

## 審査報告書

平成 29 年 8 月 22 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] スピンラザ髄注 12 mg  
[一般名] ヌシネルセンナトリウム  
[申請者] バイオジェン・ジャパン株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 7 月 5 日  
[剤形・含量] 1 バイアル(5 mL)中にヌシネルセンナトリウム 12.63 mg(ヌシネルセンとして 12 mg)を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (28 薬) 第 392 号、平成 28 年 11 月 24 日付け薬生薬審発 1124 第 6 号)  
[審査担当部] 新薬審査第三部  
[審査結果]

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

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

[効能又は効果] ~~乳児型~~脊髄性筋萎縮症

(取消し線部今回削除)

[用法及び用量] 乳児型脊髄性筋萎縮症

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

乳児型以外の脊髄性筋萎縮症

通常、ヌシネルセンとして、1 回につき下表の用量を投与する。初回投与後、4 週及び 12 週に投与し、以降 6 カ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も 1～3 分かけて髄腔内投与すること。

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

(下線部今回追加)

[承認条件]

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

## 審査報告 (1)

平成 29 年 7 月 28 日

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

## 申請品目

- [販売名] スピンラザ髄注 12 mg  
 [一般名] ヌシネルセンナトリウム  
 [申請者] バイオジェン・ジャパン株式会社  
 [申請年月日] 平成 29 年 7 月 5 日  
 [剤形・含量] 1 バイアル (5 mL) 中にヌシネルセンナトリウム 12.63 mg (ヌシネルセンとして 12 mg) を含有する注射剤  
 [申請時の効能又は効果] ~~乳児型~~脊髄性筋萎縮症

(取消し線部今回削除)

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

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

(変更なし)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....24
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....25

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ASO	Antisense Oligonucleotide	アンチセンスオリゴヌクレオチド
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders	フィラデルフィア小児病院乳児神経筋疾患検査
C <sub>max</sub>	Maximum Concentration	最高濃度
CSF	Cerebrospinal Fluid	脳脊髄液
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HFMS	Hammersmith Functional Motor Scale	Hammersmith 運動機能評価スケール
HFMS-E	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
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
Hyb-ECL	Hybridization Electrochemiluminescence	ハイブリダイゼーション電気化学発光法
ITT	Intention-to-Treat	
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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RNA
(n-1) mer		本薬 (18 mer) から 1 個のヌクレオチドが脱離した化合物
OC	Observed Case	
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QTc	Corrected QT	補正された QT
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正された QT
SMA	Spinal Muscular Atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	Survival Motor Neuron	
SMN1	Survival Motor Neuron 1	
SMN2	Survival Motor Neuron 2	
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t <sub>max</sub>	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		スピララザ髄注 12 mg
本薬		ヌシネルセンナトリウム

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

SMA は、*SMN1* 遺伝子の欠損又は機能喪失を誘発する変異等によって、SMN タンパクの欠乏及びそれに付随する脊髄前角における運動ニューロンの変性が生じ、四肢及び体幹の随意筋の萎縮を生じる常染色体劣性遺伝性の神経筋疾患である。SMA の病型は、出生後まもなく死亡する 0 型から、20～30 歳以降に軽度から中等度の筋力低下を発現するものの、生存期間は健康成人と変わらない IV 型までの 5 つに分類されており（Lancet Neurol 2012; 11: 443-52、J Child Neurol 2007; 22: 1027-49）、病型により患者の病態は大きく異なる。SMA I 型患者は、最も高頻度に認められ、SMA 患者の約 58% を占めており、SMA II 型患者は約 29%、SMA III 型患者は 13% を占めるとされている（Eur J Hum Genet 2004; 12: 1015-23）。0 型及び IV 型については、発症頻度は低いとされているものの、発症頻度に関する具体的な報告は少ない。本邦において SMA は指定難病であり、本邦における SMA の推定有病率は 10 万人あたり 0.5～1.0 人と報告されており（東女医大誌 2007; 83: E52-7）、平成 26 年度に特定疾患医療受給者証の交付を受けた件数は 894 件であった（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>）。

本薬は、米国 ISIS Pharmaceuticals, Inc.（現 Ionis Pharmaceuticals, Inc.）により創製された、2'-MOE 修飾された 18 残基のヌクレオチドからなる ASO であり、不完全な SMN タンパクの産生を担っている *SMN2* 遺伝子の mRNA 前駆体に結合することでスプライシングを調節し、正常な SMN タンパク発現を増加させる。海外では 20 年 月 に本薬の開発が開始され、その後米国 Biogen Inc. が世界的な開発権を獲得している。本剤は、2016 年 12 月に米国、2017 年 5 月に欧州で承認されている。

本邦では、ISIS Pharmaceuticals, Inc.（現 Ionis Pharmaceuticals, Inc.）により 2014 年 8 月から主に I 型の SMA 患者を対象とした臨床試験が開始された後、申請者が開発権を獲得し、2017 年 7 月 3 日付けで「乳児型脊髄性筋萎縮症」の効能・効果で製造販売承認を取得した。一方で、2014 年 11 月から主に II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした臨床試験が開始され、今般申請者は、既承認効能・効果である乳児型 SMA に加えて、主に II 型及び III 型の SMA 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、SMA 全体に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。本剤は、「脊髄性筋萎縮症」を予定効能・効果として、平成 28 年 11 月 24 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（28 薬）第 392 号）。

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

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能<sup>2)</sup>に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能<sup>2)</sup>に係るものであるが、本剤は「乳児型脊髄性筋萎縮症」の効能・効果で承認されており、SMA 患者には病型によらず同様の薬理作用による効果が示されると考えられることから、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

1) 本申請と同じ効能・効果で、20 年 月 日付けで新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請されていたが、乳児型 SMA に係る承認取得後に当該申請は取り下げられ、同年 7 月 5 日に同様の資料を用いて新効能医薬品として製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、20 年 月 日付けの製造販売承認申請に対し、「医薬品の審査及び調査の迅速処理について」（平成 年 月 日付け 薬生薬審発 第 号）が発出され、迅速処理が行われている。

2) 7.R.7 に記載のとおり、専門協議の議論も踏まえて用法・用量が変更される可能性があるが、申請区分が新効能医薬品及び新用量医薬品に変更となった場合においても、各項で添付を要する資料に変更は生じないと機構は判断している。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能<sup>2)</sup>に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に係る資料」は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能<sup>2)</sup>に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

##### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

ヒト血漿中及びCSF中本薬濃度は、Hyb-ECL（定量下限: 0.05 ng/mL）を用いて測定された<sup>3)</sup>。

##### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人 SMA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験）の成績が提出された。特に記載のない限り、本薬の用量はヌシネルセンとしての用量で、濃度はヌシネルセンナトリウムとしての濃度で示している。また、薬物動態パラメータのうち  $t_{max}$  は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。

##### 6.2.1 SMA 患者における検討（CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験（20 年 月データカットオフ））

日本人及び外国人 SMA 患者（2～9 歳、薬物動態評価例数 84 例）を対象に、本剤 12 mg/回を 1、29、85 及び 274 日目に髄腔内投与したとき、投与 1 日目における血漿中本薬の  $C_{max}$  は  $350 \pm 181$  ng/mL、 $t_{max}$  は 3.90 時間、 $AUC_{0-24h}$  は  $3523 \pm 1288$  ng·h/mL であり、血漿中及び CSF 中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであった。

また、本試験において日本人 SMA 患者 5 例の投与 1 日目における血漿中の本薬の  $C_{max}$  は  $527 \pm 288$  ng/mL、 $t_{max}$  は 3.97 時間、 $AUC_{0-24h}$  はデータが得られた 2 例でそれぞれ 2873 及び 7458 ng·h/mL であり、CSF 中本薬トラフ濃度は 29 及び 85 日目にそれぞれ  $3.08 \pm 1.36$ 、 $4.85 \pm 1.24$ 、274 日目のデータが得られた 1 例で 4.34 ng/mL であったことから、申請者は、本剤の薬物動態に大きな民族差は認められなかったと考察している。

表 1 日本人及び外国人 SMA 患者に本剤 12 mg/回を反復髄腔内投与したときの血漿中及び CSF 中本薬トラフ濃度推移

評価時期	血漿		CSF	
	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL) <sup>a)</sup>	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL) <sup>b)</sup>
29 日目	84	$0.70 \pm 0.34$	81	$3.11 \pm 1.32$
85 日目	83	$0.93 \pm 0.54$	81	$4.62 \pm 2.09$
274 日目	72	$0.34 \pm 0.15$	74	$4.66 \pm 2.03$

平均値±標準偏差

a) 血漿中本薬濃度が著しい高値を示した被験者の測定値（85 日目：1 例（2177 ng/mL）、274 日目：5 例（4.22、7.81、17.5、23.1、23.1 及び 32.8 ng/mL））をそれぞれ除外して解析した。

b) CSF 中本薬濃度が著しい高値を示した被験者の測定値（29 日目：3 例（23.8、52.4 及び 2031 ng/mL）、85 日目：3 例（1541、6059 及び 45770 ng/mL）、274 日目：3 例（68.7、805 及び 9453 ng/mL））をそれぞれ除外して解析した。

#### 6.R 機構における審査の概略

3) ヒトの CSF 及び血漿に本薬 0.15～7.5 ng/mL を添加し、その 5 又は 20% に相当する代謝物（3'末端又は 5'末端が欠落した(n-1) mer）を添加した上で、Hyb-ECL を用いて本薬の濃度を測定したとき、測定値は理論値から 6.6～42.6% 高くなったことから、添加した代謝物が本薬濃度の測定に干渉し、本薬濃度が理論値よりも高く評価されることが示唆された。なお、本剤投与後に採取した血漿及び CSF 中の代謝物濃度を LC-MS/MS により測定したとき、CSF 中では代謝物が検出されず、血漿中では主な代謝物として(n-1) mer が最大 5.8%（相対含有率）検出された（初回承認申請時資料 CTD 5.3.1.4-8）。

## 6.R.1 薬物動態に対する年齢の影響について

機構は、2歳未満の患者に対してはCSF量を考慮して日齢別の用法・用量が設定されていることを踏まえ、本剤の薬物動態に対する年齢の影響について説明した上で、2歳以上の患者において年齢別の用法・用量を設定しないことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は髄腔内に投与する医薬品であり、2歳以上のヒトにおいてCSF量は大きく変わらないことが報告されていること(Cereb Cortex 2001; 11:335-42)、乳児型SMA患者並びにII型及びIII型SMA患者を対象とした臨床試験データを用いたPPK解析<sup>4)</sup>において得られたパラメータに基づき、CSF中本薬トラフ濃度の予測推移を算出したところ、本薬のCSF中濃度は全ての年齢層で同程度であったことから、2歳以上の患者において本剤の薬物動態に年齢が大きな影響を与える可能性は低いと考えることを説明した。

その上で申請者は、2～9歳の患者を対象に本剤12mg(固定用量)を投与した国際共同第III相試験(CTD 5.3.5.1-1: CS4試験)において、投与1日目の年齢の中央値で層別(4.14歳未満、4.14歳以上)したとき、各年齢層における初回投与後の血漿中本薬の薬物動態パラメータ及びCSF中本薬トラフ濃度は表2のとおりであり、低年齢患者と高年齢患者で血漿中及びCSF中の曝露量に異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表2 CS4試験の各年齢層における初回投与後の血漿中本薬の薬物動態パラメータ及びCSF中本薬のトラフ濃度

	血漿中濃度 (1日目)				CSF中濃度 (29日目)	
	評価例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	評価例数	濃度 (ng/mL)
4.14歳未満	42	362.7 ± 182.8	3.93	3599.8 ± 1204.7 <sup>b)</sup>	40	2.98 ± 1.12
4.14歳以上	42	336.9 ± 180.0	3.81	3456.1 ± 1379.0 <sup>c)</sup>	41	3.25 ± 1.50

平均値±標準偏差

a) 中央値、b) 21例、c) 24例

以上を踏まえ申請者は、2歳以上の患者において本剤の薬物動態に年齢差は認められておらず、年齢別の用法・用量を設定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、SMA患者を対象とした国際共同第III相試験(CTD 5.3.5.1-1: CS4試験)の成績が提出された。

### 7.1 国際共同第III相試験(CTD 5.3.5.1-1: CS4試験<2014年11月～継続中(20██年█月データカットオフ)>)

生後6カ月より後に臨床的にSMAに合致する症状を発症した2～12歳のSMA患者<sup>5)</sup>(目標症例数117例<sup>6)</sup>; シヤム処置群<sup>7)</sup>: 39例、本剤群: 78例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、シヤム処置対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が10カ国(米国、カナダ、スペイン、イタリア、ドイツ、フランス、スウェーデン、中国、韓国及び日本)で実施された(薬物動態については、6.2参照)。

4) 初回承認申請時資料 CTD 5.3.3.5-2: CPP-17-001-BIIB058 解析

5) 以下の条件を満たす患者が対象とされた。

- ・遺伝子診断により *SMN1* 遺伝子にホモ接合体性又は複合ヘテロ接合体性の欠失又は変異が確認された患者
- ・自力での坐位保持は可能であるが、歩行が達成できない患者
- ・HFMSEスコアが10以上54以下である患者

6) 国内でSMA患者を診療する医師を対象に実施可能性調査を行い、組入れ基準を満たすと考えられた患者数、及び予想される登録期間を踏まえ、日本人症例は約8例の組入れが可能と想定した。なお、最終的に組み入れられた日本人症例は8例であった。

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

なお、本試験では治験薬投与期間（9カ月）及び追跡期間（6カ月）が設定されていたが、中間解析<sup>8)</sup>の結果に基づき、試験の有効中止が決定されている。

用法・用量は、シヤム処置又は本剤 12 mg/回の投与を第 1、29、85 及び 274 日目に行うと設定された。また、試験を完了し本剤の投与継続を希望する患者、及び試験の有効中止決定時に治験薬の投与が行われていた患者については、継続投与試験（初回承認申請時資料 参考 CTD 5.3.5.4-3: CS11 試験）に移行可能とされた。なお、CS11 試験の用法・用量については、CS4 試験の本剤群については、CS4 試験における最終投与後 6 カ月毎に、CS4 試験におけるシヤム処置群については、第 1、29、85 日目に投与した後、6 カ月毎に本剤 12 mg/回を髄腔内投与すると設定されている。

無作為化症例 126 例（シヤム処置群 42 例、本剤群 84 例、以下、同順）全例が ITT 集団であり、安全性解析対象集団であった。中止例は認められなかった。

中間解析において、主要評価項目である ITT 集団における治験薬投与 15 カ月目の HFMSE スコア<sup>9)</sup>のベースラインからの変化量は表 3 のとおりであり、本剤群とシヤム処置群の間で統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.0000002$ <sup>10)</sup>、投与群を因子、年齢及びベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく<sup>11)</sup>）。

表 3 CS4 試験における治験薬投与 15 カ月目の HFMSE スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団、多重代入法）

	HFMSE スコア		変化量 <sup>a,b)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>b,c)</sup>
	ベースライン	15 カ月目			
シヤム処置群	19.9 ± 7.23 (42)	19.9 ± 8.13 (19)	-1.9 ± 0.97	5.9 [3.7, 8.1]	0.0000002
本剤群	22.4 ± 8.33 (84)	24.9 ± 10.64 (35)	4.0 ± 0.56		

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 調整済平均値 ± 標準誤差

b) 投与群を因子、年齢及びベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

c) 中間解析における有意水準: 0.025

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、シヤム処置群の 100%（42/42 例）、本剤群の 93%（78/84 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、シヤム処置群の 11 例（肺炎 4 例、糞塊・パラインフルエンザウイルス感染・アデノウイルス性肺炎・呼吸窮迫、呼吸不全・気管支炎・肺炎、便秘・脱水・糞塊、インフルエンザ・上気道感染、インフルエンザ・呼吸窮迫、胃腸炎・脱水、RS ウイルス感染各 1 例）、本剤群の 12 例（ウイルス性肺炎 2 例、呼吸窮迫・菌血症・肺炎、メタニューモウイルス感染・呼吸窮迫、パラインフルエンザウイルス感染、腰椎穿刺後症候群、モラクセラ菌性肺炎、腹部膨満、気管支炎、胃腸炎、疼痛、肺炎各 1 例）に認められ、本剤群の腰椎穿刺後症候群及び胃腸炎については治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、シヤム処置群の 31%（13/42 例）、本剤群の 45%（38/84 例）（以下同順）に認められ、主な事象は頭痛（1 例、15 例）、発熱（4 例、14 例）、背部痛（0

8) 全被験者が 6 カ月目の評価を終了し、少なくとも 39 例が 15 カ月目の評価を終了した時点で中間解析を行うこととされた。なお、最終解析は、有効中止決定時点のデータで実施された。

9) SMA 患児の運動機能を評価する指標であり、坐位、仰臥位、腹臥位等における運動機能を 0（機能が低い）～2（機能が高い）の 3 段階で評価する。

10) 中間解析における有意水準は 0.025、最終解析における有意水準はリサンプリングの手法により決定することとされていた。

11) 試験開始後に、主要評価項目の解析方法が以下のとおり変更されている。

①試験開始当初の治験実施計画書（2014 年 9 月 26 日作成、改訂版 1）：投与群、時点、時点と投与群の交互作用及び年齢を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とした MMRM（分散共分散構造：Unstructured）による解析（有意水準；中間解析：0.01、最終解析：0.04）

②最終版の治験実施計画書（2016 年 6 月 30 日作成、改訂版 2、FDA との協議により改訂）：投与群を因子、年齢及びベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる解析（有意水準；中間解析：0.02、最終解析：リサンプリング手法により決定）

③統計解析計画書（2016 年 10 月 12 日作成、SMA のアンメットメディカルニュースは高いことから、中間解析における有意水準を上げた）：投与群を因子、年齢及びベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析（有意水準；中間解析：0.025、最終解析：リサンプリング手法により決定）

なお、それぞれの結果に基づく解析結果でも、本剤群とシヤム処置群の統計学的な有意差が認められている（①： $p = 0.0000013$ 、②： $p = 0.0000002$ ）。

例、10例)、嘔吐(0例、9例)、腰椎穿刺後症候群(0例、3例)、上気道感染(1例、2例)等であった。

バイタルサイン(体温、血圧、脈拍数及び呼吸数)について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図について、シャム処置群において、左室肥大(2例)、異常T波(1例)、異常Q波(1例)が認められた。

以上より申請者は、生後6カ月より後に発症した、2~12歳のSMA患者において本剤の有効性が示され、重篤な有害事象は一定数発現しているものの、本剤群における有害事象の種類及び発現割合はシャム処置群と大きく異なるものではなく、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SMAに対する標準的な治療について、2007年に発表された国際的なExpert Consensus(J Child Neurol 2007; 22: 1027-49)及び本邦の診療マニュアル(脊髄性筋萎縮症診療マニュアル. 金芳堂; 2012)では、乳児型以外のSMA患者の治療として呼吸療法、リハビリテーション、栄養補助及び手術療法等の支持療法について記載されているものの、病態進展に影響する薬物療法に関する記載はないことを説明した。また申請者は、本邦ではアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物の注射剤が「進行性脊髄性筋萎縮症及びその類似疾患に伴う諸症状の改善」を効能・効果として承認されているものの、上記のExpert Consensusに使用を推奨する記載はなく、国内の医学専門家にも意見聴取したがSMAの治療にアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物の注射剤が積極的に使用されている実態はないことから、現時点では世界的に乳児型以外のSMAに対して有効な治療法は確立していないことを説明した。

その上で申請者は、主にⅡ型及びⅢ型の患者を対象として実施した国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験)において、シャム処置群と比較して本剤群で運動機能の改善が認められていること、本剤の作用機序を踏まえると本剤は病型によらず有効性が期待できること(7.R.6 参照)から、本剤は乳児型以外のSMA患者の治療に新たな選択肢を提供するものと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は乳児型以外のSMA患者の治療に新たな選択肢を提供するものとする。

### 7.R.2 国際共同試験による評価について

#### 7.R.2.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験)の実施に際し、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- CS4 試験の計画段階には日本人における本剤の薬物動態は不明であったものの、本薬の主な代謝酵素である3'及び5'エキソヌクレアーゼの活性に民族的な差異はないと考えられたこと、また、本剤はCYP等の基質ではなく代謝酵素活性の民族差の影響は受けないことから、本剤の薬物動態に民族差がある可能性は低いと考えられたこと。
- SMAの遺伝的病因に関しては人種差又は民族差がなく(Genet Test Mol Biomarkers 2012; 16: 123-9)、日本のSMA患者と他国のSMA患者は病理学的観点から類似していること(Brain Dev 2011;

33: 321-31)。また、SMA の有病率や罹患率に関して、人種差、民族差、又は地域差があるとの報告はないこと。

- SMA の診断及び標準治療は、本邦を含め世界的に 2007 年に発表された Expert Consensus (J Child Neurol 2007; 22:1027-49) に基づき行われていること。
- CS4 試験の主要評価項目として設定された HFMSE スコアについて、統一された判定が実施されるよう、評価を行う理学療法士に評価方法に関するトレーニングの定期的な受講を義務付けること、可能な限り同一の理学療法士が同じ患者の一連の評価を担当するよう規定することにより、有効性評価の基準を均一化するための適切な方策を講じたこと。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性民族的要因の影響は小さいと考えられたため、第Ⅲ相試験を国際共同試験として実施したこと及び当該試験に日本人被験者が参加する計画としたことは適切であったと考えることを説明した。

### 7.R.2.2 CS4 試験における有効性及び安全性の地域間での差異について

機構は、CS4 試験における地域間の有効性及び安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人患者数が極めて限られることから、日本人患者を含めた東アジアの患者集団と他の患者集団及び全体集団の民族差の有無について検討することが適切と考えたことを説明した上で、CS4 試験の ITT 集団について、地域別（北米／欧州／東アジア（日本含む））の患者背景を比較したところ、本剤群の東アジアの患者においてベースライン時の年齢（中央値）が高く（北米:3.0、欧州:3.5、東アジア: 6.0（歳））、罹病期間（中央値）が長い傾向が認められた（北米: 37.9、欧州: 37.4、東アジア: 62.0（カ月））こと、その他に地域間で人口統計学的特性、ベースライン特性に臨床的に意義のある差異は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、罹病期間が短い集団において本剤群とシャム処置群との群間差が増大する傾向が示唆されていること（表 7）、また、東アジアの患者では 15 カ月目のデータが得られていないことから、東アジアの患者と全体集団の有効性の差異について比較検討することは困難であったが、北米及び欧州は全体集団と同様の結果であったことを説明した（表 4）。

表 4 CS4 試験における地域別の投与 15 カ月目の HFMSE スコアのベースラインからの変化量（ITT、OC）

	HFMSE スコアの変化量		群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
	シャム処置群	本剤群	
全体集団	-2.2 ± 1.00 (19)	4.6 ± 0.73 (35)	6.8 [4.3, 9.3]
北米	-2.4 ± 1.16 (15)	4.4 ± 0.82 (30)	6.8 [3.9, 9.7]
欧州	-2.1 ± 1.47 (4)	5.7 ± 1.32 (5)	7.7 [2.6, 12.8]
東アジア <sup>b)</sup>	-	-	-

調整済平均値±標準誤差（評価例数）、-: 15 カ月目のデータが存在せず算出不可

a) 投与群を因子、年齢及びベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 中国、韓国及び日本

さらに申請者は、日本人患者ではベースライン時の年齢が高く、また罹病期間が長い患者が多く認められており、全体集団における部分集団解析結果（表 7）を踏まえると有効性が減弱する集団である可能性があることを説明した上で、個々の日本人患者における HFMSE スコアのベースラインからの変化量の推移（表 5）を提示し、データカットオフ時点で 6 カ月目の評価が行われた 5 例で-1～3、9 カ月目の評価が行われた 1 例で 5 であり、限られた症例数での検討であり、シャム処置群では全体集団と異なり改善傾向が認められるものの、全体集団の本剤群における変化量（調整済平均値±標準誤差 [95%信頼区間] ; 6 カ月目: 2.3±0.36 [1.6, 3.0]、9 カ月目: 3.1±0.43 [2.3, 4.0]）と大きく異なる傾向は認められなかったことから、日本人患者における本剤の有効性が外国人患者と比較して大きく劣る可能性は低いと考えることを説明した。

表5 CS4 試験における全体集団及び個々の日本人患者における HFMSE スコアのベースラインからの変化量の推移

		3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	15 カ月
全体集団 <sup>a)</sup>	シヤム処置群 (評価例数: 42)	1.0 ± 0.45	1.7 ± 0.51	0.6 ± 0.61	-0.5 ± 0.70	-1.9 ± 0.97
	本剤群 (評価例数: 84)	1.6 ± 0.32	2.3 ± 0.36	3.1 ± 0.43	3.2 ± 0.49	4.0 ± 0.56
日本人 <sup>b)</sup>	シヤム処置群	3	5	-	-	-
		7	8	8	7	-
		8	4	5	-	-
	本剤群	3	2	-	-	-
		2	3	5	-	-
		1	2	-	-	-
		-1	3	-	-	-
	-5	-1	-	-	-	

-:測定なし

a) 投与群を因子、年齢及びベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく調整済平均値±標準誤差 (欠測値は多重代入法により補完)

b) 個々の症例におけるベースラインからの変化量

次に申請者は、CS4 試験における地域別の有害事象の発現状況は表 6 のとおりであり、認められた事象に地域間で明らかな差異は認められなかったことを説明した。

表 6 CS4 試験における地域別の有害事象の発現状況

	北米		欧州		東アジア <sup>a)</sup>		日本	
	S 群	本剤群	S 群	本剤群	S 群	本剤群	S 群	本剤群
評価例数	23	47	14	28	5	9	3	5
全有害事象	23 (100)	46 (97.9)	14 (100)	25 (89.3)	5 (100)	7 (77.8)	3 (100)	3 (60.0)
重篤な有害事象	7 (30.4)	8 (17.0)	2 (14.3)	2 (7.1)	2 (40.0)	2 (22.2)	2 (66.7)	1 (20.0)
主な有害事象								
発熱	9 (39.1)	22 (46.8)	4 (28.6)	10 (35.7)	2 (40.0)	1 (11.1)	1 (33.3)	1 (20.0)
上気道感染	13 (56.5)	18 (38.3)	1 (7.1)	2 (7.1)	2 (40.0)	3 (33.3)	0	0
頭痛	2 (8.7)	18 (38.3)	1 (7.1)	4 (14.3)	0	1 (11.1)	0	1 (20.0)
嘔吐	3 (13.0)	17 (36.2)	1 (7.1)	3 (10.7)	0	1 (11.1)	0	1 (20.0)
背部痛	0	15 (31.9)	0	6 (21.4)	0	0	0	0
咳嗽	5 (21.7)	14 (29.8)	2 (14.3)	4 (14.3)	2 (40.0)	2 (22.2)	1 (33.3)	2 (40.0)
ウイルス性胃腸炎	4 (17.4)	8 (17.0)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	7 (30.4)	6 (12.8)	6 (42.9)	9 (32.1)	2 (40.0)	2 (22.2)	2 (66.7)	2 (40.0)
下痢	1 (4.3)	6 (12.8)	1 (7.1)	1 (3.6)	1 (20.0)	1 (11.1)	1 (33.3)	0
上気道うっ血	2 (8.7)	5 (10.6)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	4 (17.4)	4 (8.5)	2 (14.3)	0	1 (20.0)	1 (11.1)	1 (33.3)	1 (20.0)
鼻出血	0	4 (8.5)	0	0	0	2 (22.2)	0	1 (20.0)
胃腸炎	4 (17.4)	3 (6.4)	3 (21.4)	3 (10.7)	0	0	0	0
気管支炎	1 (4.3)	3 (6.4)	2 (14.3)	4 (14.3)	1 (20.0)	1 (11.1)	0	1 (20.0)
インフルエンザ	1 (4.3)	3 (6.4)	2 (14.3)	4 (14.3)	0	1 (11.1)	0	1 (20.0)

発現例数 (発現割合 (%))、S 群: シヤム処置群

a) 中国、韓国及び日本

以上を踏まえ申請者は、CS4 試験において、地域間で患者背景にわずかに差異が認められたため、東アジアの患者と全体集団の有効性の差異に関して結論付けることは困難であったものの、北米と欧州の患者の有効性及び日本人患者と全体集団の有効性に大きな差異はないと考えられたこと、安全性についても地域間で大きな差異は認められなかったことを説明した。

機構は、以下のように考える。

SMA に関する内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はないと考えられることを踏まえると、CS4 試験を国際共同試験として実施したことに大きな問題はない。また、患者背景に違いが認められたこと及び症例数が限られていることから、東アジアの患者集団及び日本人患者集団と全体集団の有効性の成績の一貫性について群間比較に基づいて検討することは困難であったものの、日本人患者集団における本剤群の被験者の HFMSE スコアの経時推移は全体集団と大きく異ならなかったこと、安全性に大

きな地域間差は認められなかったこと及び対象疾患の希少性を踏まえると、CS4 試験成績に基づき、日本人患者における有効性及び安全性について評価することは可能であり、当該成績から日本人患者における有効性は期待できる。なお、現時点では臨床試験に参加した日本人患者は極めて限られていることから、本剤の安全性及び有効性について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.3 本剤の有効性について

#### 7.R.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験）における主要評価項目の適切性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験）の主要評価項目を HFMSE スコアと設定したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS4 試験の主な対象患者である SMA II 型及びⅢ型では、乳児型 SMA 患者と比較して生命予後が良好であることから、死亡や永続的な換気の導入等のイベントに関する評価項目ではなく、運動機能に関する評価項目を主要評価項目に設定することが適切と考えたことを説明した。その上で申請者は、CS4 試験において主要評価項目として設定した HFMSE について、歩行が制限された SMA II 型及びⅢ型患者における運動機能及び臨床的改善を評価するための 20 項目からなるスケールとして開発された HFMS（Eur J Paediatr Neurol 2003; 7: 155-9）に、歩行可能な SMA 患者の評価のための 13 項目を追加した拡大版スケールとして開発されたものであることを説明した。さらに申請者は、他の運動機能評価スケール（Gross Motor Function Measure<sup>12)</sup>）との高い相関性及び良好な信頼性を有していること（Neuromuscul Disord 2007; 17: 693-7）、SMA 患者への使用について適切にバリデートされていること（BMC Neurol 2017; 17: 39）から、CS4 試験の主要評価項目に設定したことは適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、CS4 試験の主要評価項目を HFMSE スコアと設定したことに大きな問題はないと考える。なお機構は、SMA II 型及びⅢ型に相当する患者は乳児型 SMA 患者より生命予後が良好であるため、より長期間にわたる本剤の投与が想定されること、主に I 型を対象とした臨床試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験及び参考 CTD 5.3.5.4-3: CS11 試験）において、本剤投与により一旦改善した運動機能が SMA の症状の進展に伴い悪化する可能性が示唆されていることから、より長期間本剤を継続した際の有効性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.3.2 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、投与 15 カ月目の HFMSE スコアのベースラインからの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果（表 7）を提示し、発症時の月齢が高い集団、ベースライン時の年齢が高い集団、罹病期間が 25 カ月以上の集団及び側弯を有する集団で HFMSE スコアの変化量のシャム処置群との群間差が小さい傾向にあったものの、いずれの部分集団においてもシャム処置群と比較して改善傾向が認められており、本剤の有効性が大きく減弱する集団は認められなかったことを説明した。なお申請者は、SMN2 遺伝子コピー数については、コピー数 3 以外の症例数が少なく、検討は困難であったことを説明した。

12) 脳性麻痺の運動発達評価を目的に開発された指標であり、臥位・寝返り、座位、四つ這い・膝立ち、立位、並びに歩行・走行・ジャンプの 5 領域に関して 88 項目から評価する（Neuromuscul Disord 2006; 16: 374-80）。SMA の臨床評価にも用いられている（Neuromuscul Disord 2007; 17: 693-7）。

表7 CS4 試験における背景因子別の15カ月目のHFMSEスコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

		HFMSE スコアの変化量 <sup>a)</sup>		群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
		シヤム処置群	本剤群	
全体集団		-2.2 ± 1.00 (19)	4.6 ± 0.73 (35)	6.8 [4.3, 9.3]
性別	男性	-3.2 ± 1.56 (10)	4.7 ± 1.23 (16)	8.0 [3.8, 12.1]
	女性	-0.2 ± 1.63 (9)	4.0 ± 1.12 (19)	4.1 [0.1, 8.2]
発症時の月齢	10カ月齢以下	-2.8 ± 1.47 (9)	4.5 ± 1.00 (19)	7.2 [3.5, 10.9]
	10カ月齢超	-1.0 ± 1.77 (10)	4.2 ± 1.40 (16)	5.2 [0.6, 9.9]
スクリーニング時の年齢	3歳以下	-1.6 ± 1.39 (13)	6.5 ± 1.21 (17)	8.1 [4.3, 11.9]
	3歳超	-1.6 ± 1.87 (6)	2.1 ± 1.03 (18)	3.7 [-0.9, 8.3]
SMN2 遺伝子コピー数	2	-11.6 (1) <sup>c)</sup>	2, 11 (2) <sup>c)</sup>	20.4
	3	-0.9 ± 1.12 (17)	4.1 ± 0.81 (33)	5.0 [2.2, 7.7]
	4	-10 (1) <sup>c)</sup>	- (0) <sup>b)</sup>	-
罹患期間	25カ月未満	-1.7 ± 1.88 (10)	8.1 ± 1.88 (10)	9.8 [3.8, 15.8]
	25カ月以上 44カ月未満	0.6 ± 1.72 (6)	3.2 ± 1.05 (15)	2.6 [-1.8, 6.9]
	44カ月以上	-7.7 ± 1.61 (3)	2.5 ± 0.75 (10)	10.2 [5.9, 14.6]
HFMSE スコアのベースライン値	19以下	-0.9 ± 1.41 (8)	3.3 ± 0.89 (20)	4.3 [0.8, 7.7]
	19超	-2.1 ± 1.68 (11)	5.4 ± 1.44 (15)	7.4 [2.9, 12.0]
SMA の病型 <sup>13)</sup>	II型相当	-2.2 ± 1.42 (12)	4.1 ± 0.91 (29)	6.3 [2.9, 9.7]
	III型相当	-1.0 ± 1.97 (7)	5.3 ± 2.13 (6)	6.3 [-0.2, 12.8]
側弯の有無	有	1.2 ± 1.52 (6)	2.4 ± 1.00 (14)	1.3 [-2.6, 5.1]
	無	-3.1 ± 1.42 (13)	5.5 ± 1.11 (21)	8.6 [4.9, 12.3]

調整済平均値±標準誤差 (評価例数)、-: 算出不可

- a) 全体集団及び罹病期間: 投与群を因子、年齢及びベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく  
 その他の因子: 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく  
 b) 投与15カ月目のHFMSEスコアの測定値が存在しない  
 c) 各被験者の実測値

機構は、以上について了承するが、CS4 試験においてはSMN2 遺伝子コピー数が3以外の患者における有効性についてはほとんど検討されていないこと、その他の背景因子についても評価例数が限定的であることから、SMN2 遺伝子コピー数及びその他の因子が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

## 7.R.4 本剤の安全性について

### 7.R.4.1 既承認効能・効果との安全性の差異について

機構は、国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験) の対象患者と既承認効能・効果である乳児型 SMA 患者を対象とした臨床試験における本剤の安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS4 試験 (中間解析) と乳児型 SMA 患者を対象とした臨床試験 (初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1-2: CS3B 試験 (最終解析)<sup>14)</sup>) における主な有害事象の発現状況は表8のとおりであり、頭痛、嘔吐、背部痛についてはCS4 試験の本剤群で多く認められたものの、これらの事象は腰椎穿刺又はそれに関連する鎮痛・鎮静処置に関連する事象と考えられたことから、CS4 試験の対象患者において特有のリスクは示唆されなかったと考えることを説明した。

13) 以下の定義により分類された。

III型相当: 1) ベースライン時以前に「支えがあれば歩く」又は「自力で歩く (最低15フィート)」のマイルストーンを達成したことがある、2) SMN2 コピー数が4である、3) ベースライン時に「支えがあれば歩く」の運動マイルストーンを達成している、のいずれかに該当する被験者

II型相当: ITT 集団のうち、上記III型の定義に該当しない被験者

14) 主に SMA I 型患者 (スクリーニング時に生後7カ月以下であり、SMN1 遺伝子の欠失・変異が確認され、SMN2 コピー数が2である患者) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討した、シヤム処置対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。なお、本剤の初回承認申請時には中間解析の結果を基に評価されている。

表 8 CS4 試験及び CS3B 試験における主な有害事象の発現状況

	CS4 試験		CS3B 試験	
	シヤム処置群	本剤群	シヤム処置群	本剤群
評価例数	42	84	41	80
有害事象	42 (100)	78 (92.9)	40 (97.6)	77 (96.3)
主な有害事象				
発熱	15 (35.7)	33 (39.3)	24 (58.5)	45 (56.3)
上気道感染	16 (38.1)	23 (27.4)	9 (22.0)	24 (30.0)
頭痛	3 (7.1)	23 (27.4)	0	0
嘔吐	4 (9.5)	21 (25.0)	8 (19.5)	14 (17.5)
背部痛	0	21 (25.0)	0	1 (1.3)
咳嗽	9 (21.4)	20 (23.8)	8 (19.5)	9 (11.3)
鼻咽頭炎	15 (35.7)	17 (20.2)	4 (9.8)	15 (18.8)
下痢	3 (7.1)	8 (9.5)	7 (17.1)	11 (13.8)
便秘	5 (11.9)	4 (4.8)	9 (22.0)	28 (35.0)
肺炎	7 (16.7)	4 (4.8)	7 (17.1)	23 (28.8)
発疹	2 (4.8)	3 (3.6)	4 (9.8)	9 (11.3)
気道感染	1 (2.4)	3 (3.6)	2 (4.9)	9 (11.3)
鼻閉	2 (4.8)	3 (3.6)	5 (12.2)	8 (10.0)
ウイルス感染	2 (4.8)	3 (3.6)	3 (7.3)	8 (10.0)
呼吸窮迫	2 (4.8)	2 (2.4)	12 (29.3)	21 (26.3)
細気管支炎	0	2 (2.4)	3 (7.3)	8 (10.0)
ウイルス性上気道感染	2 (4.8)	2 (2.4)	7 (17.1)	8 (10.0)
酸素飽和度低下	0	1 (1.2)	10 (24.4)	10 (12.5)
呼吸不全	1 (2.4)	0	16 (39.0)	20 (25.0)
無気肺	0	0	12 (29.3)	18 (22.5)
生歯	0	0	3 (7.3)	14 (17.5)
急性呼吸不全	0	0	10 (24.4)	11 (13.8)
胃食道逆流性疾患	1 (2.4)	0	8 (19.5)	10 (12.5)
ライノウイルス感染	0	0	6 (14.6)	10 (12.5)
嚥下障害	0	0	9 (22.0)	9 (11.3)
誤嚥性肺炎	0	0	7 (17.1)	9 (11.3)

発現例数 (発現割合 (%))

その上で申請者は、本剤で注目すべき有害事象として、腰椎穿刺関連の有害事象、中枢神経系の有害事象、腎機能障害及び肝機能障害の発現状況及び血液凝固系への影響並びに QT/QTc 間隔延長作用について、それぞれ以下のように説明した。

#### 7.R.4.1.1 腰椎穿刺関連の有害事象について

申請者は、CS4 試験 (中間解析) 及び CS3B 試験 (最終解析) における腰椎穿刺関連の有害事象<sup>15)</sup>の発現状況は表 9 のとおりであり、CS3B 試験と比較して CS4 試験で本剤群の腰椎穿刺関連の有害事象の発現割合が高かったことを説明した。また申請者は、CS4 試験において本剤群で発現割合が高かった理由について、CS3B 試験の対象であった乳児では言語能力が未発達であることにより、腰椎穿刺の典型的な症状である頭痛や背部痛等を訴えることができなかつた可能性があることを説明した。その上で申請者は、CS4 試験の本剤群で嘔吐の発現割合が高かった理由は不明であるものの、CS4 試験で認められた腰椎穿刺関連の有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は腰椎穿刺後症候群 (1 例) のみであり 4 日後に回復したこと、投与中止に至った事象は認められなかつたことを説明した。

15) MedDRA PT で以下に該当する事象

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

表9 CS4 試験及びCS3B 試験における腰椎穿刺関連の有害事象の発現状況

	CS4 試験		CS3B 試験	
	シヤム処置群	本剤群	シヤム処置群	本剤群
評価例数	42	84	41	80
腰椎穿刺関連の有害事象	7 (16.7)	40 (47.6)	9 (22.0)	17 (21.3)
主な有害事象				
頭痛	3 (7.1)	23 (27.4)	0	0
嘔吐	4 (9.5)	21 (25.0)	8 (19.5)	14 (17.5)
悪心	2 (4.8)	2 (2.4)	0	0
背部痛	0	21 (25.0)	0	1 (1.3)
腰椎穿刺後症候群	0	3 (3.6)	0	0
処置による疼痛	1 (2.4)	2 (2.4)	0	2 (2.5)
処置による悪心	0	1 (1.2)	0	0

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、本剤による腰椎穿刺関連の有害事象について、添付文書において、その他の副作用として関連する事象を記載していることから、添付文書においてさらなる注意喚起は不要と考えることを説明した。

#### 7.R.4.1.2 中枢神経系の有害事象について

申請者は、CS4 試験（中間解析）及びCS3B 試験（最終解析）における中枢神経系の有害事象<sup>16)</sup>の発現状況は表 10 のとおりであり、CS3B 試験と比較してCS4 試験で本剤群の中枢神経系の有害事象の発現割合が高かったこと、その多くは頭痛であり、腰椎穿刺関連の有害事象と考えられることを説明した。また申請者は、その他の中枢神経系関連の有害事象について、腰椎穿刺関連の有害事象（7.R.4.1.1 参照）以外にCS4 試験で懸念すべき事象は認められていないことから、添付文書においてさらなる注意喚起は不要と考えることを説明した。

表 10 CS4 試験及びCS3B 試験における中枢神経系の有害事象の発現状況

	CS4 試験		CS3B 試験	
	シヤム処置群	本剤群	シヤム処置群	本剤群
評価例数	42	84	41	80
中枢神経系の有害事象	8 (19.0)	32 (38.1)	15 (36.6)	22 (27.5)
主な有害事象				
頭痛	3 (7.1)	23 (27.4)	0	0
不随意性筋収縮	2 (4.8)	3 (3.6)	0	1 (1.3)
腰椎穿刺後症候群	0	3 (3.6)	0	0
発声障害	0	2 (2.4)	0	0
不眠症	0	2 (2.4)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.2)	4 (9.8)	0
成長障害	1 (2.4)	0	2 (4.9)	3 (3.8)
易刺激性	0	0	1 (2.4)	3 (3.8)
激越	0	0	2 (4.9)	2 (2.5)
眼振	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
不安	0	0	0	2 (2.5)

発現例数（発現割合（%））

#### 7.R.4.1.3 腎機能障害について

申請者は、CS4 試験（中間解析）及びCS3B 試験（最終解析）における腎機能に関連する臨床検査値（尿蛋白、BUN、クレアチニン及びシスタチンC）の異常変動について検討したところ、治験薬投与開始後に尿蛋白が異常高値/陽性となった患者の割合は、CS4 試験のシヤム処置群及び本剤群でそれぞれ33.3%（14/42 例）及び50.0%（42/84 例）、CS3B 試験ではそれぞれ17.1%（7/41 例）及び32.5%（26/80 例）であったこと、その他の腎機能に関連する臨床検査値に異常変動は認められなかったことを説明した。また申請者は、腎機能障害関連の有害事象<sup>17)</sup>の発現割合は、CS4 試験（中間解析）のシヤム処置群

16) MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

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

及び本剤群でそれぞれ 2.4% (1/42 例；尿中白血球陽性) 及び 1.2% (1/84 例；尿検査異常)、CS3B 試験 (最終解析) でそれぞれ 2.4% (1/41 例) 及び 12.5% (10/80 例) であり、CS3B 試験と比較して CS4 試験で発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、CS4 試験において新たに明確な腎機能障害のリスクは認められなかったこと、本剤による腎機能障害については添付文書で注意喚起されていることから、添付文書においてさらなる注意喚起は不要と考えることを説明した。

#### 7.R.4.1.4 肝機能障害について

申請者は、CS4 試験 (中間解析) 及び CS3B 試験 (最終解析) において治験薬投与開始後に ALT が異常高値となった患者の割合は、CS4 試験のシヤム処置群及び本剤群でそれぞれ 7.1% (3/42 例) 及び 2.4% (2/84 例)、CS3B 試験ではそれぞれ 9.8% (4/41 例) 及び 12.5% (10/80 例)、AST が異常高値となった患者の割合は、CS4 試験でそれぞれ 2.4% (1/42 例) 及び 2.4% (2/84 例)、CS3B 試験でそれぞれ 2.4% (1/41 例) 及び 6.3% (5/80 例) であり、CS4 試験と CS3B 試験で類似していたことを説明した。また申請者は、肝機能障害関連の有害事象<sup>18)</sup>の発現割合は、CS4 試験 (中間解析) のシヤム処置群及び本剤群でそれぞれ 2.4% (1/42 例) 及び 0% (0/84 例)、CS3B 試験 (最終解析) でそれぞれ 2.4% (1/41 例) 及び 3.8% (3/80 例) であり、CS3B 試験と比較して CS4 試験で発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、CS4 試験において新たに明確な肝機能障害のリスクは認められなかったこと、本剤による肝機能障害については添付文書で注意喚起されていることから、添付文書においてさらなる注意喚起は不要と考えることを説明した。

#### 7.R.4.1.5 血液凝固系への影響について

申請者は、CS4 試験 (中間解析) 及び CS3B 試験 (最終解析) において治験薬投与開始後に血小板数が異常低値となった患者の割合は、CS4 試験 (中間解析) のシヤム処置群及び本剤群で 25.6% (10/39 例) 及び 19.7% (15/76 例)、CS3B 試験 (最終解析) でそれぞれ 0% (0/33 例) 及び 12.9% (9/70 例) であり、CS4 試験 (中間解析) の本剤群で割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

また申請者は、CS4 試験 (中間解析) 及び CS3B 試験 (最終解析) における凝固系関連の有害事象<sup>19)</sup>の発現状況は表 11 のとおりであり、CS4 試験の本剤群では鼻出血が多く認められたことを説明した。その上で申請者は、CS4 試験で認められた凝固系関連の有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った事象は認められなかったこと、因果関係は鼻出血の 1 例を除いて否定されていることを説明した。

表 11 CS4 試験及び CS3B 試験における凝固系関連の有害事象の発現状況

	CS4 試験		CS3B 試験	
	シヤム処置群	本剤群	シヤム処置群	本剤群
評価例数	42	84	41	80
凝固系関連の有害事象	0	7 (8.3)	7 (17.1)	5 (6.3)
主な有害事象				
鼻出血	0	6 (7.1)	0	0
血管穿刺部位内出血	0	1 (1.2)	2 (4.9)	0
皮下出血	0	1 (1.2)	0	0
血便排泄	0	0	0	2 (2.5)
斑状出血	0	0	0	2 (2.5)

発現例数 (発現割合 (%))

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

19) MedDRA SMQ 「塞栓および血栓」及び SMQ 「出血」に含まれる事象

以上を踏まえ申請者は、CS4 試験において新たに明確な血液凝固系への影響は認められなかったこと、本剤による血液凝固系への影響については添付文書で注意喚起されていることから、添付文書においてさらなる注意喚起は不要と考えることを説明した。

#### 7.R.4.1.6 QT/QTc 間隔延長作用について

申請者は、CS4 試験（中間解析）及び CS3B 試験（最終解析）における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果は表 12 のとおりであり、いずれの試験においても本剤群において QTcF 間隔の絶対値が 500 ms を超えた患者及びベースラインからの QTcF 間隔変化量が 60 ms を超えた患者が多く認められたこと、CS4 試験において CS3B 試験を上回るリスクは示唆されなかったことを説明した。

表 12 CS4 試験及び CS3B 試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果

		CS4 試験		CS3B 試験	
		シヤム処置群	本剤群	シヤム処置群	本剤群
評価例数		41	81	41	80
最終評価時点までの QTcF 間隔の最大値 (ms)	> 450	0	4 (4.9)	13 (31.7)	24 (30.0)
	> 480	0	3 (3.7)	2 (4.9)	7 (8.8)
	> 500	0	1 (1.2)	0	3 (3.8)
ベースラインからの QTcF 間隔変化量 (ms)	> 30	7 (17.1)	22 (27.2)	12 (29.3)	17 (21.3)
	> 60	0	6 (7.4)	4 (9.8)	5 (6.3)

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象<sup>20)</sup>について、CS4 試験では認められなかったこと、CS3B 試験ではシヤム処置群で 17.1%（7/41 例）、本剤群で 10.0%（8/80 例）に認められたことを説明し、CS4 試験において CS3B 試験を上回るリスクは示唆されなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、現時点では添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。一方で申請者は、CS4 試験及び CS3B 試験は QT/QTc 間隔延長のリスク評価を目的とした試験ではないことから結果解釈には限界があるものの、両試験ともに QTcF 間隔の延長が認められた患者が本剤群で多く認められたことから、製造販売後調査では本剤投与後の適切な時期に、可能な限り多くの患者で心電図評価を実施し、QT/QTc 間隔延長リスクについて情報収集することを説明した。

機構は、以下のように考える。

腰椎穿刺関連の有害事象のうち頭痛、背部痛等の一部の事象について、CS3B 試験と比較して CS4 試験の本剤群において発現割合が高かったものの、CS3B 試験の対象であった乳児では言語能力が未発達であることにより腰椎穿刺の典型的な症状である頭痛や背部痛などを訴えることができなかつた可能性があると申請者の説明は理解できる。また、嘔吐について、CS3B 試験と比較して CS4 試験の本剤群において発現割合が高かったものの、いずれの事象も軽度又は中等度の事象であったことから、現時点で追加の注意喚起を行う必要はない。なお、臨床試験で認められた QT/QTc 間隔延長リスクについては医療現場に適切に情報提供する必要がある。その他の有害事象について、現時点で追加の注意喚起を行う必要はない。ただし、腰椎穿刺関連の有害事象、中枢神経系の有害事象の発現状況、腎機能障害及び肝機能障害の発現状況、血液凝固系への影響並びに QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用関連の有害事象については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.4.2 成長への影響について

機構は、本剤投与による成長への影響について説明するよう申請者に求めた。

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

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験）（中間解析）における体重の標準成長曲線<sup>21)</sup>に対するパーセンタイル値の推移は表 13 のとおりであり、第 365 及び 456 日目の評価が実施された集団は比較的早期に試験に組み入れられた患者であり、当該患者集団ではベースライン時の体重のパーセンタイル値に偶発的な差異が認められたこと（ベースライン時の体重パーセンタイル値の平均値は、365 日目の評価が実施されたシヤム処置群 28 例で 29.4 及び本剤群 52 例で 19.3、並びに 456 日目の評価が実施されたシヤム処置群 19 例で 31.6 及び本剤群 35 例で 13.7）が影響したため、評価時期の後半において体重パーセンタイル値がシヤム処置群で高値、本剤群で低値となったと考えられることを説明した。その上で申請者は、各評価時点におけるパーセンタイル値のベースラインからの変化量はいずれの群においても経時的に増加しており、本剤が成長に影響した可能性は低いと考えることを説明した。

表 13 CS4 試験における体重の標準成長曲線に対するパーセンタイル値の推移

評価時期	体重パーセンタイル値		各評価時点の集団における ベースライン値からの変化量	
	シヤム処置群	本剤群	シヤム処置群	本剤群
ベースライン	26.9 ± 25.5 (42)	22.7 ± 28.6 (84)	-	-
29 日目	26.4 ± 27.2 (42)	21.6 ± 27.2 (84)	-0.5 ± 6.8 (42)	-1.1 ± 11.1 (84)
85 日目	28.0 ± 29.3 (42)	22.2 ± 27.7 (84)	1.0 ± 8.8 (42)	-0.5 ± 12.0 (84)
92 日目	28.1 ± 28.8 (41)	22.1 ± 27.6 (83)	0.5 ± 8.7 (41)	-0.9 ± 11.9 (83)
169 日目	26.9 ± 29.6 (41)	23.8 ± 29.0 (84)	-0.6 ± 17.1 (41)	1.1 ± 15.6 (84)
274 日目	28.3 ± 30.5 (40)	24.0 ± 28.9 (75)	1.1 ± 14.2 (40)	1.1 ± 17.1 (75)
365 日目	32.4 ± 34.3 (28)	22.0 ± 28.7 (52)	3.0 ± 18.1 (28)	2.6 ± 12.0 (52)
456 日目	38.9 ± 37.0 (19)	18.7 ± 24.6 (35)	7.2 ± 20.9 (19)	5.0 ± 13.0 (35)

パーセンタイル値の平均値 ± 標準偏差（評価例数）

機構は、以下のように考える。

CS4 試験（中間解析）において、体重の標準成長曲線に対するパーセンタイル値のベースラインからの変化量は、特に第 456 日目にシヤム処置群と比較して本剤群で低値を示しているが、本剤群とシヤム処置群ではベースライン値に差があること、第 456 日目の評価を受けた患者は少数であることから、当該データを基に本剤に成長阻害作用があると判断することは困難である。しかしながら、乳児型 SMA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）においても同様に、身長及び体重について、パーセンタイル値の増加量がシヤム処置群と比較して本剤群で低値を示す傾向が認められていることを踏まえると、本剤が成長に影響を及ぼす可能性は否定できない。したがって、臨床試験で認められた本剤の成長への影響については医療現場に適切に情報提供した上で、製造販売後調査において成長への影響について情報収集する必要がある。

#### 7.R.5 抗ヌシネルセン抗体について

機構は、本剤投与中の抗ヌシネルセン抗体の発現状況並びに抗ヌシネルセン抗体が発現した患者における有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験）の中間解析時点では免疫原性の評価は実施していなかったことから、最終解析における免疫原性の成績に基づき評価を行った結果、シヤム処置群では抗ヌシネルセン抗体が陽性となった患者は認められず、本剤群では 7.1%（6/84 例）の患者が陽性を示し、うち 3 例については持続的に陽性であったことを説明した。

また、本剤群で抗ヌシネルセン抗体が認められた 6 例の有効性について、データカットオフ時点で 15 カ月目の評価が行われた 5 例における HFMSE スコアのベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準

21) 世界保健機関の子どもの成長標準曲線（WHO 2006）

偏差)は1.6±3.44であり、中間解析時における全体集団の本剤群における変化量(調整済み平均値±標準誤差:4.0±0.56)と比較し低い傾向が認められたが、罹病期間別の患者数は25カ月未満が1例、25カ月以上44カ月未満が2例、44カ月以上が2例であり、比較的罹病期間の長い患者が多く含まれていたためと考えられ、抗ヌシネルセン抗体陽性の患者で有効性が減弱する傾向は認められていないと考えることを説明した。

次に申請者は、抗ヌシネルセン抗体が陽性であった6例の患者で認められた主な有害事象は、鼻咽頭炎50%(3/6例)、肺炎、インフルエンザ、上気道感染及び頭痛各33.3%(2/6例)であり、CS4試験の全体集団で認められた有害事象に類似していたこと、抗ヌシネルセン抗体陽性の患者のみで認められた事象は菌血症及び流涎過多であったが、いずれも抗ヌシネルセン抗体との関連性は否定されていることから、抗ヌシネルセン抗体陽性の患者で安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、現時点で抗ヌシネルセン抗体発現が本剤の有効性及び安全性に影響する可能性は示唆されておらず、本剤投与中に抗ヌシネルセン抗体を測定しないことに大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

### 7.R.6 効能・効果について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: CS4試験)ではスクリーニング時の年齢が2~12歳のSMA患者<sup>2)</sup>を対象として有効性及び安全性が確認されたことを踏まえ、効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SMA患者は主に最高到達運動マイルストーンを基に4つの病型(I~Ⅳ型)に大別されていること(表14)、新生児が脱力又は死の臨床徴候を持って出生する稀な病型としてSMA0型が存在していること<sup>2)</sup>を説明した上で、申請効能・効果の適切性について以下のように説明した。

表14 SMAの病型分類

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

- CS4試験では、選択・除外基準において、発症時期が「生後6カ月より後」の患者が対象とされたことから、Ⅱ型~Ⅳ型のSMA患者が主な対象であったと考えられる。Ⅱ型~Ⅳ型の正確な鑑別は最高到達運動マイルストーンによりなされること、CS4試験に組み入れられた患者の年齢は2~9

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

歳であり、運動機能が発達段階にある患者も一部組み入れられていたことから、正確な病型を特定することは困難であるが、各被験者の発症時期及び *SMN2* 遺伝子のコピー数に基づき事後的に病型分類を行った場合、シヤム処置群 (42 例) では II 型相当が 67% (28/42 例)、III 型相当が 33% (14/42 例)、本剤群 (84 例) では II 型相当が 76% (64/84 例)、III 型相当が 24% (20/84 例) 含まれていたと考えられる<sup>13)</sup>。CS4 試験では、これらの被験者に対して有効性及び安全性が確認されたことから (7.1 参照)、II 型及び III 型の SMA 患者を効能・効果に含めることは適切と考える。

- CS4 試験に組み入れられなかった患者における有効性及び安全性、並びに投与対象に含めることの適切性について、以下のように考える。
  - SMA は、多くの患者で染色体 5q 領域での *SMN1* 遺伝子の欠失又は突然変異による機能喪失に起因して、SMN タンパクの産生量が低下することで、脊髄前角における運動ニューロンの変性が生じると考えられている (Cell 1995; 80: 155-65、Am J Med Genet Part A 2004; 130A: 307-10)。なお、4~5%の患者では、染色体 5q 領域以外の遺伝子が関連して SMA が発症しているとの報告があり (Am J Hum Genet 1999; 64: 1340-56)、*SMN1* 遺伝子以外の遺伝子異常として *IGHMBP2* 遺伝子、*DYNC1H1* 遺伝子等の異常に起因して発症した患者が報告されている (Pediatr Clin North Am 2015; 62: 743-66) が、SMA の病型との関連性は不明である。
  - 本薬は、*SMN2* 遺伝子の mRNA 前駆体のスプライシングパターンを修正することで、*SMN2* 遺伝子から産生される正常な SMN タンパクの量を増加させる作用を有しているため (初回承認申請時 審査報告 (1) 3.R.1 項参照)、① *SMN1* 遺伝子の異常に起因して SMA を発症した患者であり、かつ② *SMN2* 遺伝子のコピー数が 1 以上である患者であれば、作用機序の観点からは病型を問わず有効性が期待できる。一方で安全性について、CS4 試験に組み入れられた患者の *SMN2* 遺伝子のコピー数は 3 又は 4 であったこと、特に SMAIV 型患者では *SMN2* 遺伝子のコピー数が 5 以上の患者が存在する可能性を否定できないこと、SMN タンパクの生体内機能は現時点では明確になっておらず、本剤投与により SMN タンパク発現量が健康な人を大きく上回った場合の安全性に関する情報は得られていないことを踏まえると、臨床試験において有効性及び安全性が確認されている患者集団に関する情報を添付文書に記載し、注意喚起する必要があると考える。
  - SMAIV 型患者の国内患者数は特定が困難であるものの、遺伝子検査により *SMN1* 遺伝子の欠失、又は変異に起因することが確認された SMAIV 型患者の割合は、SMN 患者全体の 1% 未満と考えられ<sup>23)</sup>、本邦の指定難病受給者証所持者数 874 例に外挿した場合、本剤の投与対象となる SMAIV 型患者数は本邦で 10 例未満と考えられる。本剤は欧米では病型を問わず SMA に対して承認されていることを踏まえると、CS4 試験に組み入れられなかった SMAIV 型患者を対象とした国内臨床試験を実施することは困難であり、SMA 患者では運動ニューロンの変性と筋萎縮が不可逆的に進行することを考慮すると、本邦においても病型を問わず効能・効果を「脊髄性筋萎縮症」とした上で、製造販売後調査において安全性及び有効性に問題がないことを確認することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

23) 臨床的に SMA と診断された 258 例を対象とした調査 (厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 小児期発症の脊髄性筋萎縮症の生体試料収集に関する研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書、2010) に基づくと、臨床的に SMAIV 型と診断された患者の割合は 8.5% (22/258 例) であり、うち遺伝子検査の結果、本剤の適応となる *SMN1* 遺伝子の欠失・変異を有する患者の割合は 9.1% (2/22 例) であったことから、調査対象とされた SMA 患者全体に占める本剤の適応となる IV 型患者の割合は 0.8% (2/258 例) と考えられた。

CS4 試験で有効性及び安全性が確認された SMA II型及びIII型に相当する患者を効能・効果に含めることに大きな問題はない。

SMAIV型患者については、本薬の作用機序を踏まえると他の病型と同様に一定の薬理効果は期待できるが、臨床的に意義のある症状改善が認められるのか現時点では明確ではなく、安全性についても、健康な人を上回るような過剰な SMN タンパク質発現に起因した影響が生じる可能性を否定できない。SMAIV型患者を対象とした臨床試験の実施が困難であること及び SMA 患者では運動ニューロンの変性と筋萎縮が不可逆的に進行することを考慮すると、欧米と同様に病型によらず効能・効果を「脊髄性筋萎縮症」とすることは許容可能と考えるが、臨床試験において有効性及び安全性が確認された患者に関する情報を添付文書に記載し、注意喚起を行った上で、SMA の病型が本剤の安全性及び有効性に与える影響（特に SMAIV型患者における安全性及び有効性）については、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.7 用法及び用量について

### 7.R.7.1 国際共同第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験）における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- SMN2 マウス<sup>24)</sup>を用いた薬理試験（初回承認申請時資料 参考 CTD 4.2.1.1-4）の結果からは、脊髄組織中本薬濃度を 1~10 µg/g とすることで、本薬による薬理効果が得られると考えられた。
- CS4 試験の計画時にはヒトにおける本剤の薬物動態について十分な試験成績が得られていなかったため、幼若サルを用いた 14 週間間歇髄腔内投与毒性試験（初回承認申請時資料 CTD 4.2.3.2-1）のトキシコキネティクスデータを用いて 2-コンパートメントモデルを作成した上で、主に II 型及び III 型の SMA 患者（2 歳以上）を対象とした第 I 相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.4.2-2: CS2 試験）における CSF 中本薬の半減期に関するデータを用いて、脊髄組織中濃度推移のシミュレーションを実施した<sup>25)</sup>。その結果、2 歳以上のヒト小児では、本剤 12 mg/回を 3 回（1、29 及び 85 日目）投与した後、6 カ月毎に維持投与を行うことで、すべての脊髄部位（腰髄、胸髄及び頸髄）において平均組織中濃度が 5 µg/g を上回ると推定された。
- 以上を踏まえ申請者は、CS4 試験における用法・用量として、本剤 12 mg/回を 1、29 及び 85 日に投与した後、6 カ月毎に投与を行うことが適切と考えた。
- なお、既承認の乳児型 SMA 患者に対する用法・用量については、SMA 患者集団において乳児型が最も重症度が高いと考えられたことから、より積極的な投与が必要と考え設定したものである。

### 7.R.7.2 申請用法・用量の適切性について

機構は、申請用法・用量として乳児型以外の患者に対する用法・用量を CS4 試験から変更し、乳児型患者と同様に負荷投与を 2、4 及び 9 週に行った上で、4 カ月毎に投与するよう規定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、乳児型以外の SMA では、病態進行が乳児型 SMA 患者と比較して緩徐であり、短期的に人工呼吸器の装着や死亡に至ることは考えにくいとため、乳児型以外の SMA 患者集団では適切な脊髄中本

24) 内因性 *Smn* を欠失させ、ヒト *SMN2* をゲノムにランダムに導入したマウス

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

薬濃度を維持でき、来院及び腰椎穿刺の回数を最小にすることが重要と考え、7.R.7.1 項の検討内容に基づき CS4 試験では CS3B 試験と異なる用法を設定したものの、以下の点を踏まえ、乳児型患者と同様の用法・用量とする必要があると考えたことを説明した。

- CS4 試験における HFMSE スコア改善例<sup>26)</sup>の割合は 57.3%であったことから、乳児型以外の SMA 患者に対してもより高い有効性が期待できる用法・用量を設定する必要があると考えたこと（参考：乳児型 SMA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）における改善例の割合は 41.2%）。
- 乳児型 SMA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.2-1: CS3A 試験）に組み入れられた被験者における CSF 中本薬の曝露量（AUC<sub>0-6month</sub> 及び AUC<sub>0-12month</sub>）の予測値<sup>27)</sup>と、169 日目及び 337 日目における CHOP INTEND 総スコア<sup>28)</sup>の変化量に基づく曝露反応関係は図 1 のとおりであり、CSF 中本薬の曝露量が高いほど、CHOP INTEND 総スコアが改善する傾向が示されていること。

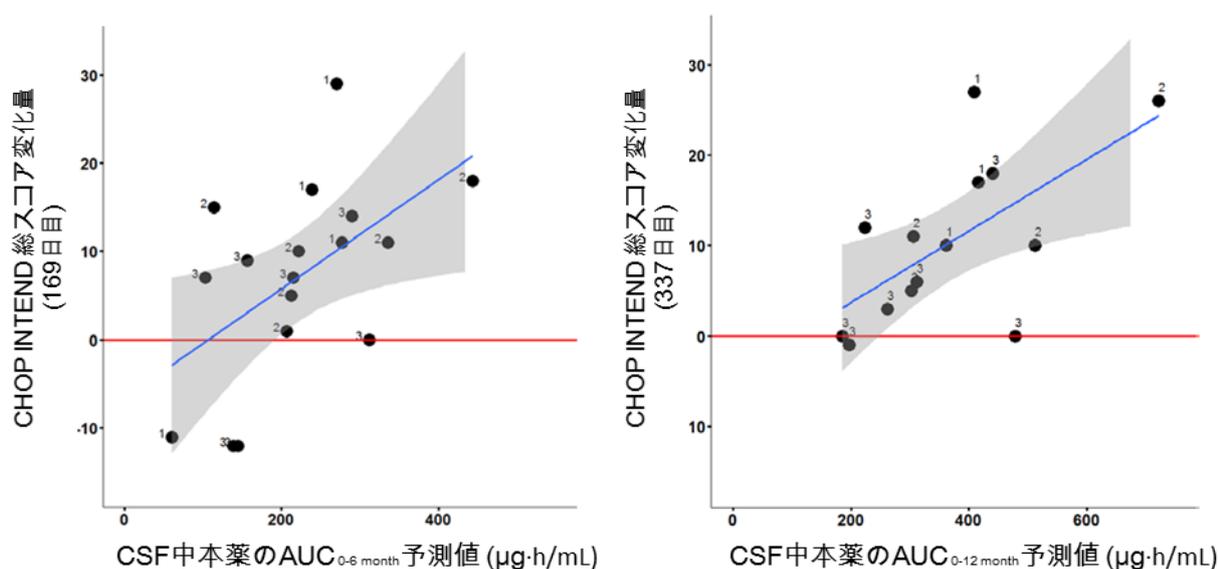


図 1 CS3A 試験の 169 及び 337 日目における CHOP INTEND 総スコア変化量と CSF 中本薬曝露量（AUC<sub>0-6month</sub> 及び AUC<sub>0-12month</sub>）の関係  
（グループ 1：生後 1～85 日齢、グループ 2：生後 86～169 日齢、グループ 3：生後 170～337 日齢）

- 乳児型以外の SMA 患者における維持投与期の投与間隔を乳児型と同様に 4 カ月毎とする場合、必要な CSF 中本薬トラフ濃度をより早期に達成することができるよう、負荷投与についても乳児型 SMA 患者と同じ投与スケジュールとすることが適切と考えたこと。
- 本剤の投与量は月齢毎に CSF 量が異なることを勘案して設定されていること（初回承認申請時 審査報告（1）7.R.7 項参照）、乳児型以外の SMA 患者では高年齢になるほど成長に伴い本剤投与時の全身曝露量が低下すると考えられることを踏まえると、乳児型以外の SMA 患者に対し乳児型 SMA 患者の用法・用量で本剤を投与した場合の安全性については、乳児型 SMA 患者を対象とし

26) HFMSE スコアがベースライン時から 3 ポイント以上改善した被験者

27) CS3A 試験に組み入れられた各患者（20 例）に対して、コホート 1 では本剤 6 mg 相当量/回（申請用法・用量に記載された表の半量）、コホート 2 では 12 mg 相当量/回（申請用法・用量に記載された表と同量）を、1、15 及び 85 日目に投与した後、維持投与期として両コホートともに本剤 12 mg 相当量/回を 126 日ごとに 9 回反復髄腔内投与すると仮定し、PPK 解析（初回承認申請時資料 CTD 5.3.3.5-1: IS11 解析）において得られたパラメータに基づき、CSF 中本薬の AUC<sub>0-6month</sub> 及び AUC<sub>0-12month</sub> の予測値を算出した。

28) SMA I 型患者の運動機能評価を目的として開発された、頭部、体幹及び上下肢の動き等について 16 項目から評価する最高総スコア 64 点の運動機能評価スケール（Neuromuscul Disord 2010; 20: 155-61）

た国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1-1: CS3B 試験）の成績から説明可能と考えたこと。

- 上記の点を踏まえ、欧州及び米国では乳児型以外の SMA 患者に対しても、CS3B 試験で設定された乳児型 SMA 患者に対する用法・用量を設定する必要があるとの申請者の主張が受け入れられ、病型によらず同一の用法・用量が設定されていること。

なお申請者は、図 1 について CS3A 試験では、低年齢患者（図 1 の「グループ 1」及び「グループ 2」）ほど CSF 中本薬の曝露量が偶発的に高くなる傾向が認められているが、年齢と CSF 中本薬の曝露量が交絡している可能性については特に検討を行っていない。

機構は、CS3A 試験における CSF 中本薬の曝露量と CHOP INTEND 総スコアの変化量のプロット図（図 1）については、①少数例での検討結果であること、②CS3A 試験では低年齢患者ほど CSF 中本薬の曝露量が高くなる偏りが認められているが、本剤は発症時の月齢及びベースライン時の年齢が低い患者で高い有効性が認められていること（表 7）を踏まえ、他の臨床試験も含めて、年齢及び CSF 中本薬の曝露量と有効性の関連性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CS4 試験について、以下のように説明した。

- 機構の指摘のとおり、CS4 試験では発症時の月齢及びベースライン時の年齢が低い患者、並びに罹病期間が短い患者で高い有効性が認められている（表 7）。また、投与開始時の年齢別に HFMSE スコア改善例<sup>26)</sup>の割合について検討したところ（表 15）、同様に投与開始時の年齢が低い患者で高い有効性が認められた。

表 15 CS4 試験における HFMSE スコア改善例の割合（ITT 集団、多重代入法<sup>a)</sup>）

投与開始時の年齢	改善例の割合		群間差 [95%信頼区間]
	シヤム処置群	本剤群	
2 歳以下	25.68 (16)	96.19 (20)	70.51 [42.06, 98.96]
3~4 歳	21.67 (18)	58.28 (43)	36.61 [9.39, 63.84]
5 歳以上	11.68 (8)	17.74 (21)	6.06 [-27.61, 39.72]

割合 (%)（評価例数）

a) 欠測値については、当該年齢区分にかかわらず、シヤム処置群又は本剤群それぞれのすべての被験者のデータを使用して補完している。

- CS4 試験における HFMSE スコア改善例<sup>26)</sup>と非改善例<sup>26)</sup>の CSF 中本薬の曝露量は図 2 のとおりであり、改善例で曝露量が高くなる傾向は認められなかった。

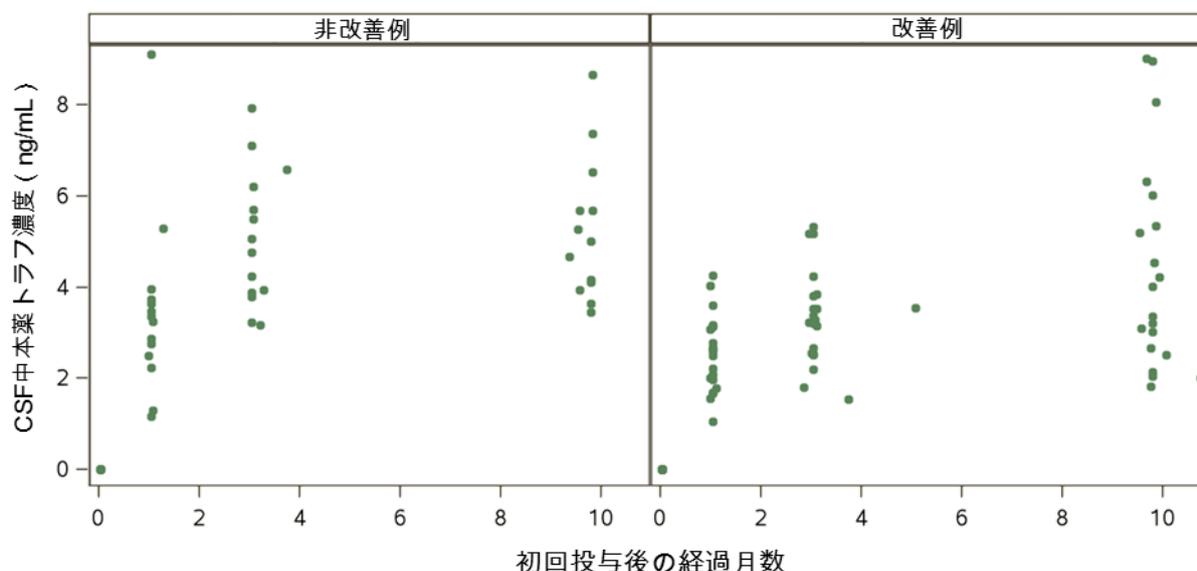


図 2 CS4 試験における HFMSE 改善例（右図）と非改善例（左図）の CSF 中本薬トラフ濃度

また申請者は、CS3B 試験について、以下のように説明した。

- ベースライン時の日齢、発症時の週齢及び罹病期間のそれぞれの中央値で層別した HINE 第 2 セクション<sup>29)</sup> (7 項目<sup>30)</sup>) における運動マイルストーン改善例<sup>31)</sup>の割合は表 16 のとおりであり、発症時の週齢を除いて、ベースライン時の日齢が低い集団、罹病期間が短い集団において、運動マイルストーン改善例の割合が本剤群で大きい傾向にあった。

表 16 CS3B 試験における背景因子別の HINE 第 2 セクション (7 項目) に基づく運動マイルストーン改善例の割合 (中間解析における有効性解析対象集団)<sup>32)</sup>

		改善例の割合		群間差
		シヤム処置群	本剤群	[95%信頼区間] <sup>a)</sup>
ベースライン時の日齢	166 日以下	0 (0/10)	48.3 (14/29)	48.3 [12.0, 76.6]
	166 日超	0 (0/17)	31.8 (7/22)	31.8 [0.4, 59.2]
発症時の週齢	8 週以下	0 (0/16)	36.4 (12/33)	36.4 [7.4, 61.9]
	8 週超	0 (0/11)	50.0 (9/18)	50.0 [12.6, 77.9]
罹病期間	13.1 週以下	0 (0/14)	53.8 (14/26)	53.9 [22.5, 78.2]
	13.1 週超	0 (0/13)	28.0 (7/25)	28.0 [-6.2, 57.5]

割合 (%) (該当例数/評価例数)

a) 割合の差の正確な信頼区間

- CS3B 試験における改善例と非改善例<sup>31)</sup>の CSF 中本薬の濃度は表 17 のとおりであり、投与 302 日目については改善例で高濃度側に外れ値をとった被験者が存在したことから平均値が高い傾向が認められているものの、全体として改善例と非改善例の曝露量は類似していた。

表 17 CS3B 試験における改善例と非改善例の CSF 中本薬の濃度 (ng/mL)

	非改善例	改善例
投与 15 日目	4.03 ± 2.57 (24) (0.45, 10.05)	3.89 ± 2.32 (21) (1.58, 10.72)
投与 29 日目	4.64 ± 1.93 (28) (0.61, 8.12)	6.66 ± 4.34 (21) (2.80, 18.90)
投与 64 日目	6.80 ± 4.62 (23) (2.51, 18.93)	6.30 ± 2.76 (19) (2.16, 13.67)
投与 183 日目	5.95 ± 2.66 (17) (2.69, 11.48)	7.41 ± 2.64 (19) (2.86, 12.48)
投与 302 日目	7.94 ± 3.15 (6) (4.18, 11.97)	12.74 ± 7.74 (13) (2.52, 32.76)

上段：平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

下段：(最小値, 最大値)

機構は、以下のように考える。

CS4 試験の用法・用量について、ラットとヒトで本薬の PD が類似していること、サルとヒトで本薬の薬物動態が類似していること等の仮定の下に設定されており、その適切性については明確ではないものの、本剤の対象疾患の重篤性及び投与方法 (髄腔内投与) の侵襲性の高さを考慮すると、CS4 試験開始時に得られていた限られたデータに基づき検討を行ったことはやむを得ない。また、CS4 試験において、本剤の有効性及び安全性が確認され、年齢層ごとに薬物動態に著しい差異は認められなかったこと (6.R.1 項参照) を踏まえると、CS4 試験で設定された投与量及び投与方法に大きな問題はない。

29) 2~24 カ月齢の乳幼児を対象とした神経学的検査であり、第 1 セクション：神経学的評価 (脳神経機能、姿勢、動作、筋緊張、反射及び反応)、第 2 セクション：運動機能の発達及び第 3 セクション：行動を評価する計 37 項目で構成される。第 2 セクションは「つかむ」「蹴る」「頭を上げる」「寝返る」「座る」「這う」「立つ」及び「歩く」の 8 項目から構成され、それぞれ発達の度合いに応じて 3~5 段階の区分が設定されている。

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

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

32) 中間解析時に第 183 日目の評価が実施された又は評価可能なタイミングで試験に組み入れられた被験者集団において、投与 183 日、302 日又は 394 日のうち最も遅い評価時点に基づき評価した。

なお、乳児型以外の SMA 患者に対し、CS4 試験より高い CSF 中本薬の曝露が得られるよう、高頻度での投与が必要であると申請者は説明しているが、以下の点を踏まえると、CS4 試験より高頻度で投与する用法・用量を設定することは適切ではなく、検証的試験である CS4 試験と同様の用法・用量を設定することが適切と考えるが、本剤の用法・用量の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

- 申請者の説明には必ずしも十分ではない点があるものの、CS4 試験の用法・用量は非臨床試験及び臨床試験成績に基づき、必要な脊髄組織中本薬濃度が達成されるように設定されていること（7.R.7.1 項参照）。
- 有効性について、以下の点を踏まえると、本剤を乳児型以外の SMA 患者に対し CS4 試験より高頻度で投与し、CS4 試験より高い CSF 中本薬の曝露量を達成した場合に、より高い有効性が期待できるとはいえないこと。
  - ① CSF 中本薬の曝露量と有効性（CHOP INTEND 総スコアの変化量）の関係を示した図 1 について、低年齢患者ほど CSF 中本薬の曝露量が高くなる傾向が認められていることを踏まえると、当該データに基づき、高曝露量を達成した場合により高い有効性が期待できるとは判断できないこと。
  - ② CS4 試験及び CS3B 試験では、投与開始時の年齢が低い患者ほど有効性が高い傾向が認められている一方で、改善例で CSF 中本薬の曝露量が高くなる傾向は認められていないことを踏まえると、本剤の臨床試験で得られた CSF 中本薬曝露量の水準では、CSF 中本薬の曝露量は本剤の有効性に大きな影響を及ぼさず、むしろ投与開始時の年齢の方が大きな影響を与える可能性があること。
  - ③ 以上より、各試験の評価例数及び試験間の傾向の一貫性を踏まえると、本剤の有効性に CSF 中本薬の曝露量は大きな影響を及ぼさないと考えられること。
- 安全性について、以下の点を踏まえると、CS4 試験と比較してより高頻度での投与は推奨できないこと。
  - ① 核酸医薬品では、腎機能及び肝機能障害の発現、血小板への影響等、累積投与量に依存して発現する有害事象が知られていること（Nucleic Acid Ther 2016; 26: 199-209：初回承認申請時 審査報告（1）7.R.7 項参照）から、投与頻度を増やして本薬の曝露量を高くする場合、安全性上の懸念が生じる可能性があること。
  - ② 本剤は腰椎穿刺により投与されるが、腰椎穿刺関連の重篤な有害事象（腰椎穿刺後症候群、嘔吐）が実施済みの各臨床試験で約 1～4%程度認められていること、海外で市販後に腰椎穿刺に関連する重篤な有害事象（髄膜炎）が報告されていることを踏まえると、投与頻度が増すことでリスクは高くなること。
  - ③ II 型及び III 型 SMA 患者の生命予後を踏まえると、20～30 年以上の長期間にわたって本剤が投与されると想定され、乳児型 SMA 患者の 48.7%が本剤による治療開始 13 カ月目までに死亡又は永続的換気の導入に至ることと比較すると乳児型 SMA より長期間本剤が投与されることになる。しかしながら、高頻度で投与した場合には累積投与量に依存して発現する有害事象がより早期に発現する可能性が想定され、結果的に本剤を投与可能な期間が短縮する可能性があること。

### 7.R.7.3 CS4 試験に含まれなかった年齢の患者における用量について

機構は、CS4 試験に組み入れられた患者の投与開始時の年齢は2～9歳であったことを踏まえ、CS4 試験に組み入れられなかった年齢の患者における1回投与量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、乳児型 SMA 患者と乳児型以外の SMA 患者において本剤の薬物動態が大きく異なる可能性は想定しがたいことを説明した上で、2歳未満の患者及び10歳以上の患者に対する1回投与量の適切性についてそれぞれ以下のとおり説明した。

- 2歳未満の患者における1回投与量については、ヒトにおける年齢ごとのCSF量の差異（Cereb Cortex 2001; 11:335-42）及び2歳（731日齢）以上の患者における用量（12 mg/回）及びCSF量（150 mL）を踏まえて、CSF中本薬濃度が年齢ごとに同程度となるよう調整されており（申請用法・用量に記載された表）、当該用量で投与した場合、生後52日齢以降の患者を対象とした臨床試験では年齢によらず類似したCSF中本薬の曝露が得られることが確認されている。さらに、本剤12 mg相当量/回を初回投与後2時間の平均血漿中本薬濃度は、CS3B試験と比較してCS4試験で低値を示す傾向が認められたが（それぞれ $838 \pm 589$  ng/mL 及び  $288 \pm 202$  ng/mL）、対象患者の体格差によるものと考えられ、本質的な薬物動態の差異を示すものではないと考える。したがって、2歳未満の患者における1回投与量は乳児型 SMA 患者と同一とすることが適切と考える。
- 10歳以上の患者について、2歳以上のヒトにおいてCSF量は大きく変わらないとの報告（Cereb Cortex 2001; 11:335-42）を踏まえると、10歳以上の患者でCSF中本薬の薬物動態が大きく異なる可能性は低いと考える。
- 以上を踏まえ、乳児型以外の SMA 患者における1回投与量については、CS4試験に組み入れられなかった2歳未満の患者及び10歳以上の患者も含めて、乳児型 SMA 患者と同一の設定とすることが適切と考える。

機構は、以上について了承した。

#### 7.R.8 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、製造販売後調査では、日本人患者における本剤の安全性及び有効性、長期間本剤を継続した際の有効性、患者背景（特にSMN2遺伝子コピー数）が本剤の有効性に及ぼす影響、腰椎穿刺関連の有害事象、中枢神経系の有害事象、腎機能障害、肝機能障害、血液凝固系への影響、QT/QTc間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況、成長への影響について、情報収集する必要があると考える。

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

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

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の乳児型以外の SMA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は SMA の治療において新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。なお、本剤の用法・用量の適切性等については専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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

## 審査報告 (2)

平成 29 年 8 月 22 日

### 申請品目

[販 売 名] スピンラザ髄注 12 mg  
[一 般 名] ヌシネルセンナトリウム  
[申 請 者] バイオジェン・ジャパン株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 7 月 5 日

### 1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 本剤の有効性について

専門協議では、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験）における個々の日本人患者における Hammersmith 運動機能評価スケール拡大版（以下、「HFMSE」）スコアのベースラインからの変化量の推移（表 5）について、6 カ月時点のシャム処置群で本剤群と比較して改善傾向が認められること、また、全体集団の推移では 9 カ月以降にシャム処置群と本剤群の群間差が拡大する傾向が認められているが、日本人患者では 9 カ月以降のデータが極めて限られていることを踏まえると、現在までに得られている CS4 試験成績から、日本人患者における有効性が全体集団と類似していると判断することは困難との意見が専門委員から示された。

この点について申請者は、日本人の被験者数が少ないため明確な説明は困難であるものの、日本人患者のシャム処置群と本剤群のスクリーニング時の年齢を比較したところ、シャム処置群においてスクリーニング時の年齢が低かった（シャム処置群：2 歳、4 歳及び 7 歳各 1 例、本剤群：3 歳、4 歳、6 歳、7 歳及び 9 歳が各 1 例）ことから、シャム処置群では成長に伴い HFMSE スコアが改善傾向を示した可能性があるとして説明している。

機構は、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異は認められないこと、日本人患者と全体集団では本剤群の HFMSE スコアの推移が大きく異なる傾向は認められていないこと並びに申請者の説明を踏まえると、日本人における一定の有効性は期待できると考える。ただし、CS4 試験成績に基づき日本人患者における長期投与時を含めて有効性を説明することには限界があることから、本剤の有効性に関する成績を医療現場に十分に情報提供した上で、製造販売後調査において、日本人患者における有効性について引き続き検討することが適切と考える。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

## 1.2 効能・効果について

効能・効果について、「脊髄性筋萎縮症」とすることが適切であるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.6 参照）は、専門委員に支持された。なお専門協議では、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験）に組み入れられていない脊髄性筋萎縮症（以下、「SMA」）Ⅳ型に相当する患者について、発症が遅く進行が緩徐であることを踏まえると、本剤投与によるベネフィット・リスクは明確ではないことから、投与については慎重に判断される必要がある、疾患が進行し、本剤の有効性が期待できない患者についても適切に情報提供される必要があるとの意見が専門委員から示された。

機構は、CS4 試験には *Survival Motor Neuron 2*（以下、「SMN2」）遺伝子のコピー数が4以上の患者がほとんど組み入れられなかったこと（ITT 集団における SMN2 遺伝子コピー数4の患者：シャム処置群1例、本剤群2例）、SMAⅣ型に相当する患者における SMN2 遺伝子のコピー数は4以上とされていること（表14）から、SMN2 遺伝子のコピー数が4以上の患者に投与する場合には、本剤投与のベネフィット・リスクを考慮する必要がある旨を添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に記載し注意喚起することが適切と考える。また機構は、医療従事者向け情報提供資料に背景因子別の部分集団解析結果（表7）を記載するとともに、側弯を有する患者等、疾患が進行した患者については有効性が減弱する可能性がある旨を情報提供することが適切と考える。

機構は、以上の点について対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

## 1.3 用法・用量について

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CS4 試験）の用法・用量より高頻度で投与した場合により高い有効性が得られるか明確ではないこと、本剤の投与頻度を上げることによる安全性上の懸念を否定できないことから、用法・用量はCS4 試験と同様の設定とすることが適切であるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.7 参照）は、専門委員に支持された。また専門委員からは、現時点ではCS4 試験の用法・用量から申請用法・用量に変更する科学的根拠は明確ではなく、CS4 試験の用法・用量と異なる用法・用量を承認する理由は見当たらないとの意見が示された。なお、申請者からは、CS4 試験を終了し、継続投与試験（初回承認申請時資料 参考 CTD 5.3.5.4-3: CS11 試験、審査報告（1）7.1 参照）に移行した患者については、用法・用量を6カ月毎から4カ月毎に本剤12mg/回を投与すると変更されたことが説明されているが、以上の結論に変更はないと機構は判断している。

以上を踏まえ機構は、用法・用量を以下のとおり変更するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

### 乳児型脊髄性筋萎縮症

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

### 乳児型以外の脊髄性筋萎縮症

通常、ヌシネルセンとして、1回につき下表の用量を投与する。初回投与後、4週及び12週に投与し、以降6カ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も1～3分かけて髄腔内投与すること。

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

(下線部今回追加)

#### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の7.R.8における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液凝固障害</li> <li>腎機能障害</li> <li>肝機能障害</li> <li>中枢神経系への影響、記憶・学習への影響</li> <li>過敏性反応</li> <li>生後 2 カ月以前に治療を開始した患者への投与</li> <li>QT 延長</li> <li>SMN2 遺伝子のコピー数が4以上の患者への投与</li> <li>腎機能障害患者への投与</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>長期投与患者における安全性プロファイル</li> <li>原薬ロット間の不純物プロファイルの違いが安全性に与える影響</li> <li>SMN2 遺伝子以外の遺伝子との相互作用に起因して生じる有害事象（感染症、中枢神経系の疾患等）</li> <li>本剤の蓄積が認められる組織・器官における安全性</li> <li>がん原性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>長期投与した場合の有効性、生命予後への影響</li> <li>SMN2 遺伝子のコピー数が 1 の患者及び 4 以上の患者における有効性</li> <li>生後 20 カ月より後に発症した患者における有効性</li> <li>疾患が進行した患者における有効性</li> <li>永続的換気導入を行った患者における有効性</li> </ul>		

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 <sup>a)</sup>	追加のリスク最小化活動 <sup>a)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>医療従事者向け情報提供資料の作成と配布</li> </ul>

a) 本申請に伴う追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動のみ記載

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するために製造販売後の調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症患者を対象として、表 20 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 20 使用成績調査計画の骨子（案）<sup>a)</sup>

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	販売開始以降に本剤の投与を受けた乳児型 SMA 以外のすべての SMA 患者。
観察期間	死亡又は本剤の投与終了のいずれか早い方まで（最大 8 年間）。
予定症例数	特に設定しない。
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（性別、日齢、体重、身長、発症年齢、SMN2 遺伝子のコピー数、ベースラインの運動機能、呼吸管理の有無等）</li> <li>・ 本剤の投与方法（1 回投与量、投与回数、投与量変更理由、製剤ロット番号等）</li> <li>・ 前治療薬、併用薬、併用療法</li> <li>・ HFMSE スコア</li> <li>・ 有害事象の発現状況、臨床検査値、心電図</li> <li>・ 言語表出</li> </ul>

a) 乳児型 SMA 患者も対象に含む単一の使用成績調査として実施することが計画されている。

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

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

### 2.1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 2.2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 実施医療機関

- ・ 治験に係る原資料の一部の保存不備
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（バイタルサイン、体重、尺骨長並びに電話連絡時の有害事象及び併用薬の変化の一部欠測）

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、「乳児型脊髄性筋萎縮症」に係る効能・効果を承認した際の期間（10 年間）の残余期間（平成 39 年 7 月 2 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果] ~~乳児型脊髄性筋萎縮症~~

(取消し線部今回削除)

[用法及び用量]

乳児型脊髄性筋萎縮症

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

乳児型以外の脊髄性筋萎縮症

通常、ヌシネルセンとして、1回につき下表の用量を投与する。初回投与後、4週及び12週に投与し、以降6カ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も1～3分かけて髄腔内投与すること。

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

(下線部今回追加)

[承認条件]

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

以上