

審査報告書

令和7年8月7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 28 mg、同髄注 50 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7年2月28日
[剤形・含量] 1バイアル中（5 mL）にヌシネルセンナトリウム 29.5 mg 又は 52.6 mg（ヌシネルセンとして 28 mg 又は 50 mg）を含有する水性注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（28 薬）第 392 号、平成 28 年 11 月 24 日付け薬生薬審発 1124 第 6 号）
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

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

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

[効能又は効果]

脊髄性筋萎縮症

[用法及び用量]

通常、ヌシネルセンとして、初回及び初回投与 2 週間後に 50 mg を投与し、以降 4 カ月の間隔で 28 mg の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。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和7年7月11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 28 mg、同髄注 50 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7年2月28日
- [剤形・含量] 1バイアル中（5 mL）にヌシネルセンナトリウム 29.5 mg 又は 52.6 mg（ヌシネルセンとして 28 mg 又は 50 mg）を含有する水性注射剤
- [申請時の効能・効果] 脊髄性筋萎縮症
- [申請時の用法・用量] 通常、ヌシネルセンとして、初回及び14日後に50 mgを投与し、以降4カ月の間隔で28 mgの投与を行うことを推奨用法・用量とし、いずれの場合も1～3分かけて髄腔内投与すること。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	8
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	29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	29

[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

脊髄性筋萎縮症（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潜性遺伝性疾患であり、本邦において指定難病とされている（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 告示番号 3）。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 ～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 (ASO) であり、不完全な SMN タンパクの産生を担っている *SMN2* 遺伝子の mRNA 前駆体に結合することでスプライシングを調節し、正常な SMN タンパク発現を増加させる。本邦においては、スピンラザ髄注 12 mg（以下、「12 mg 製剤」）が 2017 年 7 月に「乳児型脊髄性筋萎縮症」の効能・効果で承認されて以降、乳児型以外の SMA 及び臨床所見が発現していない SMA に対しても承認され、現在は、「脊髄性筋萎縮症」の効能・効果で承認されている¹⁾。

今般、本邦も含めて実施された国際共同試験の成績等に基づき、既承認の 12 mg 製剤と比較して高用量を投与したときにおける SMA に対する有効性及び安全性が確認されたとして、スピンラザ髄注 28 mg 及びスピンラザ髄注 50 mg（以下、「50/28 mg 製剤」）の製造販売承認申請が行われた。

海外では、12 mg 製剤は、2025 年 6 月現在、欧米を含む 70 以上の国又は地域で承認されており、既承認の 12 mg 製剤と比較して高用量を投与するための 50/28 mg 製剤については、欧州及び米国で 2024 年 11 月に承認申請が行われ、現在、審査中であり、承認されている国又は地域はない。

なお、本薬は、「脊髄性筋萎縮症」を予定される効能又は効果として、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、平成 28 年 11 月 24 日付け薬生薬審発 1124 第 6 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に関する資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」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。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」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。

1) 臨床所見が発現していない SMA に対して承認された際の 12 mg 製剤の効能・効果は、「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」であったが、2024 年 4 月に脊髄性筋萎縮症の診断基準が改訂されたことを踏まえ、「脊髄性筋萎縮症の診断基準の改訂に伴う効能又は効果等の取扱いについて（令和 5 年 10 月 30 日付け医薬薬審発 1030 第 6 号、医薬機審発 1030 第 2 号、医薬安発 1030 第 1 号）」に基づき、「脊髄性筋萎縮症」に変更された。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるが、既承認の用量（本薬 12 mg）より高用量（本薬 50 mg）を髄腔内投与したときの安全性評価を実施することを目的として、反復投与毒性試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の用量はヌシネルセンとしての用量で示している。

5.1 反復投与毒性試験

幼若サルを用いた 6 週間及び 13 週間間歇反復髄腔内投与毒性試験が実施された（表 1）。サルの無毒性量（15 mg/回）における安全域は、本薬 50/28 mg を臨床使用する際の負荷投与（本薬 50 mg を 2 回投与）の累積投与量と比較して、4.5 倍²⁾であった。

表 1 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	CTD
幼若雌雄 カニクイザル	髄腔内	6 週間 (1、15、29 日目に投与、 43 日目に剖検)	0 ^{a)} 、5、10、 15 mg/回	≥5: 一過性の膝蓋腱反射 ^{b)} ・フットグリップ反射 ^{b)} ・ 肛門反射の減弱・消失 ^{b)} 、海馬下部のニューロンの 大滴性空胞化、空胞化マクロファージの血管周囲浸潤、 リンパ節髄洞の空胞化マクロファージ	15 mg/回	4.2.3.2-1
		13 週間 (1、29、57、85 日目に投与、 99 日目に剖検)	0 ^{a)} 、10 mg/ 回	15: 海馬下部のニューロンの小滴性空胞化	10 mg/回	

a) 人工 CSF

b) 一時的な変化であるため、申請者は毒性と判断していない。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、既承認の用量である本薬 12 mg より高用量の本薬 50 mg を髄腔内投与した際に、毒性学的な観点から特段の懸念は認められていないと判断した。

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

ヒト血漿及び CSF 中におけるヌシネルセン濃度は、ハイブリダイゼーション ECL 法（定量下限: 0.05 ng/mL）を用いて測定された。また、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。なお、特に記載のない限り、本薬の用量はヌシネルセンとしての用量で示している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: SM203 試験パート A<2020 年 3 月～2021 年 6 月>）

2 歳以上 15 歳以下の遅発性 SMA 患者（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬 28 mg を本薬投与開始 1、15、29、149 及び 269 日目に髄腔内投与したときの血漿中及び CSF 中ヌシネルセン濃度の推移は表 2 のとおりであった。

2) ヒトにおける本薬 50/28 mg を臨床使用する際の負荷投与（本薬 50 mg を 2 回投与）の累積投与量（100 mg）と、幼若サルを用いた 6 週間及び 13 週間間歇反復髄腔内投与毒性併合試験における無毒性量 15 mg/回のヒト等価用量の 3 倍を CSF 容量比（10 倍）で補正した投与量（450 mg）を比較した。

表 2 遅発性 SMA 患者に本薬 28 mg を髄腔内投与したときの血漿中及び CSF 中ヌシネルセン濃度

評価時期		評価 例数	血漿中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)	評価 例数	CSF 中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)
1 日目	本薬投与前	6	0.00 ± 0.00	6	0.00 ± 0.00
	本薬投与後 2 時間	6	905.01 ± 962.12	—	—
	本薬投与後 4 時間	6	565.13 ± 465.94	—	—
	本薬投与後 8 時間	6	277.02 ± 83.59	—	—
	本薬投与後 24 時間	6	64.95 ± 20.89	—	—
15 日目	本薬投与前	6	1.17 ± 0.67	6	5.30 ± 3.39
29 日目	本薬投与前	6	1.99 ± 0.81	6	8.88 ± 1.81
	本薬投与後 4 時間	6	606.33 ± 403.83	—	—
149 日目	本薬投与前	6	1.39 ± 1.19	6	7.03 ± 2.97
269 日目	本薬投与前	6	4.14 ± 9.02	6	10.99 ± 3.18
302 日目	本薬投与前	6	6.31 ± 12.96	—	—

平均値 ± 標準偏差、—：測定せず

血漿中抗ヌシネルセン抗体の発現状況について、本試験において本薬投与後に血漿中抗ヌシネルセン抗体陽性となった被験者³⁾は認められなかった。

6.2.2 国際共同第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1-1: SM203 試験パート B<2020 年 11 月～2024 年 5 月>)

生後 1 週超 7 カ月以下の乳児型 SMA 患者（薬物動態評価例数 75 例）又は 2 歳以上 10 歳未満の遅発型 SMA 患者（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本薬 50 mg を治験薬投与開始 1 及び 15 日目に髄腔内投与後、本薬 28 mg を 135 及び 279 日目に髄腔内投与（以下、「50/28 mg 群」）、又は本薬 12 mg を治験薬投与開始 1、15、29、64、189 及び 279 日目に髄腔内投与（以下、「12/12 mg 群」）したときの薬物動態が検討された。

乳児型 SMA 患者における治験薬投与開始 1 日目の血漿中ヌシネルセンの薬物動態パラメータは表 3、並びに血漿中及び CSF 中ヌシネルセンのトラフ濃度は表 4 のとおりであった。

表 3 乳児型 SMA 患者に本薬を髄腔内投与したときの 1 日目の血漿中薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
12/12 mg 群	21	936.4 ± 591.94	2.1 [2, 8]	8994.6 ± 3994.00
50/28 mg 群	37	4410.4 ± 2604.03	2.1 [1, 23]	45332.4 ± 18249.34

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 投与前、投与後 2、4、8 及び 24 時間時点の血漿中濃度から算出

表 4 乳児型 SMA 患者に本薬を髄腔内投与したときの血漿中及び CSF 中ヌシネルセン濃度

評価時期	血漿中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)				CSF 中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)			
	12/12 mg 群		50/28 mg 群		12/12 mg 群		50/28 mg 群	
	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度
15 日目	22	1.48 ± 0.60	47	6.62 ± 2.31	18	3.76 ± 1.58	44	10.79 ± 8.32
29 日目	1	1.79	—	—	18	6.38 ± 3.83	—	—
64 日目	20	2.65 ± 1.85	40	7.70 ± 4.11	19	8.35 ± 4.02	—	—
135 日目	15	2.08 ± 1.28	42	4.10 ± 2.40	—	—	39	10.39 ± 7.65
183 日目	14	1.27 ± 0.92	40	5.12 ± 2.44	14	9.71 ± 5.29	—	—
279 日目	12	1.11 ± 0.71	35	2.27 ± 1.18	13	10.14 ± 7.10	29	8.65 ± 4.77
302 日目	12	2.00 ± 0.90	34	4.23 ± 1.93	—	—	—	—

平均値 ± 標準偏差、—：測定せず

また、遅発型 SMA 患者における治験薬投与開始 1 日目の血漿中ヌシネルセンの薬物動態パラメータは表 5、並びに血漿中及び CSF 中ヌシネルセンのトラフ濃度は表 6 のとおりであった。

3) ベースライン時に血漿中抗ヌシネルセン抗体が認められた被験者は、ベースラインから抗体価が 2 倍以上上昇した場合に血漿中抗ヌシネルセン抗体陽性と判断された。

表5 遅発型 SMA 患者に本薬を髄腔内投与したときの1日目の血漿中薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
12/12 mg 群	8	251.7 ± 93.0	4.0 [2, 8]	3089.7 ± 1056.2
50/28 mg 群	16	2433.9 ± 1378.3	4.0 [2, 8]	22394.2 ± 7416.4

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕

a) 投与前、投与後2、4、8及び24時間時点の血漿中濃度から算出

表6 遅発型 SMA 患者に本薬を髄腔内投与したときの血漿中及びCSF中ヌシネルセン濃度

評価時期	血漿中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)				CSF 中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)			
	12/12 mg 群		50/28 mg 群		12/12 mg 群		50/28 mg 群	
	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度
15日目	8	0.7 ± 0.2	16	3.3 ± 0.9	8	4.6 ± 1.4	16	8.9 ± 4.5
29日目	—	—	—	—	8	8.3 ± 3.9	—	—
64日目	8	1.4 ± 0.3	16	3.5 ± 2.1	8	9.8 ± 5.1	—	—
135日目	8	1.1 ± 0.5	16	1.7 ± 0.8	—	—	15	9.2 ± 6.5
183日目	8	0.6 ± 0.2	16	2.5 ± 1.4	8	10.3 ± 9.3	—	—
279日目	6	0.6 ± 0.3	15	0.9 ± 0.6	7	10.0 ± 6.6	13	9.7 ± 5.5
302日目	7	1.3 ± 1.0	14	1.9 ± 1.1	—	—	—	—

平均値±標準偏差、—：測定せず

血漿中抗ヌシネルセン抗体の発現状況について、本試験において本薬投与後に血漿中抗ヌシネルセン抗体陽性となった被験者³⁾は、乳児型 SMA 患者では、50/28 mg 群3例及び12/12 mg 群2例に認められ、遅発性 SMA 患者では、50/28 mg 群の1例に認められた。

6.2.3 国際共同第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.2-2: SM203 試験パート C<2021年8月～2023年6月>)

SM203 試験パート C 参加前に本薬 12 mg/回⁴⁾を1年以上投与されている SMA 患者（薬物動態評価例数 40 例）を対象に、本薬 50 mg を治験薬投与開始1日目（前治療の本薬 12 mg 最終投与から4カ月後）に髄腔内投与後、本薬 28 mg を121及び241日目に髄腔内投与したときの治験薬投与開始1日目の血漿中ヌシネルセンの薬物動態パラメータは表7、並びに血漿中及びCSF中ヌシネルセンのトラフ濃度は表8のとおりであった。なお、パート C に組み入れられた日本人 SMA 患者（乳児型1例、遅発型5例）における血漿中及びCSF中ヌシネルセン濃度について、全体集団と比較して臨床的に問題となるような大きな差異は認められなかった。

表7 SMA 患者に本薬 50/28 mg を髄腔内投与したときの1日目の血漿中薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
全 SMA 患者	40	597.7 ± 372.9	4.0 [2.0, 24.0]	7253.8 ± 3251.6
乳児型 SMA 患者	2	216.8, 961.1 ^{b)}	8.0, 24.0 ^{b)}	2608.8, 12451.6 ^{b)}
18歳未満の遅発型 SMA 患者	14	810.8 ± 396.9	4.0 [2.0, 8.0]	9160.4 ± 3129.8
18歳以上の遅発型 SMA 患者	24	474.1 ± 301.8	6.0 [2.0, 8.0]	6118.5 ± 2592.4

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕

a) 投与前、投与後2、4、8及び24時間時点の血漿中濃度から算出

b) 2例の個別値

4) 各国で承認されている本薬の用量とされ、本邦においては、12 mg/回相当量（日齢0～90日：9.6 mg、91～180日：10.3 mg、181～365日：10.8 mg、366～730日：11.3 mg、730日超：12 mg）とされた。

表 8 SMA 患者に本薬 50/28 mg を髄腔内投与したときの血漿中及び CSF 中ヌシネルセン濃度

	評価時期	血漿中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)				CSF 中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)			
		全体集団		日本人集団		全体集団		日本人集団	
		評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度
全 SMA 患者	1 日目	34	0.25 ± 0.15	6	0.39 ± 0.16	39	16.91 ± 9.27	6	16.29 ± 15.31
	121 日目	33	0.57 ± 0.35	6	1.03 ± 0.36	38	19.01 ± 9.70	5	15.46 ± 8.06
	241 日目	35	0.53 ± 0.35	6	1.01 ± 0.38	39	20.14 ± 10.45	6	16.12 ± 5.03
	302 日目	34	0.72 ± 0.42	5	1.33 ± 0.56	—	—	—	—
乳児型 SMA 患者	1 日目	2	0.59, 0.60 ^{a)}	1	0.59	2	13.00, 13.78 ^{a)}	1	13.00
	121 日目	2	1.12, 1.23 ^{a)}	1	1.12	2	11.67, 17.95 ^{a)}	1	17.95
	241 日目	2	1.28, 1.39 ^{a)}	1	1.39	2	14.24, 19.52 ^{a)}	1	19.52
	302 日目	1	1.28	—	—	—	—	—	—
18 歳未満の 遅発型 SMA 患者	1 日目	12	0.30 ± 0.15	5	0.35 ± 0.14	14	16.52 ± 11.39	5	16.95 ± 17.02
	121 日目	12	0.75 ± 0.37	5	1.01 ± 0.41	13	18.08 ± 10.06	4	14.84 ± 9.17
	241 日目	13	0.68 ± 0.32	5	0.93 ± 0.37	14	17.46 ± 7.03	5	15.44 ± 5.30
	302 日目	13	0.93 ± 0.47	5	1.33 ± 0.56	—	—	—	—
18 歳以上の 遅発型 SMA 患者	1 日目	20	0.19 ± 0.08			23	17.45 ± 8.39		
	121 日目	19	0.40 ± 0.20			23	19.90 ± 9.95		
	241 日目	20	0.36 ± 0.20			23	22.06 ± 12.22		
	302 日目	20	0.56 ± 0.32			—	—		

平均値 ± 標準偏差、—：測定せず

a) 2 例の個別値

血漿中抗ヌシネルセン抗体の発現状況について、本試験において本薬投与後に血漿中抗ヌシネルセン抗体陽性となった被験者³⁾は、乳児型 SMA 患者では認められず、遅発型 SMA 患者では 1 例に認められた。

6.2.4 国際共同長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-3: SM302 試験<2021 年 4 月～継続中 (2024 年 5 月データカットオフ)>)

SM203 試験を完了した SMA 患者 (薬物動態評価例数 40 例) を対象に、SM203 試験パート B の 12/12 mg 群に組み入れられた被験者では本薬 50 mg を治験薬投与開始 1 日目に髄腔内投与後、本薬 28 mg を 121 及び 241 日目に髄腔内投与 (以下、「50/28 mg 集団」)、それ以外の SM203 試験で本薬 50/28 mg が投与された被験者では本薬 28 mg を治験薬投与開始 1、121 及び 241 日目に髄腔内投与 (以下、「28 mg 集団」) したときのパート B 又は C からの移行例における血漿中及び CSF 中ヌシネルセンのトラフ濃度は、それぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。

表9 SMA患者に本薬を髄腔内投与したときの血漿中及びCSF中ヌシネルセン濃度（SM203試験パートBからの移行例）

	評価時期 ^{a)}	血漿中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)				CSF中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)			
		28 mg 集団 ^{b)}		50/28 mg 集団 ^{c)}		28 mg 集団 ^{b)}		50/28 mg 集団 ^{c)}	
		評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度
乳児型 SMA 患者	1日目	13	1.09 ± 0.50	9	0.84 ± 0.36	19	13.68 ± 7.55	2	11.6, 12.0 ^{d)}
	121日目	9	1.14 ± 0.28	4	2.01 ± 1.24	20	17.06 ± 9.52	3	14.97 ± 4.70
	241日目	8	0.95 ± 0.44	2	1.0, 1.7 ^{d)}	18	17.66 ± 9.05	1	7.72
	361日目	8	1.43 ± 0.41	1	0.95	13	18.09 ± 5.35	1	14.07
	481日目	5	1.57 ± 0.37	—	—	9	20.26 ± 5.84	1	16.45
	601日目	4	1.72 ± 0.67	1	0.76	4	19.03 ± 5.76	1	21.63
	721日目	2	0.8, 1.0 ^{d)}			2	20.3, 21.9 ^{d)}		
遅発型 SMA 患者	1日目	12	0.66 ± 0.33	5	0.34 ± 0.11	15	10.26 ± 5.62	6	7.21 ± 3.98
	121日目	11	0.65 ± 0.30	5	0.77 ± 0.21	15	11.20 ± 6.08	6	9.92 ± 2.84
	241日目	11	0.61 ± 0.30	4	0.72 ± 0.30	14	15.92 ± 8.64	6	10.25 ± 3.63
	361日目	11	0.58 ± 0.25	3	0.70 ± 0.30	15	15.91 ± 9.07	4	13.00 ± 6.34
	481日目	11	0.61 ± 0.22	3	0.73 ± 0.17	13	17.69 ± 10.27	4	12.94 ± 6.17
	601日目	6	0.62 ± 0.16	2	0.5, 1.0 ^{d)}	6	16.29 ± 8.96	3	20.31 ± 7.35
	721日目	5	0.67 ± 0.13	2	1.1, 22.8 ^{d)}	5	23.13 ± 10.50	2	19.1, 23.5 ^{d)}
	841日目	4	0.64 ± 0.05	1	1.07	4	26.10 ± 6.30	1	18.11

平均値±標準偏差、—：測定せず

a) SM302試験移行後の評価時点

b) SM203試験のパートBで50/28 mg群の被験者

c) SM203試験のパートBで12/12 mg群の被験者

d) 2例の個別値

表10 SMA患者に本薬50/28 mgを髄腔内投与したときの血漿中及びCSF中ヌシネルセン濃度（SM203試験パートCからの移行例）

評価時期 ^{a)}	血漿中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)				CSF中ヌシネルセン濃度 (ng/mL)			
	全体集団		日本人集団		全体集団		日本人集団	
	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度	評価例数	トラフ濃度
1日目	35	0.54 ± 0.38	6	1.07 ± 0.50	34	19.28 ± 6.50	6	15.98 ± 6.65
121日目	35	0.50 ± 0.31	6	0.73 ± 0.28	36	22.56 ± 9.33	6	15.68 ± 4.61
241日目	35	0.50 ± 0.28	6	0.76 ± 0.21	36	23.98 ± 11.29	6	17.75 ± 6.82
361日目	24	0.59 ± 0.34	6	0.86 ± 0.31	27	25.32 ± 10.74	6	20.50 ± 5.91
481日目	20	0.70 ± 0.46	6	0.88 ± 0.39	21	24.80 ± 9.34	6	20.93 ± 6.95
601日目	14	0.84 ± 0.48	6	0.96 ± 0.26	13	21.35 ± 5.80	6	20.04 ± 6.41

平均値±標準偏差

a) SM302試験移行後の評価時点

血漿中抗ヌシネルセン抗体の発現状況について、本試験において本薬投与後に血漿中抗ヌシネルセン抗体陽性となった被験者³⁾は、乳児型SMA患者では認められず、遅発型SMA患者では4例に認められた。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、SMA患者に本薬を髄腔内投与した4試験（ISIS396443-CS3A試験⁵⁾、CS3B試験⁶⁾、232SM201試験⁷⁾及びISIS396443-CS11試験⁸⁾）から得られた定常状態におけるCSF中ヌシネルセン濃度及び運動機能に関する結果（CHOP INTEND 合計スコア⁹⁾のベースラインからの変化量）を用いてPK/PD解析を実施した。その結果、定常状態におけるCSF中ヌシネルセン濃度とCHOP INTEND 合計スコアのベースラ

5) 生後21日以上7カ月以下のSMA患者を対象に本薬を髄腔内投与した海外第Ⅱ相試験（平成29年5月31日付けスピブラザ髄注12 mg 審査報告書）

6) 生後7カ月以下の外国人SMA患者を対象に本薬を髄腔内投与した国際共同第Ⅲ相試験（平成29年5月31日付けスピブラザ髄注12 mg 審査報告書）

7) 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生後6週以下のSMA患者を対象に本薬を髄腔内投与した海外第Ⅱ相試験（令和4年2月15日付けスピブラザ髄注12 mg 審査報告書）

8) CS3B試験又はCS4試験から移行したSMA患者を対象に本薬を投与した国際共同長期継続投与試験（令和4年2月15日付けスピブラザ髄注12 mg 審査報告書）

9) 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（反応なし）～4（完全な反応）点）でスコア化し、合計スコア（0～64点）を算出する。なお、合計スコアが高いほど運動機能が高い。

インからの変化量に正の相関が示され、定常状態時の CSF 中ヌシネルセン濃度を 5 ng/mL から 12 ng/mL に上げることによって CHOP INTEND 合計スコアが 5 点程度上昇すると予測された。CSF 中ヌシネルセン濃度を 12 ng/mL にするために、母集団薬物動態解析を用いたシミュレーションにより、負荷投与として、本薬 28 mg を 2 週間間隔で 3 回又は本薬 50 mg を 2 週間間隔で 2 回髄腔内投与後、維持投与として、本薬 28 mg を 4 カ月間隔で髄腔内投与することで、投与後早期から定常状態における CSF 中ヌシネルセン濃度を高濃度（約 12 ng/mL）に維持できると推定されたことから、当該用法・用量を SM203 試験パート A 及び B で設定した。また、SM203 試験パート C は、本薬 12 mg の投与から本薬 50/28 mg に切り替えて投与することとなるため、母集団薬物動態解析を用いたシミュレーションにより、本薬 12 mg 最終投与から 4 カ月後に、負荷投与として、本薬 50 mg を単回髄腔内投与した後、維持投与として、本薬 28 mg を 4 カ月間隔で髄腔内投与することと設定した。

SM203 試験の結果、パート A、B 及び C のいずれにおいても、本薬 50/28 mg 投与により、投与開始後 15 日目時点で CSF 中ヌシネルセン濃度が高濃度に到達し、以降も投与期間を通して維持することが確認された（表 2、表 4、表 6 及び表 8）。

また、SM203 試験から SM302 試験に移行後においても、高濃度の CSF 中ヌシネルセン濃度が維持された（表 9 及び表 10）。本薬 28 mg を 4 カ月間隔で髄腔内投与を継続することにより、CSF 中ヌシネルセン濃度はやや上昇する傾向が認められたものの、血漿中ヌシネルセン濃度は上昇する傾向が認められず、SM302 試験において長期投与により有害事象の発現割合が増加する傾向や、特定の有害事象が認められる傾向は認められなかった。

機構は、SMA 患者を対象とした SM203 試験及び SM302 試験において、本薬 50 mg を 2 週間間隔で 2 回髄腔内投与することにより、投与開始後 15 日目時点で CSF 中ヌシネルセン濃度が高濃度に達し、以降は、本薬 28 mg を 4 カ月間隔で髄腔内投与することで試験期間を通して高濃度で推移していることを確認した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す臨床試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の用量はヌシネルセンとしての用量で示している。

表 11 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	SM203 試験 パート A 5.3.5.2.1	II	遅発型 SMA 患者	6	本薬 28 mg を 3 回 2 週間間隔で髄腔内投与し、以降 4 カ月間隔で本薬 28 mg を 2 回髄腔内投与。	安全性 有効性 薬物動態
	国際共同	SM203 試験 パート B 5.3.5.1.1	III	①乳児型 SMA 患者 ②遅発型 SMA 患者	①75 ②24	本薬 50 mg を初回及び投与 2 週間後に髄腔内投与し、以降 4 カ月間隔で本薬 28 mg を 2 回髄腔内投与、又は、本薬 12 mg を初回、投与 2 週、4 週及び 9 週後に髄腔内投与し、以降 4 カ月間隔で本薬 12 mg を 2 回髄腔内投与。	有効性 安全性 薬物動態
	国際共同	SM203 試験 パート C 5.3.5.2.2	III	SMA 患者	40	本薬 50 mg を投与開始 1 日目に髄腔内投与し、以降 4 カ月間隔で本薬 28 mg を 2 回髄腔内投与。	安全性 有効性 薬物動態
	国際共同	SM302 試験 5.3.5.2.3	III	SMA 患者	103	SM203 試験パート B の 12/12 mg 群から移行された被験者： 本薬 50 mg を投与開始 1 日目に髄腔内投与し、以降 4 カ月間隔で本薬 28 mg を髄腔内投与。 上記以外の SM203 試験から移行された被験者： 本薬 28 mg を 4 カ月間隔で髄腔内投与。	安全性 有効性 薬物動態

7.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1: SM203 試験パート A<2020 年 3 月～2021 年 6 月>）

2 歳以上 15 歳以下の外国人遅発型 SMA 患者（目標症例数：6 例）を対象に、本薬 28 mg を髄腔内投与したときの安全性等を確認するため、非盲検非対照試験が 6 の国又は地域¹⁰⁾で実施された。

主な選択基準は、遺伝子検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異が確認され、生後 6 カ月超の時点で SMA の臨床徴候及び症状が発現している未治療の遅発型 SMA 患者とされた。

パート A は、負荷投与期（64 日間）、維持投与期（205 日間）及び追跡期（33～120 日間）で構成された。

用法・用量は、本薬 28 mg を治験薬投与開始 1、15 及び 29 日目に髄腔内投与（負荷投与）された後、本薬 28 mg を治験薬投与開始 149 及び 269 日目に髄腔内投与（維持投与）された。なお、本薬は、髄腔内に 1～3 分かけて投与することとされた。

パート A に組み入れられ、本薬が投与された遅発型 SMA 患者 6 例全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。なお、6 例全例が負荷投与期を完了した後、独立データモニタリング委員会が負荷投与期の安全性データを確認し、SM203 試験パート B の開始の可否について勧告することとされた。

有害事象は、4/6 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 1 例（転倒・大腿骨骨折）に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。2 例以上に認められた有害事象は、頭痛、嘔吐及び処置による疼痛（各 2 例）であった。

7.1.2 国際共同第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.1.1: SM203 試験パート B<2020 年 11 月～2024 年 5 月>）

生後 1 週超 7 カ月以下の乳児型 SMA 患者及び 2 歳以上 10 歳未満の遅発型 SMA 患者（目標症例数：乳児型 SMA 患者 75 例¹¹⁾ ¹²⁾及び遅発型 SMA 患者 24 例¹³⁾、それぞれ 50/28 mg 群：12/12 mg 群を 2：1 に割付け¹⁴⁾）を対象に、本薬 50/28 mg を髄腔内投与したときの有効性、安全性等を検討するため、本薬 12/12 mg 髄腔内投与を参照群とした実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 28 の国又は地域¹⁵⁾で実施された¹⁶⁾。なお、日本人 SMA 患者の組入れはなかった。

10) スペイン、アイルランド、米国、台湾、エストニア、ラトビア

11) 複数の SMA 治療薬及び新生児スクリーニングの取組みにより、SMA 治療未経験の乳幼児 SMA 患者の組入れがより困難な状況となったことを踏まえ、試験実施中に目標被験者数を 102 例から 75 例に変更した。

12) SM203 試験パート B の 50/28 mg 群とマッチングした CS3B 試験のシャム処置群について、主要評価項目である治験薬投与開始 183 日目の CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量の期待値として群間差を 24 点、標準偏差を 8.8 と仮定し、生存率の期待値として群間差を 23%と仮定した場合、SM203 試験パート B の 50/28 mg 群 50 例及びマッチングした CS3B 試験のシャム処置群 20 例で、両側有意水準 5%の下、Joint Rank 検定において 99%以上の検出力を有する。当該検出力は、生存率と運動機能変化量の Joint モデルから得られたデータを用いたシミュレーションに基づいて算出した。また、50/28 mg 群：12/12 mg 群を 2：1 の割付比で割り付ける計画として、目標症例数を 75 例（50/28 mg 群：50 例、12/12 mg 群：25 例）と設定した。

13) 統計学的考察には基づかず、安全性を検討するための被験者数を設定した。

14) 乳児型 SMA 患者は、罹病期間（臨床症状発現時の年齢から同意取得時の年齢までの期間 12 週以下及び 12 週超）が、遅発型 SMA 患者は年齢（同意取得時において 6 歳未満及び 6 歳以上）が層別因子とされた。

15) オーストラリア、メキシコ、コロンビア、ブラジル、チリ、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、レバノン、サウジアラビア、トルコ、オランダ、スペイン、アイルランド、英国、フランス、米国、台湾、カナダ、中国、日本、韓国、エストニア、ハンガリー、ラトビア、ポーランド、ロシア

16) SM203 試験パート B（7.1.2 参照）は、パート A（7.1.1 参照）に組み入れられたすべての被験者において、負荷投与期間を完了した後（すべての被験者の治験薬投与開始 64 日目の安全性データが利用可能になった時点）、独立データモニタリング委員会が利用可能なパート A の安全性データを確認し、試験開始が勧告された。また、パート B において 15 例の被験者が治験薬の初回投与を受けた後、独立データモニタリング委員会が少なくとも治験薬投与開始 29 日目までの安全性データ、並びに CSF 中及び血漿中本薬濃度のデータを確認し、安全性上問題ないことが確認されてからパート B の残りの被験者及びパート C（7.1.3 参照）の被験者に治験薬を投与することとされた。

表 12 乳児型 SMA 患者における治験薬投与開始 183 日目の CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量、及び死亡例を考慮した順位スコア (SM203 試験パート B ITT 集団及び CS3B 試験マッチングシヤム処置集団)

		CHOP INTEND 合計スコア			死亡例 ^{c)}	順位スコア ^{a,d)}	順位スコアの群間差 [95%信頼区間] ^{d)}	p 値 ^{d,e)}
		ベースライン	183 日目	変化量 ^{a,b)}				
SM203 試験	12/12 mg 群	19.9 ± 9.63 (25)	41.6 ± 11.32 (12)	— ^{f)}	6 (24)	— ^{f)}	26.1 [17.94, 34.17]	<0.0001
	50/28 mg 群	20.9 ± 10.23 (50)	37.2 ± 12.26 (40)	15.1 ± 1.37	7 (14)	42.9 ± 2.17		
CS3B 試験	シヤム処置群	23.6 ± 5.84 (20)	12.6 ± 7.88 (11)	-11.1 ± 2.47	9 (45)	16.9 ± 3.47		

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 欠測値は多重補完法により代入し、CHOP INTEND 合計スコアの変化量を応答変数、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時の CHOP INTEND 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルにより算出。

c) 治験薬投与開始 183 日目までの死亡例数 (割合 (%))

d) 順位スコアは、死亡以外の理由による CHOP INTEND 合計スコアの変化量の欠測値は多重補完法により代入し、ベースラインから 183 日目までの CHOP INTEND 合計スコアの変化量が大きい被験者により大きいスコアを与え、その後に死亡した被験者について死亡の発生が初回投与に近い被験者により小さいスコアを与えた。順位スコアを応答変数、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時の CHOP INTEND 合計スコア (順位変換) を共変量とした ANCOVA モデルにより算出。

e) 有意水準は両側 5%。

f) 参照群である 12/12 mg 群では解析は実施されていない。183 日目の CHOP INTEND 合計スコアの評価を行った 12 例におけるベースラインから 183 日目までの CHOP INTEND 合計スコアの変化量の平均値 ± 標準偏差は 16.5 ± 10.63 であった。

また、副次評価項目である遅発型 SMA 患者における治験薬投与開始 302 日目の HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量は、表 13 のとおりであった。

表 13 遅発型 SMA 患者における HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	ベースライン	302 日目	変化量 ^{a,b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
12/12 mg 群	13.8 ± 4.59 (8)	16.1 ± 5.46 (7)	2.6 ± 1.26	0.63 [-2.5, 3.8]
50/28 mg 群	20.3 ± 10.05 (16)	23.9 ± 11.37 (15)	3.3 ± 0.88	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 欠測値は多重補完法により代入し、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の年齢、ベースライン時の血漿 NF-L 値 (対数変換) 及びベースライン時の HFMSE 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルにより算出。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 15%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 14 のとおりであった。

表 14 すべての有害事象及びいずれかの群で 15%以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

対象被験者	乳児型		遅発型	
	12/12mg 群	50/28mg 群	12/12mg 群	50/28mg 群
投与群	12/12mg 群	50/28mg 群	12/12mg 群	50/28mg 群
評価例数	25	50	8	16
すべての有害事象	22 (88.8)	45 (90.0)	7 (87.5)	14 (87.5)
死亡	6 (24.0)	10 (20.0)	0	0
重篤な有害事象	18 (72.0)	30 (60.0)	4 (50.0)	2 (12.5)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
いずれかの群で 15%以上に認められた有害事象				
肺炎	5 (20.0)	10 (20.0)	1 (12.5)	0
呼吸不全	4 (16.0)	10 (20.0)	0	0
発熱	4 (16.0)	9 (18.0)	0	1 (6.3)
COVID-19	2 (8.0)	8 (16.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
上気道感染	3 (12.0)	8 (16.0)	2 (25.0)	2 (12.5)
処置による疼痛	0	3 (6.0)	3 (37.5)	3 (18.8)
処置による頭痛	0	0	0	4 (25.0)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は、乳児型 SMA 患者において 12/12 mg 群 6 例 (肺炎 2 例、心停止、呼吸性アシドーシス、乳児突然死症候群、脳幹梗塞・心筋症・脳梗塞・低酸素性虚血性脳症・心停止各 1 例)、50/28 mg 群 10 例 (乳児突然死症候群 2 例、細気管支炎、肺炎、ウイルス性肺炎・呼吸不全、ブドウ球菌性敗血症、急性呼吸不全、誤嚥・臓器不全、間質性肺疾患、心停止各 1 例) に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、表 15 のとおりであった。

表 15 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

乳児型	12/12 mg 群 (64.0% (16/25 例))	呼吸不全*・低血糖性痙攣・低血糖、肺炎・尿路感染、気道感染・急性呼吸不全・呼吸不全・無気肺・ウイルス性肺炎・心肺停止、細気管支炎・誤嚥性肺炎・呼吸不全、呼吸窮迫、肺炎・気道感染、大腸菌性胃腸炎・アデノウイルス性胃腸炎・大腸菌性尿路感染、急性呼吸不全・細菌性肺炎・嚥下障害・ブドウ球菌性菌血症、無気肺・咳嗽・心電図 QT 延長・上気道感染、ウイルス性下気道感染・インフルエンザ性肺炎・アシネトバクター性肺炎、呼吸不全、心肺停止・急性呼吸不全、シェードモナス性肺炎、肺炎・白血球増加症、呼吸停止、麻疹各 1 例
	50/28 mg 群 (54.0% (27/50 例))	肺炎 4 例、誤嚥性肺炎 3 例、COVID-19 2 例、RS ウイルス肺炎、呼吸不全、誤嚥性肺炎・呼吸不全、ウイルス性肺炎・細菌性胃腸炎・閉塞性気道障害、細菌性肺炎・上気道感染・呼吸窮迫・ストーマ部感染・敗血症・慢性呼吸不全・呼吸不全、後天性巨頭症、肺炎・筋力低下、細気管支炎・COVID-19・誤嚥性肺炎・呼吸不全・心停止・酸素飽和度低下・気管切開後の機能障害、誤嚥性肺炎・呼吸不全・心停止・出血性ショック・外傷性血胸、誤嚥性肺炎・細気管支炎・インフルエンザ性肺炎・アデノウイルス性上気道感染・ウイルス性下気道感染、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全・エンテロウイルス感染・HCoV-OC43 感染・ライノウイルス感染・呼吸不全、嚥下障害、ノロウイルス感染・マイコプラズマ性肺炎、発熱、酸素飽和度低下、呼吸障害、肺炎・呼吸不全・尿路感染各 1 例
遅発型	12/12 mg 群 (50.0% (4/8 例))	喘息、RS ウイルス肺炎・肺炎球菌性肺炎・マイコプラズマ性肺炎、胃炎・無気肺・誤嚥性肺炎、ロタウイルス胃腸炎各 1 例
	50/28 mg 群 (12.5% (2/16 例))	COVID-19、RS ウイルス肺炎各 1 例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。

7.1.3 国際共同第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.2.2: SM203 試験パート C<2021 年 8 月～2023 年 6 月>）

SM203 試験パート C 参加前に本薬 12 mg/回⁴⁾を 1 年以上投与されている SMA 患者（目標症例数 コホート 1：最大約 20 例²⁰⁾、コホート 2：最大約 20 例²¹⁾）を対象に、本薬 50/28 mg に切り替えて髄腔内投与したときの安全性、有効性等を確認するため、非盲検非対照試験が日本を含む 6 の国又は地域²²⁾で実施された¹⁶⁾。

主な選択基準は、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 SMA 患者とされ、コホート 1 では年齢は不問であるがスクリーニング時に 18 歳以上である場合には歩行可能な患者とされ、コホート 2 ではスクリーニング時に 18 歳以上で HFMSE 合計スコア¹⁷⁾が 4 以上かつ RULM²³⁾の導入項目（項目 A）が 3 点以上の患者とされた。

パート C は、スクリーニング期（21 日間）、負荷投与期（1 日間）、維持投与期（240 日間）及び追跡期（61～120 日間）で構成された。

用法・用量は、本薬 50 mg を治験薬投与開始 1 日目²⁴⁾に髄腔内投与（負荷投与）後、本薬 28 mg を治験薬投与開始 121 及び 241 日目に髄腔内投与（維持投与）された。なお、本薬は、髄腔内に 1～3 分かけて投与することとされた。

本薬 50/28 mg が投与された SMA 患者 40 例（乳児型 SMA 患者 2 例、18 歳未満の遅発型 SMA 患者 14 例、18 歳以上の遅発型 SMA 患者 24 例（コホート 1：4 例、コホート 2：20 例））全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

20) 18 歳以上の被験者を 8 例以上 12 例未満組み入れることとされたが、結果的にコホート 1 では 4 例組み入れられた。

21) パート C の試験計画立案時点では、コホート 1 のみ実施予定であったが、18 歳以上の SMA 患者に対する 50/28 mg 製剤の投与経験を得るために、試験実施中に治験実施計画書が改訂され、コホート 2 が追加された（治験実施計画書第■版（20■年■月■日））。

22) ドイツ、イタリア、スペイン、米国、カナダ、日本

23) SMA 患者における上肢の運動能力を評価するための尺度であり、7 段階（0（手の有用な機能なし）～6（両腕を同時に外転させることができる）点）で評価する導入項目（項目 A）と、肩、肘、手首及び手の機能を評価する計 19 項目（項目 B～T）から構成される。RULM 合計スコアによる評価は、項目 A を除く項目 B～T に基づいており、各項目を 3 段階（0（できない）～2（困難なくできる）点）でスコア化し（1 項目のみ 2 段階（0 又は 1 点）でスコア化）、合計スコア（0～37 点）を算出する（Muscle Nerve 2017; 55: 869-74）。なお、合計スコアが高いほど運動機能が高い。

24) パート C 組入れ前の最後に本薬 12 mg が髄腔内投与されてから 4 カ月後に本薬 50 mg が髄腔内投与されることとされた。

有効性について、治験薬投与開始 302 日目における HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量は、表 16 のとおりであった。

表 16 治験薬投与開始 302 日目における HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	評価 例数 ^{a)}	HFMSE 合計スコア		変化量
		ベースライン	302 日目	
乳児型 SMA 患者	2	5, 30 ^{b)}	14, 40 ^{b)}	9, 10 ^{b)}
18 歳未満の遅発型 SMA 患者	13	28.2 ± 16.66	27.8 ± 16.12	-0.3 ± 2.25
18 歳以上の遅発型 SMA 患者	23	40.6 ± 16.35	43.0 ± 15.78	2.3 ± 3.95

平均値 ± 標準偏差

a) ITT 集団のうち HFMSE 合計スコアの評価が行われなかった 2 例 (18 歳未満及び 18 歳以上の遅発型 SMA 患者各 1 例) を除く。

b) 2 例の個別値

安全性について、すべての有害事象及び全体集団で 10%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 17 のとおりであった。

表 17 すべての有害事象及び全体集団で 10%以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

対象被験者	乳児型	遅発型		全体集団
		18 歳未満	18 歳以上	
評価例数	2	14	24	40
すべての有害事象	2 (100)	13 (92.9)	22 (91.7)	37 (92.5)
重篤な有害事象	0	3 (21.4)	3 (12.5)	6 (15.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
全体集団で 10%以上に認められた有害事象				
処置による頭痛	0	5 (35.7)	8 (33.3)	13 (32.5)
COVID-19	1 (50.0)	4 (28.6)	6 (25.0)	11 (27.5)
処置による疼痛	0	2 (14.3)	6 (25.0)	8 (20.0)
転倒	0	2 (14.3)	4 (16.7)	6 (15.0)
頭痛	0	2 (14.3)	3 (12.5)	5 (12.5)
上咽頭炎	1 (50.0)	0	3 (12.5)	4 (10.0)
発熱	0	1 (7.1)	3 (12.5)	4 (10.0)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、18 歳未満の遅発型 SMA 患者 3 例 (転倒・大腿骨骨折 2 例、胃腸炎 1 例)、18 歳以上の遅発型 SMA 患者 3 例 (発熱、自然流産、歩行障害各 1 例) に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、いずれの集団においても認められなかった。

7.2 国際共同長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.3: SM302 試験<2021 年 4 月～継続中 (2024 年 5 月データカットオフ)>)

SM203 試験パート A、B 又は C のいずれかの試験を完了した SMA 患者を対象に、本薬 50/28 mg を長期投与したときの安全性、有効性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

治験薬投与開始 1 日目は、SM203 試験の各パートにおいて治験薬が最終投与されてから 4 カ月後とされた。

用法・用量は、治験薬投与開始 1 日目は、SM203 試験パート B の 12/12 mg 群に組み入れられた被験者では本薬 50 mg を髄腔内投与 (負荷投与) され²⁵⁾、それ以外の被験者では本薬 28 mg を髄腔内投与され、その後はすべての被験者で 4 カ月ごとに本薬 28 mg を髄腔内投与 (維持投与) された。なお、本薬は、髄腔内に 1～3 分かけて投与することとされた。

25) SM203 試験パート B の 12/12 mg 群に組み入れられた被験者では、負荷投与することを目的に本薬 50 mg を髄腔内投与することとされた。なお、SM203 試験パート B に組み入れられた被験者は、盲検性を維持するために、治験薬投与開始 1 日目は盲検下で投与されることとされた。

SM203 試験の各パートから本試験に移行した 113 例のうち、治験薬が投与されなかったパート B から移行した乳児型 SMA 患者 10 例を除く 103 例（パート A の被験者（遅発型 SMA 患者）：6 例、パート B の乳児型 SMA 患者：35 例、パート B の遅発型 SMA 患者：23 例、パート C の被験者：39 例（乳児型 SMA 患者：2 例、遅発型 SMA 患者：37 例））全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 8 例（パート A の被験者：1 例、パート B の乳児型 SMA 患者：6 例、パート B の遅発型 SMA 患者：1 例）であり、主な中止理由は、死亡 3 例（パート B の乳児型 SMA 患者 3 例）、治験担当医師の判断 2 例（パート B の乳児型 SMA 患者、パート B の遅発型 SMA 患者各 1 例）であった。

有効性について、SM203 試験パート B から移行した乳児型 SMA 患者における CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量の推移は表 18、SM203 試験の各パートから移行した SMA 患者（パート B から移行した乳児型 SMA 患者を除く）における HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量の推移は表 19 のとおりであった。

表 18 SM203 試験パート B から移行した乳児型 SMA 患者における CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量の推移（有効性解析対象集団）

	28 mg 集団 ^{a)}	50/28 mg 集団 ^{b)}	全体集団
ベースライン	42.5 ± 12.87	44.3 ± 11.08	43.0 ± 12.29
	25	9	34
121 日目	49.9 ± 9.07	45.3 ± 13.28	49.3 ± 9.48
	5.4 ± 6.34	-2.7 ± 5.13	4.3 ± 6.70
241 日目	19	3	22
	47.8 ± 12.78	36, 58 ^{c)}	47.7 ± 12.59
361 日目	3.6 ± 7.13	-2, 9 ^{c)}	3.6 ± 6.96
	16	2	18
481 日目	51.5 ± 9.30	40	50.6 ± 9.47
	7.2 ± 6.26	13	7.7 ± 6.20
601 日目	11	1	12
	53.4 ± 6.08	41	51.9 ± 7.14
	8.3 ± 7.06	14	9.0 ± 6.85
	7	1	8
	50.3 ± 11.72	39	47.5 ± 11.12
	8.0 ± 7.00	12	9.0 ± 6.06
	3	1	4

上段：CHOP INTEND 合計スコア（平均値±標準偏差）

中段：ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）

下段：評価例数

a) SM203 試験のパート B で 50/28 mg 群の被験者

b) SM203 試験のパート B で 12/12 mg 群の被験者

c) 2 例の個別値

表 19 SM203 試験の各パートから移行した SMA 患者（パート B から移行した乳児型 SMA 患者を除く）別における HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量の推移（有効性解析対象集団）

先行試験	パート A	パート B		パート C		
対象 被験者	遅発型	遅発型		乳児型	遅発型	
		28 mg 集団 ^{a)}	50/28 mg 集団 ^{b)}		18 歳未満	18 歳以上
ベース ライン	39.3 ± 23.52	24.7 ± 12.00	16.1 ± 6.91	8, 36 ^{c)}	30.2 ± 18.99	41.9 ± 15.45
	6	16	7	2	14	23
121 日目	38.3 ± 23.01	24.6 ± 12.09	19.2 ± 7.47	8, 38 ^{c)}	29.6 ± 19.80	41.4 ± 15.24
	-1.0 ± 1.55	-0.1 ± 2.38	1.3 ± 2.07	0, 2 ^{c)}	-0.6 ± 5.21	0.4 ± 2.68
	6	16	6	2	14	22
241 日目	37.0 ± 24.06	24.8 ± 12.11	14.8 ± 5.64	13, 39 ^{c)}	27.8 ± 19.42	41.9 ± 16.03
	-2.3 ± 2.07	0.1 ± 2.73	0.7 ± 1.37	3, 5 ^{c)}	-2.4 ± 4.07	0.0 ± 3.18
	6	16	6	2	14	23
361 日目	36.5 ± 23.46	25.7 ± 11.50	17.5 ± 1.73	19, 39 ^{c)}	28.3 ± 19.10	38.8 ± 18.54
	-2.8 ± 4.17	1.0 ± 3.20	0.5 ± 1.91	3, 11 ^{c)}	-1.9 ± 3.93	-1.9 ± 4.28
	6	16	4	2	14	11
481 日目	37.2 ± 23.76	23.4 ± 11.48	15.8 ± 6.72	8, 41 ^{c)}	26.2 ± 18.90	48.6 ± 4.04
	-2.2 ± 3.60	0.2 ± 2.88	1.0 ± 2.55	0, 5 ^{c)}	-2.5 ± 3.91	0.2 ± 1.92
	6	15	5	2	13	5
601 日目	36.7 ± 24.63	23.7 ± 17.10	14.3 ± 7.64	8, 40 ^{c)}	32.1 ± 19.20	46, 51 ^{c)}
	-2.7 ± 4.72	-2.8 ± 5.64	0.3 ± 0.58	0, 4 ^{c)}	-3.0 ± 5.40	0, 1 ^{c)}
	6	6	3	2	8	2
841 日目	43.8 ± 18.78	20.8 ± 19.19	17	—	—	—
	-2.0 ± 6.82	-4.0 ± 5.89	-3	—	—	—
	6	4	1	—	—	—

上段：HFMSE 合計スコア（平均値±標準偏差）
 中段：ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）
 下段：評価例数
 a) SM203 試験のパート B で 50/28 mg 群の被験者
 b) SM203 試験のパート B で 12/12 mg 群の被験者
 c) 2 例の個別値

安全性について、SM203 試験の各パートから移行した SMA 患者別におけるすべての有害事象及びパート B から移行したいずれかの集団又はパート C から移行した全体集団で 10%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 20 のとおりであった。

表 20 SM203 試験の各パートから移行した SMA 患者別における有害事象の発現状況

先行試験	パート A	パート B		パート C		
対象被験者	遅発型	乳児型	遅発型	乳児型	遅発型	
					18 歳未満	18 歳以上
評価例数	6	35	23	2	14	23
すべての有害事象	5 (83.3)	24 (68.6)	18 (78.3)	2 (100)	14 (100)	18 (78.3)
死亡	0	3 (8.6)	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (16.7)	15 (42.9)	7 (30.4)	1 (50.0)	3 (21.4)	3 (13.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
パート B から移行したいずれかの集団又はパート C から移行した全体集団で 10%以上に認められた有害事象						
ライノウイルス感染	0	5 (14.3)	0	0	0	0
気管支炎	0	4 (11.4)	1 (4.3)	0	0	0
咽頭炎	0	4 (11.4)	1 (4.3)	0	0	0
肺炎	0	4 (11.4)	2 (8.7)	1 (50.0)	2 (14.3)	0
発熱	1 (16.7)	4 (11.4)	2 (8.7)	0	2 (14.3)	0
COVID-19	3 (50.0)	1 (2.9)	5 (21.7)	1 (50.0)	3 (21.4)	3 (13.0)
ウイルス性上気道感染	0	3 (8.6)	5 (21.7)	0	2 (14.3)	1 (4.3)
処置による疼痛	2 (33.3)	0	5 (21.7)	0	2 (14.3)	4 (17.4)
上咽頭炎	2 (33.3)	1 (2.9)	4 (17.4)	1 (50.0)	2 (14.3)	3 (13.0)
免疫反応	0	0	3 (13.0)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	3 (13.0)	0	0	0
嘔吐	0	3 (8.6)	3 (13.0)	1 (50.0)	2 (14.3)	0
側弯症	1 (16.7)	0	3 (13.0)	0	1 (7.1)	0
転倒	1 (16.7)	1 (2.9)	2 (8.7)	0	2 (14.3)	5 (21.7)
腰椎穿刺後症候群	0	0	1 (4.3)	0	3 (21.4)	3 (13.0)
処置による頭痛	0	0	0	0	2 (14.3)	4 (17.4)
関節痛	0	0	2 (8.7)	0	1 (7.1)	3 (13.0)
頭痛	0	0	1 (4.3)	0	3 (21.4)	3 (13.0)
咳嗽	0	0	2 (8.7)	0	3 (21.4)	1 (4.3)

発現例数（発現割合（％））

死亡は、パート B から移行した乳児型 SMA 患者において 3 例（肺炎、敗血症性ショック、誤嚥各 1 例）に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、表 21 のとおりであり、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

表 21 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

パート A	遅発型 (16.7% (1/6 例))	神経性側弯症 1 例
パート B	乳児型 (40.0% (14/35 例))	肺炎 2 例、細菌性気管支炎・細菌性肺炎、ヘモフィルス性肺炎・肺炎・シュールドモナス肺炎・COVID-19 肺炎・ライノウイルス感染、ライノウイルス感染、RS ウイルス肺炎・気管支炎・パラインフルエンザウイルス性肺炎、ウイルス性胃腸炎・体重減少・エンテロウイルス感染・パラインフルエンザウイルス性肺炎・ブドウ球菌性敗血症、大腿骨骨折・尿路感染・細気管支炎、ウイルス性胃腸炎・ライノウイルス感染・胃炎・高ナトリウム血症、感染、肺炎・咽頭炎、B 細胞型急性白血病、ウイルス性肺炎・RS ウイルス感染、扁桃炎各 1 例
	遅発型 (30.4% (7/23 例))	側弯症 2 例、発育性股関節形成不全、喘息・肺炎・インフルエンザ、肺炎、転倒・大腿骨骨折、マイコプラズマ性肺炎・側弯症・ウイルス感染・無気肺・痰貯留各 1 例
パート C	乳児型 (50% (1/2 例))	肺炎・脱水 1 例
	遅発型 (18 歳未満) (21.4% (3/14 例))	低カリウム血症・嘔吐・肺炎、アセトン血性嘔吐症、頭痛各 1 例
	遅発型 (18 歳以上) (13.0% (3/23 例))	転倒・大腿骨骨折、尿道狭窄、下肢骨折・転倒各 1 例

投与中止に至った有害事象は、いずれの集団においても認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 50/28 mg 製剤の開発計画及び有効性の評価方針について

機構は、50/28 mg 製剤の開発計画及び有効性の評価方針について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の PK/PD 解析に基づくと、乳児型 SMA 患者において、定常状態時の予測 CSF 中本薬曝露量を 5 ng/mL から 12 ng/mL に上げた場合、治験薬投与開始後 183 日目における CHOP INTEND 合計スコア⁹⁾が 5 点程度上昇できると予測された。これを踏まえ、既承認の用量である本薬 12 mg の 2.4 倍の用量の約 28 mg を 4 カ月間間隔で髄腔内投与し、定常状態における CSF 中ヌシネルセン濃度を高濃度（約 12 ng/mL）に維持することにより、更なる臨床的ベネフィットが得られる可能性があるという仮説に基づき、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（SM203 試験）を計画、実施した（6.R.1 参照）。SM203 試験は、パート A、B 及び C から構成され（7.1 参照）、それぞれ、パート A は本薬 28 mg を髄腔内投与したときの安全性等の確認、パート B は 50/28 mg 製剤の臨床成績を確認する主要な試験の位置付けとして本薬 50/28 mg を髄腔内投与したときの有効性、安全性等の検討、パート C は本薬の既承認用量（本薬 12 mg）から本薬 50/28 mg に切り替えて髄腔内投与したときの安全性、有効性等の検討を目的とした。また、本薬 28 mg を長期間髄腔内投与したときの安全性、有効性等を確認することを目的に SM203 試験の長期継続投与試験として、SM302 試験を計画、実施した。なお、本薬 12 mg 投与の有効性及び安全性について民族差は認められていないことから、50/28 mg 製剤の臨床試験は、日本を含む国際共同試験で実施することとした。

SM203 試験パート B の試験計画について、SMA は極めて希少かつ重篤な疾患であり、本薬 12 mg 投与の有効性が確立されている中で対照群としてシャム処置を設定した試験計画は倫理的ではなく、乳児型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者それぞれを対象として本薬 12 mg 投与に対する本薬 50/28 mg 投与の優越性を示すために十分な検出力を確保した臨床試験も実施可能性の観点から困難であった。そのため、SM203 試験パート B の有効性の主要解析は、乳児型 SMA 患者を対象に、50/28 mg 群とマッチング¹⁸⁾した CS3B 試験（12 mg 製剤の国際共同第Ⅲ相試験）¹⁹⁾のシャム処置群との比較により行うことを事前に計画し、実施することとした。その上で、副次評価として、乳児型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者それぞれについて、SM203 試験パート B に設定された 12/12 mg 群と 50/28 mg 群の各有効性評価項目の結果を記述的に比較検討する方針とした。

機構は、以下のように考える。

既承認用量である本薬 12 mg 投与に対し、それを上回る有効性を期待して本薬 50/28 mg 投与を開発するに当たっては、50/28 mg 製剤の主要な試験である SM203 試験パート B について、本来であれば、本薬 12 mg 投与に対する本薬 50/28 mg 投与の優越性を検証することが適切であったと考える。しかしながら、SMA は極めて希少な疾患であり、実施可能性に関する申請者の説明を踏まえると、乳児型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者それぞれに対して 50/28 mg 群と 12/12 mg 群との間で統計学的に十分な検出力を担保して有効性を比較する臨床試験の実施が困難であったことは理解できる。これらの背景から、SM203 試験パート B で 50/28 mg 群と 12/12 mg 群を設定した上で、主要解析として乳児型 SMA 患者の 50/28 mg 群と外部対照であるマッチングした CS3B 試験のシャム処置群との成績を比較する試験として計画、実施したことはやむを得なかった。

ただし、本薬 50/28mg 投与の有効性は、既承認用量である本薬 12 mg 投与に対してどの程度高い有効性が期待できるのか評価することが重要であるため、SM203 試験パート B において設定された各有効性

評価項目における病型ごとのそれぞれの結果等を踏まえ、乳児型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者それぞれに対する本薬 50/28 mg 投与と本薬 12 mg 投与の有効性のデータを記述的に比較して評価する方針とした。

7.R.2 本薬 50/28 mg 投与の有効性について

申請者は、本薬 50/28 mg 投与の有効性について、以下のように説明している。

SM203 試験パート B の主要評価項目について、乳児型 SMA 患者を対象に主要解析することとしたことを踏まえ（7.R.1 参照）、被験者の運動機能を感度高く評価するために、顕著な運動障害を有する乳児の運動能力を評価することを目的に作成された CHOP INTEND 合計スコア^{a)}を用いることとした。その上で、CS3B 試験¹⁹⁾成績等を踏まえると治験薬投与開始 183 日目において有効性評価が可能と考えられたことから、パート B の乳児型 SMA 患者の 50/28 mg 群と外部対照であるマッチング¹⁸⁾した CS3B 試験のシャム処置群における、死亡例を考慮した主要評価項目（治験薬投与開始 183 日目の CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量）の順位スコアの結果について比較することを主要解析として設定した。

SM203 試験パート B の乳児型 SMA 患者の 50/28 mg 群と外部対照である CS3B 試験のシャム処置群の比較可能性について、SM203 試験パート B と CS3B 試験の試験間の差異を最小限にするために、類似した選択・除外基準の設定等をしたものの、被験者の背景因子が試験間で異なる分布となる可能性を考慮し、CS3B 試験のシャム処置群をマッチングする計画とした。CS3B 試験のデータより、同意取得時の罹患期間及びベースライン時の CHOP INTEND 合計スコアが治療効果に影響を及ぼす因子と考えられたことから、当該因子をマッチング因子とした。その上で、組み入れられた SM203 試験パート B の乳児型 SMA 患者及び CS3B 試験の乳児型 SMA 患者の被験者背景は表 22 のとおりであり、SM203 試験パート B に組み入れられた被験者集団は、CS3B 試験に組み入れられた被験者集団と比較して、同意取得時の罹病期間が短く、臨床症状の発現年齢が若く、ベースライン時の CHOP INTEND 合計スコアが低かった他、参加地域も SM203 試験パート B の方で多岐にわたっており、マッチング後も一部被験者背景には違いが認められた。

表 22 SM203 試験パート B 及び CS3B 試験のシャム処置群のベースラインにおける乳児型 SMA 患者の被験者背景

背景因子		SM203 試験パート B		CS3B 試験シャム処置群	
		12/12 mg 群	50/28 mg 群	マッチング後	マッチング前
評価例数		25	50	20	37
年齢 ^{a)}	生後 30 日未満	1 (4.0)	3 (6.0)	0	0
	生後 30 日以上 90 日未満	8 (32.0)	12 (24.0)	2 (10.0)	2 (5.4)
	生後 90 日以上 180 日未満	13 (52.0)	22 (44.0)	10 (50.0)	13 (35.1)
	生後 180 日以上	3 (12.0)	13 (26.0)	8 (40.0)	22 (59.5)
臨床症状の発現年齢 (週) ^{b)}		5.8 ± 4.44	7.5 ± 5.26	8.8 ± 5.11	9.5 ± 4.49
同意取得時の罹病期間 (週) ^{b)}		9.1 ± 6.11	9.6 ± 5.29	11.1 ± 4.92	13.7 ± 5.50
SMN2 コピー数 ^{a)}	2	25 (100)	50 (100)	20 (100)	36 (97.3)
	3	0	0	0	1 (2.7)
地域 ^{a)}	アジア	8 (32.0)	20 (40.0)	2 (10.0)	2 (5.4)
	ヨーロッパ	7 (28.0)	12 (24.0)	5 (25.0)	15 (40.5)
	北米	0	1 (2.0)	13 (65.0)	20 (54.1)
	中南米	10 (40.0)	17 (34.0)	0	0
CHOP INTEND 合計スコア ^{b)}		19.9 ± 9.63	20.9 ± 10.23	23.6 ± 5.84	28.0 ± 7.62
HINE-2 合計スコア ^{b)}		1.4 ± 1.29	1.4 ± 1.36	1.3 ± 1.02	1.4 ± 1.26

a) 例数 (割合 (%))、b) 平均値 ± 標準偏差

しかしながら、SMA は進行性の疾患であり、治験薬投与開始 183 日目の CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量について、CS3B 試験のシャム処置群では悪化する傾向が認められている

のに対し、SM203 試験パート B の 50/28 mg 群では改善する傾向が認められたことを踏まえると、シャム処置群に対する 50/28 mg 群の群間差の大きさが過大又は過小評価されている可能性は否定できないものの、当該比較に基づく本薬 50/28 mg 投与の有効性の結果解釈に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考える。

以上より、SM203 試験パート B の 50/28mg 群とマッチングさせた CS3B 試験シャム処置群との比較により、本薬 50/28 mg 投与の有効性は評価可能であり、本薬 50/28 mg 投与の有効性について、死亡例を考慮した主要評価項目（治験薬投与開始 183 日目の CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量）の順位スコアにおいて、SM203 試験パート B の 50/28 mg 群とマッチングさせた CS3B 試験のシャム処置群との間に統計学的な有意差が認められたこと（表 12）から、乳児型 SMA 患者に対する本薬 50/28 mg 投与の有効性は示されたと考える。

機構は、SM203 試験パート B の主要評価項目である治験薬投与開始後 183 日目における CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量が 50/28 mg 群と 12/12 mg 群とで同程度であったこと（表 12）を踏まえ、本薬 12 mg 投与に対する本薬 50/28 mg 投与の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

まず、乳児型 SMA 患者における本薬 12 mg 投与に対する本薬 50/28 mg 投与の有効性について、治験薬投与開始 183 日目の CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量は、CS3B 試験の本薬 12 mg 投与の結果は 9.05 ± 8.708 （平均値±標準偏差）であったが、SM203 試験パート B の 50/28 mg 群では試験計画時点の想定を超える改善傾向が認められ、12/12 mg 群においても同程度改善する結果が得られた。この要因について、SM203 試験パート B における 50/28 mg 群と 12/12 mg 群の有効性の比較は十分な検出力を確保していないことに加え、CS3B 試験に組み入れられた被験者と比較して、より重症度が高い乳児型 SMA 患者が組み入れられたこと（表 22）が有効性の結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。さらに、CHOP INTEND 合計スコアは SMA の臨床症状の自然経過と比較して治験薬の有効性を評価するために開発された評価スケールであること等も要因の一つとして考えられ、これらの複数の要因により、治験薬投与開始後 183 日目における CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量において 50/28 mg 群と 12/12 mg 群で同程度の結果が得られた可能性があると考えられた。

その上で、本薬 12 mg 投与に対する本薬 50/28 mg 投与の有効性について、SM203 試験パート B における治験薬投与開始 302 日目までの運動機能を評価する指標である CHOP INTEND 合計スコア及び HINE-2 合計スコア²⁶⁾の結果は表 23 のとおりであり、CHOP INTEND 合計スコアについて、ベースラインからの変化量では 12/12 mg 群と比較して 50/28 mg 群で小さい傾向にあったものの、死亡例を考慮した順位スコアの結果では、12/12 mg 群と比較して 50/28 mg 群で大きい傾向が認められた。また、HINE-2 合計スコアについて、ベースラインからの変化量及び死亡例を考慮した順位スコアいずれにおいても 12/12 mg 群と比較して 50/28 mg 群で大きい傾向が認められ、HINE-2 に基づく運動マイルストーン改善例の割合についても 12/12 mg 群と比較して 50/28 mg 群で高い傾向が認められた（12/12 mg 群 44%（11/25 例）、50/28 mg 群 60%（30/50 例））。

26) HINE は、2～24 カ月齢の乳幼児を対象とした神経学的検査であり、神経学的評価（第 1 セクション）、運動機能の発達の評価（第 2 セクション）、行動の評価（第 3 セクション）の計 37 項目で構成されている。第 2 セクションである HINE-2 は「つかむ」「蹴る」「頭を上げる」「寝返る」「座る」「這う」「立つ」及び「歩く」の 8 項目から構成され、それぞれ発達の度合いに応じて 3～5 点の区分が設定されている（合計スコアの範囲は 0～26）。なお、合計スコアが高いほど運動機能が高い。

表 23 SM203 試験パート B における乳児型 SMA 患者の治験薬投与開始 302 日目の CHOP INTEND 合計スコア
又は HINE-2 合計スコアのベースラインからの変化量、及び死亡例を考慮した順位スコア (ITT 集団)

		ベースライン	302 日目	変化量 ^{a,b)}	死亡例 ^{c)}	順位スコア ^{a,d)}	順位スコアの群間差 [95%信頼区間] ^{d)}
CHOP INTEND 合計スコア	12/12 mg 群	19.9 ± 9.63 (25)	42.1 ± 12.27 (13)	21.6 ± 2.54	6 (24)	37.3 ± 4.19	1.00 [-9.290, 11.299]
	50/28 mg 群	20.9 ± 10.23 (50)	41.7 ± 13.71 (34)	19.6 ± 1.61	10 (20)	38.3 ± 2.89	
HINE-2 合計スコア	12/12 mg 群	1.4 ± 1.29 (25)	6.2 ± 5.92 (13)	5.3 ± 1.05	6 (24)	33.9 ± 3.60	6.12 [-2.693, 14.939]
	50/28 mg 群	1.4 ± 1.36 (50)	7.7 ± 4.75 (34)	5.9 ± 0.64	10 (20)	40.0 ± 2.50	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 欠測値は多重補完法により代入され、以下のとおり算出された。

CHOP INTEND 合計スコア：CHOP INTEND 合計スコアの変化量を応答変数、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時の CHOP INTEND 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルにより算出。

HINE-2 合計スコア：HINE-2 合計スコアの変化量を応答変数、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の罹患期間、ベースライン時の CHOP INTEND 合計スコア及びベースライン時の HINE-2 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルにより算出。

c) 治験薬投与開始 302 日目までの死亡例数 (割合 (%))

d) 順位スコアは、死亡以外の理由による各評価項目の変化量の欠測値は多重補完法により代入し、ベースラインから 302 日目までの各評価項目の変化量が大きい被験者により大きいスコアを与え、その後に死亡した被験者について死亡の発生が初回投与に近い被験者により小さいスコアを与えた。

CHOP INTEND 合計スコア：順位スコアを応答変数、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時の CHOP INTEND 合計スコア (順位変換) を共変量とした ANCOVA モデルにより算出。

HINE-2 合計スコア：順位スコアを応答変数、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の罹患期間、ベースライン時の CHOP INTEND 合計スコア (順位変換) 及びベースライン時の HINE-2 合計スコア (順位変換) を共変量とした ANCOVA モデルにより算出。

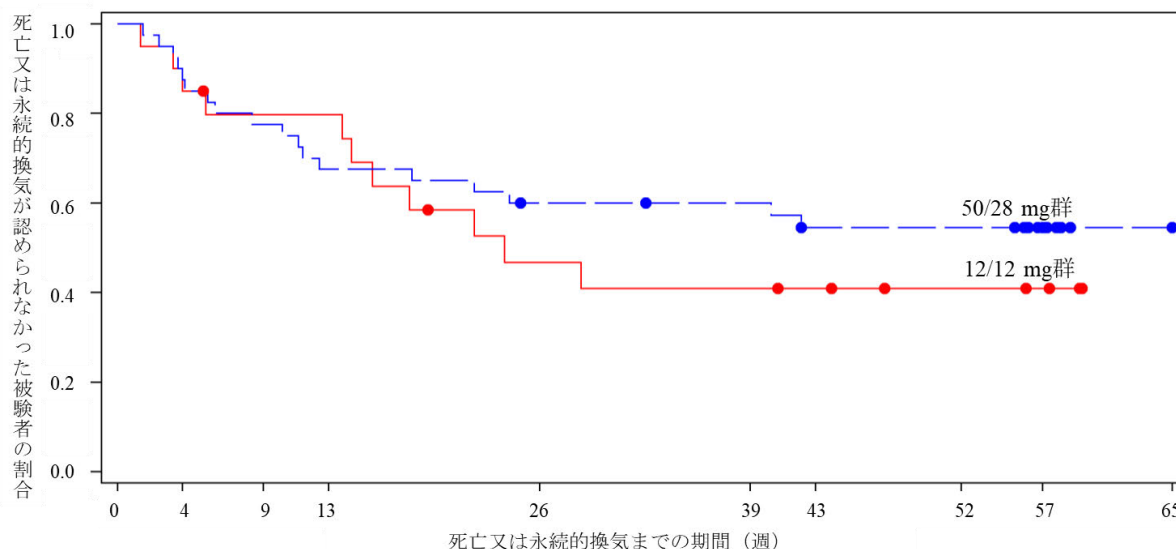
さらに、SM203 試験パート B 及び SM302 試験治験薬投与開始 1 日目までの統合解析における死亡又は永続的換気までの期間について、死亡又は永続的換気をイベントとした評価結果は、表 24 及び図 1 のとおりであり、12/12 mg 群と比較して 50/28 mg 群で死亡又は永続的換気のイベントが発現するまでの期間が延長する傾向が認められた。

表 24 SM203 試験パート B 及び SM302 試験治験薬投与開始 1 日目までの統合解析における
乳児型 SMA 患者の死亡又は永続的換気をイベントとした評価

投与群	評価 例数	イベント発現例数 (割合(%))	イベント発現までの期間(週) 中央値 [95%信頼区間] ^{a)}	13 カ月目までの イベント発現割合(% ^{a)}	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}
12/12 mg 群	20	11 (55)	23.9 [13.86, —]	59.1	0.787 [0.371, 1.671]
50/28 mg 群	40	18 (45)	— [18.14, —]	45.5	

a) Kaplan-Meier 法により推定

b) スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時の CHOP INTEND 合計スコアで調整した Cox 回帰モデルに基づき推定



12/12 mg群	20	18	15	15	8	7	6	4	3	0
28/50 mg群	40	36	31	27	8	22	19	19	12	1

図 1 SM203 試験パート B 及び SM302 試験治験薬投与開始 1 日目までの統合解析における死亡又は永続的換気をイベントとした Kaplan-Meier 曲線

以上の結果等から、乳児型 SMA 患者に対して、本薬 12 mg 投与よりも本薬 50/28 mg 投与の方が高い有効性が期待できると考える。

次に、遅発型 SMA 患者における本薬 12 mg 投与に対する本薬 50/28 mg 投与の有効性について、遅発型 SMA 患者における治験薬投与開始 302 日目の HFMSE 合計スコア¹⁷⁾のベースラインからの変化量において、12/12 mg 群と比較して 50/28 mg 群でより改善する傾向が示された（表 16）。加えて、治験薬投与開始 302 日目の RULM 合計スコア²³⁾のベースラインからの変化量は表 25 のとおりであり、HFMSE 合計スコアと同様に、RULM 合計スコアにおいても 12/12 mg 群と比較して 50/28 mg 群でより改善する傾向が示されたこと等を踏まえると、遅発型 SMA 患者に対しても、本薬 12 mg 投与よりも本薬 50/28 mg 投与により高い有効性が期待できると考える。

表 25 遅発型 SMA 患者における RULM 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

	ベースライン	302 日目	変化量 ^{a)}
12/12 mg 群	14.9 ± 5.96 (8)	18.4 ± 5.41 (7)	1.8 ± 1.32
50/28 mg 群	20.2 ± 5.31 (16)	22.6 ± 5.97 (16)	2.5 ± 0.89

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差。欠測値は多重補完法により代入し、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の年齢、ベースライン時の血漿 NF-L 値（対数変換）及びベースライン時の RULM 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルにより算出。

機構は、日本人 SMA 患者に対しても本薬 50/28 mg 投与の有効性は期待できるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SM203 試験パート B において日本人 SMA 患者が組み入れられなかった。地域別（アジア、アジア以外）の治験薬投与開始 302 日目の CHOP INTEND 合計スコア又は HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量を比較した結果は表 26 のとおりであり、乳児型 SMA 患者の CHOP INTEND 合計スコア、遅発型 SMA 患者の HFMSE 合計スコアのいずれにおいても有効性に大きな差異は認められなかった。

表 26 SM203 試験の地域別における乳児型 SMA 患者又は遅発型 SMA 患者の治験薬投与開始 302 日目の CHOP INTEND 合計スコア又は HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

	乳児型 SMA 患者		遅発型 SMA 患者	
	CHOP INTEND 合計スコアの変化量		HFMSE 合計スコアの変化量	
	12/12 mg 群	50/28 mg 群	12/12 mg 群	50/28 mg 群
アジア	17.0 ± 5.18 (8)	17.5 ± 2.91 (20)	2.8 ± 1.08 (4)	3.2 ± 1.08 (4)
アジア以外	23.2 ± 2.65 (17)	21.0 ± 1.85 (30)	1.2 ± 2.25 (4)	3.7 ± 1.22 (12)

最小二乗平均値 ± 標準誤差

欠測値は多重補完法により代入され、以下のとおり算出された。

CHOP INTEND 合計スコア：CHOP INTEND 合計スコアの変化量を応答変数、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時の CHOP INTEND 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルにより算出。

HFMSE 合計スコア：HFMSE 合計スコアの変化量を応答変数、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の年齢、ベースライン時の血漿 NF-L 値（対数変換）及びベースライン時の HFMSE 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルにより算出。

また、SM203 試験パート C において日本人 SMA 患者 6 例（乳児型 1 例及び遅発型 5 例）が組み入れられ、SM302 試験でも引き続き継続して投与されたことから、日本人 SMA 患者の HFMSE 合計スコアの推移を確認した。その結果は表 27 のとおりであり、日本人 SMA 患者と外国人 SMA 患者で推移に大きな差異は認められておらず、日本人 SMA 患者 3 例（被験者番号：A、D、F）では HFMSE 合計スコアが試験期間を通じて概ね改善又は維持され、残りの日本人 SMA 患者 3 例（被験者番号：B、C、E）では、HFMSE 合計スコアの低下が認められたものの、当該被験者はいずれも試験期間中に側弯症に対する脊椎手術を受けており、その影響により、HFMSE 合計スコアの低下が認められたものと考えられた。

表 27 SM203 試験パート C 及び SM302 試験の個々の日本人 SMA 患者における
HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

被験者 番号	病型	ベースラ イン ^{a)}	ベースラインからの変化量								
			121 日目	241 日目	302 日目	361 日目 ^{b)}	481 日目	601 日目	721 日目	841 日目	961 日目
A	乳児型	5	5	1	9	3	3	8	14	3	3
B	遅発型	18	0	0	0	0	1	-7 ^{c)}	-7	-9	-7
C	遅発型	17	-3	1	0	-1	-10 ^{c)}	-12	-9	-9	-9
D	遅発型	20	2	4	2	-3	3	0	5	1	4
E	遅発型	27	0	3	1	-1	-12 ^{c)}	-9	-6	-7	-8
F	遅発型	45	-3	-1	-1	4	-3	2	0	-2	-2

a) SM203 試験の投与開始 1 日目

b) SM302 試験の投与開始 1 日目

c) 側弯症に対する脊椎手術後

以上より、本薬 50/28 mg 投与の有効性について、SM203 試験パート B の結果において地域別で大きな差は認められておらず、SM203 試験パート C の結果において、国内外差は認められていないことを踏まえると、日本人 SMA 患者に対しても本薬 50/28 mg 投与の有効性は期待できると考える。

機構は、SMA 患者に対する本薬 50/28 mg 投与の有効性について、以下のように考える。

乳児型 SMA 患者に対する本薬 50/28 mg 投与の有効性の評価に際し、SM203 試験パート B の 50/28 mg 群と CS3B 試験のシャム処置群の被験者背景について、マッチング実施後も一部被験者背景には違いが認められており、比較可能性の観点から十分に担保されているとみなすことは難しい。しかしながら、SM203 試験パート B の主要評価項目である治験薬投与開始 183 日目の CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量は、マッチングした CS3B 試験のシャム処置群では悪化傾向であるのに対し、50/28 mg 群では改善傾向にあり、12/12 mg 群も含めて改善傾向の結果が得られていること（表 12）も踏まえると、本薬 50/28 mg の有効性について、SM203 試験パート B の 50/28 mg 群とマッチングした CS3B 試験のシャム処置群との比較から一定の評価は可能と考える。以上を踏まえた上で、SM203 試験パート B の主要解析である死亡例を考慮した主要評価項目（治験薬投与開始 183 日目の CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量）の順位スコアの結果において、50/28 mg 群とマッチングした CS3B 試験のシャム処置群との間に統計学的な有意差が認められたこと等から、本薬 50/28 mg 投与の有効性は示されていると判断する。また、SM203 試験パート B 及び C、並びに SM302 試験における本薬 50/28 mg 投与の有効性の結果において特段の民族差は認められていないこと等を踏まえると、外国人 SMA 患者と同様に日本人 SMA 患者に対しても本薬 50/28 mg 投与の有効性は期待できると判断する。

本薬 12 mg 投与に対する本薬 50/28 mg 投与の有効性について、SM203 試験パート B は、実施可能性の観点を踏まえ、用量間の比較は統計学的に十分な検出力を担保して計画、実施されていないことから、50/28 mg 群と 12/12 mg 群との間で有効性を比較評価するには一定の限界がある（7.R.1 参照）。また、申請者の説明のとおり、SM203 試験パート B に組み入れられた乳児型 SMA 患者は、計画時点で想定されていた患者集団より重症度が高い患者であったこと等が試験結果に影響し、PK/PD 解析に基づき想定していた用量間の群間差が認められなかった可能性はある。しかしながら、これらが用量間での CHOP INTEND 合計スコアによる有効性評価にどの程度影響を及ぼしたかは明確にはなっていない。したがって、実施された臨床試験成績から、本薬 12 mg 投与と比較して本薬 50/28 mg 投与で有効性が明らかに上回る等の結果が得られたとまでは言えない。一方で、SM203 試験のパート B 及び SM302 試験治験薬投与開始 1 日目までの統合解析における乳児型 SMA 患者の死亡又は永続的換気までの期間及び全生存期間について、12/12 mg 群よりも 50/28 mg 群で延長する傾向が認められており、また、SM203 試験のパー

ト B における乳児型 SMA 患者で設定されていた運動機能を評価する指標である HINE-2 合計スコアにおいても 12/12 mg 群と比較して 50/28 mg 群でより改善する傾向が認められている。

さらに、遅発型 SMA 患者においても、乳児型 SMA 患者と同様に HFMSE 合計スコア等の運動機能を評価する指標等で 12/12 mg 群よりも 50/28 mg 群でより改善する傾向が認められている。これらの SM203 試験のパート B の結果等を踏まえると、乳児型及び遅発型のいずれの病型の SMA 患者においても本薬 12 mg 投与よりも本薬 50/28 mg 投与に一定程度の高い有効性は期待できる。

以上に加え、本薬 50/28 mg 投与と本薬 12 mg 投与の安全性プロファイルに大きな差異はないこと (7.R.3 参照) や、SMA による脊髄前角運動神経細胞の変性及び消失は不可逆的であり、特に早期発症の SMA では生後早期から急速に進行するため、治療開始が遅れるほど薬剤の有効性は低下すると考えられており、SMA の早期診断及び早期治療が最重要と考えられていること (J Clin Invest 2018; 128: 3219-27、新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップ指針) 等を総合的に勘案すると、SMA 治療においてより高い有効性が期待できる本薬 50/28 mg の投与機会を医療現場に提供することに一定の意義はあると判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、本薬 50/28 mg 投与と本薬 12 mg 投与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。

SM203 試験パート B において、乳児型 SMA 患者、遅発型 SMA 患者いずれにおいても、12/12 mg 群と比較して 50/28 mg 群で、特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められておらず、重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった (表 14)。また、発現した重篤な有害事象の多くは、因果関係が否定され、临床上大きな問題となる新たなリスクは認められなかった (表 15)。さらに、乳児型 SMA 患者に対する本薬投与時の有害事象の発現状況について、SM203 試験パート B の成績と CS3B 試験¹⁹⁾成績を比較した結果は表 28、遅発型 SMA 患者に対する本薬投与時の有害事象の発現状況について、SM203 試験パート B の成績と CS4 試験²⁷⁾成績を比較した結果は表 29 のとおりであり、本薬 50/28 mg 投与と本薬 12 mg 投与で有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。

27) 遅発型 SMA 患者を対象に実施した 12 mg 製剤の国際共同第Ⅲ相試験。主な選択基準は、遺伝子検査により SMN1 遺伝子の欠失又は変異が確認され、自力での座位保持は可能であるが、歩行が達成できない、HFMSE 合計スコアが 10 以上 54 以下の生後 6 カ月超で SMA の臨床徴候及び症状が発現した 2~12 歳の SMA 患者とされた。用法・用量は、シヤム処置又は日齢に応じた本薬 12 mg 相当量を治験薬投与開始 1、29、85 及び 274 日目に髄腔内投与された。

表 28 乳児型 SMA 患者を対象とした SM203 試験パート B 及び CS3B 試験における有害事象の発現状況

	CS3B 試験		SM203 試験パート B	
	シヤム処置群	12/12mg 群	12/12mg 群	50/28mg 群
評価例数	41	80	25	50
すべての有害事象	40 (97.6)	77 (96.3)	22 (88.8)	45 (90.0)
死亡	16 (39.0)	13 (16.3)	6 (24.0)	10 (20.0)
重篤な有害事象	39 (95.1)	61 (76.3)	18 (72.0)	30 (60.0)
投与中止に至った有害事象	16 (39.0)	13 (16.3)	0	0
いずれかの群で 20%以上認められた SOC 別の有害事象				
感染症および寄生虫症	31 (75.6)	65 (81.3)	18 (72.0)	36 (72.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (87.8)	61 (76.3)	12 (48.0)	23 (46.0)
胃腸障害	26 (63.4)	53 (66.3)	5 (20.0)	15 (30.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (68.3)	50 (62.5)	6 (24.0)	14 (28.0)
皮膚および皮下組織障害	15 (36.6)	23 (28.8)	3 (12.0)	10 (20.0)
代謝および栄養障害	11 (26.8)	13 (16.3)	5 (20.0)	9 (18.0)
臨床検査	14 (34.1)	21 (26.3)	5 (20.0)	8 (16.0)
傷害、中毒および処置合併症	10 (24.4)	17 (21.3)	2 (8.0)	8 (16.0)
心臓障害	12 (29.3)	16 (20.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
血液およびリンパ系障害	3 (7.3)	1 (1.3)	6 (24.0)	4 (8.0)

発現例数（発現割合（%））

表 29 遅発型 SMA 患者を対象とした SM203 試験パート B 及び CS4 試験における有害事象の発現状況

	CS4 試験		SM203 試験パート B	
	シヤム処置群	12/12mg 群	12/12mg 群	50/28mg 群
評価例数	42	84	8	16
すべての有害事象	42 (100.0)	78 (92.9)	7 (87.5)	14 (87.5)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	12 (28.6)	14 (16.7)	4 (50.0)	2 (12.5)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
いずれかの群で 20%以上認められた SOC 別の有害事象				
感染症および寄生虫症	35 (83.3)	63 (75.0)	5 (62.5)	10 (62.5)
傷害、中毒および処置合併症	5 (11.9)	26 (31.0)	3 (37.5)	7 (43.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (40.5)	37 (44.0)	3 (37.5)	4 (25.0)
胃腸障害	17 (40.5)	35 (41.7)	1 (12.5)	4 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	13 (31.0)	30 (35.7)	1 (12.5)	2 (12.5)
神経系障害	7 (16.7)	30 (35.7)	0	2 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (45.2)	38 (45.2)	0	1 (6.3)

発現例数（発現割合（%））

本薬長期投与時の臨床試験成績を含めた本薬 50/28 mg 投与時の併合集団²⁸⁾と本薬 12 mg 以下投与時の併合集団²⁹⁾の有害事象の発現状況を比較した結果は表 30 のとおりであり、本薬 12 mg 以下投与時の併合集団と比較して、本薬 50/28 mg 投与時の併合集団で有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。なお、SM302 試験において長期投与により有害事象の発現割合が増加する傾向や、特定の有害事象が認められる傾向は認められなかった。

28) SM203 試験及び SM302 試験において本薬 28 mg 及び本薬 50 mg を投与された、すべての SMA 被験者を併合した集団

29) これまでに実施された本薬のすべての臨床試験において本薬 12 mg 以下を投与された、すべての SMA 被験者を併合した集団

表 30 本薬 50/28 mg 投与時の併合集団と本薬 12 mg 以下投与時の併合集団の有害事象の発現状況

	12 mg 以下投与集団	50/28mg 投与集団
評価例数	385	128
すべての有害事象	381 (99.0)	117 (91.4)
死亡	40 (10.4)	14 (10.9)
重篤な有害事象	273 (70.9)	62 (48.4)
投与中止に至った有害事象	42 (10.9)	14 (10.9)
いずれかの集団で 20%以上認められた SOC 別の有害事象		
感染症および寄生虫症	345 (89.6)	88 (68.8)
傷害、中毒および処置合併症	264 (68.6)	55 (43.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	286 (74.3)	45 (35.2)
胃腸障害	274 (71.2)	42 (32.8)
筋骨格系および結合組織障害	277 (71.9)	40 (31.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	273 (70.9)	38 (29.7)
神経系障害	187 (48.6)	24 (18.8)
臨床検査	163 (42.3)	21 (16.4)
代謝および栄養障害	127 (33.0)	18 (14.1)
皮膚および皮下組織障害	170 (44.2)	17 (13.3)

発現例数（発現割合（%））

日本人 SMA 患者に対する本薬 50/28 mg 投与の安全性について、日本人 SMA 患者が組み入れられた SM203 試験パート C 及び SM302 試験において、死亡は認められず、重篤な有害事象として、肺炎・脱水（乳児型 SMA 患者 1 例）、胃腸炎・アセトン血性嘔吐症、転倒・大腿骨骨折、急性呼吸不全・頭痛（遅発型 SMA 患者各 1 例）に認められたものの、いずれの事象も本薬との因果関係は否定されており、また、日本人 SMA 患者において特有の有害事象が発現する傾向は認められなかった。

機構は、乳児型 SMA 患者を対象とした SM203 試験パート B において発現した誤嚥性肺炎の重篤な有害事象が、12/12 mg 群では 1/25 例に認められたのに対し、50/28 mg 群では 7/50 例に認められたことを踏まえ、本薬投与時における誤嚥性肺炎のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SM203試験パートBにおいて重篤な有害事象として発現した誤嚥性肺炎について、50/28 mg群、12/12 mg群のいずれの事象も本薬との因果関係は否定され（表15）、転帰は回復であり、当該事象が発現したそれぞれの臨床経過等を踏まえると、本薬との因果関係が疑われる事象はなかった。ただし、マッチングしたCS3B試験のシャム処置群では当該事象の発現は1/20例（5.0%）であり、曝露時間で調整した解析を実施した結果、マッチングしたCS3B試験のシャム処置群と比較して、SM203試験パートBの50/28 mg群において発現割合が高い傾向が認められていることを踏まえ、誤嚥性肺炎については、市販後において、引き続き発現状況を注視することとする。

機構は、以下のように考える。

SM203 試験及び SM302 試験の有害事象の発現状況において、SM203 試験のパート B の 50/28 mg 群で誤嚥性肺炎の発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれも本薬との因果関係は否定されている。誤嚥性肺炎は重大な転帰に至る可能性がある事象であることから、本薬 50/28 mg 投与、本薬 12 mg 投与のいずれであっても、市販後に誤嚥性肺炎の発現状況を注視し、引き続き情報収集することは重要である。その上で、SM203 試験及び SM302 試験における有害事象の発現状況等を踏まえると、本薬 50/28 mg 投与と本薬 12 mg 投与の安全性プロファイルに大きな差異はなく、本薬 12 mg 投与と比較して、本薬 50/28 mg 投与において、新たに臨床上大きな問題となる事象は認められていない。以上を踏まえると、既承認の 12mg 製剤と同様の安全対策の下で、50/28 mg 製剤の安全性は管理可能と判断する。

7.R.4 効能・効果、臨床的位置付け及び投与対象について

7.R.4.1 50/28 mg 製剤の効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、SM203 試験成績等を踏まえた上で、50/28 mg 製剤の申請時効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SM203 試験パート B の結果において、主要評価項目で乳児型 SMA 患者に対する本薬 50/28 mg 投与の有効性が示され、また、乳児型 SMA 患者、遅発型 SMA 患者のいずれに対しても、本薬 12 mg 投与と比較して本薬 50/28 mg 投与においてより高い有効性が期待でき（7.R.2 参照）、本薬 50/28 mg 投与と本薬 12 mg 投与で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった（7.R.3 参照）。以上の結果等を踏まえると、50/28 mg 製剤の臨床試験の投与対象とされた乳児型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者に加え、臨床所見発現前の SMA 患者においても同様の有効性が期待でき、すべての SMA 患者に対して 50/28 mg 製剤を投与できるようにすることは臨床的に意義があると考えられることから、50/28 mg 製剤の効能・効果を「脊髄性筋萎縮症」とすることは適切と考える。

機構は、50/28 mg 製剤と 12 mg 製剤の使い分けを含め、50/28 mg 製剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SM203 試験パート B において、SMA に対して未治療の乳児型 SMA 患者及び遅発型 SMA 患者で、本薬 12 mg 投与時よりも本薬 50/28mg 投与時でより高い有効性が期待できる結果が得られたことから、未治療の SMA 患者においては、本薬 50/28mg 投与が推奨される。また、SM203 試験パート C に主に組み入れられた遅発型 SMA 患者において、本薬 12 mg 投与中の SMA 患者を対象に本薬 50/28 mg に切り替えて投与した結果、HFMSE 合計スコア¹⁷⁾のベースラインからの変化量は、改善又は維持する傾向が認められ（表 16）、RULM 合計スコア²³⁾においても同様の傾向が認められた。さらに、歩行可能な遅発型 SMA 患者と歩行不能の SMA 患者別における HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量について、SM302 試験で継続投与された結果も含めて確認した結果は、表 31 のとおりであった。

表 31 SM203 試験パート C 及び SM302 試験の SMA 患者における HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

		ベース ライン ^{a)}	ベースラインからの変化量						
			121 日目	241 日目	302 日目	361 日目 ^{b)}	481 日目	601 日目	721 日目
18 歳 未満	歩行 可能	48, 49 ^{c)} (2)	-4, -1 ^{c)} (2)	-5, -1 ^{c)} (2)	-5, -1 ^{c)} (2)	-4, -3 ^{c)} (2)	3, 3 ^{c)} (2)	-5, 4 ^{c)} (2)	-7, 4 ^{c)} (2)
	歩行 不能	23.4 ± 15.13 (13)	0.2 ± 2.12 (13)	1.3 ± 2.56 (13)	1.6 ± 3.91 (13)	0.5 ± 3.02 (13)	-0.5 ± 5.49 (13)	-1.2 ± 5.90 (13)	-0.2 ± 6.58 (13)
18 歳 以上	歩行 可能	48.5 ± 8.65 (17)	0.8 ± 2.33 (17)	0.4 ± 2.26 (17)	1.6 ± 3.55 (17)	0.4 ± 3.30 (16)	1.1 ± 2.19 (15)	0.9 ± 2.29 (16)	0.4 ± 2.70 (7)
	歩行 不能	18.3 ± 11.45 (6)	2.3 ± 3.20 (6)	4.0 ± 4.05 (6)	4.5 ± 4.55 (6)	4.2 ± 3.76 (6)	3.8 ± 3.66 (6)	2.3 ± 2.88 (6)	0.3 ± 1.53 (3)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) SM203 試験の投与開始 1 日目

b) SM302 試験の投与開始 1 日目

c) 2 例の個別値

本薬 12 mg を 1 年以上（中央値 3.9 年）投与されている歩行可能な SMA 患者、歩行不能な SMA 患者のいずれにおいても HFMSE 合計スコアが維持又は改善する傾向が認められ、ベースライン値が最も低く、改善の余地が大きかった 18 歳以上の歩行不能な被験者において、比較的大きく改善する傾向が認められた。16 歳以上の SMA 患者を対象とした本薬 12 mg を長期投与したときの臨床試験において、本薬投与後の HFMSE 合計スコアは改善した一方で、異なる非盲検試験同士の比較であり、結果解釈には留

意する必要があるものの、投与開始 14 カ月後にはその効果はプラトーに達した旨の報告があること（Lancet Reg Health Eur 2024; 39: 100862）等を踏まえると、既に本薬 12 mg 投与中のすべての SMA 患者においても、本薬 50/28 mg に切り替えて投与することが推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

SMA 患者に対する本薬 50/28 mg 投与の有効性は、SM203 試験パート B の成績等により示されており、SMA 治療において本薬 12 mg 投与と比較して一定程度高い有効性が期待でき、本薬 50/28 mg 投与と本薬 12 mg 投与の安全性に大きな差異はないこと等を踏まえると、すべての SMA 患者に本薬 50/28mg の投与機会を医療現場に提供することには一定の意義があると考えられる（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。したがって、50/28 mg 製剤の効能・効果を承認申請のとおり「脊髄性筋萎縮症」とすることは妥当と考える。

その上で、SMA による脊髄前角運動神経細胞の変性及び消失は不可逆的であり、特に早期発症の SMA では生後早期から急速に進行するため、治療開始が遅れるほど薬剤の有効性は低下すると考えられており、SMA の早期診断及び早期治療が最重要と考えられていること（J Clin Invest 2018; 128: 3219-27、新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップ指針）を踏まえると、SMA 治療の早期の段階から、一定程度の高い有効性が期待できる本薬 50/28mg を投与することは理解できる。一方で、SM203 試験パート B において、本薬 12 mg 投与に対する本薬 50/28 mg 投与の有効性について明らかに上回る結果等は示されておらず（7.R.2 参照）、投与量を本薬 12 mg から本薬 50/28 mg へ切り替えた場合の有効性についても、非盲検非対照である SM203 試験パート C で得られた結果から、本薬 50/28 mg に切り替えたときの有効性が明確に示されたと判断するには限界がある。以上の臨床試験成績に加え、遅発型 SMA 患者においては、本薬維持投与時の投与間隔は、本薬 12 mg 投与では 6 カ月間隔であるのに対し、本薬 50/28 mg 投与では 4 カ月間隔となり、本薬の投与頻度が増加すること等も考慮する必要がある。以上より、本薬の投与にあたっては、一律に本薬 50/28 mg の投与を推奨するのではなく、医師が SM203 試験等の臨床成績を熟知し、本薬 50/28 mg 投与時及び本薬 12 mg 投与時における、有効性及び安全性をいずれも十分に理解するとともに、SMA 患者の臨床症状や SMA の疾患背景（病型、SMN2 コピー数）、SMA に対する治療状況・経過等を踏まえ、患者及びその家族に説明・協議した上で投与間隔も考慮しつつ患者ごとに用量を医師が選択できるようにすることが適切と考える。以上の機構の判断については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2 臨床所見発現前の SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の SMA 患者に対する本薬の投与について

機構は、12 mg 製剤の添付文書において、臨床所見発現前の SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の SMA 患者は臨床所見発現前に本薬を投与しないよう注意喚起されていることを踏まえ、50/28 mg 製剤において当該患者へ投与することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

12 mg 製剤の「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」の効能・効果を追加する一部変更承認申請時において、臨床所見発現前の SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の SMA 患者を対象とした本薬の臨床試験は実施しておらず、2022 年時点においては、当該患者に対して治療を行うことの臨床的意義が明確ではなかったこと等から、臨床所見発現前には本薬を投与せず、臨床所見発現後に患者の状態に応じて医師が本薬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と判断された（令和 4 年 2 月 15 日付けスピナラザ随注 12 mg 審査報告書）。しかしながら、2023 年

6 月に改訂された新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップ指針において、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 以上の *SMA* 患者に対する臨床所見発現前治療の有益性を示すエビデンスが蓄積され、本邦においても、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上の *SMA* 患者に対する臨床所見発現前の治療の実施を肯定する意見が多く、いつ発症するかわからない状況での診察、検査を継続する患者及び家族の肉体的、精神的な負担を考慮し、無治療で経過観察する方針もあることも含めて情報提供を行い、治療実施について家族と十分に話し合った上で決定すべきとされている。本邦における他の *SMA* 治療薬であるリスジプラム製剤及びオナセムノゲン アベパルボベグ製剤では、いずれも *SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上の *SMA* 患者に対して投与が許容されていることを踏まえると、本薬においても、添付文書で、無治療経過観察の選択肢についても十分検討し、本薬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旨を注意喚起した上で、臨床所見発現前の *SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 以上の *SMA* 患者に対して投与を許容することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

12 mg 製剤の「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」の効能・効果を追加する一部変更承認申請を審査した 2022 年時点においては、当該患者に対して治療を行うことの臨床的意義が明確ではなかったこと等から、*SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 以上の *SMA* 患者については臨床所見発現前には本薬を投与せず、臨床所見発現後に患者の状態に応じて医師が本薬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と判断した（令和 4 年 2 月 15 日付けスピナザ髄注 12 mg 審査報告書）。現時点においても、当該 *SMA* 患者に対する臨床所見発現前の治療方針は確立していないものの、臨床所見発現前から治療的介入を行う意義を示唆する知見が報告されており、2023 年 6 月に改訂された新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップ指針では、治療方針の選択肢として無治療での経過観察と薬剤による治療のいずれかが取り得ることが示されている。以上の状況等を踏まえ、12 mg 製剤及び 50/28 mg 製剤のいずれにおいても、添付文書で、無治療経過観察の選択肢についても十分検討し、本薬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旨を注意喚起した上で、臨床所見発現前の *SMN2* 遺伝子のコピー数が 4 以上の *SMA* 患者に対する治療の選択肢を提供することは妥当と考える。以上の機構の判断については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、50/28 mg 製剤の申請時用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

母集団薬物動態解析を用いたシミュレーションにより、負荷投与として、本薬 50 mg を 2 週間間隔で 2 回髄腔内投与後、維持投与として、本薬 28 mg を 4 カ月間間隔で髄腔内投与することで、投与後早期から定常状態における CSF 中ヌシネルセン濃度を高濃度（約 12 ng/mL）に維持できると推定されたことを踏まえ、乳児型 *SMA* 患者及び遅発型 *SMA* 患者を対象に当該用法・用量による SM203 試験パート B 等の臨床試験を実施した結果、有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性について临床上大きな問題は認められなかった（7.R.3 参照）。

以上より、申請時用法・用量を以下のとおり整備した上で、実施した臨床試験に基づき用法・用量を設定することは適切と考える。

[変更後の用法・用量（案）]

通常、ヌシネルセンとして、初回及び初回投与 2 週間後に 50 mg を投与し、以降 4 カ月の間隔で 28 mg の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。

機構は、50/28 mg 製剤の用法・用量について、SM203 試験及び SM302 試験で規定された用法・用量に基づき、提示された変更後の用法・用量案とすることは妥当と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

7.R.3 項のとおり、現時点で得られている本薬の臨床試験成績等から、SMA 患者に対して 50/28 mg 製剤を投与する際、既承認の 12 mg 製剤投与と比較して、臨床上大きな問題となる新たなリスクは認められていない。したがって、製造販売後調査等による追加の医薬品安全性監視活動が必要となるような特段の懸念となる事象は認められていないことを踏まえると、日本人 SMA 患者に対する 50/28 mg 製剤の安全性等は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することで管理可能であり、新たなリスクが認められた場合に追加の医薬品安全性監視活動の要否を検討することとする。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている本薬の臨床試験成績等から、SMA 患者に対して 50/28 mg 製剤を投与する際、既承認の 12 mg 製剤投与と比較して、臨床上大きな問題となる新たなリスクは認められていないこと（7.R.3 参照）を踏まえると、日本人 SMA 患者に対する 50/28 mg 製剤投与の安全性等について、現時点で通常の医薬品安全性監視活動下で収集することは妥当と判断する。ただし、当該活動において新たなリスクが認められた場合に、必要に応じて製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討することが重要と判断する。

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

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の SMA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、SMA における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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 7 年 8 月 7 日

申請品目

[販 売 名] スピンラザ髄注 28 mg、同髄注 50 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 7 年 2 月 28 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した 50/28 mg 製剤の安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 50/28 mg 製剤の有効性、効能・効果、臨床的位置付け及び投与対象について

1.1.1 50/28 mg 製剤の有効性、効能・効果及び臨床的位置付けについて

50/28 mg 製剤の有効性、効能・効果及び臨床的位置付けについて、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 本薬 50/28 mg 投与の有効性について」及び「7.R.4.1 50/28 mg 製剤の効能・効果及び臨床的位置付けについて」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- SM203 試験パート B の乳児型 SMA 患者で、死亡例を考慮した主要評価項目(治験薬投与開始 183 日目の CHOP INTEND 合計スコアのベースラインからの変化量)の順位スコアにおいて、SM203 試験パート B の 50/28 mg 群とマッチングさせた CS3B 試験のシャム処置群との間に統計学的な有意差が認められていることから、本薬 50/28 mg 投与の有効性は認められていると考える。一方、SM203 試験パート B の 50/28 mg 群と 12/12 mg 群との有効性の差については検証されているとは言えないものの、SM203 試験パート B 及び SM302 試験治験薬投与開始 1 日目までの統合解析における死亡又は永続的換気までの期間について、イベントの発現割合が 12/12 mg 群より 50/28 mg 群の方がやや小さいこと(表 24)等から、本薬 50/28 mg 投与と本薬 12 mg 投与は少なくとも同程度の効果があることは示唆されており、本薬 50/28 mg 投与に何らかの臨床的な有用性があるのであれば、医療現場に提供する意義はあると考える。
- SMA は希少疾患であることを踏まえると、有効性について、本薬 12 mg 投与に対する本薬 50/28 mg 投与の優越性を検証する臨床試験を実施することは困難であり、本薬 50/28 mg 投与と本薬 12 mg 投与の有効性のデータを記述的に比較して評価することとなったことはやむを得なかったと考える。

その上で、脊髄前角運動神経細胞は消失後に再生しないことや、本薬 12 mg 投与において一定の有効性があることを踏まえると、本薬 12 mg 投与に対する本薬 50/28 mg 投与による有効性の向上は小さいと考えるものの、7.R.2 項で示された有効性の結果を踏まえると、本薬 12 mg 投与よりも本薬 50/28 mg 投与に一定程度の高い有効性は期待できるとの機構の判断を支持する。

- 本薬 50/28 mg 投与と本薬 12 mg 投与の安全性に大きな差異はなく、SMA では早期診断・早期治療が重要であることから、少しでも有効性の高い本薬 50/28 mg 投与を治療選択肢とすることは適切であり、50/28 mg 製剤の効能・効果を「脊髄性筋萎縮症」とすることは妥当と考える。一方、SM203 試験パート B において、50/28 mg 群の有効性は 12 mg 群を明らかに上回る結果は示されておらず、非盲検非対照である SM203 試験パート C で得られた結果において本薬 12 mg から本薬 50/28 mg へ切り替えた場合の有効性についても明確に示されたと判断するには限界がある。これに加え、遅発型 SMA では本薬維持投与時の投与間隔は、本薬 50/28 mg 投与では本薬 12 mg 投与よりも短縮されること等も踏まえると、本薬 50/28 mg 投与を一律に推奨するのではなく、臨床症状、病型、SMN2 遺伝子コピー数、患者・家族との協議結果等に基づき、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した医師がいずれかの用量を選択できるようにするとの機構の判断は妥当と考える。医師が用量の選択をする上では、添付文書等において、SM203 試験成績等を適切に情報提供することが重要である。

1.1.2 臨床所見発現前の SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の SMA 患者に対する本薬の投与について

臨床所見発現前の SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の SMA 患者に対する本薬の投与について、専門委員より以下の意見が示され、「7.R.4.2 臨床所見発現前の SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の SMA 患者に対する本薬の投与について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 髄腔内投与は患者に対して身体的、精神的な観点等から負担が大きく、将来臨床症状が発現する可能性が低い SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の SMA 患者に対して、安易に本薬を投与することは避けるべきと考える。しかしながら、SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の SMA 患者の臨床症状発現時期は個人差があること等を踏まえると、無治療で経過観察するという選択肢を患者及びその家族に提示し、本薬による治療の必要性を慎重に検討した上で患者ごとに判断することは妥当と考える。

1.1.1 及び 1.1.2 項における専門協議での議論を踏まえ、機構は、本薬の添付文書の効能・効果に関連する注意及び用法・用量に関連する注意の項において以下のとおり注意喚起した上で、添付文書の臨床成績の項において SM203 試験パート B の臨床成績を情報提供することが適切と判断し、その旨を申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

〔効能・効果に関連する注意〕

SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の臨床所見が発現する前の患者については、無治療経過観察の選択肢についても十分検討し、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。

〔用法・用量に関連する注意〕

本剤の用法・用量の選択に当たっては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、1 回 50 mg/28 mg 投与時及び 1 回 12 mg 相当量投与時における、有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の状態に応じて判断すること。なお、SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の臨床所見が発現する前の患者においては、投与の必要性を慎重に検討の上で、本剤の用法・用量を選択すること。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 32 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
水頭症	- 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 カ月以内に治療を開始した患者への投与 - QT 延長 - SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の患者への投与 - 腎機能障害患者への投与 - 誤嚥性肺炎	- 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 - SMN2 遺伝子以外の遺伝子との相互作用に起因して生じる有害事象（早発卵巣不全、男性及び女性の不妊）
有効性に関する検討事項		
- 長期投与した場合の有効性、生命予後への影響 - SMN2 遺伝子のコピー数が 1 又は 4 以上の患者への投与 - 疾患が進行した患者における有効性 - 永続的換気導入を行った患者における有効性 - 生後 20 カ月より後に発症した患者		

（下線部追加）

表 33 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
市販直後調査	- 医療従事者向け情報提供資料の作成と配布 - 市販直後調査による情報提供

（本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 9 年 7 月 2 日まで）と設定する。

[効能・効果]

脊髄性筋萎縮症

[用法・用量]

通常、ヌシネルセンとして、初回及び初回投与 2 週間後に 50 mg を投与し、以降 4 カ月の間隔で 28 mg の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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
CHOP INTEND	Children's hospital of philadelphia infant test of neuromuscular disorders	フィラデルフィア小児病院乳児神経筋疾患検査
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease	SARS コロナウイルスによる感染症
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
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded	拡大 Hammersmith 運動機能評価スケール
HINE	Hammersmith infant neurological examination	Hammersmith 乳児神経学的検査
ITT	Intention-to-Treat	—
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
NF-L	Neurofilament light chain	ニューロフィラメント軽鎖
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
RULM	Revised upper limb module	上肢機能モジュール改訂版
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
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
CS3B 試験	—	ISIS 396443-CS3B 試験
CS4 試験	—	ISIS 396443-CS4 試験
SM203 試験	—	232SM203 試験
SM302 試験	—	232SM302 試験
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	ヌシネルセンナトリウム
12 mg 製剤	—	スピンラザ髄注 12 mg
50/28 mg 製剤	—	スピンラザ髄注 28 mg、同髄注 50 mg