの事象は、腰椎穿刺後症候群及び脊髄血腫［1 例］、硬膜外出血及び脊髄くも膜下出血、［1 例］、硬膜外血腫及び体重支持困難［1 例］、処置後腫脹［1 例］、及び硬膜下血腫［1 例］であった。これらはすべて、腰椎穿刺の失敗（場合によっては複数回の失敗）に伴うものであり、標準治療により回復した。

M2.7.4 2.1.4.1 項に有害事象の完全な記載を関連性別に提示した。

5.2.5.2 遅発型 SMA 被験者

遅発型 SMA の被験者では、被験者 6 例での有害事象 7 件が、治験薬との因果関係が多分関連ありと評価された。これらの事象は、頭痛が 2 例、CSF 白血球数増加、心拍数増加、動悸、錯感覚、及び腰椎穿刺後症候群が各 1 例認められた（M2.7.4、表 43）。これらの事象は、腰椎穿刺処置に関連している可能性が高い。重篤な感染症（髄膜炎など）のような腰椎穿刺と関連したより重篤な合併症は、ISIS 396443 の臨床試験では認められていない。

5.3 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

5.3.1 死亡

承認申請のカットオフまでに、ISIS 396443 の臨床開発計画中に報告された死亡は、合計で 33 例であった。未発症 SMA 及び遅発型 SMA の被験者で死亡例は報告されていないが、乳児期発症型 SMA 患者では数例の死亡が報告された。ただし、この重度な病型では、死亡は予測し得る転帰とみなされる。

CS3B 試験では、ISIS 396443 投与群の 13 例及びシャム対照群の 16 例を含む合計 29 例が死亡した。ISIS 396443 投与群での死亡率は、シャム処置対照群よりも低かった（16% vs. 39%）。

ISIS 396443 投与群の 13 例中、呼吸不全により 4 例が死亡し、急性呼吸不全、呼吸停止、又は呼吸窮迫により各 1 例が死亡した。さらに心肺停止により 2 例が死亡し、低酸素脳損傷又は低酸素性虚血性脳症により各 1 例が死亡した。各 1 例が全身健康状態低下、又は原因不明による死亡

であった。

シャム処置対照群 16 例のうち、呼吸不全による 8 例、呼吸窮迫により 2 例が、急性呼吸不全により 1 例が死亡した。さらに心肺停止により 3 例が死亡した。各 1 例が誤嚥、又は原因不明の死亡であった。

CS3A 試験では、合計 4 例が死亡し、呼吸不全が 2 例、偶発的な窒息及びウイルス性下気道感染により各 1 例が死亡した。

乳児期発症型 SMA 試験 2 試験での死亡例は、ほとんどが呼吸器系の原因によるものであり、I 型 SMA の乳児で一般的に認められる死亡原因と同様であった（Finkel 2014）。いずれの死亡も治験薬と関連しているとは判断されなかった。

併合安全性解析のカットオフ後に、さらに 1 例が死亡したが、その被験者は CS3A 試験の 3 歳の女児であり、粘液栓の発現により心停止及び不可逆的な低酸素性虚血性傷害が起こり、生命維持が中止された。本症例は、M2.7.4. 2.1.5.1 項に記載した。本事象の特性は、SMA に関連して認められた他の事象と同様であるため、全体的な安全性評価には影響しない。

SMA 患者の死亡は、予測しえない事象ではない。ISIS 396443 臨床開発計画の被験者で報告された死亡のいずれも、治験薬と関連ありとは判断されず、すべて最も重度の SMA 表現型を呈する被験者で発生した。無イベント生存期間及び全生存期間のカプランマイヤー曲線を図 7 及び図 8 に示す。

死亡例に関する全記載については、M2.7.4. 2.1.5 項を参照のこと。

5.3.2 重篤な有害事象

ISIS 396443 の臨床開発計画において、予測しえない重篤な副作用の疑い（SUSAR）は報告されていない。ISIS 396443 と関連すると判断された SAE はない。報告された SAE の大半は SMA の病態で予測される事象又は腰椎穿刺と関連して認められる事象であった。SAE の詳細は M2.7.4 2.1.6 項に記載されている。

5.3.2.1 SMA と診断された乳児

CS3B 試験において、ISIS 396443 投与群の 56 例（70%）及び対照群の 33 例（80%）が少なくとも 1 件の SAE を発現した。最も多く認められた SAE は呼吸窮迫（ISIS 396443 群 vs.対照群でそれぞれ 24% vs.24%、以下同様）、呼吸不全（21% vs.34%）、肺炎（18% vs.10%）、急性呼吸不全（14% vs.17%）、無気肺（14% vs.5%）、誤嚥性肺炎（8% vs.10%）、ライノウイルス感染（8% vs.5%）、ウイルス性肺炎（6% vs.2%）及び心肺停止（6% vs.7%）であった。

CS3A 試験において、計 16 例が少なくとも 1 件の SAE を発現した。内訳は、呼吸窮迫（30%）、呼吸不全（25%）、急性呼吸不全（20%）、肺炎（20%）、ライノウイルス感染（20%）、細気管支炎（15%）、メタニューモウイルス感染（10%）、無呼吸（10%）、無気肺（10%）、誤嚥性肺炎（10%）、ウイルス性肺炎（10%）及びウイルス感染（10%）であった。このほかの SAE はすべて 1 例（5%）で報告されており、窒息、誤嚥、低換気、低酸素症、気縦隔症、コロナウイルス感染、エンテロ

ウイルス感染、ウイルス性下気道感染、パラインフルエンザウイルス感染、細菌性肺炎、緑膿菌性肺炎、RS ウイルス細気管支炎、気道感染、ウイルス性気道感染、上気道感染、ウイルス性上気道感染、徐脈、心停止、心肺停止、チアノーゼ、心膜気腫、成長障害、低ナトリウム血症、嘔吐、滑膜炎及び痙攣発作が含まれた。

SM201 試験では、計 5 例（29%）が SAE を発現した。SAE は気管支炎、肺炎、成長障害及び尿路感染が各 1 例、腰椎穿刺後症候群、腹部膨満及び呼吸窮迫がすべて同一の被験者で報告された。

乳児期発症 SMA 患者の試験で報告された SAE の種類は、I 型 SMA 患者で報告されている事象と一致した。

5.3.2.2 遅発型 SMA 被験者

遅発型 SMA 患者では 7 例（13%）に SAE が発現し、これには急性呼吸不全、下気道感染、肺炎、ウイルス性肺炎、RS ウイルス肺炎、RS ウイルス細気管支炎、胃腸炎、呼吸困難、呼吸不全、腰椎穿刺後症候群及び薬物過敏症（フェンタニル）が含まれた。ウイルス性肺炎及び腰椎穿刺後症候群が 2 例報告された以外、すべての SAE がそれぞれ 1 例で報告された。

遅発型 SMA 患者で報告された SAE の種類は、II 型又は III 型 SMA で報告されている事象と同様であった。

5.3.2.3 その他の集団における重篤な有害事象

CS4、CS11 及び SM202 試験ではデータカットオフ時点までに、全体で 31 例に 75 件の SAE が報告された。SAE の多くは呼吸器関連の事象であった。

5.3.3 治験治療の中止に至った有害事象

CS3B 及び CS3A 試験では、治験治療の中止に至ったすべての有害事象は、次に予定されていた ISIS 396443 の投与の前に発現した死亡の結果であった。未発症 SMA 乳児患者及び遅発型 SMA 患者では治験治療の中止に至った有害事象はなかった。

5.3.4 副作用

包括的なアプローチを用いて ISIS 396443 の潜在的な副作用（ADR）を特定した。本アプローチでは、無作為化対照試験での有害事象発現率の対照群との差と共に、治験責任医師による治験治療との因果関係についての関連性、腰椎穿刺手技との関連性、及び SMA の自然経過に照らした事象の医学的レビューを考慮に入れた。加えて、すべての非盲検試験で報告されている有害事象について医学的レビューも実施した。

副作用の特定方法は M2.7.4 2.1.9 項に記載しており、要約を以下に示す。

CS3B 試験の ISIS 396443 投与群においてシャム処置対照群と比較して 5%以上の発現率の差を示す有害事象を特定した（5%以上の閾値設定は、ISIS 396443 投与群及びシャム処置対照群間で

の 2：1 の被験者無作為化及び試験規模に基づいた)。閾値に達した事象について、シャム処置対照群に比べて高い発現率の原因を説明するために、リスク因子／交絡因子、又はそれに代わる理由を検討した。

また、CS3B 試験及びその他の非盲検試験に関しては、以下の有害事象の医学的レビューも補完的に行って、他に潜在的な副作用がないか評価した。

- 非臨床所見に関連する可能性のある事象 – 副作用としての妥当性の評価
- 治験責任医師によって治験薬との因果関係が関連あり、又は多分関連ありと判断された事象
- 腰椎穿刺手技との関連が疑われる事象（乳児被験者においての評価。これには治験薬投与後 72 時間以内に発現した有害事象の評価を含む）

治験依頼者による有害事象の徹底的な医学的レビュー後に ISIS 396443 と関連ありと判断された事象はなく、多くは SMA 疾患に関連する事象、一般集団で年齢に応じて多く認められる事象、又は腰椎穿刺に関連する事象のいずれかであった。

したがって、ISIS 396443 に関連する副作用は特定されなかった。

添付文書上のデータ記載

ISIS 396443 に関連する副作用は特定されなかった。しかし、治療法の決定及び患者の監視及び指導を行う上で有用な情報を医師に適切に提供するため、CS3B 試験で ISIS 396443 と関連あり又は多分関連ありと判定された有害事象（表 3）を添付文書に記載する。

表 3　　CS3B 試験の ISIS 396443 投与群又はシャム対照群で治験責任医師により「関連あり」「多分関連あり」と判断された有害事象

	≥ 2%	< 2%
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	
心臓障害		頻脈
先天性、家族性および遺伝性障害		貧血母斑
感染症および寄生虫症		蜂巣炎
傷害、中毒および処置合併症		処置後腫脹
神経系障害		眼振
血管障害		血管炎
臨床検査		体温低下、体温上昇

5.3.5　　臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見

CSF の安全性関連臨床検査値又は血液生化学検査、血液学的検査又は尿検査パラメータに一定の傾向や異常は認められなかった。ISIS 396443 の投与に関連すると思われるバイタルサインの異変又は身体的診察所見はなかった。

5.4 特に注目すべき安全性項目

ISIS 396443 の作用機序、非臨床試験データ、クラスエフェクト（重度の血小板減少症など）及び ISIS 396443 に影響される可能性のある SMA の基礎症状を考慮した結果、特に注目すべき安全性項目は特定されなかった。

5.5 特定集団における安全性

5.5.1 サブグループ別の安全性

年齢、性別、人種及び体重の内因子によるサブグループ別に有害事象を解析した。サブグループ別の ISIS 396443 の安全性プロファイルの詳細は M2.7.4 5.1 項に記載する。

乳児期発症型 SMA 患者でより高頻度に報告された有害事象もあれば、遅発型 SMA 患者でより高頻度に報告された有害事象もあったが、認められたパターンは疾患の表現型と一致した。

5.5.2 妊娠、生殖及び授乳

妊娠中及び授乳中の ISIS 396443 投与を評価するためのデータは得られていない。ISIS 396443 の臨床試験には乳児及び幼児のみが組み入れられた。

ウサギ及びマウスを用いた試験において、ISIS 396443 は生殖器官に有害作用を示さず、生殖及び胚･胎児発生にも影響しなかった（M2.4 4.2.6 項）。しかし、動物試験からは必ずしもヒトでの反応を予測できないことから、妊娠する可能性のある女性又は妊娠した女性では、治療の有益性及び潜在的リスクを評価する必要がある。

5.5.3 小児及び高齢者集団

ISIS 396443 の臨床試験に組み入れられた被験者は、初回投与時の年齢が生後 8 日から 15 歳の間であった。

小児集団における ISIS 396443 の安全性はすでに記載した（5.2 項）。18 歳以上の成人被験者では限定的なデータが得られており、65 歳以上の高齢者ではデータが得られていない。

5.5.4 肝不全及び腎不全

肝不全又は腎不全の患者は、ISIS 396443 の臨床開発プログラムの対象とされていない（M2.7.4 5.1.3 項）。肝不全及び腎不全患者における ISIS 396443 の安全性プロファイルは不明である。ISIS 396443 の臨床試験において肝不全又は腎不全に関わる有害事象は報告されていない。ISIS 396443 は肝臓中の CYP450 酵素ではなくエキソヌクレアーゼを介して代謝される。ISIS 396443 及び 2’-MOE ASO 薬剤クラスでの既知の PK、並びにこれまでの臨床試験及び非臨床試験の結果を踏まえ、肝臓及び腎臓への影響は予想されず、用量調節は規定しない。

5.5.5 運転又は機械操作に対する影響

ISIS 396443 の投与が運転又は機械操作に及ぼす影響は検討していない。しかし、ISIS 396443 が運転又は機械操作に影響することを示す証拠はない。

5.5.6 日本人被験者

CS3B 試験の日本人被験者 3 例のうち 2 例は ISIS 396443 投与群、1 例はシャム対照群に割付けられた。ISIS 396443 投与群の日本人被験者 2 例の安全性データは、当該試験の全被験者集団で得られた安全性データと一致する。

ISIS 396443 投与群の日本人被験者 1 例（被験者番号 2041-5428）は、湿疹、鼻の炎症、嘔吐及び鼻咽頭炎を発現した。いずれも軽度であり、治験薬との因果関係が関連なしと判断された。湿疹、嘔吐及び鼻咽頭炎は回復し、鼻の炎症はデータカットオフ時点で進行中であった。これらの事象の発現によって治験治療は変更されなかった。いずれも非重篤とされた。この被験者はデータカットオフ時点で試験を継続していた。

ISIS 396443 投与群の別の日本人被験者 1 例（被験者番号 2053-5429）は、鼻咽頭炎、湿疹、感染性湿疹、結膜炎、汗疹及び発疹を発現した。治験責任医師により、鼻咽頭炎は中等度で治験薬との因果関係がほとんど関連なしと判断された。入院を必要としたため、本事象は重篤とされた。この事象の発現によって治験薬の投与は変更されなかった。鼻咽頭炎は回復した。他の 5 つの事象はいずれも軽度であった。湿疹、感染性湿疹、結膜炎及び発疹は治験薬とほとんど関連なし、汗疹は治験薬と関連なしと判断された。これらの事象の発現によって治験薬の投与は変更されなかった。いずれも非重篤とされた。これらの事象はデータカットオフ時点で進行中であった。この被験者はデータカットオフ時点で治験を継続していた。

さらに、シャム処置対照群の日本人被験者 1 例は、発熱、浮腫、紅斑、ストーマ部紅斑、眼振、弱視及び斜視を発現した。浮腫は中等度、その他の事象は軽度と判断された。斜視は治験薬との因果関係がほとんど関連なし、その他の事象は治験薬と関連なしと判断された。これらの事象の発現によって治験処置は変更されなかった。いずれの事象も非重篤とされた。発熱、浮腫及び紅斑は回復した。データカットオフ時点でストーマ部紅斑、眼振、弱視及び斜視は進行中であった。この被験者はデータカットオフ時点で治験を継続していた。

5.6 過量投与

ISIS 396443 の臨床試験ではこれまでに、何らかの有害事象を伴う過量投与の報告はない（M2.7.4 5.5 項）。

ヒト成人用量の 40 mg に相当する用量をサルに投与した非臨床試験では、ごくわずかな一過性の影響が認められた。ISIS 396443 は医療従事者が RTU（Ready-To-Use）製剤を患者に投与するもので、投与法及び投与間隔は添付文書に明記される。

5.7 薬物乱用

ISIS 396443 を含めた ASO 薬剤では薬物乱用の可能性は知られておらず、規制薬物、若しくは

使用、取扱い、廃棄に関する特別な注意を要する薬物はない。

目的とする作用機序を考えると、ISIS 396443 が薬物乱用を引き起こす可能性はほとんどない。ISIS 396443 は、末梢投与後に血液脳関門をほとんど通過せず、よって間違って静脈内（IV）又は皮下（SC）投与しても薬物乱用につながる可能性はない。mRNA に特異的に結合して *SMN2* 遺伝子のスプライシングを調節するその機序に基づき、ISIS 396443 は薬物乱用への関与が知られている受容体に結合する可能性は低い。サルを用いた反復投与毒性試験では、神経行動学的評価は正常範囲内であり、乱用の可能性のないことが裏付けられた。

臨床試験では、気分の高揚や幻覚といった薬物乱用に典型的な有害事象は報告されなかった（M2.7.4 5.6 項）。

以上、ISIS 396443 は乱用の可能性が低く、規制薬物とする必要はない。

5.8 市販後の実績

ISIS 396443 は 2016 年 12 月 23 日に米国で承認された。米国以外の他の国では承認、又は市販されていない。市販後の使用において、腰椎穿刺（LP）に付随する典型的な合併症（頭痛、背部痛、嘔吐等）が認められている。さらに、髄膜炎等の重篤な合併症が LP 処置に関連して認められている。

5.9 医薬品安全性監視計画

臨床試験で得られている安全性データから、ISIS 396443 は許容可能な安全性プロファイルを示し、SMA の治療に適していることが示されている。ISIS 396443 自体に関連したリスクは現時点で認識されていないが、腰椎穿刺手技に関連したリスクが知られている。

ISIS 396443 の臨床試験において認められている腰椎穿刺による有害事象は、腰椎穿刺処置で予測される事象と一致する。重篤な感染症（髄膜炎）などの腰椎穿刺関連のより重篤な合併症は、ISIS 396443 の臨床開発プログラムでは認められていない。

腰椎穿刺手技に関連したリスクは、添付文書の注意喚起によって軽減される。腰椎穿刺を施行する場合には、感染リスクを軽減するための無菌操作など、通常の注意事項が推奨される。データを精査した結果、腰椎穿刺処置後に特別な監視を推奨する必要はなく、標準治療に従うべきである。

医薬品安全性監視計画の目的は、潜在的リスクをさらに評価し、臨床試験では確認されなかった新たなリスクを特定し、より大きな SMA 患者集団において ISIS 396443 の安全性プロファイルに関する情報を収集するために、製造販売後の ISIS 396443 の安全性プロファイルを監視することである。臨床試験に組み入れられた日本人被験者の数は少ない。したがって、市販直後調査（EPPV）、ISIS 396443 投与患者すべてを確認する患者登録プログラム、腰椎穿刺に関連する重篤な感染症を調査する使用成績調査、使用成績調査対象外の患者を対象とした腰椎穿刺に関連する重篤な感染症情報を収集する安全性モニタリングプログラム、並びに通常の医薬品安全性監視を実施するとともに、現在実施中の臨床試験において安全性プロファイルの監視を継続する。

5.5 項に記載した患者集団は非常に稀であり、SMA 治療薬としての ISIS 396443 の使用には関連しないため、特定集団での試験を実施する計画はない。

ISIS 396443 の良好なベネフィット･リスクプロファイル及び許容可能な安全性プロファイルに基づき、具体的なリスク軽減策として添付文書を提案する。上述した医薬品安全性監視計画を介して収集したデータを踏まえて、必要であればリスク軽減策の改訂を行う。

5.10 安全性の結論

ISIS 396443 の安全性は、未発症、乳児期発症型及び遅発型 SMA 患者計 173 例を組み入れた無作為化対照試験及び非盲検試験において、十分に解析済みである。様々な臨床試験での ISIS 396443 への曝露状況全体から、この希少疾患における累積約 250 人年分の安全性が適切に評価できる。18 歳以上の患者のデータは少なく、長期投与のデータも限られている。しかし、これらのデータは乳児及び小児患者が成長する過程で ISIS 396443 の投与を継続するにつれ、蓄積していく。

現在、髄腔内投与の ASO 製剤は市販されておらず、この投与経路に関連したクラス作用も知られていない。市販済み又は開発後期段階にある他の皮下又は静脈内投与用 ASO 製剤は、より高用量かつ高頻度で投与されるため、全身曝露量が高く、関連する毒性も強まる。ISIS 396443 の非臨床及び臨床的安全性データでは、これまで他の皮下及び静脈内投与用 ASO 製剤で報告された毒性所見（重度の血小板減少症など）は示されていない。

ISIS 396443 では急性毒性及び治療を制限する副作用は認められていない。治療に関連する重篤な有害事象は報告されていない。症候性乳児及び小児 SMA 患者では、様々な用量･用法を通じて最も高頻度に報告された有害事象は SOC の「感染症及び寄生虫症」及び呼吸器障害に分類される呼吸器関連であり、報告された事象はすべて SMA に関連して報告されている事象と一致する。未発症乳児患者は症候性乳児患者よりも有害事象の発現が少なく、ベースラインでの状態がより健康であったと考えられる。これは、未発症乳児でベースラインの年齢別体重パーセンタイルの中央値がより健康的であったことによって裏付けられる。

未発症 SMA 及び遅発型 SMA 患者での死亡の報告はないが、乳児期発症型 SMA 患者では試験中に複数例の死亡が報告された。ただし、これらの乳児の死因は主に呼吸器関連であり、剖検所見が得られている場合には臨床病理との関連性が認められ、I 型 SMA の診断を受けた乳児で認められる死因と一致すると考えられた。無作為化シャム処置対照試験（CS3B 試験）では、ISIS 396443 投与群の方がシャム処置対照群よりも死亡率が低かった（15%及び 32%）。

負荷用量及び維持用量での ISIS 396443 の髄腔内投与は妥当であり、良好な忍容性が示されている。重篤な感染症（髄膜炎）などの腰椎穿刺に伴う重篤な合併症は、臨床開発プログラムを通して認められていない。頭痛や腰椎穿刺後症候群などの腰椎穿刺関連事象が予想され、ISIS 396443 臨床試験では乳児よりも小児で多く報告されている。これは、年齢相応に小児の方が言葉による意思疎通能力が高いためと考えられる。腰椎穿刺関連事象の全発現率は、単回腰椎穿刺処置に伴う文献報告（Ellenby 2006; Ramamoorthy 1998）と比べて ISIS 396443 投与群の（複数回の腰椎穿刺を受けた）被験者で高かった。しかし、ISIS 396443 の臨床試験における腰椎穿刺後症候群の発現率は、化学療法のため腰椎穿刺を繰り返した小児患者での有害事象の発現頻度を報告した

文献での発現率と同程度である（Keidan 2005）。ISIS 396443 の長期投与で新たな腰椎穿刺関連有害事象は認められなかった。特に、投与期間が 1081 日間を超える被験者の安全性データを検討した場合、投与期間が長くなっても腰椎穿刺後症候群の発現率に増加はみられなかった。

このほかに未発症乳児で認められた腰椎穿刺関連事象には、血腫及び硬膜外／脊髄くも膜下出血がある。これらの事象は腰椎穿刺処置の失敗（時に複数回の失敗）に関連していた。この種類の事象の発現は、試験の進行とともに減少した。

腰椎穿刺関連事象はすべて標準治療によって管理された。重篤な感染症（髄膜炎）などの腰椎穿刺に伴う重篤な合併症は、ISIS 396443 の臨床開発プログラムでは認められていない。腰椎穿刺の繰り返し施行の忍容性は良好と考えられ、複数回の腰椎穿刺を受けた患者で投与中止又は注射部位線維症などの慢性合併症の報告はない。

結論として、SMA 治療における ISIS 396443 及びその腰椎穿刺投与の安全性及び良好な忍容性が示されている。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

SMA は進行性の機能障害を引き起こす致命的な疾患であり、患者及びその家族や介護者に甚大な影響を及ぼす。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なく呼吸、栄養及び整形外科領域の支持療法に限られており、こうした支持療法では疾患の進行を阻止するどころか遅延することもできない。SMA は稀な疾患だが、ISIS 396443 の臨床開発プログラムでは、173 例で最長 1536 日間にわたって ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価しており（M2.7.4 1.2.3 項）、対象集団には初回投与時の年齢が生後 8 日から 15 歳までの未発症及び症候性 SMA 患者が含まれる。承認申請のデータカットオフ時点で、被験者の最高年齢は 19 歳であった。得られているデータから、ISIS 396443 を 12 mg の負荷用量で 2 ヵ月間に計 4 回投与した後、12 mg の維持用量で 4 ヵ月ごとに投与する用法･用量の良好なベネフィット･リスクプロファイルが明確に示されている。

ISIS 396443 の投与によって、症候性 SMA 患者では座る、立つ、歩くなどの発達上の重要な運動マイルストーンが達成されるとともに全般的な運動機能が改善し、未発症 SMA 患者では健康乳児と同様に発達上の運動マイルストーンが達成される。さらに、永続的換気が必要な患者でも ISIS 396443 の投与を行っている間は運動機能が改善される。これらの治療効果は、投与を継続すれば経時的に持続するとみられる。これは、SMA 乳児患者での CHOP INTEND スコア及び遅発型 SMA 小児患者での HFMSE スコアのベースラインからの経時的な改善によって示される、筋力及び機能評価項目の有意な改善に反映される。歩行可能な被験者では、投与期間の延長とともに 6 分歩行テストの歩行距離が増加した。これらの結果はいずれも、いったん発症すれば運動機能の獲得も回復もみられないという SMA の自然経過からの予想とは異なり、乳児被験者での結果は CS3B 試験の対照群での結果とは対照的である。

ISIS 396443 の有用性は、乳児期発症型 SMA 患者の全生存期間及び無イベント生存期間の評価でそれぞれ 56%及び 29%のリスク低下が示されたことからも確認された。症候性乳児患者における ISIS 396443 の治療効果は、負荷用量投与期間後の方が大きく、また罹患期間が中央値よりも短い被験者で大きかった。ただし、解析したすべてのサブグループで治療の有用性が示された。

ISIS 396443 のこのような有用性は、ISIS 396443 及び投与レジメンに関連して特定されている潜在的リスクと比較する必要がある。ISIS 396443 の投与中に報告された有害事象は一般に、乳児及び小児 SMA 患者でみられる有害事象の種類及び重症度と一致するか、又は腰椎穿刺処置で認められる事象と同様であった。症候性乳児期発症型 SMA 患者集団で最も高頻度に認められた事象は感染性及び呼吸器関連あった。症候性遅発型 SMA 患者集団で認められた事象には、当該疾患の自然経過と一致する側弯症及び関節拘縮、並びに腰椎穿刺で認められるものと同様の事象が含まれていた。急性毒性や治療を制限する副作用は特定されず、治療に関連した重篤な有害事象もなかった。非盲検で長期投与を行った CS3A 試験では、呼吸器関連の有害事象など乳児期発症型 SMA 患者集団で予期される有害事象の発現率が治療期間の延長とともに減少した。

ISIS 396443 の臨床開発プログラムにおいて、未発症 SMA 乳児患者及び遅発型 SMA 小児患者での死亡例は報告されていない。症候性乳児期発症型 SMA 患者で報告された死因は、I 型 SMA 乳児患者での一般的な死因と一致した。ISIS 396443 を投与した未発症 SMA 乳児患者では、症候性 SMA 乳児と比べて有害事象の発現件数が著しく少なかった。これは、未発症乳児が試験に組

み入れられ ISIS 396443 の投与を開始したときのベースラインの状態がより健康であったためと考えられる。未発症乳児の方がベースラインで健康であったと思われるが、この状態は治験を通して維持され、SMA の自然経過とは異なり発達上の運動マイルストーンが達成された。

有効性及び安全性の臨床データはいずれも、ISIS 396443 の投与をできる限り早期に開始することの重要性を明確に示しており、SMA 患者に治療を行わなければ機能喪失や死に至ることもある。SMA の大部分は *5q SMN1* 遺伝子の変異に起因するもので、したがって 5q SMA ホモ接合性遺伝子変異の有無について遺伝子的な確認を行うべきであるが、未発症患者に対して治療を開始する前に必ずしも必要とされるべきではない。ISIS 396443 に関連する副作用は特定されておらず、5q SMA ではない患者に投与した場合には腰椎穿刺関連のリスクが想定される。ただし、これらのリスクは無菌操作の徹底及び標準治療によって管理可能である。SMA の臨床診断後に遺伝子的な確認を待つ間に、手遅れとなる可能性がある。さらに、症候性 SMA 小児患者を対象とした CS3A 試験及び非盲検試験で示されたとおり、ISIS 396443 は *SMN2* コピー数にかかわらずすべての SMA 表現型に対して安全かつ有効であることから、*SMN2* コピー数の確認によって治療の開始を遅らせるべきでない。また、未発症患者を対象とした試験で有意な有効性が示されたことを踏まえ、*SMN1* 遺伝子の欠損又は変異の遺伝的診断を受けた未発症患者にはできる限り早期に ISIS 396443 を投与すべきである。

5q SMA ではない症候性患者に ISIS 396443 を投与してしまう可能性は非常に少なく、腰椎穿刺処置に関連するリスクは低く管理可能であることが示されている。

臨床的又は遺伝的診断後にできる限り早く ISIS 396443 の投与を開始することのベネフィットは、遺伝子的な確認を待つ間に SMA 患者に対して治療を開始しないことのリスク、又は遺伝子的な確定診断を待つ間に 5q SMA ではない患者に ISIS 396443 を投与してしまうという非常に稀なケースのリスクを大きく上回ることは明白である。

医療従事者に対する ISIS 396443 投与の注意事項が、臨床開発プログラムで得られた経験（ピボタル CS3B 治験実施計画書の注意事項［CS3B 試験 CSR、別添 16.1.1 治験実施計画書 8.1 項］）及び通常の診療における標準治療法に基づいて作成されている。

ISIS 396443 は、十分な経験を有する的確な医療従事者が、脊髄麻酔針を使用して髄腔内にボーラス投与（1～3 分間の急速投与）し、無菌操作を含む標準的な治療法を使用する。患者によっては鎮静剤が必要となる場合もあり、髄腔内投与を助けるために画像解析法も有用と思われる。感染又は炎症の徴候がみられる皮膚部への注射は行わないこと。投与前に薬液量と同量の CSF を抜き取ることが望ましい。投与後に推奨される特別なモニタリング項目はないが、腰椎穿刺処置に関連した事象が発現する可能性がある。0、14、28 及び 63 日目に（投与間隔を 14 日以上あけて）負荷用量を投与した後、維持用量を 4 ヵ月ごとに投与する。負荷用量が投与できなかったか遅れた場合には、投与間隔を 14 日以上あけて ISIS 396443 をできるだけ早く投与し、その後は処方された投与間隔にて継続する。

ISIS 396443 の全般的なベネフィット及びリスクを表 4 にまとめる。

表 4　　ISIS 396443 治療のベネフィット及びリスク

考慮事項	エビデンス及び不確実性	結論
SMA の解析	**エビデンス：** SMA は稀な常染色体劣性遺伝性神経筋疾患であり、最も多い乳児の遺伝的死因である。通常は大部分の SMN タンパク質合成に関与する 5q 染色体上の *SMN1* 遺伝子が欠失又は変異している。少量の SMN タンパク質合成に関与する *SMN2* 遺伝子のコピー数は様々である。*SMN2* コピー数は臨床的表現型の最良予測因子として知られる（コピー数が少ないほど表現型がより重度）。神経筋力の低下により、SMA 患者は運動マイルストーンを喪失し、回復も改善もせず、大半は 2 歳までに死亡するか永続的換気が必要となる。 不確実性： *SMN2* コピー数と疾患重症度は関連するが、臨床的表現型を左右する SMN タンパク質の量は不明である。 臨床症状は SMA の大きな指標となるが、診断の確実性は *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異によってのみ確かめられる。	SMA は重篤な生命にかかわる障害で、運動機能不全を生じる *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異によって深刻な病的状態及び死亡をもたらす。
アンメットメディカルニーズ	**エビデンス：** SMA に関連する運動機能の漸進的悪化及び障害を改善、遅延又は阻止できる承認済みの治療法はない。 患者の大半が幼くして死亡するか、又は障害を負う。いったん発症すれば支持療法が適用され、呼吸補助、栄養及補助び整形外科領域の支持療法及び疼痛管理が中心となる。これらの支持療法は生存期間を延長し患者の生活の質を向上するが、SMA 患者の運動機能や無イベント生存期間を改善する治療法はない。 不確実性： 神経変性疾患に対する適切な治療開始時期については確実でない。 運動機能が改善したとしても、一部の既存疾患特性（既存の関節拘縮など）は改善しない可能性がある。	すべての患者で神経筋力低下を抑制／改善し、多くの患者で無イベント生存期間を延長できる治療法に対するアンメットメディカルニーズは高い。

表 4　　ISIS 396443 治療のベネフィット及びリスク（続き）

考慮事項	エビデンス及び不確実性	結論
ベネフィット	**エビデンス：** ISIS 396443 は、これまで検討したすべての SMA サブタイプおいて臨床的に意味のある有用性を示している。全般に、有効性は運動マイルストーンの著しい達成並びに筋力及び機能の改善に要約され、これは治療の継続とともに維持された。SMA と診断された症候性の乳児を対象とした無作為化対象試験の ISIS 396443 投与群では、対照群と比べて換気／呼吸補助を要する又は死亡する可能性が低かった。 **不確実性：** ノンレスポンダーの中に試験参加期間が十分でなかった、治療開始が遅すぎた、又は未知の疾患特性を有していたために奏功しなかった者がいたかどうかは不明である。 α 運動ニューロンの健全な環境を維持するために適切な SMN タンパク質量は不明である。	無作為化対照試験データでは、ISIS 396443 投与群で運動マイルストーンが達成されたことにより、機能的エンドポイントに対する明確な有益性が示されている。非対照試験でも様々な SMA サブタイプで有用性が認められており、この疾患の自然経過からの予想とは対照的であった。特に、SMA の発症前に ISIS 396443 を投与した乳児は、非 SMA の乳児と同様に運動マイルストーンを達成しつづけている。
リスク	**エビデンス：** ISIS 396443 臨床開発プログラムには SMA 患者 173 例が含まれる。これは罹患者数と比べれば十分に大きな集団といえる。曝露量及び検討データは、高頻度の有害事象及び副作用のリスクを評価するのに十分である。 高頻度の有害事象は、SMA 患者で予期される事象と一致した。患者のベースラインの状態が一部の事象の発現に影響するとみられ、健康な患者ほど事象の発現件数は少なかった。 治療を制限する副作用は認められなかった。腰椎穿刺に関連して予期される事象（頭痛など）が認められており、これらは標準治療によって管理された。感染症など腰椎穿刺（LP）関連のより重篤な合併症は臨床開発プログラムでは認められていない。LP の繰り返し施行の忍容性は良好である。 治療に関連ありの重篤な有害事象は報告されていない。 **不確実性：** 長期安全性は十分に説明されていない。 小児患者に早期治療を行った場合の SMA サブタイプ自然経過の変化については確実でない。	SMA 患者に対する ISIS 396443 の投与を妨げるようなリスクは特定されていない。 腰椎穿刺の投与経路と関連したリスクはあるが、いずれも標準治療によって管理可能であった。 長期安全性に関するデータの蓄積が必要である。 稀な事象のリスク評価には、市販後調査並びに現在実施中の臨床試験での安全性プロファイルの継続監視による所見の蓄積が必要である。 実施中の臨床試験では、ISIS 396443 への長期曝露下に発現する事象を評価し、稀な事象の継続スクリーニングを行い、SMA の自然経過の変化の有無を確認する。

表 4　　ISIS 396443 治療のベネフィット及びリスク（続き）

考慮事項	エビデンス及び不確実性	結論
リスク管理		長期安全性及び自然経過の変化に関する不確実性に対応するため、一部の試験を継続して長期データを収集する。 ISIS 396443-CS11 試験は、CS12、CS3B 及び CS4 試験を含む ISIS 396443 の臨床試験に参加した SMA 患者のための長期非盲検継続試験である。 ISIS 396443-CS3A 試験は現在実施中の乳児期発症型 SMA 患者を対象とした非盲検継続試験であり、ISIS 396443 の継続投与を行い、長期投与の乳児データを収集する。 市販後調査で今後得られる所見では、稀な副作用発現の可能性を評価する。

ベネフィット･リスクの要約及び評価

要約すると、SMA の治療法に関し、高いアンメットメディカルニーズがある。ISIS 396443 は非常に有効な治療法であり、SMA の臨床スペクトル全般で運動機能の改善及び生存期間の延長が示されている。SMA 乳児患者では、対照群被験者及び SMA の自然経過と比べた新たな運動マイルストーンの達成、運動機能の改善並びに全生存期間及び無イベント生存期間の延長により、ISIS 396443 の有効性が示されている。さらに遅発型 SMA 小児患者では、SMA の自然経過と比べた運動機能の改善により、ISIS 396443 の有効性が示されている。ISIS 396443 は、検討したすべてのサブグループにおいて有効性が示され、忍容性も良好であり、新たな又は予期せぬ安全性問題はいずれのサブグループでも特定されていない。

エビデンス全体を考慮した結果、有効性が特定の集団に限定される、又は他の集団でリスクが許容範囲を超えるという懸念はない。したがって、SMA の治療に対して広範な適応症を申請する。

ベネフィット･リスクプロファイルが良好であること、及び機能障害を引き起こす致命的な当該疾患には治療法がないことを踏まえ、本申請資料に記載したデータは SMA 治療薬としての ISIS 396443 の承認を支持するものと考える。

7 参考文献

Amorim JA, Gomes de Barros MV, Valença MM. Post-dural (post-lumbar) puncture headache: risk factors and clinical features. Cephalalgia. 2012;32(12):916-23.

Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. Acta Paediatr. 2009;98(5):865-72.

Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve. 2015;51(2):157-67.

Bach JR. Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. Am J Phys Med Rehabil. 2007a;86(5):349-55.

Bach JR, Saltstein K, Sinquee D, et al. Long-term survival in Werdnig-Hoffmann disease. Am J Phys Med Rehabil. 2007b;86(5):339-45 quiz 346-8, 379.

Bertini E, Burghes A, Bushby K, et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2005;15(11):802-16.

Burnett BG, Muñoz E, Tandon A, et al. Regulation of SMN protein stability. Mol Cell Biol. 2009;29(5):1107-15.

Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, et al. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. Pediatrics. 2009;124(6):e1116-25.

Crawford TO, Paushkin SV, Kobayashi DT, et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. PLoS One. 2012;7(4):e33572.

Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. Eur J Paediatr Neurol. 1999;3(2):49-51.

Duque SI, Arnold WD, Odermatt P, et al. A large animal model of spinal muscular atrophy and correction of phenotype. Ann Neurol. 2015;77(3):399-414.

Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, et al. Videos in clinical medicine. Lumbar puncture. N Engl J Med. 2006;355(13):e12.

Fang P, Li L, Zeng J, et al. Molecular characterization and copy number of SMN1, SMN2 and NAIP in Chinese patients with spinal muscular atrophy and unrelated healthy controls. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:11.

Faravelli I, Nizzardo M, Comi GP, et al. Spinal muscular atrophy--recent therapeutic advances for an old challenge. Nat Rev Neurol. 2015;11(6):351-9.

Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular

atrophy. Am J Hum Genet. 2002;70(2):358-68.

Finkel R, Bertini E, Muntoni F, et al. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2015;25(7):593-602.

Finkel RS. Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type I. Neuromuscul Disord. 2013;23(2):112-5.

Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014;83(9):810-7.

García A, Calleja J, Antolín FM, et al. Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in normal infants and children. Clin Neurophysiol. 2000;111(3):513-20.

Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord. 2010;20(3):155-61.

Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. J Child Neurol. 2011;26(12):1499-507.

Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. Pediatrics. 2013;131(5):e1509-14.

Haaker G, Fujak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. Appl Clin Genet. 2013;6(11):113-20.

Haataja L, Mercuri E, Regev R, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. J Pediatr. 1999;135(2 Pt 1):153-61.

Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. J Med Genet. 2009;46(9):641-4.

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.

Ito Y, Shibata N, Saito K, et al. New insights into the pathogenesis of spinal muscular atrophy. Brain Dev. 2011;33:321-31.

Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? Neuroepidemiology. 2010;34(3):152-7.

Jones C, Cook S, Hobby K, et al. SMA subtype concordance in siblings: findings from the Cure SMA cohort. Presented at the 20th annual spinal muscular atropy researcher meeting 2016; Anaheim, CA.

Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. Neurology. 2012;79(18):1889-97.

Keidan I, Bielorei B, Berkenstadt H, et al. Prospective evaluation of clinical and laboratory effects of intrathecal chemotherapy on children with acute leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(6):307-10.

Kolb S, Coffey C, Yankey J, et al. Longitudinal results from the NeuroNEXT SMA infant biomarker study. Presented at the 20th annual spinal muscular atropy researcher meeting 2016; Anaheim, CA.

Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. Ann Clin Transl Neurol. 2016b;3(2):132-45.

Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. Neurol Clin. 2015;33(4):831-46.

MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, et al. Prenatal onset spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 1999;3(2):65-72.

Matsuzawa J, Matsui M, Konishi T, et al. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. Cereb Cortex. 2001;11(4):335-42.

Mazzone E, Bianco F, Main M, et al. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: a 12month longitudinal study. Neuromuscul Disord. 2013;23(8):624-8.

Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. Neuromuscul Disord. 2011;21(6):406-12.

McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. Muscle Nerve. 2010;42(6):966-74.

Medrano S, Monges S, Gravina LP, et al. Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina. Eur J Paediatr Neurol. 2016.

Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol. 2012;11(5):443-52.

Mercuri E, Finkel R, Montes J, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. Neuromuscul Disord. 2016;26(2):126-31.

Montes J, Gordon AM, Pandya S, et al. Clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2009;24(8):968-78.

Montes J, McDermott MP, Martens WB, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. Neurology. 2010;74(10):833-8.

O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. Neuromuscul Disord. 2007;17(9-10):693-7.

Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. Eur J Hum Genet. 2004;12(12):1015-23.

Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, et al. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. Arch Dis Child. 2007;92(2):109-14.

Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology. 2007;69(20):1931-6.

Park GH, Kariya S, Monani UR. Spinal muscular atrophy: new and emerging insights from model mice. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010;10(2):108-17.

Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. Genet Med. 2010;12(3):145-52.

Qian Y, McGraw S, Henne J, et al. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. BMC Neurol. 2015;15:217.

Ramamoorthy C, Geiduschek JM, Bratton SL, et al. Postdural puncture headache in pediatric oncology patients. Clin Pediatr (Phila). 1998;37(4):247-51.

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.

Roberto DS, Giorgia C, Amy P, et al. Development milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2016;26(11):754-9

Rudnik-Schöneborn S, Berg C, Zerres K, et al. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. Clin Genet. 2009;76(2):168-78.

Rudnik-Schöneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J, et al. The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III. Eur Neurol. 2001;45(3):174-81.

Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. J Child Neurol. 2007;22(8):946-51.

Sahashi K, Ling KK, Hua Y, et al. Pathological impact of SMN2 mis-splicing in adult SMA mice. EMBO Mol Med. 2013;5(10):1586-601.

Silberstein SD, Marcelis J. Headache associated with changes in intracranial pressure. Headache. 1992;32(2):84-94.

Sivo S, Mazzone E, Antonaci L, et al. Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes. Neuromuscul Disord. 2015;25(3):212-5.

Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, et al. Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. J Child Neurol. 2012;27(7):845-51.

Staropoli JF, Li H, Chun SJ, et al. Rescue of gene-expression changes in an induced mouse model of spinal muscular atrophy by an antisense oligonucleotide that promotes inclusion of SMN2 exon 7. Genomics. 2015;105(4):220-8.

Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. Eur J Hum Genet. 2012;20(1):27-32.

Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. Ann Neurol. 2005;57(5):704-12.

Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. PLoS One. 2010;5(8):e12140.

Uttl B. Measurement of individual differences: lessons from memory assessment in research and clinical practice. Psychol Sci. 2005;16(6):460-7.

van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. New England Journal of Medicine. 2010;362(15):1396-1406.

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.

Woo C, Schwartz B, Maier V, et al. Identification of a novel long noncoding RNA as a potential therapeutic target for upregulating SMN protein expression for the treatment of SMA. Presented at the 19th Annual International Spinal Muscular Atrophy Research Group Meeting; Kansas City, MO.

Young SD, Montes J, Kramer SS, et al. Six-Minute Walk Test is Reliable and Valid in Spinal Muscular Atrophy. Muscle Nerve. 2016.

Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. Arch Neurol. 1995;52(5):518-23.

伊藤万由里, 斎藤加代子, 大澤眞木子. 日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査. 東女医大誌. 2013;83: 52-7.