

審査報告書

令和4年2月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] スピンラザ髄注 12 mg
[一般名] ヌシネルセンナトリウム
[申請者] バイオジェン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和3年8月20日
[剤形・含量] 1バイアル(5 mL)中にヌシネルセンナトリウム 12.63 mg (ヌシネルセンとして 12 mg) を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (28 薬) 第 392 号、平成 28 年 11 月 24 日付け薬生薬 審発 1124 第 6 号)
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

- [効能又は効果] 脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症

(下線部追加)

- [用法及び用量] 乳児型脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症

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

乳児型以外の脊髄性筋萎縮症

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

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

(下線部追加)

[承認条件]

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

審査報告(1)

令和4年1月7日

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

申請品目

[販売名] スピンラザ髄注 12 mg

[一般名] ヌシネルセンナトリウム

[申請者] バイオジェン・ジャパン株式会社

[申請年月日] 令和3年8月20日

[剤形・含量] 1バイアル(5 mL)中にヌシネルセンナトリウム 12.63 mg (ヌシネルセンとして 12 mg) を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] 乳児型脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症

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

乳児型以外の脊髄性筋萎縮症

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

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

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 4

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	30
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	31

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

SMA は、*SMN1* 遺伝子の欠損又は機能喪失を誘発する変異等によって、SMN タンパクの欠乏及びそれに付随する脊髄前角における運動ニューロンの変性が生じ、四肢及び体幹の随意筋の萎縮を生じる常染色体劣性遺伝疾患である。SMA の病型は、発症年齢及び発達中に達成した最も高度な運動マイルストーンにより、胎児期に発症する 0 型と、出生後に発症する I 型、II 型、III 型及び IV 型に大別され、病型により患者の病態は大きく異なり、出生後に発症する病型のうち I 型が最も重症であり、IV 型が最も軽症とされる (Neuromuscul Disord 2015; 25: 593-602)。

本剤は、2017 年 7 月に「乳児型脊髄性筋萎縮症」の効能・効果で製造販売承認を取得し、2017 年 9 月には乳児型以外の SMA も含む「脊髄性筋萎縮症」の効能・効果で承認されている。

本薬は、2'-MOE 修飾された 18 残基のヌクレオチドからなるアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、不完全な SMN タンパクの産生を担っている *SMN2* 遺伝子の mRNA 前駆体に結合することでスプライシングを調節し、正常な SMN タンパク発現を増加させる。

本邦における現在の SMA の診断基準¹⁾では、臨床症状の発現により確定診断がなされるため、遺伝子検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有している場合であっても、治療を開始するためには臨床症状の発現を待つ必要がある。

海外において、本剤は、2021 年 11 月現在、SMA の適応に対して欧米を含む 50 以上の国又は地域で承認されている。欧州及び米国を含む一部の国又は地域では、遺伝子検査により SMA の診断が可能とされており、臨床症状の発現前においても遺伝子検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異が確認されれば「脊髄性筋萎縮症」と診断される。

SMA 患者における不可逆的な運動ニューロンの変性は、臨床症状発現前から進行し、出生後に発症する I 型の SMA 患者では周産期の早期に始まっているとされ (Ann Neurol 2005; 57: 704-12)、可能な限り早期からの治療が重要であるとされている。

今般申請者は、既承認申請時に提出された、遺伝子検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異が確認された臨床症状発現前の SMA を対象とした海外臨床試験 (232SM201 試験) の最新のデータカットオフの成績に基づき、臨床症状発現前の SMA に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤は、「脊髄性筋萎縮症」を予定される効能又は効果として、平成 28 年 11 月 24 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号：(28 薬) 第 392 号)。

本邦では、臨床症状発現前の SMA に対する適応を有している品目として、再生医療等製品であり静脈内投与する製剤であるオナセムノゲン アベパルボベクが、「脊髄性筋萎縮症 (臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む) ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る」を効能、効果又は性能として承認されている。また、臨床症状発現前の適応は有していないが、SMA に対する治療薬として、経口投与する製剤であるリスジプラムが「脊髄性筋萎縮症」を効能又は効果として、静脈内投与する製剤であるアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物が「進行性脊髄性筋萎縮症及びその類似疾患」を効能又は効果として承認されている。

1) 以下の①又は②の場合、SMA の診断基準の「Definite」に該当する。

- ① 臨床所見の (1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつ臨床検査所見 (Creatine Kinase 値、筋電図、運動神経伝導速度) の要件を満たし、鑑別すべき疾患をすべて除外したもの
- ② 臨床所見の (1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつ遺伝学的検査で遺伝子変異が認められ、鑑別すべき疾患をすべて除外したもの

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、本剤は「脊髄性筋萎縮症」の効能・効果で承認されており、SMAには臨床症状発現の有無によらず同様の薬理作用による効果が示されると考えられることから、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に係る資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。ヒト生体試料中の分析法について、ヒト血漿中及びCSF中の本薬濃度はHyb-ECL（定量下限: 0.05 ng/mL）、CSF中のSMNタンパク質濃度はELISA（定量下限: 0.12 pg/mL）、血漿中抗ヌシネルセン抗体濃度はELISA（定量下限: 50 ng/mL）を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、遺伝子検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異が確認された臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験)²⁾及び母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1) の成績が提出された。また、参考資料として、発症後の SMA を対象とした本剤の臨床試験 (CS3A 試験、CS3B 試験、CS4 試験、CS12 試験及び 232SM202 試験) の継続試験である第Ⅲ相非盲検長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.2: CS11 試験) の成績が提出された。特に記載のない限り、本薬の用量はヌシネルセンとしての用量、濃度はヌシネルセンナトリウムとしての濃度で示している。以下に主な薬物動態試験成績を記載する。

6.2.1 臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験<2015年5月～継続中 (2020年2月データカットオフ)>)

遺伝子検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異が確認された臨床症状発現前の外国人 SMA (生後 3～42 日、薬物動態及び免疫原性評価例数 25 例) を対象に、本剤 12 mg 相当量/回³⁾ (表 1) を投与開始 1、15、29 及び 64 日目に投与し、以降 4 カ月間隔で髄腔内投与したときの血漿中本薬濃度 (平均値±標準偏差) は投与開始 1 日目の投与 4 時間時点で 524.8±387.8 ng/mL (21 例) であり、血漿中及び CSF 中の本薬ト

2) 本申請では、既承認時に提出された 232SM201 試験における最新のデータカットオフの成績が提出された。

3) 治験実施計画書第 1～5 版では、被験者の年齢による CSF 推定量に基づき、本剤 12 mg 相当量/回が投与され、治験実施計画書第 6 版以降では、被験者の年齢に関わらず本剤 12 mg/回が投与された。なお、治験実施計画書第 6 版発行時における被験者の年齢の分布について、中央値 [25 パーセントイル値, 75 パーセントイル値] は 1.89 [1.50, 2.47] 歳、[最小値, 最大値] は [0.9, 2.6] 歳であった。

ラフ濃度の推移は表 2 のとおりであった。血漿中抗ヌシネルセン抗体は 1 例が投与開始 302 日目に陽性であったが、その後はいずれの測定ポイントにおいても陰性であった。

表 1 232SM201 試験の日齢毎の用量設定

日齢	0-90 日	91-182 日	183-365 日	366-730 日	>730 日	
用量 (mg)	12 mg 相当量/回	9.6	10.3	10.8	11.3	12.0

表 2 臨床症状発現前の SMA に本剤 12 mg 相当量/回を反復髄腔内投与したときの血漿中及び CSF 中の本薬トラフ濃度の推移

評価時期	血漿中濃度		CSF 中濃度	
	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)
15 日目	—	—	24	14.52 ± 11.28
29 日目	—	—	24	29.40 ± 20.11
64 日目	25	1.7 ± 0.74	21	20.23 ± 11.21
183 日目	23	0.8 ± 0.21	23	14.62 ± 8.86
302 日目	23	0.9 ± 0.40	25	11.94 ± 6.47
421 日目	24	0.8 ± 0.30	22	12.73 ± 8.56
540 日目	24	0.7 ± 0.19	24	10.70 ± 4.05
659 日目	25	0.8 ± 0.24	23	12.00 ± 4.43
778 日目	25	0.8 ± 0.29	23	11.69 ± 5.24
897 日目	25	0.7 ± 0.27	25	11.67 ± 4.28
1016 日目	25	0.7 ± 0.25	24	12.84 ± 6.34
1135 日目	20	0.7 ± 0.23	23	11.51 ± 5.05
1254 日目	17	0.6 ± 0.18	18	13.42 ± 5.87
1373 日目	15	0.6 ± 0.19	15	12.28 ± 7.17
1492 日目	9	0.8 ± 0.38	9	13.62 ± 9.10
1611 日目	4	0.6 ± 0.21	4	12.09 ± 1.56

平均値 ± 標準偏差、—：測定せず

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

海外臨床試験及び国際共同試験の 10 試験⁴⁾から得られた血漿中及び CSF 中の本薬濃度データ (血漿中: 274 例、2970 点、CSF 中: 274 例、1058 点) を用いて、母集団薬物動態解析が実施され、既承認時に構築された母集団薬物動態モデルが更新された。本モデルは、CSF 及び中枢神経系組織に相当する 2-コンパートメント並びに血漿及び末梢組織に相当する 2-コンパートメントから成る 4-コンパートメントモデルにより記述された。CL_p、CL_{csf}、V_{pc}、V_{csfc} に対する共変量として体重、年齢、対象集団 (乳児型の発症後の SMA、乳児型以外の発症後の SMA、臨床症状発現前の SMA) が検討され、CL_p、V_{pc} 及び V_{csfc} に対して体重、CL_p、CL_{csf} 及び V_{pc} に対して対象集団が有意な共変量であった。

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、臨床症状発現前の SMA の CL_p は、乳児型以外及び乳児型の発症後の SMA よりも高く (0.694%)、乳児型の発症後の SMA の CL_{csf} は、乳児型以外の発症後の SMA よりも高く (0.159%)、臨床症状発現前の SMA の CL_{csf} は、乳児型以外の発症後の SMA よりも低くなる (-0.577%) と推定された。

6.R 機構における審査の概略

機構は、本申請において提出された 232SM201 試験における最新のデータカットオフ (2020 年 2 月データカットオフ) までの血漿中及び CSF 中の本薬濃度の成績 (6.2.1 参照) について、既承認申請時に提

4) 外国人の発症後の SMA 患者を対象とした第 I 相試験 (CS1 試験、CS2 試験、CS10 試験、CS12 試験)、外国人の発症後の SMA 患者を対象とした第 II 相試験 (CS3A 試験)、日本人及び外国人の発症後の SMA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CS3B 試験、CS4 試験)、臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第 II 相試験 (232SM201 試験)、CS3B 試験及び CS4 試験の選択・除外基準に適合しなかった発症後の SMA 患者を対象とした海外第 II 相試験 (232SM202 試験)、過去に本剤の臨床試験 (CS3A 試験、CS3B 試験、CS4 試験、CS12 試験及び 232SM202 試験) に参加した発症後の SMA 患者を対象とした第 III 相非盲検長期投与試験 (CS11 試験)

出された当該試験の 2020 年 2 月データカットオフまでの血漿中及び CSF 中の本薬濃度の成績⁵⁾ (平成 29 年 5 月 31 日付け「スピラザ髄注 12 mg」審査報告書) と大きな違いはないこと等から、本剤の薬物動態に関して新たな問題点は認められていないと判断した。また、既に現行の添付文書では、既承認時に提出された 232SM201 試験における CSF 中本薬濃度を踏まえて、新生児期又は乳児期早期の患者に対して本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起がなされていることを踏まえると、新たな注意喚起は不要と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験) の成績が提出された。その他、参考資料として、本剤の発症後の SMA を対象とした臨床試験 (CS3A 試験、CS3B 試験、CS4 試験、CS12 試験及び 232SM202 試験) の継続投与試験である第 III 相非盲検長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.2: CS11 試験) の成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	232SM201	II	遺伝子検査により <i>SMNI</i> 遺伝子の欠失又は変異が確認された臨床症状発現前の SMA	25	被験者の年齢による CSF 推定量に基づき、本剤 12 mg 相当量/回 ^{a)} を、投与開始 1、15、29 及び 64 日目に投与し、以降 4 カ月間隔で髄腔内投与	有効性 安全性 薬物動態

a) 治験実施計画書第 1～5 版では、被験者の年齢による CSF 推定量に基づき、本剤 12 mg 相当量/回が投与され、治験実施計画書第 6 版以降では、被験者の年齢に関わらず本剤 12 mg/回が投与された。

7.1 臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験<2015 年 5 月～継続中 (2020 年 2 月データカットオフ⁶⁾>)

遺伝子検査により *SMNI* 遺伝子の欠失又は変異が確認された臨床症状発現前の外国人 SMA⁷⁾ (目標症例数 25 例⁸⁾) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が 10 の国又は地域⁹⁾で実施された (薬物動態については 6.2.1 項参照)。

用法・用量は、本剤 12 mg 相当量/回³⁾ (表 1) を投与開始 1、15、29 及び 64 日目に投与し、以降 4 カ月間隔で髄腔内投与とされた。

登録され本剤が投与された 25 例 (生後 3～42 日) 全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である ITT 集団とされた。データカットオフ時点 (2020 年 2 月) における、各被験者の治験薬の最終投与又は有効性評価の来院時点での参加期間は中央値 45.11 カ月間 (範囲: 33.3～56.8 カ月間) であり、中止例は認められなかった。

5) 既承認申請時では 232SM201 試験 (生後 8～42 日、薬物動態及び免疫原性評価例数 17 例) における投与開始 302 日目及び 183 日目までの血漿中及び CSF 中の本薬トラフ濃度等の成績が提出され、血漿中本薬濃度 (平均値±標準偏差、以下同様) は投与開始 1 日目の投与 4 時間時点で 448.6±352.3 ng/mL (13 例) であり、本剤投与開始 64、183 及び 302 日目における血漿中本薬トラフ濃度は 1.5±0.4 (11 例)、0.8±0.26 (9 例) 及び 0.8 (1 例) ng/mL、本剤投与開始 15、29、64 及び 183 日目における CSF 中本薬トラフ濃度は 20.2±17.1 (13 例)、32.4±26.0 (11 例)、34.7±32.7 (11 例) 及び 19.7±18.1 (9 例) ng/mL であった。

6) 全被験者が本剤の初回投与から 3 年以上経過した時点である 2020 年 2 月が中間解析日として設定された。

7) 主な選択基準は①遺伝子検査により 5 番染色体の長腕 (5q) に *SMNI* 遺伝子のホモ接合体性欠失又は変異、若しくは複合ヘテロ接合体の変異を有する者、②*SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する生後 6 週以下の者とされ、スクリーニング時又は初回投与直前 (1 日目) の臨床徴候及び症状により、治験責任 (分担) 医師が SMA 発症の疑いが強いと判断された者は除外された。

8) 目標症例数は、試験計画時点において SMA に対する新生児スクリーニングが一般的に実施されておらず、生後 6 週間以内の者を試験に組み入れることは困難であると想定されたため、実施可能性に基づき 25 例と設定された。なお、*SMN2* 遺伝子コピー数における目標症例数は設定されなかった。

9) オーストラリア、アルゼンチン、ドイツ、イスラエル、イタリア、カタール、台湾、トルコ、英国及び米国

主要評価項目であるイベント（死亡又は呼吸介入¹⁰⁾）が発現するまでの期間についての解析結果¹¹⁾は表4、SMN2 遺伝子コピー数別の Kaplan-Meier 曲線は図1のとおりであり、データカットオフ時点（2020年2月 日）において25例全例が生存し、4例（いずれも SMN2 遺伝子コピー数は2コピー）は呼吸介入が必要となったものの、気管切開術又は永続的換気を必要とした被験者は認められなかった。

表4 イベント（死亡又は呼吸介入）が発現するまでの期間（232SM201 試験、ITT 集団）

	評価例数例数	イベント発現例数 ^{a)}	イベント（死亡又は呼吸介入）発現割合（Kaplan-Meier 推定値）		
			6カ月齢まで	13カ月齢まで	18カ月齢まで
SMN2 遺伝子コピー数	2	4 (0, 4)	0	0	0.067
	3	0 (0, 0)	0	0	0
全体	25	4 (0, 4)	0	0	0.04

a) イベント発現例数（死亡例数、呼吸介入例数）

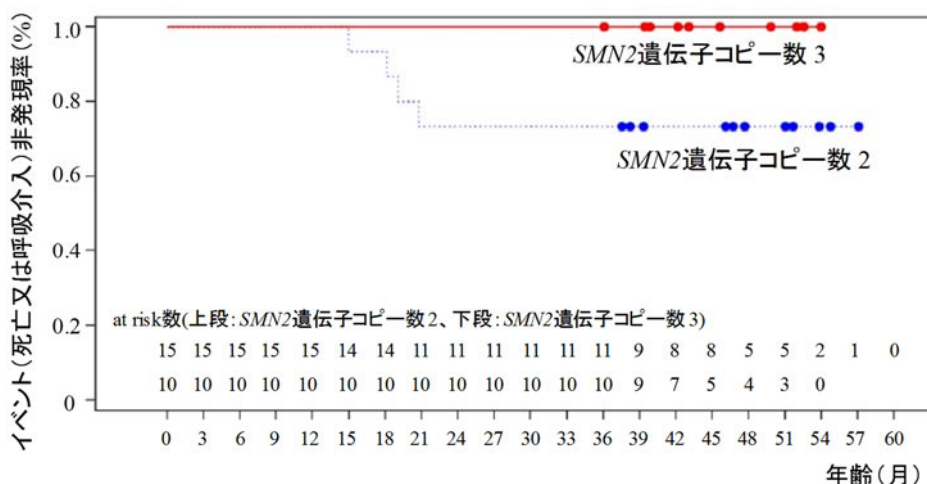


図1 SMN2 遺伝子コピー数別のイベント（死亡又は呼吸介入）が発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（232SM201 試験、ITT 集団）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、100%（25/25例）に認められた。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、表5のとおりであった。

表5 重篤な有害事象の発現状況（232SM201 試験、安全性解析対象集団）

48% (12/25 例)	腱障害・脱水、気管支炎・息詰まり・肺炎・肺炎・医療機器変更・扁桃摘出、肺炎・扁桃摘出、上気道感染・下痢、マイコプラズマ性肺炎、ウイルス性上気道感染、腰椎穿刺後症候群・腹部膨満・呼吸窮迫・脱水・呼吸窮迫・エンテロウイルス感染・コロナウイルス感染・RSウイルス細気管支炎・細菌性肺炎・急性呼吸不全・呼吸不全・急性呼吸不全・エンテロウイルス感染・頻脈・ウイルス性胃腸炎・急性呼吸不全・肺炎・栄養補給障害、呼吸窮迫・RSウイルス細気管支炎・誤嚥性肺炎・呼吸窮迫・肺炎・A型インフルエンザウイルス検査陽性・呼吸不全・誤嚥性肺炎・レスピロウイルス検査陽性、成長障害、尿路感染*、RSウイルス感染、発熱・肺炎球菌性肺炎・肺炎・シュードモナス菌性肺炎・上気道感染各1例（計12例）
------------------	--

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象¹²⁾は、60%（15/25例）に認められ、主な事象は、筋力低下（3例）であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）について、発熱（21例）、頻脈（5例）、呼吸障害（3例）、呼吸窮迫、呼吸不全、呼吸音異常及び呼吸困難（各2例）、高血圧、心拍数増加、体温上

10) 呼吸介入は、1日6時間以上の侵襲的又は非侵襲的換気を7日以上連続、又は気管切開術の実施と定義された。

11) 解析計画においては、イベント（死亡又は呼吸介入）発現時の年齢の中央値〔95%信頼区間〕を算出することとされていたが、各集団の被験者の50%超でイベントが発現しなかったため、中央値は算出不可とされた。

12) 治験薬との有害事象の因果関係は、治験責任医師によって「関連なし」、「おそらく関連なし」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」のいずれかとして判断され、このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、「おそらく関連なし」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と定義された。

昇、酸素飽和度低下及び急性呼吸不全（各 1 例）が認められた。心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床症状発現前の SMA に対する臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- SMA は、発症年齢と最高到達運動マイルストーンにより、胎児期に発症する 0 型¹³⁾と、出生後に発症する I 型、II 型、III 型及び IV 型に大別され（表 6）、出生後に発症する病型のうち I 型が最も重症であり、IV 型が最も軽症とされる（J Child Neurol 2007; 22: 1027-49、Neuromuscul Disord 2015; 25: 593-602 等）。

表 6 SMA の病型分類

病型	発症時 (診断時)の年齢	最高到達運動マイルストーン	生命予後	SMN2 遺伝子 コピー数	全 SMA に占 める罹患割合
0	胎内 (出生時)	なし	数日～数週間	1	1%未満
I	生後 0～6 カ月未満	座位ができない	呼吸補助なしに生後 24 カ月以上の生存確率：1.3%	1、2*、3	60%
II	生後 6～18 カ月	歩行ができない	2 歳超：5 歳時の生存確率 70%	2、3*、4	25%
III	1.5～10 歳	歩行能力を獲得できるが、疾患の進行とともに歩行能力がなくなる	一般集団と同じ	3*、4*、5	15%
IV	35 歳以降	正常に運動能力の獲得が可能。発症後は軽度～中等度の筋力低下及び障害の悪化		4 以上	1%未満

*：それぞれの病型で多く認められるコピー数

- 本邦における SMA の診断基準¹⁾については、臨床症状の発現により確定診断がなされるが (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/285>)、本剤における国内の製造販売後調査¹⁴⁾データから、臨床症状発現から本剤の治療開始までの期間（中央値 [範囲]）は 3670.9 [7, 25897] 日であり、SMA の診断から治療に至るまでには一定期間の遅れが生じている。
- また、本邦の SMA の診断基準では、臨床症状の発現により確定診断がなされるため、遺伝子検査により SMN1 遺伝子の欠失又は変異が認められた場合であっても、治療を開始するためには臨床症状の発現を待つ必要がある。
- しかしながら、SMA 患者における不可逆的な運動ニューロンの変性は、臨床症状発現前から進行し、出生後に発症する I 型の SMA 患者では周産期の早期に運動ニューロンの変性が始まり、最初の 3 カ月で重度の脱神経、生後 6 カ月以内に運動単位の 90%以上を喪失することが報告されていることから (Ann Neurol 2005; 57: 704-12)、SMA を早期に診断し、臨床症状が発現する前の段階で早期からの治療を行うことが重要である。
- SMA の早期診断について、本邦では、臨床症状発現前においても、先に生まれた同胞が既に SMA の確定診断がされている場合等では、第二子以降の児に対する出生前診断又は出生直後の遺伝子検査による発症前診断がなされている。また、SMA に対する治療薬が臨床現場で使用可能になったこ

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

14) スピ니라ザ髄注 12 mg 使用成績調査 (実施期間 2017 年 8 月 30 日～2025 年 8 月 29 日、全例調査、中間データ (2021 年 5 月 30 日カットオフ) までの安全性評価対象症例数 477 例)

とから、本邦では、2021年10月時点において7つの自治体と1つの社団法人¹⁵⁾において、他の疾患と組み合わせたSMAの新生児スクリーニングが実施されている。さらに、本邦のSMAの診断基準については、現在改訂が進められており、遺伝学的検査でSMN1遺伝子変異を認め、I型、II型及びそれに準じた発症が予想される場合は、SMAの診断基準の「Probable」に該当する案が提案されている¹⁶⁾。

- 本薬は、2'-MOE修飾された18残基のヌクレオチドからなるアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、2017年7月に「乳児型脊髄性筋萎縮症」の効能・効果で承認され、2017年9月には乳児型以外の発症後のSMAも含む「脊髄性筋萎縮症」の効能・効果で承認されている。
- 臨床症状発現前のSMAを対象とした海外第II相試験（CTD 5.3.5.2.1: 232SM201試験）において、SMN2遺伝子を2又は3コピー有する被験者において、本剤の有効性が示され（7.R.2参照）、臨床問題となるような安全性の懸念は認められなかった（7.R.3参照）ことを踏まえると、本剤は臨床症状発現前のSMAに対する治療選択肢の一つになると考える。

次に機構は、臨床症状発現前のSMAに対して使用可能な再生医療等製品であるオナセムノゲン アベパルボベクと本剤の使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 臨床症状発現前のSMAに対する適応を有するオナセムノゲン アベパルボベクは、SMNタンパクをコードする遺伝子をウイルスベクターにより導入する遺伝子治療の再生医療等製品であり、投与対象としては2歳未満の患者かつ抗AAV9抗体が陰性の患者に限定して承認されている。また、体重が2.6kg未満の投与量は設定されていない。さらに、肝機能障害が発現することがあることから投与前後において副腎皮質ステロイドの投与を行う必要があるが、副腎皮質ステロイド投与が神経系の発達に影響を及ぼす可能性があるため、早産児においては、正産期に相当する時期まで投与を延期する必要があるとされる。
- 一方、本剤は、年齢や体重における投与制限は特段規定されていないことから、臨床症状発現前のSMAにおける診断後の早期の治療の重要性を踏まえると、本剤はオナセムノゲン アベパルボベクが投与できない患者に対しても投与されることが想定される。

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤は臨床症状発現前のSMAに対する治療選択肢の一つになると考え、申請者の説明を了承した。なお、臨床的位置付けを踏まえた効能・効果の適切性については、7.R.4項で引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 臨床データパッケージについて

機構は、臨床症状発現前のSMAを対象とした海外第II相試験（CTD 5.3.5.2.1: 232SM201試験）の試験計画時における状況について説明した上で、232SM201試験の臨床データパッケージにおける位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、本剤の232SM201試験の計画時における状況について、以下のように説明した。

15) 一般社団法人希少疾患の医療と研究を推進する会（CReARID）

16) 第44回 厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会（<https://www.mhlw.go.jp/content/10905000/000862059.pdf>）

- 232SM201 試験が開始された 2015 年時点において、本邦では SMA の新生児スクリーニングは実施されておらず、SMA に対する有効な治療法がなかった。そのため、先に生まれた児に臨床症状が発現して SMA と診断された場合においても、次に生まれた同胞で積極的な遺伝子検査は実施されていなかったため、232SM201 試験に日本人被験者を組み入れることは困難であった。
- SMA の遺伝的病因には人種差又は民族差がなく (Genet Test Mol Biomarkers 2012; 16: 123-9)、日本の SMA 患者と他国の SMA 患者は病理学的観点から類似しており (Brain Dev 2011; 33: 321-31)、SMA の罹患率や有病率に関して、人種差、民族差又は地域差は示唆されていない。
- また、SMA の診断及び治療は本邦を含め世界的に 2007 年のガイドライン (J Child Neurol 2007; 22: 1027-49) に基づき行われている。
- さらに、本薬の主な代謝酵素である 3'及び 5'エキソヌクレアーゼの活性に民族的な差異はないと考えられることから、薬物動態の民族差が存在する可能性は低いと考えられる。

次に、申請者は、232SM201 試験の臨床データパッケージにおける位置付けについて、以下のように説明した。

- 発症後の SMA を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CS3B 試験¹⁷⁾及び CS4 試験¹⁸⁾) において、日本人被験者の薬物動態及び有効性については、全体集団と大きく異ならず、日本人において臨床上問題となるような安全性の懸念は認められなかった (平成 29 年 5 月 31 日付け及び平成 29 年 8 月 22 日付け「スピラザ髄注 12 mg」審査報告書)。
- また、発症後の SMA を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CS3B 試験及び CS4 試験) から長期投与試験 (CS11 試験¹⁹⁾) に移行した日本人及び外国人被験者における有効性の結果は表 7 及び表 8 のとおりであった。日本人被験者が少ないため評価に限界があるものの、日本人被験者における有効性の各スコアについて、外国人被験者と同様に、スコアが増加する傾向が認められた。

-
- 17) 発症後の SMA I 型患者 (スクリーニング時に生後 7 カ月以下であり、*SMN1* 遺伝子の欠失・変異が確認され、*SMN2* コピー数が 2 である患者) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討した、シヤム処置対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。用法・用量は、シヤム処置又は日齢に応じて本剤 12 mg 相当量/回を投与開始 1、15、29 及び 64 日目に髄腔内投与した後、維持投与として投与開始 183 及び 302 日目に髄腔内投与すると設定された。なお、本剤の「乳児型脊髄性筋萎縮症」の効能・効果に対する初回承認申請時には中間解析結果、「脊髄性筋萎縮症」の効能・効果に対する一部変更承認申請時には最終解析結果を基に評価されている。
- 18) 2~12 歳の発症後の SMA 患者 (生後 6 カ月より後に臨床的に SMA に合致する症状を発症し、*SMN1* 遺伝子の欠失・変異が確認された患者) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討した、シヤム処置対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。用法・用量は、シヤム処置又は本剤 12 mg/回を投与開始 1、29、85 及び 274 日目に髄腔内投与すると設定された。なお、本剤の「脊髄性筋萎縮症」の効能・効果に対する一部変更承認申請時には中間解析結果を基に評価されている。
- 19) 過去に本剤の臨床試験 (CS3A 試験、CS3B 試験、CS4 試験、CS12 試験及び 232SM202 試験) に参加した発症後の SMA 患者を対象とした第Ⅲ相非盲検長期投与試験。用法・用量は、以下のとおりであり、治験実施計画書第 1 版では、被験者の年齢による CSF 推定量に基づき本剤 12 mg 相当量/回が投与され、治験実施計画書第 2 版以降では、被験者の年齢に関わらず本剤 12 mg/回が投与された。
- CS3B 試験で本剤群の被験者：CS11 試験の投与開始 29 日目に本剤を髄腔内投与し、投与開始 1、15 及び 64 日目にシヤム処置を行った後、4 カ月毎に本剤を髄腔内投与する。
 - CS3B 試験でシヤム処置群の被験者：CS11 試験の投与開始 1、15、29 及び 64 日目に本剤を髄腔内投与した後、4 カ月毎に本剤を髄腔内投与する。
 - CS4 試験で本剤群の被験者：CS11 試験の投与開始 29 日目にシヤム処置を行い、投与開始 1 及び 85 日目に本剤を髄腔内投与した後、治験実施計画書第 1~2 版では 6 カ月毎、第 3 版以降では 4 カ月毎に髄腔内投与する。
 - CS4 試験でシヤム処置群の被験者：CS11 試験の投与開始 1、29 及び 85 日目に本剤を髄腔内投与した後、治験実施計画書第 1~2 版では 6 カ月毎、第 3 版以降では 4 カ月毎に髄腔内投与する。

表7 CS3B試験からCS11試験に移行した日本人及び外国人の発症後のSMAにおける死亡又は永続的な換気に至った被験者数及びCHOP-INTENDスコアのベースラインからの変化量（CS11試験、データカットオフ日：20 年 月）

CS3B/CS11試験		シヤム処置/本剤群 ^{a)}		本剤/本剤群 ^{b)}		
		日本人	外国人	日本人	外国人	
評価例数		1	23	2	79	
死亡		0	3 (13)	0	18 (23)	
死亡又は永続的な換気		0	6 (26)	0	40 (51)	
CHOP-INTENDスコア ^{c)}	ベースライン	4 (1)	17.8 ± 9.49 (23)	19, 20 (2)	26.9 ± 8.16 (79)	
	ベースラインからの変化量	183日目	11 (1)	3.6 ± 6.61 (21)	17, 24 (2)	8.8 ± 8.14 (63)
		394日目	13 (1)	6.1 ± 6.32 (19)	22, 24 (2)	13.7 ± 7.91 (51)
		818日目	21 (1)	8.2 ± 6.66 (19)	24, 32 (2)	17.0 ± 9.22 (57)
		最終来院	21 (1)	7.9 ± 6.71 (21)	28, 36 (2)	15.5 ± 13.26 (72)

死亡、死亡又は永続的な換気：該当例数（割合（％））、CHOP-INTEND：個別値又は平均値±標準偏差（評価例数）

- a) CS3B試験でシヤム処置群であり、CS11試験で本剤が投与された群。上記の表はCS11試験で本剤が投与されたデータを示す。
 b) CS3B試験で本剤群であり、CS11試験においても引き続き本剤が投与された群。上記の表はCS3B試験及びCS11試験で本剤が投与されたデータを示す。
 c) 神経筋疾患の乳児における運動機能を評価する尺度であり（Neuromuscul Disord 2010; 20: 155-61）、頭部、体幹及び上下肢の動き等の能動的な運動と誘発される反射運動を評価する16項目からなる。各項目を5段階（0～4点）でスコア化し、合計スコア（0～64点）を算出する。

表8 CS4試験からCS11試験に移行した日本人及び外国人の発症後のSMAにおけるHFMSEスコアのベースラインからの変化量（CS11試験、データカットオフ日：20 年 月）

CS4/CS11試験		シヤム処置/本剤群 ^{a)}		本剤/本剤群 ^{b)}		
		日本人	外国人	日本人	外国人	
HFMSEスコア ^{c)}	ベースライン	18.7 ± 4.04 (3)	19.9 ± 8.66 (39)	26.4 ± 12.4 (5)	22.1 ± 8.05 (79)	
	ベースラインからの変化量	350日目	-2, 7 (2)	0.7 ± 4.2 (16)	0.8 ± 3.19 (5)	3.4 ± 4.48 (78)
		930日目	-2, 13 (2)	1.5 ± 6.71 (33)	-0.8 ± 4.44 (5)	4.0 ± 6.48 (78)
		1170日目	—	-2.0 ± 7.65 (5)	-0.2 ± 5.59 (5)	4.0 ± 7.84 (74)
		最終来院	4.0 ± 7.94 (3)	0.9 ± 6.72 (39)	0.0 ± 5.79 (5)	3.9 ± 8.53 (79)

個別値又は平均値±標準偏差（評価例数）、—：データなし

- a) CS4試験でシヤム処置群であり、CS11試験で本剤が投与された群。上記の表はCS11試験で本剤が投与されたデータを示す。
 b) CS4試験で本剤群であり、CS11試験においても引き続き本剤が投与された群。上記の表はCS4試験及びCS11試験で本剤が投与されたデータを示す。
 c) 小児の運動機能を評価する尺度であり（Neuromuscul Disord 2016; 26: 126-31）、坐位、寝返り、四つ這い、膝立ち、立位、歩行、走行、跳躍等の運動機能を評価する33項目からなる。各項目を3段階（0～2点）でスコア化し、合計スコア（0～66点）を算出する。

- また、臨床症状発現前のSMAを対象とした232SM201試験において、有効性の各評価項目において改善が認められた（7.R.2.2参照）。
- 発症後のSMAを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CS3B試験及びCS4試験）から長期投与試験（CS11試験）に移行した日本人及び外国人被験者における有害事象の発現状況は表9のとおりであった。日本人被験者が少ないため評価に限界があるものの、日本人被験者において臨床上問題となるような安全性の懸念は認められなかった。また、臨床症状発現前のSMAを対象とした232SM201試験における安全性プロファイルは、発症後のSMAを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CS3B試験及びCS4試験）と比較して新たな懸念は認められなかった（7.R.3参照）。

表9 CS3B試験又はCS4試験から移行した日本人及び外国人の発症後のSMAの有害事象の発現状況
(CS11試験、データカットオフ日：20██年██月、安全性解析対象集団)

	CS3B/CS11試験		CS4/CS11試験	
	日本人	外国人	日本人	外国人
評価例数	3	102	8	118
すべての有害事象	3 (100)	102 (100)	8 (100)	115 (97.5)
重篤な有害事象	3(100)	92 (90.2)	3(37.5)	49 (41.5)
投与中止に至った有害事象	0	21 (20.6)	0	2 (1.7)
主な有害事象				
発熱	0	74 (72.5)	3 (37.5)	69 (58.5)
上気道感染	1 (33.3)	51 (50.0)	2 (25.0)	49 (41.5)
肺炎	1 (33.3)	48 (47.1)	2 (25.0)	18 (15.3)
側弯症	0	47 (46.1)	1 (12.5)	51 (43.2)
便秘	1 (33.3)	42 (41.2)	0	19 (16.1)
上咽頭炎	3 (100)	34 (33.3)	4 (50.0)	38 (32.2)
嘔吐	1 (33.3)	34 (33.3)	2 (25.0)	56 (47.5)
呼吸窮迫	0	34 (33.3)	0	4 (3.4)
咳嗽	0	21 (20.6)	3 (37.5)	48 (40.7)
気管支炎	1 (33.3)	15 (14.7)	3 (37.5)	15 (12.7)
発疹	2 (66.7)	14 (13.7)	1 (12.5)	13 (11.0)
インフルエンザ	1 (33.3)	14 (13.7)	3 (37.5)	23 (19.5)
胃腸炎	0	12 (11.8)	3 (37.5)	20 (16.9)
筋拘縮	0	12 (11.8)	0	42 (35.6)
背部痛	0	9 (8.8)	2 (25.0)	44 (37.3)
胃腸出血	2 (66.7)	6 (5.9)	0	0
頭痛	0	5 (4.9)	1 (12.5)	51 (43.2)
悪心	0	5 (4.9)	3 (37.5)	17 (14.4)
湿疹	1 (33.3)	3 (2.9)	3 (37.5)	2 (1.7)
肝機能検査値上昇	2 (66.7)	1 (1.0)	0	0
扁桃炎	1 (33.3)	0	3 (37.5)	8 (6.8)

発現例数（発現割合（%））

- 以上より、232SM201試験に日本人は参加していないものの、当該試験成績をもって日本人の臨床症状発現前のSMAにおける有効性及び安全性は評価可能であると考えます。

7.R.2.2 海外第II相試験における有効性評価について

機構は、臨床症状発現前のSMAを対象とした海外第II相試験（CTD 5.3.5.2.1: 232SM201試験）における主要評価項目の設定根拠を説明した上で、232SM201試験における有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 232SM201試験はSMN2遺伝子を2又は3コピー有する臨床症状発現前のSMAを対象としたことから、SMN2遺伝子を2コピー有する被験者の大部分は無治療ではI型SMAを発症すること、SMN2遺伝子を3コピー有する被験者の大部分はI型又はII型SMAを発症することが想定された。
- 232SM201試験の主要な有効性の解析対象はSMN2遺伝子を2コピー有する被験者とし、主要評価項目を「イベント（死亡又は呼吸介入）が発現するまでの期間」とした。標準治療のみを受けたSMN2遺伝子を2コピー有するI型SMAのうち換気補助なしで24カ月齢を超えて生存できる割合は10%と推定されており（Neurology 2014; 83: 810-7）、I型SMAの自然歴では多くが2歳に達する前に死亡又は永続的な換気が必要とされ（the 20th Annual Spinal Muscular Atrophy Researcher Meeting 2016; Abstract 46）、II型SMAの自然歴では約半数の患者が非侵襲的呼吸補助を必要とし、呼吸補助を開始する年齢の中央値（範囲）は5.0（1.8～16.6）歳と報告されている（Neurology 2021; 96: e587-e599）。
- 以上より、232SM201試験において、主要評価項目を「イベント（死亡又は呼吸介入）が発現するまでの期間」とすることは適切と考える。「呼吸介入」の定義について、CS3B試験¹⁷⁾では「16時間/

日以上の換気を急性の可逆的事象を伴わずに 21 日間を超えて連続、又は気管切開術」と設定していたが、232SM201 試験ではより軽度の呼吸機能障害を把握するため「6 時間/日以上の侵襲的若しくは非侵襲的換気を 7 日以上連続、又は気管切開術」とした。なお、実施可能性を踏まえて試験の目標症例数を 25 例と設定し、有効性に関する統計学的な検証仮説は事前に設定しなかった。

- その結果、232SM201 試験の主要評価項目である「イベント（死亡又は呼吸介入）が発現するまでの期間」では、すべての被験者（SMN2 遺伝子を 2 コピー有する者：15 例、SMN2 遺伝子を 3 コピー有する者：10 例）で生存が認められ、4 例が表 10 のとおり、呼吸介入を必要としたものの、気管切開術又は永続的換気を必要とした被験者は認められなかった（表 4、図 1）。

表 10 呼吸介入が必要となった 4 例の被験者一覧

	SMN2 遺伝子のコピー数	呼吸介入を実施した時期（試験開始からの時期）	呼吸介入の期間	呼吸介入の種類	呼吸介入開始前 4 日以内に発現した呼吸障害関連 ^{a)} の有害事象（試験開始からの事象発現時期）
被験者①	2	613 日目	1041 日間	侵襲的及び非侵襲的換気	肺炎（613 日目）
被験者②	2	556 日目	8 日間	非侵襲的換気	RS ウイルス細気管支炎（556 日目）
		690 日目	9 日間	非侵襲的換気	細菌性肺炎（687 日目） 急性呼吸不全（690 日目）
		954 日目	9 日間	非侵襲的換気	急性呼吸不全（953 日目）
		1292 日目	8 日間	非侵襲的換気	肺炎（1292 日目） 急性呼吸不全（1292 日目）
被験者③	2	438 日目	16 日間	非侵襲的換気	RS ウイルス細気管支炎（437 日目） 呼吸窮迫（437 日目）
		1196 日目	281 日間	非侵襲的換気	誤嚥性肺炎（1196 日目） 呼吸不全（1196 日目）
被験者④	2	523 日目	56 日間	侵襲的及び非侵襲的換気	—
		582 日目	77 日間	非侵襲的換気	シュードモナス菌性肺炎（579 日目）
		718 日目	72 日間	非侵襲的換気	—
		860 日目	10 日間	非侵襲的換気	—

a) MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

- 232SM201 試験の副次有効性評価項目である WHO 運動マイルストーン²⁰⁾の達成割合は表 11 のとおりであり、達成した WHO 運動マイルストーンはベースラインから安定して増加した。SMN2 遺伝子を 2 コピー有するすべての被験者において生後 15 カ月までに「支えなしで座る」、80%の被験者が後に「一人で歩く」を達成した。また、SMN2 遺伝子を 3 コピー有するすべての被験者が健康小児と同時期（生後 17.6 カ月齢まで）に「一人で歩く」を達成し、ほとんどの被験者においてデータカットオフの最終来院時まで運動マイルストーンの維持が確認された。

20) WHO Multicentre Growth Reference Study Group により提唱されている健康小児が生後 24 カ月齢までに達成すると考えられる 6 つの運動マイルストーン（支えなしで座る、支えありで立つ、四つ這い、支えありで歩く、一人で立つ、一人で歩く）（Acta Paediatr Suppl 2006c; 450: 86-95）

表 11 SMN2 遺伝子コピー数別における WHO 運動マイルストーンの達成割合
(232SM201 試験、2020 年 2 月データカットオフの最終来院時)

SMN2 遺伝子コピー数		2 コピー	3 コピー	合計
評価例数		15	10	25
支えなしで座る	支えなしで座る	100 (15/15)	100 (10/10)	100 (25/25)
	9.2 カ月齢 ^{a)} までに支えなしで座る	73 (11/15)	100 (10/10)	84 (21/25)
支えありで立つ	支えありで立つ	100 (15/15)	100 (10/10)	100 (25/25)
	11.4 カ月齢 ^{a)} までに支えにより立つ	60 (9/15)	100 (10/10)	76 (19/25)
四つ這い	四つ這いをする	93 (14/15)	100 (10/10)	96 (24/25)
	13.5 カ月齢 ^{a)} までに四つ這いをする	40 (6/15)	100 (10/10)	64 (16/25)
支えありで歩く	支えありで歩く	93 (14/15)	100 (10/10)	96 (24/25)
	13.7 カ月齢 ^{a)} までに支えありで歩く	40 (6/15)	90 (9/10)	60 (15/25)
一人で立つ	一人で立つ	80 (12/15)	100 (10/10)	88 (22/25)
	16.9 カ月齢 ^{a)} までに一人で立つ	27 (4/15)	100 (10/10)	56 (14/25)
一人で歩く	一人で歩く	80 (12/15)	100 (10/10)	88 (22/25)
	17.6 カ月齢 ^{a)} までに一人で歩く	40 (6/15)	100 (10/10)	64 (16/25)

割合 (%) (該当例数/評価例数)

a) 99%の健康小児が各運動マイルストーンを達成する時点

- また、副次有効性評価項目である HINE-2 運動マイルストーン²¹⁾のスコア (平均値±標準偏差) のベースライン (2.9±1.69) から 778 日目までの最終来院時の変化量は 21.9±2.55 と増加し、「歩く」を達成した被験者の割合は 80% (20/25 例) であり、CHOP-INTEND スコア²²⁾が最大スコアである 64 に達した被験者の割合は 84% (21/25 例) であった。
- 事前に定義された SMA 症状²³⁾について、試験期間中における発症状況に関する結果は表 12 のとおりであり、SMA 症状の発症は、365 日目 (13 カ月齢) には 12 例 (SMN2 遺伝子 2 コピー: 10 例、3 コピー: 2 例)、700 日目 (24 カ月齢) には 7 例 (全例 2 コピー) に認められ、最も多い SMA 症状は成長障害又は年齢相応の運動マイルストーン未達成であった。しかしながら、成長障害又は年齢相応の運動マイルストーン未達成であったすべての被験者は引き続き成長し、うち 4 例は最終評価時までにはすべての運動マイルストーンを達成した。

21) 乳児における神経筋及び運動マイルストーンの発達を評価する尺度であり (JPediatr 1999; 135: 153-61)、8 つの運動マイルストーン (頭部コントロール、坐る、つかむ、蹴る、寝返る、ずり這い、立つ、歩く) について、それぞれ 3~5 段階 (0~4 点) でスコア化し、合計値 (0~26 点) を算出する。

22) 神経筋疾患の乳児における運動機能を評価する尺度であり (Neuromuscul Disord 2010; 20: 155-61)、頭部、体幹及び上下肢の動き等の能動的な運動と誘発される反射運動を評価する 16 項目からなる。各項目を 5 段階 (0~4 点) でスコア化し、合計スコア (0~64 点) を算出する。

23) SMA 症状の発症は以下のいずれかが認められた場合と事前に規定された。

治験薬投与中止、死亡、経皮胃管留置、年齢の標準体重の 5 パーセントイルを下回る体重減少、年齢の標準体重の主要なパーセントイル 2 区間以上の減少、WHO 運動マイルストーン未達成

表 12 SMN2 遺伝子コピー数別の SMA 症状の発現状況

SMN2 遺伝子コピー数		2 コピー	3 コピー	合計	
評価例数		15	10	25	
SMA 症状	治験薬投与中止	365 日目	0	0	0
		700 日目	0	0	0
	死亡	365 日目	0	0	0
		700 日目	0	0	0
	栄養補助のための経皮胃管留置	365 日目	7 (1/15)	0	4 (1/25)
		700 日目	20 (3/15)	0	12 (3/25)
	年齢の標準体重の 5 パーセント タイルを下回る体重減少	365 日目	33 (5/15)	0	20 (5/25)
		700 日目	27 (4/15)	0	16 (4/25)
	年齢の標準体重の主要なパーセン タイル ^{a)} 2 区間以上の減少	365 日目	33 (5/15)	0	20 (5/25)
		700 日目	33 (5/15)	0	20 (5/25)
WHO 運動マイルストーン未達成	365 日目 ^{b)}	67 (10/15)	20 (2/10)	48 (12/25)	
	700 日目 ^{c)}	40 (6/15)	0	24 (6/25)	
SMA 症状を発症した被験者 ^{d)}		365 日目	10 0.67 [0.39, 0.87]	2 0.20 [0.04, 0.56]	12 0.48 [0.28, 0.68]
		700 日目	7 0.47 [0.22, 0.73]	0 0.00 [0.00, 0.34]	7 0.28 [0.13, 0.50]

割合 (%) (該当例数/評価例数)

a) 3、5、10、25、50 パーセントタイル

b) 「支えなしで座る」、「支えありで立つ」、「四つ這い」のすべての運動マイルストーン

c) 「支えなしで座る」、「支えありで立つ」、「四つ這い」、「支えありで歩く」、「一人で立つ」、「一人で歩く」のすべての運動マイルストーン

d) 上段：該当例数、下段：割合 [95%信頼区間]

次に申請者は、232SM201 試験では、参加した被験者の兄弟姉妹²⁴⁾ (本剤未投与の発症後の SMA) の情報についても取得することとしていたため、当該比較結果から、232SM201 試験の有効性について、以下のように説明した。

- 232SM201 試験に参加した被験者 (本剤が投与された臨床症状発現前の SMA) と、その兄弟姉妹 (本剤未投与の発症後の SMA) における運動マイルストーンの達成状況について比較検討した結果、232SM201 試験に参加した被験者 (本剤が投与された臨床症状発現前の SMA) の多くは、その兄弟姉妹 (本剤未投与の発症後の SMA) では達成できていない運動マイルストーンの「座る」及び「歩く」を達成していた (表 13)。

24) 治験実施計画書第 4 版から兄弟姉妹に関する情報が収集され、232SM201 試験に参加した被験者 25 例中 19 例において、兄弟姉妹 25 人の情報が得られた。

表 13 232SM201 試験における被験者（本剤投与）とその兄弟姉妹（本剤未投与）の運動マイルストーンの比較

232SM201 試験における被験者（本剤投与）						232SM201 試験における被験者の兄弟姉妹（本剤未投与）									
被験者番号	本剤開始月齢	最終評価月齢 ^{a)}	WHO 運動マイルストーン達成月齢		換気開始月齢 ^{b)}	同胞	SMN2 コピー数	発症月齢	評価時点 ^{c)}	運動マイルストーン達成月齢		換気開始月齢 ^{d)}	気管切開開始月齢 ^{d)}	転帰	
			座る	歩く						座る	歩く				
SMN2 コピー数：2 コピー															
101-001	1.35	46.5	11.2	17.0	—	同胞	2	3	Baseline	不可	不可	—	—	生存	
									897 日目	不可	不可				
									1254 日目	不可	不可				
201-002	0.95	46.0	7.4	18.3	—	同胞	2	2	Baseline	不可	不可	—	—	死亡	
302-001 ^{e)}	0.43	53.5	10.4	不可	20.5	同胞	不明 ^{f)}	0.09	Baseline	不可	不可	2.0	2.0	生存	
302-002 ^{e)}	0.43	53.5	9.7	29.7	—				1254 日目	不可	不可				
351-001	0.33	37.4	7.7	15.8	—	同胞	不明 ^{f)}	不明	Baseline	不可	不可	—	—	死亡	
502-001	0.89	38.3	8.2	20.4	—	同胞	2	3	Baseline	不可	不可	0	—	死亡	
503-001	0.30	52.5	5.9	14.9	—	同胞	2	8	Baseline	6	不可	—	—	生存	
									897 日目	6	不可				
									1254 日目	6	不可				
504-001	0.62	53.6	5.9	不可	1.2	同胞	不明 ^{f)}	1	Baseline	不可	不可	1.0	2.0	生存	
									897 日目	不可	不可				
									1254 日目	不可	不可				
504-002	0.82	54.7	6.3	26.1	—	同胞	2	2	Baseline	不可	不可	—	—	死亡	
506-001	0.39	45.4	7.9	22.7	14.8	同胞①	2	0	Baseline	不可	不可	3.0	7.0	生存	
									1254 日目	不可	不可				
									同胞②	2	0				897 日目
510-001	0.89	46.4	13.3	不可	—	同胞①	不明 ^{f)}	3	Baseline	不可	不可	10.0	—	死亡	
511-001	0.76	45.2	8.3	15.5	—	同胞②	2		1254 日目	不可	不可	—	—	生存	
									同胞	2	3				Baseline
SMN2 コピー数：3 コピー															
401-002	0.10	37.7	5.7	12.3	—	同胞	3 ^{g)}	4	Baseline	22	不可	—	—	生存	
									897 日目	22	不可				
									1254 日目	22	不可				
501-001	1.38	46.4	5.1	12.0	—	同胞	3	6	Baseline	7	不可	—	—	生存	
									897 日目	7	不可				
									1254 日目	7	不可				
504-003	1.35	47.3	7.7	12.3	—	同胞①	3	4	Baseline	6	不可	12.0	—	生存	
									897 日目	6	不可				
						同胞②	3	3	Baseline	8	不可	48.0	—	生存	
									897 日目	8	不可				
同胞③	不明 ^{f)}	1	Baseline	不可	不可	4.0	—	死亡							
同胞④	不明 ^{f)}	6	Baseline	不可	不可	9.0	12.0	死亡							
504-004	0.62	45.5	7.9	14.9	—	同胞	3	12	Baseline	6	不可	—	—	生存	
									897 日目	6	不可				
									1254 日目	6	不可				
506-002	0.82	30.7	6.0	11.2	—	同胞①	3	15	Baseline	6	不可	—	—	生存	
						同胞②	3	18	Baseline	5	12	—	—	生存	
511-002	0.79	45.9	6.2	13.5	—	同胞	不明 ^{f)}	15	Baseline	5	不可	—	—	生存	
									897 日目	5	不可				
									1254 日目	5	不可				
511-003	0.33	37.5	8.0	16.3	—	同胞	3	6	Baseline	5	不可	12.0	—	生存	
									897 日目	5	不可				

a) 最終来院時、b) —：換気の介入なし、c) Baseline は同胞の情報が発症報告書に最初に入力された時点、897 日目、1611 日目又は 1254 日目は 232SM201 試験の開始からの時期であり、当該時期において 232SM201 試験に参加した被験者と一緒に同胞の情報が収集された、d) —：換気、気管切開の介入なし又は情報不明、e) 双生児、f) SMN2 コピー数は不明であったものの SMN1 遺伝子の欠失、発症時月齢、診断時月齢等から SMA と診断された、g) SMN2 コピー数：エクソン 7 が 3 コピー、エクソン 8 が 2 コピー

さらに、申請者は、臨床症状発現前の SMA を対象とした 232SM201 試験と発症後の SMA を対象とした CS11 試験¹⁹⁾における有効性について、以下のように説明した。

- *SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する 232SM201 試験の被験者（臨床症状発現前の SMA）と、国際共同第 III 相試験（CS3B 試験¹⁷⁾）から長期投与試験（CS11 試験）に移行した被験者（発症後の SMA）における有効性を比較した結果は表 14 のとおりであった。HINE-2 運動マイルストーンで「歩く」を達成した被験者、CHOP-INTEND スコアが最大スコアである 64 に達した被験者及び複合筋活動電位がベースラインより改善した被験者の割合は、発症後の SMA と比較して臨床症状発現前の SMA で高く、重篤な呼吸イベントが生じた被験者、永続的換気が必要となった被験者及び死亡した被験者の割合は、臨床症状発現前の SMA と比較して発症後の SMA で高かった。
- また、*SMN2* 遺伝子を 3 コピー有する 232SM201 試験の被験者（臨床症状発現前の SMA）と、国際共同第 III 相試験（CS4 試験¹⁸⁾）から長期投与試験（CS11 試験）に移行した被験者（発症後の SMA）における有効性を比較した結果は表 15 のとおりであり、WHO 運動マイルストーンで「一人で歩く」を達成した被験者の割合は、発症後の SMA と比較して臨床症状発現前の SMA で高かった。
- 臨床症状発現前の SMA と発症後の SMA では月齢やベースラインの運動機能が異なること、比較した各臨床試験の試験デザイン等も異なることから厳密な比較は困難であるものの、臨床症状発現前に本剤の投与を行うことで運動機能を改善できる傾向が認められ、臨床症状発現後の投与開始と比較して、より高い治療効果が得られるものと考えられた。

表 14 *SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する臨床症状発現前の SMA 及び発症後の SMA の有効性の比較

<i>SMN2</i> 遺伝子コピー数：2 コピー	臨床症状発現前の SMA (232SM201 試験)	発症後の SMA (CS3B/CS11 試験)
評価例数	15	81
HINE-2 運動マイルストーンで「歩く」を達成した被験者の割合	67 (10/15)	0
CHOP-INTEND スコアが最大スコアである 64 に達した被験者の割合	73 (11/15)	4 (3/81)
複合筋活動電位がベースラインより 0.5 mV 以上改善した被験者の割合	73 (11/15)	31 (25/81)
重篤な呼吸イベントが生じた被験者の割合	40 (6/15)	90 (73/81)
永続的換気が必要となった被験者の割合	0	30 (24/81)
死亡の割合	0	16 (13/81)

割合 (%) (該当例数/評価例数)

表 15 *SMN2* 遺伝子を 3 コピー有する臨床症状発現前の SMA 及び発症後の SMA の有効性の比較

<i>SMN2</i> 遺伝子コピー数：3 コピー	臨床症状発現前の SMA (232SM201 試験)	発症後の SMA (CS4/CS11 試験)
評価例数	10	74
WHO 運動マイルストーンで「一人で歩く」を達成した被験者の割合	100 (10/10)	4 (3/74)
複合筋活動電位がベースラインより 0.5 mV 以上改善した被験者の割合	90 (9/10)	—

割合 (%) (該当例数/評価例数)、—：データなし

7.R.2.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、臨床症状発現前の SMA に対する本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験）における各有効性評価項目について、背景因子別での部分集団解析結果は表 16 のとおりであった。
- 死亡又は呼吸介入が必要となった被験者は、*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 コピーの被験者、スクリーニング時における日齢が中央値よりも小さい被験者、体重が中央値よりも軽い被験者、HINE-2 運動マイルストーンのベースライン値が中央値よりも低い被験者でのみ認められた。これは *SMN2* 遺伝子コピー数が 2 コピーの被験者で呼吸介入が必要となった被験者（7.R.2.2 参照）は、スクリーニン

グ時における日齢が中央値よりも低い部分集団に比較的多く含まれており²⁵⁾、日齢と体重は相関し、日齢が低い被験者では体重が軽いこと、また、SMN2 遺伝子コピー数が3コピーよりも2コピーの被験者では HINE-2 運動マイルストーンのベースライン値が低い傾向²⁶⁾が認められていることが要因と考えられた。

- 一方で、WHO 運動マイルストーンの「一人で歩く」を達成した被験者、HINE-2 運動マイルストーンの「歩く」を達成した被験者及び CHOP-INTEND 合計スコアが最大スコアである 64 に達した被験者のそれぞれの割合については、いずれの部分集団においても明らかな差異は認められなかった。
- 以上より、全体的に部分集団の評価例数が少ないため、本剤の有効性に影響を及ぼす因子を検討することには限界があると考え、本剤は背景因子によらず臨床症状発現前の SMA に対する有効性は期待できると考える。

表 16 背景因子別での各有効性評価項目の結果 (232SM201 試験、ITT 集団)

		死亡又は呼吸介入 ^{a)} が必要となった被験者の割合	WHO 運動マイルストーンの「一人で歩く」を達成した被験者の割合 ^{b)}	HINE-2 運動マイルストーンの「歩く」を達成した被験者の割合	CHOP-INTEND スコアが最大スコアである 64 に達した被験者の割合
全体集団		16 (4/25)	64 (16/25)	80 (20/25)	84 (21/25)
性別	男性	25 (3/12)	58 (7/12)	75 (9/12)	67 (8/12)
	女性	8 (1/13)	69 (9/13)	85 (11/13)	100 (13/13)
SMN2 遺伝子コピー数	2 コピー	27 (4/15)	40 (6/15)	67 (10/15)	73 (11/15)
	3 コピー	0 (0/10)	100 (10/10)	100 (10/10)	100 (10/10)
スクリーニング時の日齢 ^{c)}	13 日以下	31 (4/13)	62 (8/13)	69 (9/13)	77 (10/13)
	13 日超	0 (0/12)	67 (8/12)	92 (11/12)	92 (11/12)
初回投与日の日齢 ^{c)}	22 日以下	21 (3/14)	71 (10/14)	79 (11/14)	86 (12/14)
	22 日超	9 (1/11)	55 (6/11)	82 (9/11)	82 (9/11)
スクリーニング時の体重 ^{c)}	3.5 kg 以下	31 (4/13)	62 (8/13)	69 (9/13)	77 (10/13)
	3.5 kg 超	0 (0/12)	67 (8/12)	92 (11/12)	92 (11/12)
HINE-2 運動マイルストーンのベースライン値	3 以下	22 (4/18)	56 (10/18)	72 (13/18)	78 (14/18)
	3 超	0 (0/7)	86 (6/7)	100 (7/7)	100 (7/7)
CHOP-INTEND スコアのベースライン値 ^{c)}	50 以下	23 (3/13)	46 (6/13)	69 (9/13)	69 (9/13)
	50 超	8 (1/12)	83 (10/12)	92 (11/12)	100 (12/12)
地域	欧州	25 (1/4)	25 (1/4)	50 (2/4)	75 (3/4)
	米国	13 (2/16)	69 (11/16)	88 (14/16)	88 (14/16)
	アジア	25 (1/4)	75 (3/4)	75 (3/4)	75 (3/4)
	その他	0 (0/1)	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (1/1)

割合 (%) (該当例数/評価例数)

- a) 1 日 6 時間以上の侵襲的又は非侵襲的換気を 7 日以上、又は気管切開、b) 99% の健康小児が「一人で歩く」を達成する 17.6 カ月時点、c) 中央値で層別

機構は、7.R.2.1~7.R.2.3 を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。

- 232SM201 試験は非盲検非対照試験として実施され、実施可能性の観点から被験者数は限られていたものの、232SM201 試験では、すべての被験者において観察期間中 (最終評価月齢 30.7~54.7 カ月) の生存が認められており (表 4)、また、SMN2 遺伝子を 2 コピー有するすべての被験者が座位を、80% がその後「一人で歩く」を達成し、SMN2 遺伝子を 3 コピー有するすべての被験者では「一人で歩く」を達成している (表 11)。なお、自然歴の情報において、SMN2 遺伝子を 2 コピー有する I 型 SMA 患者のうち換気補助なしで 24 カ月齢を超えて生存できる割合は 10% と推定されている (Neurology 2014; 83: 810-7)。

25) SMN2 遺伝子コピー数が 2 コピーの被験者は、スクリーニング時の日齢が 13 日以下の被験者 13 例のうち 9 例、スクリーニング時の日齢が 13 日超の被験者 12 例のうち 6 例であった。

26) SMN2 遺伝子コピー数が 2 コピー及び 3 コピーの被験者の HINE-2 運動マイルストーンのベースライン値 (平均値±標準偏差) は、2.7±1.59 及び 3.2±1.87 であった。

- また、232SM201 試験で本剤が投与された被験者（臨床症状発現前の SMA）の多くは、その兄弟姉妹（本剤未投与の発症後の SMA）では達成できていない運動マイルストーンの「座る」及び「歩く」を達成していた（表 13）。
- さらに、232SM201 試験で本剤が投与された被験者（臨床症状発現前の SMA）と既承認申請時に提出された国際共同第Ⅲ相試験（CS3B 試験及び CS4 試験）で本剤が投与された被験者（発症後の SMA）における運動マイルストーンの比較において、臨床症状発現前の SMA では、発症後の SMA と比較して HINE-2 運動マイルストーンで「歩く」を達成した被験者又は WHO 運動マイルストーンで「一人で歩く」を達成した被験者の割合が高い傾向が認められている（表 14 及び表 15）。
- 以上を総合的に判断すると、有効性の評価に限界があるものの、臨床症状発現前の SMA における本剤の有効性は示されている。
- なお、232SM201 試験開始時点における本邦の SMA に対する診断及び治療法を踏まえた実施可能性を考慮すると当該試験に日本人を組み入れることは困難であったことは理解でき、発症後の SMA を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団の有効性及び安全性は全体集団と大きな違いは認められていない（表 7、表 8 及び表 9）。臨床症状発現前の SMA に対する早期治療の重要性及び治療選択肢が限られていること、本邦の SMA の診断基準について現在改訂が進められていることも考慮すると（7.R.1 参照）、232SM201 試験成績から日本人の有効性及び安全性を評価する申請者の説明は理解できる。
- ただし、日本人の臨床症状発現前の SMA における本剤の投与経験はないことから、日本人の臨床症状発現前の SMA における安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。
- 以上については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 臨床症状発現前の SMA と発症後の SMA の安全性プロファイルの差異について

機構は、臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験）と既承認申請時に提出された発症後の SMA を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CS3B 試験¹⁷⁾及び CS4 試験¹⁸⁾）について、本剤投与時の安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 臨床症状発現前の SMA を対象とした 232SM201 試験と発症後の SMA を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CS3B 試験及び CS4 試験）の有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、試験間で有害事象の発現割合に明らかな差異は認められなかった。重篤な有害事象は、232SM201 試験では 12 例に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 1 例（尿路感染）のみであり、当該事象の重症度は中等度で、抗生物質の投与にて回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。232SM201 試験における *SMN2* 遺伝子コピー数別の重篤な有害事象の発現割合について、2 コピー有する被験者で 60%（9/15 例）、3 コピー有する被験者で 30%（3/10 例）であり、CS3B 試験及び CS4 試験における本剤群の発現割合（2 コピー有する被験者で 76.3%（61/80 例）、3 コピー有する被験者²⁷⁾で 16.7%（14/84 例））と大きな違いは認められなかった。

27) CS4 試験における本剤群 84 例のうち、*SMN2* 遺伝子コピー数が 2 コピーの被験者 6 例、3 コピーの被験者 74 例、4 コピーの被験者 2 例、コピー数不明の被験者は 2 例であり、多くの被験者が 3 コピーを有していた。

表 17 臨床症状発現前の SMA 及び発症後の SMA における有害事象の発現状況
(232SM201 試験：2020 年 2 月データカットオフ、CS3B 試験：最終解析、CS4 試験：最終解析、安全性解析対象集団)

	臨床症状発現前の SMA		発症後の SMA		
	232SM201 試験		CS3B 試験		CS4 試験
	本剤群	シヤム処置群	本剤群	シヤム処置群	本剤群
評価例数	25	41	80	42	84
すべての有害事象	25 (100)	40 (97.6)	77 (96.3)	42 (100)	78 (92.9)
重篤な有害事象	12 (48.0)	39 (95.1)	61 (76.3)	12 (28.6)	14 (16.7)
投与中止に至った有害事象	0	16 (39.0)	13 (16.3)	0	0
主な有害事象					
発熱	21 (84.0)	24 (58.5)	45 (56.3)	15 (35.7)	36 (42.9)
上気道感染	18 (72.0)	9 (22.0)	24 (30.0)	19 (45.2)	25 (29.8)
咳嗽	16 (64.0)	8 (19.5)	9 (11.3)	9 (21.4)	21 (25.0)
上咽頭炎	15 (60.0)	4 (9.8)	15 (18.8)	15 (35.7)	20 (23.8)
嘔吐	11 (44.0)	8 (19.5)	14 (17.5)	5 (11.9)	24 (28.6)
鼻漏	10 (40.0)	3 (7.3)	6 (7.5)	7 (16.7)	6 (7.1)
筋力低下	10 (40.0)	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)
転倒	10 (40.0)	0	0	0	4 (4.8)
インフルエンザ	9 (36.0)	0	5 (6.3)	3 (7.1)	8 (9.5)
下痢	8 (32.0)	7 (17.1)	11 (13.8)	3 (7.1)	8 (9.5)
鼻閉	8 (32.0)	5 (12.2)	8 (10.0)	2 (4.8)	3 (3.6)
中耳炎	8 (32.0)	2 (4.9)	3 (3.8)	4 (9.5)	5 (6.0)
振戦	7 (28.0)	0	0	0	0
季節性アレルギー	7 (28.0)	2 (4.9)	3 (3.8)	1 (2.4)	4 (4.8)
便秘	7 (28.0)	9 (22.0)	28 (35.0)	5 (11.9)	5 (6.0)
肺炎	6 (24.0)	7 (17.1)	23 (28.8)	8 (19.0)	4 (4.8)
貧血	6 (24.0)	1 (2.4)	1 (1.3)	1 (2.4)	3 (3.6)
脱水	6 (24.0)	2 (4.9)	1 (1.3)	2 (4.8)	1 (1.2)
おむつ皮膚炎	5 (20.0)	4 (9.8)	6 (7.5)	0	0
気道感染	5 (20.0)	2 (4.9)	9 (11.3)	1 (2.4)	3 (3.6)
耳感染	5 (20.0)	1 (2.4)	5 (6.3)	5 (11.9)	7 (8.3)
ウイルス性胃腸炎	5 (20.0)	2 (4.9)	1 (1.3)	4 (9.5)	8 (9.5)
歩行障害	5 (20.0)	0	0	0	0
頻脈	5 (20.0)	5 (12.2)	7 (8.8)	2 (4.8)	4 (4.8)

発現例数 (発現割合 (%))

- 臨床症状発現前の SMA を対象とした 232SM201 試験で比較的多く認められた事象は発熱 (21 例)、上気道感染 (18 例)、咳嗽 (16 例) 及び上咽頭炎 (15 例) であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 1 例 (発熱) のみであった。これらの事象は発症後の SMA を対象とした CS3B 試験及び CS4 試験の本剤群でも比較的多く認められ、上気道感染症や上咽頭炎等の感染症関連の事象については、組み入れられた被験者の年齢層の児でよく見られる事象と考えられた。
- 各試験において、組み入れられた被験者の年齢 (232SM201 試験：生後 6 週以下、CS3B 試験：生後 7 カ月齢未満、CS4 試験：2~9 歳) が異なり、被験者が口頭で訴える事象と考えられる背部痛及び頭痛の発現割合²⁸⁾は試験間で異なっていたものの、発症後の SMA と比較して、臨床症状発現前の SMA で臨床上問題となるような安全性上の新たな懸念は認められなかった。
- 抗ヌシネルセン抗体の発現状況について、232SM201 試験の 1 例で陽性を示したものの、陽性が認められた日 (投与開始 302 日目) 以降の測定ポイントでは陰性であり、一過性の抗体反応と考えられた。当該被験者は生後 42 日齢に本剤の投与を開始し、投与開始 365 日目までにすべての WHO 運動マイルストーンを達成し、その後も維持され、投与開始 183 日目~365 日目までの期間に新たな有害事象の発現は認められず、抗体発現が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす傾向は認められなかった。

28) 頭痛の発現割合は、232SM201 試験 12.0% (3/25 例)、CS3B 試験 0% (シヤム処置群)、0% (本剤群)、CS4 試験 7.1% (3/42 例、シヤム処置群)、28.6% (24/84 例、本剤群)、背部痛の発現割合は、232SM201 試験 8.0% (2/25 例)、CS3B 試験 0% (シヤム処置群)、1.3% (1/80 例) (本剤群)、CS4 試験 0% (シヤム処置群)、25.0% (21/84 例、本剤群) であった。

- 以上より、臨床症状発現前の SMA において、新たな安全性上のリスクは示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

- 今般提出された臨床試験成績から、臨床症状発現前の SMA に対する本剤投与において新たな安全性上のリスクは示唆されていないこと等から、既承認効能・効果と同様の注意喚起の下で適正に使用されることを前提とすれば、臨床症状発現前の SMA に対する本剤の安全性について許容可能である。
- ただし、日本人の臨床症状発現前の SMA における本剤の使用経験はないことから、製造販売後において引き続き安全性情報を収集する必要があると考える。
- 以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

なお、次項以降において、個別の有害事象として、中枢神経系関連の有害事象、腰椎穿刺関連の有害事象、血液凝固障害関連の有害事象、腎機能障害関連の有害事象及び肝機能障害関連の有害事象について、引き続き検討²⁹⁾する（7.R.3.2～7.R.3.6 参照）。

7.R.3.2 中枢神経系関連の有害事象について

機構は、中枢神経系への影響が本剤の医薬品リスク管理計画（RMP）において重要な潜在的リスクとされていることから、中枢神経系関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験）と既承認申請時に提出された発症後の SMA を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CS3B 試験¹⁷⁾及び CS4 試験¹⁸⁾における中枢神経系関連の有害事象³⁰⁾の発現状況は、表 18 のとおりであった。中枢神経系関連の有害事象について、232SM201 試験では、CS3B 試験及び CS4 試験の本剤群と比較して発現割合が高かった。232SM201 試験で特に多く認められた事象であり、CS3B 試験及び CS4 試験では認められない又は発現割合が比較的低かった事象は、筋力低下、振戦、歩行障害、筋緊張低下及び発達性会話障害であったが、これらの事象は SMA の病態に起因したものと考えられた。232SM201 試験で認められた中枢神経系の事象の重症度は軽度又は中等度であり、2 例以上に認められ、かつ治験薬との因果関係が否定されなかった事象は筋力低下（3 例）のみであった。また、232SM201 試験において重篤な有害事象は、成長障害及び栄養補給障害（各 1 例）が認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

29) 個別の有害事象を検討するにあたり、232SM201 試験では QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象は認められなかった。

30) MedDRA SOC 「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

表 18 中枢神経系関連の有害事象の発現状況
(232SM201 試験：2020 年 2 月データカットオフ、CS3B 試験：最終解析、CS4 試験：最終解析、安全性解析対象集団)

	臨床症状発現前の SMA		発症後の SMA		
	232SM201 試験		CS3B 試験		CS4 試験
	本剤群	シヤム処置群	本剤群	シヤム処置群	本剤群
評価例数	25	41	80	42	84
すべての有害事象	19 (76.0)	17 (41.5)	25 (31.3)	8 (19.0)	34 (40.5)
重篤な有害事象	2 (8.0)	5 (12.2)	6 (7.5)	0	1 (1.2)
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (2.5)	0	0
主な有害事象					
筋力低下	10 (40.0)	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)
振戦	7 (28.0)	0	0	0	0
歩行障害	5 (20.0)	0	0	0	0
筋緊張低下	4 (16.0)	0	0	0	0
発達性会話障害	4 (16.0)	0	0	0	1 (1.2)
頭痛	3 (12.0)	0	0	3 (7.1)	24 (28.6)
反射消失	3 (12.0)	0	0	0	0
標語障害	3 (12.0)	0	0	0	0
成長障害	2 (8.0)	2 (4.9)	3 (3.8)	1 (2.4)	0
ミオクロームス	2 (8.0)	0	0	0	1 (1.2)
運動発達遅滞	2 (8.0)	0	0	0	0
栄養補給障害	2 (8.0)	0	0	0	0
爪先歩行	2 (8.0)	0	0	0	0
斜頸	2 (8.0)	0	0	0	0
舌の運動障害	2 (8.0)	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

- 以上より、臨床症状発現前の SMA において、本剤投与中に SMA の病態に起因した中枢神経系関連の事象が生じる可能性はあるが、本剤投与に起因した中枢神経系関連の事象における新たな安全性上の懸念は認められていないことから、添付文書において新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えるとの申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 腰椎穿刺関連の有害事象について

機構は、本薬の炎症誘発作用に関連して、髄腔内投与における投与部位反応として、腰椎穿刺関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験) と既承認申請時に提出された発症後の SMA を対象とした国際共同第 III 相試験 (CS3B 試験¹⁷⁾ 及び CS4 試験¹⁸⁾ における腰椎穿刺関連の有害事象³¹⁾ の発現状況は、表 19 のとおりであった。腰椎穿刺関連の有害事象の発現割合について、232SM201 試験では、CS3B 試験の本剤群と比較して高かったものの、232SM201 試験と CS4 試験の本剤群で大きな違いはなかった。生後 7 カ月以下である乳児型の発症後の SMA を対象とした CS3B 試験 (観察期間: 平均 252 日) では、言語能力が未発達であることにより、腰椎穿刺の典型的な症状である頭痛や背部痛等を訴えることができなかつた可能性が考えられたことから、2~12 歳の発症後の SMA を対象とした CS4 試験 (観察期間: 平均 442 日) 及びデータカットオフの最終観察時点の被験者が 4 歳前後であった 232SM201 試験 (観察期間: 平均 1439

31) MedDRA PT で以下に該当する事象

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

日)と比較して、有害事象の発現割合が低いことが考えられた。232SM201 試験において重篤な事象は認められず、発現した事象の重症度は軽度又は中等度であった。232SM201 試験で比較的多く認められた事象は嘔吐、頭痛及び背部痛であったが、これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 19 腰椎穿刺関連の有害事象の発現状況
(232SM201 試験：2020年2月データカットオフ、CS3B 試験：最終解析、CS4 試験：最終解析、安全性解析対象集団)

	臨床症状発現前の SMA		発症後の SMA		
	232SM201 試験	CS3B 試験		CS4 試験	
	本剤群	シヤム処置群	本剤群	シヤム処置群	本剤群
評価例数	25	41	80	42	84
すべての有害事象	13 (52.0)	9 (22.0)	17 (21.3)	8 (19.0)	42 (50.0)
重篤な有害事象	0	1 (2.4)	3 (3.8)	0	1 (1.2)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
主な有害事象					
嘔吐	11 (44.0)	8 (19.5)	14 (17.5)	5 (11.9)	24 (28.6)
頭痛	3 (12.0)	0	0	3 (7.1)	24 (28.6)
背部痛	2 (8.0)	0	1 (1.3)	0	21 (25.0)
処置後腫脹	1 (4.0)	0	1 (1.3)	0	0
悪心	1 (4.0)	0	0	2 (4.8)	2 (2.4)
腰椎穿刺後症候群	1 (4.0)	0	0	0	3 (3.6)
処置後不快感	1 (4.0)	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (4.0)	0	0	0	0
処置後合併症	1 (4.0)	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	2 (2.5)	1 (2.4)	2 (2.4)
処置合併症	0	0	1 (1.3)	0	0
処置部位反応	0	0	1 (1.3)	0	0
処置による悪心	0	0	0	0	1 (1.2)

発現例数 (発現割合 (%))

- 以上より、本剤投与時に腰椎穿刺関連の新たな安全性上の懸念は認められず、腰椎穿刺後症候群 (頭痛、吐き気、嘔吐) については、既に添付文書のその他の副作用の項で注意喚起されていることから、添付文書において新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えるとの申請者の説明を了承した。

7.R.3.4 血液凝固障害関連の有害事象について

機構は、血液凝固障害が本剤の医薬品リスク管理計画 (RMP) において重要な潜在的リスクとされていることから、血液凝固障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験) と既承認申請時に提出された発症後の SMA を対象とした国際共同第 III 相試験 (CS3B 試験¹⁷⁾ 及び CS4 試験¹⁸⁾) における血液凝固障害関連の有害事象³²⁾の発現状況は、表 20 のとおりであった。血液凝固障害関連の有害事象について、232SM201 試験では、CS3B 試験及び CS4 試験の本剤群と比較して発現割合が高かった。232SM201 試験では、CS3B 試験及び CS4 試験の本剤群と比較して挫傷の発現が多く認められたものの、重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められなかった。

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

表 20 血液凝固障害関連の有害事象の発現状況
(232SM201 試験：2020年2月データカットオフ、CS3B 試験：最終解析、CS4 試験：最終解析、安全性解析対象集団)

	臨床症状発現前の SMA		発症後の SMA		
	232SM201 試験		CS3B 試験		CS4 試験
	本剤群	シヤム処置群	本剤群	シヤム処置群	本剤群
評価例数	25	41	80	42	84
すべての有害事象	9 (36.0)	8 (19.5)	7 (8.8)	0	7 (8.3)
重篤な有害事象	0	1 (2.4)	2 (2.5)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
主な有害事象					
挫傷	4 (16.0)	0	1 (1.3)	0	0
皮下血腫	1 (4.0)	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (4.0)	0	0	0	0
注入部位内出血	1 (4.0)	1 (2.4)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (4.0)	0	0	0	0
点状出血	1 (4.0)	0	0	0	0
血便排泄	0	0	2 (2.5)	0	0
斑状出血	0	0	2 (2.5)	0	0
血栓症	0	0	1 (1.3)	0	0
鼻出血	0	0	0	0	6 (7.1)
血管穿刺部位内出血	0	2 (4.9)	0	0	1 (1.2)
皮下出血	0	0	0	0	1 (1.2)

発現例数 (発現割合 (%))

- 治験薬投与開始後に血小板数が異常低値³³⁾となった被験者の割合は、232SM201 試験では 32% (8/25 例)、CS3B 試験ではシヤム処置群 0% (0/33 例)、本剤群 13% (9/70 例)、CS4 試験ではシヤム処置群 26% (10/39 例)、本剤群 20% (15/76 例)であった。232SM201 試験における割合は、CS3B 試験及び CS4 試験の本剤群と比較して高かったものの、232SM201 試験で認められた血小板減少の多くは軽度かつ一過性であり、232SM201 試験の観察期間 (平均 1439 日) は、CS3B 試験 (平均 252 日) 及び CS4 試験 (平均 442 日) よりも長かったため、232SM201 試験でより多くの異常値が報告されたと考えられ、投与日数に応じて増加する傾向も認められなかった。そのため、試験間で血小板数が異常低値を示す傾向に明確な差異があるとは判断できないと考える。
- 以上より、本剤投与時に血液凝固障害関連での新たな安全性上の懸念は認められず、血液凝固障害関連については、既に添付文書の重要な基本的注意の項において、本剤投与後に血小板数減少が認められているため、定期的に血算 (血小板数) 及び凝固能検査を行う旨の注意喚起がされていることから、添付文書において新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えるとの申請者の説明を了承した。

7.R.3.5 腎機能障害関連の有害事象について

機構は、腎機能障害が本剤の医薬品リスク管理計画 (RMP) において重要な潜在的リスクとされていることから、腎機能障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験) と既承認申請時に提出された発症後の SMA を対象とした国際共同第 III 相試験 (CS3B 試験¹⁷⁾ 及び CS4 試験¹⁸⁾ における腎機能障害関連の有害事象³⁴⁾の発現状況は、表 21 のとおりであった。腎機能障害関連の有

33) 血小板数が測定された各施設の標準参考値の範囲の下限値未満の場合に血小板数が低値と判断され、ベースライン時には低値とは判断されず、治験薬投与後に低値となった場合に、血小板数が異常低値と定義された。

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

害事象について、232SM201 試験では、CS3B 試験及び CS4 試験の本剤群と比較して発現割合が高かった。232SM201 試験で認められた事象のうち重篤な有害事象は 1 例（尿路感染）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったものの、抗生物質の投与にて回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。尿路感染は、CS3B 試験及び CS4 試験の本剤群においても認められ、CS3B 試験では、尿路感染が発現した 7 例のうち、重篤な有害事象は 3 例認められ、うち 2 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。232SM201 試験では、尿路感染以外に重篤な有害事象は認められず、発現した事象の重症度は軽度又は中等度であった。

表 21 腎機能障害関連の有害事象の発現状況
(232SM201 試験：2020 年 2 月データカットオフ、CS3B 試験：最終解析、CS4 試験：最終解析、安全性解析対象集団)

	臨床症状発現前の SMA		発症後の SMA			
	232SM201 試験		CS3B 試験		CS4 試験	
	本剤群		シヤム処置群	本剤群	シヤム処置群	本剤群
評価例数	25		41	80	42	84
すべての有害事象	7 (28.0)		1 (2.4)	11 (13.8)	2 (4.8)	3 (3.6)
重篤な有害事象	1 (4.0)		0	4 (5.0)	0	0
投与中止に至った有害事象	0		0	0	0	0
主な有害事象						
尿路感染	3 (12.0)		0	7 (8.8)	0	1 (1.2)
蛋白尿	2 (8.0)		0	0	0	0
膀胱炎	1 (4.0)		0	0	0	0
シスタチン C 増加	1 (4.0)		0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (4.0)		0	0	0	0
尿閉	0		0	1 (1.3)	1 (2.4)	1 (1.2)
腎盂腎炎	0		0	1 (1.3)	0	0
水腎症	0		0	1 (1.3)	0	0
尿量減少	0		0	1 (1.3)	0	0
尿失禁	0		0	0	0	1 (1.2)
尿検査異常	0		0	0	0	1 (1.2)

発現例数（発現割合 (%)）

- 治験薬投与開始後に腎機能に関連する臨床検査値（尿タンパク、BUN、クレアチニン及びシスタチン C）の異常変動³⁵⁾となった被験者の割合について、尿タンパクが陽性となった被験者の割合は、232SM201 試験では 56%（14/25 例）、CS3B 試験ではシヤム処置群 19%（6/32 例）、本剤群 11%（7/66 例）、CS4 試験ではシヤム処置群 15%（6/41 例）、本剤群 17%（14/83 例）であった。232SM201 試験において尿タンパクが陽性となった被験者の割合は、CS3B 試験及び CS4 試験の本剤群と比較して高かったものの、232SM201 試験で認められた尿タンパク陽性の多くは一過性であり、232SM201 試験の観察期間（平均 1439 日）は、CS3B 試験（平均 252 日）及び CS4 試験（平均 442 日）よりも長かったため、232SM201 試験でより多くの異常値が報告されたと考えられ、投与日数に応じて増加する傾向も認められなかった。そのため、試験間で尿タンパク陽性を示す傾向に明確な差異があるとは判断できないと考える。また、BUN、クレアチニン及びシスタチン C が異常変動を示した被験者は、232SM201 試験では 1 例又 2 例であり、CS3B 試験及び CS4 試験の各投与群における発現例数（0～2 例）と大きな違いは認められなかった。
- 以上より、本剤投与時に腎機能障害関連での新たな安全性上の懸念は認められず、腎機能障害関連については、既に添付文書の重要な基本的注意の項において、本剤投与後にタンパク尿の上昇が認

35) BUN、クレアチニン及びシスタチン C が測定された各施設の標準参考値の範囲の上限値超の場合に BUN、クレアチニン及びシスタチン C が高値、尿タンパクが「+1」又は「+2」の場合に陽性と判断され、ベースライン時には BUN、クレアチニン及びシスタチン C が高値又は尿タンパクが陽性とは判断されず、治験薬投与後に高値又は陽性となった場合に、異常変動と定義された。

められているため、定期的に腎機能検査を行う旨の注意喚起がなされていることから、添付文書において新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えるとの申請者の説明を了承した。

7.R.3.6 肝機能障害関連の有害事象について

機構は、肝機能障害が本剤の医薬品リスク管理計画（RMP）において重要な潜在的リスクとされていることから、肝機能障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験）と既承認申請時に提出された発症後の SMA を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CS3B 試験¹⁷⁾及び CS4 試験¹⁸⁾における肝機能障害関連の有害事象³⁶⁾の発現割合は、232SM201 試験では 12% (3/25 例: ALT 増加、AST 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加 (各 2 例))、CS3B 試験ではシヤム処置群 2.4% (1/41 例: トランスアミナーゼ上昇 1 例)、本剤群 3.8% (3/80 例: ALT 増加、AST 増加、肝機能検査値上昇、肝腫大 (各 1 例))、CS4 試験ではシヤム処置群 2.4% (1/42 例: ALT 増加、AST 増加 (各 1 例))、本剤群 0% (0/84 例) であった。232SM201 試験では、CS3B 試験及び CS4 試験の本剤群と比較して肝機能障害関連の発現割合が高かったが、232SM201 試験では重篤な事象は認められず、発現した事象の重症度は軽度又は中等度であった。
- 治験薬投与開始後に肝機能に関連する臨床検査値 (ALT、AST) の異常高値³⁷⁾となった被験者の割合について、ALT が異常高値となった被験者の割合は、232SM201 試験では 36% (9/25 例: 1 倍超 8 例、10 倍超 1 例³⁸⁾)、CS3B 試験ではシヤム処置群 12% (4/34 例: 1 倍超 4 例)、本剤群 15% (11/71 例: 1 倍超 9 例、3 倍超 1 例、5 倍超 1 例)、CS4 試験ではシヤム処置群 10% (4/42 例: 1 倍超 3 例、3 倍超 1 例)、本剤群 5% (4/84 例: 1 倍超 4 例) であった。また、AST が異常高値となった被験者の割合は、232SM201 試験では 28% (7/25 例: 1 倍超 6 例、10 倍超 1 例³⁸⁾)、CS3B 試験ではシヤム処置群 3% (1/29 例: 1 倍超 1 例)、本剤群 7% (5/68 例: 1 倍超 5 例)、CS4 試験ではシヤム処置群 5% (2/42 例: 1 倍超 2 例)、本剤群 2% (2/84 例: 1 倍超 2 例) であった。232SM201 試験において臨床検査値 (ALT、AST) の異常高値となった被験者の割合は、CS3B 試験及び CS4 試験の本剤群と比較して高かったものの、232SM201 試験で認められた ALT 又は AST 上昇の多くは 3 倍以下で一過性であり、232SM201 試験の観察期間 (平均 1439 日) は、CS3B 試験 (平均 252 日) 及び CS4 試験 (平均 442 日) よりも長かったため、232SM201 試験でより多くの異常値が報告されたと考えられ、投与日数に応じて増加する傾向も認められなかった。そのため、試験間で ALT 及び AST が異常高値を示す傾向に明確な差異があるとは判断できないと考える。
- 以上より、本剤投与時に肝機能障害関連での新たな安全性上の懸念はなく、肝機能障害関連については、既に添付文書の重要な基本的注意の項において、定期的に肝機能検査を行う旨の注意喚起がなされていることから、添付文書において新たな注意喚起は不要と考える。

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

37) ALT、AST が測定された各施設の標準参考値の範囲の上限値超 (1 倍超、3 倍超、5 倍超、10 倍超、20 倍超に区分) の場合に ALT、AST が高値と判断され、ベースライン時には ALT、AST が高値とは判断されず、治験薬投与後に高値となった場合に、異常高値と定義された。

38) 当該被験者は嚥下障害に対する経皮胃管増設術後に ALT 及び AST が各施設の標準参考値の範囲の上限値の 10 倍超の上昇が認められたが、約 3 カ月後に正常化した後は治験薬投与中においても再上昇は認められず、治験責任医師からは ALT 及び AST の上昇は手術で使用された鎮痛薬の影響であると判断された。

機構は、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えるとの申請者の説明を了承した。

7.R.4 効能・効果について

機構は、海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験）では、生後 6 週以下の *SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する臨床症状発現前の SMA を対象とされていることから、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA を投与対象に含めることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、232SM201 試験における対象について、以下のように説明した。

- *SMN2* 遺伝子のコピー数は病型分類や疾患の重症度に影響する主要因子とされており（表 6）、*SMN2* 遺伝子コピーが多い患者は一般的に臨床症状が軽度とされる（Neuromuscul Disord 2018; 28: 208-15）。
- 新生児スクリーニング等で遺伝子検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異が確認された臨床症状を発現していない症例について、体系的かつ前向きに長期間調査した報告は確認できなかった。臨床症状発現前の SMA の *SMN2* 遺伝子コピー数の分布と発症後の SMA における *SMN2* 遺伝子コピー数の分布における公表文献を比較検討した結果、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する症例では、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー以下又は 3 コピーと比較して、発症後の SMA と診断される割合が低く、臨床症状発現前の SMA と診断された *SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する症例の割合と比較して、発症後の SMA と診断された *SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する症例の割合は低かった（表 22）。そのため、*SMN2* 遺伝子 4 コピー以上を有する症例では臨床症状が発現しない場合、又は軽症や高齢での症状の発現のため SMA と診断されない場合が考えられる。

表 22 新生児スクリーニングにより遺伝学的に診断された臨床症状発現前の SMA と発症後の SMA における *SMN2* 遺伝子コピー数の分布

		<i>SMN2</i> 遺伝子		
		2 コピー以下	3 コピー	4 コピー以上
新生児スクリーニングにより遺伝学的に診断された臨床症状発現前の SMA	ドイツ (43 例) ^{a)}	17 (39.5)	10 (23.3)	16 (37.2)
	米国 (8 例) ^{b)}	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)
	台湾 (7 例) ^{c)}	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)
	各国の合計 (58 例)	23 (39.7)	15 (25.9)	20 (34.5)
発症後の SMA	全世界 (3393 例) ^{d)}	1233 (36.3)	1627 (48.0)	533 (15.7)

該当症例（該当症例の割合）

a) Orphanet J Rare Dis 2021; 16: 153、b) Genet Med 2020; 22: 1296-302、c) J Pediatr 2017; 190: 124-9、d) Neuromuscul Disord 2018; 28: 208-15

- 遺伝子検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異が確認された臨床症状を発現していない症例のうち、*SMN2* 遺伝子コピー数が確認された症例は全例が 4 コピー以上であったことが報告されているため（Eur J Hum Genet 2008; 16: 930-4、BMC Med Genet 2011; 12: 96 等）、*SMN1* 遺伝子が機能せず、*SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する症例はほぼすべてが臨床症状を発現することが示唆される。
- したがって、232SM201 試験では、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する者は、最も軽度な病型であり、限られた臨床試験期間内に臨床症状を発現しない可能性が高いため対象とせず、臨床症状が発現する可能性のある *SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する者を対象とした。なお、*SMN2* 遺伝子を 1 コピー有する者は、一般的に最も重症な SMA であり、その生存期間から臨床試験に組み入れることが困難と考えられるため対象とはしなかった。

次に申請者は、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA を本剤の投与対象に含めることの適切性について、以下のように説明した。

- *SMN2* 遺伝子コピー数及び病型に関わらず、SMA の臨床症状の発現時点において、既に運動ニューロンの数と活性が低下していることが報告されている (Ann Neurol 2005; 57: 704-12)。*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する 540 例の発症後の SMA 患者のうち、SMA 病型の分布は、I 型 4 例 (1%)、II 型 62 例 (11.6%) 及び III 型以上 474 例 (88.9%) と報告されている (Neuromuscul Disord 2018; 28: 208-15)。
- SMA NBS Multidisciplinary Working Group³⁹⁾において、2018 年、新生児スクリーニングにおいて *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有している患者に対する治療アルゴリズムが策定され、SMA における早期治療のため、*SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する症例は直ちに治療することが推奨され、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する症例については、直ちに治療する又は経過観察するとの間で意見が分かれた (J Neuromuscul Dis. 2018; 5: 145-58)。その後、新たな臨床データや医療現場での経験に基づき、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する症例の治療アルゴリズムについて改訂が行われ、232SM201 試験におけるデータにおいて、本剤投与により *SMN2* 遺伝子を 3 コピー有する症例では、WHO 運動マイルストーンの達成が認められていることから、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する症例においても臨床症状発現前の治療を行うことで、同様な効果が期待できると考えられ、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する臨床症状発現前の症例においても、不可逆的な運動ニューロン障害が生じるまで待つことなく治療を開始することが推奨された (J Neuromuscul Dis 2020; 7: 97-100)。
- なお、欧米等 6 カ国における臨床症状発現前の SMA に対する治療を行うための *SMN2* 遺伝子のコピー数の条件 (保険償還の状況) は表 23 のとおりであり、*SMN2* 遺伝子のコピー数の制限がない国もあれば、フランス⁴⁰⁾のように *SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する臨床症状発現前の SMA に対する治療はデータが不足しており、推奨されていない国もあり、各国においてその条件は統一されておらず、また *SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する臨床症状発現前の SMA に対する治療指針が記載されたガイドライン等は策定されていない状況である。

表 23 臨床症状発現前の SMA に対する治療を行うための *SMN2* 遺伝子コピー数の条件 (各国の保険償還の状況)

国	臨床症状発現前の SMA に対する治療条件
米国	— (保険者により保険償還が異なる)
カナダ	<i>SMN2</i> 遺伝子を 2 コピー又は 3 コピー有すること
英国 (イングランド、ウェールズ)	<i>SMN2</i> 遺伝子を 2 コピー以下有すること、もしくは <i>SMN2</i> 遺伝子を 3 コピー有し、年上の同胞が I 型または II 型の SMA の診断を受けていること
ドイツ	<i>SMN2</i> 遺伝子を 3 コピー以下有すること <i>SMN2</i> 遺伝子を 4 コピー以上有する症例は、最初の臨床症状が発現してから治療すること
フランス	<i>SMN2</i> 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する乳児又は小児
オーストラリア	不明 ^{a)}

a) 臨床症状発現前の SMA に対する治療を行うための *SMN2* 遺伝子のコピー数の条件 (保険償還の状況) が不明

- SMA の疾患の重症度に影響するリスク因子として、*SMN2* 遺伝子コピー数以外にいくつかの遺伝的因子 (*SMN2* 遺伝子内 c.859G>C 変異、並びに *NAIP* 遺伝子及び *SERF1A* 遺伝子のコピー数等) が報告 (Am J Human Genet 2009; 85: 408-13、J Child Neurol 2015; 30: 429-36 等) されているものの、これらの遺伝的因子と SMA の臨床症状の発現率との関連性については明確ではないことから、現在利用可能な情報から、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有し、将来的に臨床症状が発現するリスクが高い症例を特定することは困難であると考えられる。

39) 主要な患者団体である CureSMA の支援を受け、SMA の専門知識を有する臨床医、遺伝学者、患者団体の代表者 15 名から構成されたワーキンググループ。

40) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/spinraza_22072020_summary_ct18244.pdf

- 以上より、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA に対する本剤の有効性及び安全性のデータは得られておらず、海外においても各国において当該症例の治療対応は異なるものの、SMA NBS Multidisciplinary Working Group³⁹⁾における見解では *SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する症例も含めて、可能な限り早く治療を開始することが推奨されていることから、臨床症状発現前の SMA と診断された症例については、4 コピー以上を含めて *SMN2* 遺伝子コピー数を制限することなく、本剤を投与することが適切であると考えます。

機構は、以下のように考える。

- *SMN1* 遺伝子が機能せず、*SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する症例については、臨床症状を発現する可能性が高いと考えられ（表 6、表 22）、232SM201 試験において、*SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する臨床症状発現前の SMA が対象とされ、死亡又は呼吸介入のイベントや運動マイルストーンの評価等から本剤の有効性が示されており（7.R.2 参照）、本剤の安全性も確認されている（7.R.3 参照）。そのため、*SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する臨床症状発現前の SMA を本剤の投与対象とすることに大きな問題はない。
- *SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA については、232SM201 試験における投与対象とされず、また、*SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有し、臨床症状を発現していない症例のうち、*SMN2* 遺伝子コピー数が確認された症例は全例が 4 コピー以上であったことが報告されていることから（Eur J Hum Genet 2008; 16: 930-4、BMC Med Genet 2011; 12: 96 等）、本剤を投与せずとも、臨床症状が発現しない可能性もある。したがって、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA において、定期的な髄腔内投与が必要な本剤を投与することによる臨床的意義があるのか現時点では明確ではないと考える。また、安全性についても健康な人を上回るような過剰な SMN タンパク質発現に起因した影響が生じる可能性が否定できないと考える。
- また、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する者は主に軽度の病型である III 型及び IV 型 SMA を発症すると考えられ、発症後数年経過した IV 型 SMA において I 型 SMA のような急激な運動ニューロンの減少は認められていない（Eur J Neurol 2021; 28: 609-19）。
- 以上を踏まえると、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA については、臨床症状発現前から本剤を投与するのではなく、臨床症状発現後に、患者の状態に応じて医師が本剤投与の必要性を判断してから治療を開始することが適切であると考えます。
- 効能・効果を含む投与対象の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、臨床症状発現前の SMA における用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

- 臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験）では、既承認用法・用量である乳児型の発症後の SMA と同様の用法・用量を用いて、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。なお、本剤の乳児型及び乳児型以外の発症後の SMA における既承認用法・用量については、発症後の SMA を対象とした国際共同第 III 相試験（CS3B 試験¹⁷⁾及び CS4 試験¹⁸⁾における有効性及び安全性の試験成績等に基づいて設定された。
- 232SM201 試験の薬物動態について、臨床症状発現前の SMA における生後 42 日齢までの本剤投与後の CSF 中本薬トラフ濃度は、生後 52～242 日齢の乳児型の発症後の SMA を対象とした CS3B

試験の CSF 中本薬トラフ濃度⁴¹⁾ (平成 29 年 5 月 31 日付け「スピ니라ザ髄注 12 mg」審査報告書) と比較して 5 倍程度高値を示した。高値を示した要因として、月齢による CSF 量の違いから出生直後の患者では CSF 量が少ないことに起因して、CSF 中本薬トラフ濃度が高くなったと考えられた。

- *SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する臨床症状発現前の SMA を対象とした 232SM201 試験において、乳児型の発症後の SMA と同様の用法・用量を投与したとき、主要評価項目である「イベント (死亡又は呼吸介入) が発現するまでの期間」では、すべての被験者で生存が認められ、4 例が呼吸介入を必要としたものの、気管切開術又は永続的換気を必要とした被験者は認められなかった (7.R.2 参照)。
- また、232SM201 試験の安全性について、乳児型及び乳児型以外の発症後の SMA を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CS3B 試験及び CS4 試験) の安全性プロファイルと比較して大きく異ならず、新たな安全性上のリスクは示唆されなかった (7.R.3 参照)。
- したがって、*SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する臨床症状発現前の SMA に対する本剤の用法・用量について、乳児型の発症後の SMA の用法・用量と同様に、本剤 12 mg 相当量/回を、初回投与後、2 週、4 週及び 9 週に投与し、以降 4 カ月の間隔で投与を行うことは適切と考える。
- なお、現行の添付文書における重要な基本的注意の項において、新生児期又は乳児期早期の患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察するように注意喚起を行っているため、新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、*SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する臨床症状発現前の SMA に対する本剤の用法・用量について、提出された臨床試験成績を踏まえると乳児型の発症後の SMA と同様の用法・用量とすることに大きな問題はないと考えるが、用法・用量の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の臨床試験成績、国内外における既承認の効能・効果に係る製造販売後の安全性情報を踏まえると、臨床症状発現前の SMA における新たな安全性の懸念はなく、追加すべき特定されたりリスクはないものの、日本人の臨床症状発現前の SMA における本剤の使用経験はないことから、現在実施中の発症後の SMA を対象とした使用成績調査 (全例調査、観察期間：8 年間、登録期間：7 年間 (2024 年 8 月 29 日までの予定)) において、臨床症状発現前の SMA についても登録を行い、当該調査において、引き続き、臨床症状発現前の SMA の安全性及び有効性を情報収集すると説明している。

機構は、現在実施中の使用成績調査の対象に臨床症状発現前の SMA を加え、本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集することについて大きな問題はないと考えるが、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

41) 本剤投与開始 15、29、64、183 及び 302 日目における CSF 中本薬トラフ濃度 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 3.96±2.33、5.58±3.49、6.68±4.42、6.72±2.72 及び 11.2±6.92 ng/mL であった。

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の臨床症状発現前の SMA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は臨床症状発現前の SMA における治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和4年2月10日

申請品目

[販売名] スピンラザ髄注 12 mg
[一般名] ヌシネルセンナトリウム
[申請者] バイオジェン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和3年8月20日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、臨床症状発現前の SMA に対する本剤の有効性について、海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験) 成績を踏まえ、以下のように考えた (審査報告 (1) 7.R.2 参照)。

- 232SM201 試験は非盲検非対照試験として実施され、実施可能性の観点から被験者数は限られていたものの、232SM201 試験では、すべての被験者において観察期間中 (最終評価月齢 30.7~54.7 カ月) の生存が認められており、また、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー有するすべての被験者が座位を、80%がその後「一人で歩く」を達成し、*SMN2* 遺伝子を 3 コピー有するすべての被験者では「一人で歩く」を達成している。なお、自然歴の情報において、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する I 型 SMA 患者のうち換気補助なしで 24 カ月齢を超えて生存できる割合は 10%と推定されている (Neurology 2014; 83: 810-7)。
- また、232SM201 試験で本剤が投与された被験者 (臨床症状発現前の SMA) の多くは、その兄弟姉妹 (本剤未投与の発症後の SMA) では達成できていない運動マイルストーンの「座る」及び「歩く」を達成していた。
- さらに、232SM201 試験で本剤が投与された被験者 (臨床症状発現前の SMA) と既承認申請時に提出された国際共同第Ⅲ相試験 (CS3B 試験及び CS4 試験) で本剤が投与された被験者 (発症後の SMA) における運動マイルストーンの比較において、臨床症状発現前の SMA では、発症後の SMA と比較して HINE-2 運動マイルストーンで「歩く」を達成した被験者又は WHO 運動マイルストーンで「一人で歩く」を達成した被験者の割合が高い傾向が認められている。
- 以上を総合的に判断すると、有効性の評価に限界があるものの、臨床症状発現前の SMA における本剤の有効性は示されていると判断した。
- なお、232SM201 試験開始時点における本邦の SMA に対する診断及び治療法を踏まえた実施可能性を考慮すると当該試験に日本人を組み入れることは困難であったことは理解でき、発症後の SMA を

対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団の有効性及び安全性は全体集団と大きな違いは認められていない。臨床症状発現前の SMA に対する早期治療の重要性及び治療選択肢が限られていること、本邦の SMA の診断基準について現在改訂が進められていることも考慮すると(7.R.1 参照)、232SM201 試験成績から日本人の有効性及び安全性を評価する申請者の説明は理解できる。

- ただし、日本人の臨床症状発現前の SMA における本剤の投与経験はないことから、日本人の臨床症状発現前の SMA における安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から以下の意見が示された(製造販売後の検討事項については、「1.5 医薬品リスク管理計画(案)について」の項参照)。

- 232SM201 試験で示された、SMN2 遺伝子を 2 コピー有するすべての被験者が座位を、80%がその後「一人で歩く」を達成し、SMN2 遺伝子を 3 コピー有するすべての被験者で「一人で歩く」を達成した結果は、日本人のデータは含まれないものの、SMA の自然経過からその疾患の重篤性を考慮すると当該試験結果は臨床的に大きな意義のあるものとする。
- ただし、臨床症状発現前の SMA における日本人の投与経験がないことから、製造販売後調査において安全性及び有効性を確認する必要がある。

1.2 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下のように考えた(審査報告(1) 7.R.3 参照)。

- 今般提出された臨床試験成績から、臨床症状発現前の SMA に対する本剤投与において新たな安全性上のリスクは示唆されていないこと等から、既承認効能・効果と同様の注意喚起の下で適正に使用されることを前提とすれば、臨床症状発現前の SMA に対する本剤の安全性について許容可能であり、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えるとの申請者の説明を了承可能である。
- ただし、日本人の臨床症状発現前の SMA における本剤の使用経験はないことから、製造販売後において引き続き安全性情報を収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤は臨床症状発現前の SMA に対する治療選択肢の一つになると考えた(審査報告(1) 7.R.1 参照)。

また、機構は、効能・効果について、以下のように考えた(審査報告(1) 7.R.4 参照)。

- SMN1 遺伝子が機能せず、SMN2 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する症例については、臨床症状を発現する可能性が高いと考えられ、海外第Ⅱ相試験(CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験)において、SMN2 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する臨床症状発現前の SMA が対象とされ、死亡又は呼吸介入のイベントや運動マイルストーンの評価等から本剤の有効性が示されており、本剤の安全性も確認されている。そのため、SMN2 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する臨床症状発現前の SMA を本剤の投与対象とすることに大きな問題はない。
- SMN2 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA については、232SM201 試験における投与対象とされず、また、SMN1 遺伝子の欠失又は変異を有し、臨床症状を発現していない症例のう

ち、*SMN2* 遺伝子コピー数が確認された症例は全例が 4 コピー以上であったことが報告されていることから (Eur J Hum Genet 2008; 16: 930-4、BMC Med Genet 2011; 12: 96 等)、本剤の投与の有無にかかわらず、臨床症状が発現しない可能性がある。また、臨床症状が発現したとしても、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する者は主に軽度の病型である III 型及び IV 型 SMA を発症すると考えられる。I 型 SMA 患者では周産期の早期に運動ニューロンの変性が始まり、最初の 3 カ月で重度の脱神経、生後 6 カ月以内に運動単位の 90%以上を喪失することが報告されている (Ann Neurol 2005; 57: 704-12) 一方、発症後数年経過した IV 型 SMA において I 型 SMA のような急激な運動ニューロンの減少は認められていない (Eur J Neurol 2021; 28: 609-19)。また、安全性についても健康な人を上回るような過剰な SMN タンパク質発現に起因した影響が生じる可能性が否定できない。したがって、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA に対して、定期的な髄腔内投与が必要な本剤を投与することによる臨床的意義があるのか現時点では明確ではない。

- 以上を踏まえると、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA については、臨床症状発現前から本剤を投与するのではなく、臨床症状発現後に、患者の状態に応じて医師が本剤投与の必要性を判断してから治療を開始することが適切である。

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

- *SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する症例の大多数は、臨床症状を呈さない又は発症しても軽度 (III 型及び IV 型) であると考えられる。少数であるが SMA 病型が I 型又は II 型を示した報告 (Neuromuscul Disord 2018; 28: 208-15) があり、4 コピー有する症例で II 型を示す症例が 5%いることは留意する必要があるものの、本剤は定期的な髄腔内投与が必要であり、長期投与時の安全性も不明である。
- *SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する症例でも臨床症状発現前から治療を開始することを推奨している SMA NBS Multidisciplinary Working Group の見解は、現時点で明確なエビデンスがあるとは言えず、世界的なコンセンサスになっているわけではない。
- そのため、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA については、臨床症状発現前から本剤を投与するのではなく、臨床症状発現後に、患者の状態に応じて医師が本剤投与の必要性を判断してから治療を開始することが適切である。
- ただし、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA について、本剤による治療の有用性があるとのエビデンスが今後確定した場合は、投与対象の適切性について再考する必要がある。
- *SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する臨床症状発現前の SMA に関して、臨床症状が発現した後に本剤投与の必要性を検討する際には、本邦の SMA の診断基準における臨床所見や臨床検査所見を参考にするようにして、医師・患者の間で解釈に差異が生じないようにした方がよい。

以上を踏まえ機構は、添付文書における効能・効果に関連する注意において以下の注意喚起を行った上で、医療従事者向け情報提供資料において、本剤投与の必要性を検討する際には、本邦の SMA の診断基準における臨床所見や臨床検査所見を参考にするように記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

遺伝子検査により、*SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有し、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 1 以上であることが確認された患者に投与すること。ただし、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 以上の患者については、遺伝子検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有していたとしても、臨床所見が発現する前からは投与せず、臨床所見が発現後に、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断すること。

1.4 用法・用量について

機構は、*SMN2* 遺伝子を 2 又は 3 コピー有する臨床症状発現前の SMA に対する本剤の用法・用量について、海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験) では既承認用法・用量である乳児型 SMA と同様の用法・用量を用いて、有効性及び安全性が示されていることから、乳児型 SMA の用法・用量と同様に、本剤 12 mg 相当量/回を、初回投与後、2 週、4 週及び 9 週に投与し、以降 4 カ月の間隔で投与することに大きな問題はないと考えた (審査報告 (1) 7.R.5 参照)。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 24 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 24 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項^{a)}

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

a) 本申請にあたり、追加された検討事項はない

b) 臨床症状発現前の SMA では該当せず

c) 臨床症状発現前の SMA のうち、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 以上の患者は該当せず

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要^{a)}

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（全例調査） ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関連する遺伝子に関する、ヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析 マウスを用いた2年間反復皮下投与がん原性試験 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け情報提供資料の作成及び配布

a) 本申請にあたり、追加されたものはない

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するために製造販売後の調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、現在実施中の発症後の SMA を対象とした使用成績調査（表 26）において、臨床症状発現前の SMA についても登録を行い、引き続き、臨床症状発現前の SMA の安全性及び有効性を情報収集することを説明した。

表 26 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	販売開始以降に本剤の投与を受けたすべての SMA 患者（臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される SMA ^{a)} を含む）。
観察期間	死亡又は本剤投与終了のいずれか早い方まで（最大8年間）。
予定症例数	特に設定しない。
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、日齢、体重、身長、発症年齢、SMN2 遺伝子のコピー数、ベースラインの運動機能、呼吸管理の有無等） 本剤の投与方法（1回投与量、投与回数、投与量変更理由、製剤ロット番号等） 前治療薬、併用薬、併用療法 運動機能評価（HINE-2 運動マイルストーン、WHO 運動マイルストーン、HFMSSE スコア等） 有害事象の発現状況、臨床検査値、心電図 言語表出 遺伝子検査により発症が予測される SMA 患者における臨床所見の発現状況^{a)}

a) 本申請にあたり、追加された対象患者及び調査項目

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

1.6 臨床試験の最新の状況について

機構は、臨床症状発現前の SMA を対象とした海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.1: 232SM201 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、承認申請時に提出した資料におけるデータカットオフ日以降、最新のデータカットオフ日まで（2020年2月■日～20■年■月■日）に収集された有害事象について、死亡に至った有害事象は認められなかったこと、その他の重篤な有害事象の発現状況は表 27 のとおりで、すべての事象は回復しており、いずれも治験薬との因果関係は否定されたこと、承認申請時に提出した資料における重篤な有害事象の発現状況（審査報告（1）7.1 参照）と比較して、現時点で安全性上の新たな懸念は示唆されていないと考えることを説明した。

表 27 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（232SM201 試験、安全性解析対象集団）

内訳	
232SM201 試験 ^{a)}	肺炎・医療機器変更、肺炎、息詰まり・アナフィラキシー反応・RS ウイルス感染、息詰まり・RS ウイルス感染、扁桃炎各 1 例（計 5 例）

a) データカットオフ日：20■年■月■日

機構は、以上について了承し、本剤を長期投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念され

る問題はないと考える。

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和9年7月2日まで）と設定する。

[効能又は効果]

脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症
(下線部追加)

[用法及び用量]

乳児型脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症

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

乳児型以外の脊髄性筋萎縮症

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

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

(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAV	Adeno-associated virus	アデノ随伴ウイルス
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CHOP-INTEND	Children's hospital of philadelphia infant test of neuromuscular disorders	—
CL	Clearance	クリアランス
CL _{csf}	Clearance from CSF to plasma	脳脊髄液から血漿への移行クリアランス
CL _p	Clearance from plasma	血漿からのクリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CSF	Cerebrospinal Fluid	脳脊髄液
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
HFMSE	Hammersmith functional motor scale-expanded	—
HINE-2	Hammersmith infant neurological examination module 2	—
HLGT	High level group terms	高位グループ語
Hyb-ECL	Hybridization Electrochemiluminescence	ハイブリダイゼーション電気化学発光法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
2'-MOE	2'-O-(2-methoxyethyl)	2'-O- (2-メトキシエチル)
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	メッセンジャーRNA
SMA	Spinal Muscular Atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	Survival Motor Neuron	—
SMN1	Survival Motor Neuron 1	—
SMN2	Survival Motor Neuron 2	—
SOC	System organ class	器官別大分類
V _{csfc}	Volume of distribution of central CSF compartment	脳脊髄液の中心コンパートメントにおける分布容積
V _{pc}	Volume of distribution of central plasma compartment	血漿の中心コンパートメントにおける分布容積
WHO	World health organization	世界保健機関
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		スピラザ髄注 12 mg
本薬		ヌシネルセンナトリウム