スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

略語・略号一覧表 3
1 背景及び概観 5
1.1 製剤 5
1.2 生体試料分析法 7
1.2.1 ヒト試料中の ISIS 396443 濃度測定法 13
1.2.1.1 脳脊髄液中及び血漿中の ISIS 396443 濃度測定法 13
1.2.1.2 尿中の ISIS 396443 濃度測定法 15
1.2.1.3 中枢神経系及びその他の組織中の ISIS 396443 濃度測定法 16
1.2.2 免疫原性 16
1.2.3 その他の分析法 17
1.2.3.1 中枢神経系及び末梢組織中の ISIS 396443 局在解析 17
1.2.3.2 中枢神経系組織中の *SMN2* スプライシングの分析 17
1.2.3.3 中枢神経系組織中の SMN タンパク質濃度 18
1.2.3.4 脳脊髄液中の SMN タンパク質濃度 18
1.2.3.5 ヒト生体材料を用いた *In vitro* 試験法 19
2 個々の試験結果の要約 21
2.1 *In vitro* での溶出性 21
2.2 バイオアベイラビリティ 21
2.3 生物学的同等性 21
2.4 食事の影響 21
3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
4 参考文献 23
5 付録 24

略語・略号一覧表

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
2’-MOE	2’-O-(2-methoxyethyl)	2’-O-(2-メトキシエチル)
%CV	percent coefficient of variation	変動係数（%）
aCSF	artificial cerebrospinal fluid	人工脳脊髄液
ASO	antisense oligonucleotide	アンチセンスオリゴヌクレオチド
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CCP	confirmatory cut point	確認カットポイント
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EPL	Experimental Pathology Laboratories, Inc.	－
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品安全性基準
HRP	horseradish peroxidase	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
Hyb-ECL	hybridization electrochemiluminescence	ハイブリダイゼーション電気化学発光法
Hyb-ELISA	hybridization enzyme-linked immunosorbent assay	ハイブリダイゼーション酵素結合免疫吸着測定法
IF	immunofluorescence	免疫蛍光
IHC	immunohistochemical	免疫組織学的
IP-HPLC-ES/MSMS	ion-pair–high-performance liquid chromatography–electrospray/mass spectrometry	イオンペア高速液体クロマトグラフィー-エレクトロスプレー／質量分析
IT	intrathecal	髄腔内
LC-MS/MS	liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓由来
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
OAT1	organic anion transporter 1	有機アニオントランスポーター1

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
OAT3	organic anion transporter 3	有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	organic anion transporting polypeptide 1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド1B1
OATP1B3	organic anion transporting polypeptide 1B3	有機アニオン輸送ポリペプチド1B3
OCT1	organic cation transporter 1	有機カチオントランスポーター1
OCT2	organic cation transporter 2	有機カチオントランスポーター2
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QC	quality control	品質管理
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RTU	ready-to-use	即時使用
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	－
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限

1 背景及び概観

ISIS 396443 は脊髄性筋萎縮症（SMA）の治療薬として開発中の均一に修飾された 2’-O-(2-メトキシエチル)（2’-MOE） アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）である。SMA は、*survival motor neuron 1*（*SMN1*）遺伝子のホモ接合性欠失及び、まれに *SMN1* 遺伝子内の変異によって生じる SMN タンパク質レベルの低下が直接的な原因である。SMN タンパク質の欠如は機能障害、最終的に運動ニューロン死を起こす。ISIS 396443 は、パラロガス遺伝子である *survival motor neuron 2*（*SMN2*）遺伝子から発現する mRNA 前駆体のエクソン 7 のイントロン下流における特定の配列に結合するように設計されており、これによって成熟 mRNA へのエクソン 7 含有の増加を促進させる。その結果、全長 SMN タンパク質の産生が高まる。

臨床開発段階では、髄腔内（IT）投与による薬物送達を目的として 2 種類の ISIS 396443 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。有効用量が確立された後は、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 3 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（M3.2.P.2、表 4）。投与された両製剤の塩濃度はヒトの脳脊髄液（CSF）の塩濃度にほぼ近い濃度であった。臨床試験で使用した分析法は、CSF 中／血漿中／尿中の ISIS 396443 濃度測定、中枢神経系（CNS）組織及びその他の組織中の ISIS 396443 濃度測定及び局在化、血漿中の抗 ISIS 396443 抗体の検出、CNS 組織中の *SMN2* スプライシングの分析、CNS 組織中の SMN タンパク質濃度測定及び局在化、及び CSF 中の SMN タンパク質濃度測定であった。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。

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。

1.1 製剤

ISIS 396443 原薬は白色～黄色の固体で水に溶けやすく（>100 mg/mL）、溶液中ではナトリウム塩として存在する。IT 投与用に 2 種類の ISIS 396443 製剤があり、1 つは初期臨床試験用のバイアル 2 本からなる製剤、他方は後期臨床試験で使用され市販予定製剤でもある RTU 製剤である。製剤の詳細を表 1 に示す。

表 1　ISIS 396443（髄腔内注射液）の製剤の詳細

Configuration	2-Vial Configuration	RTU Configuration (1 vial)
Material Use	Clinical	Clinical/Commercial
Dosage Form	2°C to 8°C, Liquid	2°C to 8°C, Liquid
Manufacturing Site	Pyramid Laboratories, Inc.	Patheon
Formulation of Drug Product	ISIS 396443 Injection, 20 mg/mL, formulated in phosphate-buffered saline at pH 7.2 aCSF Diluent for Injection	ISIS 396443 Injection, 2.4 mg/mL, formulated in aCSF
Vial Sizes and Fill Volume	ISIS 396443 Injection: 2.5-mL fill volume in a 5-mL clear glass vial aCSF Diluent: 20-mL fill volume in a 30-mL clear glass vial	5.0-mL fill volume in a 6-mL clear glass vial
Concentration of Administered Drug Product	0.2 to 2.4 mg/mL	2.4 mg/mL
Batch Numbers	ISIS 396443 Injection: 030* aCSF: 025*	031*[a], 032*[a], and 033*[b]
Clinical Studies	● Study ISIS 396443-CS1 (Study CS1) [Phase 1] ● Study ISIS 396443-CS2 (Study CS2) [Phase 1/2a] ● Study ISIS 396443-CS10 (Study CS10) [Phase 1] ● Study ISIS 396443-CS12 (Study CS12) [Phase 1] ● Study ISIS 396443-CS3A (Study CS3A) [Phase 2]	● Study CS12 (Phase 1) (started February 2016)[c] ● Study CS3A (Phase 2) (started February 2016)[c] ● Study ISIS 396443-CS3B (Study CS3B) [Phase 3] ● Study ISIS 396443-CS4 (Study CS4) [Phase 3] ● Study 232SM201 (Study SM201) [Phase 2][d] ● Study 232SM202 (Study SM202) [Phase 2][e] ● Study ISIS 396443-CS11 (Study CS11) [Phase 3]

aCSF = artificial cerebrospinal fluid; RTU = ready to use

[a] Batch numbers 031* and 032* used for Studies CS3B, CS4, SM201, and SM202.

[b] Batch number 033* used for Studies CS12, CS3A, SM201, SM202, and CS11.

[c] Amendments to protocols were submitted to initiate the change from the 2-vial configuration to the RTU configuration in February 2016. As of the data cutoffs for this submission, 1 subject in Study CS3A had received a single dose from the RTU configuration; all other doses in Studies CS3A and CS12 were from the 2-vial configuration.

[d] Study SM201 is also called Study ISIS 396443-CS5.

[e] Study SM202 is also called Study ISIS 396443-CS7.

＊新薬承認情報提供時に置換えた

1.2 生体試料分析法

生体試料分析法、分析法バリデーション状況及び特定の分析法を用いて試料分析を行った ISIS 396443 臨床試験に関する情報を表 2 に示す。

ヒト CSF 中及び血漿中の ISIS 396443 濃度測定には、当初、薬物の検出にジゴキシゲニン-アルカリホスファターゼ系を用いたバリデーション済みのハイブリダイゼーション酵素結合免疫吸着測定法（Hyb-ELISA）を使用した。さらに、CSF 中及び血漿中の薬物濃度測定のために、ルテニウム検出タグを用いたより高感度のハイブリダイゼーション電気化学発光法（Hyb-ECL）を開発し、バリデートした。Hyb-ELISA 法は、ISIS 396443-CS1 試験（CS1 試験）における薬物濃度評価に使用した。その後に実施されたすべての試験（実施済みの ISIS 396443-CS2 試験［CS2 試験］及び ISIS 396443-CS10 試験［CS10 試験］及び現在実施中の ISIS 396443-CS12［CS12 試験］、ISIS 396443-CS3A 試験 I［CS3A 試験］、ISIS 396443-CS3B 試験、ISIS 396443-CS4 試験、ISIS 396443-CS11 試験、232SM201/ISIS 396443-CS5 試験及び 232SM202/ISIS 396443-CS7 試験）では、薬物濃度評価に Hyb-ECL 法を使用した。両分析法とも、ナトリウム塩（分子量 7518 ダルトン）としての濃度を報告しており、ISIS 396443 の遊離酸（投与薬液中の状態）としての測定値より 5%程度大きな値になっている。Hyb-ELISA 法と Hyb-ECL 法の両方法に関して、報告値が ISIS 396443 遊離酸測定値から 5%違っていても、ISIS 396443 の薬物動態特性の評価に影響はないと考えられた。また、イオンペア高速液体クロマトグラフィーエレクトロスプレー／質量分析（IP-HPLC-ES/MSMS）法も、CSF 中の ISIS 396443 を定量するために開発し、引き続いて代謝試験においてヒト血漿試料、尿試料及び CSF 試料中の ISIS 396443 及び関連代謝物を定量するために用いた。IP-HPLC-ES/MSMS 法も、ナトリウム塩（分子量 7518 ダルトン）としての濃度を報告した。また、CS2 試験では、バリデーション済みの Hyb-ECL 法を用いて尿中の ISIS 396443 濃度を測定した。

ISIS 396443 の免疫原性評価には、バリデーション済みの酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を使用した。スクリーニング、確認及び力価測定の段階的アプローチにより、ヒト血漿試料中の抗 ISIS 396443 抗体の検出及び定量を行った。CSF 中の SMN タンパク質濃度に対する ISIS 396443 投与の影響を [redacted] イムノアッセイを用いて評価した。本アッセイの性能を評価し、ダイナミックレンジ、定量限界及び精度限界を確認した。

CS3A 試験で ISIS 396443 が投与された被験者 3 例から剖検組織が得られたため、Hyb-ELISA 及び免疫組織学的技法を用いて CNS 組織中の ISIS 396443 濃度及び局在を評価するとともに、SMN タンパク質の局在解析、濃度及びスプライシングを免疫組織学的（IHC）及び免疫蛍光（IF）染色、並びにバリデーション済みのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法を用いて検討した。剖検組織試料中のエクソン 7 含有 *SMN2* mRNA の比率（%）及び濃度を測定するため、リアルタイム、放射性リアルタイム、及び絶対リアルタイムの 3 種類の逆転写 PCR（RT-PCR）法を開発した。最初にリアルタイム RT-PCR を用いて mRNA *SMN2* スプライシングを間接的に測定し、エクソン 7 含有 mRNA の量が相対的に増加するかどうかを検討した。増加を示す結果が得られたことから、放射性 RT-PCR を用いて mRNA の絶対量を測定し、その後にバリデーション済みの絶対リアルタイム RT-PCR を開発した。

限外ろ過法にヌクレアーゼ依存的 Hyb-ELISA 検出法を組み合わせたヒト CSF 及び血漿の *in vitro* 探索試験において、ISIS 396443 のタンパク結合率を評価した。ヒト乳癌耐性タンパク（BCRP）、

P-糖タンパク（P-gp）、有機アニオントランスポーター1（OAT1）、有機アニオントランスポーター3（OAT3）、有機カチオントランスポーター1（OCT1）、有機カチオントランスポーター2（OCT2）、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1（OATP1B1）、有機アニオン輸送ポリペプチド1B3（OATP1B3）及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）を介する輸送などに対するISIS 396443の阻害能又は基質活性を、放射性標識基質の極性細胞単層、又はトランスポーターを発現させた膜小胞における透過性を検出する探索的放射測定法によって評価した。ISIS 396443のCYP誘導又は阻害活性を評価するため、肝細胞培養液の液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）で基質存在下の酵素活性を測定するとともに、細胞から抽出したRNAのRT-PCRで遺伝子発現量を解析した。

表 2　　ISIS 396443 の薬物動態、薬力学、及び免疫原性の評価に用いた生体試料分析法

Analyte	**Assay Type**	**Matrix**	**Assay Platform**	**Validation/Qualification/ Development Report**	**Study Report Number**
Validated Methods					
ISIS 396443	Drug concentration	Plasma	Hyb-ELISA	396443-MV04	396443-CS01BA01
ISIS 396443	Drug concentration	CSF	Hyb-ELISA	396443-MV05	396443-CS01BA02
ISIS 396443	Drug concentration	Plasma	Hyb-ECL	396443-MV06	396443-CS02BA01 396443-CS10BA01 396443-CS12BA01 396443-CS03ABA01 396443-CS03BBA01 TS058-003BR-IN.1
ISIS 396443	Drug concentration	CSF	Hyb-ECL	396443-MV07	396443-CS02BA02 396443-CS10BA02 396443-CS12BA02 396443-CS03ABA02 396443-CS03BBA02 TS058-004BR-IN.1

表 2　　ISIS 396443 の薬物動態、薬力学、及び免疫原性の評価に用いた生体試料分析法（続き）

Analyte	**Assay Type**	**Matrix**	**Assay Platform**	**Validation/Qualification/ Development Report**	**Study Report Number**
Anti-ISIS 396443 antibodies	Anti-drug antibodies	Plasma	ELISA	396443-MV09	396443-CS01BA03 396443-CS02BA03 396443-CS10BA03 396443-CS12BA03 396443-CS03ABA03 396443-CS03BBA03 TS058-001BR-IN.1
SMN2 mRNA transcripts including exon 7	PD	CNS tissues	Absolute real-time RT-PCR	396443-MV13	396443-CS03ABA04 ISIS 396443-PC05
Qualified Methods					
ISIS 396443	Drug concentration	Urine	Hyb-ECL	396443-MV08	396443-CS02BA04
ISIS 396443	Drug concentration	CNS and other tissues	Hyb-ELISA	396443-MV14	396443-CS03APK
SMN protein	PD	CSF	[redacted] immunoassay	[redacted] Report 2013 (based on Laboratory Notebook D00334)	ISIS 396443-PC04-01 ISIS 396443-PC04-02 ISIS 396443-PC04-03 ISIS 396443-PC04-04 ISIS 396443-PC04-05

表 2　　ISIS 396443 の薬物動態、薬力学、及び免疫原性の評価に用いた生体試料分析法（続き）

Analyte	**Assay Type**	**Matrix**	**Assay Platform**	**Validation/Qualification/ Development Report**	**Study Report Number**
Nonvalidated Investigational Methods					
ISIS 396443	Drug concentration	CSF	IP-HPLC-ES/MSMS	396443-IS08	396443-IS08
ISIS 396443 and metabolites	Metabolite	CSF, plasma, and urine	IP-HPLC-ES/MSMS	396443-IS07	396443-IS07
ISIS 396443 localization	Drug localization	CNS and other tissues	IHC staining	ISIS 396443-PC03	ISIS 396443-PC03
SMN2 mRNA transcripts including exon 7	PD	CNS tissues	Real-time RT-PCR	Rigo 2014	ISIS 396443-PC01
SMN2 mRNA transcripts including exon 7	PD	CNS tissues	Radioactive RT-PCR	Hua 2007	ISIS 396443-PC01
SMN protein localization	PD	CNS tissues	IHC and IF staining	ISIS 396443-PC02	ISIS 396443-PC02
SMN protein	PD	CNS tissues	IHC staining and image analysis	ISIS 396443-PC06 EPL 604-014	ISIS 396443-PC06 EPL 604-014
ISIS 396443 protein binding	Protein binding	Plasma and CSF	Hyb-ELISA	396443-IS04 396443-IS05 396443-IS06	396443-IS04 396443-IS05 396443-IS06

表 2　　ISIS 396443 の薬物動態、薬力学、及び免疫原性の評価に用いた生体試料分析法（続き）

Analyte	**Assay Type**	**Matrix**	**Assay Platform**	**Validation/Qualification/ Development Report**	**Study Report Number**
ISIS 396443 as substrate or inhibitor of transporters	Transporter studies	MDCK cells and Sf9 membrane vesicles	Radiometric detection	396443-IS12	396443-IS12
ISIS 396443 as inducer or inhibitor of CYP	*In vitro* analysis of CYP induction or inhibition	human primary hepatocytes	LC-MS/MS	ISIS 396443-IS13 ISIS 396443-IS14	ISIS 396443-IS13 ISIS 396443-IS14

CNS = central nervous system; CSF = cerebrospinal fluid; CYP = cytochrome P450; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; Hyb-ECL = hybridization electrochemiluminescence; Hyb-ELISA = hybridization enzyme-linked immunosorbent assay; IF = immunofluorescence; IHC = immunohistochemical; IP-HPLC-ES/MSMS = ion-pair–high-performance liquid chromatography–electrospray/mass spectrometry; LC-MS/MS = liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry; MDCK = Madin-Darby canine kidney; mRNA = messenger ribonucleic acid; PD = pharmacodynamics; “RT PCR” = reverse transcription polymerase chain reaction; Sf9 = Spodoptera frugiperda 9; SMN = survival motor neuron; *SMN2* = survival motor neuron 2.

1.2.1 ヒト試料中の ISIS 396443 濃度測定法

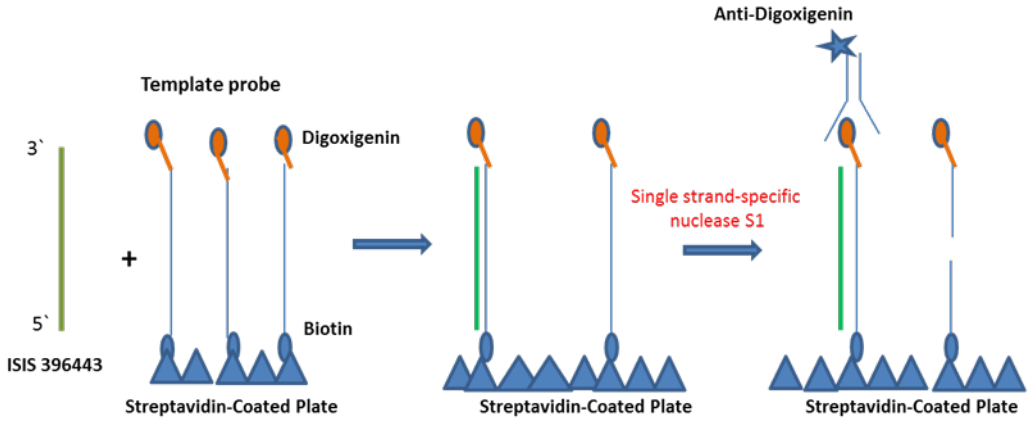
1.2.1.1 脳脊髄液中及び血漿中の ISIS 396443 濃度測定法

Hyb-ELISA 法及び高感度の Hyb-ECL 法を用いて、ヒト CSF 及び血漿中の ISIS 396443 濃度を測定した。いずれの分析法も、Ionis Pharmaceuticals, Inc.（Ionis 社）の依頼により [redacted] 社（[redacted]）が生体試料分析法ガイドライン（FDA 2001）に準拠してバリデーションを実施した。CSF 中の ISIS 396443 を定量するために IP-HPLC-ES/MSMS 法も開発した。本法はその後、代謝試験においてヒト血漿試料、尿試料及び CSF 試料中の ISIS 396443 及び関連代謝物を定量するために使用した。

Hyb-ELISA 法

Hyb-ELISA は核酸塩基形成の原理に基づく（図 1）。ISIS 396443 を、3’-末端をビオチン標識し 5’-末端をジゴキシゲニン標識した相補的切断プローブ（ISIS 396443 CutBioTEG プローブ）にハイブリダイズさせた。ハイブリダイズした溶液を、[redacted]でコーティングした ELISA プレートに移した。結合させた後、S1 ヌクレアーゼを添加してハイブリダイズしていないプローブを消化することで、ハイブリダイズしたプローブの検出を可能とした。次いで、アルカリホスファターゼ標識抗ジゴキシゲニン抗体を添加し、ジゴキシゲニンに結合させることでハイブリダイズしたプローブのみが検出される。[redacted] を基質に用いて蛍光発光による検出を行った。

図 1 ISIS 396443 の測定に用いた Hyb-ELISA 法



Hyb-ELISA = hybridization enzyme-linked immunosorbent assay.

バリデーション結果（表 3 及び表 4、それぞれヒト血漿試料及び CSF 試料）に示すとおり、血漿試料及び CSF 試料を通じて、Hyb-ELISA 法の定量下限（LLOQ）及び感度は [redacted] ng/mL、定量上限（ULOQ）は [redacted] ng/mL、アッセイ間真度は[redacted]%～[redacted]%であった。全体的なアッセイ間精度（変動係数［%CV］）は [redacted]%～[redacted]%であった。[redacted]℃ で保存した場合のヒト血漿中及び CFS 中における ISIS 396443 の安定性を確認した。凍結融解（[redacted]℃ 以下で保存後に室温で融解）を [redacted] 時間で [redacted] 回繰り返した安定性試験の結果も判定基準を満たしていた。

ヒト血漿中及び CSF 中の ISIS 396443 未変化体の定量に対する代謝物の影響の有無を確認する

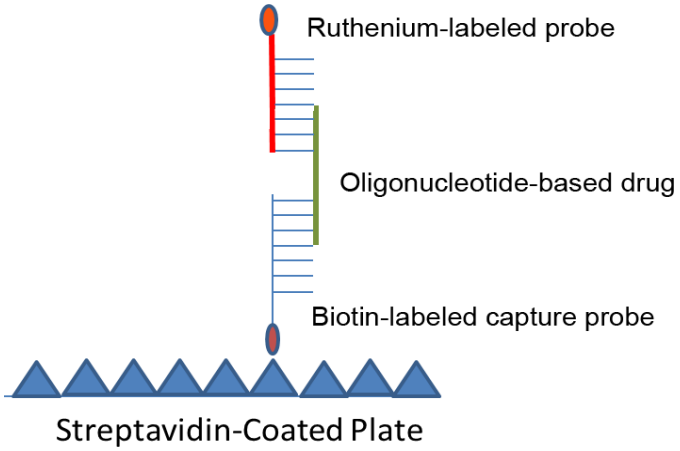
ため、既知代謝物である ISIS 524402（3'-末端からの N-1）又は ISIS 524403（5'-末端からの N-1）を各種濃度で添加した試料で検討した。その結果、ヒト血漿に[redacted]～[redacted] ng/mL（未変化体の 10%～100%に相当する濃度）の ISIS 524402 又は [redacted] ng/mL（未変化体の 100%に相当する濃度）の ISIS 524403 を添加した場合、及びヒト CSF に[redacted]～[redacted] ng/mL（未変化体の 50%～100%に相当する濃度）の ISIS 524402 又は [redacted] ng/mL（未変化体の 100%に相当する濃度）の ISIS 524403 を添加した場合、未変化体（ISIS 396443）の測定された回収率は理論濃度の ±[redacted]%以内を外れた。ヒト血漿に ISIS 524402 を添加した場合、未変化体（ISIS 396443）の測定された回収率は、[redacted]ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、及び [redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超えた（396443-MV04［CTD 5.3.1.4-1］）。また、ISIS 524403 を添加した場合、未変化体（ISIS 396443）の測定された回収率は、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、及び [redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超えた。[redacted] ng/mL 添加時には理論値を超えなかった（396443-MV04［CTD 5.3.1.4-1］）。ヒト CSF に ISIS 524402 を添加した場合、未変化体（ISIS 396443）の測定された回収率は、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、及び [redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超えた（396443-MV05［CTD 5.3.1.4-2］）。また ISIS 524403 を添加した場合、未変化体（ISIS 396443）の測定された回収率は、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、及び [redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超えた。以上の結果から、代謝物含有量に比例して測定された未変化体濃度が高くなると予想された（分析法バリデーション報告 396443-MV04、表 12）。ヒト血漿試料中には ISIS 524402 のみが検出され（非臨床・臨床試験報告書 396443-IS07）、その濃度は未変化体の約 [redacted]%～[redacted]%（最大 [redacted]%）であった（IP-HPLC-ES/MSMS 法）ことから、測定された未変化体総濃度の約 [redacted]%（最大 [redacted]%）を超える影響はないと考えられる。なお、ヒトの CSF 試料を Day 85 に分析したところ、代謝物は検出されなかった。血漿試料を Day 1、Day 85、及び Day 92 に分析したところ、Day 1 に 1 例（1/4）及び Day 85 に 1 例（1/4）で 3' 17-mer が検出され、その濃度は Day 1 と Day 85 でそれぞれ未変化体の [redacted]%及び [redacted]%であった。Day 92 では未変化体も代謝物も検出されず、Day 1 と Day 85 で 3' 17-mer が検出された患者でも検出されなかった。この程度の代謝物の未変化体測定濃度に対する低い影響は Hyb-ELISA 法による未変化体測定値の誤差範囲内であり、したがってデータの解釈には影響しないと思われる。

Hyb-ELISA 法及びその性能に関する詳細情報は、ヒト血漿及び CSF に関する分析法バリデーション報告書（それぞれ 396443-MV04 及び 396443-MV05）を参照のこと。

Hyb-ECL 法

Hyb-ECL 法では、5'-末端をビオチン標識した捕捉プローブ（396443Cap3/ISIS 588964）及び 3'-末端をルテニウム標識した検出プローブ（396443Det1/ISIS 589440）の 2 つの相補的配列プローブを使用した（図 2）。ビオチン標識した配列特異的捕捉プローブは、分析物をストレプトアビジンでコートしたプレートに結合させるために使用し、ルテニウム標識プローブは検出用である。

図 2　　ISIS 396443 の測定に用いた Hyb-ECL 法



Hyb-ECL = hybridization electrochemiluminescence.

バリデーション結果（表 5 及び表 6、それぞれヒト血漿試料及び CSF 試料）に示すとおり、CSF 試料及び血漿試料を通じて、バリデーション済み Hyb-ECL 法の LLOQ 及び感度は [redacted] ng/mL、ULOQ は [redacted] ng/mL、アッセイ間真度は [redacted]%～[redacted]%であった。全体的なアッセイ間精度（%CV）は [redacted]%～[redacted]%であった。[redacted]℃で保存した場合のヒト血漿中及び CFS 中における ISIS 396443 の安定性を確認した。凍結融解（[redacted]℃以下で保存後に室温で融解）を [redacted] 時間で [redacted] 回繰り返した安定性試験の結果も判定基準を満たしていた。

Hyb-ELISA と同じく、ヒト血漿中及び CSF 中の ISIS 396443 未変化体の定量に対する代謝物による影響の有無を確認するため、代謝物 ISIS 524402 又は ISIS 524403 を各種濃度に添加した試料で検討した。その結果、代謝物 ISIS 524402 又は ISIS 524403 濃度の未変化体（ISIS 396443）濃度に対する割合が [redacted]%のとき、ISIS 396443 の定量結果は許容範囲内（± [redacted]%以内）であった。一方、代謝物 ISIS 524402 又は ISIS 524403 濃度の未変化体（ISIS 396443）濃度に対する割合が [redacted]%のとき、血漿中未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL の ISIS 524402 を添加した場合を除き、ISIS 396443 実測値が理論濃度の ± [redacted]%以内を外れた。ヒト血漿に未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524402 を添加した場合、未変化体（ISIS 396443）の測定された回収率は、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超え、未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524402 を添加した場合、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、及び [redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超えた（396443-MV06［CTD 5.3.1.4-3］）。また、ヒト血漿に未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524403 を添加した場合、未変化体（ISIS 396443）の測定された回収率は、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超え、未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524403 を添加した場合、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、及び [redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超えた（396443-MV06［CTD 5.3.1.4-3］）。ヒト CSF に未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524402 を添加した場合、未変化体（ISIS 396443）の測定された回収率は、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超え、未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対し

て [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524402 を添加した場合、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、及び [redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超えた（396443-MV07［CTD 5.3.1.4-4］）。また、ヒト CSF に未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524403 を添加した場合、未変化体（ISIS 396443）の測定された回収率は、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超え、未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524403 を添加した場合、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、及び [redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超えた（396443-MV07［CTD 5.3.1.4-4］）。しかし、Hyb-ELISA 法で考察したとおり、ヒト血漿試料中には ISIS 524402 のみが検出され（非臨床･臨床試験報告書 396443-IS07）、その濃度は未変化体の約 [redacted]%～[redacted]%（最大 [redacted]%）であった（IP-HPLC-ES/MSMS 法）ことから、測定された未変化体総濃度の約 [redacted]%（最大 [redacted]%）を超える影響はないと考えられる。なお、ヒトの CSF 試料を Day 85 に分析したところ、代謝物は検出されなかった。血漿試料を Day 1、Day 85、及び Day 92 に分析したところ、Day 1 に 1 例（1/4）及び Day 85 に 1 例（1/4）で 3’ 17-mer が検出され、その濃度は Day 1 と Day 85 でそれぞれ未変化体の [redacted]%及び [redacted]%であった。Day 92 では未変化体も代謝物も検出されず、Day 1 と Day 85 で 3’ 17-mer が検出された患者でも検出されなかった。この程度の代謝物の未変化体測定濃度に対する低い影響は（[redacted]%以下の未変化体濃度増加）分析法の誤差範囲内であることから、データの解釈には影響しないと思われる。

Hyb-ECL 法及びその性能に関する詳細情報は、ヒト血漿及び CSF に関する分析法バリデーション報告書（それぞれ 396443-MV06 及び 396443-MV07）を参照のこと。

IP-HPLC-ES/MSMS 法

Ionis 社が開発した IP-HPLC-ES/MSMS 法ではまず、ヒト試料（CSF、血漿など）に均一化のための緩衝液及び適切な内部標準（ISIS 440762、分子量 4646.95 ダルトン）を添加した。次に（1）フェノール／クロロホルムでの液／液抽出、及び（2）96 ウェル [redacted] プレートを用いた固相抽出の 2 段階抽出を行った。3 つの異なる液体クロマトグラフィー・質量分析計システムにより、試料抽出液中の ISIS 396443 を分離した。シングル四重極型（[redacted] HPLC-MS）システム又はトリプル四重極型（[redacted] HPLC-MSMS）システムは、濃度測定に用いた。もう 1 つのシステム（[redacted] HPLC-MS システムと四重極-飛行時間型高精度質量分析計の組み合わせ）は、リガンド結合アッセイで測定される陽性シグナルが ISIS 396443 であり混在物ではないことを確認するための追加分析に用いた。

同定したオリゴヌクレオチド関連成分の相対イオン強度を、最も多く検出されるイオンの抽出イオンクロマトグラムを積分することによって求めた。

未変化体濃度は ISIS 396443 の検量線から求め、代謝物が検出されれば 3’-末端からの N-1 代謝物（ISIS 524402）として濃度を求めた。組織内では、代謝物濃度が LLOQ 未満の場合、値を外挿して比率（%）を求めた（非臨床･臨床試験報告書 396443-IS07）。

IP-HPLC-ES/MSMS 法に関する詳細情報は、非臨床･臨床試験報告書 396443-IS07 及び臨床試験報告書 396443-IS08 を参照のこと。

1.2.1.2 尿中の ISIS 396443 濃度測定法

Hyb-ECL 法

ISIS 396443 定量用の Hyb-ECL 法は、Ionis 社の依頼により [redacted] 社（[redacted]）によって CS2 試験におけるヒト尿試料中の定量用として適用された。本法の LLOQ 及び感度は [redacted] ng/mL、ULOQ は [redacted] ng/mL、アッセイ間真度は[redacted]%～[redacted]%であった。全体的な精度（%CV）は [redacted]%～[redacted]%であった。凍結尿試料中の ISIS 396443 の安定性は評価しなかった。ヒト尿中の全長 ISIS 396443 の定量において、既知代謝物（ISIS 524402［3’-末端からの N-1、17 塩基］及び ISIS 524403［5’-末端からの N-1、17 塩基］）濃度が未変化体（ISIS 396443）濃度の [redacted]%（検討した最低濃度）のときに有意な影響が認められた。各代謝物を添加した試料で得られた実測値は、未変化体の理論濃度と比べて [redacted]%～[redacted]%（ISIS 524402）及び [redacted]%～[redacted]%（ISIS 524403）の差があった。尿は ISIS 396443 及びその代謝物の主要な排泄経路であるが、尿中排泄速度が遅く尿中濃度を測定するには試験期間及び試料採取期間が短すぎたことから、尿中薬物濃度は ISIS 396443 の PK 解析に用いなかった。

ヒト尿中の ISIS 396443 未変化体の定量に対する代謝物の影響の有無を確認するため、代謝物である ISIS 524402（3’-末端からの N-1）又は ISIS 524403（5’-末端からの N-1）を各種濃度で添加した試料で検討した。その結果、代謝物濃度の未変化体濃度に対する割合が [redacted]%及び [redacted]%のとき、血漿中未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524403 を添加した場合を除き、ISIS 396443 の定量結果は許容範囲（± [redacted]%以内）を外れた。ヒト尿に未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524402 を添加した場合、未変化体（ISIS 396443）の測定された回収率は、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超え、未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524402 を添加した場合、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、及び [redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超えた（396443-MV08［CTD 5.3.1.4-6］）。また、ヒト尿に未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524403 を添加した場合、未変化体（ISIS 396443）の測定された回収率は、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超え、未変化体濃度理論値 [redacted] ng/mL に対して [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL（未変化体の [redacted]%及び [redacted]%に相当する濃度）の ISIS 524403 を添加した場合、[redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%、及び [redacted] ng/mL 添加時に [redacted]%理論値を超えた（396443-MV08［CTD 5.3.1.4-6］）。尿試料を Day 86 に IP-HPLC-ES/MSMS 法で分析したところ、3’ 17-mer 及び 3’ 16-mer がそれぞれ未変化体の [redacted]～[redacted]%及び [redacted]～[redacted]%の範囲濃度で検出された。

本試験法及びその性能に関する詳細情報は、分析法評価報告書 396443-MV08 を参照のこと。

IP-HPLC-ES/MSMS 法

1.2.1.1 項に詳細を記載した IP-HPLC-ES/MSMS 法は、CS2 試験及び代謝試験においてヒト尿試料中の ISIS 396443 及び関連代謝物の定量にも用いた（非臨床･臨床試験報告書 396443-IS07）。トリプル四重極型システムによるヒト尿中の ISIS 396443 及び代謝物 ISIS 524402 の LLOQ は、[redacted] ng/mL であった（非臨床･臨床試験報告書 396443-IS07）。

1.2.1.3 中枢神経系及びその他の組織中の ISIS 396443 濃度測定法

Hyb-ELISA 法は、CS3A 試験の被験者 3 例から得られたヒト剖検組織中の ISIS 396443 濃度の測定にも用いられた（臨床 PK 試験報告書 396443-CS03APK）。Hyb-ELISA 法での薬物濃度測定の前に行った試料抽出手順のバリデーションは実施していない。本法の性能は、剖検試料の CNS 組織中 ISIS 396443 濃度を測定した後で Ionis 社がレトロスペクティブに評価した。

本法ではまず、組織を水性緩衝液中でホモジナイズし、フェノール／クロロホルムによる標準的な液／液抽出を行った。抽出液を乾燥し、対照ヒト血漿で再溶解し、Hyb-ELISA 法で分析した（1.2.1.1 項）。

LLOQ は [redacted] µg/g（組織重量）、ULOQ は [redacted] µg/g（組織重量）、定量範囲内のアッセイ間真度は[redacted]%～[redacted]%であった。定量範囲内の全体的な精度（%CV）は [redacted]%～[redacted]%であった。ヒト脳及び脊髄試料を用いた分析法の特異性評価の結果も判定基準を満たし、無添加試料では LLOQ 未満、ISIS 396443 を添加した試料ではほとんどの実測値が理論濃度の ±[redacted]%以内であった。

本試験法及びその性能に関する詳細は、分析法評価報告書 396443-MV14 を参照のこと。

1.2.2 免疫原性

半定量的 ELISA 法を用いて、すべての臨床試験におけるヒト血漿中抗 ISIS 396443 抗体のスクリーニング、確認及び力価測定を行った。本法は、Ionis 社の依頼により [redacted]（[redacted]）が開発し、バリデーションを実施した。

本法ではまず、希釈したヒト血漿試料を、ISIS 606568（ISIS 396443 の遊離アミン型、ISIS 396443 と同一の配列及び化学特性）を固定化したプレートに添加した。試料中に存在する抗 ISIS 396443 抗体は固定化抗原に結合すると予測され、試験試料中に存在する捕捉された抗 ISIS 396443 抗体をホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）標識組換えプロテイン A 又はプロテイン G で検出した。バリデーション結果（表 7）に示すとおり、代替ウサギ抗 ISIS 396443 抗体を添加した正常ヒト血漿試料及び患者血漿試料を用いた測定で、本法の感度は [redacted] ng/mL であった。[redacted] nm の吸光度が血漿試料中の抗 ISIS 396443 抗体濃度と相関する。

スクリーニング ELISA で陽性結果を示した血漿試料はすべて、確認測定を実施した。ISIS 396443 添加試料と未添加試料の実測値を比較したシグナル阻害率が確認カットポイント（CCP = [redacted]%）以上であれば、陽性と判断した。CCP は偽陽性率を [redacted]%として統計的に求めた。カットポイントの設定方法は分析法バリデーション報告書 396443-MV09、Appendix 7 に記載する。陽性と判定されなかった試料はすべて「抗体陰性」とみなした。陽性試料はさらに力価測定のため ELISA による測定を実施し、陽性シグナルが検出された最高希釈倍率を力価として報告した。

本試験法及びその性能に関する詳細は、分析法バリデーション報告書 396443-MV09 を参照のこと。

1.2.3 その他の分析法

1.2.3.1 中枢神経系及び末梢組織中の ISIS 396443 局在解析

Ionis 社が開発した IHC 染色法は、CS3A 試験の被験者 3 例から得られた剖検組織での ISIS 396443 の細胞及び細胞内局在を解析するために用いられた（薬理試験報告書 ISIS 396443-PC03 及び CS3A Autopsy Report）。本法を用いて分析した組織は、骨髄、脳、末梢神経、肝臓、腎臓、横隔膜筋及び腰筋である。

ウサギポリクローナル抗体を一次 ASO 検出抗体として使用し、HRP 標識ロバ抗ウサギ抗体を検出に使用した。ウサギの免疫前血清を陰性対照として使用した。染色組織片を含むスライドを、[redacted] 顕微鏡スライドスキャナーでスキャンした。スライドの評価はミシガン大学の神経病理学者が行った。

ウサギポリクローナル抗 ASO 抗体の調製を含めた本試験法の詳細は、薬理試験報告書 ISIS 396443-PC03 を参照のこと。

1.2.3.2 中枢神経系組織中の *SMN2* スプライシングの分析

RT-PCR を用いて、CS3A 試験の被験者 3 例の剖検組織（骨髄及び脳）及び対照被験者の剖検組織（未治療 SMA 患者及び非 SMA 患者の胸髄）から単離されるエクソン 7 含有 *SMN2* mRNA の比率及び濃度を測定した（薬理試験報告書 ISIS 396443-PC01 及び ISIS 396443-PC05、CS3A Autopsy Report 及び分析法バリデーション報告書 ISIS 396443-MV13）。

非 GLP（医薬品安全性基準）のリアルタイム RT-PCR 法は当初、Rigo らの方法に従って実施した（Rigo 2014）。エクソン 7 含有又は非含有転写物の発現量を総 SMN 転写物量に対して標準化し、未治療 SMA 患者の胸髄組織で測定された全長 SMN 転写物量に対してさらに標準化した。

半定量的放射性 RT-PCR 法は、Hua らの方法（Hua 2007）に従って実施し、剖検組織から得られた mRNA 試料中のエクソン 7 含有率から *SMN2* mRNA の総量を算出した。

バリデーション済みの絶対リアルタイム RT-PCR 法は [redacted] 社（[redacted]）が開発した（分析法バリデーション報告書 ISIS 396443-MV13）。剖検組織から得られた mRNA 試料中のエクソン 7 含有率から *SMN2* mRNA の総量を算出した。SMA は希少疾患で入手できる臨床検体が非常に限られているため、本法の性能は実際の臨床検体ではなく合成 *in vitro* 転写 RNA 標準品及び混合品の分析によりバリデートした。分析性能に関する目標基準をすべて満たした（表 8）。LLOQ は [redacted] コピー、ULOQ は [redacted] コピー、コピー数測定の真度は [redacted]%～[redacted]%、全体的な精度（%CV）は [redacted]%以下であった（分析法バリデーション報告書 396443-MV13）。

リアルタイム RT-PCR 法及び放射性 RT-PCR 法の詳細は、薬理試験報告書 ISIS 396443-PC01 を、絶対リアルタイム RT-PCR 法の詳細は薬理試験報告書 ISIS 396443-PC05 及び分析法バリデーション報告書 396443-MV13 を参照のこと。

1.2.3.3 中枢神経系組織中の SMN タンパク質濃度

Ionis 社が開発した IHC 染色法及び IF 染色法は、CS3A 試験の被験者 3 例の剖検組織（脊髄、運動皮質及び視床）及び対照被験者の剖検組織（未治療 SMA 患者及び非 SMA 患者の胸髄）における SMN タンパク質の分布の評価に用いた（薬理試験報告書 ISIS 396443-PC02 及び CS3A Autopsy Report）。

マウス抗 SMN モノクローナル抗体を、*SMN1* 遺伝子及び *SMN2* 遺伝子の両方から発現する SMN タンパク質を検出するための一次抗体として使用した。結合した抗体を、HRP 標識ロバ抗マウス二次抗体（IHC 顕微鏡観察）又は [redacted] 標識ヤギ抗マウス免疫グロブリン G（H+L）抗体（IF 顕微鏡観察）で検出した。これらの方法の詳細は、薬理試験報告書 ISIS 396443-PC02 を参照のこと。

組織中の SMN タンパク質の定量は、[redacted] 社（[redacted]）及び [redacted]（[redacted] 社、[redacted]）にて IHC 染色剖検組織試料（CS3A 試験の被験者 3 例及び対照被験者の胸髄）の画像解析により実施した（それぞれ薬理試験報告書 ISIS 396443-PC06 及び EPL 604-014）。脊髄前角内の大型神経細胞を特定し、SMN タンパク質の相対染色強度を分析した。分析は [redacted] 社にて [redacted] 画像解析ソフトウェアを使用して実施した。[redacted] 社では、モデル内で治療と被験者の両方を固定因子としたネスト分散分析を用いて、対象物の光学密度、細胞面積及び細胞径中央値を盲検下に測定した。[redacted] 社では、胸髄組織中の SMN タンパク質の追加分析を行った。SMN モノクローナル抗体及び HRP 標識ヤギ抗マウス抗体で組織切片を染色した。SMN タンパク質に結合した抗体をジアミノベンジジンで発色させ写真撮影し、[redacted] 画像解析ソフトウェアを用いて解析した。神経細胞染色の相対強度を、積分した光学密度／強度及び染色閾値指標を基準に用いて評価した。これらの方法の詳細は、薬理試験報告書 ISIS 396443-PC06 及び EPL 604-014 を参照のこと。

1.2.3.4 脳脊髄液中の SMN タンパク質濃度

CSF 試料中の SMN タンパク質を定量するための [redacted] イムノアッセイは、Ionis 社の依頼により [redacted] 社（[redacted]）が開発した（[redacted] Report 2013［実験ノート D00334 に基づく］）。本法では、CSF 中の SMN1 タンパク質が捕捉抗体でコートしたマイクロパーティクル（MABE230）に結合する。捕捉された SMN1 タンパク質を、蛍光標識抗体 60154-1 で検出した。捕捉抗体と検出抗体はそれぞれ SMN1 タンパク質上の異なるエピトープを認識する。SMN1 に結合した検出抗体を溶出緩衝液で溶出し、[redacted] システムを用いた単一分子カウントにより検出した。

本法の性能特性については最新のガイドラインに準拠したバリデーションは実施していないが、LLOQ は [redacted] pg/mL、ULOQ は [redacted] pg/mL、精度（%CV）は [redacted]%以下であり、規定した添加回収率及び希釈直線性の要件を満たしていることから、十分な適格性が確認されている。

本法は、CS1 試験、CS2 試験、CS3A 試験、CS1 から継続した CS10 及び CS12 試験、CS2 から継続した CS12 試験において CSF 中の SMN タンパク質濃度の測定に用いられ、その概要は臨床薬理試験報告書 ISIS 396443-PC04-01、ISIS 396443-PC04-02、ISIS 396443-PC04-03、ISIS 396443-PC04-04 及び ISIS 396443-PC04-05 に記載されている。

本試験法の詳細及びその性能に関する詳細は、分析法開発報告書（[redacted] Report 2013［実験ノート D00334 に基づく］）を参照のこと。

1.2.3.5 ヒト生体材料を用いた *In vitro* 試験法

In vitro タンパク結合性試験

限外ろ過法とバリデーション済み Hyb-ELISA 法（1.2.1.1 項）の組み合わせにより、Ionis 社及び[redacted]（[redacted]）にて全血漿及び CSF 中の ISIS 396443 のタンパク結合率を *in vitro* で評価した。ほとんどの血漿タンパク質及び CSF タンパク質（アルブミンなど）を保持しつつ、未結合の 2'-MOE ASO を選択的にろ過除去するため、分子量カットオフ値が[redacted]ダルトンのフィルターを使用した。適切なマトリックス（全血漿又は CSF）で各[redacted]濃度の ISIS 396443 溶液（血漿は[redacted]及び[redacted]μg/mL、CSF は[redacted]及び[redacted]μg/mL）を調製し、事前に同一マトリックスに浸したフィルターユニットに添加し、[redacted]℃で[redacted]分間インキュベートして血漿又は CSF タンパク質にオリゴヌクレオチドを結合させた。インキュベート終了後、直ちにフィルターユニットを遠心分離した。限外ろ過液（非結合形 ISIS 396443 を含む）及びろ過前の血漿／CSF 試料（結合及び非結合形 ISIS 396443 を含む）の一部をとり、Hyb-ELISA 法で ISIS 396443 濃度を測定し、ISIS 396443 の非結合比率を求めた。また、回収率はフィルターユニットへのオリゴヌクレオチドの非特異的結合率補正のために用いた。

本試験法の詳細は、報告書 396443-IS04、396443-IS05 及び 396443-IS06 を参照のこと。

In vitro トランスポーター試験

トランスポーター活性は、[redacted]社（[redacted]）が評価し、極性細胞単層又はトランスポーターを発現させた膜小胞を透過する放射標識基質の移動を標準的な放射測定により検出した。トランスポーターOAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の取り込み試験系には、対象トランスポーター発現ベクター又は対照ベクターを導入した Madin-Darby イヌ腎臓由来（MDCK）-II 細胞の極性化細胞単層を用いた。MDCK-II 細胞には BCRP 発現ベクターも導入したが、BCRP では対照細胞を使用しなかった。P-gp 輸送の試験系には MDCK-多剤耐性 1 細胞の極性化細胞単層を、BSEP の試験系にはヒト BSEP を含有する *Spodoptera frugiperda* 9（Sf-9）膜小胞を用いた。溶媒対照（水）存在下での基質の輸送を、被験化合物又は標準阻害剤存在下での取り込みと比較した。

本試験法の詳細は、報告書 396443-IS12 を参照のこと。

In vitro CYP 試験

CYP 酵素に対する ISIS 396443 の誘導及び阻害作用は、[redacted]社（[redacted]）が評価した。ヒト肝細胞培養を ISIS 396443（[redacted]～[redacted] μg/mL の濃度範囲）及び誘導／阻害の陽性対照とプレインキュベートした。CYP 選択的基質を添加し、さらにインキュベートした。培養上清をとり、内部標準を添加し、遠心分離した。上清の一部をとって LC-MS/MS による分析を行い、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を用いて誘導試験を行い、また、CYP1A2、CYP2B6、

CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 を用いて阻害試験を実施し、それぞれの酵素活性に特異的な代謝物の分析を行った。さらに誘導試験では、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 遺伝子の発現を、mRNA 量の比較による相対的遺伝子発現分析により測定するために、上清採取後の細胞を洗浄して融解し、全 RNA を単離後、相補的 DNA を作製し、RT-PCR を実施した。ここでは、各 CYP の mRNA 量をグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼの mRNA 及び溶媒対照ウェルに対して標準化した。

本試験法の詳細は、報告書 ISIS 396443-IS13 及び ISIS 396443-IS14 を参照のこと。

2 個々の試験結果の要約

ISIS 396443 を CSF 中に IT 投与することにより、CNS 組織内の標的作用部位付近に薬剤を到達させることができる。投与経路（IT 投与）及び製剤処方を踏まえ、生物薬剤学試験での ISIS 396443 の評価は行っていない。ISIS 396443 の PK、薬力学及び免疫原性は M2.7.2 項に記載する。

2.1 *In vitro* での溶出性

ISIS 396443 は IT 投与用の注射液として処方されるため、*in vitro* 溶出試験は適用されない。

2.2 バイオアベイラビリティ

ISIS 396443 液として CSF 内に直接投与するため、バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。サルに ISIS 396443 を IT 投与した非臨床試験（396443-APK01）に基づき、CSF への迅速な到達、CNS 及び末梢組織への迅速な分布を確認している。直接的な IT 投与によって脊髄及び脳組織に高い分布が認められるものの、ISIS 396443 が最終的に CNS から血漿へと移行する前に、CNS 内でわずかな代謝クリアランスが認められる。IT 投与後の ISIS 396443 は、最終的には血漿へほぼ完全に移行する。

ISIS 396443 の PK は M2.7.2 に記載する。

2.3 生物学的同等性

バイアル 2 本で構成された製剤（初期臨床試験用）及び RTU 製剤（後のほとんどの臨床試験で使用された市販予定製剤）はほぼ同一であるため（表 1；M3.2.P.2、表 4）、生物学的同等性試験は実施しなかった。

2.4 食事の影響

ISIS 396443 は IT 投与されるため CSF から標的 CNS 組織へと完全に分布し、吸収過程を要しないことから食事が影響する可能性は低く、よって検討しなかった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

投与経路（IT 投与）及び製剤処方を踏まえ、生物薬剤学試験での ISIS 396443 の評価は行っていない。ISIS 396443 の PK、薬力学及び免疫原性は M2.7.2 に記載する。

4 参考文献

1) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. 2001. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070107.pdf

2) Hua Y, Vickers TA, Baker BF, et al. Enhancement of *SMN2* exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon. PLoS Biol. 2007;5(4):e73.

3) Rigo F, Chun SJ, Norris DA, et al. Pharmacology of a central nervous system delivered 2'-O-methoxyethyl-modified survival of motor neuron splicing oligonucleotide in mice and nonhuman primates. J Pharmacol Exp Ther. 2014;350(1):46-55.

5 付録

表 3 生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-ヒト血漿中 ISIS 396443 濃度測定のためのハイブリダイゼーション酵素結合免疫吸着測定

Method Summary	
Method Validation Report	396443-MV04
Analyte	ISIS 396443
Matrix	Human plasma
Standard Curve Range	[redacted] to [redacted] ng/mL
Validation Sample	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL

Validation Summary		
Parameter	**Target Criteria**	**Results**
アッセイ内真度	%DFT ± [redacted]% (± [redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ内精度	%CV ≤[redacted]% (≤[redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ間真度	%DFT ± [redacted]% (± [redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ間精度	%CV ≤[redacted]% (≤[redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
融解安定性	At least [redacted] hours at room temperature %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Samples met acceptance criteria. %CV: [redacted] to [redacted] %DFT: [redacted] to [redacted]
凍結融解安定性	[redacted] cycles, with first freezing period ≥[redacted] hours. Subsequent periods are ≥[redacted] hours %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Samples met acceptance criteria. %CV: [redacted] to [redacted] %DFT: [redacted] to [redacted]
凍結保存安定性	Short-term and long-term frozen matrix stability was conducted using QCs (low, high, and dilutional QC levels, n = [redacted] stored at [redacted]°C. Additionally, a [redacted]-month stability timepoint using QCs (low, high, and dilutional QC levels, n = [redacted]) stored at [redacted]°C was evaluated. %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Analyte stability in frozen matrix for up to [redacted] days at [redacted]°C ± [redacted]°C and [redacted] days at [redacted]°C ± [redacted]°C met the criteria for demonstrating stability specified in the approved method validation plan and applicable [redacted] SOPs.

表 3　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-ヒト血漿中 ISIS 396443 濃度測定のためのハイブリダイゼーション酵素結合免疫吸着測定（続き）

Validation Summary		
Parameter	**Target Criteria**	**Results**
希釈直線性	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-, [redacted]-, and [redacted]-fold %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Samples met acceptance criteria. %CV: [redacted] to [redacted] %DFT: [redacted] to [redacted]
特異性	At least [redacted] of [redacted] unspiked human plasma samples must quantitate <LLOQ. At least [redacted] of [redacted] samples spiked with ISIS 396443 must quantitate within ± [redacted]% of theoretical.	Sample lots met acceptance criteria. Unspiked samples <LLOQ %DFT spiked samples: [redacted] to [redacted]
フック効果	Absence of hook effect if expected concentrations after dilution are above the highest calibration curve point and the result is read above the highest calibration standard or >ULOQ.	No apparent hook effect observed at concentrations up to [redacted] ng/mL.
代謝物による干渉	Quantify interference in recovery of parent compound	There is an effect on the quantitation of ISIS 396443 in human plasma fortified with [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL of each metabolite. Assay is specific for the parent compound.

Interference of ISIS 524402, n-1from 3'-end

Run ID	AI1	AI3	AI5	AI7	QC
ISIS 396443 (ng/ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ISIS 524402 (ng/ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
%of metabolite spiked	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Observed ISIS 396443 (%, n=[redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Interference of ISIS 524403, n-1from 5'-end

Run ID	AI9	AI11	AI13	AI15	QC
ISIS 396443 (ng/ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ISIS 524403 (ng/ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
%of metabolite spiked	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Observed ISIS 396443 (%, n=[redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

%CV = percent coefficient of variation; %DFT = percent difference from theoretical; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; SOP = standard operating procedure; ULOQ = upper limit of quantification

表 4　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-ヒト脳脊髄液中 ISIS 396443 濃度測定のためのハイブリダイゼーション酵素結合免疫吸着測定

Method Summary	
Method Validation Report	396443-MV05
Analyte	ISIS 396443
Matrix	Human CSF
Standard Curve Range	[redacted] to [redacted] ng/mL
Validation Sample	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL

Validation Summary		
Parameter	**Target Criteria**	**Results**
アッセイ内真度	%DFT ± [redacted]% (± [redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ内精度	%CV ≤[redacted]% (≤[redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ間真度	%DFT ± [redacted]% (± [redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ間精度	%CV ≤[redacted]% (≤[redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
融解安定性	At least [redacted] hours at room temperature %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Samples met target criteria. %CV: [redacted] to [redacted] %DFT: [redacted] to [redacted]
凍結融解安定性	[redacted] cycles, with first freezing period ≥[redacted] hours. Subsequent periods are ≥[redacted] hours. %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Samples met target criteria. %CV: [redacted] to [redacted] %DFT: [redacted] to [redacted]
凍結保存安定性	Short-term and long-term frozen matrix stability was conducted using QCs (low, high, and dilutional QC levels, n = [redacted]) stored at [redacted]°C. Additionally, a [redacted]-month stability timepoint using quality controls (low, high, and dilutional QC levels, n = [redacted]) stored at [redacted]°C was evaluated. %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Analyte stability in frozen matrix for up to [redacted] days at [redacted]°C ± [redacted]°C and [redacted] days at [redacted]°C ± [redacted]°C met the criteria for demonstrating stability specified in the approved method validation plan and applicable [redacted] SOPs.

表 4　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-ヒト脳脊髄液中 ISIS 396443 濃度測定のためのハイブリダイゼーション酵素結合免疫吸着測定（続き）

Validation Summary		
Parameter	**Target Criteria**	**Results**
希釈直線性	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-, [redacted]-, and [redacted]-fold %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Samples met target criteria. %CV: [redacted] to [redacted] %DFT: [redacted] to [redacted]
特異性	At least [redacted] of [redacted] unspiked human plasma samples must quantitate <LLOQ. At least [redacted] of [redacted] samples spiked with ISIS 396443 must quantitate within ± [redacted]% of theoretical.	Sample lots met target criteria. Unspiked samples <LLOQ %DFT for spiked samples: [redacted] to [redacted]
フック効果	Absence of hook effect if expected concentrations after dilution are above the highest calibration curve point and the result is read above the highest calibration standard or >ULOQ.	No apparent hook effect observed at concentrations up to [redacted] ng/mL.
代謝物による干渉	Quantify interference in recovery of parent compound.	There is an effect on the quantitation of ISIS 396443 in human CSF fortified with [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL of each metabolite. Assay is specific for the parent compound.

Interference of ISIS 524402, n-1from 3'-end

Run ID	AI1	AI3	AI5	AI7	QC
ISIS 396443 (ng/ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ISIS 524402 (ng/ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
%of metabolite spiked	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Observed ISIS 396443 (%, n=[redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Interference of ISIS 524403, n-1from 5'-end

Run ID	AI9	AI11	AI13	AI15	QC
ISIS 396443 (ng/ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ISIS 524403 (ng/ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
%of metabolite spiked	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Observed ISIS 396443 (%, n=[redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

%CV = percent coefficient of variation; %DFT = percent difference from theoretical; CSF = cerebrospinal fluid; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; SOP = standard operating procedure; ULOQ = upper limit of quantification.

表 5　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-ヒト血漿中 ISIS 386443 濃度測定のためのハイブリダイゼーション電気化学発光法

Method Summary	
Method Validation Report	396443-MV06
Analyte	ISIS 396443
Matrix	Human plasma
Standard Curve Range	[redacted] to [redacted] ng/mL
Validation Sample	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL

Validation Summary		
Parameter	**Target Criteria**	**Results**
アッセイ内真度	%DFT ± [redacted]% (± [redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ内精度	%CV ≤[redacted]% (≤[redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ間真度	%DFT ± [redacted]% (± [redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ間精度	%CV ≤[redacted]% (≤[redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
融解安定性	At least [redacted] hours at room temperature %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Samples met acceptance criteria. %CV: [redacted] to [redacted] %DFT: [redacted] to [redacted]
凍結融解安定性	[redacted] cycles, with first freezing period ≥[redacted] hours. Subsequent periods are ≥[redacted] hours. %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Samples met acceptance criteria. %CV: [redacted] to [redacted] %DFT: [redacted] to [redacted]

表 5　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-ヒト血漿中 ISIS 386443 濃度測定のためのハイブリダイゼーション電気化学発光法（続き）

Validation Summary		
Parameter	**Target Criteria**	**Results**
凍結保存安定性	The effect of freezing the analyte in biological matrix and storing samples in this condition over time was evaluated at the end of the validation to cover the age of the QCs by analyzing low- and high-level QCs (n =) stored in a cryofreezer (STABC) to support cryofreezer storage. Low, high, and dilutional QC-level pools were stored at °C (STABF) and °C or colder (STABC) for further evaluations following validation. %CV ≤% %DFT ± %	Analyte stability in frozen matrix for up to days at C ± °C and days at °C ± °C met the criteria for demonstrating stability specified in the approved method validation plan and applicable SOPs.
希釈直線性	ng/mL diluted -, -, and -fold %CV ≤% %DFT ± %	Samples met acceptance criteria. %CV: to %DFT: to
特異性	At least of unspiked human plasma samples must quantitate <LLOQ. At least of spiked samples with ISIS 396443 must quantitate within ± % of theoretical.	Samples met acceptance criteria. Unspiked samples <LLOQ %DFT spiked samples: to
フック効果	Absence of hook effect if expected concentrations after dilution are above the highest calibration curve point and the result is read above the highest calibration standard or >ULOQ.	No apparent hook effect observed at concentrations up to ng/mL.
脂肪血の影響	%CV ≤% %DFT ± %	There was no effect from lipemia on the quantitation of ISIS 396443. %CV: to %DFT: to

表 5　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-ヒト血漿中 ISIS 386443 濃度測定のためのハイブリダイゼーション電気化学発光法（続き）

<table>
<tr><th colspan="3">Validation Summary</th></tr>
<tr><th>Parameter</th><th>Target Criteria</th><th>Results</th></tr>
<tr><td>溶血の影響</td><td>%CV ≤ [redacted]%
%DFT ± [redacted]%</td><td>There was no effect from hemolysis on the quantitation of ISIS 396443.
%CV: [redacted] to [redacted]
%DFT: [redacted] to [redacted]</td></tr>
<tr><td>代謝物による干渉</td><td>Quantify interference in recovery of parent compound</td><td>There is an effect on the quantitation of ISIS 396443 in human plasma fortified up to [redacted] and [redacted] ng/mL for ISIS 524403 and up to [redacted] and [redacted] ng/mL for ISIS 524402. Assay is specific for the parent compound.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Interference of ISIS 524402, n-1from 3'-end
<table>
<tr><th>Run ID</th><th>AI3</th><th>AI4</th><th>AI7</th><th>AI8</th></tr>
<tr><td>ISIS 396443 (ng/ml)</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>ISIS 524402 (ng/ml)</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>% of metabolite spiked</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Average of Observed ISIS 396443 (%, n=[redacted])</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
Interference of ISIS 524403, n-1from 5'-end
<table>
<tr><th></th><th>AI5</th><th>AI6</th><th>AI9</th><th>AI10</th></tr>
<tr><td>ISIS 396443 (ng/ml)</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>ISIS 524403 (ng/ml)</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>% of metabolite spiked</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Average of observed ISIS 396443 (%, n=[redacted])</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

%CV = percent coefficient of variation; %DFT = percent difference from theoretical; ECL = electrochemiluminescence; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; SOP = standard operating procedure; STABC = frozen matrix stability sample stored at [redacted]°C or colder; STABF = frozen matrix stability sample stored at [redacted]°C; ULOQ = upper limit of quantification.

表 6　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-ヒト脳脊髄液中 ISIS 396443 濃度測定のためのハイブリダイゼーション電気化学発光法

Method Summary	
Method Validation Report	396443-MV07
Analyte	ISIS 396443
Matrix	Human CSF
Standard Curve Range	[redacted] to [redacted] ng/mL
Validation Sample	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL

Validation Summary		
Parameter	**Target Criteria**	**Results**
アッセイ内真度	%DFT ± [redacted]% (± [redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ内精度	%CV ≤[redacted]% (≤[redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ間真度	%DFT ± [redacted]% (± [redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
アッセイ間精度	%CV ≤[redacted]% (≤[redacted]% for LLOQ and back-up LLOQ)	[redacted]% to [redacted]%
融解安定性	At least [redacted] hours at room temperature %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Samples met acceptance criteria. %CV: [redacted] to [redacted] %DFT: [redacted] to [redacted]
凍結融解安定性	[redacted] cycles, with first freezing period ≥[redacted] hours. Subsequent periods are ≥[redacted] hours. %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Samples met acceptance criteria. %CV: [redacted] to [redacted] %DFT: [redacted] to [redacted]

表 6　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-ヒト脳脊髄液中 ISIS 396443 濃度測定のためのハイブリダイゼーション電気化学発光法（続き）

Validation Summary		
Parameter	**Target Criteria**	**Results**
凍結保存安定性	The effect of freezing the analyte in biological matrix and storing samples in this condition over time was evaluated at the end of the validation to cover the age of the QCs by analyzing low- and high-level QCs (n = [redacted]) stored in a cryofreezer (STABC) to support cryofreezer storage. Low, high, and dilutional QC-level pools were stored at [redacted]°C (STABF) and [redacted]°C or colder (STABC) for further evaluations following validation. %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Analyte stability in frozen matrix for up to [redacted] days at [redacted]°C ± [redacted]°C met the criteria for demonstrating stability specified in the approved method validation plan, investigative plan, and applicable [redacted] SOPs.
希釈直線性	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-, [redacted]-, and [redacted]-fold %CV ≤[redacted]% %DFT ± [redacted]%	Samples met acceptance criteria. %CV: [redacted] to [redacted] %DFT: [redacted] to [redacted]
特異性	At least [redacted] of [redacted] unspiked human plasma samples must quantitate <LLOQ. At least [redacted] of [redacted] samples spiked with ISIS 396443 must quantitate within ± [redacted]% of theoretical.	Sample lots met acceptance criteria. Unspiked samples <LLOQ %DFT for spiked samples: [redacted] to [redacted]
フック効果	Absence of hook effect if expected concentrations after dilution are above the highest calibration curve point and the result is read above the highest calibration standard or >ULOQ.	Potential hook effect observed at concentrations above [redacted] ng/mL.

表 6　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-ヒト脳脊髄液中 ISIS 396443 濃度測定のためのハイブリダイゼーション電気化学発光法（続き）

<table>
<tr><td colspan="3">Validation Summary</td></tr>
<tr><td>Parameter</td><td>Target Criteria</td><td>Results</td></tr>
<tr><td>代謝物による干渉</td><td>Quantify interference in recovery of parent compound</td><td>Results indicate interference in the quantitation of the parent compound from ISIS 524402 and ISIS 524403 at the low and high QC levels in human CSF when ISIS 524402 or ISIS 524403 is present at [redacted]% of the parent level. No interference was observed when ISIS 524402 or ISIS 524403 is present at [redacted]% of the parent level.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Interference of ISIS 524402, n-1from 3'-end
<table>
<tr><td>Run ID</td><td>AI3</td><td>AI4</td><td>AI7</td><td>AI8</td></tr>
<tr><td>ISIS 396443 (ng/ml)</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>ISIS 524402 (ng/ml)</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>%of metabolite spiked</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Average of Observed ISIS 396443 (%, n=[redacted])</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
Interference of ISIS 524403, n-1from 5'-end
<table>
<tr><td>Run ID</td><td>AI5</td><td>AI6</td><td>AI9</td><td>AI10</td></tr>
<tr><td>ISIS 396443 (ng/ml)</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>ISIS 524403(ng/ml)</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>%of metabolite spiked</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Average of observed ISIS 396443 (%, n=[redacted])</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

%CV = percent coefficient of variation; %DFT = percent difference from theoretical; CSF = cerebrospinal fluid; ECL = electrochemiluminescence; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; STABC = frozen matrix stability sample stored at [redacted]°C or colder; SOP = standard operating procedure; STABF = frozen matrix stability sample stored at [redacted]°C; ULOQ = upper limit of quantification.

表 7　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-免疫原性アッセイ法

Method Summary	
Sponsor Reference	396443-MV09
Test Facility Study/Reference Number	3000589
Analyte	Anti-ISIS 396443 antibodies
Matrix	Human plasma

Validation Summary		
Validation Parameter	**Target Criteria**	**Results**
アッセイ感度（LLPC)	Assay sensitivity reported for [redacted]% consistency using the equation LLPC = mean + $t_{0.05\ df}$ × SD, if N = [redacted], $t_{0.05\ df}$ = [redacted]	Assay sensitivity established at [redacted] ng/mL (rounded) in neat plasma
アッセイ内精度	Mean $A_{450\ nm}$ value of positive controls ≥ PSCP value, %CV ≤[redacted]% for LPC and HPC, and %CV for LLPC ≤[redacted]%	The mean $A_{450\ nm}$ value of all positive controls were ≥PSCP. %CV ≤[redacted]% at LPC and HPC levels and ≤[redacted]% at LLPC
アッセイ間精度	%CV of the global $A_{450\ nm}$ values at LPC and HPC levels for all inter-assay runs should be within ≤[redacted]%, and ≤[redacted]% at the LLPC level.	The mean $A_{450\ nm}$ value of all positive controls were ≥PSCP. Precision: %CV ≤[redacted]% at all PC levels Precision of all assays run: %CV ≤[redacted]% at all PC levels

表 7　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-免疫原性アッセイ法（続き）

Validation Summary		
Validation Parameter	**Target Criteria**	**Results**
システム適合性	Since a floating cut point approach was used for the assays, ratios of LPC/(mean NC) and HPC/(mean NC) for each PC were calculated from intra- and inter-assay precision runs and were used to calculate in-study plate acceptance criteria. Both upper and lower limit acceptance criteria were defined for LPC and HPC. The upper limit will be calculated as the mean PC/(mean NC) ratio + $t_{0.005.df}$ × SD and the lower limit was calculated as the mean PC/(mean NC) ratio - $t_{0.005.df}$ × SD, where $t_{0.005.df}$ assumes a 1% failure rate with respect to the lower and upper extremes.	LPC upper limit: [redacted] LPC lower limit: [redacted] HPC upper limit: [redacted] HPC lower limit: [redacted]
薬剤耐性	The final drug tolerance reported, at each PC level, was the highest drug concentration that produced mean PC $A_{450\ nm}$ values ≥ PSCP. The tolerated concentration of ISIS 396443 will be reported per mL in neat plasma.	The highest concentration of ISIS 396443 tolerated at the LPC and PC [redacted] ng/mL level was [redacted] µg/mL. The highest concentration of ISIS 396443 tolerated at the HPC level was [redacted] µg/mL.
安定性	Stability was considered acceptable if the mean $A_{450\ nm}$ values of the PC stability samples at the minimum required dilution ≥ PSCP, and if the titer of HPC samples was within the acceptance range of titers defined during assessment of titration precision. The %difference in ratios is within ± [redacted]% at each PC level.	The LPC and HPC short-term stability samples up to [redacted] hours met AC. Stability at [redacted] and [redacted]hours was not assessed since the stability up to [redacted] hours and [redacted] minutes met acceptance criteria. The LPC and HPC FT stability samples up to [redacted] cycles and [redacted] hours and [redacted] minutes met AC and [redacted] cycles and [redacted] hours and [redacted] minutes met AC.

%CV = percent coefficient of variation; $A_{450\ nm}$ = absorbance at 450 nm; AC = acceptance criteria; FT = freeze-thaw; HPC = high positive control; LLPC = lower limit positive control; LPC = low positive control; NC = negative control; PC = positive control; PSCP = plate-specific cut point; SD = standard deviation.

表 8　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-SMN RT-PCR アッセイ法

Method Summary	
Method Validation Report	396443-MV13
[redacted] Validation Number	V15-0004
[redacted] Project Code: [redacted] Job ID	JB12638

Validation Summary				
Validation Parameter	**Target Criteria**		**Validation Study Results**	
	Readout 1[1] Precision targets in terms of copy number measurements.	**Readout 2**[2] Precision targets in terms of %*SMN2*+exon7 calculations.	**Readout 1**[1] Precision targets in terms of copy number measurements.	**Readout 2**[2] Precision targets in terms of %*SMN2*+exon7 calculations.
検出上限	Maximum copies IVT standard detected across multiple runs [redacted] copies/ng or TBD	*Not specified; dependent on limits for Readout [redacted]	[redacted] copies The samples met target criteria.	Not defined
検出下限	Minimum copies IVT standard at which at least [redacted]% of measurements yield a positive result [redacted] copies/ng or TBD	*Not specified; dependent on limits for Readout [redacted]	Minimum copies at which [redacted]% of measurements were positive were [redacted] copies. The samples met target criteria.	Not defined
定量上限	Maximum copies IVT standard at which the mean calculated value is within acceptable limits for accuracy and precision; must be ≥[redacted]× blank measurement [redacted] copies/ng or TBD	*Not specified; dependent on limits for Readout [redacted]	[redacted] copies The samples met target criteria.	Not defined

表 8　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-SMN RT-PCR アッセイ法（続き）

Validation Summary				
Validation Parameter	**Target Criteria**		**Validation Study Results**	
	Readout 1[1] Precision targets in terms of copy number measurements.	**Readout 2**[2] Precision targets in terms of %*SMN2*+exon7 calculations.	**Readout 1**[1] Precision targets in terms of copy number measurements.	**Readout 2**[2] Precision targets in terms of %*SMN2*+exon7 calculations.
定量下限	Minimum copies IVT standard at which the mean calculated value is within acceptable limits for accuracy and precision; calculated value must be ≥[redacted]× the mean calculated value in the blank [redacted] copies/ng or TBD	*Not specified; dependent on limits for Readout [redacted]	[redacted]copies The samples met target criteria.	Not defined
定量範囲	Interval between ULOQ and LLOQ as measured on calibration standards serial dilutions [redacted] to [redacted] copies/ng RNA	*Not specified; dependent on limits for Readout [redacted]	[redacted] to [redacted] copies	Not applicable
直線性	[redacted]% of the points across serial dilutions of the calibration standards have mean calculated concentration within acceptable limits for accuracy and precision	[redacted]% of the points across serial dilutions of the calibration standards have mean calculated concentration within acceptable limits for accuracy and precision	All %CV were <[redacted]% or [redacted]% at the LLOQ and all calculations had total error <[redacted]%. Because >[redacted]% of the standards were within these target criteria, the linearity for both assays is acceptable.	Not applicable

表 8　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-SMN RT-PCR アッセイ法（続き）

Validation Summary				
Validation Parameter	**Target Criteria**		**Validation Study Results**	
	Readout 1[1] Precision targets in terms of copy number measurements.	**Readout 2**[2] Precision targets in terms of %*SMN2*+exon7 calculations.	**Readout 1**[1] Precision targets in terms of copy number measurements.	**Readout 2**[2] Precision targets in terms of %*SMN2*+exon7 calculations.
特異性	Blank response determined by [redacted] replicates of IVT RNA in blank rat background for detection of *SMN2*+exon 7 and *SMN2* without exon 7 in ratios anticipated in clinical samples. Selectivity should be ensured at the LLOQ with acceptable accuracy and precision	*Not specified; dependent on limits for Readout [redacted]	For [redacted] replicates of a [redacted]-copy input of –exon 7 IVT, the mean quantity calculated by the +exon 7 assay was [redacted], well below the LLOQ of [redacted] copies. For [redacted] replicates of a [redacted]-copy input of +exon 7 IVT, the mean quantity calculated by the +exon 7 assay was [redacted], well below the LLOQ of [redacted]copies.	Not applicable
真度	Mean value within [redacted]% of nominal value except at LLOQ, where it should not deviate by >[redacted]%	Mean calculated value within [redacted]% of nominal value except for mixtures including IVTs near the LLOQ, where it should not deviate by >[redacted]%	For the panel of IVT mixtures with per reaction copy numbers ranging from [redacted]-[redacted], the mean calculated quantities from [redacted] replicates were within [redacted]% of their nominal values at each level ([redacted] of [redacted]). This meets the Readout [redacted] target criteria.	For the same IVT mixtures, the mean Readout [redacted] from [redacted] replicates was within [redacted]% of the nominal value for each mixture ([redacted] of [redacted]). This meets the Readout [redacted] pre-defined target criteria.

表 8　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-SMN RT-PCR アッセイ法（続き）

Validation Summary				
Validation Parameter	**Target Criteria**		**Validation Study Results**	
	Readout 1[1] Precision targets in terms of copy number measurements.	**Readout 2**[2] Precision targets in terms of %*SMN2*+exon7 calculations.	**Readout 1**[1] Precision targets in terms of copy number measurements.	**Readout 2**[2] Precision targets in terms of %*SMN2*+exon7 calculations.
アッセイ内精度	%CV ≤[redacted]% except at LLOQ, where it should be ≤[redacted]%	%CV ≤[redacted]% except for mixtures including IVTs near the LLOQ, where it should be ≤[redacted]%	Intra-run precision was calculated per sample per RT-qPCR run and a mean intra-run %CV was determined. All of the total RNA samples and IVT mixtures were measured with average intra-run precision <[redacted]% by both assays.	
アッセイ間精度	%CV ≤[redacted]% except at LLOQ, where it should be ≤[redacted]%	%CV ≤[redacted]% except for mixtures including IVTs near the LLOQ, where it should be ≤[redacted]%	All total RNA samples and IVT mixtures were measured with %CV <[redacted]% for the absolute copy number per reaction. The samples met target criteria.	All total RNA samples and IVT mixtures were measured with %CV <[redacted]% for the percentage of *SMN2* transcript including exon 7. The samples met target criteria.

表 8　　生体試料分析法のバリデーション試験結果の概要-SMN RT-PCR アッセイ法（続き）

Validation Summary				
Validation Parameter	**Target Criteria**		**Validation Study Results**	
	Readout 1[1] Precision targets in terms of copy number measurements.	**Readout 2**[2] Precision targets in terms of %*SMN2*+exon7 calculations.	**Readout 1**[1] Precision targets in terms of copy number measurements.	**Readout 2**[2] Precision targets in terms of %*SMN2*+exon7 calculations.
全誤差	%TE for measurement of the calibration standards must not exceed [redacted], except at LLOQ where it should not exceed [redacted]%; %TE = precision+accuracy.	%TE for measurements of the IVT mixtures or QC samples must not exceed [redacted]%, except for mixtures including IVTs near the LLOQ where it should not exceed [redacted]%; %TE = precision + accuracy.	The samples met target criteria.	The samples met target criteria.

%CV = percent coefficient of variation; %TE = percent total error; CNS = central nervous system; IVT = *in vitro*-transcribed; LLOD = lower limit of detection; LLOQ = lower limit of quantification; RNA = ribonucleic acid; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; RT-qPCR = reverse transcription quantitative polymerase chain reaction; SMN = survival motor neuron; *SMN2* = survival motor neuron 2; TBD = to be determined; ULOD = upper limit of detection; ULOQ = upper limit of quantification.
[1] Copies of target per ng input RNA, relative to IVT standard curve, per sample ([redacted] assay values per sample)
[2] %*SMN2* + exon 7 variant of total combined copies of *SMN2* +/-exon 7, per sample based on [redacted] assays ([redacted] value per sample)

スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

＜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 4
1 背景及び概観 6
1.1 試験の概要 8
1.1.1 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験 8
1.1.2 臨床薬理試験 9
1.2 薬物動態 15
1.3 薬力学 19
1.4 免疫原性 20
1.5 ISIS 396443 の薬物相互作用の可能性 21
2 個々の試験結果の要約 23
2.1 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験 23
2.2 臨床試験 24
2.2.1 遅発型 SMA 患者における薬物動態及び薬力学の評価 37
2.2.1.1 ISIS 396443-CS1 試験 37
2.2.1.1.1 薬物動態 37
2.2.1.1.2 薬力学 41
2.2.1.1.3 免疫原性 42
2.2.1.2 ISIS 396443-CS2 試験 42
2.2.1.2.1 薬物動態 42
2.2.1.2.2 薬力学 50
2.2.1.2.3 免疫原性 51
2.2.1.3 ISIS 396443-CS10 試験 51
2.2.1.3.1 薬物動態 51
2.2.1.3.2 薬力学 56
2.2.1.3.3 免疫原性 56
2.2.1.4 ISIS 396443-CS12 試験 56
2.2.1.4.1 薬物動態 56
2.2.1.4.2 薬力学 58
2.2.1.4.3 免疫原性 59
2.2.2 乳児期発症型 SMA 及び未発症の SMA における薬物動態及び薬力学の評価 59
2.2.2.1 ISIS 396443-CS3A 試験 60
2.2.2.1.1 薬物動態 60
2.2.2.1.2 薬力学 65
2.2.2.1.3 試験中に死亡した被験者の剖検試料を用いた薬物動態及び薬力学解析 65
2.2.2.1.4 免疫原性 69
2.2.2.2 ISIS 396443-CS3B 試験 70

2.2.2.2.1 薬物動態 71
2.2.2.2.2 免疫原性 81
2.2.2.3 232SM201 試験 81
2.2.2.3.1 薬物動態 82
2.2.2.3.2 免疫原性 91
3 全試験を通しての結果の比較と解析 92
3.1 母集団薬物動態解析 92
3.1.1 報告書 IS11 92
3.1.2 報告書 CPP-017 95
3.2 ISIS 396443 の薬物動態特性 97
3.3 薬力学 109
3.4 薬物動態及び特別な患者集団に影響を及ぼす因子 110
3.4.1 内因性要因 110
3.4.2 特別な患者集団 113
3.4.3 薬物動態学的薬物相互作用 113
3.5 SMA と診断された被験者に対する用量設定及びその設定根拠 114
3.6 免疫原性 118
3.7 心電図 QT 118
4 結論 156
5 参考文献 158

略語・略号一覧表

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
2'-MOE	2'-*O*-(2-methoxyethyl)	2'-O-(2-メトキシエチル)
ADA	anti-drug (anti-ISIS 396443) antibody	抗薬物（抗 ISIS 396443）抗体
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASO	antisense oligonucleotide	アンチセンス・オリゴヌクレオチド
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}4hr}$	area under the concentration-time curve to 4 hours after dosing	投与後 4 時間の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6hr}$	area under the concentration-time curve to 6 hours after dosing	投与後 6 時間の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}20hr}$	area under the concentration-time curve to 20 hours after dosing	投与後 20 時間の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}3\ months}$	area under the concentration-time curve to 3 months after dosing	投与後 3 ヵ月の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6\ months}$	area under the concentration-time curve to 6 months after dosing	投与後 6 ヵ月の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12\ months}$	area under the concentration-time curve to 12 months after dosing	投与後 12 ヵ月の濃度-時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantitation	定量限界以下
CL_{CSF}	clearance from CSF	CSF クリアランス
$CL/F_{0\text{-}20hr}$	apparent systemic (plasma) clearance over the first 20 hours after dosing	投与後 20 時間におけるみかけの全身（血漿）クリアランス
CL_P	clearance from plasma	血漿クリアランス
CMAP	compound muscle action potential	-
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CYP	Cytochrome	チトクローム
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hnRNP	heterogeneous nuclear ribonucleoproteins	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質
IT	Intrathecal	髄腔内
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
PD	pharmacodynamic(s)	薬理（作用）
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
SMA	spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	survival motor neuron	-
T_{max}	time to reach maximum observed concentration	最高濃度に達するまでの時間
V_{CSF}	central volume of distribution CSF compartment	CSF コンパートメントの中心分布容積
V_P	central volume of distribution plasma compartment	血漿コンパートメントの中心分布容積

1 背景及び概観

本概要では、後述する 1.1 項ヒト生体材料を用いた in vitro 試験及び臨床試験の結果に基づき、ISIS 396443 の薬物動態、薬理作用、免疫原性、及び薬物間相互作用の可能性についての主要な知見をまとめる。

ISIS 396443 の臨床開発プログラムは、以下に示す 10 試験から構成される。これまでに、3 試験が完了し、7 試験が進行中である。

- 小児期に SMA と診断された患者：
  - ISIS 396443-CS1 (CS1)：完了した第 1 相、ヒト初回、単回投与試験、海外試験
  - ISIS 396443-CS2 (CS2)：完了した第 1/2a 相、反復投与、用量設定試験、海外試験
  - ISIS 396443-CS10 (CS10)：CS1 又は C2 試験に参加した患者を対象とした、完了した第 1 相、非盲検延長試験、海外試験
  - ISIS 396443-CS12 (CS12)：CS2 又は CS10 試験を完了した患者を対象とした、進行中の第 1 相、非盲検再投与試験、海外試験
  - ISIS 396443-CS4 (CS4)：遅発型 SMA 患者を対象とした、進行中の第 3 相、シャム（擬似的）処置対照試験、日本を含む国際共同試験
- 乳児期に SMA と診断された患者：
  - ISIS 396443-CS3B (CS3B)：症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした進行中の第 3 相、シャム（擬似的）対照試験、日本を含む国際共同試験
  - ISIS 396443-CS3A (CS3A)：症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした進行中の第 2 相、非盲検試験、海外試験
  - 232SM201 (SM201)：遺伝的に SMA と診断された未発症 SMA 乳児患者を対象とした進行中の第 2 相、非盲検試験、海外試験
- 乳児期又は小児期に SMA と診断された患者：
  - 232SM202 (SM202)：CS3B 又は CS4 試験への参加に不適格であった SMA 患者を対象とした、進行中の第 2 相、シャム（擬似的）処置対照試験、海外試験
  - ISIS 396443-CS11 (CS11)：CS12、CS3B 及び CS4 試験を含む、ISIS 396443 を検討する試験への参加歴がある SMA 患者を対象とした、進行中の非盲検延長試験、日本を含む国際共同試験

本申請を行うため、遅発型の 5q 脊髄性筋萎縮症（以下 SMA と呼ぶ）患者を対象とする完了した 3 試験（ISIS 396443-CS1、ISIS 396443 CS2、及び ISIS 396443 CS10 試験）の結果のほか、進行中の 7 試験中 4 試験（遅発型 SMA 患者を対象とする 1 試験［ISIS 396443 CS12 試験］、乳児期発症型 SMA 患者を対象とする 2 試験［ISIS 396443-CS3A、及び ISIS 396443-CS3B 試験］、及び遺伝子検査で SMA と診断されたものの試験開始時点では未発症の乳児を対象とする 1 試験［232SM201 試験］）の結果に基づき、ISIS 396443 の薬物動態及び臨床薬理特性を明らかにした。他の 3 試験（ISIS 396443-CS4、ISIS 396443-CS11 試験、及び 232SM202 試験）は現在、盲検下で進行中であるため、薬物動態データが得られず、本概要に含めていない。臨床試験 10 試験すべての概要は、M2.7.3 1.1 項に記載した。

臨床開発プログラムを通して、ISIS 396443 による治療をまず遅発型 SMA 患者を対象とする試

験で評価し、次に SMA と診断された乳児を対象とする試験で評価した。遅発型 SMA 被験者集団にはスクリーニング時点で 2 歳以上の患者を組み入れ、SMA と診断された乳児集団には乳児期発症型 SMA 患者（スクリーニング時点で生後 7 ヵ月以下）及び遺伝子診断が下された未発症の SMA 乳児患者（初回投与時点で生後 6 週以下）を組み入れた。

本概要に示すデータを基に、腰椎穿刺により髄腔内（IT）投与したときの ISIS 396443 の主要な臨床薬理特性を以下に示す。

- 中枢神経系（CNS）組織への広範な分布。
- 脳脊髄液（CSF）中から血漿中への速やかな移行、及び CSF 中濃度に比べて低い血漿中濃度。
- CSF 中濃度は定常状態に到達後、さらなる CSF 中での蓄積は 24 ヵ月以上起こらないと予想され、血漿中濃度の蓄積も認められない。
- CSF 中消失半減期が長いことから、低頻度での維持投与は妥当と考えれらる。
- 薬物相互作用の可能性は低い。
- 乳児期発症型 SMA 患者では、CSF 曝露量と臨床成績の改善との間に正の相関が認められた。

1.1 試験の概要

1.1.1 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験

ヒト CSF 及び血漿中での ISIS 396443 のタンパク結合（報告書 ISIS 396443-IS04、ISIS 396443-IS05、及び ISIS 396443-IS06：以降それぞれ IS04、IS05 及び IS06 と記載する）、ヒト BCRP、P 糖蛋白（P-gp）、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、及び BSEP による輸送に対する阻害能又は基質活性（報告書 ISIS 396443-IS12［IS12］）、並びにチトクローム P450（CYP450）誘導又は阻害能（報告書 ISIS 396443-IS13［IS13］及び ISIS 396443-IS14［IS14］）を in vitro 試験で評価した。これらの in vitro 試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従ったものではないが、データの品質及び完全性を保証するために標準的試験方法及び記録方法に従って実施された。

限外ろ過法を使用し、全血漿及び CSF 中での ISIS 396443 のタンパク結合の程度を in vitro で評価した。この評価では、血漿、CSF、及び限外ろ液中の濃度を、ヌクレアーゼを用いたハイブリダイゼーション ELISA 法により測定した（報告書 IS04、IS05 及び IS06 参照）。9 種類の主要なトランスポーターとの相互作用を評価した。トランスポーターに対する ISIS 396443 の阻害能又は基質活性を、放射性標識基質の極性細胞単層、又はトランスポーターを発現させた膜小胞における透過性を検出する放射測定法によって評価した（報告書 IS12）。また、7 種類の主要な CYP450 分子種に対する ISIS 396443 の誘導又は阻害活性を評価するため、肝細胞培養液の液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）で基質存在下の酵素活性を測定するとともに、細胞から抽出した RNA の逆転写酵素/ポリメラーゼ連鎖反応法（RT-PCR）で遺伝子発現量を解析した（報告書 IS13 及び IS14）。これらの試験法の詳細は、M2.7.1 に記載した。

1.1.2 臨床薬理試験

ISIS 396443 の薬物動態の特性は、遅発型 SMA 患者を対象とする 4 つの非盲検試験（ISIS 396443-CS1［CS1 試験：完了］、ISIS 396443-CS2［CS2 試験：完了］、ISIS 396443-CS10［CS10 試験：完了］、及び ISIS 396443-CS12［CS12 試験：進行中］）で明らかにした。CS1 試験での治療を完了した被験者は、CS2 又は CS10 試験に組み入れ可能であり、その後 CS12 試験にも移行することが可能とされた。本概要に示す CS12 試験の PK データのカットオフは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日である。

SMA 乳児患者での ISIS 396443 の薬物動態は、乳児期発症型 SMA 患者を対象とする 2 試験（ISIS 396443-CS3A［CS3A 試験］及び ISIS 396443-CS3B［CS3B 試験］）、及び遺伝子診断が下された未発症の SMA 乳児患者を対象とする 1 試験（232SM201［SM201 試験］、別称 ISIS 396443-CS5）からのデータに基づき評価した。乳児期発症型 SMA を対象とするこれら 3 試験は、すべて進行中である。CS3A、CS3B、及び SM201 試験の薬物動態データのデータカットオフ日は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日である。

個々の試験の薬物動態解析に加え、CS1、CS2、CS10、CS3A 及び CS12 試験の薬物動態データを併合し、母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。

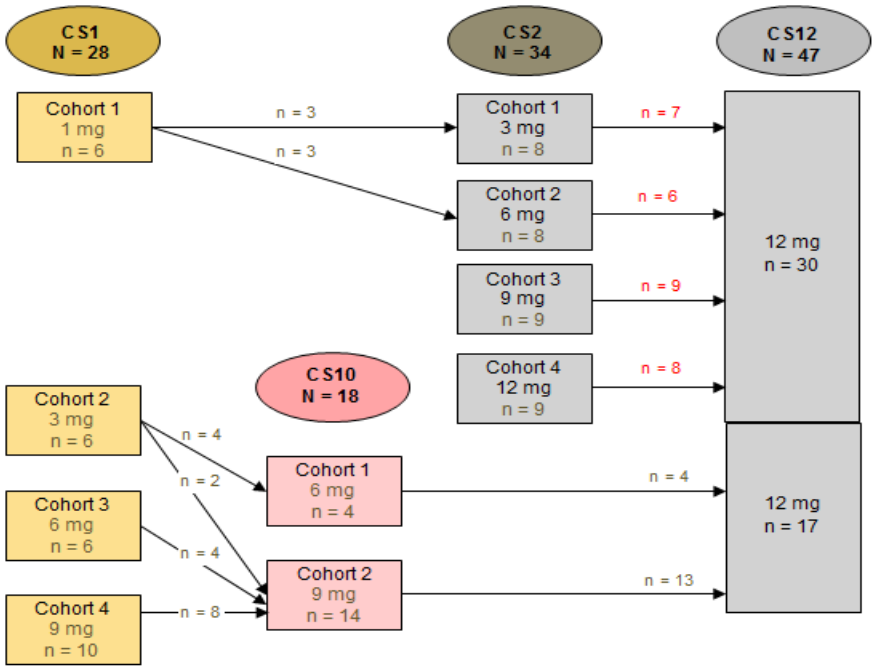
本概要に記載された臨床薬理試験 7 試験の一覧表については、2 項の表 2 を参照のこと。臨床開発プログラムに含まれる残りの進行中の 3 試験（ISIS 396443-CS4［CS4 試験］、232SM202［SM202、別称 ISIS 396443-CS7 試験］及び ISIS 396443-CS11［CS11 試験］）試験の薬物動態データは、得られていないため、本概要に記載しない。これらの試験の概要については、M2.7.4、表 1 を参照のこと。

試験デザイン

本概要に含まれる全 7 試験は、ISIS 396443 の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価できるように計画された。乳児を対象とした試験（CS3A、CS3B、及び SM201 試験）は、有効性も評価できるように計画されている。CS3B 試験は、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験であり、その他すべての試験は非盲検試験である。

すべての試験で、ISIS 396443 は髄腔内（IT）投与した。CS1 試験では、単回投与を行った。CS10 試験では、CS1 試験での初回投与後、追加的に ISIS 396443 の単回投与を行った。遅発型 SMA 患者における CS1 から CS12 試験までの流れは、図 1 を参照のこと。CS2、CS12、CS3A、CS3B 及び SM201 試験は、反復投与試験であった。

図 1　　遅発型 SMA 患者を対象とする非盲検臨床試験のデザイン



Note:　The number of subjects enrolling in a subsequent study are noted (lines with arrows).　The number of doses of ISIS 396443 administered in each study were:　1 dose in CS1; 1 dose in CS10; 3 doses of 3 mg, 6 mg, or 12 mg in CS2; and 2 doses of 9 mg in CS2.
Abbreviations:　CS1 = Study ISIS 396443-CS1; CS2 = Study ISIS 396443-CS2; CS10 = Study ISIS 396443-CS10; and CS12 = Study ISIS 396443-CS12; N = number of subjects; n = number of subjects in subgroup.

Source:　ISIS 396443-CS12 Interim Clinical Study Report ([redacted] 20[redacted]), Figure 3

治験薬

本臨床開発プログラムでは、ISIS 396443 の 2 種類の製剤を使用した。

- CS1、CS2、及び CS10 試験（完了まで）、CS12 試験（治験実施施設により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日又は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）、並びに CS3A 試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）では、ISIS 396443 製剤は、含量 20 mg/mL の ISIS 396443 濃縮水溶液（バイアル当たり 2.5 mL）及び希釈液（人工脳脊髄液）の 2 本 1 組のバイアルとして供給した。治験実施施設で濃縮水溶液を希釈液で所定の濃度（範囲：0.2～2.4 mg/mL）まで適宜希釈して投与に供した。希釈液の組成は、投与時の最終調製液の塩濃度が、ヒトの脳脊髄液（CSF）の塩濃度にほぼ近い濃度となるよう設計された。
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降の CS12 試験、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降の CS3A 試験、並びに CS3B 試験及び SM201 試験では、ISIS 396443 を人工脳脊髄液で 2.4 mg/mL 濃度に調製済みの即時使用可能な単バイアル製剤（バイアル当たり 5.0 mL）として供給された。本製剤の塩濃度は、ヒト CSF の塩濃度にほぼ近い濃度であった。

投与時のいずれの製剤も、一次包装、及び希釈が必要か否かの違い以外は、製剤的に同一であった。

すべての試験での投与量は、遊離酸型 ISIS 396443（分子量 7127 ダルトン）として表した。ISIS

396443 の製剤に関する詳細は、M2.7.1 に記載した。

腰椎穿刺により IT bolus 投与された ISIS 396443 の用量は、1 mg～12 mg であった。投与時に生後 24 ヵ月以上（2 歳以上）の被験者では、投与量を 5.0 mL（12 mg）に固定した。投与時に生後 24 ヵ月以下の被験者では、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た（表 1）。本概要の全体を通じて、生後 24 ヵ月以下の被験者での用量は相当用量（2 歳以上の被験者の用量に相当）として表す。

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

年齢群別の小児患者群の推定 CSF 量は三次元磁気共鳴画像（3D-MRI）法に依り調査（新生児 13 例、男性：7 例、9.6 ± 6.0 ヵ月、女性：6 例、11.7 ± 6.1 ヵ月）し、モデル式から求められた値を各年齢群の CSF 量として参照した（Matsuzawa 2001）。
CSF = cerebrospinal fluid.

分析法及び分析

ヒト CSF 及び血漿中の ISIS 396443 濃度は、CS1 試験ではバリデートされたハイブリダイゼーション酵素結合免疫吸着測定（Hyb-ELISA）法により測定し、他の 6 試験ではバリデートされたハイブリダイゼーション電気化学発光（Hyb-ECL）法により測定した。定量範囲は、ISIS 396443 ナトリウム塩（分子量 7518 ダルトン）で表し、定量にナトリウム塩を使用した場合、遊離酸（投与薬液中の状態）を使用した場合に比べて報告された濃度がすべて約 5%高くなるが、Hyb-ELISA 法と Hyb-ECL 法の両方法の持つ誤差よりも大幅に小さく、薬物動態結果の解釈に影響しなかった。薬力学的評価のため、CSF 試料中の Survival Motor Neuron（SMN）タンパク質量を、[redacted]イムノアッセイ（[redacted] Report 2013）により測定した。バリデートされた定量的酵素結合免疫吸着測定法を使用し、免疫原性評価試験用ヒト血漿試料中の抗 ISIS 396443 抗体（ADA）の有無を確認した。CS3A 試験中に死亡した乳児の剖検の手順、並びに ISIS 396443 の濃度測定と局在性の評価、SMN タンパク質の局在確認と濃度測定、及び *SMN2* スプライシングの定量ための方法は、M2.7.1 に記載した。M2.7.1 では、薬物動態試験、薬力学的試験、及び抗薬物抗体（ADA）免疫原性試験の方法の詳細についても記載した。

ノンコンパートメントモデルを使用し、可能な限り単回投与臨床試験と反復投与臨床試験のデータから薬物動態パラメータを求めた。CS1、CS2、CS10、CS3A、及び CS12 試験の薬物動態デ

ータを併合し、母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。CSF 中の曝露量をシミュレートし、CS3A 試験の薬力学データと関連付けることにより、探索的曝露量－反応解析を実施した。

1.2 薬物動態

ISIS 396443 を CSF 中に IT 投与することにより、本剤を CNS 内の作用部位近辺に送達させることができる。IT 投与された ISIS 396443 は、（標的脊髄組織を含む）CNS 組織に広範に分布し、全身循環へ移行することにより消失する。ISIS 396443 は、肝臓非依存のエキソヌクレアーゼによる代謝を受け、未変化体及び代謝物として尿中に排泄されると推測される。

全体として、体重の差で補正すると、CSF 及び血漿中の ISIS 396443 の薬物動態は試験間で同様であり、遅発型 SMA 患者と SMA（すなわち乳児期発症型 SMA 及び未発症 SMA）と診断された乳児においても同様であった。

1.1.2 項に記載したとおり、乳児への投与量は、CSF 量の相対的違いに基づき年齢に応じて調節した。

脳脊髄液

- CSF 中薬物濃度は、遅発型 SMA 患者（スクリーニング時に 2 歳以上の被験者）では 1 mg から 12 mg への用量増加に対し用量比を下回る増加を示し、SMA と診断された乳児（スクリーニング時に生後 7 ヵ月以下の被験者）では 6 mg から 12 mg への用量増加に対し用量比例的な又は用量比を上回る増加を示した。
- 遅発型 SMA 患者及び SMA と診断された乳児の両方で、12 mg 負荷投与及び維持量の反復投与後、CSF 中の ISIS 396443 トラフ濃度は、約 1.4～3.0 倍の蓄積を示し、定常状態に達した。定常状態に達した後、さらに投与を続けても CSF 及び CNS 組織中濃度がさらに蓄積しないことが推察された。
- 遅発型 SMA 患者では、CSF 中での終末相消失半減期は 135～177 日であり、低頻度（4～6 ヵ月等）での維持投与の妥当性を裏付けた。SMA と診断された乳児では投与後の試料からのデータが得られなかったため、半減期を算出することができなかった。しかし、PPK 解析により推定した被験者集団全体の終末相消失半減期の中央値は 163 日であり、その範囲は遅発型 SMA 患者で 160～163 日、乳児期発症型 SMA 患者で 159～172 日と比べ、すべて実測値の範囲内であった。

血漿

- 遅発型 SMA 患者及び SMA と診断された乳児に IT 投与したとき、ISIS 396443 は CSF から全身循環に速やかに移行し、最高血漿中濃度に達するまでの時間（T_{max}）の中央値は 1.7～6.0 時間であった。また、ISIS 396443 の血漿中トラフ濃度は、CSF 中トラフ濃度よりも低かった。
- ISIS 396443 の血漿中濃度は、最高濃度に到達後速やかに低下し、その後極めて緩徐に低下する二相性の推移を示した。血漿中濃度の急速な低下は、全身組織への広範な分布に起因すると考えられる。

- 血漿中の最高濃度（C_{max}）及び濃度-時間曲線下面積（AUC）は、評価された用量範囲において、ほぼ用量比例的な増加を示した。SMA と診断された乳児での C_{max} 及び AUC は、同一用量を投与された遅発型 SMA 患者より高く、前者の体重が後者よりも軽いことと整合していた。血漿中の終末相消失半減期は、遅発型 SMA 患者では 63～87 日と推定されたが、SMA 乳児では投与後に採取された試料が少なかったため算出不能であった。
- 最高濃度（C_{max}）又は総曝露量（$AUC_{0\text{-}4hr}$、$AUC_{0\text{-}6hr}$、及び $AUC_{0\text{-}20hr}$）から判断して、反復投与後の血漿中 ISIS 396443 の蓄積は認められなかった。

組織分布

- CS3A 試験中に死亡した乳児 3 例の剖検試料から、ISIS 396443 は CNS 組織に広範に分布することが確認され、標的脊髄組織中での濃度は 11 μg/g を上回っており、目標治療濃度に達した。ISIS 396443 の存在は、脊髄及び脳のニューロン及びその他の細胞でも確認された。
- 薬物濃度データ及び免疫組織化学的データから、肝臓、腎臓、及び骨格筋などの末梢組織でも、ISIS 396443 の存在が認められ、全身へ広範に分布することが確認された。

代謝

- 遅発型 SMA 患者に反復 IT 投与したとき、CSF、血漿、及び尿試料に認められた ISIS 396443 の代謝物は、ISIS 396443 がエキソヌクレアーゼ（3’-及び 5’-末端）による加水分解を介して肝臓非依存の緩やかな代謝によることを示唆している。

排泄

- 遅発型 SMA 患者では、尿の採取を行った期間が ISIS 396443 の消失半減期のごく一部（<2%）に過ぎなかったことから、投与後 24 時間で尿中に排泄された ISIS 396443 は投与量の 0.5%未満であったが、ISIS 396443 未変化体とその代謝物の主要な排出経路は、その累積値から推測して尿排泄であると考えられる。

薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

ISIS 396443 の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある共変量を、まず CS1 試験で探索し、さらに CS1、CS2、CS10、CS12、及び CS3A 試験のデータを用いた PPK 解析により評価した。PPK 解析結果を以下に示す。

- ベースライン体重は、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統計学的に有意な共変量である。乳幼児においては体重と年齢とは非常に相関が高いことから、これらの共変量を同時には検定しなかった。最終モデルでは、体重を共変量とした場合と年齢を共変量とした場合で、薬物動態に及ぼす影響はほぼ同様とみなせる。さらに、シミュレーションの結果、固定用量での投与に比べて、年齢（体重）に応じた投与では被験者間での曝露量の差がより小さいことが示された。
- ISIS 396443 の薬物動態に及ぼす性別の影響の可能性は低い。

- ISIS 396443 の薬物動態に、人種は共変量として影響しなかった。なお、被験者の大多数は白人であった。

特別な患者集団

ISIS 396443 及び 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（2'-MOE-ASO）に分類される類似薬物の薬物動態、標的患者集団の自然経過、ISIS 396443 がエキソヌクレアーゼを介した加水分解（肝非依存的）により代謝されること（Yu 2009）、乳児における腎機能の成熟度（新生児の腎機能は成人の 50%程度であり、1 歳までに成人と同等になる［Rubin 1949］）を考慮すると、肝臓及び腎臓機能の変化による ISIS 396443 の薬物動態への影響は考えられない。腎機能障害又は肝機能障害は、SMA 患者では非常に稀であり、対象となり得る SMA 患者は非常に少ないことから、腎／肝機能障害集団での試験は実施しなかった。また、臨床試験中に少数被験者で評価した肝臓及び腎臓の生化学的マーカーは、PPK 解析の対象被験者間での薬物動態のばらつきに寄与していなかった。

1.3 薬力学

ISIS 396443 は、*SMN2* メッセンジャーRNA（mRNA）前駆体のイントロン領域を標的とするが、この領域は通常、ヘテロ核リボヌクレオタンパク質（hnRNP）である A1/A2 タンパク質に占められている（Hua 2008; Rigo 2012）。ISIS 396443 は、これらのタンパク質を置換することにより、*SMN2* mRNA へのエクソン 7 の含有を促し、その結果、全長転写産物の量を増加させる。これにより、全長の機能性 SMN タンパク質の産生が増加する。

ISIS 396443 の薬理作用の特性を以下の試験により明らかにしたが、概して本剤の作用機序と整合している。

- 剖検時に採取された CNS 組織試料における *SMN2* スプライシング： ISIS 396443 を投与された SMA 乳児では、非投与の SMA 乳児に比べて、胸髄におけるエクソン 7 含有 *SMN2* mRNA のレベルが高く、脊髄及び脳のほかの領域にも同様に高いレベルのエクソン 7 転写産物が認められ、このことは ISIS 396443 の組織分布及び提唱されている作用機序と整合した。
- 剖検時に採取された CNS 組織試料における SMN タンパク質の局在：SMN タンパク質は、ISIS 396443 を投与された被験者から採取した胸髄運動ニューロンのほか、脊髄組織及び CNS のほかの領域のニューロン及びその他の種類の細胞（グリア細胞、プルキンエ細胞、血管内皮細胞）でも検出された。しかし、タンパク質の局在性を確認するために用いた免疫組織化学的方法の測定限界により、定量的結論を得ることはできなかった。
- CSF 中の SMN タンパク質濃度：ISIS 396443 は、ニューロン中の作用部位で SMN タンパク質濃度を増加させる可能性が高いが、被験者の組織中でのタンパク質濃度の増加を測定することは不可能である。測定可能で最も近似した濃度は、CSF 中濃度の測定であるが、出生前又は出生後早期に SMN タンパク質量が著しく変化するため、乳児集団では CSF 中濃度のばらつきが非常に大きい。また、対照患者のデータが得られないため、ISIS 396443 の投与に伴う CSF 中の SMN タンパク質濃度の実際の変化を評価することができなかった。これらの制約から、CSF 中の ISIS 396443 濃度と SMN タンパク質濃度との関連性は認め

られなかった。

1.4 免疫原性

治験薬投与による血漿試料中の抗 ISIS 396443 抗体（ADA）の発現率は低かった。

- 治験薬投与による ADA は、CS1、CS2、CS10、及び SM201 試験では認められなかった。低発現率ながら、ADA が認められたのは CS12 試験（4.3%、47 例中 2 例が ADA 陽性）、CS3A 試験（5.0%、20 例中 1 例が ADA 陽性）、及び CS3B 試験（0.88%、113 例中 1 例が ADA 陽性）であった。免疫反応の大多数（ADA 陽性 4 例中 3 例）は一過性であった。
- 血漿中の ADA の有無は、CSF 中 ISIS 396443 濃度に影響を及ぼさなかった。したがって、分布後の CSF 濃度と平衡状態にある CNS 組織中濃度も影響を受けないと考えることは可能であり、有効性にも影響しないと推測される

1.5 ISIS 396443 の薬物相互作用の可能性

ISIS 396443 は、他剤と相互作用を示す可能性は低い。

代謝／生体内変化

遅発型 SMA 患者に反復 IT 投与したときの CSF、血漿、及び尿試料で観察された ISIS 396443 の代謝物は、エキソヌクレアーゼ（3’-及び 5’-末端）を介した加水分解（肝臓非依存）によるもので、ISIS 396443 の代謝が緩やかであることを示唆した。In vitro 試験で、ISIS 396443 は CYP450 による酸化的代謝の誘導因子でも阻害因子でもないことが示されたことから、他剤に干渉することはないと考えられた。

ISIS 396443 の薬物相互作用は予想されないことから、薬物相互作用試験は特に実施せず、また、他剤による ISIS 396443 への影響についての外因性要因の分析も実施しなかった。

トランスポーター

ISIS 396443 は、ヒト BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、あるいは BSEP トランスポーターの基質でも阻害要因でもない。したがって、これらのトランスポーターとの競合又はこれらのトランスポーターの阻害による薬物相互作用の可能性は非常に低い。

タンパク結合

ヒトでは、臨床的に有効な、又はそれ以上の血漿中濃度（100 ng/mL 及び 5 µg/mL）で、ISIS 396443 の血漿タンパク結合率は高いため（94%以上）、糸球体で濾過されず（腎クリアランスが低い）、したがって全身組織への分布が促進される。なお、ISIS 396443 と同類の ASO の血漿中でのタンパク結合は比較的弱く、ASO のような親水性薬剤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（Watanabe 2006）。したがって、血漿中タンパク質結合サイトの競合による薬物相互作用の可能性は非常に低い。また、ISIS 396443 のヒト CSF 中タンパク結合率は低く（< 25%）、そのため、CSF 中タンパク結合による薬物相互作用の可能性も低い。

2 個々の試験結果の要約

CYP450 の阻害と誘導、トランスポーターの基質の活性又は阻害、及び CSF 中と血漿中のタンパク結合を in vitro 試験で評価した。結果を 2.1 項に記載する。薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価した臨床試験については、2.2.1 項（遅発型 SMA 患者）及び 2.2.2 項（乳児期発症型 SMA と未発症の SMA）に記載する。

2.1 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験

チトクローム P450 の阻害及び誘導の in vitro 評価

培養後に凍結保存されたヒト初代培養肝細胞を用いた in vitro 非 GLP 試験 2 試験において、ISIS 396443 100 μg/mL 濃度まで対象とした CYP450 酵素を誘導・阻害しなかった。ISIS 396443 は、CYP450 酵素 CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の活性を増加させなかった（それぞれ、酵素活性レベルは溶媒対照の活性の 0.802～1.067 倍、0.543～0.855 倍、及び 0.661～0.911 倍、報告書 IS13）。同様に、ISIS 396443 は対応する 3 遺伝子の CYP450 mRNA レベルも上昇させなかった（それぞれ、溶媒対照での mRNA レベルの 0.708～1.256 倍、0.529～1.220 倍、及び 0.372～0.507 倍）。また、ISIS 396443 は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP2E1 酵素活性も阻害せず、CYP3A4 酵素活性をほとんど又は全く阻害しなかった（報告書 IS14）。これら 7 種類の酵素に対する 50%阻害濃度はいずれも 100 μg/mL を上回った。これらの in vitro 試験の結果から、ISIS 396443 は CYP450 による酸化的代謝の誘導因子でも阻害因子でもないと結論でき、in vivo でもこのような代謝経路を介して他剤の代謝に干渉しないと考えられる。

ヒトトランスポーターの in vitro 評価

In vitro 非 GLP 試験（添加濃度 100 μM）で検討されたとおり、BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、及び BSEP によるそれぞれの特異基質の輸送に対する ISIS 396443 の平均阻害率は-19.4～19.0%であった。この結果から、ISIS 396443 がこれらのトランスポーターの阻害因子であるとは考えられない（報告書 IS12）。また、ISIS 396443 は、これらのいずれのトランスポーターの基質ではなかった（ISIS 396443 濃度 10 μM での取り込み比及び排出比は対照の 2 倍以下）ことからも、これらのトランスポーターとの競合又は阻害による薬物相互作用の可能性は非常に低い。

In Vitro でのヒト CSF 中タンパク結合

非 GLP 試験（報告書 IS05 及び IS06）では、ISIS 396443 のヒト CSF 中タンパク質結合を臨床的に意義のある [redacted] 濃度（[redacted] 及び [redacted] μg/mL）で評価した。[redacted] μg/mL 濃度は、予想される臨床最高 CSF 中濃度に近く、[redacted] μg/mL 濃度はサルを用いた毒性試験で確認された最高 CSF 中濃度を上回る濃度である。

ISIS 396443 の成人 CSF 中タンパク結合率は非常に低く、[redacted]μg/mL 濃度で 15.14%及び 24.92%（それぞれ報告書 IS05 及び IS06）であり、[redacted]μg/mL 濃度ではいずれの試験でも測定不能（0%）であった。これらの結果は、ISIS 396443 のヒト血漿中での高い結合率（報告書 IS04 及び IS06 では

94%以上、下記参照）とは対照的であり、CSF 中の総タンパク質濃度が血漿に比べ極めて低かったこととほぼ整合している（例えば、成人の CSF 中の総タンパク質濃度は、血漿中の約 0.3%［Artru 1999; Biou 2000］）。これらは成人 CSF における知見であるが、乳児／小児の CSF 中の総タンパク質レベルは恐らくやや異なる（成人よりやや高い）ものの、成人以外の年齢層にも一般的に適用できると予想される（Biou 2000）。

In Vitro でのヒト血漿中タンパク結合

ISIS 396443 のヒト血漿中タンパク結合を、[redacted] 濃度（[redacted] 及び [redacted]µg/mL）での非 GLP 試験で評価した（報告書 IS04 及び IS06）。試験した両濃度は臨床的に意義のある濃度と考えられ、[redacted] µg/mL 濃度は臨床最高血漿中濃度に近く、[redacted] µg/mL 濃度はサルを用いた毒性試験で認められた最高血漿中濃度を上回る濃度であった。

報告書 IS04 及び IS06 では、検討した両濃度の ISIS 396443 の血漿中タンパク結合率は高かった（94%以上、範囲：94.05～96.13%）。この ISIS 396443 のヒト血漿中タンパク質への高い結合率は、ISIS 396443 の糸球体ろ過による尿中排泄及び腎クリアランスを低下させると予想される。ただし、ISIS 396443 と類似の ASO で報告されているの血漿中タンパク質結合は、解離定数（kd）は 3.1～17.7 µM と比較的弱く（Greig 1995、Geary 2001a）、この種の親水性薬物の結合部位は低分子量疎水性薬物の結合部位とは異なるため（Watanabe 2006）、臨床的に有効な薬物濃度では血漿中タンパク結合を介した薬物相互作用はほとんどないと予想される。

2.2 臨床試験

初期に実施された臨床試験では、遅発型 SMA 患者集団を対象とした非盲検試験が含まれ、その後、乳児期発症型 SMA、遅発型 SMA、及び未発症の SMA 患者集団を対象とした非盲検試験及び二重盲検対照試験が実施された。本概要に記載した 7 試験を試験開始時期の早い順に表 2 にまとめる。

表 2　　薬物動態データが取得された SMA 患者を対象とする臨床試験

Study (Status)	Study Design Population Number of Subjects Enrolled /Treated	Study Subjects (Male/ Female) Age Range	Dosage Regimen	Samples collected		
				CSF	Plasma	Other
Studies in Later-onset SMA						
ISIS 396443-CS1 (completed)	Phase 1, open-label, single-dose, dose-escalation study Children 2 to 14 years of age at screening n = 28/28	 11 Male/ 17 Female 2 to 14 years	ISIS 396443 IT • Cohort 1 (n = 6): 1 mg • Cohort 2 (n = 6): 3 mg • Cohort 3 (n = 6): 6 mg • Cohort 4 (n =10): 9 mg Day 1	Predose on Day 1 and anytime on Day 8 and 29[a] for PK and PD	• Profile on Day 1/Day 2[b] and anytime on Day 8 for PK (all cohorts) • Predose on Day 1 and anytime on Days 8, 29 and 85 (Cohorts 3 and 4 only) for immunogenicity	NA
ISIS 396443-CS2 (completed)	Phase 1/2a, open-label, multiple-dose, dose-escalation Children 2 to 15 years of age at screening and subjects who previously participated in Study CS1 (1 mg cohort) n = 34/34	 20 Male/ 14 Female 2 to 15 years	ISIS 396443 IT • Cohort 1 (n = 8): 3 mg • Cohort 2 (n = 8): 6 mg • Cohort 3 (n = 9): 9 mg • Cohort 4 (n = 9): 12 mg Days 1, 29, and 85 (Cohorts 1, 2, and 4) or Days 1 and 85 (Cohort 3)	Predose[c] on Days 1, 29 and 85 for PK and PD	• Profile on Day 1/2 and Day 85[c] • Predose on Day 29[d] • Any time on Days 8, 36, and 92 [c, d] for PK • Predose on Days 1 and 85 • Anytime on Days 8 and 169 for immunogenicity	Urine[c] 20-24 hour sample collected on Days 1 and 85 for PK

表 2　　薬物動態データが取得された SMA 患者を対象とする臨床試験（続き）

Study (Status)	Study Design Population Number of Subjects Enrolled /Treated	Study Subjects (Male/ Female) Age Range	Dosage Regimen	Samples collected		
				CSF	Plasma	Other
ISIS 396443-CS10 (completed)	Phase 1, open-label, single-dose Subjects who previously participated in Study CS1 (3, 6, and 9 mg cohorts) n = 18/18	 5 Male/ 13 Female 2 to 11 years	ISIS 396443 IT • 6 mg (n = 4) • 9 mg (n = 14) Day 1	Predose for PK and PD	• Profile on Day 1 • Any time on Days 8, 85, and 169 for PK • Predose on Day 1 • Anytime on Days 8, 85, and 169 for immunogenicity	NA
ISIS 396443-CS12 (ongoing)	Phase 1, open-label, multiple-dose Subjects who previously participated in Studies CS2 or CS10 n = 47/47	 23 Male/ 24 Female 3 to 17 years	ISIS 396443 IT • 12 mg (n = 47) Days 1, 169, 351, and 533	• Predose on Days 1, 169, 351 and 533 for PK and PD	• Profile on Day 1 • Anytime on Day 85 • Predose on Days 169, 351, and 533 for PK • Screening and on Days 85, 169, 351, 533, and 715 for immunogenicity	NA

表 2　　薬物動態データが取得された SMA 患者を対象とする臨床試験（続き）

Study (Status)	Study Design Population Number of Subjects Enrolled /Treated	Study Subjects (Male/ Female) Age Range	Dosage Regimen	Samples collected		
				CSF	Plasma	Other
Studies in Infantile SMA and Presymptomatic SMA						
ISIS 396443-CS3A (ongoing)	Phase 2, open-label, multiple-dose study Infants ≥21 days and ≤ 7 months of age at screening, with symptom onset consistent with SMA at ≥21 days and ≤ 6 months of age n = 21/20	12 Male/ 8 Female 36 days to 210 days	ISIS 396443 IT Loading Dose • Cohort 1 (n = 4): 6 mg[e] • Cohort 2 (n = 16): 12 mg[e] Days 1, 15, and 85 Maintenance Dose • Both Cohorts: 12 mg Days 253, 379, 505, 631, 757, 883, 1009, 1135, and 1261	• Predose on Days 1, 15, 85, 253, 379, 505, 631, 757, 883, 1009, 1135 and 1261 for PK and PD	• Profile on Day 1/Day 2 • Limited profile on Day 85 • Any time on Day 92 • Predose on Days 253, 379, 505, 631,757, 883, 1009, 1135, 1261 and 1352 for PK • Predose on Days 1 and 85 • Any time on Days 169, 253, 337, 442, 568, 694, 820, 946, 1072 1198 and 1352 for immunogenicity	CNS and other tissues (for 3 subjects who died and had autopsy samples)[f] for PK and PD

表 2　　薬物動態データが取得された SMA 患者を対象とする臨床試験（続き）

Study (Status)	Study Design Population Number of Subjects Enrolled /Treated	Study Subjects (Male/ Female) Age Range	Dosage Regimen	Samples collected		
				CSF	Plasma	Other
ISIS 396443-CS3B (ongoing)	Phase 3, multiple-dose, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study Infants ≤ 7 months of age at screening, with symptom onset at ≤6 months of age n = 122/121 (80 active treatment; 41 control)	54 Male/ 67 Female 20 days to 211 days	ISIS 396443 IT or sham procedure (randomized 2:1) • ISIS 396443 (n = 80): 12 mg[e] • Control (n = 41): control procedure Loading Dose: Days 1, 15, 29, and 64 Maintenance Dose: Days 183 and 302	Predose for PK and PD	• Profile on Day 1/Day 2 • Limited profile on Day 29 • Predose on Days 64, 183, and 302 for PK • Predose for immunogenicity	NA

表 2　　薬物動態データが取得された SMA 患者を対象とする臨床試験（続き）

Study (Status)	Study Design Population Number of Subjects Enrolled /Treated	Study Subjects (Male/ Female) Age Range	Dosage Regimen	Samples collected		
				CSF	Plasma	Other
232SM201/ ISIS 396443-CS5 (ongoing)	Phase 2, open-label, multiple-dose study Infants ≤6 weeks of age at 1st dose (gestational age 37 to 42 weeks for singleton births, 34 to 42 weeks for twins); genetic documentation of SMA gene deletion or mutation and absence of S&S of SMA n = 17/17	11 Male/ 6 Female 8 days to 42 days	ISIS 396443 IT • 12 mg[e] (n = 17) Loading Dose: Days 1, 15, 29, and 64 Maintenance Dose: Days 183, 302, 421, 540, 659 and 778	Predose for PK	• Postdose (4 hours) on Day 1 • Predose on Days 64, 183, 302, 421, 540, 659, and 778 for PK • Predose on Days 1, 64, 183, 302, 421, 540, 659, and 778 for immunogenicity	NA

CNS = central nervous system; CSF = cerebrospinal fluid; IT = intrathecal; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; NA = not applicable; SMA = spinal muscular atrophy; S&S = signs and symptoms

[a] CSF was collected on Day 8 from all subjects in Cohorts 1, 2 and 3, and 5 of the 10 subjects in Cohort 4. CSF was collected on Day 29 for the remaining 5 subjects in Cohort 4.

[b] Plasma profile was collected in all subjects predose and 1, 2, 4, and 20 hours postdose after drug administration on Day 1.
Additional plasma samples were collected from some subjects at 6, 8, and 12 hours postdose on Day 1 if indwelling catheter was present and blood draw limitations allowed.

[c] Samples from Study CS2 were used for analyses of metabolism in addition to PK and PD analyses.

[d] Additional plasma samples were collected at 8 and 12 hours postdose on Day 1, if an indwelling catheter was present and blood draw limitations allowed.

[e] The dose volume was scaled by infant age to be equivalent to the noted dose in subjects ≥ 2 years of age, based on CSF volume.

[f] Collection of tissue samples was not originally planned per the study protocol; consent was obtained from the subject's parents.
Autopsy was performed 8 days, 78 days, or 30 days after the last dose of study treatment.

2.2.1 遅発型 SMA 患者における薬物動態及び薬力学の評価

遅発型 SMA 患者における ISIS 396443 の薬物動態及び薬力学を、CS1、CS2、CS10、及び CS12 試験で評価した（表 2）。

2.2.1.1 ISIS 396443-CS1 試験

CS1 試験は、スクリーニング時 2～14 歳の遅発型 SMA 患者を対象とし、ISIS 396443 の単回 IT 投与の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する非盲検第 1 相試験であった。本試験は、ISIS 396443 のヒト初回試験であり、用量漸増試験として計画された。本試験では、1、3、6、又は 9 mg の ISIS 396443 を単回 IT 投与した。CSF 及び血漿試料を、表 2 に示すスケジュールに従って採取した。投与前に 1 回及び投与後に 2 回採取した CSF 試料、並びに Day 1 及び 8 の血漿中薬物動態検討用試料を使用し、用量、CSF 中曝露量、及び血漿中曝露量の関連性について予備的評価を実施した。また、本試験では探索的共変量解析も実施し、ISIS 396443 の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因（ベースライン時の体重及び年齢など）に関する初期のデータを得た。図 1 に示すとおり、CS1 試験を完了した被験者は、CS2 試験にも参加することが可能であった。

本試験の薬物動態及び免疫原性の結果に関する詳細は、CS1 試験の CSR、11.1.1 項に示す。

2.2.1.1.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中での ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

脳脊髄液

IT 投与の 7 日後（Day 8）の CSF 中の平均 ISIS 396443 濃度は、用量依存的に増加したが、9 倍の用量増加（1 mg から 9 mg）をしたとき用量比を下回る増加（3.7 倍）を示した（表 3）。

コホート内での ISIS 396443 の CSF 中濃度（Day 8 及び Day 29）の被験者間のばらつき（%CV）は、20.9～63.4%であった（CS1 CSR、11.1.1.2 項）。

表 3　ISIS 396443 の単回 IT 投与を受けた患者における ISIS 396443 の CSF 中濃度（ng/mL）の要約統計量：ISIS 396443-CS1 試験（薬物動態評価対象集団）

Cohort	Nominal Dose (mg)	Nominal Study Day	Nominal Time (hr)	N	Mean (SD) (ng/mL)	Median (Range) (ng/mL)
1	1	1	0.00	6	0.00	0.00 (0.00-0.00)
		8	168.00	6	1.06 (0.543)	1.16 (0.00-1.52)
2	3	1	0.00	6	0.00	0.00 (0.00-0.00)
		8	168.00	6	2.18 (1.38)	2.26 (0.00-4.10)
3	6	1	0.00	5[a]	0.00	0.00 (0.00-0.00)
		8	168.00	5	3.70 (1.23)	3.07 (2.76-5.79)
4	9	1	0.00	8[a]	0.00	0.00 (0.00-0.00)
		8	168.00	5	3.91 (0.816)	3.59 (3.30-5.31)
		29	672.00	5	2.33 (0.928)	2.17 (1.28-3.66)

Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are presented as '0.00'; where LLOQ= [redacted] ng/mL ([redacted] µg/mL).
[a] Predose concentrations for patients 3002, 4005, and 4006 were not included in the summary calculations due to implausible concentrations.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 17:37)
Source: ISIS 396443-CS1 Clinical Study Report, Table 12

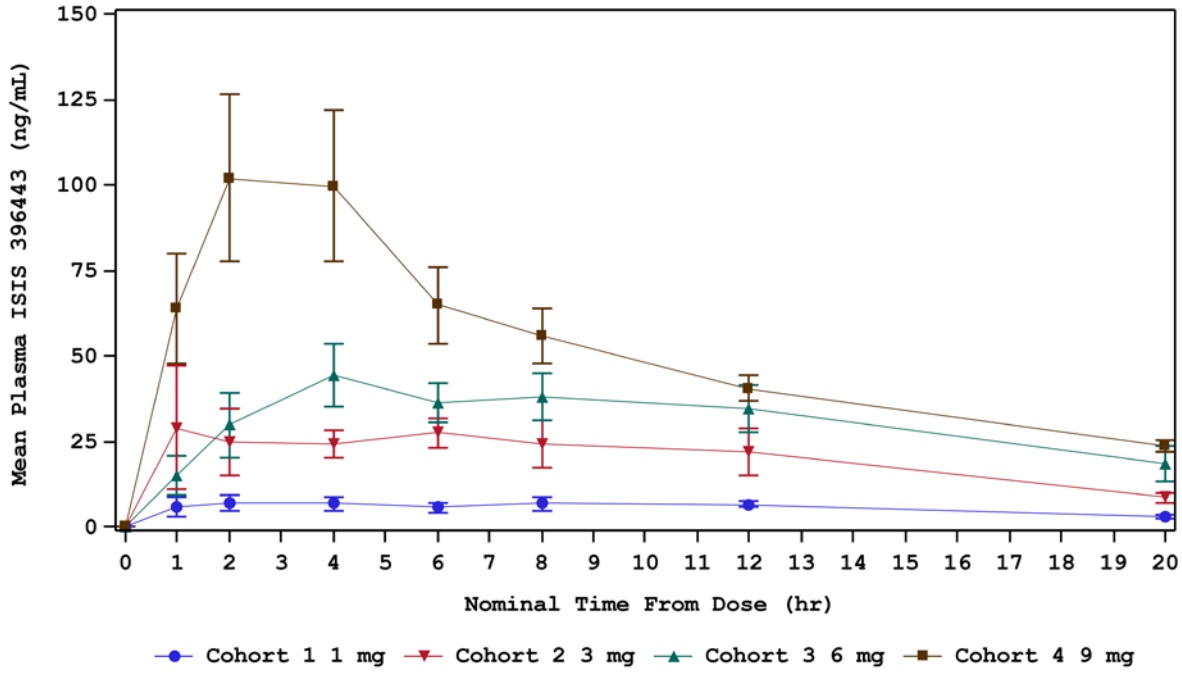
血漿

IT 投与後、ISIS 396443 は CNS 組織に分布するが、速やかに投与部位（CSF）から全身循環に移行し、投与後数時間で用量依存的な平均血漿中 C_{max} に達した（図 2）。主に血漿から全身組織への広範な分布により、平均血漿中濃度は全般的に C_{max} 到達後に急速に低下した。投与 7 日（168 時間）後の血漿中濃度は、9 mg 投与（コホート 4）の 1 例を除き、すべての被験者及びコホートで定量不能であった。

ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータを、コホートごとに表 4 にまとめる。血漿中での T_{max} の中央値は、コホート間で同様であり、2～5 時間であった。血漿中での平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}20hr}$ は用量依存的であり、9 倍の用量増加に対し、ほぼ用量比例的に増加した（それぞれ 13.5 倍及び 11.2 倍の増加）。IT 投与後 20 時間での見かけの全身（血漿）クリアランスの平均値（$CL/F_{0\text{-}20hr}$）は、全般的に全コホートで同様であり、その範囲は 7.75～11.4 L/hr であった。ISIS 396443 の終末相消失半減期は、投与後約 20 時間時点での採血の頻度が低いため、また、IT 投与 168 時間後では全般的に血漿濃度が定量不能であったため、推定できなかった。

ISIS 396443 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}20hr}$ の被験者間でのばらつき（%CV）は、28.2～88.9%であった（CS1 CSR、11.1.1.3 項）。

図 2　Day 1 の単回 IT 投与後のコホートごとの血漿中 ISIS 396443 濃度平均値（±SE）の経時的推移（0～20 時間後のプロファイル）：ISIS 396443-CS1 試験
（数直線目盛）（薬物動態評価対象集団）



Abbreviation: IT = intrathecal; SE = standard error
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted]10:41)

Source: ISIS 396443-CS1 Clinical Study Report, Figure 5 (top panel)

表 4　　単回 IT 投与後のコホートごとの ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータの概要（ISIS 396443-CS1 試験）

Cohort	Nominal Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-4hr} (ng*hr/mL)	AUC_{0-20hr}[a] (ng*hr/mL)	CL/F_{0-20hr}[a,b] (L/hr)
1	1	6[c]	8.74 (6.31)	2.05 (0.950-12.0)	23.3 (20.2)	90.9 (55.0)	9.06 (1.79)
2	3	6[c]	42.7 (38.0)	5.04 (1.22-8.02)	89.9 (89.1)	413 (116)	7.75 (2.15)
3	6	6[c]	49.4 (19.6)	4.05 (3.93-8.22)	99.7 (64.9)	605 (234)	11.4 (4.72)
4	9	10[c]	118 (70.8)	4.08 (1.25-7.98)	310 (222)	1022 (492)	10.4 (3.92)

Note: Data presented are mean (SD), except T_{max} which is presented as median (minimum-maximum).
Abbreviations: AUC_{0-4hr} = partial AUC from time zero to 4 hours; AUC_{0-20hr} = partial AUC from time zero to 20 hours; CL/F_{0-20hr} = Apparent systemic (plasma) clearance after IT administration over the first 20 hours after dosing; C_{max} = the maximum concentration observed in plasma; N = number of subjects; SD = standard deviation.
[a] AUC_{0-20hr} and CL/F_{0-20hr} were calculated only for patients that at least one additional blood sample was collected between 4 and 20 hours post dose (at 6, 8, or 12 hours post dose) through an indwelling catheter.
[b] CL/F_{0-20hr} = Dose (mg)/AUC_{0-20hr} (hr*μg/mL)
[c] AUC_{0-20hr} was not estimated for Patients 1002, 2005, 3001, 4005, and 4008 due to insufficient sampling and have been excluded from summary statistics.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 17:37)
Source: ISIS 396443-CS1 Clinical Study Report, Table 13

探索的共変量解析

用量補正又は非補正 CSF 中濃度（Day 8）及び総血漿中曝露量と被験者のいくつかの人口統計学的特性（ベースライン時の体重、ベースライン時の年齢、性別）との関連性を検討し、CS1 CSR、図 6、図 7、及び図 9 に示した。

本試験の個々の被験者では、CSF 中薬物濃度と体重、年齢、又は性別との間に明らかな関連性は認められず、2 歳以上の小児と成人とで CSF 量が同程度であることを報告した文献（Matsuzawa 2001）と整合する結果であった。CSF 中曝露量が標的脊髄組織中曝露量との強い相関性を仮定した場合、上記の結果から 2 歳以上の被験者には固定用量での投与が適切であることが示唆された。

本試験の個々の被験者で総血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}20hr}$）と体重、年齢、及び性別との関連性を検討したところ、体重が約 3 倍に増加すると、用量補正後の総血漿中曝露量は約 2～3 分の 1 に減少することが示された。本被験者集団での体重と年齢との相関から予想されたとおり、年齢についても同様の傾向が認められた。固定用量で投与され、なおかつ体重にかかわらず CSF 中曝露量が同程度であったことから、血漿中で認められたこの関連性は、体重の重い被験者では全身の分布容積が大きくなることから同程度の量の ISIS 396443 が全身循環に移行したとき血漿中濃度が低下するためである可能性が高い。このような関連性は、第二世代 ASO でよく見られる全身薬物動態特性（Geary 2009; Geary 2003; Yu 2007）からの予測と整合していた。ISIS 396443 の標的組織が CNS 中にあるため、本集団（2 歳以上の患者）では患者の人口統計学的特性に応じた用量調節は必要ないと考えられる。さらに、IT 投与された ISIS 396443 が 1～12 mg と比較的低用量であったため、全身曝露量も低かった（2'-MOE ASO の静脈内投与又は皮下投与による ASO の臨床試験における一般的な用量 30～1200 mg［Yu 2013］に比べて）。

Day 8 では、各コホートの男女間で非補正 CSF 中薬物濃度、用量補正後 CSF 中薬物濃度、及び総血漿曝露量（$AUC_{0\text{-}20hr}$）に明らかな差は認められなかった。

PPK 解析に基づく年齢、体重、及び性別ごとの薬物動態に関するさらなる考察については、3.1 項を参照のこと。

2.2.1.1.2 薬力学

脳脊髄液中の SMN タンパク質濃度

CS1 試験の被験者の CSF 試料中に SMN タンパク質が検出された（報告書 ISIS 396443-PC04-01、以後 PC04-01 とする）。検討した年齢範囲（登録時 2～14 歳）の限られたデータに基づけば、CSF 中 SMN タンパク質濃度は、ベースライン時の年齢、性別、及び SMA の病型（II 型又は III 型）と相関しないと考えられる。Day 8 の単回投与後、ISIS 396443 による CSF 中の SMN タンパク質濃度への影響は認められず、Day 29 においては、結論を導くにはデータが不十分であった。しかし、ISIS 396443 6 又は 9 mg の単回投与の 9～14 ヵ月後には、SMN タンパク質濃度（CS2 及び CS10 試験からの追加データも使用）が増加傾向を示し、9 mg コホートでは SMN タンパク質濃度の 161%の増加が認められた（p = 0.094、報告書 PC04-01、表 7）。CS2 試験の 12 mg 群のいずれの被験者も、本解析には含まれていない。

2.2.1.1.3 免疫原性

CS1 試験では、2012 年 3 月 12 日付けの治験実施計画書改定 3 により、免疫原性の評価が追加されたため、コホート 3 及びコホート 4 の試料のみを評価した。コホート 3 及びコホート 4（6 mg 及び 9 mg）の 16 例の被験者から得られた計 63 の血漿試料で、ADA の有無を評価した。すべての試料は陰性であり、これらの被験者では単回 IT 投与の 85 日後まで、ISIS 396443 への特異的な免疫反応は認められなかった。

2.2.1.2 ISIS 396443-CS2 試験

CS2 試験は、スクリーニング時に 2～15 歳の、以前に CS1 試験に参加した遅発型 SMA 患者を対象に、ISIS 396443 反復投与の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する非盲検第 1/2a 相試験であった。CS2 試験は、ISIS 396443 の最初の反復投与試験であり、用量設定のため連続的に用量を漸増した。いくつかの用量を反復投与後に評価したため、反復投与後の用量依存的曝露量に関するデータを収集し、評価することができた。CSF 及び血漿中の薬物動態評価に加え、尿試料を採取し、尿中排泄を評価した。ISIS 396443 の代謝物が、CSF、血漿、及び尿試料中に検出された。

CS2 試験を完了した被験者は、さらに CS12 試験に移行することが可能であった。CS2 試験の被験者は、Day 1、29、及び 85（コホート 1、2、及び 4 で、それぞれ 3、6、及び 12 mg を投与）又は Day 1 及び 85（コホート 3 で 9 mg を投与）に ISIS 396443 の IT 投与を受けたため、合計投与回数は 2 又は 3 回であった。CSF、血漿、及び尿試料は、表 2 に示すスケジュールに従い採取した。CS2 試験に組み入れられた被験者 6 例（コホート 1 及び 2 から各 3 例）は、先行試験（CS1）で ISIS 396443 1 mg の単回 IT 投与を受けていた。先行試験から本試験へ、及び本試験から他試験への被験者の流れを図 1 に示す。本試験での薬物動態及び免疫原性に関する結果の詳細を CS2 CSR、11.1.1 項及び 12.6 項にそれぞれ示す。

2.2.1.2.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中 ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

脳脊髄液

Day 29 及び 85 の CSF 中の ISIS 396443 の平均投与前濃度は、概して用量 3 及び 6 mg では用量依存的増加を示し、用量 6 及び 12 mg ではプラトーに達した。3、6、及び 12 mg コホートでは、反復投与後（Day 29 から Day 85）の平均 CSF 中濃度に 1.4～1.5 倍の蓄積が認められた（表 5）。ISIS 396443 の半減期が長いことから、本試験で計画された投与期間内では、ISIS 396443 の CSF 中濃度が定常状態に達したかどうかを評価することはできなかった。9 mg コホートでは Day 85 での CSF 中濃度は他のコホートよりも低かった。このことは、本コホートにおける投与から試料採取までの間隔が初回投与から Day 85 であり、他のコホートに比べて長かったことと整合してい

た。

CS1 試験で 1 mg の ISIS 396443 投与を受けた被験者では、CSF 中のみかけの終末相半減期を、CS1 試験での投与後 7 日間の濃度の CSF 中実測値、及び CS2 試験の Day 1 での投与前濃度から推定した。CSF 中の見かけの終末相半減期の平均値は、135 日と推定された（表 6）。これは、サルで認められた値と同様であり、低頻度（4～6 ヵ月に 1 回等）での維持投与の妥当性を裏付けている。

表 5　ISIS 396443 の単回及び反復 IT 投与を受けた被験者における投与前 CSF 中濃度（ng/mL）の要約統計量（ISIS 396443-CS2 試験）

	Cohort 1 / 3 mg		Cohort 2 / 6 mg		Cohort 3 / 9 mg		Cohort 4 / 12 mg	
Study Day	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
1	6[a]	0.0651 ± 0.117[d]	8	0.0560 ± 0.104[e]	6[b]	BLQ	9	BLQ
29	7[a]	1.41 ± 0.456	8	2.65 ± 1.44		NSC	7[c]	2.22 ± 0.924
85	8	2.12 ± 0.573	8	3.76 ± 2.05	9	1.50 ± 0.447	7[c]	3.36 ± 1.04

Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification ([redacted] pg/mL); CSF = cerebrospinal fluid; IT = intrathecal; N = number of patients; NSC = no samples collected; SD = standard deviation.
[a] Patients 1203 and 1205 (Day 1); 1208 (Day 29) were removed from summary statistics (see Section 11.1.1).
[b] Patients 3206, 3207, and 3208 (Day 1) were removed from summary statistics (see Section 11.1.1).
[c] Patients 4203 (Day 85) and 4209 (Day 29) were removed from summary statistics (see Section 11.1.1).
[d] Median value was BLQ with a range of values from BLQ to 0.29 ng/mL (quantifiable concentrations are due to remaining drug from 1-mg IT dose administered in ISIS 396443-CS1)
[e] Median value was BLQ with a range of values from BLQ to 0.24 ng/mL (quantifiable concentrations are due to remaining drug from 1-mg IT dose administered in ISIS 396443-CS1)
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted] Output Date: [redacted]20[redacted] 07:38)
Source: ISIS 396443-CS2 Clinical Study Report, Table 14

表 6　ISIS 396443 の IT 投与を受けた被験者における投与前 CSF 中濃度（ng/mL）及び推定終末相半減期の要約統計量（ISIS 396443-CS2 試験）

CS1 Cohort	CS1 Dose	Days between CS1 Dose and CS2 Predose Collection[a]	Observed Predose CS2 Concentration (ng/mL)[c] N	Observed Predose CS2 Concentration (ng/mL)[c] Mean ± SD	Observed Predose CS2 Concentration (ng/mL)[c] Median (range)	Observed Concentration 7 Days Post-CS1 Dose (ng/mL)[c] N	Observed Concentration 7 Days Post-CS1 Dose (ng/mL)[c] Mean ± SD	Estimated Terminal Half-life (days)[b] N	Estimated Terminal Half-life (days)[b] Mean ± SD
1	1 mg	293 to 427	5[d]	0.168 ± 0.117[c]	0.208 (0.00 - 0.290)	6	1.06 ± 0.543	4[d,e]	135 ± 42.8

Note: Data presented as Mean ± Standard Deviation. Abbreviations: BLQ = below the lower limit of quantitation; CS1 = Study ISIS 396443-CS1; CS2 = Study ISIS 396443-CS2; CSF = cerebrospinal fluid; IT = intrathecal; N = number of patients; SD = standard deviation.
[a] Days between doses for individual subjects are provided in Listing 16.2.5.1.
[b] Half-life values were estimated on an individual subject basis accounting for the time after the Study ISIS 396443-CS1 dose the CSF sample was collected. See Listing 16.2.5.1 for individual half-life values and collection times.
[c] Includes only patients that previously received a 1-mg IT dose in Study ISIS 396443-CS1 and enrolled in Study ISIS 396443-CS2.
[d] Patient 1203 was removed as outlier (see Section 11.1.1).
[e] Half-life could not be estimated for Patient 2205, as concentrations were BLQ.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:22)
Source: ISIS 396443-CS2 Clinical Study Report, Table15

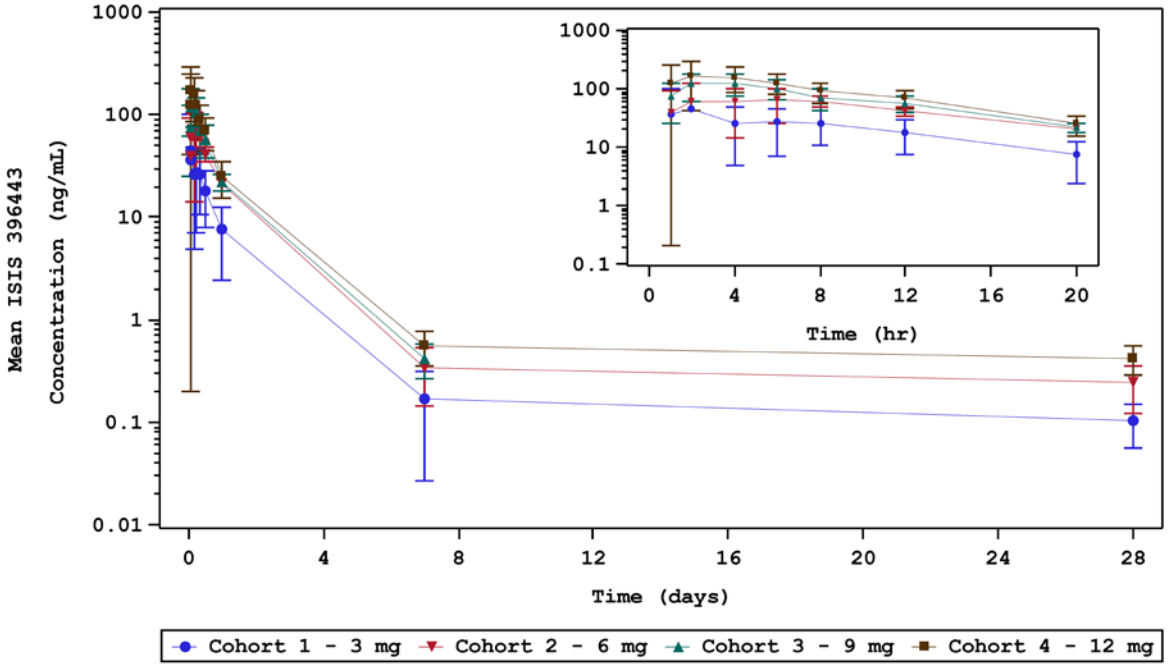
血漿

CS1 試験の結果と同様に、IT 投与された ISIS 396443 は、速やかに投与部位（CSF）から中枢神経系組織、及び全身循環に移行し、正常な CSF ターンオーバー速度との整合性を示した。CS2 試験では、平均血漿中 C_{max} が単回及び反復投与後数時間以内に認められた（図 3 及び図 4）。曝露量は、用量依存的であった。Day 1 及び 85 の IT 投与では C_{max} 到達後、ISIS 396443 の平均血漿中濃度は、投与 168 時間後には C_{max} の 1%未満まで低下し（図 3 及び図 4）、その後投与 28 日後までより緩徐に消失した（図 3）。このことは、IT 投与後の血漿中 ISIS 396443 の二相性の薬物動態を示唆している。単回投与後（Day 1）と同様に反復投与後（Day 85）でも、血漿中濃度プロファイルはいずれの用量でも同様であった。

ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータを、用量別に表 7 に要約する。T_{max} の中央値は、用量間で同様であり、4～6 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ の平均値は、用量依存的であり、Day 1 及び 85 に 4 倍の用量増加に対し用量比例的増加を示した。ISIS 396443 の反復 IT 投与後、最高血漿中濃度及び血漿中総曝露量に蓄積は認められなかった。Day 85 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ の平均値は、Day 1 に比べて低かった（約 30%、範囲 10～40%）が、この低下はすべての被験者に共通して認められる所見ではなかった。投与後の採血時点が限られているため、ISIS 396443 の終末相血漿中消失半減期は推定されなかった。

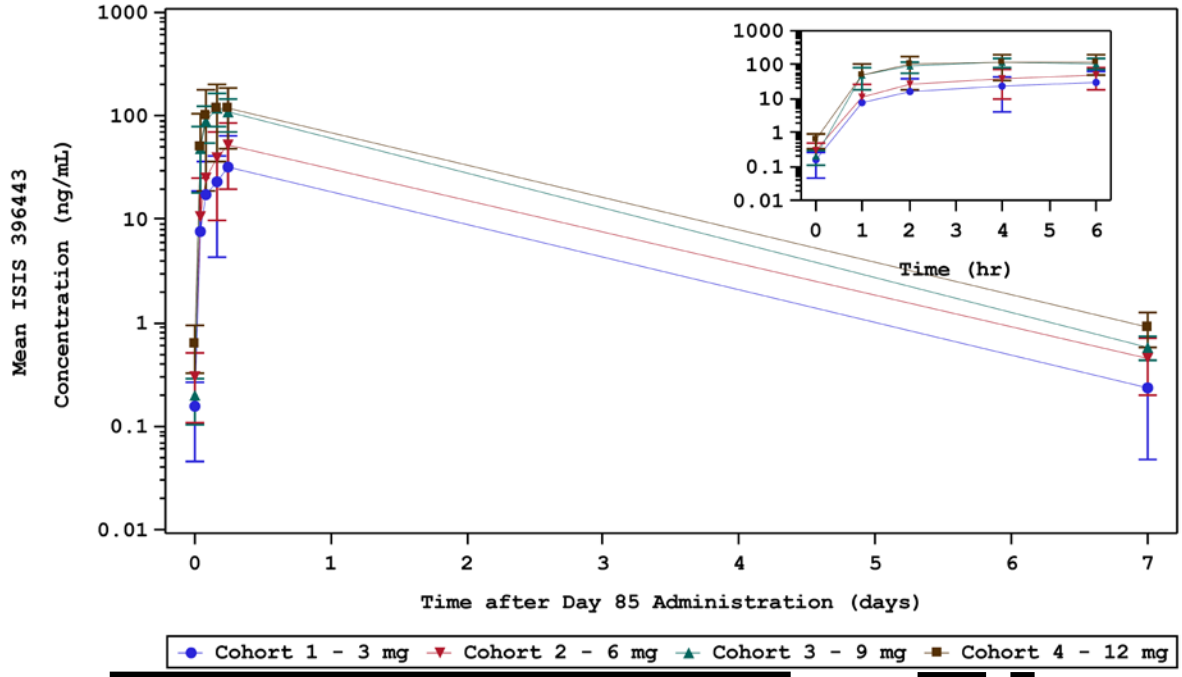
ISIS 396443 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ の被験者間のばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV は、29～141%）（CS2 CSR、11.1.1.3 項）。

図 3　　単回 IT 投与後の ISIS 396443 の用量別血漿中濃度平均値（±SD）の推移（Day 0～28 のプロファイル）を示す片対数プロット（挿入グラフは 0～20 時間後のプロファイル）（ISIS 396443-CS2 試験）



SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:51)
Source: ISIS 396443-CS2 Clinical Study Report, Figure 4

図 4　　3 回目（及び最終）の IT 投与（Day 85）後の ISIS 396443 の用量別血漿中濃度平均値（±SD）の推移［(Day 0～7 のプロファイル）を示す片対数プロット（挿入グラフは 0～6 時間後のプロファイル)］(ISIS 396443-CS2 試験)



SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:51)
Source: ISIS 396443-CS2 Clinical Study Report, Figure 5

表 7　　単回及び反復 IT 投与後の ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータの要約（ISIS 396443-CS2 試験）

				C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-6hr} (ng*hr/mL)	
Cohort	Nominal Dose	No. of Doses	Profile Day	N	Mean ± SD	N	Median (range)	N	Mean ± SD
1	3 mg	1	1	8	51.5 ± 72.7	8	5.09 (2.03 - 12.0)	8	181 ± 225
		3	85	8	32.5 ± 32.3	8	6.08 (4.12 - 6.17)	8	110 ± 107
2	6 mg	1	1	8	79.8 ± 57.2	8	5.93 (2.00 - 23.0)	8	306 ± 259
		3	85	8	52.8 ± 33.5	8	6.04 (5.97 - 6.25)	8	179 ± 135
3	9 mg	1	1	9	141 ± 52.8	9	3.92 (2.00 - 8.03)	9	601 ± 249
		2	85	9	127 ± 37.7	9	4.12 (2.00 - 6.25)	9	524 ± 185
4	12 mg	1	1	9	208 ± 110	9	4.05 (1.97 - 12.0)	9	823 ± 442
		3	85	8	132 ± 85.6	8	5.92 (1.95 - 6.07)	8	555 ± 398

Abbreviations: AUC_{0-6hr} = area under the plasma concentration-time curve from zero time (predose) to 6 hours after the intrathecal administration; C_{max} = maximum observed drug concentration in plasma; IT = intrathecal; N = number of patients; SD = standard deviation; T_{max} = time at which C_{max} occurs.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 07:41)
Source: ISIS 396443-CS2 Clinical Study Report, Table17

ISIS 396443 の代謝及び尿中排泄

非臨床及び臨床試験の報告（報告書 ISIS 396443-IS07［IS07］）の一環として、CS2 試験で 12 mg の ISIS 396443 を反復 IT 投与したときの、CSF、血漿、及び尿試料を採取し、各試料中に存在するオリゴヌクレオチドの同定及びプロファイル評価のための分析を行った。本項では、本報告での知見と共に、CS2 試験のコホート 4 の被験者を対象に ISIS 396443 の排出を評価するために行われた、24 時間の尿中排泄の評価結果を併せて要約する。

Day 85 の投与前の CSF 試料から ISIS 396443 の短鎖オリゴヌクレオチド及びその他代謝物は検出されなかった。なお、本分析法の定量下限（LLOQ）は [redacted] ng/mL であった（報告書 IS07、表 2）。検出可能な代謝物が存在しなかったことは、ヌクレアーゼに対する 2'-MOE 修飾によりヌクレアーゼに対する抵抗性が比較的高いこと、及び ISIS 396443 の代謝物は緩徐に生成され、かつ速やかに排泄されることから、代謝物濃度が非常に低いと推定されることと整合している。

ISIS 396443 及びその代謝物は、Day 1 及び Day 85 の投与 4 時間後の血漿試料中に検出された（報告書 IS07、表 5）。ISIS 396443 未変化体が、最も多く認められたオリゴヌクレオチドであり、同定された総オリゴヌクレオチドの約 98%を占め、残り 2%は代謝物である 17-mer オリゴヌクレオチドのみであった（3'-末端からの N-1 代謝物）。Day 92（投与の 168 時間後）では ISIS 396443 と同様に関連代謝物も検出されなかった。

コホート 4 の被験者から採取された 24 時間までの尿試料を分析し、尿中排泄を評価した。初回（Day 1）及び 3 回目（Day 85）の IT 投与から 24 時間以内の尿中に排泄された ISIS 396443 未変化体は、それぞれ投与量に対し 0.008%及び 0.5%に過ぎなかった（CS2 試験 CSR、表 18）。24 時間にわたり、一定の腎クリアランス（CLr）が認められなかったことから、CSF からの移行直後の血漿クリアランスは排泄ではなく分布に起因することが示唆される。これらの結果を反映し、CLr の平均値（0.00067～0.0775 L/hr）は、健康被験者で報告されている一般的な糸球体濾過量（7.2 L/hr）（Davies 1993）に比べてごくわずかである。上記の代謝物のプロファイリングでは、尿中で最も多く（63%）検出されたオリゴヌクレオチドは ISIS 396443 未変化体と同定されたが、検出された代謝物中 3'-末端からの N-1 及び N-2 の相対量は尿中で血漿中よりも多く、それぞれ総オリゴヌクレオチドの約 28%及び 8%に相当した（報告書 IS07、表 10）。

全体として、CS2 試験での代謝及び排出に関する知見は、ISIS 396443 が主にエキソヌクレアーゼ（3'-及び 5'-末端）を介した緩徐な加水分解により代謝されること、及びヒトでは ISIS 396443 未変化体及びその代謝物のすべては主に尿中排泄により消失することが確認された。

2.2.1.2.2 薬力学

脳脊髄液中の SMN タンパク質濃度

CS2 試験に組み入れられた被験者では、ISIS 396443 9 mg の単回 IT 投与後、CSF 中の SMN タンパク質濃度の統計学的に有意な増加が認められたが（Day 85 に 115%の増加、$p = 0.004$）、3 又は 6 mg の 1 回又は 2 回の投与後には認められず（報告書 PC04-02、表 5）、CSF 中の SMN タンパク質濃度が用量依存的に ISIS 396443 の影響を受けることが示唆された。Days 29 及び 85 では、ISIS

396443 12 mg を単回又は 2 回投与後、CSF 中 SMN タンパク質濃度に増加傾向が認められたが、この変化は統計学的に有意ではなかった。

すでに報告したとおり、CS1 試験に参加した 28 例においては（2.2.1.1.1 項及び報告書 PC04-01）、登録時の年齢と CSF 中の SMN タンパク質濃度との間に相関は認められなかった。しかし、これらの CS1 試験の 28 例のデータに CS2 試験に組み入れられた 27 例のデータを加えると、被験者のベースライン時の年齢とベースライン時の CSF 中 SMN タンパク質濃度との間に逆相関が認められる（p = 0.045）（報告書 PC04-02、図 1）。しかし、SMA の病型（II 型又は III 型）又は性別による CSF 中 SMN タンパク質濃度の差は認められない。

2.2.1.2.3 免疫原性

被験者 34 例から採取された計 134 の血漿試料で、ADA の有無を評価した。すべての試料は ADA 陰性であり、これらの被験者では ISIS 396443 に特異的な免疫反応が、ISIS 396443 の単回（コホート 3）及び 2 回（コホート 4）の IT 投与後、85 日間認められなかった。

2.2.1.3 ISIS 396443-CS10 試験

CS10 試験は、以前に CS1 試験に参加した遅発型 SMA 患者を対象に、ISIS 396443 の単回 IT 投与の安定性、忍容性、及び薬物動態を評価するための非盲検第 1 相試験であった。本試験では、CS1 試験での投与から 9 及び 15 ヵ月後の CSF 中及び血漿中の薬物動態を評価することができた。CS10 試験を完了した被験者は、CS12 試験（反復投与）に移行することが可能であった。

CS10 試験では、ISIS 396443 6 又は 9 mg が単回 IT 投与された。CSF 及び血漿試料を、表 2 に示すスケジュールに従い採取した。先行試験から本試験へ、及び本試験から他試験への被験者の流れを図 1 に示す。本試験での薬物動態及び免疫原性に関する評価結果の詳細を CS10 CSR、11.1 項に示す。

2.2.1.3.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中 ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

脳脊髄液

被験者がすでに CS1 試験で ISIS 396443（3、6、又は 9 mg）の単回 IT 投与を受けていたことから予想されたとおり、Day 1 の投与前の CSF 中 ISIS 396443 濃度は、CS10 試験の全被験者で定量可能であった。

CS10 試験の Day 1 の投与前 CSF 中濃度の平均値及び中央値は、用量依存的に増加し、CS1 試験での 3 倍の用量増加（3 mg から 9 mg）に対し約 2 倍の増加を示した（表 8）。

CS1 試験で投与された用量別の ISIS 396443 の投与前 CSF 中濃度の被験者間のばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV は、36.9～64.4%）（CS10 試験 CSR、11.1.1.2 項）。

CS1 試験で認められた投与後 7 又は 28 日目の濃度及び CS10 試験で認められた投与前濃度に基づき、各被験者の CSF 中の見かけの終末相半減期を推定した。見かけの終末相半減期は 2 時点から算出しており、この値の解釈には注意を要する。CSF 中の見かけの終末相半減期の平均値は、135～177 日と推定され（表 8）、サルで認められた値と同様であり、このことは低頻度（4～6 ヵ月ごと等）での維持投与の妥当性を裏付けた。

表 8　IT 投与を受けた被験者における ISIS 396443 の投与前 CSF 中濃度（ng/mL）及び推定終末相半減期の要約統計量（ISIS 396443-CS10 試験）

CS1 Cohort	CS1 Dose	Days between CS1 Dose and CS10 Predose Collection[a]	N	Observed CS10 Predose Concentration (ng/mL) Mean ± SD	Observed CS10 Predose Concentration (ng/mL) Median (Range)	Observed CS1 Concentration 7 Days Post Dose (ng/mL) Mean ± SD	Estimated Terminal Half- Life (days)[b] Mean ± SD
2	3 mg	297 to 428	6	0.372 ± 0.239	0.361 (BLQ - 0.658)	2.18 ± 1.38	135 ± 14.8
3	6 mg	338 to 460	3[c]	0.604 ± 0.223	0.681 (0.353 - 0.778)	3.22 ± 0.558	163 ± 26.5
4	9 mg	290 to 400	8	0.747 ± 0.441	0.671 (0.224 - 1.66)	3.56 ± 0.263	177 ± 41.3

CS1 = Study ISIS 396443-CS1; CS10 = Study ISIS 396443-CS10
Note: Data presented as Mean ± Standard Deviation
[a] Days between doses for individual patients are provided in Listing 16.2.5.1.
[b] Half-life values were estimated on an individual patient basis, accounting for the time after the CS1 dose the CSF sample was collected. See Listing 16.2.5.3 for individual half-life values and collection times.
[c] Patient 1112 excluded from summary concentration (see Section 11.1.1)
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 08:19)
Source: ISIS 396443-CS10 Clinical Study Report, Table 10

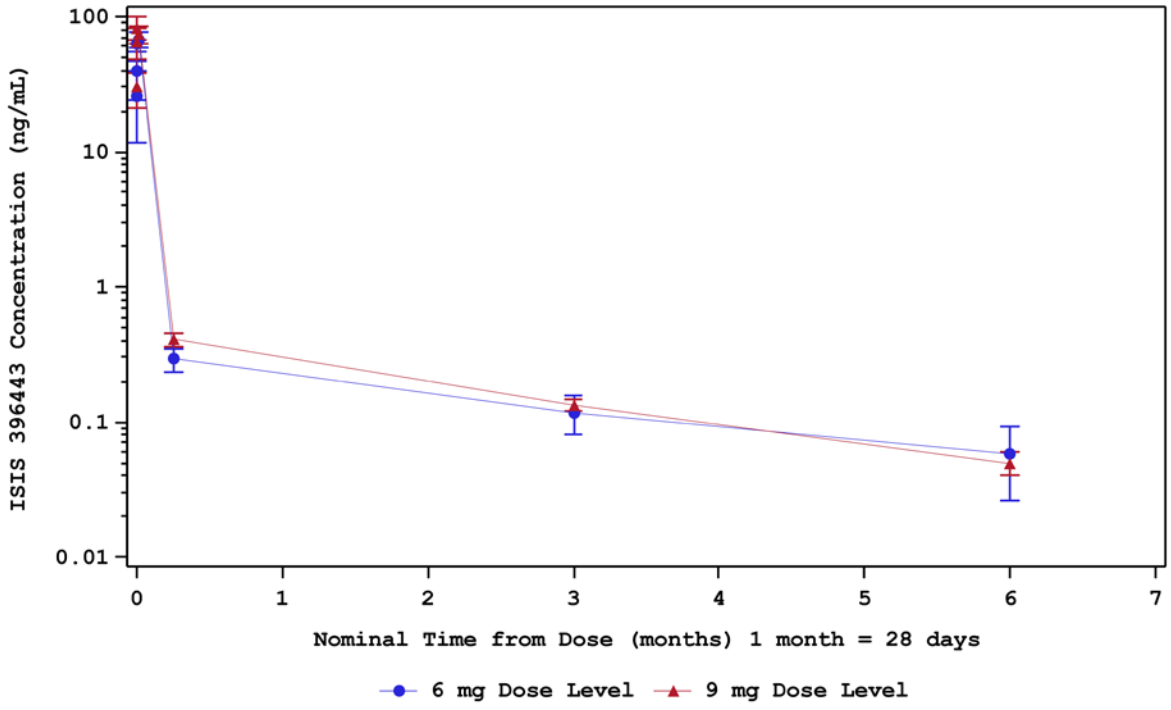
血漿

CS1 及び CS2 試験の結果と同様に、IT 投与後、ISIS 396443 は速やかに投与部位（CSF）から全身循環に移行し、投与後数時間以内に C_{max} が認められ、その平均値は用量依存的であった（表 9）。IT 投与後の血漿中 ISIS 396443 の平均濃度は、C_{max} に到達したあと 168 時間後には、C_{max} の 1%未満まで低下した。さらに投与の 4032 時間（168 日）後まで、非常に緩やかに低下し、CSF から全身循環への移行後の ISIS 396443 は二相性に全身分布し、緩やかに消失することが示された（図 5）。

ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータを用量別に表 9 に要約する。T_{max} の中央値は、用量間で同様であり、5～6 時間であった。血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ の平均値は用量依存的で、ほぼ用量に比例し、IT 投与量の 1.5 倍の増加に対し、それぞれ 1.2 倍及び 1.3 倍の増加を示した。最終定量時点が投与 4032 時間であった被験者では、ISIS 396443 の終末相血漿中消失半減期は 63.1～86.5 日と推定された。最終定量時点が投与 2016 時間後以前である被験者については、終末消失相の推定に十分な濃度までの低下が認められなかったため、終末相消失半減期を推定しなかった。

ISIS 396443 の血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ の被験者間のばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV は、36.5～73.7%）（CS10 CSR、11.1.1.3 項）。このばらつきは、投与前の CSF 濃度に認められた中等度から高度のばらつきの程度と同様であった。

図 5　投与前から Day 169 までの投与量別平均血漿中 ISIS 396443 濃度の推移（ISIS 396443-CS10 試験）



SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:38)
Source: ISIS 396443-CS10 Clinical Study Report, Figure 4

表 9　　単回 IT bolus 投与後の ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータの概要（ISIS 396443-CS10 試験）

Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-6hr} (ng*hr/mL)	$t_{½λz}$ (days)
6	4	73.6 ± 26.9	6.03 (4.02 - 6.18)	275 ± 158	86.5 ± 9.38[a]
9	14	89.0 ± 58.3	5.39 (1.00 - 6.22)	361 ± 266	63.1 ± 7.97

Note: Data presented as Mean ±Standard Deviation, except T_{max} which is presented as median (minimum-maximum). Abbreviations: BLQ = Below the lower limit of quantification (LLOQ), where LLOQ = [redacted] pg/mL; AUC_{0-6hr} = partial AUC from time zero to 6 hours; N = number of subjects

[a] N = 2

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 08:19)

Source: ISIS 396443-CS10 Clinical Study Report, Table 12

2.2.1.3.2 薬力学

脳脊髄液中 SMN タンパク質濃度

CS10 試験の被験者の CSF 中 SMN タンパク質濃度については、2.2.1.1.2 項（CS1 試験からの継続被験者）及び 2.2.1.4.2 項（CS1、CS10、CS12 試験の順に移行した被験者）に記載した。

2.2.1.3.3 免疫原性

被験者 18 例から得られた計 70 の血漿試料で、ADA の有無を評価したが、すべての試料で ADA 陰性であった。このことから、これらの被験者において ISIS 396443 に特異的な免疫反応が、CS1 試験及び CS10 試験での IT 投与後 168 日間（累積曝露期間 15～20 ヵ月）にわたって認められないことが示された。

2.2.1.4 ISIS 396443-CS12 試験

CS12 試験は、以前に CS2 試験又は CS10 試験に参加歴のある遅発型 SMA 患者（先行試験の投与終了 6～13 ヵ月後）を対象に、ISIS 396443 反復投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する進行中の非盲検第 1 相試験である。本試験は、ISIS 396443 の長期安全性及び薬物動態を評価できるようにデザインされた。

CSF 及び血漿試料を、表 2 に示すスケジュールに従い採取した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点までに採取された試料についての薬物動態データ及び薬物濃度データが得られた。被験者は、Day 1、169、351、及び 533 に ISIS 396443 12 mg の IT 投与を受けることになっていた（計 4 回）。先行試験から本試験への被験者の流れを図 1 に記載した。本試験での薬物動態及び免疫原性に関する評価結果に関する詳細を、中間 CS12 CSR、11.1 項に記載した。

2.2.1.4.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中 ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

脳脊髄液

被験者が以前に CS2 試験又は CS10 試験で 1 回以上 ISIS 396443 の投与を受けていたことから予想されたとおり、すべての被験者で、Day 1 の投与前の CSF 中 ISIS 396443 濃度が定量可能であった。

Day 1（以前に ISIS 396443 12 mg を投与された被験者）、169、351、及び 533 の投与前に採取した CSF 試料中の薬物濃度は同様であったことから、CSF 中 ISIS 396443 濃度はほぼ定常状態に達していることが示唆され、このことから、6 ヵ月ごとの追加的維持投与を行っても、CSF 又は CNS

組織中濃度のさらなる蓄積はないと推測された（表 10）。これらの被験者では、先行する CS2 試験で ISIS 396443 12 mg を 2 回の負荷投与後、Day 85 の投与前の平均 CSF 中濃度が 3.36 ng/mL（表 5）となり、CS12 試験で認められた定常状態濃度（3.10～4.38 ng/mL）（表 10）と同程度となったことから、CSF 中濃度が定常状態に達していたと考えられる。

投与前の CSF 中 ISIS 396443 濃度の被験者間のばらつき（CS2 又は CS10 試験で投与された用量別、あるいは CS12 試験での試料採取時点別に算出）は、全般的に中等度から高度であった（%CV は、30.0～91.5%［中間 CS12 CSR、11.1.2 項］）。

表 10　ISIS 396443 の IT 投与を受けた被験者における投与前の CSF 中 ISIS 396443 濃度の要約統計量（ISIS 396443-CS12 試験）

		Days since Previous Dose		Observed Predose Concentration (ng/mL)
Previous Dose Before Day 1[a]	Day of Collection	Median (Range)	N	Mean ± SD
3 mg	1	394 (366 - 413)	6[b]	1.00 ± 0.300
6 mg	1	336 (273 - 419)	9[b]	1.80 ± 1.12
9 mg	1	319 (228 - 441)	22	1.60 ± 0.570
12 mg	1	204 (196 - 271)	8	4.13 ± 3.38
NA	169	168[c]	44[b]	3.10 ± 1.43
NA	351	182[c]	43	3.22 ± 2.83
NA	533	182[c]	29[b]	4.38 ± 1.68

Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; N = Number of Subjects; NA = not applicable; SD = Standard Deviation.
[a] Nominal previous dose was received in ISIS 396443-CS10 or ISIS 396443-CS2 at least 6 months prior to sample collection
[b] Patients 1404 and 1406 on Day 1, Patients 1402 and 1404 on Day 169, and Patients 1427 and 1431 on Day 533 were excluded from summary statistics (see Section 11.1.1)
[c] Nominal days since previous IT administration in ISIS 396443-CS12
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted])
Source: ISIS 396443-CS12 Clinical Study Report, Table 8

血漿

CS1 及び CS2 試験の結果と同様に、IT 投与された ISIS 396443 の一部は、速やかに投与部位（CSF）から全身循環に移行し、用量依存的な平均血漿中 C_{max} が、投与の 1～6 時間後に認められた（表 12）。Day 85 までに、血漿中濃度は C_{max} 値の 1%未満まで低下した（表 11）。

血漿中の ISIS 396443 の薬物動態パラメータを表 12 に要約した。採血時点が少ないため、C_{max}、T_{max}、及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ のみを算出した。

ISIS 396443 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ の被験者間のばらつきは、全体的に大きかった（%CV は、それぞれ 73.4%及び 68.1%）（CS12 試験治験中間簡易報告書、11.1.4 項）。このようなばらつきの範囲は、CSF 中 ISIS 396443 濃度で認められた中等度から高度のばらつきの範囲内であった。

表 11　単回又は反復 IT bolus 投与後の血漿中 ISIS 396443 濃度の概要（ISIS 396443-CS12 試験）

Nominal Day of Sample Collection	Time from Previous Dose (hour)	No. of Doses	Observed ISIS 396443 Plasma Concentrations (ng/mL)	
			N	12 mg IT dose
1	Predose	0	47	0.576 ± 3.60
1	1.00	1	46	91.5 ± 103
1	2.00	1	47	128 ± 125
1	4.00	1	47	148 ± 105
1	6.00	1	47	122 ± 71.7
85	2016.00	1	47	1.05 ± 4.13
169	4032.00	1	47	0.536 ± 2.28
351	4368.00	2	45	0.337 ± 0.783
533	4368.00	3	35	0.252 ± 0.448
715	4368.00	4	11	0.421 ± 0.986

Note: Data presented as mean ± SD. LLOQ = [redacted] pg/mL
Abbreviations: BLQ = Below the LLOQ; IT = Intrathecal; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of subjects; SD = standard deviation
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted])
Source: ISIS 396443-CS12 Clinical Study Report, Table 9

表 12　単回 IT bolus 投与後の血漿中 ISIS 396443 薬物動態パラメータの概要（ISIS 396443-CS12 試験）

Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng*hr/mL)
12	47	189 ± 138	4.13 (1.00 - 6.40)	694 ± 473

Note: Data presented as mean ± SD, except T_{max} which is presented as median (minimum-maximum). LLOQ = [redacted] pg/mL.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}6hr}$ = areas under the plasma concentration-time curve from 0 time (predose) to 6 hours after IT administration; BLQ = Below the LLOQ; C_{max} = maximum observed drug concentration in plasma; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; T_{max} = time at which C_{max} occurs.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted])
Source: ISIS 396443-CS12 Clinical Study Report, Table 10

2.2.1.4.2　薬力学

ISIS 396443 を反復投与したときの CSF 中 SMN タンパク質濃度の経時的変化を評価するため、CS2 試験に参加後に CS12 試験に、及び CS1 試験に参加後に CS10 試験及び CS12 試験に組み入れられた被験者から CSF 試料を採取して測定した。これらの測定結果は、それぞれ報告書 PC04-05 及び PC04-04 に記載した。全体として、これらの評価から得られた知見は断定的なものではない。各評価の詳細を以下に記載し、3.3 項では臨床開発プログラム全体での SMN タンパク質濃度データ評価の一環としてさらにデータを記載する。

CS1 試験から移行した 6 例では、CS1 試験の単回投与から 8 日後又は約 1 年後のいずれかの時点での測定において、CSF 中の SMN タンパク質濃度に有意な変化は認められなかったため（2.2.1.1.2 項）、報告書 PC04-05 で提示した評価のベースラインとして CS2 試験での投与前試料を使用した。CS2 試験で示したとおり（2.2.1.2.2 項）、ISIS 396443 9 mg の単回投与を受けた被験

者では、CSF 中 SMN タンパク質濃度の統計学的に有意な増加が Day 85 に認められたが、他のコホートで有意な増加は認められなかった（12 mg コホートでは SMN タンパク質濃度の増加傾向が認められたが、統計学的に有意でなかった）。20[redacted] 年 [redacted] 月現在の CS12 試験（Day 1、Day 169、及び Day 351）の投与前データによれば、CS2 試験の 9 mg コホートの被験者で認められた SMN タンパク質濃度の増加は、CS12 試験の期間中持続しなかった（報告書 PC04-05）。CS12 試験では、CS2 試験のほかのコホートから移行した被験者に、SMN タンパク質濃度の一貫した変化は認められなかった。

CS1 試験で ISIS 396443 の単回投与を受けた後、CS10 試験に移行した被験者では、ISIS 396443 の初回投与を受けてから約 1 年後、CSF 中 SMN タンパク質濃度が 40%増加した（CS1 試験及び CS10 試験のベースライン比、p = 0.03）（報告書 PC04-04）。さらに CS12 試験にも移行した被験者では、初回投与から約 2 及び 2.5 年後に評価したとき、投与前 CSF 試料での SMN タンパク質濃度は維持されていた（CS1 試験のベースライン対 CS12 試験の Day 1［p = 0.01］及び Day 169［p = 0.02］）。CS12 試験の全被験者が Day 351 の時点まで到達していないが、Day 351 においても CSF 中 SMN タンパク質濃度の増加傾向が認められた。しかし、この結果は統計学的に有意ではなかった（p = 0.11）。試験間で被験者に投与された ISIS 396443 の用量は異なるため、用量－反応解析は実施しなかった。

これらの全試験で、CSF 試料は投与前にのみ採取されており、投与後の SMN タンパク質濃度増加の動態は不明である（よって、SMN タンパク質濃度の評価に最適な時点も不明）。また、ISIS 396443 の投与頻度が低いため、解析に使用できる試料は少なく、試料採取間の時間的間隔も大きかった。これらのことから、データの解釈は制限される。

2.2.1.4.3 免疫原性

スクリーニング時及び Day 85、169、351、533、715 に 47 例から採取された計 234 の血漿試料中の ADA を、本試験のデータカットオフ時点に評価した。ADA 陽性の発現率は低く、ADA 陽性と確認された試料は 2.1%（5/234）、ADA 陽性と判定された被験者は 4.3%（2/47）であった。被験者 1 例では、ADA 陽性試料の前後の試料が陰性であったことから一時的な ADA 陽性化と判断された。別の 1 例（CS2 試験に参加歴あり）で認められた ADA 陽性は、Day 1、Day 85、Day 169、及び Day 351 の投与前に認められた既存の持続性のある反応（CS12 試験のデータカットオフ時点）であった。

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しておらず、また、CSF（投与部位）中薬物濃度にも影響を及ぼさなかった。薬理活性部位である CNS 組織中の濃度に影響がないことは、非臨床試験の結果から予想された（報告書 396443-APK01PK 参照）。

2.2.2 乳児期発症型 SMA 及び未発症の SMA における薬物動態及び薬力学の評価

乳児における ISIS 396443 の薬物動態及び薬力学を CS3A、CS3B、及び SM201 試験で評価した（表 2）。

2.2.2.1 ISIS 396443-CS3A 試験

CS3A 試験は、乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 を反復投与したときの有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態を評価するための、進行中の非盲検第 2 相試験である。本試験では、2 用量の負荷投与を評価し、次いで 1 用量の維持投与を評価した。本試験中に死亡した被験者 3 例から得られた剖検試料から、CNS 組織中及び他の組織中での ISIS 396443 の薬物動態データ及び薬力学データが得られた。

本試験に登録した被験者は、ISIS 396443 の負荷投与（コホート 1 では 6 mg［n=4］、コホート 2 では 12 mg［n=16］）として IT 投与を 3 回（Day 1、15、及び 85）受けた。負荷投与後、すべての被験者は ISIS 396443 12 mg を 4 ヵ月ごとに維持投与として本試験期間中（Day 253～1261）に計 12 回受けた。薬物動態及び薬力学解析用の CSF 試料は、すべての時点で投与前に採取した。薬物動態及び免疫原性評価用の血漿試料は、表 2 に示すスケジュールに従い採取した。

本項には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の薬物動態及び免疫原性データ、並びに 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の薬力学データを示す。また、本試験中に死亡した被験者の剖検試料から得られた薬物動態及び薬力学データは、2.2.2.1.3 項に示した。本試験の薬物動態及び免疫原性に関する評価結果の詳細は、中間 CS3A CSR、11.3 項に記載した。

2.2.2.1.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中 ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

脳脊髄液

コホート 1 及び 2 の Day 631（22.5 ヵ月）までのすべての時点で投与前の ISIS 396443 平均 CSF 中濃度は概して経時的に増加し、コホート 2 では平均 CSF 中濃度は投与後 22.5 ヵ月以降に 10.3～13.6 ng/mL の濃度範囲を維持した（図 6）。この平均 CSF 中濃度の推移は、ISIS 396443 の長い終末相半減期（4～6 ヵ月）、負荷投与期及び維持投与期の投与間隔が 6 ヵ月であったこと、及び薬物濃度が定常状態に達するまでに長期間（5 半減期、約 2 年間）を要することから予想されたとおりであった。負荷投与期中、コホート 1 の被験者への投与量は、コホート 2 の被験者への投与量より低かった（6 mg 対 12 mg）。コホート 1 の被験者では、投与開始から 9 ヵ月後に開始した維持用量を 12 mg に増量した。したがってコホート 1 で平均濃度がコホート 2 の 22,5 ヵ月以降で認められ平均濃度範囲（平均値 10.3～13.6 ng/mL）に達するためには、さらに 9 ヵ月間（Day 883 まで）投与を継続する必要があった。特にコホート 1（n=4）で被験者が少ないこと（遅い時点では両コホート）、及び CSF 中濃度の実測値のばらつきが大きいことから、本試験での CSF 中濃度データの全体的な解釈には限界がある。

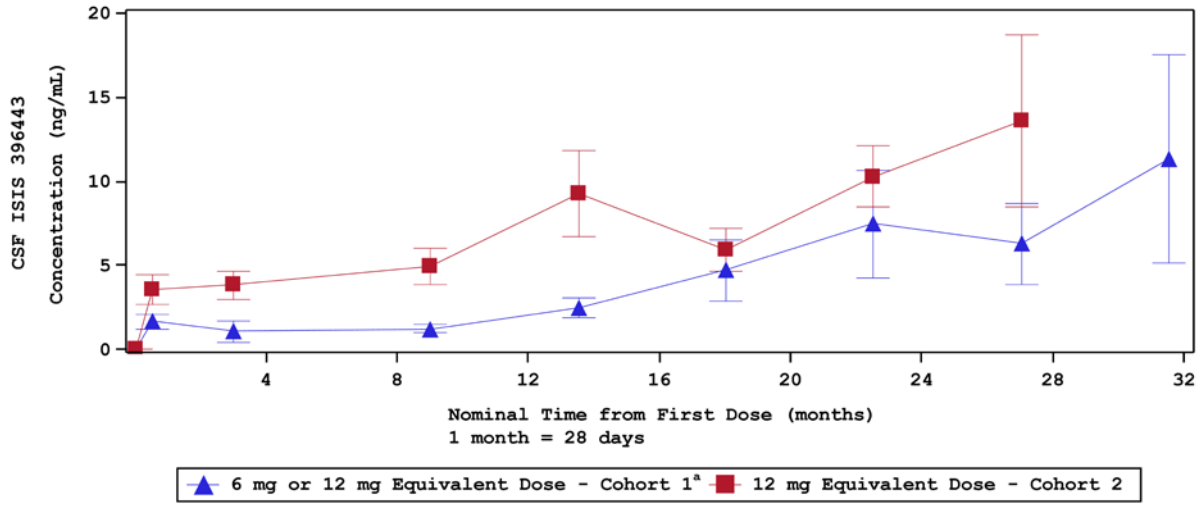
コホート 2 では Day 15（0.5 ヵ月）から Day 631（22.5 ヵ月）までの負荷投与期から維持投与期にかけての ISIS 396443 12 mg の反復投与により、平均トラフ CSF 中濃度が約 3.0 倍に蓄積し、コ

ホート 1 では Day 379（13.5 ヵ月）から Day 883（31.5 ヵ月）までの維持投与期での 12 mg の反復投与により、約 4.6 倍に蓄積した。平均 CSF 中濃度は、コホート 2 の Day 631 後には 0.3～13.6 ng/mL の濃度範囲に維持され、コホート 1 では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点（最終評価日、Day 883）に同程度の濃度が達成された。コホート 1 では、負荷投与量 6 mg から維持用量 12 mg への変更を行った被験者では、負荷投与期の CSF 中の ISIS 396443 の蓄積を評価しなかった。コホート 2 では、コホート間で異なる用量が投与された期間に当たる Day 379 までのすべての評価時点で、平均 CSF 濃度がコホート 1 よりも 2～4 倍高かった（すなわち用量比以上の濃度の増加を示した）（表 13）。両コホートに同一の維持用量を投与したことから予想されたとおり、Day 379 以降、平均 ISIS 396443 濃度の差は縮小し、コホート 2 でコホート 1 の 1～2 倍となった（すなわち用量比以下の濃度の増加を示した）。CSF 中濃度の用量比例性の解釈は、特にコホート 1（また、遅い時点では両コホート）で被験者が少数であること、及び CSF 中濃度のばらつきが大きかったことから制限される。

腰椎穿刺による各注入後に採取された投与後の試料は 1 つのみであったため、実際の CSF 中の ISIS 396443 の半減期は算出できなかった。

CSF 中濃度の被験者間のばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV の範囲は、34.4～115%）。

図 6　用量別の脳脊髄液中 ISIS 396443 濃度の平均値（±SE）の推移（数直線目盛）（ISIS 396443-CS3A 試験）：（数直線目盛）（薬物動態評価対象集団）



Patient 2315 (Day 1), Patient 2316 (Day 1) and Patient 2312 (Day 85) were excluded from summary statistics (see Section 11.1.1).
[a] Patients in Cohort 1 received a 6 mg equivalent dose on Days 1, 15, and 85, and 12 mg equivalent dose on all subsequent dosing days (beginning Day 253).
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 20:47)
Source: ISIS 396443-CS3A Interim Clinical Study Report, Figure3

表 13　　ISIS 396443 の単回又は反復 IT 投与を受けた被験者における投与前脳脊髄液中濃度（ng/mL）の要約統計量（ISIS 396443-CS3A 試験）

		Cohort 1 / 6 mg or 12 mg Equivalent[d]		Cohort 2 / 12 mg Equivalent[d]	
Study Day	Number of Doses	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
1	0	4	BLQ	14[a]	BLQ[c]
15	1	4	1.68 ± 0.872	16	3.57 ± 3.51
85	2	4	1.11 ± 1.28	13[b]	3.84 ± 2.99
253	3	4	1.24 ± 0.526	13	4.93 ± 3.99
379	4	2	2.47 ± 0.849	13	9.29 ± 9.19
505	5	2	4.74 ± 2.58	11	5.91 ± 4.26
631	6	2	7.46 ± 4.49	5	10.3 ± 4.04
757	7	2	6.30 ± 3.38	4	13.6 ± 10.2
883	8	2	11.3 ± 8.70	NSC	NSC

Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification ([redacted] pg/mL); CSF = cerebrospinal fluid; N = number of patients; NSC = no samples collected; SD = standard deviation.
[a] Patients 2315 and 2316 were removed from summary statistics (see Section 11.1.1).
[b] Patients 2312 was removed from summary statistics (see Section 11.1.1).
[c] Median value was BLQ with a range of values from BLQ to 0.21 ng/mL (see Section 11.1.1)
[d] Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details. Patients in Cohort 1 received 6 mg equivalent doses on Days 1, 15, and 85 and 12 mg equivalent on all subsequent dosing days.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 11:12)
Source: ISIS 396443-CS3A Interim Clinical Study Report, Table 20

血漿

ISIS 396443 は IT 投与後 CNS 内に分布するほか、投与部位（CSF）から全身循環にも移行すると考えられ、単回及び反復投与後最初の採血時点で最高血漿中濃度（C_{max}）を示した。Day 1 の初回投与後に C_{max} に達した後、ISIS 396443 の平均血漿中濃度は投与 24 時間後では C_{max} の 10%未満まで低下した。Day 85 での 3 回目の投与で C_{max} に達した後、平均血漿中濃度は投与 168 時間（7 日）後に C_{max} の 1%未満まで低下し、続いて投与 168 日後（Day 253）まで極めて緩徐な消失を示し、血漿中 ISIS 396443 は二相性の薬物動態を示唆した（表 14）。6 mg 又は 12 mg 用量では、反復投与後の平均血漿中濃度（Day 85 の限られたデータ及びその後の時点での投与前データ）に蓄積は認められなかった（表 14）。負荷投与期及び維持投与期において、投与前血漿中（トラフ）濃度に対する投与前 CSF 中（トラフ）濃度の比率は 3～19 倍であった。

Day 1 の初回投与後に薬物動態評価用採血を行い、個々の被験者での ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータを算出した結果を用量別に要約した（表 15）。コホート 1 及びコホート 2 での T_{max} の中央値は、それぞれ 1.71 時間及び 2.05 時間であった。両コホートで、平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4hr}$ は用量依存的であり、用量比例的な増加を示した。投与後に採血ポイントが少ないことから、血漿中の ISIS 396443 の終末相消失半減期は推定していない。

また、ISIS 396443 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4hr}$ の被験者間のばらつきは、全体的に大きかった（%CV の範囲は 68～79%）。

表 14　　ISIS 396443 の単回又は反復 IT 投与後の血漿中濃度の概要（ISIS 396443-CS3A 試験）

			ISIS 396443 Concentration (ng/mL)			
			Cohort 1 / 6 mg or 12 mg Equivalent[a]		Cohort 2 / 12 mg Equivalent[a]	
Study Day	No. of Doses	Nominal Time Since Previous Dose	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
1	0	Predose	4	BLQ	15[b]	BLQ
	1	1	4	382 ± 327	15	780 ± 655
		2	4	210 ± 128	16	671 ± 467
		4	4	186 ± 120	16	457 ± 306
2	1	24	4	24.0 ± 11.5	16	56.4 ± 20.6
85	2	Predose	4	0.406 ± 0.0611	15	0.832 ± 0.384
	3	4	4	138 ± 27.8	15	404 ± 266
92	3	168	3	0.826 ± 0.299	15	2.09 ± 1.13
253	3	Predose	4	0.102 ± 0.0976	13	0.445 ± 0.239
379	4	Predose	2	0.298 ± 0.219	13	0.550 ± 0.211
505	5	Predose	2	0.801 ± 0.904	12	0.532 ± 0.355
631	6[c]	Predose	2	0.768 ± 0.542	6	0.551 ± 0.299
757	7[d]	Predose	2	0.849 ± 0.829	4	0.750 ± 0.560
883	8	Predose	2	0.871 ± 0.827	NSC	NSC

Abbreviations: BLQ = Below the lower limit of quantification ([redacted] pg/mL); N = number of patients; NSC = no sample collected; SD = standard deviation.
[a] Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details.
Patients in Cohort 1 received 6 mg equivalent on Days 1, 15, and 85, and 12 mg equivalent on all subsequent dosing days.
[b] Insufficient sample volume was available from Patient 2309, Day 1, Predose for sample analysis.
[c] No. of doses for Patient 2306 on Day 631 equals 5.
[d] No. of doses for Patient 2306 on Day 757 equals 6.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 11:12)
Source: ISIS 396443-CS3A Interim Clinical Study Report, Table 32

表 15　　ISIS 396443 の単回 IT 投与後の血漿中薬物動態パラメータの概要（ISIS 396443-CS3A 試験）

				C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-4hr} (ng·hr/mL)	
Cohort	Nominal Equivalent Dose[a]	No. of Doses	Profile Day	N	Mean ± SD	N	Median (range)	N	Mean ± SD
1	6 mg	1	1	4	396 ± 311	4	1.71 (1.02 - 3.93)	4	894 ± 610
2	12 mg	1	1	16	829 ± 625	16	2.05 (1.00 - 4.92)	16	2181 ± 1488

Abbreviations: AUC_{0-4hr} = area under the plasma concentration-time curve from zero time (predose) to 4 hours after the intrathecal administration; C_{max} = maximum observed drug concentration in plasma; IT = intrathecal; N = number of patients; SD = standard deviation; T_{max} = time at which C_{max} occurs.
[a] Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 13:00)
Source: ISIS 396443-CS3A Interim Clinical Study Report, Table 31

2.2.2.1.2 薬力学

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までにCS3A試験の被験者全20例から採取されたCSF試料中に、SMNタンパク質が検出された（報告書 PC04-03）。CS3A試験に参加した乳児期発症型SMA患者では、CS1及びCS2試験に参加していた遅発型SMA患者に比べて、ベースライン時のCSF中SMNタンパク質濃度が有意に高く、そのばらつきが大きかった（2.2.1.1.2項及び2.2.1.2.2項参照）。タンパク質濃度のばらつきが大きいことと、年齢（生後週数）を合わせた対照群を設定していなかったことにより、CS3A試験に参加した乳児のCSF中SMNタンパク質濃度に薬物が及ぼす影響について結論を導くことができなかった。本試験で検討した生後週数範囲（登録時生後5週～30週）内では、生後週数又は性別によるCSF中SMNタンパク質濃度の変化は認められなかった。

2.2.2.1.3 試験中に死亡した被験者の剖検試料を用いた薬物動態及び薬力学解析

CS3A試験実施中に死亡した被験者3例の剖検所見から、ISIS 396443の薬理活性が示されている。これらの被験者の特性及びその死亡と剖検に関する詳細は、中間CS3A CSR、12.2.1項、及び付録16.2.9、集積剖検報告書に記載した。

個々の患者の背景及び投与に関する詳細は以下のとおり。

- 被験者1833-1303（初回投与時に生後[redacted]日）は、ISIS 396443 6 mgをDay 1、15、及び85に、12 mgをDay 251（Day 253来院の代わり）に投与された。本被験者は、最終投与の12日後に死亡した。
- 被験者1833-2302（初回投与時に生後[redacted]日）は、ISIS 396443 12 mgをDay 1、15、及び85に投与された。本被験者は、最終投与の79日後に死亡した。
- 被験者1833-2311（初回投与時に生後[redacted]日）は、ISIS 396443 12 mgをDay 1、15、及び85に投与された。本被験者は、最終投与の36日後に死亡した。

CNS及びその他の組織中でのISIS 396443の濃度及び局在

剖検試料を用いISIS 396443のCNS領域（腰髄、胸髄、頸髄、前頭皮質、側頭皮質、運動皮質、小脳、海馬、視床、脳幹）、肝臓、及び腎臓における組織中濃度（報告書 ISIS 396443-CS03APK）を評価した。被験者間で死亡から剖検試料採取までの間隔に差があったため、剖検試料から得られたISIS 396443濃度データの解釈には限界があった。

これら3被験者における脊髄標的組織（腰髄、胸髄、及び頸髄領域）でのISIS 396443濃度測定値はすべて、11 µg/gを上回った（範囲：11.93～31.8 µg/g）（表16）。CNS組織中でのこれらの濃度は、薬理活性が期待される目標治療濃度範囲（5～10 µg/g、ヒト*SMN2*を発現させたトランスジェニックマウスで確認された曝露－反応関係に基づく）を上回った。CS3A試験の維持用量は、ISIS 396443のトラフ濃度をもこの範囲内で維持できるように計画された。剖検組織試料は、最終投与後、一般的にトラフ時の試料が得られると予想される時点（投与の120日後）前の様々な時点で3例から採取した。したがって、ISIS 396443濃度は剖検時にも低下中であったが、トラフ濃度（投与の120日後）は目標治療濃度範囲内であったと予想される。

これら 3 例の被験者で評価したその他すべての脳領域でも、ISIS 396443 の濃度は定量可能であり（3 例の平均値は 1.83～8.54 μg/g、個々の濃度の範囲は 0.23～14.73 μg/g）（表 17 及び表 18）、評価された他の組織中にも全般的に ISIS 396443 が認められた（報告書 CS03APK、表 2 及び表 3）。肝臓中の ISIS 396443 濃度（平均 5.53 μg/g）は、脊髄中濃度よりも低かった（脊髄の小領域別の平均値は 16.9～26.0 μg/g）。腎臓中の ISIS 396443 濃度（平均値 26.67 μg/g）は、脊髄中濃度と同程度又はわずかに高かった。全体で最も高い濃度は腎臓（36.51 μg/g）、及び脊髄領域周辺の髄膜組織（1 例のみで採取、35.72 μg/g）でのみ認められた。

ISIS 396443 の細胞間及び細胞内での局在を評価するため、剖検した被験者の組織を対象に追加的分析を行った（報告書 PC03）。検討対象の組織は、上述の ISIS 396443 濃度を検討した脊髄、脳領域、肝臓、及び腎臓のほか、末梢神経（腰仙骨神経叢）、横隔膜、及び腰筋を含めた。これらのデータから、脊髄及び脳組織におけるニューロン及び他の細胞型（血管内皮細胞、グリア細胞、プルキンエ細胞など）のほか、腎臓、肝臓、及び筋肉を含む末梢組織にも ISIS 396443 が存在することが示された。CNS 組織における ISIS 396443 の分布は、非ヒト霊長類の CNS 組織で以前に報告された 2’-MOE 修飾オリゴヌクレオチドの分布と同様であり（Kordasiewicz 2012; Passini 2011; Rigo 2014）、ISIS 396443 が IT 投与後 CNS 組織中に広範に分布することが確認された。

表 16　　IT 投与後のヒト脊髄組織中 ISIS 396443 濃度：ISIS 396443-CS3A 試験で剖検した被験者

	Observed ISIS 396443 Concentration(μg/g)			
Tissue	Patient 2302	Patient 1303	Patient 2311	Mean ± SD
Lumbar Spinal Cord	19.46	26.6	31.8	26.0 ± 6.21
Thoracic Spinal Cord	15.92	23.7	14.2	18.0 ± 5.07
Cervical Spinal Cord	11.93	15.5	23.3	16.9 ± 5.81

SD = Standard Deviation
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 08:05)
Source: Report ISIS 396443-CS03APK, Table 1

表 17　　IT 投与後のヒト脳皮質組織中 ISIS 396443 濃度：ISIS 396443-CS3A 試験で剖検した被験者

	Observed ISIS 396443 Concentration(μg/g)			
Tissue	Patient 2302	Patient 1303	Patient 2311	Mean ± SD
Frontal Cortex	2.56	1.48	14.73	6.26 ± 7.36
Temporal Cortex	3.63	2.09	3.45	3.06 ± 0.842
Motor Cortex	5.80	8.74	10.54	8.36 ± 2.39
Combined cortex (all regions)				5.89 ± 4.53

SD = Standard Deviation
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 06:38)
Source: Report ISIS 396443-CS03APK, Table 2

表 18　　IT 投与後のほかのヒト組織中における ISIS 396443 濃度：ISIS 396443-CS3A 試験で剖検した被験者

	Observed ISIS 396443 Concentration(μg/g)			
Tissue	Patient 2302	Patient 1303	Patient 2311	Mean ± SD
Cerebellum	4.36	4.16	2.77	3.77 ± 0.87
Hippocampus	2.10	2.80	7.30	4.07 ± 2.82
Thalamus	0.23[a]	1.31	3.95	1.83 ± 1.91
Brain Stem	3.68	13.82	8.13	8.55 ± 5.08
Liver	1.33	12.88	2.39	5.53 ± 6.39
Kidney	18.44	36.51	25.07	26.67 ± 9.14

SD = Standard Deviation
[a] Value was below the lower limit of quantification that meets the assay acceptance criteria (see Section 3.2.1).
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 06:38)
Source: Report ISIS 396443-CS03APK, Table 3

剖検試料の薬力学的分析

剖検した被験者の組織をさらに分析し、ISIS 396443 の薬力学的作用を評価した。

スプライシング解析では、剖検した被験者の脊髄（腰髄、胸髄、頸髄）及び脳領域を検討し、非投与 SMA 被験者の胸髄と比較した。ISIS 396443 投与を受けた SMA 患者では、非投与 SMA 対照患者よりも、胸髄組織中のエクソン 7 を含有する *SMN2* mRNA の割合が高く、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の濃度が全体で非投与 SMA 対照患者の 2.0～3.2 倍であった（報告書 PC01 及び PC05）。ISIS 396443 は、通常 hnRNP A1/A2 タンパク質により占められている *SMN2* mRNA 前駆体の領域を標的とする（Hua 2008; Rigo 2012）。ISIS 396443 は、これらのタンパク質を置換することにより、*SMN2* mRNA へのエクソン 7 の含有を促進し、これにより全長転写産物の濃度を高める。その結果、機能性全長 SMN タンパク質の産生が増加する。スプライシング解析の結果は、ISIS 396443 の作用機序と整合しており、ISIS 396443 は期待される薬力学的作用を有することを示している。

剖検した被験者から採取した脊髄、運動皮質、及び視床組織で SMN タンパク質濃度の定量分析を実施した。投与を受けた SMA 患者では、運動ニューロンのほか、胸髄のニューロンやその他の細胞（グリア細胞、プルキンエ細胞、血管内皮細胞など）、及びその他の脊髄や CNS 領域のニューロンから、SMN タンパク質が検出された。報告書 2 報では（報告書 PC02 の定性的結果及び報告書 PC06 の定量的結果）、投与を受けた SMA 乳児と非投与 SMA 乳児の胸髄組織における免疫組織化学染色強度の結果が、SMN タンパク質濃度の増加と整合していたが、他の 1 報（報告書 EPL 604-014 の定量的結果）ではそのような整合性は確認されなかった。染色強度は、組織試料の完全性の差及び免疫組織化学的分析法に固有のばらつきに影響を受けた可能性がある。mRNA レベルでの明確なシグナルにもかかわらず、ISIS 396443 投与による SMA タンパク質濃度への影響に関して、本分析に基づく確定的結論を得ることはできなかった。

2.2.2.1.4 免疫原性

データカットオフ日の時点で、CS3A 試験の被験者全 20 例から Day 1 から Day 946 までに採取された合計 125 の血漿試料について、抗 ISIS 396443 抗体（ADA）の有無を評価した。ADA 反応の発現率は低く、陽性が確認された試料の割合は 1.6%（2/125）であり、ADA 陽性と判定された被験者の割合は 5%（1/20 例）であった。この被験者での ADA 陽性反応は、一過性とみなされた（2 時点の試料で陽性であったが、その前後の時点ではすべて免疫反応陰性であった）。

血漿中抗薬物抗体は、ISIS 396443 の血漿中又は CSF 中濃度にほとんど又は全く影響を及ぼさなかった。分布後の CSF 中濃度と CNS 組織中濃度との間に平衡状態が存在するため、これらの抗体は CNS 組織中濃度又は有効性に影響しないと予測される。2 採取時点で抗体陽性であった被験者でも、有効性の低下は認められなかった（詳細については、中間 CS3A CSR、11.3.1.3 項参照）。

2.2.2.2 ISIS 396443-CS3B 試験

CS3B 試験は、乳児期発症型 SMA 患者を対象に、ISIS 396443 の反復投与の有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態を評価するための無作為化、二重盲検、シャム処置対照、第 3 相試験である。本ピボタル試験は、乳児期発症型 SMA の投与患者と非投与対照患者とで、有効性及び安全性データを比較し、CS3A 試験デザインと比較して、より積極的な負荷投与を評価するために計画された（2.2.2.1 項）。

進行中の CS3B 試験に組み入れられた被験者は、 ISIS 396443 の IT 投与又はシャム処置（対照として使用）のいずれかに 2:1 で無作為に割付けた。ISIS 396443 12 mg を負荷投与として Day 1、15、29、及び 64 に、維持投与として Day 183 及び 302 に計 6 回投与する一方で、シャム対照処置も同一のスケジュールで実施した。ISIS 396443 の投与を受けた被験者では、各投与日の投与前に薬物動態分析用の CSF 試料を、盲検を保護できる方法で採取した。シャム処置用の盲検化されたキットには人工 CSF が含まれていた。人工 CSF は、投与を目的としたものではなく、被験者の CSF 試料との外見上の類似性を担保するために用いられた。薬物動態及び免疫原性分析用の血漿試料は、表 2 に示すスケジュールに従い採取した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日までに得られた PK データを、投与群を開示して本項に提示する。薬物動態に関する詳細及び本試験の免疫原性の結果を、中間 CS3B CSR、11.6 項に記載する。

2.2.2.2.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中 ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

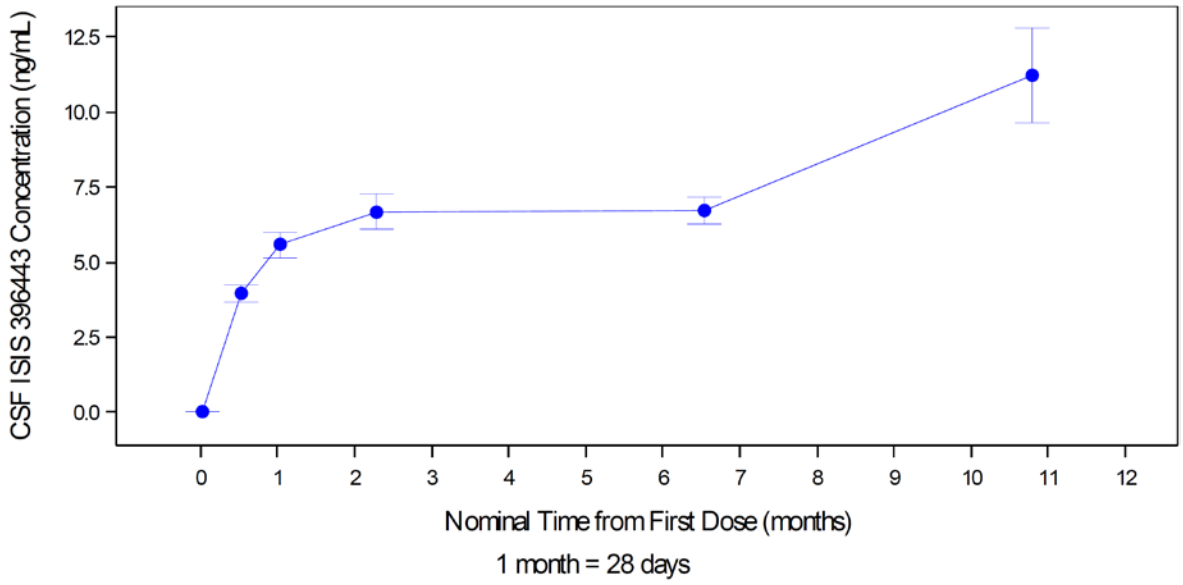
脳脊髄液

予想されたとおり、シャム処置群の CSF 中濃度はすべて定量下限未満であった。ISIS 396443 12 mg を投与した被験者では、ISIS 396443 の投与前濃度の平均値（±SD）は、最後の CSF 採取時点（Day 302）まで経時的に増加し、Day 302 の平均（±SD）濃度は 11.2（6.92）ng/mL であった。負荷投与期間及び維持投与期間（Day 15 から 302）に、12 mg 反復投与後の平均 CSF 濃度には約 2.8 倍の蓄積が認められた。本試験の CSF 中濃度データの全体的解釈は、最終評価時点（Day 302）の被験者数が比較的少ないこと、及び CSF 中濃度の被験者間でのばらつきが大きいことから制限される（図 7 及び表 19 参照）。

各 IT 投与で 1 回しか投与後試料を採取しなかったため、CSF 中での ISIS 396443 の実際の半減期を算出することはできなかった。

CSF 中 ISIS 396443 濃度の被験者間でのばらつき（%CV）は、中等度から高度（40～66%）であった（中間 CS3B CSR、表 99）。

図 7　12 mg 相当量の ISIS 396443 を単回又は反復 IT 投与後の CSF 中 ISIS 396443 濃度の平均値（±SE）の推移（線形目盛）（ISIS 396443-CS3B 試験：PK 解析対象集団）



The criteria for selecting the outliers:
(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration
(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 19　ISIS 396443 の単回又は反復 IT 投与あるいはシャム処置（対照）を受けた被験者における投与前脳脊髄液中 ISIS 396443 濃度（ng/mL）の要約統計量（ISIS 396443-CS3B 試験）

		Control		ISIS 396443(12 mg eq. (a))	
Study day	Number of doses	n	Mean +/- SD	n	Mean +/- SD
1	0	39	BLQ	56	BLQ
15	1	36	BLQ	68	3.96 +/- 2.33
29	2	33	BLQ	69	5.58 +/- 3.49
64	3	25	BLQ	56	6.68 +/- 4.42
183	4	16	BLQ	36	6.72 +/- 2.72
302	5	8	BLQ	19	11.2 +/- 6.92

NOTE: The criteria for selecting the outliers:
(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.
(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification ([redacted] pg/mL); CSF = cerebrospinal fluid; n = number of patients; NSC = no samples collected; SD = standard deviation.
SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

血漿

予想されたとおり、シャム処置群の血漿中濃度はすべて定量下限未満であった。ISIS 396443 投

与群では、1 回目及び 3 回目（それぞれ Day 1 及び 29）の投与後に最高濃度に到達した後、ISIS 396443 の平均血漿中濃度は、Day 1 では投与 24 時間後に最高濃度値の 10%未満まで、Day 29 では投与 35 日（Day 64 の投与前）後に最高濃度値の 1%未満まで低下した（表 20）。これらのデータは、IT bolus 投与後の血漿中での ISIS 396443 の薬物動態が二相性であることを示している。反復投与後、平均血漿中濃度に蓄積は認められなかった（Day 29 の投与 4 時間後、及びその後の投与日の投与前の値、表 20）。負荷投与期及び維持投与期での血漿中濃度に対する CSF 中の投与前（トラフ）濃度の比率は、2～13 倍であった。

本試験で実薬を投与した被験者での T_{max} の中央値は、2.0 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4hr}$ の平均値は、それぞれ 1103 ng/mL 及び 2811 ng*hr/mL であった（表 21）。投与後に採取した試料が少ないため、ISIS 396443 の血漿中終末相消失半減期は推定できなかった。また、試料が少ないため、C_{max} 及び AUC の解釈には注意を要する。

ISIS 396443 の C_{max} と $AUC_{0\text{-}4hr}$ の被験者間のばらつきは、全般的に中等度から高度であり、変動係数（%）は 39～194%であった（中間 CS3B CSR、表 100）。

表 20　　ISIS 396443 の単回又は反復 IT 投与あるいはシャム（対照）処置後の ISIS 396443 の血漿中濃度の要約統計量（ISIS 396443-CS3B 試験）

	Number of	Nominal time since	Control		ISIS 396443(12 mg eq. (a))	
Study day	doses	previous dose (hr)	n	Mean +/- SD	n	Mean +/- SD
1	0	Predose	36	BLQ	68	BLQ
	1	1	35	BLQ	71	897 +/- 939
		2	36	BLQ	72	838 +/- 589
		4	36	BLQ	73	658 +/- 323
2	1	24	38	BLQ	73	73.3 +/- 34.1
29	2	Predose	29	BLQ	67	2.34 +/- 0.96
	3	4	29	BLQ	65	514 +/- 218
64	3	Predose	25	BLQ	55	2.33 +/- 0.94
183	4	Predose	16	BLQ	34	1.62 +/- 3.14
302	5	Predose	10	BLQ	20	0.84 +/- 0.33

NOTE: The criteria for selecting the outliers:
(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.
(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
Abbreviations: BLQ = Below the lower limit of quantification ([redacted] pg/mL); n = number of patients; NSC = no sample collected; SD = standard deviation.
SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 21　単回 IT 投与又はシャム（対照）処置後の Day 1 における ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（ISIS 396443-CS3B 試験）

Treatment	Nominal equivalent dose (a)	No. of doses	profile day	C_{max} (ng/mL) n	C_{max} (ng/mL) Mean +/- SD	T_{max} (b) (hr) n	T_{max} (b) (hr) Median (range)	AUC_{0-4hr} (b) (ng.hr/mL) n	AUC_{0-4hr} (b) (ng.hr/mL) Mean +/- SD
ISIS 396443	12 mg eq.	1	1	76	1103 +/- 854	76	2.00 (1.00 - 24.0)	75	2811 +/- 1864

NOTE: The criteria for selecting the outliers:
(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.
(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Nominal times were used to calculate pharmacokinetic parameter.
Abbreviations: AUC_{0-4hr} = area under the plasma concentration-time curve from zero time (predose) to 4 hours after the intrathecal administration; C_{max} = maximum observed drug concentration in plasma; n = number of patients; SD = standard deviation; T_{max} = time at which C_{max} occurs.
SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

2.2.2.2.2 免疫原性

データカットオフ日までに、Day 1～302 に被験者 113 例から採取された合計 287 の血漿試料で、抗 ISIS 396443 抗体（ADA）の有無を評価した。ADA 反応の発現率は低く、陽性が確認された試料の割合は 0.70%（2/287）であり、ADA 陽性と判定された被験者の割合は 0.88%（1/113 例）であった。これは、ADA 陽性を示した被験者 2 例のうち 1 例は、Day 1 の投与前の試料のみが ADA 陽性であったためである。もう一方の ADA 陽性試料が採取された被験者は、一過性の反応を示したと判断された（前後の時点で得られた試料がすべて免疫反応陰性であった Day 64 の陽性試料）。

血漿中 ADA は、血漿又は CSF 中 ISIS 396443 濃度にほとんど又は全く影響を及ぼさなかった。分布後の CSF 中濃度と CNS 組織中濃度との間に平衡状態が存在するため、これらの抗体は CNS 組織中濃度又は有効性に影響しないと予測される。投与後、抗体陽性を示した被験者でも、有効性の低下は認められなかった（中間 CS3B CSR、11.6.1.3 項参照）。

2.2.2.3 232SM201 試験

SM201 試験は、未発症 SMA 患者を対象に、ISIS 396443 の反復 IT 投与の有効性、安全性、及び薬物動態を評価する、進行中の非盲検第 2 相試験である。本試験の被験者は、初回投与時に生後 6 週間以下であり、5q SMA ホモ接合性欠失又は変異あるいは複合ヘテロ接合体の変異及び *SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有することを示す遺伝学的記録があり、かつ尺骨の CMAP 値は 1 mV 以上であり、加えて SMA の徴候と症状がない。本試験は、SMA の臨床診断を受ける前の被験者を対象に ISIS 396443 を評価する最初の試験であり、ISIS 396443 投与により SMA の症状発現を予防し、又はその重症度を大幅に軽減できるか否かを検討するために実施した。

本試験に組み入れられた被験者は、ISIS 396443 12 mg を負荷投与として IT 投与を Day 1、15、29、及び 64 に、維持投与として Day 183、302、421、540、659、及び 778 に、計 10 回受けた。すべての投与日の投与前に、薬物動態及び薬力学的解析用の CSF 試料を採取した。表 2 に示すスケジュールに従い薬物動態及び免疫原性評価用の血漿試料を採取した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日までの薬物動態及び免疫原性データを示す。本試験での薬物動態及び免疫原性評価結果に関する詳細は、中間 SM201 CSR、11.3 項に記載した。

2.2.2.3.1 薬物動態

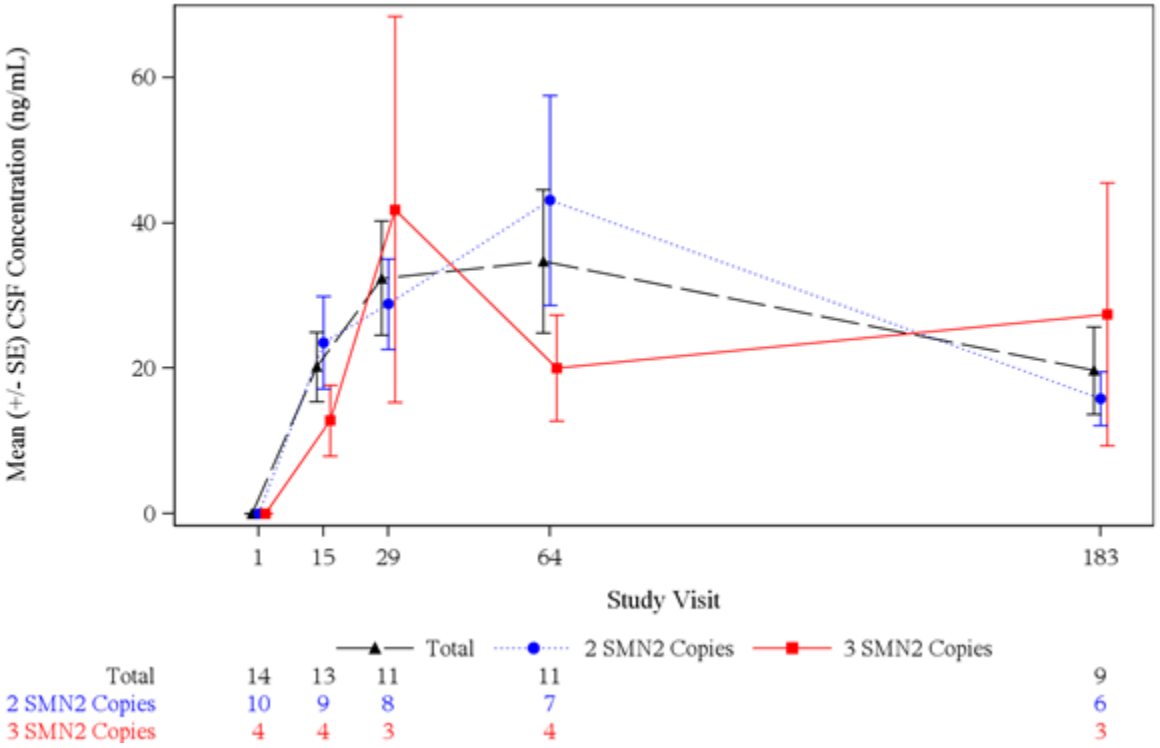
脳脊髄液

CSF 中 ISIS 396443 濃度は、2 回の負荷投与後、約 1.6 倍の蓄積を示し、Day 29 の投与前平均（± SD）CSF 中濃度は 32.4（26.01）ng/mL であった（図 8）。さらに投与を継続したとき ISIS 396443 濃度の平均値（± SD）は 19.7（18.13）～34.7（32.69）ng/mL の範囲内であり、このことは、Day 29 以降の投与継続により平均 CSF 中濃度にさらなる蓄積は生起しなかったことを示唆している。本試験の未発症被験者での CSF 中濃度データの全体的な解釈は、被験者が少ないこと、及び CSF 中濃度の被験者間でのばらつきが大きいことにより制限される（表 22 参照）。

各 IT 投与後で 1 回しか投与後試料を採取しなかったため、CSF 中での ISIS 396443 の実際の半減期は算出できなかった。

CSF 中 ISIS 396443 濃度の被験者間でのばらつき（%CV）（Day 15、29、64、及び 183）は、高度（80～94%）であった（中間 SM201 CSR、表 68）。

図 8　　平均 CSF 中濃度の推移（数直線目盛）（232SM201 試験：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）



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

表 22　CSF 中 ISIS 396443 濃度の概要－ITT 集団（232SM201 試験：データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

Study day	No. doses	Nominal time since Previous dose	2 *SMN2* copies N	2 *SMN2* copies Mean +/- SD	3 *SMN2* copies N	3 *SMN2* copies Mean +/- SD	Total N	Total Mean +/- SD
1	0	PRE-DOSE	10	0.0069 +/- 0.02182	4	0.0000 +/- 0.00000	14	0.0049 +/- 0.01844
15	1	PRE-DOSE	9	23.4944 +/- 19.097	4	12.8150 +/- 9.7012	13	20.2085 +/- 17.117
29	2	PRE-DOSE	8	28.8650 +/- 17.588	3	41.8633 +/- 45.983	11	32.4100 +/- 26.005
64	3	PRE-DOSE	7	43.1143 +/- 38.082	4	20.0625 +/- 14.517	11	34.7318 +/- 32.690
183	4	PRE-DOSE	6	15.8367 +/- 9.0224	3	27.4200 +/- 31.247	9	19.6978 +/- 18.125

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

血漿

初回投与 4 時間後の平均血漿中濃度は、448.6 ng/mL であった（表 23）。Day 64、183、及び 302 の評価時点での平均血漿中濃度は、それぞれ 1.5、0.8、及び 0.8 ng/mL であり、このことは、Day 64 以降平均血漿中濃度に反復投与による蓄積が生起しなかったことを示している。*SMN2* 遺伝子コピー数と血漿中 ISIS 396443 濃度との間に、明確な関連性は認められなかった。

血漿中 ISIS 396443 濃度の被験者間でのばらつき（%CV）（Day 64 及び 183）は、中等度であり、28～31%であった（中間 SM201 CSR、表 67）。

表 23　　血漿中 ISIS 396443 濃度の概要－ ITT 集団（232SM201 試験：データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

Study	No.	Nominal time since	2 *SMN2* copies		3 *SMN2* copies		Total	
day	doses	Previous dose	N	Mean +/- SD	N	Mean +/- SD	N	Mean +/- SD
1	1	4 HOURS POST-DOSE	9	399.2 +/- 292.66	4	559.8 +/- 494.19	13	448.6 +/- 352.28
64	3	PRE-DOSE	7	1.5 +/- 0.31	4	1.4 +/- 0.61	11	1.5 +/- 0.41
183	4	PRE-DOSE	6	0.9 +/- 0.31	3	0.8 +/- 0.18	9	0.8 +/- 0.26
302	5	PRE-DOSE	1	0.8 +/- N/A	0		1	0.8 +/- N/A

Subject 506-001 had a PK sample taken 6 minutes post dose and is excluded.
SOURCE: [redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

2.2.2.3.2 免疫原性

本試験のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、14 例の被験者から Day 1、64、183、及び 302 に採取した計 33 の血漿試料で ADA の有無を評価した。1 例では、試料の量が不十分であったため、分析を行えなかった。32 の試料のすべてで ADA は陰性であった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、全試験を通しての ISIS 396443 の薬物動態、薬力学、及び免疫原性について概括する。概括には、個々の治験報告書のほか、CS1、CS2、CS3A、CS10、及び CS12 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析（PPK 解析）のデータが含まれる。

3.1 項には、PPK 解析の結果を記載し、3.2 項には、2 項に示した個々の治験報告書のデータに基づく CSF 及び血漿中の ISIS 396443 の薬物動態特性の要約を、3.3 項には、薬力学データをそれぞれ記載する。薬物動態及び特別な患者集団に及ぼす影響因子は 3.4 に記載し、第 3 相試験の用量設定、臨床開発プログラム全体での推奨用量の設定根拠の要約を 3.6 項にそれぞれ詳述する。3.7 項では、個々の治験報告書から得られたデータ、及び試験間解析概要報告書（報告書 IS09）に基づき、免疫原性について要約する。

3.1 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態（PPK）解析では、乳幼児、小児及び青年に対し、ISIS 396443 12 mg の固定用量をまず 4 回負荷投与し、次いで 4 ヵ月ごとに維持投与する投与方法が支持された。本投与方法により目標とする CSF 中曝露量（すなわち、定常状態トラフ濃度への迅速な到達とその濃度の維持）が達成される。

報告書 IS11 に記載した通り、最初の PPK モデルを構築し、PPK データセットに適用した。その後、当該モデルを調整し、更新されたモデルでデータを再解析した（報告書 CPP-017-001-BIIB058、以下報告書 CPP-017 と呼ぶ）。更新モデルの目的は以下の通りであった。

- SMA 患者に髄腔内投与した後の ISIS 396443 の動態特性を明らかにするための最初の PPK モデルを更新し、比較的年長の患者における曝露量の予測を最適化すること。
- 特定の年齢群における単回投与後の ISIS 396443 曝露量を予測すること。
- 3 種類の投与方法（4 回の負荷投与と 4 ヵ月ごとの維持投与、3 回の負荷投与と 6 ヵ月ごとの維持投与、及び 4 回の負荷投与と 6 ヵ月ごとの維持投与）による反復投与を受けた後の ISIS 396443 曝露量を予測すること。
- 4 ヵ月ごと及び 6 ヵ月ごとの維持投与後の ISIS 396443 の定常状態曝露量を予測すること。

最初のモデル及び新モデルでの結果を次の 2 項に要約する。

3.1.1 報告書 IS11

臨床試験 5 試験（完了した試験 CS1、CS2 及び CS10、並びに進行中の試験 CS12 及び CS3A）の計 72 例の被験者（乳児 29 例及び遅発型 SMA 患者 43 例）から得られた併合データを基に構築したモデルを使用し、遅発型 SMA 患者及び乳児期発症型 SMA 患者における CSF 中及び血漿中 ISIS 396443 の PPK 解析を実施した。使用した進行中の試験のデータは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日までに得られたデータである。これらの解析の一環として、CS3A 及び CS3B 試験で使用された用法・用量による CSF 中曝露量を PPK モデルでシミュレートし、CS3A 及び C3B 試験の推定データをそれらの試験の実際のデータと比較したところ、ほぼ等しかった。

母集団薬物動態モデル及び共変量

CSF 及び血漿中の ISIS 396443 の薬物動態を同時に最もよく説明できたのは、CSF と CNS 組織に相当する 2－コンパートメント､及び血漿とその末梢コンパートメントに相当する 2－コンパートメントから成る 4－コンパートメントモデルであった（報告書 IS11、7.5 項、図 1）。ISIS 396443 は、CNS 中に広範に分布し、CNS 中の分布容積は CSF 中の分布容積の約 600 倍を上回る。

ベースライン体重は､ISIS 396443 の薬物動態のばらつきを説明する唯一の重要な共変量であり、CSF 量、血漿量、及び血漿クリアランスに影響するが、CSF クリアランスには影響しない。体重と年齢とは相関性が高いため、最終モデルの共変量である体重は、年齢と同一の影響を及ぼす。最終モデルでは、推定 CSF 量が 0 歳から 2 歳まで年齢を伴い着実に増加するが、2 歳を過ぎると定常化すると予測されることから、乳児では年齢に基づき投与量を調節し、2 歳以上の被験者には固定用量とする投与方針が支持される。

グラフィカル解析では、性別が ISIS 396443 のいずれの薬物動態パラメータにも共変量として影響しないことが示された｡被験者の大多数が白人であったが（86%､被験者集団 72 例中 62 例）、人種は薬物動態パラメータに対し有意な影響を及ぼさないと考えられる。

PPK モデルには関係していないが、臨床試験に組み入れられた被験者集団には腎不全及び肝不全例は報告されていない。肝機能及び腎機能の生化学検査値を検討したところ、PPK モデル構築に用いた臨床試験では異常値や懸念すべき傾向は報告されていなかった。しかし、上述の肝機能及び腎機能の生化学マーカーとモデル推定された PK パラメータとの間の関連性を評価するために、グラフィカル解析も実施した。いずれのマーカーも、モデルの被験者間でのばらつき項のいずれの値とも明らかな相関を示さなかった。よって、検討した肝機能及び腎機能の生化学マーカーに関する限り、いずれのマーカーも、当該被験者集団における個体間での薬物動態のばらつきに寄与しないと考えられる。肝機能障害及び腎機能障害に関する詳細は、3.4.2 項に示した。血液生化学検査値又は尿検査値の変化の概要及び肝臓及び腎臓の ISIS 396443 への曝露に関する考察は、M2.7.4、1.2 項（Overall Extent of Exposure）及び 5.1.3 項（Subjects with Hepatic Insufficiency or Severe Renal Failure）に記載した。

3.1.2 報告書 CPP-017

最初の PPK 解析で使用したデータセットと同じデータセットで、新たな PPK 解析を実施した（報告書 CPP-017）。

PPK モデルと共変量

この更新 PPK モデルは､CSF の 2 つのコンパートメント及び血漿の 2 つのコンパートメントから成る 4 コンパートメントモデルであり、中心血漿容積（V_p）、中心 CSF 容積（V_{csf}）及び血漿中クリアランス（CL_p）の PK パラメータに対する唯一の共変量として時期により異なる体重を使用した（最初の PPK モデルではベースライン体重を使用）。CSF 中クリアランス（CL_{csf}）は、体重に依存しなかった。従来の変数増加法及び診断プロットの評価により、共変量を評価した。最終的な新モデルの評価は、適合度プロット、ブートストラップ解析、prediction-corrected visual predictive check（pcVPC）及び外的妥当性の検証により行った。最終的な新母集団 PK モデルを使

用し、小児の様々な年齢群にわたり単回投与、反復投与及び定常状態等のシミュレーションを実施した。

その結果、更新モデルと最初のモデルとでは、組み込まれた共変量が異なるものの（特に、時期により異なる体重とベースライン体重の違い）、適合度基準に関する有意差は認められなかった。

CSF 中終末相半減期

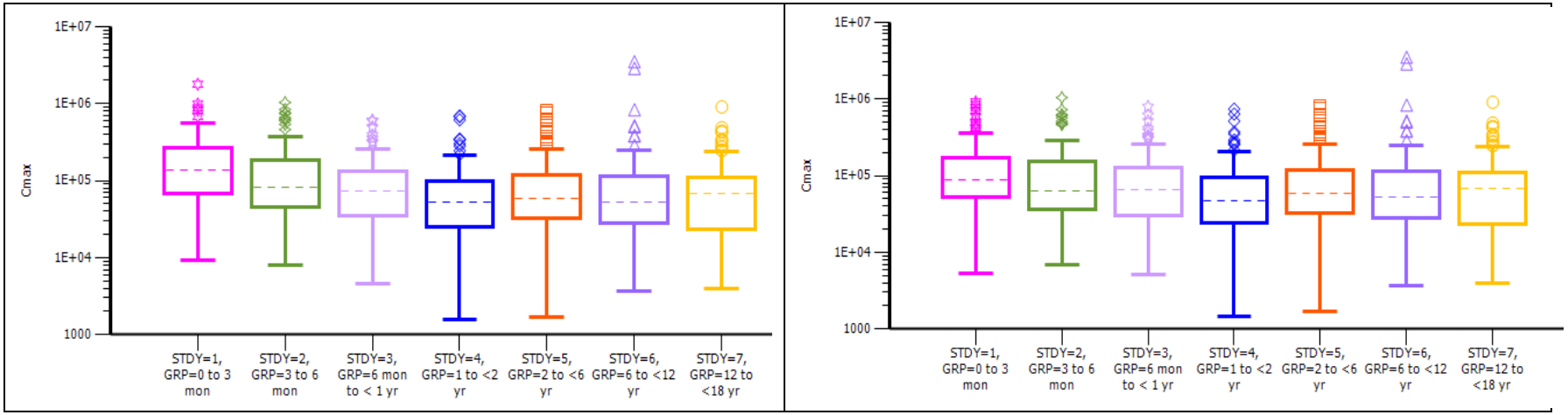
更新モデルを用いて実施された単回投与シミュレーションでは、単回投与後の CSF 中半減期は約 3～4 ヵ月と推定され、年齢群間に差は認められなかった。報告書 CPP-017、別紙 1、表 12 を参照のこと。

単回及び反復投与後のシミュレーション

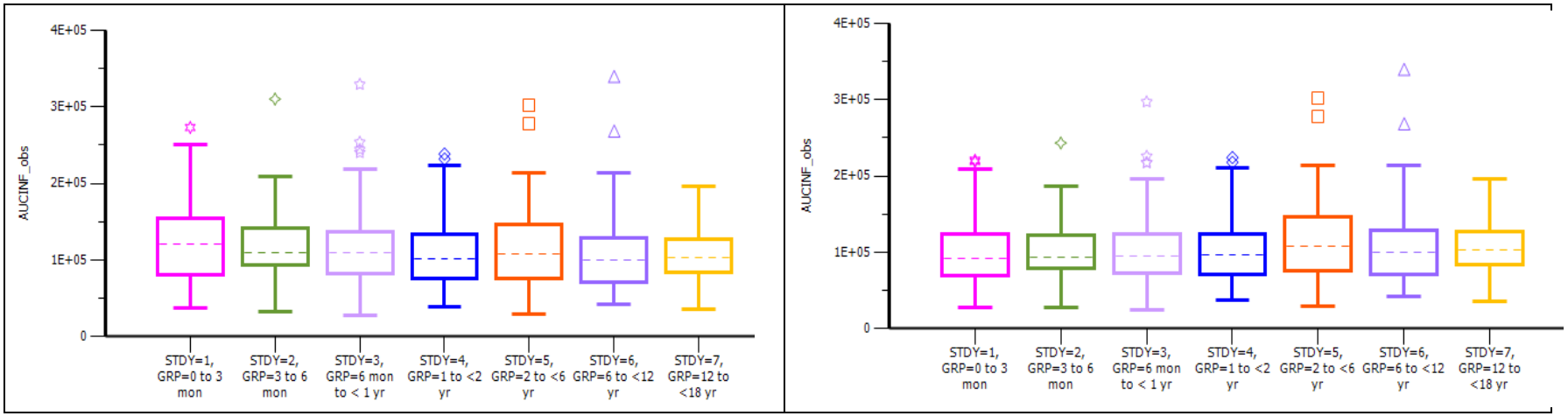
単回投与シミュレーションでは、固定用量の投与（全被験者に 12 mg）と年齢別用量の投与（2 歳超の被験者では 12 mg、生後 24 ヵ月以下の被験者では月齢別用量）とを、CSF 中 C_{max} 及び AUC_{∞} により比較した。C_{max} については、各年齢群内で非常に大きいばらつきが認められ、固定用量と年齢別用量のいずれを使用したかに関わりなく、全年齢群でパラメータの分布の大部分が重なっていた（図 9、パネル A）。AUC については、いずれの投与方法でも、各年齢群内のばらつきは約 40%であり、全年齢群でパラメータの分布の大部分が重なっていた（図 9、パネル B）。

図 9　　固定用量及び年齢別用量による単回投与後の年齢群ごとの CSF 中 C_{max} 及び AUC_{∞}

Panel A.　単回投与後の年齢群ごとの CSF C_{max}（ng/mL）プロット図（片対数スケール）：固定用量（左）及び年齢別用量（右）



Panel B.　単回投与後の年齢群ごとの CSF 中 AUC_{inf}（ng*hr/mL）のプロット図（片対数スケール）：固定用量（左）及び年齢別用量（右）



反復投与のシミュレーションも実施した。3 種類の投与方法（3 回の負荷投与と 6 ヵ月ごとの維持投与、4 回の負荷投与と 4 ヵ月ごとの維持投与、又は 4 回の負荷投与と 6 ヵ月ごとの維持投与）のうちの 1 つによる反復投与を受けた被験者における約 2 年間にわたる CSF 中濃度の推移を予想した。生後 1～7 ヵ月、2～<6 歳、6～<12 歳及び 12～<18 歳の 4 年齢群でシミュレーションを実施した。小児及び青年に対し 4 回の負荷投与後に 4 ヵ月ごとの維持投与を行う投与方法での CSF 中曝露量（迅速に定常状態トラフ濃度に達し、その濃度が一定に維持された）は、SMA 乳幼児患者に同一の投与方法による投与を行ったピボタル試験（CS3B 試験）での曝露量と同等であった。反復投与のシミュレーションでは、更新モデルにより定常状態濃度をより適切に予測することができた。これは、時期により異なる体重を PK パラメータの重要な予測因子として組み込んだためであった。

用量線形性

また更新 PPK モデルにより、ISIS 396443 の PK が 3～12 mg の範囲で線形であることも示された。

3.2 ISIS 396443 の薬物動態特性

本項は、薬物動態データが得られた臨床試験 7 試験の個々の CSR 記載データに関する試験間解析の概要である。これらの試験の試験デザインは、1.1.2 項及び表 2 に記載した。各試験の個々の結果は、2 項に示した。

ISIS 396443 を髄腔内の CSF 中に直接投与することにより、ISIS 396443 を CNS 内の作用部位近辺に送達することができる。さらに、ISIS 396443 は速やかに CSF から全身循環に移行するため、T_{max} は数時間となる。

全体として、CSF 中の ISIS 396443 の薬物動態は臨床試験間で同様であり、各臨床試験での被験者集団間でも同様である。血漿中薬物動態パラメータも、体重により補正した場合、同様であった。

脳脊髄液

CSF 中の ISIS 396443 濃度は、遅発型 SMA 患者及び SMA と診断された乳児の両集団で用量依存的に増加し、遅発型 SMA 患者では 1 mg から 12 mg の用量増加に対し用量比を下回る増加を示し、SMA と診断された乳児では 6 mg から 12 mg の用量増加に対し用量比例的な、又は用量比を上回る増加を示した。CSF 中 ISIS 396443 濃度は、遅発型 SMA 患者及び SMA と診断された乳児で、12 mg の反復負荷投与及び維持投与により 1.4～3.0 倍に蓄積し、最終的に約 24 ヵ月以内に定常状態に達した。このことから、定常状態到達後にさらに投与を継続しても、CSF 中又は CNS 組織中の濃度は定常状態レベル以上に蓄積しないと考えられる。各被験者集団の CSF 中の薬物動態を以下に要約する。臨床試験間で用法・用量（用量及び投与頻度）が大きく異なり、投与から試料採取までの時間も非常に多様であるため、CSF 中濃度を各臨床試験での被験者集団間で直接比較することは意味がない。

遅発型 SMA 患者では、平均 CSF 中濃度は全般的に 1 mg から 12 mg の用量増加に対し用量比を

下回る増加を示した（CS1 及び CS2 試験）。被験者間での CSF 濃度のばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV の範囲：20.9～91.5%）。CS2 試験では、平均 CSF 濃度（各投与前の採取試料）には、2 回の投与後約 1.4～1.5 倍の蓄積が認められた。CSF 中の終末相消失半減期は、CS1 試験で以前に ISIS 396443 の投与を受けた CS2 及び CS10 試験の被験者で 135～177 日と推定された（表 24）。しかし、被験者数が少ないこと（n=3～8）、半減期の算出に用いる投与後 CSF 試料数が不十分であったこと（n=2）、及び CSF 中の薬物濃度のばらつきが大きいことから、CSF 中の半減期を推定するのは困難であった。長い半減期は、サルで報告された半減期値及び PPK 解析での推定値（小児での中央値の範囲：103～134 日［報告書 CPP-017、表 12 参照］）と整合しており、このことから、IT 投与後の維持投与の長期間隔（4～6 ヵ月等）の妥当性が裏付けられる。

表 24　　単回 IT 投与後の脳脊髄液中での ISIS 396443 の半減期の概要

Nominal Dose	Study	$t_{1/2}$ (days)
1 mg (n=4)	ISIS 396443-CS1 to ISIS 396443-CS2	135 ± 42.8
3 mg (n=6)	ISIS 396443-CS1 to ISIS 396443-CS10	135 ± 14.8
6 mg (n=3)	ISIS 396443-CS1 to ISIS 396443-CS10	163 ± 26.5
9 mg (n=8)	ISIS 396443-CS1 to ISIS 396443-CS10	177 ± 41.3

n = number of subjects; $t_{1/2}$ = terminal half-life
Data presented as mean ± standard deviation.
Sources: CSR ISIS 396443-CS2, Table 15; CSR ISIS 396443-CS10, Table 10

SMA と診断された乳児を対象に実施した臨床試験（CS3A、CS3B、及び SM201 試験）のうち、CS3A 試験は複数の用量を評価した唯一の試験であった。本試験では、用量を 6 mg から 12 mg にしたとき、平均 CSF 中 ISIS 396443 濃度は Day 379 まで用量比例的な、又は用量比を上回る増加を示した。その後、6 mg コホートを 12 mg の維持投与に切り替えたとき、予想どおり CSF 中濃度の増加は比較的小さかった。被験者間での CSF 中濃度のばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV の範囲：34.4%～115%）。平均 CSF 中濃度（各投与前の採取試料中濃度）は、CS3A 試験の Day 631 までの 12 mg での反復負荷投与及び維持投与後、約 3 倍に蓄積し、SM201 試験での 2 回の負荷投与後、約 1.6 倍に蓄積し、CS3B 試験での 12 mg での反復負荷投与及び維持投与（Day 15～302）後、約 2.8 倍に蓄積した。平均 CSF 中濃度は、CS3A 試験では 22.5 ヵ月以降に 0.3～13.6 ng/mL の濃度範囲を維持した。CS3B 試験では、中間解析時までの試料採取期間が短かったため（302 日）、定常状態の評価には限界があった。しかし、CS3B 試験の Day 302 の最終試料採取時の平均濃度（11.2 ng/mL）は、CS3A 試験で 22.5 ヵ月以降の薬物濃度の範囲内（10.3［4.04］～13.6［10.2］ng/mL）であった。

SMA と診断された乳児での Day 253 までの CSF 中 ISIS 396443 濃度の試験間での比較を、表 25 に示す。CS3A 試験と CS3B 試験では初回投与を受けた後の Day 15 での CSF 中 ISIS 396443 濃度の平均値（±SD）は同様（それぞれ 3.57［3.51］ng/mL 及び 3.96［2.33］ng/mL）であった。SM201 試験で初回投与後 Day 15 に測定された CSF 中 ISIS 396443 濃度の平均値（±SD）（20.2［17.1］ng/mL）は、CS3A 試験及び CS3B 試験の Day 15 で実測値の約 5～6 倍であったことが分かっている。SM201 試験での平均 ISIS 396443 濃度は、CS3A 試験の 22.5 ヵ月以降での濃度範囲（10.3［4.04］～13.6［10.2］ng/mL）に近い 19.7 ng/mL まで低下した Day 183 時点まで、他の試験と比べて一貫して高かった。未発症 SMA 集団と乳児期発症型 SMA 集団との間に認められた CSF 中濃度の初期の差は、低い CSF から血漿への移行率（Brodbelt 2007; Clark 1920; Grzybowski 2007; Johanson

2008; Mack 2009)、低い CSF 量（Matsuzawa 2001)、結果的に CSF 量及び CSF 流量に影響を及ぼす可能性のある水分補給状況、及び若齢被験者での高い CSF 中タンパク質含量（Biou 2000）を含む複数の原因に起因するものと考えられる。SM201 試験での高い曝露量は、非臨床試験で安全性の観点から許容可能と判断された曝露量の範囲内である。SM201 試験では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の治験中間報告書のカットオフ日の時点で、安全性シグナルは検出されておらず、これらの被験者は、試験終了まで通常の医学的／安全性モニタリングを通じて引き続き監視される。

SMA と診断された乳児では、投与後に採取された試料が少ないため（n=1)、CSF の実際の半減期を算出できなかった。しかし、PPK 解析で得られたシミュレーションデータ（3.1 項）に基づき、乳児での半減期は 159～172 日の範囲内であると推定された。これは、遅発型 SMA 患者で認められた半減期と同程度であった。CS3B 試験での CSF 中トラフ濃度の実測値を、PPK 解析に基づき予測された CSF 中トラフ濃度と比較したところ、同様であった（3.1 項参照)。

表 25　ISIS 396443 の単回又は反復 IT 投与を受けた SMA と診断された乳児での投与前の脳脊髄液中 ISIS 396443 濃度（ng/mL）の平均値（± SD）の推移の概要

Study	Dose[a]	Loading Dose Period					Maintenance Dose Period	
		Day 1	Day 15	Day 29	Day 64	Day 85	Day 183	Day 253
Infantile-onset SMA								
ISIS 396443-CS3A	6 mg or 12 mg Equivalent[b] (n=4)	BLQ n=4	1.68 (0.872) n=4	NA	NA	1.11 (1.28) n=4	NA	1.24 (0.526) n=4
ISIS 396443-CS3A	12 mg (n=16)	BLQ[c] n=14	3.57 (3.51) n=16	NA	NA	3.84 (2.99) n=13	NA	4.93 (3.99) n=13
ISIS 396443-CS3B	12 mg (n=76)	BLQ n=56	3.96 (2.33) n=68	5.58 (3.49) n=69	6.68 (4.42) n=56	NA	6.72 (2.72) n=36	NA
Presymptomatic SMA								
232SM201	12 mg (n=17)	0.0049 (0.01844) n=14	20.2085 (17.117) n=13	32.4100 (26.005) n=11	34.7318 (32.690) n=11	NA	19.6978 (18.125) n=9	NA

BLQ = below the limit of quantification ([redacted] pg/mL); NA = not applicable (no sample collected at this time point per protocol; n = number of subjects; SMA = spinal muscular atrophy
[a] Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age; see individual study protocols for additional details.
[b] Patients in Cohort 1 in ISIS 396443-CS3A received 6 mg equivalent doses on Days 1, 15, and 85 and 12 mg equivalent on all subsequent dosing days.
[c] Median value was BLQ with a range of values from BLQ to 0.21 ng/mL
Sources: CSR ISIS 396443-CS3A, Table 28; CSR ISIS 396443-CS3B, Table 29; CSR 232SM201, Table 19

血漿

血漿中薬物濃度は、用法・用量、年齢、及び体重の違いを考慮に入れると、すべての試験で概して同様であった。CSF 中薬物濃度解析と同様に、試験デザイン及び採血スケジュールが多様であったため、臨床試験間で血漿中濃度データを直接比較しても、解釈は困難である。また、実際の CSF 中曝露量と血漿中曝露量との比較には、試料測定の違い（すなわち、CSF では血漿で収集するプロファイルに加え、トラフ濃度も測定）による限界がある。ISIS 396443 の分布動態は、試験間で同様であり、遅発型 SMA 患者と SMA と診断された乳児との間でも比較的類似していた。IT 投与後、ISIS 396443 の同一試料採取時点での血漿中濃度は CSF 中濃度よりも低かった。IT 投与された ISIS 396443 は、投与部位（CSF）から全身循環に速やかに移行し、単回及び反復投与後数時間以内に最高血漿中濃度が認められた（血漿中 T_{max} の中央値 : 初回投与の 1.7～6.0 時間後）。最高濃度に到達後、ISIS 396443 の血漿中濃度は、投与の 168 時間（7 日）後に最高濃度の 1%未満まで低下し、続いて投与 168 日後までの遅い採血時点にかけてより緩徐に低下し、IT 投与後の ISIS 396443 の血漿中薬物動態が二相性であることを示した。血漿濃度の初期の低下は、主にサルを用いた非臨床試験で認められたと同様に血漿から全身組織への広範な分布（M2.6.4、4 項参照）によると考えられる。

単回及び反復 IT 投与後の ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータは、体重で補正すると、各臨床試験での同一用量群間で同様であった。個々の試験では用量比からの逸脱が認められたものの、全試験間では、血漿中 C_{max} 及び AUC の平均値は、検討した用量範囲では、ほぼ用量に比例して増加した。個々の試験と試験間評価との間に見られた用量比例性の違いは、被験者数が少ないこと、及び被験者間のばらつきが中等度から高度であることと関係している可能性が高い。初回投与後の薬物動態パラメータを、用量別に表 26 に要約する。用量補正後の血漿中 C_{max} 及び AUC は、SMA と診断された乳児（スクリーニング時に生後 7 ヵ月未満、CS3A 及び CS3B 試験）で遅発型 SMA 患者（スクリーニング時 2 歳以上、CS1、CS2、CS10、及び CS12 試験）のほぼ 4～14 倍であった。この差は、SMA と診断された乳児の体重（平均値： CS3A 試験で 6.78 kg、CS3B 試験で 6.58 kg）が遅発型 SMA 患者の体重（平均値： CS1 試験で 23.6 kg、CS2 試験で 29.2 kg、CS10 試験で 26.1 kg、CS12 試験で 31.1 kg）の約 4～5 分の 1 であったことと整合しており、また ISIS 396443 と類似の ASO について報告された体重別の血漿中曝露量の直接スケーリングとも整合した（Geary 2003; Yu 2007）。CS1、CS2、CS12、CS3A、及び CS3B 試験での血漿中 ISIS 396443 の終末相消失半減期は、投与後に採取された試料が少ないため推定できなかった。CS10 試験では、血漿中の ISIS 396443 の終末相消失半減期は、63.1～86.5 日と推定された。

血漿中濃度及び曝露量（C_{max} 及び AUC）に反復投与による蓄積は、認められなかった。

ISIS 396443 の血漿中 C_{max} 及び AUC の被験者間でのばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV の範囲：28.2～194%）。

表 26　　単回 IT 投与後の ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータの概要

Nominal Dose (n)	Study	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-4hr} (ng*hr/mL)	AUC_{0-6hr} (ng*hr/mL)	AUC_{0-20hr} (ng*hr/mL)[a]	$t_{1/2}$ (days)
Children with later-onset SMA							
1 mg (n=6)	ISIS 396443-CS1	8.74 ± 6.31	2.05 (0.95-12.0)	23.3 ± 20.2	NC	90.9 ± 55.0	NC
3 mg (n=6)	ISIS 396443-CS1	42.7 ± 38.0	5.04 (1.22-8.02)	89.9 ± 89.1	NC	413 ± 116	NC
3 mg (n=8)	ISIS 396443-CS2	51.5 ± 72.7	5.09 (2.03-12.0)	NC	181 ± 225	NC	NC
6 mg (n=6)	ISIS 396443-CS1	49.4 ± 19.6	4.05 (3.93-8.22)	99.7 ± 64.9	NC	605 ± 234	NC
6 mg (n=8)	ISIS 396443-CS2	79.8 ± 57.2	5.93 (2.00-23.0)	NC	306 ± 259	NC	NC
6 mg (n=4)	ISIS 396443-CS10	73.6 ± 26.9	6.03 (4.02-6.18)	NC	275 ± 158	NC	86.5 ± 9.38
9 mg (n=10)	ISIS 396443-CS1	118 ± 70.8	4.08 (1.25-7.98)	310 ± 222	NC	1022 ± 492	NC
9 mg (n=9)	ISIS 396443-CS2	141 ± 52.8	3.92 (2.00-8.03)	NC	601 ± 249	NC	NC
9 mg (n=14)	ISIS 396443-CS10	89.0 ± 58.3	5.39 (1.00-6.22)	NC	361 ± 266	NC	63.1 ± 7.97
12 mg (n=9)	ISIS 396443-CS2	208 ± 110	4.05 (1.97-12.0)	NC	823 ± 442	NC	NC
12 mg (n=47)	ISIS 396443-CS12	189 ± 138	4.13 (1.00-6.40)	NC	694 ± 473	NC	NC
Infantile-onset SMA							
6 mg[b] (n=4)	ISIS 396443-CS3A	396 ± 311	1.71 (1.02-3.93)	894 ± 610	NC	NC	NC
12 mg[b] (n=16)	ISIS 396443-CS3A	829 ± 625	2.05 (1.00-4.92)	2181 ± 1488	NC	NC	NC
12 mg[b] (n=76)	ISIS 396443-CS3B	1103 ± 854	2.00 (1.00, 24.0)	2811 ± 1864	NC	NC	NC

Abbreviations: AUC= area under the plasma concentration-time curve after the intrathecal administration; AUC_{0-4hr} = AUC from time 0 to 4 hours; AUC_{0-6hr} = AUC from time 0 to 6 hours; AUC_{0-20hr} = partial AUC from time 0 to 20 hours; C_{max} = the maximum concentration observed in plasma; n = number of subjects; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time at which C_{max} occurs, NC = not calculated

Notes: Data presented as mean ± standard deviation, except T_{max}, which is presented as median (minimum-maximum).

[a] AUC_{0-20hr} was calculated only for subjects who had at least 1 additional blood sample collected between 4 and 20 hours after dosing (at 6, 8, or 12 hours after dosing) through an indwelling catheter.

[b] Scaled equivalent dose. The dose volume was scaled by infant age to be equivalent to the noted dose in children ≥ 2 years of age, based on CSF volume.

Sources: CSR ISIS 396443-CS3A, Table 95; CSR ISIS 396443-CS3B, Table 31; CSR ISIS 396443-CS1, Table 13; CSR ISIS 396443-CS2, Table 17; CSR ISIS 396443-CS10, Table 12; CSR ISIS 396443-CS12, Table 9

-

3.3 薬力学

CNS 組織中の *SMN2* スプライシング及び SMN タンパク質の分布、並びに CSF 中の SMN タンパク質濃度を評価することにより、ISIS 396443 の薬力学を検討した。CS3A 試験でのみ CNS 組織中の *SMN2* スプライシング及び SMN タンパク質分布を評価したため、これらのデータは、本資料の個別試験に関する項に記載する。本項では、2 項に記載した個別試験の報告書のデータに基づき CSF 中の SMN タンパク質濃度の試験間比較を要約する。

ISIS 396443 を投与した被験者の投与開始前に採取された投与前 CSF 試料で、探索的バイオマーカーとして CSF 中 SMN タンパク質濃度を測定した。ISIS 396443 の投与は低頻度であったため試料採取間隔も長く、解析に使用できる試料は限られていた。。遅発型 SMA 患者を対象とした単回投与試験では、薬物投与により SMN タンパク質濃度が用量及び時間依存的に増加し、最大の増加は 9 mg の単回投与の約 1 年後に認められた。遅発型 SMA 患者を対象とした反復投与試験では、CSF 中の SMN タンパク質濃度は 9 mg の単回投与後 85 日に増加したが、この増加は長期継続試験 ISIS 396443-CS12 では持続しなかった。また、CSF 中 SMN タンパク質濃度のベースライン値からの有意な変化は、他の用量及び時点では認められなかった（報告書 PC04-02 及び PC04-04）。

乳児期発症型 SMA 患者では、CSF 中 SMN タンパク質濃度は 0.74～5.52 pg/mL であり、この範囲は遅発型 SMA 患者や非 SMA 成人で認められたタンパク質濃度よりも有意に高い値であった。これらの値が健康な乳児と異なるかどうか、現時点では不明である。遅発型 SMA 患者では、年齢と CSF 中 SMN タンパク質濃度との間で逆相関が認められた（報告書 PC04-02）。この結果は、マウスでは SMN タンパク質濃度は発生時に著しく増加するが、加齢とともに SMN タンパク質濃度は減少することを報告した以前の文献とも整合している（Gabanella 2005: Kariya 2014）。

CSF 中 SMN タンパク質濃度の被験者間でのばらつきは大きく、乳児期発症型 SMA 患者では特に大きかった。年長児では、縦断的試料で認められた被験者間のばらつきが大幅に小さかったが、被験者は少数にすぎなかった。CSF 中 SMN タンパク質濃度と性別との間に相関は認められなかった（報告書 PC04-01、PC04-02、PC04-03）。遅発型 SMA 患者では、SMN タンパク質濃度と SMA の病型及びベースラインの Hammersmith 運動機能スコアとの間に相関は認められなかった（報告書 PC04-02）。

全体的に、これらの探索的結果は期待の持てるものであるが、確定的ではない。乳児期発症型 SMA 患者から得られた CSF 試料中の SMN タンパク質濃度のばらつきが大きすぎるため、ISIS 396443 の効果に関するいかなる確定的結論も下すことができなかった。

この探索的解析は、SMA 患者から得られた CSF 試料中の SMN タンパク質量を測定する最初の試みであり、そのような測定に関してはいくつかの疑問点が残っている。CNS 中 SMN タンパク質の発生源に関する主要な疑問としては、SMN タンパク質は細胞が死ぬ過程で放出され CSF 中で認められるのか、それともエキソソームに含まれて細胞から排出されるのかなど、SMN タンパク質の分泌の生理学的機序に関わる疑問点が挙げられる。その他の疑問としては、細胞における SMN タンパク質の発生源、細胞内の SMN タンパク質濃度と間質液及び CSF 中の SMN タンパク質濃度との相関、健康対照と SMN 患者との間の CSF 中 SMN タンパク質の濃度差、及び ISIS 396443 が CSF 中 SMN タンパク質濃度に及ぼす影響を測定するのに最適な時間などがある。これ

らの疑問に回答するためには、さらなる試験が必要とされる。

これまでの結果に基づき、乳児期発症型 SMA 又は遅発型 SMA 患者において、CSF 中 SMN タンパク質濃度を信頼性の高い薬力学バイオマーカーとして使用することを支持する十分な情報は得られていないと考えられる。

3.4 薬物動態及び特別な患者集団に影響を及ぼす因子

本項では、CS1 試験について実施した探索的解析で得られたデータ（2.2.1.1.1 項に詳細を記載）及び PPK 解析で得られたデータ（3.1 項に詳細を記載）を基に、薬物動態に影響を及ぼす因子を記載する。

3.4.1 内因性要因

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。

モデルで推定された CSF 量は、0 歳から 2 歳までは着実に増加するが、2 歳を過ぎると変化しなくなると考えられる。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、より確実に被験者間で同程度の CSF 中曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）となることが示された。

体重は、血漿量及び ISIS 396443 の血漿クリアランスに影響を及ぼすが、血漿中曝露量は比較的低い。CSF 中曝露量が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。

PPK 解析と同様に、遅発型 SMA 患者を対象とする探索的解析（2.2.1.1.1 項）によれば、体重のより重い被験者では、より大きな全身組織に同程度の量の ISIS 396443 が分布するため、用量補正後の総血漿中曝露量が体重の増加に伴い減少する。この被験者集団では体重と年齢とが高く相関することから、予想されたとおり年齢にも同様な傾向が認められた。

性別

PPK 解析では、性別は ISIS 396443 の薬物動態パラメータ（CSF クリアランス、CSF 量、血漿クリアランス、血漿量）に影響を及ぼさないことが示された（報告書 IS11、8.3 項）。

PPK 解析の結果と同様に、遅発型 SMA 患者での探索的解析は、性別が ISIS 396443 の薬物動態に影響を及ぼさないことを示唆している（2.2.1.1.1 項）。ISIS 396443 の CSF 中濃度及び総血漿曝露量について、被験者間に性差は認められなかった。

人種

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（報告書 IS11、8.3 項）。

背景として、一般的には CSF 量に民族差は認められないと考えられており、ISIS 396443 の主代謝酵素であるエクソヌクレアーゼは体内で遍在的に発現し、年齢や代謝に関連する多型性の報告もない。なお、CSF から中枢神経系組織への本薬の移行については、血液-脳脊髄液関門における本薬輸送能に関与する主たるトランスポーターは知られていないため、民族差については不明である。一方、ASO の尿中排泄は限定的であり、おそらく血漿タンパクの結合が強いためと考えられるが、一般にタンパク結合に関する年齢差、及び民族差は報告されていない。投与後の 24 時間で尿中排泄のほとんどは代謝物が占め、年齢又は民族による差は認められなかった。なお、臨床試験成績（CS3B 試験）に含まれる 2 名の日本人患児の血漿中薬物動態パラメータは同試験に組み入れられている外国人患児の薬物動態パラメータの変動内に存在しており、本剤の暴露量は全被験者の暴露量の範囲内、すなわち C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4hr}$ の 2SD の範囲内にあった（CS3B 試験の中間 CSR 表 31 を参照）。これらの薬物動態特性は、上述の PPK 解析結果を支持しており、ISIS 396443 の薬物動態に民族差はないものと考えられる。

CSF 中 ISIS 3964431 濃度についても、CS3B 試験に含まれた 2 例の日本人患児のデータを外国人患児と比較した。外れ値を除いた、日本人患児 1 例の CSF 中 ISIS 396443 濃度は、Day 29 で 2.662 ng/mL、別の 1 例の患児では、Day 15、29 及び 64 でそれぞれ 2.259 ng/mL、5.261 ng/mL 及び 6.903 ng/mL であった。CS3B 試験で投与を受けた患児全体の母集団における平均（SD）濃度は、Day 15、29 及び 64 でそれぞれ 3.96 (2.33) ng/mL、5.58 (3.49) ng/mL 及び 6.68 (4.42) ng/mL であり、日本人患児の CSF 中 ISIS 396443 濃度は患児全体の母集団での濃度と同様であった。以上のことから、CS3B 試験に組み入られた日本人患児は 2 例と少なかったものの、血漿中濃度と同様、CSF 中の薬物動態に明からな民族差はないと考えられる。

3.4.2 特別な患者集団

肝機能障害及び腎機能障害

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 被験者は稀であるため、肝機能障害及び腎機能障害を共変量としたときの影響を、PPK モデルで適切に評価できなかった。しかし、PPK 解析の一環として実施したグラフィカル評価では、いずれの肝又は腎機能マーカーも、

モデルの被験者間ばらつき項目に関するいずれの測定値との間に明らかな相関を示さなかった（報告書 IS11 図 43～図 47）。

肝臓及び腎臓は、オリゴヌクレオチドの分布が知られている部位であるが（Geary 2003; Yu 2007）、サルへの反復 IT 投与時の肝臓及び腎臓中濃度はすべての用量で、より高用量投与される典型的な全身投与 ASO の濃度と比べて非常に低かった。CS3A 試験の剖検データでは、反復 IT 投与時の肝臓及び腎臓中 ISIS 396443 濃度が（2.2.2.1.3 項）、全身投与時の ASO の予想濃度（Geary 2009; Geary 2015; Geary 2003; Yu 2009）と比較して低かった。これは恐らく、2'-MOE ASO の全身投与時の典型的用量（Yu 2013）に比べて ISIS 396443 の用量が低かったことによると考えられる。

ISIS 396443 は、全身に広く分布しているエキソヌクレアーゼにより代謝される（よって、肝機能に依存しない）。加えて、乳児の腎機能は成人のほぼ 50%であり、1 歳までに成人のレベルに成熟する（Rubin 1949）。体重差を考慮に入れると、年齢と血漿クリアランスとの間にはいかなる関連性もないと考えられることから、腎機能の（例えば、軽度から中等度の）変化があっても、ISIS 396443 のクリアランスに大きな変化はないと考えられる。

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、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ため、肝及び腎機能障害試験は実施しなかった。

3.4.3 薬物動態学的薬物相互作用

ISIS 396443 が他剤と相互作用を示す可能性は低い。

代謝

CS2 試験で採取した CSF、血漿、及び尿試料中に同定された ISIS 396443 の代謝物プロフィールは、ISIS 396443 が主にエキソヌクレアーゼによる 3'-末端及び 5'-末端の加水分解を介して肝臓に依存せず緩徐に代謝されることを示唆した（報告書 IS07）。In vitro 試験（報告書 IS13 及び IS14）では、ISIS 396443 が CYP450 を介する酸化的代謝を誘導又は阻害しないことが示されており、したがって、この代謝経路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。

トランスポーター

ISIS 396443 は、ヒトの BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、又は BSEP トランスポーターの基質又は阻害剤とはならない（報告書 IS12）。したがって、これらのトランスポーターの競合又は阻害による他の薬剤との相互作用は予想されない。

血漿中でのタンパク結合

ISIS 396443 は、臨床的に有効な、又はそれ以上の血漿中濃度（100 ng/mL 及び 5 µg/mL）で高い血漿タンパク結合率（> 94%）を示すことから（報告書 IS04 及び IS06）、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 と同類の 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（Watanabe 2006）。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。

3.5 SMA と診断された被験者に対する用量設定及びその設定根拠

本項では、SMA と診断された乳児の試験（CS3A、CS3B、及び SM201 試験）における用量設定を要約する。加えて、すべての SMA 患者に対する推奨用法・用量の設定根拠を考察する。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 1、15、29、及び 64 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。

SMA の乳児患者に対する用量設定（CS3A、CS3B、及び SM201 試験）

CS3A 試験の被験者は、試験開始時、ISIS 396443 の負荷投与（6 mg［コホート 1］又は 12 mg［コホート 2］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。

治験実施計画書改定 4 により、CS3A 試験の維持投与の間隔が 4 ヵ月ごとに短縮された。この変更は、脊髄組織及び CSF 中の推定薬物半減期が約 4 ヵ月であることを示したヒト以外の霊長類を用いた反復投与薬物動態試験で得られた、より頑健なデータ（報告書 ISIS 396443-APK01）に基づいている。CS3A 試験で投与を受けた乳児で十分な安全性及び忍容性が認められたことに加え、SMA と診断された乳児での SMA の重症度及び急速な悪化を考慮すると、4 ヵ月ごとの維持投与の妥当性はさらに支持される。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速やかに始まり、高い水準で維持されることが示された（中間 CS3A CSR、11.3.1.1 項及び 11.2.1.1 項）。

CS3A 試験で死亡した乳児 3 例（1 例は 6 mg 負荷投与群、2 例は 12 mg 負荷投与群）から採取した脊髄及び脳組織の分析では、脊髄中の ISIS 396443 濃度が CNS 組織での目標治療濃度に達したことが明らかになった。ISIS 396443 は、全般的に脳及びその他の評価組織でも検出された。さらに剖検試料により、ISIS 396443 の投与を受けた SMA の乳児の胸髄ではエクソン 7 を含有する全長 *SMN2* mRNA の割合が 50～69%であるのに対し、非投与 SMA 対照群ではその割合が 15～26%であることが示された（中間 CS3A CSR、別紙 16.2.9、報告書 PC01、図 1）。

第 3 相試験（CS3B 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するという、市販のための推奨用法・用量を評価した。ISIS 396443 の CSF 及び脊髄組織中半減期のより正確な測定結果（約 4 ヵ月）、CS3A 試験での ISIS 396443 の安全性及び忍容性プロファイル、及び投与頻度の増加により乳児の運動機能への効果も高まるという仮説に基づけば、第 3 相試験の用法・用量は適切であると考えられる。CS3A 及び CS3B 試験の有効性及び安全性データは、それぞれ M2.7.3、2.1.2 項、及び M2.7.4、2.1 項に記載する。当該試験での被験者に認められた有害事象（AE）の大多数は、SMA と診断された患者で一般的に発現する AE の性質及び重症度と一致していたことは、重要である（2.7.4、1.1.3.1 項）。未発症の乳児を対象とした SM201 試験でも、市販のための推奨用法・用量を用いた。SM201 試験の用法・用量は、これらの未発症被験者

では ISIS 396443 の投与を受けなければより重度の SMA（I 型）を発症する可能性があり、投与頻度を増やせばこれらの乳児の運動機能への効果も高まる可能性があるとの予想に基づいている。SM201 試験の有効性及び安全性データは、それぞれ M2.7.3、2.1.3 項、及び M2.7.4、2.1 項に記載する。

重要な点は、CS3B 試験に参加した 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・用量を支持していることである。

市販のための SMA 患者に対する推奨用法・用量

市販用の推奨用法・用量は、ISIS 396443 12 mg（2 歳未満では年齢に応じた調節した用量）を Day 1、15、29、及び 64 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というものである。SMA の乳児における本用法・用量のベネフィット／リスクは、シャム処置対照第 3 相試験（CS3B）から得られたデータにより強く裏付けられる。

また、市販用の推奨用法・用量（4 回の負荷投与及び 4 ヵ月ごとの維持投与）で ISIS 396443 投与を受けた年長被験者（生後 24 ヵ月以上）では、CSF 中のトラフ濃度及び部分 AUC は、より低い頻度（3 回の負荷投与及び 6 ヵ月ごとの維持投与）で投与を受けた年長被験者よりも高かった（報告書 IS11）。臨床評価項目は被験者集団間で異なるが、乳児で示された CSF 中トラフ濃度又は総曝露量の増加と機能的アウトカム改善との関連性は、より年長の患者でも認められると期待できるものの、このことを明らかに裏付けるデータは得られていない。

最後に、ISIS 396443 の忍容性は良好であり、被験者に認められた AE の大多数は SMA の疾患特性や重症度と整合しており、ISIS 396443 自体よりも腰椎穿刺に関連している可能性が高い（M2.7.4、1.1.3.1 項）。市販用の推奨用法・用量では、CSF 中の C_{max} 及び部分 AUC（0～3、0～6、及び 0～12 ヵ月）は、用法・用量が同一である場合、SMA 患者の乳児よりも年長児で低くなると予測される（報告書 IS11）。したがって、当該推奨用法・用量で ISIS 396443 投与を受けた遅発型 SMA 患者に対する、さらなる安全性の懸念は予測されない。

全体として、市販用の推奨用法・用量（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、その後 4 ヵ月ごとに 12 mg の維持投与）を受けている SMA 患者では SMA の発症年齢に関わりなく ISIS 396443 のベネフィット／リスクプロファイルは良好である。

3.6 免疫原性

臨床試験全 7 試験の被験者を対象に、血漿中の ISIS 396443 に対する免疫反応（ADA）を確認した。本項では、2 項に提示した個々の試験報告書のデータ、及び試験間解析概要報告書に基づき、ISIS 396443 の免疫原性について要約する（報告書 IS09）。

CS1、CS2、CS10、及び SM201 試験で評価されたすべての臨床免疫原性評価試料は ADA 陰性であった。CS12、CS3A、及び CS3B 試験での ADA の発現率は低く、ADA 陽性に分類された被験者は、それぞれ 2/47 例（4.3%）、1/20 例（5%）、及び 1/113 例（0.88%）であった。CS3B 試験

の 1 例は、Day 1 の投与前試料が ADA 陽性であったが、本被験者は ISIS 396443 未投与のため、ISIS 396443 と関連しないと判断した。ADA 陽性被験者 4 例中 3 例が、一過性の反応と判断されたが（1 時点で陽性で、その前後の全時点で陰性）、CS12 試験の 1 例は、投与前から投与後 Day 351 の間に評価した 4 試料に基づき持続的反応と判断された。ADA 陽性被験者 4 例で報告された抗体価（50 倍の最小希釈倍率は組み込まず）は、非常に低く 1～16 であった。

ADA 陽性血漿試料での血漿中濃度に対する影響は散発的で一貫性を欠いたが、同時点及び同用量での ADA 陰性試料と比較したとき CSF 中濃度に対する影響はみられなかった。

したがって、乳児及び小児への ISIS 396443 の IT 投与後、血漿中に ADA が存在しても投与部位である CSF 中の ISIS 396443 濃度に対する影響はなかった。分布後の CSF 濃度と CNS 組織中濃度は平衡状態にあるため（ISIS 薬物動態報告書 AS06PK 参照）、CNS 組織中濃度又は有効性に対する影響はないと予測された。

免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響については、それぞれ M2.7.3、4.4 項及び M2.7.4、3.3 項に記載した。

3.7 心電図 QT

CS3B 試験の ISIS 396443 投与群において QTcF の絶対値が 500 msec 以上であり、ベースラインから QTcF が 60 msec 以上増加した被験者 4 例のベースライン時の特性を表 27 に示した。これらの被験者 4 例のうち 3 例は SMA を生後 6 週齢に発症し、被験者 1 例は 11 週齢に発症した。また、SMA の発症期間は被験者のうちの 2 例ではそれぞれ 49 日間および 55 日間であり、残りの 2 例の被験者の SMA の発症時期は 131 日間および 167 日間であった。2 例の被験者の Day 1 時点での年齢は生後 91 日および 97 日であり、残りの 2 人の被験者の Day 1 時点の年齢は生後 208 日および 209 日であった。4 例の被験者のいずれにも、病歴として心血管系のイベントはなかった。これらの被験者の家族歴に心血管系のイベントは認められなかった。被験者の 4 例中 2 例はベースライン時に併用薬（ドルナーゼ アルファおよび Uvesterol）が投与されていた。

概して、CS3B 試験での ISIS 396443 群の被験者 4 例にはベースライン特性として QTcF 延長を伴うような傾向またはパターンは認められなかった。

表 27　QTcF の絶対値が 500 msec 以上であり、ベースラインから QTcF が 60 msec 以上増加した被験者 4 例のベースライン時の特性（CS3B 試験）

Study/Arm	Unique Subject ID	Age at onset of SMA (weeks)	Duration of Onset of SMA (days)	Age at day 1 (days)	Medical History of CV	Concomitant Medications taken at baseline
396443-CS3B/ ISIS 396443	2007-5360	[redacted]	131	[redacted]		
	2010-5096	[redacted]	167	[redacted]		DORNASE ALFA
	2037-5063	[redacted]	55	[redacted]		UVESTEROL
	2112-5018	[redacted]	49	[redacted]		

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

CS3B 試験で QTcF 間隔の絶対値が 500 msec より大きく、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec より大きかった患者（ISIS396443 群 4 例）それぞれの、血漿中 ISIS 396443 濃度を表 28 に、QTc 間隔の絶対値及びベースラインからの変化量を表 29 に、発現した有害事象を表 30 に示す。

表 28　QTcF 間隔の絶対値が 500 msec より大きく、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec より大きかった被験者での、血漿中 ISIS 396443 濃度（CS3B 試験）

Listing of plasma concetrations for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval

and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 1 of 3

Cohort	Subject	Nominal Equivalent Dose (d) (mg)	Actual Dose (mg)	Pct. Diff Dose (a)	Actual Study Day	No. of Doses	Nominal Time (Per Protocol) (hr)	Actual Time from Dose (hr)	Pct. Diff Time (b)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ng/mL)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ug/mL)
ISIS 396443	2007-5360	12.0	10.8	-10.0	1	0	0	-2.3		0.0000	0.0000
					1	1	1	1.0	0.0	370.3000	0.3703
					1	1	2	2.0	0.0	407.7000	0.4077
					1	1	4	4.0	0.0	351.6000	0.3516
		12.0	10.8	-10.0	2	1	24	23.7		27.0300	0.0270
		12.0	10.8	-10.0	29	2	0	-0.7		1.4630	0.0015
					29	3	4	3.8	-5.8	410.7000	0.4107
		12.0	10.8	-10.0	64	3		-1.1		1.5000	0.0015
		12.0	11.3	-5.8	183	4		-0.8		19.2200	0.0192
		12.0	11.3	-5.8	302	5		-0.6		0.3794	0.0004
	2010-5096	12.0	10.8	-10.0	1	0	0	-0.2		0.0000	0.0000
					1	1	1	1.3	28.3	321.3000	0.3213
					1	1	2	2.1	5.8	451.6000	0.4516
					1	1	4	4.1	2.9	379.2000	0.3792
		12.0	10.8	-10.0	2	1	24	24.1		57.3300	0.0573
		12.0	10.8	-10.0	29	2	0	-0.3		2.7030	0.0027

(a) Percent Difference between Actual and Nominal Dose administered to each subject and was calculated by [(Actual Dose-Nominal Dose)*100/(Nominal Dose)].
(b) Percent Difference between Actual and Nominal Time of PK sample collection and was calculated by [(Actual Sampling Time-Nominal Sampling Time)*100/(Nominal Sampling Time)].
(c) Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are presented as '0'; where LLOQ = [redacted] ng/mL ([redacted] Âµg/mL). NRR (not reportable) values are presented as missing (.).
(d) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details.
SOURCE: [redacted]20[redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of plasma concetrations for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval

and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 2 of 3

Cohort	Subject	Nominal Equivalent Dose (d) (mg)	Actual Dose (mg)	Pct. Diff Dose (a)	Actual Study Day	No. of Doses	Nominal Time (Per Protocol) (hr)	Actual Time from Dose (hr)	Pct. Diff Time (b)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ng/mL)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ug/mL)
ISIS 396443	2010-5096	12.0	10.8	-10.0	29	3	4	4.0	0.0	362.6000	0.3626
		12.0	10.8	-10.0	77	3		-20.5		1.8350	0.0018
		12.0	11.3	-5.8	190	4		-1.0		1.8800	0.0019
		12.0	11.3	-5.8	309	5		-0.7		1.0890	0.0011
	2037-5063	12.0	10.3	-14.2	1	0	0	-0.8		0.0000	0.0000
					1	1	1	1.0	3.3	194.0000	0.1940
					1	1	2	2.0	-2.5	743.4000	0.7434
					1	1	4	4.0	0.8	825.4000	0.8254
		12.0	10.3	-14.2	2	1	24	22.1		57.3600	0.0574
		12.0	10.3	-14.2	30	2	0	-0.8		3.0210	0.0030
					30	3	4	4.5	12.9	536.6000	0.5366
		12.0	10.8	-10.0	70	3		-0.4		3.3210	0.0033
		12.0	10.8	-10.0	183	4		-1.0		2.0100	0.0020
	2112-5018	12.0	10.3	-14.2	1	1	1	1.1	5.0	788.0000	0.7880
					1	1	2	2.1	2.5	1016.0000	1.0160

(a) Percent Difference between Actual and Nominal Dose administered to each subject and was calculated by [(Actual Dose-Nominal Dose)*100/(Nominal Dose)].
(b) Percent Difference between Actual and Nominal Time of PK sample collection and was calculated by [(Actual Sampling Time-Nominal Sampling Time)*100/(Nominal Sampling Time)].
(c) Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are presented as '0'; where LLOQ = [redacted] ng/mL ([redacted] Âµg/mL). NRR (not reportable) values are presented as missing (.).
(d) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of plasma concetrations for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval

and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 3 of 3

Cohort	Subject	Nominal Equivalent Dose (d) (mg)	Actual Dose (mg)	Pct. Diff Dose (a)	Actual Study Day	No. of Doses	Nominal Time (Per Protocol) (hr)	Actual Time from Dose (hr)	Pct. Diff Time (b)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ng/mL)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ug/mL)
ISIS 396443	2112-5018	12.0	10.3	-14.2	1	1	4	4.1	3.3	682.8000	0.6828
		12.0	10.3	-14.2	2	1	24	23.6		58.7800	0.0588
		12.0	10.3	-14.2	27	2	0	-0.9		2.8480	0.0028
					27	3	4	4.2	5.4	771.7000	0.7717

(a) Percent Difference between Actual and Nominal Dose administered to each subject and was calculated by [(Actual Dose-Nominal Dose)*100/(Nominal Dose)].
(b) Percent Difference between Actual and Nominal Time of PK sample collection and was calculated by [(Actual Sampling Time-Nominal Sampling Time)*100/(Nominal Sampling Time)].
(c) Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are presented as '0'; where LLOQ = [redacted] ng/mL ([redacted] Âµg/mL). NRR (not reportable) values are presented as missing (.).
(d) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

表 29　QTcF の絶対値が 500 msec 以上であり、ベースラインから QTcF が 60 msec 以上増加した被験者での来院時別の QTc 間隔の絶対値及びベースラインからの変化量（CS3B 試験）

Page 1 of 4

Treatment Group:ISIS 396443 Subject ID: 2007-5360

Visit/Date/Time	QTc (msec)	Change in QTc interval from baseline
SCREENING/20[redacted]/15:04	430	
DAY 2/20[redacted]/11:55	550	120.00
DAY 29/20[redacted]/12:14	436	6.00
DAY 394/20[redacted]/ 9:58	443	13.00

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

Listing of QTc and change in QTc interval by visit for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 2 of 4

Treatment Group:ISIS 396443 Subject ID: 2010-5096

Visit/Date/Time	QTc (msec)	Change in QTc interval from baseline
SCREENING/20[redacted]/12:57	381	
DAY 2/20[redacted]/ 8:44	504	123.00
DAY 29/20[redacted]/13:11	444	63.00
DAY 394/20[redacted]/ 9:07	441	60.00

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

Listing of QTc and change in QTc interval by visit for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 3 of 4

Treatment Group:ISIS 396443 Subject ID: 2037-5063

Visit/Date/Time	QTc (msec)	Change in QTc interval from baseline
SCREENING/20[redacted]/11:00	422	
DAY 2/20[redacted]/13:08	363	-59.00
DAY 29/20[redacted]/16:25	566	144.00

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

Listing of QTc and change in QTc interval by visit for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 4 of 4

Treatment Group:ISIS 396443 Subject ID: 2112-5018

Visit/Date/Time	QTc (msec)	Change in QTc interval from baseline
UNSCHEDULED/20[redacted]/ 9:10	390	
SCREENING/20[redacted]/11:30	431	
DAY 2/20[redacted]/ 8:45	430	40.00
DAY 29/20[redacted]/16:25	510	120.00

SOURCE: [redacted]0[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

表 30　QTcF 間隔の絶対値が 500 msec より大きく、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec より大きかった被験者で発現した有害事象（CS3B 試験）

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2007-5360	20[redacted] (2)	20[redacted] (4)	無気肺*	Moderate	Unlikely	DNC	NR
		20[redacted] (4)	20[redacted] (8)	無気肺	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (16)		不随意性筋収縮	Mild	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (44)		便秘	Mild	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (49)	20[redacted] (50)	耳感染	Moderate	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (50)	20[redacted] (50)	耳感染*	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (51)	20[redacted] (62)	耳感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] （ 78）	20[redacted] （ 89）	気道感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (100)	20[redacted] (104)	気道感染	Mild	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]-20[redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 2 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2007-5360	20[redacted] (136)	20[redacted] (141)	気道感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (163)	20[redacted] (171)	気道感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (207)	20[redacted] (234)	気道感染	Moderate	Not Related	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	2010-5096	20[redacted] (18)	20[redacted] (18)	発熱	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (33)	20[redacted] (53)	ＲＳウイルス肺炎	Severe	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (37)	20[redacted] (52)	シュードモナス検査陽性	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (63)	20[redacted] (77)	閉塞性気道障害	Severe	Not Related	DI	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 3 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2010-5096	20[redacted] (76)	20[redacted] (87)	発熱	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (94)	20[redacted] (108)	Ｃ－反応性蛋白増加	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (173)	20[redacted] (190)	肺炎	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (197)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (197)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (197)	血中クロール減少	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (197)	血中カリウム減少	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (197)	血中ナトリウム減少	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (241)	体重減少	Moderate	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE:[redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 4 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2010-5096	20[redacted] (441)		関節拘縮	Moderate	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (441)		関節拘縮	Moderate	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (441)		関節拘縮	Moderate	Not Related	DNC	NR
CS3B/ ISIS 396443	2037-5063	20[redacted] (35)	20[redacted] (41)	体重減少	Mild	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (42)	20[redacted] (50)	体重増加不良	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (101)	20[redacted] (101)	ウイルス性気道感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (109)	20[redacted] (110)	呼吸窮迫	Severe	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 5 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2037-5063	20[redacted] (110)	20[redacted] (119)	不安	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (110)	20[redacted] (135)	無気肺	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (110)	20[redacted] (135)	気道感染	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (112)	20[redacted] (112)	心肺停止	Severe	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (122)	20[redacted] (149)	睡眠障害	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (128)	20[redacted] (131)	下痢	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (154)	20[redacted] (161)	気道感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (157)		睡眠障害	Mild	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (170)	20[redacted] (172)	ばら疹	Mild	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE:[redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 6 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2037-5063	20[redacted] (170)	20[redacted] (175)	発熱	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (223)	20[redacted] (225)	呼吸不全	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (223)	20[redacted] (225)	ウイルス感染	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (229)	20[redacted] (235)	呼吸窮迫	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (229)	20[redacted] (235)	気道感染	Severe	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (261)	20[redacted] (262)	発熱	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (261)	20[redacted] (267)	ウイルス性気管支炎	Mild	Not Related	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	2112-5018	20[redacted] (-2)	20[redacted] (-2)	処置合併症	Mild	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 7 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2112-5018	20[redacted] (9)	20[redacted] (13)	細気管支炎	Mild	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

QTcF 間隔の絶対値及びベースラインからの変化量の大きい被験者において、ISIS 396443 の血漿中濃度が高値を示した明らかなデータは得られていない。例えば、QTcF 間隔が大きい被験者 2037-5063 において、QTcF 間隔の絶対値（566 msec）及びベースラインからの変化（144 msec）が最も大きい場合においても、当該被験者の血漿中 ISIS 396443 濃度は、その他の被験者よりも常に高いということはなかった（表 28）。当該被験者の Day 1 の最高血漿中濃度及び 3 回目の投与から 4 時間後の血漿中濃度は、それぞれ 825 ng/mL 及び 537 ng/mL であり、被験者 2112-5018 で観察された数値（それぞれ 1016 ng/mL 及び 772 ng/mL）よりも低かった。

CS3B 試験における Day 29 の QTcF 間隔の絶対値と Day 29 における ISIS 396443 投与後 4 時間時点の血漿中濃度の散布図を図 10 に、Day 29 のベースラインからの QTcF 間隔の変化量と Day 29 における ISIS 396443 投与後 4 時間時点の血漿中濃度の散布図を図 11 に示す。

図 10　　Day 29 の QTcF 間隔の絶対値と Day 29 における ISIS 396443 投与後 4 時間時点の血漿中濃度の散布図

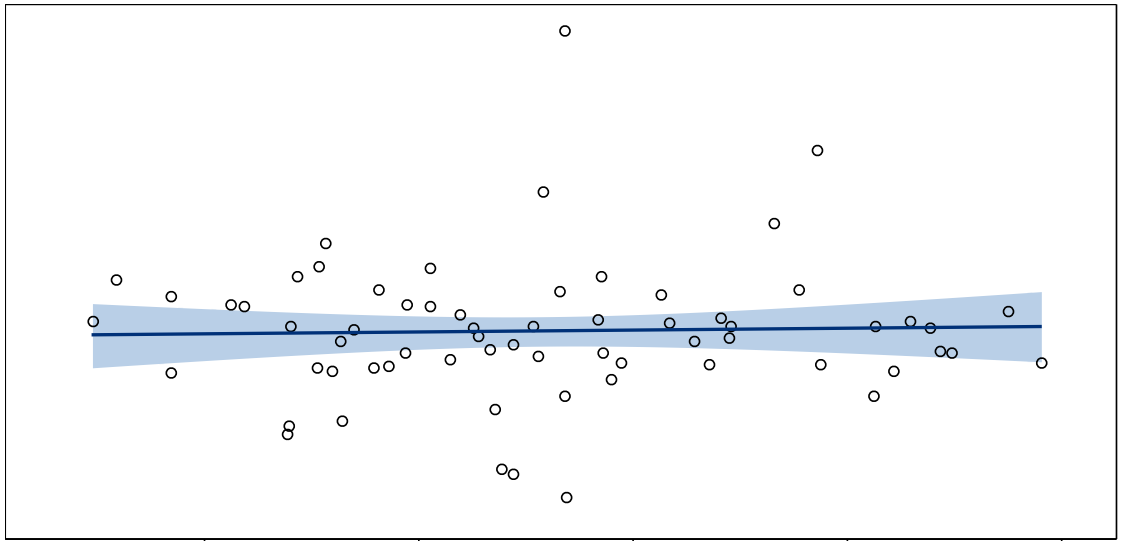
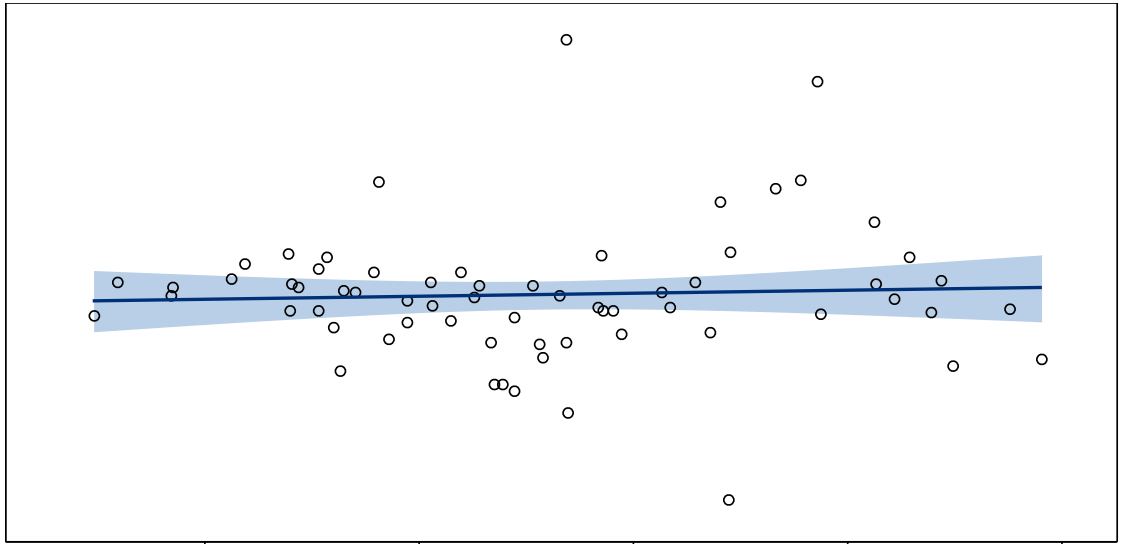


図 11　　Day 29 のベースラインからの QTcF 間隔の変化量と Day 29 における ISIS 396443 投与後 4 時間時点の血漿中濃度の散布図



血漿中 ISIS 396443 濃度と Day 29 の QTcF 間隔（絶対値またはベースラインからの変化量）に相関関係、または何らかの傾向は認められなかった。

ISIS 396443 を投与した短期投与試験（CS1、CS2、CS10 および CS3B 試験）及び長期投与試験（CS12 及び CS3A 試験）において、QT/QTc 間隔の延長および催不整脈に関連した有害事象（AEs）について調べた。これらの AE については、MedDRA SMQ トルサード・ド・ポアント/ QT 延長（狭窄）および PT てんかんを用い特定した。

表 31 には短期投与試験（CS1、CS2 及び CS10 試験）の 2 歳以上の SMA 被験者における QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発現率の概要を示した。表 32 には短期投与試験（CS3B 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者、表 33 には長期投与試験（CS12 試験における 2 歳以上の SMA 被験者、表 34 には長期投与試験（CS3A 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者の QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発現率を示した。

QT/QTc の延長および不整脈に関連した AE は、2 歳以上の SMA 被験者（CS1、CS2 および CS10 試験）の短期投与試験を除いて、すべての試験で報告されていた。

表 31　短期投与試験（CS1、CS2 及び CS10 試験）の 2 歳以上の SMA 被験者における QT/QTc 延長および不整脈に関連した有害事象の発現率の概要

	Study CS1, CS2 and CS10 ISIS 396443
Number of subjects in safety population	56
Number of subjects with a event	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: AE coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

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

表 32　　短期投与試験（CS3B 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の発現率の概要

	Study CS3B	
	Control	ISIS 396443
Number of subjects in safety population	41	80
Number of subjects with a event	5 (12.2)	8 (10.0)
心臓障害	5 (12.2)	8 (10.0)
心肺停止	3 (7.3)	5 (6.3)
心停止	2 (4.9)	2 (2.5)
心室性頻脈	0	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: AE coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

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

表 33　　長期投与試験（CS12 試験における 2 歳以上の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の概要

	Study CS12 ISIS 396443
Number of subjects in safety population	47
Number of subjects with a event	1 (2.1)
神経系障害	1 (2.1)
失神	1 (2.1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: AE coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

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

表 34　　長期投与試験（CS3A 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者の QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発現率の概要

	Study CS3A	
	Cohort 1	Cohort 2
Number of subjects in safety population	4	16
Number of subjects with a event	1 (25.0)	2 (12.5)
心臓障害	1 (25.0)	2 (12.5)
心停止	0	1 (6.3)
心肺停止	0	1 (6.3)
心室性頻脈	1 (25.0)	0
神経系障害	0	1 (6.3)
失神	0	1 (6.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: AE coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

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

短期投与試験（CS3B 試験）

短期投与試験（CS3B 試験）では、ISIS 396443 群及び対照群ともに SOC 心臓障害として QT / QTc 延長および不整脈に関連した AE が報告されている。報告されている基本語（PT）によると、心肺停止（5 例）、心停止（被験者 2 例）、および心室性頻脈（1 例）が含まれていた。シャム対照群において、報告されている PT は心肺停止（3 例）および心停止（2 例）が含まれていた。

QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発生率は ISIS 396443 群及び対照群ともに低かったが、AE の発生率は対照群では 12.2%（5 例）であり、ISIS 396443 群：10.0%（8 例）に比較して高かった。これらの AE を有する被験者特性を表 35 に示し、AE を発現した被験者リストを表 38 に示した。ISIS 396443 群の被験者 2 例（2.5%）は致死的な事象（被験者番号：2003-5363 および 2008-5403）を発現し、対照群の被験者 2 例（4.9%）も致死的な AE を発現した（被験者番号：2003-5079 および 2003-5201）。4 例で発現した致死的 AE は全て心肺停止と報告され、全て治験治療中止に至った。ISIS 396443 群及び対照群のいずれにおいても、他の有害事象で治験治療中止に至る症例はなかった。これらの致死的な症例の経過は、CS3B 試験の中間 CSR（Appendix 16.2.7.2）に記載されている。

重篤な有害事象（SAE）は、ISIS 39644 群では 8 例（10.0%）、シャム処置対照群では 5 例（12.2%）に認められた。ISIS 396443 群の大部分は重度（7 例［8.8%］）であり、1 例（1.3%）は中等度であったが、シャム処置対照群ではすべて重度（5 例［12.2%］）であった。これらの AE の発生までの期間の中央値は、ISIS 396443 群で 71.5 日であり、対照群で 123.0 日であった。

ISIS 396443 群では 7.5%（6 例）が回復し、2.5%（2 例）は致死的転帰に至った。シャム処置対照群では 7.3%（3 例）が回復し、4.9%（2 例）致死的転帰に至った。すべての有害事象について、治験責任医師は治験治療と関連なし、またはおそらく関連なしと判断した（表 38）。突然死、心室細動、心室粗動、失神またはてんかんに分類される AE は認められなかった。ISIS 396443 群では、1 例の被験者に中等度の心室性頻拍（間欠的）が認められた（被験者番号：2112-5101）。この被験者は回復しており、因果関係について治験責任医師は治験治療に関連なしと判断した。

長期投与試験（CS12 試験）

CS12 長期投与試験では、SOC「神経系障害」として QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE が被験者 1 例に認められた。この被験者の特徴を表 36 に示し、被験者一覧を表 39 に示した。重篤でない AE として失神が認められ、その程度は軽度であり、Day 108 に発症した。この被験者は回復しており、因果関係について治験責任医師は治験薬投与に関連しないと判断した（表 39）。

長期投与試験（CS3A 試験）

CS3A 長期投与試験において QT/QTc の延長および不整脈に関連した AE が認められた（コホート 1 またはコホート 2）。心拍停止（1 例）、心肺停止（1 例）、および心室性頻拍（1 例）、及び「神経系障害」として失神（被験者 1 例））を認めた（表 40）。

QT/ QTc 延長および不整脈に関連した AE のすべての発現率は 15.0%（被験者 20 例中 3 例）で

あった。AE を発現した被験者の特性を表 37 に示し、被験者一覧を表 40 に示した。致死的な転帰に至った AE 及び治験中止に至った AE はなかった。コホート 1 における事象 1 件（25.0%）は軽度であり、コホート 2 の事象 2 件（12.5%）は重度であった。コホート 2 の被験者 2 例（12.5%）は SAE を発現した。これらの AE の発現時期までの中央値は、コホート 1 で 441.0 日、コホート 2 で 37.5 日であった。

全てのこれら被験者は回復しており、全ての事象は因果関係について治験責任医師は治験薬投与には関連しないと判断した（表 40）。

ISIS 396443 の投与を受けた被験者 1 例に、軽度の心室性頻脈を認めた（被験者番号：1301）。この被験者は回復しており、因果関係について治験責任医師は治験薬投与に関連しないと判断した。ISIS 396443 の投与を受けた被験者 1 例に 1 分未満の失神を認めたが、重症度は軽度であった（被験者番号：2305）。この被験者は回復しており、因果関係について治験責任医師は治験薬投与に関連なしと判断した。

全体的に、QT/QTc の延長および不整脈に関連した AE の発現率は、すべての試験で低く ISIS 396443 安全性の懸念事項ではない。CS3B 試験ではシャム対照群での AE 発現率は ISIS 396443 群に比べて高かった。これらのすべての有害事象について、治験責任医師は治験治療に関連なしと判断した。

表 35　　短期投与試験（CS3B 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の特性

	Study CS3B	
	Control	ISIS 396443
Number of subjects in safety population	41	80
Number of subjects with an event	5 (12.2)	8 (10.0)
Event characteristics (% based on all subjects) [1]		
Serious	5 (12.2)	8 (10.0)
Led to study treatment withdrawal	2 (4.9)	2 (2.5)
Maximum severity (% based on all subjects)		
Mild	0	0
Moderate	0	1 (1.3)
Severe	5 (12.2)	7 (8.8)
Worst outcome (% based on all subjects) [2]		
Recovered/Resolved	3 (7.3)	6 (7.5)
Not Recovered/Not Resolved	0	0
Fatal	2 (4.9)	2 (2.5)

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

Characteristics of adverse events relating to prolongation of QT/QTc interval and arrhythmogenic effect for short term studies

in SMA patients aged less than 7-months (CS3B)

	Study CS3B	
	Control	ISIS 396443
Time of onset of first occurrence, days		
n	5	8
Mean	133.4	88.3
SD	68.37	46.26
Median	123.0	71.5
Min, Max	59, 235	46, 178
Time of onset of first occurrence, days [3]		
0-182	4/41 (9.8)	8/80 (10.0)
>182-270	1/18 (5.6)	0/41
>270-360	0/13	0/26
>360	0/9	0/19

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

表 36　　長期投与試験（CS12 試験における 2 歳以上の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の特性

	Study CS12
	ISIS 396443- 12 mg
Number of subjects in safety population	47
Number of subjects with an event	1 (2.1)
Event characteristics (% based on all subjects) [1]	
Serious	0
Led to study treatment withdrawal	0
Maximum severity (% based on all subjects)	
Mild	1 (2.1)
Moderate	0
Severe	0
Worst outcome (% based on all subjects) [2]	
Recovered/Resolved	1 (2.1)
Not Recovered/Not Resolved	0
Fatal	0

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

Characteristics of adverse events relating to prolongation of QT/QTc interval and arrhythmogenic effect for long term studies

in SMA patients aged 2-years and older (CS12)

Page 2 of 2

	Study CS12
	ISIS 396443- 12 mg
Time of onset of first occurrence, days	
n	1
Mean	108.0
SD	
Median	108.0
Min, Max	108, 108
Time of onset of first occurrence, days [3]	
0-182	1/47 (2.1)
>182-270	0/47
>270-360	0/47
>360	0/46

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

表 37　　長期投与試験（CS3A 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者の QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発現率の特性

	Study CS3A	
	Cohort 1	Cohort 2
Number of subjects in safety population	4	16
Number of subjects with an event	1 (25.0)	2 (12.5)
Event characteristics (% based on all subjects) [1]		
Serious	0	2 (12.5)
Led to study treatment withdrawal	0	0
Maximum severity (% based on all subjects)		
Mild	1 (25.0)	0
Moderate	0	0
Severe	0	2 (12.5)
Worst outcome (% based on all subjects) [2]		
Recovered/Resolved	1 (25.0)	2 (12.5)
Not Recovered/Not Resolved	0	0
Fatal	0	0

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

Characteristics of adverse events relating to prolongation of QT/QTc interval and arrhythmogenic effect for long term studies in SMA patients aged less than 7-months (CS3A)

	Study CS3A	
	Cohort 1	Cohort 2
Time of onset of first occurrence, days		
n	1	2
Mean	441.0	37.5
SD		33.23
Median	441.0	37.5
Min, Max	441, 441	14, 61
Time of onset of first occurrence, days [3]		
0-182	0/4	2/16 (12.5)
>182-270	0/4	0/13
>270-360	0/3	0/13
>360	1/2 (50.0)	0/13

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

表 38　短期投与試験（CS3B 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の一覧

Page 1 of 3

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day)	Preferred Term /Verbatim term (a)	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ Control	1776-5140	20[redacted] (59)	20[redacted] (59)	心停止 /CARDIAC ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DI	R
CS3B/ Control	1776-5202	20[redacted] (89)	20[redacted] (89)	心停止 /CARDIAC ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3B/ Control	2003-5079	20[redacted] (161)	20[redacted] (162)	心肺停止 /CARDIO-RESPIRATORY ARREST*	SEVERE	UNLIKELY	DW	FATAL
CS3B/ Control	2003-5201	20[redacted] (235)	20[redacted] (235)	心肺停止 /CARDIO-RESPIRATORY ARREST*	SEVERE	UNLIKELY	DW	FATAL
CS3B/ Control	2004-5349	20[redacted] (123)	20[redacted] (123)	心肺停止 /CARDIOPULMONARY ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
		20[redacted] (126)	20[redacted] (126)	心肺停止 /CARDIOPULMONARY ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious.
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.

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

Listing of adverse events relating to prolongation of QT/QTc interval and arrhythmogenic effect for short term studies

in SMA patients aged less than 7-months (CS3B)

Page 2 of 3

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day)	Preferred Term /Verbatim term (a)	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	1780-5032	20[redacted] (54)	20[redacted] (54)	心肺停止 /FULL ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	1833-5305	20[redacted] (51)	20[redacted] (51)	心停止 /CARDIAC ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	2000-5109	20[redacted] (178)	20[redacted] (198)	心肺停止 /CARDIOPULMONARY ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DI	R
CS3B/ ISIS 396443	2003-5363	20[redacted] (122)	20[redacted] (122)	心肺停止 /CARDIO RESPIRATORY ARREST*	SEVERE	UNLIKELY	DW	FATAL
CS3B/ ISIS 396443	2008-5403	20[redacted] (84)	20[redacted] (84)	心肺停止 /CARDIO RESPIRATORY ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DW	FATAL

(a) *=Adverse event was serious.
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R=Recovered/Resolved.

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

Listing of adverse events relating to prolongation of QT/QTc interval and arrhythmogenic effect for short term studies

in SMA patients aged less than 7-months (CS3B)

Page 3 of 3

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day)	Preferred Term /Verbatim term (a)	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2019-5108	20[redacted] (46)	20[redacted] (46)	心停止 /HYPOXIC CARDIAC ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	2037-5063	20[redacted] (112)	20[redacted] (112)	心肺停止 /CARDIOPULMONARY ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	2112-5101	20[redacted] (59)	20[redacted] (66)	心室性頻脈 /VENTRICULAR TACHYCARDIA (INTERMITTENT)*	MODERATE	UNLIKELY	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious.
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.

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

表 39　長期投与試験（CS12 試験における 2 歳以上の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の一覧

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day)	Preferred Term /Verbatim term (a)	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS12/ ISIS 396443	1426	20[redacted] (108)	20[redacted] (108)	失神 /FAINTED	MILD	NOT RELATED	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious.
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.

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

表 40　長期投与試験（CS3A 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者の QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発現率の一覧

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day)	Preferred Term /Verbatim term (a)	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3A/ Cohort 1	1301	20[redacted] (441)	20[redacted] (441)	心室性頻脈 /VENTRICULAR TACHYCARDIA	MILD	NOT RELATED	DNC	R
CS3A/ Cohort 2	2304	20[redacted] (61)	20[redacted] (61)	心停止 /CARDIAC ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3A/ Cohort 2	2305	20[redacted] (14)	20[redacted] (14)	失神 /SYNCOPE (LASTED LESS THAN 1 MINUTE)	MILD	NOT RELATED	DNC	R
		20[redacted] (383)	20[redacted] (463)	心肺停止 /CARDIOPULMONARY ARREST RESULTING IN TRACHEOSTOMY*	SEVERE	NOT RELATED	DI	R

(a) *=Adverse event was serious.
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.

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

4 結論

これまでに完了した臨床試験 3 試験及び進行中の臨床試験 4 試験における ISIS 396443 の臨床薬理についてまとめた。これらの試験の結果は、母集団薬物動態モデルと同様に、ISIS 396443 の臨床薬理の総合的な特性を提示した。薬物動態及び薬力学解析結果は、市販用に予定している推奨用法・用量（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、その後 12 mg を 4 ヵ月ごとに維持投与）を支持した。これらの解析から得られた結論を以下にまとめる。

薬物動態

- ISIS 396443 は CNS 組織全体に広範に分布し、CSF 中での終末相消失半減期が長いことから（135～177 日）、維持投与の長期間隔の妥当性が支持された。
- ISIS 396443 は、CSF から全身循環へ速やかに移行し、血漿中で二相性の低下を示し、血漿中トラフ濃度は CSF 中トラフ濃度よりも低い。
- ISIS 396443 は、肝機能に非依存のエキソヌクレアーゼによる加水分解を介して緩やかに代謝され、主な消失経路は尿排泄であると考えられた。
- CSF 中濃度は投与開始後 24 ヵ月時点で定常状態に達し、したがって 24 ヵ月時点以降は CSF 中でのさらなる蓄積は予想されず、血漿中での蓄積も認められなかった。
- 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。

薬力学

- 非投与 SMA 乳児に比べて、ISIS 396443 投与を受けた SMA 乳児では、胸髄におけるエクソン 7 含有 *SMN2* mRNA の濃度が高く、それ以外の脊髄領域及び脳でも同様な高濃度のエクソン 7 転写産物が認められ、このことは提唱されている ISIS 396443 の作用機序と整合した。SMN タンパク質は、胸髄の運動ニューロンのほか、脊髄組織及び CNS のほかの領域のニューロンでも検出された。

母集団薬物動態解析

- 体重は、CSF 量、血漿量、及び血漿クリアランスに影響を及ぼした。性別及び人種は、ISIS 396443 の薬物動態のばらつきの要因ではないと考えられた。
- 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。この関係は、0～2 歳の乳児には年齢に基づく ISIS 396443 の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、シミュレーションにより、2 歳未満の被験者への年齢による投与量の調節は、固定用量の投与時に比べて、より確実に当該被験者集団の個々の被験者間で同程度の曝露量となることが示された。

免疫原性

- 全体として、ADA の発現率は低く（評価した 3 試験のみの被験者のうち 5%以下）、免疫反応の大部分は一過性であった。ADA 発現による ISIS 396443 の CSF 及び血漿中薬物動態への影響は認められなかった。

5 参考文献

Artru AA. Spinal cerebrospinal fluid chemistry and physiology. In: Yaksh TL, editor. Spinal Drug Delivery. Elsevier; 1999. p 177-237.

Biou D, Benoist JF, Nguyen-Thi C, et al. Cerebrospinal fluid protein concentrations in children: age-related values in patients without disorders of the central nervous system. Clin Chem. 2000;46(3):399-403.

Brodbelt A, Stoodley M. CSF pathways: a review. Br J Neurosurg. 2007;21(5):510-20.

Clark WELG. On the Pacchionian Bodies. J Anat. 1920;55(Pt 1):40-8.

Davies B, Morris T. Physiological Parameters In Laboratory Animals And Humans. Pharmaceutical Research. 1993;10(7):1093-1095.

Gabanella F, Carissimi C, Usiello A, et al. The activity of the spinal muscular atrophy protein is regulated during development and cellular differentiation. Hum Mol Genet. 2005;14(23):3629-42. Epub 2005/10/21.

Geary RS. Antisense oligonucleotide pharmacokinetics and metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(4):381-91.

Geary RS, Norris D, Yu R, et al. Pharmacokinetics, biodistribution and cell uptake of antisense oligonucleotides. Adv Drug Deliv Rev. 2015;87:46-51.

Geary RS, Yu RZ, Watanabe T, et al. Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor-alpha phosphorothioate 2'-O-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide: comparison across species. Drug Metab Dispos. 2003;31(11):1419-28.

Grzybowski DM, Herderick EE, Kapoor KG, et al. Human arachnoid granulations Part I: a technique for quantifying area and distribution on the superior surface of the cerebral cortex. Cerebrospinal Fluid Res. 2007;4:6.

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.

Johanson CE, Duncan JA, Klinge PM, et al. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. Cerebrospinal Fluid Res. 2008;5:10.

Kariya S, Obis T, Garone C, et al. Requirement of enhanced Survival Motoneuron protein imposed during neuromuscular junction maturation. J Clin Invest. 2014;124(2):785-800.

Kordasiewicz HB, Stanek LM, Wancewicz EV, et al. Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. Neuron. 2012;74(6):1031-44.

Mack J, Squier W, Eastman JT. Anatomy and development of the meninges: implications for subdural collections and CSF circulation. Pediatr Radiol. 2009;39(3):200-10.

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.

Passini MA, Bu J, Richards AM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. Sci Transl Med. 2011;3(72):72ra18.

Rigo F, Chun SJ, Norris DA, et al. Pharmacology of a central nervous system delivered 2'-O-methoxyethyl-modified survival of motor neuron splicing oligonucleotide in mice and nonhuman primates. J Pharmacol Exp Ther. 2014;350(1):46-55.

Rigo F, Hua Y, Chun SJ, et al. Synthetic oligonucleotides recruit ILF2/3 to RNA transcripts to modulate splicing. Nat Chem Biol. 2012;8(6):555-61.

Rubin MI, Bruck E, Rapoport M. Maturation of renal function in childhood; clearance studies. J Clin Invest. 1949;28(5 Pt 2):1144-62.

Watanabe TA, Geary RS, Levin AA. Plasma protein binding of an antisense oligonucleotide targeting human ICAM-1 (ISIS 2302). Oligonucleotides. 2006;16(2):169-80.

Yu RZ, Grundy JS, Geary RS. Clinical pharmacokinetics of second generation antisense oligonucleotides. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(2):169-82.

Yu RZ, Kim TW, Hong A, et al. Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100. Drug Metab Dispos. 2007;35(3):460-8.

Yu RZ, Lemonidis KM, Graham MJ, et al. Cross-species comparison of in vivo PK/PD relationships for second-generation antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein B-100. Biochem Pharmacol. 2009;77(5):910-9.

スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

＜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 127
1 背景及び概観 129
1.1 試験の概要 130
1.1.1 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験 130
1.1.2 臨床薬理試験 131
1.2 薬物動態 134
1.3 薬力学 136
1.4 免疫原性 137
1.5 ISIS 396443 の薬物相互作用の可能性 137
2 個々の試験結果の要約 138
2.1 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験 138
2.2 臨床試験 139
2.2.1 遅発型 SMA 患者における薬物動態及び薬力学の評価 145
2.2.1.1 ISIS 396443-CS1 試験 145
2.2.1.1.1 薬物動態 145
2.2.1.1.2 薬力学 149
2.2.1.1.3 免疫原性 150
2.2.1.2 ISIS 396443-CS2 試験 150
2.2.1.2.1 薬物動態 150
2.2.1.2.2 薬力学 158
2.2.1.2.3 免疫原性 159
2.2.1.3 ISIS 396443-CS10 試験 159
2.2.1.3.1 薬物動態 159
2.2.1.3.2 薬力学 164
2.2.1.3.3 免疫原性 164
2.2.1.4 ISIS 396443-CS12 試験 164
2.2.1.4.1 薬物動態 164
2.2.1.4.2 薬力学 166
2.2.1.4.3 免疫原性 167
2.2.2 乳児期発症型 SMA 及び未発症の SMA における薬物動態及び薬力学の評価 167
2.2.2.1 ISIS 396443-CS3A 試験 168
2.2.2.1.1 薬物動態 168
2.2.2.1.2 薬力学 173
2.2.2.1.3 試験中に死亡した被験者の剖検試料を用いた薬物動態及び薬力学解析 173
2.2.2.1.4 免疫原性 177
2.2.2.2 ISIS 396443-CS3B 試験 178

2.2.2.2.1 薬物動態 178
2.2.2.2.2 免疫原性 183
2.2.2.3 232SM201 試験 183
2.2.2.3.1 薬物動態 183
2.2.2.3.2 免疫原性 188
3 全試験を通しての結果の比較と解析 189
3.1 母集団薬物動態解析 189
3.1.1 報告書 IS11 189
3.2 ISIS 396443 の薬物動態特性 193
3.3 薬力学 199
3.4 薬物動態及び特別な患者集団に影響を及ぼす因子 200
3.4.1 内因性要因 200
3.4.2 特別な患者集団 201
3.4.3 薬物動態学的薬物相互作用 202
3.5 SMA と診断された被験者に対する用量設定及びその設定根拠 202
3.6 免疫原性 204
3.7 心電図 QT 205
4 結論 243
5 参考文献 245

略語・略号一覧表

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
2'-MOE	2'-*O*-(2-methoxyethyl)	2'-O-(2-メトキシエチル)
ADA	anti-drug (anti-ISIS 396443) antibody	抗薬物（抗 ISIS 396443）抗体
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASO	antisense oligonucleotide	アンチセンス・オリゴヌクレオチド
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}4hr}$	area under the concentration-time curve to 4 hours after dosing	投与後 4 時間の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6hr}$	area under the concentration-time curve to 6 hours after dosing	投与後 6 時間の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}20hr}$	area under the concentration-time curve to 20 hours after dosing	投与後 20 時間の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}3\ months}$	area under the concentration-time curve to 3 months after dosing	投与後 3 ヵ月の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6\ months}$	area under the concentration-time curve to 6 months after dosing	投与後 6 ヵ月の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12\ months}$	area under the concentration-time curve to 12 months after dosing	投与後 12 ヵ月の濃度-時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantitation	定量限界以下
CL_{CSF}	clearance from CSF	CSF クリアランス
$CL/F_{0\text{-}20hr}$	apparent systemic (plasma) clearance over the first 20 hours after dosing	投与後 20 時間におけるみかけの全身（血漿）クリアランス
CL_P	clearance from plasma	血漿クリアランス
CMAP	compound muscle action potential	-
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CYP	Cytochrome	チトクローム
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hnRNP	heterogeneous nuclear ribonucleoproteins	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質
IT	Intrathecal	髄腔内
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
PD	pharmacodynamic(s)	薬理（作用）
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
SMA	spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	survival motor neuron	-
T_{max}	time to reach maximum observed concentration	最高濃度に達するまでの時間
V_{CSF}	central volume of distribution CSF compartment	CSF コンパートメントの中心分布容積
V_P	central volume of distribution plasma compartment	血漿コンパートメントの中心分布容積

1 背景及び概観

本概要では、後述する 1.1 項ヒト生体材料を用いた in vitro 試験及び臨床試験の結果に基づき、ISIS 396443 の薬物動態、薬理作用、免疫原性、及び薬物間相互作用の可能性についての主要な知見をまとめる。

ISIS 396443 の臨床開発プログラムは、以下に示す 10 試験から構成される。これまでに、4 試験が完了し、6 試験が進行中である。

- 遅発型 SMA：
  - ISIS 396443-CS1 (CS1)：完了した第 1 相、ヒト初回、単回投与試験、海外試験
  - ISIS 396443-CS2 (CS2)：完了した第 1/2a 相、反復投与、用量設定試験、海外試験
  - ISIS 396443-CS10 (CS10)：CS1 又は C2 試験に参加した患者を対象とした、完了した第 1 相、非盲検延長試験、海外試験
  - ISIS 396443-CS12 (CS12)：CS2 又は CS10 試験を完了した患者を対象とした、進行中の第 1 相、非盲検再投与試験、海外試験
  - ISIS 396443-CS4 (CS4)：遅発型 SMA 患者を対象とした、進行中の第 3 相、シャム（擬似的）処置対照試験、日本を含む国際共同試験
- 乳児期発症型 SMA：
  - ISIS 396443-CS3B (CS3B)：症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした完了した第 3 相、シャム（擬似的）対照試験、日本を含む国際共同試験
  - ISIS 396443-CS3A (CS3A)：症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした進行中の第 2 相、非盲検試験、海外試験
  - 232SM201 (SM201)：遺伝的に SMA と診断された未発症 SMA 乳児患者を対象とした進行中の第 2 相、非盲検試験、海外試験
- 乳児期発症型又は遅発型 SMA：
  - 232SM202 (SM202)：CS3B 又は CS4 試験への参加に不適格であった SMA 患者を対象とした、進行中の第 2 相、シャム（擬似的）処置対照試験、海外試験
  - ISIS 396443-CS11 (CS11)：CS12、CS3B 及び CS4 試験を含む、ISIS 396443 を検討する試験への参加歴がある SMA 患者を対象とした、進行中の非盲検延長試験、日本を含む国際共同試験

本申請を行うため、遅発型の 5q 脊髄性筋萎縮症（以下 SMA）患者を対象とする完了した 3 試験（ISIS 396443-CS1、ISIS 396443 CS2、及び ISIS 396443 CS10 試験）の結果のほか、乳児期発症型 SMA 患者を対象とする完了した 1 試験（ISIS 396443-CS3B）及び進行中の 3 試験（遅発型 SMA 患者を対象とする 1 試験［ISIS 396443 CS12］、乳児期発症型 SMA 患者を対象とする 1 試験［ISIS 396443-CS3A］、及び遺伝子検査で SMA と診断されたものの試験開始時点では未発症の乳児を対象とする 1 試験［232SM201］）の結果に基づき、ISIS 396443 の薬物動態及び臨床薬理特性を明らかにした。他の 2 試験は現在、盲検下で進行中であるため、薬物動態データが得られず、本概要に含めていない。臨床試験 10 試験すべての概要は、M2.7.3 1.2 項に記載した。

臨床開発プログラムを通して、ISIS 396443 による治療をまず遅発型 SMA 患者を対象とする試験で評価し、次に SMA と診断された乳児を対象とする試験で評価した。遅発型 SMA 被験者集団

にはスクリーニング時点で 2 歳以上の患者を組み入れ、SMA と診断された乳児集団には乳児期発症型 SMA 患者（スクリーニング時点で生後 7 ヵ月以下）及び遺伝子診断が下された未発症の SMA 乳児患者（初回投与時点で生後 6 週以下）を組み入れた。

本概要に示すデータを基に、腰椎穿刺により髄腔内（IT）投与したときの ISIS 396443 の主要な臨床薬理特性を以下に示す。

- 中枢神経系（CNS）組織への広範な分布。
- 脳脊髄液（CSF）中から血漿中への速やかな移行、及び CSF 中濃度に比べて低い血漿中濃度。
- CSF 中濃度は定常状態に到達後、さらなる CSF 中での蓄積は 24 ヵ月以上起こらないと予想され、血漿中濃度の蓄積も認められない。
- CSF 中半減期が長いことから、低頻度での維持投与は妥当と考えれらる。
- 薬物相互作用の可能性は低い。
- 乳児期発症型 SMA 患者では、CSF 曝露量と臨床成績の改善との間に正の相関が認められた。

1.1 試験の概要

1.1.1 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験

ヒト CSF 及び血漿中での ISIS 396443 のタンパク結合（報告書 ISIS 396443-IS04、ISIS 396443-IS05、及び ISIS 396443-IS06：以降それぞれ IS04、IS05 及び IS06 と記載する）、ヒト BCRP、P 糖蛋白（P-gp）、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、及び BSEP による輸送に対する阻害能又は基質活性（報告書 ISIS 396443-IS12［IS12］）、並びにチトクローム P450（CYP450）誘導又は阻害能（報告書 ISIS 396443-IS13［IS13］及び ISIS 396443-IS14［IS14］）を in vitro 試験で評価した。これらの in vitro 試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従ったものではないが、データの品質及び完全性を保証するために標準的試験方法及び記録方法に従って実施された。

限外ろ過法を使用し、全血漿及び CSF 中での ISIS 396443 のタンパク結合の程度を in vitro で評価した。この評価では、血漿、CSF、及び限外ろ液中の濃度を、ヌクレアーゼを用いたハイブリダイゼーション ELISA 法により測定した（報告書 IS04、IS05 及び IS06 参照）。9 種類の主要なトランスポーターとの相互作用を評価した。トランスポーターに対する ISIS 396443 の阻害能又は基質活性を、放射性標識基質の極性細胞単層、又はトランスポーターを発現させた膜小胞における透過性を検出する放射測定法によって評価した（報告書 IS12）。また、7 種類の主要な CYP450 分子種に対する ISIS 396443 の誘導又は阻害活性を評価するため、肝細胞培養液の液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）で基質存在下の酵素活性を測定するとともに、細胞から抽出した RNA の逆転写酵素/ポリメラーゼ連鎖反応法（RT-PCR）で遺伝子発現量を解析した（報告書 IS13 及び IS14）。これらの試験法の詳細は、M2.7.1 に記載した。

1.1.2 臨床薬理試験

ISIS 396443 の薬物動態の特性は、遅発型 SMA 患者を対象とする 4 つの非盲検試験（ISIS 396443-CS1［CS1 試験：完了］、ISIS 396443-CS2［CS2 試験：完了］、ISIS 396443-CS10［CS10 試験：完了］、及び ISIS 396443-CS12［CS12 試験：進行中］）で明らかにした。CS1 試験での治療を完了した被験者は、CS2 又は CS10 試験に組み入れ可能であり、その後 CS12 試験にも移行することが可能とされた。本概要に示す CS12 試験の PK データのカットオフは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日である。

SMA 乳児患者での ISIS 396443 の薬物動態は、乳児期発症型 SMA 患者を対象とする 2 試験（ISIS 396443-CS3A［CS3A 試験］及び ISIS 396443-CS3B［CS3B 試験］）、及び遺伝子診断が下された未発症の SMA 乳児患者を対象とする 1 試験（232SM201［SM201 試験］、別称 ISIS 396443-CS5）からのデータに基づき評価した。進行中の 2 試験（CS3A 及び SM201 試験）の薬物動態データのデータカットオフ日は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日である。

個々の試験の薬物動態解析に加え、CS1、CS2、CS10、CS3A 及び CS12 試験の薬物動態データを併合し、母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。

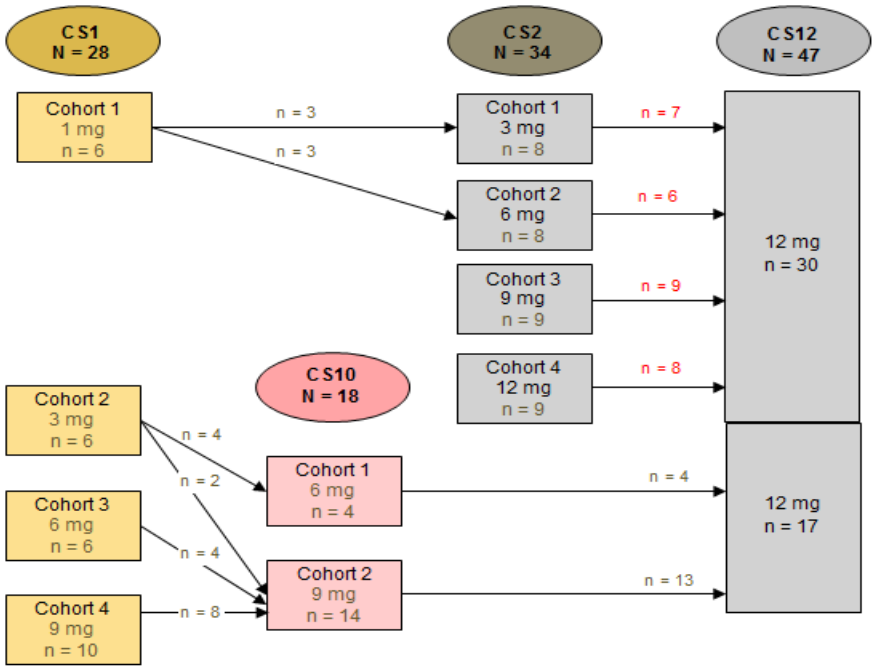
本概要に記載された臨床薬理試験 7 試験の一覧表については、2 項の表 2 を参照のこと。臨床開発プログラムに含まれる残りの進行中の 3 試験（ISIS 396443-CS4［CS4 試験］、232SM202［SM202、別称 ISIS 396443-CS7 試験］及び ISIS 396443-CS11［CS11 試験］）試験の薬物動態データは、得られていないため、本概要に記載しない。これらの試験の概要については、M2.7.4、表 1 を参照のこと。

試験デザイン

本概要に含まれる全 7 試験は、ISIS 396443 の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価できるように計画された。乳児を対象とした試験（CS3A、CS3B、及び SM201 試験）は、有効性も評価できるように計画されている。CS3B 試験は、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験であり、その他すべての試験は非盲検試験である。

すべての試験で、ISIS 396443 は髄腔内（IT）投与した。CS1 試験では、単回投与を行った。CS10 試験では、CS1 試験での初回投与後、追加的に ISIS 396443 の単回投与を行った。遅発型 SMA 患者における CS1 から CS12 試験までの流れは、図 1 を参照のこと。CS2、CS12、CS3A、CS3B 及び SM201 試験は、反復投与試験であった。

図 1　　遅発型 SMA 患者を対象とする非盲検臨床試験のデザイン



Note:　The number of subjects enrolling in a subsequent study are noted (lines with arrows).　The number of doses of ISIS 396443 administered in each study were:　1 dose in CS1; 1 dose in CS10; 3 doses of 3 mg, 6 mg, or 12 mg in CS2; and 2 doses of 9 mg in CS2.
Abbreviations:　CS1 = Study ISIS 396443-CS1; CS2 = Study ISIS 396443-CS2; CS10 = Study ISIS 396443-CS10; and CS12 = Study ISIS 396443-CS12; N = number of subjects; n = number of subjects in subgroup.

Source:　ISIS 396443-CS12 Interim Clinical Study Report ([redacted] 20[redacted]), Figure 3

治験薬

本臨床開発プログラムでは、ISIS 396443 の 2 種類の製剤を使用した。

- CS1、CS2、及び CS10 試験（完了まで）、CS12 試験（治験実施施設により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日又は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）、並びに CS3A 試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）では、ISIS 396443 製剤は、含量 20 mg/mL の ISIS 396443 濃縮水溶液（バイアル当たり 2.5 mL）及び希釈液（人工脳脊髄液）の 2 本 1 組のバイアルとして供給した。治験実施施設で濃縮水溶液を希釈液で所定の濃度（範囲：0.2～2.4 mg/mL）まで適宜希釈して投与に供した。希釈液の組成は、投与時の最終調製液の塩濃度が、ヒトの脳脊髄液（CSF）の塩濃度にほぼ近い濃度となるよう設計された。
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降の CS12 試験、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降の CS3A 試験、並びに CS3B 試験及び SM201 試験では、ISIS 396443 を人工脳脊髄液で 2.4 mg/mL 濃度に調製済みの即時使用可能な単バイアル製剤（バイアル当たり 5.0 mL）として供給された。本製剤の塩濃度は、ヒト CSF の塩濃度にほぼ近い濃度であった。

投与時のいずれの製剤も、一次包装、及び希釈が必要か否かの違い以外は、製剤的に同一であった。

すべての試験での投与量は、遊離酸型 ISIS 396443（分子量 7127 ダルトン）として表した。ISIS

396443 の製剤に関する詳細は、M2.7.1 に記載した。

腰椎穿刺により IT bolus 投与された ISIS 396443 の用量は、1 mg～12 mg であった。投与時に生後 24 ヵ月以上（2 歳以上）の被験者では、投与量を 5.0 mL（12 mg）に固定した。投与時に生後 24 ヵ月以下の被験者では、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た（表 1）。本概要の全体を通じて、生後 24 ヵ月以下の被験者での用量は相当用量（2 歳以上の被験者の用量に相当）として表す。

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

年齢群別の小児患者群の推定 CSF 量は三次元磁気共鳴画像（3D-MRI）法に依り調査（新生児 13 例、男性：7 例、9.6 ± 6.0 ヵ月、女性：6 例、11.7 ± 6.1 ヵ月）し、モデル式から求められた値を 各年齢群の CSF 量として参照した（Matsuzawa 2001）。
CSF = cerebrospinal fluid.

分析法及び分析

ヒト CSF 及び血漿中の ISIS 396443 濃度は、CS1 試験ではバリデートされたハイブリダイゼーション酵素結合免疫吸着測定（Hyb-ELISA）法により測定し、他の 6 試験ではバリデートされたハイブリダイゼーション電気化学発光（Hyb-ECL）法により測定した。定量範囲は、ISIS 396443 ナトリウム塩（分子量 7518 ダルトン）で表し、定量にナトリウム塩を使用した場合、遊離酸（投与薬液中の状態）を使用した場合に比べて報告された濃度がすべて約 5%高くなるが、Hyb-ELISA 法と Hyb-ECL 法の両方法の持つ誤差よりも大幅に小さく、薬物動態結果の解釈に影響しなかった。薬力学的評価のため、CSF 試料中の Survival Motor Neuron（SMN）タンパク質量を、[redacted]イムノアッセイ（[redacted] Report 2013）により測定した。バリデートされた定量的酵素結合免疫吸着測定法を使用し、免疫原性評価試験用ヒト血漿試料中の抗 ISIS 396443 抗体（ADA）の有無を確認した。CS3A 試験中に死亡した乳児の剖検の手順、並びに ISIS 396443 の濃度測定と局在性の評価、SMN タンパク質の局在確認と濃度測定、及び *SMN2* スプライシングの定量ための方法は、M2.7.1 に記載した。M2.7.1 では、薬物動態試験、薬力学的試験、及び抗薬物抗体（ADA）免疫原性試験の方法の詳細についても記載した。

ノンコンパートメントモデルを使用し、可能な限り単回投与臨床試験と反復投与臨床試験のデータから薬物動態パラメータを求めた。CS1、CS2、CS10、CS3A、及び CS12 試験の薬物動態デ

ータを併合し、母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。CSF 中の曝露量をシミュレートし、CS3A 試験の薬力学データと関連付けることにより、探索的曝露量－反応解析を実施した。

1.2 薬物動態

ISIS 396443 を CSF 中に IT 投与することにより、本剤を CNS 内の作用部位近辺に送達させることができる。IT 投与された ISIS 396443 は、（標的脊髄組織を含む）CNS 組織に広範に分布し、全身循環へ移行することにより消失する。ISIS 396443 は、肝臓非依存のエキソヌクレアーゼによる代謝を受け、未変化体及び代謝物として尿中に排泄されると推測される。

全体として、体重の差で補正すると、CSF 及び血漿中の ISIS 396443 の薬物動態は試験間で同様であり、遅発型 SMA 患者と SMA（すなわち乳児期発症型 SMA 及び未発症 SMA）と診断された乳児においても同様であった。

1.1.2 項に記載したとおり、乳児への投与量は、CSF 量の相対的違いに基づき年齢に応じて調節した。

脳脊髄液

- CSF 中薬物濃度は、遅発型 SMA 患者（スクリーニング時に 2 歳以上の被験者）では 1 mg から 12 mg への用量増加に対し用量比を下回る増加を示し、SMA と診断された乳児（スクリーニング時に生後 7 ヵ月以下の被験者）では 6 mg から 12 mg への用量増加に対し用量比例的な又は用量比を上回る増加を示した。
- 遅発型 SMA 患者及び SMA と診断された乳児の両方で、12 mg 負荷投与及び維持量の反復投与後、CSF 中の ISIS 396443 トラフ濃度は、約 1.4～3.0 倍の蓄積を示し、定常状態に達した。定常状態に達した後、さらに投与を続けても CSF 及び CNS 組織中濃度がさらに蓄積しないことが推察された。
- 遅発型 SMA 患者では、CSF 中での終末相半減期は 135～177 日であり、低頻度（4～6 ヵ月等）での維持投与の妥当性を裏付けた。SMA と診断された乳児では投与後の試料からのデータが得られなかったため、半減期を算出することができなかった。しかし、PPK 解析により推定した被験者集団全体の終末相半減期の中央値は 163 日であり、その範囲は遅発型 SMA 患者で 160～163 日、乳児期発症型 SMA 患者で 159～172 日と比べ、すべて実測値の範囲内であった。更新 PPK モデルでは、単回投与後の CSF 中での終末相半減期はおよそ 3～４ヵ月と推定され、年齢群間で差がなかった。

血漿

- 遅発型 SMA 患者及び SMA と診断された乳児に IT 投与したとき、ISIS 396443 は CSF から全身循環に速やかに移行し、最高血漿中濃度に達するまでの時間（T_{max}）の中央値は 1.7～6.0 時間であった。また、ISIS 396443 の血漿中トラフ濃度は、CSF 中トラフ濃度よりも低かった。
- ISIS 396443 の血漿中濃度は、最高濃度に到達後速やかに低下し、その後極めて緩徐に低下する二相性の推移を示した。血漿中濃度の急速な低下は、全身組織への広範な分布に起

因すると考えられる。

- 血漿中の最高濃度（C_{max}）及び濃度-時間曲線下面積（AUC）は、評価された用量範囲において、ほぼ用量比例的な増加を示した。SMA と診断された乳児での C_{max} 及び AUC は、同一用量を投与された遅発型 SMA 患者より高く、前者の体重が後者よりも軽いことと整合していた。血漿中の終末相半減期は、遅発型 SMA 患者では 63～87 日と推定されたが、SMA 乳児では投与後に採取された試料が少なかったため算出不能であった。
- 最高濃度（C_{max}）又は総曝露量（$AUC_{0\text{-}4hr}$、$AUC_{0\text{-}6hr}$、及び $AUC_{0\text{-}20hr}$）から判断して、反復投与後の血漿中 ISIS 396443 の蓄積は認められなかった。

組織分布

- CS3A 試験中に死亡した乳児 3 例の剖検試料から、ISIS 396443 は CNS 組織に広範に分布することが確認され、標的脊髄組織中での濃度は 11 μg/g を上回っており、目標治療濃度に達した。ISIS 396443 の存在は、脊髄及び脳のニューロン及びその他の細胞でも確認された。
- 薬物濃度データ及び免疫組織化学的データから、肝臓、腎臓、及び骨格筋などの末梢組織でも、ISIS 396443 の存在が認められ、全身へ広範に分布することが確認された。

代謝

- 遅発型 SMA 患者に反復 IT 投与したとき、CSF、血漿、及び尿試料に認められた ISIS 396443 の代謝物は、ISIS 396443 がエキソヌクレアーゼ（3’-及び 5’-末端）による加水分解を介して肝臓非依存の緩やかな代謝によることを示唆している。

排泄

- 遅発型 SMA 患者では、尿の採取を行った期間が ISIS 396443 の半減期のごく一部（<2%）に過ぎなかったことから、投与後 24 時間で尿中に排泄された ISIS 396443 は投与量の 0.5%未満であったが、ISIS 396443 未変化体とその代謝物の主要な排出経路は、その累積値から推測して尿排泄であると考えられる。

薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

ISIS 396443 の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある共変量を、CS1、CS2、CS10、CS12、及び CS3A 試験のデータを用いた PPK 解析により評価した。体重と年齢とは非常に相関が高いことから、これらの共変量を同時には検定しなかった。最終 PPK モデルにおける PK に及ぼす体重の共変量効果は年齢と同様であった。PPK 解析結果を以下に示す。

- ベースライン及び時間補正時の体重は、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統計学的に有意な共変量である。固定用量での投与に比べて、年齢（体重）に応じた投与の最終モデルでは、PK パラメーター（C_{max} 及び AUC）の分布は大きくオーバーラップ（高い個人間変動による）しており、投与法にかかわらず曝露量は比較可能であることを示唆している。

- ISIS 396443 の薬物動態に及ぼす性別の影響の可能性は低い。
- ISIS 396443 の薬物動態に、人種は共変量として影響しなかった。なお、被験者の大多数は白人であった。

特別な患者集団

ISIS 396443 及び 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（2'-MOE-ASO）に分類される類似薬物の薬物動態、標的患者集団の自然経過、ISIS 396443 がエキソヌクレアーゼを介した加水分解（肝非依存的）により代謝されること（Yu 2009）、乳児における腎機能の成熟度（新生児の腎機能は、成人の 50%程度であり、1 歳までに成人と同等になる［Rubin 1949］）を考慮すると、肝臓及び腎臓機能の変化による ISIS 396443 の薬物動態への影響は考えられない。腎機能障害又は肝機能障害は、SMA 患者では非常に稀であり、対象となり得る SMA 患者は非常に少ないことから、腎／肝機能障害集団での試験は実施しなかった。また、臨床試験中に少数被験者で評価した肝臓及び腎臓の生化学的マーカーは、PPK 解析の対象被験者間での薬物動態のばらつきに寄与していなかった。

1.3 薬力学

ISIS 396443 は、*SMN2* メッセンジャーRNA（mRNA）前駆体のイントロン領域を標的とするが、この領域は通常、ヘテロ核リボヌクレオタンパク質（hnRNP）である A1/A2 タンパク質に占められている（Hua 2008; Rigo 2012）。ISIS 396443 は、これらのタンパク質を置換することにより、*SMN2* mRNA へのエクソン 7 の含有を促し、その結果、全長転写産物の量を増加させる。これにより、全長の機能性 SMN タンパク質の産生が増加する。

ISIS 396443 の薬理作用の特性を以下の試験により明らかにしたが、概して本剤の作用機序と整合している。

- 剖検時に採取された CNS 組織試料における *SMN2* スプライシング： ISIS 396443 を投与された SMA 乳児では、非投与の SMA 乳児に比べて、胸髄におけるエクソン 7 含有 *SMN2* mRNA のレベルが高く、脊髄及び脳のほかの領域にも同様に高いレベルのエクソン 7 転写産物が認められ、このことは ISIS 396443 の組織分布及び提唱されている作用機序と整合した。
- 剖検時に採取された CNS 組織試料における SMN タンパク質の局在：SMN タンパク質は、ISIS 396443 を投与された被験者から採取した胸髄運動ニューロンのほか、脊髄組織及び CNS のほかの領域のニューロン及びその他の種類の細胞（グリア細胞、プルキンエ細胞、血管内皮細胞）でも検出された。しかし、タンパク質の局在性を確認するために用いた免疫組織化学的方法の測定限界により、定量的結論を得ることはできなかった。
- CSF 中の SMN タンパク質濃度：ISIS 396443 は、ニューロン中の作用部位で SMN タンパク質濃度を増加させる可能性が高いが、被験者の組織中でのタンパク質濃度の増加を測定することは不可能である。測定可能で最も近似した濃度は、CSF 中濃度の測定であるが、出生前又は出生後早期に SMN タンパク質量が著しく変化するため、乳児集団では CSF 中濃度のばらつきが非常に大きい。また、対照患者のデータが得られないため、ISIS 396443 の投与に伴う CSF 中の SMN タンパク質濃度の実際の変化を評価することができなかった。

これらの制約から、CSF 中の ISIS 396443 濃度と SMN タンパク質濃度との関連性は認められなかった。

1.4 免疫原性

治験薬投与による血漿試料中の抗 ISIS 396443 抗体（ADA）の発現率は低かった。

- ISIS 396443 投与の被験者での ADA の発現は低く、治験中に発生した ADA は 7 例（5%）であり、一過性の ADA 反応が 2 例、持続性の ADA 反応が 2 例、及びデータカットのため確定ができなかった症例が 3 例あった。
- 血漿中の ADA の有無は、CSF 中 ISIS 396443 濃度に影響を及ぼさなかった。したがって、分布後の CSF 濃度と平衡状態にある CNS 組織中濃度も影響を受けないと考えることは可能であり、有効性にも影響しないと推測される。

1.5 ISIS 396443 の薬物相互作用の可能性

ISIS 396443 は、他剤と相互作用を示す可能性は低い。

代謝／生体内変化

遅発型 SMA 患者に反復 IT 投与したときの CSF、血漿、及び尿試料で観察された ISIS 396443 の代謝物は、エキソヌクレアーゼ（3’-及び 5’-末端）を介した加水分解（肝臓非依存）によるもので、ISIS 396443 の代謝が緩やかであることを示唆した。In vitro 試験で、ISIS 396443 は CYP450 による酸化的代謝の誘導因子でも阻害因子でもないことが示されたことから、他剤に干渉することはないと考えられた。

ISIS 396443 の薬物相互作用は予想されないことから、薬物相互作用試験は特に実施せず、また、他剤による ISIS 396443 への影響についての外因性要因の分析も実施しなかった。

トランスポーター

ISIS 396443 は、ヒト BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、あるいは BSEP トランスポーターの基質でも阻害要因でもない。したがって、これらのトランスポーターとの競合又はこれらのトランスポーターの阻害による薬物相互作用の可能性は非常に低い。

タンパク結合

ヒトでは、臨床的に有効な、又はそれ以上の血漿中濃度（100 ng/mL 及び 5 µg/mL）で、ISIS 396443 の血漿タンパク結合率は高いため（94%以上）、糸球体で濾過されず（腎クリアランスが低い）、したがって全身組織への分布が促進される。なお、ISIS 396443 と同類の ASO の血漿中でのタンパク結合は比較的弱く、ASO のような親水性薬剤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（Watanabe 2006）。したがって、血漿中タンパク質結合サイトの競合による薬物相互作用の可能性は非常に低い。また、ISIS 396443 のヒト CSF 中タンパク結合率は低く（< 25%）、そのため、CSF 中タンパク結合による薬物相互作用の可能性も低い。

2 個々の試験結果の要約

CYP450 の阻害と誘導、トランスポーターの基質の活性又は阻害、及び CSF 中と血漿中のタンパク結合を in vitro 試験で評価した。結果を 2.1 項に記載する。薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価した臨床試験については、2.2.1 項（遅発型 SMA 患者）及び 2.2.2 項（乳児期発症型 SMA と未発症の SMA）に記載する。

2.1 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験

チトクローム P450 の阻害及び誘導の in vitro 評価

培養後に凍結保存されたヒト初代培養肝細胞を用いた in vitro 非 GLP 試験 2 試験において、ISIS 396443 100 μg/mL 濃度まで対象とした CYP450 酵素を誘導・阻害しなかった。ISIS 396443 は、CYP450 酵素 CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の活性を増加させなかった（それぞれ、酵素活性レベルは溶媒対照の活性の 0.802～1.067 倍、0.543～0.855 倍、及び 0.661～0.911 倍、報告書 IS13）。同様に、ISIS 396443 は対応する 3 遺伝子の CYP450 mRNA レベルも上昇させなかった（それぞれ、溶媒対照での mRNA レベルの 0.708～1.256 倍、0.529～1.220 倍、及び 0.372～0.507 倍）。また、ISIS 396443 は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP2E1 酵素活性も阻害せず、CYP3A4 酵素活性をほとんど又は全く阻害しなかった（報告書 IS14）。これら 7 種類の酵素に対する 50%阻害濃度はいずれも 100 μg/mL を上回った。これらの in vitro 試験の結果から、ISIS 396443 は CYP450 による酸化的代謝の誘導因子でも阻害因子でもないと結論でき、in vivo でもこのような代謝経路を介して他剤の代謝に干渉しないと考えられる。

ヒトトランスポーターの in vitro 評価

In vitro 非 GLP 試験（添加濃度 100 μM）で検討されたとおり、BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、及び BSEP によるそれぞれの特異基質の輸送に対する ISIS 396443 の平均阻害率は-19.4～19.0%であった。この結果から、ISIS 396443 がこれらのトランスポーターの阻害因子であるとは考えられない（報告書 IS12）。また、ISIS 396443 は、これらのいずれのトランスポーターの基質ではなかった（ISIS 396443 濃度 10 μM での取り込み比及び排出比は対照の 2 倍以下）ことからも、これらのトランスポーターとの競合又は阻害による薬物相互作用の可能性は非常に低い。

In Vitro でのヒト CSF 中タンパク結合

非 GLP 試験（報告書 IS05 及び IS06）では、ISIS 396443 のヒト CSF 中タンパク質結合を臨床的に意義のある [redacted] 濃度（[redacted] 及び [redacted] μg/mL）で評価した。[redacted] μg/mL 濃度は、予想される臨床最高 CSF 中濃度に近く、[redacted]μg/mL 濃度はサルを用いた毒性試験で確認された最高 CSF 中濃度を上回る濃度である。

ISIS 396443 の成人 CSF 中タンパク結合率は非常に低く、[redacted]μg/mL 濃度で 15.14%及び 24.92%（それぞれ報告書 IS05 及び IS06）であり、[redacted]μg/mL 濃度ではいずれの試験でも測定不能（0%）であった。これらの結果は、ISIS 396443 のヒト血漿中での高い結合率（報告書 IS04 及び IS06 では

94%以上、下記参照）とは対照的であり、CSF 中の総タンパク質濃度が血漿に比べ極めて低かったこととほぼ整合している（例えば、成人の CSF 中の総タンパク質濃度は、血漿中の約 0.3%［Artru 1999; Biou 2000］）。これらは成人 CSF における知見であるが、乳児／小児の CSF 中の総タンパク質レベルは恐らくやや異なる（成人よりやや高い）ものの、成人以外の年齢層にも一般的に適用できると予想される（Biou 2000）。

In Vitro でのヒト血漿中タンパク結合

ISIS 396443 のヒト血漿中タンパク結合を、[redacted]濃度（[redacted]及び[redacted] µg/mL）での非 GLP 試験で評価した（報告書 IS04 及び IS06）。試験した両濃度は臨床的に意義のある濃度と考えられ、[redacted] µg/mL 濃度は臨床最高血漿中濃度に近く、[redacted] µg/mL 濃度はサルを用いた毒性試験で認められた最高血漿中濃度を上回る濃度であった。

報告書 IS04 及び IS06 では、検討した両濃度の ISIS 396443 の血漿中タンパク結合率は高かった（94%以上、範囲：94.05～96.13%）。この ISIS 396443 のヒト血漿中タンパク質への高い結合率は、ISIS 396443 の糸球体ろ過による尿中排泄及び腎クリアランスを低下させると予想される。ただし、ISIS 396443 と類似の ASO で報告されているの血漿中タンパク質結合は、解離定数（kd）は 3.1～17.7 µM と比較的弱く（Greig 1995、Geary 2001a）、この種の親水性薬物の結合部位は低分子量疎水性薬物の結合部位とは異なるため（Watanabe 2006）、臨床的に有効な薬物濃度では血漿中タンパク結合を介した薬物相互作用はほとんどないと予想される。

2.2 臨床試験

初期に実施された臨床試験では、遅発型 SMA 患者集団を対象とした非盲検試験が含まれ、その後、乳児期発症型 SMA、遅発型 SMA、及び未発症の SMA 患者集団を対象とした非盲検試験及び二重盲検対照試験が実施された。本概要に記載した 7 試験を試験開始時期の早い順に表 2 にまとめる。

表 2　　薬物動態データが取得された SMA 患者を対象とする臨床試験

Study (Status)	Study Design Population Number of Subjects Enrolled /Treated	Study Subjects (Male/ Female) Age Range	Dosage Regimen	Samples collected		
				CSF	Plasma	Other
Studies in Later-onset SMA						
ISIS 396443-CS1 (completed)	Phase 1, open-label, single-dose, dose-escalation study Children 2 to 14 years of age at screening n = 28/28	 11 Male/ 17 Female 2 to 14 years	ISIS 396443 IT • Cohort 1 (n = 6): 1 mg • Cohort 2 (n = 6): 3 mg • Cohort 3 (n = 6): 6 mg • Cohort 4 (n =10): 9 mg Day 1	Predose on Day 1 and anytime on Day 8 and 29[a] for PK and PD	• Profile on Day 1/Day 2[b] and anytime on Day 8 for PK (all cohorts) • Predose on Day 1 and anytime on Days 8, 29 and 85 (Cohorts 3 and 4 only) for immunogenicity	NA
ISIS 396443-CS2 (completed)	Phase 1/2a, open-label, multiple-dose, dose-escalation Children 2 to 15 years of age at screening and subjects who previously participated in Study CS1 (1 mg cohort) n = 34/34	 20 Male/ 14 Female 2 to 15 years	ISIS 396443 IT • Cohort 1 (n = 8): 3 mg • Cohort 2 (n = 8): 6 mg • Cohort 3 (n = 9): 9 mg • Cohort 4 (n = 9): 12 mg Days 1, 29, and 85 (Cohorts 1, 2, and 4) or Days 1 and 85 (Cohort 3)	Predose[c] on Days 1, 29 and 85 for PK and PD	• Profile on Day 1/2 and Day 85[c] • Predose on Day 29[d] • Any time on Days 8, 36, and 92 [c, d] for PK • Predose on Days 1 and 85 • Anytime on Days 8 and 169 for immunogenicity	Urine[c] 20-24 hour sample collected on Days 1 and 85 for PK

表 2　　薬物動態データが取得された SMA 患者を対象とする臨床試験（続き）

Study (Status)	Study Design Population Number of Subjects Enrolled /Treated	Study Subjects (Male/ Female) Age Range	Dosage Regimen	Samples collected		
				CSF	Plasma	Other
ISIS 396443-CS10 (completed)	Phase 1, open-label, single-dose Subjects who previously participated in Study CS1 (3, 6, and 9 mg cohorts) n = 18/18	 5 Male/ 13 Female 2 to 11 years	ISIS 396443 IT • 6 mg (n = 4) • 9 mg (n = 14) Day 1	Predose for PK and PD	• Profile on Day 1 • Any time on Days 8, 85, and 169 for PK • Predose on Day 1 • Anytime on Days 8, 85, and 169 for immunogenicity	NA
ISIS 396443-CS12 (ongoing)	Phase 1, open-label, multiple-dose Subjects who previously participated in Studies CS2 or CS10 n = 47/47	 23 Male/ 24 Female 3 to 17 years	ISIS 396443 IT • 12 mg (n = 47) Days 1, 169, 351, and 533	• Predose on Days 1, 169, 351 and 533 for PK and PD	• Profile on Day 1 • Anytime on Day 85 • Predose on Days 169, 351, and 533 for PK • Screening and on Days 85, 169, 351, 533, and 715 for immunogenicity	NA

表 2　　薬物動態データが取得された SMA 患者を対象とする臨床試験（続き）

Study (Status)	Study Design Population Number of Subjects Enrolled /Treated	Study Subjects (Male/ Female) Age Range	Dosage Regimen	Samples collected		
				CSF	Plasma	Other
Studies in Infantile SMA and Presymptomatic SMA						
ISIS 396443-CS3A (ongoing)	Phase 2, open-label, multiple-dose study Infants ≥21 days and ≤ 7 months of age at screening, with symptom onset consistent with SMA at ≥21 days and ≤ 6 months of age n = 21/20	12 Male/ 8 Female 36 days to 210 days	ISIS 396443 IT Loading Dose • Cohort 1 (n = 4): 6 mg[e] • Cohort 2 (n = 16): 12 mg[e] Days 1, 15, and 85 Maintenance Dose • Both Cohorts: 12 mg Days 253, 379, 505, 631, 757, 883, 1009, 1135, and 1261	• Predose on Days 1, 15, 85, 253, 379, 505, 631, 757, 883, 1009, 1135 and 1261 for PK and PD	• Profile on Day 1/Day 2 • Limited profile on Day 85 • Any time on Day 92 • Predose on Days 253, 379, 505, 631,757, 883, 1009, 1135, 1261 and 1352 for PK • Predose on Days 1 and 85 • Any time on Days 169, 253, 337, 442, 568, 694, 820, 946, 1072 1198 and 1352 for immunogenicity	CNS and other tissues (for 3 subjects who died and had autopsy samples)[f] for PK and PD

表 2　　薬物動態データが取得された SMA 患者を対象とする臨床試験（続き）

Study (Status)	Study Design Population Number of Subjects Enrolled /Treated	Study Subjects (Male/ Female) Age Range	Dosage Regimen	Samples collected		
				CSF	Plasma	Other
ISIS 396443-CS3B (completed)	Phase 3, multiple-dose, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study Infants ≤ 7 months of age at screening, with symptom onset at ≤6 months of age n = 122/121 (80 active treatment; 41 control)	54 Male/ 67 Female 20 days to 262 days	ISIS 396443 IT or sham procedure (randomized 2:1) • ISIS 396443 (n = 80): 12 mg[e] • Control (n = 41): control procedure Loading Dose: Days 1, 15, 29, and 64 Maintenance Dose: Days 183 and 302	Predose for PK and PD	• Profile on Day 1/Day 2 • Limited profile on Day 29 • Predose on Days 64, 183, and 302 for PK • Predose for immunogenicity	NA

表 2　　薬物動態データが取得された SMA 患者を対象とする臨床試験（続き）

Study (Status)	Study Design Population Number of Subjects Enrolled /Treated	Study Subjects (Male/ Female) Age Range	Dosage Regimen	Samples collected		
				CSF	Plasma	Other
232SM201/ ISIS 396443-CS5 (ongoing)	Phase 2, open-label, multiple-dose study Infants ≤6 weeks of age at 1st dose (gestational age 37 to 42 weeks for singleton births, 34 to 42 weeks for twins); genetic documentation of SMA gene deletion or mutation and absence of S&S of SMA n = 20/20	11 Male/ 6 Female 3 days to 42 days	ISIS 396443 IT 12 mg[e] (n = 20) Loading Dose: Days 1, 15, 29, and 64 Maintenance Dose: Days 183, 302, 421, 540, 659 and 778	Predose for PK	• Postdose (4 hours) on Day 1 • Predose on Days 64, 183, 302, 421, 540, 659, and 778 for PK • Predose on Days 1, 64, 183, 302, 421, 540, 659, and 778 for immunogenicity	NA

CNS = central nervous system; CSF = cerebrospinal fluid; IT = intrathecal; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; NA = not applicable; SMA = spinal muscular atrophy; S&S = signs and symptoms

[a] CSF was collected on Day 8 from all subjects in Cohorts 1, 2 and 3, and 5 of the 10 subjects in Cohort 4. CSF was collected on Day 29 for the remaining 5 subjects in Cohort 4.

[b] Plasma profile was collected in all subjects predose and 1, 2, 4, and 20 hours postdose after drug administration on Day 1.
Additional plasma samples were collected from some subjects at 6, 8, and 12 hours postdose on Day 1 if indwelling catheter was present and blood draw limitations allowed.

[c] Samples from Study CS2 were used for analyses of metabolism in addition to PK and PD analyses.

[d] Additional plasma samples were collected at 8 and 12 hours postdose on Day 1, if an indwelling catheter was present and blood draw limitations allowed.

[e] The dose volume was scaled by infant age to be equivalent to the noted dose in subjects ≥ 2 years of age, based on CSF volume.

[f] Collection of tissue samples was not originally planned per the study protocol; consent was obtained from the subject's parents.
Autopsy was performed 8 days, 78 days, or 30 days after the last dose of study treatment.

2.2.1 遅発型 SMA 患者における薬物動態及び薬力学の評価

遅発型 SMA 患者における ISIS 396443 の薬物動態及び薬力学を、CS1、CS2、CS10、及び CS12 試験で評価した（表 2）。

2.2.1.1 ISIS 396443-CS1 試験

CS1 試験は、スクリーニング時 2～14 歳の遅発型 SMA 患者を対象とし、ISIS 396443 の単回 IT 投与の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する非盲検第 1 相試験であった。本試験は、ISIS 396443 のヒト初回試験であり、用量漸増試験として計画された。本試験では、1、3、6、又は 9 mg の ISIS 396443 を単回 IT 投与した。CSF 及び血漿試料を、表 2 に示すスケジュールに従って採取した。投与前に 1 回及び投与後に 2 回採取した CSF 試料、並びに Day 1 及び 8 の血漿中薬物動態検討用試料を使用し、用量、CSF 中曝露量、及び血漿中曝露量の関連性について予備的評価を実施した。また、本試験では探索的共変量解析も実施し、ISIS 396443 の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因（ベースライン時の体重及び年齢など）に関する初期のデータを得た。図 1 に示すとおり、CS1 試験を完了した被験者は、CS2 試験にも参加することが可能であった。

本試験の薬物動態及び免疫原性の結果に関する詳細は、CS1 試験の CSR、11.1.1 項に示す。

2.2.1.1.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中での ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

脳脊髄液

IT 投与の 7 日後（Day 8）の CSF 中の平均 ISIS 396443 濃度は、用量依存的に増加したが、9 倍の用量増加（1 mg から 9 mg）をしたとき用量比を下回る増加（3.7 倍）を示した（表 3）。

コホート内での ISIS 396443 の CSF 中濃度（Day 8 及び Day 29）の被験者間のばらつき（%CV）は、20.9～63.4%であった（CS1 CSR、11.1.1.2 項）。

表 3　ISIS 396443 の単回 IT 投与を受けた患者における ISIS 396443 の CSF 中濃度（ng/mL）の要約統計量：ISIS 396443-CS1 試験（薬物動態評価対象集団）

Cohort	Nominal Dose (mg)	Nominal Study Day	Nominal Time (hr)	N	Mean (SD) (ng/mL)	Median (Range) (ng/mL)
1	1	1	0.00	6	0.00	0.00 (0.00-0.00)
		8	168.00	6	1.06 (0.543)	1.16 (0.00-1.52)
2	3	1	0.00	6	0.00	0.00 (0.00-0.00)
		8	168.00	6	2.18 (1.38)	2.26 (0.00-4.10)
3	6	1	0.00	5[a]	0.00	0.00 (0.00-0.00)
		8	168.00	5	3.70 (1.23)	3.07 (2.76-5.79)
4	9	1	0.00	8[a]	0.00	0.00 (0.00-0.00)
		8	168.00	5	3.91 (0.816)	3.59 (3.30-5.31)
		29	672.00	5	2.33 (0.928)	2.17 (1.28-3.66)

Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are presented as '0.00'; where LLOQ= [redacted] ng/mL ([redacted] µg/mL).
[a] Predose concentrations for patients 3002, 4005, and 4006 were not included in the summary calculations due to implausible concentrations.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 17:37)
Source: ISIS 396443-CS1 Clinical Study Report, Table 12

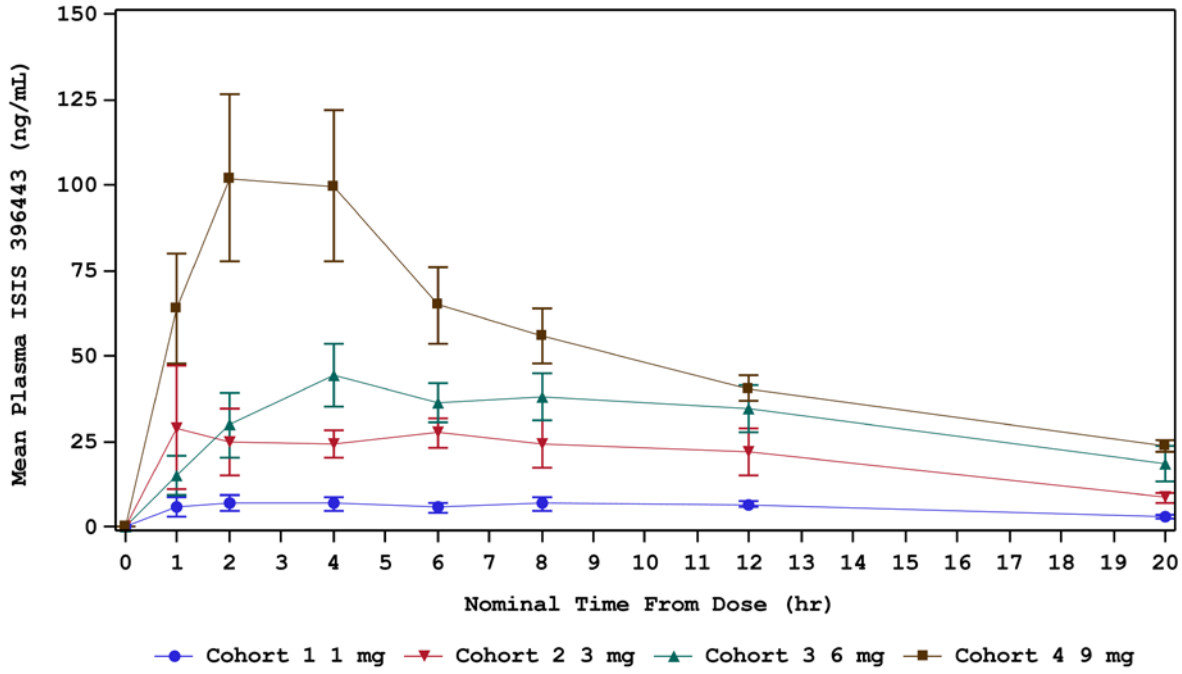
血漿

IT 投与後、ISIS 396443 は CNS 組織に分布するが、速やかに投与部位（CSF）から全身循環に移行し、投与後数時間で用量依存的な平均血漿中 C_{max} に達した（図 2）。主に血漿から全身組織への広範な分布により、平均血漿中濃度は全般的に C_{max} 到達後に急速に低下した。投与 7 日（168 時間）後の血漿中濃度は、9 mg 投与（コホート 4）の 1 例を除き、すべての被験者及びコホートで定量不能であった。

ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータを、コホートごとに表 4 にまとめる。血漿中での T_{max} の中央値は、コホート間で同様であり、2～5 時間であった。血漿中での平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}20hr}$ は用量依存的であり、9 倍の用量増加に対し、ほぼ用量比例的に増加した（それぞれ 13.5 倍及び 11.2 倍の増加）。IT 投与後 20 時間での見かけの全身（血漿）クリアランスの平均値（$CL/F_{0\text{-}20hr}$）は、全般的に全コホートで同様であり、その範囲は 7.75～11.4 L/hr であった。ISIS 396443 の終末相消失半減期は、投与後約 20 時間時点での採血の頻度が低いため、また、IT 投与 168 時間後では全般的に血漿濃度が定量不能であったため、推定できなかった。

ISIS 396443 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}20hr}$ の被験者間でのばらつき（%CV）は、28.2～88.9%であった（CS1 CSR、11.1.1.3 項）。

図 2　Day 1 の単回 IT 投与後のコホートごとの血漿中 ISIS 396443 濃度平均値（±SE）の経時的推移（0～20 時間後のプロファイル）：ISIS 396443-CS1 試験
（数直線目盛）（薬物動態評価対象集団）



Abbreviation: IT = intrathecal; SE = standard error
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted] Output Date: [redacted]20[redacted] 10:41)

Source: ISIS 396443-CS1 Clinical Study Report, Figure 5 (top panel)

表 4　　単回 IT 投与後のコホートごとの ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータの概要（ISIS 396443-CS1 試験）

Cohort	Nominal Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-4hr} (ng*hr/mL)	AUC_{0-20hr}[a] (ng*hr/mL)	CL/F_{0-20hr}[a,b] (L/hr)
1	1	6[c]	8.74 (6.31)	2.05 (0.950-12.0)	23.3 (20.2)	90.9 (55.0)	9.06 (1.79)
2	3	6[c]	42.7 (38.0)	5.04 (1.22-8.02)	89.9 (89.1)	413 (116)	7.75 (2.15)
3	6	6[c]	49.4 (19.6)	4.05 (3.93-8.22)	99.7 (64.9)	605 (234)	11.4 (4.72)
4	9	10[c]	118 (70.8)	4.08 (1.25-7.98)	310 (222)	1022 (492)	10.4 (3.92)

Note: Data presented are mean (SD), except T_{max} which is presented as median (minimum-maximum).
Abbreviations: AUC_{0-4hr} = partial AUC from time zero to 4 hours; AUC_{0-20hr} = partial AUC from time zero to 20 hours; CL/F_{0-20hr} = Apparent systemic (plasma) clearance after IT administration over the first 20 hours after dosing; C_{max} = the maximum concentration observed in plasma; N = number of subjects; SD = standard deviation.
[a] AUC_{0-20hr} and CL/F_{0-20hr} were calculated only for patients that at least one additional blood sample was collected between 4 and 20 hours post dose (at 6, 8, or 12 hours post dose) through an indwelling catheter.
[b] CL/F_{0-20hr} = Dose (mg)/AUC_{0-20hr} (hr*μg/mL)
[c] AUC_{0-20hr} was not estimated for Patients 1002, 2005, 3001, 4005, and 4008 due to insufficient sampling and have been excluded from summary statistics.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 17:37)
Source: ISIS 396443-CS1 Clinical Study Report, Table 13

探索的共変量解析

用量補正又は非補正 CSF 中濃度（Day 8）及び総血漿中曝露量と被験者のいくつかの人口統計学的特性（ベースライン時の体重、ベースライン時の年齢、性別）との関連性を検討し、CS1 CSR、図 6、図 7、及び図 9 に示した。

本試験の個々の被験者では、CSF 中薬物濃度と体重、年齢、又は性別との間に明らかな関連性は認められず、2 歳以上の小児と成人とで CSF 量が同程度であることを報告した文献（Matsuzawa 2001）と整合する結果であった。CSF 中曝露量が標的脊髄組織中曝露量との強い相関性を仮定した場合、上記の結果から 2 歳以上の被験者には固定用量での投与が適切であることが示唆された。

本試験の個々の被験者で総血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}20hr}$）と体重、年齢、及び性別との関連性を検討したところ、体重が約 3 倍に増加すると、用量補正後の総血漿中曝露量は約 2～3 分の 1 に減少することが示された。本被験者集団での体重と年齢との相関から予想されたとおり、年齢についても同様の傾向が認められた。固定用量で投与され、なおかつ体重にかかわらず CSF 中曝露量が同程度であったことから、血漿中で認められたこの関連性は、体重の重い被験者では全身の分布容積が大きくなることから同程度の量の ISIS 396443 が全身循環に移行したとき血漿中濃度が低下するためである可能性が高い。このような関連性は、第二世代 ASO でよく見られる全身薬物動態特性（Geary 2009; Geary 2003; Yu 2007）からの予測と整合していた。ISIS 396443 の標的組織が CNS 中にあるため、本集団（2 歳以上の患者）では患者の人口統計学的特性に応じた用量調節は必要ないと考えられる。さらに、IT 投与された ISIS 396443 が 1～12 mg と比較的低用量であったため、全身曝露量も低かった（2'-MOE ASO の静脈内投与又は皮下投与による ASO の臨床試験における一般的な用量 30～1200 mg［Yu 2013］に比べて）。

Day 8 では、各コホートの男女間で非補正 CSF 中薬物濃度、用量補正後 CSF 中薬物濃度、及び総血漿曝露量（$AUC_{0\text{-}20hr}$）に明らかな差は認められなかった。

PPK 解析に基づく年齢、体重、及び性別ごとの薬物動態に関するさらなる考察については、3.1 項を参照のこと。

2.2.1.1.2 薬力学

脳脊髄液中の SMN タンパク質濃度

CS1 試験の被験者の CSF 試料中に SMN タンパク質が検出された（報告書 ISIS 396443-PC04-01、以後 PC04-01 とする）。検討した年齢範囲（登録時 2～14 歳）の限られたデータに基づけば、CSF 中 SMN タンパク質濃度は、ベースライン時の年齢、性別、及び SMA の病型（II 型又は III 型）と相関しないと考えられる。Day 8 の単回投与後、ISIS 396443 による CSF 中の SMN タンパク質濃度への影響は認められず、Day 29 においては、結論を導くにはデータが不十分であった。しかし、ISIS 396443 6 又は 9 mg の単回投与の 9～14 ヵ月後には、SMN タンパク質濃度（CS2 及び CS10 試験からの追加データも使用）が増加傾向を示し、9 mg コホートでは SMN タンパク質濃度の 161%の増加が認められた（p = 0.094、報告書 PC04-01、表 7）。CS2 試験の 12 mg 群のいずれの被験者も、本解析には含まれていない。

2.2.1.1.3 免疫原性

CS1 試験では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付けの治験実施計画書改定 3 により、免疫原性の評価が追加されたため、コホート 3 及びコホート 4 の試料のみを評価した。コホート 3 及びコホート 4（6 mg 及び 9 mg）の 16 例の被験者から得られた計 63 の血漿試料で、ADA の有無を評価した。すべての試料は陰性であり、これらの被験者では単回 IT 投与の 85 日後まで、ISIS 396443 への特異的な免疫反応は認められなかった。

2.2.1.2 ISIS 396443-CS2 試験

CS2 試験は、スクリーニング時に 2～15 歳の、以前に CS1 試験に参加した遅発型 SMA 患者を対象に、ISIS 396443 反復投与の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する非盲検第 1/2a 相試験であった。CS2 試験は、ISIS 396443 の最初の反復投与試験であり、用量設定のため連続的に用量を漸増した。いくつかの用量を反復投与後に評価したため、反復投与後の用量依存的曝露量に関するデータを収集し、評価することができた。CSF 及び血漿中の薬物動態評価に加え、尿試料を採取し、尿中排泄を評価した。ISIS 396443 の代謝物が、CSF、血漿、及び尿試料中に検出された。

CS2 試験を完了した被験者は、さらに CS12 試験に移行することが可能であった。CS2 試験の被験者は、Day 1、29、及び 85（コホート 1、2、及び 4 で、それぞれ 3、6、及び 12 mg を投与）又は Day 1 及び 85（コホート 3 で 9 mg を投与）に ISIS 396443 の IT 投与を受けたため、合計投与回数は 2 又は 3 回であった。CSF、血漿、及び尿試料は、表 2 に示すスケジュールに従い採取した。CS2 試験に組み入れられた被験者 6 例（コホート 1 及び 2 から各 3 例）は、先行試験（CS1）で ISIS 396443 1 mg の単回 IT 投与を受けていた。先行試験から本試験へ、及び本試験から他試験への被験者の流れを図 1 に示す。本試験での薬物動態及び免疫原性に関する結果の詳細を CS2 CSR、11.1.1 項及び 12.6 項にそれぞれ示す。

2.2.1.2.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中 ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

脳脊髄液

Day 29 及び 85 の CSF 中の ISIS 396443 の平均投与前濃度は、概して用量 3 及び 6 mg では用量依存的増加を示し、用量 6 及び 12 mg ではプラトーに達した。3、6、及び 12 mg コホートでは、反復投与後（Day 29 から Day 85）の平均 CSF 中濃度に 1.4～1.5 倍の蓄積が認められた（表 5）。ISIS 396443 の半減期が長いことから、本試験で計画された投与期間内では、ISIS 396443 の CSF 中濃度が定常状態に達したかどうかを評価することはできなかった。9 mg コホートでは Day 85 での CSF 中濃度は他のコホートよりも低かった。このことは、本コホートにおける投与から試料採取までの間隔が初回投与から Day 85 であり、他のコホートに比べて長かったことと整合してい

た。

CS1 試験で 1 mg の ISIS 396443 投与を受けた被験者では、CSF 中のみかけの終末相半減期を、CS1 試験での投与後 7 日間の濃度の CSF 中実測値、及び CS2 試験の Day 1 での投与前濃度から推定した。CSF 中の見かけの終末相半減期の平均値は、135 日と推定された（表 6）。これは、サルで認められた値と同様であり、低頻度（4～6 ヵ月に 1 回等）での維持投与の妥当性を裏付けている。

表 5　ISIS 396443 の単回及び反復 IT 投与を受けた被験者における投与前 CSF 中濃度（ng/mL）の要約統計量（ISIS 396443-CS2 試験）

	Cohort 1 / 3 mg		Cohort 2 / 6 mg		Cohort 3 / 9 mg		Cohort 4 / 12 mg	
Study Day	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
1	6[a]	0.0651 ± 0.117[d]	8	0.0560 ± 0.104[e]	6[b]	BLQ	9	BLQ
29	7[a]	1.41 ± 0.456	8	2.65 ± 1.44		NSC	7[c]	2.22 ± 0.924
85	8	2.12 ± 0.573	8	3.76 ± 2.05	9	1.50 ± 0.447	7[c]	3.36 ± 1.04

Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification (50 pg/mL); CSF = cerebrospinal fluid; IT = intrathecal; N = number of patients; NSC = no samples collected; SD = standard deviation.
[a] Patients 1203 and 1205 (Day 1); 1208 (Day 29) were removed from summary statistics (see Section 11.1.1).
[b] Patients 3206, 3207, and 3208 (Day 1) were removed from summary statistics (see Section 11.1.1).
[c] Patients 4203 (Day 85) and 4209 (Day 29) were removed from summary statistics (see Section 11.1.1).
[d] Median value was BLQ with a range of values from BLQ to 0.29 ng/mL (quantifiable concentrations are due to remaining drug from 1-mg IT dose administered in ISIS 396443-CS1)
[e] Median value was BLQ with a range of values from BLQ to 0.24 ng/mL (quantifiable concentrations are due to remaining drug from 1-mg IT dose administered in ISIS 396443-CS1)
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 07:38)
Source: ISIS 396443-CS2 Clinical Study Report, Table 14

表 6　ISIS 396443 の IT 投与を受けた被験者における投与前 CSF 中濃度（ng/mL）及び推定終末相半減期の要約統計量（ISIS 396443-CS2 試験）

CS1 Cohort	CS1 Dose	Days between CS1 Dose and CS2 Predose Collection[a]	Observed Predose CS2 Concentration (ng/mL)[c] N	Observed Predose CS2 Concentration (ng/mL)[c] Mean ± SD	Observed Predose CS2 Concentration (ng/mL)[c] Median (range)	Observed Concentration 7 Days Post-CS1 Dose (ng/mL)[c] N	Observed Concentration 7 Days Post-CS1 Dose (ng/mL)[c] Mean ± SD	Estimated Terminal Half-life (days)[b] N	Estimated Terminal Half-life (days)[b] Mean ± SD
1	1 mg	293 to 427	5[d]	0.168 ± 0.117[c]	0.208 (0.00 - 0.290)	6	1.06 ± 0.543	4[d,e]	135 ± 42.8

Note: Data presented as Mean ± Standard Deviation. Abbreviations: BLQ = below the lower limit of quantitation; CS1 = Study ISIS 396443-CS1; CS2 = Study ISIS 396443-CS2; CSF = cerebrospinal fluid; IT = intrathecal; N = number of patients; SD = standard deviation.
[a] Days between doses for individual subjects are provided in Listing 16.2.5.1.
[b] Half-life values were estimated on an individual subject basis accounting for the time after the Study ISIS 396443-CS1 dose the CSF sample was collected. See Listing 16.2.5.1 for individual half-life values and collection times.
[c] Includes only patients that previously received a 1-mg IT dose in Study ISIS 396443-CS1 and enrolled in Study ISIS 396443-CS2.
[d] Patient 1203 was removed as outlier (see Section 11.1.1).
[e] Half-life could not be estimated for Patient 2205, as concentrations were BLQ.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:22)
Source: ISIS 396443-CS2 Clinical Study Report, Table15

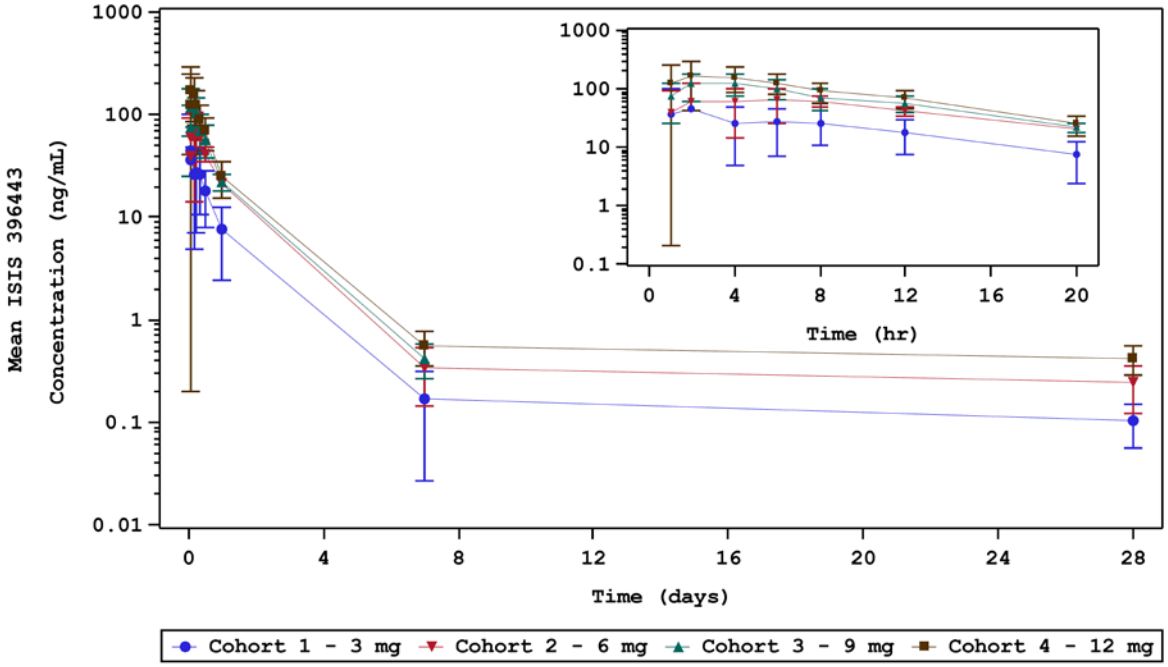
血漿

CS1 試験の結果と同様に、IT 投与された ISIS 396443 は、速やかに投与部位（CSF）から中枢神経系組織、及び全身循環に移行し、正常な CSF ターンオーバー速度との整合性を示した。CS2 試験では、平均血漿中 C_{max} が単回及び反復投与後数時間以内に認められた（図 3 及び図 4）。曝露量は、用量依存的であった。Day 1 及び 85 の IT 投与では C_{max} 到達後、ISIS 396443 の平均血漿中濃度は、投与 168 時間後には C_{max} の 1%未満まで低下し（図 3 及び図 4）、その後投与 28 日後までより緩徐に消失した（図 3）。このことは、IT 投与後の血漿中 ISIS 396443 の二相性の薬物動態を示唆している。単回投与後（Day 1）と同様に反復投与後（Day 85）でも、血漿中濃度プロファイルはいずれの用量でも同様であった。

ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータを、用量別に表 7 に要約する。T_{max} の中央値は、用量間で同様であり、4～6 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ の平均値は、用量依存的であり、Day 1 及び 85 に 4 倍の用量増加に対し用量比例的増加を示した。ISIS 396443 の反復 IT 投与後、最高血漿中濃度及び血漿中総曝露量に蓄積は認められなかった。Day 85 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ の平均値は、Day 1 に比べて低かった（約 30%、範囲 10～40%）が、この低下はすべての被験者に共通して認められる所見ではなかった。投与後の採血時点が限られているため、ISIS 396443 の終末相血漿中消失半減期は推定されなかった。

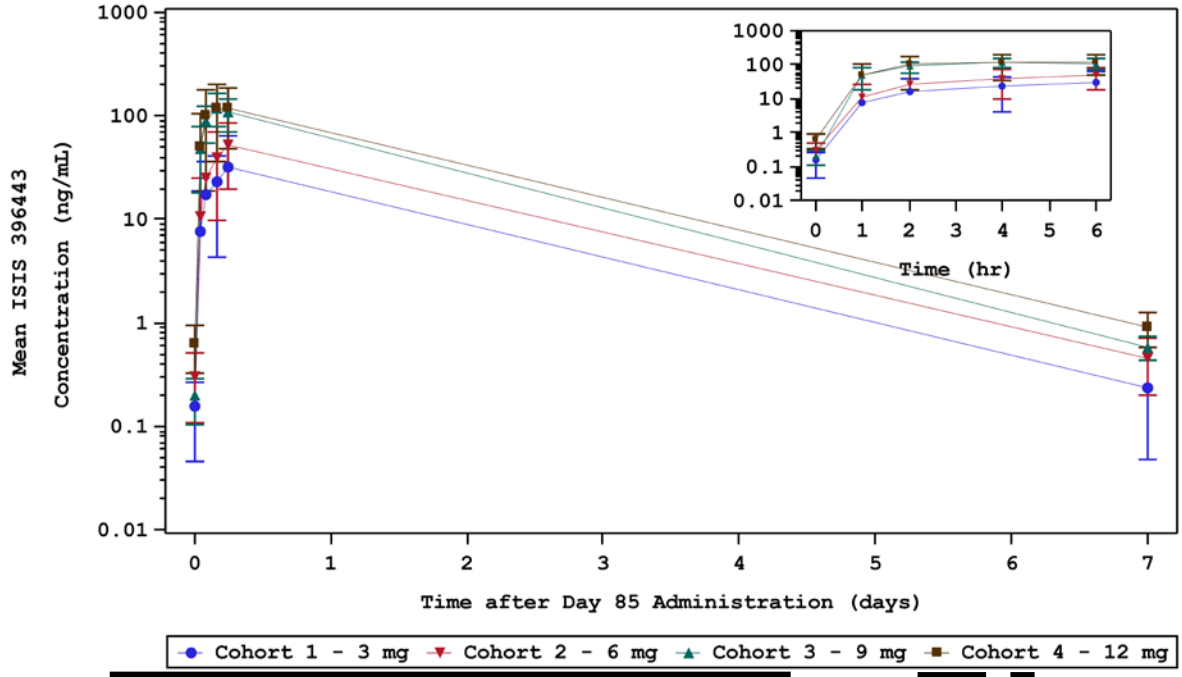
ISIS 396443 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ の被験者間のばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV は、29～141%）（CS2 CSR、11.1.1.3 項）。

図 3　　単回 IT 投与後の ISIS 396443 の用量別血漿中濃度平均値（±SD）の推移（Day 0～28 のプロファイル）を示す片対数プロット（挿入グラフは 0～20 時間後のプロファイル）（ISIS 396443-CS2 試験）



SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:51)
Source: ISIS 396443-CS2 Clinical Study Report, Figure 4

図 4　　3 回目（及び最終）の IT 投与（Day 85）後の ISIS 396443 の用量別血漿中濃度平均値（±SD）の推移［(Day 0～7 のプロファイル）を示す片対数プロット（挿入グラフは 0～6 時間後のプロファイル)］(ISIS 396443-CS2 試験)



SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:51)
Source: ISIS 396443-CS2 Clinical Study Report, Figure 5

表 7　　単回及び反復 IT 投与後の ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータの要約（ISIS 396443-CS2 試験）

				C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-6hr} (ng*hr/mL)	
Cohort	Nominal Dose	No. of Doses	Profile Day	N	Mean ± SD	N	Median (range)	N	Mean ± SD
1	3 mg	1	1	8	51.5 ± 72.7	8	5.09 (2.03 - 12.0)	8	181 ± 225
		3	85	8	32.5 ± 32.3	8	6.08 (4.12 - 6.17)	8	110 ± 107
2	6 mg	1	1	8	79.8 ± 57.2	8	5.93 (2.00 - 23.0)	8	306 ± 259
		3	85	8	52.8 ± 33.5	8	6.04 (5.97 - 6.25)	8	179 ± 135
3	9 mg	1	1	9	141 ± 52.8	9	3.92 (2.00 - 8.03)	9	601 ± 249
		2	85	9	127 ± 37.7	9	4.12 (2.00 - 6.25)	9	524 ± 185
4	12 mg	1	1	9	208 ± 110	9	4.05 (1.97 - 12.0)	9	823 ± 442
		3	85	8	132 ± 85.6	8	5.92 (1.95 - 6.07)	8	555 ± 398

Abbreviations: AUC_{0-6hr} = area under the plasma concentration-time curve from zero time (predose) to 6 hours after the intrathecal administration; C_{max} = maximum observed drug concentration in plasma; IT = intrathecal; N = number of patients; SD = standard deviation; T_{max} = time at which C_{max} occurs.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 07:41)
Source: ISIS 396443-CS2 Clinical Study Report, Table17

ISIS 396443 の代謝及び尿中排泄

非臨床及び臨床試験の報告（報告書 ISIS 396443-IS07［IS07］）の一環として、CS2 試験で 12 mg の ISIS 396443 を反復 IT 投与したときの、CSF、血漿、及び尿試料を採取し、各試料中に存在するオリゴヌクレオチドの同定及びプロファイル評価のための分析を行った。本項では、本報告での知見と共に、CS2 試験のコホート 4 の被験者を対象に ISIS 396443 の排出を評価するために行われた、24 時間の尿中排泄の評価結果を併せて要約する。

Day 85 の投与前の CSF 試料から ISIS 396443 の短鎖オリゴヌクレオチド及びその他代謝物は検出されなかった。なお、本分析法の定量下限（LLOQ）は [redacted] ng/mL であった（報告書 IS07、表 2）。検出可能な代謝物が存在しなかったことは、ヌクレアーゼに対する 2'-MOE 修飾によりヌクレアーゼに対する抵抗性が比較的高いこと、及び ISIS 396443 の代謝物は緩徐に生成され、かつ速やかに排泄されることから、代謝物濃度が非常に低いと推定されることと整合している。

ISIS 396443 及びその代謝物は、Day 1 及び Day 85 の投与 4 時間後の血漿試料中に検出された（報告書 IS07、表 5）。ISIS 396443 未変化体が、最も多く認められたオリゴヌクレオチドであり、同定された総オリゴヌクレオチドの約 98%を占め、残り 2%は代謝物である 17-mer オリゴヌクレオチドのみであった（3'-末端からの N-1 代謝物）。Day 92（投与の 168 時間後）では ISIS 396443 と同様に関連代謝物も検出されなかった。

コホート 4 の被験者から採取された 24 時間までの尿試料を分析し、尿中排泄を評価した。初回（Day 1）及び 3 回目（Day 85）の IT 投与から 24 時間以内の尿中に排泄された ISIS 396443 未変化体は、それぞれ投与量に対し 0.008%及び 0.5%に過ぎなかった（CS2 試験 CSR、表 18）。24 時間にわたり、一定の腎クリアランス（CLr）が認められなかったことから、CSF からの移行直後の血漿クリアランスは排泄ではなく分布に起因することが示唆される。これらの結果を反映し、CLr の平均値（0.00067～0.0775 L/hr）は、健康被験者で報告されている一般的な糸球体濾過量（7.2 L/hr）（Davies 1993）に比べてごくわずかである。上記の代謝物のプロファイリングでは、尿中で最も多く（63%）検出されたオリゴヌクレオチドは ISIS 396443 未変化体と同定されたが、検出された代謝物中 3'-末端からの N-1 及び N-2 の相対量は尿中で血漿中よりも多く、それぞれ総オリゴヌクレオチドの約 28%及び 8%に相当した（報告書 IS07、表 10）。

全体として、CS2 試験での代謝及び排出に関する知見は、ISIS 396443 が主にエキソヌクレアーゼ（3'-及び 5'-末端）を介した緩徐な加水分解により代謝されること、及びヒトでは ISIS 396443 未変化体及びその代謝物のすべては主に尿中排泄により消失することが確認された。

2.2.1.2.2 薬力学

脳脊髄液中の SMN タンパク質濃度

CS2 試験に組み入れられた被験者では、ISIS 396443 9 mg の単回 IT 投与後、CSF 中の SMN タンパク質濃度の統計学的に有意な増加が認められたが（Day 85 に 115%の増加、$p = 0.004$）、3 又は 6 mg の 1 回又は 2 回の投与後には認められず（報告書 PC04-02、表 5）、CSF 中の SMN タンパク質濃度が用量依存的に ISIS 396443 の影響を受けることが示唆された。Days 29 及び 85 では、ISIS

396443 12 mg を単回又は 2 回投与後、CSF 中 SMN タンパク質濃度に増加傾向が認められたが、この変化は統計学的に有意ではなかった。

すでに報告したとおり、CS1 試験に参加した 28 例においては（2.2.1.1.1 項及び報告書 PC04-01）、登録時の年齢と CSF 中の SMN タンパク質濃度との間に相関は認められなかった。しかし、これらの CS1 試験の 28 例のデータに CS2 試験に組み入れられた 27 例のデータを加えると、被験者のベースライン時の年齢とベースライン時の CSF 中 SMN タンパク質濃度との間に逆相関が認められる（p = 0.045）（報告書 PC04-02、図 1）。しかし、SMA の病型（II 型又は III 型）又は性別による CSF 中 SMN タンパク質濃度の差は認められない。

2.2.1.2.3 免疫原性

被験者 34 例から採取された計 134 の血漿試料で、ADA の有無を評価した。すべての試料は ADA 陰性であり、これらの被験者では ISIS 396443 に特異的な免疫反応が、ISIS 396443 の単回（コホート 3）及び 2 回（コホート 4）の IT 投与後、85 日間認められなかった。

2.2.1.3 ISIS 396443-CS10 試験

CS10 試験は、以前に CS1 試験に参加した遅発型 SMA 患者を対象に、ISIS 396443 の単回 IT 投与の安定性、忍容性、及び薬物動態を評価するための非盲検第 1 相試験であった。本試験では、CS1 試験での投与から 9 及び 15 ヵ月後の CSF 中及び血漿中の薬物動態を評価することができた。CS10 試験を完了した被験者は、CS12 試験（反復投与）に移行することが可能であった。

CS10 試験では、ISIS 396443 6 又は 9 mg が単回 IT 投与された。CSF 及び血漿試料を、表 2 に示すスケジュールに従い採取した。先行試験から本試験へ、及び本試験から他試験への被験者の流れを図 1 に示す。本試験での薬物動態及び免疫原性に関する評価結果の詳細を CS10 CSR、11.1 項に示す。

2.2.1.3.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中 ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

脳脊髄液

被験者がすでに CS1 試験で ISIS 396443（3、6、又は 9 mg）の単回 IT 投与を受けていたことから予想されたとおり、Day 1 の投与前の CSF 中 ISIS 396443 濃度は、CS10 試験の全被験者で定量可能であった。

CS10 試験の Day 1 の投与前 CSF 中濃度の平均値及び中央値は、用量依存的に増加し、CS1 試験での 3 倍の用量増加（3 mg から 9 mg）に対し約 2 倍の増加を示した（表 8）。

CS1 試験で投与された用量別の ISIS 396443 の投与前 CSF 中濃度の被験者間のばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV は、36.9～64.4%）（CS10 試験 CSR、11.1.1.2 項）。

CS1 試験で認められた投与後 7 又は 28 日目の濃度及び CS10 試験で認められた投与前濃度に基づき、各被験者の CSF 中の見かけの終末相半減期を推定した。見かけの終末相半減期は 2 時点から算出しており、この値の解釈には注意を要する。CSF 中の見かけの終末相半減期の平均値は、135～177 日と推定され（表 8）、サルで認められた値と同様であり、このことは低頻度（4～6 ヵ月ごと等）での維持投与の妥当性を裏付けた。

表 8　IT 投与を受けた被験者における ISIS 396443 の投与前 CSF 中濃度（ng/mL）及び推定終末相半減期の要約統計量（ISIS 396443-CS10 試験）

CS1 Cohort	CS1 Dose	Days between CS1 Dose and CS10 Predose Collection[a]	N	Observed CS10 Predose Concentration (ng/mL) Mean ± SD	Observed CS10 Predose Concentration (ng/mL) Median (Range)	Observed CS1 Concentration 7 Days Post Dose (ng/mL) Mean ± SD	Estimated Terminal Half- Life (days)[b] Mean ± SD
2	3 mg	297 to 428	6	0.372 ± 0.239	0.361 (BLQ - 0.658)	2.18 ± 1.38	135 ± 14.8
3	6 mg	338 to 460	3[c]	0.604 ± 0.223	0.681 (0.353 - 0.778)	3.22 ± 0.558	163 ± 26.5
4	9 mg	290 to 400	8	0.747 ± 0.441	0.671 (0.224 - 1.66)	3.56 ± 0.263	177 ± 41.3

CS1 = Study ISIS 396443-CS1; CS10 = Study ISIS 396443-CS10
Note: Data presented as Mean ± Standard Deviation
[a] Days between doses for individual patients are provided in Listing 16.2.5.1.
[b] Half-life values were estimated on an individual patient basis, accounting for the time after the CS1 dose the CSF sample was collected. See Listing 16.2.5.3 for individual half-life values and collection times.
[c] Patient 1112 excluded from summary concentration (see Section 11.1.1)
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 08:19)
Source: ISIS 396443-CS10 Clinical Study Report, Table 10

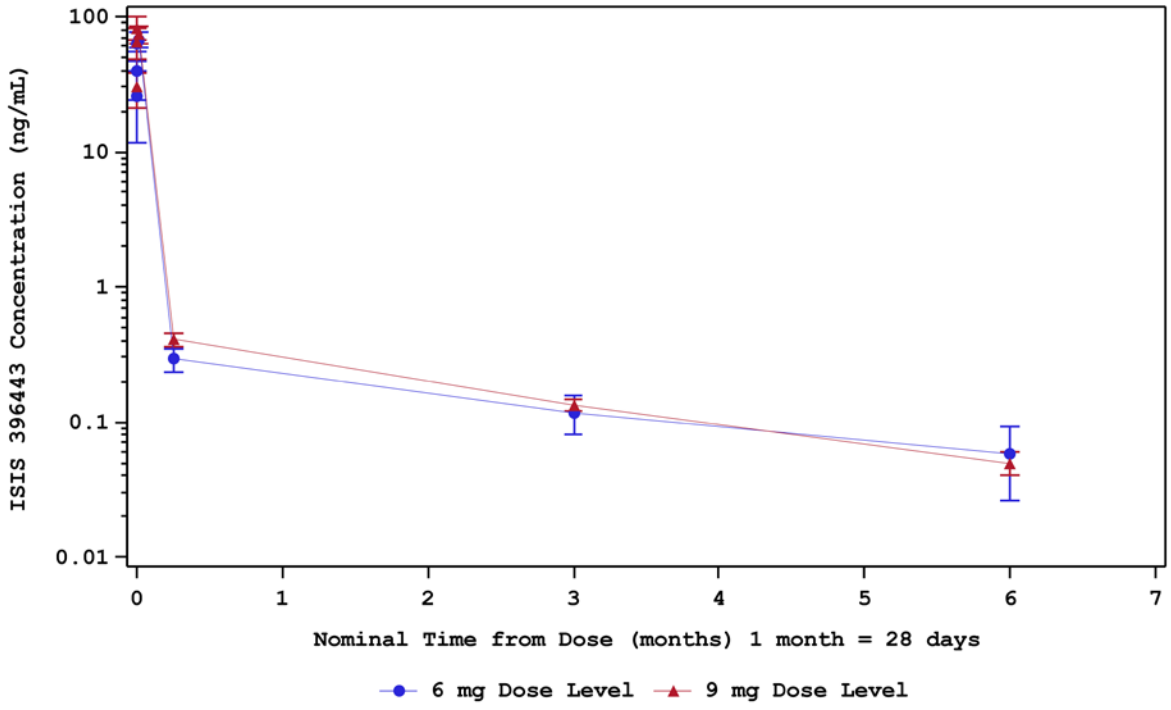
血漿

CS1 及び CS2 試験の結果と同様に、IT 投与後、ISIS 396443 は速やかに投与部位（CSF）から全身循環に移行し、投与後数時間以内に C_{max} が認められ、その平均値は用量依存的であった（表 9）。IT 投与後の血漿中 ISIS 396443 の平均濃度は、C_{max} に到達したあと 168 時間後には、C_{max} の 1%未満まで低下した。さらに投与の 4032 時間（168 日）後まで、非常に緩やかに低下し、CSF から全身循環への移行後の ISIS 396443 は二相性に全身分布し、緩やかに消失することが示された（図 5）。

ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータを用量別に表 9 に要約する。T_{max} の中央値は、用量間で同様であり、5～6 時間であった。血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ の平均値は用量依存的で、ほぼ用量に比例し、IT 投与量の 1.5 倍の増加に対し、それぞれ 1.2 倍及び 1.3 倍の増加を示した。最終定量時点が投与 4032 時間であった被験者では、ISIS 396443 の終末相血漿中消失半減期は 63.1～86.5 日と推定された。最終定量時点が投与 2016 時間後以前である被験者については、終末消失相の推定に十分な濃度までの低下が認められなかったため、終末相消失半減期を推定しなかった。

ISIS 396443 の血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ の被験者間のばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV は、36.5～73.7%）（CS10 CSR、11.1.1.3 項）。このばらつきは、投与前の CSF 濃度に認められた中等度から高度のばらつきの程度と同様であった。

図 5　投与前から Day 169 までの投与量別平均血漿中 ISIS 396443 濃度の推移（ISIS 396443-CS10 試験）



SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:38)
Source: ISIS 396443-CS10 Clinical Study Report, Figure 4

表 9　　単回 IT bolus 投与後の ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータの概要（ISIS 396443-CS10 試験）

Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-6hr} (ng*hr/mL)	$t_{½λz}$ (days)
6	4	73.6 ± 26.9	6.03 (4.02 - 6.18)	275 ± 158	86.5 ± 9.38[a]
9	14	89.0 ± 58.3	5.39 (1.00 - 6.22)	361 ± 266	63.1 ± 7.97

Note: Data presented as Mean ±Standard Deviation, except T_{max} which is presented as median (minimum-maximum). Abbreviations: BLQ = Below the lower limit of quantification (LLOQ), where LLOQ = [redacted] pg/mL; AUC_{0-6hr} = partial AUC from time zero to 6 hours; N = number of subjects

[a] N = 2

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 08:19)

Source: ISIS 396443-CS10 Clinical Study Report, Table 12

2.2.1.3.2 薬力学

脳脊髄液中 SMN タンパク質濃度

CS10 試験の被験者の CSF 中 SMN タンパク質濃度については、2.2.1.1.2 項（CS1 試験からの継続被験者）及び 2.2.1.4.2 項（CS1、CS10、CS12 試験の順に移行した被験者）に記載した。

2.2.1.3.3 免疫原性

被験者 18 例から得られた計 70 の血漿試料で、ADA の有無を評価したが、すべての試料で ADA 陰性であった。このことから、これらの被験者において ISIS 396443 に特異的な免疫反応が、CS1 試験及び CS10 試験での IT 投与後 168 日間（累積曝露期間 15～20 ヵ月）にわたって認められないことが示された。

2.2.1.4 ISIS 396443-CS12 試験

CS12 試験は、以前に CS2 試験又は CS10 試験に参加歴のある遅発型 SMA 患者（先行試験の投与終了 6～13 ヵ月後）を対象に、ISIS 396443 反復投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する進行中の非盲検第 1 相試験である。本試験は、ISIS 396443 の長期安全性及び薬物動態を評価できるようにデザインされた。

CSF 及び血漿試料を、表 2 に示すスケジュールに従い採取した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点までに採取された試料についての薬物動態データ及び薬物濃度データが得られた。被験者は、Day 1、169、351、及び 533 に ISIS 396443 12 mg の IT 投与を受けることになっていた（計 4 回）。先行試験から本試験への被験者の流れを図 1 に記載した。本試験での薬物動態及び免疫原性に関する評価結果に関する詳細を、中間 CS12 CSR、11.1 項に記載した。

2.2.1.4.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中 ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

脳脊髄液

被験者が以前に CS2 試験又は CS10 試験で 1 回以上 ISIS 396443 の投与を受けていたことから予想されたとおり、すべての被験者で、Day 1 の投与前の CSF 中 ISIS 396443 濃度が定量可能であった。

Day 1（以前に ISIS 396443 12 mg を投与された被験者）、169、351、及び 533 の投与前に採取した CSF 試料中の薬物濃度は同様であったことから、CSF 中 ISIS 396443 濃度はほぼ定常状態に達していることが示唆され、このことから、6 ヵ月ごとの追加的維持投与を行っても、CSF 又は CNS

組織中濃度のさらなる蓄積はないと推測された（表 10）。これらの被験者では、先行する CS2 試験で ISIS 396443 12 mg を 2 回の負荷投与後、Day 85 の投与前の平均 CSF 中濃度が 3.36 ng/mL（表 5）となり、CS12 試験で認められた定常状態濃度（3.10～4.38 ng/mL）（表 10）と同程度となったことから、CSF 中濃度が定常状態に達していたと考えられる。

投与前の CSF 中 ISIS 396443 濃度の被験者間のばらつき（CS2 又は CS10 試験で投与された用量別、あるいは CS12 試験での試料採取時点別に算出）は、全般的に中等度から高度であった（%CV は、30.0～91.5%［中間 CS12 CSR、11.1.2 項］）。

表 10　ISIS 396443 の IT 投与を受けた被験者における投与前の CSF 中 ISIS 396443 濃度の要約統計量（ISIS 396443-CS12 試験）

		Days since Previous Dose		Observed Predose Concentration (ng/mL)
Previous Dose Before Day 1[a]	Day of Collection	Median (Range)	N	Mean ± SD
3 mg	1	394 (366 - 413)	6[b]	1.00 ± 0.300
6 mg	1	336 (273 - 419)	9[b]	1.80 ± 1.12
9 mg	1	319 (228 - 441)	22	1.60 ± 0.570
12 mg	1	204 (196 - 271)	8	4.13 ± 3.38
NA	169	168[c]	44[b]	3.10 ± 1.43
NA	351	182[c]	43	3.22 ± 2.83
NA	533	182[c]	29[b]	4.38 ± 1.68

Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; N = Number of Subjects; NA = not applicable; SD = Standard Deviation.
[a] Nominal previous dose was received in ISIS 396443-CS10 or ISIS 396443-CS2 at least 6 months prior to sample collection
[b] Patients 1404 and 1406 on Day 1, Patients 1402 and 1404 on Day 169, and Patients 1427 and 1431 on Day 533 were excluded from summary statistics (see Section 11.1.1)
[c] Nominal days since previous IT administration in ISIS 396443-CS12
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted])
Source: ISIS 396443-CS12 Clinical Study Report, Table 8

血漿

CS1 及び CS2 試験の結果と同様に、IT 投与された ISIS 396443 の一部は、速やかに投与部位（CSF）から全身循環に移行し、用量依存的な平均血漿中 C_{max} が、投与の 1～6 時間後に認められた（表 12）。Day 85 までに、血漿中濃度は C_{max} 値の 1%未満まで低下した（表 11）。

血漿中の ISIS 396443 の薬物動態パラメータを表 12 に要約した。採血時点が少ないため、C_{max}、T_{max}、及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ のみを算出した。

ISIS 396443 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ の被験者間のばらつきは、全体的に大きかった（%CV は、それぞれ 73.4%及び 68.1%）（CS12 試験治験中間簡易報告書、11.1.4 項）。このようなばらつきの範囲は、CSF 中 ISIS 396443 濃度で認められた中等度から高度のばらつきの範囲内であった。

表 11　単回又は反復 IT bolus 投与後の血漿中 ISIS 396443 濃度の概要（ISIS 396443-CS12 試験）

Nominal Day of Sample Collection	Time from Previous Dose (hour)	No. of Doses	Observed ISIS 396443 Plasma Concentrations (ng/mL)	
			N	12 mg IT dose
1	Predose	0	47	0.576 ± 3.60
1	1.00	1	46	91.5 ± 103
1	2.00	1	47	128 ± 125
1	4.00	1	47	148 ± 105
1	6.00	1	47	122 ± 71.7
85	2016.00	1	47	1.05 ± 4.13
169	4032.00	1	47	0.536 ± 2.28
351	4368.00	2	45	0.337 ± 0.783
533	4368.00	3	35	0.252 ± 0.448
715	4368.00	4	11	0.421 ± 0.986

Note: Data presented as mean ± SD. LLOQ = [redacted] pg/mL
Abbreviations: BLQ = Below the LLOQ; IT = Intrathecal; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of subjects; SD = standard deviation
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted])
Source: ISIS 396443-CS12 Clinical Study Report, Table 9

表 12　単回 IT bolus 投与後の血漿中 ISIS 396443 薬物動態パラメータの概要（ISIS 396443-CS12 試験）

Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng*hr/mL)
12	47	189 ± 138	4.13 (1.00 - 6.40)	694 ± 473

Note: Data presented as mean ± SD, except T_{max} which is presented as median (minimum-maximum). LLOQ = [redacted] pg/mL.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}6hr}$ = areas under the plasma concentration-time curve from 0 time (predose) to 6 hours after IT administration; BLQ = Below the LLOQ; C_{max} = maximum observed drug concentration in plasma; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; T_{max} = time at which C_{max} occurs.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted])
Source: ISIS 396443-CS12 Clinical Study Report, Table 10

2.2.1.4.2　薬力学

ISIS 396443 を反復投与したときの CSF 中 SMN タンパク質濃度の経時的変化を評価するため、CS2 試験に参加後に CS12 試験に、及び CS1 試験に参加後に CS10 試験及び CS12 試験に組み入れられた被験者から CSF 試料を採取して測定した。これらの測定結果は、それぞれ報告書 PC04-05 及び PC04-04 に記載した。全体として、これらの評価から得られた知見は断定的なものではない。各評価の詳細を以下に記載し、3.3 項では臨床開発プログラム全体での SMN タンパク質濃度データ評価の一環としてさらにデータを記載する。

CS1 試験から移行した 6 例では、CS1 試験の単回投与から 8 日後又は約 1 年後のいずれかの時点での測定において、CSF 中の SMN タンパク質濃度に有意な変化は認められなかったため（2.2.1.1.2 項）、報告書 PC04-05 で提示した評価のベースラインとして CS2 試験での投与前試料を使用した。CS2 試験で示したとおり（2.2.1.2.2 項）、ISIS 396443 9 mg の単回投与を受けた被験

者では、CSF 中 SMN タンパク質濃度の統計学的に有意な増加が Day 85 に認められたが、他のコホートで有意な増加は認められなかった（12 mg コホートでは SMN タンパク質濃度の増加傾向が認められたが、統計学的に有意でなかった）。20[redacted] 年 [redacted] 月現在の CS12 試験（Day 1、Day 169、及び Day 351）の投与前データによれば、CS2 試験の 9 mg コホートの被験者で認められた SMN タンパク質濃度の増加は、CS12 試験の期間中持続しなかった（報告書 PC04-05）。CS12 試験では、CS2 試験のほかのコホートから移行した被験者に、SMN タンパク質濃度の一貫した変化は認められなかった。

CS1 試験で ISIS 396443 の単回投与を受けた後、CS10 試験に移行した被験者では、ISIS 396443 の初回投与を受けてから約 1 年後、CSF 中 SMN タンパク質濃度が 40%増加した（CS1 試験及び CS10 試験のベースライン比、p = 0.03）（報告書 PC04-04）。さらに CS12 試験にも移行した被験者では、初回投与から約 2 及び 2.5 年後に評価したとき、投与前 CSF 試料での SMN タンパク質濃度は維持されていた（CS1 試験のベースライン対 CS12 試験の Day 1［p = 0.01］及び Day 169［p = 0.02］）。CS12 試験の全被験者が Day 351 の時点まで到達していないが、Day 351 においても CSF 中 SMN タンパク質濃度の増加傾向が認められた。しかし、この結果は統計学的に有意ではなかった（p = 0.11）。試験間で被験者に投与された ISIS 396443 の用量は異なるため、用量－反応解析は実施しなかった。

これらの全試験で、CSF 試料は投与前にのみ採取されており、投与後の SMN タンパク質濃度増加の動態は不明である（よって、SMN タンパク質濃度の評価に最適な時点も不明）。また、ISIS 396443 の投与頻度が低いため、解析に使用できる試料は少なく、試料採取間の時間的間隔も大きかった。これらのことから、データの解釈は制限される。

2.2.1.4.3 免疫原性

スクリーニング時及び Day 85、169、351、533、715 に 47 例から採取された計 234 の血漿試料中の ADA を、本試験のデータカットオフ時点に評価した。ADA 陽性の発現率は低く、ADA 陽性と確認された試料は 2.1%（5/234）、ADA 陽性と判定された被験者は 4.3%（2/47）であった。被験者 1 例では、ADA 陽性試料の前後の試料が陰性であったことから一時的な ADA 陽性化と判断された。別の 1 例（CS2 試験に参加歴あり）で認められた ADA 陽性は、Day 1、Day 85、Day 169、及び Day 351 の投与前に認められた既存の持続性のある反応（CS12 試験のデータカットオフ時点）であった。

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しておらず、また、CSF（投与部位）中薬物濃度にも影響を及ぼさなかった。薬理活性部位である CNS 組織中の濃度に影響がないことは、非臨床試験の結果から予想された（報告書 396443-APK01PK 参照）。

2.2.2 乳児期発症型 SMA 及び未発症の SMA における薬物動態及び薬力学の評価

乳児における ISIS 396443 の薬物動態及び薬力学を CS3A、CS3B、及び SM201 試験で評価した（表 2）。

2.2.2.1 ISIS 396443-CS3A 試験

CS3A 試験は、乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 を反復投与したときの有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態を評価するための、進行中の非盲検第 2 相試験である。本試験では、2 用量の負荷投与を評価し、次いで 1 用量の維持投与を評価した。本試験中に死亡した被験者 3 例から得られた剖検試料から、CNS 組織中及び他の組織中での ISIS 396443 の薬物動態データ及び薬力学データが得られた。

本試験に登録した被験者は、ISIS 396443 の負荷投与（コホート 1 では 6 mg［n=4］、コホート 2 では 12 mg［n=16］）として IT 投与を 3 回（Day 1、15、及び 85）受けた。負荷投与後、すべての被験者は ISIS 396443 12 mg を 4 ヵ月ごとに維持投与として本試験期間中（Day 253～1261）に計 12 回受けた。薬物動態及び薬力学解析用の CSF 試料は、すべての時点で投与前に採取した。薬物動態及び免疫原性評価用の血漿試料は、表 2 に示すスケジュールに従い採取した。

本項には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の薬物動態及び免疫原性データ、並びに 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の薬力学データを示す。また、本試験中に死亡した被験者の剖検試料から得られた薬物動態及び薬力学データは、2.2.2.1.3 項に示した。本試験の薬物動態及び免疫原性に関する評価結果の詳細は、中間 CS3A CSR、11.3 項に記載した。

2.2.2.1.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中 ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

脳脊髄液

コホート 1 及び 2 の Day 631（22.5 ヵ月）までのすべての時点で投与前の ISIS 396443 平均 CSF 中濃度は概して経時的に増加し、コホート 2 では平均 CSF 中濃度は投与後 22.5 ヵ月以降に 10.3～13.6 ng/mL の濃度範囲を維持した（図 6）。この平均 CSF 中濃度の推移は、ISIS 396443 の長い終末相半減期（4～6 ヵ月）、負荷投与期及び維持投与期の投与間隔が 6 ヵ月であったこと、及び薬物濃度が定常状態に達するまでに長期間（5 半減期、約 2 年間）を要することから予想されたとおりであった。負荷投与期中、コホート 1 の被験者への投与量は、コホート 2 の被験者への投与量より低かった（6 mg 対 12 mg）。コホート 1 の被験者では、投与開始から 9 ヵ月後に開始した維持用量を 12 mg に増量した。したがってコホート 1 で平均濃度がコホート 2 の 22,5 ヵ月以降で認められた平均濃度範囲（平均値 10.3～13.6 ng/mL）に達するためには、さらに 9 ヵ月間（Day 883 まで）投与を継続する必要があった。特にコホート 1（n=4）で被験者が少ないこと（遅い時点では両コホート）、及び CSF 中濃度の実測値のばらつきが大きいことから、本試験での CSF 中濃度データの全体的な解釈には限界がある。

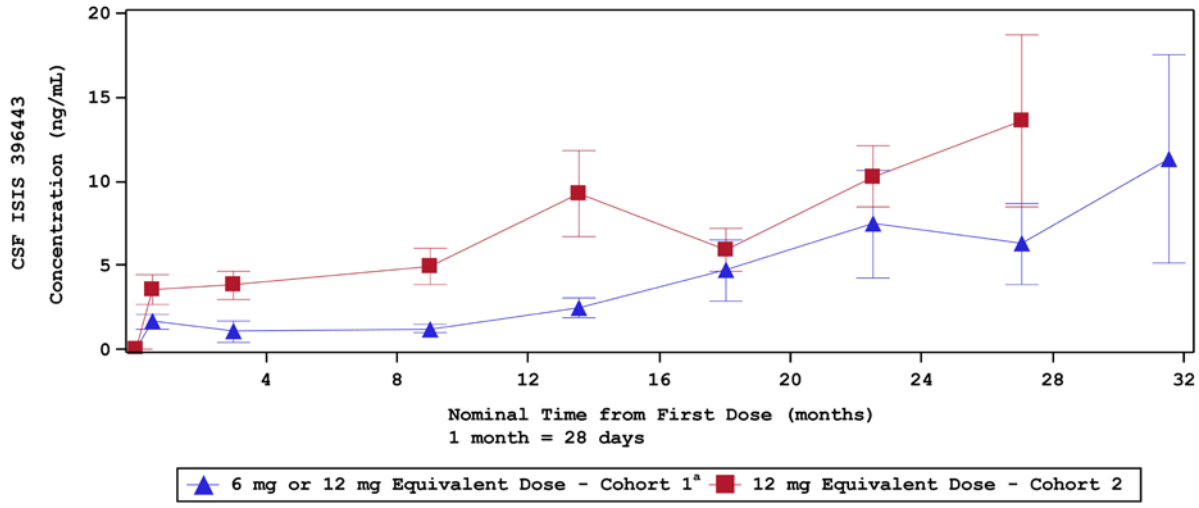
コホート 2 では Day 15（0.5 ヵ月）から Day 631（22.5 ヵ月）までの負荷投与期から維持投与期にかけての ISIS 396443 12 mg の反復投与により、平均トラフ CSF 中濃度が約 3.0 倍に蓄積し、コ

ホート 1 では Day 379（13.5 ヵ月）から Day 883（31.5 ヵ月）までの維持投与期での 12 mg の反復投与により、約 4.6 倍に蓄積した。平均 CSF 中濃度は、コホート 2 の Day 631 後には 0.3～13.6 ng/mL の濃度範囲に維持され、コホート 1 では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点（最終評価日、Day 883）に同程度の濃度が達成された。コホート 1 では、負荷投与量 6 mg から維持用量 12 mg への変更を行った被験者では、負荷投与期の CSF 中の ISIS 396443 の蓄積を評価しなかった。コホート 2 では、コホート間で異なる用量が投与された期間に当たる Day 379 までのすべての評価時点で、平均 CSF 濃度がコホート 1 よりも 2～4 倍高かった（すなわち用量比以上の濃度の増加を示した）（表 13）。両コホートに同一の維持用量を投与したことから予想されたとおり、Day 379 以降、平均 ISIS 396443 濃度の差は縮小し、コホート 2 でコホート 1 の 1～2 倍となった（すなわち用量比以下の濃度の増加を示した）。CSF 中濃度の用量比例性の解釈は、特にコホート 1（また、遅い時点では両コホート）で被験者が少数であること、及び CSF 中濃度のばらつきが大きかったことから制限される。

腰椎穿刺による各注入後に採取された投与後の試料は 1 つのみであったため、実際の CSF 中の ISIS 396443 の半減期は算出できなかった。

CSF 中濃度の被験者間のばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV の範囲は、34.4～115%）。

図 6　用量別の脳脊髄液中 ISIS 396443 濃度の平均値（±SE）の推移（数直線目盛）（ISIS 396443-CS3A 試験）：（数直線目盛）（薬物動態評価対象集団）



Patient 2315 (Day 1), Patient 2316 (Day 1) and Patient 2312 (Day 85) were excluded from summary statistics (see Section 11.1.1).
[a] Patients in Cohort 1 received a 6 mg equivalent dose on Days 1, 15, and 85, and 12 mg equivalent dose on all subsequent dosing days (beginning Day 253).
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 20:47)
Source: ISIS 396443-CS3A Interim Clinical Study Report, Figure3

表 13　　ISIS 396443 の単回又は反復 IT 投与を受けた被験者における投与前脳脊髄液中濃度（ng/mL）の要約統計量（ISIS 396443-CS3A 試験）

		Cohort 1 / 6 mg or 12 mg Equivalent[d]		Cohort 2 / 12 mg Equivalent[d]	
Study Day	Number of Doses	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
1	0	4	BLQ	14[a]	BLQ[c]
15	1	4	1.68 ± 0.872	16	3.57 ± 3.51
85	2	4	1.11 ± 1.28	13[b]	3.84 ± 2.99
253	3	4	1.24 ± 0.526	13	4.93 ± 3.99
379	4	2	2.47 ± 0.849	13	9.29 ± 9.19
505	5	2	4.74 ± 2.58	11	5.91 ± 4.26
631	6	2	7.46 ± 4.49	5	10.3 ± 4.04
757	7	2	6.30 ± 3.38	4	13.6 ± 10.2
883	8	2	11.3 ± 8.70	NSC	NSC

Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification (50 pg/mL); CSF = cerebrospinal fluid; N = number of patients; NSC = no samples collected; SD = standard deviation.
[a] Patients 2315 and 2316 were removed from summary statistics (see Section 11.1.1).
[b] Patients 2312 was removed from summary statistics (see Section 11.1.1).
[c] Median value was BLQ with a range of values from BLQ to 0.21 ng/mL (see Section 11.1.1)
[d] Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details. Patients in Cohort 1 received 6 mg equivalent doses on Days 1, 15, and 85 and 12 mg equivalent on all subsequent dosing days.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 11:12)
Source: ISIS 396443-CS3A Interim Clinical Study Report, Table 20

血漿

ISIS 396443 は IT 投与後 CNS 内に分布するほか、投与部位（CSF）から全身循環にも移行すると考えられ、単回及び反復投与後最初の採血時点で最高血漿中濃度（C_{max}）を示した。Day 1 の初回投与後に C_{max} に達した後、ISIS 396443 の平均血漿中濃度は投与 24 時間後では C_{max} の 10%未満まで低下した。Day 85 での 3 回目の投与で C_{max} に達した後、平均血漿中濃度は投与 168 時間（7 日）後に C_{max} の 1%未満まで低下し、続いて投与 168 日後（Day 253）まで極めて緩徐な消失を示し、血漿中 ISIS 396443 は二相性の薬物動態を示唆した（表 14）。6 mg 又は 12 mg 用量では、反復投与後の平均血漿中濃度（Day 85 の限られたデータ及びその後の時点での投与前データ）に蓄積は認められなかった（表 14）。負荷投与期及び維持投与期において、投与前血漿中（トラフ）濃度に対する投与前 CSF 中（トラフ）濃度の比率は 3～19 倍であった。

Day 1 の初回投与後に薬物動態評価用採血を行い、個々の被験者での ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータを算出した結果を用量別に要約した（表 15）。コホート 1 及びコホート 2 での T_{max} の中央値は、それぞれ 1.71 時間及び 2.05 時間であった。両コホートで、平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4hr}$ は用量依存的であり、用量比例的な増加を示した。投与後に採血ポイントが少ないことから、血漿中の ISIS 396443 の終末相消失半減期は推定していない。

また、ISIS 396443 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4hr}$ の被験者間のばらつきは、全体的に大きかった（%CV の範囲は 68～79%）。

表 14　　ISIS 396443 の単回又は反復 IT 投与後の血漿中濃度の概要（ISIS 396443-CS3A 試験）

			ISIS 396443 Concentration (ng/mL)			
			Cohort 1 / 6 mg or 12 mg Equivalent[a]		Cohort 2 / 12 mg Equivalent[a]	
Study Day	No. of Doses	Nominal Time Since Previous Dose	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
1	0	Predose	4	BLQ	15[b]	BLQ
	1	1	4	382 ± 327	15	780 ± 655
		2	4	210 ± 128	16	671 ± 467
		4	4	186 ± 120	16	457 ± 306
2	1	24	4	24.0 ± 11.5	16	56.4 ± 20.6
85	2	Predose	4	0.406 ± 0.0611	15	0.832 ± 0.384
	3	4	4	138 ± 27.8	15	404 ± 266
92	3	168	3	0.826 ± 0.299	15	2.09 ± 1.13
253	3	Predose	4	0.102 ± 0.0976	13	0.445 ± 0.239
379	4	Predose	2	0.298 ± 0.219	13	0.550 ± 0.211
505	5	Predose	2	0.801 ± 0.904	12	0.532 ± 0.355
631	6[c]	Predose	2	0.768 ± 0.542	6	0.551 ± 0.299
757	7[d]	Predose	2	0.849 ± 0.829	4	0.750 ± 0.560
883	8	Predose	2	0.871 ± 0.827	NSC	NSC

Abbreviations: BLQ = Below the lower limit of quantification (50 pg/mL); N = number of patients; NSC = no sample collected; SD = standard deviation.
[a] Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details.
Patients in Cohort 1 received 6 mg equivalent on Days 1, 15, and 85, and 12 mg equivalent on all subsequent dosing days.
[b] Insufficient sample volume was available from Patient 2309, Day 1, Predose for sample analysis.
[c] No. of doses for Patient 2306 on Day 631 equals 5.
[d] No. of doses for Patient 2306 on Day 757 equals 6.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 11:12)
Source: ISIS 396443-CS3A Interim Clinical Study Report, Table 32

表 15　　ISIS 396443 の単回 IT 投与後の血漿中薬物動態パラメータの概要（ISIS 396443-CS3A 試験）

				C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-4hr} (ng·hr/mL)	
Cohort	Nominal Equivalent Dose[a]	No. of Doses	Profile Day	N	Mean ± SD	N	Median (range)	N	Mean ± SD
1	6 mg	1	1	4	396 ± 311	4	1.71 (1.02 - 3.93)	4	894 ± 610
2	12 mg	1	1	16	829 ± 625	16	2.05 (1.00 - 4.92)	16	2181 ± 1488

Abbreviations: AUC_{0-4hr} = area under the plasma concentration-time curve from zero time (predose) to 4 hours after the intrathecal administration; C_{max} = maximum observed drug concentration in plasma; IT = intrathecal; N = number of patients; SD = standard deviation; T_{max} = time at which C_{max} occurs.
[a] Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 13:00)
Source: ISIS 396443-CS3A Interim Clinical Study Report, Table 31

2.2.2.1.2 薬力学

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までにCS3A試験の被験者全20例から採取されたCSF試料中に、SMNタンパク質が検出された（報告書 PC04-03）。CS3A試験に参加した乳児期発症型SMA患者では、CS1及びCS2試験に参加していた遅発型SMA患者に比べて、ベースライン時のCSF中SMNタンパク質濃度が有意に高く、そのばらつきが大きかった（2.2.1.1.2項及び2.2.1.2.2項参照）。タンパク質濃度のばらつきが大きいことと、年齢（生後週数）を合わせた対照群を設定していなかったことにより、CS3A試験に参加した乳児のCSF中SMNタンパク質濃度に薬物が及ぼす影響について結論を導くことができなかった。本試験で検討した生後週数範囲（登録時生後5週～30週）内では、生後週数又は性別によるCSF中SMNタンパク質濃度の変化は認められなかった。

2.2.2.1.3 試験中に死亡した被験者の剖検試料を用いた薬物動態及び薬力学解析

CS3A試験実施中に死亡した被験者3例の剖検所見から、ISIS 396443の薬理活性が示されている。これらの被験者の特性及びその死亡と剖検に関する詳細は、中間CS3A CSR、12.2.1項、及び付録16.2.9、集積剖検報告書に記載した。

個々の患者の背景及び投与に関する詳細は以下のとおり。

- 被験者1833-1303（初回投与時に生後[redacted]日）は、ISIS 396443 6 mgをDay 1、15、及び85に、12 mgをDay 251（Day 253来院の代わり）に投与された。本被験者は、最終投与の12日後に死亡した。
- 被験者1833-2302（初回投与時に生後[redacted]日）は、ISIS 396443 12 mgをDay 1、15、及び85に投与された。本被験者は、最終投与の79日後に死亡した。
- 被験者1833-2311（初回投与時に生後[redacted]日）は、ISIS 396443 12 mgをDay 1、15、及び85に投与された。本被験者は、最終投与の36日後に死亡した。

CNS及びその他の組織中でのISIS 396443の濃度及び局在

剖検試料を用いISIS 396443のCNS領域（腰髄、胸髄、頸髄、前頭皮質、側頭皮質、運動皮質、小脳、海馬、視床、脳幹）、肝臓、及び腎臓における組織中濃度（報告書 ISIS 396443-CS03APK）を評価した。被験者間で死亡から剖検試料採取までの間隔に差があったため、剖検試料から得られたISIS 396443濃度データの解釈には限界があった。

これら3被験者における脊髄標的組織（腰髄、胸髄、及び頸髄領域）でのISIS 396443濃度測定値はすべて、11 µg/gを上回った（範囲：11.93～31.8 µg/g）（表16）。CNS組織中でのこれらの濃度は、薬理活性が期待される目標治療濃度範囲（5～10 µg/g、ヒト*SMN2*を発現させたトランスジェニックマウスで確認された曝露－反応関係に基づく）を上回った。CS3A試験の維持用量は、ISIS 396443のトラフ濃度をもこの範囲内で維持できるように計画された。剖検組織試料は、最終投与後、一般的にトラフ時の試料が得られると予想される時点（投与の120日後）前の様々な時点で3例から採取した。したがって、ISIS 396443濃度は剖検時にも低下中であったが、トラフ濃度（投与の120日後）は目標治療濃度範囲内であったと予想される。

これら 3 例の被験者で評価したその他すべての脳領域でも、ISIS 396443 の濃度は定量可能であり（3 例の平均値は 1.83～8.54 μg/g、個々の濃度の範囲は 0.23～14.73 μg/g）（表 17 及び表 18）、評価された他の組織中にも全般的に ISIS 396443 が認められた（報告書 CS03APK、表 2 及び表 3）。肝臓中の ISIS 396443 濃度（平均 5.53 μg/g）は、脊髄中濃度よりも低かった（脊髄の小領域別の平均値は 16.9～26.0 μg/g）。腎臓中の ISIS 396443 濃度（平均値 26.67 μg/g）は、脊髄中濃度と同程度又はわずかに高かった。全体で最も高い濃度は腎臓（36.51 μg/g）、及び脊髄領域周辺の髄膜組織（1 例のみで採取、35.72 μg/g）でのみ認められた。

ISIS 396443 の細胞間及び細胞内での局在を評価するため、剖検した被験者の組織を対象に追加的分析を行った（報告書 PC03）。検討対象の組織は、上述の ISIS 396443 濃度を検討した脊髄、脳領域、肝臓、及び腎臓のほか、末梢神経（腰仙骨神経叢）、横隔膜、及び腰筋を含めた。これらのデータから、脊髄及び脳組織におけるニューロン及び他の細胞型（血管内皮細胞、グリア細胞、プルキンエ細胞など）のほか、腎臓、肝臓、及び筋肉を含む末梢組織にも ISIS 396443 が存在することが示された。CNS 組織における ISIS 396443 の分布は、非ヒト霊長類の CNS 組織で以前に報告された 2’-MOE 修飾オリゴヌクレオチドの分布と同様であり（Kordasiewicz 2012; Passini 2011; Rigo 2014）、ISIS 396443 が IT 投与後 CNS 組織中に広範に分布することが確認された。

表 16　IT 投与後のヒト脊髄組織中 ISIS 396443 濃度：ISIS 396443-CS3A 試験で剖検した被験者

	Observed ISIS 396443 Concentration(μg/g)			
Tissue	Patient 2302	Patient 1303	Patient 2311	Mean ± SD
Lumbar Spinal Cord	19.46	26.6	31.8	26.0 ± 6.21
Thoracic Spinal Cord	15.92	23.7	14.2	18.0 ± 5.07
Cervical Spinal Cord	11.93	15.5	23.3	16.9 ± 5.81

SD = Standard Deviation
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 08:05)
Source: Report ISIS 396443-CS03APK, Table 1

表 17　IT 投与後のヒト脳皮質組織中 ISIS 396443 濃度：ISIS 396443-CS3A 試験で剖検した被験者

	Observed ISIS 396443 Concentration(μg/g)			
Tissue	Patient 2302	Patient 1303	Patient 2311	Mean ± SD
Frontal Cortex	2.56	1.48	14.73	6.26 ± 7.36
Temporal Cortex	3.63	2.09	3.45	3.06 ± 0.842
Motor Cortex	5.80	8.74	10.54	8.36 ± 2.39
Combined cortex (all regions)				5.89 ± 4.53

SD = Standard Deviation
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 06:38)
Source: Report ISIS 396443-CS03APK, Table 2

表 18　　IT 投与後のほかのヒト組織中における ISIS 396443 濃度：ISIS 396443-CS3A 試験で剖検した被験者

	Observed ISIS 396443 Concentration(μg/g)			
Tissue	Patient 2302	Patient 1303	Patient 2311	Mean ± SD
Cerebellum	4.36	4.16	2.77	3.77 ± 0.87
Hippocampus	2.10	2.80	7.30	4.07 ± 2.82
Thalamus	0.23[a]	1.31	3.95	1.83 ± 1.91
Brain Stem	3.68	13.82	8.13	8.55 ± 5.08
Liver	1.33	12.88	2.39	5.53 ± 6.39
Kidney	18.44	36.51	25.07	26.67 ± 9.14

SD = Standard Deviation
[a] Value was below the lower limit of quantification that meets the assay acceptance criteria (see Section 3.2.1).
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 06:38)
Source: Report ISIS 396443-CS03APK, Table 3

剖検試料の薬力学的分析

剖検した被験者の組織をさらに分析し、ISIS 396443 の薬力学的作用を評価した。

スプライシング解析では、剖検した被験者の脊髄（腰髄、胸髄、頸髄）及び脳領域を検討し、非投与 SMA 被験者の胸髄と比較した。ISIS 396443 投与を受けた SMA 患者では、非投与 SMA 対照患者よりも、胸髄組織中のエクソン 7 を含有する *SMN2* mRNA の割合が高く、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の濃度が全体で非投与 SMA 対照患者の 2.0～3.2 倍であった（報告書 PC01 及び PC05）。ISIS 396443 は、通常 hnRNP A1/A2 タンパク質により占められている *SMN2* mRNA 前駆体の領域を標的とする（Hua 2008; Rigo 2012）。ISIS 396443 は、これらのタンパク質を置換することにより、*SMN2* mRNA へのエクソン 7 の含有を促進し、これにより全長転写産物の濃度を高める。その結果、機能性全長 SMN タンパク質の産生が増加する。スプライシング解析の結果は、ISIS 396443 の作用機序と整合しており、ISIS 396443 は期待される薬力学的作用を有することを示している。

剖検した被験者から採取した脊髄、運動皮質、及び視床組織で SMN タンパク質濃度の定量分析を実施した。投与を受けた SMA 患者では、運動ニューロンのほか、胸髄のニューロンやその他の細胞（グリア細胞、プルキンエ細胞、血管内皮細胞など）、及びその他の脊髄や CNS 領域のニューロンから、SMN タンパク質が検出された。報告書 2 報では（報告書 PC02 の定性的結果及び報告書 PC06 の定量的結果）、投与を受けた SMA 乳児と非投与 SMA 乳児の胸髄組織における免疫組織化学染色強度の結果が、SMN タンパク質濃度の増加と整合していたが、他の 1 報（報告書 EPL 604-014 の定量的結果）ではそのような整合性は確認されなかった。染色強度は、組織試料の完全性の差及び免疫組織化学的分析法に固有のばらつきに影響を受けた可能性がある。mRNA レベルでの明確なシグナルにもかかわらず、ISIS 396443 投与による SMA タンパク質濃度への影響に関して、本分析に基づく確定的結論を得ることはできなかった。

2.2.2.1.4 免疫原性

データカットオフ日の時点で、CS3A 試験の被験者全 20 例から Day 1 から Day 946 までに採取された合計 125 の血漿試料について、抗 ISIS 396443 抗体（ADA）の有無を評価した。ADA 反応の発現率は低く、陽性が確認された試料の割合は 1.6%（2/125）であり、ADA 陽性と判定された被験者の割合は 5%（1/20 例）であった。この被験者での ADA 陽性反応は、一過性とみなされた（2 時点の試料で陽性であったが、その前後の時点ではすべて免疫反応陰性であった）。

血漿中抗薬物抗体は、ISIS 396443 の血漿中又は CSF 中濃度にほとんど又は全く影響を及ぼさなかった。分布後の CSF 中濃度と CNS 組織中濃度との間に平衡状態が存在するため、これらの抗体は CNS 組織中濃度又は有効性に影響しないと予測される。2 採取時点で抗体陽性であった被験者でも、有効性の低下は認められなかった（詳細については、中間 CS3A CSR、11.3.1.3 項参照）。

2.2.2.2 ISIS 396443-CS3B 試験

CS3B 試験は、乳児期発症型 SMA 患者を対象に、ISIS 396443 の反復投与の有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態を評価するための無作為化、二重盲検、シャム処置対照、第 3 相試験である。本ピボタル試験は、乳児期発症型 SMA の投与患者と非投与対照患者とで、有効性及び安全性データを比較し、CS3A 試験デザインと比較して、より積極的な負荷投与を評価するために計画された（2.2.2.1 項）。

CS3B 試験に組み入れられた被験者は、ISIS 396443 の IT 投与又はシャム処置（対照として使用）のいずれかに 2：1 で無作為に割付けた。ISIS 396443 12 mg を負荷投与として Day 1、15、29、及び 64 に、維持投与として Day 183 及び 302 に計 6 回投与する一方で、シャム対照処置も同一のスケジュールで実施した。ISIS 396443 の投与を受けた被験者では、各投与日の投与前に薬物動態分析用の CSF 試料を、盲検を保護できる方法で採取した。シャム処置用の盲検化されたキットには人工 CSF が含まれていた。人工 CSF は、投与を目的としたものではなく、被験者の CSF 試料との外見上の類似性を担保するために用いられた。薬物動態及び免疫原性分析用の血漿試料は、表 2 に示すスケジュールに従い採取した。

本試験は、中間解析（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）において良好なベネフィット/リスク評価結果が得られたことより、早期に中止された。本試験からの薬物動態及び免疫原性の結果の詳細は、CS3B 最終 CSR、11.6 項に記載する。

2.2.2.2.1 薬物動態

本試験で認められた CSF 及び血漿中 ISIS 396443 の薬物動態パラメータの平均値は、CSF 量（カニクイザル：15 mL、ヒト： 150 mL）並び投与量（mg/kg）を考慮の上、カニクイザルの CSF 中濃度及び AUC の実測値をヒトに外挿したときの予測値との差が概ね 2 倍以内であった。したがって、ISIS 396443 の IT 投与後の薬物動態は、カニクイザルとヒトとの間でおおむね同様と考えられる。

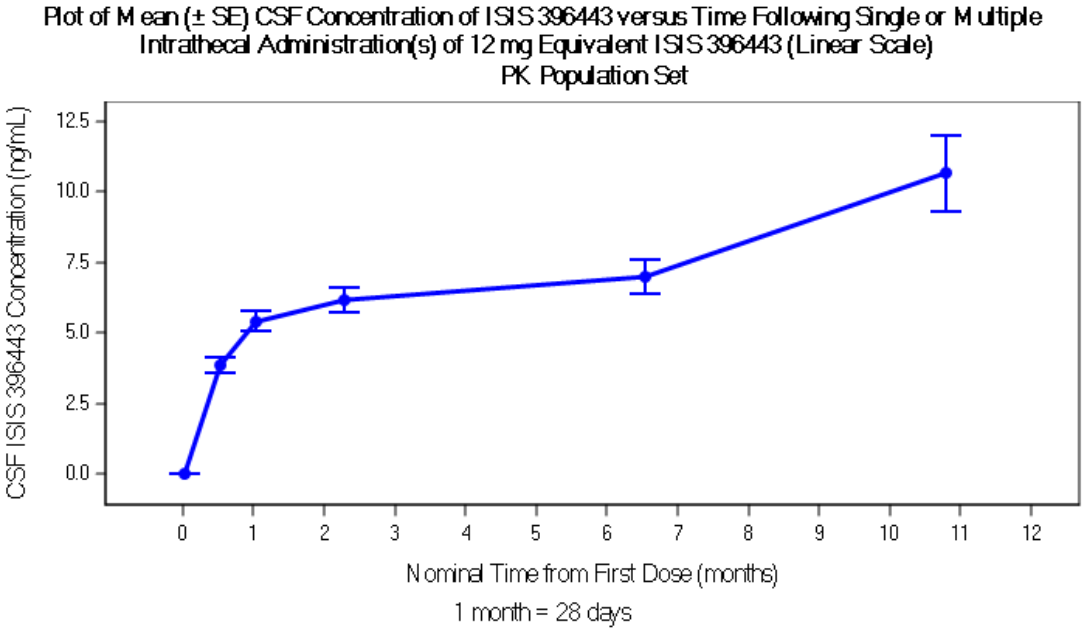
脳脊髄液

予想されたとおり、シャム処置群の CSF 中濃度はすべて定量下限以下であった。ISIS 396443 12 mg を投与した被験者では、ISIS 396443 の投与前濃度の平均値（±SD）は、最後の CSF 採取時点（Day 302）まで経時的に増加し、Day 302 の平均（±SD）濃度は 10.7（7.26）ng/mL であった。負荷投与期間及び維持投与期間（Day 15 から 302）に、12 mg 反復投与後の平均 CSF 濃度には約 2.8 倍の蓄積が認められた。本試験の CSF 中濃度データの全体的解釈は、最終評価時点（Day 302）の被験者数が比較的少ないこと、及び CSF 中濃度の被験者間でのばらつきが大きいことから制限される（図 7 及び表 19 参照）。

各 IT 投与で 1 回しか投与後試料を採取しなかったため、CSF 中での ISIS 396443 の終末半減期を算出することはできなかった。

CSF 中 ISIS 396443 濃度の被験者間でのばらつき（%CV）は、中等度から高度（57～68%）であった（CS3B 最終 CSR、表 184）。

図 7　12 mg 相当量の ISIS 396443 を単回又は反復 IT 投与後の CSF 中 ISIS 396443 濃度の平均値（±SE）の推移（線形目盛）（ISIS 396443-CS3B 試験：PK 解析対象集団）



The criteria for selecting the outliers:
(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration
(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.
SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 19　ISIS 396443 の単回又は反復 IT 投与あるいはシャム処置（対照）を受けた被験者における投与前脳脊髄液中 ISIS 396443 濃度（ng/mL）の要約統計量（ISIS 396443-CS3B 試験）

		Control		ISIS 396443(12 mg eq. (a))	
Study day	Number of doses	n	Mean +/- SD	n	Mean +/- SD
1	0	40	BLQ	58	BLQ
15	1	38	BLQ	72	3.87 +/- 2.30
29	2	34	BLQ	75	5.42 +/- 3.11
64	3	33	BLQ	67	6.17 +/- 3.61
183	4	17	BLQ	50	7.01 +/- 4.21
302	5	14	BLQ	29	10.7 +/- 7.26

NOTE: The criteria for selecting the outliers:(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.
(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification (50 pg/mL); CSF = cerebrospinal fluid; n = number of patients; NSC = no samples collected; SD = standard deviation.
SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]
Source: Final Report ISIS 396443-CS3B, Table 34

血漿

予想されたとおり、シャム処置群の血漿中濃度はすべて定量下限以下であった。ISIS 396443 の IT 投与を受けた被験者では、投与部位（CSF）から全身循環に移行がみられ、その平均最高濃度（SD）は Day 1 の投与 2 時間で 839（564）であった（表 20）。ISIS 396443 の平均血漿中濃度は、投与 24 時間後に最高濃度の 10%以下にまで低下していた。2 回目投与（Day 29）後の血漿中濃度は 506（218）ng/ml であり、35 日後には最高濃度の 1%以下（Day64 の投与前濃度）にまで低下した。反復投与後、平均血漿中濃度に蓄積は認められなかった。

CSF 中の ISIS 396443 濃度は血漿中濃度の 2～14 倍であった。

本試験で実薬を投与した被験者での Tmax の中央値は、2.0 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4hr}$ の平均値は、それぞれ 1027 (667) ng/mL 及び 2656 (1701) ng*hr/mL であった（表 21）。投与後の試料採取ポイントが少ないため、ISIS 396443 の血漿中終末相半減期は推定できなかった。また、試料数が少ないため、C_{max} 及び AUC の解釈には注意を要する。

ISIS 396443 の C_{max} と $AUC_{0\text{-}4hr}$ の被験者間のばらつきは、全般的に中等度から高度であり、変動係数（%）は 39～94%であった（CS3B 最終 CSR、表 185）。

表 20　　ISIS 396443 の単回又は反復 IT 投与あるいはシャム（対照）処置後の ISIS 396443 の血漿中濃度の要約統計量（ISIS 396443-CS3B 試験）

	Number of	Nominal time since	Control		ISIS 396443(12 mg eq. (a))	
Study day	doses	previous dose (hr)	n	Mean +/- SD	n	Mean +/- SD
1	0	Predose	39	BLQ	72	BLQ
	1	1	39	BLQ	73	806 +/- 755
		2	38	BLQ	76	839 +/- 564
		4	37	BLQ	77	666 +/- 326
2	1	24	40	BLQ	79	75.3 +/- 35.6
29	2	Predose	36	BLQ	74	2.36 +/- 0.92
	3	4	35	BLQ	74	506 +/- 218
64	3	Predose	31	BLQ	68	2.39 +/- 0.97
183	4	Predose	17	BLQ	50	1.13 +/- 0.50
302	5	Predose	14	BLQ	32	0.79 +/- 0.33

NOTE: The criteria for selecting the outliers:(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.

Abbreviations: BLQ = Below the lower limit of quantification (50 pg/mL); n = number of patients; NSC = no sample collected; SD = standard deviation

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

Source:　Final Report ISIS 396443-CS3B, Table 35

表 21　単回 IT 投与又はシャム（対照）処置後の Day 1 における ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（ISIS 396443-CS3B 試験）

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Nominal dosing day	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[b] (hr)	AUC_{0-4hr}[b] (ng.hr/mL)
ISIS 396443	12	1	n	80	80	80
			Mean (SD)	1026.6 (667.39)	2.8 (3.33)	2656.5 (1700.72)
			CV	65	119	64
			SE	74.62	0.37	190.15
			Geometric Mean	797.9	2.1	2066.3
			Geometric CV	93.93	75.05	94.74
			Median	822.4	2.0	2148.0
			Min, Max	70, 2684	1, 23	180, 6770

NOTE: The criteria for selecting the outliers:(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.

(b) Nominal times were used to calculate pharmacokinetic parameter.

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

Source: Final Report ISIS 396443-CS3B, Table 36

2.2.2.2.2 免疫原性

被験者 118 例において抗 ISIS 396443 抗体（ADA）の有無を評価した。ADA 反応の発現率は低く、陽性が確認された試料の割合は 5.1%（6 例）であった。ADA 陽性と判定された被験者のうち、3 例は治験とは無関係（2 例 : シャム処置群、1 例 : Day1 の投与前にのみ ADA 陽性）と判断され、他の 3 例（2.5%、ISIS396443 投与群）は 1 時点においてのみ ADA 陽性（1 例 : Day 64 に titer = 84 となり以後は陰性、2 例［1 例 : Day 183 において titer = 1、及び 1 例 : Day222 において titer = 1］）と判定されたが、陽性試料時点の 100 日後以上のデータの入手ができないため検出不可とした。

血漿中 ADA は、血漿又は CSF 中 ISIS 396443 濃度に影響を及ぼさなかった。分布後の CSF 中濃度と CNS 組織中濃度との間に平衡状態が存在するため、これらの抗体は CNS 組織中濃度又は有効性に影響しないと予測される。この予測は、投与後、抗体陽性を示した被験者でも、有効性の低下は認められなかったこととも一致している。

2.2.2.3 232SM201 試験

SM201 試験は、未発症 SMA 患者を対象に、ISIS 396443 の反復 IT 投与の有効性、安全性、及び薬物動態を評価する、進行中の非盲検第 2 相試験である。本試験の被験者は、初回投与時に生後 6 週間以下であり、5q SMA ホモ接合性欠失又は変異あるいは複合ヘテロ接合体の変異及び *SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有することを示す遺伝学的記録があり、かつ尺骨の CMAP 値は 1 mV 以上であり、加えて SMA の徴候と症状がない。本試験は、SMA の臨床診断を受ける前の被験者を対象に ISIS 396443 を評価する最初の試験であり、ISIS 396443 投与により SMA の症状発現を予防し、又はその重症度を大幅に軽減できるか否かを検討するために実施した。

本試験に組み入れられた被験者は、ISIS 396443 12 mg を負荷投与として IT 投与を Day 1、15、29、及び 64 に、維持投与として Day 183、302、421、540、659、及び 778 に、計 10 回受けた。すべての投与日の投与前に、薬物動態及び薬力学的解析用の CSF 試料を採取した。表 2 に示すスケジュールに従い薬物動態及び免疫原性評価用の血漿試料を採取した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日までの薬物動態及び免疫原性データを示す。本試験での薬物動態及び免疫原性評価結果に関する詳細は、中間 SM201 改訂 CSR、11.3 項に記載した。

2.2.2.3.1 薬物動態

脳脊髄液

本試験において、CSF 中 ISIS 396443 濃度は、2 回の負荷投与後、約 1.9 倍の蓄積を示し、Day 29 の投与前平均（±SD）CSF 中濃度は 30.45 (21.4) ng/mL であった。Day 29 以降、CSF 中 ISIS 396443 濃度は Day 302 にかけて減少傾向（Day 302 での濃度は 11.48 (4.9) ng/mL）を示し、その後 Day 421 まで一定（Day 421 で 11.5 (2.5) ng/mL）であった。このことは、Day 29 以降の投与継続により平均 CSF 中濃度にさらなる蓄積は生起しなかったことを示唆している。図 8 及び表 22 に示すように、本試験の未発症被験者での CSF 中濃度データの全体的な解釈は、被験者が少ないこと、及び CSF 中濃度の被験者間でのばらつきが大きいことにより制限される。

各 IT 投与後で 1 回しか投与後試料を採取しなかったため、CSF 中での ISIS 396443 の実際の半減期は算出できなかった。

CSF 中 ISIS 396443 濃度の被験者間でのばらつき（%CV）（Day 15、29、64、183 及び 302）は、中等度から高度（43～72%）であった（中間 SM201 改訂 CSR、表 87）。

図 8　　平均 CSF 中濃度の推移（数直線目盛）（232SM201 試験：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

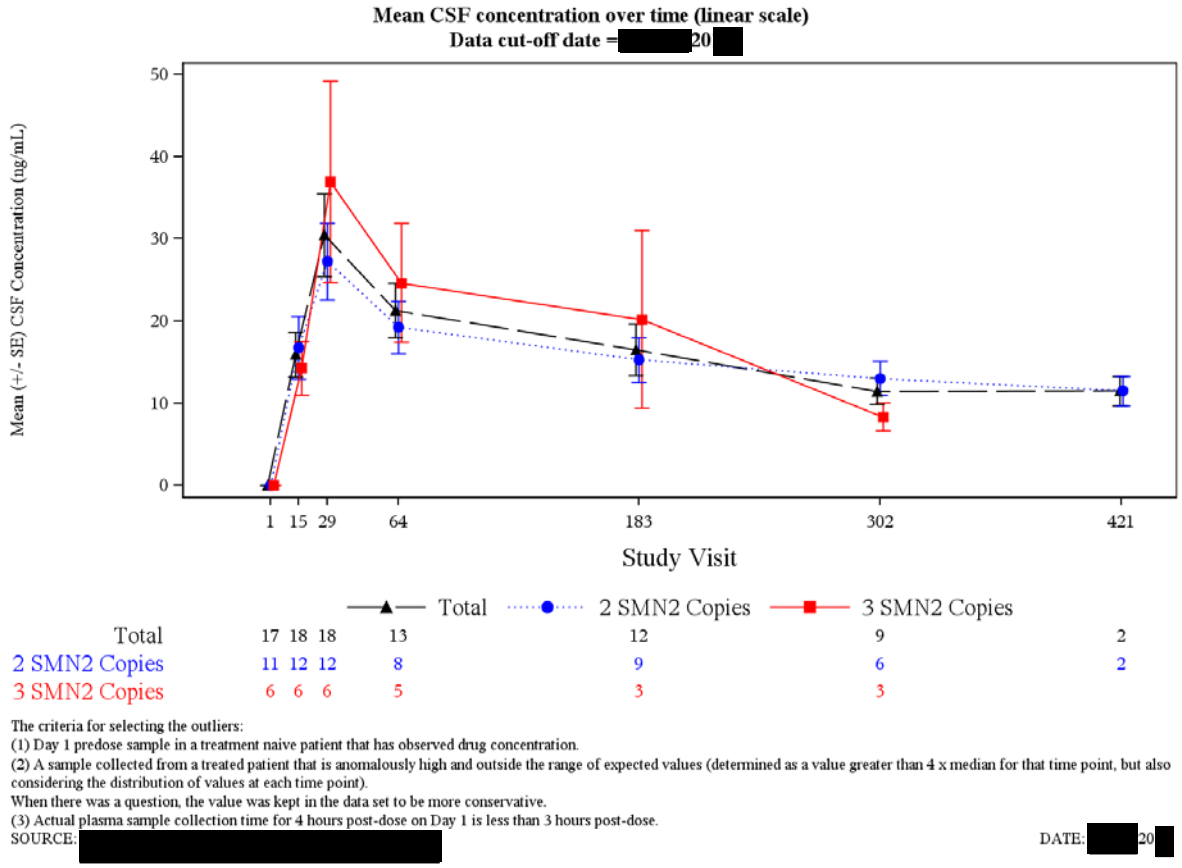


表 22　CSF 中 ISIS 396443 濃度の概要－ITT 集団（232SM201 試験：データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

Study	No.	Nominal time since	2 *SMN2* copies		3 *SMN2* copies		Total	
day	doses	Previous dose	N	Mean +/- SD	N	Mean +/- SD	N	Mean +/- SD
1	0	PRE-DOSE	11	0.0000 +/- 0.00000	6	0.0000 +/- 0.00000	17	0.0000 +/- 0.00000
15	1	PRE-DOSE	12	16.7383 +/- 13.179	6	14.2433 +/- 7.9674	18	15.9067 +/- 11.512
29	2	PRE-DOSE	12	27.2200 +/- 16.197	6	36.9150 +/- 29.992	18	30.4517 +/- 21.364
64	3	PRE-DOSE	8	19.2125 +/- 8.9946	5	24.6300 +/- 16.198	13	21.2962 +/- 11.923
183	4	PRE-DOSE	9	15.2556 +/- 8.0732	3	20.2200 +/- 18.777	12	16.4967 +/- 10.795
302	5	PRE-DOSE	6	13.0450 +/- 5.1731	3	8.3367 +/- 2.97507	9	11.4756 +/- 4.9477
421	6	PRE-DOSE	2	11.5000 +/- 2.5455	0		2	11.5000 +/- 2.5455

Note: The criteria for selecting the outliers:(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.(3) Actual plasma sample collection time for 4 hours post-dose on Day 1 is less than 3 hours post-dose.

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

Source: Report 232SM201, Table 20

血漿

初回投与 4 時間後の平均血漿中濃度は、508.9 (417.43) ng/mL であった（表 23）。Day 64、183、302 及び 421 の評価時点での平均血漿中濃度は、それぞれ 1.5 (0.44)、0.8 (0.24)、1.1 (0.41) 及び 0.7 (0.14) ng/mL であり、このことは、Day 64 以降平均血漿中濃度に反復投与による蓄積が生起しなかったことを示している。*SMN2* 遺伝子コピー数と血漿中 ISIS 396443 濃度との間に、明確な関連性は認められなかった。

血漿中 ISIS 396443 濃度の被験者間でのばらつき（%CV）は、低度から中等度であり、19～38%であった（中間 SM201 改訂 CSR、表 88）。

表 23　　血漿中 ISIS 396443 濃度の概要－ ITT 集団（232SM201 試験：データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

Study day	No. doses	Nominal time since Previous dose	2 *SMN2* copies N	2 *SMN2* copies Mean +/- SD	3 *SMN2* copies N	3 *SMN2* copies Mean +/- SD	Total N	Total Mean +/- SD
1	1	4 HOURS POST-DOSE	11	540.6 +/- 431.13	6	450.8 +/- 423.77	17	508.9 +/- 417.43
64	3	PRE-DOSE	11	1.6 +/- 0.37	5	1.3 +/- 0.57	16	1.5 +/- 0.44
183	4	PRE-DOSE	9	0.8 +/- 0.28	4	0.8 +/- 0.17	13	0.8 +/- 0.24
302	5	PRE-DOSE	6	1.2 +/- 0.47	3	0.9 +/- 0.18	9	1.1 +/- 0.41
421	6	PRE-DOSE	4	0.7 +/- 0.14	0		4	0.7 +/- 0.14

Note: The criteria for selecting the outliers:(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.(3) Actual plasma sample collection time for 4 hours post-dose on Day 1 is less than 3 hours post-dose.

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

Source:　Report 232SM201, Table 21

2.2.2.3.2 免疫原性

Day 1、64、183、302、365 及び 421 に全ての被験者から採取した血漿試料中の ADA の有無を評価した。中間解析報告書のデータカットオフ時点で、1 例の被験者が抗 ISIS 396443 抗体陽性結果を示した。陽性結果は Day 302 時点で観察され、データカットオフ時点での当該被験者に関する最終評価時点である Day 365 では陰性であった。当該被験者に関する結果は、統計解析計画（中間 SM201 改訂 CSR、付録 16.1.9、8 項）に記載の持続性／一過性についてのステータス分類システムに基づき確定可能とは考えられない。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、全試験を通しての ISIS 396443 の薬物動態、薬力学、及び免疫原性について概括する。概括には、個々の治験報告書のほか、CS1、CS2、CS3A、CS10、及び CS12 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析（PPK 解析）のデータが含まれる。

3.1 項には、PPK 解析の結果を記載し、3.2 項には、2 項に示した個々の治験報告書のデータに基づく CSF 及び血漿中の ISIS 396443 の薬物動態特性の要約を、3.3 項には、薬力学データをそれぞれ記載する。薬物動態及び特別な患者集団に及ぼす影響因子は 3.4 に記載し、第 3 相試験の用量設定、臨床開発プログラム全体での推奨用量の設定根拠の要約を 3.6 項にそれぞれ詳述する。3.7 項では、個々の治験報告書から得られたデータ、及び試験間解析概要報告書（報告書 IS09）に基づき、免疫原性について要約する。

3.1 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態（PPK）解析では、乳幼児、小児及び青年に対し、ISIS 396443 12 mg の固定用量をまず 4 回負荷投与し、次いで 4 ヵ月ごとに維持投与する投与方法が支持された。本投与方法により目標とする CSF 中曝露量（すなわち、定常状態トラフ濃度への迅速な到達とその濃度の維持）が達成される。

報告書 IS11 に記載した通り、最初の PPK モデルを構築し、PPK データセットに適用した。その後、当該モデルを調整し、更新されたモデルでデータを再解析した（報告書 CPP-017-001-BIIB058、以下報告書 CPP-017 と呼ぶ）。更新モデルの目的は以下の通りであった。

- SMA 患者に髄腔内投与した後の ISIS 396443 の動態特性を明らかにするための最初の PPK モデルを更新し、比較的年長の患者における曝露量の予測を最適化すること。
- 特定の年齢群における単回投与後の ISIS 396443 曝露量を予測すること。
- 3 種類の投与方法（4 回の負荷投与と 4 ヵ月ごとの維持投与、3 回の負荷投与と 6 ヵ月ごとの維持投与、及び 4 回の負荷投与と 6 ヵ月ごとの維持投与）による反復投与を受けた後の ISIS 396443 曝露量を予測すること。
- 4 ヵ月ごと及び 6 ヵ月ごとの維持投与後の ISIS 396443 の定常状態曝露量を予測すること。

最初のモデル及び新モデルでの結果を次の 2 項に要約する。

3.1.1 報告書 IS11

臨床試験 5 試験（完了した試験 CS1、CS2 及び CS10、並びに進行中の試験 CS12 及び CS3A）の計 72 例の被験者（乳児 29 例及び遅発型 SMA 患者 43 例）から得られた併合データを基に構築したモデルを使用し、遅発型 SMA 患者及び乳児期発症型 SMA 患者における CSF 中及び血漿中 ISIS 396443 の PPK 解析を実施した。使用した進行中の試験のデータは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日までに得られたデータである。これらの解析の一環として、CS3A 及び CS3B 試験で使用された用法・用量による CSF 中曝露量を PPK モデルでシミュレートし、CS3A 及び C3B 試験の推定データをそれらの試験の実際のデータと比較したところ、ほぼ等しかった。

母集団薬物動態モデル及び共変量

CSF 及び血漿中の ISIS 396443 の薬物動態を同時に最もよく説明できたのは、CSF と CNS 組織に相当する 2－コンパートメント､及び血漿とその末梢コンパートメントに相当する 2－コンパートメントから成る 4－コンパートメントモデルであった（報告書 IS11、7.5 項、図 1）。ISIS 396443 は、CNS 中に広範に分布し、CNS 中の分布容積は CSF 中の分布容積の約 600 倍を上回る。

ベースライン体重は､ISIS 396443 の薬物動態のばらつきを説明する唯一の重要な共変量であり、CSF 量、血漿量、及び血漿クリアランスに影響するが、CSF クリアランスには影響しない。体重と年齢とは相関性が高いため、最終モデルの共変量である体重は、年齢と同一の影響を及ぼす。最終モデルでは、推定 CSF 量が 0 歳から 2 歳まで年齢を伴い着実に増加するが、2 歳を過ぎると定常化すると予測されることから、乳児では年齢に基づき投与量を調節し、2 歳以上の被験者には固定用量とする投与方針が支持される。

グラフィカル解析では、性別が ISIS 396443 のいずれの薬物動態パラメータにも共変量として影響しないことが示された｡被験者の大多数が白人であったが（86%､被験者集団 72 例中 62 例）、人種は薬物動態パラメータに対し有意な影響を及ぼさないと考えられる。

PPK モデルには関係していないが、臨床試験に組み入れられた被験者集団には腎不全及び肝不全例は報告されていない。肝機能及び腎機能の生化学検査値を検討したところ、PPK モデル構築に用いた臨床試験では異常値や懸念すべき傾向は報告されていなかった。しかし、上述の肝機能及び腎機能の生化学マーカーとモデル推定された PK パラメータとの間の関連性を評価するために、グラフィカル解析も実施した。いずれのマーカーも、モデルの被験者間でのばらつき項のいずれの値とも明らかな相関を示さなかった。よって、検討した肝機能及び腎機能の生化学マーカーに関する限り、いずれのマーカーも、当該被験者集団における個体間での薬物動態のばらつきに寄与しないと考えられる。肝機能障害及び腎機能障害に関する詳細は、3.4.2 項に示した。血液生化学検査値又は尿検査値の変化の概要及び肝臓及び腎臓の ISIS 396443 への曝露に関する考察は、M2.7.4、1.2 項（Overall Extent of Exposure）及び 5.1.3 項（Subjects with Hepatic Insufficiency or Severe Renal Failure）に記載した。

CSF 中の終末相消失半減期

疎らなサンプリングのため、CSF 中薬物濃度データから臨床試験の各被験者での終末相半減期を算出することは困難であったが､PPK モデルにより CSF 中終末半減期を推定することが可能であった（報告書 IS11、表 6 参照）。被験者集団全体での終末相半減期の推定中央値は 163 日であり、サルで報告された半減期、及び個々の臨床試験（CS1、CS2、及び CS10 試験）で報告された値とも同様であった。CS3A 試験の乳児期発症型 SMA 患者集団は、遅発型 SMA 患者と同様の半減期の中央値を示し､2 歳以下の被験者集団全体で認められた半減期中央値の範囲は 159～172 日、2 歳以上の集団では 160～163 日であった（報告書 IS11、表 6）。遅発型 SMA 患者での推定半減期は、臨床試験データから求められた半減期（範囲：135～177 日、CS1、CS2、及び CS10 試験のデータに基づく、3.2 項参照）と同様であった。

I 報告書 CPP-017

最初の PPK 解析で使用したデータセットと同じデータセットで、新たな PPK 解析を実施した（報告書 CPP-017）。

PPK モデルと共変量

この更新 PPK モデルは、CSF の 2 つのコンパートメント及び血漿の 2 つのコンパートメントから成る 4 コンパートメントモデルであり、中心血漿容積（V_p）、中心 CSF 容積（V_{csf}）及び血漿中クリアランス（CL_p）の PK パラメータに対する唯一の共変量として時期により異なる体重を使用した（最初の PPK モデルではベースライン体重を使用）。CSF 中クリアランス（CL_{csf}）は、体重に依存しなかった。従来の変数増加法及び診断プロットの評価により、共変量を評価した。最終的な新モデルの評価は、適合度プロット、ブートストラップ解析、prediction-corrected visual predictive check（pcVPC）及び外的妥当性の検証により行った。最終的な新母集団 PK モデルを使用し、小児の様々な年齢群にわたり単回投与、反復投与及び定常状態等のシミュレーションを実施した。

その結果、更新モデルと最初のモデルとでは、組み込まれた共変量が異なるものの（特に、時期により異なる体重とベースライン体重の違い）、適合度基準に関する有意差は認められなかった。

CSF 中終末相半減期

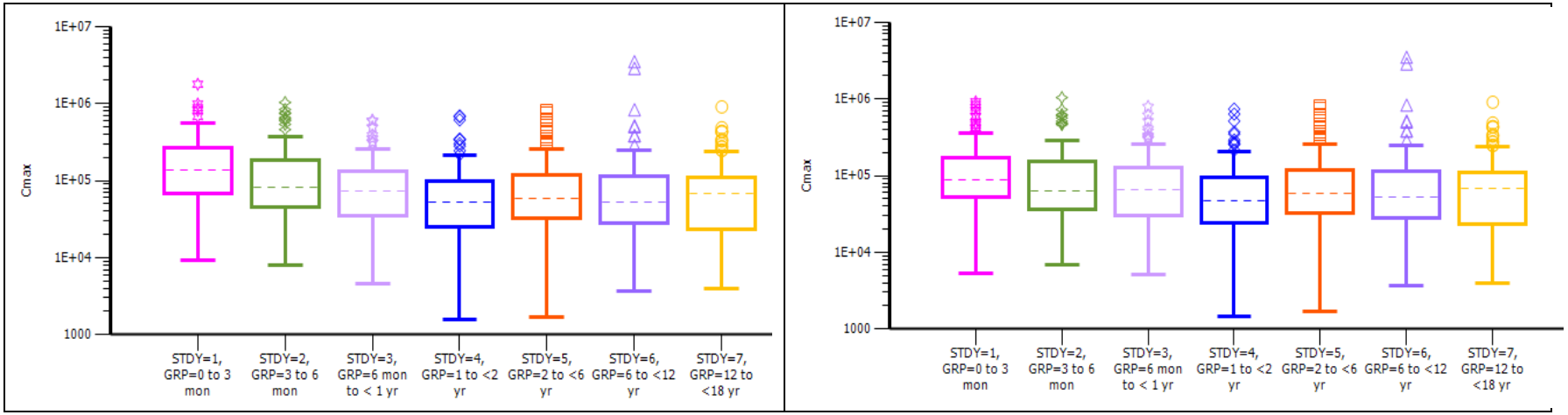
更新モデルを用いて実施された単回投与シミュレーションでは、単回投与後の CSF 中半減期は約 3～4 ヵ月と推定され、年齢群間に差は認められなかった。報告書 CPP-017、別紙 1、表 12 を参照のこと。

単回及び反復投与後のシミュレーション

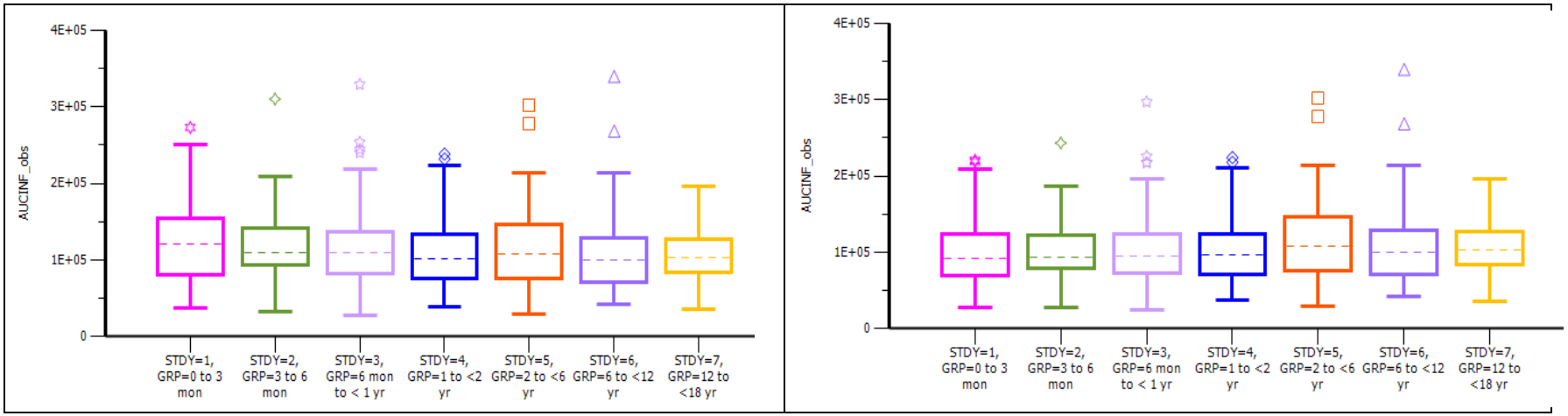
単回投与シミュレーションでは、固定用量の投与（全被験者に 12 mg）と年齢別用量の投与（2 歳超の被験者では 12 mg、生後 24 ヵ月以下の被験者では月齢別用量）とを、CSF 中 Cmax 及び AUC_∞により比較した。C_{max} については、各年齢群内で非常に大きいばらつきが認められ、固定用量と年齢別用量のいずれを使用したかに関わりなく、全年齢群でパラメータの分布の大部分が重なっていた（図 9、パネル A）。AUC については、いずれの投与方法でも、各年齢群内のばらつきは約 40%であり、全年齢群でパラメータの分布の大部分が重なっていた（図 9、パネル B）。

図 9　　固定用量及び年齢別用量による単回投与後の年齢群ごとの CSF 中 C_{max} 及び AUC_{∞}

Panel A.　単回投与後の年齢群ごとの CSF C_{max}（ng/mL）プロット図（片対数スケール）：固定用量（左）及び年齢別用量（右）



Panel B.　単回投与後の年齢群ごとの CSF 中 AUC_{inf}（ng*hr/mL）のプロット図（片対数スケール）：固定用量（左）及び年齢別用量（右）



反復投与のシミュレーションも実施した。3 種類の投与方法（3 回の負荷投与と 6 ヵ月ごとの維持投与、4 回の負荷投与と 4 ヵ月ごとの維持投与、又は 4 回の負荷投与と 6 ヵ月ごとの維持投与）のうちの 1 つによる反復投与を受けた被験者における約 2 年間にわたる CSF 中濃度の推移を予想した。生後 1～7 ヵ月、2～<6 歳、6～<12 歳及び 12～<18 歳の 4 年齢群でシミュレーションを実施した。小児及び青年に対し 4 回の負荷投与後に 4 ヵ月ごとの維持投与を行う投与方法での CSF 中曝露量（迅速に定常状態トラフ濃度に達し、その濃度が一定に維持された）は、SMA 乳幼児患者に同一の投与方法による投与を行ったピボタル試験（CS3B 試験）での曝露量と同等であった。反復投与のシミュレーションでは、更新モデルにより定常状態濃度をより適切に予測することができた。これは、時期により異なる体重を PK パラメータの重要な予測因子として組み込んだためであった。

用量線形性

また更新 PPK モデルにより、ISIS 396443 の PK が 3～12 mg の範囲で線形であることも示された。

3.2 ISIS 396443 の薬物動態特性

本項は、薬物動態データが得られた臨床試験 7 試験の個々の CSR 記載データに関する試験間解析の概要である。これらの試験の試験デザインは、1.1.2 項及び表 2 に記載した。各試験の個々の結果は、2 項に示した。

ISIS 396443 を髄腔内の CSF 中に直接投与することにより、ISIS 396443 を CNS 内の作用部位近辺に送達することができる。さらに、ISIS 396443 は速やかに CSF から全身循環に移行するため、T_{max} は数時間となる。

全体として、CSF 中の ISIS 396443 の薬物動態は臨床試験間で同様であり、各臨床試験での被験者集団間でも同様である。血漿中薬物動態パラメータも、体重により補正した場合、同様であった。

脳脊髄液

CSF 中の ISIS 396443 濃度は、遅発型 SMA 患者及び SMA と診断された乳児の両集団で用量依存的に増加し、遅発型 SMA 患者では 1 mg から 12 mg の用量増加に対し用量比を下回る増加を示し、SMA と診断された乳児では 6 mg から 12 mg の用量増加に対し用量比例的な、又は用量比を上回る増加を示した。CSF 中 ISIS 396443 濃度は、遅発型 SMA 患者及び SMA と診断された乳児で、12 mg の反復負荷投与及び維持投与により 1.4～3.0 倍に蓄積し、最終的に約 24 ヵ月以内に定常状態に達した。このことから、定常状態到達後にさらに投与を継続しても、CSF 中又は CNS 組織中の濃度は定常状態レベル以上に蓄積しないと考えられる。

CS12 及び CS3A 試験では CSF 中 ISIS 396443 濃度は定常状態に達していた。4 ヵ月ごとの維持投与である CS3B 試験では、ISIS 396443 濃度が定常状態に達していたかは明確でなかったが、CSF 試料の最終採取時点である Day 302 での平均 CSF 中濃度は 10.7 ng/mL（表 22）であり、CS3A 試験で確認された定常状態の濃度の範囲内であった。

各試験の被験者集団での CSF 中薬物動態を以下に要約する。臨床試験間で用法・用量（用量及び投与頻度）が大きく異なり、投与から試料採取までの時間も非常に多様であるため、CSF 中濃度を各臨床試験での被験者集団間で直接比較することは意味がない。

遅発型 SMA 患者では、平均 CSF 中濃度は全般的に 1 mg から 12 mg の用量増加に対し用量比を下回る増加を示した（CS1 及び CS2 試験）。被験者間での CSF 濃度のばらつきは、全般的に中等度から高度（%CV の範囲：20.9～91.5%）であった。CS2 試験では、平均 CSF 濃度（各投与前の採取試料）には、2 回の投与後約 1.4～1.5 倍の蓄積が認められた。CSF 中の終末相半減期は、CS1 試験で以前に ISIS 396443 の投与を受けた CS2 及び CS10 試験の被験者で 135～177 日と推定された（表 24）。しかし、被験者数が少ない（n = 3～8）こと、半減期の算出に用いる投与後 CSF 試料数が不十分（n = 2）であったこと、及び CSF 中の薬物濃度のばらつきが大きいことから、CSF 中の半減期を推定するのは困難であった。長い半減期は、サルで報告された半減期値及び PPK 解析での推定値（小児での中央値の範囲：103～134 日［報告書 CPP-017、表 12 参照］）と整合しており、このことから、IT 投与後の維持投与の長期間隔（4～6 ヵ月等）の妥当性が裏付けられる。

表 24　　単回 IT 投与後の脳脊髄液中での ISIS 396443 の半減期の概要

Nominal Dose	Study	$t_{1/2}$ (days)
1 mg (n=4)	ISIS 396443-CS1 to ISIS 396443-CS2	135 ± 42.8
3 mg (n=6)	ISIS 396443-CS1 to ISIS 396443-CS10	135 ± 14.8
6 mg (n=3)	ISIS 396443-CS1 to ISIS 396443-CS10	163 ± 26.5
9 mg (n=8)	ISIS 396443-CS1 to ISIS 396443-CS10	177 ± 41.3

n = number of subjects; $t_{1/2}$ = terminal half-life
Data presented as mean ± standard deviation.
Sources: CSR ISIS 396443-CS2, Table 15; CSR ISIS 396443-CS10, Table 10

SMA と診断された乳児を対象に実施した臨床試験（CS3A、CS3B、及び SM201 試験）のうち、CS3A 試験は複数の用量を評価した唯一の試験であった。本試験では、用量を 6 mg から 12 mg にしたとき、平均 CSF 中 ISIS 396443 濃度は Day 379 まで用量比例的な、又は用量比を上回る増加を示した。その後、6 mg コホートを 12 mg の維持投与に切り替えたとき、予想どおり CSF 中濃度の増加は比較的小さかった。被験者間での CSF 中濃度のばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV の範囲：34.4%～115%）。平均 CSF 中濃度（各投与前の採取試料中濃度）は、CS3A 試験の Day 631 までの 12 mg での反復負荷投与及び維持投与後、約 3 倍に蓄積し、SM201 試験での 2 回の負荷投与後、約 1.6 倍に蓄積し、CS3B 試験での 12 mg での反復負荷投与及び維持投与（Day 15～302）後、約 2.8 倍にそれぞれ蓄積した。平均 CSF 中濃度は、CS3A 試験では 22.5 ヵ月以降に 0.3～13.6 ng/mL の濃度範囲を維持した。CS3B 試験では、最終解析時までの試料採取期間が短かったため（302 日）、定常状態の評価には限界があった。しかし、CS3B 試験の Day 302 の最終試料採取時の平均濃度（10.7 ng/mL）は、CS3A 試験で 22.5 ヵ月以降の薬物濃度の範囲内（10.3［4.04］～13.6［10.2］ng/mL）であった。

SMA と診断された乳児での Day 253 までの CSF 中 ISIS 396443 濃度の試験間での比較を、表 25 に示す。CS3A 試験と CS3B 試験では初回投与を受けた後の Day 15 での CSF 中 ISIS 396443 濃度の平均値（±SD）は同様（それぞれ 3.57［3.51］ng/mL 及び 3.87［2.30］ng/mL）であった。SM201 試験で初回投与後 Day 15 に測定された CSF 中 ISIS 396443 濃度の平均値（±SD）（15.91［11.5］ng/mL）は、CS3A 試験及び CS3B 試験の Day 15 で実測値の約 4 倍であったことが分かっている。

SM201 試験での ISIS 396443 濃度は、CS3A 試験の 22.5 ヵ月以降での濃度範囲（10.3［4.04］～13.6［10.2］ng/mL）に近い 16.5 (10.8) ng/mL まで低下した Day 183 時点まで、他の試験と比べて一貫して高かった。未発症 SMA 集団と乳児期発症型 SMA 集団との間に認められた CSF 中濃度の初期の差は、低い CSF から血漿への移行率（Brodbelt 2007; Clark 1920; Grzybowski 2007; Johanson 2008; Mack 2009）、低い CSF 量（Matsuzawa 2001）、結果的に CSF 量及び CSF 流量に影響を及ぼす可能性のある水分補給状況、及び若齢被験者での高い CSF 中タンパク質含量（Biou 2000）を含む複数の原因に起因するものと考えられる。SM201 試験での高い曝露量は、非臨床試験で安全性の観点から許容可能と判断された曝露量の範囲内である。SM201 試験では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の治験中間報告書のカットオフ日の時点で、安全性シグナルは検出されておらず、これらの被験者は、試験終了まで通常の医学的／安全性モニタリングを通じて引き続き監視される。

SMA と診断された乳児では、投与後に採取された試料が少ないため（n=1）、CSF の実際の半減期を算出できなかった。しかし、PPK 解析で得られたシミュレーションデータ（3.1 項）に基づき、乳児での半減期は 159～172 日の範囲内であると推定された。これは、遅発型 SMA 患者で認められた半減期と同程度であった。CS3B 試験での CSF 中トラフ濃度の実測値を、PPK 解析に基づき予測された CSF 中トラフ濃度と比較したところ、同様であった（3.1 項参照）。

表 25　ISIS 396443 の単回又は反復 IT 投与を受けた SMA と診断された乳児での投与前の脳脊髄液中 ISIS 396443 濃度（ng/mL）の平均値（±SD）の推移の概要

Study	Dose[a]	Loading Dose Period Day 1	Day 15	Day 29	Day 64	Day 85	Maintenance Dose Period Day 183	Day 253	Day 302
Infantile-onset SMA									
ISIS 396443-CS3A	6 mg or 12 mg Equivalent[b] (n=4)	BLQ n=4	1.68 (0.872) n=4	NA	NA	1.11 (1.28) n=4	NA	1.24 (0.526) n=4	
ISIS 396443-CS3A	12 mg (n=16)	BLQ[c] n=14	3.57 (3.51) n=16	NA	NA	3.84 (2.99) n=13	NA	4.93 (3.99) n=13	
ISIS 396443-CS3B	12 mg (n=80)	BLQ n=58	3.87 (2.30) n=72	5.42 (3.11) n=75	6.17 (3.61) n=67	NA	7.01 (4.21) n=50	NA	10.7 (7.26) n=29
Presymptomatic SMA									
232SM201	12 mg (n=20)	0.0000 (0.00000) n=17	15.9067 (11.512) n=18	30.4517 (21.364) n=18	21.2962 (11.923) n=13	NA	16.4967 (10.795) n=12	NA	11.4756 (4.9477) n=9

BLQ = below the limit of quantification (50 pg/mL); NA = not applicable (no sample collected at this time point per protocol); n = number of subjects; SMA = spinal muscular atrophy
[a] Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age; see individual study protocols for additional details.
[b] Patients in Cohort 1 in ISIS 396443-CS3A received 6 mg equivalent doses on Days 1, 15, and 85 and 12 mg equivalent on all subsequent dosing days.
[c] Median value was BLQ with a range of values from BLQ to 0.21 ng/mL

血漿

血漿中薬物濃度は、用法・用量、年齢、及び体重の違いを考慮に入れると、すべての試験で概して同様であった。CSF 中薬物濃度解析と同様に、試験デザイン及び採血スケジュールが多様であったため、臨床試験間で血漿中濃度データを直接比較しても、解釈は困難である。また、実際の CSF 中曝露量と血漿中曝露量との比較には、試料測定の違い（すなわち、CSF では血漿で収集するプロファイルに加え、トラフ濃度も測定）による限界がある。ISIS 396443 の分布動態は、試験間で同様であり、遅発型 SMA 患者と SMA と診断された乳児との間でも比較的類似していた。IT 投与後、ISIS 396443 の同一試料採取時点での血漿中濃度は CSF 中濃度よりも低かった。IT 投与された ISIS 396443 は、投与部位（CSF）から全身循環に速やかに移行し、単回及び反復投与後数時間以内に最高血漿中濃度が認められた（血漿中 T_{max} の中央値 : 初回投与の 1.7～6.0 時間後）。最高濃度に到達後、ISIS 396443 の血漿中濃度は、投与の 168 時間（7 日）後に最高濃度の 1%未満まで低下し、続いて投与 168 日後までの遅い採血時点にかけてより緩徐に低下し、IT 投与後の ISIS 396443 の血漿中薬物動態が二相性であることを示した。血漿濃度の初期の低下は、主にサルを用いた非臨床試験で認められたと同様に血漿から全身組織への広範な分布（M2.6.4、4 項参照）によると考えられる。

単回及び反復 IT 投与後の ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータは、体重で補正すると、各臨床試験での同一用量群間で同様であった。個々の試験では用量比からの逸脱が認められたものの、全試験間では、血漿中 C_{max} 及び AUC の平均値は、検討した用量範囲では、ほぼ用量に比例して増加した。個々の試験と試験間評価との間に見られた用量比例性の違いは、被験者数が少ないこと、及び被験者間のばらつきが中等度から高度であることと関係している可能性が高い。初回投与後の薬物動態パラメータを、用量別に表 26 に要約する。用量補正後の血漿中 C_{max} 及び AUC は、SMA と診断された乳児（スクリーニング時に生後 7 ヵ月未満、CS3A 及び CS3B 試験）で遅発型 SMA 患者（スクリーニング時 2 歳以上、CS1、CS2、CS10、及び CS12 試験）のほぼ 4～14 倍であった。この差は、SMA と診断された乳児の体重（平均値： CS3A 試験で 6.78 kg、CS3B 試験で 6.58 kg）が遅発型 SMA 患者の体重（平均値： CS1 試験で 23.6 kg、CS2 試験で 29.2 kg、CS10 試験で 26.1 kg、CS12 試験で 31.1 kg）の約 4～5 分の 1 であったことと整合しており、また ISIS 396443 と類似の ASO について報告された体重別の血漿中曝露量の直接スケーリングとも整合した（Geary 2003; Yu 2007）。

CS1、CS2、CS12、CS3A、及び CS3B 試験での血漿中 ISIS 396443 の終末相半減期は、投与後に採取された試料が少ないため推定できなかった。CS10 試験では、血漿中の ISIS 396443 の終末相半減期は、63.1～86.5 日と推定された。

血漿中濃度及び曝露量（C_{max} 及び AUC）に反復投与による蓄積は、認められなかった。

ISIS 396443 の血漿中 C_{max} 及び AUC の被験者間でのばらつきは、全般的に中等度から高度であった（%CV の範囲：28.2～194%）。

表 26　　単回 IT 投与後の ISIS 396443 の血漿中薬物動態パラメータの概要

Nominal Dose (n)	Study	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-4hr} (ng*hr/mL)	AUC_{0-6hr} (ng*hr/mL)	AUC_{0-20hr} (ng*hr/mL)[a]	$t_{1/2}$ (days)
Children with later-onset SMA							
1 mg (n=6)	ISIS 396443-CS1	8.74 ± 6.31	2.05 (0.95-12.0)	23.3 ± 20.2	NC	90.9 ± 55.0	NC
3 mg (n=6)	ISIS 396443-CS1	42.7 ± 38.0	5.04 (1.22-8.02)	89.9 ± 89.1	NC	413 ± 116	NC
3 mg (n=8)	ISIS 396443-CS2	51.5 ± 72.7	5.09 (2.03-12.0)	NC	181 ± 225	NC	NC
6 mg (n=6)	ISIS 396443-CS1	49.4 ± 19.6	4.05 (3.93-8.22)	99.7 ± 64.9	NC	605 ± 234	NC
6 mg (n=8)	ISIS 396443-CS2	79.8 ± 57.2	5.93 (2.00-23.0)	NC	306 ± 259	NC	NC
6 mg (n=4)	ISIS 396443-CS10	73.6 ± 26.9	6.03 (4.02-6.18)	NC	275 ± 158	NC	86.5 ± 9.38
9 mg (n=10)	ISIS 396443-CS1	118 ± 70.8	4.08 (1.25-7.98)	310 ± 222	NC	1022 ± 492	NC
9 mg (n=9)	ISIS 396443-CS2	141 ± 52.8	3.92 (2.00-8.03)	NC	601 ± 249	NC	NC
9 mg (n=14)	ISIS 396443-CS10	89.0 ± 58.3	5.39 (1.00-6.22)	NC	361 ± 266	NC	63.1 ± 7.97
12 mg (n=9)	ISIS 396443-CS2	208 ± 110	4.05 (1.97-12.0)	NC	823 ± 442	NC	NC
12 mg (n=47)	ISIS 396443-CS12	189 ± 138	4.13 (1.00-6.40)	NC	694 ± 473	NC	NC
Infantile-onset SMA							
6 mg[b] (n=4)	ISIS 396443-CS3A	396 ± 311	1.71 (1.02-3.93)	894 ± 610	NC	NC	NC
12 mg[b] (n=16)	ISIS 396443-CS3A	829 ± 625	2.05 (1.00-4.92)	2181 ± 1488	NC	NC	NC
12 mg[b] (n=80)	ISIS 396443-CS3B	1026.6 ±667.39	2.00 (1.00-23.0)	2656.5 ± 1700.72	NC	NC	NC

Abbreviations: AUC= area under the plasma concentration-time curve after the intrathecal administration; AUC_{0-4hr} = AUC from time 0 to 4 hours; AUC_{0-6hr} = AUC from time 0 to 6 hours; AUC_{0-20hr} = partial AUC from time 0 to 20 hours; C_{max} = the maximum concentration observed in plasma; n = number of subjects; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time at which C_{max} occurs, NC = not calculated

Notes: Data presented as mean ± standard deviation, except T_{max}, which is presented as median (minimum-maximum).

[a] AUC_{0-20hr} was calculated only for subjects who had at least 1 additional blood sample collected between 4 and 20 hours after dosing (at 6, 8, or 12 hours after dosing) through an indwelling catheter.

[b] Scaled equivalent dose. The dose volume was scaled by infant age to be equivalent to the noted dose in children ≥ 2 years of age, based on CSF volume.

Sources: CSR ISIS 396443-CS3A, Table 95; CSR ISIS 396443-CS3B, Table 36; CSR ISIS 396443-CS1, Table 13; CSR ISIS 396443-CS2, Table 17; CSR ISIS 396443-CS10, Table 12; CSR ISIS 396443-CS12, Table 9

-

3.3 薬力学

CNS 組織中の *SMN2* スプライシング及び SMN タンパク質の分布、並びに CSF 中の SMN タンパク質濃度を評価することにより、ISIS 396443 の薬力学を検討した。CS3A 試験でのみ CNS 組織中の *SMN2* スプライシング及び SMN タンパク質分布を評価したため、これらのデータは、本資料の個別試験に関する項に記載する。本項では、2 項に記載した個別試験の報告書のデータに基づき CSF 中の SMN タンパク質濃度の試験間比較を要約する。

ISIS 396443 を投与した被験者の投与開始前に採取された投与前 CSF 試料で、探索的バイオマーカーとして CSF 中 SMN タンパク質濃度を測定した。ISIS 396443 の投与は低頻度であったため試料採取間隔も長く、解析に使用できる試料は限られていた。。遅発型 SMA 患者を対象とした単回投与試験では、薬物投与により SMN タンパク質濃度が用量及び時間依存的に増加し、最大の増加は 9 mg の単回投与の約 1 年後に認められた。遅発型 SMA 患者を対象とした反復投与試験では、CSF 中の SMN タンパク質濃度は 9 mg の単回投与後 85 日に増加したが、この増加は長期継続試験 ISIS 396443-CS12 では持続しなかった。また、CSF 中 SMN タンパク質濃度のベースライン値からの有意な変化は、他の用量及び時点では認められなかった（報告書 PC04-02 及び PC04-04）。

乳児期発症型 SMA 患者では、CSF 中 SMN タンパク質濃度は 0.74～5.52 pg/mL であり、この範囲は遅発型 SMA 患者や非 SMA 成人で認められたタンパク質濃度よりも有意に高い値であった。これらの値が健康な乳児と異なるかどうか、現時点では不明である。遅発型 SMA 患者では、年齢と CSF 中 SMN タンパク質濃度との間で逆相関が認められた（報告書 PC04-02）。この結果は、マウスでは SMN タンパク質濃度は発生時に著しく増加するが、加齢とともに SMN タンパク質濃度は減少することを報告した以前の文献とも整合している（Gabanella 2005: Kariya 2014）。

CSF 中 SMN タンパク質濃度の被験者間でのばらつきは大きく、乳児期発症型 SMA 患者では特に大きかった。年長児では、縦断的試料で認められた被験者間のばらつきが大幅に小さかったが、被験者は少数にすぎなかった。CSF 中 SMN タンパク質濃度と性別との間に相関は認められなかった（報告書 PC04-01、PC04-02、PC04-03）。遅発型 SMA 患者では、SMN タンパク質濃度と SMA の病型及びベースラインの Hammersmith 運動機能スコアとの間に相関は認められなかった（報告書 PC04-02）。

全体的に、これらの探索的結果は期待の持てるものであるが、確定的ではない。乳児期発症型 SMA 患者から得られた CSF 試料中の SMN タンパク質濃度のばらつきが大きすぎるため、ISIS 396443 の効果に関するいかなる確定的結論も下すことができなかった。

この探索的解析は、SMA 患者から得られた CSF 試料中の SMN タンパク質量を測定する最初の試みであり、そのような測定に関してはいくつかの疑問点が残っている。CNS 中 SMN タンパク質の発生源に関する主要な疑問としては、SMN タンパク質は細胞が死ぬ過程で放出され CSF 中で認められるのか、それともエキソソームに含まれて細胞から排出されるのかなど、SMN タンパク質の分泌の生理学的機序に関わる疑問点が挙げられる。その他の疑問としては、細胞における SMN タンパク質の発生源、細胞内の SMN タンパク質濃度と間質液及び CSF 中の SMN タンパク質濃度との相関、健康対照と SMN 患者との間の CSF 中 SMN タンパク質の濃度差、及び ISIS 396443 が CSF 中 SMN タンパク質濃度に及ぼす影響を測定するのに最適な時間などがある。これ

らの疑問に回答するためには、さらなる試験が必要とされる。

これまでの結果に基づき、乳児期発症型 SMA 又は遅発型 SMA 患者において、CSF 中 SMN タンパク質濃度を信頼性の高い薬力学バイオマーカーとして使用することを支持する十分な情報は得られていないと考えられる。

3.4 薬物動態及び特別な患者集団に影響を及ぼす因子

本項では、CS1 試験について実施した探索的解析で得られたデータ（2.2.1.1.1 項に詳細を記載）及び PPK 解析で得られたデータ（3.1 項に詳細を記載）を基に、薬物動態に影響を及ぼす因子を記載する。

3.4.1 内因性要因

体重及び年齢

体重（ベースライン及び時間補正時）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。

モデルで推定された CSF 量は、0 歳から 2 歳までは着実に増加するが、2 歳を過ぎると変化しなくなると考えられる。

更新 PPK 解析の一部として行った、固定用量と年齢に応じて調節した用量の比較において、PK パラメータ（Cmax 及び AUC）の分布の大部分はオーバーラップ（高い個体間変動による）しており、投与法にかかわらず曝露量は比較可能であることを示唆している。

体重は、血漿量及び ISIS 396443 の血漿クリアランスに影響を及ぼすが、血漿中曝露量は比較的低い。CSF 中曝露量が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。

PPK 解析と同様に、遅発型 SMA 患者を対象とする探索的解析（2.2.1.1.1 項）によれば、体重のより重い被験者では、より大きな全身組織に同程度の量の ISIS 396443 が分布するため、用量補正後の総血漿中曝露量が体重の増加に伴い減少する。この被験者集団では体重と年齢とが高く相関することから、予想されたとおり年齢にも同様な傾向が認められた。

性別

PPK 解析では、性別は ISIS 396443 の薬物動態パラメータ（CSF クリアランス、CSF 量、血漿クリアランス、血漿量）に影響を及ぼさないことが示された（報告書 IS11、8.3 項）。

PPK 解析の結果と同様に、遅発型 SMA 患者での探索的解析は、性別が ISIS 396443 の薬物動態に影響を及ぼさないことを示唆している（2.2.1.1.1 項）。ISIS 396443 の CSF 中濃度及び総血漿曝露量について、被験者間に性差は認められなかった。

人種

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（報告書 IS11、8.3 項）。

背景として、一般的には CSF 量に民族差は認められないと考えられており、ISIS 396443 の主代謝酵素であるエクソヌクレアーゼは体内で遍在的に発現し、年齢や代謝に関連する多型性の報告もない。なお、CSF から中枢神経系組織への本薬の移行については、血液-脳脊髄液関門における本薬輸送能に関与する主たるトランスポーターは知られていないため、民族差については不明である。一方、ASO の尿中排泄は限定的であり、おそらく血漿タンパクの結合が強いためと考えられるが、一般にタンパク結合に関する年齢差、及び民族差は報告されていない。投与後の 24 時間で尿中排泄のほとんどは代謝物が占め、年齢又は民族による差は認められなかった。なお、臨床試験成績（CS3B 試験）に含まれる 2 名の日本人患児の血漿中薬物動態パラメータは同試験に組み入れられている外国人患児の薬物動態パラメータの変動内に存在しており、本剤の暴露量は全被験者の暴露量の範囲内、すなわち Cmax 及び AUC0-4hr の 2SD の範囲内にあった（CS3B 試験の中間 CSR 表 31 を参照）。これらの薬物動態特性は、上述の PPK 解析結果を支持しており、本薬に民族差はないものと考えられる。

CSF 中 ISIS 3964431 濃度についても、CS3B 試験に含まれた 2 例の日本人患児のデータを外国人患児と比較した。外れ値を除いた、日本人患児 1 例の CSF 中 ISIS 396443 濃度は、Day 29 で 2.662 ng/mL、別の 1 例の患児では、Day 15、29 及び 64 でそれぞれ 2.259 ng/mL、5.261 ng/mL 及び 6.903 ng/mL であった。CS3B 試験で投与を受けた患児全体の母集団における平均（SD）濃度は、Day 15、29 及び 64 でそれぞれ 3.96 (2.33) ng/mL、5.58 (3.49) ng/mL 及び 6.68 (4.42) ng/mL であり、日本人患児の CSF 中 ISIS 396443 濃度は患児全体の母集団での濃度と同様であった。以上のことから、CS3B 試験に組み入られた日本人患児は 2 例と少なかったものの、血漿中濃度と同様、CSF 中の薬物動態に明からな民族差はないと考えられる。

3.4.2 特別な患者集団

肝機能障害及び腎機能障害

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 被験者は稀であるため、肝機能障害及び腎機能障害を共変量としたときの影響を、PPK モデルで適切に評価できなかった。しかし、PPK 解析の一環として実施したグラフィカル評価では、いずれの肝又は腎機能マーカーも、モデルの被験者間ばらつき項目に関するいずれの測定値との間に明らかな相関を示さなかった（報告書 IS11 図 43～図 47）。

肝臓及び腎臓は、オリゴヌクレオチドの分布が知られている部位であるが（Geary 2003; Yu 2007）、サルへの反復 IT 投与時の肝臓及び腎臓中濃度はすべての用量で、より高用量投与される典型的な全身投与 ASO の濃度と比べて非常に低かった。CS3A 試験の剖検データでは、反復 IT 投与時の肝臓及び腎臓中 ISIS 396443 濃度が（2.2.2.1.3 項）、全身投与時の ASO の予想濃度（Geary 2009; Geary 2015; Geary 2003; Yu 2009）と比較して低かった。これは恐らく、2'-MOE ASO の全身投与時の典型的用量（Yu 2013）に比べて ISIS 396443 の用量が低かったことによると考えられる。

ISIS 396443 は、全身に広く分布しているエキソヌクレアーゼにより代謝される（よって、肝機

能に依存しない)。加えて、乳児の腎機能は成人のほぼ 50%であり、1 歳までに成人のレベルに成熟する（Rubin 1949)。体重差を考慮に入れると、年齢と血漿クリアランスとの間にはいかなる関連性もないと考えられることから、腎機能の（例えば、軽度から中等度の）変化があっても、ISIS 396443 のクリアランスに大きな変化はないと考えられる。

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、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ため、肝及び腎機能障害試験は実施しなかった。

3.4.3 薬物動態学的薬物相互作用

ISIS 396443 が他剤と相互作用を示す可能性は低い。

代謝

CS2 試験で採取した CSF、血漿、及び尿試料中に同定された ISIS 396443 の代謝物プロフィールは、ISIS 396443 が主にエキソヌクレアーゼによる 3'-末端及び 5'-末端の加水分解を介して肝臓に依存せず緩徐に代謝されることを示唆した（報告書 IS07)。In vitro 試験（報告書 IS13 及び IS14）では、ISIS 396443 が CYP450 を介する酸化的代謝を誘導又は阻害しないことが示されており、したがって、この代謝経路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。

トランスポーター

ISIS 396443 は、ヒトの BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、又は BSEP トランスポーターの基質又は阻害剤とはならない（報告書 IS12)。したがって、これらのトランスポーターの競合又は阻害による他の薬剤との相互作用は予想されない。

血漿中でのタンパク結合

ISIS 396443 は、臨床的に有効な、又はそれ以上の血漿中濃度（100 ng/mL 及び 5 μg/mL）で高い血漿タンパク結合率（> 94%）を示すことから（報告書 IS04 及び IS06)、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 と同類の 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（Watanabe 2006)。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。

3.5 SMA と診断された被験者に対する用量設定及びその設定根拠

本項では、SMA と診断された乳児の試験（CS3A、CS3B、及び SM201 試験）における用量設定を要約する。加えて、すべての SMA 患者に対する推奨用法・用量の設定根拠を考察する。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 1、15、29、及び 64 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。

SMA の乳児患者に対する用量設定（CS3A、CS3B、及び SM201 試験）

CS3A 試験の被験者は、試験開始時、ISIS 396443 の負荷投与（6 mg［コホート 1］又は 12 mg［コホート 2］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。

治験実施計画書改定 4 により、CS3A 試験の維持投与の間隔が 4 ヵ月ごとに短縮された。この変更は、脊髄組織及び CSF 中の推定薬物半減期が約 4 ヵ月であることを示したヒト以外の霊長類を用いた反復投与薬物動態試験で得られた、より頑健なデータ（報告書 ISIS 396443-APK01）に基づいている。CS3A 試験で投与を受けた乳児で十分な安全性及び忍容性が認められたことに加え、SMA と診断された乳児での SMA の重症度及び急速な悪化を考慮すると、4 ヵ月ごとの維持投与の妥当性はさらに支持される。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速やかに始まり、高い水準で維持されることが示された（中間 CS3A CSR、11.3.1.1 項及び 11.2.1.1 項）。

CS3A 試験で死亡した乳児 3 例（1 例は 6 mg 負荷投与群、2 例は 12 mg 負荷投与群）から採取した脊髄及び脳組織の分析では、脊髄中の ISIS 396443 濃度が CNS 組織での目標治療濃度に達したことが明らかになった。ISIS 396443 は、全般的に脳及びその他の評価組織でも検出された。さらに剖検試料により、ISIS 396443 の投与を受けた SMA の乳児の胸髄ではエクソン 7 を含有する全長 *SMN2* mRNA の割合が 50～69%であるのに対し、非投与 SMA 対照群ではその割合が 15～26%であることが示された（中間 CS3A CSR、別紙 16.2.9、報告書 PC01、図 1）。

第 3 相試験（CS3B 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するという、市販のための推奨用法・用量を評価した。ISIS 396443 の CSF 及び脊髄組織中半減期のより正確な測定結果（約 4 ヵ月）、CS3A 試験での ISIS 396443 の安全性及び忍容性プロファイル、及び投与頻度の増加により乳児の運動機能への効果も高まるという仮説に基づけば、第 3 相試験の用法・用量は適切であると考えられる。CS3A 及び CS3B 試験の有効性及び安全性データは、それぞれ M2.7.3、2.1.2 項、及び M2.7.4、2.1 項に記載する。当該試験での被験者に認められた有害事象（AE）の大多数は、SMA と診断された患者で一般的に発現する AE の性質及び重症度と一致していたことは、重要である（2.7.4、1.1.3.1 項）。未発症の乳児を対象とした SM201 試験でも、市販のための推奨用法・用量を用いた。SM201 試験の用法・用量は、これらの未発症被験者では ISIS 396443 の投与を受けなければより重度の SMA（I 型）を発症する可能性があり、投与頻度を増やせばこれらの乳児の運動機能への効果も高まる可能性があるとの予想に基づいている。SM201 試験の有効性及び安全性データは、それぞれ M2.7.3、2.1.3 項、及び M2.7.4、2.1 項に記載する。

重要な点は、CS3B 試験に参加した 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・用量を支持していることである。

市販のための SMA 患者に対する推奨用法・用量

市販用の推奨用法・用量は、ISIS 396443 12 mg（2 歳未満では年齢に応じた調節した用量）を

Day 1、15、29、及び 64 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というものである。SMA の乳児における本用法・用量のベネフィット／リスクは、シャム処置対照第 3 相試験（CS3B）から得られたデータにより強く裏付けられる。

また、市販用の推奨用法・用量（4 回の負荷投与及び 4 ヵ月ごとの維持投与）で ISIS 396443 投与を受けた年長被験者（生後 24 ヵ月以上）では、CSF 中のトラフ濃度及び部分 AUC は、より低い頻度（3 回の負荷投与及び 6 ヵ月ごとの維持投与）で投与を受けた年長被験者よりも高かった（報告書 IS11）。臨床評価項目は被験者集団間で異なるが、乳児で示された CSF 中トラフ濃度又は総曝露量の増加と機能的アウトカム改善との関連性は、より年長の患者でも認められると期待できるものの、このことを明らかに裏付けるデータは得られていない。

最後に、ISIS 396443 の忍容性は良好であり、被験者に認められた AE の大多数は SMA の疾患特性や重症度と整合しており、ISIS 396443 自体よりも腰椎穿刺に関連している可能性が高い（M2.7.4、1.1.3.1 項）。市販用の推奨用法・用量では、CSF 中の C_{max} 及び部分 AUC（0～3、0～6、及び 0～12 ヵ月）は、用法・用量が同一である場合、SMA 患者の乳児よりも年長児で低くなると予測される（報告書 IS11）。したがって、当該推奨用法・用量で ISIS 396443 投与を受けた遅発型 SMA 患者に対する、さらなる安全性の懸念は予測されない。

全体として、市販用の推奨用法・用量（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、その後 4 ヵ月ごとに 12 mg の維持投与）を受けている SMA 患者では SMA の発症年齢に関わりなく ISIS 396443 のベネフィット／リスクプロファイルは良好である。

3.6 免疫原性

臨床試験全 7 試験の被験者を対象に、血漿中の ISIS 396443 に対する免疫反応（ADA）を確認した。本項では、2 項に提示した個々の試験報告書のデータ、及び試験間解析概要報告書に基づき、ISIS 396443 の免疫原性について要約する（報告書 IS09）。

CS1、CS2、CS10、及び SM201 試験で評価されたすべての臨床免疫原性評価試料は ADA 陰性であった。CS12、CS3A、及び CS3B 試験での ADA の発現率は低く、ADA 陽性に分類された被験者は、それぞれ 2/47 例（4.3%）、1/20 例（5%）、及び 1/113 例（0.88%）であった。CS3B 試験の 1 例は、Day 1 の投与前試料が ADA 陽性であったが、本被験者は ISIS 396443 未投与のため、ISIS 396443 と関連しないと判断した。ADA 陽性被験者 4 例中 3 例が、一過性の反応と判断されたが（1 時点で陽性で、その前後の全時点で陰性）、CS12 試験の 1 例は、投与前から投与後 Day 351 の間に評価した 4 試料に基づき持続的反応と判断された。ADA 陽性被験者 4 例で報告された抗体価（50 倍の最小希釈倍率は組み込まず）は、非常に低く 1～16 であった。

ADA 陽性血漿試料での血漿中濃度に対する影響は散発的で一貫性を欠いたが、同時点及び同用量での ADA 陰性試料と比較したとき CSF 中濃度に対する影響はみられなかった。

したがって、乳児及び小児への ISIS 396443 の IT 投与後、血漿中に ADA が存在しても投与部位である CSF 中の ISIS 396443 濃度に対する影響はなかった。分布後の CSF 濃度と CNS 組織中濃度は平衡状態にあるため（ISIS 薬物動態報告書 AS06PK 参照）、CNS 組織中濃度又は有効性に

対する影響はないと予測された。

免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響については、それぞれ M2.7.3、4.4 項及び M2.7.4、3.3 項に記載した。

3.7 心電図 QT

CS3B 試験の ISIS 396443 投与群において QTcF の絶対値が 500 msec 以上であり、ベースラインから QTcF が 60 msec 以上増加した被験者 4 例のベースライン時の特性を表 27 に示した。これらの被験者 4 例のうち 3 例は SMA を生後 6 週齢に発症し、被験者 1 例は 11 週齢に発症した。また、SMA の発症期間は被験者のうちの 2 例ではそれぞれ 49 日間および 55 日間であり、残りの 2 例の被験者の SMA の発症時期は 131 日間および 167 日間であった。2 例の被験者の Day 1 時点での年齢は生後 91 日および 97 日であり、残りの 2 人の被験者の Day 1 時点の年齢は生後 208 日および 209 日であった。4 例の被験者のいずれにも、病歴として心血管系のイベントはなかった。これらの被験者の家族歴に心血管系のイベントは認められなかった。被験者の 4 例中 2 例はベースライン時に併用薬（ドルナーゼ アルファおよび Uvesterol）が投与されていた。

概して、CS3B 試験での ISIS 396443 群の被験者 4 例にはベースライン特性として QTcF 延長を伴うような傾向またはパターンは認められなかった。

表 27　QTcF の絶対値が 500 msec 以上であり、ベースラインから QTcF が 60 msec 以上増加した被験者 4 例のベースライン時の特性（CS3B 試験）

Study/Arm	Unique Subject ID	Age at onset of SMA (weeks)	Duration of Onset of SMA (days)	Age at day 1 (days)	Medical History of CV	Concomitant Medications taken at baseline
396443-CS3B/ ISIS 396443	2007-5360	[redacted]	131	[redacted]		
	2010-5096	[redacted]	167	[redacted]		DORNASE ALFA
	2037-5063	[redacted]	55	[redacted]		UVESTEROL
	2112-5018	[redacted]	49	[redacted]		

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

CS3B 試験で QTcF 間隔の絶対値が 500 msec より大きく、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec より大きかった患者（ISIS396443 群 4 例）それぞれの、血漿中 ISIS 396443 濃度を表 28 に、QTc 間隔の絶対値及びベースラインからの変化量を表 29 に、発現した有害事象を表 30 に示す。

表 28　QTcF 間隔の絶対値が 500 msec より大きく、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec より大きかった被験者での、血漿中 ISIS 396443 濃度（CS3B 試験）

Listing of plasma concetrations for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval

and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 1 of 3

Cohort	Subject	Nominal Equivalent Dose (d) (mg)	Actual Dose (mg)	Pct. Diff Dose (a)	Actual Study Day	No. of Doses	Nominal Time (Per Protocol) (hr)	Actual Time from Dose (hr)	Pct. Diff Time (b)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ng/mL)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ug/mL)
ISIS 396443	2007-5360	12.0	10.8	-10.0	1	0	0	-2.3		0.0000	0.0000
					1	1	1	1.0	0.0	370.3000	0.3703
					1	1	2	2.0	0.0	407.7000	0.4077
					1	1	4	4.0	0.0	351.6000	0.3516
		12.0	10.8	-10.0	2	1	24	23.7		27.0300	0.0270
		12.0	10.8	-10.0	29	2	0	-0.7		1.4630	0.0015
					29	3	4	3.8	-5.8	410.7000	0.4107
		12.0	10.8	-10.0	64	3		-1.1		1.5000	0.0015
		12.0	11.3	-5.8	183	4		-0.8		19.2200	0.0192
		12.0	11.3	-5.8	302	5		-0.6		0.3794	0.0004
	2010-5096	12.0	10.8	-10.0	1	0	0	-0.2		0.0000	0.0000
					1	1	1	1.3	28.3	321.3000	0.3213
					1	1	2	2.1	5.8	451.6000	0.4516
					1	1	4	4.1	2.9	379.2000	0.3792
		12.0	10.8	-10.0	2	1	24	24.1		57.3300	0.0573
		12.0	10.8	-10.0	29	2	0	-0.3		2.7030	0.0027

(a) Percent Difference between Actual and Nominal Dose administered to each subject and was calculated by [(Actual Dose-Nominal Dose)*100/(Nominal Dose)].
(b) Percent Difference between Actual and Nominal Time of PK sample collection and was calculated by [(Actual Sampling Time-Nominal Sampling Time)*100/(Nominal Sampling Time)].
(c) Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are presented as '0'; where LLOQ = [redacted] ng/mL ([redacted] Âµg/mL). NRR (not reportable) values are presented as missing (.).
(d) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details.
SOURCE: [redacted]20[redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of plasma concetrations for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval

and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 2 of 3

Cohort	Subject	Nominal Equivalent Dose (d) (mg)	Actual Dose (mg)	Pct. Diff Dose (a)	Actual Study Day	No. of Doses	Nominal Time (Per Protocol) (hr)	Actual Time from Dose (hr)	Pct. Diff Time (b)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ng/mL)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ug/mL)
ISIS 396443	2010-5096	12.0	10.8	-10.0	29	3	4	4.0	0.0	362.6000	0.3626
		12.0	10.8	-10.0	77	3		-20.5		1.8350	0.0018
		12.0	11.3	-5.8	190	4		-1.0		1.8800	0.0019
		12.0	11.3	-5.8	309	5		-0.7		1.0890	0.0011
	2037-5063	12.0	10.3	-14.2	1	0	0	-0.8		0.0000	0.0000
					1	1	1	1.0	3.3	194.0000	0.1940
					1	1	2	2.0	-2.5	743.4000	0.7434
					1	1	4	4.0	0.8	825.4000	0.8254
		12.0	10.3	-14.2	2	1	24	22.1		57.3600	0.0574
		12.0	10.3	-14.2	30	2	0	-0.8		3.0210	0.0030
					30	3	4	4.5	12.9	536.6000	0.5366
		12.0	10.8	-10.0	70	3		-0.4		3.3210	0.0033
		12.0	10.8	-10.0	183	4		-1.0		2.0100	0.0020
	2112-5018	12.0	10.3	-14.2	1	1	1	1.1	5.0	788.0000	0.7880
					1	1	2	2.1	2.5	1016.0000	1.0160

(a) Percent Difference between Actual and Nominal Dose administered to each subject and was calculated by [(Actual Dose-Nominal Dose)*100/(Nominal Dose)].
(b) Percent Difference between Actual and Nominal Time of PK sample collection and was calculated by [(Actual Sampling Time-Nominal Sampling Time)*100/(Nominal Sampling Time)].
(c) Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are presented as '0'; where LLOQ = [redacted] ng/mL ([redacted] Âµg/mL). NRR (not reportable) values are presented as missing (.).
(d) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of plasma concetrations for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval

and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 3 of 3

Cohort	Subject	Nominal Equivalent Dose (d) (mg)	Actual Dose (mg)	Pct. Diff Dose (a)	Actual Study Day	No. of Doses	Nominal Time (Per Protocol) (hr)	Actual Time from Dose (hr)	Pct. Diff Time (b)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ng/mL)	ISIS 396443 Concen- tration (c) (ug/mL)
ISIS 396443	2112-5018	12.0	10.3	-14.2	1	1	4	4.1	3.3	682.8000	0.6828
		12.0	10.3	-14.2	2	1	24	23.6		58.7800	0.0588
		12.0	10.3	-14.2	27	2	0	-0.9		2.8480	0.0028
					27	3	4	4.2	5.4	771.7000	0.7717

(a) Percent Difference between Actual and Nominal Dose administered to each subject and was calculated by [(Actual Dose-Nominal Dose)*100/(Nominal Dose)].
(b) Percent Difference between Actual and Nominal Time of PK sample collection and was calculated by [(Actual Sampling Time-Nominal Sampling Time)*100/(Nominal Sampling Time)].
(c) Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are presented as '0'; where LLOQ = [redacted] ng/mL ([redacted] Âµg/mL). NRR (not reportable) values are presented as missing (.).
(d) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

表 29　QTcF の絶対値が 500 msec 以上であり、ベースラインから QTcF が 60 msec 以上増加した被験者での来院時別の QTc 間隔の絶対値及びベースラインからの変化量（CS3B 試験）

Page 1 of 4

Treatment Group:ISIS 396443 Subject ID: 2007-5360

Visit/Date/Time	QTc (msec)	Change in QTc interval from baseline
SCREENING/20[redacted]/15:04	430	
DAY 2/20[redacted]/11:55	550	120.00
DAY 29/20[redacted]/12:14	436	6.00
DAY 394/20[redacted]/ 9:58	443	13.00

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

Listing of QTc and change in QTc interval by visit for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 2 of 4

Treatment Group:ISIS 396443 Subject ID: 2010-5096

Visit/Date/Time	QTc (msec)	Change in QTc interval from baseline
SCREENING/20[redacted]/12:57	381	
DAY 2/20[redacted]/ 8:44	504	123.00
DAY 29/20[redacted]/13:11	444	63.00
DAY 394/20[redacted]/ 9:07	441	60.00

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

Listing of QTc and change in QTc interval by visit for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 3 of 4

Treatment Group:ISIS 396443 Subject ID: 2037-5063

Visit/Date/Time	QTc (msec)	Change in QTc interval from baseline
SCREENING/20[redacted]/11:00	422	
DAY 2/20[redacted]/13:08	363	-59.00
DAY 29/20[redacted]/16:25	566	144.00

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

Listing of QTc and change in QTc interval by visit for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 4 of 4

Treatment Group:ISIS 396443 Subject ID: 2112-5018

Visit/Date/Time	QTc (msec)	Change in QTc interval from baseline
UNSCHEDULED/20[redacted]/ 9:10	390	
SCREENING/20[redacted]/11:30	431	
DAY 2/20[redacted]/ 8:45	430	40.00
DAY 29/20[redacted]/16:25	510	120.00

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

表 30　QTcF 間隔の絶対値が 500 msec より大きく、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec より大きかった被験者で発現した有害事象（CS3B 試験）

Page 1 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2007-5360	20[redacted] (2)	20[redacted] (4)	無気肺*	Moderate	Unlikely	DNC	NR
		20[redacted] (4)	20[redacted] (8)	無気肺	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (16)		不随意性筋収縮	Mild	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (44)		便秘	Mild	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (49)	20[redacted] (50)	耳感染	Moderate	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (50)	20[redacted] (50)	耳感染*	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (51)	20[redacted] (62)	耳感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] （ 78）	20[redacted] （ 89）	気道感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (100)	20[redacted] (104)	気道感染	Mild	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 2 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2007-5360	20[redacted] (136)	20[redacted] (141)	気道感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (163)	20[redacted] (171)	気道感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (207)	20[redacted] (234)	気道感染	Moderate	Not Related	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	2010-5096	20[redacted] (18)	20[redacted] (18)	発熱	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (33)	20[redacted] (53)	ＲＳウイルス肺炎	Severe	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (37)	20[redacted] (52)	シュードモナス検査陽性	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (63)	20[redacted] (77)	閉塞性気道障害	Severe	Not Related	DI	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 3 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2010-5096	20[redacted] (76)	20[redacted] (87)	発熱	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (94)	20[redacted] (108)	Ｃ－反応性蛋白増加	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (173)	20[redacted] (190)	肺炎	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (197)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (197)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (197)	血中クロール減少	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (197)	血中カリウム減少	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (197)	血中ナトリウム減少	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (190)	20[redacted] (241)	体重減少	Moderate	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 4 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2010-5096	20[redacted] (441)		関節拘縮	Moderate	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (441)		関節拘縮	Moderate	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (441)		関節拘縮	Moderate	Not Related	DNC	NR
CS3B/ ISIS 396443	2037-5063	20[redacted] (35)	20[redacted] (41)	体重減少	Mild	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (42)	20[redacted] (50)	体重増加不良	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (101)	20[redacted] (101)	ウイルス性気道感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (109)	20[redacted] (110)	呼吸窮迫	Severe	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 5 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2037-5063	20[redacted] (110)	20[redacted] (119)	不安	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (110)	20[redacted] (135)	無気肺	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (110)	20[redacted] (135)	気道感染	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (112)	20[redacted] (112)	心肺停止	Severe	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (122)	20[redacted] (149)	睡眠障害	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (128)	20[redacted] (131)	下痢	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (154)	20[redacted] (161)	気道感染	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (157)		睡眠障害	Mild	Not Related	DNC	NR
		20[redacted] (170)	20[redacted] (172)	ばら疹	Mild	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 6 of 7

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2037-5063	20[redacted] (170)	20[redacted] (175)	発熱	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (223)	20[redacted] (225)	呼吸不全	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (223)	20[redacted] (225)	ウイルス感染	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (229)	20[redacted] (235)	呼吸窮迫	Moderate	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (229)	20[redacted] (235)	気道感染	Severe	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (261)	20[redacted] (262)	発熱	Mild	Not Related	DNC	R
		20[redacted] (261)	20[redacted] (267)	ウイルス性気管支炎	Mild	Not Related	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	2112-5018	20[redacted] (-2)	20[redacted] (-2)	処置合併症	Mild	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

Listing of adverse events for the subjects who meet the criteria of >=500 ms for absolute values of QTc interval and with >=60 ms for the change in QTc interval from the baseline value (CS3B)

Page 7 of 7

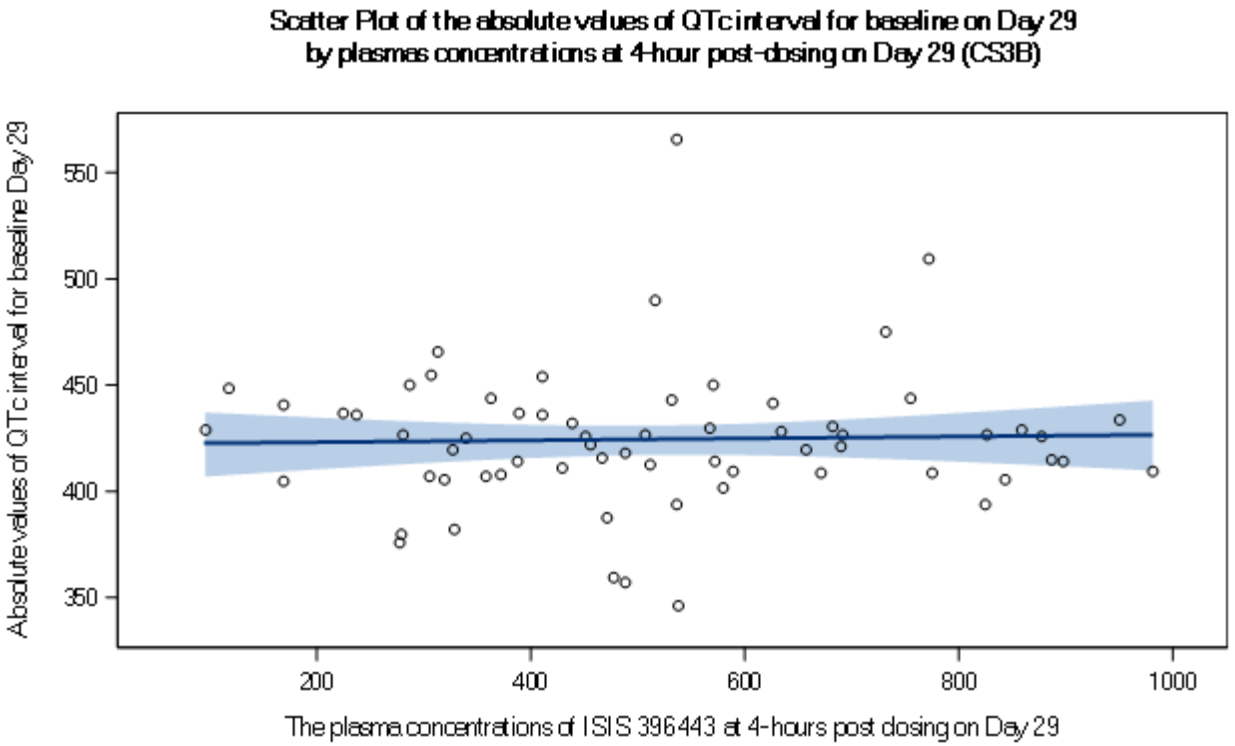
Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day) (a)	Preferred Term /Verbatim term	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2112-5018	20[redacted] (9)	20[redacted] (13)	細気管支炎	Mild	Not Related	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.
SOURCE: [redacted]20[redacted] DATE: [redacted]20[redacted]

QTcF 間隔の絶対値及びベースラインからの変化量の大きい被験者において、ISIS 396443 の血漿中濃度が高値を示した明らかなデータは得られていない。例えば、QTcF 間隔が大きい被験者 2037-5063 において、QTcF 間隔の絶対値（566 msec）及びベースラインからの変化（144 msec）が最も大きい場合においても、当該被験者の血漿中 ISIS 396443 濃度は、その他の被験者よりも常に高いということはなかった（表 28）。当該被験者の Day 1 の最高血漿中濃度及び 3 回目の投与から 4 時間後の血漿中濃度は、それぞれ 825 ng/mL 及び 537 ng/mL であり、被験者 2112-5018 で観察された数値（それぞれ 1016 ng/mL 及び 772 ng/mL）よりも低かった。

CS3B 試験における Day 29 の QTcF 間隔の絶対値と Day 29 における ISIS 396443 投与後 4 時間時点の血漿中濃度の散布図を図 10 に、Day 29 のベースラインからの QTcF 間隔の変化量と Day 29 における ISIS 396443 投与後 4 時間時点の血漿中濃度の散布図を図 11 に示す。

図 10　　Day 29 の QTcF 間隔の絶対値と Day 29 における ISIS 396443 投与後 4 時間時点の血漿中濃度の散布図



NOTE 1: The criteria for selecting the outliers: (1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration. (2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.

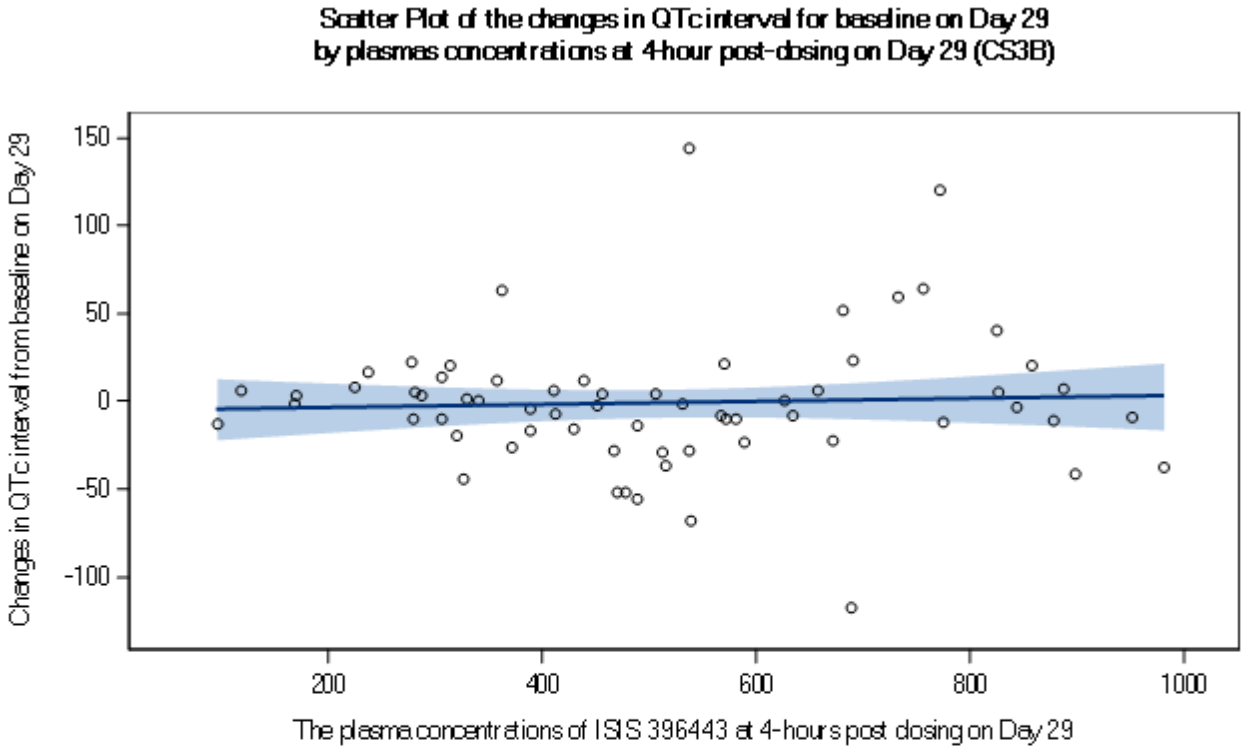
2: The regression line and 90% CI for the mean predictive value is presented.

Regression equation: Absolute values of QTc interval for baseline Day 29 = 421.8 + 0.0048* The plasma concentrations of ISIS 396443 at 4-hours post dosing on Day 29

R-squared value: 0.00098

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]

図 11　　Day 29 のベースラインからの QTcF 間隔の変化量と Day 29 における ISIS 396443 投与後 4 時間時点の血漿中濃度の散布図



NOTE 1: The criteria for selecting the outliers:(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration. (2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
2: The regression line and 90% CI for the mean predictive value is presented.
Regression equation: Changes in QTc interval from baseline on Day 29 = -5.553 + 0.0082* The plasma concentrations of ISIS 396443 at 4-hours post dosing on Day 29
R-squared value: 0.002161

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]

血漿中 ISIS 396443 濃度と Day 29 の QTcF 間隔（絶対値またはベースラインからの変化量）に相関関係、または何らかの傾向は認められなかった。

ISIS 396443 を投与した短期投与試験（CS1、CS2、CS10 および CS3B 試験）及び長期投与試験（CS12 及び CS3A 試験）において、QT/QTc 間隔の延長および催不整脈に関連した有害事象（AEs）について調べた。これらの AE については、MedDRA SMQ トルサード・ド・ポアント/ QT 延長（狭窄）および PT てんかんを用い特定した。

表 31 には短期投与試験（CS1、CS2 及び CS10 試験）の 2 歳以上の SMA 被験者における QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発現率の概要を示した。表 32 には短期投与試験（CS3B 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者、表 33 には長期投与試験（CS12 試験における 2 歳以上の SMA 被験者、表 34 には長期投与試験（CS3A 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者の QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発現率を示した。

QT/QTc の延長および不整脈に関連した AE は、2 歳以上の SMA 被験者（CS1、CS2 および CS10 試験）の短期投与試験を除いて、すべての試験で報告されていた。

表 31　短期投与試験（CS1、CS2 及び CS10 試験）の 2 歳以上の SMA 被験者における QT/QTc 延長および不整脈に関連した有害事象の発現率の概要

	Study CS1, CS2 and CS10 ISIS 396443
Number of subjects in safety population	56
Number of subjects with a event	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: AE coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

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

表 32　　短期投与試験（CS3B 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の発現率の概要

	Study CS3B	
	Control	ISIS 396443
Number of subjects in safety population	41	80
Number of subjects with a event	5 (12.2)	8 (10.0)
心臓障害	5 (12.2)	8 (10.0)
心肺停止	3 (7.3)	5 (6.3)
心停止	2 (4.9)	2 (2.5)
心室性頻脈	0	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: AE coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

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

表 33　　長期投与試験（CS12 試験における 2 歳以上の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の概要

	Study CS12 ISIS 396443
Number of subjects in safety population	47
Number of subjects with a event	1 (2.1)
神経系障害	1 (2.1)
失神	1 (2.1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: AE coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

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

表 34　　長期投与試験（CS3A 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者の QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発現率の概要

	Study CS3A	
	Cohort 1	Cohort 2
Number of subjects in safety population	4	16
Number of subjects with a event	1 (25.0)	2 (12.5)
心臓障害	1 (25.0)	2 (12.5)
心停止	0	1 (6.3)
心肺停止	0	1 (6.3)
心室性頻脈	1 (25.0)	0
神経系障害	0	1 (6.3)
失神	0	1 (6.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: AE coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

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

短期投与試験（CS3B 試験）

短期投与試験（CS3B 試験）では、ISIS 396443 群及び対照群ともに SOC 心臓障害として QT / QTc 延長および不整脈に関連した AE が報告されている。報告されている基本語（PT）によると、心肺停止（5 例）、心停止（被験者 2 例）、および心室性頻脈（1 例）が含まれていた。シャム対照群において、報告されている PT は心肺停止（3 例）および心停止（2 例）が含まれていた。

QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発生率は ISIS 396443 群及び対照群ともに低かったが、AE の発生率は対照群では 12.2%（5 例）であり、ISIS 396443 群：10.0%（8 例）に比較して高かった。これらの AE を有する被験者特性を表 35 に示し、AE を発現した被験者リストを表 38 に示した。ISIS 396443 群の被験者 2 例（2.5%）は致死的な事象（被験者番号：2003-5363 および 2008-5403）を発現し、対照群の被験者 2 例（4.9%）も致死的な AE を発現した（被験者番号：2003-5079 および 2003-5201）。4 例で発現した致死的 AE は全て心肺停止と報告され、全て治験治療中止に至った。ISIS 396443 群及び対照群のいずれにおいても、他の有害事象で治験治療中止に至る症例はなかった。これらの致死的な症例の経過は、CS3B 試験の中間 CSR（Appendix 16.2.7.2）に記載されている。

重篤な有害事象（SAE）は、ISIS 39644 群では 8 例（10.0%）、シャム処置対照群では 5 例（12.2%）に認められた。ISIS 396443 群の大部分は重度（7 例［8.8%］）であり、1 例（1.3%）は中等度であったが、シャム処置対照群ではすべて重度（5 例［12.2%］）であった。これらの AE の発生までの期間の中央値は、ISIS 396443 群で 71.5 日であり、対照群で 123.0 日であった。

ISIS 396443 群では 7.5%（6 例）が回復し、2.5%（2 例）は致死的転帰に至った。シャム処置対照群では 7.3%（3 例）が回復し、4.9%（2 例）致死的転帰に至った。すべての有害事象について、治験責任医師は治験治療と関連なし、またはおそらく関連なしと判断した（表 38）。突然死、心室細動、心室粗動、失神またはてんかんに分類される AE は認められなかった。ISIS 396443 群では、1 例の被験者に中等度の心室性頻拍（間欠的）が認められた（被験者番号：2112-5101）。この被験者は回復しており、因果関係について治験責任医師は治験治療に関連なしと判断した。

長期投与試験（CS12 試験）

CS12 長期投与試験では、SOC「神経系障害」として QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE が被験者 1 例に認められた。この被験者の特徴を表 36 に示し、被験者一覧を表 39 に示した。重篤でない AE として失神が認められ、その程度は軽度であり、Day 108 に発症した。この被験者は回復しており、因果関係について治験責任医師は治験薬投与に関連しないと判断した（表 39）。

長期投与試験（CS3A 試験）

CS3A 長期投与試験において QT/QTc の延長および不整脈に関連した AE が認められた（コホート 1 またはコホート 2）。心拍停止（1 例）、心肺停止（1 例）、および心室性頻拍（1 例）、及び「神経系障害」として失神（被験者 1 例））を認めた（表 40）。

QT/ QTc 延長および不整脈に関連した AE のすべての発現率は 15.0%（被験者 20 例中 3 例）で

あった。AE を発現した被験者の特性を表 37 に示し、被験者一覧を表 40 に示した。致死的な転帰に至った AE 及び治験中止に至った AE はなかった。コホート 1 における事象 1 件（25.0%）は軽度であり、コホート 2 の事象 2 件（12.5%）は重度であった。コホート 2 の被験者 2 例（12.5%）は SAE を発現した。これらの AE の発現時期までの中央値は、コホート 1 で 441.0 日、コホート 2 で 37.5 日であった。

全てのこれら被験者は回復しており、全ての事象は因果関係について治験責任医師は治験薬投与には関連しないと判断した（表 40）。

ISIS 396443 の投与を受けた被験者 1 例に、軽度の心室性頻脈を認めた（被験者番号：1301）。この被験者は回復しており、因果関係について治験責任医師は治験薬投与に関連しないと判断した。ISIS 396443 の投与を受けた被験者 1 例に 1 分未満の失神を認めたが、重症度は軽度であった（被験者番号：2305）。この被験者は回復しており、因果関係について治験責任医師は治験薬投与に関連なしと判断した。

全体的に、QT/QTc の延長および不整脈に関連した AE の発現率は、すべての試験で低く ISIS 396443 安全性の懸念事項ではない。CS3B 試験ではシャム対照群での AE 発現率は ISIS 396443 群に比べて高かった。これらのすべての有害事象について、治験責任医師は治験治療に関連なしと判断した。

表 35　　短期投与試験（CS3B 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の特性

	Study CS3B	
	Control	ISIS 396443
Number of subjects in safety population	41	80
Number of subjects with an event	5 (12.2)	8 (10.0)
Event characteristics (% based on all subjects) [1]		
Serious	5 (12.2)	8 (10.0)
Led to study treatment withdrawal	2 (4.9)	2 (2.5)
Maximum severity (% based on all subjects)		
Mild	0	0
Moderate	0	1 (1.3)
Severe	5 (12.2)	7 (8.8)
Worst outcome (% based on all subjects) [2]		
Recovered/Resolved	3 (7.3)	6 (7.5)
Not Recovered/Not Resolved	0	0
Fatal	2 (4.9)	2 (2.5)

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

Characteristics of adverse events relating to prolongation of QT/QTc interval and arrhythmogenic effect for short term studies

in SMA patients aged less than 7-months (CS3B)

	Study CS3B	
	Control	ISIS 396443
Time of onset of first occurrence, days		
n	5	8
Mean	133.4	88.3
SD	68.37	46.26
Median	123.0	71.5
Min, Max	59, 235	46, 178
Time of onset of first occurrence, days [3]		
0-182	4/41 (9.8)	8/80 (10.0)
>182-270	1/18 (5.6)	0/41
>270-360	0/13	0/26
>360	0/9	0/19

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

表 36　　長期投与試験（CS12 試験における 2 歳以上の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の特性

Page 1 of 2

	Study CS12
	ISIS 396443- 12 mg
Number of subjects in safety population	47
Number of subjects with an event	1 (2.1)
Event characteristics (% based on all subjects) [1]	
Serious	0
Led to study treatment withdrawal	0
Maximum severity (% based on all subjects)	
Mild	1 (2.1)
Moderate	0
Severe	0
Worst outcome (% based on all subjects) [2]	
Recovered/Resolved	1 (2.1)
Not Recovered/Not Resolved	0
Fatal	0

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

Characteristics of adverse events relating to prolongation of QT/QTc interval and arrhythmogenic effect for long term studies

in SMA patients aged 2-years and older (CS12)

Page 2 of 2

	Study CS12 ISIS 396443- 12 mg
Time of onset of first occurrence, days	
n	1
Mean	108.0
SD	
Median	108.0
Min, Max	108, 108
Time of onset of first occurrence, days [3]	
0-182	1/47 (2.1)
>182-270	0/47
>270-360	0/47
>360	0/46

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

表 37　　長期投与試験（CS3A 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者の QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発現率の特性

	Study CS3A	
	Cohort 1	Cohort 2
Number of subjects in safety population	4	16
Number of subjects with an event	1 (25.0)	2 (12.5)
Event characteristics (% based on all subjects) [1]		
Serious	0	2 (12.5)
Led to study treatment withdrawal	0	0
Maximum severity (% based on all subjects)		
Mild	1 (25.0)	0
Moderate	0	0
Severe	0	2 (12.5)
Worst outcome (% based on all subjects) [2]		
Recovered/Resolved	1 (25.0)	2 (12.5)
Not Recovered/Not Resolved	0	0
Fatal	0	0

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

Characteristics of adverse events relating to prolongation of QT/QTc interval and arrhythmogenic effect for long term studies in SMA patients aged less than 7-months (CS3A)

	Study CS3A	
	Cohort 1	Cohort 2
Time of onset of first occurrence, days		
n	1	2
Mean	441.0	37.5
SD		33.23
Median	441.0	37.5
Min, Max	441, 441	14, 61
Time of onset of first occurrence, days [3]		
0-182	0/4	2/16 (12.5)
>182-270	0/4	0/13
>270-360	0/3	0/13
>360	1/2 (50.0)	0/13

[1] Subject may be included in more than one category for 'Event characteristics'.
[2] Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovered/Resolved.
[3] Number of subjects with onset in the time period / number of subjects at risk during the time period.

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

表 38　短期投与試験（CS3B 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の一覧

Page 1 of 3

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day)	Preferred Term /Verbatim term (a)	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ Control	1776-5140	20[redacted] (59)	20[redacted] (59)	心停止 /CARDIAC ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DI	R
CS3B/ Control	1776-5202	20[redacted] (89)	20[redacted] (89)	心停止 /CARDIAC ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3B/ Control	2003-5079	20[redacted] (161)	20[redacted] (162)	心肺停止 /CARDIO-RESPIRATORY ARREST*	SEVERE	UNLIKELY	DW	FATAL
CS3B/ Control	2003-5201	20[redacted] (235)	20[redacted] (235)	心肺停止 /CARDIO-RESPIRATORY ARREST*	SEVERE	UNLIKELY	DW	FATAL
CS3B/ Control	2004-5349	20[redacted] (123)	20[redacted] (123)	心肺停止 /CARDIOPULMONARY ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
		20[redacted] (126)	20[redacted] (126)	心肺停止 /CARDIOPULMONARY ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious.
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.

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

Listing of adverse events relating to prolongation of QT/QTc interval and arrhythmogenic effect for short term studies

in SMA patients aged less than 7-months (CS3B)

Page 2 of 3

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day)	Preferred Term /Verbatim term (a)	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	1780-5032	20[redacted] (54)	20[redacted] (54)	心肺停止 /FULL ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	1833-5305	20[redacted] (51)	20[redacted] (51)	心停止 /CARDIAC ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	2000-5109	20[redacted] (178)	20[redacted] (198)	心肺停止 /CARDIOPULMONARY ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DI	R
CS3B/ ISIS 396443	2003-5363	20[redacted] (122)	20[redacted] (122)	心肺停止 /CARDIO RESPIRATORY ARREST*	SEVERE	UNLIKELY	DW	FATAL
CS3B/ ISIS 396443	2008-5403	20[redacted] (84)	20[redacted] (84)	心肺停止 /CARDIO RESPIRATORY ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DW	FATAL

(a) *=Adverse event was serious.
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R=Recovered/Resolved.

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

Listing of adverse events relating to prolongation of QT/QTc interval and arrhythmogenic effect for short term studies

in SMA patients aged less than 7-months (CS3B)

Page 3 of 3

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day)	Preferred Term /Verbatim term (a)	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3B/ ISIS 396443	2019-5108	20[redacted] (46)	20[redacted] (46)	心停止 /HYPOXIC CARDIAC ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	2037-5063	20[redacted] (112)	20[redacted] (112)	心肺停止 /CARDIOPULMONARY ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3B/ ISIS 396443	2112-5101	20[redacted] (59)	20[redacted] (66)	心室性頻脈 /VENTRICULAR TACHYCARDIA (INTERMITTENT)*	MODERATE	UNLIKELY	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious.
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.

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

表 39　長期投与試験（CS12 試験における 2 歳以上の SMA 被験者における QT/QTc 延長及び不整脈に関連した有害事象の一覧

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day)	Preferred Term /Verbatim term (a)	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS12/ ISIS 396443	1426	20[redacted] (108)	20[redacted] (108)	失神 /FAINTED	MILD	NOT RELATED	DNC	R

(a) *=Adverse event was serious.
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.

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

表 40　長期投与試験（CS3A 試験）における 7 ヵ月齢未満の SMA 被験者の QT/QTc 延長および不整脈に関連した AE の発現率の一覧

Study/ Arm	Unique subject ID	Start date (day)	End date (day)	Preferred Term /Verbatim term (a)	Severity	Relation-ship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
CS3A/ Cohort 1	1301	20[redacted] (441)	20[redacted] (441)	心室性頻脈 /VENTRICULAR TACHYCARDIA	MILD	NOT RELATED	DNC	R
CS3A/ Cohort 2	2304	20[redacted] (61)	20[redacted] (61)	心停止 /CARDIAC ARREST*	SEVERE	NOT RELATED	DNC	R
CS3A/ Cohort 2	2305	20[redacted] (14)	20[redacted] (14)	失神 /SYNCOPE (LASTED LESS THAN 1 MINUTE)	MILD	NOT RELATED	DNC	R
		20[redacted] (383)	20[redacted] (463)	心肺停止 /CARDIOPULMONARY ARREST RESULTING IN TRACHEOSTOMY*	SEVERE	NOT RELATED	DI	R

(a) *=Adverse event was serious.
Abbreviations: DNC=Dose Not Changed; DI=Drug Interrupted; DW=Drug Withdrawn; NR=Not Recovered/Not Resolved; R= Recovered/Resolved.

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

4 結論

これまでに完了した臨床試験 3 試験及び進行中の臨床試験 4 試験における ISIS 396443 の臨床薬理についてまとめた。これらの試験の結果は、母集団薬物動態モデルと同様に、ISIS 396443 の臨床薬理の総合的な特性を提示した。薬物動態及び薬力学解析結果は、市販用に予定している推奨用法・用量（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、その後 12 mg を 4 ヵ月ごとに維持投与）を支持した。これらの解析から得られた結論を以下にまとめる。

薬物動態

- ISIS 396443 は CNS 組織全体に広範に分布し、CSF 中での終末相消失半減期が長いことから（135～177 日）、維持投与の長期間隔の妥当性が支持された。
- ISIS 396443 は、CSF から全身循環へ速やかに移行し、血漿中で二相性の低下を示し、血漿中トラフ濃度は CSF 中トラフ濃度よりも低い。
- ISIS 396443 は、肝機能に非依存のエキソヌクレアーゼによる加水分解を介して緩やかに代謝され、主な消失経路は尿排泄であると考えられた。
- CSF 中濃度は投与開始後 24 ヵ月時点で定常状態に達し、したがって 24 ヵ月時点以降は CSF 中でのさらなる蓄積は予想されず、血漿中での蓄積も認められなかった。
- 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。

薬力学

- 非投与 SMA 乳児に比べて、ISIS 396443 投与を受けた SMA 乳児では、胸髄におけるエクソン 7 含有 *SMN2* mRNA の濃度が高く、それ以外の脊髄領域及び脳でも同様な高濃度のエクソン 7 転写産物が認められ、このことは提唱されている ISIS 396443 の作用機序と整合した。SMN タンパク質は、胸髄の運動ニューロンのほか、脊髄組織及び CNS のほかの領域のニューロンでも検出された。

母集団薬物動態解析

- 体重は、CSF 量、血漿量、及び血漿クリアランスに影響を及ぼした。性別及び人種は、ISIS 396443 の薬物動態のばらつきの要因ではないと考えられた。
- 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。この関係は、0～2 歳の乳児には年齢に基づく ISIS 396443 の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、シミュレーションにより、2 歳未満の被験者への年齢による投与量の調節は、固定用量の投与時に比べて、より確実に当該被験者集団の個々の被験者間で同程度の曝露量となることが示された。

免疫原性

- 全体として、ADA の発現率は低く（評価した 3 試験のみの被験者のうち 5%以下）、免疫反応の大部分は一過性であった。ADA 発現による ISIS 396443 の CSF 及び血漿中薬物動態への影響は認められなかった。

5 参考文献

Artru AA. Spinal cerebrospinal fluid chemistry and physiology. In: Yaksh TL, editor. Spinal Drug Delivery. Elsevier; 1999. p 177-237.

Biou D, Benoist JF, Nguyen-Thi C, et al. Cerebrospinal fluid protein concentrations in children: age-related values in patients without disorders of the central nervous system. Clin Chem. 2000;46(3):399-403.

Brodbelt A, Stoodley M. CSF pathways: a review. Br J Neurosurg. 2007;21(5):510-20.

Clark WELG. On the Pacchionian Bodies. J Anat. 1920;55(Pt 1):40-8.

Davies B, Morris T. Physiological Parameters In Laboratory Animals And Humans. Pharmaceutical Research. 1993;10(7):1093-1095.

Gabanella F, Carissimi C, Usiello A, et al. The activity of the spinal muscular atrophy protein is regulated during development and cellular differentiation. Hum Mol Genet. 2005;14(23):3629-42. Epub 2005/10/21.

Geary RS. Antisense oligonucleotide pharmacokinetics and metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(4):381-91.

Geary RS, Norris D, Yu R, et al. Pharmacokinetics, biodistribution and cell uptake of antisense oligonucleotides. Adv Drug Deliv Rev. 2015;87:46-51.

Geary RS, Yu RZ, Watanabe T, et al. Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor-alpha phosphorothioate 2'-O-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide: comparison across species. Drug Metab Dispos. 2003;31(11):1419-28.

Grzybowski DM, Herderick EE, Kapoor KG, et al. Human arachnoid granulations Part I: a technique for quantifying area and distribution on the superior surface of the cerebral cortex. Cerebrospinal Fluid Res. 2007;4:6.

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.

Johanson CE, Duncan JA, Klinge PM, et al. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. Cerebrospinal Fluid Res. 2008;5:10.

Kariya S, Obis T, Garone C, et al. Requirement of enhanced Survival Motoneuron protein imposed during neuromuscular junction maturation. J Clin Invest. 2014;124(2):785-800.

Kordasiewicz HB, Stanek LM, Wancewicz EV, et al. Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. Neuron. 2012;74(6):1031-44.

Mack J, Squier W, Eastman JT. Anatomy and development of the meninges: implications for subdural collections and CSF circulation. Pediatr Radiol. 2009;39(3):200-10.

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.

Passini MA, Bu J, Richards AM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. Sci Transl Med. 2011;3(72):72ra18.

Rigo F, Chun SJ, Norris DA, et al. Pharmacology of a central nervous system delivered 2'-O-methoxyethyl-modified survival of motor neuron splicing oligonucleotide in mice and nonhuman primates. J Pharmacol Exp Ther. 2014;350(1):46-55.

Rigo F, Hua Y, Chun SJ, et al. Synthetic oligonucleotides recruit ILF2/3 to RNA transcripts to modulate splicing. Nat Chem Biol. 2012;8(6):555-61.

Rubin MI, Bruck E, Rapoport M. Maturation of renal function in childhood; clearance studies. J Clin Invest. 1949;28(5 Pt 2):1144-62.

Watanabe TA, Geary RS, Levin AA. Plasma protein binding of an antisense oligonucleotide targeting human ICAM-1 (ISIS 2302). Oligonucleotides. 2006;16(2):169-80.

Yu RZ, Grundy JS, Geary RS. Clinical pharmacokinetics of second generation antisense oligonucleotides. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(2):169-82.

Yu RZ, Kim TW, Hong A, et al. Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100. Drug Metab Dispos. 2007;35(3):460-8.

Yu RZ, Lemonidis KM, Graham MJ, et al. Cross-species comparison of in vivo PK/PD relationships for second-generation antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein B-100. Biochem Pharmacol. 2009;77(5):910-9.

スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

＜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 4
1 背景及び概観 6
1.1 背景 6
1.1.1 脊髄性筋萎縮症 6
1.1.1.1 SMA の遺伝学 10
1.1.1.2 アンメットメディカルニーズ及び標準治療 11
1.1.2 ISIS 396443 12
1.1.2.1 開発根拠 12
1.1.2.2 作用機序 12
1.1.2.3 生物学的根拠 13
1.2 ISIS 396443 臨床開発計画 14
1.3 被験者集団 17
1.4 有効性指標及び評価項目の選択 19
1.4.1 症候性及び未発症乳児 SMA 患者を対象とした試験における有効性評価項目 21
1.4.1.1 運動マイルストーン（HINE） 21
1.4.1.2 運動マイルストーン（WHO） 22
1.4.1.3 CHOP INTEND 23
1.4.1.4 全生存期間及び無イベント生存期間 23
1.4.1.5 成長パラメータ 25
1.4.1.6 電気生理学的指標（CMAP） 25
1.4.2 遅発型 SMA（II 型及び III 型）における有効性指標 26
1.4.2.1 Hammersmith 運動機能評価スケールー拡大版（HFMSE） 26
1.4.2.2 上肢モジュール 26
1.4.2.3 6 分間歩行試験 26
1.5 統計学的考察 27
1.5.1 被験者数に関する考察 27
1.5.2 ピボタル対照試験（CS3B）の中間解析 28
1.5.3 対照及び比較群の選定 29
1.5.4 データの信頼性確保を目的とする盲検化及びその他の方策 29
1.5.5 遅発型 SMA 小児患者における有効性の縦断的解析 31
2 個々の試験結果の要約 32
2.1 発症 SMA 患者を対象とした試験 36
2.1.1 乳児期発症型 SMA 36
2.1.1.1 CS3B 試験 36
2.1.1.2 CS3A 試験 43
2.1.2 遅発型 SMA（II 型及び III 型） 45

2.1.2.1 CS1 試験 46
2.1.2.2 CS10 試験 47
2.1.2.3 CS2 試験 48
2.1.2.4 CS12 試験 49
2.2 未発症 SMA 51
2.2.1 SM201 試験 51
3 全試験を通しての結果の比較と解析 54
3.1 試験対象集団 54
3.1.1 ベースラインの人口統計的特性及び SMA の病歴 54
3.1.2 試験中の曝露量及び試験期間 58
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 59
3.2.1 運動機能 60
3.2.1.1 SMA 乳児患者における運動機能評価 60
3.2.1.1.1 運動マイルストーン 60
3.2.1.1.2 CHOP INTEND 64
3.2.1.2 遅発型（II 型及び III 型）SMA 患者における運動機能評価 66
3.2.1.2.1 HFMSE 66
3.2.1.2.2 上肢モジュールテスト 70
3.2.1.2.3 6MWT 72
3.2.1.3 運動機能：結論 74
3.2.2 生存及び成長 74
3.2.2.1 全生存期間及び無イベント生存期間 74
3.2.2.1.1 無イベント生存期間 74
3.2.2.1.2 全生存期間 75
3.2.2.1.3 永続的換気 76
3.2.2.2 成長 79
3.2.3 CMAP で評価される神経筋完全性の電気生理学的評価項目 80
3.3 部分集団における結果の比較 81
3.3.1 乳児における発症期間別の有効性 82
3.3.2 乳児における発症年齢別の有効性 83
3.3.3 *SMN2* コピー数別の有効性 83
3.3.4 遅発型 SMA 患者における SMA 型別の有効性 84
3.4 有効性の叙述的情報 84
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 85
4.1 臨床試験における ISIS 396443 の用法・用量の設定根拠 85
4.2 すべての SMA 患者に対して申請される推奨用法・用量 85
4.3 有効性に対する免疫原性の影響 86
4.4 休薬及び用量変更 86
5 効果の持続、耐薬性 88
6 有効性の結論 89
7 付録 91

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
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
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	clinical study report	－
EAC	Endpoint Adjudication Committee	評価項目判定委員会
FL	full-length	全長
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
ICV	intracerebroventricular	脳室内
IT	intrathecal, intrathecally	髄腔内
ITT	intent-to-treat	ITT
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
MUNE	motor unit number estimation	運動単位推定法
NA	not applicable	該当なし
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™	小児 QOL 調査票
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

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
SMA	spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	survival motor neuron	－
UK	United Kingdom	英国
ULM	Upper Limb Module	上肢モジュール
US	United States	米国
WHO	World Health Organization	世界保健機関
yrs	years	年

1 背景及び概観

1.1 背景

1.1.1 脊髄性筋萎縮症

SMA は、常染色体劣性の神経筋疾患であり、SMN タンパク質欠損による脊髄前角の運動ニューロン病変を特徴とする。その結果、四肢及び体幹の随意筋萎縮並びに神経筋力低下が生じる（M5.4 SMA 自然経過報告）。SMA は稀少疾患であるものの、乳児死亡原因の中で最も頻度が高い遺伝的因子であり、発症率は、出生 10 万人に対して 8.5～10.3 と報告されている（Arkblad 2009; Jedrzejowska 2010; Prior 2010; Sugarman 2012）。重度 SMA 児の場合、出生時に症状が認められ、生後数週間で死亡することがある。その他のタイプの SMA 患者では、出生時に無徴候性である。未発症期間は、患者によって異なるが、通常の場合疾病の重症度と相関性があり、重度であるほど症状の発現が早くなる（M5.4 SMA 自然経過報告）。

これまで、SMA は、発症年齢及び達成可能な運動能力に基づいて、0、I、II、III、及び IV 型に分類されてきた（Finkel 2015）。一般論として、この遺伝性疾患における症状発現及び重症度は、*SMN2* 遺伝子コピー数と相関性がある（Arnold 2015）。

- 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）。これらの患者は、*SMN2* 遺伝子を 1 コピー有しており、通常、出生後数週間の内に死亡又は永続的換気が必要となる。
- I 型 SMA は、最も高頻度のタイプであり、患者の約 58%に発症する（Ogino 2004）。I 型 SMA 患者の場合、*SMN2* 遺伝子のコピーを、通常 2 個又は 3 個有しており、2 個の *SMN2* 遺伝子のコピーを有する表現型が最も一般的である（Feldkötter 2002）。生後 6 ヵ月以内に発症する。発症時期が早いほど、予後が悪い（Thomas and Dubowitz 1994）。I 型 SMA は、発症時年齢に基づいて、以下のサブタイプに区分される。IA 型 SMA 患者は、子宮内で発症し、生後 2 週間内に診断が行われる。IB 型 SMA 患者では、乳児期に発症し、月齢 3 ヵ月以内に診断される。IC 型 SMA 患者は、乳児期に発症し、月齢が 3～6 ヵ月の間に診断される（Finkel 2015）。
- II 型 SMA は、全症例の約 29%を占める（Ogino 2004）。II 型 SMA 患者の多くは *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）。発症は、生後 6 ヵ月以降 2 歳前である。患者の生存期間は短く、2 歳から 40 歳超の範囲である（Faravelli 2015）。
- III 型 SMA は、全症例の約 13%を占める（Ogino 2004）。III 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子コピーを 3 個又は 4 個有している（Feldkötter 2002）。III 型 SMA 患者は、一般的に通常の生存期間である（Arnold 2015; Wang 2007）。III 型 SMA は、さらに IIIA 型（生後 18～36 ヵ月で診断。歩行可能であるが、走ったり、はねたりすることはできない。）及び IIIB 型（3 歳～10 歳の間に診断。歩く、走る、跳ねる、運動競技に参加することができる。）

に分類される（Finkel 2015）。

- IV 型 SMA（成人期発症型 SMA）は、最も軽度のタイプの SMA であり、患者の 5%未満に発症する（Arnold 2015）。IV 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子コピーを 4 個以上有している。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）。

Finkel らによる SMA 分類は（Finkel 2015）、ISIS 396443 臨床開発計画においても用いられている。ISIS 396443 治験の対象者には、遺伝的に診断された乳児期発症型 SMA（I 型）患者、未発症 SMA（I 又は II 型）患者及び遅発型 SMA（II 及び III 型）患者が含まれている（表 1）。

表 1　　脊髄性筋萎縮症表現型 I、II、及び III 型に関する臨床的分類

型	発症（診断）時の年齢	寿命	最高到達運動マイルストーン	その他の特徴	*SMN2* 遺伝子コピー数	全 SMA 中の割合
I (ウェルドニッヒ・ホフマン病)						
IA	胎児期 (生後 2 週間)	生後約 1～2 週間	到達マイルストーンはほとんどない；頭部コントロール未達成	● 胎動の減少 ● 出生時重度の虚弱 ● 嚥下及び呼吸が困難 ● 重度の筋緊張低下 ● 顔面両麻痺 ● 反射消失 ● 呼吸不全の早期発症 ● 関節拘縮 ● 努力性呼吸；人工呼吸器が新生児期より必要となる場合あり	1 又は 2	58%
IB	乳児期（生後 3 ヵ月まで）	呼吸支持を実施しないと 2 年未満	寝返りや一人座りができない	● 全身性筋力低下 ● 重度の筋緊張低下（フロッピーインファント症候群）；近位肢筋筋力低下によるカエル肢姿勢 ● 胸郭拡張障害により、胸部が釣鐘状となる。横隔膜は比較的維持されている ● 舌筋線維束性収縮及び弱い泣き声 ● 反射減弱及び反射消失 ● 吸啜及び嚥下が困難 ● 呼吸不全	2 又は 3	
IC	乳児期（生後 3～6 ヵ月）	呼吸支持を実施しないと 2 年未満	頭が支えられるようになっても、寝返りや一人座りはできない	● 全身性筋力低下 ● 重度の筋緊張低下（フロッピーインファント症候群）；近位肢筋筋力低下によるカエル肢姿勢 ● 胸郭拡張障害により、胸部が釣鐘状となる。横隔膜は比較的維持されている ● 舌筋線維束性収縮及び弱い泣き声 ● 反射減弱及び反射消失 ● 吸啜及び嚥下が困難 ● 呼吸不全 ● 頭が支えられるようになることがある	2 又は 3	

表 1　　脊髄性筋萎縮症表現型 I、II、及び III 型に関する臨床的分類（続き）

II (中間型；デュボビッツ病)						
II	乳児期（生後 6～18 ヵ月）	>2 年；25 歳まで生きている確率約 70%	正しい姿勢を取ると、一人で座り続けることができる。まれに立つことはできるが、歩行はできない。	● 近位肢の筋力低下及び軽度から中等度の筋緊張低下 ● 姿勢性手振戦 ● 反射減弱 ● ポリミオクローヌス性手指振戦 ● 青年期までに平均以上の知的技能を獲得 ● 側弯症	ほとんどの患者で 3	29%
III (クーゲルベルグ・ウェランダー病)						
IIIA	幼児期前期（生後 18～-36 ヵ月）	一般集団と同じ	一人で座る、立つ、歩くことができるが、困難を伴う。ほとんどの患者は、思春期になるまでできない。多くの患者は、思春期以降歩行不能となる。上図に走ったり、跳ねたりできない。	● 運動発達がプラトーに至る ● ポリミオクローヌス性手指振戦 ● 反射の減弱又は欠損 ● 筋ジストロフィーに類似する	3 又は 4	13%
IIIB	幼児期後期から学童期・青年期まで（3～10 歳、一般的には 18 歳以下）	一般集団と同じ	一人で座る、立つ、歩くことができるが、困難を伴う。ほとんどの患者は、思春期になるまでできない。多くの患者は、思春期以降歩行不能となる。歩く、走る、跳ねるなどの運動競技に参加可能	● 手振戦を有する場合あり ● 筋ジストロフィーに類似する ● IIIA 型と比較して、全身運動機能の低下が穏やか	3 又は 4	

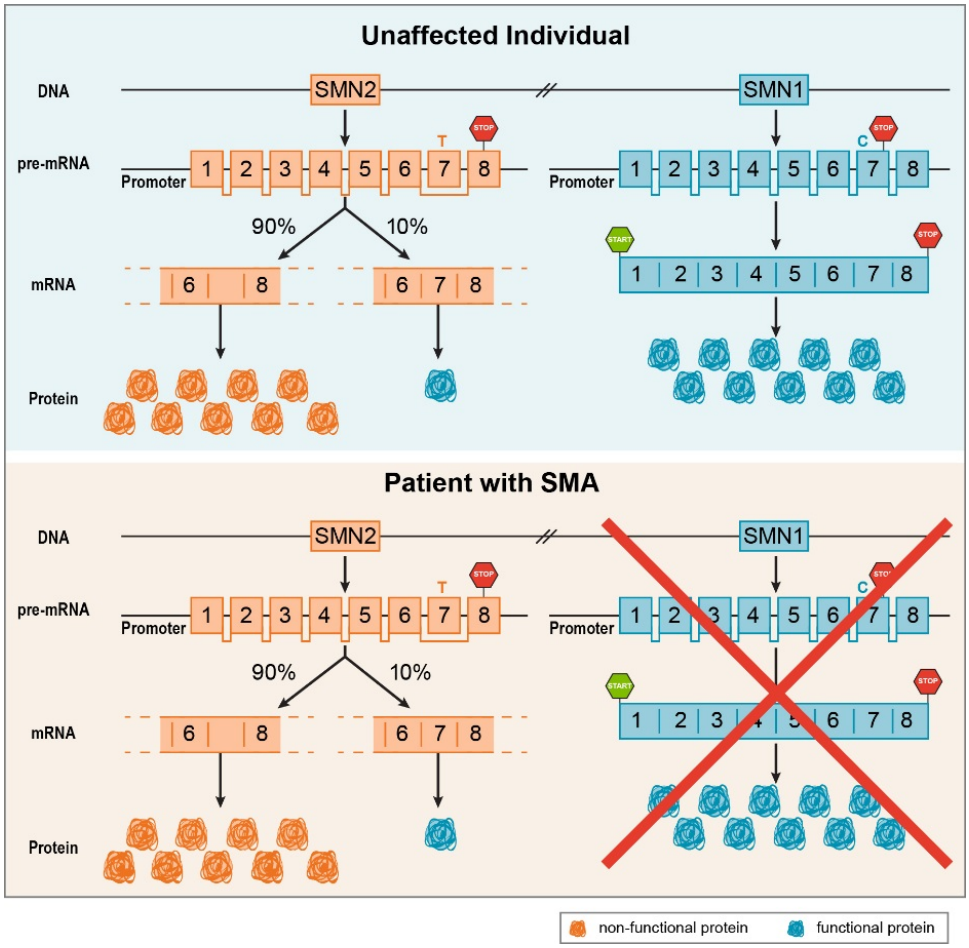
SMA=脊髄性筋萎縮症；SMN=生存運動ニューロン
Sources:　Natural history document; [Darras 2015; Faravelli 2015; Finkel 2015; Long and Smith 2012; Ogino 2004; Sansone 2015].

1.1.1.1 SMA の遺伝学

SMA は SMN タンパク質量が低下することにより生じるが、その原因として、ホモ接合性遺伝子欠損のほか、頻度は低いものの、*SMN1* 遺伝子突然変異がある。SMN タンパク質の欠損により、運動ニューロンに機能障害が生じ、最終的には運動ニューロン死が起こる。稀少疾患であるが、SMA は、乳児死亡に関し最も頻度が高い遺伝的原因であり、小児疾患の主要原因の一つである（Pearn 1973a; Pearn 1973b; Sugarman 2012）。

SMN1 遺伝子は、染色体の逆位重複領域に存在し、この領域には、*SMN1* 遺伝子とほぼ相同な *SMN2* と呼ばれる遺伝子が存在する。両遺伝子ともに同一のアミノ酸配列を有するタンパク質を生成するが、*SMN2* 遺伝子と *SMN1* 遺伝子とでは、5～11 種類の塩基が異なっている（Lorson 1999; Monani 1999）。そのような塩基の違いのうち、シトシンーチミン交換が *SMN2* 遺伝子のエクソン 7 で発生し、その結果エクソン 7 をスキップするスプライシングパターンが生じる。*SMN2* 遺伝子から生成する転写産物の 80%から 90%は、エクソン 7 が欠損しており（Cho and Dreyfuss 2010; Wirth 2013）、その結果として、不完全かつ不安定な短鎖タンパク質が産生される（Cho and Dreyfuss 2010; Wirth 2013）。*SMN2* 遺伝子から生成する全長転写産物量を増加させることによって、SMA 患者の SMN タンパク質量が増加することが期待される（Hua 2010）。ヒトの *SMN2* 遺伝子のコピー数には、幅がある（0～8 コピー）。*SMN2* 遺伝子のコピー数は、SMA 重症度の重要な予測因子であり、一般にコピー数が多いほど、疾病の程度は軽くなる。さらに、一人以上の SMA 患者がいる家庭では、その兄弟姉妹に、同じ SMA サブタイプが高い確率で認められる（Jones 2016; Medrano 2016）。

図 1　　脊髄性筋萎縮症の遺伝学



SMA = spinal muscular atrophy; SMN = survival motor neuron.
Sources:　[Arnold [2015]; Cho and Dreyfuss [2010]; Wirth [2013]].

1.1.1.2　　アンメットメディカルニーズ及び標準治療

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、それぞれの SMA 型に伴う進行性の運動機能低下及び障害を回復、遅延又は停止させることができる治療法はないことから、SMA 患者には、喫緊のアンメットメディカルニーズがある。

SMA の標準治療に関する合意声明が SMA 患者の治療ガイドラインとして発表されている（Wang 2007）。乳児 I 型 SMA 患者に対する標準治療は、支持療法であり、呼吸及び栄養補助が中心となる。慢性呼吸管理として、気道クリアランス法があり、具体的には、機械的排痰介助又は手動による咳介助のほか、二相性陽圧換気（BiPAP）などの非侵襲的換気補助がある。このような患者では、急性呼吸器感染によりしばしば生命に危険が及ぶことがあり、これらの方法により気道クリアランス及び換気補助を徹底する必要がある。しかしながら、最善の支持療法に努めても、呼吸障害の進行、筋力低下の継続や早期死亡が不可避となる。

遅発型 SMA に対する標準治療は、重症度に応じて選択するが、選択肢として、理学療法・作業療法、栄養補助、疼痛管理、装具、住宅改修及び環境管理による移動安全の確保並びに脊髄手術がある。

1.1.2 ISIS 396443

1.1.2.1 開発根拠

SMA の原因となる遺伝的障害とは、*SMN1* 遺伝子機能の喪失であるが、通常は *SMN1* 遺伝子欠損の形をとる（Lefebvre 1997）。染色体 5q13 上には、*SMN1* のセントロメア側近傍に *SMN2* 遺伝子が存在するが、この遺伝子は、*SMN1* 遺伝子の重複とそれに続く突然変異により生じたものであり、ヒトに限定される（Rochette 2001）。*SMN1* 遺伝子と *SMN2* 遺伝子との違いにより、エクソン 7 の含有が抑制され、その結果短鎖タンパク質生成物（SMNΔ7）がエンコードされる。このタンパク質は、基本的に機能を欠損しており、すぐに分解される。しかし、10%から 20%の頻度で、*SMN2* 遺伝子は、エクソン 7 を含む転写産物を生成し、*SMN1* 遺伝子と同一の全長 SMN タンパク質をエンコードする。

SMN2 遺伝子には部分的に補完的な活性があることにより、当該遺伝子は、エクソン 7 の含有を促進する分子に関連して、興味ある標的となる。すなわち、*SMN1* 遺伝子欠損という状況の中で、機能性 SMN タンパク質量を増加する手段として有望である。さらに、運動ユニットの損失を示す症状が発現した後であっても、SMN タンパク質を増加することによって、少なくとも部分的に機能を回復することができる。実際、ISIS 396443（かつては ASO10-27 と呼ばれていた。）は、重症及び軽症 SMA 疾病モデル動物において、表現型を部分的に改善できることが示されている（Hua 2010; Passini 2011）。前駆症状期の $Smn^{-/-}$; $SMN2^{+/0}$; *SMNΔ* マウスに対して、ISIS 396443 を単回ボーラス脳室内（ICV）投与したところ、最高用量では、生存期間が 25 日に延長したほか（Passini 2011）、軽症 SMA マウスモデルでは、耳翼及び尾端の壊死を示す表現型が効果的に改善している（Hua 2010）。

SMA 誘発マウスモデルでは（Sahashi 2013）、*SMN2* 遺伝子のミススプライシングによる影響は、進行性であり、用量依存的であった。この結果からは、運動ニューロンユニットを維持する上で SMN タンパク質が有する作用は、病態成立後も重要であると考えられる。実際、ミススプライシングと平行して、SMA 様の病理が発現しており、α 運動ニューロン密度の減少、神経筋接合部の異常、筋肉線維の痩細化及び運動ニューロンに接続する中枢シナプス数の低下が認められている。SMA 誘発後かつ発症前に治療量の ISIS 396443 を ICV 投与することにより、解析対象となった異常な表現型のサブセットにおいて生存期間が延長し、逆行が認められた。無治療群では生存期間の中央値が 34 日であったのに対して、誘発 22 日後に ISIS 396443 を投与した場合 315 日に延長し、誘発 6 日後に投与した場合 409 日となった（Sahashi 2013）。

SMA の原因となる遺伝的原因を踏まえるならば、動物モデルを用いたこれらの試験結果により、ISIS 396443 治療には、SMA 患者において全長（FL）SMN タンパク質産生を促進する作用があり、その結果、疾病の臨床症状の進行を逆行又は遅延することができることが示唆される。また、これらの動物モデルによる結果からは、病態成立後から治療を行った場合も有用であるが、発症前あるいは発症直後に治療を開始した場合に、有用性が高いことが示されている。

1.1.2.2 作用機序

ISIS 396443 は、全修飾 2’-MOE アンチセンスオリゴヌクレオチドであり、*SMN2* mRNA 前駆体

のイントロン 7 内にある特定の配列に結合するように設計されている。ISIS 396443 が mRNA 前駆体に結合することにより、ヘテロ核リボヌクレオタンパク質 (hnRNP) A1/A2 が置換される。このタンパク質は、通常 *SMN2* mRNA 前駆体に結合して、エクソン 7 のスプライシングを抑制する。hnRNP A1/A2 が置換されることにより、エクソン 7 が成熟 mRNA に含有されて、全長 SMN タンパク質の産生が増加する（Hua 2008; Rigo 2012）。ISIS 396443 は、RNA スプライシングにより除去されるイントロン配列に結合することから、成熟 mRNA の翻訳には影響を及ぼさない（Hua 2010; Hua 2008）。

SMA に罹患していない人の場合、*SMN1* 遺伝子は全長 SMN タンパク質を産生し、*SMN2* 遺伝子により産生されるタンパク質の大部分は、機能を示さない短鎖タンパク質であって、*SMN2* 遺伝子により生成する全長 SMN タンパク質はごくわずかである。SMA 患者においては、SMN タンパク質の産生に関わるのは *SMN2* 遺伝子のみであることから、産生する全長 SMN タンパク質量はわずかである。*SMN2* 遺伝子のコピー数は、疾病の重症度及び発症年齢と相関性があり、*SMN2* 遺伝子のコピー数が少ないほど、低年齢で発症し、疾病の重症度は高くなる（Qu 2015）。しかし、ISIS 396443 の作用機序は遺伝子のコピー数や発症年齢とは無関係で、すべての SMA 表現型の患者において同じである。

上述したように、ISIS 396443 は、遺伝子組換え SMA マウスモデルの中枢神経系（CNS）において、*SMN2* mRNA によるエクソン 7 含有を促進することが示されている（Hua 2010）。ISIS 396443 が存在しない状態では、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、約 10%に過ぎない。ISIS 396443 を投与することにより、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、脳及び脊髄組織において、用量依存的に増加する。

エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物量の増加に伴い、SMN タンパク質量も増加することが、脊髄組織のウエスタンブロット法により確認されている。SMN タンパク質の局在は、ISIS 396443 を投与したトランスジェニックマウスの運動ニューロンに対して、免疫組織学的染色を行うことにより、可視化することができる（M2.4 参照）。SMA 患者において、ISIS 396443 の作用機序は、同じであり、*SMN2* 遺伝子コピー数とは無関係である。それゆえ、*SMN2* 転写産物によるエクソン 7 の含有を促進して全長 *SMN2* mRNA 量を増加させることにより、全長 SMN タンパク質量を増加させる治療法は、有用である。SMN タンパク質量の増加は、機能性神経筋接合部、筋肉線維の太さ及び筋力の増加と相関性がある（Passini 2011）。

1.1.2.3 生物学的根拠

非臨床試験により、ISIS 396443 は、複数の遺伝子組換え SMA マウスモデルの CNS において、*SMN2* mRNA によるエクソン 7 含有を促進することが示されている（Hua 2010; Passini 2011）。*SMN2* トランスジェニックマウスに対して、ISIS 396443 を 7 日間脳室内（ICV）投与し、曝露させた（Hua 2010）。ISIS 396443 非投与のマウスでは、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、約 10%であった。ISIS 396443 を投与することにより、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、脳及び脊髄組織において、用量依存的に増加した。最大効果は、175 μg の単回注射により認められた。この用量では、エクソン 7 含有 *SMN2* 転写産物量は、非投与マウスと比べて、3.5 倍に増加した。エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物量の増加に伴い、SMN タンパク質量も増加することが、脊髄組織のウエスタンブロット法により確認されている。SMN タンパク質は、ISIS 396443

を投与したトランスジェニックマウスの運動ニューロンに対して、免疫組織学的染色を行うことにより、可視化することができる（M2.4 参照）。

ISIS 396443 の生物学的根拠を示す臨床データは、症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした非盲検試験（CS3A 試験）中に死亡した小児 SMA 患者から採取した剖検組織により示されている。また、ジョンズ・ホプキンス大学医学部から提供された凍結試料により、対照（未治療）SMA 患者の組織サンプルが得られている。スプライシング解析では、剖検した被験者の脊髄（腰髄、胸髄、頸髄）及び脳領域の試料を用いて検討し、非投与 SMA 被験者の胸髄と比較した。ISIS 396443 投与を受けた SMA 患者では、非投与 SMA 対照患者よりも、胸髄組織中のエクソン 7 を含有する SMN2 mRNA の割合が高く、エクソン 7 を含有する SMN2 転写産物の濃度が全体で非投与 SMA 対照患者の 2.0～3.2 倍であったことが、リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により示されており、この結果は、トランスジェニックマウスで認められた結果と合致していた。また、これらの結果は、絶対 RT-PCR 法を用いた他の分析結果とも合致しており、この分析では、ISIS 396443 の治療が行われた被験者においては、エクソン 7 を含む *SMN2* mRNA の割合が 49%～67%であったのに対して、未治療被験者では 15%～24%であった（報告書 PC01 及び PC05）。ISIS 396443 は、通常 hnRNP A1/A2 タンパク質により占められている SMN2 mRNA 前駆体の領域を標的とする（Hua 2008; Rigo 2012）。ISIS 396443 は、これらのタンパク質を置換することにより、SMN2 mRNA へのエクソン 7 の含有を促進し、これにより全長転写産物の濃度を高める。その結果、機能性全長 SMN タンパク質の産生が増加する。スプライシング解析の結果は、ISIS 396443 の作用機序と整合しており、ISIS 396443 は期待される薬力学的作用を有することを示している。

剖検した被験者から採取した脊髄、運動皮質、及び視床組織で SMN タンパク質濃度の定量分析を実施した。投与を受けた SMA 患者では、運動ニューロンのほか、胸髄のニューロンやその他の細胞（グリア細胞、プルキンエ細胞、血管内皮細胞など）、及びその他の脊髄や CNS 領域のニューロンから、SMN タンパク質が検出された。投与を受けた SMA 乳児と非投与 SMA 乳児の胸髄組織における免疫組織化学染色強度の結果が、SMN タンパク質濃度の増加と整合していたが（報告書 PC02 及び PC06）、他の試験ではそのような整合性は確認されなかった（報告書 EPL 604-014）。染色強度は、組織試料の完全性の差及び免疫組織化学的分析法に固有のばらつきに影響を受けた可能性がある。mRNA レベルでの明確なシグナルにもかかわらず、ISIS 396443 投与による SMA タンパク質濃度への影響に関して、本分析に基づく確定的結論を得ることはできなかった。

動物及びヒトのデータから、ISIS 396443 が予測した機序で生物システムに影響を及ぼしていることが強く示されている。すなわち、未治療の被験者と比較して、治療した被験者において、エクソン 7 を含んだ SMN タンパク質をコードする mRNA を増加させ、全長 SMN タンパク質量を増加させる。

1.2 ISIS 396443 臨床開発計画

ISIS 396443 臨床開発計画は、様々な SMA 表現型における ISIS 396443 の効果を評価し、SMA 患者全体のアンメットメディカルニーズにこたえることを目的として計画された。現在までに実施された試験のうち、3 試験が終了しており、7 試験は現在継続中である。2 試験は症候性乳児期発症型 SMA を対象とし、5 試験は症候性遅発型 SMA（II 型及び III 型）を対象とし、1 試験は遺

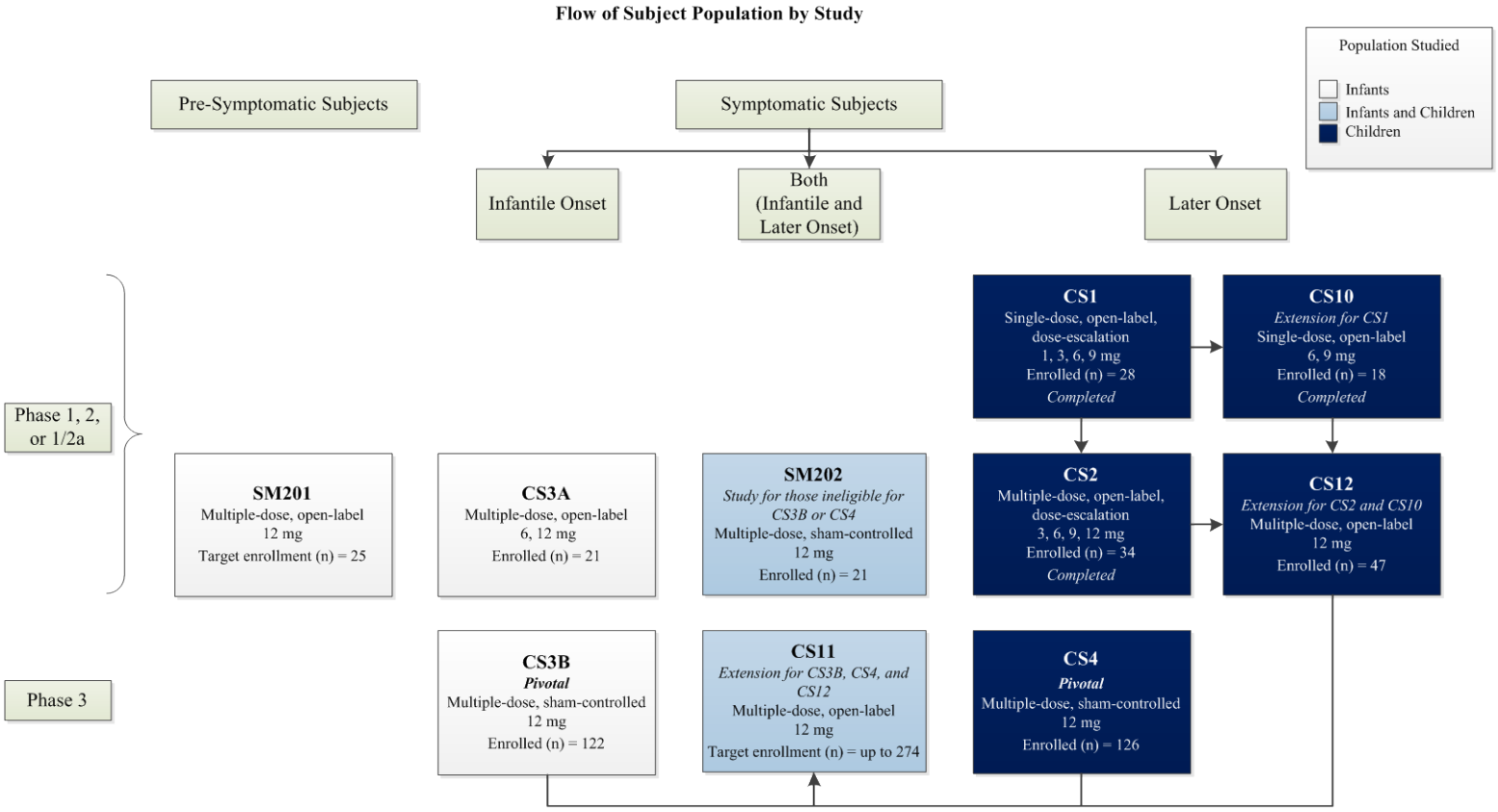
伝的に診断された未発症 SMA 患者を対象とし、2 試験は症候性乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA 患者を対象としている（図 2）。特段の断りがない限り、ISIS 396443 は反復投与されている。

SMA は歴史的にはすでに述べたように病型に基づいて分類されてきたが、その分類は最高到達運動マイルストーンに基づいて後ろ向きに定義することしかできない。ISIS 396443 の試験では、症状の有無により患者を分類し、症状がある患者については、さらに発症年齢で区分した。ここでは、症候性患者を対象とした 6 試験（2 試験は乳児期発症患者、4 試験は遅発型患者が対象）及び未発症患者を対象とした 1 試験の有効性結果を示す。これらの試験において ISIS 396443 は、乳児期発症又は未発症患者 117 例及び遅発型患者 56 例（II 型及び III 型）に投与されている。現在継続中の試験、すなわち、症候性遅発型 SMA 患者を対象とした試験（CS4）及び乳児期発症型及び遅発型 SMA を対象とした試験（SM202 及び CS11）の結果は含まれていない。

ISIS 396443 の臨床試験デザインは、公表されている SMA 臨床試験の原則に基づいている。すなわち、同質の被験者集団とすること、一貫性のある標準治療を用いること及び SMA に臨床的意義がある客観的な評価項目を選択することである（Bertini 2005）。

- 症候性 SMA
  - 乳児期発症 SMA
    - **ISIS 396443-CS3B (CS3B)**：乳児期発症型 SMA 患者を対象とした第 III 相多施設共同無作為化シャム処置対照ピボタル試験、日本を含む国際共同試験
    - **ISIS 396443-CS3A (CS3A) :** 症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検（非対照）支持的試験、海外試験
  - 遅発型 SMA
    - **ISIS 396443-CS4 (CS4)**：遅発型 SMA 患者を対象とした第 III 相化シャム処置対照ピボタル試験、日本を含む国際共同試験
    - **ISIS 396443-CS1 (CS1) :** 第 I 相ファースト・イン・ヒューマン用量漸増単回投与非盲検試験（終了）、海外試験
    - **ISIS 396443-C10 (CS10) :** CS1 試験参加者を対象とした第 I 相多施設共同単回投与非盲検延長試験（終了）、海外試験
    - **ISIS 396443-CS2 (CS2) :** 第 I/IIa 相多施設共同用量漸増非盲検試験（終了、CS1 試験対象者も参加可能）、海外試験
    - **ISIS 36443-CS12 (CS12)**：CS2 又は CS10 試験終了者を対象とした第 I 相多施設共同非盲検延長試験、海外試験
  - 乳児期発症型又は遅発型 SMA
    - **232SM202 (SM202) :** CS3B 又は CS4 試験参加不適格 SMA 患者を対象とした第 II 相シャム処置対照試験、海外試験
    - **ISIS 396443-CS11 (CS11) :** CS12、CS3B 及び CS4 試験に参加した SMA 患者を対象とする非盲検延長試験、日本を含む国際共同試験
- 未発症 SMA
  - **232SM201 (SM201)**：遺伝子的に診断された未発症 SMA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検支持的試験、海外試験

図 2　　ISIS 396443 臨床開発計画の概要



ISIS 396443 の SMA 治療での有効性は、様々な疾病段階及び表現型において確認されている。ISIS 396443 が SMA 治療において有効であることを示す主要な根拠は、乳児期発症型 SMA 患者を対象とする無作為化二重盲検シャム処置対照ピボタル試験（CS3B）における中間解析結果から示されている。CS3B 試験において認められた効果の強度は、症候性 SMA 患者（乳児期発症型［C3A］及び遅発型［CS1、CS2、CS10 及び CS12］）及び未発症 SMA 患者（SM201）を対象として実施した非盲検試験の結果と矛盾しないことからも支持される。また、CS2 試験において最初に ISIS 396443 の投与が行われ、その後に CS12 試験に参加する機会があった遅発型 SMA 患者（II 型及び III 型）に対して縦断的事後分析を行った結果からも、有効性を支持するデータが得られている（1.5.5 項）。

ISIS 396443 臨床試験計画において乳児や小児に認められた AE の特徴や重症度は、SMA の自然経過、一般集団の全般的症状、年齢に応じた一般的なイベントや腰椎穿刺に伴って認められるイベントに符合している（M2.7.4 参照）。ISIS 396443 臨床開発計画により、I 型、II 型、III 型及び未発症 SMA の多様な表現型に関して得られたデータの全体像から、ISIS 396443 が SMA 患者に対し有効な治療あることを明確に示す一貫性のある証拠が得られている。

1.3 被験者集団

従来 SMA は、臨床症状の有無に基づいて診断され、最高到達運動マイルストーンに基づいてそれぞれの型に区分されていた。近年、遺伝子検査により、染色体 5q13 の *SMN1* 遺伝子のホモ接合性欠損や突然変異を調べる手法が広く行われるようになってきた。その他、*SMN2* 遺伝子のコピー数を調べる検査も行われており、*SMN2* 遺伝子のコピー数は、発症年齢と共に重症度の予測因子となる。SMA 型は運動マイルストーンの到達度によって決まることから、ISIS 396443 の臨床試験に参加した乳児の SMA 型を前向きに特定することは不可能であった。それゆえ、ISIS 396443 臨床開発計画では、参加被験者をまず症状の有無で区分し、症候性患者においては、発症年齢によりさらに区分した。

月齢 6 ヵ月以内に SMA の臨床症状が発現した被験者は、乳児期発症型 SMA とし（ほぼ I 型に該当）、6 ヵ月以降に発症した患者は、遅発型 SMA とした（II 型及び III 型にほぼ該当）。CS3B 及び CS3A 試験での乳児被験者は、治験登録時点では、一人で座ることができる能力を獲得する年齢に至っていなかったため、I 型 SMA に分類することはできなかった。しかし、生後 6 ヵ月以内に症状が発現したことをもって、これらの被験者が I 型 SMA を発症する可能性が高いと判断した。ほとんどの患者において *SMN2* 遺伝子のコピー数が判明していたが、コピー数は、被験者集団の均質性を高めるためにのみ、CS3B 及び SM201 試験の選択基準として用いた。CS3A 試験に登録した被験者に対して *SMN2* 遺伝子コピー数の表現型検査を行ったところ、CS3A 試験被験者 20 例中 17 例は、*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 であり、この結果からも I 型 SMA と推定的に分類したことの妥当性が支持された。

シャム処置対照ピボタル試験（CS3B）では、発症年齢が生後 6 ヵ月以内かつ *SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有することを選択基準とし、I 型 SMA 患者から構成される均一な集団となるようにした。SMA 確定診断及び表現型を定める遺伝子検査は、各地域の検査機関で行われた。*SMN2* 遺伝子型検査は、中央測定でも実施し、結果は試験データベースに登載した。しかし、SMA 診断確認を目

的とした中央測定は実施しなかった。そのような検査は、各地域にある多くの検査機関で実施されており、各地域の検査機関が実施する遺伝子型検査の結果は、有効かつ再現性があると考えられるためである。

SM201 試験参加被験者は、未発症であることから、SMA の診断は、遺伝子検査結果に基づいて行った。この試験は、ISIS 396443 治療が乳児期発症型 SMA の発症を予防又は遅延する効果を検証することが目的であったため、被験者の要件として、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個又は 3 個有することと定めた。*SMN2* 遺伝子のコピー数のほか、兄弟姉妹のデータとの一致に基づいて、SM201 試験の未発症乳児は、I 型又は II 型 SMA を発症する可能性が高いと考えられた（Jones 2016; Medrano 2016）。被験者は、登録時に SMA 症状を発症していないこととされていることから、さらに複合筋活動電位（CMAP）が 1 mV 以上であることが要件とされた。症候性 I 型 SMA 患者では、尺骨神経 CMAP が 1 mV を超えることはまれであるためである（Swoboda 2005）。健常な月齢 1 ヵ月の乳児及び小児では、尺骨神経及び腓骨神経 CMAP の平均値は、それぞれ 1.88 mV 及び 1.77 mV である（García 2000）。

遅発型 SMA（II 型及び III 型）患者を対象とした試験では、被験者の年齢をスクリーニング時に 2～14 歳とし、SMA に該当する臨床症状を示し、少なくとも 2 年の余命があることとした。遅発型 SMA を対象とした試験は、いずれも選択基準に *SMN2* 遺伝子コピー数を規定しなかった。

各試験において、前向きに規定した被験者集団は、SMA 患者集団を代表するように選定された（表 2）。治験においては、被験者全例に、標準治療に関する合意声明（Wang 2007）に示された標準治療が同様に行われているほか、必要に応じて緩和医療も容認されている。このような規定により、非治療的介入の差によって有効性評価に影響が及ぶことがないようにすると共に、全試験において患者集団の均質性を確保し、かつ、試験結果が SMA 患者集団に一般化できるようにしている。

表 2　　主要選択基準：症候性及び未発症 SMA 患者を対象とした ISIS 396443 臨床試験

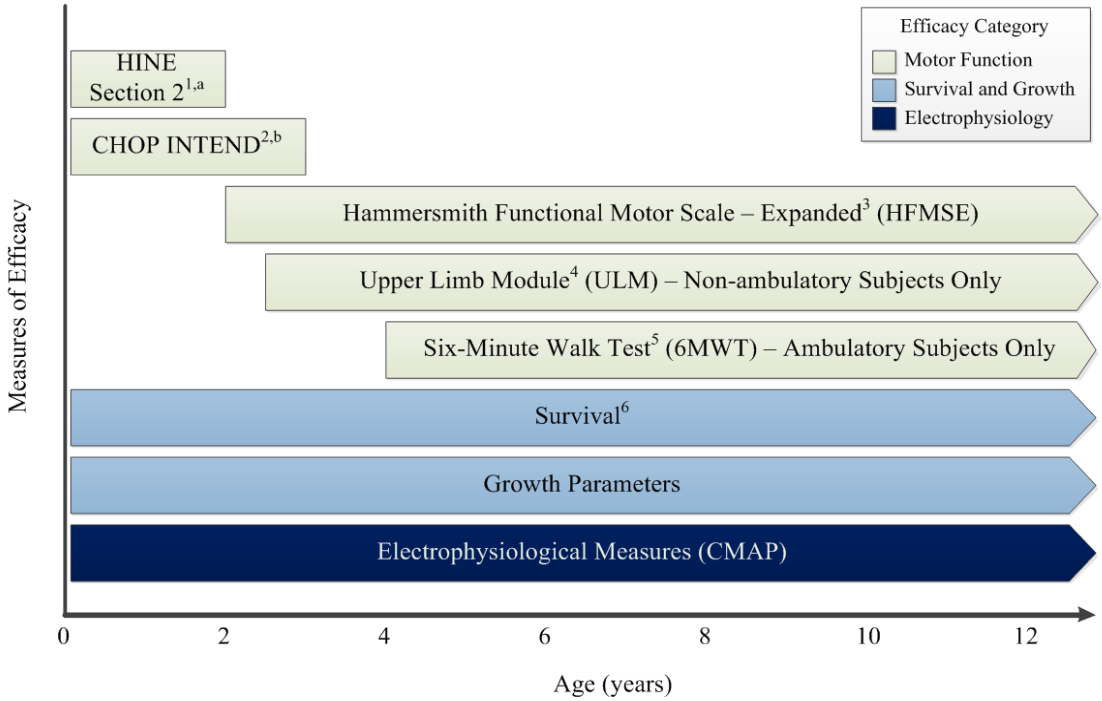
主要選択基準	未発症 SMA 患者	発症 SMA 患者		
試験番号	SM201	CS3B	CS3A	CS1、CS2、CS10、CS12
治験対象集団	未発症患者	乳児期発症型	乳児期発症型	遅発型
遺伝的に 5q SMA に伴うホモ接合性遺伝子欠損又は変異が証明されている男児及び女児患者	要	要	要	要
SMN2 遺伝子コピー数	2 又は 3	2	指定なし	指定なし
SMA に合致する臨床症状の発現年齢（月齢）者。	NA	≤ 6 ヵ月（180 日）	21 日以上 6 ヵ月以下	> 6 ヵ月
スクリーニング/初回投与年齢	≤ 6 週齢	≤ 生後 7 ヵ月（210 日）	21 日以上 7 ヵ月以内	2～14 歳（試験登録から余命 2 年以上）
ベースライン CMAP	ベースライン時に 1 mV 以上	指定なし	指定なし	指定なし
CDC 指針に基づく年齢別体重パーセンタイル	≥ 3 パーセンタイル（単胎妊娠）	≥ 3 パーセンタイル	≥ 5 パーセンタイル	指定なし
妊娠期間	37～42 週間（多胎妊娠では 34～42 週間）	37～42 週間	35～42 週間	該当なし

CDC = 米国疾病予防センター ; CMAP = 複合筋活動電位 ; NA = 該当なし ; SMA =脊髄性筋萎縮症 ; SMN = Survival Motor Neuron.

1.4　　有効性指標及び評価項目の選択

ISIS 396443 の臨床試験で調査した有効性評価項目は、SMA に関連する主要な 3 領域を対象としたものである（図 3）。すなわち、運動機能（運動マイルストーン、筋力や筋肉機能を含む）、生存及び成長（全生存期間、無イベント生存期間や成長を含む）並びに電気生理学（CMAP）の 3 領域である。しかし、試験毎に対象集団や SMA の型が異なるため、ISIS 396443 がこのような疾病指標に及ぼす影響を評価するためには、異なる評価手法や評価項目が必要となる（表 3）。

図 3　　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]

各指標の簡単な解説及びその臨床的意義や分析方法に関する考察を以下の章に記す。

表 3　　対象集団毎の主要有効性評価項目

有効性区分	評価項目	未発症患者	発症患者	
			乳児期発症型	遅発型
運動機能	運動マイルストーン（HINE 第 2 項）	X	X	
	運動マイルストーン（WHO 基準）	X		
	CHOP INTEND	X	X	
	HFMSE			X
	ULM			X (歩行不能患者のみ)
	6MWT			X (歩行可能患者のみ)
生存及び成長	全生存期間	X	X	
	無イベント生存期間	X	X	
	年齢別体重	X	X	
	身長に対する体重	X	X	
	年齢別身長	X	X	
	年齢別頭囲	X	X	
電気生理学的検査	CMAP	X	X	X

6MWT = 6 分間歩行試験；CHOP INTEND =フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査；CMAP = 複合筋活動電位；HFMSE =Hammersmith 運動機能評価スケール - 拡大版；HINE = Hammersmith 乳児神経学的検査；ULM = 上肢モジュール；WHO = 世界保健機関

1.4.1　　症候性及び未発症乳児 SMA 患者を対象とした試験における有効性評価項目

1.4.1.1　　運動マイルストーン（HINE）

I 型 SMA 患者は、本来一人座りする能力がない。自然経過試験から報告されているように、ほとんどの乳児 I 型 SMA 患者には、頭部コントロールをはじめとして、その他の運動マイルストーンを達成、維持する能力に重度の障害がある（Bach 2007; Rudnik-Schöneborn 2009）。換気補助療法や栄養補助療法により、一部の乳児 SMA 患者において寿命が延長するものの、成長する中で運動マイルストーンを達成する能力が向上する訳ではない（Bach 2007）。症候性乳児患者が成長するにつれて到達できる運動マイルストーンを調査することにより、治療効果について、臨床的に意義のある評価が行える。未発症乳児患者における運動マイルストーンの到達度を調べることにより、治療が SMA に関連する運動機能障害の発現を遅延、防止し、正常な発育につながるか否かを評価することができる。乳児 SMA 患者を対象とした 3 臨床試験において、治験責任医師は、神経学的検査の際に、Hammersmith 乳児神経学的検査（HINE）第 2 項－運動マイルストーンを用いて、運動マイルストーンの到達度を調べた。この検査項目は、乳児の神経筋及び運動マイルストーンの到達度を評価するものである（Haataja 1999）。HINE は、乳児 SMA 患者の運動機能を調べる臨床的に意義のある検査法として、広く受け入れられている。SMA の表現型や予後が運動マイルストーンの到達度に依存していることから、この患者集団における ISIS 396443 の早期有用性に関して、最も簡便に解釈可能、かつ、頑健な証拠が HINE から得られる。この検査法で

は、マイルストーンが 8 区分（頭部コントロール、座る、つかむ、仰臥位で蹴る、転がる、這う、立つ及び歩く）に別れ、それぞれの区分には次第に困難度が増加する 3～5 個の質問項目が含まれている。

CS3A 試験の主要評価項目は、最終評価において運動マイルストーンが向上した被験者の割合である。向上とは、以下のいずれかを達成することと定義した。

- 自発的につかむ能力に関し、ベースラインから 2 段階以上上昇、又は、指先でつかむようになること。
- 蹴る能力に関し、ベースラインから 2 段階以上上昇、又は、足指に触れること。
- その他の 6 能力区分（頭部コントロール、転がる、座る、這う、立つ及び歩く）のいずれかにおいて、ベースラインから 1 段階以上上昇すること。

自発的につかむ能力や蹴る能力に関し、増分を多く設定しているのは、乳児 SMA 患者において、このような能力が残存している可能性があること、又、これらの区分のある段階では、重力に反して行う運動が必要ではないことによる（すなわち、足を水平に蹴る、足が上がらない）。一人座りなど、重力に逆らった運動ができないことは、I 型 SMA の典型的な症状である。運動能力が向上した被験者の割合を算出するに当たり、死亡した被験者や試験を中止した被験者を分母に加えているが、このような被験者は、ノンレスポンダーとみなした。

ピボタル CS3B 試験において主要評価項目として定めた効果では、自発的につかむ能力を除くこととし、運動マイルストーンの総合的な到達度を考慮した。正式には、治療効果は、次のように定めた。

- 蹴る能力区分において少なくとも 2 のマイルストーンに到達若しくは当該区分における最高スコア（足の指に触れる）を達成、又は、頭部コントロール、転がる、座る、這う、立つ若しくは歩く能力区分のうち 1 マイルストーンを達成、かつ、
- 自発的につかむ能力を除く運動マイルストーン区分において、悪化よりも向上（上記定義に従う。）した区分が多い。

この評価項目について、割付けた被験者であって、1 回以上 ISIS 396443 投与若しくはシャム処置が行われ、かつ、Day 183（すなわち、最初の被験薬投与若しくはシャム処置から 6 ヵ月後）検査が行われた被験者に対して中間解析を実施した（図 4）。これらの基準に該当するものの、死亡又は試験を中止した被験者については、治療失敗例とし、レスポンダーの割合を算出する分母に加えた。運動マイルストーンレスポンダーの割合について、Fisher の正確検定により群間比較を行った。

1.4.1.2 運動マイルストーン（WHO）

WHO 運動マイルストーンは、健常な小児が生後 24 ヵ月までに到達すると考えられる 6 種類の全身運動マイルストーン（一人で座る、支えで立つ、四つ這い、支えにより歩く、一人で立つ、一人で歩く）である（WHO Multicentre Growth Reference Study Group 2006）。未発症小児 SMA 患者を対象とした SM201 試験では、WHO の基準を用いて、運動マイルストーンの到達度を評価した（CSR SM201、図 1）。

1.4.1.3 CHOP INTEND

フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査（CHOP INTEND）は、16 項目からなるバリデートされた運動評価法（総スコア、64 ポイント）であり、小児 SMA 患者の筋力及び機能を評価し、身体的脆弱性や実施項目に対する忍容度に対応することを目的としている（Finkel 2014; Glanzman 2010）。この検査法では、臨床医からなる委員会により、各項目が I 型 SMA 患者の運動挙動を定量化できる度合いについて臨床的に評価すると共に、統計学的な特性に基づいて、項目設定を行った。CHOP INTEND では、首、体幹、近位及び遠位肢の筋力について、14 項目の刺激反応性を見る検査と 2 種類の観察項目により評価する。CHOP INTEND は、小児 SMA 患者の運動機能に関し、安全で、信頼性があり、臨床的に意義のある評価を行うことができることから、CS3B、CS3A 及び SM201 試験において、筋力及び機能の経時変化を測定するために使用されている。

CHOP INTEND は、上肢の自発的動き、下肢の自発的動き、把持、視覚刺激を与えたときに頭を回転させる動き、股関節の外転、脚による回転、腕による回転、肩や肘の屈曲及び水平外転、肩の屈曲及び肘の屈曲、膝の伸展、股関節の屈曲及び足の背屈、頭部のコントロール、肘の屈曲、首の屈曲、頚部/頭部の伸展並びに脊髄の側弯を評価するために用いられる。16 検査項目のうち、9 項目はスコアが 0、1、2、3、又は 4 ポイントで、大きい程筋力が大きいことを示す。5 項目はスコアが 0、2、又は 4 ポイント、1 項目は 0、1、2、又は 4 ポイントであり、他の 1 項目は 0、2、3、又は 4 ポイントである。このことから、最低総スコアは 0 ポイントで、最高総スコアは 64 ポイントとなる。評価者間のばらつきを最小化するために、CHOP INTEND を実施する理学療法士には、初期訓練が行われ、その後も定期的に再訓練が行われる。また、可能な限り、同じ被験者に対しては、同じ理学療法士が試験を通して評価を行うこととした。

乳児期発症型 SMA を対象とした 2 試験においては、CHOP INTEND 総スコアのベースラインからの変化を算出するほか、CHOP レスポンダー（CHOP INTEND 総スコアがベースラインから 4 ポイント以上増加した被験者）の割合を調べた。4 ポイント以上の増加は、検査の変動範囲を越えていると一般に考えられることから、臨床的に意義があるとみなされる（Finkel 2014; Glanzman 2011a）。レスポンダーの割合の算出に当たっては、死亡又は試験を中止した被験者については、治療失敗例とみなして、分母に加えた。CS3B 試験のレスポンダーの割合は、割付けた被験者であって、1 回以上 ISIS 396443 投与若しくはシャム処置が行われ、かつ、Day 183（すなわち、最初の被験薬投与若しくはシャム処置から 6 ヵ月後）検査が行われた被験者を対象とした（図 4）。

1.4.1.4 全生存期間及び無イベント生存期間

I 型 SMA 患者であって、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有する患者のうち、標準治療のみで生後 24 ヵ月まで生存する患者の割合は、10%程度と推定されていることから（Finkel 2014）、CS3B 及び CS3A 試験において、永続的換気必要なしで生後 24 ヵ月まで生存した症候性小児患者の割合は、臨床的な意義があると考えられる。その他の SMA の自然経過に関する研究においても、I 型 SMA 患者では、ほとんどが 2 歳になる前に死亡、又は永続的換気が必要になることが報告されている（Kolb 2016a）。全生存期間に加えて、死亡年齢や永続的換気又は気管切開術の実施年齢に基づく無イベント生存期間により、SMA に関連する疾病率の情報が得られるほか、支持療法が全生存期間に及ぼす影響を評価することができる。小児 SMA 患者を対象とした全 3 臨床試験において、

無イベント生存期間の評価を行ったが、その定義は、SMA を対象とする臨床試験指針に準拠したものであった （Bertini 2005）。

CS3B 試験及び CS3A 試験では、永続的換気に関する定義が異なっていたことから、無イベント生存期間についても、定義が異なっていた。各試験における永続的換気の定義は、以下のとおりであった。

- CS3A 試験：気管切開術の施術又は可逆的な急性疾病に罹患していない状態において、1 日 16 時間以上の換気補助療法が 14 日以上必要となった場合。
- CS3B 試験：可逆的な急性疾病に罹患していない状態において、1 日 16 時間以上の換気補助療法が 21 日以上必要となった場合、又は気管切開術の施術。

CS3A 及び CS3B 試験における永続的換気の定義（1 日当たり 16 時間が 14 又は 21 日間）は、I 型 SMA に関して妥当と考えられる（Bertini 2005）。ある研究においては、死亡のサロゲートマーカーとしての永続的換気と、可逆的疾病や周術期対策のために必要となった長期換気とを区別する上で、可逆的疾病や周術期の使用が認められないことが判断基準として用いられており（Finkel 2014）、可逆的疾病という概念は、この研究に基づくものである。

CS3B においては、1 日 16 時間の換気を必要とする時間が長くなっているが、その目的は、SMA の進行をさらに詳細に評価するためである。すなわち、永続的換気のリスクは、1 日 16 時間の換気を必要とする期間が長くなるほど、高くなることによる。定義の時間的要素が異なっていることに加えて（CS3A 試験においては 14 日、CS3B 試験では 21 日）、永続的換気を決定する方法も、CS3A 試験と CS3B 試験とで異なっている。無イベント生存期間は、CS3A 試験では、治験責任医師が患者のカルテにある全データを吟味することにより決定したが、CS3B 試験では、換気日誌のほか、独立盲検評価項目判定委員会（EAC）が判定したその他のデータに基づいて決定された。各試験において、永続的換気の開始日は、それぞれの基準期間である 14 日（CS3A）又は 21 日（CS3B）に到達した日とした。無作為化シャム処置対照試験（CS3B）では、治験責任医師ではなく、独立した機関がイベント開始日を決定することにより、バイアスが入らないようにした。

カプランーマイヤー推定法を用いて、無イベント生存率及び全生存率の推定を行った。被験者の死亡や永続的換気が判明した場合、換気の使用に関する非欠損データが得られた最終来院日をもって、打ち切りとした。調査方法は、被験者が来院、又は、電話連絡でも可とし、また、被験者が全治療コースを終了したか否かは無関係であり、さらに被験者が治験を終了したか、中止したかも無関係とした。換気日誌を記録していた被験者においては、日誌に最後に記録した日付をもって、打ち切りとした。投与が行われた全被験者（CS3A 試験）及び割付けと治験治療が行われた全被験者（CS3B 試験）を解析の対象とした。

SM201 試験においては、死亡又は永続的換気までの期間を主要評価項目とした。永続的換気とは、侵襲性若しくは非侵襲性換気が 1 日 6 時間以上連続して 7 日間以上行われる場合又は気管切開術の施術とした。この評価項目は、未発症患者であって、I 型 SMA を発病する可能性が高く、かつ、病勢進行中である患者の場合、無イベント生存期間に関して、次のうちのいずれかに該当すると考えられることに基づいている。すなわち、1) 呼吸補助療法なしに死亡、2) 非侵襲性換気療法が行われることなく、気管切開術を実施、そして 3) 呼吸介入後に永続的換気に移行の 3 つである。

CS3B 試験において予定されていた中間解析が行われた時点では、経過期間が短かったことから、無イベント生存期間の解析には、イベント数が不足していたと考えられた。そのため、正式に検定を用いて ISIS 396443 とシャム処置とを比較することはせず、記述的な要約に留めた（1.5.2 項参照）。また、ベースラインの疾病重症度や既往歴、SMA 歴の違いなどいくつかの因子により、無イベント生存期間の評価には負の作用が及ぶ可能性があり、データ解釈に交絡が及ぶおそれがあった。CS3A 試験には比較対照群がないことから、結果は、類似の患者群を対象としたシャム処置対照試験と比較したほか、未治療 SMA 患者を対象とした自然経過調査から得られた全生存期間や無イベント生存期間の期待値と比較した。SM201 試験では、無イベント生存期間について、可能な場合には兄弟姉妹のデータと比較したほか、自然経過調査に基づく期待値と比較した。

1.4.1.5 成長パラメータ

成長障害（一般的に、体重が 5 パーセンタイル未満又は 6 ヵ月間に 2 つ以上の主要なパラメータの平均パーセンタイル曲線を横切る低下）は、小児 SMA 患者にほぼ例外なく認められる（Sproule 2012）。哺乳困難や成長障害は、SMA 症状発症年齢と相関性があり、発症が早いほど成長障害が急速に起こる。Sproule の報告によれば、生後 0～3 ヵ月に SMA を発症した患者では、中央値生後 5 ヵ月で成長障害が発現し、生後 4～6 ヵ月に SMA が発症した患者では、中央値生後 15 ヵ月で成長障害が発現している（Sproule 2012）。乳児期発症型 SMA 患者に対する標準治療では、SMA に伴う体重減少に対応して、栄養療法が主として胃ろう管により行われる。この治療法は、成長データの解釈や治療がこのパラメータに及ぼす効果の交絡因子となる可能性がある。

乳児 SMA 患者を対象とした 3 つの臨床試験で評価した成長パラメータの中で、年齢に対する体重（年齢に対する体重のパーセンタイルや体重対年齢比）、年齢に対する身長（年齢に対する身長のパーセンタイル）、身長に対する体重（体重と身長の比）及び年齢に対する頭囲（年齢に対する頭囲のパーセンタイル）は、成長を示す最適な指標と考えられ、本章において解説する。

SM201 試験において、このほかにも 2 種類の成長障害に関する解析が行われ、遺伝子診断された未発症 SMA 患者において、ISIS 396443 治療が SMA 症状の発現を遅延、防止する効果について検討が行われた。第一の解析方法では、WHO の成長曲線において年齢に応じた体重が 5 パーセンタイル未満である場合に、成長障害と定義した。第二の解析方法では、6 ヵ月間に主要なパーセンタイル値（3、5、10、25、50、75、90、95、及び 97 パーセンタイル）で 2 つ以上下がった場合に、成長障害とした。成長障害に関するこれらの基準は、生後 6 ヵ月までに臨床的に発現した SMA（中止、死亡、年齢に応じた体重が 5 パーセンタイル未満、年齢に応じた体重で主要なパーセンタイル値で 2 つ以上減少した場合、経皮胃瘻造設による栄養補助療法又は WHO 運動マイルストーンを達成する能力の喪失）に関する評価項目にも用いられている。

1.4.1.6 電気生理学的指標（CMAP）

複合筋活動電位（CMAP）などの電気生理学的指標は、機能アウトカム指標を補完するものと考えられ、運動ニューロンの健全性を感度良く示す客観的指標である。このような理由により、CMAP は、SMA を対象とした縦断的及び横断的自然経過研究に用いられているほか、乳児 SMA 患者を対象とした 3 つの臨床試験においても検討されている。自然経過研究により、症候性乳児 I 型 SMA 患者においては、尺骨神経 CMAP の振幅が異常に小さく、経時的な変化が見られない

ことが示されている（Finkel 2014）。集団の平均値は、0.34 mV と報告されており、1 mV を超える患者はほとんどいない（Swoboda 2005）。それに対して、92 例の健常な乳児及び小児を対象とした試験では、CMAP 振幅平均値は、生後 1 ヵ月で 1.88 mV（尺骨神経）及び 1.77 mV（腓骨神経）であり、48～72 ヵ月までに尺骨神経及び腓骨神経の CMAP 振幅はそれぞれ 5.50 mV 及び 3.78 mV にまで上昇している （García 2000）。別の自然経過研究では、SMA 患者群の尺骨神経における平均振幅は、ベースラインにおいて 1.4 mV であったが、対照群では 5.5 mV であったことが報告されている （Kolb 2016b）。

1.4.2 遅発型 SMA（II 型及び III 型）における有効性指標

1.4.2.1 Hammersmith 運動機能評価スケール－拡大版（HFMSE）

HFMSE は、小児の運動機能を評価する手段であり、SMA 患者における使用に関しバリデート済みである（Glanzman 2011b）。このスケールは、当初 20 項目の活動を点数化する調査票であって、歩行運動に制限がある小児 II 型及び III 型 SMA 患者における運動機能及び臨床的改善に関する客観的情報を得ることを目的として開発された。拡大版には、その他に 13 項目からなるモジュールが追加され、歩行可能な SMA 患者の評価も行えるようになった（Mercuri 2016）。この 33 項目からなる HFMSE の最高スコアは、66 ポイントである。HFMSE は、遅発型 SMA 患者を対象とした ISIS 396443 試験（CS1、CS2、CS10 及び CS12）で用いられた。

II 型又は III 型 SMA 患者の自然経過は、個々の患者で違いはあるものの、比較的安定した病状経過が特徴である（Kaufmann 2012）。遅発型 SMA 患者を対象とした試験により得られた HFMSE 結果においては、変動幅が小さい（すなわち 1 ポイント内）場合には安定していると考えられ、3 ポイント以上増加する場合には臨床的に意義がある改善を示すと考えられる（Swoboda 2010）。

1.4.2.2 上肢モジュール

上肢モジュール（ULM）は、歩行不能な SMA 患者の上肢機能評価を目的として開発されたものであり（Mazzone 2011）、HFMSE などや他のアウトカムとの相関性が示されている。ULM は、SMA 患者の上肢機能に特化したアウトカム評価項目であり、対象者は、子どものほか重度下肢拘縮を有する SMA 患者などであって、転がる、長時間座るなどの機能面の変化が検出困難である患者を対象とする。この検査法は、上肢機能に関する 9 項目の設問から構成されており、特に、日常活動に関連したものとなっている（飲んでいるかのように缶を口にもってゆける、硬貨を取って箱に入れることができる、容器の蓋を開けることができる）。ULM は、簡便に実施可能であり、生後 30 ヵ月から 27 歳までの SMA 患者において評価が行われている（Mazzone 2011）。総スコアは、0～18 ポイントの範囲であり、ポイント数が高いほど機能が優れている。ULM 総スコアで 2 ポイント以上の増加は、臨床的に意義がある改善を表すと考えられる（Sivo 2015）。ULM は、CS2 及び CS12 試験において実施された。

1.4.2.3 6 分間歩行試験

CS2 及び CS12 試験の歩行可能な被験者には、6 分間歩行試験（6MWT）を用いた評価が行われた。この試験法は、SMA 患者に対してバリデート済みである（Young 2016）。6MWT は、機能実

施能力を客観的に評価する検査であり、6 分間に歩ける距離を測定するものである。6MWT は、歩行可能な SMA 患者に対して安全に実施することができ、時間歩行試験を含めた標準的な SMA アウトカム評価項目と相関性が認められる（Montes 2010）。6MWT は、運動機能を直接測定することから、SMA に関しては、III 型 SMA 患者における臨床的に意義がある変化を感度良く検出可能であると考えられる。しかし、6MWT の限界として、評価者が被験者の試験遂行に影響を及ぼすことにより、試験結果に影響が生じる可能性があることが挙げられる。そのため、6MWT を実施する評価者は訓練を受け、試験中の被験者に対して標準的なはげまし以外は行わないように指示される。

6MWT の変化量は、III 型 SMA 患者を対象とした試験から予測される数値と比較して評価した。この試験では、6MWT の結果が 12 ヵ月で平均 1.46 メートル減少したことが報告されている（Mazzone 2013）。6MWT で 30 メートル増加すると、臨床的に意義がある改善を表すと考えられる 。6MWT は、神経筋疾患を対象とした臨床試験の主要評価項目として用いられており、その中には、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（McDonald 2010）や遅発型ポンペ病（van der Ploeg 2010）がある。

1.5 統計学的考察

CS3B 試験で予定した中間解析には、階層的ステップワイズ法による多重検定が計画され、ISIS 396443 治療が乳児期発症型 SMA の症状に及ぼす影響について、シャム処置対照と比較評価することとしていた（1.5.2 項）。対照群に関する考察は、1.5.3 項に記載されており、1.5.4 項ではデータの信頼性を確保する方策についても説明している。

乳児を対象とした 3 つの試験において有効性を解析する統計手法については、1.4 項にて各試験の評価項目毎に簡略に示したが、各試験の統計解析計画書には詳述されている。遅発型 SMA 患者の縦断的解析法（CS2/CS12）は、それぞれの解析計画書（M5.3.5.3 付録 B）に記されており、1.5.5 項には、簡略に記載している。

1.5.1 被験者数に関する考察

当初 CS3B 試験の被験者数は、死亡又は永続的換気までの時間の中央値が ISIS 396443 群においてシャム処置対照群の 2 倍となるように設定された。対象集団に関する限られた自然経過データに基づいて（Finkel 2014）、シャム処置対照群における死亡又は永続的換気までの期間の中央値は、割付日から 5～6 ヵ月と推定された。2:1 の割合で割付を行い、追跡期間を 13 ヵ月とすると、シャム処置群に対して ISIS 396443 群で死亡又は永続的換気までの期間の中央値が 2 倍になることを全体の有意水準両側 5%で検出できる検出力は、被験者 111 例の場合約 80%と推定された。主要評価項目である無イベント生存期間は、試験の最終解析により評価することとした。中間解析に際しては、主要評価項目を運動マイルストーン応答に変更した。シャム処置群のレスポンダーが 3 例（3/26=11.5%）、ISIS 396443 群のレスポンダーが 20 例（20/52=38.5%）、α 値=0.035 と仮定した場合、運動マイルストーン評価項目に関し、十分な検出力があると考えられた。

CS3A 及び SM201 試験の被験者数は、統計的考察に基づいたものではなく、この希少疾患集団における ISIS 396443 の有効性、安全性及び忍容性が適切に評価できるように実施可能性に基づ

いて決定したものである。

CS2/CS12 試験の縦断的解析における被験者数についても、統計的考察に基づいたものではなく、CS2 試験に参加した後に CS12 試験に参加した被験者 28 例全例を対象としている。

1.5.2 ピボタル対照試験（CS3B）の中間解析

この無作為化二重盲検試験の主要目的は、ISIS 396443 の臨床的有効性について、シャム処置対照群と比較検討することである。次の 2 つの主要評価項目が順序と共に定められた。すなわち、第 1 は運動マイルストーンレスポンダーの割合であり、第 2 は死亡又は永続的換気までの期間とした。試験実施中に計画した中間解析では、第 1 評価項目である運動マイルストーンレスポンダーの割合のみについて検定を行った。これは、中間解析までに発生する死亡又は永続的換気のイベント数は、極めて少ないと考えられたためである。また、この変更には、試験のごく初期に発現するイベントであって、治験治療による影響があったとは考えられないイベントによる交絡作用を防ぐ目的もあった。

全体の第一種過誤を調整するために、段階別の階層検定手順を用いた。ランーデメッツ線形アルファ消費関数を適用し、情報分数を 64%（78/121）として、中間解析における有意水準を決定した。すなわち、ISIS 396443 群とシャム処置対照群とにおける運動マイルストーンレスポンダーの割合の差を比較した検定において、p 値が 0.032 未満であれば、統計的に有意差があると考えた。

この方法は、アンメットメディカルニーズがある患者に効果的な治療法を早期に提供する必要がある状況において、適切であると判断された。最終解析時には、適切な検定統計量を用いた再サンプリング法により、中間解析と最終解析との相関構造を評価することとしている。その相関構造に基づいて、最終解析のアルファ水準を算出し、試験全体で第一種過誤の調整が行われるようにしている。最終解析に対するアルファ消費関数は、CS3B 試験の最終 CSR でさらに説明する。

2 番目の主要評価項目及び 6 項目の副次評価項目（優先順位：スクリーニング時における発病期間が試験の中央値以下である被験者サブグループにおいては、CHOP INTEND レスポンダーの割合、生存率、永続的換気を必要としない被験者の割合、CMAP レスポンダーの割合、及び、死亡又は永続的換気までの期間。スクリーニング時における発病期間が試験の中央値よりも長い被験者サブグループにおいては、死亡又は永続的換気までの期間。）については、中間解析時点では、イベント数が不足していると考えられたことから、中間解析においては検定せず、記述的に報告した。以上のように、中間解析で使用したアルファ消費関数は、第 1 主要評価項目に対するもののみであった。

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。

1.5.3 対照及び比較群の選定

CS3B 試験では、シャム処置による非治療対照群を同時に設定して、治療割付けの盲検化を行った。対照群を同時に設けることにより、治療法の相対的有効性を客観的に評価することができると共に、シャム処置により、非治療対照群に無作為に割付けた被験者に対して、不要な IT 投与や腰椎穿刺によるリスクを防ぐことができる。

CS3A、SM201 及び CS2/CS12 試験は、非盲検非対照試験である。CS2、CS12 及び CS3A 試験を開始した時点では、主要目的は、SMA 患者における ISIS 396443 の安全性を評価することであった。そのため、プラセボ対照群を同時に設定することが重要とは考えられなかった。しかし、CS3A 試験が進行する中で、自然経過とは異なる改善が、乳児の生存率、運動機能や運動マイルストーンに認められるようになったことから、これらの非盲検試験の目的を拡張し、有効性の評価にも焦点を当てることとした。これらの試験では対照群が含まれていなかったが、異なる ISIS 396443 用量が内部対照となる。

5q に変異又は欠損があり、かつ、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個又は 3 個有する乳児は、ほぼすべてが SMA を発症する。SM201 試験の目的は、ISIS 396443 治療が SMA 関連障害の遅延や予防に及ぼす効果を検討することであったことから、対照群を併設することが必要とは考えられなかった。しかし、同時対照群がない非対照試験の結果に対して臨床的な意味合いを検討するため、広範な SMA 表現型を示す被験者における臨床試験の有効性結果を SMA 患者や CS3B 試験のシャム処置対照群被験者の自然経過と比較した。CS3A 及び SM201 試験の被験者の大半は、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有しており、通常 I 型 SMA との関連性があることから、CS3B 試験のシャム処置対照群は、これらの被験者の比較群として適当であると考えられる。また、SM201 試験に参加した未発症乳児被験者の一部に関しては、SMA 患者である兄弟姉妹の情報が得られており、同時対照群と類似の役割を果たすことができると考えられた（Jones 2016; Medrano 2016）。

1.5.4 データの信頼性確保を目的とする盲検化及びその他の方策

筋力、運動機能及び運動マイルストーンの到達度に関する評価は、訓練を受けた評価者が CHOP INTEND 又は HFMSE（理学療法士）や HINE（神経科医）を用いて実施した。これらの評価は、

異なる評価者が担当したが、いずれも、筋力及び運動機能に対して治験治療が相互に関連して及ぼす作用に関し、重要な情報を提供する。各試験においては、同じ被験者に対しては、可能な限り、同じ評価者が全評価を担当することとし、試験全体をとおして一貫性が保たれるように配慮した。

CS3B 試験においては、治験依頼者、被験者の親及び有効性又は安全性の評価に関わる主要な治験関係者は、治験期間中治験治療の割付けについて盲検化した。盲検性を担保するため、ISIS 396443 の投与やシャム処置は、被験者の割付けを知らされている特別な試験担当者が専用の部屋で実施した。実施中は、被験者の親をはじめとして、治験実施医療機関の主要な担当者（すなわち、治験責任医師、治験コーディネーターやアウトカム評価者）は、立ち会わないようにした。有効性評価を担当した評価者（すなわち、理学療法士）は、治験治療割付けに関して盲検化されており、被験者の換気補助療法に関する決定には参加しなかった。また、被験者の換気補助療法に関する決定を行った医師は治験期間中盲検化されており、治験治療の割付け及び有効性評価結果が知らされることはなかった。

重篤な有害反応が起こり、治験治療の割付けについての情報が被験者の臨床的管理に重要であると考えられるような状況においては、一部の担当者を盲検解除することは妥当である。また、規制当局に報告するために、治験依頼者の安全品質保証担当者は、予期せぬ重篤な副作用の疑い（SUSAR）が発現した全被験者の割付けを知る必要がある。しかし、治験実施計画書に記載されているように、盲検解除の際に、治験責任医師は、緊急医療処置に直接関係のない人や、試験の解析や実施に携わる人に対して、被験者の治験治療割付けをもらしてはならないとされた。治験責任医師は、安全上の理由により治験治療割付けが判明した被験者が治験治療を継続するためには、治験依頼者及び医学モニターから、特別な承認を受けなければならない。現在まで、ISIS 396443 の臨床試験を実施している医師のうち、安全性及びその他の理由により、盲検解除を必要とした医師はいない。

CS3B 試験において、治験責任医師は、運動マイルストーンを評価したが、理学療法士は、CHOP INTEND による評価を行った。バイアスの混入を防ぐため、評価者は過去のスコアを見る、及び合計ポイントを計算することが認められなかった。さらに、医師は CHOP INTEND のポイントを見ることが禁じられており、理学療法士は HINE 評価結果を見ることが禁じられた。このような手法の追加は、ピボタル試験（CS3B）において実施され、盲検性を維持すると共に、各評価法や評価者における所見の独自性が保たれるようにした。

CS3A 試験、SM201 試験及び遅発型 SMA 患者を対象とした試験には、試験内に対照群が設定されていなかったため、ISIS 396443 の有効性に関する結論に交絡が生じる可能性が否定できないものの、客観的な評価項目（筋力、運動機能、CMAP 電気生理学的測定、全生存期間、無イベント生存期間など）を設定したことにより、治療効果について臨床的に妥当な方法で評価することが可能となったほか、SMA の自然経過や SMA 患者集団全体に対して想定される変化との比較が容易となった。いずれにしても、全試験において、独立した評価者が評価を実施することにより、データの信頼性は担保されている。

全被験者に対して、治験治療のほか、SMA の標準治療に関する合意声明（Wang 2007）に従い、治験責任医師や親による同様の標準治療が行われている。このことにより、非治療的介入の違い

による有効性評価への影響を防ぐと共に、被験者集団が SMA 患者全体の代表となる。

1.5.5 遅発型 SMA 小児患者における有効性の縦断的解析

2.1.2 項に記載したように、遅発型 SMA 小児患者は、適格であれば、4 つの非盲検試験のうち、複数の試験に参加可能であった。これらのうちの 3 試験（CS1、CS2、CS10）は、すでに終了しており、CS12 試験のみ継続中である（図 10）。

ISIS 396443 が有効性アウトカムに及ぼす長期的影響を明らかにするため、承認条件として提案している負荷投与及び維持投与レジメンに最も近い処置が行われた CS2 及び CS12 試験の 28 例に対して、縦断的解析が開始された。この被験者サブグループを選定したことにより、最長で 3 年間の曝露状況を調査し、遅発型 SMA を発症した患者において、長期治療による有効性を明らかにすることができる。CS1 及び CS10 試験において治験治療が行われた被験者を除外したことにより、これらの初期の試験で行われた治験治療によってベースライン評価が左右されることを防いでいる。

解析では、HFMSE、ULM 及び 6MWT で評価した運動機能に関して、ISIS 396443 治療が長期的に及ぼす影響について検討した。遅発型 SMA 患者を対象とした治験は非盲検であったため、これらの評価は、自然経過データから予測される結果と比較した。

2 個々の試験結果の要約

本申請において提示する有効性データが得られた試験に関し、一覧を表 4 に示す。本項では、ISIS 396443 を乳児期発症型 SMA 患者に投与したピボタルシャム処置対照試験（CS3B）のほか、その結果を支持する乳児期発症型 SMA 患者を対象とした試験（CS3A）、遅発型 SMA（II 型及び III 型）患者を対象とした試験（CS1、CS10、CS2、及び CS12）、未発症乳児 SMA 患者を対象とした試験（SM201）について、方法、対象集団及び有効性の結果を要約して示す。各試験の詳細な結果や、個々の患者における有効性に関する叙述は、CSR に適宜記載されている。

表 4　　有効性データが得られている SMA 患者対象臨床試験

試験番号	CS3B	CS3A	SM201	CS1	CS10	CS2	CS12
試験の種類/デザイン	第 III 相無作為化二重盲検反復投与シャム処置対照	第 II 相非盲検反復投与	第 II 相非盲検反復投与単群	第 I 相非盲検用量漸増	第 I 相非盲検単回投与	第 I 相非盲検用量漸増反復投与	第 I 相非盲検反復投与単群
治験対象集団	症候性乳児期発症型 SMA 患者	症候性乳児期発症型 SMA 患者	遺伝子的に SMA と診断された未発症患者	症候性遅発型 SMA 患者	症候性遅発型 SMA 患者	症候性遅発型 SMA 患者	症候性遅発型 SMA 患者
被験者を登録した治験実施施設数 国別登録患者数	31 施設 オーストラリア：5 ベルギー：1 カナダ：6 フランス：8 ドイツ：10 イタリア：9 日本：3 韓国：1 スペイン：11 スウェーデン：3 トルコ：5 英国：5 米国：54	4 施設 米国：18 カナダ：3	10 施設 オーストラリア：1 ドイツ：1 イタリア：2 台湾：1 米国：12	4 施設 米国：28	4 施設 米国：18	4 施設 米国：34	4 施設 米国：47
治験開始年月日 登録受付状況 データカットオフ日時点[a]の登録患者数（目標例数）	20[redacted]年[redacted]月 終了 122（111）	20[redacted]年[redacted]月 終了 21（20）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 継続中 11（25）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了 28（NA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了 18（NA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了 34（NA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了 47（NA）
試験実施状況	継続中	継続中	継続中	終了	終了	終了	継続中
治験の目的	有効性、安全性、忍容性、PK	安全性、忍容性、有効性、PK	安全性、忍容性、有効性、PK	安全性、忍容性、用量設定、有効性、PK	安全性、忍容性、有効性、PK	安全性、忍容性、有効性、PK	安全性、忍容性、有効性、PK
主要有効性評価項目	運動マイルストーン（HINE 第 2 項）	運動マイルストーン（HINE 第 2 項）	死亡又は永続的換気までの期間	HFMSE	HFMSE	HFMSE	HFMSE

表 4　　有効性データが得られている SMA 患者対象臨床試験（続き）

試験番号	CS3B	CS3A	SM201	CS1	CS10	CS2	CS12
副次有効性評価項目	CHOP INTEND、CMAP、全生存期間、無イベント生存期間、成長	CHOP INTEND、CMAP、全生存期間、無イベント生存期間、成長	SMA 臨床症状の進行、運動マイルストーン、CHOP INTEND、 CMAP、全生存期間、無イベント生存期間、成長	PedsQL™、CMAP、MUNE	PedsQL™、CMAP、MUNE	PedsQL™、CMAP、MUNE、ULM、筋力測定、6MWT、ACEND	6MWT、ULM、CMAP
被験薬、投与経路 投与レジメン 治療期間	ISIS 396443：12 mg（調節用量）を LP により IT 投与又はシャム処置（2:1） 負荷用量：Day 1、15、29、64 維持投与:Day 183、302 全期間：約 14 ヵ月	LP による ISIS 396443 の IT 投与： コホート 1： 6 mg (調節用量)の負荷投与及び 12 mg の維持投与 コホート 2： 12 mg (調節用量)の負荷投与及び 12 mg の維持投与 負荷投与:Day 1、15、85 維持投与：Day 253 及びその後 4 ヵ月毎	LP による ISIS 396443（調節用量）の IT 投与： 負荷投与：Day 1、15、29、64 維持投与 : Day 183、302、421、540、659、778 全期間：約 2.4 年	ISIS 396443 1、3、6、及び 9 mg の LP による IT 単回投与	LP による ISIS 396443 の IT 投与 コホート 1：Day 1 に 6 mg コホート 2：Day 1 に 9 mg	LP による ISIS 396443 の IT 投与： コホート 1：Day 1、29、85 に 3 mg コホート 2：Day 1、29、85 に 6 mg コホート 3：Day 1、85 に 9 mg コホート 4：Day 1、29、85 に 12 mg 全期間：約 8 ヵ月	ISIS 396443：LP による 12 mg の IT 投与： Day 1、169、351、533 に投与 全期間：約 1.5 年
群別被験者数	ISIS 396443：80 シャム処置：41 1 例は、投与前に中止	コホート 1：4 コホート 2：16 1 例は、投与前に中止	12 mg:17	1 mg コホート：6 3 mg コホート：6 6 mg コホート：6 9 mg コホート：10	コホート 1：4 コホート 2：14	コホート 1：8 コホート 2：8 コホート 3：9 コホート 4：9	12 mg:47
性別	男児：45% 女児：55%	男児：60% 女児：40%	男児：65% 女児：35%	男児：39% 女児：61%	男児：28% 女児：72%	男児：59% 女児：41%	男児：49% 女児：51%

表 4　　有効性データが得られている SMA 患者対象臨床試験（続き）

試験番号	CS3B	CS3A	SM201	CS1	CS10	CS2	CS12
ベースライン時の平均（中央値）年齢	153 (166) 日 (20～211 日)	155 日 (36～210 日)	21.9 (19) 日 (8～42 日)	平均 6.1 歳（2～14 歳）	平均 6.6 歳（2～11 歳）	平均 7.4 歳（2～15 歳）	8 歳（3～17 歳）
発症時の平均（中央値）年齢	8.4 (8.0) 週齢	中央値：56 日	NA (未発症)	要約なし	要約なし	要約なし	要約なし
SMN2 遺伝子コピー数	2 (n=118) 3 (n=2) 不明 (n=2)	2 (n=17) 3 (n=2) 不明 (n=1)	2 (n=12) 3 (n=5)	3 (n=25) 4 (n=2) 5 (n=1)	3 (n=17) 4 (n=1)	2 (n=1) 3 (n=25) 4 (n=8)	3 (n=39) 4 (n=8)
報告書の種類（箇所）	中間 CS3BCSR 5.3.5.1、試験報告書及び関連する対照試験情報	中間 CS3A CSR 5.3.5.2、試験報告書及び関連する非対照試験情報	中間 SM201 CSR 5.3.5.2、試験報告書及び関連する非対照試験情報	最終 CS1 CSR 5.3.4.2、患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	最終 CS10 CSR 5.3.5.2、試験報告書及び関連する非対照試験情報	最終 CS2 CSR 5.3.4.2、患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	中間 CS12 CSR 5.3.5.2、試験報告書及び関連する非対照試験情報

[a] CS3A 試験については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、CS3B 試験については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、SM201 試験については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、CS12 試験については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日。

6MWT = 6 分間歩行試験；ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease；CHOP INTEND = フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査；CMAP = 複合筋活動電位；IT = 髄腔内；LP = 腰椎穿刺；MUNE = 運動単位推定法；NA = 該当なし；PedsQL™=小児 QOL 調査票；PK = 薬物動態；SMA = 脊髄性筋萎縮症；ULM = 上肢モジュール..

2.1 発症 SMA 患者を対象とした試験

2.1.1 乳児期発症型 SMA

2.1.1.1 CS3B 試験

CS3B 試験は、症候性の乳児期発症型 SMA 患者を対象とした第 III 相、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（図 4）。予定したカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）における中間解析の結果により、ISIS 396443 の髄腔内投与が行われた被験者では、シャム処置が行われた対照群被験者と比較して、運動マイルストーンに統計的に有意、かつ臨床的に意義のある改善が認められたほか、無イベント生存期間、全生存期間、運動機能及び運動ニューロンの健全性に関して、臨床的に意義がある改善の維持が認められた。対照群よりも優れた改善は、治験治療開始 2 ヵ月後（負荷投与期間の終わり）には早くも認められ、治験治療開始 6 ヵ月後には対照群と比べて明らかな差異が認められた。

この中間解析により確認された効果を、独立データ安全性モニタリング委員会（Independent Data Safety Monitoring Board）及び Ionis Pharmaceuticals と Biogen のジョイント盲検解除シニアマネジメントチーム（Joint Unblinded Senior Management Team）がレビューした。これらの委員会及びジョイントチームの推奨に基づき、本治験は当初予定した時期よりも早い時期に中止することとした。現在治験治療を継続中の被験者は、CS3B 試験の最終来院検査を終了した後に、延長試験（CS11）に移行し、ISIS 396443 の投与を継続する。CS3B 試験の最終解析は、二重盲検期間終了時点で行われる。

図 4　　CS3B 試験の治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase						Follow-Up
		Loading Dose Period				Maintenance Dose Period		
		ISIS 396443: 12 mg IT						
		Sham procedure						
Day	**-21 to -1**	**1**	**15**	**29**	**64**	**183**	**302**	**394**
Dosing		+	+	+	+	+	+	
HINE	+				+	+	+	+
CHOP INTEND	+				+	+	+	+
Overall and event-free survival	←							→
Growth	+				+	+	+	+
CMAP	+				+	+	+	+

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CMAP = compound muscle action potential; HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination; IT = intrathecal.
Source: CSR CSB, Table 5

中間解析時点において、登録は完了しており、121 例の被験者においては、少なくとも 1 回腰椎穿刺（LP）による ISIS 396443 髄腔内（IT）投与（n=80）又はシャム処置（n=41）が実施されている。現在までに、22 例（ISIS 396443 群 15 例及び対照群 7 例）は、治験を終了しており、73 例は継続中である（CS3B CSR 表 9）。ISIS 396443 群及び対照群では、それぞれ 1 例が同意撤回により治験を中止し、25 例（ISIS 396443 群 12 例及び対照群 13 例）は死亡している。

CS3B 試験の被験者 121 例の人口統計学的データ及び SMA 病歴は、I 型 SMA 患者集団と合致している。

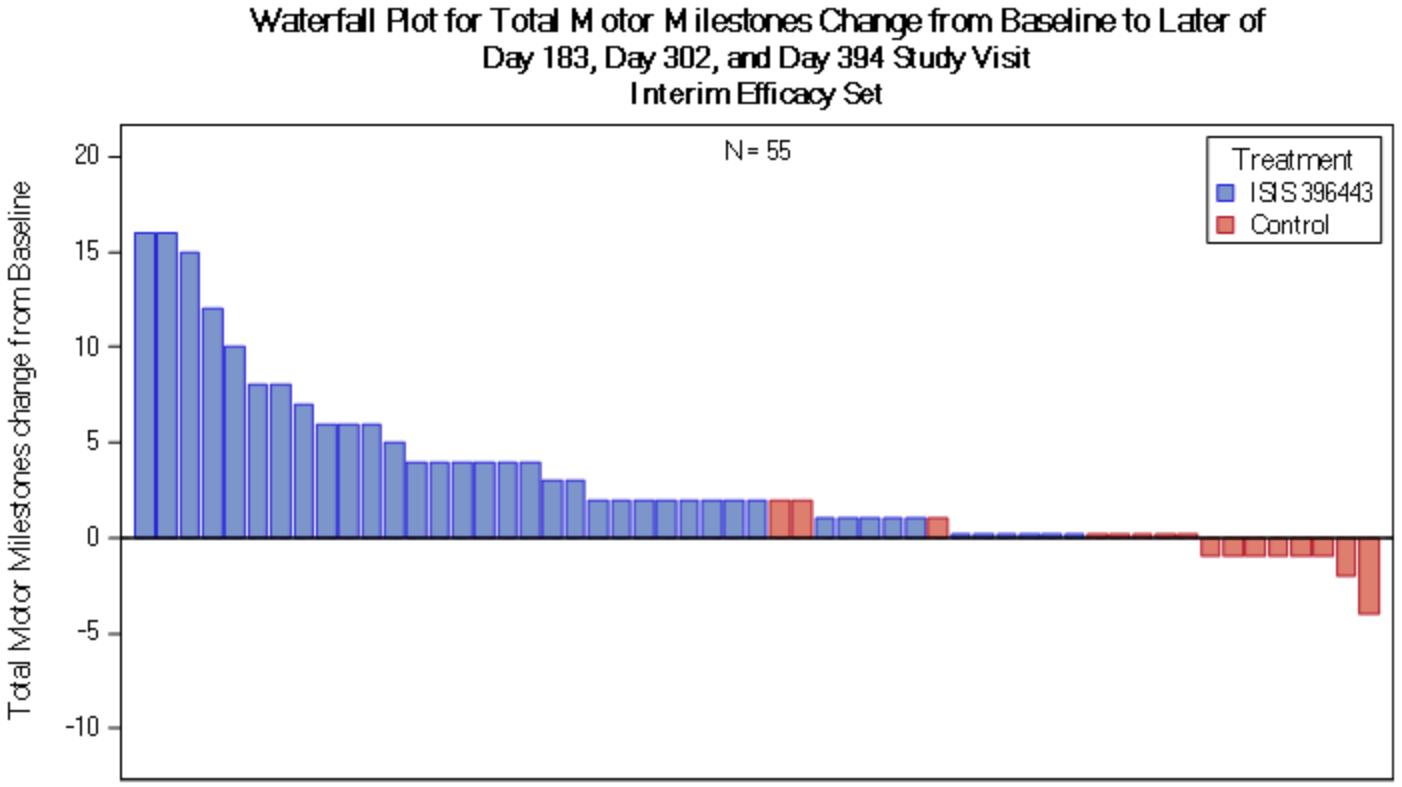
- 被験者の 45%が男児で 55%が女児、86%は白人であった（CS3B CSR 表 10）。
- 大多数（86%）の被験者は、12 週齢前に発症している。SMA 発症時の週齢の中央値は 8.0 週（範囲：1～20 週）であり、SMA と診断されたのは中央値で 12.0 週齢（範囲：0～30 週）、スクリーニング時点では中央値で生後 166 日（範囲：20～211 日）であった。登録時点における発症期間の中央値は、13.1 週間（範囲：0.00～25.86 週）であった（CS3B CSR 表 11）。
- 全被験者において、登録時に各医療機関の検査機関で測定した *SMN2* 遺伝子のコピー数は 2 であった。中央検査機関による測定結果では、1 例は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 であり、中間解析時点で、2 例は中央検査結果が得られていなかった（CS3B CSR 表 11）。
- ISIS 396443 群の被験者 80 例中、62 例（78%）には、ISIS 396443 が 4 回以上投与されており（すなわち、負荷投与期を完了）、25 例（31%）には、予定した全 6 回の投与が行われている。対照群の 41 例の被験者中、30 例（73%）には、シャム処置が 4 回行われ、11 例（27%）には全 6 回が行われている（CS3B CSR 表 12）。
- 治験参加期間は、ISIS 396443 群（187.5 日間）の方が対照群（129 日）よりも長かった。

この試験の総人年は 65.84（ISIS 396443 群が 44.89、対照群が 20.94）であった（CS3B CSR 表 13）。

ITT 集団は 121 例であり、80 例は ISIS 396443 による治療を受け、41 例にはシャム処置が行われた。永続的換気に関連した無イベント生存期間、及び全生存期間の解析は、ITT 集団に対して実施した。運動マイルストーン、CHOP INTEND、CMAP 及び三次評価項目は、中間有効性解析対象集団に対して実施した。この集団には、治験治療（ISIS 396443 の投与又はシャム処置）が 1 回以上行われ、かつ、カットオフ日までに 6 ヵ月目の評価（Day 183）機会があった 78 例（ISIS 396443 群の 51 例及び対照群の 27 例）が含まれていた（CS3B CSR 11.1 項）。これらの被験者における有効性評価結果は、CS3A 試験の結果を確認するものであり、シャム処置が行われた被験者と比べて、ISIS 396443 が投与された被験者には、臨床的に意義のある改善が示された。

- 運動マイルストーンレスポンダーの割合は、ISIS 396443 群（41%）では、対照群（0%）と比較して、有意に（$p < 0.0001$）高かった（CS3B CSR 表 17）。この結果は、感度解析によりデータの頑健性が確認されている。
- ISIS 396443 群の大半の被験者では、運動マイルストーンがベースラインから改善したが、対照群のほとんどの被験者は、ベースラインから変化がないか、又は、悪化した（図 5）。発症期間が中央値以上及び中央値未満の両方の被験者で改善が認められた。
- 9 例（18%）が頭部コントロールを達成し、5 例（10%）が自力で座ることができるようになったほか、1 例（2%）は立つことができた。対照群の被験者では、これらの運動マイルストーンを達成できた者はいなかった。
- ISIS 396443 群の被験者は、ほとんどが良好な CHOP INTEND 応答を示したが、対照群ではほとんどが悪化を示した（図 6）。
- 全体では、死亡又は永続的換気のリスクが対照群と比べて 29%低下（ハザード比=0.71）した（CS3B CSR 表 19）。特に、ベースライン時における発病期間が中央値未満の被験者のうち、ISIS 396443 で治療した被験者においては、対照群被験者と比べて、死亡又は永続的換気のリスクが顕著に低下しており（79%）、このことは、ISIS 396443 による治療を早期に実施することには、無イベント生存期間に関し、確実なベネフィットがあることを示唆している（CS3B CSR 表 20）。
- ISIS 396443 群に割付けられた被験者では、ベースラインにおける肺疾患の既往率や換気補助が必要となる割合が高かったが、シャム処置が行われた被験者と比較して、試験中に永続的換気が必要となるリスクが 10%低かった（ハザード比=0.90）（CS3B CSR 表 22）。ISIS 396443 群の被験者のうち、永続的換気が必要であった被験者は、大半が最大の有効性に到達する前に、すなわち、治験治療期間開始から 64 日以内に（負荷投与期間内に）、永続的換気に移行していた（CS3B CSR 11.3.2 項）。
- ISIS 396443 の投与が行われたが、永続的換気が必要となった被験者においては、その後も運動機能に改善が認められたが、永続的換気が必要となった対照群被験者では、運動機能に改善が認められなかった（CS3B CSR 11.7.1 項）。
- ISIS 396443 群の被験者においては、肺炎及びその他の重篤な呼吸器イベントのリスク因子の既往率が高かったにもかかわらず、シャム処置が行われた被験者と比較して、換気補助が行われた時間の割合が低く、かつ、重篤な呼吸器イベントの年間発生率（2.836）が、シャム処置被験者（3.065）と比較して低かった（CS3B CSR 表 25）。

図 5　　ベースラインから Day 183、302、及び 394 来院時までの運動マイルストーン変化－CS3B 試験中間有効性解析集団

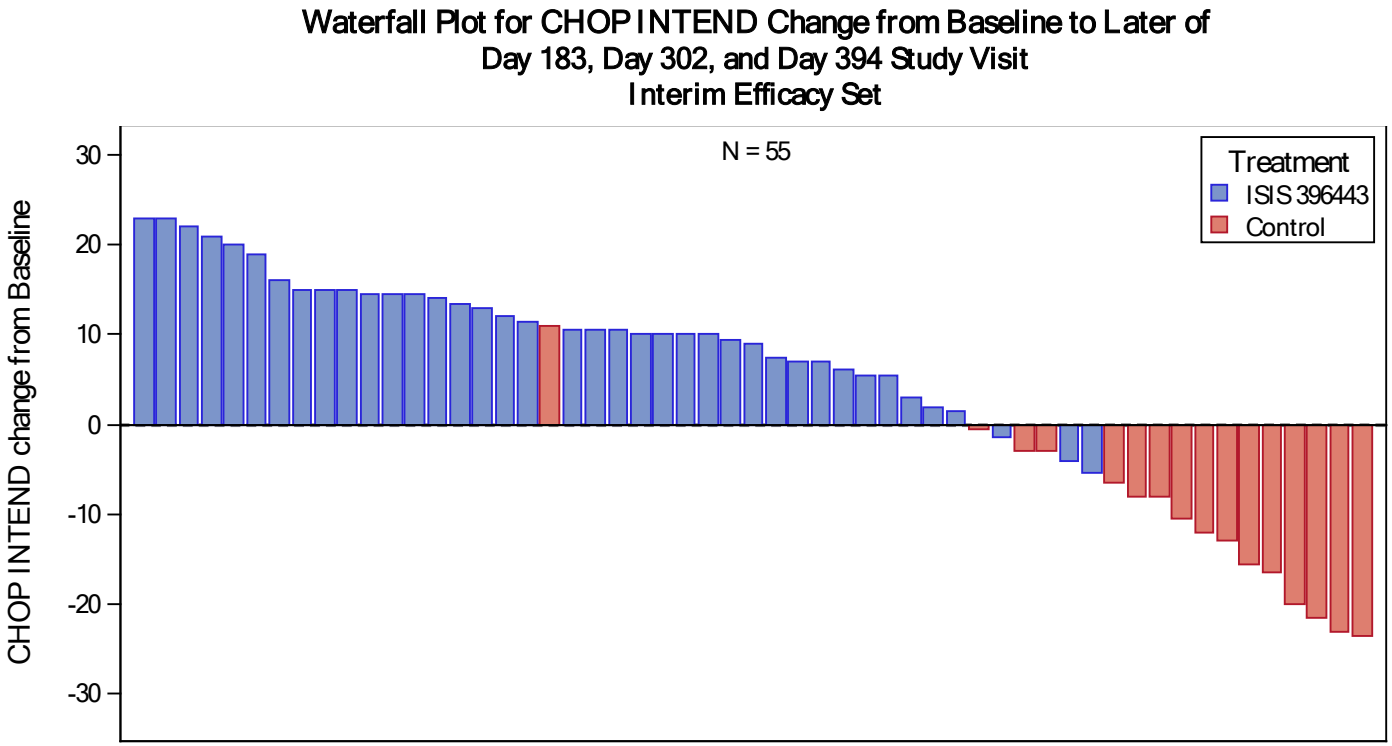


Note 1: Shortest bars at 0 line indicate 0 value.
Note 2: Out of the 78 subjects in the interim efficacy set, 21 died (11 for active and 10 for control) and 2 withdrew for reason other than death (1for active and 1 for control) and were therefore not included in this analysis of the IES.

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

[redacted]

図 6　　ベースラインから Day 183、302、及び 394 来院時までの CHOP INTEND の変化－CS3B 試験中間有効性解析集団

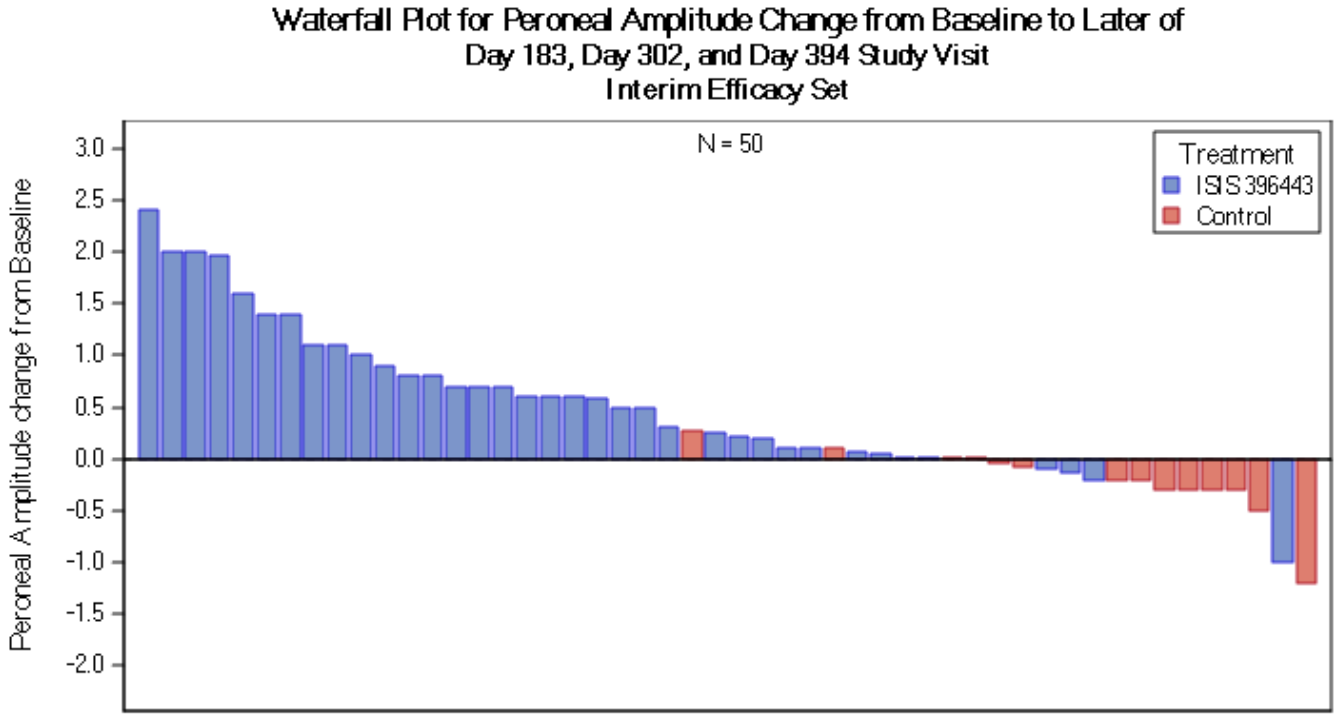


Note 1: Shortest bars at 0 line indicate 0 value.
Note 2: Out of the 78 subjects in the interim efficacy set, 21 died (11 (22%) for ISIS 396443 and 10 (37%) for Control) and 2 withdrew for reason other than death (1 (2%) for ISIS 396443 and 1 (4%) for Control) and were therefore not included in this analysis of the IES.

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

##[redacted]##

図 7　　ベースラインから Day 183、302、及び 394 来院時までの腓骨神経振幅変化－CS3B 試験中間有効性解析集団

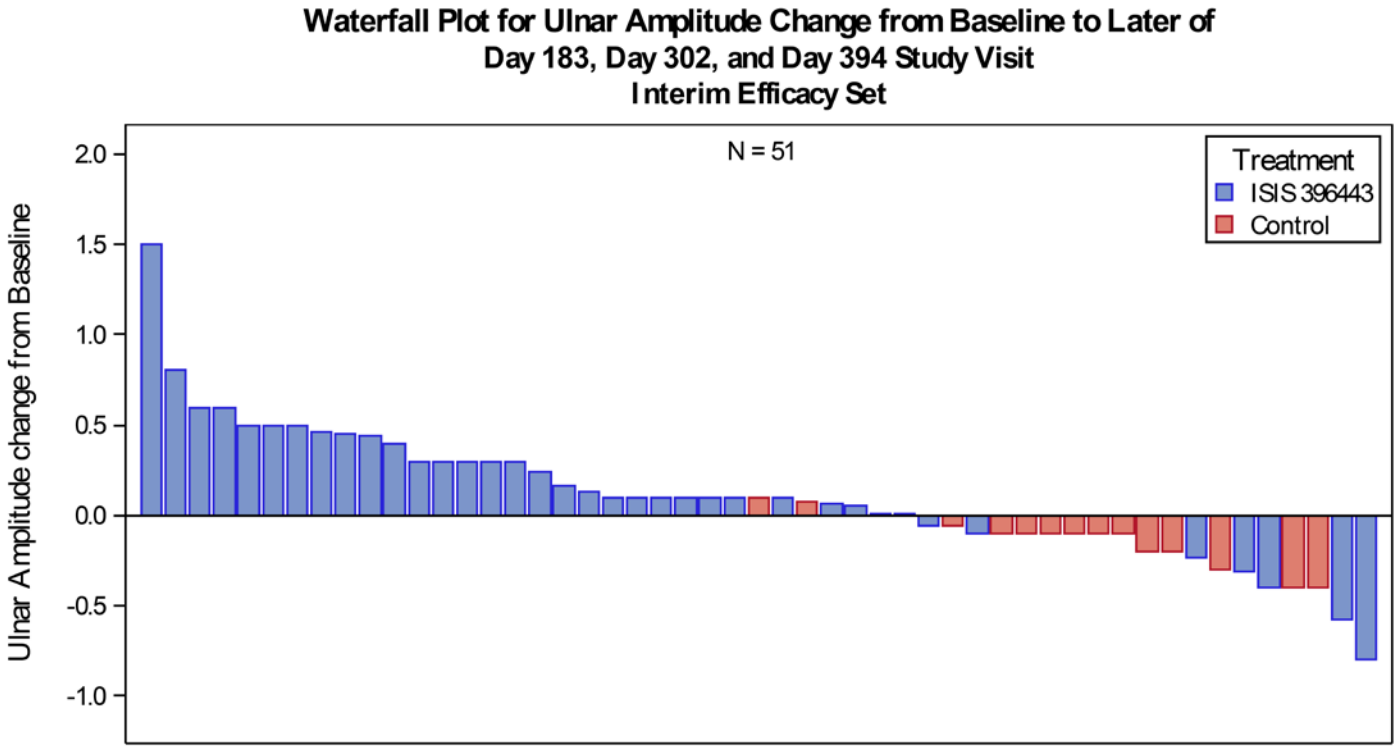


Note 1: Shortest bars at 0 line indicate 0 value.
Note 2: Out of the 78 subjects in the interim efficacy set, 21 died (11 for active and 10 for control) and 2 withdrew for reason other than death (1 for active and 1 for control) and for 5 subjects change from baseline was missing and were therefore not included in this analysis of the IES.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]

[redacted]

図 8　　ベースラインから Day 183、302、及び 394 来院時までの尺骨神経振幅変化－CS3B 試験中間有効性解析集団



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 for 4 subjects change from baseline was missing and were therefore not included in this analysis of the IES.

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

[redacted]##

2.1.1.2 CS3A 試験

CS3A 試験は、第 II 相 ISIS 396443 非盲検試験であり、米国及びカナダの 4 治験実施施設において実施中である（図 9）。CS3A 試験の有効性結果により、ISIS 396443 治療を 2 年間受けた被験者で、運動マイルストーンに臨床的に意義がある改善が認められているほか、全生存期間及び無イベント生存期間が延長し、運動機能及び運動ニューロンの健全性は I 型 SMA の自然経過とは異なるものであることが示されている。負荷用量 6 mg の被験者（コホート 1）と比較して、負荷用量 12 mg の被験者（コホート 2）では、顕著な改善が早期に起こっており、このことから、コホート 2 の被験者においては、高い負荷用量により、ISIS 396443 の曝露量も高いことが示唆される。

図 9 CS3A 試験の治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase									Follow-up
		Loading dose period				Maintenance dose period					
		ISIS 396443: 6 mg IT				ISIS 396443: 12 mg IT					
		ISIS 396443: 12 mg IT									
Days	**-21 to -1**	**1**	**15**	**29**	**85**	**92**	**169**	**253**	**337**	**379, 505, 631, 757, 883, 1009, 1135, and 1261**	**1352**
Dosing		+	+		+			+		+	
HINE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CHOP INTEND	+			+		+	+	+	+	+	+
Overall and event-free survival	←										→
Growth	+			+		+	+	+	+	+	+
CMAP	+			+		+	+	+	+	+	+

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CMAP = compound muscle action potential; HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination; IT = intrathecal.
Source: CSR CS3A, Table 8 and Table 9

CS3A 試験の登録は終了している。乳児期発症型 SMA 患者 23 例に対してスクリーニングが行われ、21 例が登録され、20 例には、ISIS 396443 の投与が行われた。コホート 1 の 4 例には、負荷用量として 6 mg、維持用量として 12 mg が投与され、コホート 2 の 16 例には、負荷用量及び維持用量として 12 mg が投与された。最新のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点において、20 例中の 15 例（75%）は、生存しており、治験を継続中であった。1 例は、同意撤回により治験を中止し、4 例は、SMA 関連の病因により死亡した（CS3A CSR 10.1 項）。

- CS3A 試験の被験者の人口統計学的データ及び SMA 病歴は、CS3B 試験の被験者や I 型 SMA 患者集団と合致している。

- 大半の被験者は、男児（60%）かつ白人（80%）であった（CS3A CSR 表 16）。
- 20 例中 16 例（80%）は、生後 12 週未満で発症し、IB 型に分類された。4 例（20%）の被験者は、IC 型であり、12 週齢以降に発症している。SMA 発症時の被験者の年齢は、生後 21 日～154 日までの範囲（中央値：56 日）にあり、SMA 診断時の年齢は、生後 0～154 日（中央値：81 日）であり、試験登録時の日齢は、生後 36～210 日（中央値：155 日）であった（CS3A CSR 表 16）。
- 20 例中 17 例（85%）は、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 であり（コホート 1 の全 4 被験者及びコホート 2 の 13 例）、2 例はコピー数が 3 であり、1 例はコピー数を決定する前に死亡した（CS3A CSR 表 16）。

- データカットオフ時点で、被験者には、中央値で 7 回（範囲：2～9）投与が行われている（CS3A CSR 表 17）。治験参加期間は、62～988 日（中央値：670 日）の範囲にあり、15 例（75%）は、505 日（72 週）以上参加した。両コホートによる総人年は 32.9 であった（CS3A CSR 表 18）。
- データカットオフ時点で治験継続中であった被験者の月齢は、24.6～39.2 ヵ月の範囲にあり、中央値は 29.6 ヵ月であった（CS3A CSR 表 24）。

データカットオフ時点で実施した有効性評価結果からは、2 年以上にわたって改善が継続していることが示され、この所見は、I 型 SMA の自然経過とは異なるものであった（M5.4 SMA 自然経過報告）。

- SMA の自然経過では、発症後の運動マイルストーンの達成は困難となるが、これと異なり、両用量コホートでは、経時的に臨床的に意義のある改善が HINE 運動マイルストーンに認められ、かつ、維持されている。
  - 運動マイルストーンの数は、ベースライン平均値の 2.25 から、Day 29、92、253、379、及び 694 には、それぞれ増分が 0.53、1.78、3.76、4.80、及び 9.40 と、経時的に着実に増加している（CS3A CSR 表 39）。
  - 20 例中 13 例（65%）は、主要評価項目である、治験実施計画書に定める新たな運動マイルストーン達成の基準を満たした（CS3A CSR 表 22）。
  - 9 例（45%）は、完全な頭部コントロールを達成し、8 例（40%）は、自力で座ることができるようになり、5 例（25%）は、支えあり、又は、支えなしに立つ能力を獲得し、2 例（10%）は、つかまりながら、又は、自力で歩くことができた（CS3A CSR 表 49）。
- I 型 SMA に認められる衰退（Kolb 2016a）とは対照的に、両用量コホートにおいて、CHOP INTEND 総得点の平均値には、臨床的に意義のある改善が経時的に維持されていることが認められた。
  - データカットオフ日前の最終来院時において、CHOP INTEND 総得点は、平均で 14 ポイント増加していた（CS3A CSR、表 26）。
  - データカットオフ時点で、20 例中 11 例（55%）は、CHOP INTEND 総得点の 4 ポイント以上の増加を定めた副次評価項目の基準に適合していた（CS3A CSR 表 27）。
- 両用量コホートにおいて、尺骨神経及び腓骨神経の平均 CMAP 振幅の増加が経時的に維持されていた。
  - Day 694 において、尺骨神経の振幅は平均で 0.753 mV 増加し、腓骨神経では 1.85 mV 増加した（CS3A CSR 表 74）。

- 20 例中 13 例（65%）は、データカットオフ日前の最後の来院時検査において、腓骨神経の振幅が 0.5 mV 以上増加していた（CS3A CSR 表 82）。

- 調査した全成長パラメータにおいて、ベースラインからの改善が認められた。しかし、ほとんどの被験者は、試験期間を通して胃ろう管その他の方法により、栄養補助が行われていた（CS3A CSR 11.2.5 項）。
- 20 例中の 15 例（75%）は、データカットオフ時点で生存しており、治験を継続していた。これら 15 例のうち、全例が生後 24 ヵ月超であり、7 例は、生後 30 ヵ月超であり、2 例は、生後 36 ヵ月超であった（CS3A CSR 表 24）。
- 13 例（65%）は、データカットオフ時点で、永続的換気を必要とせず生存しており、治験を継続していた。無イベント生存期間の中央値は、イベント数が不足していたため、算出不能であった（CS3A CSR 表 25）。
- データカットオフ時点以降、1 例が 3 歳で死亡し、1 例は 3.5 歳で永続的換気の基準に該当した（3.2.2 項）。

2.1.2 遅発型 SMA（II 型及び III 型）

終了した 3 試験（CS1、CS10、CS2）の最終結果及び継続中である CS12 試験の中間結果により、遅発型 SMA 患者の運動機能に用量依存的な改善が認められた。遅発型 SMA 患者を対象とした 4 つの第 I 相試験の結果を以下に簡略に記載する。各試験の総括報告書には、全結果が報告されている。CS2 試験により初めて ISIS 396443 の投与を受け、その後 CS12 試験に参加した被験者の縦断的解析結果は、3.2.1.2 項に示した。

CS1 試験に参加した被験者は、試験終了後に CS2 試験（1 mg 投与コホートのみ）又は CS10 試験に参加することが認められた。同様に、CS2 及び CS10 試験を終了した被験者は、CS12 試験に参加することができ、12 mg の ISIS 396443 が最高 4 回まで投与された（図 10）。本申請時点において、CS12 試験は、継続中である。

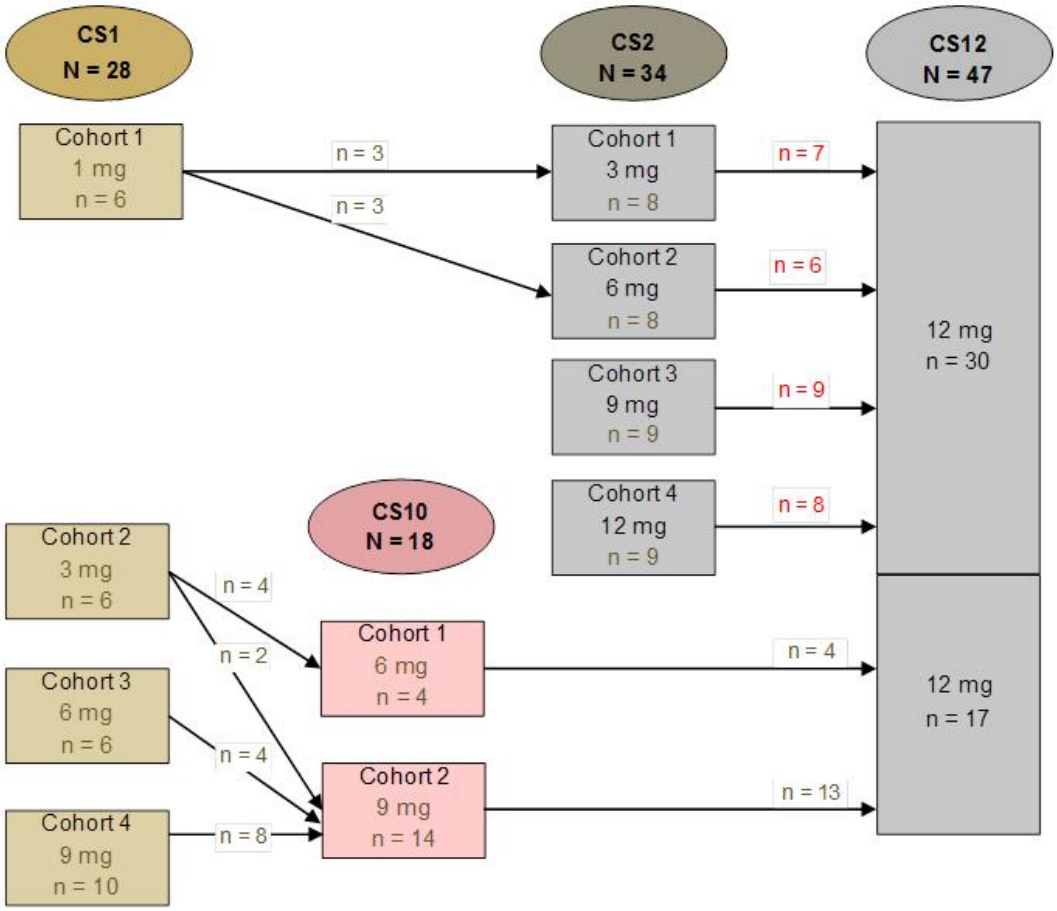
第 I 相試験に 1 回以上参加して、投与を受けた遅発型患者 56 例のうち、28 例は CS1 試験で治験治療を開始しており、28 例は CS2 試験で治験治療を開始した。CS2 試験で治験治療を開始した 28 例は、縦断的解析の対象集団となっている。CS1 試験で治験治療を開始した 28 例中、

- 4 例は、CS1 試験のみで治験治療を受けた。
- 1 例は、CS10 試験でも治験治療を受けた。
- 17 例は、CS10 及び CS12 試験でも治験治療を受けた。
- 6 例は、CS2 及び CS12 試験でも治験治療を受けた。

CS2 試験で治験治療を開始した 28 例中、

- 4 例は、CS2 試験のみに参加した。
- 24 例は、CS12 試験でも治験治療を受けた。

図 10　　遅発型 SMA 患者を対象とした試験のつながり



2.1.2.1　　CS1 試験

CS1 試験は、年齢 2～14 歳の医学的に安定した SMA 患者において ISIS 396443 単回 IT 投与の安全性､忍容性及び PK を評価することを目的とした第 I 相単回投与用量漸増非盲検試験である。この試験では ISIS 39644 1 mg（n=6）、3 mg（n=6）、6 mg（n=6）及び 9 mg（n=10）の 4 用量群があった（図 11）。CS1 試験の 1 mg 群被験者は、CS2 試験に移行することが認められた。3、6、又は 9 mg の投与が行われた被験者は、CS10 試験に参加可能であった。

図 11　　CS1 試験の治験治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase	Follow-up	Extended Follow-up (Cohorts 3 and 4 only)
		ISIS 396443:　1, 3, 6, or 9 mg IT		
Day	**-28 to -1**	**1**	**29**	**85**
Dosing		+		
HFMSE	+		+	+
CMAP	+			+

CMAP = compound muscle action potential; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded; IT = intrathecal.
Source:　CSR CS1, Table 4 and Table 5

- 大半の被験者は女児（61%）かつ白人（82%）であった（CS1 CSR 表 9）。
- 被験者の平均年齢は 6.1 歳であり、2～14 歳の範囲にあった（CS1 CSR 表 9）。
- 15 例（54%）の被験者は II 型 SMA であり、13 例（46%）は III 型 SMA であった（CS1 CSR 表 9）。
- 25 例（89%）は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 であり、2 例（7%）はコピー数が 4、1 例（4%）は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 5 であった。
- 18 例（64%）の被験者はベースラインにおいて歩行不能であり、10 例（36%）は、歩行可能であった（CS1 CSR 表 9）。
- HFMSE 総スコアは、用量依存的に増加し、最高用量群（9 mg）では、ベースラインから Day 85 までの平均増加量が 3.1 ポイント（17.6%）であった（CS1 CSR 表 15）。
- 9 mg 用量群の 10 例中 7 例には、HFMSE に臨床的に意義がある改善（3 ポイント以上）が認められた（CS1 CSR 表 15）。

2.1.2.2　　CS10 試験

CS10 試験は、CS1 試験に参加した SMA 患者に対し単回 ISIS 396443 用量（6 又は 9 mg）を腰椎穿刺により単回 IT 投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する非盲検試験である（図 12）。CS1 試験に参加した 28 例中、18 例の被験者が CS10 に参加した。CS10 試験においては、4 例に 6 mg、14 例には 9 mg の ISIS 396443 が投与された（CS10 CSR 表 7）。被験者は、CS10 試験に参加後、CS12 試験に参加することが認められた。

図 12　　CS10 試験の治験治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase ISIS 396443:　6 or 9 mg IT	Follow-up	
Day	**-28 to -1**	**1**	**85**	**169**
Dosing		+		
HFMSE	+		+	+
CMAP	+		+	+

CMAP = compound muscle action potential; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded; IT = intrathecal.
Source:　CSR CS10, Table 4

- 大半の被験者は、女児（72%）かつ白人（83%）であった（CS10 CSR 表 8）。
- 被験者の平均年齢は 6.6 歳であり、2～11 歳の範囲にあった（CS10 CSR 表 8）。
- 10 例（56%）の被験者は II 型 SMA であり、8 例（44%）は III 型 SMA であった（CS10 CSR 表 8）。
- 17 例（94%）の被験者は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 であり、1 例（6%）はコピー数が 4 であった（CS10 CSR 表 8）。
- 12 例（67%）の被験者は歩行不能であり、6 例（33%）は歩行可能であった（CS10 CSR 表 8）。
- HFMSE 総スコアは用量と共に上昇し、CS1 試験において 9 mg が投与された被験者では、CS1 試験で 3 又は 6 mg が投与された被験者よりも大きな変化が認められた（CS10 CSR 表 14）。
- CS1 試験において 9 mg の投与が行われた被験者のベースラインと比較して、CS10 試験中 HFMSE 総スコアは、有意な改善（p = 0.008）が維持された（CS10 CSR 11.1.2.1 項）。

2.1.2.3　　CS2 試験

CS2 試験は、2～15 歳の SMA 患者における ISIS 396443 の安全性、忍容性及び PK を評価することを目的とした、第 I/IIa 相反復投与用量漸増非盲検試験である。8 例の被験者をそれぞれ 3 及び 6 mg 群に割付け、9 例を 9 及び 12 mg 群に割付けた（CS2 CSR 表 9）。6 例の被験者は、CS1 試験においてすでに治験治療が行われていた（図 10）。

図 13　　CS2 試験の治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase ISIS 396443:　3, 6, 9, or 12 mg IT				Follow-up	
Day	**-28 to -1**	**1**	**29**	**85**	**92**	**169**	**253**
Dosing		+	**+ (3, 6, and 12 mg only)**	+			
HFMSE	+				+	+	+
ULM	+				+	+	+
6MWT	+				+	+	+
CMAP	+				+	+	+

6MWT = six-minute walk test; CMAP = compound muscle action potential; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded; IT = intrathecal; ULM = Upper Limb Module.
Source:　CSR CS2, Table 4, Table 5, and Table 6

- 全体で、59%の被験者は男児であり、88%は白人であった（CS2 CSR 表 10）。
- 被験者の平均年齢は 7.4 歳であり、2～15 歳の範囲にあった（CS2 CSR 表 10）。
- 13 例（38%）の被験者は II 型 SMA であり、21 例（62%）は III 型 SMA であった。
- 1 例（3%）は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 であり、25 例（74%）はコピー数が 3、8 例（23%）は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 であった（CS2 CSR 表 10）。
- 19 例（56%）の被験者は、歩行不能であり、15 例（44%）は、歩行可能であった（CS2 CSR 表 10）。
- HFMSE 総合得点は時間及び用量に依存した増加が認められ、最も大きかったのは、9 mg 及び 12 mg 群であった。改善は、Day 253（被験薬の最終投与後約 6 ヵ月）まで持続した（CS2 CSR 表 21）。
- ULM は 9 mg 及び 12 mg 群並びにベースライン時の総スコアが定量範囲（14 以下）内にある被験者において、特に用量及び時間に依存して改善した（CS2 CSR 表 27）。
- 6MWT で評価した歩行距離には、実質的な増加が認められた（CS2 CSR 表 29）。
- CMAP を用いた電気生理学的測定では安定した結果が得られており、運動ニューロンの健全性が維持されていることが示唆された（CS2 CSR 表 26）。

2.1.2.4　　CS12 試験

CS12 試験は、CS2 又は CS10 試験に参加した SMA 患者に対して、ISIS 396443（12 mg）の反復用量を腰椎穿刺により反復 IT 投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相反復投与非盲検試験であり、現在継続中である（図 14）。全体で 47 例の被験者が登録され、治験治療が行われた。30 例は CS2 試験からの移行であり、17 例は CS10 試験からの移行であった。データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点において、23 例は試験を終了しており、2 例は中止、22 例は継続中である（CS12 CSR 図 1）。

図 14　　CS12 試験の治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase							Follow-up	
		ISIS 396443:　12 mg IT								
Day	**-28 to -1**	**1**	**85**	**169**	**260**	**351**	**442**	**533**	**624**	**715**
Dosing		+		+		+		+		
HFMSE	+		+	+	+	+	+	+	+	+
6MWT	+		+	+	+	+	+	+	+	+
ULM	+		+	+	+	+	+	+	+	+
CMAP	+		+		+		+		+	+

6MWT = six-minute walk test; CMAP = compound muscle action potential; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded; IT = intrathecal; ULM = Upper Limb Module.
Source:　CSR CS12, Section 9.1

- 被験者の 49%が男児、51%が女児、ほとんどは白人（92%）であった（CS12 CSR 表 4）。
- 被験者登録時の平均年齢は 8 歳であり、3～17 歳の範囲にあった（CS12 CSR 表 4）。
- 22 例（47%）の被験者は II 型 SMA であり、25 例（53%）は III 型 SMA であった（CS12 CSR 表 5）。
- 39 例（83%）の被験者は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 であり、8 例（17%）はコピー数が 4 であった（CS12 CSR 表 5）。
- 26 例（55%）の被験者はベースラインにおいて歩行不能であり、21 例（45%）は歩行可能と評価された（CS12 CSR 表 5）。
- HFMSE による評価では、時間の経過と共に、運動機能の改善及び悪化の防止が認められた（CS12 CSR 表 10）。
- ULM による測定では、歩行不能被験者における上肢機能は一定であった（CS12 CSR 表 11）。
- 6MWT による歩行距離は、Day 442 まで進行に伴い増加（ベースラインと比較して平均 36.56 メートル延長）した（CS12 CSR 表 34）。
- 6MWT によるベースラインからの平均変化量は、複数の来院検査において、標準誤差（SEM）の 2 倍超であり、変化 0 とは異なることが示唆されている（CS12 CSR 11.3.1.3 項）。
- 22 例中の 13 例は、試験期間中にベースラインよりも長い距離を歩行することが可能となった（CS12 CSR 11.3.1.3 項）。
- CS12 試験のベースラインにおいて 6WMT が実施できなかった 3 例の被験者は、その後に実施可能となった。この被験者中の 1 例（II 型 SMA、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 3）は、CS12 試験参加中に初めて歩行することができた。この被験者は、発症時の月齢が 12 ヵ月であり、生後 15 ヵ月で SMA と診断されている。この被験者は生後 12 ヵ月で支えられて歩くことが可能となり、36 ヵ月で支えなしで立つことができた。Day 260 に初回の 6WMT を行い、51 メートルを歩行した。時間の経過とともに歩行距離は増加し、Day 533 及び 624 では 150 メートルであった（CS12 CSR 11.3.1.4 項）。

2.2 未発症 SMA

2.2.1 SM201 試験

SM201 試験は、未発症 SMA 患者に ISIS 396443 を投与したときの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を検討することを目的とした第 II 相多施設共同単群非盲検試験であり、現在継続中である。この試験は、登録時の週齢が 6 週以下であり、5q SMA と遺伝子診断され、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個又は 3 個有し、CMAP が 1 mV 以上、かつ、SMA の症状が認められない患者を対象として実施中である。最大で 25 例を予定している（図 15）。現在までに得られた有効性データにより、ほとんどの被験者における運動マイルストーンの達成度は、I 型 SMA の自然経過よりも、正常な成長に近いことが示されている。

図 15 SM201 試験の治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase					Follow-up
		Loading dose period				Maintenance dose period	
		ISIS 396443: 12 mg IT					
Days	**-21 to -1**	**1**	**15**	**29**	**64**	**183, 302, 421, 540, 659, 778**	**868**
Dosing		+	+	+	+	+	
WHO Motor milestones	+				+	+	+
HINE	+				+	+	+
CHOP INTEND	+				+	+	+
Overall and event-free survival	←						→
Growth	+				+	+	+
CMAP	+				+	+	+

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CMAP = compound muscle action potential; HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination; IT = intrathecal; WHO = World Health Organization.
Source: CSR SM201, Table 4

本申請用のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点において、17 例が登録され、ISIS 396443 が 1 回以上投与されている。全例が試験を継続中である。有効性評価対象集団は、4 回負荷用量の投与が行われた、又は、Day 64 の来院検査を実施した 13 例からなる（SM201 CSR 表 23）。

- 大半の被験者は、男児（65%）かつ白人（53%）であった（SM201 CSR 表 13）。
- 初回投与時の日齢は、中央値で生後 19.0 日であり、8～42 日の範囲にあった（SM201 CSR 表 13）。
- 17 例中 12 例（71%）の被験者は、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 であり、5 例（29%）はコピー数が 3 であった（SM201 CSR 表 26）。

有効性データは Day 64 で 13 例から、Day 183 で 10 例から、及び Day 302 で 5 例から得られている。これらの来院検査の後半で得られた結果からは、発達状況が I 型 SMA や、被験者の罹患した兄弟姉妹の状況とは異なっており、同じ月齢の健常な乳児に予測されるところと合致していることが示された。

- 死亡例又は呼吸介入（侵襲的若しくは非侵襲的換気が 1 日 6 時間以上連続して 7 日以上行われる又は気管切開術）が必要となった被験者は認められなかった（SM201 CSR 表 36）。
- 1 例は、呼吸窮迫の SAE 治療のために、1 日当たり 6 時間以上の換気が 1 日以上（1 日当たり 4～6 時間が連続 9 日間）行われた（SM201 CSR 11.2.2.3 項）。
- CHOP INTEND 総スコアがベースラインから 4 ポイント以上増加した被験者の内訳は、以下のとおりである。
  - Day 64 において、13 例中 7 例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 である被験者 4 例及び *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 である 3 例）に認められた（SM201 CSR 表 38）。
  - Day 183 において、10 例中 8 例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 である被験者 5 例及び *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 である 3 例）に認められた（SM201 CSR 表 39）。
  - Day 302 において、5 例中 3 例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2）に認められた（SM201 CSR 表 57）。
- *SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 である 1 例では、CHOP INTEND 総スコアが負荷投与期の終了前である Day 64 において 4 ポイント以上減少した（SM201 CSR 11.2.1.2.1 項）。
- HINE の修正版 2 項で測定したところ、全例で年齢相応の運動発達が認められ、ベースラインと比較して新たな HINE 運動マイルストーンの到達が以下のように認められた。
  - Day 64 において、13 例中 12 例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 である被験者 9 例及び *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 である 3 例）に認められた（SM201 CSR 表 43）。
  - Day 183 において、10 例中全例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 である被験者 7 例及び *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 である 3 例）に認められた（SM201 CSR 表 46）。
  - Day 302 において、5 例中全例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2）に認められた（SM201 CSR 表 62）。
- 被験者の 69%は、Day 64 において HINE 運動マイルストーンの改善したカテゴリーの方が悪化したものよりも多かった（SM201 CSR 表 44）。改善の基準は、蹴る能力区分において少なくとも 2 のマイルストーンに到達若しくは当該区分における最高スコア（足指に触る）を達成、又は、頭部コントロール、転がる、座る、這う、立つ若しくは歩く能力区分のうち 1 マイルストーンを達成と定めた。被験者全例、Day 183（SM201 CSR 表 16）及び Day 302（SM201 CSR 表 63）がこの基準に適合した。
- *SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 である 3 例は、1 つ以上の運動マイルストーンが低下したが、到達した HINE 運動マイルストーンの合計が低下したのは、1 例のみであった（SM201 CSR 11.2.1.2.2 項）。
- データカットオフ時点で月齢が 7 ヵ月以上であった 7 例のうち、5 例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 である被験者 4 例及び *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 である 1 例）は、一人座りができた（マイルストーン 3 又は 4）。月齢が 8 ヵ月以上であった 5 例のうち、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 である被験者 1 例は、支えなしに立つことができた（マイルストーン 3）。月齢が 8 ヵ月未満であった 2 例は、支えにより立つことができた（マイルストーン 2）。

月齢が 11 ヵ月以上であった 1 例は、支えにより歩行（つたい歩き）が可能であった（マイルストーン 2）（表 8）。

- WHO マイルストーンが 1 以上到達できた被験者は、以下のとおりである。
  - Day 64 において、11 例中 1 例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 3）に認められた（SM201 CSR 表 59）。
  - Day 183 において、10 例中 7 例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 である 4 例及び *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 である 3 例）に認められた（SM201CSR 表 59）。
  - Day 302 において、5 例中 4 例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2）に認められた（SM201 CSR 表 59）。WHO 運動マイルストーンに関し、1 例は、支えなしに座ることができ、Day 183 において支えなしに座ることができた 1 例は、高這い、支えなしに立つ、及び支えにより歩くの各運動マイルストーンを達成した。この被験者は、Day 365 に、一人立ちの WHO 運動マイルストーンに到達した。
- 1 例を除き、全例で試験中に体重が増加した（SM201 CSR11.2.1.2.4 項）。
- 4 例には、SMA の症状の 1 つである成長障害が現れ、その内の 1 例には、経皮胃瘻造設が行われた（SM201 CSR 表 18）。（成長障害は、体重が年齢別 WHO 成長曲線の 5 パーセンタイル未満、又は、成長速度の低下により、6 ヵ月間に主要な 2 パーセンタイル区分を超えて体重が低下することと定義されている。）しかし、乳児においては、SMA とは無関係の多数の因子が早期の成長障害に影響する（1.4.1.5 項）。この点に関し、SM201 試験の被験者は未発症患者であることから、成長障害が本当に SMA 症状の発現による結果であるか否かについて、評価は困難となる。成長障害を示した被験者全例において年齢相応の運動マイルストーンの到達が認められることから、成長速度の低下は、SMA 以外に原因がある可能性も考えられる。
- Day 64、183 及び 302 において、尺骨神経 CMAP 振幅の平均値は、ベースラインと比較して増加している（SM201 CSR 表 52）。ベースラインから 0.5 mV 以上の増加が認められたのは、以下のとおりである。
  - Day 64 において、11 例中 7 例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 である被験者 4 例及び *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 である 3 例）に認められた（SM201 CSR 表 53）。
  - Day 183 において、10 例中 9 例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 である被験者 6 例及び *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 である 3 例）に認められた（SM201 CSR 表 54）。
  - Day 302 において、5 例中 3 例（*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2）に認められた（SM201 CSR 表 66）。

データカットオフ時点で、3 人の兄弟姉妹に関する情報が得られている。これらのデータからは、SM201 試験被験者の発育状況は、SMA に罹患している兄弟姉妹とは異なるものであることが示されている（SM201 CSR 11.2.2.4 項）。これらの兄弟姉妹に関する情報のほか、データカットオフ以降に、6 例の被験者の兄弟姉妹に関して得られたデータについては、有効性に関する叙述に記載してある（SM201 CSR 付録 16.2.6.2）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、SMA 患者を対象に ISIS 396443 の効果を評価した試験の結果を記載する。ここでは、主要有効性試験である乳児期発症 SMA を対象とした CS3A、CS3B 試験、遅発性 SMA 患者を対象とした CS2/CS12 試験、及び未発症 SMA 乳児を対象とした SM201 試験に焦点を当てる。被験者集団及び臨床評価項目の違いにより、乳児を対象とした試験と、遅発性 SMA 患者を対象とした試験の有効性の結果は、別々に要約する。

3.1 試験対象集団

3.1.1 ベースラインの人口統計的特性及び SMA の病歴

男女比はすべての試験を通じておおむね同様であり、白人が大半を占めていた（表 5）。ISIS 396443 試験のすべての被験者が、5q SMA ホモ接合性欠失又は突然変異の遺伝学的証拠を有していた。CS3A、CS3B、CS2 及び CS12 試験の被験者はベースラインで症候性、SM201 試験の被験者は未発症であった。

CS3A 及び CS3B 試験はいずれも、SMA 発症年齢が同様であり *SMN2* コピーを 2 個有する被験者が優勢を占めていたことから、乳児期発症 SMA 患者集団は I 型 SMA 患者集団を反映すると考えられた（表 6）。

- I 型 SMA と一致して、CS3B 及び CS3A 試験の被験者の多くは発症年齢が 12 週齢未満であった（3.3 項）。
  - SMA 発症年齢の中央値は CS3A 試験が 8 週齢（56 日齢）、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群が 6.5 週齢、CS3B 試験の対照群が 8 週齢であった（表 6）。
  - SMA 診断年齢の中央値は CS3A 試験が 12 週齢（81 日齢）、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群が 11 週齢、CS3B 試験の対照群が 20 週齢であった（表 6）。
  - CS3B 試験内では ISIS 396443 投与群の発症年齢及び診断年齢が若く、これらの被験者は対照群の被験者よりも重度の疾患を有していたと考えられる。
- CS3A 及び CS3B 試験の被験者の多くが *SMN2* コピーを 2 個有していた。
  - CS3A 試験では、20 例中 17 例が SMN2 コピーを 2 個、2 例が 3 個有しており、残りの 1 例は SMN2 コピー数が決定する前に死亡した（表 6）。
  - CS3B 試験のすべての被験者が *SMN2* コピーを 2 個有していることが、各施設の検査室で確認された。中央検査施設での検査結果では、CS3B 試験の 118 例が *SMN2* コピーを 2 個有しており、2 例は不明、1 例が 3 個有していた（表 6）。
- 症候性 SMA 乳児患者とは異なり、SM201 試験の未発症乳児患者 17 例は ISIS 396443 投与時の年齢が若かった（8～42 日齢、中央値が 19 日齢）。SMA の遺伝子診断時の年齢は記録されていなかった。12 例が *SMN2* コピーを 2 個、5 例が 3 個有しており、これらの被験者は I 型又は II 型 SMA を発症する可能性が高いと考えられる（表 6）。
- CS2 試験で ISIS 396443 の初回投与を受け、CS12 試験で継続投与を受けた 28 例を本解析の対象とした。この 28 例では、
  - 試験登録時の年齢の中央値（範囲）は II 型 SMA 患者が 3 歳（2～15 歳）、III 型 SMA

患者が 9 歳（3～15 歳）であった。発症年齢の中央値（範囲）は II 型 SMA 患者が 12 月齢（3～15 月齢）、III 型 SMA 患者が 18 月齢（6～60 月齢）であった（表 6）。

- 11 例（39%）が II 型 SMA、17 例（61%）が III 型 SMA であった（表 6）。
- III 型 SMA 患者のうち 1 例（4%）が *SMN2* コピーを 2 個、21 例（II 型患者 11 例及び III 型患者 10 例）が *SMN2* コピーを 3 個、III 型 SMA 患者 6 例（21%）が *SMN2* コピーを 4 個有していた（表 6）。

乳児期発症 I 型 SMA の臨床像と一致し、CS3B 及び CS3A 試験のほぼすべての被験者が筋緊張低下、運動発達遅延及び四肢筋力低下を呈した。このほかに多く報告された症状として肺炎又は呼吸器症状及び嚥下／摂食困難があった（表 6）。CS3B 試験内で、対照群と比べて ISIS 396443 投与群の方が奇異呼吸、呼吸器症状及び嚥下／摂食困難の発現例数が多かった。このことと ISIS 396443 投与群の発症年齢が若かったことから、これらの被験者は対照群の被験者よりも重度の疾患を有していたと考えられる。

遅発性（II 型及び III 型）SMA 患者 28 例はすべて支えなしで座ることができ、43%が支えなしで立つことができ、61%が支えなしで歩くことができた。遅発性 SMA の被験者は、支え／装具なしに自力で 15 フィート以上歩くことが一度でもできれば歩行可能と判断した。この基準に基づき、CS2 試験のベースラインで 13 例（46%）が歩行可能であった（表 6）。マイルストーンの分類に沿って III 型 SMA の被験者すべてが生存中に 1 度は歩行できていたが、疾患の自然経過に一致し、これらの被験者のうち 4 例が CS2 試験の登録前に自力歩行能を喪失していた。II 型 SMA の被験者はいずれも、CS2 試験の登録時に歩行できなかった。

定義により、SM201 試験の未発症乳児患者はいずれも、試験登録前に臨床徴候又は症状を呈していなかった。

表 5　　ベースラインの人口統計的特性：症候性及び未発症 SMA 患者を対象とした試験

	Pre-symptomatic SMA (Study SM201): ISIS 396443	**Infantile-onset SMA**			**Later-onset SMA** (Studies CS2/CS12): ISIS 396443
		Open-label study (CS3A): ISIS 396443	Controlled study (CS3B)		
			ISIS 396443	Control	
Number of subjects [a]	17 (100)	20 (100)	80 (100)	41 (100)	28 (100)
Age [b]					
n	17	20	80	41	28
Median	19 d	155 d	164.5 d	205 d	5 y
Min., max.	8, 42 d	36, 210 d	52, 242 d	30, 262 d	2, 15 y
Sex					
Male	11 (65)	12 (60)	37 (46)	17 (41)	15 (54)
Female	6 (35)	8 (40)	43 (54)	24 (59)	13 (46)
Race					
White	9 (53)	16 (80)	68 (85)	36 (88)	26 (93)
Black	0	1 (5)	3 (4)	0	2 (7)
Asian	2 (12)	1 (5)	5 (6)	1 (2)	0
Multiple	0	1 (5)	1 (1)	2 (5)	0
Other	2 (12)	1 (5)	3 (4)	1 (2)	0
Not reported	4 (24)	0	0	1 (2)	0
Ethnicity					
Hispanic	2 (12)	1 (5)	12 (15)	4 (10)	2 (7)
Non-Hispanic	11 (65)	19 (95)	68 (85)	37 (90)	26 (93)
Not reported	4 (24)	0	0	0	0
Geographic region					
North America	12 (71)	20 (100)	38 (48)	22 (54)	28 (100)
Europe	3 (18)	0	30 (38)	17 (41)	0
Asia-Pacific	2 (12)	0	12 (15)	2 (5)	0
Weight (kg)					
n	17	20	80	41	28
Median	3.56	6.58	6.52	6.70	20
Min., max.	2.72, 4.81	5.07, 9.25	4.70, 9.33	4.86, 9.90	11, 83

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

[a] For Studies SM201 and CS3A, number of subjects represents those who received at least one dose; for Study CS3B, the number randomized and dosed; for CS2/CS12 the number who received their first-ever dose in CS2.

[b] Age at first dose for pre-symptomatic infants (SM201) and infants in controlled study, CS3B; age at screening for Studies CS3A and CS2/CS12.　Abbreviations: d = days, y = years.

SOURCE: CSR SM201, Table 13 and Table 25; CS3A CSR Table 16 and Table 31; CS3B CSR, Table 10 and Table 48; 5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy Appendix A, Table 1 and Table 2.

表 6　　SMA の病歴：症候性及び未発症 SMA 患者を対象とした試験

	Pre-symptomatic SMA (Study SM201): ISIS 396443	**Infantile-onset SMA** Open-label study (CS3A): ISIS 396443	Controlled study (CS3B) ISIS 396443	Controlled study (CS3B) Control	**Later-onset SMA** (Studies CS2/CS12): ISIS 396443
Number of subjects [a]	17 (100)	20 (100)	80 (100)	41 (100)	28 (100)
SMN2 copy number					
2 copies	12 (71)	17 (85)	78 (98)	40 (98)	1 (4)
3 copies	5 (29)	2 (10)	0	1 (2)	21 (75)
4 copies	0	0	0	0	6 (21)
Unknown	0	1 (5)	2 (3)	0	0
Age at symptom onset					
n		20	80	41	28
Median	Subjects are	56 d	6.5 w	8 w	15 m
Min., max.	pre-symptomatic	21, 154 d	2, 18 w	1, 20 w	3, 60 m
Age at diagnosis					
n	Not recorded	20	80	41	28
Median		81 d	11 w	20 w	25 m
Min., max.		0, 154 d	0, 29 w	2, 30 w	0, 144 m
Infantile-onset subjects only					
History of SMA symptoms experienced					
Hypotonia		19 (95)	80 (100)	41 (100)	
Developmental motor delay		17 (85)	71 (89)	39 (95)	
Paradoxical breathing		Not recorded	71 (89)	27 (66)	
Pneumonia or respiratory symptoms		9 (45)	28 (35)	9 (22)	
Limb weakness		19 (95)	79 (99)	41 (100)	
Swallowing or feeding difficulties		9 (45)	41 (51)	12 (29)	
Other		1 (5)	20 (25)	14 (34)	
Later-onset subjects only					
SMA type					
2					11 (39)
3					17 (61)
Ambulatory status					
Ambulatory					13 (46)
Non-ambulatory					15 (54)
Motor function maintained					
Sitting without support					28 (100)
Standing without support					12 (43)
Walking with support					17 (61)
Walking independently					13 (46)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

[a] For Studies SM201 and CS3A, number of subjects represents those who received at least one dose; for Study CS3B, the number randomized and dosed; for CS2/CS12 the number who received their first-ever dose in CS2.

Abbreviations: d = days, w = weeks, m = months.

SOURCE: SM201 CSR Table 26; CS3A CSR Table 16; CS3B CSR Table 11; 5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy Appendix A, Table 3.

3.1.2 試験中の曝露量及び試験期間

投与回数及び試験期間は試験によって異なる。CS3B 試験の被験者は、承認申請のためのデータカットオフ時点で ISIS 396443 投与回数の中央値が 4 回であった。ISIS 396443 投与群の 14 例（18%）が 5 回（負荷投与を 4 回と維持投与を 1 回）、25 例（31%）が 6 回投与を受けていた（表 7）。試験期間の中央値は 162（6～442）日間（ISIS 396443 投与群の中央値が 188 日間、対照群の中央値が 129 日間）であった。

症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした最長の試験（CS3A 試験）では、投与回数の中央値が 7 回（2～9 回）、試験期間の中央値が 670（62～988）日間であった（表 7）。

未発症 SMA 乳児患者では、現在までの ISIS 396443 投与回数の中央値が 5（1～6）回、試験期間の中央値が 234（2～378）日間であった（表 7）。

CS2 試験で初回投与を受け縦断的解析に含まれた遅発型 SMA 患者では、ISIS 396443 の投与回数が CS2 試験で最高 3 回、CS12 試験で最高 4 回であった。両試験を通じた投与回数の中央値は 6 回（1～7 回）、試験期間の中央値は約 1050（31～1219）日間であった。

表 7　　試験中の投与回数及び試験期間：症候性及び未発症 SMA 患者を対象とした試験

	Pre-symptomatic SMA (Study SM201): ISIS 396443	Infantile-onset SMA			Later-onset SMA (Studies CS2/CS12): ISIS 396443
		Open-label study (CS3A): ISIS 396443	Controlled study (CS3B)		
			ISIS 396443	Control	
Number of subjects [a]	17 (100)	20 (100)	80 (100)	41 (100)	28 (100)
Maximum number of doses or procedures allowed by protocol(s)	10	12	6	6	6/7 [b]
Number of doses or procedures administered					
1	1 (6)	0	2 (3)	2 (5)	1 (4) [d]
2	0	1 (5)	3 (4)	2 (5)	0
3	3 (18)	2 (10)	13 (16)	7 (17)	3 (11)
4	3 (18)	2 (10)	23 (29)	12 (29)	0
5	5 (29)	0	14 (18)	7 (17)	0
6	5 (29)	5 (25)	25 (31)	11 (27)	17 (61)
7	0	3 (15)	-	-	7 (25)
8	0	5 (25)	-	-	-
9	0	2 (10)	-	-	-
10	0	0	-	-	-
11	-	0	-	-	-
12	-	0	-	-	-
n	17	20	80	41	28
Median	5	7	4	4	6
Min., max.	1, 6	2, 9	1, 6	1, 6	1, 7
Time on study (days)					
n	17	20	80	41	28
Median	234	670	187.5	129	1051.5
Min., max.	2, 378	62, 988	6, 442	20, 423	31, 1219

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

[a] For Studies SM201 and CS3A, number of subjects represents those who received at least one dose; for Study CS3B, the number randomized and dosed; for CS2/CS12 the number who received their first-ever dose in CS2.

[b] Subjects could have received up to 2 or 3 doses in CS2 depending on the cohort to which they were recruited.

SOURCE: SM201 CSR Table 14 and Table 15; CS3A CSR Table 17 and Table 18; CS3B CSR Table 12 and Table 13; 5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy Appendix A, Table 5 and Table 6.

3.2　　全有効性試験の結果の比較検討

I 型、II 型、III 型及び未発症 SMA の複数の疾患表現型で得られている有効性データ全体が、SMA 患者での ISIS 396443 の有効性を一貫して明確に示している。シャム処置対照試験（CS3B）で認められた頑健な有効性は、CS3A 試験での長期間にわたる同様の改善を裏付けている。SMA と遺伝的に診断された未発症乳児でも、ISIS 396443 治療により、SMA に罹患した兄弟姉妹の臨床経過及び SMA の自然経過とは異なり、非 SMA の健康乳児で予想される発達と同様に、運動マイルストーンを達成しつづけ運動機能が発達している。最後に、CS2 試験で最初の ISIS 396443 投与を受けた遅発型 II 型及び III 型 SMA 患者の縦断的解析の結果から、ベースラインからの運動機能、上肢筋力及び歩行運動の改善、及び経時的な効果維持が示されており、これらはすべて発症後の患者で一般的にみられる機能低下とは対照的である。

有効性評価の結果を 3 つの主要な有効性分類、すなわち運動機能（3.2.1 項）、生存及び成長（3.2.2

項）及び電気生理学（3.2.3 項）に分けて以下に記載する。すべての ISIS 396443 試験で、根本原因及び SMA の合併症に関連する臨床エンドポイントの評価を行った。しかし、被験者の人口統計学的特性及び SMA 病歴が試験間で異なっていたため、臨床評価項目に対する ISIS 396443 の影響の評価は、個々の試験対象集団に最適なバリデートされたツールを使用した（図 3）。

3.2.1 運動機能

I 型 SMA の臨床経過は、運動機能獲得ではなく消失と関連する結果、運動機能が徐々に減退することが知られている。I 型 SMA の自然経過は、特に生後 3 ヵ月以内に発症した小児において、SMA 発症後いかなる運動マイルストーンも達成されないことを強く示している。特に、I 型 SMA の定義によれば、I 型 SMA 乳児患者では例外なく自力で座ることができず（Finkel 2014; Rudnik-Schöneborn 2009）、頭部コントロールが可能となるのは 1 割未満である（Rudnik-Schöneborn 2009）。米国内神経筋疾患クリニックで実施した 10 年間にわたる試験において、18 ヵ月齢まで生存した I 型 SMA 患者 65 例では手指、足指及び顔面運動をわずかに認める程度であった（Bach 2007）。

症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象としたピボタル試験（CS3B）及び支持的試験（CS3A）、及び未発症乳児を対象とした試験（SM201）における運動機能の評価は、それぞれ HINE の 2 項（Haataja 1999）及び CHOP INTEND に基づいて実施した。SM201 試験の運動マイルストーンの評価には WHO 基準も使用し、非 SMA の健康乳児における発達の運動機能評価との比較を可能とした。SMA 発症年齢及び SMA 表現型の違いに基づき、遅発型 SMA 患者（CS2/CS12 の縦断的解析）における運動機能に対する ISIS 396443 の効果は、HFMSE、ULM（歩行不能被患者）及び 6MWT（歩行可能患者）を用いて評価した。

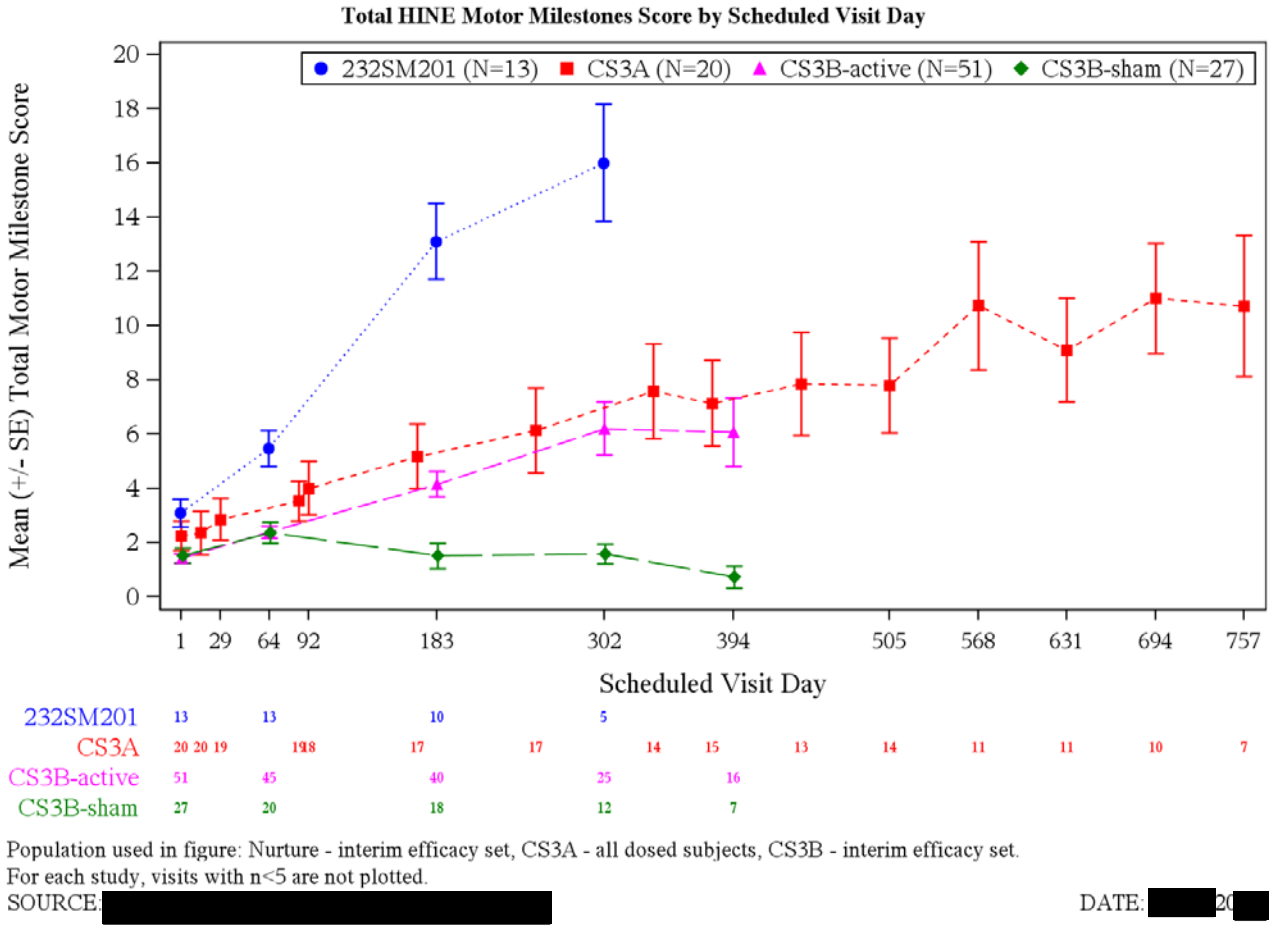
3.2.1.1 SMA 乳児患者における運動機能評価

3.2.1.1.1 運動マイルストーン

症候性乳児期発症型 SMA 患者及び未発症 SMA 患者における運動マイルストーン達成状況を比較した結果、以下のことが示された（図 16）。

- CS3B 及び CS3A 試験で ISIS 396443 を投与した症候性乳児期発症型 SMA 患者では、CS3B 試験の対照群と比べて運動マイルストーンが大きく改善した。
- CS3B 試験の対照群で認められた低下は、I 型 SMA の自然経過と一致した。
- CS3B 試験と CS3A 試験は、1 年後（394 日目）まで運動マイルストーンの改善が同様であった。
- CS3A 試験の被験者では長期間にわたり運動マイルストーン達成における有益性が持続した。
- SM201 試験の未発症患者で運動マイルストーンの達成度がより大きかったことから、発症前に ISIS 396443 の投与を開始することにより正常な発達が促されると思われる。

図 16　　予定来院日ごとの平均 HINE 運動マイルストーン総スコア



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]

[redacted]

CS3B 試験及び CS3A 試験における ISIS 396443 投与患者の運動マイルストーン達成の度合いも臨床的に意味ある結果であった。自力座位保持が不能なことによって、I 型 SMA を重症度の低い表現型と識別することができる。I 型 SMA 患者は自力座位が可能となることはなく、II 型 SMA 患者は自力歩行が不可能である。このような自然経過及び CS3B 試験の対照群における所見とは異なり、CS3B 試験（CSR CS3B、表 18）及び CS3A 試験（CSR CS3A、表 49）の乳児期発症型 SMA 患者ではデータカットオフ前の最終来院で次のマイルストーンが達成された。

- 完全な頭部コントロール：CS3B 試験の 9 例（18%）及び CS3A 試験の 9 例（45%）
- 自力で座る（寄りかかって座る、安定して座る又はピボット［回転］）：CS3B 試験の 5 例（10%）及び CS3A 試験の 8 例（40%）
- 寝返り（うつ伏せから仰向け、又はその逆）：CS3B 試験の 18 例（35%）及び CS3A 試験の 7 例（35%）
- 立つ（支えられて又は手助けなしで立つ）：CS3B 試験の 1 例（2%）及び CS3A 試験の 5 例（25%）
- 歩く（伝い歩き又は手助けなし）：CS3A 試験の 2 例（10%）

未発症 SMA 乳児患者における HINE 及び WHO 基準に基づく運動マイルストーン達成の結果から、SMA と遺伝的に診断された乳児に対して発症前に治療を開始することにより運動機能障害を防ぎ正常な発達を促す可能性が示唆された。

6 ヵ月齢の健康乳児で予想される発達と比べて、ISIS 396443 を投与した発症前 SMA 乳児患者の大半で年齢相応の正常な運動機能発達が認められた（CSR SM201、表 17）。ベースラインと比較した HINE 運動マイルストーンの改善が、Day 64 には 13 例中 12 例、Day 183 には 10 例中 10 例、Day 302 には 5 例中 5 例で認められた。7 ヵ月齢以上の 7 例中 5 例は自力で座ることができた（表 8）。8 ヵ月齢以上の 5 例中 1 例は手助けなしで立つことができた。このほかに 8 ヵ月齢未満の 2 例は支えられて立つことができた。11 ヵ月齢以上の 1 例は支えられて歩くこと（伝い歩き）ができた。

これらの HINE 運動マイルストーンの結果は、健康小児で 24 ヵ月齢までに獲得されると予想される WHO 運動マイルストーンの解析によって確認された（CSR SM201、図 1）。Day 183 に、10 例中 6 例（4 例は *SMN2* コピーが 2 個、2 例は *SMN2* コピーが 3 個）が Day 64 の前回来院時から新たに 1～2 項目の WHO 運動マイルストーンを達成した。この 6 例中 5 例（3 例は *SMN2* コピーを 2 個、2 例は *SMN2* コピーを 3 個有していた）は支えなしで座ることができ、*SMN2* コピーを 2 個有していた 2 例及び *SMN2* コピーを 3 個有していた 1 例は手助けありで立つことができ、*SMN2* コピーを 3 個有していた 1 例は手と膝で這うことができた（CSR SM201、表 59）。Day 302 に、4 例が支えなしで座るという WHO 運動マイルストーンを達成し、Day 183 に支えなしで座れていた他の 1 例が手と肘で這う、手助けありで立つ、手助けありで歩くという WHO 運動マイルストーンを達成した。この症例は Day 365 に自力で立つという WHO 運動マイルストーンを達成した（CSR SM201、表 59）。

表 8　　データカットオフ時の有効性の要約 – SM201 試験

Study SM201: Summary of efficacy as of data cutoff of [redacted]20[redacted]

Subject number	SMN2 copy number	Age (days) at last visit	Vital status at last visit	Motor milestones at baseline, at last visit					CHOP INTEND total score: at baseline, at last visit
				Kicking Max is 4	Head control Max is 2	Sitting Max is 4	Standin Max is 3	Walking Max is 3	
503-001	2	[redacted]	Alive	1, 4	0, 2	0, 4	0, 3	0, 2	57, 64
504-002	2	[redacted]	Alive	2, 4	1, 0	0, 3	0, 1	0, 0	60, 58
504-001	2	[redacted]	Alive	2, 4	1, 2	0, 4	0, 0	0, 0	59, 57
302-001	2	[redacted]	Alive	0, 4	0, 2	0, 1	0, 0	0, 0	39, 43
302-002	2	[redacted]	Alive	0, 4	0, 2	0, 4	0, 0	0, 0	40, 59
510-001	2	[redacted]	Alive	2, 2	0, 1	0, 1	0, 0	0, 0	45, 56
511-001	2	[redacted]	Alive	2, 4	0, 2	0, 1	1, 2	0, 1	41, 60
503-003	2	[redacted]	Alive	2, 1	0, 1	0, 1	0, 1	0, 0	55, 60
506-001	2	[redacted]	Alive	1, 2	1, 1	0, 0	0, 0	0, 0	44, 41
504-003	3	[redacted]	Alive	1, 4	2, 2	0, 2	0, 2	0, 0	60, 64
501-001	3	[redacted]	Alive	2, 3	2, 2	0, 3	1, 1	0, 0	56, 64
511-002	3	[redacted]	Alive	2, 4	1, 2	0, 2	1, 1	0, 1	40, 60
504-004	3	[redacted]	Alive	2, 2	1, 2	0, 1	0, 0	0, 0	58, 63

Subjects are ordered by SMN2 copy number then age at last visit (oldestfirst).

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

##[redacted]##

3.2.1.1.2 CHOP INTEND

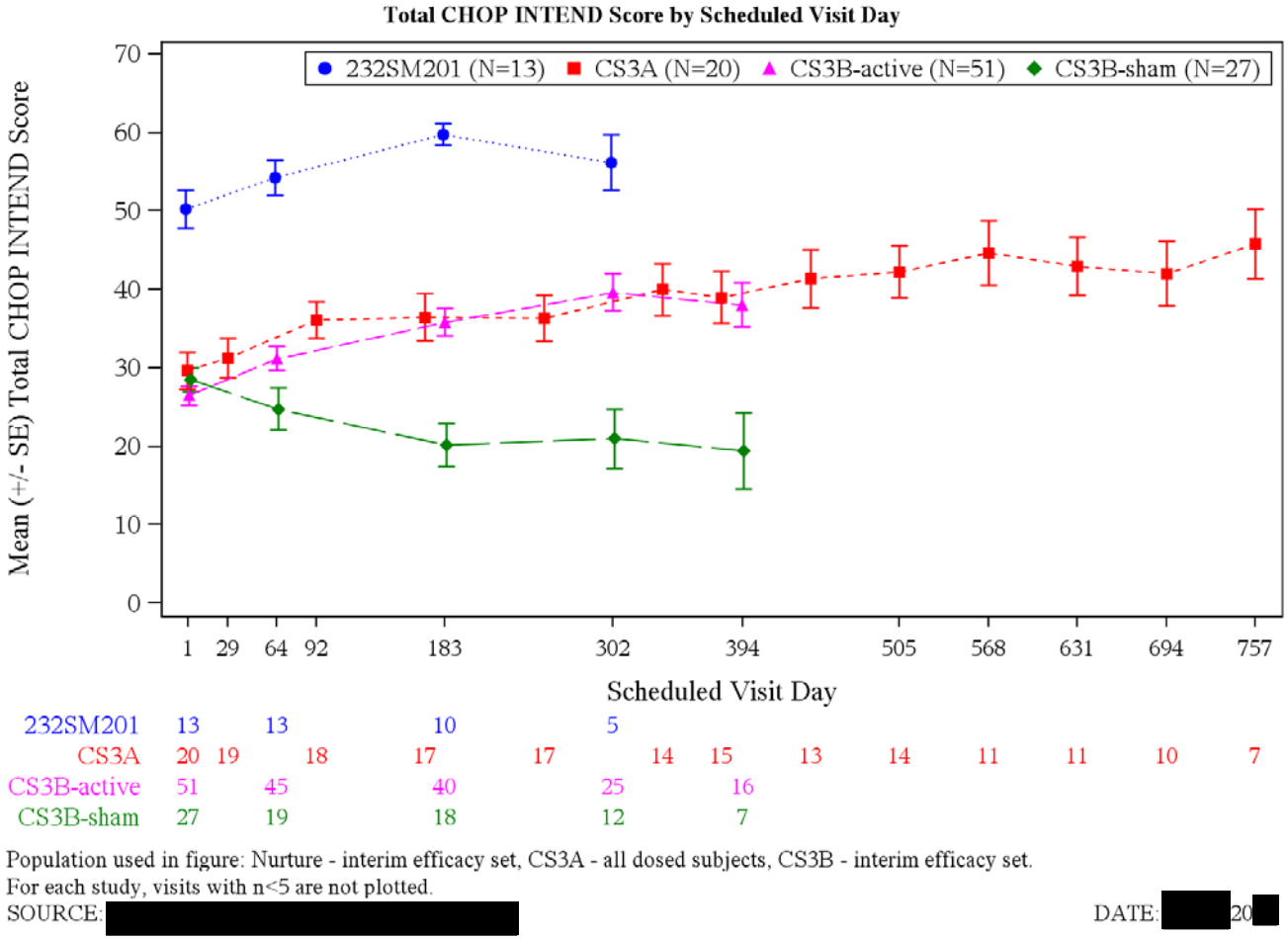
CHOP INTEND はバリデートされた 16 項目からなる 64 ポイントの運動評価であり、症候性 SMA 乳児患者の運動スキルを評価し、SMA 患者の脆弱性と被験薬に対する忍容性を考慮するようにデザインされている（Glanzman 2011a）。したがって、この動的スケールは運動機能の障害及び進行的悪化を想定しており、健康乳児の運動機能を評価するためにはデザインされていない。

CS3A 及び CS3B 試験の症候性乳児期発症型 SMA 患者におけるベースラインの CHOP INTEND 総スコアの平均は同様（約 30 ポイント）であり、症候性 SMA 患者集団とも一致していた。予想どおり、SM201 試験の未発症 SMA 患者ではベースラインの平均総スコアが高く（約 50）、非 SMA 健康乳児の総スコアと同様であった。

CHOP INTEND の経時的な評価結果を図 17 に示す。

- ISIS 396443 を投与した乳児期発症型 SMA 患者では CHOP INTEND 総スコアの平均値が一定の割合で経時的に改善（増加）したのに対し、CS3B 試験の対照群では悪化（減少）が認められた。Day 64 以降、ISIS 396443 投与群と対照群の間に明らかな差が認められた。
- CS3B 試験の対照群で認められた CHOP INTEND 総スコアの減少は、I 型 SMA の自然経過と一致した。
- CS3A 試験の被験者では長期間にわたり CHOP INTEND 総スコアが継続的に増加した。
- SM201 試験の未発症 SMA 患者における CHOP INTEND 総スコアは Day 183 までに動的範囲の上限に近づいた。

図 17　　予定来院日ごとの平均 CHOP INTEND 総スコア



##[redacted]##

CHOP INTEND 総スコアの経時的な解析に加え、事前に規定したカテゴリー分析を実施し、ベースラインからの増加が一般に検査のばらつきの範囲を超えていると考えられる 4 ポイント（Finkel 2014; Glanzman 2010）以上の被験者の割合を評価した。

各試験でのデータカットオフ前の最終来院時に、CS3B、CS3A 及び SM201 試験で ISIS 396443 を投与された被験者では大半が 4 ポイント以上の上昇を示したのに対し、CS3B 試験の対照群では 56%が何らかの悪化、48%が 4 ポイント以上の悪化を示した。各試験で CHOP INTEND が 4 ポイント以上改善した被験者の割合は以下のとおり。

- CS3B 試験：Day 183、302 及び 394 来院のうち最も遅い時点で、被験者の 65%がベースラインから 4 ポイント以上、61%が 6 ポイント以上改善した（CSR CS3B 表 80）。
- CS3A 試験：11 例（55%）が 4 ポイント以上改善した（CSR CS3A 表 27）。
- SM201 試験：Day183 来院時、8 例（80%）が 4 ポイント以上、5 例（50%）（4 例は *SMN2* コピーを 2 個、1 例は *SMN2* コピーを 3 個有していた）が 10 ポイント以上改善した（CSR SM201 表 39）。

3.2.1.2 遅発型（II 型及び III 型）SMA 患者における運動機能評価

縦断的解析において、遅発型（II 型及び III 型）SMA 患者の運動機能に対する ISIS 396443 の効果を HFMSE（歩行可能及び歩行不能患者）、ULM（歩行不能患者）及び 6MWT（歩行可能患者）により評価した。遅発型 SMA の運動機能は異なるエンドポイントを用いて評価したが、得られた結果は乳児期患者で用いた評価方法での結果と一致し、自然経過のデータと一致せず臨床的に意味のある継続的な運動機能改善が示された。

自然経過のデータに基づき、臨床的に意味のある運動機能の変化は HFMSE では 3 ポイント、ULM では 2 ポイント、6MWT では 30 メートルに相当すると考えられる（1.4.2 項）。平均経時変化に加え、CS2/CS12 試験に組み入れられた遅発型 SMA 患者の縦断的解析でも、これらの運動機能パラメータにおける臨床的に意味のある変化を検討した。遅発性 SMA 患者の縦断的解析の結果は、M5.3.5.3-1 に記載する。

3.2.1.2.1 HFMSE

II 型 SMA 患者でのベースラインの平均 HFMSE 総スコアは 21.3 ポイントであり、これは自然経過のデータと一致した（Mercuri 2016）。HFMSE 総スコアの最大は 66 ポイントで、スコアが高いほど運動機能の改善を示す。総スコアの小さな変動（約 1～2 ポイント）は II 型又は III 型 SMA 患者で予想される範囲内であるが、3 ポイント以上であれば II 型 SMA の臨床的に意味のある改善を示すと考えられる。

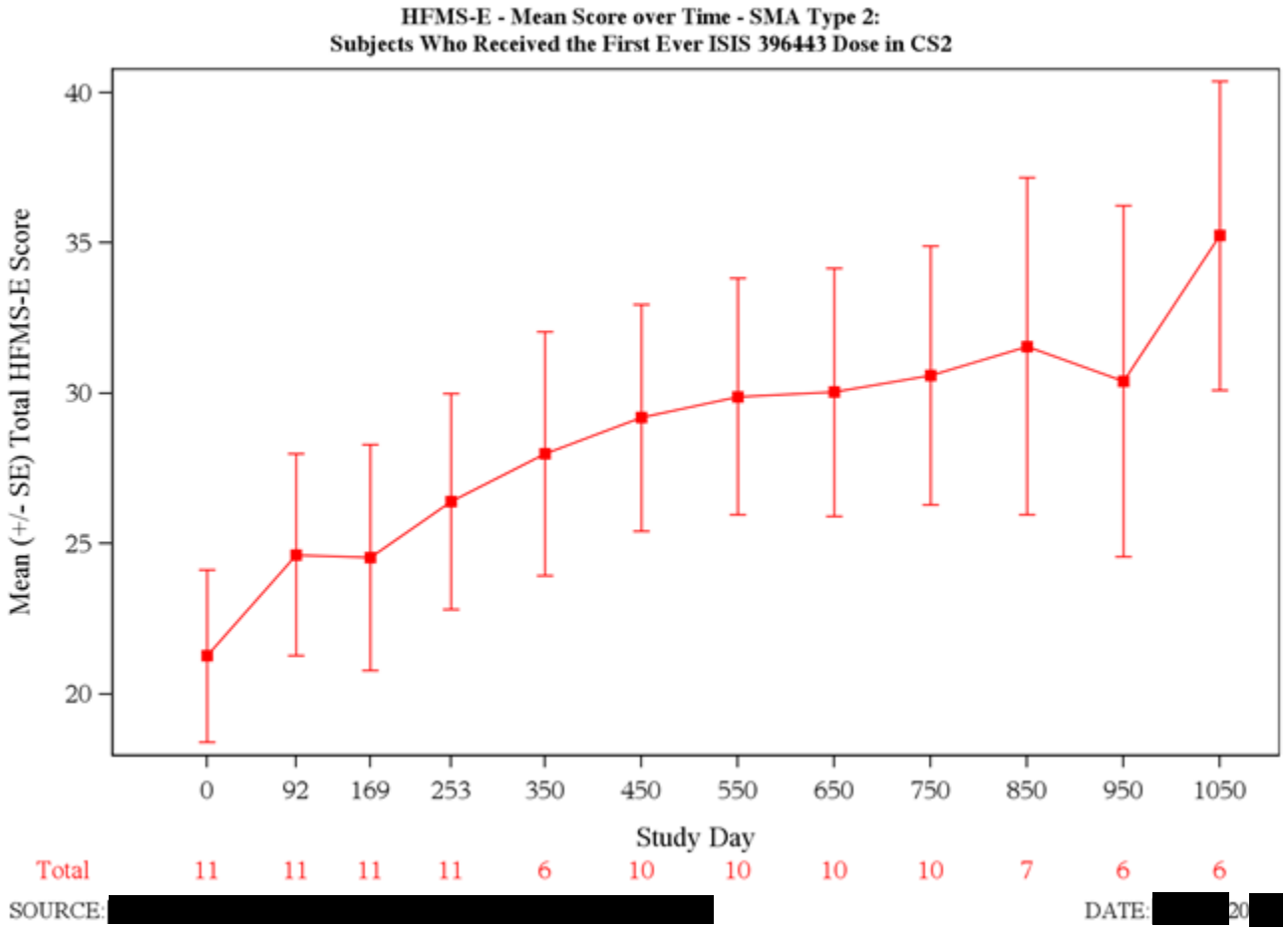
縦断的解析集団のうち、Day 253 には 27 例中 12 例（44%）で臨床的に意味のある改善（3 ポイント以上）が認められた（II 型 SMA 患者 11 例中 9 例［82%］及び III 型 SMA 患者 16 例中 3 例［19%］）。3 年目（Day 1050）までに、II 型 SMA 患者全 6 例（100%）及び III 型 SMA 患者 7 例中 2 例（29%）で HFMSE が 3 ポイント以上改善した（M5.3.5.3-1、表 16 及び表 17）。

図 18 に示す結果から、II 型 SMA 患者では HFMSE 総スコアが初回投与後から 3 年間は持続的

に増加したことが分かる。12 ヵ月間で 0.57 ポイント減少する自然経過のデータと比べて、II 型 SMA 患者でのベースラインからの HFMSE 総スコアの平均変化は Day 253 に 5.1 ポイントの上昇、Day 1050 に 12.3 ポイントの上昇であった（M5.3.5.3-1、表 8）。被験者をランダム効果とした複合対称共分散構造の混合効果モデルを用いてベースラインからの HFMSE 総スコアの変化を解析した。ベースラインの総スコア、スクリーニング時の年齢、CS2 試験の用量及び来院を固定効果とした。解析の結果、Day 92 から Day 1050 までの投与後の各時点における HFMSE 総スコアは有意な増加を示した（$p < 0.05$）（M5.3.5.3-1、表 12）。

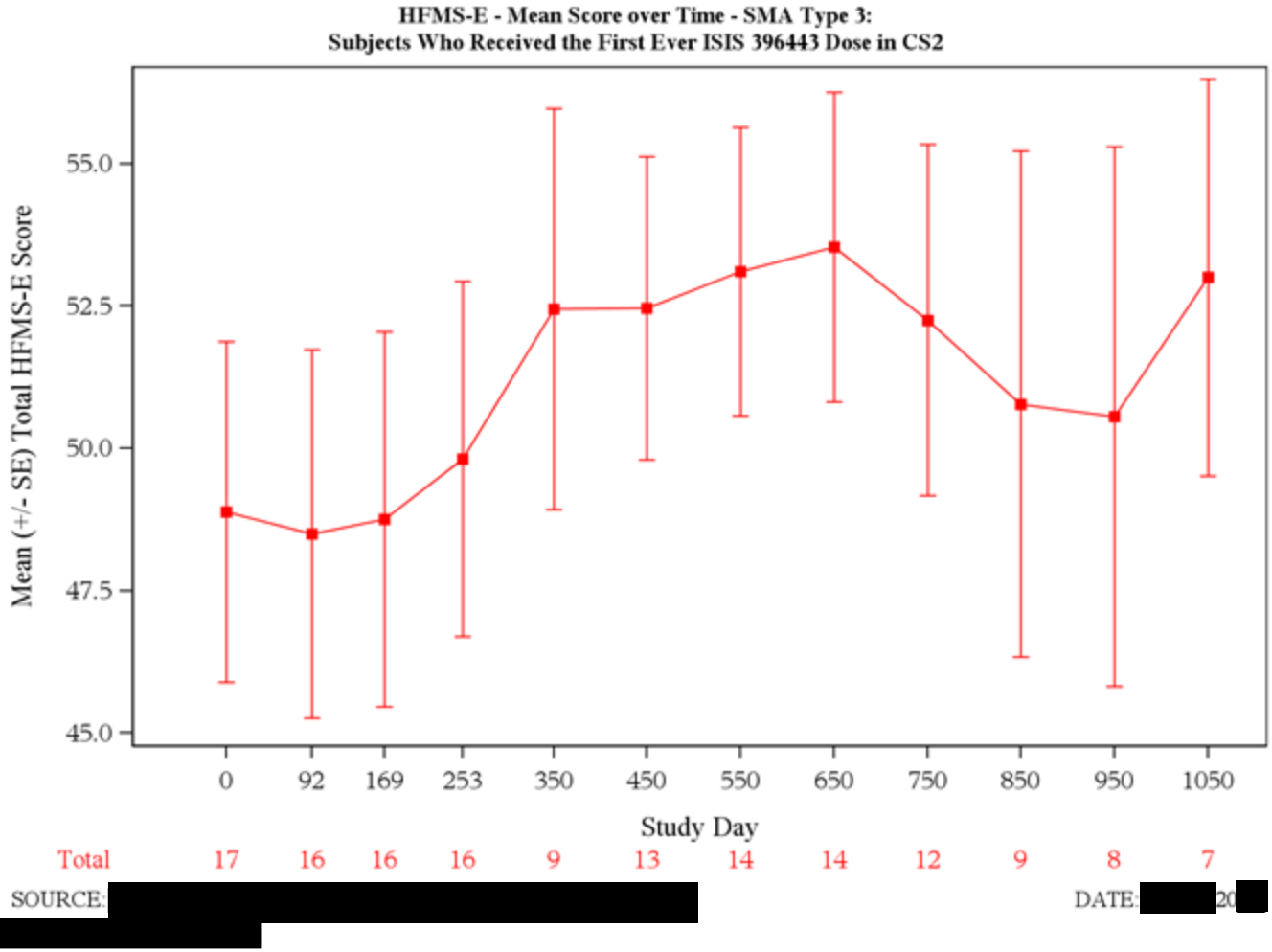
III 型 SMA 患者の結果でも経時的な改善が認められた（図 19）。予想されたとおり、重症度が低い病態及び天井効果を踏まえ、III 型 SMA 患者の方が HFMSE 総スコアは高く、ベースラインで動的範囲の上限に近かった（48.9 ポイント）。III 型 SMA 患者では経時的変化の度合いが小さかったが、この患者集団でも同様に、通常の経時的悪化とは異なり改善傾向が認められた(Mercuri 2016)。ベースラインからの平均変化は Day 253 に 1.3 ポイントの上昇、Day 1050 に 1.6 ポイントの増加であった（M5.3.5.3-1、表 9）。

図 18　　ベースラインからの平均 HFMSE 総スコアの経時的変化 – II 型 SMA：遅発型 II 型 SMA 患者、CS2/CS12 試験の縦断的解析



##[redacted]##

図 19　　ベースラインからの平均 HFMSE 総スコアの経時的変化 – III 型 SMA：遅発型 III 型 SMA 患者、CS2/CS12 試験の縦断的解析



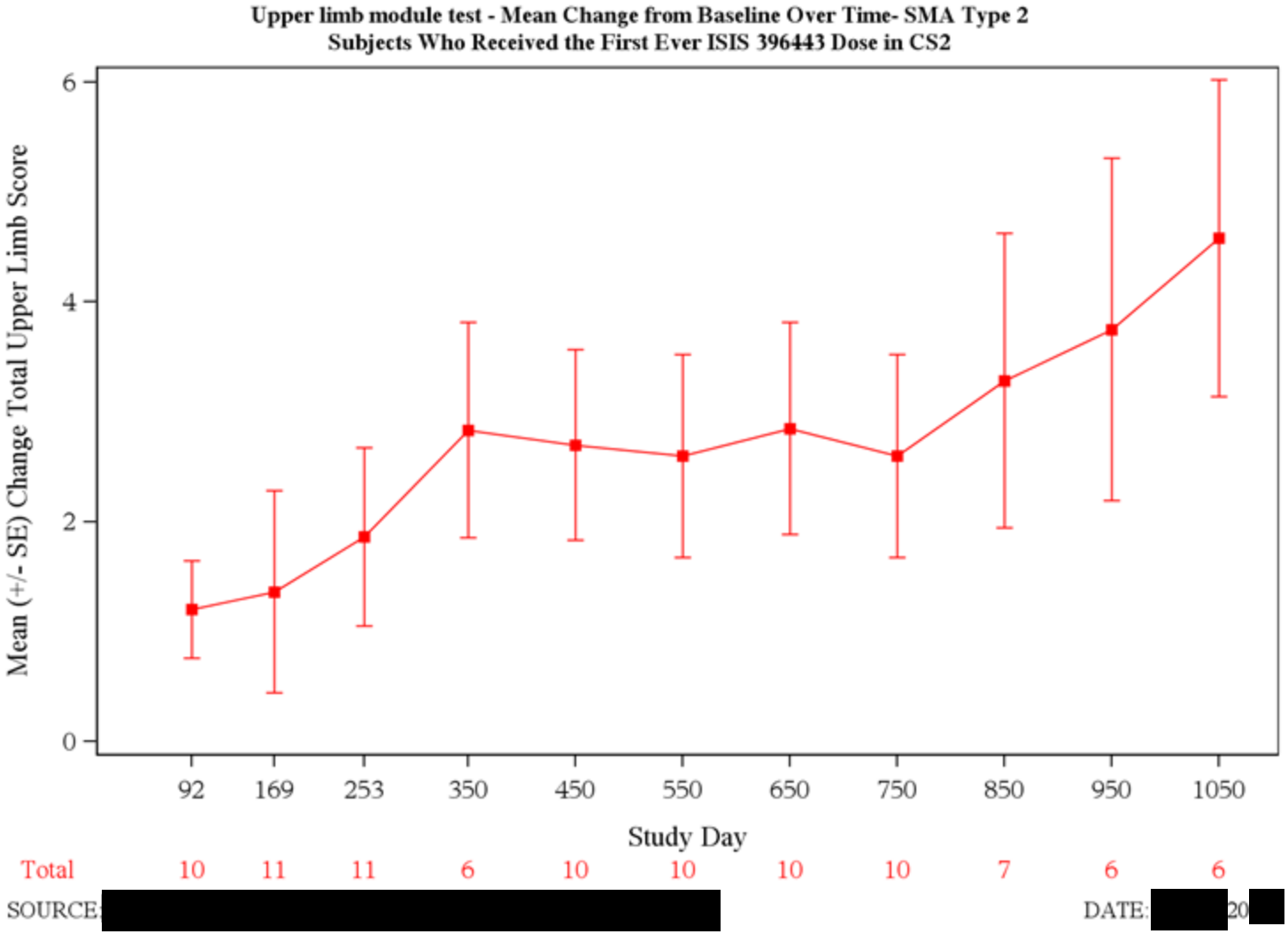
3.2.1.2.2 上肢モジュールテスト

ULM は歩行不能患者における上肢機能及び筋力を評価するためにデザインされており、III 型 SMA 患者は歩行可能で 6MWT による評価が可能なため、III 型 SMA 患者の大半で実施しなかった。III 型 SMA 患者 10 例で ULM 評価を 1 回以上行っており、このうち 6 例のみでベースラインとベースライン後の ULM データが両方得られている。縦断的解析に含まれた II 型 SMA 患者におけるベースラインの平均 ULM は 11.9 ポイントであり、これは歩行不能患者における自然経過のデータと一致する（Sivo 2015）。ULM 総スコアの最大は 18 ポイントである。

ULM 評価を行った縦断的解析集団のうち、Day 253 には 17 例中 6 例（35%）で臨床的に意味のある ULM の改善（2 ポイント以上）が認められた（II 型 SMA 患者 11 例中 5 例［45%］及び III 型 SMA 患者 6 例中 1 例［17%］）。3 年目（Day 1050）までのデータがある患者のうち、8 例中 4 例（50%）（II 型 SMA 患者 6 例中 4 例［67%］）で 2 ポイント以上改善した（M5.3.5.3 項付録 A、表 19）。

12 ヵ月間で 0.04 ポイント変化する自然経過のデータとは異なり、II 型 SMA 患者での ULM 総スコアは 3 年間を通じて増加した（図 20）。II 型 SMA 患者でのベースラインからの平均変化は Day 253 に 1.9 ポイント、及び Day 1050 に 4.6 ポイントの増加であった（M5.3.5.3-1、表 18）。III 型 SMA 患者の大半が CS2 及び CS12 試験を通じて歩行可能であり、上肢機能の経時的な変化を評価するためのデータはごく限られている。ベースラインと Day 253 以降の両方の ULM 評価が得られている III 型 SMA 患者 6 例中 5 例のベースライン総スコアは、このスケールの最大となる 18 ポイントであった（M5.3.5.3-1、表 29）。これらの患者の結果は安定しており、上肢機能の経時的な低下傾向を示さなかった。

図 20　　ベースラインからの平均 ULM 総スコアの経時的変化 – II 型 SMA、CS2/CS12 試験の縦断的解析



[redacted]

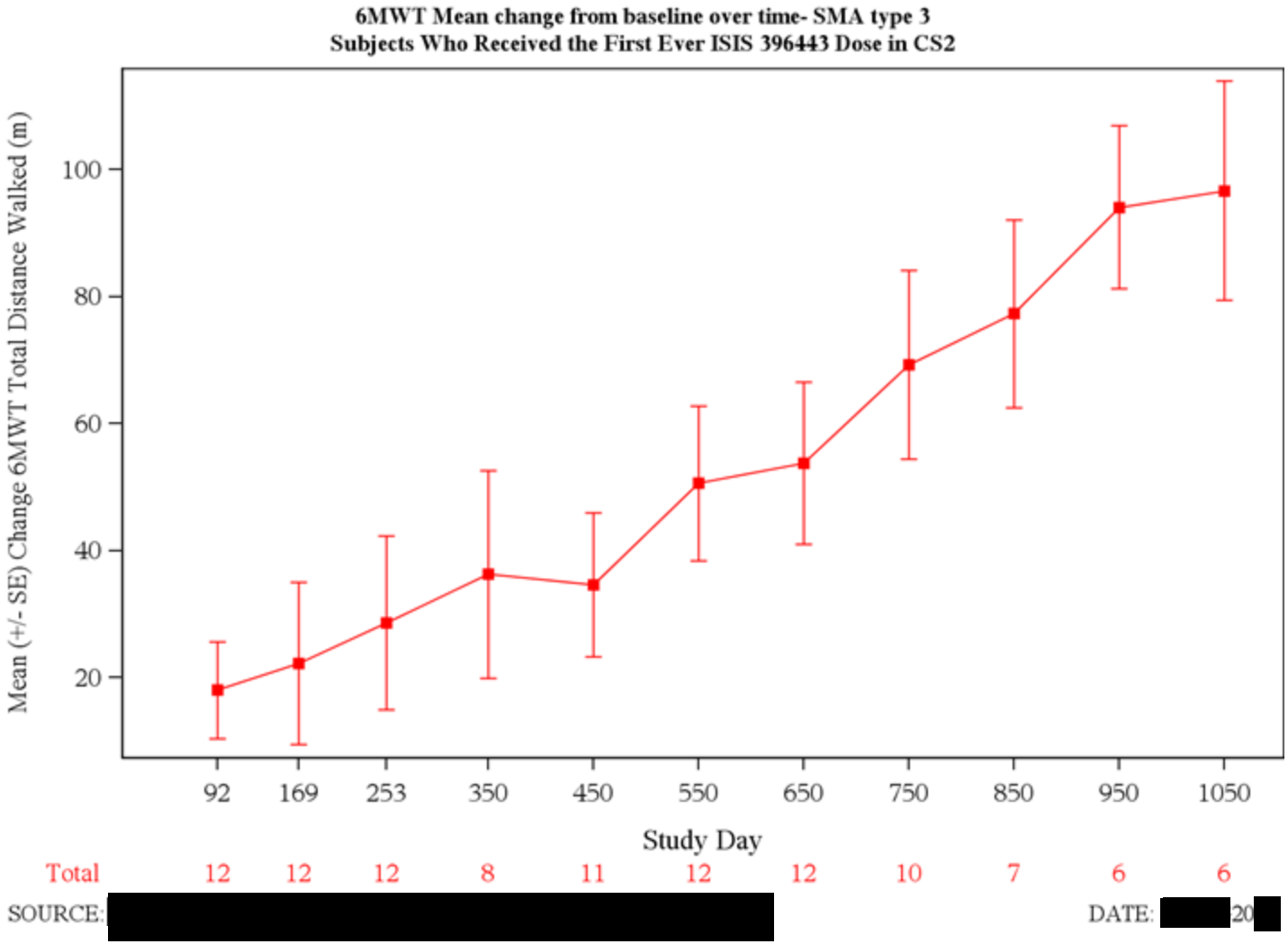
3.2.1.2.3 6MWT

歩行可能な遅発型 SMA 患者における歩行能力及び持久力を評価するために 6MWT を用いた。縦断的解析に含まれた歩行可能な患者 13 例で CS2 又は CS12 試験中に 6MWT 評価を行っており、その多くがベースラインから 30 メートル以上改善していた。CS12 試験のスクリーニング時に 6MWT 評価を実施できなかった 3 例も、その後の試験中に 6MWT 評価が行われている。これらの患者は II 型 SMA であり、CS12 試験中に初めて支えなしで歩行した（CSR CS12、11.3.1.4 項）。

Day 253 に、13 例中 6 例（46%）が臨床的に意味があると考えられる 30 メートル以上の 6MWT の改善を示した。3 年目（Day 1050）までに、CS12 試験で初めて歩いた II 型 SMA 患者を含む 7 例中 7 例（100%）が臨床的に意味のある歩行機能の改善を示した（M5.3.5.3-1、表 21）。

ベースラインでは、III 型 SMA 患者における平均 6MWT は 253.3 メートルであり、これは III 型 SMA 患者の自然経過と一致する。12 ヵ月間で 1.46 メートル減少する自然経過のデータ（Mazzone 2013）とは異なり、6MWT で測定した歩行距離は経時的な増加傾向を示した（図 21）。ベースラインからの平均変化は Day 253 に 28.6 メートル（12 例）、Day 1050 に 96.7 メートル（6 例）であった（M5.3.5.3-1、表 20）。

図 21　　ベースラインからの平均 6MWT スコアの経時的変化 – III 型 SMA、CS2/CS12 試験の縦断的解析



##[redacted]##

3.2.1.3 運動機能：結論

ISIS 396443 臨床開発プログラムにおいて、広範な SMA 表現型を含む症候性患者及び未発症患者の両方で複数の異なるエンドポイントにより一貫した運動機能の改善が示されたことから、SMA 治療における ISIS 396443 の有効性が確認された。乳児期発症型 SMA 患者を対象とした無作為化シャム処置対照試験（CS3B 試験）の結果により、非盲検試験で示されていた運動機能及び運動マイルストーンに対する長期的効果が裏付けられた。

3.2.2 生存及び成長

3.2.2.1 全生存期間及び無イベント生存期間

3.2.2.1.1 無イベント生存期間

I 型 SMA 患者における死亡又は永続的換気時の年齢の中央値は 6.1～24 ヵ月と報告されている（Finkel 2014; Oskoui 2007; Rudnik-Schöneborn 2009）。中央値の範囲が広いのは個々の患者での *SMN2* コピー数の違い及び患者の受けた標準治療の違いによると考えられる。I 型 SMA 患者における死亡又は永続的換気時の年齢の中央値は、*SMN2* コピーを 2 個有する患者では 6.1～10.5 ヵ月、*SMN2* コピーを 3 個有する患者では 19.0 ヵ月と報告されている（Finkel 2014; Rudnik-Schöneborn 2009）。SMA 患者に対する非侵襲性及び侵襲性の補助換気の利用率が高くなると I 型 SMA 患者の生存期間は延長するが、補助換気は神経筋力低下に影響を及ぼさないため機能の改善にはつながらない（Gregoretti 2013）。

生存期間に対する呼吸補助及び非侵襲性換気の影響を明らかにするため、乳児期発症型 SMA 患者を対象とした試験で無イベント生存率を評価した（イベントは死亡、永続的換気又は気管切開と定義）。I 型 SMA の自然経過試験において、死亡又は永続的換気の複合エンドポイントに達した年齢の中央値は 13.5 ヵ月であった（Finkel 2014）。CS3B 及び CS3A 試験で用いた永続的換気の定義は、自然経過試験での定義（1 日 16 時間以上の BiPAP 又は挿管を 14 日間以上継続）と類似していた。

CS3B 試験の結果は CS3A 試験の結果を裏付けており、ISIS 396443 を投与することにより、自然経過試験及び CS3B 試験の対照群の生存期間よりも全死亡期間及び無イベント生存期間が延長することが示された（図 22）。CS3B 試験の対照群では推定生存期間の中央値が 25.4 週間（約 6 ヵ月間）、95%CI の下限が 13.6 週間（約 3 ヵ月間）であった。これは、自然経過試験で報告された *SMN2* コピーを 2 個有する I 型 SMA 患者の無イベント生存期間と一致する（Finkel 2014; Rudnik-Schöneborn 2009）。CS3B 試験及び CS3A 試験のいずれでも、死亡又は永続的換気までの期間の中央値はイベント数が少なすぎて算出できなかった。

CS3B 試験の中間解析時に、対照群の 20 例（49%）が死亡又は永続的換気の基準を満たしていた（CS3B CSR、表 19）。CS3B 試験では ISIS 396443 投与群の 27 例（34%）（CS3B CSR、表 19）及び CS3A 試験では 7 例（35%）（CS3A CSR、表 25）がデータカットオフ時に死亡又は永続的換気の基準を満たしていた。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 0.71 で

あり、ISIS 396443 投与後に対照と比べてリスクが 29%減少することが示された（CS3B CSR、表 19）。死亡又は永続的換気までの期間を推定したカプラン・マイヤー曲線で、6 ヵ月目には投与群間に明白な差が認められた（図 22）。CS3B 試験のデータでは、ISIS 396443 投与群で報告されたイベントの大半が、十分に治療効果が得られる前の負荷用量投与期間の早期に発現していた。

CS3B 試験では 2 つの副次評価項目により発症期間に基づいて治療効果を評価した。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 6 例（15%）及び対照群の 21 例中 10 例（48%）が死亡又は永続的換気に至った（CS3B CSR、表 20）。対照群に対する ISIS 396443 群のハザード比は 0.21 であり、ISIS 396443 投与後に死亡又は永続的換気リスクが 79%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 群と対照群とで評価項目を達成した被験者の割合は同様であった（両群とも約 50%）（CS3B CSR、表 21）。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。

呼吸器疾患は I 型及び II 型 SMA 小児患者における初期症状であり主な死因であることから、死亡又は永続的換気までの期間を SM201 試験の未発症乳児患者での主要評価項目に設定した。呼吸介入イベントは、1 日 6 時間以上の侵襲性又は非侵襲性換気を 7 日間以上継続若しくは気管切開と定義した。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（SM201 CSR、表 36 及び図 9）。データカットオフ前の最終来院時における SM201 試験の被験者の年齢は、中央値が約 200 日齢、74～380 日齢の範囲であった（表 8）。これらの結果は、CS3B 試験の対照群での死亡又は換気までの期間の中央値及び *SMN2* コピーを 2 個有する患者での無イベント生存期間を超えており、また、有効性は運動マイルストーンの達成からも明らかである。

遅発型（II 型又は III 型）SMA 患者は一般に成人期まで生存する（表 1）。また、遅発型 SMA の試験に組み入れられた被験者は、登録時に少なくとも 2 年の余命が必要であった。自然経過及び試験の選択基準に基づき予想されるとおり、CS12 試験に移行する遅発型 SMA 患者で追跡中に死亡又は永続的換気が必要となった者はいない。

3.2.2.1.2 全生存期間

図 23 に示すとおり、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。データカットオフ時に、CS3B 試験の 25 例（対照群 13 例［32%］及び ISIS 396443 投与群 12 例［15%］）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 0.44 であり、ISIS 396443 投与群では対照群と比べて死亡リスクが 56%低いことが示された（CS3B CSR、表 23）。CS3A 試験のデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、*SMN2* コピーを 2 個有する 13 例を含む 15 例（75%）が生存し試験を継続していた。これらの被験者はすべて 24 ヵ月齢以上であり、うち 7 例は 30 ヵ月齢以上、2 例は 36 ヵ月齢以上であった（CS3A CSR、表 24）。

CS3A 試験の 1 例が、この試験のデータカットオフ後に死亡した。

- 生後約 [redacted] ヵ月目に発症した [redacted] 歳女児が、[redacted] ヵ月齢で CS3A 試験のコホート 2 に組み入れられた。この被験者は運動マイルストーン、CHOP INTEND 及び CMAP で改善が認められ

た。粘液栓をきたし、緊急搬送中に心停止に至った。蘇生措置及び挿管が施されたが、MRI で非可逆的な低酸素虚血性損傷が確認された後に両親が生命維持装置からの離脱を決心した。

3.2.2.1.3 永続的換気

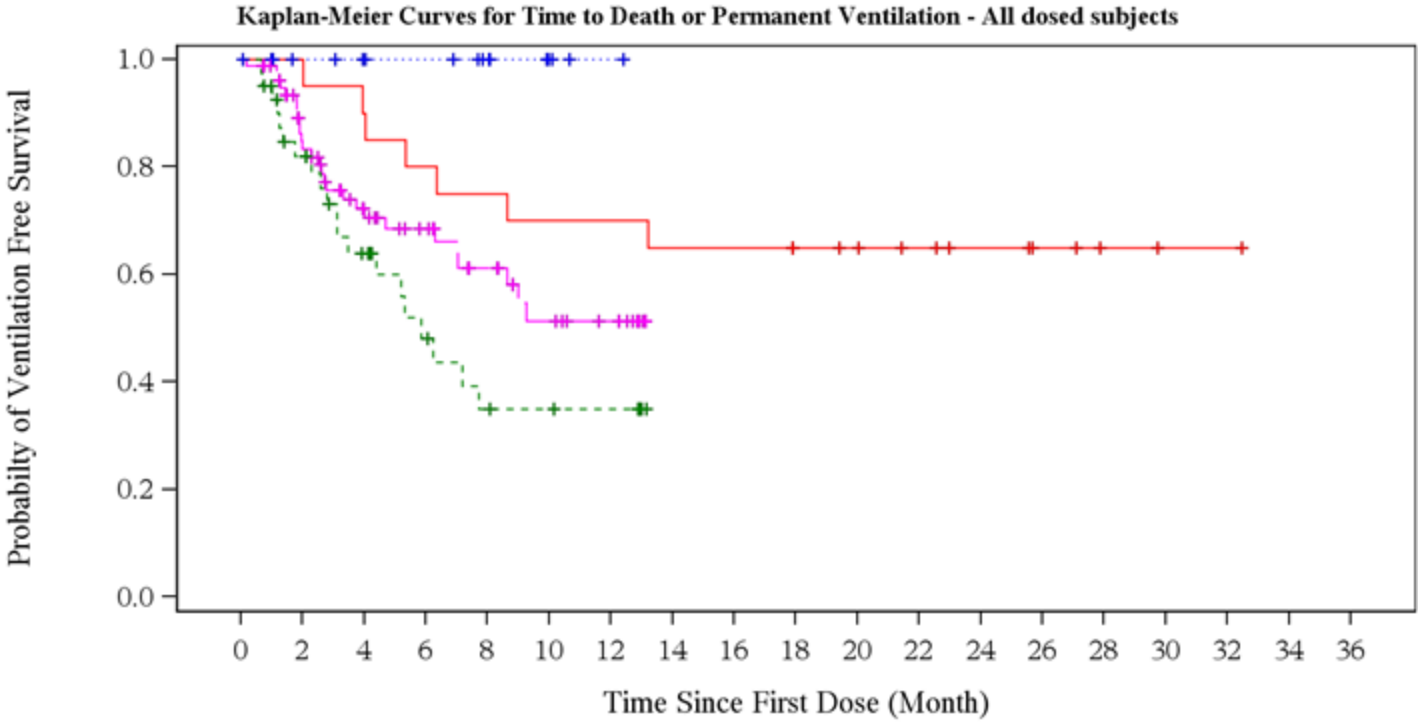
Finkel による自然経過試験で用いられた定義（Finkel 2014）と同じく、CS3B 試験及び CS3A 試験の被験者は、急性の可逆的イベントなしに気管切開を受けるか 14 日間（CS3A 試験）又は 21 日間（CS3B 試験）継続して 1 日 16 時間以上の補助換気を要した場合に永続的換気の基準を満たすものとした。CS3B 試験では治験責任医師がイベントを検討し、独立判定委員会が確認した。CS3B 試験の対照群では 9 例（22%）が永続的換気の基準を満たした（CS3B CSR、表 22）。CS3B 試験では ISIS 396443 投与群の 15 例（19%）（CS3B CSR、表 22）及び CS3A 試験では 3 例（15%）（CS3A CSR、表 24）が基準を満たした。対照群と比べて、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群では永続的換気リスクが 10%低かった（HR 0.90）（CS3B CSR、表 22）。

CS3B 試験での ISIS 396443 投与群の被験者は試験登録時の疾病の重症度が平均して高く、これが恐らく 2 つの治験治療群間で同様の永続的換気率となった一因と考えられる。さらに、永続的換気が必要となった ISIS 396443 投与群の被験者の大部分が、最大の効果が得られる前の治験治療開始 64 日間（負荷投与期間）までに基準を満たしていた。また、永続的換気が必要となった ISIS 396443 投与群の被験者では運動機能の改善が継続したのに対し、永続的換気が必要となった対照群の被験者では運動機能の改善が認められなかった。

CS3A 試験の 1 例が、データカットオフ後に永続的換気の基準を満たした。

生後 [redacted] 週目に発症した [redacted] 歳男児が、[redacted] ヵ月齢で CS3A 試験のコホート 1 に組み入れられた。この被験者は運動マイルストーン、CHOP INTEND 及び CMAP で意味のある改善が認められなかった。治験責任医師の判断により、この被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に永続的換気の基準に達した。

図 22　　死亡又は永続的換気までの期間を推定したカプラン・マイヤー曲線 – CS3B 試験、CS3A 試験及び SM201 試験

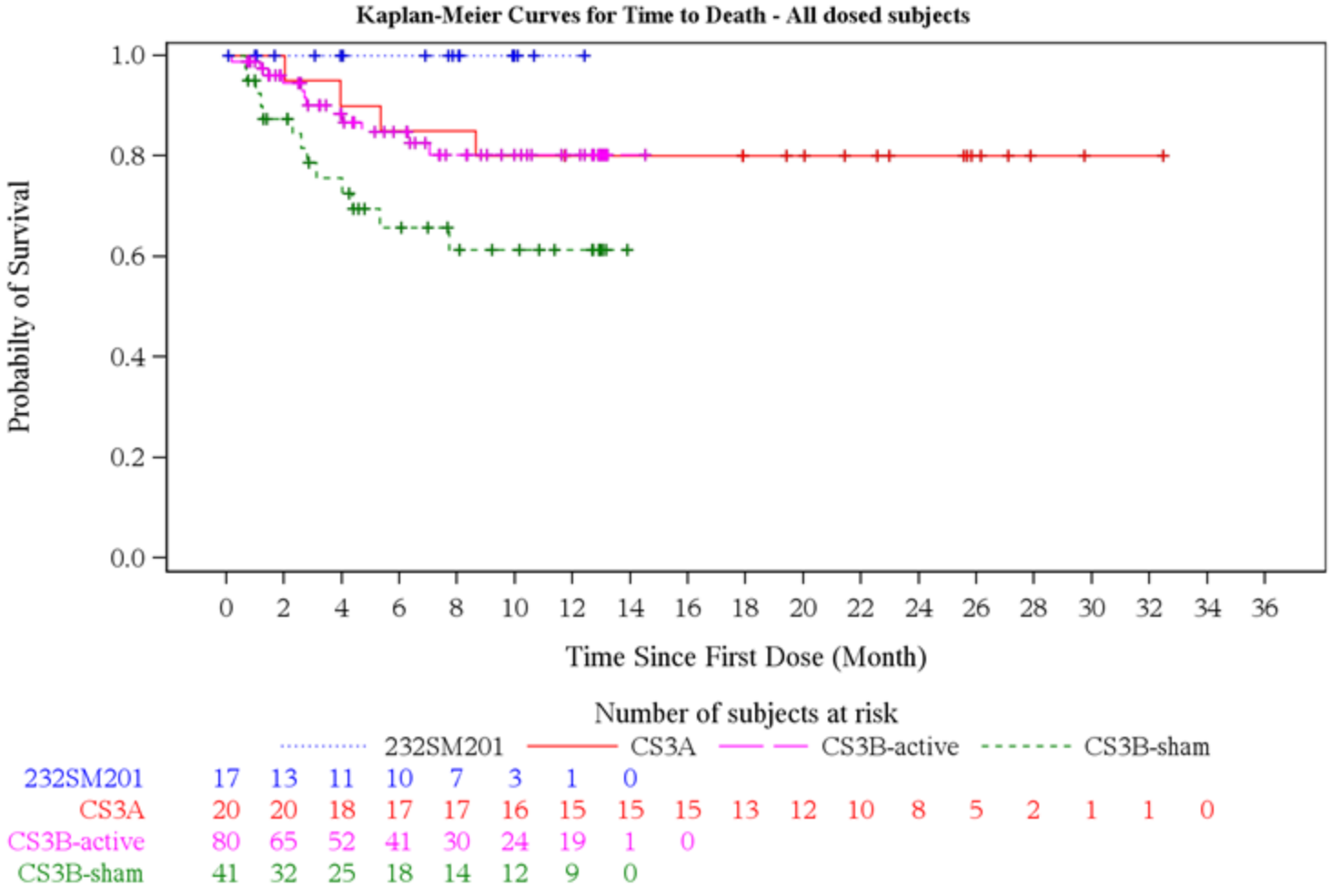


Population used in figure: ITT set for NURTURE, all dosed subjects in CS3A, and ITT set in CS3B.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]

##[redacted]##

図 23　　死亡までの期間を推定したカプラン・マイヤー曲線 – CS3B 試験、CS3A 試験及び SM201 試験



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

DATE: [redacted]

##[redacted]

3.2.2.2 成長

成長障害は乳児期発症 SMA に共通した特長であり、I 型 SMA 患者ではほぼ例外なく発現する（Sproule 2012）。成長の評価は、乳児期発症 SMA の試験（CS3B 試験及び CS3A 試験）及び未発症 SMA 乳児患者の試験（SM201 試験）で行った。

乳児期発症型 SMA の試験では、必要であれば胃瘻経管栄養やその他の方法による栄養補助が標準療法の一部であることが重要な留意点である。CS3B 試験のベースラインでは、ISIS 396443 投与群の被験者の 9%及び対照群の被験者の 12%が胃瘻造設・挿管を受けていた。この試験中に、ISIS 396443 投与群の被験者の 26%及び対照群の被験者の 32%が胃瘻造設・挿管を受けた（CS3B CSR、11.5.4 項）。

頭囲、身長、年齢別身長パーセンタイル、体重、年齢別体重パーセンタイルなどの主要項目を含む成長パラメータのベースライン値は、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群と対照群とで総じて同様であった。経時的に、両投与群の成長パラメータの多くで同様の改善傾向が認められ、両群ともに被験者の成長が示された。

CS3A 試験の被験者で得られた結果は CS3B 試験での結果と一致した。データカットオフ時に、被験者の多くは成長しつつあったが、標準治療と同様に、大半は胃瘻管又はその他の方法による栄養補助を受けていた。ベースラインでは 4 例が初回投与前 30 日以内に胃瘻管又は経鼻栄養を受けていた（CS3A CSR、表 16）。ベースラインで経管栄養を受けていなかった 16 例のうち 15 例（94%）が試験実施中に胃瘻管又はその他の方法による栄養補助をうけた。

SM201 試験のベースラインで、未発症乳児患者の平均体重は約 4 kg で（SM201 CSR、表 50）、被験者の多く（13 例中 8 例）が年齢別体重の 25～75 パーセンタイルであった（SM201 CSR、表 51）。被験者の平均体重は Day 64 に 1.9 kg（13 例）、Day 183 に 3.29 kg（10 例）、Day 302 に 4.2 kg（5 例）と試験期間を通じて増加しており（SM201 CSR、表 50）、1 例を除く全被験者で経時的に体重が増加した。1 例は Day 183～302 までに体重が 0.5 kg 減少した。他の成長パラメータの結果も安定した経時的な成長を示した。

成長障害と乳児期発症型 SMA の相関を踏まえ、全被験者の年齢別体重データを WHO の小児成長標準と比較した。成長障害は、年齢別体重が（WHO 成長チャートに基づく）5 パーセンタイル未満であること又は成長速度低下により 6 ヵ月間で年齢別体重が 2 パーセンタイル区分以上減少することと定義した。数例がデータカットオフ時までにこの成長阻害の基準を満たした。Day 183 に、4 例（*SMN2* コピーが 2 個の 3 例及び *SMN2* コピーが 3 個の 1 例）で年齢別体重が 2 パーセンタイル区分以上減少し、成長障害と判定された（CSR SM201、表 18）。また、4 例が 6 ヵ月齢までに臨床的 SMA 発症の基準を満たすと判定された。SM201 試験において臨床的 SMA 発症は、投与中止、死亡、年齢別体重 5 パーセンタイル未満、年齢別体重の 2 パーセンタイル区分以上減少、経皮胃瘻造設、又は WHO 運動マイルストーン未達と定義された。この定義により（CSR SM201、表 18）以下の臨床的 SMA 発症を認めた。

- *SMN2* コピーを 2 個有する 1 例で、年齢別体重 5 パーセンタイル未満、年齢別体重の 2 パーセンタイル区分以上減少及び経皮胃瘻造設を認めた。

- *SMN2* コピーを 2 個有する 1 例で、年齢別体重 5 パーセンタイル未満及び年齢別体重の 2 パーセンタイル区分以上減少を認めた。
- 2 例（*SMN2* コピーが 2 個の 1 例及び *SMN2* コピーが 3 個の 1 例）で、年齢別体重の 2 パーセンタイル区分以上減少を認めた。

その他の SMA 症状を呈した被験者はいなかった。

デンマークで実施された 6000 名以上の乳児を対象とした出生コホート試験において、1 歳未満の乳児の約 20%が成長障害の基準を 1 つ以上満たした（Olsen 2007）。この試験で規定された成長障害の 7 つの定義のうち 2 つは SM201 試験でも使用された（体重 5 パーセンタイル未満及び体重の 2 パーセンタイル区分以上減少）。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指標はないと思われる。一般乳児集団における成長障害の割合及び複数の成長評価基準間での一致度の低さは、成長障害の評価に交絡する可能性があり、SM201 試験で認められた成長障害が真に SMA 発症に起因するものか、否かの判断を困難にしている。

遅発型 SMA 試験では臨床評価項目に成長を規定しなかったが、バイタルサインデータ（身長及び体重）、身体的診察所見及び有害事象を精査した結果、成長障害を示唆する傾向はみられなかった。遅発型 SMA 試験に参加した 56 例中 3 例でのみ、体重減少の有害事象が認められた。

3.2.3 CMAP で評価される神経筋完全性の電気生理学的評価項目

筋の神経支配を CMAP の電気生理学的評価項目により評価した。これらの評価項目は運動ニューロンの健全性の客観的かつ高感度な指標であり、機能的アウトカム評価項目を相補すると考えられる（Swoboda 2005）。CMAP は運動ニューロンの健全性を可視化する。値が高いほど筋の神経支配が良好であること、したがって筋機能が良好であることを示す。症候性 SMA 乳児患者は一般に正常な CMAP を有し、これが発症とともに減少して異常低値となり増加することはない。I 型 SMA 患者では発症後に 1 mV を上回ることは少ない（Swoboda 2005）。遺伝的に診断された SMA 患者及び患者と年齢が適合する健康対照乳児を対象として尺骨 CMAP 振幅を検討した試験で、CMAP ピーク振幅は SMA コホート全体で 1.4 mV、*SMN2* コピーを 2 個有する乳児集団で 0.5 mV、健康乳児コホートで 5.5 mV であった（Kolb 2016b）。

CS3A 及び CS3B 試験のすべての乳児期発症 SMA 患者が CMAP のベースライン値が正常値を下回り、症候性 I 型 SMA 患者集団でのこれまでの所見と一致した。逆に、SM201 試験の未発症乳児患者におけるベースラインの尺骨神経の振幅平均（2.89 mV）及び腓骨神経の振幅平均（3.34 mV）は（CSR SM201、表 52 及び表 64）は、健康乳児のデータと一致した（Kolb 2016b）。

時間の推移と共に、症候性乳児期発症 SMA 患者の ISIS 396443 投与群における尺骨及び腓骨神経の振幅値は改善（増加）を示したのに対して、CS3B 試験の対照群では増加を示さず経時的な減少も認められた。CS3B 試験内では、Day 64 には対照群と比べて改善傾向がみられ、Day 183 には対照群との差が明白であった（CSR CS3B、図 15）。このことから、SMA 症状の発現と関連した CMAP 振幅の減少を防ぎ増加へと転じるには、最大治療効果を得るための負荷投与レジメンが必要であると考えられる。

過去の文献で報告されている最大 CMAP 振幅と機能的転帰の有意な相関（Swoboda 2005）が、乳児期発症型 SMA の非盲検試験（CS3A）で確認され、この乳児患者集団における電気生理学的改善の臨床的重要性がさらに裏付けられている。CS3A 試験では、CHOP INTEND 総スコアが 40 未満の被験者（9 例）と比べて CHOP INTEND 総スコアが最大の 40 以上の被験者（6 例）で腓骨 CMAP 振幅の平均増加率が高かった（167.9%）。CHOP INTEND 総スコアの推定増加量が 4 未満の被験者（4 例、55.7%）と比べて CHOP INTEND 総スコアの推定増加量が 4 以上の被験者（11 例）でも、腓骨 CMAP 振幅の平均増加率が高かった（166.7%）（CSR CS3A、表 86）。

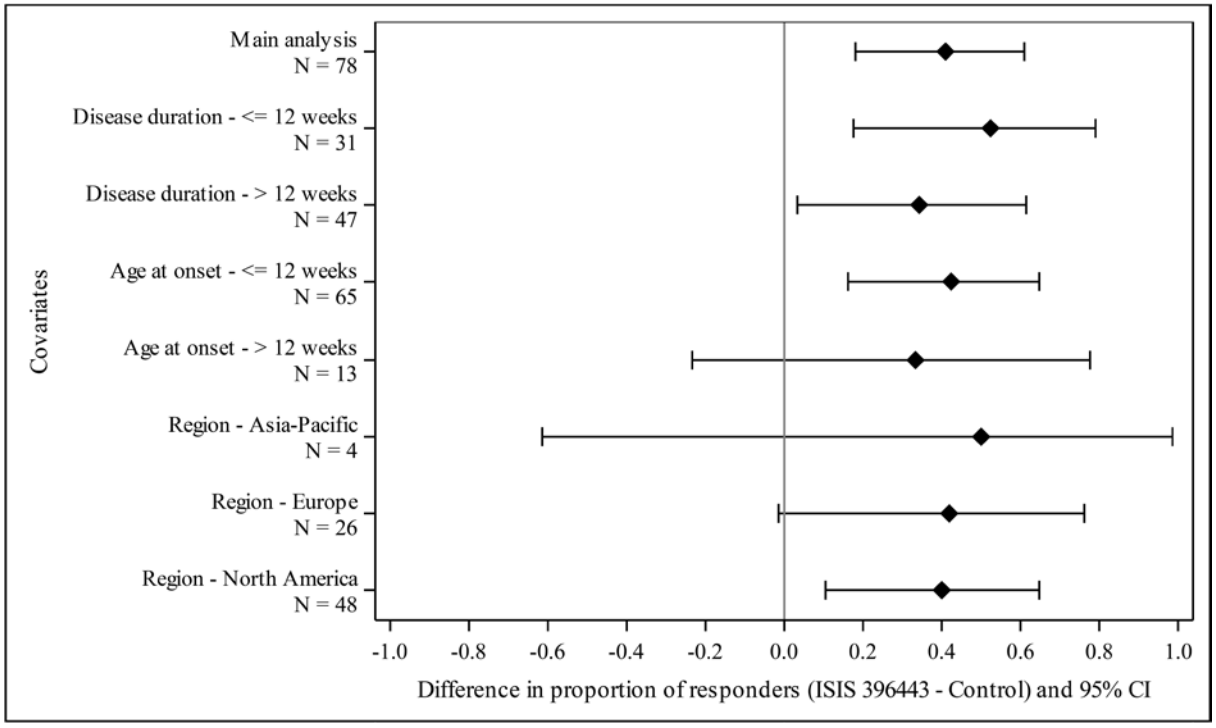
CS2 試験及び CS12 試験の遅発型 SMA 患者における CMAP 評価を実施した。この評価の結果は縦断的解析で集計していないが、CS2 試験の CSR に記載されている（CS2 CSR、表 26）。CS2 試験の終了時（Day 253）に、電気生理学的評価で安定した CMAP 振幅が示された。

3.3 部分集団における結果の比較

乳児期発症 SMA のピボタル試験（CS3B 試験）での SMA 罹患歴及び地理的領域に基づくサブグループにおいて、シャム処置対照と比べた ISIS 396443 の有効性評価項目に及ぼす影響を検討した。CS3B 試験における運動マイルストーンの反応を、発症期間（12 週間以下又は 12 週間超）、SMA 発症年齢（12 週齢以下又は 12 週齢超）及び地理的領域（北米、欧州又はアジア太平洋）で層別化したサブグループでそれぞれ検討した（CS3B CSR、それぞれ表 75、74 及び 76）。発症年齢及び発症期間はいずれも SMA 重症度に対応するため、ISIS 396443 の有効性に対する疾患重症度の影響を評価することができる。

図 24 に示すとおり、すべてのサブグループで治験治療間差は SIS 396443 に大きく有利であり、症例数の少ないサブグループ（アジア太平洋領域、欧州領域及び発症年齢 12 週齢超）でのみ信頼区間下限が治験治療間差なしの線を越えている。これは、ISIS 396443 が乳児期発症型 SMA 患者に広く有益であることを示している。ISIS 396443 開発プログラム内のほかのすべての試験の有効性データも、乳児期発症型、遅発型及び未発症 SMA の治療における ISIS 396443 の一貫した有益性を裏付けている。自然経過試験及び ISIS 396443 臨床試験の結果では、性別又は人種のみに基づく SMA 転帰の差は示唆されていない。性別及び人種の影響がないことは、母集団薬物動態解析によって確認さている（M2.7.2、3.1 項）。したがって、ISIS 396443 臨床開発プログラムには性別及び人種によるサブグループ解析を含めなかった。

図 24　運動マイルストーンのサブグループ解析におけるレスポンダー率及び 95%信頼区間の差 – 中間有効性解析集団



NOTE 1: The diamond on the plot represents difference in proportion of responders.
NOTE 2: A difference in proportion of responders >0 represents ISIS 396443 is better and difference in proportion of responders <0 represents that sham is better.
SOURCE: CSR CS3B, Figure 7

3.3.1　乳児における発症期間別の有効性

図 24 に示すとおり、対照治療と比較した ISIS 396443 の HINE 運動マイルストーンの点推定値は、発症期間が（中央値よりも）長い被験者よりも短い被験者の方が大きかった。CS3B 試験における無イベント生存期間のサブグループ解析の結果は、発症期間が短いほど治療効果が高いことを示している。無イベント生存期間の解析において、発症期間が中央値よりも短い ISIS 396443 投与群の 39 例中 6 例（15%）及び対照群の 21 例中 10 例（48%）が有効性評価項目を達成した（CSR CS3B、表 20）。対照群に対する ISIS 396443 群のハザード比は 0.21 であり、ISIS 396443 投与後に死亡又は永続的換気リスクが 79%減少することが示された。発症期間が中央値よりも長い被験者では、各治験治療群で有効性評価項目を達成した被験者の割合は同様であった（ISIS 396443 投与群の 41 例中 21 例［51%］及び対照群の 20 例中 10 例［50%］）（CSR CS3B、表 21）。カプラン・マイヤー曲線による推定から、ISIS 396443 投与群ではイベントが負荷投与期間終了前の試験期間初期に発現しており、この時点では ISIS 396443 は最大効果をまだ発揮していないと考えられた。これは、乳児期発症型 SMA 患者における無イベント生存期間に対する早期 ISIS 396443 投与の有用性を示している。

3.1 項に記載したとおり、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群の被験者は対照群の被験者よりも発症時期が 12 週齢以下の被験者の割合が大きく呼吸困難及び肺炎の既往が顕著であることから、ベースラインの疾患重症度が高かった。これらのリスク因子は発症期間が中央値よりも長い患者で

より深刻であると考えられる。これによって、ISIS 396443 投与群で治療初期に永続的換気及び死亡イベントが多く発現した可能性が高い。しかし、永続的換気を必要としたこれらの患者のうち、ISIS 396443 投与群の被験者では CMAP 及び CHOP INTEND の改善がみられたのに対し、対照群で永続的換気を必要とした被験者では改善がみられなかった。この結果は、早期の高頻度投与の重要性を裏付けるのみならず、重症度の高い SMA 患者及び永続的換気に移行する患者も含めたすべての患者に ISIS 396443 が有益である可能性も示している。

3.3.2 乳児における発症年齢別の有効性

自然経過のデータから、SMA 発症年齢は生存期間の予測因子であると考えられ、12 週齢未満で発症すると疾患重症度が高く I 型 SMA である可能性が高い（M2.5 付録、SMA の自然経過の報告）。CS3B 試験で実施した運動マイルストーンのサブグループ解析の結果は自然経過のデータと一致しており、発症後まもなく治験治療を開始した被験者の方が、発症後時間が経ってから治験治療を開始した被験者と比べて転帰は良好であった（図 24）。CS3B 試験では発症年齢に群間差があり、生後 12 週間以内に SMA を発症した被験者の割合は ISIS 396443 投与群の 90%に対して対照群では 78%であった。CS3B 試験と同様、CS3A 試験の被験者の大半（20 例中 16 例）は生後 12 週間以内に発症していた。CS3A 試験のサブグループ解析の結果は CS3B 試験と一致しており、12 週齢以下で発症した被験者では 12 週齢以降に発症した被験者と比べて疾患重症度が高く試験期間を通じて運動マイルストーンの達成率が低かった（CS3A CSR、表 44）。

さらに、未発症 SMA での運動マイルストーンの達成状況から、SM201 試験で SMA 発症前に治験治療を開始した被験者では症候性 SMA 患者よりも運動マイルストーンの達成率が高いこと、健康乳児で予想される運動機能の発達と一致することが示された（図 16）。このことから、SMA と遺伝的に診断された乳児に対して発症前に ISIS 396443 の投与を開始することにより、SMA に関連した運動機能障害を阻止又は遅延し、正常な発達を促す可能性が示唆された。

3.3.3 *SMN2* コピー数別の有効性

2 つの乳児期発症型 SMA 試験及び未発症乳児試験には、*SMN2* 遺伝子コピーを 3 個有する被験者が数例含まれていた。SMA の自然経過では、*SMN2* コピー数が疾患重症度及び運動マイルストーンの達成と関連する（Arnold 2015）。この所見と一致して、乳児を対象とした試験では *SMN2* コピーを 3 個有する被験者の転帰は *SMN2* コピーを 2 個有する被験者よりも一貫して良好であった。特に CS3A 試験では、*SMN2* コピーを 3 個有する被験者 2 例が歩行の運動マイルストーンを達成したのに対して、*SMN2* コピーを 2 個有する被験者はいずれもこのマイルストーンを達成できなかった（CSR CS3A、11.2.1.3 項）。

SM201 試験の結果からは、*SMN2* コピーを 2 個、及び 3 個有する未発症乳児で、ISIS 396443 の投与によって運動マイルストーンの達成及び身体機能の改善が認められ、自然経過試験からの予想を上回り健康乳児と同様に発達することが示された。

遅発型 SMA の縦断的解析では、28 例中 21 例が *SMN2* コピーを 3 個、6 例が 4 個、1 例が 2 個有していた（表 6）。このようにコピー数には不均衡がみられるため、*SMN2* コピー数別の ISIS 396443 の効果について意味のある解析はできないが、個々の遅発型 SMA 患者の HFMSE データ

を精査した結果、*SMN2* コピーを 2 個、3 個及び 4 個有する被験者すべてで有益性が示された。

3.3.4 遅発型 SMA 患者における SMA 型別の有効性

3.2.1.2.1 項に記載するとおり、HFMSE 総スコアがベースラインから 3 ポイント以上の臨床的に意味のある改善を示した被験者の割合は、III 型 SMA 患者よりも II 型 SMA 患者の方が高かった。これは、II 型 SMA 患者の方が ISIS 396443 投与に対する反応が良好であることを示すと考えられるものの、III 型 SMA 患者ではベースラインの HFMSE 総スコアが高いことにより反応の動的範囲が限定される「天井効果」があった可能性を考慮して、慎重に結果を検討する必要がある。予想どおり、III 型 SMA 患者は HFMSE 総スコアが高くベースラインで動的範囲の上限に近かったため、経時的変化の度合いは小さく、臨床的に意味のある改善の閾値に達することは難しかった。しかし、すべての被験者で改善傾向が認められ、症候性の II 型及び III 型 SMA の自然経過とは異なっていた。

III 型 SMA 患者における ISIS 396443 の有効性の証拠は 6MWT の解析で得られており、治験治療開始 3 年後まで臨床的に意味のある 6MWT の増加が示された（3.2.1.2.3 項）。

3.4 有効性の叙述的情報

ISIS 396443 の臨床試験では一部の被験者において、自然経過試験からの予想及び入手できた SMA に罹患した兄弟姉妹でのデータを大きく上回る運動マイルストーンの達成又は他の臨床的に意義のある改善が認められた。これらの被験者の個々の叙述的情報が、該当する試験の CSR の付録 16.2.6.2 に記載されている。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 臨床試験における ISIS 396443 の用法・用量の設定根拠

CS3A 試験の開始当時、乳児期発症型 SMA 患者には ISIS 396443 を 6 mg（コホート 1）又は 12 mg（コホート 2）用量で 1、15 及び 85 日目に計 3 回の負荷投与した後、12 mg 用量で 6 ヵ月に 1 回維持投与した。非ヒト霊長類を用いた反復投与 PK 試験からのより頑健なデータから脊髄組織及び CSF 中の半減期が約 4 ヵ月であることが示されたことに基づき（報告書 ISIS 396443-APK01）、治験実施計画の第 4 改訂にて CS3A 試験の維持用量投与スケジュールを 4 ヵ月に 1 回に変更した。この用法・用量の変更は、ISIS 396443 の治療用量を維持しつつ最適な治療をできる限り早く達成することの臨床的重要性も慎重に考慮しており、疾患の重症度及び SMA 臨床スペクトル全般のアンメットメディカルニーズが高く病状が急速に悪化するという状況を踏まえたものである。

CS3A 試験の中間データでは、6 mg の負荷用量を投与した被験者と比べて 12 mg の負荷用量を投与した被験者では運動マイルストーン達成率が早期に改善し、一貫して高く維持された（CS3A CSR、11.2.1.1 項）。また、CS3A 試験中に死亡した乳児 3 例（6 mg の負荷用量を投与した 1 例及び 12 mg の負荷用量を投与した 2 例）の脊髄及び脳組織を分析した結果、脊髄中の ISIS 396443 濃度は CSN 組織中での目標治療濃度範囲に達していた。脳組織及び検討したその他の組織中でも ISIS 396443 が一般的に検出された。さらに剖検試料の分析において、ISIS 396443 を投与した SMA 乳児患者では胸髄からのエクソン 7 を含む全長型 *SMN2* mRNA が 50～69%を占めていたのに対し、未投与の SMA 対照患者では 15～26%であった（報告書 PC01、図 1［付録 図 25］）。

SMA と診断された乳児での急速な病状悪化を考慮し、乳児を対象としたピボタル第 3 相シャム処置対照試験（CS3B 試験）及び未発症 SMA 乳児患者を対象とした非盲検試験（SM201 試験）では負荷用量の投与頻度を高く設定した。CS3B 試験及び SM201 試験の用法・用量では、ISIS 396443 を 12 mg 用量で 1、15、29 及び 64 日目に計 4 回負荷投与した後、12 mg 用量で 4 ヵ月に 1 回維持投与する。上述したとおり、CSF 及び脊髄組織中の ISIS 396443 の半減期に関する新しい解析データ（約 4 ヵ月）、CS3A 試験における ISIS 396443 の安全性及び忍容性プロファイル、及びこれらの乳児患者では高頻度投与によって運動機能の改善により大きな効果が期待できるとの認識に基づき、第 III 相試験の用法・用量は妥当と考えられた。SM201 試験では、治療を行わなければより重症度の高い I 型 SMA を発症するリスクがある未発症 SMA 患者では、高頻度投与によって運動機能により大きな効果が期待できることに基づき、この用法・用量が設定された。

4.2 すべての SMA 患者に対して申請される推奨用法・用量

すべての SMA 患者に対して申請される推奨用法・用量は、CS3B 試験及び SM201 試験で設定した用法・用量であり、ISIS 396443 を 12 mg 用量で 1、15、29 及び 64 日目に計 4 回の負荷投与した後（2 歳未満では年齢に基づく用法・用量）、12 mg 用量で 4 ヵ月に 1 回維持投与する。この用法・用量は、CS3B 試験における乳児期発症型 SMA 患者での ISIS 396443 の頑健な有効性及び安全性（良好なベネフィット・リスクプロファイル）及び発症後の早期治療による大きな潜在的有効性を示した副次解析の結果によって裏付けられている。未発症乳児を対象とした SM201 試験

の結果から、発症前に ISIS 396443 を投与することで発症後の治療開始よりも大きな効果が期待できることが示唆された。

現在実施中の二重盲検の SM202 試験で、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・用量を検討している。SM202 試験の非盲検データはまだ得られていないものの、CS3B 試験の有効性及び安全性データ並びに SMA の生物学的理解は、すべての SMA 患者に対してこの用法・用量が有効であることを強く支持している。

SMA サブタイプは疾患の連続的な表現型であり、SMA の基礎生物学及び ISIS 396443 の作用機序はサブタイプにかかわらずすべての患者で同じである。SMA 表現型の重症度はゲノム内の *SMN2* 遺伝子コピー数と関連しており、標的結合性の違いに関する遺伝的変異体は特定されていない。これらのデータ及び表現型にかかわらない疾患の重症度の観点から、現在実施中の乳児期発症型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者を対象とした非盲検継続試験（CS11 試験）に変更を加え、遅発型 SMA を含むすべての被験者に対して推奨用法・用量で投与する。

24 ヵ月齢超の被験者では、推奨用法・用量による CSF 中のトラフ濃度及び部分 AUC 値が、低頻度の用法（3 回の負荷投与と 6 ヵ月ごとに 1 回の維持投与）よりも高くなると予想される（報告書 IS11）。乳児期発症型 SMA 患者集団と遅発型 SMA 患者集団では治療効果の評価に用いる臨床評価項目が異なるものの、これらの高年齢被験者では、SMA 乳児で認められた CFS 中トラフ濃度／総曝露量増加と機能的転帰改善の関係が存在すると思われる。また、同じ用法・用量では、乳児よりも高年齢小児の方が CSF 中の ISIS 396443 濃度が低くなると予想される。したがって、推奨用法・用量を投与した場合でも、遅発型 SMA 患者において新たな安全性の懸念はない。

遅発型 SMA 患者ではアンメットメディカルニーズが高いこと、及び ISIS 396443 投与に関連して確認されているリスクは低いことを踏まえ、乳児期発症型 SMA 患者を対象としたピボタル試験（CS3B 試験）で本用法・用量により顕著な効果が確認されていることから、遅発型 SMA 患者に対して同じ用法・用量を適用することの妥当性が支持されている。以上、SMA 発症年齢にかかわらず幅広い SMA 患者集団において、推奨用法・用量による ISIS 396443 の良好なベネフィット・リスクが高い信憑性をもって示されている。

4.3 有効性に対する免疫原性の影響

CS1、CS2、CS10、CS12、CS3A、CS3B 及び SM201 試験の被験者において、血漿中の ISIS 396443 に対する免疫原性反応（抗薬物抗体［ADA］）を測定した（報告書 IS09）。これらの試験全体で、CS12 試験の 47 例中 2 例、CS3A 試験の 20 例中 1 例、CS3B 試験の 113 例中 1 例のみが ADA 陽性であった。4 例中 3 例は一過性の反応、1 例は既存の持続的反応と考えられた（M2.7.2、3.7 項）。

非臨床試験から予想されるとおり、一過性の ADA 陽性反応は ISIS 396443 の血漿中濃度又は有効性に一貫した影響を示さなかった。陽性試料の数が少なかったため、有効性に対する免疫原性の影響を正式に解析することはできない。

4.4 休薬及び用量変更

PK データから求めた ISIS 396443 の半減期に基づき、負荷投与期間後に 4 ヵ月ごとに 1 回投与

の用法が裏付けられている。投与できなかった場合にはできるだけ早く投与を行う。

乳児期発症型 SMA 及び未発症 SMA 患者を対象とした試験では、自発的に投与を中止又は休薬した被験者が少なかったため、休薬及び用量変更に関するさらなる情報は得られていない。

縦断的解析に含まれた遅発型 SMA 被験者の一部では、CS2 試験の最終投与から CS12 試験の初回投与までの間隔が 6 ヵ月よりも長かった（196～413 日［中央値 291 日］）（付録 表 9）これらの被験者のデータから、休薬が臨床転帰に及ぼす影響に関する情報が得られる可能性はあるが、データが少なく CS2 試験の用量も異なるため、遅発型 SMA 患者における ISIS 396443 の有効性に対する長期休薬の影響に関して明確な結論を導き出すことは困難と考える。

5 効果の持続、耐薬性

乳児期発症 SMA 患者を対象とした現在実施中の 2 試験及び未発症 SMA 患者を対象とした試験で得られたデータから、継続的な運動機能の改善傾向及び経時的な運動マイルストーンの達成が示されている。また、CS2 及び CS12 試験の被験者の縦断的解析で得られた長期有効性データ（3 年間）からも、遅発型（II 型及び III 型）SMA 患者における経時的な運動機能改善が示されている。

乳児期発症型 SMA 患者を対象に最も長く実施されている試験（CS3A 試験）のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の試験期間は 62～988 日間で中央値が 670 日間、累計が 32.9 人・年であった。全体で 15 例が 505 日間（72 週間）以上試験を継続していた。20[redacted] 年 [redacted] 月時点で 14 例が CS3A 試験を継続しており、いずれも 2 歳以上で 11 例がイベントなしであり、これは I 型 SMA で *SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有する多くの乳児患者での予想を上回る（2.1.1.2 項）。長期間の投与を受けている被験者では、マイルストーンが新たに達成されつつあり（図 16）、運動機能（図 17）も持続的に改善している。これまでに、ISIS 396443 による治療効果に対する薬剤耐性を示す証拠はないが、病態の改善が続くと、一部の評価項目の総スコアは動的範囲の上限に近づくにつれ「天井効果」によりプラトーに達する可能性がある。CS3A 試験は現在実施中であり、試験を継続する被験者からのデータによって長期的な治療効果が確認されると考えられる。

CS3B 試験の 1 年目の結果並びに CS3A 試験での 3 年近くの追跡データから、経時的な治療効果の維持及びさらなる向上が裏付けられている。CS3B 試験の追跡期間は短いものの（中央値が 162 日間、累計 66 人・年）、ISIS 396443 を投与した乳児のデータは進行的な改善を示し、これは対照群と比べて有意に大きく、CS3A 試験の同等の期間で認められた改善と同様である（2.1.1.1 項）。CS3B 試験のデータでは、早ければ投与開始 2 ヵ月後には運動機能及び CMAP で対照群との間に明白な差が認められる（図 16）。このことから、CS3A 試験で認められた改善と同様に、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群の被験者では自然経過とは異なり長期間にわたって運動機能及び運動能力の継続的な改善が達成されると期待される。

SMA と遺伝的に診断された未発症乳児を対象とした SM201 試験の結果では、ISIS 396443 の経時的な効果減少や耐性は示唆されていない。これらの被験者は CS3A 試験の被験者ほど長期（中央値が 234 日間）の追跡はされていないが、多くは 6 ヵ月齢の健康乳児で予想される発達と相応の運動マイルストーンを Day 183 までに達成していた。治験治療を継続する中で、これらの被験者では運動機能及び遠位筋群の神経支配も時間とともに持続的に改善しており、これは SMA の自然経過及び SMA に罹患した兄弟姉妹での経過とは異なる。

CS2 試験で最初の治験治療を受けた遅発型 SMA 患者の多くが、約 3 年間にわたり追跡されている。これらの被験者の有効性データでは、CS2 試験のベースラインからの改善が CS12 試験でも維持されており、場合によっては時間とともにさらに改善している（3.2.1.2 項）。以上の結果は、II 型及び III 型 SMA 患者で典型的にみられる発症後の運動機能低下とは対照的であり、遅発型 SMA 患者における ISIS 396443 効果の持続を示している。

6 有効性の結論

症候性及び未発症 SMA の複数の疾患表現型で得られているデータ全体が、SMA 患者での ISIS 396443 の有効性を一貫して強く示している。複数の治験実施機関及び評価者並びに複数の疾患活動性評価項目でも治療効果が一貫して認められている。

SMA 表現型は *SMN2* コピー数及び発症年齢に加えて運動マイルストーンの達成度にも左右されるため、あらかじめ分類することはできない。したがって、CS3B 及び CS3A 試験の被験者は、I 型 SMA を重症度の低い表現型と識別するために用いられる自力座位保持のマイルストーンを達成する年齢よりも若かったため、乳児期発症型 SMA と区分された。しかし、6 ヵ月齢未満の発症年齢及び 5q SMA ホモ接合性遺伝子欠損又は変異の記録に基づき、これらの被験者は I 型 SMA である可能性が高いと判断した。*SMN2* コピー数は、乳児期発症型 SMA の最初の試験（CS3A 試験）では組み入れ基準として事前に規定しなかったが、組み入れ後に実施した *SMN2* コピー数の表現型検査により CS3A 試験の 20 例中 17 例が *SMN2* コピーを 2 個有することが確認され、推定した I 型 SMA の分類と一致した。*SMN2* コピー数は CS3B 及び SM201 試験でのみ試験集団の均一性を向上させるための選択基準として規定した。治験実施計画書に従い、CS3B 試験の全被験者は 6 ヵ月齢未満の発症で *SMN2* コピーを 2 個有しており、I 型 SMA 集団であると考えられた。

I 型 SMA の自然経過で認められる急速で進行的な悪化及び CS3B 試験の対照群における所見に照らし、ISIS 396443 の早期投与の有益性が示されたことは、SMA の発症又は遺伝子診断後にできる限り早く治療を開始すべきであることを強く支持している。この治療方針によって、遺伝子診断と発症との間の期間に起こり得る疾患の進行を防ぐことができると思われる。さらに、SMA と遺伝的に診断された未発症 SMA 乳児を対象とした SM201 試験の結果で示されているように、臨床的症状の発現前に ISIS 396443 の投与を開始すれば、SMA の進行を遅延又は阻止して正常な発達を促す可能性がある。

CS3B 及び CS3A 試験で ISIS 396443 を投与した乳児期発症型 SMA 患者は、CS3B 試験の対照群での発達を上回る臨床的に意味のある運動マイルストーン及び運動機能の改善を示しており、自然経過試験で標準療法を受けた I 型 SMA 患者での予想を大幅に上回っている。この改善には自力で座る、立つ、歩くなどの運動マイルストーンの達成が含まれ、これは CS3B 試験の対照群及び自然経過データで示されている I 型 SMA の特徴である運動マイルストーンの着実な喪失とは完全に対照的である。

対照群と比較した運動マイルストーン、CHOP INTEND 総スコア及び CMAP の改善が CS3B 試験では早ければ Day 64 に認められたが、評価項目によっては感度に差があったため、一部の評価項目では投与開始 6 ヵ月後の来院まで明白な差がみられなかった。これは、2 ヵ月間にわたる 4 回の負荷投与が完了するまで ISIS 396443 の効果が最大に達しない可能性を示しており、最大の治療効果を得るには早期治療が重要であることをさらに強調している。

健康状態が急速に変化する症候性乳児期発症型 SMA 患者では、CMAP 及び CHOP INTEND は小さな変化を識別できる高感度の評価項目である。逆に、作用機序との関連が低い運動マイルストーン、永続的換気及び無イベント生存などの評価項目は、CMAP や CHOP INTEND ほど早期に変化を識別できないと考えられる。

CMAP で評価した遠位筋群神経支配の電気生理学的評価項目で、ISIS 396443 投与群においてSMA の自然経過と正反対の改善が示された。また、CS3A 試験において、CMAP の改善は運動マイルストーン及び運動機能の改善の度合いと直接関連した。

乳児期発症型 SMA 患者を対象として現在実施中の試験で、ISIS 396443 の投与によって全生存期間及び無イベント生存期間が延長する可能性が示されている。CS3B 試験の対照群における死亡又は永続的換気までの期間の中央値は既報の自然経過試験の結果（6 ヵ月）と一致したが、CS3B 又は CS3A 試験における死亡又は永続的換気までの期間の中央値はイベント数が少なすぎて算出できなかった。CS3A 試験の被験者は、3 年近くにわたり ISIS 396443 の長期投与を受けている。データカットオフ時点で 15 例（75%）が生存しており、試験を継続していた。このうち最も若い被験者は 24.6 ヵ月齢で、最も年齢が高い被験者は 39.2 ヵ月齢であった。CS3A 試験の 15 例すべてが 2 歳以上であり、6 ヵ月未満の発症で *SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有する乳児患者の大半で報告されている平均余命を超えている。

CS3A 試験のデータカットオフ後に 1 例が死亡し、もう 1 例が永続的換気の基準を満たした。20[redacted] 年 [redacted] 月時点で CS3A 試験の 11 例が永続的換気なしで生存しており、ISIS 396443 が生存期間を延長し SMA の合併症を減少させる可能性を裏付けている。これらの被験者では、運動マイルストーンを達成し続けるとともに運動機能が改善しており、経時的な効果の減弱は認められていない。

乳児期発症型 SMA 患者を対象とした試験の結果は、遺伝的に診断された未発症 SMA 乳児の試験で実証されている。ISIS 396443 による治療に伴い、未発症乳児も、SMA に罹患した兄弟姉妹での経過及び SMA の自然経過とは異なり、運動マイルストーンを達成しつづけ運動機能が発達している。これらの乳児でのベースラインの CHOP INTEND 総スコア及び CMAP、並びに運動マイルストーン達成状況は非 SMA 健康乳児と同様であり、遺伝的に診断された SMA 患者に対する早期治療は臨床的症状の発現前であっても正当と思われる。

CS2 試験で最初の ISIS 396443 投与を受けた遅発型 II 型及び III 型 SMA 患者の縦断的解析の結果から、新たなマイルストーンの達成及び運動機能、上肢筋力及び歩行運動での経時的な効果維持が示されており、これらはすべて発症後の患者で一般的にみられる機能低下とは対照的である。被験者の多くで、全般的運動機能及び歩行に臨床的に意味のある改善をみとめた。特に、II 型 SMA 患者 1 例は CS12 試験中に初めて歩行可能となった。

臨床開発プログラムに含まれた未発症及び症候性 SMA の幅広い患者集団で、複数の機能的評価項目及び生存評価項目を含む主要臨床転帰評価項目のすべてで進行的な改善傾向を示した。ISIS 396443 の臨床開発プログラムで採用した主要臨床転帰評価項目は、それぞれが SMA の病理の中核をなす独立した評価項目である。このような多様な主要臨床転帰評価項目について一貫した傾向が認められたことから、症候性及び未発症患者、並びに乳児期発症型及び遅発型 SMA の両方で有意な有効性が裏付けられている。さらに、ISIS 396443 投与の効果の度合いは、既報の複数の自然経過試験及び CS3B 試験の対照群と比べて著明である。全体として、ISIS 396443 が SMA の安全かつ有効な治療法に関するアンメットメディカルニーズを満たす可能性がデータによって示されている。

7 付録

表 9　　人口統計学的特徴

Demographic characteristics of subjects diagnosed with SMA
Page 1 of 3

	Infants diagnosed with SMA				
	Presymptomatic	Symptomatic (infantile-onset): controlled and uncontrolled studies	Presymptomatic and symptomatic	Later-onset SMA	All subjects treated
Number of subjects dosed	17	100	117	56	173
Age at first dose/sham procedure					
<30 days (less than 1 month)	14 (82)	0	14 (12)	0	14 (8)
>=30 days to <90 days (1 to 3 months)	3 (18)	10 (10)	13 (11)	0	13 (8)
>=90 days to <180 days (3 to 6 months)	0	51 (51)	51 (44)	0	51 (29)
>=180 days to <365 days (6 months to 1 year)	0	39 (39)	39 (33)	0	39 (23)
>=1 year to <2 years	0	0	0	0	0
>=2 years to <6 years	0	0	0	28 (50)	28 (16)
>=6 years	0	0	0	28 (50)	28 (16)
n	17	100	117	56	173
Mean	21.9	160.9	140.7	7.19	951.8
SD	11.19	52.23	69.04	4.078	1447.19
Median	19.0	164.5	148.0	6.15	199.0
25th, 75th percentiles	13.0, 27.0	118.0, 210.0	96.0, 200.0	4.10, 9.35	118.0, 1501.0
Min, Max	8, 42	37, 242	8, 242	2.0, 15.9	8, 5833

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects dosed with nonmissing data.
2: Age at first dose was calculated in 'years' for Later Onset study and 'days' were used for all other columns.

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

表 9　　人口統計学的特徴

Demographic characteristics of subjects diagnosed with SMA
Page 2 of 3

	Infants diagnosed with SMA				
	Presymptomatic	Symptomatic (infantile-onset): controlled and uncontrolled studies	Presymptomatic and symptomatic	Later-onset SMA	All subjects treated
Sex					
n	17	100	117	56	173
Male	11 (65)	49 (49)	60 (51)	26 (46)	86 (50)
Female	6 (35)	51 (51)	57 (49)	30 (54)	87 (50)
Ethnicity					
n	17	100	117	56	173
Hispanic or Latino	2 (12)	13 (13)	15 (13)	8 (14)	23 (13)
Not Hispanic or Latino	11 (65)	87 (87)	98 (84)	48 (86)	146 (84)
Not Reported	4 (24)	0	4 (3)	0	4 (2)
Race					
n	17	100	117	56	173
Asian	2 (12)	6 (6)	8 (7)	2 (4)	10 (6)
Black	0	4 (4)	4 (3)	3 (5)	7 (4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	9 (53)	84 (84)	93 (79)	49 (88)	142 (82)
Other	2 (12)	4 (4)	6 (5)	1 (2)	7 (4)
Multiple	0	2 (2)	2 (2)	1 (2)	3 (2)
Not Reported	4 (24)	0	4 (3)	0	4 (2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects dosed with nonmissing data.
2: Age at first dose was calculated in 'years' for Later Onset study and 'days' were used for all other columns.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 9　　人口統計学的特徴

Demographic characteristics of subjects diagnosed with SMA
Page 3 of 3

	Infants diagnosed with SMA				
	Presymptomatic	Symptomatic (infantile-onset): controlled and uncontrolled studies	Presymptomatic and symptomatic	Later-onset SMA	All subjects treated
Geographic region					
North America	12 (71)	58 (58)	70 (60)	56 (100)	126 (73)
Europe	3 (18)	30 (30)	33 (28)	0	33 (19)
Asia-Pacific	2 (12)	12 (12)	14 (12)	0	14 (8)
Height (cm)					
n	17	100	117	33	150
Mean	52.6	64.2	62.5	120.9	75.4
SD	2.99	4.68	6.06	24.97	27.40
Median	52.3	64.8	63.0	120.2	65.1
25th, 75th percentiles	50.3, 55.0	60.7, 66.5	59.0, 66.2	98.9, 144.5	60.4, 73.0
Min, Max	49, 59	54, 75	49, 75	82, 171	49, 171
Weight (kg)					
n	17	100	117	56	173
Mean	3.9	6.6	6.2	26.2	12.7
SD	0.74	1.05	1.38	17.76	13.77
Median	3.9	6.6	6.3	19.1	7.0
25th, 75th percentiles	3.3, 4.5	5.8, 7.1	5.4, 7.0	13.4, 32.8	5.8, 13.3
Min, Max	3, 5	5, 9	3, 9	10, 83	3, 83

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects dosed with nonmissing data.
2: Age at first dose was calculated in 'years' for Later Onset study and 'days' were used for all other columns.

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

図 25　　Radioactive RT-PCR による胸髄の *SMN2* スプライシング解析

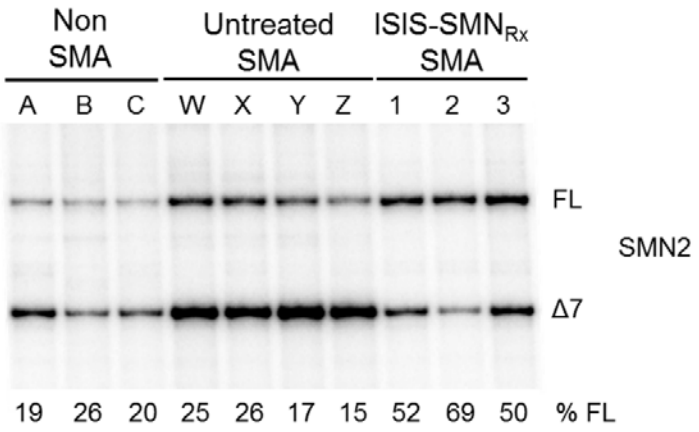


Figure 1　　*SMN2* Splicing Analysis of Thoracic Spinal Cord by Radioactive RT-PCR

FL = full length transcripts that contain exon 7 produced from the *SMN2* gene; Δ7 = delta 7 transcripts that do not contain exon 7 produced from the *SMN2* gene; % FL = percent full-length

SOURCE: 報告書 PC-01 Figure 1

スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

＜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 99
1 背景及び概観 101
1.1 背景 101
1.1.1 脊髄性筋萎縮症 101
1.1.1.1 SMA の遺伝学 105
1.1.1.2 アンメットメディカルニーズ及び標準治療 106
1.1.2 ISIS 396443 107
1.1.2.1 開発根拠 107
1.1.2.2 作用機序 107
1.1.2.3 生物学的根拠 108
1.2 ISIS 396443 臨床開発計画 109
1.3 被験者集団 112
1.4 有効性指標及び評価項目の選択 114
1.4.1 症候性及び未発症乳児 SMA 患者を対象とした試験における有効性評価項目 116
1.4.1.1 運動マイルストーン（HINE） 116
1.4.1.2 運動マイルストーン（WHO） 117
1.4.1.3 CHOP INTEND 118
1.4.1.4 全生存期間及び無イベント生存期間 118
1.4.1.5 成長パラメータ 120
1.4.1.6 電気生理学的指標（CMAP） 121
1.4.2 遅発型 SMA（II 型及び III 型）における有効性指標 121
1.4.2.1 Hammersmith 運動機能評価スケール－拡大版（HFMSE） 121
1.4.2.2 上肢モジュール 121
1.4.2.3 6 分間歩行試験 122
1.5 統計学的考察 122
1.5.1 被験者数に関する考察 122
1.5.2 ピボタル対照試験（CS3B）の中間解析 123
1.5.3 対照及び比較群の選定 124
1.5.4 データの信頼性確保を目的とする盲検化及びその他の方策 125
1.5.5 遅発型 SMA 小児患者における有効性の縦断的解析 126
2 個々の試験結果の要約 127
2.1 発症 SMA 患者を対象とした試験 131
2.1.1 乳児期発症型 SMA 131
2.1.1.1 CS3B 試験 131
2.1.1.2 CS3A 試験 139
2.1.2 遅発型 SMA（II 型及び III 型） 141

2.1.2.1 CS1 試験 142
2.1.2.2 CS10 試験 143
2.1.2.3 CS2 試験 144
2.1.2.4 CS12 試験 145
2.2 未発症 SMA 147
2.2.1 SM201 試験 147
3 全試験を通しての結果の比較と解析 151
3.1 試験対象集団 151
3.1.1 ベースラインの人口統計的特性及び SMA の病歴 151
3.1.2 試験中の曝露量及び試験期間 155
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 156
3.2.1 運動機能 157
3.2.1.1 SMA 乳児患者における運動機能評価 157
3.2.1.1.1 運動マイルストーン 157
3.2.1.1.2 CHOP INTEND 161
3.2.1.2 遅発型（II 型及び III 型）SMA 患者における運動機能評価 163
3.2.1.2.1 HFMSE 163
3.2.1.2.2 上肢モジュールテスト 167
3.2.1.2.3 6MWT 169
3.2.1.3 運動機能：結論 171
3.2.2 生存及び成長 171
3.2.2.1 全生存期間及び無イベント生存期間 171
3.2.2.1.1 無イベント生存期間 171
3.2.2.1.2 全生存期間 172
3.2.2.1.3 永続的換気 173
3.2.2.2 成長 176
3.2.3 CMAP で評価される神経筋完全性の電気生理学的評価項目 177
3.3 部分集団における結果の比較 178
3.3.1 乳児における発症期間別の有効性 179
3.3.2 乳児における発症年齢別の有効性 180
3.3.3 *SMN2* コピー数別の有効性 180
3.3.4 遅発型 SMA 患者における SMA 型別の有効性 181
3.4 有効性の叙述的情報 181
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 182
4.1 臨床試験における ISIS 396443 の用法・用量の設定根拠 182
4.2 すべての SMA 患者に対して申請される推奨用法・用量 182
4.3 有効性に対する免疫原性の影響 183
4.4 休薬及び用量変更 184
5 効果の持続、耐薬性 185
6 有効性の結論 186
7 付録 188

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
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
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	clinical study report	－
EAC	Endpoint Adjudication Committee	評価項目判定委員会
FL	full-length	全長
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
ICV	intracerebroventricular	脳室内
IT	intrathecal, intrathecally	髄腔内
ITT	intent-to-treat	ITT
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
MUNE	motor unit number estimation	運動単位推定法
NA	not applicable	該当なし
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™	小児 QOL 調査票
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

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
SMA	spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	survival motor neuron	－
UK	United Kingdom	英国
ULM	Upper Limb Module	上肢モジュール
US	United States	米国
WHO	World Health Organization	世界保健機関
yrs	years	年

1 背景及び概観

1.1 背景

1.1.1 脊髄性筋萎縮症

SMA は、常染色体劣性の神経筋疾患であり、SMN タンパク質欠損による脊髄前角の運動ニューロン病変を特徴とする。その結果、四肢及び体幹の随意筋萎縮並びに神経筋力低下が生じる（M5.4 SMA 自然経過報告）。SMA は稀少疾患であるものの、乳児死亡原因の中で最も頻度が高い遺伝的因子であり、発症率は、出生 10 万人に対して 8.5～10.3 と報告されている（Arkblad 2009; Jedrzejowska 2010; Prior 2010; Sugarman 2012）。重度 SMA 児の場合、出生時に症状が認められ、生後数週間で死亡することがある。その他のタイプの SMA 患者では、出生時に無徴候性である。未発症期間は、患者によって異なるが、通常の場合疾病の重症度と相関性があり、重度であるほど症状の発現が早くなる（M5.4 SMA 自然経過報告）。

これまで、SMA は、発症年齢及び達成可能な運動能力に基づいて、0、I、II、III、及び IV 型に分類されてきた（Finkel 2015）。一般論として、この遺伝性疾患における症状発現及び重症度は、*SMN2* 遺伝子コピー数と相関性がある（Arnold 2015）。

- 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）。これらの患者は、*SMN2* 遺伝子を 1 コピー有しており、通常、出生後数週間の内に死亡又は永続的換気が必要となる。
- I 型 SMA は、最も高頻度のタイプであり、患者の約 58%に発症する（Ogino 2004）。I 型 SMA 患者の場合、*SMN2* 遺伝子のコピーを、通常 2 個又は 3 個有しており、2 個の *SMN2* 遺伝子のコピーを有する表現型が最も一般的である（Feldkötter 2002）。生後 6 ヵ月以内に発症する。発症時期が早いほど、予後が悪い（Thomas and Dubowitz 1994）。I 型 SMA は、発症時年齢に基づいて、以下のサブタイプに区分される。IA 型 SMA 患者は、子宮内で発症し、生後 2 週間内に診断が行われる。IB 型 SMA 患者では、乳児期に発症し、月齢 3 ヵ月以内に診断される。IC 型 SMA 患者は、乳児期に発症し、月齢が 3～6 ヵ月の間に診断される（Finkel 2015）。
- II 型 SMA は、全症例の約 29%を占める（Ogino 2004）。II 型 SMA 患者の多くは *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）。発症は、生後 6 ヵ月以降 2 歳前である。患者の生存期間は短く、2 歳から 40 歳超の範囲である（Faravelli 2015）。
- III 型 SMA は、全症例の約 13%を占める（Ogino 2004）。III 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子コピーを 3 個又は 4 個有している（Feldkötter 2002）。III 型 SMA 患者は、一般的に通常の生存期間である（Arnold 2015; Wang 2007）。III 型 SMA は、さらに IIIA 型（生後 18～36 ヵ月で診断。歩行可能であるが、走ったり、はねたりすることはできない。）及び IIIB 型（3 歳～10 歳の間に診断。歩く、走る、跳ねる、運動競技に参加することができる。）

に分類される（Finkel 2015）。

- IV 型 SMA（成人期発症型 SMA）は、最も軽度のタイプの SMA であり、患者の 5%未満に発症する（Arnold 2015）。IV 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子コピーを 4 個以上有している。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）。

Finkel らによる SMA 分類は（Finkel 2015）、ISIS 396443 臨床開発計画においても用いられている。ISIS 396443 治験の対象者には、遺伝的に診断された乳児期発症型 SMA（I 型）患者、未発症 SMA（I 又は II 型）患者及び遅発型 SMA（II 及び III 型）患者が含まれている（表 1）。

表 1　　脊髄性筋萎縮症表現型 I、II、及び III 型に関する臨床的分類

型	発症（診断）時の年齢	寿命	最高到達運動マイルストーン	その他の特徴	*SMN2* 遺伝子コピー数	全 SMA 中の割合
I (ウェルドニッヒ・ホフマン病)						
IA	胎児期 (生後 2 週間)	生後約 1～2 週間	到達マイルストーンはほとんどない；頭部コントロール未達成	● 胎動の減少 ● 出生時重度の虚弱 ● 嚥下及び呼吸が困難 ● 重度の筋緊張低下 ● 顔面両麻痺 ● 反射消失 ● 呼吸不全の早期発症 ● 関節拘縮 ● 努力性呼吸；人工呼吸器が新生児期より必要となる場合あり	1 又は 2	58%
IB	乳児期（生後 3 ヵ月まで）	呼吸支持を実施しないと 2 年未満	寝返りや一人座りができない	● 全身性筋力低下 ● 重度の筋緊張低下（フロッピーインファント症候群）；近位肢筋筋力低下によるカエル肢姿勢 ● 胸郭拡張障害により、胸部が釣鐘状となる。横隔膜は比較的維持されている ● 舌筋線維束性収縮及び弱い泣き声 ● 反射減弱及び反射消失 ● 吸啜及び嚥下が困難 ● 呼吸不全	2 又は 3	
IC	乳児期（生後 3～6 ヵ月）	呼吸支持を実施しないと 2 年未満	頭が支えられるようになっても、寝返りや一人座りはできない	● 全身性筋力低下 ● 重度の筋緊張低下（フロッピーインファント症候群）；近位肢筋筋力低下によるカエル肢姿勢 ● 胸郭拡張障害により、胸部が釣鐘状となる。横隔膜は比較的維持されている ● 舌筋線維束性収縮及び弱い泣き声 ● 反射減弱及び反射消失 ● 吸啜及び嚥下が困難 ● 呼吸不全 ● 頭が支えられるようになることがある	2 又は 3	

表 1　　脊髄性筋萎縮症表現型 I、II、及び III 型に関する臨床的分類（続き）

II (中間型；デュボビッツ病)						
II	乳児期（生後 6～18 ヵ月）	>2 年；25 歳まで生きている確率約 70%	正しい姿勢を取ると、一人で座り続けることができる。まれに立つことはできるが、歩行はできない。	● 近位肢の筋力低下及び軽度から中等度の筋緊張低下 ● 姿勢性手振戦 ● 反射減弱 ● ポリミオクローヌス性手指振戦 ● 青年期までに平均以上の知的技能を獲得 ● 側弯症	ほとんどの患者で 3	29%
III (クーゲルベルグ・ウェランダー病)						
IIIA	幼児期前期（生後 18～-36 ヵ月）	一般集団と同じ	一人で座る、立つ、歩くことができるが、困難を伴う。ほとんどの患者は、思春期になるまでできない。多くの患者は、思春期以降歩行不能となる。上図に走ったり、跳ねたりできない。	● 運動発達がプラトーに至る ● ポリミオクローヌス性手指振戦 ● 反射の減弱又は欠損 ● 筋ジストロフィーに類似する	3 又は 4	13%
IIIB	幼児期後期から学童期・青年期まで（3～10 歳、一般的には 18 歳以下）	一般集団と同じ	一人で座る、立つ、歩くことができるが、困難を伴う。ほとんどの患者は、思春期になるまでできない。多くの患者は、思春期以降歩行不能となる。歩く、走る、跳ねるなどの運動競技に参加可能	● 手振戦を有する場合あり ● 筋ジストロフィーに類似する ● IIIA 型と比較して、全身運動機能の低下が穏やか	3 又は 4	

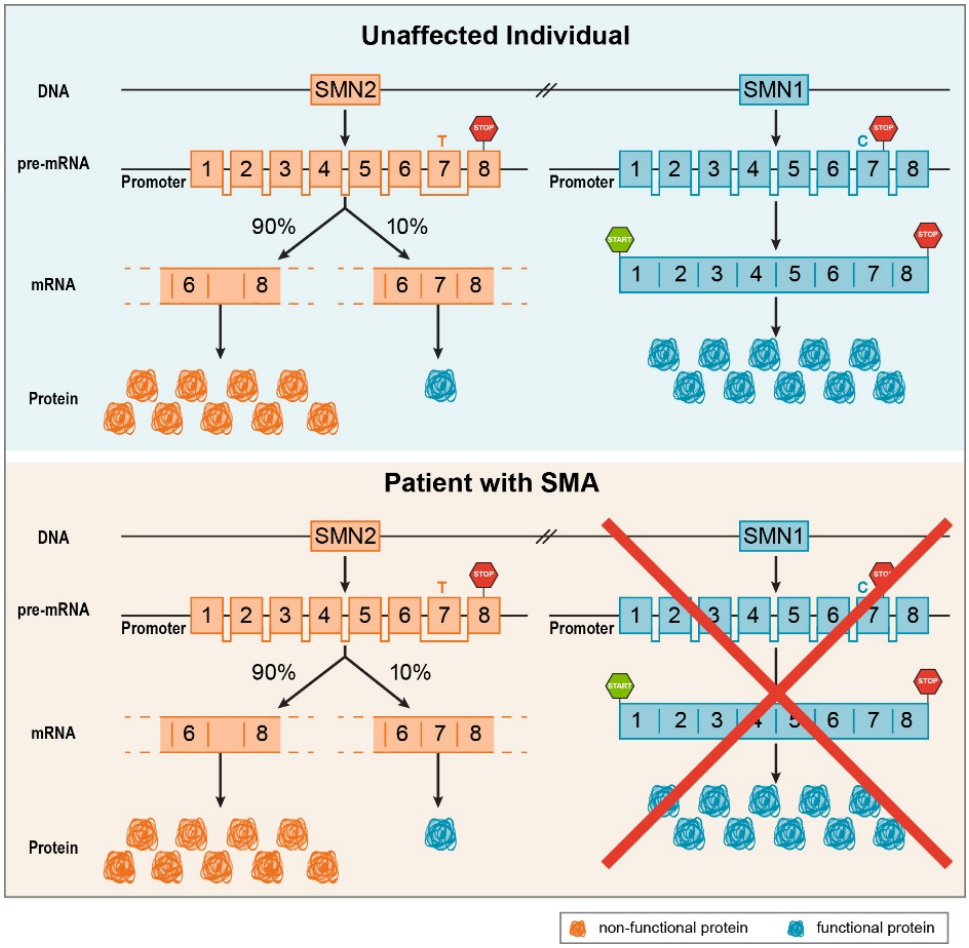
SMA=脊髄性筋萎縮症；SMN=生存運動ニューロン
Sources:　Natural history document; [Darras 2015; Faravelli 2015; Finkel 2015; Long and Smith 2012; Ogino 2004; Sansone 2015].

1.1.1.1 SMA の遺伝学

SMA は SMN タンパク質量が低下することにより生じるが、その原因として、ホモ接合性遺伝子欠損のほか、頻度は低いものの、*SMN1* 遺伝子突然変異がある。SMN タンパク質の欠損により、運動ニューロンに機能障害が生じ、最終的には運動ニューロン死が起こる。稀少疾患であるが、SMA は、乳児死亡に関し最も頻度が高い遺伝的原因であり、小児疾患の主要原因の一つである（Pearn 1973a; Pearn 1973b; Sugarman 2012）。

SMN1 遺伝子は、染色体の逆位重複領域に存在し、この領域には、*SMN1* 遺伝子とほぼ相同な *SMN2* と呼ばれる遺伝子が存在する。両遺伝子ともに同一のアミノ酸配列を有するタンパク質を生成するが、*SMN2* 遺伝子と *SMN1* 遺伝子とでは、5～11 種類の塩基が異なっている（Lorson 1999; Monani 1999）。そのような塩基の違いのうち、シトシンーチミン交換が *SMN2* 遺伝子のエクソン 7 で発生し、その結果エクソン 7 をスキップするスプライシングパターンが生じる。*SMN2* 遺伝子から生成する転写産物の 80%から 90%は、エクソン 7 が欠損しており（Cho and Dreyfuss 2010; Wirth 2013）、その結果として、不完全かつ不安定な短鎖タンパク質が産生される（Cho and Dreyfuss 2010; Wirth 2013）。*SMN2* 遺伝子から生成する全長転写産物量を増加させることによって、SMA 患者の SMN タンパク質量が増加することが期待される（Hua 2010）。ヒトの *SMN2* 遺伝子のコピー数には、幅がある（0～8 コピー）。*SMN2* 遺伝子のコピー数は、SMA 重症度の重要な予測因子であり、一般にコピー数が多いほど、疾病の程度は軽くなる。さらに、一人以上の SMA 患者がいる家庭では、その兄弟姉妹に、同じ SMA サブタイプが高い確率で認められる（Jones 2016; Medrano 2016）。

図 1　　脊髄性筋萎縮症の遺伝学



SMA = spinal muscular atrophy; SMN = survival motor neuron.
Sources:　[Arnold [2015]; Cho and Dreyfuss [2010]; Wirth [2013]].

1.1.1.2　　アンメットメディカルニーズ及び標準治療

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、それぞれの SMA 型に伴う進行性の運動機能低下及び障害を回復、遅延又は停止させることができる治療法はないことから、SMA 患者には、喫緊のアンメットメディカルニーズがある。

SMA の標準治療に関する合意声明が SMA 患者の治療ガイドラインとして発表されている（Wang 2007）。乳児 I 型 SMA 患者に対する標準治療は、支持療法であり、呼吸及び栄養補助が中心となる。慢性呼吸管理として、気道クリアランス法があり、具体的には、機械的排痰介助又は手動による咳介助のほか、二相性陽圧換気（BiPAP）などの非侵襲的換気補助がある。このような患者では、急性呼吸器感染によりしばしば生命に危険が及ぶことがあり、これらの方法により気道クリアランス及び換気補助を徹底する必要がある。しかしながら、最善の支持療法に努めても、呼吸障害の進行、筋力低下の継続や早期死亡が不可避となる。

遅発型 SMA に対する標準治療は、重症度に応じて選択するが、選択肢として、理学療法・作業療法、栄養補助、疼痛管理、装具、住宅改修及び環境管理による移動安全の確保並びに脊髄手術がある。

1.1.2 ISIS 396443

1.1.2.1 開発根拠

SMA の原因となる遺伝的障害とは、*SMN1* 遺伝子機能の喪失であるが、通常は *SMN1* 遺伝子欠損の形をとる（Lefebvre 1997）。染色体 5q13 上には、*SMN1* のセントロメア側近傍に *SMN2* 遺伝子が存在するが、この遺伝子は、*SMN1* 遺伝子の重複とそれに続く突然変異により生じたものであり、ヒトに限定される（Rochette 2001）。*SMN1* 遺伝子と *SMN2* 遺伝子との違いにより、エクソン 7 の含有が抑制され、その結果短鎖タンパク質生成物（SMNΔ7）がエンコードされる。このタンパク質は、基本的に機能を欠損しており、すぐに分解される。しかし、10%から 20%の頻度で、*SMN2* 遺伝子は、エクソン 7 を含む転写産物を生成し、*SMN1* 遺伝子と同一の全長 SMN タンパク質をエンコードする。

SMN2 遺伝子には部分的に補完的な活性があることにより、当該遺伝子は、エクソン 7 の含有を促進する分子に関連して、興味ある標的となる。すなわち、*SMN1* 遺伝子欠損という状況の中で、機能性 SMN タンパク質量を増加する手段として有望である。さらに、運動ユニットの損失を示す症状が発現した後であっても、SMN タンパク質を増加することによって、少なくとも部分的に機能を回復することができる。実際、ISIS 396443（かつては ASO10-27 と呼ばれていた。）は、重症及び軽症 SMA 疾病モデル動物において、表現型を部分的に改善できることが示されている（Hua 2010; Passini 2011）。前駆症状期の $Smn^{-/-}$; $SMN2^{+/0}$; *SMNΔ* マウスに対して、ISIS 396443 を単回ボーラス脳室内（ICV）投与したところ、最高用量では、生存期間が 25 日に延長したほか（Passini 2011）、軽症 SMA マウスモデルでは、耳翼及び尾端の壊死を示す表現型が効果的に改善している（Hua 2010）。

SMA 誘発マウスモデルでは（Sahashi 2013）、*SMN2* 遺伝子のミススプライシングによる影響は、進行性であり、用量依存的であった。この結果からは、運動ニューロンユニットを維持する上で SMN タンパク質が有する作用は、病態成立後も重要であると考えられる。実際、ミススプライシングと平行して、SMA 様の病理が発現しており、α 運動ニューロン密度の減少、神経筋接合部の異常、筋肉線維の痩細化及び運動ニューロンに接続する中枢シナプス数の低下が認められている。SMA 誘発後かつ発症前に治療量の ISIS 396443 を ICV 投与することにより、解析対象となった異常な表現型のサブセットにおいて生存期間が延長し、逆行が認められた。無治療群では生存期間の中央値が 34 日であったのに対して、誘発 22 日後に ISIS 396443 を投与した場合 315 日に延長し、誘発 6 日後に投与した場合 409 日となった（Sahashi 2013）。

SMA の原因となる遺伝的原因を踏まえるならば、動物モデルを用いたこれらの試験結果により、ISIS 396443 治療には、SMA 患者において全長（FL）SMN タンパク質産生を促進する作用があり、その結果、疾病の臨床症状の進行を逆行又は遅延することができることが示唆される。また、これらの動物モデルによる結果からは、病態成立後から治療を行った場合も有用であるが、発症前あるいは発症直後に治療を開始した場合に、有用性が高いことが示されている。

1.1.2.2 作用機序

ISIS 396443 は、全修飾 2’-MOE アンチセンスオリゴヌクレオチドであり、*SMN2* mRNA 前駆体

のイントロン 7 内にある特定の配列に結合するように設計されている。ISIS 396443 が mRNA 前駆体に結合することにより、ヘテロ核リボヌクレオタンパク質 (hnRNP) A1/A2 が置換される。このタンパク質は、通常 *SMN2* mRNA 前駆体に結合して、エクソン 7 のスプライシングを抑制する。hnRNP A1/A2 が置換されることにより、エクソン 7 が成熟 mRNA に含有されて、全長 SMN タンパク質の産生が増加する（Hua 2008; Rigo 2012）。ISIS 396443 は、RNA スプライシングにより除去されるイントロン配列に結合することから、成熟 mRNA の翻訳には影響を及ぼさない（Hua 2010; Hua 2008）。

SMA に罹患していない人の場合、*SMN1* 遺伝子は全長 SMN タンパク質を産生し、*SMN2* 遺伝子により産生されるタンパク質の大部分は、機能を示さない短鎖タンパク質であって、*SMN2* 遺伝子により生成する全長 SMN タンパク質はごくわずかである。SMA 患者においては、SMN タンパク質の産生に関わるのは *SMN2* 遺伝子のみであることから、産生する全長 SMN タンパク質量はわずかである。*SMN2* 遺伝子のコピー数は、疾病の重症度及び発症年齢と相関性があり、*SMN2* 遺伝子のコピー数が少ないほど、低年齢で発症し、疾病の重症度は高くなる（Qu 2015）。しかし、ISIS 396443 の作用機序は遺伝子のコピー数や発症年齢とは無関係で、すべての SMA 表現型の患者において同じである。

上述したように、ISIS 396443 は、遺伝子組換え SMA マウスモデルの中枢神経系（CNS）において、*SMN2* mRNA によるエクソン 7 含有を促進することが示されている（Hua 2010）。ISIS 396443 が存在しない状態では、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、約 10%に過ぎない。ISIS 396443 を投与することにより、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、脳及び脊髄組織において、用量依存的に増加する。

エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物量の増加に伴い、SMN タンパク質量も増加することが、脊髄組織のウエスタンブロット法により確認されている。SMN タンパク質の局在は、ISIS 396443 を投与したトランスジェニックマウスの運動ニューロンに対して、免疫組織学的染色を行うことにより、可視化することができる（M2.4 参照）。SMA 患者において、ISIS 396443 の作用機序は、同じであり、*SMN2* 遺伝子コピー数とは無関係である。それゆえ、*SMN2* 転写産物によるエクソン 7 の含有を促進して全長 *SMN2* mRNA 量を増加させることにより、全長 SMN タンパク質量を増加させる治療法は、有用である。SMN タンパク質量の増加は、機能性神経筋接合部、筋肉線維の太さ及び筋力の増加と相関性がある（Passini 2011）。

1.1.2.3 生物学的根拠

非臨床試験により、ISIS 396443 は、複数の遺伝子組換え SMA マウスモデルの CNS において、*SMN2* mRNA によるエクソン 7 含有を促進することが示されている（Hua 2010; Passini 2011）。*SMN2* トランスジェニックマウスに対して、ISIS 396443 を 7 日間脳室内（ICV）投与し、曝露させた（Hua 2010）。ISIS 396443 非投与のマウスでは、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、約 10%であった。ISIS 396443 を投与することにより、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、脳及び脊髄組織において、用量依存的に増加した。最大効果は、175 μg の単回注射により認められた。この用量では、エクソン 7 含有 *SMN2* 転写産物量は、非投与マウスと比べて、3.5 倍に増加した。エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物量の増加に伴い、SMN タンパク質量も増加することが、脊髄組織のウエスタンブロット法により確認されている。SMN タンパク質は、ISIS 396443

を投与したトランスジェニックマウスの運動ニューロンに対して、免疫組織学的染色を行うことにより、可視化することができる（M2.4 参照）。

ISIS 396443 の生物学的根拠を示す臨床データは、症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした非盲検試験（CS3A 試験）中に死亡した小児 SMA 患者から採取した剖検組織により示されている。また、ジョンズ・ホプキンス大学医学部から提供された凍結試料により、対照（未治療）SMA 患者の組織サンプルが得られている。スプライシング解析では、剖検した被験者の脊髄（腰髄、胸髄、頸髄）及び脳領域の試料を用いて検討し、非投与 SMA 被験者の胸髄と比較した。ISIS 396443 投与を受けた SMA 患者では、非投与 SMA 対照患者よりも、胸髄組織中のエクソン 7 を含有する SMN2 mRNA の割合が高く、エクソン 7 を含有する SMN2 転写産物の濃度が全体で非投与 SMA 対照患者の 2.0～3.2 倍であったことが、リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により示されており、この結果は、トランスジェニックマウスで認められた結果と合致していた。また、これらの結果は、絶対 RT-PCR 法を用いた他の分析結果とも合致しており、この分析では、ISIS 396443 の治療が行われた被験者においては、エクソン 7 を含む *SMN2* mRNA の割合が 49%～67%であったのに対して、未治療被験者では 15%～24%であった（報告書 PC01 及び PC05）。ISIS 396443 は、通常 hnRNP A1/A2 タンパク質により占められている SMN2 mRNA 前駆体の領域を標的とする（Hua 2008; Rigo 2012）。ISIS 396443 は、これらのタンパク質を置換することにより、SMN2 mRNA へのエクソン 7 の含有を促進し、これにより全長転写産物の濃度を高める。その結果、機能性全長 SMN タンパク質の産生が増加する。スプライシング解析の結果は、ISIS 396443 の作用機序と整合しており、ISIS 396443 は期待される薬力学的作用を有することを示している。

剖検した被験者から採取した脊髄、運動皮質、及び視床組織で SMN タンパク質濃度の定量分析を実施した。投与を受けた SMA 患者では、運動ニューロンのほか、胸髄のニューロンやその他の細胞（グリア細胞、プルキンエ細胞、血管内皮細胞など）、及びその他の脊髄や CNS 領域のニューロンから、SMN タンパク質が検出された。投与を受けた SMA 乳児と非投与 SMA 乳児の胸髄組織における免疫組織化学染色強度の結果が、SMN タンパク質濃度の増加と整合していたが（報告書 PC02 及び PC06）、他の試験ではそのような整合性は確認されなかった（報告書 EPL 604-014）。染色強度は、組織試料の完全性の差及び免疫組織化学的分析法に固有のばらつきに影響を受けた可能性がある。mRNA レベルでの明確なシグナルにもかかわらず、ISIS 396443 投与による SMA タンパク質濃度への影響に関して、本分析に基づく確定的結論を得ることはできなかった。

動物及びヒトのデータから、ISIS 396443 が予測した機序で生物システムに影響を及ぼしていることが強く示されている。すなわち、未治療の被験者と比較して、治療した被験者において、エクソン 7 を含んだ SMN タンパク質をコードする mRNA を増加させ、全長 SMN タンパク質量を増加させる。

1.2 ISIS 396443 臨床開発計画

ISIS 396443 臨床開発計画は、様々な SMA 表現型における ISIS 396443 の効果を評価し、SMA 患者全体のアンメットメディカルニーズにこたえることを目的として計画された。現在までに実施された試験のうち、3 試験が終了しており、7 試験は現在継続中である。2 試験は症候性乳児期発症型 SMA を対象とし、5 試験は症候性遅発型 SMA（II 型及び III 型）を対象とし、1 試験は遺

伝的に診断された未発症 SMA 患者を対象とし、2 試験は症候性乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA 患者を対象としている（図 2）。特段の断りがない限り、ISIS 396443 は反復投与されている。

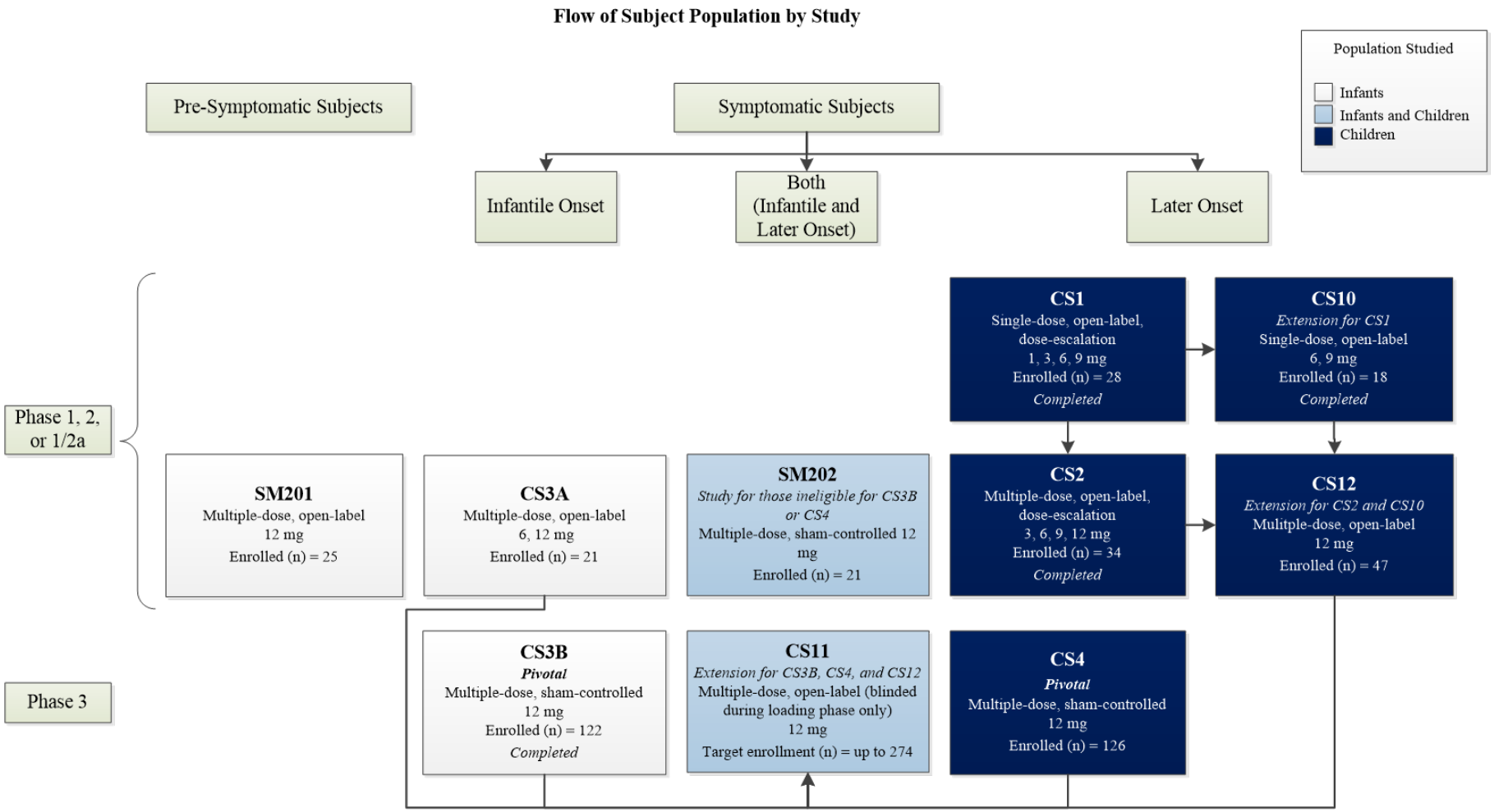
SMA は歴史的にはすでに述べたように病型に基づいて分類されてきたが、その分類は最高到達運動マイルストーンに基づいて後ろ向きに定義することしかできない。ISIS 396443 の試験では、症状の有無により患者を分類し、症状がある患者については、さらに発症年齢で区分した。ここでは、症候性患者を対象とした 6 試験（2 試験は乳児期発症患者、4 試験は遅発型患者が対象）及び未発症患者を対象とした 1 試験の有効性結果を示す。これらの試験において ISIS 396443 は、乳児期発症又は未発症患者 120 例及び遅発型患者 56 例（II 型及び III 型）に投与されている。現在継続中の試験、すなわち、症候性遅発型 SMA 患者を対象とした試験（CS4）及び乳児期発症型及び遅発型 SMA を対象とした試験（SM202 及び CS11）の結果は含まれていない。

ISIS 396443 の臨床試験デザインは、公表されている SMA 臨床試験の原則に基づいている。すなわち、同質の被験者集団とすること、一貫性のある標準治療を用いること及び SMA に臨床的意義がある客観的な評価項目を選択することである（Bertini 2005）。

- 症候性 SMA
  - 乳児期発症 SMA
    - **ISIS 396443-CS3B (CS3B)**：乳児期発症型 SMA 患者を対象とした第 III 相多施設共同無作為化シャム処置対照ピボタル試験、日本を含む国際共同試験
    - **ISIS 396443-CS3A (CS3A) :** 症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検（非対照）支持的試験、海外試験
  - 遅発型 SMA
    - **ISIS 396443-CS4 (CS4)**：遅発型 SMA 患者を対象とした第 III 相化シャム処置対照ピボタル試験、日本を含む国際共同試験
    - **ISIS 396443-CS1 (CS1) :** 第 I 相ファースト・イン・ヒューマン用量漸増単回投与非盲検試験（終了）、海外試験
    - **ISIS 396443-C10 (CS10) :** CS1 試験参加者を対象とした第 I 相多施設共同単回投与非盲検延長試験（終了）、海外試験
    - **ISIS 396443-CS2 (CS2) :** 第 I/IIa 相多施設共同用量漸増非盲検試験（終了、CS1 試験対象者も参加可能）、海外試験
    - **ISIS 36443-CS12 (CS12)**：CS2 又は CS10 試験終了者を対象とした第 I 相多施設共同非盲検延長試験、海外試験
  - 乳児期発症型又は遅発型 SMA
    - **232SM202 (SM202) :** CS3B 又は CS4 試験参加不適格 SMA 患者を対象とした第 II 相シャム処置対照試験、海外試験
    - **ISIS 396443-CS11 (CS11) :** CS12、CS3B 及び CS4 試験に参加した SMA 患者を対象とする非盲検延長試験、日本を含む国際共同試験
- 未発症 SMA

232SM201 (SM201)：遺伝子的に診断された未発症 SMA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検支持的試験、海外試験

図 2　　ISIS 396443 臨床開発計画の概要



ISIS 396443 の SMA 治療での有効性は、様々な疾病段階及び表現型において確認されている。ISIS 396443 が SMA 治療において有効であることを示す主要な根拠は、乳児期発症型 SMA 患者を対象とする無作為化二重盲検シャム処置対照ピボタル試験（CS3B）における中間解析結果から示されている。CS3B 試験において認められた効果の強度は、症候性 SMA 患者（乳児期発症型［C3A］及び遅発型［CS1、CS2、CS10 及び CS12］）及び未発症 SMA 患者（SM201）を対象として実施した非盲検試験の結果と矛盾しないことからも支持される。また、CS2 試験において最初に ISIS 396443 の投与が行われ、その後に CS12 試験に参加する機会があった遅発型 SMA 患者（II 型及び III 型）に対して縦断的事後分析を行った結果からも、有効性を支持するデータが得られている（1.5.5 項）。

ISIS 396443 臨床試験計画において乳児や小児に認められた AE の特徴や重症度は、SMA の自然経過、一般集団の全般的症状、年齢に応じた一般的なイベントや腰椎穿刺に伴って認められるイベントに符合している（M2.7.4 参照）。ISIS 396443 臨床開発計画により、I 型、II 型、III 型及び未発症 SMA の多様な表現型に関して得られたデータの全体像から、ISIS 396443 が SMA 患者に対し有効な治療薬であることを明確に示す一貫性のある証拠が得られている。

1.3 被験者集団

従来 SMA は、臨床症状の有無に基づいて診断され、最高到達運動マイルストーンに基づいてそれぞれの型に区分されていた。近年、遺伝子検査により、染色体 5q13 の *SMN1* 遺伝子のホモ接合性欠損や突然変異を調べる手法が広く行われるようになってきた。その他、*SMN2* 遺伝子のコピー数を調べる検査も行われており、*SMN2* 遺伝子のコピー数は、発症年齢と共に重症度の予測因子となる。SMA 型は運動マイルストーンの到達度によって決まることから、ISIS 396443 の臨床試験に参加した乳児の SMA 型を前向きに特定することは不可能であった。それゆえ、ISIS 396443 臨床開発計画では、参加被験者をまず症状の有無で区分し、症候性患者においては、発症年齢によりさらに区分した。

月齢 6 ヵ月以内に SMA の臨床症状が発現した被験者は、乳児期発症型 SMA とし（ほぼ I 型に該当）、6 ヵ月以降に発症した患者は、遅発型 SMA とした（II 型及び III 型にほぼ該当）。CS3B 及び CS3A 試験での乳児被験者は、治験登録時点では、一人で座ることができる能力を獲得する年齢に至っていなかったため、I 型 SMA に分類することはできなかった。しかし、生後 6 ヵ月以内に症状が発現したことをもって、これらの被験者が I 型 SMA を発症する可能性が高いと判断した。ほとんどの患者において *SMN2* 遺伝子のコピー数が判明していたが、コピー数は、被験者集団の均質性を高めるためにのみ、CS3B 及び SM201 試験の選択基準として用いた。CS3A 試験に登録した被験者に対して *SMN2* 遺伝子コピー数の表現型検査を行ったところ、CS3A 試験被験者 20 例中 17 例は、*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 であり、この結果からも I 型 SMA と推定的に分類したことの妥当性が支持された。

シャム処置対照ピボタル試験（CS3B）では、発症年齢が生後 6 ヵ月以内かつ *SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有することを選択基準とし、I 型 SMA 患者から構成される均一な集団となるようにした。SMA 確定診断及び表現型を定める遺伝子検査は、各地域の検査機関で行われた。*SMN2* 遺伝子型検査は、中央測定でも実施し、結果は試験データベースに登載した。しかし、SMA 診断確認を目的とした中央測定は実施しなかった。そのような検査は、各地域にある多くの検査機関で実施さ

れており、各地域の検査機関が実施する遺伝子型検査の結果は、有効かつ再現性があると考えられるためである。

SM201 試験参加被験者は、未発症であることから、SMA の診断は、遺伝子検査結果に基づいて行った。この試験は、ISIS 396443 治療が乳児期発症型 SMA の発症を予防又は遅延する効果を検証することが目的であったため、被験者の要件として、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個又は 3 個有することと定めた。*SMN2* 遺伝子のコピー数のほか、兄弟姉妹のデータとの一致に基づいて、SM201 試験の未発症乳児は、I 型又は II 型 SMA を発症する可能性が高いと考えられた（Jones 2016; Medrano 2016）。被験者は、登録時に SMA 症状を発症していないこととされていることから、さらに複合筋活動電位（CMAP）が 1 mV 以上であることが要件とされた。症候性 I 型 SMA 患者では、尺骨神経 CMAP が 1 mV を超えることはまれであるためである（Swoboda 2005）。健常な月齢 1 ヵ月の乳児及び小児では、尺骨神経及び腓骨神経 CMAP の平均値は、それぞれ 1.88 mV 及び 1.77 mV である（García 2000）。

遅発型 SMA（II 型及び III 型）患者を対象とした試験では、被験者の年齢をスクリーニング時に 2～14 歳とし、SMA に該当する臨床症状を示し、少なくとも 2 年の余命があることとした。遅発型 SMA を対象とした試験は、いずれも選択基準に *SMN2* 遺伝子コピー数を規定しなかった。

各試験において、前向きに規定した被験者集団は、SMA 患者集団を代表するように選定された（表 2）。治験においては、被験者全例に、標準治療に関する合意声明（Wang 2007）に示された標準治療が同様に行われているほか、必要に応じて緩和医療も容認されている。このような規定により、非治療的介入の差によって有効性評価に影響が及ぶことがないようにすると共に、全試験において患者集団の均質性を確保し、かつ、試験結果が SMA 患者集団に一般化できるようにしている。

表 2　　主要選択基準：症候性及び未発症 SMA 患者を対象とした ISIS 396443 臨床試験

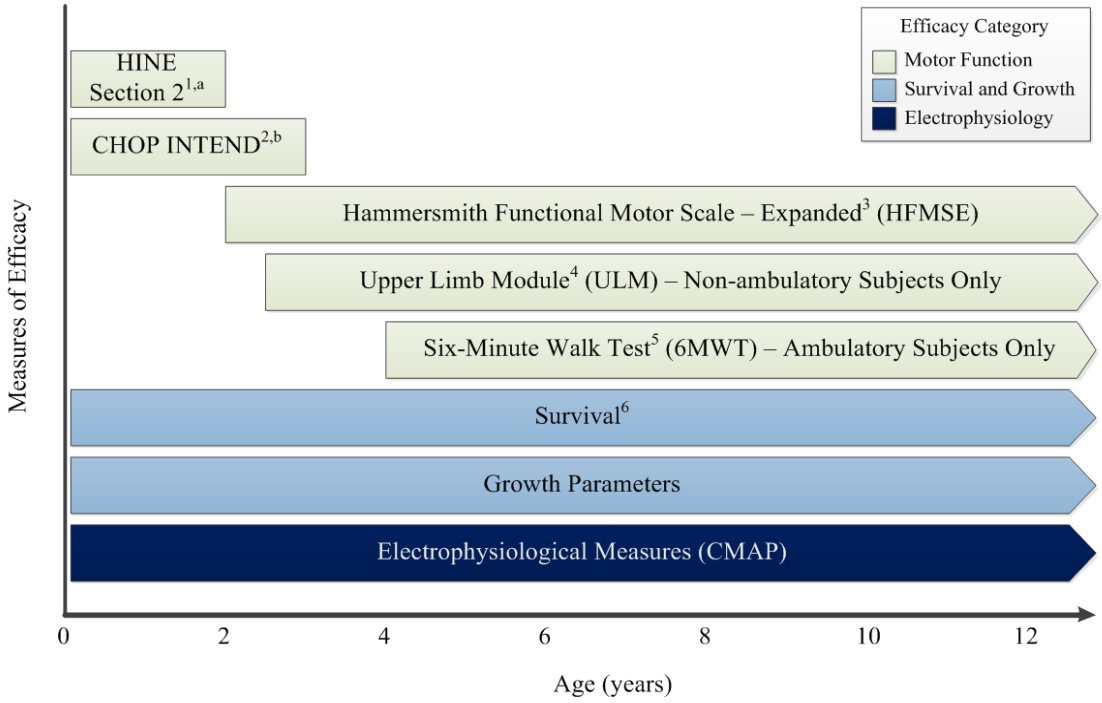
主要選択基準	未発症 SMA 患者	発症 SMA 患者		
試験番号	SM201	CS3B	CS3A	CS1、CS2、CS10、CS12
治験対象集団	未発症患者	乳児期発症型	乳児期発症型	遅発型
遺伝的に 5q SMA に伴うホモ接合性遺伝子欠損又は変異が証明されている男児及び女児患者	要	要	要	要
SMN2 遺伝子コピー数	2 又は 3	2	指定なし	指定なし
SMA に合致する臨床症状の発現年齢（月齢）者。	NA	≤ 6 ヵ月（180 日）	21 日以上 6 ヵ月以下	> 6 ヵ月
スクリーニング/初回投与年齢	≤ 6 週齢	≤ 生後 7 ヵ月（210 日）	21 日以上 7 ヵ月以内	2～14 歳（試験登録から余命 2 年以上）
ベースライン CMAP	ベースライン時に 1 mV 以上	指定なし	指定なし	指定なし
CDC 指針に基づく年齢別体重パーセンタイル	≥ 3 パーセンタイル（単胎妊娠）	≥ 3 パーセンタイル	≥ 5 パーセンタイル	指定なし
妊娠期間	37～42 週間（多胎妊娠では 34～42 週間）	37～42 週間	35～42 週間	該当なし

CDC = 米国疾病予防センター ; CMAP = 複合筋活動電位 ; NA = 該当なし ; SMA =脊髄性筋萎縮症 ; SMN = Survival Motor Neuron.

1.4　　有効性指標及び評価項目の選択

ISIS 396443 の臨床試験で調査した有効性評価項目は、SMA に関連する主要な 3 領域を対象としたものである（図 3）。すなわち、運動機能（運動マイルストーン、筋力や筋肉機能を含む）、生存及び成長（全生存期間、無イベント生存期間や成長を含む）並びに電気生理学（CMAP）の 3 領域である。しかし、試験毎に対象集団や SMA の型が異なるため、ISIS 396443 がこのような疾病指標に及ぼす影響を評価するためには、異なる評価手法や評価項目が必要となる（表 3）。

図 3　　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]

各指標の簡単な解説及びその臨床的意義や分析方法に関する考察を以下の章に記す。

表 3　　対象集団毎の主要有効性評価項目

有効性区分	評価項目	未発症患者	発症患者	
			乳児期発症型	遅発型
運動機能	運動マイルストーン（HINE 第 2 項）	X	X	
	運動マイルストーン（WHO 基準）	X		
	CHOP INTEND	X	X	
	HFMSE			X
	ULM			X (歩行不能患者のみ)
	6MWT			X (歩行可能患者のみ)
生存及び成長	全生存期間	X	X	
	無イベント生存期間	X	X	
	年齢別体重	X	X	
	身長に対する体重	X	X	
	年齢別身長	X	X	
	年齢別頭囲	X	X	
電気生理学的検査	CMAP	X	X	X

6MWT = 6 分間歩行試験；CHOP INTEND =フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査；CMAP = 複合筋活動電位；HFMSE =Hammersmith 運動機能評価スケール - 拡大版；HINE = Hammersmith 乳児神経学的検査；ULM = 上肢モジュール；WHO = 世界保健機関

1.4.1　　症候性及び未発症乳児 SMA 患者を対象とした試験における有効性評価項目

1.4.1.1　　運動マイルストーン（HINE）

I 型 SMA 患者は、本来一人座りする能力がない。自然経過試験から報告されているように、ほとんどの乳児 I 型 SMA 患者には、頭部コントロールをはじめとして、その他の運動マイルストーンを達成、維持する能力に重度の障害がある（Bach 2007; Rudnik-Schöneborn 2009）。換気補助療法や栄養補助療法により、一部の乳児 SMA 患者において寿命が延長するものの、成長する中で運動マイルストーンを達成する能力が向上する訳ではない（Bach 2007）。症候性乳児患者が成長するにつれて到達できる運動マイルストーンを調査することにより、治療効果について、臨床的に意義のある評価が行える。未発症乳児患者における運動マイルストーンの到達度を調べることにより、治療が SMA に関連する運動機能障害の発現を遅延、防止し、正常な発育につながるか否かを評価することができる。乳児 SMA 患者を対象とした 3 臨床試験において、治験責任医師は、神経学的検査の際に、Hammersmith 乳児神経学的検査（HINE）第 2 項－運動マイルストーンを用いて、運動マイルストーンの到達度を調べた。この検査項目は、乳児の神経筋及び運動マイルストーンの到達度を評価するものである（Haataja 1999）。HINE は、乳児 SMA 患者の運動機能を調べる臨床的に意義のある検査法として、広く受け入れられている。SMA の表現型や予後が運動マイルストーンの到達度に依存していることから、この患者集団における ISIS 396443 の早期有用性に関して、最も簡便に解釈可能、かつ、頑健な証拠が HINE から得られる。この検査法で

は、マイルストーンが 8 区分（頭部コントロール、座る、つかむ、仰臥位で蹴る、転がる、這う、立つ及び歩く）に別れ、それぞれの区分には次第に困難度が増加する 3～5 個の質問項目が含まれている。

CS3A 試験の主要評価項目は、最終評価において運動マイルストーンが向上した被験者の割合である。向上とは、以下のいずれかを達成することと定義した。

- 自発的につかむ能力に関し、ベースラインから 2 段階以上上昇、又は、指先でつかむようになること。
- 蹴る能力に関し、ベースラインから 2 段階以上上昇、又は、足指に触れること。
- その他の 6 能力区分（頭部コントロール、転がる、座る、這う、立つ及び歩く）のいずれかにおいて、ベースラインから 1 段階以上上昇すること。

自発的につかむ能力や蹴る能力に関し、増分を多く設定しているのは、乳児 SMA 患者において、このような能力が残存している可能性があること、又、これらの区分のある段階では、重力に反して行う運動が必要ではないことによる（すなわち、足を水平に蹴る、足が上がらない）。一人座りなど、重力に逆らった運動ができないことは、I 型 SMA の典型的な症状である。運動能力が向上した被験者の割合を算出するに当たり、死亡した被験者や試験を中止した被験者を分母に加えているが、このような被験者は、ノンレスポンダーとみなした。

ピボタル CS3B 試験において主要評価項目として定めた効果では、自発的につかむ能力を除くこととし、運動マイルストーンの総合的な到達度を考慮した。正式には、治療効果は、次のように定めた。

- 蹴る能力区分において少なくとも 2 のマイルストーンに到達若しくは当該区分における最高スコア（足の指に触れる）を達成、又は、頭部コントロール、転がる、座る、這う、立つ若しくは歩く能力区分のうち 1 マイルストーンを達成、かつ、
- 自発的につかむ能力を除く運動マイルストーン区分において、悪化よりも向上（上記定義に従う）した区分が多い。

この評価項目について、割付けた被験者であって、1 回以上 ISIS 396443 投与若しくはシャム処置が行われ、かつ、Day 183（すなわち、最初の被験薬投与若しくはシャム処置から 6 ヵ月後）検査が行われた被験者に対して中間解析を実施した（図 4）。これらの基準に該当するものの、死亡又は試験を中止した被験者については、治療失敗例とし、レスポンダーの割合を算出する分母に加えた。運動マイルストーンレスポンダーの割合について、Fisher の正確検定により群間比較を行った。中間解析で運動マイルストーンの反応に有意差を認めたため、CS3B 試験の終了時には正式な解析を繰り返さなかった。

1.4.1.2 運動マイルストーン（WHO）

WHO 運動マイルストーンは、健常な小児が生後 24 ヵ月までに到達すると考えられる 6 種類の全身運動マイルストーン（一人で座る、支えで立つ、四つ這い、支えにより歩く、一人で立つ、一人で歩く）である（WHO Multicentre Growth Reference Study Group 2006）。未発症小児 SMA 患者を対象とした SM201 試験では、WHO の基準を用いて、運動マイルストーンの到達度を評価し

た（CSR SM201、図 1）。

1.4.1.3 CHOP INTEND

フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査（CHOP INTEND）は、16 項目からなるバリデートされた運動評価法（総スコア、64 ポイント）であり、小児 SMA 患者の筋力及び機能を評価し、身体的脆弱性や実施項目に対する忍容度に対応することを目的としている（Finkel 2014; Glanzman 2010）。この検査法では、臨床医からなる委員会により、各項目が I 型 SMA 患者の運動挙動を定量化できる度合いについて臨床的に評価すると共に、統計学的な特性に基づいて、項目設定を行った。CHOP INTEND では、首、体幹、近位及び遠位肢の筋力について、14 項目の刺激反応性を見る検査と 2 種類の観察項目により評価する。CHOP INTEND は、小児 SMA 患者の運動機能に関し、安全で、信頼性があり、臨床的に意義のある評価を行うことができることから、CS3B、CS3A 及び SM201 試験において、筋力及び機能の経時変化を測定するために使用されている。

CHOP INTEND は、上肢の自発的動き、下肢の自発的動き、把持、視覚刺激を与えたときに頭を回転させる動き、股関節の外転、脚による回転、腕による回転、肩や肘の屈曲及び水平外転、肩の屈曲及び肘の屈曲、膝の伸展、股関節の屈曲及び足の背屈、頭部のコントロール、肘の屈曲、首の屈曲、頚部/頭部の伸展並びに脊髄の側弯を評価するために用いられる。16 検査項目のうち、9 項目はスコアが 0、1、2、3、又は 4 ポイントで、大きい程筋力が大きいことを示す。5 項目はスコアが 0、2、又は 4 ポイント、1 項目は 0、1、2、又は 4 ポイントであり、他の 1 項目は 0、2、3、又は 4 ポイントである。このことから、最低総スコアは 0 ポイントで、最高総スコアは 64 ポイントとなる。評価者間のばらつきを最小化するために、CHOP INTEND を実施する理学療法士には、初期訓練が行われ、その後も定期的に再訓練が行われる。また、可能な限り、同じ被験者に対しては、同じ理学療法士が試験を通して評価を行うこととした。

乳児期発症型 SMA を対象とした 2 試験においては、CHOP INTEND 総スコアのベースラインからの変化を算出するほか、CHOP レスポンダー（CHOP INTEND 総スコアがベースラインから 4 ポイント以上増加した被験者）の割合を調べた。4 ポイント以上の増加は、検査の変動範囲を越えていると一般に考えられることから、臨床的に意義があるとみなされる（Finkel 2014; Glanzman 2011a）。レスポンダーの割合の算出に当たっては、死亡又は試験を中止した被験者については、治療失敗例とみなして、分母に加えた。CS3B 試験のレスポンダーの割合は、割付けた被験者であって、1 回以上 ISIS 396443 投与若しくはシャム処置が行われ、かつ、Day 183（すなわち、最初の被験薬投与若しくはシャム処置から 6 ヵ月後）検査が行われた被験者を対象とした（図 4）。

1.4.1.4 全生存期間及び無イベント生存期間

I 型 SMA 患者であって、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有する患者のうち、標準治療のみで生後 24 ヵ月まで生存する患者の割合は、10%程度と推定されていることから（Finkel 2014）、CS3B 及び CS3A 試験において、永続的換気必要なしで生後 24 ヵ月まで生存した症候性小児患者の割合は、臨床的な意義があると考えられる。その他の SMA の自然経過に関する研究においても、I 型 SMA 患者では、ほとんどが 2 歳になる前に死亡、又は永続的換気が必要になることが報告されている（Kolb 2016a）。全生存期間に加えて、死亡年齢や永続的換気又は気管切開術の実施年齢に基づく

無イベント生存期間により、SMA に関連する疾病率の情報が得られるほか、支持療法が全生存期間に及ぼす影響を評価することができる。小児 SMA 患者を対象とした全 3 臨床試験において、無イベント生存期間の評価を行ったが、その定義は、SMA を対象とする臨床試験指針に準拠したものであった （Bertini 2005）。

CS3B 試験及び CS3A 試験では、永続的換気に関する定義が異なっていたことから、無イベント生存期間についても、定義が異なっていた。各試験における永続的換気の定義は、以下のとおりであった。

- CS3A 試験：気管切開術の施術又は可逆的な急性疾病に罹患していない状態において、1 日 16 時間以上の換気補助療法が 14 日以上必要となった場合。
- CS3B 試験：可逆的な急性疾病に罹患していない状態において、1 日 16 時間以上の換気補助療法が 21 日以上必要となった場合、又は気管切開術の施術。

CS3A 及び CS3B 試験における永続的換気の定義（1 日当たり 16 時間が 14 又は 21 日間）は、I 型 SMA に関して妥当と考えられる（Bertini 2005）。ある研究においては、死亡のサロゲートマーカーとしての永続的換気と、可逆的疾病や周術期対策のために必要となった長期換気とを区別する上で、可逆的疾病や周術期の使用が認められないことが判断基準として用いられており（Finkel 2014）、可逆的疾病という概念は、この研究に基づくものである。

CS3B においては、1 日 16 時間の換気を必要とする時間が長くなっているが、その目的は、SMA の進行をさらに詳細に評価するためである。すなわち、永続的換気のリスクは、1 日 16 時間の換気を必要とする期間が長くなるほど、高くなることによる。定義の時間的要素が異なっていることに加えて（CS3A 試験においては 14 日、CS3B 試験では 21 日）、永続的換気を決定する方法も、CS3A 試験と CS3B 試験とで異なっている。無イベント生存期間は、CS3A 試験では、治験責任医師が患者のカルテにある全データを吟味することにより決定したが、CS3B 試験では、換気日誌のほか、独立盲検評価項目判定委員会（EAC）が判定したその他のデータに基づいて決定された。各試験において、永続的換気の開始日は、それぞれの基準期間である 14 日（CS3A）又は 21 日（CS3B）に到達した日とした。無作為化シャム処置対照試験（CS3B）では、治験責任医師ではなく、独立した機関がイベント開始日を決定することにより、バイアスが入らないようにした。

カプランーマイヤー推定法を用いて、無イベント生存率及び全生存率の推定を行った。被験者の死亡や永続的換気が判明した場合、換気の使用に関する非欠損データが得られた最終来院日をもって、打ち切りとした。調査方法は、被験者が来院、又は、電話連絡でも可とし、また、被験者が全治療コースを終了したか否かは無関係であり、さらに被験者が治験を終了したか、中止したかも無関係とした。換気日誌を記録していた被験者においては、日誌に最後に記録した日付をもって、打ち切りとした。投与が行われた全被験者（CS3A 試験）及び割付けと治験治療が行われた全被験者（CS3B 試験）を解析の対象とした。

SM201 試験においては、死亡又は永続的換気までの期間を主要評価項目とした。永続的換気とは、侵襲性若しくは非侵襲性換気が 1 日 6 時間以上連続して 7 日間以上行われる場合又は気管切開術の施術とした。この評価項目は、未発症患者であって、I 型 SMA を発病する可能性が高く、かつ、病勢進行中である患者の場合、無イベント生存期間に関して、次のうちのいずれかに該当すると考えられることに基づいている。すなわち、1) 呼吸補助療法なしに死亡、2) 非侵襲性換

気療法が行われることなく、気管切開術を実施、そして 3) 呼吸介入後に永続的換気に移行の 3 つである。

CS3B 試験において予定されていた中間解析が行われた時点では、経過期間が短かったことから、無イベント生存期間の解析には、イベント数が不足していたと考えられた。そのため、正式に検定を用いて ISIS 396443 群とシャム処置群とを比較することはせず、記述的な要約に留めた（1.5.2 項参照）。最終解析では、無イベント生存期間を正式に検定した。検定には、罹病期間で層別したログランク検定を用いた。また、ベースラインの疾病重症度や既往歴、SMA 歴の違いなどいくつかの因子により、無イベント生存期間の評価には負の作用が及ぶ可能性があり、データ解釈に交絡が及ぶおそれがあった。CS3A 試験には比較対照群がないことから、結果は、類似の患者群を対象としたシャム処置対照試験と比較したほか、未治療 SMA 患者を対象とした自然経過調査から得られた全生存期間や無イベント生存期間の期待値と比較した。SM201 試験では、無イベント生存期間について、可能な場合には兄弟姉妹のデータと比較したほか、自然経過調査に基づく期待値と比較した。

1.4.1.5 成長パラメータ

成長障害（一般的に、体重が 5 パーセンタイル未満又は 6 ヵ月間に 2 つ以上の主要なパラメータの平均パーセンタイル曲線を横切る低下）は、小児 SMA 患者にほぼ例外なく認められる（Sproule 2012）。哺乳困難や成長障害は、SMA 症状発症年齢と相関性があり、発症が早いほど成長障害が急速に起こる。Sproule の報告によれば、生後 0～3 ヵ月に SMA を発症した患者では、中央値生後 5 ヵ月で成長障害が発現し、生後 4～6 ヵ月に SMA が発症した患者では、中央値生後 15 ヵ月で成長障害が発現している（Sproule 2012）。乳児期発症型 SMA 患者に対する標準治療では、SMA に伴う体重減少に対応して、栄養療法が主として胃ろう管により行われる。この治療法は、成長データの解釈や治療がこのパラメータに及ぼす効果の交絡因子となる可能性がある。

乳児 SMA 患者を対象とした 3 つの臨床試験で評価した成長パラメータの中で、年齢に対する体重（年齢に対する体重のパーセンタイルや体重対年齢比）、年齢に対する身長（年齢に対する身長のパーセンタイル）、身長に対する体重（体重と身長の比）及び年齢に対する頭囲（年齢に対する頭囲のパーセンタイル）は、成長を示す最適な指標と考えられ、本章において解説する。

SM201 試験において、このほかにも 2 種類の成長障害に関する解析が行われ、遺伝子診断された未発症 SMA 患者において、ISIS 396443 治療が SMA 症状の発現を遅延、防止する効果について検討が行われた。第一の解析方法では、WHO の成長曲線において年齢に応じた体重が 5 パーセンタイル未満である場合に、成長障害と定義した。第二の解析方法では、6 ヵ月間に主要なパーセンタイル値（3、5、10、25、50、75、90、95、及び 97 パーセンタイル）で 2 つ以上下がった場合に、成長障害とした。成長障害に関するこれらの基準は、生後 6 ヵ月までに臨床的に発現した SMA（中止、死亡、年齢に応じた体重が 5 パーセンタイル未満、年齢に応じた体重で主要なパーセンタイル値で 2 つ以上減少した場合、経皮胃瘻造設による栄養補助療法又は WHO 運動マイルストーンを達成する能力の喪失）に関する評価項目にも用いられている。

1.4.1.6 電気生理学的指標（CMAP）

複合筋活動電位（CMAP）などの電気生理学的指標は、機能アウトカム指標を補完するものと考えられ、運動ニューロンの健全性を感度良く示す客観的指標である。このような理由により、CMAP は、SMA を対象とした縦断的及び横断的自然経過研究に用いられているほか、乳児 SMA 患者を対象とした 3 つの臨床試験においても検討されている。自然経過研究により、症候性乳児 I 型 SMA 患者においては、尺骨神経 CMAP の振幅が異常に小さく、経時的な変化が見られないことが示されている（Finkel 2014）。集団の平均値は、0.34 mV と報告されており、1 mV を超える患者はほとんどいない（Swoboda 2005）。それに対して、92 例の健常な乳児及び小児を対象とした試験では、CMAP 振幅平均値は、生後 1 ヵ月で 1.88 mV（尺骨神経）及び 1.77 mV（腓骨神経）であり、48～72 ヵ月までに尺骨神経及び腓骨神経の CMAP 振幅はそれぞれ 5.50 mV 及び 3.78 mV にまで上昇している （García 2000）。別の自然経過研究では、SMA 患者群の尺骨神経における平均振幅は、ベースラインにおいて 1.4 mV であったが、対照群では 5.5 mV であったことが報告されている （Kolb 2016b）。

1.4.2 遅発型 SMA（II 型及び III 型）における有効性指標

1.4.2.1 Hammersmith 運動機能評価スケール－拡大版（HFMSE）

HFMSE は、小児の運動機能を評価する手段であり、SMA 患者における使用に関しバリデート済みである（Glanzman 2011b）。このスケールは、当初 20 項目の活動を点数化する調査票であって、歩行運動に制限がある小児 II 型及び III 型 SMA 患者における運動機能及び臨床的改善に関する客観的情報を得ることを目的として開発された。拡大版には、その他に 13 項目からなるモジュールが追加され、歩行可能な SMA 患者の評価も行えるようになった（Mercuri 2016）。この 33 項目からなる HFMSE の最高スコアは、66 ポイントである。HFMSE は、遅発型 SMA 患者を対象とした ISIS 396443 試験（CS1、CS2、CS10 及び CS12）で用いられた。

II 型又は III 型 SMA 患者の自然経過は、個々の患者で違いはあるものの、比較的安定した病状経過が特徴である（Kaufmann 2012）。遅発型 SMA 患者を対象とした試験により得られた HFMSE 結果においては、変動幅が小さい（すなわち 1 ポイント内）場合には安定していると考えられ、3 ポイント以上増加する場合には臨床的に意義がある改善を示すと考えられる（Swoboda 2010）。

1.4.2.2 上肢モジュール

上肢モジュール（ULM）は、歩行不能な SMA 患者の上肢機能評価を目的として開発されたものであり（Mazzone 2011）、HFMSE などや他のアウトカムとの相関性が示されている。ULM は、SMA 患者の上肢機能に特化したアウトカム評価項目であり、対象者は、子どものほか重度下肢拘縮を有する SMA 患者などであって、転がる、長時間座るなどの機能面の変化が検出困難である患者を対象とする。この検査法は、上肢機能に関する 9 項目の設問から構成されており、特に、日常活動に関連したものとなっている（飲んでいるかのように缶を口にもってゆける、硬貨を取って箱に入れることができる、容器の蓋を開けることができる）。ULM は、簡便に実施可能であり、生後 30 ヵ月から 27 歳までの SMA 患者において評価が行われている（Mazzone 2011）。総スコアは、0～18 ポイントの範囲であり、ポイント数が高いほど機能が優れている。ULM 総スコア

で 2 ポイント以上の増加は、臨床的に意義がある改善を表すと考えられる（Sivo 2015）。ULM は、CS2 及び CS12 試験において実施された。

1.4.2.3 6 分間歩行試験

CS2 及び CS12 試験の歩行可能な被験者には、6 分間歩行試験（6MWT）を用いた評価が行われた。この試験法は、SMA 患者に対してバリデート済みである（Young 2016）。6MWT は、機能実施能力を客観的に評価する検査であり、6 分間に歩ける距離を測定するものである。6MWT は、歩行可能な SMA 患者に対して安全に実施することができ、時間歩行試験を含めた標準的な SMA アウトカム評価項目と相関性が認められる（Montes 2010）。6MWT は、運動機能を直接測定することから、SMA に関しては、III 型 SMA 患者における臨床的に意義がある変化を感度良く検出可能であると考えられる。しかし、6MWT の限界として、評価者が被験者の試験遂行に影響を及ぼすことにより、試験結果に影響が生じる可能性があることが挙げられる。そのため、6MWT を実施する評価者は訓練を受け、試験中の被験者に対して標準的なはげまし以外は行わないように指示される。

6MWT の変化量は、III 型 SMA 患者を対象とした試験から予測される数値と比較して評価した。この試験では、6MWT の結果が 12 ヵ月で平均 1.46 メートル減少したことが報告されている（Mazzone 2013）。6MWT で 30 メートル増加すると、臨床的に意義がある改善を表すと考えられる 。6MWT は、神経筋疾患を対象とした臨床試験の主要評価項目として用いられており、その中には、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（McDonald 2010）や遅発型ポンペ病（van der Ploeg 2010）がある。

1.5 統計学的考察

CS3B 試験で予定した中間解析及び最終解析には、階層的ステップワイズ法による多重検定が計画され、ISIS 396443 治療が乳児期発症型 SMA の症状に及ぼす影響について、シャム処置対照と比較評価することとしていた（1.5.2 項）。対照群に関する考察は、1.5.3 項に記載されており、1.5.4 項ではデータの信頼性を確保する方策についても説明している。

乳児を対象とした 3 つの試験において有効性を解析する統計手法については、1.4 項にて各試験の評価項目毎に簡略に示したが、各試験の統計解析計画書には詳述されている。遅発型 SMA 患者の縦断的解析法（CS2/CS12）は、それぞれの解析計画書（M5.3.5.3 付録 B）に記されており、1.5.5 項には、簡略に記載している。

1.5.1 被験者数に関する考察

当初 CS3B 試験の被験者数は、死亡又は永続的換気までの時間の中央値が ISIS 396443 群においてシャム処置対照群の 2 倍となるように設定された。対象集団に関する限られた自然経過データに基づいて（Finkel 2014）、シャム処置対照群における死亡又は永続的換気までの期間の中央値は、割付日から 5～6 ヵ月と推定された。2:1 の割合で割付を行い、追跡期間を 13 ヵ月とすると、シャム処置群に対して ISIS 396443 群で死亡又は永続的換気までの期間の中央値が 2 倍になることを全体の有意水準両側 5%で検出できる検出力は、被験者 111 例の場合約 80%と推定された。主

要評価項目である無イベント生存期間は、試験の最終解析により評価することとした。中間解析に際しては、主要評価項目を運動マイルストーン応答に変更した。シャム処置群のレスポンダーが 3 例（3/26=11.5%）、ISIS 396443 群のレスポンダーが 20 例（20/52=38.5%）、α 値=0.035 と仮定した場合、運動マイルストーン評価項目に関し、十分な検出力があると考えられた。

CS3A 及び SM201 試験の被験者数は、統計的考察に基づいたものではなく、この希少疾患集団における ISIS 396443 の有効性、安全性及び忍容性が適切に評価できるように実施可能性に基づいて決定したものである。

CS2/CS12 試験の縦断的解析における被験者数についても、統計的考察に基づいたものではなく、CS2 試験に参加した後に CS12 試験に参加した被験者 28 例全例を対象としている。

1.5.2 ピボタル対照試験（CS3B）の中間解析

この無作為化二重盲検試験の主要目的は、ISIS 396443 の臨床的有効性について、シャム処置対照群と比較検討することである。次の 2 つの主要評価項目が順序と共に定められた。すなわち、第 1 は運動マイルストーンレスポンダーの割合であり、第 2 は死亡又は永続的換気までの期間とした。試験実施中に計画した中間解析では、第 1 評価項目である運動マイルストーンレスポンダーの割合のみについて検定を行った。これは、中間解析までに発生する死亡又は永続的換気のイベント数は、極めて少ないと考えられたためである。また、この変更には、試験のごく初期に発現するイベントであって、治験治療による影響があったとは考えられないイベントによる交絡作用を防ぐ目的もあった。

全体の第一種過誤を調整するために、段階別の階層検定手順を用いた。ランーデメッツ線形アルファ消費関数を適用し、情報分数を 64%（78/121）として、中間解析における有意水準を決定した。すなわち、ISIS 396443 群とシャム処置対照群とにおける運動マイルストーンレスポンダーの割合の差を比較した検定において、p 値が 0.032 未満であれば、統計的に有意差があると考えた。

この方法は、アンメットメディカルニーズがある患者に効果的な治療法を早期に提供する必要がある状況において、適切であると判断された。最終解析時には、適切な検定統計量を用いた再サンプリング法により、中間解析と最終解析との相関構造を評価した。その相関構造に基づいて、最終解析のアルファ水準を算出し、試験全体で第一種過誤が維持されるかを説明した。

2 番目の主要評価項目及び 6 項目の副次評価項目（優先順位：スクリーニング時における発病期間が試験の中央値以下である被験者サブグループにおいては、CHOP INTEND レスポンダーの割合、生存率、永続的換気を必要としない被験者の割合、CMAP レスポンダーの割合、及び、死亡又は永続的換気までの期間。スクリーニング時における発病期間が試験の中央値値よりも長い被験者サブグループにおいては、死亡又は永続的換気までの期間。）については、中間解析時点では、イベント数が不足していると考えられたことから、中間解析においては検定せず、記述的に報告した。以上のように、中間解析で使用したアルファ消費関数は、第 1 主要評価項目に対するもののみであった。

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 α = 0.05 を適用することができる。

階層検定の枠組みの下で、第 2 主要有効性評価項目及びすべての副次有効性評価項目は中間解析で検定を行わなかった（すなわち、アルファ消費がなかった）ことから、最終解析ではこれらの評価項目に α = 0.05 を用いた。中間解析での唯一のアルファ消費関数は第 1 主要有効性評価項目の解析に基づいており、この評価項目は中間での情報量を 64%（121 例中 78 例）と仮定した Lan DeMets 法の線形アルファ消費関数に基づき α = 0.032 で検定を行った。シャム処置対照試験を継続することは倫理に反するとの判断から治験の早期終了が決定したため、この評価項目の最終検定は試験完了時の実際の情報量に基づいて求めた最終 α 値で実施した。

運動マイルストーンの第 1 主要有効性評価項目は、中間解析で統計的に有意であったため、第 2 主要有効性評価項目及びすべての副次有効性評価項目は、α = 0.05 で上述した階層検定の枠組みを用いて最終解析で検定を行った。また、最終解析では第 1 主要有効性評価項目の再検定を行わなかった。

1.5.3 対照及び比較群の選定

CS3B 試験では、シャム処置による非治療対照群を同時に設定して、治療割付けの盲検化を行った。対照群を同時に設けることにより、治療法の相対的有効性を客観的に評価することができると共に、シャム処置により、非治療対照群に無作為に割付けた被験者に対して、不要な IT 投与や腰椎穿刺によるリスクを防ぐことができる。

CS3A、SM201 及び CS2/CS12 試験は、非盲検非対照試験である。CS2、CS12 及び CS3A 試験を開始した時点では、主要目的は、SMA 患者における ISIS 396443 の安全性を評価することであった。そのため、プラセボ対照群を同時に設定することが重要とは考えられなかった。しかし、CS3A 試験が進行する中で、自然経過とは異なる改善が、乳児の生存率、運動機能や運動マイルストー

ンに認められるようになったことから、これらの非盲検試験の目的を拡張し、有効性の評価にも焦点を当てることとした。これらの試験では対照群が含まれていなかったが、異なる ISIS 396443 用量が内部対照となる。

5q に変異又は欠損があり、かつ、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個又は 3 個有する乳児は、ほぼすべてが SMA を発症する。SM201 試験の目的は、ISIS 396443 治療が SMA 関連障害の遅延や予防に及ぼす効果を検討することであったことから、対照群を併設することが必要とは考えられなかった。しかし、同時対照群がない非対照試験の結果に対して臨床的な意味合いを検討するため、広範な SMA 表現型を示す被験者における臨床試験の有効性結果を SMA 患者や CS3B 試験のシャム処置対照群被験者の自然経過と比較した。CS3A 及び SM201 試験の被験者の大半は、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有しており、通常 I 型 SMA との関連性があることから、CS3B 試験のシャム処置対照群は、これらの被験者の比較群として適当であると考えられる。また、SM201 試験に参加した未発症乳児被験者の一部に関しては、SMA 患者である兄弟姉妹の情報が得られており、同時対照群と類似の役割を果たすことができると考えられた（Jones 2016; Medrano 2016）。

1.5.4 データの信頼性確保を目的とする盲検化及びその他の方策

筋力、運動機能及び運動マイルストーンの到達度に関する評価は、訓練を受けた評価者が CHOP INTEND 又は HFMSE（理学療法士）や HINE（神経科医）を用いて実施した。これらの評価は、2 名の異なる評価者が担当したが、いずれも、筋力及び運動機能に対して治験治療が相互に関連して及ぼす作用に関し、重要な情報を提供する。各試験においては、同じ被験者に対しては、可能な限り、同じ評価者が全評価を担当することとし、試験全体をとおして一貫性が保たれるように配慮した。

CS3B 試験においては、治験依頼者、被験者の親及び有効性又は安全性の評価に関わる主要な治験関係者は、治験期間中治験治療の割付けについて盲検化した。盲検性を担保するため、ISIS 396443 の投与やシャム処置は、被験者の割付けを知らされている特別な試験担当者が専用の部屋で実施した。実施中は、被験者の親をはじめとして、治験実施医療機関の主要な担当者（すなわち、治験責任医師、治験コーディネーターやアウトカム評価者）は、立ち会わないようにした。有効性評価を担当した評価者（すなわち、理学療法士）は、治験治療割付けに関して盲検化されており、被験者の換気補助療法に関する決定には参加しなかった。また、被験者の換気補助療法に関する決定を行った医師は治験期間中盲検化されており、治験治療の割付け及び有効性評価結果が知らされることはなかった。

重篤な有害反応が起こり、治験治療の割付けについての情報が被験者の臨床的管理に重要であると考えられるような状況においては、一部の担当者を盲検解除することは妥当である。また、規制当局に報告するために、治験依頼者の安全品質保証担当者は、予期せぬ重篤な副作用の疑い（SUSAR）が発現した全被験者の割付けを知る必要がある。しかし、治験実施計画書に記載されているように、盲検解除の際に、治験責任医師は、緊急医療処置に直接関係のない人や、試験の解析や実施に携わる人に対して、被験者の治験治療割付けをもらしてはならないとされた。治験責任医師は、安全上の理由により治験治療割付けが判明した被験者が治験治療を継続するためには、治験依頼者及び医学モニターから、特別な承認を受けなければならない。現在まで、ISIS 396443 の臨床試験を実施している医師のうち、安全性及びその他の理由により、盲検解除を必要

とした医師はいない。

CS3B 試験において、治験責任医師は、運動マイルストーンを評価したが、理学療法士は、CHOP INTEND による評価を行った。バイアスの混入を防ぐため、評価者は過去のスコアを見る、及び合計ポイントを計算することが認められなかった。さらに、医師は CHOP INTEND のポイントを見ることが禁じられており、理学療法士は HINE 評価結果を見ることが禁じられた。このような手法の追加は、ピボタル試験（CS3B）において実施され、盲検性を維持すると共に、各評価法や評価者における所見の独自性が保たれるようにした。

CS3B 試験では、試験の実施又は被験者の評価に関与しない一部関係者に中間解析の結果を配布した。全試験期間を通じて、治療割付けは全被験者及び試験関係者に対して盲検性を維持した。

CS3A 試験、SM201 試験及び遅発型 SMA 患者を対象とした試験には、試験内に対照群が設定されていなかったため、ISIS 396443 の有効性に関する結論に交絡が生じる可能性が否定できないものの、客観的な評価項目（筋力、運動機能、CMAP 電気生理学的測定、全生存期間、無イベント生存期間など）を設定したことにより、治療効果について臨床的に妥当な方法で評価することが可能となったほか、SMA の自然経過や SMA 患者集団全体に対して想定される変化との比較が容易となった。いずれにしても、全試験において、独立した評価者が評価を実施することにより、データの信頼性は担保されている。

全被験者に対して、治験治療のほか、SMA の標準治療に関する合意声明（Wang 2007）に従い、治験責任医師や親による同様の標準治療が行われている。このことにより、非治療的介入の違いによる有効性評価への影響を防ぐと共に、被験者集団が SMA 患者全体の代表となる。

1.5.5 遅発型 SMA 小児患者における有効性の縦断的解析

2.1.2 項に記載したように、遅発型 SMA 小児患者は、適格であれば、4 つの非盲検試験のうち、複数の試験に参加可能であった。これらのうちの 3 試験（CS1、CS2、CS10）は、すでに終了しており、CS12 試験のみ継続中である（図 10）。

ISIS 396443 が有効性アウトカムに及ぼす長期的影響を明らかにするため、承認条件として提案している負荷投与及び維持投与レジメンに最も近い処置が行われた CS2 及び CS12 試験の 28 例に対して、縦断的解析が開始された。この被験者サブグループを選定したことにより、最長で 3 年間の曝露状況を調査し、遅発型 SMA を発症した患者において、長期治療による有効性を明らかにすることができる。CS1 及び CS10 試験において治験治療が行われた被験者を除外したことにより、これらの初期の試験で行われた治験治療によってベースライン評価が左右されることを防いでいる。

解析では、HFMSE、ULM 及び 6MWT で評価した運動機能に関して、ISIS 396443 治療が長期的に及ぼす影響について検討した。遅発型 SMA 患者を対象とした治験は非盲検であったため、これらの評価は、自然経過データから予測される結果と比較した。

2 個々の試験結果の要約

本申請において提示する有効性データが得られた試験に関し、一覧を表 4 に示す。本項では、ISIS 396443 を乳児期発症型 SMA 患者に投与したピボタルシャム処置対照試験（CS3B）のほか、その結果を支持する乳児期発症型 SMA 患者を対象とした試験（CS3A）、遅発型 SMA（II 型及び III 型）患者を対象とした試験（CS1、CS10、CS2、及び CS12）、未発症乳児 SMA 患者を対象とした試験（SM201）について、方法、対象集団及び有効性の結果を要約して示す。各試験の詳細な結果や、個々の患者における有効性に関する叙述は、CSR に適宜記載されている。

表 4　　有効性データが得られている SMA 患者対象臨床試験

試験番号	CS3B	CS3A	SM201	CS1	CS10	CS2	CS12
試験の種類/デザイン	第 III 相無作為化二重盲検反復投与シャム処置対照	第 II 相非盲検反復投与	第 II 相非盲検反復投与単群	第 I 相非盲検用量漸増	第 I 相非盲検単回投与	第 I 相非盲検用量漸増反復投与	第 I 相非盲検反復投与単群
治験対象集団	症候性乳児期発症型 SMA 患者	症候性乳児期発症型 SMA 患者	遺伝子的に SMA と診断された未発症患者	症候性遅発型 SMA 患者	症候性遅発型 SMA 患者	症候性遅発型 SMA 患者	症候性遅発型 SMA 患者
被験者を登録した治験実施施設数 国別登録患者数	31 施設 オーストラリア：5 ベルギー：1 カナダ：6 フランス：8 ドイツ：10 イタリア：9 日本：3 韓国：1 スペイン：11 スウェーデン：3 トルコ：5 英国：5 米国：54	4 施設 米国：18 カナダ：3	12 施設 オーストラリア：1 ドイツ：1 イタリア：2 台湾：2 トルコ：1 米国：13	4 施設 米国：28	4 施設 米国：18	4 施設 米国：34	4 施設 米国：47
治験開始年月日 登録受付状況 データカットオフ日時点[a]の登録患者数（目標例数）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了 122（111）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了 21（20）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 継続中 20 (25)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了 28（NA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了 18（NA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了 34（NA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了 47（NA）
試験実施状況	終了	継続中	継続中	終了	終了	終了	継続中
治験の目的	有効性、安全性、忍容性、PK	安全性、忍容性、有効性、PK	安全性、忍容性、有効性、PK	安全性、忍容性、用量設定、有効性、PK	安全性、忍容性、有効性、PK	安全性、忍容性、有効性、PK	安全性、忍容性、有効性、PK
主要有効性評価項目	運動マイルストーン（HINE 第 2 項）	運動マイルストーン（HINE 第 2 項）	死亡又は永続的換気までの期間	HFMSE	HFMSE	HFMSE	HFMSE

表 4　　有効性データが得られている SMA 患者対象臨床試験（続き）

試験番号	CS3B	CS3A	SM201	CS1	CS10	CS2	CS12
副次有効性評価項目	CHOP INTEND、CMAP、全生存期間、無イベント生存期間、成長	CHOP INTEND、CMAP、全生存期間、無イベント生存期間、成長	SMA 臨床症状の進行、運動マイルストーン、CHOP INTEND、 CMAP、全生存期間、無イベント生存期間、成長	PedsQL™、CMAP、MUNE	PedsQL™、CMAP、MUNE	PedsQL™、CMAP、MUNE、ULM、筋力測定、6MWT、ACEND	6MWT、ULM、CMAP
被験薬、投与経路 投与レジメン 治療期間	ISIS 396443：12 mg（調節用量）を LP により IT 投与又はシャム処置（2:1） 負荷投与：Day 1、15、29、64 維持投与 : Day 183、302 全期間：約 14 ヵ月	LP による ISIS 396443 の IT 投与： コホート 1： 6 mg (調節用量)の負荷投与及び 12 mg の維持投与 コホート 2： 12 mg (調節用量)の負荷投与及び 12 mg の維持投与 負荷投与 : Day 1、15、85 維持投与：Day 253 及びその後 4 ヵ月毎	LP による ISIS 396443（調節用量）の IT 投与： 負荷投与：Day 1、15、29、64 維持投与 : Day 183、302、421、540、659、778 全期間：約 2.5 年	ISIS 396443 1、3、6、及び 9 mg の LP による IT 単回投与	LP による ISIS 396443 の IT 投与 コホート 1：Day 1 に 6 mg コホート 2：Day 1 に 9 mg	LP による ISIS 396443 の IT 投与： コホート 1：Day 1、29、85 に 3 mg コホート 2：Day 1、29、85 に 6 mg コホート 3：Day 1、85 に 9 mg コホート 4：Day 1、29、85 に 12 mg 全期間：約 8 ヵ月	ISIS 396443：LP による 12 mg の IT 投与： Day 1、169、351、533 に投与 全期間 : 約 1.5 年
群別被験者数	ISIS 396443：80 シャム処置：41 1 例は、投与前に中止	コホート 1：4 コホート 2：16 1 例は、投与前に中止	12 mg: 20	1 mg コホート：6 3 mg コホート：6 6 mg コホート：6 9 mg コホート：10	コホート 1：4 コホート 2：14	コホート 1：8 コホート 2：8 コホート 3：9 コホート 4：9	12 mg:47
性別	男児：45% 女児：55%	男児：60% 女児：40%	男児：55% 女児：45%	男児：39% 女児：61%	男児：28% 女児：72%	男児：59% 女児：41%	男児：49% 女児：51%

表 4　　有効性データが得られている SMA 患者対象臨床試験（続き）

試験番号	CS3B	CS3A	SM201	CS1	CS10	CS2	CS12
ベースライン時の平均（中央値）年齢	153 (166) 日 (20～211 日)	155 日 (36～210 日)	20.5 (19) 日 (3～42 日)	平均 6.1 歳（2～14 歳）	平均 6.6 歳（2～11 歳）	平均 7.4 歳（2～15 歳）	8 歳（3～17 歳）
発症時の平均（中央値）年齢	8.4 (8.0) 週齢	中央値：56 日	NA (未発症)	要約なし	要約なし	要約なし	要約なし
SMN2 遺伝子コピー数	2 (n=120) 2 以外 (n=1)	2 (n=17) 3 (n=2) 不明 (n=1)	2 (n=13) 3 (n=7)	3 (n=25) 4 (n=2) 5 (n=1)	3 (n=17) 4 (n=1)	2 (n=1) 3 (n=25) 4 (n=8)	3 (n=39) 4 (n=8)
報告書の種類（箇所）	最終 CS3B CSR 5.3.5.1、試験報告書及び関連する対照試験情報	中間 CS3A CSR 5.3.5.2、試験報告書及び関連する非対照試験情報	中間 SM201 CSR 5.3.5.2、試験報告書及び関連する非対照試験情報	最終 CS1 CSR 5.3.4.2、患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	最終 CS10 CSR 5.3.5.2、試験報告書及び関連する非対照試験情報	最終 CS2 CSR 5.3.4.2、患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	中間 CS12 CSR 5.3.5.2、試験報告書及び関連する非対照試験情報

[a] CS3A 試験については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、CS3B 試験については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、SM201 試験については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、CS12 試験については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日。

6MWT = 6 分間歩行試験；ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease；CHOP INTEND = フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査；CMAP = 複合筋活動電位；IT = 髄腔内；LP = 腰椎穿刺；MUNE = 運動単位推定法；NA = 該当なし；PedsQL™ =小児 QOL 調査票；PK = 薬物動態；SMA = 脊髄性筋萎縮症；ULM = 上肢モジュール.

2.1 発症 SMA 患者を対象とした試験

2.1.1 乳児期発症型 SMA

2.1.1.1 CS3B 試験

CS3B 試験は、症候性の乳児期発症型 SMA 患者を対象とした第 III 相、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（図 4）。予定したカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）における中間解析の結果により、ISIS 396443 の髄腔内投与が行われた被験者では、シャム処置が行われた対照群被験者と比較して、運動マイルストーンに統計的に有意、かつ臨床的に意義のある改善が認められたほか、無イベント生存期間、全生存期間、運動機能及び運動ニューロンの健全性に関して、臨床的に意義がある改善の維持が認められた。対照群よりも優れた改善は、治験治療開始 2 ヵ月後（負荷投与期間の終わり）には早くも認められ、治験治療開始 6 ヵ月後には対照群と比べて明らかな差異が認められた。

この中間解析により確認された効果を、独立データ安全性モニタリング委員会（Independent Data Safety Monitoring Board）及び Ionis Pharmaceuticals と Biogen のジョイント盲検解除シニアマネジメントチーム（Joint Unblinded Senior Management Team）がレビューした。これらの委員会及びジョイントチームの推奨に基づき、本治験は当初予定した時期よりも早い時期に中止した。現在治験治療を継続中の被験者は、CS3B 試験の最終来院検査を終了した後に、延長試験（CS11）に移行し、ISIS 396443 の投与を継続した。CS3B 試験の最終解析は、二重盲検期間終了時点で実施した。

最終解析の結果、ISIS 396443 の髄腔内投与が行われた被験者で、運動マイルストーンに加えて無イベント生存期間、全生存期間、及び運動機能に統計的に有意な改善が認められ、運動ニューロンの健全性に関しても改善が認められた。

図 4　　CS3B 試験の治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase						Follow-Up
		Loading Dose Period				Maintenance Dose Period		
		ISIS 396443: 12 mg IT						
		Sham procedure						
Day	**-21 to -1**	**1**	**15**	**29**	**64**	**183**	**302**	**394**
Dosing		+	+	+	+	+	+	
HINE	+				+	+	+	+
CHOP INTEND	+				+	+	+	+
Overall and event-free survival	←							→
Growth	+				+	+	+	+
CMAP	+				+	+	+	+

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CMAP = compound muscle action potential; HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination; IT = intrathecal.
Source:　CSB 最終 CSR, Table 5

最終解析時点において、121 例の被験者においては、少なくとも 1 回は腰椎穿刺（LP）による ISIS 396443 の髄腔内投与（n=80）又はシャム処置（n=41）が実施されていた。これらの被験者のうち 89 例（ISIS 396443 群の 65 例及び対照群の 24 例）が試験を完了した。試験終了時に計 42 例（ISIS 396443 群の 32 例及び対照群の 10 例）が試験継続中であり、治験の早期終了による投与中止と記録された（CS3B 最終 CSR、表 9）。ISIS 396443 群の 2 例及び対照群の 1 例が、非盲検試験への移行前に同意撤回により治験を中止し、29 例（ISIS 396443 群の 13 例及び対照群の 16 例）は死亡している。

CS3B 試験の被験者 121 例の人口統計学的データ及び SMA 病歴は、I 型 SMA 患者集団と合致している。

- 被験者の 45%が男児で 55%が女児、86%は白人であった（CS3B 最終 CSR 表 10）。
- 大多数（86%）の被験者は、12 週齢前に発症している。SMA 発症時の週齢の中央値は 8.0 週（範囲：1～20 週）であり、SMA と診断されたのは中央値で 12.0 週齢（範囲：0～30 週）、スクリーニング時点では中央値で生後 166 日（範囲：20～211 日）であった。登録時点における発症期間の中央値は、13.1 週間（範囲：0.00～25.86 週）であった（CS3B 最終 CSR、表 10 及び表 11）。
- 全被験者において、登録時に各医療機関の検査機関で測定した *SMN2* 遺伝子コピー数は 2 であった。中央検査機関による測定結果では、1 例は *SMN2* 遺伝子コピー数が 2 以外であった（CS3B 最終 CSR、表 11）。
- 発症時の年齢の中央値は、ISIS 396443 群では 6.5 週齢、対照群では 8.0 週齢であった。ISIS

3964431 群では、以下の症状の既往がある乳児の割合が高かった。すなわち、奇異性呼吸（ISIS 396443 群対対照群：89%対 66%）、肺炎又は呼吸器症状（35%対 22%）、嚥下／哺乳困難（51%対 29%）であり、ISIS 396443 群においては、対照群と比較して、試験開始時における SMA の重症度が高かったことが示唆される（CS3B 最終 CSR、表 11）。

- ISIS 396443 群の被験者 80 例中、73 例（91%）には ISIS 396443 が 4 回以上投与されており（すなわち、負荷投与期を完了）、32 例（40%）には予定した全 6 回の投与が行われている。対照群の被験者 41 例中、34 例（83%）にはシャム処置が 4 回以上行われ、14 例（34%）には全 6 回が行われている（CS3B 最終 CSR、表 12）。
- 治験参加期間の中央値は、ISIS 396443 群（280 日間）の方が対照群（187 日）よりも長かった。この試験の総人年は 83.43（ISIS 396443 群が 58.04、対照群が 25.39）であった（CS3B 最終 CSR、表 13）。

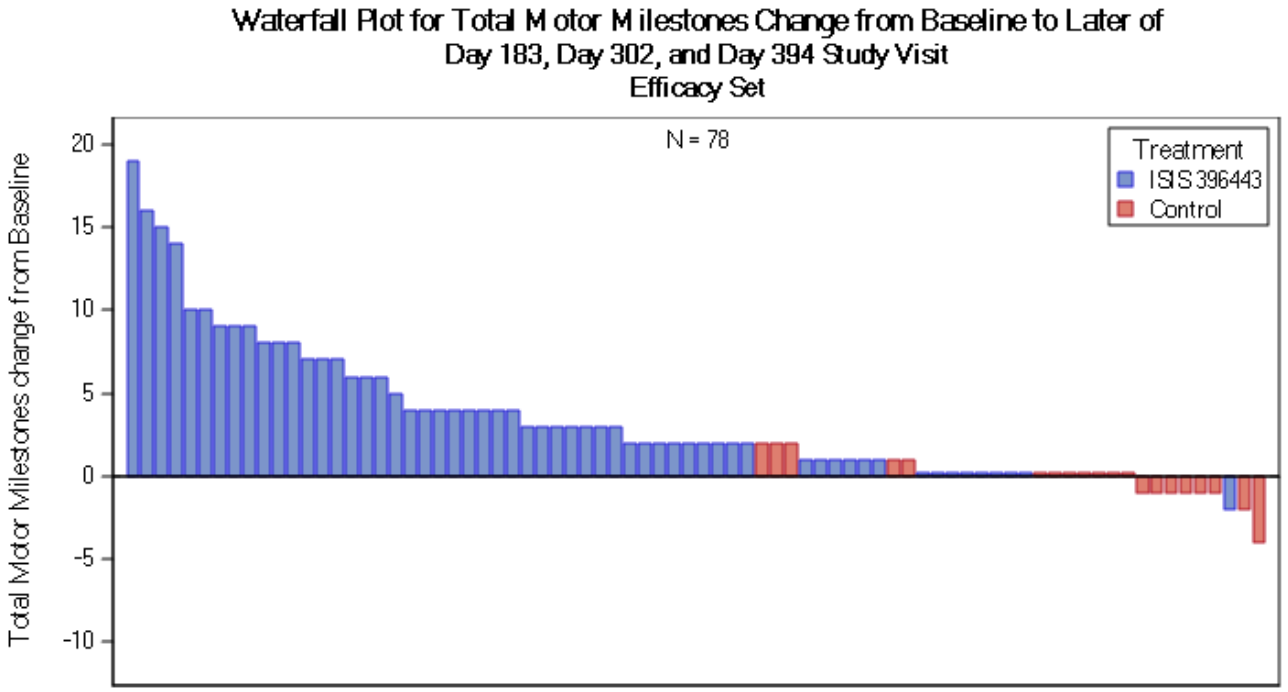
ITT 集団は 121 例であり、80 例は ISIS 396443 による治療を受け、41 例にはシャム処置が行われた。永続的換気に関連した無イベント生存期間、及び全生存期間の解析は、ITT 集団に対して実施した。運動マイルストーン、CHOP INTEND、CMAP 及び三次評価項目は、有効性解析対象集団に対して実施した。この集団には、治験治療（ISIS 396443 の投与又はシャム処置）が 1 回以上行われ、かつ、カットオフ日までに 6 ヵ月目の評価（Day 183）機会があった 110 例（ISIS 396443 群の 73 例及び対照群の 37 例）が含まれていた（CS3B 最終 CSR 11.1 項）。これらの被験者における有効性評価結果は、CS3A 試験の結果を確認するものであり、シャム処置が行われた被験者と比べて、ISIS 396443 が投与された被験者には、臨床的に意義のある改善が示された。

- 中間解析時には、運動マイルストーンレスポンダーの割合は、ISIS 396443 群（41%）では、対照群（0%）と比較して、有意に（$p < 0.0001$）高かった（CS3B 中間 CSR、表 17）。最終解析ではレスポンダーの割合が改善し、ISIS 396443 群の 51%に対して対照群では 0%であった（$p < 0.0001$）（CS3B 最終 CSR、表 16）。発症期間が中央値以上及び中央値未満の両方の被験者で改善が認められた。感度解析によりデータの頑健性が確認されている。
- ISIS 396443 群でのレスポンダーの割合は、6 ヵ月目には 41%（シャム処置対照群では 5%）、10 ヵ月目には 45%（シャム処置対照群では 0%）、13 ヵ月目には 54%（シャム処置対照群では 0%）と経時的に増加した。
- 全体で、ISIS 396443 群の 73 例中 49 例（67%）で運動マイルストーンスコアがベースラインから改善したのに対し、シャム処置群では 37 例中 5 例（14%）であった。対照的に、ISIS 396443 群の 73 例中 1 例（1%）で運動マイルストーンスコアがベースラインから悪化したのに対し、シャム処置群では 37 例中 8 例（22%）であった。
- ISIS 396443 群では 16 例（22%）が完全な頭部コントロールを達成し、6 例（8%）が自力で座ることができるようになったほか、1 例（1%）は立つことができた。対照群の被験者では、これらの運動マイルストーンを達成できた者はいなかった（CS3B 最終 CSR、表 17）。
- ISIS 396443 群の被験者は、ほとんどが良好な CHOP INTEND 応答を示したが、対照群ではほとんどが悪化を示した。CHOP INTEND レスポンダー（ベースラインから 4 ポイント以上増加）の割合は ISIS 396443 群が 71%、対照群が 3%であった（$p < 0.0001$）。CHOP INTEND スコアが 4 ポイント以上減少した被験者の割合は、ISIS 396443 群が 3%、シャム処置群が 46%であった（CS3B 最終 CSR、表 134）。
- 改善の範囲及び度合いは、スコア変化量を被験者ごとに示した CS3B 最終 CSR、付録

16.2.6.1、表 6 から明らかである。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。

- 全体では、死亡又は永続的換気のリスクが対照群と比べて 47%低下（Cox 回帰ハザード比=0.53、ログランク検定 p = 0.0046）した（CS3B 最終 CSR、表 18）。特に、ベースライン時における発病期間が中央値未満の被験者のうち、ISIS 396443 群の被験者においては、対照群被験者と比べて、死亡又は永続的換気のリスクが顕著に低下しており（76%）、このことは、ISIS 396443 による治療を早期に実施することには、無イベント生存期間に関し、確実なベネフィットがあることを示唆している（CS3B 最終 CSR、表 19）。
- ISIS 396443 群に割付けられた被験者では、ベースラインにおける肺疾患の既往率や換気補助が必要となる割合が高かったが、シャム処置が行われた被験者と比較して、試験中に永続的換気が必要となるリスクが 34%低かった（Cox 回帰ハザード比=0.66、ログランク検定 p = 0.1329）（CS3B 最終 CSR、表 22）。ISIS 396443 群の被験者のうち、永続的換気が必要であった被験者は、大半が最大の有効性に到達する前に、すなわち、治験治療期間開始から 64 日以内に（負荷投与期間内に）、永続的換気に移行していた（CS3B 最終 CSR 11.3.3 項）。
- 有効性解析対象集団では、ISIS 396443 群の 18 例（23%）及びシャム処置群の 13 例（32%）で永続的換気が必要であった。これらの被験者のうち、ISIS 396443 群の被験者では運動機能が持続的に改善したのに対し、対照群の被験者では運動機能に改善がみられなかった。
- ISIS 396443 群の被験者においては、肺炎及びその他の重篤な呼吸器イベントのリスク因子の既往率が高かったにもかかわらず、シャム処置が行われた被験者と比較して、換気補助が行われた時間の割合が低く、かつ、重篤な呼吸器イベントの年間発生率（2.570）が、シャム処置被験者（4.031）と比較して低かった（CS3B 最終 CSR、表 30）。
- ISIS 396443 群及び対照群ともに、主として栄養補助により、大半の成長パラメータに改善が認められた（CS3B 最終 CSR、図 24）。
- 腓骨及び尺骨神経の CMAP 振幅は、おおむね、ISIS 396443 による治療が行われた被験者では増加し、対照群では低下又は変化がなかった（それぞれ、図 7 及び図 8）。

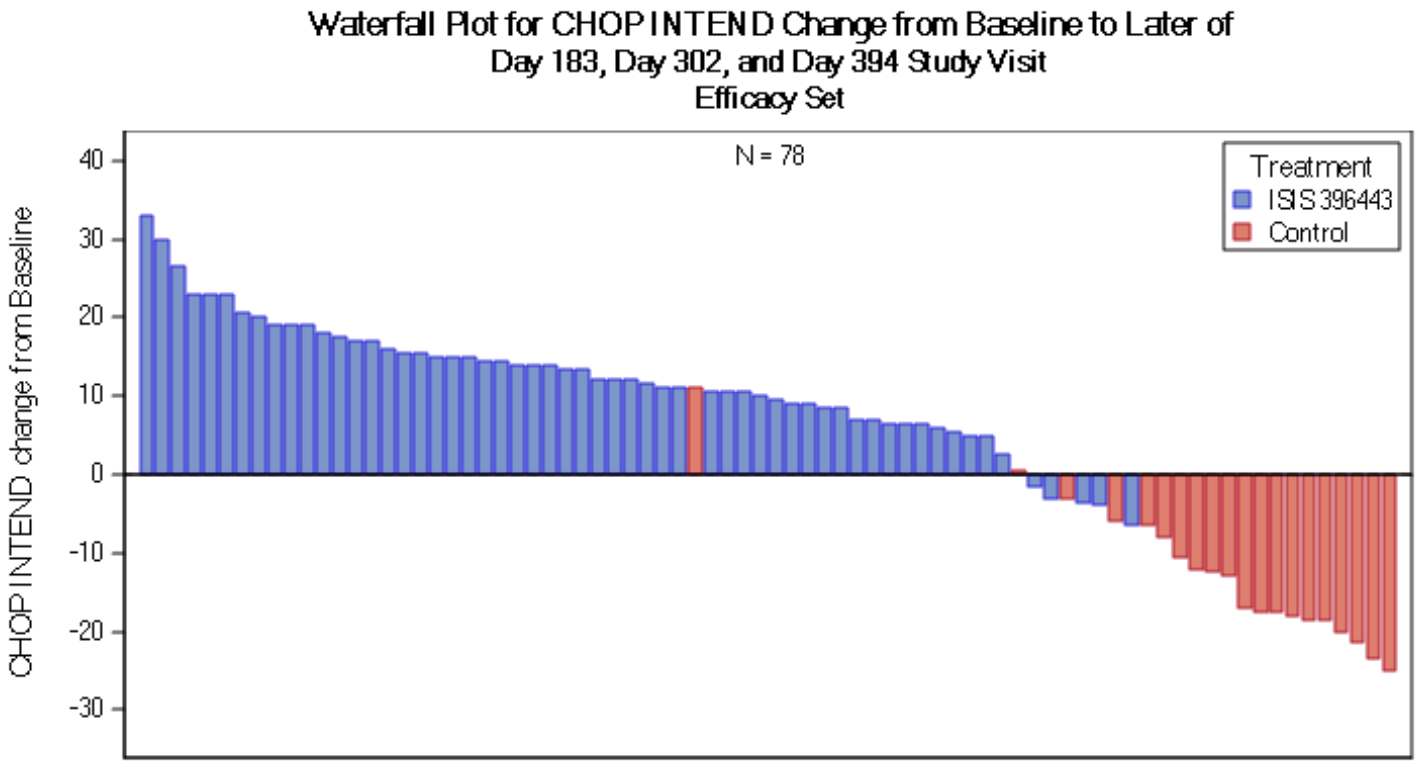
図 5　　ベースラインから Day 183、302、及び 394 来院時までの運動マイルストーン変化－CS3B 試験有効性解析集団



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]

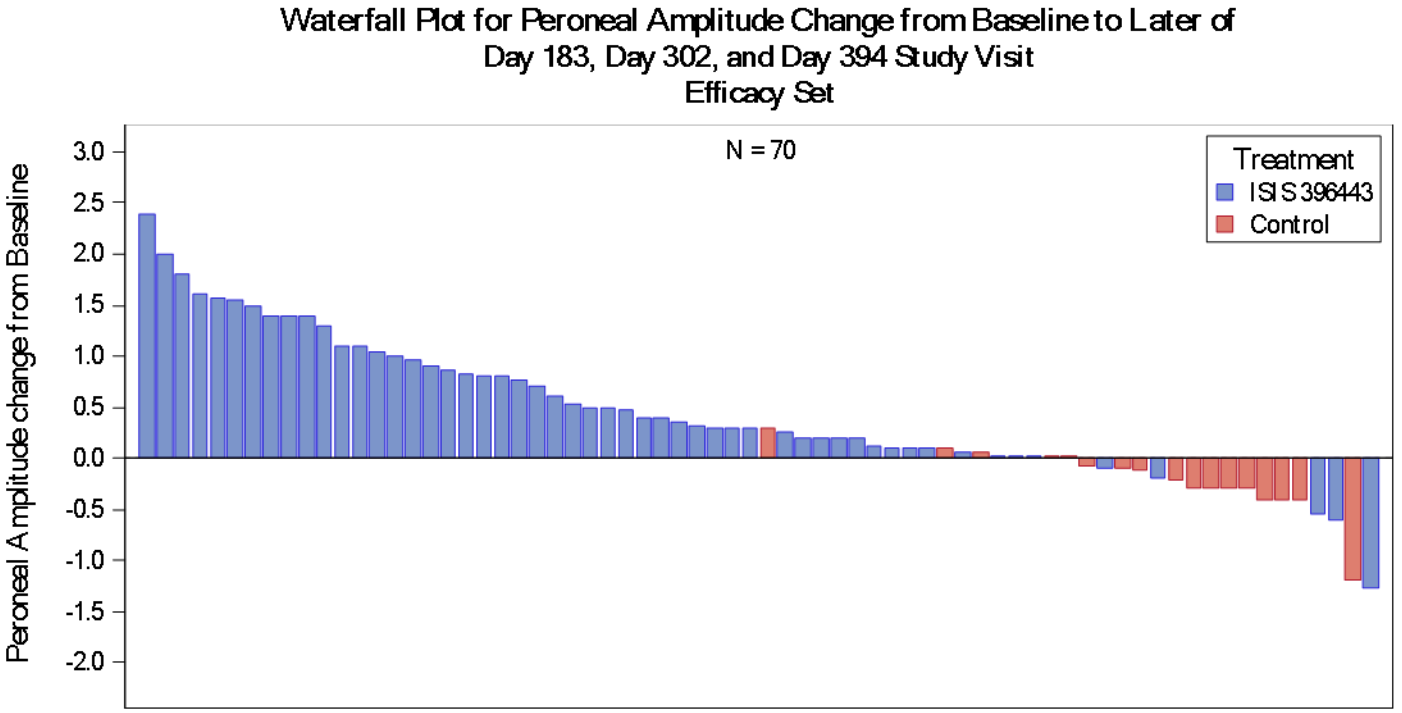
図 6　ベースラインから Day 183、302、及び 394 来院時までの CHOP INTEND の変化－CS3B 試験有効性解析集団



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]

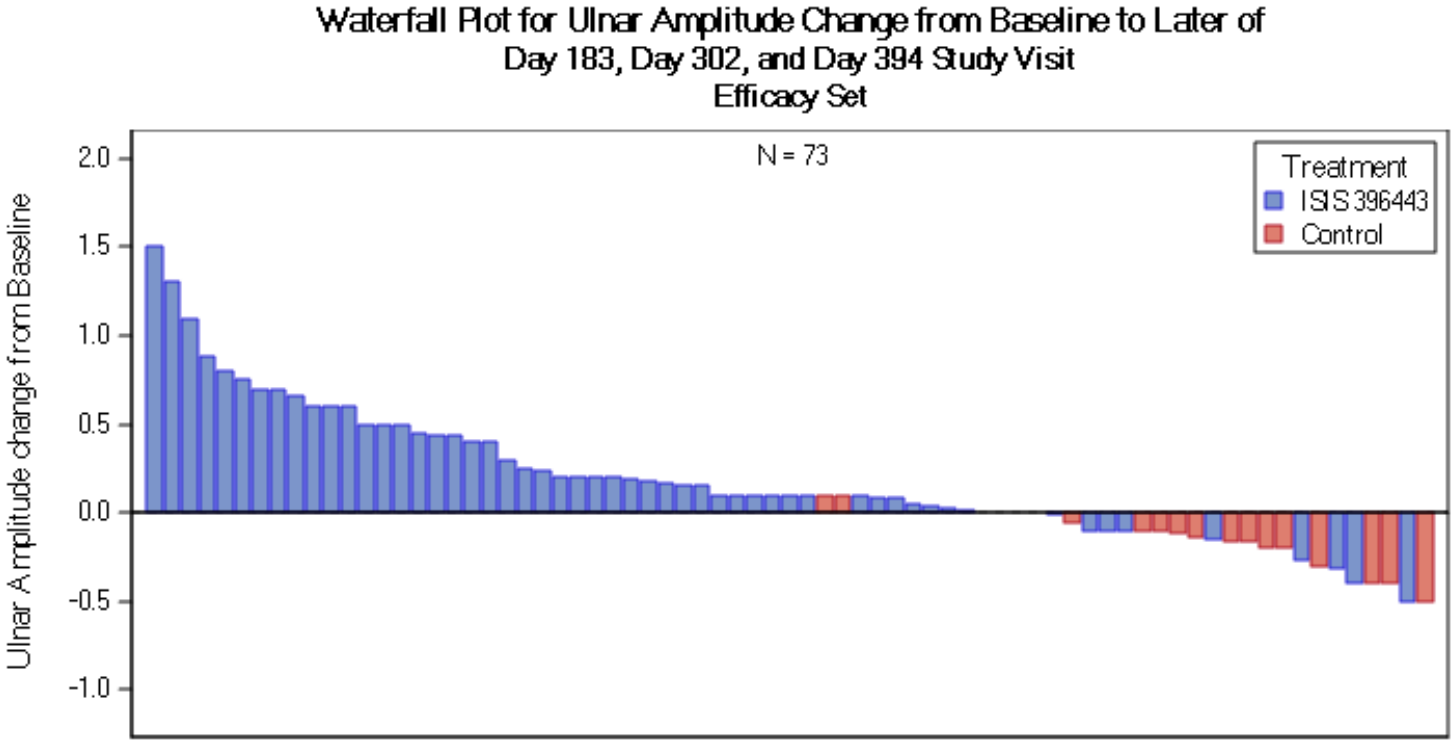
図 7　　ベースラインから Day 183、302、及び 394 来院時までの腓骨神経振幅変化－CS3B 試験有効性解析集団



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 for 8 subjects change from baseline was missing (5 (7%) for ISIS 396443 and 3 (8%) for control) and were therefore not included in this analysis of the ES.

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

図 8　　ベースラインから Day 183、302、及び 394 来院時までの尺骨神経振幅変化－CS3B 試験有効性解析集団



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 for 5 subjects change from baseline was missing (2 (3%) for ISIS 396443 and 3 (8%) for control) and were therefore not included in this analysis of the ES.

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

2.1.1.2 CS3A 試験

CS3A 試験は、第 II 相 ISIS 396443 非盲検試験であり、米国及びカナダの 4 治験実施施設において実施中である（図 9）。CS3A 試験の有効性結果により、ISIS 396443 治療を 2 年間受けた被験者で、運動マイルストーンに臨床的に意義がある改善が認められているほか、全生存期間及び無イベント生存期間が延長し、運動機能及び運動ニューロンの健全性は I 型 SMA の自然経過とは異なるものであることが示されている。負荷用量 6 mg の被験者（コホート 1）と比較して、負荷用量 12 mg の被験者（コホート 2）では、顕著な改善が早期に起こっており、このことから、コホート 2 の被験者においては、高い負荷用量により、ISIS 396443 の曝露量も高いことが示唆される。

図 9 CS3A 試験の治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase									Follow-up
		Loading dose period				Maintenance dose period					
		ISIS 396443: 6 mg IT				ISIS 396443: 12 mg IT					
		ISIS 396443: 12 mg IT									
Days	**-21 to -1**	**1**	**15**	**29**	**85**	**92**	**169**	**253**	**337**	**379, 505, 631, 757, 883, 1009, 1135, and 1261**	**1352**
Dosing		+	+		+			+		+	
HINE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CHOP INTEND	+			+		+	+	+	+	+	+
Overall and event-free survival	←										→
Growth	+			+		+	+	+	+	+	+
CMAP	+			+		+	+	+	+	+	+

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CMAP = compound muscle action potential; HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination; IT = intrathecal.
Source: CSR CS3A, Table 8 and Table 9

CS3A 試験の登録は終了している。乳児期発症型 SMA 患者 23 例に対してスクリーニングが行われ、21 例が登録され、20 例には、ISIS 396443 の投与が行われた。コホート 1 の 4 例には、負荷用量として 6 mg、維持用量として 12 mg が投与され、コホート 2 の 16 例には、負荷用量及び維持用量として 12 mg が投与された。最新のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点において、20 例中の 15 例（75%）は、生存しており、治験を継続中であった。1 例は、同意撤回により治験を中止し、4 例は、SMA 関連の病因により死亡した（CS3A CSR 10.1 項）。

- CS3A 試験の被験者の人口統計学的データ及び SMA 病歴は、CS3B 試験の被験者や I 型 SMA 患者集団と合致している。

- 大半の被験者は、男児（60%）かつ白人（80%）であった（CS3A CSR 表 16）。
- 20 例中 16 例（80%）は、生後 12 週未満で発症し、IB 型に分類された。4 例（20%）の被験者は、IC 型であり、12 週齢以降に発症している。SMA 発症時の被験者の年齢は、生後 21 日～154 日までの範囲（中央値：56 日）にあり、SMA 診断時の年齢は、生後 0～154 日（中央値：81 日）であり、試験登録時の日齢は、生後 36～210 日（中央値：155 日）であった（CS3A CSR 表 16）。
- 20 例中 17 例（85%）は、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 であり（コホート 1 の全 4 被験者及びコホート 2 の 13 例）、2 例はコピー数が 3 であり、1 例はコピー数を決定する前に死亡した（CS3A CSR 表 16）。

- データカットオフ時点で、被験者には、中央値で 7 回（範囲：2～9）投与が行われている（CS3A CSR 表 17）。治験参加期間は、62～988 日（中央値：670 日）の範囲にあり、15 例（75%）は、505 日（72 週）以上参加した。両コホートによる総人年は 32.9 であった（CS3A CSR 表 18）。
- データカットオフ時点で治験継続中であった被験者の月齢は、24.6～39.2 ヵ月の範囲にあり、中央値は 29.6 ヵ月であった（CS3A CSR 表 24）。

データカットオフ時点で実施した有効性評価結果からは、2 年以上にわたって改善が継続していることが示され、この所見は、I 型 SMA の自然経過とは異なるものであった（M5.4 SMA 自然経過報告）。

- SMA の自然経過では、発症後の運動マイルストーンの達成は困難となるが、これと異なり、両用量コホートでは、経時的に臨床的に意義のある改善が HINE 運動マイルストーンに認められ、かつ、維持されている。
  - 運動マイルストーンの数は、ベースライン平均値の 2.25 から、Day 29、92、253、379、及び 694 には、それぞれ増分が 0.53、1.78、3.76、4.80、及び 9.40 と、経時的に着実に増加している（CS3A CSR 表 39）。
  - 20 例中 13 例（65%）は、主要評価項目である、治験実施計画書に定める新たな運動マイルストーン達成の基準を満たした（CS3A CSR 表 22）。
  - 9 例（45%）は、完全な頭部コントロールを達成し、8 例（40%）は、自力で座ることができるようになり、5 例（25%）は、支えあり、又は、支えなしに立つ能力を獲得し、2 例（10%）は、つかまりながら、又は、自力で歩くことができた（CS3A CSR 表 49）。
- I 型 SMA に認められる衰退（Kolb 2016a）とは対照的に、両用量コホートにおいて、CHOP INTEND 総得点の平均値には、臨床的に意義のある改善が経時的に維持されていることが認められた。
  - データカットオフ日前の最終来院時において、CHOP INTEND 総得点は、平均で 14 ポイント増加していた（CS3A CSR、表 26）。
  - データカットオフ時点で、20 例中 11 例（55%）は、CHOP INTEND 総得点の 4 ポイント以上の増加を定めた副次評価項目の基準に適合していた（CS3A CSR 表 27）。
- 両用量コホートにおいて、尺骨神経及び腓骨神経の平均 CMAP 振幅の増加が経時的に維持されていた。
  - Day 694 において、尺骨神経の振幅は平均で 0.753 mV 増加し、腓骨神経では 1.85 mV 増加した（CS3A CSR 表 74）。

- 20 例中 13 例（65%）は、データカットオフ日前の最後の来院時検査において、腓骨神経の振幅が 0.5 mV 以上増加していた（CS3A CSR 表 82）。

- 調査した全成長パラメータにおいて、ベースラインからの改善が認められた。しかし、ほとんどの被験者は、試験期間を通して胃ろう管その他の方法により、栄養補助が行われていた（CS3A CSR 11.2.5 項）。
- 20 例中の 15 例（75%）は、データカットオフ時点で生存しており、治験を継続していた。これら 15 例のうち、全例が生後 24 ヵ月超であり、7 例は、生後 30 ヵ月超であり、2 例は、生後 36 ヵ月超であった（CS3A CSR 表 24）。
- 13 例（65%）は、データカットオフ時点で、永続的換気を必要とせず生存しており、治験を継続していた。無イベント生存期間の中央値は、イベント数が不足していたため、算出不能であった（CS3A CSR 表 25）。
- データカットオフ時点以降、1 例が 3 歳で死亡し、1 例は 3.5 歳で永続的換気の基準に該当した（3.2.2 項）。

2.1.2 遅発型 SMA（II 型及び III 型）

終了した 3 試験（CS1、CS10、CS2）の最終結果及び継続中である CS12 試験の中間結果により、遅発型 SMA 患者の運動機能に用量依存的な改善が認められた。遅発型 SMA 患者を対象とした 4 つの第 I 相試験の結果を以下に簡略に記載する。各試験の総括報告書には、全結果が報告されている。CS2 試験により初めて ISIS 396443 の投与を受け、その後 CS12 試験に参加した被験者の縦断的解析結果は、3.2.1.2 項に示した。

CS1 試験に参加した被験者は、試験終了後に CS2 試験（1 mg 投与コホートのみ）又は CS10 試験に参加することが認められた。同様に、CS2 及び CS10 試験を終了した被験者は、CS12 試験に参加することができ、12 mg の ISIS 396443 が最高 4 回まで投与された（図 10）。本申請時点において、CS12 試験は、継続中である。

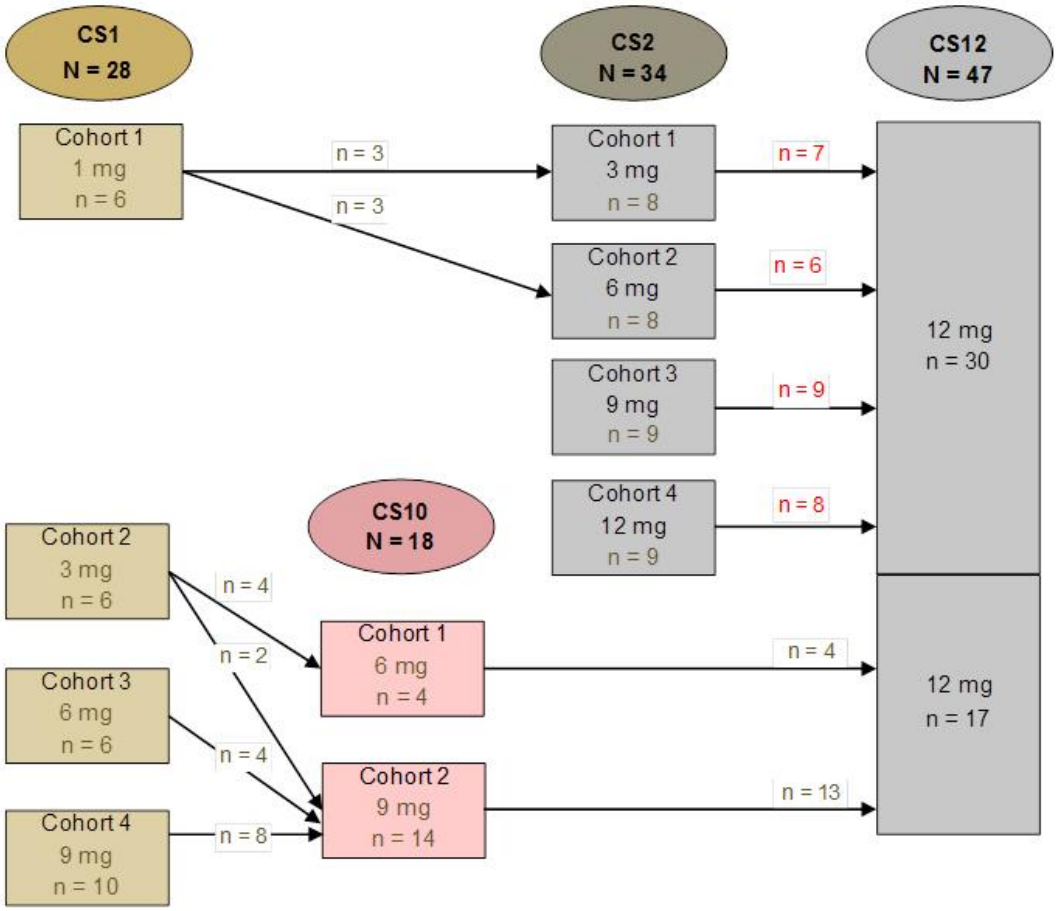
第 I 相試験に 1 回以上参加して、投与を受けた遅発型患者 56 例のうち、28 例は CS1 試験で治験治療を開始しており、28 例は CS2 試験で治験治療を開始した。CS2 試験で治験治療を開始した 28 例は、縦断的解析の対象集団となっている。CS1 試験で治験治療を開始した 28 例中、

- 4 例は、CS1 試験のみで治験治療を受けた。
- 1 例は、CS10 試験でも治験治療を受けた。
- 17 例は、CS10 及び CS12 試験でも治験治療を受けた。
- 6 例は、CS2 及び CS12 試験でも治験治療を受けた。

CS2 試験で治験治療を開始した 28 例中、

- 4 例は、CS2 試験のみに参加した。
- 24 例は、CS12 試験でも治験治療を受けた。

図 10　　遅発型 SMA 患者を対象とした試験のつながり



2.1.2.1　　CS1 試験

CS1 試験は、年齢 2～14 歳の医学的に安定した SMA 患者において ISIS 396443 単回 IT 投与の安全性､忍容性及び PK を評価することを目的とした第 I 相単回投与用量漸増非盲検試験である。この試験では ISIS 39644 1 mg（n=6）、3 mg（n=6）、6 mg（n=6）及び 9 mg（n=10）の 4 用量群があった（図 11）。CS1 試験の 1 mg 群被験者は、CS2 試験に移行することが認められた。3、6、又は 9 mg の投与が行われた被験者は、CS10 試験に参加可能であった。

図 11　　CS1 試験の治験治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase	Follow-up	Extended Follow-up (Cohorts 3 and 4 only)
		ISIS 396443:　1, 3, 6, or 9 mg IT		
Day	**-28 to -1**	**1**	**29**	**85**
Dosing		+		
HFMSE	+		+	+
CMAP	+			+

CMAP = compound muscle action potential; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded; IT = intrathecal.
Source:　CSR CS1, Table 4 and Table 5

- 大半の被験者は女児（61%）かつ白人（82%）であった（CS1 CSR 表 9）。
- 被験者の平均年齢は 6.1 歳であり、2～14 歳の範囲にあった（CS1 CSR 表 9）。
- 15 例（54%）の被験者は II 型 SMA であり、13 例（46%）は III 型 SMA であった（CS1 CSR 表 9）。
- 25 例（89%）は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 であり、2 例（7%）はコピー数が 4、1 例（4%）は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 5 であった。
- 18 例（64%）の被験者はベースラインにおいて歩行不能であり、10 例（36%）は、歩行可能であった（CS1 CSR 表 9）。
- HFMSE 総スコアは、用量依存的に増加し、最高用量群（9 mg）では、ベースラインから Day 85 までの平均増加量が 3.1 ポイント（17.6%）であった（CS1 CSR 表 15）。
- 9 mg 用量群の 10 例中 7 例には、HFMSE に臨床的に意義がある改善（3 ポイント以上）が認められた（CS1 CSR 表 15）。

2.1.2.2　　CS10 試験

CS10 試験は、CS1 試験に参加した SMA 患者に対し単回 ISIS 396443 用量（6 又は 9 mg）を腰椎穿刺により単回 IT 投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する非盲検試験である（図 12）。CS1 試験に参加した 28 例中、18 例の被験者が CS10 に参加した。CS10 試験においては、4 例に 6 mg、14 例には 9 mg の ISIS 396443 が投与された（CS10 CSR 表 7）。被験者は、CS10 試験に参加後、CS12 試験に参加することが認められた。

図 12　　CS10 試験の治験治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase ISIS 396443:　6 or 9 mg IT	Follow-up	
Day	**-28 to -1**	**1**	**85**	**169**
Dosing		+		
HFMSE	+		+	+
CMAP	+		+	+

CMAP = compound muscle action potential; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded; IT = intrathecal.
Source:　CSR CS10, Table 4

- 大半の被験者は、女児（72%）かつ白人（83%）であった（CS10 CSR 表 8）。
- 被験者の平均年齢は 6.6 歳であり、2～11 歳の範囲にあった（CS10 CSR 表 8）。
- 10 例（56%）の被験者は II 型 SMA であり、8 例（44%）は III 型 SMA であった（CS10 CSR 表 8）。
- 17 例（94%）の被験者は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 であり、1 例（6%）はコピー数が 4 であった（CS10 CSR 表 8）。
- 12 例（67%）の被験者は歩行不能であり、6 例（33%）は歩行可能であった（CS10 CSR 表 8）。
- HFMSE 総スコアは用量と共に上昇し、CS1 試験において 9 mg が投与された被験者では、CS1 試験で 3 又は 6 mg が投与された被験者よりも大きな変化が認められた（CS10 CSR 表 14）。
- CS1 試験において 9 mg の投与が行われた被験者のベースラインと比較して、CS10 試験中 HFMSE 総スコアは、有意な改善（p = 0.008）が維持された（CS10 CSR 11.1.2.1 項）。

2.1.2.3　　CS2 試験

CS2 試験は、2～15 歳の SMA 患者における ISIS 396443 の安全性、忍容性及び PK を評価することを目的とした、第 I/IIa 相反復投与用量漸増非盲検試験である。8 例の被験者をそれぞれ 3 及び 6 mg 群に割付け、9 例を 9 及び 12 mg 群に割付けた（CS2 CSR 表 9）。6 例の被験者は、CS1 試験においてすでに治験治療が行われていた（図 10）。

図 13　　CS2 試験の治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase ISIS 396443:　3, 6, 9, or 12 mg IT				Follow-up	
Day	**-28 to -1**	**1**	**29**	**85**	**92**	**169**	**253**
Dosing		+	**+ (3, 6, and 12 mg only)**	+			
HFMSE	+				+	+	+
ULM	+				+	+	+
6MWT	+				+	+	+
CMAP	+				+	+	+

6MWT = six-minute walk test; CMAP = compound muscle action potential; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded; IT = intrathecal; ULM = Upper Limb Module.
Source:　CSR CS2, Table 4, Table 5, and Table 6

- 全体で、59%の被験者は男児であり、88%は白人であった（CS2 CSR 表 10）。
- 被験者の平均年齢は 7.4 歳であり、2～15 歳の範囲にあった（CS2 CSR 表 10）。
- 13 例（38%）の被験者は II 型 SMA であり、21 例（62%）は III 型 SMA であった。
- 1 例（3%）は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 であり、25 例（74%）はコピー数が 3、8 例（23%）は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 であった（CS2 CSR 表 10）。
- 19 例（56%）の被験者は、歩行不能であり、15 例（44%）は、歩行可能であった（CS2 CSR 表 10）。
- HFMSE 総合得点は時間及び用量に依存した増加が認められ、最も大きかったのは、9 mg 及び 12 mg 群であった。改善は、Day 253（被験薬の最終投与後約 6 ヵ月）まで持続した（CS2 CSR 表 21）。
- ULM は 9 mg 及び 12 mg 群並びにベースライン時の総スコアが定量範囲（14 以下）内にある被験者において、特に用量及び時間に依存して改善した（CS2 CSR 表 27）。
- 6MWT で評価した歩行距離には、実質的な増加が認められた（CS2 CSR 表 29）。
- CMAP を用いた電気生理学的測定では安定した結果が得られており、運動ニューロンの健全性が維持されていることが示唆された（CS2 CSR 表 26）。

2.1.2.4　　CS12 試験

CS12 試験は、CS2 又は CS10 試験に参加した SMA 患者に対して、ISIS 396443（12 mg）の反復用量を腰椎穿刺により反復 IT 投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相反復投与非盲検試験であり、現在継続中である（図 14）。全体で 47 例の被験者が登録され、治験治療が行われた。30 例は CS2 試験からの移行であり、17 例は CS10 試験からの移行であった。データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点において、23 例は試験を終了しており、2 例は中止、22 例は継続中である（CS12 CSR 図 1）。

図 14　　CS12 試験の治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase ISIS 396443:　12 mg IT							Follow-up	
Day	**-28 to -1**	**1**	**85**	**169**	**260**	**351**	**442**	**533**	**624**	**715**
Dosing		+		+		+		+		
HFMSE	+		+	+	+	+	+	+	+	+
6MWT	+		+	+	+	+	+	+	+	+
ULM	+		+	+	+	+	+	+	+	+
CMAP	+		+		+		+		+	+

6MWT = six-minute walk test; CMAP = compound muscle action potential; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded; IT = intrathecal; ULM = Upper Limb Module.
Source:　CSR CS12, Section 9.1

- 被験者の 49%が男児、51%が女児、ほとんどは白人（92%）であった（CS12 CSR 表 4）。
- 被験者登録時の平均年齢は 8 歳であり、3～17 歳の範囲にあった（CS12 CSR 表 4）。
- 22 例（47%）の被験者は II 型 SMA であり、25 例（53%）は III 型 SMA であった（CS12 CSR 表 5）。
- 39 例（83%）の被験者は *SMN2* 遺伝子のコピー数が 3 であり、8 例（17%）はコピー数が 4 であった（CS12 CSR 表 5）。
- 26 例（55%）の被験者はベースラインにおいて歩行不能であり、21 例（45%）は歩行可能と評価された（CS12 CSR 表 5）。
- HFMSE による評価では、時間の経過と共に、運動機能の改善及び悪化の防止が認められた（CS12 CSR 表 10）。
- ULM による測定では、歩行不能被験者における上肢機能は一定であった（CS12 CSR 表 11）。
- 6MWT による歩行距離は、Day 442 まで進行に伴い増加（ベースラインと比較して平均 36.56 メートル延長）した（CS12 CSR 表 34）。
- 6MWT によるベースラインからの平均変化量は、複数の来院検査において、標準誤差（SEM）の 2 倍超であり、変化 0 とは異なることが示唆されている（CS12 CSR 11.3.1.3 項）。
- 22 例中の 13 例は、試験期間中にベースラインよりも長い距離を歩行することが可能となった（CS12 CSR 11.3.1.3 項）。
- CS12 試験のベースラインにおいて 6WMT が実施できなかった 3 例の被験者は、その後に実施可能となった。この被験者中の 1 例（II 型 SMA、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 3）は、CS12 試験参加中に初めて歩行することができた。この被験者は、発症時の月齢が 12 ヵ月であり、生後 15 ヵ月で SMA と診断されている。この被験者は生後 12 ヵ月で支えられて歩くことが可能となり、36 ヵ月で支えなしで立つことができた。Day 260 に初回の 6WMT を行い、51 メートルを歩行した。時間の経過とともに歩行距離は増加し、Day 533 及び 624 では 150 メートルであった（CS12 CSR 11.3.1.4 項）。

2.2 未発症 SMA

2.2.1 SM201 試験

SM201 試験は、未発症 SMA 患者に ISIS 396443 を投与したときの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を検討することを目的とした第 II 相多施設共同単群非盲検試験であり、現在継続中である。この試験は、登録時の週齢が 6 週以下であり、5q SMA と遺伝子診断され、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個又は 3 個有し、CMAP が 1 mV 以上、かつ、SMA の症状が認められない患者を対象として実施中である。最大で 25 例を予定している（図 15）。現在までに得られた有効性データにより、ほとんどの被験者における運動マイルストーンの達成度は、I 型 SMA の自然経過よりも、正常な成長に近いことが示されている。

図 15 SM201 試験の治療及び有効性評価スケジュール

	Screening	Treatment Phase					Follow-up
		Loading dose period				Maintenance dose period	
		ISIS 396443: 12 mg IT					
Days	**-21 to -1**	**1**	**15**	**29**	**64**	**183, 302, 421, 540, 659, 778**	**868**
Dosing		+	+	+	+	+	
WHO Motor milestones	+				+	+	+
HINE	+				+	+	+
CHOP INTEND	+				+	+	+
Overall and event-free survival	←						→
Growth	+				+	+	+
CMAP	+				+	+	+

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CMAP = compound muscle action potential; HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination; IT = intrathecal; WHO = World Health Organization.
Source: SM201 改訂 CSR, Table 4

SM201 試験のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点において、20 例が登録され、ISIS 396443 が 1 回以上投与されている。全例が試験を継続中である。有効性評価対象集団は、4 回負荷用量の投与が行われた、又は、Day 64 の来院検査を実施した 18 例からなる（SM201 改訂 CSR 表 24）。

- 大半の被験者は、男児（55%）かつ白人（50%）であった（SM201 改訂 CSR、表 14）。
- 初回投与時の日齢は、中央値で生後 19.0 日であり、3～42 日の範囲にあった（SM201 改訂 CSR、表 14）。
- 18 例中 13 例（72%）の被験者は、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 2 であり、5 例（28%）はコピー数が 3 であった（SM201 改訂 CSR、表 29）。

有効性データは Day 64 で 18 例から、Day 183 で 16 例から、Day 302 で 11 例、Day 365 で 9 例、及び Day 421 で 5 例から得られている。これらの来院検査の後半で得られた結果からは、発達状況が I 型 SMA や、被験者の罹患した兄弟姉妹の状況とは異なっており、同じ月齢の健常な乳児に予測されるところと合致していることが示された。

- 死亡例又は呼吸介入（侵襲的若しくは非侵襲的換気が 1 日 6 時間以上連続して 7 日以上行われる又は気管切開術）が必要となった被験者は認められなかった（SM201 改訂 CSR、表 37）。
- 1 例は、呼吸窮迫の SAE 治療のために、1 日当たり 6 時間以上の換気が 1 日以上（1 日当たり 4～6 時間が連続 9 日間）行われた（SM201 改訂 CSR 11.2.2.3 項及び表 38）。
- ベースライン時点から最終治験来院時点までに、有効性解析対象集団の 18 例中 16 例（89%）が CHOP INTEND 総スコアの改善を達成し、これを維持しており、SMA の自然経過とは異なっていた。被験者の大半は、CHOP INTEND 総スコアがベースライン時点から試験期間中に 4 ポイント以上増加した。18 例中 7 例（39%）は、本中間解析のデータカットオフ時点で可能な最大 CHOP INTEND スコアを達成した（SM201 改訂 CSR、11.2.1.2.2 項）。
- 被験者 1 例（6%）は、CHOP INTEND スコアがベースラインから Day 64 までに 3 ポイント減少したが、Day 183 の最終治験来院時点でこの被験者の CHOP INTEND スコアはベースライン時点から 6 ポイント増加していた（SM201 改訂 CSR、11.2.1.2.2 項）。
- 被験者は I 型又は II 型 SMA で予想されない運動マイルストーンを達成し、より正常に近い発達を示した。ベースライン時点と比べて、中間解析では有効性解析対象集団の 16 例（89%）で HINE 運動マイルストーンの改善を認めた。12 例は自力で座ることができ、9 例が支えられて又は支えなしで立つことができ、6 例が伝い歩き又は手助けなしで歩くことができた（表 8）。
- Day 183 及び Day 302 に、被験者の半数以上が年齢相応の HINE 運動マイルストーンとして頭部コントロール（それぞれ 88%及び 91%）、寝返り（81%及び 82%）、座る（63%及び 73%）の能力を獲得していた（SM201 改訂 CSR、表 72 及び表 73）。Day 365 では、Day 365 の来院を実施した被験者全 9 例が年齢相応の運動マイルストーンとして蹴る及び頭部コントロールの能力を獲得し、被験者の半数以上が年齢相応の運動マイルストーンとして寝返り（78%）、座り（67%）、這う（56%）、歩く（56%）の能力を獲得していた（SM201 改訂 CSR、表 74）。
- ベースライン時点から最終治験来院時点までに、被験者の大半が以下の運動マイルストーンで最大の能力を新たに獲得していた（表 8）。
  - 蹴る：18 例中 13 例（SMN2 遺伝子コピー数が 2 の被験者では 13 例中 8 例、SMN2 遺伝子コピー数が 3 の被験者では 5 例中 5 例）が最大の能力を獲得していた。蹴ることに関して最大の能力を獲得しなかった 5 例中 4 例は 72～197 日齢であり、残る 1 例は 432 日齢で 3 ポイントのスコアを達成していた（SM201 改訂 CSR、11.2.1.2.1 項）。
  - 頭部コントロール：18 例中 13 例（*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 の被験者では 13 例中 10 例、*SMN2* 遺伝子コピー数が 3 の被験者では 5 例中 5 例）が最大の能力を獲得していた。2 例はベースラインで最大の能力を達成していた。頭部コントロールに関して最大の能力を獲得できなかった 3 例は 72～193 日齢であった（SM201 改訂 CSR、11.2.1.2.1 項）。
  - 座る：18 例中 12 例（*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 の被験者では 13 例中 7 例、*SMN2* 遺伝

子コピー数が 3 の被験者では 5 例中 5 例）が最大の能力を獲得していた。座ることができた 12 例のうち、2 例が安定して座る能力を獲得し、10 例がピボット（回転）の能力を獲得していた。座ることに関して最大の能力を獲得できなかった 6 例は 72～333 日齢であった（SM201 改訂 CSR、11.2.1.2.1 項）。

- 立つ：18 例中 3 例（*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 の被験者では 13 例中 1 例、*SMN2* 遺伝子コピー数が 3 の被験者では 5 例中 2 例）が自力で立つ能力を獲得していた。
- 歩く：18 例中 2 例（*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 の被験者では 13 例中 0 例、*SMN2* 遺伝子コピー数が 3 の被験者では 5 例中 2 例）が自力で歩く能力を獲得していた。

- 全被験者のうち 72%では、Day 64 において HINE 運動マイルストーンの改善した能力区分の方が悪化した区分よりも多かった。ここでの改善の定義は、蹴る能力では 2 ポイント以上の増加、若しくは最高スコア（足指に触る）の達成、頭部コントロール、寝返り、座る、這う、立つ又は歩く能力では 1 ポイント以上の増加とした（SM201 改訂 CSR、表 66）。これ以降は、Day 183（SM201 改訂 CSR、表 67）、Day 302（SM201 改訂 CSR、表 68）、Day 365（SM201 改訂 CSR、表 69）及び Day 421（SM201 改訂 CSR、表 70）で全被験者がこの基準に適合した。
- HINE 運動マイルストーン喪失の頻度は低く、多くは一過性であった。HINE 運動マイルストーンで喪失がみられた被験者の大半は、全試験期間を通じて 1 つ又は 2 つの HINE 区分でのみ能力が喪失した。
- WHO 運動マイルストーンの達成はベースライン時点から着実に上昇し、WHO 運動マイルストーンを獲得した全被験者がベースライン時点から当該データカットオフの最終治験来院時点まで運動マイルストーンを維持していた（SM201 改訂 CSR、11.2.1.2.3 項）。
  - Day 302 までに、被験者の大半が支えなしで座る（82%）及び支えられて立つ（64%）というマイルストーンを達成していた。
  - Day 365 までに、Day 365 の評価を実施した全被験者が支えなしに座る能力を獲得し、大半が手と膝で這う能力（56%）、支えられて立つ能力（67%）及び支えられて歩く能力（56%）を獲得していた。
  - Day 421 には、Day 421 の評価を実施した被験者の一部が支えられて歩く能力（20%）及び自力で立つ能力（20%）を獲得したが、自力で歩くことができた被験者はいなかった。
  - 最終実施来院時点で、被験者の一部が支えられて立つ能力（59%）、支えられて歩く能力（29%）、自力で立つ能力（18%）及び自力で歩く能力（12%）を獲得していた（SM201 改訂 CSR、表 50）。
- 1 例を除く全例で試験中に体重が増加したが、例外的に一過性のわずかな減少が Day 1 及び Day 2 で一般に認められた（SM201 改訂 CSR、11.2.1.2.4 項）。
- 4 例には、SMA の症状の 1 つである成長障害が現れ、その内の 1 例には、経皮胃瘻造設が行われた。（成長障害は、体重が年齢別 WHO 成長曲線の 5 パーセンタイル未満、又は、成長速度の低下により、6 ヵ月間に主要な 2 パーセンタイル区分を超えて体重が低下することと定義されている。）しかし、乳児においては、SMA とは無関係の多数の因子が早期の成長障害に影響する（1.4.1.5 項）。SMA の自然経過とは異なり、全例が継続した成長及び体重増加を示し、年齢相応の運動マイルストーンを達成していた。
- 13 ヵ月齢までの 4 例（いずれも *SMN2* 遺伝子コピー数が 2 で、うち 3 例は上の箇条書き

記載に含まれる）では、事前に規定した SMA の症状が Day 365 に発現していた（SM201 改訂 CSR、表 19）。これらの被験者は 13 ヵ月齢までに、体重が年齢別 WHO 成長曲線の 5 パーセンタイル未満、年齢別体重が主要な 2 パーセンタイル区分を超えて減少、又は WHO 運動マイルストーン未達の基準に適合した。Day 365（約 1 歳）に全 4 例が支えなしで座ることができ、1 例は支えられて立つことができたが、4 例中 3 例は支えなしで立つことができず、全例が手と膝で這うことができなかった。

- Day 64、183、302 及び 365 において、尺骨神経 CMAP 振幅平均値は、ベースラインから増加しており、以下の症例でベースラインと比べて 0.5 mV 以上の増加が認められた。
  - Day 64 において 18 例中 8 例（*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 である被験者 4 例、及び *SMN2* 遺伝子コピー数が 3 である 4 例）（SM201 改訂 CSR、表 79）
  - Day 183 において 16 例中 13 例（*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 である 8 例、及び *SMN2* 遺伝子コピー数が 3 である 5 例）（SM201 改訂 CSR、表 80）
  - Day 302 において 11 例中 8 例（*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 である 5 例、及び *SMN2* 遺伝子コピー数が 3 である 3 例）（SM201 改訂 CSR、表 81）
  - Day 365 において 9 例中 6 例（*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 である 3 例、及び *SMN2* 遺伝子コピー数が 3 である 3 例）（SM201 改訂 CSR、表 82）
- データカットオフ時点で、18 人の兄弟姉妹に関する情報が得られている。ISIS 396443 の投与を受けた被験者の兄弟姉妹に関して得られたデータについては、有効性に関する叙述に記載してある（SM201 改訂 CSR、付録 16.2.6.2）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、SMA 患者を対象に ISIS 396443 の効果を評価した試験の結果を記載する。ここでは、主要有効性試験である乳児期発症 SMA を対象とした CS3A、CS3B 試験、遅発性 SMA 患者を対象とした CS2/CS12 試験、及び未発症 SMA 乳児を対象とした SM201 試験に焦点を当てる。被験者集団及び臨床評価項目の違いにより、乳児を対象とした試験と、遅発性 SMA 患者を対象とした試験の有効性の結果は、別々に要約する。

3.1 試験対象集団

3.1.1 ベースラインの人口統計的特性及び SMA の病歴

男女比はすべての試験を通じておおむね同様であり、白人が大半を占めていた（表 5）。ISIS 396443 試験のすべての被験者が、5q SMA ホモ接合性欠失又は突然変異の遺伝学的証拠を有していた。CS3A、CS3B、CS2 及び CS12 試験の被験者はベースラインで症候性、SM201 試験の被験者は未発症であった。

CS3A 及び CS3B 試験はいずれも、SMA 発症年齢が同様であり *SMN2* コピーを 2 個有する被験者が優勢を占めていたことから、乳児期発症 SMA 患者集団は I 型 SMA 患者集団を反映すると考えられた（表 6）。

- I 型 SMA と一致して、CS3B 及び CS3A 試験の被験者の多くは発症年齢が 12 週齢未満であった（3.3 項）。
  - SMA 発症年齢の中央値は CS3A 試験が 8 週齢（56 日齢）、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群が 6.5 週齢、CS3B 試験の対照群が 8 週齢であった（表 6）。
  - SMA 診断年齢の中央値は CS3A 試験が 12 週齢（81 日齢）、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群が 11 週齢、CS3B 試験の対照群が 20 週齢であった（表 6）。
  - CS3B 試験内では ISIS 396443 投与群の発症年齢及び診断年齢が若く、これらの被験者は対照群の被験者よりも重度の疾患を有していたと考えられる。
- CS3A 及び CS3B 試験の被験者の多くが *SMN2* コピーを 2 個有していた。
  - CS3A 試験では、20 例中 17 例が SMN2 コピーを 2 個、2 例が 3 個有しており、残りの 1 例は SMN2 コピー数が決定する前に死亡した（表 6）。
  - CS3B 試験のすべての被験者が *SMN2* コピーを 2 個有していることが、各施設の検査室で確認された。中央検査施設での検査結果では、CS3B 試験の 118 例が *SMN2* コピーを 2 個有しており、2 例は不明、1 例が 3 個有していた（表 6）。
- 症候性 SMA 乳児患者とは異なり、SM201 試験の未発症乳児患者 20 例は ISIS 396443 投与時の年齢が若かった（3～42 日齢、中央値が 19 日齢）。SMA の遺伝子診断時の年齢は記録されていなかった。13 例が *SMN2* コピーを 2 個、7 例が 3 個有しており、これらの被験者は I 型又は II 型 SMA を発症する可能性が高いと考えられる（表 6）。
- CS2 試験で ISIS 396443 の初回投与を受け、CS12 試験で継続投与を受けた 28 例を本解析の対象とした。この 28 例では、
  - 試験登録時の年齢の中央値（範囲）は II 型 SMA 患者が 3 歳（2～15 歳）、III 型 SMA

患者が 9 歳（3～15 歳）であった。発症年齢の中央値（範囲）は II 型 SMA 患者が 12 月齢（3～15 月齢）、III 型 SMA 患者が 18 月齢（6～60 月齢）であった（表 6）。

- 11 例（39%）が II 型 SMA、17 例（61%）が III 型 SMA であった（表 6）。
- III 型 SMA 患者のうち 1 例（4%）が *SMN2* コピーを 2 個、21 例（II 型患者 11 例及び III 型患者 10 例）が *SMN2* コピーを 3 個、III 型 SMA 患者 6 例（21%）が *SMN2* コピーを 4 個有していた（表 6）。

乳児期発症 I 型 SMA の臨床像と一致し、CS3B 及び CS3A 試験のほぼすべての被験者が筋緊張低下、運動発達遅延及び四肢筋力低下を呈した。このほかに多く報告された症状として肺炎又は呼吸器症状及び嚥下／摂食困難があった（表 6）。CS3B 試験内で、対照群と比べて ISIS 396443 投与群の方が奇異呼吸、呼吸器症状及び嚥下／摂食困難の発現例数が多かった。このことと ISIS 396443 投与群の発症年齢が若かったことから、これらの被験者は対照群の被験者よりも重度の疾患を有していたと考えられる。

遅発性（II 型及び III 型）SMA 患者 28 例はすべて支えなしで座ることができ、43%が支えなしで立つことができ、61%が支えなしで歩くことができた。遅発性 SMA の被験者は、支え／装具なしに自力で 15 フィート以上歩くことが一度でもできれば歩行可能と判断した。この基準に基づき、CS2 試験のベースラインで 13 例（46%）が歩行可能であった（表 6）。マイルストーンの分類に沿って III 型 SMA の被験者すべてが生存中に 1 度は歩行できていたが、疾患の自然経過に一致し、これらの被験者のうち 4 例が CS2 試験の登録前に自力歩行能を喪失していた。II 型 SMA の被験者はいずれも、CS2 試験の登録時に歩行できなかった。

定義により、SM201 試験の未発症乳児患者はいずれも、試験登録前に臨床徴候又は症状を呈していなかった。

表 5　　ベースラインの人口統計的特性：症候性及び未発症 SMA 患者を対象とした試験

	Pre-symptomatic SMA (Study SM201): ISIS 396443	**Infantile-onset SMA**			**Later-onset SMA** (Studies CS2/CS12): ISIS 396443
		Open-label study (CS3A): ISIS 396443	Controlled study (CS3B)		
			ISIS 396443	Control	
Number of subjects [a]	20 (100)	20 (100)	80 (100)	41 (100)	28 (100)
Age [b]					
n	20	20	80	41	28
Median	19 d	155 d	164.5 d	205 d	5 y
Min., max.	3, 42d	36, 210 d	52, 242 d	30, 262 d	2, 15 y
Sex					
Male	11 (55)	12 (60)	37 (46)	17 (41)	15 (54)
Female	9 (45)	8 (40)	43 (54)	24 (59)	13 (46)
Race					
White	10 (50)	16 (80)	68 (85)	36 (88)	26 (93)
Black	0	1 (5)	3 (4)	0	2 (7)
Asian	1 (5)	1 (5)	5 (6)	1 (2)	0
Multiple	0	1 (5)	1 (1)	2 (5)	0
Other	2 (10)	1 (5)	3 (4)	1 (2)	0
Not reported	7 (35)	0	0	1 (2)	0
Ethnicity					
Hispanic	2 (10)	1 (5)	12 (15)	4 (10)	2 (7)
Non-Hispanic	11 (55)	19 (95)	68 (85)	37 (90)	26 (93)
Not reported	7 (35)	0	0	0	0
Geographic region					
North America	13 (65)	20 (100)	38 (48)	22 (54)	28 (100)
Europe	4 (20)	0	30 (38)	17 (41)	0
Asia-Pacific	3 (15)	0	12 (15)	2 (5)	0
Weight (kg)					
n	20	20	80	41	28
Median	3.50	6.58	6.52	6.70	20
Min., max.	2.72, 4.81	5.07, 9.25	4.70, 9.33	4.86, 9.90	11, 83

CSR = clinical study report; d = days.
[a] For Studies SM201 and CS3A, number of subjects represents those who received at least 1 dose; for Study CS3B, the number of subjects represents randomized and dosed.
[b] Age at first dose for presymptomatic infants (Study SM201) and infants in controlled Study CS3B; age at screening for Study CS3A.
Note: Numbers in parentheses are percentages.
Source: 改訂 CSR SM201, Table 14 and Table 26; CSR CS3A Table 16 and Table 31; 最終 CSR CS3B Table 10 and Table 48.

表 6　　SMA の病歴：症候性及び未発症 SMA 患者を対象とした試験

	Pre-symptomatic SMA (Study SM201): ISIS 396443	Infantile-onset SMA			Later-onset SMA (Studies CS2/CS12): ISIS 396443
		Open-label study (CS3A): ISIS 396443	Controlled study (CS3B)		
			ISIS 396443	Control	
Number of subjects [a]	20 (100)	20 (100)	80 (100)	41 (100)	28 (100)
SMN2 copy number					
2 copies	13 (65)	17 (85)	78 (98)	40 (98)	1 (4)
3 copies	7 (35)	2 (10)	0	1 (2)	21 (75)
4 copies	0	0	0	0	6 (21)
Unknown	0	1 (5)	2 (3)	0	0
Age at symptom onset					
n		20	80	41	28
Median	Subjects are	56 d	6.5 w	8 w	15 m
Min., max.	pre-symptomatic	21, 154 d	2, 18 w	1, 20 w	3, 60 m
Age at diagnosis					
n	20	20	80	41	28
Median	19 d	81 d	11 w	20 w	25 m
Min., max.	3, 42 d	0, 154 d	0, 29 w	2, 30 w	0, 144 m
Infantile-onset subjects only					
History of SMA symptoms experienced					
Hypotonia		19 (95)	80 (100)	41 (100)	
Developmental motor delay		17 (85)	71 (89)	39 (95)	
Paradoxical breathing		Not recorded	71 (89)	27 (66)	
Pneumonia or respiratory symptoms		9 (45)	28 (35)	9 (22)	
Limb weakness		19 (95)	79 (99)	41 (100)	
Swallowing or feeding difficulties		9 (45)	41 (51)	12 (29)	
Other		1 (5)	20 (25)	14 (34)	
Later-onset subjects only					
SMA type					
2					11 (39)
3					17 (61)
Ambulatory status					
Ambulatory					13 (46)
Non-ambulatory					15 (54)
Motor function maintained					
Sitting without support					28 (100)
Standing without support					12 (43)
Walking with support					17 (61)
Walking independently					13 (46)

d = days, SMA = spinal muscular atrophy; SMN = survival motor neuron; w = weeks.
[a] For Studies SM201 and CS3A, number of subjects represents those who received at least 1 dose; for Study CS3B, the number randomized and dosed.
[b] For Study SM201 age at first dose is presented.
Note:　Numbers in parentheses are percentages.
Source:　SM201 改訂 CSR Table 26; CS3A CSR Table 16; CS3B 最終 CSR Table 11

3.1.2 試験中の曝露量及び試験期間

投与回数及び試験期間は試験によって異なる。CS3B 試験の被験者は、最終解析の時点で ISIS 396443 投与回数の中央値が 5 回であった。ISIS 396443 投与群の 32 例（40%）が 6 回（負荷用量を 4 回と維持用量を 2 回）、対照群の 14 例（34%）が 6 回投与を受けていた（表 7）。CS3B 試験期間の中央値は ISIS 396443 投与群が 280（6～442）日間、対照群が 187（20～423）日間であった。

症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした最長の試験（CS3A 試験）では、投与回数の中央値が 7 回（2～9 回）、試験期間の中央値が 670（62～988）日間であった（表 7）。

未発症 SMA 乳児患者では、現在までの ISIS 396443 投与回数の中央値が 6（4～7）回、試験期間の中央値が 317.5（2～524）日間であった（表 7）。

CS2 試験で初回投与を受け縦断的解析に含まれた遅発型 SMA 患者では、ISIS 396443 の投与回数が CS2 試験で最高 3 回、CS12 試験で最高 4 回であった。両試験を通じた投与回数の中央値は 6 回（1～7 回）、試験期間の中央値は約 1050（31～1219）日間であった。

表 7　　試験中の投与回数及び試験期間：症候性及び未発症 SMA 患者を対象とした試験

	Pre-symptomatic SMA (Study SM201): ISIS 396443	Infantile-onset SMA			Later-onset SMA (Studies CS2/CS12): ISIS 396443
		Open-label study (CS3A): ISIS 396443	Controlled study (CS3B)		
			ISIS 396443	Control	
Number of subjects [a]	20 (100)	20 (100)	80 (100)	41 (100)	28 (100)
Maximum number of doses or procedures allowed by protocol(s)	10	12	6	6	6/7 [b]
Number of doses or procedures administered					
1	1 (5)	0	1 (1)	2 (5)	1 (4) [d]
2	0	1 (5)	2 (3)	1 (2)	0
3	1 (5)	2 (10)	4 (5)	4 (10)	3 (11)
4	2 (10)	2 (10)	20 (25)	15 (37)	0
5	5 (25)	0	21 (26)	5 (12)	0
6	6 (30)	5 (25)	32 (40)	14 (34)	17 (61)
7	5 (25)	3 (15)	-	-	7 (25)
8	0	5 (25)	-	-	-
9	0	2 (10)	-	-	-
10	0	0	-	-	-
11	-	0	-	-	-
12	-	0	-	-	-
n	20	20	80	41	28
Median	6	7	5	4	6
Min., max.	1, 7	2, 9	1, 6	1, 6	1, 7
Time on study (days)					
n	20	20	80	41	28
Median	317.5	670	280	187	1051.5
Min., max.	5, 524	62, 988	6, 442	20, 423	31, 1219

CSR = clinical study report; SMA = spinal muscular atrophy.
[a] For Studies SM201 and CS3A, number of subjects represents those who received at least 1 dose; for Study CS3B, the number randomized and dosed; for CS2/CS12, the number who received their first-ever dose in CS2
[b] Subjects could have received up to 2 or 3 doses in CS2 depending on the cohort to which they were recruited.
Note:　Numbers in parentheses are percentages.
Source:　SM201 改訂 CSR Table 15 and Table 16; CS3A CSR Table 17 and Table 18; CS3B 最終 CSR Table 12 and Table 13; CS4 CSR, Table 11 and Table 12; 52.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Appendix A, Table 5 and Table 6.

3.2　　全有効性試験の結果の比較検討

I 型、II 型、III 型及び未発症 SMA の複数の疾患表現型で得られている有効性データ全体が、SMA 患者での ISIS 396443 の有効性を一貫して明確に示している。シャム処置対照試験（CS3B）で認められた頑健な有効性は、CS3A 試験での長期間にわたる同様の改善を裏付けている。SMA と遺伝的に診断された未発症乳児でも、ISIS 396443 治療により、SMA に罹患した兄弟姉妹の臨床経過及び SMA の自然経過とは異なり、非 SMA の健康乳児で予想される発達と同様に、運動マイルストーンを達成しつづけ運動機能が発達している。最後に、CS2 試験で最初の ISIS 396443 投与を受けた遅発型 II 型及び III 型 SMA 患者の縦断的解析の結果から、ベースラインからの運動機能、上肢筋力及び歩行運動の改善、及び経時的な効果維持が示されており、これらはすべて発症後の患者で一般的にみられる機能低下とは対照的である。

有効性評価の結果を 3 つの主要な有効性分類、すなわち運動機能（3.2.1 項）、生存及び成長（3.2.2

項）及び電気生理学（3.2.3 項）に分けて以下に記載する。すべての ISIS 396443 試験で、根本原因及び SMA の合併症に関連する臨床エンドポイントの評価を行った。しかし、被験者の人口統計学的特性及び SMA 病歴が試験間で異なっていたため、臨床評価項目に対する ISIS 396443 の影響の評価は、個々の試験対象集団に最適なバリデートされたツールを使用した（図 3）。

3.2.1 運動機能

I 型 SMA の臨床経過は、運動機能獲得ではなく消失と関連する結果、運動機能が徐々に減退することが知られている。I 型 SMA の自然経過は、特に生後 3 ヵ月以内に発症した小児において、SMA 発症後いかなる運動マイルストーンも達成されないことを強く示している。特に、I 型 SMA の定義によれば、I 型 SMA 乳児患者では例外なく自力で座ることができず（Finkel 2014; Rudnik-Schöneborn 2009）、頭部コントロールが可能となるのは 1 割未満である（Rudnik-Schöneborn 2009）。米国内神経筋疾患クリニックで実施した 10 年間にわたる試験において、18 ヵ月齢まで生存した I 型 SMA 患者 65 例では手指、足指及び顔面運動をわずかに認める程度であった（Bach 2007）。

症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象としたピボタル試験（CS3B）及び支持的試験（CS3A）、及び未発症乳児を対象とした試験（SM201）における運動機能の評価は、それぞれ HINE の 2 項（Haataja 1999）及び CHOP INTEND に基づいて実施した。SM201 試験の運動マイルストーンの評価には WHO 基準も使用し、非 SMA の健康乳児における発達の運動機能評価との比較を可能とした。SMA 発症年齢及び SMA 表現型の違いに基づき、遅発型 SMA 患者（CS2/CS12 の縦断的解析）における運動機能に対する ISIS 396443 の効果は、HFMSE、ULM（歩行不能被患者）及び 6MWT（歩行可能患者）を用いて評価した。

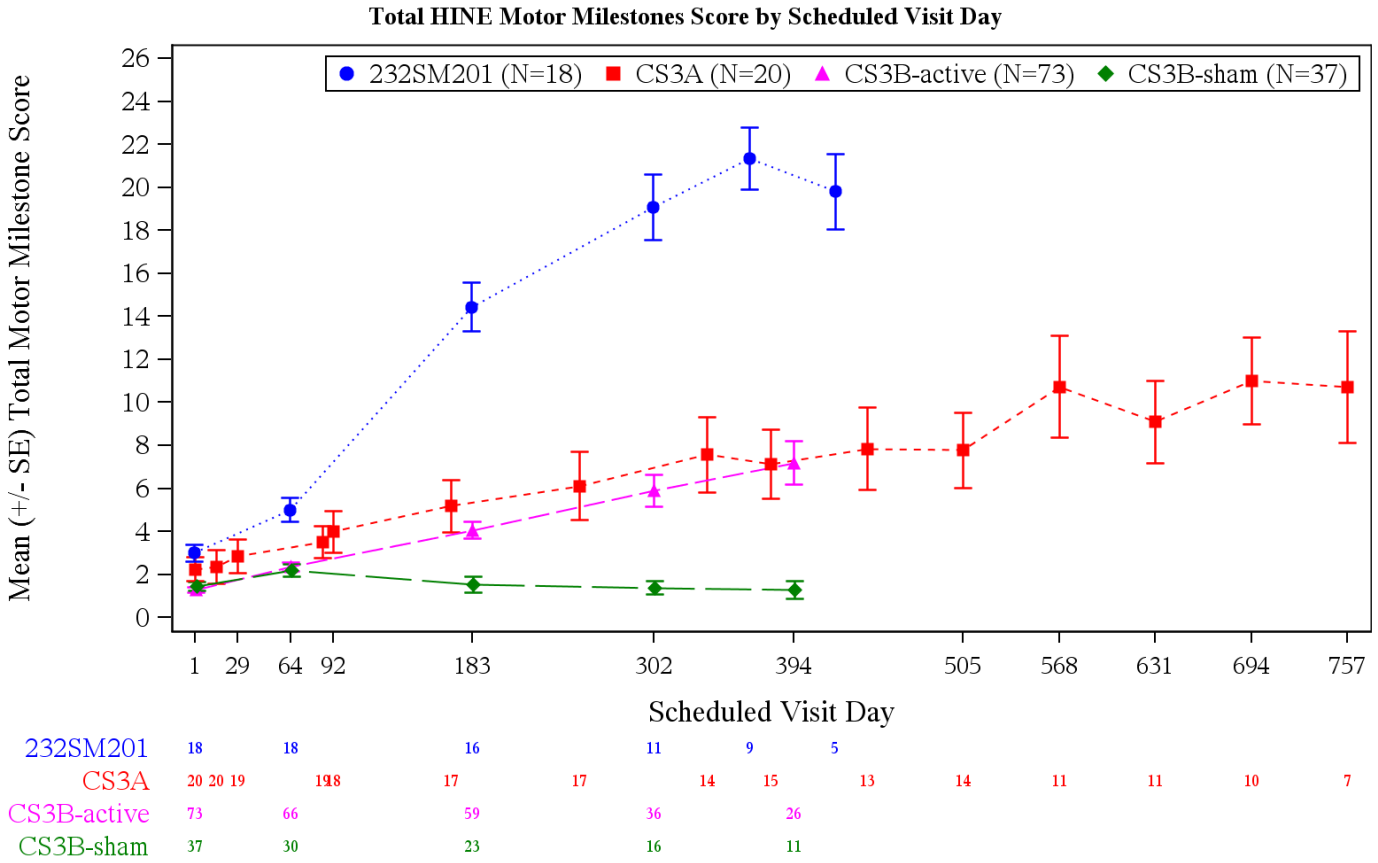
3.2.1.1 SMA 乳児患者における運動機能評価

3.2.1.1.1 運動マイルストーン

症候性乳児期発症型 SMA 患者及び未発症 SMA 患者における運動マイルストーン達成状況を比較した結果、以下のことが示された（図 16）。

- CS3B 及び CS3A 試験で ISIS 396443 を投与した症候性乳児期発症型 SMA 患者では、CS3B 試験の対照群と比べて運動マイルストーンが大きく改善した。
- CS3B 試験の対照群で認められた低下は、I 型 SMA の自然経過と一致した。
- CS3B 試験と CS3A 試験は、1 年後（394 日目）まで運動マイルストーンの改善が同様であった。
- CS3A 試験の被験者では長期間にわたり運動マイルストーン達成における有益性が持続した。
- SM201 試験の未発症患者で運動マイルストーンの達成度がより大きかったことから、発症前に ISIS 396443 の投与を開始することにより正常な発達が促されると思われる。

図 16　　予定来院日ごとの平均 HINE 運動マイルストーン総スコア



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]

CS3B 試験及び CS3A 試験における ISIS 396443 投与患者の運動マイルストーン達成の度合いも臨床的に意味ある結果であった。自力座位保持が不能なことによって、I 型 SMA を重症度の低い表現型と識別することができる。I 型 SMA 患者は自力座位が可能となることはなく、II 型 SMA 患者は自力歩行が不可能である。このような自然経過及び CS3B 試験の対照群における所見とは異なり、CS3B 試験（CS3B 最終 CSR、表 17）及び CS3A 試験（CS3A CSR、表 49）の乳児期発症型 SMA 患者ではデータカットオフ前の最終来院で次のマイルストーンが達成された。

- 完全な頭部コントロール：CS3B 試験の 16 例（22%）及び CS3A 試験の 9 例（45%）
- 自力で座る（寄りかかって座る、安定して座る又はピボット［回転］）：CS3B 試験の 9 例（12%）及び CS3A 試験の 8 例（40%）
- 寝返り（うつ伏せから仰向け、又はその逆）：CS3B 試験の 25 例（34%）及び CS3A 試験の 7 例（35%）
- 立つ（支えられて又は手助けなしで立つ）：CS3B 試験の 1 例（1%）及び CS3A 試験の 5 例（25%）
- 歩く（伝い歩き又は手助けなし）：CS3A 試験の 2 例（10%）

未発症 SMA 乳児患者における HINE 及び WHO 基準に基づく運動マイルストーン達成の結果から、SMA と遺伝的に診断された乳児に対して発症前に治療を開始することにより運動機能障害を防ぎ正常な発達を促す可能性が示唆された。

健康乳児で予想される発達と比べて、SM201 試験の被験者の大半で年齢相応の正常な運動機能発達が Day 183、302 及び 365 に認められ、頭部コントロール（それぞれ 88%、91%及び 100%）、寝返り（81%、82%及び 78%）、座る（63%、73%及び 67%）の能力を獲得していた（SM201 改訂 CSR、表 72、表 73 及び表 74）。Day 365 では、Day 365 の来院を実施した被験者全 9 例が年齢相応の運動マイルストーンとして蹴る及び頭部コントロールの能力を獲得し、被験者の半数以上が年齢相応の運動マイルストーンとして寝返り（78%）、座り（67%）、這う（56%）、歩く（56%）の能力を獲得していた（SM201 改訂 CSR、表 74）。以上の結果から、ISIS 396443 を投与した被験者の大半が年齢相応の運動機能発達を示すと考えられる。

7 ヵ月齢以上の 7 例中 5 例は自力で座ることができた。8 ヵ月齢以上の 5 例中 1 例は手助けなしで立つことができた。このほかに 8 ヵ月齢未満の 2 例は支えられて立つことができた。11 ヵ月齢以上の 1 例は支えられて歩くこと（伝い歩き）ができた。

これらの HINE 運動マイルストーンの結果は、健康小児で 24 ヵ月齢までに獲得されると予想される WHO 運動マイルストーンの解析によって確認された（SM201 改訂 CSR、図 1）。Day 183 までに、WHO 運動マイルストーンが確実に達成され始めた。Day 302 までに、被験者の大半が支えなしで座る（82%）及び手助けありで立つ（64%）というマイルストーンを達成していた。Day 365 までに、Day 365 の評価を実施した全被験者が支えなしで座る能力を獲得し、大半が手と膝で這う能力（56%）、手助けありで立つ能力（67%）及び手助けありで歩く能力（56%）を獲得していた。Day 421 には、Day 421 の評価を実施した被験者の一部が手助けありで歩く能力（20%）及び自力で立つ能力（20%）を獲得したが、自力で歩くことができた被験者はいなかった。最終実施来院で、被験者の一部が手助けありで立つ能力（59%）、手助けありで歩く能力（29%）、自力で立つ能力（18%）及び自力で歩く能力（12%）を獲得した（SM201 改訂 CSR、表 50）。

表 8　　データカットオフ時の有効性の要約 – SM201 試験

Study SM201: Summary of efficacy as of data cutoff of [redacted]20[redacted]

Subject number	SMN2 copy number	Age (days) at last visit	Vital status at last visit	Motor milestones at baseline, at last visit					CHOP INTEND total score: at baseline, at last visit
				Kicking Max is 4	Head control Max is 2	Sitting Max is 4	Standin Max is 3	Walking Max is 3	
504-002	2	[redacted]	Alive	2, 4	1, 2	0, 4	0 2	0, 1	60, 53
504-001	2	[redacted]	Alive	2, 4	1, 2	0, 4	0, 1	0, 1	59, 57
302-001	2	[redacted]	Alive	0, 3	0, 2	0, 3	0, 0	0, 0	39, 46
302-002	2	[redacted]	Alive	0, 4	0, 2	0, 4	0, 1	0, 0	40, 56
503-001	2	[redacted]	Alive	1, 4	0, 2	0, 4	0, 3	0, 2	57, 64
511-001	2	[redacted]	Alive	2, 4	0, 2	0, 4	1, 2	0, 2	41, 62
510-001	2	[redacted]	Alive	2, 4	0, 2	0, 1	0, 0	0, 0	45, 58
101-001	2	[redacted]	Alive	2, 4	1, 2	0, 2	1, 1	0, 0	56, 64
201-002	2	[redacted]	Alive	2, 4	0, 2	0, 1	0, 1	0, 0	50, 58
503-003	2	[redacted]	Alive	2, 3	0, 2	0, 4	0, 2	0, 1	55, 64
506-001	2	[redacted]	Alive	1, 2	1, 1	0, 1	0, 1	0, 0	44, 50
551-001	2	[redacted]	Alive	1, 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	25, 39
401-002	2	[redacted]	Alive	2, 1	0, 1	0, 0	0, 0	0, 0	53, 61
501-001	3	[redacted]	Alive	2, 4	2, 2	0, 4	1, 3	0, 3	56, 64
504-003	3	[redacted]	Alive	1, 4	2, 2	0, 4	0, 3	0, 3	60, 64
511-002	3	[redacted]	Alive	2, 4	1, 2	0, 4	1, 2	0, 2	40, 62
504-004	3	[redacted]	Alive	2, 4	1, 2	0, 4	0, 2	0, 0	58, 64
503-004	3	[redacted]	Alive	1, 4	1, 2	0., 3	0, 2	0, 2	55 64

Subjects are ordered by SMN2 copy number then age at last visit (oldest first).
SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]CHOP INTEND

3.2.1.1.2 CHOP INTEND

CHOP INTEND はバリデートされた 16 項目からなる 64 ポイントの運動評価であり、症候性 SMA 乳児患者の運動スキルを評価し、SMA 患者の脆弱性と被験薬に対する忍容性を考慮するようにデザインされている（Glanzman 2011a）。したがって、この動的スケールは運動機能の障害及び進行的悪化を想定しており、健康乳児の運動機能を評価するためにはデザインされていない。

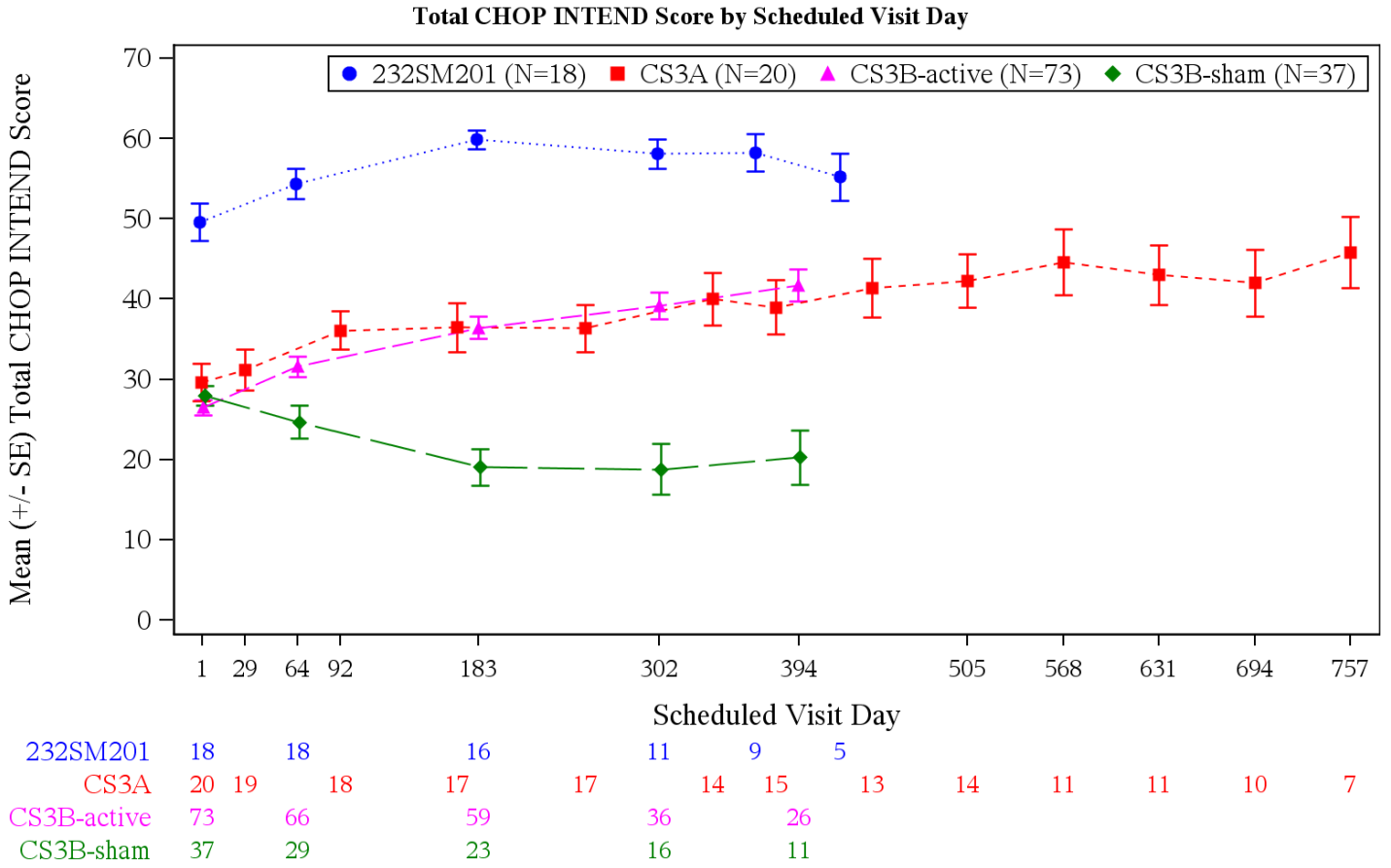
CS3A 及び CS3B 試験の症候性乳児期発症型 SMA 患者におけるベースラインの CHOP INTEND 総スコアの平均は同様（約 30 ポイント）であり、症候性 SMA 患者集団とも一致していた。予想どおり、SM201 試験の未発症 SMA 患者ではベースラインの平均総スコアが高く（約 50）、非 SMA 健康乳児の総スコアと同様であった。

CHOP INTEND の経時的な評価結果を図 17 に示す。

- ISIS 396443 を投与した乳児期発症型 SMA 患者では CHOP INTEND 総スコアの平均値が一定の割合で経時的に改善（増加）したのに対し、CS3B 試験の対照群では悪化（減少）が認められた。Day 64 以降、ISIS 396443 投与群と対照群の間に明らかな差が認められた。
- CS3B 試験の対照群で認められた CHOP INTEND 総スコアの減少は、I 型 SMA の自然経過と一致した。
- CS3A 試験の被験者では長期間にわたり CHOP INTEND 総スコアが継続的に増加した。

SM201 試験の未発症 SMA 患者における CHOP INTEND 総スコアは Day 183 までに動的範囲の上限に近づいた。

図 17　　予定来院日ごとの平均 CHOP INTEND 総スコア



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]

CHOP INTEND 総スコアの経時的な解析に加え、事前に規定したカテゴリー分析を実施し、ベースラインからの増加が一般に検査のばらつきの範囲を超えていると考えられる 4 ポイント（Finkel 2014; Glanzman 2010）以上の被験者の割合を評価した。

各試験でのデータカットオフ前の最終来院時に、CS3B、CS3A 及び SM201 試験で ISIS 396443 を投与された被験者では大半が 4 ポイント以上の上昇を示したのに対し、CS3B 試験の対照群では 49%が何らかの悪化、46%が 4 ポイント以上の悪化を示した。各試験で CHOP INTEND が 4 ポイント以上改善した被験者の割合は以下のとおり。

- CS3B 試験：Day 183、302 及び 394 来院のうち最も遅い時点で、被験者の 71%がベースラインから 4 ポイント以上、67%が 6 ポイント以上改善した（CS3B 最終 CSR、表 134）。
- CS3A 試験：11 例（55%）が 4 ポイント以上改善した（CS3A CSR、表 27）。
- SM201 試験：Day183 来院時、13 例（81%）が 4 ポイント以上、5 例（31%）（4 例は *SMN2* コピーを 2 個、1 例は *SMN2* コピーを 3 個有していた）が 10 ポイント以上改善した（SM201 改訂 CSR、表 41）。

3.2.1.2 遅発型（II 型及び III 型）SMA 患者における運動機能評価

縦断的解析において、遅発型（II 型及び III 型）SMA 患者の運動機能に対する ISIS 396443 の効果を HFMSE（歩行可能及び歩行不能患者）、ULM（歩行不能患者）及び 6MWT（歩行可能患者）により評価した。遅発型 SMA の運動機能は異なるエンドポイントを用いて評価したが、得られた結果は乳児期患者で用いた評価方法での結果と一致し、自然経過のデータと一致せず臨床的に意味のある継続的な運動機能改善が示された。

自然経過のデータに基づき、臨床的に意味のある運動機能の変化は HFMSE では 3 ポイント、ULM では 2 ポイント、6MWT では 30 メートルに相当すると考えられる（1.4.2 項）。平均経時変化に加え、CS2/CS12 試験に組み入れられた遅発型 SMA 患者の縦断的解析でも、これらの運動機能パラメータにおける臨床的に意味のある変化を検討した。遅発性 SMA 患者の縦断的解析の結果は、M5.3.5.3-1 に記載する。

3.2.1.2.1 HFMSE

II 型 SMA 患者でのベースラインの平均 HFMSE 総スコアは 21.3 ポイントであり、これは自然経過のデータと一致した（Mercuri 2016）。HFMSE 総スコアの最大は 66 ポイントで、スコアが高いほど運動機能の改善を示す。総スコアの小さな変動（約 1～2 ポイント）は II 型又は III 型 SMA 患者で予想される範囲内であるが、3 ポイント以上であれば II 型 SMA の臨床的に意味のある改善を示すと考えられる。

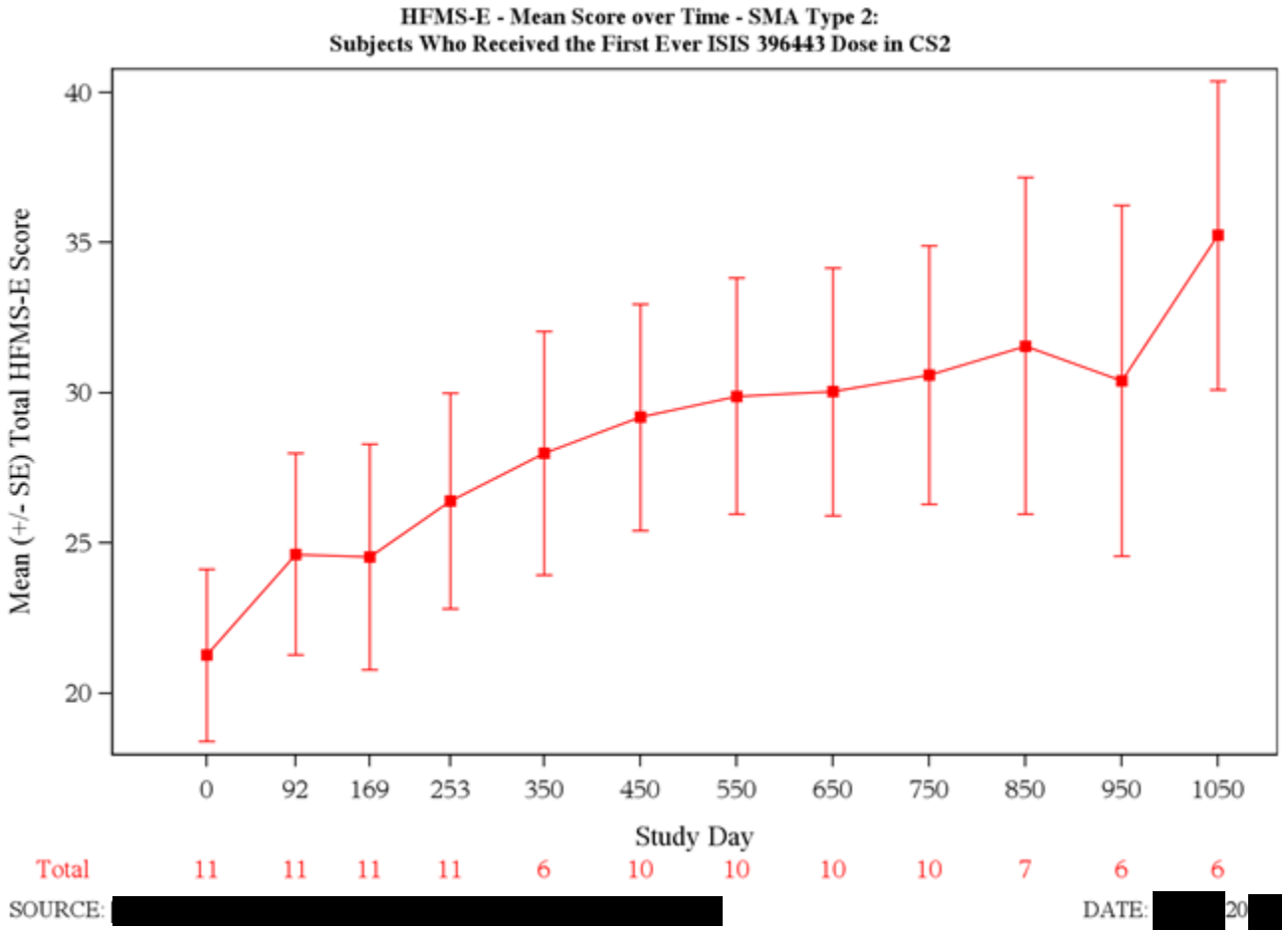
縦断的解析集団のうち、Day 253 には 27 例中 12 例（44%）で臨床的に意味のある改善（3 ポイント以上）が認められた（II 型 SMA 患者 11 例中 9 例［82%］及び III 型 SMA 患者 16 例中 3 例［19%］）。3 年目（Day 1050）までに、II 型 SMA 患者全 6 例（100%）及び III 型 SMA 患者 7 例中 2 例（29%）で HFMSE が 3 ポイント以上改善した（M5.3.5.3-1、表 16 及び表 17）。

図 18 に示す結果から、II 型 SMA 患者では HFMSE 総スコアが初回投与後から 3 年間は持続的

に増加したことが分かる。12 ヵ月間で 0.57 ポイント減少する自然経過のデータと比べて、II 型 SMA 患者でのベースラインからの HFMSE 総スコアの平均変化は Day 253 に 5.1 ポイントの上昇、Day 1050 に 12.3 ポイントの上昇であった（M5.3.5.3-1、表 8）。被験者をランダム効果とした複合対称共分散構造の混合効果モデルを用いてベースラインからの HFMSE 総スコアの変化を解析した。ベースラインの総スコア、スクリーニング時の年齢、CS2 試験の用量及び来院を固定効果とした。解析の結果、Day 92 から Day 1050 までの投与後の各時点における HFMSE 総スコアは有意な増加を示した（$p < 0.05$）（M5.3.5.3-1、表 12）。

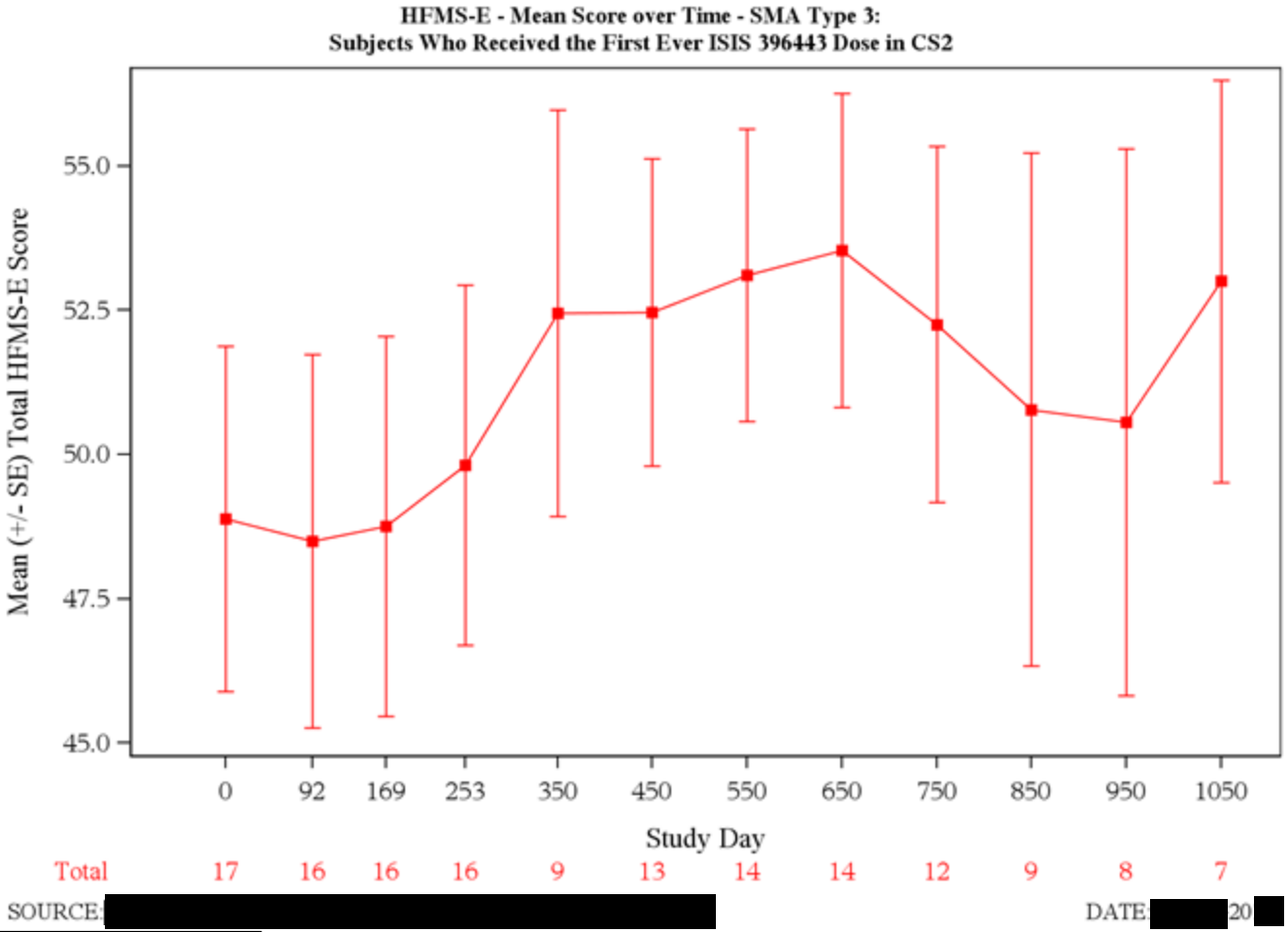
III 型 SMA 患者の結果でも経時的な改善が認められた（図 19）。予想されたとおり、重症度が低い病態及び天井効果を踏まえ、III 型 SMA 患者の方が HFMSE 総スコアは高く、ベースラインで動的範囲の上限に近かった（48.9 ポイント）。III 型 SMA 患者では経時的変化の度合いが小さかったが、この患者集団でも同様に、通常の経時的悪化とは異なり改善傾向が認められた(Mercuri 2016)。ベースラインからの平均変化は Day 253 に 1.3 ポイントの上昇、Day 1050 に 1.6 ポイントの増加であった（M5.3.5.3-1、表 9）。

図 18　　ベースラインからの平均 HFMSE 総スコアの経時的変化 – II 型 SMA：遅発型 II 型 SMA 患者、CS2/CS12 試験の縦断的解析



##[redacted]##

図 19　　ベースラインからの平均 HFMSE 総スコアの経時的変化 – III 型 SMA：遅発型 III 型 SMA 患者、CS2/CS12 試験の縦断的解析



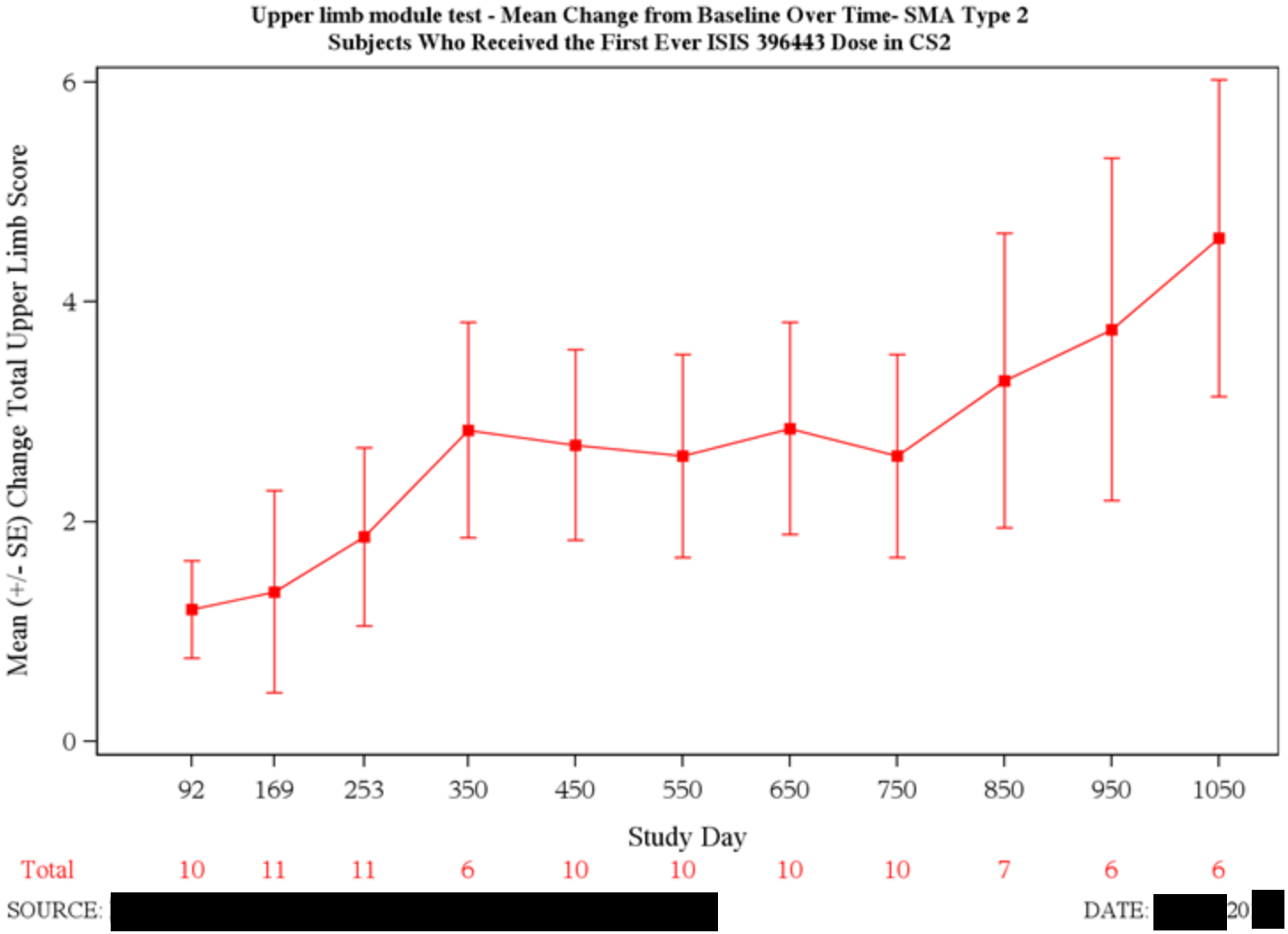
3.2.1.2.2 上肢モジュールテスト

ULM は歩行不能患者における上肢機能及び筋力を評価するためにデザインされており、III 型 SMA 患者は歩行可能で 6MWT による評価が可能なため、III 型 SMA 患者の大半で実施しなかった。III 型 SMA 患者 10 例で ULM 評価を 1 回以上行っており、このうち 6 例のみでベースラインとベースライン後の ULM データが両方得られている。縦断的解析に含まれた II 型 SMA 患者におけるベースラインの平均 ULM は 11.9 ポイントであり、これは歩行不能患者における自然経過のデータと一致する（Sivo 2015）。ULM 総スコアの最大は 18 ポイントである。

ULM 評価を行った縦断的解析集団のうち、Day 253 には 17 例中 6 例（35%）で臨床的に意味のある ULM の改善（2 ポイント以上）が認められた（II 型 SMA 患者 11 例中 5 例［45%］及び III 型 SMA 患者 6 例中 1 例［17%］）。3 年目（Day 1050）までのデータがある患者のうち、8 例中 4 例（50%）（II 型 SMA 患者 6 例中 4 例［67%］）で 2 ポイント以上改善した（M5.3.5.3 項付録 A、表 19）。

12 ヵ月間で 0.04 ポイント変化する自然経過のデータとは異なり、II 型 SMA 患者での ULM 総スコアは 3 年間を通じて増加した（図 20）。II 型 SMA 患者でのベースラインからの平均変化は Day 253 に 1.9 ポイント、及び Day 1050 に 4.6 ポイントの増加であった（M5.3.5.3-1、表 18）。III 型 SMA 患者の大半が CS2 及び CS12 試験を通じて歩行可能であり、上肢機能の経時的な変化を評価するためのデータはごく限られている。ベースラインと Day 253 以降の両方の ULM 評価が得られている III 型 SMA 患者 6 例中 5 例のベースライン総スコアは、このスケールの最大となる 18 ポイントであった（M5.3.5.3-1、表 29）。これらの患者の結果は安定しており、上肢機能の経時的な低下傾向を示さなかった。

図 20　　ベースラインからの平均 ULM 総スコアの経時的変化 – II 型 SMA、CS2/CS12 試験の縦断的解析



##[redacted]##

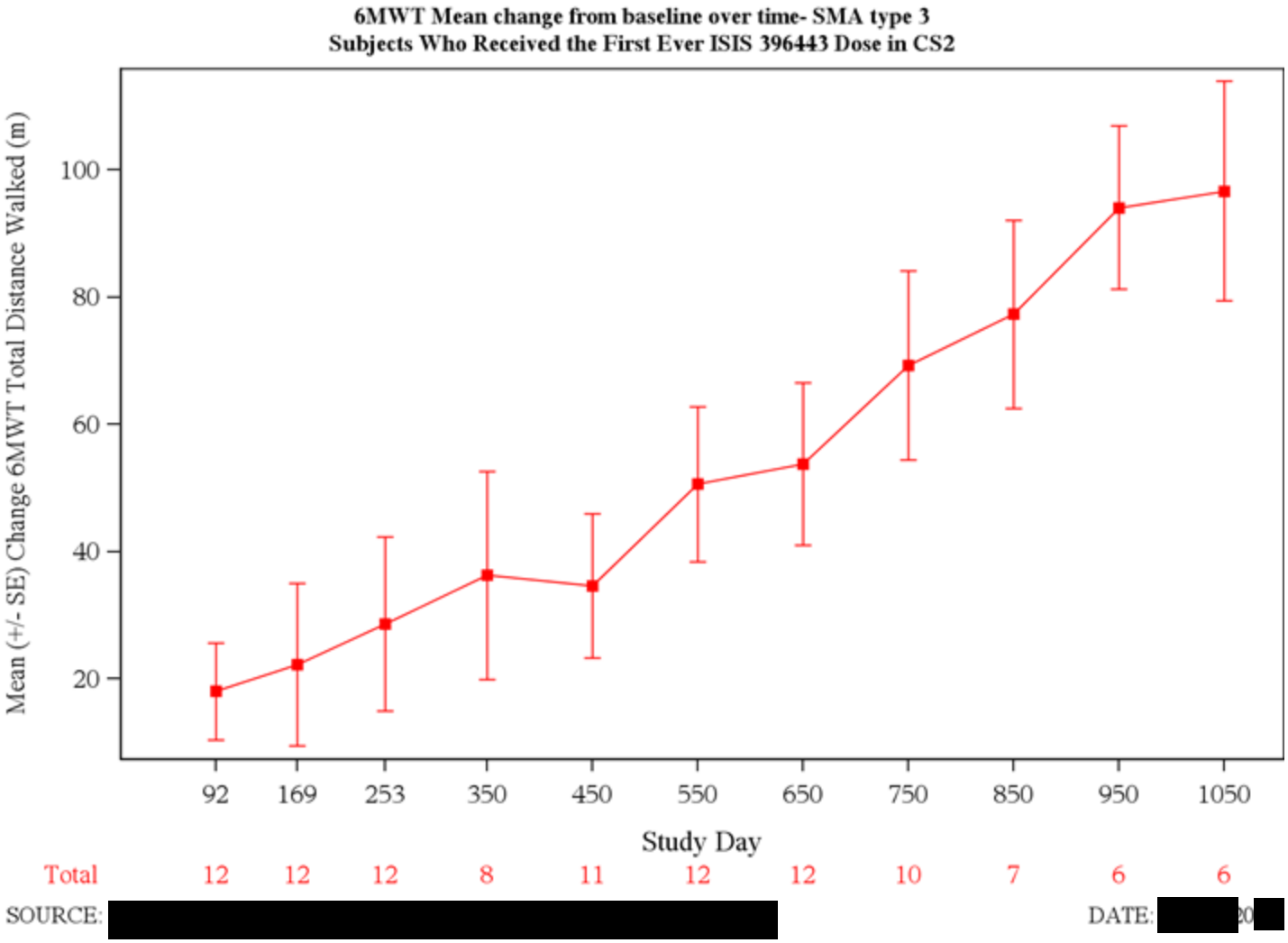
3.2.1.2.3 6MWT

歩行可能な遅発型 SMA 患者における歩行能力及び持久力を評価するために 6MWT を用いた。縦断的解析に含まれた歩行可能な患者 13 例で CS2 又は CS12 試験中に 6MWT 評価を行っており、その多くがベースラインから 30 メートル以上改善していた。CS12 試験のスクリーニング時に 6MWT 評価を実施できなかった 3 例も、その後の試験中に 6MWT 評価が行われている。これらの患者は II 型 SMA であり、CS12 試験中に初めて支えなしで歩行した（CSR CS12、11.3.1.4 項）。

Day 253 に、13 例中 6 例（46%）が臨床的に意味があると考えられる 30 メートル以上の 6MWT の改善を示した。3 年目（Day 1050）までに、CS12 試験で初めて歩いた II 型 SMA 患者を含む 7 例中 7 例（100%）が臨床的に意味のある歩行機能の改善を示した（M5.3.5.3-1、表 21）。

ベースラインでは、III 型 SMA 患者における平均 6MWT は 253.3 メートルであり、これは III 型 SMA 患者の自然経過と一致する。12 ヵ月間で 1.46 メートル減少する自然経過のデータ（Mazzone 2013）とは異なり、6MWT で測定した歩行距離は経時的な増加傾向を示した（図 21）。ベースラインからの平均変化は Day 253 に 28.6 メートル（12 例）、Day 1050 に 96.7 メートル（6 例）であった（M5.3.5.3-1、表 20）。

図 21　　ベースラインからの平均 6MWT スコアの経時的変化 – III 型 SMA、CS2/CS12 試験の縦断的解析



[redacted]

3.2.1.3 運動機能：結論

ISIS 396443 臨床開発プログラムにおいて、広範な SMA 表現型を含む症候性患者及び未発症患者の両方で複数の異なるエンドポイントにより一貫した運動機能の改善が示されたことから、SMA 治療における ISIS 396443 の有効性が確認された。乳児期発症型 SMA 患者を対象とした無作為化シャム処置対照試験（CS3B 試験）の結果により、非盲検試験で示されていた運動機能及び運動マイルストーンに対する長期的効果が裏付けられた。

3.2.2 生存及び成長

3.2.2.1 全生存期間及び無イベント生存期間

3.2.2.1.1 無イベント生存期間

I 型 SMA 患者における死亡又は永続的換気時の年齢の中央値は 6.1～24 ヵ月と報告されている（Finkel 2014; Oskoui 2007; Rudnik-Schöneborn 2009）。中央値の範囲が広いのは個々の患者での *SMN2* コピー数の違い及び患者の受けた標準治療の違いによると考えられる。I 型 SMA 患者における死亡又は永続的換気時の年齢の中央値は、*SMN2* コピーを 2 個有する患者では 6.1～10.5 ヵ月、*SMN2* コピーを 3 個有する患者では 19.0 ヵ月と報告されている（Finkel 2014; Rudnik-Schöneborn 2009）。SMA 患者に対する非侵襲性及び侵襲性の補助換気の利用率が高くなると I 型 SMA 患者の生存期間は延長するが、補助換気は神経筋力低下に影響を及ぼさないため機能の改善にはつながらない（Gregoretti 2013）。

生存期間に対する呼吸補助及び非侵襲性換気の影響を明らかにするため、乳児期発症型 SMA 患者を対象とした試験で無イベント生存率を評価した（イベントは死亡、永続的換気又は気管切開と定義）。I 型 SMA の自然経過試験において、死亡又は永続的換気の複合エンドポイントに達した年齢の中央値は 13.5 ヵ月であった（Finkel 2014）。CS3B 及び CS3A 試験で用いた永続的換気の定義は、自然経過試験での定義（1 日 16 時間以上の BiPAP 又は挿管を 14 日間以上継続）と類似していた。

CS3B 試験の結果は CS3A 試験の結果を裏付けており、ISIS 396443 を投与することにより、自然経過試験及び CS3B 試験の対照群の生存期間よりも全死亡期間及び無イベント生存期間が延長することが示された（図 22）。CS3B 試験の対照群では推定無イベント生存期間の中央値が 22.6 週間（約 6 ヵ月間）、95%CI の下限が 13.6 週間（約 3 ヵ月間）であった。これは、自然経過試験で報告された *SMN2* コピーを 2 個有する I 型 SMA 患者の無イベント生存期間と一致する（Finkel 2014; Rudnik-Schöneborn 2009）。CS3B 試験及び CS3A 試験のいずれでも、死亡又は永続的換気までの期間の中央値はイベント数が少なすぎて算出できなかった。CS3B 試験では、死亡又は永続的換気までの期間の 95% CI の下限は 36.3 週間であった（約 9 ヵ月）。

CS3B 試験の最終解析時に、対照群の 28 例（68%）が死亡又は永続的換気の基準を満たしていた（CS3B 最終 CSR、表 18）。CS3B 試験では ISIS 396443 投与群の 31 例（39%）（CS3B 最終 CSR、表 18）及び CS3A 試験では 7 例（35%）（CS3A CSR、表 25）がデータカットオフ時に死亡又は永

続的換気の基準を満たしていた。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）。死亡又は永続的換気までの期間を推定したカプラン・マイヤー曲線で、6 ヵ月目には投与群間に明白な差が認められた（図 22）。CS3B 試験のデータでは、ISIS 396443 投与群で報告されたイベントの大半が、十分に治療効果が得られる前の負荷用量投与期間の早期に発現していた。

CS3B 試験では 2 つの副次評価項目により発症期間に基づいて治療効果を評価した。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。

呼吸器疾患は I 型及び II 型 SMA 小児患者における初期症状であり主な病因及び死因であることから、死亡又は永続的換気までの期間を SM201 試験の未発症乳児患者での主要評価項目に設定した。呼吸介入イベントは、1 日 6 時間以上の侵襲性又は非侵襲性換気を 7 日間以上継続若しくは気管切開と定義した。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（SM201 改訂 CSR、表 37、表 38、及び図 11）。データカットオフ前の最終来院時における SM201 試験の被験者の年齢は、中央値が約 356 日齢、72～439 日齢の範囲であった（表 8）。これらの結果は、CS3B 試験の対照群での死亡又は換気までの期間の中央値及び SMN2 コピーを 2 個有する患者での無イベント生存期間を超えており、また、有効性は運動マイルストーンの達成からも明らかである。

遅発型（II 型又は III 型）SMA 患者は一般に成人期まで生存する（表 1）。また、遅発型 SMA の試験に組み入れられた被験者は、登録時に少なくとも 2 年の余命が必要であった。自然経過及び試験の選択基準に基づき予想されるとおり、CS12 試験に移行する遅発型 SMA 患者で追跡中に死亡又は永続的換気が必要となった者はいない。

3.2.2.1.2 全生存期間

図 123 に示すとおり、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 最終 CSR、表 21）。CS3A 試験のデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、*SMN2* コピーを 2 個有する 13 例を含む 15 例（75%）が生存し試験を継続していた。これらの被験者はすべて 24 ヵ月齢以上であり、うち 7 例は 30 ヵ月齢以上、2 例は 36 ヵ月齢以上であった（CS3A CSR、表 24）。

CS3A 試験の 1 例が、この試験のデータカットオフ後に死亡した。

- 生後約 [redacted] ヵ月目に発症した [redacted] 歳女児が、[redacted] ヵ月齢で CS3A 試験のコホート 2 に組み入れられた。この被験者は運動マイルストーン、CHOP INTEND 及び CMAP で改善が認められた。粘液栓をきたし、緊急搬送中に心停止に至った。蘇生措置及び挿管が施されたが、MRI で非可逆的な低酸素虚血性損傷が確認された後に両親が生命維持装置からの離脱を決心した。

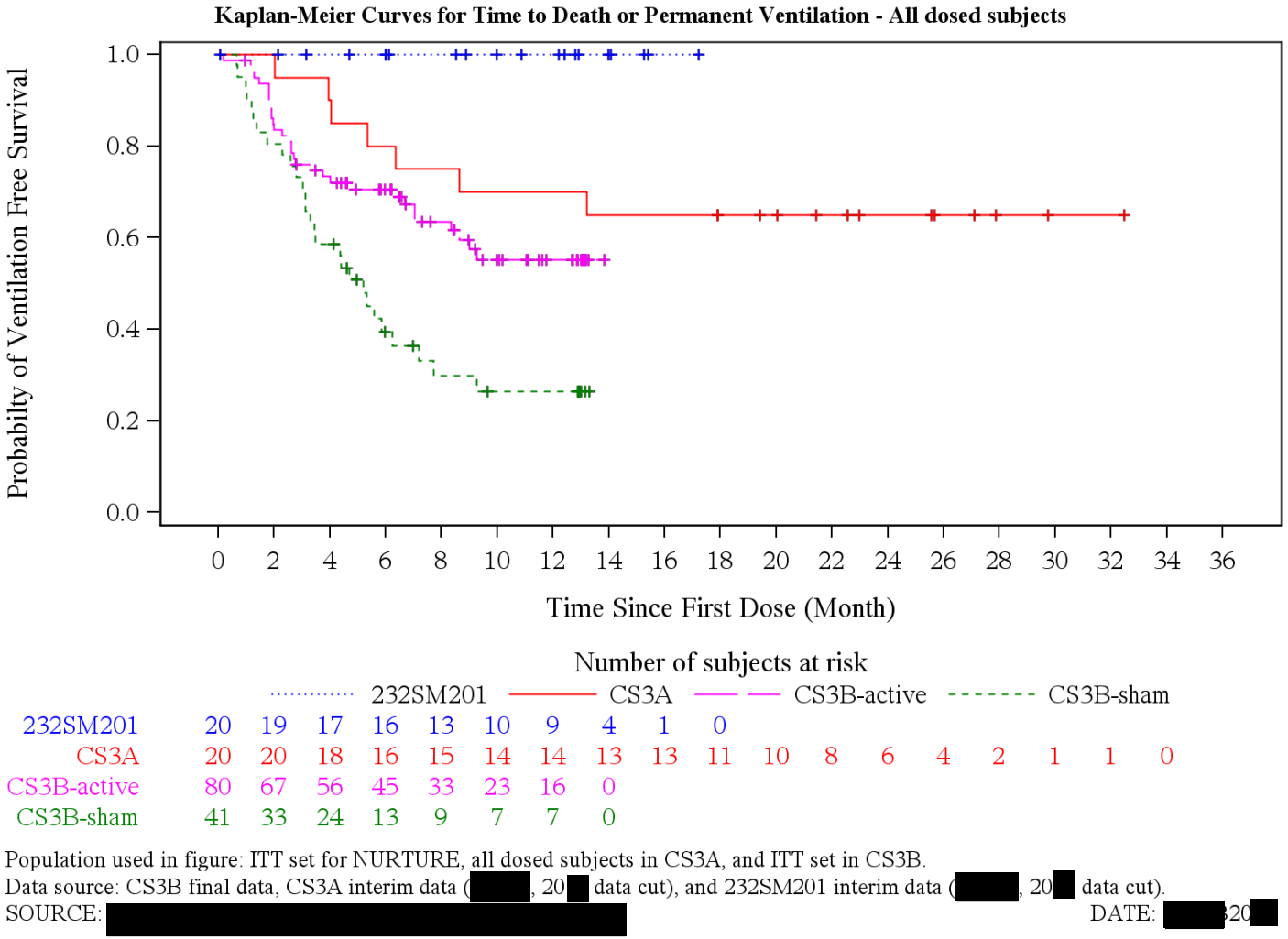
3.2.2.1.3 永続的換気

Finkel による自然経過試験で用いられた定義（Finkel 2014）と同じく、CS3B 試験及び CS3A 試験の被験者は、急性の可逆的イベントなしに気管切開を受けるか 14 日間（CS3A 試験）又は 21 日間（CS3B 試験）継続して 1 日 16 時間以上の補助換気を要した場合に永続的換気の基準を満たすものとした。CS3B 試験では治験責任医師がイベントを検討し、独立判定委員会が確認した。CS3B 試験の対照群では 13 例（32%）が永続的換気の基準を満たした（CS3B 最終 CSR、表 22）。CS3B 試験では ISIS 396443 投与群の 18 例（23%）（CS3B 最終 CSR、表 22）及び CS3A 試験では 3 例（15%）（CS3A CSR、表 24）が基準を満たした。対照群と比べて、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群では永続的換気リスクが 34%低かった（HR 0.66）（CS3B 最終 CSR、表 22）。

CS3B 試験での ISIS 396443 投与群の被験者は試験登録時の疾病の重症度が平均して高く、これが恐らく 2 つの治験治療群間で同様の永続的換気率となった一因と考えられる。さらに、永続的換気が必要となった ISIS 396443 投与群の被験者の大部分が、最大の効果が得られる前の治験治療開始 64 日間（負荷投与期間）までに基準を満たしていた。しかし、CS3B 試験で永続的換気が必要となりベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けた被験者（ISIS 396443 群の 18 例及びシャム処置対照群の 11 例）の中で、ISIS 396443 群の被験者は一般に運動マイルストーン及び CHOP INTEND 総スコア及び CMAP 振幅が改善、若しくは変化が認められなかったことに対し、対照群の被験者は一般に CHOP INTEND 及び CMAP の変化がなかった、又は減少が認められた。

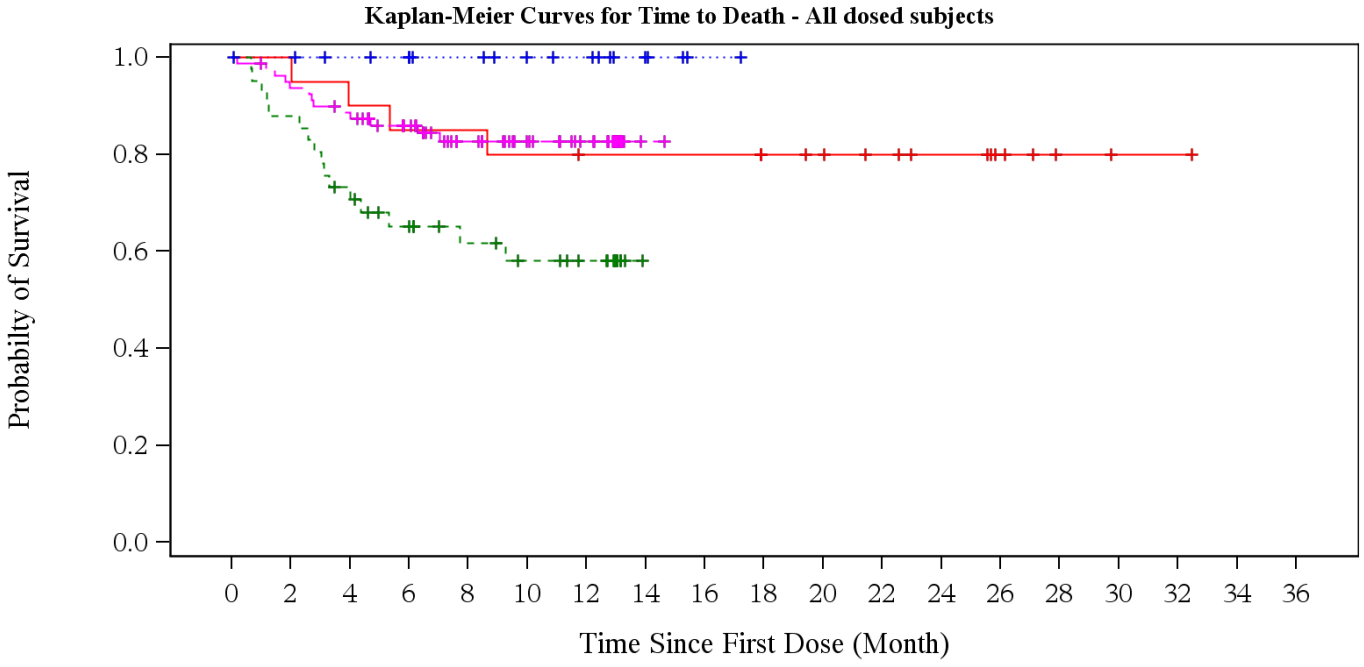
CS3B 試験の有効性解析対象集団では、ISIS 396443 投与群の 73 例中 18 例（25%）及びシャム処置群の 37 例中 12 例（32%）で永続的換気が必要であった（CS3B 最終 CSR、付録 16.2.6.1、表 4）。これらの被験者の有効性データを検討した結果、ISIS 396443 投与群の 6 例（33%）及びシャム処置群の 0 例（0%）が治験実施計画書に規定する運動マイルストーンレスポンダーの基準を満たした。ISIS 396443 投与群の 11 例（61%）及びシャム処置群の 3 例（25%）で、運動マイルストーン総スコアが 1 ポイント以上改善した。ISIS 396443 投与群の 0 例（0%）及びシャム処置群の 3 例（25%）で、運動マイルストーン総スコアが 1 ポイント以上悪化した（CS3B 最終 CSR、付録 16.2.6.1、表 2）。これは、ISIS 396443 による治療可能期間は過ぎておらず、永続的換気を開始した後でもまだ、治療によって臨床的に意義のある改善が認められることを示している。

図 22　　死亡又は永続的換気までの期間を推定したカプラン・マイヤー曲線 – CS3B 試験、CS3A 試験及び SM201 試験



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

図 23　　死亡までの期間を推定したカプラン・マイヤー曲線 – CS3B 試験、CS3A 試験及び SM201 試験



Number of subjects at risk

232SM201 CS3A CS3B-active CS3B-sham

232SM201	20	19	17	16	13	10	9	4	1	0								
CS3A	20	20	18	17	17	16	15	15	15	13	12	10	8	5	2	1	1	0
CS3B-active	80	74	69	58	44	35	28	1	0									
CS3B-sham	41	36	29	23	18	15	12	0										

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

3.2.2.2 成長

成長障害は乳児期発症 SMA に共通した特長であり、I 型 SMA 患者ではほぼ例外なく発現する（Sproule 2012）。成長の評価は、乳児期発症 SMA の試験（CS3B 試験及び CS3A 試験）及び未発症 SMA 乳児患者の試験（SM201 試験）で行った。

乳児期発症型 SMA の試験では、必要であれば胃瘻経管栄養やその他の方法による栄養補助が標準療法の一部であることが重要な留意点である。CS3B 試験のベースラインでは、ISIS 396443 投与群の被験者の 9%及び対照群の被験者の 12%が胃瘻造設・挿管を受けていた。この試験中に、ISIS 396443 投与群の被験者の 30%及び対照群の被験者の 41%が胃瘻造設・挿管を受けた（CS3B 最終 CSR、表 77）。

頭囲、身長、年齢別身長パーセンタイル、体重、年齢別体重パーセンタイルなどの主要項目を含む成長パラメータのベースライン値は、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群と対照群とで総じて同様であった。経時的に、両投与群の成長パラメータの多くで同様の改善傾向が認められ、両群ともに被験者の成長が示された。

CS3A 試験の被験者で得られた結果は CS3B 試験での結果と一致した。データカットオフ時に、被験者の多くは成長しつつあったが、標準治療と同様に、大半は胃瘻管又はその他の方法による栄養補助を受けていた。ベースラインでは 4 例が初回投与前 30 日以内に胃瘻管又は経鼻栄養を受けていた（CS3A CSR、表 16）。ベースラインで経管栄養を受けていなかった 16 例のうち 15 例（94%）が試験実施中に胃瘻管又はその他の方法による栄養補助をうけた。

SM201 試験のベースラインで、未発症乳児患者の平均体重は約 3.9 kg で（SM201 改訂 CSR、表 85）、被験者の多く（18 例中 10 例）が年齢別体重の 25～75 パーセンタイルであった（SM201 改訂 CSR、表 86）。被験者の平均体重は Day 64 に 1.90 kg（18 例）、Day 183 に 3.65 kg（16 例）、Day 302 に 4.19 kg（10 例）、Day 365 に 4.69 kg（9 例）と試験期間を通じて増加した（SM201 改訂 CSR、表 85）。1 例を除く全被験者で経時的に体重が増加した。1 例は Day 183～302 の期間で 0.5 kg、Day 302～365 の期間で 0.2 kg、体重が減少した。他の成長パラメータの結果も安定した経時的な成長を示した（SM201 改訂 CSR、11.2.1.2.4 項）。

成長障害と乳児期発症型 SMA の相関を踏まえ、全被験者の年齢別体重データを WHO の小児成長標準と比較した。成長障害は、年齢別体重が（WHO 成長チャートに基づく）5 パーセンタイル未満であること又は成長速度低下により 6 ヵ月間で年齢別体重が 2 パーセンタイル区分以上減少することと定義した。数例がデータカットオフ時までにこの成長阻害の基準を満たした。Day 183 に、4 例（*SMN2* コピーが 2 個の 3 例及び *SMN2* コピーが 3 個の 1 例）で年齢別体重が 2 パーセンタイル区分以上減少し、成長障害と判定された（SM201 改訂 CSR、表 18）。また、4 例が 6 ヵ月齢までに臨床的 SMA 発症の基準を満たすと判定された。SM201 試験において臨床的 SMA 発症は、投与中止、死亡、年齢別体重 5 パーセンタイル未満、年齢別体重の 2 パーセンタイル区分以上減少、経皮胃瘻造設、又は WHO 運動マイルストーン未達と定義された。この定義により（SM201 改訂 CSR、表 18）以下の臨床的 SMA 発症を認めた。

- *SMN2* コピーを 2 個有する 1 例は経皮胃瘻造設を行っていた。
- *SMN2* コピーを 2 個有する 2 例は年齢別体重が 5 パーセンタイル未満であった。

- *SMN2* コピーを 2 個有する 3 例、及び *SMN2* コピーを 3 個有する 1 例で、年齢別体重の 2 パーセンタイル区分以上減少を認めた。

その他の SMA 症状を呈した被験者はいなかった。

デンマークで実施された 6000 名以上の乳児を対象とした出生コホート試験において、1 歳未満の乳児の約 20%が成長障害の基準を 1 つ以上満たした（Olsen 2007）。この試験で規定された成長障害の 7 つの定義のうち 2 つは SM201 試験でも使用された（体重 5 パーセンタイル未満及び体重の 2 パーセンタイル区分以上減少）。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指標はないと思われる。一般乳児集団における成長障害の割合及び複数の成長評価基準間での一致度の低さは、成長障害の評価に交絡する可能性があり、SM201 試験で認められた成長障害が真に SMA 発症に起因するものか、否かの判断を困難にしている。

遅発型 SMA 試験では臨床評価項目に成長を規定しなかったが、バイタルサインデータ（身長及び体重）、身体的診察所見及び有害事象を精査した結果、成長障害を示唆する傾向はみられなかった。遅発型 SMA 試験に参加した 56 例中 3 例でのみ、体重減少の有害事象が認められた。

3.2.3 CMAP で評価される神経筋完全性の電気生理学的評価項目

筋の神経支配を CMAP の電気生理学的評価項目により評価した。これらの評価項目は運動ニューロンの健全性の客観的かつ高感度な指標であり、機能的アウトカム評価項目を相補すると考えられる（Swoboda 2005）。CMAP は運動ニューロンの健全性を可視化する。値が高いほど筋の神経支配が良好であること、したがって筋機能が良好であることを示す。症候性 SMA 乳児患者は一般に正常な CMAP を有し、これが発症とともに減少して異常低値となり増加することはない。I 型 SMA 患者では発症後に 1 mV を上回ることは少ない（Swoboda 2005）。遺伝的に診断された SMA 患者及び患者と年齢が適合する健康対照乳児を対象として尺骨 CMAP 振幅を検討した試験で、CMAP ピーク振幅は SMA コホート全体で 1.4 mV、*SMN2* コピーを 2 個有する乳児集団で 0.5 mV、健康乳児コホートで 5.5 mV であった（Kolb 2016b）。

CS3A 及び CS3B 試験のすべての乳児期発症 SMA 患者が CMAP のベースライン値が正常値を下回り、症候性 I 型 SMA 患者集団でのこれまでの所見と一致した。逆に、SM201 試験の未発症乳児患者におけるベースラインの尺骨神経の振幅平均（2.88 mV）及び腓骨神経の振幅平均（3.31 mV）は（SM201 改訂 CSR、表 33）は、健康乳児のデータと一致した（Kolb 2016b）。

時間の推移と共に、症候性乳児期発症 SMA 患者の ISIS 396443 投与群における尺骨及び腓骨神経の振幅値は改善（増加）を示したのに対して、CS3B 試験の対照群では増加を示さず経時的な減少も認められた。CS3B 試験内では、Day 64 には対照群と比べて改善傾向がみられ、Day 183 には対照群との差が明白であった（CS3B 最終 CSR、図 15）。このことから、SMA 症状の発現と関連した CMAP 振幅の減少を防ぎ増加へと転じるには、最大治療効果を得るための負荷投与レジメンが必要であると考えられる。

過去の文献で報告されている最大 CMAP 振幅と機能的転帰の有意な相関（Swoboda 2005）が、乳児期発症型 SMA の非盲検試験（CS3A）で確認され、この乳児患者集団における電気生理学的

改善の臨床的重要性がさらに裏付けられている。CS3A 試験では、CHOP INTEND 総スコアが 40 未満の被験者（9 例）と比べて CHOP INTEND 総スコアが最大の 40 以上の被験者（6 例）で腓骨 CMAP 振幅の平均増加率が高かった（167.9%）。CHOP INTEND 総スコアの推定増加量が 4 未満の被験者（4 例、55.7%）と比べて CHOP INTEND 総スコアの推定増加量が 4 以上の被験者（11 例）でも、腓骨 CMAP 振幅の平均増加率が高かった（166.7%）（CS3A CSR、表 86）。

CS3B 試験の臨時解析において、運動マイルストーンレスポンダーとノンレスポンダーに層別化して腓骨及び尺骨 CMAP 振幅の変化を集計し、CMAP 振幅と機能転帰の関係を検討した（CS3B 最終 CSR、表 28 及び表 29）。ISIS 396443 群では、運動マイルストーンレスポンダーの基準満たさなかった被験者と比較して、レスポンダーの基準を満たした被験者で CMAP 振幅の平均増加量が大きかった。しかし、ISIS 396443 群のレスポンダーとノンレスポンダーの両方で CMAP 振幅の改善が認められ、これに対し対照群では CMAP 振幅が変化しないか又は減少した。

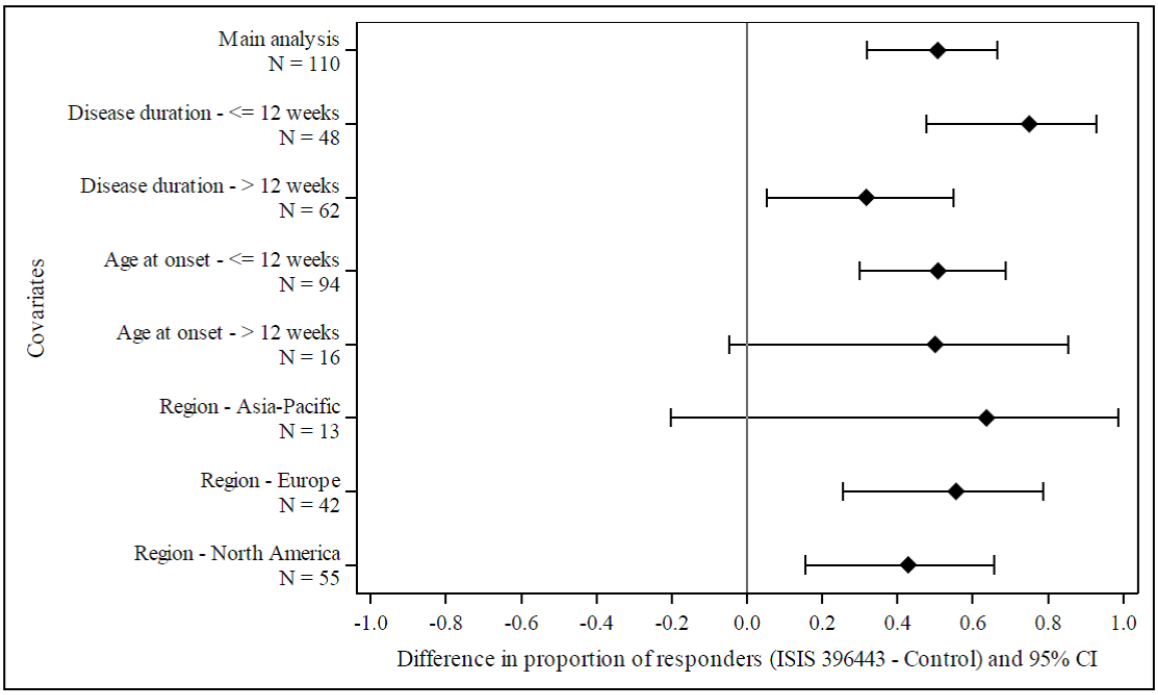
CS2 試験及び CS12 試験の遅発型 SMA 患者における CMAP 評価を実施した。この評価の結果は縦断的解析で集計していないが、CS2 試験の CSR に記載されている（CS2 CSR、表 26）。CS2 試験の終了時（Day 253）に、電気生理学的評価で安定した CMAP 振幅が示された。

3.3 部分集団における結果の比較

乳児期発症 SMA のピボタル試験（CS3B 試験）での SMA 罹患歴及び地理的領域に基づくサブグループにおいて、シャム処置対照と比べた ISIS 396443 の有効性評価項目に及ぼす影響を検討した。CS3B 試験における運動マイルストーンの反応を、発症期間（12 週間以下又は 12 週間超）、SMA 発症年齢（12 週齢以下又は 12 週齢超）及び地理的領域（北米、欧州又はアジア太平洋）で層別化したサブグループでそれぞれ検討した（CS3B 最終 CSR、それぞれ表 105、104 及び 106）。発症年齢及び発症期間はいずれも SMA 重症度に対応するため、ISIS 396443 の有効性に対する疾患重症度の影響を評価することができる。

図 24 に示すとおり、すべてのサブグループで治験治療間差は SIS 396443 に大きく有利であり、症例数の少ないサブグループ（アジア太平洋領域及び発症年齢 12 週齢超）でのみ信頼区間下限が治験治療間差なしの線を越えている。これは、ISIS 396443 が乳児期発症型 SMA 患者に広く有益であることを示している。ISIS 396443 開発プログラム内のほかのすべての試験の有効性データも、乳児期発症型、遅発型及び未発症 SMA の治療における ISIS 396443 の一貫した有益性を裏付けている。自然経過試験及び ISIS 396443 臨床試験の結果では、性別又は人種のみに基づく SMA 転帰の差は示唆されていない。性別及び人種の影響がないことは、母集団薬物動態解析によって確認さている（M2.7.2、3.1 項）。したがって、ISIS 396443 臨床開発プログラムには性別及び人種によるサブグループ解析を含めなかった。

図 24　　運動マイルストーンのサブグループ解析におけるレスポンダー率及び 95%信頼区間の差 – 有効性解析集団



CSR = clinical study report.
Note 1:　The diamond on the plot represents difference in proportion of responders.
Note 2:　A difference in proportion of responders >0 represents ISIS 396443 is better and difference in proportion of responders <0 represents that sham is better.
Source:　CSR 最終 CS3B, Figure 7

3.3.1　　乳児における発症期間別の有効性

図 24 に示すとおり、CS3B 試験における対照治療と比較した ISIS 396443 の HINE 運動マイルストーンの点推定値は、発症期間が（中央値よりも）長い被験者よりも短い被験者の方が大きかった。しかし、図 24 のデータでは、CS3B 試験の発症期間に基づく 2 つのサブグループがいずれも運動マイルストーンで奏効を示している。CS3B データの GEE（一般化推定方程式）解析では、治験参加期間と発症期間（12 週間超又は 12 週間以下）の交互作用のみが、ISIS 396443 に対する反応を予測する有意な要因であった。このことは、ベースラインの発症期間が長い被験者は治療を継続すれば時間とともに運動マイルストーンの反応が得られることを示唆している。

CS3B 試験における無イベント生存期間のサブグループ解析の結果は、発症期間が短いほど運動マイルストーンの反応に関する効果が高いことを示している。無イベント生存期間の解析において、発症期間が中央値よりも短い ISIS 396443 投与群の 39 例中 9 例（23%）及び対照群の 21 例中 14 例（67%）が有効性評価項目を達成した（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被験者では、ISIS 396443 投与群の 41 例中 22 例（54%）及び対照群の 20 例中 14 例（70%）が有効性評価項目を達成した（CS3B 最終 CSR、表 20）。カプラン・マイヤー曲線による推定から、ISIS 396443 投与群ではイベントが負荷投与期間終了前の試験期間初期に発現しており、この時点では ISIS 396443 は最大効果をまだ発揮していないと考え

られた。これは、乳児期発症型 SMA 患者における無イベント生存期間に対する早期 ISIS 396443 投与の有用性を示している。

3.1 項に記載したとおり、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群の被験者は対照群の被験者よりも発症時期が 12 週齢以下の被験者の割合が大きく呼吸困難及び肺炎の既往が顕著であることから、ベースラインの疾患重症度が高かった。乳児期発症型 SMA 患者では永続的換気が必要となることが多く、これは主に全般健康状態の非可逆的な悪化を示している。しかし、CS3B 試験及び CS3A 試験で ISIS 396443 の投与を受けた被験者の多くが運動機能の経時的な改善を示した。

CS3B 試験の有効性解析対象集団では、ISIS 396443 群の 18 例（23%）及びシャム処置対照群の 13 例（32%）で永続的換気が必要となった。これらの被験者のうちベースライン後の機能評価項目も得られた被験者では、ISIS 396443 群で一般に運動マイルストーン及び CHOP INTEND 総スコア及び CMAP 振幅の改善又は安定がみられた。この結果は、早期の高頻度投与の重要性を裏付けるのみならず、重症度の高い SMA 患者及び永続的換気に移行する患者も含めたすべての患者に ISIS 396443 が有益である可能性も示している。これに対し、CS3B 試験の対照群で永続的換気が必要となった被験者の多くが運動機能の評価で変化なし又は悪化を示し、CS3B 試験の対照群で運動マイルストーンレスポンダーの基準を満たした被験者はいなかった。

3.3.2 乳児における発症年齢別の有効性

自然経過のデータから、SMA 発症年齢は生存期間の予測因子であると考えられ、12 週齢未満で発症すると疾患重症度が高く I 型 SMA である可能性が高い（M2.5 付録、SMA の自然経過の報告）。CS3B 試験で実施した運動マイルストーンのサブグループ解析の結果は自然経過のデータと一致しており、発症後まもなく治験治療を開始した被験者の方が、発症後時間が経ってから治験治療を開始した被験者と比べて転帰は良好であった（図 24）。CS3B 試験では発症年齢に群間差があり、生後 12 週間以内に SMA を発症した被験者の割合は ISIS 396443 投与群の 90%に対して対照群では 78%であった。CS3B 試験と同様、CS3A 試験の被験者の大半（20 例中 16 例）は生後 12 週間以内に発症していた。CS3A 試験のサブグループ解析の結果は CS3B 試験と一致しており、12 週齢以下で発症した被験者では 12 週齢以降に発症した被験者と比べて疾患重症度が高く試験期間を通じて運動マイルストーンの達成率が低かった（CS3A CSR、表 44）。

さらに、未発症 SMA での運動マイルストーンの達成状況から、SM201 試験で SMA 発症前に治験治療を開始した被験者では症候性 SMA 患者よりも運動マイルストーンの達成率が高いこと、健康乳児で予想される運動機能の発達と一致することが示された（図 16）。このことから、SMA と遺伝的に診断された乳児に対して発症前に ISIS 396443 の投与を開始することにより、SMA に関連した運動機能障害を阻止又は遅延し、正常な発達を促す可能性が示唆された。

3.3.3 *SMN2* コピー数別の有効性

2 つの乳児期発症型 SMA 試験及び未発症乳児試験には、*SMN2* 遺伝子コピーを 3 個有する被験者が数例含まれていた。SMA の自然経過では、*SMN2* コピー数が疾患重症度及び運動マイルストーンの達成と関連する（Arnold 2015）。この所見と一致して、乳児を対象とした試験では *SMN2* コピーを 3 個有する被験者の転帰は *SMN2* コピーを 2 個有する被験者よりも一貫して良好であっ

た。特に CS3A 試験では、*SMN2* コピーを 3 個有する被験者 2 例が歩行の運動マイルストーンを達成したのに対して、*SMN2* コピーを 2 個有する被験者はいずれもこのマイルストーンを達成できなかった（CSR CS3A、11.2.1.3 項）。

SM201 試験の結果からは、*SMN2* コピーを 2 個、及び 3 個有する未発症乳児で、ISIS 396443 の投与によって運動マイルストーンの達成及び身体機能の改善が認められ、自然経過試験からの予想を上回り健康乳児と同様に発達することが示された。

遅発型 SMA の縦断的解析では、28 例中 21 例が *SMN2* コピーを 3 個、6 例が 4 個、1 例が 2 個有していた（表 6）。このようにコピー数には不均衡がみられるため、*SMN2* コピー数別の ISIS 396443 の効果について意味のある解析はできないが、個々の遅発型 SMA 患者の HFMSE データを精査した結果、*SMN2* コピーを 2 個、3 個及び 4 個有する被験者すべてで有益性が示された。

3.3.4 遅発型 SMA 患者における SMA 型別の有効性

3.2.1.2.1 項に記載するとおり、HFMSE 総スコアがベースラインから 3 ポイント以上の臨床的に意味のある改善を示した被験者の割合は、III 型 SMA 患者よりも II 型 SMA 患者の方が高かった。これは、II 型 SMA 患者の方が ISIS 396443 投与に対する反応が良好であることを示すと考えられるものの、III 型 SMA 患者ではベースラインの HFMSE 総スコアが高いことにより反応の動的範囲が限定される「天井効果」があった可能性を考慮して、慎重に結果を検討する必要がある。予想どおり、III 型 SMA 患者は HFMSE 総スコアが高くベースラインで動的範囲の上限に近かったため、経時的変化の度合いは小さく、臨床的に意味のある改善の閾値に達することは難しかった。しかし、すべての被験者で改善傾向が認められ、症候性の II 型及び III 型 SMA の自然経過とは異なっていた。

III 型 SMA 患者における ISIS 396443 の有効性の証拠は 6MWT の解析で得られており、治験治療開始 3 年後まで臨床的に意味のある 6MWT の増加が示された（3.2.1.2.3 項）。

3.4 有効性の叙述的情報

ISIS 396443 の臨床試験では一部の被験者において、自然経過試験からの予想及び入手できた SMA に罹患した兄弟姉妹でのデータを大きく上回る運動マイルストーンの達成又は他の臨床的に意義のある改善が認められた。これらの被験者の個々の叙述的情報が、該当する試験の CSR の付録 16.2.6.2 に記載されている。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 臨床試験における ISIS 396443 の用法・用量の設定根拠

CS3A 試験の開始当時､乳児期発症型 SMA 患者には ISIS 396443 を 6 mg(コホート 1)又は 12 mg（コホート 2）用量で 1、15 及び 85 日目に計 3 回の負荷投与した後、12 mg 用量で 6 ヵ月に 1 回維持投与した。非ヒト霊長類を用いた反復投与 PK 試験からのより頑健なデータから脊髄組織及び CSF 中の半減期が約 4 ヵ月であることが示されたことに基づき（報告書 ISIS 396443-APK01)、治験実施計画の第4改訂にてCS3A試験の維持用量投与スケジュールを4ヵ月に1回に変更した。この用法・用量の変更は、ISIS 396443 の治療用量を維持しつつ最適な治療をできる限り早く達成することの臨床的重要性も慎重に考慮しており、疾患の重症度及び SMA 臨床スペクトル全般のアンメットメディカルニーズが高く病状が急速に悪化するという状況を踏まえたものである。

CS3A 試験の中間データでは、6 mg の負荷用量を投与した被験者と比べて 12 mg の負荷用量を投与した被験者では運動マイルストーン達成率が早期に改善し、一貫して高く維持された（CS3A CSR、11.2.1.1 項)。また、CS3A 試験中に死亡した乳児 3 例（6 mg の負荷用量を投与した 1 例及び 12 mg の負荷用量を投与した 2 例）の脊髄及び脳組織を分析した結果、脊髄中の ISIS 396443 濃度は CSN 組織中での目標治療濃度範囲に達していた。脳組織及び検討したその他の組織中でも ISIS 396443 が一般的に検出された。さらに剖検試料の分析において､ISIS 396443 を投与した SMA 乳児患者では胸髄からのエクソン 7 を含む全長型 *SMN2* mRNA が 50～69%を占めていたのに対し、未投与の SMA 対照患者では 15～26%であった（報告書 PC01、図 1［付録 図 25］)。

SMA と診断された乳児での急速な病状悪化を考慮し､乳児を対象としたピボタル第 3 相シャム処置対照試験（CS3B 試験）及び未発症 SMA 乳児患者を対象とした非盲検試験（SM201 試験）では負荷用量の投与頻度を高く設定した。CS3B 試験及び SM201 試験の用法･用量では､ISIS 396443 を 12 mg 用量で 1、15、29 及び 64 日目に計 4 回負荷投与した後、12 mg 用量で 4 ヵ月に 1 回維持投与する。上述したとおり、CSF 及び脊髄組織中の ISIS 396443 の半減期に関する新しい解析データ（約 4 ヵ月)、CS3A 試験における ISIS 396443 の安全性及び忍容性プロファイル、及びこれらの乳児患者では高頻度投与によって運動機能の改善により大きな効果が期待できるとの認識に基づき、第 III 相試験の用法・用量は妥当と考えられた。SM201 試験では、治療を行わなければより重症度の高い I 型 SMA を発症するリスクがある未発症 SMA 患者では、高頻度投与によって運動機能により大きな効果が期待できることに基づき、この用法・用量が設定された。

4.2 すべての SMA 患者に対して申請される推奨用法・用量

すべての SMA 患者に対して申請される推奨用法・用量は、CS3B 試験及び SM201 試験で設定した用法・用量であり、ISIS 396443 を 12 mg 用量で 1、15、29 及び 64 日目に計 4 回の負荷投与した後（2 歳未満では年齢に基づく用法・用量)、12 mg 用量で 4 ヵ月に 1 回維持投与する。この用法・用量は、CS3B 試験における乳児期発症型 SMA 患者での ISIS 396443 の頑健な有効性及び安全性（良好なベネフィット・リスクプロファイル）及び発症後の早期治療による大きな潜在的有効性を示した副次解析の結果によって裏付けられている。未発症乳児を対象とした SM201 試験

の結果から、発症前に ISIS 396443 を投与することで発症後の治療開始よりも大きな効果が期待できることが示唆された。

現在実施中の二重盲検の SM202 試験で、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・用量を検討している。SM202 試験の非盲検データはまだ得られていないものの、CS3B 試験の有効性及び安全性データ並びに SMA の生物学的理解は、すべての SMA 患者に対してこの用法・用量が有効であることを強く支持している。

SMA サブタイプは疾患の連続的な表現型であり、SMA の基礎生物学及び ISIS 396443 の作用機序はサブタイプにかかわらずすべての患者で同じである。SMA 表現型の重症度はゲノム内の *SMN2* 遺伝子コピー数と関連しており、標的結合性の違いに関する遺伝的変異体は特定されていない。これらのデータ及び表現型にかかわらない疾患の重症度の観点から、現在実施中の乳児期発症型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者を対象とした非盲検継続試験（CS11 試験）に変更を加え、遅発型 SMA を含むすべての被験者に対して推奨用法・用量で投与する。

24 ヵ月齢超の被験者では、推奨用法・用量による CSF 中のトラフ濃度及び部分 AUC 値が、低頻度の用法（3 回の負荷投与と 6 ヵ月ごとに 1 回の維持投与）よりも高くなると予想される（報告書 IS11）。乳児期発症型 SMA 患者集団と遅発型 SMA 患者集団では治療効果の評価に用いる臨床評価項目が異なるものの、これらの高年齢被験者では、SMA 乳児で認められた CFS 中トラフ濃度／総曝露量増加と機能的転帰改善の関係が存在すると思われる。また、同じ用法・用量では、乳児よりも高年齢小児の方が CSF 中の ISIS 396443 濃度が低くなると予想される。したがって、推奨用法・用量を投与した場合でも、遅発型 SMA 患者において新たな安全性の懸念はない。

遅発型 SMA 患者ではアンメットメディカルニーズが高いこと、及び ISIS 396443 投与に関連して確認されているリスクは低いことを踏まえ、乳児期発症型 SMA 患者を対象としたピボタル試験（CS3B 試験）で本用法・用量により顕著な効果が確認されていることから、遅発型 SMA 患者に対して同じ用法・用量を適用することの妥当性が支持されている。以上、SMA 発症年齢にかかわらず幅広い SMA 患者集団において、推奨用法・用量による ISIS 396443 の良好なベネフィット・リスクが高い信憑性をもって示されている。

4.3 有効性に対する免疫原性の影響

CS1、CS2、CS10、CS12、CS3A、CS3B 及び SM201 試験の被験者において、血漿中の ISIS 396443 に対する免疫原性反応（抗薬物抗体［ADA］）を測定した（IS09）。これらの試験全体で、CS12 試験の 47 例中 2 例、CS3A 試験の 20 例中 1 例、CS3B 試験の 113 例中 3 例、SM201 試験の 20 例中 1 例のみが ADA 陽性であった。（M2.7.2、3.6 項）。これらの被験者のうち 2 例は持続的な ADA 反応を示し、2 例は一過性の反応、3 例では反応性が検討されなかった。陽性試料の数が少なかったため、有効性に対する免疫原性の影響を正式に解析することはできないが、非臨床試験から予想されるとおり、ADA 陽性反応は ISIS 396443 の血漿中濃度に有意な影響を示さなかった。頻度が低いことと持続的な ADA 反応を示したのが 7 例中 2 例のみであったことを踏まえ、ADA が存在しても ISIS 396443 の有効性には影響しないと考えられる。

4.4 休薬及び用量変更

PK データから求めた ISIS 396443 の半減期に基づき、負荷投与期間後に 4 ヵ月ごとに 1 回投与の用法が裏付けられている。投与できなかった場合にはできるだけ早く投与を行う。

乳児期発症型 SMA 及び未発症 SMA 患者を対象とした試験では、自発的に投与を中止又は休薬した被験者が少なかったため、休薬及び用量変更に関するさらなる情報は得られていない。

縦断的解析に含まれた遅発型 SMA 被験者の一部では、CS2 試験の最終投与から CS12 試験の初回投与までの間隔が 6 ヵ月よりも長かった（196～413 日［中央値 291 日］）（付録 表 9）これらの被験者のデータから、休薬が臨床転帰に及ぼす影響に関する情報が得られる可能性はあるが、データが少なく CS2 試験の用量も異なるため、遅発型 SMA 患者における ISIS 396443 の有効性に対する長期休薬の影響に関して明確な結論を導き出すことは困難と考える。

5 効果の持続、耐薬性

乳児期発症 SMA 患者を対象とした現在実施中の 2 試験及び未発症 SMA 患者を対象とした試験で得られたデータから、継続的な運動機能の改善傾向及び経時的な運動マイルストーンの達成が示されている。また、CS2 及び CS12 試験の被験者の縦断的解析で得られた長期有効性データ（3 年間）からも、遅発型（II 型及び III 型）SMA 患者における経時的な運動機能改善が示されている。

乳児期発症型 SMA 患者を対象に最も長く実施されている試験（CS3A 試験）のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の試験期間は 62～988 日間で中央値が 670 日間、累計が 32.9 人・年であった。全体で 15 例が 505 日間（72 週間）以上試験を継続していた。20[redacted] 年 [redacted] 月時点で 14 例が CS3A 試験を継続しており、いずれも 2 歳以上で 11 例がイベントなしであり、これは I 型 SMA で *SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有する多くの乳児患者での予想を上回る（2.1.1.2 項）。長期間の投与を受けている被験者では、マイルストーンが新たに達成されつつあり（図 16）、運動機能（図 17）も持続的に改善している。これまでに、ISIS 396443 による治療効果に対する薬剤耐性を示す証拠はないが、病態の改善が続くと、一部の評価項目の総スコアは動的範囲の上限に近づくにつれ「天井効果」によりプラトーに達する可能性がある。CS3A 試験は現在実施中であり、試験を継続する被験者からのデータによって長期的な治療効果が確認されると考えられる。

CS3B 試験の 1 年目の結果並びに CS3A 試験での 3 年近くの追跡データから、経時的な治療効果の維持及びさらなる向上が裏付けられている。CS3B 試験の追跡期間は短いものの（中央値が 258 日間、累計 83 人・年）、ISIS 396443 を投与した乳児のデータは進行的な改善を示し、これは対照群と比べて有意に大きく、CS3A 試験の同等の期間で認められた改善と同様である（2.1.1.1 項）。CS3B 試験のデータでは、早ければ投与開始 2 ヵ月後には運動機能及び CMAP で対照群との間に明白な差が認められる（図 17）。このことから、CS3A 試験で認められた改善と同様に、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群の被験者では自然経過とは異なり長期間にわたって運動機能及び運動能力の継続的な改善が達成されると期待される。

SMA と遺伝的に診断された未発症乳児を対象とした SM201 試験の結果では、ISIS 396443 の経時的な効果減少や耐性は示唆されていない。これらの被験者は CS3A 試験の被験者ほど長期（中央値が 234 日間）の追跡はされていないが、多くは 6 ヵ月齢の健康乳児で予想される発達と相応の運動マイルストーンを Day 183 までに達成していた。治験治療を継続する中で、これらの被験者では運動機能及び遠位筋群の神経支配も時間とともに持続的に改善しており、これは SMA の自然経過及び SMA に罹患した兄弟姉妹での経過とは異なる。

CS2 試験で最初の治験治療を受けた遅発型 SMA 患者の多くが、約 3 年間にわたり追跡されている。これらの被験者の有効性データでは、CS2 試験のベースラインからの改善が CS12 試験でも維持されており、場合によっては時間とともにさらに改善している（3.2.1.2 項）。以上の結果は、II 型及び III 型 SMA 患者で典型的にみられる発症後の運動機能低下とは対照的であり、遅発型 SMA 患者における ISIS 396443 効果の持続を示している。

6 有効性の結論

症候性及び未発症 SMA の複数の疾患表現型で得られているデータ全体が、SMA 患者での ISIS 396443 の有効性を一貫して強く示している。複数の治験実施機関及び評価者並びに複数の疾患活動性評価項目でも治療効果が一貫して認められている。

SMA 表現型は *SMN2* コピー数及び発症年齢に加えて運動マイルストーンの達成度にも左右されるため、あらかじめ分類することはできない。したがって、CS3B 及び CS3A 試験の被験者は、I 型 SMA を重症度の低い表現型と識別するために用いられる自力座位保持のマイルストーンを達成する年齢よりも若かったため、乳児期発症型 SMA と区分された。しかし、6 ヵ月齢未満の発症年齢及び 5q SMA ホモ接合性遺伝子欠損又は変異の記録に基づき、これらの被験者は I 型 SMA である可能性が高いと判断した。*SMN2* コピー数は、乳児期発症型 SMA の最初の試験（CS3A 試験）では組み入れ基準として事前に規定しなかったが、組み入れ後に実施した *SMN2* コピー数の表現型検査により CS3A 試験の 20 例中 17 例が *SMN2* コピーを 2 個有することが確認され、推定した I 型 SMA の分類と一致した。*SMN2* コピー数は CS3B 及び SM201 試験でのみ試験集団の均一性を向上させるための選択基準として規定した。治験実施計画書に従い、CS3B 試験の全被験者は 6 ヵ月齢未満の発症で *SMN2* コピーを 2 個有しており、I 型 SMA 集団であると考えられた。

I 型 SMA の自然経過で認められる急速で進行的な悪化及び CS3B 試験の対照群における所見に照らし、ISIS 396443 の早期投与の有益性が示されたことは、SMA の発症又は遺伝子診断後にできる限り早く治療を開始すべきであることを強く支持している。この治療方針によって、遺伝子診断と発症との間の期間に起こり得る疾患の進行を防ぐことができると思われる。さらに、SMA と遺伝的に診断された未発症 SMA 乳児を対象とした SM201 試験の結果で示されているように、臨床的症状の発現前に ISIS 396443 の投与を開始すれば、SMA の進行を遅延又は阻止して正常な発達を促す可能性がある。

CS3B 及び CS3A 試験で ISIS 396443 を投与した乳児期発症型 SMA 患者は、CS3B 試験の対照群での発達を上回る臨床的に意味のある運動マイルストーン及び運動機能の改善を示しており、自然経過試験で標準療法を受けた I 型 SMA 患者での予想を大幅に上回っている。この改善には自力で座る、立つ、歩くなどの運動マイルストーンの達成が含まれ、これは CS3B 試験の対照群及び自然経過データで示されている I 型 SMA の特徴である運動マイルストーンの着実な喪失とは完全に対照的である。

対照群と比較した運動マイルストーン、CHOP INTEND 総スコア及び CMAP の改善が CS3B 試験では早ければ Day 64 に認められたが、評価項目によっては感度に差があったため、一部の評価項目では投与開始 6 ヵ月後の来院まで明白な差がみられなかった。これは、2 ヵ月間にわたる 4 回の負荷投与が完了するまで ISIS 396443 の効果が最大に達しない可能性を示しており、最大の治療効果を得るには早期治療が重要であることをさらに強調している。

健康状態が急速に変化する症候性乳児期発症型 SMA 患者では、CMAP 及び CHOP INTEND は小さな変化を識別できる高感度の評価項目である。逆に、作用機序との関連が低い運動マイルストーン、永続的換気及び無イベント生存などの評価項目は、CMAP や CHOP INTEND ほど早期に変化を識別できないと考えられる。

CMAP で評価した遠位筋群神経支配の電気生理学的評価項目で、ISIS 396443 投与群においてSMA の自然経過と正反対の改善が示された。また、CS3A 試験において、CMAP の改善は運動マイルストーン及び運動機能の改善の度合いと直接関連した。

乳児期発症型 SMA 患者を対象として現在実施中の試験で、ISIS 396443 の投与によって全生存期間及び無イベント生存期間が延長する可能性が示されている。CS3B 試験の対照群における死亡又は永続的換気までの期間の中央値は既報の自然経過試験の結果（6 ヵ月）と一致したが、CS3B 又は CS3A 試験における死亡又は永続的換気までの期間の中央値はイベント数が少なすぎて算出できなかった。CS3A 試験の被験者は、3 年近くにわたり ISIS 396443 の長期投与を受けている。データカットオフ時点で 15 例（75%）が生存しており、試験を継続していた。このうち最も若い被験者は 24.6 ヵ月齢で、最も年齢が高い被験者は 39.2 ヵ月齢であった。CS3A 試験の 15 例すべてが 2 歳以上であり、6 ヵ月未満の発症で *SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有する乳児患者の大半で報告されている平均余命を超えている。

CS3A 試験のデータカットオフ後に 1 例が死亡し、もう 1 例が永続的換気の基準を満たした。20[redacted] 年 [redacted] 月時点で CS3A 試験の 11 例が永続的換気なしで生存しており、ISIS 396443 が生存期間を延長し SMA の合併症を減少させる可能性を裏付けている。これらの被験者では、運動マイルストーンを達成し続けるとともに運動機能が改善しており、経時的な効果の減弱は認められていない。

乳児期発症型 SMA 患者を対象とした試験の結果は、遺伝的に診断された未発症 SMA 乳児の試験で実証されている。ISIS 396443 による治療に伴い、未発症乳児も、SMA に罹患した兄弟姉妹での経過及び SMA の自然経過とは異なり、運動マイルストーンを達成しつづけ運動機能が発達している。これらの乳児でのベースラインの CHOP INTEND 総スコア及び CMAP、並びに運動マイルストーン達成状況は非 SMA 健康乳児と同様であり、遺伝的に診断された SMA 患者に対する早期治療は臨床的症状の発現前であっても正当と思われる。

CS2 試験で最初の ISIS 396443 投与を受けた遅発型 II 型及び III 型 SMA 患者の縦断的解析の結果から、新たなマイルストーンの達成及び運動機能、上肢筋力及び歩行運動での経時的な効果維持が示されており、これらはすべて発症後の患者で一般的にみられる機能低下とは対照的である。被験者の多くで、全般的運動機能及び歩行に臨床的に意味のある改善をみとめた。特に、II 型 SMA 患者 1 例は CS12 試験中に初めて歩行可能となった。

臨床開発プログラムに含まれた未発症及び症候性 SMA の幅広い患者集団で、複数の機能的評価項目及び生存評価項目を含む主要臨床転帰評価項目のすべてで進行的な改善傾向を示した。ISIS 396443 の臨床開発プログラムで採用した主要臨床転帰評価項目は、それぞれが SMA の病理の中核をなす独立した評価項目である。このような多様な主要臨床転帰評価項目について一貫した傾向が認められたことから、症候性及び未発症患者、並びに乳児期発症型及び遅発型 SMA の両方で有意な有効性が裏付けられている。さらに、ISIS 396443 投与の効果の度合いは、既報の複数の自然経過試験及び CS3B 試験の対照群と比べて著明である。全体として、ISIS 396443 が SMA の安全かつ有効な治療法に関するアンメットメディカルニーズを満たす可能性がデータによって示されている。

7 付録

表 9　　人口統計学的特徴

Demographic characteristics of subjects diagnosed with SMA
Page 1 of 3

	Infants diagnosed with SMA				
	Presymptomatic	Symptomatic (infantile-onset): controlled and uncontrolled studies	Presymptomatic and symptomatic	Later-onset SMA	All subjects treated
Number of subjects dosed	17	100	117	56	173
Age at first dose/sham procedure					
<30 days (less than 1 month)	14 (82)	0	14 (12)	0	14 (8)
>=30 days to <90 days (1 to 3 months)	3 (18)	10 (10)	13 (11)	0	13 (8)
>=90 days to <180 days (3 to 6 months)	0	51 (51)	51 (44)	0	51 (29)
>=180 days to <365 days (6 months to 1 year)	0	39 (39)	39 (33)	0	39 (23)
>=1 year to <2 years	0	0	0	0	0
>=2 years to <6 years	0	0	0	28 (50)	28 (16)
>=6 years	0	0	0	28 (50)	28 (16)
n	17	100	117	56	173
Mean	21.9	160.9	140.7	7.19	951.8
SD	11.19	52.23	69.04	4.078	1447.19
Median	19.0	164.5	148.0	6.15	199.0
25th, 75th percentiles	13.0, 27.0	118.0, 210.0	96.0, 200.0	4.10, 9.35	118.0, 1501.0
Min, Max	8, 42	37, 242	8, 242	2.0, 15.9	8, 5833

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects dosed with nonmissing data.
2: Age at first dose was calculated in 'years' for Later Onset study and 'days' were used for all other columns.

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

表 9　　人口統計学的特徴

Demographic characteristics of subjects diagnosed with SMA
Page 2 of 3

	Infants diagnosed with SMA				
	Presymptomatic	Symptomatic (infantile-onset): controlled and uncontrolled studies	Presymptomatic and symptomatic	Later-onset SMA	All subjects treated
Sex					
n	17	100	117	56	173
Male	11 (65)	49 (49)	60 (51)	26 (46)	86 (50)
Female	6 (35)	51 (51)	57 (49)	30 (54)	87 (50)
Ethnicity					
n	17	100	117	56	173
Hispanic or Latino	2 (12)	13 (13)	15 (13)	8 (14)	23 (13)
Not Hispanic or Latino	11 (65)	87 (87)	98 (84)	48 (86)	146 (84)
Not Reported	4 (24)	0	4 (3)	0	4 (2)
Race					
n	17	100	117	56	173
Asian	2 (12)	6 (6)	8 (7)	2 (4)	10 (6)
Black	0	4 (4)	4 (3)	3 (5)	7 (4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	9 (53)	84 (84)	93 (79)	49 (88)	142 (82)
Other	2 (12)	4 (4)	6 (5)	1 (2)	7 (4)
Multiple	0	2 (2)	2 (2)	1 (2)	3 (2)
Not Reported	4 (24)	0	4 (3)	0	4 (2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects dosed with nonmissing data.
2: Age at first dose was calculated in 'years' for Later Onset study and 'days' were used for all other columns.
SOURCE: [redacted]20[redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 9　　人口統計学的特徴

Demographic characteristics of subjects diagnosed with SMA
Page 3 of 3

	Infants diagnosed with SMA				
	Presymptomatic	Symptomatic (infantile-onset): controlled and uncontrolled studies	Presymptomatic and symptomatic	Later-onset SMA	All subjects treated
Geographic region					
North America	12 (71)	58 (58)	70 (60)	56 (100)	126 (73)
Europe	3 (18)	30 (30)	33 (28)	0	33 (19)
Asia-Pacific	2 (12)	12 (12)	14 (12)	0	14 (8)
Height (cm)					
n	17	100	117	33	150
Mean	52.6	64.2	62.5	120.9	75.4
SD	2.99	4.68	6.06	24.97	27.40
Median	52.3	64.8	63.0	120.2	65.1
25th, 75th percentiles	50.3, 55.0	60.7, 66.5	59.0, 66.2	98.9, 144.5	60.4, 73.0
Min, Max	49, 59	54, 75	49, 75	82, 171	49, 171
Weight (kg)					
n	17	100	117	56	173
Mean	3.9	6.6	6.2	26.2	12.7
SD	0.74	1.05	1.38	17.76	13.77
Median	3.9	6.6	6.3	19.1	7.0
25th, 75th percentiles	3.3, 4.5	5.8, 7.1	5.4, 7.0	13.4, 32.8	5.8, 13.3
Min, Max	3, 5	5, 9	3, 9	10, 83	3, 83

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects dosed with nonmissing data.
2: Age at first dose was calculated in 'years' for Later Onset study and 'days' were used for all other columns.

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

図 25　　Radioactive RT-PCR による胸髄の *SMN2* スプライシング解析

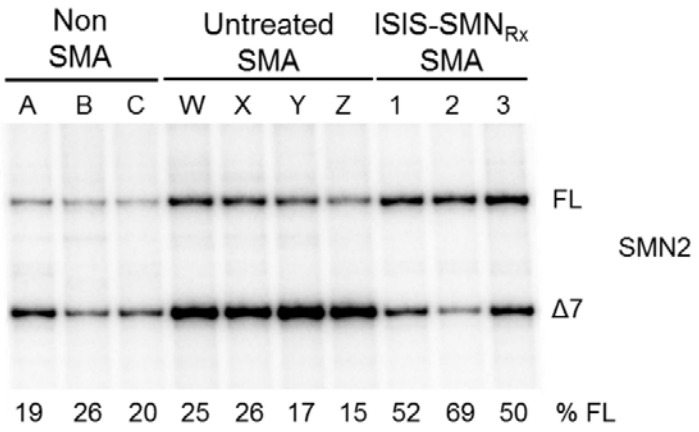


Figure 1　　*SMN2* Splicing Analysis of Thoracic Spinal Cord by Radioactive RT-PCR

FL = full length transcripts that contain exon 7 produced from the *SMN2* gene; Δ7 = delta 7 transcripts that do not contain exon 7 produced from the *SMN2* gene; % FL = percent full-length

SOURCE: 報告書 PC-01 Figure 1

スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

＜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 医薬品への曝露及び安全性評価計画 7
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1 SMA の概略 7
1.1.1.1 SMA の遺伝子 7
1.1.1.2 SMA の型 8
1.1.1.3 ISIS 396443 9
1.1.1.4 既承認又は申請中のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤 10
1.1.1.5 生物学的根拠 11
1.1.2 非臨床試験における安全性評価 12
1.1.3 ISIS 396443 の臨床開発計画の概略 13
1.1.3.1 臨床安全性評価の要約 14
1.1.4 全般的な安全性評価計画 19
1.1.5 試験の概要 22
1.1.6 統計的方法及び考察－併合解析 22
1.2 全般的な曝露状況 23
1.2.1 SMA と診断された乳児被験者での曝露状況 23
1.2.2 遅発型 SMA 被験者の曝露状況 30
1.2.3 全母集団の曝露状況 30
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 35
1.3.1 人口統計学的特性及び SMA の自然経過：SMA と診断された乳児 35
1.3.2 人口統計学的特性及び SMA の自然経過：遅発型 SMA 被験者 36
1.3.3 併用療法 36
2 有害事象 38
2.1 有害事象の解析 38
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 39
2.1.1.1 SMA と診断された乳児被験者に比較的よくみられる有害事象 39
2.1.1.1.1 SMA と診断された乳児における器官別大分類別の解析 39
2.1.1.1.2 SMA と診断された乳児における基本語別の解析 40
2.1.1.2 遅発型 SMA 被験者における主な有害事象 41
2.1.1.2.1 遅発型 SMA 被験者における器官別大分類別の解析 41
2.1.1.2.2 遅発型 SMA 被験者における基本語別の解析 41
2.1.2 有害事象の経時的な解析 41
2.1.2.1 SMA と診断された乳児における有害事象の経時的な解析 42
2.1.2.1.1 SMA と診断された乳児における 90 日間隔別の有害事象 42
2.1.2.1.2 SMA と診断された乳児被験者において負荷投与期間及び維持投与期間中に発現した有害事象 42

2.1.2.1.3 SMA と診断された乳児被験者における投与後 24 時間及び 72 時間以内に発現した有害事象 43
2.1.2.2 遅発型 SMA の被験者における経時的な有害事象の解析 44
2.1.2.2.1 遅発型 SMA の被験者における 90 日間隔別の有害事象 44
2.1.2.2.2 遅発型 SMA 被験者における負荷投与期間及び維持投与期間に発現した有害事象 44
2.1.2.2.3 遅発型 SMA 被験者における投与後 24 時間及び 72 時間以内に発現した有害事象 44
2.1.3 重症度の解析 45
2.1.3.1 SMA と診断された乳児における重症度別の有害事象 45
2.1.3.2 遅発型 SMA 被験者における重症度別の有害事象 45
2.1.4 治験治療との因果関係別の解析 45
2.1.4.1 SMA と診断された乳児における因果関係別の有害事象 45
2.1.4.2 遅発型 SMA 被験者における関連性別の有害事象 47
2.1.5 死亡 47
2.1.5.1 SMA と診断された乳児における死亡 48
2.1.5.2 遅発型 SMA の被験者における死亡 48
2.1.5.3 その他の集団における死亡 48
2.1.6 その他の重篤な有害事象 49
2.1.6.1 SMA と診断された乳児におけるその他の重篤な有害事象 49
2.1.6.2 遅発型 SMA の被験者におけるその他の重篤な有害事象 49
2.1.6.3 その他の集団の被験者におけるその他の重篤な有害事象 50
2.1.7 その他の重要な有害事象 50
2.1.7.1 SMA と診断された乳児被験者における治験治療の中止に至った有害事象 50
2.1.7.2 遅発型 SMA の被験者における治験治療の中止に至った有害事象 50
2.1.7.3 その他の集団の被験者における治験治療の中止に至った有害事象 50
2.1.8 叙述 51
2.1.8.1 SMA と診断された乳児被験者 51
2.1.8.2 遅発型 SMA 被験者 51
2.1.8.3 その他の集団の被験者 51
2.1.9 副作用 51
3 臨床検査値の評価 55
3.1 SMA と診断された乳児における臨床検査値の評価 56
3.2 遅発型 SMA 被験者における臨床検査値の評価 59
3.3 免疫原性 59
4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 61
4.1 バイタルサイン 61
4.1.1 SMA と診断された乳児 61
4.1.2 遅発型 SMA 62
4.2 心電図 62

4.3 身体所見及び神経学的所見 64
5 特別な患者集団および状況下における安全性 65
5.1 内因性要因 65
5.1.1 SMA と診断された乳児 65
5.1.2 遅発型 SMA 66
5.1.3 肝不全又は重症腎不全の被験者 67
5.2 外因性要因 67
5.3 薬物相互作用 68
5.4 妊娠および授乳時の使用 68
5.5 過量投与 68
5.6 薬物乱用 69
5.7 離脱症状およびリバウンド現象 69
5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 69
6 市販後データ 70
7 全体的な考察及び結論 71
8 参考文献 73

略語・略号一覧表

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
ADA	antidrug antibody	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
CDP	clinical development program	臨床開発プログラム
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	clinical study report	治験報告書
ECG	electrocardiogram	心電図
FL	full length	全長
hnRNP	heterogeneous nuclear ribonucleoproteins	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質複合タンパク質
IT	intrathecal	髄腔内
LP	lumbar puncture	腰椎穿刺
2′-MOE	2’-O-(2-methoxyethyl)	2’-O-(2-メトキシエチル)
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NBF	neutral buffered formalin	中性緩衝ホルマリン液
NDA	new drug application	新薬申請
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PT	preferred term	基本語
RBC	red blood cell	赤血球
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RT PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SMA	spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	survival motor neuron	－
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験期間中に発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	治験期間中に発現した重篤な有害事象
TTR	transthyretin	トランスサイエチン

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
ULN	upper limit of normal	正常値上限
US	United States	米国
USPI	United States Prescribing Information	米国添付文書
VLDL	Very low density lipoprotein	超低比重リポタンパク質
WBC	white blood cell	白血球

1 医薬品への曝露及び安全性評価計画

本項では脊髄性筋萎縮症（SMA）の概要、ISIS 396443 の臨床開発計画（CDP）、臨床的安全性の要約、安全性解析及び安全性データの提示に用いる臨床試験、並びに薬剤への曝露及び人口統計学的特徴の評価対象となる臨床試験結果などについて記載する。全体的な安全性評価計画の概要、安全性試験の叙述は 1.1 項に、総合的な曝露の状況は 1.2 項に、試験母集団の人口学的特徴及びその他の特徴は 1.3 項に記載する。

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本新薬承認申請（NDA）は、SMA 治療に ISIS 396443 を使用することを支持するものである。

1.1.1 SMA の概略

SMA は脊髄組織中の脊髄前角における運動ニューロン変性を特徴とする常染色体劣性の神経筋疾患で、四肢及び体幹の随意筋の萎縮及び神経筋の低下を引き起こす（Swoboda 2009）。希少疾患ではあるが、SMA は乳児死亡の最も多い遺伝的原因であり世界的な発症率は出生 10 万人に対して 8.5～10.3 人である（Arkblad 2009; Jedrzejowska 2010; Prior 2010; Sugarman 2012）。最も重症な形態の SMA を有する乳児は、出生時に臨床徴候が認められ、出生後数週間で死亡する。無症候段階の期間は様々だが、通常は疾患の重症度と関連しており、重症度が高いほど症状の発現は早くなる。

1.1.1.1 SMA の遺伝子

SMA は *SMN1* 遺伝子のホモ接合性欠失及びまれに発生する突然変異に起因する SMN タンパク質レベルの低下により引き起こされる。SMN タンパク質の欠如は機能障害、最終的に運動ニューロン死を起こす。SMA は稀少疾患にもかかわらず、単一遺伝子障害による乳児死亡の主要な要因で、幼児期罹患の主な原因でもある（Pearn 1973a; Pearn 1973b; Sugarman 2012）。

SMN1 遺伝子は染色体の逆位重複領域に存在し、そこには *SMN2* と呼ばれる *SMN1* 遺伝子とほぼ同じコピーが存在している。いずれの遺伝子も同じアミノ酸配列でタンパク質をコードしているが、*SMN2* は *SMN1* と 5~11 のヌクレオチドが異なっている（Lorson 1999; Monani 1999）。*SMN1* と *SMN2* との間で異なるヌクレオチドのうちの 1 つであるシトシン-チミジン置換（C-T 置換）は *SMN2* 遺伝子のエクソン 7 の領域に起こり、エクソン 7 をスキップする選択的スプライシングが発生する。その結果、*SMN2* 遺伝子から産生された転写産物の 80～90%はエクソン 7 を欠失し（Cho and Dreyfuss 2010; Wirth 2013）、不完全で不安定な短鎖タンパク質を産生する（Cho and Dreyfuss 2010; Wirth 2013）。*SMN2* 遺伝子の全長転写産物の量が増えるということは SMA 患者の SMN タンパク質を増やすことだと推測される（Hua 2010）。ヒトの *SMN2* 遺伝子のコピー数は多岐にわたる（0～8 コピー）。*SMN2* のコピー数は疾患重症度を予測する重要な因子であり、一般的には *SMN2* のコピー数が多いほど、患者の疾患重症度は低くなる。さらに、2 人以上の子供が SMA 患者の家族では、患者と兄弟姉妹の SMA の型（サブタイプ）が一致している場合が多いことが判明している（Jones 2016; Monges 2016）。

1.1.1.2 SMA の型

SMA の型はこれまで発症年齢及び獲得した最大運動能力に基づいて 0、I、II、III、IV 型に分類されてきた（Finkel 2015）。一般的に、SMA の発症年齢及び重症度は、この遺伝的障害における *SMN2* 遺伝子のコピー数と相関関係がある（Arnold 2015）。ISIS 396443 の臨床開発計画では、Finkel らによる SMA 型の定義を使用した（Finkel 2015）。M5.4 SMA 自然経過報告参照。

0 型

0 型、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）。これらの患者は、*SMN2* 遺伝子を 1 コピー有しており、通常、出生後数週間の内に死亡又は永続的換気が必要となる。

I 型

I 型 SMA は、最も高頻度のタイプであり、患者の約 58%に発症する（Ogino 2004）。疾患の機序に対する理解が深まるに従い I 型 SMA の定義はこの数年で変容してきた。I 型 SMA 患者の場合、*SMN2* 遺伝子のコピーを、通常 2 個又は 3 個有しており、通常の遺伝子型では 2 個の *SMN2* 遺伝子のコピーを有している（Feldkötter 2002）。患者は、生後 6 ヵ月以内に発症し、発症時期が早いほど、予後が悪い（Thomas and Dubowitz 1994）。初期症状は筋緊張低下／floppiness、頭を持ち上げることができない／頭部コントロールがうまくできない、及び運動機能の低下である（Borkowska 2002; Cobben 2008; Farrar 2013; Rudnik-Schöneborn 2009）。嚥下及び口内分泌物の排出は 1 歳になるまでに影響を受ける（Wang 2007）。I 型 SMA 患者の典型的な臨床徴候は自立して座ることが決してできないことである（Russman 2007; Wang 2007）。一般的には、I 型 SMA 患者は、残された手指、足指及び顔以外のすべての動きが生後 18 ヵ月までに不可能となる（Bach 2007a）。運動機能及び周囲との物理的相互作用が限定的であるにもかかわらず、I 型 SMA の患者の知能は標準的である（Chung 2004; von Gontard 2002）。I 型 SMA は、発症時年齢に基づいて、以下のサブタイプに区分される。IA 型 SMA 患者は、子宮内で発症し、生後 2 週間内に診断が行われる。IB 型 SMA 患者では、乳児期に発症し、月齢 3 ヵ月以内に診断される。IC 型 SMA 患者は、乳児期に発症し、月齢が 3～6 ヵ月の間に診断される（Finkel 2015）。

I 型 SMA 患者においては神経筋力の低下による肺疾患の罹患率及び死亡率が高い（Wang 2007）。呼吸筋力低下が要因となり、咳嗽障害、下気道分泌物の排出不能、肺及び胸壁の未発達及び低換気を発症し、患者は肺疾患の合併症を起こすリスクが高くなる。急性呼吸器感染は特に生死に関わりかねない。慢性的な呼吸管理としては気道クリアランス及び非侵襲的な換気補助がある。最小限以下の呼吸補助では I 型 SMA 乳幼児での生後 24 ヵ月以上生存率はわずかで、変動幅は 1.3%から 25%である（Farrar 2013; Ge 2012; Gregoretti 2013）。積極的呼吸補助を行った場合には、24 ヵ月生存率の変動幅は 62%から 74%と改善される（Gregoretti 2013; Mannaa 2009; Oskoui 2007）。気管切開による侵襲的な換気を行えば 24 ヵ月生存率をさらに上げることができる。ある試験では死亡又は永久的換気の複合評価項目に達した患者の年齢の中央値は 13.5 ヵ月であった（Finkel 2014）。

I 型 SMA 患者にとって栄養摂取も重要な懸念事項である。延髄機能障害、嚥下障害及び消化管

運動障害のために患者は低体重であることが多い（Davis 2014; Poruk 2012）。ほとんどすべての患者がいずれは必要不可欠な栄養補助を栄養チューブ（例：経鼻胃管及び胃瘻）に頼らざるを得なくなる（Bach 2007b; Davis 2014; Poruk 2012; Rudnik-Schöneborn 2009）。さらに除脂肪体重の減少及び体脂肪の増加により身体組成に変化がみられる（Davis 2014; Poruk 2012）。.

SMA の小児患者は運動機能が限定されているため、脊柱変形、運動及び日常生活における活動の制限、筋腱の拘縮、痛みの増加リスク、骨の減少、骨折などを発症する。先天性骨折は I 型 SMA 患者にしばしばみられる（Haaker and Fujak 2013）。呼吸器系に重大な影響がある側弯症は若年齢で診断されることが多い（Haaker and Fujak 2013）。

II 型

II 型 SMA は、全症例の約 29%を占める（Ogino 2004）。II 型 SMA 患者の多くは *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）。I 型 SMA と同様に、II 型 SMA 患者においても神経筋力低下に続発する肺疾患の罹患率及び死亡率が高い（Wang 2007）。II 型幼児患者は運動マイルストーンを達成できず、生後 18 ヵ月以内に近位筋の低下及び筋緊張低下が起きる（Finkel 2015）。II 型 SMA 患者の臨床的表現型の範囲は広いが、一般的にこの患者層は自力で座ることはできるが、自力で歩くことはできないと定義される（Rudnik-Schöneborn 2001）。しかしながら、SMA は進行性疾患であることから、自力で座る能力を次第に失う患者もいるということを意味する（Zerres and Rudnik-Schöneborn 1995）。I 型 SMA と同様に、股関節だけでなく側弯症、骨折、上肢及び下肢の拘縮などの整形外科的な合併症も II 型 SMA の特徴である（Haaker and Fujak 2013）。患者の生存期間は短く、2 歳から 40 歳超の範囲である（Faravelli 2015）。

III 型

III 型 SMA は、全症例の約 13%を占める（Ogino 2004）。III 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子コピーを 3 個又は 4 個有している（Feldkötter 2002）。患者は自力で立つことも歩くこともできるが、疾患の進行とともにその能力を失うこともある（Zerres and Rudnik-Schöneborn 1995）。整形外科的な合併症は II 型 SMA 患者と同様である（Haaker and Fujak 2013）。III 型 SMA 患者は、一般的に通常の生存期間である（Arnold 2015; Wang 2007）。

IV 型

IV 型 SMA は、最も軽度のタイプの SMA で、その発症は稀である。IV 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子コピーを 4 個以上有している。通常は 20 歳～30 歳を過ぎて発症し（Wang 2007）、その後は軽度から中等度の筋力低下及び障害の増加が起きる。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）。

1.1.1.3 ISIS 396443

ISIS 396443 は均一に化学修飾された 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（2'-MOE ASO）で、*SMN2* メッセンジャーリボ核酸前駆体（pre-mRNA ）のエクソン 7 のイ

ントロン下流において特定の配列と結合するようにデザインされている。ISIS 396443 の *SMN2* mRNA 前駆体への結合により、通常 *SMN2* mRNA 前駆体に結合しているヘテロ核リボヌクレオタンパク質（hnRNP）A1/A2 を置換し、エクソン 7 を含有しないようにスプライシングを抑制する。hnRNP A1/A2 の 置換により成熟 mRNA へのエクソン 7 含有が促進され、それにより全長（FL）SMN タンパク質の産生が増加する（Hua 2008; Rigo 2012）。ISIS 396443 は RNA スプライシング時に除去されるイントロン配列と結合するため、成熟 mRNA の翻訳に対し影響を及ぼさないと考えられる（Hua 2010; Hua 2008）。*SMN2* mRNA のスプライシングを変更し、FL SMN タンパク質の産生を増加させるこの治療法は、SMA 患者に有益な効果をもたらすと期待される。

健常人において、*SMN1* 遺伝子は FL SMN タンパク質を産生し、*SMN2* 遺伝子により生成するタンパク質の大部分は、機能を示さない短鎖タンパク質であり、*SMN2* 遺伝子により生成する FL SMN タンパク質はごくわずかである。SMA 患者においては、SMN タンパク質の産生に関わるのは *SMN2* 遺伝子のみであることから、産生する FL SMN タンパク質量はわずかである。*SMN2* 遺伝子のコピー数は疾病の重症度及び発症年齢と相関性があり、*SMN2* 遺伝子のコピー数が少ないほど、低年齢で発症し、疾病の重症度は高くなる（Qu 2015）。

よって、*SMN2* 遺伝子転写産物中のエクソン 7 含有を促進し、FL SMN2 mRNA の量を増加させて血中 FL SMN タンパク質の総量を増加させるこの治療法は患者に恩恵をもたらす。

1.1.1.4 既承認又は申請中のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤

ISIS 396443 は髄腔内（IT）bolus 投与によって投与される。現在のところ IT 投与アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）製剤は市販されておらず、世界的に IT 投与に共通の影響も知られていない。

海外で安全性データが公表されている ASO 剤は 3 剤（皮下投与［SC］用 2 剤、静脈投与［IV］用 1 剤、Mipomersen、Drisapersen、Eteplirsen）である。

これらの ASO 剤の重要な化学構造は ISIS 396443 と異なり、投与経路も異なる。したがって、SC 又は IV 投与に特異的に関連するこれらの ASO 剤の有害事象(AE)は ISIS 396443 には関係しない。またこれらの ASO 製剤は投与量も投与頻度も高いため、全身曝露が ISIS 396443 と異なり、これらの ASO 製剤で認められた安全性所見は ISIS 396443 にはそれほど当てはまらない。

現在、3 つの ASO 剤のうち Mipomersen sodium（Kynamro®）1 剤のみが米国で市販されており、ホモ接合型家族性高コレステロール血症（HoFH）の治療のためのほかの脂質低下療法及び食事療法との併用で使用されている。Mipomersen sodium はホスホロチオエートオリゴヌクレオチドで、皮下投与される。米国の処方情報（USPI［USPI 2016］）の重要な警告及び注意に記載されているように肝毒性のリスクが知られている。Mipomersen sodium の肝毒性は薬剤の標的と関連がある。Mipomersen sodium は apo-B100 タンパク質をコード化する転写産物の分解をリボヌクレアーゼ H（RNase H）を介して誘発し、超低比重リポタンパク質(VLDL)－トリグリセリド輸送系及び肝臓での脂肪貯蔵機能に障害をもたらす（Visser 2012）。

Drisapersen 及び Eteplirsen はいずれもデュシェンヌ進行性筋ジストロフィーの治療に用いられる。Drisapersen は皮下投与され、有害事象は血小板減少症、腎障害（タンパク尿及び血尿の無症

候性所見、軽度のシスタチン C 増加)、注射部位反応、軽度の肝障害が報告されている(NDA 206031、諮問委員会資料)。Eteplirsen は静脈内投与され、有害事象は非臨床試験での腎機能への影響及び臨床試験の高用量におけるタンパク尿が報告されている(NDA 206488、諮問委員会資料)。

血小板減少症は開発中の皮下投与による ASO 剤の第 III 相試験の被験者により報告(Neuro-TTR:トランスサイレチン[TTR]家族性アミロイドポリニューロパチー患者の治療に投与)された(イオニス・ファーマシューティカルズ webcast 、2016 年 5 月 26 日)。さらに、重篤な血小板減少症が開発中のほかの皮下注用 ASO 剤(Volanesorsen、Apo C-III を標的とし、家族性脂質障害の治療として投与)の第 III 相試験でも報告された。

現在のところ ISIS 396443 の非臨床及び臨床安全性データのエビデンスでは、他の ASO 剤の皮下投与及び静脈内投与で報告された種類の毒性(血小板減少症を含む)を示唆するシグナルは確認されていない(M2.4、及び 5.1.3 項、2 項、3 項を参照)。

1.1.1.5 生物学的根拠

非臨床試験により、ISIS 396443 は、複数の遺伝子組換え SMA マウスモデルの CNS において、*SMN2* mRNA によるエクソン 7 含有を促進することが示されている(Hua 2010; Passini 2011)。*SMN2* トランスジェニックマウスに対して、ISIS 396443 を 7 日間脳室内(ICV)投与し、曝露させた(Hua 2010)。ISIS 396443 非投与のマウスでは、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、約 10%であった。ISIS 396443 を投与することにより、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、脳及び脊髄組織において、用量依存的に増加した。最大効果は、175 μg の単回投与により認められた。この用量では、エクソン 7 含有 *SMN2* 転写産物量は、非投与マウスと比べて、3.5 倍に増加した。エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物量の増加に伴い、SMN タンパク質量も増加することが、脊髄組織のウエスタンブロット法により確認されている。SMN タンパク質は、ISIS 396443 を投与したトランスジェニックマウスの運動ニューロンに対して、免疫組織学的染色を行うことにより、可視化することができる(M2.4 参照)。

ISIS 396443 の生物学的根拠を示す臨床データは、症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした非盲検試験(CS3A 試験)中に死亡した小児 SMA 患者から採取した剖検組織により示されている。また、ジョンズ・ホプキンス大学医学部から提供された凍結試料により、対照(未治療)SMA 患者の組織サンプルが得られている。ISIS 396443 による治療が行われた被験者の脊髄その他の CNS 部位から採取したニューロン及び非ニューロン細胞には、SMN タンパク質が検出された。また、治療した被験者では、対照(未治療)SMA 患者と比較して、エクソン 7 を含有する *SMN2* mRNA 量が胸髄組織で高かった。SMA 患者の場合、治療した被験者では、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物は、未治療の被験者と比較して、2〜3.2 倍高かったことが、リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)により示されており、この結果は、トランスジェニックマウスで認められた結果と合致していた。また、これらの結果は、絶対 RT-PCR 法を用いた他の分析結果とも合致しており、この分析では、ISIS 396443 の治療が行われた被験者においては、エクソン 7 を含む *SMN2* mRNA の割合が 49%〜67%であったのに対して、未治療被験者では 15%〜24%であった。

動物及びヒトのデータから、ISIS 396443 が予測した機序で生物システムに影響を及ぼしていることが強く示されている。すなわち、未治療の被験者と比較して、治療した被験者において、エ

クソン 7 を含んだ SMN タンパク質をコードする mRNA を増加させ、全長 SMN タンパク質量を増加させる。

1.1.2 非臨床試験における安全性評価

SMA 患者に対する ISIS 396443 の使用を支持するために、ISIS 396443 の薬理学的作用、薬物動態（PK）、組織分布、及び非臨床安全性特性などを、非臨床試験において総合的に評価した。ヒトのみが *SMN2* 遺伝子を持つ種であることが知られている。よって ISIS 396443 の非臨床薬理作用は遺伝子組換え動物モデル又はヒトの細胞によってのみ評価可能である。このため疾患の重症度が異なる SMA マウスモデルを数種類開発した。一般的なアプローチとして遺伝子操作によりマウスの内因性遺伝子を除去し、ヒトの *SMN2* 遺伝子を様々なコピー数で加えた。コピー数が多いマウスモデルは、コピー数が少ないモデルと比較して疾患の重症度が軽度である。ISIS 396443 の薬理学的特性は疾患の重症度が異なる複数のモデルで評価した。薬物動態/薬力学（PK/PD）の関係はヒト *SMN2* 遺伝子を 4 コピー発現している軽症のモデルを用いて検討した（Hsieh-Li 2000）。軽症 SMA マウスモデルで認められた表現型は、尾の喪失及び耳の壊死のみである。ISIS 396443 の有効性は、運動機能及び生存期間への影響が認められる、より重症のマウスモデルを用いて評価した。

反復髄腔内（IT）投与毒性試験にカニクイザルを選んだのは 2 つの大きな理由による。1 つ目は、静脈内（IV）又は皮下（SC）投与を行ったほかのプログラムに基づくと、カニクイザルは ASO の組織分布、細胞取込み、代謝、共通の毒性に対する感受性（例：炎症誘発効果）に関して、最もヒトに近い反応を示す（Henry 2008）。2 つ目は、非ヒト霊長類の神経構造が毒性試験によく使われる他の種と比べてよりヒトに近いことである。よってサルを対象に臨床的に適した方法（IT 投与）で本剤を反復投与できれば、ヒトに IT 投与する際の最も適した安全性及び曝露情報を得ることができる。

実施した非臨床安全性試験の結果は SMA 治療としての ISIS 396443 の臨床開発の裏付けとなる。

幼若カニクイザルを対象とした 14 週間及び 53 週間の試験で観察された顕微鏡変化は、脳の海馬下部に限られ、主な所見は軽微から軽度の限局性の神経細胞の空胞化であった。空砲化の発現は最も集中した投与スケジュールである 14 週間試験で最も多かった（14 週間試験では累積投与量 45 mg、53 週間試験の最高用量群では 52 mg を投与）。さらに 14 週間試験では、1 週間に 3 mg を投与されたサルで最高薬物濃度が認められた（腰椎及び大脳皮質でそれぞれ 169 μg/g、166 μg/g）。5 段階の病理組織所見の程度の基準によると、海馬細胞の空洞化は極微から軽度であり、病理評価者の見解では、この海馬での変化が一般状態又は身体機能に有害な影響を与えるとは考えられない。この解釈は病理組織学的重症度に基づいており、これらの動物の神経行動学的観察で影響が認められていないことからも裏付けられた。この結論は、カニクイザルを対象とした 6 週間 IT 投与の探索試験（396443-AS11 試験）により裏付けられた。カニクイザルの脳切片は 10%の中性緩衝ホルマリン浸漬（10%NBF：毒性試験の標準的な固定法）又はその他の方法（カルノア液浸漬固定、改変カルノフスキー溶液灌流固定、冷凍固定）で固定した。10% NBF で処理された脳切片の海馬領域で空洞化が認められたが、その他の方法で固定された海馬領域の病理組織所見では空胞形成は認められなかった。本探索的試験に基づき、海馬の空胞化は代表的な毒性所見ではない。空洞化の所見は、組織の保存方法及びエンドソーム又はリソソームでの ASO 存在と関連して

いると考えられた。

全身投与の標的器官は肝臓及び腎皮質である。いずれの反復投与毒性試験においてもISIS 396443 の組織中濃度は肝臓及び腎臓で用量依存的に増加した。しかしながら、これらの 2 臓器においては、投与と関連のある毒性所見が認められなかった。このことは、低頻度での IT 投与後の ISIS 396443 の比較的低い血漿中曝露量及び組織中濃度（ASO を全身投与したときの血漿中濃度は≥1000 μg/g［Henry 2008］に対し、ISIS 396443 IT 投与時の肝臓中濃度は≤120 μg/g）に起因すると考えられる。1、3,又は 7 mg 単回 IT bolus 投与したとき、肝臓での ISIS 396443 曝露量は用量依存的であり、肝臓中での推定半減期は約 12 日であった（M2.6.6 Table 3）。

さらに、ISIS 396443 投与に伴い、臨床病理検査への影響、補体活性化への影響、及び全身毒性の所見における変化は認められなかった。ISIS 396443 は、in vitro 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験［エームス試験］及びチャイニーズハムスター卵巣由来［CHO］細胞株を用いた染色体異常試験）及び in vivo 試験（マウス小核試験）で評価した結果、遺伝毒性は認められなかった。科学的根拠に基づく重要性（WOE）アプローチを用いて、ヒトでの ISIS 396443 の発がんリスクを評価した結果に基づき、患者に ISIS 396443 を IT 投与した際の有意な発がんリスクは示されていない。

皮下投与による 2 つの生殖発生毒性試験の結果、受胎能又は胚･胎児発生に対する ISIS 396443 関連の影響は認められなかった。両試験（マウスを用いた受胎能／胚･胎児発生試験、及びウサギを用いた胚･胎児発生試験）とも、最高用量群では 87.5 mg/kg を週 1 回投与した。生体内分布を測定した結果、ISIS 396443 は胎盤を通過せず、したがって母体が曝露しても発生中の胎児に毒性学的に問題となる曝露を生じない。さらに、マウスの出生前・出生後発生試験では、ISIS 396443 は最高 60 mg/kg/週までの用量範囲で有害な影響を示さなかった。

安全性薬理試験において、25 日間の持続 IT 投与後のラットにおいて、肺機能又は心血管機能検査値に被験物質と関連した影響は認められなかった。さらに、安全性薬理パラメータは、サルを用いた ISIS 396443 の反復投与毒性試験でも評価した（ECG 及び CNS への影響の評価）。これらの毒性試験のいずれでも、3 mg/回以上の IT ボーラス投与したときに認められた脊髄下部反射での一過性の低下を除いて、ISIS 396443 の心血管測定値及び呼吸器系パラメータのいずれに対しても影響は認められなかった（M2.4、2.2 項）。

非臨床プログラムの結果に基づき、ISIS 396443 の薬理、PK 及び安全性プロファイルは動物試験及び in vitro 試験で適切に特徴付けられた。サルの IT 投与量に対するヒトの IT 投与量の安全域は、負荷投与期又は維持投与期の累積投与量及び CSF 量の種差（成人の絶対 CSF 量はサルの約 10 倍）に基づいて求めた。ISIS 396443 の非臨床安全性プログラムの結果は、臨床プログラムの妥当性を裏付けており、SMA 治療薬としての承認申請の裏付けとなる適切な安全性データが得られた（詳細は M2.4 参照）。

1.1.3 ISIS 396443 の臨床開発計画の概略

ISIS 396443 臨床開発計画は、様々な SMA 表現型における ISIS 396443 の効果を評価し、SMA 患者全体のアンメットメディカルニーズにこたえることを目的として計画された（M2.7.3、表 1）。

ISIS 396443 の臨床開発計画には未発症 SMA 患者、症候性乳児期発症型 SMA 患者、症候性遅発型 SMA 患者を対象とした 10 試験がある。これらの臨床試験 10 試験のうち、5 試験は遅発型 SMA 患者、2 試験は乳児期発症型 SMA 患者、1 試験は遺伝子診断された未発症 SMA 患者（未発症 SMA）及び 2 試験は症候性乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA 患者を対象としている。特段の断りがない限り、ISIS396443 は反復投与されている。ISIS 396443 の 10 試験を以下に示す。

- 症候性 SMA
  - 乳児期発症型 SMA
    - **ISIS 396443-CS3B (CS3B)**:乳児期発症型 SMA 患者を対象とした第 III 相多施設共同無作為化シャム処置対照ピボタル試験、日本を含む国際共同試験
    - **ISIS 396443-CS3A (CS3A) :** 症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検（非対照）支持的試験、海外試験
  - 遅発型 SMA
    - **ISIS 396443-CS4 (CS4)** : 遅発型 SMA 患者を対象とした第 III 相シャム処置対照ピボタル試験、日本を含む国際共同試験
    - **ISIS 396443-CS1 (CS1) :** 第 I 相ファースト・イン・ヒューマン用量漸増単回投与非盲検試験（終了）、海外試験
    - **ISIS 396443-C10 (CS10) :** CS1 試験参加者を対象とした第 I 相多施設共同単回投与非盲検延長試験（終了）、海外試験
    - **ISIS 396443-CS2 (CS2) :** 第 I/IIa 相多施設共同用量漸増非盲検試験（終了、CS1 試験対象者も参加可能）、海外試験
    - **ISIS 36443-CS12 (CS12)**：CS2 又は CS10 試験終了者を対象とした第 I 相多施設共同非盲検延長試験、海外試験
  - 乳児期発症型又は遅発型 SMA
    - **232SM202 (SM202) :** CS3B 又は CS4 試験参加不適格 SMA 患者を対象とした第 II 相シャム処置対照試験、海外試験
    - **ISIS 396443-CS11 (CS11) :** CS12、CS3B 及び CS4 等 ISIS 396443 の治験に参加した SMA 患者を対象とする非盲検延長試験、日本を含む国際共同試験
- 未発症 SMA
  - **232SM201 (SM201)**：遺伝子的に診断された未発症 SMA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検支持的試験、海外試験

1.1.3.1 臨床安全性評価の要約

ISIS 396443 の試験計画に含まれるすべての臨床試験を図 1 及び表 1 に要約する。上記の試験で示されたように、ISIS 396443 の安全性評価はこれまでのところ全般的に忍容性が高く、安全性プロファイルも許容できることが証明された。乳幼児で観察された有害事象の大半の種類及び出現率は、SMA の自然経過、一般集団と同様の事象、ある年齢に妥当な事象又は腰椎穿刺処置で認められる事象と同様であった。副作用は認められなかった。

図 1　　ISIS 396443 の臨床計画の概略

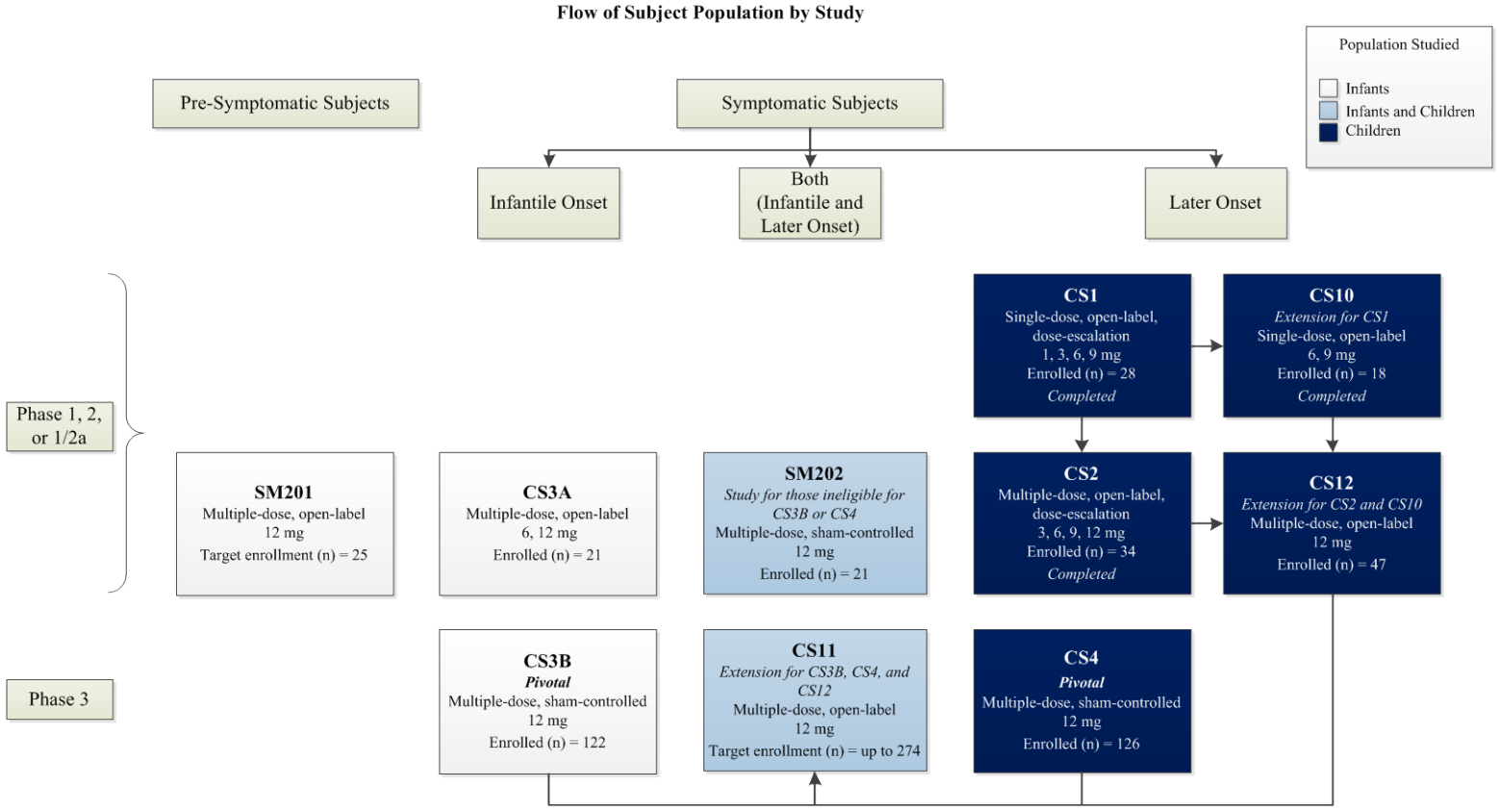


表 1　　完了又は継続中の SMA 患者を対象とした臨床試験の概略

試験 試験の種類 試験の状況 報告書の種類 報告書での記載場所	治験施設数 投与された被験者数（国別）	試験開始日 登録の状況 データカット日又は試験終了日、 登録者数	試験デザイン	治験薬、投与経路 投与方法 試験期間	投与群別の登録被験者数（完了数）
SMA と診断された乳児の臨床試験 – 継続中					
CS3B 第 III 相、安全性及び有効性 継続中 中間報告 5.3.5.1,申請予定の適応症に関する試験報告及び対照試験の関連情報	31 オーストラリア：5 ベルギー： 1 カナダ： 6 フランス： 8 ドイツ： 10 イギリス： 5 イタリア： 9 日本： 3 韓国： 1 スペイン： 11 スウェーデン：3 トルコ：5 米国： 54	20[redacted]年[redacted]月 完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 121	無作為化、二重盲検、反復投与、シャム処置対照	ISIS 396443:　12 mg の ISIS 396443 と等用量の IT 投与又はシャム処置（2：1） 負荷投与：Day 1、15、29、64、 維持投与：Day 183、302 治療期間：約 14 ヵ月	計 121 被験者：2：1 の割合で無作為化 ISIS 396443： 80 (15) シャム処置： 41 (7)
CS3A 第 II 相、安全性及び有効性 継続中 中間報告 5.3.5.2、試験報告及び非対照試験の関連情報	4 米国：17 カナダ： 3	20[redacted]年[redacted]月 完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 21	非盲検、反復投与	ISIS 396443IT 投与： コホート 1 6 mg 等用量の負荷投与及び 12 mg 維持投与 コホート 2 12 mg 等用量の負荷投与及び 12 mg 維持投与 負荷投与： Day 1、15、85 維持投与： Day 253、379、505、631、757、883、1009、1135、1261 総投与期間： 3.7 years	コホート 1： 4 (4) コホート 2： 16 (15)
SM201 第 II 相、安全性及び有効性 継続中 中間報告 5.3.5.2、試験報告及び非対照試験の関連情報	10 米国： 12 イタリア： 2 オーストラリア: 1 ドイツ： 1 台湾： 1	20[redacted]年[redacted]月 継続中 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 17	非盲検、多施設共同、国際共同、単群	ISIS 396443:　12 mg （等用量） Day 1、15、29、64 維持投与： Day 183、302、421、540、659、778 総投与期間：約 2.5 年（889 日）	該当なし

表 1　　完了又は継続中の SMA 患者を対象とした臨床試験の概略（続き）

試験 試験の種類 試験の状況 報告書の種類 報告書での記載場所	治験施設数 投与された被験者数（国別）	試験開始日 登録の状況 データカット日又は試験終了日、 登録者数	試験デザイン	治験薬、投与経路 投与方法 試験期間	投与群別の登録被験者数（完了数）
遅発型 SMA－完了した臨床試験					
CS1 第 I 相、安全性/忍容性/用量設定 完了 最終報告 5.3.4.2、PD 及び PK/PD 試験報告並びに関連情報	4 米国： 28	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 28	多施設共同、非盲検、単回、漸増	ISIS 396443IT 単回投与: Day 1 コホート 1: 1 mg コホート 2: 3 mg コホート 3: 6 mg コホート 4: 9 mg 総期間： コホート 1、2：29 日（1 ヵ月） コホート 3、4：85 日（3 ヵ月）	コホート 1： 6 (6) コホート 2： 6 (6) コホート 3： 6 (6) コホート 4：10 (10)
CS2 第 I/II 相、安全性及び有効性 完了 最終報告 5.3.4.2、PD 及び PK/PD 試験報告並びに関連情報	4 米国：34	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 34	多施設共同、非盲検、反復投与、漸増 SMA 被験者 2～15 歳	ISIS 396443IT 内投与 コホート 1: Day 1、29、85 に 3 mg コホート 2: Day1、29、85 に 6 mg コホート 3: Day 1、85 に 9 mg コホート 4: Day 1、29、85 に 12 mg 総期間：253 日（8 ヵ月）	コホート 1： 8 (8) コホート 2： 8 (8) コホート 3： 9 (9) コホート 4： 9 (8)
CS10 第 I 相、安全性及び忍容性 最終 CSR 5.3.5.2、試験報告及び非対照臨床試験の関連情報	4 米国：18	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 18	多施設共同、非盲検、 単回、 CS1 の延長	ISIS 396443IT 単回投与: Day 1: コホート 1： 6 mg コホート 2： 9 mg 総期間： 169 days （5 ヵ月半）	コホート 1： 4 (4) コホート 2 ：14 (14)
遅発型 SMA －進行中の臨床試験					
CS12 第 I 相、安全性及び有効性 継続中 中間報告簡略版 5.3.5.2、試験報告及び非対照臨床試験の関連情報	4 米国： 47	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 47	多施設共同、非盲検 CS2 又は CS10 の延長 CS2 又は CS10 を完了した遅発型 3～17 歳 SMA 被験者	ISIS 396443IT 投与: Day 1、169、351、533 に 12 mg 総期間： 715 日（24 ヵ月）	47 (23)

表 1　　完了又は継続中の SMA 患者を対象とした臨床試験の概略（続き）

試験 試験の種類 試験の状況 報告書の種類 報告書での記載場所	治験施設数 投与された被験者数（国別）	試験開始日 登録の状況 データカット日又は試験終了日、 登録者数	試験デザイン	治験薬、投与経路 投与方法 試験期間	投与群別の登録被験者数（完了数）
CS4 第 III 相、有効性及び安全性 経過報告（参考資料） 5.3.5.1、申請予定の適応症に関する試験報告及び対照試験の関連情報	*	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 126	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、シャム処置対照 遅発型 SMA 被験者（発症年齢 >6 ヵ月）	ISIS 396443IT 投与：12 mg 負荷投与： Day1、29、85 維持投与： Day 274 総期間：約 16 ヵ月	盲検、集合データとして提示
他の SMA 患者を対象とした臨床試験－進行中の試験					
SM202 第 II 相、安全性及び有効性 継続中 経過報告（参考資料） 5.3.5.1、申請予定の適応症に関する試験報告及び対照試験の関連情報	*	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 21	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、シャム処置対照	ISIS 396443： Day 1、15、29、64、183、302 に 12 mg （等用量）を IT 投与：に調整）： 総期間：約 15 ヵ月	盲検、集合データとして提示
CS11 CS3B、CS4、及び CS12 の延長試験 継続中 経過報告（参考資料） 5.3.5.2 試験報告及び非対照臨床試験の関連情報	*	20[redacted] 年 [redacted] 月 継続中 安全性に関して 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日(安全性に関して) 23	多施設共同、非盲検、反復投与、延長 負荷投与段階は盲検、その後の維持投与段階は非盲検	グループ 1A （CS3B のシャム処置から ISIS 396443）： Day1、15、29、64、184、304、424、544、644、784 に 12 mg グループ 1B （CS3B の ISIS 396443 から ISIS 396443）: Day 1、29、184、304、424、544、644、784 に 12 mg グループ 2A （CS4 のシャム処置から ISIS 396443 ）: Day 1、29、184、304、424、544、644、784 に 12 mg グループ 2B (CS4 の ISIS 396443 から ISIS 396443): Day 1、85、265、445、625、805 に 12 mg 総期間：約 31 から 34 ヵ月	非盲検、集合データとして提示

CSR =治験の総括報告書; IT = 髄腔内; SMA = 脊髄性筋萎縮症
*経過報告に含まれていない情報

1.1.4 全般的な安全性評価計画

ISIS 396443 の製造販売申請の根拠となる安全性データは、乳幼児を対象とした対照試験及び非盲検試験から収集されたものである。被験者は登録時に未発症（SMA の症状を示していない）又は症候性と分類され、さらに診断時の年齢により（6 ヵ月以上、6 ヵ月未満）分類された。安全性併合解析を目的として、症状の有無及び最初の発症時期を基に異なる 6 つの併合解析集団（Pool A～F）を設定した。発症年齢及び疾患の重症度は *SMN2* 遺伝子のコピー数による影響を受けるため、ISIS 396443 の作用機序は遺伝子のコピー数又は、疾患発症年齢にかかわらずすべての患者で同じである。よって、ISIS 396443 の安全性を評価する際に、*SMN2* のコピー数の層別化を行わなかった。

安全性併合解析（Pool A～F）のデータを表 2 に記載する。

Pool A の安全性データは SM201 試験（未発症 SMA の乳児患者を対象とした ISIS 396443 の非盲検試験）で得た未発症 SMA 乳児のデータである。SMA と診断された時点で未発症であった新生児は、診断時に症候性であった乳児患者とは異なる有害事象のプロファイルを示すと思われるため別解析を実施した。

Pool B 及び C は、症候性乳児期発症 SMA 患者を対象とした試験の安全性データを示している。Pool B は CS3B 試験（症候性乳児期発症 SMA 患者を対象とした ISIS 396443 の無作為化、シャム処置対照試験）の安全性データを示し、ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の比較が可能である。Pool B のデータは可能性がある副作用の評価に用いられる。Pool C は CS3B 試験の ISIS 396443 投与群の安全性データ及び CS3A 試験（症候性乳児期発症 SMA 患者を対象とした ISIS 396443 の非盲検試験）の安全性データを示し、ISIS 396443 を投与された症候性乳児期発症 SMA 患者が経験した安全性に関わる事象を示す。

Pool D は、Pool A と Pool C の併合解析集団であり、ISIS 396443 を投与された SMA（未発症及び発症）と診断されたすべての乳児被験者での全体的な安全性データを示している。

Pool E は遅発型 SMA 小児被験者の安全性データ及び完了した CS1、CS2、CS10 試験、並びに継続中の CS12 試験からの長期安全性データである。遅発型 SMA 被験者のデータは、乳児 SMA 被験者とは異なる表現型を強く示している。遅発型 SMA 被験者の安全性データは、小児と乳児で特異的なリスクを識別するのに有用と考えられる。

Pool F は ISIS 396433 を投与された SMA 被験者が経験した ISIS 396443 に関する全事象を示し、SMA と診断された乳児被験者及び遅発型 SMA 小児被験者試験で得られた安全性データを示す。

上記の試験のほかにも継続中の 3 試験（SM202、CS4、CS11）での重篤な有害事象の集積データを、参考資料として提示する。これらの継続中試験の盲検性を維持するために SM202、CS4、CS11 のデータは安全性併合解析のいずれの Pool にも含まれていない。

各 pool の被験者数を表 3 に示す。

表 2　　SMA 被験者での安全性併合解析に用いられた試験

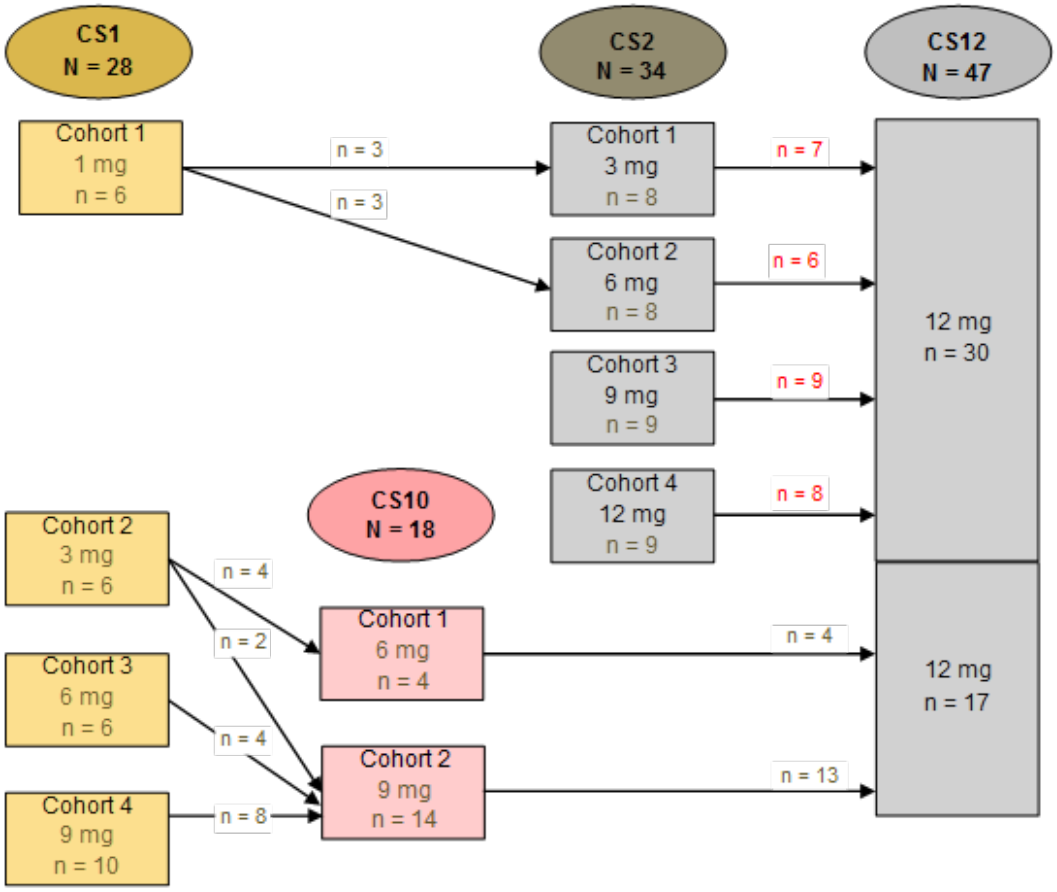
併合解析群	対象試験（期間）	投与群	症例数
Pool A: 未発症 SMA 乳児患者を対象とした非盲検（非対照）試験データ	SM201 (868 日/29 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg	ISIS 396443 [17 例]
Pool B: 乳児期発症型 SMA 患者を対象とした盲検、対照試験データ	CS3B (394 日/13 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg シャム処置対照	ISIS 396443 12 mg [80 例] シャム処置対照 [41 例]
Pool C: 乳児期発症型 SMA 患者を対象とした盲検、対照試験及び非盲検（非対照）試験での全 ISIS 396443 投与被験者データ	CS3B (394 日/13 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg	ISIS 396443 [100 例]
	CS3A (1352 日/45 ヵ月)	ISIS 396443 6 mg × 3 then 12 mg × 9 ISIS 396443 12 mg × 12	
Pool D: Pool A 及び Pool C の併合解析（SMA と診断された乳児患者［未発症及び乳児期発症型］を対象とした盲検、対照試験及び非盲検［非対照］試験での全 ISIS 396443 投与被験者データ）	SM201 (868 日/29 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg	ISIS 396443 [117 例]
	CS3B (394 日/13 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg	
	CS3A (1352 日/45 ヵ月)	ISIS 396443 6 mg × 3 then, 12 mg × 9 ISIS 396443 12 mg x 12	
Pool E: 遅発型 SMA 患者を対象とした非盲検（非対照）試験データ	CS1, CS10, CS2, CS12*	異なる試験での用量の組み合わせ（図 2 参照）	ISIS 396443 [56 例]
Pool F: Pool A～E の併合解析（盲検、対照試験及び非盲検［非対照］試験での全 ISIS 396443 投与被験者データ）	SM201 (868 日/29 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg	ISIS 396443 [173 例]
	CS3B (394 日/13 ヵ月	ISIS 396443 12 mg	
	CS3A (1352 日/45 ヵ月)	ISIS 396443 6 mg × 3 then 12 mg × 9 ISIS 396443 12 mg × 12	
	CS1, CS10, CS2, CS12	異なる試験での用量の組み合わせ	

SMA = 脊髄性筋萎縮症
*CS1 及び CS2 試験に登録された被験者の内、親試験及びその継続試験に登録されていない特定の被験者の安全性プロフィールを統合した。

表 3　　各安全性併合解析群での症例数

未発症及び乳児期発症型 SMA						
未発症 (SM201): ISIS 396443 *Pool A*	対照試験（CS3B） *Pool B*		症候性（乳児期発症; CS3B 及び CS3A）: ISIS 396443 *Pool C*	未発症及び症候性(SM201, CS3B、及び CS3A): ISIS 396443 *Pool D*	遅発型 CS1、CS10、CS2、CS12: ISIS 396443 *Pool E*	全 ISIS 396443 投与被験者 (Pools D 及び E の併合): ISIS 396443 *Pool F*
	対照	ISIS 396443				
17	41	80	100	117	56	173

図 2　　CS1、CS10、CS2、及び CS12 試験の間の関連性



Note:　The number of subjects enrolling in a subsequent study is noted (lines with arrows).　The number of doses of ISIS 396443 administered in each study:　1 dose in CS1; 1 dose in CS10; 3 doses of 3 mg, 6 mg, or 12 mg in CS2; and 2 doses of 9 mg in CS2.
N = number of subjects; n = number of subjects in subgroup.
Source:　ISIS 396443-CS12 Interim Clinical Study Report, Figure 3

1.1.5　　試験の概要

ISIS 396443 の継続中の試験（CS3B、CS3A、SM201、CS12、SM202、CS4、CS11）及び完了した試験（CS1、CS2、CS10）の概要を M2.7.3 に示す。試験デザインの詳細は、下記の治験の総括報告書（CSR）又は治験の進行状況報告書（progress report）に記載する。

継続中の試験：

- 中間 CSR CS3B, 9.1 項
- 中間 CSR CS3A, 9.1 項
- 中間 CSR SM201, 9.1 項
- 中間 CSR CS12, 9.1 項

- Progress Report CS4, 3.3 項
- Progress Report SM202, 3.3 項
- Progress Report CS11, 3.3 項

完了した試験：

- CSR CS1, 9.1 項
- CSR CS2, 9.1 項
- CSR CS10, 9.1 項

1.1.6 統計的方法及び考察－併合解析

統計的方法及び解析の詳細は統計解析計画書（SAP）M5.3.5.3-3 に記載する。

副作用を判断したアルゴリズムは SAP ではなく 2.1.9 項（図 3）に示す。

1.2 全般的な曝露状況

治験薬に対する曝露は、被験者が治験薬に曝されていたことが判明している日数の合計と定義した。ISIS 396443 の半減期が長いこと、また様々な試験で採用された投与方法を考慮すると、被験者は投与初日から追跡観察の最終日まで治験薬に曝されていたと考えられる。投与回数も記載する。

ある被験者の入手可能なすべてのデータを基に判断した最終来院日/評価日、又は死亡日を、その被験者の試験最終日と定義した。試験を完了した被験者については追跡観察の最終日、継続中の被験者についてはデータカットオフ日を用いて曝露期間を計算した。治験薬への曝露状況は、Pool A~F に関して可能な限り記載している。

報告されているデータによると、ISIS 396443 への全般的な曝露状況は被験者 173 例、246.08 人年である。乳児期発症 SMA 被験者では被験者 100 例で 78.06 人年、未発症 SMA 被験者 17 例で 9.23 人年、遅発型 SMA 被験者 56 例で 158.79 人年である（表 7）。さらに、約 170 例の被験者が他の盲検試験に参加中である。

他の盲検試験（CS4、CS11、SM202）は継続中で盲検性を維持する必要があることから、試験の盲検性を維持するために、参加している被験者の限られたデータ（重篤な有害事象及び死亡など）のみ解析に含めている。

ISIS 396443 曝露の程度は限定的に見えるが、SMA 自体が希少疾病である。試験に参加した被験者により SMA のスペクトル（未発症 SMA、I 型/II 型/III 型 SMA）は示された。ISIS 396443 の異なる試験を通した全体的な曝露量は多く、本疾患の検討において安全性評価は可能である。

1.2.1 SMA と診断された乳児被験者での曝露状況

未発症又は症候性乳児期発症型 SMA の 117 例の被験者（Pool D）の投与回数の中央値は 5（最低：1、最高：9）であり、19 例（16%）が 5 回投与を受けていた（表 4）。

試験期間は 6～944 日、中央値は 225 日であった。117 例中 68 例（58%）が 180 日（26 週間）以上投与を受け、全体で 87.29 人年であった（表 5）。

表 4　　SMA と診断された乳児被験者：投与回数

	未発症: ISIS 396443	症候性（乳児期発症型）			未発症及び症候性: ISIS 396443
		対照試験（CS3B）		対照及び非対照試験: ISIS 396443	
		対照	ISIS 396443		
投与を受けた被験者数	17 (100)	41 (100)	80 (100)	100 (100)	117 (100)
投与回数					
1	1 (6)	2 (5)	2 (3)	2 (2)	3 (3)
2	0	2 (5)	3 (4)	4 (4)	4 (3)
3	3 (18)	7 (17)	13 (16)	15 (15)	18 (15)
4	3 (18)	12 (29)	23 (29)	25 (25)	28 (24)
5	5 (29)	7 (17)	14 (18)	14 (14)	19 (16)
6	5 (29)	11 (27)	25 (31)	30 (30)	35 (30)
7	0	0	0	3 (3)	3 (3)
8	0	0	0	5 (5)	5 (4)
9	0	0	0	2 (2)	2 (2)
n	17	41	80	100	117
平均	4.5	4.3	4.5	4.8	4.8
SD	1.42	1.42	1.32	1.65	1.62
中央値	5.0	4.0	4.0	5.0	5.0
25, 75 パーセンタイル	4.0, 6.0	3.0, 6.0	4.0, 6.0	4.0, 6.0	4.0, 6.0
最低, 最高	1, 6	1, 6	1, 6	1, 9	1, 9

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
SOURCE: [redacted]20[redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 4　　SMA と診断された乳児被験者：投与回数（続き）

	未発症: ISIS 396443	症候性（乳児期発症型） 対照試験（CS3B） Control	症候性（乳児期発症型） 対照試験（CS3B） ISIS 396443	対照及び非対照試験: ISIS 396443	未発症及び症候性: ISIS 396443
累積投与量（mg）					
n	17	41	80	100	117
平均	44.7	0.0	47.8	51.3	50.3
SD	14.60	0.00	14.59	18.38	17.97
中央値	49.2	0.0	43.2	52.5	52.0
25, 75 パーセンタイル	38.4, 60.0	0.0, 0.0	40.9, 63.3	40.9, 65.2	38.4, 63.8
最小，最大	10, 60	0, 0	10, 66	10, 90	10, 90

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
SOURCE: [redacted]20[redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

##i[redacted]20[redacted]##

表 5　　SMA と診断された乳児被験者：治験薬への曝露状況

		症候性（乳児期発症型）			
		対照試験（CS3B）		対照及び非対照試験:	
	未発症: ISIS 396443	対照	ISIS 396443	ISIS 396443	未発症及び症候性: ISIS 396443
投与を受けた被験者数	17 (100)	41 (100)	80 (100)	100 (100)	117 (100)
治療及び追跡対象被験者数					
追跡期間					
1～90 days	4 (24)	15 (37)	21 (26)	22 (22)	26 (22)
91～180 days	3 (18)	8 (20)	18 (23)	20 (20)	23 (20)
181～270 days	5 (29)	5 (12)	15 (19)	16 (16)	21 (18)
271～360 days	4 (24)	4 (10)	7 (9)	8 (8)	12 (10)
361～540 days	1 (6)	9 (22)	19 (24)	19 (19)	20 (17)
541～720 days	0	0	0	7 (7)	7 (6)
721～900 days	0	0	0	6 (6)	6 (5)
901～1080 days	0	0	0	2 (2)	2 (2)
1081～1260 days	0	0	0	0	0
1261～1440 days	0	0	0	0	0
1441～1620 days	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
SOURCE: [redacted]20[redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 5　　SMA と診断された乳児被験者：治験薬への曝露状況（続き）

		症候性（乳児期発症型）			
		対照試験（CS3B）			
	未発症: ISIS 396443	対照	ISIS 396443	対照及び非対照試験: ISIS 396443	未発症及び症候性: ISIS 396443
>= 90 days	13 (76)	26 (63)	59 (74)	78 (78)	91 (78)
>= 180 days	10 (59)	18 (44)	41 (51)	58 (58)	68 (58)
>= 270 days	5 (29)	13 (32)	26 (33)	42 (42)	47 (40)
>= 360 days	1 (6)	9 (22)	19 (24)	34 (34)	35 (30)
>= 540 days	0	0	0	15 (15)	15 (13)
>= 720 days	0	0	0	8 (8)	8 (7)
>= 900 days	0	0	0	2 (2)	2 (2)
>= 1080 days	0	0	0	0	0
>= 1260 days	0	0	0	0	0
>= 1440 days	0	0	0	0	0
試験期間（日）					
n	17	41	80	100	117
平均	198.4	186.6	205.0	285.1	272.5
SD	114.71	141.35	134.75	234.22	222.66
中央値	241.0	129.0	187.5	224.5	225.0
25, 75 パーセンタイル	120.0, 302.0	64.0, 330.0	83.0, 348.0	103.5, 395.0	108.0, 388.0
最小, 最大	6, 386	20, 423	6, 442	6, 994	6, 994
総被験者数（人年）	9.23	20.94	44.89	78.06	87.29

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
SOURCE: [redacted]20[redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

##[redacted]20[redacted]##

乳児期発症型 SMA

CS3B 試験は継続中の試験である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日として要約データを提示する。ISIS 396443 投与群（Pool B）の被験者 80 例中、62 例（78%）が ISIS 396443 投与を 4 回以上受けており（負荷投与期を終了したことになる）、このうち 25 例（31%）が 6 回（全投与回数）受けていた。対照群の被験者 41 例のうち 30 例（73%）が負荷投与期を終了、このうち 11 例（27%）が 6 回（全投与回数）受けた（表 4）。

CS3B 試験の投与期間及び投与後追跡期間を合わせると 394 日（約 13 ヵ月）である。対照群の死亡率がより高いことから判断すると、平均して、ISIS 396443 群の試験期間は長かったことがわかる。試験期間の中央値は ISIS 396443 群で 187.5 日、対照群で 129 日であった。人年数は全体で 65.83、ISIS 396443 群 44.89、対照群 20.94 であった（表 5）。

データカットオフ時点での治験薬の累積投与量は 10～66 mg、ISIS 396443 群の中央値は 43.2 mg であった（表 4）。

CS3A 試験は継続中の試験である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日として要約データを提示する。コホート 1 の被験者は Day 1、15、85 に ISIS 396443 の負荷用量（6 mg 等用量）を IT 投与され、その後、全投与日に維持用量（12 mg 等用量）を投与された。コホート 2 の被験者も同じ投与スケジュールであったが、全投与日（負荷投与及び維持投与期間ともに）に 12 mg 等用量の ISIS 396443 を IT 投与された。

本試験で投与された 20 例の被験者のうち、10 例が 6 回以上投与を受けた。コホート 1 の全被験者 4 例は 6 mg の負荷投与を 3 回、12 mg の維持投与（2～6 回の維持投与）を少なくとも 2 回受けた。コホート 2 の 16 例の被験者のうち 15 例が 12 mg の負荷投与を 3 回受け、13 例が 12 mg の維持投与（3～5 回の維持投与）を少なくとも 1 回受けた（中間 CSR CS3A、表 17）。

治験薬の実際の投与量は 24 ヵ月の小児における 6 mg 及び 12 mg と等用量を年齢に応じて計算した。治験薬の累積投与量は 20.6 mg～90.2 mg、中央値は 70.2 mg であった（中間 CSR CS3A、表 17）。

曝露期間は 62～988 日、中央値は 670 日であった。全体では被験者 20 例中 15 例（75%）が少なくとも 505 日（72 週間）曝露を受けた。コホート 1 では、曝露期間は 263 ～988 日、中央値は 631 日、コホート 2 では、62～848 日、中央値は 670 日であった。曝露期間の人年数は全体で 32.9 人年、コホート 1 で 6.9、コホート 2 で 26.0 であった（中間 CSR CS3A、表 18）。

未発症の乳児 SMA 被験者

SM201 は継続中の試験である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をカットオフ日としてデータの要約を提示する。被験者は Day 1、15、29、64 に ISIS 396443 の負荷用量（12 mg と等用量）を IT 投与、その後、Day 183、302、421、540、659、778 に維持用量（12 mg と等用量）を投与され、合計で 10 回の投与を受けた。

投与された 17 例のうち 16 例（94%）の未発症 SMA 被験者（Pool A）が、3、4、5 又は 6 回の投与、1 例（6%）が 1 回投与を受けた。中央値は 5 回であった（表 4）。

曝露期間に関しては、大半の被験者（13 例［76%]）が 90 日以上、10 例（59%）が 180 日以上、5 例（29%）が 270 日以上、1 例（6%）が 360 日以上であった。中央値は 241 日（6～386 日）であった（表 5)。

1.2.2 遅発型 SMA 被験者の曝露状況

ISIS 396443 の半減期は長いため、異なる試験間の時間枠も曝露中に含まれる。被験者の試験間の時間枠を以下に示す。

- CS1 試験を完了して CS2 試験に参加した被験者：264～398 日
- CS1 試験を完了して CS10 試験に参加した被験者：206～399 日
- CS2 試験を完了して CS12 試験に参加した被験者：19～242 日
- CS10 試験を完了して CS12 試験に参加した被験者：61～259 日

遅発型 SMA 被験者 56 例（Pool E）の投与回数の中央値は 6（最低：1、最高：8）であり、32 例（57%）が 6 回投与を受けていた（表 6)。

試験期間は 31～1536 日（約 1～51 ヵ月)、中央値は 1112.5 日（約 37 ヵ月）であった。全体的には 56 例中 48 例（86%）が 540 日以上（約 18 ヵ月)、合計 158.79 人年であった（表 7)。

1.2.3 全母集団の曝露状況

未発症乳児 SMA、乳児期発症型 SMA、遅発型 SMA を合わせた 173 例の被験者（Pool F）の投与回数の中央値は 6 回（最低：1、最高 9 回)、67 例（39%）が 6 回以上の投与を受けた（表 6)。試験期間は 6～1536 日、中央値は 324 日（約 11 ヵ月)。被験者 173 例中 120 例（69%）の試験期間は 180 日超（26 週間)、合計で 246.08 人年であった（表 7)。

表 6　　SMA と診断された被験者：投与回数

	SMA と診断された乳児				
	未発症	症候性（乳児期発症型）：対照及び非対照試験	未発症及び症候性	遅発型 SMA	治療された全被験者
投与を受けた被験者数	17 (100)	100 (100)	117 (100)	56 (100)	173 (100)
投与回数					
1	1 (6)	2 (2)	3 (3)	5 (9)	8 (5)
2	0	4 (4)	4 (3)	1 (2)	5 (3)
3	3 (18)	15 (15)	18 (15)	4 (7)	22 (13)
4	3 (18)	25 (25)	28 (24)	1 (2)	29 (17)
5	5 (29)	14 (14)	19 (16)	0	19 (11)
6	5 (29)	30 (30)	35 (30)	32 (57)	67 (39)
7	0	3 (3)	3 (3)	7 (13)	10 (6)
8	0	5 (5)	5 (4)	6 (11)	11 (6)
9	0	2 (2)	2 (2)	0	2 (1)
n	17	100	117	56	173
平均	4.5	4.8	4.8	5.6	5.0
SD	1.42	1.65	1.62	1.92	1.75
中央値	5.0	5.0	5.0	6.0	6.0
25, 75 パーセンタイル	4.0, 6.0	4.0, 6.0	4.0, 6.0	6.0, 6.0	4.0, 6.0
最小, 最大	1, 6	1, 9	1, 9	1, 8	1, 9

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
SOURCE: [redacted]20[redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 6　　SMA と診断された被験者：投与回数（続き）

	SMA と診断された乳児				
	未発症	症候性（乳児期発症型）：対照及び非対照試験	未発症及び症候性	遅発型 SMA	治療された全被験者
累積投与量（mg）					
n	17	100	117	56	173
平均	44.7	51.3	50.3	55.0	51.8
SD	14.60	18.38	17.97	20.83	19.01
中央値	49.2	52.5	52.0	66.0	57.0
25, 75 パーセンタイル	38.4, 60.0	40.9, 65.2	38.4, 63.8	57.0, 66.0	41.2, 66.0
最小, 最大	10, 60	10, 90	10, 90	6, 72	6, 90

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
SOURCE: [redacted]20[redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

##[redacted]20[redacted]##

表 7　　SMA と診断された被験者： 治験薬への曝露状況

	SMA と診断された乳児				
	未発症	症候性（乳児期発症型）：対照及び非対照試験	未発症及び症候性	遅発型 SMA	治療された全被験者
投与を受けた被験者数	17 (100)	100 (100)	117 (100)	56 (100)	173 (100)
治療及び追跡対象被験者数					
追跡期間					
1～90 days	4 (24)	22 (22)	26 (22)	1 (2)	27 (16)
91～180 days	3 (18)	20 (20)	23 (20)	3 (5)	26 (15)
181～270 days	5 (29)	16 (16)	21 (18)	4 (7)	25 (14)
271～360 days	4 (24)	8 (8)	12 (10)	0	12 (7)
361～540 days	1 (6)	19 (19)	20 (17)	0	20 (12)
541～720 days	0	7 (7)	7 (6)	2 (4)	9 (5)
721～900 days	0	6 (6)	6 (5)	7 (13)	13 (8)
901～1080 days	0	2 (2)	2 (2)	8 (14)	10 (6)
1081～1260 days	0	0	0	9 (16)	9 (5)
1261～1440 days	0	0	0	13 (23)	13 (8)
1441～1620 days	0	0	0	9 (16)	9 (5)

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

表 7　　SMA と診断された被験者： 治験薬への曝露状況（続き）

	SMA と診断された乳児				
	未発症	症候性（乳児期発症型）：対照及び非対照試験	未発症及び症候性	遅発型 SMA	治療された全被験者
>= 90 days	13 (76)	78 (78)	91 (78)	55 (98)	146 (84)
>= 180 days	10 (59)	58 (58)	68 (58)	52 (93)	120 (69)
>= 270 days	5 (29)	42 (42)	47 (40)	48 (86)	95 (55)
>= 360 days	1 (6)	34 (34)	35 (30)	48 (86)	83 (48)
>= 540 days	0	15 (15)	15 (13)	48 (86)	63 (36)
>= 720 days	0	8 (8)	8 (7)	46 (82)	54 (31)
>= 900 days	0	2 (2)	2 (2)	39 (70)	41 (24)
>= 1080 days	0	0	0	31 (55)	31 (18)
>= 1260 days	0	0	0	22 (39)	22 (13)
>= 1440 days	0	0	0	9 (16)	9 (5)
試験期間（日）					
n	17	100	117	56	173
平均	198.4	285.1	272.5	1035.7	519.5
SD	114.71	234.22	222.66	437.49	472.10
中央値	241.0	224.5	225.0	1112.5	324.0
25, 75 パーセンタイル	120.0, 302.0	103.5, 395.0	108.0, 388.0	786.5, 1388.5	132.0, 806.0
最小, 最大	6, 386	6, 994	6, 994	31, 1536	6, 1536
総被験者数（人年）	9.23	78.06	87.29	158.79	246.08

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

#[redacted]20[redacted]##

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

被験者集団の人口統計学的及び他のベースライン疾患特性を安全性併合解析群（pool）毎に示し、乳児期発症 SMA 被験者（Pool B、C）、未発症乳児 SMA 被験者（Pool A）、遅発型 SMA 被験者（Pool E）毎に要約する。人口統計学的データの要約には年齢、性別、民族、人種、地域、体重、身長、体格指数（BMI）を記載し、SMA の自然経過には *SMN2* 遺伝子のコピー数、発症年齢、診断された年齢を含む。遅発型 SMA 被験者の集団（Pool E）については歩行状況も記載する。

1.3.1 人口統計学的特性及び SMA の自然経過：SMA と診断された乳児

乳児期発症型 SMA 被験者

全般的に見て、CS3A 及び CS3B 試験の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、本剤以外の試験の乳児期発症型 SMA 集団と同様であった（Finkel 2014）。

CS3B 試験の ITT 集団の被験者 121 例のうち、67 例（55%）が女児、54 例（45%）が男児であった。初回投与時の年齢は生後 30～262 日（中央値：175 日）、104 例（86%）が白人（中間 CSR CS3B、表 10）であった。ほとんどすべての被験者（98%）は *SMN2* を 2 コピー有していたが、数例の被験者（2%）に関して、コピー数は不明である（中間 CSR CS3B、表 11）。

ベースライン時の人口統計学的特性は年齢及び地域を除いて、ISIS 396443 群と対照群で均衡していた。ISIS 396443 群の被験者の平均年齢は対照群より低かった。発症年齢はやや不均衡であり、ISIS 396443 群で 90%、対照群で 78%の被験者が生後 12 週間以内に SMA の症状を発症していた。発症年齢の中央値は ISIS 396443 群で 6.5 週齢、対照群で 8 週齢であった（中間 CSR CS3B、表 11）。治験薬の初回投与時の年齢の中央値は、ISIS 396443 群で 164.5 日、対照群で 205.0 日であった（中間 CSR CS3B、表 10）。

北米（54% vs. 48%）、欧州（41% vs. 38%）地域では対照群の被験者が ISIS 396443 群より多く、アジア太平洋地域では ISIS 396443 群の被験者（15% vs. 5%）が対照群より多かった（表 21）。

出生時の特性としては、在胎期間及び出生時体重が両群間で均衡していた。在胎期間は 36～42 週（中央値は ISIS 396443 群で 39 週、対照群で 40 週）であった。年齢に対する体重のパーセンタイルは 1～98（中央値は ISIS 396443 群で 16.0、対照群で 12.9）であった（表 21）。

CS3B 試験開始時の被験者の SMA 症状の自然経過はさらに偏っていた。ISIS 396443 投与群は対照群と比較して奇異呼吸（ISIS 396443 群：89%、対照群：66%）、肺炎又は呼吸器症状（35% vs. 22%）、嚥下又は栄養補給困難（51% vs. 29%）の割合が高かった。19 例の ISIS 396443 投与群の被験者（24%）及び 6 例の対照群の被験者（15%）が初回投与前 30 日以内に胃瘻チューブを装着した（中間 CSR CS3B、10.2.2 項 ベースライン時の疾患特性）。

CS3A 試験の被験者の 12 例（60%）は男児、16 例（80%）は白人であった。登録時の年齢は生後 36～210 日（中央値：155 日）、年齢に対する体重のパーセンタイルは 3.14～83.89（中央値：34.46）であった（中間 CSR CS3A、表 87）。

SMA 発症時の年齢は 21～154 日（中央値：56 日）、16 例の被験者が生後 12 週以内に発症していた。発症時と登録時との間の時間枠は 15～151 日（中央値：75 日）だった。SMA と診断された年齢は 0～154 日（中央値：81 日）だった。生後 0 日で診断された被験者は子宮内診断であり、診断時と登録時の間の日数は 4～165 日（中央値：64 日）だった。

20 例中 17 例の被験者（85%）が *SMN2* 遺伝子を 2 コピー持っていると確認された。コホート 1 の全被験者 4 例、コホート 2 の 16 例中 13 例（81%）である。コホート 2 では 2 例（13%）が *SMN2* 遺伝子を 3 コピー持っていたが、1 例（6%）ついては検査前に死亡したため *SMN2* 遺伝子の検査を実施できなかった（個々の被験者の SMN 遺伝子情報については、中間 CSR CS3A、付録 16.2.4、表 7 を参照）。胃瘻チューブ又は経鼻胃管チューブを初回投与開始前 30 日以内に装着していた被験者は合計 4 例（20%）であった（中間 CSR CS3A、表 16）。

全般的に見ると、CS3A 試験に登録していた被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は CS3B 試験に登録していた被験者と同様であった。

未発症乳児 SMA 被験者

被験者 11 例（65%）が男児、6 例（35%）が女児で、9 例（53%）が白人だった。初回投与時の年齢は 8～42 日（中央値は 19.0 日）、14 例（82%）が生後 30 日以内に初回投与を受けた。年齢に対する体重のパーセンタイルは 2～94（中央値は 43.4）（表 21）だった。12 例（71%）が *SMN2* 遺伝子を 2 コピー持ち、5 例（29%）が 3 コピー持っていた（表 22）。全般的に、被験者の身体計測パラメータは正常範囲にあった。発症前 SMA 被験者は、実際に SMA の症候が全く無かったことに反映されていた。被験者の年齢に対する体重のパーセンタイルは CS3A 及び CS3B の被験者に比べて高く（中央値は SM201 試験で 43.4、CS3A で 37.10、CS3B の ISIS 396443 群で 12.9、対照群で 16.0）、未発症乳児 SMA 被験者はより健康であったことが示唆された。

1.3.2 人口統計学的特性及び SMA の自然経過：遅発型 SMA 被験者

全般的に、遅発型 SMA 被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、他の試験で評価された遅発型 SMA 被験者集団と同様であった。

遅発型 SMA 被験者 56 例中 30 例（54%）は女児、初回投与時の年齢の中央値は 6 歳（2～16 歳）だった。大半の被験者が白人（88%）及びヒスパニック系以外（86%）で、全被験者の地理学的地域は北米であった。体重の中央値は 19.1 kg（10～83 kg）（表 23）であった。

56 例の被験者中、46 例（82%）が *SMN2* 遺伝子を 3 コピー持ち、大半の（59%）の被験者が歩行不可能であった（表 24）。

1.3.3 併用療法

併用療法（併用薬及び補助的処置など）を ISIS 396443A の初回投与時又は投与後に用いられたすべての療法と定義する。

試験中に各種併用薬の投与又は各補助的処置を受けた被験者数及び割合を記載する。

併用薬又は補助的処置を必要とした被験者数と割合を、投与群毎に要約する。解析は Pool A から Pool F まで行った（表 25 又は表 26）。

被験者 173 例中 171 例（99%）が併用薬を服用した（Pool F）。概して、被験者間で同様の併用薬が服用されており、パラセタモール（アセトアミノフェン）は 129 例（75%）が服用していた（表 26）。CS3B 試験（Pool B）では併用薬にいくらか違いがみられた。ワクチン（肺炎球菌及びロタウイルス）投与は対照群の被験者と比較すると ISIS 396443 群の被験者で多かった（表 25）。特定の疾患予防ワクチンを個別に見ると被験者割合が高く見えるものもあるが、混合ワクチンを考慮すると 2 群の差はそれほど明確ではない。

2 有害事象

本項では、SMA 被験者での ISIS 396443 に関連する有害事象（AE）プロフィールを、SMA と診断された乳児患者を対象とした 3 試験（乳児期発症型 SMA 患者での 2 試験［CS3B 及び CS3A 試験］、及び未発症 SMA 患者での 1 試験［SM201 試験］）、及び遅発型 SMA 患者を対象とした 4 試験（CS1、CS2、CS10、及び CS12 試験）からのデータを含めて統合的に記載する。残りの 3 つの進行中の盲検試験（CS4 及び CS11 試験［負荷投与期間のみ盲検化］、並びに SM202 試験）に関しては、集計された SAE データを提示する。

概略として、ISIS 396443 の臨床プログラムにおいて対象とされた乳児及び小児患者で認められた AE の特性及び重症度は、SMA の自然経過、一般集団においてよく見られる状態、ISIS 396443 の臨床試験対象となった年齢集団で一般的にみられる事象、又は腰椎穿刺の手技に関連して認められる事象のいずれかと整合していた（M5.4 SMA 自然経過報告）。未発症被験者では、他の被験者群と比較してより少ない AE が認められ、試験への組み入れ時点での被験者のベースライン健康状態と整合していた。未発症 SMA 患者、又は遅発型 SMA 患者を対象とした試験（それぞれ、安全性併合解析集団 Pool A 及び Pool E）では、死亡例は報告されなかった。乳児期発症型 SMA 患者での試験（Pool C）で報告された死亡例の原因は、すべて ISIS 396443 とは関係しないと判断され、通常、呼吸器障害に起因するものであった。剖検報告書に記載されているように、報告された死因との間に臨床－病理学的相関性が認められおり、また、死因は SMA と診断された乳児患者で一般的に認められる死因（Finkel 2014）と整合していた。

2.1 有害事象の解析

本項では SMA 被験者において ISIS 396443 による治療中に発現した AE に主に焦点をあてる。AE の発生率は国際医薬用語集（MedDRA、バージョン 18.1）の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）別に集計した。

AE は、医薬品を投与された患者又は被験者におけるあらゆる好ましくない医療上の出来事と定義され、必ずしも当該治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、AE とは、治験薬の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（臨床的に重要な検査所見異常を含む）、症状、又は疾患のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

特に断りのない限り、AE の概要は 6 つの安全性併合解析集団（Pool A～F）について記載した。

すべての AE は治験下での発現の原則に基づいて解析した。被験者が ISIS 396443 の初回投与又は初回シャム処置を受ける前に AE が存在し、その後重症度が悪化した場合、あるいは ISIS 396443 の初回投与又は初回シャム処置を受ける前に AE が存在しなかったがその後出現した場合、その AE を治験下での発現とした。被験者が 2 つ以上の試験に参加した場合、治験下で発現した有害事象（TEAE）は登録された最初の試験の ISIS 396443 最初の投与から収集した。異なる試験間の関連性については図 1 を参照されたい。

AE の発現率は Pool A～D について、すべての傾向を経時的に評価するために 90 日間隔で示した。Pool E 及び F については、試験間に長期間のギャップがあったため、この期間間隔解析は実

施していない。

各死亡例については、個別 CSR にすべての試験について詳細に記述した。個別 CSR には各死亡の叙述及び一覧表を含め、2.7.6 個々の試験のまとめには各死亡の叙述を含めた。死亡の一覧表は Pool A～F について記載している。致死的転帰を伴う事象の発現率を示している。

SAE は、用量に関係なく、以下の好ましくない医療上の事象と定義されている。

- 死に至るもの
- 被験者を差し迫った死亡のリスクにさらすもの（生命を脅かす事象）であると治験責任師が判断するもの。しかしながら、より重篤な状態で発現したら、死に至ったかもしれない事象はこれに含まれない
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの
- 先天異常／先天性欠損を来すもの

その他の医学的に重要な事象、すなわち、被験者を危険にさらすかもしれない、又は上記の定義に記載したその他の転帰の 1 つを防ぐために介入が必要となるかもしれないと治験責任医師が判断した事象も SAE となる場合がある。

すべての試験で発現し、報告されたすべての SAE は、詳細な被験者の叙述を含め、個別 CSR に要約した。すべての SAE の概要、投薬中止に至った AE、及び試験脱落に至る AE の概要は SOC 及び PT 別に Pool A～F について記載した。

1.2 項に記載のとおり、データは試験毎又は併合して示す。

副作用（ADR）については 2.1.9 項で考察する。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

被験者全体では、2209 件の有害事象が被験者 161 例（93%）で報告された（Pool F）。2209 件のうち、1433 件は CS3A 及び CS3B 試験の被験者の 92%（Pool C）で、94 件は試験 SM201 の被験者 76%（Pool A）で、682 件は遅発型 SMA の被験者の 100%（Pool E）で報告された［表 27 及び表 28］。

2.1.1.1 SMA と診断された乳児被験者に比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1.1 SMA と診断された乳児における器官別大分類別の解析

CS3B 試験（Pool B）において、以下の SOC（ISIS 396443 群での発現率が対照群より少なくとも 5%低い SOC は斜体で示す）が最も一般的に（ISIS 396443 群で 10%を超えるもの）報告された。

- 感染症および寄生虫症（ISIS 396443 群 vs. 対照群：71% vs.71%）
- *呼吸器、胸郭および縦隔障害（69% vs. 83%）*
- 胃腸障害（58% vs.56%）
- *一般・全身障害および投与部位の状態（55% vs. 66%）*

- *皮膚および皮下組織障害（26% vs. 32%）*
- *臨床検査（21% vs. 34%）*
- *心臓障害（20% vs. 27%）*
- *傷害、中毒および処置合併症（19% vs. 24%）*
- *代謝および栄養障害（16% vs. 24%）*
- 筋骨格系および結合組織障害（14% vs. 10%）

「神経系障害」の事象を発現した被験者の割合は、ISIS 396443 投与群で高かった（10% vs. 5%）（表 29）。高い発現率の要因となった事象はなかった。ISIS 396443 投与被験者 8 例で異なる PT 9 件が報告された（眼振、不随意性筋収縮、痙攣発作、よだれ、脳損傷、間代、低酸素性虚血性脳症、及び傾眠）（表 30）。「神経系障害」で 2 件以上の事象を発現した被験者 1 例は、脳損傷及び脳損傷と前後して痙攣発作を発現した（M2.7.6.3.1 項）。

「血管障害」を発現した被験者の割合は、ISIS 396443 投与群で高かった（5% vs. 0%）。「神経系障害」と同様に、高い発現率の要因となった事象はなかった。報告された事象は高血圧、蒼白、ショック、及び血管炎で、それぞれ 1 例の被験者による報告であった（表 29）。治験治療と関連が疑われると判断された血管障害については 2.1.4 項を参照されたい。

CS3B 試験について、各 SOC の発現頻度を表 30 に示す。

CS3A 試験においては、治験薬投与を受けた 20 例の被験者全員（100%）で少なくとも 1 件の AE が報告された。計 570 件の AE が報告された。SOC 別で最も頻発している事象は「感染症および寄生虫症」であった（19 例［95%］で 140 件）。その主なものは呼吸器系で、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（18 例［90%］で 122 件）、及び「胃腸障害」（18 例［90%］で 60 件）であった（中間 CSR CS3A、表 97）。

Pool C で観察された事象は、乳児期発症型 SMA CS3B 試験（PoolB）及び CS3A それぞれで観察された事象と同じであった（表 29 及び中間 CSR CS3A、表 97）。

SM201 試験（Pool A）においては、20%超の被験者で報告された SOC 別の AE は、「感染症および寄生虫症」（10 例［59%］で 31 件）、「胃腸障害」（6 例［35%］で 10 件）、「皮膚および皮下組織障害」（6 例［35%］で 8 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（5 例［29%］で 8 件）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（4 例［24%］で 9 件）であった（表 29 及び表 30）。

2.1.1.1.2 SMA と診断された乳児における基本語別の解析

CS3B 試験（Pool B）において、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：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。その他の主要な事象には、発熱（49% vs. 54%）及び便秘（30% vs. 22%）が含まれる（表 29）。

上記の主要な有害事象に加え、CS3A 試験の被験者（ISIS 396443 投与群、n = 20）の 20%又はそれ以上で報告された AE は、発熱（70%）、上気道感染（60%）、便秘（45%）、関節拘縮及び嘔吐（それぞれ 40%）、鼻閉、肺炎、呼吸窮迫、及び側彎（それぞれ 35%）、咳嗽、胃食道逆流性疾

患、鼻咽頭炎、中耳炎、呼吸不全、及びライノウイルス感染（それぞれ 30%）、無気肺、下痢、上気道分泌物の増加、皮疹、気道感染（それぞれ 25%）、急性呼吸不全、慢性呼吸不全、おむつ皮膚炎、低酸素症、脊柱後弯、疼痛、生歯、及びウイルス感染（それぞれ 20%）であった（中間 CSR CS3A、表 97）。

SM201 試験（Pool A）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（6 例［35%］）のみであった（表 31）。

全体的に見ると、乳児期発症型 SMA の両試験（Pool C）で報告された事象は、種類及び発現率が同様であった。未発症 SMA 集団（Pool A）では報告された事象数がより少なかった。

以上、主要な AE は、乳児期発症型 SMA の集団で予測される AE、一般集団でしばしば発現する状態、又は、ISIS 396443 の臨床試験における対象年齢に応じた事象のいずれかと同様であった。

SMA と診断された乳児被験者での AE 発現率を試験別、治療別に表 10 に示す。

2.1.1.2 遅発型 SMA 被験者における主な有害事象

2.1.1.2.1 遅発型 SMA 被験者における器官別大分類別の解析

遅発型 SMA 試験（Pool E）において、被験者の 10%以上で報告された SOC は、「感染症および寄生虫症」（44 例［79%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（41 例［73%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（40 例［71%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（31 例［55%］）、「神経系障害」（30 例［54%］）、「胃腸障害」（26 例［46%］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（25 例［45%］）、「皮膚および皮下組織障害」（17 例［30%］）、「免疫系障害」（7 例［13%］）及び「臨床検査」（8 例［14%］）であった。「感染症および寄生虫症」のほとんどの AE は、呼吸器感染と関連していた（表 27）。

2.1.1.2.2 遅発型 SMA 被験者における基本語別の解析

遅発型 SMA 試験（Pool E）において、被験者の 20%以上で報告された PT は、頭痛（50%）、上気道感染（48%）、腰椎穿刺（LP）後症候群（41%）、背部痛（41%）、鼻咽頭炎（29%）、発熱（29%）、側彎（27%）、及び嘔吐（21%）であった。これらの事象の一部は LP と関連する可能性があり（例えば、LP 後症候群、頭痛、背部痛）、LP 手技との関連が予測される（Ellenby 2006; Morgenlander 1994）。報告されたすべての PT を表 32 に示す。

遅発型 SMA の被験者での AE 発現率を試験別、治療別に表 11 に示す。

2.1.2 有害事象の経時的な解析

90 日間隔での発現率、負荷投与期間及び維持投与期間での発現率、投与から 24 時間後及び 72 時間後の発現率別に AE を要約した。

2.1.2.1 SMA と診断された乳児における有害事象の経時的な解析

2.1.2.1.1 SMA と診断された乳児における 90 日間隔別の有害事象

CS3B 及び CS3A 試験において、投与期間後期に新規の事象が出現するかどうかを確認するために、観察期間を 90 日間隔に分けた（表 33）。SM201 試験では、被験者の数が少ないこと、また試験の期間が比較的短いことから、追跡期間で意味のある要約はできなかった。このため考察しないが、データは表 34 に示す。

CS3B 試験（Pool B）においては、AE の経時的な発現率がおおむね一貫していると思われた。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 試験において、90 日間隔別で評価した場合、AE の発現率は経時的に減少傾向を示した（中間 CSR CS3A、表 98）。負荷投与期間と維持投与期間、又は負荷投与期間中のコホート 1（6-mg 等価負荷用量）とコホート 2（12-mg 等価負荷用量）の間で、AE の種類又は発現率に臨床的に有意な差はなかった（中間 CSR CS3A、12.1.2.2 項）。このことは、CS3A 試験は他の試験と比してより長期期間の試験であり、CS3A 試験期間中を通じて被験者に継続的な改善が認められたことによる可能性がある。

乳児期発症型 SMA（Pool C）の被験者全員において、最初の 90 日間隔の AE 発現率は、CS3B 試験で観察された AE 発現率と同様であると思われる。後期の 90 日間隔の AE 発現率は、CS3A 試験で観察された AE 発現率と同様であると思われる。これは、後期の 90 日間隔の場合に当然予測されることである。なぜなら、それが最も長く試験に参加していた被験者を反映し、CS3A 試験の被験者は治験治療への曝露が最も長かったからである。より長期の曝露による新たな種類の事象はなかった（中間 CSR CS3A、表 98 及び中間 CSR CS3B、表 105）。

SMA と診断された乳児被験者の 90 日間隔での AE 発現率を試験別、治療別に表 12 に示す。

2.1.2.1.2 SMA と診断された乳児被験者において負荷投与期間及び維持投与期間中に発現した有害事象

負荷投与期間及び維持投与期間における AE の発現率を評価するために解析を実施した。

CS3B 試験において、負荷投与期間と維持投与期間で AE の全発現率に顕著な差はなかった。各期間中の AE の全発現率は 2 群間で同様（ISIS 396443 群 vs.対照群：負荷用量：89% vs. 93%；維持用量：83% vs. 89%）であった（中間 CSR CS3B、表 106）。ISIS 396443 群での気道感染の発現率が高いことを例外として、2 つの投与期間又は 2 つの群で、事象の種類に臨床的な顕著な違いは認めなかった。両群の両投与期間に報告された主要な事象は、主に呼吸器系関連の事象（「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」）であった。

CS3A 試験において、20 例の被験者全例で負荷投与期間に AE を発現し、維持投与期間には 17 例中 16 例（94%）で AE を発現した（中間 CSR CS3A、表 100）。2 つの投与期間で、事象の発現率又は種類に臨床的に有意な差は認なかった。両用量コホートの両投与期間で報告された主要な事象は、主なものとして呼吸器系関連の事象（「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」）であった。

SM201 試験（Pool A）において、データカットオフの時点で被験者数及び報告された事象が少なく、意味のあるデータ解析ができないことから、負荷投与期間及び維持投与期間中の AE の解析は実施しなかった。

2.1.2.1.3 SMA と診断された乳児被験者における投与後 24 時間及び 72 時間以内に発現した有害事象

ほとんどの LP 手技に関連する有害事象は、手技実施後 72 時間内で発現することが報告されていることから（Amorim 2012; Silberstein and Marcelis 1992）、LP 手技関連の合併症を検討するために、本解析を特別に実施した。解析に際して、乳児は年長児とは異なり、LP 手技に関連してしばしば発現する頭痛や背部痛などの症状を言葉で伝え、報告することはまだできないことに留意することが必要である。

CS3B 試験（Pool B）において、投与後 24～72 時間以内の AE の全発現率は、ISIS 396443 群が対照群と比較して低かった（ISIS 396443 群 vs. 対照群 : 25% vs. 34%）（中間 CSR CS3B、表 110）。急性呼吸不全、無気肺、及び便秘がそれぞれ ISIS 396443 群のみで 3 例（4%）、咳嗽が対照群のみで 3 例（7%）、発熱が ISIS 396443 群で 2 例（3%）と対照群で 2 例（5%）、肺炎、上気道感染、及び呼吸不全が ISIS 396443 群で 2 例（3%）と対照群で 1 例（2%）発生したことを除けば、すべての事象はそれぞれ被験者 1 例に発現した。嘔吐は、全体では ISIS 396443 投与群がシャム対照群と比較して投与群で一般的に少なかったが（15% vs. 20%）（表 29）、ISIS 396443 投与群（4 例［5%］）で腰椎穿刺後 72 時間以内に嘔吐が報告されたのに対し、シャム対照群でその時間内での嘔吐の報告はなかった（表 36）。嘔吐は LP に既知の副作用であり（Morgenlander 1994）、ISIS 396443 投与被験者で LP 後 72 時間以内に報告された嘔吐は、その LP 手技と関連している可能性がある。全体として、投与後の詳細なモニタリングにより安全性上の懸念はなかった。

CS3A 試験において、投与後 24 時間又は 72 時間以内に発現した AE は、治験治療又は治験薬投与と関連なしと思われ、投与直後の安全性上の懸念は特定されなかった。CS3B 試験で観察された嘔吐の頻度と同様の頻度（2 例、10%）で認められた。ISIS 396443 投与のための LP 手技後の AE の発現率及び特徴は、LP 手技を受ける小児の一般集団でのデータと同様であった（中間 CSR CS3A、12.1.2.3 項）。

Pool C において投与後 24 時間又は 72 時間以内に発現した AE は、個別の乳児期発症型 SMA 試験での観察と同様であった。

SM201 試験（Pool A）において、投与後 24 時間又は 72 時間以内に発現した AE は、各 1 例（6%）の反射亢進、発熱、及び頻脈を除き、治験治療との因果関係は関連なしと考えられ、反射亢進、発熱、及び頻脈は、治験治療又は治療薬と関連している可能性が考えられた（表 45）。SM201 試験での事象は CS3A 及び CS3B 試験での事象と同様であると思われたが、投与後 24～72 時間以内に試験 SM201 のみで、貨幣状湿疹、反射亢進、好中球減少、蒼白、処置後不快感、及び呼吸性アシドーシスがそれぞれ 1 例（6%）、腹部膨満及び皮膚炎が 2 例（12%）報告された（表 35 及び表 36）。

投与後 24 時間又は 72 時間以内に 3 つの試験すべて（Pool D）で報告された主要な有害事象について、一定のパターン又は傾向は認められず（表 36）、他の試験の、他の時点で報告された事

象と同様であった。

2.1.2.2 遅発型 SMA の被験者における経時的な有害事象の解析

2.1.2.2.1 遅発型 SMA の被験者における 90 日間隔別の有害事象

試験間に長期間のギャップがあったため、遅発型 SMA を対象とした試験は、本解析に該当しない。例えば、CS2 又は CS10 試験での投与開始がスクリーニングから 180 日（6 ヵ月）以内又は 396 日（13 ヵ月）以上であった場合、被験者は CS12 試験から除外された（中間 CSR CS12、9.1 項）。

2.1.2.2.2 遅発型 SMA 被験者における負荷投与期間及び維持投与期間に発現した有害事象

試験間に長期間のギャップがあったため、遅発型 SMA を対象とした試験は、本解析に該当しない。

2.1.2.2.3 遅発型 SMA 被験者における投与後 24 時間及び 72 時間以内に発現した有害事象

全体として、Pool E における AE の発現率は投与後 24 時間と 72 時間の両期間で同様であったが、AE 報告された被験者数は、投与後 72 時間が投与後 24 時間と比較してわずかに多かった。投与後 24 時間で 41 例（73%）、投与後 72 時間で 46 例（82%）が AE を報告した。

投与後 24 時間に発現した主な SOC 別 AE（発現率>10%）は、「筋骨格系および結合組織障害」（22 例［39%］）、「神経系障害」（13 例［23%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（16 例［29%］）、「胃腸障害」（10 例［18%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（12 例［21%］）であった（表 37）。

投与後 24 時間に発現した主な PT 別 AE は、背部痛（16 例［29%］）、頭痛及び腰椎穿刺後症候群（それぞれ 12 例［21%］）、穿刺部位疼痛（7 例［13%］）であった（表 37）。

投与後 72 時間に発現した主な SOC 別 AE は、「筋骨格系および結合組織障害」（24 例［43%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（23 例［41%］）、「神経系障害」（18 例［32%］）、「胃腸障害」（14 例［25%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（15 例［27%］）であった（表 38）。

投与後 72 時間に発現した主な PT 別 AE は、腰椎穿刺後症候群及び背部痛（それぞれ 19 例［34%］）、頭痛（17 例［30%］）、穿刺部位疼痛及び嘔吐（それぞれ 9 例［16%］）、悪心（6 例［11%］）であった（表 38）。

頭痛や LP 後症候群などの LP 関連事象は、ISIS 396443 臨床試験の乳児よりも小児において高頻度で報告されていた。このことは、小児は、乳児よりも年齢相応により高い言語コミュニケーションスキルを有していることを反映している可能性が最も高い。全体として、投与後 24 時間又は 72 時間に報告された主要な事象は、LP と関連した事象が主であり、投与期間後の詳細なモニタリングにより安全性上の懸念はなかった。

2.1.3 重症度の解析

2.1.3.1 SMA と診断された乳児における重症度別の有害事象

CS3B 試験（Pool B）における ISIS 396443 投与群の重症度別 AE は、軽度が 10 例（13%）、中等度が 18 例（23%）、重度が 44 例（55%）であった。重症度が中等度の主な事象は、発熱（16 例［20%］）（表 39）、重度の主な事象は、急性呼吸不全、及び呼吸窮迫（それぞれ 11 例［14%］）であった（表 43）。

CS3B 試験における対照群の重症度別 AE は、軽度が 3 例（7%）、中等度が 8 例（20%）、重度が 27 例（66%）であった。重症度が中等度の主な事象は、発熱（7 例［17%］）、無気肺（6 例［15%］）、誤燕性肺炎及び上気道感染（それぞれ 5 例［12%］）であった（表 40）。重度の主な事象は、呼吸不全（13 例［32%］）、呼吸窮迫（10 例［24%］）、急性呼吸不全（7 例［17%］）、ウイルス性上気道感染（5 例［12%］）であった（表 43）。

CS3A 試験における重症度別 AE は、軽度が 2 例（10%）、中等度が 9 例（45%）、重度が 9 例（45%）であった。中等度の主な事象は、上気道感染（9 例［45%］）、発熱（5 例［25%］）、鼻咽頭炎及びライノウイルス感染（それぞれ 4 例［20%］）、疼痛、肺炎、及び気道感染（それぞれ 3 例［15%］）であった。2 例以上で報告された重度の事象は、呼吸不全（4 例［20%］）、急性呼吸不全、無呼吸、低酸素症、呼吸窮迫、及びメタニューモウイルス感染（それぞれ 2 例［10%］）であった（中間 CSR CS3A、表 106）。

SM201 試験（Pool A）における重症度別 AE は、軽度が 4 例（24%）、中等度が 9 例（53%）であった。重度の事象の報告はなかった。2 例以上で報告された中等度の AE は、インフルエンザ、発熱、及び上気道感染（それぞれ 2 例［12%］）であった。要注意点として、SOC が「感染症および寄生虫症」で少なくとも 1 件の中等度の事象の発現が 6 例（35%）あり、これにはインフルエンザ及び上気道感染（それぞれ 2 例［12%］）、中耳炎、細気管支炎、気管支炎、膿痂疹、肺炎、ライノウイルス感染）、及び尿路感染（それぞれ 1 例［6%］）が含まれていた（表 41）。

SMA と診断された乳児における重症度別 AE 発現率を試験別、治療別に表 13 に示す。

2.1.3.2 遅発型 SMA 被験者における重症度別の有害事象

遅発型試験での重症度別 AE は、軽度が 15 例（27%）、中等度が 35 例（63%）、重度が 6 例（11%）であった（表 42）。主な中等度の AE は、背部痛及び頭痛のそれぞれ 8 例（14%）、腰椎穿刺後症候群及び上気道感染のそれぞれ 7 例（13%）であった。2 例以上報告された重度の AE は、2 例報告されたウイルス性肺炎（4%）のみであった（表 44）。

遅発型 SMA 患者での重症度別 AE 発現率を試験別、治療別に表 14 に示す。

2.1.4 治験治療との因果関係別の解析

2.1.4.1 SMA と診断された乳児における因果関係別の有害事象

CS3B 試験（Pool B）において、治験責任医師によって治験治療との因果関係が関連ありとされ

た AE はなかった（中間 CSR CS3B、表 32）。治験治療との因果関係が多分関連ありとされた事象は極めて少数であった（ISIS 396443 投与群 vs.シャム対照群：9 例、10 件 vs. 6 例、7 件）（中間 CSR CS3B、表 36）。治験責任医師が試験治療との因果関係が多分関連ありと判定した AE の発現率は、ISIS 396443 群のほうが低かった（ISIS 396443 投与群 vs. シャム対照群：11% vs.15%［表 46 及び表 47］）。

発熱は、ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の両被験者で、治験治療との因果関係が多分関連ありと評価された。投与後 24 時間以内に、ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の両被験者で、発熱が同様の発現率で報告された（5% vs. 7%）。したがって、薬剤と関連する可能性ありとは考えられなかった。さらに頻脈も、ISIS 396443 投与群の 1 例で治験治療との因果関係が多分関連ありと評価された。投与後 24 時間以内に、ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の両被験者で、頻脈は概して同様の発現率で報告された（4% vs.7%）。したがって、頻脈も、薬剤と関連する可能性ありとは考えられなかった。（中間 CSR CS3A、12.1.6 項）。

ISIS 396443 投与群の 1 例が軽度の眼振を発現し、治験治療との因果関係が多分関連ありと評価された。これは投与後 72 時間以内に発現しておらず、間欠性で、水平方向であった。眼振の重症度は軽度とされ、事象は当該被験者の死亡時にも持続していた。本被験者はおよそ 2.5 週後に心肺停止のため死亡した（M2.7.6.3.1 項）。

眼振の新たな追加症例 2 例が CS3B 試験で報告された。1 例は ISIS 3964433 投与群で発現し、治療を受けてから 6 時間以内に報告され、治験責任医師によって治験薬との因果関係が関連なしとされた。2 番目の症例はシャム処置対照の被験者で報告され、やはり治験責任医師によって関連なしと判定された。これらの眼振の追加 2 例の重症度は軽度であり、報告当時、持続していた。全体的に眼振の発現率は ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群間で同様であった（表 32）。

ISIS 3964433 投与被験者で眼振のさらなる症例について、Pool F（ISIS 396443 投与を受けた全被験者）で評価した。その結果、眼振の追加症例 1 例が CS3A 試験で確認された。本事象は重症度が軽度、報告時点で持続していた（中間 CSR CS3A、付録 16.2.7.1、表 1）。

要約すると、眼振の 4 症例が併合安全性データで確認された。未発症乳児又は遅発型 SMA 小児被験者では、眼振が認められず、薬剤曝露を継続したにもかかわらず、報告された症例（重症度はすべて軽度）のいずれにおいても眼振の進行はなく、眼振の発現率が ISIS 3964433 投与群とシャム処置対照群で概して同様であったことから、眼振は薬剤と関連する可能性ありとは判断されなかった。

CS3B 試験（Pool B）において、被験者 1 例において手に軽度の血管炎の疑い（無痛性肢端壊死）、及び両前腕に先天性症状である貧血性母斑を発現し、ISIS 396443 と多分関連ありと評価された（中間 CSR CS3B、付録 16.2.7.1、表 2）。Pool F のデータ精査では、新たな血管炎の症例は確認されなかった。まれではあるが、ISIS 396443 又はその他の薬剤曝露がなくても I 型 SMA の関連で、遠位部壊死の同様の症例が文献で報告されている（Araujo 2009; Rudnik-Schöneborn 2010）。

ISIS 396443 投与被験者で治験治療との因果関係が多分関連ありと判断された AE は、すべて 1 度報告された体温低下、体温上昇、蜂巣炎（右膝）、及び処置後腫脹（LP 部位）であった。医学的レビュー後、Pool B のデータ全体に基づき、これら有害事象のすべてが ISIS 396443 との因果

関係が関連なしと判断された。シャム処置対照被験者で、処置との関連が疑われるさらなる AE は、すべて 1 度報告された疼痛、下痢、嘔吐、及び皮疹であった（表 45）。

CS3A 試験において、2 件の AE は、いずれも重症度が軽度で、治験責任医師によって治験治療との因果関係が関連ありとされた（中間 CSR CS3A、表 107）。被験者 1 例（5%）は Day 29 に一過性の好中球減少（好中球絶対数［ANC］の減少）を発現した。Day 35 に ANC 値の再検査を実施したところ、その時点では治験責任医師により臨床的に有意とはみなされなかった。当該被験者は、本事象の発現時点で関連する他の AE を発現しておらず、ANC 減少の前後に感染は認められなかった。本事象に対する治療及び本事象のための治験薬の変更は行われなかった。被験者 1 例（5%）は Day 498 に、治験治療の直近の投与から 24 時間以内に嘔吐した。本事象は同日（発症からおよそ 5 時間以内）に消失した。治験責任医師は本事象の重症度が軽度であり、LP 処置との因果関係が多分関連あり、かつ、治験治療との因果関係も多分関連ありと判断した。本事象に対する治療及び本事象のための治験薬の変更は行われなかった。

SM201 試験（PoolA）において、被験者の大多数が治験薬との因果関係が関連なし（7 例［41%］）又はほとんど関連なし（3 例［18%］）の AE を発現した（中間 CSR SM201、表 74）。被験者 3 例（18%）は、治験責任医師によって治験薬との因果関係が多分関連ありと判断された AE を発現した。これには、筋力低下及び体重支持困難が 1 例、反射亢進及び頻脈が 1 例、ALT 増加、AST 増加、及び発熱が 1 例であった（表 48；CSR SM201、12.1.3 節）。治験責任医師によって治験薬と多分関連ありとされたすべての AE は回復した（中間 CSR SM201、付録 16.2.7.1、表 1）。

眼振及び貧血性母斑の事象を例外として、治験責任医師が治験治療と多分関連ありと評価した 3 つの乳児期発症型 SMA 試験におけるその他の事象はすべて回復した。治験治療と多分関連ありと評価されて治験治療の中止に至った事象はなかった（表 80）。

2.1.4.2 遅発型 SMA 被験者における関連性別の有害事象

遅発型 SMA 試験（Pool E）において、治験責任医師によって治験治療との因果関係が関連ありとされた AE はなかった。治験治療と因果関係が多分関連ありとされた事象は極めて少数であった。6 例（11%）で 7 件の AE は治験薬と多分関連ありとされた。これらの AE には頭痛（2 例［4%］、2 件）、CSF 白血球（WBC）数増加、心拍数増加、動悸、錯感覚、及び腰椎穿刺後症候群（それぞれ 1 例［2%］で 1 件）が含まれた（表 49）。これらの事象はすべて回復した。治験薬の中止に至った事象はなかった（表 79）。

遅延型 SMA 被験者における因果関係別有害事象の発現率（治験責任医師により関連あり又は多分関連ありと判断された試験ごと）を試験別、治療別に表 16 に示す。

2.1.5 死亡

CS3B 及び CS3A 試験の期間中に被験者の死亡に至った事象は SMA の自然経過と一致している（Oskoui 2007; Wang 2007）。

2.1.5.1 SMA と診断された乳児における死亡

SMA と診断された乳児被験者おける致死的有害事象の発現率を試験別、治療別に表 17 に示す。

乳児期発症型 SMA

CS3B 試験において、ISIS 396443 群で 12 例（15%）、対照群で 13 例（32%）の死亡が報告された。17 例の死亡は呼吸障害（ISIS 396443 群 vs.対照群 : 9% vs. 24%）によるもので、呼吸不全（5% vs. 17%）、急性呼吸不全（1% vs. 2%）、呼吸停止（1% vs. 0%）、及び呼吸窮迫（1% vs. 5%）が含まれた。それぞれの群で 2 例（3% vs. 5%）が心肺停止で死亡した。ISIS 396443 群で 2 例が神経系障害で死亡し、これには心肺停止後の低酸素脳損傷による 1 例及び誤嚥後の低酸素性虚血性脳症による 1 例が含まれた（M2.7.6.3.1 項）。それぞれの群で 1 例が原因不明で死亡した（表 50）。

CS3A 試験において、データカットオフ時点で 4 例（20%）の死亡が報告された。このうち、2 例は呼吸不全（10%）、1 例は窒息（5%）、また 1 例はウイルス性下気道感染（5%）によるものであった（中間 CSR CS3A、表 30）。これら 4 例中 3 例に対して剖検が実施された。これらの被験者について、報告された死因との間に臨床病理学的相関性が認められた。筋肉の未発達及び脊髄前角細胞の消失など、SMA で観察される典型的な変化も剖検時に確認された。非臨床サル毒性試験で観察された空胞と同様の細胞内空胞は認められなかった（M2.4、4.2.2.2 項）。さらなる詳細は剖検報告書、付録 16.2.9 及び M2.7.6.3.2 項に記載する。

さらに、データカットオフ後に CS3A 試験で 1 例の死亡が報告された。

- 生後およそ[redacted]ヵ月で発症した[redacted]歳の女児は生後[redacted]ヵ月で CS3A 試験のコホート 2 に登録された。本被験者は、運動マイルストーン、CHOP INTEND、及び CMAP 評価で改善を示していた。本被験者は粘液栓を発現し、救急搬送中に心停止状態になった。本被験者は蘇生され、挿管された。しかし、MRI により不可逆性の低酸素性虚血性障害が明らかになった後、彼女の両親は生命維持を打ち切る決断をした。

全体的に、CS3B 及び CS3A 試験の被験者で死亡に至った事象は、乳児期発症型 SMA で観察される死因と整合していた（Finkel 2014）。

未発症 SMA 乳児

SM201 試験（Pool A）の期間中に、死亡は報告されなかった（表 50）。これは、試験登録時にすでに発症していた被験者と比較して、未発症 SMA 乳児被験者はベースライン時により健康的であったことと整合している。

2.1.5.2 遅発型 SMA の被験者における死亡

CS1、CS2、CS10、又は CS12 試験（Pool E）では死亡は報告されなかった（表 51）。

2.1.5.3 その他の集団における死亡

CS4、CS11、及び SM202 試験では、安全性データカットオフ日の時点で死亡は報告されていな

かった。

2.1.6 その他の重篤な有害事象

2.1.6.1 SMA と診断された乳児におけるその他の重篤な有害事象

SMA と診断された乳児被験者おける重篤な有害事象の発現率を試験別、治療別に表 18 に示す。

乳児期発症型 SMA

CS3B 試験（Pool B）において、ISIS 396443 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。主な SAE は、呼吸窮迫（ISIS 396443 vs.対照：24% vs. 24%）、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%）、誤燕性肺炎（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。ISIS 396443 群で 6 例以上の被験者に報告されたその他の SAE はなかった（表 8）。

治験責任医師医師によって治験治療との因果関係が関連ありとみなされた SAE はなかった（表 52）。SAE を発現したすべての被験者についての詳細な叙述は M2.7.6.3.1 項に記載する。

CS3A 試験において、16 例で合計 77 件の SAE が報告された（中間 CSR CS3A、表 110）。主な SAE は、呼吸窮迫（6 例［30%］）、呼吸不全（5 例［25%］）、急性呼吸不全、肺炎、及びライノウイルス感染（それぞれ 4 例［20%］）、細気管支炎（3 例［15%］）、無気肺、無呼吸、誤燕性肺炎、メタニューモウイルス感染、ウイルス性肺炎、及びウイルス感染（それぞれ 2 例［10%］）であった。

治験治療との因果関係が関連ありとされた SAE（中間 CSR CS3A、表 109）、又は LP 手技との因果関係が関連ありとされた SAE（中間 CSR CS3A、付録 16.2.7、表 4）はなかった。SAE を発現したすべての被験者についての詳細な叙述は M2.7.6.3.2 項に記載する。

未発症 SMA の乳児

SM201 試験（Pool A）において、合計 5 例（29%）が少なくとも 1 件の SAE を発現した。これらの SAE には、それぞれ 1 例で報告された気管支炎、肺炎、発育不全、及び尿路感染、1 例で報告された腹部膨満及び呼吸窮迫が含まれた（中間 CSR SM201、表 78）。すべての SAE は入院を必要とした。その後、すべての SAE は回復したか、若しくは非 SAE に再分類された。

CS3B、CS3A、及び SM201 試験の乳児被験者で報告された SAE は、乳児期発症型 SMA で見られる事象と同様であった。

SMA と診断された乳児被験者における重篤な有害事象の発現率を表 8 に示す。

2.1.6.2 遅発型 SMA の被験者におけるその他の重篤な有害事象

全体として、計 14 件の累積 SAE が CS2 又は CS12 試験で報告され、すべて治験責任医師によ

って治験治療との因果関係が関連なし（13 件）又はほとんど関連なし（1 件）と評価された。CS1 又は CS10 試験で SAE は報告されなかった。SAE は、呼吸不全、急性呼吸不全、呼吸困難、肺炎、RS ウイルス肺炎、RS ウイルス細気管支炎、下気道感染、ウイルス性肺炎（2 例）、胃腸炎、腰椎穿刺後症候群（2 例）、及び薬剤過敏症（フェンタニル）であった（表 78）。遅発型 SMA の被験者で報告された SAE の大部分は、乳児期発症型 SMA 試験で報告された SAE と概して同様であり、SMA 疾患で見られる事象と同様であった（表 9）。

遅発型 SMA 被験者における重篤な有害事象の発現率を試験別、治療別に表 19 に示す。

2.1.6.3 その他の集団の被験者におけるその他の重篤な有害事象

データカットオフの時点で、CS4、CS11、及び SM202 試験の 31 例で計 75 件の SAE が報告された。治験治療との因果関係が関連ありとされた SAE はなかった。これらの試験でこれまで観察された SAE の大部分は、呼吸器系関連であった（Progress Report CS4、5 項；Progress Report SM202、5 項；及び Progress Report CS11、5 項）。これらの事象は ISIS 396443 による他の臨床試験で観察された事象、及び SMA の自然経過と同様であった（Oskoui 2007; Wang 2007）。

2.1.7 その他の重要な有害事象

2.1.7.1 SMA と診断された乳児被験者における治験治療の中止に至った有害事象

SMA と診断された乳児被験者おける治験治療中止に至った有害事象の発現率を試験別、治療別に表 20 に示す。

乳児期発症型 SMA

CS3B 及び試験 CS3A 試験において、治療の中止に至ったすべての事象は、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（中間 CSR CS3A、12.2.3.1 項；中間 CSR CS3B、12.2.3.1 項）。

未発症 SMA の乳児

SM201 試験で治療の中止に至った事象はなかった（表 53）。

2.1.7.2 遅発型 SMA の被験者における治験治療の中止に至った有害事象

データカットオフの時点で、治験治療の中止に至った AE は報告されていない（表 54）。

2.1.7.3 その他の集団の被験者における治験治療の中止に至った有害事象

CS4、SM202、及び CS11 試験において、安全性データカットオフの時点で、治験治療の中止に至った AE は報告されていない（Progress Report CS4、表 1；Progress Report SM202、表 1；及び Progress Report CS11、表 1）。

2.1.8 叙述

2.1.8.1 SMA と診断された乳児被験者

CS3B 試験で SAE を発現した 89 例の被験者に関する叙述（治験治療との因果関係が多分関連ありと判断された事象の叙述を含む）、及び CS3B 試験で SAE は発現しなかったが、治験治療との因果関係が多分関連ありと判断された事象を発現した 2 例の被験者に関する叙述を M2.7.6.3.1 項に記載する。

CS3A 試験で SAE を発現した 16 例に関する叙述を M2.7.6.3.2 項に記載する。

SM201 試験で SAE を発現した 5 例に関する叙述を M2.7.6.2.3.5.6.2 項に記載する。

2.1.8.2 遅発型 SMA 被験者

CS2 試験における SAE に関する叙述を M2.7.6.1.2.5.6.2 項に記載する。

CS12 試験における SAE に関する叙述を M2.7.6.2.5.5.6.2 項に記載する。

2.1.8.3 その他の集団の被験者

CS4、SM202、及び CS11 試験で発現した SAE に関する叙述を M2.7.6.2.6.4.5.2 項、M2.7.6.2.7.4.4.2 項、及び M2.7.6.2.8.4.5.2 項に記載する。

2.1.9 副作用

包括的アプローチを用いて、ISIS 396443 に対する潜在的な副作用（ADR）を特定した。本アプローチは、無作為化対照試験の AE 発現率の差とともに、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、LP 手技との因果関係についての関連性、及び本疾患の自然経過による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発現した AE について医学的レビューを実施した。

ADR 評価は、現在のところ盲検解除された同時対照との比較を含む唯一の試験、CS3B 試験に焦点をあてた。ADR は、発現率の増加を説明するかもしれない他の臨床学的因子又は交絡因子がないと仮定し、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 AE とした（図 3）。ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群間での 2：1 の被験者無作為割付及び試験の規模に基づき、5%高い発現率を閾値として選択した。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評価した。

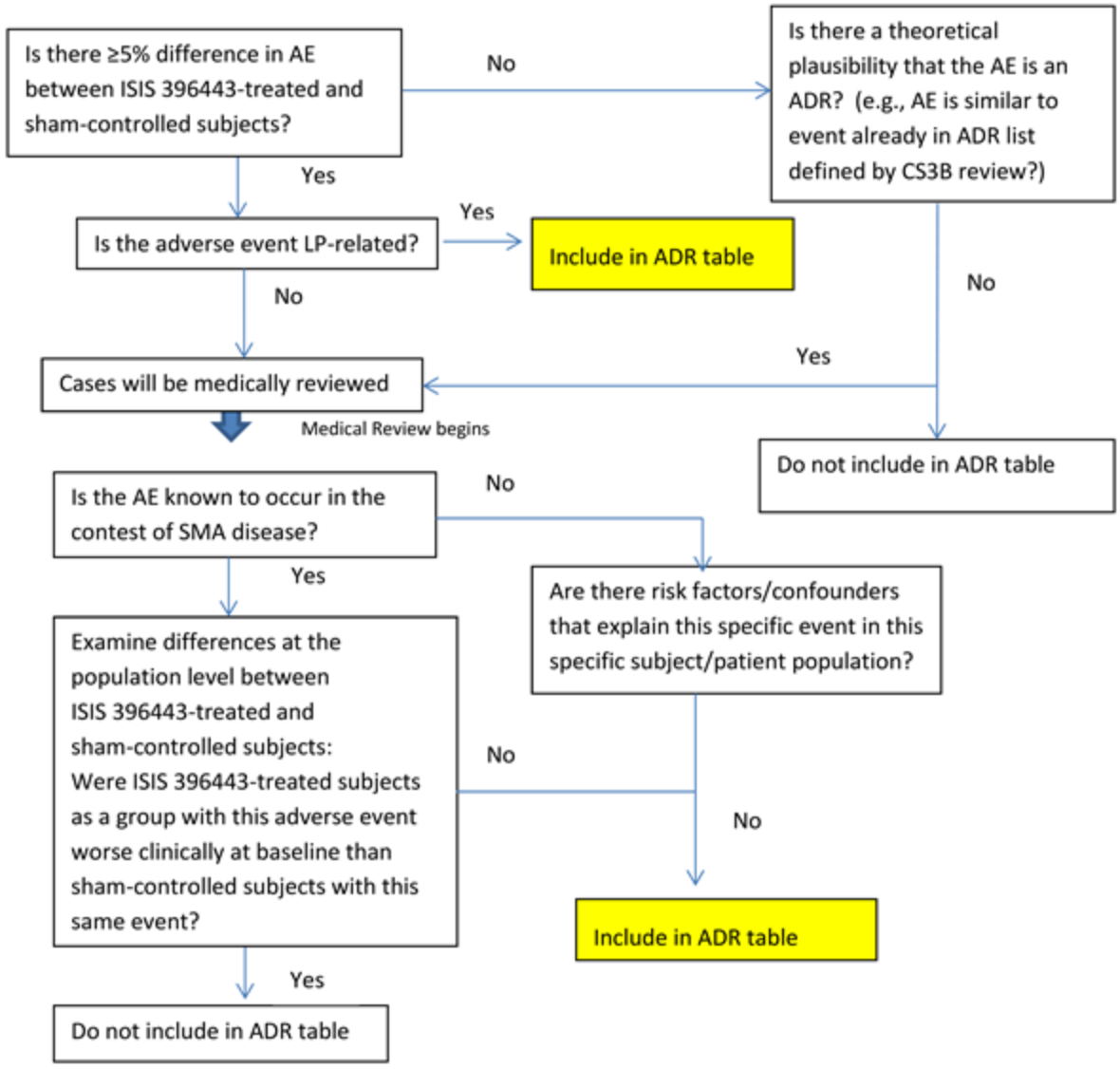
加えて、CS3B 試験及びその他の非盲検試験について、追加の AE の医学的レビューによって ADR 評価を補完し、以下のように、その他の潜在的な ADR を特定した。

- 非臨床的所見と関連するかもしれない事象－ADR としての妥当性について評価した
- 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評価された事象

- LP 手技との因果関係が多分関連ありと評価された事象（乳児被験者においての評価。これには薬剤投与後 72 時間以内に発生した AE の評価が含まれる）

CS3B 試験の ADR 評価は中間データカットオフに基づいたが、本試験で有効性が実証された後にシャム処置対照群の全被験者が ISIS 396443 治療に切り替えられたこと、また、これらの被験者が中間データカットオフから ISIS 396443 への切り替え時点まで追跡された期間が極めて短かったことを考慮すると、安全性評価が変遷する可能性は少ない。

図 3　　CS3B 試験に関する副作用（ADR）の評価



CS3B 試験において、ISIS 396443 投与群での発現率が対照群よりも 5%以上高かった AE は便秘（30% vs. 22%）、肺炎（21% vs. 15%）、鼻咽頭炎（18% vs. 10%）、生歯（14% vs. 7%）、ウイルス性肺炎（8% vs. 2%）、及び気管支炎（6% vs. 0%）であった（中間 CSR CS3B、表 34）。

肺炎、気管支炎及びウイルス性肺炎などの呼吸器感染は、シャム処置対照群よりも ISIS 396443 投与群で多く発現した（発現率の差が 5%以上）。しかし、中間 CSR CS3B、10.2.3 項及び表 49 の病歴に記載されているとおり、ISIS 396443 投与群の被験者の方がベースライン時の臨床状態が不

良であり、肺炎、ベースライン奇異呼吸及び嚥下･哺乳障害の既往歴などベースラインリスク因子を多く有していた。これらのベースライン特性は、呼吸器感染発症の既知のリスク因子である。SMA 患者は、筋力低下の悪化につながりうる再発性呼吸器感染を発症することが多い（Wang 2007）。個々の SAE を検討した場合、発現率の群間差は小さくなった（中間 CSR CS3B、表 38）。また、重篤な呼吸器事象の未調整年間発現率（中間有効性解析集団の全被験者で試験期間中に発現した総事象件数を総追跡人年で割った値）は、ISIS 396443 投与群の方が対照群よりも低かった（2.8 vs. 3.1）（中間 CSR CS3B、11.5.1 項）。このデータ全体を踏まえ、これらの種類の事象が治験薬とほとんど関連せず、むしろベースラインの状態及び SMA の基礎疾患に起因すると考えられる。

鼻咽頭炎の発現率はシャム処置対照群よりも ISIS 396443 投与群で 5%以上高かった。類似の事象は対照群でより多く報告された（例えば、鼻閉の発現率は ISIS 396443 群が 10%で対照群が 15%）（中間 CSR CS3B、表 102）。そのため、また就学前の小児では鼻咽頭炎の発現が非常に多いことから、治験依頼者は鼻咽頭炎を治験薬に関連するとは判断しなかった（Grief 2013）。

生歯及び便秘は、シャム処置対照群よりも ISIS 396443 投与群での発現率が 5%以上高く、いずれも乳児で非常に多い状態である。生歯は、ISIS 396443 投与群の被験者は組み入れ時の年齢が若く、試験参加期間が長いことも一因である。よって、これらの被験者は発達のマイルストーンを達成し、歯牙萌出及び食事変化という正常な発達のマイルストーンを達成する機会があった。特に、最初の 90 日間では生歯の発現率は群間で同様であり（9% vs. 7%）、次の 90 日間では ISIS 396443 投与群でのみ報告され、その後（Day 271-360 及び Day 361-450）はいずれの群でも報告がなかった。便秘は両群で非常に多く、発現率の経時的な変動が両群で認められており、時に対照群よりも ISIS 396443 群で発現率が高かった（Day 1-90 は 16% vs. 7%、Day 91-180 は 12% vs. 15%）（中間 CSR CS3B、表 105）。

以上、ISIS 396443 投与群での発現率が対照群よりも 5%以上高かった事象（Pool B）のうち、治験依頼者が副作用と判断したものはなく、治験責任医師が治験薬と関連ありと判定したものもなかった（2.1.4 項の治験薬と関連する事象に関する考察を参照）。

その他の潜在的な ADR を特定するため、CS3B 試験及びその他の非盲検試験における他の AE に関する医学的レビューを行った。

以上の試験の中で、治験責任医師が治験薬と関連ありと判定した事象はなかった。治験薬と多分関連ありと報告された事象が 20 例で発現した。これについては 2.1.4 項で考察を記載した。治験依頼者は、これらの事象の医学的レビューを行った。

非臨床で海馬の空胞変性が認められたことを踏まえ、ヒトでの海馬の病的状態を示すと思われるてんかんを示唆する AE について臨床プログラム（Pool F）の医学的レビューを行った。ISIS 396443 を投与した乳児の剖検検体で海馬の空胞変成は認められず、海馬の病的状態を示唆する AE の報告もなかった。特に、てんかん発作の事象は報告されていない。乳児期発症型 SMA 患者において発作の報告が 2 件あった。1 例で脳損傷、別の 1 例で発作時に急性の病態悪化があり重度の低酸素症及び低ナトリウム血症が発現した。したがって、これらの症例の状況は海馬の病理背景ではてんかん発作と一致せず、むしろ誘発発作が示唆される（Fisher 2014）。

最後に、LP 処置と関連する可能性のある事象の医学的レビューを行った。乳児は LP と関連して発現することの多い頭痛や背部痛などの症状を言葉で訴えることができないため、乳児期発症型 SMA 患者で投与後 72 時間以内に発現した事象のレビューを行った。CS3B 試験では、LP と関連して発現することの多い嘔吐が ISIS 396443 投与群で 72 時間以内に認められた。ただし、これが LP 処置に起因するかどうかは現時点で不明である（2.1.2.1.3 項）。全般に、嘔吐の発現率は ISIS 396443 投与群（12 例、15%）の方がシャム処置対照群（8 例、20%）よりも低く、報告件数は非常に低かった（中間 CSR CS3B、表 102）。SM201 試験の非常に若い未発症 SMA 集団において、治験責任医師が LP 処置と関連ありと判断した AE 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）、硬膜外出血及び体重支持困難（1 例）、処置後腫脹（1 例）及び硬膜下出血（1 例）であった（中間 CSR SM201、付録 16.2.7.1、表 1）。すべての事象は回復した。概して、これらの事象は標準治療及び補助的ガイド法の使用によって管理された LP 処置の失敗（時に複数回の失敗）に関連していた。（中間 CSR SM201、12.1.6 項）。遅発性 SMA 患者では、症状を言葉で訴えることができたため、LP 処置に関連して予想される事象が報告されている（中間 CSR CS12、12.1.3 項）。経時的に複数回の LP 処置を受けた被験者におけるこれらの事象の発現率は、文献で一般に報告されている単回 LP 処置に関連した事象の発現率よりも高かった（Ellenby 2006; Ramamoorthy 1998）。しかし、腰椎穿刺後症候群の LP 処置 1 回あたりの推定発現率は 10.57%（23 例に対する計 312 回の LP 処置で 33 件）で、これは化学療法のため LP を繰り返し行った小児患者で発現した LP 関連 AE の割合を報告した文献の値（13.7%）と同程度である（Keidan 2005）。腰椎穿刺後症候群の発現例の大半は軽度又は中等度と判定された。2 件が重度と判定され、いずれも 3～4 日以内に回復した。長期曝露でも AE プロファイルに違いは認められなかった。特に、投与期間が 1080 日間を超える被験者の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。

以上、治験依頼者による有害事象の詳細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 疾患に関連するか又は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であった。

3 臨床検査値の評価

本項では、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、脳脊髄液［CSF］検査及び免疫原性）結果について述べる。臨床検査データは「シフト」解析を行った。各被験者の検査値を、「低い」（正常範囲下限未満）、「正常」（正常範囲内）又は「高い」（正常範囲上限超）に分類した。各検査機関から収集したデータを含め、初回投与後に収集されたあらゆる検査結果を投与後のベースライン検査結果と定義した。投与前のベースラインから投与後のベースラインの最小値及び最大値までのシフト（変化）を示す（正常範囲との比較）。多くの臨床検査パラメータでは、最大値又は最小値のいずれかの方向（すなわち上昇又は低下）に影響が現れるので、これらを分析した。さらにこのことから、ベースラインから低値及び高値への変化（正常範囲との比較）を算出した。被験者の値が変化した場合、その変化は、正常値から低値又は高値、低値から正常値又は高値、高値から正常値又は低値、若しくは値不明から低値、正常値又は高値のいずれかを示す。各パラメータにおいて、低値への変化の発生は、投与後ベースラインの最小値を用いて要約した。低値への変化には、投与前ベースラインで正常値、高値又は値不明で、かつ投与後ベースラインで少なくとも 1 回当該検査値が得られている被験者を含めた。同様に、各パラメータにおいて、高値への変化の発生は、投与後ベースラインの最大値を用いて要約した。高値への変化には、投与前ベースラインで低値、正常値又は値不明で、かつ投与後ベースラインで少なくとも 1 回当該検査値が得られている被験者を含めた。シフト分析には、すべての血液及び尿試料を用いた。臨床検査値のすべての評価を併合（Pool）して要約した。

ISIS 396443 を投与した乳児期発症型の脊髄性筋萎縮症（SMA）被験者に関して、要約統計量を示している。さらに、個々の治験総括報告書（CSR）でも要約統計量を参照できる。

CS3A 試験及び遅発型 SMA 試験（Pool E）では脳脊髄液（CSF）の赤血球（RBC）、白血球（WBC）、糖及び蛋白を評価した。遅発型 SMA 試験では、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査と同じ方法で、安全性パラメータを分析した。

免疫原性試験（抗 ISIS 396443 抗体陽性）では、スクリーニング陽性と測定結果の確認（陽性結果の確定）の両結果をもって個別サンプルを「抗体陽性」、これ以外を「抗体陰性」とした。被験者が投与期間中又は投与期間終了後の評価期間のいずれかに、1 回でも陽性結果が確認された場合は、当該被験者を「抗体陽性」とした。すべての免疫原性測定サンプルの結果が陰性であった場合、当該被験者を「抗体陰性」とした。これら以外は「抗体未確定」とした。投与期間及び投与期間終了後の評価期間を通して、免疫原性の発現及び発現率を測定し、投与群別に抗体陰性、陽性及び未確定となった被験者数及び割合（%）を要約した。さらに抗 ISIS 396443 抗体陽性の被験者については、その抗体陽性が「持続性」又は「一過性」のいずれに該当するか示した（可能な場合）。ただし、この対象者は、少なくとも 1 回抗体陽性結果が確認され、さらにその後（100 日以降）少なくとも 1 回、追加の免疫原性測定を受けている被験者（陽性、陰性にかかわらず）のみとした。上記基準に適合し、かつ 100 日以後（免疫グロブリンの半減期の約 5 倍）に、少なくとも 2 回以上陽性が確認された被験者を「持続性」抗体反応とした。上記基準に適合するその他すべての被験者は、「一過性」の抗体反応とした。この「持続性」又は「一過性」のいずれの基準にも適合しない残りの抗 ISIS 396443 抗体陽性被験者は、免疫原性の「持続性」又は「一過性」の評価を「ND」（未決定）とした。

臨床検査スケジュールは各 CSR の 9 章で参照可能。

3.1 SMA と診断された乳児における臨床検査値の評価

乳児期発症型 SMA

ISIS 396443 投与被験者のうち、乳児期発症型 SMA の被験者群（Pool C）での臨床検査結果を示す。

ISIS 396443 投与被験者の有害事象に該当する血液学的検査の変化は以下が含まれた：

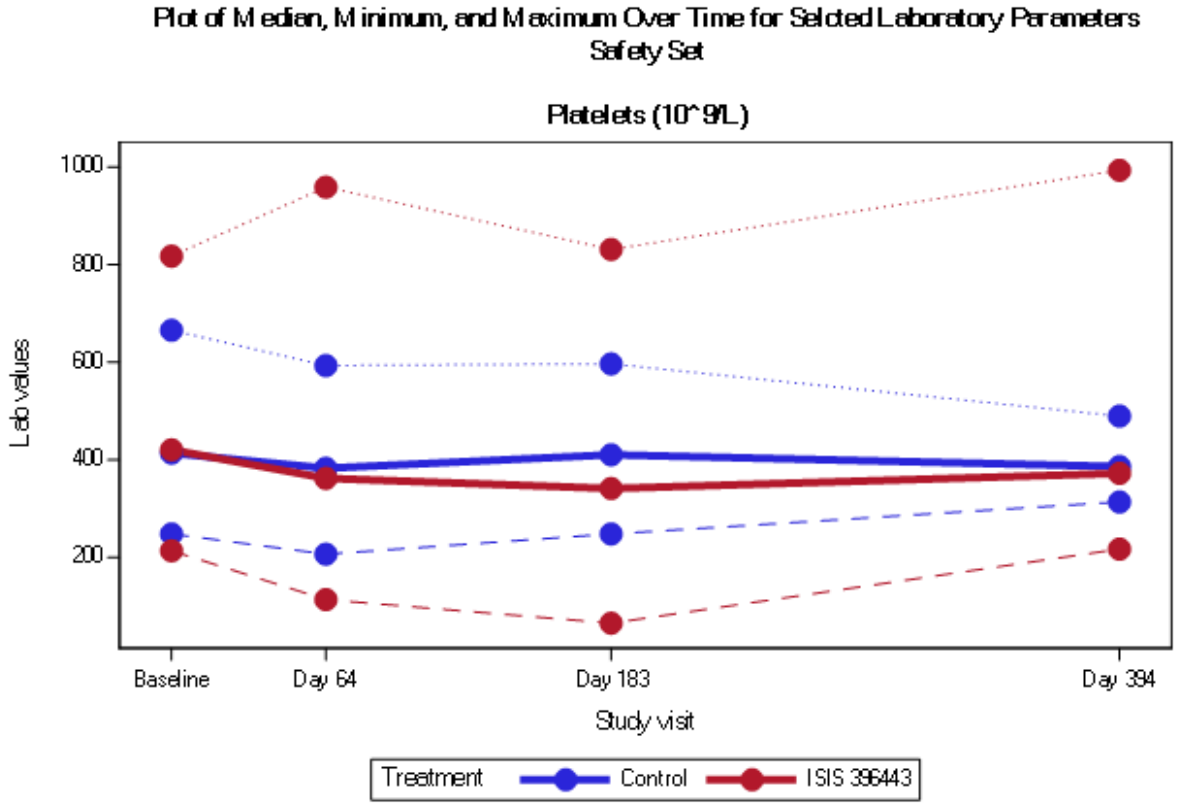
- 貧血（CS3B 試験の 1 例）
- 好中球数増加（CS3B 試験の 1 例［中間 CSR CS3B：表 113］）
- 好中球数増加（CS3A 試験の 2 例）
- 白血球数増加及び貧血（CS3A 試験の 2 例）
- 好中球減少症及び血小板増加症（各 1 例 1 件ずつ［中間 CSR CS3A：表 97］）

3 件を除きすべて回復した。(同一被験者における好中球数増加 1 件及び白血球数増加 1 件と貧血 1 件)。またこれらは、因果関係なしと判断され、治験治療に変更はなかった。

乳児期発症型 SMA 被験者（CS3B 及び CS3A 試験）の血液学的検査で、1 例以上ベースラインから変化を認めたのは、ベースラインから高値に変化したもので、リンパ球数で被験者 69 例中 26 例（38%)、白血球数で 71 例中 20 例（28%)、好酸球数で 30 例中 17 例（57%)、血小板数で 45 例中 15 例（33%)、ヘモグロビン及びヘマトクリット値両検査で 76 例中 14 例（18%)、好中球数 75 例中 14 例（19%)、単球数で 67 例中 9 例（13%)、そして好塩基球数が 71 例中 6 例（8%）であった。ベースラインから低値に変化したものでは、ヘモグロビンで被験者 73 例中 14 例(19%)、ヘマトクリット値で 71 例中 13 例（18%)、単球数で 53 例中 9 例（17%)、血小板数で 75 例中 8 例(11%)、好中球数で 68 例中 8 例(12%)の、リンパ球数及び好酸球数両検査で 77 例中 6 例(8%)、白血球数で 74 例中 5 例（7%)、好塩基球数で 72 例中 4 例（6%)、そして赤血球数で 76 例中 3 例（4%）であった（表 56）血液学的検査として、検査値に特定のパターン又は傾向は認められなかった。

CS3B 試験（Pool B）の ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群で血液学的検査データを比較した。低値及び高値への変化は、両群のすべてのパラメータで認められた。血小板数の正常値から低値への変化の発現率は対照群より ISIS 396443 群で高かった(ISIS 396443 群 11% vs 対照群 0%)（中間 CSR CS3B、表 117)。中間 CSR CS3B の表 116 では、来院時のベースラインからの変化を、特定の臨床検査パラメータについては図 4 に示す。ベースラインでは、血小板数の平均値及び中央値は両群において同程度であったが、ISIS 396443 群で最小値は対照群より低く、最大値は対照群より高かった（ISIS 396443 群：423×10^9 /L［範囲 5～818］ vs 対照群：441×10^9/L［範囲 247～735］)。個々の臨床検査値の一覧を精査したが、ISIS 396443 投与期間中に持続的な血小板減少は明らかではなかった。特に、血小板数が 10 万未満の被験者は、正常な血小板数であっても異常値に近い結果を再度示した。

図 4　　CS3B 試験における血小板数の中央値、最小値及び最大値の経時変化



肝機能について、ベースラインから高値への変化としては、ALT で被験者 73 例中 8 例（11%）、AST で 72 例中 5 例（7%）、直接ビリルビンで 63 例中 5 例（8%）、アルカリホスファターゼで 74 例中 2 例（3%）であった（表 57）。継続的な治験薬の曝露にもかかわらず、ISIS 396443 臨床試験通して、肝機能検査の持続的な増加は認められず、これらの変化の要因は ISIS 396443 によるものではないと思われた。

また、CK 値では高値への変化が 36 例中 13 例（36%）に認められたが、CS3B 試験のシャム処置対照群で 14 例中 4 例（29%）と同程度の変化であったことから、恐らく治験薬との関連性がないと思われた。

腎機能について、ベースラインから高値への変化は、血中尿素窒素が被験者 77 例中 1 例（1%）であった（表 57）。

電解質及び他の血液生化学検査では、すべてのパラメータでベースラインから高値への変化が認められた（表 57）。

有害事象とされた血液生化学検査の変化は以下のとおりである：

- 血中カリウム減少（2 例：1 例は ALT、AST 及び CRP の上昇、クロール及びナトリウムの減少を伴っていた。この 1 例には以下*印を付ける。これらの値はすべて 7 日後の再検査

で正常値に回復した。2 例目の再検査結果は中間データには含まれていない。）

- 肝機能検査異常（1 例：14 日後の再検査で正常値に回復）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（1 例*）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（1 例*）
- 血中クロール減少（1 例*）
- 血中鉄減少（1 例：61 日後に正常値に回復）
- 血中ナトリウム減少（1 例*）

さらに CS3A 試験で、低ナトリウム血症の有害事象と報告された低ナトリウム値が被験者 2 例で報告された。このうち 1 件は、非重篤で、重症度は中等度、ISIS 396443 と関連性のない有害事象として、継続中である。入院が必要なもう 1 件は、重度で、ISIS 396443 と関連性のない有害事象で、非重篤な事象として持続後に回復した（中間 CSR CS3A：12.3.2 項及び付録 16.2.7.1、表 1）。

血液生化学検査として、特定のパターン又は傾向は認められなかった。血液生化学検査値のベースラインからの変化の要約を表 57 に示す。

尿検査結果では、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（表 55）。

脳脊髄液（CSF）は CS3A 試験の被験者について検査した。本試験で CSF 中の赤血球数、白血球数及び蛋白値の上昇は、特に持続的な変化及び関連する臨床症状がなかったことから、すべて腰椎穿刺（LP）の結果と考えられた。これらのデータの詳細は中間 CSR CS3A で参照できる。

<u>未発症 SMA 乳児</u>

SM201 試験で、血液学的検査値の変化と関連する 2 件の有害事象が報告された。好酸球増加症の 1 例（重症度は軽度、治験薬との関連性はほどんと関連なし、継続中）及び好中球減少症の 1 例（重症度は中等度、治験薬との関連性は関連なし、回復）である（中間 CSR SM201 表 69、表 73、表 74、及び付録 16.2.7：表 1）。

血液学的検査において、ベースラインから高値への注目すべき変化としては、好酸球数が被験者 11 例中 10 例（91%）、血小板数が 13 例中 10 例（77%）、赤血球数が 14 例中 5 例（36%）、リンパ球数が 15 例中 3 例（20%）であり、低値への変化としては、単球数が 15 例中 8 例（53%）、ヘマトクリット値が 12 例中 3 例（25%）、血小板数が 15 例中 2 例（13%）、ヘモグロビン値が 13 例中 2 例（15%）、そして好中球数が 2 例中 2 例（100%）であった（表 56）。

肝機能については、ベースラインから高値への変化に関して、ALT が被験者 13 例中 3 例（23%）、AST が 14 例中 2 例（14%）であった（表 57）。全体的に、ALT 及び AST が高値に変化した被験者の上昇は軽微で、これらの値は時間とともに正常値に回復した。ALT 又は AST が高値に変化した 5 例は、本試験のいずれの時点でも、アルカリホスファターゼの上昇を伴わなかった。AST が高値にシフトした 2 例は、スクリーニング時にビリルビン値が高く、高値の印が付けられていた（中間 CSR SM201：付録 16.2.8：表 2）。ALT が高値にシフトした 1 例は、スクリーニング時にビリルビンが高値で、Day -2 から始まった血中非抱合ビリルビン増加及び血中ビリルビン増加の有害事象と関連していた（中間 CSR SM201：付録 16.2.7.1：表 1）。これらの有害事象は Day 29 に回復した。

腎機能については、血中尿素窒素、クレアチニン又はシスタチン C において、ベースラインから高値へ変化した被験者はいなかった（表 57）。

電解質及び他の血液生化学検査値では、ベースラインから高値への変化としては、クレアチンキナーゼ（CK）が被験者 11 例中 7 例（64%）、血糖が 14 例中 4 例（29%）、アルブミンが 14 例中 3 例（21%）、そしてカリウム及びカルシウムの両者が 11 例中 2 例（18%）であった。ベースラインから低値への変化は、蛋白が 12 例中 5 例（42%）であった（表 57）。

CK が高値に変化した被験者 7 例では、概してその上昇のほとんどが一過性と考えられ、多くが交絡因子と関連していた。

尿検査結果では、本試験中に尿検査結果の変化と関連する有害事象の報告はなかった（中間 CSR SM201 表 69）。

以上のことより、未発症 SMA 乳児において、血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査に特定のパターン又は傾向は認められなかった。

3.2 遅発型 SMA 被験者における臨床検査値の評価

遅発型 SMA 被験者対象の試験で、ISIS 396443 と関連性ありと考えられた血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査項目の変化はなかった。また、血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査の各検査値の変化に特定の傾向は認められなかった。血液学的検査、血液生化学検査の値のベースラインからの変化に変動は認められたが、いずれの投与量においても特定の傾向は認められなかった。ISIS 396443 と関連した臨床的に重要な異常はなかった。ISIS 396443 と関連ありとされた血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査項目における変化もなかった。

CSF の安全性臨床検査において、ベースラインから高値への変化としては、赤血球が被験者 33 例中 17 例（52%）、白血球が 51 例中 9 例（18%）、蛋白 53 例中 9 例（17%）、そして血糖が 51 例中 2 例（4%）で、低値への変化としては血糖が 43 例中 7 例（16%）、蛋白が 40 例中 4 例（10%）であった（表 58）。CSF の安全性臨床検査値に有意な変化は認められなかった。

ISIS 396443 12 mg の第 2 回投与時に、被験者 1 例で CSF の白血球増加の有害事象を認めた。この有害事象の重症度は軽度、治験薬又は腰椎穿刺との因果関係が多分関連ありと評価され、約 6 ヵ月後の次回評価時には回復していた（中間 CSR CS12：付録 16.2.7：表 1）。本被験者に、この検査異常と関連する可能性のある症状はなかった。

3.3 免疫原性

7 つの臨床試験のすべての被験者で、血漿中の ISIS 396443 に対する免疫学的反応（ADA）を測定した（詳細は 2.7.2 SCP：3.7 項及び IS09 報告書参照）。

CS1、CS2、CS10 及び SM201 の各試験のすべての臨床免疫原性試料は、ADA に関して陰性であった。CS12、CS3A 及び CS3B 試験では、ADA が低い頻度で認められ、それぞれ 47 例中 2 例（4.3%）、20 例中 1 例（5%）、そして 113 例中 1 例（0.88%）が ADA 陽性と分類された。CS3B 試験の 1 例は、Day 1 の投与前の試料ですでに ADA 陽性であったが、試料採取が ISIS 396443 の

投与前であったことから、本剤との関連性はなしと考えられた。ADA 陽性 4 例のうち 3 例は一過性の反応（1 試料のみ陽性、前後の試料すべてが陰性）と考えられたが、CS12 試験の 1 例は、投与前から投与期間中の Day 351 まで評価した 4 試料の結果から、持続反応と考えられた。ADA 陽性 4 例の報告された力価（最小希釈倍率の 50 倍を含めずに）は、1～16 と極めて低いレンジであった。

ADA 陽性血漿試料は、散発性で血漿濃度と符合しない影響であるように思われたが、同時期及び同投与量の ADA 陰性試料と比較して、脳脊髄液濃度への影響は示さなかった（2.7.2 SCP：3.7 項）。

乳児及び小児への ISIS 396443 髄腔内（IT）投与後の血漿中 ADA の存在は、脳脊髄液及び投与部位の ISIS 396443 濃度には影響しないようである。分布後の脳脊髄液濃度と中枢神経系組織濃度は平衡状態を示している（ISIS PK AS06PK 報告書参照）。

安全性における免疫原性による影響は、抗体値が低いことから正式には解析されていない。代わりに個々のデータを見直した。抗 ISIS 396443 抗体を有する被験者の有害事象を見直したが、注目すべき事象はなかった。さらに、ISIS 396443 投与患者から報告されたすべての薬物過敏症の症例は、他の薬剤が原因であった（詳細は、中間 CSR CS12：11.2.5 項 Immunological Assessments 及び中間 CSR CS3B：11.6.1.3 項 Immunogenicity 参照）。

4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

本項では、バイタルサイン、心電図（ECG）、身体所見及び神経学的所見の結果を示す。

4.1 バイタルサイン

4.1.1 SMA と診断された乳児

乳児期発症型 SMA

CS3B 試験において、有害事象としていくつかのバイタルサイン異常が報告されたが、概してシャム処置対照群より ISIS 396443 投与群で報告件数が少なかった。これらは、発熱（ISIS 396443 投与群 49% vs. シャム処置群 54%）、酸素飽和度低下（10% vs. 22%）、体温上昇（3% vs. 0%）、心拍数増加（1% vs. 2%）、体温低下（1% vs. 2%）、心拍数不整（1% vs. 0%）、頻脈（8% vs. 12%）、徐脈（5% vs. 7%）、高血圧（1% vs. 0%）、心室性頻脈（1% vs. 0%）及び上室性頻脈（1% vs. 0%）であった（表 29）。すべての被験者のバイタルサイン一覧を中間 CSR CS3B の付録 16.2.8：表 9 に示す。

CS3A 試験において、有害事象として報告されたバイタルサインの異常は以下のとおり。発熱（14 例）、低酸素症（4 例）、徐脈（3 例）、頻脈及び酸素飽和度低下（各 2 例）、及び本態性高血圧症、心拍数減少、心拍数増加、高血圧、頻呼吸及び心室性頻脈（各 1 例）（中間 CSR CS3A：表 97）であった。すべての被験者のバイタルサイン一覧を中間 CSR CS3A の付録 16.2.8：表 6 に示す。

バイタルサイン異常と関連する事象を精査したところ、重症度は軽度又は中等度で、その多くがバイタルサイン異常の結果として他の事象に影響して発現していた。このことを考慮し、本試験の被験者の低下した健康状態を考えると、SMA 乳児を対象としたこれら 2 試験のバイタルサイン異常の精査で、ISIS 396443 治療と関連する安全性上の懸念は認められなかった。

未発症 SMA 乳児

SM201 試験において、バイタルサイン異常と関連した報告有害事象は、発熱（3 例［18%］）及び高血圧と呼吸窮迫（1 例［6%］）であった（中間 CSR SM201：表 72）。

被験者 3 例が 7 件の発熱を認め、このうち 3 件は他の事象（処置後腫脹、上気道感染及び尿路感染）に伴った発現であった。重症度は 3 件が軽度、4 件が中等度、治験治療との因果関係は 6 件が関連なし、1 件が多分関連ありと考えられた。これらすべての事象は回復した（中間 CSR SM201：付録 16.2.7：表 1）。

高血圧と呼吸窮迫の事象が 1 例で発現した。軽度であるが重篤な呼吸窮迫は、腹部膨満が回復した同日に発現した（本事象により入院し、経鼻胃挿管された）。BiPAP の予防的使用を開始し、5 日後に呼吸窮迫は回復と考えられた。中等度の高血圧が 44 日後に発現した。両事象ともに治験治療との因果関係は関連なしと考えられ、両事象ともに回復した。

すべての被験者のバイタルサインの一覧を中間 CSR SM201 の付録 16.2.8：表 5 に示す。

4.1.2 遅発型 SMA

遅発型 SMA 対象の試験において、ISIS 396443 投与被験者で心拍数、血圧、呼吸数又は体温の臨床的に有意な副反応はなかった。有害事象として報告されたバイタルサイン異常は、発熱（12 mg 投与群で 3 例）及び体重減少（9 mg 投与群で 1 例）であった。これらの重症度は軽度で、治験治療とほとんど関連なし又は関連なしと考えられた。治験治療の中止又は CS2 試験からの脱落に至る事象はなかった。CS10 試験では、軽度の体温上昇（1 例）及び中等度の低血圧（1 例）を認めたが、いずれも ISIS 396443 と関連なしと考えられた。CS12 試験では、心拍数増加（1 例）、頻脈（1 例）及び発熱（9 例）を認めた。すべての事象は回復し、2 件の発熱（中等度）を除き、重症度は軽度であった。

すべての被験者のバイタルサインの一覧を CSR CS1：一覧 16.2.8.2、CSR CS2：一覧 16.2.8.2、CSR CS10：一覧 16.2.8.2 及び中間 CSR CS12：一覧 16.2.8, 表 14 に示す。

患者集団全体のバイタルサイン異常を精査したが、ISIS 396443 と関連する安全性上の懸念は認められなかった。

4.2 心電図

心電図の定性結果は、総括的な解釈として「正常」、「異常であるが臨床的に有意ではない」又は「異常かつ臨床的に有意である」であった。この評価は乳児期発症型 SMA（Pool B 及び C のみ）［表 59］及び遅発型 SMA（Pool E）［表 60］の被験者についてのみ該当する。

Fridericia 補正 QT 間隔に対して、異常値の分析を行った（Pool A～F）（表 61）。

安全性のための心電図結果を、中間 CSR CS3B：一覧 16.2.8 及び表 10、中間 CSR CS3A：一覧 16.2.8, Table 9、CSR CS1：一覧 16.2.8.6、CSR CS2：一覧 16.2.8.5、CSR CS10：一覧 16.2.8.5 及び中間 CSR CS12：一覧 16.2.8, Table 14 に示す。

CS3B 試験では、のベースラインが正常又は不明から臨床的に有意な異常に変化した被験者が、ISIS 396443 投与群で 5 例（8%）認められたが、シャム処理対照群では認められなかった。ISIS 396443 群の 2 例及び対照群の 1 例は、スクリーニング時点で臨床的に有意でない心電図異常があり、臨床的に有意な異常に変化した。別の複数の被験者では、ベースラインの臨床的に有意な、及び非臨床的に有意な異常心電図を認めた（中間 CSR CS3B：表 134）。すべての臨床的に有意な心電図を精査したが、総合的なパターンは示さなかった。

CS3A 試験では、被験者 3 例に心室肥大を示唆する初めての心電図所見である投与後の心電図異常が認められた。これら 3 例の各被験者について、異常心電図所見のため心エコー検査が施行され、全例が正常又はほぼ正常であった（中間 CSR CS3A：12.4.4 項）。

SM201 試験では、臨床的に有意な異常心電図は報告されなかった。心電図異常と関連する有害事象（頻脈）が 2 例報告された（中間 CSR SM201：付録 16.2.8：表 6）。

遅発型 SMA 被験者を対象とした試験では、心電図所見として有害事象と報告された臨床的に

有意な変化はなかった。

QT 補正間隔を精査した。Fridericia 補正 QT 間隔について異常値分析を行った。CS3B 試験に参加した乳児被験者 4 例の QTc 値は、500 ms を超え、かつベースラインから 60 ms を超えて延長していた（表 61）。他の試験の被験者には、QTc 値が 500 ms を超え、かつベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者はいなかった。ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群について、CS3B 試験の QTc データを比較した。QTc 値の中央値、最小値及び最大値は変動していて、両群間又は評価時点を通して、懸念するような傾向はなかった。スクリーニングの時点で、両群の被験者には QTc 値が 500 msec を超えた被験者があり、ISIS 396443 群の QTc 値の方が高かった（ISIS 396443 群 563 msec vs 対照群 503 msec）。Day 394 を除く各評価時点で、最小及び最大の QTc 値は、ISIS 396443 群の方が継続して高かった。全体として、すべてのグループで各評価時にベースラインから変化しており、QTc の延長及び短縮が両群で認められたが、個別の心電図一覧を精査した結果、特定の傾向はなかった。両群に、60 msec を超える延長及び短縮を示した被験者が認められた。

QTcF 値が 500 ms を超え、かつ 60 msec を超える変化を認めた ISIS 396443 投与被験者 4 例のうち、1 例は Day 112 に心肺停止を発現した。この被験者は有害事象発現前の直近の治験薬投与は Day 70 で、心電図異常は Day 29 に観察されていた。被験者は回復、治験を継続し、最終投与日は Day 183 であった。他の 3 例の被験者はこのような症状の事象又は心血管系事象の報告はなかった。

CS3B 試験の有害事象の精査で、以下の心血管系の事項が確認された：

- トルサード・ド・ポアントの報告はなかった。
- 心臓障害の報告は ISIS 396443 群で対照群より少なかったが（ISIS 396443 群 20% vs 対照群 27%）、心肺停止（6% vs 7%）及び心停止（3% vs 5%）は同程度の発現頻度であった。
- ISIS 396443 群の 1 例で心室性頻脈が発現した。発現前の最終投与日は Day 29 で、Day 59 に発現した。このとき、被験者は呼吸器感染、呼吸困難を伴い、抗生物質で治療された。本事象は回復、被験者は本治験を継続した。なお、本被験者のスクリーニング時の ISIS 396443 投与前の QTc 値は 527 msec で、Day 2 には 400 msec に低下、さらに Day 29 には 490 msec であった。
- 死亡は 2 例で、それぞれの群で 1 例ずつ報告されている（詳細は M2.7.6.3.1 項参照）。
- ISIS 396443 群の死亡 1 例は Day 82 の睡眠中に死亡した。本被験者は、500 msec を超える値も、30 msec を超える延長もなかった（ベースライン：408 msec、Day 2：404 msec、Day 29：415 msec）。
- 対照群の死亡 1 例は Day 31 に死亡した。本被験者の最後の心電図の QTc 値は 460 msec であった。これはベースラインから 40 msec、Day 2（前回）の心電図と比較しても 17 msec 延長していた。

これらの心電図及び心血管系有害事象データは、7 種のアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）の試験で示された、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）機能における生物学的に意味のない変化と一致している（Yu 2016）。

結論として、ISIS 396443 の臨床開発プログラムを通して、心電図異常について、何らかの傾向は確認されず、またこのために治療を中止した被験者もなかった。

4.3 身体所見及び神経学的所見

ISIS 396443 臨床開発プログラムの乳児及び小児の身体所見及び神経学的所見のデータの精査では、SMA 被験者の身体所見及び神経学的所見と一致していた。この精査から異常な変化又は傾向は確認されず、新たな安全性上の懸念もなかった。すべての被験者の身体所見及び神経学的所見の一覧は個別 CSR で参照できる。SMA による二次性の神経学的所見でない所見を表 62 に示す。

5 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1 内因性要因

本項では、内因子（年齢、性別、人種、体重四分位、及び肝・腎機能）を含むサブグループ別での有害事象の解析を含め、ISIS 396443 の安全性について報告する。SMA と診断された乳児及び遅発型 SMA 試験（CS1、CS2、CS10 及び CS12）から適用できるデータを示す。

5.1.1 SMA と診断された乳児

年齢群

未発症及び乳児期発症型 SMA のすべての被験者の年齢別有害事象の発現頻度を、国際医薬用語集 MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計して、表 64 に示す。ISIS 396443 投与被験者計 117 例（Pool D）を、90 日齢未満が 27 例、90 日齢以上が 90 例であった。

1 回以上有害事象を発現した被験者数と割合（%）は、90 日齢未満では 22 例（81%）、90 日齢以上では 83 例（92%）であった。全体として、SOC 別の有害事象の発現頻度は、「血液およびリンパ系障害」（90 日齢未満のほうが 10%以上高い）を除き、90 日齢以上で 90 日齢未満より有害事象の発現率は高かった。全体的に 90 日齢未満の有害事象の発現率が低かったのは、この群に未発症被験者が含まれていることによる影響と思われる。ベースラインにおいてこれらの被験者は、前駆症状のある乳児期発症型 SMA 被験者より健康である。実際に、90 日齢未満群から未発症被験者を除くと（表 63）、両群間のこの差は明らかに小さくなる。呼吸器感染症が 90 日齢未満でより多かったが、これはより幼い未発症被験者がより重度な疾患を発症していることと一致する。

性別

SMA と診断されたすべての乳児の性別別有害事象の発現頻度を、SOC 及び PT で集計して、表 66 に示す。被験者 117 例のうち、60 例が男児、57 例が女児であった。性別別の有害事象の発現頻度に差はなかった。また、最も多かった SOC も同じで、「感染症および寄生虫症」、そして「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、これらは SMA の基礎疾患と一致している。

人種

SMA と診断されたすべての乳児の人種別有害事象の発現頻度を、SOC 及び PT で集計し、表 68 に示す。人種が報告されている被験者 113 例のうち、白人が 93 例、非白人が 20 例であった。人種別の有害事象の発現頻度に差はなかった。また、最も多かった SOC も同じで、「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、そして「胃腸障害等」であった。

体重

未発症及び乳児期発症型 SMA のすべての被験者の体重四分位別有害事象発現頻度を SOC 及び PT で集計し、表 70 に示す。被験者 117 例の四分位数によるサブグループは、体重が 5.42 kg 未満が 29 例、5.42～6.31 kg 未満が 28 例、6.31～7 kg 未満が 28 例、そして 7 kg 以上が 32 例であった。

1 回以上有害事象を発現した被験者の発現率は、体重四分位の各サブグループ間で同じであった。体重四分位サブグループ内で特定の事象を発現した被験者数は極めて少なかった。全サブグループで最も多かった SOC（10%以上）は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、そして「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。以上のことから、体重は有害事象の発現に影響しないと思われた。

5.1.2 遅発型 SMA

年齢群

CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験のすべての被験者全員の年齢別有害事象の発現率を、SOC 及び PT で集計し、表 65 に示す。ISIS 396443 投与した小児は 56 例（Pool E）で、6 歳未満が 28 例、6 歳以上が 28 例であった（表 23）。

有害事象を 1 回以上発現した被験者数と割合（%）は、6 歳未満では 28 例（100%）、6 歳以上では 28 例（100%）であった（表 65）。両年齢群間の有害事象発現頻度はおおむね同様であった。6 歳未満と 6 歳以上で最も多かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（6 歳未満 82% vs. 6 歳以上 75%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（75% vs. 71%）で同様あった。しかし、腰椎穿刺関連事象は、6 歳以上の群からの報告が多かった（腰椎穿刺後症候群：6 歳未満 21% vs. 6 歳以上 61%）。

性別

CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験のすべての被験者の性別別有害事象の発現頻度を、SOC 及び PT で集計し、表 67 に示す。被験者 56 例のうち、男児が 26 例、女児が 30 例であった。性別別の有害事象の発現頻度に差はなかった。また、最も多かった SOC も同じで、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」であった。

人種

CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験のすべての被験者の人種別有害事象の発現頻度を、SOC 及び PT で集計し、表 69 に示す。

有害事象を 1 回以上発現した被験者の発現頻度は、2 つの人種群間で同じであった（100%）。非白人群（7 例）は白人群（49 例）より被験者数が少ないことから、両群間の意味のある比較には限界がある。

体重

CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験のすべての被験者の体重四分位別有害事象の発現頻度を SOC 及び PT で集計し、表 71 に示す。被験者 56 例の四分位数によるサブグループは、体重が 13.4 kg 未満、13.4～19.1 kg 未満、19.1～32.8 kg 未満、そして 32.8 kg 以上がそれぞれ 14 例であった。

有害事象を 1 回以上発現した被験者の発現率は体重四分位別の各サブグループ間で同じであった（100%）。全サブグループで最も多かった SOC（発現率 10%以上）は、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、そして「皮膚および皮下組織障害」であった。

5.1.3 肝不全又は重症腎不全の被験者

肝不全又は重症腎不全の患者は、ISIS 396443 臨床開発プログラムの対象とされていない。SMA の乳児及び小児が肝疾患又は腎不全になりやすいと指摘した公表文献はない。SMA 被験者を対象としたリルゾールの小規模試験では、試験中に肝又は腎不全の発現はなかったと報告されている（Russman 2003）。

ISIS 396443 臨床プログラムにおいて腎不全又は肝不全の有害事象は報告されていない。ISIS 396443 臨床試験では、腎機能の臨床検査パラメータの臨床的に有意な変化は認められなかった。ISIS 396443 臨床試験の数例で、試験期間中のいくつかの評価時点において肝機能検査値が上昇したが、治験薬投与を継続しているにもかかわらず持続的上昇は認められず、これらの変化は ISIS 396443 によるものでないと考えられた（3.1 項）。

既知の ISIS 396443 の薬物動態と 2'-MOE アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）のクラス、対象集団の自然経過、及び臨床並びに非臨床試験によるこれまでの結果を考慮すると、肝臓及び腎臓への作用は予想されず、肝臓又は腎臓障害に特化した試験は実施していない。詳細は M2.7.2：3.5.2 項 特別な患者集団を参照。

5.2 外因性要因

未発症、乳児期発症型及び遅発型 SMA 試験の被験者の地域別有害事象の発現頻度を SOC 及び PT で集計し、表 72（Pool A）、表 73（Pool B）、表 74（Pool C）、表 75（Pool D）、表 76（Pool E）及び表 77（Pool F）に示す。

地域としては、北米、欧州及びアジア・太平洋地域であった。集計した解析に含まれる遅発型 SMA 被験者は、北米の治験実施施設で組み入れられた被験者である。総計で、北米では 126 例、欧州では 33 例、そしてアジア・太平洋地域で 14 例の被験者が組み入れられた（Pool F）。

ISIS 396443 を投与したすべての被験者（Pool F）において、「皮膚および皮下組織障害」の SOC の発現率が、欧州（3 例［9%］）又はアジア・太平洋地域（1 例［7%］）より北米で（54 例［43%］）より高かった。この差は、北米における発疹（13 例［10%］）、おむつ皮膚炎（12 例［10%］）及び接触性皮膚炎（6 例［5%］）の PT によるものと思われた。欧州及びアジア・太平洋地域で発疹又はおむつ皮膚炎を発現した被験者は 2 例だけであった（表 77）。

全体としてこれらのデータから、地域による有害事象発現率に臨床的な有意差は示唆されなか

った。

5.3 薬物相互作用

ISIS 396443 では薬物相互作用は予想されない。ISIS 396443 はエキソヌクレアーゼで代謝され、チトクローム P450（CYP450）系では代謝されない。*in vitro* 試験において、ISIS 396443 は CYP450 による代謝の誘導因子でも阻害因子でもなく、また、血漿蛋白結合での競合、又はトランスポーターとの競合又はその阻害において、ISIS 396443 の相互作用の可能性は低いと示唆された（IS12、IS13 及び IS14 の各報告書）。

ISIS 396443 と他の薬物との相互作用に関する臨床試験は実施していない。1.3.3 項で考察するように、臨床試験で最も多かった併用薬は、SMA の典型的合併症の治療薬か、又は腰椎穿刺中の鎮静剤として使用されていた。併用薬の一般的な副作用に対して顕著な相乗作用も認められなかった。また、ISIS 396443 との薬物相互作用の可能性を示唆する有害事象も認められていない。

5.4 妊娠および授乳時の使用

動物による毒性試験において、生殖器官、雌雄の受胎能又は胚胎児の発育に対する影響は認められなかった。妊娠中及び授乳中のヒトでの ISIS 396443 の臨床試験データはない。

5.5 過量投与

ISIS 396443 の全臨床試験を通して過量投与の報告はなく、治験依頼者はヒトでの ISIS 396443 過量投与によるデータは持ち合わせていない。偶発的過量投与に限定した有害事象の報告もない。

過量投与の 1 つの可能性としては、予定量より極めて多い ISIS 396443 が誤投与されたような急性のケースが考えられる。この場合、CSF 中の ISIS 396443 濃度がより高くなる（最高薬物濃度及び濃度時間曲線下面積の両方）。過量投与の試験としてはデザインされていないが、髄腔内（IT）bolus 投与（1 回当たりの投与量 3 mg 以上）による幼若サルでの毒性試験によると、過量投与の結果として、投与直後の急性、一過性の下肢反射が想定される。臨床的にこのような症状が示唆された場合には、臨床徴候及び症状をモニターし、適切な支援的ケア及び必要な対策をとるべきである。

過量投与のほかの可能性として、推奨頻度より多く ISIS 396443 投与してしまうケースが考えられる。このような事例は、ISIS 396443 の臨床試験では認められなかった。

このような状況が発現した場合においても、ISIS 396443 の過量投与を戻す処置法は知られていない。しかし、医療施設において、医療専門家が薬剤を調製、投与することから、ISIS 396443 の過量投与は極めてまれな事象と考えられる。本剤の投与指示及び投与回数は処方者向け情報に明記されている。さらに、ISIS 396443 の薬理作用は、スプライシングの修飾による完全長 SMN タンパク質の修復で、これは天然タンパク質であり、有害な作用は知られていない（M2.4：1.2 項）。

5.6 薬物乱用

標的となる作用機序が異なるため、薬物乱用の可能性は予想されず、薬物乱用を検討する正式な試験も実施していない（M2.4：4.2.10 項）。ISIS 396443 は血液脳関門を通過しにくいため、偶発的な静脈内又は皮下投与による薬物乱用の可能性はない。*SMN2* 遺伝子のスプライシングを調節する mRNA への特異的な結合により、ISIS 396443 が薬物乱用と関連する既知の受容体に結合する可能性は低い。サルでの反復投与毒性試験では、神経行動学的な評価は正常範囲であり、乱用の可能性がないことと一致した。また臨床試験において、気分高揚又は幻覚のような典型的な薬物乱用の有害事象は認められなかった。すなわち、ISIS 396443 の乱用の可能性は低く、管理する物質と区分すべきではない。

ISIS 396443 には向精神を示す特性はなく、気分高揚の副作用もないので、乱用又は誤用の可能性は限定的である。

乱用と関連する可能性がある有害事象を特定するため、関連する有害事象用語を医学的にレビューした。この検討から、ISIS 396443 の安全性プロファイルには、気分高揚又は幻覚のような典型的な薬物乱用の有害事象は含まれないことが確認された。

5.7 離脱症状およびリバウンド現象

ISIS 396443 の中止又はリバウンド効果が生じる可能性を評価するようにデザインした試験は行っていない。乳児期発症型 SMA は生命を脅かす経過をたどるため、試験全体を通して本剤を投与しており、中断はなかった。CS3A 試験から自主的に試験を中止した乳児 1 例は、症状は安定しており、治験責任医師の後観察でも、中止又はリバウンドによる徴候は示されていない。しかし、ISIS 396443 の中止後には最終的に SMA の自然な進行が生じると考えられる。

遅発型 SMA の試験では、小児を組み入れた試験間で中断期間が生じた。例えば、CS1 試験の最終投与から CS10 試験の初回投与までの期間、206～399 日間 ISIS 396443 の投与が中断されたが、中止又は急性のリバウンドは認められなかった。

5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

ISIS 396443 投与中の自動車の運転又は機械の操作能力への影響に関して、試験は実施していない。

6　　市販後データ

ISIS 396443 は市販されていないため、本データは利用できない。

7 全体的な考察及び結論

本製造販売承認申請は、SMA 治療への ISIS 396443 の使用についての認可を得ることを意図している。SMA は進行性の神経変性疾患で、乳児の罹患及び死亡の最も多い遺伝的な要因である。現在利用できる SMA の治療法はない。

SMA は希少疾患である。安全性評価対象として使用した 7 つの臨床試験において、本疾患の様々な臨床的表現型を含む SMA の乳児及び小児患者 173 例に ISIS 396443 を投与した（M2.7.3：表 1）。これには、未発症乳児及び症候性疾患の乳児及び小児（乳児期発症型及び遅発型 SMA）が含まれ、I、II 及び III 型の SMA を反映している。安全性評価の集約にこれら患者集団の安全性データが含まれ、さらに乳児期発症型 SMA を対象とした盲検無作為化比較試験における ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の直接比較も含まれる。さらに ISIS 396443 の盲検臨床試験には乳児及び小児の SMA 患者 170 例が継続的に参加しており、これらの被験者からの統合した SAE の一覧も提供している。

臨床開発プログラムでは、乳児及び小児への ISIS 396443 長期投与も実施しており、被験者 83 例はすでに 360 日間以上試験に参加している。各臨床試験による全体的な ISIS 396443 曝露状況から、本疾患と関連する安全性を適格に評価できる。

ISIS 396443 は髄腔内（IT）経路で投与する 2'MOE ASO である。海外で市販又は後期開発段階にある皮下（SC）又は静脈内（IV）投与による他の ASO は、高用量かつ頻回投与で、より高い全身曝露量とそれに関連する毒性につながっている。これまでの ISIS 396443 の非臨床及び臨床安全性データから、他の SC 投与及び IV 投与の ASO で報告されているこれらの毒性シグナル（重度の血小板減少症等）は示されていない。

臨床開発プログラム全体として、ISIS 396443 を投与した乳児期発症型 SMA の症候性被験者で多かった有害事象は、SMA 疾患で多く認められる事象、一般集団で多く認められる事象、対象年齢でよくみられる事象、又は腰椎穿刺（LP）に関連して多い事象のいずれかと一致した。症候性 SMA の乳児及び小児では、投与量が異なっても、最も多い有害事象は、本質的に「感染症および寄生虫症」及び「呼吸障害」の SOC の範囲となる呼吸器系事象で、報告された事象はすべて SMA による事象と一致していた。ISIS 396443 の臨床試験では、小児における頭痛及び腰椎穿刺後症候群などの LP 関連事象が乳児より多く報告されたが、このことは小児では言語コミュニケーション能力がより高いことを反映していると思われる。そこで、言語コミュニケーション能力がない乳児の LP 関連事象の可能性を評価するため、投与後 24 時間及び 72 時間に報告された有害事象を解析した。この解析では、ISIS 396443 投与群ではシャム処置対照群よりも LP 後 72 時間の嘔吐（LP 手技の既知合併症）の報告が多かったことを示したが、臨床試験全体では嘔吐は両群ともに多く報告された有害事象であった。ISIS 396443 の臨床試験において、LP 手技による感染症などの重篤な合併症（髄膜炎等）は報告されなかった。

未発症 SMA の乳児及び遅発型 SMA 被験者に死亡例は報告されなかった。乳児期発症型 SMA 試験では ISIS 396443 投与群及びシャム処置対照群ともに死亡例が報告された。ISIS 396443 投与群の死亡率はシャム処置対照群の半分であった。両群の死因は、乳児期発症型 SMA の急速な進行及び死亡時に認められる典型的死因と一致した。

2.1.9 項に概略するように、副作用を特定するため詳細な精査を行った。これには、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の有害事象発現頻度の比較が含まれる。またこれは、CS3B 試験及び他の非盲検試験で追加された有害事象の医学的なレビューを補完するものであり、治験責任医師が因果関係を関連あり又は多分関連ありと評価した事象、前臨床データから予想される事象及び可能性のある LP 関連事象の精査が含まれた。副作用は確認されなかった。さらに、ISIS 396443 の長期曝露による新たな系統の事象も確認されなかった。

SMA 症状が現れる前に ISIS 396443 を投与した乳児（AE 13 例［76%］及び SAE 5 例［29%］）では、SMA 診断時にすでに症状が発現していた乳児（AE 92 例［92%］及び SAE 72 例［72%］）より発現頻度が低かった。このことは、試験組入れ時の未発症乳児はベースラインの状態がより健康であることを反映している。またこれには、新たな正常な運動マイルストーンの発達とともに、本試験への参加期間中これが維持されているようであった。

最後に、ISIS 396443 に関して利用できる臨床検査データを精査したが、血液学的又は臨床生化学データに異常なパターン又は傾向は示されず、また、バイタルサイン、心電図又は身体所見にも有害なパターン又は傾向は認められなかった。ISIS 396443 を投与した被験者では運動マイルストーンの発達が示され、さらに神経学的所見も改善した（M2.7.3）。

結論

乳児期発症型 SMA 患者を対象とした無作為化比較試験及び非盲検試験、未発症乳児を対象とした非盲検試験、及び遅発型 SMA の小児を対象とした非盲検試験において、ISIS 396443 の安全性プロファイルを解析した。利用可能なデータの精査の結果、ISIS 396443 曝露による安全性上の懸念はない。ISIS 396443 を投与した被験者から報告された有害事象及び重篤な有害事象の大多数は、SMA に関連して発現する典型的な症状及び頻度の事象と一致した。ISIS 396443 を投与した未発症乳児では、症候性の乳児と比べて有害事象が少なかったが、これは主に、ベースラインの状態がより健康であるためと思われる。またこの状態は、試験参加期間全体を通して維持されていた。さらに、乳児期発症型 SMA の ISIS 396443 群の死亡率は、シャム処置対照群の半分であった。

無作為化比較試験の CS3B 試験により、乳児期発症型 SMA の治療において、ISIS 396443 は良好な安全性と納得できる有効性が実証された。これは未発症被験者を対象とした非盲検試験による良好な安全性及び有効性データにより支持された。また、乳児期発症型 SMA の被験者では、治療によって、SMA の自然経過ではみられない運動マイルストーンにおける到達度が示された。データを総括すると、治験依頼者は、ISIS 396443 が SMA 治療に対して正のベネフィット／リスクプロファイルを示していると考える。明らかにベネフィットがリスクを上回るので、これらの患者ではできるだけ早期に治療を開始すべきである。結論として、治験依頼者は重篤で生命を脅かす SMA の症状及び治療選択肢の欠如を考慮すると、現在のデータから、今回の製造販売承認申請が支持されると考える。

8 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.

Araujo A, Araujo M, Swoboda KJ. Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy. J Pediatr. 2009;155(2):292-4.

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.

Borkowska J, Rudnik-Schoneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz I, et al. Early infantile form of spinal muscular atrophy (Werdnig-Hoffmann disease) with prolonged survival. Folia Neuropathol. 2002;40(1):19-26.

Cho S, Dreyfuss G. A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity. Genes & development. 2010;24(5):438-42. Epub 2010/03/03.

Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. Pediatrics. 2004;114(5):e548-53.

Cobben JM, Lemmink HH, Snoeck I, et al. Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases. Neuromuscul Disord. 2008;18(7):541-4.

Davis RH, Godshall BJ, Seffrood E, et al. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. J Child Neurol. 2014;29(11):1467-72.

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

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

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.

Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. J Pediatr. 2013;162(1):155-9.

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, 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.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-82.

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

Grief SN. Upper respiratory infections. Prim Care. 2013;40(3):757-70.

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

Henry SP, Kim T, Kramer-Stickland K, et al. Toxicologic Properties of 2'-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animals and Man. In: Crooke S, editor. Antisense Drug Technology. 2 ed. New York, New York: CRC Press; 2008. p 327-362.

Hsieh-Li HM, Chang JG, Jong YJ, et al. A mouse model for spinal muscular atrophy. Nat Genet. 2000;24(1):66-70.

Hua Y, Sahashi K, Hung G, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. Genes & development. 2010;24(15):1634-44. Epub 2010/07/14.

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.

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.

Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(11):6307-11.

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

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.

Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. Hum Mol Genet. 1999;8(7):1177-83.

Morgenlander JC. Lumbar puncture and CSF examination. Answers to three commonly asked questions. Postgrad Med. 1994;95(8):125-8, 131.

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.

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

Passini MA, Bu J, Richards AM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. Sci Transl Med. 2011;3(72):72ra18.

Pearn JH. The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type 1). A total population survey in North-East England. Journal of medical genetics. 1973a;10(3):260-5. Epub 1973/09/01.

Pearn JH, Carter CO, Wilson J. The genetic identity of acute infantile spinal muscular atrophy. Brain. 1973b;96(3):463-70.

Poruk KE, Davis RH, Smart AL, et al. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. Neuromuscul Disord. 2012;22(11):966-73.

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

Qu YJ, Ge XS, Bai JL, et al. Association of copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein gene with the natural history in a Chinese spinal muscular atrophy cohort. J Child Neurol. 2015;30(4):429-36.

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

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.

Rudnik-Schöneborn S, Vogelgesang S, Armbrust S, et al. Digital necroses and vascular thrombosis in severe spinal muscular atrophy. Muscle Nerve. 2010;42(1):144-7.

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

Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. Arch Neurol. 2003;60(11):1601-3.

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

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, Scott CB, Reyna SP, et al. Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy. PLoS One. 2009;4(5):e5268.

Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 1994;4(5-6):497-502.

Kynamro - mipomersen sodium injection, solution Package Insert. Chicago, IL: Kastle Therapeutics.

Visser PJ, Vos S, van Rossum I, et al. Comparison of International Working Group criteria and National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2012;8(6):560-3.

von Gontard A, Zerres K, Backes M, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2002;12(2):130-6.

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.

Wirth B, Garbes L, Riessland M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. Current opinion in genetics & development. 2013;23(3):330-8. Epub 2013/04/23.

Yu HB, Zou BY, Wang XL, et al. Investigation of miscellaneous hERG inhibition in large diverse compound collection using automated patch-clamp assay. Acta Pharmacol Sin. 2016;37(1):111-23.

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.

スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

＜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 81
1 医薬品への曝露及び安全性評価計画 83
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 83
1.1.1 SMA の概略 83
1.1.1.1 SMA の遺伝子 83
1.1.1.2 SMA の型 84
1.1.1.3 ISIS 396443 85
1.1.1.4 既承認又は申請中のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤 86
1.1.1.5 生物学的根拠 87
1.1.2 非臨床試験における安全性評価 88
1.1.3 ISIS 396443 の臨床開発計画の概略 89
1.1.3.1 臨床安全性評価の要約 90
1.1.4 全般的な安全性評価計画 96
1.1.5 試験の概要 99
1.1.6 統計的方法及び考察－併合解析 100
1.2 全般的な曝露状況 100
1.2.1 SMA と診断された乳児被験者での曝露状況 100
1.2.2 遅発型 SMA 被験者の曝露状況 107
1.2.3 全母集団の曝露状況 107
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 113
1.3.1 人口統計学的特性及び SMA の自然経過：SMA と診断された乳児 113
1.3.2 人口統計学的特性及び SMA の自然経過：遅発型 SMA 被験者 114
1.3.3 併用療法 114
2 有害事象 116
2.1 有害事象の解析 116
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 117
2.1.1.1 SMA と診断された乳児被験者に比較的よくみられる有害事象 117
2.1.1.1.1 SMA と診断された乳児における器官別大分類別の解析 117
2.1.1.1.2 SMA と診断された乳児における基本語別の解析 118
2.1.1.2 遅発型 SMA 被験者における主な有害事象 119
2.1.1.2.1 遅発型 SMA 被験者における器官別大分類別の解析 119
2.1.1.2.2 遅発型 SMA 被験者における基本語別の解析 119
2.1.2 有害事象の経時的な解析 120
2.1.2.1 SMA と診断された乳児における有害事象の経時的な解析 120
2.1.2.1.1 SMA と診断された乳児における 90 日間隔別の有害事象 120
2.1.2.1.2 SMA と診断された乳児被験者において負荷投与期間及び維持投与期間中に発現した有害事象 120

2.1.2.1.3 SMA と診断された乳児被験者における投与後 24 時間及び 72 時間以内に発現した有害事象 121
2.1.2.2 遅発型 SMA の被験者における経時的な有害事象の解析 122
2.1.2.2.1 遅発型 SMA の被験者における 90 日間隔別の有害事象 122
2.1.2.2.2 遅発型 SMA 被験者における負荷投与期間及び維持投与期間に発現した有害事象 122
2.1.2.2.3 遅発型 SMA 被験者における投与後 24 時間及び 72 時間以内に発現した有害事象 122
2.1.3 重症度の解析 123
2.1.3.1 SMA と診断された乳児における重症度別の有害事象 123
2.1.3.2 遅発型 SMA 被験者における重症度別の有害事象 123
2.1.4 治験治療との因果関係別の解析 124
2.1.4.1 SMA と診断された乳児における因果関係別の有害事象 124
2.1.4.2 遅発型 SMA 被験者における関連性別の有害事象 125
2.1.5 死亡 126
2.1.5.1 SMA と診断された乳児における死亡 126
2.1.5.2 遅発型 SMA の被験者における死亡 127
2.1.5.3 その他の集団における死亡 127
2.1.6 その他の重篤な有害事象 127
2.1.6.1 SMA と診断された乳児におけるその他の重篤な有害事象 127
2.1.6.2 遅発型 SMA の被験者におけるその他の重篤な有害事象 128
2.1.6.3 その他の集団の被験者におけるその他の重篤な有害事象 128
2.1.7 その他の重要な有害事象 128
2.1.7.1 SMA と診断された乳児被験者における治験治療の中止に至った有害事象 128
2.1.7.2 遅発型 SMA の被験者における治験治療の中止に至った有害事象 129
2.1.7.3 その他の集団の被験者における治験治療の中止に至った有害事象 129
2.1.8 叙述 129
2.1.8.1 SMA と診断された乳児被験者 129
2.1.8.2 遅発型 SMA 被験者 129
2.1.8.3 その他の集団の被験者 129
2.1.9 副作用 129
3 臨床検査値の評価 133
3.1 SMA と診断された乳児における臨床検査値の評価 134
3.2 遅発型 SMA 被験者における臨床検査値の評価 138
3.3 免疫原性 138
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 140
4.1 バイタルサイン 140
4.1.1 SMA と診断された乳児 140
4.1.2 遅発型 SMA 141
4.2 心電図 141

4.3 身体所見及び神経学的所見 143
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 144
5.1 内因性要因 144
5.1.1 SMA と診断された乳児 144
5.1.2 遅発型 SMA 145
5.1.3 肝不全又は重症腎不全の被験者 146
5.2 外因性要因 146
5.3 薬物相互作用 146
5.4 妊娠及び授乳時の使用 147
5.5 過量投与 147
5.6 薬物乱用 147
5.7 離脱症状及びリバウンド現象 148
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 148
6 市販後データ 149
7 全体的な考察及び結論 150
8 参考文献 152

略語・略号一覧表

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
ADA	antidrug antibody	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
CDP	clinical development program	臨床開発プログラム
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	clinical study report	治験報告書
ECG	electrocardiogram	心電図
FL	full length	全長
hnRNP	heterogeneous nuclear ribonucleoproteins	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質複合タンパク質
IT	intrathecal	髄腔内
LP	lumbar puncture	腰椎穿刺
2′-MOE	2’-O-(2-methoxyethyl)	2’-O-(2-メトキシエチル)
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NBF	neutral buffered formalin	中性緩衝ホルマリン液
NDA	new drug application	新薬申請
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PT	preferred term	基本語
RBC	red blood cell	赤血球
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RT PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SMA	spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	survival motor neuron	－
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験期間中に発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	治験期間中に発現した重篤な有害事象
TTR	transthyretin	トランスサイエチン

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
ULN	upper limit of normal	正常値上限
US	United States	米国
USPI	United States Prescribing Information	米国添付文書
VLDL	Very low density lipoprotein	超低比重リポタンパク質
WBC	white blood cell	白血球

1 医薬品への曝露及び安全性評価計画

本項では脊髄性筋萎縮症（SMA）の概要、ISIS 396443 の臨床開発計画（CDP）、臨床的安全性の要約、安全性解析及び安全性データの提示に用いる臨床試験、並びに薬剤への曝露及び人口統計学的特徴の評価対象となる臨床試験結果などについて記載する。全体的な安全性評価計画の概要、安全性試験の叙述は 1.1 項に、総合的な曝露の状況は 1.2 項に、試験母集団の人口学的特徴及びその他の特徴は 1.3 項に記載する。

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本新薬承認申請（NDA）は、SMA 治療に ISIS 396443 を使用することを支持するものである。

1.1.1 SMA の概略

SMA は脊髄組織中の脊髄前角における運動ニューロン変性を特徴とする常染色体劣性の神経筋疾患で、四肢及び体幹の随意筋の萎縮及び神経筋の低下を引き起こす（Swoboda 2009）。希少疾患ではあるが、SMA は乳児死亡の最も多い遺伝的原因であり世界的な発症率は出生 10 万人に対して 8.5～10.3 人である（Arkblad 2009; Jedrzejowska 2010; Prior 2010; Sugarman 2012）。最も重症な形態の SMA を有する乳児は、出生時に臨床徴候が認められ、出生後数週間で死亡する。無症候段階の期間は様々だが、通常は疾患の重症度と関連しており、重症度が高いほど症状の発現は早くなる。

1.1.1.1 SMA の遺伝子

SMA は *SMN1* 遺伝子のホモ接合性欠失及びまれに発生する突然変異に起因する SMN タンパク質レベルの低下により引き起こされる。SMN タンパク質の欠如は機能障害、最終的に運動ニューロン死を起こす。SMA は稀少疾患にもかかわらず、単一遺伝子障害による乳児死亡の主要な要因で、幼児期罹患の主な原因でもある（Pearn 1973a; Pearn 1973b; Sugarman 2012）。

SMN1 遺伝子は染色体の逆位重複領域に存在し、そこには *SMN2* と呼ばれる *SMN1* 遺伝子とほぼ同じコピーが存在している。いずれの遺伝子も同じアミノ酸配列でタンパク質をコードしているが、*SMN2* は *SMN1* と 5~11 のヌクレオチドが異なっている（Lorson 1999; Monani 1999）。*SMN1* と *SMN2* との間で異なるヌクレオチドのうちの 1 つであるシトシン-チミジン置換（C-T 置換）は *SMN2* 遺伝子のエクソン 7 の領域に起こり、エクソン 7 をスキップする選択的スプライシングが発生する。その結果、*SMN2* 遺伝子から産生された転写産物の 80～90%はエクソン 7 を欠失し（Cho and Dreyfuss 2010; Wirth 2013）、不完全で不安定な短鎖タンパク質を産生する（Cho and Dreyfuss 2010; Wirth 2013）。*SMN2* 遺伝子の全長転写産物の量が増えるということは SMA 患者の SMN タンパク質を増やすことだと推測される（Hua 2010）。ヒトの *SMN2* 遺伝子のコピー数は多岐にわたる（0～8 コピー）。*SMN2* のコピー数は疾患重症度を予測する重要な因子であり、一般的には *SMN2* のコピー数が多いほど、患者の疾患重症度は低くなる。さらに、2 人以上の子供が SMA 患者の家族では、患者と兄弟姉妹の SMA の型（サブタイプ）が一致している場合が多いことが判明している（Jones 2016; Monges 2016）。

1.1.1.2 SMA の型

SMA の型はこれまで発症年齢及び獲得した最大運動能力に基づいて 0、I、II、III、IV 型に分類されてきた（Finkel 2015）。一般的に、SMA の発症年齢及び重症度は、この遺伝的障害における *SMN2* 遺伝子のコピー数と相関関係がある（Arnold 2015）。ISIS 396443 の臨床開発計画では、Finkel らによる SMA 型の定義を使用した（Finkel 2015）。M5.4 SMA 自然経過報告参照。

0 型

0 型、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）。これらの患者は、*SMN2* 遺伝子を 1 コピー有しており、通常、出生後数週間の内に死亡又は永続的換気が必要となる。

I 型

I 型 SMA は、最も高頻度のタイプであり、患者の約 58%に発症する（Ogino 2004）。疾患の機序に対する理解が深まるに従い I 型 SMA の定義はこの数年で変容してきた。I 型 SMA 患者の場合、*SMN2* 遺伝子のコピーを、通常 2 個又は 3 個有しており、通常の遺伝子型では 2 個の *SMN2* 遺伝子のコピーを有している（Feldkötter 2002）。患者は、生後 6 ヵ月以内に発症し、発症時期が早いほど、予後が悪い（Thomas and Dubowitz 1994）。初期症状は筋緊張低下／floppiness、頭を持ち上げることができない／頭部コントロールがうまくできない、及び運動機能の低下である（Borkowska 2002; Cobben 2008; Farrar 2013; Rudnik-Schöneborn 2009）。嚥下及び口内分泌物の排出は 1 歳になるまでに影響を受ける（Wang 2007）。I 型 SMA 患者の典型的な臨床徴候は自立して座ることが決してできないことである（Russman 2007; Wang 2007）。一般的には、I 型 SMA 患者は、残された手指、足指及び顔以外のすべての動きが生後 18 ヵ月までに不可能となる（Bach 2007a）。運動機能及び周囲との物理的相互作用が限定的であるにもかかわらず、I 型 SMA の患者の知能は標準的である（Chung 2004; von Gontard 2002）。I 型 SMA は、発症時年齢に基づいて、以下のサブタイプに区分される。IA 型 SMA 患者は、子宮内で発症し、生後 2 週間内に診断が行われる。IB 型 SMA 患者では、乳児期に発症し、月齢 3 ヵ月以内に診断される。IC 型 SMA 患者は、乳児期に発症し、月齢が 3～6 ヵ月の間に診断される（Finkel 2015）。

I 型 SMA 患者においては神経筋力の低下による肺疾患の罹患率及び死亡率が高い（Wang 2007）。呼吸筋力低下が要因となり、咳嗽障害、下気道分泌物の排出不能、肺及び胸壁の未発達及び低換気を発症し、患者は肺疾患の合併症を起こすリスクが高くなる。急性呼吸器感染は特に生死に関わりかねない。慢性的な呼吸管理としては気道クリアランス及び非侵襲的な換気補助がある。最小限以下の呼吸補助では I 型 SMA 乳幼児での生後 24 ヵ月以上生存率はわずかで、変動幅は 1.3%から 25%である（Farrar 2013; Ge 2012; Gregoretti 2013）。積極的呼吸補助を行った場合には、24 ヵ月生存率の変動幅は 62%から 74%と改善される（Gregoretti 2013; Mannaa 2009; Oskoui 2007）。気管切開による侵襲的な換気を行えば 24 ヵ月生存率をさらに上げることができる。ある試験では死亡又は永久的換気の複合評価項目に達した患者の年齢の中央値は 13.5 ヵ月であった（Finkel 2014）。

I 型 SMA 患者にとって栄養摂取も重要な懸念事項である。延髄機能障害、嚥下障害及び消化管

運動障害のために患者は低体重であることが多い（Davis 2014; Poruk 2012）。ほとんどすべての患者がいずれは必要不可欠な栄養補助を栄養チューブ（例：経鼻胃管及び胃瘻）に頼らざるを得なくなる（Bach 2007b; Davis 2014; Poruk 2012; Rudnik-Schöneborn 2009）。さらに除脂肪体重の減少及び体脂肪の増加により身体組成に変化がみられる（Davis 2014; Poruk 2012）。.

SMA の小児患者は運動機能が限定されているため、脊柱変形、運動及び日常生活における活動の制限、筋腱の拘縮、痛みの増加リスク、骨の減少、骨折などを発症する。先天性骨折は I 型 SMA 患者にしばしばみられる（Haaker and Fujak 2013）。呼吸器系に重大な影響がある側弯症は若年齢で診断されることが多い（Haaker and Fujak 2013）。

II 型

II 型 SMA は、全症例の約 29%を占める（Ogino 2004）。II 型 SMA 患者の多くは *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）。I 型 SMA と同様に、II 型 SMA 患者においても神経筋力低下に続発する肺疾患の罹患率及び死亡率が高い（Wang 2007）。II 型幼児患者は運動マイルストーンを達成できず、生後 18 ヵ月以内に近位筋の低下及び筋緊張低下が起きる（Finkel 2015）。II 型 SMA 患者の臨床的表現型の範囲は広いが、一般的にこの患者層は自力で座ることはできるが、自力で歩くことはできないと定義される（Rudnik-Schöneborn 2001）。しかしながら、SMA は進行性疾患であることから、自力で座る能力を次第に失う患者もいるということを意味する（Zerres and Rudnik-Schöneborn 1995）。I 型 SMA と同様に、股関節だけでなく側弯症、骨折、上肢及び下肢の拘縮などの整形外科的な合併症も II 型 SMA の特徴である（Haaker and Fujak 2013）。患者の生存期間は短く、2 歳から 40 歳超の範囲である（Faravelli 2015）。

III 型

III 型 SMA は、全症例の約 13%を占める（Ogino 2004）。III 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子コピーを 3 個又は 4 個有している（Feldkötter 2002）。患者は自力で立つことも歩くこともできるが、疾患の進行とともにその能力を失うこともある（Zerres and Rudnik-Schöneborn 1995）。整形外科的な合併症は II 型 SMA 患者と同様である（Haaker and Fujak 2013）。III 型 SMA 患者は、一般的に通常の生存期間である（Arnold 2015; Wang 2007）。

IV 型

IV 型 SMA は、最も軽度のタイプの SMA で、その発症は稀である。IV 型 SMA 患者は、通常 *SMN2* 遺伝子コピーを 4 個以上有している。通常は 20 歳～30 歳を過ぎて発症し（Wang 2007）、その後は軽度から中等度の筋力低下及び障害の増加が起きる。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）。

1.1.1.3 ISIS 396443

ISIS 396443 は均一に化学修飾された 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（2'-MOE ASO）で、*SMN2* メッセンジャーリボ核酸前駆体（pre-mRNA ）のエクソン 7 のイ

ントロン下流において特定の配列と結合するようにデザインされている。ISIS 396443 の *SMN2* mRNA 前駆体への結合により、通常 *SMN2* mRNA 前駆体に結合しているヘテロ核リボヌクレオタンパク質（hnRNP）A1/A2 を置換し、エクソン 7 を含有しないようにスプライシングを抑制する。hnRNP A1/A2 の 置換により成熟 mRNA へのエクソン 7 含有が促進され、それにより全長（FL）SMN タンパク質の産生が増加する（Hua 2008; Rigo 2012）。ISIS 396443 は RNA スプライシング時に除去されるイントロン配列と結合するため、成熟 mRNA の翻訳に対し影響を及ぼさないと考えられる（Hua 2010; Hua 2008）。*SMN2* mRNA のスプライシングを変更し、FL SMN タンパク質の産生を増加させるこの治療法は、SMA 患者に有益な効果をもたらすと期待される。

健常人において、*SMN1* 遺伝子は FL SMN タンパク質を産生し、*SMN2* 遺伝子により生成するタンパク質の大部分は、機能を示さない短鎖タンパク質であり、*SMN2* 遺伝子により生成する FL SMN タンパク質はごくわずかである。SMA 患者においては、SMN タンパク質の産生に関わるのは *SMN2* 遺伝子のみであることから、産生する FL SMN タンパク質量はわずかである。*SMN2* 遺伝子のコピー数は疾病の重症度及び発症年齢と相関性があり、*SMN2* 遺伝子のコピー数が少ないほど、低年齢で発症し、疾病の重症度は高くなる（Qu 2015）。

よって、*SMN2* 遺伝子転写産物中のエクソン 7 含有を促進し、FL SMN2 mRNA の量を増加させて血中 FL SMN タンパク質の総量を増加させるこの治療法は患者に恩恵をもたらす。

1.1.1.4 既承認又は申請中のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤

ISIS 396443 は髄腔内（IT）bolus 投与によって投与される。現在のところ IT 投与アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）製剤は市販されておらず、世界的に IT 投与に共通の影響も知られていない。

海外で安全性データが公表されている ASO 剤は 3 剤（皮下投与［SC］用 2 剤、静脈投与［IV］用 1 剤、Mipomersen、Drisapersen、Eteplirsen）である。

これらの ASO 剤の重要な化学構造は ISIS 396443 と異なり、投与経路も異なる。したがって、SC 又は IV 投与に特異的に関連するこれらの ASO 剤の有害事象(AE)は ISIS 396443 には関係しない。またこれらの ASO 製剤は投与量も投与頻度も高いため、全身曝露が ISIS 396443 と異なり、これらの ASO 製剤で認められた安全性所見は ISIS 396443 にはそれほど当てはまらない。

現在、3 つの ASO 剤のうち Mipomersen sodium（Kynamro®）1 剤のみが米国で市販されており、ホモ接合型家族性高コレステロール血症（HoFH）の治療のためのほかの脂質低下療法及び食事療法との併用で使用されている。Mipomersen sodium はホスホロチオエートオリゴヌクレオチドで、皮下投与される。米国の処方情報（USPI［USPI 2016］）の重要な警告及び注意に記載されているように肝毒性のリスクが知られている。Mipomersen sodium の肝毒性は薬剤の標的と関連がある。Mipomersen sodium は apo-B100 タンパク質をコード化する転写産物の分解をリボヌクレアーゼ H（RNase H）を介して誘発し、超低比重リポタンパク質(VLDL)－トリグリセリド輸送系及び肝臓での脂肪貯蔵機能に障害をもたらす（Visser 2012）。

Drisapersen 及び Eteplirsen はいずれもデュシェンヌ進行性筋ジストロフィーの治療に用いられる。Drisapersen は皮下投与され、有害事象は血小板減少症、腎障害（タンパク尿及び血尿の無症

候性所見、軽度のシスタチン C 増加)、注射部位反応、軽度の肝障害が報告されている(NDA 206031、諮問委員会資料)。Eteplirsen は静脈内投与され、有害事象は非臨床試験での腎機能への影響及び臨床試験の高用量におけるタンパク尿が報告されている(NDA 206488、諮問委員会資料)。

血小板減少症は開発中の皮下投与による ASO 剤の第 III 相試験の被験者により報告(Neuro-TTR:トランスサイレチン[TTR]家族性アミロイドポリニューロパチー患者の治療に投与)された(イオニス・ファーマシューティカルズ webcast 、2016 年 5 月 26 日)。さらに、重篤な血小板減少症が開発中のほかの皮下注用 ASO 剤(Volanesorsen、Apo C-III を標的とし、家族性脂質障害の治療として投与)の第 III 相試験でも報告された。

現在のところ ISIS 396443 の非臨床及び臨床安全性データのエビデンスでは、他の ASO 剤の皮下投与及び静脈内投与で報告された種類の毒性(血小板減少症を含む)を示唆するシグナルは確認されていない(M2.4、及び 5.1.3 項、2 項、3 項を参照)。

1.1.1.5 生物学的根拠

非臨床試験により、ISIS 396443 は、複数の遺伝子組換え SMA マウスモデルの CNS において、*SMN2* mRNA によるエクソン 7 含有を促進することが示されている(Hua 2010; Passini 2011)。*SMN2* トランスジェニックマウスに対して、ISIS 396443 を 7 日間脳室内(ICV)投与し、曝露させた(Hua 2010)。ISIS 396443 非投与のマウスでは、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、約 10%であった。ISIS 396443 を投与することにより、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物の割合は、脳及び脊髄組織において、用量依存的に増加した。最大効果は、175 µg の単回投与により認められた。この用量では、エクソン 7 含有 *SMN2* 転写産物量は、非投与マウスと比べて、3.5 倍に増加した。エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物量の増加に伴い、SMN タンパク質量も増加することが、脊髄組織のウエスタンブロット法により確認されている。SMN タンパク質は、ISIS 396443 を投与したトランスジェニックマウスの運動ニューロンに対して、免疫組織学的染色を行うことにより、可視化することができる(M2.4 参照)。

ISIS 396443 の生物学的根拠を示す臨床データは、症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした非盲検試験(CS3A 試験)中に死亡した小児 SMA 患者から採取した剖検組織により示されている。また、ジョンズ・ホプキンス大学医学部から提供された凍結試料により、対照(未治療)SMA 患者の組織サンプルが得られている。ISIS 396443 による治療が行われた被験者の脊髄その他の CNS 部位から採取したニューロン及び非ニューロン細胞には、SMN タンパク質が検出された。また、治療した被験者では、対照(未治療)SMA 患者と比較して、エクソン 7 を含有する *SMN2* mRNA 量が胸髄組織で高かった。SMA 患者の場合、治療した被験者では、エクソン 7 を含有する *SMN2* 転写産物は、未治療の被験者と比較して、2〜3.2 倍高かったことが、リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)により示されており、この結果は、トランスジェニックマウスで認められた結果と合致していた。また、これらの結果は、絶対 RT-PCR 法を用いた他の分析結果とも合致しており、この分析では、ISIS 396443 の治療が行われた被験者においては、エクソン 7 を含む *SMN2* mRNA の割合が 49%〜67%であったのに対して、未治療被験者では 15%〜24%であった。

動物及びヒトのデータから、ISIS 396443 が予測した機序で生物システムに影響を及ぼしていることが強く示されている。すなわち、未治療の被験者と比較して、治療した被験者において、エ

クソン 7 を含んだ SMN タンパク質をコードする mRNA を増加させ、全長 SMN タンパク質量を増加させる。

1.1.2 非臨床試験における安全性評価

SMA 患者に対する ISIS 396443 の使用を支持するために、ISIS 396443 の薬理学的作用、薬物動態（PK）、組織分布、及び非臨床安全性特性などを、非臨床試験において総合的に評価した。ヒトのみが *SMN2* 遺伝子を持つ種であることが知られている。よって ISIS 396443 の非臨床薬理作用は遺伝子組換え動物モデル又はヒトの細胞によってのみ評価可能である。このため疾患の重症度が異なる SMA マウスモデルを数種類開発した。一般的なアプローチとして遺伝子操作によりマウスの内因性遺伝子を除去し、ヒトの *SMN2* 遺伝子を様々なコピー数で加えた。コピー数が多いマウスモデルは、コピー数が少ないモデルと比較して疾患の重症度が軽度である。ISIS 396443 の薬理学的特性は疾患の重症度が異なる複数のモデルで評価した。薬物動態/薬力学（PK/PD）の関係はヒト *SMN2* 遺伝子を 4 コピー発現している軽症のモデルを用いて検討した（Hsieh-Li 2000）。軽症 SMA マウスモデルで認められた表現型は、尾の喪失及び耳の壊死のみである。ISIS 396443 の有効性は、運動機能及び生存期間への影響が認められる、より重症のマウスモデルを用いて評価した。

反復髄腔内（IT）投与毒性試験にカニクイザルを選んだのは 2 つの大きな理由による。1 つ目は、静脈内（IV）又は皮下（SC）投与を行ったほかのプログラムに基づくと、カニクイザルは ASO の組織分布、細胞取込み、代謝、共通の毒性に対する感受性（例：炎症誘発効果）に関して、最もヒトに近い反応を示す（Henry 2008）。2 つ目は、非ヒト霊長類の神経構造が毒性試験によく使われる他の種と比べてよりヒトに近いことである。よってサルを対象に臨床的に適した方法（IT 投与）で本剤を反復投与できれば、ヒトに IT 投与する際の最も適した安全性及び曝露情報を得ることができる。

実施した非臨床安全性試験の結果は SMA 治療としての ISIS 396443 の臨床開発の裏付けとなる。

幼若カニクイザルを対象とした 14 週間及び 53 週間の試験で観察された顕微鏡変化は、脳の海馬下部に限られ、主な所見は軽微から軽度の限局性の神経細胞の空胞化であった。空砲化の発現は最も集中した投与スケジュールである 14 週間試験で最も多かった（14 週間試験では累積投与量 45 mg、53 週間試験の最高用量群では 52 mg を投与）。さらに 14 週間試験では、1 週間に 3 mg を投与されたサルで最高薬物濃度が認められた（腰椎及び大脳皮質でそれぞれ 169 μg/g、166 μg/g）。5 段階の病理組織所見の程度の基準によると、海馬細胞の空洞化は極微から軽度であり、病理評価者の見解では、この海馬での変化が一般状態又は身体機能に有害な影響を与えるとは考えられない。この解釈は病理組織学的重症度に基づいており、これらの動物の神経行動学的観察で影響が認められていないことからも裏付けられた。この結論は、カニクイザルを対象とした 6 週間 IT 投与の探索試験（396443-AS11 試験）により裏付けられた。カニクイザルの脳切片は 10%の中性緩衝ホルマリン浸漬（10%NBF：毒性試験の標準的な固定法）又はその他の方法（カルノア液浸漬固定、改変カルノフスキー溶液灌流固定、冷凍固定）で固定した。10% NBF で処理された脳切片の海馬領域で空洞化が認められたが、その他の方法で固定された海馬領域の病理組織所見では空胞形成は認められなかった。本探索的試験に基づき、海馬の空胞化は代表的な毒性所見ではない。空洞化の所見は、組織の保存方法及びエンドソーム又はリソソームでの ASO 存在と関連して

いると考えられた。

全身投与の標的器官は肝臓及び腎皮質である。いずれの反復投与毒性試験においてもISIS 396443 の組織中濃度は肝臓及び腎臓で用量依存的に増加した。しかしながら、これらの 2 臓器においては、投与と関連のある毒性所見が認められなかった。このことは、低頻度での IT 投与後の ISIS 396443 の比較的低い血漿中曝露量及び組織中濃度（ASO を全身投与したときの血漿中濃度は≥1000 μg/g［Henry 2008］に対し、ISIS 396443 IT 投与時の肝臓中濃度は≤120 μg/g）に起因すると考えられる。1、3,又は 7 mg 単回 IT bolus 投与したとき、肝臓での ISIS 396443 曝露量は用量依存的であり、肝臓中での推定半減期は約 12 日であった（M2.6.6 Table 3）。

さらに、ISIS 396443 投与に伴い、臨床病理検査への影響、補体活性化への影響、及び全身毒性の所見における変化は認められなかった。ISIS 396443 は、in vitro 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験［エームス試験］及びチャイニーズハムスター卵巣由来［CHO］細胞株を用いた染色体異常試験）及び in vivo 試験（マウス小核試験）で評価した結果、遺伝毒性は認められなかった。科学的根拠に基づく重要性（WOE）アプローチを用いて、ヒトでの ISIS 396443 の発がんリスクを評価した結果に基づき、患者に ISIS 396443 を IT 投与した際の有意な発がんリスクは示されていない。

皮下投与による 2 つの生殖発生毒性試験の結果、受胎能又は胚･胎児発生に対する ISIS 396443 関連の影響は認められなかった。両試験（マウスを用いた受胎能／胚･胎児発生試験、及びウサギを用いた胚･胎児発生試験）とも、最高用量群では 87.5 mg/kg を週 1 回投与した。生体内分布を測定した結果、ISIS 396443 は胎盤を通過せず、したがって母体が曝露しても発生中の胎児に毒性学的に問題となる曝露を生じない。さらに、マウスの出生前・出生後発生試験では、ISIS 396443 は最高 60 mg/kg/週までの用量範囲で有害な影響を示さなかった。

安全性薬理試験において、25 日間の持続 IT 投与後のラットにおいて、肺機能又は心血管機能検査値に被験物質と関連した影響は認められなかった。さらに、安全性薬理パラメータは、サルを用いた ISIS 396443 の反復投与毒性試験でも評価した（ECG 及び CNS への影響の評価）。これらの毒性試験のいずれでも、3 mg/回以上の IT ボーラス投与したときに認められた脊髄下部反射での一過性の低下を除いて、ISIS 396443 の心血管測定値及び呼吸器系パラメータのいずれに対しても影響は認められなかった（M2.4、2.2 項）。

非臨床プログラムの結果に基づき、ISIS 396443 の薬理、PK 及び安全性プロファイルは動物試験及び in vitro 試験で適切に特徴付けられた。サルの IT 投与量に対するヒトの IT 投与量の安全域は、負荷投与期又は維持投与期の累積投与量及び CSF 量の種差（成人の絶対 CSF 量はサルの約 10 倍）に基づいて求めた。ISIS 396443 の非臨床安全性プログラムの結果は、臨床プログラムの妥当性を裏付けており、SMA 治療薬としての承認申請の裏付けとなる適切な安全性データが得られた（詳細は M2.4 参照）。

1.1.3 ISIS 396443 の臨床開発計画の概略

ISIS 396443 臨床開発計画は、様々な SMA 表現型における ISIS 396443 の効果を評価し、SMA 患者全体のアンメットメディカルニーズにこたえることを目的として計画された（M2.7.3、表 1）。

ISIS 396443 の臨床開発計画には未発症 SMA 患者、症候性乳児期発症型 SMA 患者、症候性遅発型 SMA 患者を対象とした 10 試験がある。これらの臨床試験 10 試験のうち、5 試験は遅発型 SMA 患者、2 試験は乳児期発症型 SMA 患者、1 試験は遺伝子診断された未発症 SMA 患者（未発症 SMA）及び 2 試験は症候性乳児期発症型 SMA 及び遅発型 SMA 患者を対象としている。特段の断りがない限り、ISIS396443 は反復投与されている。ISIS 396443 の 10 試験を以下に示す。

- 症候性 SMA
  - 乳児期発症型 SMA
    - **ISIS 396443-CS3B (CS3B)**:乳児期発症型 SMA 患者を対象とした第 III 相多施設共同無作為化シャム処置対照ピボタル試験、日本を含む国際共同試験
    - **ISIS 396443-CS3A (CS3A) :** 症候性乳児期発症型 SMA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検（非対照）支持的試験、海外試験
  - 遅発型 SMA
    - **ISIS 396443-CS4 (CS4)** : 遅発型 SMA 患者を対象とした第 III 相シャム処置対照ピボタル試験、日本を含む国際共同試験
    - **ISIS 396443-CS1 (CS1) :** 第 I 相ファースト・イン・ヒューマン用量漸増単回投与非盲検試験（終了）、海外試験
    - **ISIS 396443-C10 (CS10) :** CS1 試験参加者を対象とした第 I 相多施設共同単回投与非盲検延長試験（終了）、海外試験
    - **ISIS 396443-CS2 (CS2) :** 第 I/IIa 相多施設共同用量漸増非盲検試験（終了、CS1 試験対象者も参加可能）、海外試験
    - **ISIS 36443-CS12 (CS12)**：CS2 又は CS10 試験終了者を対象とした第 I 相多施設共同非盲検延長試験、海外試験
  - 乳児期発症型又は遅発型 SMA
    - **232SM202 (SM202) :** CS3B 又は CS4 試験参加不適格 SMA 患者を対象とした第 II 相シャム処置対照試験、海外試験
    - **ISIS 396443-CS11 (CS11) :** CS12、CS3B 及び CS4 等 ISIS 396443 の治験に参加した SMA 患者を対象とする非盲検延長試験、日本を含む国際共同試験
- 未発症 SMA
  - **232SM201 (SM201)**：遺伝子的に診断された未発症 SMA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検支持的試験、海外試験

1.1.3.1 臨床安全性評価の要約

ISIS 396443 の試験計画に含まれるすべての臨床試験を表 101 及び**図 101** に要約する。上記の試験で示されたように、ISIS 396443 の安全性評価はこれまでのところ全般的に忍容性が高く、安全性プロファイルも許容できることが証明された。乳幼児で観察された有害事象の大半の種類及び出現率は、SMA の自然経過、一般集団と同様の事象、ある年齢に妥当な事象又は腰椎穿刺処置で認められる事象と同様であった。副作用は認められなかった。

図 101 ISIS 396443 の臨床計画の概略

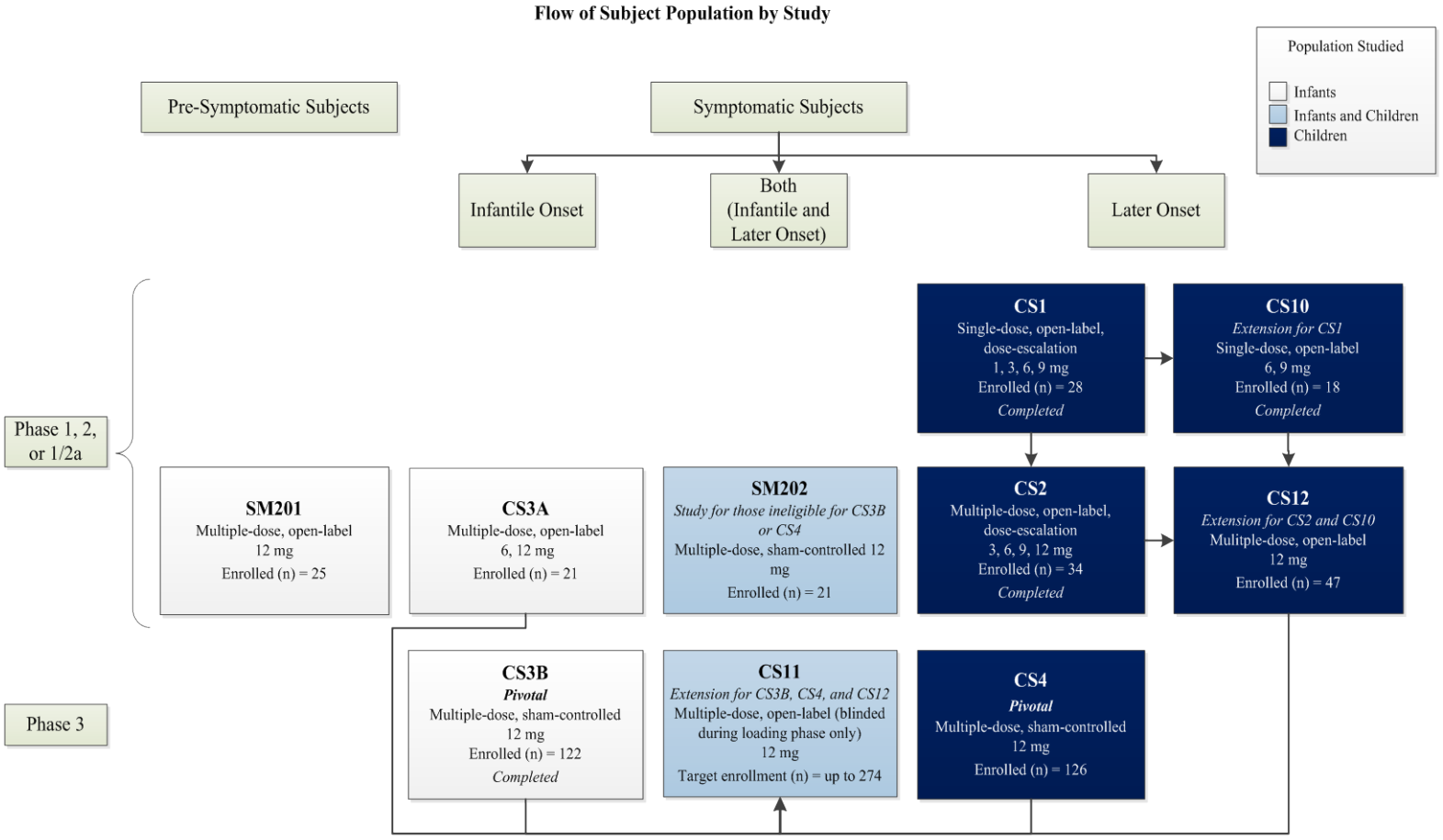


表 101　　完了又は継続中の SMA 患者を対象とした臨床試験の概略

試験 試験の種類 試験の状況 報告書の種類 報告書での記載場所	治験施設数 投与された被験者数（国別）	試験開始日 登録の状況 データカット日又は試験終了日、 登録者数	試験デザイン	治験薬、投与経路 投与方法 試験期間	投与群別の登録被験者数（完了数）
SMA と診断された乳児の臨床試験 – 継続中					
CS3B 第 III 相、安全性及び有効性 継続中 中間報告 5.3.5.1,申請予定の適応症に関する試験報告及び対照試験の関連情報	31 オーストラリア：5 ベルギー： 1 カナダ： 6 フランス： 8 ドイツ： 10 イギリス： 5 イタリア： 9 日本： 3 韓国： 1 スペイン： 11 スウェーデン：3 トルコ：5 米国： 54	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 122 割付け 121 投与	無作為化、二重盲検、反復投与、シャム処置対照	ISIS 396443:　12 mg の ISIS 396443 と等用量の IT 投与又はシャム処置（2：1） 負荷投与：Day 1、15、29、64、 維持投与：Day 183、302 治療期間：約 14 ヵ月；有効性の理由により、治験は早期に中止された。	計 121 被験者：2：1 の割合で無作為化 （完了＝Day 302 までに治験治療を完了した被験者数） ISIS 396443：80 (33) シャム処置：41 (15)
CS3A 第 II 相、安全性及び有効性 継続中 中間報告 5.3.5.2、試験報告及び非対照試験の関連情報	4 米国：17 カナダ： 3	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 21	非盲検、反復投与	ISIS 396443IT 投与： コホート 1 6 mg 等用量の負荷投与及び 12 mg 維持投与 コホート 2 12 mg 等用量の負荷投与及び 12 mg 維持投与 負荷投与： Day 1、15、85 維持投与： Day 253、379、505、631、757、883、1009、1135、1261 総投与期間： 3.7 years	コホート 1： 4 (4) コホート 2： 16 (15)

表 101　　完了又は継続中の SMA 患者を対象とした臨床試験の概略（続き）

試験 試験の種類 試験の状況 報告書の種類 報告書での記載場所	治験施設数 投与された被験者数（国別）	試験開始日 登録の状況 データカット日又は試験終了日、 登録者数	試験デザイン	治験薬、投与経路 投与方法 試験期間	投与群別の登録被験者数（完了数）
SM201 第 II 相、安全性及び有効性 継続中 中間報告 5.3.5.2、試験報告及び非対照試験の関連情報	12 米国： 13 イタリア： 2 オーストラリア: 1 ドイツ： 1 台湾： 2 トルコ： 1	20[redacted] 年 [redacted] 月 継続中 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 20 (登録及び投与完了)	非盲検、多施設共同、国際共同、単群	ISIS 396443:　12 mg （等用量） Day 1、15、29、64 維持投与： Day 183、302、421、540、659、778 総投与期間：約 2.5 年（889 日）	該当なし
遅発型 SMA－完了した臨床試験					
CS1 第 I 相、安全性/忍容性/用量設定 完了 最終報告 5.3.4.2、PD 及び PK/PD 試験報告並びに関連情報	4 米国： 28	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 28	多施設共同、非盲検、単回、漸増	ISIS 396443IT 単回投与: Day 1 コホート 1: 1 mg コホート 2: 3 mg コホート 3: 6 mg コホート 4: 9 mg 総期間： コホート 1、2：29 日（1 ヵ月） コホート 3、4：85 日（3 ヵ月）	コホート 1： 6 (6) コホート 2： 6 (6) コホート 3： 6 (6) コホート 4：10 (10)
CS2 第 I/II 相、安全性及び有効性 完了 最終報告 5.3.4.2、PD 及び PK/PD 試験報告並びに関連情報	4 米国：34	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 34	多施設共同、非盲検、反復投与、漸増 SMA 被験者 2～15 歳	ISIS 396443IT 内投与 コホート 1: Day 1、29、85 に 3 mg コホート 2: Day1、29、85 に 6 mg コホート 3: Day 1、85 に 9 mg コホート 4: Day 1、29、85 に 12 mg 総期間：253 日（8 ヵ月）	コホート 1： 8 (8) コホート 2： 8 (8) コホート 3： 9 (9) コホート 4： 9 (8)

表 101　　完了又は継続中の SMA 患者を対象とした臨床試験の概略（続き）

試験 試験の種類 試験の状況 報告書の種類 報告書での記載場所	治験施設数 投与された被験者数（国別）	試験開始日 登録の状況 データカット日又は試験終了日、 登録者数	試験デザイン	治験薬、投与経路 投与方法 試験期間	投与群別の登録被験者数（完了数）
CS10 第 I 相、安全性及び忍容性 最終 CSR 5.3.5.2、試験報告及び非対照臨床試験の関連情報	4 米国：18	20[redacted]年[redacted]月 完了 20[redacted]年[redacted]月 18	多施設共同、非盲検、 単回、 CS1 の延長	ISIS 396443IT 単回投与: Day 1: コホート 1： 6 mg コホート 2： 9 mg 総期間： 169 days （5 ヵ月半）	コホート 1： 4 (4) コホート 2 ：14 (14)
CS12 第 I 相、安全性及び有効性 継続中 中間報告簡略版 5.3.5.2、試験報告及び非対照臨床試験の関連情報	4 米国： 47	20[redacted]年[redacted]月 完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 47	多施設共同、非盲検 CS2 又は CS10 の延長 CS2 又は CS10 を完了した遅発型 3～17 歳 SMA 被験者	ISIS 396443IT 投与: Day 1、169、351、533 に 12 mg 総期間： 715 日（24 ヵ月）	47 (23)
遅発型 SMA －進行中の臨床試験					
CS4 第 III 相、有効性及び安全性 経過報告（参考資料） 5.3.5.1、申請予定の適応症に関する試験報告及び対照試験の関連情報	*	20[redacted]年[redacted]月 完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 126	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、シャム処置対照 遅発型 SMA 被験者（発症年齢 >6 ヵ月）	ISIS 396443IT 投与：12 mg 負荷投与： Day1、29、85 維持投与： Day 274 総期間：約 16 ヵ月	盲検、集合データとして提示

表 101　　完了又は継続中の SMA 患者を対象とした臨床試験の概略（続き）

試験 試験の種類 試験の状況 報告書の種類 報告書での記載場所	治験施設数 投与された被験者数（国別）	試験開始日 登録の状況 データカット日又は試験終了日、 登録者数	試験デザイン	治験薬、投与経路 投与方法 試験期間	投与群別の登録被験者数（完了数）
他の SMA 患者を対象とした臨床試験－進行中の試験					
SM202 第 II 相、安全性及び有効性 継続中 経過報告（参考資料） 5.3.5.1、申請予定の適応症に関する試験報告及び対照試験の関連情報	*	20[redacted]年[redacted]月 完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 21	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、シャム処置対照	ISIS 396443： Day 1、15、29、64、183、302 に 12 mg （等用量）を IT 投与：に調整）： 総期間：約 15 ヵ月	盲検、集合データとして提示
CS11 CS3B、CS4、及び CS12 の延長試験 継続中 経過報告（参考資料） 5.3.5.2 試験報告及び非対照臨床試験の関連情報	*	20[redacted]年[redacted]月 継続中 安全性に関して 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(安全性に関して) 23	多施設共同、非盲検、反復投与、延長 負荷投与段階は盲検、その後の維持投与段階は非盲検	グループ 1A （CS3B のシャム処置から ISIS 396443）： Day1、15、29、64、184、304、424、544、644、784 に 12 mg グループ 1B （CS3B の ISIS 396443 から ISIS 396443）: Day 1、29、184、304、424、544、644、784 に 12 mg グループ 2A （CS4 のシャム処置から ISIS 396443 ）: Day 1、29、184、304、424、544、644、784 に 12 mg グループ 2B (CS4 の ISIS 396443 から ISIS 396443): Day 1、85、265、445、625、805 に 12 mg 総期間：約 31 から 34 ヵ月	非盲検、集合データとして提示

CSR =治験の総括報告書; IT = 髄腔内; SMA = 脊髄性筋萎縮症
*経過報告に含まれていない情報

1.1.4 全般的な安全性評価計画

ISIS 396443 の製造販売申請の根拠となる安全性データは、乳幼児を対象とした対照試験及び非盲検試験から収集されたものである。被験者は登録時に未発症（SMA の症状を示していない）又は症候性と分類され、さらに診断時の年齢により（6 ヵ月以上、6 ヵ月未満）分類された。安全性併合解析を目的として、症状の有無及び最初の発症時期を基に異なる 6 つの併合解析集団（Pool A～F）を設定した。発症年齢及び疾患の重症度は *SMN2* 遺伝子のコピー数による影響を受けるため、ISIS 396443 の作用機序は遺伝子のコピー数又は、疾患発症年齢にかかわらずすべての患者で同じである。よって、ISIS 396443 の安全性を評価する際に、*SMN2* のコピー数の層別化を行わなかった。

安全性併合解析（Pool A～F）のデータを**表 102** に記載する。

Pool A の安全性データは SM201 試験（未発症 SMA の乳児患者を対象とした ISIS 396443 の非盲検試験）で得た未発症 SMA 乳児のデータである。SMA と診断された時点で未発症であった新生児は、診断時に症候性であった乳児患者とは異なる有害事象のプロファイルを示すと思われるため別解析を実施した。

Pool B 及び C は、症候性乳児期発症 SMA 患者を対象とした試験の安全性データを示している。Pool B は CS3B 試験（症候性乳児期発症 SMA 患者を対象とした ISIS 396443 の無作為化、シャム処置対照試験）の安全性データを示し、ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の比較が可能である。Pool B のデータは可能性がある副作用の評価に用いられる。Pool C は CS3B 試験の ISIS 396443 投与群の安全性データ及び CS3A 試験（症候性乳児期発症 SMA 患者を対象とした ISIS 396443 の非盲検試験）の安全性データを示し、ISIS 396443 を投与された症候性乳児期発症 SMA 患者が経験した安全性に関わる事象を示す。

Pool D は、Pool A と Pool C の併合解析集団であり、ISIS 396443 を投与された SMA（未発症及び発症）と診断されたすべての乳児被験者での全体的な安全性データを示している。

Pool E は遅発型 SMA 小児被験者の安全性データ及び完了した CS1、CS2、CS10 試験、並びに継続中の CS12 試験からの長期安全性データである。遅発型 SMA 被験者のデータは、乳児 SMA 被験者とは異なる表現型を強く示している。遅発型 SMA 被験者の安全性データは、小児と乳児で特異的なリスクを識別するのに有用と考えられる。

Pool F は ISIS 396433 を投与された SMA 被験者が経験した ISIS 396443 に関する全事象を示し、SMA と診断された乳児被験者及び遅発型 SMA 小児被験者試験で得られた安全性データを示す。

上記の試験のほかにも継続中の 3 試験（SM202、CS4、CS11）での重篤な有害事象の集積データを、参考資料として提示する。これらの継続中試験の盲検性を維持するために SM202、CS4、CS11 のデータは安全性併合解析のいずれの Pool にも含まれていない。

各 pool の被験者数を**表 103** に示す。

表 102　SMA 被験者での安全性併合解析に用いられた試験

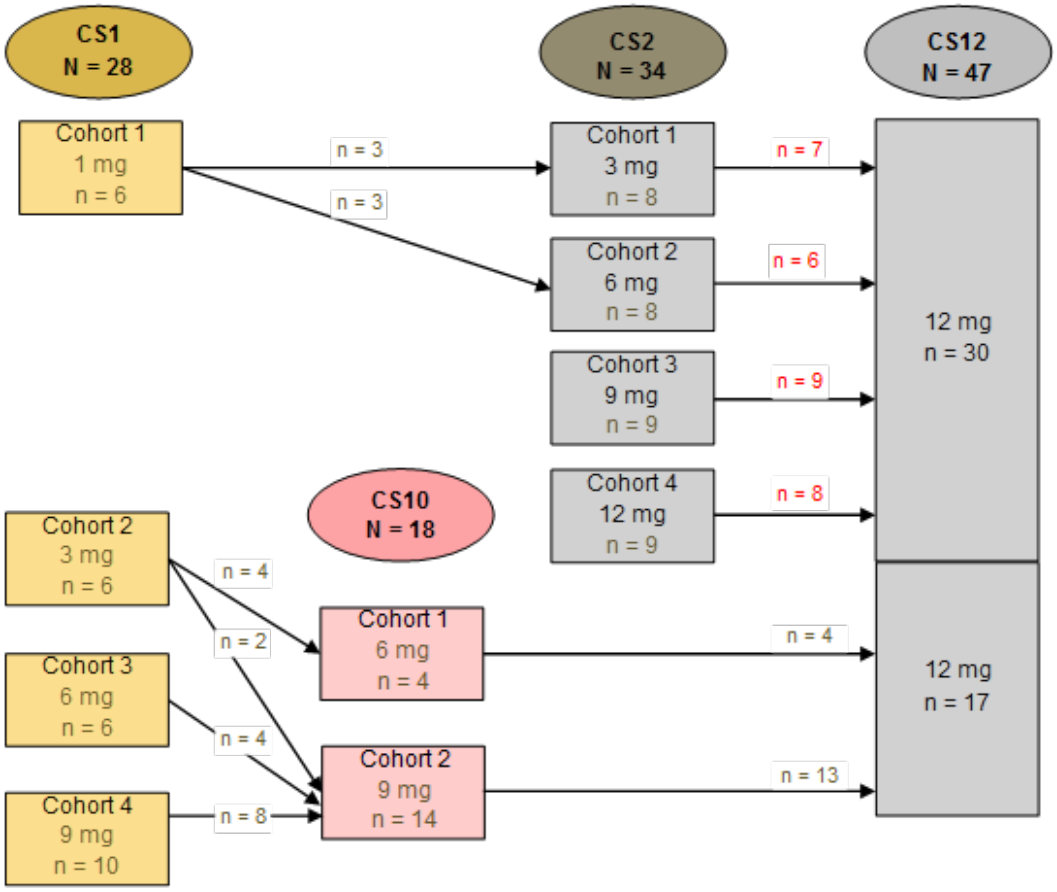
併合解析群	対象試験（期間）	投与群	症例数
Pool A: 未発症 SMA 乳児患者を対象とした非盲検（非対照）試験データ	SM201 (868 日/29 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg	ISIS 396443 [20 例]
Pool B: 乳児期発症型 SMA 患者を対象とした盲検、対照試験データ	CS3B (394 日/13 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg シャム処置対照	ISIS 396443 12 mg [80 例] シャム処置対照 [41 例]
Pool C: 乳児期発症型 SMA 患者を対象とした盲検、対照試験及び非盲検（非対照）試験での全 ISIS 396443 投与被験者データ	CS3B (394 日/13 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg	ISIS 396443 [100 例]
	CS3A (1352 日/45 ヵ月)	ISIS 396443 6 mg × 3 then 12 mg × 9 ISIS 396443 12 mg × 12	
Pool D: Pool A 及び Pool C の併合解析（SMA と診断された乳児患者［未発症及び乳児期発症型］を対象とした盲検、対照試験及び非盲検［非対照］試験での全 ISIS 396443 投与被験者データ）	SM201 (868 日/29 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg	ISIS 396443 [120 例]
	CS3B (394 日/13 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg	
	CS3A (1352 日/45 ヵ月)	ISIS 396443 6 mg × 3 then, 12 mg × 9 ISIS 396443 12 mg x 12	
Pool E: 遅発型 SMA 患者を対象とした非盲検（非対照）試験データ	CS1, CS10, CS2, CS12*	異なる試験での用量の組み合わせ（**図 2** 参照）	ISIS 396443 [56 例]
Pool F: Pool A～E の併合解析（盲検、対照試験及び非盲検［非対照］試験での全 ISIS 396443 投与被験者データ）	SM201 (868 日/29 ヵ月)	ISIS 396443 12 mg	ISIS 396443 [176 例]
	CS3B (394 日/13 ヵ月	ISIS 396443 12 mg	
	CS3A (1352 日/45 ヵ月)	ISIS 396443 6 mg × 3 then 12 mg × 9 ISIS 396443 12 mg × 12	
	CS1, CS10, CS2, CS12	異なる試験での用量の組み合わせ	

SMA = 脊髄性筋萎縮症
*CS1 及び CS2 試験に登録された被験者の内、親試験及びその継続試験に登録されていない特定の被験者の安全性プロフィールを統合した。

表 103 各安全性併合解析群での症例数

未発症及び乳児期発症型 SMA						
	対照試験（CS3B）*Pool B*					
未発症 (SM201): ISIS 396443 *Pool A*	対照	ISIS 396443	症候性（乳児期発症; CS3B 及び CS3A）: ISIS 396443 *Pool C*	未発症及び症候性(SM201, CS3B、及び CS3A): ISIS 396443 *Pool D*	遅発型 CS1、CS10、CS2、CS12: ISIS 396443 *Pool E*	全 ISIS 396443 投与被験者 (Pools D 及び E の併合): ISIS 396443 *Pool F*
20	41	80	100	120	56	176

図 2　CS1、CS10、CS2、及び CS12 試験の間の関連性



Note:　The number of subjects enrolling in a subsequent study is noted (lines with arrows).　The number of doses of ISIS 396443 administered in each study:　1 dose in CS1; 1 dose in CS10; 3 doses of 3 mg, 6 mg, or 12 mg in CS2; and 2 doses of 9 mg in CS2.
N = number of subjects; n = number of subjects in subgroup.
Source:　ISIS 396443-CS12 Interim Clinical Study Report, Figure 3

1.1.5　　試験の概要

ISIS 396443 の継続中の試験（CS3A、SM201、CS12、SM202、CS4、CS11）及び完了した試験（CS3B、CS1、CS2、CS10）の概要を M2.7.3 に示す。試験デザインの詳細は、下記の治験の総括報告書（CSR）又は治験の進行状況報告書（progress report）に記載する。

継続中の試験：

- 中間 CSR CS3A, 9.1 項
- 中間 CSR SM201, 9.1 項
- 中間 CSR CS12, 9.1 項
- Progress Report CS4, 3.3 項

- Progress Report SM202, 3.3 項
- Progress Report CS11, 3.3 項

完了した試験：

- CSR CS3B, 9.1 項
- CSR CS1, 9.1 項
- CSR CS2, 9.1 項
- CSR CS10, 9.1 項

1.1.6 統計的方法及び考察－併合解析

統計的方法及び解析の詳細は統計解析計画書（SAP）M5.3.5.3-3 に記載する。

副作用を判断したアルゴリズムは SAP ではなく 2.1.9 項（図 3）に示す。

1.2 全般的な曝露状況

治験薬に対する曝露は、被験者が治験薬に曝されていたことが判明している日数の合計と定義した。ISIS 396443 の半減期が長いこと、また様々な試験で採用された投与方法を考慮すると、被験者は投与初日から追跡観察の最終日まで治験薬に曝されていたと考えられる。投与回数も記載する。

ある被験者の入手可能なすべてのデータを基に判断した最終来院日/評価日、又は死亡日を、その被験者の試験最終日と定義した。試験を完了した被験者については追跡観察の最終日、継続中の被験者についてはデータカットオフ日を用いて曝露期間を計算した。治験薬への曝露状況は、Pool A~F に関して可能な限り記載している。

報告されているデータによると、ISIS 396443 への全般的な曝露状況は被験者 176 例、266.48 人年である。乳児期発症型 SMA 被験者では被験者 100 例で 91.21 人年、未発症 SMA 被験者 20 例で 16.48 人年、遅発型 SMA 被験者 56 例で 158.79 人年である（表 107）。さらに、約 170 例の被験者が他の盲検試験に参加中である。

他の盲検試験（CS4、CS11、SM202）は継続中で盲検性を維持する必要があることから、試験の盲検性を維持するために、参加している被験者の限られたデータ（重篤な有害事象及び死亡など）のみ解析に含めている。

ISIS 396443 曝露の程度は限定的に見えるが、SMA 自体が希少疾病である。試験に参加した被験者により SMA のスペクトル（未発症 SMA、I 型/II 型/III 型 SMA）は示された。ISIS 396443 の異なる試験を通した全体的な曝露量は多く、本疾患の検討において安全性評価は可能である。

1.2.1 SMA と診断された乳児被験者での曝露状況

未発症又は症候性乳児期発症型 SMA の 120 例の被験者（Pool D）の投与回数の中央値は 5（最低：1、最高：9）であり、43 例（36%）が 6 回投与を受けていた（**表 104**）。

試験期間は 6～944 日、中央値は 309.5 日であった。120 例中 91 例（76%）が 180 日（26 週間）以上投与を受け、全体で 107.69 人年であった（**表 105**）。

表 104　SMA と診断された乳児被験者：投与回数

	未発症: ISIS 396443	症候性（乳児期発症型）			未発症及び症候性: ISIS 396443
		対照試験（CS3B）		対照及び非対照試験: ISIS 396443	
		対照	ISIS 396443		
投与を受けた被験者数	20 (100)	41 (100)	80 (100)	100 (100)	120 (100)
投与回数					
1	1 (5)	2 (5)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
2	0	1 (2)	2 (3)	3 (3)	3 (3)
3	1 (5)	4 (10)	4 (5)	6 (6)	7 (6)
4	2 (10)	15 (37)	20 (25)	22 (22)	24 (20)
5	5 (25)	5 (12)	21 (26)	21 (21)	26 (22)
6	6 (30)	14 (34)	32 (40)	37 (37)	43 (36)
7	5 (25)	0	0	3 (3)	8 (7)
8	0	0	0	5 (5)	5 (4)
9	0	0	0	2 (2)	2 (2)
n	20	41	80	100	120
平均	5.4	4.5	4.9	5.2	5.2
SD	1.54	1.38	1.13	1.46	1.47
中央値	6.0	4.0	5.0	5.0	5.0
25, 75 パーセンタイル	5.0, 6.5	4.0, 6.0	4.0, 6.0	4.0, 6.0	4.0, 6.0
最低, 最高	1, 7	1, 6	1, 6	1, 9	1, 9

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

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

表 104　SMA と診断された乳児被験者：投与回数（続く）

	未発症: ISIS 396443	症候性（乳児期発症型） 対照試験（CS3B） Control	症候性（乳児期発症型） 対照試験（CS3B） ISIS 396443	対照及び非対照試験: ISIS 396443	未発症及び症候性: ISIS 396443
累積投与量（mg）					
n	20	41	80	100	120
平均	54.1	0.0	52.5	55.1	54.9
SD	16.13	0.00	12.52	16.41	16.30
中央値	60.0	0.0	53.5	54.5	54.5
25, 75 パーセンタイル	49.2, 66.4	0.0, 0.0	43.2, 63.8	43.2, 65.8	43.2, 65.8
最小, 最大	10, 71	0, 0	11, 66	11, 90	10, 90

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

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

表 105　SMA と診断された乳児被験者：治験薬への曝露状況

	症候性（乳児期発症型）				
		対照試験（CS3B）		対照及び非対照試験:	未発症及び症候性:
	未発症: ISIS 396443	対照	ISIS 396443	ISIS 396443	ISIS 396443
投与を受けた被験者数	20 (100)	41 (100)	80 (100)	100 (100)	120 (100)
治療及び追跡対象被験者数					
追跡期間					
1～90 days	2 (10)	8 (20)	9 (11)	10 (10)	12 (10)
91～180 days	2 (10)	10 (24)	13 (16)	15 (15)	17 (14)
181～270 days	5 (25)	5 (12)	17 (21)	18 (18)	23 (19)
271～360 days	2 (10)	6 (15)	13 (16)	14 (14)	16 (13)
361～540 days	9 (45)	12 (29)	28 (35)	28 (28)	37 (31)
541～720 days	0	0	0	7 (7)	7 (6)
721～900 days	0	0	0	6 (6)	6 (5)
901～1080 days	0	0	0	2 (2)	2 (2)
1081～1260 days	0	0	0	0	0
1261～1440 days	0	0	0	0	0
1441～1620 days	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 105　SMA と診断された乳児被験者：治験薬への曝露状況（続く）

	未発症: ISIS 396443	症候性（乳児期発症型） 対照試験（CS3B） 対照	症候性（乳児期発症型） 対照試験（CS3B） ISIS 396443	症候性（乳児期発症型） 対照及び非対照試験: ISIS 396443	未発症及び症候性: ISIS 396443
>= 90 days	18 (90)	33 (80)	71 (89)	90 (90)	108 (90)
>= 180 days	16 (80)	23 (56)	58 (73)	75 (75)	91 (76)
>= 270 days	12 (60)	18 (44)	41 (51)	57 (57)	69 (58)
>= 360 days	9 (45)	12 (29)	28 (35)	43 (43)	52 (43)
>= 540 days	0	0	0	15 (15)	15 (13)
>= 720 days	0	0	0	8 (8)	8 (7)
>= 900 days	0	0	0	2 (2)	2 (2)
>= 1080 days	0	0	0	0	0
>= 1260 days	0	0	0	0	0
>= 1440 days	0	0	0	0	0
試験期間（日）					
n	20	41	80	100	120
平均	301.0	226.2	265.0	333.1	327.8
SD	148.55	140.08	123.21	212.81	203.34
中央値	328.5	187.0	280.0	308.0	309.5
25, 75 パーセンタイル	189.0, 422.0	100.0, 387.0	176.0, 393.5	180.5, 400.0	183.5, 400.0
最小, 最大	6, 531	20, 423	6, 442	6, 994	6, 994
総被験者数（人年）	16.48	25.39	58.04	91.21	107.69

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

乳児期発症型 SMA

CS3B 試験は完了した試験である。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータベースロック日として要約データを提示する。ISIS 396443 投与群（Pool B）の被験者 80 例中、20 例（25%）が ISIS 396443 投与を 4 回受けており（負荷投与期を終了したことになる）、32 例（40%）が 6 回（全投与回数）受けていた。対照群の被験者 41 例のうち 15 例（37%）が負荷投与期を終了、14 例（34%）が 6 回（全投与回数）受けた（**表 104**）。

CS3B 試験の投与期間及び投与後追跡期間を合わせると 394 日（約 13 ヵ月）である。対照群の死亡率がより高いことから判断すると、平均して、ISIS 396443 群の試験期間は長かったことがわかる。試験期間の中央値は ISIS 396443 群で 280 日、対照群で 187 日であった。人年数は、ISIS 396443 群で 58.04、対照群で 25.39 であった（**表 105**）。

データカットオフ時点での治験薬の累積投与量は 11～66 mg、ISIS 396443 群の中央値は 53.5 mg であった（**表 104**）。

CS3A 試験は継続中の試験である。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日として要約データを提示する。コホート 1 の被験者は Day 1、15、85 に ISIS 396443 の負荷用量（6 mg 等用量）を IT 投与され、その後、全投与日に維持用量（12 mg 等用量）を投与された。コホート 2 の被験者も同じ投与スケジュールであったが、全投与日（負荷投与及び維持投与期間ともに）に 12 mg 等用量の ISIS 396443 を IT 投与された。

本試験で投与された 20 例の被験者のうち、10 例が 6 回以上投与を受けた。コホート 1 の全被験者 4 例は 6 mg の負荷投与を 3 回、12 mg の維持投与（2～6 回の維持投与）を少なくとも 2 回受けた。コホート 2 の 16 例の被験者のうち 15 例が 12 mg の負荷投与を 3 回受け、13 例が 12 mg の維持投与（3～5 回の維持投与）を少なくとも 1 回受けた（中間 CSR CS3A、表 17）。

治験薬の実際の投与量は 24 ヵ月の小児における 6 mg 及び 12 mg と等用量を年齢に応じて計算した。治験薬の累積投与量は 20.6 mg～90.2 mg、中央値は 70.2 mg であった（中間 CSR CS3A、表 17）。

曝露期間は 62～988 日、中央値は 670 日であった。全体では被験者 20 例中 15 例（75%）が少なくとも 505 日（72 週間）曝露を受けた。コホート 1 では、曝露期間は 263 ～988 日、中央値は 631 日、コホート 2 では、62～848 日、中央値は 670 日であった。曝露期間の人年数は全体で 32.9 人年、コホート 1 で 6.9、コホート 2 で 26.0 であった（中間 CSR CS3A、表 18）。

未発症の乳児 SMA 被験者

SM201 は継続中の試験である。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をカットオフ日としてデータの要約を提示する。被験者は Day 1、15、29、64 に ISIS 396443 の負荷用量（12 mg と等用量）を IT 投与、その後、Day 183、302、421、540、659、778 に維持用量（12 mg と等用量）を投与され、合計で 10 回の投与を受けた。

投与された 20 例のうち 19 例（95%）の未発症 SMA 被験者（Pool A）が、3、4、5、6 又は 7 回の投与、1 例（5%）が 1 回投与を受けた。中央値は 6 回であった（**表 104**）。

曝露期間に関しては、大半の被験者（18 例［90%]）が 90 日以上、16 例（80%）が 180 日以上、12 例（60%）が 270 日以上、9 例（45%）が 360 日以上であった。中央値は 328.5 日（6～531 日）であった（**表 105**）。

1.2.2 遅発型 SMA 被験者の曝露状況

ISIS 396443 の半減期は長いため、異なる試験間の時間枠も曝露中に含まれる。被験者の試験間の時間枠を以下に示す。

- CS1 試験を完了して CS2 試験に参加した被験者：264～398 日
- CS1 試験を完了して CS10 試験に参加した被験者：206～399 日
- CS2 試験を完了して CS12 試験に参加した被験者：19～242 日
- CS10 試験を完了して CS12 試験に参加した被験者：61～259 日

遅発型 SMA 被験者 56 例（Pool E）の投与回数の中央値は 6（最低：1、最高：8）であり、32 例（57%）が 6 回投与を受けていた（表 106）。

試験期間は 31～1536 日（約 1～51 ヵ月）、中央値は 1112.5 日（約 37 ヵ月）であった。全体的には 56 例中 48 例（86%）が 540 日以上（約 18 ヵ月）、合計 158.79 人年であった（表 107）。

1.2.3 全母集団の曝露状況

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（表 106）

未発症乳児 SMA 及び乳児期発症型 SMA で、試験期間は 6～994 日、中央値は 309.5 日（約 10 ヵ月）。被験者 120 例中 91 例（76%）の試験期間は 180 日超（26 週間）、合計で 107.69 人年であった。また、遅発型 SMA で、試験期間は 786.5～1388.5 日、中央値は 1112.5 日（約 36 ヵ月）、被験者 56 例中 52（93%）の試験期間は 180 日超（26 週間）、合計で 158.79 人年であった（表 107）。

表 106　SMA と診断された被験者：投与回数

	SMA と診断された乳児			
	未発症	症候性（乳児期発症型）：対照及び非対照試験	未発症及び症候性	遅発型 SMA
投与を受けた被験者数	20 (100)	100 (100)	120 (100)	56 (100)
投与回数				
1	1 (5)	1 (1)	2 (2)	5 (9)
2	0	3 (3)	3 (3)	1 (2)
3	1 (5)	6 (6)	7 (6)	4 (7)
4	2 (10)	22 (22)	24 (20)	1 (2)
5	5 (25)	21 (21)	26 (22)	0
6	6 (30)	37 (37)	43 (36)	32 (57)
7	5 (25)	3 (3)	8 (7)	7 (13)
8	0	5 (5)	5 (4)	6 (11)
9	0	2 (2)	2 (2)	0
n	20	100	120	56
平均	5.4	5.2	5.2	5.6
SD	1.54	1.46	1.47	1.92
中央値	6.0	5.0	5.0	6.0
25, 75 パーセンタイル	5.0, 6.5	4.0, 6.0	4.0, 6.0	6.0, 6.0
最小, 最大	1, 7	1, 9	1, 9	1, 8

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 106　SMA と診断された被験者：投与回数（続き）

	SMA と診断された乳児			
	未発症	症候性（乳児期発症型）：対照及び非対照試験	未発症及び症候性	遅発型 SMA
累積投与量（mg）				
n	20	100	120	56
平均	54.1	55.1	54.9	55.0
SD	16.13	16.41	16.30	20.83
中央値	60.0	54.5	54.5	66.0
25, 75 パーセンタイル	49.2, 66.4	43.2, 65.8	43.2, 65.8	57.0, 66.0
最小, 最大	10, 71	11, 90	10, 90	6, 72

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

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

表 107　SMA と診断された被験者： 治験薬への曝露状況

	SMA と診断された乳児			
	未発症	症候性（乳児期発症型）：対照及び非対照試験	未発症及び症候性	遅発型 SMA
投与を受けた被験者数	20 (100)	100 (100)	120 (100)	56 (100)
治療及び追跡対象被験者数				
追跡期間				
1～90 days	2 (10)	10 (10)	12 (10)	1 (2)
91～180 days	2 (10)	15 (15)	17 (14)	3 (5)
181～270 days	5 (25)	18 (18)	23 (19)	4 (7)
271～360 days	2 (10)	14 (14)	16 (13)	0
361～540 days	9 (45)	28 (28)	37 (31)	0
541～720 days	0	7 (7)	7 (6)	2 (4)
721～900 days	0	6 (6)	6 (5)	7 (13)
901～1080 days	0	2 (2)	2 (2)	8 (14)
1081～1260 days	0	0	0	9 (16)
1261～1440 days	0	0	0	13 (23)
1441～1620 days	0	0	0	9 (16)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

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

表 107　SMA と診断された被験者： 治験薬への曝露状況（続き）

	SMA と診断された乳児			
	未発症	症候性乳児期発症型）：対照及び非対照試験	未発症及び症候性	遅発型 SMA
>= 90 days	18 (90)	90 (90)	108 (90)	55 (98)
>= 180 days	16 (80)	75 (75)	91 (76)	52 (93)
>= 270 days	12 (60)	57 (57)	69 (58)	48 (86)
>= 360 days	9 (45)	43 (43)	52 (43)	48 (86)
>= 540 days	0	15 (15)	15 (13)	48 (86)
>= 720 days	0	8 (8)	8 (7)	46 (82)
>= 900 days	0	2 (2)	2 (2)	39 (70)
>= 1080 days	0	0	0	31 (55)
>= 1260 days	0	0	0	22 (39)
>= 1440 days	0	0	0	9 (16)
試験期間（日）				
n	20	100	120	56
平均	301.0	333.1	327.8	1035.7
SD	148.55	212.81	203.34	437.49
中央値	328.5	308.0	309.5	1112.5
25, 75 パーセンタイル	189.0, 422.0	180.5, 400.0	183.5, 400.0	786.5, 1388.5
最小, 最大	6, 531	6, 994	6, 994	31, 1536
総被験者数（人年）	16.48	91.21	107.69	158.79

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

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

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

被験者集団の人口統計学的及び他のベースライン疾患特性を安全性併合解析群（pool）毎に示し、乳児期発症 SMA 被験者（Pool B、C）、未発症乳児 SMA 被験者（Pool A）、遅発型 SMA 被験者（Pool E）毎に要約する。人口統計学的データの要約には年齢、性別、民族、人種、地域、体重、身長、体格指数（BMI）を記載し、SMA の自然経過には *SMN2* 遺伝子のコピー数、発症年齢、診断された年齢を含む。遅発型 SMA 被験者の集団（Pool E）については歩行状況も記載する。

1.3.1 人口統計学的特性及び SMA の自然経過：SMA と診断された乳児

乳児期発症型 SMA 被験者

全般的に見て、CS3A 及び CS3B 試験の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、本剤以外の試験の乳児期発症型 SMA 集団と同様であった（Finkel 2014）。

CS3B 試験の ITT 集団の被験者 121 例のうち、67 例（55%）が女児、54 例（45%）が男児であった。初回投与時の年齢は生後 30～262 日（中央値は ISIS 396443 群で 164.5 日、対照群で 205.0 日）、104 例（86%）が白人（表 121）であった。1 例を除き、すべての被験者（99%）は SMN2 を 2 コピー有していたが、1 例の被験者（1%）は *SMN2* を 3 コピー有していた（表 122）。

ベースライン時の人口統計学的特性は年齢及び地域を除いて、ISIS 396443 群と対照群で均衡していた。ISIS 396443 群の被験者の平均年齢は対照群より低かった。発症年齢はやや不均衡であり、ISIS 396443 群で 90%、対照群で 78%の被験者が生後 12 週間以内に SMA の症状を発症していた。発症年齢の中央値は ISIS 396443 群で 1.5 ヵ月齢、対照群で 1.8 ヵ月齢であった（表 122）。

北米（54% vs. 48%）、欧州（41% vs. 38%）地域では対照群の被験者が ISIS 396443 群より多く、アジア太平洋地域では ISIS 396443 群の被験者（15% vs. 5%）が対照群より多かった（表 121）。

出生時の特性としては、在胎期間及び出生時体重が両群間で均衡していた。在胎期間は 36～42 週（中央値は ISIS 396443 群で 39 週、対照群で 40 週）であった。年齢に対する体重のパーセンタイルは 1～98（中央値は ISIS 396443 群で 16.0、対照群で 12.9）であった（表 121）。

CS3B 試験開始時の被験者の SMA 症状の自然経過はさらに偏っていた。ISIS 396443 投与群は対照群と比較して奇異呼吸（ISIS 396443 群：89%、対照群：66%）、肺炎又は呼吸器症状（35% vs. 22%）、嚥下又は栄養補給困難（51% vs. 29%）の割合が高かった（CS3B 最終 CSR、10.2.2 項）。19 例の ISIS 396443 投与群の被験者（24%）及び 6 例の対照群の被験者（15%）が初回投与前 30 日以内に胃瘻チューブを装着した（CS3B 最終 CSR、10.2.3 項）。

CS3A 試験の被験者の 12 例（60%）は男児、16 例（80%）は白人であった。登録時の年齢は生後 36～210 日（中央値：155 日）、年齢に対する体重のパーセンタイルは 3.14～83.89（中央値：34.46）であった（中間 CSR CS3A、表 87）。

SMA 発症時の年齢は 21～154 日（中央値：56 日）、16 例の被験者が生後 12 週以内に発症して

いた。発症時と登録時との間の時間枠は 15～151 日（中央値：75 日）だった。SMA と診断された年齢は 0～154 日（中央値：81 日）だった。生後 0 日で診断された被験者は子宮内診断であり、診断時と登録時の間の日数は 4～165 日（中央値：64 日）だった。

20 例中 17 例の被験者（85%）が *SMN2* 遺伝子を 2 コピー持っていると確認された。コホート 1 の全被験者 4 例、コホート 2 の 16 例中 13 例（81%）である。コホート 2 では 2 例（13%）が *SMN2* 遺伝子を 3 コピー持っていたが、1 例（6%）ついては検査前に死亡したため *SMN2* 遺伝子の検査を実施できなかった（個々の被験者の SMN 遺伝子情報については、中間 CS3A CSR、付録 16.2.4、表 7 を参照）。胃瘻チューブ又は経鼻胃管チューブを初回投与開始前 30 日以内に装着していた被験者は合計 4 例（20%）であった（中間 CS3A CSR、表 16）。

全般的に見ると、CS3A 試験に登録していた被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は CS3B 試験に登録していた被験者と同様であった。

未発症乳児 SMA 被験者

被験者 11 例（55%）が男児、9 例（45%）が女児で、10 例（50%）が白人だった。初回投与時の年齢は 3～42 日（中央値は 19.0 日）、17 例（85%）が生後 30 日以内に初回投与を受けた。年齢に対する体重のパーセンタイルは 2～94（中央値は 42.6）（表 121）だった。12 例（60%）が SMN2 遺伝子を 2 コピー持ち、7 例（35%）が 3 コピー持っていた（表 122）。全般的に、被験者の身体計測パラメータは正常範囲にあった。発症前 SMA 被験者は、実際に SMA の症候が全く無かったことに反映されていた。被験者の年齢に対する体重のパーセンタイルは CS3A 及び CS3B の被験者に比べて高く（中央値は SM201 試験で 42.6、CS3A で 37.10、CS3B の ISIS 396443 群で 16.0、対照群で 12.9）、未発症乳児 SMA 被験者はより健康であったことが示唆された。

1.3.2 人口統計学的特性及び SMA の自然経過：遅発型 SMA 被験者

全般的に、遅発型 SMA 被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、他の試験で評価された遅発型 SMA 被験者集団と同様であった。

遅発型 SMA 被験者 56 例中 30 例（54%）は女児、初回投与時の年齢の中央値は 6 歳（2～16 歳）だった。大半の被験者が白人（88%）及びヒスパニック系以外（86%）で、全被験者の地理学的地域は北米であった。体重の中央値は 19.1 kg（10～83 kg）（表 123）であった。

56 例の被験者中、46 例（82%）が *SMN2* 遺伝子を 3 コピー持ち、大半の（59%）の被験者が歩行不可能であった（表 124）。

1.3.3 併用療法

併用療法（併用薬及び補助的処置など）を ISIS 396443A の初回投与時又は投与後に用いられたすべての療法と定義する。

試験中に各種併用薬の投与又は各補助的処置を受けた被験者数及び割合を記載する。

併用薬又は補助的処置を必要とした被験者数と割合を、投与群毎に要約する。解析は Pool A か

ら Pool F まで行った（表 125 又は表 126）。

被験者 176 例すべてが併用薬を服用した（Pool F）。概して、被験者間で同様の併用薬が服用されており、パラセタモール（アセトアミノフェン）は 138 例（78%）が服用していた（表 126）。CS3B 試験（Pool B）では併用薬にいくらか違いがみられた。ワクチン（肺炎球菌及びロタウイルス）投与は対照群の被験者と比較すると ISIS 396443 群の被験者で多かった（表 125）。特定の疾患予防ワクチンを個別に見ると被験者割合が高く見えるものもあるが、混合ワクチンを考慮すると 2 群の差はそれほど明確ではない。

2 有害事象

本項では、SMA 被験者での ISIS 396443 に関連する有害事象（AE）プロフィールを、SMA と診断された乳児患者を対象とした 3 試験（乳児期発症型 SMA 患者での 2 試験［CS3B 及び CS3A 試験］、及び未発症 SMA 患者での 1 試験［SM201 試験］）、及び遅発型 SMA 患者を対象とした 4 試験（CS1、CS2、CS10、及び CS12 試験）からのデータを含めて統合的に記載する。残りの 3 つの進行中の盲検試験（CS4 及び CS11 試験［負荷投与期間のみ盲検化］、並びに SM202 試験）に関しては、集計された SAE データを提示する。

概略として、ISIS 396443 の臨床プログラムにおいて対象とされた乳児及び小児患者で認められた AE の特性及び重症度は、SMA の自然経過、一般集団においてよく見られる状態、ISIS 396443 の臨床試験対象となった年齢集団で一般的にみられる事象、又は腰椎穿刺の手技に関連して認められる事象のいずれかと整合していた（M5.4 SMA 自然経過報告）。未発症被験者では、他の被験者群と比較してより少ない AE が認められ、試験への組み入れ時点での被験者のベースライン健康状態と整合していた。未発症 SMA 患者、又は遅発型 SMA 患者を対象とした試験（それぞれ、安全性併合解析集団 Pool A 及び Pool E）では、死亡例は報告されなかった。乳児期発症型 SMA 患者での試験（Pool C）で報告された死亡例の原因は、すべて ISIS 396443 とは関係しないと判断され、通常、呼吸器障害に起因するものであった。剖検報告書に記載されているように、報告された死因との間に臨床－病理学的相関性が認められおり、また、死因は SMA と診断された乳児患者で一般的に認められる死因（Finkel 2014）と整合していた。

2.1 有害事象の解析

本項では SMA 被験者において ISIS 396443 による治療中に発現した AE に主に焦点をあてる。AE の発生率は国際医薬用語集（MedDRA、バージョン 18.1）の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）別に集計した。

AE は、医薬品を投与された患者又は被験者におけるあらゆる好ましくない医療上の出来事と定義され、必ずしも当該治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、AE とは、治験薬の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（臨床的に重要な検査所見異常を含む）、症状、又は疾患のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

特に断りのない限り、AE の概要は 6 つの安全性併合解析集団（Pool A～F）について記載した。

すべての AE は治験下での発現の原則に基づいて解析した。被験者が ISIS 396443 の初回投与又は初回シャム処置を受ける前に AE が存在し、その後重症度が悪化した場合、あるいは ISIS 396443 の初回投与又は初回シャム処置を受ける前に AE が存在しなかったがその後出現した場合、その AE を治験下での発現とした。被験者が 2 つ以上の試験に参加した場合、治験下で発現した有害事象（TEAE）は登録された最初の試験の ISIS 396443 最初の投与から収集した。異なる試験間の関連性については**図 101** を参照されたい。

AE の発現率は Pool A～D について、すべての傾向を経時的に評価するために 90 日間隔で示した。Pool E 及び F については、試験間に長期間のギャップがあったため、この期間間隔解析は実

施していない。

各死亡例については、個別 CSR にすべての試験について詳細に記述した。個別 CSR には各死亡の叙述及び一覧表を含め、2.7.6 個々の試験のまとめには各死亡の叙述を含めた。死亡の一覧表は Pool A～F について記載している。致死的転帰を伴う事象の発現率を示している。

SAE は、用量に関係なく、以下の好ましくない医療上の事象と定義されている。

- 死に至るもの
- 被験者を差し迫った死亡のリスクにさらすもの（生命を脅かす事象）であると治験責任師が判断するもの。しかしながら、より重篤な状態で発現したら、死に至ったかもしれない事象はこれに含まれない
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの
- 先天異常／先天性欠損を来すもの

その他の医学的に重要な事象、すなわち、被験者を危険にさらすかもしれない、又は上記の定義に記載したその他の転帰の 1 つを防ぐために介入が必要となるかもしれないと治験責任医師が判断した事象も SAE となる場合がある。

すべての試験で発現し、報告されたすべての SAE は、詳細な被験者の叙述を含め、個別 CSR に要約した。すべての SAE の概要、投薬中止に至った AE、及び試験脱落に至る AE の概要は SOC 及び PT 別に Pool A～F について記載した。

1.2 項に記載のとおり、データは試験毎又は併合して示す。

副作用（ADR）については 2.1.9 項で考察する。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

被験者全体では、2450 件の有害事象が被験者 169 例（96%）で報告された（Pool F）。2450 件のうち、1627 件は CS3A 及び CS3B 試験の被験者の 97%（Pool C）で、141 件は試験 SM201 の被験者 80%（Pool A）で、682 件は遅発型 SMA の被験者の 100%（Pool E）で報告された（表 127 及び表 128）。

2.1.1.1 SMA と診断された乳児被験者に比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1.1 SMA と診断された乳児における器官別大分類別の解析

CS3B 試験（Pool B）において、以下の SOC（ISIS 396443 群での発現率が対照群より少なくとも 5%低い SOC は斜体で示す）が最も一般的に（ISIS 396443 群で 10%を超えるもの）報告された（表 129）。

- 感染症および寄生虫症（ISIS 396443 群 vs. 対照群：81% vs.76%）
- *呼吸器、胸郭および縦隔障害（76% vs. 88%）*
- 胃腸障害（66% vs.63%）

- 一般・全身障害および投与部位の状態（64% vs. 68%）
- *皮膚および皮下組織障害（29% vs. 37%）*
- *臨床検査（26% vs. 34%）*
- *心臓障害（23% vs. 32%）*
- 傷害、中毒および処置合併症（24% vs. 24%）
- *代謝および栄養障害（18% vs. 32%）*
- 筋骨格系および結合組織障害（14% vs. 12%）
- 精神傷害（11% vs. 12%）
- 神経系障害（11% vs. 5%）

「神経系障害」の事象を発現した被験者の割合は、ISIS 396443 投与群で高かった（11% vs. 5%）（表 129）。高い発現率の要因となった事象はなかった。ISIS 396443 投与被験者 8 例で異なる PT 9 件が報告された（眼振、不随意性筋収縮、痙攣発作、よだれ、脳損傷、間代、低酸素性虚血性脳症、言語障害及び傾眠）（表 130）。「神経系障害」で 1 件以上の事象を発現した被験者 1 例は、脳損傷及び脳損傷と前後して痙攣発作を発現した（CS3B CSR、付録 16.2.7.2）。

「血管障害」を発現した被験者の割合は、ISIS 396443 投与群で高かった（6% vs. 2%）。「神経系障害」と同様に、高い発現率の要因となった事象はなかった。報告された事象は高血圧、蒼白、ショック、血栓症及び血管炎で、それぞれ ISIS 396443 群の 1 例の被験者による報告であり、また、充血は対照群の 1 例（2%）に報告された（表 129）。治験治療と関連が疑われると判断された血管障害については 2.1.4 項を参照されたい。

CS3B 試験について、各 SOC の発現頻度を表 130 に示す。

CS3A 試験においては、治験薬投与を受けた 20 例の被験者全員（100%）で少なくとも 1 件の AE が報告された。計 570 件の AE が報告された。SOC 別で最も頻発している事象は「感染症および寄生虫症」であった（19 例［95%］で 140 件）。その主なものは呼吸器系で、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（18 例［90%］で 122 件）、及び「胃腸障害」（18 例［90%］で 60 件）であった（中間 CS3A CSR、表 97）。

Pool C で観察された事象は、乳児期発症型 SMA CS3B 試験（Pool B）及び CS3A それぞれで観察された事象と同じであった（表 129 及び中間 CS3A CSR、表 97）。

SM201 試験（Pool A）においては、20%超の被験者で報告された SOC 別の AE は、「感染症および寄生虫症」（13 例［65%］で 47 件）、「胃腸障害」（8 例［40%］で 12 件）、「皮膚および皮下組織障害」（9 例［45%］で 11 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（6 例［30%］で 14 件）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（6 例［30%］で 16 件）であった（表 129 及び表 130）。

2.1.1.1.2 SMA と診断された乳児における基本語別の解析

CS3B 試験（Pool B）において、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（表 131）。

上記の主要な有害事象に加え、CS3A 試験の被験者（ISIS 396443 投与群、n = 20）の 20%又はそれ以上で報告された AE は、発熱（70%）、上気道感染（60%）、便秘（45%）、関節拘縮及び嘔吐（それぞれ 40%）、鼻閉、肺炎、呼吸窮迫、及び側彎（それぞれ 35%）、咳嗽、胃食道逆流性疾患、鼻咽頭炎、中耳炎、呼吸不全、及びライノウイルス感染（それぞれ 30%）、無気肺、下痢、上気道分泌物の増加、皮疹、気道感染（それぞれ 25%）、急性呼吸不全、慢性呼吸不全、おむつ皮膚炎、低酸素症、脊柱後弯、疼痛、生歯、及びウイルス感染（それぞれ 20%）であった（中間 CS3A CSR、表 97）。

SM201 試験（Pool A）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（表 131）。

全体的に見ると、乳児期発症型 SMA の両試験（Pool C）で報告された事象は、種類及び発現率が同様であった。未発症 SMA 集団（Pool A）では報告された事象数がより少なかった。

以上、主要な AE は、乳児期発症型 SMA の集団で予測される AE、一般集団でしばしば発現する状態、又は、ISIS 396443 の臨床試験における対象年齢に応じた事象のいずれかと同様であった。

SMA と診断された乳児被験者での AE 発現率を試験別、治療別に表 10 に示す。

2.1.1.2 遅発型 SMA 被験者における主な有害事象

2.1.1.2.1 遅発型 SMA 被験者における器官別大分類別の解析

遅発型 SMA 試験（Pool E）において、被験者の 10%以上で報告された SOC は、「感染症および寄生虫症」（44 例［79%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（41 例［73%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（40 例［71%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（31 例［55%］）、「神経系障害」（30 例［54%］）、「胃腸障害」（26 例［46%］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（25 例［45%］）、「皮膚および皮下組織障害」（17 例［30%］）、「免疫系障害」（7 例［13%］）及び「臨床検査」（8 例［14%］）であった。「感染症および寄生虫症」のほとんどの AE は、呼吸器感染と関連していた（表 27）。

2.1.1.2.2 遅発型 SMA 被験者における基本語別の解析

遅発型 SMA 試験（Pool E）において、被験者の 20%以上で報告された PT は、頭痛（50%）、上気道感染（48%）、腰椎穿刺（LP）後症候群（41%）、背部痛（41%）、鼻咽頭炎（29%）、発熱（29%）、側彎（27%）、及び嘔吐（21%）であった。これらの事象の一部は LP と関連する可能性があり（例えば、LP 後症候群、頭痛、背部痛）、LP 手技との関連が予測される（Ellenby 2006; Morgenlander 1994）。報告されたすべての PT を表 32 に示す。

遅発型 SMA の被験者での AE 発現率を試験別、治療別に表 11 に示す。

2.1.2 有害事象の経時的な解析

90 日間隔での発現率、負荷投与期間及び維持投与期間での発現率、投与から 24 時間後及び 72 時間後の発現率別に AE を要約した。

2.1.2.1 SMA と診断された乳児における有害事象の経時的な解析

2.1.2.1.1 SMA と診断された乳児における 90 日間隔別の有害事象

CS3B 及び CS3A 試験において、投与期間後期に新規の事象が出現するかどうかを確認するために、観察期間を 90 日間隔に分けた（表 133）。SM201 試験では、被験者の数が少ないこと、また試験の期間が比較的短いことから、追跡期間で意味のある要約はできなかった。このため考察しないが、データは表 134 に示す。

CS3B 試験（Pool B）においては、AE の経時的な発現率がおおむね一貫していると思われた。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 試験において、90 日間隔別で評価した場合、AE の発現率は経時的に減少傾向を示した（中間 CS3A CSR、表 98）。負荷投与期間と維持投与期間、又は負荷投与期間中のコホート 1（6-mg 等価負荷用量）とコホート 2（12-mg 等価負荷用量）の間で、AE の種類又は発現率に臨床的に有意な差はなかった（中間 CS3A CSR、12.1.2.2 項）。このことは、CS3A 試験は他の試験と比してより長期期間の試験であり、CS3A 試験期間中を通じて被験者に継続的な改善が認められたことによる可能性がある。

乳児期発症型 SMA（Pool C）の被験者全員において、最初の 90 日間隔の AE 発現率は、CS3B 試験で観察された AE 発現率と同様であると思われる。後期の 90 日間隔の AE 発現率は、CS3A 試験で観察された AE 発現率と同様であると思われる。これは、後期の 90 日間隔の場合に当然予測されることである。なぜなら、それが最も長く試験に参加していた被験者を反映し、CS3A 試験の被験者は治験治療への曝露が最も長かったからである。より長期の曝露による新たな種類の事象はなかった（中間 CS3A CSR、表 98 及び CS3B 最終 CSR、表 191）。

SMA と診断された乳児被験者の 90 日間隔での AE 発現率を試験別、治療別に表 12 に示す。

2.1.2.1.2 SMA と診断された乳児被験者において負荷投与期間及び維持投与期間中に発現した有害事象

負荷投与期間及び維持投与期間における AE の発現率を評価するために解析を実施した。

CS3B 試験において、負荷投与期間と維持投与期間で AE の全発現率に顕著な差はなかった。各期間中の AE の全発現率は 2 群間で同様（ISIS 396443 群 vs.対照群：負荷用量：95% vs. 98%；維持用量：86% vs. 87%）であった（CS3B 最終 CSR、表 192）。ISIS 396443 群での気道感染の発現率が高いことを例外として、2 つの投与期間又は 2 つの群で、事象の種類に臨床的な顕著な違いは認めなかった。両群の両投与期間に報告された主要な事象は、主に呼吸器系関連の事象（「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」）であった。

CS3A 試験において、20 例の被験者全例で負荷投与期間に AE を発現し、維持投与期間には 17 例中 16 例（94%）で AE を発現した（中間 CS3A CSR、表 100）。2 つの投与期間で、事象の発現率又は種類に臨床的に有意な差は認なかった。両用量コホートの両投与期間で報告された主要な事象は、主なものとして呼吸器系関連の事象（「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」）であった。

SM201 試験（Pool A）において、データカットオフの時点で被験者数及び報告された事象が少なく、意味のあるデータ解析ができないことから、負荷投与期間及び維持投与期間中の AE の解析は実施しなかった。

2.1.2.1.3 SMA と診断された乳児被験者における投与後 24 時間及び 72 時間以内に発現した有害事象

ほとんどの LP 手技に関連する有害事象は、手技実施後 72 時間内で発現することが報告されていることから（Amorim 2012; Silberstein and Marcelis 1992）、LP 手技関連の合併症を検討するために、本解析を特別に実施した。解析に際して、乳児は年長児とは異なり、LP 手技に関連してしばしば発現する頭痛や背部痛などの症状を言葉で伝え、報告することはまだできないことに留意することが必要である。

CS3B 試験（Pool B）において、投与後 24～72 時間以内の AE の全発現率は、ISIS 396443 群が対照群と比較して低かった（ISIS 396443 群 vs. 対照群 : 26% vs. 37%）（CS3B 最終 CSR、表 197）。急性呼吸不全、無気肺、及び便秘がそれぞれ ISIS 396443 群のみで 3 例（4%）、咳嗽が対照群のみで 3 例（7%）、発熱が ISIS 396443 群で 2 例（3%）と対照群で 2 例（5%）、上気道感染が ISIS 396443 群で 3 例（4%）及び対照群で 1 例（2%）、肺炎及び呼吸不全が ISIS 396443 群で 2 例（3%）と対照群で 1 例（2%）発現したことを除けば、すべての事象はそれぞれ被験者 1 例に発現した。嘔吐は、全体では ISIS 396443 投与群がシャム対照群と比較して投与群で少なかったが（18% vs. 20%）（表 131）、ISIS 396443 投与群（4 例［5%］）で腰椎穿刺後 72 時間以内に嘔吐が報告されたのに対し、シャム対照群でその時間内での嘔吐の報告はなかった（表 136）。嘔吐は LP に既知の副作用であり（Morgenlander 1994）、ISIS 396443 投与被験者で LP 後 72 時間以内に報告された嘔吐は、その LP 手技と関連している可能性がある。全体として、投与後の詳細なモニタリングにより安全性上の懸念はなかった。

CS3A 試験において、投与後 24 時間又は 72 時間以内に発現した AE は、治験治療又は治験薬投与と関連なしと思われ、投与直後の安全性上の懸念は特定されなかった。CS3B 試験で観察された嘔吐の頻度と同様の頻度（2 例、10%）で認められた。ISIS 396443 投与のための LP 手技後の AE の発現率及び特徴は、LP 手技を受ける小児の一般集団でのデータと同様であった（中間 CS3A CSR、12.1.2.3 項）。

Pool C において投与後 24 時間又は 72 時間以内に発現した AE は、個別の乳児期発症型 SMA 試験での観察と同様であった。

SM201 試験（Pool A）において、投与後 24 時間又は 72 時間以内に発現した AE は、各 1 例（5%）の反射亢進、発熱、及び頻脈を除き、治験治療との因果関係は関連なしと考えられ、反射亢進、発熱、及び頻脈は、治験治療又は治療薬と関連している可能性が考えられた（表 136 及び表 145）。

SM201 試験での事象は CS3A 及び CS3B 試験での事象と同様であると思われたが、投与後 24～72 時間以内に試験 SM201 のみで、腹部膨満、貨幣状湿疹、処置後不快感、及び呼吸窮迫がそれぞれ 1 例（5%）報告された（表 135 及び表 136）。

投与後 24 時間又は 72 時間以内に 3 つの試験すべて（Pool D）で報告された主要な有害事象について、一定のパターン又は傾向は認められず（表 135 及び表 136）、他の試験の、他の時点で報告された事象と同様であった。

2.1.2.2 遅発型 SMA の被験者における経時的な有害事象の解析

2.1.2.2.1 遅発型 SMA の被験者における 90 日間隔別の有害事象

試験間に長期間のギャップがあったため、遅発型 SMA を対象とした試験は、本解析に該当しない。例えば、CS2 又は CS10 試験での投与開始がスクリーニングから 180 日（6 ヵ月）以内又は 396 日（13 ヵ月）以上であった場合、被験者は CS12 試験から除外された（中間 CSR CS12、9.1 項）。

2.1.2.2.2 遅発型 SMA 被験者における負荷投与期間及び維持投与期間に発現した有害事象

試験間に長期間のギャップがあったため、遅発型 SMA を対象とした試験は、本解析に該当しない。

2.1.2.2.3 遅発型 SMA 被験者における投与後 24 時間及び 72 時間以内に発現した有害事象

全体として、Pool E における AE の発現率は投与後 24 時間と 72 時間の両期間で同様であったが、AE 報告された被験者数は、投与後 72 時間が投与後 24 時間と比較してわずかに多かった。投与後 24 時間で 41 例（73%）、投与後 72 時間で 46 例（82%）が AE を報告した。

投与後 24 時間に発現した主な SOC 別 AE（発現率>10%）は、「筋骨格系および結合組織障害」（22 例［39%］）、「神経系障害」（13 例［23%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（16 例［29%］）、「胃腸障害」（10 例［18%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（12 例［21%］）であった（表 137）。

投与後 24 時間に発現した主な PT 別 AE は、背部痛（16 例［29%］）、頭痛及び腰椎穿刺後症候群（それぞれ 12 例［21%］）、穿刺部位疼痛（7 例［13%］）であった（表 137）。

投与後 72 時間に発現した主な SOC 別 AE は、「筋骨格系および結合組織障害」（24 例［43%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（23 例［41%］）、「神経系障害」（18 例［32%］）、「胃腸障害」（14 例［25%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（15 例［27%］）であった（表 138）。

投与後 72 時間に発現した主な PT 別 AE は、腰椎穿刺後症候群及び背部痛（それぞれ 19 例［34%］）、頭痛（17 例［30%］）、穿刺部位疼痛及び嘔吐（それぞれ 9 例［16%］）、悪心（6 例［11%］）であった（表 138）。

頭痛や LP 後症候群などの LP 関連事象は、ISIS 396443 臨床試験の乳児よりも小児において高頻度で報告されていた。このことは、小児は、乳児よりも年齢相応により高い言語コミュニケーションスキルを有していることを反映している可能性が最も高い。全体として、投与後 24 時間又は 72 時間に報告された主要な事象は、LP と関連した事象が主であり、投与期間後の詳細なモニタリングにより安全性上の懸念はなかった。

2.1.3 重症度の解析

2.1.3.1 SMA と診断された乳児における重症度別の有害事象

CS3B 試験（Pool B）における ISIS 396443 投与群の重症度別 AE は、軽度が 10 例（13%）、中等度が 18 例（23%）、重度が 44 例（55%）であった。重症度が中等度の主な事象は、発熱（16 例［20%］）（表 139）、重度の主な事象は、急性呼吸不全、及び呼吸窮迫（それぞれ 11 例［14%］）であった（表 143）。

CS3B 試験（Pool B）における ISIS 396443 投与群の重症度別 AE は、軽度が 7 例（9%）、中等度が 25 例（31%）、重度が 45 例（56%）であった。重症度が中等度の主な事象は、発熱（19 例［24%］）（5.3.5.3 ISS Table 39）、重度の主な事象は、呼吸不全（14 例［18%］）、呼吸窮迫（12 例［15%］）、及び急性呼吸不全（11 例［24%］）であった（表 139）。

CS3B 試験における対照群の重症度別 AE は、軽度が 1 例（2%）、中等度が 6 例（15%）、重度が 33 例（80%）であった。重症度が中等度の主な事象は、発熱（8 例［20%］）、無気肺（6 例［15%］）、誤燕性肺炎及び上気道感染（それぞれ 5 例［12%］）であった（表 140）。重度の主な事象は、呼吸不全（15 例［37%］）、急性呼吸不全（9 例［22%］）、及び呼吸窮迫（8 例［20%］）、であった（表 140）。

CS3A 試験における重症度別 AE は、軽度が 2 例（10%）、中等度が 9 例（45%）、重度が 9 例（45%）であった。中等度の主な事象は、上気道感染（9 例［45%］）、発熱（5 例［25%］）、鼻咽頭炎及びライノウイルス感染（それぞれ 4 例［20%］）、疼痛、肺炎、及び気道感染（それぞれ 3 例［15%］）であった。2 例以上で報告された重度の事象は、呼吸不全（4 例［20%］）、急性呼吸不全、無呼吸、低酸素症、呼吸窮迫、及びメタニューモウイルス感染（それぞれ 2 例［10%］）であった（中間 CSR CS3A、表 106）。

SM201 試験（Pool A）における重症度別 AE は、軽度が 5 例（25%）、中等度が 9 例（45%）、及び重度が 2 例（10%）であった。1 例以上で報告された中等度の AE は、発熱及び上気道感染（それぞれ 3 例［15%］）、並びにインフルエンザ及び中耳炎（それぞれ 2 例［10%］）であった。重度の AE は、肺炎、呼吸窮迫、及びライノウイルス感染（それぞれ 1 例［5%］）であった（表 141）。

SMA と診断された乳児における重症度別 AE 発現率を試験別、治療別に表 13 に示す。

2.1.3.2 遅発型 SMA 被験者における重症度別の有害事象

遅発型試験での重症度別 AE は、軽度が 15 例（27%）、中等度が 35 例（63%）、重度が 6 例（11%）であった（表 42）。主な中等度の AE は、背部痛及び頭痛のそれぞれ 8 例（14%）、腰椎穿刺後症

候群及び上気道感染のそれぞれ 7 例（13%）であった。2 例以上報告された重度の AE は、2 例報告されたウイルス性肺炎（4%）のみであった（表 144）。

遅発型 SMA 患者での重症度別 AE 発現率を試験別、治療別に表 144 に示す。

2.1.4 治験治療との因果関係別の解析

2.1.4.1 SMA と診断された乳児における因果関係別の有害事象

CS3B 試験（Pool B）において、治験責任医師によって治験治療との因果関係が関連ありとされた AE はなかった（CS3B 最終 CSR、表 37）。治験治療との因果関係が多分関連ありとされた事象は極めて少数であった（ISIS 396443 投与群 vs.シャム対照群：9 例、10 件 vs. 6 例、7 件）（CS3B 最終 CSR、表 41）。治験責任医師が試験治療との因果関係が多分関連ありと判定した AE の発現率は、ISIS 396443 群のほうが低かった（ISIS 396443 投与群 vs. シャム対照群：11% vs.15%［表 147］）。

発熱は、ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の両被験者で、治験治療との因果関係が多分関連ありと評価された。投与後 24 時間以内に、ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の両被験者で、発熱が同様の発現率で報告された（6% vs. 7%）。したがって、薬剤と関連する可能性ありとは考えられなかった。さらに頻脈も、ISIS 396443 投与群の 1 例で治験治療との因果関係が多分関連ありと評価された。投与後 24 時間以内に、ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の両被験者で、頻脈は概して同様の発現率で報告された（4% vs.7%）。したがって、頻脈も、薬剤と関連する可能性ありとは考えられなかった。（CS3B 最終 CSR、12.1.6 項）。

ISIS 396443 投与群の 1 例が軽度の眼振を発現し、治験治療との因果関係が多分関連ありと評価された。これは投与後 72 時間以内に発現しておらず、間欠性で、水平方向であった。本被験者は死亡の約 2 週間前に眼振を発症した。眼振の重症度は軽度とされ、事象は当該被験者の心肺停止による死亡時にも持続していた（CS3B 最終 CSR、付録 16.2.7.2）。

眼振の新たな追加症例 2 例が CS3B 試験で報告された。1 例は ISIS 3964433 投与群で発現し、治療を受けてから 6 時間以内に報告され、治験責任医師によって治験薬との因果関係が関連なしとされた。2 番目の症例はシャム処置対照の被験者で報告され、やはり治験責任医師によって関連なしと判定された。これらの眼振の追加 2 例の重症度は軽度であり、報告当時、持続していた。全体的に眼振の発現率は ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群間で同様であった（表 129）。

ISIS 3964433 投与被験者で眼振のさらなる症例について、Pool F（ISIS 396443 投与を受けた全被験者）で評価した。その結果、眼振の追加症例 1 例が CS3A 試験で確認された。本事象は重症度が軽度、報告時点で持続していた（中間 CS3A CSR、付録 16.2.7.1、表 1）。

要約すると、眼振の 4 症例が併合安全性データで確認された。未発症乳児又は遅発型 SMA 小児被験者では、眼振が認められず、薬剤曝露を継続したにもかかわらず、報告された症例（重症度はすべて軽度）のいずれにおいても眼振の進行はなく、眼振の発現率が ISIS 3964433 投与群とシャム処置対照群で概して同様であったことから、眼振は薬剤と関連する可能性ありとは判断されなかった。

CS3B 試験（Pool B）において、被験者 1 例において手に軽度の血管炎の疑い（無痛性肢端壊死）、及び両前腕に先天性症状である貧血母斑を発現し、ISIS 396443 と多分関連ありと評価された（CS3B 最終 CSR、付録 16.2.7.1、表 2）。Pool F のデータ精査では、新たな血管炎の症例は確認されなかった。まれではあるが、ISIS 396443 又はその他の薬剤曝露がなくても I 型 SMA の関連で、遠位部壊死の同様の症例が文献で報告されている（Araujo 2009; Rudnik-Schöneborn 2010）。

ISIS 396443 投与被験者で治験治療との因果関係が多分関連ありと判断された AE は、すべて 1 例（1%）に報告された体温低下、体温上昇、蜂巣炎（右膝）、及び処置後腫脹（LP 部位）であった（5.3.5.3 ISS Table 54）。医学的レビュー後、Pool B のデータ全体に基づき、これら有害事象のすべてが ISIS 396443 との因果関係が関連なしと判断された。シャム処置対照被験者で、処置との関連が疑われるさらなる AE は、すべて 1 例（2%）に報告された疼痛、下痢、嘔吐、及び皮疹であった（表 147）。

CS3A 試験において、2 件の AE は、いずれも重症度が軽度で、治験責任医師によって治験治療との因果関係が関連ありとされた（中間 CS3A CSR、表 107）。被験者 1 例（5%）は Day 29 に一過性の好中球減少（好中球絶対数［ANC］の減少）を発現した。Day 35 に ANC 値の再検査を実施したところ、その時点では治験責任医師により臨床的に有意とはみなされなかった。当該被験者は、本事象の発現時点で関連する他の AE を発現しておらず、ANC 減少の前後に感染は認められなかった。本事象に対する治療及び本事象のための治験薬の変更は行われなかった。被験者 1 例（5%）は Day 498 に、治験治療の直近の投与から 24 時間以内に嘔吐した。本事象は同日（発症からおよそ 5 時間以内）に消失した。治験責任医師は本事象の重症度が軽度であり、LP 処置との因果関係が多分関連あり、かつ、治験治療との因果関係も多分関連ありと判断した。本事象に対する治療及び本事象のための治験薬の変更は行われなかった。

SM201 試験（PoolA）において、被験者の大多数が治験薬との因果関係が関連なし（10 例［50%］）又はほとんど関連なし（3 例［15%］）の AE を発現した（表 148）。被験者 3 例（15%）は、治験責任医師によって治験薬との因果関係が多分関連ありと判断された AE を発現した。これには、筋力低下、体重支持困難、反射亢進、頻脈、ALT 増加、AST 増加、好酸球数増加、リンパ球数増加、白血球数増加、及び発熱（それぞれ 1 例［5%］）が含まれた（表 148）。治験責任医師によって治験薬と多分関連ありとされたすべての AE は回復した（中間 SM201 改訂 CSR、付録 16.2.7.1、表 1）。

眼振の事象を例外として、治験責任医師が治験治療と多分関連ありと評価した 3 つの乳児期発症型 SMA 試験におけるその他の事象はすべて回復した。治験治療と多分関連ありと評価されて治験治療の中止に至った事象はなかった（表 153）。

2.1.4.2 遅発型 SMA 被験者における関連性別の有害事象

遅発型 SMA 試験（Pool E）において、治験責任医師によって治験治療との因果関係が関連ありとされた AE はなかった。治験治療と因果関係が多分関連ありとされた事象は極めて少数であった。6 例（11%）で 7 件の AE は治験薬と多分関連ありとされた。これらの AE には頭痛（2 例［4%］、2 件）、CSF 白血球（WBC）数増加、心拍数増加、動悸、錯感覚、及び腰椎穿刺後症候群（それぞれ 1 例［2%］で 1 件）が含まれた（表 49）。これらの事象はすべて回復した。治験薬の中止に

至った事象はなかった（表 79）。

遅延型 SMA 被験者における因果関係別有害事象の発現率（治験責任医師により関連あり又は多分関連ありと判断された試験ごと）を試験別、治療別に表 16 に示す。

2.1.5 死亡

CS3B 及び CS3A 試験の期間中に被験者の死亡に至った事象は SMA の自然経過と一致している（Oskoui 2007; Wang 2007）。

2.1.5.1 SMA と診断された乳児における死亡

SMA と診断された乳児被験者おける致死的有害事象の発現率を試験別、治療別に表 17 に示す。

乳児期発症型 SMA

CS3B 試験において、ISIS 396443 群で 13 例（16%）、対照群で 16 例（39%）の死亡が報告された。19 例の死亡は呼吸障害（ISIS 396443 群 vs.対照群 : 9% vs. 29%）によるもので、呼吸不全（5% vs. 20%）、急性呼吸不全（1% vs. 2%）、呼吸停止（1% vs. 0%）、及び呼吸窮迫（1% vs. 5%）が含まれた。ISIS 396443 群で 2 例（3%）及び対照群で 3 例（7%）が心肺停止で死亡した。ISIS 396443 群で 2 例（3%）が神経系障害で死亡し、これには心肺停止後の低酸素脳損傷による 1 例及び誤嚥後の低酸素性虚血性脳症による 1 例が含まれた（CS3B 最終 CSR、付録 16.2.7.2 及び 5.3.5.3 ISS Table 63）。ISIS 396443 群で 1 例が全身健康状態低下で死亡し、また、ISIS 396443 群及び対照群ではそれぞれ 1 例が原因不明で死亡した（表 150 及び CS3B 最終 CSR、付録 16.2.7.2）。

CS3A 試験において、データカットオフ時点で 4 例（20%）の死亡が報告された。このうち、2 例は呼吸不全（10%）、1 例は窒息（5%）、また 1 例はウイルス性下気道感染（5%）によるものであった（中間 CS3A CSR、表 30）。これら 4 例中 3 例に対して剖検が実施された。これらの被験者について、報告された死因との間に臨床病理学的相関性が認められた。筋肉の未発達及び脊髄前角細胞の消失など、SMA で観察される典型的な変化も剖検時に確認された。非臨床サル毒性試験で観察された空胞と同様の細胞内空胞は認められなかった（M2.4、4.2.2.2 項）。さらなる詳細は剖検報告書、付録 16.2.9 及び M2.7.6.3.2 項に記載する。

さらに、データカットオフ後に CS3A 試験で 1 例の死亡が報告された。

- 生後およそ [redacted] ヵ月で発症した [redacted] 歳の女児は生後 [redacted] ヵ月で CS3A 試験のコホート 2 に登録された。本被験者は、運動マイルストーン、CHOP INTEND、及び CMAP 評価で改善を示していた。本被験者は粘液栓を発現し、救急搬送中に心停止状態になった。本被験者は蘇生され、挿管された。しかし、MRI により不可逆性の低酸素性虚血性障害が明らかになった後、彼女の両親は生命維持を打ち切る決断をした。

全体的に、CS3B 及び CS3A 試験の被験者で死亡に至った事象は、乳児期発症型 SMA で観察される死因と整合していた（Finkel 2014）。

未発症 SMA 乳児

SM201 試験（Pool A）の期間中に、死亡は報告されなかった（表 151）。これは、試験登録時にすでに発症していた被験者と比較して、未発症 SMA 乳児被験者はベースライン時により健康的であったことと整合している。

2.1.5.2 遅発型 SMA の被験者における死亡

CS1、CS2、CS10、又は CS12 試験（Pool E）では死亡は報告されなかった（表 151）。

2.1.5.3 その他の集団における死亡

CS4、CS11、及び SM202 試験では、安全性データカットオフ日の時点で死亡は報告されていなかった。

2.1.6 その他の重篤な有害事象

2.1.6.1 SMA と診断された乳児におけるその他の重篤な有害事象

SMA と診断された乳児被験者おける重篤な有害事象の発現率を試験別、治療別に表 18 に示す。

<u>乳児期発症型 SMA</u>

CS3B 試験（Pool B）において、ISIS 396443 群の 61 例（76%）及び対照群の 39 例（95%）が少なくとも 1 件の SAE を発現した。主な SAE は、呼吸窮迫（ISIS 396443 vs.対照：26% vs. 20%）、呼吸不全（25% vs. 39%）、肺炎（24% vs. 12%）、無気肺（18% vs. 10%）、急性呼吸不全（14% vs. 22%）、誤燕性肺炎（10% vs.12%）、ライノウイルス感染（9% vs. 5%）、ウイルス性肺炎（8% vs. 5%）、気道感染（8% vs. 2%）、心肺停止（6% vs. 12%）、呼吸停止（6% vs. 10%）、ウイルス感染（6% vs. 2%）、及びウイルス性上気道感染（4% vs. 15%）であった。ISIS 396443 群で 5 例以上の被験者に報告されたその他の SAE はなかった（表 108）。

治験責任医師医師によって治験治療との因果関係が関連ありとみなされた SAE はなかった（表 152）。SAE を発現したすべての被験者についての詳細な叙述は CS3B 最終 CSR、付録 16.2.7.2 に記載する。

CS3A 試験において、16 例で合計 77 件の SAE が報告された（中間 CS3A CSR、表 110）。主な SAE は、呼吸窮迫（6 例［30%］）、呼吸不全（5 例［25%］）、急性呼吸不全、肺炎、及びライノウイルス感染（それぞれ 4 例［20%］）、細気管支炎（3 例［15%］）、無気肺、無呼吸、誤燕性肺炎、メタニューモウイルス感染、ウイルス性肺炎、及びウイルス感染（それぞれ 2 例［10%］）であった。

治験治療との因果関係が関連ありとされた SAE（中間 CS3A CSR、表 109）、又は LP 手技との因果関係が関連ありとされた SAE（中間 CS3A CSR、付録 16.2.7、表 4）はなかった。SAE を発現したすべての被験者についての詳細な叙述は M2.7.6.3.2 項に記載する。

<u>未発症 SMA の乳児</u>

SM201 試験（Pool A）において、合計 6 例（30%）が少なくとも 1 件の SAE を発現した。これらの SAE には、肺炎（2 例［10%］）、及びそれぞれ 1 例（5%）で報告された気管支炎、息詰まり、ライノウイルス感染、発育不全、発熱、尿路感染、腹部膨満、及び呼吸窮迫が含まれた（SM201 改訂 CSR、表 100）。すべての SAE は入院を必要とした。その後、すべての SAE は回復したか、若しくは非 SAE に再分類された。SAE の一覧を SM201 改訂 CSR、表 101 に記載する。

CS3B、CS3A、及び SM201 試験の乳児被験者で報告された SAE は、乳児期発症型 SMA で見られる事象と同様であった。

SMA と診断された乳児被験者における重篤な有害事象の発現率を表 108 に示す。

2.1.6.2 遅発型 SMA の被験者におけるその他の重篤な有害事象

全体として、計 14 件の累積 SAE が CS2 又は CS12 試験で報告され、すべて治験責任医師によって治験治療との因果関係が関連なし（13 件）又はほとんど関連なし（1 件）と評価された。CS1 又は CS10 試験で SAE は報告されなかった。SAE は、呼吸不全、急性呼吸不全、呼吸困難、肺炎、RS ウイルス肺炎、RS ウイルス細気管支炎、下気道感染、ウイルス性肺炎（2 例）、胃腸炎、腰椎穿刺後症候群（2 例）、及び薬剤過敏症（フェンタニル）であった（表 78）。遅発型 SMA の被験者で報告された SAE の大部分は、乳児期発症型 SMA 試験で報告された SAE と概して同様であり、SMA 疾患で見られる事象と同様であった（表 109）。

遅発型 SMA 被験者における重篤な有害事象の発現率を試験別、治療別に表 19 に示す。

2.1.6.3 その他の集団の被験者におけるその他の重篤な有害事象

データカットオフの時点で、CS4、CS11、及び SM202 試験の 31 例で計 75 件の SAE が報告された。治験治療との因果関係が関連ありとされた SAE はなかった。これらの試験でこれまで観察された SAE の大部分は、呼吸器系関連であった（Progress Report CS4、5 項；Progress Report SM202、5 項；及び Progress Report CS11、5 項）。これらの事象は ISIS 396443 による他の臨床試験で観察された事象、及び SMA の自然経過と同様であった（Oskoui 2007; Wang 2007）。

2.1.7 その他の重要な有害事象

2.1.7.1 SMA と診断された乳児被験者における治験治療の中止に至った有害事象

SMA と診断された乳児被験者おける治験治療中止に至った有害事象の発現率を試験別、治療別に表 20 に示す。

<u>乳児期発症型 SMA</u>

CS3B 及び試験 CS3A 試験において、治療の中止に至ったすべての事象は、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（中間 CS3A CSR、12.2.3.1 項；CS3B 最終 CSR、12.2.3.1 項）。

未発症 SMA の乳児

SM201 試験で治療の中止に至った事象はなかった（表 153）。

2.1.7.2 遅発型 SMA の被験者における治験治療の中止に至った有害事象

データカットオフの時点で、治験治療の中止に至った AE は報告されていない（表 154）。

2.1.7.3 その他の集団の被験者における治験治療の中止に至った有害事象

CS4、SM202、及び CS11 試験において、安全性データカットオフの時点で、治験治療の中止に至った AE は報告されていない（Progress Report CS4、表 1；Progress Report SM202、表 1；及び Progress Report CS11、表 1）。

2.1.8 叙述

2.1.8.1 SMA と診断された乳児被験者

CS3B 試験で SAE、治験中止に至った AE、又は特筆すべき AE を発現した 103 例の被験者に関する叙述を CS3B 最終 CSR、付録 16.2.7.2 に記載する。

CS3A 試験で SAE を発現した 17 例に関する叙述を中間 CS3A CSR、付録 16.2.7.2 項に記載する。

SM201 試験で SAE、又は治験薬投与と関係あり、又は多分関係ありと判断された AE を発現した 9 例に関する叙述を中間 SM201 改訂 CSR、付録 16.2.7.2 項に記載する。

2.1.8.2 遅発型 SMA 被験者

CS2 試験における SAE に関する叙述を M2.7.6.1.2.5.6.2 項に記載する。

CS12 試験における SAE に関する叙述を M2.7.6.2.5.5.6.2 項に記載する。

2.1.8.3 その他の集団の被験者

CS4、SM202、及び CS11 試験で発現した SAE に関する叙述を M2.7.6.2.6.4.5.2 項、M2.7.6.2.7.4.4.2 項、及び M2.7.6.2.8.4.5.2 項に記載する。

2.1.9 副作用

包括的アプローチを用いて、ISIS 396443 に対する潜在的な副作用（ADR）を特定した。本アプローチは、無作為化対照試験の AE 発現率の差とともに、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、LP 手技との因果関係についての関連性、及び本疾患の自然経過による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発現した AE について医学的レビューを実施した。

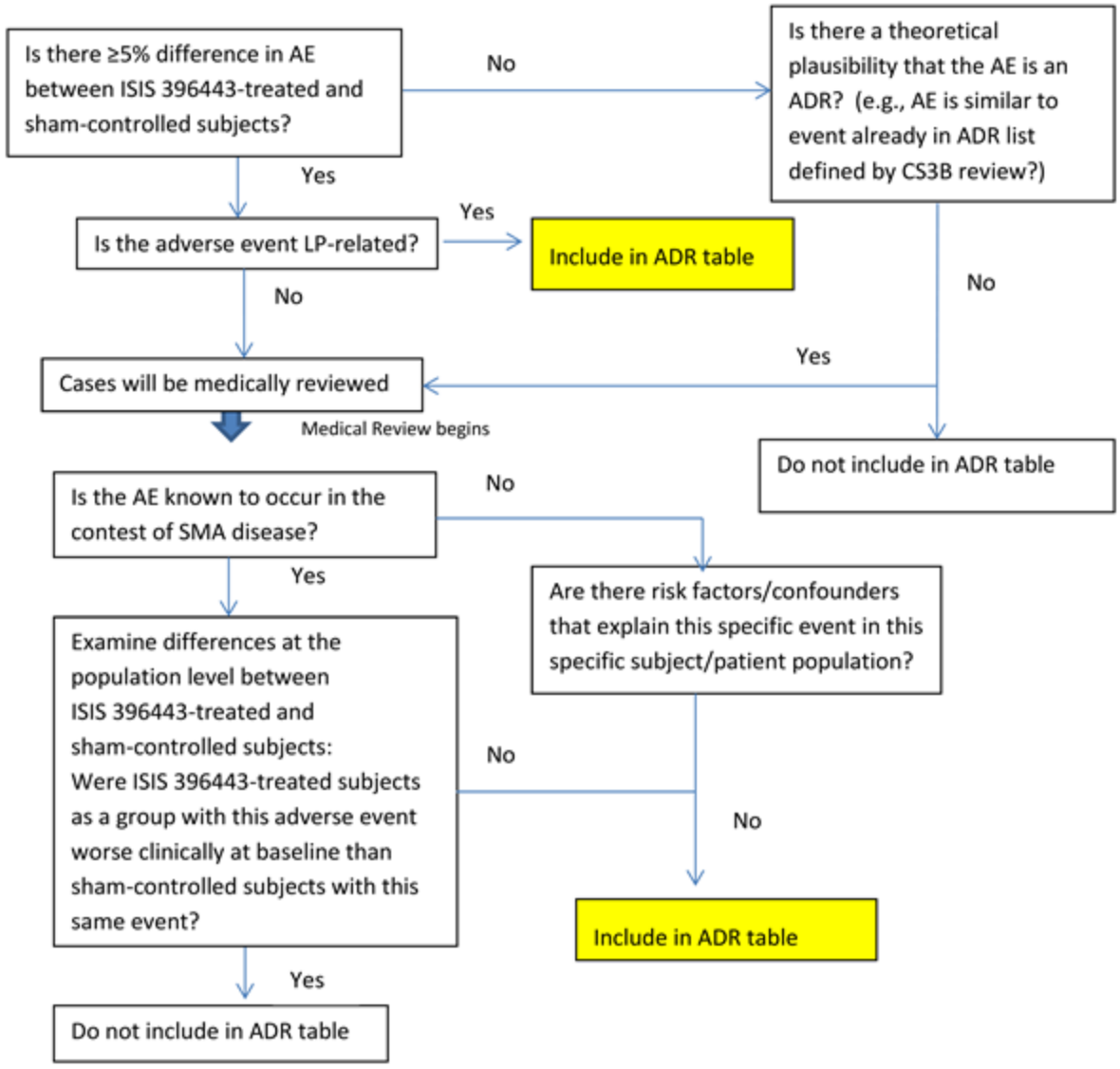
ADR 評価は、現在のところ盲検解除された同時対照との比較を含む唯一の試験、CS3B 試験に

焦点をあてた。ADR は、発現率の増加を説明するかもしれない他の臨床学的因子又は交絡因子がないと仮定し、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 AE とした（図 3）。ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群間での 2：1 の被験者無作為割付及び試験の規模に基づき、5%高い発現率を閾値として選択した。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評価した。

加えて、CS3B 試験及びその他の非盲検試験について、追加の AE の医学的レビューによって ADR 評価を補完し、以下のように、その他の潜在的な ADR を特定した。

- 非臨床的所見と関連するかもしれない事象－ADR としての妥当性について評価した
- 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評価された事象
- LP 手技との因果関係が多分関連ありと評価された事象（乳児被験者においての評価。これには薬剤投与後 72 時間以内に発生した AE の評価が含まれる）

図 3　CS3B 試験に関する副作用（ADR）の評価



CS3B 試験において、ISIS 396443 投与群での発現率が対照群よりも 5%以上高かった AE は便秘（35% vs. 22%）、上気道感染（30% vs. 22%）、肺炎（29% vs. 17%）、鼻咽頭炎（19% vs. 10%）、生歯（18% vs. 7%）、気道感染（11% vs. 5%）、尿路感染（9% vs. 0%）、気管支炎（8% vs. 2%）、上気道うっ血（8% vs. 2%）、ウイルス性気管支炎（6% vs. 0%）、及びインフルエンザ（6% vs. 0%）であった（CSR 最終 CS3B、表 39）。

肺炎、気管支炎及びウイルス性肺炎などの呼吸器感染は、シャム処置対照群よりも ISIS 396443 投与群で多く発現した（発現率の差が 5%以上）。しかし、CS3B 最終 CSR、10.2.3 項及び表 49 の病歴に記載されているとおり、ISIS 396443 投与群の被験者の方がベースライン時の臨床状態が不良であり、肺炎、ベースライン奇異呼吸及び嚥下・哺乳障害の既往歴などベースラインリスク因子を多く有していた。これらのベースライン特性は、呼吸器感染発症の既知のリスク因子である。SMA 患者は、筋力低下の悪化につながりうる再発性呼吸器感染を発症することが多い（Wang 2007）。個々の SAE を検討した場合、発現率の群間差は小さくなった（CS3B 最終 CSR、表 38）。また、重篤な呼吸器事象の未調整年間発現率（中間有効性解析集団の全被験者で試験期間中に発現した総事象件数を総追跡人年で割った値）は、ISIS 396443 投与群の方が対照群よりも低かった（2.5 vs. 3.2）（CS3B 最終 CSR、表 30）。このデータ全体を踏まえ、これらの種類の事象が治験薬とほとんど関連せず、むしろベースラインの状態及び SMA の基礎疾患に起因すると考えられる。

鼻咽頭炎の発現率はシャム処置対照群よりも ISIS 396443 投与群で 5%以上高かった。類似の事象は対照群でより多く報告された（例えば、鼻閉の発現率は ISIS 396443 群が 10%で対照群が 12%）（CS3B 最終 CSR、表 188）。そのため、また就学前の小児では鼻咽頭炎の発現が非常に多いことから、治験依頼者は鼻咽頭炎を治験薬に関連するとは判断しなかった（Grief 2013）。

生歯及び便秘は、シャム処置対照群よりも ISIS 396443 投与群での発現率が 5%以上高く、いずれも乳児で非常に多い状態である。生歯は、ISIS 396443 投与群の被験者は組み入れ時の年齢が若く、試験参加期間が長いことも一因である。よって、これらの被験者は発達のマイルストーンを達成し、歯牙萌出及び食事変化という正常な発達のマイルストーンを達成する機会があった。特に、最初の 90 日間では生歯の発現率は群間で同様であり（9% vs. 7%）、次の 90 日間では ISIS 396443 投与群でのみ報告され、その後（Day 271-360 及び Day 361-450）はいずれの群でも報告がなかった。便秘は両群で非常に多く、発現率の経時的な変動が両群で認められており、時に対照群よりも ISIS 396443 群で発現率が高かった（Day 1-90 は 16% vs. 7%、Day 91-180 は 15% vs. 12%）（CS3B 最終 CSR、表 191）。

以上、ISIS 396443 投与群での発現率が対照群よりも 5%以上高かった事象（Pool B）のうち、治験依頼者が副作用と判断したものはなく、治験責任医師が治験薬と関連ありと判定したものもなかった（2.1.4 項の治験薬と関連する事象に関する考察を参照）。

その他の潜在的な ADR を特定するため、CS3B 試験及びその他の非盲検試験における他の AE に関する医学的レビューを行った。

以上の試験の中で、治験責任医師が治験薬と関連ありと判定した事象はなかった。治験薬と多分関連ありと報告された事象が 20 例で発現した。これについては 2.1.4 項で考察を記載した。治験依頼者は、これらの事象の医学的レビューを行った。

非臨床で海馬の空胞変性が認められたことを踏まえ、ヒトでの海馬の病的状態を示すと思われるてんかんを示唆する AE について臨床プログラム（Pool F）の医学的レビューを行った。ISIS 396443 を投与した乳児の剖検検体で海馬の空胞変成は認められず、海馬の病的状態を示唆する AE の報告もなかった。特に、てんかん発作の事象は報告されていない。乳児期発症型 SMA 患者において発作の報告が 2 件あった。1 例で脳損傷、別の 1 例で発作時に急性の病態悪化があり重度の低酸素症及び低ナトリウム血症が発現した。したがって、これらの症例の状況は海馬の病理背景ではてんかん発作と一致せず、むしろ誘発発作が示唆される（Fisher 2014）。

最後に、LP 処置と関連する可能性のある事象の医学的レビューを行った。乳児は LP と関連して発現することの多い頭痛や背部痛などの症状を言葉で訴えることができないため、乳児期発症型 SMA 患者で投与後 72 時間以内に発現した事象のレビューを行った。CS3B 試験では、LP と関連して発現することの多い嘔吐が ISIS 396443 投与群で 72 時間以内に認められた。ただし、これが LP 処置に起因するかどうかは現時点で不明である（2.1.2.1.3 項）。全般に、嘔吐の発現率は ISIS 396443 投与群（14 例［18%］）の方がシャム処置対照群（8 例［20%］）よりも低く、報告件数は非常に低かった（CS3B 最終 CSR、表 188）。SM201 試験の非常に若い未発症 SMA 集団において、治験責任医師が LP 処置と関連ありと判断した AE は腰椎穿刺後症候群、脊髄血腫、硬膜外出血、脊髄くも膜下出血、硬膜外出血、体重支持困難、処置後腫脹、及び硬膜下出血（それぞれ 1 例）であった（中間 SM201 改訂 CSR、付録 16.2.7.1、表 98）。すべての事象は回復した（中間 SM201 改訂 CSR、付録 16.2.7.1、表 1）。概して、これらの事象は標準治療及び補助的ガイド法の使用によって管理された LP 処置の失敗（時に複数回の失敗）に関連していた。（中間 SM201 CSR、12.1.6 項）。

遅発性 SMA 患者では、症状を言葉で訴えることができたため、LP 処置に関連して予想される事象が報告されている（中間 CS12 CSR、12.1.3 項）。経時的に複数回の LP 処置を受けた被験者におけるこれらの事象の発現率は、文献で一般に報告されている単回 LP 処置に関連した事象の発現率よりも高かった（Ellenby 2006; Ramamoorthy 1998）。しかし、腰椎穿刺後症候群の LP 処置 1 回あたりの推定発現率は 10.57%（23 例に対する計 312 回の LP 処置で 33 件）で、これは化学療法のため LP を繰り返し行った小児患者で発現した LP 関連 AE の割合を報告した文献の値（13.7%）と同程度である（Keidan 2005）。

腰椎穿刺後症候群の発現例の大半は軽度又は中等度と判定された。長期曝露でも AE プロファイルに違いは認められなかった。特に、投与期間が 1080 日間を超える被験者の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。

以上、治験依頼者による有害事象の詳細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 疾患に関連するか又は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であった。

3 臨床検査値の評価

本項では、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、脳脊髄液［CSF］検査及び免疫原性）結果について述べる。臨床検査データは「シフト」解析を行った。各被験者の検査値を、「低い」（正常範囲下限未満）、「正常」（正常範囲内）又は「高い」（正常範囲上限超）に分類した。各検査機関から収集したデータを含め、初回投与後に収集されたあらゆる検査結果を投与後のベースライン検査結果と定義した。投与前のベースラインから投与後のベースラインの最小値及び最大値までのシフト（変化）を示す（正常範囲との比較）。多くの臨床検査パラメータでは、最大値又は最小値のいずれかの方向（すなわち上昇又は低下）に影響が現れるので、これらを分析した。さらにこのことから、ベースラインから低値及び高値への変化（正常範囲との比較）を算出した。被験者の値が変化した場合、その変化は、正常値から低値又は高値、低値から正常値又は高値、高値から正常値又は低値、若しくは値不明から低値、正常値又は高値のいずれかを示す。各パラメータにおいて、低値への変化の発生は、投与後ベースラインの最小値を用いて要約した。低値への変化には、投与前ベースラインで正常値、高値又は値不明で、かつ投与後ベースラインで少なくとも 1 回当該検査値が得られている被験者を含めた。同様に、各パラメータにおいて、高値への変化の発生は、投与後ベースラインの最大値を用いて要約した。高値への変化には、投与前ベースラインで低値、正常値又は値不明で、かつ投与後ベースラインで少なくとも 1 回当該検査値が得られている被験者を含めた。シフト分析には、すべての血液及び尿試料を用いた。臨床検査値のすべての評価を併合（Pool）して要約した。

ISIS 396443 を投与した乳児期発症型の脊髄性筋萎縮症（SMA）被験者に関して、要約統計量を示している。さらに、個々の治験総括報告書（CSR）でも要約統計量を参照できる。

CS3A 試験及び遅発型 SMA 試験（Pool E）では脳脊髄液（CSF）の赤血球（RBC）、白血球（WBC）、糖及び蛋白を評価した。遅発型 SMA 試験では、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査と同じ方法で、安全性パラメータを分析した。

免疫原性試験（抗 ISIS 396443 抗体陽性）では、スクリーニング陽性と測定結果の確認（陽性結果の確定）の両結果をもって個別サンプルを「抗体陽性」、これ以外を「抗体陰性」とした。被験者が投与期間中又は投与期間終了後の評価期間のいずれかに、1 回でも陽性結果が確認された場合は、当該被験者を「抗体陽性」とした。すべての免疫原性測定サンプルの結果が陰性であった場合、当該被験者を「抗体陰性」とした。これら以外は「抗体未確定」とした。投与期間及び投与期間終了後の評価期間を通して、免疫原性の発現及び発現率を測定し、投与群別に抗体陰性、陽性及び未確定となった被験者数及び割合（%）を要約した。さらに抗 ISIS 396443 抗体陽性の被験者については、その抗体陽性が「持続性」又は「一過性」のいずれに該当するか示した（可能な場合）。ただし、この対象者は、少なくとも 1 回抗体陽性結果が確認され、さらにその後（100 日以降）少なくとも 1 回、追加の免疫原性測定を受けている被験者（陽性、陰性にかかわらず）のみとした。上記基準に適合し、かつ 100 日以後（免疫グロブリンの半減期の約 5 倍）に、少なくとも 2 回以上陽性が確認された被験者を「持続性」抗体反応とした。上記基準に適合するその他すべての被験者は、「一過性」の抗体反応とした。この「持続性」又は「一過性」のいずれの基準にも適合しない残りの抗 ISIS 396443 抗体陽性被験者は、免疫原性の「持続性」又は「一過性」の評価を「ND」（未決定）とした。

臨床検査スケジュールは各 CSR の 9 章で参照可能。

3.1 SMA と診断された乳児における臨床検査値の評価

乳児期発症型 SMA

ISIS 396443 投与被験者のうち、乳児期発症型 SMA の被験者群（Pool C）での臨床検査結果を示す。

ISIS 396443 投与被験者の有害事象に該当する血液学的検査の変化は以下が含まれた（CS3B 最終 CSR、表 188 及び中間 CS3A CSR、表 97）：

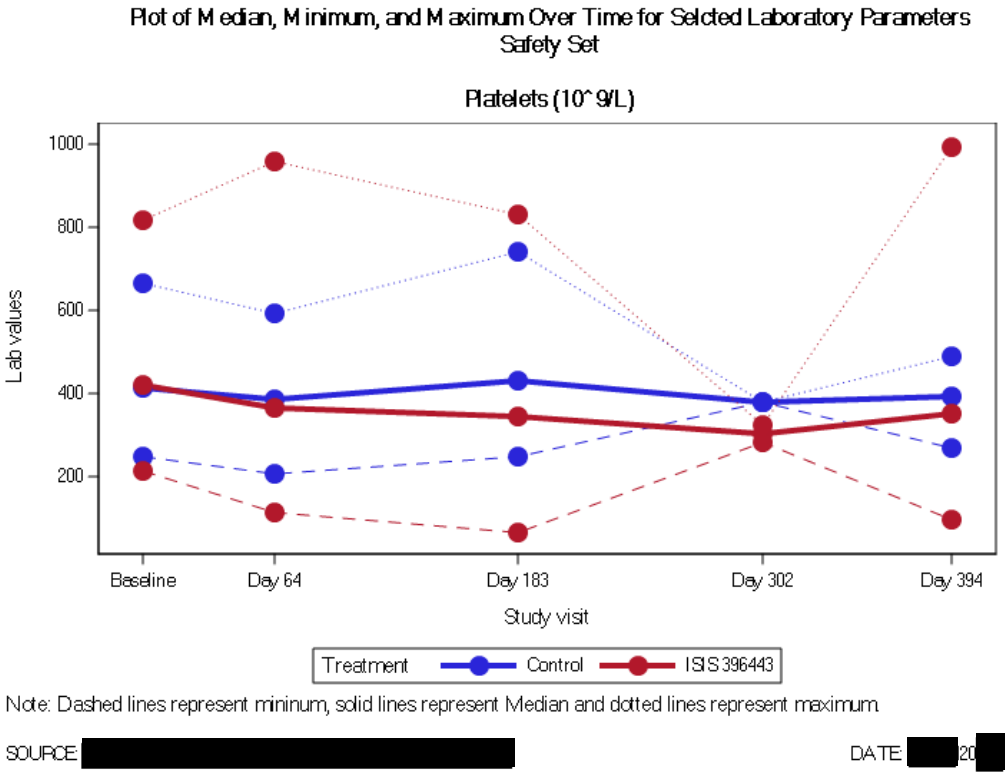
- 貧血（ISIS 396443 群で 1%、対照群で 2%［各群で 1 例］、CS3B 試験）
- 白血球増加症（ISIS 396443 群で 0%、対照群で 2%［1 例］、CS3B 試験）
- 好中球数増加（ISIS 396443 群で 1%［1 例］、対照群で 0%、CS3B 試験）
- 好中球数増加（CS3A 試験の 2 例）
- 白血球数増加及び貧血（CS3A 試験の 2 例）
- 好中球減少症及び血小板増加症（各 1 例 1 件ずつ、CS3A 試験）

3 件を除きすべて回復した。(同一被験者における好中球数増加 1 件及び白血球数増加 1 件と貧血 1 件)。またこれらは、因果関係なしと判断され、治験治療に変更はなかった。

乳児期発症型 SMA 被験者（CS3B 及び CS3A 試験）の血液学的検査で、1 例以上ベースラインから変化を認めたのは、ベースラインから高値に変化したもので、リンパ球数で被験者 84 例中 36 例（43%)、白血球数で 86 例中 23 例（27%)、好酸球数で 38 例中 22 例（58%)、血小板数で 50 例中 16 例（32%)、赤血球数で 72 例中 16 例、ヘモグロビン値で 91 例中 18 例（20%)、ヘマトクリット値で 91 例中 17 例（17%)、好中球数 90 例中 14 例（16%)、単球数で 82 例中 9 例（11%)、そして好塩基球数が 86 例中 6 例（7%）であった。ベースラインから低値に変化したものでは、ヘモグロビン値で被験者 86 例中 15 例（17%)、ヘマトクリット値で 86 例中 15 例（17%)、単球数で 60 例中 14 例（23%)、血小板数で 90 例中 11 例（12%)、好中球数で 80 例中 11 例（14%)、リンパ球数で 92 例中 5 例（5%)、好酸球数で 92 例中 6 例（7%)、白血球数で 88 例中 6 例（7%)、好塩基球数で 87 例中 4 例（5%)、そして赤血球数で 91 例中 4 例（4%）であった（表 156)。血液学的検査として、検査値に特定のパターン又は傾向は認められなかった。

CS3B 試験（Pool B）の ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群で血液学的検査データを比較した。低値及び高値への変化は、両群のすべてのパラメータで認められた。血小板数の正常値から低値への変化の発現率は対照群より ISIS 396443 群で高かった(ISIS 396443 群 13% vs 対照群 0%)（CSR 最終 CS3B、表 207)。来院時のベースラインからの変化を CS3B 最終 CSR、表 206 に、及び特定の臨床検査パラメータを**図 104** に示す。ベースラインでは、血小板数の平均値及び中央値は両群において同程度であったが、ISIS 396443 群で最小値は対照群より低く、最大値は対照群より高かった(ISIS 396443 群:423×109 /L［範囲 5～818］ vs 対照群:441×109/L［範囲 247～735］)。個々の臨床検査値の一覧を精査したが、ISIS 396443 投与期間中に持続的な血小板減少は明らかではなかった。特に、血小板数が 10 万未満の被験者は、正常な血小板数であっても異常値に近い結果を再度示した。

図 104　　CS3B 試験における血小板数の中央値、最小値及び最大値の経時変化



肝機能について、ベースラインから高値への変化としては、ALT で被験者 87 例中 12 例（14%）、AST で 86 例中 7 例（8%）、直接ビリルビンで 81 例中 5 例（6%）、アルカリホスファターゼで 88 例中 4 例（5%）であった（表 157）。継続的な治験薬の曝露にもかかわらず、ISIS 396443 臨床試験通して、肝機能検査の持続的な増加は認められず、これらの変化の要因は ISIS 396443 によるものではないと思われた。

また、CK 値について、CS3B 試験では高値への変化が ISIS 396443 投与群で 34 例中 16 例（47%）に認められたが、同様に対照群でも 18 例中 5 例（28%）に認められた（表 157）。

腎機能について、CS3B 試験で ISIS 396443 を投与された被験者ベースラインから高値への変化は、血中尿素窒素及びシスタチン C が被験者 73 例中 1 例（1%）であった（表 157）。

電解質及び他の血液生化学検査では、すべてのパラメータでベースラインから高値への変化が認められた（表 157）。

有害事象とされた血液生化学検査の変化は以下のとおりである（CS3B 最終 CSR、12.3.2 項）：

- 血中カリウム減少（ISIS 396443 群で 3%［2 例］、対照群で 0%、以下同順）：1 例は ALT、AST 及び CRP の上昇、クロール及びナトリウムの減少を伴っていた。この 1 例には以下* 印を付ける。これらの値はすべて 2 週間以内の再検査時には正常値に回復した（CS3B 最終 CSR、付録 16.2.7.1、表 1）
- 肝機能検査異常（1%［1 例］、0%）：14 日後の再検査時で正常値に回復）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（1%［1 例］*、0%）

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（1%［1 例］*、0%）
- 血中クロール減少（1%［1 例］*、0%）
- 血中鉄減少（(1%［1 例］、0%）：61 日後に正常値に回復）
- 血中ナトリウム減少（(1%［1 例］*、0%)）
- C－反応性蛋白増加（3%［2 例］、2%［1 例］）
- 低カリウム血漿（0%、7%［3 例］）
- 低血糖（0%、5%［2 例］）
- 高血糖（0%、2%［1 例］）
- トランスアミナーゼ上昇（0%、2%［1 例］）

さらに CS3A 試験で、低ナトリウム血症の有害事象と報告された低ナトリウム値が被験者 2 例で報告された。このうち 1 件は、非重篤で、重症度は中等度、ISIS 396443 と関連性のない有害事象として、継続中である。入院が必要なもう 1 件は、重度で、ISIS 396443 と関連性のない有害事象で、非重篤な事象として持続後に回復した（中間 CS3A CSR：12.3.2 項及び付録 16.2.7.1、表 1）。

血液生化学検査として、特定のパターン又は傾向は認められなかった。血液生化学検査値のベースラインからの変化の要約を表 157 に示す。

尿検査結果では、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（表 155）。

脳脊髄液（CSF）は CS3A 試験の被験者について検査した。本試験で CSF 中の赤血球数、白血球数及び蛋白値の上昇は、特に持続的な変化及び関連する臨床症状がなかったことから、すべて腰椎穿刺（LP）の結果と考えられた。これらのデータの詳細は中間 CS3A CSR で参照できる。

未発症 SMA 乳児

SM201 試験で、血液学的検査値の変化と関連する 2 件の有害事象が報告された。好酸球増加症の 1 例（重症度は軽度、治験薬との関連性はほどんと関連なし、継続中）及び好中球減少症の 1 例（重症度は中等度、治験薬との関連性は関連なし、回復）である（SM201 改訂 CSR、表 92、表 96、及び表 97）。

血液学的検査で認められたベースラインからの主な変動を以下に示す。

- 15 例中計 14 例（93%）で総好酸球数の高値への変動が認められた。好酸球数の増加量が 1500 個/μL を上回った 2 例（個々の事象：1 例では最終来院時［Day 302］に好酸球数の上昇が認められ、別の 1 例では好酸球数の上昇が認められたが、次回の来院時［Day 365］には回復していた）を除き、すべての変動は軽度であった（500～1500 個/μL）。14 例中 7 例で、回復が認められた。
- 4 例中 4 例（100%）で好中球分葉核球数の低値への変動が認められた。最終来院時（Day 302）に好中球分葉核球数低値が認められた 1 例を除き、すべての被験者が次回の来院までに回復していた。
- 19 例中 3 例（16%）で、血小板数が低値に変動した（両被験者とも次回の来院時には回復していた）。17 例中 13 例（76%）で、血小板数が高値に変動した（このうち 7 例が回復した）。

- 19 例中 12 例（63%）で、単球数が低値に変動し、このうち 7 例が次回の来院時に回復していた。
- 19 例中 9 例（47%）で、リンパ球数が高値に変動し、このうち 5 例が次回の来院時に回復していた。

肝機能については、ベースラインから高値への変化に関して、ALT が被験者 17 例中 5 例（29%）、AST が 17 例中 2 例（12%）、アルカリフォスファターゼが 18 例中 3 例（17%）で、及び間接ビリルビンが 10 例中 1 例（10%）であった（表 157）。全体的に、ALT 及び AST が高値に変化した被験者の上昇は軽微で、これらの値は時間とともに正常値に回復した。ALT 又は AST が高値に変化した 5 例は、本試験のいずれの時点でも、アルカリホスファターゼの上昇を伴わなかった。AST 値がスクリーニング時（88 U/L）から Day 184 で 125 U/L に変動した 1 例で、Day 421 以降の予定外来院時に投与後のアルカリホスファターゼ値の高値への変動が認められた。ALT の高値への変動が認められた被験者 3 例では、スクリーニング時のビリルビンが高値が記録されており（SM201 改訂 CSR、付録 16.2.8、表 2）、スクリーニング時のビリルビン値が高値であったこれらの被験者のうち 1 例では、関連有害事象である血中非抱合ビリルビン増加及び血中ビリルビン増加が ISIS 396443 投与開始前の Day 2 に発現したことが報告されている（SM201 改訂 CSR、付録 16.2.7.1、表 1）。これらの有害事象は Day 29 に回復した。

腎機能については、血中尿素窒素、クレアチニン又はシスタチン C において、ベースラインから高値へ変化した被験者はいなかった（表 157）。2 例で投与後にタンパク質が陽性であったが、関連する有害事象は認められなかった（SM201 改訂 CSR、12.3.3 項）。

電解質及びその他の血液生化学検査値については、いずれの被験者でも、クロール及びナトリウムは、スクリーニング時の正常値、低値又は不明から投与後高値に変動しなかった。少数の被験者では、スクリーニング時に比べて、投与後にアルブミン（4 例）、カルシウム（3 例）、CK（9 例）、グルコース（8 例）、カリウム（3 例）、リン酸塩（2 例）及びタンパク質（1 例）の値がわずかに一時的に上昇した（表 157）。4 例中 2 例では、治験の最終来院時にアルブミン値が基準値内（2.8～4.8 g/dL）で低下した（SM201 改訂 CSR、付録 16.2.8、表 2）。

ベースラインから低値への変動が認められたのは、重炭酸塩が 2 例、カルシウムが 4 例、タンパク質が 6 例であった（表 157）。

CK 値の高値への変動が認められた 9 例のうち、8 例ではスクリーニング時の正常値から高値への変動であり、スクリーニング時の CK 値が不明の 1 例では Day 29 の正常値から高値への変動であった（SM201 改訂 CSR、付録 16.2.8、表 2）。ほとんどの検査値の上昇は、一過性であったと考えられ、多くが交絡因子と関連していた。

尿検査結果では、本試験中に尿検査結果の変化と関連する有害事象の報告はなかった（SM201 改訂 CSR、表 94）。

以上のことより、未発症 SMA 乳児において、血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査に特定のパターン又は傾向は認められなかった。

3.2 遅発型 SMA 被験者における臨床検査値の評価

遅発型 SMA 被験者対象の試験で、ISIS 396443 と関連性ありと考えられた血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査項目の変化はなかった。また、血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査の各検査値の変化に特定の傾向は認められなかった。血液学的検査、血液生化学検査の値のベースラインからの変化に変動は認められたが、いずれの投与量においても特定の傾向は認められなかった。ISIS 396443 と関連した臨床的に重要な異常はなかった。ISIS 396443 と関連ありとされた血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査項目における変化もなかった。

CSF の安全性臨床検査において、ベースラインから高値への変化としては、赤血球が被験者 33 例中 17 例（52%）、白血球が 51 例中 9 例（18%）、蛋白 53 例中 9 例（17%）、そして血糖が 51 例中 2 例（4%）で、低値への変化としては血糖が 43 例中 7 例（16%）、蛋白が 40 例中 4 例（10%）であった（表 58）。CSF の安全性臨床検査値に有意な変化は認められなかった。

ISIS 396443 12 mg の第 2 回投与時に、被験者 1 例で CSF の白血球増加の有害事象を認めた。この有害事象の重症度は軽度、治験薬又は腰椎穿刺との因果関係が多分関連ありと評価され、約 6 ヵ月後の次回評価時には回復していた（中間 CS12 CSR：付録 16.2.7：表 1）。本被験者に、この検査異常と関連する可能性のある症状はなかった。

3.3 免疫原性

7 つの臨床試験のすべての被験者で、血漿中の ISIS 396443 に対する免疫学的反応（ADA）を測定した（詳細は 2.7.2 SCP：3.7 項及び IS09 報告書参照）。

CS1、CS2、及び CS10 の各試験のすべての臨床免疫原性試料は、ADA に関して陰性であった。CS12、CS3A、CS3B 及び SM201 試験では、ADA が低い頻度で認めらた。ベースライン時点では ADA 陰性であったが、ベースライン後の血漿試料では ADA 陽性を示した被験者 148 例のうち、7 例（5%）で治験治療下で発現した ADA が認められた。これらのうち 2 例で一過性の ADA 反応が、2 例で持続性の ADA 反応が認められ、3 例の結果はデータカットオフ時点では未確認であった。未確認とされた 3 例はそれぞれ、最初に陽性の結果が得られてからのデータが 100 日に満たないため、参加した試験（SM201 及び CS3B）の統計解析計画書（SAP）に従い ND（判定不能）に分類された。他にも 3 例の被験者が ADA 陽性であったが、2 例は対照群の被験者であり、残りの 1 例は投与前の時点でのみ ADA 陽性であったため、治験治療下で発現したとは判断されなかった。

ADA 陽性血漿試料は、同時期及び同投与量の ADA 陰性試料と比較して、脳脊髄液濃度への影響は示さなかった（M2.7.2、3.6 項）。

乳児及び小児への ISIS 396443 髄腔内（IT）投与後の血漿中 ADA の存在は、脳脊髄液及び投与部位の ISIS 396443 濃度には影響しないようである。分布後の脳脊髄液中濃度と中枢神経系組織中濃度は平衡状態に達するため（ISIS PK AS06PK 報告書）、中枢神経系組織中濃度及び有効性への影響は予想されない。

安全性における免疫原性による影響は、抗体値が低いことから正式には解析されていない。代わりに個々のデータを見直した。抗 ISIS 396443 抗体を有する被験者の有害事象を見直したが、

注目すべき事象はなかった。さらに、ISIS 396443 投与患者から報告されたすべての薬物過敏症の症例は、他の薬剤が原因であった（詳細は、中間 CS12 CSR：11.2.5 項 Immunological Assessments 及び CS3B 最終 CSR：11.5.1.3 項 Immunogenicity 参照）。

要約すると、ADA の発現率は低く（評価した 7 試験で全被験者の 5%）、2 例で一過性の反応が、2 例で持続性の反応が認められ、3 例での反応は直近のデータカットオフ時に判定不能であった。ADA の発現が CSF 中及び血漿中での ISIS 396443 の薬物動態に及ぼす影響は認められなかった。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、バイタルサイン、心電図（ECG）、身体所見及び神経学的所見の結果を示す。

4.1 バイタルサイン

4.1.1 SMA と診断された乳児

乳児期発症型 SMA

CS3B 試験において、有害事象としていくつかのバイタルサイン異常が報告されたが、概してシャム処置対照群より ISIS 396443 投与群で報告件数が少なかった。これらは、発熱（ISIS 396443 投与群 56% vs. シャム処置群 59%）、酸素飽和度低下（13% vs. 24%）、体温上昇（3% vs. 2%）、心拍数増加（1% vs. 2%）、体温低下（1% vs. 2%）、心拍数不整（1% vs. 0%）、頻脈（9% vs. 12%）、徐脈（5% vs. 7%）、高血圧（1% vs. 0%）、心室性頻脈（1% vs. 0%）及び上室性頻脈（1% vs. 0%）であった（表 129）。すべての被験者のバイタルサイン一覧を CSR 最終 CS3B の付録 16.2.8：表 9 に示す。

CS3A 試験において、有害事象として報告されたバイタルサインの異常は以下のとおり。発熱（14 例）、低酸素症（4 例）、徐脈（3 例）、頻脈及び酸素飽和度低下（各 2 例）、及び本態性高血圧症、心拍数減少、心拍数増加、高血圧、頻呼吸及び心室性頻脈（各 1 例）（中間 CSR CS3A：表 97）であった。すべての被験者のバイタルサイン一覧を中間 CSR CS3A の付録 16.2.8：表 6 に示す。

バイタルサイン異常と関連する事象を精査したところ、重症度は軽度又は中等度で、その多くがバイタルサイン異常の結果として他の事象に影響して発現していた。このことを考慮し、本試験の被験者の低下した健康状態を考えると、SMA 乳児を対象としたこれら 2 試験のバイタルサイン異常の精査で、ISIS 396443 治療と関連する安全性上の懸念は認められなかった。

未発症 SMA 乳児

SM201 試験において、バイタルサイン異常と関連した報告有害事象は、発熱（5 例［25%］）、及び体温上昇、高血圧及び呼吸窮迫（それぞれ 1 例［5%］）であった（中間 SM201 改訂 CSR：表 95）。

被験者 5 例が 14 件の発熱を認め、このうち 5 件は他の事象（咳嗽、処置後腫脹、上気道感染及び尿路感染）に伴った発現であった。重症度は 8 件が軽度、6 件が中等度、治験治療との因果関係は 13 件が関連なし、1 件が多分関連ありと考えられた。これらすべての事象は回復した（SM201 改訂 CSR：付録 16.2.7.1：表 1）。

高血圧と呼吸窮迫の事象が 1 例で発現した。軽度であるが重篤な呼吸窮迫は、腹部膨満が回復した同日に発現した（本事象により入院し、経鼻胃挿管された）。BiPAP の予防的使用を開始し、5 日後に呼吸窮迫は回復と考えられた。中等度の高血圧が 44 日後に発現した。両事象ともに治験治療との因果関係は関連なしと考えられ、両事象ともに回復した（SM201 改訂 CSR、付録 16.2.7.2）。

すべての被験者のバイタルサインの一覧を中間 SM201 改訂 CSR の付録 16.2.8：表 5 に示す。

4.1.2 遅発型 SMA

遅発型 SMA 対象の試験において、ISIS 396443 投与被験者で心拍数、血圧、呼吸数又は体温の臨床的に有意な副反応はなかった。有害事象として報告されたバイタルサイン異常は、発熱（12 mg 投与群で 3 例）及び体重減少（9 mg 投与群で 1 例）であった。これらの重症度は軽度で、治験治療とほとんど関連なし又は関連なしと考えられた。治験治療の中止又は CS2 試験からの脱落に至る事象はなかった。CS10 試験では、軽度の体温上昇（1 例）及び中等度の低血圧（1 例）を認めたが、いずれも ISIS 396443 と関連なしと考えられた。CS12 試験では、心拍数増加（1 例）、頻脈（1 例）及び発熱（9 例）を認めた。すべての事象は回復し、2 件の発熱（中等度）を除き、重症度は軽度であった。

すべての被験者のバイタルサインの一覧を CSR CS1：一覧 16.2.8.2、CSR CS2：一覧 16.2.8.2、CSR CS10：一覧 16.2.8.2 及び中間 CSR CS12：一覧 16.2.8, 表 14 に示す。

患者集団全体のバイタルサイン異常を精査したが、ISIS 396443 と関連する安全性上の懸念は認められなかった。

4.2 心電図

心電図の定性結果は、総括的な解釈として「正常」、「異常であるが臨床的に有意ではない」又は「異常かつ臨床的に有意である」であった。この評価は乳児期発症型 SMA（Pool B 及び C のみ）［表 159］及び遅発型 SMA（Pool E）［表 60］の被験者についてのみ該当する。

Fridericia 補正 QT 間隔に対して、異常値の分析を行った（Pool B、C、E 及び F）（表 161）。

安全性のための心電図結果を、CS3B 最終 CSR、付録 16.2.8、表 10、中間 CS3A CSR : 付録 16.2.8, 表 9、CS1 CSR：一覧 16.2.8.6、CS2 CSR：一覧 16.2.8.5、CS10 CSR：一覧 16.2.8.5 及び中間 CS12 CSR：一覧 16.2.8, Table 14 に示す。

CS3B 試験では、ベースラインが正常又は不明から臨床的に有意でない異常に変化した被験者が、ISIS 396443 投与群で 17 例（26%）、シャム処置対照群で 5 例（15%）認められた。ISIS 396443 群の 8 例（12%）は、ベースラインが正常又は不明から臨床的に有意な異常に変化した。このような被験者は対照群では認められなかった（CS3B 最終 CSR、表 231）。すべての臨床的に有意な心電図を精査したが、総合的なパターンは示さなかった。

CS3A 試験では、被験者 3 例に心室肥大を示唆する初めての心電図所見である投与後の心電図異常が認められた。これら 3 例の各被験者について、異常心電図所見のため心エコー検査が施行され、全例が正常又はほぼ正常であった（中間 CS3A CSR：12.4.4 項）。

SM201 試験では、臨床的に有意な異常心電図は報告されなかった。心電図異常と関連する有害事象（頻脈）が 2 例報告された（SM201 改訂 CSR：付録 16.2.8：表 6）。

遅発型 SMA 被験者を対象とした試験では、心電図所見として有害事象と報告された臨床的に有意な変化はなかった。

QT 補正間隔を精査した。Fridericia 補正 QT 間隔について異常値分析を行った。補正 QT 間隔（QTc）に関して、450 msec を超え、又はベースラインから 30 msec を超えて延長していたベースライン後の ECG 異常値を示した被験者を示す（CS3B CSR、表 233）。QTc 値の中央値、最小値及び最大値は変動していて、両群間又は評価時点を通して、懸念するような傾向はなかった。スクリーニングの時点で、両群の被験者には QTc 値が 500 msec を超えた被験者があり、ISIS 396443 群の QTc 値の方が高かった（ISIS 396443 群で 514 msec、対照群で 503 msec）。Day 394 を除く各評価時点

で、最小及び最大の QTc 値は、ISIS 396443 群の方が継続して高かった。全体として、すべてのグループで各評価時にベースラインから変化しており、QTc の延長及び短縮が両群で認められたが、個別の心電図一覧を精査した結果、特定の傾向はなかった。両群に、60 msec を超える延長及び短縮を示した被験者が認められた。

QTc 値が 500 ms を超え、かつ 60 msec を超える変化を認めた ISIS 396443 投与群の被験者 2 例では、いづれも治験期間中に心血管系の有害事象を発現しなかった。両被験者とも、1 度のみ QTc が 450 msec を超える ECG 異常値を示した（CS3B 最終 CSR、付録 16.7.2.1、表 1 及び付録 16.2.8、表 10）。QTc 値が 500 msec を超え、かつベースラインから 60 msec を超える延長を認めた乳児期発症型 SMA 被験者はいなかった。

CS3B 試験の有害事象の精査で、以下の心血管系の事項が確認された：

- トルサード・ド・ポアントの報告はなかった。
- 心臓障害の報告は ISIS 396443 群で対照群より少なく（ISIS 396443 群 23% vs 対照群 32%）、また、重篤な心臓障害の報告も ISIS 396443 群で対照群より少なかった（11% vs. 17%）。心肺停止（6% vs 12%）及び心停止（3% vs 5%）も ISIS 396443 群でより低頻度であった（CS3B 最終 CSR、表 43 及び表 188）。
- ISIS 396443 群の 1 例で心室性頻脈が発現した。本事象は、親により報告され、Day 57 に発現した。本事象発現前に行われた最後の治験薬投与は、Day 29 であった。本事象の発現時、本被験者には呼吸器感染も見られ、抗生物質の投与を受けていた。Day 66 に消失が報告された本事象は、中等度であり、ISIS 396443 とはほとんど関連なしと評価された。消失の翌日（Day 67）、本被験者では微熱と下痢が認められた。同日、本被験者は予定された ISIS 396443 の投与を受け、投与の約 4 時間後に心室性頻脈が報告された。投与 4 時間後のバイタルサインは、血圧 110/55 mmHg、体温 37.0°C、呼吸数 40 回/分、心拍数 180 bpm、酸素飽和度 95%であった。本事象は、発現から 3 時間後に治療することなく消失した。治験責任医師は、本事象を軽度であり、ISIS 396443 とはほとんど関連なしと評価した。治験薬投与にいかなる対策も取られなかった。本被験者は治験への参加を続けたが、その後、心室性頻脈やその他の心臓事象は報告されなかった。なお、本被験者は ISIS 396443 投与前のスクリーニング時に QTc が 455 msec であったが、Day 2 には 420 msec、Day 29 には 446 msec、Day 197 には 391 msec まで短縮した。
- 死亡は 2 例で、それぞれの群で 1 例ずつ報告されている（叙述の詳細は M2.7.6.3.1 項参照）。
  - ISIS 396443 群の死亡 1 例は Day 82 の睡眠中に死亡した。本被験者は、500 msec を超える値も、30 msec を超える延長もなかった（ベースライン：408 msec、Day 2：404 msec、Day 29：415 msec）。
  - 対照群の死亡 1 例は Day 31 に死亡した。本被験者の最後の心電図の QTc 値は 460 msec

であった。これはベースラインから 40 msec、Day 2（前回）の心電図と比較しても 17 msec 延長していた。

これらの心電図及び心血管系有害事象データは、7 種のアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）の試験で示された、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）機能における生物学的に意味のない変化と一致している（Yu 2016）。

結論として、ISIS 396443 の臨床開発プログラムを通して、心電図異常について、何らかの傾向は確認されず、またこのために治療を中止した被験者もなかった。

4.3 身体所見及び神経学的所見

ISIS 396443 臨床開発プログラムの乳児及び小児の身体所見及び神経学的所見のデータの精査では、SMA 被験者の身体所見及び神経学的所見と一致していた。この精査から異常な変化又は傾向は確認されず、新たな安全性上の懸念もなかった。すべての被験者の身体所見及び神経学的所見の一覧は個別 CSR で参照できる。SMA による二次性の神経学的所見でない所見を表 62 に示す。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

本項では、内因子（年齢、性別、人種、体重四分位、及び肝・腎機能）を含むサブグループ別での有害事象の解析を含め、ISIS 396443 の安全性について報告する。SMA と診断された乳児及び遅発型 SMA 試験（CS1、CS2、CS10 及び CS12）から適用できるデータを示す。

5.1.1 SMA と診断された乳児

年齢群

未発症及び乳児期発症型 SMA のすべての被験者の年齢別有害事象の発現頻度を、国際医薬用語集 MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計して、表 164 に示す。ISIS 396443 投与被験者計 120 例（Pool D）を、90 日齢未満が 30 例、90 日齢以上が 90 例であった。

1 回以上有害事象を発現した被験者数と割合（%）は、90 日齢未満では 26 例（87%）、90 日齢以上では 87 例（97%）であった。全体として、SOC 別の有害事象の発現頻度は、90 日齢以上で 90 日齢未満より有害事象の発現率は高かった。全体的に 90 日齢未満の有害事象の発現率が低かったのは、この群に未発症被験者が含まれていることによる影響と思われる。ベースラインにおいてこれらの被験者は、前駆症状のある乳児期発症型 SMA 被験者より健康である。実際に、90 日齢未満群から未発症被験者を除くと（表 163）、両群間のこの差は明らかに小さくなる。

性別

SMA と診断されたすべての乳児の性別別有害事象の発現頻度を、SOC 及び PT で集計して、表 166 に示す。被験者 120 例のうち、60 例が男児、60 例が女児であった。性別別の有害事象の発現頻度に差はなかった。また、最も多かった SOC も同じで、「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、及び「胃腸障害」であり、これらは SMA の基礎疾患と一致している。

人種

SMA と診断されたすべての乳児の人種別有害事象の発現頻度を、SOC 及び PT で集計し、表 168 に示す。人種が報告されている被験者 113 例のうち、白人が 94 例、非白人が 19 例であった。人種別の有害事象の発現頻度に差はなかった。また、最も多かった SOC も同じで、「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、そして「胃腸障害」であった。

体重

未発症及び乳児期発症型 SMA のすべての被験者の体重四分位別有害事象発現頻度を SOC 及び PT で集計し、表 170 に示す。被験者 120 例の四分位数によるサブグループは、体重が 5.28 kg 未満が 29 例、5.28～6.305 kg 未満が 31 例、6.305～7 kg 未満が 28 例、そして 7 kg 以上が 32 例であった。

1 回以上有害事象を発現した被験者の発現率は、体重四分位の各サブグループ間で同じであった。体重四分位サブグループ内で特定の事象を発現した被験者数は極めて少なかった。全サブグループで最も多かった SOC（20%以上）は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」、そして「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。全体的に、体重は有害事象の発現に影響しないと思われた。

5.1.2 遅発型 SMA

年齢群

CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験のすべての被験者全員の年齢別有害事象の発現率を、SOC 及び PT で集計し、表 65 に示す。ISIS 396443 投与した小児は 56 例（Pool E）で、6 歳未満が 28 例、6 歳以上が 28 例であった（表 123）。

有害事象を 1 回以上発現した被験者数と割合（%）は、6 歳未満では 28 例（100%）、6 歳以上では 28 例（100%）であった（表 65）。両年齢群間の有害事象発現頻度はおおむね同様であった。6 歳未満と 6 歳以上で最も多かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（6 歳未満 82% vs. 6 歳以上 75%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（75% vs. 71%）で同様あった。しかし、腰椎穿刺関連事象は、6 歳以上の群からの報告が多かった（腰椎穿刺後症候群：6 歳未満 21% vs. 6 歳以上 61%）。

性別

CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験のすべての被験者の性別別有害事象の発現頻度を、SOC 及び PT で集計し、表 67 に示す。被験者 56 例のうち、男児が 26 例、女児が 30 例であった。性別別の有害事象の発現頻度に差はなかった。また、最も多かった SOC も同じで、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」であった。

人種

CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験のすべての被験者の人種別有害事象の発現頻度を、SOC 及び PT で集計し、表 69 に示す。

有害事象を 1 回以上発現した被験者の発現頻度は、2 つの人種群間で同じであった（100%）。非白人群（7 例）は白人群（49 例）より被験者数が少ないことから、両群間の意味のある比較には限界がある。

体重

CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験のすべての被験者の体重四分位別有害事象の発現頻度を SOC 及び PT で集計し、表 71 に示す。被験者 56 例の四分位数によるサブグループは、体重が 13.4 kg 未満、13.4～19.1 kg 未満、19.1～32.8 kg 未満、そして 32.8 kg 以上がそれぞれ 14 例であった。

有害事象を 1 回以上発現した被験者の発現率は体重四分位別の各サブグループ間で同じであっ

た（100%）。全サブグループで最も多かった SOC（発現率 10%以上）は、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、そして「皮膚および皮下組織障害」であった。

5.1.3 肝不全又は重症腎不全の被験者

肝不全又は重症腎不全の患者は、ISIS 396443 臨床開発プログラムの対象とされていない。SMA の乳児及び小児が肝疾患又は腎不全になりやすいと指摘した公表文献はない。SMA 被験者を対象としたリルゾールの小規模試験では、試験中に肝又は腎不全の発現はなかったと報告されている（Russman 2003）。

ISIS 396443 臨床プログラムにおいて腎不全又は肝不全の有害事象は報告されていない。ISIS 396443 臨床試験では、腎機能の臨床検査パラメータの臨床的に有意な変化は認められなかった。ISIS 396443 臨床試験の数例で、試験期間中のいくつかの評価時点において肝機能検査値が上昇したが、治験薬投与を継続しているにもかかわらず持続的上昇は認められず、これらの変化は ISIS 396443 によるものでないと考えられた（3.1 項）。

既知の ISIS 396443 の薬物動態と 2'-MOE アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）のクラス、対象集団の自然経過、及び臨床並びに非臨床試験によるこれまでの結果を考慮すると、肝臓及び腎臓への作用は予想されず、肝臓又は腎臓障害に特化した試験は実施していない。詳細は M2.7.2：3.4.2 項 特別な患者集団を参照。

5.2 外因性要因

未発症、乳児期発症型及び遅発型 SMA 試験の被験者の地域別有害事象の発現頻度を SOC 及び PT で集計し、表 172（Pool A）、表 173（北米、欧州及びアジア・太平洋地域（Pool B）、表 174（Pool C）、表 175（Pool D）、表 76（Pool E）、及び表 177（Pool F）に示す。

地域としては、北米、欧州及びアジア・太平洋地域であった。集計した解析に含まれる遅発型 SMA 被験者は、北米の治験実施施設で組み入れられた被験者である。総計で、北米では 127 例、欧州では 33 例、そしてアジア・太平洋地域で 16 例の被験者が組み入れられた（Pool F）。

ISIS 396443 を投与したすべての被験者（Pool F）において、「感染症および寄生虫症」の SOC の発現率が、欧州（25 例［76%］）又はアジア・太平洋地域（10 例［63%］）より北米で（106 例［84%］）より高かった。腰椎穿刺後症候群の PT は、北米（23 例［18%］）でのみ報告された（表 177）。

全体としてこれらのデータから、地域による有害事象発現率に臨床的な有意差は示唆されなかった。

5.3 薬物相互作用

ISIS 396443 では薬物相互作用は予想されない。ISIS 396443 はエキソヌクレアーゼで代謝され、チトクローム P450（CYP450）系では代謝されない。*in vitro* 試験において、ISIS 396443 は CYP450

による代謝の誘導因子でも阻害因子でもなく、また、血漿蛋白結合での競合、又はトランスポーターとの競合又はその阻害において、ISIS 396443 の相互作用の可能性は低いと示唆された（IS12、IS13 及び IS14 の各報告書）。

ISIS 396443 と他の薬物との相互作用に関する臨床試験は実施していない。1.3.3 項で考察するように、臨床試験で最も多かった併用薬は、SMA の典型的合併症の治療薬か、又は腰椎 C 中の鎮静剤として使用されていた。併用薬の一般的な副作用に対して顕著な相乗作用も認められなかった。また、ISIS 396443 との薬物相互作用の可能性を示唆する有害事象も認められていない。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

動物による毒性試験において、生殖器官、雌雄の受胎能又は胚胎児の発育に対する影響は認められなかった。妊娠中及び授乳中のヒトでの ISIS 396443 の臨床試験データはない。

5.5 過量投与

ISIS 396443 の全臨床試験を通して過量投与の報告はなく、治験依頼者はヒトでの ISIS 396443 過量投与によるデータは持ち合わせていない。偶発的過量投与に限定した有害事象の報告もない。

過量投与の 1 つの可能性としては、予定量より極めて多い ISIS 396443 が誤投与されたような急性のケースが考えられる。この場合、CSF 中の ISIS 396443 濃度がより高くなる（最高薬物濃度及び濃度時間曲線下面積の両方）。過量投与の試験としてはデザインされていないが、髄腔内（IT）bolus 投与（1 回当たりの投与量 3 mg 以上）による幼若サルでの毒性試験によると、過量投与の結果として、投与直後の急性、一過性の下肢反射が想定される。臨床的にこのような症状が示唆された場合には、臨床徴候及び症状をモニターし、適切な支援的ケア及び必要な対策をとるべきである。

過量投与のほかの可能性として、推奨頻度より多く ISIS 396443 投与してしまうケースが考えられる。このような事例は、ISIS 396443 の臨床試験では認められなかった。

このような状況が発現した場合においても、ISIS 396443 の過量投与を戻す処置法は知られていない。しかし、医療施設において、医療専門家が薬剤を調製、投与することから、ISIS 396443 の過量投与は極めてまれな事象と考えられる。本剤の投与指示及び投与回数は処方者向け情報に明記されている。さらに、ISIS 396443 の薬理作用は、スプライシングの修飾による完全長 SMN タンパク質の修復で、これは天然タンパク質であり、有害な作用は知られていない（M2.4：1.2 項）。

5.6 薬物乱用

標的となる作用機序が異なるため、薬物乱用の可能性は予想されず、薬物乱用を検討する正式な試験も実施していない（M2.4：4.2.10 項）。ISIS 396443 は血液脳関門を通過しにくいため、偶発的な静脈内又は皮下投与による薬物乱用の可能性はない。*SMN2* 遺伝子のスプライシングを調節する mRNA への特異的な結合により、ISIS 396443 が薬物乱用と関連する既知の受容体に結合する可能性は低い。サルでの反復投与毒性試験では、神経行動学的な評価は正常範囲であり、乱用の可能性がないことと一致した。また臨床試験において、気分高揚又は幻覚のような典型的な

薬物乱用の有害事象は認められなかった。すなわち、ISIS 396443 の乱用の可能性は低く、管理する物質と区分すべきではない。

ISIS 396443 には向精神を示す特性はなく、気分高揚の副作用もないので、乱用又は誤用の可能性は限定的である。

乱用と関連する可能性がある有害事象を特定するため、関連する有害事象用語を医学的にレビューした。この検討から、ISIS 396443 の安全性プロファイルには、気分高揚又は幻覚のような典型的な薬物乱用の有害事象は含まれないことが確認された。

5.7 離脱症状及びリバウンド現象

ISIS 396443 の中止又はリバウンド効果が生じる可能性を評価するようにデザインした試験は行っていない。乳児期発症型 SMA は生命を脅かす経過をたどるため、試験全体を通して本剤を投与しており、中断はなかった。CS3A 試験から自主的に試験を中止した乳児 1 例は、症状は安定しており、治験責任医師の後観察でも、中止又はリバウンドによる徴候は示されていない。しかし、ISIS 396443 の中止後には最終的に SMA の自然な進行が生じると考えられる。

遅発型 SMA の試験では、小児を組み入れた試験間で中断期間が生じた。例えば、CS1 試験の最終投与から CS10 試験の初回投与までの期間、206～399 日間 ISIS 396443 の投与が中断されたが、中止又は急性のリバウンドは認められなかった。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ISIS 396443 投与中の自動車の運転又は機械の操作能力への影響に関して、試験は実施していない。

6 市販後データ

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。

7 全体的な考察及び結論

本製造販売承認申請は、SMA 治療への ISIS 396443 の使用についての認可を得ることを意図している。SMA は進行性の神経変性疾患で、乳児の罹患及び死亡の最も多い遺伝的な要因である。現在利用できる SMA の治療法はない。

SMA は希少疾患である。安全性評価対象として使用した 8 つの臨床試験において、本疾患の様々な臨床的表現型を含む SMA の乳児及び小児患者 176 例に ISIS 396443 を投与した（M2.7.3：表 1）。これには、未発症乳児及び症候性疾患の乳児及び小児（乳児期発症型及び遅発型 SMA）が含まれ、I、II 及び III 型の SMA を反映している。安全性評価の集約にこれら患者集団の安全性データが含まれ、さらに乳児期発症型 SMA を対象とした盲検無作為化比較試験における ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の直接比較も含まれる。さらに ISIS 396443 の盲検臨床試験には乳児及び小児の SMA 患者 170 例が継続的に参加しており、これらの被験者からの統合した SAE の一覧も提供している。

臨床開発プログラムでは、乳児及び小児への ISIS 396443 長期投与も実施しており、被験者 154 例はすでに 360 日間以上試験に参加している。各臨床試験による全体的な ISIS 396443 曝露状況から、本疾患と関連する安全性を適格に評価できる。

ISIS 396443 は髄腔内（IT）経路で投与する 2’MOE ASO である。海外で市販又は後期開発段階にある皮下（SC）又は静脈内（IV）投与による他の ASO は、高用量かつ頻回投与で、より高い全身曝露量とそれに関連する毒性につながっている。これまでの ISIS 396443 の非臨床及び臨床安全性データから、他の SC 投与及び IV 投与の ASO で報告されているこれらの毒性シグナル（重度の血小板減少症等）は示されていない。

臨床開発プログラム全体として、ISIS 396443 を投与した乳児期発症型 SMA の症候性被験者で多かった有害事象は、SMA 疾患で多く認められる事象、一般集団で多く認められる事象、対象年齢でよくみられる事象、又は腰椎穿刺（LP）に関連して多い事象のいずれかと一致した。症候性 SMA の乳児及び小児では、投与量が異なっても、最も多い有害事象は、本質的に「感染症および寄生虫症」及び「呼吸障害」の SOC の範囲となる呼吸器系事象で、報告された事象はすべて SMA による事象と一致していた。ISIS 396443 の臨床試験では、小児における頭痛及び腰椎穿刺後症候群などの LP 関連事象が乳児より多く報告されたが、このことは小児では言語コミュニケーション能力がより高いことを反映していると思われる。そこで、言語コミュニケーション能力がない乳児の LP 関連事象の可能性を評価するため、投与後 24 時間及び 72 時間に報告された有害事象を解析した。この解析では、ISIS 396443 投与群ではシャム処置対照群よりも LP 後 72 時間の嘔吐（LP 手技の既知合併症）の報告が多かったことを示したが、臨床試験全体では嘔吐は両群ともに多く報告された有害事象であった。ISIS 396443 の臨床試験において、LP 手技による感染症などの重篤な合併症（髄膜炎等）は報告されなかった。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。

未発症 SMA の乳児及び遅発型 SMA 被験者に死亡例は報告されなかった。乳児期発症型 SMA 試験では ISIS 396443 投与群及びシャム処置対照群ともに死亡例が報告された。ISIS 396443 投与

群の死亡率はシャム処置対照群の半分であった。両群の死因は、乳児期発症型 SMA の急速な進行及び死亡時に認められる典型的死因と一致した。

2.1.9 項に概略するように、副作用を特定するため詳細な精査を行った。これには、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群の有害事象発現頻度の比較が含まれる。またこれは、CS3B 試験及び他の非盲検試験で追加された有害事象の医学的なレビューを補完するものであり、治験責任医師が因果関係を関連あり又は多分関連ありと評価した事象、前臨床データから予想される事象及び可能性のある LP 関連事象の精査が含まれた。副作用は確認されなかった。さらに、ISIS 396443 の長期曝露による新たな系統の事象も確認されなかった。

SMA 症状が現れる前に ISIS 396443 を投与した乳児（AE 16 例［80%］及び SAE 6 例［30%］）では、SMA 診断時にすでに症状が発現していた乳児（AE 97 例［97%］及び SAE 77 例［77%］）より発現頻度が低かった。このことは、試験組入れ時の未発症乳児はベースラインの状態がより健康であることを反映している。またこれには、新たな正常な運動マイルストーンの発達とともに、本試験への参加期間中これが維持されているようであった。

最後に、ISIS 396443 に関して利用できる臨床検査データを精査したが、血液学的又は臨床生化学データに異常なパターン又は傾向は示されず、また、バイタルサイン、心電図又は身体所見にも有害なパターン又は傾向は認められなかった。ISIS 396443 を投与した被験者では運動マイルストーンの発達が示され、さらに神経学的所見も改善した（M2.7.3）。

結論

乳児期発症型 SMA 患者を対象とした無作為化比較試験及び非盲検試験、未発症乳児を対象とした非盲検試験、及び遅発型 SMA の小児を対象とした非盲検試験において、ISIS 396443 の安全性プロファイルを解析した。利用可能なデータの精査の結果、ISIS 396443 曝露による安全性上の懸念はない。ISIS 396443 を投与した被験者から報告された有害事象及び重篤な有害事象の大多数は、SMA に関連して発現する典型的な症状及び頻度の事象と一致した。ISIS 396443 を投与した未発症乳児では、症候性の乳児と比べて有害事象が少なかったが、これは主に、ベースラインの状態がより健康であるためと思われる。またこの状態は、試験参加期間全体を通して維持されていた。さらに、乳児期発症型 SMA の ISIS 396443 群の死亡率は、シャム処置対照群の半分であった。

無作為化比較試験の CS3B 試験により、乳児期発症型 SMA の治療において、ISIS 396443 は良好な安全性と納得できる有効性が実証された。これは未発症被験者を対象とした非盲検試験による良好な安全性及び有効性データにより支持された。また、乳児期発症型 SMA の被験者では、治療によって、SMA の自然経過ではみられない運動マイルストーンにおける到達度が示された。データを総括すると、治験依頼者は、ISIS 396443 が SMA 治療に対して正のベネフィット／リスクプロファイルを示していると考える。明らかにベネフィットがリスクを上回るので、これらの患者ではできるだけ早期に治療を開始すべきである。結論として、治験依頼者は重篤で生命を脅かす SMA の症状及び治療選択肢の欠如を考慮すると、現在のデータから、今回の製造販売承認申請が支持されると考える。

8 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.

Araujo A, Araujo M, Swoboda KJ. Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy. J Pediatr. 2009;155(2):292-4.

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.

Borkowska J, Rudnik-Schoneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz I, et al. Early infantile form of spinal muscular atrophy (Werdnig-Hoffmann disease) with prolonged survival. Folia Neuropathol. 2002;40(1):19-26.

Cho S, Dreyfuss G. A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity. Genes & development. 2010;24(5):438-42. Epub 2010/03/03.

Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. Pediatrics. 2004;114(5):e548-53.

Cobben JM, Lemmink HH, Snoeck I, et al. Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases. Neuromuscul Disord. 2008;18(7):541-4.

Davis RH, Godshall BJ, Seffrood E, et al. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. J Child Neurol. 2014;29(11):1467-72.

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

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

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.

Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. J Pediatr. 2013;162(1):155-9.

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, 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.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-82.

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

Grief SN. Upper respiratory infections. Prim Care. 2013;40(3):757-70.

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

Henry SP, Kim T, Kramer-Stickland K, et al. Toxicologic Properties of 2'-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animals and Man. In: Crooke S, editor. Antisense Drug Technology. 2 ed. New York, New York: CRC Press; 2008. p 327-362.

Hsieh-Li HM, Chang JG, Jong YJ, et al. A mouse model for spinal muscular atrophy. Nat Genet. 2000;24(1):66-70.

Hua Y, Sahashi K, Hung G, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. Genes & development. 2010;24(15):1634-44. Epub 2010/07/14.

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.

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.

Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(11):6307-11.

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

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.

Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. Hum Mol Genet. 1999;8(7):1177-83.

Morgenlander JC. Lumbar puncture and CSF examination. Answers to three commonly asked questions. Postgrad Med. 1994;95(8):125-8, 131.

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.

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

Passini MA, Bu J, Richards AM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. Sci Transl Med. 2011;3(72):72ra18.

Pearn JH. The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type 1). A total population survey in North-East England. Journal of medical genetics. 1973a;10(3):260-5. Epub 1973/09/01.

Pearn JH, Carter CO, Wilson J. The genetic identity of acute infantile spinal muscular atrophy. Brain. 1973b;96(3):463-70.

Poruk KE, Davis RH, Smart AL, et al. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. Neuromuscul Disord. 2012;22(11):966-73.

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

Qu YJ, Ge XS, Bai JL, et al. Association of copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein gene with the natural history in a Chinese spinal muscular atrophy cohort. J Child Neurol. 2015;30(4):429-36.

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

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.

Rudnik-Schöneborn S, Vogelgesang S, Armbrust S, et al. Digital necroses and vascular thrombosis in severe spinal muscular atrophy. Muscle Nerve. 2010;42(1):144-7.

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

Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. Arch Neurol. 2003;60(11):1601-3.

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

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, Scott CB, Reyna SP, et al. Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy. PLoS One. 2009;4(5):e5268.

Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 1994;4(5-6):497-502.

Kynamro - mipomersen sodium injection, solution Package Insert. Chicago, IL: Kastle Therapeutics.

Visser PJ, Vos S, van Rossum I, et al. Comparison of International Working Group criteria and National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2012;8(6):560-3.

von Gontard A, Zerres K, Backes M, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2002;12(2):130-6.

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.

Wirth B, Garbes L, Riessland M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. Current opinion in genetics & development. 2013;23(3):330-8. Epub 2013/04/23.

Yu HB, Zou BY, Wang XL, et al. Investigation of miscellaneous hERG inhibition in large diverse compound collection using automated patch-clamp assay. Acta Pharmacol Sin. 2016;37(1):111-23.

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.