

2.5 臨床に関する概括評価

目 次

目 次 1

表のリスト.....	3
図のリスト.....	3
略号一覧 4	
1. 製品開発の根拠.....	6
1.1. 治療対象疾患の背景情報.....	6
1.1.1. 概観.....	6
1.1.1.1. 病態生理.....	7
1.1.1.2. AVXS-101 の記述.....	10
1.1.2. 臨床開発.....	11
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	23
3. 臨床薬理に関する概括評価.....	24
4. 有効性の概括評価.....	26
4.1. CL-101 試験.....	29
4.2. LT-001 試験.....	34
4.3. CL-303 試験.....	34
4.4. CL-304 試験.....	35
4.5. CL-102 試験.....	35
4.6. 承認申請後に得られた最新の有効性データ.....	36
5. 安全性の概括評価.....	39
5.1. CL-101 試験.....	40
5.2. LT-001 試験.....	42
5.3. CL-303 試験.....	43
5.4. CL-304 試験.....	45
5.5. CL-102 試験.....	47
5.6. 複数の試験から得られたデータの解析報告.....	48
5.6.1. CL-101 試験, CL-303 試験, 及び CL-304 試験.....	48
5.6.2. 発現したすべての有害事象.....	48
5.6.3. 副作用の全体プロファイル.....	49

5.7.	妊娠，出産，及び授乳.....	50
5.8.	承認申請後に得られた最新の安全性データ.....	50
6.	ベネフィットとリスクに関する結論.....	53
6.1.	治療の状況.....	53
6.1.1.	疾患又は症状.....	53
6.1.2.	現在の治療法.....	53
6.2.	ベネフィット.....	54
6.2.1.	臨床的な症状発症後の SMA 患者に対する投与.....	55
6.2.1.1.	CL-101 試験.....	55
6.2.1.2.	LT-001 試験.....	56
6.2.2.	臨床的な症状発症前の SMA 患者に対する投与.....	56
6.3.	リスク.....	57
6.3.1.	トランスアミナーゼ上昇.....	57
6.3.2.	一過性の血小板減少症.....	57
6.3.3.	心臓関連有害事象.....	58
6.3.4.	AAV9 抗体陽性患者への投与.....	58
6.4.	ベネフィット・リスク評価.....	58
7.	参考文献一覧.....	60
7.1.	参考文献一覧（1～3，6章）.....	60
7.2.	参考文献一覧（4，5章）.....	63

表のリスト

表 1	SMA の分類	7
表 2:	SMA 患者の生存率	9
表 3	本申請に含まれる臨床試験の概要	12
表 4	本申請時点で計画されている AVXS-101 の臨床試験	18
表 5	AVXS-101 の臨床試験で発現した副作用	49

図のリスト

図 1	AVXS-101 ベクターのコンストラクト	10
図 2:	13.6 ヶ月齢での生存率，自然経過での生存率 25%との比較（CL-101 試験）（ITT 解析対象集団）	30
図 3:	投与後 24 ヶ月後の生存率，自然経過での生存率 8%との比較（CL-101 試験）（ITT 解析対象集団）	31
図 4:	第 I 相（CL-101 試験）及び第 III 相（CL-303 試験）試験における投与後 1 ヶ月以上のデータを有する被験者での初期の CHOP-INTEND スコア	35

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

略号一覧

略語	定義
AAV	アデノ随伴ウイルス
AAV9	アデノ随伴ウイルスセロタイプ9
ACTIVE-mini	双方向ビデオ評価を介してキャプチャされた能力-mini
ADaM	解析データモデル
AE	有害事象
AESI	注目すべき有害事象
ASO	アンチセンスオリゴヌクレオチド
BiPAP	—
CDISC	臨床データ交換標準コンソーシアム
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders Score
CMAP	複合筋活動電位
CSF	脳脊髄液
CSR	治験総括報告書
CTCAE	有害事象共通用語規準
ddPCR	液滴デジタルポリメラーゼ連鎖反応
DILI	薬物性肝障害
DSMB	データ安全性監視委員会
ECAS	efficacy completer analysis set
ECG	心電図
EES	efficacy evaluable set
EIM	電気インピーダンス筋電図
EMA	欧州医薬品庁
EU	欧州連合
FAS	最大の解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
GMP	製造管理及び品質管理に関する基準
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded-
ICD-10	疾病及び関連保健問題の国際統計分類（第10回改訂版）
IQR	四分位範囲
IT	髄腔内
ITT	Intent-to-treat
IV	静脈内
LOCF	最終観測値の代入（LOCF）法
LS	最小二乗
Max	最大
Min	最小
mITT	modified intent-to-treat
MMRM	混合モデル反復測定

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

略語	定義
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
MUNE	運動単位数推定法
NA	該当せず
NAV	利用不可
NCH	Nationwide children's hospital
NIH	米国国立衛生研究所
NINDS	米国国立神経疾患脳卒中研究所
NIV	非侵襲的換気
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PI	治験責任医師
PNCR	小児神経筋肉の臨床研究
qPCR	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
SAP	統計解析計画
SDTM	臨床試験データセットの標準モデル
SMA	脊髄性筋萎縮症
SMN	生存運動ニューロン
SMN1	生存運動ニューロン1
SMN2	生存運動ニューロン2
SOC	器官別大分類
SS	安全性解析対象集団
TBD	未定
ULN	基準値上限
US	米国
USPI	米国添付文書
vg	ベクターゲノム
WHO	世界保健機関
WHO-MGRS	WHOの成長基準に関する多施設共同研究

1. 製品開発の根拠

1.1. 治療対象疾患の背景情報

1.1.1. 概観

脊髄性筋萎縮症（SMA）は常染色体劣性遺伝性の小児疾患であり，新生児 10,000 人中約 1 人が罹患し，そのうち約 45%～60%の症例が I 型 SMA である（1-3）。SMA は，遺伝性疾患による乳児死亡の主要な原因である（1, 4）。

SMA は脊髄運動ニューロンに影響を認める多様な遺伝子疾患群である（2, 5）。SMA は染色体 5q13 上の survival motor neuron 遺伝子 1（*SMN1*）の両アレル性変異によって生じるタイプ（5q SMA）が最も多い。これらの 5q SMA 症例のうち，95%が両アレル性欠失によるものであり，残りは他の染色体上の点変異を伴う半接合性欠失である。本書中の SMA は，この最も一般的なタイプ（5q SMA）を指す。ヒトでは 2 つの *SMN* 遺伝子が存在し，テロメア側の *SMN1* 及びセントロメア側の *SMN2* 遺伝子がある（6）。*SMN1* 遺伝子の転写によって運動ニューロンの生存に必要な SMN タンパクをコードする全長メッセンジャーRNA（mRNA）転写物が生じる（7）。*SMN2* 遺伝子は，840 位での C から T への置換を除き，*SMN1* 遺伝子と同一である。この置換により，*SMN2* 遺伝子の転写産物の大部分からエクソン 7 が選択的に排除される。その結果，産生する SMN タンパクは不完全で機能せず，完全長の機能的 SMN タンパクが産生する割合は低い（*SMN2* 遺伝子から産生されるタンパクの約 10%～15%）。

このように *SMN1* の両コピーが欠失又は変異しているため，SMN タンパクの発現量は減少する（8）。SMA 患者では正常に機能する *SMN1* 遺伝子が欠失しているため，SMN タンパク産生は *SMN2* 遺伝子に依存する。しかし，*SMN2* 遺伝子からは，運動ニューロンの生存のために機能する十分な SMN タンパクを効率的に産生することはできない（6）。*SMN2* のコピー数は通常の集団では 0～4 であり（9），コピー数が多いほど重症度が反比例して低くなる（10, 11）。*SMN1* 遺伝子は遍在的に発現しているため，運動ニューロンが最も影響を受ける要因は不明である。これまでの研究では，小胞体ストレスの選択的活性化が SMA における運動ニューロンの細胞死の根底にある可能性が示唆されている（5）。動物実験の結果から星状膠細胞，小膠細胞，感覚ニューロン，シュワン細胞及び血管内皮細胞等の他の細胞種も SMA の病態に関与すると考えられることが示唆されている（7, 12-14）。SMA の主な病態は脊髄運動ニューロンレベルでの神経変性であるが，心臓，肝臓，膵臓，及び腸を含む他臓器への影響を示唆した臨床報告もある。高血糖や低血糖を含む代謝障害も同様に報告されている（15）。

したがって，SMA は様々な臨床的閾値で神経回路網を侵すタンパクの欠乏が根本原因の運動ニューロン疾患であると考えられる（16）。SMN タンパクの欠乏は運動ニューロンの細胞死と直接相関する。運動ニューロンの消失は筋肉の強さと機能に二次的な影響をもたらす。筋肉の制御，強さ及び機能，嚥下及び呼吸の進行性の機能低下を生じ，最終的には死亡という最も重篤な結果に至る。SMA では近位筋への影響の方が大きく，上肢よりも下肢への影響の方が大きい（7）。

1.1.1.1. 病態生理

SMA の分類は、これまで発症年齢と達成される最高の運動機能に基づいて分類されてきた(17, 18)が、このような分類は胎児期に疾患症状を発症する極めて重症のタイプから、後年に非常に軽度の症状を発症するタイプまでの連続体であると考えられている(4, 11)。また、5qSMA が連続的な臨床スペクトルを有する1つの疾患である点が注目され、I型、II型又はIII型 SMA の中でも比較的重症な患者と軽症の患者が混在しており、その状態や医学的な処置にもかなり重複があることが認識されるようになった(表1)。

表1 SMA の分類

型	発症年齢		最高到達運動機能	平均余命	SMN2 遺伝子コピー数
0	Fetal		Nil	Days-Weeks	1
I	< 6 months	IA: Birth-2 weeks IB: < 3 months IC > 3 months	Never sits	< 2 years	1, 2, 3
II	6-18 months		Never walks	20-40 years	2, 3, 4
III	1.5-10 years	IIIA: < 3 years IIIB: > 3 years	Walks, regression	Normal	3, 4, 5
IV	> 35 years		Slow decline	Normal	4.5

SMN2 = survival motor neuron 2 gene.

太字= SMA の型を定義する主な SMN2 遺伝子のコピー数。他のコピー数は、その型の SMA で割合が低いことを表す。

Source : Adapted from Kolb 2011 (6)

遺伝子診断が一般的になる以前は 19 世紀の神経学者によって、発症年齢と達成された最高の運動機能マイルストーン（座る、歩く）に基づき、SMA の分類が定義されていた。20 世紀には 5q SMA が 1 つの疾患であり、その根底に 1 つの遺伝病因があることが明確となった。各分類の重症度の連続的なスペクトルは、歴史的に定義された分類間の重複として認識されている。たとえば重度 II 型 SMA 患者は、比較的軽度の I 型患者とほぼ同等の運動機能及び障害度になると考えられる(11)。

アレル性の SMA 分類間にみられる重症度の差は、主として SMN2 遺伝子コピー数に起因し、その他の遺伝的又は環境的要因の影響は軽微である。両アレル性 SMN1 欠失又は変異が認められ、SMN2 遺伝子コピー数が 3 以下で生まれた患者は、重症となる可能性が高く、治療しなければ歩行不能となる等、運動機能が著しく制限され、呼吸補助が必要となる呼吸器合併症や、痛みを伴うこともある拘縮や脊柱側弯症等の整形外科的合併症が起こるリスクが高く、平均余命が短縮する(19)。SMN1 遺伝子に両アレル性欠失又は変異があり、SMN2 遺伝子コピー数が 3 以下で生まれた乳児を生後 1 年以内のできるだけ早期に治療し、運動ニューロンを生存させるために、AVXS-101 の静脈内投与を行う。この治療法は、臨床的に有意な改善が得られる機会を提供すると期待される。SMA が不可逆的な運動ニューロンの変性や障害と最終的に関連していることから、該

当する表現型での重症度を考慮すれば、経過観察等の他の治療法は、医学的及び倫理的に正当化することが難しいと考えられる。

CL-101 試験では、有効性の評価を容易にするために臨床診断（生後3ヵ月までの症状発症）と遺伝子型を組み合わせた方法に基づいて、明確な「I型」SMAの均質な患者コホートに焦点を当てた。CL-101 試験の登録患者全例が、両アレル性 *SMN1* 遺伝子の欠失を有し、既知の *SMN2* 遺伝子の修飾因子はなく、*SMN2* 遺伝子コピーが2つのみであることが確認されていた。一方で、重症のSMA表現型を発症する可能性が高い他の患者を AVXS-101 による遺伝子治療から排除する生物学的理由はない。そのような患者も、AVXS-101 が標的とする同じ遺伝的病因が基礎にあり、同様の不可逆的運動ニューロン変性が見られるからである。

0型SMAは非常にまれな出生前の疾患型であり、通常は出生前又は出生直後に死亡する。0型SMA患者での *SMN2* のコピー数は1であり、一般的に重度の筋力低下と萎縮だけでなく、心臓及び脳に重症の異常が見られるため、数ヵ月を超えて生存することはまれである(22)。

出生後に発症するタイプのうち、I型SMAは最も重症（発症年齢：生後6ヵ月未満）であり、IA型（出生～生後2週）、IB型（生後3ヵ月未満）、及びIC型（生後3ヵ月超）(11)が含まれる。I型SMAの *SMN2* 遺伝子のコピー数は1、2又は3である。大半のI型SMAの *SMN2* 遺伝子のコピー数は2であり、コピー数のみに基づくと *SMN2* 遺伝子のコピー数が2の乳児がI型SMAを発症する確率は97%である(23)。I型SMAは最もよく見られるSMA分類であり、SMA患者の45%～60%を占める(1-3)。*SMN2* 遺伝子コピー数が2のI型SMA患者の予後は特に不良である。これらの患者は出生直後（生後6ヵ月未満）に発症し、座ることができず、一般的に高度の呼吸補助と栄養補助なしに2歳を超えて生存することはない(2, 7)。

Finkelら(11)は、I型SMA患者34例（IB型は18例、IC型は16例）を対象とする観察研究を実施した。この研究によれば、*SMN1* 遺伝子の両アレル性欠失を認め、*SMN2* 遺伝子コピー数が2である23例の患者のうち、ほぼすべての患者（92%）が生後20ヵ月までに死亡又は永続的な呼吸補助が必要となり、50%が10.5ヵ月〔四分位範囲（IQR）8.1～13.6〕までに死亡又は永続的な呼吸補助が必要となっている。これらの結果は、生存率解析〔死亡及び急性の可逆性疾患がないときに16時間以上の呼吸補助を2週間以上要すること（この患者集団における死亡のサロゲートエンドポイント）の複合エンドポイント〕で確認された。複合エンドポイント到達時の年齢分布には、性別

（ $p=0.19$ ）及びI型SMAのサブタイプ（ $p=0.58$ ）による有意差はなかった。しかし、この分布には *SMN2* 遺伝子コピー数による差が見られた（ $p=0.002$ ）。*SMN2* 遺伝子コピー数が2の被験者の複合エンドポイントにおける年齢（中央値）は10.5ヵ月（IQR 8.1～13.6）であったが、*SMN2* 遺伝子コピー数が3の被験者では、年齢（中央値）を推定するために十分な数のイベントは起こらなかった（*SMN2* 遺伝子コピー数が3の患者の約7%が生後6ヵ月までに発症した）(11)。著者らは、*SMN2* 遺伝子コピー数がI型SMAの重症度及び複合エンドポイント到達までの時間と関連していると結論付けた(11)。

II型 SMA は幼児に影響を及ぼす SMA の中間型であり、全体の約 20%–27%を占める。II型 SMA の患者は(2, 3)、生後 18 ヶ月未満（一般的に生後 12 ヶ月未満）に発症し、支えなしで座ることが可能であるが、大半は自力で立つことは不可能であり(24)、自力で歩くことはできない。II型 SMA 患者の *SMN2* 遺伝子コピー数は 2, 3 又は 4 である(23)。ほとんどの II型 SMA 患者は、拘縮の悪化、脊髄湾曲、筋萎縮及び運動機能の緩徐な経時的低下と関連して病状が著しく悪化していくが、25歳まで生存可能である(2)。II型 SMA 患者における 25歳の死亡率は約 30%であると報告されている(24)。

III型 SMA 又は Kugelberg-Welander 病(25)と呼ばれる軽症の若年型疾患は全体の約 15%を占め、生後 18 ヶ月以降に発症することが多い（後ろ向きの評価では、症状発症は生後 12 ヶ月よりも前であるとの報告もある）(26)。また、III型 SMA 患者は生後 18 ヶ月～3歳までに発症する IIIa型と、3歳から 30歳までに発症する IIIb型に分類される(24, 27)。患者は自力で歩くことが可能となるものの、多くはその能力を失う。3歳未満で発症した大多数が小児期に、12歳未満で発症した大多数が 30歳までにその歩行能力を失う(24, 27)。なお、III型 SMA の生存期間は正常であると考えられている。

IV型 SMA は全体の 5%未満と稀であるが、成人発症（35歳超）であり、近位筋脱力は軽度で、通常の平均余命を有する(8, 10, 28)。IV型 SMA の患者の *SMN2* 遺伝子コピー数は 4～8 である(6)。

SMN1 欠失を認める患者 70 例を対象とした研究において、異なる SMA 表現型の臨床経過及び発症機序が報告された(29)。SMA 患者の生存率を表 2 に示す。

表 2: SMA 患者の生存率

分類	年齢別生存率					
	1	2	4	10	20	40
Type I	40	25	6	0	0	0
Type II	100	100	97	93	93	52
Type III ^a	100	100	100	100	100	censored

^a 年齢範囲：7～33歳

Source：Farrar 2013 (29).

SMA 患者の治療選択肢は少ない。大半の薬物療法は、本疾患の進行抑制及び症状改善のいずれにも大きな影響を及ぼすことはない。分子レベルの治療として、ハイスループットアッセイを利用した *SMN* タンパクの産生量を増加させる低分子のスクリーニングが行われている。これにより、種々の低分子化合物（ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、アミノグリコシド、キナゾリン誘導体等）が同定されている。バルプロ酸、酪酸ナトリウム、フェニル酪酸、トリコスタチン A のようなヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、*SMN2* プロモーターを活性化する。マウスモデルでは有望な結果が得られたが、これらの薬剤の臨床試験では明確な効果は認められなかった(6)。

国内では、2017年にヌシネルセンナトリウム（以下、ヌシネルセン）が SMA 治療薬として承認された。ヌシネルセンはアンチセンス核酸医薬品であり、*SMN2* 遺伝子のスプライシングを修正し、*SMN* タンパクの産生量を増加させることにより、SMA に対して

効果を示すと考えられている。ヌシネルセンは、臨床試験で運動機能の改善が認められており、SMAの進行を抑制し、予後の改善でも一定の効果が期待できると考えられるものの、完全寛解を期待することはできない。また、ヌシネルセンは髄腔内投与を要し、9週間に4回又は12週間に3回（それぞれ、乳児型脊髄性筋萎縮症、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症、以下同順）の導入投与に加えて4ヵ月又は6ヵ月ごとの維持投与が必要である。効果の発揮までに導入期間が必要であり、腰椎穿刺に起因する有害事象が懸念される。したがって、効果発現までの期間が短く、高い有効性を有し、投与方法が簡便で患者負担が少なく、良好な忍容性を有する新たな治療法が待ち望まれている。

1.1.1.2. AVXS-101 の記述

AVXS-101は、ヒトSMN (hSMN) タンパクをコードする遺伝子治療生物学的製品である。hSMN タンパクの産生が不十分であることがSMAの根本的原因であると考えられる。全DNAを除去した非増殖性の組換えアデノ随伴ウイルス (AAV) 9型カプシドに、非増殖性、非組み込み型の遺伝子組換え自己相補アデノ随伴ウイルスセロタイプ9 (AAV9) カプシドシェルで構成されており、サイトメガロウイルス (CMV) エンハンサー/ニワトリβ-アクチン (CB) ハイブリッドプロモーター及び2つのAAV2型由来逆位末端反復配列 (ITR) とともに、ヒトSMN 遺伝子のcDNAを組み込んでいる (図1)。AVXS-101に挿入したSMN 遺伝子は、患者の染色体に組み込まれるのではなく、形質導入された細胞の核内にDNA エピソームとして存在するように設計されており、運動ニューロンや筋細胞等の有糸分裂後の細胞における安定性が高い。AVXS-101は野生型AAV9由来のDNAを含まないことから、AVXS-101は自己複製ができないように設計されている。AVXS-101は、SMA患者における運動ニューロンの不可逆的消失が発現する前に運動ニューロンにおけるSMN タンパクの発現量を増加することで、重篤なSMA症状を改善し患者のSMAタイプをより軽度のタイプに改善し、生存期間を延長させることを目指している。本書は、臨床的な症状発症の有無にかかわらず、I型SMAの小児患者に対するAVXS-101の有用性を裏づけるものである。

図1 AVXS-101 ベクターのコンストラクト



Nationwide Children's Hospital (NCH) の第I相試験 (AVXS-101-CL-101 試験, 以下, CL-101 試験) で使用されたAVXS-101 製剤は, NCHによって製造された。CL-101 試験は, 2用量を評価する用量漸増試験であり, すべての被験者に同一ロットの被験薬 (IMP) を投与した。コホート1では低用量を, コホート2では中用量を評価した。早期開発段階において定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) アッセイを用いて最初に測定したところ, コホート2の用量は 2.0×10^{14} vg/kg とされた。その後, 第I相試験で使用したIMPロットを, バリデート済みのさらに正確な液滴デジタルポリメラーゼ連鎖反

応（ddPCR）法を用いて直接測定したところ、コホート2の用量は 1.1×10^{14} vg/kgと決定した。ddPCR値は、qPCR値よりも正確なベクターゲノム内容物の測定値であり、体重あたりの投与量を減量しているわけではないことに留意する必要がある。コホート2の用量は申請用量と同一である。AveXisが製造し、他の全試験で使用するAVXS-101製品の静脈内（IV）投与時の治療用量はddPCR法で測定しており、 1.1×10^{14} vg/kgとする。

AVXS-101の作用機序は、CTD 2.6.2に詳述する。SMAの概要及びアンメットニーズ、AVXS-101の製品特性についての概要、及びAVXS-101の規制に関する活動の概要は、本書の第1項に示す。AVXS-101は良好な安全性プロファイルを有し、全般的に忍容性が良好である。臨床試験におけるAVXS-101の安全性に関する追加情報は、CTD 2.7.4臨床的安全性の概要に示す。

AVXS-101は、0.005%ポロキサマー188を含有する20mMトリス、1mM塩化マグネシウム（ $MgCl_2$ ）及び200mM塩化ナトリウム（NaCl）を含む緩衝液で調製し、事前に滅菌した容器に滅菌濾過してから、XXXXXXXXXXバイアルに充填する。AVXS-101製品はXXXXXXXXXXバイアル入り凍結液として $-60^{\circ}C$ 以下で供給され、投与前に医療機関で融解し、 $2^{\circ}C \sim 8^{\circ}C$ で保存される。AVXS-101の静脈内投与用製品は、目標濃度 2.0×10^{13} vg/mLの処方とする。静脈内投与する場合、AVXS-101は、四肢末梢静脈（腕又は脚）に挿入した静脈カテーテルを通して 1.1×10^{14} vg/kgの用量で単回投与する。本用量は、CL-101試験におけるコホート2の被験者に投与した用量と同等となるように、より精度の高い分析法によって決定した用量である。AVXS-101は60分かけて、ゆっくりと注入する。静脈内投与に適切なバイアル数を、各患者の体重及びロット力価に基づいて決定する。総ベクターゲノム量を各患者の体重に基づいて計算する。

2019年5月末時点で、AVXS-101の静脈内投与用製品は米国で承認を取得し、市販されている。また、AVXS-101の髄腔内単回投与用製品も開発中であり、米国においてAVXS-101-CL-102試験（以下、CL-102試験）が進行中である（1.1.2項）。

1.1.2. 臨床開発

AVXS-101の臨床開発プログラムには、表3（本申請に含まれる臨床試験の概要）及び表4（本申請時点で計画されているAVXS-101の臨床試験）に示すとおり、介入試験7試験及び観察試験3試験の計10試験がある。2018年6月29日のデータカットオフ日の時点で44例の被験者が臨床試験でAVXS-101の投与を受け、そのうち38例が静脈内投与（35例は申請用量、3例は低用量）、6例が髄腔内投与であった（CTD2.7.4-6項）。すべての試験は、現行の臨床試験実施に関する基準（GCP）のガイドラインに従って実施している。

表3 本申請に含まれる臨床試験の概要

試験番号（国／地域）	試験のタイプ／デザイン 試験対象集団	投与量及びレジメン （計画／治療患者数）	主要目的／エンドポイント
CL-101（米国）	<p>AVXS-101の安全性及び有効性を評価する第I相、単一施設、非盲検、単回投与、用量漸増試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● I型SMA ● 投与日に月齢6ヵ月以下^a ● SMN1遺伝子の変異が確認されている <ul style="list-style-type: none"> ● 遺伝子変異解析におけるSMN1の両アレル変異（欠失または点突然変異）及びSMN2のコピー数2に基づきSMAと診断されている。この試験に登録されたすべての患者は、SMN1の両アレル欠失を有していた。 ● 6ヵ月齢までに臨床的な症状発症 ● 臨床評価での筋緊張低下に加え、運動能力の遅延、頭部のコントロール不良、猫背、関節の過剰運動あり 	<p>コホート1（低用量、NCHの薬剤）：6.7×10^{13} vg/kg（3/3） コホート2（申請用量、NCHの薬剤）：2.0×10^{14} vg/kg（12/12）^{b, c}</p> <p>AVXS-101を約10～20 mL/kgの生理食塩水に溶解し、末梢四肢静脈内に約60分間かけて単回静脈内投与した。開発段階初期に、定量的ポリメラーゼ連鎖反応アッセイ（qPCR）を用いて測定したときのコホート2の用量は2.0×10^{14} vg/kgであった。その後、第I相試験で使用したIMPのロットを、より正確でバリデートされた液滴-デジタルポリメラーゼ連鎖反応（ddPCR）法を用いて測定したときのコホート2の用量は1.1×10^{14} vg/kgであった。ddPCR法での測定値はqPCRでの測定値と比べてより正確であり、投与されたベクターゲノムの用量の減少ではない点に注意することが重要である。コホート2の用量は申請用量と同一である。AveXisが製造し、他の全試験で使用される</p>	<p>主要目的 安全性（AE、臨床検査値、DILI、バイタルサイン、ECG、身体検査、及び免疫反応）</p> <p>有効性の主要エンドポイント 永続的な呼吸補助を必要としない生存の時間。永続的な呼吸補助は、14日以上連続して16時間/日以上呼吸補助（非侵襲的な呼吸補助を含み、可逆的な急性疾患及び周術期の呼吸補助を除く）、と定義した。</p> <p>有効性の副次エンドポイント 支えなしで座る、支えなしで寝返り可能（ただしこれに限らない）等の重要な運動マイルストーンの達成に基づく、運動機能及び筋力の改善。理学療法士が判定し、中央機関の独立したビデオ判定者が確認することとした。 CHOP-INTENDスコアのベースラインからの変化</p> <p>有効性の探索的エンドポイント 詳細は治験実施計画書に記載する。</p>

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

試験番号（国／地域）	試験のタイプ／デザイン 試験対象集団	投与量及びレジメン （計画／治療患者数）	主要目的／エンドポイント
		<p>AVXS-101 製品の静脈内 (IV) 投与時の治療用量は、ddPCR 法で測定しており、1.1×10^{14} vg/kg である。</p>	
CL-303（米国）	<p>AVXS-101 の有効性及び安全性を評価する第 III 相，多施設共同，非盲検，単群，単回投与試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • I 型 SMA • 投与時点（Day 1）で月齢 6 ヶ月（180 日齢）未満 • 遺伝子変異解析における <i>SMN1</i> の両アレル変異（欠失または点突然変異）及び <i>SMN2</i> のコピー数 1～2 [既知の <i>SMN2</i> 遺伝子修飾変異（c.859G>C）を含む] に基づき SMA と診断されている 	<p>AVXS-101（AveXis 社の製剤）1.1×10^{14} vg/kg を約 30～60 分かけて静脈内単回投与する^d。この試験は，自然経過の集団（PNCr と NeuroNext）を自然経過対照群として用いるために ITT 集団（<i>SMN1</i> の両アレル欠失，<i>SMN2</i> のコピー数が 2 で既知の遺伝子修飾因子がみられない I 型 SMA と臨床診断された被験者集団）に焦点をあてながら，I 型 SMA の比較的まれな集団を治療できるようにデザインされた。</p> <p>1.1×10^{14}vg/kg の用量は，CL-101 試験で使用されたコホート 2 の治療用量と同等である。</p>	<p>有効性の複合主要エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 ヶ月齢の来院時に，30 秒以上支えなしで座ることが可能であった被験者の割合 • 14 ヶ月齢での生存率 <p>有効性の複合副次エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> • 成長・発達が認められる被験者の割合 • 呼吸補助を要さない被験者の割合 <p>有効性の探索的エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> • 詳細は治験実施計画書に記載する。

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

試験番号（国／地域）	試験のタイプ／デザイン 試験対象集団	投与量及びレジメン （計画／治療患者数）	主要目的／エンドポイント
CL-102（米国）	<p>AVXS-101の安全性及び有効性を検討する第I相、多施設共同、非盲検、比較、単回投与試験</p> <ul style="list-style-type: none"> SMNIの両アレル欠失があり、SMN2のコピー数3で遺伝子修飾因子（c.859G>C）のないSMAとの遺伝子診断結果が出ている 試験登録時、10秒以上支えなしで座ることが可能であるが、立つことや歩くことはできないことが確認されている 遺伝子型によるスクリーニング期間中の診断確認後の投与時点での月齢が6ヵ月以上60ヵ月（1800日）以下 12ヵ月齢未満にSMAと一致する臨床症状の発症 	<p>コホート1：AVXS-101, 6.0×10^{13} vg（用量A）（n=3; 3例に投与） コホート2：AVXS-101, 1.2×10^{14} vg（用量B）（n=3; 1例に投与） AVXS-101を髄腔内投与</p> <p>6ヵ月以上24ヵ月未満の患者（15/4） 24ヵ月以上60ヵ月未満の患者（12/0）</p>	<p>有効性の主要エンドポイント：投与時点で6ヵ月以上24ヵ月未満の被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> 自力で立つことが可能であった被験者の割合（Bayley Scales of Infant and Toddler Development®第3版-Gross Motor サブテスト#40） <p>有効性の主要エンドポイント：投与時点で24ヵ月以上60ヵ月未満の被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> Hammersmith Functional Motor Scale-Expandedのベースラインからの変化量 <p>有効性の副次エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> 自力で歩くこと（自力で5歩以上歩き、筋肉運動の協調とバランスが示されることと定義）が可能であった被験者の割合（Bayley Scales of Infant and Toddler Development®第3版-Gross Motor サブテスト#43） <p>有効性の探索的エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> 詳細は治験実施計画書に記載する。

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

<p>CL-304^e（オーストラリア，ベルギー，カナダ，ドイツ，イスラエル，イタリア，日本，オランダ，韓国，スペイン，台湾，英国，米国）</p>	<p>AVXS-101の安全性及び有効性を検討する第III相，多施設共同，非盲検，単群，単回投与試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 遺伝子検査により <i>SMN1</i> の両アレル欠失があり，<i>SMN2</i> のコピー数2，3又は4のSMAと診断されている。 <p><i>SMN1</i> の点突然変異又は <i>SMN2</i> 遺伝子修飾突然変異（c.859G>C）を有する患者は，登録することはできるが，有効性解析集団には含まない。</p>	<p>AVXS-101（AveXis社の製剤）1.1×10^{14} vg/kgを約30～60分かけて静脈内単回投与する。</p> <p>投与（1日目）の時点で6週齢以上の患者44例以上： コホート1：ITTの基準を満たす <i>SMN2</i> のコピー数2の患者（15/1）^d コホート2：ITT基準を満たす <i>SMN2</i> 遺伝子のコピー数が3の患者（12/0）^d コホート3：ITT基準を満たす <i>SMN2</i> のコピー数4の患者（17/0）^e。</p> <p>1.1×10^{14} vg/kgの用量は，CL-101試験で使用されたコホート2の治療用量と同等である。</p>	<p>有効性の主要エンドポイント：<i>SMN1</i>の両アレル欠失があり<i>SMN2</i>遺伝子コピーを2つ有する被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> 18ヵ月齢までのいずれかの来院時に，30秒以上支えなしで座ることが可能であった被験者の割合 <p>有効性の主要エンドポイント：<i>SMN1</i>両アレル性欠失があり<i>SMN2</i>遺伝子コピーを3つ有する被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> 24ヵ月齢までのいずれかの来院時に，3秒以上自力で立つことが可能であった被験者の割合 <p><i>SMN1</i>両アレル性欠失があり<i>SMN2</i>遺伝子コピーを4つ有する患者の有効性の主要エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> 36ヵ月齢の時点で評価した Bayley Scales of Infant and Toddler Development® Third Edition Gross and Fine Motor サブセットのスコアが，年齢の上昇に伴う発達の基準値の標準偏差の1.5以内を達成した患者の割合 <p>有効性の副次エンドポイント：<i>SMN1</i> 両アレル性欠失があり <i>SMN2</i> 遺伝子コピーを2つ有する被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> 14ヵ月齢時点で，永続的な呼吸補助を必要としない状態で生存している被験者の割合 18ヵ月齢までのいずれかの来院時に，3パーセント以上以上の体重を維持し，非経口／機械的栄養補助を必要としていない患者の割合
-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

試験番号（国／地域）	試験のタイプ／デザイン 試験対象集団	投与量及びレジメン （計画／治療患者数）	主要目的／エンドポイント
			<p>有効性の副次エンドポイント：SMN1 両アレル性欠失があり SMN2 遺伝子コピーを3つ有する被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> 24ヵ月までのいずれかの来院時に、自力で歩くこと（自力で5歩以上歩き、筋肉運動の協調とバランスが示されることと定義）が可能であった被験者の割合 <p>有効性のエンドポイント：SMN1 の両アレル性欠失があり SMN2 遺伝子のコピーを2つ有する被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸補助の導入までの時間 18ヵ月齢時点での呼吸補助が必要な被験者の割合 18ヵ月齢の時点で、気管切開を行わずに生存している被験者（急性疾患及び周術期を除く）の割合 18ヵ月齢までのいずれかの来院において、Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders（CHOP-INTEND）の運動機能スコア40ポイント以上であった被験者の割合 18ヵ月齢までの来院で達成されたマイルストーンの維持（急性疾患及び周術期を除く） <p>有効性の探索的エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> 詳細は治験実施計画書に記載する。

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

試験番号（国／地域）	試験のタイプ／デザイン 試験対象集団	投与量及びレジメン （計画／治療患者数）	主要目的／エンドポイント
LT-001（米国）	CL-101 試験を完了した被験者の観察的，長期安全性フォローアップ試験	該当なし [最大 15 例（申請用量が投与された被験者は最大 12 例）]	<ul style="list-style-type: none"> ● 病歴及び記録のレビュー ● 身長，体重，バイタルサインを含む身体検査，呼吸補助，栄養補助，運動マイルストーンの評価 ● 肺の評価 ● 臨床検査値の評価

ACTIVE-mini = Ability Captured Through Interactive Video Evaluation–mini; AE = adverse event; CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CMAP = compound motor action potential; CSF = cerebrospinal fluid; ddPCR = droplet-digital polymerase chain reaction; DILI = drug-induced liver injury; ECG = electrocardiogram; EIM = electrical impedance myography; GMP = Good Manufacturing Practice; IV = intravenous; MUNE = motor unit number estimation; NCH = Nationwide Children's Hospital; qPCR = quantitative polymerase chain reaction; SMA = spinal muscular atrophy; SMN1 = survival motor neuron 1; SMN2 = survival motor neuron 2; 米国 = United States; vg = vector genome; WHO = World Health Organization.

- ^a 治験実施計画書の 14.0 版（2019年1月28日付）には，この版の最新の変更に加えて，2019年1月28日付けの 13.0 版，及び 2019年1月28日付けの補遺 2 の 1.0 版の月齢に関する変更が含まれている。治験実施計画書の補遺 2 より前の選択基準には，登録される最初の 9 例は 9 ヶ月齢以下と設定されている。
- ^b 治験実施計画書では，コホート 2A には 3～6 例が登録され，コホート 2B 及びコホート 3 にはそれぞれ 3 例が登録されると規定している。しかし，治験責任医師，治験依頼者，データ安全監視委員会（DSMB）の相互決定により，コホート 2B に 9 例の追加被験者を含むように変更され，コホート 3 までの用量漸増は行われなかった。コホート 2A 及びコホート 2B には同一用量が投与された。
- ^c 有効性の主要エンドポイントは永続的な呼吸補助を必要としない生存の時間とした。永続的な呼吸補助は，14 日以上連続して 16 時間/日以上呼吸補助（非侵襲的な呼吸補助を含み，可逆的な急性疾患及び周術期の呼吸補助を除く），と定義した
- ^d 2018 年 6 月 29 日のカットオフ日の時点で，22 例が投与を受けていた。
- ^e 最新の治験実施計画書では，SMN2 遺伝子コピー数が 4 の患者は対象患者から除外されている。

表4 本申請時点で計画されている AVXS-101 の臨床試験

試験番号（国／地域）	試験のタイプ／デザイン 試験対象集団	投与量及びレジメン（予定患者数／治療された患者数）	主要エンドポイント／その他のエンドポイント
<p>CL-302 （ベルギー，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，英国，スウェーデン）</p>	<p>6 ヶ月齢未満の SMN2 のコピー数 1 又は 2 の I 型 SMA 患者における AVXS-101 の第 III 相，非盲検，単群，欧州多施設共同試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • I 型 SMA • 投与時点（1 日目）で月齢 6 ヶ月（180 日）未満 • 遺伝子変異解析における SMN1 の両アレル変異（欠失または点突然変異）及び SMN2 のコピー数 1 又は 2 [既知の SMN2 遺伝子修飾変異（c.859G>C）を含む] に基づき SMA と診断されている 	<p>AVXS-101（AveXis 社の製剤） 1.1×10¹⁴ vg/kg を約 30～60 分かけて単回静脈内投与する（予定患者数は最大で約 30 例／2018 年 6 月 29 日の時点で投与例は 0 例）。</p> <p>1.1×10¹⁴ vg/kg の用量は，CL-101 試験のコホート 2 の治療用量と同等である。</p> <p>この試験は，自然経過の集団（PNCr と NeuroNext）を自然経過対照群として用いるために ITT 集団（SMN1 の両アレル欠失，SMN2 のコピー数が 2 で既知の遺伝子修飾因子がみられない I 型 SMA と臨床診断された患者集団）に焦点をあてながら，I 型 SMA の比較的まれな集団を治療できるようにデザインされた。</p>	<p>有効性の主要エンドポイント： 18 ヶ月齢以前の来院において，支えなしで 10 秒以上座ることが可能であった被験者の割合</p> <p>有効性の副次エンドポイント： 14 ヶ月齢時点で，永続的な呼吸補助を必要としない状態で生存している被験者の割合</p>
<p>██████████</p>	<p>██████████ ██████████ ██████████ ██████████</p>	<p>██████████ ██████████ ██████████</p>	<p>██████████ ██████████</p>

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

試験番号（国／地域）	試験のタイプ／デザイン 試験対象集団	投与量及びレジメン（予定患者数／治療された患者数）	主要エンドポイント／その他のエンドポイント
CL-306 （日本，韓国，台湾）	<p>I型 SMA 患者における AVXS-101 のグローバル，第 III 相，非盲検，単回投与，多施設共同試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • I 型 SMA • 投与時点（1 日目）で月齢 6 ヶ月（180 日）未満 • 遺伝子変異解析における <i>SMN1</i> の両アレル変異（欠失または点突然変異）及び <i>SMN2</i> のコピー数 1 又は 2 [既知の <i>SMN2</i> 遺伝子修飾変異（c.859G>C）を含む] に基づき SMA と診断されている 	<p>AVXS-101（AveXis 社の製剤） 1.1×10^{14} vg/kg を約 30～60 分かけて静脈内単回投与する（予定患者数は約 6 例／2018 年 6 月 29 日の時点で投与例は 0 例） 1.1×10^{14} vg/kg の用量は，CL-101 試験のコホート 2 の治療用量と同等である。 この試験は，自然経過の集団（PNCr と NeuroNext）を自然経過対照群として用いるために ITT 集団（<i>SMN1</i> の両アレル欠失，<i>SMN2</i> のコピー数が 2 で既知の遺伝子修飾因子がみられない I 型 SMA と臨床診断された患者集団）に焦点をあてながら，I 型 SMA の比較的まれな集団を治療できるようにデザインされた。</p>	<p>有効性の主要エンドポイント： 18 ヶ月齢以前の来院において，支えなしで 10 秒以上座ることが可能であった被験者の割合</p> <p>有効性の副次エンドポイント： 14 ヶ月齢時点で，永続的な呼吸補助を必要としない状態で生存している被験者の割合</p>

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

試験番号（国／地域）	試験のタイプ／デザイン 試験対象集団	投与量及びレジメン（予定患者数／治療された患者数）	主要エンドポイント／その他のエンドポイント
LT-002	先行する AVXS-101 の有効性／安全性試験で AVXS-101 の投与を受けた被験者における長期観察研究	用量は該当なし。先行する臨床試験で AVXS-101 の投与を受けた約 70～100 人の被験者を、投与後計 15 年にわたり追跡する。	<ul style="list-style-type: none"> ● 病歴と記録のレビュー ● 身長、体重、バイタルサインを含む身体検査、呼吸補助、栄養補助、運動マイルストーンの評価 ● 臨床検査値の評価
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

- CL-304 試験：SMN1 の両アレル性欠失を認め、SMN2 遺伝子コピー数が 2、3 又は 4 の SMA 発症前の患者を対象に AVXS-101 を静脈内投与する第 III 相、非盲検、単群、単回投与、国際共同試験。SMN1 点変異または SMN2 遺伝子修飾変異（c.859G>C）を有する患者を登録することはできるが、有効性の解析対象集団に含まれない。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

AVXS-101の生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要は、CTD2.7.1に示す。AVXS-101の静脈内投与時のバイオアベイラビリティは、全身循環への直接の投与であることから100%であると想定される。CNSニューロンの形質導入効率はマウス及びヒト以外の霊長類で検討されているが、ヒトの中樞神経系における正確なバイオアベイラビリティはこれまでに検討されていない。AVXS-101の臨床試験において実施された生物薬剤学関連の評価には、抗AAV9抗体及び抗hSMN抗体産生に関するアッセイや、AAV9カプシドペプチド及びSMNペプチドの存在下での末梢血単核細胞（PBMC）による免疫反応を評価する酵素結合免疫スポット（ELISpot）アッセイが含まれる。これらの評価と安全性及び有効性との関係を検討し、CTD2.7.2及び、補遺RPT-773「CL-101試験における免疫反応と安全性及び有効性との関係」に記載した。免疫アッセイの分析方法は、CTD2.7.1に要約する。

CL-101試験では、投与を受けたすべての患者におけるベースライン時点での抗AAV9抗体の力価は1：50未満であった（CTD5.3.5.1-CL-101試験CSR-Listing 16.2.8.4-24）。予想されたように、AVXS-101の投与後すべての患者において抗AAV9抗体の力価の増加が認められ、外来性（ウイルス性）抗原に対する正常かつ高度の抗体反応が示された。すべての患者の抗hSMN抗体の力価は、ベースライン時は1：12.5未満（投与前のアッセイでの最小の力価）、AVXS-101の投与後もすべての時点で1：50未満（投与後のアッセイでの最小の力価）であった（CTD5.3.5.1-CL-101試験CSR-Listing 16.2.8.5-24）。SMNは内因性タンパクであり、通常はすべてのSMA患者においてもある程度発現しているため、SMNタンパク自体に対して免疫反応が起こることは予想されない。AVXS-101の投与を受けたいずれの患者にもアッセイでの最小力価を上回るSMNタンパクへの免疫反応は認められていない。

免疫学的評価に加えて、便、唾液、及び尿検体を用いたAVXS-101の測定により、排泄を評価した。これらの評価の結果をCTD2.7.2に要約するとともにRPT-270「第I相試験の患者の尿、唾液及び便の排出解析用サンプルにおけるAVXS-101の排出に関する技術的報告」に記載する。分析方法はCTD2.7.1に要約し、RPT-270に記載する。

CL-101試験で用いた製剤はNCHによって製造された。その後の臨床試験で使用され、市販予定の製剤はAveXisによって製造されている。NCHとAveXisの製剤間で分析による同等性／同質性が示されている。分析的同等性／同質性の概要はRPT-446に示す。

3. 臨床薬理に関する概括評価

従来の臨床薬物動態（PK）試験は、遺伝子治療に用いられる製剤には適用できない。従来のPK試験の代わりに、排出されたAVXS-101を測定することによってAVXS-101の排泄プロファイル（CTD2.7.2に記載）を評価した。唾液、尿、及び便検体を30日後までは毎週、12ヵ月後までは毎月、それ以降は3ヵ月ごとに採取した。患者5例の検体を、18ヵ月後の来院までのウイルスベクター排出の分析に使用した。5人の患者（最大用量のウイルスの投与を受けた最も体重が重い患者）からのデータは、ウイルス排出の特徴を明らかにする上で有用であると考えられた。AVXS-101の排出は、初期濃度の割合として報告した。初期濃度はCTD2.7.2に記載した。ウイルス排出の解析対象となった5例全員に対し、申請用量を投与した。投与後のウイルス排出解析用検体からはAVXS-101が検出された。尿及び唾液中のAVXS-101濃度は、投与後1日目に体内の初期濃度の0.1～0.01%であり、その後定量限界を下回った。糞便中では、体内初期濃度の10～30%が、投与後1日目に検出可能であった。1例の患者が、投与後14日目に糞便中で体内初期濃度の280%のピーク濃度を示した。対照的に、データが入手可能であった3例の患者は、投与後14日目に体内の初期濃度の1%未満の濃度を示し、投与後30日にわたって約4 log（10,000倍）減少した。AVXS-101は体内から主に便中に排出され、便中濃度は投与後60日目までに定量限界未満となった（RPT-270）。これらのデータは、AVXS-101の投与を受けた患者ではベクターが速やかに排出され、初期濃度を下回ること示している。AVXS-101は糞便を介して排泄され、投与量の大部分は投与から30日以内に排出される。

抗AAV9抗体又は抗hSMN抗体産生〔酵素結合免疫アッセイ（ELISA）〕及び、AAV9ペプチド及びSMNペプチドに対するT細胞の反応（ELISpot）から、AVXS-101に対する免疫応答を評価した。すべての患者で抗AAV9抗体が増加したが、安全性又は有効性への明らかな影響は示されなかった（CTD2.7.3）。SMNタンパクに対する明らかな免疫反応は認められず、AVXS-101投与後のすべての時点及びすべての患者において、抗hSMN抗体の力価はアッセイで試験した最小力価を下回った（1：50未満）。ELISpotによるT細胞免疫原性の指標であるAAV9ペプチドには、患者のAST値又はALT値上昇の予測能はなく、AST及びALTと相関しなかった。いずれの患者においてもhSMNペプチドに対する有意なELISpotの反応は認められなかった。ELISpot又は抗SMN抗体に関するELISAの結果から、患者の治療に関する臨床的決定が行われることはなかった。

CL-101試験には探索的な薬力学的指標として、複合筋活動電位（CMAP）及び運動単位数推定法（MUNE）を含めた。CMAP及びMUNEに対するAVXS-101の効果は、この試験で観察された全体的な臨床効果を裏付けるものであった。CMAPの増加は両コホートにおいて観察され、試験終了時まで持続した。コホート2では、ベースラインからさらに大きな増加が認められた。CMAP振幅の増加は筋線維の神経支配の改善を示す可能性があり、これらの所見は臨床的に観察される運動機能の改善と一致する。投与後24ヵ月の追跡調査によると、コホート2ではMUNEの増加が観察されたものの、コホート1ではMUNEが全体的に減少した。MUNEはより探索的な指標であると考えられているため、AVXS-101の効果への生理学的関連性は現時点では分かっていない。

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

全体として、AVXS-101は、I型SMAの小児患者（臨床的な症状発症の有無は問わない）の治療に好ましい安全性及び有効性プロファイルを有する。SMA患者に対するAVXS-101（GMPに準拠して製造されたAveXisの製品）の静脈内投与における申請用量は、 1.1×10^{14} vg/kgである。AVXS-101は、投与後30日目までに主に糞便を介して排出され、AVXS-101由来のベクター量は投与後60日には検出不能となる（RPT-270）。免疫原性と安全性及び有効性との間には明らかな関連は認められない。CL-101試験で見られたCMAP及びMUNEの改善は全体的な有効性の結論を裏付けるものであり、AVXS-101の低用量の投与を受けた患者よりも申請用量の投与を受けた患者において、CMAP及びMUNEのより大きな改善が認められた。

CL-101試験の有効性及び安全性の評価結果、及びウイルス排出解析に関する詳細は、CTD2.7.2、CTD2.7.3、CTD2.7.4、CTD2.7.6、及びCL-101試験のCSRに示す。

4. 有効性の概括評価

1.1.2 項に示すように今回の承認申請に含まれるデータが得られた5試験のうち、1試験（CL-101試験）が完了し、4試験（LT-001試験、CL-303試験、CL-304試験及びCL-102試験）が進行中である。

有効性の評価はCL-303試験、CL-304試験及びCL-102試験の主要目的であり、CL-101試験の副次目的として設定されている。今回の承認申請に含まれるデータが得られた5試験の有効性の結論を以下に要約する。臨床試験の概要、有効性の統計解析方法及び利用可能な有効性データに関する詳細をCTD2.7.3、並びにCL-304試験及びCL-102試験の治験実施計画書及びデータ等に示す。

表3に示すとおりCL-101試験とCL-303試験の対象患者はI型SMAである。1.1.1.1項に記載したとおりこれらの患者の予後が不良であることを踏まえれば、各試験での有効性の主要エンドポイントを生存としたことは妥当である（CHMP/EWP/83561/2005 and EMA/CAT/80183/2014 (draft)とも一致する）(36, 46)。また、CL-304試験で組入れを予定していたI型SMA患者のコホートでは、副次エンドポイントとして生存が選択された。これらの試験における生存のエンドポイントは、死亡又は一定の呼吸補助が必要な状態として定義されている。通常、延命を目的とした呼吸補助等の管理が必要なI型SMA患者の試験において、この評価方法は妥当と考えられる。

CL-101試験、CL-303試験、CL-102試験及びCL-304試験では、Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley スケール) 第3版を用いて運動機能の発達、CHOP-INTEND 運動機能スケールとマイルストーン達成を用いて運動機能の状態及び障害度を評価した。Bayley スケールは標準化され、かつ乳幼児集団を対象とした発達機能評価スケールであり、CHOP-INTEND はI型SMA小児患者における運動機能の状態及び障害度を特異的に評価するために開発され、バリデートされたスケールである。マイルストーンの達成度は、医師又は理学療法士による評価、及び施設外の独立した評価者によるビデオ映像評価に基づいており、独立した評価者は提出されたビデオ映像を基に確認した。理学療法士と施設外の評価者の両者間で見解が異なる場合の正式な判断プロセスを設定した。このような評価により、AVXS-101の投与を受けた被験者の発達と身体機能のプロファイルを厳密に評価することが可能と考える。

1.1.2 項に示したとおり、PNCR データベースと NeuroNext 自然経過研究をヒストリカルコントロールに利用することは妥当と判断された。PNCR データセットで生後6ヵ月以内に発症し、SMN1 遺伝子の両アレル性欠失（7/8 エクソンにおけるホモ接合性欠失）を伴い、かつ SMN2 遺伝子が2コピーであることが登録時のデータ（レトロスペクティブまたはプロスペクティブ）より確認されている集団を自然経過の対照集団として設定した。NeuroNext 自然経過研究からも同様の方法で対照集団を設定した。PNCR データセットから設定した対照集団（I型SMA患者：23例）は、CL-101試験のコホート2の人口統計学的特性と非常に類似しており、この集団はCL-101試験及びCL-303試験のいずれのコホートに対しても適切な対照集団とみなすことができる。

PNCR と CL-101 試験のコホート間では、呼吸補助及び非経口栄養サポートが導入されている患者の割合に違いがみられる。初期評価の段階では、PNCR コホートで、呼吸補

助及び非経口栄養サポートが導入されている患者の割合が高かった。これは2つのデータセットの性質の違い（PNCR データセットが自然経過データであり，CL-101 試験と比較して登録時の年齢が平均してより高かったこと）が影響している。しかし，呼吸補助及び非経口栄養サポートの開始時期，並びにより高度の補助が必要になった時期が多くの患者で PNCR への組入れよりも前であった点が，比較に際して考慮された。

生後6ヵ月における呼吸補助が導入されている患者の割合は，PNCR コホート及び CL-101 試験の被験者の間で明確な差異が認められた。CL-101 試験のほぼ全例が生後6ヵ月時点で登録されており，CL-101 試験のベースラインの状態に相当した。生後6ヵ月時点で呼吸補助を要さない患者の割合は，PNCR コホートではほぼ全例（21/23例，91.3%）であり，CL-101 試験のベースライン時の割合（83.3%）より高かった。このことから，CL-101 試験に登録された投与前の被験者は，同年齢の PNCR コホート患者より重度の呼吸障害を有していたと考えられる。ベースライン時に非経口栄養サポートが導入されている患者の割合の差異も同様に，重症度の差異で説明可能と考えられるが，PNCR データセットでは生後6ヵ月の時点での非経口栄養サポートの情報が得られていない。PNCR コホートの発症月齢が CL-101 試験より高いことから，PNCR コホートは全般的に 101 試験コホートより重症度の低い患者で構成されていると考えられる。

PNCR 及び CL-101 試験に登録時の年齢の差異について，登録時の年齢が CL-101 試験より高い PNCR コホートでは，より軽症でより長期の生存期間が期待できる患者が登録された可能性がある。このことは，PNCR コホートでは SMA の発症と診断がより遅い月齢であったことによって支持される。すなわち，101 試験コホートではすべて生後3ヵ月以前に発症した（よって IA 型又は IB 型 SMA）のに対し，PNCR コホートでは約半数が生後3ヵ月以降に発症した（より軽症である IC 型 SMA に該当）。これら2つのコホートでは，スクリーニング時の PNCR コホートの年齢がより高かった（RPT-806, PNCR and NeuroNext Database Report）にもかかわらず，ベースライン時（CL-101 試験）と登録時（PNCR）の運動機能が極めて類似している。De Sanctis らによる報告（2016年）(53)と同様，Neuro Next（NN101 試験）と PNCR のいずれにおいても長期追跡調査で I 型 SMA 患者の運動機能に経時的な改善は認められてない。

CL-101 試験には低用量の AVXS-101 の静脈内投与を受けた3例（コホート1），及び申請用量である 1.1×10^{14} vg/kg の AVXS-101 の静脈内投与を受けた12例（コホート2）のデータが含まれる。この初期の臨床試験に用いられた用量は，確立された SMA 動物モデルでの有効性評価に十分に基づいて設定されたものである（1.1.1.2 項を参照）。CL-101 試験の申請用量での顕著な有効性とトランスアミナーゼ上昇の可能性を考慮し，動物モデルにおいて有効性との相関が認められなかったより高用量での評価は行わなかった。CL-101 試験では申請用量の AVXS-101 の投与によって，生存期間，運動マイルストーンの達成，運動機能（CHOP-INTEND に基づく評価），成長・発達（食事介助を必要とせず，低濃度の飲料への耐性があり，体重 [年齢・性別別の標準体重の3パーセントイル超] の維持と定義），発語，食物の経口摂取及び呼吸補助の必要性といった複数の評価項目が，I 型 SMA に典型的な致命的な自然経過と比べて大幅に改善した（4.1 項）。これらの結果より，AVXS-101 を同様に静脈内投与する CL-303 試験及び

CL-304 試験の投与量は申請用量を用いることとした。CL-102 試験では AVXS-101 を髄腔内投与し、2つの用量コホートを設定する（表3）。

CL-101 試験の有効性評価は、登録された最後の被験者が有効性の主要エンドポイントのデータのカットオフ日に達し、かつ最後の被験者が13.6ヵ月齢以上であった時点（20■■年■■月■■日）、20ヵ月齢に達した後の来院の時点（20■■年■■月■■日）、及び試験終了時／全被験者の投与後24ヵ月の追跡調査の時点（20■■年■■月■■日）で実施した。AVXS-101の投与後24ヵ月の時点で得られた有効性の結果は持続的なものであり、被験者が13.6ヵ月齢以上及び20ヵ月齢以上の時点での解析と同様、又は更なる改善がみられた。

2018年6月29日のデータカットオフにおいて、AVXS-101投与の生存期間に対する有効性は継続していた。投与24ヵ月後、被験者15例全員（100%）が生存し、永続的な呼吸補助を受けておらず、Finkelら(11)が報告した自然経過での生存の割合8%との統計学的有意差が認められた。コホート1のうち1例は流涎過多のため、約28ヵ月齢（投与後22ヵ月）の時点で一時的に「永続的な呼吸補助」のエンドポイントの基準に相当する呼吸補助が必要となった。唾液腺の外科的結紮後、呼吸補助を要する時間は16時間/日の閾値を下回った。両コホートともにCHOP-INTENDスコアにおけるベースラインからの改善が経時的に維持された。さらに独立評価者によるビデオ映像レビューでは、AVXS-101の静脈投与後24ヵ月の間、運動マイルストーンの達成が確認され、また経時的にも維持され、他の臨床的意義のある成長・発達も維持された [AVXS-101投与前のベースライン時に非経口栄養摂取を必要としていなかった被験者（5/7例（71.4%））では、成長能力が維持され、コホート2の被験者の11/12例（91.7%）では、経口摂取に十分な嚥下能が維持され、7/12例（58.3%）¹は呼吸補助を必要となかった]。

PNCR試験(11)から得られた自然経過のデータに基づいて、登録された最後の被験者が13.6ヵ月齢に達した時点、20ヵ月齢に達した時点、及びすべての被験者が投与後24ヵ月の追跡調査を完了した時点で有効性評価を実施した。それぞれの評価時点においてI型SMAの自然経過のデータと比較して有意かつ顕著な有効性が示された。経時的な追跡調査によって、同様／同等又はより良好な有効性の結果が示され、AVXS-101単回投与後の有効性の持続が支持された。CL-101試験の追跡調査の結果は、AVXS-101の有効性が単回投与後少なくとも24ヵ月間持続することを示している。現在、LT-001試験で入手されているデータでは、主要なマイルストーンの獲得が投与後31～44ヵ月間維持され、有効性がさらに持続することを裏付けている（4.2項を参照）。

現在、CL-303試験から得られている最初の有効性データは、CL-101試験で申請用量の投与を受けた患者で認められた早期からの速やかな運動機能の改善（CHOP-INTENDスコアによって評価）と一致する。さらに、最近投与を受けた患者の8例において、初期

¹表14.2.2.2.1-24は患者6例の結果を反映している。ただし、患者E-07は呼吸補助を受けておらず、体調悪化の際にBiPAPを使用したにすぎないにもかかわらず、EDCでは（コメント表記する以外に）この点について把握方法がなく、プログラムで作成された表にこの患者は呼吸補助なしと記録することができない。

の運動マイルストーンが達成されている。多施設共同試験での第三者による

(independent) 有効性の一貫した評価結果は、CL-101 試験で観察された有効性の結果を支持するものであり、さらに CL-303 試験で用いた製品と CL-101 試験のコホート 2 の NCH 製品間の臨床的同等性のエビデンスを示している（4.3 項及び 6.2.3 項を参照）。

現時点で CL-102 試験（II 型及び III 型の SMA 患者に対する AVXS-101 の髄腔内投与を評価）から得られている初期の有効性データからは、運動機能の改善及び運動マイルストーンの達成という有効性を示唆する結果が示されている。年齢が高い遅発性 SMA 患者に対する髄腔内投与の有効性に関する第三者による評価結果は、幅広い SMA 患者集団に対する AVXS-101 療法の有効性を支持するものである（4.5 項参照）。

SMA のような希少疾患では、臨床試験で集積可能な患者数は限られる。現在までに CL-101 試験及び CL-303 試験を合わせて計 37 例の I 型 SMA 患者が登録され、CL-304 試験に 1 例が登録されている。これらの症例数を考慮し、PNCR データベースに登録された 337 例のうち、AVXS-101 の試験と同様の診断基準に合致する I 型 SMA 患者は 23 例であった。試験の対象集団が比較的少数であるにもかかわらず、AVXS-101 は CL-101 試験において複数のエンドポイントで一貫して明確な有効性を示した。さらに、以降の項に詳述するように複数の臨床試験間で一貫性のある有効性と安全性の結果が確認された。このことは臨床試験プログラムから得られた所見が、SMA に対する AVXS-101 の頑健な有効性及び安全性の評価結果であることを示している。

4.1. CL-101 試験

CL-101 試験結果から、AVXS-101 の有効性に関して以下の結論が得られた。

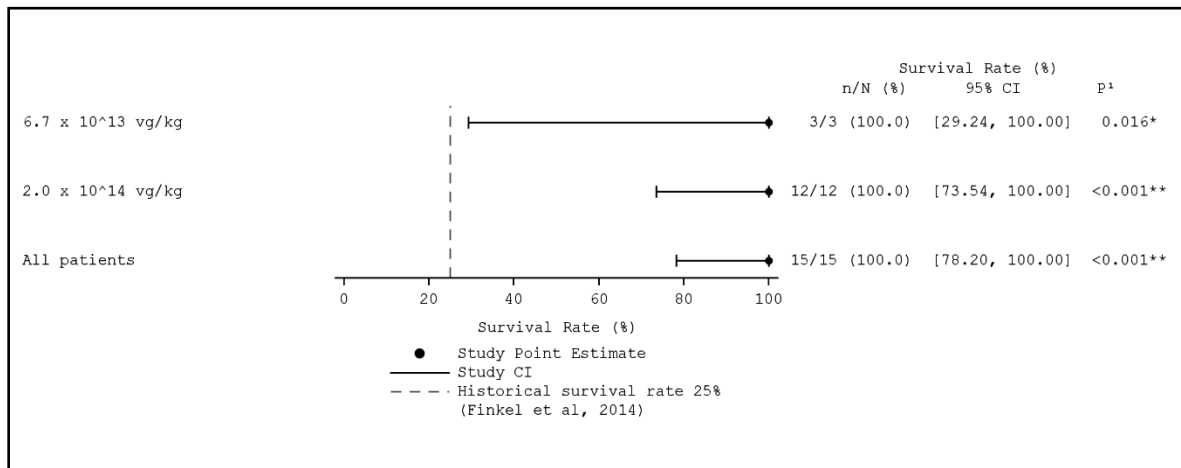
- AVXS-101 は、以下の 3 つの時点のすべてで永続的な呼吸補助を必要としない生存を延長した。
 - 15 例全例（低用量の投与を受けたコホート 1 の 3 例及び申請用量の投与を受けたコホート 2 の 12 例の全例）が、有効性の最初のデータカットオフ（13.6 ヶ月齢）の時点でイベントフリーで生存しており、Finkel ら(11)が報告した自然経過での生存率 25%に対して統計学的な有意差を認めた。永続的な呼吸補助は、14 日以上連続して 16 時間/日以上呼吸補助（非侵襲的な呼吸補助を含み、可逆的な急性疾患及び周術期の呼吸補助を除く）、と定義した（図 2）。
 - 15 例全例（100%）が 20 ヶ月齢の時点でイベントフリーで生存しており、Finkel ら(11)が報告した自然経過での生存率 8%に対して、統計学的な有意差を認めた（CL-101 試験の表 14.2.1.2.1-20 を参照）。
 - コホート 2 の 12 例全例が、最後の被験者が投与後 24 ヶ月の追跡調査に到達した時点でイベントフリーで生存しており、Finkel ら(11)が報告した自然経過での生存率 8%に対して統計学的な有意差を認めた（図 3 を参照）。

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

- コホート1の1例は、投与の約22ヵ月後、28ヵ月齢となった時点で肺のイベントを発現したため、流涎過多の手術前に一時的にBiPAPの使用頻度を増加しなければならなかったため、生存に関するエンドポイントに抵触した。このイベントは第三者評価により、疾患の進行を示すものでありAVXS-101との関連はなし、と判断された。唾液腺の外科的結紮の後、呼吸補助の必要性は低下し、イベントの定義の閾値である16時間/日を下回った。

図 2: 13.6ヵ月齢での生存率、自然経過での生存率25%との比較（CL-101試験）（ITT解析対象集団）



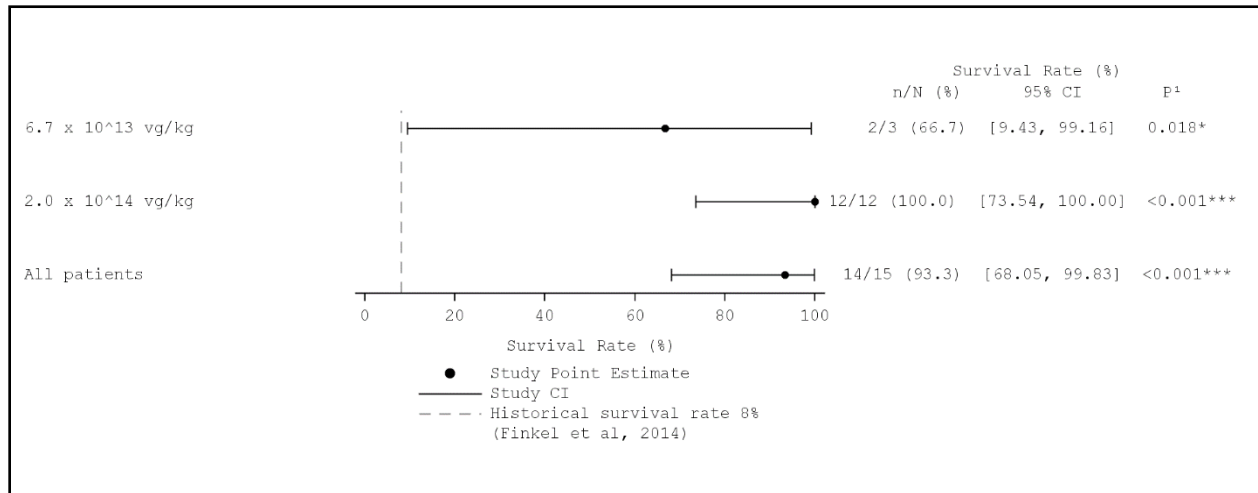
* = statistically significant ($P = 0.025$); ** = statistically significant ($P = 0.005$); CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; P = P-value.

注: コホート1には低用量のAVXS-101 (6.7×10^{13} vg/kg), コホート2には申請用量のAVXS-101 (2.0×10^{14} vg/kg)が投与された(投与量はqPCRによる定量値)。コホート2の投与量は、よりバリデートされたより精度の高いddPCR法を用いて測定された用量である 1.1×10^{14} vg/kgと設定された。

1 Finkelら(11)によって報告された自然経過での生存率25%と比較する, Superiority 1-sided exact binomial proportional test

Source : CTD5.3.5.1-CL-101試験 CSR-Figure 14.2.2.2.1-14。

図 3: 投与後 24 ヶ月後の生存率, 自然経過での生存率 8%との比較 (CL-101 試験) (ITT 解析対象集団)



* = statistically significant ($P = 0.025$); *** = statistically significant ($P = 0.001$); ITT = intent-to-treat;

P = P-value; vg = vector genome.

注: コホート 1 には低用量の AVXS-101 (6.7×10^{13} vg/kg), コホート 2 には申請用量の AVXS-101 (2.0×10^{14} vg/kg) が投与された (qPCR 法を用いて測定した用量)。コホート 2 の投与量は, よりバリデートされたより精度の高い ddPCR 法を用いて測定した用量である 1.1×10^{14} vg/kg と設定された。

Finkel ら(11)によって報告された自然経過での生存率 8%と比較する, Superiority 1-sided exact binomial proportional test。

Source : CTD5.3.5.1-CL-101 試験 CSR-Figure 14.2.2.2.1-24。

- コホート 2 の被験者では, I 型 SMA の患者では達成が想定されない運動マイルストーンを達成した。
 - コホート 2 の 11/12 例 (91.7%) は, 頭部を 3 秒以上起こし (CL-101 試験の表 14.2.3.3.1-24 参照), 支えなしで座ることが可能 (表 14.2.3.3.2-2 参照), 2 例 (16.7%) は自力で歩くことが可能であった (表 14.2.3.3.2-2 参照)。一方, *SMN2* 遺伝子が 2 コピーで生後 3 ヶ月以前に発症した未治療の I 型 SMA 患者 (コホート 2 の被験者すべてに共通の特徴) では, いずれのマイルストーンも実際には達成できないことが予想される。3 ヶ月齢から 6 ヶ月齢の間に発症する IC 型 SMA 患者は一時的に頸定が可能になることがあるが, 他のマイルストーンは達成されない。限られた例数の IC 型 SMA 患者で達成された一時的な頸定はすべて, 数ヶ月以内に失われると予想される(53)。
- 投与後 24 ヶ月の追跡期間にわたって運動マイルストーンが維持された。
 - 30 秒以上支えなしで座ることが可能であったコホート 2 の 9/12 例 (75.0%) では, ビデオ映像の中央判定によると, 24 ヶ月の時点で達成された最高レベルの運動マイルストーンが維持された。対照的に I 型 SMA の自然経過では, 生後 12 ヶ月を経過した患者は支えなしで座ること (5, 10, または 30 秒間) は達成できないと予測される。

- 運動機能（CHOP-INTEND の平均スコアに基づく評価）は、両コホートでベースラインからの改善がみられ、経時的に維持された。
 - コホート2の被験者では、コホート1以上のスコア改善が認められた。
 - 試験終了時、コホート2のほぼ全例（11/12例、91.7%）がCHOP-INTENDスコア50以上を達成し（CL-101試験の表14.2.5.2.1-24を参照）、I型SMA患者では想定されない閾値を上回った（12ヵ月齢を経過したI型SMA患者はCHOP-INTENDのスコアが40を超えることはない）。
 - コホート2の被験者でのスコアは、AVXS-101投与後に急速に増加した。
 - 自然経過ではCHOP-INTENDはベースライン時から増加することはないのに対し、コホート2の被験者では1ヵ月及び3ヵ月の時点で、CHOP-INTENDの平均スコアがベースラインからそれぞれ9.8ポイント（ $P < 0.001$ ）及び15.4ポイント（ $P < 0.001$ ）、統計学的に有意に増加した（CL-101試験の表14.2.5.1.1-24参照）（11, 52）。
- 延髄機能の改善を含む他の臨床的に意味のあるマイルストーンも、AVXS-101の投与後24ヵ月の間に達成し維持された。
 - AVXS-101の投与前に非経口栄養を要しなかったコホート2の7例のうち5例（71.4%）では、成長・発達が維持された。
 - コホート2の11例（91.7%）は、経口摂取するのに十分な嚥下能力を示した。
 - 自然経過と比較した場合（11, 54）、治療を受けていないI型SMAのすべての患者は1歳までに嚥下能力を喪失し、成長に支障をきたすことが予想される。
 - コホート2の7例（58.3%）では、呼吸補助は不要であった。
- 認知マイルストーン：I型SMAの自然経過の研究では、早期死亡、運動マイルストーンの未達成、及び球筋機能の喪失が一貫して報告されている。結果的にこれらの患者では発語能力の獲得及び重要な運動能力の維持ができないため、言語、認知及び微細運動能力の厳密な評価に関する報告はない。これまでの発達検査は、評価に適しておらず、実施が極めて困難であった。現在も治療患者での認知能力への影響の検討は、重要である。

AVXS-101（申請用量の 1.1×10^{14} vg/kg）の単回静脈内投与を受けた遺伝学的にI型SMAと診断されたコホート2の4例をBayleyスケール（言語、認知及び微細運動機能について計7例を評価）を用いて評価した（CL-101試験の表14.2.6.1.1-24を参照）²。表現の項については、すべての被験者のスコアが正常範囲内であった。スベ

²試験実施計画書に従い、スコアが60を超える患者に対してBayleyスケールの評価が実施される。表14.2.6.1.1-24はスコア60以上の患者4例のみを示す。

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

イン語で会話している家族の被験者1例が英語でテストを受けたところ、そのスコアが単一言語の小児の予想スコアをわずかに下回ったにすぎなかった。認知機能に関するサブテストの総合スコアは9～65点であり（CL-101試験の一覧表16.2.6.5-24参照）、これらの被験者の認知機能は健常発育児と同等であることが示唆された。この観察結果は、I型SMAの患者の認知機能が遅れる傾向にあるという説(55, 56)と矛盾している。さらにこれらの結果は、SMA患者では学校教育が可能であり、望ましい生活の質が達成される可能性があることを示唆している(57)。

- CL-101試験では、低用量と申請用量（ 1.1×10^{14} vg/kg）のAVXS-101が評価され、申請用量でより高い効果が認められた。
 - 1.1×10^{14} vg/kg（申請用量）の用量で明確な効果が認められたこと、肝酵素上昇のさらなる悪化が懸念されたことから、この試験で検討した用量を超える高用量は評価しなかった。
 - その結果、以降の臨床試験に用いる用量は 1.1×10^{14} vg/kgに決定された。

4.2. LT-001 試験

2018年6月29日データカットオフ時点で、LT-001試験の観察結果に基づいて、AVXS-101の有効性に関して以下の結論を導くことができる。

- コホート2の被験者の投与後の観察期間（平均）は36.0ヵ月（範囲30.8～43.5ヵ月）であった。得られたデータはCL-101試験で達成された最高のマイルストーンがLT-001試験でも維持されていることを示し、CL-101試験で達成された初期の有効性が継続することを示している。
- さらに、申請用量のAVXS-101の投与を受けた被験者の一部は、CL-101試験の投与後24ヵ月間の追跡調査以降に新たなマイルストーンを達成している。
- 得られたデータはAVXS-101の申請用量により有効性の長期的な持続性を支持する。静脈内単回投与後の追跡調査は今後も継続する。

4.3. CL-303 試験

2018年6月29日の有効性データカットオフ時点で、CL-303試験の観察結果に基づき、AVXS-101の有効性に関して以下の結論を導くことができる。

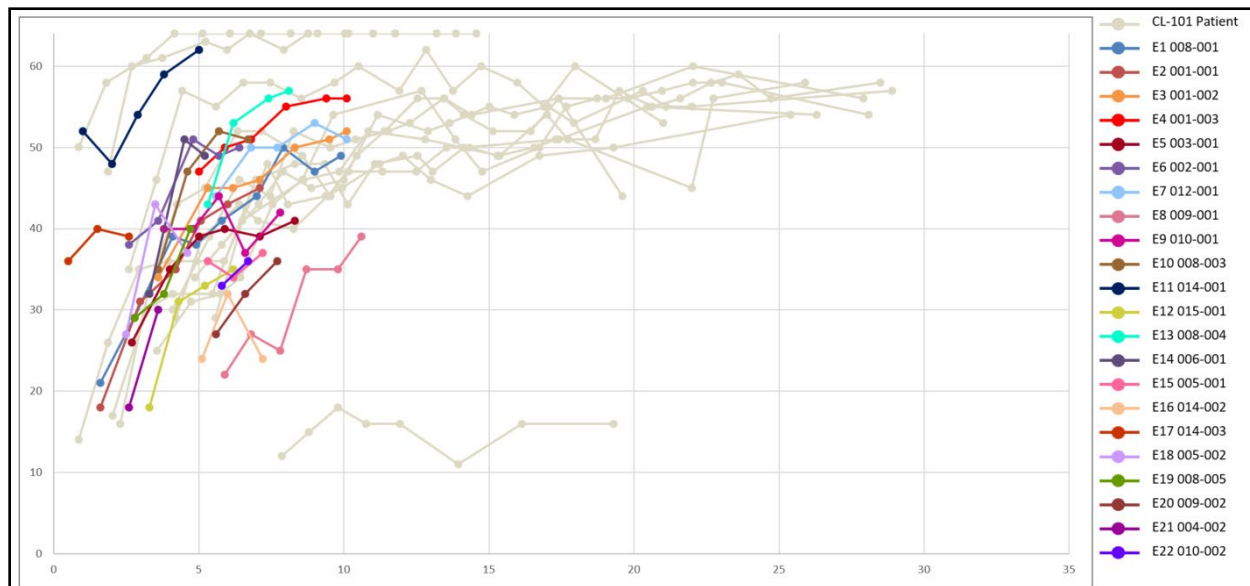
- I型SMAの被験者（n=22）におけるCHOP-INTENDスコアの初期の増加は、CL-101試験で得られた結果と類似している（図4）。
 - 初期のCHOP-INTEND増加は、AVXS-101治療の運動機能に対する効果を示す。
 - 8例が予定の運動マイルストーンを達成し、これらのマイルストーンはすべてビデオ映像の中央判定者により確認されている。8例のうち1例は寝返りのマイルストーンも達成した。未治療の症候性I型SMA患者では、最初に症状が発現した以降は改善が認められないことから、これらの結果は重要である(47)。
 - 2018年6月29日の有効性データカットオフ日の時点で、CL-303試験の21/22例（95.5%）は、侵襲的な呼吸補助なしで生存しており、試験を継続していた。1例（被験者番号303-001-001）は、急性呼吸不全により死亡したため試験を早期中止した（CTD2.7.4参照）。なお、死亡はAVXS-101とは関連がないと判断された。
- すべての被験者が登録され、SMN2遺伝子コピー数は2であった。

全体的に進行中の第III相試験（CL-303試験）におけるAVXS-101の有効性は、完了した第I相試験（CL-101試験）と類似していると考えられた。

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

図4： 第I相（CL-101試験）及び第III相（CL-303試験）試験における投与後1ヵ月以上のデータを有する被験者での初期のCHOP-INTENDスコア



CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders;

CL101 = AVXS-101-CL-101 試験; CL303 = AVXS-101- CL-303 試験

Source : CTD5.3.5.1-CL-303 試験 Listing 16-02-08-04, CTD5.3.5.1-CL-101 試験 CSR

4.4. CL-304 試験

2018年6月29日カットオフ時点で、1例が登録されていた。この被験者に関する簡単な説明を以下に示す。

発症前の当該被験者は、20██年██月██日に生まれ、SMN2遺伝子のコピー数が2のヒスパニック系女兒であり、スクリーニング時の体重は3.18 kg、投与日（20██年4月10日）は3.31 kgであった。Day-1のスクリーニング来院時の肺検査では、臨床的に重要ではないと考えられる軽度の奇異呼吸（腹部）が認められた。その後、投与後30日目までの来院までに呼吸は正常と評価された。

この被験者のCHOP-INTEND総スコアは、スクリーニング時は28点、30日目の来院時は46点、60日目の来院時は59点、90日目の来院時は60点であった。この結果は投与後の最初の3ヵ月間でCHOP-INTENDの総スコアが32点改善したことを示している。

Bayleyスケールの粗大運動スコアは、スクリーニング時で5点、30日目の来院の時点では6点であった。Bayleyスケールの微細運動スコアは、スクリーニング時、30日目の来院の時点ともに3点であった（CL-304試験の患者データ一覧表16.2.6.2.2）。当該被験者は試験を継続中である。

4.5. CL-102 試験

2018年6月29日データカットオフ時点で、6例が試験に登録されており、AVXS-101の投与を受けていた（CTD2.7.3-2.1.1）。これらの被験者のうち3例がコホート1で低用量（ 6.0×10^{13} vg）の投与を受け、3例がコホート2で高用量（ 1.2×10^{14} vg）の投与を受けた。CL-102試験の結果に基づき、AVXS-101の有効性に関して以下の結論を導くことができる。

- 1例（被験者番号102-010-001）は、投与後1ヵ月の時点で、ビデオ映像の評価により両手両膝について這うマイルストーンの達成が確認された。
- 1例（被験者番号102-005-001）は、投与後2ヵ月の時点で寝返りのマイルストーンを達成した。
- 2例（被験者番号102-001-001：コホート1，007-001：コホート2）では、Bayleyスケールの粗大運動のサブテストの素点に早期の改善が認められ、この改善は最終観察時まで継続した。
- ベースライン評価後に2回以上評価を受けたコホート1の3例全員及びコホート2の1例で、Bayleyスケールの微細運動スコアでベースラインからの早期の改善（4～9点）が認められた。
- データカットオフ時点でベースライン以降の評価データが得られているコホート2の1例（AVXS-101投与時に生後24ヵ月以上60ヵ月未満）で、拡大Hammersmith運動機能評価スケールの総スコアの早期改善を認めた。
- スケール等で定量的には評価困難な新たな臨床症状改善が、実施医療機関の担当医師によって報告された。

上記の所見は、早期の臨床症状の改善と一致しているが、現時点で得られているデータは限定的であり、この試験における有効性に関してさらなる明確な結論を導くことは困難である。

4.6. 承認申請後に得られた最新の有効性データ

承認申請後に、AVXS-101が静脈内投与された進行中の3試験の最新の有効性データとして、LT-001試験の2018年12月31日のデータカットオフ時点での試験成績、並びにCL-303試験及びCL-304試験の2019年3月8日のデータカットオフ時点での試験成績（CTD2.7.3-2.4項）が得られた。これらの試験成績はAVXS-101の有効性を支持する結果であった。以下に要約を示す。

LT-001試験

- 2018年12月31日のデータカットオフ時点で、LT-001試験に登録された13例のAVXS-101の投与後の観察期間（範囲）は37～56.5ヵ月であり、全例が生存していた。AVXS-101の投与後24ヵ月時点で自然経過と比べて統計的に有意に高かった生存率（CL-101試験，4.1項）は、LT-001試験で13例全例が3歳を超えた時点でも維持され、AVXS-101が投与された被験者での生存期間のさらなる延長が認められた（CTD2.7.3-2.4.1項）。

- AVXS-101の申請用量が投与されたコホート2の被験者で、長期的な運動マイルストーンの達成及び持続が確認された。

以上のとおり、CL-101試験で達成されたAVXS-101投与後の有効性は、3年を超える長期にわたり持続することが確認された。

CL-303 試験

- 2019年3月8日のデータカットオフ時点でも、4.3項に示した承認申請前に得られたデータと同様に、CL-303試験のITT集団22例のうち21例が永続的な呼吸補助を必要とすることなく生存していた。I型SMA患者の自然経過と比べ、AVXS-101の投与による永続的な呼吸補助を必要としない生存の延長のベネフィットが認められた（CTD2.7.3-2.4.2項）。
- CHOP-INTENDスコアは、AVXS-101の投与後速やかに経時的に増加し、投与2ヵ月後には平均値で40点を超え、CL-101試験成績と同様に、I型SMA患者の自然経過では認められなかった閾値を上回り、AVXS-101の投与後の運動機能の発達が示された。
- Bayleyスケールの微細運動及び粗大運動サブテストのスコアは、AVXS-101の投与後早期から経時的に増加する傾向がみられ、AVXS-101の投与後の運動機能の発達が示された。
- 30秒以上支えなしで座る運動マイルストーンをITT集団22例のうち11例が達成した。自然経過では、I型SMA患者は座ることは不可能であることを踏まえ、本試験で認められた運動マイルストーンの達成は大きな意義がある。

CL-303試験で示されたAVXS-101の有効性データは、CL-101試験の結果と類似していた。また、CL-101試験で用いられたAVXS-101製品とCL-303試験で用いられたAVXS-101製品が、品質的な観点のみならず臨床的に同等であることが示唆された。

CL-304 試験

- 2019年3月8日のデータカットオフ時点で、CL-304試験のコホート1（SMN2遺伝子コピー数が2）のITT集団8例、コホート2（SMN2遺伝子コピー数が3）のITT集団9例の計17例全例が永続的な呼吸補助を必要とすることなく生存していた（CTD2.7.3-2.4.3項）。
- CHOP-INTENDスコアは、治験実施計画書に規定したとおりにコホート1の被験者のみ評価した。CHOP-INTENDスコアは、AVXS-101の投与21日後には平均値で50点以上となり、投与後速やかに経時的に増加した。
- Bayleyスケールの微細運動及び粗大運動サブテストのスコアは、コホート1及び2ともにAVXS-101の投与後早期から経時的に増加する傾向がみられ、AVXS-101の投与後の運動機能の発達が示された。
- コホート1では、30秒以上支えなしで座る運動マイルストーンを4例が達成した。コホート2では、データカットオフ時点の被験者の年齢は24日齢～6ヵ月齢であり、4例が頸定を達成した。

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

CL-304 試験のデータから、*SMN2* 遺伝子コピー数が2又は3の臨床的な症状を発症前の SMA 被験者に対する AVXS-101 の有効性が示された。

日本人被験者での有効性

2019年11月7日時点で、本品の日本人患者における使用経験は3名で、得られている臨床成績は2019年9月2日カットオフデータに基づく日本人1例目及び2例目の生後9ヵ月の来院時までのデータ、及び日本人3例目の Visit Day 60 までのデータである。日本人患者3名の生後9ヵ月及び1名の Visit Day 60 の来院時点までのデータから、運動マイルストーンの達成 [3名とも Visit Day 30 に顎定 (3秒以上) を達成、2名が生後9ヵ月の来院時に「寝返り」を達成、1名が生後9ヵ月の来院時に「10秒以上支えなしで座る」を達成] 及び運動機能の改善 (Bayley スケールの微細運動及び粗大運動スコアは3名とも本品の投与後早期から増加、CHOP-INTEND 総スコアは評価を実施したコホート1の1名で生後3ヵ月の来院時点で61点に到達) の有効性が日本人患者においても示された。加えて、健常児と同様の発達を示していることを考えると、生存期間の延長も期待できると考える (CTD2.7.3-2.4.4 項)。

以上のとおり、承認申請後に新たに得られた有効性のデータからも、SMA 患者に対する AVXS-101 の申請用量である 1.1×10^{14} vg/kg の静脈内投与は、臨床的に意義のある有効性を有し、また長期にわたり持続することが示された。

5. 安全性の概括評価

I型 SMA 患者での AVXS-101 の静脈内投与の安全性は、完了した CL-101 試験，進行中の CL-303 試験及び CL-304 試験，並びに長期フォローアップ試験 LT-001 試験で評価した。II型及び III型 SMA 患者に対する AVXS-101 の髄腔内投与の安全性は、進行中の CL-102 試験で評価した。これら 5 試験の安全性の結論を以下に要約する。各試験の概要，安全性の解析方法，及び利用可能な安全性データを含む詳細を CTD2.7.4，CL-101 試験の CSR，LT-001 試験の治験実施計画書及びデータ，並びに CL-303 試験，CL-304 試験，及び CL-102 試験の治験実施計画書，統計解析計画書及びデータに示す。AVXS-101 のすべての試験での治療下で発現した有害事象及び重篤な有害事象を CTD2.7.4 の表 20 及び表 22 にそれぞれ示す。

CL-101 試験は完了しており，投与後 24 ヶ月の追跡調査までのデータが入手されている。CL-303 試験，CL-304 試験及び CL-102 試験は進行中であるため，2018年6月29日までに入手されたデータを要約する。さらに，CL-101 試験で AVXS-101 の投与を受けた患者の長期フォローアップのために実施されている LT-001 試験の 2018年6月29日までの長期安全性データも要約する。

完了した CL-101 試験及び進行中の CL-303 試験では，2018年6月29日のカットオフ時点で，37例の被験者が AVXS-101 の単回静脈内投与を受けている。このうち 34例は，AVXS-101 の申請用量の投与を受けた。CL-101 試験では被験者 3例が，用量設定のコホートで申請用量より低用量の AVXS-101 の静脈内投与を受けた。進行中の CL-304 試験では，本申請資料に含まれる被験者 1例は AVXS-101 の申請用量の静脈内投与を受けた。このように，計 38例の被験者が AVXS-101 の静脈内投与を受け，このうち 35例に対する用量は申請用量と同一であった。進行中の CL-102 試験では，被験者 6例が AVXS-101 の単回髄腔内投与を受けている。LT-001 試験は長期フォローアップを目的とした観察試験であり，AVXS-101 の追加投与は行われなかった。

AVXS-101 は，静脈内投与後に発現する一過性かつ無症候性のアミノトランスフェラーゼ増加と関連していると考えられるが，この事象はプレドニゾロン療法により管理可能である。また，血小板数のベースラインからの減少が数例の被験者で観察されたが，これらは一過性かつ無症候性の所見であった。要約すると，AVXS-101 の SMA 患者への投与は，安全であり，忍容性は良好であると考えられた。

AVXS-101 をマウスに静脈内投与した結果，ベクター及び導入遺伝子は広範に分布し，心臓及び肝臓での発現が最も高く，脳及び脊髄においても顕著な発現が認められた。医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に適用したマウスを用いた 3 ヶ月間毒性試験における主な毒性標的器官は，心臓及び肝臓であった。投薬に関連した変化として，心室において用量依存的な炎症，浮腫及び線維化，心房において炎症及び血栓が認められた。肝臓において，肝細胞肥大，クッパー細胞の活性化及び広汎性の肝細胞壊死が認められた。マウスにおける心臓及び肝臓の変化に関して無毒性量

（NOAEL）は設定されなかったが，最大耐量は 1.5×10^{14} vg/kg と判断され，安全域は推奨臨床用量である 1.1×10^{14} vg/kg の約 1.4 倍であった。現時点において，マウスで認め

られた変化に対するヒトへの外挿性は不明である。非臨床安全性試験の詳細な結果は、CTD2.4に記載する。

今日まで、臨床試験では、AVXS-101との関連ありと判断された心血管系の有害事象は報告されていない。持続的かつ臨床的に重要な心エコーまたは心電図の変化は認められていない。CL-101試験のコホート2では、申請用量でトロポニンIの軽微な一過性の増加が認められたが、無症候性であった。CL-303試験における死亡患者の心臓に関する剖検データは、肉眼所見及び顕微鏡所見のいずれにおいても正常であった。

5.1. CL-101 試験

CL-101試験では、患者16名がスクリーニングを受け、このうち1名がスクリーニング脱落例となり（ベースラインのAAV9抗体価に関する除外基準5に抵触したため）、残る15名が試験に登録され、AVXS-101の投与を受けた（コホート1：3例、コホート2：12例）。15例全員が割り当てられたコホートでの投与スケジュールに基づき全量のAVXS-101の投与を受け、投与後24ヵ月の追跡調査までの試験を完了し、安全性解析対象集団に組み入れられた（CL-101試験のCSRの表14.1.1-24を参照）。

AVXS-101投与時の全体の平均月齢は4.0ヵ月（範囲0.9～7.9ヵ月）であった（CL-101試験の表14.1.2-24参照）。人口統計学的特性及びベースライン特性に関する詳細は、CTD2.7.4に示す。15例全例が治験実施計画書で規定された全量のAVXS-101の静脈内投与を受けた。投与の中断はなかった。最初の被験者は30分かけてAVXS-101を投与され、それ以降のすべての被験者は約60分（範囲：40～80分）かけてAVXS-101を投与された（CL-101試験の表14.1.8-24を参照）。

CL-101試験では、投与を受けた15例全例（100.0%）に、少なくとも1件の有害事象が発現した（CL-101試験の表14.3.1.2.1-24を参照）。最も発現率が高かった有害事象（発現率40.0%以上、6例以上に発現）は上気道感染（73.3%）であり、次いで発熱（53.3%）、嘔吐（53.3%）、便秘（46.7%）、肺炎（46.7%）、鼻閉（40.0%）、及び胃食道逆流性疾患（40.0%）であった（CL-101試験の表14.3.1.2.1-24を参照）。これらの事象はいずれも、本試験の対象となった月齢の乳児集団において一般的に発現が予想される事象であった。肝酵素上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、又はトランスアミナーゼ上昇）の5件（4例）の有害事象を除くすべての有害事象は、治験担当医師によりAVXS-101との関連なしと評価された（CL-101試験の表14.3.1.3.3-24及びCL-101試験のCSRを参照）。

肝酵素上昇は、特に注目すべき有害事象とみなした。CL-101試験では、4例（26.7%）に合計5件の肝酵素上昇の有害事象が発現し、このうち2件が重篤な有害事象（以下を参照）に分類された（CL-101試験の表14.3.1.3.3-24を参照）。これらの事象が認められた4例中1例（本試験で投与を受けた最初の患者）は、プレドニゾロンの投与を設定する治験実施計画書の改訂前に本試験に組み入れられた。投与の1日前にプレドニゾロンを投与する治験実施計画書の改訂後に肝酵素上昇の有害事象を発現した患者は、AVXS-101を受けた残りの14例中3例であった。肝酵素上昇のすべての有害事象は治験担当医師によりAVXS-101と明らかに関連ありと判断され、無症候性（たとえば、

黄疸や肝機能障害の症状はいずれの患者にも報告されなかった）、かつ一過性であり、プレドニゾロン治療によって観察期間中に回復した。Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった。下記及びCTD2.7.2 で述べるように、免疫原性と安全性との間に明らかな関係は認められなかった。

15例中13例（86.7%）に、少なくとも1件の重篤な有害事象が発現した。最も発現率が高かった事象（発現率20.0%以上、3例以上に発現）は肺炎（46.7%）であり、次いでパラインフルエンザウイルス感染（20.0%）、RSウイルス肺炎（20.0%）、RSウイルス細気管支炎（20.0%）、及び上気道感染（20.0%）であった。上述のとおり、被験者E07-254の2件のトランスアミナーゼ上昇は、AVXS-101と明らかに関連ありと評価された。これらの重篤な有害事象は、生命を脅かす事象に分類され、入院が必要であった（いずれもグレード4のトランスアミナーゼ上昇）。その他の事象はAVXS-101との関連はなしと判断された。大腿骨骨折1件（1.7%）は、患者を危険にさらすか、重篤な有害事象の判断基準である他のアウトカムを予防するために医学的介入が必要となる可能性のある、医学的に重要な事象と判断された（CL-101試験の表14.3.2.4-24参照）。すべての重篤な有害事象は観察期間中に回復した。試験中止や持続的な臨床的後遺症に至った重篤な有害事象はなかった。（表14.3.2.4-24参照）。

注入反応（infusion reaction）に関連する有害事象の発現はなく、AVXS-101に対する免疫反応に、不可逆的又は持続的な後遺症に至った事象は認められなかった。AVXS-101の投与後、抗AAV9抗体価の上昇が観察された。これは予測された反応であり、抗AAV9抗体価とAVXS-101の安全性又は有効性との間に明らかな関係はみられなかった。抗SMN抗体発現のエビデンスは認められず、投与後の抗SMN抗体価は、いずれもアッセイの最小力価（1：50未満）を下回った。AAV9に対するELISpotにおいて変化が観察されたが、観察されたトランスアミナーゼ上昇との相関は認められなかった。SMNに対するELISpot値は試験中を通して概して低値であり、SMNにより誘導されたAVXS-101へのT細胞性の免疫反応は生じていないことが示唆された。

血小板数のベースラインからの減少は複数の時点で観察されたが、臨床的に重要な変化は認められず、試験中はいずれの被験者の血小板数も有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード1と判断された。血小板数の減少は臨床症状を伴わず、一過性であり、続発症もなく回復した。

CL-101試験に登録されたすべての被験者に対するベースライン値（CL-101試験のListing16.2.8.2-24を参照）及び試験中の検査値の多くで、CKアイソザイム-MB（CK-MB）の上昇が認められた。しかし、これらのCK-MBの上昇に、治験担当医師によって臨床的に重要であると判断されたものはなかった。観察されたCK-MBの上昇は、いずれも臨床症状を伴わなかった。

コホート2の被験者において、特に投与後最初の2ヵ月間に、心筋トロポニンI値の軽微な上昇が観察された。試験中に観察された心筋トロポニンIの上昇に、治験担当医師によって臨床的に重要であると判断されたものはなかった。すべての値は試験終了までに正常範囲内、又はあらかじめ定義された臨床的に重要とする判断基準に抵触しない水準に復した。

バイタルサイン、心電図、又は心エコーに臨床的に重要な変化はみられなかった。QTcの変化は散発的かつ一過性のものであった。

本試験を中止した被験者はなく、試験中に死亡した被験者はなかった。コホート1の1例（E02-491）は、流涎過多のために約28ヵ月齢（投与後22ヵ月）で一時的に「永続的な呼吸補助」のエンドポイントの基準に相当する呼吸補助が必要となった。唾液腺の外科的結紮の後、当該被験者の呼吸補助の必要性は低下し、16時間/日の閾値を下回った（CTD2.7.3の2.1.1.3項を参照）。上述のように、一過性かつ無症候性の臨床検査所見が数件観察されたが、バイタルサイン又は心電図の結果に、一貫した臨床的に重要な平均値の変化や傾向は認められなかった。AVXS-101について観察された安全性プロファイルは、試験対象となった患者集団の安全性プロファイルと大きな違いはなかった。全体として、I型SMA患者に対するAVXS-101の単回投与の忍容性は良好であった。

5.2. LT-001 試験

過去にCL-101試験に登録され、AVXS-101の投与を受けた被験者がLT-001試験に登録された。LT-001試験は観察試験であり、本試験ではいずれの被験者にもAVXS-101の追加投与は行われなかった。2018年6月29日時点で、CL-101試験を完了した15例中12例がLT-001試験に登録された。これら12例のうち、試験を中止した被験者はなかった（LT-001試験の被験者データ一覧表16.2.1を参照）。コホート2の被験者の平均投与後経過期間は36.0ヵ月（範囲30.8～43.5ヵ月）である。

被験者のうち7例は女児、5例は男児であった。1例を除くすべての被験者は白人であり、ヒスパニック系又はラテン系の被験者はいなかった。本観察試験に対する同意の時点での被験者の月齢は25～47ヵ月齢であった（LT-001試験の被験者データ一覧表16.2.4.1）。病歴及び合併症はLT-001試験の被験者データ一覧表16.2.2.4に示す。

LT-001試験に登録された12例中4例は、CL-101試験の完了から2018年6月29日のデータカットオフ日までの間に、承認されたSMAの治療薬（ヌシネルセン12mg）の投与を受けた。変異原性物質（mutagenic agents）の使用が報告された被験者はなかった。

治験実施計画書に従い、重篤な有害事象又は特に注目すべき有害事象（AESI）を含む安全性データを記録した。2018年6月29日のデータカットオフ日の時点で、計8件の重篤な有害事象が報告されている。LT-001試験に登録された12例中4例に重篤な有害事象が報告された。報告された事象には、肺炎、呼吸窮迫、急性呼吸不全、胃腸炎、低血糖、脱水が含まれた。これらの事象は、治験担当医師及び治験依頼者によりAVXS-101との関連なしと判断された。試験中、AVXS-101との関連ありと判断された新たな重篤な有害事象又は特に注目すべき有害事象は観察されず、死亡に至った事象も報告されなかった（LT-001試験のListing16.2.9.1を参照）。

CK-MB及びトロポニンIの測定は、LT-001試験で必要な検査には含めなかった（LT-001試験の治験実施計画書を参照）。LT-001試験では心電図及び心エコー検査は予定されなかった。バイタルサインに著明な所見はみられなかった。

5.3. CL-303 試験

2018年6月29日のデータカットオフ日の時点で、CL-303試験には22例が登録され、AVXS-101の投与を受けた（CL-303試験の被験者データ一覧表16.2.1）。これらの被験者のうち21例は症状を呈し、*SMN1* 遺伝子のホモ接合性欠失があり、*SMN2* 遺伝子のコピー数が2であった（CL-303試験の表14.1.2を参照）。残る1例の被験者は発症前で、*SMN1* 遺伝子のホモ接合性欠失があり、*SMN2* 遺伝子のコピー数が2であった。1例は1C型SMAであり、発症時かつベースライン時の4ヵ月齢で頸定が可能であり、5ヵ月齢の時点で投与を受けた。投与を受けた全例が治験実施計画書の投与スケジュールに従い、CL-303試験の表14.1.8に記載されているとおり全量（ 1.1×10^{14} vg/kg）のAVXS-101の静脈内投与を受け、安全性解析対象集団に組み入れられた。投与の中断はなかった。AVXS-101は、平均62.82（SD：10.95）分（範囲：30～90分）かけて投与された。

試験に登録された22例中12例（54.5%）は女兒、10例（45.5%）は男児であった。白人は11例（50.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人は3例（13.6%）、アジア人は2例（9.1%）、その他6例（27.3%）であった。ヒスパニック系又はラテン系の患者は4例（18.2%）であった。AVXS-101投与時の平均月齢は3.73ヵ月（範囲0.5～5.9ヵ月）であった。ベースライン時、すべての被験者は低濃度の液体を飲み込むことができ、食事介助や呼吸補助を必要としていなかった（CTD2.7.4-1.3.1.3）。

ベースライン時、21例に筋緊張低下、四肢の筋力低下、運動発達遅延、肺炎又は呼吸器症状、舌の線維束性収縮、嚥下又は摂食障害、反射消失、又は便秘等のSMAの症状のうち1つ以上が認められた。SMAの既知の家族歴がある7例中5例は生物学的両親がSMAの既知のキャリア及び/又は生物学的兄弟に既知のSMAがあった。22例全例（100%）で、試験に登録される前に*SMN1* 遺伝子の両アレル性欠失（点突然変異の被験者はいなかった）及び*SMN2* 遺伝子のコピー数が2であることが判明しており、*SMN2* 遺伝子のエクソン7におけるc.859G>C塩基置換は陰性であることが確認されていた（CL-303試験の表14.1.2及びListing16.2.4.2）。

22例中16例はスクリーニング時の身体検査で、奇異呼吸（腹部）、呼吸窮迫、肋間陥入、呼吸音消失、又はベル型胸郭といった肺検査の異常所見を示した（CL-303試験のListing16.2.6）。肺検査で認められた異常所見の大部分は軽度であり、基礎疾患であるSMAと関連していた。

CL-303試験では、カットオフ日までに18例に計110件の有害事象が報告された。2例以上で報告された有害事象には、発熱、嘔吐、AST増加、ALT増加、下痢、血小板減少症、リンパ球数減少、白血球数減少、生菌/生菌痛、胃食道逆流、及び上気道感染が含まれた。

有害事象37件のうち13件がAVXS-101投与と関連があるかもしれない（possibly related）、20件がおそらく関連あり（probably related）、4件が明らかに関連あり（definitely related）と判断された。AVXS-101投与と明らかに関連ありと判断された4件の事象の内容は、1例に発現したグレード1のALT増加及びグレード2のAST増加、別の1例に発現したグレード3のトランスアミナーゼ上昇、さらに別の1例に発現

したグレード1の肝酵素上昇であった。4件の事象すべてがAVXS-101投与と明らかに関連ありと判断され、うち3件は後遺症なく報告期間中に回復した。他1件の転帰は不明である。

大部分の有害事象の重度度は、軽度（110件中72件）又は中等度（110件中25件）であった。10件のグレード3（高度）の有害事象（呼吸不全、異常体重増加、RSウイルス細気管支炎、成長障害、閉塞性睡眠時無呼吸、AST増加、ALT増加、肝トランスアミナーゼ上昇、及びトランスアミナーゼ上昇）がそれぞれ1例に報告された。グレード4（生命を脅かす）の有害事象（AST増加及びALT増加）2件が1例に報告された。グレード5（死亡）の有害事象が1例に報告された（CL-303試験の被験者データ一覧表16.2.9.1を参照）。

CL-303試験では、2018年6月29日のデータカットオフ日の時点で、重篤な有害事象が9件報告されている。これらはCL-303試験の被験者データ一覧表16.2.9.1に示す。

- 1例（被験者番号303-008-003）で、1件の重篤な有害事象（グレード1の間欠性口囲チアノーゼによる入院）が報告された。本事象は治験担当医師によりAVXS-101投与との関連なしと判断された。
- 1例（被験者番号303-008-004）で、医学的に重要な事象として、2件の重篤な有害事象（グレード4のAST増加及びALT増加）が報告された。別の1例（被験者番号303-009-002）で、医学的に重要な事象として、1件の重篤な有害事象（グレード3のトランスアミナーゼ上昇）が報告された。これら3件の事象は、治験担当医師によりAVXS-101投与とおそらく関連あり又は明らかに関連ありと判断された。
- 1例（被験者番号303-015-001）で、医学的に重要な事象として1件の重篤な有害事象（グレード3のトランスアミナーゼ上昇）、その他に1件の重篤な有害事象（グレード3の成長障害による入院）が報告された。報告された事象は、AVXS-101投与と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。
- 1例（被験者番号303-001-001）に3件の重篤な有害事象が発現し、うち1件は死亡に至った。事象の内容は、入院に至ったグレード3の異常体重増加、入院に至ったグレード3の呼吸不全、及び死亡に至ったグレード5の呼吸停止であった。これらの事象は、AVXS-101投与との関連なしと判断され、死亡による試験中止に至った事象は呼吸不全であった。

CL-303試験で6例に発現した16件の有害事象は、AVXS-101投与と関連があるかもしれない、おそらく関連がある又は明らかに関連があるとされた、肝酵素上昇を伴う有害事象であった（CL-303試験のListing16.2.9.1及び16.2.10.2）。すべてのトランスアミナーゼ上昇は無症候性であった。2例を除くトランスアミナーゼ上昇は、すべて報告期間中に回復した。Hy's Lawの基準を満たした被験者はいなかった。

CL-303試験に登録された22例中1例（4.5%）は、呼吸不全が原因の死亡により、171日目に試験を中止した（CL-303試験のListing16.2.1）。被験者303-001-001は白人女児で、AVXS-101投与（ 1.1×10^{14} vg/kg）時に2.1ヵ月齢、体重4.60 kgであった。この被

験者についての叙述はCTD2.7.4の2.2項に示す。死亡はAVXS-101との関連を否定された。

すべての被験者で血小板数が一過性に減少し、多くは7日目又は8日目の来院時に認められた。2件の血小板数減少は有害事象（血小板減少症）として報告された。挫傷、出血過多、又は点状出血のような血小板数減少に関連する他の臨床徴候又は症状がみられた被験者はなかった（CL-303試験のLisiting16.2.9.1）。血小板数は、ほとんどの被験者では14日目には投与前の値以上に回復した。

登録された18例のベースラインのCK-MB値は、被験者303-014-001の1例を除き、正常値上限を超えていた（CL-303試験のLisiting16.2.10.2）。これらのCK-MB値上昇は、基礎疾患に起因する可能性がある。なお、ベースラインのCK-MB値の上昇が認められなかった被験者303-014-001は、試験に登録された最年少の被験者であった（生後32日目にAVXS-101の投与を受けた）。ベースライン時以降、概して正常値上限を超えたCK-MB値が持続したが、ベースライン値からの増加量に一貫性は認められなかった。一部の被験者では、比較的大幅なCK-MB値の増加が認められた（たとえば被験者303-001-002では、174日目のCK-MB値は51.4 ng/mlであり、治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された）が、別の被験者では、CK-MB値は投与後も正常値上限を超えていたものの比較的安定していた。一部の被験者では、投与後にCK-MB値が低下した。たとえば被験者303-008-003では、ベースラインCK-MB値が20.6 ng/mlであったが64日目に11.9 ng/mlに低下し、また被験者303-014-002では、ベースラインCK-MB値が13.2 ng/mlであったが28日目に3.9 ng/mlに低下した。1件のCK-MB値の上昇が医師により有害事象と判断された。被験者303-012-001は19日目にCK-MB値が17 ng/mlであり、AVXS-101とは関連しないグレード1の有害事象と判断された。データカットオフ日の時点で、この有害事象は未回復であった（CL-303試験のLisiting16.2.9.1）。報告された有害事象を踏まえ、被験者は心臓の精密検査（心エコー及び心電図）を受けたが、臨床的に重要と考えられる所見は認められなかった。CL-303試験ではトロポニンIは測定されなかった。

一過性かつ臨床症状を伴わない臨床検査所見が数件観察されたが（CTD2.7.4を参照）、臨床検査値に、持続した臨床的に意味のある平均値の変化や傾向は認められず、バイタルサイン又は心電図にも、臨床的に意味のある平均値の変動や傾向は認められなかった。

5.4. CL-304 試験

2018年6月29日までに、2例が組入れのスクリーニングを受け、このうち1例がCL-304試験に登録された。この被験者のSMN2遺伝子のコピー数は2であり（コホート1）、治験実施計画書の投与スケジュールに従ってAVXS-101の投与を受けた。この被験者は2018年6月29日の時点で試験を継続していた。この被験者は、SMN1遺伝子の両アレル性欠失があり、SMN2遺伝子のコピー数が2であり、c.859G>Cの塩基置換が認められないヒスパニック系女兒（20██年██月██日生まれ）であり、体重はスクリーニング時に3.18 kg、投与日（20██年4月10日）には3.31 kgであった。ベースライン

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

時にこの被験者は食事介助や呼吸補助を必要としていなかった（CTD2.7.3-2.2.2.4 項-CL-304 試験-被験者の要約（304-015-001），及びCL-304 試験の Lisiting16.2.4.5）。

この被験者の注目すべき過去の病歴は、投与前の同年*4月2日に発現し、同年*4月16日に消失した黄疸と、出生時に発現しその後も持続している卵円孔開存（正常とみなされる）であった。スクリーニング来院及び試験の-1日目における肺の検査では、臨床的に重要ではないと考えられる軽度の奇異呼吸（腹部）が認められた。ベースライン時、患者の呼吸及びバイタルサインは正常と評価された [CTD2.7.3-2.2.2.4 項-CL-304 試験-被験者の要約（304-015-001）]。

被験者には1件の有害事象（グレード1の嘔吐）が発現した。この有害事象は、発現日（同年*4月10日）に回復し、医師によってAVXS-101投与と関連あるかもしれないと評価された（CTD2.7.3-2.2.2.4 項-CL-304 試験-被験者の要約（304-015-001），及びCL-304 試験の Lisiting16.2.7.1 参照）。

この被験者に臨床的に重要な血液学的検査又は尿検査の値は報告されなかった。投与前に観察された血小板数は正常範囲内であり、投与後30日目の来院まで検査値に大きな変動はみられなかった。トランスアミナーゼを含む肝機能検査値も、スクリーニング時、投与後30日目の来院までの来院時ともに正常範囲内であった。スクリーニング時に総ビリルビン値の増加（直接ビリルビンは正常範囲内）が認められ、これらの所見は（被験者の病歴に記載されている）新生児黄疸と符合した。総ビリルビン値は、7日目の時点で正常範囲内であった。薬物性肝障害（DILI）の徴候は観察されなかった [CTD2.7.3-2.2.2.4 項-CL-304 試験-被験者の要約（304-015-001），及びCL-304 試験の Lisiting16.2.8.1.2]。

バイタルサイン又は心電図の値に、臨床的に意味のある変動又は傾向は認められなかった。

*承認時情報提供時に置き換えた

5.5. CL-102 試験

2018年6月29日までに、被験者6例がCL-102試験に登録され、割り当てられたコホート（コホート1：3例、コホート2：3例）の投与スケジュールに従ってAVXS-101の投与を受けた。これらの被験者はすべて安全性解析対象集団に組み入れられた。2018年6月29日のカットオフ日の時点で、投与を受けた被験者6例に試験を中止した被験者はいなかった（CL-102試験の表14.1.5.1）。

6例全例がAVXS-101の全量の髄腔内投与を受けた。投与の中断はなかった（CL-102試験の表14.1.5.1）コホート1の3例は低用量（ 6.0×10^{13} vg）、コホート2の3例は高用量（ 1.2×10^{14} vg）の投与を受けた。投与されたAVXS-101の液量は1.5～3.2 mLであった。データカットオフ時、6例中5例で髄腔内投与の所要時間に関するデータが得られ、5例における投与所要時間は60～120秒の範囲であった。

6例中5例（83.3%）が女児、1例（16.7%）が男児であった。3例（50.0%）が白人、1例（16.7%）がアジア人、2例（33.3%）がその他人種であった。3例（50.0%）がヒスパニック系又はラテン系であり、3例はヒスパニック系及びラテン系のいずれでもなかった。AVXS-101投与時の平均月齢は19.82ヵ月（範囲12.5～29.5ヵ月）であった。ベースライン時、摂食補助又は呼吸補助を必要としている被験者はいなかった（CL-102試験の表14.1.2）。

ベースライン時、6例全例が、発達遅延、四肢の筋力低下、筋緊張低下、舌の線維束性収縮、反射消失、又は便秘といったSMAの症状のうち1つ以上を有していた。1例にはSMAの既知の家族歴があり、生物学的両親はともにSMAの既知のキャリアであった（CL-102試験のLisiting16.2.4.3）。

2018年6月29日のカットオフ日までに、CL-102試験で投与を受けた6例中5例に、計15件の有害事象が報告された。AVXS-101と関連ありとみなされた有害事象はなかった。2例以上で報告された有害事象は発熱のみであり、5例中3例に認められた。その他の有害事象には、生齒、鼻炎、アレルギー性結膜炎、頻脈、呼吸不全、メタニューモウイルス感染、上気道感染、中耳炎、嘔吐、発疹、及び便秘が含まれた。大部分の有害事象の重症度は、軽度（7件）又は中等度（7件）と判断された。1名で、グレード3の有害事象（呼吸不全）が1件報告された。医師によってAVXS-101と関連ありとみなされた有害事象はなかった。

2018年6月29日のカットオフ日の時点で、有害事象による死亡又は試験中止はなかった。2018年6月29日のデータカットオフ日の時点で、CL-102試験に登録された1例（被験者番号102-001-001）に、1件の重篤な有害事象（グレード3の急性呼吸不全による入院）が報告された。この事象はAVXS-101投与と関連なしと判断され、試験の中止には至らなかった（CL-102試験のLisiting16.2.7.1）。

観察期間中、5例に臨床的に重要と判断される可能性のあるベースライン後の血液学的検査値が1回以上みられた（リンパ球増加5例、血小板数減少、著しい好中球数減少、好酸球数／白血球数増加各1例）。5例全例でAVXS-101投与前にリンパ球が増加して

おり、これらのリンパ球増加に治験担当医師によって有害事象として報告されたものはなかった。

2018年6月29日のデータカットオフ日の時点で、CL-102試験に登録されたいずれの被験者にも、ALT、AST、又はビリルビンの測定値等の臨床生化学検査の結果、又は尿検査結果に臨床的に重要な所見は観察されていない（CL-102試験の Lisiting16.2.8.1.2）。

3例（コホート1の1例とコホート2の2例）には、AVXS-101投与後の1回以上の評価で、臨床的に重要と判断される可能性のある収縮期及び拡張期血圧の上昇が認められた。3例全例で、収縮期及び拡張期血圧は投与後240分までに正常範囲内に戻った。バイタルサインに関連する有害事象は報告されていない（CL-102試験の Lisiting16.2.7.1及び16.2.8.2）。

6例中4例の被験者では、AVXS-101の投与前にCK-MB値が評価されていた。これら4例のCK-MB値は、AVXS-101の投与前に正常値上限を超えて上昇しており、この上昇は基礎疾患に起因するものであった可能性がある。AVXS-101の投与後、CK-MB値は変動し、2例では上昇し残る2例では低下した。試験中に観察されたCK-MB値の上昇に、医師によって臨床的に重要とみなされたものはなかった（CL-102試験の Lisiting16.2.8.1.2）。

バイタルサイン、心電図、又は心エコーには臨床的に意味のある傾向はみられなかった。CL-102試験ではトロポニンIは測定されなかった。

5.6. 複数の試験から得られたデータの解析報告

5.6.1. CL-101試験、CL-303試験、及びCL-304試験

2018年6月29日現在、38例の患者がAVXS-101の全量の静脈内投与を受けている。投与の中断はなかった。このうち35例は申請用量のAVXS-101投与を受け、CL-101試験の3例はより低用量の投与を受けた。

5.6.2. 発現したすべての有害事象

これらの試験で得られた安全性に関する詳細な評価結果をCTD2.7.4-2.1項に示す。

2018年6月29日のカットオフ日の時点で、CL-101試験（15例）、CL-303試験（22例）、及びCL-304試験（1例）の合計38例がAVXS-101の静脈内投与を受けた。これらのうち34例（89.5%）に有害事象が発現した。AVXS-101との関連が否定されなかった事象は、AVXS-101と関連があるかもしれない有害事象が5例（13.2%）、AVXS-101とおそらく関連のある有害事象が7例（18.4%）、AVXS-101と明らかに関連のある有害事象が7例（18.4%）に発現した。また、高度（グレード3又は4）の有害事象が19例（50%）に、重篤な有害事象が18例（47.3%）に発現した。全試験のうち、死亡及び試験中止に至った重篤な有害事象が1例に1件発現した。CL-303試験で被験者303-001-001が、急性呼吸不全のため死亡し試験を中止した。

5.6.3. 副作用の全体プロファイル

CL-101 試験，CL-303 試験，CL-304 試験及び CL-102 試験で AVXS-101 を投与された被験者に発現したすべての有害事象，及び因果関係を CTD2.7.4-2.1.6.6 の表 20 に示す。これらの試験は単群試験であったため，投与と関連があるかもしれない，おそらく関連がある，又は明らかに関連があると治験担当医師に判断された有害事象のすべてを，関連のある有害事象と定義した。被験者数が限られていることから，AVXS-101 を静脈内投与された 38 例に発現したすべての投与関連有害事象（1 例以上に発現したもの）について，MedDRA の器官別分類及び発現頻度を表 5 に示す。

表 5 AVXS-101 の臨床試験で発現した副作用

Adverse Reactions by SOC and MedDRA Frequency ^a	
Blood and lymphatic system disorders	
Common	血小板減少症，リンパ球数減少，白血球数減少，白血球障害
Vascular disorders	
Common	拡張期血圧低下
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	睡眠時無呼吸症候群
Gastrointestinal disorders	
Common	嘔吐，下痢，消化不良
Hepatobiliary disorders	
Very common	トランスアミナーゼ上昇，AST 増加
Common	ALT 増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，アンモニア増加
Renal and urinary disorders	
Common	尿潜血
Metabolism and nutrition disorders	
Common	体重減少，栄養障害
General disorders	
Common	成長障害

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = System Organ Class.

a 表中の頻度に関するカテゴリは，以下の慣例に従った：very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10).

Source: CTD2.7.4-表 22

前述のとおり，一過性かつ無症候性の検査値所見が認められたものの臨床検査，バイタルサイン又は心電図に，臨床的に意味のある平均値の変動や傾向はみられなかった。

トランスアミナーゼ上昇のリスク管理のため，添付文書案に示したとおり，AVXS-101 投与の前後にプレドニゾロンを投与する。また特に投与初期には定期的な肝機能検査値のモニタリングを実施し，注意深く観察する必要がある。

AVXS-101 投与後にみられる血小板数減少は，一過性かつ無症候性であるが，添付文書案に示したとおり，特に投与初期には定期的な血小板数のモニタリングを実施し，注意深く観察する必要がある。

トロポニンIレベルの一過性の上昇の臨床的な重要性は明らかになっていないが、添付文書案に示したとおり、特に投与初期には定期的なトロポニンIのモニタリングを実施し、注意深く観察する必要がある。

概して、AVXS-101の安全性プロファイルは、試験対象となった患者集団の安全性プロファイルと大きな違いはなかった。全体として、乳幼児のI型SMA患者に対するAVXS-101の単回静注内投与の忍容性は良好であった。

5.7. 妊娠，出産，及び授乳

臨床試験でAVXS-101が妊婦に投与された経験はない。また、動物の生殖試験は実施していない。

母乳中へのAVXS-101の移行の有無、授乳中の乳児への影響又は母乳の産生に対するAVXS-101の影響に関する情報はない。

5.8. 承認申請後に得られた最新の安全性データ

承認申請後に、AVXS-101が静脈内投与された進行中の3試験（LT-001試験，CL-303試験，CL-304試験）の2019年3月8日のデータカットオフ時点の最新の安全性データ（CTD2.7.4-7.9項）が得られた。その要約を以下に示す。

LT-001 試験

- 先行するCL-101試験を完了した15例中13例がLT-001試験に登録された。登録されていない2例の被験者は、地理的要因及び両親の判断によりカットオフ時点ではLT-001試験には参加していない。AVXS-101の投与後の観察期間（範囲）は39.3～58.7ヵ月であった。死亡例の報告はなく、全例が本試験を継続していた（4.6項，CTD2.7.4-7.9.1.1項）。
- LT-001試験では、治験実施計画書に従って重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を収集した。本試験に登録された13例のうち、コホート1（低用量）の3例中1例（33.3%），コホート2（申請用量）の10例中5例（50.0%）に重篤な有害事象が発現した。全体で2例以上に発現した事象は、肺炎，脱水，急性呼吸不全，及び呼吸窮迫（各2例）であった。すべての事象でAVXS-101との関連を否定された（CTD2.7.4-7.9.4.3項）。
- 特に注目すべき有害事象は発現しなかった（CTD2.7.4-7.9.4.4.2項）。

CL-303 試験

- CL-303試験には22例が登録され、全例にAVXS-101が投与された。AVXS-101の投与後の観察期間の平均値（範囲）は10.17（5.7～15.4）ヵ月であった。22例中2例が試験を中止した。中止理由は、死亡1例及び同意撤回1例であった（CTD2.7.4-7.9.1.2項，2019年3月8日データカットオフ-Table 14.1.5.3-1）。
- AVXS-101が投与された22例全例に有害事象が発現した。最も多く発現した事象は発熱（12例）であり、次いで上気道感染（10例），嘔吐及び側弯症（各7例）であ

った。副作用は12例（54.5%）に発現し、主な事象の内訳はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5例）であった（CTD2.7.4-7.9.4.1.2項）。

- 重篤な有害事象は10例（45.5%）に発現した。2例以上に発現した事象は、細気管支炎、肺炎、RSウイルス細気管支炎、及び呼吸窮迫（各2例）であった。呼吸停止を発現した1例（被験者番号303-001-001）は、死亡のため本試験を中止した。呼吸停止はAVXS-101との関連を否定された。AVXS-101との関連を否定されなかった重篤な有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、及び水頭症（各1例）であった（CTD2.7.4-7.9.4.3.2項、10.2.1項）。
- 試験中止に至った有害事象は2例に発現した。2例の内訳は、上述の呼吸停止の重篤な有害事象を発現して死亡に至り、試験を中止した被験者が1例、グレード1の咳嗽により試験を中止した被験者が1例であった（CTD2.7.4-7.9.4.4.1項）。
- 特に注目すべき有害事象は、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」が7例（31.8%）に発現した。主な事象の内訳は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5例）であった。「血小板減少症（SMQ）」が3例（13.6%）に発現した。その内訳は、血小板減少症（2例）及び血小板数減少（1例）であった（CTD2.7.4-7.9.4.4.2項）。

CL-304 試験

- CL-304試験には18例（コホート1の8例、コホート2の9例に加えて、SMN2遺伝子コピー数が4の1例）が登録され、全例にAVXS-101が投与された。AVXS-101の投与後の観察期間の平均値（範囲）は3.58（0.4～8.7）ヵ月であった。死亡例の報告はなく、全例が本試験を継続していた（CTD2.7.4-7.9.1.3項、2019年3月8日データカットオフ-Table 14.1.5.3-1）。
- AVXS-101が投与された18例中13例（72.2%）に有害事象が発現した。最も多く発現したPT別の事象は上気道感染、嘔吐、便秘（各3例）であった。副作用は7例（38.9%）に発現し、事象の内訳は嘔吐（3例）、胃食道逆流性疾患及び肝機能検査値上昇（各2例）であった（CTD2.7.4-7.9.4.1.3項）。
- 重篤な有害事象は3例（16.7%）に発現した。事象の内訳は、感染性クループ、高カルシウム血症、及び嗜眠（各1例）であった。すべての事象でAVXS-101との関連を否定された（CTD2.7.4-7.9.4.3.3項）。
- 特に注目すべき有害事象は、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」が4例（22.2%）に発現した。事象の内訳は、肝機能検査値上昇（2例）、肝酵素上昇及びトランスアミナーゼ上昇（各1例）であった。「血小板減少症（SMQ）」は発現しなかった（CTD2.7.4-7.9.4.4.2項）。

日本人被験者での安全性

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

- 2019年11月7日時点で、本品の日本人患者における使用経験は3名で、得られている臨床成績は2019年9月2日カットオフデータに基づく日本人1例目及び2例目の生後9カ月の来院時までのデータ、及び日本人3例目の Visit Day 60 までのデータである。これら2名の生後9カ月、及び1名の Visit Day 60 の来院時点までに発現した有害事象は適切な処置により管理可能であり、かつ副作用の発現はなく、現時点までに日本人に特有の安全性の懸念は認められていない（CTD2.7.4-7.9.5 項）。

その他の情報

- 2019年3月8日のデータカットオフ時点の臨床試験（CL-101 試験，LT-001 試験，CL-303 試験，CL-304 試験，CL-102 試験，CL-302 試験）のデータに基づき、心臓関連の事象（定義：MedDRA SOC「心臓障害」，及び MedDRA HLG「心血管系検査（酵素検査を除く）」，「酵素検査 NEC」，「筋骨格系および軟部組織検査（酵素検査を除く）」）を評価した結果，AVXS-101 に関連した心障害を示唆する所見は認められなかった（CTD2.7.4-7.9.4.4.3 項）。
- 米国で実施されている Managed Access Program（MAP）で，重篤な急性肝不全の発現が1例に報告された。AST 及び ALT は基準値上限（ULN）の3倍以上，ビリルビンが ULN の2倍以上であったが，副腎皮質ステロイドによる治療でこれらの基準を下回るまでに改善した（CTD2.7.4-10.2.3 項）。

以上の結果から，承認申請後に新たに特定されたリスクはなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の状況

6.1.1. 疾患又は症状

1.1.1 項に示したように SMA は、新生児 10,000 人あたり約 1 人の割合（又は米国で 1 年あたり乳児約 400 人）で発症する希少疾患であり、乳児死亡の主要な遺伝的要因である(4)。

SMA 患者では、*SMN1* 遺伝子の両アレル性変異によって生じる機能喪失又は欠失によって、運動ニューロンの生存に必要な SMN タンパクの発現が減少する(8)。少量の完全長の SMN タンパクを産生する *SMN2* 遺伝子のコピー数は、臨床的重症度と逆相関しており、コピー数が多いほど疾患の重症度は低い(10, 11)。

SMA は神経回路網に作用するタンパクの欠乏が根本原因の運動ニューロン疾患であると考えられる(16)。SMN タンパクの欠乏は、運動ニューロンの細胞死と直接関連する。運動ニューロンの変性は筋肉の強度と機能に二次的影響を及ぼし、筋肉の制御、強度及び機能、嚥下及び呼吸に対して進行性の機能低下を引き起こし、最終的には死亡に至る。

現在、SMA は臨床的な症状の発症年齢及び最高到達運動機能に基づいて分類されている(17, 18)。極めてまれな 0 型 SMA を除き、I 型 SMA は最も重症の乳児発症型、II 型は乳児期後期に発症する中間型、III 型は小児期に発現する重症度の低い型であり、IV 型は通常では成人で発症する稀な型である。

I 型 SMA（大部分の患者で *SMN2* 遺伝子コピー数は 2）は全体の 45%～60%を占める最も一般的な型であるが(2, 3)、予後は著しく不良である。これらの患者は出生後すぐ（生後 6 ヶ月齢未満）に発症し、座ることができず、嚥下及び呼吸機能に影響を与える重大な延髄機能障害を示し、高度の栄養補助と呼吸補助を行わなければ、通常では 2 歳を超えて生存することができない(2, 7)。75%は生後 13.6 ヶ月齢までに死亡又は永続的な呼吸補助を要する状態に至り、ほぼすべての患者（92%）が生後 20 ヶ月齢までに死亡又は永続的な呼吸補助に至る(11)。

II 型 SMA は、全体の約 20%～約 27%を占め(2, 3)、生後 18 ヶ月齢までに発症し（通常では生後 12 ヶ月齢まで）、支えなしで座ることは可能であるが、自力で歩くことは不可能である。大部分の II 型 SMA 患者の *SMN2* 遺伝子コピー数は 3 である(23)。II 型 SMA 患者の大多数は 25 歳まで生存するが、時間の経過とともに生じる拘縮、脊髄の湾曲、筋萎縮の悪化、緩徐な運動機能の低下に関連する著しい症状の悪化が認められる(2)。

III 型 SMA は新規 SMA 患者の約 15%を占め、生後 18 ヶ月齢以降に発症することが多い(42)。患者は自力で歩くことは可能となるが、3 歳未満で発症した大多数が小児期に、12 歳未満で発症した大多数が 30 歳までに歩行能力を失う(24, 27)。なお、III 型 SMA の生存期間は正常であると考えられている。

6.1.2. 現在の治療法

SMA 患者の治療選択肢は限られており、ほとんどの薬物療法は SMA の進行抑制及び改善のいずれに対しても大きな効果はない。

国内では、2017年にヌシネルセンが SMA 治療薬として承認された。ヌシネルセンはアンチセンス核酸医薬品であり、SMN2 遺伝子のスプライシングを修正し、SMN タンパクの産生量を増加させることにより、SMA に対して効果を示すと考えられている。ヌシネルセンは、臨床試験で運動機能の改善が認められており、SMA の進行を抑制し、予後の改善でも一定の効果が期待できると考えられるものの、完全寛解を期待することはできない。また、ヌシネルセンは髄腔内投与を要し、9週間に4回又は12週間に3回（それぞれ、乳児型脊髄性筋萎縮症、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症、以下同順）の導入投与に加えて4ヵ月又は6ヵ月ごとの維持投与が必要である。効果の発揮までに導入期間が必要であり、腰椎穿刺に起因する有害事象が懸念される。したがって、効果発現までの期間が短く、高い有効性を有し、投与方法が簡便で患者負担が少なく、良好な忍容性を有する新たな治療法が待ち望まれている。

6.2. ベネフィット

AVXS-101 投与によって認められた主なベネフィット（生存期間の延長、運動マイルストーンの達成、及び運動機能の発達）を以下に示す。また、これらを支持する臨床試験の結果を、臨床的な症状を発症後の患者、発症前の患者の別に、6.2.1 項及び6.2.2 項に示す。

生存期間の延長

AVXS-101 の投与により、永続的な呼吸補助を要さない生存期間が延長した。CL-101 試験で申請用量の投与を受けた12例全例が、投与後24ヵ月まで永続的な呼吸補助なしに生存しており（4.1 項）、LT-001 試験に移行した10例全例が3歳を超えて生存している（4.6 項）。PNCR の自然経過では20ヵ月齢時の推定生存率が8%であることを踏まえると、AVXS-101 の投与による生存期間の延長の臨床的な意義は大きい。

運動マイルストーンの達成

AVXS-101 の投与後の運動マイルストーンの達成状況は良好であった。CL-101 試験で申請用量の投与を受けた12例のうち多くの被験者が、5秒以上支えなしで座る（11例、91.7%）、10秒以上支えなしで座る（10例、83.3%）、30秒以上支えなしで座る（9例、75.0%）の運動マイルストーンを達成した。一部（2例、16.7%）の被験者は、自力で歩く運動マイルストーンを達成した（4.1 項、CTD2.7.3-2.1.1.3.3.2 項）。さらに、AVXS-101 の投与後3年を超える観察期間において、長期的な運動マイルストーンの達成及び持続が確認されている（4.6 項）。I型 SMA 患者の自然経過では、座ることは不可能（Never sits）（表1）であることを踏まえると、AVXS-101 の投与後の上述の運動マイルストーンの達成及び長期的な持続は臨床的に意義がある。

運動機能の発達

CHOP-INTEND スコア、並びに Bayley スケールの微細運動及び粗大運動スコアの評価では、AVXS-101 投与後の運動機能の発達が認められた。

CHOP-INTEND スコアに基づく運動機能の評価では、CL-101 試験で申請用量の投与を受けた12例全例で、AVXS-101 の投与直後にスコアが増加（改善）し、投与後24ヵ月まで維持された。投与後24ヵ月の試験終了時、コホート2のほとんどの被験者（11/12例、91.7%）がCHOP-INTEND スコア50以上を達成し（CL-101 試験-Table 14.2.5.2.1-24），I型SMA患者では想定されない閾値を上回った（4.1項）。

また、Bayley スケールの微細運動及び粗大運動スコアの評価では、CL-303 試験及びCL-304 試験でAVXS-101 の投与後早期から経時的に増加する傾向がみられ、AVXS-101 の投与後の運動機能の速やかな発達が示された（4.6項）。

6.2.1. 臨床的な症状発症後のSMA患者に対する投与

6.2.1.1. CL-101 試験

CL-101 試験は、AVXS-101 の有効性に関する主要な試験結果である。

CL-101 試験は、I型SMAに対するAVXS-101 の安全性及び有効性を評価した非盲検、自然経過の外部対照試験である。複数の自然経過に関する研究では、死亡率、呼吸管理の必要性、運動機能、及びマイルストーン未達の指標で一貫して、SMN2 遺伝子コピー数が2のI型SMA患者の予後が極めて不良であることを示している。PNCR と NeuroNext 研究の報告は、他の文献でのI型SMA患者に関する報告と同様である。さらに、CTD2.7.3 に記載したとおり、PNCR データセット及び NeuroNext データセットのI型SMA患者は、CL-101 試験でAVXS-101 の投与を受けた被験者に対する対照として妥当であると考えた。

AVXS-101 を単回静脈内投与した結果、I型SMA患者ではこれまで期待できなかった持続的な運動マイルストーンの達成が認められ、自然経過と比較して生存期間が延長した(11)。投与後24ヵ月時点の最終追跡調査来院時に15例全例が生存しており、永続的な呼吸補助を要する被験者はいなかった。申請用量による投与を受けた被験者は、投与24ヵ月後に従来のI型SMAの自然経過からは想定されない運動マイルストーンを達成した。11/12例は頸定と支えありで座ること、9/12例は寝返り、11/12例は支えなしで座ること（5秒以上）、10/12例はWHO基準の支えなしで座ること（10秒以上）、9/12例は支えなしで座ること（≥30秒）を達成し、このような運動機能の改善はI型SMAの自然経過では期待できないものであった(11, 36)。注目すべき点として、早期に投与を受けた2例が、両手両膝をついて這うこと、補助ありで立つこと、自力で立つこと、及び自力で歩くことを順次達成した。さらに、CHOP-INTEND スコアの平均値の統計学的及び臨床的に有意な増加によって、申請用量の運動機能の改善が確認された。また、I型SMAの自然経過からはこれらの被験者全例で支持療法が必要になることが予想されていたが、試験登録時に支持療法を受けていなかった被験者の大部分が、試験終了時に栄養補助（6/7例）及び呼吸補助（7/10例）を受けておらず、疾患の負担が大幅に減少したことが示された(11, 19)。なお、呼吸補助について、1例（被験者番号E07-254）では、症状に応じて非定期的な呼吸補助を利用していたが、専門家により日常的な呼吸補助の利用に該当せず、非侵襲的換気を必要とする状態ではないと判断された。また、コホート2の11/12例が、試験終了時に経口摂取が可能であった。

CL-101 試験では、運動機能の早期改善を評価するために、AVXS-101 投与の1ヵ月後及び3ヵ月後におけるベースラインからの CHOP-INTEND スコアの変化量を検討した。その結果、申請用量の AVXS-101 投与後に CHOP-INTEND スコアの速やかな増加が認められた。低用量と比較して申請用量の投与を受けた被験者では、CHOP-INTEND スコアの変化量が大きく、I型 SMA の自然経過に関する研究ではみられなかったレベルの CHOP-INTEND スコアを達成した。

以上より CL-101 試験では、AVXS-101 の申請用量の単回静脈内投与は、I型 SMA の自然経過と比較して生存期間の大幅な延長、I型 SMA 患者の自然経過からは期待できなかった運動マイルストーンの達成、CHOP-INTEND スコアの増加に基づく運動機能の改善、及び栄養及び呼吸補助の必要性の低下をもたらした。CL-101 試験で認められた速やかな運動機能の改善は、24ヵ月間維持された。

なお、進行中の CL-303 試験の2019年3月8日時点のカットオフデータでも、CL-101 試験と類似した結果が得られている。

6.2.1.2. LT-001 試験

LT-001 試験は、CL-101 試験を完了した被験者を対象とした、進行中の長期フォローアップ試験である。2018年12月31日のデータカットオフ時点で、LT-001 試験に登録された13例の AVXS-101 の投与後の観察期間（範囲）は37～56.5ヵ月であり、全例が生存していた（4.6項）。AVXS-101 の投与後24ヵ月時点で自然経過と比べて統計的に有意に高かった生存率（CL-101 試験，4.1項）は、LT-001 試験で13例全例が3歳を超えた時点でも維持され、AVXS-101 が投与された被験者での生存期間のさらなる延長が認められた。また、AVXS-101 の申請用量が投与されたコホート2の被験者で、長期的な運動マイルストーンの達成及び持続が確認された。

以上のとおり、CL-101 試験で達成された AVXS-101 投与後の有効性は、3年を超える長期にわたり持続することが確認された。

6.2.2. 臨床的な症状発症前の SMA 患者に対する投与

CL-304 試験は、投与時に6週齢以下で臨床的な症状発症前の I, II 又は III 型 SMA 患者を対象とした進行中の臨床試験である。2019年3月8日のデータカットオフ時点で、CL-304 試験のコホート1（SMN2 遺伝子コピー数が2）の8例、コホート2（SMN2 遺伝子コピー数が3）の9例の計17例全例が永続的な呼吸補助を必要とすることなく生存していた。

CHOP-INTEND スコアは、治験実施計画書に規定したとおりにコホート1の被験者のみ評価した。CHOP-INTEND スコアは、AVXS-101 の投与21日後には平均値で50点以上となり、投与後速やかに経時的に増加した。

Bayley スケールの微細運動及び粗大運動サブテストのスコアは、コホート1及び2ともに AVXS-101 の投与後早期から経時的に増加する傾向がみられ、AVXS-101 の投与後の運動機能の発達が示された。

コホート1では、30秒以上支えなしで座る運動マイルストーンを4例が達成した。コホート2では、データカットオフ時点の被験者の年齢は24日齢～6ヵ月齢であり、4例が頸定を達成した。

CL-304試験のデータから、*SMN2* 遺伝子コピー数が2又は3の臨床的な症状発症前のSMA患者に対するAVXS-101の有効性が示された。

6.3. リスク

6.3.1. トランスアミナーゼ上昇

AAVベクターを用いた遺伝子治療の臨床試験で、トランスアミナーゼ上昇が報告されており、カプシド特異的T細胞の増加が、肝毒性を誘導する可能性がある。プレドニゾロンは活性型T細胞を抑制すると考えられており、非臨床研究及び臨床においてAAVカプシドに対する免疫応答を抑制する目的でプレドニゾロンの併用が報告されている。CL-101試験でのトランスアミナーゼ上昇の有害事象発現率は26.7%（4/15例）、重篤な有害事象の発現率は13.3%（2/15例）であり、いずれもAVXS-101と関連があると判断された。Hy's lawの基準に合致した薬物性肝障害を発現した患者はなく、臨床的には無症候性であり、副腎皮質ステロイドによる治療で回復した。また、米国で実施されているMAPで急性肝不全が1例報告された。AST及びALTはULNの3倍以上、ビリルビンがULNの2倍以上であり、副腎皮質ステロイドによる治療で回復した。

以上より、AVXS-101の投与により重篤なトランスアミナーゼ上昇が発現する恐れがあることから、トランスアミナーゼ上昇を重要な特定されたリスクとした。

また、AVXS-101投与によるAAV9カプシド又は発現した導入遺伝子に対する免疫反応を軽減するために、添付文書案では、AVXS-101投与の前後にプレドニゾロンを投与すること、また特に投与後初期には定期的に肝機能検査値を測定し、注意深く観察するよう、注意喚起した。

6.3.2. 一過性の血小板減少症

これまでに得られた臨床試験の結果から、一過性の血小板減少症が報告されており、AAV9カプシド又は発現した導入遺伝子に対する免疫反応によるものと考えられている。なお、臨床試験で認められた血小板減少は無症候性であり、観察期間中に回復した。CL-101試験では、血小板数のベースラインからの減少が複数の時点で観察されたが、来院時の血小板数平均値は、正常値下限（ $140 \times 10^9/L$ ）を下回ることにはなかった。また、2018年9月27日データカットオフ時点のCL-303試験での血小板数の推移は、投与7日目前後にベースラインからの一過性の減少を認め、その後14日目までに正常又はベースライン時点の値までに回復していた（120-Day Safety Update-6.1.1.1項）。

臨床試験で一過性の血小板数減少の報告があり、重篤な血小板減少症に至る恐れがあることから、重要な特定されたリスクとした。

このように、AVXS-101の投与後初期に血小板数が減少するおそれがあるため、添付文書案に示したとおり、特に投与後初期には定期的に血小板数を測定し、注意深く観察するよう注意喚起した。

6.3.3. 心臓関連有害事象

マウスを用いた毒性試験で、心臓における変性、心筋線維化、及び心房血栓が報告されており、AAV9カプシド又は発現した導入遺伝子に対する免疫反応による可能性が示唆されている。一方で、これまでに得られた臨床試験の心血管安全性データからは、AVXS-101との関連を示唆する所見は認められておらず、非臨床試験でAVXS-101投与により心臓に認められた変化は、げっ歯類に特異的な変化である可能性も考えられた。しかしながら、非臨床試験で認められた所見、臨床試験でAVXS-101投与例に頻脈及び徐脈の報告があること、並びにこれらの所見とAVXS-101の関連を結論付ける十分な情報が得られていないことから、心臓関連有害事象を重要な潜在的リスクとした。

2019年3月8日のデータカットオフ時点の臨床試験（CL-101試験、LT-001試験、CL-303試験、CL-304試験、CL-102試験、CL-302試験）のデータに基づき、心臓関連の事象（定義：MedDRA SOC「心臓障害」、及びMedDRA HLGT「心血管系検査（酵素検査を除く）」、「酵素検査NEC」、「筋骨格系および軟部組織検査（酵素検査を除く）」）を評価した結果、AVXS-101に関連した心障害を示唆する所見は認められなかった。

添付文書案に示したとおり、AVXS-101の投与後に心筋トロポニンIの軽度上昇が一過性にあらわれることがあるため、特に投与後初期には定期的な心筋トロポニンIのモニタリングを実施し、注意深く観察するよう注意喚起した。

6.3.4. AAV9抗体陽性患者への投与

AVXS-101の臨床試験では、抗AAV9抗体陽性の患者（抗体の力価が1:50を超える患者）は除外している。抗AAV9抗体陰性の被験者においてAVXS-101の投与後に抗AAV9抗体の増加が認められたが、抗AAV9抗体価とAVXS-101の有効性及び安全性との関連は認められなかった。

添付文書案に示したとおり、抗AAV9抗体陽性の患者を対象とした臨床試験は実施していないこと、また、抗AAV9抗体陽性の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう、注意喚起した。

6.4. ベネフィット・リスク評価

SMAは運動ニューロンの不可逆的細胞死を伴って急速に進行する神経変性疾患であり、重度の永久的な機能障害を生じ、未治療のI型SMAでは最終的に死亡に至る。現在利用可能な治療選択肢は極めて限られているため、効果発現までの期間が短く、高い有効性を有し、投与方法が簡便で患者負担が少なく、良好な忍容性を有する新たな治療法が待ち望まれている。

AVXS-101の投与によって得られる主なベネフィットは、生存期間の延長、運動マイルストーンの達成、運動機能の発達であると考えられる。また、AVXS-101の単回静脈内投与

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

の用法は、現在利用可能な治療法と比べ、患者負担を軽減すると考えられる。一方、重要な特定されたリスクをトランスアミナーゼ上昇及び一過性の血小板減少症と考え、ベネフィットとリスクのバランスを評価した。

AVXS-101は、CL-101試験及び進行中の複数の臨床試験の最新データで、生存期間の延長、運動マイルストーンの達成、運動機能の発達が一貫して示されている。臨床的な症状を発症前のSMA患者（SMN2遺伝子コピー数が2または3）を対象としたCL-304試験の最新データより、運動マイルストーンの達成や運動機能の発達が示されている。また、AVXS-101の作用機序を考慮すれば、SMN1遺伝子の両アレルが欠失又は変異しているSMA患者に対しては、SMN2遺伝子のコピー数によらず有効性が期待される。

トランスアミナーゼ上昇及び一過性の血小板減少症は、プレドニゾロンの予防投与及び臨床検査値のモニタリングにより、管理可能であると考えた。これらの事象を含め、SMN2遺伝子のコピー数の違いによる特有の安全性の懸念は認められなかった。

SMAは希少かつ重篤な疾患であり、効果発現までの期間が短く、高い有効性を有し、投与方法が簡便で患者負担が少なく、良好な忍容性を有する新たな治療法が待ち望まれている。上述のAVXS-101によって得られるベネフィットは、重要な特定されたリスクを上回ると考えた。SMN2遺伝子コピー数が1の患者や臨床的な症状を発症後でSMN2遺伝子コピー数が3のSMA患者に対する投与経験はない。しかしながら、SMAの発症機序、AVXS-101の作用機序、及び非臨床試験並びに上記の臨床試験の結果を踏まえれば、これらのSMA患者においてもAVXS-101によって得られるベネフィットは、重要な特定されたリスクを上回ると考えた。日本人患者においても、これまでに得られたデータから、運動マイルストーンの達成及び運動機能の改善の有効性が示され、加えて、健常児と同様の発達を示していることから生存期間の延長も期待できること、現時点までに日本人に特有の安全性の懸念は認められていないことから、AVXS-101投与による良好なベネフィットリスクバランスが期待できると考えた。

このように、AVXS-101は現在の治療上の課題を改善することから、SMAに対する新たな治療選択肢となり得る。

7. 参考文献一覧

7.1. 参考文献一覧（1～3，6章）

1. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(1):27-32.
2. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve.* 2015;51(2):157-67.
3. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(12):1015-23.
4. Awano T, Kim JK, Monani UR. Spinal muscular atrophy: journeying from bench to bedside. *Neurotherapeutics.* 2014;11(4):786-95.
5. Ng SY, Soh BS, Rodriguez-Muela N, Hendrickson DG, Price F, Rinn JL, et al. Genome-wide RNA-Seq of Human Motor Neurons Implicates Selective ER Stress Activation in Spinal Muscular Atrophy. *Cell Stem Cell.* 2015;17(5):569-84.
6. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol.* 2011;68(8):979-84.
7. Tisdale S, Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. *J Neurosci.* 2015;35(23):8691-700.
8. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831-46.
9. Crawford TO, Paushkin SV, Kobayashi DT, Forrest SJ, Joyce CL, Finkel RS, et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. *PLoS One.* 2012;7(4):e33572.
10. Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, Scheffer H, Ruitkamp-Versteeg M, van Engelen BG, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol.* 2008;255(9):1400-4.
11. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83(9):810-7.
12. Nobutoki T, Ihara T. Early disruption of neurovascular units and microcirculatory dysfunction in the spinal cord in spinal muscular atrophy type I. *Med Hypotheses.* 2015;85(6):842-5.
13. Rindt H, Feng Z, Mazzasette C, Glascock JJ, Valdivia D, Pyles N, et al. Astrocytes influence the severity of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2015;24(14):4094-102.
14. Simone C, Ramirez A, Bucchia M, Rinchetti P, Rideout H, Papadimitriou D, et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(5):1003-20.

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

15. Shababi M, Lorson CL, Rudnik-Schoneborn SS. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J Anat.* 2014;224(1):15-28.
16. Harding BN, Kariya S, Monani UR, Chung WK, Benton M, Yum SW, et al. Spectrum of neuropathophysiology in spinal muscular atrophy type I. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(1):15-24.
17. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord.* 1992;2(5-6):423-8.
18. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027-49.
19. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology.* 2012;79(18):1889-97.
20. NA
21. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713-22.
22. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, et al. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *J Neuromuscul Dis.* 2016;3(4):487-95.
23. Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 2002;70(2):358-68.
24. Zerres K, Wirth B, Rudnik-Schoneborn S. Spinal muscular atrophy-clinical and genetic correlations. *Neuromuscul Disord.* 1997;7(3):202-7.
25. Belter L, Cook SF, Crawford TO, Jarecki J, Jones CC, Kissel JT, et al. An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):167-76.
26. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol.* 2015;53(4):293-300.
27. Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, Bartels B, Otto LAM, Lemmink HH, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol.* 2018;25(3):512-8.
28. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008;371(9630):2120-33.
29. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr.* 2013;162(1):155-9.

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

30. Spinraza (nusinersen) Summary of Product Characteristics. Cambridge, MA: Biogen Inc. 2016-2017 [cited 2017 29 August 2017]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/33559>.
31. Spinraza®(nusinersen) injection for intrathecal use [package insert]. Cambridge, MA: Biogen Inc. 2016-2017.
32. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;81(3):355-68.
33. Hache M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol*. 2016;31(7):899-906.
34. Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, Wang T, Bjoerneboe GE, Bhandari N, et al. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1 Suppl):S37-45.
35. US Food Drug Administration. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development: Guidance for Industry. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration. 2015.
36. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(11):754-9.
37. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;82(6):883-91.
38. Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, Montgomery M, De Vivo DC, Kaufmann P. Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Journal of child neurology*. 2012;27(7):845-51.
39. Polido GJ, Barbosa AF, Morimoto CH, Caromano FA, Favero FM, Zanoteli E, et al. Matching pairs difficulty in children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(5):419-27.
40. Lowes LP, Alfano LN, Miller NF, Iammarino M, Dugan M, Berry K, et al. AVXS-101, Gene Replacement Therapy study for Spinal Muscular Atrophy type 1: Patients demonstrate cognitive, fine motor and language abilities within the normal range. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27.
41. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(1):24-8.
42. Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook SF, Flanders WD. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):175.

43. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(2):132-45.
44. Finkel RS, Kuntz N, Mercuri E, Muntoni F, Chiriboga C, Darras B, editors. Primary efficacy and safety results from the phase 3 ENDEAR study of nusinersen in infants diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA). 43 rd annual congress of the British Paediatric Neurology Association; 2017.
45. Bach JR, Gupta K, Reyna M, Hon A. Spinal muscular atrophy type 1: prolongation of survival by noninvasive respiratory aids. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology.* 2009;22(4):151-62.
46. Procter C, Buys H, Carrara H, Thomas J. Risk factors for unsuccessful lumbar puncture in children. *S Afr Med J.* 2016;106(12):1230-5.
47. Patel MM, Kamat PP, McCracken CE, Simon HK. Complications of Deep Sedation for Individual Procedures (Lumbar Puncture Alone) Versus Combined Procedures (Lumbar Puncture and Bone Marrow Aspirate) in Pediatric Oncology Patients. *Hosp Pediatr.* 2016;6(2):95-102.
48. Food U, Administration D. FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. 2017.
49. Biogen. Spinraza (nusinersen): communicating hydrocephalus not related to meningitis or bleeding reported Dublin 24 Ireland: Biogen; 2018 [updated 31 July 2018; cited 2018 31 Aug]. Available from: [https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---spinraza-\(nusinersen\).pdf?sfvrsn=0](https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---spinraza-(nusinersen).pdf?sfvrsn=0).
50. Finkel R, Kuntz N, Mercuri E, Chiriboga C, Darras B, Topaloglu H, et al. Efficacy and safety of nusinersen in infants with spinal muscular atrophy (SMA): final results from the phase 3 ENDEAR study. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2017;21:e14-e5.

7.2. 参考文献一覧（4，5章）

1. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfs EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(1):27-32.
2. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve.* 2015;51(2):157-67.
3. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(12):1015-23.
4. Awano T, Kim JK, Monani UR. Spinal muscular atrophy: journeying from bench to bedside. *Neurotherapeutics.* 2014;11(4):786-95.
5. Ng SY, Soh BS, Rodriguez-Muela N, Hendrickson DG, Price F, Rinn JL, et al. Genome-wide RNA-Seq of Human Motor Neurons Implicates Selective ER Stress Activation in Spinal Muscular Atrophy. *Cell Stem Cell.* 2015;17(5):569-84.

6. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol.* 2011;68(8):979-84.
7. Tisdale S, Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. *J Neurosci.* 2015;35(23):8691-700.
8. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831-46.
9. Crawford TO, Paushkin SV, Kobayashi DT, Forrest SJ, Joyce CL, Finkel RS, et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. *PLoS One.* 2012;7(4):e33572.
10. Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, Scheffer H, Ruitkamp-Versteeg M, van Engelen BG, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol.* 2008;255(9):1400-4.
11. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83(9):810-7.
12. Nobutoki T, Ihara T. Early disruption of neurovascular units and microcirculatory dysfunction in the spinal cord in spinal muscular atrophy type I. *Med Hypotheses.* 2015;85(6):842-5.
13. Rindt H, Feng Z, Mazzasette C, Glascock JJ, Valdivia D, Pyles N, et al. Astrocytes influence the severity of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2015;24(14):4094-102.
14. Simone C, Ramirez A, Bucchia M, Rinchetti P, Rideout H, Papadimitriou D, et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(5):1003-20.
15. Shababi M, Lorson CL, Rudnik-Schoneborn SS. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J Anat.* 2014;224(1):15-28.
16. Harding BN, Kariya S, Monani UR, Chung WK, Benton M, Yum SW, et al. Spectrum of neuropathophysiology in spinal muscular atrophy type I. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(1):15-24.
17. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord.* 1992;2(5-6):423-8.
18. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027-49.
19. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology.* 2012;79(18):1889-97.
20. NA

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

21. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1713-22.
22. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, et al. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *J Neuromuscul Dis*. 2016;3(4):487-95.
23. Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet*. 2002;70(2):358-68.
24. Zerres K, Wirth B, Rudnik-Schoneborn S. Spinal muscular atrophy-clinical and genetic correlations. *Neuromuscul Disord*. 1997;7(3):202-7.
25. Belter L, Cook SF, Crawford TO, Jarecki J, Jones CC, Kissel JT, et al. An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):167-76.
26. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol*. 2015;53(4):293-300.
27. Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, Bartels B, Otto LAM, Lemmink HH, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):512-8.
28. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120-33.
29. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr*. 2013;162(1):155-9.
30. Spinraza® (nusinersen) Summary of Product Characteristics. Cambridge, MA: Biogen Inc. 2016-2017 [cited 2017 29 August 2017]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/33559>.
31. Spinraza® (nusinersen) injection for intrathecal use [package insert]. Cambridge, MA: Biogen Inc. 2016-2017.
32. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;81(3):355-68.
33. Hache M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol*. 2016;31(7):899-906.
34. Products EAftEoM. Note for Guidance on the Quality, Preclinical, and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products. CPMP/BWP/3088/99. 2001.
35. European Medicines Agency. Guideline on the Quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. 2015.

36. EMA. Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. Draft EMA/CAT/80183/2014. 2015.
37. Byers RK, Banker BQ. Infantile muscular atrophy. *Arch Neurol.* 1961;5:140-64.
38. Ignatius J. The natural history of severe spinal muscular atrophy--further evidence for clinical subtypes. *Neuromuscul Disord.* 1994;4(5-6):527-8.
39. Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 1994;4(5-6):497-502.
40. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol.* 1995;52(5):518-23.
41. Borkowska J, Rudnik-Schoneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz I, Zerres K. Early infantile form of spinal muscular atrophy (Werdnig-Hoffmann disease) with prolonged survival. *Folia Neuropathol.* 2002;40(1):19-26.
42. Ioos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. *Chest.* 2004;126(3):831-7.
43. Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(1):16-22.
44. Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics.* 2004;114(5):e548-53.
45. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(4):365-7.
46. EMEA E. Guideline on Clinical Trials in Small Populations (CHMP/EWP/83561/2005). 2006.
47. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(1):24-8.
48. US Food Drug Administration. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development: Guidance for Industry. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration. 2015.
49. European Medicines Agency CfMPfHU. Guideline on Clinical Trials in Small Populations. 2006.
50. Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, Wang T, Bjoerneboe GE, Bhandari N, et al. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food Nutr Bull.* 2004;25(1 Suppl):S37-45.
51. Favre D, Provost N, Blouin V, Blancho G, Chérel Y, Salvetti A, et al. Immediate and long-term safety of recombinant adeno-associated virus injection into the nonhuman primate muscle. *Mol Ther.* 2001;4(6):559-66.

52. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;82(6):883-91.
53. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(11):754-9.
54. Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, Montgomery M, De Vivo DC, Kaufmann P. Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Journal of child neurology*. 2012;27(7):845-51.
55. Polido GJ, Barbosa AF, Morimoto CH, Caromano FA, Favero FM, Zanoteli E, et al. Matching pairs difficulty in children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(5):419-27.
56. Lowes LP, Alfano LN, Miller NF, Iammarino M, Dugan M, Berry K, et al. AVXS-101, Gene Replacement Therapy study for Spinal Muscular Atrophy type 1: Patients demonstrate cognitive, fine motor and language abilities within the normal range. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27.
57. Lowes L, Alfano L, Miller NF, Iammarino M, Dugan M, Berry K, et al. AVXS-101, Gene Replacement Therapy study for Spinal Muscular Atrophy type 1: Patients demonstrate cognitive, fine motor and language abilities within the normal range. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27.
58. Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook SF, Flanders WD. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):175.
59. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(2):132-45.
60. Finkel RS, Kuntz N, Mercuri E, Muntoni F, Chiriboga C, Darras B, editors. Primary efficacy and safety results from the phase 3 ENDEAR study of nusinersen in infants diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA). 43rd annual congress of the British Paediatric Neurology Association; 2017.
61. European Medicines Agency. Assessment report Spinraza, International non-proprietary name: nusinersen Procedure No. EMEA/H/C/004312/0000. 2017.
62. Bach JR, Gupta K, Reyna M, Hon A. Spinal muscular atrophy type 1: prolongation of survival by noninvasive respiratory aids. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology*. 2009;22(4):151-62.
63. Procter C, Buys H, Carrara H, Thomas J. Risk factors for unsuccessful lumbar puncture in children. *S Afr Med J*. 2016;106(12):1230-5.
64. Patel MM, Kamat PP, McCracken CE, Simon HK. Complications of Deep Sedation for Individual Procedures (Lumbar Puncture Alone) Versus Combined Procedures (Lumbar Puncture and Bone Marrow Aspirate) in Pediatric Oncology Patients. *Hosp Pediatr*. 2016;6(2):95-102.

2.5 臨床に関する概括評価

作成年月日：2020年1月28日（データカットオフ日：2019年3月8日）

65. Food U, Administration D. FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. 2017.
66. Biogen. Spinraza (nusinersen): communicating hydrocephalus not related to meningitis or bleeding reported Dublin 24 Ireland: Biogen; 2018 [updated 31 July 2018; cited 2018 31 Aug]. Available from: [https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---spinraza-\(nusinersen\).pdf?sfvrsn=0](https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---spinraza-(nusinersen).pdf?sfvrsn=0).
67. Finkel R, Kuntz N, Mercuri E, Chiriboga C, Darras B, Topaloglu H, et al. Efficacy and safety of nusinersen in infants with spinal muscular atrophy (SMA): final results from the phase 3 ENDEAR study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017;21:e14-e5.