

スピンラザ髄注 12mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は
バイオジェン・ジャパン株式会社であり、当該製品の適正使用の
目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

バイオジェン・ジャパン株式会社

スピンラザ髄注 12 mg

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

	頁
1 起原又は発見の経緯.....	3
2 申請効能以外での開発状況.....	7

1 起原又は発見の経緯

アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) は、短鎖の合成ヌクレオチドで、標的とするタンパク質をコードする mRNA に選択的に結合することにより標的タンパク質の発現を変化させるようにデザインされたものである。このような化合物は、その特徴が十分に明らかにされているワトソン・クリック塩基対を通じて高い親和性と選択性で mRNA に結合する (ハイブリダイゼーション)。アンチセンス技術は、創薬及び開発に対する従来の方法に優る以下の数多くの可能性を提供する。(1) 著しく改善された特異性により緊密に関連する遺伝子産物間の差異を識別することができる、(2) 薬物動態、毒性及び製造における類似性により予測が可能である、(3) 転写因子やアダプタータンパク質、内因性酵素活性を持たない他のタンパク質、未知の機能をもつタンパク質など、困難な創薬標的の開発を可能にする汎用性がある (Koller et al. 2000)。ASO は、ウイルス性疾患や癌、心血管疾患、代謝性疾患、炎症性疾患、神経疾患などのさまざまな疾患の治療について臨床的に検討されてきた。最近行われたいくつかの試験では、アンチセンスの概念がヒトに有効であることが示された。これらの試験には、mipomersen sodium による血中アポリポタンパク質 B の減少及び血中 LDL コレステロール値の低下並びに custirsen sodium による前立腺腫瘍組織におけるクラステリンのレベルの低下などを検討したものがあ (Chi et al. 2010; Raal et al. 2010)。

1990 年代より、Ionis 社らは、pre-mRNA と結合し、pre-mRNA の成熟 mRNA へのスプライシングを調整する ASO の開発が可能であることを示してきた (Kole et al. 1991; Dominski and Kole 1993; Taylor et al. 1999; Karras et al. 2000; Sazani et al. 2002; Bauman et al. 2009)。

脊髄性筋萎縮症 (SMA) は、SMN1 遺伝子におけるホモ接合性欠失及びまれに突然変異に起因する SMN タンパク質レベルの低下が直接的な原因となっている神経筋疾患である。ISIS 396443 は、Ionis 社が、in vitro スプライシングアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ及び SMA 患者の線維芽細胞において 500 を超える 2'-O-(2-メトキシエチル) (2'-MOE) 修飾オリゴヌクレオチドを広範囲にスクリーニングした結果、発見したものである (Hua et al. 2007; Hua et al. 2008)。上記の試験の結果、SMN2 pre-mRNA のエクソン 7 のイントロン/エクソン接合部から約 10 残基下流に、細胞培養アッセイでエクソン 7 含有率を促進する新規の領域を同定した。この領域は、独立した研究グループによって、ASO がエクソン 7 含有率を促進する有効な SMN2 pre-mRNA 領域として同定された (Singh et al. 2006)。この領域は、ISS-N1 とも呼ばれることがある。さらに徹底したスクリーニングが SMA 患者の線維芽細胞を用いて行われ、ISS-N1 領域を標的とする ASO が SMN2 エクソン 7 含有率を促進するのに最も有効であることが示された。ISIS 396443 は、この特定の配列に結合するように設計されており、したがって SMN2 転写産物におけるエクソン 7 含有の増加を促進させる。その結果、全長 (FL) SMN タンパク質 (SMN1 遺伝子によって産生される SMN タンパク質に相当) の産生が高まり、SMA の臨床的及び病理的発症が減弱されると考えられた。これらの経緯により、Ionis 社は SMA の治療薬候補として ISIS 396443 の開発を開始し、20 年からは Biogen 社と共同開発を開始した。

ISIS 396443 の臨床開発では、5q SMA と遺伝的に診断され、SMN2 遺伝子を複数コピー有する、初回投与時に新生児から 15 歳までの被験者を対象とした臨床試験 10 試験を実施した。SMN2 遺伝子のコピー数は、各試験での登録被験者集団の均一性を高めるため、いくつかの試験でのみ選

択基準に含めた。従来、SMA は「病型」により分類されてきたが、その分類は最高到達運動マイルストーンに基づいてレトロスペクティブに定義することしかできない。そのため、ISIS 396443 の臨床試験では、まず患者を症状の有無により分類し、症状のある患者については、さらに発症年齢により区分した。ISIS 396443 の承認申請の主体は、症候性患者を対象とした 4 試験（2 試験は乳児期発症型 SMA 患者を対象とした臨床試験、残り 2 試験は遅発型 SMA 患者を対象とした臨床試験）、及び未発症患者を対象とした 1 試験である。

乳児期発症型 SMA 患者を対象とする ISIS 396443-CS3B（CS3B 試験）は、ISIS 396443 の臨床開発計画全体の中で中心となる臨床試験である。本試験デザインは、規制当局の助言に従い計画されたシャム処置対照試験であり、運動マイルストーンの発達と関係する有効性評価項目を用いており、承認申請のための中間解析をあらかじめ規定していた。本試験は、乳児期発症 SMA 患者 121 例を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験である。本試験は、海外及び国内で実施された。5q SMA と遺伝的に診断され、SMN2 遺伝子を 2 コピー有し、乳児期発症 SMA の徴候及び症状を呈する患者を適格な被験者とした。本試験では、ISIS 396443 12 mg 相当量の負荷用量及び維持用量（乳児に対しては年齢に応じて調節）を検討した。あらかじめ規定された中間解析の前に、治験依頼者は規制当局と共同で、臨床的に意味のある治療効果を最も早く検出できる評価項目を特定した。その結果、Hammersmith 乳児神経学的検査（HINE）の 2 項により評価した運動マイルストーン達成を第 1 主要評価項目とするレスポンス解析を反映するため、治験実施計画書及び統計解析計画を改訂した。運動機能及び生存期間のその他の評価項目も、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に評価した。ポジティブな中間解析結果が得られ、これ以上シャム処置対照試験を行うことは倫理的でないと考えられ、CS3B 試験の適格な被験者を非盲検継続試験 ISIS 396443-CS11（CS11 試験）に登録することが可能であったことから、治験依頼者は早期に本試験を終了することとした。

ISIS 396443-CS3A（CS3A 試験）は、5q SMA と遺伝的に診断され、乳児期発症 SMA の徴候及び症状を呈する症候性乳児患者 21 例を対象とする進行中の、多施設共同、非盲検試験である。本試験は、海外で実施された。本試験では、ISIS 396443 6 mg 相当量及び 12 mg 相当量の負荷用量、並びに 12 mg の維持用量を検討した。本試験は、運動機能及び生存期間を、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に評価した。本試験は当初、安全性及び用量設定試験として計画されたが、長期投与により、時間の経過とともに、CS3A 試験の被験者が SMA で予想される自然経過に反して運動マイルストーンを達成していることが明らかとなった。そのため、CS3A 試験の評価項目を変更し、運動機能と生存期間の臨床的に意味のある評価項目を追加した。

ISIS 396443-CS2（CS2 試験）は、被験者に ISIS 396443 の負荷投与を行った最初の試験である。本試験は、遅発型、II 型、及び III 型 SMA 小児患者 34 例を対象とした、完了した多施設共同、非盲検、反復用量漸増試験である。本試験は、海外で実施された。5q SMA と遺伝的に診断され、初回投与時の年齢が 2～15 歳であり、24 時間いかなる呼吸補助も必要としなかった者を適格な被験者とした。本試験では、ISIS 396443 3、6、9、及び 12 mg の反復投与を検討した。本試験では、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に、運動機能も評価した。

ISIS 396443-CS12（CS12 試験）は、CS2 試験又は ISIS 396443-CS10（CS10 試験）を完了した被験者を対象とした長期継続試験である。本試験は、遅発型、II 型及び III 型 SMA 小児患者 47 例

を対象とする進行中の、多施設共同、非盲検継続試験であり、海外で実施された。本試験では、6ヵ月ごとの ISIS 396443 12 mg の反復投与を検討した。本試験では、運動機能と共に、安全性及び薬物動態も評価した。

232SM201 (SM201 試験) は、SMA と遺伝的に診断された未発症 SMA 乳児患者を最高 25 例まで登録する進行中の非盲検試験である。本試験は、海外で実施された。5q SMA と遺伝的に診断され、SMN2 遺伝子を 2 コピー又は 3 コピー有するが、SMA の徴候及び症状が認められない患者を、適格な被験者とした。本試験では、CS3B 試験と同一の投与方法による 12 mg 相当量の ISIS 396443 の負荷投与及び維持投与を検討した。本試験では、ISIS 396443 の安全性及び薬物動態と共に、運動機能及び生存期間を評価した。

CS3B 試験で、主要評価項目である運動マイルストーンのレスポンスの割合に明らかに有意な結果が得られたことに続いて、ISIS 396443 の非盲検試験では、試験デザインによる制限があるものの、全ての試験で同様の結果が得られており、これらの結果は、CS3B 試験の結果をよく裏付けている。臨床表現型の異なる患者を対象とした臨床試験間で、登録時の年齢に違いがあるものの、本試験期間中の被験者の成長に沿って SMA の経過を十分に評価できたと考えられる。さらに、SMA の基礎的な生物学的特性及び ISIS 396443 の作用機序はすべての SMA 患者で同一であるため、検討したすべての臨床試験で認められた良好なベネフィット／リスクプロファイルは、様々な病型の SMA 患者に対する ISIS 396443 の臨床使用を支持するものと考えられる。

なお、上記以外に II 型及び III 型 SMA 患者を対象とした ISIS 396443-CS4 (CS4 試験) を実施し、現在、追加で承認申請中である。

開発の経緯の詳細については、「2.5 臨床に関する概括評価」を参照されたい。第 2 部での記載箇所を表 1 に示す。

表 1 第 1 部(5)に記載する内容の第 2 部での記載箇所

第 1 部(5)に記載する内容	第 2 部での記載箇所
脊髄性筋萎縮症 (SMA) の概要	2.5.1.1 SMA の概要
本剤による治療の科学的背景	2.5.1.2 アンチセンスオリゴヌクレオチド及び ISIS 396443
臨床開発計画の概要	2.5.1.4 ISIS 396443 の臨床開発計画の概要
臨床開発の経緯	2.5.1.4.3 臨床開発の経緯

開発の経緯図を図 1 に示す。

図 1 開発の経緯の概要

資料の種類		CTDモジュール	
品質	原薬・製剤		3.2.S
非臨床	薬理試験	4.2.1	
	薬物動態試験 (吸収、分布、代謝、排泄)		4.2.2
	毒性試験	単回投与毒性試験	4.2.3.1
		反復投与毒性試験	4.2.3.2
		遺伝毒性試験	4.2.3.3
		生殖発生毒性試験	4.2.3.5
		その他の毒性試験	4.2.3.7
臨床	第 I 相	臨床薬力学的 (PD) 試験	5.3.4
	第 II 相	有効性及び安全性試験	5.3.5
	第 III 相	有効性及び安全性試験	5.3.6
		5.3.5	

* Biogen社にて実施。他の試験については全てIonis社にて実施。

2 申請効能以外での開発状況

申請効能以外での開発の予定はない。

スピンラザ髄注 12 mg

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

	頁
1 外国における使用状況.....	3
2 外国における添付文書.....	4
2.1 米国添付文書.....	4
2.2 企業中核データシート.....	30

1 外国における使用状況

本剤は、米国において2016年12月23日に販売承認を取得している。2017年5月17日現在、その他の国では販売承認を取得していない。

2 外国における添付文書

2.1 米国添付文書

米国における添付文書（2016年12月承認時）を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SPINRAZA™ safely and effectively. See full prescribing information for SPINRAZA.

SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use
Initial U.S. Approval: 2016

INDICATIONS AND USAGE

SPINRAZA is a survival motor neuron-2 (SMN2)-directed antisense oligonucleotide indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in pediatric and adult patients (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

SPINRAZA is administered intrathecally (2.1)

Dosing Information (2.1)

- The recommended dosage is 12 mg (5 mL) per administration
- Initiate SPINRAZA treatment with 4 loading doses; the first three loading doses should be administered at 14-day intervals; the 4th loading dose should be administered 30 days after the 3rd dose; a maintenance dose should be administered once every 4 months thereafter

Important Preparation and Administration Instructions (2.2)

- Allow to warm to room temperature prior to administration
- Administer within 4 hours of removal from vial
- Prior to administration, remove 5 mL of cerebrospinal fluid
- Administer as intrathecal bolus injection over 1 to 3 minutes

Laboratory Testing and Monitoring to Assess Safety (2.3)

- At baseline and prior to each dose, obtain a platelet count, coagulation laboratory testing, and quantitative spot urine protein testing

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

None.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- *Thrombocytopenia and Coagulation Abnormalities:* Increased risk for bleeding complications; testing required at baseline and before each dose (5.1, 2.3)
- *Renal Toxicity:* Quantitative spot urine protein testing required at baseline and prior to each dose (5.2, 2.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions that occurred in at least 20% of SPINRAZA-treated patients and occurred at least 5% more frequently than in control patients were lower respiratory infection, upper respiratory infection, and constipation (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Biogen at 1-800-456-2255 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 12/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE	8.5	Geriatric Use
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION	11	DESCRIPTION
2.1	Dosing Information	12	CLINICAL PHARMACOLOGY
2.2	Important Administration Instructions	12.1	Mechanism of Action
2.3	Laboratory Testing and Monitoring to Assess Safety	12.2	Pharmacodynamics
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS	12.3	Pharmacokinetics
4	CONTRAINDICATIONS	13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS	13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
5.1	Thrombocytopenia and Coagulation Abnormalities	14	CLINICAL STUDIES
5.2	Renal Toxicity	14.1	Clinical Trial in Infantile-Onset SMA
6	ADVERSE REACTIONS	16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
6.1	Clinical Trials Experience	16.1	How Supplied
6.2	Immunogenicity	16.2	Storage and Handling
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS	17	PATIENT COUNSELING INFORMATION
8.1	Pregnancy		
8.2	Lactation		
8.4	Pediatric Use		

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SPINRAZA is indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in pediatric and adult patients.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

SPINRAZA is administered intrathecally by, or under the direction of, healthcare professionals experienced in performing lumbar punctures.

Recommended Dosage

The recommended dosage is 12 mg (5 mL) per administration.

Initiate SPINRAZA treatment with 4 loading doses. The first three loading doses should be administered at 14-day intervals. The 4th loading dose should be administered 30 days after the 3rd dose. A maintenance dose should be administered once every 4 months thereafter.

Missed Dose

If a loading dose is delayed or missed, administer SPINRAZA as soon as possible, with at least 14-days between doses and continue dosing as prescribed. If a maintenance dose is delayed or missed, administer SPINRAZA as soon as possible and continue dosing every 4 months.

2.2 Important Preparation and Administration Instructions

SPINRAZA is for intrathecal use only.

Prepare and use SPINRAZA according to the following steps using aseptic technique. Each vial is intended for single dose only.

Preparation

- Store SPINRAZA in the carton in a refrigerator until time of use.
- Allow the SPINRAZA vial to warm to room temperature (25° C/77° F) prior to administration. Do not use external heat sources.
- Inspect the SPINRAZA vial for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not administer SPINRAZA if visible particulates are observed or if the liquid in the vial is discolored.
- Withdraw 12 mg (5 mL) of SPINRAZA from the single-dose vial into a syringe and discard unused contents of the vial.
- Administer SPINRAZA within 4 hours of removal from vial.

Administration

- Consider sedation as indicated by the clinical condition of the patient.

- Consider ultrasound or other imaging techniques to guide intrathecal administration of SPINRAZA, particularly in younger patients.
- Prior to administration, remove 5 mL of cerebrospinal fluid.
- Administer SPINRAZA as an intrathecal bolus injection over 1 to 3 minutes using a spinal anesthesia needle [see *Dosage and Administration (2.1)*]. Do not administer SPINRAZA in areas of the skin where there are signs of infection or inflammation.

2.3 Laboratory Testing and Monitoring to Assess Safety

Conduct the following laboratory tests at baseline and prior to each dose of SPINRAZA and as clinically needed [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*]:

- Platelet count
- Prothrombin time; activated partial thromboplastin time
- Quantitative spot urine protein testing

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) nusinersen as a clear and colorless solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thrombocytopenia and Coagulation Abnormalities

Coagulation abnormalities and thrombocytopenia, including acute severe thrombocytopenia, have been observed after administration of some antisense oligonucleotides.

In a clinical study, 6 of 56 (11%) SPINRAZA-treated patients with normal or above normal platelet levels at baseline developed a platelet level below the lower limit of normal, compared to 0 of 28 sham-procedure control patients. No patient had a platelet count less than 50,000 cells per microliter in this study and no patient developed a sustained low platelet count despite continued drug exposure.

Because of the risk of thrombocytopenia and coagulation abnormalities from SPINRAZA, patients may be at increased risk of bleeding complications.

Perform a platelet count and coagulation laboratory testing at baseline and prior to each administration of SPINRAZA and as clinically needed.

5.2 Renal Toxicity

Renal toxicity, including potentially fatal glomerulonephritis, has been observed after administration of some antisense oligonucleotides.

SPINRAZA is present in and excreted by the kidney [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. In a clinical study (mean treatment exposure 7 months), 17 of 51 (33%) SPINRAZA-treated patients had elevated urine protein, compared to 5 of 25 (20%) sham-control patients. In a group of later-onset SMA patients (mean treatment exposure 34 months), 36 of 52 (69%) had elevated urine protein. No elevations in serum creatinine or cystatin C were observed in these studies. Conduct quantitative spot urine protein testing (preferably using a first morning urine specimen) at baseline and prior to each dose of SPINRAZA. For urinary protein concentration greater than 0.2 g/L, consider repeat testing and further evaluation.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described in detail in other sections of the labeling:

- Thrombocytopenia and Coagulation Abnormalities [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Renal Toxicity [*see Warnings and Precautions (5.2)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of SPINRAZA cannot be directly compared to rates in clinical trials of other drugs and may not reflect the rates observed in practice.

The data described below reflect exposure to SPINRAZA in 173 patients (50% male, 82% Caucasian), including 120 exposed for at least 6 months and 83 exposed for at least 1 year. The safety of SPINRAZA was studied in infants with symptomatic SMA, approximately 1 month to 8 months of age at study entry; in a sham-controlled trial (n=80 for SPINRAZA, n=41 for control); in open-label studies in presymptomatic and symptomatic infants (n=37), and in open-label studies in later onset patients (n=56, 2 to 15 years of age at study entry). In the controlled study in symptomatic infants, 41 patients were exposed for at least 6 months and 19 patients were exposed for at least 12 months.

In the controlled study, baseline disease characteristics were largely similar in the SPINRAZA-treated patients and sham-control patients except that SPINRAZA-treated patients at baseline had a higher percentage compared to sham-control patients of paradoxical breathing (89% vs 66%), pneumonia or respiratory symptoms (35% vs 22%), swallowing or feeding difficulties (51% vs 29%) and requirement for respiratory support (26% vs 15%).

In the controlled study, the most common adverse reactions that occurred in at least 20% of SPINRAZA-treated patients and occurred at least 5% more frequently than in control patients were lower respiratory infection, upper respiratory infection, and constipation. Serious adverse reactions of atelectasis were more frequent in SPINRAZA-treated patients (14%) than in control patients (5%). Because patients in the controlled study were infants, adverse reactions that are verbally reported could not be assessed in this study.

Table 1. Adverse Reactions that Occurred in at Least 5% of SPINRAZA Patients and Occurred at Least 5% More Frequently or At Least 2 Times as Frequently Than in Control Patients in the Controlled Study in Infants with Symptomatic SMA

Adverse Reactions	SPINRAZA 12 mg¹ N=80 %	Sham-Procedure Control N=41 %
Lower respiratory infection ²	43	29
Upper respiratory infection ³	39	34
Constipation	30	22
Teething	14	7
Upper respiratory tract congestion	6	2
Aspiration	5	2
Ear infection	5	2
Scoliosis	5	2

¹ Four loading doses followed by 12 mg (5 mL) once every 4 months

² Includes pneumonia, bronchiolitis, pneumonia viral, respiratory syncytial virus bronchiolitis, lower respiratory tract infection, pneumonia bacterial, bronchitis, bronchitis viral, pneumonia moraxella, pneumonia parainfluenzae viral, lower respiratory tract infection viral, lung infection, pneumonia influenza, pneumonia pseudomonas, pneumonia respiratory syncytial viral

³ Includes upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, rhinitis, pharyngitis, or tracheitis

In an open-label clinical study in infants with symptomatic SMA, severe hyponatremia was reported in a patient treated with SPINRAZA requiring salt supplementation for 14 months.

Cases of rash were reported in patients treated with SPINRAZA. One patient, 8 months after starting SPINRAZA treatment, developed painless red macular lesions on the forearm, leg, and foot over an 8-week period. The lesions ulcerated and scabbed over within 4 weeks, and resolved over several months. A second patient developed red macular skin lesions on the cheek and hand ten months after the start of SPINRAZA treatment, which resolved over 3 months. Both cases continued to receive SPINRAZA and had spontaneous resolution of the rash.

SPINRAZA may cause a reduction in growth as measured by height when administered to infants, as suggested by observations from the controlled study. It is unknown whether any effect of SPINRAZA on growth would be reversible with cessation of treatment.

The most common adverse events in the open-label studies in later onset patients were headache (50%), back pain (41%) and post lumbar puncture syndrome (41%). Most of these events

occurred within 5 days of lumbar puncture. Other adverse events in these patients were consistent with adverse reactions observed in the controlled study.

6.2 Immunogenicity

The immunogenic response to nusinersen was determined in 126 patients with baseline and post-baseline plasma samples evaluated for anti-drug antibodies (ADAs). Five (4%) patients developed treatment-emergent ADAs, of which 3 were transient and 2 were considered to be persistent. There are insufficient data to evaluate an effect of ADAs on clinical response, adverse events, or the pharmacokinetic profile of nusinersen.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. In addition, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to SPINRAZA in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of SPINRAZA in pregnant women. No adverse effects on embryofetal development were observed in animal studies in which nusinersen was administered by subcutaneous injection to mice and rabbits during pregnancy (*see Data*).

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Animal Data

When nusinersen (0, 3, 10, or 25 mg/kg) was administered subcutaneously to male and female mice every other day prior to and during mating and continuing in females throughout organogenesis, no adverse effects on embryofetal development were observed. Subcutaneous administration of nusinersen (0, 6, 12.6, or 25 mg/kg) to pregnant rabbits every other day throughout organogenesis produced no evidence of embryofetal developmental toxicity.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of nusinersen in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SPINRAZA and any potential adverse effects on the breastfed infant from SPINRAZA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SPINRAZA in pediatric patients from newborn to 17 years have been established [*see Clinical Studies (14.1)*].

Juvenile Animal Toxicity Data

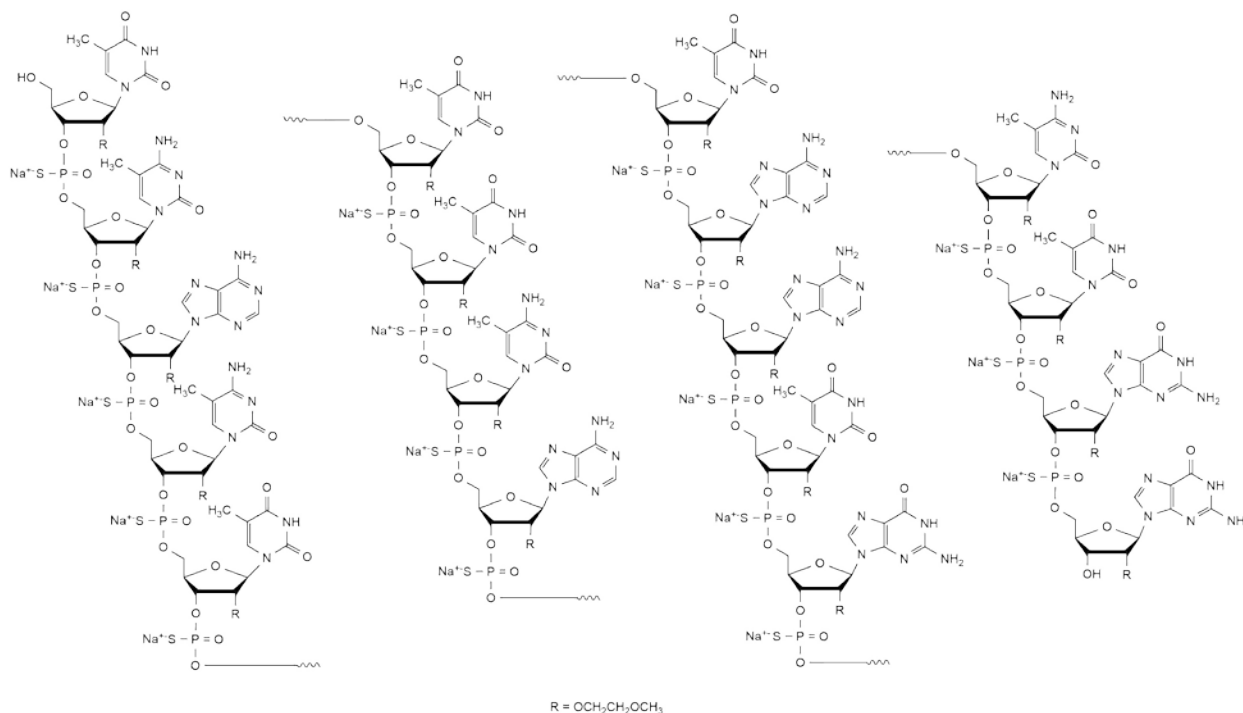
In intrathecal toxicity studies in juvenile monkeys, administration of nusinersen (0, 0.3, 1, or 3 mg/dose for 14 weeks and 0, 0.3, 1, or 4 mg/dose for 53 weeks) resulted in brain histopathology (neuronal vacuolation and necrosis/cellular debris in the hippocampus) at the mid and high doses and acute, transient deficits in lower spinal reflexes at the high dose in each study. In addition, possible neurobehavioral deficits were observed on a learning and memory test at the high dose in the 53-week monkey study. The no-effect dose for neurohistopathology in monkeys (0.3 mg/dose) is approximately equivalent to the human dose when calculated on a yearly basis and corrected for the species difference in CSF volume.

8.5 Geriatric Use

SMA is largely a disease of children and young adults; therefore, there is no geriatric experience with SPINRAZA.

11 DESCRIPTION

SPINRAZA contains nusinersen, which is a modified antisense oligonucleotide, where the 2'-hydroxy groups of the ribofuranosyl rings are replaced with 2'-O-2-methoxyethyl groups and the phosphate linkages are replaced with phosphorothioate linkages. Nusinersen binds to a specific sequence in the intron downstream of exon 7 of the *SMN2* transcript. The structural formula is:



SPINRAZA is supplied as a sterile, preservative-free, colorless solution for intrathecal use in a single-dose glass vial. Each 1 mL solution contains 2.4 mg of nusinersen (equivalent to 2.53 mg of nusinersen sodium salt). Each 1 mL also contains calcium chloride dihydrate (0.21 mg) USP, magnesium chloride hexahydrate (0.16 mg) USP, potassium chloride (0.22 mg) USP, sodium chloride (8.77 mg) USP, sodium phosphate dibasic anhydrous (0.10 mg) USP, sodium phosphate monobasic dihydrate (0.05 mg) USP, and Water for Injection USP. The product may contain hydrochloric acid or sodium hydroxide to adjust pH. The pH is ~7.2.

The molecular formula of SPINRAZA is C₂₃₄H₃₂₃N₆₁O₁₂₈P₁₇S₁₇Na₁₇ and the molecular weight is 7501.0 daltons.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

SPINRAZA is an antisense oligonucleotide (ASO) designed to treat SMA caused by mutations in chromosome 5q that lead to SMN protein deficiency. Using in vitro assays and studies in transgenic animal models of SMA, SPINRAZA was shown to increase exon 7 inclusion in *SMN2* messenger ribonucleic acid (mRNA) transcripts and production of full-length SMN protein.

12.2 Pharmacodynamics

Autopsy samples from patients (n=3) had higher levels of *SMN2* messenger ribonucleic acid (mRNA) containing exon 7 in the thoracic spinal cord compared to untreated SMA infants.

Cardiac Electrophysiology

In 121 patients with spinal muscular atrophy who received either SPINRAZA or sham-control, QTcF values >500 ms and change from baseline values >60 ms were observed in 5% of patients receiving SPINRAZA. Compared to the sham-control, there was no increase in the incidence of cardiac adverse reactions associated with delayed ventricular repolarization in patients treated with SPINRAZA.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Intrathecal injection of SPINRAZA into the cerebrospinal fluid (CSF) allows nusinersen to be distributed from the CSF to the target central nervous system (CNS) tissues. Following intrathecal administration, trough plasma concentrations of nusinersen were relatively low, compared to the trough CSF concentration. Median plasma T_{max} values ranged from 1.7 to 6.0 hours. Mean plasma C_{max} and AUC values increased approximately dose-proportionally up to a dose of 12 mg.

Distribution

Autopsy data from patients (n=3) showed that SPINRAZA administered intrathecally was distributed within the CNS and peripheral tissues, such as skeletal muscle, liver, and kidney.

Elimination

Metabolism

Nusinersen is metabolized via exonuclease (3'- and 5')-mediated hydrolysis and is not a substrate for, or inhibitor or inducer of CYP450 enzymes.

Excretion

The mean terminal elimination half-life is estimated to be 135 to 177 days in CSF, and 63 to 87 days in plasma. The primary route of elimination is likely by urinary excretion for nusinersen and its chain-shortened metabolites. At 24 hours, only 0.5% of the administered dose was recovered in the urine.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of nusinersen have not been performed.

Mutagenesis

Nusinersen demonstrated no evidence of genotoxicity in in vitro (Ames and chromosomal aberration in CHO cells) and in vivo (mouse micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

When nusinersen (0, 3, 10, or 25 mg/kg) was administered by subcutaneous injection to mice every other day prior to and during mating and continuing in females throughout organogenesis, no adverse effects on male or female fertility were observed.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of SPINRAZA was demonstrated in a double-blind, sham-procedure controlled clinical trial in symptomatic infantile-onset SMA patients and was supported by open-label clinical trials conducted in presymptomatic and symptomatic SMA patients.

14.1 Clinical Trial in Infantile-Onset SMA

This study was a multicenter, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study in 121 symptomatic infants ≤ 7 months of age at the time of first dose, diagnosed with SMA (symptom onset before 6 months of age). Patients were randomized 2:1 to receive either SPINRAZA or sham injection.

A planned interim efficacy analysis was conducted based on patients who died, withdrew, or completed at least 183 days of treatment. Of the 82 patients included in the interim analysis, 44% were male and 56% were female. Age at first treatment ranged from 30 to 262 days (median 181). Eighty-seven (87%) of subjects were Caucasian, 2% were Black, and 4% were Asian. Length of treatment ranged from 6 to 442 days (median 261 days). Baseline demographics were balanced between the SPINRAZA and control groups with the exception of age at first treatment (median age 175 vs. 206 days, respectively). The SPINRAZA and control groups were balanced with respect to gestational age, birth weight, disease duration, and SMN2 copy number (2 copies in 98% of subjects in both groups). Median disease duration was 14 weeks. There was some imbalance in age at symptom onset with 88% of subjects in the SPINRAZA group and 77% in the control group experiencing symptoms within the first 12 weeks of life.

The primary endpoint assessed at the time of interim analysis was the proportion of responders: patients with an improvement in motor milestones according to Section 2 of the Hammersmith Infant Neurologic Exam (HINE). This endpoint evaluates seven different areas of motor milestone development, with a maximum score between 2-4 points for each, depending on the milestone, and a total maximum score of 26. A treatment responder was defined as any patient with at least a 2-point increase (or maximal score of 4) in ability to kick (consistent with improvement by at least 2 milestones), or at least a 1-point increase in the motor milestones of head control, rolling, sitting, crawling, standing or walking (consistent with improvement by at least 1 milestone). To be classified as a responder, patients needed to exhibit improvement in more categories of motor milestones than worsening. Of the 82 patients who were eligible for the interim analysis, a statistically significantly greater percentage of patients achieved a motor milestone response in the SPINRAZA group compared to the sham-control group (see Table 2). Figure 1 is a descriptive display of the distribution of net change from baseline in the total motor milestone score for Section 2 of the HINE.

Although not statistically controlled for multiple comparisons at the interim analysis, the study also assessed treatment effects on the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of

Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND), which is an evaluation of motor skills in patients with infantile-onset SMA. The CHOP-INTEND results are displayed in Table 2.

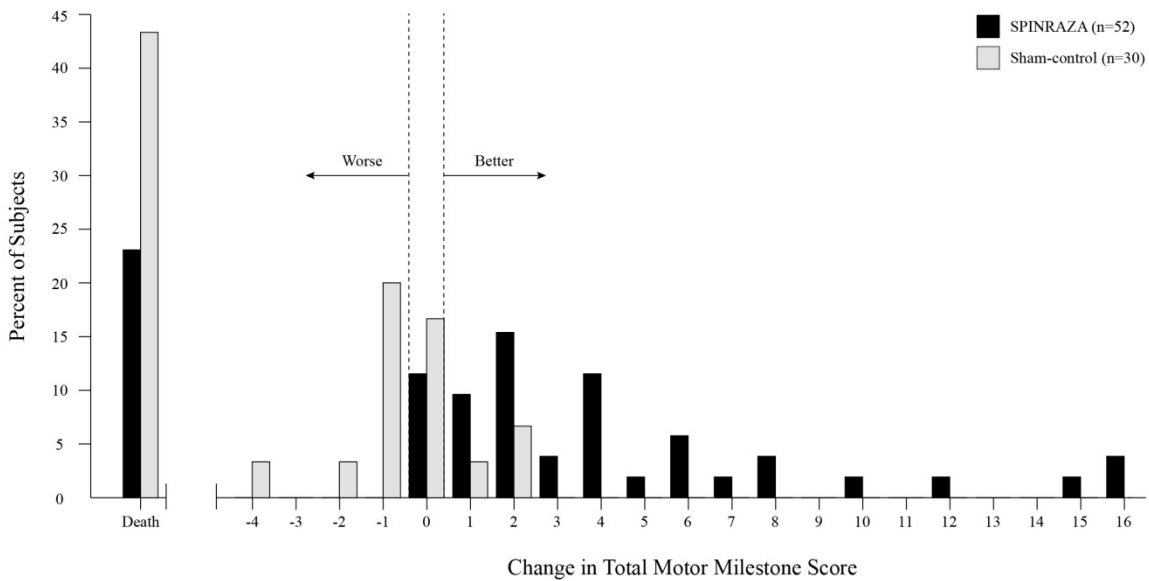
Table 2. Motor Milestone Response and CHOP-INTEND Results

Endpoint	SPINRAZA-treated patients (n=52) ¹	Sham-control patients (n=30) ¹
Motor Milestone (HINE Section 2)		
Achievement of a motor milestone response	21 (40%) p<0.0001	0 (0%)
CHOP-INTEND Improvement from Baseline²		
At least 4-points	33 (63%)	1 (3%)
CHOP-INTEND Worsening from Baseline²		
At least 4-points	2 (4%)	12 (40%)

¹Analyses included all subjects who were alive with the opportunity for at least a 6-month (Day 183) assessment and all subjects who died or withdrew from the study at the time of the interim analysis

²Not statistically controlled for multiple comparisons at interim analysis

Figure 1. Net Change from Baseline in Total Motor Milestone Score (HINE) by Percent of Subjects in the Interim Efficacy Set*



*For subjects who were alive and ongoing in the study, the change in total motor milestone score was calculated at the later of Day 183, Day 302, or Day 394.

The results of the controlled trial in infantile-onset SMA patients were supported by open-label uncontrolled trials conducted in symptomatic SMA patients who ranged in age from 30 days to 15 years at the time of first dose, and in presymptomatic patients, who ranged in age from 8 days to 42 days at the time of first dose. The patients in these studies had or were likely to develop

Type 1, 2, or 3 SMA. Some patients achieved milestones such as ability to sit unassisted, stand, or walk when they would otherwise be unexpected to do so, maintained milestones at ages when they would be expected to be lost, and survived to ages unexpected considering the number of SMN2 gene copies of patients enrolled in the studies.

The overall findings of the controlled trial in infantile-onset SMA and the open-label uncontrolled trials support the effectiveness of SPINRAZA across the range of SMA patients, and appear to support the early initiation of treatment with SPINRAZA.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

SPINRAZA injection is a sterile, clear and colorless solution supplied as a 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) solution in a single-dose glass vial free of preservatives. The NDC is 64406-058-01.

16.2 Storage and Handling

Store in a refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Do not freeze.

SPINRAZA should be protected from light and kept in the original carton until time of use. If no refrigeration is available, SPINRAZA may be stored in its original carton, protected from light at or below 30°C (86°F) for up to 14 days.

Prior to administration, unopened vials of SPINRAZA can be removed from and returned to the refrigerator, if necessary. If removed from the original carton, the total combined time out of refrigeration should not exceed 30 hours at a temperature that does not exceed 25°C (77°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Thrombocytopenia and Coagulation Abnormalities

Inform patients and caregivers that SPINRAZA could increase the risk of bleeding. Inform patients and caregivers of the importance of obtaining blood laboratory testing at baseline and prior to each dose to monitor for signs of increased potential for bleeding. Instruct patients and caregivers to seek medical attention if unexpected bleeding occurs [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Renal Toxicity

Inform patients and caregivers that SPINRAZA could cause renal toxicity. Inform patients and caregivers of the importance of obtaining urine testing at baseline and prior to each dose to monitor for signs of potential renal toxicity [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Manufactured for:

Biogen Inc.

Cambridge, MA 02142

SPINRAZA is a trademark of Biogen.

© 2016 Biogen

添付文書の重要点

重要点には、SPINRAZA™を安全かつ効果的に使用するために必要な情報すべてが含まれているわけではない。詳細については、SPINRAZAの添付文書を参照のこと。

SPINRAZA (ヌシネルセン) 髄腔内注射用

米国での最初の承認日：2016年

効能又は効果

SPINRAZAはsurvival motor neuron-2 (SMN2) に作用するアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、小児及び成人脊髄性筋萎縮症 (SMA) 患者の治療が適応である (1)

用法及び用量

SPINRAZAは髄腔内投与する (2.1)

投与情報 (2.1)

- 推奨用量は投与1回あたり12 mg (5 mL) である
- SPINRAZAの治療は初めに4回の負荷投与を行う。最初の3回の負荷投与は14日間隔で行い、4回目の負荷投与は3回目の負荷投与から30日後に行い、それ以降の維持投与は4カ月に1回行う

調製及び投与に関する重要な説明 (2.2)

- 投与前に室温に戻すこと
- バイアルから抜き取ったら4時間以内に投与すること
- 投与前に、脳脊髄液を5 mL抜き取る
- 1～3分かけて髄腔内に注入する

安全性を評価するための臨床検査及びモニタリング (2.3)

- ベースライン時及び各投与前に、血小板数検査、凝固検査及びスポット尿蛋白定量検査を行うこと

剤形及び含量

注射剤：単回投与バイアルに12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) を含有 (3)

禁忌

なし

警告及び使用上の注意

- 血小板減少症及び凝固異常：合併症として出血リスク増加；ベースライン時及び各投与前に検査を行う必要がある (5.1, 2.3)
- 腎毒性：ベースライン時及び各投与前にスポット尿蛋白定量検査が必要である (5.2, 2.3)

副作用

SPINRAZA投与患者の20%以上に発現し、かつ対照患者より5%以上高い頻度で発現した最も頻度の高い副作用は、下気道感染、上気道感染及び便秘であった (6.1)

副作用の疑いのある事象の報告先：バイオジェン社：1-800-456-2255
又はFDA：1-800-FDA-1088ないしwww.fda.gov/medwatch

「患者カウンセリング情報」については17項を参照のこと。

改訂日：2016年12月

添付文書：目次*

1	効能又は効果	11	性状
2	用法及び用量	12	臨床薬理
2.1	投与情報	12.1	作用機序
2.2	投与に関する重要な説明	12.2	薬力学
2.3	安全性を評価するための臨床検査及びモニタリング	12.3	薬物動態
3	剤形及び含量	13	非臨床毒性
4	禁忌	13.1	癌原性、変異原性、受胎能障害
5	警告及び使用上の注意	14	臨床試験
5.1	血小板減少症及び凝固異常	14.1	乳児期発症型SMA患者を対象とした臨床試験
5.2	腎毒性	16	包装/保存及び取扱い上の注意
6	副作用	16.1	包装
6.1	臨床成績	16.2	保存及び取扱い
6.2	免疫原性	17	患者カウンセリング情報
8	特定の集団への投与		
8.1	妊婦		
8.2	授乳婦		
8.4	小児への投与		
8.5	高齢者への投与		

*添付文書から省略された項は記載していない。

添付文書

1 効能又は効果

SPINRAZAは小児及び成人脊髄性筋萎縮症（SMA）患者の治療が適応である。

2 用法及び用量

2.1 投与情報

SPINRAZAは、腰椎穿刺の経験がある医療専門家又はその監督下に髄腔内投与する。

推奨用量

推奨用量は投与1回あたり12 mg（5 mL）である。

SPINRAZAの治療は初めに4回の負荷投与を行う。最初の3回の負荷投与は14日間隔で行う。4回目の負荷投与は3回目の負荷投与から30日後に行う。それ以降の維持投与は4カ月に1回行う。

投与の欠落

負荷投与を延期したり忘れてしまった場合は、できる限り速やかに、前回の投与から14日以上あけてSPINRAZAを投与し、引き続き処方通りに投与する。維持投与を延期したり忘れてしまった場合も、できる限り速やかに、SPINRAZAを投与し、引き続き4カ月に1回投与する。

2.2 調製及び投与に関する重要な説明

SPINRAZAは髄腔内にのみ投与する。

以下のステップに従い無菌操作によりSPINRAZAを調製し投与すること。各バイアルは単回使用に限る。

調製

- SPINRAZAは使用時まで冷蔵庫に包装のまま保存する。
- 投与前にSPINRAZAバイアルを室温に戻す（25°C/77°F）。熱源を用いないこと。
- 投与前に微粒子や変色がないかSPINRAZAバイアルを検査すること。微粒子が見られた場合やバイアル中の液体が変色している場合はそのバイアルを使用しないこと。
- 単回投与バイアルから12 mg（5 mL）のSPINRAZAをシリンジに抜き取り、バイアルに残った未使用分は廃棄する。
- SPINRAZAはバイアルから抜き取ったら4時間以内に投与する。

投与

- 患者の臨床状態から適応となる場合は鎮静を考慮すること。

- 低年齢の患者の場合は特に、SPINRAZAを髄腔内投与する際のガイドとして、超音波又は他の画像法を考慮すること。
- 投与前に、脳脊髄液を5 mL抜き取る。
- SPINRAZAは脊椎麻酔ニードルを用いて1～3分かけて髄腔内に注入する [「用法及び用量」を参照のこと (2.1)]。感染又は炎症の徴候が認められる皮膚領域にSPINRAZAを投与しないこと。

2.3 安全性を評価するための臨床検査及びモニタリング

ベースライン時及び各SPINRAZA投与前並びに臨床的に必要となる場合に以下の臨床検査を実施すること [「警告及び使用上の注意」を参照のこと (5.1, 5.2)] :

- 血小板数
- プロトロンビン時間 ; 活性化部分トロンボプラスチン時間
- スポット尿蛋白定量検査

3 剤型及び含量

注射剤 : 単回投与バイアル中に透明、無色の溶液として12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) のヌシネルセンを含有。

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 血小板減少症及び凝固異常

凝固異常及び血小板減少症 (重度の急性血小板減少症を含む) が一部のアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に観察されている。

臨床試験で、ベースライン時に血小板濃度が正常又は正常より高かったSPINRAZA投与患者56例中6例 (11%) において血小板濃度が正常値下限を下回ったのに対し、シヤム処置対照患者28例には血小板濃度が正常値下限を下回った患者はいなかった。この試験では血小板数が50,000/ μ Lを下回った患者はおらず、投与を継続しても血小板数低値が持続した患者もいなかった。

SPINRAZAには血小板減少症及び凝固異常のリスクがあるため、合併症として出血リスクが増加する可能性がある。

ベースライン時及び各SPINRAZA投与前並びに臨床的に必要となる場合は、血小板数検査及び凝固検査を実施すること。

5.2 腎毒性

致死的となりうる糸球体腎炎を含む腎毒性が一部のアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に観察されている。

SPINRAZAは腎臓に分布し、腎臓から排泄される〔「臨床薬理」を参照のこと (12.3)〕。臨床試験（平均曝露期間7カ月）で、SPINRAZA投与患者51例中17例（33%）に尿蛋白増加が発現したのに対し、シヤム処置対照患者では25例中5例（20%）に発現した。遅発型SMA患者集団（平均曝露期間34カ月）では52例中36例（69%）に尿蛋白増加が発現した。これらの試験では血清クレアチニンの上昇もシスタチンCの上昇も観察されなかった。ベースライン時及び各SPINRAZA投与前にスポット尿蛋白定量検査（朝一番の尿検体を用いるのが好ましい）を実施すること。尿蛋白濃度が0.2 g/Lを超えている場合は、再検査を行いさらなる評価を考慮すること。

6 副作用

以下の重篤な副作用については、添付文書の他の項に詳細する：

- 血小板減少症及び凝固異常〔「警告及び使用上の注意」を参照のこと (5.1)〕
- 腎毒性〔「警告及び使用上の注意」を参照のこと (5.2)〕

6.1 臨床成績

臨床試験は様々な条件下に実施されるため、SPINRAZAの臨床試験において観察される副作用の発現頻度については、別の医薬品の臨床試験における副作用の発現頻度と直接比較することはできず、また診療において観察される副作用の発現頻度を反映しない可能性がある。

後述のデータは、SPINRAZAに6カ月以上曝露した患者120例及び1年以上曝露した患者83例を含む173例（50%が男性、82%が白人）から得られた成績である。試験登録時の年齢が生後約1カ月～8カ月の症候性の乳児SMA患者試験、シヤム処置対照比較試験（SPINRAZA群n=80、対照群n=41）、未発症及び症候性の乳児患者を対象とした非盲検試験（n=37）及び遅発型患者を対象とした非盲検試験（n=56、試験登録時の年齢2～15歳）において、SPINRAZAの安全性を検討した。症候性乳児患者を対象とした対照比較試験では、41例が6カ月以上、19例が12カ月以上曝露した。

この対照比較試験でのベースライン疾患特性は、奇異呼吸（66%に対して89%）、肺炎又は呼吸器症状（22%に対して35%）、嚥下又は栄養摂取困難（29%に対して51%）及び呼吸支援（15%に対して26%）のベースライン時の割合がシヤム処置対照患者に比べSPINRAZA投与患者で高かったことを除き、SPINRAZA投与患者とシヤム処置対照患者とで概ね類似していた。

この対照比較試験においてSPINRAZA投与患者の20%以上に発現し、かつ対照患者より5%以上高い頻度で発現した最も頻度の高い副作用は下気道感染、上気道感染及び便秘であった。無気肺の重篤な副作用の頻度は対照患者（5%）よりSPINRAZA投与患者（14%）で高かった。この対照比較試験の患者は乳児であったことから、口頭で報告される副作用を評価することはできなかった。

表1. 症候性の乳児SMA患者を対象とした対照比較試験においてSPINRAZA投与患者の5%以上に発現し、かつ対照患者より5%以上高い頻度又は2倍以上の頻度で発現した副作用

副作用	SPINRAZA 12 mg ¹ N=80 %	シヤム処置対照 N=41 %
下気道感染 ²	43	29
上気道感染 ³	39	34
便秘	30	22
生菌	14	7
上気道うっ血	6	2
誤嚥	5	2
耳感染	5	2
側弯症	5	2

¹ 4回の負荷投与後に、12 mg (5 mL) を4カ月に1回投与

² 肺炎、細気管支炎、ウイルス性肺炎、RSウイルス細気管支炎、下気道感染、細菌性肺炎、気管支炎、ウイルス性気管支炎、モラクセラ菌性肺炎、パラインフルエンザウイルス性肺炎、ウイルス性下気道感染、肺感染、インフルエンザ性肺炎、シェードモナス菌性肺炎、RSウイルス肺炎を含む

³ 上気道感染、鼻咽頭炎、鼻炎、咽頭炎又は気管炎を含む

症候性の乳児SMA患者を対象とした非盲検臨床試験では、SPINRAZAの投与を受けた患者1例に塩分補給を14カ月間必要とする重度の低ナトリウム血症が報告された。

SPINRAZAの投与を受けた患者に発疹の症例が報告された。1例には、SPINRAZA投与開始から8カ月後、無痛性の赤い斑状の病変が前腕、下肢及び足に8週間にわたり発現した。これらの病変は4週間以内に潰瘍化して痂皮形成し、数カ月以内に回復した。もう1例には、SPINRAZA投与開始から10カ月後、赤い斑状の病変が頬及び手に発現し、3カ月で回復した。いずれの症例もSPINRAZAの投与を継続して受け、発疹は自然に回復した。

SPINRAZAは、対照比較試験の結果から示唆されるように、乳児に投与したときに、身長計測に基づいた成長を減速させることがある。成長に及ぼすSPINRAZAの影響が投与中止により回復するかどうかは不明である。

遅発型患者を対象とした非盲検試験における最も頻度の高い有害事象は、頭痛（50%）、背部痛（41%）及び腰椎穿刺後症候群（41%）であった。これらの有害事象のほとんどが腰椎穿刺の5日以内に発現した。これらの患者における他の有害事象は対照比較試験において観察された副作用と一致した。

6.2 免疫原性

抗薬物抗体（ADA）についてベースライン時及びベースライン後に血漿検体が評価された患者126例においてヌシネルセンに対する免疫原性を検討した。5例（4%）に治療下にADAが出現し、こ

のうち3例は一過性で、2例は持続性と判断された。ヌシネルセンの臨床効果、有害事象又は薬物動態プロファイルに及ぼすADAの影響を評価するにはデータが十分ではない。

抗体形成の検出は測定法の感度及び特異度に大きく左右される。また、特定の測定において観察される抗体（中和抗体を含む）陽性の発現頻度は、分析方法、検体の取り扱い、検体採取のタイミング、併用薬及び基礎疾患を含む、いくつかの要因の影響を受ける可能性がある。このため、これらの試験におけるSPINRAZAに対する抗体の発現頻度を他の試験における抗体の発現頻度又は他の製品に対する抗体の発現頻度と比較すると、誤った結果を導く恐れがある。

8 特定の集団への投与

8.1 妊婦

リスク概要

妊婦へのSPINRAZA投与に伴う発生リスクについて適切なデータは得られていない。妊娠中のマウス及びウサギにヌシネルセンを皮下注射する動物試験では胚胎児発生に及ぼす有害作用は観察されなかった（「データ」を参照のこと）。

米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠における主な先天異常及び流産の推定背景リスクはそれぞれ2～4%及び15～20%である。対象患者集団における主な先天異常又は流産の背景リスクは不明である。

データ

動物データ

ヌシネルセン（0、3、10又は25 mg/kg）を雄及び雌マウスに交配前と交配中に1日おきに皮下投与し、雌には器官形成期を通して皮下投与を継続しても、胚胎児発生に及ぼす有害作用は観察されなかった。ヌシネルセン（0.6、12.6又は25 mg/kg）を妊娠ウサギに器官形成期を通して1日おきに皮下投与しても、胚胎児発生毒性を示すエビデンスは認められなかった。

8.2 授乳婦

リスク概要

ヒト乳汁中へのヌシネルセンの移行、乳児に及ぼす影響、乳汁生成に及ぼすヌシネルセンの影響に関するデータはない。授乳による発育及び健康上の利益については、母親の臨床状態がSPINRAZA投与を必要とするかどうかに加え、SPINRAZA又は母親の基礎疾患による乳児に及ぼす潜在的な有害作用を考慮に入れるべきである。

8.4 小児への投与

生後すぐから17歳までの小児患者におけるSPINRAZAの安全性及び効果は確立されている [「臨床試験」を参照のこと (14.1)]。

幼若動物毒性データ

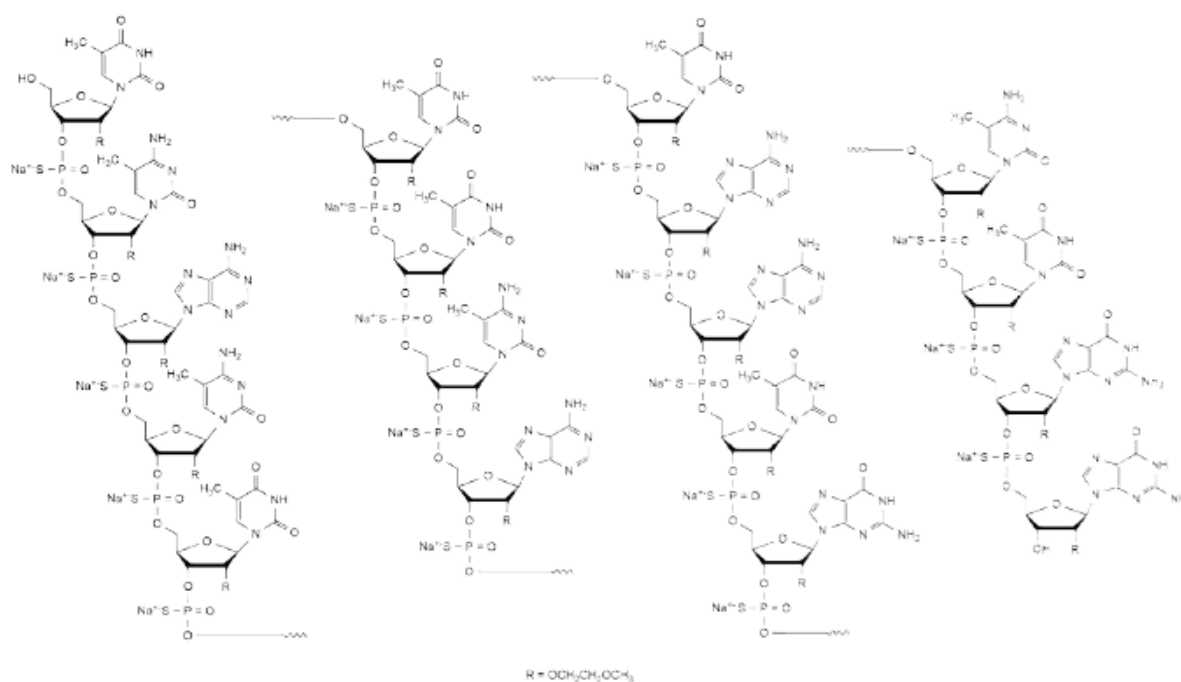
幼若サルを用いた髄腔内投与毒性試験では、ヌシネルセン（0、0.3、1又は3 mg/投与を14週間及び0、0.3、1又は4 mg/投与を53週間）の投与により、各試験において、中用量及び高用量で脳の病理組織所見（海馬におけるニューロンの空胞形成及び壊死/壊死組織片）が、高用量で急性で一過性の下部脊髄反射障害が認められた。また、サルを用いた53週間試験の学習及び記憶試験時に高用量で神経行動学的な障害の可能性が観察された。サルにおける神経病理組織学的な無影響量（0.3 mg/投与）は、年齢に基づいて計算しCSF容量の種差で補正したときのヒト用量とほぼ同じである。

8.5 高齢者への投与

SMAは主に小児及び若齢成人の疾患であり、そのため、SPINRAZAには高齢者での経験はない。

11 性状

SPINRAZAは修飾されたアンチセンスオリゴヌクレオチドであるヌシネルセンを含有し、ヌクレオチドはリボフラノシル環の2'-ヒドロキシ基が2'-O-2-メトキシエチル基に置換され、リン酸塩結合がホスホロチオエート結合に置換されている。ヌシネルセンはSMN2転写物のエクソン7の下流にあるイントロンの特異的配列に結合する。構造式を以下に示す。



SPINRAZAは保存料を使用していない髄腔内投与用の無菌、無色の溶液としてガラス製の単回投与バイアルで供給される。溶液1 mLに2.4 mgのヌシネルセンを含有する（ヌシネルセンナトリウム塩として2.53 mgに相当する）。溶液1 mLには、塩化カルシウム二水和物（0.21 mg）USP、塩化マグネシウム六水和物（0.16 mg）USP、塩化カリウム（0.22 mg）USP、塩化ナトリウム（8.77 mg）USP、無水リン酸水素ナトリウム（0.10 mg）USP、第一リン酸ナトリウム二水和物（0.05 mg）USP

及び注射用水USPも含有する。本剤にはpH調整用に塩酸または水酸化ナトリウムを含有することがある。pHは約7.2である。

SPINRAZAの分子式は $C_{234}H_{323}N_{61}O_{128}P_{17}S_{17}Na_{17}$ 、その分子量は7501.0ダルトンである。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

SPINRAZAは、SMNタンパク質欠損を引き起こす染色体5qの突然変異に起因するSMAを治療するためにデザインされたアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）である。*in vitro*試験及びSMAの形質転換動物モデル試験において、SPINRAZAはSMN2 メッセンジャーリボ核酸（mRNA）転写物におけるエクソン7含有率及び完全長SMNタンパク質の産生を増加させることが示された。

12.2 薬力学

エクソン7を含有するSMN2メッセンジャーリボ核酸（mRNA）の胸髄中濃度は、未治療SMA乳児患者に比べ、SPINRAZA投与患者（n=3）から採取した剖検検体で高かった。

心臓の電気生理学

SPINRAZA投与又はシャム処置いずれかを受けた脊髄性筋萎縮症患者121例では、500 msを超えるQTcF値及び60 msを超えるベースラインからの変化がSPINRAZAの投与を受けた患者の5%に観察された。シャム処置対照と比較しても、SPINRAZAの投与を受けた患者において心室再分極遅延を伴う心臓の副作用の発現頻度が増加することはなかった。

12.3 薬物動態

吸収

脳脊髄液（CSF）へのSPINRAZAの髄腔内投与により、ヌシネルセンをCSFから標的中枢神経系（CNS）組織に分布させることが可能である。髄腔内投与後、ヌシネルセンの血漿中トラフ濃度はCSF中トラフ濃度に比べ相対的に低い。血漿中 T_{max} 値の中央値は1.7～6.0時間であった。血漿中 C_{max} 及びAUC値の中央値は12 mgの用量までほぼ用量に比例して増加した。

分布

髄腔内投与されたSPINRAZAはCNS及び末梢組織（骨格筋、肝臓及び腎臓など）内に分布することが患者（n=3）の剖検データから示された。

消失

代謝

ヌシネルセンは（3'-及び5'-）エキソヌクレアーゼによる加水分解によって代謝され、CYP450酵素の基質ではなく、阻害剤や誘導剤でもない。

排泄

平均終末相消失半減期はCSF中で135～177日、血漿中で63～87日と推定されている。ヌシネルセン及びその短縮鎖代謝物の主な消失経路は尿排泄と考えられる。24時間後、投与量の0.5%のみが尿に回収された。

13 非臨床毒性

13.1 癌原性、変異原性、受胎能障害

癌原性

ヌシネルセンの癌原性を評価するための長期動物試験は実施していない。

変異原性

ヌシネルセンには、*in vitro*（エームス試験及びCHO細胞染色体異常試験）及び*in vivo*（マウス小核試験）試験において遺伝毒性を示すエビデンスは示されなかった。

受胎能の障害

ヌシネルセン（0、3、10又は25 mg/kg）をマウスに交配前と交配中に1日おきに皮下投与し、雌には器官形成期を通して皮下投与を継続しても、雄雌の受精能／受胎能に有害作用は観察されなかった。

14 臨床試験

SPINRAZAの有効性は症候性の乳児期発症型SMA患者を対象とした二重盲検、シャム処置対照比較臨床試験において示され、未発症及び症候性のSMA患者を対象とした非盲検臨床試験によって裏付けられた。

14.1 乳児期発症型SMA患者を対象とした臨床試験

本試験は、初回投与時の年齢が生後7カ月以下で、SMAと診断されている症候性乳児患者121例（生後6カ月以内に症状発症）を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、シャム処置対照比較試験であった。患者をSPINRAZA投与又はシャム処置いずれかを受ける群に2:1に無作為に割り付けた。

死亡した患者、試験を中止した患者又は投与を183日以上完了した患者を対象に、既定の有効性中間解析を実施した。中間解析に組み入れた患者82例のうち、44%が男児、56%が女児であった。初回投与時の年齢は生後30日～262日（中央値181日）であった。被験者の87%が白人、2%が黒人、4%がアジア人であった。投与期間は6～442日（中央値261日）であった。ベースライン時の人口統計学的特性は、初回投与時の年齢を除き（年齢の中央値はそれぞれ175日及び206日）、SPINRAZA群と対照群でほぼ同じであった。妊娠期間、出生時体重、罹患期間及びSMN2コピー数（いずれの群でも被験者の98%が2コピー）についてもSPINRAZA群と対照群でほぼ同じであった。罹患期間の中央値は14週間であった。症状発症時の年齢にある程度の不均衡が認められ、SPINRAZA群の被験者の88%及び対照群の被験者の77%が生後12週以内に症状を発症していた。

中間解析時に評価した主要評価項目は、奏効患者（ハマスミス乳児神経学的検査 [HINE] のセクション2に従って運動マイルストーンが改善した患者）の割合であった。この評価項目では、7種類の異なる領域の運動マイルストーンの発達を評価する。各領域の最大スコアはマイルストーンにもよるが2~4ポイントで、最大スコアの合計は26ポイントである。奏効患者とは、蹴る能力が2ポイント以上増加した（又は最大スコア4を獲得した）患者（2つ以上の運動マイルストーンの改善と対応する）、又は首のすわり、寝返り、座る、這う、立つ又は歩くの運動マイルストーンが1ポイント以上増加した患者（1つ以上の運動マイルストーンの改善と対応する）と定義した。奏効患者と分類されるには、患者が運動マイルストーンの悪化したカテゴリーより多くのカテゴリーで改善を示すことを必要とした。中間解析に組み入れた患者82例では、運動マイルストーンを達成した患者の割合はシャム処置対照群よりSPINRAZA群で統計的に有意に高かった（表2を参照のこと）。図1はHINEのセクション2に関する運動マイルストーンの総スコアのベースラインからの正味の変化を示す分布図である。

中間解析時に多重比較について統計的に調整しなかったが、乳児期発症型SMA患者の運動能力の評価であるフィラデルフィア小児病院乳児神経筋障害検査（CHOP-INTEND）での治療効果も評価した。CHOP-INTENDの結果を表2に示す。

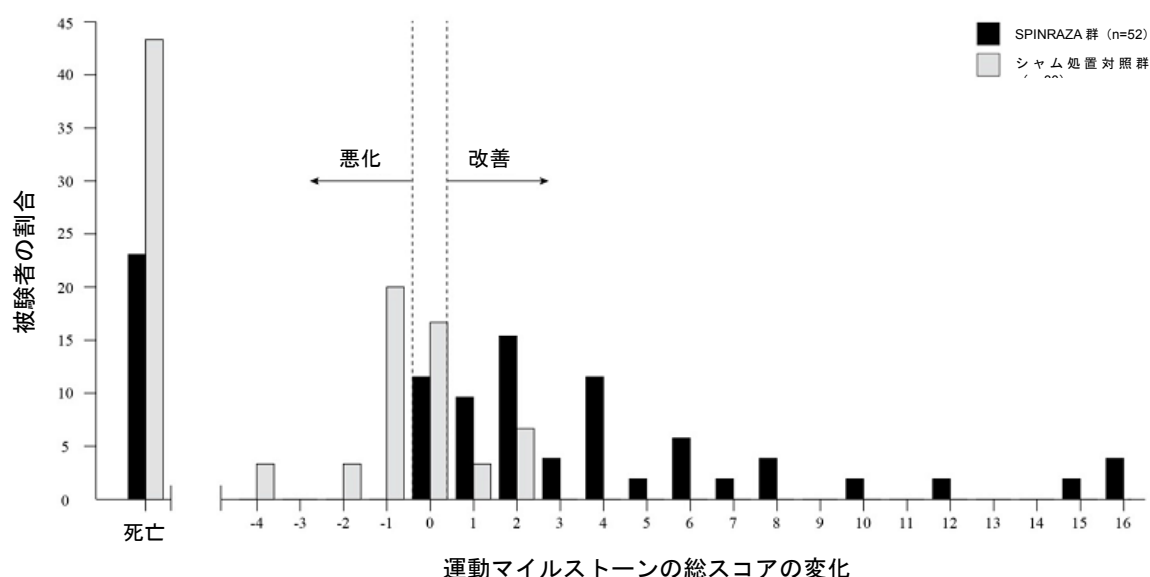
表2. 運動マイルストーン及びCHOP-INTEND結果

評価項目	SPINRAZA投与患者 (n=52) ¹	シャム処置対照患者 (n=30) ¹
運動マイルストーン (HINEのセクション2)		
運動マイルストーンの達成	21 (40%) p<0.0001	0 (0%)
ベースラインからのCHOP-INTEND改善²		
4ポイント以上	33 (63%)	1 (3%)
ベースラインからのCHOP-INTEND悪化²		
4ポイント以上	2 (4%)	12 (40%)

¹. 解析には、少なくとも6カ月（Day 183）評価時に生存していたすべての被験者及び中間解析時に死亡又は試験を中止していたすべての被験者が含まれる

². 中間解析時、多重比較について統計的に調整していない

図1. 有効性中間解析対象集団の被験者の割合別の運動マイルストーンの総スコア (HINE) のベースラインからの正味の変化*



*生存していて試験を継続していた被験者の場合、Day 183、Day 302 又は Day 394 の遅い時点での運動マイルストーンの総スコアの変化を算出した。

乳児期発症型SMA患者を対象とした対照比較試験の結果は、初回投与時の年齢が生後30日から15歳までの症候性のSMA患者対象とした非盲検非対照試験、及び初回投与時の年齢が生後8日から42日までの未発症の患者を対象とした非盲検非対照試験によって裏付けられた。これらの試験の患者は1型、2型又は3型のSMAを発症していたか、発症する可能性が高い患者であった。介助なしに座る、立つ又は歩くなどの運動マイルストーンをできないであろうと考えられる時期に達成し、失われるであろうと考えられる年齢でも運動マイルストーンを維持し、これらの試験に登録した患者のSMN2遺伝子コピー数からは考えられない年齢まで生存した患者が認められた。

乳児期発症型SMA患者を対象とした対照比較試験及び非盲検非対照試験の全体的な所見は、種々のSMA患者にわたってSPINRAZAの効果を裏付けており、SPINRAZA治療の早期開始を支持する成績と考えられる。

16 包装/保存及び取扱い上の注意

16.1 包装

SPINRAZA注射用は保存料を使用していない無菌、透明、無色の溶液であり、12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) としてガラス製の単回投与バイアルで供給される。NDCは64406-058-01である。

16.2 保存及び取扱い

遮光下に包装のまま2°C~8°C (36°F~46°F)で冷蔵庫に保存すること。凍結させないこと。

SPINRAZAは投与するまで遮光下に包装のまま保存する。

冷蔵庫がない場合、SPINRAZAは包装のまま、遮光下に、30°C（86°F）以下で14日間まで保存することができる。

未開封の場合は、投与前に必要な応じてSPINRAZAバイアルを冷蔵庫から取り出し、冷蔵庫に戻すことができる。包装から取り出した場合、冷蔵庫外に放置する場合は25°C（77°F）を超えない温度で総時間が30時間を超えないようにすること。

17 患者カウンセリング情報

血小板減少症及び凝固異常

SPINRAZAは出血リスクを増加させる可能性があることを患者及び介護者に伝えること。出血の可能性が高まっている徴候をモニターするために、ベースライン時及び各投与前に血液検査を受けることの重要性を患者及び介護者に伝えること。予期しない出血が起きた場合は、医療機関を受診するよう患者及び介護者に指示すること [「警告及び使用上の注意」を参照のこと (5.1)]。

腎毒性

SPINRAZA は腎毒性を引き起こす可能性があることを患者及び介護者に伝えること。腎毒性の可能性が高まっている徴候をモニターするために、ベースライン時及び各投与前に尿検査を受けることの重要性を患者及び介護者に伝えること [「警告及び使用上の注意」を参照のこと (5.2)]。

以下のために製造：

Biogen Inc.

Cambridge, MA 02142

SPINRAZA はバイオジェンの登録商標である。

© 2016 Biogen

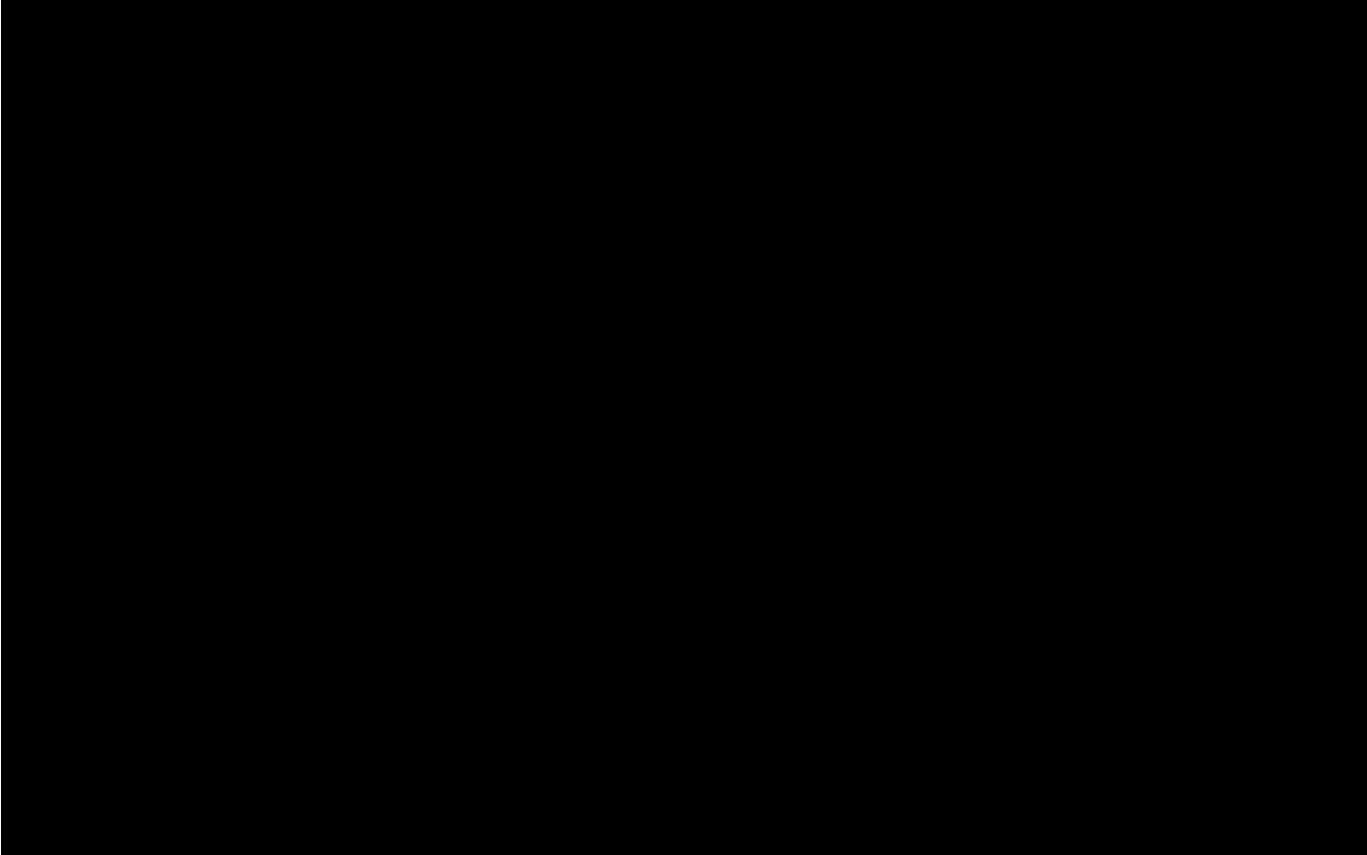
2.2 企業中核データシート

バイオジェン社の企業中核データシート（CDS：Core Data Sheet, 第■版 2017年4月改訂）を添付する。

Core Data Sheet
BIIB058/Nusinersen

Version ■, 19 April 2017

CONFIDENTIAL



CONFIDENTIAL

スピンラザ髄注 12 mg

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

バイオジェン・ジャパン株式会社

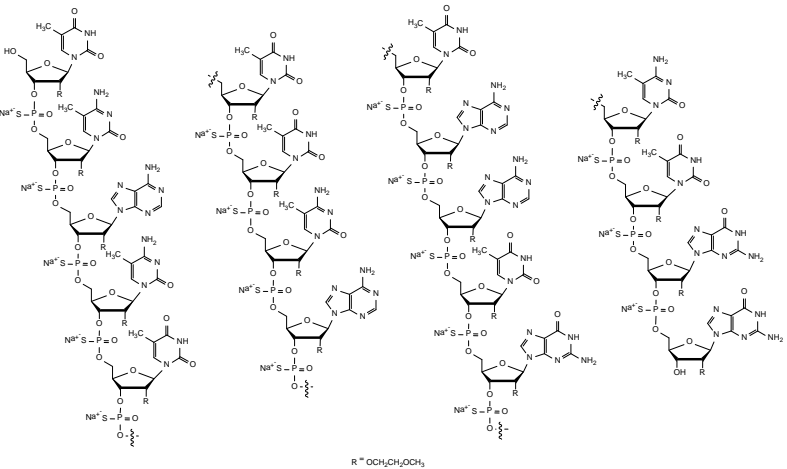
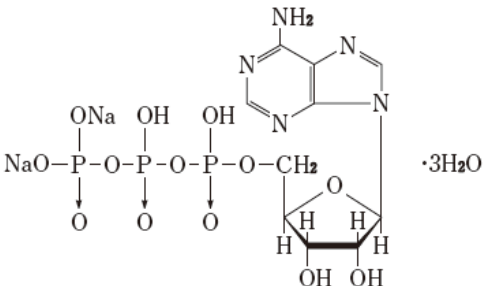
目次

	頁
1.7 同種同効品一覧表.....	3

1 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、進行性脊髄性筋萎縮症及びその類似疾患の適応を持つ、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を同種同効品一覧表に示す。なお、脊髄性筋萎縮症に伴う進行性の運動機能低下及び障害の回復、遅延、又は停止をもたらす既承認の治療法は存在しない。

表 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ヌシネルセンナトリウム	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物
販売名	スピラザ髄注 12mg	アデホス-L コーワ注 10mg、20mg、40mg
会社名	バイオジェン・ジャパン株式会社	興和株式会社
承認年月日	—	1961年12月
再評価年月日	—	1999年6月
再審査年月日	—	—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式等	<p>構造式：</p>  <p>R^m = OCH₂CH₂OCH₃</p>	<p>構造式：</p> 
剤型・含量	<p>剤型：注射剤</p> <p>含量：1バイアル中にヌシネルセンナトリウムを 12mg 含有</p>	<p>剤型：注射剤</p> <p>含量：1 アンプル (2mL) 中にアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物を 10mg 含有又は 20mg 含有又は 40mg 含有</p>
用法・用量	<p>通常、ヌシネルセンとして、1回につき下表の用量を投与する。初回投与後、2週、4週及び9週に投与し、以降4カ月の間隔で投与を行うこととし、いずれ</p>	<p>1. 静注の場合</p> <p>アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物として、通常1回5~40mgを1日1</p>

<p>一般的名称</p>	<p>ヌシネルセンナトリウム</p>	<p>アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物</p>																		
	<p>の場合も1～3分かけて髄腔内投与すること。</p> <table border="1" data-bbox="376 284 1180 564"> <thead> <tr> <th>各投与時の日齢</th> <th>用量</th> <th>投与液量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0～90日齢</td> <td>9.6 mg</td> <td>4 mL</td> </tr> <tr> <td>91～180日齢</td> <td>10.3 mg</td> <td>4.3 mL</td> </tr> <tr> <td>181～365日齢</td> <td>10.8 mg</td> <td>4.5 mL</td> </tr> <tr> <td>366～730日齢</td> <td>11.3 mg</td> <td>4.7 mL</td> </tr> <tr> <td>731日齢～</td> <td>12 mg</td> <td>5 mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>〔用法・用量に関連する使用上の注意〕 早産児では在胎週数を考慮して用量を調節すること。〔「小児等への投与」の項参照〕</p>	各投与時の日齢	用量	投与液量	0～90日齢	9.6 mg	4 mL	91～180日齢	10.3 mg	4.3 mL	181～365日齢	10.8 mg	4.5 mL	366～730日齢	11.3 mg	4.7 mL	731日齢～	12 mg	5 mL	<p>～2回、等張ないし高張ブドウ糖注射液に溶解して、徐々に静脈内注射する。</p> <p>2. 点滴静注の場合 アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物として、通常1回40～80mgを1日1回、5%ブドウ糖注射液200～500mLに溶解し、30～60分かけて点滴静脈内注射する。</p>
各投与時の日齢	用量	投与液量																		
0～90日齢	9.6 mg	4 mL																		
91～180日齢	10.3 mg	4.3 mL																		
181～365日齢	10.8 mg	4.5 mL																		
366～730日齢	11.3 mg	4.7 mL																		
731日齢～	12 mg	5 mL																		
<p>効能・効果</p>	<p>乳児型脊髄性筋萎縮症</p> <p>〔効能・効果に関連する使用上の注意〕</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 遺伝子検査により、<i>SMN1</i>遺伝子の欠失又は変異を有し、<i>SMN2</i>遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者に投与すること。 2. <i>SMN2</i>遺伝子のコピー数が1の患者及び3以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与を開始し、患者の状態を慎重に観察すること。 3. 永続的な人工呼吸が導入された患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、定期的に有効性を評価し投与継続の可否を判断 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下記疾患に伴う諸症状の改善 頭部外傷後遺症 ・ 心不全 ・ 筋ジストロフィー症及びその類縁疾患 ・ 急性灰白髄炎 ・ 脳性小児麻痺（弛緩型） ・ 進行性脊髄性筋萎縮症及びその類似疾患 ・ 調節性眼精疲労における調節機能の安定化 ・ 耳鳴・難聴 ・ 消化管機能低下のみられる慢性胃炎 ・ 慢性肝疾患における肝機能の改善 																		

一般的名称	ヌシネルセンナトリウム	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物							
	<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; width: fit-content; margin: auto;"> すること。効果が認められない場合には投与を中止すること。 </div>								
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 腎機能障害のある患者[ヌシネルセン及び代謝物の排泄が遅延するおそれがある。なお、臨床試験における投与経験はない。]</p> <p>(2) 抗凝固剤又は抗血小板薬を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者[出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与は、脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。</p> <p>(2) 生後 8～42 日齢の乳児を対象とした臨床試験では、生後 52～242 日齢の乳児を対象とした臨床試験と比較して脳脊髄液中薬物濃度が約 5 倍高値を示した。新生児期又は乳児期早期の患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察すること。[「小児等への投与」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>(3) 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に重度の急性血小板減少症を含む凝固系異常及び血小板数減少が報告されている。本剤においても血小板数減少が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血算（血小板数）及び凝固能検査を行うこと。</p>	<p>1. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1227 432 2031 788"> <thead> <tr> <th data-bbox="1227 432 1496 464">薬剤名等</th> <th data-bbox="1496 432 1765 464">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1765 432 2031 464">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1227 464 1496 788">ジピリダモール</td> <td data-bbox="1496 464 1765 788">ジピリダモールはATP分解物であるアデノシンの血中濃度を上昇させ、心臓血管に対する作用を増強するとの報告があるので、併用にあたっては患者の状態を十分に観察するなど注意すること。</td> <td data-bbox="1765 464 2031 788">ジピリダモールのアデノシン取り込み抑制作用により、ATP分解物であるアデノシンの血中濃度が上昇する。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジピリダモール	ジピリダモールはATP分解物であるアデノシンの血中濃度を上昇させ、心臓血管に対する作用を増強するとの報告があるので、併用にあたっては患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	ジピリダモールのアデノシン取り込み抑制作用により、ATP分解物であるアデノシンの血中濃度が上昇する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
ジピリダモール	ジピリダモールはATP分解物であるアデノシンの血中濃度を上昇させ、心臓血管に対する作用を増強するとの報告があるので、併用にあたっては患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	ジピリダモールのアデノシン取り込み抑制作用により、ATP分解物であるアデノシンの血中濃度が上昇する。							

一般的名称	ヌシネルセンナトリウム	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物															
	<p>(4) 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に腎障害が報告されている。また、本剤においても蛋白尿の上昇が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行うこと。</p> <p>(5) 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に肝障害が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。</p> <p>3. 副作用 脊髄性筋萎縮症（SMA）と診断された乳児を対象とした第Ⅲ相シヤム（疑似的）処置対照二重盲検試験（Study CS3B、日本を含む国際共同試験）において、本剤群80例のうち9例（11.3%）に副作用が認められた。主な副作用は発熱（2.5%）、頻脈、貧血母斑、蜂巣炎、処置後腫脹、眼振、血管炎、体温低下、体温上昇（各1.3%）であった。</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="360 906 1171 1366"> <thead> <tr> <th></th> <th>2%以上</th> <th>2%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td>発熱</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>頻脈</td> </tr> <tr> <td>先天性、家族性および遺伝性障害</td> <td></td> <td>貧血母斑</td> </tr> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td> <td></td> <td>蜂巣炎</td> </tr> </tbody> </table>		2%以上	2%未満	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱		心臓障害		頻脈	先天性、家族性および遺伝性障害		貧血母斑	感染症および寄生虫症		蜂巣炎	<p>2. 副作用 総症例 1860 例中副作用が報告されたのは 76 例（4.1%）であり、頭痛、悪心・嘔吐などであった。また臨床検査値には一定の変動は認められなかった。（第1次再評価時の文献調査による集計）</p>
	2%以上	2%未満															
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱																
心臓障害		頻脈															
先天性、家族性および遺伝性障害		貧血母斑															
感染症および寄生虫症		蜂巣炎															

一般的名称	ヌシネルセンナトリウム			アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物									
	傷害、中毒および処置合併症		処置後腫脹	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>ショック様症状 (0.1%未満) があらわれることがあるので胸内苦悶、悪心、顔面潮紅、咳、吃逆、熱感等があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1249 805 1715 943"> <tr> <td></td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、食欲不振</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>一過性の心悸亢進</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> </tr> </table> <p>3. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>5. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児に使用するには十分注意すること。〔外国におい</p>			頻度不明	消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	循環器	一過性の心悸亢進	精神神経系	頭痛
		頻度不明											
	消化器	悪心・嘔吐、食欲不振											
	循環器	一過性の心悸亢進											
	精神神経系	頭痛											
神経系障害		眼振											
血管障害		血管炎											
臨床検査		体温低下、体温上昇											
<p>4. 高齢者への投与</p> <p>高齢者に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない〕</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい (妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。 (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること (ヒト母乳中への移行は不明だが、マウスで乳汁中への移行が報告されている)。</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>早産児における有効性及び安全性は確立していない (使用経験が少ない)。早</p>													

一般的名称	ヌシネルセンナトリウム	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物
	<p>産児では脳脊髄液量が少ないため、脳脊髄液中濃度が上昇するおそれがある。</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与前</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 使用前に無色透明で浮遊物等がないことを目視にて確認し、異常が認められる場合には使用しないこと。 2) 冷所から本剤を取り出した後、6時間以内に使用すること。 3) 本剤は投与前に室温に戻すこと。 4) 本剤は希釈しないこと。また、他剤と混合しないこと。 <p>(2) 投与时</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 重度の脊柱変形を生じている患者では、確実に髄腔内に刺入できるよう、超音波画像等の利用を考慮すること。 2) 本剤投与前には、本剤投与量と同程度の量の脳脊髄液を除去すること。 3) パイアルが未使用で未開封の場合は、冷蔵庫に戻すこと。 4) 使用後の残液は使用しないこと。 <p>8. その他の注意</p> <p>幼若サルを用いた53週間間歇髄腔内投与毒性試験において、1mg/回以上の群で海馬に空胞化が認められ、4mg/回の群で、学習及び記憶への影響が認められている。</p>	<p>て、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。]</p> <p>6. 適用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) ゆっくり（10mgを1～2分で）静脈内に投与すること。（急速に投与すると、一過性の胸内苦悶、悪心、頭痛、顔面潮紅、咳、吃逆、発熱等があらわれることがある。） (2) 本品は「一点カットアンプル」を使用しているため、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマークの反対方向に折り取ること。 <p>7. その他の注意</p> <p>本剤を急速静注した場合に気管支痙攣を誘発したとの報告がある。</p>
作成年月	2017年5月	2016年8月改訂

スピンラザ髄注 12mg

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

	頁
1 添付文書（案）	3
2 効能・効果の設定根拠	7
3 用法・用量の設定根拠	9
4 使用上の注意の設定根拠	11

1 添付文書（案）

貯法	凍結を避け、2～8℃で遮光して保存
使用期限	直接容器及び外箱に表示

脊髄性筋萎縮症治療剤
 処方箋医薬品（注）
スピラザ® 髄注 12mg
 SPINRAZA® Intrathecal injection 12mg
 ヌシネルセンナトリウム髄注

日本標準商品分類番号	XXXXX
------------	-------

承認番号	
承認日	
販売開始	
国際誕生	

（注）処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【使用上の注意】

【組成・性状】

販売名		スピラザ®髄注 12mg	
成分・分量	有効成分 1バイアル5mL中	ヌシネルセンナトリウム (ヌシネルセンとして)	12.63mg (12mg)
	添加物 1バイアル5mL中	リン酸二水素ナトリウム 無水リン酸一水素ナトリウム 塩化ナトリウム 塩化カリウム 塩化カルシウム水和物 塩化マグネシウム pH調整剤	0.25 mg 0.49 mg 43.83 mg 1.12 mg 1.03 mg 0.82 mg 適量
性状	外観	無色澄明の液	
	pH	6.7～7.7	
	浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

【効能・効果】

乳児型脊髄性筋萎縮症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 遺伝子検査により、SMN1 遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 以上であることが確認された患者に投与すること。
- SMN2 遺伝子のコピー数が 1 の患者及び 3 以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与を開始し、患者の状態を慎重に観察すること。
- 永続的な人工呼吸が導入された患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、定期的に有効性を評価し投与継続の可否を判断すること。効果が認められない場合には投与を中止すること。

【用法・用量】

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

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

早産児では在胎週数を考慮して用量を調節すること。[「小児等への投与」の項参照]

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 腎機能障害のある患者[ヌシネルセン及び代謝物の排泄が遅延するおそれがある。なお、臨床試験における投与経験はない。]
- 抗凝固剤又は抗血小板薬を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者[出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は、脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。
- 生後 8～42 日齢の乳児を対象とした臨床試験では、生後 52～242 日齢の乳児を対象とした臨床試験と比較して脳脊髄液中薬物濃度が約 5 倍高値を示した。新生児期又は乳児期早期の患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察すること。[「小児等への投与」及び「薬物動態」の項参照]
- 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に重度の急性血小板減少症を含む凝固系異常及び血小板数減少が報告されているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血算（血小板数）及び凝固能検査を行うこと。
- 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に腎障害が報告されている。また、本剤においても蛋白尿の上昇が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行うこと。
- 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に肝障害が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。

3. 副作用

脊髄性筋萎縮症（SMA）と診断された乳児を対象とした第Ⅲ相シヤム（疑似的）処置対照二重盲検試験（Study CS3B、日本を含む国際共同試験）において、本剤群 80 例のうち 9 例（11.3%）に副作用が認められた。主な副作用は発熱（2.5%）、頻脈、貧血母斑、蜂巣炎、処置後腫脹、眼振、血管炎、体温低下、体温上昇（各 1.3%）であった。

その他の副作用

	2%以上	2%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	
心臓障害		頻脈
先天性、家族性および遺伝性障害		貧血母斑
感染症および寄生虫症		蜂巣炎
傷害、中毒および処置合併症		処置後腫脹

神経系障害		眼振
血管障害		血管炎
臨床検査		体温低下、体温上昇

4. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]

5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること(ヒト母乳中への移行は不明だが、マウスで乳汁中への移行が報告されている)。

6. 小児等への投与

早産児における有効性及び安全性は確立していない(使用経験が少なくない)。早産児では脳脊髄液量が少ないため、脳脊髄液中濃度が上昇するおそれがある。

7. 適用上の注意

- 投与前
 - 使用前に無色透明で浮遊物等がないことを目視にて確認し、異常が認められる場合には使用しないこと。
 - 冷所から本剤を取り出した後、6時間以内に使用すること。
 - 本剤は投与前に室温に戻すこと。
 - 本剤は希釈しないこと。また、他剤と混合しないこと。
- 投与時
 - 重度の脊柱変形を生じている患者では、確実に髄腔内に刺入できるように、超音波画像等の利用を考慮すること。
 - 本剤投与前には、本剤投与量と同程度の量の脳脊髄液を除去すること。
 - バイアルが未使用で未開封の場合は、冷蔵庫に戻すこと。
 - 使用後の残液は使用しないこと。

8. その他の注意

幼若サルを用いた53週間間歇髄腔内投与毒性試験において、1mg/回以上の群で海馬に空胞化が認められ、4mg/回の群で、学習及び記憶への影響が認められている。

【薬物動態】

1. 脳脊髄液中及び血漿中濃度^{1,2)}

脊髄性筋萎縮症と診断された7カ月齢未満の日本人及び外国人乳児121例に、用法・用量に従い1回12mg相当量の本剤を初回投与後、15、29及び64日目に投与し、以降4カ月に1回維持投与したとき、脳脊髄液及び血漿中本薬トラフ濃度の推移並びに血漿中本薬の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

各投与日の脳脊髄液及び血漿中本薬濃度

評価時期	血漿中濃度		CSF中濃度	
	評価例数	トラフ濃度(ng/mL)	評価例数	トラフ濃度(ng/mL)
15日目	.*	.*	68	3.96 ± 2.33
29日目	67	2.34 ± 0.96	69	5.58 ± 3.49
64日目	55	2.33 ± 0.94	56	6.68 ± 4.42
183日目	34	1.62 ± 3.14	36	6.72 ± 2.72
302日目	20	0.84 ± 0.33	19	11.2 ± 6.92

平均値±標準偏差

*: 測定せず

本剤初回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

評価例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)*	AUC _{0-4h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} ** (ng·h/mL)
76***	1103 ± 854	2.00	2811 ± 1864	10075 ± 4833

平均値±標準偏差

*: 中央値、

** : 投与前、投与後1、2、4及び24時間時点の血漿中濃度から算出した。

*** : AUC_{0-4h}は75例、AUC_{0-24h}は72例

43日齢未満の外国人乳児17例に、用法・用量に従い1回12mg相当量の本剤を初回投与後、15、29及び64日目に投与し、以降4カ月に1回維持投与した。初回投与4時間時点での血漿中本薬濃度は448.6 ± 352.3ng/mLであり、脳脊髄液及び血漿中本薬トラフ濃度の推移は下表のとおりであった。

各投与日の脳脊髄液及び血漿中本薬濃度

評価時期	血漿中濃度		CSF中濃度	
	評価例数	トラフ濃度(ng/mL)	評価例数	トラフ濃度(ng/mL)
15日目	.*	.*	13	20.2 ± 17.1
29日目	.*	.*	11	32.4 ± 26.0
64日目	11	1.5 ± 0.4	11	34.7 ± 32.7
183日目	9	0.8 ± 0.26	9	19.7 ± 18.1
302日目	1	0.8	.*	.*

平均値±標準偏差

*: 測定せず

2. 分布^{3,4)}

ヒト血漿蛋白結合率は94-96%であった。

3. 代謝

ヌシネルセンは、エキソヌクレアーゼによる加水分解を介して緩徐に代謝される。

4. 排泄⁵⁾

主な排泄経路は尿中であり、ヌシネルセン又は代謝物として排泄される。脳脊髄液中の半減期は135-177日であった。

(外国人のデータ)

【臨床成績】

日本を含む国際共同試験¹⁾

国際共同第Ⅲ相試験

SMN2遺伝子のコピー数が2であり、生後6カ月齢以前に発症した、7カ月齢未満の脊髄性筋萎縮症患者121例(うち日本人3例)を対象に、用法・用量に従い1回12mg相当量の本剤投与又はシャム処置を、初回実施後、15、29、及び64日目に実施し、以降4カ月に1回維持投与するシャム処置群対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である、HINE第2セクション(7項目)*に基づく運動マイルストーン改善例の割合**は下表のとおりであり、本剤群とシャム処置群の間で統計学的な有意差が認められた(P<0.0001、Fisherの正確確率検定)。

HINE運動マイルストーン改善例の割合(中間解析における有効性対象集団)

投与群	評価例数	運動マイルストーン改善例の割合	群間差 [95%信頼区間]	p値
シャム処置群	27	0	41.2 [18.2, 61.2]	<0.0001
本剤群	51	41.2% (21例)		

Fisherの正確確率検定

*「蹴る」「頭を上げる」「寝返る」「座る」「這う」「立つ」及び「歩く」の7項目

**運動マイルストーンの達成状況を各時点において点数化した上で、ベースラインとデータカットオフ時点までの最終来院時と比較したとき、1点以上の増加(「蹴る」については2点以上の上昇又は最高点への到達)を認めた評価項目が多い場合に「改善」と定義された。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{6,7)}

ヌシネルセンはアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、SMN2 mRNA前駆体のイントロン7に結合し、エクソン7のスキッピングを抑制することで、エクソン7含有SMN2 mRNAを生成させ、完全長SMNタンパクを発現させることにより脊髄性筋萎縮症に対する作用を示すと考えられている。

2. 薬理作用^{8,9)}

内因性*Smn* を欠失等させた上でヒト*SMN2*遺伝子を導入したトランスジェニックマウスにおいて、完全長SMNタンパク発現量の増加、握力の改善、生存期間の延長等が認められた。

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

【有効成分に関する理化学的知見】

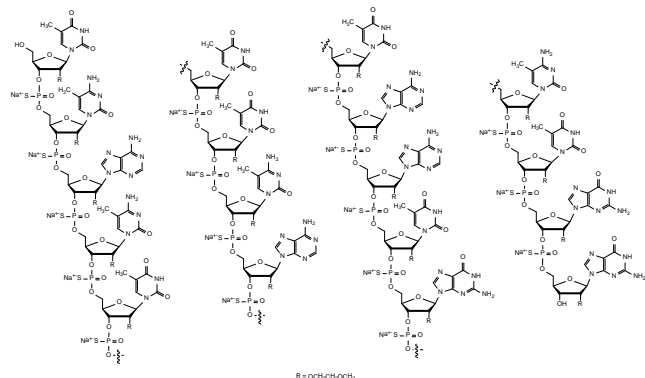
一般名：ヌシネルセンナトリウム Nusinersen Sodium [JAN]

化学名：*all-P-ambo-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル*

分子式： $C_{234}H_{323}N_{61}Na_{17}O_{128}P_{17}S_{17}$

分子量：7500.89

構造式：



性状：本品は白色～黄色の塊又は粉末である。

【承認条件】

(承認後に記載)

【包装】

スピルザ髄注12 mg 1バイアル/箱

【主要文献】

- 1) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS3B)
- 2) 社内資料：遺伝的に診断された未発症乳児対象海外試験 (SM201)
- 3) 社内資料：血漿タンパク結合試験 (IS04)
- 4) 社内資料：血漿およびCSFタンパク結合試験 (IS06)
- 5) 社内資料：小児対象海外単回投与非盲検試験 (CS10)
- 6) Corey DR, Nat Neurosci. 20: 497-499 (2017)
- 7) 社内資料：In vitro 薬理試験 (NP-01)
- 8) 社内資料：SMN2トランスジェニックマウスにおける薬理試験 (NP-05)
- 9) Passini MA et al., Sci Transl Med. 3: 72ra18 (2011)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイオジェン・ジャパン株式会社
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

2 効能・効果の設定根拠

効能・効果（案）

乳児型脊髄性筋萎縮症

ISIS 396443 の有効性のエビデンスは、CS3B 試験から得られた。本試験では、事前に設定された第 1 主要評価項目の中間解析において、ISIS 396443 投与が対照シャム処置に比べて、乳児期発症型 SMA 患者の運動マイルストーン達成を統計学的に有意に増加させることが示された。さらに、CS3B 試験の中間解析での第 2 主要評価項目及びすべての副次的評価項目の結果も、ISIS 396443 の有効性を示していた。SMA 乳児（CS3A 及び SM201 試験）及び遅発型 SMA 患者（CS1、CS2、CS10 及び CS12 試験）を対象としたその他の試験では、多様な SMA 患者間で同等な結果が得られ、CS3B 試験の結果が十分に裏付けられた。

CS3B 試験の第 1 主要評価項目及び中間解析で正式に解析された唯一の評価項目は、運動マイルストーンレスポンドの割合であった。ISIS 396443 群では、対照群（0%）と比較して統計学的に有意に高い割合（41%）の被験者が、運動マイルストーンを達成した（ $p < 0.0001$ ）。

盲検化シャム処置対照試験におけるこれらの知見は、非盲検試験の結果により強く裏付けられた。CS3A 試験の乳児期発症型 SMA の症候性乳児の 65%が最終来院時に、SM201 試験の未発症被験者の 100%が Day 183 までに、運動マイルストーンレスポンドと判定された。

CS3B 試験では、ISIS 396443 の投与を受けた症候性患者の 65%が、臨床的意義のある CHOP INTEND の 4 ポイント超の改善を達成したのに対し、対照群でこれを達成した被験者は 4%であった。さらに、対照群の被験者の 44%で CHOP INTEND が 4 ポイント以上悪化したのに対し、ISIS 396443 投与群の被験者で同様に悪化したのは 4%であった。さらに、治験の最終来院では、CS3B 試験の ISIS 396443 投与群では平均 10.07 ポイントの改善が認められたのに対し、対照群では平均 11.16 ポイントの悪化が認められた。

これらの知見は、CS3A 試験では最終来院時に症候性乳児で 14.0 ポイントの改善が認められ、SM201 試験では未発症乳児で 5.2 ポイントの改善が認められたことから強く裏付けられた。これらの CHOP INTEND スコアの増加は、I 型 SMA 乳児の自然経過に見られる悪化（観察開始から 1 年間で 10.7 ポイントの悪化が報告されている）とは対照的である（Kolb 2016b）。これらの筋力及び機能の改善は、上記の乳児で認められた運動マイルストーンの改善を裏付けている。

以上のとおり、乳児型 SMA に対して、ISIS 396443 の有効性が裏付けられた。

効能・効果に関連する使用上の注意（案）

1. 遺伝子検査により、*SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有し、*SMN2* 遺伝子のコピー数が1 以上であることが確認された患者に投与すること。
2. *SMN2*遺伝子のコピー数が1の患者及び3以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与を開始し、患者の状態を慎重に観察すること。
3. 永続的な人工呼吸が導入された患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、定期的に有効性を評価し投与継続の可否を判断すること。効果が認められない場合には投与を中止すること。

1. 本剤の作用機序は完全長 *SMN* タンパク質を発現させることであり、*SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有し、*SMN2* 遺伝子のコピー数が1 以上である患者にのみ有効性を示すと考えられることから設定した。
2. *SMN2* 遺伝子のコピー数が1 の患者及び3 以上の患者における使用経験は少ないことから設定した。
3. 永続的な人工呼吸が導入された患者における使用経験は少ないことから設定した。

3 用法・用量の設定根拠

用法・用量（案）

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

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

推奨用法・用量は、ISIS 396443 12 mg（2歳未満では年齢に応じて調節した用量）を初回投与後、2週、4週及び9週（治験実施計画書の Day 1、15、29、及び64に相当）に投与し、以降4カ月の間隔で投与を行うというものである。

用量設定試験では、設定された用量により、標的組織中で薬理活性が期待される薬物濃度へ到達すると予想された。その後、用量設定試験で実際に得た結果に基づき用法・用量を改善した。

CS3A試験は、乳児を対象とした最初の試験であり、被験者は、試験開始時、ISIS 396443の負荷投与（6 mg又は12 mg [相当量]のいずれか）をDay 1、15、及び85にIT投与により3回受け、その後は6ヵ月ごとに12 mgの維持投与を受けた。その後、対象とした乳児患者集団でのSMAの重症度、ISIS 396443の安全性及び忍容性プロファイル、並びに非ヒト霊長類での反復投与薬物動態試験及び臨床データからISIS 396443の半減期に関してより深い理解が得られたことを踏まえ、CS3A試験の維持投与の間隔が4ヵ月に短縮された。CS3A試験の中間データによると、6 mg負荷投与群の被験者に比べて12 mg負荷投与群の被験者では、薬理活性が期待される薬物濃度への到達が早く、運動マイルストーンの改善がより早期に始まり、高い水準で維持されることが示された。

曝露－反応解析により、脊髄及び脳でSMNタンパク質濃度が増加したことによると考えられる、CSF中のISIS 396443曝露量と機能的臨床転帰との間に明らかな関連性が示され、このことは、ISIS 396443の高用量及び高投与頻度が、SMA患者の長期的改善の達成にとって有益であることを裏付けた。そのため、乳児を対象とする第III相試験（CS3B試験）、及びその後の未発症患者を対象とするSM201試験では、より高頻度な負荷投与を実施した。

第III相試験（CS3B試験）、及びその後の未発症患者を対象とするSM201試験では、ISIS 396443

12 mg（又は2歳未満では年齢に応じて調節した用量）を Day 1、15、29、及び64に4回負荷投与し、続いて12 mgを4ヵ月ごとに維持投与した。

C3SB試験において、SMAと診断された乳児におけるISIS 396443の頑健な有効性及び安全性（及び結果的に示された良好なベネフィット／リスクプロファイル）及び副次解析による発症後の早期治療による有効性は、市販用に予定している推奨用法・用量を支持した。

用法・用量に関連する使用上の注意（案）

早産児では在胎週数を考慮して用量を調節すること。[「小児等への投与」の項参照]

早産児における有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）。早産児では脳脊髄液量が少ないため、脳脊髄液中濃度が上昇する恐れがあることから設定した。

4 使用上の注意の設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は、主として本剤のCDSをもとに設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症の発現の可能性は否定できないことから設定した。</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 腎機能障害のある患者[ヌシネルセン及び代謝物の排泄が遅延するおそれがある。なお、臨床試験における投与経験はない。]</p> <p>(2) 抗凝固剤又は抗血小板薬を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者[出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。]</p>	<p>(1) 本剤の主要な排泄経路は尿中であり、腎機能障害のある患者ではヌシネルセン及び代謝物の排泄が遅延するおそれがあること、また、海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に腎障害が報告されており、本剤の臨床試験においても蛋白尿の上昇が認められていることから設定した。</p> <p>(2) 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に重度の急性血小板減少症を含む凝固系異常及び血小板数減少が報告されていること、また、本剤の臨床試験においても血小板数減少が認められていることから設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与は、脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。</p> <p>(2) 生後 8～42 日齢の乳児を対象とした臨床試験では、生後 52～242 日齢の乳児を対象とした臨床試験と比較して脳脊髄液中薬物濃度が約 5 倍高値を示した。新生児期又は乳児期早期の患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察すること。[「小児等への投与」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>(3) 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に重度の急</p>	<p>(1) 本剤の投与経路が腰椎穿刺による髄腔内投与であること、また、本剤の有効性の判定には、脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に十分な知識・経験が必要と考えられることから設定した。</p> <p>(2) SMN 遺伝子に変異を有する外国人被験者（生後 8～42 日）を対象とした SM201 試験では、乳児期発症型 SMA 患者を対象とした CS3B 試験（生後後 52～242 日齢）と比較して、本剤の脳脊髄液中濃度が約 5 倍高値を示した。</p> <p>(3) 海外の他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の報告、及び本剤の臨床試験に</p>

<p>性血小板減少症を含む凝固系異常及び血小板数減少が報告されている。本剤においても血小板数減少が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血算（血小板数）及び凝固能検査を行うこと。</p> <p>(4) 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に腎障害が報告されている。また、本剤においても蛋白尿の上昇が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行うこと。</p> <p>(5) 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に肝障害が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。</p>	<p>において血小板減少を示した患者が認められたことから設定した。</p> <p>(4) 海外の他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の報告、及び本剤の臨床試験において尿蛋白が異常高値/陽性を示した患者が認められたことから設定した。</p> <p>(5) 海外の他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の報告に基づいて設定した。</p>															
<p>3. 副作用</p> <p>脊髄性筋萎縮症（SMA）と診断された乳児を対象とした第Ⅲ相シャム（疑似的）処置対照二重盲検試験（Study CS3B、日本を含む国際共同試験）において、本剤群 80 例のうち 9 例（11.3%）に副作用が認められた。主な副作用は発熱（2.5%）、頻脈、貧血母斑、蜂巣炎、処置後腫脹、眼振、血管炎、体温低下、体温上昇（各 1.3%）であった。</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="188 1339 836 2016"> <thead> <tr> <th></th> <th>2%以上</th> <th>2%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td>発熱</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>頻脈</td> </tr> <tr> <td>先天性、家族性および遺伝性障害</td> <td></td> <td>貧血母斑</td> </tr> <tr> <td>感染症お</td> <td></td> <td>蜂巣炎</td> </tr> </tbody> </table>		2%以上	2%未満	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱		心臓障害		頻脈	先天性、家族性および遺伝性障害		貧血母斑	感染症お		蜂巣炎	<p>乳児期発症型 SMA 患者を対象とした CS3B 試験の結果に基づき設定した。</p>
	2%以上	2%未満														
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱															
心臓障害		頻脈														
先天性、家族性および遺伝性障害		貧血母斑														
感染症お		蜂巣炎														

よび寄生 虫症			
傷害、中 毒および 処置合併 症		処置後腫脹	
神経系障 害		眼振	
血管障害		血管炎	
臨床検査		体温低下、体温上 昇	
4. 高齢者への投与 高齢者に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]			国内及び海外臨床試験で、65歳以上の高齢者での使用経験がないため設定した。
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。 (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること（ヒト母乳中への移行は不明だが、マウスで乳汁中への移行が報告されている）。			(1) 国内及び海外臨床試験で、妊娠中のヒトでの臨床試験データがないため設定した。 (2) 国内及び海外臨床試験で、授乳中の人での臨床試験データがないこと、マウスで乳汁中への移行が報告されていることから設定した。
6. 小児等への投与 早産児における有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）。早産児では脳脊髄液量が少ないため、脳脊髄液中濃度が上昇するおそれがある。			国内及び海外臨床試験で、早産児での使用経験が少ないこと、また早産児では脳脊髄液量が少ないため、脳脊髄液中濃度が上昇する可能性があることから設定した。
7. 適用上の注意 (1) 投与前 1) 使用前に無色透明で浮遊物等がないことを目視にて確認し、異常が認められる場合には使用しないこと。 2) 冷所から本剤を取り出した後、6時間以内に使用すること。 3) 本剤は投与前に室温に戻すこと。 4) 本剤は希釈しないこと。また、他剤と混合しないこと。 (2) 投与时			本剤は、十分な経験を有する適格な医療従事者が、脊髄麻酔針を使用して髄腔内にボラス投与（1～3分間の急速投与）するため、適切な投与の必要性に基づき設定した。

<ol style="list-style-type: none">1) 重度の脊柱変形を生じている患者では、確実に髄腔内に刺入できるよう、超音波画像等の利用を考慮すること。2) 本剤投与前には、本剤投与量と同程度の量の脳脊髄液を除去すること。3) バイアルが未使用で未開封の場合は、冷蔵庫に戻すこと。4) 使用後の残液は使用しないこと。	
<p>8. その他の注意 幼若サルを用いた53週間間歇髄腔内投与毒性試験において、1mg/回以上の群で海馬に空胞化が認められ、4mg/回の群で、学習及び記憶への影響が認められている。</p>	<p>本剤の非臨床毒性試験の結果に基づき設定した。</p>

スピンラザ髄注 12mg

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

	頁
1 国内の一般的名称 (JAN)	3
2 国際一般的名称 (INN)	6

1 国内の一般的名称 (JAN)

本品は、2015 年に r-INN, List 74 (p 29-30), WHO Drug Information 2015; Vol. 29, No. 3 (pre-publication) に記載された化合物であることから、医薬品一般的名称 (案) の英名は r-INN List 74 記載の名称のとおりとし、日本名はこれを字訳したものとする (本品は、ナトリウム塩である)。

平成 28 年 5 月 31 日の医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 28 年 5 月 31 日付薬生審査発 0531 第 4 号により通知された。

JAN :

(日本名) ヌシネルセンナトリウム

(英 名) Nusinersen Sodium

化学名 :

(日本名)

all-P-ambo-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)グアノシン十七ナトリウム塩

(英 名)

Heptadeca sodium salt of

all-P-ambo-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)guanosine

薬生審査発0531第4号
平成28年5月31日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成18年3月31日薬食発第0331001号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

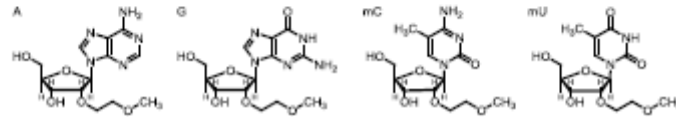
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 27-3-B8

JAN (日本名) : ヌシネルセンナトリウム

JAN (英名) : Nusinersen Sodium

$[[2'-O-(2-Methoxyethyl)](3'-5')(P-thio)(mU-mC-A-mC-mU-mU-mU-mC-A-mU-A-A-mU-G-mC-mU-G-G)]^{17-} 17Na^+$



$C_{234}H_{328}N_{61}Na_{17}O_{128}P_{17}S_{17}$

all-P-ambo-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-Pチオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-Pチオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-Pチオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-Pチオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-Pチオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-Pチオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-Pチオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-Pチオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-Pチオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-Pチオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-Pチオグアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-Pチオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-Pチオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-Pチオグアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)グアノシン十七ナトリウム塩

Heptadeca sodium salt of

all-P-ambo-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-Pthiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-Pthiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-Pthioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-Pthiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-Pthiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-Pthiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-Pthiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-Pthioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-Pthiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-Pthioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-Pthioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-Pthiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-Pthioguanilyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-Pthiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-Pthiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-Pthioguanilyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)guanosine

2 国際一般的名称 (INN)

Rec. INN:

nusinersen

(r-INN, List 74 (p 29-30), WHO Drug Information 2015; Vol. 29, No. 3 より)

スピンラザ髄注 12mg

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

	頁
1 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ	3

1 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

<p>化学名・別名</p>	<p><i>all-P-ambo-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)グアノシン十七ナトリウム塩 (一般名：ヌシネルセンナトリウム)</i></p>																										
<p>構造式</p>	<p>[[2'-O-(2-Methoxyethyl)](3'-5')(P-thio)(mU-mC-A-mC-mU-mU-mU-mC-A-mU-A-A-mU-G-mC-mU-G-G)]¹⁷⁻ 17Na⁺</p>																										
<p>効能・効果</p>	<p>乳児型脊髄性筋萎縮症</p>																										
<p>用法・用量</p>	<p>通常、ヌシネルセンとして、1回につき下表の用量を投与する。初回投与後、2週、4週及び9週に投与し、以降4カ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も1～3分かけて髄腔内投与すること。</p> <table border="1" data-bbox="347 936 1043 1223"> <thead> <tr> <th>各投与時の日齢</th> <th>用量</th> <th>投与液量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0～90日齢</td> <td>9.6 mg</td> <td>4 mL</td> </tr> <tr> <td>91～180日齢</td> <td>10.3 mg</td> <td>4.3 mL</td> </tr> <tr> <td>181～365日齢</td> <td>10.8 mg</td> <td>4.5 mL</td> </tr> <tr> <td>366～730日齢</td> <td>11.3 mg</td> <td>4.7 mL</td> </tr> <tr> <td>731日齢～</td> <td>12 mg</td> <td>5 mL</td> </tr> </tbody> </table>	各投与時の日齢	用量	投与液量	0～90日齢	9.6 mg	4 mL	91～180日齢	10.3 mg	4.3 mL	181～365日齢	10.8 mg	4.5 mL	366～730日齢	11.3 mg	4.7 mL	731日齢～	12 mg	5 mL								
各投与時の日齢	用量	投与液量																									
0～90日齢	9.6 mg	4 mL																									
91～180日齢	10.3 mg	4.3 mL																									
181～365日齢	10.8 mg	4.5 mL																									
366～730日齢	11.3 mg	4.7 mL																									
731日齢～	12 mg	5 mL																									
<p>劇薬等の指定</p>																											
<p>市販名及び有効成分・分量</p>	<p>原薬：ヌシネルセンナトリウム 製剤：スピラザ®髄注 12mg</p>																										
<p>毒性</p>	<p>急性毒性試験</p> <table border="1" data-bbox="335 1451 1090 1599"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カニクイザル ♂</td> <td rowspan="2">髄腔内</td> <td>>7 mg/回 (>約 1.9 mg/kg*)</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>>7 mg/回 (>約 2.4 mg/kg*)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*投与日の体重に基づいて算出</p> <p>反復投与毒性</p> <table border="1" data-bbox="335 1697 1401 2038"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量</th> <th>無毒性量</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>13週間</td> <td>皮下</td> <td>1、10、50 mg/kg/回、週1回を4回、その後隔週</td> <td>50 mg/kg/回</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>カニクイザル</td> <td>14週間</td> <td>髄腔内</td> <td>0.3、1 (週1回を5回、その後隔週)、3 mg/回 (週1回)</td> <td>1 mg/回</td> <td>ニューロン壊死、グリア細胞壊死</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与経路	概略の致死量	カニクイザル ♂	髄腔内	>7 mg/回 (>約 1.9 mg/kg*)	♀	>7 mg/回 (>約 2.4 mg/kg*)	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見	マウス	13週間	皮下	1、10、50 mg/kg/回、週1回を4回、その後隔週	50 mg/kg/回	なし	カニクイザル	14週間	髄腔内	0.3、1 (週1回を5回、その後隔週)、3 mg/回 (週1回)	1 mg/回	ニューロン壊死、グリア細胞壊死
動物種	投与経路	概略の致死量																									
カニクイザル ♂	髄腔内	>7 mg/回 (>約 1.9 mg/kg*)																									
♀		>7 mg/回 (>約 2.4 mg/kg*)																									
動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見																						
マウス	13週間	皮下	1、10、50 mg/kg/回、週1回を4回、その後隔週	50 mg/kg/回	なし																						
カニクイザル	14週間	髄腔内	0.3、1 (週1回を5回、その後隔週)、3 mg/回 (週1回)	1 mg/回	ニューロン壊死、グリア細胞壊死																						

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ
ヌシネルセンナトリウム

	カニクイザル	1年間	髄腔内	0.3、1.0、4.0 mg/回(週1回を5回、その後6週間に1回)	0.3 mg/回	海馬ニューロンの空胞化、海馬領域内のまれな細胞壊死
副作用	副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) 9/80 =11% (治験薬との因果関係が「あり」又は「多分あり」と判定された有害事象の発現率) (国際共同第 III 相試験 ISIS 396443-CS3B 試験)					
会社	Biogen Inc. バイオジェン・ジャパン株式会社 製剤：輸入					

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場 所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
3.2.S 原薬 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.1 一般情報 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.1.1 名称 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.1.1	Nomenclature (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価
3.2.S.1.2 構造 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.1.2	Structure [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価
3.2.S.1.3 一般特性 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.1.3	General properties [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価
3.2.S.2 製造 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.2.1 製造業者 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール(ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica	海外	—	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.2.3	Control of Materials [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理(ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価(ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経(ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価
3.2.S.3 特性(ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価
3.2.S.3.2 不純物 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.3.2	Impurities [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価
3.2.S.4 原薬の管理(ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.4.1	Specification [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価
3.2.S.4.2 試験方法(分析方法) (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.4.2	Analytical Procedures [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceutica ls	海外	—	評価

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.S.4.4 ロット分析 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.4.4	Batch analyses [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.4.5	Justification of specification [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質(ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.5	Reference standards or materials [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系(ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.6	Container closure summary [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.S.7 安定性(ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusions [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.7.2	Post-approval stability protocol and stability commitment [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.S.7.3 安定性データ (ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals)							
3.2.S.7.3	Stability_Data [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.S.7.3.1	Forced Degradation Studies [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.S.7.3.2	Photostability data [ISIS 396443, Ionis Pharmaceuticals]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.P 製剤(スピシラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.1 製剤及び処方(スピシラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯(スピシラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.2	Pharmaceutical Development [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	Ionis Pharmaceuticals	海外	—	評価
3.2.P.2.1 製剤成分(スピシラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.2.1	Components of the drug product [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.2 製剤(スピシラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.2.2	Drug Product [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯(スピシラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.2.3	Manufacturing process development [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系(スピシラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.2.4	Container closure system [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.2.5	Microbiological attributes [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.2.6	Compatibility [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3 製造(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.3.1 製造者(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.2 製造処方(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.3.2	Batch formula [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process controls Patheon [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process controls_Vetter [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.3.5	Process validation and/or evaluation_Patheon [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.5	Process validation and/or evaluation_Vetter [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4 添加剤の管理(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.4	Control of Excipients [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5 添加剤の管理(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.5.1	Specifications [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.5.2	Analytical Procedures [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.4 ロット分析(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.5.4	Batch analyses [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.5.5	Characterization of impurities [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.5.6	Justification of specifications [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.6	Reference standards or materials [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.7	Container Closure System [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8 安定性(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.8.1	Stability summary and conclusion [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.8.2	Post-approval stability protocol and stability commitment [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3 安定性データ(スピラザ髄注12mg、注射剤)							
3.2.P.8.3	Stability data [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3.1	Forced Degradation [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3.2	Stability Data - Confirmatory Photostability [ISIS 396443, Solution for Injection]	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場 所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備（スピリンザ髄注12mg、注射剤）							
3.2.A.1	該当なし	—	—	—	海外	—	評価
3.2.A.2 外來性感染性物質の安全性評価（スピリンザ髄注12mg、注射剤）							
3.2.A.2	該当なし	—	—	—	海外	—	評価
3.2.A.3 添加剤（スピリンザ髄注12mg、注射剤）							
3.2.A.3.1	塩化カリウム（日局）	—	—	—	国内	—	評価
3.2.A.3.2	塩化カルシウム水和物（日局）	—	—	—	国内	—	評価
3.2.A.3.3	塩化マグネシウム（局外規）	—	—	—	国内	—	評価
3.2.R 各極の要求資料							
3.2.R	該当なし	—	—	—	海外	—	評価
3.3 参考文献							
3.3	該当なし	—	—	—	海外	—	評価

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の別
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-1	ISIS 396443-NP01	Screening of SMN2 Splicing Modulatory Antisense Oligonucleotides Targeted to Sites within Introns 6 & 7 of SMN2	██████████	20███-20███	Isis Pharmaceuticals, Inc. (Present name: Ionis Pharmaceuticals, Inc.), 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	ISIS 396443-NP02	Effects of ISIS 396443 on the production of gemini of Cajal bodies (Gems) in SMA patient fibroblasts.	██████████	20███-20███	Isis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	ISIS 396443-NP03	ISIS 396443 Mechanism of Action	██████████	20███-20███	Isis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	ISIS 396443-NP04	Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of ISIS 396443 in Mice Transgenic for Human SMN2 Transgenic Mice	██████████	20███-20███	Isis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	ISIS 396443-NP05	Comparison of the Potency of ISIS 396443 to 2'-OMe and Morpholino ASOs Targeting ISS-N1 in Human SMN2 Transgenic Mice	██████████	20███-20███	Isis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	ISIS 396443-NP06	Effect of ASO Administration on the Level of SMN Protein in CSF from Human SMN2 Transgenic Mice	██████	20███-20███	Isis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	ISIS 396443-NP07	Determination of Potential Off-target Binding Sites for ISIS 396443	██████████	20███	Ionis Pharmaceuticals Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験								
該当資料なし								
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-1	396443-AS04	A Pulmonary and Cardiovascular Safety Evaluation of ISIS 396443 Administered as a Continuous Intrathecal Infusion in Albino Rats	██████	20███-20███	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
該当資料なし								

第4部 (モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1-1	396443- MV01	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of ISIS 396443 in Monkey Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED] Canada	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-2	396443- MV02	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of ISIS 396443 in Monkey Tissue	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED] Canada	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-3	396443- MV03	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of ISIS 396443 in Monkey CSF	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED] Canada	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-4	396443- MV10	Validation of an ELISA Method for the Detection of Anti-ISIS 396443 Antibodies in K2EDTA Monkey Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED] Canada	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-5	396443- MV11	Validation of an HPLC Method for the Determination of ISIS 396443 in Mouse Tissue	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-6	396443- MV12	Qualification of an HPLC Method for the Determination of ISIS 396443 in Rabbit Tissue	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2-1	396443- APK01	A Multiple Dose Pharmacokinetic Study of ISIS 396443 Administered as Repeated Intrathecal Lumbar Bolus Injections in Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.2.3 分布								
該当資料なし								
4.2.2.4 代謝								
該当資料なし								
4.2.2.5 排泄								
該当資料なし								
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
該当資料なし								
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
該当資料なし								
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1-1	396443- AS01	A Single Dose Toxicity and Pharmacokinetic Study of ISIS 396443 Administered by Intrathecal Lumbar Slow Bolus in Cynomolgus Monkeys	██████████	20███- 20███	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2-1	396443- AS03	A 14 Week Multiple Dose Toxicity Study of ISIS 396443 Administered as an Intrathecal Lumbar Bolus Injection in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 4 Week Interim Necropsy and 12 Week Recovery	██████████	20███- 20███	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	396443- AS06	A One Year (53 Weeks) Repeat Dose Toxicity Study in Juvenile Gynomolgus Monkeys With a 26-Week Recovery Phase	██████████	20███- 20███	██████████ Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	396443- AS07	A 13-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of ISIS 396443 in Juvenile CD-1 Mice	██████████	20███- 20███	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 In Vitro試験								
4.2.3.3.1-1	396443- IS02	Bacterial Reverse Mutation Assay	██████████	20███- 20███	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	396443- IS03	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test	██████████	20███- 20███	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In Vivo試験								
4.2.3.3.2-1	396443- AS10	ISIS 396443: Mammalian Micronucleus Assay in Bone Marrow Erythrocytes Following Subcutaneous Injection in ICR Mice	██████████	20███- 20███	██████████ Republic of Korea	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
該当資料なし								
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
該当資料なし								
4.2.3.4.3 その他の試験								
該当資料なし								
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
4.2.3.5.1-1	396443- AS08	A Combined Fertility and Developmental Toxicity Study of ISIS 396443 Administered by Subcutaneous Injection in CD-1 Mice	██████████	20███- 20███	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
4.2.3.5.2-1	396443- AS09P	A Dose-Range Finding Toxicity Study of ISIS 396443 in Pregnant New Zealand White Rabbits	██████████	20███	██████████	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	396443- AS09	Embryo-Fetal Development Toxicity Study of ISIS 396443 Following Subcutaneous Injection in New Zealand White Rabbits	██████████	20███- 20███	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
4.2.3.5.3-1	396443- AS12	Pre and Postnatal Development of ISIS 396443 via Subcutaneous Administration Including Maternal Function in CD-1 Mice	██████████	20███- 20███	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
該当資料なし								
4.2.3.6 局所刺激性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.4 依存性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
4.2.3.7.6-1	396443- AS13	A 13-week Repeat Dose Toxicity and Impurity Qualification Study of ISIS396443 in CD-1 Mice	██████████	20███- 20███	██████████	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.3.7.7 その他の試験								
4.2.3.7.7-1	396443- AS11	Evaluation of Oligonucleotide-Associated Hippocampal Vacuolation Following Intrathecal Lumbar Bolus Administration Using Several Tissue Fixation Methods in Cynomolgus Monkeys		20 - 20		海外	社内資料	参考
4.3 参考文献								
4.3-1	—	Second-generation antisense oligonucleotides: structure-activity relationships and the design of improved signal-transduction inhibitors.	Altmann KH, Fabbro D, Dean NM, Geiger T, Monia BP, Muller M, et al.	—	—	海外	Biochem Soc Trans. 1996;24(3):630-7.	参考
4.3-2	—	Finger cold-induced vasodilatation, sympathetic skin response, and R-R interval variation in patients with progressive spinal muscular atrophy.	Arai H, Tanabe Y, Hachiya Y, Otsuka E, Kumada S, Furushima W, et al.	—	—	国内	J Child Neurol. 2005; 20(11):871-5.	参考
4.3-3	—	Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy.	Araujo Ap, Araujo M, Swoboda KJ.	—	—	海外	J Pediatr. 2009;155(2):292-4.	参考
4.3-4	—	Spinal cerebrospinal fluid chemistry and physiology.	Artru AA	—	—	海外	Spinal Drug Delivery, Tony I. Yaksh (ed). Elsevier Science B.V. 8: 177-237 (1999)	参考
4.3-5	—	Therapeutic potential of splice-switching oligonucleotides.	Bauman J, Jearawiriyapaisarn N, Kole R.	—	—	海外	Oligonucleotides. 2009 ;19(1):1-13.	参考
4.3-6	—	RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform.	Bennett CF, Swayze EE.	—	—	海外	Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010;50:259-93.	参考
4.3-7	—	Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease.	Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H.	—	—	海外	Nat Rev Neurol. 2010 6(3):131-44.	参考
4.3-8	—	Reaction pathways and mechanisms of photodegradation of pesticides.	Burrows HD, Canle LM, Santaballa JA, Steenken S.	—	—	海外	J Photochem Photobiol B. 2002;67(2):71-108.	参考
4.3-9	—	Cellular distribution of phosphorothioate oligodeoxynucleotides in normal rodent tissues.	Butler M, Stecker K, Bennett CF.	—	—	海外	Lab Invest. 1997 ;77(4):379-88.	参考
4.3-10	—	Determinants of exon 7 splicing in the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2.	Cartegni L, Hastings ML, Calarco JA, de Stanchina E, Krainer AR.	—	—	海外	Am J Hum Genet. 2006;78(1):63-77.	参考
4.3-11	—	Antisense Oligonucleotides: from Design to Therapeutic Application.	Chan JHP, Lim S, Wong WS.	—	—	海外	Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006;33(5-6):533-40.	参考

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-12	—	A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity.	Cho S, Dreyfuss G.	—	—	海外	Genes Dev. 2010;24(5):438-42.	参考
4.3-13	—	The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy	Coovert DD, Le TT, McAndrew PE, Strasswimmer J, Crawford TO, Mendell JR, et al.	—	—	海外	Hum Mol Genet. 1997;6(8):1205-14	参考
4.3-14	—	MR cisternography and myelography with Gd-DTPA in monkeys.	Di Chiro G, Knop RH, Girtton ME, Dwyer AJ, Doppman JL, Patronas NJ, et al.	—	—	海外	Radiology. 1985;157(2):373-7.	参考
4.3-15	—	Restoration of correct splicing in thalassemic pre-mRNA by antisense oligonucleotides.	Dominski Z, Kole R	—	—	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(18):8673-7.	参考
4.3-16	—	The no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) in drug safety evaluations: Use, issues and definition(s).	Dorato MA, Engelhardt JA.	—	—	海外	Regul Toxicol Pharmacol. 2005;42(3):265-74.	参考
4.3-17	—	Molecular mechanisms and animal models of spinal muscular atrophy.	Edens BM, Ajroud-Driss, S, Ma L, Ma YC.	—	—	海外	Biochim Biophys Acta. 2015;1852(4):685-92.	参考
4.3-18	—	Comparative Renal Toxicopathology of Antisense Oligonucleotides.	Engelhardt JA.	—	—	海外	Nucleic Acid Ther. 2016 Aug;26(4):1	参考
4.3-19	—	Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time light Cyclor PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy.	Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B.	—	—	海外	Am J Hum Genet. 2002 70(2):358-68.	参考
4.3-20	—	Gemins modulate the expression and activity of the SMN complex.	Feng W, Gubitza AK, Wan L, Battle DJ, Dostie J, Golembe TJ, Dreyfuss G.	—	—	海外	Hum Mol Genet. 2005 14(12):1605-11.	参考
4.3-21	—	Structural determinants of ligand and cell surface binding of insulin-like growth factor-binding protein-3.	Firth SM, Ganeshprasad U, Baxter RC.	—	—	海外	J Biol Chem. 1998 30;273(5):2631-8.	参考
4.3-22	—	Activating the synthesis of progerin, the mutant prelamin A in Hutchinson-Gilford progeria syndrome, with antisense oligonucleotides.	Fong LG, Vickers TA, Farber EA, Choi C, Yun UJ, Hu Y, et al.	—	—	海外	Hum Mol Genet. 2009 ;18(13):2462-71.	参考

第4部 (モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-23	—	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Properties of Phosphorothioate 2'-O-(2-Methoxyethyl)-Modified Antisense Oligonucleotides in Animals and Man.	Geary RS, Yu RZ, Siwkowski A, Levin AA.	—	—	海外	In: Crooke ST, editor. Antisense Drug Technology: Principles, Strategies and Applications. BocaRaton: Taylor and Francis; 2008. p. 305-26.	参考
4.3-24	—	Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor- α phosphorothioate 2'-O-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide: comparison across species.	Geary RS, Yu RZ, Watanabe T, Henry SP, Hardee GE, Chappell A, et al.	—	—	海外	American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 2003 31:1419-1428.	参考
4.3-25	—	The SMN complex	Gubitz AK, Feng W, Dreyfuss G.	—	—	海外	Exp Cell Res. 2004 15;296(1):51-6.	参考
4.3-26	—	Autonomic dysfunction in cases of spinal muscular atrophy type 1 with long survival.	Hachiya Y, Arai H, Hayashi M, Kumada S, Furushima W, Ohtsuka E, et	—	—	国内	Brain Dev. 2005 27(8):574-8.	参考
4.3-27	—	Renal uptake and tolerability of a 2'-O-methoxyethyl modified antisense oligonucleotide (ISIS 113715) in monkey.	Henry SP, Johnson M, Zanardi TA, Fey R, Auyeung D., Lappin PB, et	—	—	海外	Toxicology. 2012 15;301(1-3):13-20.	参考
4.3-28	—	Toxicologic Properties of 2'-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animals and Man,	Henry SP, Kim T-W, Kramer-Stickland K, Zanardi TA, Fey RA Levin AA.	—	—	海外	In: Antisense Drug Technology (Second Edition), Ed: Stanley T. Crooke, CRC Press, New York, New York (2008). pp. 327-363.	参考
4.3-29	—	Arrhythmia and cardiac defects are a feature of spinal muscular atrophy model mice.	Heier CR, Satta R, Lutz C, DiDonato CJ.	—	—	海外	Hum Mol Genet. 2010;19(20):3906-18.	参考
4.3-30	—	A mouse model for spinal muscular atrophy.	Hsieh-Li HM, Chang, JG, Jong YJ, Wu MH, Wang NM	—	—	海外	Nat Genet. 2000 ;24(1):66-70.	参考

第4部 (モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-31	—	Motor neuron cell-nonautonomous rescue of spinal muscular atrophy phenotypes in mild and severe transgenic mouse models.	Hua Y, Liu YH, Sahashi K, Rigo F, Bennett CF, Krainer AR.	—	—	海外	Genes Dev. 2015;29(3):288-97.	参考
4.3-32	—	Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model.	Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, et al.	—	—	海外	Genes Dev. 2010;24(15):1574-9.	参考
4.3-33	—	Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model.	Hua Y, Sahashi K, Rigo F, Hung G, Horev G, Bennett CF, et al.	—	—	海外	Nature. 2011 5;478(7367):123-6.	参考
4.3-34	—	Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon.	Hua Y, Vickers TA, Baker BF, Bennett CF, Krainer, AR.	—	—	海外	PLoS Biol. 2007 ;5(4):e73.	参考
4.3-35	—	Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice.	Hua Y, Vickers TA, Okunola HL, Bennett CF, Krainer AR.	—	—	海外	Am J Hum Genet. 2008;82(4):834-48.	参考
4.3-36	—	Characterization of target mRNA reduction through in situ RNA hybridization in multiple organ systems following systemic antisense treatment in animals.	Hung G, Xiao X., Peralta R, Bhattacharjee G, Murray S, Norris D, et al.	—	—	海外	Nucleic Acid Ther. 2013 ;23(6):369-78.	参考
4.3-37	—	Spinal muscular atrophy: from tissue specificity to therapeutic strategies.	Iacone DM, Henderson CE, Lee JC.	—	—	海外	F1000Prime Rep. 2015 5;7:04.	参考
4.3-38	—	Pathology of motor neuron disorders.	Ince SW.	—	—	海外	In Motor Neuron Disorder, P.J. Strong, and M.J. Strong, eds. (Philadelphia, PA: Butterworth Heinemann), pp. 17-49 (2003).	参考
4.3-39	—	Antisense oligonucleotides on neurobehavior, respiratory, and cardiovascular function, and hERG channel current studies	Kim TW, Kim KS, Seo JW, Park SY, Henry SP.	—	—	海外	J Pharmacol Toxicol Methods. 2014;69(1):49-60.	参考
4.3-40	—	Pre-mRNA splicing as a target for antisense oligonucleotides.	Kole R, Ram Shukla RR, Akhtar S	—	—	海外	Advanced Drug Delivery Reviews, 6 1991:271-286	参考
4.3-41	—	Ultrafast and memory-efficient alignment of short DNA sequences to the human genome.	Langmead B, Trapnell C, Pop M, Salzberg SL.	—	—	海外	Genome Biol. 2009;10(3):R25.	参考

第4部 (モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-42	—	SMNDelta7, the major product of the centromeric survival motor neuron (SMN2) gene, extends survival in mice with spinal muscular atrophy and associates with full-length	Le TT, Pham LT, Butchbach ME, Zhang HL, Monani UR, Coover DD, et al.	—	—	海外	Hum Mol Genet. 2005;14(6): 845-57.	参考
4.3-43	—	Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene.	Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al.	—	—	海外	Cell. 1995;80(1): 155-65.	参考
4.3-44	—	Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy.	Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, et al.	—	—	海外	Nat Genet 1997;16: 265-269.	参考
4.3-45	—	Binding and cleavage specificities of human Argonaute2.	Lima WF, Wu H, Nichols JG, Sun H, Murray HM, Crooke ST	—	—	海外	J Biol Chem. 2009;284(38):26017-28.	参考
4.3-46	—	A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein.	Liu Q, Dreyfuss G.	—	—	海外	EMBO J. 1996 15(14):3555-65	参考
4.3-47	—	Longitudinal magnetic resonance imaging study of rhesus monkey brain development.	Malkova L, Heuer E, Saunders RC.	—	—	海外	Eur J Neurosci. 2006;24(11):3204-12.	参考
4.3-48	—	A day in the life of the spliceosome.	Matera AG, Wang Z.	—	—	海外	Nat Rev Mol Cell Biol. 2014;15(2): 108-21.	参考
4.3-49	—	Characterization of a potent and specific class of antisense oligonucleotide inhibitor of human protein kinase C-alpha expression.	McKay R., Miraglia LJ, Cummins L, Owens SR, Sasmor H, Dean NM.	—	—	海外	J Biol Chem. 1999;274(3):1715-22.	参考
4.3-50	—	In vitro protein binding evaluation of two antisense oligonucleotides, ISIS 353512 and ISIS 329993, targeting C-reactive protein (CRP).	McMullen GC, Watanabe TA, Grundy JS.	—	—	海外	[Poster] AAPS National Meeting, November 2009, Los Angeles. Poster No. 6154.	参考
4.3-51	—	The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) pathway.	McMullen JR, Shioi T, Huang WY, Zhang L, Tarnavski O, Bisping E et al.	—	—	海外	J Biol Chem. 2004;279(6):4782-93.	参考
4.3-52	—	Early functional impairment of sensory-motor connectivity in a mouse model of spinal muscular atrophy. Neuron. 2011 69(3):453-67.	Mentis GZ, Blivis D, Liu W, Drobac E, Crowder ME, Kong L, et al.	—	—	海外	Neuron. 2011;69(3): 453-67.	参考

第4部 (モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-53	—	α -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study.	Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, Schlossmacher MG.	—	—	海外	Lancet Neurol. 2011;10(3):230-40.	参考
4.3-54	—	A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2.	Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, Prior TW, Androphy EJ, Burghes AH, et al.	—	—	海外	Hum Mol Genet. 1999 ;8(7):1177-83.	参考
4.3-55	—	A transgene carrying an A2G missense mutation in the SMN gene modulates phenotypic severity in mice with severe (type I) spinal muscular atrophy.	Monani UR, Pastore MT, Gavrilina TO, Jablonka S, Le TT, Andreassi C, et al.	—	—	海外	J Cell Biol. 2003;160(1):41-52.	参考
4.3-56	—	Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy.	Ogino S, Leonard DG, Rennert H, Ewens WJ, Wilson RB.	—	—	海外	Am J Med Genet. 2002;110(4):301-7.	参考
4.3-58	—	Insulin-like growth factor-I promotes neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampal dentate gyrus during postnatal development.	O'Kusky JR, Ye P, D'Ercole AJ.	—	—	海外	J Neurosci. 2000;20(22):8435-42.	参考
4.3-59	—	Characterization of behavioral and neuromuscular junction phenotypes in a novel allelic series of SMA mouse models.	Osborne M, Gomez D, Feng Z, McEwen C, Beltran J, Cirillo K, et al	—	—	海外	Hum Mol Genet. 2012 ;21(20):4431-47.	参考
4.3-60	—	Reduced survival of motor neuron (SMN) protein in motor neuronal progenitors functions cell autonomously to cause spinal muscular atrophy in model mice expressing the human centromeric (SMN2) gene.	Park GH, Maeno-Hikichi Y, Awano T, Landmesser LT, Monani UR.	—	—	海外	J Neurosci. 2010;30(36):12005-19.	参考
4.3-61	—	Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy.	Passini MA, Bu J, Richards AM, Kinnecom C, Sardi SP, Stanek LM, et	—	—	海外	Sci Transl Med. 2011;3(72):72ra18.	参考
4.3-62	—	The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type I). A total population survey in North-East England.	Pearn JH	—	—	海外	J Med Genet. 1973 ;10(3):260-5.	参考
4.3-63	—	Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2.	Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ.	—	—	海外	Am J Med Genet Part A. 2004;130A:307-10.	参考
4.3-64	—	Pharmacology of a central nervous system delivered 2'-O-methoxyethyl-modified survival of motor neuron splicing oligonucleotide in mice and nonhuman primates.	Rigo F, Chun SJ, Norris DA, Hung G, Lee S, Matson J, et al.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2014;350(1):46-55.	参考

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-65	—	Synthetic oligonucleotides recruit ILF2/3 to RNA transcripts to modulate splicing.	Rigo F, Hua Y, Chun SJ, Prakash TP, Krainer AR, Bennett CF.	—	—	海外	Nat Chem Biol. 2012;8(6):55-61.	参考
4.3-66	—	SMN gene duplication and the emergence of the SMN2 gene occurred in distinct hominids: SMN2 is unique to Homo sapiens.	Rochette CF, Gilbert N, Simard LR.	—	—	海外	Hum Genet. 2001 ;108(3):255-66.	参考
4.3-67	—	Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy.	Rudnik-Schöneborn S, Heller R, Berg C, Betzler C, Grimm T, Eggermann T, et al.	—	—	海外	J Med Genet. 2008 45(10):635-8.	参考
4.3-68	—	Cardiac defects contribute to the pathology of spinal muscular atrophy models.	Shababi M, Habibi J, Yang HT, Vale SM, Sewell WA, Lorson CL.	—	—	海外	Hum Mol Genet. 2010;19(20):4059-71.	参考
4.3-69	—	Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations.	Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al.	—	—	海外	AAPS J. 2014 ;16(4):658-73.	参考
4.3-70	—	Splicing of a critical exon of human Survival Motor Neuron is regulated by a unique silencer element located in the last intron.	Singh NK, Singh NN, Androphy EJ, and Singh RN.	—	—	海外	Mol Cell Biol. 2006 ;26(4):1333-46.	参考
4.3-71	—	Modulating role of RNA structure in alternative splicing of a critical exon in the spinal muscular atrophy genes.	Singh NN, Singh RN, Androphy EJ.	—	—	海外	Nucleic Acids Res. 2007;35(2):371-89.	参考
4.3-72	—	Molecular genetic diagnosis and deletion analysis in Type I-III spinal muscular atrophy.	Spiegel R, Hagemann A, Boltshauser E, Moser H.	—	—	海外	Schweiz Med Wochenschr. 1996;126(21):907-14.	参考
4.3-73	—	Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72,400 specimens.	Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, et	—	—	海外	Eur J Hum Genet. 2012;20(1):27-32.	参考
4.3-74	—	Induction of endogenous Bcl-xS through the control of Bcl-x pre-mRNA splicing by antisense oligonucleotides.	Taylor JK, Zhang QQ, Wyatt JR, Dean NM.	—	—	海外	Nat Biotechnol. 1999 ;17(11):1097-100.	参考
4.3-75	—	Modification of MyD88 mRNA splicing and inhibition of IL-1beta signaling in cell culture and in mice with a 2'-O-methoxyethyl-modified oligonucleotide.	Vickers TA, Zhang H, Graham MJ, Lemonidis KM, Zhao C, Dean NM.	—	—	海外	J Immunol. 2006;176(6):3652-61.	参考

第4部 (モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-76	—	The survival of motor neurons protein determines the capacity for snRNP assembly: biochemical deficiency in spinal muscular atrophy.	Wan L, Battle DJ, Yong J, Gubitza AK, Kolb SJ, Wang J, et al.	—	—	海外	Mol Cell Biol. 2005;25(13):5543-51.	参考
4.3-77	—	Plasma protein binding of an antisense oligonucleotide targeting human ICAM-1 (ISIS 2302).	Watanabe TA, Geary RS, Levin AA.	—	—	海外	Oligonucleotides. 2006;16(2):169-80.	参考
4.3-78	—	Targeting nuclear RNA for in vivo correction of myotonic dystrophy.	Wheeler TM, Leger AJ, Pandey SK, MacLeod AR, Nakamori M, Cheng SH, et	—	—	海外	Nature 2012;488(7409):111-5.	参考
4.3-79	—	Quantification of mutant huntingtin protein in cerebrospinal fluid from Huntington's disease patients.	Wild EJ, Boggio R, Langbehn D, Robertson N, Haider S,	—	—	海外	J Clin Invest. 2015;125(5):1979-86.	参考
4.3-80	—	Oligonucleotide-mediated survival of motor neuron protein expression in CNS improves phenotype in a mouse model of spinal muscular atrophy.	Williams JH, Schray RC, Patterson CA, Ayitey SO, Tallent MK, Lutz GJ	—	—	海外	J Neurosci. 2009;29(24):7633-8.	参考
4.3-81	—	SOD1 in cerebral spinal fluid as a pharmacodynamic marker for antisense oligonucleotide therapy.	Winer L, Srinivasan D, Chun S, Lacomis D, Jaffa M, Fagan A, et al.	—	—	海外	JAMA Neurol. 2013;70(2):201-7.	参考
4.3-82	—	How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches.	Wirth B, Garbes L, Riessland M.	—	—	海外	Curr Opin Genet Dev. 2013;23(3):330-8.	参考
4.3-83	—	Elevated levels of insulin-like growth factor (IGF)-I in serum rescue the severe growth retardation of IGF-I null mice.	Wu Y, Sun H, Yakar S, LeRoith D.	—	—	海外	Endocrinology. 2009;150(9):4395-403.	参考
4.3-84	—	Development of an ultrasensitive noncompetitive hybridization-ligation enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of phosphorothioate oligodeoxynucleotide in plasma.	Yu RZ, Baker B, Chappell A, Geary RS, Cheung E, Levin AA.	—	—	海外	Anal Biochem. 2002;304(1):19-25.	参考
4.3-85	—	Application of novel quantitative bioanalytical methods for pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of antisense oligonucleotides.	Yu RZ, Geary RS, Levin AA.	—	—	海外	Curr Opin Drug Discov Devel. 2004;7(2):195-203.	参考
4.3-86	—	Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human	Yu RZ, Kim TW, Hong A, Watanabe TA, Gaus HJ, Geary RS.	—	—	海外	Drug Metab Dispos. 2007;35(3):460-8.	参考

第4部 (モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-87	—	Cross-species comparison of in vivo PK/PD relationships for second-generation antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein B-100.	Yu RZ, Lemonidis KM, Graham MJ, Matson JE, Crooke RM, Tribble DL, et al.	—	—	海外	Biochem Pharmacol. 2009;77(5): 910-9.	参考
4.3-88	—	Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse.	Irwin S	—	—	海外	Psychophar macologia. 1968;13(3): 222-57.	参考
4.3-89	—	Age-related Volumetric Changes of Brain Gray and White Matter in Healthy Infants and Children	Matsuzawa J, Matsui M, Konishi T, Noguchi K, Gur RC, Bilker W, et al.	—	—	海外	Cereb Cortex. 2001;11(4): 335-42.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.2 臨床試験一覧表								
5.2.1	—	Listing of All Clinical Studies	—	—	—	—	—	—
5.3 試験報告書及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連性を検討した試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	396443-MV04	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of ISIS 396443 in Human Plasma	██████████	██████ 20██ to ██████ 20██	██████	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	396443-MV05	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of ISIS 396443 in Human CSF	██████████	██████ 20██ to ██████ 20██	██████	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	396443-MV06	Validation of a Hybridization ECL Method for the Determination of ISIS 396443 in Human Plasma	██████████	██████ 20██ to ██████ 20██	██████	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	396443-MV07	Validation of a Hybridization ECL Method for the Determination of ISIS 396443 in Human CSF	██████████	██████ 20██ to ██████ 20██	██████	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-5	396443-MV09	Validation of an ELISA Method for the Detection of Anti-ISIS 396443 Antibodies in Human K2EDTA Plasma	██████████	██████ 20██ to ██████ 20██	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-6	396443-MV08	Evaluation of a Hybridization ECL Method for the Determination of ISIS 396444 in Human Urine	██████████	██████ 20██ to ██████ 20██	██████	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-7	396443-IS08	Direct Identification and Concentration Measurement of ISIS 396443 by Ion-Pair HPLC-Electrospray/Mass Spectrometry (IP-HPLC-ES/MSMS) in Selected Human CSF Samples	██████████	██████ 20██	Isis (現Ionis) Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-8	396443-IS07	Identification and Profiling of ISIS 396443 and its Associated Metabolites by Ion-Pair HPLCElectrospray/Mass Spectrometry (IP-HPLC-ES/MSMS) in Selected Available CSF, Tissue, Plasma, and Urine Samples from Monkeys and Humans	██████████	██████ 20██	Isis (現Ionis) Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-9	—	Development of an Erenna [®] Immunoassay for Survival Motor Neuron 1(SMN1) in CSF	██████████	██████ 20██	██████████	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-10	TS058-001BR-IN.1	Evaluation by ELISA of Anti-ISIS 396443/BIIB058 Antibodies in Human Plasma Samples from Clinical Study 232SM201	██████████	██████ 20██ to ██████ 20██	██████████	海外	社内資料	評価

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.1.4-11	TS058-003BR-IN.1	Hybridization ECL Analysis of ISIS 396443 in Human Plasma Samples from Biogen MA Inc. Protocol No. 232SM201	[REDACTED]	[REDACTED] 20 to [REDACTED] 20	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-12	TS058-004BR-IN.1	Hybridization ECL Analysis of ISIS 396443 in Human CSF Samples from Biogen MA Inc.	[REDACTED]	[REDACTED] 20 to [REDACTED] 20	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
5.3.2.1-1	396443-IS04	In Vitro Evaluation of the Extent of Plasma Protein Binding of ISIS 396443 in Human and Monkey Plasma by Ultrafiltration	[REDACTED]	[REDACTED] 20	Isis (現Ionis) Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.2.1-2	396443-IS05	In Vitro Evaluation of the Extent of Protein Binding of ISIS 396443 in Human and Monkey Cerebral Spinal Fluid by Ultrafiltration	[REDACTED]	[REDACTED] 20	Isis (現Ionis) Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.2.1-3	396443-IS06	In Vitro Evaluation of the Extent of Protein Binding of ISIS 396443 in Plasma (Human, Monkey, and Mouse) and in Cerebrospinal Fluid (Human and Monkey) by Ultrafiltration	[REDACTED]	[REDACTED] 20	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.2-1	396443-IS12	Assessment of ISIS 396443 as a substrate or inhibitor of human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 and BSEP mediated transport	[REDACTED]	[REDACTED] 20 to [REDACTED] 20	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
5.3.2.2-2	ISIS 396443-IS13	In Vitro Assessment of Cytochrome P450 Induction Potential of ISIS 396443 in Plated Cryopreserved Human Primary Hepatocytes	[REDACTED]	[REDACTED] 20	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
5.3.2.2-3	ISIS 396443-IS14	In Vitro Assessment of Cytochrome P450 Inhibition Potential of ISIS 396443 in Cultured Cryopreserved Human Primary Hepatocytes	[REDACTED]	[REDACTED] 20	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	396443-IS11	Population Pharmacokinetics and Exploratory Exposure-Response Analysis of ISIS 396443 (SMNRx) in Patients with Spinal Muscular Atrophy	[REDACTED]	—	Ionis Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.3.5-2	CPP-17-001-BIIB058	Updated Population Pharmacokinetic Analysis in Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA)	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当資料なし								
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2-1	ISIS 396443-CS1	An Open-label, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-range Finding of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients with Spinal Muscular Atrophy	[REDACTED]	20[REDACTED]-20[REDACTED]	[REDACTED], and others	海外	社内資料	評価
5.3.4.2-2	ISIS 396443-CS2	An Open-label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients with Spinal Muscular Atrophy	[REDACTED]	20[REDACTED]-20[REDACTED]	[REDACTED], and others	海外	社内資料	評価
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	ISIS 396443-CS3B interim	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-Onset Spinal	[REDACTED]	20[REDACTED]-ongoing, Data cut-off: 20[REDACTED]	[REDACTED] and others	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-2	ISIS 396443-CS3B final	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-Onset Spinal	[REDACTED]	20[REDACTED]-20[REDACTED]	[REDACTED] and others	海外	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	ISIS 396443-CS3A	A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered Intrathecally to Patients with Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy	[REDACTED]	20[REDACTED]-ongoing Data cut-off: 20[REDACTED]	[REDACTED] and others	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-2	232SM201	An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy	[REDACTED]	20[REDACTED]-ongoing Data cut-off: 20[REDACTED]	[REDACTED] and others	海外	社内資料	評価

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.5.2-3	ISIS 396443-CS10	An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients with Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated	[REDACTED]	20[REDACTED]-20[REDACTED]	[REDACTED] and others	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-4	ISIS 396443-CS12	An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of ISIS 396443 in Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in	[REDACTED]	20[REDACTED]-ongoing Data cut-off: 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-5	232SM201 updated	An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy	[REDACTED] and others	20[REDACTED]-ongoing Data cut-off: 20[REDACTED]	[REDACTED] and others	海外	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	ISIS 396443-CS2/ISIS 396443-CS12	Tables and figures produced for the cross-study comparisons of efficacy in infants with SMA and the CS2/CS12 longitudinal analysis	—	—	—	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-2	ISIS 396443-CS2/ISIS 396443-CS12	Statistical analysis plan for the longitudinal analysis of Studies CS2/CS12 in later-onset SMA	—	—	—	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-3	-	Statistical Analysis Plan	—	—	—	—	社内資料	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4-1	ISIS 396443-CS4	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Later-Onset Spinal Muscular	[REDACTED]	20[REDACTED]-ongoing Data cut-off: 20[REDACTED]	—	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-2	232SM202	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Sham procedure Controlled Study to Assess the Safety and Tolerability and Explore the Efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) Administered Intrathecally in Subjects With Spinal Muscular Atrophy Who Are Not Eligible to Participate in the Clinical Studies ISIS 396443 CS3B or	[REDACTED]	20[REDACTED]-ongoing Data cut-off: 20[REDACTED]	—	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-3	ISIS 396443-CS11	An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443	[REDACTED]	20[REDACTED]-ongoing Data cut-off: 20[REDACTED]	—	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.5.4-4	396443-IS09	Immunogenicity Evaluation in Monkeys Dosed in a S3-week Toxicology Study and in Patients Participating in Clinical Studies ISIS 396443-CS1, ISIS 396443-CS2, ISIS 396443-CS10, ISIS 396443-CS12, and ISIS 396443-CS3A After Intrathecal Administration of ISIS 396443		20		海外	社内資料	評価
5.3.5.4-5	ISIS 396443-PC04-01	Analysis of SMN Protein in CSF Samples from Children Given a Single Dose of ISIS 396443		through 20		海外	社内資料	評価
5.3.5.4-6	ISIS 396443-PC04-02	Analysis of SMN Protein in CSF Samples from Children Given a Single Dose of ISIS 396443		20 through 20		海外	社内資料	評価
5.3.5.4-7	ISIS 396443-PC04-03	Analysis of SMN Protein in CSF Samples from Infants given Multiple Doses of ISIS 396443		20		海外	社内資料	評価
5.3.5.4-8	ISIS 396443-PC04-04	Analysis of SMN Protein in CSF Samples from Children with SMA given Multiple Doses of ISIS 396443 (ISIS 396443-CS-1, CS-10, And CS-12)		20 through 20		海外	社内資料	評価
5.3.5.4-9	ISIS 396443-PC04-05	Analysis of SMN Protein in CSF Samples From Children with SMA Given Multiple Doses of ISIS 396443 (ISIS 396443-CS2 and CS12)		20 through 20		海外	社内資料	評価
5.3.5.4-10	ISIS 396443-PC03	Analysis of ISIS 396443 Localization in Human Tissues		and 20	Isis (現Ionis) Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-11	ISIS 396443-PC02	Analysis of SMN protein localization in human tissues treated with ISIS 396443		and 20	Isis (現Ionis) Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-12	ISIS 396443-PC06	Quantification of SMN Protein Localized in Human Tissues Treated with ISIS 396443		and 20	Isis (現Ionis) Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-13	396443-IS08	Direct Identification and Concentration Measurement of ISIS 396443 by Ion-Pair HPLC-Electrospray/Mass Spectrometry (IP-HPLC-ES/MSMS) in Selected Human CSF Samples		20	Isis (現Ionis) Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-14	396443-IS07	Identification and Profiling of ISIS 396443 and its Associated Metabolites by Ion-Pair HPLCElectrospray/Mass Spectrometry (IP-HPLC-ES/MSMS) in Selected Available CSF, Tissue, Plasma, and Urine Samples from Monkeys and Humans		20	Isis (現Ionis) Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
該当資料なし								

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	—	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7-2	—	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7-3	—	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7-4	—	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価
5.4 参考文献								
5.4-1	—	Post-dural (post-lumbar) puncture headache: Risk factors and clinical features	Amorim JA, Gomes de Barros MV, Valença MM	—	—	海外	Cephalalgia. 2012;32(12):916-23.	参考
5.4-2	—	Vascular Perfusion Abnormalities in Infants with Spinal Muscular Atrophy	Araujo A, Araujo M, Swoboda KJ	—	—	海外	J Pediatr. 2009;155(2):292-4.	参考
5.4-3	—	A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy	Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, et al	—	—	海外	Acta Paediatr. 2009;98(5):865-72.	参考
5.4-4	—	Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era	Arnold WD, Kassar D, Kissel JT	—	—	海外	Muscle Nerve. 2015;51(2):15	参考
5.4-5	—	Spinal cerebrospinal fluid chemistry and physiology	In: Yaksh TL, editor	—	—	海外	Spinal Drug Delivery. Elsevier; 1999. p 177-237.	参考
5.4-6	—	Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease	Bach JR	—	—	海外	Am J Phys Med Rehabil. 2007a;86(5):349-55.	参考
5.4-7	—	Long-term survival in Werdnig-Hoffmann disease	Bach JR, Saltstein K, Sinquee D, et al	—	—	海外	Am J Phys Med Rehabil. 2007b;86(5):339-45 quiz 346-8, 379.	参考
5.4-8	—	134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands.	Bertini E, Burghes A, Bushby K, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2005;15(11):802-16.	参考
5.4-9	—	Cerebrospinal fluid protein concentrations in children: age-related values in patients without disorders of the central nervous system	Biou D, Benoist JF, Nguyen-Thi C, et al	—	—	海外	Clin Chem. 2000;46(3):399-403.	参考
5.4-10	—	Early infantile form of spinal muscular atrophy (Werdnig-Hoffmann disease) with prolonged survival	Borkowska J, Rudnik-Schoneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz	—	—	海外	Folia Neuropathol. 2002;40(1):19-26.	参考
5.4-11	—	CSF pathways: a review	Brodelt A, Stoodley M	—	—	海外	Br J Neurosurg. 2007;21(5):510-20.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-12	—	Regulation of SMN protein stability	Burnett BG, Muñoz E, Tandon A, et al	—	—	海外	Mol Cell Biol. 2009;29(5):1107-15.	参考
5.4-13	—	Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment	Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, et al	—	—	海外	Pediatrics. 2009;124(6):e1116-25.	参考
5.4-14	—	A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity	Cho S, Dreyfuss G	—	—	海外	Genes & development. 2010;24(5):438-42. Epub 2010/03/03	参考
5.4-15	—	Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status	Chung BH, Wong VC, Ip P	—	—	海外	Pediatrics. 2004;114(5):e548-53	参考
5.4-16	—	On the Pacchionian Bodies	Clark WELG	—	—	海外	J Anat. 1920;55(Pt 1):40-8.	参考
5.4-17	—	Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases	Cobben JM, Lemmink HH, Snoeck I, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2008;18(7):541-4.	参考
5.4-18	—	Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study	Crawford TO, Paushkin SV, Kobayashi DT, et al	—	—	海外	PLoS One. 2012;7(4):e33572.	参考
5.4-19	—	Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings	Davis RH, Godshall BJ, Seffrood E, et al	—	—	海外	J Child Neurol. 2014;29(11):1467-72.	参考
5.4-20	—	Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype	Dubowitz V	—	—	海外	Eur J Paediatr Neurol. 1999;3(2):49-51.	参考
5.4-21	—	A large animal model of spinal muscular atrophy and correction of phenotype	Duque SI, Arnold WD, Odermatt P, et al	—	—	海外	Ann Neurol. 2015;77(3):399-414.	参考
5.4-22	—	Videos in clinical medicine. Lumbar puncture	Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, et al	—	—	海外	N Engl J Med. 2006;355(13):	参考
5.4-23	—	Molecular characterization and copy number of SMN1, SMN2 and NAIP in Chinese patients with spinal muscular atrophy and unrelated healthy controls	Fang P, Li L, Zeng J, et al	—	—	海外	BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:11.	参考
5.4-24	—	Spinal muscular atrophy--recent therapeutic advances for an old challenge	Faravelli I, Nizzardo M, Comi GP, et al	—	—	海外	Nat Rev Neurol. 2015;11(6):351-9.	参考
5.4-25	—	Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy	Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, et al	—	—	海外	J Pediatr. 2013;162(1):155-9.	参考
5.4-26	—	Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. 2001	Food and Drug Administration	—	—	海外	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070107	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-27	—	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	Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, et al	—	—	海外	Am J Hum Genet. 2002;70(2):358-68.	参考
5.4-28	—	Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type I	Finkel RS	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2013;23(2):112-5.	参考
5.4-29	—	Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials	Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al	—	—	海外	Neurology. 2014;83(9):810-7.	参考
5.4-30	—	209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands	Finkel R, Bertini E, Muntoni F, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2015;25(7):593-602.	参考
5.4-31	—	ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy	Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglu A, et al	—	—	海外	Epilepsia. 2014;55(4):475-82.	参考
5.4-32	—	The activity of the spinal muscular atrophy protein is regulated during development and cellular differentiation	Gabanella F, Carissimi C, Usiello A, et al	—	—	海外	Hum Mol Genet. 2005;14(23):3629-42. Epub 2005/10/21.	参考
5.4-33	—	Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in normal infants and children	García A, Calleja J, Antolín FM, et al	—	—	海外	Clin Neurophysiol. 2000;111(3):513-20.	参考
5.4-34	—	Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor-alpha phosphorothioate 2'-O-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide: comparison across species	Geary RS, Yu RZ, Watanabe T, et al	—	—	海外	Drug Metab Dispos. 2003;31(11):1419-28.	参考
5.4-35	—	Antisense oligonucleotide pharmacokinetics and metabolism	Geary RS	—	—	海外	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(4):381-91.	参考
5.4-36	—	Pharmacokinetics, biodistribution and cell uptake of antisense oligonucleotides	Geary RS, Norris D, Yu R, et al	—	—	海外	Adv Drug Deliv Rev. 2015;87:46-51.	参考
5.4-37	—	The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability.	Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2010;20(3):155-61.	参考
5.4-38	—	The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability	Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2010;20(3):155-61.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-39	—	Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III	Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, et al	—	—	海外	J Child Neurol. 2011;26(12):1499-507.	参考
5.4-40	—	Survival of patients with spinal muscular atrophy type I	Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, et al	—	—	海外	Pediatrics. 2013;131(5):e1509-14.	参考
5.4-41	—	Upper respiratory infections	Grief SN	—	—	海外	Prim Care. 2013;40(3):757-70.	参考
5.4-42	—	Human arachnoid granulations Part I: a technique for quantifying area and distribution on the superior surface of the	Grzybowski DM, Herderick EE, Kapoor KG, et al	—	—	海外	Cerebrospinal Fluid Res. 2007;4:6.	参考
5.4-43	—	Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective	Haaker G, Fujak A	—	—	海外	Appl Clin Genet. 2013;6(11):113-20.	参考
5.4-44	—	Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age	Haataja L, Mercuri E, Regev R, et al	—	—	海外	J Pediatr. 1999;135(2 Pt 1):153-61.	参考
5.4-45	—	Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America	Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, et al	—	—	海外	J Med Genet. 2009;46(9):641-4.	参考
5.4-46	—	Toxicologic Properties of 2'-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animals and Man. In: Crooke S, editor	Henry SP, Kim T, Kramer-Stickland K, et al	—	—	海外	Antisense Drug Technology. 2 ed. New York, New York: CRC Press; 2008. p 327-362.	参考
5.4-47	—	A mouse model for spinal muscular atrophy	Hsieh-Li HM, Chang JG, Jong YJ, et al	—	—	海外	Nat Genet. 2000;24(1):66-70.	参考
5.4-48	—	Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon	Hua Y, Vickers TA, Baker BF, et al	—	—	海外	PLoS Biol. 2007;5(4):e73.	参考
5.4-49	—	Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice	Hua Y, Vickers TA, Okunola HL, et al	—	—	海外	Am J Hum Genet. 2008;82(4):834-48.	参考
5.4-50	—	Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model	Hua Y, Sahashi K, Hung G, et al	—	—	海外	Genes & development. 2010;24(15):1634-44. Epub 2010/07/14.	参考
5.4-51	—	Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted?	Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, et al	—	—	海外	Neuroepidemiology. 2010;34(3):152-7.	参考
5.4-52	—	Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease	Johanson CE, Duncan JA, Klinge PM, et al	—	—	海外	Cerebrospinal Fluid Res. 2008;5:10.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-53	—	SMA subtype concordance in siblings: findings from the Cure SMA cohort	Jones C, Cook S, Hobby K, et al	—	—	海外	Presented at the 20th annual spinal muscular atrophy researcher meeting 2016; Anaheim, CA	参考
5.4-54	—	Requirement of enhanced Survival Motoneuron protein imposed during neuromuscular junction	Kariya S, Obis T, Garone C, et al	—	—	海外	J Clin Invest. 2014;124(2):785-800.	参考
5.4-55	—	Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3	Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, et al	—	—	海外	Neurology. 2012;79(18):1889-97.	参考
5.4-56	—	Prospective evaluation of clinical and laboratory effects of intrathecal chemotherapy on children with acute leukemia	Keidan I, Biellorei B, Berkenstadt H, et al	—	—	海外	J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(6):307-10.	参考
5.4-57	—	Spinal Muscular Atrophy	Kolb SJ, Kissel JT	—	—	海外	Neurol Clin. 2015;33(4):831-46.	参考
5.4-58	—	Longitudinal results from the NeuroNEXT SMA infant biomarker study	Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al	—	—	海外	Presented at the 20th Annual Spinal Muscular Atrophy Researcher Meeting 2016; Anaheim, CA	参考
5.4-59	—	Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study	Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al	—	—	海外	Ann Clin Transl Neurol. 2016;3(2):132-45.	参考
5.4-60	—	Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis	Kordasiewicz HB, Stanek LM, Wancewicz EV, et al	—	—	海外	Neuron. 2012;74(6):1031-44.	参考
5.4-61	—	Kynamro - mipomersen sodium injection, solution Package Insert	IL: Kastle Therapeutics	—	—	海外		参考
5.4-62	—	A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy	Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, et al	—	—	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(11):6307-11.	参考
5.4-63	—	Anatomy and development of the meninges: implications for subdural collections and CSF circulation	Mack J, Squier W, Eastman JT	—	—	海外	Pediatr Radiol. 2009;39(3):200-10.	参考
5.4-64	—	Prenatal onset spinal muscular atrophy	MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, et al	—	—	海外	Eur J Paediatr Neurol. 1999;3(2):65-72.	参考
5.4-65	—	Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children	Matsuzawa J, Matsui M, Konishi T, et al	—	—	国内	Cereb Cortex. 2001;11(4):335-42.	参考
5.4-66	—	Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module	Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2011;21(6):406-12.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-67	—	Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: a 12month longitudinal study	Mazzone E, Bianco F, Main M, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2013;23(8):624-8.	参考
5.4-68	—	The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations	McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al	—	—	海外	Muscle Nerve. 2010;42(6):966-74.	参考
5.4-69	—	Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina	Medrano S, Monges S, Gravina LP, et al	—	—	海外	Eur J Paediatr Neurol. 2016.	参考
5.4-70	—	Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges	Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST	—	—	海外	Lancet Neurol. 2012;11(5):443-52.	参考
5.4-71	—	Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials	Mercuri E, Finkel R, Montes J, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2016;26(2):126-31.	参考
5.4-72	—	A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2	Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, et al	—	—	海外	Hum Mol Genet. 1999;8(7):1177-83.	参考
5.4-73	—	Clinical outcome measures in spinal muscular atrophy	Montes J, Gordon AM, Pandya S, et al	—	—	海外	J Child Neurol. 2009;24(8):968-78.	参考
5.4-74	—	Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy	Montes J, McDermott MP, Martens WB, et al	—	—	海外	Neurology. 2010;74(10):833-8.	参考
5.4-75	—	Lumbar puncture and CSF examination. Answers to three commonly asked questions	Morgenlander JC	—	—	海外	Postgrad Med. 1994;95(8):125-8, 131.	参考
5.4-76	—	New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations	Ogino S, Wilson RB, Gold B	—	—	海外	Eur J Hum Genet. 2004;12(12):1015-23.	参考
5.4-77	—	An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients	O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2007;17(9-10):693-7.	参考
5.4-78	—	Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population	Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, et al	—	—	海外	Arch Dis Child. 2007;92(2):109-14.	参考
5.4-79	—	The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1	Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al	—	—	海外	Neurology. 2007;69(20):1931-6.	参考
5.4-80	—	Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy	Passini MA, Bu J, Richards AM, et al	—	—	海外	Sci Transl Med. 2011;3(72):72ra18.	参考

第5部 (モジュール5) 添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-81	—	The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type 1). A total population survey in North-East England	Pearn JH	—	—	海外	Journal of medical genetics. 1973a;10(3):260-5. Epub 1973/09/01.	参考
5.4-82	—	The genetic identity of acute infantile spinal muscular atrophy	Pearn JH, Carter CO, Wilson J	—	—	海外	Brain. 1973b;96(3):463-70.	参考
5.4-83	—	Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I	Poruk KE, Davis RH, Smart AL, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2012;22(11):966-73.	参考
5.4-84	—	Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy	Prior TW	—	—	海外	Genet Med. 2010;12(3):145-52.	参考
5.4-85	—	Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study	Qian Y, McGraw S, Henne J, et al	—	—	海外	BMC Neurol. 2015;15:217.	参考
5.4-86	—	Association of copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein gene with the natural history in a Chinese spinal muscular atrophy cohort	Qu YJ, Ge XS, Bai JL, et al	—	—	海外	J Child Neurol. 2015;30(4):429-36.	参考
5.4-87	—	Postdural puncture headache in pediatric oncology patients	Ramamoorthy C, Geiduschek JM, Bratton SL, et al	—	—	海外	Clin Pediatr (Phila). 1998;37(4):247-51.	参考
5.4-88	—	Synthetic oligonucleotides recruit ILF2/3 to RNA transcripts to modulate splicing	Rigo F, Hua Y, Chun SJ, et al	—	—	海外	Nat Chem Biol. 2012;8(6):555-61.	参考
5.4-89	—	Pharmacology of a central nervous system delivered 2'-O-methoxyethyl-modified survival of motor neuron splicing oligonucleotide in mice and nonhuman primates	Rigo F, Chun SJ, Norris DA, et al	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2014;350(1):46-55.	参考
5.4-90	—	Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy	Roberto DS, Giorgia C, Amy P, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2016;doi:10.1016/j.nmd.2016.10.002	参考
5.4-91	—	Maturation of renal function in childhood; clearance studies	Rubin MI, Bruck E, Rapoport M	—	—	海外	J Clin Invest. 1949;28(5 Pt 2):1144-62.	参考
5.4-92	—	The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III	Rudnik-Schöneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J, et al	—	—	海外	Eur Neurol. 2001;45(3):174-81.	参考
5.4-93	—	Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling	Rudnik-Schöneborn S, Berg C, Zerres K, et al	—	—	海外	Clin Genet. 2009;76(2):168-78.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-94	—	Digital necroses and vascular thrombosis in severe spinal muscular atrophy	Rudnik-Schöneborn S, Vogelgesang S, Armbrust S, et al	—	—	海外	Muscle Nerve. 2010;42(1):144-7.	参考
5.4-95	—	A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy	Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ	—	—	海外	Arch Neurol. 2003;60(11):1601-3.	参考
5.4-96	—	Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity	Russman BS	—	—	海外	J Child Neurol. 2007;22(8):946-51.	参考
5.4-97	—	Pathological impact of SMN2 mis-splicing in adult SMA mice	Sahashi K, Ling KK, Hua Y, et al	—	—	海外	EMBO Mol Med. 2013;5(10):1586-601.	参考
5.4-98	—	Headache associated with changes in intracranial pressure	Silberstein SD, Marcellis J	—	—	海外	Headache. 1992;32(2):84-94.	参考
5.4-99	—	Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes	Sivo S, Mazzone E, Antonaci L, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2015;25(3):212-5.	参考
5.4-100	—	Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2	Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, et al	—	—	海外	J Child Neurol. 2012;27(7):845-51.	参考
5.4-101	—	Rescue of gene-expression changes in an induced mouse model of spinal muscular atrophy by an antisense oligonucleotide that promotes inclusion of SMN2 exon 7	Staropoli JF, Li H, Chun SJ, et al	—	—	海外	Genomics. 2015;105(4):220-8.	参考
5.4-102	—	Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens	Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al	—	—	海外	Eur J Hum Genet. 2012;20(1):27-32.	参考
5.4-103	—	Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function	Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, et al	—	—	海外	Ann Neurol. 2005;57(5):704-12.	参考
5.4-104	—	Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy	Swoboda KJ, Scott CB, Reyna SP, et al	—	—	海外	PLoS One. 2009;4(5):e5268.	参考
5.4-105	—	SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy	Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, et al	—	—	海外	PLoS One. 2010;5(8):e12140.	参考
5.4-106	—	The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy	Thomas NH, Dubowitz V	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 1994;4(5-6):497-502.	参考
5.4-107	—	Measurement of individual differences: lessons from memory assessment in research and clinical practice	Uttil B	—	—	海外	Psychol Sci. 2005;16(6):460-7.	参考
5.4-108	—	A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease	van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al	—	—	海外	New England Journal of Medicine. 2010;362(15):1396-1406.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-109	—	Comparison of International Working Group criteria and National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for Alzheimer's disease	Visser PJ, Vos S, van Rossum I, et al	—	—	海外	Alzheimers Dement. 2012;8(6):560-3.	参考
5.4-110	—	Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy	von Gontard A, Zerres K, Backes M, et al	—	—	海外	Neuromuscul Disord. 2002;12(2):130-6.	参考
5.4-111	—	Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy	Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al	—	—	海外	J Child Neurol. 2007;22(8):1027-49.	参考
5.4-112	—	Plasma protein binding of an antisense oligonucleotide targeting human ICAM-1 (ISIS 2302)	Watanabe TA, Geary RS, Levin AA	—	—	海外	Oligonucleotides. 2006;16(2):169-80.	参考
5.4-113	—	WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones	WHO Multicentre Growth Reference Study Group	—	—	海外	Acta Paediatr Suppl. 2006;450:86-95	参考
5.4-114	—	How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches	Wirth B, Garbes L, Riessland M	—	—	海外	Current opinion in genetics & development. 2013;23(3):330-8. Epub 2013/04/23.	参考
5.4-115	—	Identification of a novel long noncoding RNA as a potential therapeutic target for upregulating SMN protein expression for the treatment of SMA	Woo C, Schwartz B, Maier V, et al	—	—	海外	Presented at the 19th Annual International Spinal Muscular Atrophy Research Group Meeting; Kansas City, MO.	参考
5.4-116	—	Six-Minute Walk Test is Reliable and Valid in Spinal Muscular Atrophy	Young SD, Montes J, Kramer SS, et al	—	—	海外	Muscle Nerve. 2016.	参考
5.4-117	—	Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100	Yu RZ, Kim TW, Hong A, et al	—	—	海外	Drug Metab Dispos. 2007;35(3):460-8.	参考
5.4-118	—	Cross-species comparison of in vivo PK/PD relationships for second-generation antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein B-100	Yu RZ, Lemonidis KM, Graham MJ, et al	—	—	海外	Biochem Pharmacol. 2009;77(5):910-9.	参考
5.4-119	—	Clinical pharmacokinetics of second generation antisense oligonucleotides	Yu RZ, Grundy JS, Geary RS	—	—	海外	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(2):169-82.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料 番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期 間	試験実施場 所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4-120	—	Investigation of miscellaneous hERG inhibition in large diverse compound collection using automated patch-clamp assay	Yu HB, Zou BY, Wang XL, et al	—	—	海外	Acta Pharmacol Sin. 2016;37(1):111-23.	参考
5.4-121	—	Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications	Zerres K, Rudnik-Schöneborn S	—	—	海外	Arch Neurol. 1995;52(5):518-23.	参考
5.4-122	—	Natural History of Spinal Muscular Atrophy (Types I, II, and III)	Cynthia C. Jones, PhD, Suzanne F. Cook, PhD	—	—	海外	社内資料	参考
5.4-123	—	New insights into the pathogenesis of spinal muscular atrophy	Yasushi Ito, Noriyuki Shibata, Kayoko Saito, et al	—	—	海外	Brain & Development. 2011;33:321-31	参考
5.4-124	—	日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査	Mayuri Ito, Kayoko Saito, Makiko	—	—	海外	J Tokyo Wom Med Univ. 2013;83:52-6	参考
5.4-125	—	Measurement of Macromolecular Binding Using Electrospray Mass Spectrometry. Determination of Dissociation Constants for Oligonucleotide - Serum Albumin Complexes	Greig MJ, Gaus H, Cummins LL, et al	—	—	海外	J. Am. Chem. Soc. 1995;117:10765-6	参考
5.4-126	—	Hierarchical testing of multiple endpoints in group-sequential trials	Glimm E, Maurer W, Bretz F	—	—	海外	Statist. Med. 2010;29:219--228	参考