目次

2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 開発プログラムの概観 6
2.7.3.1.2 試験デザインと試験方法 11
2.7.3.1.2.1 有効性評価に用いた試験のデザインの主な特徴 11
2.7.3.1.2.1.1 I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（BP39056 試験） 11
2.7.3.1.2.1.2 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） 12
2.7.3.1.2.2 主な選択基準と除外基準 15
2.7.3.1.2.3 本剤の用法・用量 15
2.7.3.1.2.3.1 BP39056 試験 15
2.7.3.1.2.3.2 BP39055 試験 16
2.7.3.1.2.4 有効性の評価項目 17
2.7.3.1.2.4.1 BP39056 試験 17
2.7.3.1.2.4.2 BP39055 試験 20
2.7.3.1.2.5 非介入試験による SMA の自然歴データ 24
2.7.3.1.2.5.1 I 型 SMA 24
2.7.3.1.2.5.2 II 型及び III 型の SMA 24
2.7.3.1.2.6 解析手法とデータの表示方法 24
2.7.3.1.2.6.1 BP39056 試験 25
2.7.3.1.2.6.2 BP39055 試験 26
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 27
2.7.3.2.1 BP39056 試験の Part 2 27
2.7.3.2.1.1 試験対象集団 27
2.7.3.2.1.2 有効性 27
2.7.3.2.1.2.1 運動機能と発達のマイルストーン 29
2.7.3.2.1.2.2 死亡又は長期人工呼吸管理 30
2.7.3.2.1.2.3 嚥下と栄養摂取 32
2.7.3.2.1.2.4 尺骨神経の CMAP 32
2.7.3.2.1.2.5 入院頻度 32
2.7.3.2.1.2.6 部分集団解析 32
2.7.3.2.1.2.7 要約 35
2.7.3.2.2 BP39056 試験の Part 1 35
2.7.3.2.2.1 試験対象集団 35
2.7.3.2.2.2 有効性 36
2.7.3.2.2.2.1 運動機能と発達のマイルストーン 37
2.7.3.2.2.2.2 死亡又は長期人工呼吸管理 39
2.7.3.2.2.2.3 嚥下と栄養摂取 40
2.7.3.2.2.2.4 尺骨神経の CMAP 40
2.7.3.2.2.2.5 入院頻度 41
2.7.3.2.2.2.6 部分集団解析 41
2.7.3.2.2.2.7 要約 43

2.7.3.2.3 BP39055 試験の Part 2 43
2.7.3.2.3.1 試験対象集団 43
2.7.3.2.3.2 有効性 44
2.7.3.2.3.2.1 運動機能 46
2.7.3.2.3.2.2 呼吸機能 49
2.7.3.2.3.2.3 患者及び介護者の報告に基づく評価項目 49
2.7.3.2.3.2.4 部分集団解析 49
2.7.3.2.3.2.5 要約 51
2.7.3.2.4 BP39055 試験の Part 1 52
2.7.3.2.4.1 試験対象集団 52
2.7.3.2.4.2 有効性 52
2.7.3.2.4.2.1 運動機能 54
2.7.3.2.4.2.2 患者ごとの評価 54
2.7.3.2.4.2.3 要約 55
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 56
2.7.3.3.1 試験対象集団 56
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 56
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 56
2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性による部分集団解析 56
2.7.3.3.3.2 日本人集団の結果 56
2.7.3.3.3.2.1 BP39056 試験 56
2.7.3.3.3.2.2 BP39055 試験 57
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 68
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 69
2.7.3.6 参考文献 70
2.7.3.7 付録 72

表一覧

表 2.7.3.1.1-1 実施中の SMA 患者を対象とした本剤の臨床試験の概要 8
表 2.7.3.1.2.2-1 有効性の評価に用いた試験の主な選択基準と除外基準 15
表 2.7.3.1.2.3.2-1 BP39055試験の Part 1における年齢と用量によるコホートの患者数 17
表 2.7.3.1.2.4.1-1 BP39056試験の主な有効性の評価項目 18
表 2.7.3.1.2.4.1-2 BP39056試験の主な有効性の評価項目の概要と臨床的意義 19
表 2.7.3.1.2.4.2-1 BP39055試験の主な有効性の評価項目 20
表 2.7.3.1.2.4.2-2 BP39055試験の運動機能に関する主な評価項目の概要と臨床的意義 21
表 2.7.3.2.1.2-1 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） 28
表 2.7.3.2.2.2-1 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 1） 37
表 2.7.3.2.2.2.7-1 Part 1及び 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の比較（BP39056試験） 43
表 2.7.3.2.3.1-1 ベースラインの運動機能のスコア（BP39055試験の Part 2） 44
表 2.7.3.2.3.2-1 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） 45
表 2.7.3.2.3.2.4-1 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が3点及び0点以上であった患者の年齢グループ別の割合（BP39055試験の Part 2） 51
表 2.7.3.2.4.2-1 投与12カ月後における主な有効性の評価項目の結果の要約（BP39055試験の Part 1） 53
表 2.7.3.2.4.2-2 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） 54
表 2.7.3.3.3.2.1-1 BP39056試験の Part 2に登録された日本人患者1例の患者背景及び投与12カ月後までの結果 57
表 2.7.3.3.3.2.2-1 日本人集団の人口統計学的特性の要約（BP39055試験の Part 2） 59
表 2.7.3.3.3.2.2-2 日本人集団のベースライン特性の要約（BP39055試験の Part 2） 60
表 2.7.3.3.3.2.2-3 日本人集団及び日本人集団以外における投与12カ月後の MFM32合計スコアのベースラインからの変化量の要約（BP39055試験の Part 2） 62
表 2.7.3.3.3.2.2-4 日本人集団及び日本人集団以外における投与12カ月後の RULM 合計スコアのベースラインからの変化量の要約（BP39055試験の Part 2） 65
表 2.7.3.4-1 年齢及び体重別の本剤の推奨用量 69
表 2.7.3.7-1 日本人患者における血漿中リスジプラム濃度の一覧（BP39056試験の Part 2） 73
表 2.7.3.7-2 日本人患者における SMN 蛋白濃度の一覧（BP39056試験の Part 2） 74
表 2.7.3.7-3 側弯症の程度別の登録時年齢の要約統計量（BP39055試験の Part 2） 75
表 2.7.3.7-4 日本人患者における投与12カ月後の MFM32合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM による解析結果（BP39055試験の Part 2） 76
表 2.7.3.7-5 日本人集団及び日本人集団以外における投与12カ月後の MFM32合計スコアに改善が認められた患者の割合（改善の程度別）（BP39055試験の Part 2） 77
表 2.7.3.7-6 日本人集団及び日本人集団以外における投与12カ月後の RULM 合計スコアに改善が認められた患者の割合（改善の程度別）（BP39055試験の Part 2） 84

図一覧

図 2.7.3.1.2.1.1-1 BP39056試験の試験デザイン 11
図 2.7.3.1.2.1.2-1 BP39055試験の Part 1の試験デザイン 13
図 2.7.3.1.2.1.2-2 BP39055試験の Part 2の試験デザイン 14
図 2.7.3.1.2.4.2-1 有効性の評価項目の検定の階層（BP39055試験の Part 2） 23
図 2.7.3.2.1.2.2-1 死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線（BP39056試験の Part 2） 31
図 2.7.3.2.1.2.2-2 死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線（BP39056試験の Part 2） 31
図 2.7.3.2.1.2.6-1 投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合の部分集団解析（BP39056試験の Part 2） 33
図 2.7.3.2.1.2.6-2 投与12カ月後に CHOP-INTEND 合計スコアが40以上を達成した患者の割合の部分集団解析（BP39056試験の Part 2） 34
図 2.7.3.2.1.2.6-3 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の部分集団解析（BP39056試験の Part 2） 35
図 2.7.3.2.2.2.2-1 死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線（BP39056試験の Part 1） 39
図 2.7.3.2.2.2.2-2 死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線（BP39056試験の Part 1，延長したデータカットオフ日に基づく） 40

図 2.7.3.2.2.2.6-1 投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合の部分集団解析（BP39056試験の Part 1） 42
図 2.7.3.2.2.2.6-2 投与12カ月後に CHOP-INTEND 合計スコアが40以上を達成した患者の割合の部分集団解析（BP39056試験の Part 1） 42
図 2.7.3.2.3.2.1-1 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の推移（BP39055試験の Part 2） 46
図 2.7.3.2.3.2.1-2 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の程度ごとの達成割合（BP39055試験の Part 2） 47
図 2.7.3.2.3.2.1-3 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の推移（BP39055試験の Part 2） 48
図 2.7.3.2.3.2.1-4 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の程度ごとの達成割合（BP39055試験の Part 2） 48
図 2.7.3.2.3.2.4-1 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おける部分集団解析（BP39055試験の Part 2） 50
図 2.7.3.2.3.2.4-2 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における部分集団解析（BP39055試験の Part 2） 51
図 2.7.3.2.4.2.2-1 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の年齢グループ別のウォーターフォールプロット（BP39055試験の Part 1） 55
図 2.7.3.3.3.2.2-1 日本人集団及び日本人集団以外における MFM32合計スコアのベースラインからの変化量の患者ごとの推移図（BP39055試験の Part 2） 63
図 2.7.3.3.3.2.2-2 日本人集団及び日本人集団以外における登録時年齢と投与12カ月後の MFM32合計スコアのベースラインからの変化量の散布図（BP39055試験の Part 2） 64
図 2.7.3.3.3.2.2-3 日本人集団及び日本人集団以外における RULM 合計スコアのベースラインからの変化量の患者ごとの推移図（BP39055試験の Part 2） 66
図 2.7.3.3.3.2.2-4 日本人集団及び日本人集団以外における登録時年齢と投与12カ月後の RULM 合計スコアのベースラインからの変化量の散布図（BP39055試験の Part 2） 67
図 2.7.3.7-1 日本人集団及び日本人集団以外における側弯症の程度別の登録時年齢と投与12カ月後の MFM32合計スコアの変化量の散布図（BP39055試験の Part 2） 90
図 2.7.3.7-2 日本人集団及び日本人集団以外における登録時年齢と血漿中リスジプラム濃度の平均値の散布図（BP39055試験の Part 2） 92
図 2.7.3.7-3 日本人集団及び日本人集団以外における登録時年齢と SMN 蛋白濃度の4週～52週の平均値の散布図（BP39055試験の Part 2） 93

略語一覧

略語	英名	和名
5q	Long arm of chromosome 5	5番染色体長腕
AUC	Area under the curve	薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}Xh}$	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
$AUC_{0\text{-}Xh,ss}$	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
BiPAP	Biphasic positive airway pressure	二相性陽圧換気
BSID-III	Bayley scales of infant and toddler development – third edition	—
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
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
HFMSE	Hammersmith functional motor scale expanded	—
HINE-2	Hammersmith infant neurological examination module 2	—
ITT	Intent-to-treat	—
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
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
RO6885247	—	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 （F. Hoffmann-La 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）
RULM	Revised upper limb module	—
SD	Standard deviation	標準偏差
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）
SMN1	Survival of motor neuron 1 (gene/RNA)	Survival of motor neuron 1（遺伝子/RNA）
SMN2	Survival of motor neuron 2 (gene/RNA)	Survival of motor neuron 2（遺伝子/RNA）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

リスジプラムは，経口投与可能な低分子の survival of motor neuron 2（*SMN2*）スプライシング修飾薬であり，脊髄性筋萎縮症（SMA）の治療薬として開発されている。

本剤は，本疾患の基礎にある分子の欠乏を直接の標的とすることにより，エクソン7の組込みを促進して完全長 *SMN2* mRNA を産生させ，それにより機能性 SMN 蛋白の *SMN2*遺伝子からの産生を中枢神経系内及び全身で増加させる。SMA は SMN 蛋白の欠乏によって引き起こされるため，疾患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。本剤は中枢神経系及び全身の機能性 SMN 蛋白を増加させる。臨床試験では，すべての SMA 患者において，本剤の投与により，血中 SMN 蛋白の速やか（4週間以内），かつ持続的な増加が認められた（2.7.2及び2.7.3.5参照）。この SMN 蛋白の増加により，乳児型 SMA 及び遅発型 SMA の広範な患者において，顕著なベネフィットが確認された。効能又は効果を「脊髄性筋萎縮症」として本剤の製造販売承認申請を行うため，本剤の有効性プロファイルを本2.7.3に示した。

本申請は，健康被験者及び患者を対象とした臨床試験の包括的なデータに基づいている。本2.7.3に示した主な臨床有効性データは，I 型 SMA（本申請では乳児型 SMA に対応）患者を対象とした BP39056試験と II 型及び III 型の SMA（本申請では遅発型 SMA に対応）患者を対象とした BP39055試験の2つの試験で構成される。

BP39056試験及び BP39055試験は，試験の対象集団，デザイン及び評価項目が異なるため，両試験の有効性データは併合せず，試験ごとに結果を示した。BP39056試験では，対照群を設定していないため，SMA の自然歴の外部データを参照した。

2.7.3.1.1 開発プログラムの概観

SMA 患者を対象とした4つの本剤の臨床試験を実施中である。これらの試験の概要を表2.7.3.1.1-1に示した。これらの試験の総括報告書の概要を2.7.6に示した。

- BP39056 試験

BP39056試験は登録時に1～7カ月齢の 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。試験デザインは2.7.3.1.2.1.1に示した。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）で構成される。Part 1に計21例が登録された。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。Part 2には41例が登録され，Part 2用の用量が投与された。Part 1及び Part 2ともに試験実施中である。

本2.7.3の有効性データには，Part 2の主要解析の結果を示し，Part 2の最終患者が投与12カ月後の評価を完了した時点をデータカットオフ日（2019年11月14日）としたデータを含めた。Part 1の結果には，すべての患者に本剤を少なくとも12カ月投与した時点をデータカットオフ日（2019年2月27日）としたデータを含めた。すべての患者は，データカットオフ日時点で Part 2用の用量に増量していた。更に，Part 1では，より長期の生存に関する結果を示すため，データカットオフ日を2019年11月14日としたデータを含めた。

- BP39055 試験

BP39055試験は登録時に2～25歳 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。試験デザインは2.7.3.1.2.1.2に示した。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）で構成される。Part 1に計51例が登録された。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には180例が登録された。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Part 2用の用量での本剤投与に切り替えた。

本2.7.3の有効性データには，Part 2の主要解析の結果を示し，Part 2の最終患者が投与12カ月後の評価を完了した時点をデータカットオフ日（2019年9月6日）としたデータを含めた。Part 1の結果には，すべての患者に本剤を少なくとも12カ月投与した時点をデータカットオフ日（2019年1月9日）としたデータを含めた。更にPart 1では，すべての患者に本剤をPart 2の用量で少なくとも24カ月投与した時点であるデータカットオフ日（2020年1月15日）に更新したデータを含めた。

- BP39054 試験

  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（F. Hoffmann-La Roche社［以降，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，又はヌシネルセンナトリウム（以下ヌシネルセン），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。データカットオフ日時点で有効性の評価期間が十分であった患者数が限定的であったため，本試験の有効性のデータは本2.7.3には含めていないが，中間総括報告書を5.3.5.2-3及び5.3.5.2-4に示し，安全性のデータは2.7.4に含めた。

- BN40703 試験

  BN40703試験は，遺伝学的に SMA と診断されている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非盲検試験である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で[redacted]例が登録されており，登録は進行中である。例数が少なく，データも限られているため，本試験のデータは本申請における臨床データパッケージに含めていない。

表 2.7.3.1.1-1　実施中の SMA 患者を対象とした本剤の臨床試験の概要

試験番号：BP39056，開発のフェーズ：第 II/III 相，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：実施中，資料番号：5.3.5.2-1，5.3.5.2-2 試験デザイン：I 型 SMA 患者を対象とした2パート，シームレス[1]，非盲検多施設共同試験 Part 1：投与期間を24カ月とした非盲検用量漸増期間，続く最大3年間の非盲検継続投与期間[2] Part 2：投与期間を24カ月とした単群の非盲検投与期間，続く最大3年間の非盲検継続投与期間[2]			
対象集団	目的	用法・用量	例数
登録時1～7カ月齢の I 型 SMA 患者	Part 1：安全性，忍容性，薬物動態，薬力学，Part 2用の用量選択	経口，1日1回 Part 1： 最初の患者の開始用量：0.00106 mg/kg の単回投与 0.0106，0.04，0.08，0.2，0.25 mg/kg 1日1回投与 Part 2用の開始用量を決定後，治験実施計画書が変更され，すべての患者で0.2 mg/kg の用量に切り替えた。	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）
	Part 2：有効性，安全性，忍容性，薬物動態，薬力学	Part 2： 開始用量 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 2歳未満の患者では0.2 mg/kg，2歳以上の患者では0.25 mg/kg の用量に切り替えた。 Part 1及び Part 2の非盲検継続投与期間（24カ月間の投与後）における用量： Part 2用の用量（2歳未満の患者では0.2 mg/kg，2歳以上の患者では0.25 mg/kg の用量）	

試験番号：BP39055，開発のフェーズ：第 II/III 相，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：実施中，資料番号：5.3.5.1-1，5.3.5.1-2，5.3.5.1-3
試験デザイン：II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした2パート，シームレス[1]，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検多施設共同試験
Part 1：最低12週間の探索的用量設定二重盲検投与期間（本剤とプラセボの割付比2:1），続く24カ月までの非盲検投与期間，その後更に最大3年間の非盲検継続投与期間
Part 2：12カ月間の二重盲検投与期間（本剤とプラセボの割付比2:1），続く24カ月までの本剤投与期間，その後更に最大3年間の非盲検継続投与期間

対象集団	目的	用法・用量	例数
登録時2～25歳の II 型及び III 型の SMA 患者 Part 1：歩行可能又は歩行不能な II/III 型 SMA 患者 Part 2： II 型及び歩行不能な III 型の SMA 患者	Part 1：安全性，忍容性，薬物動態，薬力学，Part 2用の用量選択 Part 2：有効性，安全性，忍容性，薬物動態，薬力学	経口，1日1回 Part 1： 開始用量 12～15歳：プラセボ，3又は5 mg 2～11歳：プラセボ，0.02，0.05又は0.25 mg/kg 最低12週間の二重盲検投与期間の完了後，プラセボ群に割り付けられた患者は，各コホートで評価した用量での本剤投与に切り替えた。その後，Part 2用の用量を決定後，すべての患者で以下の Part 2用の用量に切り替えた。 Part 2： 体重20 kg 以上：5 mg 体重20 kg 未満：0.25 mg/kg プラセボ投与例では，12カ月間投与後に盲検下で本剤投与に切り替え，12カ月間投与した。 Part 1及び Part 2では，Part 2の用量を24カ月間投与後，非盲検継続投与期間に移行し，Part 2用の用量を継続して投与した。	Part 1：51例（2～11歳のグループ：31例，12～25歳のグループ：20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）

<table>
<tr><td colspan="4">試験番号：BP39054，開発のフェーズ：第 II 相，資料の位置づけ：参考資料，実施状況：実施中，資料番号：5.3.5.2-3，5.3.5.2-4
試験デザイン：BP29420試験に登録され，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，本剤の投与期間を24カ月とした単群の非盲検多施設共同試験</td></tr>
<tr><td>対象集団</td><td>目的</td><td>用法・用量</td><td>例数</td></tr>
<tr><td>6カ月齢～60 歳の I 型，II 型及び III 型の SMA 患者</td><td>安全性，忍容性，薬物動態，薬力学</td><td>経口，1日1回
開始用量：3 mg（12～60歳）
BP39056試験及び BP39055試験の以下の Part 2用の用量に変更した。
2歳以上60歳以下：
体重20 kg 以上：5 mg
体重20 kg 未満：0.25 mg/kg
6カ月齢以上2歳未満：0.2 mg/kg</td><td>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）</td></tr>
<tr><td colspan="4">試験番号：BN40703，開発のフェーズ：第 II 相，資料の位置づけ：本申請には含めず，実施状況：実施中
試験デザイン：遺伝学的に SMA と診断されている発症前の乳児を対象とし，本剤の24カ月の投与期間と継続投与期間を含む単群の非盲検多施設共同試験</td></tr>
<tr><td>対象集団</td><td>目的</td><td>用法・用量</td><td>例数</td></tr>
<tr><td>6週齢までに遺伝学的に SMA と診断されている発症前の乳児</td><td>有効性，安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学</td><td>経口，1日1回
目標曝露量の上限値である平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が2000 ng•h/mL を超えないように選択された用量</td><td>計画時最大例数：25例（10例は SMN2遺伝子を2コピー有するかつ複合筋活動電位［CMAP］が1.5 mV 以上）
登録例数：[redacted]例（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）</td></tr>
</table>

[1]BP39056試験及び BP39055試験は，いくつかの参加国では Part 1から Part 2へと運用上シームレスに移行した。

[2]BP39056試験の非盲検継続投与期間を，データカットオフ日以降に治験実施計画書を改訂し，3年に変更した。

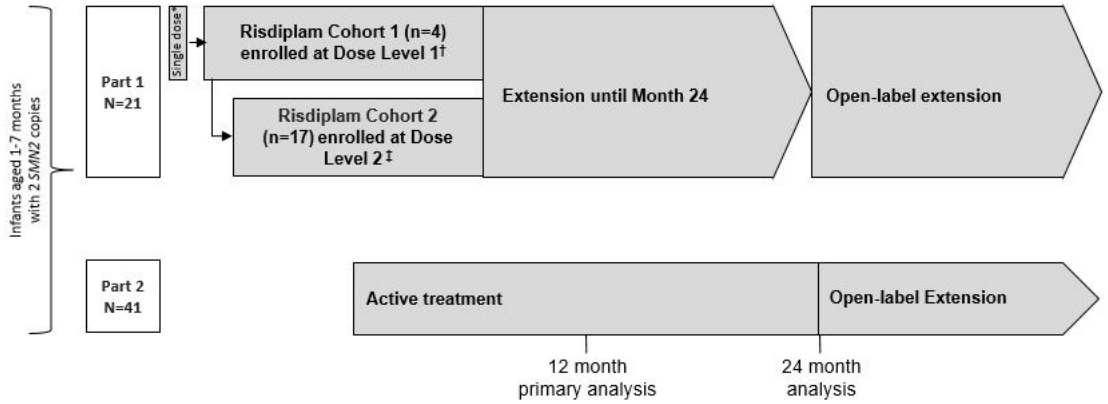
2.7.3.1.2 試験デザインと試験方法

2.7.3.1.2.1 有効性評価に用いた試験のデザインの主な特徴

2.7.3.1.2.1.1 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試験は2つのパートで構成され，両パートともに24カ月の投与期間とそれに続く非盲検継続投与期間が設定されている（図 2.7.3.1.2.1.1-1）。

図 2.7.3.1.2.1.1-1 BP39056試験の試験デザイン



*最初に登録された患者には，本剤を単回投与した。評価スケジュールに従い，約6週間後に，単回投与時の薬物動態データから，用量レベル1（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が700 ng•h/mL となる曝露量）を目標とする用量を選択し，1日1回の投与を開始した。

†コホート1には，本試験に登録した最初の3例（最初に本剤を単回投与した最初の1例を含む。全3例は用量レベル1を少なくとも12カ月間投与された。）及び Day 19に試験を中止した用量レベル1の登録例1例が含まれた。

‡コホート2には，用量レベル1として登録し，Day 83に用量レベル2（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が2000 ng·h/mL 以下となる曝露量）に増量した1例及び用量レベル2として登録した他の患者が含まれた。

BP39056試験の Part 1は登録時に1～7カ月齢の I 型 SMA 患者を対象とした非盲検用量漸増パートである。Part 1の主要目的は，I 型 SMA 乳児患者における本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の評価，並びに Part 2用の用量の選択である。

Part 1では，用量を漸増することとし，はじめに用量レベル1（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が700 ng•h/mL となる曝露量）を投与し，その後，用量レベル2（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が2000 ng•h/mL 以下となる曝露量）を投与した（詳細は2.7.3.1.2.3参照）。患者数や Part 1での投与された用量の詳細は，5.3.5.2-1 3.1項及び5項に示した。

Part 2用の用量は，Part 1の安全性，薬物動態及び薬力学のデータに基づき，内部モニタリング委員会が決定し，独立データモニタリング委員会が承認した。

その後，患者は継続投与期間に移行した。実施中の Part 1の継続投与期間では，有効性を評価し，その評価項目は Part 2における主要，副次的，及び探索的な評価項目と一致させた。Part 1に登録した患者は，Part 2には登録しなかった。

Part 2は Part 1で選択された用量における本剤の有効性を評価するための登録時に1～7カ月齢の I 型 SMA 患者を対象とした単群非盲検の実施中のパートであり，投与期間を24カ月とした。

I 型 SMA 患者の重症度，急速な症状の悪化，高い死亡率や病状を考慮し，本試験のいずれのパートにおいてもプラセボ対照群を設定しなかった。I 型 SMA 患者の自然歴は十分に確立されていることから，本試験には対照群を設定せず，自然歴のデータを本剤における達成の閾値（達成基準）を設定するために使用できると考えられた。BP39056試験で評価した主な有効性の評価項目における改善の臨床的意義を表 2.7.3.1.2.4.1-2に示した。本剤の有効性を解釈するために用いられた自然歴のデータの要約を2.7.3.1.2.5.1に示した。

自然歴研究からは，未治療のI型SMA患者は，主要評価項目に設定した支えなしでの坐位保持を達成できない。Bayley scales of infant and toddler development – third edition［BSID-III］粗大運動スケールの項目22の評価に基づく，支えなしでの5秒間の坐位保持をPart 2の主要評価項目として選択し，Part 1とPart 2の両方で評価したことからも，非盲検のデザインを採用したことは妥当と考えられた。本試験では，本評価項目は，訓練を受けた評価者により客観的に評価され，ビデオ録画され，中央評価機関で独立した他の2名のレビュー者が判定した。

2.7.3.1.2.1.2 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）

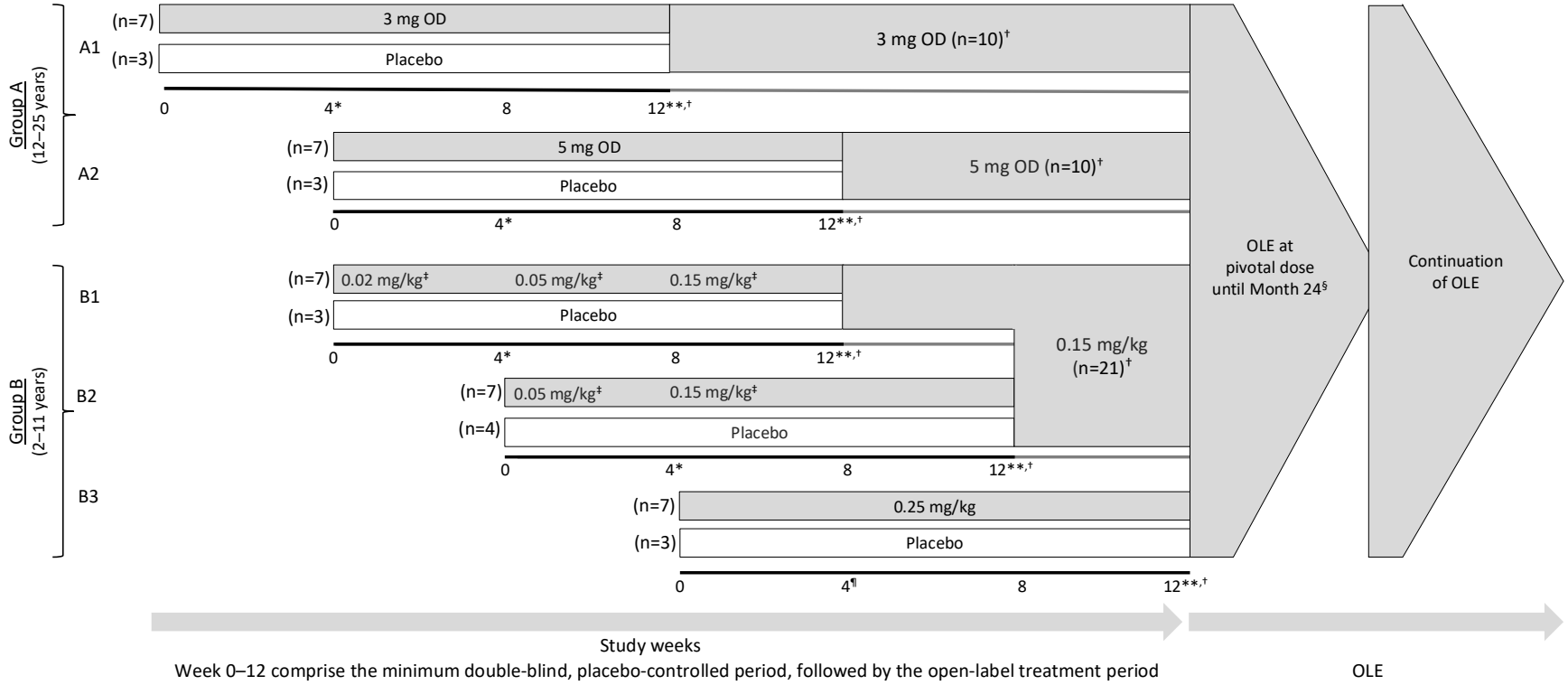
BP39055試験は2つのパートで構成され，両パートともに24カ月の投与期間とそれに続く非盲検継続投与期間が設定されている。

BP39055試験のPart 1は，II型及びIII型のSMA患者（歩行可能又は歩行不能な患者）を対象とした二重盲検プラセボ対照ランダム化デザイン（本剤とプラセボの割付比2:1）を用いた探索的な用量設定パートである（図 2.7.3.1.2.1.2-1）。Part 1の主要目的は，本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の評価，並びにPart 2用の用量の選択である。Part 1の主な有効性の評価項目は Part 2と同一であり，両パートで同じ方法で評価した。すべての評価項目は訓練された医師及び/又は理学療法士/作業療法士により実施された。Part 1には，広範なII型及びIII型のSMA患者において本剤を評価するため，歩行可能及び歩行不能な患者を登録した。

Part 1では，2.7.3.1.2.1.1に示したBP39056試験と同じ目標曝露量（用量レベル1及び2）を設定した用量漸増デザインを用い，年齢グループ（2～11歳又は12～25歳）による5つのコホートに患者を登録した。最低12週間の二重盲検投与期間の完了後，プラセボ群に割り付けられた患者は，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 1で得られた安全性，薬物動態及び薬力学のデータに基づいた Part 2に用いる用量の決定が独立データモニタリング委員会から支持された。Part 2用の用量を選択した後，Part 1のすべての患者には，選択された Part 2用の用量を非盲検継続投与期間に投与した。Part 1に登録した患者は，Part 2には登録しなかった。

Part 2は，2～25歳のII型及びIII型のSMA患者を対象とした二重盲検プラセボ対照ランダム化デザイン（本剤とプラセボの割付比2:1）を用い，Part 1にて選択された用量での有効性及び安全性を検証するパートであり，投与期間を24カ月とした（図 2.7.3.1.2.1.2-2）。はじめの12カ月間の二重盲検投与期間の完了後，プラセボ群に割り付けられた患者は，本剤投与に切り替えた。Part 2では，歩行不能な患者のみを登録し，運動機能が著しく低い患者に対する除外基準を設定することによって，より均質な患者集団における本剤の臨床的有効性を評価した。これにより，予想される運動機能の経時的変化の変動を最小限にし，治療効果を検出しやすくなると考えられた。Part 2の主要目的は，Part 1と同じ評価項目を用い，本剤の有効性を評価することである。

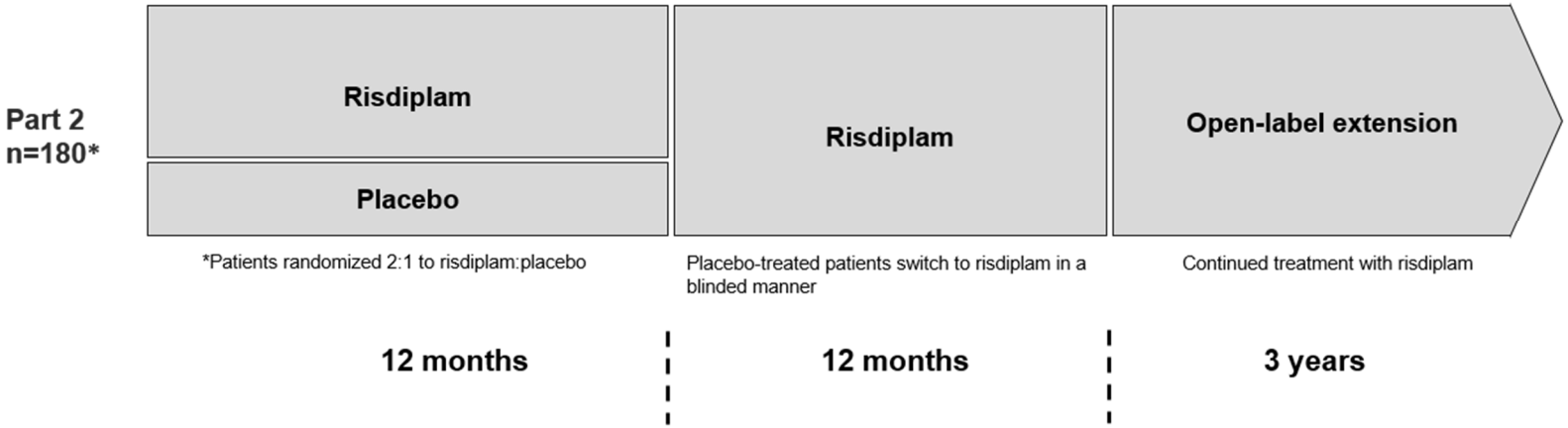
図 2.7.3.1.2.1.2-1　BP39055試験の Part 1の試験デザイン



OD：1日1回，OLE：非盲検継続投与期間
Week 0：各コホートの登録開始日，グレーの枠：本剤の投与期間であり，有効性と安全性の主な解析は本期間のデータに基づく。
Week 0～Week 12のグレー及び白抜きの枠：Day 1～Day 84（最低12週間の二重盲検投与期間）
*年齢グループごとに，開始用量を少なくとも4週間投与し，安全性及び忍容性が確認された後，次に高い用量のコホートに登録した。
**最低12週間の二重盲検投与期間を完了後に，非盲検投与期間に移行した。
†各コホートの最後の患者が12週間の二重盲検投与期間を完了次第，各コホートのすべての利用可能なデータをレビューした。プラセボ群に割り付けられた患者は，非盲検投与期間に各コホートにおいて評価した用量の本剤投与に切り替えた。プラセボ群に割り付けられた患者は，本剤に切り替える前に Week 17の規定の来院を完了し，Day 1か

ら再び評価スケジュールに従った。コホートB3には非盲検投与期間がなく，12週間の二重盲検投与期間の完了後すぐに非盲検継続投与期間に移行した。
‡コホートB1の開始用量（0.02 mg/kg）は，予測よりも低い曝露量であったため，コホートB2（0.05 mg/kg）を設けた。コホートB1の用量を0.05 mg/kgに増量した。更に薬物動態を評価し，コホートB1とコホートB2の両方の用量を0.15 mg/kgに増量した。
§Part 2用の用量を選択した後，選択した用量より低用量を投与されていたPart 1のすべての患者は，Part 2用の用量に切り替え，非盲検継続投与期間に安全性，忍容性及び有効性を評価した。コホートB3では，プラセボ群に割り付けられた患者は，最低12週間の二重盲検投与期間を完了後，本剤に切り替える前にWeek 17の規定の来院を完了し，非盲検継続投与期間に移行した。
¶最後のコホートの最後の患者が4週間の投与を完了した後，安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学をPart 2用の用量を選択する前に評価した。

図 2.7.3.1.2.1.2-2 BP39055試験のPart 2の試験デザイン



2.7.3.1.2.2 主な選択基準と除外基準

BP39056試験及びBP39055試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.1.2.2-1に示した。

表 2.7.3.1.2.2-1 有効性の評価に用いた試験の主な選択基準と除外基準

試験	BP39056試験	BP39055試験
主な選択基準		
年齢，性別	在胎期間が37～42週間で，登録時に28日齢（1カ月）～210日齢（7カ月）の男女	スクリーニング時に2～25歳の男女
SMA の診断	以下の条件を含めて，5番染色体長腕（5q）に変異がある常染色体劣性のSMA と確定診断されている。 ・*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複合ヘテロ接合体であることが遺伝学的に確認されている。 ・I 型 SMA に起因する病歴，徴候又は症状（すなわち筋緊張低下，深部腱反射の消失，及び/又は舌の線維束性収縮）が28日齢～3カ月齢で出現し，スクリーニング時点で（支えなしでは）独力で坐位を保持できない。	以下の条件を含めて，5q に変異がある常染色体劣性の SMA と確定診断されている。 ・*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。 ・II 型又は III 型 SMA に起因する臨床症状が認められる。
歩行状態	—	Part 1：歩行可能又は歩行不能な II 型又は III 型の SMA 患者 Part 2：II 型又は歩行不能な III 型の SMA 患者
呼吸状態	スクリーニング時点でまだ導入されていない場合，（治験責任医師が推奨する）治験期間中の非侵襲的換気療法の実施を検討する意思が患者の保護者又は介護者にある。	—
*SMN2*のコピー数	*SMN2*遺伝子を2コピー有することが中央検査機関により確認されている患者	—
主な除外基準		
呼吸状態，入院，疾患の状態	・侵襲的換気療法又は気管切開が必要な患者 ・人工呼吸器使用なしで低酸素血症がみられる患者 ・肺関連事象による入院を過去2カ月以内に経験した患者 ・SMA とは無関係の疾患が認められる患者	・侵襲的換気療法又は気管切開が必要な患者 ・脊柱側弯症に対する手術又は股関節固定術をスクリーニング前1年以内に受けた，又はスクリーニング後18カ月以内に予定している患者
前治療，併用治療	前治療/併用治療として *SMN2*を標的とす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又は遺伝子治療を治験又は診療の一部として受けたことがある/受けている。	前治療/併用治療として *SMN2*を標的とす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又は遺伝子治療を治験又は診療の一部として受けたことがある/受けている。

2.7.3.1.2.3 本剤の用法・用量

2.7.3.1.2.3.1 BP39056試験

BP39056試験の用量設定パート（Part 1）では，本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を用量漸増法により評価した。詳細は5.3.5.2-1 3.1.1項に示した。

Part 1に最初に登録された乳児には，目標曝露量である $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 700 ng•h/mL（用量レベル1）

の10分の1以下の曝露量となると予測される用量を単回投与した。その後，単回投与時の薬物動態データから，用量レベル1（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 700 ng•h/mL となる曝露量）を目標とする用量を選択し，1日1回の投与を開始した。

BP39056試験の Part 1では以下の2つの目標曝露量/用量のレベルを評価した。

- 用量レベル 1
  目標曝露量：平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 700 ng•h/mL（SMN 蛋白がベースラインから2倍に増加することが予測される曝露量）

- 用量レベル 2
  目標曝露量：平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng•h/mL 以下（最大限の SMN 蛋白の増加が得られると予測され，動物の毒性試験で観察された無毒性量（NOAEL）に相当する平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng•h/mL を上限とする曝露量）

Part 1では内部モニタリング委員会が用量の漸増及び用量の選択を決定した。

すべての乳児において，薬物動態データのモニタリングを頻回に行った。目標とする曝露範囲に到達するために，登録の進捗に伴い更新される薬物動態データに基づき，用量を調整した。用量調整は内部モニタリング委員会が決定した。

Part 2用の用量を選択した時点で利用可能なすべての薬物動態，薬力学及び安全性のデータに基づき，以下の Part 2用の開始用量が選択された。

- 登録時に 1 カ月齢超 3 カ月齢未満の患者：0.04 mg/kg を 1 日 1 回投与
- 登録時に 3 カ月齢以上 5 カ月齢未満の患者：0.08 mg/kg を 1 日 1 回投与
- 登録時に 5 カ月齢以上の患者：0.2 mg/kg を 1 日 1 回投与

すべての乳児の薬物動態は，臨床薬理学者により定期的にモニターされ，目標とする曝露範囲内（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng•h/mL 以下）に保たれるように用量を調整した。用量選択の方法の詳細は治験実施計画書に示し，用量選択のために用いたデータは2.7.2に示した。

BP39056試験の Part 1及び Part 2のすべての患者において，薬物動態データに基づき，2歳を目安に用量が調整され，以下の用量が投与されている。

- 2 歳未満の患者：0.2 mg/kg を 1 日 1 回投与
- 2 歳以上の患者：0.25 mg/kg（BP39055 試験の 2 歳以上の小児と同一の用量）を 1 日 1 回投与

2.7.3.1.2.3.2 BP39055試験

BP39055試験の用量設定パート（Part 1）では，本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を用量漸増法により評価した。詳細は5.3.5.1-1 3.1.1項に示した。

以下の2つの目標曝露量/用量のレベルを評価した。

- 用量レベル 1
  目標曝露量：平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 700 ng•h/mL（SMN 蛋白がベースラインから2倍に増加することが予測される曝露量）

- 用量レベル 2
  目標曝露量：平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng•h/mL 以下（最大限の SMN 蛋白の増加が得られると予測され，動物の毒性試験で観察された NOAEL に相当する平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng•h/mL を上限とする曝露量）

BP39055試験の Part 1では，用量漸増デザインを用いて患者を12～25歳の年齢グループの2つのコホート及び2～11歳の年齢グループの3つのコホートの計5つのコホートに登録し，12～25歳の年齢グループから投与を開始した（表 2.7.3.1.2.3.2-1）。

表 2.7.3.1.2.3.2-1 BP39055試験の Part 1における年齢と用量によるコホートの患者数

	用量レベル1[a]		用量レベル2[b]	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
グループ A（12～25歳）				
コホート A1（3 mg）	3	7	—	—
コホート A2（5 mg）	—	—	3	7
グループ B（2～11歳）				
コホート B1（0.02 mg/kg）[c]	3	7	—	—
コホート B2（0.05 mg/kg）[c]	4	7	—	—
コホート B3（0.25 mg/kg）	—	—	3	7

[a] 用量レベル1：目標曝露量である平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 700 ng•h/mL

[b] 用量レベル2：最大限の SMN 蛋白の増加が得られると予測されるが曝露量の上限値である平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng•h/mL は超えない曝露量

[c] コホート B1の開始用量（0.02 mg/kg）は，予測よりも低い曝露量であったため，用量レベル1を目標曝露量とした追加のコホート（コホート B2，0.05 mg/kg）を設けた。コホート B1の用量を0.05 mg/kg に増量した。更に薬物動態を評価し，コホート B1とコホート B2の両方の用量を0.15 mg/kg に増量した。

Part 1では内部モニタリング委員会が用量の漸増及び用量の選択を決定した。

Part 2用の用量を選択した時点で利用可能なすべての薬物動態，薬力学及び安全性のデータに基づき，以下の Part 2用の用量が選択された。この用量では，2～25歳の患者の平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が1690 ng•h/mL（95%信頼区間：1600～1780 ng•h/mL）になると予想され，年齢又は体重で分類されたいずれの患者集団においても曝露量の上限値を大幅に超えることはないと予想された。Part 2用の用量を選択した後，Part 1のすべての患者には，非盲検継続投与期間に Part 2用の用量を投与した。また，BP39055試験の Part 2で本剤を投与する際は，以下の用量を用いた。

- 体重 20 kg 以上の患者：5 mg を 1 日 1 回投与
- 体重 20 kg 未満の患者：0.25 mg/kg を 1 日 1 回投与

用量選択の方法の詳細は治験実施計画書に，用量選択のために用いたデータは2.7.2に示した。

2.7.3.1.2.4 有効性の評価項目

2.7.3.1.2.4.1 BP39056試験

本項では BP39056試験の Part 1及び Part 2における投与12カ月後の本剤の有効性を評価するために用いた主な項目を示した。未治療患者の自然歴と本試験の結果を比較するため，自然歴研究のデータも示した。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，頑健で標準化された同一の方法でデータを収集した。

BP39056試験の主な有効性の評価項目を表 2.7.3.1.2.4.1-1に示した。

表 2.7.3.1.2.4.1-1 BP39056試験の主な有効性の評価項目

運動機能及び発達のマイルストーン
• 投与12カ月後における支えなしで坐位を5秒間保持できた患者の割合（評価は BSID-III 粗大運動スケールの項目22に従う）[a] • 投与12カ月後における children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders（CHOP-INTEND）合計スコアが40以上に達した患者の割合 • 投与12カ月後における 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 • 投与12カ月後における Hammersmith infant neurological examination module 2（HINE-2）の評価で運動マイルストーンの反応例の割合[b] • 投与12カ月後の 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の割合 • 投与12カ月後の 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
生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間
• 投与12カ月後における長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合 • 投与12カ月後における生存していた患者の割合
栄養摂取
• 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 • 投与12カ月後における嚥下能力を有する患者の割合
尺骨神経の複合筋活動電位（CMAP）
• 投与12カ月後における 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
入院頻度
• 投与12カ月後における1患者年当たりの入院回数 • 投与12カ月後における入院しなかった患者の割合

[a]BSID-III 粗大運動スケールは，坐位の評価（Part 2の主要評価項目）から始めて，改変した順序で評価を実施した。

[b] 統計解析計画書に定義したように，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。改善は，「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点以上の低下と定義した。「自発的なつかみ」は定義には含めなかった。

BP39056試験の主な有効性の評価項目の概要をⅠ型 SMA の自然歴研究との比較に基づく臨床的意義とともに表 2.7.3.1.2.4.1-2に示した。

表 2.7.3.1.2.4.1-2　BP39056試験の主な有効性の評価項目の概要と臨床的意義

評価項目	臨床的意義
運動マイルストーン（BSID-III, HINE-2）	
BSID-III 粗大運動スケールは，静的な姿勢保持（定頸，坐位等），移動を含めた動的運動（ずり這い等），運動の質（足蹴り動作等），バランス及び運動プランニングを含む運動マイルストーンの達成を評価するために乳児に使用される妥当性が確認された評価尺度である。本尺度は，運動発達の遅延のリスクがある小児に広く使用されている[1]。72項目のそれぞれは，患者が実行できたか否かで0～1点で採点する。BP39056試験の Part 2の主要評価項目は項目22（支えなしで坐位を5秒間保持できる能力）により評価した。	本疾患の自然歴は確立している。未治療の I 型 SMA 患者は，支えなしでの坐位は達成できない[2),3),4)]。したがって，BP39056試験の有効性の主要評価項目である支えなしでの坐位の達成は，自然歴とは顕著に異なり，臨床的意義は明らかである。
HINE-2は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）を評価し，自然歴研究及び乳児型 SMA 患者を対象とした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きた[3),5)]。マイルストーンごとに3～5点の順序尺度で採点する。本尺度は，SMA の標準治療の実施時における運動マイルストーンの獲得の評価にも使用されていることからも，HINE-2が本患者集団において信頼性の高い評価項目であることが分かる[3)]。	自然歴研究[3)]によると，未治療の I 型 SMA 患者では HINE-2の重要な運動マイルストーンが十分に獲得又は維持されることはないため，これらのマイルストーンを達成することの臨床的意義は明らかである。
運動機能（CHOP-INTEND）	
CHOP-INTEND は，I 型 SMA 患者及び同様に脆弱な神経筋疾患の乳児に対する信頼性が高く，実施が容易な運動機能の評価尺度である。臨床でのモニタリングと臨床研究の両方において，本患者集団の運動能力を評価できる[6)]。 CHOP-INTEND には16項目が含まれ，各項目を0～4点で採点し，合計スコアの範囲は0～64点である。上肢及び下肢の自発運動，つかみ，寝返り，定頸などの能動的な運動と誘発される反射運動の両方を評価する。	I 型 SMA の自然歴研究では，ベースラインの CHOP-INTEND 合計スコアの平均値又は中央値は多くが33点未満であった。発症後，運動機能が徐々に喪失し，疾患の進行は CHOP-INTEND スコアの経時的な減少によって確認される[2),4),7)]。I 型 SMA の発症後の未治療患者の運動機能は極度に限定され，経時的に運動機能が低下していくため，CHOP-INTEND スコアの改善は，本患者集団において臨床的意義があると考えられる[6)]。
生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間	
BP39056試験では，死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間は，登録日から死因によらず死亡日又は長期人工呼吸管理開始日までの期間として評価した。長期人工呼吸管理は，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（二相性陽圧換気［BiPAP］など）又は連続21日超の挿管，又は気管切開と定義した。長期人工呼吸管理のイベントは，中央の独立した長期人工呼吸管理判定委員会が判定した。	I 型 SMA の自然歴として，呼吸機能の低下が挙げられ，この影響により生存期間が短縮する[2),4),7),8),9)]。多くの場合，非侵襲的換気（BiPAP など）の長期使用を含む換気補助を要する。未治療の I 型 SMA 患者の自然歴を考慮し，生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間により，本剤の有効性を評価した。

評価項目	臨床的意義
尺骨神経の CMAP	
CMAP 振幅は，運動神経刺激後に誘発されるすべての筋線維活動電位の合計を表し，訓練された医師により，手首（Part 1）又は肘（Part 2）の尺骨上最大神経刺激後の小指外転筋から標準化された方法で記録した。CMAP は，I 型 SMA における運動神経生理学及び疾患進行の予測・予後バイオマーカとなる可能性がある客観的評価である。	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[4)]。 CMAP 振幅の低下は疾患の進行と関連しており，運動神経疾患の進行を客観的に示す可能性がある[4),10),11)]。したがって，CMAP の陰性ピーク振幅がベースラインから0.3 mV 以上上昇した患者の割合を本剤のベネフィットを確認するために評価した。

BSID-III 粗大運動スケールは，坐位の評価（Part 2の主要評価項目）から始めて，改変した順序で評価を実施した。

BP39056試験では，BSID-III 粗大運動スケールの項目22の評価に従い，支えなしでの5秒間の坐位保持を Part 2の主要評価項目として選択し，Part 1と Part 2の両方で評価した。本評価項目のバイアスを最小限にするため，坐位の評価は，標準化された方法でビデオ録画され，訓練された治験実施施設の評価者に加え，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。

2.7.3.1.2.4.2 BP39055試験

本項では BP39055試験の Part 1及び Part 2における本剤の有効性を評価するために用いた項目を示した。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の両パートで同一であり，頑健で標準化された同一の方法でデータを収集した。BP39055試験の主な有効性の評価項目を表 2.7.3.1.2.4.2-1に示した。

表 2.7.3.1.2.4.2-1 BP39055試験の主な有効性の評価項目

運動機能
• 投与12カ月後の motor function measure（MFM）- 32 item version（MFM32）合計スコアのベースラインからの変化量 • 投与12カ月後の MFM32合計スコアにベースラインから3点以上の改善が認められた患者の割合 • 投与12カ月後の MFM32合計スコアの安定化又は改善（ベースラインからの変化量が0点以上）が認められた患者の割合 • 投与12カ月後の revised upper limb module（RULM）合計スコアのベースラインからの変化量 • 投与12カ月後の Hammersmith functional motor scale expanded（HFMSE）合計スコアのベースラインからの変化量
呼吸機能
• 投与12カ月後の努力肺活量（FVC）の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量
患者及び介護者の報告に基づく評価項目
• 投与12カ月後の患者及び介護者が報告した SMAIS 合計スコアのベースラインからの変化

量（Part 2のみ）

Part 2より前に開始したPart 1では，投与12カ月後に加え，投与24カ月後に評価した結果も示した。

1)　運動機能

BP39055試験では，運動機能をMFM32，RULM及びHFMSEの3つの臨床的に適切で，妥当性が確認された尺度で評価した。BP39055試験で用いた運動機能の評価項目の概要を臨床的意義とともに表 2.7.3.1.2.4.2-2に示した。

MFM32，RULM及びHFMSEの評価は，訓練を受けた評価者が，それぞれのユーザーマニュアルの指示に従って実施した。可能であれば，同じ評価者が試験を通して同一の患者を評価した。

表 2.7.3.1.2.4.2-2　BP39055試験の運動機能に関する主な評価項目の概要と臨床的意義

評価項目	臨床的意義
MFM32	
MFM32は，32項目が含まれており，6歳以上の患者で神経筋疾患における運動機能能力を評価するための妥当性が確認された信頼できる尺度である[12]。20項目からなるMotor function measure - 20 item version（MFM20）は，7歳未満の小児に使用されているが[13]，除外された12項目は日常生活に重要な機能を評価している。治療介入後の変化をとらえるためには，2～6歳の患者においても12項目を含めて評価することが適切であると考えられた。 2～5歳のSMAを含む神経筋疾患患者を対象にしたMFM32の信頼性（優れた内部整合性とtest-retestの信頼性）と妥当性が近年報告されている[14]。 MFM32の日常の活動に関連する32項目は，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つのドメインに分類される。各項目は0～3点で採点され，合計スコアを0～100のスケールに変換する（32項目の合計スコアを96で割り，100を掛ける）。100は機能障害がない状態であり，合計スコアが低いほど，より高度な機能障害を表す。	MFM32は手の遠位の細かい運動から立位や移動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臨床的に適切な尺度である。したがって，歩行可能な患者から，病状が進行した歩行不能な患者まで幅広い患者を評価できる。MFM32は，SMAの病状の進行のさまざまな段階にある患者を評価できる。したがって，II型及びIII型の幅広いSMA患者を登録したBP39055試験における運動機能の評価にはMFM32が適していると考えられた。 MFM32の3点の改善は，新しい機能の獲得（0から3）又はいくつかの機能の改善のいずれかに解釈できる。機能に関する能力の変化が小さい又は安定していることが意味があるとされていることから[15),16),17)]，3点の改善は明確なベネフィットを示している。 一方，5.7～59歳のI～III型のSMA患者を対象とした自然歴研究では，MFM32合計スコアは経時的に低下し，II型では年間で0.9点，III型では年間0.6点の低下がみられた[18)]。したがって，改善に加えて，本患者集団では安定も臨床的に意義がある。 SMA患者は機能に関する能力の安定が意味があると考えている[15),16),17)]。
RULM	
RULMは，SMA患者の上肢の運動能力を評価するための尺度であり，優れた信頼性と妥当性が	SMA患者における上肢の機能の維持は，食事，洗浄，着替えなどの重要な日常活動の自立性を保証するために特に重要である。更に，RULMには，HFMSE及びMFM32では捉

評価項目	臨床的意義
確認されている[19]。 RULM は通常 HFMSE（手の細かい運動，手首，肘の機能は評価しない）とともに使用し，上肢の能力の変化から，より脆弱な SMA 患者の変化をとらえる。RULM は，日常活動を上肢能力の維持に依存している歩行不能な患者の評価に特に重要である。 RULM には，肩，肘，手首及び手の機能を評価する19項目が含まれる。18項目は0～2点で，1項目は0～1点で採点され，合計スコアは0～37点であり，スコアが高いほど上肢の機能が優れていることを表す。	えられない上肢の強さに関連する項目が含まれる。物を持ち上げる力の向上は，患者が自身での食事や自宅での独立した生活に役立つため，日常生活の重要な側面である。病状が進んだ歩行不能な患者にとって，細かい運動能力は社会的なつながり（電話やコンピューターの使用など）や車椅子の操作に不可欠である。したがって，本患者集団において，上肢の機能を評価することは非常に重要である。 自然歴研究では，2.7～49.7歳の II 型及び III 型の SMA 患者における RULM 合計スコアの平均変化量は12カ月間で−0.4であった[20]。 患者と介護者は，RULM の安定化と小さな改善が日常生活に意義のある影響を与えると報告している[15]。RULM 合計スコアの2点又は3点の改善の閾値が HFMSE の経験に基づき提案されている[20]。
HFMSE	
HFMSE は，2歳以上の II 型及び III 型の SMA 患者の運動機能の能力を評価するために開発された[21]。HFMSE は小児の SMA 患者において尺度特性が十分に確立されている[21,22]。HFMSE を作成するため，Hammersmith functional motor scale （HFMS）に追加された13項目は，特に歩行可能な患者を対象としている[23]。HFMSE には，起立，移動，歩行，近位筋及び体幹筋の機能を含む重要な機能の能力を評価するために設計された33項目が含まれる。各項目は，0～2点で採点され，合計スコアは0～66点となり，高いほど優れた機能を表す。	HFMSE は II 型及び III 型の SMA 患者の評価に広く使用されており，坐位，寝返り，ずり這いや蹴りに関連する移動，立位/歩行を評価する臨床的に適した項目が含まれる。脆弱で車椅子を使用する歩行不能な患者に重要な機能である手，手首又は肘の細かい運動機能を評価する項目は含まれない。 自然歴研究では，平均11.3歳（標準偏差9.4歳）の II 型及び III 型の SMA 患者における HFMSE 合計スコアの平均変化量は12カ月後で0.08，24か月後で−0.24，36カ月後で−2.31であり，経時的な低下を示した[24]。別の自然歴研究では，2.5～55.5歳の II 型及び III 型の歩行可能及び歩行不能な SMA 患者における HFMSE 合計スコアの12カ月後の平均変化量は，歩行不能な患者全体では−0.57，5歳未満では+0.04，5歳以上15歳未満では−0.96，15歳以上では−0.35であった[25]。 患者と介護者は，HFMSE の安定化と小さな改善が日常生活に意義があることを報告している[15]。HFMSE の改善の閾値として，3点が特に病状が進行した患者にとって顕著な改善と考えらえる[26]。 臨床的に意義のある変化を評価した最近の研究では，clinical global impression of change anchor-based method を用い，1年間で2点の変化が臨床的に重要な最小の変化と考えられた[27]。

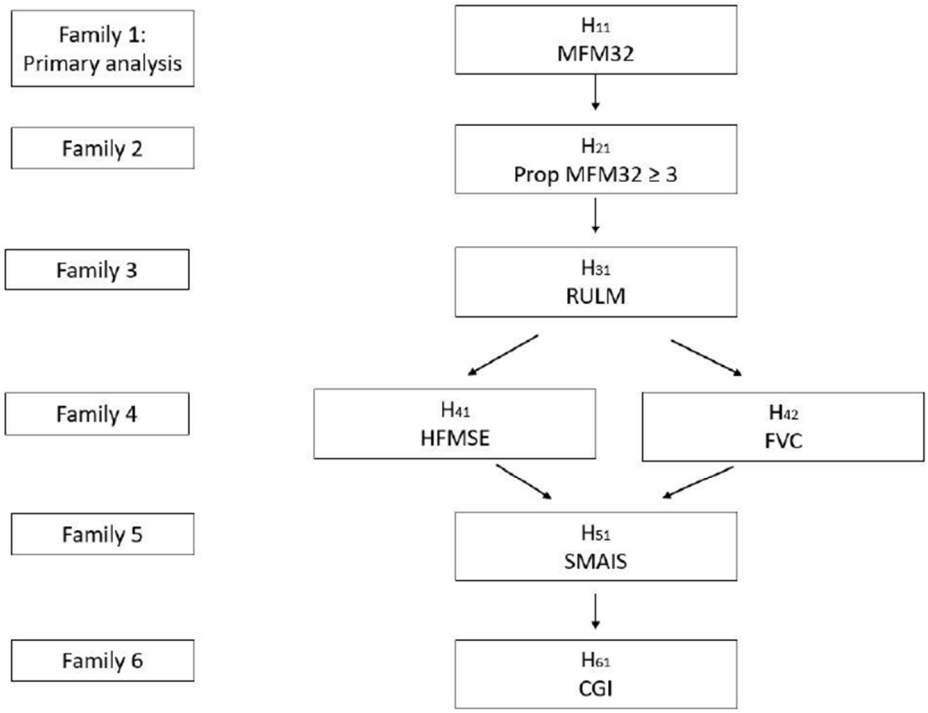
BP39055試験の対象集団における運動機能の評価には，MFM32が最も適切な評価尺度であると考えられた。MFM32は，より病状が進行した患者を評価するのに適している[23,28]。RULM は，上肢の運動機能に関連する更なる重要な情報を得ることができ，脆弱で歩行不能な車椅子を使用した患者集団の評価に特に適している。

MFM32には，HFMSE により評価されない遠位運動機能に関連する項目が含まれ，より広い範囲の能力を評価できる。したがって，歩行不能及び歩行可能な患者における障害の重症度にかかわらず，MFM32による評価は適していると考えられたため，BP39055試験の Part 2の主要評価項目として MFM32を選択した。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[29]。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。

BP39055試験には，これまでにSMA患者を対象に実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験と比較し，最も幅広い患者集団が含まれた。登録された患者の登録時年齢は2～25歳，本剤の最初の投与時までの罹病期間は最大23年であり，高度な拘縮や側弯症などのSMAに関連する合併症を有する患者が登録された。このような幅広い患者集団を評価するため，BP39055試験のPart 2における評価項目の階層的な検定では，MFM32に関連する評価項目を上位の階層に事前に配置し，続いてRULMに関連する評価項目，HFMSEに関連する評価項目の順に配置した（図 2.7.3.1.2.4.2-1）。

図 2.7.3.1.2.4.2-1 有効性の評価項目の検定の階層（BP39055試験のPart 2）



CGI：Clinical Global Impression，FVC：forced vital capacity，
HFMSE：Hammersmith Functional Motor Scale Expanded，MFM：Motor Function Measure，
RULM：Revised Upper Limb Module，SMAIS：SMA Independence Scale.

2) 呼吸機能

BP39055試験では，ランダム化時に6～25歳の患者に対して，FVC，1秒量（FEV_1）及び咳嗽時最大呼気流速（PCF）により肺機能を評価するため，手持ち式スパイロメトリーを実施した。また，鼻腔吸気圧（SNIP）はすべての患者で評価した。最大吸気筋力（MIP）及び最大呼気筋力（MEP）は6～25歳の患者（Part 2のみ）で評価した。これらの呼吸機能に関する結果の詳細はBP39055試験の版総括報告書（5.3.5.1-2）に示した。本2.7.3では，本疾患の筋力低下による肺機能の変化を反映する最適なパラメータとして，FVCの予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量のみを示した。

3) 患者及び介護者の報告に基づく評価項目

SMAISは，機能に関連した自立性を評価するため，Roche社がSMA患者とその介護者とともに開発した。SMAISは，重要な日常の活動のために必要な自立性のレベルを評価する。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[30)]。した

がって，SMA 患者を対象とした臨床試験における治療のベネフィットを評価するためには，時間の経過にともなうこれらの変化を捉えることができる標準化された患者及び介護者の報告に基づく評価尺度を使用することは適切であると考えられた。

SMAIS は29項目が含まれ，BP39055試験の Part 2では12歳以上の患者と2～25歳の患者の介護者により評価された。29項目の内22項目は上肢の能力及び関心の概念の評価を重視し，入浴/衛生，着替え，飲食，物体の持ち上げと移動，及びその他の活動が含まれる。残りの7項目は，下肢の能力及び近位/軸方向の動きを重視し，移動，家事，及び買い物が含まれる。

SMAIS の各項目は0～4点で評価したが，解析では0～2点に変換し，スコアを合計した。スコアが高いほど自立性が高いことを示す。

2.7.3.1.2.5 非介入試験による SMA の自然歴データ

2.7.3.1.2.5.1 I 型 SMA

I 型 SMA 患者の臨床的表現型は文献等で知られており，主要な運動マイルストーンの発達の遅れが SMA の病型の診断の指針に用いられる。6カ月齢以内に症状が現れ，支えなしで坐位を保持できないときに I 型 SMA と診断される。したがって，この I 型の定義により，I 型 SMA 患者は，疾患修飾療法なしでは支えなしで坐位を保持することはない。

BP39056試験では対照群を設定していないため，主な有効性の結果を，類似した I 型 SMA 患者の患者集団の外部データの結果と注意深く比較した。未治療の I 型 SMA 患者の自然歴に関する外部データにより，疾患進行に関する以下の特徴が確認された。

- 支えなしで坐位を保持できない[2),3),8),31)]。
- 診断時の CHOP-INTEND スコアの平均値は低く，その後徐々に低下し，時間とともに運動機能が失われる[2),4),7)]。
- CHOP-INTEND 合計スコアが経時的に改善することはない[32)]。
- 発症後に CHOP-INTEND 合計スコアが 40 を超えることはほぼない[2),4),7)]。
- HINE-2 で評価される重要な運動マイルストーンは，部分的にさえ達成されることはほぼなく，疾患の進行とともに急速に失われる[3)]。
- 生存期間は非常に短く，換気補助及び栄養補助なしで 2 歳を超えることはほぼない[2),4),8)]。
- 呼吸機能及び嚥下/延髄機能は，疾患の進行の一部として経時的に悪化する[2),7),8),26)]。
- 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[4)]。
- 主に頻繁な入院と呼吸器及び栄養に関する合併症のために，保健医療のリソースを大量に使用する[33),34)]。

2.7.3.1.2.5.2 II 型及び III 型の SMA

BP39055試験の検証パートである Part 2では，12カ月間の二重盲検投与期間を設け，本剤の Part 2用の用量における有効性をプラセボ群と比較した。未治療の SMA 患者の自然歴を評価した研究に基づき，主な有効性の評価項目における臨床的に意義があると考えられる変化の閾値を設定した（表 2.7.3.1.2.4.2-2）。

2.7.3.1.2.6 解析手法とデータの表示方法

BP39056試験と BP39055試験の解析方法を以下に示した。両試験では，試験の対象集団，デザイン及び評価項目が異なるため，有効性のデータは試験ごとに解析し，統計学的な統合解析は行わなかった。

2.7.3.1.2.6.1 BP39056試験

BP39056試験の Part 1及び Part 2では，intent-to-treat（ITT）集団（本剤を投与されたか否かにかかわらず，登録されたすべての患者の集団）をすべての有効性の主要な解析対象集団とした。

検証パートである Part 2の有効性の結果を，未治療の I 型 SMA 患者の自然歴のデータに基づき定義した達成基準と比較した。各評価項目の達成基準と設定の根拠となるデータの詳細は統計解析計画書に示した。

Part 2は，主要評価項目とした投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合（BSID-III 粗大運動スケールの項目22で評価）が達成基準である5%より高いかを検定するように設計した。この5%の閾値は，本剤を投与された患者にみられる効果が，本疾患の自然歴から予測されるものよりも大きいという十分な信頼性を確保するように設定した。片側5%の有意水準での正確二項検定に基づき，41例中最低6例が投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持できた場合に統計学的に有意な結果が得られる。Part 2では，41例中6例が達成した場合（14.6%，［90%信頼区間：6.6%～26.9%］），Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側90%信頼区間の下限が閾値である5%を超える。

投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合を算出する際は，坐位を達成できなかった患者，以前に達成した坐位を維持しなかった患者，試験中止例又は死亡例を無反応例とみなした。主要解析には独立した中央評価の判定を採用した。

死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間は，本試験への登録日から死亡日（原因を問わない）又は長期人工呼吸管理の開始日のいずれか早い方までの期間（月単位）と定義した。解析のためのデータカットオフ日までに死亡又は長期人工呼吸管理開始が報告されなかった患者は，データカットオフ日前に長期人工呼吸管理を受けずに生存していることが確認された最後の日をもって打ち切りとした。

以下の投与12カ月後の有効性の評価項目に合致した患者の割合を90%信頼区間とともに示し，いくつかの評価項目では，自然歴を基に設定した達成基準と両側90%信頼区間の下限を比較した（片側5%の有意水準の検定に対応）。

- 支えなしで坐位を 5 秒間保持できた患者の割合
- 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
- 生存していた患者の割合
- 経口摂取能力を有する患者の割合
- 嚥下能力を有する患者の割合
- 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
- 入院しなかった患者の割合

Part 2では，評価項目間での多重性を制御するため，主要評価項目及び上に示した上位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，続く下位の検定を行うこととした。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。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。

評価時点において，これらのマイルストーンを達成しなかった患者，以前に達成したマイルストーンを保持しなかった患者，試験中止例又は死亡例を無反応例とみなした。

患者年当たり入院回数（理由によらない）とその90%信頼区間も示した。更に，投与12カ月後の HINE-2の各運動マイルストーンを達成した患者数と割合，死亡又は長期人工呼吸管理開

始までの期間の Kaplan-Meier 曲線を示した。

Part 1では，仮説検定は実施しなかった。ただし，Part 2用の統計解析計画書に記載した達成基準と Part 1の結果を探索的に比較した。Part 1においても，21例中少なくとも4例が達成した場合（19.0%［90%信頼区間：6.8%～38.4%］），両側90%信頼区間の下限が閾値である5%を超え，同様の信頼性が得られる。

2.7.3.1.2.6.2 BP39055試験

BP39055試験の Part 1及び Part 2では，ITT 集団（治験薬を投与されたか否かにかかわらず，ランダム化されたすべての患者の集団）を Part 1の MFM32の解析を除いたすべての有効性評価項目の主要な解析対象集団とした。Part 1では，MFM20の評価をいずれかの時点で誤って実施した患者を ITT 集団から除いた集団を，すべての MFM32の解析に用いる解析集団（MFM 解析集団）とした。本2.7.3に示した Part 1の有効性の解析では，用量にかかわらず，本剤の初回投与以降の全投与期間のデータを用いた。

治験実施計画書に従い，すべての患者はすべての来院時に MFM32の評価を実施することとした。しかしながら，Part 1の7例では，MFM20の評価をベースライン及びその後の来院時に誤って実施した。MFM20の評価をいずれかの時点で実施した患者を除いた結果が本剤の真の効果を示すと考えられたため，Part 1における MFM32の解析は MFM 解析集団を用いて実施した。

Part 1の有効性の解析は，年齢グループ（2～11歳及び12～25歳）ごと及び全体で時点ごとに記述的に示した。投与12及び24カ月後における MFM32及び RULM の合計スコアのベースライン（用量にかかわらず，初回投与前の最後の測定値）からの平均変化量を95%信頼区間とともに示し，記述的に要約した。更に，投与12及び24カ月後における MFM32合計スコアの変化量が0点以上及び3点以上であった患者の割合並びに RULM 合計スコアの変化量が0点以上及び2点以上であった患者の割合を95%信頼区間とともに示した。

検証パートである Part 2の主要評価項目は投与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とした。副次的評価項目には，12カ月後における RULM，HFMSE 及び SMAIS の合計スコア並びに FVC の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量を含めた。投与12カ月後における MFM32合計スコアの変化量が0点以上及び3点以上であった患者の割合並びに RULM 合計スコアの変化量が0点以上及び2点以上であった患者の割合も群間で比較した。Part 2における他の副次的評価項目は統計解析計画書に示した。

Part 2における投与12カ月後の各評価尺度の合計スコアや FVC の予測値に対するパーセントの最高値の変化量の解析は，投与12カ月後までに収集されたすべてのデータを使用し，変化量を目的変数とした mixed model repeated measures（MMRM）解析を実行した。投与12カ月後の変化量の調整済み平均とその群間差を95%信頼区間とともに示した。患者の割合に関する評価項目は，ロジスティック回帰モデルを用い，オッズ比を95%信頼区間とともに示した。

主要評価項目及び6つの主な副次的評価項目は，群間差を比較するための複数の仮説検定の第1種の過誤を制御するため，ゲートキーピング法を6つのファミリーに分類される7つの帰無仮説に適用した（図 2.7.3.1.2.4.2-1）。階層的な検定の手順の詳細は統計解析計画書に示した。階層的な検定に含めたすべての評価項目に，調整前と調整後の P 値の両方を示した。調整前の P 値は，項目ごとに有意水準を0.05とした検定を実施したときの P 値であり，調整後の P 値は，評価する階層からそれより上位のすべての評価項目の P 値に基づき算出した P 値である。主要評価項目は，階層的な検定の最上位の評価項目であるため，主要評価項目の調整前の P 値と調整後の P 値は一致する。

階層的な検定に含まれていない他の副次的評価項目は，多重性を調整せずに，有意水準を0.05とした検定を探索的に実施し，調整せずに P 値を示した。

年齢（2～5歳，6～11歳，12～17歳，18～25歳）や SMA の病型（II 型，III 型）などの部分集団で検討した部分集団解析を実施した。

統計手法の詳細は，BP39055試験の Part 1及び Part 2用の統計解析計画書に示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

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。BP39056試験の検証パートである Part 2及び用量設定パートである Part 1の有効性の結果をそれぞれに2.7.3.2.1及び2.7.3.2.2に示し，BP39055試験の検証パートである Part 2及び用量設定パートである Part 1の有効性の結果をそれぞれに2.7.3.2.3及び2.7.3.2.4に示した。

2.7.3.2.1 BP39056試験の Part 2

（評価資料：5.3.5.2-2）

2.7.3.2.1.1 試験対象集団

BP39056試験の Part 2に10カ国（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）から計41例の I 型 SMA 患者が登録され，すべての患者に本剤が投与された。データカットオフ日時点では，Part 2の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。

Part 2に登録された41例の内，女性は22例（53.7%），男性は19例（46.3%）であった。登録時の年齢の中央値は5.3カ月（範囲：2.2～6.9）であり，41例中22例（53.7%）は5カ月超であった。診断時年齢の中央値は2.8カ月（範囲：0.9～6.1）であり，発症時年齢の中央値は1.5カ月（範囲：1.0～3.0）であった。ベースラインの年齢に対する体重は，WHO Child Growth Standards と比較し，大部分の患者（29/41例，70.7%）で50パーセンタイル以下であり，中央値は24.0パーセンタイル（範囲：0.2～99.0）であった。ベースラインの年齢に対する身長は，大部分の患者（26/41例，63.4%）で50パーセンタイルを上回り，中央値は66.2パーセンタイル（範囲：0.3～100）であった。

すべての患者は選択基準のとおり，*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。

ベースラインの中央値（範囲）は，BSID-III 粗大運動スケールは2.0（0.0～8.0），CHOP-INTEND 合計スコアが22.0（8.0～37.0），HINE-2合計スコアが1.0（0.0～5.0），CMAP が0.2 mV（0.0～0.8）であった。

データカットオフ日時点では，Part 2に登録された患者の本剤の投与期間の中央値は15.2カ月（範囲：1.6～20.1）であった。

詳細は5.3.5.2-2 4.5項に示した。

2.7.3.2.1.2 有効性

BP39056試験の Part 2に登録された患者の主な有効性の評価項目の結果を表 2.7.3.2.1.2-1に示した。本剤の投与により，運動マイルストーン，運動機能，生存期間，人工呼吸器不使用生存期間における臨床的に意義のある改善がみられた。また，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。

BP39056試験の Part 2の結果は，利用可能な自然歴研究のデータ（2.7.3.1.2.5参照）と比較し，本剤の顕著な効果を示すものであった。

表 2.7.3.2.1.2-1 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%)	—	—

[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。

[e] 2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]

2.7.3.2.1.2.1 運動機能と発達のマイルストーン

投与12カ月後において，BSID-III粗大運動スケールの項目22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%）であり，自然歴に基づき事前に定義した達成基準（5%）と比較し，統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.2.1.2-1）。

本剤の投与により，運動発達の顕著な改善がみられた。Part 2で得られたこれらの結果は，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とは顕著に異なるため[2),3),8),31)]，本剤の投与による臨床的に意義のある改善であると考えられた。椅子に座ることが可能になることで，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るようになる。これは，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とって重要であるため，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。

運動マイルストーンの改善は，HINE-2による評価からも確認された。HINE-2による投与12カ月後における運動マイルストーンの反応例（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患者と定義）の割合は78.0%（32/41例，90%信頼区間：64.8%～88.0%）であり，自然歴に基づき事前に定義した達成基準（12%）と比較し，統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.2.1.2-1）。この運動マイルストーンの反応例の割合は，HINE-2で評価される重要な運動マイルストーンが部分的にさえ達成されることはほぼなく，疾患の進行とともに最終的に失われるという自然歴[3)]とは顕著に異なる。

- 定頸

  ベースラインでは，1例（2.4%）が常に頭を直立にすることができ，4例（9.8%）が頭をぐらつくが直立にすることができ，残りの36例（87.8%）は頭を直立にすることが全くできなかった。投与12カ月後には，18例（43.9%）が常に頭を直立にすることができ，13例（31.7%）は頭をぐらつくが直立にすることができた。自然歴研究においては，生存率改善のためのSMAに対する標準療法を実施後でさえ，常に頭を直立にすることができたI型SMA患者は認められなかった[3)]。以上，完全な定頸が得られたことから，本剤のベネフィットが示された。

- 座る

  ベースラインでは，すべての患者は座ることができなかった。投与12カ月後には，4例（9.8%）が坐位時に回転でき，6例（14.6%）が安定した坐位を達成し，8例（19.5%）は自分自身を支えて座り，7例（17.1%）は腰を支えると座ることができた。これらの結果は，BSID-III粗大運動スケールの項目22に従った結果と高い一貫性がみられた。I型SMA患者の自然歴研究によると，未治療の患者での本項目は0点であり[3)]，いかなる改善も自然歴と明確に異なっている。

- 寝返る，立つ及び歩く

  ベースラインでは，1例が側面に寝返ることができた。投与12カ月後には，寝返りは23例（56.1%）が達成し，内4例（9.8%）は仰向けからうつ伏せに寝返りができ，6例（14.6%）はうつ伏せから仰向けに寝返りができ，13例（31.7%）が側面に寝返ることができた。ベースラインでは，すべての患者は立つことや歩くことはできなかったが，投与12カ月後には「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が9例（22.0%），「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が1例（2.4%）認められた。I型SMA患者の自然歴研究によると，HINE-2によって評価されたすべての患者において，これらの運動マイルストーンのスコアは0点であり[3)]，これらの結果は自然歴と異なっていた。

以上，HINE-2の結果から，未治療では通常得られない又は失われるであろう，完全な定頸，

寝返り，「立つ」の項目の評価において体重の支持，「歩く」の項目の評価時において地面の蹴り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。これらから，本剤投与によるⅠ型 SMA 患者の運動発達に対するベネフィットが確認された。特に，完全な定頸を達成する能力は，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身の安定性にとって必須である。支えなしで座ることができないことに加え，寝返りできないことは，本領域の一部の専門家によってⅠ型 SMA の定義の一部と見なされている[35]。

CHOP-INTEND によって，運動機能の改善についても評価した。本試験では，投与12カ月後の CHOP-INTEND 合計スコアが40以上に達した患者の割合を評価した。このスコアは，未治療の患者が発症後に達成することはほとんどないため，臨床的に意義のある高い閾値であると考えた[2),4),7)]。更に，このスコアの達成は，健康な小児の発達の初期の数カ月間において期待されるスコアである[4)]。投与12カ月後の 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，自然歴に基づき事前に定義した達成基準（17%）と比較し，統計学的に有意に高かった。

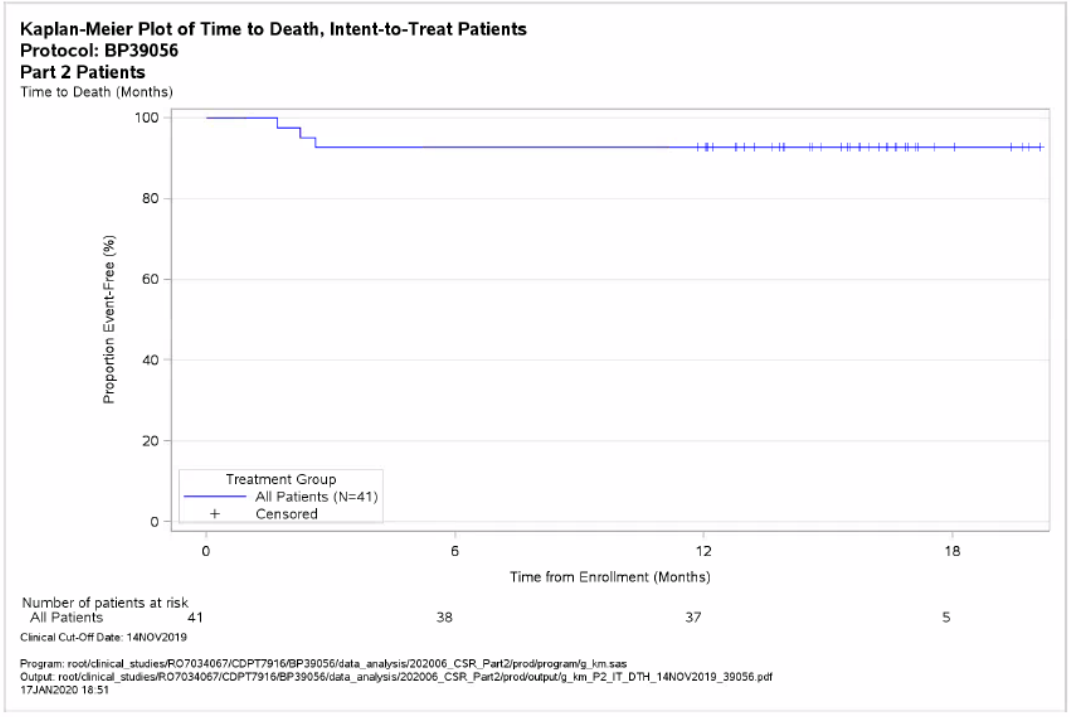
投与12カ月後の CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから4点以上上昇した患者の割合は90.2%（37/41例，90%信頼区間：79.1%～96.6%）であり，自然歴に基づき事前に定義した達成基準（17%）と比較し，統計学的に有意に高かった。投与12カ月後に生存していた38例における本割合は97.4%（37/38例）であった。未治療のⅠ型 SMA 患者では，運動機能が低下し，時間とともに急速に機能を失い，発症後に CHOP-INTEND が4点以上改善することはまれである[2),4),7),32)]。

2.7.3.2.1.2.2 死亡又は長期人工呼吸管理

投与12カ月後に生存していた患者の割合は92.7%（38/41例，90%信頼区間：82.2%～97.1%）であり，自然歴に基づき事前に定義した達成基準（60%）を満たした（表 2.7.3.2.1.2-1，図 2.7.3.2.1.2.2-1）。同様に，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85.4%（35/41例，90%信頼区間：73.4%～92.2%）であり，自然歴に基づき事前に定義した達成基準（42%）と比較し，統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.2.1.2-1，図 2.7.3.2.1.2.2-2）。死亡例3例は投与開始後3カ月以内に死亡し，別の3例は長期人工呼吸管理を受けた。死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間の中央値は，事象が発生した患者が少ないため，推定できなかった。3例の長期人工呼吸管理の実施は，疾患末期を示すものではなく，3例とも投与12カ月後の CHOP-INTEND 合計スコアは改善していた。長期人工呼吸管理の実施理由は，重篤な有害事象の治療のための挿管期間の延長（本患者は後に抜管され，投与12カ月後には自発呼吸していた），重篤な有害事象の治療のための経口挿管の実施が困難であることによる気管切開，及び再発性の呼吸器に関する重篤な有害事象と挿管/抜管の繰り返しに関連する声帯麻痺によるものであった。人工呼吸器不使用で13.6カ月齢を超えて生存することが期待される患者は約25%と報告されている[2)]。本試験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，自然歴とは顕著に異なり，臨床的に意義がある。

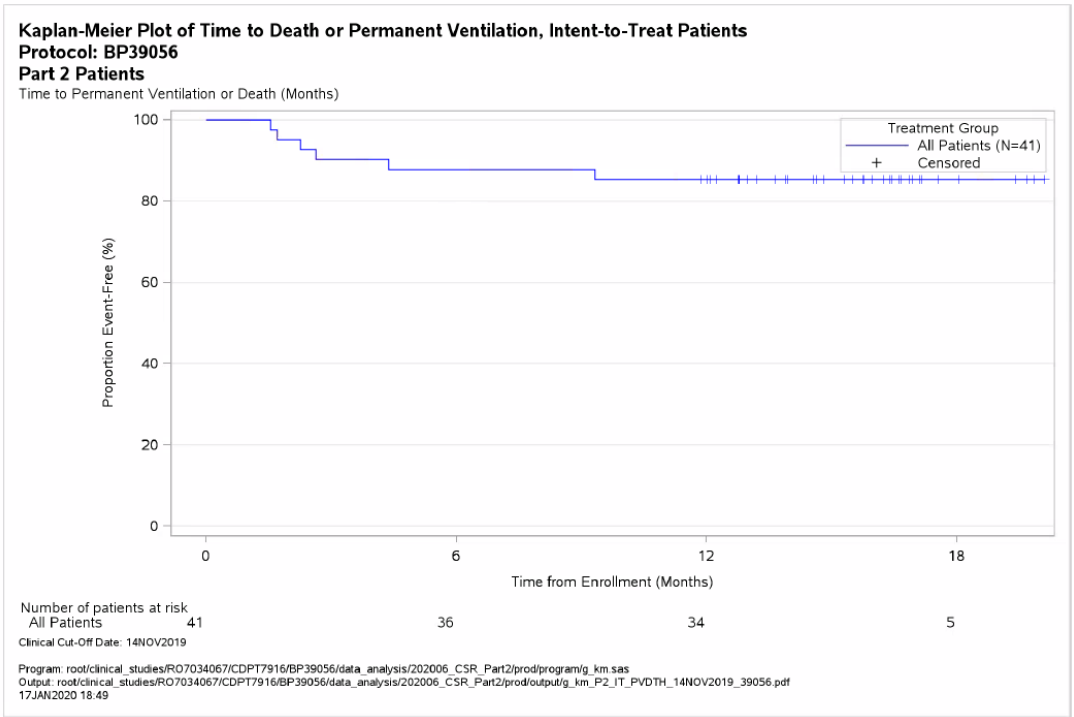
未治療の乳児型 SMA 患者は呼吸器合併症を含む SMA に関連する合併症により死亡することが多い。呼吸筋の進行性の脱力により，再発性肺感染症及び呼吸不全のリスクが増加し，最終的には慢性的な換気補助が必要となる。このような合併症から，自然歴として，2歳以下で死亡に至ることが多い[2),3)]。換気補助や栄養補助に関するガイダンスを含む SMA の管理方法が過去10年間で改善したことにより，疾患修飾療法未治療のⅠ型 SMA 患者の生存期間が延長したが，本患者集団の死亡率は依然として高い[2),3),4)]。

図 2.7.3.2.1.2.2-1 死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線（BP39056試験の Part 2）



[5.3.5.2-2 Figure 8を再掲]

図 2.7.3.2.1.2.2-2 死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線（BP39056試験の Part 2）



[5.3.5.2-2 Figure 7を再掲]

2.7.3.2.1.2.3 嚥下と栄養摂取

乳児型 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/カロリーの補給のための経口栄養摂取の困難さや誤嚥リスクの高さ）を予防することを目的として栄養補給補助（チューブ留置）を必要とすることが多い[7),26)]。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。

投与12カ月後に経口摂取能力を有する患者の割合は82.9%（34/41例，90%信頼区間：70.3%～91.7%）であった（表 2.7.3.2.1.2-1）。投与12カ月後では，28例（68.3%）が経口摂取のみであり，6例（14.6%）が経口摂取と経管栄養摂取の組み合わせであった。投与12カ月後に嚥下能力を有する患者の割合は87.8%（36/41例，90%信頼区間：76.1%～95.1%）であった。これらの結果は，自然歴とは顕著に異なり，近年発表された研究[7)]によると，8カ月齢の I 型 SMA 患者の半数以上が栄養補助を必要としていた。以前の研究[2),3)]においても，本患者集団は栄養補助が必要であることが示されている。

SMA 患者に特化した体重と身長の成長チャートはないが，WHO Child Growth Standards による健康な小児のチャートと比較し，大部分の患者においてベースラインから投与12カ月後まで一貫した成長がみられた。I型 SMA 患者は嚥下困難と成長障害（6カ月間で体重が5パーセンタイル以下，又は主要パーセンタイルの2段階の低下）がみられることが報告されている[36)]。投与12カ月後に経口摂取のみであった患者28例中の16例では成長を維持し，年齢調整後の体重に対し，ベースラインから投与12カ月後まで成長のパーセンタイルの同一分類内に留まるか，又は高いパーセンタイルの分類に移行し，追いついた。

2.7.3.2.1.2.4 尺骨神経の CMAP

本剤の投与により，尺骨神経の CMAP 振幅の経時的な改善がみられた。CMAP の陰性ピーク振幅の中央値は，ベースラインでは0.2 mV（範囲：0.0～0.8）であったが，本剤投与後の観察期間を通じて上昇した。投与12カ月後における 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は34.1%（14/41例，90%信頼区間：22.0%～48.1%）であり，自然歴に基づき事前に定義した達成基準（18%）を満たした（表 2.7.3.2.1.2-1）。

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[4)]。CMAP 振幅の低下は，運動神経及び筋肉の生理機能に対する本疾患への悪影響を示す（表 2.7.3.1.2.4.1-2）。未治療の患者では尺骨神経の CMAP 振幅の上昇が見込まれないため，本試験の結果は本疾患の自然歴とは明らかに異なる。振幅の上昇は，完全な運動ニューロン及びそれに対応する神経支配筋線維の数が多いこと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。

2.7.3.2.1.2.5 入院頻度

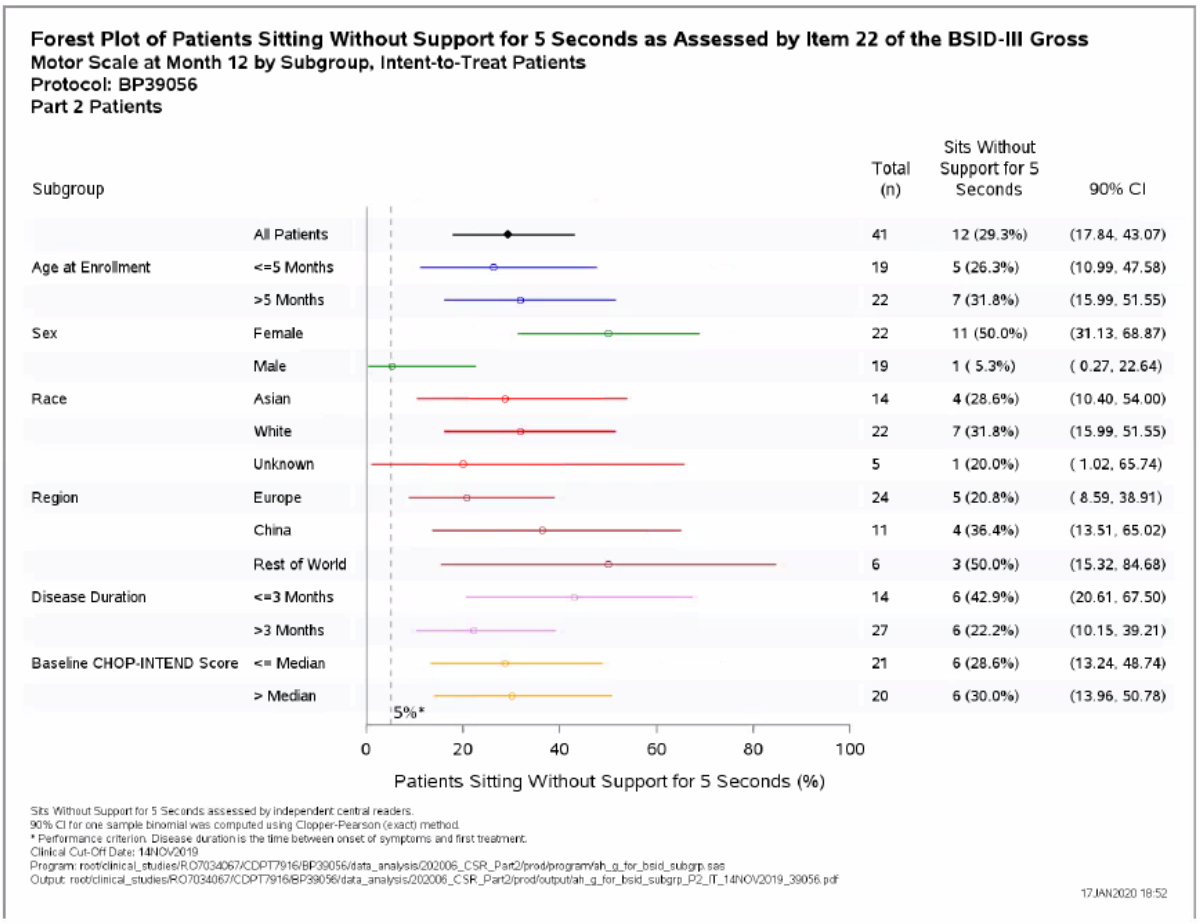
投与12カ月後までに一晩の入院（理由によらない少なくとも一晩の入院）を必要としなかった患者は41例中20例（48.8%，90%信頼区間：35.1%～62.6%）であった（表 2.7.3.2.1.2-1）。投与12カ月後までの入院回数は計50回であり，1患者年当たりの入院回数は1.30（90%信頼区間：1.02～1.65）であった。入院した患者の入院泊数の中央値は17.0泊（範囲：2.0～151.0）であった。本試験では入院を必要としなかった患者がみられたことから，これらの患者が臨床的に安定していることを間接的に確認できた。I 型 SMA 患者は頻繁に入院を要する[33),34)]。

2.7.3.2.1.2.6 部分集団解析

事前に規定した登録時の年齢，性別，人種，地域，罹病期間（発症から本剤の初回投与までの期間），及びベースラインの運動機能のレベル（CHOP-INTEND 合計スコア）による部分集

団解析を行った。投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持した患者の割合，CHOP-INTEND 合計スコアが40以上を達成した患者の割合，及び長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合における部分集団解析の結果をそれぞれ図 2.7.3.2.1.2.6-1，図 2.7.3.2.1.2.6-2及び図 2.7.3.2.1.2.6-3に示した。これらを達成した患者はすべての部分集団でみられた。これらの評価項目を達成した患者の割合は，女性の患者及び罹病期間が短い患者で高かった。なお，Part 1における投与12カ月後に坐位を達成した患者の割合は女性，男性ともに33.3%（女性：5/15例，男性：2/6例）であった（5.3.5.2-1 l_ef_bsid_HILO_P1_IT_27FEB2019_39056）。Part 2に登録された日本人患者1例の有効性の結果は2.7.3.3.3.2.1に示した。

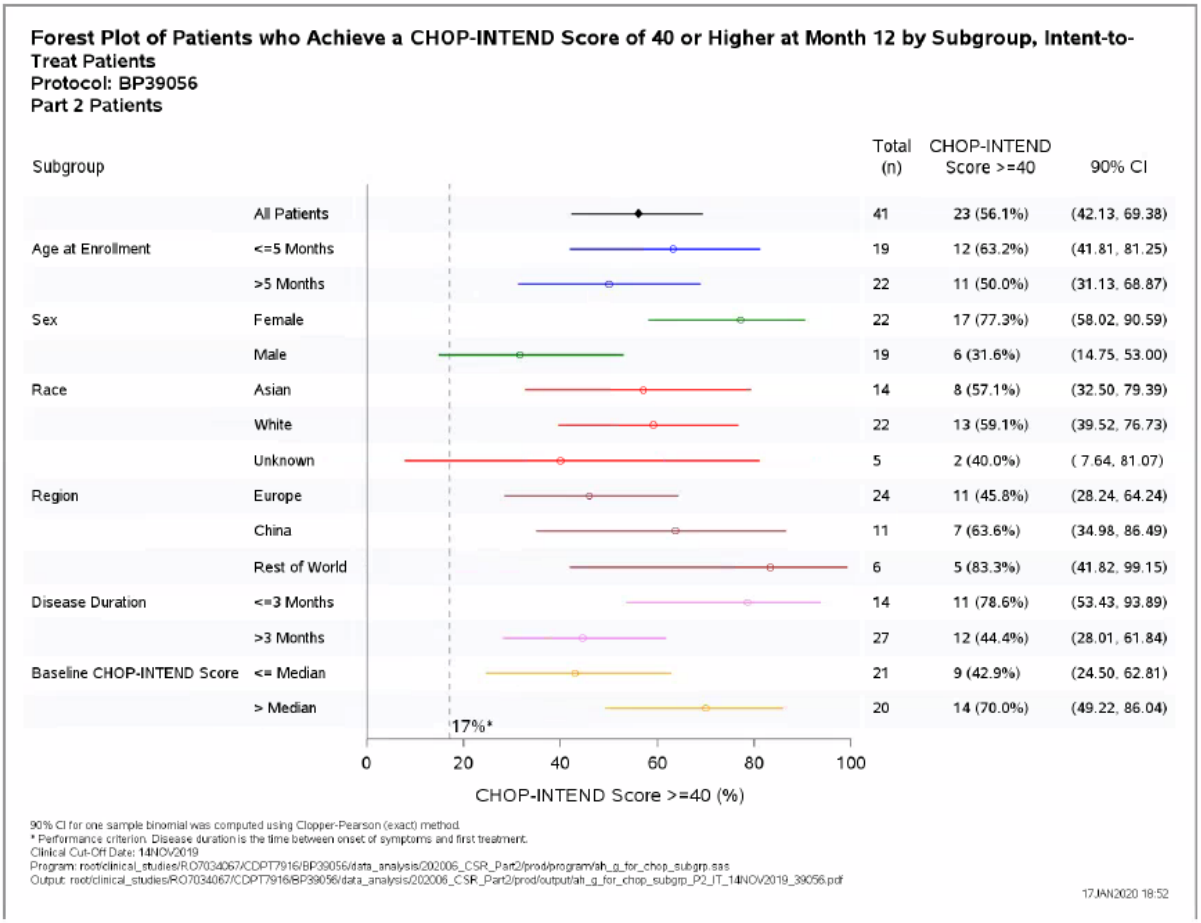
図 2.7.3.2.1.2.6-1　投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合の部分集団解析（BP39056試験の Part 2）



[5.3.5.2-2 Figure 18を再掲]

注）CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインの中央値は22であった。

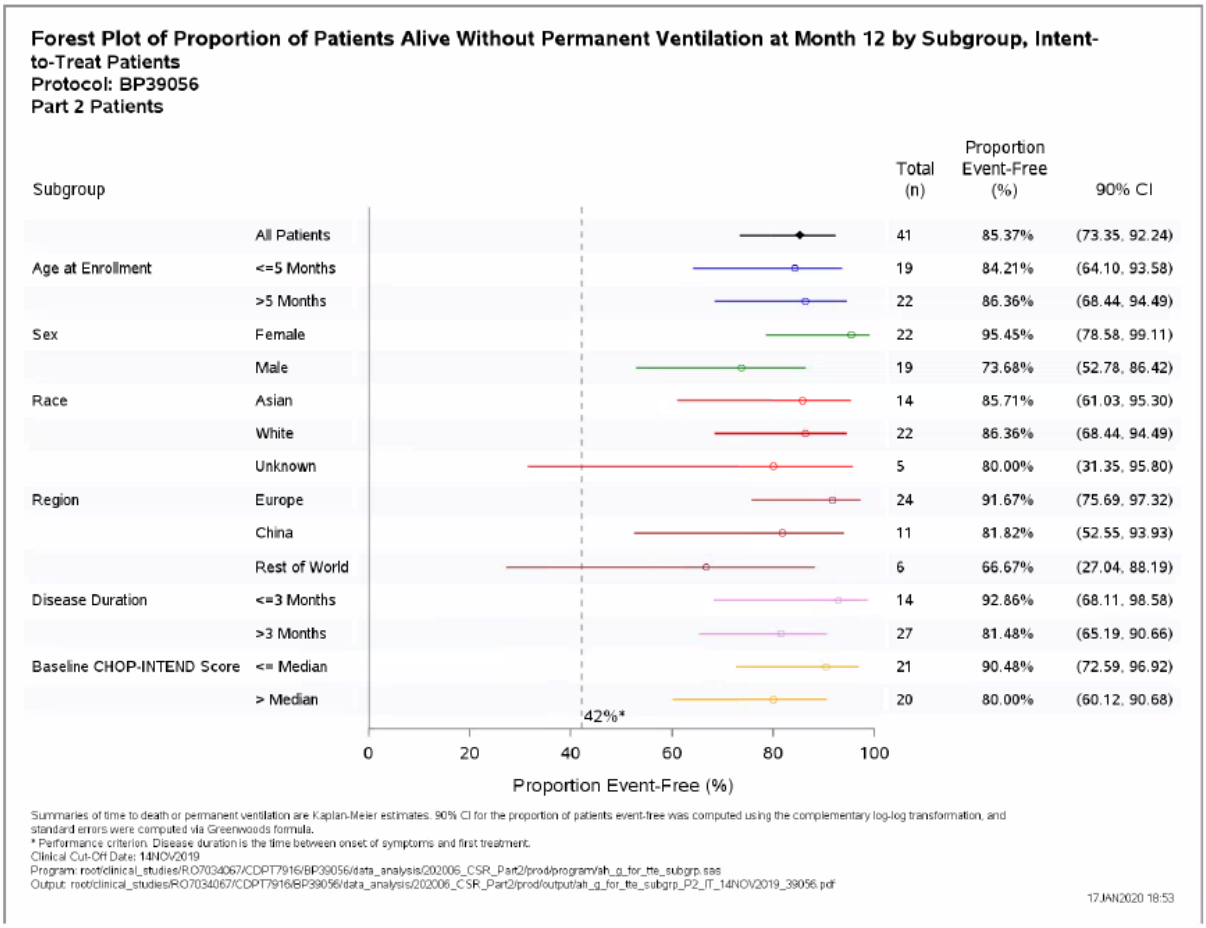
図 2.7.3.2.1.2.6-2 投与12カ月後に CHOP-INTEND 合計スコアが40以上を達成した患者の割合の部分集団解析（BP39056試験の Part 2）



[5.3.5.2-2 Figure 19を再掲]

注）CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインの中央値は22であった。

図 2.7.3.2.1.2.6-3　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の部分集団解析（BP39056試験の Part 2）



[5.3.5.2-2 Figure 20を再掲]

注）CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインの中央値は22であった。

2.7.3.2.1.2.7　要約

BP39056試験の検証パートである Part 2では，本剤の投与により，主要評価項目である支えなしでの坐位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は，自然歴に基づき事前に定義した達成基準と比較し，統計学的に有意に高かった。これらのマイルストーンは，未治療の I 型 SMA 患者では決して達成されないものであり，本剤の投与期間を通じて維持された。本剤を投与された患者は，継続的な成長と発達を示し，運動機能，神経生理学的パラメータが改善し，摂食機能が維持された。更に，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が高く，この結果は乳児型 SMA の自然歴を評価した多くの研究で一貫して示されている自然歴とは顕著に異なっていた。

BP39056試験の Part 2の有効性の結果から，I 型 SMA 患者に対する本剤のベネフィットが検証された。

2.7.3.2.2　BP39056試験の Part 1

（評価資料：5.3.5.2-1）

2.7.3.2.2.1　試験対象集団

BP39056試験の Part 1に5カ国（イタリア，米国，ベルギー，フランス，スイス）から計21例の I 型 SMA 患者が登録され，すべての患者が本剤を投与された。データカットオフ日時点で

は，Part 1の21例中18例（85.7%）が投与を継続中であった。3例（14.3%）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（Day 21及び Day 236）に，1例は投与開始後12カ月以降（Day 387）に死亡した。

2つのコホート（コホート1及び2）における投与量は治験実施計画書で規定した目標曝露量（レベル1及び2）に基づき定義した（図 2.7.3.1.2.1.1-1及び2.7.3.1.2.1.1参照）。

Part 1に登録された21例の内，女性は15例（71.4%），男性は6例（28.6%）であった。登録時の年齢の中央値は6.7カ月（範囲：3.3～6.9）であり，21例中15例（71.4%）は5カ月超であった。診断時年齢の中央値は3.0カ月（範囲：0.9～5.4）であり，発症時年齢の中央値は2.0カ月（範囲：0.9～3.0）であった。ベースラインの年齢に対する体重は，WHO Child Growth Standards と比較し，大部分の患者（16/21例，76.2%）で50パーセンタイル以下であり，中央値は17.3パーセンタイル（範囲：0.7～76.9）であった。ベースラインの年齢に対する身長は，大部分の患者（18/21例，85.7%）で50パーセンタイルを上回り，中央値は81.5パーセンタイル（範囲：9.1～100）であった。

すべての患者は選択基準のとおり，*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。

ベースラインの中央値（範囲）は，BSID-III 粗大運動スケールは2.0（範囲：0.0～4.0），CHOP-INTEND 合計スコアが24.0（10.0～34.0），HINE-2合計スコアが1.0（0.0～3.0），CMAP が0.2 mV（0.0～0.6）であった。

データカットオフ日時点では，Part 1に登録された患者の本剤の投与期間の中央値は14.8カ月（範囲：0.6～26.0）であった。

詳細は5.3.5.2-1 5.6項に示した。

2.7.3.2.2.2 有効性

BP39056試験の Part 1に登録された患者の主な有効性の評価項目の結果を表 2.7.3.2.2.2-1に示した。本剤の投与により，運動マイルストーン，運動機能，生存期間，人工呼吸器不使用生存期間における臨床的に意義のある改善がみられた。また，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。概して，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，低用量のコホート1の患者と比較して，良好な結果が得られた。また，Part 1の有効性の結果は Part 2で検証された良好な結果と類似しており（表 2.7.3.2.1.2-1），利用可能な自然歴研究のデータ（2.7.3.1.2.5参照）と比較し，本剤の顕著な効果を示すものであった。

表 2.7.3.2.2.2-1　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 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）	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)
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）	3 (75.0%) (24.9, 98.7)	15 (88.2%) (67.4, 97.9)	18 (85.7%) (67.1, 96.0)
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（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)
呼吸機能			
侵襲的又は非侵襲的な呼吸補助を必要としなかった患者の割合（90%信頼区間）	1 (25.0%) (1.3, 75.1)	3 (17.6%) (5.0, 39.6)	4 (19.0%) (6.8, 38.4)
嚥下と栄養摂取			
経口摂取能力[b]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）[c]	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] 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。
[b] 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。
[c] 2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]

2.7.3.2.2.2.1　運動機能と発達のマイルストーン

投与12カ月後において，BSID-III粗大運動スケールの項目22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33.3%（7/21例，90%信頼区間：16.8%～53.6%）であった（表 2.7.3.2.2.2-1）。この7例はすべて Part 2用の用量を投与したコホート2の患者であり，コホート2における患者の割合は41.2%（7/17例）であった。上記の両側90%信頼区間の下限（16.8%）は，治験実施計画書及び Part 2用の統計解析計画書で定義した達成基準である5%を上回ったため，Part 1の結果は，Part 2の主要評価項目に関する事前に定義した閾値を満たした。

運動マイルストーンの改善は，HINE-2による評価からも確認された。HINE-2による投与12

カ月後における運動マイルストーンの反応例（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患者と定義）の割合は，全患者の66.7%（14/21例，90%信頼区間：46.4%～83.2%），コホート2の患者の76.5%（13/17例）であった（表 2.7.3.2.2.2-1）。上記の両側90%信頼区間の下限は46.4%であり，Part 2用の統計解析計画書で定義した達成基準である12%を大きく上回ったため，Part 1の結果は，Part 2の本副次的評価項目に関する事前に定義した閾値を満たした。

- 定頸
  ベースラインでは，3例（14.3%）が頭をぐらつくが直立にすることができ，残りの18例は頭を直立にすることが全くできなかった。投与12カ月後には，全患者21例中9例（42.9%）及びコホート2の患者17例中9例（52.9%）が常に頭を直立にすることができ，全患者21例中6例（28.6%）及びコホート2の患者17例中4例（23.5%）は頭をぐらつくが直立にすることができた。自然歴研究においては，生存率改善のための SMA に対する標準治療実施後でさえ，常に頭を直立にすることができた I 型 SMA 患者は認められなかった[3)]。以上，完全な定頸が得られたことから，本剤のベネフィットが示された。

- 座る
  ベースラインでは，すべての患者は座ることができなかった。投与12カ月後には，全患者21例中6例（28.6%，すべてコホート2の患者）が安定した坐位を達成し，3例（14.3%，すべてコホート2の患者）は自分自身を支えて座り，3例（14.3%）は腰を支えると座ることができた。これらの結果は，BSID-III 粗大運動スケールの項目22に従った結果と高い一貫性がみられた。I 型 SMA 患者の自然歴研究によると，未治療の患者での本項目は0点であり[3)]，いかなる改善も自然歴と明確に異なっている。

- 寝返る及び立つ
  ベースラインでは，すべての患者は寝返ることができなかった。投与12カ月後には，寝返りはコホート2の10例が達成し，内2例（全体の9.5%）は仰向けからうつ伏せに寝返りができ，3例（全体の14.3%）はうつ伏せから仰向けに寝返りができ，5例（全体の23.8%）が側面に寝返ることができた。投与12カ月後では，1例（全体の4.8%，コホート2の患者）が「立つ」の項目の評価において体重を支えることができるようになった。I型 SMA 患者の自然歴研究によると，HINE-2によって評価されたすべての患者において，両運動マイルストーンのスコアは0点であり[3)]，これらの結果は自然歴と異なっていた。

以上，HINE-2の結果から，未治療では通常得られない又は失われるであろう，完全な定頸，寝返り，「立つ」の項目の評価において体重の支持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。

CHOP-INTEND によって，運動機能の改善についても評価した。本試験では，投与12カ月後の CHOP-INTEND 合計スコアが40以上に達した患者の割合を評価した。この割合は全患者の52.4%（11/21例，90%信頼区間：32.8%～71.4%）及びコホート2の患者の58.8%（10/17例，90%信頼区間：36.4%～78.8%）であった。以上の結果は，I 型 SMA 患者の自然歴とは顕著に異なり，両側90%信頼区間の下限である32.8%は，Part 2用の統計解析計画書で定義した達成基準である17%を上回ったため，Part 1の結果は，Part 2の本副次的評価項目に関する事前に定義した閾値を満たした。
投与12カ月後の 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，全患者の85.7%（18/21例，90%信頼区間：67.1%～96.0%）及びコホート2の患者の88.2%（15/17例，90%信頼区間：67.4%～97.9%）であった。運動機能を獲得した患者の割合は，自

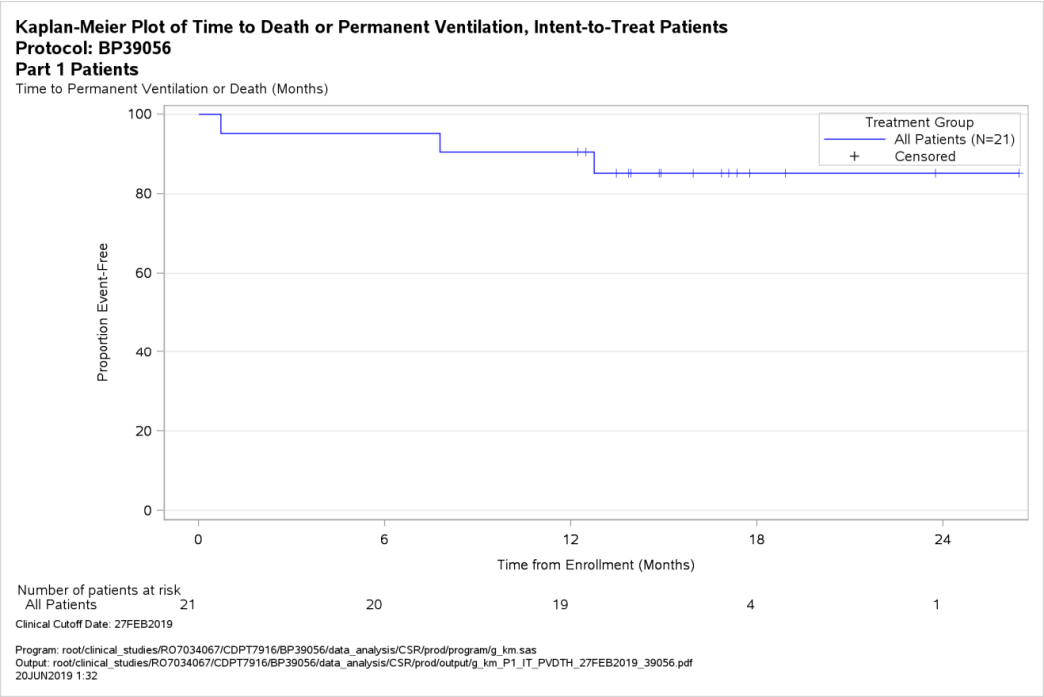
然歴とは顕著に異なり，両側90%信頼区間の下限である67.1%は，Part 2用の統計解析計画書で定義した達成基準である17%を上回ったため，Part 1の結果は，Part 2の本副次的評価項目に関する事前に定義した閾値を満たした。

2.7.3.2.2.2.2 死亡又は長期人工呼吸管理

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，全患者の90.5%（19/21例，90%信頼区間：72.6%～96.9%）及びコホート2の患者の94.1%（16/17例：90%信頼区間：73.0%～98.8%）であった。データカットオフ日時点で，SMA に関連する呼吸器合併症により3例（14.3%）が死亡し（コホート1の1例及びコホート2の2例），残りの18例（85.7%）は長期人工呼吸管理を受けずに生存していた（図 2.7.3.2.2.2.2-1）。死亡例3例の内，2例は投与開始後12カ月以内に死亡し，残りの1例は投与開始後12カ月以降に死亡した。死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間の中央値は，事象が発生した患者が少ないため，推定できなかった。両側90%信頼区間の下限である72.6%は，Part 2用の統計解析計画書で定義した達成基準である42%を上回ったため，Part 1のこれらの結果は，Part 2の本副次的評価項目に関する事前に定義した閾値を満たした。

長期人工呼吸管理が必要な患者がいなかったため，死亡までの期間の結果は，死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間の結果と一致した。投与12カ月後に生存していた患者の割合の両側90%信頼区間の下限である72.6%は，Part 2用の統計解析計画書で定義した達成基準である60%を上回ったため，Part 1のこれらの結果は，Part 2の本副次的評価項目に関する事前に定義した閾値を満たした。

図 2.7.3.2.2.2.2-1 死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線（BP39056 試験の Part 1）

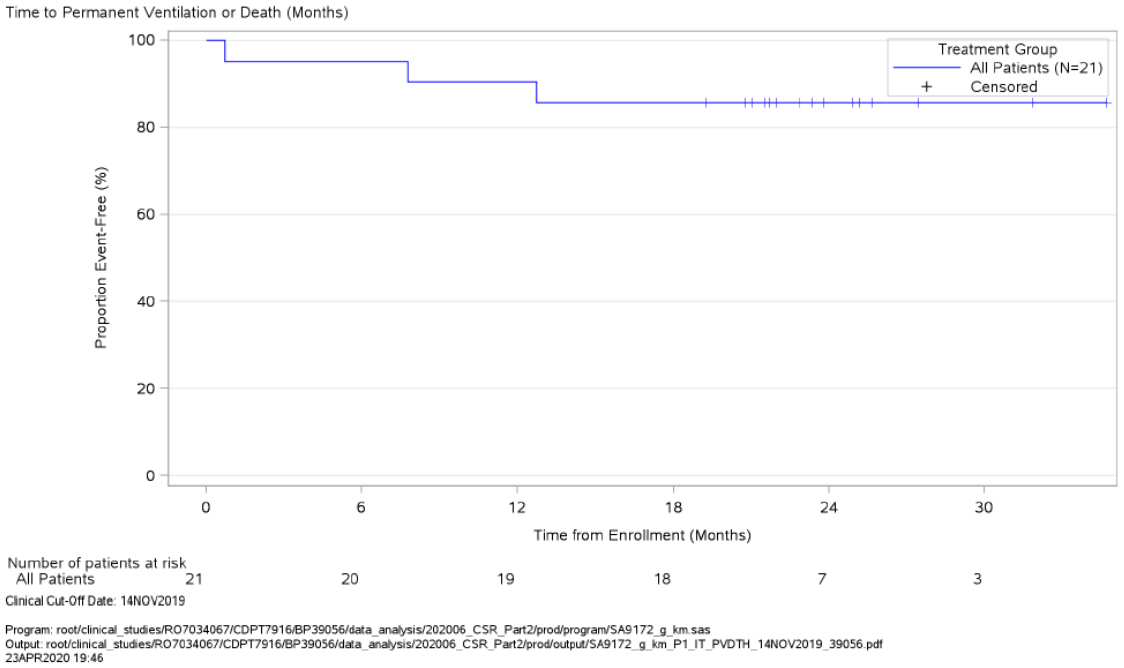


[5.3.5.2-1 Figure 12を再掲]

更に，より長期の生存に関する結果を示すため，データカットオフ日を2019年11月14日としたデータを使用し，死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線を推定した（図 2.7.3.2.2.2.2-2）。延長したデータカットオフ日時点では，上述の死亡例3例以外に投与期

間中には新たな死亡は認められなかった（ただし，安全性の追跡期間中に死亡例が1例認められ，投与中止約3.5カ月後に死亡した）。また，長期人工呼吸管理が必要な患者も認められなかった。

図 2.7.3.2.2.2.2-2　死亡又は長期人工呼吸管理開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線（BP39056 試験の Part 1，延長したデータカットオフ日に基づく）



[5.3.5.3-1 SA9172_g_km_P1_IT_PVDTH_14NOV2019_39056を再掲]

2.7.3.2.2.2.3　嚥下と栄養摂取

投与12カ月後に経口摂取能力を有する患者の割合は85.7%（18/21例，90%信頼区間：67.1%～96.0%）であった（表 2.7.3.2.2.2-1）。投与12カ月後では15例（71.4%）が経口摂取のみであり，3例（14.3%）が経口摂取と経管栄養摂取の組み合わせであった。投与12カ月後に嚥下能力を有する患者の割合は85.7%（18/21例，90%信頼区間：67.1%～96.0%）であった。

SMA 患者に特化した体重と身長の成長チャートはないが，WHO Child Growth Standards による健康な小児のチャートと比較し，大部分の患者においてベースラインから投与12カ月後まで一貫した成長がみられた。投与12カ月後に経口摂取のみであった患者15例中の11例では成長を維持し，年齢調整後の体重に対し，ベースラインから投与12カ月後まで成長のパーセンタイルの同一分類内に留まるか，又は高いパーセンタイルの分類に移行し，追いついた。

2.7.3.2.2.2.4　尺骨神経の CMAP

本剤の投与により，尺骨神経の CMAP 振幅の経時的な改善がみられた。CMAP の陰性ピーク振幅の中央値は，ベースラインでは0.2 mV（範囲：0.0～0.6）であったが，本剤投与後の観察期間を通じて上昇した。投与12カ月後における 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は61.9%（13/21例，90%信頼区間：41.7%～79.4%）であった（表 2.7.3.2.2.2-1）。本評価項目を満たした患者は，すべてコホート2に登録された患者であった（13/17例，76.5%）。投与12カ月後の CMAP の陰性ピーク振幅のベースラインからの変化量の中央値は0.4 mV（範囲：−0.1～1.0）であった。上記の両側90%信頼区間の下限は41.7%であり，Part 2用の統計解析計画書で定義した達成基準である18%を上回ったため，Part 1の結果は，Part 2の本探索的評価項目に関する事前に定義した閾値を満たした。

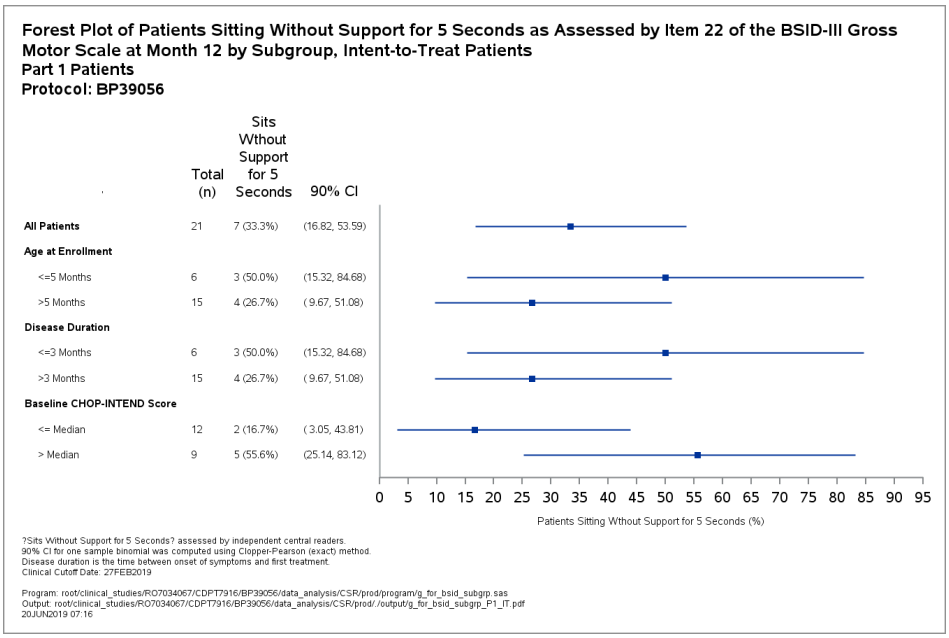
2.7.3.2.2.2.5 入院頻度

投与12カ月後までに一晩の入院（理由によらない少なくとも一晩の入院）を必要としなかった患者は21例中8例（38.1%，90%信頼区間：20.6%～58.3%）であった（表 2.7.3.2.2.2-1）。8例全例がコホート2の患者であった（8/17例，47.1%）。投与12カ月後までの入院回数は計23回であり，1患者年当たりの入院回数は1.17（90%信頼区間：0.80～1.65）であった。入院した患者の入院泊数の中央値は8泊（範囲：1.0～36.0）であった。本試験では入院を必要としなかった患者がみられたことから，これらの患者が臨床的に安定していることを間接的に確認できた。

2.7.3.2.2.2.6 部分集団解析

事前に規定した登録時の年齢，罹病期間（発症から本剤の初回投与までの期間），及びベースラインの運動機能のレベル（CHOP-INTEND 合計スコア）による部分集団解析を行った。投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合及び CHOP-INTEND 合計スコアが40以上を達成した患者の割合の部分集団解析の結果をそれぞれ図 2.7.3.2.2.2.6-1及び図 2.7.3.2.2.2.6-2に示した。これらを達成した患者はすべての部分集団でみられた。ただし，これらの評価項目を達成した患者の割合は，登録時年齢が若く，罹病期間が短く，ベースラインでの CHOP-INTEND 合計スコアが高い患者で高かった。

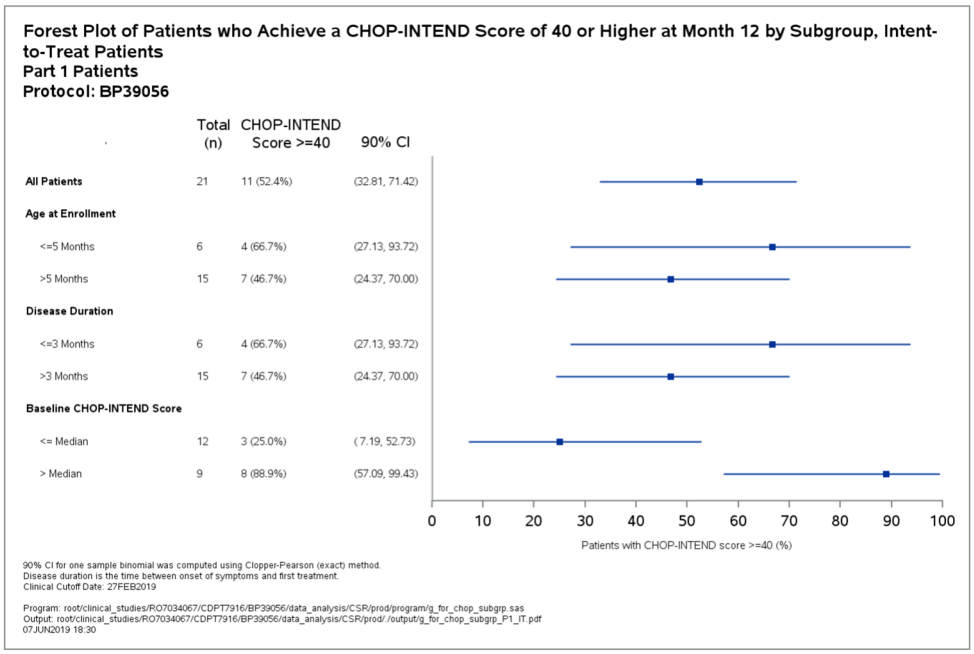
図 2.7.3.2.2.2.6-1 投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合の部分集団解析（BP39056試験の Part 1）



[5.3.5.2-1 Figure 6を再掲]

注）登録時年齢が5カ月以下の患者は，罹病期間が3カ月以下の患者と同じ患者集団であった。
CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインの中央値は24であった。

図 2.7.3.2.2.2.6-2 投与12カ月後に CHOP-INTEND 合計スコアが40以上を達成した患者の割合の部分集団解析（BP39056試験の Part 1）



[5.3.5.2-1 Figure 10を再掲]

注）登録時年齢が5カ月以下の患者は，罹病期間が3カ月以下の患者と同じ患者集団であった。
CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインの中央値は24であった。

2.7.3.2.2.2.7 要約

BP39056試験の Part 1の有効性の結果は，表 2.7.3.2.2.2.7-1に示したように Part 2で検証された良好な結果と類似していた。本剤の投与により，支えなしでの坐位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は，Part 2において自然歴に基づき事前に定義した達成基準と比較し，大幅に高かった。これらのマイルストーンは，未治療の I 型 SMA 患者では決して達成されないものであり，本剤の投与期間を通じて維持された。本剤を投与された患者は，継続的な成長と発達を示し，運動機能，神経生理学的パラメータが改善し，摂食機能が維持された。更に，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が高く，この結果は乳児型 SMA の自然歴を評価した多くの研究で一貫して示されている自然歴とは顕著に異なっていた。

Part 2と同様に，BP39056試験の Part 1の有効性の結果からも，I 型 SMA 患者に対する本剤のベネフィットが確認された。

表 2.7.3.2.2.2.7-1 Part 1及び 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の比較（BP39056試験）

評価項目	Part 1 21例	Part 2 41例	Part 2の 達成基準
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	33.3%	29.3%	5%
CHOP-INTEND 合計スコアが40以上に達した患者の割合	52.4%	56.1%	17%
CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから4点以上上昇した患者の割合	85.7%	90.2%	17%
HINE-2の評価による運動マイルストーンの反応例の割合	66.7%	78.0%	12%
長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合	90.5%	85.4%	42%
生存していた患者の割合	90.5%	92.7%	60%
経口摂取能力を有する患者の割合	85.7%	82.9%	—

[5.3.5.2-1 Table 10，5.3.5.2-2 Table 11を改変]

2.7.3.2.3 BP39055試験の Part 2

（評価資料：5.3.5.1-2）

2.7.3.2.3.1 試験対象集団

BP39055試験の Part 2に日本を含む14カ国から計180例の II 型及び歩行不能な III 型の SMA 患者が登録された。登録例は，幅広く多様なベースライン特性を持つ不均一な集団であった。本集団は，一般的な遅発型 SMA 患者を代表する集団と考えられた。登録例180例の内，120例は実薬群又は60例はプラセボ群にランダムに割り付けられた。

スクリーニング時の年齢の中央値は，実薬群では9.0歳（範囲：2～25），プラセボ群では9.0歳（範囲：2～24）であり，全体では68例（37.8%）の患者が12歳以上であった。男女比はほぼ1対1であった。大部分が白人であった（実薬群：66.7%，プラセボ群：68.3%）。

II 型 SMA 患者は71.1%（128例）であり，実薬群は70.0%，プラセボ群は73.3%であった。III 型 SMA 患者は28.9%（52例）であり，実薬群は30.0%，プラセボ群は26.7%であった。大多数の患者（87.2%）は *SMN2*遺伝子を3コピー有していた（実薬群：89.2%，プラセボ群：83.3%）。両親又は患者が報告した SMA の症状がはじめて発現した年齢の中央値は，実薬群では12.3カ月（範囲：0～57），プラセボ群では12.8カ月（範囲：6～135）であった。最初に SMA の症状が発症してから治験薬の投与開始までの期間の中央値は実薬群では106.3カ月（範囲：17～275），プラセボ群では96.6カ月（範囲：1～271）であった。

本試験では，ベースラインの歩く能力は，10メートル以上支えなしで歩く能力として定義し

た。登録例は1例を除いたすべての患者は歩行不能であった。本患者の有効性データは，一部解析から除外した。

120例（66.7%）の患者がスクリーニング時に側弯症を有しており（実薬群：63.3%，プラセボ群：73.3%），57例（31.7%）の患者が高度な側弯症（40度超）を有していた（実薬群：28.3%，プラセボ群：38.3%）。年齢が高いほど側弯症を有する割合は高かった（2～5歳：27.3%，6～11歳：73.7%，12～17歳：91.3%，18～25歳：95.5%）。股関節亜脱臼又は脱臼は20.6%の患者で経験されており（実薬群：21.7%，プラセボ群：18.3%），股関節固定術は3.9%の患者で実施されていた（実薬群：3.3%，プラセボ群：5.0%）。

ベースラインの運動機能のスコアの中央値は群間で類似していた（表 2.7.3.2.3.1-1）。MFM32，RULM 及び HFMSE の合計スコアの範囲は広かった（両群を合わせた範囲，MFM32：16.7～71.9，RULM：3～38，HFMSE：0～48）。ベースラインの HFMSE 合計スコアが10未満の患者の割合は高かった（全体：41.1%，実薬群：40.8%，プラセボ群：41.7%）。

実薬群の117例（97.5%）及びプラセボ群の59例（98.3%）が二重盲検投与期間を完了した。二重盲検投与期間中に4例が試験を中止した（実薬群：3例［2.5%］，プラセボ群1例［1.7%］）。中止理由は全例で他の治療（ヌシネルセン3例，不明1例）への切り替えであった。

詳細は5.3.5.1-2 4.5項に示した。

表 2.7.3.2.3.1-1　ベースラインの運動機能のスコア（BP39055試験の Part 2）

	実薬群（120例）	プラセボ群（60例）
MFM32合計スコア		
例数	115	59
中央値（範囲）	46.88 (16.7–71.9)	47.92 (17.7–71.9)
RULM 合計スコア		
例数	119	58
中央値（範囲）	19.00 (3.0–36.0)	20.00 (9.0–38.0)
HFMSE 合計スコア		
例数	120	60
中央値（範囲）	14.00 (0.0–48.0)	13.00 (2.0–43.0)

[5.3.5.1-2 Table 9を改変]

2.7.3.2.3.2　有効性

BP39055試験の検証パートである Part 2の主な有効性の評価項目には，運動機能，呼吸機能，患者及び介護者の報告に基づく SMAIS などの評価が含まれ，この内，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を主要評価項目とした。本試験の Part 2に登録された患者の主な有効性の評価項目の結果を表 2.7.3.2.3.2-1に示した。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，統計学的に有意なプラセボ群との群間差が認められ，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効果が検証された。

表 2.7.3.2.3.2-1 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	
HFMSE 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：120例 0.95 (0.33) 95%信頼区間：0.29～1.61	ベースラインの例数：60例 0.37 (0.46) 95%信頼区間：−0.54～1.28
群間差の推定値（標準誤差）	0.58 (0.56)，95%信頼区間：−0.53～1.69 調整前 P 値：0.3015，調整後 P 値：0.3902	
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	
RULM 合計スコアがベースラインから改善した患者（2点以上）の割合[b]	57/119例 (47.9%) 95%信頼区間：38.50%～57.29%	18/58例 (31.0%) 95%信頼区間：18.27%～43.80%
オッズ比（実薬群/プラセボ群）	2.18，95%信頼区間：1.05～4.54 P 値：0.0369	
RULM 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]	86/119例 (72.3%) 95%信頼区間：63.81%～80.73%	33/58例 (56.9%) 95%信頼区間：43.29%～70.50%
オッズ比（実薬群/プラセボ群）	1.93，95%信頼区間：0.98～3.79 P 値：0.0555	
患者（12～25歳）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：43例 1.04 (0.65) 95%信頼区間：−0.26～2.35	ベースラインの例数：23例 −0.40 (0.86) 95%信頼区間：−2.13～1.32
群間差の推定値（標準誤差）	1.45 (1.06)，95%信頼区間：−0.68～3.57 P 値：0.1778	

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 23，Table 24，Table 26，Table 37，Table 38を改変]

2.7.3.2.3.2.1　運動機能

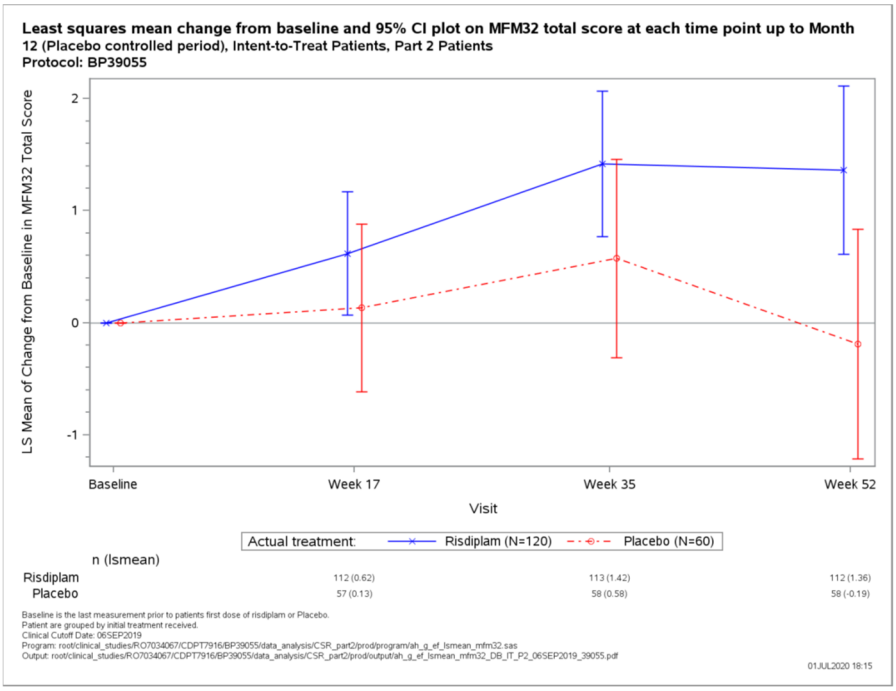
1)　MFM32

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 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）（表 2.7.3.2.3.2-1）。変化量の群間差は投与12カ月後まで投与期間に応じて大きくなった（図 2.7.3.2.3.2.1-1）。表 2.7.3.1.2.4.2-2に示したように，MFM32は手の遠位の細かい運動から立位や移動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臨床的に適切な尺度である。II 型及び III 型の幅広い SMA 患者を登録した BP39055試験における運動機能の評価には MFM32が適していると考えられ，この結果は，本患者集団に対する本剤の明確なベネフィットを示している。

主要評価項目に続き，検定の2番目の階層に設定されている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）（表 2.7.3.2.3.2-1，図 2.7.3.2.3.2.1-2）。表 2.7.3.1.2.4.2-2に示したように，MFM32の3点の改善は，新しい機能の獲得又はいくつかの機能の改善のいずれかに解釈でき，明確なベネフィットを示している。

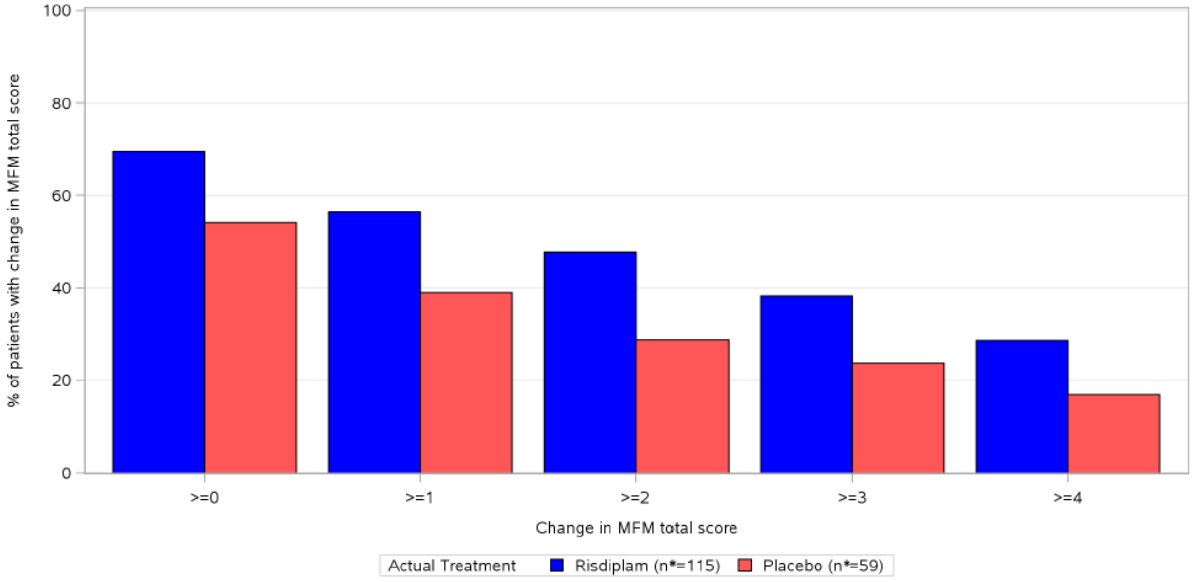
運動機能の改善に加えて，本患者集団では安定化も臨床的に意義がある。表 2.7.3.1.2.4.2-2に示したように，SMA 患者自身も機能に関する能力の安定化が意味があると考えている。患者及び介護者は，SMA に固有の機能の進行性の喪失を恐れており，能力の維持は，特により進行した年齢が高い患者には重要と考えられた。投与12カ月後における MFM32合計スコアのベースラインからの0点以上の変化が認められた患者の割合は，プラセボ群（54.2%［32/59例］）と比較し，実薬群（69.6%［80/115例］）では高く，オッズ比（95%信頼区間）は2.00（1.02～3.93）であり，本剤投与による疾患の改善又は安定化がみられた。

図 2.7.3.2.3.2.1-1　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の推移（BP39055試験の Part 2）



[5.3.5.3-1 ah_g_ef_lsmean_mfm32_DB_IT_P2_06SEP2019_39055を再掲]

図 2.7.3.2.3.2.1-2 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の程度ごとの達成割合（BP39055試験の Part 2）



n* is the number of patients with valid baseline total score. Percentages are calculated using that as denominator.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/program/ah_g_ef_mfm32_bar_prop.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/output/ah_g_ef_mfm32_bar_prop_DB_IT_P2_06SEP2019_39055.pdf
22MAY2020 11:38

[5.3.5.3-1 ah_g_ef_mfm32_bar_prop_DB_IT_P2_06SEP2019_39055を再掲]

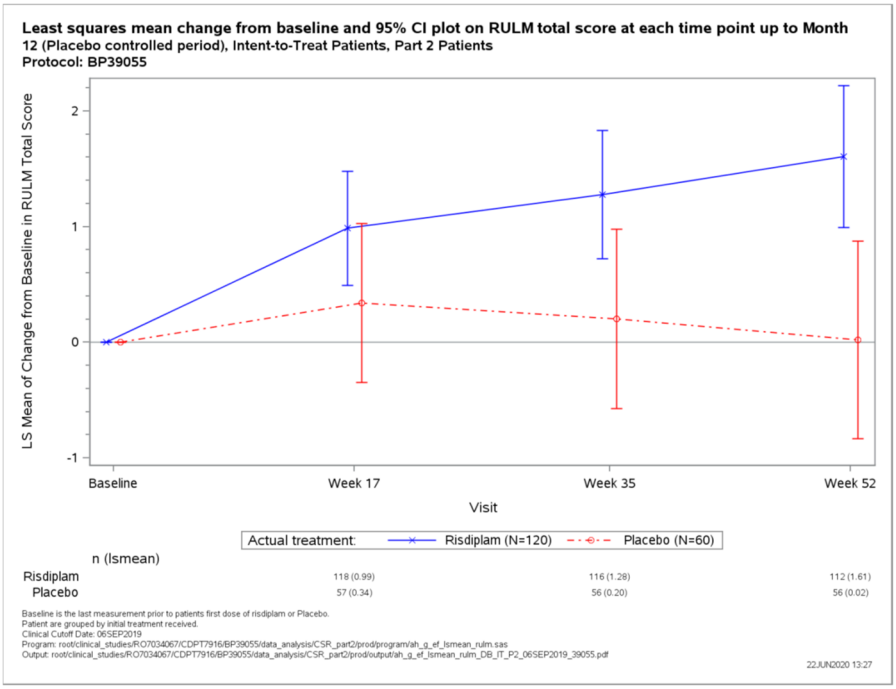
2) RULM

階層的な検定で主要評価項目に続く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）（表 2.7.3.2.3.2-1）。変化量の群間差は投与12カ月後まで投与期間に応じて大きくなった（図 2.7.3.2.3.2.1-3）。

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2点以上の変化が認められた患者の割合は，プラセボ群（31.0%［18/58例］）と比較し，実薬群（47.9%［57/119例］）では高かった（オッズ比［95%信頼区間］は2.18［1.05～4.54］）。また，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0点以上の変化が認められた患者の割合は，プラセボ群（56.9%［33/58例］）と比較し，実薬群（72.3%［86/119例］）では高かった（オッズ比［95%信頼区間］は1.93［0.98～3.79］）（図 2.7.3.2.3.2.1-4）。

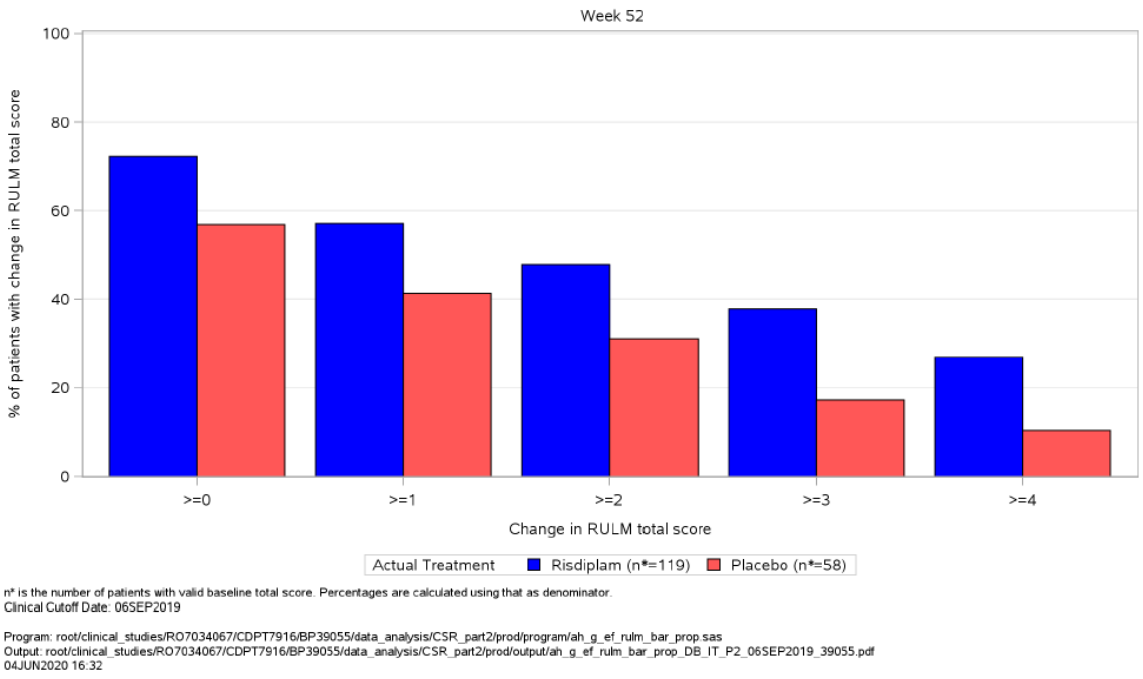
上肢の機能は SMA 患者にとって非常に重要である。表 2.7.3.1.2.4.2-2に示したように，SMA 患者における上肢の機能の維持は，食事，洗浄，着替えなどの重要な日常活動の自立性を保証するために特に重要である。病状が進んだ歩行不能な患者にとって，細かい運動能力は社会的なつながり（電話やコンピューターの使用など）や車椅子の操作に不可欠である。したがって，これらの結果は，本試験の患者集団における本剤の顕著なベネフィットを示している。

図 2.7.3.2.3.2.1-3　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の推移（BP39055試験の Part 2）



[5.3.5.3-1 ah_g_ef_lsmean_rulm_DB_IT_P2_06SEP2019_39055を再掲]

図 2.7.3.2.3.2.1-4　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の程度ごとの達成割合（BP39055試験の Part 2）



[5.3.5.3-1 ah_g_ef_rulm_bar_prop_DB_IT_P2_06SEP2019_39055を再掲]

3)　HFMSE

投与12カ月後における HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析では，統計学的に有意な群間差は認められなかったものの，プラセボ群と比較し，実薬群の方が数値

的に大きな改善がみられた（群間差：0.58，調整前の P 値 ＝0.3015，調整後の P 値 ＝0.3902）（表 2.7.3.2.3.2-1）。

2.7.3.1.2.4.2で述べたように，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[29)]。BP39055試験の Part 2では，HFMSE 合計スコアが10未満の患者が41.1%登録されていた。BP39055試験の Part 2における評価項目の階層的な検定では，このような幅広い患者集団を評価するため，MFM32に関連する評価項目を上位の階層に事前に配置し，続いて RULM に関連する評価項目，HFMSE に関連する評価項目の順に配置した（図 2.7.3.1.2.4.2-1）。

2.7.3.2.3.2.2 呼吸機能

FVC はスクリーニング時に6歳以上の患者で測定した。投与12カ月後における FVC の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量の MMRM 解析では，統計学的な群間差は認められなかったが，実薬群及びプラセボ群ともに臨床的には意味のない，わずかな低下がみられた（実薬群及びプラセボ群の変化量：−5.16%及び−3.11%，群間差：−2.05%［95%信頼区間：−6.67%～2.56%］，調整前の P 値 ＝0.3804，調整後の P 値 ＝0.3902，5.3.5.1-2 Table 31）。しかしながら，投与12カ月後における FVC の絶対値（L）のベースラインからの変化量の MMRM 解析では，両群の変化量は同程度であり，ともに低下はみられなかった（実薬群及びプラセボ群の変化量：0.05及び0.06，群間差：−0.01［95%信頼区間：−0.11～0.08］，P 値 ＝0.7651，5.3.5.1-2 Table 32）。最高値と異なり，絶対値の評価では，患者の身長の測定値を使用しない。このため，絶対値の評価では，立つことができず，尺骨の長さから身長を推定する際の誤差の影響を受けない。

2.7.3.2.3.2.3 患者及び介護者の報告に基づく評価項目

投与12カ月後における介護者及び患者が評価した 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，実薬群の方がともに数値的に大きな改善が認められた（介護者が評価した SMAIS の群間差：2.55，調整前の P 値 ＝0.0022，調整後の P 値 ＝0.3902，患者が評価した SMAIS の群間差：1.45，P 値 ＝0.1778）（表 2.7.3.2.3.2-1）。II 型及び III 型の SMA 患者は，自立性と基本的な個人作業の遂行能力を重要視しており[30)]，これらの結果は，これらの能力に対する本剤の影響を示唆している。

2.7.3.2.3.2.4 部分集団解析

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に対して，事前に規定した部分集団ごとに評価した（図 2.7.3.2.3.2.4-1，図 2.7.3.2.3.2.4-2）。また，MFM32合計スコアの変化量が3点及び0点以上であった患者の年齢グループ別の割合を表 2.7.3.2.3.2.4-1に示した。ランダム化時の年齢ごとの部分集団解析では，事前に規定した2～5歳，6～11歳，12～17歳，18～25歳の4つのグループで評価した。

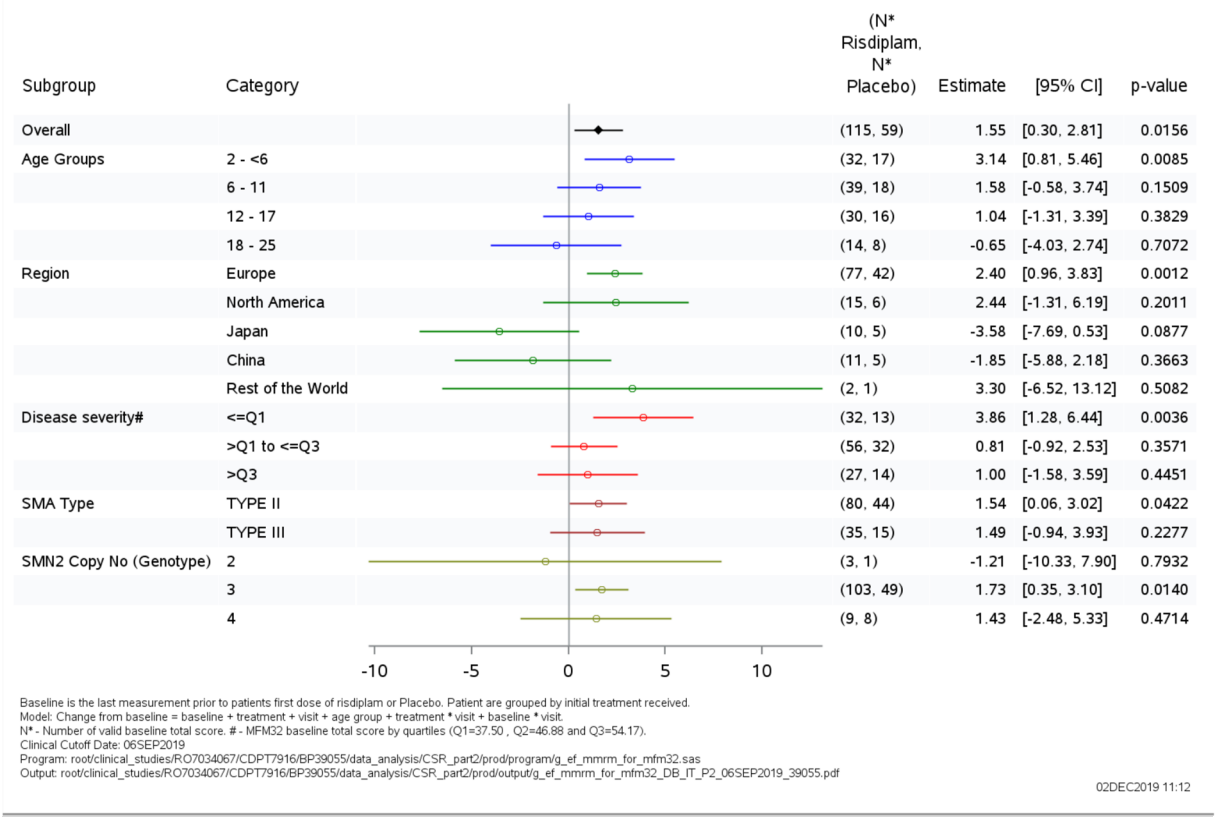
2～5歳及び6～11歳の年齢グループでは，投与12カ月後の MFM32及び RULM の合計スコアのベースラインからの変化量，並びに MFM32の変化量が3点及び0点以上であった患者の割合の結果は，プラセボ群と比較し，実薬群では顕著に良好であった。

12～17歳及び18～25歳の年齢グループでみられた本剤の効果は，2～5歳及び6～11歳の年齢グループと比較し，概して低かった。MFM32の変化量は18～25歳では群間で同程度であり，RULM の変化量は12～17歳では群間で同程度であった。しかしながら，12～17歳及び18～25歳の年齢グループともに，MFM32の変化量が3点以上及び0点以上であった患者の割合は，実薬群ではプラセボ群と比較して高く，本剤投与による運動機能の改善や安定化がみられた（実薬群及びプラセボ群のこれらの割合は，12～17歳では3点以上が20.0%及び6.3%，0点以上が63.3%及び50.0%，18～25歳では3点以上が14.3%及び12.5%，0点以上が57.1%及び37.5%であっ

た）。したがって，本剤の投与により，疾患の進行や新たな障害の発生を防ぐことができると考えられた。特に，RULM による評価での改善や MFM32による評価での安定化は，18～25歳の最も高い年齢グループでもみられている。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。車椅子を使用し，日常活動を上肢機能のみに依存している年齢の高い患者にとって，上肢機能の改善は顕著なベネフィットをもたらす。

疾患の重症度，SMA の型及び *SMN2*遺伝子のコピー数の部分集団では，例数の少ない集団を除き，一貫して，運動機能に対する本剤の効果が確認された。日本人集団と全体集団における有効性の結果の差異を分析した結果は2.7.3.3.3.2.2に示した。

図 2.7.3.2.3.2.4-1　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おける部分集団解析（BP39055試験の Part 2）



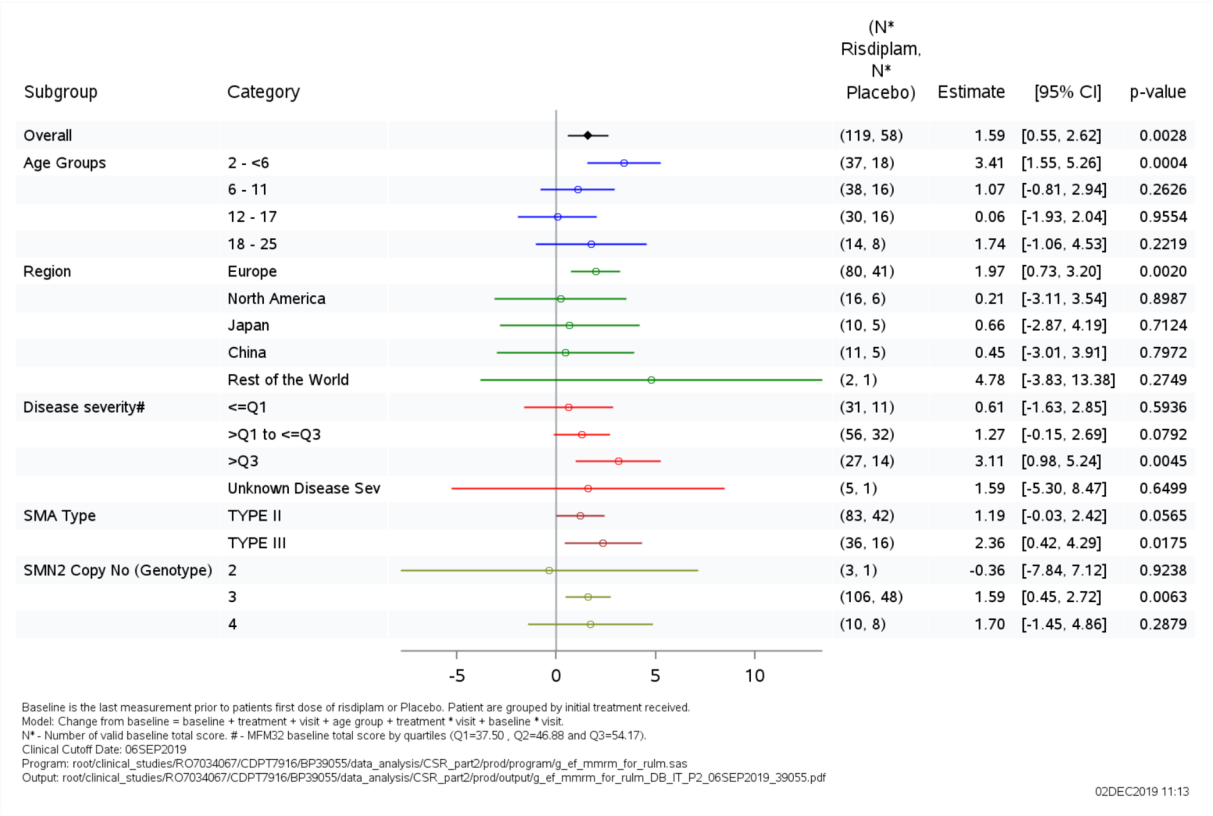
[5.3.5.1-2 Figure 5を再掲]

表 2.7.3.2.3.2.4-1　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が3点及び0点以上であった患者の年齢グループ別の割合（BP39055試験の Part 2）

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	3点以上		0点以上	
	実薬群	プラセボ群	実薬群	プラセボ群
2～5歳（55例）	78.1%	52.9%	87.5%	70.6%
6～11歳（57例）	28.2%	16.7%	64.1%	50.0%
12～17歳（46例）	20.0%	6.3%	63.3%	50.0%
18～25歳（22例）	14.3%	12.5%	57.1%	37.5%

[5.3.5.1-2 Table 19を改変]

図 2.7.3.2.3.2.4-2　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における部分集団解析（BP39055試験の Part 2）



[5.3.5.1-2 Figure 11を再掲]

2.7.3.2.3.2.5　要約

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。部分集団解析において，プラセボ群と比較した本剤の効果が低年齢の患者集団で大きかったものの，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，ベースラインの運動機能のスコアや年齢が幅広く多様な SMA 患者において一貫した本剤のベネフィットが確認された。これらの運動機能に対す

る本剤の良好な結果は，SMAIS の良好な結果からもみられたように患者の日常生活に大きく影響すると考えられた。

BP39055試験の Part 2の有効性の結果から，II 型及び III 型の SMA 患者に対する本剤のベネフィットが検証された。

2.7.3.2.4 BP39055試験の Part 1

（評価資料：5.3.5.1-1，5.3.5.1-3）

2.7.3.2.4.1 試験対象集団

BP39055試験の Part 1に4カ国（イタリア，ドイツ，フランス，ベルギー）から計51例の II 型及び III 型（歩行可能又は歩行不能な患者）の SMA 患者が登録された。登録例は，幅広く多様なベースライン特性を持つ不均一な集団であった。本集団は，一般的な遅発型 SMA 患者を代表する集団と考えられた。

スクリーニング時の年齢の中央値は7.0歳（範囲：2～24）であり，39.2%の患者が12歳以上であった。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。両親又は患者が報告した SMA の症状がはじめて発現した年齢の中央値は14.0カ月（範囲：2～70）であり，最初に SMA の症状が発症してから治験薬の投与開始までの期間の中央値は78.1カ月（範囲：21～275）であった。大部分の患者（86.3%）は歩行不能であった。ベースラインの MFM32合計スコアは40.63（範囲：10.4～81.3）であった。

女性は52.9%であった。大多数（94.1%）が白人であった。

29例（56.9%）の患者がスクリーニング時に側弯症を有しており（2～11歳：13/31例［41.9%］，12～25歳：16/20例［80.0%］），6例（11.8%）の患者が高度な側弯症（40度超）を有していた（2～11歳：1/31例［3.2%］，12～25歳：5/20例［25.0%］）。

全51例が本試験の Part 1の二重盲検投与期間を完了した。1例は投与12カ月以前の非盲検継続投与期間中に同意を取り消し，試験を中止した。他の50例は投与24カ月後の時点で投与を継続していた。

詳細は5.3.5.1-1 5.5項及び5.3.5.1-3 4.5項に示した。

2.7.3.2.4.2 有効性

BP39055試験の Part 1の主な有効性の評価項目には，運動機能と呼吸機能の評価が含まれた。本試験の Part 1に登録された患者の投与12カ月後の主な有効性の評価項目の結果を表 2.7.3.2.4.2-1に示した。また，MFM32及び RULM に関する投与24カ月後の結果を投与12カ月後の結果とともに表 2.7.3.2.4.2-2に示した。投与12カ月後でみられた運動機能に対する本剤の効果が，投与24カ月後まで維持されていることが確認された。

表 2.7.3.2.4.2-1 投与12カ月後における主な有効性の評価項目の結果の要約（BP39055試験のPart 1）

評価項目	2～11歳の患者 （31例）	12～25歳の患者 （20例）	全患者 全年齢（2～25歳） （51例）
MFM32合計スコア [a]			
ベースラインの平均値（SD） 投与12カ月後 ベースラインからの変化量 平均値（SD） 改善（ベースラインからの変化が3点以上）した患者の割合（95%信頼区間）	44.4 (11.9) 24例 3.5 (3.8) 70.8% (48.9%～87.4%)	40.9 (18.2) 19例 1.6 (3.4) 42.1% (20.3%～66.5%)	42.9 (15.0) 43例 2.7 (3.7) 58.1% (42.1%～73.0%)
HFMSE 合計スコア			
ベースラインの平均値（SD） 投与12カ月後 ベースラインからの変化量 平均値（SD） 改善（ベースラインからの変化が2点以上）した患者の割合（95%信頼区間）	20.4 (16.9) 31例 0.8 (4.0) 48.4% (30.2%～66.9%)	13.0 (16.1) 19例 0.1 (3.5) 31.6% (12.6%～56.6%)	17.5 (16.8) 50例 0.5 (3.8) 42.0% (28.2%～56.8%)
RULM			
ベースラインの平均値（SD） 投与12カ月後 ベースラインからの変化量 平均値（SD） 改善（ベースラインからの変化が2点以上）した患者の割合（95%信頼区間）	18.2 (7.8) 31例 2.1 (3.4) 54.8% (36.0%～72.7%)	19.0 (9.1) 19例 1.1 (1.8) 42.1% (20.3%～66.5%)	18.5 (8.2) 50例 1.7 (2.9) 50.0% (35.5%～64.5%)
FVC（best percentage predicted value）			
ベースラインの平均値（SD） 投与12カ月後 ベースラインからの変化量 平均値（SD）	73.7% (33.1) 13例 2.3% (16.7)	48.0% (28.0) 19例 0.4% (8.5)	58.1% (32.2) 32例 1.2% (12.3)

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。
[a]MFM32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）。

[5.3.5.1-1 Table 10，Table 11を改変]

表 2.7.3.2.4.2-2 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。
[a]MFM32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]

2.7.3.2.4.2.1 運動機能

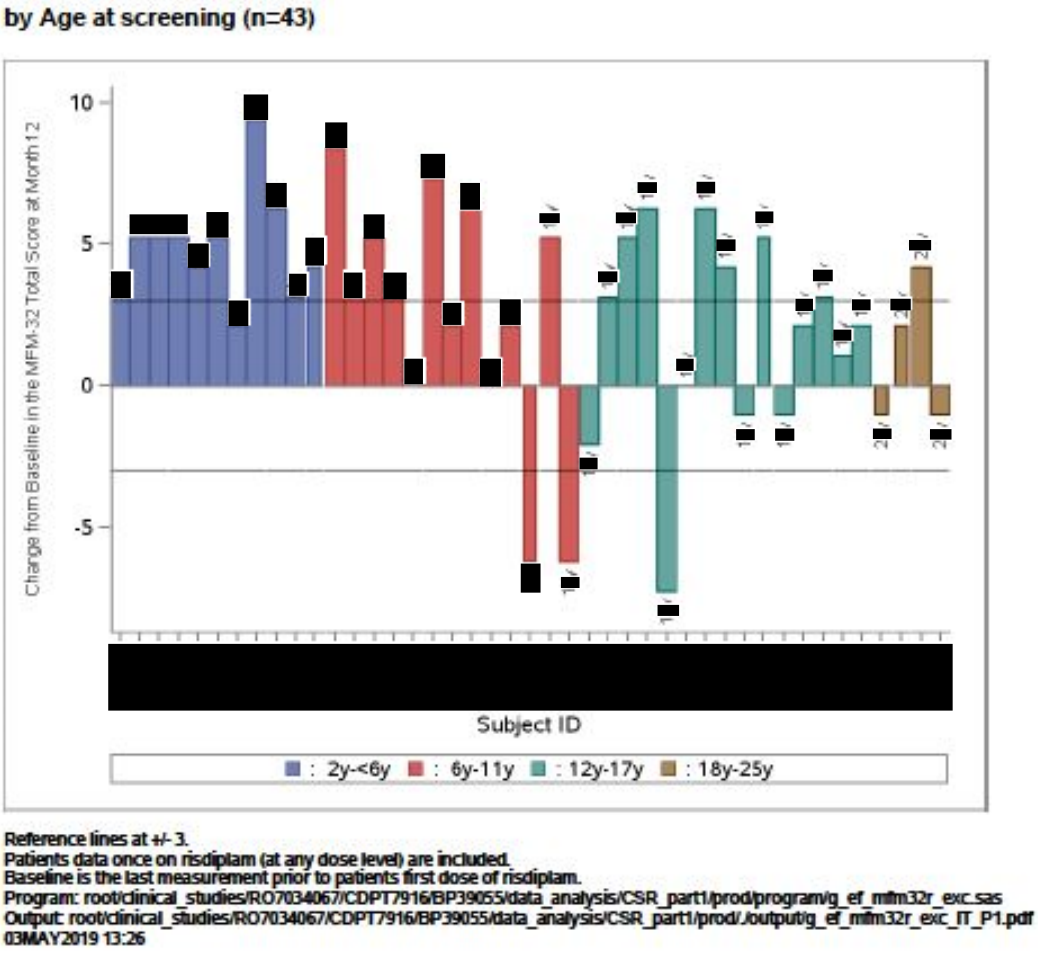
投与12及び24カ月後における MFM32合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）はそれぞれ2.66（3.70）及び2.74（4.88）と同程度であった。ベースラインからの変化が0点以上及び3点以上であった患者の割合は，投与12及び24カ月後で変わらず，両時点で0点以上は81.4%及び3点以上は58.1%であり，大部分の患者でみられた臨床的に意義のある運動機能の安定化及び改善が維持された（表 2.7.3.2.4.2-2）。

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 2.7.3.2.4.2-2）。

2.7.3.2.4.2.2 患者ごとの評価

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の年齢グループ別のウォーターフォールプロットを図 2.7.3.2.4.2.2-1に示した。患者ごとのデータから，年齢が低い患者では改善がより顕著であったが，投与12カ月後の MFM32合計スコアの改善が，年齢にかかわらず全体でみられた（図 2.7.3.2.4.2.2-1）。

図 2.7.3.2.4.2.2-1　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の年齢グループ別のウォーターフォールプロット（BP39055試験の Part 1）



[5.3.5.1-1 Figure 4を再掲]

図 2.7.3.2.4.2.2-1に示したように，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おいて3点超の低下を示した患者が3例認められた。これらの患者は，1[redacted]歳の男性，1[redacted]歳の男性，[redacted]歳の女性であり，すべて II 型 SMA で，10～40度の側弯症を有していた。1[redacted]歳の男性は思春期に入ったと考えられ，ベースラインのタナー分類は II であった。データカットオフ日時点で，ベースライン後の利用可能なタナー分類のデータはなかったが，タナー分類は IV であることが後に確認された。思春期における体重増加及び成長の加速，並びに拘縮及び側弯症の悪化は，神経筋系の機能が限定されている状況下においては疾患進行の一因となる可能性があり，思春期は，SMA 患者が運動機能の急速な低下を示す時期である[25),37)]。[redacted]歳の女性は，報告期間中に椎骨関節固定術と磁気脊椎ロッドの再挿入を行った。脊椎の柔軟性の欠如が術後の粗大運動機能の低下をもたらすことが知られているため[38)]，本患者の MFM32の低下の原因と考えられる。1[redacted]歳の男性でみられた MFM32の低下の臨床的な原因は特定されなかった。

2.7.3.2.4.2.3　要約

BP39056試験の Part 1では，投与24カ月後まで運動機能に対する本剤の臨床的に意義のある効果が維持されたことから，II 型及び III 型の SMA 患者に対する長期にわたる本剤のベネフィットが確認された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本2.7.3に示した主な臨床有効性データは，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試験の2つの試験で構成される。両試験では，試験の対象集団，デザイン及び評価項目が異なる。したがって，両試験の有効性データを統合し，統計学的に解析することは適切ではないと考えた。

BP39056試験のPart 1及びPart 2において早期死亡の抑制及び重要な運動マイルストーンの達成が認められ，BP39055試験のPart 1及びPart 2において運動機能の改善が認められ，I～III型の幅広いSMA患者に対する本剤の効果が一貫してみられた。

BP39056試験のPart 1及びPart 2ともに，大多数のI型SMA患者において，本剤の投与により，運動マイルストーンを達成し，運動機能と人工呼吸器不使用生存率の改善が認められた。これらの結果は，I型SMA患者の自然歴を考慮すると，未治療の患者では期待されない結果であると考えられた。本剤の作用機序及びSMN蛋白の欠乏を原因とする本疾患の基礎的な病態生理を考慮すると，本剤を投与された患者で認められたベネフィットは，本剤投与により，SMN蛋白が増加して得られたものであると考えられた。更に，BP39056試験の両パートで認められた各種の尺度により評価された運動マイルストーン及び機能における一貫性のある全体的な改善は，SMA患者に対する本剤の効果を裏付けている。

BP39055試験ではPart 1及びPart 2ともに，SMAの病型，登録時の重症度，及び年齢が大きく異なるII型及びIII型の不均一なSMA患者の集団を登録した。BP39055試験のPart 2において，プラセボ群と比較し，実薬群では，主要評価項目であるMFM32で評価した臨床的に意義のある運動機能の改善が検証された。更に，上肢の機能を評価するRULMにおいても本剤の顕著な効果が検証された。Part 2の実薬群でみられたMFM32で評価した本剤の効果の大きさは，Part 1と比較するとやや低かったが，Part 2のプラセボ群と比較し，統計学的に有意に高かった。Part 2の実薬群にみられたRULMで評価した効果の大きさはPart 1と同程度であった。

2.7.3.3.1 試験対象集団

上述したとおり，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，試験ごとに対象集団を示した。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

上述したとおり，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なかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性による部分集団解析

上述したとおり，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。

2.7.3.3.3.2 日本人集団の結果

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。

2.7.3.3.3.2.1 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[redacted]日齢の男性で，

発症時は1.[redacted]カ月齢であった。本患者の患者背景及び投与12カ月後までの結果を表2.7.3.3.3.2.1-1に示した。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，項目10及び14に加えて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（表 2.7.3.7-1，表 2.7.3.7-2，表 2.7.2.3.1.3.4-1，表 2.7.2.3.2.1-1），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（2.7.4.2.1.7参照）。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。

表 2.7.3.3.3.2.1-1 BP39056試験の Part 2に登録された日本人患者1例の患者背景及び投与12カ月後までの結果

患者背景	投与12カ月後までの結果
性別：男性 SMA の型：I 型 登録時日齢：2[redacted]日 発症時月齢：1.[redacted]カ月 診断時月齢：5.[redacted]カ月 体重：8.675 kg（67.28*） 身長：71 cm（82.01*） 頭囲：44 cm（52.6*） 胸囲：45 cm 呼吸プレチスモグラフィーに基づく位相角：159.51°	• BSID-III 粗大運動スケール Day −1，120：すべての項目が0 Day 246，357：項目10及び項目14が1，それ以外の項目は0 （投与12カ月後以降であるが，Day 483に項目3が1となった。） • CHOP-INTEND 合計スコア Day −1：16，Day 56：16，Day 120：26，Day 182：28， Day 246：33，Day 301：32，Day 357：34 • HINE-2合計スコア Day −1：1，Day 120：2，Day 246：1，Day 357：2 • CMAP（mV） Day −1：0.44，Day 120：0.48，Day 246：0.51，Day 357：0.71 • 経口摂取能力 ベースラインから投与12カ月後まで保持 • 長期人工呼吸管理及び呼吸補助 ベースラインから投与12カ月後まで実施なし • 入院 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。

*括弧内は WHO Child Growth Standards と比較したパーセンタイル
[5.3.5.2-2 l_dm_P2_IT_14NOV2019_39056，l_sma_P2_IT_14NOV2019_39056，
l_ef_bsid_P2_IT_14NOV2019_39056，l_ef_mod_bsid_P2_IT_14NOV2019_39056，
l_mm_tot_P2_IT_14NOV2019_39056，l_wgt_length_perc_P2_IT_14NOV2019_39056，
l_tte_evnt_P2_IT_14NOV2019_39056，patient narrative on page 276，
5.3.5.3-1 l_cmap_AP_P2_JPN_39056_14NOV2019を改変，各種の患者の一覧表に表示した日本の治験実施施設の施設コード番号は305573]

2.7.3.3.3.2.2 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。

1) 人口統計学的特性及びベースライン特性

BP39055試験の Part 2における日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約をそれぞれ表 2.7.3.3.3.2.2-1及び表 2.7.3.3.3.2.2-2に示した。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性の群間の比較は，プラセボ群が5例のみであるため困難ではあるが，実薬群とプラセボ群の間に平均値や中央値の明確な差異は認められなかった。しかしながら，本剤の効果に影響すると考えられた登録時年齢においては，平均値は群間で同程度であったが，分布は群間で異なっていた。つまり，2～6歳に実薬群で2例（[redacted]，[redacted]歳），プラセボ群で3例（[redacted]，[redacted]，[redacted]歳）がおり，群間で同程度の例数であったが，9～18歳に実薬群の8例（[redacted]，[redacted]，[redacted]，1[redacted]，1[redacted]，1[redacted]，1[redacted]，1[redacted]歳）のみ，2[redacted]～2[redacted]歳にプラセボ群の2例（2[redacted]，2[redacted]歳）のみがおり，年齢層が群間で分離していた（5.3.5.1-2 l_dm_IT_P2_06SEP2019_39055，各種の患者の一覧表に表示した日本の治験実施施設の施設コード番号は303232，303234，303236，303331，303333，303335，303352，304161，304351，305572）。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は全体集団（5.3.5.1-2 Table 7，Table 8）と比較して明らかな差異は認められなかったが，高度な側弯症（40度超）を有していた患者の割合は，全体集団では31.7%（実薬群：28.3%，プラセボ群：38.3%）に対して，日本人集団では40.0%（実薬群：40.0%，プラセボ群：40.0%）とやや高かった。また，全体集団における高度な側弯症を有した患者の登録時年齢の中央値（25～75%点）は13歳（10～16）であり（表 2.7.3.7-3），この中央値付近の年齢の日本人患者が多かったことが（15例中に9～18歳の患者が8例［すべて実薬群］，内4例が高度な側弯症を有していた），全体集団と日本人集団の高度な側弯症の割合の差異に反映されたと考えられた。

表 2.7.3.3.3.2.2-1 日本人集団の人口統計学的特性の要約（BP39055試験の Part 2）

	Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)	Total (N=15)
Age [years] at screening			
n	10	5	15
Mean (SD)	10.3 (4.9)	12.6 (9.5)	11.1 (6.5)
Median	9.5	6.0	9.0
IQR	9 - 13	6 - 22	6 - 17
Min - Max	2 - 18	5 - 24	2 - 24
Age Group [years]			
n	10	5	15
2 - <6	2 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (20.0%)
6 - 11	5 (50.0%)	2 (40.0%)	7 (46.7%)
12 - 17	2 (20.0%)	0	2 (13.3%)
18 - 25	1 (10.0%)	2 (40.0%)	3 (20.0%)
Sex			
n	10	5	15
Male	6 (60.0%)	1 (20.0%)	7 (46.7%)
Female	4 (40.0%)	4 (80.0%)	8 (53.3%)
Baseline Weight (kg)			
n	10	5	15
Mean (SD)	24.30 (11.19)	24.42 (11.63)	24.34 (10.91)
Median	21.95	18.30	20.70
IQR	15.7 - 29.3	17.2 - 32.2	15.7 - 31.3
Min - Max	12.4 - 50.5	13.5 - 40.9	12.4 - 50.5
Baseline Height (cm)			
n	10	5	15
Mean (SD)	133.45 (22.20)	130.91 (30.72)	132.60 (24.25)
Median	134.16	117.00	133.18
IQR	122.7 - 152.9	108.0 - 153.8	114.0 - 153.8
Min - Max	92.1 - 165.4	103.0 - 172.8	92.1 - 172.8
Baseline Head Circumference (cm)			
n	1	0	1
Mean (SD)	51.00 (NE)	NE (NE)	51.00 (NE)
Median	51.00	NE	51.00
IQR	51.0 - 51.0	NE	51.0 - 51.0
Min - Max	51.0 - 51.0	NE - NE	51.0 - 51.0
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
n	10	5	15
Mean (SD)	13.46 (4.38)	13.73 (1.37)	13.55 (3.59)
Median	13.29	13.49	13.49
IQR	9.8 - 16.6	13.2 - 14.0	11.4 - 15.8
Min - Max	7.8 - 21.8	12.1 - 15.8	7.8 - 21.8

Patient are grouped by initial treatment received.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/China_CSR_Part2/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/China_CSR_Part2/prod/output/t_dm_JPN_IT_P2_06SEP2019_39055.out

[5.3.5.3-1 t_dm_JPN_IT_P2_06SEP2019_39055を改変]

表 2.7.3.3.3.2.2-2 日本人集団のベースライン特性の要約（BP39055試験の Part 2）

	Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)	Total (N=15)
SMN2 copy number			
3	9 (90.0%)	5 (100%)	14 (93.3%)
4	1 (10.0%)	0	1 (6.7%)
SMA type			
TYPE II	8 (80.0%)	5 (100%)	13 (86.7%)
TYPE III	2 (20.0%)	0	2 (13.3%)
Ambulatory/Non-ambulatory			
NON-AMBULATORY	10 (100%)	5 (100%)	15 (100%)
Age of onset of initial symptoms (in Months)			
n	10	5	15
Mean (SD)	16.3 (7.7)	16.3 (6.6)	16.3 (7.1)
Median	13.8	17.1	14.4
Min - Max	8 - 30	9 - 24	8 - 30
Time between onset for initial SMA symptoms to first treatment (in Months)			
n	10	5	15
Mean (SD)	114.9 (55.5)	141.8 (111.2)	123.9 (75.4)
Median	108.5	72.1	106.3
Min - Max	21 - 203	49 - 271	21 - 271
Number and percentage of patients that could or could not stand			
Standing	1 (10.0%)	0	1 (6.7%)
Could not stand	9 (90.0%)	5 (100%)	14 (93.3%)
Number and percentage of patients that could or could not walk (walkers and non-walkers)			
Walking	0	0	0
Could not walk	10 (100%)	5 (100%)	15 (100%)
Number of fractures (None, 1-2, 3-5 or >= 6)			
NONE	9 (90.0%)	5 (100%)	14 (93.3%)
1-2	1 (10.0%)	0	1 (6.7%)
Scoliosis (yes/no)			
Yes	8 (80.0%)	4 (80.0%)	12 (80.0%)
No	2 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (20.0%)
Degree of curvature due to scoliosis (<10, 10-40, >40)			
0-10	3 (30.0%)	2 (40.0%)	5 (33.3%)
10-40	1 (10.0%)	0	1 (6.7%)
>40	4 (40.0%)	2 (40.0%)	6 (40.0%)
Surgery for scoliosis before screening (Yes/No)			
Yes	3 (30.0%)	2 (40.0%)	5 (33.3%)
No	5 (50.0%)	2 (40.0%)	7 (46.7%)
Hip subluxation or dislocation (yes/no)			
Yes	2 (20.0%)	0	2 (13.3%)
No	8 (80.0%)	5 (100%)	13 (86.7%)
Hip surgery (yes/no)			
No	10 (100%)	5 (100%)	15 (100%)

Patient are grouped by initial treatment received. Missing copy number information from 1 US patient.
Ambulatory is defined as having the ability to walk unassisted for 10 metres or more.
Sitting is defined as with MFM item 9 score >=1 at baseline. Standing is defined as with MFM item 25 score >=1 at baseline. Walking is defined as with HFMSE item 20 score >=2 at baseline.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

Program:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/China_CSR_Part2/prod/program/t_dm_sma.sas
Output:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/China_CSR_Part2/prod/output/t_dm_sma_JPN_IT_P2_06SEP2019_39055.out

[5.3.5.3-1 t_dm_sma_JPN_IT_P2_06SEP2019_39055を改変]

2) 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

日本人集団及び日本人集団以外における投与12カ月後の MFM32合計スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.3.3.3.2.2-3に示した。本集計表には，本剤の効果に影響すると考えられた登録時年齢（2.7.3.2.3.2.4参照）ごとの集計結果も併記した。なお，主要解析で

は mixed model repeated measures（MMRM）を用いているが，日本人集団の例数が少なく，日本人集団における特定の集団の例数は更に少ないことを考慮し，投与12カ月後の変化量が算出された患者における要約統計量に着目することとした。投与12カ月後の変化量が算出されなかった患者は少なく，日本人集団以外の患者であった。したがって，投与12カ月後に評価された患者のみで日本人集団及び日本人集団以外の結果を比較する際に起こる欠測の影響は小さいと考えられた。日本人集団における投与12カ月後の MFM32合計スコアのベースラインからの平均変化量は実薬群で−2.40，プラセボ群で0.63，群間差は−3.02（95%信頼区間：−9.87～3.83）であり，MMRM により解析した日本人集団の結果（表 2.7.3.7-4）と同様に，プラセボ群が実薬群に優っていた。また，臨床的に意義のある3点以上の改善を示した患者の割合は，実薬群で20.0%（2/10例），プラセボ群で20.0%（1/5例）であり，両群で同じ割合であった（表 2.7.3.7-5）。これらの日本人集団の結果が，実薬群がプラセボ群と比較して良好であった全体集団の結果と一致しなかった要因として以下の3つの点が考えられた。

1つ目の要因として，日本人集団の実薬群の2例（登録時年齢：[redacted]，1[redacted]歳）では，他の患者と比べてスコアが大きく低下していたことが影響していると考えられた（投与12カ月後の変化量はそれぞれ−13.5及び−11.5，図 2.7.3.3.3.2.2-1，図 2.7.3.3.3.2.2-2）。全体集団では，MFM32合計スコアが5点以上の悪化を示した患者13例の内，1例（[redacted]歳）を除いたすべての患者が側弯症を有しており，更にその内9例が高度の側弯症（40度超）を有していた（図 2.7.3.7-1）。これら悪化例13例の登録時年齢の中央値（25～75%点）は13歳（9～15）であり，思春期は SMA 患者が運動機能の急速な低下を示す時期であるとの報告[25),37)]と一致していた。スコアが大きく低下した2例（[redacted]，1[redacted]歳）は極度の側弯症（スクリーニングの約3～4カ月前にそれぞれ86度，81度，データカットオフ日以降に収集された電子症例報告書［eCRF］の情報に基づく）を有しており，両患者の年齢は，前述した年齢の中央値付近であったことから，MFM32が低下する可能性のある患者であったと考えられた。

2つ目の要因として，登録時年齢の分布の群間での差異が考えられた。6歳以下の5例を除いた10例における分布は，9～18歳に実薬群の8例のみ，2[redacted]～2[redacted]歳にプラセボ群の2例のみと，群間で完全に分離していた。全体集団においてもみられたとおり，9～18歳の年齢集団は，2[redacted]～2[redacted]歳の年齢集団より，MFM32合計スコアの変化量のばらつきが多く，大きく悪化する患者が多く認められ（図 2.7.3.3.3.2.2-2），前述のとおり思春期は悪化しやすい時期であるとの報告[25),37)]もあり，日本人集団の9～18歳，2[redacted]～2[redacted]歳では比較する対照がいないことから，実薬群とプラセボ群の比較はできず，日本人集団の結果に影響したと考えられた。

3つ目の要因として，日本人集団の例数の設定に用いた仮定と得られた結果との差異が考えられた。試験開始時に症例数を設定した際には，年齢を考慮せずに，全体集団の投与12カ月後の MFM32合計スコアのベースラインからの平均変化量の群間差は3，群間で共通の標準偏差を6と仮定していた。この仮定をもとに，日本人集団の例数は全体集団と同じ方向性の結果が得られるように設定された。しかしながら，得られた全体集団での群間差は1.55で，実薬群及びプラセボ群の標準偏差はそれぞれ4.7及び3.6となり（群間差の推定値は MMRM による推定値［表 2.7.3.2.3.2-1参照］，標準偏差は投与12カ月後に評価された患者の変化量から推定［表 2.7.3.3.3.2.2-3から算出］），事前の仮定と差異が認められた。更に，得られた全体集団での結果から，登録時年齢が低いほど効果が高いことが判明した（MMRM による各年齢層での群間差，2～5歳：3.14，6～11歳：1.58，12～17歳：1.04，18～25歳：−0.65，図 2.7.3.2.3.2.4-1）。年齢による本剤の効果の差異は図 2.7.3.3.3.2.2-2からも明らかであった。日本人集団の例数を設定する際に，年齢の影響は考慮しておらず，本剤の効果が大きかった5歳以下の年齢グループの日本人患者が両群合わせて3例と少なかったことが日本人集団の結果に影響したと考えられた。

上述のとおり，日本人集団と全体集団の結果の差異がみられたが，本剤の効果が比較的に大きいと考えられる6歳以下の患者における結果の方向性は一致していた。6歳以下の日本人集団は実薬群で2例，プラセボ群で3例であり，例数が少ないものの群間で同程度の例数が含まれた。

6歳以下の患者における MFM32合計スコアの平均変化量（95%信頼区間）の群間差は0.52（−4.57～5.61）であり（表 2.7.3.3.3.2.2-3），全体集団の方向性と一致していた。この結果は，6歳以下の日本人集団における RULM においても同様であった（表 2.7.3.3.3.2.2-4）。また，MFM32の合計スコアの推移図（図 2.7.3.3.3.2.2-1）や散布図（図 2.7.3.3.3.2.2-2）では，上述した日本人集団の実薬群の2例（登録時年齢：[redacted]歳，1[redacted]歳）を除き，年齢にかかわらず，日本人集団の群ごとの推移は全体集団の範囲内であった。

以上，MFM32合計スコアの変化量の各種の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（図 2.7.3.3.3.2.2-2）などの日本人集団の結果は，全体集団で検証された 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。

表 2.7.3.3.3.2.2-3　日本人集団及び日本人集団以外における投与12カ月後の MFM32合計スコアのベースラインからの変化量の要約（BP39055試験の Part 2）

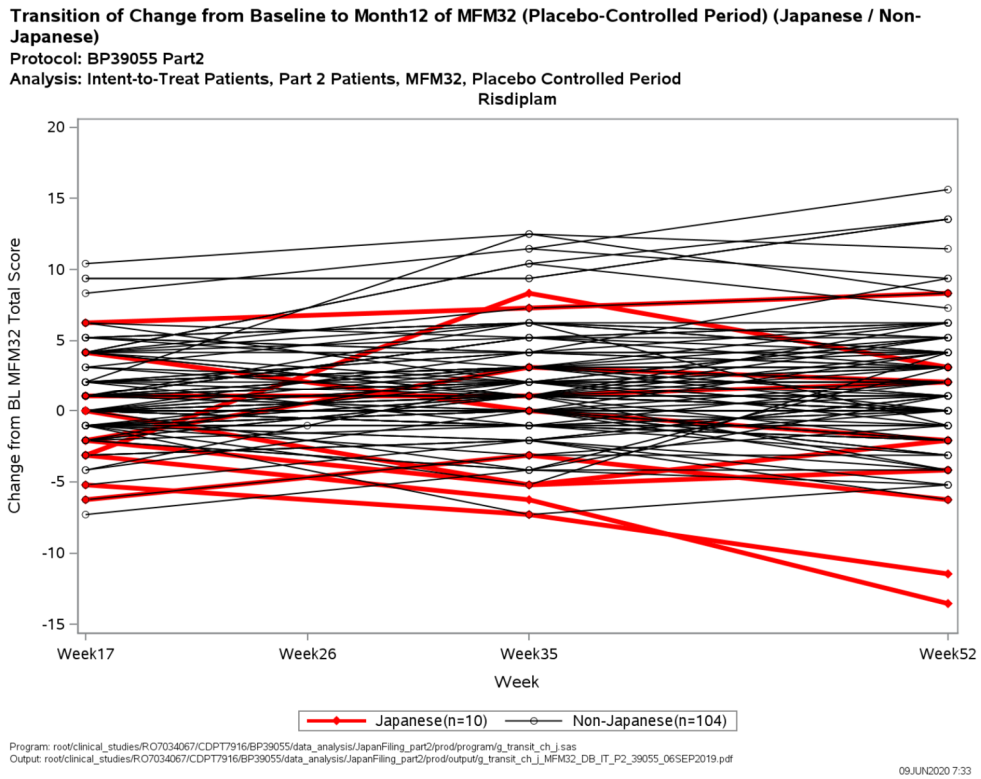
年齢（歳）	要約統計量	日本人集団		日本人集団以外	
		実薬群	プラセボ群	実薬群	プラセボ群
2～5	N Mean (SD) Median (Range)	2 2.60 (0.74) 2.60 (2.1～3.1)	1 Change=4.17	28 5.80 (4.06) 5.21 (−1.0～15.6)	15 1.94 (3.83) 3.13 (−6.3～8.3)
	Diff. of Mean (95%CI)	−1.56 (−)		3.86 (1.28～6.44)	
6～11	N Mean (SD) Median (Range)	5 −3.33 (9.18) −2.08 (−13.5～8.3)	2 1.04 (1.47) 1.04 (0.0～2.1)	33 1.33 (3.86) 0.00 (−4.2～13.5)	16 −1.04 (3.65) −1.04 (−7.3～6.3)
	Diff. of Mean (95%CI)	−4.37 (−22.1～13.34)		2.37 (0.04～4.69)	
12～17	N Mean (SD) Median (Range)	2 −5.21 (1.47) −5.21 (−6.3～−4.2)	0 −	28 0.33 (2.97) 0.00 (−5.2～6.3)	16 −0.91 (3.33) −0.52 (−10.4～4.2)
	Diff. of Mean (95%CI)	−		1.25 (−0.72～3.21)	
18～25	N Mean (SD) Median (Range)	1 Change=−2.08	2 −1.56 (0.74) −1.56 (−2.1～−1.0)	13 −0.56 (3.20) 1.04 (−6.3～3.1)	6 −0.17 (2.75) 0.00 (−4.2～3.1)
	Diff. of Mean (95%CI)	−0.52 (−)		−0.39 (−3.59～2.81)	
計	N Mean (SD) Median (Range)	10 −2.40 (6.75) −2.08 (−13.5～8.3)	5 0.63 (2.51) 0.00 (−2.1～4.2)	102 2.04 (4.30) 1.56 (−6.3～15.6)	53 −0.06 (3.66) 0.00 (−10.4～8.3)
	Diff. of Mean (95%CI)	−3.02 (−9.87～3.83)		2.10 (0.73～3.47)	
2～6*	N Mean (SD) Median (Range)	2 2.60 (0.74) 2.60 (2.1～3.1)	3 2.08 (2.08) 2.08 (0.0～4.2)	36 5.30 (4.46) 4.17 (−3.1～15.6)	17 1.72 (3.81) 3.13 (−6.3～8.3)
	Diff. of Mean (95%CI)	0.52 (−4.57～5.61)		3.58 (1.06～6.10)	

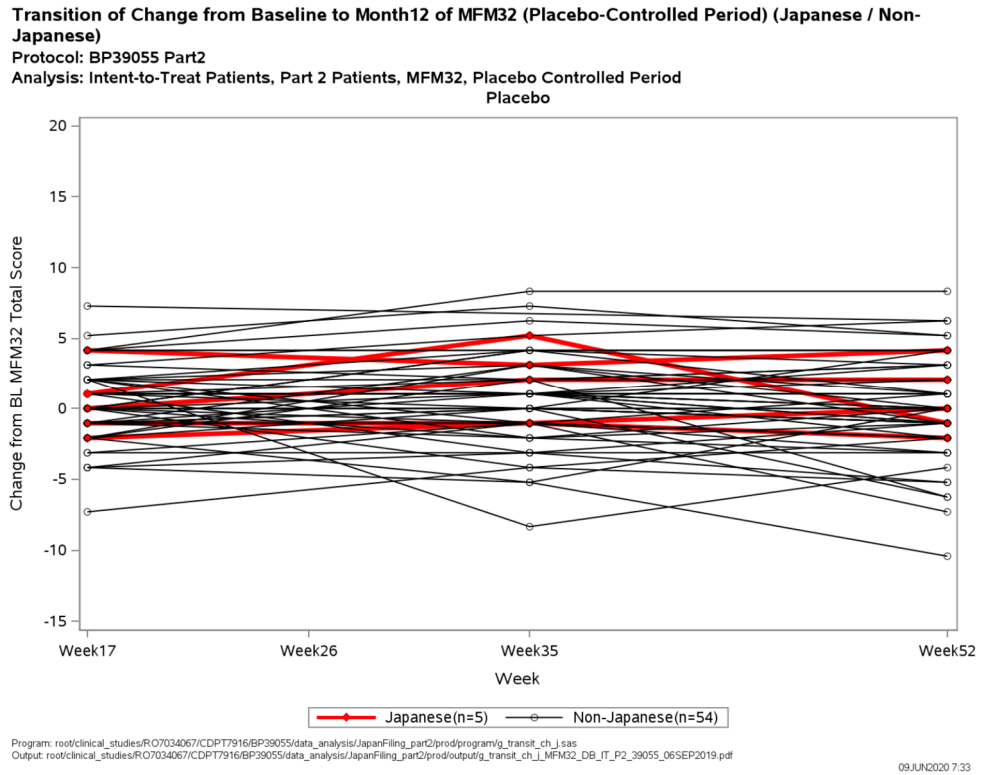
*2～6歳の年齢区分は6歳以下の日本人患者が両群に同程度となるため，事後に追加した。

95%CI：95% confidence interval

[5.3.5.3-1 t_ef_mfm32_dif_j_AGEGRP_DB_IT_P2_39055_06SEP2019, t_ef_mfm32_dif_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019, t_ef_mfm32_dif_j_AGE26_DB_IT_P2_39055_06SEP2019, t_ef_mfm32_j_AGEGRP_DB_IT_P2_39055_06SEP2019, t_ef_mfm32_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019, t_ef_mfm32_j_AGE26_DB_IT_P2_39055_06SEP2019を改変]

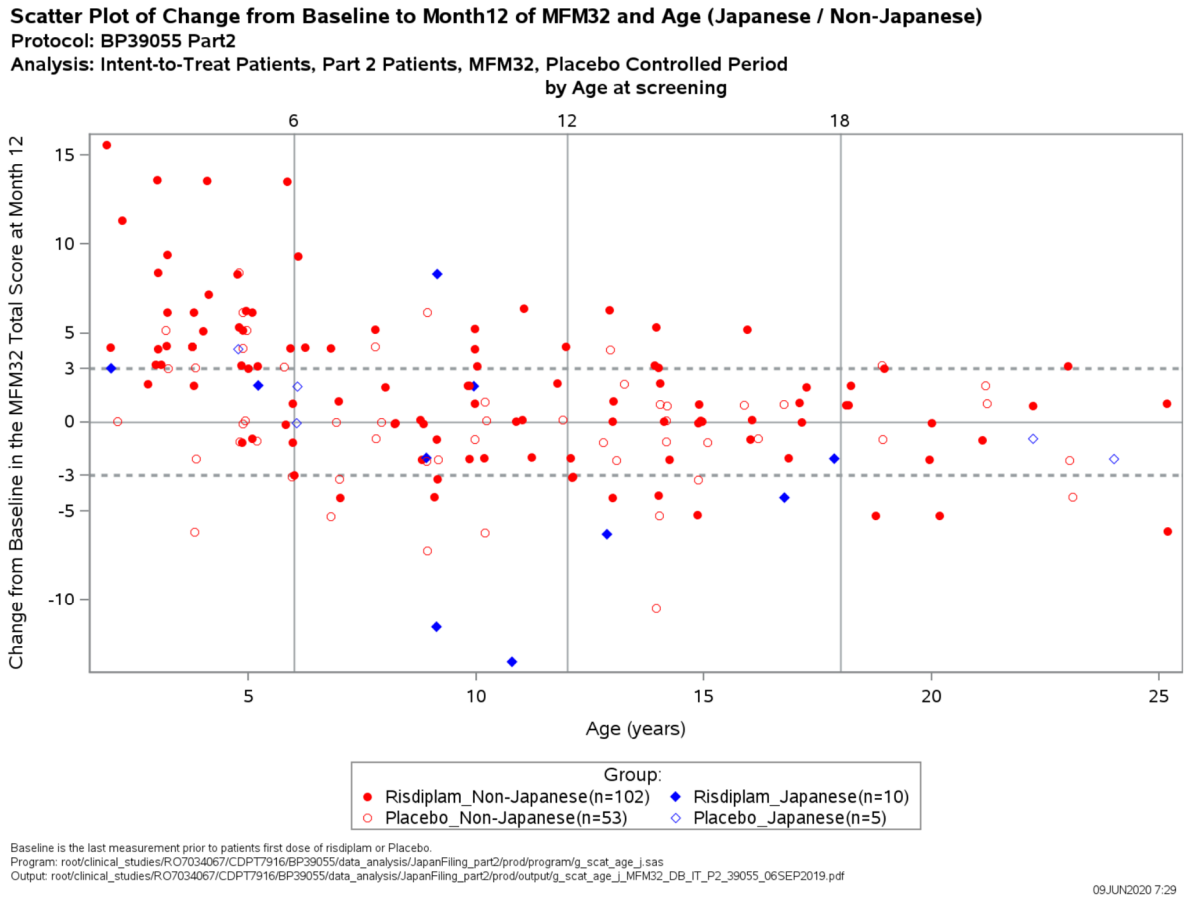
図 2.7.3.3.3.2.2-1 日本人集団及び日本人集団以外における MFM32合計スコアのベースラインからの変化量の患者ごとの推移図（BP39055試験の Part 2）





[5.3.5.3-1 g_transit_ch_j_MFM32_DB_IT_P2_39055_06SEP2019を再掲]

図 2.7.3.3.3.2.2-2　日本人集団及び日本人集団以外における登録時年齢と投与12カ月後のMFM32合計スコアのベースラインからの変化量の散布図（BP39055試験の Part 2）



[5.3.5.3-1 g_scat_age_j_MFM32_DB_IT_P2_39055_06SEP2019を再掲]

3)　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

日本人集団及び日本人集団以外における投与12カ月後の RULM 合計スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.3.3.3.2.2-4に示した。本集計表には，登録時年齢ごとの集計結果も併記した。日本人集団における投与12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は，実薬群で1.40，プラセボ群で0.60，群間差は0.80（95%信頼区間：−4.59～6.19）であり，実薬群がプラセボ群に優っていた。また，臨床的に意義のある2点以上の改善を示した患者の割合は，実薬群で60.0%（6/10例），プラセボ群で20.0%（1/5例）であり，実薬群の方がプラセボ群より高かった（表 2.7.3.7-6）。これら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。

日本人集団及び日本人集団以外における RULM 合計スコアの推移図（図 2.7.3.3.3.2.2-3）及び本剤の効果に影響すると考えられた登録時年齢と投与12カ月後の RULM 合計スコアの変化量の散布図（図 2.7.3.3.3.2.2-4）からみても，日本人集団の群ごとの推移は全体集団の範囲内であった。

以上，RULM 合計スコアの日本人集団の結果は，RULM 合計スコアに対する本剤の効果が検証された全体集団の結果と一貫していた。

表 2.7.3.3.3.2.2-4 日本人集団及び日本人集団以外における投与12カ月後の RULM 合計スコアのベースラインからの変化量の要約（BP39055試験の Part 2）

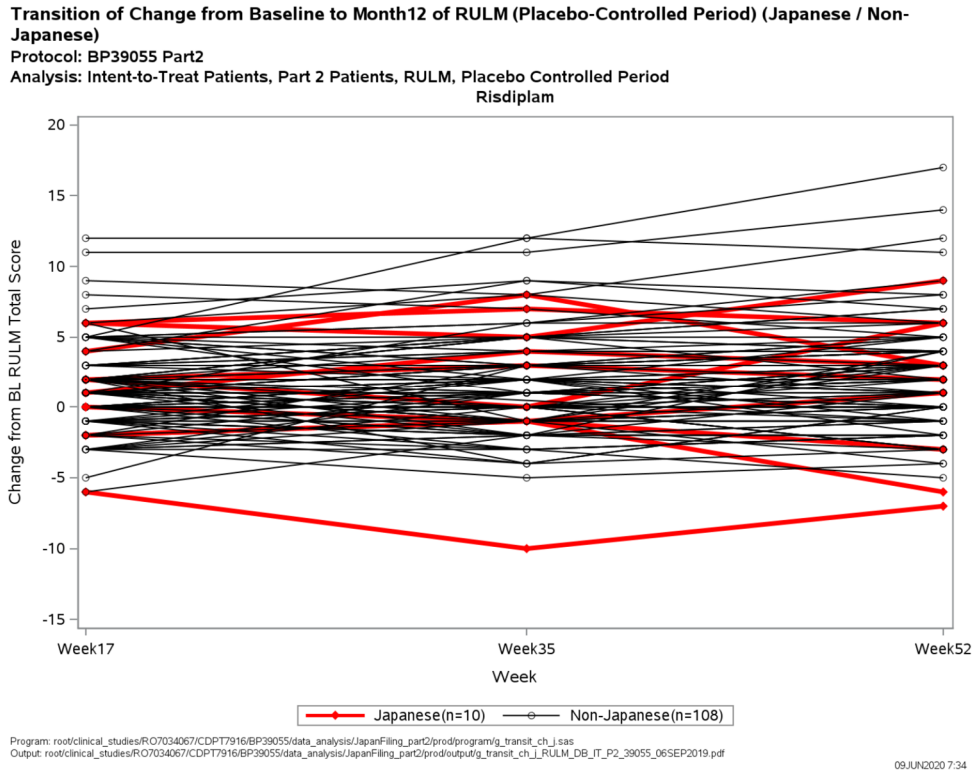
年齢（歳）	要約統計量	日本人集団		日本人集団以外	
		実薬群	プラセボ群	実薬群	プラセボ群
2～5	N Mean (SD) Median (Range)	2 4.50 (2.12) 4.50 (3.0～6.0)	1 Change=−2.00	32 4.53 (4.23) 4.00 (−3.0～17.0)	16 1.13 (2.70) 1.50 (−3.0～5.0)
	Diff. of Mean (95%CI)	6.50 (−)		3.41 (1.07～5.75)	
6～11	N Mean (SD) Median (Range)	5 0.20 (6.69) 2.00 (−7.0～9.0)	2 2.00 (2.83) 2.00 (0.0～4.0)	32 1.81 (3.25) 1.50 (−4.0～8.0)	14 0.21 (2.55) 0.50 (−4.0～4.0)
	Diff. of Mean (95%CI)	−1.80 (−15.0～11.35)		1.60 (−0.38～3.57)	
12～17	N Mean (SD) Median (Range)	2 −1.00 (2.83) −1.00 (−3.0～1.0)	0 −	25 −0.40 (2.35) 0.00 (−5.0～6.0)	15 −0.47 (3.27) 0.00 (−5.0～7.0)
	Diff. of Mean (95%CI)	−		0.07 (−1.73～1.87)	
18～25	N Mean (SD) Median (Range)	1 Change=6.00	2 0.50 (0.71) 0.50 (0.0～1.0)	13 0.77 (1.54) 0.00 (−1.0～3.0)	6 −1.17 (0.98) −1.00 (−3.0～0.0)
	Diff. of Mean (95%CI)	5.50 (−)		1.94 (0.48～3.39)	
計	N Mean (SD) Median (Range)	10 1.40 (5.27) 2.50 (−7.0～9.0)	5 0.60 (2.19) 0.00 (−2.0～4.0)	102 1.99 (3.74) 1.50 (−5.0～17.0)	51 0.14 (2.76) 0.00 (−5.0～7.0)
	Diff. of Mean (95%CI)	0.80 (−4.59～6.19)		1.85 (0.69～3.02)	
2～6*	N Mean (SD) Median (Range)	2 4.50 (2.12) 4.50 (3.0～6.0)	3 0.67 (3.06) 0.00 (−2.0～4.0)	40 4.43 (4.03) 4.00 (−3.0～17.0)	18 1.22 (2.65) 1.50 (−3.0～5.0)
	Diff. of Mean (95%CI)	3.83 (−4.24～11.91)		3.20 (1.12～5.29)	

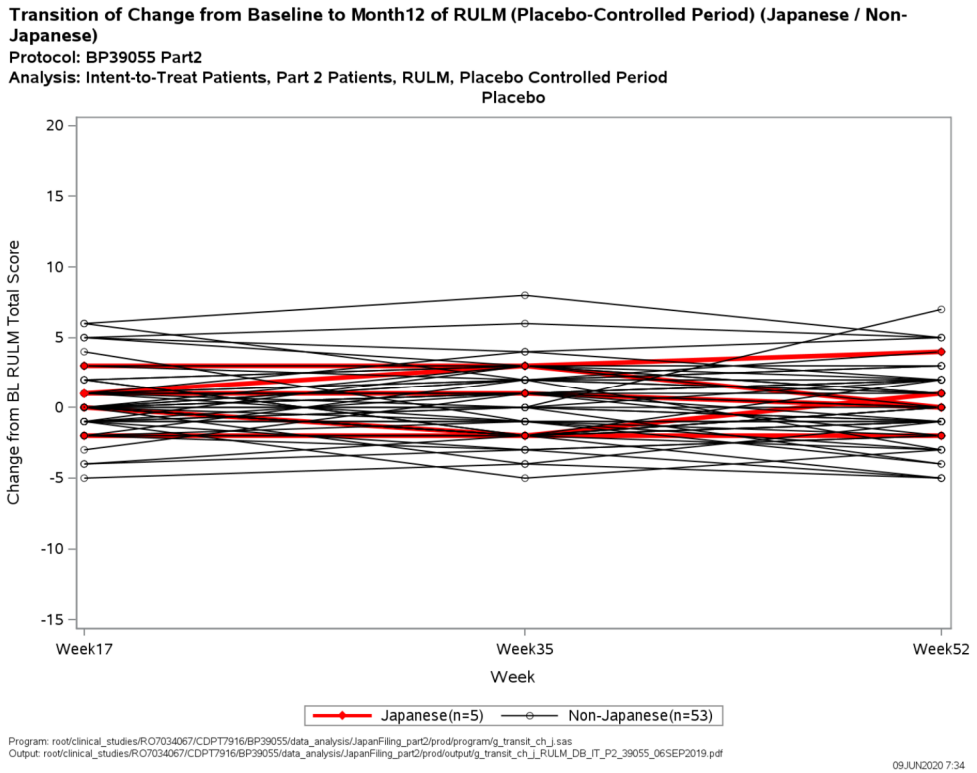
*2～6歳の年齢区分は6歳以下の日本人患者が両群に同程度となるため，事後に追加した。

95%CI：95% confidence interval

[5.3.5.3-1 t_ef_rulm_dif_j_AGEGRP_DB_IT_P2_39055_06SEP2019,
t_ef_rulm_dif_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019，t_ef_rulm_dif_j_AGE26_DB_IT_P2_39055_06SEP2019,
t_ef_rulm_j_AGEGRP_DB_IT_P2_39055_06SEP2019，t_ef_rulm_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019,
t_ef_rulm_j_AGE26_DB_IT_P2_39055_06SEP2019を改変]

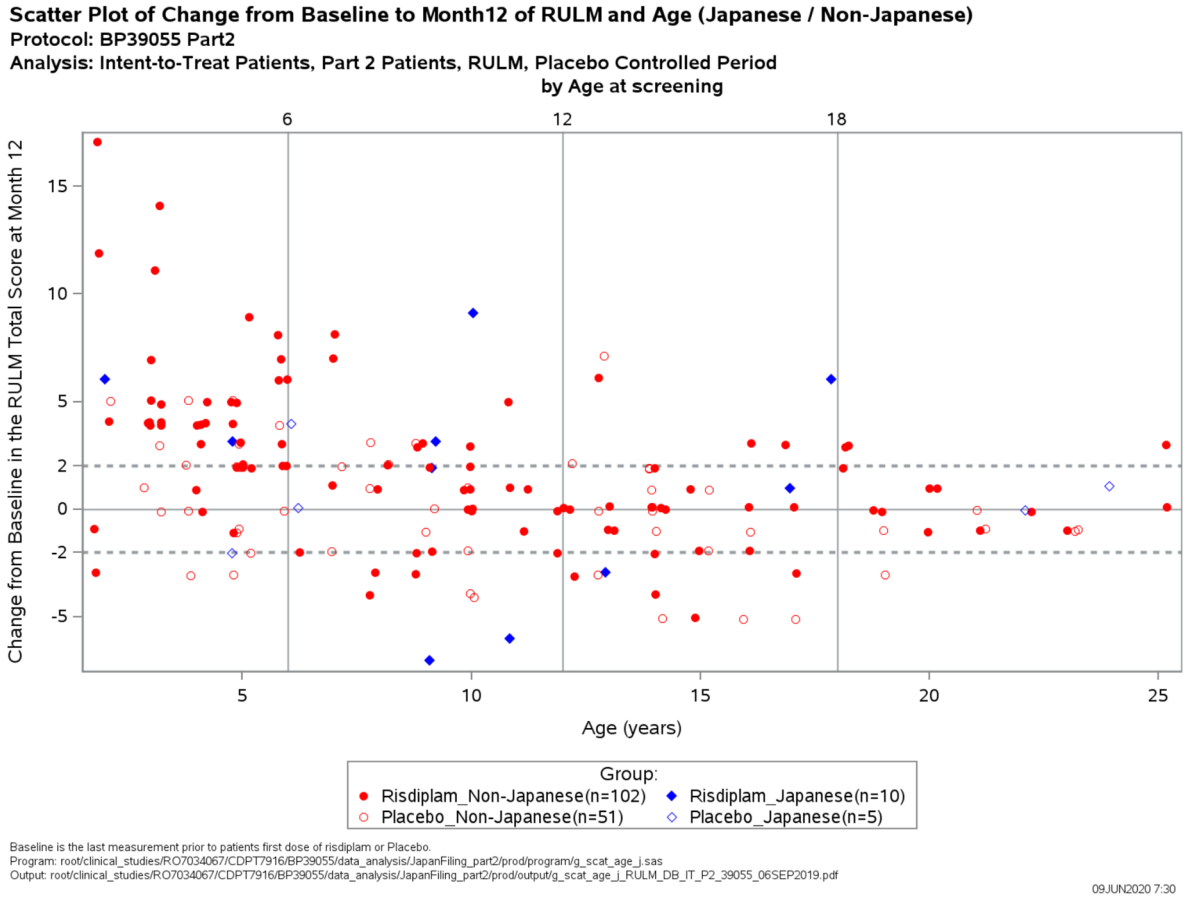
図 2.7.3.3.3.2.2-3 日本人集団及び日本人集団以外における RULM 合計スコアのベースラインからの変化量の患者ごとの推移図（BP39055試験の Part 2）





[5.3.5.3-1 g_transit_ ch_j_RULM_DB_IT_P2_39055_06SEP2019を再掲]

図 2.7.3.3.3.2.2-4 日本人集団及び日本人集団以外における登録時年齢と投与12カ月後のRULM 合計スコアのベースラインからの変化量の散布図（BP39055試験の Part 2）



[5.3.5.3-1 g_scat_age_j_RULM_DB_IT_P2_39055_06SEP2019を再掲]

4) 結論

BP39055試験の Part 2に日本人患者は，実薬群に10例，プラセボ群に5例登録された。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，日本人集団における登録時年齢の分布の投与群間の相違，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と考えられた。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（2.7.2.2.2.4，図 2.7.3.7-2，図 2.7.3.7-3）。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（2.7.2.2.1.2参照）。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（2.7.4.2.1.7

参照）。

また，SMA の診断方法や重症度分類などの外因性民族要因，及び本剤の標的である *SMN2*遺伝子の変異，SMA の病態進行，体重や身長や疾患の特性などの内因性民族要因についての国内と海外の大きな差異は報告されていない。

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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・用量に関する臨床情報に関連する試験の詳細な議論は2.7.2に示した。

本剤の用法・用量は，薬物動態及び薬力学の解析結果，I 型 SMA 患者を対象とした BP39056 試験の Part 1並びに II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055試験の Part 1の有効性及び安全性データに基づき，選択した。推奨1日投与量は，2カ月齢から2歳未満の患者には0.2 mg/kg，体重が20 kg 未満の2歳以上の患者には0.25 mg/kg，体重が20 kg 以上の患者には5 mg とした。

両試験の Part 2用の用量選択基準を以下に示した。

- SMN 蛋白を 2 倍以上増加させる用量。モデル動物において，SMN 蛋白が 2～3 倍増加したとき，SMA 表現型の発現を防ぎ，生存期間を顕著に延長した（2.6.2.2.2 参照）。
- 平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が 2000 ng•h/mL 以下となる用量。動物の毒性試験で観察された NOAEL に相当する平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng•h/mL を曝露量の上限値として設定した（2.4.4.9 参照）。

BP39055試験の Part 1では，Part 2用の用量の選択時点で，最高用量である5 mg を12～25歳の患者に投与したときの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の中央値は1610 ng•h/mL（範囲：1140～1950，8例）であり，0.25 mg/kg を2～11歳の患者に投与したときの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の中央値は1450 ng•h/mL（範囲：1230～2090，7例）であった。SMN 蛋白の中央値は，12～25歳の患者に5 mg を投与した時にはベースラインから2.5倍増加，2～11歳の患者に0.25 mg/kg を投与した時には2倍増加した。薬物動態のシミュレーションに基づき，体重が20 kg 以上の患者には5 mg，20 kg 未満の患者には0.25 mg/kg の用量を Part 2用の用量として選択した。BP39055試験の Part 2で観察された曝露量は，目標としていた平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng•h/mL に近かった。Part 2の投与12カ月後における平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は，体重が20 kg 未満の患者に0.25 mg/kg を投与した時には2250 ng•h/mL（範囲：1560～3020，28例）で，体重が20 kg 以上の患者に5 mg を投与した時には2010 ng•h/mL（範囲：1060～3800，89例）であり，全体では2070 ng•h/mL であった。

BP39056試験では，Part 2用の用量の選択時点で，Part 1の16例の乳児から得られた薬物動態データに基づき，登録時に5カ月齢以上の患者に0.2 mg/kg を投与したときの平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は2020 ng•h/mL と予測された。曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）が1000 ng•h/mL 以下の乳児では，SMN 蛋白の中央値が2倍（範囲：1.0～5.4倍）増加したのに対し，1000 ng•h/mL を超えた乳児では3.2倍（範囲：1.6～6.5倍）増加した。薬物動態及び薬力学のデータに基づき，5カ月齢以上の乳児では，BP39056試験の Part 2用の用量として0.2 mg/kg を選択した。5カ月齢未満の乳児では，データが限られていたため，Part 2では増量のアプローチを採用し，開始用量を1カ月齢超3カ月齢未満の乳児では0.04 mg/kg，3カ月齢以上5カ月齢未満の患者では0.08 mg/kg とした。薬物動態のレビュー結果に基づき，BP39056試験の Part 1及び Part 2に登録されたすべての乳児の用量を0.2 mg/kg に増量した。BP39056試験の Part 1及び Part 2にて，0.2 mg/kg を投与されたすべての患者における投与12カ月後の平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は1930 ng•h/mL（範囲：1230～3300，53例）であった。

SMA 患者を対象とした BP39056試験，BP39055試験及び BP39054試験では，SMA の病型によらず，SMN 蛋白の中央値の2倍を超える増加が認められた。SMN 蛋白は投与開始4週間以内に速やかに増加し，投与期間を通して増加が維持された。

本剤の投与時の良好な忍容性が，用量や年齢によらず確認されている。5 mg を超える1日投与量は評価されていない。

入手可能なすべての薬物動態，薬力学及び安全性のデータに基づき，表 2.7.3.4-1に示す用量が選択された。観察された臨床的に意義のある有効性の結果から，選択された本剤の用量によるベネフィットが明確に確認された。

表 2.7.3.4-1 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	0.20 mg/kg
2歳以上（20 kg 未満）	0.25 mg/kg
2歳以上（20 kg 以上）	5 mg

2カ月齢未満の患者では薬物動態データがなかったため，これらの乳児には推奨用量を示すことはできなかった。Roche 社は，生後から6週齢の未発症 SMA 患者を対象にした BN40703試験を実施中である。

SMN2 mRNA 及び SMN 蛋白の曝露量依存反応性は，SMA 患者を対象としたすべての試験で認められた。リスジプラムの最高血漿中濃度において，*SMN*Δ7 mRNA の完全な枯渇がみられたことから（図 2.7.2.3.2.2-1），選択した用量で *SMN2* mRNA スプライシングに対する最大の効果が得られていることが示唆された。また，曝露量が高いほど SMN 蛋白が増加した（図 2.7.2.3.2.1-3）。すべての試験及びすべての患者にわたるこれらのデータの一貫性と頑健性から，本申請における本剤の広範な適応の妥当性が更に裏付けられた。

本剤の投与期間中の SMN 蛋白の増加は，I 型 SMA 患者における生存率，人工呼吸器不使用生存率，運動発達及び運動機能（支えなしで坐位を保持する能力を含む），神経生理学パラメータ及び延髄機能（嚥下機能）の維持（2.7.3.2.2.2参照）並びに II 型及び III 型の SMA 患者における運動機能（2.7.3.2.4.2）の臨床的に意義のある改善につながり，本剤の臨床的有効性が示された。これらの改善は，自然歴から予想される疾患の進行と顕著に異なっていた。このような結果は，未治療の I～III 型の SMA 患者では得られることはない。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

有効性の持続性は，BP39056試験及び BP39055試験の Part 1及び Part 2に登録された患者のデータに基づいて評価した。

SMA は，機能不全の *SMN1*遺伝子による SMN 蛋白の欠乏が原因である。本剤の投与により，SMA 患者を対象としたすべての試験において，曝露量依存的に血中 SMN 蛋白の中央値がベースラインから2倍以上増加した（図 2.7.2.3.2.1-1及び図 2.7.2.3.2.1-2）。したがって，SMA 蛋白の増加は明らかに本剤の投与によるものと考えられた。SMA 蛋白の増加は，2年以上の投与期間を通して維持され，つまり，本剤の作用は投与期間中維持され，長期投与による効果の減弱を示す兆候は認められなかった。観察された臨床的に意義のある本剤のベネフィットは長期にわたり持続し，機能性 SMN 蛋白の持続的な増加と合致していた。

BP39056試験の Part 1及び Part 2の結果から，I 型 SMA 患者における本剤の効果が投与開始後12カ月にわたって維持されることが確認された。更に，延長したデータカットオフ日時点での Part 1のデータには，最長の投与期間が30カ月超の患者が含まれ，21例中18例が長期人工呼吸管理を受けずに生存しており，更なる生存率の改善が確認された（図 2.7.3.2.2.2.2-2）。同様に，BP39055試験の Part 1及び Part 2の結果から，II 型及び III 型の SMA 患者における本剤の効果が投与開始後12カ月にわたって維持されることが確認された。更に，Part 1では，投与12カ月後に認められた本剤の効果が投与24カ月後まで維持又は更に改善されていることが確認された。BP39056試験及び BP39055試験の両試験において，効果の減弱（耐性）を示唆する所見は

認められず，SMA は進行性の疾患にもかかわらず，本剤の効果は投与期間中を通して持続されたことから，本剤の長期投与が適切であることが確認された。

2.7.3.6 参考文献

1) Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, Malkus EC, Schierbecker JR, Siener CA, et al; MDA DMD Clinical Research Network. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with duchenne muscular dystrophy: Results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. Neuromuscul Disord 2013;23:529-39.
2) 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.
3) 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.
4) 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.
5) 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.
6) Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. Neuromuscul Disord 2010;20:155-61.
7) De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord 2018;28:24-8.
8) 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.
9) Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord 2018;28:197-207.
10) Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: Relation to age, SMN2 copy number, and function. Ann Neurol 2005;57:704-12.
11) Finkel RS. Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type I. Neuromuscul Disord 2013;23:112-5.
12) 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.
13) 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.
14) Trundell D, Le Scouiller S, Staunton H, Gorni K, Vuillerot C. Validity and reliability of the Motor Function Measure (MFM32) in children with neuromuscular disorders (NMDs) and in individuals with Type 2 and non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). Poster at 23rd International SMA Research Meeting, Anaheim, CA, June 28-July 1, 2019.
15) 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.
16) Cure SMA. The Voices of SMA, September 2015.

17) 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.
18) 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.
19) 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.
20) 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.
21) 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.
22) Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al; Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR); Muscle Study Group (MSG). Validation of the expanded Hammersmith functional motor scale in spinal muscular atrophy type II and III. J Child Neurol 2011;26:1499-507.
23) 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.
24) 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.
25) 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.
26) 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.
27) Williams V, Stull D, Houghton K, Williams N, Teynor M. Minimal clinically important differences of the expanded Hammersmith Functional Motor Scale in later-onset spinal muscular atrophy: results from the Phase 3 CHERISH trial. Poster presented at the 2019 AMCP Annual Meeting, March 25, 2019. San Diego, CA. J Manag Care Spec Pharm. 2019;25(3-a Suppl):S54.
28) 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.
29) 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.
30) 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.
31) 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.
32) Mercuri E, Lucibello S, Perulli M, Coratti G, de Sanctis R, Pera MC, et al. Longitudinal natural history of Type I spinal muscular atrophy: a critical review. Orphanet J Rare Dis 2020;15:84.
33) 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.
34) 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.
35) 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.
36) Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, Montgomery M, De Vivo DC, Kaufmann P. Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy Types 1 and 2. J Child Neurol 2012;27:845-51.
37) Montes J, McDermott MP, Mirek E, Mazzone ES, Main M, Glanzman AM, et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. PLoS One. 2018;13:e0199657.
38) Furumasu J, Swank SM, Brown JC, Gilgoff I, Warath S, Zeller J. Functional activities in spinal muscular atrophy patients after spinal fusion. Spine 1989;14:771-5.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-1 日本人患者における血漿中リスジプラム濃度の一覧（BP39056試験の Part 2）

Listing of Drug Concentration (Japanese)
Protocol: BP39056 Part2
Analysis: All Patients, Japan

Treatment: Risdiplam (N=1)

Site ID/ Subject ID	Age (days)	Sex	Weight (kg)	Visit	Study Day	Time	Conc.of risdiplam (ng/mL)
305573/[redacted]	2[redacted]	M	8.675	Day 1	1	2 H	126
				Day 1	1	4 H	113
				Day 1	1	6 H	123
				Day 2	2	24 H	38.7
				Day 14	14	PREDOSE	116
				Day 28	28	PREDOSE	97.9
				Day 28	28	2 H	242
				Day 28	28	4 H	223
				Day 28	28	6 H	204
				Day 56	56	PREDOSE	91.1
				Day 56	56	2 H	214
				Day 56	56	4 H	205
				Day 56	56	6 H	169
				Day 119	120	PREDOSE	96.4
				Unscheduled Visit	120		250
				Day 182	182	PREDOSE	75.4
				Day 182	182	2 H	177
				Day 182	182	4 H	221
				Day 182	182	6 H	176
				Day 245	246	PREDOSE	54.0
				Day 301	301	PREDOSE	47.9
				Day 301	301	2 H	181
				Day 301	301	4 H	105
				Day 301	301	6 H	169
				Day 364	357	PREDOSE	53.8
				Day 427	420	PREDOSE	65.0
				Day 490	483	PREDOSE	52.7

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/l_pk.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/
l_pk_AP_P2_JPN_39056_14NOV2019.out
12JUN2020 7:30

[5.3.5.3-1 l_pk_AP_P2_JPN_39056_14NOV2019を再掲]

表 2.7.3.7-2 日本人患者における SMN 蛋白濃度の一覧（BP39056試験の Part 2）

Listing of SMN Protein Concentration (Japanese)
Protocol: BP39056 Part2
Analysis: All Patients, Japan

Treatment: Risdiplam (N=1)

Site ID/ Subject ID	Age (days)	Sex	Weight (kg)	Visit	Study Day	SMN Protein Concentration Actual Value (ng/mL)	SMN Protein Concentration Fold Change from BL
305573/[redacted]	2[redacted]	M	8.675	Day 1	1	2.40	1.00
				Day 28	28	5.547	2.31
				Day 119	120	5.298	2.21
				Day 245	246	6.055	2.52
				Day 364	357	4.487	1.87

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/l_pd.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/
l_pd_AP_P2_JPN_39056_14NOV2019.out
12JUN2020 7:45

Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 l_pd_AP_P2_JPN_39056_14NOV2019を再掲]

表 2.7.3.7-3 側弯症の程度別の登録時年齢の要約統計量（BP39055試験の Part 2）

Age by Scoliosis (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients

	Japanese (N=15)			Non-Japanese (N=165)			All (N=180)		
Scoliosis Group	Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)	Total (N=15)	Risdiplam (N=110)	Placebo (N=55)	Total (N=165)	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)	Total (N=180)
No									
Age [years] at screening									
n	2	1	3	43	16	59	45	17	62
Mean (SD)	3.5 (2.1)	6.0 (NE)	4.3 (2.1)	6.3 (4.4)	5.0 (2.3)	5.9 (4.0)	6.2 (4.3)	5.1 (2.2)	5.9 (3.9)
Median	3.5	6.0	5.0	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0
IQR	2 - 5	6 - 6	2 - 6	3 - 7	4 - 6	3 - 7	3 - 7	4 - 6	3 - 7
Min - Max	2 - 5	6 - 6	2 - 6	2 - 20	2 - 10	2 - 20	2 - 20	2 - 10	2 - 20
0-10									
Age [years] at screening									
n	3	2	5	13	6	19	16	8	24
Mean (SD)	14.7 (4.9)	5.5 (0.7)	11.0 (6.1)	9.2 (6.1)	12.8 (9.5)	10.3 (7.3)	10.2 (6.2)	11.0 (8.7)	10.5 (6.9)
Median	17.0	5.5	9.0	9.0	12.0	9.0	9.5	5.5	9.0
IQR	9 - 18	5 - 6	6 - 17	5 - 12	4 - 21	4 - 16	5 - 15	5 - 20	5 - 17
Min - Max	9 - 18	5 - 6	5 - 18	2 - 23	4 - 24	2 - 24	2 - 23	4 - 24	2 - 24
10-40									
Age [years] at screening									
n	1	0	1	24	12	36	25	12	37
Mean (SD)	13.0 (NE)	NE (NE)	13.0 (NE)	11.6 (6.1)	10.0 (5.2)	11.1 (5.8)	11.7 (6.0)	10.0 (5.2)	11.1 (5.7)
Median	13.0	NE	13.0	10.5	8.0	10.0	11.0	8.0	10.0
IQR	13 - 13	NE	13 - 13	7 - 16	6 - 14	6 - 15	7 - 15	6 - 14	6 - 15
Min - Max	13 - 13	NE - NE	13 - 13	3 - 25	5 - 21	3 - 25	3 - 25	5 - 21	3 - 25
>40									
Age [years] at screening									
n	4	2	6	30	21	51	34	23	57
Mean (SD)	9.8 (1.0)	23.0 (1.4)	14.2 (6.9)	13.8 (4.4)	13.2 (3.7)	13.5 (4.1)	13.3 (4.3)	14.0 (4.6)	13.6 (4.4)
Median	9.5	23.0	10.5	14.0	13.0	14.0	13.0	14.0	13.0
IQR	9 - 11	22 - 24	9 - 22	11 - 17	10 - 15	10 - 16	10 - 16	10 - 16	10 - 16
Min - Max	9 - 11	22 - 24	9 - 24	6 - 25	7 - 23	6 - 25	6 - 25	7 - 24	6 - 25

Patient are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_age_sco.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_age_sco_IT_P2_39055_06SEP2019.out
24JUN2020 15:12

[5.3.5.3-1 t_age_sco_IT_P2_39055_06SEP2019を再掲]

表 2.7.3.7-4　日本人患者における投与12カ月後の MFM32合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM による解析結果（BP39055試験の Part 2）

MMRM analysis on the change from baseline in MFM32 Total Score at Month 12 (primary hypothetical estimand) (Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Japan, Placebo Controlled Period

MFM 32 Total Score		Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
Baseline	n	10	5
	Mean (SD)	44.69 (10.82)	49.17 (9.33)
MMRM Change from Baseline at Week 52	Lsmeans(SE)	-2.48 (2.17)	-0.26 (2.97)
	95% CI	(-7.19, 2.24)	(-6.75, 6.23)
MMRM Difference from Placebo	Estimate (SE)	-2.22 (3.83)	
	95% CI	(-10.53, 6.09)	
	p-Value	0.5728	
	adjusted p-Value	0.5728	

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Patient are grouped by initial treatment received.
Model: Change from baseline = baseline + treatment + visit + age group + treatment * visit + baseline * visit.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_mmrm_mfm32.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_mmrm_mfm32_DB_IT_P2_JPN_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:23 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ef_mmrm_mfm32_DB_IT_P2_JPN_39055_06SEP2019を再掲]

表 2.7.3.7-5 日本人集団及び日本人集団以外における投与12カ月後の MFM32合計スコアに改善が認められた患者の割合（改善の程度別）（BP39055試験の Part 2）

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in MFM32 Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Japanese

Visit		Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
Baseline	n	10	5
Week 17	No. of valid results#	10	5
	Chg >= 4	2 (20.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg >= 4	(2.52, 55.61)	(0.51, 71.64)
	Chg >= 3	2 (20.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg >= 3	(2.52, 55.61)	(0.51, 71.64)
	Chg >= 2	2 (20.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg >= 2	(2.52, 55.61)	(0.51, 71.64)
	Chg >= 1	3 (30.0%)	2 (40.0%)
	95% CI Chg >= 1	(6.67, 65.25)	(5.27, 85.34)
	Chg >= 0	4 (40.0%)	3 (60.0%)
	95% CI Chg >= 0	(12.16, 73.76)	(14.66, 94.73)
	Chg < 0	6 (60.0%)	2 (40.0%)
	95% CI Chg < 0	(26.24, 87.84)	(5.27, 85.34)

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.
SEM standard error of measurement is calculated based on the MFM32 items scores and total score at baseline.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_mfm32_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_mfm32_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:19

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in MFM32 Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Japanese

Visit		Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
Week 35	No. of valid results#	10	5
	Chg >= 4	2 (20.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg >= 4	(2.52, 55.61)	(0.51, 71.64)
	Chg >= 3	3 (30.0%)	2 (40.0%)
	95% CI Chg >= 3	(6.67, 65.25)	(5.27, 85.34)
	Chg >= 2	3 (30.0%)	3 (60.0%)
	95% CI Chg >= 2	(6.67, 65.25)	(14.66, 94.73)
	Chg >= 1	4 (40.0%)	3 (60.0%)
	95% CI Chg >= 1	(12.16, 73.76)	(14.66, 94.73)
	Chg >= 0	5 (50.0%)	3 (60.0%)
	95% CI Chg >= 0	(18.71, 81.29)	(14.66, 94.73)
	Chg < 0	5 (50.0%)	2 (40.0%)
	95% CI Chg < 0	(18.71, 81.29)	(5.27, 85.34)

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.
SEM standard error of measurement is calculated based on the MFM32 items scores and total score at baseline.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_mfm32_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_mfm32_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:19

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in MFM32 Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Japanese

Visit		Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
Week 52	No. of valid results#	10	5
	Chg >= 4	1 (10.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg >= 4	(0.25, 44.50)	(0.51, 71.64)
	Chg >= 3	2 (20.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg >= 3	(2.52, 55.61)	(0.51, 71.64)
	Chg >= 2	4 (40.0%)	2 (40.0%)
	95% CI Chg >= 2	(12.16, 73.76)	(5.27, 85.34)
	Chg >= 1	4 (40.0%)	2 (40.0%)
	95% CI Chg >= 1	(12.16, 73.76)	(5.27, 85.34)
	Chg >= 0	4 (40.0%)	3 (60.0%)
	95% CI Chg >= 0	(12.16, 73.76)	(14.66, 94.73)
	Chg < 0	6 (60.0%)	2 (40.0%)
	95% CI Chg < 0	(26.24, 87.84)	(5.27, 85.34)

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.
SEM standard error of measurement is calculated based on the MFM32 items scores and total score at baseline.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_mfm32_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_mfm32_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:19

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in MFM32 Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Non-Japanese

Visit		Risdiplam (N=110)	Placebo (N=55)
Baseline	n	105	54
Week 17	No. of valid results#	102	52
	Chg >= 4	21 (20.0%)	6 (11.1%)
	95% CI Chg >= 4	(12.83, 28.93)	(4.19, 22.63)
	Chg >= 3	24 (22.9%)	8 (14.8%)
	95% CI Chg >= 3	(15.23, 32.07)	(6.62, 27.12)
	Chg >= 2	36 (34.3%)	15 (27.8%)
	95% CI Chg >= 2	(25.30, 44.19)	(16.46, 41.64)
	Chg >= 1	52 (49.5%)	25 (46.3%)
	95% CI Chg >= 1	(39.62, 59.45)	(32.62, 60.39)
	Chg >= 0	73 (69.5%)	34 (63.0%)
	95% CI Chg >= 0	(59.78, 78.13)	(48.74, 75.71)
	Chg < 0	29 (27.6%)	18 (33.3%)
	95% CI Chg < 0	(19.34, 37.20)	(21.09, 47.47)

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.
SEM standard error of measurement is calculated based on the MFM32 items scores and total score at baseline.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_mfm32_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_mfm32_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:19

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in MFM32 Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Non-Japanese

Visit		Risdiplam (N=110)	Placebo (N=55)
Week 26	No. of valid results#	1	0
	Chg >= 4	0	0
	95% CI Chg >= 4	NE	NE
	Chg >= 3	0	0
	95% CI Chg >= 3	NE	NE
	Chg >= 2	0	0
	95% CI Chg >= 2	NE	NE
	Chg >= 1	0	0
	95% CI Chg >= 1	NE	NE
	Chg >= 0	0	0
	95% CI Chg >= 0	NE	NE
	Chg < 0	1 (1.0%)	0
	95% CI Chg < 0	(0.02, 5.19)	NE

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.
SEM standard error of measurement is calculated based on the MFM32 items scores and total score at baseline.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_mfm32_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_mfm32_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:19

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in MFM32 Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Non-Japanese

Visit		Risdiplam (N=110)	Placebo (N=55)
Week 35	No. of valid results#	102	53
	Chg >= 4	26 (24.8%)	9 (16.7%)
	95% CI Chg >= 4	(16.86, 34.14)	(7.92, 29.29)
	Chg >= 3	38 (36.2%)	12 (22.2%)
	95% CI Chg >= 3	(27.04, 46.15)	(12.04, 35.60)
	Chg >= 2	50 (47.6%)	16 (29.6%)
	95% CI Chg >= 2	(37.78, 57.59)	(17.98, 43.61)
	Chg >= 1	65 (61.9%)	27 (50.0%)
	95% CI Chg >= 1	(51.91, 71.21)	(36.08, 63.92)
	Chg >= 0	79 (75.2%)	35 (64.8%)
	95% CI Chg >= 0	(65.86, 83.14)	(50.62, 77.32)
	Chg < 0	23 (21.9%)	18 (33.3%)
	95% CI Chg < 0	(14.42, 31.03)	(21.09, 47.47)

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.
SEM standard error of measurement is calculated based on the MFM32 items scores and total score at baseline.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_mfm32_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_mfm32_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:19

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in MFM32 Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Non-Japanese

Visit		Risdiplam (N=110)	Placebo (N=55)
Week 52	No. of valid results#	102	53
	Chg >= 4	32 (30.5%)	9 (16.7%)
	95% CI Chg >= 4	(21.87, 40.22)	(7.92, 29.29)
	Chg >= 3	42 (40.0%)	13 (24.1%)
	95% CI Chg >= 3	(30.56, 50.02)	(13.49, 37.64)
	Chg >= 2	51 (48.6%)	15 (27.8%)
	95% CI Chg >= 2	(38.70, 58.53)	(16.46, 41.64)
	Chg >= 1	61 (58.1%)	21 (38.9%)
	95% CI Chg >= 1	(48.07, 67.66)	(25.92, 53.12)
	Chg >= 0	76 (72.4%)	29 (53.7%)
	95% CI Chg >= 0	(62.80, 80.66)	(39.61, 67.38)
	Chg < 0	26 (24.8%)	24 (44.4%)
	95% CI Chg < 0	(16.86, 34.14)	(30.92, 58.60)

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.
SEM standard error of measurement is calculated based on the MFM32 items scores and total score at baseline.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_mfm32_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_mfm32_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:19

表 2.7.3.7-6 日本人集団及び日本人集団以外における投与12カ月後の RULM 合計スコアに改善が認められた患者の割合（改善の程度別）（BP39055試験の Part 2）

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in RULM Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Japanese

Visit		Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
Baseline	n	10	5
Week 17	No. of valid results#	10	5
	Chg >= 4	3 (30.0%)	0
	95% CI Chg >= 4	(6.67, 65.25)	NE
	Chg >= 3	3 (30.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg >= 3	(6.67, 65.25)	(0.51, 71.64)
	Chg >= 2	5 (50.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg >= 2	(18.71, 81.29)	(0.51, 71.64)
	Chg >= 1	6 (60.0%)	3 (60.0%)
	95% CI Chg >= 1	(26.24, 87.84)	(14.66, 94.73)
	Chg >= 0	7 (70.0%)	4 (80.0%)
	95% CI Chg >= 0	(34.75, 93.33)	(28.36, 99.49)
	Chg < 0	3 (30.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg < 0	(6.67, 65.25)	(0.51, 71.64)

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_rulm_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_rulm_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:30

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in RULM Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Japanese

Visit		Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
Week 35	No. of valid results#	10	5
	Chg >= 4	4 (40.0%)	0
	95% CI Chg >= 4	(12.16, 73.76)	NE
	Chg >= 3	5 (50.0%)	2 (40.0%)
	95% CI Chg >= 3	(18.71, 81.29)	(5.27, 85.34)
	Chg >= 2	5 (50.0%)	2 (40.0%)
	95% CI Chg >= 2	(18.71, 81.29)	(5.27, 85.34)
	Chg >= 1	5 (50.0%)	3 (60.0%)
	95% CI Chg >= 1	(18.71, 81.29)	(14.66, 94.73)
	Chg >= 0	6 (60.0%)	3 (60.0%)
	95% CI Chg >= 0	(26.24, 87.84)	(14.66, 94.73)
	Chg < 0	4 (40.0%)	2 (40.0%)
	95% CI Chg < 0	(12.16, 73.76)	(5.27, 85.34)

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_rulm_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_rulm_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:30

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in RULM Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Japanese

Visit		Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
Week 52	No. of valid results#	10	5
	Chg >= 4	3 (30.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg >= 4	(6.67, 65.25)	(0.51, 71.64)
	Chg >= 3	5 (50.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg >= 3	(18.71, 81.29)	(0.51, 71.64)
	Chg >= 2	6 (60.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg >= 2	(26.24, 87.84)	(0.51, 71.64)
	Chg >= 1	7 (70.0%)	2 (40.0%)
	95% CI Chg >= 1	(34.75, 93.33)	(5.27, 85.34)
	Chg >= 0	7 (70.0%)	4 (80.0%)
	95% CI Chg >= 0	(34.75, 93.33)	(28.36, 99.49)
	Chg < 0	3 (30.0%)	1 (20.0%)
	95% CI Chg < 0	(6.67, 65.25)	(0.51, 71.64)

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_rulm_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_rulm_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:30

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in RULM Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Non-Japanese

Visit		Risdiplam (N=110)	Placebo (N=55)
Baseline	n	109	53
Week 17	No. of valid results#	108	52
	Chg >= 4	18 (16.5%)	6 (11.3%)
	95% CI Chg >= 4	(10.09, 24.84)	(4.27, 23.03)
	Chg >= 3	26 (23.9%)	8 (15.1%)
	95% CI Chg >= 3	(16.21, 32.97)	(6.75, 27.59)
	Chg >= 2	42 (38.5%)	12 (22.6%)
	95% CI Chg >= 2	(29.37, 48.34)	(12.28, 36.21)
	Chg >= 1	62 (56.9%)	20 (37.7%)
	95% CI Chg >= 1	(47.05, 66.33)	(24.79, 52.11)
	Chg >= 0	81 (74.3%)	35 (66.0%)
	95% CI Chg >= 0	(65.06, 82.20)	(51.73, 78.48)
	Chg < 0	27 (24.8%)	17 (32.1%)
	95% CI Chg < 0	(17.00, 33.96)	(19.92, 46.32)

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_rulm_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_rulm_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:30

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in RULM Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Non-Japanese

Visit		Risdiplam (N=110)	Placebo (N=55)
Week 35	No. of valid results#	106	51
	Chg >= 4	23 (21.1%)	4 (7.5%)
	95% CI Chg >= 4	(13.87, 29.96)	(2.09, 18.21)
	Chg >= 3	34 (31.2%)	9 (17.0%)
	95% CI Chg >= 3	(22.66, 40.78)	(8.07, 29.80)
	Chg >= 2	47 (43.1%)	16 (30.2%)
	95% CI Chg >= 2	(33.67, 52.95)	(18.34, 44.34)
	Chg >= 1	61 (56.0%)	24 (45.3%)
	95% CI Chg >= 1	(46.13, 65.46)	(31.56, 59.55)
	Chg >= 0	77 (70.6%)	29 (54.7%)
	95% CI Chg >= 0	(61.15, 78.98)	(40.45, 68.44)
	Chg < 0	29 (26.6%)	22 (41.5%)
	95% CI Chg < 0	(18.60, 35.93)	(28.14, 55.87)

Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_rulm_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_rulm_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:30

Proportion of Patients with Change from Baseline >=0 in RULM Total Score at Each Time Point up to Month 12 (Placebo-Controlled Period) (Japanese / Non-Japanese)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Intent-to-Treat Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

Country : Non-Japanese

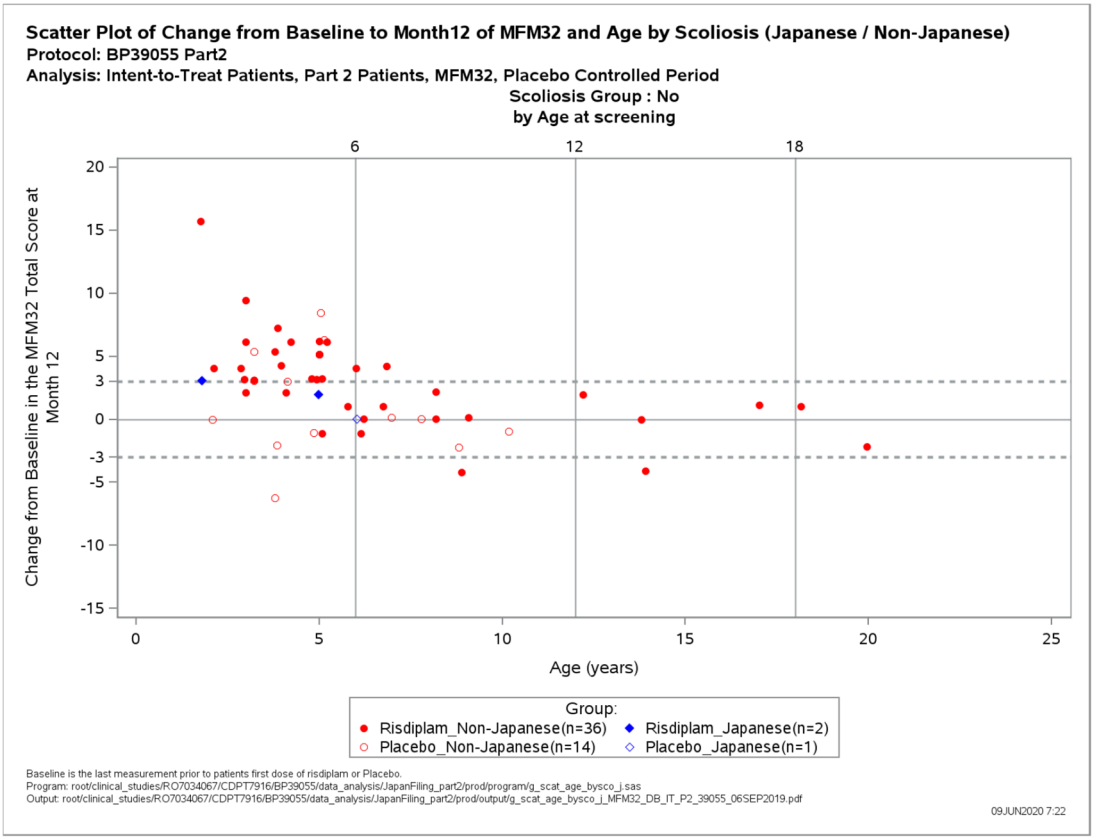
Visit		Risdiplam (N=110)	Placebo (N=55)
Week 52	No. of valid results#	102	51
	Chg >= 4	29 (26.6%)	5 (9.4%)
	95% CI Chg >= 4	(18.60, 35.93)	(3.13, 20.66)
	Chg >= 3	40 (36.7%)	9 (17.0%)
	95% CI Chg >= 3	(27.67, 46.47)	(8.07, 29.80)
	Chg >= 2	51 (46.8%)	17 (32.1%)
	95% CI Chg >= 2	(37.17, 56.59)	(19.92, 46.32)
	Chg >= 1	61 (56.0%)	22 (41.5%)
	95% CI Chg >= 1	(46.13, 65.46)	(28.14, 55.87)
	Chg >= 0	79 (72.5%)	29 (54.7%)
	95% CI Chg >= 0	(63.10, 80.60)	(40.45, 68.44)
	Chg < 0	23 (21.1%)	22 (41.5%)
	95% CI Chg < 0	(13.87, 29.96)	(28.14, 55.87)

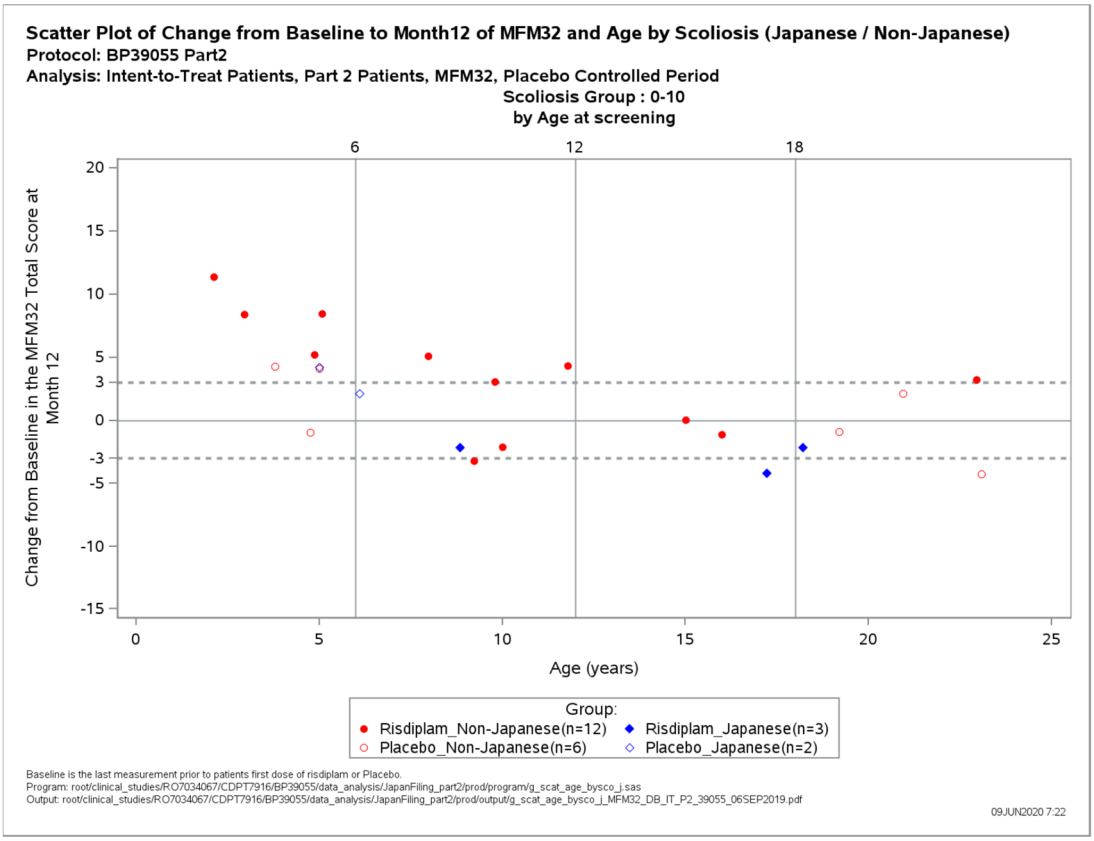
Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo.
Available and valid results on the change from baseline total score at the current visit after applying the missing item rule.
Proportion and percentages are calculated at each timepoint using the total number of patients with a valid baseline total score as denominator.
Early withdrawal and missing results are considered as non-responder.

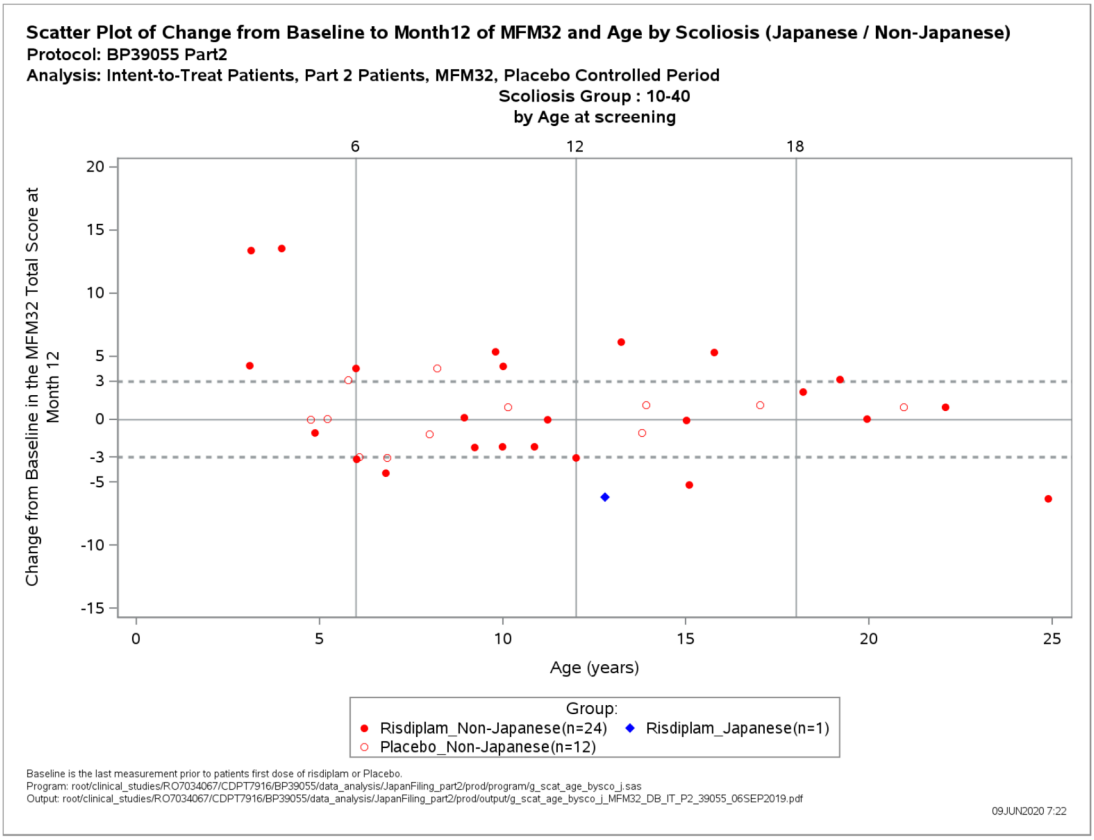
Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ef_rulm_prop_j.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ef_rulm_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 15:30

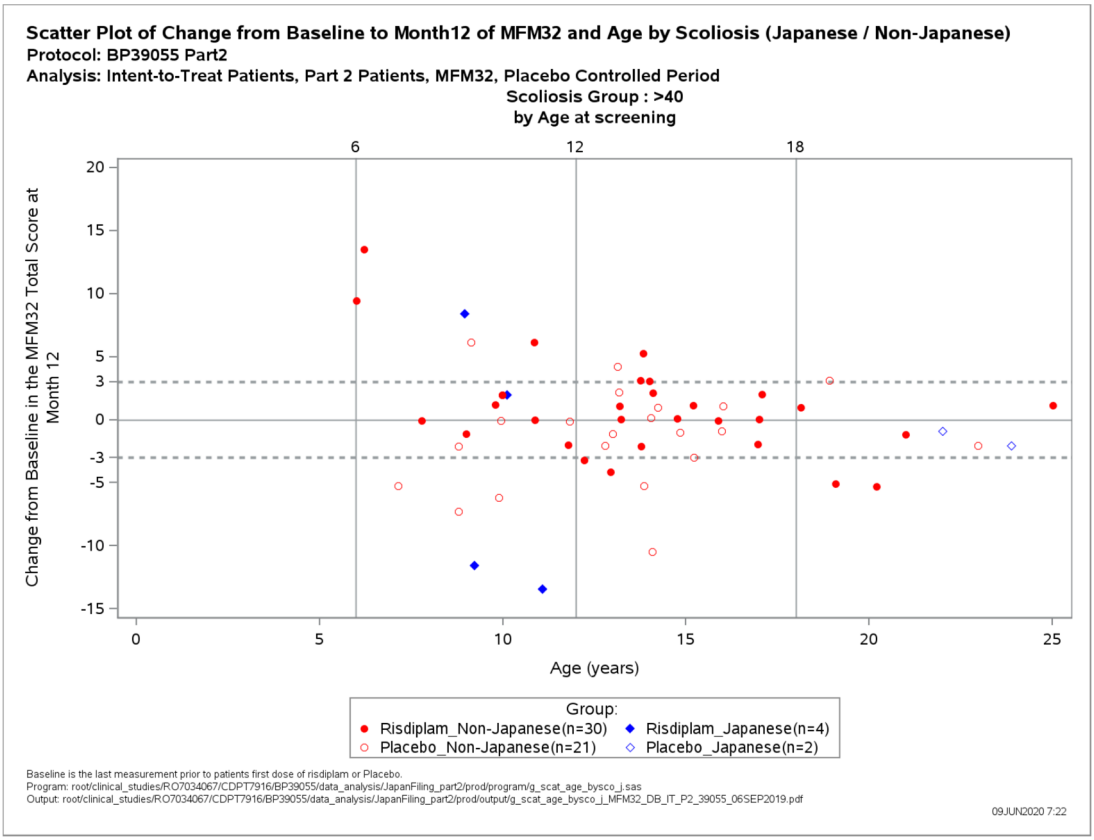
[5.3.5.3-1 t_ef_rulm_prop_j_DB_IT_P2_39055_06SEP2019を再掲]

図 2.7.3.7-1 日本人集団及び日本人集団以外における側弯症の程度別の登録時年齢と投与12カ月後の MFM32合計スコアの変化量の散布図（BP39055試験の Part 2）



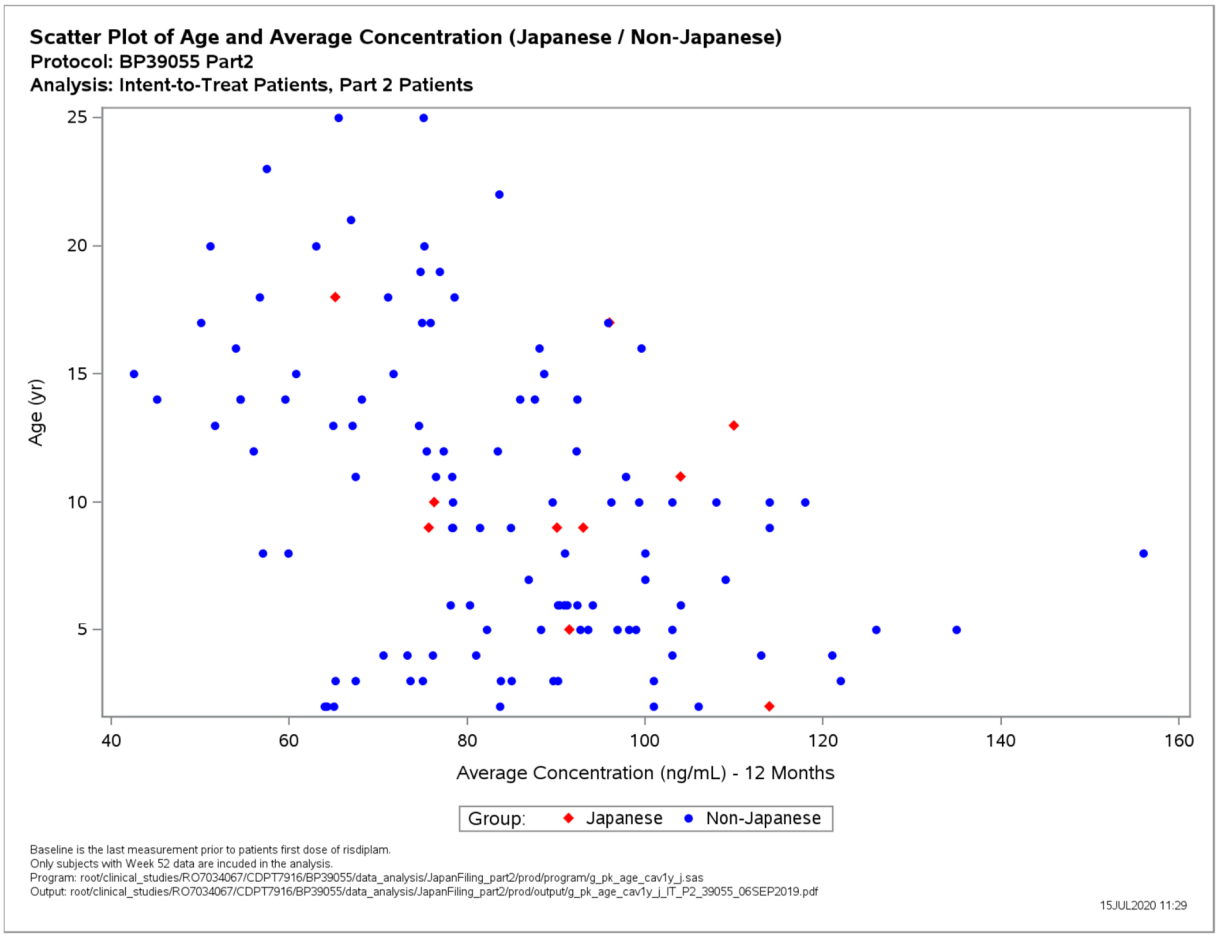






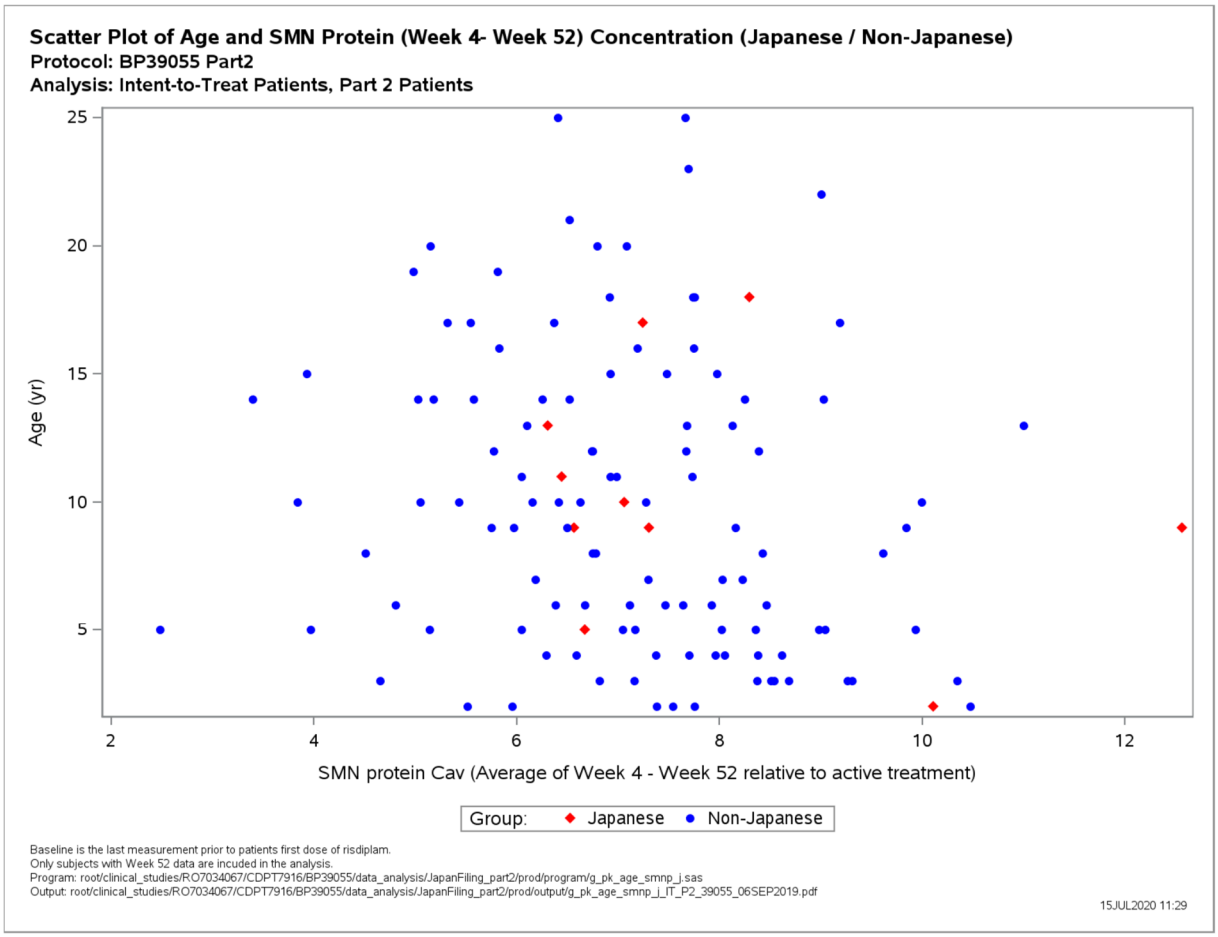
[5.3.5.3-1 g_scat_age_bysco_j_MFM32_DB_IT_P2_39055_06SEP2019を再掲]

図 2.7.3.7-2 日本人集団及び日本人集団以外における登録時年齢と血漿中リスジプラム濃度の平均値の散布図（BP39055試験の Part 2）



[5.3.5.3-1 g_pk_age_cav1y_j_IT_P2_39055_06SEP2019を再掲]

図 2.7.3.7-3　日本人集団及び日本人集団以外における登録時年齢と SMN 蛋白濃度の4週～52週の平均値の散布図（BP39055試験の Part 2）



[5.3.5.3-1 g_pk_age_smnp_j_IT_P2_39055_06SEP2019を再掲]