

目次

2.5	臨床に関する概括評価.....	5
2.5.1	製品開発の根拠.....	5
2.5.1.1	緒言.....	5
2.5.1.2	疾患の背景.....	5
2.5.1.2.1	SMA	5
2.5.1.2.2	SMA の病型と臨床経過	5
2.5.1.3	SMA に対する現在の治療選択肢及びアンメット・メディカル・ニーズ.....	6
2.5.1.3.1	ヌシネルセン	6
2.5.1.3.2	オナセムノゲン アベパルボベク	7
2.5.1.4	SMA の治療として本剤を用いる根拠.....	7
2.5.1.5	開発の経緯.....	8
2.5.1.5.1	国内における臨床開発.....	8
2.5.1.5.2	海外における臨床開発.....	9
2.5.1.5.3	本申請における臨床データパッケージ.....	9
2.5.1.6	GCP 遵守.....	10
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	11
2.5.2.1	本剤の製剤開発の概要.....	11
2.5.2.2	食事による薬物動態への影響.....	11
2.5.2.3	生物分析法.....	11
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価.....	12
2.5.3.1	リスジプラムの薬物動態.....	12
2.5.3.2	リスジプラムの薬力学.....	13
2.5.3.3	本剤の臨床推奨用量.....	13
2.5.4	有効性の概括評価.....	14
2.5.4.1	開発プログラムの重要な分析.....	14
2.5.4.1.1	I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (BP39056 試験)	14
2.5.4.1.2	II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (BP39055 試験)	15
2.5.4.2	I 型 SMA 患者を対象とした BP39056 試験.....	17
2.5.4.2.1	試験デザインと方法.....	17
2.5.4.2.2	試験対象集団.....	18
2.5.4.2.3	有効性の結果.....	18
2.5.4.3	II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055 試験.....	22
2.5.4.3.1	試験デザインと方法.....	22
2.5.4.3.2	試験対象集団.....	22

2.5.4.3.3	有効性の結果	23
2.5.4.4	有効性の部分集団解析の結果と日本人と全体集団での比較	25
2.5.4.4.1	部分集団解析の結果	25
2.5.4.4.2	日本人と全体集団での比較	25
2.5.5	安全性の概括評価	27
2.5.5.1	全般的な曝露状況	27
2.5.5.2	本剤の安全性プロファイル	27
2.5.5.2.1	有害事象	28
2.5.5.2.2	心電図, 臨床検査及びバイタルサイン	28
2.5.5.2.3	血液学的影響	29
2.5.5.2.4	上皮組織への影響	29
2.5.5.2.5	眼科的評価	29
2.5.5.2.6	併合しない安全性データ	30
2.5.5.2.6.1	BP39055 試験の Part 2 (二重盲検投与期間)	30
2.5.5.2.6.2	健康被験者又は肝機能障害患者を対象とした試験 (BP29840 試験, NP39625 試験, BP39122 試験, BP41361 試験, BP40995 試験)	31
2.5.5.3	リスク及びその緩和・管理方法	31
2.5.5.3.1	重要な潜在的リスク (網膜毒性)	31
2.5.5.3.2	重要な潜在的リスク (胎児毒性)	31
2.5.5.3.3	重要な潜在的リスク (雄性生殖能への影響)	32
2.5.5.3.4	その他のリスク	32
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	33
2.5.6.1	治療の背景	33
2.5.6.1.1	疾患又は症状	33
2.5.6.1.2	現行の治療	33
2.5.6.2	ベネフィット	33
2.5.6.3	リスク	34
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	34
2.5.7	参考文献	37

表一覧

表 2.5.1.5.3-1	本申請における臨床データパッケージ	10
表 2.5.3.1-1	リスジプラムの曝露量 (BP39055試験及び BP39056試験)	12
表 2.5.3.3-1	年齢及び体重別の本剤の推奨用量	13
表 2.5.4.2.3-1	投与12カ月後の主な有効性評価項目の結果の要約 (BP39056試験の Part 2)	20
表 2.5.4.2.3-2	投与12カ月後の主な有効性評価項目の結果の要約 (BP39056試験の Part 1)	21

表 2.5.4.3.3-1 投与12カ月後における主な有効性評価項目の結果の要約（BP39055試験の Part 2）	24
表 2.5.4.3.3-2 投与12及び24カ月後の MFM32及び RULM の結果の要約（BP39055試験の Part 1）	25
表 2.5.6.4-1 SMA 治療における本剤のベネフィット・リスクの要約及び評価.....	34

略語一覧

略語	英名	和名
AAV	Adeno-associated virus	アデノ随伴ウイルス
ATP	Adenosine triphosphate disodium hydrate	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物
AUC	Area under the drug concentration-time curve	薬物濃度時間曲線下面積
AUC _{0-Xh}	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to X hours	0から X 時間後までの薬物濃度時間曲線下面積
AUC _{0-Xh,ss}	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to X hours at steady state	定常状態における0から X 時間後までの薬物濃度時間曲線下面積
BSID-III	Bayley scales of infant and toddler development – third edition	—
CGI-C	Clinical global impression of change	—
CHOP-INTEND	Children’s hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders	—
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
FAF	Fundus auto fluorescence	眼底自発蛍光
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HFMSE	Hammersmith functional motor scale expanded	—
HINE-2	Hammersmith infant neurological examination module 2	—
M1	Risdiplam metabolite 1	リスジプラム代謝物1
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MFM	Motor function measure	—
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
MMRM	Mixed model repeated measures	反復測定混合効果モデル
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
QTcB	Corrected QT accroding to Bazett	Bazett の補正式による QT 間隔
QTcF	Corrected QT accroding to Fridericia	Fridericia の補正式による QT 間隔
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
SMA	Spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMAIS	SMA independence scale	—
SMN	Survival of motor neuron (protein)	Survival of motor neuron (蛋白)
<i>SMN1</i>	Survival of motor neuron 1 (gene/RNA)	Survival of motor neuron 1 (遺伝子/RNA)
<i>SMN2</i>	Survival of motor neuron 2 (gene/RNA)	Survival of motor neuron 2 (遺伝子/RNA)
<i>SMN2</i> pre-mRNA	Survival of motor neuron 2 precursor mRNA	Survival of motor neuron 2 の mRNA 前駆体

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

脊髄性筋萎縮症（SMA）の原因遺伝子は survival motor neuron（SMN）遺伝子である。リスジプラムは低分子化合物であり、survival of motor neuron 2（SMN2）の mRNA 前駆体（SMN2 pre-mRNA）の完全長 SMN2 mRNA へのスプライシングを促進することで中枢神経系及び全身の機能性 SMN 蛋白を増加させることが期待される経口投与可能な SMN2スプライシング修飾薬である。

本剤の有効性及び安全性は、I 型 SMA 患者を対象とした BP39056試験と II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055試験において確認されたことから、中外製薬株式会社は「脊髄性筋萎縮症」を効能又は効果とする製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.2 疾患の背景

2.5.1.2.1 SMA

SMA は、骨格筋の機能的運動神経支配の獲得及び維持ができず、四肢、体幹、延髄及び呼吸筋の高度な脱力を引き起こす単一遺伝子性の神経筋疾患である^{1) .2)}。SMA は、脊髄前角における α 運動ニューロンの機能障害によって特徴付けられ、骨格筋の脱力と萎縮を引き起こす^{3) .4) .5)}。SMA は乳幼児の死亡の主要な遺伝的原因の一つであり、推定発生率は出生約10,000人に1人⁶⁾、保因者の頻度は約50人に1人⁴⁾である。

本邦での患者数は約1,000人前後と推定されている⁷⁾。SMA は平成27年1月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」の指定難病であり、平成30年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は858名である⁸⁾。

SMA は、survival of motor neuron 1（SMN1）遺伝子の両方の対立遺伝子の機能喪失変異による常染色体劣性疾患であり、SMN 蛋白が欠乏することにより引き起こされる。ヒトの SMN 遺伝子には、SMN1とその重複遺伝子である SMN2の2つがある。SMN2 pre-mRNA は選択的スプライシングを受け、SMN2の成熟した転写産物のうち約90%からエクソン7が除かれるため、速やかに分解される不安定な SMN Δ 7蛋白が産生される。その結果、完全長 SMN2 mRNA は成熟した転写産物のうち約10%のみとなる^{9) .10)}。したがって、機能性 SMN1遺伝子を欠いている SMA 患者は SMN2遺伝子に依存した状態にあり、SMN 蛋白が著しく低下する。更に、複数コピーの SMN2遺伝子を有して生まれた乳児の表現型がより軽いことは、疾患の病態生理が機能性 SMN 蛋白の生産の不足によるものであることを示している^{11) .12)}。機能性 SMN 蛋白の全身性の欠乏は、SMA の乳児の病理学により評価されてきた。

神経及び筋肉における SMN 蛋白の欠乏は、それらの発達に影響を及ぼすこと、及び SMA は神経変性以外の病態の存在が示唆されている^{1) .13)}。臨床的に、筋力低下と筋萎縮は左右対称的であり、近位肢で最も高度であり、その影響は上肢より下肢に強くみられる場合が多い。最も高度な乳児期発症の SMA 患者は、運動マイルストーンを獲得できず、意図した運動機能がなく、呼吸筋の機能が失われ、早期に死亡に至る。年齢の高い患者では、脱力の分布は同様であり、可動性及び近位上肢機能に関連する重度の障害に至り、多くの患者は呼吸補助を必要とする。

以上、SMA は SMN 蛋白の欠乏によって引き起こされる死亡や重度の障害に至る神経筋疾患である。したがって、機能性 SMN 蛋白を増加させる本剤を SMA 治療薬として提供することにより、ベネフィットが得られると期待される。

2.5.1.2.2 SMA の病型と臨床経過

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って定義され、胎児期に発症する0型と出生後に発症する I, II, III 及び IV 型に分けられる¹⁾。

I 型（乳児型）の SMA 患者は、6カ月齢までに発症し、多くは *SMN2* 遺伝子を2コピー有する。診断時に、同年齢の正常な乳児と比較して運動機能が低く、SMA の乳児に対する評価尺度である children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders (CHOP-INTEND) を用いた運動機能では、経時的に一樣な喪失がみられる¹⁴⁾。更に、I 型 SMA の乳児は、自立した坐位などの主要な運動マイルストーンを獲得することはない¹⁾。また、自立した嚥下及び呼吸の機能を進行的に喪失し、栄養チューブ及び換気補助を必要とし、死亡のリスクが非常に高い。自然歴では、I 型 SMA で2コピーの *SMN2* 遺伝子を有する乳児の50%が、10.5カ月齢までに死亡する又は長期の非侵襲的な呼吸補助を毎日必要とし、20カ月齢までにその割合は約90%となる¹⁵⁾。

II 型 SMA 患者は、6カ月齢以降18カ月齢前に発症し、多くは *SMN2* 遺伝子を3コピー有する。SMA の他の病型と同様、II 型 SMA の小児では、四肢遠位よりも四肢近位において脱力が大きく、上肢より下肢において脱力が大きい。患者は座ることができ、立てることもあるが、下肢の脱力が大きいため自立して歩くことはできない¹⁾。Motor function measure (MFM) - 32 item version (MFM32)¹⁶⁾、Hammersmith functional motor scale expanded (HFMSE)¹⁷⁾ 及び revised upper limb module (RULM)¹⁸⁾ を用いて運動機能を評価した多くの文献で報告されているように、これらの患者の自然歴では、時間とともに運動機能が低下する。

III 型 SMA 患者は、多くは18カ月齢以降36カ月齢以前に発症し、多くは *SMN2* 遺伝子を3又は4コピー有する。SMA の他の病型と同様、III 型 SMA の小児では、四肢遠位よりも四肢近位において脱力が大きく、上肢より下肢において脱力が大きい。III 型の小児は自立して座り、立ち、歩くことができる¹⁾。III 型患者の自然歴では、時間とともに運動機能が低下し、10～15歳の間の低下が最も顕著であり、3分の1近くの患者が3～28歳の間に歩行能力を失う¹⁶⁾。

II 型及び III 型の SMA 患者では、肺機能が時間とともに低下し、非侵襲的な呼吸補助が必要となることがある¹⁹⁾、²⁰⁾。

IV 型 SMA 患者は、典型的には35歳を超えて発症し、*SMN2* 遺伝子を4～6コピー有する¹⁾、²¹⁾。IV 型 SMA の症状は III 型と類似しているが、発症時期が III 型より遅い成人期であることで区別される。IV 型 SMA 患者は全 SMA 患者の5%未満であり、すべての病型の中で最も軽度であり、生存期間に影響しない²²⁾。

なお、国内と海外における SMA の診断方法や病型に大きな差異はなく、本剤の標的である *SMN2* 遺伝子の変異や SMA の病態進行についての国内と海外の差異も報告されていない。

2.5.1.3 SMA に対する現在の治療選択肢及びアンメット・メディカル・ニーズ

現行の治療法として、合併症に対する対症療法に加え、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 (ATP) の注射剤が「進行性脊髄性筋萎縮症及びその類似疾患」を効能又は効果として本邦で承認されている。しかし、2007年に発表された国際的な Expert Consensus には、使用を推奨する記載はない²⁾。また、*SMN2* mRNA へのエクソン7の組込みを促進する髄腔内投与アンチセンスオリゴヌクレオチドであるヌシネルセンナトリウム（以下、ヌシネルセン）が「脊髄性筋萎縮症」を効能又は効果として2017年に承認されている。非複製性アデノ随伴ウイルス (AAV) カプシドを用いて *SMN* 遺伝子の機能性コピーを静脈内注入により導入する遺伝子置換療法であるオナセムノゲン アベパルボベクが、2歳未満の患者に対し、「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2020年に承認された。これらの治療の選択肢が利用可能となったが、SMA 患者には投与経路、有効性及び安全性プロファイルに関する明らかなアンメット・メディカル・ニーズが残されている²³⁾。

2.5.1.3.1 ヌシネルセン

乳児型 SMA 患者 (CS3B 試験²⁴⁾) 及び遅発型 SMA 患者 (CS4試験²⁵⁾) を対象としたヌシネルセンの第 III 相試験では、実薬投与群と偽処置群を比較し、ヌシネルセンのベネフィットが

全般的に示された。しかしながら、乳児型 SMA 患者を対象とした CS3B 試験²⁴⁾ の最終解析時においては、49%の患者は運動マイルストーンの改善を示さず、39%の患者が人工呼吸器不使用生存を達成しなかった。したがって、ヌシネルセンの効果がみられない患者には新たな治療選択肢が必要と考えられた。更に、侵襲的技法である腰椎穿刺は、患者に対するリスクを伴い、患者及び家族にとって負担が大きく、高度な側弯症や関節拘縮を有する患者、又は脊椎手術を受けた患者などには投与が困難である²⁶⁾、²⁷⁾、²⁸⁾。

成人患者、介護者、及び SMA 専門医152例を含む包括的な調査において、患者の25%近くがヌシネルセンによる治療を受けておらず、最も一般的な理由は、「困難な投与経路」（約60%）及び「新しい治療選択肢を待っている」（約45%）であった²³⁾。臨床試験では、ヌシネルセンによる最大の改善は、乳児に早期に治療を開始した時²⁴⁾ 及び幼児に発症直後に治療を開始した時²⁵⁾ に認められたことから、ヌシネルセンによる治療の開始の遅れは治療効果を低下させる可能性が高いと考えられる。

ヌシネルセンは、髄腔内投与のために反復の腰椎穿刺を要し、外傷性腰椎穿刺、出血、頭痛、背部痛及び脳脊髄液漏出などのリスクを伴う。また、有害な呼吸反応を増強することが知られている鎮静剤が必要になることもある²⁶⁾、²⁹⁾。I型 SMA 小児患者20例の試験²⁸⁾ では、55%の患者が4回、35%の患者が5回の腰椎穿刺を受け、全腰椎穿刺のうち33%は初回の腰椎穿刺を失敗した。腰椎穿刺中に30%の患者で追加鎮静が必要となり、腰椎穿刺後に40%の患者では更に鎮痛薬を投与した²⁸⁾。最近の報告では、患者が保険の適用を受けているにもかかわらず、投与ごとに腰椎穿刺と鎮静が必要であることを理由の一つとして、家族はヌシネルセンの投与を断る事例が示されている²⁷⁾。

ヌシネルセンの投与には、頻回な腰椎穿刺が必要であり、しばしば鎮静及びイメージングガイドを伴うことから、特定の十分な専門知識・経験をもつ医師・医療機関での投与が必要である²⁷⁾。このような専門医療機関への移動は、家族にとって大きな負担（例として、両親の休業、学校欠席、旅費、宿泊費など）となり、患者の治療へのアクセスを妨げる可能性がある。

2.5.1.3.2 オナセムノゲン アベパルボベク

オナセムノゲン アベパルボベクは、2歳未満の SMA 患者かつ抗 AAV9抗体が陰性の患者に限られて本邦で承認されている。オナセムノゲン アベパルボベクの投与には、プレドニゾロンの経口投与（プレドニゾロン1 mg/kg/日を本品投与24時間前及び本品投与後最低30日間投与）、並びに肝機能、心臓パラメータ（トロポニン I）及び血小板数の綿密なモニタリングが必要となる³⁰⁾。高用量プレドニゾロンの連日経口投与には、免疫抑制に伴う感染症などのリスクを伴う。

2.5.1.4 SMA の治療として本剤を用いる根拠

本剤は SMN2 pre-mRNA の完全長 SMN2 mRNA へのスプライシングを促進することで機能性 SMN 蛋白を増加させることが期待される経口投与可能な SMN2スプライシング修飾薬である。本剤は経口液剤であり、投与後、低分子であるリスジプラムは全身に分布する。

SMA は SMN 蛋白が欠乏することにより引き起こされるため、疾患の病態生理学的な観点から SMA のすべての表現型にわたって SMN 蛋白を全身性に増加させる必要がある。本剤は、SMN2のスプライシングを調節し、エクソン7を mRNA 転写産物に含めることで SMN2遺伝子からの完全長 SMN 蛋白の発現を増加させる。アンチセンスオリゴヌクレオチド SMN2スプライシング修飾薬の全身投与と脳室内投与をトランスジェニック動物モデルで比較した結果、全身投与した方が、生存期間がはるかに長く、大部分の動物が運動機能不全の徴候を示さなかった³¹⁾。したがって、SMN 蛋白を全身性に増加させる本剤は、中枢神経系のみで機能性 SMN 蛋白を増加させる治療と比較し、SMA 患者においてより高い効果が期待できるという仮説が立てられる。

重症 SMA モデルである SMNΔ7マウスにおいて、本剤は、SMA の表現型の発現を抑制し、用量依存的に SMN 蛋白を2～3倍増加させ、モデル動物の生存期間を顕著に延長する効果を示した(2.6.2参照)。末梢(筋肉)及び中枢(脳)における SMN 蛋白を解析した結果、これらの組織において SMN 蛋白の増加が示された。したがって、SMN 蛋白の増加は、末梢と中枢神経系の組織の両方で認められたことから、SMA 患者においても大きなベネフィットをもたらすことが期待される。

2.5.1.3に示したように SMA に対する既存の治療選択肢があるが、負担の少ない投与経路を有し、運動機能を安定又は改善させる代替の効果的な治療法に対する高いメディカル・ニーズが依然として存在する。本剤はこれらの高いアンメット・メディカル・ニーズを満たし、幅広い SMA 患者集団へのベネフィットが期待される。

本剤の投与経路は経口投与であることから、髄腔内又は静脈内注射に比べて大きな利点がある。患者又は介護者が自宅で投与できる簡便な経口製剤は負担を軽減し、患者及び介護者の双方の生活に良い影響を与えと考えられる。また、他の経路による投与が困難な患者(例えば、側弯症を有する、又は脊椎手術を受けたため髄腔内投与が困難な患者)への投与が可能となり、長期の持続可能な治療選択肢となりえる。

2.5.1.5 開発の経緯

2.5.1.5.1 国内における臨床開発

I 型 SMA 患者を対象とした BP39056試験並びに II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055試験を実施し、SMA に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、中外製薬株式会社は「脊髄性筋萎縮症」を効能又は効果とする製造販売承認申請を行うこととした。両試験は用量を選択するパート(Part 1)と Part 1で選択された用量で検証するパート(Part 2)の2つのパートからなる国際共同試験であり、日本人患者は Part 2から参加した。両試験ともに、申請時点で本剤を継続投与中である。本申請に至るまでの医薬品医療機器総合機構(以降、機構)との相談結果の要約を以下に示した。

20 年 月 日に 相談を行い、 について相談した。その結果、機構より、「 」との助言を得た。

日本人健康成人を対象としたランダム化プラセボ対照デザインの第 I 相試験(NP39625試験、最初の被験者の登録日:2017年2月22日、実施国:米国)を実施し、得られた本剤の3用量(2, 6及び12 mg)の単回投与時の結果を、実施済みであった白人を対象とした第 I 相試験(BP29840試験)において得られた単回投与時(0.6, 2, 6及び18 mg)の結果と比較した。その結果、本剤の単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的効果の日本人と白人の類似性が確認された。

更に、20 年 月 日に 相談を実施した。本相談では について、機構より、「 」との見解が示された。

なお、本剤は2019年3月25日に「脊髄性筋萎縮症」を予定される効能又は効果として厚生労働省より希少疾病用医薬品に指定されている。

2.5.1.5.2 海外における臨床開発

海外においては、F. Hoffmann-La Roche 社（以降、Roche 社）が本剤の臨床開発を進め、2カ月齢以上の患者における SMA の治療薬として2020年8月に米国で承認を取得している。また、2020年7月に欧州で申請している。

なお、本剤は、SMA を対象として、2017年4月に米国食品医薬品局（FDA）より、ファストトラック指定を受けている。また、2018年12月に欧州医薬品庁（EMA）より、プライオリティ・メディシNZ（PRIME）制度の対象品目に指定されている。また、本剤は、米国及び欧州においてオーファンドラッグ指定を受けている。

2.5.1.5.3 本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージ及び試験の概要を表 2.5.1.5.3-1に示した。

臨床開発プログラムには、実施中の I 型 SMA 患者を対象とした BP39056試験並びに II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055試験が含まれ、両試験は探索的な用量設定パート（Part 1）と検証パート（Part 2）で構成される。両試験の Part 2の主要解析は、Part 2の最終患者が12カ月間の治験薬の投与を完了した時点で実施した。本申請では、両試験（BP39056試験及び BP39055試験）の Part 1及び Part 2に加え、本剤の投与開始前に SMA を対象として開発されていた他の治験薬又は SMA に対する既承認薬/既承認品の投与歴のある SMA 患者を対象とした本剤の非盲検試験である BP39054試験のデータ（中間解析）を含めた。更に、本剤の安全性及び薬物動態を評価するために、健康被験者を対象とした試験（BP29840試験、NP39625試験、BP39122試験、BP41361試験）並びに軽度及び中等度の肝機能障害患者を対象とした BP40995試験のデータを含めた。

この他、SMA と遺伝学的に診断された発症前の乳児を対象とした本剤の有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価するための BN40703試験が実施中であるが、結果が得られていないため、本申請パッケージには含めていない（詳細は表 2.7.3.1.1-1参照）。

本申請の評価資料は、BP39056試験及び BP39055試験の Part 1及び Part 2並びに日本人健康被験者を対象とした NP39625試験の結果とした。本試験の参考資料は、BP39054試験、BP29840試験、BP40995試験、BP39122試験、BP41361試験の結果とした。実施中の試験のデータカットオフ日は表 2.5.1.5.3-1に示した。

表 2.5.1.5.3-1 本申請における臨床データパッケージ

地域	試験相	試験番号 添付資料 番号	デザイン	被験者	試験の 目的	投与量 (mg)	投与方法	登録数
海外	I	BP29840 参考資料 5.3.3.1-1 完了	Part 1：単施設 ランダム化治 験責任医師/被 験者盲検 Part 3：単施設 非盲検1シーク エンス2期クロ スオーバー Part 2は未実施	健康成人 男性	安全性 薬物動態 薬力学 食事の影響 イトラコナゾ ールとの相互 作用	Part 1：0.6, 2, 6, 18 mg 又はプラセボ Part 3：6 mg	Part 1：単回 経口投与 Part 3：単独 又はイトラ コナゾール 併用下で単 回経口投与	33例 Part 1：25例 Part 3：8例
海外	I	NP39625 評価資料 5.3.3.1-2 完了	単施設ランダム 化治験責任 医師/被験者盲 検	日本人健 康成人男性 又は女性	安全性 薬物動態 薬力学	2, 6, 12 mg 又はプ ラセボ	単回経口投 与	24例
海外	I	BP39122 参考資料 5.3.3.1-3 完了	単施設非盲検	健康成人 男性	マズバランス	18 mg	単回経口投 与	6例
海外	I	BP40995 参考資料 5.3.3.3-1 完了	多施設非盲検	健康成人 及び肝機 能障害患 者	肝機能障害患 者における 薬物動態 安全性	5 mg	単回経口投 与	26例 健康成人：10 例 肝機能障害患 者：16例
海外	I	BP41361 参考資料 5.3.3.4-1 完了	Part 1：単施設 非盲検 Part 2：単施設 非盲検	健康成人 男性又は 女性	安全性 薬物動態 ミダゾラムと の相互作用	Part 1：5 mg Part 2：8 mg	Part 1：1日1 回14日間経 口投与 Part 3：ミダ ゾラムの単 独投与又は 本剤との併 用投与	35例 Part 1：8例 Part 2：27例
国際 共同	II /III	BP39055 評価資料 5.3.5.1-1 5.3.5.1-2 5.3.5.1-3 Part 1 (海 外) 実施 中 Part 2実施 中	Part 1：多施設 ランダム化プ ラセボ対照二 重盲検用量漸 増 Part 2：多施設 ランダム化プ ラセボ対照二 重盲検	II型及び III型 SMA患者 II型及び 歩行不能 なIII型 SMA患者	Part 1：安全 性、薬物動 態、薬力学、 Part 2用の用 量選択 Part 2：有効 性、安全性、 薬物動態、薬 力学	Part 1： 用量設定期間 3, 5 mg (12 ~ 25 歳) 0.02, 0.05, 0.25 mg/kg (2~11歳) 用量設定後は下記の Part 2の用量 Part 2：0.25 mg/kg (体重20 kg未 満), 5 mg (体重20 kg以上)	1日1回経口 投与 1日1回経口 投与	Part 1：51例 Part 2：180例 データカット オフ日： 2019年1月9日 (5.3.5.1-1), 2019年9月6日 (5.3.5.1-2), 2020年1月15日 (5.3.5.1-3)
国際 共同	II /III	BP39056 評価資料 5.3.5.2-1 5.3.5.2-2 Part 1 (海 外) 実施 中 Part 2実施 中	Part 1：多施設 非盲検用量漸 増 Part 2：多施設 非盲検	I型 SMA 患者 I型 SMA 患者	Part 1：安全 性、薬物動 態、薬力学、 Part 2用の用 量選択 Part 2：有効 性、安全性、 薬物動態、薬 力学	Part 1： 用量設定期間 0.00106, 0.0106, 0.04, 0.08, 0.2, 0.25 mg/kg 用量設定後は下記の Part 2の用量 Part 2：0.04 mg/kg (1カ月齢超3カ月 齢未満), 0.08 mg/kg (3カ月齢以上5カ 月齢未満), 0.2 mg/kg (5カ月齢以上)	1日1回経口 投与 Part 1 の 0.00106 mg/kg のみ 単回投与 1日1回経口 投与	Part 1：21例 Part 2：41例 データカット オフ日： 2019年2月27日 (5.3.5.2-1), 2019年11月14 日 (5.3.5.2-2)
海外	II	BP39054 参考資料 5.3.5.2-3 5.3.5.2-4 実施中	多施設非盲検	他の治験 薬又は既 承認薬/既 承認品の 投与歴の あるI~ III型の SMA患者	安全性 薬物動態 薬力学	0.2 mg/kg (6カ月 齢~2歳未満), 0.25 mg/kg (2歳以上かつ 体重20 kg未満), 5 mg (2~60歳かつ体 重20 kg以上)	1日1回経口 投与	174例 データカット オフ日： 2018年12月1日 (5.3.5.2-3), 2020年1月31日 (5.3.5.2-4)

2.5.1.6 GCP 遵守

本申請に用いた海外臨床試験は、すべてヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施した。また、国内で実施した臨床試験では、ヘルシンキ宣言、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第14条第3項及び第80条の2に規定する基準、並びにGCPを遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 本剤の製剤開発の概要

すべての臨床試験では、リスジプラムを経口液剤として投与した。BP39055試験及びBP39056試験の Part 1用の製剤の[REDACTED]は、[REDACTED]を除き、Part 2用の製剤と同一である。申請用製剤は、BP39055試験及びBP39056試験の Part 2の継続投与期間及びBP39054試験で用いた製剤と同一である。

製剤開発の概要を2.7.1.1に、臨床試験で使用した製剤の概要を表 2.7.1.1-1及び表 2.7.1.1-2に示した。

2.5.2.2 食事による薬物動態への影響

臨床第 I 相試験（BP29840試験）において、食後（高脂肪、高カロリーの朝食）及び空腹時にリスジプラム 6 mg をそれぞれ健康成人3例に単回経口投与し、リスジプラムの薬物動態に対する食事の影響を評価した。食事によるリスジプラムの曝露量への臨床的に重要な影響は認められなかった（詳細は2.7.2.2.1.1.3参照）。

2.5.2.3 生物分析法

血漿及び尿中のリスジプラム及びその主代謝物 M1は、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC-MS/MS）により測定した（詳細は2.7.1.2参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理試験5試験すなわち、外国人健康成人男性を対象とした臨床第 I 相試験（BP29840試験）、日本人健康成人を対象とした単回投与試験（NP39625試験）、健康男性被験者におけるマスバランス試験（BP39122試験）、肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（BP40995試験）及び CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に対するリスジプラムの潜在的影響を評価する薬物間相互作用試験（BP41361試験）を実施した（2.7.2.2参照）。

リスジプラムの薬物動態は、日本人健康成人及び2.2カ月齢から60歳（投与開始時）までの I 型、II 型、III 型 SMA 患者で評価された。BP39056試験は、初期には生後1カ月齢から7カ月齢の SMA 患者を対象にデザインされたが、実際に登録された最年少の患者は2.2カ月齢であった。そのため、現時点で2カ月齢未満の乳児における臨床成績はない。

SMA と遺伝学的に診断された発症前の乳児（出生時から6週齢）を対象とした BN40703試験は実施中であり、本申請パッケージには含まれていない。

2.5.3.1 リスジプラムの薬物動態

リスジプラムは、日本人健康成人では単回投与の最高用量12 mg まで、SMA 患者では用量5 mg の1日1回反復投与で良好な忍容性を示した。リスジプラムの薬物動態はほぼ線形であった。

リスジプラムの薬物動態は、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最もよく説明された。体重と年齢は、リスジプラム曝露量に有意な影響を持つ共変量として特定された。人種は、リスジプラムの薬物動態に影響を与えなかった（2.7.2.3.1.3参照）。

BP39055試験 及び BP39056試験の各 Part 2成績より選択した投与レジメン（表 2.5.3.3-1）により、幅広い年齢と体重範囲の SMA 患者で同様のリスジプラム曝露量が得られる（表 2.5.3.1-1）。

表 2.5.3.1-1 リスジプラムの曝露量（BP39055試験及び BP39056試験）

試験名	用量	例数	年齢 (歳) ^a	AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^b	AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^a
BP39055	0.25 mg/kg	28	4.8 (3.2 – 11.0)	2250	2270 (1560 – 3020)
	5 mg	89	12.8 (4.9 – 26.4)	2010	1950 (1060 – 3800)
BP39056	0.2 mg/kg	53	1.4 (1.2 – 1.6)	1930	1830 (1230 – 3300)

a : 中央値（範囲），b : 平均値

(5.3.3.5-2 Table 13, 15を改変)

マスバランス試験（BP39122試験）より、リスジプラム親化合物は血漿中に検出される主成分であり、循環血中の関連化合物の83%を占めた。用量の約53%（このうちリスジプラム未変化体は14%）が糞中に排泄され、約28%（このうちリスジプラム未変化体は約8%）が尿中に排泄された。循環血中に薬効のない代謝物 M1（リスジプラムの N 水酸化体）が主要な代謝物として同定された（2.7.2.2.1.3参照）。健康男性被験者において、血漿中 M1レベルはリスジプラム親化合物の約30%であった。

強力な CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールは、リスジプラム曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（詳細は2.7.2.2.1.4参照）。CYP3A 基質であるミダゾラムとリスジプラムの薬物間相互作用試験は2.7.2.2.1.4に記載した。

2.5.3.2 リスジプラムの薬力学

リスジプラムの薬力学的指標として血中 SMN 蛋白及び *SMN2* mRNA が測定された。*SMN2* スプライシング修飾薬としてのリスジプラムの作用機序は、*SMN2* スプライシングの観察されたシフト，すなわち，完全長 *SMN2* mRNA の増加と *SMNΔ7* mRNA の減少によって確認された。

用量及び曝露量依存的な mRNA の変化と SMN 蛋白の増加は，SMA 患者におけるすべての臨床試験で確認された。リスジプラム最高血漿中濃度での *SMNΔ7* mRNA のほぼ完全な消失が達成された。

リスジプラムの投与により，投与開始後4週間以内に SMN 蛋白が2倍（中央値）以上に増加した。この増加は，2年以上の投与期間にわたって維持された。リスジプラムの用量は，SMN 蛋白の増加が少なくとも2倍（中央値）となるよう選択されている。SMN 蛋白の2倍の増加は，SMA マウスモデルの非臨床薬理学成績に基づいて，有意な臨床的利益につながると予測される。詳細は2.7.2.3.2.1に記載した。

2.5.3.3 本剤の臨床推奨用量

リスジプラム投与の用量選択基準は，以下に基づくものである。

- 1) SMN 蛋白が少なくとも 2 倍の増加を達成する用量であること。SMN 蛋白の 2～3 倍の増加は，試験動物の生存期間を有意に延長し，非臨床薬理学モデルにおける SMA 表現型の発現を防ぐことが示された（2.6.2.2.2 参照）。
- 2) 平均 $AUC_{0-24h,ss}$ として 2000 ng・h/mL 未満となる用量であること。平均 $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng・h/mL は，試験動物で観察された有害な所見に対する治療用量の安全性マージンを確保するため，非臨床毒性試験で観察された無毒性量（NOAEL）に対応する曝露量上限として定義された（2.4.4.9 参照）。

得られた薬物動態データ（表 2.5.3.1-1），BP39055試験及びBP39056試験の Part 2で観察された持続的な SMN 蛋白の増加に基づき，年齢と体重による推奨用量を表 2.5.3.3-1に示す。

表 2.5.3.3-1 年齢及び体重別の本剤の推奨用量

年齢，体重	推奨1日用量
2カ月齢以上2歳未満	0.2 mg/kg
2歳以上（20 kg 未満）	0.25 mg/kg
2歳以上（20 kg 以上）	5 mg

本推奨用量により，乳児から成人まで幅広い年齢範囲及び体重範囲の SMA 患者で同様の曝露量が得られる。本推奨用量により，BP39055試験及びBP39056試験において，SMN 蛋白の少なくとも2倍（中央値）の増加が得られ（2.7.2.3.2.1項），本剤の開発で対象とした幅広い SMA 患者集団において観察された臨床的に意義のある有効性が示された。

2.5.4 有効性の概括評価

BP39056試験及びBP39055試験の両試験により、幅広いSMA患者における本剤のベネフィットが明確に示された。

I型SMA患者を対象としたBP39056試験の検証パートであるPart 2において、有効性の主要評価項目とした投与12カ月後における支えなしでの坐位の保持を含む臨床的に意義のある運動マイルストーンを達成した患者の割合が、自然歴研究を基に事前に規定した達成基準を満たした。これらのマイルストーンは、未治療のI型SMA患者では達成されないが、本剤の投与期間を通して維持された。運動機能及び神経生理学的パラメータの改善、並びに特に摂食に重要となる延髄機能の維持が確認され、持続的な成長、発達が確認された。更に、自然歴研究から予測される未治療のI型SMA患者の経過と比較し、投与12カ月後の長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合は高かった。

II型及びIII型の幅広いSMA患者を対象としたBP39055試験の検証パートであるPart 2では、主要評価項目（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）及び主な副次的評価項目（MFM32合計スコアが3点以上改善した患者の割合及び投与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）を達成し、プラセボ群と比較し、患者の日常生活に臨床的に意義のあるベネフィットをもたらす本剤の運動機能に対する統計学的に有意な効果が確認された。

2.5.4.1 開発プログラムの重要な分析

BP39056試験及びBP39055試験の試験デザインや評価項目についての設定根拠を以下に示した。

2.5.4.1.1 I型SMA患者を対象とした国際共同第II/III相試験（BP39056試験）

BP39056試験の対象であるI型（乳児型）のSMA患者は、II型及びIII型（遅発型）のSMA患者と比較して症状がより高度でかつ重篤であるため、SMAの中でも最も高いメディカル・ニーズを有する。したがって、最大のベネフィットを得るために、本剤の投与を早期に開始し、運動機能を改善/維持することが重要である。

- 評価項目の選択

BP39056試験の主な有効性の評価項目は、Part 1及びPart 2の両パートで同一であり、同じ方法で評価した。未治療のI型SMAの患者は支えなしでは座ることができないため¹⁵⁾、³²⁾、³³⁾、支えなしでの坐位の達成は、治療効果を評価するための頑健な評価項目と考えられる。したがって、検証パートであるPart 2においては、投与12カ月後の支えなしで座る能力を有効性の主要評価項目として選択した。椅子に座ることができれば、左右上肢を自由に使い、物に手を伸ばし、つかみ、自分の顔に引き寄せることができ、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から、支えなしでの坐位保持は臨床的に意義があると考えられる。

支えなしで5秒間座る能力は、Bayley scales of infant and toddler development – third edition (BSID-III) 粗大運動スケール³⁴⁾の項目22に従い、評価した。BSID-IIIは、乳児及び幼児の運動発達のマイルストーンを評価するための妥当性が確認され、標準化された評価尺度である。評価者のバイアスを最小限に抑えるための様々な手順が実施された。例として、支えなしで坐位を達成することは標準化された方法でビデオ録画されており、明確なイベントであることが保証される。評価者の評価を確認するため、中央評価機関で2名の独立したレビュー者が判定した。主要解析には中央評価の判定を採用した。両評価者が5秒間の坐位保持を獲得したと判断した患者のみを、本評価項目の達成例として扱った。

重要な副次的評価項目として、運動発達のマイルストーンの達成及び運動機能の改善をHammersmith infant neurological examination module 2 (HINE-2) 及びCHOP-INTENDを用いて評

価した。これらは臨床試験において広く用いられている評価尺度である。これらの評価尺度は、I 型 SMA 患者の自然歴を適切に表すことができる。未治療の I 型 SMA の乳児の自然歴では、HINE-2の重要な運動マイルストーンは決して獲得又は維持されず³³⁾、CHOP-INTEND スコアは発症後に時間とともに低下し、運動機能を一様に喪失する^{14) ,15) ,35)}。したがって、I 型 SMA の乳児が HINE-2による運動マイルストーン又は CHOP-INTEND による運動機能で改善を示すことは、疾患経過が十分に確立された自然歴と顕著に異なる。

また、I 型 SMA 患者の自然歴では、呼吸筋機能に重大な障害を有し、最終的に慢性的な換気補助が必要となり、呼吸不全、再発性肺感染症、及び死亡に至ることが示されている³⁶⁾。本疾患の自然歴によると、患者の約25%のみが13.6カ月齢を超えて長期人工呼吸管理を受けずに生存すると予想される¹⁵⁾。したがって、重要な副次的評価項目として、人工呼吸器不使用生存率を評価することにより、本剤のベネフィットを確認できると考える。

更に、尺骨神経の複合筋活動電位 (CMAP) 振幅を探索的に評価した。I 型 SMA 患者の自然歴研究によると、6カ月齢までに CMAP 振幅は急速に低下し、SMN2遺伝子を2コピー有する患者は6カ月齢を超えても尺骨神経の CMAP 振幅が0.6 mV を超えることはない¹⁴⁾。したがって、CMAP 振幅の上昇は、未治療患者の自然歴では観察されず、運動神経及び筋肉生理に対する疾患の影響を示す重要な客観的指標であると考えられる。

- 外部対照の利用

ランダム化比較試験は、バイアスを減らし、真の治療効果を検出できる方法として一般的である。しかしながら、重篤な疾患の新しい治療法の開発などにおいて、疾患の自然経過が十分に理解されており、外部対照群が試験対象集団に類似し、試験薬の治療効果が大きい場合は、外部対照との比較が妥当なアプローチと考えられる。I 型 SMA 患者の重症度、急速な症状の悪化、高い死亡率及び希少性、並びに頑健な主要評価項目を考慮すると、本剤の投与をすべての患者が速やかに受けられるようにするため、本試験ではプラセボ対照群を設けることは妥当ではないと考えられた。

乳児型 SMA 患者の自然歴が十分に確立されていることを考慮すると^{15) ,32) ,33) ,37)}、BP39056 試験において SMA 患者の自然歴研究等の外部対照を使用することは妥当であると考えられる。既に述べたように、I 型 SMA 患者は支えなしでは座ることができないことが知られており、自然歴ではみられない重要な運動発達のマイルストーンである坐位の達成は、重要な治療効果であると考えられる。特に、支えなしでの坐位の保持は頑健かつ客観的であり、複数の評価者によって独立に評価されている。同様に、既に述べたように、I 型 SMA 患者は呼吸筋機能に重大な障害があり、生命を脅かすことが自然歴で十分に認知されている。したがって、人工呼吸器を使用せずに生存することは、本剤を投与された乳児が自立した呼吸能力を維持し、生存期間を延長できるという点で、重要な臨床的意義がある。そこで、本試験では、自然歴のデータを用いて有効性の主要評価項目及びその他の評価項目の達成の閾値 (達成基準) を事前に設定した。

検証パートである Part 2では主要評価項目である投与12カ月後における支えなしでの坐位を達成した患者の割合は、事前に設定した達成基準を満たした。また、Part 1及びPart 2ともに、支えなしでの坐位の良好な結果と同様に、投与12カ月後の長期人工呼吸管理を受けずに生存していた I 型 SMA 患者の割合は自然歴から予測される割合を大きく上回った。本結果は複数の評価項目でみられた本剤の効果と整合しており、本剤の有効性が確認された。更に、本剤の作用機序である SMN 蛋白の増加は運動マイルストーンの達成及び運動機能の改善と同時に観察されたことから、これらの結果は、本剤の投与によるものであると裏付けられた。

2.5.4.1.2 II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (BP39055試験)

BP39055試験では、年齢が2～25歳の不均一な遅発型 SMA 患者を登録した。Part 1では、II 型

及び III 型の SMA 患者（歩行可能又は歩行不能な患者，一部は高度な側弯症を有する患者）を対象に本剤の安全性及び忍容性を評価し，Part 2用の用量を選択した。Part 2では，対照群との比較，評価に適すと考えられた歩行不能な SMA 患者（手を口の位置まで上げられ，自立して座れる患者）を対象に本剤の有効性及び安全性を評価した。

Part 2は，II 型及び III 型の幅広い SMA 患者を対象としたはじめてのプラセボ対照比較試験である。ランダム化二重盲検プラセボ対照試験デザインにより，比較可能性が保証され，頑健なエビデンスが得られた。Part 1及び Part 2に登録された患者における長期間にわたる試験の脱落率の低さも更に結果の頑健性を高めた。

- 評価項目の選択

BP39055試験の主な有効性の評価項目は，Part 2でのみ評価された患者及び介護者が報告する SMA independence scale（SMAIS）や clinical global impression of change（CGI-C）以外は Part 1及び Part 2で同一であり，標準化された同一の方法で評価した。本試験で使用した運動機能の評価尺度（MFM，RULM 及び HFMSE）は，試験開始前に各評価尺度のマニュアルに従って評価するように訓練を受けた理学療法士/作業療法士が評価した。MFM，RULM 及び HFMSE は，成長期及び身体発達期に最も顕著に機能を喪失する II 型及び III 型の SMA 患者の運動機能を経時的に評価するために使用されている¹⁶⁾・¹⁸⁾・²⁰⁾。運動機能进行评估する3つの尺度による変化量の閾値の臨床的意義を以下に示した。

- MFM

MFM は本試験の重要な評価項目であり，日常活動における重要な運動機能进行评估するための標準化された尺度である。MFM は，神経筋障害を有する患者进行评估するために構築され，上肢及び下肢の機能を評価する項目により，歩行可能及び歩行不能の SMA 患者において多様な運動機能进行评估できる¹⁶⁾・³⁸⁾。MFM は，その各項目にわたって重要な日常生活能に関連した運動機能の評価を有しているため，MFM により測定された運動機能のわずかな変化が日常生活能の重要な獲得又は喪失につながることを示唆される³⁹⁾。

MFM32は，32項目からなる運動機能进行评估する尺度であり，D1（起立及び移動に関する機能），D2（体幹筋及び近位筋の機能），D3（遠位筋の運動機能）の3つのドメインを含む。Motor function measure - 20 item version（MFM20）は元の32項目のうち20項目を含み，幼児进行评估するために頻繁に用いられる⁴⁰⁾。同一試験で MFM32と MFM20がともに評価された場合は，6歳未満では MFM20を，6歳以上では MFM32を用いて MFM 合計スコアを求めた。MFM 合計スコアは0～100で表し，スコアが高いほど，機能が低いことを示す。

MFM 合計スコアの3点の増加は臨床的に意義がある。その理由として，特に1年間の試験期間にわたり，疾患が安定していることは，患者及び両親/介護者にとって意義があり，臨床的に意義があると考えられる。広範な調査における回答者の96.5%（800名以上の患者と両親を含む）が現在の状態を安定させる薬剤があれば治療の進歩であると回答した⁴¹⁾。他の研究においても，患者が現在の機能を維持することの重要性が報告されている。例えば，ある II 型 SMA 患者は，「新しい能力を獲得するよりも，現在持っている能力を失いたくない」と述べている⁴²⁾。

- RULM 及び HFMSE

HFMSE は，2歳以上の II 型及び III 型の SMA 患者の運動機能进行评估するために開発された⁴³⁾。その後，RULM は上肢の運動機能进行评估するために開発され，歩行不能な患者においても上肢の運動機能が評価可能である⁴⁴⁾・⁴⁵⁾。病状の安定化とこれらの尺度の小さな変化の重要性が認識されていることを考慮すると，これらの尺度における2点以上の増加は顕著な改善と考えられる⁴²⁾・⁴⁶⁾。自然歴研究では，未治療の II 型及び III 型の SMA 患者では起こりにくい変化として，改善の閾値は2点超と報告されている¹⁷⁾・¹⁸⁾。更に，McGraw et al. (2017)⁴²⁾ は，

自立に関連する改善は、患者とその家族及び/又は介護者の両方に良好な影響を与えるため、患者の家族は upper limb scale (RULM の以前のバージョンで同様の項目を含む) 及び HFMSE に含まれるいずれの項目における改善も重要性であると強調していると報告している。したがって、RULM 及び HFMSE の2点の改善は、日常生活に顕著で有益な影響を与える変化と考えられる。

以上の評価尺度は臨床研究で広く使用されているが、II 型及び III 型の幅広い SMA 患者を対象とした試験で MFM32 と HFMSE の両方が使用されるのは、本試験が初めてである。両尺度ともに運動機能を評価するが、MFM32は、手の遠位の細かい運動から立位などのより複雑な粗大運動機能に関連する項目を含み、幅広い範囲の運動能力を評価できる。特に、MFM32の上肢の評価は、HFMSE に概して含まれておらず、より病状が進行した患者では、MFM32がより適切な指標と考えられる^{47), 48)}。したがって、BP39055試験の Part 2の主要評価項目と階層的な検定で主要評価項目に続く2番目の副次的評価項目はMFM32により評価した。なお、ベースラインの HFMSE 合計スコアが10未満の患者が登録されている場合、HFMSE は臨床試験で使用するのに適した評価尺度ではないことが近年報告されている⁴⁹⁾。BP39055試験の Part 2では、ベースラインにこのような低い運動機能を有する患者が多数登録されており、この臨床試験の主要評価項目をMFM32と設定したことは妥当であったと考えられた。

また、患者及び介護者の報告に基づく評価指標として、BP39055試験の Part 2では、重要な日常の活動に関する自立度の経時的な変化を把握するための標準化された評価尺度である SMAIS を使用した。II 型及び III 型の SMA 患者では、自立性と基本的な個人作業の遂行能力が重要視される⁵⁰⁾。SMAIS の項目は日常生活に関連する上肢の能力に焦点を当てているため、SMAIS の結果により、運動機能の評価尺度の結果、特に RULM の結果が補強された。

Part 1及び Part 2で得られた投与12カ月後の有効性の結果に加え、Part 2より前に開始した Part 1で得られた投与24カ月後の結果から、本剤の長期にわたる有効性が確認された。

2.5.4.2 I 型 SMA 患者を対象とした BP39056試験

2.5.4.2.1 試験デザインと方法

BP39056試験のデザインの特徴、方法及び解析に関する包括的な説明を2.7.3.1.2.1.1に、本剤の用法・用量を2.7.3.1.2.3.1に示した。本試験の主な特徴を表 2.5.1.5.3-1に示した。

BP39056試験はI型 SMA 患者を対象とした本剤の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する2パート、単群、非盲検多施設共同試験である。本試験は、用量を設定する探索的なパート (Part 1) と Part 1で選択された用量で検証するパート (Part 2) で構成された。目標症例数は Part 1では8~24例、Part 2では40例とした。Part 1において Part 2用の用量を決定した後、Part 1の患者には決定された Part 2用の用量で継続投与を行った。主な選択基準と除外基準は両パートで同様であり、SMN1遺伝子についてはホモ接合性の欠失が存在するか、機能喪失が予想される複合ヘテロ接合体であること、及び SMN2遺伝子を2コピー有することが遺伝学的に確認された1~7カ月齢の I 型 SMA 患者を登録した。主な有効性の評価項目は両パートで同一とした。Part 1では本剤の有効性を探索的に評価した。検証パートである Part 2では、主要評価項目とした投与12カ月後における支えなしでの坐位を達成した患者の割合を自然歴研究から事前に定めた達成基準と比較した。支えなしでの坐位とは、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」と定義した。中央評価機関で2名の独立したレビュー者が判定し、主要解析には中央評価の判定を採用した。長期人工呼吸管理を受けずに生存している期間の定義は、登録から死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間とした。長期人工呼吸管理の定義は、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又は連続21日以上挿管、又は気管切開とした。有効性の評価には、非侵襲的な呼吸補助の予防的使用、嚥下及び栄養投与経路、入院、神経生理学的評価 (CMAP 振幅)、CHOP-INTEND 及び HINE-2のスコアも含めた。CHOP-INTEND

により運動機能を評価し、HINE-2により運動マイルストーンの達成を評価した。

2.5.4.2.2 試験対象集団

BP39056試験の Part 1及び Part 2に登録された患者集団は、一般的な乳児型 SMA 患者を代表する集団と考えられた。

Part 1には I 型 SMA 患者計21例が登録され、本剤を投与された。低用量のコホート1に4例、高用量のコホート2に17例を組み入れた。2つのコホートは、治験実施計画書に明記した目標曝露量に基づいて定義した（詳細は2.7.3.1.2.3.1参照）。21例の登録時の年齢の中央値は6.7カ月（範囲：3.3～6.9カ月）であり、女性は15例（71.4%）、男性は6例（28.6%）であった。ベースラインでは、いずれの患者も支えなしに坐位を保持できなかった。16例（76.2%）は呼吸管理を受けていなかった。主要解析のデータカットオフ日時点では、21例中17例（81.0%）が投与を継続中であった。4例（19.0%）が SMA に関連する呼吸器合併症により死亡し、内2例は投与開始後12カ月以内に、1例は投与開始後12月から24カ月の間に、残りの1例は安全性の追跡期間（投与中止約3.5カ月後）に死亡した。

Part 2には I 型 SMA 患者計41例が登録され、本剤を投与された。41例の登録時の年齢の中央値は5.3カ月（範囲：2.2～6.9カ月）であり、女性は22例（53.7%）、男性は19例（46.3%）であった。ベースラインでは、いずれの患者も支えなしに坐位を保持できなかった。29例（70.7%）は呼吸管理を受けていなかった。主要解析のデータカットオフ日時点では、41例中38例（92.7%）が投与を継続中であった。3例（7.3%）が SMA に関連する呼吸器合併症により投与開始後3カ月以内に死亡した。

2.5.4.2.3 有効性の結果

BP39056試験の Part 1及び Part 2の両パートにおいて、本剤の投与により、運動マイルストーン、運動機能、人工呼吸器不使用生存及び生存に関する臨床的に意義のある改善がみられた。また、運動神経及び筋肉の生理機能に対する肯定的な影響を示唆する CMAP 振幅の上昇、嚥下機能の維持、及び入院頻度の低下もみられた。Part 1で得られた良好な結果と同様に、検証パートである Part 2では、主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、自然歴に基づき事前に定義した達成基準を満たした。これらの結果は、評価項目間で一貫しており、I型 SMA 患者の自然歴とは顕著に異なっていた。また、部分集団解析（2.7.3.2.1.2.6参照）において、本剤のベネフィットは検討したすべての部分集団で確認された。Part 1では、コホート1（低用量）の患者と比較して、コホート2（高用量、Part 2用の用量）の患者において、有効性の結果はより良好であったことから、I型 SMA 患者に対する本用量の妥当性が裏付けられた。本剤投与による臨床的に意義のあるベネフィットは、長期にわたって持続し、機能性 SMN 蛋白の持続的な増加と一致した。

検証パートである Part 2における投与12カ月後の主な有効性評価項目の結果を表 2.5.4.2.3-1 に示し、以下に要約した。Part 2において、運動マイルストーン、運動機能、人工呼吸器不使用生存及び生存に関する改善が確認され、本剤のベネフィットが明確に示された。

- 主要評価項目である投与 12 カ月後における BSID-III で評価した支えなしで 5 秒間坐位を保持できた患者の割合は 29.3%（12/41 例、90%信頼区間：17.8%～43.1%）であった。この割合は、自然歴に基づき事前に定義した達成基準である 5%と比較し、有意に高かった（ $P < 0.0001$ ）。この結果は、未治療の I 型 SMA 患者が支えなしでは坐位を獲得することはできないという自然歴^{15), 32), 33), 51)}とは顕著に異なり、臨床的に意義があると考えられる。椅子に座ることができ、左右の上肢を自由に使い、物に手を伸ばし、つかみ、自分の顔に引き寄せることができれば、自立した栄養摂取や運動機能及び認知機能の更なる発達に繋がると考えられるため、支えなしでの坐位保持は臨床的に意義があると考えられる。

- 投与 12 カ月後における CHOP-INTEND 合計スコアが 40 以上に達した患者の割合は 56.1% (23/41 例, 90%信頼区間: 42.1%~69.4%) であり, CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから 4 点以上上昇した患者の割合は 90.2% (37/41 例, 90%信頼区間: 79.1%~96.6%) であった。自然歴に基づき事前に定義した達成基準である 17%と比較し, これらの割合は有意に高かった (ともに $P < 0.0001$)。合計スコアの 40 への到達は, 健康な小児の発達の初期において期待されるため¹⁴⁾, 臨床的に意義があると考えられる。未治療の I 型 SMA 患者において生涯を通じて合計スコアが 40 以上に達することは期待されないため¹⁴⁾, CHOP-INTEND における本結果は, 本疾患における自然歴とは明らかに異なっていると考えられる。
- 投与 12 カ月後における HINE-2 の結果により, 完全な定額, 寝返り, 及び立位を評価する際の体重を支える能力などの他の主要な運動マイルストーンと同様に, 坐位の達成が確認された。78.0%の患者 (32/41 例, 90%信頼区間: 64.8%~88.0%) が運動マイルストーンの反応例であった。自然歴に基づき事前に定義した達成基準である 12%と比較し, この割合は有意に高かった ($P < 0.0001$)。完全な定額の獲得は, 坐位などのその後の運動マイルストーンの発達に必要とされる全体的な体軸筋の安定性にとって重要である。寝返りは, 乳児のすべての筋肉, 特に座るために自分自身を引き上げる骨盤や体幹の筋力を強化する。更に, 体重を支える能力は, 骨強度の改善及び骨折の予防に有用である体重負荷運動につながる可能性がある。
- 投与 12 カ月後に長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合は顕著に高かった (35/41 例, 85.4% [90%信頼区間: 73.4%~92.2%])。自然歴に基づき事前に定義した達成基準である 42%と比較し, この割合は有意に高かった ($P < 0.0001$)。また, 投与 12 カ月後に生存していた患者の割合も顕著に高く (38/41 例, 92.7% [90%信頼区間: 82.2%~97.1%]) , 自然歴に基づき事前に定義した達成基準 (60%) を満たした ($P = 0.0005$)。これらの結果は, 約 25%のみの患者が 13.6 カ月齢を超えて長期人工呼吸管理を受けずに生存すると予想される自然歴と顕著に異なり¹⁵⁾, 呼吸筋機能が維持され, 自立呼吸できることを示しており, 重要な臨床的意義を示していると考えられる。一方, 未治療の I 型 SMA 患者では, 呼吸筋の進行性の脱力がみられ, 再発性肺感染症及び呼吸不全のリスクを増加させ, 最終的には慢性的な換気補助が必要となる。このような合併症から, 自然歴として, 2 歳以下で死亡に至ることが多い¹⁵⁾ ,³³⁾。
- 投与 12 カ月後における経口摂取能力を有する患者の割合は顕著に高かった (34/41 例, 82.9% [90%信頼区間: 70.3%~91.7%])。I 型 SMA 患者は, 嚥下機能に関与する骨格筋の脱力がみられるため, SMA に関連する一般的な合併症 (十分な栄養/カロリー補給のための経口栄養摂取の困難さや高い誤嚥リスクなど) を予防するために栄養補給 (チューブ留置) を必要とすることが多い³⁵⁾ ,⁵²⁾。栄養補給用のチューブを留置する方法は侵襲的な処置 (胃瘻造設術など) の場合もあり, 入院を要することもある。患者が栄養を補助なしで経口摂取できることにより, 患者は十分な栄養を摂取でき, 患者及び介護者の身体的負担及び精神的負担が軽減されることが考えられる。
- I 型 SMA の自然歴¹⁴⁾ と比較して, 尺骨神経の CMAP 振幅の改善がみられた。34.1%の患者 (14/41 例) では, 投与 12 カ月後にベースラインから 0.3 mV 以上上昇した。この改善は, 完全な運動ニューロン及び対応する神経支配筋線維の数の増加を示唆している可能性があり, 運動単位の生理機能の改善を示していると考えられる。
- 未治療の I 型 SMA 患者は, 一般的に頻回の入院を要するが⁵³⁾ ,⁵⁴⁾, 48.8%の患者 (20/41 例) では, 投与 12 カ月後までに宿泊を要する入院を必要としなかった。この結果により, 患者が臨床的に安定していることが間接的に示唆された。

表 2.5.4.2.3-1 投与12カ月後の主な有効性評価項目の結果の要約（BP39056試験の Part 2）

評価項目	本剤投与例41例	達成基準	P 値 ^a
主要評価項目			
BSID-III で評価した支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合（90%信頼区間）	12 (29.3%) (17.8%, 43.1%)	5%	<0.0001
副次的評価項目			
運動機能と発達のマイルストーン			
CHOP-INTEND 合計スコアが40以上に達した患者の割合（90%信頼区間）	23 (56.1%) (42.1%, 69.4%)	17%	<0.0001
CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから4点以上上昇した患者の割合（90%信頼区間）	37 (90.2%) (79.1%, 96.6%)	17%	<0.0001
HINE-2の評価による運動マイルストーンの反応例 ^b の割合（90%信頼区間）	32 (78.0%) (64.8%, 88.0%)	12%	<0.0001
HINE-2の「立つ」の項目の評価において体重の支持又は支持ありでの立位が可能であった患者 ^c の割合（90%信頼区間）	9 (22.0%) (12.0%, 35.2%)	—	—
HINE-2の「歩く」の項目の評価において地面の蹴りが可能であった患者の割合（90%信頼区間）	1 (2.4%) (0.1%, 11.1%)	—	—
生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間			
長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合（90%信頼区間）	35 (85.4%) (73.4%, 92.2%)	42%	<0.0001
生存していた患者の割合（90%信頼区間）	38 (92.7%) (82.2%, 97.1%)	60%	0.0005
栄養摂取			
経口摂取能力 ^d を有する患者の割合（90%信頼区間）	34 (82.9%) (70.3%, 91.7%)	—	—
探索的評価項目			
CMAP（尺骨神経）			
CMAPの陰性ピーク振幅のベースラインから0.3 mV 以上の上昇を達成した患者の割合（90%信頼区間）	14 (34.1%) (22.0%, 48.1%)	18%	0.0099
入院頻度			
1患者年当たりの入院回数 ^e （90%信頼区間）	1.30 (1.02, 1.65)	—	—
入院しなかった患者の割合（90%信頼区間）	20 (48.8%) (35.1%, 62.6%)	—	—

評価項目間での多重性を制御するため、主要評価項目及び以下の投与12カ月後における4つの副次的評価項目に対して階層的な検定の手順を適用し、上位の検定が有意となった場合にのみ、続く下位の検定を行うこととした（副次的評価項目の検定の順番は下記の記載順）。階層的な検定に含まれていない評価項目では、多重性を調整せずに有意水準を片側5%とした検定を探索的に実施し、調整せずに P 値を示した。

- ・CHOP-INTEND 合計スコアが40以上に達した患者の割合
- ・CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインから4点以上の上昇を達成した患者の割合
- ・HINE-2の評価で運動マイルストーンの反応例の割合
- ・長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合

なお、階層的な検定には、上記の投与12カ月後の評価項目に続き、投与24カ月後の評価項目を含めた。階層的な検定に関する詳細は Part 2用の統計解析計画書に示した。

^a生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間の P 値は Z 検定、他の評価項目の P 値は正確二項検定により算出した。有意水準は片側5%とした。

^b運動マイルストーンの改善は、「蹴る」の2点以上の上昇（又は最大スコア）、又は「定額」、「寝返り」、「座る」、「ずり這い」、「立つ」、若しくは「歩く」の1点以上の上昇と定義した。悪化は、「蹴る」の2点以上の低下（又は最低スコア）、又は「定額」、「寝返り」、「座る」、「ずり這い」、「立つ」、若しくは「歩く」の1点以上の低下と定義した。「自発的なつかみ」は定義には含めなかった。改善した運動マイルストーンの数が悪化した運動マイルストーンの数よりも多い場合、反応例として分類した。

^c体重の支持が可能であった7例（17.1%）及び支持ありでの立位が可能であった2例（4.9%）が含まれる。

^d経口栄養摂取のみ（28例）及び経管栄養との併用（6例）が含まれる。

^e2日間以上のすべての入院が含まれる。

[5.3.5.2-2 Table 11, Table 25を改変]

用量設定パートである Part 1の主な有効性の評価項目の結果を表 2.5.4.2.3-2に示した。Part 1においても Part 2と同様に良好な結果が得られていることから、本結果の再現性が認められた。また、本剤の Part 2用の用量（0.2 mg/kg）を投与されたコホート2の患者は、コホート1の患者と比較して、概してより良好な結果が得られたことから、I型 SMA 患者に対する本用量の妥当性が裏付けられた。

表 2.5.4.2.3-2 投与12カ月後の主な有効性評価項目の結果の要約（BP39056試験の Part 1）

評価項目	コホート1 (4例)	コホート2 (17例)	全患者 (21例)
運動機能と発達のマイルストーン			
BSID-III で評価した支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合（90%信頼区間） ^a	0 (0%) (0.0, 52.7)	7 (41.2%) (21.2, 63.6)	7 (33.3%) (16.8, 53.6)
CHOP-INTEND 合計スコアが40以上に達した患者の割合（90%信頼区間）	1 (25.0%) (1.3, 75.1)	10 (58.8%) (36.4, 78.8)	11 (52.4%) (32.8, 71.4)
HINE-2の評価による運動マイルストーンの反応例 ^b の割合（90%信頼区間）	1 (25.0%) (1.3, 75.1)	13 (76.5%) (54.0, 91.5)	14 (66.7%) (46.4, 83.2)
生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間			
長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合（90%信頼区間）	3 (75.0%) (22.3, 94.6)	16 (94.1%) (73.0, 98.8)	19 (90.5%) (72.6, 96.9)
生存していた患者の割合（90%信頼区間）	3 (75.0%) (22.3, 94.6)	16 (94.1%) (73.0, 98.8)	19 (90.5%) (72.6, 96.9)
嚥下と栄養摂取			
経口摂取能力 ^c を有する患者の割合（90%信頼区間）	3 (75.0%) (24.9, 98.7)	15 (88.2%) (67.4, 97.9)	18 (85.7%) (67.1, 96.0)
CMAP（尺骨神経）			
CMAPの陰性ピーク振幅のベースラインから0.3 mV以上の上昇を達成した患者の割合（90%信頼区間）	0 (0%) (0.0, 52.7)	13 (76.5%) (54.0, 91.5)	13 (61.9%) (41.7, 79.4)
入院頻度			
1患者年当たりの入院回数（90%信頼区間） ^d	1.91 (0.83, 3.76)	1.03 (0.65, 1.54)	1.17 (0.80, 1.65)
入院しなかった患者の割合（90%信頼区間）	0 (0%) (0.0, 52.7)	8 (47.1%) (26.0, 68.9)	8 (38.1%) (20.6, 58.3)

^a試験中止例又は死亡例は無反応例とみなした。

^b運動マイルストーンの改善は、「蹴る」の2点以上の上昇（又は最大スコア）、又は「定額」、「寝返り」、「座る」、「ずり這い」、「立つ」、若しくは「歩く」の1点以上の上昇と定義した。悪化は、「蹴る」の2点以上の低下（又は最低スコア）、又は「定額」、「寝返り」、「座る」、「ずり這い」、「立つ」、若しくは「歩く」の1点以上の低下と定義した。「自発的なつかみ」は定義には含まなかった。改善した運動マイルストーンの数が悪化した運動マイルストーンの数よりも多い場合、反応例として分類した。

^c経口栄養摂取のみ（15例）及び経管栄養との併用（3例）が含まれる。

^d2日間以上のすべての入院が含まれる。

[5.3.5.2-1 Table 10を改変]

以上、I型 SMA 患者から得られた Part 1及び Part 2の全データにより、本剤の顕著なベネフィットが確認された。

2.5.4.3 II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055試験

2.5.4.3.1 試験デザインと方法

BP39055試験のデザインの特徴、方法及び解析に関する包括的な説明を2.7.3.1.2.1.2に、本剤の用法・用量を2.7.3.1.2.3.2に示した。本試験の主な特徴を表 2.5.1.5.3-1に示した。

BP39055試験は II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした本剤の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する2パート、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検多施設共同試験である。本試験は、用量を設定する探索的なパート（Part 1）と Part 1で選択された用量で検証するパート（Part 2）で構成された。目標症例数は Part 1では最低36例、Part 2では168例とし、両パートともに本剤とプラセボの割付比は2:1とした。Part 1において、プラセボ群に割り付けられた患者は、最低12週間のプラセボ対照期間の後に各コホートで評価した用量での本剤投与に切り替えた。Part 2用の用量を選択した後、非盲検継続投与期間中に Part 1のすべての患者に選択された Part 2用の用量を投与した。Part 2において、プラセボ群に割り付けられた患者は、12カ月間のプラセボ対照期間の後に本剤投与に切り替えた。Part 1では歩行可能又は歩行不能な患者、Part 2では歩行不能な患者を登録した。それ以外の主な選択基準と除外基準は両パートで同様とし、II 型及び III 型の SMA に起因する臨床症状が認められ、SMN1遺伝子については、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2～25歳の患者を登録した。主な有効性の評価項目は、Part 2でのみ評価された患者及び介護者が報告する SMAIS や CGI-C 以外は、両パートで同一とした。Part 1では本剤の有効性を探索的に評価した。検証パートである Part 2では、主要評価項目は投与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し、実薬群とプラセボ群を比較した。運動機能は、MFM に加え、RULM 及び HFMSE (2.5.4.1.2参照) の尺度により評価した。階層的な検定で主要評価項目に続く2番目の副次的評価項目は、MFM32合計スコアのベースラインからの変化量が3点以上改善した患者の割合とし、それに続く副次的評価項目は、投与12カ月後の RULM 合計スコアのベースラインからの変化量とした。Part 1では、MFM20の評価をいずれかの来院時に実施した患者が認められたため、MFM の解析においては、MFM32の評価を完了した患者の結果を示した。

2.5.4.3.2 試験対象集団

BP39055試験の Part 1及び Part 2に登録した患者は広範で多様なベースライン特性を持つ不均一な集団であり、一般的な遅発型 SMA 患者を代表する集団であると考えられた。

Part 1には II 型及び III 型の SMA 患者計51例が登録され、実薬群に割り付けられた35例は本剤を投与され、プラセボ群に割り付けられた16例は、最低12週間のプラセボ投与期間の後に本剤の投与が開始された。51例のスクリーニング時の年齢の中央値は7.0歳（範囲：2～24歳）であり、女性は27例（52.9%）、男性は24例（47.1%）であった。大部分の患者（72.5%）は II 型 SMA であり、大多数の患者（90.2%）は SMN2遺伝子を3コピー有していた。両親又は患者の報告による SMA の症状がはじめて発現したときの年齢の中央値は14.0カ月（範囲：2～70カ月）であった。大部分の患者（86.3%）は歩行不能であり、29例（56.9%）は側弯症を有していた。全51例が本試験の Part 1の二重盲検投与期間を完了した。50例が本剤を12カ月以上投与された。1例は投与12カ月以前に同意を取り消し、試験を中止した。最新のデータカットオフ時点では50例が本剤の投与を継続中であった。

Part 2には II 型及び III 型の SMA 患者計180例が登録され、実薬群又はプラセボ群にそれぞれ120例及び60例が割り付けられた。180例のスクリーニング時の年齢の中央値は9.0歳（範囲：2～25歳）であり、女性は91例（50.6%）、男性は89例（49.4%）であった。大部分の患者（71.1%）は II 型 SMA であり、大多数の患者（87.2%）は SMN2遺伝子を3コピー有していた。両親又は患者の報告による SMA の症状がはじめて発現したときの年齢の中央値は12.4カ月（範囲：0～135カ月）であった。1例を除いたすべての患者は歩行不能であり、120例（66.7%）

は側弯症を有していた。12カ月間の二重盲検投与期間を完了した患者は、実薬群で117例（97.5%）、プラセボ群で59例（98.3%）であった。二重盲検投与期間の未完了例は実薬群で3例（2.5%）、プラセボ群で1例（1.7%）であった。全4例は他の治療（ヌシネルセン3例、不明1例）へ切り替えるために試験を中止した。

2.5.4.3.3 有効性の結果

BP39055試験の検証パートである Part 2では、主要評価項目である MFM32及び副次的評価項目である RULM による投与12カ月後の評価において、運動機能の臨床的に意義のある統計学的に有意なプラセボ群との群間差が認められ、本剤の効果が検証された。更に、Part 2より前に開始した Part 1において、投与12カ月後でみられた本剤の効果が、投与24カ月後まで維持されていることが確認された。Part 2のプラセボ群と比較した部分集団解析（2.7.3.2.3.2.4参照）において、低年齢の患者集団の効果が大きかったものの、RULM による評価での改善やMFM32による評価での安定化は、高い年齢の患者グループ（18～25歳）でもみられた。これらはより進行している年齢の高い SMA 患者においては重要な治療目標であると考えられた。その他の部分集団も含めて一貫した本剤のベネフィットが確認された。

検証パートである Part 2における投与12カ月後の主な有効性評価項目の結果を表 2.5.4.3.3-1 に示し、以下に要約した。

主要評価項目及び以下の主な副次的評価項目を達成し、幅広い SMA 患者における疾患の改善又は安定化が示された。

- 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 mixed model repeated measures (MMRM) 解析では、プラセボ群と比較し、実薬群では臨床的に意義があり、統計学的に有意な改善が認められた（群間差：1.55，調整前の P 値 = 0.0156，調整後の P 値 = 0.0156）。
- 階層的な検定で主要評価項目に続く 2 番目の副次的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 3 点以上の改善が認められた患者の割合は、プラセボ群と比較し、実薬群では臨床的に意義のある差がみられ、統計学的に有意に高かった（実薬群：38.3% [44/115 例]，プラセボ群：23.7% [14/59 例]，オッズ比 [95%信頼区間]：2.35 [1.01～5.44]，調整前の P 値 = 0.0469，調整後の P 値 = 0.0469）。
- 3 番目の副次的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の MMRM 解析では、プラセボ群と比較し、実薬群では臨床的に意義があり、統計学的に有意な改善が認められた（群間差：1.59，調整前の P 値 = 0.0028，調整後の P 値 = 0.0469）。

階層的な検定に含まれる HFMSE の結果には、統計学的な有意差が群間で認められなかった。階層の下位にある介護者が評価した SMAIS などの結果は、探索的に評価した。

投与12カ月後における介護者が評価した SMAIS のベースラインからの変化量の MMRM 解析では、プラセボ群と比較し、実薬群で数値的に大きな改善が認められた（群間差：2.55，調整前の P 値 = 0.0022，調整後の P 値 = 0.3902）。

探索的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0点以上の変化が認められた患者の割合は、プラセボ群（54.2% [32/59例]）と比較し、実薬群（69.6% [80/115例]）では高く、本剤投与による疾患の改善又は安定化がみられた。

表 2.5.4.3.3-1 投与12カ月後における主な有効性評価項目の結果の要約（BP39055試験の Part 2）

評価項目 投与12カ月後	実薬群 (120例)	プラセボ群 (60例)
主要評価項目		
MFM32合計スコアのベースラインからの 変化量の調整済み平均（標準誤差） ^a	ベースラインの例数：115例 1.36 (0.38) 95%信頼区間：0.61～2.11	ベースラインの例数：59例 -0.19 (0.52) 95%信頼区間：-1.22～0.84
群間差の推定値（標準誤差）	1.55 (0.64), 95%信頼区間：0.30～2.81 調整前 P 値：0.0156, 調整後 P 値：0.0156	
副次的評価項目		
MFM32合計スコアがベースラインから改 善した患者（3点以上）の割合 ^b	44/115例 (38.3%) 95%信頼区間：28.94%～47.58%	14/59例 (23.7%) 95%信頼区間：12.03%～35.43%
オッズ比（実薬群/プラセボ群）	2.35, 95%信頼区間：1.01～5.44 調整前 P 値：0.0469, 調整後 P 値：0.0469	
RULM 合計スコアのベースラインからの 変化量の調整済み平均（標準誤差） ^a	ベースラインの例数：119例 1.61 (0.31) 95%信頼区間：1.00～2.22	ベースラインの例数：58例 0.02 (0.43) 95%信頼区間：-0.83～0.87
群間差の推定値（標準誤差）	1.59 (0.52), 95%信頼区間：0.55～2.62 調整前 P 値：0.0028, 調整後 P 値：0.0469	
介護者報告 SMAIS 合計スコアのベースラ インからの変化量の調整済み平均（標準 誤差） ^a	ベースラインの例数：116例 1.65 (0.50) 95%信頼区間：0.66～2.63	ベースラインの例数：60例 -0.91 (0.67) 95%信頼区間：-2.23～0.42
群間差の推定値（標準誤差）	2.55 (0.82), 95%信頼区間：0.93～4.17 調整前 P 値：0.0022, 調整後 P 値：0.3902	
探索的な副次的評価項目		
MFM32合計スコアがベースラインから安 定していた患者（0点以上）の割合 ^b	80/115例 (69.6%) 95%信頼区間：60.72%～78.41%	32/59例 (54.2%) 95%信頼区間：40.68%～67.80%
オッズ比（実薬群/プラセボ群）	2.00, 95%信頼区間：1.02～3.93 P 値：0.0430	

ベースラインの値は、本剤又はプラセボの初回投与前の最後の測定値とした。

検定の多重性の調整のため、階層的手順により P 値の調整を行った。有意水準は両側0.05とした。

^a スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均及び群間差は、mixed model repeated measures (MMRM) に
より求めた。MMRM のモデルは「スコアのベースラインからの変化量 = ベースラインのスコア + 投与群 +
時点 + 年齢グループ + 投与群と時点の交互作用 + ベースラインのスコアと時点の交互作用」とした。

^b オッズ比（信頼区間）はロジスティック回帰モデルにより求めた。ロジスティック回帰モデルの説明変数には
ベースラインのスコア、投与群、年齢グループを含めた。早期脱落例及び欠測例は無反応例として取り扱った。

[5.3.5.1-2 Table 12, Table 16, Table 17, Table 20, Table 37を改変]

Part 1における投与12カ月後及び投与24カ月後（Part 2用の用量の投与開始後24カ月）の
MFM32及びRULMの結果を表 2.5.4.3.3-2に示し、以下に要約した。

投与12カ月後でみられた本剤の効果が、投与24カ月後まで維持されていることが確認された。

- 投与 12 及び 24 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準
偏差）はそれぞれ 2.66 (3.70) 及び 2.74 (4.88) と同程度であった。ベースラインからの変化
が 0 点以上及び 3 点以上であった患者の割合は、投与 12 及び 24 カ月後で変わらず、両時点
で 0 点以上は 81.4%及び 3 点以上は 58.1%であり、大部分の患者でみられた臨床的に意義の
ある運動機能の安定化及び改善が維持された。
- 投与 12 及び 24 カ月後の RULM 合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は
それぞれ 1.72 (2.89) 及び 2.48 (3.38) であり、投与 24 カ月後では更に改善していた。投与
12 及び 24 カ月後におけるベースラインからの変化が 0 点以上であった患者の割合はそれぞ
れ 84.0%及び 82.0%で、2 点以上であった患者の割合はそれぞれ 50.0%及び 58.0%であり、と
もに投与 12 及び 24 カ月後で同程度であった。MFM32 と同様に、RULM の結果から上肢の
機能においても、安定化及び改善が維持された。

表 2.5.4.3.3-2 投与12及び24カ月後の MFM32及び RULM の結果の要約（BP39055試験の Part 1）

評価項目	投与12カ月後	投与24カ月後
MFM32合計スコア（MFM20を実施した患者は除外） ^a ベースラインの平均値（SD）：42.9（15.0）	43例	43例
ベースラインからの変化量 平均値（SD）	2.66（3.70）	2.74（4.88）
ベースラインからの変化が3点以上であった患者の割合 （95%信頼区間）	58.1% （42.13%～72.99%）	58.1% （42.13%～72.99%）
ベースラインからの変化が0点以上であった患者の割合 （95%信頼区間）	81.4% （66.60%～91.61%）	81.4% （66.60%～91.61%）
RULM 合計スコア ベースラインの平均値（SD）：18.5（8.2）	50例	50例
ベースラインからの変化量 平均値（SD）	1.72（2.89）	2.48（3.38）
ベースラインからの変化が2点以上であった患者の割合 （95%信頼区間）	50.0% （35.53%～64.47%）	58.0% （43.21%～71.81%）
ベースラインからの変化が0点以上であった患者の割合 （95%信頼区間）	84.0% （70.89%～92.83%）	82.0% （68.56%～91.42%）

ベースラインの値は、本剤初回投与前の最後の測定値とした。

1例は投与12カ月後の来院前に試験を中止し、本患者は解析から除外した。

^aMFM32の結果は、MFM32を完了した患者に基づいている（MFM20をいずれかの来院時に実施した7例は除外した）。

[5.3.5.1-3 Table 8, Table 9を改変]

これらの結果から、患者の日常生活に臨床的に意義のあるベネフィットをもたらす本剤の運動機能に対する効果が確認された。

2.5.4.4 有効性の部分集団解析の結果と日本人と全体集団での比較

2.5.4.4.1 部分集団解析の結果

BP39056試験の I 型 SMA 患者と BP39055試験の II 型及び III 型の SMA 患者の有効性のデータの併合は行わず、I 型、II/III 型患者ごとに部分集団解析を実施し、それらの結果を2.7.3.2.1.2.6, 2.7.3.2.2.2.6及び2.7.3.2.3.2.4に示した。BP39055試験の Part 2では、事前に規定した年齢、地域、疾患の重症度、SMA の型及び SMN2遺伝子のコピー数で部分集団解析を行った。その結果、概して、年齢が低いほど本剤の効果が顕著に認められた。また、地域により結果の差異が見られた。

2.5.4.4.2 日本人と全体集団での比較

I 型 SMA 患者を対象とした BP39056試験の Part 2に日本人患者1例が登録された。また、II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055試験の Part 2に日本人患者15例が登録され、実薬群10例、プラセボ群5例が割り付けられた。日本の治験実施施設から登録された日本人集団と全体集団（又は日本人集団以外）の有効性の結果を試験ごとに比較した。比較結果の詳細を2.7.3.3.3.2に示した。

1) BP39056 試験

BP39056試験の Part 2に登録された I 型 SMA の日本人患者1例は、登録時2■日齢の男性で、発症時は1.■カ月齢であった。本患者は、投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持（BSID-III 粗大運動スケールの項目22で評価）できなかった。しかしながら、本患者は、BSID-III 粗大運動スケールのすべての項目の基準をベースラインでは満たさなかったが（0点）、投与12カ月後では項目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)のマイルストーンを達成した(1点)。投与12カ月後以降であるが、Day 483に項目3(支えなしで断続的に頭部を肩から離す)のマイルストーンも達成した。ベースライン及び投与12カ月後における CHOP-INTEND 合計スコアは16及び34, HINE-2合計スコアは1及び2, CMAPは0.44 mV 及び0.71 mV であり、いずれの項目においても改善が認められた。本患者は投与12カ月後において、経口摂取能力を維持し、12カ月後までに長期人工呼吸管理及び呼吸補助を必要としなかった。12カ月後までに本患者は停留精巣(重篤な有害事象、本剤との関連はなし)のために入院したが、その他の原因による入院はなかった。本患者の投与12カ月後の薬物動態及び薬力学的効果(SMN 蛋白)は全体集団の平均的な値であり、安全性に関しても特記すべき有害事象は認められなかった。特に SMA は、SMN 蛋白が欠乏することにより引き起こされるため、本患者の SMN 蛋白の増加量が全体集団の平均増加量と同程度であったことから、日本人においても全体集団と同様な本剤の効果が期待できると考えられた。

2) BP39055 試験

BP39055試験の Part 2に登録された II 型及び III 型の SMA の日本人患者15例(実薬群10例、プラセボ群5例)の有効性の結果を中心に以下に示した。有効性については、全体集団でプラセボに対する本剤の優越性が検証された投与12カ月後の MFM32及び RULM の合計スコアのベースラインからの変化量(それぞれ主要評価項目及び副次的評価項目)の結果に着目した。

プラセボ群5例を含む両群で15例という限定的な症例数の日本人集団では、主要評価項目とした投与12カ月後の MFM32合計スコアの変化量の推定値が、数値的にプラセボ群に対して実薬群で劣っており、全体集団の方向性と異なっていた。これは、極度の側弯症が一因として考えられた MFM32合計スコアの変化量の外れ値が日本人集団でみられたこと、本剤の効果に影響すると考えられた登録時年齢の日本人集団における投与群間の分布の相違、日本人の例数設定で用いた仮定と得られたデータとの解離による影響が考えられた。しかしながら、MFM32合計スコアの変化量の年齢を考慮した群間比較や登録時年齢と投与12カ月後の MFM32合計スコアの変化量の散布図などの日本人集団の結果は、全体集団における MFM32合計スコアに対する年齢ごとの本剤の効果を示した結果と相反するものではないと考えられた。更に、副次的評価項目とした投与12カ月後の RULM 合計スコアの変化量の日本人集団の結果の方向性は全体集団と一致していた。また、BP39055試験の Part 2の日本人集団の薬物動態、薬力学的効果(SMN 蛋白)の実薬群の投与12カ月後の結果は、全体集団の結果と類似しており、いずれの年齢においても全体集団の結果と大きな差異は認められなかった。なお、日本人と白人の健康成人における本剤の薬物動態及び薬力学的反応に明らかな差異は認められなかった。特に SMA は、SMN 蛋白が欠乏することにより引き起こされるため、日本人集団と全体集団で SMN 蛋白の増加量が年齢によらず同程度であったことから、全体集団での有効性の結果を国内の SMA 患者に適用することは可能と考えられた。安全性に関しても、日本人集団では特記すべき有害事象は認められなかった。

以上の結果から、本剤は日本人患者に対しても有効性が期待でき、SMA 患者の更なる治療成績の向上に寄与するものと考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性及び忍容性は、本剤を少なくとも1回投与された SMA 患者465例の包括的なデータセットに基づき、評価した。

SMA 患者を対象とした3試験の内、BP39056試験及びBP39055試験の試験デザイン等を2.5.4.1に示した。BP39054試験は、BP29420試験に登録され、リスジプラムの先行化合物であるスプライシング修飾薬 RO6885247 (Roche 社により SMA を対象として開発が進められていたが、開発を中止した品目) を投与された患者、又はヌシネルセン、オナセムノゲン アベパルボベク若しくは olesoxime を投与された SMA 患者を対象とし、本剤の投与を24カ月間にわたり評価する単群の非盲検試験である。データカットオフ日とした2020年1月31日時点で、174例が登録された。登録前の前治療は、ヌシネルセンが76例、オナセムノゲン アベパルボベクが14例、olesoxime が71例、RO6885247が13例であった。併合解析には以下の3試験における本剤投与例のデータを含めた (表 2.7.4.1.1.3-1)。

- BP39056 試験の Part 1 及び Part 2 (それぞれ 21 例, 41 例, 計 62 例)
- BP39055 試験の Part 1 及び Part 2 (それぞれ 51 例, 179 例, 計 230 例, Part 2 においてプラセボのみを投与された 1 例は除いた)
- BP39054 試験 (173 例 [I 型 : 15 例, II 型及び III 型 : 158 例] , 登録後に本剤を投与されなかった 1 例は除いた)

本剤を投与された465例の患者における併合解析集団を以下に示した。

全 SMA 患者集団 (465例)	BP39056試験の Part 1 及び Part 2 BP39055試験の Part 1 及び Part 2 BP39054試験
I 型 SMA 患者集団 (77例)	BP39056試験の Part 1 及び Part 2 BP39054試験
II 型/III 型 SMA 患者集団 (388例)	BP39055試験の Part 1 及び Part 2 BP39054試験

また、BP39055試験の Part 2 の二重盲検投与期間のプラセボのデータは実薬群と比較した結果として2.5.5.2.6.1に示した。更に、BP29840試験、NP39625試験、BP39122試験、BP41361試験及び BP40995試験において本剤又はプラセボの投与を受けた健康被験者又は肝機能障害患者124例のデータを示した。

安全性データの併合方法は2.7.4.1.1.3に、収集方法及び解析方法に関する詳細は2.7.4.1.1.4～2.7.4.1.1.11に示した。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

全 SMA 患者集団 (465例) では、投与期間の中央値は12.68カ月 (範囲 : 0.0～38.9) であり、投与期間が12カ月超であった患者は51.2%であった。I 型 SMA 患者集団の投与期間は、II 型/III 型 SMA 患者集団よりも長く、それぞれの中央値は15.24カ月 (範囲 : 0.1～34.6) 及び9.30カ月 (範囲 : 0.0～38.9) で、投与期間が12カ月を超えていた患者はそれぞれ71.4%及び47.2%であった。I 型 SMA 患者集団及び II/III 型 SMA 患者集団の、Part 2用の用量での曝露期間は全曝露期間のそれぞれ約85%及び約94%であった。本剤の曝露状況についての詳細は2.7.4.1.2に示した。

2.5.5.2 本剤の安全性プロファイル

これまで本剤を投与された患者において、本剤の忍容性は良好であった。SMA 患者でみられた本剤の安全性プロファイルは、原疾患及び患者の年齢を反映していた。

実施中の臨床試験において最長38.9カ月間の本剤の投与を受けた465例では、非臨床試験で観

察された上皮組織への影響，血液学的影響及び網膜毒性の潜在的リスクは認められなかった（2.7.4.2.1.6, 2.7.4.3.2.1）。

SMA 患者を対象とした臨床試験では，非臨床試験でみられた胚胎児毒性及び雄性生殖細胞への影響の潜在的リスクについては評価できなかった。これらの潜在的リスク及びその緩和・管理方法をそれぞれ2.5.5.3.2及び2.5.5.3.3に示した。

2.5.5.2.1 有害事象

主な有害事象に関する所見を以下に示した。

- 100 患者年当たりの有害事象の発現率は，I 型 SMA 患者集団及び II 型/III 型 SMA 患者集団で同程度であった。有害事象の発現率の経時的な低下が，I 型 SMA 患者集団及び II 型/III 型 SMA 患者集団でみられたが，II 型/III 型 SMA 患者集団でより顕著であった。投与中止に至った有害事象は I 型 SMA 患者の 1 例（Grade 5 [致命的] のウイルス性気道感染）にのみ認められた。本剤の休薬に至った有害事象は I 型 SMA 患者集団の 3 例，II 型/III 型 SMA 患者集団の 30 例に認められ，これら以外の大部分の有害事象の発現時には本剤の投与を継続し，ほとんどの有害事象が回復した。
- 100 患者年当たりの発現率が高い有害事象は頭痛，発熱，上気道感染及び上咽頭炎であった。I 型 SMA 患者集団の 100 患者年当たりの発現率が，II 型/III 型 SMA 患者集団と比較して高かった有害事象は，発熱，上気道感染，肺炎及び生歯であった。II 型/III 型 SMA 患者集団では，I 型 SMA 患者集団と比較し，頭痛，咳嗽及び悪心の発現率が高かった。II 型/III 型 SMA 患者集団では，SOC 別有害事象で「神経系障害」，「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害，中毒および処置合併症」の発現率が I 型 SMA 集団より高く，「筋骨格系および結合組織障害」と「神経系障害」における顕著な差は，四肢痛，関節痛，背部痛及び頭痛の発現率の差によるものであった。I 型 SMA 患者集団と II 型/III 型 SMA 患者集団での有害事象発現率の違いは，主に年齢の違いによると考えられ，I 型 SMA 患者集団は高度な病型によるため，II 型/III 型 SMA 患者では自発的な報告に基づく有害事象が増加するためと考えられた。
- 大部分の有害事象は Grade 1 又は 2 であった。II 型/III 型 SMA 患者集団と比較し，I 型 SMA 患者集団では Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かった。
- 計 7 例の死亡が報告され，全例が I 型 SMA 患者であり，SMA に関連する呼吸器合併症により死亡した。7 例中 4 例における死亡前の本剤の投与期間は短く（3 カ月未満，18～78 日），死亡例で投与期間中の運動機能の改善も認められていた。すべての死亡は本剤との関連はないと判断された。
- I 型 SMA 患者集団の重篤な有害事象の発現率は，II 型/III 型 SMA 患者集団と比較し，約 3.7 倍高かった。両集団間の重篤な有害事象の発現率の差は，主に I 型 SMA 患者のより高度な病型によるものと考えられた。I 型 SMA 患者では，重篤な呼吸器合併症（主として肺炎）がより頻繁にみられ，主な死因となっている。重篤な有害事象の発現率の経時的な低下は，I 型 SMA 患者で顕著であり，本剤のベネフィットとして解釈できる可能性がある。
- 年齢別の有害事象の解析では，100 患者年当たりの Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は 2 歳未満において高かった。これは I 型 SMA 患者のより高度な病型によるものと考えられた。
- 日本人の SMA 患者 16 例（I 型 SMA 患者 1 例，II 型及び III 型の SMA 患者 15 例）に認められた有害事象は，日本人集団以外で認められた有害事象と比較し，日本人特有に認められる事象ではないと考えられた。

2.5.5.2.2 心電図，臨床検査及びバイタルサイン

経時的な QT，Bazett の補正式による QT 間隔（QTcB）及び Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）の評価，曝露-QT 解析（2.7.2.3.6 参照），Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Standardised MedDRA Queries（SMQ）トルサード ド ポアント/QT 延長に分類さ

れる有害事象及び PT の痙攣発作の評価を含む本剤の QT 間隔への影響に関する解析では、本剤が QTc 間隔延長を誘発する可能性は認められなかった。

その他の心電図パラメータ、臨床検査値及びバイタルサインの結果では、呼吸障害を伴う SMA 患者に特有な所見はみられたが、本剤が誘発する有害な所見はみられなかった。

2.5.5.2.3 血液学的影響

非臨床試験では、4つのすべての血球系（赤血球、顆粒球、単核細胞及び血小板）で細胞数の減少を伴う骨髓抑制が、臨床試験で観察された平均曝露量の少なくとも3.5倍以上高い曝露量で観察された。この影響は、副次的標的である細胞分裂及びアポトーシスに關与する他の副次的遺伝子に対する本剤による影響のために高用量では高率で発現した（2.4.4.2 1) c, 2.4.4.9）。本剤の投与（投与期間：0.0～38.9カ月間）を受けた465例では、血液学的パラメータは経時的に安定していた。概して、観察された変化は合併した感染に関連するものであった。

非臨床試験で観察された血液学的影響に関するリスクは十分に評価されたため、更なる評価は不要と判断した。

詳細は2.7.4.3.2.1に示した。

2.5.5.2.4 上皮組織への影響

げっ歯類及びサルでの慢性毒性試験では、上皮組織（皮膚、喉頭、眼瞼、消化管）への有害な影響が観察された。これらの影響は、投与後数日又は数週間以内にみられ、用量依存的に重度となり、副次的スプライシング標的に対する作用のため、高頻度でみられた。サルにおける最初の徴候として、SMA 患者に対して選択された Part 2用の用量の曝露量の2.4倍を超える曝露で錯角化が認められた。これらの所見は、本剤の投与を中止したときは可逆的であったが、投与し続けると持続し、高用量を投与した場合はびらん/潰瘍が認められた（2.4.4.2 1) c, 2.4.4.9）。

本剤を投与された465例（投与期間：0.0～38.9カ月間）において、皮膚の有害事象は、非臨床試験で観察された所見を示唆する事象ではなく、ほとんどの患者が、投与を継続中に回復し、本剤との関連なしと報告された。

非臨床試験で観察された上皮組織への影響に関するリスクは十分に評価されたため、更なる評価は不要と判断した。

詳細は2.7.4.2.1.6.1に示した。

2.5.5.2.5 眼科的評価

現在までのところ、SMA 患者を対象とした試験で実施された眼科的評価では、本剤により誘発された眼毒性は示唆されなかった。

非臨床慢性毒性試験では、サルで網膜毒性が認められた（2.4.4.2 2)）。これらの所見は、サルへの曝露を超えて、慢性的に投与したアルビノ又は有色ラットでは観察されなかった。サルで NOAEL を超えた用量で影響がみられ、投与開始5カ月後の遅い時期に発現した。

以下の所見がサルで認められた。

- 網膜辺縁部から始まる視細胞の変性（中用量以上の曝露量〔SMA 患者に対して選択された Part 2 用の用量の2倍を超える曝露量〕では完全には可逆的ではない。）
- 高用量において確認された網膜中心部の小囊胞性黄斑変性（MMD）は、回復期において可逆性であり、網膜電図で測定される機能障害の改善を伴った。

いくつかの実験データにより、網膜色素上皮層における視細胞のリサイクルの障害が、本影響を引き起こすことが示唆された（2.6.6.10.2.2）。

本影響を評価するため、SMA 患者を対象とした試験において、以下を含む包括的な眼科的評価を実施した。

- 年齢に適した眼科検査（細隙灯顕微鏡検査及び眼圧〔IOP〕検査等
- 網膜の構造変化を検出するための網膜画像検査（成人及び協力的な小児における眼底自発蛍光法〔FAF〕，スペクトラルドメイン光干渉断層撮影〔SD-OCT〕及び眼底撮影）
- 視覚機能検査（潜在的な中心視力障害を検出するための視力検査及び潜在的な周辺視野障害を検出するための視野検査）

SD-OCT 画像の品質が不十分なときは、高度な障害を有する患者に負担を伴うが、再評価を依頼した。

中央評価機関である Annesley Eye Brain Center (AEBC, 前 Optic Nerve Research Center) が、検査者の訓練、すべての画像に対する品質のレビュー、及び画像評価のレビューと判定を行った。

ベースライン後の所見は中央評価機関が評価し、定期的又は必要に応じて、治験依頼者とともに評価し、更なる追跡調査の必要性を決定した。SMA 患者を対象に実施された眼科的評価では、本剤より誘発された眼毒性は示唆されなかった。非臨床試験における網膜毒性の発現時期が遅かった（連日投与5カ月後）ことを考慮すると、臨床試験において、最長で3年間（12例）まで観察した SMA 患者386例の眼科的評価結果で、関連する所見がみられなかったことから、本剤を継続投与した場合においても、網膜毒性は認められないことが示唆された。

現行の臨床開発プログラムから入手可能なデータの質を考慮すると、市販後に更なる眼科的モニタリングは必要ないと考えられた。本剤を長期投与した際の眼科的プロファイルを継続的に確認するために、眼科的モニタリングを、臨床試験の非盲検継続投与期間として臨床試験の管理された条件下で少なくとも5年間継続する予定である（2.5.5.3.1参照）。特定の環境下で標準化された SD-OCT のモニタリングが必要であることを考慮すると、この調査方法が追加の客観的データを得るための最適な方法であると考えられる。

詳細は2.7.4.4.3に示した。

2.5.5.2.6 併合しない安全性データ

2.5.5.2.6.1 BP39055試験の Part 2（二重盲検投与期間）

BP39055試験の Part 2の二重盲検投与期間において本剤の忍容性は良好であった。本剤が120例に、プラセボが60例に投与され、安全性の解析に含まれた。

有害事象の発現率は両群ともに約92%（実薬群：92.5%，111例，プラセボ群：91.7%，55例），件数は実薬群で789件及びプラセボ群で354件であり，両群の発現頻度は同程度であった（表 2.7.4.2.1.1.5-1）。

大部分の有害事象の重症度は Grade 1又は2であった。Grade 3以上の有害事象の発現率は、実薬群で17.5%（21例），プラセボ群で13.3%（8例）であった。

副作用の発現率は実薬群で13.3%（16例），プラセボ群で10.0%（6例）であり，両群で同程度であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、実薬群で20.0%（24例），プラセボ群で18.3%（11例）であり，両群で同程度であった。ただし，重篤な有害事象として報告された肺炎の発現率は実薬群で7.5%（9例），プラセボ群で1.7%（1例）であり，実薬群の方が高かった。重篤な副作用はいずれの群にも認められなかった。100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は実薬群で32.72（95%CI：23.27～44.73），プラセボ群で23.29（95%CI：12.73～39.07）であった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。休薬に至った有害事象の発現率は、実薬群で6.7%（8例，10件），プラセボ群で3.3%（2例，3件）であり，実薬群の方が高かった。これ

らの事象は回復し、概して投与再開後に再発しなかった。休薬に至った副作用は認められなかった。

2.5.5.2.6.2 健康被験者又は肝機能障害患者を対象とした試験（BP29840試験，NP39625試験，BP39122試験，BP41361試験，BP40995試験）

健康被験者又は肝機能障害患者を対象とした BP29840試験，NP39625試験，BP39122試験，BP41361試験及び BP40995試験において，本剤の忍容性は良好であった。高度な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は期外収縮及び血圧上昇が各1例に認められた。重篤な有害事象として肺炎（健康被験者）及び上部消化管出血（肝機能障害患者）が各1例に認められた。血圧上昇は治験責任医師により本剤との関連は低いと判断された。期外収縮，肺炎及び上部消化管出血は，治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。肺炎は治療後に回復し，期外収縮，血圧上昇及び上部消化管出血も試験終了時まで回復した。これらの試験では，バイタルサイン，心電図，臨床検査において，臨床的に問題となる本剤投与に関連する又は用量依存的なベースラインからの変化は認められなかった。

NP39625試験の日本人の2例に，本剤の単回投与後に眼科的モニタリングにより白内障が認められた（両側性白内障の悪化が認められた1例及び軽度の両側性白内障と初期に診断された1例）。両患者の年齢でのアジア人の白内障の有病率は，アジア人以外の集団より高いこと⁵⁵⁾，本剤を反復投与したアジア人の SMA 患者63例を含む SMA 患者及び18 mg まで単回漸増投与した BP29840試験の健康被験者において，白内障は報告されていないことから，本剤との関連はないと考えられた。

2.5.5.3 リスク及びその緩和・管理方法

本剤の投与と関連する「重要な特定されたリスク」は認められなかった。本剤のベネフィット・リスク評価に影響を与えうる「重要な潜在的リスク」は，網膜毒性，胚胎児毒性及び雄性生殖能への影響であった。

2.5.5.3.1 重要な潜在的リスク（網膜毒性）

NOAEL を超えて投与されたサル全例において投与5カ月後に網膜毒性がみられていることから本剤の重要な潜在的リスクとして網膜毒性を設定している。臨床試験において，最長で3年間（12例）まで観察した SMA 患者386例の眼科的評価結果では関連する所見が認められていない（2.5.5.2.5参照）。SMA 患者を対象として実施中の試験の非盲検継続投与期間を継続し，少なくとも350例において総投与期間が5年に達するまで一般的な安全性評価とともに眼科的評価を実施して包括的に評価する。

本剤は，調製後の安定性に基づき，1回の処方では2カ月間の投与量を超えないように制限されていることから，長期間にわたって重大な過量投与が継続する可能性はなく，市販後に過量な反復投与によって網膜毒性が発生する可能性は低い。

2.5.5.3.2 重要な潜在的リスク（胚胎児毒性）

非臨床試験において胚胎児毒性（ラット，ウサギ），催奇形性（ウサギ）が報告されている。臨床試験では非臨床試験でみられたリスクについては評価されなかった。SMA では，妊娠を希望する多くの患者で他の治療選択肢がない状況も考えられる。このリスクに対する管理は，患者ごとの状況を考慮し，個々のベネフィット・リスクを評価し，意思決定するべきと考えた。したがって，本剤の添付文書では禁忌とはせず，妊娠可能な女性に対しては，本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること，また本剤の投与中及び本剤の最終投与から一定期間適切な避妊を行うよう指導することと記載し，妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては投与しないことが望ましいと記載している。胚胎児毒性のリスク評価は通常的安全性監視活

動の中で関連する事象の発現状況を把握することにより実施する。

2.5.5.3.3 重要な潜在的リスク（雄性生殖能への影響）

非臨床試験（ラット及びカニクイザル）で雄の生殖器官における可逆的な所見（精子の変性、精子数の減少、精子の運動能力の低下）が報告されている。

男性の生殖細胞の定量化にばらつきが伴うため、男性の生殖細胞に本剤が影響するリスクは臨床試験で検討しなかった。加えて、非臨床試験では、SMN 蛋白の欠乏は動物の雄の生殖細胞に有害な影響を及ぼすと報告されていることから⁵⁶⁾、本剤の投与に関連した SMN 蛋白の増加が患者の生殖能力にプラスの影響を与え、SMA 患者における本リスクの評価は、SMN 蛋白の増加と交絡する可能性がある。この潜在的リスクに関する注意喚起を添付文書に記載する。男性患者は、本剤投与中及び本剤の最終投与から一定期間は適切な避妊を行うよう指導される。パートナーの妊娠を希望する場合は休薬し、休薬後一定期間は適切な避妊を行うよう指導される。

2.5.5.3.4 その他のリスク

非臨床試験で認められた以下の所見は、本剤の臨床試験において十分に検討され、潜在的リスク及び特定されたリスクではないことが確認された。

- 上皮組織への影響（2.5.5.2.4 参照）
- 血液学的影響（2.5.5.2.3 参照）

臨床試験で評価されていないが、通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動によって管理可能な潜在的リスクを以下に示した。

- MATE1/2-K 基質を併用投与したときの相互作用
情報は添付文書に記載する（2.7.2.3.8）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

SMA は、生命を脅かし、重度の障害に至る、単一遺伝子性の神経筋疾患である。本疾患は運動ニューロンの高度な機能障害を特徴とし、進行性の骨格筋萎縮並びに運動発達及び機能を高度に損なう脱力を引き起こし、SMA 患者の日常生活における活動が制限され、I 型 SMA 患者では致死的な呼吸筋の減弱がみられる。SMA は SMN 蛋白が欠乏することにより引き起こされるため、疾患の病態生理学的な観点から SMA のすべての表現型にわたって SMN 蛋白を全身性に増加させる必要がある。これまでに得られた臨床データから、すべての SMA の病型及び年齢層にわたって、本剤の投与により、SMN 蛋白が投与開始後4週間以内に約2倍に増加し、投与期間にわたって維持されることが示された。

疾患の背景についての詳細を[2.5.1.2](#)に記載した。

2.5.6.1.2 現行の治療

SMA 患者に対して、ヌシネルセン及びオナセムノゲン アベパルボベクが治療選択肢として利用可能ではあるが、更なる治療選択肢に対する高いアンメット・メディカル・ニーズが依然として存在する。ヌシネルセンの効果がみられない患者には新たな治療選択肢が必要となる。更に、ヌシネルセンの投与に際しては、反復の腰椎穿刺が必要であることから、患者のリスクを伴い、患者、家族及び医療従事者にとって負担となる。また、オナセムノゲン アベパルボベクは、2歳未満の SMA 患者かつ抗 AAV9抗体が陰性の患者に限られて本邦で承認されており、すべての SMA 患者に使用できる状況ではない。更に、高用量プレドニゾロンの連日経口投与が必要とされ、免疫抑制に伴う感染症などのリスクを伴い、安全性モニタリングを綿密に実施する必要がある。

本剤は経口投与であり、ヌシネルセンの髄腔内投与と比較して幅広い SMA 患者に投与が可能である。患者又は介護者により自宅で投与可能な簡便な経口服液剤が利用することで、患者及び介護者の負担が軽減され、双方の生活に良い影響を与えることが期待される。実用的な観点では、経口投与可能な薬剤はアドヒアランスの向上につながると考えられ、髄腔内投与が困難な患者（例えば、側弯症を有する患者や脊椎手術を受けた患者）の治療を可能にする。したがって、SMA 患者に対する長期にわたる持続可能な治療選択肢となりえる。

現行の治療についての詳細を[2.5.1.3](#)に記載した。

2.5.6.2 ベネフィット

SMA の病型、登録時年齢（2.2カ月～25歳）及び罹病期間（1カ月～23年）の広い範囲の患者を含む BP39056試験及び BP39055試験の有効性データ全体から、疾患修飾薬である本剤の幅広い SMA 患者に対するベネフィットが示された。

本剤の投与開始から4週間以内に SMN 蛋白に対する最大の効果が得られた。また、臨床試験の結果、SMA 患者に対して本剤投与を早期に開始することで運動発達及び運動機能の改善が認められたことから、SMN 蛋白の速やかな増加は重要であると考えられた。

I 型 SMA 患者を対象とした BP39056試験では、本剤の投与により、運動マイルストーン、運動機能、人工呼吸器不使用生存及び生存に関する臨床的に意義のある改善がみられ、これらは I 型 SMA 患者の自然歴とは明らかに異なっていた。Part 2及び Part 1のコホート2（Part 2用の用量が投与されたコホート）において、それぞれ29%及び41%の患者は支えなしで5秒間坐位を保持できた。坐位の保持は、椅子に座り、上肢を使用することが可能となることから、臨床的に意義があると考えられた。また、Part 2の85%の患者及び Part 1のコホート2の94%の患者が12カ月間投与した時点で生存し、長期人工呼吸管理を必要としていなかった。これらの結果は、呼吸筋機能を維持し、自発呼吸できる能力を有することを示している。更に、本剤の投与によ

り、CMAP 振幅の上昇（運動ニューロン及び筋肉の生理機能に対する肯定的な影響を示唆）、嚥下機能の維持、及び入院頻度の低下もみられた。また、本剤のベネフィットは、検討したすべての部分集団で確認された。

II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055試験の検証パートである Part 2では、主要評価項目である MFM32及び副次的評価項目である RULM による投与12カ月後の評価において、運動機能の臨床的に意義のある統計学的に有意なプラセボ群との群間差が認められ、本剤の効果が検証された。更に、Part 2より前に開始した Part 1において、投与12カ月後でみられた本剤の効果が、投与24カ月後まで維持されていることが確認された。Part 2のプラセボ群と比較した部分集団解析において、低年齢の患者集団の効果が大きかったものの、RULM による評価での改善や MFM32による評価での安定化は、高い年齢の患者グループ（18～25歳）でもみられた。これらはより進行している年齢の高い SMA 患者においては重要な治療目標であると考えられた。

2.5.6.3 リスク

本剤を投与された465例において報告された有害事象の多くは原疾患である SMA 又は患者の年齢に関連するものであり、安全性データ全体から、SMA 患者における本剤のベネフィットとともに良好な安全性プロファイルが確認された。非臨床試験で認められた網膜毒性のリスク、上皮組織への影響及び血液学的影響は、臨床試験では認められなかった。本剤を長期投与した際の一般的な安全性や眼科的安全性を確認するため、実施中の臨床試験を市販後も継続し、管理された臨床試験の状況下で、非盲検継続投与期間として、少なくとも350例の総投与期間が5年に達するまでモニタリングを継続する。非臨床試験で認められたリスクに対しては、上記の非盲検継続投与期間の中で適切な情報収集を行うとともに、市販後に通常実施する医薬品安全性監視活動でモニタリングを行う。臨床試験で評価されていない他のリスク（胎児毒性及び雄性生殖能への影響）は、通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動によって管理可能と考えた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

BP39056試験及びBP39055試験のデータから、乳児型 SMA 患者の運動マイルストーン及び生存に関する改善並びに遅発型 SMA 患者の運動機能の改善が確認され、顕著なベネフィットが示された。また、SMA 患者に対する臨床試験において本剤の良好な安全性プロファイルが確認された。本剤のベネフィット・リスク評価は良好であり、SMA 患者の新たな疾患修飾療法の選択肢となると考えられた。

ベネフィット・リスク評価を表 2.5.6.4-1に示した。

表 2.5.6.4-1 SMA 治療における本剤のベネフィット・リスクの要約及び評価

要因	エビデンスと不確実性	結論
疾患の分析	SMA は乳幼児の死亡の主要な遺伝的原因の一つである。SMA は、四肢、体幹、延髄、呼吸筋の高度な脱力を引き起こす単一遺伝子性の神経筋疾患であり、機能的な骨格筋の運動神経支配の獲得、維持ができない。SMN 蛋白の欠乏が本疾患の原因である。乳児型 SMA 患者は、運動マイルストーンを獲得できず、意図した運動機能がなく、呼吸筋機能が失われ、早期に死亡に至る。遅発型 SMA 患者は、脱力の分布は同様であり、可動性及び近位上肢機能に関して重大な障害を引き起こし、多くの患者が呼吸療法を必要とする。	SMA は、SMN 蛋白の欠乏によって引き起こされ、生命を脅かし、高度な身体障害を伴う神経筋疾患である。機能性 SMN 蛋白を増加させる治療法は、臨床的に有益である可能性が高い。

要因	エビデンスと不確実性	結論
現在の治療 選択肢とアン メット・メ ディカル・ ニーズ	現在, SMA には2種類の治療法が承認されている。ヌシネルセンは, 髄腔内投与による SMN2標的アンチセンスオリゴヌクレオチドであり, 小児及び成人患者における SMA の治療薬として承認されている。しかしながら, ヌシネルセンの効果がみられない患者には新たな治療選択肢が必要となる。また, 髄腔内投与には侵襲的な腰椎穿刺処置を要し, 患者に対するリスクを伴い, 患者及び家族にとって負担となる。更に, 髄腔内投与が不可能である SMA 患者も存在する。2つ目の治療の選択肢であるオナセムノゲン アベパルボベクは, 遺伝子置換療法であり, 2歳未満の SMA 患者にのみ現在承認され, 抗 AAV9抗体が陰性の患者に限られている。投与の際に, プレドニゾロンの経口投与並びに肝機能, 心臓パラメータ (トロポニン I 値) 及び血小板数の綿密なモニタリングが必要となる。	アンメット・メディカル・ニーズは依然として高く, SMA に対する他の治療選択肢が求められている。下記のアプローチにより, 本剤が SMA 患者に残存するアンメット・メディカル・ニーズに対して対処できると期待される。 ・ 幅広い年齢の多様な SMA 患者を含む臨床開発プログラム ・ 全身作用 (中枢神経系及び全身における SMN 蛋白のレベルの代替指標となる血液中の SMN 蛋白の増加) ・ 経口投与 (自宅で投与可能な生涯にわたる持続可能な治療)
ベネフィット	I型 SMA 患者を対象とした BP39056試験では, 本剤の投与により, 運動マイルストーン, 運動機能, 人工呼吸器不使用生存及び生存に関する臨床的に意義のある改善がみられた。これらの改善例の割合は, 自然歴に基づき事前に定義した達成基準を満たした。Part 2及び Part 1のコホート2 (Part 2用の用量が投与されたコホート) において, それぞれ 29%及び41%の患者は支えなしで5秒間坐位を保持できた。また, Part 2の85%の患者及び Part 1のコホート2の94%の患者が12カ月間投与した時点で生存し, 長期人工呼吸管理を必要としていなかった。II 型及び III 型の広範な SMA 患者を対象とした BP39055試験においても, 本剤のベネフィットが確認された。BP39055試験の検証パートである Part 2では, 主要評価項目である MFM32及び副次的評価項目である RULM による投与12カ月後の評価において, 運動機能の臨床的に意義のある統計学的に有意なプラセボ群との群間差が認められ, 本剤の効果が検証された。更に, Part 2より前に開始した Part 1において, 投与12カ月後でみられた本剤の効果が, 投与24カ月後まで維持されていることが確認された。	幅広い SMA 患者を対象とした BP39056試験及び BP39055試験の結果から, 本剤の投与による生存, 運動マイルストーン及び運動機能に関する改善が認められ, 顕著なベネフィットが確認された。

要因	エビデンスと不確実性	結論
リスク	本剤の投与に関連する特定されたリスクは認められなかった。 潜在的なリスクである網膜毒性に関連する所見は臨床試験では認められていない。本剤をさらに長期に投与した際の網膜毒性のリスクについて、実施中の試験の非盲検継続投与期間の中で、少なくとも投与期間が5年に達するまで評価する。非盲検継続投与期間中に得られる眼科的モニタリング結果を随時レビューし、必要なリスク最小化活動を適時に実施し、投与されたすべての患者の良好なベネフィット・リスク・バランスを維持する。 胎児毒性の潜在的リスクは、本剤の添付文書に避妊に関する注意喚起を記載し、市販後に報告される関連事象を評価することにより管理する。 男性生殖能への影響の潜在的リスクは、本剤の添付文書に注意喚起を記載し、市販後に報告される関連事象を評価することにより管理する。	本剤の開発プログラムから得られた安全性の包括的なデータにより、一貫した安全性プロファイルが認められ、本剤の良好な忍容性とリスクが管理可能であることが確認された。 本剤の投与に関連する特定されたリスクは認められなかった。 長期投与による潜在的なリスク（網膜毒性と一般的な安全性）は、実施中の臨床試験の非盲検継続投与期間及び市販後に報告される関連事象に基づき評価する。 胎児毒性及び男性生殖能への影響に対するリスク最小化活動として、添付文書に適切な注意喚起を記載する。
全体的なベネフィット・リスク評価	本剤の全体的なベネフィット・リスク評価は良好であり、本剤は SMA 患者の新たな疾患修飾療法の選択肢となると考えられた。 本剤の投与により、生存、運動マイルストーン及び運動機能に関する改善が認められ、顕著なベネフィットが確認された。 本剤の安全性プロファイルは、希少疾患である SMA としては十分な患者数と考えられる465例（このうち、投与期間が12カ月超は238例、24カ月超は68例）において、安全性評価により確認された。	

2.5.7 参考文献

- 1) Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E; ENMC SMA Workshop Study Group. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2015;25:593-602.
- 2) Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22:1027-49.
- 3) Crawford TO, Prado CA. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. *Neurobiol Dis* 1996;3:97-110.
- 4) Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008;371:2120-33.
- 5) Lorson CL, Rindt H, Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies. *Hum Mol Genet* 2010;19:R111-8.
- 6) Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:124.
- 7) 小児慢性特定疾病情報センター. [Accessed July 20, 2020] Available at: <https://www.shouman.jp/>
- 8) 難病情報センター 平成30年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. [Accessed July 20, 2020] Available at: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>
- 9) Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, Prior TW, Androphy EJ, Burghes AH, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet* 1999;8:1177-83.
- 10) Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: A clinical and research update. *Pediatr Neurol* 2012;46:1-12.
- 11) Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightcycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002;70:358-68.
- 12) Harada Y, Sutomo R, Sadewa AH, Akutsu T, Takeshima Y, Wada H, et al. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: Three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J Neurol* 2002;249:1211-9.
- 13) Lipnick SL, Agniel DM, Aggarwal R, Makhortova NR, Finlayson SG, Brocato A, et al. Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims. *PLoS One* 2019;14:e0213680.
- 14) Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al; NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017;82:883-91.
- 15) Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;83:810-7.
- 16) Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C; MFM Spinal Muscular Atrophy Study Group. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1555-61.
- 17) Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone ES, Sormani MP, Main M, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2016;26:126-31.
- 18) Pera MC, Coratti G, Mazzone ES, Montes J, Scoto M, De Sanctis R, et al; iSMAC Consortium Group. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Muscle Nerve* 2019;59:426-30.
- 19) Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics* 2009;123(Suppl.4):S245-9.
- 20) Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al; Muscle Study Group

- (MSG); Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR). Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012;79:1889-97.
- 21) Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmüller H, Blick S, Baasner A, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet* 2006;119:422-8.
 - 22) Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic area. *Muscle Nerve* 2015;51:157-67.
 - 23) Noone JM, Whitmire SM, Buchenberger D, Mills R, Guittari CJ, Chen E. Clinical experience of spinal muscular atrophy (SMA) treatment: A combination of perspectives from a large survey. Poster at 23rd International SMA Research Meeting, Anaheim, CA, June 28-July 1, 2019.
 - 24) Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-32.
 - 25) Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al; CHERISH Study Group. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378:625-35.
 - 26) Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, et al. Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: Nusinersen clinical trial experience. *J Child Neurol* 2016;31:899-906.
 - 27) Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, et al. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;91:923-33.
 - 28) Pechmann A, Langer T, Wider S, Kirschner J. Single-center experience with intrathecal administration of nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22:122-7.
 - 29) Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C, Kritchinsky SB, Somes GW, Harrison PL, et al. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2002;288:2001-7.
 - 30) ゴルゲンズマ®点滴静注（オナセムノゲン アベパルボベク） 添付文書，ノバルティスファーマ株式会社．2020年3月．[Accessed July 20, 2020] Available at: https://drs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/zol/pi/pi_zol_202003.pdf
 - 31) Hua Y, Sahashi K, Rigo F, Hung G, Horev G, Bennett CF, et al. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature* 2011;478:123-6.
 - 32) Cobben JM, Lemmink HH, Snoeck I, Barth PA, van der Lee JH, de Visser M. Survival in SMA type I: A prospective analysis of 34 consecutive cases. *Neuromuscul Disord* 2008;18:541-4.
 - 33) De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016;26:754-9.
 - 34) Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development: Bayley-III (Gross Motor Subtest; Administration Manual pages 9-30 and 145-171). San Antonio, Texas: Harcourt Assessment, 2006.
 - 35) De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2018;28:24-8.
 - 36) Finkel RS, Weiner DJ, Mayer OH, McDonough JM, Panitch HB. Respiratory muscle function in infants with spinal muscular atrophy type I. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:1234-42.
 - 37) Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al; NeuroNEXT Clinical Trial Network and on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:132-45.
 - 38) Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J; MFM Collaborative Study Group. A motor function

- measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005;15:463-70.
- 39) Trundell D, Le Scouiller S, Servais L, Werlauff U, Bernard M, Berruyer A, et al. Using Rasch analysis to estimate thresholds associated with gain/loss of daily function on the Motor Function Measure (MFM). Poster at 23rd International SMA Research Meeting, Anaheim, CA, June 28-July 1, 2019.
 - 40) de Lattre C, Payan C, Vuillerot C, Rippert P, de Castro D, Bérard C, et al; MFM-20 Study Group. Motor function measure: Validation of a short form for young children with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:2218-26.
 - 41) Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord* 2017;27:428-38.
 - 42) McGraw S, Qian Y, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh WS. A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol* 2017;17:68.
 - 43) O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord* 2007;17:693-7.
 - 44) Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, De Sanctis R, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord* 2011;21:406-12.
 - 45) Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* 2017;55:869-74.
 - 46) Pera MC, Coratti G, Forcina N, Mazzone ES, Scoto M, Montes J, et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol* 2017;17:39.
 - 47) Cano SJ, Mayhew A, Glanzman AM, Krosschell KJ, Swoboda KJ, Main M, et al; International Coordinating Committee for SMA Clinical Trials Rasch Task Force. Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2014;49:422-30.
 - 48) Mazzone E, De Sanctis R, Fanelli L, Bianco F, Main M, van den Hauwe M, et al. Hammersmith Functional Motor Scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients. *Neuromuscul Disord* 2014;24:347-52.
 - 49) Mercuri E, Lucibello S, Pera MC, Carnicella S, Coratti G, de Sanctis R, et al. Long-term progression in type II spinal muscular atrophy: A retrospective observational study. *Neurology* 2019;93: e1241-7.
 - 50) Cruz R, Belter L, Wasnock M, Nazarelli A, Jarecki J. Evaluating benefit-risk decision-making in spinal muscular atrophy: A first-ever study to assess risk tolerance in the SMA patient community. *Clin Ther* 2019;41:943-60.
 - 51) Zerres K, Davies KE. 59th ENMC International Workshop: Spinal muscular atrophies: Recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1999;9:272-8.
 - 52) Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28:103-15.
 - 53) Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:58.
 - 54) Cardenas J, Menier M, Heitzer MD, Sproule DM. High healthcare resource use in hospitalized patients with a diagnosis of spinal muscular atrophy Type 1 (SMA1): Retrospective analysis of the kids' inpatient database (KID). *Pharmacoecon Open* 2019;3:205-13.
 - 55) Chua J, Koh JY, Tan AG, Zhao W, Lamoureux E, Mitchell P, et al. Ancestry, socioeconomic status, and age-related cataract in Asians: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Ophthalmology*

2015;122:2169-78.

- 56) Ottesen EW, Howell MD, Singh NN, Seo J, Whitley EM, Singh RN. Severe impairment of male reproductive organ development in a low SMN expressing mouse model of spinal muscular atrophy. Sci Rep 2016;6:20193.