

審議結果報告書

令和3年6月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] エブリスディドライシロップ60 mg
[一般名] リスジプラム
[申請者名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年10月15日

[審議結果]

令和3年5月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

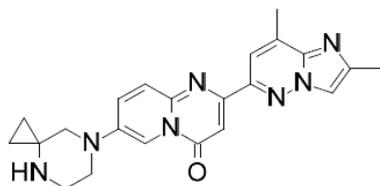
令和3年5月12日

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] エブリスディドライシロップ 60 mg
[一般名] リスジプラム
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年10月15日
[剤形・含量] 1瓶(2g)中にリスジプラム60mgを含有するドライシロップ剤
[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_{22}H_{23}N_7O$

分子量: 401.46

化学名:

(日本名) 7-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オン

(英名) 7-(4,7-Diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

- [特記事項] 希少疾病用医薬品(指定番号:(31薬)第433号、平成31年3月25日付け薬生薬審発0325第1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]

脊髄性筋萎縮症

[用法及び用量]

通常、生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者にはリスジプラムとして、0.2 mg/kg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

通常、2 歳以上の患者にはリスジプラムとして、体重 20 kg 未満では 0.25 mg/kg を、体重 20 kg 以上では 5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

[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. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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)

令和3年3月26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] エブリスディドライシロップ 60 mg
[一般名] リスジプラム
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年10月15日
[剤形・含量] 1瓶(2g)中にリスジプラム 60 mg を含有するドライシロップ剤
[申請時の効能・効果] 脊髄性筋萎縮症
[申請時の用法・用量] 2歳未満の患者
通常、リスジプラムとして、生後2カ月以上2歳未満の患者には0.2 mg/kg を1日1回経口投与する。
2歳以上の患者
通常、リスジプラムとして、体重20 kg 未満の患者には0.25 mg/kg を、体重20 kg 以上の患者には5 mg を1日1回経口投与する。

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	5
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	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
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	28
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	44
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	76
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	76

[略語等一覧]

別記のとおり。

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、SMN タンパクをコードする遺伝子の一つである *SMN1* 遺伝子の両アレル性の機能喪失変異により SMN タンパクの欠乏が生じる常染色体劣性遺伝疾患である。SMN タンパクの欠乏により、脊髄前角における運動ニューロンの機能障害が生じる結果、体幹、四肢の骨格筋及び呼吸筋における萎縮並びに高度な脱力を引き起こす。SMA の病型は、発症年齢及び発達中に達成した最も高度な運動マイルストーンにより、胎児期に発症する 0 型と、出生後に発症する I 型、II 型、III 型及び IV 型に大別される (Neuromuscul Disord 2015; 25: 593-602)。病型別の発症時期と病態について、I 型は 6 カ月齢までに発症し、支えなしに座ることができず、嚥下及び呼吸機能を進行的に喪失するため、死亡のリスクが非常に高い (Neurology 2014; 83: 810-7)。II 型は 6 カ月齢以降 18 カ月前に発症し、座位は可能であり立位も可能である場合もあるが、自立歩行は困難である。III 型は 18 カ月齢以降に発症し、自立歩行を達成するが、時間とともに運動機能が低下し、歩行能力を喪失することがある (Neuromuscul Disord 2015; 25: 593-602, Arch Phys Med Rehabil 2013; 94: 1555-61)。IV 型は典型的には 35 歳を超えて発症し、症状は III 型と類似している (Muscle Nerve 2015; 51: 157-67)。本邦において SMA は指定難病であり、平成 30 年度特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数は 858 人であった (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>)。なお、本剤は「脊髄性筋萎縮症」を予定される効能又は効果として、平成 31 年 3 月 25 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (31 薬) 第 433 号)。

SMN タンパクをコードするヒト *SMN* 遺伝子は、*SMN1* とその重複遺伝子である *SMN2* であるが、大部分の *SMN2* mRNA 前駆体は選択的スプライシングを受け、完全長の *SMN2* の mRNA は転写産物のうち約 10% のみであり、*SMN2* 遺伝子から十分な機能性 SMN タンパクが産生されない。そのため、機能性 *SMN1* 遺伝子を欠いている SMA 患者では SMN タンパクが欠乏している。

本薬は経口投与可能な低分子化合物であり、*SMN2* 遺伝子の mRNA 前駆体における完全長の *SMN2* の mRNA へのスプライシングを促進し、機能性 SMN タンパクを増加させることで、SMA に対して効果を示すことが期待されている。

本邦では、2017 年 10 月から SMA を対象とした臨床試験が開始され、今般、申請者は、国内外の臨床試験成績に基づき本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

海外では、本剤は 2020 年 8 月に米国で承認され、2020 年 12 月現在、米国を含む 7 の国又は地域で承認されており、欧州では審査中である (2020 年 7 月に承認申請)。

なお、SMA に対する治療薬として、本邦では、髄腔内投与する製剤であるヌシネルセンナトリウムが「脊髄性筋萎縮症」を効能又は効果として、静脈内投与する製剤であるアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物が「進行性脊髄性筋萎縮症及びその類似疾患」を効能又は効果として、再生医療等製品であり静脈内投与する製剤であるオナセムノゲン アベパルボバクが「脊髄性筋萎縮症 (臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む) ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る」を効能、効果又は性能として承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は淡黄色、黄色、灰黄色又は帯緑黄色の粉末又は塊のある粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数及び旋光性について検討されている。原薬には 7 種類の結晶形 (3 種類の■

■及び 4 種類の■) が認められているが、実生産における製造方法では安定晶である■(■ ■) が得られることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、UV、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、質量分析及び単結晶 X 線結晶構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は■、■、■及び■を出発物質として合成される。重要工程として■の■工程及び■工程並びに■の■工程が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- QTPP に基づき CQA を特定
- 特定した CQA に影響を及ぼす出発物質及び工程中間体の物質特性を特定
- 各製造工程の品質リスクアセスメントに基づき、CPP を特定するとともに、実験計画法又は一時一事法による検証を実施し、通常の操作範囲及び立証された許容範囲を設定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■
■	■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC、粉末 X 線回折）、純度試験 [■ (■ ■ ■)、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）]、水分、強熱残渣、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/5 ロット a)	30 C	75%RH	ポリエチレン袋+■ドラム	24 カ月
加速試験		40 C	75%RH		6 カ月

a) 製法 A で製造した 1 ロット及び申請製法で製造した 4 ロット。製法 A は、申請製法と合成経路は同一だが■の■を行わない製法であり、製法 A と申請製法で製造された原薬の品質は同等であることが確認されている。

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋に包装した後、■ドラムに入れて室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 瓶中に原薬 60 mg を含有するドライシロップ剤である。製剤には、D-マンニトール、イソマル水和物、酒石酸、安息香酸ナトリウム、マクロゴール 6000、スクラロース、アスコルビン酸、エデト酸ナトリウム水和物、ストロベリーフレーバーが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、予混合、造粒、最終混合、充てん・一次包装、二次包装・表示、試験及び保管からなり、重要工程として、XXXXXXXXXX工程が設定されている。また、XXXXXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- QTPP に基づき CQA を特定
- 各製造工程の品質リスクアセスメントに基づき、CPP を特定するとともに、実験計画法による検証を実施し、通常の操作範囲及び立証された許容範囲を設定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [本薬 (HPLC、UV)、アスコルビン酸、安息香酸ナトリウム (HPLC)]、pH、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、水分、微生物限度、アスコルビン酸 (HPLC)、安息香酸ナトリウム (HPLC)、定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。なお、使用時を想定した調製液の安定性試験¹⁾の結果、調製後 64 日間安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	25°C	60%RH	褐色ガラス瓶/ポリプロピレンキャップ	24 カ月
加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、褐色ガラス瓶に充てんし、ポリプロピレンキャップにより施栓して 25°C 以下で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XXXX カ月まで継続予定である。

1) 基準ロット 3 ロットの製剤を用いて調製した調製液を 5°C にて保存し、保存中にシリンジで XXXX の頻度で XXXX mL/日ずつ調製液を抜き取った。34 又は 64 日間の保存終了後、容器中の残液について試験を実施した。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、ストロベリーフレーバー並びに[REDACTED]であるマルトデキストリン及びオクテニルコハク酸デンプンナトリウムが新添加剤として含有されている。

機構は、提出された資料から規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないものと判断した。また、提出された資料から、今回の使用量及び海外における使用実績を踏まえ、安全性においても問題ないと判断した。

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

非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載し、特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 *SMN2* mRNA スプライシング修飾

SMA 患者由来の線維芽細胞である GM03813 細胞を用いて、RT-PCR 法による *SMN2* mRNA 発現量を指標に、本薬の *SMN2* mRNA スプライシング修飾に対する作用が検討された結果、本薬 (0.1 nmol/L ~ 2 µmol/L) は濃度依存的にエクソン7を含有する完全長 *SMN2* mRNA を増加させ (EC₅₀ 値: 29 ± 7 nmol/L)、エクソン7を含有しない *SMN2* Δ7 mRNA を減少させた (IC₅₀ 値: 12 ± 1 nmol/L) (CTD 4.2.1.1-1)。

健康ドナー由来のヒト全血細胞を用いて上記と同様の検討を行った結果、本薬 (1 nmol/L ~ 3 µmol/L) は濃度依存的に完全長 *SMN2* mRNA を増加させ (EC₅₀ 値: 75 ± 19 nmol/L)、*SMN2* Δ7 mRNA を減少させた (IC₅₀ 値: 60 ± 8 nmol/L)。*SMN1* mRNA 発現量には影響を及ぼさなかった (CTD 4.2.1.1-2)。

GM03813 細胞を用いて、ヒト主要代謝物である M1 (N-水酸化体) の *SMN2* mRNA スプライシング修飾に対する作用が上記と同様に検討された結果、M1 は濃度依存的に完全長 *SMN2* mRNA を増加させ (EC₅₀ 値: 813 nmol/L)、*SMN2* Δ7 mRNA を減少させた (IC₅₀ 値: 308 nmol/L)。またヒト全血細胞を用いて同様の検討を行った結果、M1 は 3 µmol/L まで明確な活性を示さなかった (CTD 4.2.1.1-3)。

3.1.1.2 *SMN* タンパク発現 (CTD 4.2.1.1-2)

GM03813 細胞を用いて、HTRF 法による *SMN* タンパク量を指標に、本薬の *SMN* タンパク発現に対する作用が検討された結果、本薬 (10 nmol/L ~ 1 µmol/L) は濃度依存的に *SMN* タンパク発現量を最大 80% 増加させた (EC₅₀ 値: 12 ± 3 nmol/L)。また、GM03813 細胞に由来する iPS 細胞から分化誘導した運動神経細胞を用いて、蛍光免疫染色法による *SMN* タンパク量を指標とした検討を行った結果、本薬は濃度依存的に *SMN* タンパク発現量を最大 60% 増加させた (EC₅₀ 値: 182 ± 114 nmol/L)。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 SMA モデル動物に対する作用

SMNΔ7 マウス²⁾及びヘテロ接合同腹児³⁾に、溶媒⁴⁾又は本薬 (0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg) を生後 3 日目から 9 日目まで 1 日 1 回腹腔内投与し、脳及び大腿四頭筋の SMN タンパク量が HTRF 法により測定された結果、SMNΔ7 マウスにおいて本薬群では溶媒群と比較して脳及び大腿四頭筋の SMN タンパク量が用量依存的に増加し、本薬 3 mg/kg 群では溶媒群の 3~3.4 倍の SMN タンパク発現が認められた。いずれの本薬群においても、ヘテロ接合同腹児における脳及び大腿四頭筋の SMN タンパク量の増加は認められなかった (CTD 4.2.1.1-4)。

C/C アレルマウス⁵⁾及びヘテロ接合同腹児³⁾に、溶媒⁶⁾又は本薬 (1、3 及び 10 mg/kg) を 1 日 1 回 10 日間経口投与した後に、脳及び大腿四頭筋の SMN タンパク量が HTRF 法により測定された結果、C/C アレルマウスにおいて本薬群では溶媒群と比較して脳及び大腿四頭筋の SMN タンパク量が用量依存的に増加し、本薬 10 mg/kg 群では溶媒群の 1.5~2 倍の SMN タンパク発現が認められた。いずれの本薬群においてもヘテロ接合同腹児における脳の SMN タンパク量の増加は認められなかったが、本薬 10 mg/kg 群ではヘテロ接合同腹児における大腿四頭筋の SMN タンパク量の増加が認められた (CTD 4.2.1.1-5)。

SMNΔ7 マウスに、溶媒⁴⁾又は本薬 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg) を生後 3 日目から 14 日目まで 1 日 1 回腹腔内投与し、脊髄及び筋肉への影響について組織学的な検討が行われた結果、本薬群では溶媒群と比較して第 3 腰髄から第 5 腰髄の運動ニューロンにおける vGlut1 陽性シナプス数、第 4 腰髄の運動ニューロン数、神経支配が完全な神経筋接合部の割合及び長指伸筋の大きさにおいて、用量依存的な増加が認められた (CTD 4.2.1.1-2)。

SMNΔ7 マウスに、溶媒⁴⁾又は本薬 (0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg) を生後 3 日目から 16 日目まで 1 日 1 回腹腔内投与し、生後 9 日目及び 16 日目に正向反射が評価された結果、生後 9 日目においては溶媒群及び本薬群のいずれの群でも正向反射を示さなかったが、生後 16 日目においては本薬群で溶媒群と比較して正向反射が用量依存的に改善した (CTD 4.2.1.1-6)。

SMNΔ7 マウスに、溶媒⁴⁾又は本薬 (0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg) を生後 3 日目から 23 日目まで 1 日 1 回腹腔内投与した後、溶媒⁶⁾又は本薬 (0.3、1、3 及び 10 mg/kg) を生後 24 日目から 220 日目まで 1 日 1 回経口投与し⁷⁾、生存期間及び体重に対する影響が検討された結果、溶媒群及び本薬群の生存期間 (中央値) は 10.5 日及び 26.0~219 日であり、用量依存的な生存期間の延長作用が認められ、また体重についても用量依存的に増加した (CTD 4.2.1.1-6)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 副次的スプライシング標的の検討 (CTD 4.2.1.1-1)

SMA 患者由来の線維芽細胞である PNN1-46 細胞を用いた包括的トランスクリプトーム解析が実施された結果、SMN2 スプライシング修飾作用の EC₉₀ 値である本薬 121 nmol/L において、STRN3 及び

2) 内因性 *Snn1* を欠失させ、ヒト *SMN2* 及びエクソン 7 を欠失させたヒト *SMN2* を導入したマウス

3) 内因性 *Snn1* アレルを 1 コピー保持しており、SMA に関連する疾患表現型を示さないため、陽性対照として用いられ溶媒が投与された。

4) DMSO

5) 内因性 *Snn1* のエクソン 1~6 の後にヒト *SMN2* のエクソン 7 及び 8 を融合した上でヒト *SMN2* を導入したマウス

6) 0.5%HPMC、0.1%Tween 80

7) 本薬群では以下のように投与された。

低用量群：0.1 mg/kg 腹腔内投与後、0.3 mg/kg 経口投与

中用量群：0.3 mg/kg 腹腔内投与後、1 mg/kg 経口投与

中/高用量群：1 mg/kg 腹腔内投与後、3 mg/kg 経口投与

高用量群：3 mg/kg 腹腔内投与後、10 mg/kg 経口投与

SLC25A17 のスプライシングに影響を与えることが示され、また本薬 605 nmol/L において、STRN3 及び SLC25A17 に加えて 11 種類⁸⁾の遺伝子のスプライシングにも影響を与えることが示された。

3.2.2 FOXM1 スプライシングに対する影響 (CTD 4.2.1.1-3)

SMA 患者由来の線維芽細胞である GM03813 細胞を用いて、RT-PCR 法による FOXM1 mRNA 発現量を指標に、本薬及び代謝物 M1 の FOXM1 のスプライシングに対する影響が検討された結果、本薬は完全長 FOXM1 mRNA を増加させる (EC₅₀ 値 : 90 nmol/L) とともに、エクソン 9 を含有しない FOXM1 Δ9 mRNA を減少させ (IC₅₀ 値 : 145 nmol/L)、代謝物 M1 も同様の作用を示した (EC₅₀ 値 : 16 μmol/L、IC₅₀ 値 : 8 μmol/L) が、本薬と比較して活性は低かった。

3.2.3 その他のオフターゲットの検討 (参考 CTD 4.2.1.2-2)

合計 101 種類の受容体、イオンチャネル、酵素等に対する本薬及び代謝物 M1 の作用が検討された結果、本薬 (10 μmol/L) はヒト COX1、ヒト COX2、ヒトアセチルコリンエステラーゼ、ヒトヒスタミン H3 受容体及びヒトムスカリン M1 受容体に対して 50%以上の阻害作用を示し、その IC₅₀ 値は 2.6、2.3、0.57、4.2 及び 6.4 μmol/L であった⁹⁾。また、代謝物 M1 (10 μmol/L) はヒト COX1、ヒト COX2 及びヒトアセチルコリンエステラーゼに対して 50%以上の阻害作用を示し、その IC₅₀ 値は 1.7、2.9 及び 2.1 μmol/L であった。なお、ヒト臨床用量投与時の曝露量よりも高い曝露量下で検討された安全性薬理試験 (3.3 参照) においてアセチルコリンエステラーゼ阻害に関連した変化 (コリン作動性変化) は認められなかったこと、毒性試験において妊娠ラットにおける妊娠期間延長 (5.R.5 参照) を除き COX1 及び COX2 阻害に関連する有害所見は認められなかったことを申請者は説明している。

3.3 安全性薬理試験

主な安全性薬理試験成績の概略は表 5 のとおりであった。なお、安全性薬理試験で影響が認められなかった濃度¹⁰⁾又は用量における曝露量¹¹⁾とヒト臨床用量投与時の曝露量⁹⁾の比較において、本薬の非結合型濃度はいずれの試験においてもヒト臨床用量投与時の曝露量を少なくとも 6.7 倍上回っていた。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・測定方法等	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
心血管系	CHO 細胞	hERG チャネル電流	0 ^{a)} 、0.02、0.09、0.7、4.7 μmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-2
	カニクイザル (雌雄各 3 例)	テレメトリー法 (全身血圧、左心室内圧パラメータ、心拍数、心電図、体温)	0 ^{b)} 、1、3、7.5 mg/kg (単回)	経口	影響なし	4.2.1.3-3
中枢神経系	ラット (雄 8 例/群)	Irwin 変法 (一般行動、自律神経系、運動神経系)	0 ^{b)} 、1、3、10 mg/kg (単回)	経口	影響なし	4.2.1.3-4
呼吸系	ラット (雄 8 例/群)	WBP 法 (1 回換気量、分時換気量、呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、Penh、吸気時間、呼気時間)	0 ^{b)} 、1、3、9 mg/kg (単回)	経口	影響なし	4.2.1.3-5

CHO 細胞 : チャイニーズハムスター卵巣細胞、WBP 法 : 全身プレチスモグラフィ法、Penh : Enhanced Pause

a) 溶媒 : DMSO、b) 溶媒 : 10 mmol/L アスコルビン酸、0.01 mg/mL チオ硫酸ナトリウム五水和物溶液 (pH 3)

3.R 機構における審査の概略

8) FOXM1、MADD、GGCT、ERGIC3、RAPGEF1、LARP7、PSMA4、VPS29、TRIM65、MFN2、STXBP6

9) SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) における血漿中本薬濃度の実測 C_{max} (中央値 : 181 ng/mL) 及びタンパク結合率 (89%) から算出されたタンパク非結合型の血漿中本薬濃度は 19.9 ng/mL (0.0496 μmol/L) であった。

10) hERG チャネル電流に影響がみられなかった最高濃度 : 4.7 μmol/L (1884.7 ng/mL)

11) 各試験の推定曝露量は以下より算出された。

タンパク結合率 : カニクイザル (85%)、ラット (84%)

(心血管系) サルテレメトリー試験 (CTD 4.2.1.3-3) における本薬 7.5 mg/kg 投与 3 時間後の血漿中本薬濃度 (雌雄平均値) : 894 ng/mL

(中枢神経系及び呼吸系) ラット 4 週間投与試験 (CTD 4.2.3.2-4) における本薬 9 mg/kg 初回経口投与時の血漿中本薬濃度の C_{max} (雄平均値) : 1820 ng/mL

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、SMA の発症機序を踏まえて、本薬の作用機序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。

- SMA は主に *SMN1* 遺伝子の両アレル性の機能喪失変異により SMN タンパクが欠乏することで発症すると考えられている。ヒト SMN タンパクをコードする遺伝子には *SMN1* 遺伝子に加えて *SMN2* 遺伝子も存在するが、*SMN2* 遺伝子から転写される大部分の *SMN2* mRNA 前駆体は、選択的スプライシングによりエクソン7が排除された *SMN2* Δ7 mRNA となり、不安定な SMNΔ7 タンパクに翻訳されるため、*SMN2* 遺伝子から十分な機能性 SMN タンパクが産生されない。そのため、*SMN1* 遺伝子の両アレル性の機能喪失変異を有する SMA 患者においては、SMN タンパクが欠乏し、SMA を発症する (Hum Mol Genet 1999; 8: 1177-83 等)。
- SMN タンパクの欠乏により SMA の病態が生じる機序は明らかになっていないが、SMN タンパクは全身組織に普遍的に発現している (Cell Mol Life Sci 2018; 75: 3877-94、Biochim Biophys Acta 2017; 1860: 299-315)。SMA の病態形成において、脊髄等の中樞神経系に加えて、末梢組織における SMN タンパクの重要性も報告されており (Nature 2011; 478: 123-6)、筋肉における SMN タンパクの欠乏は、運動ニューロンの変性脱落とは非依存的に SMA の病態形成に関与することが報告されている (J Clin Invest 2020; 130: 1271-87)。
- 本薬は、SMA 患者由来の線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において、完全長 *SMN2* mRNA の増加及び *SMN2*Δ7 mRNA の減少作用を示すとともに (3.1.1.1 参照)、SMN タンパクを増加させたことから (3.1.1.2 参照)、mRNA 前駆体における完全長 *SMN2* mRNA への選択的スプライシングを促進する作用を有すると考えられた。なお、本薬のスプライシング修飾作用の分子機序について、本薬は *SMN2* mRNA 前駆体のエクソン7に存在し mRNA へのエクソン7組込みを制御する配列の1種である ESE2 及びエクソン7-イントロン7領域の 5' splice site に結合し、*SMN2* mRNA 前駆体上のリボ核タンパク複合体を安定化させる結果、*SMN2* mRNA へのエクソン7の組込みを促進すると推測されている (Nat Commun 2017; 8: 1476)。
- SMA モデルマウス (SMN Δ7 マウス及び C/C アレルマウス) に本薬を投与することで脳及び筋肉の SMN タンパク発現量の増加が認められ、また、SMNΔ7 マウスに本薬を投与することで、神経筋接合部の脱神経及び筋萎縮を抑制するとともに、運動機能の保護作用、生存期間の延長作用が認められた (3.1.2.1 参照)。
- 以上より、本薬は *SMN2* mRNA の選択的スプライシングを修飾し、中樞神経系及び筋肉における機能性 SMN タンパクを増加させることで SMA に効果を示すと考えられる。

機構は、SMA の発症機序は現時点で詳細に解明されていないものの、本薬が *SMN2* mRNA の選択的スプライシングを修飾することで、SMN タンパクを増加させ SMA に対する効果を示すとの申請者の説明を了承した。

3.R.2 本薬の安全性評価について

3.R.2.1 *SMN2* mRNA スプライシング修飾作用による影響について

機構は、*SMN2* 遺伝子はヒトにのみ存在する遺伝子であり、本薬の安全性薬理試験及び毒性試験では *SMN2* mRNA スプライシング修飾作用による影響は検討できていないことを踏まえ、本薬が SMN タンパクを過剰産生した場合のヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- SMN タンパクは全身組織に普遍的に発現し、RNA スプライシング、運動ニューロンにおける mRNA の軸索輸送、DNA 修復、細胞内シグナリング、エンドサイトーシス、オートファジー、細胞骨格制御等の様々な細胞活動に関与することが報告されている (Cell Mol Life Sci 2018; 75: 3877-94、Biochim Biophys Acta 2017; 1860: 299-315)。
- SMN タンパク量の増加に関する影響について、SMA モデルマウスに対して AAV を用いて *SMN1* 遺伝子を過剰発現させたときに、*SMN1* 遺伝子の過剰発現に起因すると考えられる所見は認められておらず (Hum Mol Genet 2011; 20: 681-93、J Pers Med 2020; 10: 258)、また同様に AAV により *SMN1* 遺伝子を導入するオナセムノゲン アベパルボベクを SMA 患者に投与した際にも良好な忍容性を示している (N Engl J Med 2017; 377: 1713-22)。変形性関節症患者の軟骨組織において SMN タンパクの発現量が病態の重症化に伴い増加することが報告されているが、SMN タンパクの過剰発現が病態発症の原因であるかは不明であり (J Cell Mol Med 2014; 18: 115-24)、現時点で SMN タンパクの過剰発現による有害な影響については報告されていない。
- 本薬は全身組織に広く分布すると考えられるため (4.2 参照)、ヒトに本薬を投与することで脳や筋肉以外を含め全身組織の機能性 SMN タンパクを増加させると考えられる。健康成人を対象とした臨床試験のベースライン時の血中 SMN タンパク濃度 (中央値 [範囲]) は、BP29840 試験で 3.93 [2.42, 5.31] ng/mL、NP39625 試験で 3.14 [1.76, 7.43] ng/mL であった一方、SMA 患者を対象とした臨床試験の最終観察時の血中 SMN タンパク濃度 (中央値 [範囲]) は、BP39055 試験 Part 2 本剤群で 7.04 [0.786, 13.8] ng/mL、BP39056 試験 Part 2 で 5.37 [0.761, 9.39] ng/mL、BP39054 試験で 7.41 [1.2, 14.5] ng/mL であり、健康成人を対象とした試験のベースライン時よりも高かった。しかしながら、SMA 患者を対象とした臨床試験 (7.1~3 参照) 及び健康成人を対象とした臨床試験 (6.2.2 参照) において、臨床上問題となる有害事象は認められていない。なお、本薬の作用機序から、*SMN2* 遺伝子のコピー数が多いほど本薬投与後の SMN タンパクは高値を示すと考えられ、*SMN2* 遺伝子が高コピー数 (4 以上) の患者に本剤を投与したときの最終観察時の血中 SMN タンパク濃度 (中央値 [範囲]) は BP39055 試験 Part 2 本剤群 (10 例) で 7.89 [3.41, 13.8] ng/mL、BP39054 試験 (13 例) で 8.97 [5.45, 13.9] ng/mL であった。なお、*SMN2* 遺伝子が 4 コピー以上の集団における安全性については特段の懸念はなかった (表 59 参照)。
- 以上より、臨床試験成績を踏まえると、本剤の臨床推奨用量を SMA 患者に投与するときに SMN タンパクの過剰産生に起因する有害事象が臨床上問題となる可能性はないと考える。

機構は、本剤による SMN タンパクの発現増加の影響について、現時点では明確な安全性上のリスクは示唆されていないものの、臨床試験における SMN タンパク発現量の結果から、本剤を SMA 患者に投与することで健康なヒトの SMN タンパク発現量を上回ることが想定されること等を踏まえると、*SMN2* コピー数と安全性の関係については、製造販売後においても引き続き情報収集する必要があると考える。

3.R.2.2 副次的スプライシング修飾作用による影響について

機構は、本薬は標的遺伝子 (*SMN2*) 以外の遺伝子のスプライシングにも影響を与えることが示唆されたことから (3.2.1 参照)、副次的なスプライシング修飾作用の安全性への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- PNN1-46 細胞を用いた包括的トランスクリプトーム解析において、本薬がスプライシングに影響を与えた *SMN2* 以外の 13 種の遺伝子 (3.2.1 参照) について、それぞれの遺伝子産物の機能等を The Human Protein Atlas (<http://www.proteinatlas.org/>) 及び PubMed により調査した。なお、これらの 13 遺伝子について、げっ歯類及び霊長類を含む脊椎動物種で遺伝子が同定されており、NCBI のデータベースに登録されていることから、本薬の安全性薬理試験及び毒性試験で使用された動物種 (マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザル) においても発現し、生理的な機能を担うと推測される。
- 13 遺伝子の一つである *FOXMI* は、細胞周期を制御する転写因子をコードし、分裂が盛んな組織 (骨髄、リンパ組織、精巣等) で強く発現する (Nat Cell Biol 2005; 7: 108-10 等)。本薬は *in vitro* において、転写活性を有さないバリエント (*FOXMI1A*) に翻訳される完全長 *FOXMI* mRNA を増加させ、転写活性を有するバリエント (*FOXMI1B/C*) に翻訳される *FOXMIΔ9* mRNA を減少させることから (3.2.2 参照)、細胞増殖が盛んな組織に対して抑制的に作用すると考えられる。
- *MADD* は約 100 種類のスプライスバリエントが NCBI に登録されており、発現する順番や組み合わせにより細胞増殖又はアポトーシスに寄与することが想定されている (Oncogene 2004; 23: 6083-94)。本薬は *MADD* に対してアポトーシス促進性の *IG20* と呼ばれるエクソン 21 を含むバリエントへのスプライシングを促進することが示唆されたことから (5.6.1 参照)、細胞増殖に対して抑制的に作用すると考えられる。
- *STRN3* は足場タンパクとして機能し (Nat Cell Biol 2015; 17: 68-80)、エストロゲン受容体のシグナリングを負に制御することが示唆されている (J Mol Endocrinol 2008; 40: 199-210)。*SLC25A17* はペルオキシソームに局在し膜輸送に関わると推定され (Biochem J 2012; 443: 241-7)、*GGCT* はグルタチオン代謝に関わる酵素をコードすることが知られている (J Histochem Cytochem 2012; 60: 76-86)。これらの遺伝子について、遺伝子産物のスプライシングバリエントの機能の差異は不明であった。
- その他の遺伝子 (*ERGIC3*、*RAPGEF1*、*LARP7*、*PSMA4*、*VPS29*、*TRIM65*、*MFN2*、*STXBP6*) については、遺伝子産物の機能の詳細は不明であった。
- 以上より、本薬がスプライシングに影響を与えることが示唆された遺伝子のうち、現時点で安全性に影響することが具体的に想定されたものは *FOXMI* 及び *MADD* であり、*FOXMI* 及び *MADD* による細胞増殖、細胞周期及びアポトーシスへの作用に関連すると考えられる各種所見が反復投与毒性試験において認められている (5.2 参照)。
- 一方、臨床試験において、本剤を SMA 患者に投与したとき、血液障害、皮膚・粘膜障害及び消化管機能障害に関連する有害事象について、臨床上問題となる可能性は低いと考えられたことから (7.R.3.5~7 参照)、生殖発生毒性に関する所見を除き、本剤投与に伴う副次的なスプライシング修飾作用に起因した有害事象が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。*FOXMI* 及び *MADD* 以外の遺伝子への影響については詳細が不明であるものの、現時点までに得られている知見及び臨床試験成績に基づけば特定のリスクは示唆されていない。ただし、影響が認められた遺伝子の生体内における機能等に関する情報については引き続き情報収集した上で、リスクに関する重要な情報が得られた際には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。なお、*FOXMI* 及び *MADD* に対する影響を含めた本薬の安全性については、毒性試験及び臨床試験成績を踏まえ 5.R 項及び 7.R.3 項で引き続き検討する。

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

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中の未変化体濃度及び代謝物 M1 濃度は、LC-MS/MS¹²⁾を用いて測定された。¹⁴C 標識体 (本薬) を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された。以下では主な薬物動態試験成績を記載し、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

雌性マウス、雄性ラット、雄性ウサギ及び雄性サルにおける本薬を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物 M1 の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった (CTD 4.2.2.3-4、4.2.2.2-1、4.2.2.2-3、4.2.2.2-5、4.2.2.2-2)。

表 6 本薬を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物 M1 の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	BA (%)	CTD	
マウス	経口	10	3/時点	未変化体	818	1	—	9050	—	4.2.2.3-4	
ラット	静脈内	1.5	2	未変化体	993、1060 ^{b)}	—	4.74、5.30 ^{b)}	3310、3960 ^{b)}	—	4.2.2.2-1	
	経口	5	2		1090、1530 ^{b)}	1.00、2.00 ^{b)}	5.19、7.56 ^{b)}	12200、12300 ^{b)}	116、118		
ラット ^{c)}	経口	4日齢	5	3/時点	未変化体	566	7.00	15.1	15600	—	4.2.2.2-3
		12日齢	5	3/時点	461	7.00	20.4	16600	—		
		21日齢	5	3/時点	448	3.00	5.53	7230	—		
		成熟	5	3/時点	775	3.00	5.98	10300	—		
ラット	経口	3	3	未変化体	395±51.4	2.0 [1.0, 2.0]	5.44±0.142	4140±638	—	4.2.2.2-4	
		3	3	M1	132±16.6	2.0 [2.0, 2.0]	4.61±0.0784	1480±231	—		
ウサギ	経口	3	3	未変化体	470±63.0	1.0 [1.0, 2.0]	12.0±3.07	3890±980	—	4.2.2.2-5	
		3	3	M1	16.2±6.03	2.0 [1.0, 2.0]	11.5±4.19	159±74.1	—		
サル	静脈内	0.1	3	未変化体	43.2±10.4	—	4.90±1.48	357±127	—	4.2.2.2-2	
	経口	0.5	3		79.0±3.71	2.00 [1.00, 2.00]	5.40±1.13	699±97.2	42.6±5.17		

平均値又は平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 中央値又は中央値 [範囲]、b) 個別値、c) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

4.1.2 反復投与試験

雌雄ラット及び雌雄サルを用いた反復経口投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討され、各試験における薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった (CTD 4.2.3.2-5、CTD 4.2.3.2-9)。

12) 定量下限は以下のとおり (血漿中未変化体：マウス 2.5 ng/mL、ラット 0.5 又は 5 ng/mL、ウサギ 10 ng/mL、サル 0.5 ng/mL、血漿中代謝物 M1：マウス 0.5 ng/mL、ラット 0.25 又は 0.5 ng/mL、ウサギ及びサル 0.25 ng/mL、脳脊髄液中未変化体：サル 0.1 ng/mL、脳組織中未変化体：サル 10 ng/g、皮膚及び眼組織中未変化体：0.25 ng/g)

表7 本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定 時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	CTD	
ラット ^{b)}	投与 1日目	1	雌 (2例/時点)	97.6	3	1010	4.2.3.2-5	
			雄 (2例/時点)	92.3	3	809		
		3	雌 (2例/時点)	320	1	3260		
			雄 (2例/時点)	256	3	2630		
		7.5	雌 (2例/時点)	907	1	9780		
			雄 (2例/時点)	786	3	8700		
	投与 182日目	1	雌 (2例/時点)	295	1	2400		
			雄 (2例/時点)	203	3	2200		
		3	雌 (2例/時点)	768	1	8830		
			雄 (2例/時点)	651	1	7010		
		7.5	雌 (2例/時点)	1170	1	15700		
			雄 (2例/時点)	1140	3	16100		
サル	投与 1日目	1.5	雌 (3例)	422 ± 58.7	1.00 [1.00, 1.00]	1780 ± 305	4.2.3.2-9	
			雄 (3例)	323 ± 124	1.00 [1.00, 3.00]	1670 ± 247		
		3	雌 (3例)	578 ± 160	3.00 [1.00, 3.00]	3730 ± 524		
			雄 (3例)	696 ± 391	1.00 [1.00, 3.00]	3510 ± 826		
		投与 267日目	1.5	雌 (3例)	396 ± 117	3.00 [1.00, 3.00]		2060 ± 350
				雄 (3例)	414 ± 158	1.00 [1.00, 3.00]		1870 ± 240
	3	雌 (3例)	973 ± 247	1.00 [1.00, 1.00]	4850 ± 491			
		雄 (3例)	1000 ± 428	1.00 [1.00, 1.00]	4880 ± 292			

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値又は中央値 [範囲]、b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雄性白色ラット及び雄性有色ラット (3例/時点) に本薬 3 mg/kg を4日間反復経口投与したときの本薬未変化体の組織内分布が検討された。その結果、血漿中未変化体濃度の AUC_{1-48h} に対する組織中未変化体濃度の AUC_{1-48h} の比について、眼のメラニン含有組織 (脈絡膜・網膜色素上皮、虹彩及び強膜) では、白色ラット及び有色ラットで 1.01~1.11 及び 5770~15800 であり、白色ラットと比べて有色ラットで著しく高値を示した。また、有色ラットの眼のメラニン含有組織における血漿中未変化体濃度の AUC_{1-48h} に対する組織中未変化体濃度の AUC_{1-48h} の比は、有色ラットの非有色の眼組織 (網膜、水晶体及び硝子体液 : 3.40~63.0)、皮膚 (4.27)、その他の組織 (筋肉、脳及び脳脊髄液 : 0.0356~1.52) と比較しても高値であった。最終投与 7、14 及び 42 日後の組織内濃度より算出した眼のメラニン含有組織における t_{1/2} は約 60 日と推定された (CTD 4.2.2.3-1)。

雄性サル (2例/時点) に本薬 3 mg/kg を7日間反復経口投与したときの投与開始後 49 日目 (最終投与 42 日後) の本薬未変化体の組織中濃度は、眼のメラニン含有組織 (脈絡膜・網膜色素上皮、虹彩及び強膜) では 1480~52400 ng/g、メラニン非含有の眼組織 (網膜、水晶体及び硝子体) では 9.72~938 ng/g、皮膚 (個別値) では 32.8 及び 1180 ng/g、その他の組織 (筋肉、脳及び脳脊髄液) では 1.00 ng/g 未満であり、眼のメラニン含有組織で著しく高かった (CTD 4.2.2.3-2)。

雄性白色ラット及び雄性有色ラット (1例/時点) に ¹⁴C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能濃度について、有色ラットでは多くの組織 (検討された組織のうち、毛皮、水晶体、マイボーム腺、包皮腺、有色皮膚、ぶどう膜・網膜以外の組織) で投与 2 時間後に最高濃度を示した。投与 2 時間後において、多くの組織 (検討された組織のうち、脳、褐色脂肪、毛皮、水晶体、脳脊髄膜、脊髄、白色脂肪以外の組織) の放射能濃度は血漿中よりも高値を示し、特に、ぶどう膜・網膜、外側鼻腺、眼窩外涙腺、包皮腺、眼窩内涙腺で高値であった (血漿中濃度に対する組織中濃度の比は 75.7、72.7、59.9、51.0 及び 34.7)。投与 168 時間後においても、放射能が測定可能であった組織は、ぶどう膜・網膜、有色毛皮、副腎皮質、マイボーム腺、包皮腺、眼窩内涙腺、脳下

垂体、副腎髄質、外側鼻腺、腎臓皮質、眼窩外涙腺、甲状腺、白色毛皮、肝臓、脾臓、唾液腺、尿道球腺、胆管、膀胱壁であり（血漿中濃度に対する組織中濃度の比：27.0～16700）、ぶどう膜・網膜（血漿中濃度に対する組織中濃度の比：16700）では他の組織（～1790）と比較して著しく高濃度の放射能が残存していた。メラニン含有組織以外の組織では有色及び白色ラットで放射能の分布に明確な差異は認められなかった（CTD 4.2.2.3-5）。

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

マウス、ラット、ウサギ及びサル（シ）の血漿に本薬 1 µmol/L を添加し、平衡透析法により未変化体の血漿タンパク結合率を検討したとき、その幾何平均値は 90、84、90 及び 85% であった（CTD 4.2.2.3-6）。

マウス、ラット、ウサギ及びサル（シ）の血漿に M1 を 1 µmol/L 添加し、平衡透析法により M1 の血漿タンパク結合率を検討したとき、その幾何平均値は 86.6、91.1、92.5 及び 88.8% であった（CTD 4.2.2.3-7）。

幼若（生後 4 及び 12 日齢）及び成熟ラットの血漿に本薬 1 µmol/L を添加し、平衡透析法により未変化体の血漿タンパク結合率を検討したとき、生後 4 日齢、12 日齢の幼若ラット及び成熟ラットにおいて、48、48 及び 83%（各 1 例）であった（CTD 4.2.2.3-8）。

幼若及び成熟サル（シ）の血漿に本薬 33.3 ng/mL を添加し、平衡透析法により未変化体の血漿タンパク結合率を検討したとき、生後 10 日、1 カ月齢、3 カ月齢、6 カ月齢及び 1 年 10 カ月齢の幼若サル並びに成熟サルにおいて、74.2～77.9%、73.4～79.1%、73.6～80.2%、85.7～87.0% 及び 79.2～86.0% 並びに 87.2～88.4% であった（CTD 4.2.2.3-11）。

ラット及びサル（シ）の血液に本薬 1 µmol/L を添加し、血球移行率を検討したとき、血液／血漿中濃度比の幾何平均値は 0.9 及び 1.0 であった（CTD 4.2.2.3-6）。

4.2.3 メラニン結合性

メラニン含有リン酸緩衝液に本薬 1 及び 10 µmol/L を添加し、メラニン結合率を検討したとき、その平均値は 99.8～99.9% 以上であった（CTD 4.2.2.3-12）。

4.2.4 胎盤通過性

妊娠 16 日目の雌性ラット（1 例/時点）に ¹⁴C 標識体（本薬）5 mg/kg を単回経口投与し、母動物及び胎児の各組織中放射能濃度を測定した結果、投与 0.5、2、6 及び 24 時間後のラット母体血漿中放射能濃度に対する胎児中放射能濃度の比は、0.470、0.686、0.787 及び 1.23 であり、投与 72 時間後では胎児の放射能濃度は定量下限未満であった（CTD 4.2.2.3-13）。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

マウス、ラット、ウサギ及びサル（シ）の肝ミクロソームに本薬 10 µmol/L を添加し、1 時間インキュベートしたとき、M1（N-水酸化体）、M2（シクロプロピル環及びピペラジン環の開裂体）、M3（酸化及びシクロプロピル環の開裂体）、M4（酸化体）及び M5（ピペラジン環の開裂体）の生成が認められた。また、マウス、ラット、ウサギ及びサル（シ）の肝細胞に本薬 10 µmol/L を添加し、3 時間インキュベートしたとき、M1、M2、M3、M5 及び M7（ピペラジン環の開裂体）の生成が認められた（CTD 4.2.2.4-5）。

4.3.2 *In vivo* 代謝

雄性白色ラット（5 例/群）に、¹⁴C 標識体（本薬）2 mg/kg を単回静脈内投与、又は ¹⁴C 標識体（本薬）5 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物が検討された。静脈内投与 0.5 時間後又は経口投与 1 時間後における血漿中には主に未変化体が認められ（血漿中総放射能の 85 及び 84%）、主な代謝物として M1（血漿中総放射能の 1.9 及び 4.3%）が認められた。静脈内投与 24 時間後までの血

漿中には主に未変化体（血漿中総放射能の74%）、主な代謝物としてM17（ピペラジン環の開裂体、血漿中総放射能の5.8%）が認められ、その他M5等の代謝物が認められたがいずれも血漿中総放射能の5%未満であった。尿中には未変化体（投与放射能の2.2%）が認められ、代謝物はいずれも投与放射能の1%未満であった。糞中には主に未変化体（投与放射能の42%）、主な代謝物としてM5（投与放射能の5.4%）が認められ、その他M18（硫酸抱合体）、M7、M10（カルボン酸体）等の代謝物が認められたが、いずれも投与放射能の5%未満であった。経口投与48時間後までの血漿中には主に未変化体（血漿中総放射能の88%）が認められ、代謝物はいずれも血漿中総放射能の5%未満であった。尿中には未変化体（投与放射能の2.4%）が認められ、代謝物はいずれも投与放射能の1%未満であった。糞中には主に未変化体（投与放射能の48%）、主な代謝物としてM5（投与放射能の6.4%）が認められ、その他M2、M7、M10等の代謝物が認められたが、いずれも投与放射能の5%未満であった（CTD 4.2.2.4-1）。

また、胆管カニューレを挿入した雄性白色ラット（2例/群）に¹⁴C標識体（本薬）2 mg/kgを単回静脈内投与又は¹⁴C標識体（本薬）5 mg/kgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの胆汁中に認められた未変化体及び代謝物はいずれも投与放射能の2%未満であり、糞中には主に未変化体（投与放射能の32及び48%）が認められ、主な代謝物としてM5（投与放射能の3.7及び4.0%）が認められた（CTD 4.2.2.4-1）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雄性白色ラット（2例）及び雄性有色ラット（1例）に¹⁴C標識体（本薬）5 mg/kgを単回経口投与したとき、投与168時間後までの総投与放射能に対する糞中の累積排泄率は87.0～87.1及び82.1%、尿中の累積排泄率は7.93～8.27及び7.01%であった。雄性白色ラット（3例）に¹⁴C標識体（本薬）2 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与168時間後までの総投与放射能に対する糞中及び尿中の累積排泄率は79.4±2.54及び11.6±1.43%であった（CTD 4.2.2.5-1）。

雄性白色ラット（2例/群）に本薬5 mg/kgを単回経口投与、又は本薬1.5 mg/kgを単回静脈内投与したとき、経口及び静脈内投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は2.1及び3.6%であった（CTD 4.2.2.2-1）。

雄性サル（3例）に本薬3 mg/kgを単回経口投与したとき、投与24時間後までの未変化体の尿中排泄率は0.695±0.378%であった（CTD 4.2.2.3-2）。

胆管カニューレを挿入した白色雄性ラット（2例/群）に¹⁴C標識体（本薬）5 mg/kgを単回経口投与、又は¹⁴C標識体（本薬）2 mg/kgを単回静脈内投与したとき、経口及び静脈内投与48時間後までの投与放射能に対する胆汁中の累積排泄率は、6.7～9.2及び15.9～22.2%であり、このうち未変化体としての投与放射能に対する胆汁中の累積排泄率は、0.6及び0.8%であった（CTD 4.2.2.4-1）。

4.4.2 乳汁排泄

授乳ラット（3例/時点）に¹⁴C標識体（本薬）5 mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中に移行し、乳汁及び血漿中放射能はいずれも投与2時間後に最高濃度を示し、消失半減期は14及び7.68時間であった。乳汁中の放射能濃度は血漿中の放射能濃度と比較して高く、乳汁／血漿中濃度比の平均は1.25～3.5であった（CTD 4.2.2.5-3）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。本薬はメラニンとの親和性が高いことが示されており、特に眼のメラニン含有組織の組織内濃度が高く、ラット眼のメラニン含有組織における半減期は約60日と推定され

ていることから、臨床使用時に本薬がメラニン含有組織に蓄積する可能性が考えられる。そのため、本薬のメラニン含有組織への分布が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性については、毒性試験及び臨床試験成績を踏まえて、5.R 項及び 7.R.3 項で引き続き検討する。また、本薬は胎盤を介して胎児に移行することが示唆されたことから、胎児に対する本薬の影響については、毒性試験成績を踏まえて、5.R.5 項で引き続き検討する。提出されたその他の非臨床薬物動態に関する試験成績については、特段の問題はない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されず、本薬の急性毒性及び概略の致死量は、反復投与毒性試験の成績から評価された(表 8)。本薬の経口投与時の概略の致死量はマウスで 30 mg/kg、サルで 20 mg/kg と判断された。

表 8 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄マウス (rasH2)	経口	0 ^{a)} 、10、20、30、100	急性毒性についてマウス 7 日間反復経口投与予備試験にて評価 死亡：≥30 ^{b)} 円背位、活動性低下、立毛、粗毛、体重及び摂餌量減少、網状赤血球の低値等	30	参考 4.2.3.2-1
雌雄カニクイザル	経口	1→3→10→20	急性毒性についてカニクイザル 5 日間の漸増用量設定試験にて評価 死亡：20 ^{c)} 活動性低下、緩徐な動作、円背位、振戦、体重減少	20	参考 4.2.3.2-7

a) 溶媒：10 mmol/L アスコルビン酸、0.01 mg/mL チオ硫酸ナトリウム五水和物溶液 (pH 3)

b) 一般状態悪化のため 4 日目以降に全例安楽殺

c) 一般状態悪化のため 2 回目投与の 2 日後に全例安楽殺

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた反復経口投与毒性試験 (4 週)、ラットを用いた反復経口投与毒性試験 (4、26 週)、カニクイザルを用いた反復経口投与毒性試験 (2、39 週) が実施された (表 9 及び表 10)。本薬投与による主な所見として、消化管への影響 (消化管上皮のアポトーシス及び単細胞壊死の増加、粘膜固有層の空胞化) (マウス、ラット、サル)、膵臓への影響 (外分泌部上皮の単細胞壊死) (ラット)、皮膚への影響 (錯角化、表皮過形成、炎症、糜爛・潰瘍、表皮脱落・剥離) (サル)、舌・食道・喉頭への影響 (錯角化、上皮変性、炎症) (サル)、胸腺への影響 (胸腺の小型化、リンパ系細胞減少) (ラット、サル)、血液・骨髄への影響 (骨髄細胞減少、赤血球・白血球数等の低値) (マウス、ラット)、精巣への影響 (精細管変性・萎縮及び精巣上体の精子減少、精子運動能の低下、多角細胞を伴う生殖細胞の変性) (ラット、サル)、網膜への影響 (暗順応 b 波の減弱、視細胞の消失及び網膜色素上皮細胞の肥大を伴う網膜変性、内顆粒層の空胞化) (サル) が認められた。視細胞の消失を伴う網膜変性は休薬期間終了時においても回復しなかった。

各組織・器官への影響について、網膜を除き、副次的スプライシング標的 (*FOXMI* 及び *MADD*) に関連した変化が細胞増殖周期の早い組織・器官で認められたことに起因していると申請者は説明している

(5.6.1 参照)。網膜への影響については、本薬の物理化学的性質に起因した網膜色素上皮におけるリソソーム障害及びオートファゴソームの蓄積による可能性があるとして申請者は説明している (5.6.1 参照)。

なお、本薬を経口投与したラット 26 週間及びサル 39 週間毒性試験の無毒性量 (ラット: 1 mg/kg、サル: 1.5 mg/kg) における本薬の曝露量 (AUC_{0-24h}) (ラット: 2200 ng·h/mL、サル: 1870 (雄) 及び 2060 ng·h/mL (雌)) は、ヒト臨床用量投与時の曝露量¹³⁾ (AUC_{0-24h}: 2070 ng·h/mL) と比較して、ラットで約 1.1 倍、サルで約 0.9 (雄) 及び約 1.0 倍 (雌) であった。

表 9 げっ歯類を用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄マウス (rasH2)	経口	4 週 (1 回/日)	0 ^{a)} 、3、9、20→16 ^{b)}	死亡: 20 (雄 4/30 例、雌 4/30 例)、円背位・活動性低下等の一般状態異常、体重・摂餌量の減少、消化管粘膜上皮の変性、骨髄細胞減少 16: 赤血球容積・網状赤血球・白血球数の低値、脾臓の造血亢進	16 ^{c)}	4.2.3.2-2
雌雄ラット (Wistar)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、1、3、9	≥1: 体重増加量の低値 (回復期間中の雌) ≥3: 骨髄の小核を有する多染性赤血球の増加 ^{d)} 9: 体重増加量の低値、胸腺の重量低値・小型化・萎縮、消化管上皮 (十二指腸・空腸・回腸・盲腸・直腸の陰窩) のアポトーシス・単細胞壊死、精巣の精母細胞変性 回復性: あり (体重増加量低値 (雌) 除く)	3	4.2.3.2-4
雌雄ラット (Wistar)	経口	26 週 (1 回/日) + 休薬 8 週	0 ^{a)} 、1、3、7.5	死亡: 7.5 (雄 4/20 例、雌 3/20 例)、活動性低下・背骨突出・脱水・衰弱、体重減少、消化管上皮単細胞変性・壊死、骨髄細胞減少、白血球・好中球・リンパ球・赤血球系パラメータ・網状赤血球・血小板数の低値、切歯象牙細胞の変性・壊死 ≥1: 副腎の暗赤色化・皮質色素沈着 ^{e)} ≥3: 精巣の精細管上皮の変性・萎縮、子宮重量低値・発情周期休止 (雌)、副腎皮質の出血 (雌)、網膜電位 (暗順応 b 波) の減弱 (雌) ^{f)} 7.5: 活動性低下・背骨突出・脱水・衰弱、体重増加量低値、消化管上皮 (十二指腸・空腸・回腸・盲腸・結腸・直腸の陰窩)・膵臓外分泌部上皮・硬口蓋上皮の単細胞壊死、乳腺の細胞内褐色顆粒を伴う萎縮 (雄)、精巣・精巣上体の重量低値・小型化・軟化、精巣上体の変性・壊死・精子数減少、副腎重量高値、胸腺の重量低値・小型化・リンパ系細胞減少 回復性: あり	1	4.2.3.2-5
雄ラット (Brown Norway)	経口	26 週 (1 回/日)	0 ^{a)} 、7.5→5 ^{g)}	死亡: 7.5→5 (9/24 例)、消化管所見、骨髄細胞減少等 5: 体重増加量・摂餌量の低値、赤血球系パラメータの低値、精巣の小型化・軟化、精巣上体の小型化、胸腺の小型化、副腎皮質色素沈着、硝子体混濁・網膜血管の菲薄化 ^{h)} 、網膜電位 (暗順応 b 波) の減弱 ⁱ⁾	— ^{j)}	参考 4.2.3.2-6

- a) 溶媒: 10 mmol/L アスコルビン酸、0.01 mg/mL チオ硫酸ナトリウム五水和物溶液 (pH 3)
b) 20 mg/kg 投与時に 11 日目以降死亡が認められたため、17~19 日目に投与中断、16 mg/kg に減量し 2 週間投与された。
c) 20 mg/kg 投与時の死亡個体で骨髄細胞の減少が認められたが、16 mg/kg で骨髄細胞減少に対する回復反応として脾臓の軽度な造血亢進以外に明らかな病理組織学所見は認められておらず、無毒性量は 16 mg/kg と判断されている。
d) 3 mg/kg の多くの個体値は対照群の背景値の範囲内であり本薬による影響と判断されていない。
e) 関連する病理組織学所見は認められておらず、副腎に対する所見は本薬による影響と判断されていない。
f) 眼科学検査及び網膜電図検査を実施。網膜電位変化は、視機能検査及び眼科学的検査による所見や病理組織学的変化を伴っておらず、本薬による影響と判断されていない。
g) 7.5 mg/kg 投与時に 42 日目以降死亡が認められたため、46~47 日目に投与中断し 5 mg/kg に減量し 26 週まで投与された。
h) 眼科学的検査、網膜電図検査及び SD-OCT 検査を実施。病理組織学的な網膜への影響は認められておらず、本薬による影響と判断されていない。
i) 病理組織学的変化を伴わず、本薬による直接影響と判断されていない。
j) 病理組織学的検査は眼、脳、副腎、脾臓でのみ実施された。

13) SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験) における推定 AUC_{0-24h} (平均値)

表 10 非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 カニク イザル	経口	2週 (1回/日) + 休薬 2週	0 ^{a)} 、2、4、 6	<p>≥4: 皮膚の表皮脱落/剥離(雄)、声帯ヒダの上皮変性及び喉頭の炎症</p> <p>6: 皮膚の表皮脱落/剥離(雌)、顔面・頭部・鼻口部・陰囊の紅潮、過剰な毛づくろい、半眼、皮膚の錯角化・炎症・びらん・潰瘍・表皮過形成、喉頭腔側壁のびらん・潰瘍・扁平上皮化生、精巢の精細胞変性・多角細胞増加、胸腺の重量低値・萎縮(雄)、網膜異形成^{b)}</p> <p>回復性: あり^{c)}</p>	2 ^{d), e)}	4.2.3.2-8
雌雄 カニク イザル	経口	39週 (1回/日) + 休薬 22週	0 ^{d)} 、1.5、3、 7.5→5 ^{g)}	<p>≥3: 赤血球パラメータ低値(雌)、網状赤血球数・血小板数・血小板容積比率の高値(雌)、網膜の変性(視細胞層の部分的消失を伴う網膜外顆粒層及び視細胞層における多層性の組織破壊、網膜色素上皮細胞の多巢性の肥大・菲薄化、内顆粒層の組織破壊・空胞化、神経節細胞層の空胞化、SD-OCT 検査において網膜辺縁部の内節・外節の菲薄化及び外顆粒層の高輝度反射・菲薄化)、網膜電位(暗順応 b 波)の減弱、網膜変性部位の反応性グリオシス(アストロサイト及びミューラー細胞の GFAP の多巢性の発現増加)</p> <p>5: 皮膚の表皮脱落/剥離、顔面紅潮、赤血球パラメータの低値(雄)、リンパ球の減少(雌)、眼瞼を含む皮膚の表皮過形成、胸腺の重量低値・小型化・萎縮(雌)、SD-OCT 検査において限局性かつ斑点状の小嚢胞性黄斑変性及び内境界膜下・外顆粒層の液体を貯留した小空洞</p> <p>回復性: あり(眼の所見を除く)</p>	1.5 ^{e), h), i)}	4.2.3.2-9

a) 溶媒: 10 mmol/L アスコルビン酸、0.01 mg/mL チオ硫酸ナトリウム五水和物溶液 (pH3)

b) 1例のみに認められ、自然発生性の変化と判断された。

c) 投与開始時 2 歳齢の若齢サルの使用により、剖検時に精巣は未成熟であったため、精巣に対する回復性評価は実施されていない。

d) 眼科検査として倒像眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査が実施された。

e) カニクイザル 2 週間反復投与用量設定試験 (参考 CTD 4.2.3.2-7) が実施され、6 mg/kg 群で眼瞼を含む皮膚の錯角化、空腸粘膜固有層の空胞化及びアポトーシスが認められ、無毒性量は 3 mg/kg と判断された。

f) 溶媒: 10 mmol/L アスコルビン酸、0.0064 mg/mL チオ硫酸ナトリウム五水和物溶液 (pH3)

g) 7.5 mg/kg 投与時に一般状態悪化のため、13 日目に投与中断、5 mg/kg に減量し 26 日目に投与再開された。

h) 投与 20 週以降に SD-OCT 検査及び網膜電図検査が実施された。

i) 投与開始時 2 歳齢の若齢サルの使用により、剖検時に精巣は未成熟であったため精巣に対する影響は評価されていない。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核/コメット試験が実施された (表 11)。また、ラット 4 週間反復投与毒性試験及び幼若ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4、CTD 4.2.3.5.4-4) においても小核誘発性について評価された (表 9 及び表 15)。その結果、細菌を用いた復帰突然変異試験において本薬は変異原性を示さなかったが、マウスリンフォーマ細胞、ラットの骨髓において本薬による小核誘発性が確認された。ラットを用いたコメット試験において、肝臓及び空腸での DNA 傷害性は認められなかった。なお、ラット 4 週間反復投与毒性試験において、骨髓に小核が認められた用量 (9 mg/kg) における曝露量 (AUC_{0-24h}) (15300 ng・h/mL) は、ヒト臨床用量投与時の曝露量¹³⁾ (AUC_{0-24h}: 2070 ng・h/mL) と比較して約 7.4 倍であった。

本薬による小核誘発が確認されたことから、ヒトリンパ芽球細胞株及びマウスリンフォーマ細胞を用いた小核誘発の機序に関する *in vitro* 試験 (表 12) が実施された結果、本薬による小核誘発性の機序として DNA を直接標的としない間接的な機序の存在が示唆されたと申請者は考察している (5.R.3 参照)。

表 11 遺伝毒性試験の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化	濃度又は用量	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA97、TA98、TA100、TA102、TA1535	S9+/+	0 ^{a)} 、78.13、156、313、625、1250、2500、5000 (µg/plate)	陰性 ^{b)}	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Ytk ⁺)	S9- (24 時間) S9- (24 時間+24 時間回復)	0 ^{a)} 、0.5、1、2、5、10、20 (µg/mL) 0 ^{a)} 、0.5、1、2、5、10、20 (µg/mL)	陽性 (≥10) 陽性 (≥1)	参考 4.2.3.3.1-2
in vivo	げっ歯類を用いた小核試験	雄ラット (Wistar) 骨髄		0 ^{a)} 、0.75、1.5、3、6、12.5、25 (mg/kg/日) (経口、3 日間)	陽性 (≥6)	4.2.3.3.2-1
	コメット試験	雄ラット (Wistar) 肝臓、空腸			陰性	

a) 溶媒：10 mmol/L アスコルビン酸、0.01mg/mL チオ硫酸緩衝液 (pH3)

b) 低純度品 (純度 ■■■%) の S9+下において、TA98 株の復帰突然変異コロニー数のわずかな増加が認められたため、高純度品 (純度 ■■■%) を用いて試験を実施

c) 溶媒：DMSO

表 12 遺伝毒性試験 (機序検討試験) の概略

試験系	方法	主な結果	CTD
ヒトリンパ芽球(TK6)細胞、マウスリンフォーマ細胞 (L5178Ytk ⁺)	<ul style="list-style-type: none"> ヒト TK6 細胞に本薬を処理し、DNA 傷害性マーカー (γH2AX、リン酸化ヒストン H3、切断型 PARP、DNA 含量) による DNA 傷害性反応経路及び細胞周期の解析 ヒト TK6 細胞又はマウスリンフォーマ細胞に本薬 (~30 µmol/L) を処理し、アポトーシス阻害剤 (汎カスパーゼ阻害剤) の存在下及び非存在下での小核誘発性を評価 	<ul style="list-style-type: none"> 本薬 5 µmol/L 以上の処理 (S9-、24 時間処理) により、細胞毒性、切断型 PARP 陽性細胞数の比率増加、≤2nDNA 量の細胞の比率の減少 (Sub-G1 ピークの増加) が認められ、アポトーシスの誘導が示唆された。 本薬による小核誘発性 (TK6 細胞：≥ 1.25 µmol/L、マウスリンフォーマ細胞：≥ 10 µmol/L) が認められたが、汎カスパーゼ阻害剤の前処理により抑制された。また、低二倍性誘発作用が随伴して認められ、異数性誘発作用が示唆されている。 	参考 4.2.3.3.1-3

5.4 がん原性試験

rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験が実施され (表 13)、本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。なお、非発がん量 (9 mg/kg) における曝露量 (AUC_{0-24h}) (15600 (雄) 及び 11800 ng・h/mL (雌)) は、ヒト臨床用量投与時の曝露量¹³⁾ (AUC_{0-24h}: 2070 ng・h/mL) の約 7.5 (雄) 及び約 5.7 倍 (雌) であった。

表 13 がん原性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
				0 ^{a)}	0 ^{b)}	1	3	9		
雌雄マウス (rasH2)	経口	26 週	腫瘍性病変	特記所見なし					9	4.2.3.4.2-1

a) 溶媒：10 mmol/L アスコルビン酸、0.01 mg/mL チオ硫酸ナトリウム五水和物緩衝液 (pH 3)、b) 溶媒：水

c) 各用量で雌雄各 25 例、計 50 例に投与

5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 14)。また、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていないが、幼若ラットを用いた 4 週間反復投与試験及び 13 週間反復投与試験において雌雄受胎能を含めた生殖機能が評価された結果、本薬の受胎能への影響は認められなかった。

胚・胎児への影響として、ラットで母体毒性を示す用量で体重減少及び骨化変異等の胎児発育阻害、ウサギで母体毒性を示す用量で胚・胎児致死及び水頭症が認められ、胚・胎児発生の無毒性量 (ラット：3 mg/kg、ウサギ：4 mg/kg) における本薬の曝露量 (AUC_{0-24h}) (ラット：4630 ng・h/mL、ウサギ：7990 ng・h/mL)

は、ヒト臨床用量投与時の曝露量¹³⁾ (AUC_{0-24h}: 2070 ng・h /mL) と比較してラットで約 2.2 倍、ウサギで約 3.9 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	ラット	経口	—	—	幼若ラットを用いた 4 週間反復投与試験及び 13 週間反復投与試験にて評価 ^{a)} 4 週間反復投与試験において精巣・精巣上体重量低値、精細管上皮変性、13 週間反復投与試験において精子濃度・精子運動性の低下、精子の形態異常が認められたが、雌雄生殖能（無処置動物との交配、受胎能）への影響なし	—	4.2.3.5.4-3 4.2.3.5.4-4
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0 ^{b)} 、1、3、7.5	母動物 7.5: 体重増加量・摂餌量の低値 胎児 7.5: 体重の低値、肝臓過剰分葉、胸骨分節及び胸椎椎体の不完全骨化増加、間後頭骨の不完全骨化減少	母動物 (一般毒性): 3 胚・胎児発生: 3	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～19 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、4、12	死亡: 3/21 例、摂餌量低値を伴う流産、摂餌量低値による全身状態悪化 母動物 12: 糞排泄の減少・糞の小型化、体重増加量・摂餌量の低値 胚・胎児 12: 後期吸収胚の増加、水頭症、副肺葉の欠損、胆嚢小型化	母動物 (一般毒性): 4 胚・胎児発生: 4 ^{c)}	4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0.75、1.5、3	母動物 3: 妊娠期間延長 ^{d)} 、難産 ^{e)} F1 出生児 影響なし	母動物 (一般毒性): 3 ^{d)} F1 出生児の発生: 3	4.2.3.5.3-2

a) 4 週間反復投与試験では生後 87 日目に交配開始され、13 週間反復投与試験では生後 112 日目 (投与期間終了翌日) に交配開始された。

b) 溶媒: 10 mmol/L アスコルビン酸、0.01 mg/mL チオ硫酸ナトリウム五水和物 (pH 3)

c) 用量設定試験 (CTD 4.2.3.5.2-4) において、母体の体重低値が認められていない用量群 (3 mg/kg 群 4 例、6 mg/kg 群 1 例) で胎児の外表面、内臓及び骨格の奇形が認められたが、評価例数が少なく母体毒性の影響又は本薬の直接影響かどうか判断されていない。

d) 試験施設の背景値の範囲内の変化であり毒性と判断されていない。

e) 分娩遅延の徴候を認めた 1 例が妊娠 22 日目に安楽殺されたが、胎児を含め異常所見はなく毒性と判断されていない。

f) 用量設定試験 (参考 CTD 4.2.3.5.3-1) において、3 mg/kg 群以上で妊娠期間の延長、7.5 mg/kg 群で胎児死亡・外表異常を伴う難産、胎児数低値、出生児の体重増加量低値等が認められた。

幼若動物を用いた毒性試験が実施され (表 15)、成長、発達への影響を示唆する特異的な変化は認められないと判断されている。なお、硝子体前部の小空胞について、ラットの眼の発達過程でヒアリン様脈管構造の退縮に関連して一過性に生じた所見であり、ヒトでは胎児期に退縮が完了することから小児において懸念となる所見でないとして申請者は説明している。また、腎芽腫症及び腎芽細胞腫について、ラットにおける自然発生性の所見であり、発現頻度の増加は使用したラットコロニーの遺伝的偏りによるものであり、本薬投与との関連はないと申請者は説明している。

表 15 幼若動物を用いた試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
幼若雌雄ラット (Wistar)	経口	4週、 出生後4日～ 32日 (1回/日) + 休薬8週	0 ^{a)} 、0.75、 1.5、2.5	<p>≥0.75: B細胞の比率及び絶対数の低値(雌)、腎芽腫症(Nephroblastomatosis)、精巣重量低値</p> <p>≥1.5: 脱水、削瘦、体重・体重増加量の低値、包皮分離日の遅延、精巣上体重量低値、腎芽細胞腫(Nephroblastoma)</p> <p>2.5: 摂餌量の低値(雄)、離乳後の脛骨長の低値、リンパ球の低値・B細胞の比率及び絶対数の低値(雄)、離乳後の硝子体前部における多数の小空胞、精巣の小型化・精細管上皮変性、交配率及び妊娠率の軽度の低下(雌)^{b)}、</p> <p>回復性: あり(脛骨長の低値を除く)</p>	1.5 ^{c),d)}	4.2.3.5.4-3
幼若雌雄ラット (Wistar)	経口	13週、 生後22日～ 112日 (1回/日) + 休薬8週	0 ^{a)} 、1、3、 7.5	<p>≥1: 骨髄の小核を有する多染性赤血球の有意な増加(雌)^{e)}</p> <p>≥3: T細胞サブセットの増加</p> <p>7.5: 白血球・リンパ球・好塩基球・好中球の増加、ヘマトクリット・赤血球ヘモグロビンの減少、赤血球分布幅の増加、総たん白質・アルブミンの減少、消化管(空腸・回腸等)の単細胞壊死、精巣・精巣上体の軟化・蒼白色巣、精巣の精細管上皮の変性・壊死、精子減少症・無精子症、精子肉芽腫、精子濃度・精子運動性の低下、精子形態異常、腎重量の高値・腎尿管細管拡張・腎芽細胞腫(Nephroblastoma)、骨髄の小核を有する多染性赤血球の有意な増加(雄)</p> <p>回復性: あり</p>	3 ^{f),g)}	4.2.3.5.4-4

a) 溶媒: 10 mmol/L アスコルビン酸、0.01 mg/mL チオ硫酸ナトリウム五水和物 (pH3)

b) 統計学的に有意差はなく、卵巣及び子宮の変化も認められないことから、毒性ではないと判断されている。

c) 用量設定試験において生後4日から投与したとき、3.75 mg/kg/日以上で死亡又は状態悪化が認められている。離乳後のラット(生後22日齢)に投与した場合と比べ、忍容性が著しく低く、本薬の血中半減期が長く、血漿中非結合型濃度が高かった(4.2.2参照)。ヒトでは、年齢に関わらず本薬の血漿中非結合型濃度は同様であり、ラット新生児でみられた忍容性低下はヒト新生児ではおこらないと説明されている。

d) 性成熟、長骨測定、行動学的検査(FOB、運動機能、聴覚性驚愕馴化、Cincinnati水迷路)、生殖機能検査(性周期、無処置動物との交配、精子検査、妊娠中の卵巣及び子宮検査)、血漿タンパク結合、イムノフェノタイピングが実施された。

e) 1及び3 mg/kgの個体値は対照群の背景値の範囲内であり本薬による影響と判断されていない。

f) 体重の低値、精巣での病理組織学的変化を指標に無毒性量は1.5 mg/kgと判断されている。

g) 性成熟、長骨測定、行動学的検査(FOB、運動機能、聴覚性驚愕馴化、Cincinnati水迷路)、生殖機能検査(性周期、無処置動物との交配、精子検査)、免疫機能(T細胞依存性抗体産生、イムノフェノタイピング)、骨髄小核試験が実施された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 毒性発現機序に関する試験

カニクイザル 39週間反復投与試験(CTD 4.2.3.2-9)で認められた網膜毒性の発現機序の検討のため、ヒト網膜色素上皮細胞を用いた機序検討試験が実施された(表16)。網膜色素上皮細胞においてリソソーム障害及びオートファゴソームの蓄積が認められたこと、本薬と類似した物理化学的性質を有するが、スプライシング修飾作用を有さない化合物でも同様にリソソーム障害を示した。

表 16 毒性発現機序(網膜毒性)に関する試験の概略

試験系	方法	結果	CTD
<i>in vitro</i> ヒト網膜色素 上皮細胞株 (ARPE19)	ヒト網膜色素上皮細胞に対し、本薬(0.39～50 µg/mL)、RO6889953 ^{a)} 、RO6893915 ^{a)} を24又は48時間処理し、細胞機能(食作用、酸化ストレスに対する抵抗性、リソソーム機能、オートファジー)を評価	本薬処理によりリソソーム障害(1.56～12.5 µg/mL)及びオートファゴソームの蓄積(3.12～25.0 µg/mL)が認められ、薬理作用を示さないRO6889953、RO6893915でも同様にリソソーム障害が認められた。	参考 4.2.3.7.3-1

a) 本薬と同様の物理化学的特性、共通のファーマコフォア(薬理原子団)を有する化合物であり、構造活性相関に基づきスプライシング標的(SMN2を含む)に対する作用を有さない化合物

本薬の副次的スプライシング修飾作用の影響を検討するため、ヒト及びカニクイザルのiPS細胞を用いた検討、並びにラット及びカニクイザルに本薬を投与した組織を用いた検討が実施された(表17)。

その結果、*in vitro*において本薬によりヒト及びカニクイザルの iPS 細胞で転写活性を有するバリエーションに翻訳される *FOXMI B/C* mRNA 量の低下が認められるとともに、有糸分裂の停止が認められた。また、*in vivo*において本薬は *MADD*、*STRN3*、*APLP2*（ラット及びサルの脾臓、十二指腸、精巣）、*FOXMI*（サル精巣）のスプライシングに対して影響を与えることが示唆され、*MADD* 遺伝子については、アポトーシス促進性の IG20 と呼ばれるエクソン 21（*J Biol Chem* 2009; 284: 13533-41）を含む転写産物へのスプライシングが促進された。以上より、本薬は細胞増殖周期に関与する *FOXMI* 及びアポトーシスに関与する *MADD* におけるスプライシングに影響を与えることで、特に細胞増殖周期の早い組織・器官の細胞増殖に対し抑制的に作用する可能性があるとして申請者は説明している。

表 17 毒性発現機序（副次的スプライシング修飾作用の影響）に関する試験の概略

試験系	方法	結果	CTD
ヒト及びカニクイザルの iPS 細胞	ヒト及びカニクイザルの iPS 細胞に本薬及び代謝物 M1（0.00064～10 µmol/L）を処理し、 <i>FOXMI B/C</i> mRNA 量及び細胞周期に対する影響を評価	ヒト及びカニクイザルの iPS 細胞への本薬処理により、濃度依存的に <i>FOXMI B/C</i> mRNA 量が低下し、IC ₅₀ 値は細胞間で同様（ヒト：155 nmol/L、サル：114 nmol/L）であった。また、細胞周期に関して濃度依存的な有糸分裂の停止が認められた。代謝物 M1 では <i>FOXMI B/C</i> mRNA 量及び細胞周期に影響を与えなかった。	参考 4.2.3.7.3-2
ラット (Wistar) 及びカニクイザル	本薬を 2 週間反復経口投与したラット及びカニクイザルの脾臓、十二指腸、精巣組織における <i>MADD</i> 、 <i>STRN3</i> 、 <i>APLP2</i> 、 <i>FOXMI</i> の mRNA 発現量を指標に、各遺伝子のスプライシングに対する影響を評価	<ul style="list-style-type: none"> ラットに本薬 7.5 mg/kg 投与時の脾臓、十二指腸、精巣において <i>MADD</i>、<i>STRN3</i>、<i>APLP2</i> 遺伝子のスプライシングに影響が認められ、<i>APLP2</i> 遺伝子の変化は他の遺伝子と比べて弱かった。<i>MADD</i> 遺伝子については、エクソン 21 を含む転写産物へのスプライシングが促進された。 カニクイザルに本薬 6 mg/kg 投与時の脾臓、十二指腸、精巣において <i>MADD</i>、<i>STRN3</i>、<i>APLP2</i> 遺伝子のスプライシングに影響が認められ、精巣で <i>FOXMI B/C</i> mRNA 量の低下が認められた。<i>MADD</i> 遺伝子については、エクソン 21 を含む転写産物へのスプライシングが促進された^{a)}。 	参考 4.2.3.2-3 ^{b)} 参考 4.2.3.2-7 ^{b)}

- a) その他の検討として、カニクイザルを用いた組織内分布試験（CTD 4.2.2.3-2）において本薬 10 mg/kg を 7 日間反復経口投与した後の脾臓、皮膚、網膜、脈絡膜・網膜色素上皮の組織試料を用いて、*MADD*、*STRN3*、*APLP2*、*FOXMI* の mRNA 発現量を指標に各遺伝子のスプライシングに対する影響が検討された結果、網膜及び脈絡膜・網膜色素上皮においては *APLP2* 及び *STRN3* 遺伝子のみでスプライシングへの影響が認められ、影響の程度は他の組織（脾臓、皮膚）よりも弱かった（CTD 4.3-42）。
- b) ラット 2 週間反復投与試験（参考 CTD 4.2.3.2-3）及びカニクイザル 2 週間反復投与試験（参考 CTD 4.2.3.2-7）の中で評価された。

5.6.2 光毒性試験

3T3 線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施され（表 18）、本薬は光毒性を示さないと判断されている。

表 18 光毒性試験の概略

試験の種類	試験系	方法	結果	CTD
<i>in vitro</i> 光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	0.004～9 µg/mL、UV-A 照射	光毒性なし（光刺激係数 PIF 2.5）	参考 4.2.3.7.7-1

5.6.3 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され（表 19）、本薬は感作性を示さないと判断されている。

表 19 マウス皮膚感作性試験の概略

試験の種類	試験系	方法	結果	CTD
局所リンパ節試験 (LLNA)	雌マウス CBA/J	<ul style="list-style-type: none"> 両耳介背部に 0^{a)}、1.7^{b)}、5、8.4 mg/kg^{b)} を 1 日 1 回 3 日間経皮投与し投与開始後 5 日目に ³H-チミジン を静脈内投与 両耳介背部に 0^{a)} 又は 8.4^{b)} mg/kg を 1 日 1 回 3 日間経皮投与し投与開始後 5 日目に 3 mg/kg を経口投与、若しくは、3 mg/kg を 1 日 1 回 3 日間経口投与し投与開始後 5 日目に 8.4 mg/kg を両耳介背部に経皮投与 	耳介リンパ節への影響を認めず感作性はないと判断された。刺激性を示す所見は認められなかった。	4.2.3.7.7-2

- a) 溶媒：水、1% Pluronic L92
- b) 市販製剤と同じ添加剤を含むドライシロップ剤を使用

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 消化管、皮膚・粘膜及び骨髄への影響について

機構は、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、消化管、皮膚・粘膜、骨髄への影響が認められていること（5.2 参照）を踏まえ、当該所見の発現機序及びヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 消化管への影響として、カニクイザルを用いた 2 週間反復投与用量設定試験（参考 CTD 4.2.3.2-7）の 6 mg/kg 群で消化管上皮における空胞化及びアポトーシス増加が認められた。その他、ラットを用いた 26 週間反復投与試験（CTD 4.2.3.2-5）の 7.5 mg/kg 群及び幼若ラットを用いた 13 週間反復投与試験（CTD 4.2.3.5.4-4）の 7.5 mg/kg 群で消化管上皮に単細胞壊死、マウスを用いた 4 週間反復投与試験（CTD 4.2.3.2-2）の 20/16 mg/kg 群で消化管上皮の変性が認められた。カニクイザルを用いた 2 週間反復投与用量設定試験の消化管への影響に関する無影響量（3 mg/kg）における曝露量（ AUC_{0-24h} : 3130 ng·h/mL（雄））が最も小さく、当該曝露量はヒト臨床用量投与時の曝露量¹³⁾（ AUC_{0-24h} : 2070 ng·h/mL）の約 1.5 倍であった。
- 皮膚・粘膜への影響として、カニクイザルを用いた 39 週間反復投与試験（CTD 4.2.3.2-9）の 7.5/5 mg/kg 群で病理組織学的所見（表皮過形成）と一致した皮膚の紅潮、表皮脱落・剥離が認められ、回復期間（22 週間）中に回復が認められた。その他、カニクイザルを用いた 2 週間反復投与試験において、4 mg/kg 以上の群で声帯ヒダの上皮変性及び喉頭の炎症、並びに喉頭腹側壁のびらん・潰瘍及び扁平上皮化生が認められ、6 mg/kg 群で皮膚における錯角化、炎症、びらん・潰瘍及び表皮過形成が認められ、これらの所見は回復期間（2 週間）中に回復が認められた。カニクイザルを用いた 39 週間反復投与試験の皮膚・粘膜への影響に関する無影響量（3 mg/kg）における曝露量（ AUC_{0-24h} : 4850 ng·h/mL（雌））が最も小さく、当該曝露量はヒト臨床用量投与時の曝露量¹³⁾の約 2.3 倍であった。
- 骨髄への影響について、ラットを用いた 26 週間反復投与試験の 7.5 mg/kg 群において骨髄細胞減少を伴う骨髄抑制（白血球、好中球、リンパ球、赤血球及び血小板数の減少）が認められ、同様の所見はマウスを用いた 4 週間反復投与試験の 20/16 mg/kg 群でも認められた。ラットを用いた 26 週間反復投与試験の骨髄への影響に関する無影響量（3 mg/kg）における曝露量（ AUC_{0-24h} : 7010 ng·h/mL（雄））が最も小さく、当該曝露量はヒト臨床用量投与時の曝露量¹³⁾の約 3.4 倍であった。
- これらの影響については、細胞増殖周期の早い消化管上皮、皮膚・粘膜、骨髄において、細胞周期又はアポトーシスに関連する *FOXMI* 及び *MADD* 遺伝子の選択的スプライシングを修飾することで、細胞増殖に対して抑制的に作用することに起因していると考えられる（5.2 参照）。なお、皮膚・粘膜への影響として認められた表皮過形成については、*FOXMI* 遺伝子に対するスプライシング修飾作用による細胞周期停止に引き続いて生じた恒常性維持のための正常な再生性反応と推察された。
- 以上より、消化管、皮膚・粘膜及び骨髄に関する所見の多くは、投与後比較的早期に発現し、また臨床使用時の曝露量と同程度又は僅かに超える曝露量から発現したが、概ね軽微～軽度の変化であり、想定される作用機序から可逆的であると考えられた。また、SMA 患者を対象とした臨床試験においてこれら器官及び組織において臨床問題となる有害事象が認められていないことから（7.R.3.5～7 参照）、ヒトにおいて安全性上大きな懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、毒性試験で認められた消化管、皮膚・粘膜及び骨髄への影響は、本薬の副次的スプライシング修飾作用に起因すると考えられるため、ヒトでも同様の機序により発現する可能性があること、これ

らの毒性所見に対してヒトで十分な安全域が確保されていないことから、ヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえ 7.R.3.5～7 項で引き続き検討したいと考える。

5.R.2 眼への影響について

機構は、カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、一部不可逆的な網膜の所見が認められたこと (5.2 参照) を踏まえ、当該所見の発現機序及びヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- カニクイザルを用いた 39 週間反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-9) において、3 mg/kg 以上の群で網膜電図検査及び SD-OCT 検査を開始した投与 20 週後から、網膜の所見 (暗順応 b 波の減弱、視細胞の消失並びに網膜色素上皮の肥大を伴う網膜変性及び内顆粒層の空胞化) が認められ、これらの変化のうち視細胞の消失及び網膜色素上皮の肥大を伴う網膜変性については、回復期間 (22 週間) 中には回復が認められなかった (5.2 参照)。
- 以上より、本薬投与によるカニクイザルの網膜における不可逆的な視細胞消失、網膜内顆粒層の小嚢胞腔は、SD-OCT 検査により病理組織学的所見と一致して検出され、網膜電図検査による機能的変化よりも低用量から検出され、当該試験における無毒性量 (1.5 mg/kg) における曝露量 (AUC_{0-24h} : 約 2000 ng·h/mL) を基に、本薬の臨床試験においては曝露量上限が規定された。
- 網膜への所見を踏まえ、SMA 患者を対象とした臨床試験において、SD-OCT 検査を含む眼科検査、視機能検査及び網膜画像検査を実施し、定期的に網膜のモニタリングを実施した結果、これまでに得られている臨床試験成績においては網膜への影響を示唆する眼科所見や有害事象は認められなかった (7.R.3.4 参照)。なお、ヒト臨床用量投与時の曝露量は、臨床試験で規定された曝露量上限付近となったため (6.R.3 参照)、網膜毒性に関連する安全域は確保されていない。
- 網膜変性の機序について、以下の検討の結果、本薬は物理化学的性質に起因した網膜色素上皮の機能障害を介して網膜毒性を生じる可能性が考えられたが、詳細な機序は明らかではなく、ヒトへの外挿性は不明である。
 - カニクイザルを用いた 39 週間反復投与試験で認められた網膜変性は辺縁部から生じており、視神経がより高密度に存在している中心窩においては 7.5/5 mg/kg 群で SD-OCT 検査で視神経近傍に小嚢胞性黄斑変性が認められたが、限局性かつ斑点状であり休薬中に回復傾向があり、視神経乳頭辺縁部の菲薄化及び視神経乳頭陥凹は認められていないため、直接視細胞に作用する可能性は低いと考える。
 - 本薬はヒト網膜色素上皮に対して、物理化学的性質に起因すると考えられるリソソームの障害及びオートファゴソームの蓄積作用を示し (5.6.1 参照)、網膜色素上皮は視細胞外節の貪食等に関与し視細胞の機能維持に重要な役割を担っているとされていることから (Physiology 2010; 25: 8-15)、本薬は物理化学的性質に起因した網膜色素上皮の機能障害を介して視細胞を含めた網膜に影響を与える可能性が考えられた。
 - *In vitro* において本薬はメラニンに対する高い結合性を示し (4.2.3 参照)、また有色ラット及びカニクイザルの分布試験において、眼組織を含めたメラニン含有組織へ沈着することが確認されたが (4.2.1 参照)、有色ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験 (参考 CTD 4.2.3.2-6) において明らかな網膜変性所見は認められなかったことから (5.2 参照)、メラニン結合自体が網膜毒性に関与する可能性は低いと考える。

- 本薬の副次的スプライシング修飾作用に起因すると考えられる所見は投与後比較的早期に認められているが（5.R.1 参照）、カニクイザルを用いた 2 週間反復投与試験（CTD 4.2.3.2-8）では明らかな網膜変性所見は認められなかったこと、本薬投与後のサル眼組織における本薬の副次的スプライシング修飾作用は他の器官と比べると弱かったことから（5.6.1 参照）、本薬の副次的スプライシング修飾作用が網膜毒性の主たる原因である可能性は低いと考える。
- 以上より、カニクイザルで認められた遅発性の網膜毒性についてヒトへの外挿性は不明であるものの、現時点までの臨床試験成績を踏まえると、臨床使用時に同様の所見が認められる可能性は低いと考える。

機構は、カニクイザルで認められた網膜に対する影響の発現機序は明らかではなく、網膜毒性に関連した安全域も確保されていないことを踏まえると、ヒトにおいても網膜に対する影響が生じる可能性は否定できないと考えるため、本薬のヒトの眼におけるリスクについては、臨床試験成績も踏まえ 7.R.3.4 項で引き続き検討したいと考える。

5.R.3 遺伝毒性について

機構は、遺伝毒性試験及びラット反復投与毒性試験において小核誘発性が認められたこと（5.3 参照）を踏まえ、本薬の臨床使用時における発がんリスク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。

- 本薬は、マウスリンフォーマ細胞（参考 CTD 4.2.3.3.1-2）及びヒトリンパ芽球細胞を用いた *in vitro* 試験（参考 CTD 4.2.3.3.1-3）並びにラット *in vivo* 小核試験（骨髄）（CTD 4.2.3.3.2-1）において、小核誘発性を示した。一方、細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.3.1-1）においては陰性であったこと、骨髄において小核誘発性を示す用量を投与したコメット試験（肝臓及び空腸）（CTD 4.2.3.3.2-1）においても陰性であったことから、本薬の小核誘発は DNA に対する直接作用とは異なる間接的な機序による可能性が示唆された。
- 小核誘発の機序検討を目的とした *in vitro* 試験（参考 CTD 4.2.3.3.1-3）において、本薬はヒトリンパ芽球細胞に対してアポトーシスを誘導することが示唆されたこと、本薬はマウスリンフォーマ細胞及びヒトリンパ芽球細胞に対して小核を誘発するとともに低二倍性誘発作用を示したことから、当該小核誘発作用はアポトーシスに関与するカスパーゼを阻害することにより抑制されたことから、本薬の小核誘発には、DNA 以外の標的及びアポトーシスの関与が示唆されたが、詳細な機序は不明である。
- ラット *in vivo* 小核/コメット試験（CTD 4.2.3.3.2-1）、ラット 4 週間反復投与試験（CTD 4.2.3.2-4）及び幼若ラット 13 週間反復投与試験（CTD 4.2.3.5.4-4）の試験成績から算出した遺伝毒性の無影響量における曝露量¹⁴⁾（ AUC_{0-24h} ：約 3000 ng·h/mL）は、ヒト臨床用量投与時の曝露量¹³⁾（ AUC_{0-24h} ：2070 ng·h/mL）の約 1.5 倍であった。なお、ラット 4 週間投与試験の 3 mg/kg 群及び幼若ラット 13 週間投与試験の 1 及び 3 mg/kg 群において溶媒群と比較して統計学的に有意な小核を有する多染色性赤血球の増加が認められたが、各群の個別値のほとんどが試験実施施設の背景値の範囲内であることから、本薬投与に関連するものではないと考える。

14) 遺伝毒性の無影響量における AUC_{0-24h} の 90%CI の下限値

- 以上より、本薬は *in vitro* 及び *in vivo*（骨髄）で小核誘発性が認められ、本薬の小核誘発に関連する安全域（約 1.5 倍）は十分であるとはいえないものの、当該作用は DNA に対する直接的な損傷作用に起因するものではないことから、臨床使用時における遺伝毒性を介した発がんのリスクはないと考える。

機構は、以下のように考える。ラット 4 週間投与試験の 3 mg/kg 群及び幼若ラット 13 週間投与試験の最低用量である 1 及び 3 mg/kg 群において小核を有する多染性赤血球の有意な増加が認められており、同一試験において高用量群（9 又は 7.5 mg/kg 群）においては小核誘発性が明確に認められていることを踏まえると、本薬の影響により低用量群において小核を有する多染性赤血球が増加した可能性は否定できない。しかしながら、細菌を用いた復帰突然変異試験及びコメット試験では陰性であったことから、本薬の小核誘発作用は DNA に対する直接的な損傷作用ではないとする申請者の説明は妥当であり、本薬の臨床使用時における遺伝毒性を介した発がんのリスクは低い。なお、本薬のがん原性については、その他の試験成績も踏まえ 5.R.4 項で引き続き検討する。

5.R.4 がん原性について

申請者は、本薬は生命を脅かす重篤な疾患に対する治療薬であることから、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号）及び「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」（平成 20 年 11 月 27 日付け薬食審査発 1127001 号）を踏まえ、げっ歯類を用いた長期がん原性試験を製造販売後に提出することが可能と考えたと説明している。

機構は、長期がん原性試験の実施計画及び現時点で得られている所見から本薬のがん原性リスクについて説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、長期がん原性試験の実施計画について、ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験成績の最終報告書（20██ 年第███ 期完了予定）を製造販売承認後に提出する予定である旨を説明した。

次に申請者は、本薬のがん原性リスクについて、現時点で得られた以下の試験成績等を踏まえると、本薬のがん原性の懸念は低いと説明した。

- 本薬は小核誘発性を示すものの、直接的な DNA 損傷以外の間接的な作用によるものであり、遺伝子突然変異との関連性はないと考えることから（5.R.3 参照）、本薬は遺伝毒性を介した発がんのリスクはないと考えられる。
- 本薬の rasH2 マウスを用いた 26 週間反復投与がん原性試験において、腫瘍病変は認められていない（5.4 参照）。
- 本薬のカニクイザル 2 及び 39 週間反復投与毒性試験において、表皮過形成が認められたが、当該所見については回復性が認められており（5.2 参照）、また当該所見は副次的スプライシング修飾作用による細胞周期停止に引き続いて生じた恒常性維持のための再生性反応と考えられ（5.R.1 参照）、前がん病変又は腫瘍性病変への伸展を示唆する所見ではないと考えられる。
- 本薬は、細胞周期に関連する *FOXM1* のスプライシングに影響を与え、転写活性を有さないバリエント（*FOXM1A*）に翻訳される完全長 *FOXM1* mRNA を増加させ、転写活性を有するバリエント（*FOXM1B/C*）に翻訳される *FOXM1Δ9* mRNA を減少させることが示されている（3.2.2 参照）。また、本薬は、アポトーシスに関連する *MADD* のスプライシングにも影響を与え（3.2.1 参照）、マウス、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において上皮細胞・骨髄細胞のアポトーシ

ス様変化が認められたことから (5.2 参照)、アポトーシス促進性のバリエーションの産生を促進する可能性が考えられる。以上より、本薬の副次的スプライシング標的 (*FOXMI* 及び *MADD*) に対する作用はいずれも腫瘍増殖に対しては抑制的に作用すると考えられる。

機構は、以下のように考える。本薬は遺伝毒性を介した発がんリスクは低いと考えられること (5.R.3 参照)、*rasH2* マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験において腫瘍性病変の増加が認められていないこと等を踏まえると、現時点において、本薬の発がんリスクを示唆する情報が得られていない。*SMA* は極めて重篤な疾患であり治療選択肢も限られていることを考慮すると、非臨床におけるがん原性評価が完了していない状況であっても本薬を臨床使用することは可能である。ただし、実施中であるラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験において本薬の発がん性を示唆する所見が認められた場合は、速やかに追加の安全対策の必要性等について検討する必要がある。

5.R.5 生殖発生毒性について

機構は、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験等において、胚・胎児致死、胎児形態異常、妊娠期間の延長及び雄性生殖器官への影響が認められたことから (5.5 参照)、これらの所見の発現機序について説明した上で、添付文書における注意喚起の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ラットを用いた胚・胎児発生試験 (CTD 4.2.3.5.2-2) において、7.5 mg/kg 群で母体毒性及び胎児発育阻害が認められた (表 14)。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-5) において、12 mg/kg 群で胚・胎児致死及び胎児形態異常 (水頭症) が認められており、当該用量では重度の母体毒性 (摂餌量低値及び体重減少、21 例中 3 例を安楽殺) が認められた (表 14)。これらの試験で認められた胚・胎児の所見は、母体毒性の二次的影響に関連して生じた可能性が高いと考えるが、本薬の副次的スプライシング標的である *FOXMI* 及び *MADD* に対する作用が、細胞増殖周期の速い器官において認められているため (5.R.1 参照)、同様の機序により胚・胎児への影響が生じた可能性も否定できないと考える。なお、妊娠ウサギを用いた用量設定試験 (CTD 4.2.3.5.2-4) において、母体毒性 (体重減少) が認められていない用量 (3 及び 6 mg/kg 群) において胎児の形態異常 (水頭症 (ドーム頭) 等の頭部の形態異常、大動脈弓拡張等の血管形態異常、半陰陽、指骨欠損等) を示唆する所見が認められたが、当該試験における動物数 (各群 9 例) では詳細な検討には不十分であり、母体毒性と胎児形態異常との関連性について明確に結論付けることはできなかった。
- ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する用量設定試験において (参考 CTD 4.2.3.5.3-1)、3 mg/kg 以上の群で妊娠期間の延長、7.5 mg/kg 群で難産が認められ、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-2) において、試験実施施設の背景値の範囲内であるものの対照群と比較した有意な妊娠期間の延長が認められた。本薬は *in vitro* において COX1 及び COX2 を阻害することが確認されていること (3.2.3 参照)、COX1 及び COX2 阻害により分娩遅延及び難産が発生することが報告されていること (Can J Physiol Pharmacol 2019; 97: 222-31)、げっ歯類は特に感受性が高いことが報告されていること (Nature 1972; 240: 37-8、Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 9759-64) から、妊娠期間の延長は本薬の COX1 及び COX2 に対する阻害作用に関連した変化の可能性が考えられる。なお、*in vitro* における COX1 及び COX2 に対する本薬の IC₅₀ 値は約 800 ng/mL である一方、生殖可能年齢の SMA 患者における非結合型の本薬の C_{max} は最大値で

約 25 ng/mL であることから、ヒトにおいて COX1 及び COX2 阻害に起因した分娩異常は生じないものと考えられる。

- 以上より、妊婦に本薬を投与した場合の胎児又は出生児への影響は完全に否定できないものの、本薬によるベネフィット及び SMA の重篤性を踏まえると、胎児に対する潜在的なリスクについて明確に説明した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを注意喚起し、妊娠可能な女性に対しては避妊するよう指導することを注意喚起することが適切と考える。
- また、幼若ラットを用いた 4 週間反復投与試験 (CTD 4.2.3.5.4-3) やカニクイザルを用いた 2 週間反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-8) において、雄性生殖器官で精子の変性、精子数の減少、精子の運動能力の低下が認められ、これらの所見は本薬の副次的スプライシング標的である *FOXMI* 及び *MADD* に対する作用が関与していると考えられ、これらの所見に関連する安全域は確保されていない。そのため、パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては避妊するよう指導することを注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- 妊娠ウサギを用いた用量設定試験において、最低用量である 3 mg/kg 群から胎児の形態異常所見が認められており、当該所見は本薬の薬理作用に起因している可能性が完全には否定できないことから、胚・胎児発生に関連する安全域が確保されているとはいえない。また、ラット出生前及び出生後並びに母体の機能に関する試験において妊娠期間延長が認められており、臨床使用時においても COX1 及び COX2 阻害作用に起因して分娩に影響する可能性は否定できない。
- 以上より、妊婦に本薬を投与することで、胚・胎児発生及び分娩に影響する可能性があるものの、SMA は極めて重篤な疾患であり治療選択肢も限られていることを踏まえると、妊娠ウサギを用いた用量設定試験 (CTD 4.2.3.5.2-4) やラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-2) で認められた所見 (所見が認められた用量の情報を含む) を含め本薬のリスクが適切に情報提供されることを前提に、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、妊婦及び妊娠している可能性のある女性にも本薬を投与することは許容可能である。また、妊娠可能な女性に対しては避妊するよう指導することは適切である。
- また、雄性生殖器官への影響だけでなく、遺伝毒性試験で小核誘発作用が認められていることから、当該作用及び安全域は十分ではないこと (5.R.3 参照) を含めて情報提供されることを前提に、パートナーが妊娠を希望する男性に対して避妊するよう指導することを注意喚起することは適切と考える。

5.R.6 幼若動物で認められた腎芽腫症及び腎芽細胞腫について

機構は、幼若ラットを用いた反復投与試験で腎芽腫症及び腎芽細胞腫が認められていることから (表 15)、これらの所見の発現機序を説明した上で、ヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 幼若ラットを用いた 4 週間反復投与試験及び 13 週間反復投与試験 (CTD 4.2.3.5.4-3~4) における腎芽腫症及び腎芽細胞腫の発現例数は表 20 のとおりであり、腎芽腫症及び腎芽細胞腫は本薬群でのみ認められた。

表 20 幼若ラットを用いた試験における腎芽腫及び腎芽細胞腫発現例数

試験系	投与経路	投与期間	所見を認めた例数								CTD	
			雄				雌					
幼若ラット (Wistar)	経口	出生後 4 日 ～32 日 (1 回/日)	本薬の用量 (mg/kg)	0	0.75	1.5	2.5	0	0.75	1.5	2.5	4.2.3.5.4-3
			投与例数	12	12	12	12	12	12	12	12	
			腎芽腫症	0	1	1	0	0	0	1	2	
			腎芽細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	1	
幼若ラット (Wistar)	経口	出生後 22 日～112 日 (1 回/日)	本薬の用量 (mg/kg)	0	1	3	7.5	0	1	3	7.5	4.2.3.5.4-4
			投与例数	12	12	12	12	12	12	12	12	
			腎芽腫症	0	0	0	1	0	0	0	0	
			腎芽細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	

- ラットの腎芽腫症は皮質深部に存在する造腎組織遺残から構成されることが報告されている (Pediatr Pathol 1990; 10: 1-36、Vet Pathol 1999; 36: 379-90)。当該所見は自然発生性に低頻度で発生することが知られ (Histopathology of preclinical toxicity studies, fourth edition. Academic Press; 2012. p584)、ラットの特定のコロニーにおいては高い発生率を示すことが報告されていることから (Toxicol Pathol 2012; 40: 14S-86S)、ラットの遺伝的背景が関与していることを示唆していると考えられる。
- 幼若ラットを用いた 4 週間反復投与試験において、0.75 及び 1.5 mg/kg 群の雄、並びに 1.5 及び 2.5 mg/kg の雌で認められた腎芽腫症 (表 20) は、いずれも自然発生性の腎芽腫症と同様に皮質深部で認められたこと、雄では最高用量である 2.5 mg/kg 群で認められていないことから、使用したラットの遺伝的背景の偏りに起因し自然発生性に生じた変化であると考えられ、本薬投与に関連しない変化と考える。
- ラットにおける腎芽腫症は腎芽細胞腫に進展する可能性があることが報告されていることから (Toxicol Pathol 2012; 40: 14S-86S)、幼若ラットを用いた 4 週間反復投与試験及び 13 週間反復投与試験で認められた腎芽細胞腫は、腎芽腫症から進展した可能性が考えられる。実際に、試験実施施設の背景データにおける一部の試験では雄の 10 例中 1 例で腎芽細胞腫が認められている。
- 以上及び本薬は遺伝毒性を介した発がんリスクはないと考えること (5.R.3 参照) も踏まえると、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた腎芽腫症及び腎芽細胞腫は、腎臓の発生に関連した自然発生性の所見と考えられることから、ヒトで安全性上の懸念となる可能性はなく、添付文書等における特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明に加え、幼若ラット 4 週間反復投与試験における本薬の投与期間が 4 週間であったこと、rasH2 マウスを用いた 26 週間反復投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.2-1) において腫瘍性病変の増加が認められていないことも踏まえると、本薬の影響により腎芽腫症及び腎芽細胞腫が生じたことを明確に示す結果は得られていないと考えることから、自然発生性の所見であるとの申請者の判断は妥当である。また、腎芽腫症及び腎芽細胞腫以外に、本薬の毒性試験において腎臓に明確な影響は認められていない。以上を踏まえると、現時点で、添付文書等において腎芽腫症及び腎芽細胞腫の発生に関する注意喚起を行う必要はないが、実施中であるラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験において本薬の腎臓及び腎機能への影響を示唆する所見が認められた場合は、速やかに追加の安全対策の必要性等について検討する必要がある。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

参考資料として、外国人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験（参考 CTD 5.3.3.1-1: BP29840 試験）の成績が提出された。血漿中の未変化体濃度及び代謝物 M1 濃度、並びに尿中の未変化体濃度は、LC-MS/MS（定量下限：0.25 ng/mL）を用いて測定された。¹⁴C 標識体（本薬）を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

本剤の臨床開発においては、7 種類¹⁵⁾の経口液剤又はドライシロップ剤が用いられ、主な臨床試験である海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2: NP39625 試験）及び国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1～3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1～2: BP39056 試験）の用量探索パート（Part 1）では 0.25 mg/mL（F06/F08 製剤）及び 1.5 mg/mL（F07/F09 製剤）のドライシロップ剤¹⁶⁾、検証パート（Part 2）では 0.25 mg/mL（F12 製剤）及び 0.75 mg/mL（F13 製剤：市販予定製剤）のドライシロップ剤¹⁷⁾が使用された。

6.1.1 食事の影響（参考 CTD 5.3.3.1-1: BP29840 試験）

外国人健康成人を対象とした BP29840 試験の Part 1 における本薬 6 mg（空腹時及び食後、各 3 例）群の結果に基づき、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された（試験デザイン等は 6.2.2.2 参照）。

本剤（臨床試験用製剤¹⁸⁾）6 mg を絶食下又は高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値（変動係数）は、絶食下で 24.5 ng/mL（19.9%）及び 391 ng・h/mL（14.0%）、高脂肪・高カロリー摂取後で 24.8 ng/mL（18.3%）及び 370 ng・h/mL（17.9%）であり、絶食下と比較して高脂肪・高カロリー摂取後で C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 1.2% 上昇及び 5.4% 低下した。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2: NP39625 試験）、日本人及び外国人の II 型及び III 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1～3: BP39055 試験）及び日本人及び外国人の I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.2-1～2: BP39056 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-1: BP29840）、外国人健康成人を対象としたマスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1-3: BP39122 試験）、外国人健康成人及び肝機能障害被験者を対象とした第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.3-1: BP40995 試験）、外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-1: BP41361 試験）及び外国人の I～III 型 SMA 患者を対象とした第 II 相試験（参考 CTD 5.3.5.2-3～4: BP39054 試験）の成績が提出された。また、その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験¹⁹⁾の成績が提出された。なお、以下では主な薬物動態試験成績を記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

成人の血漿に本薬 1 µmol/L を添加し、平衡透析法により未変化体及び代謝物 M1 の血漿タンパク結合率を検討したとき、89 及び 92.6%であった（CTD 4.2.2.3-6、CTD 4.2.2.3-7）。

0～12 歳までの小児の血漿（臍帯血を含む）、生後 1～7 カ月及び 2～25 歳の SMA 患者の血漿に本薬 33.3 ng/mL を添加し、平衡透析法により未変化体の血漿タンパク結合率を検討したとき、出生直後、0～

15) 0.1 mg/mL（F01 製剤）及び 1.0 mg/mL（F02 製剤）の経口液剤、0.25 mg/mL（F06/F08 製剤、F12 製剤）、0.75 mg/mL（F13 製剤：市販予定製剤）、1.5 mg/mL（F07/F09 製剤）のドライシロップ剤、1.0 mg/mL（F14 製剤）の¹⁴C 標識体の経口液剤が用いられた。

16) 本薬のみを含有するボトル（F06 製剤：20 mg、F07 製剤：120 mg）と添加剤のみを含有するボトル（F08 及び F09 製剤）の 2 ボトルから構成され、添加剤含有ボトルを精製水で溶解した後に、全量を本薬含有ボトルに移して溶解後に使用された。

17) 本薬及び添加剤を含有する 1 ボトルで構成され、精製水で溶解後に使用された。国際共同第 II/III 相試験（BP39055 試験及び BP39056 試験）の検証パート（Part 2）のうち、0.25 mg/mL（F12 製剤）のドライシロップ剤は BP39056 試験の 0.04 mg/kg 及び 0.08 mg/kg 投与時のみに用いられ、その他の用量の投与時には 0.75 mg/mL（F13 製剤：市販予定製剤）のドライシロップ剤が用いられた。

18) 0.1 mg/mL（F01 製剤）の経口液剤

19) CTD 4.2.2.4-2、CTD 4.2.2.4-3、CTD 4.2.2.4-5、CTD 4.2.2.4-6、CTD 4.2.2.3-6、CTD 4.2.2.3-7、CTD 4.2.2.3-10

6カ月、6カ月～1歳、1～2歳及び2～12歳の小児では、87.8、89.1、88.6、89.6及び92.0%であり、1～7カ月及び2～25歳のSMA患者では、89.9及び90.2%であった(CTD 4.2.2.3-10)。

ヒトの血液に本薬1 µmol/Lを添加し、血球移行率を検討したとき、血液/血漿中濃度比は1.3であった(CTD 4.2.2.3-6)。

ヒト肝ミクロソームに本薬10 µmol/Lを添加し、1時間インキュベートしたとき、主に未変化体が検出され(残存率:89%)、代謝物としてM1が最も多く認められ(3.8%)、次いでM2及びM3が認められた(ともに2.8%)。また、ヒト肝細胞に本薬10 µmol/Lを添加し、3時間インキュベートしたとき、主に未変化体が検出され(残存率:98%)、代謝物として、主にM1が認められた(1.7%) (CTD 4.2.2.4-5)。

成人及び小児(0～18歳)のヒト肝ミクロソームに本薬1 µmol/Lを添加し、M1の生成速度を指標として本薬の代謝能が検討された。各年齢区分(0～6カ月、7カ月～2歳、3～6歳、7～12歳、13～18歳、19歳以上)のM1の生成速度は、0.2892、0.7978、1.2021、1.0006、0.4654、0.7041 pmol/min/mgであり、6歳までの小児において、本薬の代謝能は年齢依存的に上昇することが示唆された(CTD 4.2.2.4-6)。

遺伝子組換えヒトP450の各分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4)の発現系に本薬10 µmol/Lを添加し30分インキュベーションしたとき、CYP3A4発現系において未変化体の残存率は91%であり、代謝物としてM1、M2、M3及びM5が2.6、3.2、1.8及び1.6%検出された。その他のP450分子種の発現系において、未変化体の残存率は96%以上であった(CTD 4.2.2.4-5)。

遺伝子組換えヒトP450の各分子種(CYP1A1、3A4、3A7及びその他の分子種)及び遺伝子組換えヒトFMOの各分子種(FMO1、3及び5)の発現系と本薬の¹⁴C標識体10 µmol/Lを1時間インキュベートしたとき、本薬の消失率は、CYP1A1、3A4及び3A7発現系で6.9、8.3及び7.1%、その他の分子種発現系では3%未満であり、FMO1、3及び5発現系で72.3、62.4及び0.8%であった(CTD 4.2.2.4-3)。

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4に対する特異的基質²⁰⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各分子種に対する本薬(0.1～12.5 µmol/L)及び代謝物M1(0.01～10 µmol/L)の阻害作用を検討した。その結果、本薬はテストステロン(CYP3A基質)の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀値は11 µmol/Lであった。また、本薬はCYP3Aの基質(ミダゾラム及びテストステロン)の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示し(IC₅₀値は4.8及び4.1 µmol/L)、CYP3Aに対するK_{inact}及びK_Iは0.065 min⁻¹及び13 µmol/Lと推定された。その他の分子種に対しては、検討された本薬の濃度範囲では、明確な阻害作用を示さなかった。代謝物M1については、検討された濃度範囲ではいずれのP450分子種に対しても競合的な阻害作用は示さなかったが、CYP3Aの基質の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示し(IC₅₀値は7.5及び9.3 µmol/L)、CYP3Aに対するK_{inact}及びK_Iは0.063 min⁻¹及び13.7 µmol/Lと推定された(CTD 4.2.2.6-1、CTD 4.2.2.6-2)。

ヒト肝細胞に本薬(0.1～10 µmol/L)又は代謝物M1(0.001～1 µmol/L)を添加し、CYP1A2、2B6及び3A4に対する誘導作用を検討した結果、本薬0.1 µmol/L群の1検体でのみCYP3A4のmRNAは2.76倍に上昇したものの、本薬1及び10 µmol/L、並びにM1(0.001～1 µmol/L)においては、いずれの分子種に対しても誘導作用は示さなかった(CTD 4.2.2.6-3、CTD 4.2.2.6-4)。

ブタ腎臓由来LLC-PK1細胞株、及びBCRPを発現させたイヌ腎臓由来MDCK II細胞株を用いて本薬(1 µmol/L)の膜透過性を検討した結果、LLC-PK1細胞株における本薬の見かけの膜透過係数(P_{app})は

20) CYP1A2: Phenacetin, CYP2B6: Bupropion, CYP2C8: Amodiaquine, CYP2C9: ジクロフェナク, CYP2C19: S-Mephenytoin, CYP2D6: デキストロメトルフアン, CYP3A4: ミダゾラム, テストステロン

350 nm/sec であり、BCRP 発現 MDCK II 細胞株における BCRP 阻害作用を有する Ko143 (1 µmol/L) 存在下での本薬の見かけの膜透過係数は 318 nm/sec であった (CTD 4.2.2.6-5、CTD 4.2.2.6-10)。

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株及び BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて代謝物 M1 (1 µmol/L) の膜透過性を検討した結果、P-gp 阻害作用を有する Zosuquidar (1 µmol/L) 及び BCRP 阻害作用を有する Ko143 (1 µmol/L) 存在下での M1 の見かけの膜透過係数 (P_{app}) は、318 及び 522 nm/sec であった (CTD 4.2.2.6-8)。

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて、本薬 (1 µmol/L) 及び代謝物 M1 (1 µmol/L) の P-gp を介した輸送を検討した結果、本薬及び M1 の Efflux ratio は 2.2~2.9 及び 4.2 であり、P-gp 阻害作用を有する Zosuquidar (1 µmol/L) 存在下では 1.2~1.3 及び 2.1 であった (CTD 4.2.2.6-5、CTD 4.2.2.6-8)。

ヒト肝細胞を用いて本薬 (1 µmol/L) の OATP1B1 及び 1B3 を介した輸送を検討した結果、本薬の細胞内への取込みは、OATP 阻害作用を有する rifamycin SV (100 µmol/L) により阻害されなかった (CTD 4.2.2.6-11)。

ヒト P-gp、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株、BCRP を過剰発現させた MDCK II 細胞株、OATP1B1、OATP1B3 又は OAT3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293FT 細胞株、並びに OAT1 又は OCT2 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 CHO 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²¹⁾の輸送に対する本薬²²⁾の阻害作用を検討した。その結果、本薬は MATE1、MATE2-K 及び OCT2 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 0.15、0.09 及び 8.72 µmol/L であった。その他のトランスポーターに対しては、検討された本薬の濃度範囲では、明確な阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.6-7、CTD 4.2.2.6-10)。

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株、及び BCRP を過剰発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質 (ジゴキシン及び RO7020322) の輸送に対する代謝物 M1²³⁾の阻害作用を検討した。その結果、M1 10 µmol/L において、ジゴキシンの輸送を 38.6% 阻害した。また、M1 は、BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 2.29 µmol/L であった (CTD 4.2.2.6-8、CTD 4.2.2.6-10)。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞株、OAT、OAT3 及び OCT2 を発現させた HEK293FT 細胞株、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁴⁾の輸送に対する代謝物 M1²⁵⁾の阻害作用を検討した。その結果、M1 20 µmol/L において、OAT1、OCT2、MATE-1 及び MATE2-K の基質の輸送を 34、45、77 及び 54% 阻害した。さらに、OCT2、MATE-1 及び MATE2-K に対する M1 の IC_{50} 値を算出するため M1 (0.03~20 µmol/L) における阻害作用を追加で検討した結果、MATE1 に対する IC_{50} 値は 14.8 µmol/L であったが、OCT2 及び MATE2-K に対しては 20 µmol/L においても 50% 以上の阻害を示さなかった (CTD 4.2.2.6-8、CTD 4.2.2.6-9)。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人健康成人を対象とした単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-2: NP39625 試験)

21) P-gp : ジゴキシン、BCRP : RO7020322、OATP1B1 : エストラジオール-17β-グルクロニド、OATP1B3 : コレシストキニン-8、OAT1 : p-アミノ馬尿酸、OAT3 : エストロン-3-硫酸、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン

22) P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 : 5 又は 50 µmol/L、BCRP : 1 及び 20 µmol/L、OCT2 : 0.21~150 µmol/L、MATE1 : 0.021~15 µmol/L、MATE2-K : 0.0064~100 µmol/L

23) P-gp : 10 µmol/L、BCRP : 0.01~10 µmol/L

24) OATP1B1 : プラバスタチン、OATP1B3 : ロスバスタチン、OAT1 : p-アミノ馬尿酸、OAT3 : エストロン-3-硫酸、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン

25) OATP1B1 及び 1B3 : 10 及び 50 µmol/L、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : 2 及び 20 µmol/L

日本人健康成人（目標被験者数 24 例：各コホート 8 例（プラセボ群 2 例、本剤群 6 例））を対象に、本薬を単回投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量について、本剤 2 mg（コホート 1）、6 mg（コホート 2）、12 mg²⁶⁾（コホート 3）又はプラセボを単回経口投与することとされた。

無作為化され治験薬が投与された 24 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち本薬が投与された 18 例を対象に薬物動態解析が実施された。中止例は認められなかった。

本薬 2、6 又は 12 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量(mg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
2	6	8.50 (14.1)	4.00 [3.00, 4.50]	40.5 (13.7)	332 (12.8)
6	6	28.6 (16.7)	4.25 [2.00, 5.00]	46.1 (18.0)	1080 (17.3)
12	6	54.6 (17.6)	4.00 [3.00, 4.00]	45.6 (7.1)	2180 (17.5)

幾何平均値（幾何 CV%）、a) 中央値 [範囲]

有害事象（臨床検査値異常を含む、以下同様）は、プラセボ群 33.3%（2/6 例）、本剤 2 mg 群 16.7%（1/6 例）、6 mg 群 33.3%（2/6 例）、12 mg 群 33.3%（2/6 例）に認められ、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連ありとされた有害事象は、プラセボ群 33.3%（2/6 例）、本剤 6 mg 群 16.7%（1/6 例）、12 mg 群 33.3%（2/6 例）に認められ（以下同順）、視力低下（2 例、0 例、2 例）、白内障（0 例、1 例²⁷⁾、0 例）であった。バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

6.2.2.2 外国人健康成人を対象とした単回投与試験（参考 CTD 5.3.3.1-1: BP29840 試験）

単回用量漸増試験（Part 1）として、外国人健康成人（目標被験者数 25 例：各コホート 4 又は 5 例（プラセボ群 1 又は 2 例、本薬群 3 例））を対象に、本薬を単回投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。BP29840 試験は、単回用量漸増試験（Part 1）、食事の影響試験（Part 2）及びイトラコナゾールとの相互作用試験（Part 3）から構成されていたが、食事の影響試験（Part 2）については Part 1 で食事の影響が探索的に評価されたため、Part 2 は実施されなかった（食事の影響については 6.1.1 参照、イトラコナゾールとの相互作用については 6.2.4.1 参照）。

Part 1 の用法・用量について、本薬 0.6 mg（コホート 1）、2 mg（コホート 2）、6 mg（コホート 3）、18 mg（コホート 4 及び 6）又はプラセボを空腹時に、本薬 6 mg（コホート 5）又はプラセボを食後に単回経口投与することとされた。

Part 1 において無作為化され治験薬が投与された 25 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち本薬が投与された 18 例を対象に薬物動態解析が実施された。中止例は 3 例であり、中止理由は個人的理由（2 例）、治験責任医師の判断（1 例）であった。

26) 試験計画時はコホート 3 の用量は 18 mg の予定であったが、コホート 2（本剤 6 mg 投与例）において両側白内障の有害事象が認められたことを踏まえ、治験責任医師及び治験審査委員会が協議し、コホート 3 の開始前にコホート 3 の用量は 12 mg に変更された。

27) 本剤 6 mg 群の 5 歳の男性被験者において、投与 28 日後に両側性の白内障と診断された。白内障はスクリーニング時に診断されなかったが、中央評価機関においてスクリーニング時から存在していたものが悪化したものと評価され、非臨床毒性試験において水晶体への影響は示唆されていないこと等から、本剤との関連はないと申請者は説明している。

本薬 0.6、2、6 又は 18 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、表 22 のとおりであった。

表 22 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量(mg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
0.6	3	2.82 (26.9)	3.00 [2.00, 4.50]	24.8 (34.3)	86.7 (14.0)
2	3	8.33 (9.2)	3.00 [1.00, 4.00]	40.1 (2.3)	294 (30.0)
6	3	24.5 (19.9)	2.00 [1.00, 3.00]	47.7 (19.3)	1080 (26.1)
18	6	93.2 (14.7)	2.00 [1.00, 4.00]	68.7 (9.0) ^{b)}	3290 (7.4) ^{b)}

幾何平均値(幾何CV%)、a) 中央値 [範囲]、b) 5 例

Part 1 における有害事象は、プラセボ群 42.9% (3/7 例)、本薬 0.6 mg 群 66.7% (2/3 例)、6 mg (食後) 群 66.7% (2/3 例)、18 mg 群 66.7% (4/6 例) に認められ、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連ありとされた有害事象は、プラセボ群 14.3% (1/7 例: 頻尿)、本薬 18 mg 群 16.7% (1/6 例: 頭痛) に認められた。バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

6.2.2.3 外国人健康成人を対象とした反復投与試験 (参考 CTD 5.3.3.4-1: BP41361 試験)

反復投与試験 (Part 1) として、外国人健康成人 (目標被験者数: 8 例) を対象に、本薬を反復投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、非盲検単群試験が実施された。BP29840 試験は、反復投与試験 (Part 1) 及びミダゾラムとの相互作用試験 (Part 2) から構成された (ミダゾラムとの相互作用については 6.2.4.2 参照)。

Part 1 の用法・用量について、本薬 5 mg を 1 日 1 回 14 日間空腹時に反復経口投与することとされた。

登録され本薬が投与された 8 例全例が安全性解析対象集団とされ、当該 8 例を対象に薬物動態解析が実施された。中止例は 1 例であり、中止理由は有害事象 (期外収縮) であった。

本薬 5 mg を 1 日 1 回 14 日間空腹時に反復経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物 M1 の薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであった。

表 23 外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物 M1 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価時期	評価例数	未変化体				代謝物 M1			
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
5	1 日目	8	25.9 (13.2)	3.00 [2.00, 4.00]	-	399 (16.2)	4.33 (23.4)	10.00 [4.00, 12.00]	-	78.2 (16.3)
	14 日目	7	78.6 (23.7)	2.15 [2.00, 4.00]	37.1 (17.9)	3160 (33.3)	19.1 (20.7)	3.12 [2.00, 10.02]	32.2 (17.5)	929 (31.9)

幾何平均値(幾何CV%)、a) 中央値 [範囲]

Part 1 における有害事象は、25.0% (2/8 例) に認められ、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連ありとされた有害事象は、12.5% (1/8 例: 腹痛・悪心) に認められた。バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

6.2.2.4 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1-3: BP39122 試験、CTD 4.2.2.4-7)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 6 例) を対象に、¹⁴C 標識体 (本薬) 18 mg を単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体が認められ、投与 48 時間までの血漿中総放射能に対する未変化体の割合は 83.2% であり、代謝物として主に M1 が認められ、投与 48 時間までの血漿中総放射能に対する M1 の割合は 14.0% であった。投与 35 日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の累積排泄率 (平均値、以下

同様)は 28.2 及び 53.2%であり、尿中及び糞便中には主に未変化体が認められ、累積排泄率は 7.7 及び 14.0%であった。代謝物として尿中には主に M7 が認められ、投与 168 時間までの総投与放射能に対する累積排泄率は 1.8%であり、糞便中には主に M7、M5 及び M10 が認められ、累積排泄率は 4.1、3.0 及び 2.2%であった。

6.2.3 内因性民族的要因の検討

6.2.3.1 肝機能障害被験者における薬物動態試験 (参考 CTD 5.3.3.3-1: BP40995 試験)

外国人健康成人 (肝機能正常被験者) 及び肝機能障害被験者 (目標被験者数: 最大 32 例 (肝機能正常: 8~16 例、Child-Pugh 分類 A (肝機能障害が軽度) 及び B (肝機能障害が中等度): 各 8 例) を対象に、本薬を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量について、本薬 5 mg を 1 日 1 回空腹時に単回経口投与することとされた。

登録され本薬が投与された 26 例全例が安全性解析対象集団とされ、当該 26 例を対象に薬物動態解析が実施された。中止例は認められなかった。

本薬 5 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物 M1 の薬物動態パラメータは表 24 のとおりであり、肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、軽度では 0.950 [0.695, 1.30] 及び 0.802 [0.627, 1.03]、中等度では 1.20 [0.962, 1.49] 及び 1.08 [0.830, 1.39] であった。軽度及び中等度肝機能障害被験者における本薬の血漿タンパク非結合率は 0.129~0.137 及び 0.126~0.132 であり、肝機能正常被験者 (0.112~0.128) と同程度であった。

表 24 肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物 M1 の薬物動態パラメータ

	評価例数	未変化体				代謝物 M1			
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
肝機能正常被験者 ^{b)}	8	22.8 (46.9)	4.00 [2.00, 4.00]	55.0 (16.2)	987 (35.2)	3.92 (36.3)	10.00 [4.00, 24.00]	38.2 (18.7)	263 (44.1)
軽度肝機能障害被験者	8	21.7 (23.5)	4.00 [2.00, 4.00]	41.3 (29.1)	792 (20.0)	3.73 (30.4)	10.00 [4.00, 24.00]	32.9 (19.1)	222 (36.6)
肝機能正常被験者 ^{b)}	8	25.0 (30.2)	4.00 [1.00-4.00]	49.9 (28.1)	971 (30.8)	4.13 (22.5)	11.00 [4.00, 24.00]	35.0 (21.6)	275 (33.1)
中等度肝機能障害被験者	8	29.9 (18.8)	2.00 [1.00-4.00]	45.6 (28.0)	1040 (29.2)	4.10 (24.0)	24.00 [10.00, 24.03]	34.5 (24.3)	261 (23.4)

幾何平均値 (幾何 CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 10 例の健康成人に本薬が投与され、解析はそれぞれ軽度又は中等度の肝機能障害被験者と性別、年齢、BMI、喫煙状態をマッチングさせた健康成人を対象に実施された。

肝機能正常被験者、軽度、中等度の肝機能障害被験者の有害事象の発現割合は 0%、62.5% (5/8 例: 下痢、消化不良・嘔吐、そう痒症、嘔吐、胸部不快感・耳痛各 1 例) 及び 12.5% (1/8 例: 上部消化管出血) であった。死亡例は認められなかった。中等度肝機能障害被験者において重篤な有害事象が 1 例 (上部消化管出血) に認められたが、本薬との関連はなしとされた。バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

6.2.4 薬物相互作用試験

6.2.4.1 イトラコナゾールとの薬物相互作用 (参考 CTD 5.3.3.1-1: BP29840 試験)

BP29840 試験 (6.2.2.2 参照) の Part 3 として、外国人健康成人 (薬物動態評価例数 15 例) を対象に、本剤 6 mg を単独で単回経口投与、又は 1~8 日目にイトラコナゾール 1 回 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与し、4 日目に本剤 6 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、本剤単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時における血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであり、本剤単独投与に対するイトラコナゾール併用投与の血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-120h} の幾何平均値の比 (併用投与/単独投与) [90%CI] は、0.906 [0.841, 0.976] 及び 1.11 [1.03, 1.19] であった。

表 25 外国人健康成人においてイトラコナゾールを併用したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

評価時期	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-120h} (ng·h/mL)
本剤単独投与時	8	26.8 (15.7)	3.50 [2.00, 4.00]	43.7 (14.8) ^{b)}	925 (16.4) ^{b)}
イトラコナゾール併用投与時	7	23.5 (12.4)	4.00 [1.00, 4.00]	58.6 (24.1)	1020 (14.1)

幾何平均値 (幾何CV%)、a) 中央値 [範囲]、b) 7 例

6.2.4.2 ミダゾラムとの薬物相互作用 (参考 CTD 5.3.3.4-1: BP41361 試験)

BP41361 試験 (6.2.2.3 参照) の Part 2 として、外国人健康成人 (薬物動態評価例 27 例) を対象に、1 日目及び 15 日目にミダゾラム 2 mg を 1 日 1 回経口投与し、3~16 日目に本剤 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時 (1 日目) 及び本剤併用投与時 (15 日目) における血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。ミダゾラム単独投与に対する本剤併用投与の血漿中ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 (併用投与/単独投与) [90%CI] は、1.16 [1.06, 1.28] 及び 1.11 [1.02, 1.20] であった。

表 26 外国人健康成人において本剤を併用したときの血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ

評価時期	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
ミダゾラム単独投与時	27	7.65 (48.5)	1.00 [0.50, 1.18]	4.36 (67.1) ^{b)}	19.9 (49.0)
本剤併用投与時	27	8.96 (40.4) ^{c)}	0.52 [0.48, 1.12] ^{b)}	4.78 (71.2) ^{d)}	22.0 (47.7) ^{c)}

幾何平均値 (幾何CV%)、a) 中央値 [範囲]、b) 12 例、c) 26 例、d) 11 例

6.2.5 患者における検討

6.2.5.1 日本人及び外国人の II 型及び III 型 SMA 患者を対象とした臨床試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験)

BP39055 試験 (7.1 参照) の Part 2 (二重盲検期間) として、2~25 歳の日本人及び外国人の II 型及び III 型 SMA 患者 (薬物動態評価例数 120 例) を対象に、本薬 (体重 20 kg 未満 : 0.25 mg/kg、体重 20 kg 以上 : 5 mg) を 1 日 1 回 12 カ月間経口投与したときの血漿中未変化体濃度が検討され、本剤初回投与から投与 12 カ月後までの間における血漿中濃度の最高値 (中央値 [範囲]) は、体重 20 kg 未満 (0.25 mg/kg 投与) 及び 20 kg 以上 (5 mg 投与) の患者で 129 [70.8, 196] 及び 110 [50, 228] ng/mL であった。

上記血漿中未変化体濃度データに基づき、PPK モデル (6.2.6 参照) を用いて算出された薬物動態パラメータは表 27 のとおりであった。

表 27 II 型及び III 型 SMA 患者に本剤を投与したときの投与 12 カ月時点における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ^{a)}

体重区分 ^{b)}	投与量 ^{b)}	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
20 kg 未満	0.25 mg/kg	28	134	2250
			132 [103, 178]	2270 [1560, 3020]
20 kg 以上	5 mg	89	108	2010
			106 [58.4, 208]	1950 [1060, 3800]
合計		117	114	2070
			111 [58.4, 208]	2050 [1060, 3800]

上段 : 平均値、下段 : 中央値 [範囲]、a) PPK モデルによる推定値、b) 投与 12 カ月時点

ベースライン及び最終観察時における血中 SMN タンパク濃度 (中央値 [範囲]) は、3.58 [1.54, 11.4] 及び 7.04 [0.786, 13.8] ng/mL であり、最終観察時におけるベースラインからの変化率 (中央値 [範囲]) は 1.98 [0.359, 4.25] であった。

6.2.5.2 日本人及び外国人の I 型 SMA 患者を対象とした臨床試験 (CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験)

BP39056 試験 (7.2 参照) の Part 2 として、1~7 カ月齢の日本人及び外国人の I 型 SMA 患者 (薬物動態評価例数 41 例) を対象に、本剤 (1 カ月齢超 3 カ月齢未満 : 0.04 mg/kg、3 カ月齢以上 5 カ月齢未満 :

0.08 mg/kg、5 カ月齢以上：0.2 mg/kg) を 1 日 1 回経口投与により開始され、0.2 mg/kg まで漸増されたときの血漿中未変化体濃度が検討され、本剤初回投与から投与 12 カ月後までの間における血漿中濃度の最高値は (中央値 [範囲]) 181 [103, 296] ng/mL であった。

上記血漿中未変化体濃度データに基づき、PPK モデル (6.2.6 参照) を用いて算出された薬物動態パラメータは表 28 のとおりであった。

表 28 I 型 SMA 患者に本剤を投与したときの投与 12 カ月時点における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ^{a)}

投与量 ^{b)}	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
0.2 mg/kg	37	118	1900
		114 [81.9, 189]	1800 [1230, 3300]

上段：平均値、下段：中央値 [範囲]、a) PPK モデルによる推定値、b) 投与 12 カ月時点

ベースライン及び最終観察時における血中 SMN タンパク濃度 (中央値 [範囲]) は、2.93 [0.423, 5.8] 及び 5.37 [0.761, 9.39] ng/mL であり、最終観察時におけるベースラインからの変化率 (中央値 [範囲]) は 2.01 [0.9, 4.06] であった。

6.2.6 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1、参考 CTD 5.3.3.5-2)

第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1-1: BP29840 試験)、第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.2-3~4: BP39054 試験)、第 II/III 相試験 2 試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験、CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) から得られた血漿中未変化体濃度データ (151 例、計 3480 測定点) を用いた PPK 解析が実施された。本モデルは、3 トランジットコンパートメントを含む吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。本薬の薬物動態パラメータに対する共変量探索²⁸⁾を行った結果、時間とともに変化する体重及び年齢が構造モデルに組み込まれた。さらに、上記の臨床試験から追加で得られた血漿中未変化体濃度データ及び第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.4-1: BP41361 試験) から得られた血漿中未変化体濃度データを含めたデータセット (525 例、計 10222 点) を用いて、PPK モデルが更新された。最終モデルは、3 トランジットコンパートメントを含む吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。また、共変量探索²⁹⁾を行った結果、時間によって変化する体重 (CL/F 及び Q/F、V_c/F 及び V_p/F でそれぞれ等しい指数項で説明されるアロメトリーモデル)、時間によって変化する年齢 (CL/F 及び V_c/F でそれぞれシグモイドモデルを使用) に加え、CL/F に対して SMA 疾患の有無が共変量として選択された。BP39055 試験及び BP39056 試験で得られた血漿中未変化体濃度データ (6.2.5 参照) に基づき、上記最終モデルを用いて算出された薬物動態パラメータは表 27 及び表 28 のとおりであった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の薬物動態に対する食事の影響及び用法における食事の規定について

機構は、本薬投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響及び臨床試験における用法・用量の規定を説明した上で、申請用法・用量において食事のタイミングに関する規定が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、以下のように説明した。

- 本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響について、臨床試験用製剤¹⁸⁾を用いた外国人健康成人を対象とした単回投与試験 (参考 CTD 5.3.3.1-1: BP29840 試験) において少数例 (各群 3 例) のみで探索的に

28) 検討された共変量：SMA 病型、ビリルビン、ALT、AST、性別、体重、年齢、食事、人種及び各臨床試験

29) 検討された共変量：ベースライン時の ALT、AST、ビリルビン、SMA 病型 (健康成人、I 型 SMA 又は II 型 SMA)、性別、人種、制酸剤の有無、MFM32 合計スコア、CHOP-INTEND/HINE-2 合計スコア、SMA に対する前治療歴

検討し、当該試験においては血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} について食事の有無で明確な差異は認められていないが（6.1.1 参照）、市販予定製剤においては検討していない。本剤は完全に水に溶解した後に経口投与されるため、消化管内容物及び消化液の有無は製剤の溶解には影響せず、*in vitro* 試験結果³⁰⁾を踏まえると、食事摂取による消化管内 pH の変化が本薬の溶解性に及ぼす影響は小さいことが想定されることから、食事の影響を受けにくいと考えられる。以上より、本薬の吸収に及ぼす食事の影響は最小限と考える。

- 一方で、1日1回の用法である本剤の用法・用量の設定にあたっては AUC_{0-24h} を指標の一つにしたことから、毎日同時刻（24時間ごと）の投与がなされるよう、2～25歳の SMA 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1～3: BP39055 試験）の検証パート（Part 2）では、来院日は食後に投与、来院日以外は食事とともに投与するよう（食前と食後のどちらでも可）規定した。また、1～7カ月齢の SMA 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1～2: BP39056 試験）の検証パート（Part 2）において、母乳育児中の乳児では、授乳前に投与することにより乳児の口腔内に残存する薬剤が母親の皮膚に曝露する可能性があること等から、母乳育児中の乳児については授乳後に投与するよう規定し、それ以外の患者では BP39055 試験と同様の規定とした。なお、BP39055 試験及び BP39056 試験の検証パート（Part 2）では市販予定製剤が用いられた¹⁷⁾。
- 以上より、BP39055 試験及び BP39056 試験において、上記のように本薬投与時の食事又は授乳のタイミングを治験実施計画書に規定したが、本薬の薬物動態に対する食事による影響は最小限と考えられることから、本剤の本邦における申請用法・用量において食事のタイミングに関する規定は設けないこととした。
- なお、米国食品医薬品局における本剤の審査過程において、BP29840 試験の被験者数が少ないことから、本薬の薬物動態における食事の影響の評価は探索的であるとみなされ、本剤の用法には BP39055 試験及び BP39056 試験の治験実施計画書に基づく投与タイミングを反映すべきと判断されたことを受け、米国添付文書においては食後投与を規定している。

機構は、以下のように考える。

- 本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床試験用製剤を用いて非常に限られた例数のみで探索的に検討された結果であり、当該例数で食事の影響を検討するには限界がある。
- BP39055 試験及び BP39056 試験では食事のタイミングに関する規定が設けられた上で、本薬臨床用量投与時に曝露量上限を上回らないことが確認され（6.R.3 参照）、有効性及び安全性が検討されていることから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、臨床試験の規定以外の食事のタイミングで投与した場合における曝露量、有効性及び安全性は不明である。また、本薬は皮膚・粘膜に影響を及ぼすことが示唆されているため（7.R.3.6 参照）、母親の皮膚への本薬曝露を避ける観点から、BP39056 試験と同様に、母乳育児中の患児については授乳後に投与することが望ましい。
- 以上より、用法・用量の食事のタイミングについては、臨床試験と同様の規定とすることが適切である。
- なお、BP39055 試験及び BP39056 試験において、母乳育児の場合は授乳後に投与、母乳育児でない場合は食事とともに投与とされていたが、申請用法・用量においては母乳育児中の患者に限らず、本薬は食後（授乳後を含む）に経口投与すると設定することについて、特段の問題はない。

30) *In vitro* 試験において、人工胃液（pH 2）で溶解後、空腹時人工腸液（pH 6.5）に溶媒を変更しても、120分後まで本薬の溶解性に大きな変化は認められなかった。

以上については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.2 日本人及び外国人における薬物動態及び薬力学の比較について

申請者は、本薬の薬物動態及び薬力学の国内外差について、以下のように説明している。

- 日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2: NP39625 試験) 及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1-1: BP29840 試験) において、本剤 2~18 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 29 のとおりであり、日本人及び外国人健康成人における本薬の薬物動態は同様であった。

表 29 日本人及び外国人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	日本人			外国人 ^{a)}		
	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
2	6	8.50 (14.1)	332 (12.8)	2	8.33 (9.2)	294 (30.0)
6	6	28.6 (16.7)	1080 (17.3)	2	24.5 (19.9)	1080 (26.1)
12	6	54.6 (17.6)	2180 (17.5)	—	—	—
18	—	—	—	6	93.2 (14.7)	3290 (7.4) ^{b)}

幾何平均値 (幾何 CV%)、—: 未投与、a) 白人被験者のデータ、b) 5 例

- 日本人及び外国人の II 型及び III 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験の検証パート (Part 2、二重盲検期間) (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験) における血漿中未変化体濃度及び血中 SMN タンパク濃度の推移は表 30 のとおりであり、日本人及び外国人の II 型及び III 型 SMA 患者における本薬の薬物動態及び薬力学に明らかな差異は認められなかった。

表 30 日本人及び外国人の II 型及び III 型 SMA 患者における血漿中未変化体濃度及び血中 SMN タンパク濃度の推移

測定 時点	日本人 (10 例)		外国人 (110 例)	
	血漿中未変化体濃度 (ng/mL) ^{a)}	血中 SMN タンパク濃度 (ng/mL) ^{a)}	血漿中未変化体濃度 (ng/mL) ^{a)}	血中 SMN タンパク濃度 (ng/mL) ^{a)}
投与前	—	3.28 (35.1) (7)	—	3.41 (34.9) (95)
1 週	49.0 (24.8) (10)	5.48 (30.9) (6)	44.2 (37.4) (108)	5.23 (31.8) (97)
2 週	54.4 (28.7) (10)	—	47.5 (40.0) (110)	—
4 週	59.5 (22.8) (10)	7.66 (23.9) (6) ^{b)}	51.3 (38.0) (105)	7.13 (32.9) (95) ^{b)}
8 週	56.6 (17.8) (10)	—	53.6 (35.5) (109)	—
17 週	63.5 (45.0) (10)	7.49 (30.8) (8)	57.9 (37.5) (105)	6.57 (30.9) (96)
35 週	71.8 (16.4) (10)	7.82 (21.1) (9)	62.4 (34.6) (106)	6.77 (34.2) (89)
52 週	72.5 (28.6) (10)	7.30 (25.8) (10) ^{b)}	63.7 (31.8) (104)	6.46 (39.7) (91) ^{b)}

幾何平均値 (幾何 CV%) (評価例数)、—: データなし、a) 各測定時点における投与前データ、b) 各測定時点における投与 4 時間後データ

- 日本人及び外国人の I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験の検証パート (Part 2) (CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) におけるベースライン及び最終観察時における血中 SMN タンパク濃度 (中央値 [範囲]) は、日本人被験者 (1 例) で 2.40 及び 4.487 ng/mL (いずれも個別値)、全体集団で 2.93 [0.423, 5.8] 及び 5.37 [0.761, 9.39] ng/mL であり、日本人被験者でも全体集団と同程度の血中 SMN タンパク濃度の増加が確認された。
- 日本人及び外国人 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (BP39055 試験及び BP39056 試験) 及び外国人 SMA 患者を対象とした第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.2-3~4: BP39054 試験) の薬物動態データに基づき、PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-2) より推定された日本人及び外国人における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 31 のとおりであり、日本人 SMA 被験者数は少ないものの、日本人と外国人で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

表 31 日本人及び外国人 SMA 患者における最終投与時又は最終投与までの血漿中未変化体の薬物動態パラメータの推定値

病型	投与量	日本人			日本人以外 ^{a)}		
		評価例数	C _{av} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	評価例数	C _{av} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
I 型	0.2 mg/kg	1	113 ^{b)}	2300 ^{b)}	60	75.7 [39.8, 149]	1830 [1220, 3800]
II 型及び III 型	0.25 mg/kg	6	94.7 [90.6, 120]	2470 [2200, 3200]	49	88.6 [47.8, 124]	2200 [1190, 3080]
	5 mg	9	96.5 [65.2, 134]	2300 [1400, 3040]	292	73.2 [23.4, 157]	1790 [580, 3750]

中央値 [範囲]、a) 中国人を除外したデータ、b) 個別値

- 以上より、日本人と外国人における本薬の薬物動態及び薬力学に差異はないと考える。

機構は、本薬の薬物動態及び薬力学において、臨床的に問題となるような国内外差は示唆されていないと考え、申請者の説明を了承した。

6.R.3 臨床薬理学的観点における本剤の用法・用量について

機構は、SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験、CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) の検証パート (Part 2) における本剤の用法・用量の設定根拠も踏まえ、本剤の申請用法・用量の適切性について、臨床薬理学的観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、国際共同第 II/III 相試験における検証パート (Part 2) の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- BP39055 試験及び BP39056 試験では、用量探索パート (Part 1) 及び検証パート (Part 2) の 2 つのパートに分けて実施し、Part 1 で得られたデータに基づき Part 2 の用量を決定した。
- いずれの試験においても Part 2 の用量を決定するにあたり、用量検討時点までのデータに基づき、良好な忍容性が確認されていることに加え、本薬のカニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9) の無毒性量における曝露量 (平均 AUC_{0-24h}: 約 2000 ng·h/mL) (5.2 参照) を超えない範囲で、血中 SMN タンパク濃度をベースラインから 2 倍³¹⁾以上増加させると予測される用量を選択することとした。
- BP39055 試験について、Part 1 では、12~25 歳の被験者には本剤 3 又は 5 mg を、2~11 歳の被験者には本剤 0.02~0.25 mg/kg を 1 日 1 回経口投与し (表 35)、最終コホートの 9 例目の被験者が二重盲検投与期間の 4 週間投与を完了した時点で Part 2 の用量を検討した。当該時点までに得られている薬物動態データを用いた予備的な PPK 解析³²⁾において、共変量探索 (体重、年齢、性別、SMA 病型) を実施した結果、統計学的に有意な共変量として体重が選択された。Part 2 の用量検討時点までの安全性データに特段の問題は認められなかった。
- BP39055 試験の Part 1 における Part 2 の用量検討時点までに得られている体重等の SMA 患者における人口統計学的データは限られていたことから、より幅広い SMA 患者集団における用法・用量を検討するため、当該試験データに SMA foundation より提供を受けた SMA 患者 434 例の人口統計学的データ (体重、年齢等) を加えた上で、上記の PPK モデルに基づくシミュレーションを実施した。その結果、434 例の人口統計学的データに基づく SMA 患者の体重範囲において、体重 20 kg 以上の患者には本剤 5 mg、体重 20 kg 未満の患者には本剤 0.25 mg/kg を 1 日 1 回経口投与することで、平均 AUC_{0-24h,ss} は 2000 ng·h/mL 以下となり、かつ体重間で均一な曝露量となると予測された。

31) SMA 患者における血中 SMN タンパク濃度 (Neurology 2006; 66: 1067-73) 及び SMA モデルマウスを用いた検討結果 (3.1.2.1 参照) に基づき、血中 SMN タンパク濃度をベースラインから少なくとも 2 倍増加させることにより、臨床的に意義のある有効性が得られると予測された。

32) BP39055 試験の Part 1 で得られた血漿中未変化体濃度データ (42 例、650 測定点) を用いて予備的な PPK 解析が実施された。2 トランジットコンパートメント吸収モデルを含む線形 2-コンパートメントモデルにより記述された。

- 2～25 歳までの SMA 患者を対象とした Part 2 では、体重 20 kg 以上の被験者には本剤 5 mg、体重 20 kg 未満の被験者には本剤 0.25 mg/kg が 1 日 1 回経口投与された。その結果、Part 2（二重盲検期間）における薬物動態データを用いた PPK モデル（6.2.6 参照）に基づき算出された薬物動態パラメータ推定値は表 27 のとおりであった。投与 12 カ月後における平均 $AUC_{0-24h,ss}$ は、体重が 20 kg 未満の被験者に本剤 0.25 mg/kg を投与したときは 2250 ng·h/mL、体重が 20 kg 以上の被験者に 5 mg を投与したときは 2010 ng·h/mL と推定され、目標曝露量（平均 $AUC_{0-24h,ss}$: 2000 ng·h/mL）に近い値が得られた。また、血中 SMN タンパク濃度の増加率について、中央値において目標とする約 2 倍の増加を達成した（6.2.5.1 参照）。
- BP39056 試験について、Part 1 では、1～7 カ月齢の SMA 患者に本剤 0.00126～0.25 mg/kg を 1 日 1 回経口投与し（表 39）、14 及び 15 例目の被験者が 4 週間投与を完了した時点で Part 2 の用量を選択した。当該時点で得られている薬物動態データを用いて、PPK 解析³³⁾を実施し、構築された PPK モデルを用いて $AUC_{0-24h,ss}$ を推定した。その結果、5 カ月齢以上の乳児患者に本剤 0.2 mg/kg を 1 日 1 回経口投与したときの平均 $AUC_{0-24h,ss}$ は 2020 ng·h/mL と推定された。また 3 カ月齢以上 5 カ月齢未満の乳児患者に本剤 0.08 mg/kg を 1 日 1 回経口投与したときの平均 $AUC_{0-24h,ss}$ は 1650 ng·h/mL となると推定され、当該曝露量は 5 カ月齢以上の乳児患者に本剤 0.2 mg/kg を投与する場合の予測曝露量よりもやや低いものの、用量選択時点で 3 カ月齢以上 5 カ月齢未満の被験者は 4 例と限られていたことから、Part 2 では当該年齢層の被験者に対しては 0.08 mg/kg から開始することとした。
- BP39056 試験の Part 1 では 1 カ月齢以上 3 カ月齢未満の被験者の薬物動態データは得られなかったことから、Part 2 の当該年齢層の被験者に対してはより低用量である本剤 0.04 mg/kg から開始することとした。Part 2 では各被験者の薬物動態データを確認しながら、目標曝露量（平均 $AUC_{0-24h,ss}$: 2000 ng·h/mL）が得られると予測される用量まで漸増することとした。Part 2 の用量検討時点までの安全性データに特段の問題は認められなかった。
- 1～7 カ月齢の SMA 患者を対象とした Part 2 では、本剤の開始用量として、1 カ月齢超 3 カ月齢未満の被験者では 0.04 mg/kg、3 カ月齢以上 5 カ月齢未満の被験者では 0.08 mg/kg、5 カ月齢以上の被験者では 0.2 mg/kg が選択され、各被験者の薬物動態データに基づき、目標曝露量（平均 $AUC_{0-24h,ss}$: 2000 ng·h/mL）が得られる用量まで漸増した。その結果、投与 12 カ月後までにすべての被験者は 0.2 mg/kg に調整され、Part 2 における薬物動態データを用いた PPK モデルに基づき算出された薬物動態パラメータは表 28 のとおりであり、投与 12 カ月後における $AUC_{0-24h,ss}$ （平均値）は 1900 ng·h/mL と推定され、目標曝露量（平均 $AUC_{0-24h,ss}$: 2000 ng·h/mL）に近い値が得られた。また、血中 SMN タンパク濃度の増加率について、中央値において目標とする約 2 倍の増加を達成した（6.2.5.2 参照）。
- 以上より、本薬の曝露量及び血中 SMN タンパク濃度の観点から、BP39055 試験及び BP39056 試験の Part 2 における用法・用量を設定し、各臨床試験に組み入れられた SMA 患者においては、期待される本薬の曝露量及び血中 SMN タンパク濃度の増加が確認できたことから、当該用法・用量を基に申請用法・用量を設定することは、臨床薬理学的な観点から適切と考えると説明した。

33) BP39056 試験の Part 1 で得られた血漿中未変化体濃度データ（16 例）を用いて予備的な PPK 解析が実施された。3 トランジットコンパートメント吸収モデルを含む線形 2-コンパートメントモデルにより記述された。CL/F、Q/F、Vc/F 及び Vp/F に対する共変量として体重（時間によって変動）が、CL/F 及び Vc/F に対する共変量として SMA 病型が選択された。

機構は、本薬の曝露量及び血中 SMN タンパク濃度に基づき、臨床薬理学的観点から、BP39055 試験及び BP39056 試験の Part 2 における用法・用量を設定したことに問題はないが、本剤の用法・用量の適切性については、各臨床試験における有効性及び安全性の成績を踏まえ 7.R.6 項で引き続き検討する。

6.R.4 肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与について以下のように説明している。

- 外国人肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（参考 CTD 5.3.3.3-1: BP40995 試験）において、肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、軽度肝機能障害被験者では 0.950 [0.695, 1.30] 及び 0.802 [0.627, 1.03]、中等度肝機能障害被験者では 1.20 [0.962, 1.49] 及び 1.08 [0.830, 1.39] であった（6.2.3.1 参照）。
- BP40995 試験において、軽度及び中等度の肝機能障害被験者の安全性について、特段の問題は認められなかった（6.2.3.1 参照）。
- SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験）及び海外第 II 相試験（参考 CTD 5.3.5.2-3~4: BP39054 試験）における肝機能障害³⁴⁾の有無別の本剤投与時における有害事象の発現状況は表 32 のとおりであり、個別の事象も含めて肝機能障害の有無別における有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。なお、これらの臨床試験では重度の肝機能障害患者は対象とされていない。

表 32 肝機能障害の有無別の本剤投与時における有害事象の発現状況の概要
(BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験、安全性解析対象集団)

	BP39055 試験 Part 2 ^{a)}		BP39056 試験 Part 2		BP39054 試験	
	肝機能正常患者	肝機能障害患者	肝機能正常患者	肝機能障害患者	肝機能正常患者	肝機能障害患者
評価例数	162	17	14	27	136	37
全有害事象	144 (88.9)	14 (82.4)	14 (100)	27 (100)	96 (70.6)	29 (78.4)
重篤な有害事象	36 (22.2)	1 (5.9)	8 (57.1)	16 (59.3)	11 (8.1)	3 (8.1)

発現例数（割合（%））、a) 本剤総投与期間（二重盲検期間におけるプラセボ投与時のデータは除外）

- 以上より、軽度及び中等度肝機能障害被験者における本剤の薬物動態に大きな影響は認められておらず、SMA 患者を対象とした臨床試験においても肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況に大きな差は認められなかったことから、軽度及び中等度肝機能障害患者に対して本剤の用法・用量の調整を行う必要はないと考える。
- 本薬の代謝には FMO1、FMO3 及び CYP3A が関与すること（6.2.1 参照）から、重度の肝機能障害が曝露量に及ぼす可能性は否定できないものの、本薬の曝露量と安全性について明確な関連は認められていないこと³⁵⁾、及び上記の肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況の結果を踏まえると、重度の肝機能障害患者についても用法・用量の調整なく本剤の投与は可能であると考えられる。ただし、いずれの臨床試験においても重度の肝機能障害被験者に対する投与経験は得られておらず、重度の肝機能障害が薬物動態に影響を及ぼす可能性は否定できないため、添付文書において重度の肝機能障害のある患者は臨床試験で除外されたことを注意喚起する予定である。

34) 肝機能障害を有する被験者を、ベースライン時の AST 及び ALT の値が、AST の正常値の上限あるいは ALT の正常値の上限のいずれか又は両方を超える被験者と定義された。

35) BP39055 試験及び BP39056 試験の Part 2 の結果を基に、12 カ月の投与期間における血漿中本薬濃度の平均値と重篤な有害事象の発現との関係について検討した結果、重篤な有害事象発現例と非発現例で血漿中本薬濃度の平均値に明確な差異は認められなかった（CTD 5.3.3.5-2）。

機構は、以下のように考える。BP40995 試験における軽度及び中等度肝機能障害による本薬の薬物動態への影響等を踏まえると、軽度及び中等度肝機能障害患者に対して本剤の用法・用量の調整を行う必要はないとの申請者の説明は受入れ可能である。重度の肝機能障害患者において本薬の曝露量が上昇する可能性はあるものの、軽度及び中等度肝機能障害による本薬の薬物動態への影響は小さいこと、本剤の臨床試験において曝露量と安全性について明確な関連は認められていないこと、肝機能障害患者で臨床上問題となる有害事象は認められていないことを踏まえると、重度の肝機能障害患者においても用法・用量の調整なく本薬の投与は可能であるとの申請者の説明は受入れ可能である。ただし、添付文書の注意喚起の内容について、重度の肝機能障害のある患者は臨床試験で除外されたことに加えて、重度の肝機能障害患者では本薬の曝露量が高まるおそれがあることについても注意喚起することが適切である。

6.R.5 QT/QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについて

機構は、QT/QTc 間隔延長作用の検討における曝露量設定について説明した上で、本剤の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、QT/QTc 間隔延長作用の検討における曝露量設定について、以下のように説明した。

- 今般実施した臨床試験では、カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験における無毒性量における曝露量を超えないよう曝露量上限³⁶⁾を設定した (6.R.3 参照)。
- SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) の用量探索パート (Part 1) の結果に基づき、検証パート (Part 2) においては毒性試験から設定した目標曝露量の上限付近となる用法・用量が選択されたことから (6.R.3 参照)、本申請において提出した臨床試験では、ICH E14 ガイドラインに基づいて、臨床用量投与時に想定される最大曝露量を超える状況における本薬の QT/QTc 間隔への影響は検討できていない。

その上で申請者は、本剤の QT/QTc 間隔延長リスク及び催不整脈リスクについて以下のように説明した。

- hERG 試験において、本薬は 4.7 $\mu\text{mol/L}$ まで hERG 電流に影響は及ぼさず、当該濃度は臨床用量投与時における曝露量の 94.7 倍であった (3.3 参照)。またサルを用いた心血管系の安全性薬理試験において、本薬は 7.5 mg/kg まで血圧、心拍数及び心電図パラメータに影響を及ぼさず、当該用量投与時の曝露量は臨床用量投与時における曝露量の 6.7 倍であった (3.3 参照)。
- 健康成人を対象とした第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1-1: BP29840 試験、CTD 5.3.3.1-2: NP39625 試験) 並びに SMA 患者を対象とした第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.2-3~4: BP39054 試験) 及び第 II/III 相試験 (BP39056 試験の検証パート (Part 2)) における血漿中未変化体濃度とベースラインからの QTcF 変化量との関係は図 1 のとおりであり、これらの臨床試験における曝露量の範囲内では本剤投与による QTc 間隔延長は認められなかった。

36) 健康成人を対象とした BP29840 試験及び NP39625 試験：平均 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ として 1500 h•ng/mL

SMA 患者を対象とした BP39055 試験、BP39056 試験、BP39054 試験：平均 $\text{AUC}_{0-24\text{h,ss}}$ として 2000 h•ng/mL

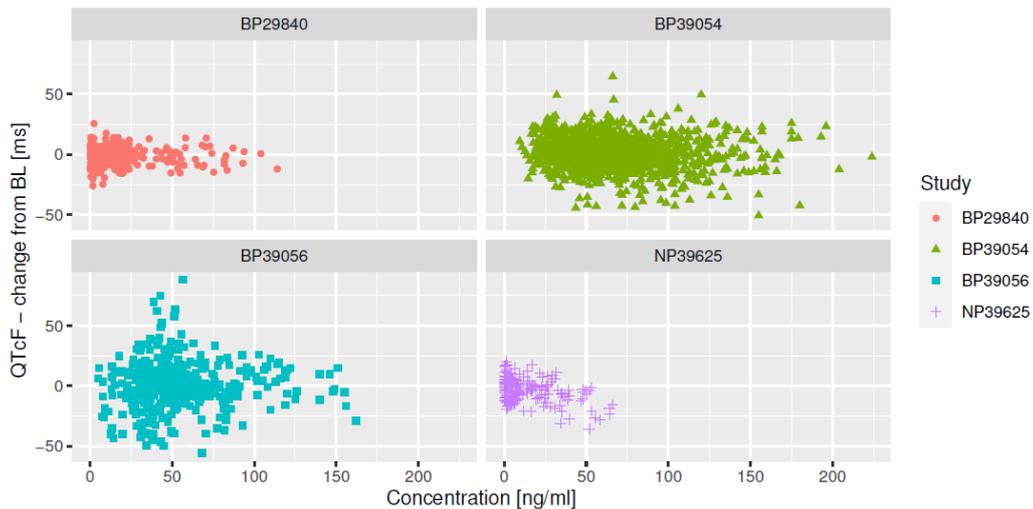


図1 血漿中本薬濃度とQTcF間隔のベースラインからの変化量との関係
(BP29840試験、NP39625試験、BP39054試験、BP39056試験 Part 2)

- SMA患者を対象とした臨床試験（BP39055試験、BP39056試験及びBP39054試験）での心電図測定におけるQTcF間隔のカテゴリカル解析の結果は表33のとおりであり、BP39055試験の検証パート（Part 2）において本剤群とプラセボ群で発現状況に差異は認められなかった。また各試験においてQTcF間隔の絶対値が500 msecを超える又はベースラインからの変化量が60 msecを超えた被験者が一部認められたが、いずれの被験者も本剤投与期間中の1～3時点でのみ認められただけであり、MedDRA SMQ「Torsades de pointes/QT延長」又はMedDRA SOC「心臓障害」に該当する有害事象は認められなかったことから、本剤のQT/QTc間隔延長作用を示唆するものではないと考える。

表33 臨床試験におけるQTcF間隔のカテゴリカル解析結果（BP39054試験、BP39055試験、BP39056試験）

		BP39055試験				BP39056試験		BP39054試験
		用量探索パート (Part 1)	検証パート (Part 2)			用量探索パート (Part 1)	検証パート (Part 2)	
			二重盲検期間 プラセボ群	本剤群	本剤総投与期間 ^{a)}			
評価例数		51	60	120	179	21	41	173
QTcF 間隔の絶対値 (msec)	>450	4 (7.8)	2 (3.3)	3 (2.5)	7 (3.9)	2 (9.5)	0	0
	>480	1 (2.0)	1 (1.7)	2 (1.7)	3 (1.7)	0	0	0
	>500	0	0	2 (1.7)	2 (1.1)	0	0	0
ベースラインからのQTcF 間隔の変化量 (msec)	>30	14 (27.5)	6 (10.0)	9 (7.5)	17 (9.5)	12 (57.1)	11 (26.8)	5 (2.9)
	>60	4 (7.8)	3 (5.0)	4(3.3)	9 (5.0)	4 (19.0)	3 (7.3)	0

該当例数（該当割合（%））、各投与期間中に一度でも該当した被験者を集計

a) 二重盲検期間におけるプラセボ投与時のデータは除外

- SMA患者を対象とした臨床試験（BP39055試験、BP39056試験及びBP39054試験）においてMedDRA SMQ「Torsades de pointes/QT延長」に該当する有害事象は、BP39056試験の用量探索パート（Part 1）で3例（心停止2例、意識消失1例）、BP39056試験の検証パート（Part 2）で1例（心停止）、BP39054試験で1例（失神）に認められたが、いずれも治験薬との関連はなしとされ、臨床経過からも本剤のQT/QTc間隔延長作用を示唆するような事象ではなかった。また健康成人を対象とした臨床試験においてはMedDRA SMQ「Torsades de pointes/QT延長」に該当する有害事象は認められていない。
- 以上より、臨床用量投与時に想定される最大曝露量を超える状況における本薬のQT/QTc間隔への影響は検討できていないものの、現時点で得られている非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づくと本剤の臨床用量投与時における曝露量の範囲ではQT/QTc間隔延長・催不整脈リスクは小さいと考える。

- 一方、米国食品医薬品局における本剤の審査過程で、米国承認申請時に提出した心電図データは本剤の QTc 間隔延長リスクを特徴付ける上では十分ではないと判断され、Post Marketing Requirements として ICH E14 ガイドラインに準拠した QT/QTc 評価試験の実施が要求されたことから、海外において QT 間隔に対する影響を評価することを目的に、健康成人を対象にモキシフロキサシンを陽性対照とする QT/QTc 評価試験³⁷⁾を実施予定であり、当該試験成績は 20 年 月に得られる予定である。なお、日本人と外国人における本薬の薬物動態に差異は認められなかったことから（6.R.2 参照）、外国人を対象とする QT/QTc 評価試験成績から日本人における QTc 間隔延長リスクは評価可能と考える。

機構は、以下のように考える。

- 血漿中未変化体濃度とベースラインからの QTcF 変化量との関係を検討したいずれの臨床試験においても、分析感度を確立するための陽性対照群が設定されておらず、治療において予想される最大曝露量の相当倍での反応を裏付ける心電図データも得られていないことから、今般提出された臨床試験から本剤臨床用量投与時における QT/QTc 間隔延長リスクを適切に評価することは困難である。
- 治療において予想される最大曝露量は、非臨床毒性試験成績の無毒性量における曝露量を基にした曝露量上限付近であり、非臨床毒性試験では不可逆的な網膜毒性所見が認められていることから、臨床試験において当該曝露量の相当倍での反応を裏付ける心電図データを得ることが困難であったことは理解できるものの、当該状況であれば、本来は、陽性対照群を設定して本剤の QT/QTc 間隔延長リスクを適切に評価可能な臨床試験を承認申請前に別途実施すべきであった。
- しかしながら、申請者の説明において提示された非臨床試験成績及び臨床試験成績からは、明らかな QT/QTc 間隔延長及び催不整脈リスクは示唆されていないことを踏まえ、SMA は生命を脅かす極めて重篤な疾患であり、治療の選択肢をいち早く提供することも重要であることを考慮すると、海外で実施予定の QT/QTc 評価試験成績を製造販売後に提出することでもやむを得ない。
- 以上より、製造販売後において QT/QTc 間隔延長及び催不整脈に関する有害事象の発現状況については情報収集するとともに、当該試験成績が得られた時点で速やかに追加の安全対策の必要性を検討する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 34 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、以下では、第 I 相試験以外の主な試験成績を記載する（NP39625 試験の安全性及び薬物動態については 6.2.2.1 参照）。

37) 用量漸増パートである Part A 及び心電図評価パートである Part B から構成され、Part A において本剤 36 又は 50 mg を単回投与し、SMA 患者に臨床推奨用量を投与するときの曝露量が得られる健康成人における用量を決定した後に、Part B においてモキシフロキサシンを陽性対照とした無作為化 3 期クロスオーバー試験を実施することが計画されている。

表 34 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	NP39625 試験 5.3.3.1-2	I	日本人健康成人	24 例	本剤 2、6、12 mg 又はプラセボを単回経口投与	安全性 薬物動態 薬力学
	国際共同	BP39055 試験 5.3.5.1-1 5.3.5.1-2 5.3.5.1-3	II/III	II型及びIII型 SMA 患者	Part 1: 51 例 Part 2: 180 例	Part 1: 年齢区分に応じて以下を 1 日 1 回経口投与 [*] (12~25 歳) 本剤 3、5 mg 又はプラセボ (2~11 歳) 本剤 0.02、0.05、0.25 mg/kg 又はプラセボ ※Part 2 での用量決定後は Part 2 の用法・用量で投与 Part 2: 体重に応じて以下を 1 日 1 回経口投与 (体重 20 kg 未満) 本剤 0.25 mg/kg 又はプラセボ (体重 20 kg 以上) 本剤 5 mg 又はプラセボ	有効性 安全性 薬物動態 薬力学
	国際共同	BP39056 試験 5.3.5.2-1 5.3.5.2-2	II/III	I 型 SMA 患者	Part 1: 21 例 Part 2: 41 例	Part 1: 以下を 1 日 1 回経口投与 [*] 本剤 0.00126、0.0106、0.04、0.08、0.2 又は 0.25 mg/kg ※Part 2 での用量決定後は Part 2 の用法・用量で投与 Part 2: 年齢区分に応じて以下を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 0.2 mg/kg まで増量された。 (1 カ月齢超 3 カ月齢未満) 本剤 0.04 mg/kg (3 カ月齢以上 5 カ月齢未満) 本剤 0.08 mg/kg (5 カ月齢以上) 本剤 0.2 mg/kg	有効性 安全性 薬物動態 薬力学
参考	海外	BP39054 試験 5.3.5.2-3 5.3.5.2-4	II	I~III型 SMA 患者	174 例	年齢区分及び体重に応じて以下を 1 日 1 回経口投与 (6 カ月齢~2 歳未満) 本剤 0.2 mg/kg (2 歳以上かつ体重 20 kg 未満) 本剤 0.25 mg/kg (2~60 歳かつ体重 20 kg 以上) 本剤 5 mg	安全性 薬物動態 薬力学

7.1 国際共同第 II/III 相試験① (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験<2016 年 10 月~継続中 (中間集計 2019 年 1 月、主要解析 2019 年 9 月、更新版 2020 年 1 月データカットオフ)>)

II 型及び III 型 SMA 患者を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、用量探索パートである Part 1 及び検証パートである Part 2 から構成される臨床試験が実施された (薬物動態及び薬力学については 6.2.5.1 参照)。

① 用量探索パート (Part 1)

2~25 歳の II 型及び III 型 SMA 患者³⁸⁾ (目標症例数: 36~72 例) を対象に、検証パート (Part 2) の用量を決定することを目的として、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が海外 4 カ国³⁹⁾ で実施された。二重盲検期間 (最低 12 週) 及び実薬投与期間 (投与 24 カ月後まで)⁴⁰⁾ から構成され、実薬投与期間を完了した後、非盲検継続投与期間⁴¹⁾ に移行することが可能とされた。年齢グループ (グループ A: 12~25 歳、グループ B: 2~11 歳) ごとに、用量検討コホート (コホート 1: 用量レベル 1、コホート 2: 用量レベル 2) を設定し、被験者は各コホート内のプラセボ群又は本剤群に 1:2 の比で無作為に割り付けられた。

用法・用量について、試験中に得られる薬物動態データ等に基づき、目標曝露量 (用量レベル 1: $AUC_{0-24h,ss}$ 700 ng・h/mL⁴²⁾、用量レベル 2: 平均 $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng・h/mL⁴³⁾ を超えない範囲で最大の SMN タンパクの発現増加が得られると予測される曝露量) が得られると予測された用量が 1 日 1 回経口投与された (表 35)。また、コホート B3 の 9 例目の被験者が二重盲検期間の 4 週間投与を完了した時点の

38) 5 番染色体の長腕 (5q) に変異がある常染色体劣性の SMA と確定診断された患者 (SMN1 遺伝子について、ホモ接合性の欠失が存在する又は機能喪失が予想されるヘテロ接合体であることが遺伝学的に確認されている、かつ II 型又は III 型 SMA に起因する病歴、臨床症状が認められる)。歩行可能及び歩行不能患者のいずれも対象とされた。

39) イタリア、ドイツ、フランス、ベルギー

40) 各コホートの全被験者が 12 週間の二重盲検期間を完了した段階で、当該コホートのデータに基づき、実薬投与期間に移行し、プラセボ群に対する本剤投与が開始された。

41) 最大 3 年間、検証パート (Part 2) の用法・用量で本剤を継続投与された。

42) SMA 患者における SMN タンパク量、本薬の非臨床試験成績等に基づき、SMN タンパク量がベースラインから 2 倍に上昇すると予測される曝露量

43) 本薬の非臨床毒性試験成績における無毒性量に相当する曝露量 (5.2 参照)

本剤の安全性、薬物動態及び薬力学の結果から、検証パート（Part 2）の用量が決定（体重 20 kg 未満：0.25 mg/kg、体重 20 kg 以上：5 mg）された（詳細は 6.R.3 参照）。

表 35 投与群及び用量（BP39055 試験 Part 1）

年齢 グループ	コホート名 (用量レベル)	投与群	投与 例数	治験薬及び用量	
				二重盲検期間（最低 12 週）	実薬投与期間（投与 24 カ月まで） ^{a)}
A (12～25 歳)	A1 ^{b)} (レベル 1)	プラセボ	3	プラセボ	本剤 3 mg 本剤 5 mg 本剤 0.15 mg/kg Part 2 の用量 体重 20 kg 未満：本剤 0.25 mg/kg 体重 20 kg 以上：本剤 5 mg
		本剤	7	本剤 3 mg	
	A2 ^{c)} (レベル 2)	プラセボ	3	プラセボ	
		本剤	7	本剤 5 mg	
B (2～11 歳)	B1 ^{d)} (レベル 1)	プラセボ	3	プラセボ	
		本剤	7	本剤 0.02 mg/kg で開始後、 0.05、0.15 mg/kg の順に増量	
	B2 ^{d)} (レベル 1)	プラセボ	4	プラセボ	
		本剤	7	本剤 0.05 mg/kg で開始後、0.15 mg/kg に増量	
	B3 ^{c)} (レベル 2)	プラセボ	3	プラセボ	
		本剤	7	本剤 0.25 mg/kg	

- a) 各コホートの少なくとも 9 例の被験者が 12 週間の二重盲検期間を完了した段階で、当該コホートのデータに基づき、実薬投与期間に移行しプラセボ群に対する本剤投与が開始された。また、全コホートの少なくとも 9 例の被験者が 12 週間の二重盲検期間を完了し、かつ Part 2 の用量が決定された段階で、Part 1 の全被験者は Part 2 の用量に切り替えられた。
- b) 健康成人データを用いた PBPK モデルに基づき目標曝露量（AUC_{0-24h,ss}：700 ng・h/mL）が得られると予測された本剤 3 mg が投与された。
- c) 前のコホートの薬物動態データに基づき目標曝露量（平均 AUC_{0-24h,ss}：2000 ng・h/mL）が得られると予測された用量（A2：本剤 5 mg、B3：本剤 0.25 mg/kg）が投与された。
- d) コホート A1 の薬物動態データに基づき 2～11 歳患者において目標曝露量（AUC_{0-24h,ss}：700 ng・h/mL）が得られると予測された 0.02 mg/kg が投与されたが、実測値が予測値よりも低かったため、追加のコホート（コホート B2、開始用量 0.05 mg/kg）が設定されるとともに、コホート B1 の用量が 0.05 mg/kg に増量された。さらに薬物動態データに基づきコホート B1 及び B2 の用量が 0.15 mg/kg に増量された。

無作為化され治験薬が投与された 51 例（プラセボ群 16 例、本剤群 35 例）全例が安全性解析対象集団とされた。データカットオフ時点（2020 年 1 月：Part 1 の全被験者が Part 2 の用量に切り替えてから 24 カ月投与を完了した時点）における中止例は、実薬投与期間における 1 例のみであり、中止理由は同意撤回であった。

二重盲検期間における投与 12 週時までの有害事象は、プラセボ群（全コホート）56.3%（9/16 例）、コホート A では、本剤 3 mg（コホート A1）群 57.1%（4/7 例）、本剤 5 mg（コホート A2）群 85.7%（6/7 例）、コホート B では、本剤（コホート B1）群 57.1%（4/7 例）、本剤（コホート B2）群 71.4%（5/7 例）、本剤（コホート B3）群 57.1%（4/7 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群（全コホート）1 例（嘔吐）のみ認められた。治験薬と関連ありとされた有害事象はプラセボ群（全コホート）18.8%（3/16 例）、本剤 3 mg（コホート A1）群 42.9%（3/7 例）、本剤 5 mg（コホート A2）群 14.3%（1/7 例）、本剤（コホート B1）群 14.3%（1/7 例）、本剤（コホート B2）群 14.3%（1/7 例）、本剤（コホート B3）群 28.6%（2/7 例）に認められ、本剤群における主な事象は発疹（3 例）であった。

本剤総投与期間⁴⁴⁾における有害事象は 96.1%（49/51 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 29.4%（15/51 例）（肺炎 3 例、大腿骨骨折 2 例、慢性呼吸不全・胃腸炎・マイコプラズマ性肺炎、上気道感染、溺水、脱水・インフルエンザ、虫垂炎、悪心・嘔吐、脳震盪、嘔吐・食欲減退、食道炎、心房細動・気道感染各 1 例）に認められ、いずれも治験薬と関連なしとされた。治験薬と関連ありとされた有害事象は 23.5%（12/51 例）に認められ、主な事象は発疹（3 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

44) 2020 年 1 月データカットオフまでのいずれかの用量の本剤が投与されている期間のデータを用いて集計され、二重盲検期間におけるプラセボ投与中のデータは除外された。

② 検証パート (Part 2)

2～25歳の歩行不能⁴⁵⁾なII型及びIII型SMA患者³⁸⁾(目標症例数168例⁴⁶⁾:プラセボ群56例、本剤群112例)における本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が日本を含む14カ国⁴⁷⁾で実施された。Part 2に登録された最終被験者が12カ月の評価を完了した時点で主要解析が実施された。二重盲検期間(12カ月)及び実薬投与期間(12カ月)から構成され、実薬投与期間を完了した後、非盲検継続投与期間⁴¹⁾に移行することが可能とされた。

用法・用量について、被験者をプラセボ群、本剤群に1:2の比で割り付けた⁴⁸⁾後、二重盲検下でプラセボ又は本剤(体重20kg未満:0.25mg/kg、体重20kg以上:5mg)を1日1回⁴⁹⁾12カ月間経口投与された(二重盲検期間)。その後、両群とも本剤(体重20kg未満:0.25mg/kg、体重20kg以上:5mg)を1日1回12カ月間経口投与された(実薬投与期間)。

無作為化され治験薬が投与された180例(プラセボ群60例、本剤群120例)全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団であるITT集団とされた。データカットオフ時点(2020年1月)における中止例は、二重盲検期間の4例(プラセボ群1例、本剤群3例)であり、中止理由はいずれも他の治療への切替であった。

主要評価項目とされた投与12カ月後におけるMFM32合計スコア⁵⁰⁾のベースラインからの変化量は表36のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較し統計学的に有意な改善が認められた。

表36 投与12カ月後におけるMFM32合計スコアのベースラインからの変化量(BP39055試験Part 2二重盲検期間、ITT集団)

投与群	MFM32合計スコア		変化量 ^{b),c)}	群間差[95%CI] ^{c)}	両側p値 ^{d)}
	ベースライン ^{a)}	投与12カ月後 ^{a)}			
プラセボ群	47.35 ± 10.12 (59)	47.14 ± 10.87 (58)	-0.19 ± 0.52	1.55 [0.30, 2.81]	0.0156
本剤群	45.48 ± 12.09 (115)	47.34 ± 11.96 (112)	1.36 ± 0.38		

a) 平均値±標準偏差(評価例数)、b) 調整済み平均値±標準誤差

c) ベースライン値、投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値と時点の交互作用、無作為化時の年齢を固定効果とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定したMMRM

d) 有意水準両側0.05

二重盲検期間における有害事象はプラセボ群91.7%(55/60例)及び本剤群92.5%(111/120例)に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表37のとおりであり、いずれも治験薬と関連なしとされた。

表37 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況(BP39055試験Part 2二重盲検期間、安全性解析対象集団)

本剤群 20.0% (24/120例)	発熱、肺炎・ウイルス性上気道炎・インフルエンザ、肺炎・無気肺・肺手術・菌血症、肺炎、胃腸炎・ウイルス性下気道感染、熱性痙攣、胃腸炎、細菌性肺炎、転倒・肺炎、上気道感染、肺炎、肺炎・喉頭炎、菌血症、水腎症・腎結石症・肺炎、誤嚥性肺炎、大腿骨骨折、気管支炎、便秘、肺炎・発熱、誤嚥、肺炎、医療機器による疼痛、インフルエンザ、肺炎・喘息各1例
プラセボ群 18.3% (11/55例)	呼吸不全、睡眠時無呼吸症候群・酸素飽和度低下、胃腸炎、肺炎、リンパ節感染、虫垂炎、ウイルス性下気道感染、腎結石症・腎結石除去、脱水・胃腸炎、大腿骨骨折、肺炎各1例

45) 支えなしでは10m以上歩行することができないと定義された。

46) 主要評価項目である12カ月時点でのMFM合計スコアのベースラインからの平均変化量について、真の群間差を3、共通の標準偏差を6と仮定して、両側有意水準5%のもと少なくとも80%の検出力で有意差を検出するために必要な症例数

47) 日本、フランス、イタリア、スペイン、ベルギー、カナダ、ポーランド、中国、アメリカ、ブラジル、クロアチア、ロシア、セルビア、トルコ

48) 年齢群(無作為化時点での年齢が2～5歳、6～11歳、12～17歳、18～25歳)を因子とした層別割付が実施された。

49) 来院日は食後に投与、来院日以外は朝の食事とともに服用することと規定し、服用しなかったことに気付いた時間が12時前であればその時点で通常の1回量を服用し、12時以降であればその日は服用しないよう規定された。

50) 神経筋疾患患者における運動機能能力を評価するための尺度であり、以下の3つの次元(D)の計32項目からなる。各項目を4段階(0:開始できない又は開始時の姿勢を維持できない、1:部分的に実施できる、2:不完全ながらも実施できる、3:完全かつ「正常に」実施できる)でスコア化し、32項目の合計スコア(0～96点)を0～100点の尺度に変換して表す。

・D1(13項目):起立及び移動に関する機能を評価する。

・D2(12項目):マット及び椅子の上で被験者に立位及び坐位をとらせて体幹筋及び近位筋の機能を評価する。

・D3(7項目):遠位筋の運動機能を評価する。

治験薬と関連ありとされた有害事象は、プラセボ群 10.0% (6/60 例) 及び本剤群 13.3% (16/120 例) に認められ、主な事象は悪心 (プラセボ群 0 例、本剤群 2 例、以下同順)、口腔内潰瘍形成 (0、2 例)、上気道感染 (0、2 例)、頭痛 (1 例、2 例) であった。

本剤総投与期間⁴⁴⁾における有害事象は 88.3% (158/179 例) に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 38 のとおりであり、いずれも治験薬と関連なしとされた。

表 38 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況^{a)} (BP39055 試験 Part 2 本剤総投与期間、安全性解析対象集団)

20.7% (37/179 例)	肺炎 6 例、発熱、肺炎・ウイルス性上気道炎・インフルエンザ、肺炎・無気肺・肺手術・菌血症、胃腸炎・ウイルス性下気道感染・ウイルス性上気道感染、熱性痙攣、帯状疱疹、胃腸炎・上気道感染・嘔吐・脱水、脳炎、細菌性肺炎、転倒・肺炎、上気道感染、脳挫傷・挫傷、胃炎、肺炎・喉頭炎、菌血症、血尿、医療機器関連感染・感染性血栓症、水腎症・腎結石症・肺炎、部分発作、誤嚥性肺炎・腎盂腎炎、大腿骨骨折、気管支炎、便秘、肺炎・発熱、背部痛、誤嚥・気道感染、医療機器による疼痛、インフルエンザ、胃炎、肺炎・喘息・マイコプラズマ性肺炎、消化管感染・発熱各 1 例
---------------------	--

a) 表 37 と重複症例あり

治験薬と関連ありとされた有害事象は 11.7% (21/179 例) に認められ、主な事象は悪心、下痢、頭痛 (以上 3 例)、口腔内潰瘍形成、上気道感染 (以上 2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温) 及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.2 国際共同第 II/III 相試験② (CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験 <2016 年 12 月~継続中 (中間集計 2019 年 2 月、主要解析 2019 年 11 月データカットオフ) >)

I 型 SMA 患者を対象とした本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、用量探索パートである Part 1 及び検証パートである Part 2 から構成される臨床試験が実施された (薬物動態及び薬力学については 6.2.5.2 参照)。

① 用量探索パート (Part 1)

1~7 カ月齢の I 型 SMA 患者⁵¹⁾ (目標症例数 8~24 例) を対象に、検証パート (Part 2) の用量を決定することを目的として、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する非盲検単群用量漸増試験が海外 5 カ国⁵²⁾ で実施された。24 カ月間の投与を完了した後、非盲検継続投与期間⁴¹⁾に移行することが可能とされた。

用法・用量について、用量検討コホート (コホート 1: 用量レベル 1、コホート 2: 用量レベル 2) を設定し、試験中に得られる薬物動態データ等に基づき、用量レベルごとの目標曝露量 (用量レベル 1: $AUC_{0-24h,ss}$ 700 ng·h/mL⁴²⁾、用量レベル 2: 平均 $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng·h/mL⁴³⁾ を超えない範囲で最大の SMN タンパクの発現増加が得られると予測される曝露量) が得られると予測された用量を 1 日 1 回 24 カ月間経口投与された (表 39)。また、用量探索パート (Part 1) の 14 及び 15 例目の被験者が 4 週間投与を完了した時点の本剤の安全性、薬物動態及び薬力学の結果から、検証パート (Part 2) の開始用量が決定 (1 カ月齢超 3 カ月齢未満: 0.04 mg/kg、3 カ月齢以上 5 カ月齢未満: 0.08 mg/kg、5 カ月齢以上: 0.2 mg/kg) された (詳細は 6.R.3 参照)。

51) 主な選択基準は①5 番染色体の長腕 (5q) に変異がある常染色体劣性の SMA と確定診断された患者 (SMN1 遺伝子について、ホモ接合性の欠失が存在する又は機能喪失が予想されるヘテロ接合体であることが遺伝学的に確認されている、かつ I 型 SMA に起因する病歴、臨床症状 (筋緊張低下、深部腱反射の消失又は舌の線維束性収縮が生後 28 日~3 カ月以内に認められ、支えなしで坐位を保持できない) が認められる)、②SMN2 遺伝子を 2 コピー有する患者、とされた。

52) イタリア、米国、ベルギー、フランス、スイス

表 39 用量 (BP39056 試験 Part 1)

コホート名 (用量レベル)	投与 例数	本剤の用量 (月齢は登録時)
コホート 1 (レベル 1)	4	0.00126 ^{a),b)} (単回) 又は 0.08 mg/kg で開始し、0.0106 ^{b)} 、0.08 ^{b)} 、0.2 ^{c)} 、0.25 mg/kg ^{c)} の順に増量
コホート 2 (レベル 2)	17	5 カ月齢未満: 0.04、0.08 又は 0.2 mg/kg ^{d)} で開始後、0.2 ^{c)} 、0.25 mg/kg ^{c)} の順に増量 5 カ月齢以上: 0.08、0.2 又は 0.25 mg/kg ^{e)} で開始後、0.25 mg/kg ^{e)} まで増量

a) PBPK モデルに基づき用量レベル 1 の目標曝露量の 10 分の 1 以下の曝露量となると予測された用量 (0.00106 mg/kg) とされたが、投与ミスにより 0.00126 mg/kg が投与された。

b) 1 例目のみ

c) 治験実施計画書改訂版 (2018 年 4 月 6 日) より、各被験者の薬物動態データに基づき Part 2 の用量に変更することが可能とされた。

d) 3 例に 0.04 mg/kg 投与後、薬物動態データ等に基づき 0.2 mg/kg に増量し、以降の被験者における開始用量は 0.2 mg/kg とされたが、0.2 mg/kg 投与後の実測値が予測値よりも高かったため、0.08 mg/kg に減量し、以降の開始用量は 0.08 mg/kg とされた。

e) 1 例に 0.08 mg/kg 投与後、薬物動態データ等に基づき 0.25 mg/kg に増量し、以降の被験者における開始用量は 0.25 mg/kg とされたが、0.25 mg/kg 投与後の実測値が予測値よりも高かったため、0.2 mg/kg に減量し、以降の開始用量は 0.2 mg/kg とされた。

登録され本剤が投与された 21 例 (コホート 1: 4 例、コホート 2: 17 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。主要解析データカットオフ時点 (2019 年 11 月) における中止例は 4 例 (コホート 1: 1 例、コホート 2: 3 例) であり、中止理由は疾患進行 2 例、死亡、同意撤回各 1 例であった。

有害事象⁵³⁾は、コホート 1 では全例、コホート 2 では 94.1% (16/17 例) に認められた。死亡は 4 例 (コホート 1: ウイルス性気道感染 1 例、コホート 2: 心停止・呼吸不全、気道感染、心停止・閉塞性気道障害・低酸素症各 1 例) であり、いずれも治験薬との関連なしとされた。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 40 のとおりであった。

表 40 死亡以外の重篤な有害事象の一覧 (BP39056 試験 Part 1、安全性解析対象集団)

コホート 1 75% (3/4 例)	急性呼吸不全・肺炎、脱水・低血糖、肺炎・好中球減少症 ^{a)} ・インフルエンザ・気道感染
コホート 2 52.9% (9/17 例)	低酸素症・誤嚥性肺炎・呼吸窮迫・急性呼吸不全・下気道感染・肺炎、発育不全・気管支分泌物貯留・気胸、体重減少、呼吸窮迫・無気肺・ウイルス性気道感染、食欲減退、肺炎、上気道感染、ウイルス性上気道炎

a) 治験薬と関連ありとされた有害事象

治験薬と関連ありとされた有害事象は、コホート 1 では 25.0% (1/4 例)、コホート 2 では 5.9% (1/17 例) に認められ、好中球減少症・斑 (コホート 1) 及び下痢 (コホート 2) 各 1 例であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温) 及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

② 検証パート (Part 2)

1~7 カ月齢の I 型 SMA 患者⁵¹⁾ (目標症例数 40 例⁵⁴⁾) における本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討する非盲検単群試験が日本を含む 10 カ国⁵⁵⁾で実施された。検証パート (Part 2) に登録された最終被験者が 12 カ月の評価を完了した時点で主要解析が実施された。

用法・用量について、本剤 (1 カ月齢超 3 カ月齢未満: 0.04 mg/kg、3 カ月齢以上 5 カ月齢未満: 0.08 mg/kg、5 カ月齢以上: 0.2 mg/kg) を 1 日 1 回⁵⁶⁾経口投与により開始され、0.2 (2 歳未満) 又は 0.25 mg/kg (2 歳以上) まで漸増された。

53) 2019 年 11 月データカットオフデータを用いて集計された。

54) 主要評価項目である投与 12 カ月後に支えなしで 5 秒間坐位を保持できた被験者の割合について、本剤により当該評価項目を満たす被験者の真の割合を 20% と仮定して、閾値 5% との比較で正確二項検定を実施する場合に両側有意水準 10% のもと少なくとも 90% の検出力で有意な結果を得るために必要な症例数

55) イタリア、中国、クロアチア、フランス、ポーランド、ロシア、ブラジル、日本、トルコ、米国

56) 母乳育児中の乳児については授乳後に服用するよう規定し、それ以外の患者については、来院日は食後に投与、来院日以外は朝の食事とともに服用することと規定し、服用しなかったことに気付いた時間が 12 時前であればその時点で通常の 1 回量を服用し、12 時以降であればその日は服用しないよう規定された。

登録され本剤が投与された 41 例全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である ITT 集団とされた。主要解析データカットオフ時点（2019 年 11 月）における中止例は 3 例で、中止理由は死亡 2 例、疾患進行 1 例であった。

主要評価項目とされた投与 12 カ月後における支えなしで 5 秒間坐位を保持できる⁵⁷⁾被験者の割合 [90%CI] は 29.3 [17.8, 43.1] % (12/41 例) であり、90%CI の下限は事前に規定された閾値である 5%⁵⁸⁾ を上回った（片側 p 値<0.0001、正確二項検定、有意水準片側 0.05）。

有害事象⁵³⁾は 41 例全例に認められた。死亡は 3 例（肺炎 2 例及び急性呼吸不全 1 例）に認められ、いずれも治験薬と関連なしとされた。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 死亡以外の重篤な有害事象の一覧（BP39056 試験 Part 2、安全性解析対象集団）

56.1% (23/41 例)	肺炎 7 例、呼吸窮迫・洞性頻脈・気道感染、大腸菌性尿路感染・心停止、嘔吐・ウイルス性気道感染・胃腸炎・脱水、ウイルス性肺炎・細気管支炎・インフルエンザ・肺炎・細気管支炎、気道の炎症・呼吸不全、気管支炎、咽頭炎、細気管支炎・下気道感染、肺炎・無気肺・気管炎、肺炎・気管気管支炎、停留精巣、呼吸不全・肺炎、細菌性肺炎・肺炎、睡眠時無呼吸症候群・誤嚥・筋緊張低下、筋緊張低下、水頭症各 1 例
--------------------	--

治験薬との関連ありとされた有害事象は 17.1%（7/41 例）に認められ、主な事象は斑状丘疹状皮疹、皮膚変色及び便秘各 2 例であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.3 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2-3~4: BP39054 試験<2017 年 3 月～継続中（中間集計①データカットオフ 2018 年 12 月、中間集計②データカットオフ 2020 年 1 月）>）

SMA に対する他の治験薬又は既承認製品の投与歴⁵⁹⁾のある 6 カ月齢～60 歳の I～Ⅲ型 SMA 患者⁶⁰⁾（目標症例数 180 例）を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を検討することを目的とした非盲検単群試験が海外 9 カ国⁶¹⁾で実施された（薬物動態及び薬力学については 6.2.6 参照）。本試験では 24 カ月間の投与を完了した後、非盲検継続投与期間⁴¹⁾に移行することが可能とされた。

用法・用量について、本剤（6 カ月齢以上 2 歳未満：0.2 mg/kg、2 歳以上で体重 20 kg 未満：0.25 mg/kg、2 歳以上で体重 20 kg 以上：5 mg）を 1 日 1 回 24 カ月間経口投与された⁶²⁾。

登録された 174 例全例のうち本剤が投与されなかった 1 例を除く 173 例が安全性解析対象集団とされた。中間集計②データカットオフ時点（2020 年 1 月）における中止例は 4 例であり、中止理由は治験担当医師の判断 3 例、同意撤回 1 例であった。

有害事象⁶³⁾は 72.3%（125/173 例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 8.1%（14/173 例）（脛骨骨折、ウイルス性肺炎、下気道感染・誤嚥性肺炎、上気道感染・呼吸不全、アシドーシス・上気道感染・嘔吐、上気道感染、後側弯症・肺炎・呼吸窮迫・無気肺、大腿骨頸部

57) BSID-Ⅲ粗大運動スケールの項目 22 の評価に従って、「支えなしで 5 秒間座っていること」と定義された。解析にあたり試験中止例又は死亡例は無反応例として取り扱われた。主要評価項目の達成の有無は、中央評価機関における 2 名の独立した評価者が判定し、主要解析には中央評価の判定が採用された。

58) 未治療の I 型 SMA 患者は支えなしで坐位を保持できないことが報告されている（Neuromuscul Disord 2016; 26: 754-9 等）ことを踏まえ設定された。

59) 過去にヌシネルセンナトリウム、オナセムノゲン アベバルボベク、olesoxime（本邦未承認）又は RO6885247 が投与された患者

60) 5 番染色体の長腕（5q）に変異がある常染色体劣性の SMA と確定診断された患者（SMN1 遺伝子について、ホモ接合性の欠失が存在するか、機能喪失が予想されるヘテロ接合体であることが遺伝学的に確認されている、かつ SMA に起因する臨床症状が認められる）

61) フランス、イタリア、米国、英国、ドイツ、ベルギー、オランダ、ポーランド、スイス

62) 試験開始時は 12～60 歳の患者を対象に本剤 3 mg を 1 日 1 回経口投与することとされたが、BP39055 試験及び BP39056 試験成績を踏まえ、対象とする患者の年齢及び用法・用量が変更された。

63) 2020 年 1 月カットオフデータを用いた集計

骨折、ウイルス性上気道感染、呼吸不全、下気道感染、下気道感染・上室性頻脈、インフルエンザ、肺炎各1例)に認められ、上室性頻脈は治験薬と関連ありとされた。

治験薬と関連ありとされた有害事象は、13.3% (23/173例)に認められ、主な事象は下痢(4例)、アフタ性潰瘍(3例)、悪心(3例)、腹痛(2例)、皮膚乾燥(2例)であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数、体温)及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同試験成績に基づく評価について

7.R.1.1 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Ⅱ/Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055試験、CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056試験)に日本から参加するにあたり、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等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。

- 内因性民族的要因について、SMAの病態進行、本剤の標的であるSMN2遺伝子の変異、本剤の主代謝酵素の活性、SMA患者の体重等に関する民族差の有無は報告されていない。なお、BP39055試験及びBP39056試験に日本から参加するにあたっては、事前に日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験(CTD 5.3.3.1-2: NP39625試験)を実施し、日本人と外国人の間で薬物動態プロファイル等に大きな違いがないことを確認した(6.R.2参照)。
- 外因性民族的要因について、SMAの診断方法(診断基準や診断時期)、重症度分類等に関して、日本と欧米諸国等での違いは報告されていない。SMAに対する治療薬として、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」を効能・効果として承認されているが、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)において使用を推奨する記載はなく、また2007年に発表された国際的なExpert Consensusにおいても使用を推奨する記載はない(J Child Neurol 2007; 22: 1027-49)。近年、ヌシネルセンナトリウムやオナセムノゲン アベパルボベクが国内外で承認されているが、BP39055試験及びBP39056試験ではこれらの治療を受けていない患者を対象とし、試験期間中も併用禁止としたため、各試験を実施する上で大きな影響はないと考えられた。
- 以上より、国内外における内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異は見出されなかったことから、国際共同試験であるBP39055試験及びBP39056試験に日本からも参加することに大きな問題はないと考え、両試験とも検証パートであるPart 2から参加することとした。なお、両試験を国際共同試験として実施する上で、各試験の主要評価項目(MFM32及びBSID-Ⅲ)について、統一された判定が実施されるよう、各国及び地域共通のトレーニングを実施するとともに、各被験者の評価は試験期間を通じて可能な限り同一の評価者が行うよう規定した。

機構は、BP39055試験及びBP39056試験の実施国又は地域間で内因性及び外因性の民族的要因の差異が大きな問題となる可能性は低いと考えられることから、国際共同試験である両試験に日本からも参加したことに大きな問題はないと考える。

7.R.1.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験における有効性評価並びに有効性及び安全性の国内外差について

機構は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1～3: BP39055 試験、CTD 5.3.5.2-1～2: BP39056 試験）における有効性評価（主要評価項目等の設定根拠）並びに本剤の有効性及び安全性の国内外差について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、2～25歳のⅡ型及びⅢ型 SMA 患者を対象とした BP39055 試験について、以下のよう

- 主要評価項目として、投与 12 カ月後における MFM32 合計スコア⁵⁰⁾のベースラインからの変化量を設定した。その理由は、当該試験では、幅広い年齢及び重症度を有するⅡ型及びⅢ型 SMA 患者を対象としており、MFM32 は 2 歳以上の神経筋疾患患者における運動機能評価に対してバリデートされた評価尺度であり（Neuromuscul Disord 2005; 15: 463-70、Neurol Ther 2020; 9: 575-84）、手の遠位の細かい運動から立位、移動等のより複雑な粗大運動機能に関連する項目を含む幅広い運動機能の評価できるためである（Arch Phys Med Rehabil 2013; 94: 1555-61）。また、重要な副次評価項目の一つとして、SMA 患者における上肢の運動能力を評価するために開発された評価尺度である RULM⁶⁴⁾（Muscle Nerve 2017; 55: 869-74）を用いて、投与 12 カ月後における RULM 合計スコアのベースラインからの変化量を設定した。RULM は上肢の運動能力を精緻に評価できるため、検証パート（Part 2）の対象である歩行不能な患者の運動機能の評価には重要な指標と考える。
- 主要評価項目である投与 12 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量及び重要な副次評価項目である投与 12 カ月後における RULM 合計スコアのベースラインからの変化量について、全体集団及び日本人集団の結果は表 42 のとおりであり、MFM32 合計スコアでは日本人集団と全体集団の結果の方向性は異なっていた一方、RULM 合計スコアでは日本人集団と全体集団の結果の方向性は同様であった。なお、当該試験における日本人目標症例数は 10 例以上としており、事前の仮定に基づく当該症例数において全体集団と日本人集団の一貫性⁶⁵⁾が示される確率は 78.5%以上であった。

表 42 全体集団及び日本人集団での投与 12 カ月後における MFM32 合計スコア又は RULM 合計スコアのベースラインからの変化量（BP39055 試験 Part 2 二重盲検期間、ITT 集団）

		MFM32 合計スコア		RULM 合計スコア	
		投与 12 カ月後におけるベースラインからの変化量	群間差 [95%CI]	投与 12 カ月後におけるベースラインからの変化量	群間差 [95%CI]
全体集団	プラセボ群	-0.19 ± 0.52 (59) ^{a)}	1.55	0.02 ± 0.43 (58) ^{a)}	1.59
	本剤群	1.36 ± 0.38 (115) ^{a)}	[0.30, 2.81] ^{a)}	1.61 ± 0.31 (119) ^{a)}	[0.55, 2.62] ^{a)}
日本人集団	プラセボ群	0.90 ± 1.70 (5) ^{b)}	-3.58	0.30 ± 1.46 (5) ^{b)}	0.66
	本剤	-2.67 ± 1.20 (10) ^{b)}	[-7.69, 0.53] ^{b)}	0.96 ± 1.04 (10) ^{b)}	[-2.87, 4.19] ^{b)}

調整済み平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) ベースライン値、投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値と時点の交互作用、無作為化時の年齢を固定効果とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM

b) 全体集団の解析モデル a) に地域の変数を加えた MMRM

- 日本人各被験者での投与 12 カ月後における MFM32 合計スコア及び RULM 合計スコアのベースラインからの変化量は表 43 のとおりであった。本剤群の 2 例（被験者番号 *111 及び *222）において他の被験者と比較して顕著に MFM32 合計スコアが悪化しており、日本人集団以外の本剤群での投与 12 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量（中央値 [範囲]）：1.56 [－

64) SMA 患者における上肢の運動能力を評価するための尺度であり、肩、肘、手首及び手の機能を評価する計 19 項目からなる（Muscle Nerve 2017; 55: 869-74）。各項目を 3 段階（0～2 点）でスコア化し（1 項目のみ 2 段階（0 又は 1 点）でスコア化）、合計スコア（0～37 点）を算出する。

65) 「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）に記載された日本人集団と全体集団で一貫した結果が得られていることを定量的に評価する方法の方法 2 を参考に、プラセボ群と本剤群でのベースラインからの MFM 合計スコアの変化量に関する群間差を D、その場合の全体集団での群間差を D_{all}、日本人集団における群間差を D_{Japan} とし、D_{all} が両側有意水準 0.05 で有意になる条件の下で、D_{Japan}/D_{all} > 0 が成立する確率をシミュレーションにて算出された。

6.3, 15.6]) と比較しても悪化の程度は顕著であったことから、これら 2 例の結果が日本人集団の結果に大きな影響を与えたと推察された。

表 43 日本人各被験者での投与 12 カ月後における MFM32 合計スコア及び RULM 合計スコアのベースラインからの変化量 (BP39055 試験 Part 2 二重盲検期間、ITT 集団)

被験者番号	年齢 (歳) ^{a)}	側弯症の程度 (度) ^{a)}	MFM32 合計スコア			RULM 合計スコア		
			ベースライン	投与 12 カ月後	変化量	ベースライン	投与 12 カ月後	変化量
プラセボ群								
■	■	0-10	53.1	57.3	4.17	25	23	-2
■	■	なし	59.4	59.4	0	20	20	0
■	■	0-10	54.2	56.3	2.08	24	28	4
■	2■	40 超	36.5	35.4	-1.04	10	10	0
■	2■	40 超	42.7	40.6	-2.08	14	15	1
本剤群								
■	■	なし	36.5	39.6	3.13	11	17	6
■	■	なし	31.3	33.3	2.08	6	9	3
■	■	0-10	68.8	66.7	-2.08	34	36	2
■	■	40 超	45.8	54.2	8.33	17	20	3
*111	■	40 超	41.7	30.2	-11.5	17	10	-7
■	1■	40 超	52.1	54.2	2.08	17	26	9
*222	1■	40 超	45.8	32.3	-13.5	24	18	-6
■	1■	10-40	46.9	40.6	-6.25	15	12	-3
■	1■	0-10	45.8	41.7	-4.17	15	16	1
■	1■	0-10	32.3	30.2	-2.08	11	17	6

a) 登録時

- 悪化が認められた症例については側弯症の程度を事後的に確認したところ、上記 2 例の日本人被験者 (被験者番号 *111 : ■ 歳、*222 : 1■ 歳) は極度の側弯症 (被験者番号 *111 : 86 度、*222 : 81 度) を有していた。SMA 患者において、思春期に体重増加及び成長の加速、並びに関節拘縮及び側弯症の悪化により運動機能の急速な低下を示す可能性があることが報告されており (Neuromuscul Disord 2016; 26: 126-31、PLoS One 2018; 13: e0199657)、また脊椎の柔軟性の欠如が粗大運動機能の低下に繋がることが知られている (Spine 1989; 14: 771-5)。そのため、上記 2 例の日本人被験者において認められた MFM32 合計スコアの顕著な悪化は、年齢及び極度の側弯症が一因と考えられた。
- また日本人集団における群間比較の観点からは、思春期に該当する年齢の被験者が本剤群にのみ認められ、プラセボ群にはいなかったことも (表 43)、日本人集団の結果に影響した可能性が考えられた。しかしながら、上記 2 例の日本人被験者では、介護者が評価した SMAIS⁶⁶⁾ ではベースラインからの維持又は改善が認められており、本剤の有効性は示唆されていると考える。
- なお、薬力学的効果について、投与 12 カ月後における血中 SMN タンパク濃度の結果は日本人集団と全体集団は類似しており (6.R.2 参照)、上記 2 例についても投与 12 カ月後においてベースラインから 2 倍程度の血中 SMN タンパク濃度の増加が認められた。
- 安全性について、日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況は表 44 のとおりであり、認められた有害事象の種類及び頻度は日本人集団と外国人集団の間で概ね同様であった。日本人集団の発現割合が外国人集団より 10% 以上高かった有害事象は季節性アレルギー及び節足動物咬傷であるが、本剤との関連はなしと判断され、重症度は軽度又は中等度であったことから、日本人集団において安全性上の大きな懸念は示唆されなかった。

66) SMA 患者における重要な日常の活動 (入浴、着替え、飲食、物体の持上げ及び移動、家事、買い物等) のために必要な自立性の程度を評価する尺度であり、合計 29 項目から構成されている。

表 44 日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況 (BP39055 試験 Part 2、安全性解析対象集団)

	日本人集団			外国人集団		
	二重盲検期間		本剤 総投与期間 ^{a)}	二重盲検期間		本剤 総投与期間 ^{a)}
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
評価例数	5	10	15	55	110	164
全有害事象	4 (80.0)	9 (90.0)	15 (100.0)	51 (92.7)	102 (92.7)	143 (87.2)
死亡	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	1 (20.0)	1 (10.0)	3 (20.0)	10 (18.2)	23 (20.9)	34 (20.7)
主な有害事象 (いずれかの群で 10%以上の有害事象)						
上咽頭炎	2 (40.0)	4 (40.0)	5 (33.3)	13 (23.6)	27 (24.5)	43 (26.2)
上気道感染	1 (20.0)	3 (30.0)	5 (33.3)	17 (30.9)	35 (31.8)	46 (28.0)
発熱	1 (20.0)	2 (20.0)	4 (26.7)	9 (16.4)	23 (20.9)	29 (17.7)
季節性アレルギー	0	2 (20.0)	2 (13.3)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
節足動物咬傷	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (13.3)	0	2 (1.8)	2 (1.2)
嘔吐	0	1 (10.0)	3 (20.0)	14 (25.5)	16 (14.5)	26 (15.9)
咳嗽	0	1 (10.0)	2 (13.3)	12 (21.8)	16 (14.5)	21 (12.8)
胃腸炎	0	1 (10.0)	1 (6.7)	7 (12.7)	8 (7.3)	19 (11.6)
発疹	0	1 (10.0)	1 (6.7)	1 (1.8)	8 (7.3)	10 (6.1)
気管支炎	1 (20.0)	0	1 (6.7)	9 (16.4)	8 (7.3)	13 (7.9)
頭痛	0	0	0	10 (18.2)	24 (21.8)	35 (21.3)
下痢	0	0	0	5 (9.1)	20 (18.2)	30 (18.3)
気道感染	0	0	0	7 (12.7)	9 (8.2)	12 (7.3)
口腔咽頭痛	0	0	0	7 (12.7)	6 (5.5)	8 (4.9)

発現例数 (割合 (%))

a) 二重盲検期間中におけるプラセボ投与時のデータは除外

次に申請者は、1~7カ月齢の I 型 SMA 患者を対象とした BP39056 試験について、以下のように説明した。

- I 型 SMA は極めて重篤な疾患であり患者数も限られていること、自然歴が十分に確立されていることを踏まえると (Neuromuscul Disord 2016; 26: 754-9、Neurology 2014; 83: 810-7 等)、主要評価項目を含め各有効性評価項目に対して自然歴のデータを利用した有効判定の閾値を事前に設定することで、単群非盲検であっても適切な評価が可能と考えた。
- 主要評価項目として投与 12 カ月後における支えなしで 5 秒間坐位を保持できる被験者の割合を設定したことについて、未治療の I 型 SMA 患者は支えなしで坐位を保持できないことが知られている (Neuromuscul Disord 2016; 26: 754-9 等)。支えなしでの坐位の保持を達成できれば、自立した栄養摂取や運動機能の更なる発達に繋がることが期待され臨床的な意義があると考えられ、かつ客観的な評価も可能であることから、主要評価項目として設定した。なお、坐位の達成を評価する上で、乳幼児の運動発達のマイルストーンを評価するためにバリデートされた評価尺度である BSID-III (San Antonio, Texas: Harcourt Assessment, 2006) を用いるとともに、評価バイアスを最小限に抑えるため、坐位の達成評価はビデオ録画された上で、中央評価機関で 2 名の独立した評価者が判定し、主要解析には中央評価の判定を採用することとした。また、重要な副次的評価項目として、SMA 患者を対象とした臨床試験において広く用いられており、それぞれ運動発達のマイルストーン及び運動機能を評価する尺度である HINE-2⁶⁷⁾及び CHOP-INTEND⁶⁸⁾を設定するとともに、生命予後を評価するために長期人工呼吸管理⁶⁹⁾を受けずに生存していた被験者の割合等を設定した。

67) 乳児型 SMA 患者を対象とした自然歴研究及び臨床試験において運動機能を評価するために使用されており (Neuromuscul Disord 2016; 26: 754-9、N Engl J Med 2017; 377: 1723-32)、8つの運動発達のマイルストーン (定頸、坐位、自発的なつかみ、蹴り、寝返り、ずり這い、立つ、歩く) について、それぞれ 3~5 段階 (0~4 点) でスコア化し、合計値 (0~26 点) を算出する。

68) 神経筋疾患の乳児における運動機能を評価する尺度であり (Neuromuscul Disord 2010; 20: 155-61)、上肢及び下肢の自発運動、つかみ、寝返り、定頸等の能動的な運動と誘発される反射運動を評価する 16 項目からなる。各項目を 5 段階 (0~4 点) でスコア化し、合計スコア (0~64 点) を算出する。

69) 急性の可逆的事象がない若しくはそれらから回復した状態での 1 日当たり 16 時間以上の非侵襲的換気 (BiPAP 等) 又は連続 21 日超の挿管、又は気管切開と定義された。

- 有効判定の閾値を設定する上で、利用可能な自然歴研究のうち、ベースライン特性（SMN2 遺伝子のコピー数、発症年齢、登録時年齢、標準治療の水準、試験実施時期等）を考慮し、BP39056 試験で登録が予想される患者集団に近い患者集団の研究（Neuromuscul Disord 2016; 26: 754-9、Ann Neurol 2017; 82: 883-91 等）を用いることにした。各有効性評価項目における有効判定の閾値について、主要評価項目とした投与 12 カ月後における支えなしで 5 秒間坐位を保持できる被験者の割合に関しては、自然歴研究では支えなしで坐位を保持できる患者は認められなかったことに加え、保守的な評価を行う観点から閾値は 5%とし、各副次評価項目に関しては自然歴研究における各評価項目を達成した被験者の割合の 90%CI の上限値を目安として閾値を設定した。なお、I 型 SMA 患者数が極めて少ないことを考慮し、統計学的な評価における有意水準は両側 10%とした。
- BP39056 試験における日本人目標症例数について、SMA 患者の診療経験のある施設への実施可能性調査において、年間の新規患者数は調査施設全体で 4 例程度であったこと、登録期間中にヌシネルセンナトリウムが承認される見込みであったこと等も踏まえ、最大限の組入れ可能症例数として 2 例を設定した。目標症例数確保のための方策として、関連学会、患者団体及び一般向けへの広報活動を行ったことに加え、治験実施医療機関の医師から関連病院や近隣の医療機関への患者紹介依頼、全国の関連診療科に対する患者紹介依頼を行ったにもかかわらず、日本から組み入れられた被験者は 1 例のみに留まった。
- BP39056 試験における全体集団を対象とした解析において、主要評価項目である投与 12 カ月後における支えなしで 5 秒間坐位を保持できる被験者の割合について、90%CI の下限は事前に規定した閾値（5%）を上回った。
- 組み入れられた日本人被験者（1 例）について、投与 12 カ月後に支えなしで 5 秒間坐位を保持することは達成できなかったが、BSID-III粗大運動スケールについて、項目 10（5 秒間正中線で頭部を維持する）及び項目 14（横向きで左右両方から仰向けに活発に回る）は達成しており、また、投与 16 カ月後には項目 3（支えなしで断続的に頭部を肩から離す）も達成していた。また、HINE-2 合計スコア⁶⁷⁾についてベースラインでは 1 点（「自発的なつかみ」：1 点（手全体を使用してつかむ））であったのに対し、投与 12 カ月後には 2 点、投与 16 カ月後には 6 点（「寝返り」：3 点（仰臥位から腹臥位に寝返りする）、「自発的なつかみ」：3 点（親指と人差し指あるいは中指でつまむ））となった。さらに、CHOP-INTEND 合計スコア⁶⁸⁾について、投与 12 カ月後にベースラインから 18 点の改善を示し、投与 16 カ月後でもその改善が維持されていた。当該日本人被験者のこれらの推移は全体集団の結果と大きく異なるものではなく、I 型 SMA 患者の自然歴（Neuromuscul Disord 2016; 26: 754-9、Orphanet J Rare Dis 2020; 15: 84 等）とは異なるものであったことから、日本人被験者で認められた改善には、臨床的に意義があると考えられた。また、当該被験者では、投与 12 カ月後における血中 SMN タンパク濃度はベースラインから 1.87 倍増加しており、増加率は全体集団における中央値（2.01 倍）と同程度であった。
- 当該日本人被験者で認められた有害事象は、停留精巣、湿性咳嗽、上咽頭炎であり、停留精巣は重篤な有害事象であったが、本剤との関連はなしとされ、その他投与中止又は休薬に至った有害事象も認められなかったことから、日本人特有の安全性の懸念は示唆されなかった。

以上の検討を踏まえ、申請者は、BP39055 試験及び BP39056 試験における全体集団の結果を基に日本人 SMA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することの適切性について以下のように説明した。

- BP39055 試験の主要評価項目においては、全体集団と日本人集団の一貫性は示されなかったが、日本人集団における年齢及び極度の側弯症が一因と考えられたスコアのばらつき、群間の年齢分布の偏り等が影響していると考えられ、上肢の運動機能を精緻に評価可能な RULM においては全体集団と日本人集団の一貫性が確認された。
- BP39056 試験の全体集団の結果は自然歴とは顕著に異なり（7.R.2.2 参照）、組み入れられた日本人被験者 1 例においても複数の運動マイルストーンで改善が認められ、改善した運動機能は維持されていた。
- また、両試験において全体集団と日本人集団で血中 SMN タンパク濃度の増加率は同程度であり、安全性においても日本人特有の懸念は示唆されなかった。
- 以上より、BP39055 試験及び BP39056 試験における全体集団の結果を基に日本人 SMA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

- BP39055 試験について、検証パート（Part 2）における主要評価項目として MFM32 合計スコアを使用したことについて、MFM32 は 2 歳以上の神経筋疾患患者における運動機能評価に対してバリデートされており、幅広い運動機能を評価できる評価尺度であることを踏まえると、特に問題はない。全体集団と日本人集団との一貫性について、主要評価項目では全体集団と日本人集団の一貫性は確認されなかったが、日本人集団の本剤群の一部の被験者における年齢及び極度の側弯症が一因と考えられたこと、日本人集団における群間の年齢分布の偏りが影響していた可能性があること、副次評価項目である上肢機能を精緻に評価可能な指標の RULM や薬力学的効果（血中 SMN タンパク濃度の増加）においては全体集団と日本人集団で同様であったこと等も踏まえると、全体集団の結果から日本人 II 型及び III 型 SMA 患者における有効性を評価することに大きな問題はない。
- BP39056 試験について、I 型 SMA の希少性及び重篤性並びに自然歴の情報を考慮すると、BP39056 試験の検証パート（Part 2）を単群非盲検として実施し、自然歴の情報から、主要評価項目を支えなしで 5 秒間坐位を保持できる被験者の割合と設定し、閾値を設定したことに大きな問題はない。日本人での組入れ被験者数が最終的に 1 例であったことについて、目標症例数を満たすよう方策に努めたことを踏まえると、限られた日本人被験者から検討を行うことはやむを得ない。当該日本人被験者 1 例について、主要評価項目である投与 12 カ月後に支えなしで 5 秒間坐位を保持することは達成できなかったが、その他の運動マイルストーンは改善が認められており、運動機能の推移は自然歴と異なる傾向が認められたこと、薬力学的効果（血中 SMN タンパク濃度の増加）が認められていることを踏まえると、日本人被験者においても本剤の有効性は示唆されており、全体集団の結果から日本人 I 型 SMA 患者における有効性を評価することに大きな問題はない。
- また、日本人集団の症例数は限られているものの、BP39055 試験及び BP39056 試験における安全性において、日本人特有の安全性上の懸念は示唆されていない。
- 以上を踏まえると、国際共同試験である BP39055 試験及び BP39056 試験について、全体集団の結果に基づき、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能である。なお、日本人患者における投与経験は限られていることから、日本人患者における安全性及び有効性については、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。

以上については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 II型及びIII型 SMA 患者における有効性について

機構は、2～25 歳の歩行不能な II 型及び III 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1～3: BP39055 試験）の検証パート（Part 2）における主要評価項目である投与 12 カ月後の MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量について、得られた試験成績における群間差（1.55 点）の臨床的意義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。

- BP39055 試験の Part 2 における目標症例数の設定にあたっては、計画時に利用できる情報が極めて限られていたため多くの仮定が必要であり、MFM32 合計スコアについて、新たな運動機能を獲得する又はいくつかの運動機能の改善を意味する群間差である 3 点を仮定した。
- 投与 12 カ月後の MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量に関する部分集団解析（表 47）において、本剤の効果（群間差）は低年齢ほど大きく、最も顕著な効果が確認された 6 歳未満の集団における群間差は、事前の想定値（3 点）を超えていたが、6 歳以上の集団における群間差は想定値を下回ったことから、年齢による効果の差異が影響し全体集団の群間差は 1.55 点に留まった。年齢グループ別の投与 12 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインの変化量について、プラセボ群及び本剤群において、0 点以上の改善が認められた被験者の割合は、2～5 歳で 70.6 及び 87.5%、6～11 歳で 50.0 及び 64.1%、12～17 歳で 50.0 及び 63.3%、18～25 歳で 37.5 及び 57.1% であり、いずれの年齢グループでもプラセボ群と比較して本剤群で高く、本剤投与により運動機能が維持されていた。
- II 型及び III 型 SMA 患者では運動機能の維持も臨床的意義があり（*Neuromuscul Disord* 2017; 27: 428-38）、特に病態が進行していると考えられる年齢が高い患者には重要と考えられることを踏まえると、年齢の高い集団においても本剤による運動機能の維持が認められたことには臨床的意義があると考えられる。
- また、副次評価項目である上肢機能を精緻に評価可能な指標の RULM について、年齢グループ別の投与 12 カ月後における RULM 合計スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析（表 47）においては、一番年齢の高い 18～25 歳の集団でも改善が認められていた。なお、投与 12 カ月後までに認められた MFM32 及び RULM における改善効果は、投与 24 カ月後まで維持されていた。
- 以上より、主要評価項目である投与 12 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量の成績は事前の想定とは異なったものの、得られた試験成績には臨床的意義があると考えられる。

次に機構は、BP39055 試験の検証パート（Part 2）では歩行不能⁴⁵⁾な患者を対象としていたことから、歩行可能な患者に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- BP39055 試験の用量探索パート（Part 1）では歩行可能な患者及び歩行不能な患者のいずれも対象としたが、検証パート（Part 2）では運動機能の経時的変化の変動を最小限にし、治療効果の検出を容易にする観点から、歩行不能な患者のみを対象とした。
- 用量探索パート（Part 1）において、歩行可能な患者は 7 例、歩行不能な患者は 44 例が組み入れられ、MFM20⁷⁰⁾又は MFM32、RULM の評価結果は表 45 のとおりであり、歩行可能な患者及び歩行不

70) MFM32 から 12 項目を除いた 20 項目からなる評価尺度であり、一部の被験者では MFM32 で評価されるべきところ、誤って MFM20 で評価されたため、MFM32 とは分けて解析された。

能な患者のいずれの患者集団においても、投与 12 及び 24 カ月後ともにベースラインからの変化量の平均値が 0 を上回っており、改善を示していた。SMA 患者を対象とした自然歴研究において、歩行可能及び歩行不能なⅢ型 SMA 患者における RULM 合計スコアの 12 カ月後のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、 -0.3 ± 3.0 及び -0.2 ± 2.7 であり、歩行の可否にかかわらず悪化することが報告されていること（Muscle Nerve 2019; 59: 426-30）を踏まえると、歩行可能な患者の結果は自然歴とは異なると考えられ、本剤のベネフィットは得られると考える。

表 45 投与 12 カ月又は 24 カ月後における MFM32 又は MFM20 合計スコア又は RULM 合計スコアのベースラインからの変化量 (BP39055 試験 Part 1、ITT 集団)

	MFM32		MFM20		RULM		
	歩行不能	歩行可能	歩行不能	歩行可能	歩行不能		歩行可能 Ⅲ型
					Ⅱ型	Ⅲ型	
ベースライン	40.52 ± 12.57 (41)	74.65 ± 6.28 (3)	46.11 ± 18.36 (3)	75.00 ± 3.04 (4)	14.68 ± 5.24 (37)	27.00 ± 8.12 (7)	30.00 ± 2.38 (7)
投与 12 カ月後におけるベースラインからの変化量	2.55 ± 3.69 (40)	4.17 ± 4.17 (3)	2.22 ± 0.96 (3)	2.92 ± 2.85 (4)	1.78 ± 3.27 (36)	1.43 ± 1.72 (7)	1.71 ± 1.70 (7)
投与 24 カ月後におけるベースラインからの変化量	2.73 ± 5.04 (40)	2.78 ± 2.17 (3)	1.11 ± 1.92 (3)	2.08 ± 0.83 (4)	2.58 ± 3.68 (36)	1.71 ± 2.56 (7)	2.71 ± 2.63 (7)

平均値±標準偏差（評価例数）

機構は、以下のように考える。

- BP39055 試験 Part 2 における主要評価項目である投与 12 カ月後の MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量について、本剤群でプラセボ群と比較し統計学的に有意な改善が認められている。
- 得られた試験成績における群間差（1.55 点）は事前の想定値（3 点）を下回ったものの、事前の想定値は、検証パート（Part 2）計画時に利用できる情報が極めて限られていたため、多くの仮定が必要であり、新たな運動機能を獲得する又はいくつかの運動機能の改善を意味する群間差として仮定して設定されている。
- 事前の想定値より下回った要因として年齢による効果の差異が影響したと考えられ、MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量では年齢が高い集団では効果が減弱する可能性があるものの、年齢の高い集団においても本剤により運動機能が維持できる傾向が認められている。経時的に運動機能が低下するⅡ型及びⅢ型 SMA 患者においては、特に病態が進行していると考えられる年齢が高い患者で運動機能が維持できることも重要と考えられることを踏まえると、年齢の高い集団において認められた運動機能の維持も臨床的意義があると考えられる。
- また、副次評価項目とされた上肢機能を精緻に評価可能な指標の RULM については、年齢が高い集団においても一定の有効性が認められている。
- 以上を踏まえると、BP39055 試験 Part 2 で認められた成績には臨床的意義がある。
- なお、歩行可能な患者に対する有効性の情報は限られているものの、BP39055 試験の用量探索パート（Part 1）の試験成績において歩行の可否により有効性が大きく異なる傾向は認められていない。したがって、年齢及び歩行の可否にかかわらずⅡ型及びⅢ型 SMA 患者における本剤の有効性は示されていると考える。

以上については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

7.R.2.2 I 型 SMA 患者における有効性について

申請者は、1~7 カ月齢の I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験）の成績を踏まえ、I 型 SMA 患者に対する有効性について以下のように説明した。

- BP39056 試験の検証パート (Part 2) の各有効性評価項目に対して、事前に設定した自然歴のデータを利用した有効判定の閾値 (7.R.1.2 参照) 及び実際の試験成績は表 46 のとおりであり、主要評価項目を含め主な有効性評価項目の達成割合の 90%CI の下限値は、いずれも事前に設定した閾値を上回った。

表 46 主な有効性評価項目の有効性判定の閾値及び得られた試験成績 (BP39056 試験 Part 2、ITT 集団)

評価項目	本剤投与例 41 例		有効判定の 閾値
	達成例数	達成割合(%) [90%CI]	
主要評価項目			
支えなしで 5 秒間坐位を保持できた被験者の割合	12	29.3 [17.8, 43.1]	5%
主な副次評価項目			
CHOP-INTEND 合計スコアが 40 点以上に達した被験者の割合	23	56.1 [42.1, 69.4]	17%
CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから 4 点以上上昇した被験者の割合	37	90.2 [79.1, 96.6]	17%
HINE-2 の評価による運動マイルストーンの反応例 ^{a)} の割合	32	78.0 [64.8, 88.0]	12%
長期人工呼吸管理を受けずに生存していた被験者の割合	35	85.4 [73.4, 92.2]	42%

a) 運動マイルストーンの改善及び悪化を以下のように定義し、改善した運動マイルストーンの数よりも多い場合に反応例として分類された。

改善: 「蹴る」の 2 点以上の上昇 (又は最大スコア)、又は「定頸」、「寝返り」、「座る」、「ずり這い」、「立つ」、若しくは「歩く」の 1 点以上の上昇

悪化: 「蹴る」の 2 点以上の低下 (又は最低スコア)、又は「定頸」、「寝返り」、「座る」、「ずり這い」、「立つ」、若しくは「歩く」の 1 点以上の低下

- 以上より、主要評価項目を含めた各有効性評価項目について、臨床試験の結果は一貫して自然歴と明らかに異なるものであり、本剤の有効性が示されたと考える。なお、BP39056 試験の用量探索パート (Part 1) において本剤が投与された被験者のうち 85.7% (18/21 例) ではデータカットオフ時点 (2019 年 11 月 14 日) までに長期人工呼吸管理⁶⁹⁾を受けずに生存しており (投与期間 (中央値 [範囲]) : 23.3 [0.6-34.6] カ月)、I 型 SMA 患者では 18 カ月時点での生存率が 50% であることが報告されていること (Ann Neurol 2017;82:883-91) を踏まえると、臨床的意義があると考えられる。

機構は、BP39056 試験について自然歴に基づき有効判定の閾値を設定したことに大きな問題はなく (7.R.1.2 参照)、主要評価項目を含めた主な有効性評価項目の達成割合の 90%CI の下限値はいずれも事前に規定された有効判定の閾値を上回っていたことから、I 型 SMA に対する本剤の有効性は示されていると考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある背景因子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。

- II 型及び III 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験) の検証パート (Part 2 二重盲検期間) での投与 12 カ月後における MFM32 合計スコア及び RULM 合計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を実施した結果は表 47 のとおりであり、評価例数が極端に少ない部分集団があるものの、年齢、罹病期間及び体重別の部分集団解析結果において差異が認められた。年齢の影響について、MFM32 合計スコアについては、年齢が高くなるにしたがい群間差は小さくなったものの、RULM 合計スコアについては、年齢の高い集団でも有効性が認められていること等から、臨床的意義があると考えられる (7.R.2.1 参照)。また、罹病期間と体重の影響について、これらの因子は年齢と相関があるため、年齢の影響を受けた可能性があると考えられる。

表 47 背景因子別の投与 12 カ月後における MFM32 合計スコア及び RULM 合計スコアのベースラインからの変化量
(BP39055 試験 Part 2 二重盲検期間、ITT 集団)

		MFM32 合計スコアの変化量		RULM 合計スコアの変化量	
		評価例数 ^{a)}	群間差 [95%CI] ^{b)}	評価例数 ^{a)}	群間差 [95%CI] ^{b)}
全体集団		本剤:115, P:59	1.55 [0.30, 2.81]	本剤:119, P:58	1.59 [0.55, 2.62]
性別	男性	本剤:55, P:30	1.47 [-0.49, 3.43]	本剤:55, P:28	1.51 [-0.17, 3.20]
	女性	本剤:57, P:28	1.85 [-0.17, 3.87]	本剤:57, P:28	2.00 [0.42, 3.57]
年齢	2~5 歳	本剤:32, P:17	3.14 [0.81, 5.46]	本剤:37, P:18	3.41 [1.55, 5.26]
	6~11 歳	本剤:39, P:18	1.58 [-0.58, 3.74]	本剤:38, P:16	1.07 [-0.81, 2.94]
	12~17 歳	本剤:30, P:16	1.04 [-1.31, 3.39]	本剤:30, P:16	0.06 [-1.93, 2.04]
	18~25 歳	本剤:14, P:8	-0.65 [-4.03, 2.74]	本剤:14, P:8	1.74 [-1.06, 4.53]
体重	17.3 kg ^{c)} 未満	本剤:26, P:11	3.86 [-0.13, 7.85]	本剤:30, P:12	2.78 [-0.33, 5.90]
	17.3 kg 以上 27.1 kg ^{d)} 未満	本剤:26, P:17	0.90 [-2.07, 3.86]	本剤:25, P:15	1.60 [-0.48, 3.68]
	27.1 kg 以上 39.9 kg ^{e)} 未満	本剤:30, P:15	1.74 [-0.31, 3.79]	本剤:28, P:15	1.29 [-0.70, 3.27]
	39.9 kg 以上	本剤:30, P:15	0.21 [-1.55, 1.96]	本剤:29, P:14	1.06 [-0.46, 2.58]
SMN2 遺伝子 コピー数	2	本剤:3, P:1	-1.21 [-10.33, 7.90]	本剤:3, P:1	-0.36 [-7.84, 7.12]
	3	本剤:103, P:49	1.73 [0.35, 3.10]	本剤:106, P:48	1.59 [0.45, 2.72]
	4	本剤:9, P:8	1.43 [-2.48, 5.33]	本剤:10, P:8	1.70 [-1.45, 4.86]
罹患期間	25 カ月未満	本剤:4, P:3	6.08 [-3.33, 15.48]	本剤:5, P:4	3.25 [-4.94, 11.44]
	25 カ月以上 44 カ月未満	本剤:13, P:5	6.67 [1.80, 11.54]	本剤:16, P:5	4.59 [0.36, 8.82]
	44 カ月以上	本剤:95, P:50	0.82 [-0.55, 2.19]	本剤:91, P:47	1.23 [0.15, 2.30]
MFM32 合計スコア のベースライン値	37.50 ^{c)} 以下	本剤:32, P:13	3.86 [1.28, 6.44]	本剤:31, P:11	0.61 [-1.63, 2.85]
	37.50 未満 54.17 ^{d)} 以上	本剤:56, P:32	0.81 [-0.92, 2.53]	本剤:56, P:32	1.27 [-0.15, 2.69]
	54.17 超	本剤:27, P:14	1.00 [-1.58, 3.59]	本剤:27, P:14	3.11 [0.98, 5.24]
SMA の病型	II 型	本剤:80, P:44	1.54 [0.06, 3.02]	本剤:83, P:42	1.19 [-0.03, 2.42]
	III 型	本剤:35, P:15	1.49 [-0.94, 3.93]	本剤:36, P:16	2.36 [0.42, 4.29]
側弯の程度	無	本剤:38, P:15	1.63 [-0.64, 3.90]	本剤:41, P:16	2.21 [0.12, 4.30]
	0~10 度	本剤:15, P:8	0.99 [-2.94, 4.92]	本剤:15, P:8	2.33 [-1.05, 5.71]
	10~40 度	本剤:25, P:12	0.82 [-2.38, 4.03]	本剤:25, P:12	2.30 [-0.33, 4.92]
	40 度超	本剤:34, P:23	1.80 [-0.70, 4.30]	本剤:31, P:20	0.19 [-1.54, 1.93]
関節拘縮	無	本剤:106, P:55	1.46 [0.06, 2.86]	本剤:105, P:53	1.89 [0.72, 3.06]
	有	本剤:6, P:3	5.03 [-5.21, 15.28]	本剤:7, P:3	-0.14 [-6.12, 5.83]
側弯に対する 手術歴	無	本剤:59, P:32	2.14 [0.06, 4.21]	本剤:59, P:30	2.04 [0.27, 3.82]
	有	本剤:29, P:17	0.93 [-1.38, 3.24]	本剤:27, P:17	1.02 [-0.40, 2.44]
呼吸補助	有	本剤:37, P:30	2.87 [0.57, 5.16]	本剤:36, P:28	2.03 [0.19, 3.87]
	無	本剤:75, P:28	0.88 [-0.92, 2.69]	本剤:76, P:28	1.41 [-0.11, 2.93]

a) P: プラセボ群

b) 性別、体重、罹患期間、側弯の程度、関節拘縮、側弯に対する手術歴、呼吸補助の部分集団解析ではベースライン及び投与 12 カ月後の各スコアの要約統計量から群間差が算出され、年齢、SMN2 遺伝子コピー数、MFM32 合計スコアのベースライン値、SMA の病型の部分集団解析では主要解析と同じ MMRM 解析が実施された。

c) 第一四分位、d) 第二四分位、e) 第三四分位

- I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) の検証パート (Part 2) における主要評価項目及び副次評価項目について、背景因子別の部分集団解析の結果は表 48 のとおりであり、全体的に部分集団の評価例数が少ないため慎重に解釈する必要があるものの、性別、罹患期間、呼吸補助及び栄養補助別の部分集団解析結果において差異が認められた。

表 48 背景因子別の各有効性評価項目の結果 (BP39056 試験 Part 2、ITT 集団)

		支えなしで 5 秒間坐位を保持できた被験者の割合	CHOP-INTEND 合計スコアが 40 以上に達した被験者の割合	長期人工呼吸管理を受けずに生存していた被験者の割合
全体集団		29.3 (12/41)	56.1 (23/41)	85.4 (35/41)
性別	男性	5.3 (1/19)	31.6 (6/19)	73.7 (14/19)
	女性	50.0 (11/22)	77.3 (17/22)	95.5 (21/22)
年齢	5 カ月齢以下	26.3 (5/19)	63.2 (12/19)	84.2 (16/19)
	5 カ月齢超	31.8 (7/22)	50.0 (11/22)	86.4 (19/22)
体重	6010 g ^{a)} 未満	20.0 (2/10)	60.0 (6/10)	80.0 (8/10)
	6010 g 以上 6630 g ^{b)} 未満	41.7 (5/12)	58.3 (7/12)	91.7 (11/12)
	6630 g 以上 7395 g ^{c)} 未満	22.2 (2/9)	55.6 (5/9)	88.9 (8/9)
	7395 g 以上	30.0 (3/10)	50.0 (5/10)	80.0 (8/10)
罹病期間	3 カ月以下	42.9 (6/14)	78.6 (11/14)	92.9 (13/14)
	3 カ月超	22.2 (6/27)	44.4 (12/27)	81.5 (22/27)
CHOP-INTEND スコアのベースライン値	22 ^{d)} 以下	28.6 (6/21)	42.9 (9/21)	90.5 (19/21)
	22 超	30.0 (6/20)	70.0 (14/20)	80.0 (16/20)
呼吸補助使用	有	8.3 (1/12)	25.0 (3/12)	91.7 (11/12)
	無	37.9 (11/29)	69.0 (20/29)	82.8 (24/29)
栄養補助	有	0 (0/6)	0 (0/6)	83.3 (5/6)
	無	36.4 (12/33)	69.7 (23/33)	84.8 (28/33)

該当被験者の割合 (%) (該当被験者数/評価例数)

a) 第一四分位、b) 第二四分位、c) 第三四分位、d) 中央値

- 性別の影響について、現在までの知見では性別が I 型 SMA の重症度と治療に対する反応性に影響を与えることを裏付ける明確なエビデンスはなく、用量探索パート (Part 1) における投与 12 カ月後における支えなしで 5 秒間坐位を保持した被験者の割合は男女ともに 33.3% (女性: 5/15 例、男性: 2/6 例) であったこと等から、性別に関してみられた差異は偶発的な結果と考える。
- 罹病期間の影響について、SMA は進行性に運動神経が変性及び喪失する疾患であり、罹病期間は治療に対する反応性に関する疾患修飾因子と考えられており (Early Hum Dev 2019; 138: 104851)、部分集団解析結果においても主要及び副次評価項目を達成した被験者の割合は罹病期間が短い被験者で高かった (表 48)。しかしながら、罹病期間が長い被験者においても、各有効性評価項目において事前に設定した有効判定の閾値 (表 46) を上回る結果が得られており、本剤の効果は期待できると考える。
- 呼吸補助及び栄養補助について、ベースライン時に呼吸補助又は栄養補助を必要とした患者では、不要であった患者と比較して「投与 12 カ月後における支えなしで 5 秒間坐位を保持できた被験者の割合」及び「CHOP-INTEND 合計スコアが 40 以上に達した被験者の割合」が低かったが、これらの部分集団の被験者ではベースライン時点の重症度がより高かったことが影響した可能性があると考えられる。また、これらの部分集団でも「長期人工呼吸管理を受けずに生存していた被験者の割合」は、事前に規定した有効判定の閾値 (表 46) を上回る結果が得られているため、呼吸補助又は栄養補助を必要とする患者においても本剤の有効性は期待できる。
- 以上より、BP39055 試験については、MFM32 合計スコアについて年齢に起因していると考えられる影響が認められたが、RULM 合計スコアについては年齢によらず有効性が認められていることから、背景因子によらず有効性は期待できると考える。また、BP39056 試験については、有効性に影響を及ぼす背景因子が見出されているが、事前に設定した有効判定の閾値を上回る結果が得られていること又は偶発的な結果であったと推測されることから、背景因子によらず有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性について

機構は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験)及び海外第Ⅱ相試験(参考 CTD 5.3.5.2-3~4: BP39054 試験)の成績から、本剤投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験における有害事象の発現状況は表 49 のとおりであった。BP39055 試験の検証パート (Part 2) の二重盲検期間において、プラセボ群と比較して本剤群で全有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。
- これらの3試験のうち、BP39056 試験において、計7例の死亡例(肺炎2例、ウイルス性気道感染、心停止・呼吸不全、気道感染、急性呼吸不全、閉塞性気道障害・低酸素症・心停止各1例)が報告されたが、いずれも SMA に関連する呼吸器合併症によるものであり、本剤との関連はなしと判断された。重篤な有害事象について、BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験で認められた事象の多くは感染症であり、加えて BP39056 試験及び BP39054 試験では SMA の病勢進展に伴い発現が予想される呼吸器関連の有害事象が認められた。
- これらの3試験で認められた重篤な有害事象のうち、本剤との関連ありとされた事象は、好中球減少症及び上室性頻脈であり、いずれも本剤投与を中止することなく回復した。

表 49 各臨床試験における有害事象の発現状況の概要 (BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験、安全性解析対象集団)

	BP39055 試験				BP39056 試験		BP39054 試験
	用量探索パート (Part 1)	検証パート (Part 2)			用量探索パート (Part 1)	検証パート (Part 2)	
		二重盲検期間		本剤総投与期間 ^{a)}			
		プラセボ群	本剤群				
評価例数	51	60	120	179	21	41	173
全有害事象	49 (96.1)	55 (91.7)	111 (92.5)	158 (88.3)	20 (95.2)	41 (100)	125 (72.3)
死亡	0	0	0	0	4 (19.0)	3 (7.3)	0
重篤な有害事象	15 (29.4)	11 (18.3)	24 (20.0)	37 (20.7)	13 (61.9)	24 (58.5)	14 (8.1)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0
主な重篤な有害事象 (いずれかの群で2例以上に認められた事象)							
肺炎	3 (5.9)	1 (1.7)	9 (7.5)	13 (7.3)	4 (19.0)	13 (31.7)	2 (1.2)
胃腸炎	1 (2.0)	2 (3.3)	2 (1.7)	2 (1.1)	0	1 (2.4)	0
発熱	0	0	2 (1.7)	3 (1.7)	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.0)	0	2 (1.7)	2 (1.1)	1 (4.8)	1 (2.4)	1 (0.6)
菌血症	0	0	2 (1.7)	2 (1.1)	0	0	0
大腿骨骨折	2 (3.9)	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.6)	0	0	0
上気道感染	1 (2.0)	0	1 (0.8)	2 (1.1)	1 (4.8)	0	3 (1.7)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.8)	2 (1.1)	1 (4.8)	0	1 (0.6)
ウイルス性気道感染	0	1 (1.7)	0	0	2 (9.5)	1 (2.4)	0
呼吸不全	0	1 (1.7)	0	0	1 (4.8)	2 (4.9)	2 (1.2)
胃炎	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0
気道感染	1 (2.0)	0	0	1 (0.6)	2 (9.5)	1 (2.4)	0
細気管支炎	0	0	0	0	0	2 (4.9)	0
筋緊張低下	0	0	0	0	0	2 (4.9)	0
下気道感染	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	3 (1.7)
呼吸窮迫	0	0	0	0	2 (9.5)	1 (2.4)	1 (0.6)
急性呼吸不全	0	0	0	0	2 (9.5)	1 (2.4)	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 二重盲検期間中におけるプラセボ投与時のデータは除外

- BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験の併合解析⁷¹⁾における病型別の本剤投与時の有害事象の発現状況は表 50 のとおりであり、I 型患者でのみ死亡例が認められたが、本剤との関連ありとされた死亡例は認められなかった。I 型患者では、II 型及び III 型患者と比較して、全有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かった。本剤との関連ありとされた有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、I 型で 11.7% (9/77 例) 及び 1.3% (1/77 例)、II 型で 12.9% (35/272 例) 及び 0.4% (1/272 例)、III 型で 18.1% (21/116 例) 及び 0% であり、各病型間で同程度であったことから、死亡例も含む有害事象の発現状況の違いは、I 型では重症度が高く呼吸器合併症を生じやすいことに起因していると考えられた。

表 50 病型別の本剤投与時の有害事象の発現状況の概要 (BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験、安全性解析対象集団)

	SMA 病型			
	合計	I 型	II 型	III 型
評価例数	465	77	272	116
全有害事象	393 (84.5)	72 (93.5)	229 (84.2)	92 (79.3)
死亡	7 (1.5)	7 (9.1)	0	0
重篤な有害事象	103 (22.2)	42 (54.5)	55 (20.2)	6 (5.2)
主な有害事象 (いずれかの病型集団で 10% 以上に認められた事象)				
上気道感染	118 (25.4)	32 (41.6)	61 (22.4)	25 (21.6)
発熱	105 (22.6)	31 (40.3)	58 (21.3)	16 (13.8)
上咽頭炎	82 (17.6)	11 (14.3)	55 (20.2)	16 (13.8)
頭痛	64 (13.8)	0	39 (14.3)	25 (21.6)
嘔吐	63 (13.5)	9 (11.7)	41 (15.1)	13 (11.2)
下痢	58 (12.5)	10 (13.0)	33 (12.1)	15 (12.9)
咳嗽	52 (11.2)	6 (7.8)	33 (12.1)	13 (11.2)
肺炎	47 (10.1)	21 (27.3)	25 (9.2)	1 (0.9)
便秘	31 (6.7)	12 (15.6)	13 (4.8)	6 (5.2)
気道感染	28 (6.0)	8 (10.4)	17 (6.3)	3 (2.6)
腹痛	26 (5.6)	0	14 (5.1)	12 (10.3)
鼻炎	21 (4.5)	8 (10.4)	10 (3.7)	3 (2.6)
生歯	9 (1.9)	9 (11.7)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

- 以上より、BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験において認められた重篤な有害事象の多くは原疾患である SMA に関連するものであり、I 型から III 型までの SMA 患者における本剤の安全性に大きな問題はないと考える。

機構は、申請者の説明について了承し、今般提出された臨床試験成績における本剤投与時の安全性を踏まえると、本剤の安全性上のリスクは許容可能と考えるが、以下の項において、本剤投与により重篤な有害事象が比較的多く認められた呼吸器障害及び感染症、また、非臨床試験の毒性所見に基づく有害事象を中心に、発現状況や注意喚起の必要性等についてさらに検討を行った。

7.R.3.2 呼吸器障害について

機構は、本剤投与時の呼吸器障害の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) 及び海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.2-3~4: BP39054 試験) における呼吸器障害関連⁷²⁾の有害事象の発

71) BP39055 試験 (Part 1 及び 2)、BP39056 試験 (Part 1 及び 2) 及び BP39054 試験における各試験のデータカットオフまでに本剤が投与された被験者の本剤投与時データを用いて併合解析が実施された。

72) MedDRA SOC「呼吸器、胸部および縦隔障害」、HLT「血液ガスおよび pH 検査」及び HLT「呼吸器系検査 (血液ガス検査を除く)」に該当する事象

現状は表 51 のとおりであり、BP39055 試験の検証パート (Part 2) の二重盲検期間において、呼吸器障害関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で同程度又はそれ以下であった。

表 51 呼吸器障害関連の有害事象の発現状況 (BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験、安全性解析対象集団)

	BP39055 試験				BP39056 試験		BP39054 試験
	用量探索パート (Part 1)	検証パート (Part 2)			用量探索パート (Part 1)	検証パート (Part 2)	
		二重盲検期間		本剤総投与期間 ^{a)}			
		プラセボ群	本剤群				
評価例数	51	60	120	179	21	41	173
全有害事象	28 (54.9)	23 (38.3)	35 (29.2)	46 (25.7)	12 (57.1)	14 (34.1)	31 (17.9)
重篤な有害事象	1 (2.0)	2 (3.3)	4 (3.3)	4 (2.2)	5 (23.8)	6 (14.6)	4 (2.3)
主な有害事象 (いずれかの群で 2 例以上に認められた事象)							
咳嗽	18 (35.3)	12 (20.0)	17 (14.2)	23 (12.8)	6 (28.6)	0	5 (2.9)
口腔咽頭痛	11 (21.6)	7 (11.7)	6 (5.0)	8 (4.5)	0	0	6 (3.5)
鼻漏	3 (5.9)	3 (5.0)	5 (4.2)	8 (4.5)	1 (4.8)	1 (2.4)	5 (2.9)
鼻出血	1 (2.0)	3 (5.0)	3 (2.5)	6 (3.4)	1 (4.8)	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (3.9)	2 (3.3)	1 (0.8)	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)
鼻閉	1 (2.0)	1 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.1)	3 (14.3)	0	2 (1.2)
気道うっ血	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)	2 (9.5)	1 (2.4)	2 (1.2)
無気肺	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)	2 (9.5)	1 (2.4)	1 (0.6)
湿性咳嗽	0	3 (5.0)	0	1 (0.6)	0	1 (2.4)	1 (0.6)
上気道の炎症	8 (15.7)	1 (1.7)	0	0	3 (14.3)	0	0
呼吸不全	0	1 (1.7)	0	0	1 (4.8)	3 (7.3)	2 (1.2)
気道の炎症	3 (5.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
呼吸窮迫	0	0	0	0	2 (9.5)	1 (2.4)	1 (0.6)
急性呼吸不全	0	0	0	0	2 (9.5)	1 (2.4)	0
カタル	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
下気道うっ血	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
低酸素症	0	0	0	0	2 (9.5)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 二重盲検期間中におけるプラセボ投与時のデータは除外

- 以上より、本剤投与中に SMA の病態に起因した呼吸器系合併症が生じる可能性があるが、本剤投与に起因した呼吸器障害関連の有害事象が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 感染症について

機構は、本剤投与による感染症の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.5.2-3~4: BP39054 試験) における感染症⁷³⁾の発現状況は表 52 のとおりであった。BP39055 試験の検証パート (Part 2) の二重盲検期間において、感染症に関する全有害事象及び重篤な有害事象の発現割合にプラセボ群と本剤群で大きな差異は認められなかった。重篤な有害事象のうち、肺炎の発現割合はプラセボ群 1.7% (1/60 例)、本剤群 7.5% (9/120 例) であり、本剤群で発現割合が高かったものの、本剤群で認められたいずれの事象も本剤との関連はなしとされ、本剤投与を継続したまま回復した。また、BP39056 試験について、用量探索パート (Part 1) 及び検証パート (Part 2) のいずれにおいても、本剤投与時の重篤な有害事象の発現割合が高かったものの、いずれも本剤との関連はなしとされている。感染症に関する非重篤な有害事象について、本

73) MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する事象

剤との関連ありとされた有害事象は5例（上気道感染3例、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎各1例）であり、いずれも Grade 1 又は 2 であり、本剤投与を継続したまま回復した。

表 52 感染症の発現状況（BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験、安全性解析対象集団）

	BP39055 試験				BP39056 試験		BP39054 試験
	用量探索パート (Part 1)	検証パート(Part 2)		用量探索パート (Part 1)	検証パート (Part 2)		
		二重盲検期間	本剤総投与期間 ^{a)}				
	プラセボ群	本剤群					
評価例数	51	60	120	179	21	41	173
全有害事象	39 (76.5)	48 (80.0)	90 (75.0)	134 (74.9)	20 (95.2)	37 (90.2)	75 (43.4)
重篤な有害事象	8 (15.7)	7 (11.7)	17 (14.2)	26 (14.5)	9 (42.9)	19 (46.3)	11 (6.4)
主な有害事象（いずれかの群で5%以上に認められた事象）							
上気道感染	16 (31.4)	18 (30.0)	38 (31.7)	51 (28.5)	10 (47.6)	19 (46.3)	22 (12.7)
上咽頭炎	12 (23.5)	15 (25.0)	31 (25.8)	48 (26.8)	5 (23.8)	5 (12.2)	12 (6.9)
肺炎	4 (7.8)	4 (6.7)	10 (8.3)	17 (9.5)	4 (19.0)	16 (39.0)	6 (3.5)
胃腸炎	9 (17.6)	7 (11.7)	9 (7.5)	20 (11.2)	2 (9.5)	1 (2.4)	6 (3.5)
気道感染	6 (11.8)	7 (11.7)	9 (7.5)	12 (6.7)	5 (23.8)	3 (7.3)	2 (1.2)
気管支炎	7 (13.7)	10 (16.7)	8 (6.7)	14 (7.8)	0	3 (7.3)	5 (2.9)
咽頭炎	8 (15.7)	3 (5.0)	6 (5.0)	14 (7.8)	1 (4.8)	2 (4.9)	1 (0.6)
鼻炎	4 (7.8)	3 (5.0)	5 (4.2)	8 (4.5)	3 (14.3)	5 (12.2)	1 (0.6)
インフルエンザ	8 (15.7)	3 (5.0)	5 (4.2)	8 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.9)	7 (4.0)
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.7)	5 (4.2)	9 (5.0)	2 (9.5)	1 (2.4)	4 (2.3)
尿路感染	2 (3.9)	0	5 (4.2)	9 (5.0)	1 (4.8)	3 (7.3)	3 (1.7)
結膜炎	3 (5.9)	3 (5.0)	4 (3.3)	7 (3.9)	1 (4.8)	1 (2.4)	3 (1.7)
扁桃炎	3 (5.9)	2 (3.3)	3 (2.5)	4 (2.2)	0	0	0
水痘	1 (2.0)	3 (5.0)	3 (2.5)	4 (2.2)	0	0	0
耳感染	5 (9.8)	2 (3.3)	2 (1.7)	3 (1.7)	4 (19.0)	0	2 (1.2)
下気道感染	0	0	1 (0.8)	2 (1.1)	2 (9.5)	1 (2.4)	3 (1.7)
ウイルス感染	3 (5.9)	0	0	0	3 (14.3)	1 (2.4)	8 (4.6)

発現例数（発現割合（%））

a) 二重盲検期間中におけるプラセボ投与時のデータは除外

- 以上より、本剤投与中に SMA の病態に起因して特に呼吸器系の感染症が生じる可能性があるが、本剤投与に起因した感染症関連の有害事象が临床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.4 眼障害について

機構は、本薬の非臨床毒性試験で網膜への影響が認められたことから（5.R.2 参照）、本剤投与による眼障害の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1～3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1～2: BP39056 試験）及び海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2-3～4: BP39054 試験）では、試験期間を通じて、眼科検査（細隙灯顕微鏡検査、眼圧等）、視覚機能検査（最高矯正視力、スローン低コントラスト視力、簡易視野検査等）又は網膜画像検査（SD-OCT、カラー眼底撮影、眼底自家蛍光）を被験者の年齢に応じて組み合わせ、詳細なモニタリング⁷⁴⁾を実施し、包括的な眼科的評価を行った。網膜画像検査（SD-OCT、

74) 各臨床試験における年齢に応じた主な眼科検査の種類及び頻度は以下のとおりであった。

- ・～2歳：SD-OCT（BP39056 試験：2カ月毎（非盲検継続投与期間移行後は3カ月毎）、BP39054 試験：3カ月毎）、カラー眼底撮影（6カ月毎）、眼科検査（視覚の発達、赤色反射、外眼部検査、瞳孔反応、固視・追視検査、拡大鏡下の眼科検査）（BP39056 試験：2カ月毎（非盲検継続投与期間移行後は3カ月毎）、BP39054 試験：3カ月毎）
- ・2～10歳：SD-OCT（BP39056 試験：2カ月毎（非盲検継続投与期間移行後は3カ月毎）、BP39054 試験：3カ月毎）、カラー眼底撮影（6カ月毎）、細隙灯顕微鏡検査・眼底検査・視覚検査（Bruckner 試験、固視・追視検査、遮蔽・非遮蔽試験、簡易視野検査、視力検査）（BP39056 試験：2カ月毎（非盲検継続投与期間移行後は3カ月毎）、BP39054 試験：3カ月毎）
- ・10歳以上：SD-OCT（BP39056 試験：2カ月毎（非盲検継続投与期間移行後は3カ月毎）、BP39054 試験：3カ月毎）、カラー眼底撮影（6カ月毎）、眼底自家蛍光（BP39055 試験 Part 1 のみ：4カ月毎）、細隙灯顕微鏡検査・眼底検査・最高矯正視力・スローン低

カラー眼底撮影、眼底自発蛍光) 及び閾値視野測定検査については、治験実施医療機関での評価に加え中央評価機関による評価も実施した。

- その結果、全被験者を対象とした網膜の構造変化を検出するための主要な検査である SD-OCT の評価を完了した被験者のうち、データカットオフ時点までの直近の SD-OCT 検査日における本剤投与開始前直近の検査からの経過期間が 8 週以上は 386 例、6 カ月以上は 330 例、1 年以上は 243 例、2 年以上は 72 例、3 年以上は 12 例であり、これらの被験者において SD-OCT 検査を含む各種眼科検査結果において眼への影響を示唆する所見は認められなかった。
- BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験における眼障害関連⁷⁵⁾の有害事象の発現状況は表 53 のとおりであり、BP39055 試験の検証パート (Part 2) の二重盲検期間において、プラセボ群と本剤群で眼障害関連の有害事象の発現割合に大きな差異は認められず、3 つの臨床試験で認められた事象のうち、本剤との関連ありとされた事象は 2 例 (後嚢部混濁・嚢下白内障⁷⁶⁾、黄斑嚢胞各 1 例) のみであったことから、臨床試験から本剤の眼障害リスクは示唆されなかった。

表 53 眼障害関連の有害事象の発現状況 (BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験、安全性解析対象集団)

	BP39055 試験				BP39056 試験		BP39054 試験
	用量探索パート (Part 1)	検証パート (Part 2)		本剤総投与期間 ^{a)}	用量探索パート (Part 1)	検証パート (Part 2)	
		二重盲検期間	プラセボ群				
評価例数	51	60	120	179	21	41	173
全有害事象	7 (13.7)	6 (10.0)	8 (6.7)	12 (6.7)	4 (19.0)	1 (2.4)	5 (2.9)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
各有害事象							
ドライアイ	1 (2.0)	1 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.1)	0	0	0
眼痛	0	2 (3.3)	1 (0.8)	2 (1.1)	0	0	0
眼充血	2 (3.9)	0	1 (0.8)	2 (1.1)	0	0	0
霧視	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
黄斑嚢胞	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (4.8)	0	0
眼瞼障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)	0	0	0
視力障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)	0	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)	0	0	0
後嚢部混濁 ^{b)}	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
嚢下白内障 ^{b)}	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	2 (3.3)	0	1 (0.6)	0	0	0
流涙増加	0	1 (1.7)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
眼脂	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
眼球斜位	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
光視症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
結膜充血	0	0	0	0	2 (9.5)	0	0
斜視	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0
網膜滲出物	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0
角膜浸潤	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
眼のアレルギー	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 二重盲検期間中におけるプラセボ投与時のデータは除外

b) 中央評価機関による再評価では確認できなかったことから、2020 年 1 月カットオフデータでは有害事象として取り扱われていない。

コントラスト視力 (BP39055 試験 Part 1 のみ) (BP39056 試験: 2 カ月毎 (非盲検継続投与期間移行後は 3 カ月毎)、BP39054 試験: 3 カ月毎)、閾値視野測定検査・眼圧 (BP39056 試験: 2 カ月毎 (非盲検継続投与期間移行後は 3 カ月毎)、BP39054 試験: 6 カ月毎)

75) MedDRA SOC 「眼障害」に該当する事象

76) 中央評価機関による再評価では確認できなかったことから、2020 年 1 月カットオフデータでは有害事象として取り扱われていない。

- 以上のとおり、本剤が投与された SMA 患者全体（465 例）において網膜への影響を示唆する所見や有害事象は認められていない。また、非臨床毒性試験で認められた網膜毒性所見について、網膜構造のみの変化で視覚障害を伴っていなかった。なお、SD-OCT 検査は特に乳幼児においては撮像に長時間を要し患者・介護者・医療関係者の負担が大きい。したがって、添付文書において本剤投与時に眼科検査を規定する必要はないと考えるが、BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験の非盲検延長投与期間において、各被験者において、最長 5 年まで包括的な眼科検査を継続して評価する予定であることから、臨床試験成績から追加の措置が必要となった場合は使用上の注意の改訂等の措置を行う予定である。なお、非臨床毒性試験で認められた網膜毒性所見については、添付文書の「その他の注意」の項にて情報提供する。

機構は、以下のように考える。

- 本薬の非臨床毒性試験において、一部不可逆的な網膜の所見が認められており、その発現機序は明らかではなく、網膜毒性に関連した安全域も確保されていないことを踏まえると、臨床使用時における網膜毒性リスクを完全に否定することは困難であるものの（5.R.2 参照）、今般提出された臨床試験において包括的な眼科検査が実施された結果、網膜への特段の影響が認められていない。
- したがって、現時点では添付文書において眼科検査の定期的な実施を規定する必要性は低い。
- ただし、非臨床毒性試験で認められた網膜毒性は遅発性であったこと、臨床試験における長期投与例数は限られていることから、実施中の臨床試験における最長 5 年間の観察結果等を含め本剤の眼への影響については製造販売後に引き続き情報収集し、網膜毒性を示唆する情報が得られた場合は、速やかに追加の安全対策の有無を検討する必要がある。

7.R.3.5 血液障害について

機構は、本剤の非臨床毒性試験において骨髄への影響が認められたことから（5.R.1 参照）、本剤投与による血液障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1～3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1～2: BP39056 試験）及び海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2-3～4: BP39054 試験）における血液障害関連⁷⁷⁾の有害事象の発現状況は表 54 のとおりであり、BP39055 試験の検証パート（Part 2）の二重盲検期間において、プラセボ群と本剤群で血液障害関連の有害事象の発現割合に大きな差異は認められず、BP39056 試験 Part 1 において認められた重篤な有害事象（好中球減少症⁷⁸⁾）は、本剤との関連ありとされたが、本剤投与は継続され無治療で回復した。

77) MedDRA SOC「血液およびリンパ系障害」、HLT「骨髄および免疫組織画像検査」及び HLT「骨髄および免疫組織病理組織学的検査」に該当する事象

78) 投与 280 日目の本剤 0.08 mg/kg 投与時に Grade 4 の好中球減少症が認められ、好中球減少症に対する治療及び治験薬の休薬を行うことなく 3 日後に回復した。

表 54 血液障害関連の有害事象の発現状況 (BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験、安全性解析対象集団)

	BP39055 試験				BP39056 試験		BP39054 試験
	用量探索 パート (Part 1)	検証パート(Part 2)			用量探索 パート (Part 1)	検証 パート (Part 2)	
		二重盲検期間 プラセボ群	本剤群	本剤総 投与期間 ^{a)}			
評価例数	51	60	120	179	21	41	173
全有害事象	4 (7.8)	2 (3.3)	6 (5.0)	9 (5.0)	3 (14.3)	5 (12.2)	3 (1.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0
各有害事象							
貧血	1 (2.0)	1 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.1)	0	1 (2.4)	1 (0.6)
好中球減少症	1 (2.0)	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (4.8)	1 (2.4)	1 (0.6)
白血球減少症	0	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.6)	0	0	0
小球性貧血	0	0	1 (0.8)	2 (1.1)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (2.0)	0	1 (0.8)	2 (1.1)	0	1 (2.4)	0
リンパ節症	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (4.8)	1 (2.4)	1 (0.6)
正色素性貧血	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)	0	0	0
血小板減少症	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0
白血球増加症	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 二重盲検期間中におけるプラセボ投与時のデータは除外

- 以上より、本剤投与時の血液障害関連の有害事象の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.6 皮膚・粘膜障害について

機構は、本剤の非臨床毒性試験において皮膚・粘膜への影響が認められたことから (5.R.1 参照)、本剤による上皮組織 (皮膚・粘膜) 障害の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.5.2-3~4: BP39054 試験) における上皮組織障害関連⁷⁹⁾の有害事象の発現状況は表 55 のとおりであり、BP39055 試験の検証パート (Part 2) の二重盲検期間においてプラセボ群と比較して本剤群で上皮組織障害関連の有害事象の発現割合が高かった。また、治験薬との関連ありとされた上皮組織障害関連の有害事象の発現割合はプラセボ群 1.7% (1/60 例)、本剤群 5.8% (7/120 例) であり、本剤群で高かった。しかしながら、上皮組織障害に関連する有害事象を発現したいずれの被験者においても、事象発現時に治験薬投与は継続され、また BP39055 試験で認められた重篤な有害事象 (食道炎) は本剤との関連はなしとされている。

79) MedDRA SOC 「皮膚および皮下組織障害」、HLGT 「口腔内軟部組織疾患」、HLGT 「上気道障害 (感染を除く)」、HLT 「舌障害」、HLT 「舌徴候および症状」、HLT 「食道炎 (感染性を除く)」 及び HLT 「食道障害 NEC」 に該当する事象

表 55 上皮組織障害関連の有害事象の発現状況 (BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験、安全性解析対象集団)

	BP39055 試験				BP39056 試験		BP39054 試験
	用量探索 パート (Part 1)	検証パート(Part 2)			用量探索 パート (Part 1)	検証 パート (Part 2)	
		二重盲検期間		本剤総 投与期間 ^{a)}			
		プラセボ群	本剤群				
評価例数	51	60	120	179	21	41	173
全有害事象	21 (41.2)	13 (21.7)	49 (40.8)	64 (35.8)	12 (57.1)	16 (39.0)	29 (16.8)
重篤な有害事象	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
主な有害事象 (いずれかの群で 2 例以上に認められた事象)							
発疹	7 (13.7)	1 (1.7)	9 (7.5)	11 (6.1)	2 (9.5)	3 (7.3)	7 (4.0)
湿疹	2 (3.9)	1 (1.7)	5 (4.2)	6 (3.4)	3 (14.3)	0	1 (0.6)
口腔内潰瘍形成	0	0	5 (4.2)	5 (2.8)	0	0	1 (0.6)
鼻出血	1 (2.0)	3 (5.0)	3 (2.5)	6 (3.4)	1 (4.8)	0	0
アフタ性潰瘍	2 (3.9)	0	3 (2.5)	4 (2.2)	1 (4.8)	0	4 (2.3)
斑状丘疹状皮膚疹	0	0	3 (2.5)	3 (1.7)	0	4 (9.8)	0
紅斑	3 (5.9)	0	3 (2.5)	3 (1.7)	3 (14.3)	0	1 (0.6)
ざ瘡	1 (2.0)	0	2 (1.7)	5 (2.8)	0	0	4 (2.3)
皮膚乾燥	2 (3.9)	0	2 (1.7)	4 (2.2)	0	0	2 (1.2)
紅斑性皮膚疹	0	0	2 (1.7)	3 (1.7)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (1.7)	2 (1.1)	1 (4.8)	1 (2.4)	0
口唇炎	0	0	2 (1.7)	2 (1.1)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (3.9)	2 (3.3)	1 (0.8)	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)
鼻閉	1 (2.0)	1 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.1)	3 (14.3)	0	2 (1.2)
蕁麻疹	0	1 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.1)	0	1 (2.4)	1 (0.6)
汗疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)	0	3 (7.3)	0
丘疹性皮膚疹	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)	0	2 (4.9)	0
皮膚変色	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)	0	2 (4.9)	0
そう痒症	1 (2.0)	0	1 (0.8)	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	2 (1.1)	1 (4.8)	0	1 (0.6)
口腔粘膜紅斑	2 (3.9)	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	2 (1.1)	1 (4.8)	1 (2.4)	0
手掌紅斑	2 (3.9)	0	0	0	0	0	0
食道炎	2 (3.9)	0	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 二重盲検期間中におけるプラセボ投与時のデータは除外

- 以上より、本剤投与時の上皮組織 (皮膚・粘膜) 障害が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。BP39055 試験の検証パート (Part 2) の二重盲検期間において、プラセボ群と比較して本剤群で上皮組織障害関連の有害事象の発現割合が高く、非臨床毒性試験においても皮膚・粘膜への影響が認められていることも踏まえると、本剤は臨床使用時においても皮膚・粘膜に対して影響を及ぼすことが示唆されている。今般提出された臨床試験における重篤な有害事象等の発現状況を踏まえると、本剤の皮膚・粘膜に対する影響が臨床上重大な問題となる可能性は低いが、本剤の投与部位である口腔内における有害事象 (口腔内潰瘍形成、口腔粘膜紅斑、アフタ性潰瘍等) も認められており、本剤の投与継続の可否に影響する有害事象が生じる可能性もあることから、上皮組織 (皮膚・粘膜) 障害に関する有害事象の発現状況については製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.7 消化管機能障害に関連する有害事象について

機構は、本剤の非臨床毒性試験において消化管への影響が認められたことから (5.R.1 参照)、本剤投与による消化管機能障害に関連する有害事象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。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.5.2-3~4: BP39054 試験) における消化管機能障害関連⁸⁰⁾の有害事象

80) MedDRA SOC 「胃腸障害」及び HLGT 「消化管検査」に該当する事象

の発現状況は表 56 のとおりであり、BP39055 試験の検証パート (Part 2) の二重盲検期間において、プラセボ群と本剤群で消化管機能障害関連の有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったが、治験薬との関連ありとされた有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.7% (1/60 例)、本剤群 5.0% (6/120 例) であり、本剤群の方が高かった。本剤群のみで 3 例以上発現した有害事象は、口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍及び軟便 (発現割合は 4.2% (5 例)、2.5% (3 例) 及び 2.5% (3 例)) であり、口腔内潰瘍形成の 2 例は本剤との関連ありとされたが、いずれも非重篤であり、本剤投与は継続され無治療で回復した。

表 56 消化管機能障害関連の有害事象の発現状況 (BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験、安全性解析対象集団)

	BP39055 試験				BP39056 試験		BP39054 試験
	用量探索パート (Part 1)	検証パート (Part 2)		本剤総投与期間 ^{a)}	用量探索パート (Part 1)	検証パート (Part 2)	
		二重盲検期間					
	プラセボ群	本剤群					
評価例数	51	60	120	179	21	41	173
全有害事象	29 (56.9)	23 (38.3)	53 (44.2)	76 (42.5)	15 (71.4)	18 (43.9)	46 (26.6)
重篤な有害事象	2 (3.9)	0	1 (0.8)	4 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (0.6)
主な有害事象 (いずれかの群で 5% 以上に認められた事象)							
下痢	5 (9.8)	5 (8.3)	20 (16.7)	30 (16.8)	6 (28.6)	4 (9.8)	13 (7.5)
嘔吐	17 (33.3)	14 (23.3)	17 (14.2)	29 (16.2)	6 (28.6)	3 (7.3)	8 (4.6)
悪心	5 (9.8)	3 (5.0)	11 (9.2)	13 (7.3)	0	0	12 (6.9)
便秘	4 (7.8)	3 (5.0)	10 (8.3)	13 (7.3)	4 (19.0)	8 (19.5)	2 (1.2)
腹痛	6 (11.8)	5 (8.3)	8 (6.7)	15 (8.4)	0	0	5 (2.9)
上腹部痛	6 (11.8)	2 (3.3)	7 (5.8)	8 (4.5)	0	0	6 (3.5)
鼓腸	0	0	2 (1.7)	2 (1.1)	2 (9.5)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	1 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.1)	2 (9.5)	1 (2.4)	1 (0.6)
生菌	0	0	0	0	5 (23.8)	3 (7.3)	1 (0.6)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 二重盲検期間中におけるプラセボ投与時のデータは除外

- 以上より、本剤投与時の消化管機能障害関連の有害事象の発現は臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、口腔内潰瘍形成以外のその他の消化管機能障害については本剤投与による明らかな影響は認められていないと考える。

7.R.3.8 成長に与える影響について

機構は、本剤投与が成長に与える影響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。

- SMA 患者における体格に関するパラメータ (身長、体重、頭囲等) の標準的な推移に関する公表文献やデータベースは報告されていないため、健康小児の体格に関するパラメータの標準的な推移 (WHO Child Growth Standards⁸¹⁾) を用いて、同性及び同年齢の集団と比較⁸²⁾することで成長への影響を評価した。
- 1~7カ月齢の I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) の検証パート (Part 2) における体重、身長及び頭囲の WHO Child Growth Standards に対するパーセンタイル値の推移は表 57 のとおりであり、体重はベースライン時からパーセンタイル値が低く、SMA 患者では体重は軽い傾向が認められた。I 型 SMA 患者では、延髄機能障害、嚥下障害及び消

81) WHO Child Growth Standards. World Health Organization; 2006, 2007. <http://www.who.int/childgrowth/en>

82) 各パラメータで参照可能な年齢は、体重は 10 歳以下、身長は 19 歳以下、頭囲は 5 歳以下であった。

化管運動障害による低体重が頻繁に認められることが報告されており（J Child Neurol 2014; 29: 1467-72、Neuromuscul Disord 2012; 22: 966-73 等）、大部分の患者において投与 12 カ月後まで一貫した成長が認められた。身長及び頭囲のパーセンタイル値の推移は 50～65%前後及び 50～60%前後であり、投与 12 カ月まで一貫した成長が認められた。

表 57 体格に関するパラメータの WHO Child Growth Standards に対するパーセンタイル値の推移 (BP39056 試験 Part 2、安全性解析対象集団)

評価時期	体重	身長	頭囲
ベースライン	35.22 ± 32.50 (41)	60.32 ± 35.53 (41)	51.83 ± 32.67 (41)
投与 2 週後	33.49 ± 31.78 (39)	61.09 ± 32.96 (38)	53.15 ± 31.88 (39)
投与 4 週後	33.77 ± 31.46 (40)	65.26 ± 31.59 (39)	49.16 ± 31.54 (40)
投与 2 カ月後	28.03 ± 26.55 (36)	63.07 ± 32.68 (35)	49.40 ± 31.28 (35)
投与 4 カ月後	36.99 ± 28.71 (36)	63.25 ± 30.68 (36)	57.64 ± 30.84 (36)
投与 6 カ月後	37.25 ± 28.77 (38)	59.18 ± 34.07 (38)	56.33 ± 30.43 (37)
投与 8 カ月後	33.36 ± 28.43 (37)	53.45 ± 33.41 (36)	60.89 ± 29.58 (37)
投与 10 カ月後	32.00 ± 28.37 (38)	52.19 ± 35.04 (37)	57.45 ± 31.05 (37)
投与 12 カ月後	30.80 ± 28.86 (38)	49.46 ± 34.68 (38)	62.28 ± 28.94 (38)

WHO Child Growth Standard に対するパーセンタイル値の平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

- 2～25 歳の歩行不能な II 型及び III 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1～3: BP39055 試験) の検証パート (Part 2 (二重盲検期間)) における体重、身長及び頭囲の WHO Child Growth Standards に対するパーセンタイル値の推移は表 58 のとおりであり、各群で一貫した成長が認められ、群間で明確な差異は認められなかった。

表 58 体格に関するパラメータの WHO Child Growth Standards に対するパーセンタイル値の推移 (BP39055 試験 Part 2 二重盲検期間、安全性解析対象集団)

評価時期	体重		身長		頭囲	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン	42.3 ± 34.8 (33)	37.0 ± 37.8 (62)	37.6 ± 30.7 (53)	34.7 ± 29.5 (109)	74.5 ± 35.5 (10)	65.0 ± 32.2 (25)
投与 8 週後	43.6 ± 33.6 (32)	36.2 ± 37.3 (58)	25.4 (1)	1.85 (1)	71.1 ± 37.3 (9)	62.0 ± 35.4 (23)
投与 17 週後	42.9 ± 34.9 (31)	38.8 ± 36.6 (57)	39.6 ± 31.4 (50)	36.8 ± 29.1 (106)	66.4 ± 37.6 (8)	63.6 ± 35.3 (22)
投与 26 週後	42.3 ± 35.6 (30)	38.1 ± 35.6 (56)	-	-	65.7 ± 35.2 (6)	70.3 ± 32.6 (20)
投与 35 週後	45.4 ± 36.4 (31)	42.6 ± 35.4 (55)	42.8 ± 35.2 (49)	37.9 ± 31.3 (102)	70.2 ± 28.4 (5)	71.4 ± 30.1 (19)
投与 52 週後	50.7 ± 30.9 (16)	43.9 ± 36.6 (39)	45.9 ± 29.1 (33)	36.5 ± 29.2 (79)	71.3 ± 25.6 (4)	69.8 ± 30.5 (18)

WHO Child Growth Standard に対するパーセンタイル値の平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

- 現時点で SMN タンパクが増加することにより乳幼児の成長に悪影響を及ぼすことは報告されていないことを踏まえると、本剤が成長を阻害する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 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、以下のように説明した。

- SMA に対する治療選択肢として、本邦では、静脈内投与する製剤であるアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、髄腔内投与する製剤であるヌシネルセンナトリウム、再生医療等製品であり静脈内投与する製剤であるオナセムノゲン アベパルボベクが承認されている。なお、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物については、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）において使用を推奨する記載はない。
- ヌシネルセンナトリウムは、本剤と同様に SMN2 遺伝子を標的としているが、髄腔内投与する必要があり、腰椎穿刺は侵襲性が高く鎮静が必要なこともあるため、患者や介護者の負担が大きく、ま

た高度な側弯症や関節拘縮を有する患者、脊椎手術を受けた患者等には投与が困難な場合がある（J Child Neurol 2016; 31: 899-906、Eur J Paediatr Neurol 2018; 22: 122-7）。

- オナセムノゲン アベパルボベクは、SMN タンパクをコードする遺伝子をウイルスベクターにより導入する再生医療等製品であるが、2歳未満の SMA 患者かつ抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限定して承認されており、投与にあたり、投与前後の副腎皮質ステロイドの投与、肝機能、心臓パラメータ及び血小板の綿密なモニタリングが必要である。また、投与後に高力価の中和抗体が発現するため、再投与はできない。
- 以上より、現時点で SMA に対する治療選択肢は複数存在するものの、より侵襲性が低くかつ幅広い患者に使用できる治療法に対する医療ニーズが存在する。
- 本剤は経口投与可能な低分子化合物であり、I型、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（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、負担の少ないかつ幅広い患者に使用できる新たな治療選択肢になると考える。既存の治療薬／製品が投与できない患者に対して本剤が投与されたり、既存の治療薬／製品で効果不十分であった患者に対して本剤に切替えて投与されることが想定される。

機構は、申請者の説明について了承し、既存の SMA に対する治療法とは投与経路が異なり、経口投与である本剤は SMA における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えます。

7.R.5 効能・効果について

機構は、国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1～3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1～2: BP39056 試験）では、I型、II型及びIII型 SMA 患者が対象とされている一方、本剤の申請効能・効果は脊髄性筋萎縮症と病型を限定していないことから、その適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- SMA の病型は、発症年齢及び発達中に達成した運動マイルストーンによって定義され、胎児期に発症する 0 型⁸³⁾と出生後に発症する I 型、II 型、III 型及び IV 型に分類され、出生後に発症する病型のうち I 型が最も重症であり、IV 型が最も軽症である（Neuromuscul Disord 2015; 25: 593-602）。
- II 型及び III 型を対象とした BP39055 試験、I 型を対象とした BP39056 試験において、いずれの臨床試験においても本剤の有効性及び安全性が確認されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、本剤の投与対象として I 型、II 型及び III 型 SMA 患者を含めることは妥当と考える。
- IV 型について、SMA 患者のうち IV 型の患者は 5% 未満で、SMA のなかでも稀な病型であり、かつ症状も最も軽度であることから（Muscle Nerve 2015; 51: 157-67）、IV 型 SMA 患者に対する本剤の効果を検討することは困難と考え、臨床試験の対象とはしなかった。しかしながら、以下の点を踏まえると、IV 型 SMA 患者においても本剤の有効性は期待でき、安全性に特段の懸念は示唆されていないと考える。
 - IV 型 SMA の症状は軽度であるものの、進行性の筋力低下を特徴とし、発症から長時間をかけて補助なしでの歩行が困難となる患者も報告されている（Eur J Neurol 2018; 25: 512-8）。ヌシネルセンナトリウムは承認申請時に提出された臨床試験における IV 型 SMA 患者の投与経験は

83) 胎児期に発症し、出生時点で人工呼吸管理が必要であり、生後 1 カ月までに死亡するとされる生命予後が極めて不良な病型（Neuromuscul Disord 2015; 25: 593-602、Neurol Clin 2015; 33: 831-46）

ないものの、IV型 SMA 患者を含めて承認されており、IV型の SMA 患者に対しても、I 型、II 型及びIII型の SMA 患者と同様に新たな治療選択肢の医療ニーズはある。

- SMA は SMN タンパクの欠乏により発症するため、病態は病型に共通しており、本剤の作用機序を踏まえると、病型に限らず有効性は期待できる。
- IV型 SMA 患者は、SMN2 遺伝子を 4~6 コピー有すると報告されており（Neuromuscul Disord 2015; 25: 593-602 等）、II 型及びIII型を対象とした BP39055 試験における SMN2 遺伝子のコピー数別の有効性に関する部分集団解析において、SMN2 遺伝子が 4 コピー以上の集団においても有効性が確認されている（表 47）。
- BP39055 試験及び BP39054 試験における SMN2 遺伝子のコピー数別の有害事象の発現状況は表 59 のとおりであり、コピー数が 4 未満の集団と 4 以上の集団の間に大きな差異は認められていない。

表 59 SMN2 遺伝子のコピー数別の有害事象の発現状況（BP39055 試験及び BP39054 試験、安全性解析対象集団）

	BP39055 試験				BP39054 試験
	用量探索 パート (Part 1)	検証パート(Part 2)		本剤総 投与期間 ^{a)}	
		プラセボ群	本剤群		
SMN2 遺伝子 4 コピー未満					
評価例数	47	51	110	161	125
全有害事象	45 (95.7)	47 (92.2)	102 (92.7)	144(89.4)	96 (76.8)
重篤な有害事象	15 (31.9)	8 (15.7)	23 (20.9)	36 (22.4)	11 (8.8)
SMN2 遺伝子 4 コピー以上^{a)}					
評価例数	4	8	10	17	14
全有害事象	4 (100.0)	7 (87.5)	9 (90.0)	13 (76.5)	11 (78.6)
重篤な有害事象	0	3 (37.5)	1 (10.0)	1 (5.9)	1 (7.1)

発現例数（発現割合（%））

a) 二重盲検期間におけるプラセボ投与時のデータは除外

b) BP39054 試験の 1 例（5 コピー）を除きすべての被験者のコピー数は 4 であった。

- 以上より、臨床試験で対象とした I 型、II 型及びIII型に加えて、IV型についても本剤の投与が推奨されると考えることから、効能・効果においても病型を限定せずに「脊髄性筋萎縮症」とすることは適切と考える。
- なお、本剤の作用機序及び臨床試験の対象とした SMA 患者の背景等を踏まえ、添付文書における効能・効果に関する注意において、以下の内容を注意喚起する予定である。
 - 今般実施した臨床試験では侵襲的換気又は気管切開が必要な患者は除外されていたこと等から、「永続的な人工呼吸が導入された患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、定期的に有効性を評価し投与継続の可否を判断すること。効果が認められない場合には投与を中止すること。」を注意喚起する。
 - 本剤の作用機序を踏まえると SMN2 遺伝子のコピー数が 0 の患者には本剤の有効性は期待できないため、「遺伝子検査により、SMN1 遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 以上であることが確認された患者に投与すること」を注意喚起する。
 - SMN2 遺伝子のコピー数が 1 又は 5 以上の患者における投与経験は極めて限られていることから、「SMN2 遺伝子のコピー数が 1 の患者及び 5 以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与を開始し、患者の状態を慎重に観察すること。」を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の臨床試験において有効性及び安全性が確認された I 型、II 型及び III 型の SMA 患者を効能・効果に含めることに大きな問題はない。
- IV 型の SMA 患者については、臨床試験における投与経験はないため、本剤投与により臨床的に意義のある症状の改善が認められるのか現時点で明確ではなく、また SMA 患者を対象とした本剤の臨床試験で認められた健康な人を上回る SMN タンパクの発現 (3.R.2.1 参照) の長期的な影響も不明である。しかしながら、IV 型の SMA 患者を対象とした臨床試験の実施が困難であること、IV 型 SMA 患者でも進行性に筋力が低下するおそれがあること、本剤の作用機序を踏まえると他の病型と同様に有効性は期待できると考えること、SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の患者において、4 未満の集団と比較して有効性及び安全性に大きな差異は認められていないこと、IV 型 SMA に対する治療選択肢は限られていること等を考慮すると、本剤の効能・効果について、病型を限定せずに「脊髄性筋萎縮症」とすることは許容可能である。ただし、IV 型の SMA 患者における有効性及び安全性に関する情報は極めて限られていることを踏まえると、製造販売後において、当該患者における情報を可能な限り収集する必要がある。
- また、申請者が効能・効果に関連する注意において注意喚起する旨を説明している内容についてはいずれも適切である。

以上については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) の試験成績を踏まえ、本剤の申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 2~25 歳の II 型及び III 型 SMA 患者を対象とした BP39055 試験において、用量探索パート (Part 1) における本剤の安全性、薬物動態及び薬力学の結果から、検証パート (Part 2) の用量として、体重 20 kg 未満の患者には 0.25 mg/kg、体重 20 kg 以上の患者には 5 mg を 1 日 1 回経口投与することとした (6.R.3 参照)。
- 1~7 カ月齢の I 型 SMA 患者を対象とした BP39056 試験において、用量探索パート (Part 1) における本剤の安全性、薬物動態及び薬力学の結果から、検証パート (Part 2) の開始用量として、1 カ月齢超 3 カ月齢未満の患者には 0.04 mg/kg、3 カ月齢以上 5 カ月齢未満の患者には 0.08 mg/kg、5 カ月齢以上の患者には 0.2 mg/kg を 1 日 1 回経口投与することとされ、いずれの患者においても 0.2 mg/kg 1 日 1 回経口投与まで漸増された (6.R.3 参照)。
- BP39055 試験及び BP39056 試験の検証パート (Part 2) において、本剤の有効性及び安全性が確認されるとともに (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、各試験の平均 $AUC_{0-24h,ss}$ は非臨床毒性試験成績の無毒性量における曝露量を基にした曝露量上限のおおよそ範囲内であり、かついずれの試験においてもベースラインから約 2 倍の血中 SMN タンパク濃度の増加 (中央値) が確認された (6.2.5.1~2 参照)。
- なお、BP39056 試験では生後 1 カ月から組入れ可能としていたが、結果的に生後 2 カ月未満の患者は組み入れられず、薬物動態データが取得できなかったことから、生後 2 カ月未満の乳児に対する臨床推奨用量は設定できなかった。
- 以上より、本剤の申請用法及び用量としては、BP39055 試験及び BP39056 試験の検証パート (Part 2) の対象患者及び用法・用量に準じて、生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者には 0.2 mg/kg を、2 歳以上で体重が 20 kg 未満の患者には 0.25 mg/kg を、2 歳以上で体重 20 kg 以上の患者には 5 mg を 1 日 1 回

経口投与すると設定することは妥当であるとする。なお、現時点（2021年1月23日時点）までに、本邦の申請用法・用量と同様の用法・用量で承認されている海外において、約■■■■例に本剤が投与されているが、特に新規の安全性上の懸念は認められていない。

機構は、BP39056試験では在胎期間が37～42週の正期産児を対象に実施されたことから、在胎週数が短い早産児（37週未満）における用法・用量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。

- 本剤は主に FMO1、FMO3 及び CYP3A4 によって代謝され、本薬の代謝能は 0～6 カ月児由来の肝ミクロソームで最も低い（6.2.1 参照）、これらの酵素に関して、早産児（在胎週数 37 週未満）と正期産児（在胎週数 37～42 週）における活性の差異に関する報告はないことから、早産児（在胎週数 37 週未満）における用法・用量を検討する上で十分な情報は得られていない。
- したがって、早産児（在胎週数 37 週未満）に対して、臨床試験において対象とした正期産児（在胎週数 37～42 週）と同様の用法・用量を推奨することは困難であることから、添付文書において、早産児の乳児を対象とした臨床試験は実施しておらず、生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者における用法・用量（0.2 mg/kg を 1 日 1 回経口投与）は正期産児に対するものであること、早産児では推奨する具体的な用法・用量や調整方法はないが、在胎週数等に応じて用量の調節を考慮する必要があることを注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

- BP39055 試験及び BP39056 試験の Part 2 における曝露量は、非臨床毒性試験における無影響量における曝露量とほぼ同程度であり、網膜毒性を含め十分な安全域は確保されていないものの、臨床試験における安全性について重大な懸念は示唆されていない。また、SMA は極めて重篤な疾患であることも考慮すると、安全域の上限付近で最大の有効性を確保するための用量設定は許容可能であり、認められた有効性には臨床的意義があることも踏まえると、正期産児（在胎期間が 37～42 週）における用法・用量について、申請者の説明に特段の問題はない。
- しかしながら、早産児（在胎週数が 37 週未満）においては、臨床試験での投与経験がなく、また本薬の代謝能は 0～6 カ月児由来のミクロソームで最も低いことも踏まえると、早産児において正期産児と同様の用法・用量を推奨することは困難である。
- 早産児では在胎週数等に応じて用量の調節を考慮する必要があることを注意喚起することについて、早産児における在胎週数等に応じた具体的な用法・用量の調節方法はないとの申請者の説明を踏まえると、どのように在胎週数等に応じて用量の調節を考慮するのかが不明である。
- 以上を踏まえると、添付文書において、I 型 SMA 患者を対象とした臨床試験（BP39056 試験）では正期産児を対象として実施されており、早産児及び生後 2 カ月未満の乳児に対する有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起することが適切である。
- なお、6.R.1 項における検討を踏まえ、用法・用量においては、基本的には、臨床試験と同様に食事タイミングの規定を設定することが適切である。

以上については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、使用実態下における本剤の安全性に関する情報を収集するため、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、観察期間 24 カ月、予定症例数 300 例（登録症例数 330 例）とする使用成績調査を実施予定であると説明している。

機構は、提出された臨床試験において、日本人 SMA 患者における本剤の投与経験は極めて限られていること等を踏まえると、製造販売後調査において、本剤が投与された全症例の背景情報、有効性、安全性等に関する情報を可能な限り早期に偏りなく収集し、適正使用に必要な情報提供を早期に行う必要があると考える。製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1～3、CTD 5.3.5.2-1～2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 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 における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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。

以上

審査報告 (2)

令和3年5月7日

申請品目

[販売名] エブリスディドライシロップ 60 mg
[一般名] リスジプラム
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年10月15日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 国際共同試験成績に基づく評価及び有効性について

1.1.1 II型及びIII型 SMA 患者について

機構は、II型及びIII型 SMA 患者を対象とした国際共同第II/III相試験(CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験)成績に基づく評価及び有効性について以下のように考えた(審査報告(1)7.R.1.2及び7.R.2.1参照)。

- 検証パート(Part 2)の主要評価項目に用いられた MFM32 は、2歳以上の神経筋疾患患者における運動機能評価に対してバリデートされており、幅広い運動機能の評価できる評価尺度であることから、Part 2の主要評価項目として投与12カ月後の MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量とすることに問題はない。
- Part 2における主要評価項目において、日本人集団と全体集団で認められた国内外差について、要因として日本人集団の本剤群の一部の被験者における年齢及び極度の側弯症による影響や日本人集団の群間の年齢分布の偏りの影響が考えられたこと、副次評価項目である上肢機能を精緻に評価可能な指標の RULM や薬力学的効果(血中 SMN タンパク濃度の増加)においては全体集団と日本人集団で同様であったこと等も踏まえると、全体集団の結果から日本人のII型及びIII型 SMA 患者における有効性を評価することに大きな問題はない。
- Part 2における全体集団の主要評価項目の結果において、本剤群でプラセボ群と比較し統計学的に有意な改善が認められたものの、得られた試験成績における群間差(1.55点)は事前の想定値(3点)を下回っていた。事前の想定値の設定にあたっては、Part 2計画時に利用できる情報が極めて限られていたため多くの仮定が必要であり、新たな運動機能を獲得する又はいくつかの運動機能の改善を意味する群間差として仮定して設定されていた。事前の想定値より下回った要因として、年齢による効果の差異が影響したと考えられたが、効果が減弱する傾向が認められた年齢の高い集団においても本剤により運動機能が維持できる傾向が認められており、経時的に運動機能が低下するII型及びIII型 SMA 患者において、特に病態が進行していると考えられる年齢が高い患者で運動機能が

維持できることも重要であることを踏まえると、年齢の高い集団で認められた運動機能の維持にも臨床的意義がある。

- Part 2 における全体集団の副次評価項目の結果について、RULM 合計スコアのベースラインからの変化量においては年齢が高い集団においても一定の有効性が認められている。
- さらに、歩行可能な患者は Part 2 では対象とされておらず、有効性に関する情報は限られているものの、用量探索パート (Part 1) の試験成績において歩行の可否により有効性が大きく異なる傾向は認められていない。
- 以上を踏まえると、年齢及び歩行の可否にかかわらず II 型及び III 型 SMA 患者における本剤の有効性は示されている。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 主要評価項目で全体集団と日本人集団で効果の一貫性が確認されなかった要因として、本剤の効果に影響を及ぼす年齢について日本人集団では群間に偏りが認められたこと、また日本人症例数自体が限られており一定のばらつきが生じ得たことが考えられる。しかしながら、民族差も想定されにくい疾患であること、副次評価項目や薬力学的指標の結果も含めて総合的に解釈すれば、全体集団の結果を用いて日本人患者の有効性及び安全性を評価することについて大きな問題はない。
- 本剤の有効性に影響を与えると考えられる年齢及び罹病期間に関する部分集団解析結果は、本剤投与の可否及び投与開始時期を検討する上で参考となり得ることから、資材等で医療現場に情報提供することが望ましい。

以上を踏まえ機構は、本剤の有効性に影響を与えると考えられる年齢及び罹病期間に関する部分集団解析結果については資材等により医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.1.2 I 型 SMA 患者について

機構は、I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験) 成績に基づく評価及び有効性について以下のように考えた (審査報告 (I) 7.R.1.2 及び 7.R.2.2 参照)。

- I 型 SMA の希少性及び重篤性並びに自然歴の情報を考慮すると、検証パート (Part 2) を単群非盲検として実施し、自然歴の情報から、主要評価項目を支えなしで 5 秒間坐位を保持できる被験者の割合と設定し、閾値を設定したことに問題はない。
- 日本人での組入れ被験者数が最終的に 1 例であったことについて、目標症例数を満たすよう方策に努めたことを踏まえると、限られた日本人被験者から検討を行うことはやむを得ない。当該日本人被験者 1 例について、主要評価項目である投与 12 カ月後に支えなしで 5 秒間坐位を保持することは達成されなかったが、その他の運動マイルストーンは改善が認められており、運動機能の推移は自然歴と異なる傾向が認められたこと、薬力学的効果 (血中 SMN タンパク濃度の増加) が認められていることを踏まえると、日本人被験者においても本剤の有効性は示唆されており、全体集団の結果から日本人 I 型 SMA 患者における有効性を評価することに大きな問題はない。
- Part 2 における全体集団の結果において、主要評価項目を含めた主な有効性評価項目の達成割合の 90% 信頼区間の下限値はいずれも事前に規定された有効判定の閾値を上回っていたことから、I 型 SMA 患者に対する本剤の有効性は示されている。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、本剤の安全性について、今般提出された臨床試験を踏まえ、以下のように考えた。

- 今般提出された臨床試験において認められた重篤な有害事象の多くは原疾患である SMA に関連するものであり、今般提出された臨床試験成績における本剤投与時の安全性を踏まえると、本剤の安全性上のリスクは許容可能である（審査報告（1）7.R.3 参照）。
- 非臨床毒性試験で認められた網膜毒性について、網膜所見の発現機序は明らかではなく、安全域も確保されていないことを踏まえると、臨床使用時における網膜毒性リスクを完全に否定することは困難であるものの、臨床試験において包括的な眼科検査が実施された結果、網膜への特段の影響は認められてないことから、現時点では添付文書において眼科検査の定期的な実施を規定する必要性は低い。ただし、非臨床毒性試験で認められた網膜毒性は遅発性であったこと、臨床試験における長期投与例数は限られていることから、実施中の臨床試験を製造販売後に切り替えて実施する製造販売後臨床試験における最長 5 年間の観察結果等を含め本剤の眼への影響については製造販売後に引き続き情報収集し、網膜毒性を示唆する情報が得られた場合は、速やかに追加の安全対策の有無を検討する必要がある。
- 非臨床毒性試験で認められた上皮組織への影響について、BP39055 試験（CTD 5.3.5.1-1~3）の検証パート（Part 2）の二重盲検期間において、プラセボ群と比較して本剤群で上皮組織障害関連の有害事象の発現割合が高いことを踏まえると、本剤は臨床使用時においても皮膚・粘膜に対して影響を及ぼすことが示唆されている。今般提出された臨床試験における重篤な有害事象等の発現状況を踏まえると、本剤の皮膚・粘膜に対する影響が临床上重大な問題となる可能性は低いが、本剤の投与部位である口腔内における有害事象（口腔内潰瘍形成、口腔粘膜紅斑、アフタ性潰瘍等）も認められており、本剤の投与継続の可否に影響する有害事象が生じる可能性もあることから、上皮組織（皮膚・粘膜）障害に関する有害事象の発現状況については製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、現時点で SMA に対する治療選択肢として、ヌシネルセンナトリウム及びオナセムノゲン アベパルボクがあるものの、より侵襲性が低くかつ幅広い患者に使用できる治療法に対する医療ニーズが存在し、既存の SMA に対する治療法とは投与経路が異なり、経口投与である本剤は SMA における新たな治療選択肢を提供するものであり臨床的意義があると考えた（審査報告（1）7.R.4 参照）。

また機構は、本剤の効能・効果について、以下のように考えた（審査報告（1）7.R.5 参照）。

- 本剤の臨床試験において有効性及び安全性が確認された I 型、II 型及び III 型の SMA を効能・効果に含めることに大きな問題はない。
- IV 型の SMA 患者について、臨床試験における投与経験がないものの、IV 型の SMA 患者を対象とした臨床試験の実施が困難であること、IV 型 SMA 患者でも進行性に筋力が低下するおそれがあること、本剤の作用機序を踏まえると他の病型と同様に有効性は期待できると考えること、SMN2 遺伝

子のコピー数が4以上の患者において、4未満の集団と比較して有効性及び安全性に大きな差異は認められていないこと、IV型 SMA 患者に対する治療選択肢は限られていること等を考慮すると、本剤の効能・効果にIV型の SMA を含めることは許容可能である。ただし、製造販売後において、当該患者における情報を可能な限り収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- SMA は発症年齢によって重症度は異なるが、多くは致命的又は高度の障害を来す病態であり、新たな選択肢が増えることには意義がある。特に高度な側弯があるため髄注が難しくヌシネルセンナトリウムが使用困難な2歳以上の患者にとっては、経口投与が可能な本剤は唯一の選択肢となる。
- 本剤の効能・効果にIV型の SMA を含めることは適切である。症状が軽度なIV型 SMA 患者では経口投与である本剤が選択されやすい可能性があること、臨床試験におけるIV型の SMA 患者の投与経験がないことを踏まえると、製造販売後にIV型 SMA 患者に対する本剤の安全性及び有効性の情報を収集することは重要である。
- 現時点では、本剤とヌシネルセンナトリウムを併用した試験成績は得られておらず、重大な副作用が起こる可能性も否定できず、相加・相乗効果が期待できるのか不明であること等から、併用を避けるよう添付文書において注意喚起することが適切である。

以上を踏まえ機構は、添付文書における用法・用量に関連する注意において、以下の注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した（IV型 SMA 患者における製造販売後の情報収集については、「1.7 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

[用法・用量に関連する注意]

本剤と脊髄性筋萎縮症に対する他剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

1.4 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考えた。

- 用法・用量における食事とのタイミングの規定について、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床試験用製剤を用いて探索的に検討された結果であること、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1～3: BP39055 試験、CTD 5.3.5.2-1～2: BP39056 試験）では食事のタイミングに関する規定が設けられた上で、本薬臨床用量投与時に曝露量上限を上回らないことが確認され有効性及び安全性が検討されたこと、母親の皮膚への本薬曝露を避ける観点から母乳育児中の患児については授乳後に投与することが望ましいことを踏まえると、臨床試験と同様の規定とすることが適切である。なお、BP39055 試験及び BP39056 試験においては、母乳育児の場合は授乳後に投与、母乳育児でない場合は食事とともに投与と規定されたが、母乳育児中の患者に限らず本薬は食後（授乳後を含む）に経口投与することと設定することで特に問題ない（審査報告（1）6.R.1 参照）。
- BP39055 試験及び BP39056 試験の検証パート（Part 2）の用法・用量について、用量探索パート（Part 1）の本薬の曝露量及び血中 SMN タンパク濃度に基づき設定したことに、臨床薬理学的観点から問題はない（審査報告（1）6.R.3 参照）。

- 申請用法・用量について、BP39055 試験及び BP39056 試験の Part 2 における曝露量は、非臨床毒性試験における無影響量における曝露量とほぼ同程度であり、網膜毒性を含め十分な安全域は確保されていないものの、臨床試験における安全性について重大な懸念は示唆されておらず、SMA は極めて重篤な疾患であることを考慮すると、安全域の上限付近で最大の有効性を確保するための用量設定を行うとの考え方は許容可能であり、認められた有効性には臨床的意義があることも踏まえると、申請用法・用量を Part 2 に基づく用法・用量とすることに特段の問題はない（審査報告 (1) 7.R.6 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量に食事とのタイミングの規定を設けた上で、以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者にはリスジプラムとして、0.2 mg/kg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

通常、2 歳以上の患者にはリスジプラムとして、体重 20 kg 未満では 0.25 mg/kg を、体重 20 kg 以上では 5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

1.5 早産児への投与について

機構は、1～7 カ月齢の I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1～2: BP39056 試験) では、正期産 (在胎週数 37～42 週) で生まれた患者を対象としており、早産児 (在胎週数 37 週未満) における臨床試験での投与経験がなく、また本薬の代謝能は 0～6 カ月児由来のミクロソームで最も低いことも踏まえると、早産児において正期産児と同様の用法・用量を推奨することは困難と考えた (審査報告 (1) 7.R.6 参照)。したがって、機構は、添付文書において、I 型 SMA 患者を対象とした臨床試験では正期産児を対象として実施されており、早産児に対する有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起することが適切と考えた (審査報告 (1) 7.R.6 参照)。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、添付文書の効能・効果に関連する注意の項及び小児等の項において以下の内容を記載した上で、添付文書の臨床成績の項において臨床試験に組み入れられた患者の情報を情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果に関連する注意]

早産児及び生後 2 カ月未満の乳児に対する有効性及び安全性は確立していない。I 型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした臨床試験は生後 2 カ月以上の正期産児を対象に実施され、薬物動態、有効性及び安全性が検討された。

[小児等]

- 早産児及び生後 2 カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

- ・早産児及び生後2カ月未満の乳児では血中濃度が上昇するおそれがある。ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、年齢区分ごとのCYP3A4及びFMO3活性、並びに本剤の代謝能は0～6カ月児由来のミクロソームで最も低く、6カ月～2歳児で増加し、2～6歳児ではさらに増加を示した。

1.6 妊婦への投与について

機構は、妊娠可能な女性及び妊婦に対する本剤の投与について、生殖発生毒性試験成績から、本剤を妊婦に投与することで、胚・胎児発生及び分娩に影響する可能性があるものの、SMAは極めて重篤な疾患であり治療選択肢も限られていることを踏まえると、生殖発生毒性試験で認められた所見に基づく本剤のリスクが適切に情報提供されることを前提に、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、妊婦及び妊娠している可能性のある女性にも本剤を投与することは許容可能と考えた（審査報告(1) 5.R.5 参照）。また、機構は妊娠可能な女性に対しては避妊するよう指導することは適切と考えた（審査報告(1) 5.R.5 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- ・本剤は全身組織に分布し、細胞増殖、アポトーシス等に関与する遺伝子のスプライシングに作用すること等から、胎児への影響が不明であることを考慮し妊婦に対する投与は慎重に判断すべきである。他の治療選択肢（ヌシネルセンナトリウム）が存在することを踏まえると、妊娠中は本剤の投与を避けることが望ましい。

以上を踏まえ機構は、添付文書において、妊婦及び妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの以下の意見を踏まえ、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60に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表61に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

- ・I型、II型及びIII型のSMA患者については申請者案の検討内容で問題ないが、IV型SMA患者については臨床試験での投与経験がないため、製造販売後にIV型SMA患者に対する本剤の安全性及び有効性の情報を可能な限り収集することが重要である。

表60 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
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・網膜毒性 ・胎児毒性 ・雄性生殖能への影響 ・上皮組織障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・IV型SMA患者及びSMN2遺伝子のコピー数が5以上の患者に対する安全性 ・QT/QTc間隔に対する影響 ・早産児に対する安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 61 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追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査 製造販売後臨床試験^{a)} 海外 QT/QTc 評価試験 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

a) 実施中の臨床試験（BP39055 試験及び BP39056 試験）を本剤の承認取得後に製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

機構は、IV型は SMA のなかでも稀な病型であり、SMA 患者全体として 330 例の目標症例数を設定することのみでは IV 型 SMA 患者の登録が極めて少数例となる可能性があることを踏まえ、IV 型 SMA 患者においては、安全性及び有効性に関する情報を、可能な限り収集するための方策を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、SMA 患者を対象として、表 62 に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表 62 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性プロファイルを明らかにする。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された全症例
観察期間	24 カ月
予定症例数	330 例 (ただし、予定症例数到達後も、IV 型患者については、再審査期間終了日の 3 年 6 カ月前まで登録を行う)
主な調査項目	患者背景（年齢、在胎週数、体重、発症時期、遺伝子検査、SMN2 遺伝子のコピー数、既往歴、合併症等） 前治療薬及び併用薬の使用状況 本剤の投与状況 有効性評価項目（全般改善度（全病型）、運動機能（全病型）、5 秒間坐位（I 型）、長期呼吸管理（I 型）、経管栄養管理（I 型）） 有害事象の発現状況

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する必要があると考える。

1.8 臨床試験の最新の状況について

機構は、国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1~3: BP39055 試験及び CTD 5.3.5.2-1~2: BP39056 試験）及び海外第 II 相試験（参考 CTD 5.3.5.2-3~4: BP39054 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、承認申請時に提出した資料におけるデータカットオフ日以降、各試験における最新のデータカットオフ日まで収集された有害事象について、死亡に至った有害事象は認められなかったこと、その他の重篤な有害事象の発現状況は表 63 のとおりであり、いずれも本剤との関連はなしとされたことを説明し、承認申請時に提出した資料における重篤な有害事象の発現状況（審査報告（1）7.1~7.3 参照）と比較して、現時点で安全性上の新たな懸念は示唆されていないと考えることを説明した。

表 63 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験、安全性解析対象集団)

内訳		
BP39055 試験	Part 1 ^{a)}	肺炎 1 例
	Part 2 ^{b)}	肺炎 4 例、背部痛 2 例、気胸・誤嚥性肺炎、処置後感染、無気肺、インフルエンザ、腎結石除去、扁桃炎・胃炎、下気道感染、術後創感染、停留精巣、呼吸障害・気道感染、腎結石症各 1 例
BP39056 試験	Part 1 ^{c)}	気管支炎、心停止・低酸素症・閉塞性気道障害、RS ウイルス細気管支炎、低血糖、ウイルス性肺炎、肺炎各 1 例
	Part 2 ^{c)}	肺炎 2 例、ウイルス性上気道感染、脱水・肺炎・胃食道逆流性疾患・腸回転異常、溺水・敗血症、急性呼吸不全、下痢、便秘・気管炎、呼吸窮迫・咳嗽・誤嚥、呼吸不全、ロタウイルス胃腸炎、酸素飽和度異常、呼吸窮迫各 1 例
BP39054 試験 ^{d)}		呼吸困難、COVID-19 肺炎、術後創感染・側弯症手術・切開部位治癒不良・医療機器除去、肺炎、アシドーシス、胃出血・貧血、陰嚢血腫、腸管膿瘍・憩室炎、大腿骨骨折、肺炎・うつ病、脛骨骨折、下気道感染、栄養障害、ウイルス性肺炎・呼吸窮迫各 1 例

a) データカットオフ日：2020 年 6 月 4 日、b) データカットオフ日：2020 年 9 月 30 日、c) データカットオフ日：2021 年 1 月 14 日、d) データカットオフ日：2021 年 1 月 29 日

機構は、以上について了承し、本剤を長期投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念される問題はないと考える。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	4 ^{a)}	マクロゴール 6000	マクロゴール 6000EP
28	1	腎芽腫及び腎芽細胞腫発現例数	腎芽腫症及び腎芽細胞腫発現例数
30	12	0.7041 pmol/min/mg	0.7041 ng/min/mg

a) 審査報告 (1) 確定後、本剤に添加剤として含まれるマクロゴール 6000 について、日本薬局方ではなく欧州薬局方の規格及び試験方法により管理されていることが判明したため、成分名をマクロゴール 6000EP に変更した上で、適切に別紙規格が設定された。

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、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

脊髄性筋萎縮症

[用法・用量]

通常、生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者にはリスジプラムとして、0.2 mg/kg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

通常、2 歳以上の患者にはリスジプラムとして、体重 20 kg 未満では 0.25 mg/kg を、体重 20 kg 以上では 5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

[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. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAV	Adeno-associated virus	アデノ随伴ウイルス
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APLP2	Amyloid precursor-like protein 2	—
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
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BSID-III	Bayley scales of infant and toddler development – third edition	—
CHOP-INTEND	Children’s hospital of philadelphia infant test of neuromuscular disorders	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
COX	Cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Coefficient of variation	変動係数
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
EC ₉₀	90% effective concentration	90%効果濃度
ERGIC3	Endoplasmic reticulum-golgi intermediate compartment 3	—
ESE2	Exonic splicing enhancer 2	—
FMO	Flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
FOB	Functional observation battery	機能観察総合評価
FOXM1	Forkhead box protein M1	—
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGCT	Gamma-glutamylcyclotransferase	—
GFAP	Glial fibrillary acidic protein	グリア線維性酸性タンパク質
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
HINE-2	Hammersmith infant neurological examination module 2	—
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HTRF	Homogeneous time resolved fluorescence	均一時間分解蛍光測定法
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議

ICH E14 ガイドライン	—	「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号)
iPS 細胞	Induced pluripotent stem cells	人工多能性幹細胞
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _i	Concentration of inhibitor resulting in 50% of the maximum enzyme inactivation	最大不活性化速度の 50% の速度をもたらす阻害薬の濃度
K _{inact}	Maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LARP7	La ribonucleoprotein domain family member 7	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MADD	MAP kinase activating death domain	—
MATE	Multidrug and toxic extrusion	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MFM20	Motor function measure - 20 item version	Motor function measure の 20 項目版
MFM32	Motor function measure - 32 item version	Motor function measure の 32 項目版
MFN2	Mitofusin 2	—
MMRM	Mixed model repeated measures	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
NCBI	National center for biotechnology information	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OATP	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P450	Cytochrome P450	シトクロム P450
PARP	Poly (ADP-Ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PBPK	Physiologically-based Pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSMA4	Proteasome subunit alpha 4	—
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	みかけのコンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正された QT 間隔
QTPP	Quality target product profile	目標品質プロファイル
RAPGEF1	Rap guanine nucleotide exchange factor 1	—
RH	Relative humidity	相対湿度
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
RULM	Revised upper limb module	—
SD-OCT	Spectral domain-optical coherence tomography	スペクトラルドメイン光干渉断層法

<i>SLC25A17</i>	Solute carrier family 25, member 17	—
SMA	Spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMAIS	SMA independence scale	—
SMN	Survival motor neuron	—
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
<i>STRN3</i>	Striatin, calmodulin binding protein 3	—
<i>STXBP6</i>	Syntaxin binding protein 6	—
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
<i>TRIM65</i>	Tripartite motif containing 65	—
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UV-A	Ultraviolet A	紫外線 A 波
V _c /F	Apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメント分布容積
vGlut1	vesicular glutamate transporter 1	—
V _p /F	Apparent peripheral volume of distribution	見かけの末梢コンパートメント分布容積
<i>VPS29</i>	Vacuolar protein sorting-associated protein 29	—
WHO	World health organization	世界保健機関
γ H2AX	Phosphorylation of serine 139 residue of histone protein 2A	ヒストンタンパク 2A のリン酸化部位 (セリン 139)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		エブリスディドライシロップ 60 mg
本薬		リスジブラム