

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

脊髄性筋萎縮症治療剤

リスジプラムドライシロップ

エブリスデイ[®]ドライシロップ60mgEVRYSDI[®] Dry Syrup

剤形	ドライシロップ
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1瓶、2g中 リスジプラム 60mg
一般名	和名：リスジプラム（JAN） 洋名：Risdiplam（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年6月23日 薬価基準収載年月日：2021年8月12日 販売開始年月日：2021年8月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本I Fは2021年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	10
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量.....	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績.....	12
6. RMP の概要.....	3		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名.....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	29
2. 一般名.....	4	2. 薬理作用.....	29
3. 構造式又は示性式.....	4		
4. 分子式及び分子量.....	4	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	1. 血中濃度の推移.....	50
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ.....	53
		3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	54
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収.....	54
1. 物理化学的性質.....	5	5. 分布.....	54
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	6. 代謝.....	57
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	7. 排泄.....	58
		8. トランスポーターに関する情報.....	59
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	59
1. 剤形.....	7	10. 特定の背景を有する患者.....	60
2. 製剤の組成.....	7	11. その他.....	60
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7		
4. 力価.....	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	1. 警告内容とその理由.....	61
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	2. 禁忌内容とその理由.....	61
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	61
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	61
9. 溶出性.....	8	5. 重要な基本的注意とその理由.....	61
10. 容器・包装.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	61
11. 別途提供される資材類.....	9		
12. その他.....	9		

7. 相互作用	63
8. 副作用	63
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	65
10. 過量投与	65
11. 適用上の注意	65
12. その他の注意	66

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	67
2. 毒性試験	67

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	74
2. 有効期間	74
3. 包装状態での貯法	74
4. 取扱い上の注意	74
5. 患者向け資材	74
6. 同一成分・同効薬	74
7. 国際誕生年月日	74
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	74
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	74
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	74
11. 再審査期間	75
12. 投薬期間制限に関する情報	75
13. 各種コード	75
14. 保険給付上の注意	75

XI. 文献

1. 引用文献	76
2. その他の参考文献	77

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	78
2. 海外における臨床支援情報	78

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	81
2. その他の関連資料	81

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
5' ss	5' splice site	-
AIVN	Azobisisovaleronitrile	-
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h,ss}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours at steady state	定常状態での0～24時間の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-Xh}	Area under the concentration-time curve from time zero to X hours	0～X時間の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity (overall plasma exposure)	0～∞時間の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration	投与後定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{PND3-220}	Area under the concentration-time curve from postnatal day 3 to 220	生後3日目から生後220日目までの体重-時間曲線下面積
BLQ	Below lower limits of quantitation	定量下限以下
BMI	Body mass index	-
BSID-III	Bayley scales of infant and toddler development - third edition	-
C _{av}	Average concentration over observation period	観察期間における平均血漿中濃度
CGI-C	Clinical global impression of change	-
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders	フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査
CL/F	Apparent clearance	最高血漿中濃度
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
C _{max}	Maximum concentration (observed or predicted)	見かけのクリアランス
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロムP450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
EDL	Extensor digitorum longus	長趾伸筋
ERG	Electroretinogram	網膜電図
ESE2	Exonic splicing enhancer 2	-
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAF	Fundus autofluorescence	眼底自発蛍光
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second	1秒量
FMO	Flavin monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GFAP	Glial fibrillary acidic protein	グリア線維性酸性タンパク
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLSM	Geometric least square mean	幾何最小二乗平均
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HET	mouse <i>Snn1</i> heterozygous mouse	マウス <i>Snn1</i> ヘテロ接合マウス

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
HFMSE	Hammersmith functional motor scale expanded	-
HINE-2	Hammersmith Infant Neurological Examination-2	ハマーミス乳児神経学的検査2
hnRNP G	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein G	-
HPMC	Hydroxy propyl methyl cellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HTRF	Homogeneous time resolved fluorescence	均一時間分解蛍光測定法
IC ₅₀	Inhibitor concentration causing half-maximal inhibition	50%阻害濃度
IP	Intraperitoneal	腹腔内
ITT	Intent-to-treat	-
M	Major metabolite of risdiplam	リスジブラムの主要代謝物M
MATE1	Multidrug and toxin extrusion 1	多剤排出トランスポーター1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion protein 2-K	多剤排出トランスポーター2-K
MFM	Motor function measure	-
MFM32	Motor function measure - 32 item version	Motor function measureの32項目版
MMD	Microcystic macular degeneration	小嚢胞性黄斑変性
MMRM	Mixed model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MN	Motor Neuron	運動ニューロン
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NC	Not counted	算出せず
ND	Not detectable	放射能検出されず
NMJ	Neuromuscular junction	神経筋接合部位
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	No observed effect level	無影響量
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PCF	Peak cough flow	咳嗽時最大呼気流速
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PND	Postnatal day	生後日数
PO	per os	経口
pre-mRNA	precursor mRNA	mRNA前駆体
QD	quaque die	1日1回
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT	補正QT
QTcF	Corrected QT according to Fridericia	Fridericiaの補正式によるQT間隔
RO7034067	RO7034067 (risdiplam)	リスジブラム
RULM	Revised upper limb module	-
SD-OCT	Spectral domain-optical coherence tomography	スペクトラルドメイン光干渉断層法
SMA	Spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMAIS	SMA independence scale	-
SMN	Survival of Motor Neuron (protein)	Survival of motor neuron (タンパク)
SMNRG	SMN reference gene	SMN参照遺伝子
<i>SMN1</i>	<i>Survival of Motor Neuron 1</i> (gene/RNA)	<i>Survival of motor neuron 1</i> (遺伝子/RNA)
<i>SMN2</i>	<i>Survival of Motor Neuron 2</i>	<i>Survival of motor neuron 2</i> (遺伝子)

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
	(gene/RNA)	/RNA)
<i>SMN</i> FL	<i>SMN2</i> mRNA full length	<i>SMN2</i> 完全長mRNA
<i>SMN</i> Δ7	<i>SMN2</i> mRNA with exon 7 missing	エクソン7欠失 <i>SMN2</i> mRNA
snRNP	Small nuclear ribonucleoprotein	低分子リボ核タンパク
$t_{1/2}$	Terminal half life	終末相消失半減期
T_{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
U1 snRNA	U1 small nuclear RNA	U1核内低分子RNA
V_c/F	Apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメント分布容積
Veh	Vehicle	溶媒
vGlut1	Vesicular glutamate transporter 1	-
V_p/F	Apparent peripheral volume of distribution	見かけの末梢コンパートメント分布容積

斜体表記は遺伝子表記であることを示す。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エブリスディドライシロップ（一般名：リスジプラム）は、脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy、以下 SMA）における *Survival Motor Neuron 2* (*SMN2*) pre-mRNA の完全長 *SMN2* mRNA スプライシングに作用する *SMN2* スプライシング修飾薬である。低分子化合物であるリスジプラムは経口投与により全身に分布し、中枢神経系及び全身の機能性 SMN タンパク質を増加させることが期待される¹⁻³⁾。

海外では 2016 年より F.ホフマン・ラ・ロシュ社が臨床開発を進め、2 カ月齢以上の患者における SMA の治療薬として 2020 年 8 月に米国、2021 年 3 月に欧州で承認を取得している。

I 型 SMA 患者を対象とした FIREFISH (BP39056) 試験並びに II/III 型 SMA 患者を対象とした SUNFISH (BP39055) 試験の 2 つの国際共同第 II/III 相試験の成績から²⁾³⁾、本邦においても、エブリスディは、初めての経口投与の「脊髄性筋萎縮症」治療剤として、2021 年 6 月に製造販売承認を取得した。

参考

SMA は、骨格筋の機能的運動神経支配の獲得及び維持ができず、四肢、体幹及び呼吸筋の高度な脱力を引き起こす遺伝性の神経筋疾患で⁴⁾⁵⁾、本邦では指定難病に定められている。脊髄前角における α 運動ニューロンの機能障害によって特徴付けられ、骨格筋の脱力と萎縮を引き起こす⁶⁻⁸⁾。SMA は乳幼児の死亡の主要な遺伝的原因のひとつであり、推定発生率は出生約 10,000 人に 1 人⁹⁾、保因者の頻度は約 50 人に 1 人⁷⁾と報告されている。また、本邦での患者数は約 1,500 人と推定されている¹⁰⁾。

SMA は、*SMN1* 遺伝子の両方の対立遺伝子の機能喪失変異による常染色体劣性（潜性）遺伝疾患であり、SMN タンパク質の欠乏により引き起こされる。ヒトの *SMN* 遺伝子には *SMN1* 遺伝子と *SMN2* 遺伝子があり、*SMN1* 遺伝子からは完全長の SMN タンパク質が産生されるが、*SMN2* 遺伝子から産生される SMN タンパク質は約 90%が不完全長の分解されやすい SMN タンパク質であり、完全長の SMN タンパク質は約 10%しか産生されない¹¹⁾¹²⁾。したがって、*SMN1* 遺伝子が欠失・変異している SMA 患者の SMN タンパク質の産生は *SMN2* 遺伝子に依存した状態であり、SMN タンパク質の産生量が減少している。

神経及び筋肉における SMN タンパク質の欠乏は、それらの発達に影響を及ぼすことに加えて、SMA では神経変性以外の病態の存在も示唆されている⁴⁾¹³⁾。重症型である乳児期発症の SMA 患者は、運動マイルストーンを獲得できず、自発的な運動機能がなく、呼吸筋の機能が失われ、自然経過では早期に死亡に至る。乳児期以降に発症した患者でも、乳児期発症と同様に脱力から可動性及び近位上肢機能に関連する重度の障害に至り、呼吸補助を必要とする場合もある。

2. 製品の治療学的特性

1. 1 日 1 回食後に経口投与する、脊髄性筋萎縮症（SMA）治療剤である。
2. 経口投与によって各組織に分布し、*SMN2* pre-mRNA の選択的スプライシングを修飾して、完全長 mRNA を産生する方向へシフトさせると考えられる。
「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」参照
3. 最終観察時におけるベースラインからの SMN タンパク質量変化率は、I 型 SMA 患者で 2.01 倍、II 型及び III 型 SMA 患者で 1.98 倍であった。（日本人及び外国人データ※）
※：各試験には承認外の用量（高用量及び低用量）が使用された症例が含まれる
「VI. 2. (2) 3) ②1) SMN タンパク」参照
4. I 型 SMA 患者の運動機能達成率（主要評価項目及び副次評価項目）及び長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合を自然歴と比較して有意に改善した。
※：本試験には承認外の用量（高用量及び低用量）が使用された症例が含まれる

「V. 5. (4) 1) ①国際共同第Ⅱ/Ⅲ相非盲検試験 (BP39056 試験; 日本人及び外国人データ)」参照

主要評価項目: 投与 12 カ月後における支えなしで坐位を 5 秒間保持できた患者の割合、副次評価項目: 投与 12 カ月後における CHOP-INTEND 合計スコアが 40 以上に達した患者の割合、CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインから 4 点以上の上昇を達成した患者の割合、HINE-2 の評価で運動マイルストーンの反応例の割合

5. Ⅱ型及びⅢ型 SMA 患者の運動機能 (主要評価項目及び副次評価項目) を、プラセボ群と比較して有意に改善した。

※: 本試験には承認外の用量 (高用量及び低用量) が使用された症例が含まれる

「V. 5. (4) 1) ②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験 (BP39055 試験; 日本人及び外国人データ)」参照

主要評価項目: 投与 12 カ月後の MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量、副次評価項目: 投与 12 カ月後の MFM32 合計スコアにベースラインから 3 点以上の改善が認められた患者の割合、RULM 合計スコアのベースラインからの変化量

6. 主な副作用として発疹、上気道感染、皮膚変色などが報告されている。重大な副作用は報告されなかった。

「Ⅷ. 8. 副作用」参照

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部改正等について (令和 3 年 8 月 11 日付 保医発 0811 第 3 号) (「X-14. 保険給付上の注意」参照)

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「脊髄性筋萎縮症」を予定効能又は効果として平成 31 年 3 月 25 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定 (指定番号: (31 薬) 第 433 号) を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	網膜毒性 胎児毒性 雄性生殖能への影響 上皮組織障害	IV 型 SMA 患者及び <i>SMN2</i> 遺伝子のコピー数が 5 以上の患者に対する安全性 QT/QTc 間隔に対する影響 早産児に対する安全性
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
(1) 個別症例の収集・評価
(2) 研究報告：文献等収集及び評価
(3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価
(4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
一般使用成績調査
脊髄性筋萎縮症 II 型及び III 型患者を対象としたリスジプラムの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を検討する 2 パートシームレス多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検試験から継続する製造販売後臨床試験（BP39055 試験）
脊髄性筋萎縮症 I 型患者を対象としたリスジプラムの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を検討する 2 パートシームレス非盲検多施設共同試験から継続する製造販売後臨床試験（BP39056 試験）
健康被験者を対象としたリスジプラムの QTc 間隔延長への影響を検討するプラセボ対照二重盲検クロスオーバー第 I 相臨床試験（BP42817 試験）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
(1) 添付文書の作成（改訂）
(2) 患者向医薬品ガイド
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エブリスディ®ドライシロップ 60mg

(2) 洋名

EVRYSDI® Dry Syrup 60mg

(3) 名称の由来

Every (every patient / everyday / everywhere / every moment)、Risdiplam に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

リスジプラム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

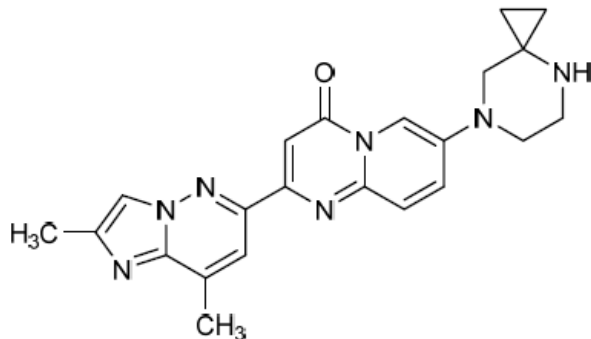
Risdiplam (JAN)

risdiplam (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₂₃N₇O

分子量：401.46

5. 化学名 (命名法) 又は本質

7-(4,7-Diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

RG7916、RO7034067

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色、黄色、灰黄色または帯緑黄色の粉末若しくは塊のある粉末

(2) 溶解性

有機溶媒に対する溶解性

溶剤	溶解度(25℃、24時間)mg/mL
アセトニトリル	<0.1
ベンジルアルコール	114
エタノール	0.3

水性溶媒に対する溶解性

水性溶媒又は緩衝剤	溶解度(37℃、24時間)mg/mL
水 (pH 8.5)	0.005
pH 1.1	40.6
pH 1.2	35.0
pH 4.5	1.61
pH 6.8	0.007
pH 5.0	0.05
pH 6.0	0.02
pH 3.0	1.31
pH 3.5	0.84
pH 4.0	0.48

(3) 吸湿性

原薬は非吸湿性である

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：297～299℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa1=3.78(base)、pKa2=6.62(base)

(6) 分配係数

log D(pH 7.4)=1.40、log P=1.46

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		30℃/75%RH	24 箇月	ポリエチレン袋	規格内
加速試験		40℃/75%RH	6 箇月		規格内
苛酷試験	固体・光	キセノンランプ (650W/m ²)、20℃	60 時間	曝光/遮光	分解は認められなかった。
	溶液(トリフルオロエタノール溶液)・光		20 分	曝光/遮光	光による 10%以上の分解が認められた。
	固体・湿度	100℃	14 日	開放	分解は認められなかった。
	固体・温湿度	60℃/75%RH	14 日	開放	分解は認められなかった。

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
溶液・中性	50℃	7日	水中で懸濁	分解は認められなかった。
溶液・酸性	50℃	13時間	0.1mol/L 塩酸溶液中で懸濁	14.1%の分解が認められた。
溶液・アルカリ性	50℃	7日	0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液中で懸濁	1.0%の分解物のみが認められた。
溶液・酸化	過酸化水素媒介、50℃	24時間	3% 過酸化水素中で懸濁	16.0%の分解が認められた。
	電子媒介・50℃	72時間又は14日	各種金属イオン溶液中で懸濁	それぞれ10%以上の分解が認められた。
	ラジカル媒介、50℃	7日	10mg/mL AIVN溶液中で懸濁	8.6%の分解が認められた。
	光増感剤、50℃	30秒酸素通気後、15分曝光	0.3mg/mL ローズベンガル溶液中で懸濁	19.2%の分解が認められた。

試験項目：純度試験、定量法 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー、粉末 X 線回折

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は、精製水に溶解することを意図した粉末である。精製水を加えて原薬濃度 0.75mg/mL と
なるよう調製するシロップ用剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

内容物：粉末、塊を含む粉末又は固化した粉末

調製液：1 瓶 (2g) に精製水 79mL を加え溶解するとき、澄明で帯緑黄色～黄色の溶液
なお、本剤にはストロベリーフレーバーが使用されている。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：2.7～3.5 (調製液)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	エブリスディドライシロップ 60mg
有効成分 (1 瓶、2g 中)	リスジプラム 60mg
添加剤	D-マンニトール、イソマル水和物、酒石酸、安息香酸ナトリウム、マクロ ゴール 6000EP、スクラロース、アスコルビン酸、エデト酸ナトリウム水 和物、マルトデキストリン、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、香 料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	24 箇月	褐色ガラス瓶及びスクリーキャップ	規格内
	25℃/60% RH			規格内
	30℃/75% RH			含量が低下し、18 箇月にて規格外となった。
加速試験	6 箇月	規格内		
苛酷試験（光）	40℃/75% RH	40 時間		無包装
	≥ 120 万 lux・h ≥ 200W・h/m ²		分解は認められなかった。	
	20 万 lux 765 W/m ²	13 分	石英フラスコ（溶液（調製液））	7.31%の分解が認められた。

試験項目：純度試験 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

79mL の精製水を瓶に加えて施栓後、瓶内の粉末が溶解するまで、よく振り混ぜる。リスジプラムとして 0.75mg/mL の溶液 80mL となる。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
調製液の安定性	5℃	64 日	褐色ガラス瓶及びスクリーキャップ	規格内

試験項目：性状、pH、純度試験、定量法 等

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本製剤にはキャップ（チャイルドレジスタンス付）を用いている。使用する際は、瓶のキャップを下に押しながら左に回しはざすこと。また服用後は、キャップを下に押しながら右に回し、しっかりと締めること。

(2) 包装

[販売包装単位] 2g（瓶）

[元梱包装単位（数量）] 10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：褐色ガラス

キャップ：ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニリデン

ディスペンサー：ポリプロピレン、シリコン

ボトルアダプター：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

- ・薬剤師の先生方へ（エブリスディ調製の手順）
- ・個装箱にはディスペンサーを封入しているが、服用量が少量となる場合の提供用として、1,3,6mL用の別途ディスペンサーを用意している。

請求先：中外製薬株式会社医薬情報担当者

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

脊髄性筋萎縮症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 *SMN2* 遺伝子のコピー数が 1 の患者及び 5 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。
- 5.3 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。
- 5.4 早産児及び生後 2 カ月未満の乳児に対する有効性及び安全性は確立していない。I 型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした臨床試験は生後 2 カ月以上の正期産児を対象に実施され、薬物動態、有効性及び安全性が検討された。[9.7.1、9.7.2、17.1.1 参照]

<解説>

- 5.1 本剤の作用機序を踏まえ、有効性が期待される患者に対して本剤が投与されるよう設定した。
- 5.2 臨床試験で *SMN2* 遺伝子のコピー数が 1 の患者及び 5 以上の患者に対する投与は限られていることから設定した。
- 5.3 臨床試験で永続的な人工呼吸が導入された患者に対する投与は限られていることから設定した。
- 5.4 早産児に対する本剤の投与について、I 型 SMA 患者を対象とした BP39056 試験では正期産児（在胎週数 37～42 週）を対象としており、早産児（在胎週数 37 週未満）の投与経験がないことから設定した。また、生後 2 カ月未満の乳児に対する本剤の投与について、I 型 SMA 患者を対象とした BP39056 試験では生後 1 カ月から組入れ可能としていたが、結果的に生後 2 カ月未満の患者は組み入れられず、薬物動態データが取得できなかったことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者にはリスジプラムとして、0.2mg/kg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

通常、2 歳以上の患者にはリスジプラムとして、体重 20kg 未満では 0.25mg/kg を、体重 20kg 以上では 5mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

薬物動態及び薬力学の解析結果、I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相多施設非盲検用量漸増試験（BP39056 試験の Part 1）並びに II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相多施設ランダム化プラセボ対照二重盲検用量漸増試験（BP39055 試験の Part 1）の有効性及び安全性データに基づき、選択した。両試験の Part 2 用の用量設定基準を以下に示した。

- ・ SMN タンパクを 2 倍以上増加させる用量。モデル動物において、SMN タンパクが 2～3 倍増加したとき、SMA 表現型の発現を防ぎ、生存期間を延長した。
- ・ 平均 $AUC_{0-24h,ss}$ が 2,000ng・h/mL 以下となる用量。動物の毒性試験で観察された無毒性量

(NOAEL) に相当する平均 $AUC_{0-24h,ss}$ $2,000ng \cdot h/mL$ を曝露量の上限值として設定した。BP39055 試験の Part 1 では、Part 2 用の用量の選択時点で、最高用量である $5mg$ を $12 \sim 25$ 歳の患者に投与したときの $AUC_{0-24h,ss}$ の中央値は $1,610ng \cdot h/mL$ (範囲: $1,140 \sim 1,950$ 、8 例) であり、 $0.25mg/kg$ を $2 \sim 11$ 歳の患者に投与したときの $AUC_{0-24h,ss}$ の中央値は $1,450ng \cdot h/mL$ (範囲: $1,230 \sim 2,090$ 、7 例) であった。SMN タンパクの中央値は、 $12 \sim 25$ 歳の患者に $5mg$ を投与した時にはベースラインから 2.5 倍増加、 $2 \sim 11$ 歳の患者に $0.25mg/kg$ を投与した時には 2 倍増加した。薬物動態のシミュレーションに基づき、体重が $20kg$ 以上の患者には $5mg$ 、 $20kg$ 未満の患者には $0.25mg/kg$ の用量を Part 2 用の用量として選択した。BP39055 試験の Part 2 の投与 12 カ月後における平均 $AUC_{0-24h,ss}$ は、体重が $20kg$ 未満の患者に $0.25mg/kg$ を投与した時には $2,250ng \cdot h/mL$ (範囲: $1,560 \sim 3,020$ 、28 例) で、体重が $20kg$ 以上の患者に $5mg$ を投与した時には $2,010ng \cdot h/mL$ (範囲: $1,060 \sim 3,800$ 、89 例) であり、全体では $2,070ng \cdot h/mL$ であった。

BP39056 試験では、Part 2 用の用量の選択時点で、Part 1 の 16 例の乳児から得られた薬物動態データに基づき、登録時に 5 カ月齢以上の患者に $0.2mg/kg$ を投与したときの平均 $AUC_{0-24h,ss}$ は $2,020ng \cdot h/mL$ と予測された。曝露量 (AUC_{0-24h}) が $1,000ng \cdot h/mL$ 以下の乳児では、SMN タンパクの中央値が 2 倍 (範囲: $1.0 \sim 5.4$ 倍) 増加したのに対し、 $1,000ng \cdot h/mL$ を超えた乳児では 3.2 倍 (範囲: $1.6 \sim 6.5$ 倍) 増加した。薬物動態及び薬力学のデータに基づき、5 カ月齢以上の乳児では、BP39056 試験の Part 2 用の用量として $0.2mg/kg$ を選択した。5 カ月齢未満の乳児では、データが限られていたため、Part 2 では増量のアプローチを採用し、開始用量を 1 カ月齢超 3 カ月齢未満の乳児では $0.04mg/kg$ 、3 カ月齢以上 5 カ月齢未満の患者では $0.08mg/kg$ とした。薬物動態のレビュー結果に基づき、BP39056 試験の Part 1 及び Part 2 に登録されたすべての乳児の用量を $0.2mg/kg$ に増量した。BP39056 試験の Part 1 及び Part 2 にて、 $0.2mg/kg$ を投与されたすべての患者における投与 12 カ月後の平均 $AUC_{0-24h,ss}$ は $1,930ng \cdot h/mL$ (範囲: $1,230 \sim 3,300$ 、53 例) であった。

SMA 患者を対象とした BP39056 試験、BP39055 試験及び BP39054 試験では、SMA の病型によらず、SMN タンパクの増加が認められた。SMN タンパクは投与開始 4 週間以内に増加し、投与期間を通して増加が維持された。

$5mg$ を超える 1 日投与量は評価されていない。また、2 カ月齢未満の患者では薬物動態データがなかったため、これらの乳児には推奨用量を示すことはできなかった。

SMN2 mRNA 及び SMN タンパクの曝露量依存反応性は、SMA 患者を対象としたすべての試験で認められた。リスジブラムの最高血漿中濃度において、*SMNΔ7* mRNA の枯渇がみられたことから、選択した用量で *SMN2* mRNA スプライシングに対する効果が得られていることが示唆された。また、曝露量が高いほど SMN タンパクが増加した。

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

以上より、本剤の用法及び用量として、生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者には $0.2mg/kg$ を、2 歳以上で体重が $20kg$ 未満の患者には $0.25mg/kg$ を、2 歳以上で体重 $20kg$ 以上の患者には $5mg$ を 1 日 1 回経口投与することは妥当であると考えられた。

用法及び用量における食事のタイミングについては、以下の理由から、食後の規定とした。

- BP29840 試験において本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響が検討されているが、当該試験は臨床試験用製剤を用いて少数例のみで探索的に検討された結果であるため、当該試験の成績から食事の影響を判断するには限界があると考えられること。
- BP39055 試験及び BP39056 試験では母乳育児の場合は授乳後に投与、母乳育児でない場合は食事とともに投与する規定が設けられた上で、臨床用量投与時に曝露量上限を上回らないことが確認され、有効性及び安全性が検討されていることから、臨床試験の規定以外の食事のタイミングで投与した場合における曝露量、有効性及び安全性は不明と考えること。
- 本剤は皮膚・粘膜に影響を及ぼすことが示唆されているため、母親の皮膚への本薬曝露を避け

る観点から、BP39056 試験と同様に、母乳育児中の患児については授乳後に投与することが望ましいと考えること。

なお、BP39055 試験及び BP39056 試験においては、母乳育児の場合は授乳後に投与、母乳育児でない場合は食事とともに投与と規定されていたが、母乳育児ではない患者において食後での投与経験があることから、母乳育児中の患者に限らず本剤は食後（授乳後を含む）に経口投与することと設定することで問題ないと考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 本剤が口腔内に残るのを防ぐため、本剤服用後に水を飲ませること。</p> <p>7.2 本剤と脊髄性筋萎縮症に対する他剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</p>

<解説>

7.1 本剤が口腔内に残ることなく、全量を確実に服用できるように設定した。

7.2 本剤とヌシネルセンナトリウムは同じ遺伝子 (*SMN2*) を標的とする薬剤であること、本剤とヌシネルセンナトリウムを併用した臨床試験成績は得られていないことから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相地域 試験番号	試験デザイン	被験者	試験目的	投与量・投与方法 (mg)	投与例数	資料区分
I 海外 NP39625	単施設 ランダム化 治験責任医師/ 被験者盲検試験	日本人 健康成人 男性又は 女性	安全性 薬物動態 薬力学	2、6、12mg 又は プラセボを単回 経口投与 ^{注1)}	日本人 24 例	評価
I 海外 BP40995	多施設共同 非盲検試験	健康成人 及び肝機能 障害患者	肝機能障害 患者における 薬物動態 安全性	5mg 単回経口投与	計 26 例 健康成人：10 例 肝機能障害患者：16 例	参考
I 海外 BP29840	【Part 1】 単施設 ランダム化 治験責任医師/ 被験者盲検試験 【Part 3】 単施設 非盲検 1 シークエンス 2 期クロスオーバー 試験 Part 2 は未実施	健康成人 男性	安全性 薬物動態 薬力学 食事の影響 イトラコナゾ ールとの相互 作用	【Part 1】 0.6、2、6、18mg 又はプラセボを単 回経口投与 ^{注1)} 【Part 3】 6mg 単独又はイト ラコナゾール併用 下で単回経口投与 ^{注1)}	計 33 例 Part 1：25 例 Part 3：8 例	参考
I 海外 BP39122	単施設 非盲検試験	健康成人 男性	マスバランス	18mg 単回経口投 与 ^{注1)}	6 例	参考
I 海外 BP41361	【Part 1】 単施設 非盲検 【Part 2】 単施設 非盲検試験	健康成人 男性又は 女性	安全性 薬物動態 ミダゾラムと の相互作用	【Part 1】 5mg 1 日 1 回 14 日間経口投与 【Part 2】 8mg ミダゾラム の単独投与又は本	計 35 例 Part 1：8 例 Part 2：27 例	参考

相地域 試験番号	試験デザイン	被験者	試験目的	投与量・投与方法 (mg)	投与例数	資料区分
				剤との併用投与 ^{注1)}		
II/III 国際共同 BP39055	【Part 1】 多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増試験	II型及び III型 SMA 患者	【Part 1】 安全性 薬物動態 薬力学 Part 2 用の 用量選択	【Part 1】 用量設定期間 3、5mg (12～25歳)、 0.02、0.05、 0.25mg/kg (2～11歳)を 1日1回経口投与 ^{注1)} 用量設定後は下記 のPart 2の用量 を1日1回経口投 与	51例 (日本人0例)	評価
	【Part 2】 多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検比較試験	II型及び 歩行不能な III型 SMA 患者	【Part 2】 有効性 安全性 薬物動態 薬力学	【Part 2】 0.25mg/kg (体重 20kg未満) 5mg (体重20kg 以上)を1日1回 経口投与	180例 本剤群：120例 (日本人10例) プラセボ群：60例 (日本人5例)	
II/III 国際共同 BP39056	【Part 1】 多施設共同 非盲検 用量漸増試験	I型 SMA 患者	【Part 1】 安全性 薬物動態 薬力学 Part 2 用の 用量選択	【Part 1】 用量設定期間 0.00106mg/kgを 単回経口投与 ^{注2)} 0.0106、0.04、 0.08、0.2、 0.25mg/kgを1日 1回経口投与 ^{注2)} 用量設定後は下記 のPart 2の用量 を1日1回経口投 与	21例 (日本人0例)	評価
	【Part 2】 多施設共同 非盲検試験		【Part 2】 有効性 安全性 薬物動態 薬力学	【Part 2】 0.04mg/kg (1カ 月齢超3カ月齢未 満)、0.08mg/kg (3カ月齢以上5 カ月齢未満)、 0.2mg/kg (5カ 月齢以上)を1日1 回経口投与 ^{注2)}	41例 (日本人1例)	
II 海外 BP39054	多施設共同 非盲検試験	他の治験薬 又は既承認 薬/既承認 品の投与歴 のあるI～ III型の SMA患者	安全性 薬物動態 薬力学	0.2mg/kg (6カ 月齢～2歳未満)、 0.25mg/kg (2歳 以上かつ体重 20kg未満)、5mg (2～60歳かつ体 重20kg以上)を 1日1回経口投与	174例	参考

注1) 本剤の承認された用法・用量(2歳以上の患者)は、「リスジプラムとして体重20kg未満では0.25mg/kgを、体重20kg以上では5mgを1日1回食後に経口投与」である。

注2) 本剤の承認された用法・用量(生後2カ月以上2歳未満の患者)は、「リスジプラムとして0.2mg/kgを1日1回食後に経口投与」である。

(2) 臨床薬理試験

①NP39625 試験 (日本人データ) 14)

目 的 :

主要目的 ; 日本人健康被験者を対象とした本剤単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。

副次的目的 ; 本剤単回経口投与時の *SMN2* mRNA のスプライシング修飾に対する薬力学的効果を評価する。

本剤単回経口用量漸増投与時の薬物動態と薬力学の関係を探索的に評価する。

試験デザイン : 治験責任医師/被験者盲検、ランダム化、プラセボ対照試験

対 象 : 日本人健康成人 (男性又は女性) 24 例 (本剤 18 例、プラセボ 6 例)

方 法 : 健康被験者 24 例をリスジプラム 2、6 及び 12mg を投与するコホート 1~3 に順に登録し、各コホートで 6 例を本剤投与に、2 例をプラセボ投与にランダムに割り付け、2、6 又は 12mg のリスジプラムを含有する経口液剤又はプラセボを空腹時に単回投与した。

評価項目 : 安全性、薬物動態、薬力学的反応

試験結果 :

薬物動態 ; 「VII. 1. (2) 1) 健康成人を対象とした単回投与試験 (NP39625 試験)」参照
薬力学 ; 「VI. 2. (2) 3) 臨床薬理試験」参照

安全性 ; 死亡、重篤な有害事象、高度の有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。全体として、7 例に 12 件の有害事象が報告され、頻度の高い有害事象は視力低下 (5 例)、白内障 (2 例) 及び霧視 (1 例) を含む眼障害 (6 例 10 件) であり、本剤及びプラセボの両方の投与群で認められた。中等度の胃腸炎及び両側白内障 (右目の白内障の重症度が中等度) 以外の有害事象は軽度であった。副作用は 5 例に 6 件認められ、その内訳は視力低下 (4 例 [12mg 群に 2 例及びプラセボ群に 2 例]) 及び両側白内障 (6mg 群に 1 例) であった。

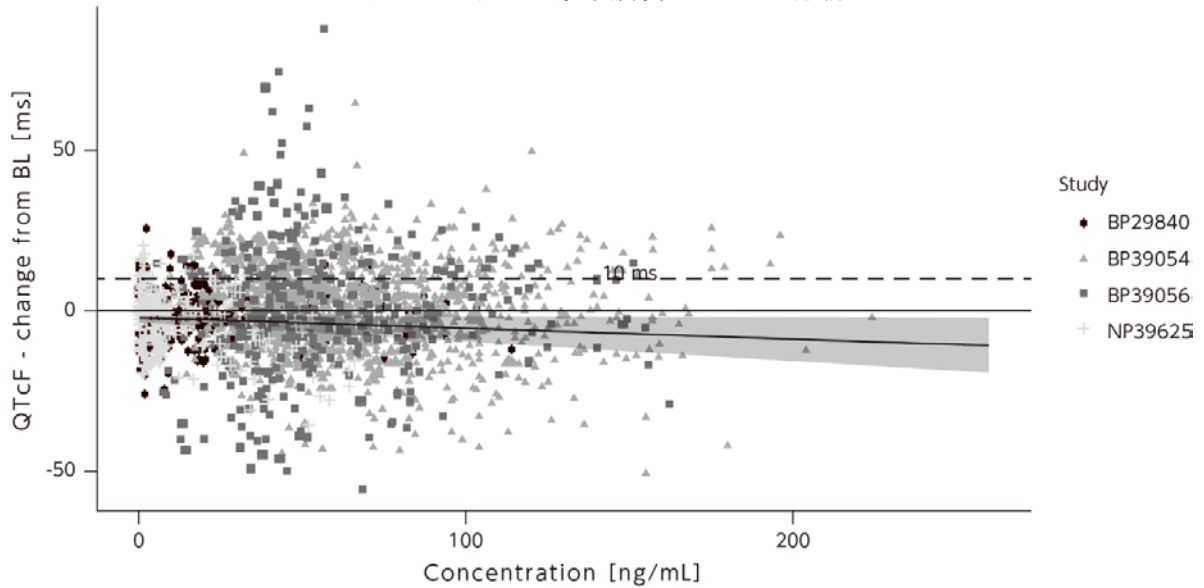
忍容性 ; 本剤単回経口投与の忍容性はすべてのコホートにおいて良好であり、忍容性が認められた。

②曝露量と心電図 (QTc) に関する解析

4 つの試験の Part 2 における利用可能なすべてのデータ (BP29840 試験 26 名、NP39625 試験 18 名、BP39054 試験 158 名、及び BP39056 試験 41 名) について、時間を一致させた心電図とリスジプラム薬物動態データ間の分析を実施した。(各試験の概要は「V. 5. (1) 臨床データパッケージ」参照)

その結果、リスジプラム投与に起因したフレデリシア補正によるベースラインからの QTc 間隔 (QTcF) 延長の証拠はなかった。

リスジプラム血漿中濃度と QTcF の分析



※本剤の承認された用法・用量（2歳以上の患者）は、「リスジプラムとして体重 20kg 未満では 0.25mg/kg を、体重 20kg 以上では 5mg を 1 日 1 回食後に経口投与」である。

(3) 用量反応探索試験

「V. 5. (4) 検証的試験」参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅱ/Ⅲ相非盲検試験（BP39056 試験；日本人及び外国人データ）^{2) 15)}

【Part 1】

目的：I 型 SMA の乳児患者を対象として、本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価するとともに、Part 2 用の用量を選択する。

また、Part 2 の主要目的並びに副次的目的の多くを、Part 1 においても適用した。

Part 2 の目的を以下に示す。

主要目的；投与 12 カ月後に支えなしで坐位を保持できた患者の割合に基づき、本剤の有効性を評価する。

副次的目的；本剤の安全性及び忍容性、薬物動態、薬力学的効果、投与 12 カ月、24 カ月時における運動発達のマイルストーンの達成度を評価する。

試験デザイン：多施設共同、単群、非盲検試験

実施国；イタリア、米国、ベルギー、フランス、スイス（5 カ国）

対象：I 型 SMA の乳児患者 21 例

主な適格基準：・在胎期間が 37～42 週間で、登録時に 1～7 カ月齢の男女。最初に登録した 3 例の月齢は 5～7 カ月、最初の 1 例の体重は 7kg 以上とする。

・以下の条件を含めて、5 番染色体長腕 (5q) に変異がある常染色体劣性の SMA と確定診断されている。

➤ *SMN1* 遺伝子について、ホモ接合性の欠失が存在するか、機能喪失が予想される複合ヘテロ接合体であることが遺伝学的に確認されている。

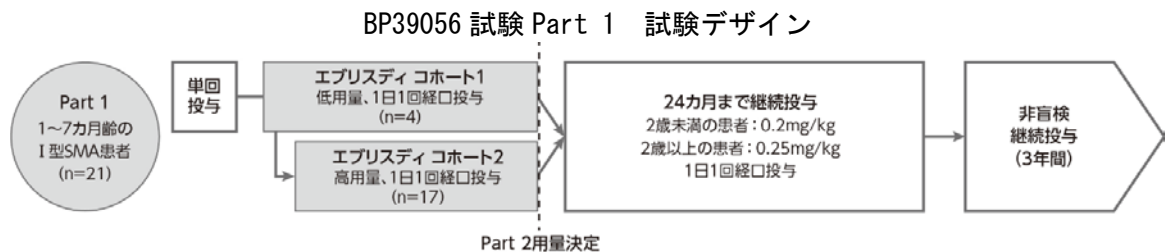
➤ I 型 SMA に起因する病歴、徴候又は症状（すなわち筋緊張低下、深部腱反射の消失、及び/又は舌の線維束性収縮）が 28 日齢～3 カ月齢で出現し、スクリーニング時点で（支えなしでは）独力で坐位を保持できない。

方法：最初の患者の開始用量を 0.00106mg/kg の単回投与とし、0.0106、0.04、0.08、0.2 及び 0.25mg/kg の用量で段階的に増量しながら用量レベル 1（平均 $AUC_{0-24h,ss}$ が 700ng・h/mL となる曝露量）、さらに用量レベル 2（平均 $AUC_{0-24h,ss}$ が 2,000ng・h/mL

以下となる曝露量) で1日1回経口投与した。用量設定後は Part 2 の用量へ切り替えた。

すべての患者の個別の薬物動態を評価し、治験実施計画書に規定した目標とする曝露範囲内(平均 $AUC_{0-24h,ss}$ 2,000ng·h/mL 以下)に保たれるように、すべての患者で用量を 0.2mg/kg に調整した。

また、データカットオフ日(2019年11月14日)時点では、すべての患者が2歳以上であり、0.25mg/kg の用量を投与されていた。



評価項目:

有効性; 運動機能と発達のマイルストーン、生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間、呼吸機能、嚥下と栄養摂取、CMAP(尺骨神経)、入院頻度など

薬物動態及び薬力学; 薬物動態及び薬力学(SMN2 mRNA及びSMNタンパク)の結果は、試験ごとの報告書ではなく、包括的な報告書として報告することとした。(「VII. 1. (2) 3) I型SMA患者を対象とした反復投与試験(BP39056試験)」及び「VI. 2. (2) 3) 臨床薬理試験」参照)

安全性; 有害事象、臨床検査、心電図、眼科的評価、身体検査及びバイタルサイン

解析方法: 正式な仮説検定の実施は計画しなかった。解析結果は記述的に示した。有効性データはITT集団で解析し、コホート別に各時点で記述的に要約した。データカットオフ日時点で利用可能なすべての安全性データを要約した。

試験結果:

患者内訳; [データカットオフ日: 2019年11月14日]

5カ国(日本を含まず)から21例を登録し、すべての患者に本剤を投与した。データカットオフ日時点では、21例中17例(81.0%)が投与を継続中であった。4例(19.0%)がSMAに関連する呼吸器合併症により死亡し、内2例は投与開始後12カ月以内に、1例は投与開始後12カ月から24カ月の間に、残りの1例は安全性の追跡期間(患者希望による投与中止約3.5カ月後)に死亡した。21例全例がITT集団及び安全性解析集団に含まれた。

患者背景; [データカットオフ日: 2019年11月14日]

登録されたI型SMAの乳児患者は、女性が15例(71.4%)、男性が6例(28.6%)であった。白人が13例(61.9%)、アジア人は4例(19.0%、日本人は含まず)、人種不明が4例(19.0%)であった。登録時の年齢の中央値は6.7カ月(範囲: 3.3~6.9)であった。

有効性; [データカットオフ日: 2019年2月27日]

投与12カ月後におけるBSID-III粗大運動スケールの項目22で評価した支えなしで5秒間坐位を保持できた患者は、全患者の33.3%(7/21例、7例はすべてコホート2の患者)、コホート2の患者の41.2%(7/17例)であった。

運動マイルストーンの改善は、HINE-2による評価からも確認された。HINE-2による投与12カ月後における運動マイルストーンの反応例(改善した運動マイルストーンの数が悪化した運動マイルストーンの数よりも多い患者と定義)は、全患者の66.7%(14/21例)、コホート2の患者の76.5%(13/17例)であった。

また、運動機能の改善とも関連していた。投与12カ月後におけるCHOP-INTEND合計スコアが40以上に達した患者の割合は、全患者の52.4%(11/21例)及びコホート2の患者の58.8%(10/17例)であった。CHOP-INTEND合計スコアがベ-

スラインから 4 点以上上昇した患者の割合は、全患者の 85.7% (18/21 例) 及びコホート 2 の患者の 88.2% (15/17 例) であった。

投与 12 カ月後の主な有効性評価項目の結果の要約 (BP39056 試験の Part 1)

評価項目	コホート 1 (4 例)	コホート 2 (17 例)	全患者 (21 例)
運動機能と発達のマイルストーン			
BSID-III で評価した支えなしで 5 秒間坐位を保持できた患者の割合 (90%信頼区間)	0 (0%) (0.0, 52.7)	7 (41.2%) (21.2, 63.6)	7 (33.3%) (16.8, 53.6)
CHOP-INTEND 合計スコアが 40 以上に達した患者の割合 (90%信頼区間)	1 (25.0%) (1.3, 75.1)	10 (58.8%) (36.4, 78.8)	11 (52.4%) (32.8, 71.4)
CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから 4 点以上上昇した患者の割合 (90%信頼区間)	3 (75.0%) (24.9, 98.7)	15 (88.2%) (67.4, 97.9)	18 (85.7%) (67.1, 96.0)
定額 (CHOP-INTEND の項目 12 のスコアが 3 以上) を達成した患者の割合 (90%信頼区間)	2 (50.0%) (9.8, 90.2)	9 (52.9%) (31.1, 74.0)	11 (52.4%) (32.8, 71.4)
定額 (HINE-2) を達成した患者の割合 (90%信頼区間)			
□ ぐらつく	2 (50.0%) (9.8, 90.2)	4 (23.5%) (8.5, 46.1)	6 (28.6%) (13.2, 48.7)
□ 常に直立を維持	0 (0%) (0.0, 52.7)	9 (52.9%) (31.1, 74.0)	9 (42.9%) (24.5, 62.8)
HINE-2 の評価による運動マイルストーンの反応例 ^a の割合 (90%信頼区間)	1 (25.0%) (1.3, 75.1)	13 (76.5%) (54.0, 91.5)	14 (66.7%) (46.4, 83.2)
生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間			
長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合 (90%信頼区間)	3 (75.0%) (22.3, 94.6)	16 (94.1%) (73.0, 98.8)	19 (90.5%) (72.6, 96.9)
生存していた患者の割合 (90%信頼区間)	3 (75.0%) (22.3, 94.6)	16 (94.1%) (73.0, 98.8)	19 (90.5%) (72.6, 96.9)
嚥下と栄養摂取			
経口摂取能力を有する患者の割合 (90%信頼区間)	3 (75.0%) (24.9, 98.7)	15 (88.2%) (67.4, 97.9)	18 (85.7%) (67.1, 96.0)

^a 運動マイルストーンの改善は、「蹴る」の 2 点以上の上昇 (又は最大スコア)、又は「定額」、「寝返り」、「座る」、「ずり這い」、「立つ」、若しくは「歩く」の 1 点以上の上昇と定義した。悪化は、「蹴る」の 2 点以上の低下 (又は最低スコア)、又は「定額」、「寝返り」、「座る」、「ずり這い」、「立つ」、若しくは「歩く」の 1 点以上の低下と定義した。「自発的なつかみ」は定義には含まなかった。改善した運動マイルストーンの数より悪化した運動マイルストーンの数よりも多い場合、反応例として分類した。

薬物動態 ; 「VII. 1. (2) 3) I 型 SMA 患者を対象とした反復投与試験 (BP39056 試験)」参照

薬力学 ; 「VI. 2. (2) 3) 臨床薬理試験」参照

安全性 ; [データカットオフ日 : 2019 年 11 月 14 日]

有害事象は 20 例 (95.2%) に 257 件認められ、Grade 3 以上の有害事象は 10 例 (47.6%) に認められた。10%以上の患者に認められた有害事象は発熱 (66.7%)、上気道感染 (47.6%)、咳嗽、下痢、嘔吐 (各 28.6%)、上咽頭炎、気道感染、生歯 (各 23.8%)、便秘、耳感染、肺炎 (各 19.0%)、湿疹、紅斑、鼻閉、鼻炎、上気道の炎症及びウイルス感染 (各 14.3%) であった。重篤な有害事象は 13 例 (61.9%) に 31 件認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 (4 例)、気道感染、ウイルス性気道感染、急性呼吸不全及び呼吸窮迫 (各 2 例) であった。投与中止に至った有害事象は 1 例 (4.8%、その後死亡) に 1 件 (Grade 5 のウイルス性気道感染) 認められた。本剤の休薬に至った有害事象は 1 例 (4.8%、休薬は 1 日) に 1 件 (Grade 4 の低酸素症、重篤な有害事象) 認められたが、いずれも本剤との関連はないと報告された。死亡は 4 例 (19.0%) に認められ、いずれも SMA 関連の呼吸器合併症による死亡であり、本剤との関連はないと報告された。

副作用は 2 例 (9.5%) に 3 件 (1 例に斑と好中球減少症、別の 1 例に下痢) 認めら

れた。

臨床検査、バイタルサイン、心電図、眼科的評価の利用可能なすべての結果からは、ベースラインと比較し、臨床的に重要な所見は認められなかった。

※本剤の承認された用法・用量（生後2カ月以上2歳未満の患者）は、「リスジプラムとして0.2mg/kgを1日1回食後に経口投与」である。

【Part 2】

目的：

主要目的；投与12カ月後に支えなしで坐位を保持できた患者の割合に基づき、本剤の有効性を評価する。

副次的目的；本剤の安全性及び忍容性、薬物動態、薬力学的効果、投与12カ月、24カ月時における運動発達のマイルストーンの達成度を評価する。

試験デザイン：多施設共同、単群、非盲検試験

実施国；イタリア、中国、クロアチア、フランス、ポーランド、ロシア、ブラジル、日本、トルコ、米国（10カ国）

対象：I型SMAの乳児患者41例

主な適格基準：・在胎期間が37～42週間で、登録時に1～7カ月齢の男女。

・以下の条件を含めて、5qに変異がある常染色体劣性のSMAと確定診断されている。

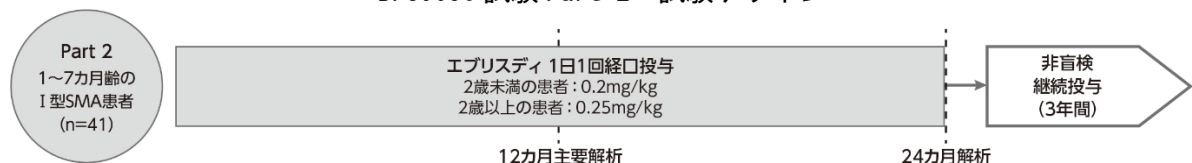
➤ *SMN1* 遺伝子について、ホモ接合性の欠失が存在するか、機能喪失が予想される複合ヘテロ接合体であることが遺伝学的に確認されている。

➤ I型SMAに起因する病歴、徴候又は症状（すなわち筋緊張低下、深部腱反射の消失、及び又は舌の線維束性収縮）が28日齢～3カ月齢で出現し、スクリーニング時点で（支えなしでは）独力で坐位を保持できない。

方法：登録時1カ月齢超3カ月齢未満の患者には0.04mg/kg、3カ月齢以上5カ月齢未満の患者には0.08mg/kg、5カ月齢以上の患者には0.2mg/kgを開始用量とし、1日1回経口投与した。

すべての患者の個別の薬物動態を評価し、治験実施計画書に規定した目標とする曝露範囲内（平均AUC_{0-24h,ss} 2,000ng・h/mL以下）に保たれるように、すべての患者で用量を0.2mg/kgに調整した。

BP39056 試験 Part 2 試験デザイン



評価項目：

主要評価項目；BSID-IIIで評価した支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合
副次的評価項目；運動機能と発達のマイルストーン、生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間、栄養摂取など

薬物動態及び薬力学；薬物動態及び薬力学（*SMN2*mRNA及びSMNタンパク）の結果は、試験ごとの報告書ではなく、包括的な報告書として報告することとした。（「VII. 1.（2）2）I型SMA患者を対象とした反復投与試験（BP39056試験）」及び「VI. 2.（2）3）臨床薬理試験」参照）

安全性；有害事象、臨床検査、心電図、眼科的評価、身体検査及びバイタルサイン

解析方法：すべての有効性の解析の主要な解析集団はITT集団とした。体重及び体長/身長年齢別パーセンタイルの解析及びすべての安全性の解析は安全性解析集団で行った。

主要評価項目に対する事前に定義した達成基準を5%と、主要評価項目を達成した

患者の割合に対して、帰無仮説を 5%以下、対立仮説を 5%超とした正確二項検定を行った。片側 P 値が 5%以下（第 1 種の過誤）のときに帰無仮説を棄却することとし、両側 90%信頼区間の下限が 5%の達成基準を超えたときに本試験の主要評価項目が達成されたと考えることとした。Time-to-event 型の評価項目を除いたすべての副次的評価項目は ITT 集団を対象とし、各時点で記述統計量により要約し、Time-to-event 型の評価項目は、Kaplan-Meier 曲線を用いて図示した。その他の主な有効性の評価項目に合致した患者の割合を 90%信頼区間とともに示し、いくつかの評価項目では、自然歴を基に設定した達成基準と両側 90%信頼区間の下限を比較した（片側 5%の有意水準の検定に対応）。評価項目間での多重性を制御するため、主要評価項目及び以下の投与 12 カ月後における 4 つの副次的評価項目（CHOP-INTEND 合計スコアが 40 点以上に達した患者の割合、CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインから 4 点以上の上昇を達成した患者の割合、HINE-2 の評価で運動マイルストーンの反応例の割合、長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合）に対して階層的な検定の手順を適用し、上位の検定が有意となった場合にのみ、続く下位の検定を行うこととした（副次的評価項目の検定の順番は上記の記載順）。

試験結果：[データカットオフ日：2019 年 11 月 14 日]

患者内訳；日本を含む 10 カ国から 41 例を登録し、すべての患者に本剤を投与した。データカットオフ日時点では、41 例中 38 例（92.7%）が投与を継続中であった。3 例（7.3%）が SMA に関連する呼吸器合併症により投与開始後 3 カ月以内に死亡した。データカットオフ日時点では、24 カ月の投与期間を完了した患者はおらず、非盲検継続投与期間に入った患者はいなかった。41 例全例が ITT 集団及び安全性解析集団に含まれた。

患者背景；登録された I 型 SMA の乳児患者は、女性が 22 例（53.7%）、男性が 19 例（46.3%）であった。白人が 22 例（53.7%）、アジア人が 14 例（34.1%、内日本人は 1 例）、人種不明が 5 例（12.2%）であった。患者の年齢は、Part 1 よりも低く、登録時年齢の中央値は 5.3 カ月（範囲：2.2～6.9）であった。患者のベースライン特性は典型的な I 型 SMA 患者の特徴を示し、発症時年齢の中央値は 1.5 カ月（範囲：1.0～3.0）、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー有していた。

主要評価項目；投与 12 カ月後における BSID-III 粗大運動スケールの項目 22 で評価した支えなしで 5 秒間坐位を保持できた患者の割合は 29.3%（12/41 例）であった。この割合は、自然歴に基づき事前に定義した達成基準 5%に対する本剤群の優越性が検証された（ $P < 0.0001$ 、正確二項検定）。

副次的評価項目；有効性の副次的評価項目の結果は以下の通りであった。

投与 12 カ月後の主な有効性評価項目の結果の要約 (BP39056 試験の Part 2)

評価項目	本剤投与例 (41 例)	達成基準	P 値 ^a
主要評価項目			
BSID-III で評価した支えなしで 5 秒間坐位を保持できた患者の割合 (90%信頼区間)	12 (29.3%) (17.8%、43.1%)	5%	<0.0001
副次的評価項目			
運動機能と発達のマイルストーン			
CHOP-INTEND 合計スコアが 40 以上に達した患者の割合 (90%信頼区間)	23 (56.1%) (42.1%、69.4%)	17%	<0.0001
CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから 4 点以上上昇した患者の割合 (90%信頼区間)	37 (90.2%) (79.1%、96.6%)	17%	<0.0001
HINE-2 の評価による運動マイルストーンの反応例 ^b の割合 (90%信頼区間)	32 (78.0%) (64.8%、88.0%)	12%	<0.0001
HINE-2 の「立つ」の項目の評価において体重の支持又は支持ありでの立位が可能であった患者 ^c の割合 (90%信頼区間)	9 (22.0%) (12.0%、35.2%)	—	—
HINE-2 の「歩く」の項目の評価において地面の蹴りが可能であった患者の割合 (90%信頼区間)	1 (2.4%) (0.1%、11.1%)	—	—
生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間			
長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合 (90%信頼区間)	35 (85.4%) (73.4%、92.2%)	42%	<0.0001
生存していた患者の割合 (90%信頼区間)	38 (92.7%) (82.2%、97.1%)	—	—
栄養摂取			
経口摂取能力を有する患者の割合 (90%信頼区間)	34 (82.9%) (70.3%、91.7%)	—	—

評価項目間での多重性を制御するため、主要評価項目及び以下の投与 12 カ月後における 4 つの副次的評価項目に対して階層的な検定の手順を適用し、上位の検定が有意となった場合にのみ、続く下位の検定を行うこととした (副次的評価項目の検定の順番は下記の記載順)。階層的な検定に含まれていない評価項目では、多重性を調整せずに有意水準を片側 5%とした検定を探索的に実施し、調整せずに P 値を示した。

・CHOP-INTEND 合計スコアが 40 以上に達した患者の割合

・CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインから 4 点以上の上昇を達成した患者の割合

・HINE-2 の評価で運動マイルストーンの反応例の割合

・長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合

^a 生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間の P 値は Z 検定、他の評価項目 (BSID-III、CHOP-INTEND、HINE-2) の P 値は正確二項検定により算出した。

^b 運動マイルストーンの改善は、「蹴る」の 2 点以上の上昇 (又は最大スコア)、又は「定頸」、「寝返り」、「座る」、「ずり這い」、「立つ」、若しくは「歩く」の 1 点以上の上昇と定義した。悪化は、「蹴る」の 2 点以上の低下 (又は最低スコア)、又は「定頸」、「寝返り」、「座る」、「ずり這い」、「立つ」、若しくは「歩く」の 1 点以上の低下と定義した。「自発的なつかみ」は定義には含めなかった。改善した運動マイルストーンの数が悪化した運動マイルストーンの数よりも多い場合、反応例として分類した。

^c 体重の支持が可能であった 7 例 (17.1%) 及び支持ありでの立位が可能であった 2 例 (4.9%) が含まれる。

薬物動態 ; 「VII. 1. (2) 3) I 型 SMA 患者を対象とした反復投与試験 (BP39056 試験)」参照

薬力学 ; 「VI. 2. (2) 3) 臨床薬理試験」参照

安全性 ; 有害事象は 41 例全例に 254 件認められ、Grade 3 以上の有害事象は 22 例 (53.7%) に認められた。重篤な有害事象は 24 例 (58.5%) に 48 件認められた。2 例以上の患者に認められた重篤な有害事象は肺炎 (13 例)、細気管支炎、呼吸不全及び筋緊張低下 (各 2 例) であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。休薬に至った有害事象は 2 例に認められた (4.9%、Grade 4 で重篤な有害事象であった肺炎による 1 日の休薬、並びに Grade 1 で非重篤な発熱による 9 日間の休薬)。両事象とも本剤との関連はないと報告された。死亡は 3 例 (7.3%) に認められたが、いずれも SMA 関連の呼吸器合併症による死亡であり、本剤との関連はないと報告された。

副作用は7例（17.1%）に12件（いずれも中国の施設の症例）認められ、2例以上の患者に認められた副作用は、斑状丘疹状皮疹、皮膚変色及び便秘（各2例）であった。

臨床検査、バイタルサイン、心電図、眼科的評価の利用可能なすべての結果からは、ベースラインと比較し、臨床的に重要な所見は認められなかった。

※本剤の承認された用法・用量（生後2カ月以上2歳未満の患者）は、「リスジプラムとして0.2mg/kgを1日1回食後に経口投与」である。

②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（BP39055試験；日本人及び外国人データ）^{3) 16)}

【Part 1】

目的：

- ・Ⅱ型及びⅢ型のSMA患者（歩行可能又は歩行不能な患者）における本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価するとともにPart 2用の用量を選択する。
- ・薬物動態/薬力学モデルを用いた薬物動態と薬力学の関連を評価する。
- ・運動機能、呼吸機能、有害事象、及び患者の報告に基づくQOLスコアに対する本剤の効果を探索的に評価する。

試験デザイン：多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験

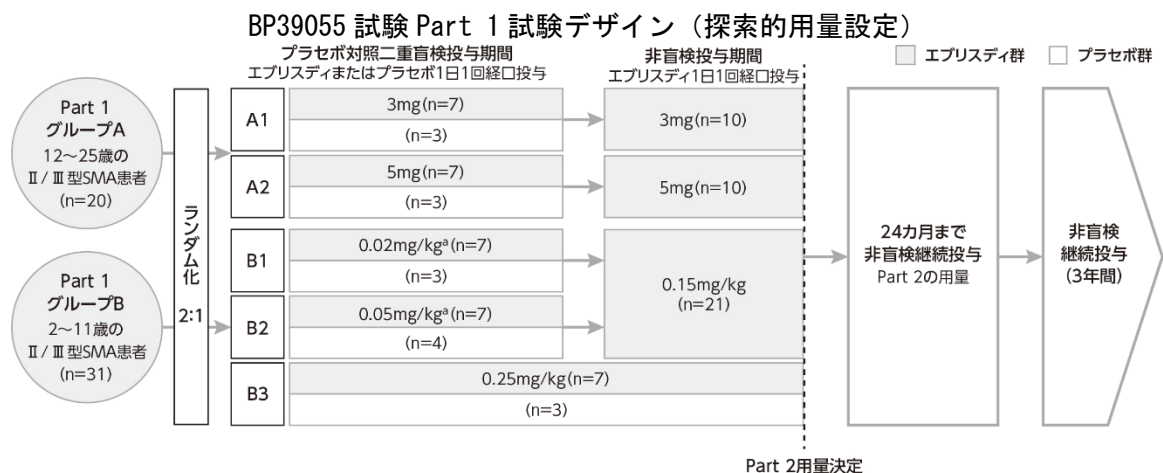
実施国；イタリア、ドイツ、フランス、ベルギー（4カ国）

対象：Ⅱ型及びⅢ型のSMA患者51例（本剤群35例、プラセボ群16例）

主な適格基準：・スクリーニング時に2～25歳の男女。

- ・以下の条件を含めて、5qに変異がある常染色体劣性のSMAと確定診断されている。
 - *SMN1* 遺伝子について、ホモ接合性の欠失が存在するか、機能喪失が予想されるヘテロ接合体であることが遺伝学的に確認されている。
 - Ⅱ型又はⅢ型SMAに起因する臨床症状が認められる。
- ・歩行可能又は歩行不能な患者。

方法：計51例の患者が登録された（グループA：12～25歳の年齢群の2コホート及びグループB：2～11歳の年齢群の3コホート）。被験者は2：1の比で本剤とプラセボの投与にランダムに割り付けられ、グループBでは0.02、0.05及び0.25mg/kg、グループAでは3及び5mgを開始用量として1日1回経口投与した。各コホートが最低12週間の二重盲検下での投与期間を完了した後、コホートの盲検を解除し、プラセボ群の患者は各コホートで評価した用量での本剤投与に切り替えた。



^a コホート B1 の開始用量（0.02mg/kg）は予測よりも低い曝露量であったため、用量を0.05mg/kgに増量した。さらに薬物動態を評価し、コホート B1 と B2 の用量を0.15mg/kgに増量した。

評価項目：

有効性；運動機能（MFM32、HFMSE 及び RULM）、呼吸機能（FVC、FEV₁、PCF）など

薬物動態及び薬力学；薬物動態及び薬力学（SMN2mRNA 及び SMN タンパク）の結果は、試験ごとの報告書ではなく、包括的な報告書として報告することとした。（「VII. 1.（2）4）II型及びIII型 SMA 患者を対象とした反復投与試験（BP39055 試験）」及び「VI. 2.（2）3）臨床薬理試験」参照）

安全性；有害事象（重篤な有害事象を含む）、臨床検査、心電図、バイタルサイン、眼科的評価、神経学的検査、身体検査、タナー分類、自殺念慮、自殺行動及び自殺企図（C-SSRS による評価）、並びに栄養に関する安全性評価

解析方法：探索的な有効性の解析（疾患関連有害事象を除く）は、ベースラインの値（用量にかかわらず、初回投与前の最後の測定値）とともに、主に本剤の全投与期間のデータに基づき実施することとし、有効性データは、年齢グループ（2～11 歳及び 12～25 歳）及び時点ごとに記述的に要約した。安全性の解析は、データカットオフ日までの利用可能なすべての安全性データを要約した。

試験結果：[データカットオフ日：2020 年 1 月 15 日]

患者背景；SMA 患者 51 例（II型 37 例 [72.5%]、III型 14 例 [27.5%]）が登録され、女性 27 例（52.9%）、男性 24 例（47.1%）であった。白人が 46 例（90.2%）で、人種不明が 4 例、アジア人は 1 例（日本人は含まず）であった。スクリーニング時の年齢の中央値は 7.0 歳（範囲：2～24）であり、20 例（39.2%）は 12 歳以上であった。II型 SMA 患者の割合は、2 つの年齢グループ（2～11 歳と 12～25 歳）で同程度であり、大部分の患者（86.3%）は歩行不能であった。スクリーニング時に 29 例（56.9%）が側弯症を有し、内 6 例（11.8%）の側弯症は高度（40 度超）であった。

有効性；2 つの異なる尺度である MFM32 及び RULM により投与 12 及び 24 カ月後の運動機能を評価した。投与 12 及び 24 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）はそれぞれ 2.66（3.70）及び 2.74（4.88）であった。ベースラインからの変化が 3 点以上及び 0 点以上であった患者の割合は両時点ともにそれぞれ 58.1%及び 81.4%であった。

投与 12 及び 24 カ月後の RULM 合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は 1.72（2.89）及び 2.48（3.38）であった。ベースラインからの変化が 2 点以上であった患者の割合は投与 12 カ月後では 50.0%及び投与 24 カ月後では 58.0%であり、0 点以上であった患者の割合は投与 12 カ月後では 84.0%及び投与 24 カ月後では 82.0%であった。

投与 24 カ月後の HFMSE 合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は 0.60（4.34）であった。投与 12 及び 24 カ月後における FVC の投与 12 及び 24 カ月後における FVC の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの平均変化量（標準偏差）はそれぞれ -0.26%（11.02%）及び -2.40%（11.48%）であった。

薬物動態；「VII. 1.（2）4）II型及びIII型 SMA 患者を対象とした反復投与試験（BP39055 試験）」参照

薬力学；「VI. 2.（2）3）臨床薬理試験」参照

安全性；本剤の総投与期間中に 51 例中 49 例（96.1%）に 737 件の有害事象が認められた。15%以上の患者に認められた有害事象は発熱（54.9%）、咳嗽（35.3%）、嘔吐（33.3%）、上気道感染（31.4%）、上咽頭炎（23.5%）、口腔咽頭痛（21.6%）、胃腸炎及び頭痛（各 17.6%）、インフルエンザ、咽頭炎及び上気道の炎症（各 15.7%）であった。重篤な有害事象は 15 例（29.4%）に 23 件認められ、2 例以上に認められたものは肺炎が 3 例、大腿骨骨折が 2 例であった。用量の変更/休薬に至った有害事象は 7 例に 11 件認められたが、これらの事象はすべて回復し、投与再開後の再発は認められなかった。

本試験において死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は12例(23.5%)に22件(発疹3例、過角化、紅斑、手掌紅斑、皮膚剥脱、悪心、下痢、口腔粘膜紅斑、腹痛、頭痛、浮動性めまい、肝酵素上昇、体重増加、肉芽腫、胃腸炎、頻脈、無月経、食欲減退各1例)認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

臨床検査、バイタルサイン、心電図及び眼科的評価の利用可能なすべての結果からは、ベースラインと比較し、臨床的に重要な所見は認められなかった。

※本剤の承認された用法・用量(2歳以上の患者)は、「リスジプラムとして体重20kg未満では0.25mg/kgを、体重20kg以上では5mgを1日1回食後に経口投与」である。

【Part 2】

目的：

主要目的；Ⅱ型及び歩行不能なⅢ型のSMA患者におけるプラセボと比較した運動機能に対する本剤の投与12カ月後のMF32合計スコアのベースラインからの変化量に基づく有効性を評価する。

副次的目的；薬物動態/薬力学モデルを用いた薬物動態と薬力学の関連、運動機能、呼吸機能、疾患関連有害事象、健康状態、自立度に対する有効性、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験

実施国；日本、フランス、イタリア、スペイン、ベルギー、カナダ、ポーランド、中国、米国、ブラジル、クロアチア、ロシア、セルビア、トルコ(14カ国)

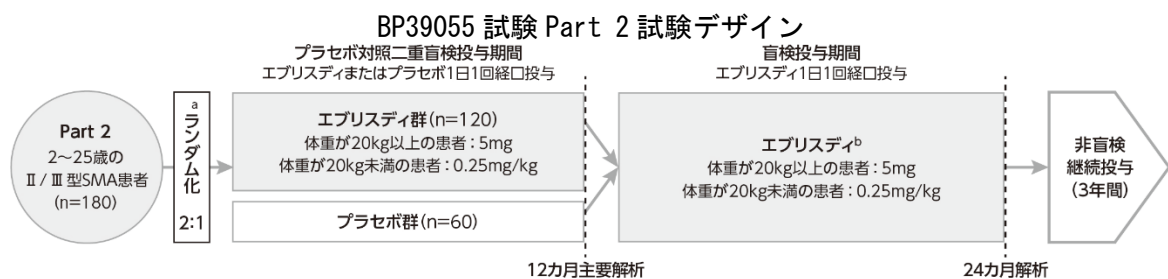
対象：Ⅱ型及び歩行不能なⅢ型のSMA患者180例(本剤群120例、プラセボ群60例)

主な適格基準：・スクリーニング時に2～25歳の男女。

- ・以下の条件を含めて、5qに変異がある常染色体劣性のSMAと確定診断されている。
 - SMN1遺伝子について、ホモ接合性の欠失が存在するか、機能喪失が予想されるヘテロ接合体であることが遺伝学的に確認されている。
 - Ⅱ型又はⅢ型SMAに起因する臨床症状が認められる。
- ・Ⅱ型及び歩行不能^{*}なⅢ型患者。

※歩行不能とは、支持なしでは(装具、補助器具[杖、松葉杖、キャリパー等]又は他者の介助/手持ち式補助具を利用せずには)10m以上歩行することができない場合と定義した。

方法：計180例の患者が登録された。本剤群120例とプラセボ群60例にランダムに割り付けられた。本剤群では体重20kg以上の患者には本剤5mg、体重20kg未満の患者には本剤0.25mg/kgを1日1回経口投与した。プラセボ群も同様に1日1回経口投与した。12カ月間以上の二重盲検下での投与期間を完了した後、プラセボ群の患者は盲検下で本剤投与に切り替えた。



a 割付因子：ランダム化時の年齢(2～5歳、6～11歳、12～17歳、18～25歳)

b 最終被験者が12カ月時点の評価を完了した後に主要解析のために盲検解除されたが、被験者及び治験責任(分担)医師は最終被験者が24カ月時点の評価を完了するまで最初の投与群の割り付けについて盲検下が維持された。実施医療機関で被験者に直接接する全担当者(治験薬を取り扱う薬剤師は除く)もこの時点まで盲検下が維持された。

評価項目：

主要評価項目；投与 12 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量

副次的評価項目；・投与 12 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインから 3 点以上の改善が認められた患者の割合

・投与 12 カ月後における RULM 合計スコアのベースラインからの変化量

その他の評価項目；運動機能（HFMSE）、呼吸機能、疾患関連有害事象、CGI-C、SMAIS

薬物動態及び薬力学；薬物動態及び薬力学（SMN2mRNA 及び SMN タンパク）の結果は、試験ごとの報告書ではなく、包括的な報告書として報告することとした。

「(VII. 1. (2) 4) II型及びIII型 SMA 患者を対象とした反復投与試験 (BP39055 試験)」及び「VI. 2. (2) 3) 臨床薬理試験」参照

安全性；有害事象（重篤な有害事象を含む）、臨床検査、心電図、バイタルサイン、眼科的評価、神経学的検査、身体検査、タナー分類、自殺念慮、自殺行動及び自殺企図（C-SSRS による評価）、並びに栄養に関する安全性評価

解析方法：有効性のすべての解析は ITT 集団で行い、安全性のすべての解析は安全性解析集団で行った。有効性の主要評価項目は、投与 12 カ月後の MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量とし、MMRM により解析した。有効性の主な副次的評価項目は投与 12 カ月後の RULM 合計スコア、HFMSE 合計スコア、FVC 及び SMAIS のベースラインからの変化量とし、同様の MMRM により解析した。MFM32 合計スコアが 3 点以上改善した患者の割合及び CGI-C スコアが変化しなかった又は改善した患者の割合をロジスティック回帰モデルを用いて解析した。検定の多重性を制御するため、ゲートキーピング法を主要評価項目及び 6 つの有効性の副次的評価項目（MFM32 合計スコアにベースラインから 3 点以上の改善が認められた患者の割合、RULM 合計スコアのベースラインからの変化量、HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量、FVC の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量、SMAIS 合計スコアのベースラインからの変化量、CGI-C スコアが変化しなかった又は改善した患者の割合）に適用した。調整前と調整後の P 値を結果に示した。各評価時点の要約統計量も示した。安全性のすべての結果は、記述的に要約するか、一覧表として示した。

試験結果：[データカットオフ日：2019 年 9 月 6 日]

患者内訳；日本を含む 14 カ国から 180 例が登録され、本剤群又はプラセボ群にそれぞれ 120 例、60 例をランダムに割り付けられた。二重盲検投与期間を完了した患者は、本剤群で 117 例（97.5%）、プラセボ群で 59 例（98.3%）であった。180 例全例が ITT 集団及び安全性解析集団に含まれた。

患者背景；2～25 歳の II 型及び歩行不能な III 型の SMA 患者 180 例（II 型 128 例 [71.1%]、III 型 52 例 [28.9%]）が登録され、女性 91 例（50.6%）、男性 89 例（49.4%）であった。白人（121 例、67.2%）が多く、次にアジア人（35 例、19.4%、内日本人は 15 例、8.3%）が多かった。SMN2 遺伝子のコピー数は 2 コピーが 4 例、3 コピーが 157 例、4 コピーが 18 例、不明が 1 例であった。スクリーニング時の年齢の中央値は 9.0 歳（範囲：2～25）であり、68 例（37.8%）は 12 歳以上であった。スクリーニング時に 120 例（66.7%）が側弯症を有し、内 57 例（31.7%）の側弯症は高度（40 度超）であった。

主要評価項目；投与 12 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均（標準偏差）は、本剤群 1.36 (0.38)、プラセボ群 -0.19 (0.52) と、プラセボ群に対するエブリスディ群の優越性が検証された（群間差：1.55、

調整前の P 値=0.0156、調整後の P 値=0.0156、MMRM 解析)。

副次的評価項目；投与 12 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインから 3 点以上の改善が認められた患者の割合は、本剤群 44/115 例 (38.3%)、プラセボ群 14/59 例 (23.7%) であり、統計学的に有意な差が認められた (オッズ比 [95% 信頼区間]: 2.35 [1.01~5.44]、調整前の P 値=0.0469、調整後の P 値=0.0469、ロジスティック回帰モデル)。

投与 12 カ月後における RULM 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均 (標準偏差) は、本剤群 1.61 (0.31)、プラセボ群 0.02 (0.43) であり、統計学的に有意な差が認められた (群間差: 1.59、調整前の P 値=0.0028、調整後の P 値=0.0469、MMRM 解析)。

投与 12 カ月後における有効性の主要評価項目及び主な副次的評価項目の結果の要約
(BP39055 試験の Part 2)

評価項目 投与 12 カ月後	本剤群 (120 例)	プラセボ群 (60 例)
主要評価項目		
MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均 (標準偏差) ^a	ベースラインの例数: 115 例 1.36 (0.38) 95%信頼区間: 0.61~2.11	ベースラインの例数: 59 例 -0.19 (0.52) 95%信頼区間: -1.22~0.84
群間差の推定値 (標準偏差)	1.55 (0.64)、95%信頼区間: 0.30~2.81 調整前 P 値: 0.0156、調整後 P 値: 0.0156	
副次的評価項目		
MFM32 合計スコアがベースラインから改善した患者 (3 点以上) の割合 ^b	44/115 例 (38.3%) 95%信頼区間: 28.94%~47.58%	14/59 例 (23.7%) 95%信頼区間: 12.03%~35.43%
オッズ比 (本剤群/プラセボ群)	2.35、95%信頼区間: 1.01~5.44 調整前 P 値: 0.0469、調整後 P 値: 0.0469	
RULM 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均 (標準偏差) ^a	ベースラインの例数: 119 例 1.61 (0.31) 95%信頼区間: 1.00~2.22	ベースラインの例数: 58 例 0.02 (0.43) 95%信頼区間: -0.83~0.87
群間差の推定値 (標準偏差)	1.59 (0.52)、95%信頼区間: 0.55~2.62 調整前 P 値: 0.0028、調整後 P 値: 0.0469	

ベースラインの値は、本剤又はプラセボの初回投与前の最後の測定値とした。

検定の多重性の調整のため、階層的手順により P 値の調整を行った。有意水準は両側 0.05 とした。

^a スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均及び群間差は、mixed model repeated measures (MMRM) により求めた。MMRM のモデルは「スコアのベースラインからの変化量=ベースラインのスコア+投与群+時点+年齢グループ+投与群と時点の交互作用+ベースラインのスコアと時点の交互作用」とした。

^b オッズ比 (信頼区間) はロジスティック回帰モデルにより求めた。ロジスティック回帰モデルの説明変数にはベースラインのスコア、投与群、年齢グループを含めた。早期脱落例及び欠測例は無反応例として取り扱った。

その他の評価項目：

投与 12 カ月後における HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均 (標準偏差) は、本剤群 0.95 (0.33)、プラセボ群 0.37 (0.46) であり、群間差の推定値 (標準偏差) は 0.58 (0.56) であった。

呼吸機能では投与 12 カ月後における FVC の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量は、本剤群-5.16%、プラセボ群-3.11%であり、群間差は-2.05%であった。

投与 12 カ月後における介護者及び患者が評価した SMAIS のベースラインからの変化量の調整済み平均 (標準偏差) は、本剤群で 1.65 (0.50) 及び 1.04 (0.65)、プラセボ群で-0.91 (0.67) 及び-0.40 (0.86) であり、群間差の推定値 (標準偏差) は 2.55 (0.82) 及び 1.45 (1.06) であった。

投与 12 カ月後における CGI-C による評価でベースラインからの全般的な健康状態が改善した患者の割合は、本剤群では 57/120 例 (47.5%)、プラセボ群では 24/60

例 (40.0%) であった。

薬物動態 ; 「VII. 1. (2) 4) II型及びIII型 SMA 患者を対象とした反復投与試験 (BP39055 試験)」参照

薬力学 ; 「VI. 2. (2) 3) 臨床薬理試験」参照

安全性 ; 二重盲検投与期間

本剤が 120 例 (本剤群)、プラセボが 60 例 (プラセボ群) に投与され、安全性の解析に含まれた。有害事象の発現率は本剤群で 92.5% (111 例、789 件)、プラセボ群で 91.7% (55 例、354 件) であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は、本剤群で 17.5% (21 例)、プラセボ群で 13.3% (8 例) で、いずれかの群で 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」(本剤群 14 例、プラセボ群 4 例) であり、いずれかの群で 2%以上の患者に認められた Grade 3 以上の有害事象は肺炎であった (本剤群 7 例、プラセボ群 0 例)。重篤な有害事象の発現率は、本剤群で 20.0% (24 例)、プラセボ群で 18.3% (11 例) であった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。休薬に至った有害事象の発現率は、本剤群で 6.7% (8 例、10 件)、プラセボ群で 3.3% (2 例、3 件) であった。

副作用の発現率は本剤群で 13.3% (16 例)、プラセボ群で 10.0% (6 例) で、主な副作用は、上気道感染、頭痛、悪心、口腔内潰瘍形成 (各 2 例) であった。重篤な副作用はいずれの群にも認められなかった。

実薬投与期間

179 例に本剤が投与され、安全性の解析に含まれた。

有害事象は 158 例 (88.3%) に 1,296 件認められ、Grade 3 以上の有害事象は 33 例 (18.4%)、2 例以上の患者に認められた Grade 3 以上の有害事象は肺炎 (10 例)、胃腸炎、失神寸前の状態、上気道感染 (各 2 例) であった。

重篤な有害事象は 37 例 (20.7%) に認められ、2 例以上に認められたものは肺炎 (13 例)、発熱 (3 例)、菌血症、胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、ウイルス性上気道感染、胃炎 (各 2 例) であった。重篤な副作用は認められなかった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。休薬に至った有害事象は 13 例 (7.3%) に認められたものの、いずれも本剤との関連性は否定された。

副作用は 21 例 (11.7%) に 28 件認められ、主なものは悪心、下痢 (各 3 例)、口腔内潰瘍形成、上気道感染 (各 2 例) であった。

臨床検査、バイタルサイン、心電図及び眼科的評価等の結果からは、ベースラインと比較し、臨床的に重要な所見は認められなかった。

※本剤の承認された用法・用量 (2 歳以上の患者) は、「リスジブラムとして体重 20kg 未満では 0.25mg/kg を、体重 20kg 以上では 5mg を 1 日 1 回食後に経口投与」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

海外第 I 相多施設共同非盲検試験 (BP40995 試験 ; 外国人データ)¹⁷⁾

目的 :

主要目的 ; 軽度又は中等度の肝機能障害患者における本剤単回経口投与時の薬物動態への影響を、正常な肝機能を有する健康被験者と比較し評価する。

副次的目的 ; 軽度又は中等度の肝機能障害患者における本剤単回経口投与時の安全性及び忍容性への影響を、正常な肝機能を有する健康被験者と比較し評価する。

試験デザイン : 2 パート、非盲検、非ランダム化、並行群間、多施設共同試験

実施国 ; 米国

対象 ; 26 例 (肝機能障害を有する被験者 16 例 [Child-Pugh 分類で軽度 8 例、中等度 8

例]、正常な肝機能を有する被験者 10 例)

主な適格基準：・年齢 18～70 歳

- ・BMI 18.0～36.0kg/m²、体重 50kg 以上の男性又は女性
- ・女性被験者は妊娠及び授乳をしておらず、妊娠する可能性のない女性

方 法：【Part 1】

軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A [5～6 点]) を有する被験者 8 例及び正常な肝機能を有する被験者 8 例に、リスジプラム 5mg を含有する経口液剤を一晩 (8 時間以上) 絶食後 Day 1 に単回経口投与した。

【Part 2】

中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B [7～9 点]) を有する被験者 8 例にリスジプラム 5mg を含有する経口液剤を一晩 (8 時間以上) 絶食後 Day 1 に単回経口投与した。

Part 1 における正常な肝機能を有する被験者 6 例が Part 2 の中等度の肝機能障害を有する患者と人口統計学的特性の対応がとれたため、Part 2 では、あらたに正常な肝機能を有する被験者 2 例に同様に単回経口投与することとした。

評価項目：薬物動態、安全性

解析方法：1) 薬物動態

リスジプラムと主代謝物の血漿中濃度と薬物動態パラメータを一覧表で示すとともに、パートや肝機能ごとに要約した。

主要な薬物動態パラメータは、リスジプラム及び主代謝物の AUC_{inf} 及び C_{max} とし、AUC_{inf} 及び C_{max} に対する肝機能障害の影響は、肝機能障害の程度 (軽度、中等度、障害なし) を要因に含めた分散分析により解析した。正常な肝機能を有する被験者に対する肝機能障害を有する被験者のリスジプラムの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均の比とその 90%信頼区間を算出した。またすべての被験者の血漿中濃度を線形及び片対数目盛で図示することとした。

2) 安全性

有害事象は、パート、肝機能、重症度、治験薬との因果関係、重篤度別に要約した。臨床検査、バイタルサイン及び心電図のデータは、ベースラインからの変化量とともに、パート、肝機能、時点別に要約し、基準範囲外のデータにフラグを付けた一覧表を作成した。

試験結果：

患者背景；【Part 1】

軽度の肝機能障害を有する被験者 8 例及び対応する正常な肝機能を有する被験者 8 例における平均年齢は 62 歳及び 60 歳、男性はともに 4 例 (50.0%)、平均体重は 86.6kg 及び 81.7kg、BMI 平均値は 31.1kg/m² 及び 29.1kg/m² であった。

【Part 2】

中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例及び対応する正常な肝機能を有する被験者 8 例における平均年齢はともに 57 歳、男性はともに 4 例 (50.0%)、平均体重は 82.4kg 及び 82.0kg、BMI 平均値は 29.2kg/m² 及び 29.4kg/m² であった。

薬物動態；「VII. 10. 特定の背景を有する患者」参照

安全性；【Part 1】

死亡、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。軽度な肝機能障害を有する被験者 8 例では、5 例 (62.5%) に 7 件の有害事象が認められ、この内、副作用は 4 例 (50%) に 5 件認められたが、いずれの有害事象も試験終了時までには回復した。

【Part 2】

中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例では、1 例 (12.5%) に 1 件、重篤な上部消化管出血が認められたが、重症度は軽度で、治験薬との関連はなしと判断され、試験終了時までには回復した。正常な肝機能を有する被験者 10 例では有害事象は認められなかった。

その他、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査で臨床的に懸念のある所見

は認められなかった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査

本剤の使用患者の背景情報を把握し、使用実態下における安全性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する。

承認条件は、「I. 5. (1) 承認条件」を参照。

(7) その他

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンチセンスオリゴヌクレオチド

一般名：ヌシネルセンナトリウム

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

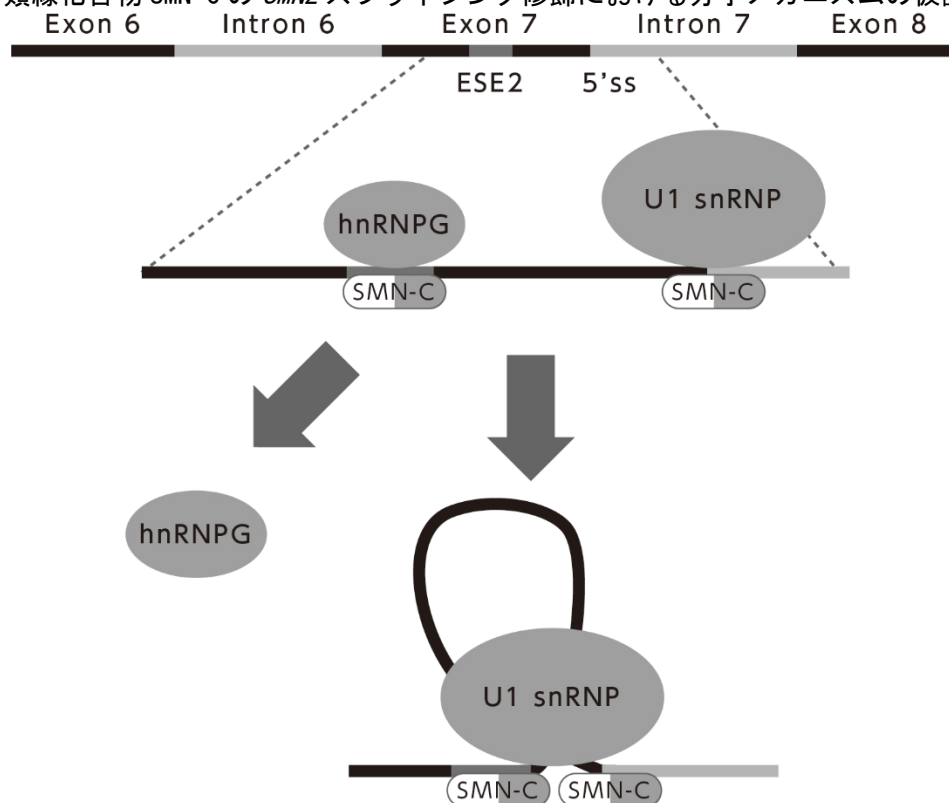
(1) 作用部位・作用機序

1) 作用機序

リスジプラムは *SMN2* mRNA の選択的スプライシングを特異的に修飾して機能性 SMN タンパクの産生量を増加させると考えられる¹⁸⁾。

リスジプラムが *SMN2* スプライシングを修飾する分子メカニズムは、リスジプラムの類縁化合物を用いた解析から、その作用機序に関する仮説が下図のように提唱されている¹⁹⁾。リスジプラムは、*SMN2* pre-mRNA のエクソン 7 に存在し mRNA へのエクソン 7 組込みを制御する配列の 1 種である ESE2 (exonic splicing enhancer 2)、並びにエクソン 7-イントロン 7 領域の 5' ss (splice site) 及び U1 snRNA (U1 small nuclear RNA) により構成される RNA ヘリックス構造の異なる 2 領域に結合すると考えられる。これらの結合を介して *SMN2* pre-mRNA 上に集積したリボ核タンパク複合体を安定化させることで *SMN2* mRNA へのエクソン 7 の組込みを促進するものと予想される。

類縁化合物 SMN-C の *SMN2* スプライシング修飾における分子メカニズムの仮説



リスジプラムの類縁化合物 SMN-C は ESE2 及び 5' ss/U1 snRNA ダイマーに結合する。SMN-C は、hnRNP G と競合的に ESE2 に結合し、SMN-C/ESE2/U1 snRNP 複合体の形成を促すことで、*SMN2* pre-mRNA スプライシングを修飾していると考えられる。

ESE2=exonic splicing enhancer 2、5' ss=splice site、snRNA=small nuclear RNA、U1 snRNP=U1 small nuclear ribonucleoprotein、hnRNP G=heterogeneous nuclear ribonucleoprotein G

(参考文献 19) Figure 7 を改変)

2) *SMN2* スプライシング修飾作用¹⁸⁾

リスジプラムは、*in vitro* において、SMA II 型患者由来線維芽細胞及び健康被験者由来全血細胞における *SMN2* pre-mRNA の選択的スプライシングを、エクソン 7 を欠いた *SMN2* Δ7 mRNA の産生からエクソン 7 を含んだ完全長 *SMN2* mRNA を産生する方向へシフトさせた。更に、リスジプラムは、SMA II 型患者由来線維芽細胞及び SMA II 型患者の iPS 細胞より誘導した運動神経細胞において SMN タンパク量を増加させた。

リスジプラムは、内因性 *Smn1* を遺伝的に欠損させ全長及びエクソン 7 欠失のヒト *SMN2* を導入することで重篤な神経筋機能の異常を呈し生存期間が生後 3 週間以下である SMA モデルマウスにおいて、脳及び筋肉の SMN タンパク量を増加させた。また、リスジプラムは、モデルマウスの神経筋接合部の脱神経及び筋萎縮を抑制するとともに運動機能の保護作用を示し、生存期間の中央値が 6 カ月を超えるまで延長させた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

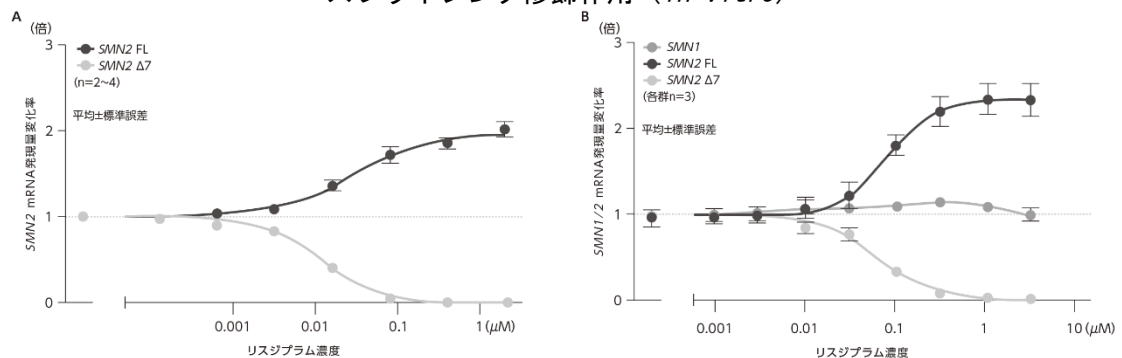
1) *in vitro* での試験

① *SMN2* mRNA スプライシング修飾作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

リスジプラムの SMA II 型患者由来線維芽細胞及び健康ヒト全血細胞における *SMN2* mRNA スプライシング修飾を評価した。SMA II 型患者由来線維芽細胞においてリスジプラムは、エクソン 7 を含んだ完全長 *SMN2* mRNA を増加させ、50%効果濃度 (EC₅₀ 値) は 29±7nmol/L であった。また、エクソン 7 を欠損した *SMN2*Δ7 mRNA を減少させ、50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) は 12±1nmol/L であった。リスジプラムによるスプライシング修飾作用は 121nmol/L 以上で飽和した。

次に、健康ヒト全血細胞においてリスジプラムは、完全長 *SMN2* mRNA を増加させ、EC₅₀ 値は 75±19nmol/L であった。また、*SMN2*Δ7 mRNA を減少させ、IC₅₀ 値は 60±8nmol/L であった。本試験における *SMN1* mRNA 発現の変動は認められなかった。

SMA II 型患者由来線維芽細胞及び健康ヒト全血細胞 *SMN2* mRNA に対するスプライシング修飾作用 (*in vitro*)



A : SMA II 型患者由来線維芽細胞、又は B : 健康ヒト全血細胞をリスジプラム存在下で 24 時間培養し、完全長 *SMN2* mRNA (FL) 及びエクソン 7 欠損 *SMN2* mRNA (Δ7) の発現量を、定量的リアルタイム PCR 法を用いて測定した。各プロットは平均±標準誤差を示し、A (n=2~4)、B (n=3) である。

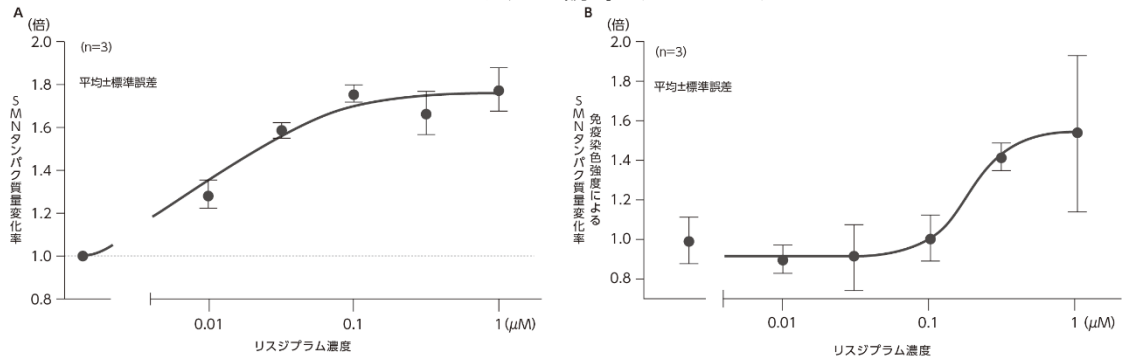
Δ7 = エクソン 7 を欠失した *SMN2* mRNA、FL = 完全長、SMN = survival of motor neuron

②SMN タンパク発現作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

II型 SMA 患者由来線維芽細胞及びII型 SMA 患者 iPS 細胞由来運動神経細胞における、リスジプラムの SMN タンパク発現作用を検討した。

II型 SMA 患者由来線維芽細胞において、リスジプラムによる SMN タンパク量の EC₅₀ 値は 12±3nmol/L であった。また、SMA II 型患者 iPS 細胞由来運動神経細胞において、リスジプラムによる SMN タンパク量の EC₅₀ 値は 182±114nmol/L であった。

SMA II 型患者由来線維芽細胞及び同患者 iPS 細胞由来運動神経細胞における
SMN タンパク産生誘導 (*in vitro*)



A: SMA II 型患者由来線維芽細胞をリスジプラム存在下で 48 時間培養後に細胞抽出液を調製し、HTRF 法により SMN タンパク量を測定した。各プロットは平均±標準誤差 (n=3) を示し、溶媒で処理した細胞における発現量と比較している。B: SMA II 型患者 iPS 細胞より誘導した運動神経細胞をリスジプラム存在下で 72 時間培養し、SMN タンパクに対する蛍光免疫染色により SMN タンパク量を測定した。各プロットは平均±標準誤差 (n=3) を示し、溶媒で処理した細胞における発現量と比較している。

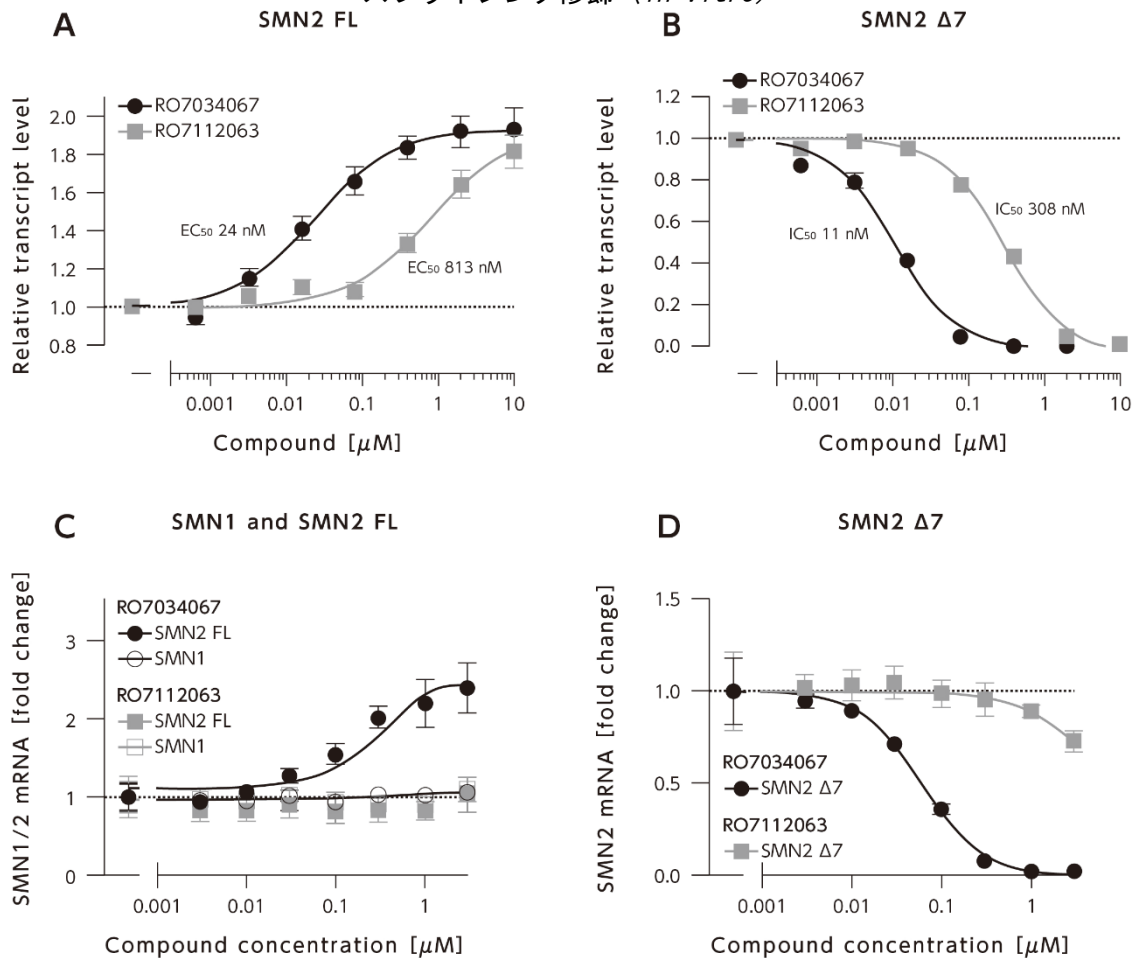
HTRF 法=均一時間分解蛍光測定法、SMN=survival of motor neuron

③ヒト主要代謝物 M1 の *SMN2* mRNA スプライシング修飾作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

ヒト主要代謝物 M1 の SMA II 型患者由来線維芽細胞における *SMN2* mRNA スプライシング修飾に対する活性を定量リアルタイム PCR により評価した。その結果、完全長 *SMN2* mRNA を増加させる時の EC₅₀ 値は 813nmol/L であり、リスジプラムの EC₅₀ 値である 24nmol/L と比較して 34 倍高かった。また、ヒト主要代謝物 M1 の *SMN2*Δ7 mRNA の産生を減少させる時の IC₅₀ 値は 308nmol/L であり、リスジプラムの IC₅₀ 値である 11nmol/L と比較して 28 倍高かった。

健康ヒト全血細胞において、リスジプラムは完全長 *SMN2* mRNA の産生を 2 倍まで増加させたが、ヒト主要代謝物 M1 の *SMN2* mRNA 及び *SMN2*Δ7 mRNA に対するスプライシング修飾に対する作用は濃度 3μmol/L まで検出されなかった。

ヒト主要代謝物 M1 の SMA II 型患者由来線維芽細胞及び健康ヒト全血細胞におけるスプライシング修飾 (*in vitro*)



A、B : SMA II 型患者由来線維芽細胞、C、D : 健康ヒト全血細胞をリスジプラム (RO7034067) 又はそのヒト主要代謝物 M1 (RO7112063) の存在下で 24 時間 (A、B) 及び 4 時間 (C、D) 培養後に、完全長 *SMN2* mRNA (FL) 及びエクソン 7 欠損 *SMN2* mRNA (Δ7) の発現を定量リアルタイム PCR で測定した。各プロットは平均±標準誤差を示し、A (n=8)、B (n=8)、C (n=3) 及び D (n=3) である。溶媒で処理した細胞における各遺伝子の発現量と比較している。

Δ7=エクソン 7 を欠失した *SMN2* mRNA、FL=完全長

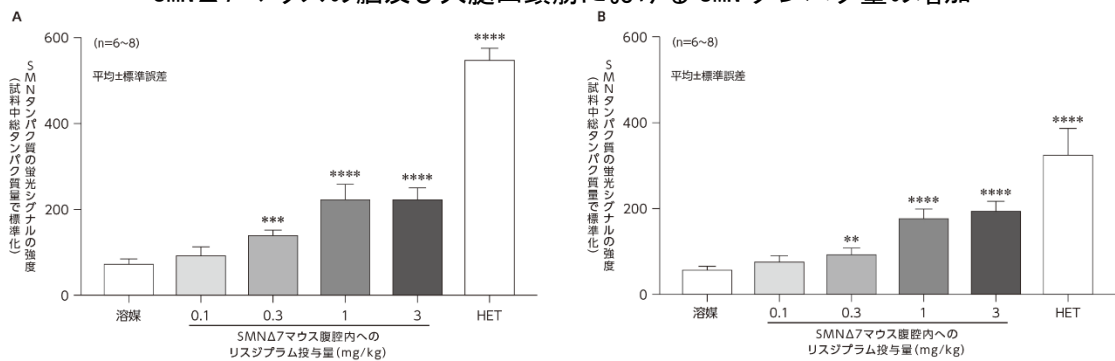
2) *in vivo* での試験

① SMN Δ7 マウスにおける SMN タンパク発現作用 (マウス) 18)

SMA モデルである SMN Δ7 マウスを用いてリスジプラムの *in vivo* における SMN タンパク発現への効果を評価した。SMN Δ7 マウスは、内因性 *Smn1* を遺伝的に欠損させた上で、ヒト全長 *SMN2* 及びエクソン 7 欠失ヒト *SMN2* を導入したマウスであり、SMA I 型に類似した重篤な神経筋変性や組織壊死を示し、成熟前生後 3 週間以内に死亡するモデルマウスである。

SMN Δ7 マウスに溶媒又はリスジプラム (0 [n=8], 0.1 [n=7], 0.3 [n=8], 1 [n=7] 又は 3mg/kg [n=6]) を生後 3 日目から 9 日目まで 1 日 1 回の頻度で腹腔内投与した。ヘテロ同腹マウス (HET, n=6) は 1 コピーのマウス *Smn1* アレルを保持するが、SMA に関連する疾患表現型を示さないため、陽性対照として試験系に組み込んだ。最終投与の 1 時間後、脳と大腿四頭筋を採取し、SMN タンパク量を測定した。その結果を以下に示した。リスジプラム投与群では統計学的に有意に SMN タンパク量が増加した (P<0.01, ANOVA 多重比較検定)。しかしながら、いずれのリスジプラム投与群においても HET の SMN タンパク量までの回復は達成されなかった。

SMN Δ7 マウスの脳及び大腿四頭筋における SMN タンパク量の増加



生後初期の SMN Δ7 マウスの腹腔内に溶媒又はリスジプラムを 1 日 1 回、7 日間 (生後 3 日目から 9 日目まで) 投与した。A: 脳、及び B: 大腿四頭筋を薬剤投与 1 時間後に採取し、各組織における SMN タンパク量を HTRF 法で測定した。測定試料中の総タンパク量で標準化した SMN タンパクの蛍光シグナル (SMN Delta F) をグラフ化し、平均±標準偏差で示した。X 軸 0 Dose (mg/kg IP) が SMN Δ7 マウス溶媒投与群を示す。

** P<0.01; *** P<0.001; **** P<0.0001 (溶媒投与 SMN Δ7 マウスに対する ANOVA 多重比較検定) IP=腹腔内、HET=*Smn1* ヘテロ接合マウス、HTRF 法=均一時間分解蛍光測定法

SMN Δ7 マウスの脳及び筋肉におけるリスジプラム濃度及び SMN タンパク量

リスジプラム用量 [mg/kg]	脳			大腿四頭筋		
	リスジプラム濃度 [µg/g]	SMN タンパク量 [HTRF ΔF]	SMN タンパク増加率 [%]	リスジプラム濃度 [µg/g]	SMN タンパク量 [HTRF ΔF]	SMN タンパク増加率 [%]
0 (溶媒)	-	73.0±10.8	-	-	56.9±9.3	-
0.1	BLQ	93.3±19.6	28	BLQ	75.3±14.9	32
0.3	BLQ	139.0±14.9	90	BLQ	93.1±16.3	64
1.0	0.021	224.0±34.3	206	0.093	177.0±23.8	210
3.0	0.050	221.0±30.9	202	0.183	193.0±24.8	240
HET	-	548.0±27.1	651	-	325.0±61.3	471

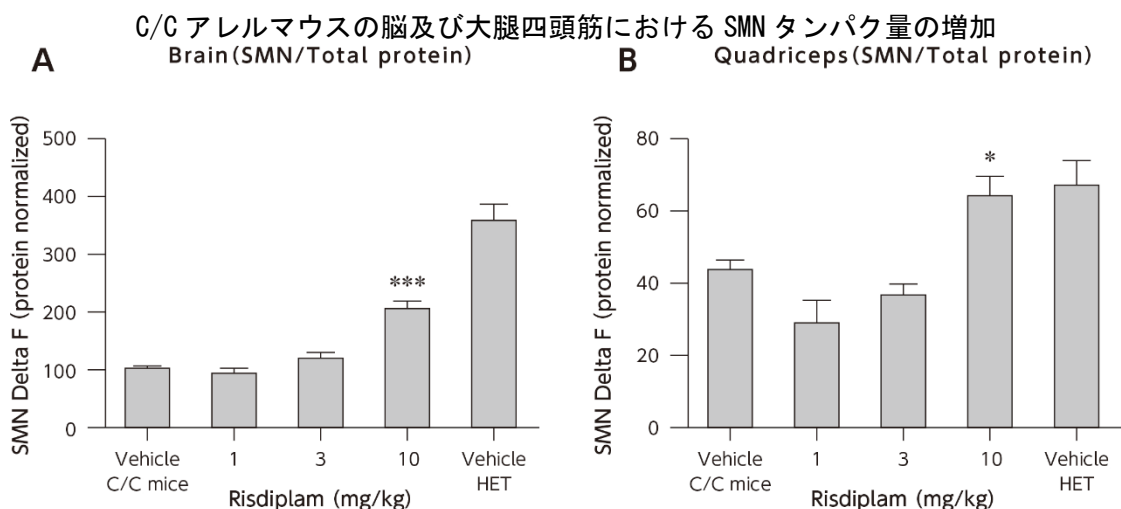
生後初期の SMN Δ7 マウスの腹腔内にリスジプラム又は溶媒を 7 日間 (生後 3~9 日目まで) 投与した。最終投与から 1 時間後に脳及び大腿四頭筋を採取し、各組織におけるリスジプラム濃度の測定を実施し、SMN タンパク量を HTRF 法で測定した。SMN タンパクの蛍光シグナル (Delta F) を、各組織サンプルの総タンパク量により標準化した。

HTRF 法による測定結果及びリスジプラム濃度は平均±標準偏差で示した。各組織における溶媒投与群と比較した SMN タンパクの増加率を示した。すべてのリスジプラム投与群の血中においてリスジプラムが検出され、各組織の定量下限は、脳は 0.02µg/g、及び大腿四頭筋は 0.04µg/g であった。

BLQ=定量下限以下、HET=マウス *Smn1* ヘテロ接合マウス、HTRF 法=均一時間分解蛍光測定法

②C/C アレルマウスにおける SMN タンパク発現作用 (マウス) 18)

C/C アレルモデルマウスの SMA 疾患表現型は SMN Δ7 と比較して穏やかであるため、マウスの生後から成熟するまで比較的長期にわたり薬力的評価を行うことができる。7 週齢 C/C マウスに溶媒又はリスジプラム (1, 3 又は 10mg/kg) を 1 日 1 回、10 日間、経口投与した。薬剤の最終投与から 1 時間後に脳及び大腿四頭筋を採取し、SMN タンパク量を測定した。その結果を以下に示した。リスジプラム最高用量 (10mg/kg) の投与群において、溶媒投与群と比較した SMN タンパク増加率は、脳で 101%、大腿四頭筋で 49%であった。



C/C マウス (7 週齢頃) にリスジプラム又は溶媒を 1 日 1 回、10 日間、経口投与した。最終投与から 1 時間後に脳 (A) 及び大腿四頭筋 (B) を採取し、HTRF 法で SMN タンパク量を測定した。測定試料中の総タンパク量で標準化した SMN タンパクの蛍光シグナル (SMN Delta F) をグラフ化し、平均±標準偏差 (n=5) で示した。

* P<0.05; *** P<0.001 (溶媒投与 C/C マウスに対する ANOVA 多重比較検定)

HET=ヘテロ接合マウス (C アレルのヘテロ接合マウスであり、マウス *Smn1* を両アレル欠損したマウス)、HTRF 法=均一時間分解蛍光測定法、C/C マウス=C アレルのホモ接合マウスであり、マウス *Smn1* を欠損したマウス。

C/C マウスの脳及び筋肉におけるリスジプラム濃度及び SMN タンパク量

リスジプラム用量 [mg/kg]	脳			大腿四頭筋		
	リスジプラム濃度 [μg/g]	SMN タンパク量 [HTRF ΔF]	SMN タンパク増加量 [%]	リスジプラム濃度 [μg/g]	SMN タンパク量 [HTRF ΔF]	SMN タンパク増加量 [%]
0 (溶媒)	-	103±12.3	0	-	43.2±7.14	0
1	0.048	92.7±23.4	-10	0.043	29.6±14.8	-34
3	0.246	121±22.1	17	0.320	36.6±7.49	15
10	0.783	207±26.6	101	0.517	64.2±12.1	49
HET	-	359±58.2	248	-	67.2±15.2	56

C/C マウス (7 週齢頃) にリスジプラム又は溶媒を 1 日 1 回 10 日間、経口投与した。最終投与から 1 時間後に脳及び大腿四頭筋を採取し、各組織におけるリスジプラム濃度の測定を実施し、SMN タンパク量を HTRF 法で測定した。SMN タンパクの蛍光シグナル (Delta F) を、各組織サンプルの総タンパク量により標準化し、平均±標準偏差 (n=5) で示した。HTRF 法による測定結果及びリスジプラム濃度は平均 (n=5) で示した。また、各組織における溶媒投与群と比較した SMN タンパクの増加率を示した。各組織の定量下限は、脳及び大腿四頭筋ともに 0.01μg/g であった。

HET=ヘテロ接合マウス (C アレルのヘテロ接合マウスであり、マウス *Smn1* を両アレル欠損したマウス)、HTRF 法=均一時間分解蛍光測定法、C/C マウス=C アレルのホモ接合マウスであり、マウス *Smn1* を欠損したマウス

③SMN Δ7 マウスにおける疾患表現型の改善 (マウス) 18)

リスジプラムを SMN Δ7 マウスに投与し、このモデルマウスで特徴的な SMA 疾患に関連

した表現型として、マウスの生存率、体重の推移、神経筋接合部位、及び神経筋機能の評価として正向反射及び二次的な組織壊死への影響を検討した。

1) 生存期間の延長

リスジプラムの SMN Δ7 マウスの生存期間に対する効果を評価するために、生後 3 日目から最終投与日の生後 220 日目まで溶媒又はリスジプラムを投与した。生後 3～23 日目まで 1 日 1 回腹腔内投与し、生後 24 日目以降は経口投与を行った。1 コピーのマウス内因性 *Smn1* を保持するヘテロ接合マウス (HET) は SMA に関連した疾患表現型を示さないため、陽性対照として試験系に組み込んだ。

SMN Δ7 マウスを用いた長期投与試験の群構成

投与群	生後 3～23 日目までの投与量 QD IP (mg/kg) ^a	生後 24～220 日目までの投与量 QD PO (mg/kg) ^b
低用量	0.1	0.3
中用量	0.3	1.0
中/高用量	1.0	3.0
高用量	3.0	10.0

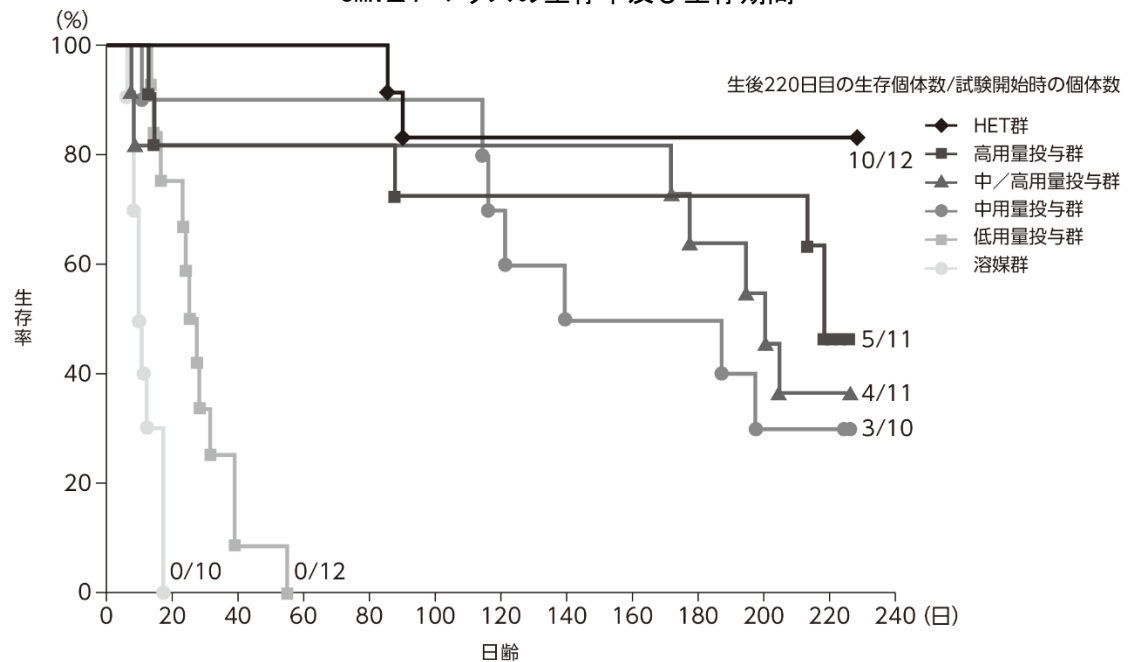
IP=腹腔内; PO=経口; QD=1 日 1 回

^a 溶媒: DMSO

^b 溶媒: 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液 (HPMC) +0.1% Tween 80

リスジプラム低用量の投与群の生存期間中央値は 26 日間、溶媒投与群の生存期間中央値は 10.5 日間であった。

SMN Δ7 マウスの生存率及び生存期間



SMN Δ7 マウスにリスジプラムを生後 3～23 日目では 1 日 1 回腹腔内投与し、以降生後 24～220 日目までは経口投与した。生後 220 日目までの各投与群の個体生存率を示す。各生存曲線の右末端にある数字は、生後 220 日目の生存個体数/試験開始時の個体数を示している。

HET=マウス *Smn1* ヘテロ接合マウス、IP=腹腔内、PO=経口、Postnatal day=生後日数

SMNΔ7 マウスの生存率及び生存期間

用量 (IP/PO) ^a [mg/kg]	N ^b	生後 60 日目 生存率 [%]	生後 220 日目 生存率 [%]	生存期間中央値 [生後日数]
溶媒	10	0	0	10.5
低用量 (0.1/0.3)	12	0	0	26.0*
中用量 (0.3/1)	10	90	30	163*
中/高用量 (1/3)	11	82	36	201*
高用量 (3/10)	11	82	45	219* ^c
HET (溶媒)	12	100	83	>220

雌雄合わせた結果を示す。本試験でリスジプラムの血中濃度は測定していない。

^a 生後 3～23 日目までは 1 日 1 回腹腔内投与、生後 24～220 日目までは経口投与

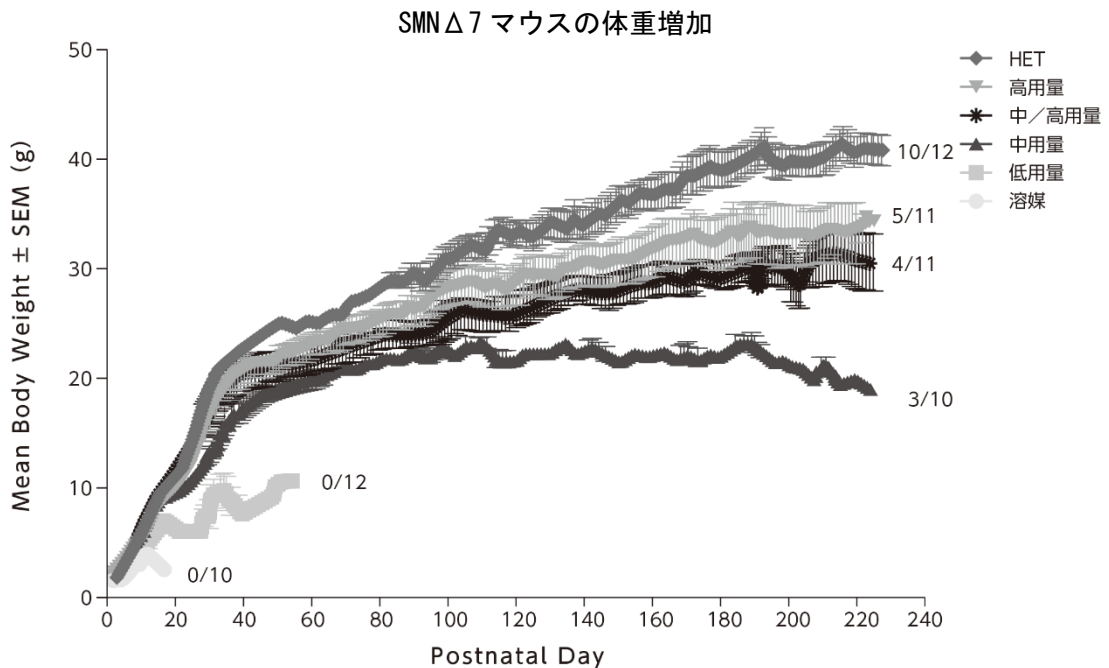
^b 投与開始時の個体数

^c 陽性対照である HET と統計学的有意差なし (P>0.05、ログランク検定)

* P<0.05、SMNΔ7 マウスの溶媒投与群とのログランク検定

2) 体重の増加

リスジプラム中用量、中/高用量、及び高用量の投与群では、溶媒投与群と比較して、統計学的に有意に体重が増加した (ランクに基づく ANOVA 検定)。生後 140 日目においてリスジプラムの中用量、中/高用量、高用量の投与群の体重は、HET の体重と比較してそれぞれ 67%、82%及び 91%まで回復した。低用量の投与群は 60 日目までに死亡した。



SMNΔ7 マウスにリスジプラムを生後 3～23 日目まで 1 日 1 回腹腔内投与し、以降、生後 24～220 日目まで経口投与した。各投与群の個体体重を生後 220 日目まで測定し、平均±標準誤差で示した。各体重曲線の右末端の数字は、生後 220 日目における生存個体数/試験開始時の個体数を示している。

HET=マウス *Smn1* ヘテロ接合マウス、Postnatal day=生後日数

SMN Δ7 マウスの体重増加

用量 (IP/PO) ^a [mg/kg]	N ^b	最大体重の中央値 [g]			最大体重日数の中央値 [生後日数]			平均 AUC _{PND3-220} [g · day] ^c		
		All	M	F	All	M	F	All	M	F
溶媒	10	2.95	3.87	2.44	9.00	10.0	7.00	20.6	27.1	10.9
低用量 (0.1/0.3)	12	6.64	6.17	7.89	17.5	16.0	19.00	139	111	179
中用量 (0.3/1)	10	25.0*	27.6* ^d	22.7*	108* ^d	107* ^d	132* ^d	2917*	3073* ^d	2760*
中/高用量 (1/3)	11	31.0*	33.3* ^d	27.5*	190* ^d	198* ^d	177* ^d	3848*	4262* ^d	3504*
高用量 (3/10)	11	33.4*	36.4* ^d	25.0*	189* ^d	191* ^d	189* ^d	4205* ^d	5160* ^d	3059*
溶媒 (HET)	12	41.1*	38.0*	43.2*	193*	205*	192*	5687*	4828*	6547*

^a 生後 3～23 日目は 1 日 1 回腹腔内投与、生後 24～220 日目は経口投与

^b 投与開始時の個体数

^c 各個体の AUC_{PND3-220} を計算した後、投与群内の平均を算出した。

^d 陽性対照である HET と統計学的有意差なし (P>0.05、ANOVA 多重比較検定)

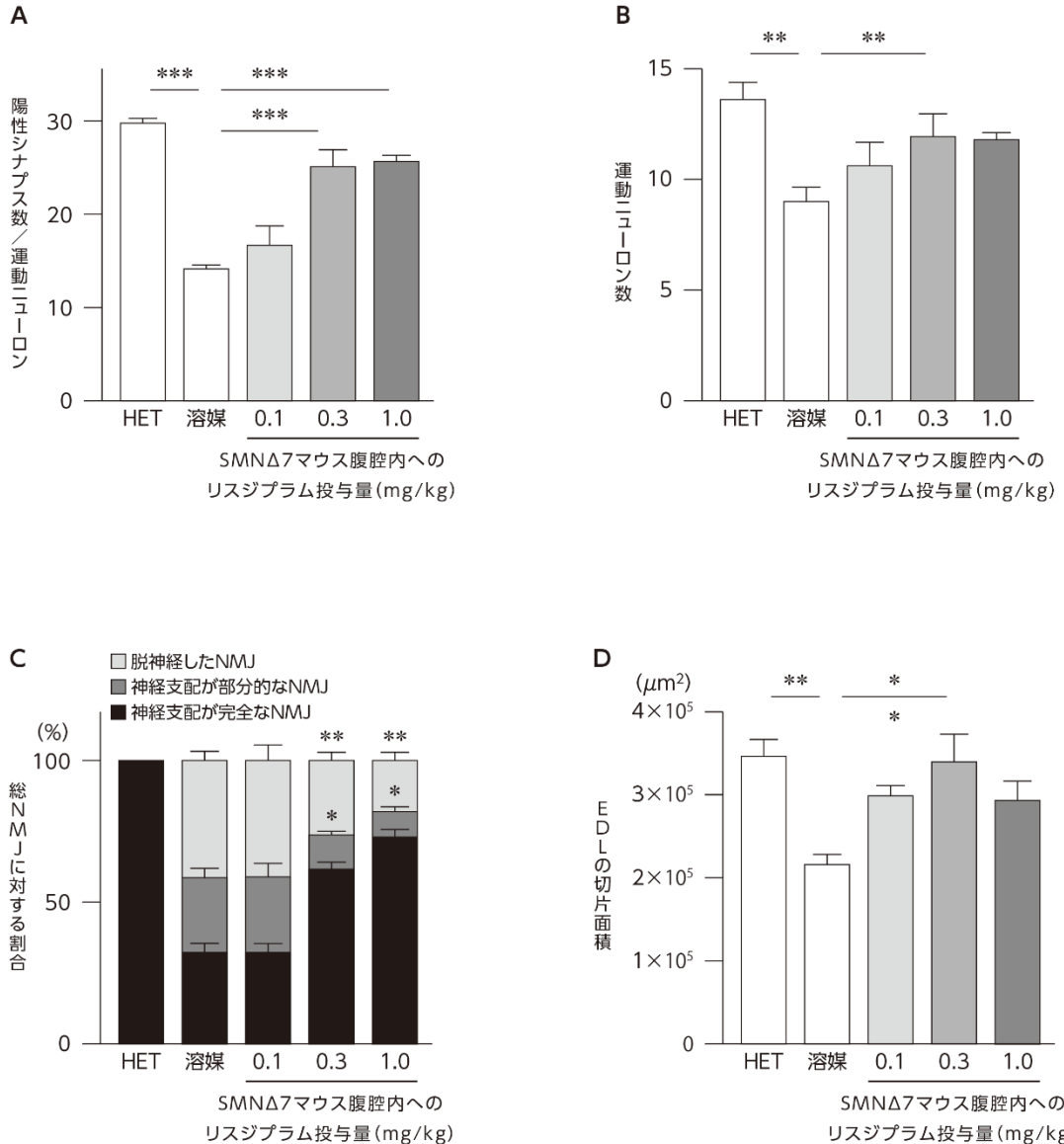
* P<0.05、SMN Δ7 マウス溶媒投与群との ANOVA 多重比較検定

AUC_{PND3-220}=生後 3 日目から生後 220 日目までの体重-時間曲線下面積、F=雌マウス、HET=マウス *Smn1* ヘテロ接合マウス、IP=腹腔内、M=雄マウス、PND=Postnatal day (生後日数)、PO=経口

3) 神経筋接合の回復

SMN Δ7 マウスでは、ヘテロ接合体の同腹児と比べて、第 3 腰髄から第 5 腰髄 (L3～5) の運動ニューロンにおける vGlut1 陽性シナプス数の有意な低下、第 4 腰髄の運動ニューロンの消失、最長筋における神経筋接合部 (NMJ) の脱神経、及び長趾伸筋 (EDL) の筋萎縮が認められる。そこで、SMN Δ7 マウスに溶媒又はリスジプラム (0.1、0.3 又は 1mg/kg) を生後 3 日目から生後 14 日目まで 1 日 1 回腹腔内投与しリスジプラムの効果を評価した。生後 14 日目の最終投与 1 時間後に脊髄及び筋肉組織を採取し、それらの組織学的解析を行った。その結果、リスジプラム投与群では、SMN Δ7 マウス溶媒投与群と比べて vGlut1 陽性シナプス数、運動ニューロン数、神経支配が完全な NMJ の割合、及び EDL の線維サイズに有意な増加が認められた。

SMN Δ 7 マウスの神経筋接合の回復（短期試験）



SMN Δ 7 マウスにリスジプラムを生後 3 日目から生後 14 日目まで 1 日 1 回 IP 投与 (0.1、0.3 又は 1mg/kg) した。

生後 14 日目に脊髄及び筋肉組織を採取し、それらの免疫組織化学的解析により NMJ 及び筋萎縮を評価した。A : L3~5 運動ニューロンにおける vGlut1 陽性シナプス数、B : 腹側脊髄 L4 における運動ニューロン数、C : 最長筋における機能的な NMJ、D : EDL の切片面積

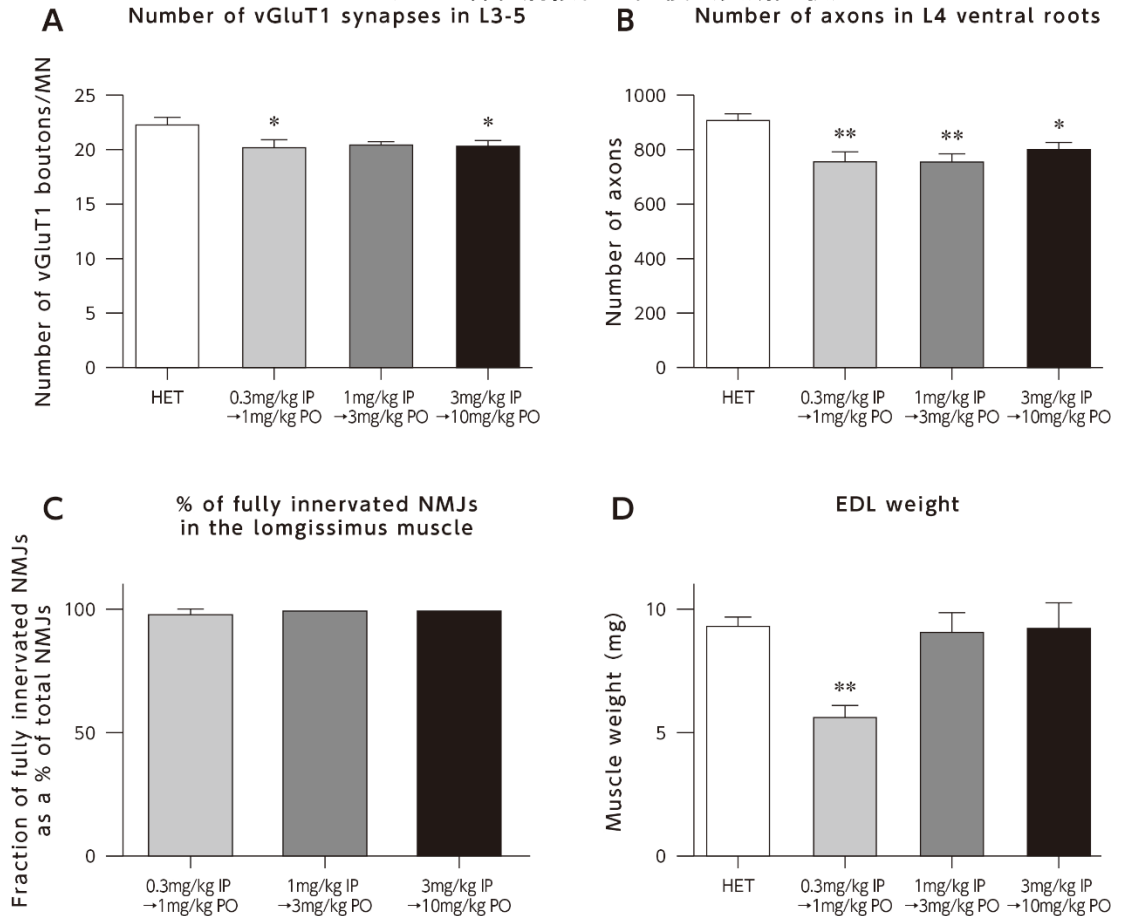
各データは平均 \pm 標準誤差 (n=4~10) を示す。

* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001 (SMN Δ 7 溶媒投与群に対する一元配置 ANOVA 検定及びダネット多重比較検定)

EDL=長趾伸筋、HET=マウス *Smn1* ヘテロ接合マウス、IP=腹腔内、L3~5=第 3~5 腰髄、L4=第 4 腰髄、NMJ=神経筋接合部、Veh=溶媒、vGlut1=vesicular glutamate transporter 1

リスジプラム投与を生後 3 日目から生後 220 日目まで延長した長期試験の結果を以下に示した。リスジプラムを投与しない SMN Δ 7 マウスは生後 14 日目において最長筋の NMJ の脱神経が観察されるが、リスジプラムを投与したすべての群では神経と完全に接合した NMJ が認められた。また、中/高用量及び高用量の投与群において EDL の重量は HET と違いがないまでに回復したが、中用量投与群の EDL 重量は有意に低かった。

SMN Δ 7 マウスの神経筋接合の回復（長期試験）



SMN Δ 7 マウスにリスジプラムを生後 3~23 日目まで 1 日 1 回 IP 投与し、以降生後 24~220 日目まで PO 投与した。x 軸に示される 0.3mg/kg IP→1mg/kg PO は中用量、1mg/kg IP→3mg/kg PO は中/高用量、3mg/kg IP→10mg/kg PO は高用量に相当する。生後 220 日目に組織を採取し、各評価を実施した。A: L3~5 の vGluT1 シナプス数を免疫組織化学染色により定量した。B: L4 前根の軸索数を組織学的に定量した。C: 神経接合した最長筋を免疫組織化学染色により定量した。投与群間の統計学的な有意差は認められなかった ($P>0.05$ 、一元配置 ANOVA 多重比較検定) D: EDL の重量を測定した。

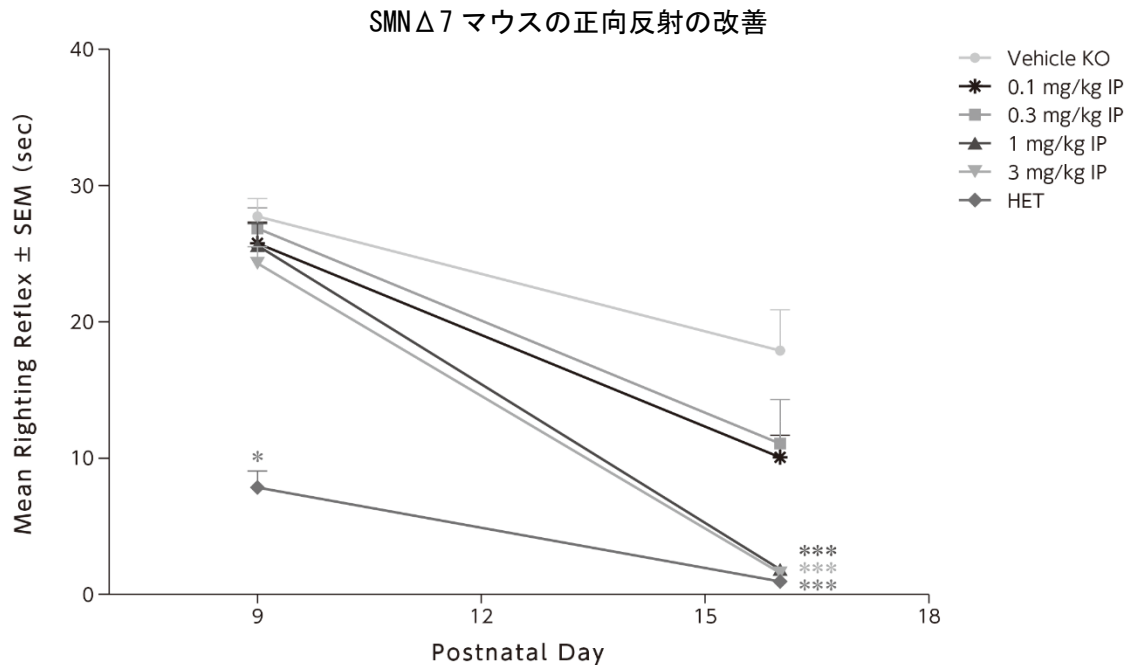
データは平均±標準誤差 (n=3~5) を示す。

* $P<0.05$ 、** $P<0.01$ (HET に対する一元配置 ANOVA 多重比較検定)

HET=マウス *Smn1* ヘテロ接合マウス、EDL=長趾伸筋、IP=腹腔内、L3~5=第 3~5 腰髄、L4=第 4 腰髄、MN=運動ニューロン、NMJ=神経筋接合部、PO=経口、vGluT1=vesicular glutamate transporter

4) 正向反射の改善

SMN Δ 7 マウスへリスジプラムを投与することにより正向反射を改善した。生後 9 日目で HET マウスは正向反射を示すが、SMN Δ 7 マウスはリスジプラム投与の有無に関わらず正向反射を示すことができない。しかしながら、リスジプラムを 2 週間弱投与した生後 16 日目の SMN Δ 7 マウスにおいて正向反射が改善した。高用量及び中/高用量の投与群において HET との差は認められなかった。



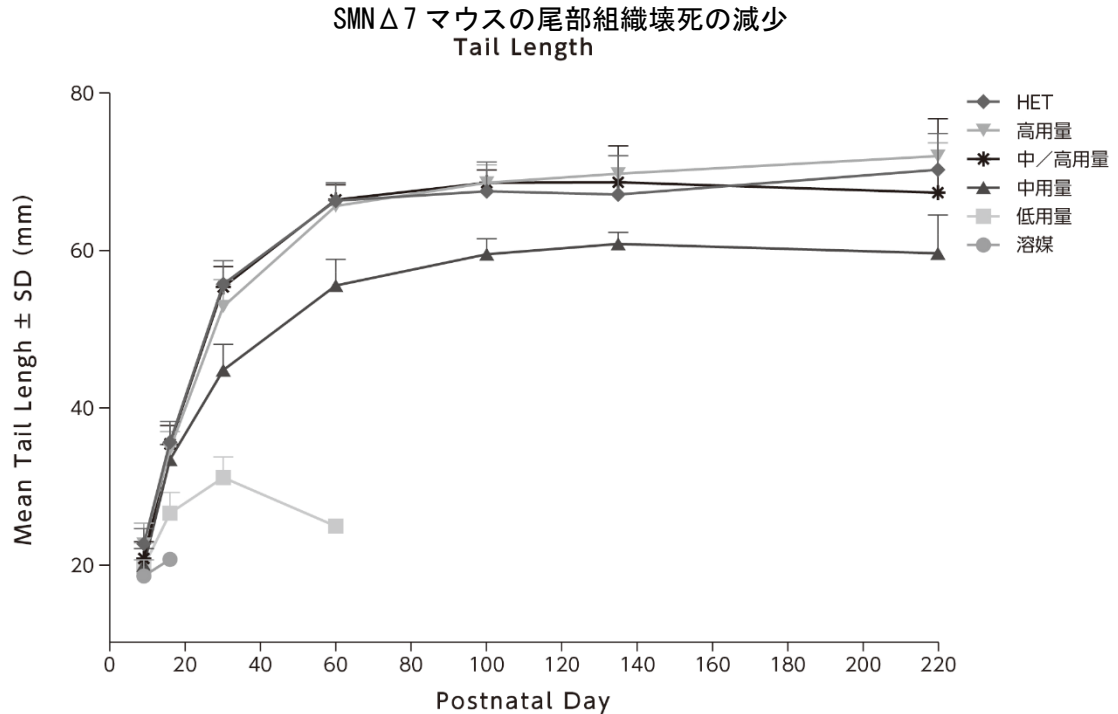
SMN Δ 7 マウスにリスジプラム又は溶媒を生後 3 日目から生後 16 日目まで 1 日 1 回、IP 投与し、生後 9 日目及び生後 16 日目で姿勢を正せるまでの時間を測定した。投与量は、高用量：3mg/kg、中/高用量：1mg/kg、中用量：0.3mg/kg、低用量：0.1 mg/kg であり、データは平均±標準誤差を示す。

* P<0.05、 *** P<0.001 (溶媒投与群との一元配置 ANOVA 検定)。生後 16 日目の溶媒投与群における生存個体が少なかったため (n=2)、溶媒投与群に対する中用量及び低用量の投与群の統計学的有意差を決定することはできなかった。生後 9 日目及び生後 16 日目における生存個体数はそれぞれ以下のとおり。HET (n=12、n=12)、高用量投与群 (n=9、n=11)、中/高用量投与群 (n=9、n=9)、中用量投与群 (n=10、n=9)、低用量投与群 (n=11、n=9)、溶媒投与群 (n=8、n=2)。

HET=マウス *Smn1* ヘテロ接合マウス、IP=腹腔内

5) 組織壊死の減少

SMA 患者の遠位組織における組織壊死が報告されており²⁰⁾、SMN Δ 7 マウス²¹⁾も眼、耳、及び手足等で壊死を起こし、特に尾部組織の壊死により尾は短小化する。リスジプラムの SMN Δ 7 マウス尾部組織壊死に対する影響を尾の長さを測定することで検討した結果、リスジプラムの中用量、中/高用量、及び高用量投与群において回復を認めた。



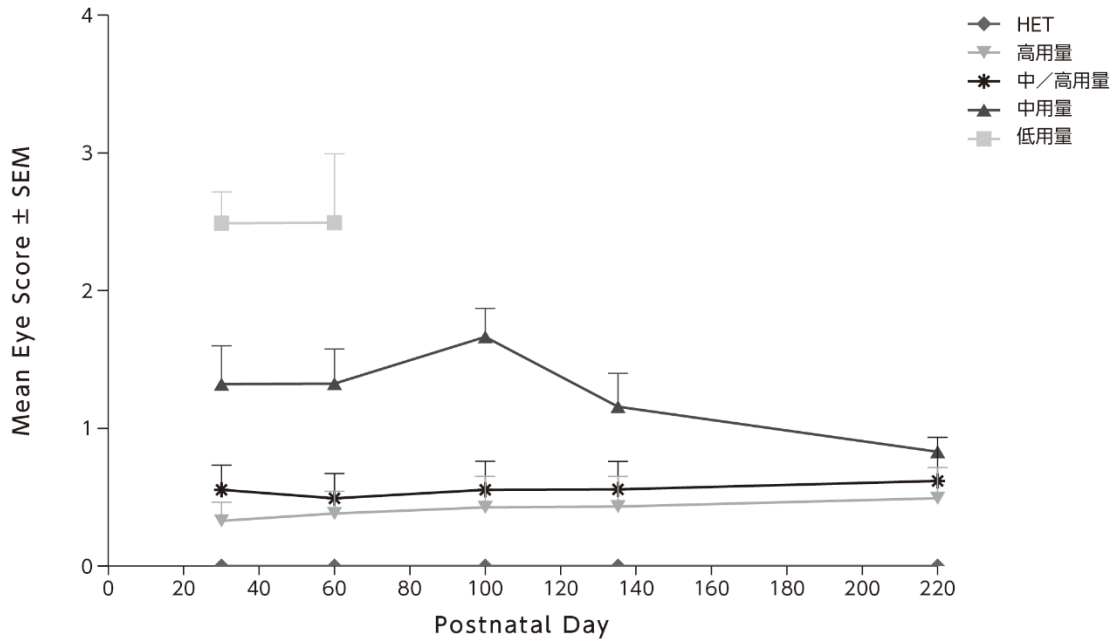
SMN Δ 7 マウスにリスジプラムを生後 3~23 日目まで 1 日 1 回 IP 投与し、以降、生後 24~220 日まで PO 投与した。

組織壊死の程度をマウスの尾の長さを測定することで定量した。データは平均±標準偏差を示す。各群の投与量及び測定時における個体数は以下のとおり。HET：生後 9、16 及び 30 日目 n=12、生後 60 日目 n=11、生後 100、135 及び 220 日目 n=10；高用量 (3mg/kg IP 後 10mg/kg PO)：生後 9 日目 n=11、生後 16、30 及び 60 日目 n=9、生後 100 及び 135 日目 n=8、生後 220 日目 n=6；中/高用量 (1mg/kg IP 後 3mg/kg PO)：生後 9、16、30、60 及び 135 日目 n=9、生後 220 日目 n=4；中用量 (0.3mg/kg IP 後 1mg/kg PO)：生後 9 日目 n=10、生後 16、30、60 及び 100 日目 n=9、生後 135 日目 n=6、生後 220 日目 n=3；低用量 (0.1mg/kg IP 後 3mg/kg PO)：生後 9 日目 n=12、生後 16 日目 n=9、生後 30 日目 n=3、生後 60 日目 n=1；溶媒投与群：生後 9 日目 n=10、生後 16 日目 n=2

HET=マウス *Smn1* ヘテロ接合マウス、IP=腹腔内、PO=経口

また、リスジプラムは眼周囲の組織壊死も半定量的な評価尺度による判定で減少させた。中/高用量及び高用量の投与群では組織壊死の減少が確認できたが、組織壊死は残存しており、評価期間中の重症度は評価開始から変わらなかった。

SMNΔ7 マウスの眼周辺組織壊死の減少
Eye Score



SMNΔ7 マウスにリスジプラムを生後 3～23 日目まで 1 日 1 回 IP 投与し、以降、生後 24～220 日目は PO 投与した。

生後 30、60、100、135 及び 220 日目において、眼周辺の組織壊死をスコア 0 (組織壊死なし) からスコア 3 (重度の組織壊死) までの半定量的な評価尺度によりスコア化し、各投与群の平均スコアを算出した。スコア 0: 正常、瞼に異常を認めない。スコア 1: 低度の組織壊死。瞼に弱い炎症がある。スコア 2: 中程度の組織壊死。瞼に強い炎症があり、瞼が半分程度閉じている。スコア 3: 重度の組織壊死。重度の炎症と組織壊死により瞼が完全に閉じている。データは平均±標準誤差を示す。各群の投与量、測定日及び測定数は以下のとおり。HET: 生後 30 及び 60 日目 n=24、生後 100、135 及び 220 日目 n=20; 高用量 (3mg/kg IP 後 10mg/kg PO): 生後 30 及び 60 日目 n=18、生後 100 及び 135 日目 n=16、生後 220 日目 n=12; 中/高用量 (1mg/kg IP 後 3mg/kg PO): 生後 30、60、100 及び 135 日目 n=18、生後 220 日目 n=8; 中用量 (0.3mg/kg IP 後 1mg/kg PO): 生後 30、60 及び 100 日目 n=18、生後 135 日目 n=12、生後 220 日目 n=6; 低用量 (0.1mg/kg IP 後 3mg/kg PO): 生後 30 日目 n=6、生後 60 日目 n=2。なお、溶媒投与群は生後 30 日目まで生存できないため本図には示されていない。

HET=マウス *Smn1* ヘテロ接合マウス、IP=腹腔内、PO=経口

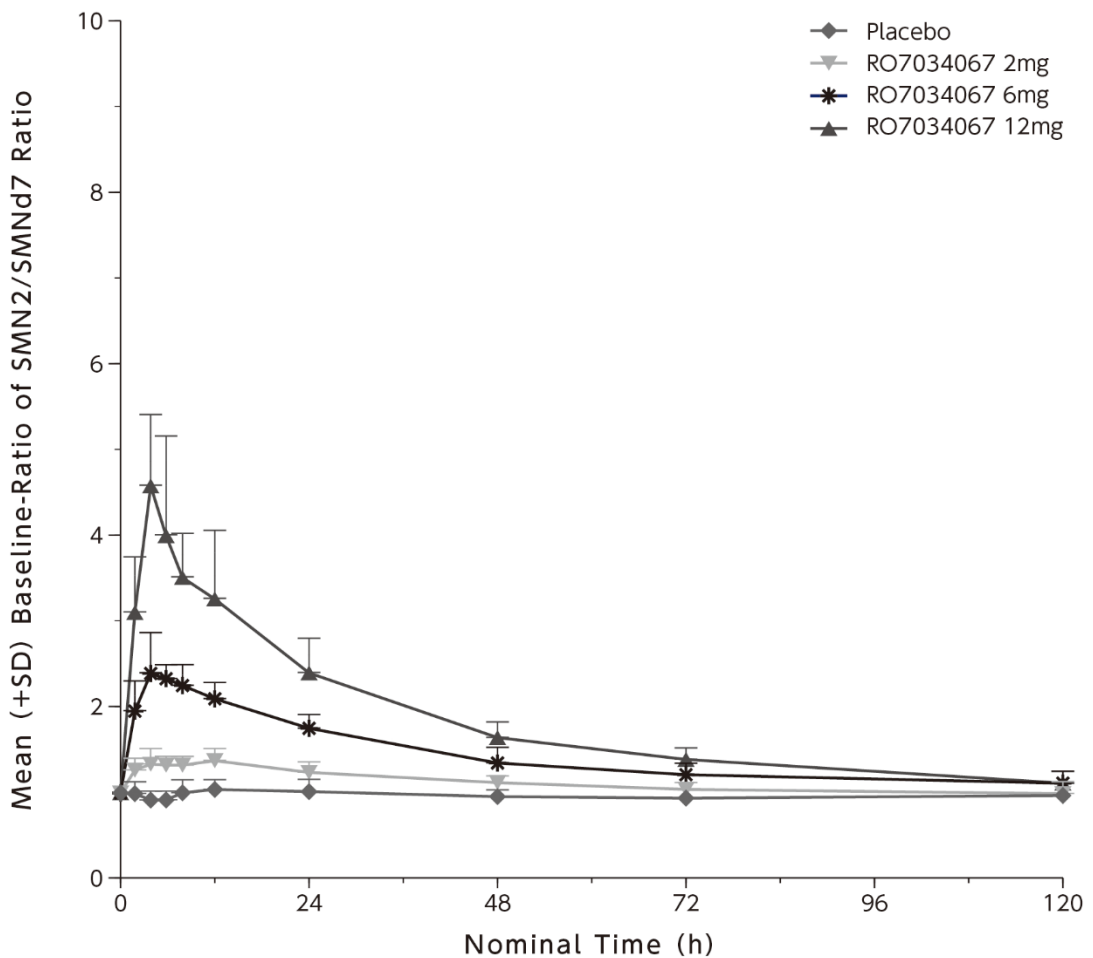
3) 臨床薬理試験

①NP39625 試験における薬力学の評価²²⁾

日本人健康被験者を対象としてリスジプラム 2、6 及び 12mg を単回経口投与した際の、*SMN1*、*SMN2 FL*、*SMNΔ7*、*SMN^{RG}* mRNA 及び *SMN* タンパクの mRNA 発現レベルを評価した。

SMNΔ7 mRNA レベルの最大平均減少率は 2mg で約 20%、6mg で約 53%及び 12mg で約 64%であった。一方、*SMN2FL* mRNA の最大平均増加率は 2mg で約 24%、6mg で約 28% 及び 12mg で約 70%であった。

日本人健康被験者にリスジプラム 2~12mg を空腹時に単回経口投与したときの
SMN2 FL/*SMNΔ7* mRNA 比のベースライン比の推移 (平均値+標準偏差) (NP39625 試験)
NP39625



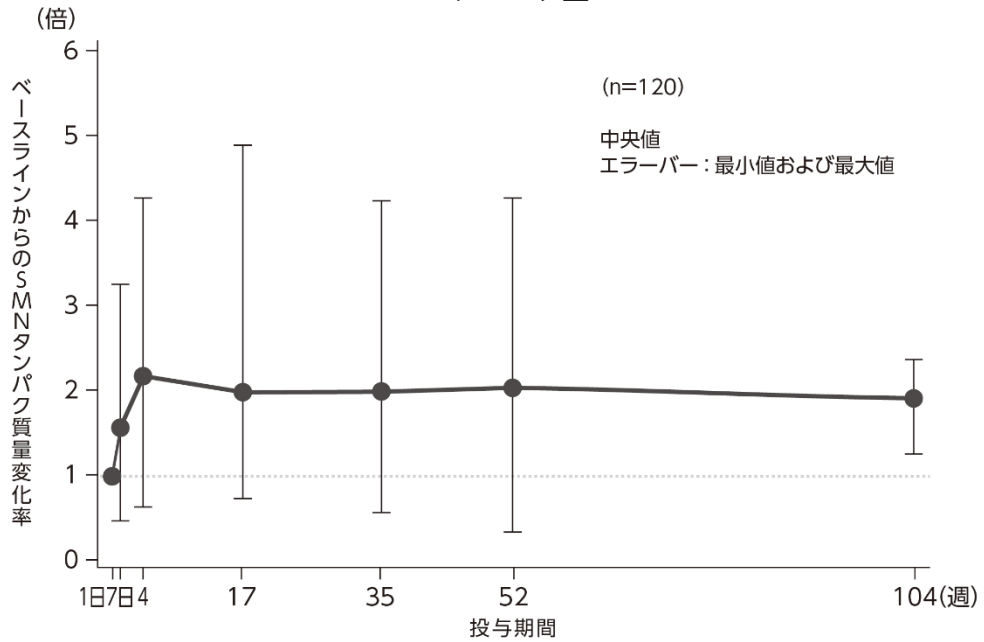
②SMA 患者における薬力学の評価²³⁾

リスジプラムの薬力学は SMA 患者から採取した血液中の SMN タンパクと *SMN2* mRNA を定量することによって評価した。合計で、SMN タンパク 2,263 ポイント及び mRNA 2,683 ポイントのデータを、それぞれ 445 例及び 463 例の SMA 患者から入手した。

1) SMN タンパク

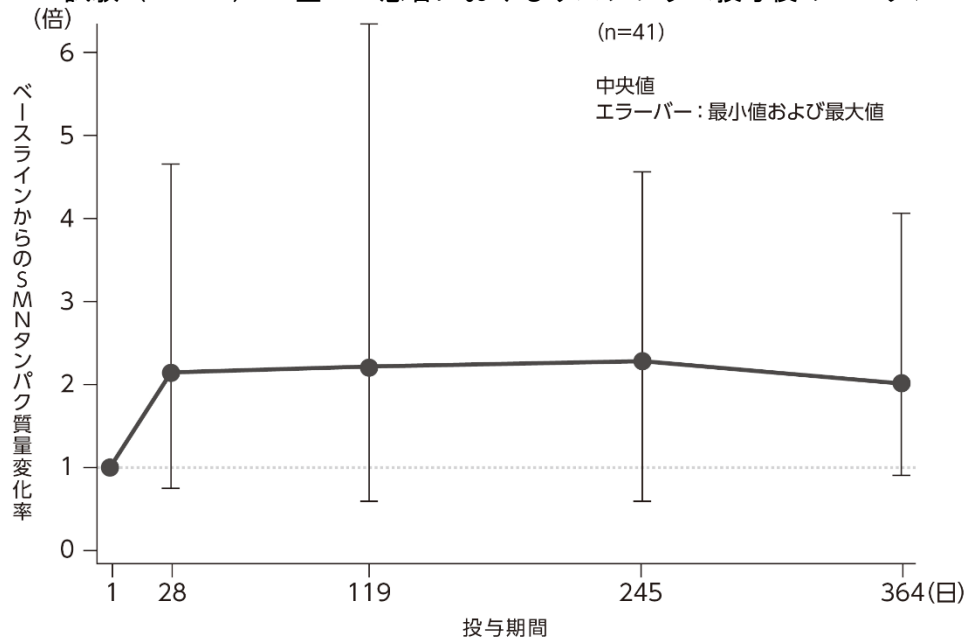
BP39055 試験 (Part 2) 及び BP39056 試験 (Part 2) における、リスジプラム投与後の SMN タンパク量の推移を以下に示した。

BP39055 試験 (Part 2) : II 型及び III 型 SMA 患者におけるリスジプラム投与後の SMN タンパク量



エラーバーは最小値及び最大値を示す。

BP39056 試験 (Part 2) : I 型 SMA 患者におけるリスジプラム投与後の SMN タンパク量



エラーバーは最小値及び最大値を示す。

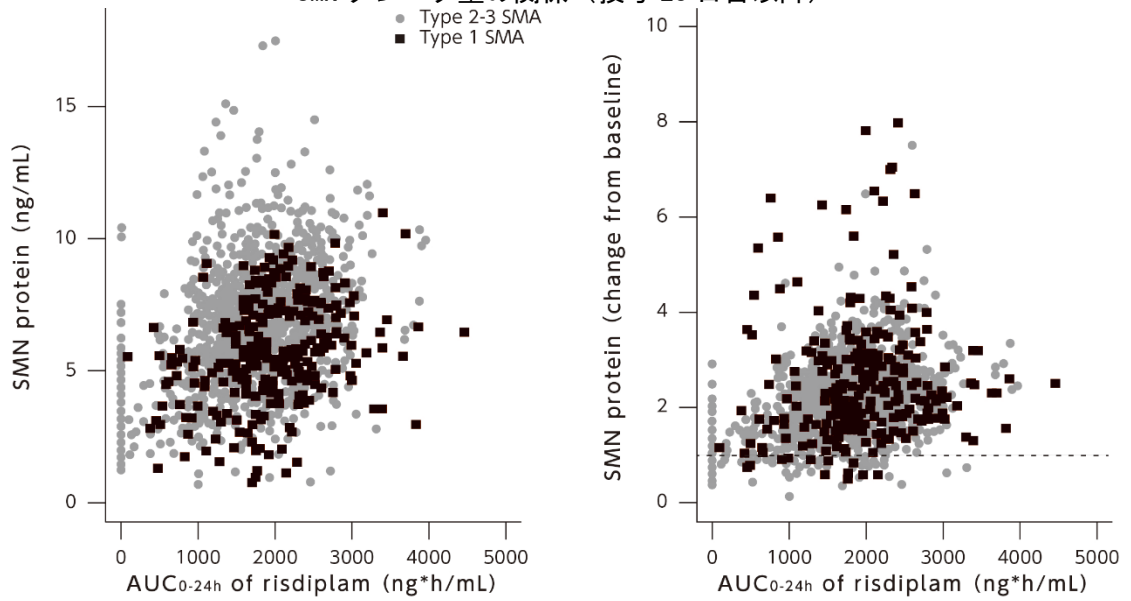
ベースライン時の SMN タンパク量は、BP39056 試験の Part 1 で 2.48ng/mL、Part 2 で 2.93ng/mL、BP39055 試験の Part 1 で 2.75ng/mL、Part 2 本剤群で 3.58ng/mL であった。ベースラインから最終観察時までの変化率は、BP39056 試験の Part 1 で 1.83、Part 2 で 2.01、BP39055 試験の Part 1 で 2.62、Part 2 本剤群で 1.98 であった。I 型 SMA 患者では II 型及び III 型 SMA 患者に比べてベースライン値が低いため、SMN タンパク値にばらつきがみられ、一部の乳児患者では II 型及び III 型 SMA 患者と比較して SMN タンパクが増加した。未治療の患者と既治療の II 型及び III 型 SMA 患者間で、同様の薬物動態-薬力学関係が確認された。

試験ごとの最終観察時の SMN タンパク量

試験	最終観察 (日)	ベースライン SMN タンパク (ng/mL)	最終観察時 SMN タンパク (ng/mL)	ベースラインからの 変化率
BP39054 (n=153)	90 [0-740]	3.44 [0.527-12.5]	7.41 [1.2-14.5]	2.16 [0.751-4.34]
BP39055				
Part 1 (n=51)	912 [244-1110]	2.75 [0.57-5.16]	7.13 [1.18-17.5]	2.62 [1.15-7.5]
Part 2 本剤 (n=120)	365 [127-736]	3.58 [1.54-11.4]	7.04 [0.786-13.8]	1.98 [0.359-4.25]
Part 2 プラセボ ^a (n=59)	246 [0-365]	3.55 [1.26-6.75]	3.16 [1.29-7.14]	0.883 [0.471-1.67]
BP39056				
Part 1 (n=21)	610 [0-771]	2.48 [0.58-6.4]	4.73 [1.78-8.39]	1.83 [0.592-7.04]
Part 2 (n=41)	363 [27-602]	2.93 [0.423-5.8]	5.37 [0.761-9.39]	2.01 [0.9-4.06]

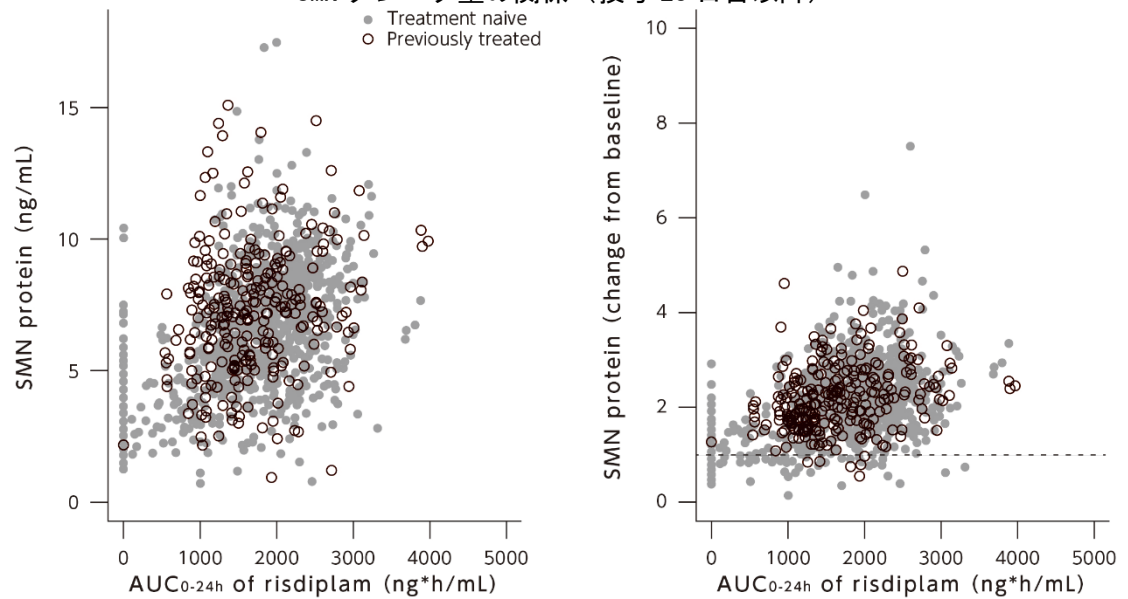
中央値[範囲]を示す。^a：プラセボ投与期間のデータのみ。

I 型、II 型又は III 型 SMA 患者におけるリスジプラム AUC_{0-24h} 及び
SMN タンパク量の関係 (投与 28 日目以降)



投与 28 日目以降の SMN タンパク量 (左) 又は SMN タンパク量のベースラインからの変化率 (右)

未治療及び既治療の II 型及び III 型 SMA 患者におけるリスジプラム AUC_{0-24h} 及び
SMN タンパク量の関係 (投与 28 日目以降)



Treatment naïve : 未治療、Previously treated : 既治療

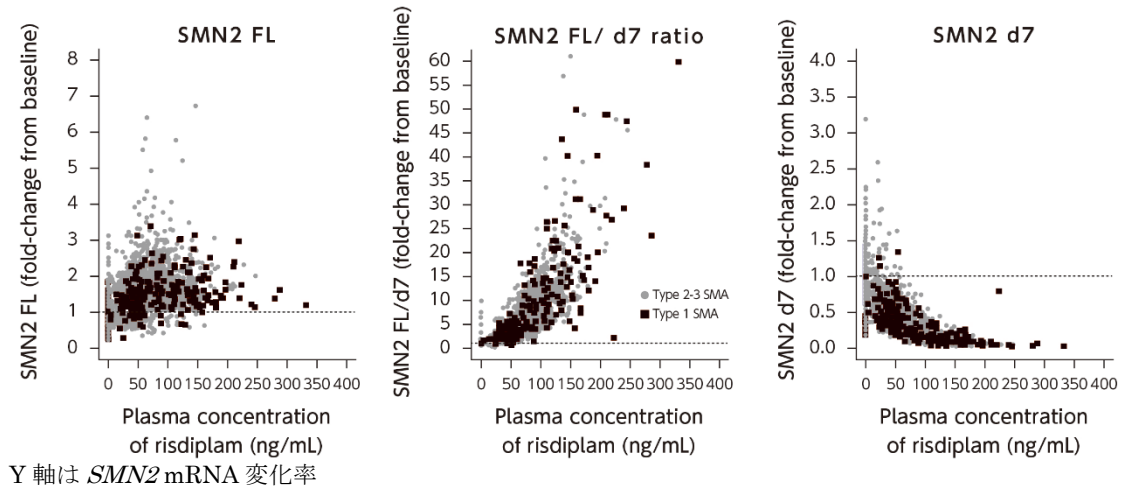
SMN タンパク量 (左) 又は SMN タンパク量のベースラインからの変化率 (右)

2) *SMN2* mRNA

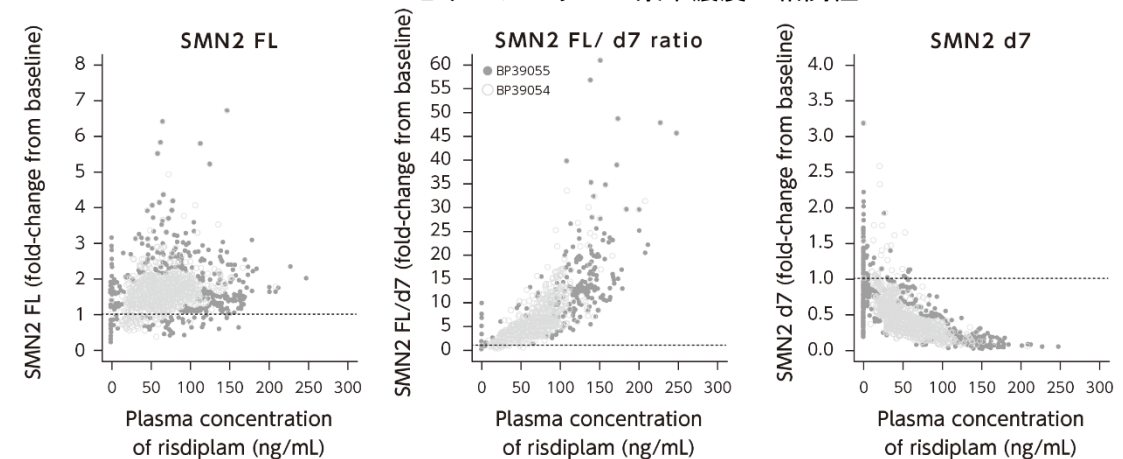
リスジプラム血漿中濃度と正確に時間の一致した *SMN2* mRNA 試料は合計 2,590 ポイントであった。

観察された *SMN2 FL* mRNA の増加及び対応する *SMNΔ7* mRNA の減少は、リスジプラムの血漿中濃度とよく相関していた。リスジプラムの血漿中濃度と *SMNΔ7* mRNA の変化量との関係は、薬物動態-薬力学モデルにより検討したところ、I 型 SMA (BP39056 試験とその他試験)、治療歴の有無 (BP39054 試験とその他試験) についての共変量効果及び EC_{50} に対する年齢の影響を解析したが、統計学的又は臨床的な関連性は認められなかった。

SMN2 mRNA 及びリスジプラム血漿中濃度との相関性



未治療 (BP39055 試験) と既治療 (BP39054 試験) の II 型及び III 型 SMA 患者における *SMN2* mRNA とリスジプラム血漿中濃度の相関性



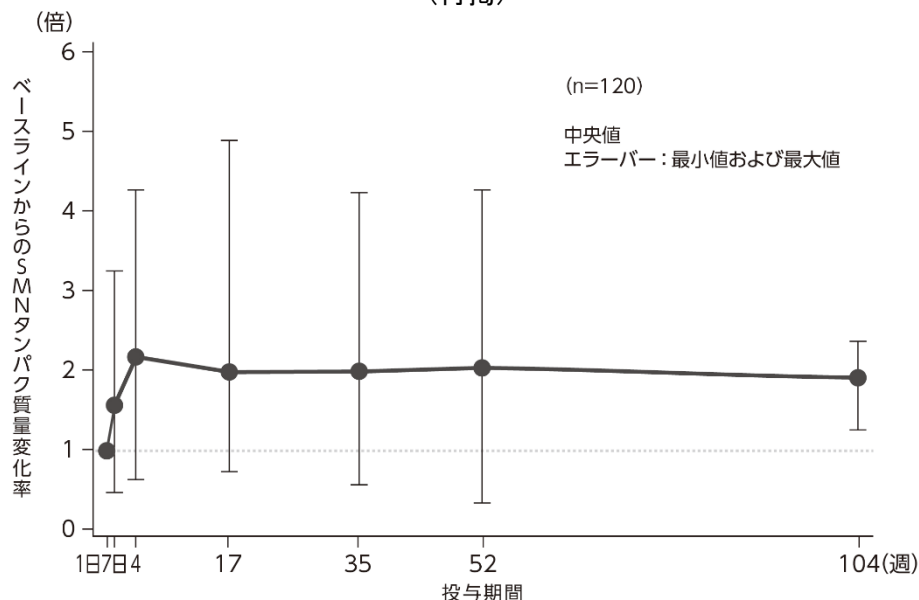
Dashed lines indicate 1, i.e., no change

(3) 作用発現時間・持続時間

有効性の持続性は、BP39056 試験及び BP39055 試験の Part 1 及び Part 2 に登録された患者のデータに基づいて評価した²⁴⁾。

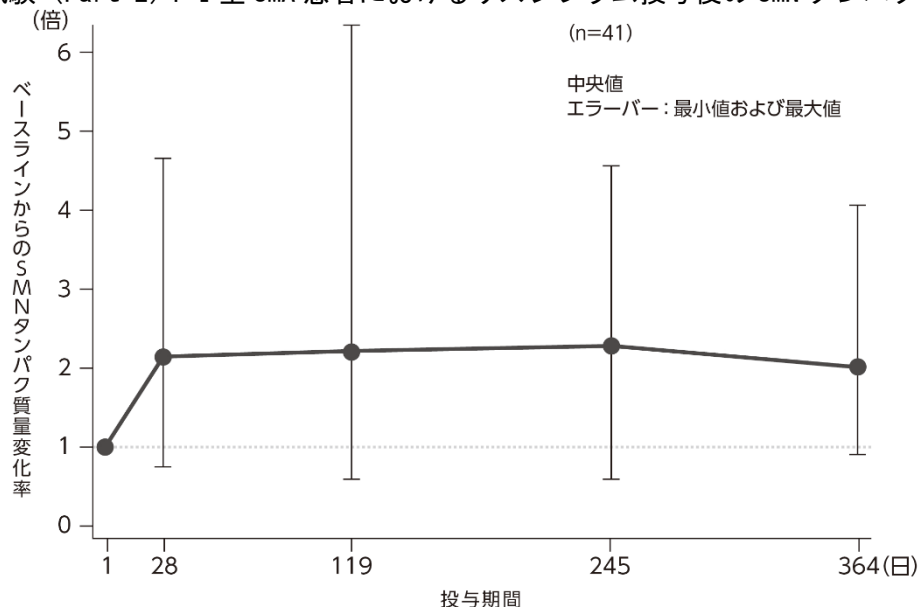
SMA は、機能不全の *SMNI* 遺伝子による SMN タンパクの欠乏が原因である。本剤の投与により、SMA 患者を対象としたすべての試験において、血中 SMN タンパクの中央値がベースラインから増加した。SMA タンパクの増加は、投与期間を通して維持された。

BP39055 試験 (Part 2) : II 型及び III 型 SMA 患者におけるリスジプラム投与後の SMN タンパク量 (再掲)



エラーバーは最小値及び最大値を示す。

BP39056 試験 (Part 2) : I 型 SMA 患者におけるリスジプラム投与後の SMN タンパク量 (再掲)



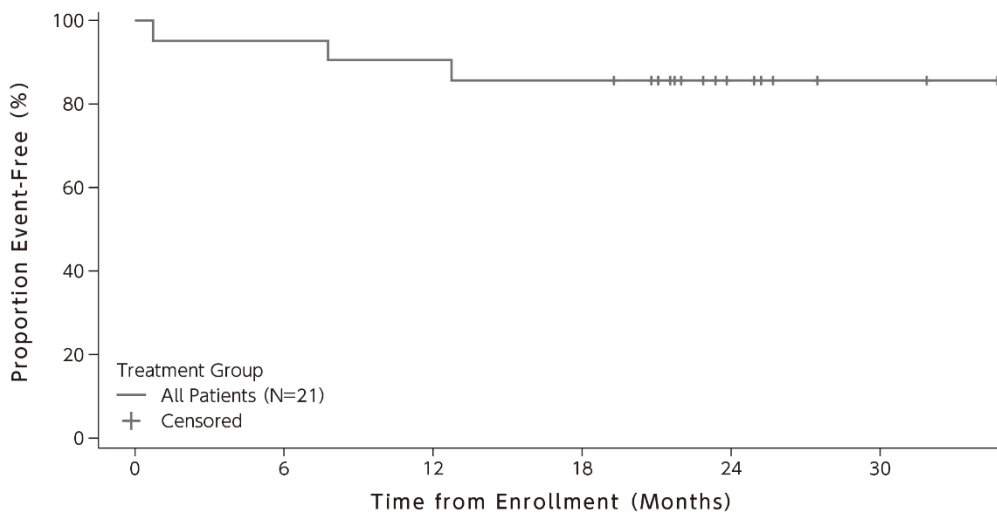
エラーバーは最小値及び最大値を示す。

BP39056 試験の Part 1 及び Part 2 の結果から、I 型 SMA 患者における本剤の効果が投与開始後 12 カ月にわたって維持されることが確認された。更に、延長したデータカットオフ日時点での Part 1 のデータには、最長の投与期間が 30 カ月超の患者が含まれ、21 例中 18 例が長期人工呼吸管理を受けずに生存していた。同様に、BP39055 試験の Part 1 及び Part 2 の結果か

ら、II型及びIII型の SMA 患者における本剤の効果が投与開始後 12 カ月にわたって維持されることが確認された。更に、Part 1 では、投与 12 カ月後に認められた本剤の効果が投与 24 カ月後まで維持されていることが確認された。

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

Time to Permanent Ventilation or Death (Months)



Number of patients at risk
All Patients

21 20 19 18 7 3

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

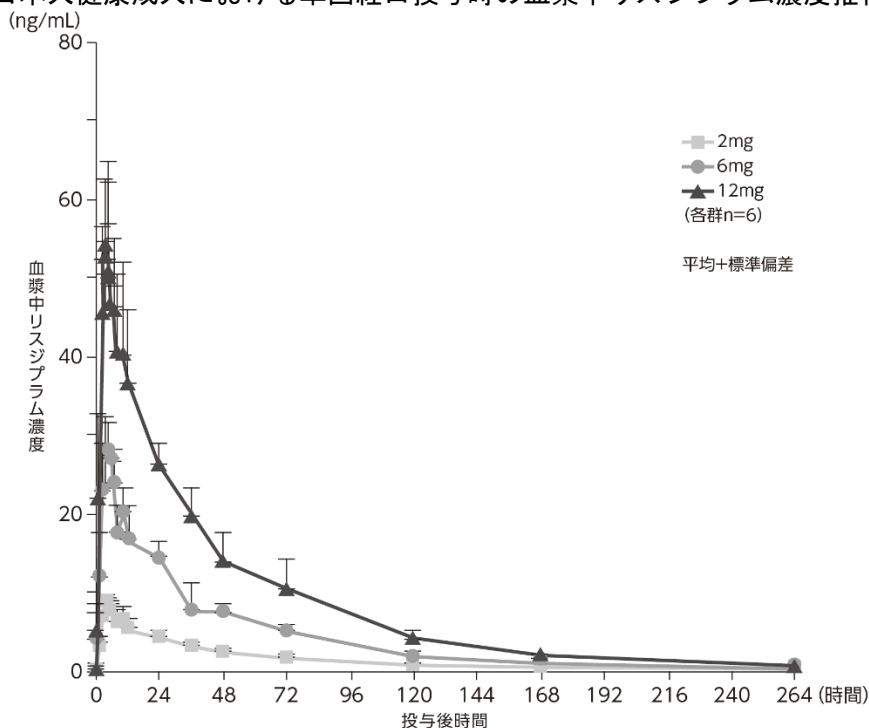
「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人健康成人を対象とした単回投与試験 (NP39625 試験)¹⁴⁾

日本人健康成人にリスジプラム 2、6 及び 12mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中リスジプラム濃度の推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりであった。血漿中曝露量 (AUC_{inf}) の幾何平均値 (幾何 CV%) は 2mg で $332\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ (12.8%)、12mg で $2,180\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ (17.5%) であった。また、 C_{max} の幾何平均値 (幾何 CV%) は、2mg で 8.50ng/mL (14.1%) であり、12mg では 54.6ng/mL (17.6%) であった。 AUC_{inf} 及び C_{max} は 2~12mg では用量比例的な増加を示した。

日本人健康成人における単回経口投与時の血漿中リスジプラム濃度推移



日本人健康成人における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	AUC_{inf} ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
2mg (n=6)	332 (12.8%)	8.50 (14.1%)	4.00 (3.00-4.50)	40.5 (13.7%)
6mg (n=6)	1,080 (17.3%)	28.6 (16.7%)	4.25 (2.00-5.00)	46.1 (18.0%)
12mg (n=6)	2,180 (17.5%)	54.6 (17.6%)	4.00 (3.00-4.00)	45.6 (7.1%)

T_{max} : 中央値 (範囲)、 T_{max} 以外 : 幾何平均値 (幾何 CV%)

※本剤の承認された用法・用量 (2 歳以上の患者) は、「リスジプラムとして体重 20kg 未満では 0.25mg/kg を、体重 20kg 以上では 5mg を 1 日 1 回食後に経口投与」である。

2) 健康成人を対象とした反復投与試験 (BP41361 試験) ²⁵⁾

健康成人 (外国人) に本剤 5mg を 1 日 1 回 14 日間投与したときの血漿中リスジプラム濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

本剤 5mg を経口投与した後、リスジプラムの最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 2~4 時間であった。リスジプラムの試験日 14 での終末相消失半減期 ($t_{1/2}$) の幾何平均は約 37 時間であった。

健康成人 (外国人) における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

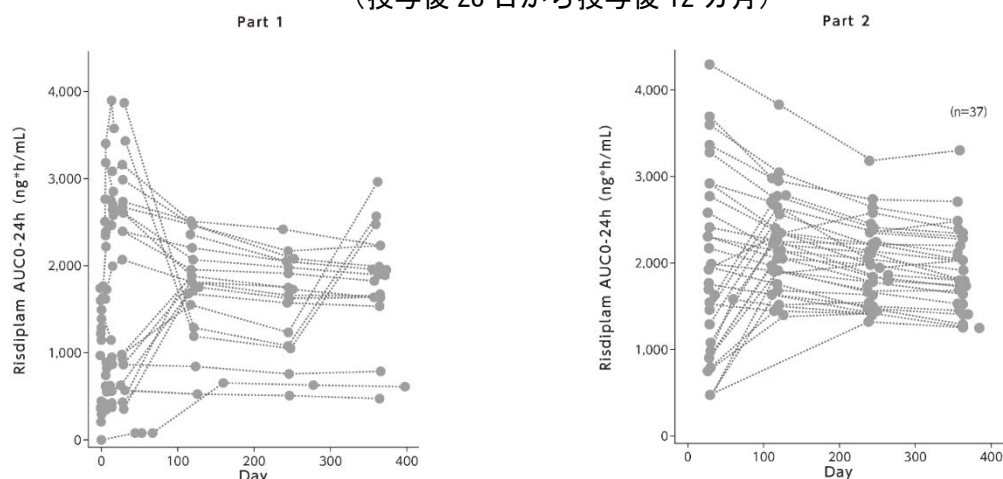
投与量	試験日	AUC _{last} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
5mg	1 (n=8)	399 (16.2%)	25.9 (13.2%)	3.00 (2.00-4.00)	NC
	14 (n=7)	3160 (33.3%)	78.6 (23.7%)	2.15 (2.00-4.00)	37.1 (17.9%)

T_{max} : 中央値 (範囲)、T_{max} 以外 : 幾何平均値 (幾何 CV%)、NC : 算出せず

3) I 型 SMA 患者を対象とした反復投与試験 (BP39056 試験) ^{2) 15)}

用量漸増 Part 1 及び Part 2 における I 型 SMA 患者 (日本人及び外国人) の投与後 28 日から 12 カ月後までの AUC_{0-24h} の経時的推移及び 12 カ月後の薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりであった。

I 型 SMA 患者における反復投与時の個々のリスジプラム AUC_{0-24h, ss} 経時的推移
(投与後 28 日から投与後 12 カ月)



I 型 SMA 患者における 12 カ月後の用量 0.2mg/kg の副次的薬物動態パラメータ

	AUC _{0-24h, ss} ^a (ng・h/mL)	推定 C _{max} ^a (ng/mL)	実測値 C _{max} ^b (ng/mL)	C _{av} (ng/mL)
Part 1 (n=16)	1,930 (1,540-2,960)	121 (94.8-172)	200 (128-364)	78.2 (58.9-99.9)
Part 2 (n=37)	1,800 (1,230-3,300)	114 (81.9-189)	181 (103-296)	78.4 (47.9-149)

中央値 (範囲)

a : 12 カ月後の投与後シミュレーション。患者 4 例は 0.08mg/kg を投与され (Part 1 の 3 例及び Part 2 の 1 例)、患者 5 例は試験を中止した (Part 1 の 2 例及び Part 2 の 3 例)。

b : 各患者において 12 カ月間の投与期間中に観察された最高濃度 (Part 1 の 2 例は、察された C_{max} の時点で 0.25mg/kg を投与されたため除外した)。

※本剤の承認された用法・用量 (生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者) は、「リスジプラムとして 0.2mg/kg を 1 日 1 回食後に経口投与」である。

4) II型及びIII型 SMA 患者を対象とした反復投与試験 (BP39055 試験) 3) 16) 26)

2~25歳のII型及び歩行不能なIII型 SMA 患者 (日本人及び外国人) に体重 20kg 未満ではリスジプラム 0.25mg/kg、体重 20kg 以上ではリスジプラム 5mg を 1 日 1 回経口投与したときの 12 カ月後の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。リスジプラム投与後 12 カ月のリスジプラム AUC_{0-24h,ss} 中央値は、0.25mg/kg 投与で 2,270ng・h/mL、5mg 投与で 1,950ng・h/mL であった。

投与開始後、各 SMA 患者より得られた 1、2、4、8、17、35 及び 52 週における定常状態でのリスジプラム血漿中濃度を日本人患者及び日本人以外の患者に分けて比較したときのリスジプラム血漿中濃度は下図のとおりであった。

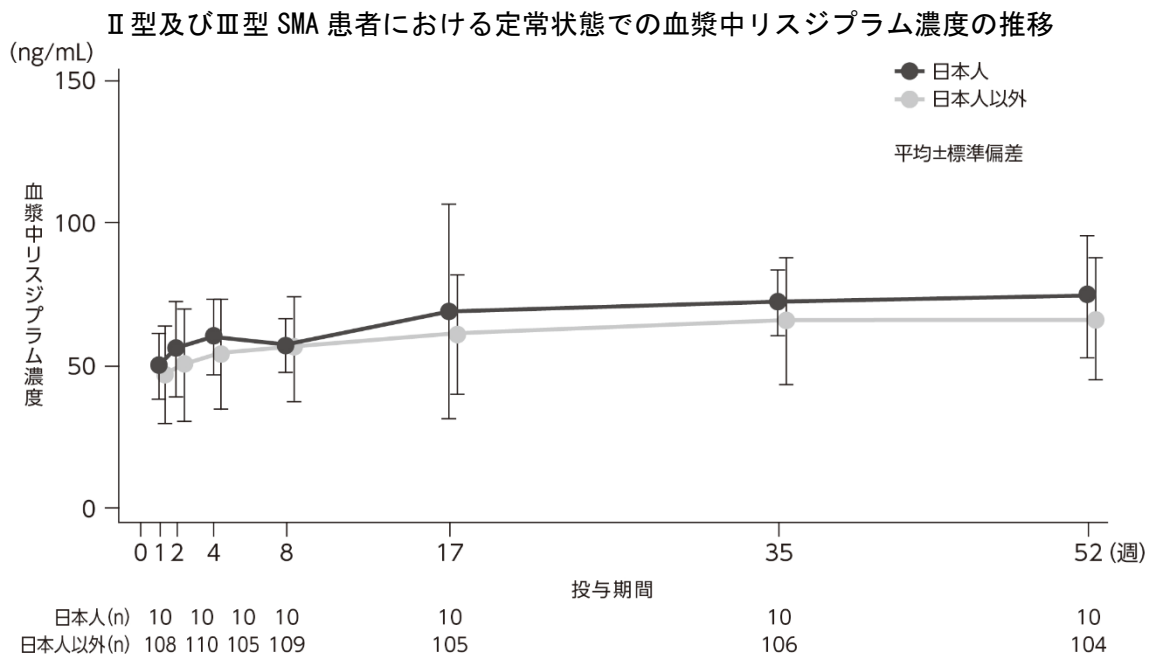
II 型及び歩行不能 III 型 SMA 患者における反復投与時の副次的薬物動態パラメータ (Part 2)

投与量	AUC _{0-24h,ss} ^a (ng・h/mL)	推定 C _{max} ^a (ng/mL)	実測値 C _{max} ^b (ng/mL)	C _{av} (ng/mL)
0.25mg/kg/日 (n=28)	2,270 (1,560-3,020)	132 (103-178)	129 (70.8-196)	90.2 (64.0-122)
5mg/日 (n=89)	1,950 (1,060-3,800)	106 (58.4-208)	110 (50-228)	78.6 (42.5-156)

中央値 (範囲)

a: 12 カ月後の投与後シミュレーション。

b: 各患者において 12 カ月間の投与期間中に観察された最高濃度 (5mg 群に含まれる患者 12 例は、観察された C_{max} の時点で 0.25mg/kg を投与された)。



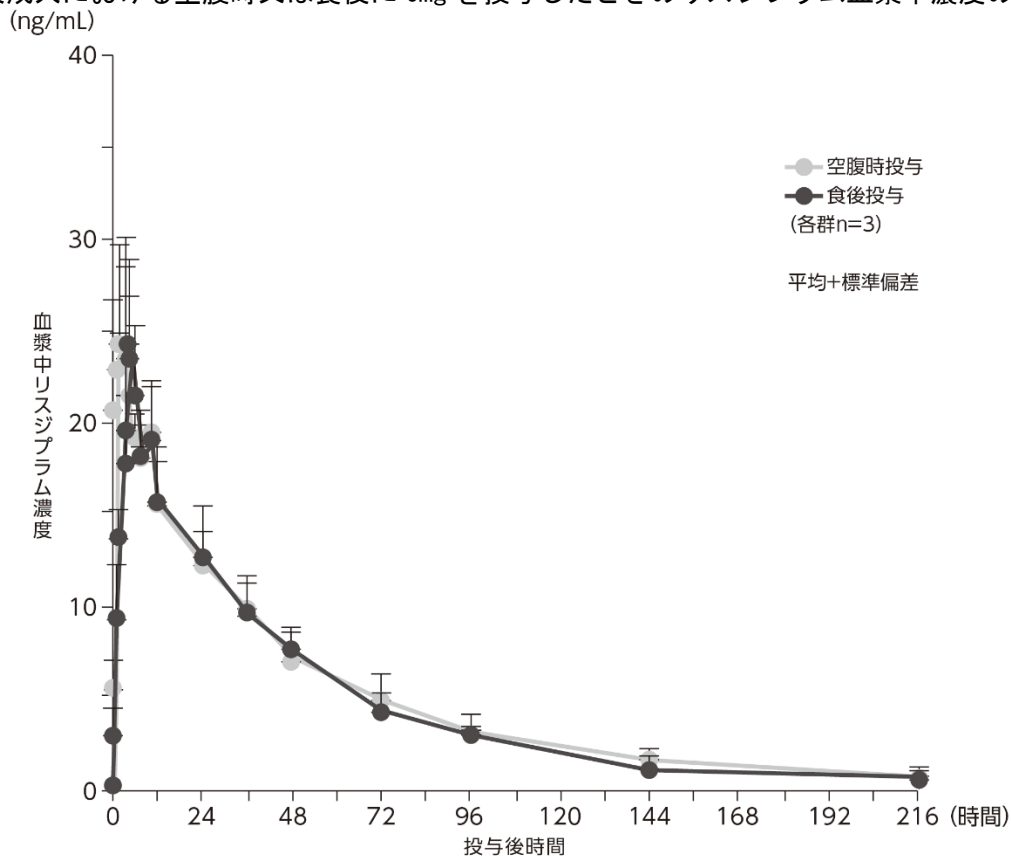
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人（外国人）にリスジプラム 6mg を空腹時（3例）又は食後（高脂肪・高カロリー食、3例）に単回経口投与したときの、平均リスジプラム血漿中濃度の推移及び血漿中薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりであった²⁷⁾。食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は空腹時投与に比べて、それぞれ平均値で 1.2% 上昇及び 5.4% 低下した。

健康成人における空腹時又は食後に 6mg を投与したときのリスジプラム血漿中濃度の推移



健康成人における空腹時又は食後に 6mg を投与したときの
リスジプラム血漿中薬物動態パラメータ

	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng · h/mL)
空腹時投与 (n=3)	2.00 (1.00-3.00)	24.5 (19.9%)	391 (14.0%)
食後投与 (n=3)	4.50 (4.50-5.00)	24.8 (18.3%)	370 (17.9%)

T_{max} : 中央値（範囲）、その他は幾何平均値（幾何 CV%）

※本剤の承認された用法・用量（2歳以上の患者）は、「リスジプラムとして体重 20kg 未満では 0.25mg/kg を、体重 20kg 以上では 5mg を 1日1回食後に経口投与」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照

(2) 吸収速度定数

「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照

(5) 分布容積

「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法²³⁾

3 トランジットコンパートメント吸収モデルを含む線形 2 コンパートメントモデルにより母集団薬物動態解析を実施した。時間とともに変化する体重と年齢は、パワーモデル構造で推定されたアロメトリーとシグモイドモデル構造で成熟関数をそれぞれ使用して、構造モデルに組み入れた²⁸⁻³⁰⁾。

(2) パラメータ変動要因

5 つの臨床試験（BP29840、BP39054、BP39055 Part 1 及び Part 2、BP39056 Part 1 及び Part 2、BP41361）からデータセットが提供され、525 例（健康成人：n=61、SMA 患者：n=464）から得られた計 10,222 ポイントのリスジプラム血漿中濃度を基に、母集団薬物動態モデルが構築された²³⁾。

リスジプラムの曝露量に有意な影響を持つ共変量として、時間によって変動する体重の効果（いずれもアロメトリーモデルを用い CL/F 及び Q/F については同一の指数項を推定し、V_d/F 及び V_p/F についても同様に同一の指数項を推定した）、時間によって変動する年齢の効果（CL/F 及び V_d/F についてシグモイドモデルを用いた成熟関数を適用した）、及び CL/F に対して SMA 疾患の有無が特定された。

リスジプラムの CL/F は 2.64L/h、V_c/F は 98L、V_p/F 及び Q/F は 92.9L 及び 0.68L/h と推定された。

4. 吸収

該当資料なし

<参考：ラット>³¹⁾

雄ラット (Wistar: 2 例) に本薬 5mg/kg を単回経口投与したときの平均 AUC_{inf} は 12,200ng・h/mL（個別データ：12,200、12,300）で、雄ラット (Wistar: 2 例) に本薬 1.5mg/kg を単回静脈内投与したときの平均 AUC_{inf} は 3640ng・h/mL（個別データ：3,960、3,310）であった。本薬のバイオアベイラビリティ (F) の平均は 117%（個別データ：116、118）であった。

<参考：カニクイザル>³¹⁾

雄のカニクイザル (3 例) に本薬 0.5mg/kg を単回経口投与したときの平均 AUC_{inf} ± 標準偏差は 699 ± 97.4ng・h/mL で、雄のカニクイザル (3 例) に本薬 0.1mg/kg を単回静脈内投与したときの平均 AUC_{inf} ± 標準偏差は 357 ± 127ng・h/mL であった。本薬の F の平均 ± 標準偏差は 42.6 ± 5.17% であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：マウス>³²⁾

生後 10 日齢の幼若マウス（薬理試験に使用した SMNΔ7 マウス）に本薬 3mg/kg を単回腹腔内投与したときの血漿及び脳中の未変化体濃度を経時的に調べた。

腹腔内投与後の本薬の吸収は T_{max} : ≤2h であり、脳への移行が認められた。血漿及び脳中の C_{max} はそれぞれ 0.208µg/mL 及び 0.190µg/g、 AUC_{last} はそれぞれ 2.16µg·h/mL 及び 1.71µg·h/g であり、本薬は脳中で血漿中に近い曝露量を示した。

また、雌の C/C アレルマウス（薬理試験に使用したマウス）に本薬 10mg/kg を単回経口投与後、血漿及び脳中の未変化体濃度を経時的に測定した結果、本薬は血漿中濃度に近い濃度で脳に検出され、本薬は血液-脳関門を通過することが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>³²⁾

妊娠 16 日のラットにリスジプラムの ¹⁴C 標識体 ([¹⁴C]リスジプラム) 5mg/kg を単回経口投与し、母動物及び胎児の各組織中放射能濃度を測定した結果、投与後 30 分で胎児への放射能の移行が認められ、[¹⁴C]リスジプラムはラットの胎盤を通過することが示された。投与後の母動物及び胎児の主要組織中放射能濃度推移は下表のとおりであった。

妊娠ラットに [¹⁴C] リスジプラムを単回経口投与後の
母動物及び胎児の主要組織中放射能濃度推移

組織	µg equivalent of RO7034067/g				
	30min	2h	6h	24h	72h
血漿	0.693	0.972	0.849	0.096	0.008
脳	0.474 (0.685)	0.790 (0.812)	0.696 (0.820)	0.054 (0.566)	BLQ
脳脊髄膜	0.896 (1.29)	1.78 (1.83)	1.15 (1.36)	0.232 (2.41)	0.052 (6.21)
松果体	2.37 (3.42)	7.12 (7.33)	5.58 (6.57)	0.459 (4.78)	BLQ
脳下垂体	2.96 (4.27)	6.51 (6.69)	4.65 (5.47)	0.813 (8.46)	BLQ
骨髄	3.58 (5.16)	7.51 (7.73)	5.56 (6.55)	BLQ	0.231 (27.7)
脊髄	0.306 (0.442)	0.459 (0.472)	0.410 (0.483)	0.045 (0.471)	BLQ
眼（水晶体）	0.053 (0.077)	0.121 (0.125)	0.139 (0.164)	0.066 (0.688)	BLQ
外側鼻腺	－	31.1 (32.0)	24.6 (29.0)	21.0 (218)	1.09 (131)
眼窩内涙腺	8.13 (11.7)	25.7 (26.4)	28.4 (33.4)	10.7 (111)	1.64 (197)
眼窩外涙腺	－	27.9 (28.7)	30.9 (36.4)	14.5 (151)	2.54 (304)
甲状腺	4.29 (6.19)	9.77 (10.0)	13.2 (15.5)	1.75 (18.2)	0.978 (117)
唾液腺	3.71 (5.35)	8.32 (8.56)	7.69 (9.05)	2.40 (24.9)	0.527 (63.2)
ハーダー腺	4.10 (5.92)	16.3 (16.8)	17.0 (20.0)	1.85 (19.2)	0.123 (14.8)
副腎皮質	7.75 (11.2)	27.3 (28.1)	22.2 (26.1)	11.9 (123)	7.14 (856)
副腎髄質	5.65 (8.16)	20.3 (20.9)	12.3 (14.4)	2.77 (28.8)	3.53 (424)
肺	2.11 (3.05)	5.91 (6.08)	3.79 (4.46)	0.439 (4.56)	0.064 (7.72)
肝臓	4.76 (6.87)	8.12 (8.36)	6.84 (8.05)	1.16 (12.0)	0.315 (37.8)
腎臓皮質	4.98 (7.19)	6.74 (6.93)	6.38 (7.51)	1.64 (17.1)	1.06 (127)
腎臓髄質	2.30 (3.32)	4.65 (4.79)	3.76 (4.42)	0.526 (5.47)	0.156 (18.7)
脾臓	4.94 (7.13)	17.9 (18.4)	12.1 (14.2)	2.02 (21.0)	0.537 (64.4)
筋肉	0.565 (0.815)	1.23 (1.26)	1.05 (1.23)	0.140 (1.45)	BLQ
心筋	1.32 (1.91)	2.45 (2.52)	2.08 (2.44)	0.261 (2.71)	0.055 (6.62)
膵臓	3.04 (4.39)	5.03 (5.17)	4.60 (5.42)	0.495 (5.15)	0.062 (7.43)
胸腺	1.91 (2.76)	5.19 (5.34)	4.18 (4.92)	0.527 (5.48)	0.103 (12.4)
陰核	10.4 (15.1)	71.5 (73.5)	158 (187)	119 (1240)	86.5 (10400)
子宮	1.67 (2.42)	3.30 (3.39)	3.40 (4.01)	0.538 (5.59)	BLQ
卵巣	1.97 (2.84)	4.17 (4.29)	2.52 (2.96)	0.777 (8.08)	0.169 (20.3)
羊水	BLQ	0.108 (0.112)	0.098 (0.115)	BLQ	BLQ

組織	µg equivalent of RO7034067/g				
	30min	2h	6h	24h	72h
胎盤	1.03 (1.49)	1.97 (2.03)	1.98 (2.33)	0.246 (2.56)	BLQ
胎児	0.326 (0.470)	0.667 (0.686)	0.669 (0.787)	0.118 (1.23)	ND
胎児血液	0.236 (0.340)	0.524 (0.539)	0.885 (1.04)	0.077 (0.802)	ND
胎児脳	0.277 (0.400)	0.514 (0.529)	0.678 (0.799)	0.073 (0.754)	ND
胎児肝臓	0.566 (0.817)	1.36 (1.40)	1.15 (1.36)	0.224 (2.33)	BLQ
胎児心筋	0.176 (0.253)	0.626 (0.644)	0.806 (0.949)	—	ND

括弧内は組織中濃度/血漿中濃度の比

BLQ：定量下限未満 (<0.042µg equiv/g)

ND：放射能検出されず

—：試料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>³³⁾

授乳ラットに¹⁴C]リスジプラム 5mg/kg を単回経口投与後、乳汁及び血漿中の放射能濃度を経時的に測定した結果、¹⁴C]リスジプラムは乳汁に移行し、乳汁及び血漿中放射能はいずれも投与後 2 時間にピークに達した後、それぞれ 14 及び 7.68 時間の半減期で消失した。乳汁中濃度は血漿中に比較して高く、乳汁対血漿中濃度比の平均は 1.25~3.5 であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

「Ⅶ. 5. (5) その他の組織への移行性」参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>³²⁾

雄の白色及び有色ラットに¹⁴C]リスジプラム 5mg/kg を単回経口投与後、2、24、72 及び 168 時間後に各組織中の放射能濃度を測定した結果、放射能は速やかに各組織に分布し、多くの組織で最初の測定時点である 2 時間に最高濃度を示した。有色ラットへの¹⁴C]リスジプラム投与後の主要組織中放射能濃度推移は下表のとおりであった。

投与後 168 時間を通して高い濃度を示した主な組織は外側鼻腺、包皮腺、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、副腎（皮質及び髄質）、唾液腺、マイボーム腺、尿道球腺及び甲状腺であった。有色ラットでは、眼のブドウ膜/網膜で高濃度の放射能が認められ、投与後 168 時間では低下したものの高い濃度の放射能が残存し、メラニンへの高い親和性が示唆された。メラニン含有組織以外の組織では有色及び白色ラットで放射能の分布特性は同様であった。

雄有色ラットに¹⁴C]リスジプラムを単回経口投与後の主要組織中の放射能濃度推移

組織	µg equivalent of RO7034067/g			
	2h	24h	72h	168h
血漿	0.803	0.071	0.011	0.003
脳	0.642 (0.800)	BLQ	BLQ	BLQ
脳脊髄膜	0.798 (0.994)	0.116 (1.63)	BLQ	BLQ
松果体	4.33 (5.39)	0.370 (5.21)	BLQ	BLQ
脳下垂体	9.71 (12.1)	0.402 (5.66)	BLQ	1.11 (337)
骨髄	3.78 (4.71)	0.427 (6.00)	0.117 (10.7)	BLQ
ブドウ膜/網膜	60.7 (75.7)	142 (1990)	111 (10100)	54.7 ^a (16700)
外側鼻腺	58.3 (72.7)	51.8 (729)	3.88 (354)	0.753 (230)
眼窩内涙腺	27.9 (34.7)	19.2 (269)	4.27 (389)	1.32 (402)
眼窩外涙腺	48.1 (59.9)	20.2 (284)	1.96 (179)	0.222 (67.7)

組織	μg equivalent of RO7034067/g			
	2h	24h	72h	168h
甲状腺	4.20 (5.23)	0.730 (10.3)	0.850 (77.5)	0.214 (65.4)
唾液腺	8.10 (10.1)	2.45 (34.5)	1.75 (159)	0.133 (40.4)
マイボーム腺	6.24 (7.78)	15.0 ^a (211)	13.8 ^a (1260)	3.27 ^a (995)
ハーダー腺	12.8 (16.0)	0.814 (11.5)	0.098 (8.96)	BLQ
尿道球腺	12.3 (15.3)	7.36 (104)	0.989 (90.2)	0.095 (28.8)
包皮腺	40.9 (51.0)	104 (1460)	71.4 (6510)	1.54 (468)
副腎皮質	10.9 (13.6)	5.89 (82.8)	4.70 (429)	3.47 (1060)
副腎髄質	9.92 (12.4)	1.48 (20.8)	1.00 (91.2)	0.783 (239)
肺	3.16 (3.94)	0.252 (3.54)	BLQ	BLQ
肝臓	5.15 (6.42)	0.684 (9.61)	0.220 (20.1)	0.107 (32.5)
腎臓皮質	5.31 (6.62)	1.30 (18.3)	0.458 (41.7)	0.242 (73.7)
腎臓髄質	2.88 (3.59)	0.236 (3.32)	BLQ	BLQ
筋肉	0.886 (1.10)	0.088 (1.24)	BLQ	BLQ
心筋	1.90 (2.37)	0.152 (2.13)	BLQ	BLQ
膵臓	3.60 (4.49)	0.272 (3.82)	BLQ	BLQ
胸腺	3.32 (4.14)	0.261 (3.67)	BLQ	BLQ
精巣	1.60 (1.99)	0.209 (2.95)	BLQ	BLQ

^a：周辺組織の高濃度放射能による影響により上方ぶれの可能性がある

括弧内は組織中濃度/血漿中濃度の比

BLQ：定量下限未満 (<0.090μg equiv/g)

(6) 血漿タンパク結合率

該当資料なし

<参考：in vitro>

0～12歳までの小児血漿試料(臍帯血を含む)、生後1～7カ月のSMA患者及び2～25歳のSMA患者(いずれも投薬前)の血漿試料を用いて本薬33.3ng/mL存在下のタンパク結合を調べた結果、臍帯血(出生直後)、0～6カ月、6カ月～1歳、1～2歳、及び2～12歳の小児血漿に本薬を添加した際の本薬非結合型の割合は、それぞれ平均で12.2%、10.9%、11.4%、10.4%及び8.0%であった。成人のタンパク結合率(非結合型分率)は11%であったことから、本薬のヒト血漿タンパク結合率は年齢に依存しないことが示された³⁴⁾。

生後1～7カ月及び2～25歳のSMA患者の血漿に本薬を添加した際の本薬非結合型の割合は、それぞれ平均で10.1%及び9.8%であり、SMA患者においても本薬のタンパク結合率は正常な小児と同様な値を示し、年齢に依存せずほぼ同様であった。

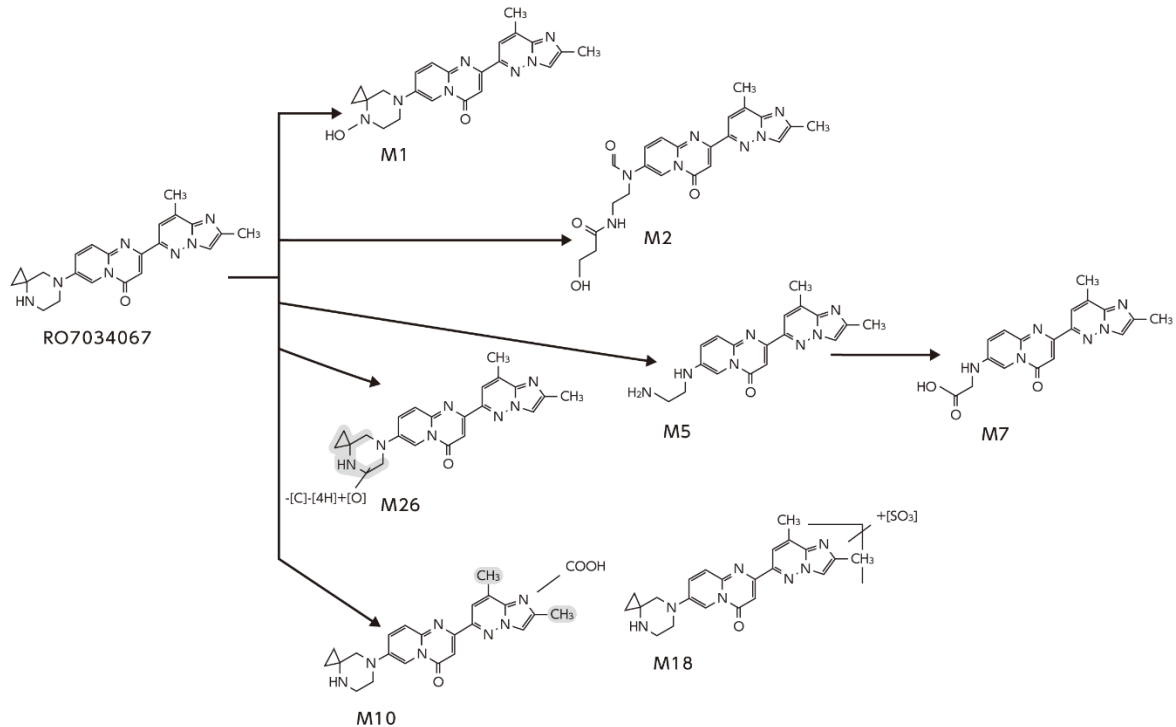
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康男性被験者(外国人)を対象として、¹⁴C/¹²C標識リスジプラム18mgを単回経口投与後したとき、血漿中では親化合物が主として検出され、循環血中の関連化合物の83%を占めた(AUC_{0-48h}の比)。M1は主たる循環血中の代謝物として同定され、関連化合物の14%を占めた(AUC_{0-48h}の比)。ピペラジン部分の代謝から生成する4種の代謝物(M2、M7、M9及びM26)が血漿中に低レベルで観察された。血漿中の総関連化合物のAUCと比較して、個々の代謝物で2.2%を超えるものはなかった³⁵⁾。

※本剤の承認された用法・用量(2歳以上の患者)は、「リスジプラムとして体重20kg未満では0.25mg/kgを、体重20kg以上では5mgを1日1回食後に経口投与」である。

リスジプラムのヒトにおける推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒトの発現系 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) を本薬 10 μ mol/L と 30 分インキュベーション後、代謝物プロファイルを調べた³⁶⁾。本薬のこれら CYP 分子種による代謝率は低かった。最も代謝に関与した分子種は CYP3A4 であり、代謝物として M1、M2、M3/M4 及び M5 がそれぞれ 2.6%、3.2%、1.8%及び 1.6%認められたが、未変化体が 91%残存していた。その他の分子種でも同様な代謝物が検出されたが、割合はより低く、未変化体として 96%以上残存していた。

FMO1 及び 3 並びに CYP1A1、3A4 及び 3A7 の発現系酵素 (0.25mg/mL FMO、200pmol/mL CYP) を¹⁴Cリスジプラム (10 μ mol/L) と 37 $^{\circ}$ C で 60 分インキュベーション後、代謝物産生及び各酵素の寄与について評価した結果、FMO1 及び 3 とのインキュベーションでは CYP 分子種に比較してより高い M1 ピークが認められた。CYP 各分子種は主に M1、M2 及び M3 を産生したが、CYP1A1 及び 3A7 では CYP3A4 に比べて M1 の産生は少なかった。各酵素別の¹⁴Cリスジプラムの消失率は FMO1 で 72.3%、FMO3 で 62.4%であったのに対して、CYP1A1 で 6.9%、CYP3A4 で 8.3%、CYP3A7 で 7.1%であった。

以上の結果より、リスジプラムの代謝への寄与は CYP よりも FMO の方が大きいことが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

1) 日本人健康成人を対象とした単回投与試験 (NP39625 試験)¹⁴⁾

日本人健康成人にリスジプラム 2、6 及び 12mg を空腹時に単回投与したとき、投与後 72 時間までの未変化体の尿中排泄率はそれぞれ 3.39%、5.10%及び 4.86%であった。

2) 健康成人男性におけるマスバランス試験 (BP39122 試験) ³⁵⁾

健康成人男性 (外国人) を対象として、 $[^{14}\text{C}/^{12}\text{C}]$ 標識リスジプラム 18mg を単回経口投与後に、投与された $[^{14}\text{C}]$ -放射能の総回収率の平均値は 81.4%であった (範囲: 60.3%~89.6%)。糞便中への排泄は投与された用量の 53.2% (範囲: 44.7%~62.1%) (親化合物として 14%; M5、M7 及び M10 として 3、4 及び 2%、並びにその他代謝物として 1.5%以下) であった。尿中への排泄は投与された用量の 28.2% (範囲: 15.6%~33.7%) (親化合物として 7.7%; M7 として 1.8%及びその他代謝物として約 1%以下) であった。

※本剤の承認された用法・用量 (2 歳以上の患者) は、「リスジプラムとして体重 20kg 未満では 0.25mg/kg を、体重 20kg 以上では 5mg を 1 日 1 回食後に経口投与」である。

8. トランスポーターに関する情報

1) イトラコナゾールとの薬物間相互作用 ²⁷⁾

健康成人 8 例に、リスジプラム 6mg を単回経口投与した。その後、約 14 日の休薬期間を設け、CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾール 200mg を 1 日 2 回、8 日間反復経口投与し、4 日目にリスジプラム 6mg を単回経口投与した。血漿中リスジプラムの C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ の幾何平均値の比 (イトラコナゾール併用投与時 7 例/リスジプラム単独投与時 8 例) (90%信頼区間) は、それぞれ 0.906 (0.841-0.976) 及び 1.11 (1.03-1.19) であった。

2) ミダゾラムとの薬物間相互作用 ²⁵⁾

健康成人 27 例に、1 日目 (ミダゾラム単独) および 15 日目 (リスジプラム併用) に CYP3A 基質であるミダゾラム 2mg を 1 日 1 回経口投与し、3~16 日目にリスジプラム 8mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。血漿中ミダゾラムの C_{\max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 (リスジプラム併用投与時 26 例/ミダゾラム単独投与時 27 例) (90%信頼区間) は、それぞれ 1.16 (1.06-1.28) 及び 1.11 (1.02-1.20) であった。

3) トランスポーターに対する影響 (*in vitro*) ³⁷⁾

各取り込みトランスポーター (OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OAT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K) に対する本薬の阻害能を OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の安定発現 HEK293FT 細胞、OAT1 及び OCT2 の安定発現 CHO 細胞、並びに MATE1 及び MATE2-K の安定発現 MDCKII 細胞を用いて評価した結果、本薬は OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対しては阻害能を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 8.72、0.15 及び $0.09\mu\text{mol/L}$ であった。本剤を MATE1 又は MATE2-K 基質と併用したときの臨床的意義については、それぞれのトランスポーターに特異的な基質が存在しないことから評価できていないが、臨床試験において OCT2、MATE1 及び MATE2-K により輸送される生体内物質である ³⁸⁾クレアチニンの濃度上昇は認められなかった。

※本剤の承認された用法・用量 (2 歳以上の患者) は、「リスジプラムとして体重 20kg 未満では 0.25mg/kg を、体重 20kg 以上では 5mg を 1 日 1 回食後に経口投与」である。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害患者（外国人）¹⁷⁾

リスジプラム 5mg 単回経口投与時のリスジプラムの薬物動態及び安全性について軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類別）の影響を評価した。肝機能障害のある患者 16 例（軽度 8 例、中等度 8 例）を試験に登録し、正常な肝機能を有する 10 例を対照として登録した。健康成人は、軽度あるいは中等度の肝機能障害患者とマッチングとなるよう努めた。マッチングには、6 例は実際に軽度と中等度のグループの双方に一致させ、残りの 4 例を 2 例ずつ軽度又は中等度の肝機能障害グループのいずれかに一致させた。

その結果、リスジプラム 5mg を経口投与後、リスジプラムの血漿中薬物動態パラメータ AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は下表のとおりであった。健康成人と比較した C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何最小二乗平均比（90%信頼区間）は、軽度肝機能障害被験者では 0.950（0.695～1.30）及び 0.802（0.627～1.03）、中等度肝機能障害被験者では 1.20（0.962～1.49）及び 1.08（0.830～1.39）であった。

リスジプラム及び代謝物 M1 の薬物動態パラメータの統計解析（軽度肝機能障害患者）

リスジプラム	対象	n	GLSM	Ratio (90%CI)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	軽度肝機能障害患者	8	792	0.802 (0.627-1.03)
	正常肝機能被験者	8	987	
C_{max} (ng/mL)	軽度肝機能障害患者	8	21.7	0.950 (0.695-1.30)
	正常肝機能被験者	8	22.8	
代謝物 M1	対象	n	GLSM	Ratio (90%CI)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	軽度肝機能障害患者	7	222	0.842 (0.588-1.21)
	正常肝機能被験者	8	263	
C_{max} (ng/mL)	軽度肝機能障害患者	8	3.73	0.953 (0.715-1.27)
	正常肝機能被験者	8	3.92	

GLSM：幾何最小二乗平均、Ratio：正常肝機能被験者に対する軽度肝機能障害患者の幾何最小二乗平均比、90%CI：90%信頼区間

リスジプラム及び代謝物 M1 の薬物動態パラメータの統計解析（中等度肝機能障害患者）

リスジプラム	対象	n	GLSM	Ratio (90%CI)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	中等度肝機能障害患者	8	1040	1.08 (0.830-1.39)
	正常肝機能被験者	8	971	
C_{max} (ng/mL)	中等度肝機能障害患者	8	29.9	1.20 (0.962-1.49)
	正常肝機能被験者	8	25.0	
代謝物 M1	対象	n	GLSM	Ratio (90%CI)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	中等度肝機能障害患者	8	261	0.947 (0.740-1.21)
	正常肝機能被験者	8	275	
C_{max} (ng/mL)	中等度肝機能障害患者	8	4.10	0.991 (0.810-1.21)
	正常肝機能被験者	8	4.13	

GLSM：幾何最小二乗平均、Ratio：正常肝機能被験者に対する中等度肝機能障害患者の幾何最小二乗平均比、90%CI：90%信頼区間

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 医薬品の一般的な注意として設定した。本剤投与に際しては、本剤の成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認すること。「Ⅳ. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」を参照すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

<解説>

8.1 SMA の診断や本剤の有効性の判定には高い専門性が必要と考えられることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。当該患者は臨床試験では除外されている。
[16.6.1 参照]

<解説>

9.3.1 本薬の代謝には FMO1、FMO3 及び CYP3A が関与すること、中等度肝機能障害被験者において本薬の曝露量が増加する傾向が認められたことから、重度の肝機能障害患者において本薬の曝露量が増加する可能性があるため、投与にあたっては注意すること。また、重度の肝機能障害患者は臨床試験で除外されている。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性

本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中及び本剤の最終投与から一定期間適切な方法で避妊を行うよう指導すること。動物実験で胎児毒性が報告されている³⁹⁾。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

パートナーの妊娠を希望する場合は休薬すること。本剤投与中及び本剤の最終投与後又は休薬後の一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（ラット及びカニクイザル）で雄の生殖器官における可逆的な所見（精子の変性、精子数の減少、精子の運動能力の低下）が報告されている^{40),41)}。また、遺伝毒性試験で小核誘発作用が認められている⁴²⁾。[15.2.2 参照]

<解説>

9.4.1 ラット及びウサギを用いた非臨床試験で胎児毒性が報告されていることから設定した。本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中および本剤の最終投与から一定期間（少なくとも1カ月間）は適切な方法で避妊を行うよう指導すること。「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」参照

9.4.2 ラット及びカニクイザルを用いた非臨床試験において雄性生殖器官における所見（精子の変性、精子数の減少、精子の運動能力の低下）が報告されていることから設定した。また、マウス及びヒト細胞株を用いた *in vitro* 試験、並びにラット (*in vivo*) の骨髄赤芽球において小核誘発が認められたことから設定した。パートナーの妊娠を希望する場合は休薬するよう指導すること。また本剤投与中および本剤の最終投与後または休薬後の一定期間（少なくとも4カ月間）、適切な避妊を行うよう指導すること。「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」「IX. 2. (3) 遺伝毒性試験」参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊婦に対して本剤を投与する必要がある場合には、胎児に対する潜在的なリスクについて明確に説明すること。動物実験において胎盤通過性（ラット）が認められ³²⁾、臨床用量の3倍を超える曝露量で妊娠期間延長（ラット）、臨床用量の5倍を超える曝露量で胎児重量低値及び骨格変異（ラット）、臨床用量の18倍を超える曝露量で胎児形態異常（水頭症）及び内臓変異（ウサギ）が認められている。なお、ウサギにおける水頭症は、予備試験では臨床用量の3倍を超える曝露量で認められている³⁹⁾。[9.4.1 参照]

<解説>

9.5 ラットを用いた非臨床試験において胎盤通過性が認められ、ラット及びウサギを用いた非臨床試験で胎児毒性が、ウサギを用いた非臨床試験で催奇形性が報告されていることから設定した。妊婦または妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊婦に対して本剤を投与する必要がある場合には、胎児に対する潜在的なリスクについて明確に説明すること。「VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性」「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている³³⁾。

<解説>

9.6 授乳ラットを用いた非臨床試験において乳汁への移行が認められていることから設定した。治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」参照

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 早産児及び生後 2 カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。[5.4、17.1.1 参照]

9.7.2 早産児及び生後 2 カ月未満の乳児では血中濃度が上昇するおそれがある。ヒト肝マイクロソームを用いた試験において、年齢区分ごとの CYP3A4 及び FMO3 活性、並びに本剤の代謝能は 0～6 カ月児由来のマイクロソームで最も低く、6 カ月～2 歳児で増加し、2～6 歳児ではさらに増加を示した。[5.4 参照]

<解説>

9.7.1 早産児に対する本剤の投与について、I 型 SMA 患者を対象とした BP39056 試験では正期産児（在胎週数 37～42 週）を対象としており、早産児（在胎週数 37 週未満）の投与経験がないことから設定した。また、生後 2 カ月未満の乳児に対する本剤の投与について、I 型 SMA 患者を対象とした BP39056 試験では生後 1 カ月から組入れ可能としていたが、結果的に生後 2 カ月未満の患者は組み入れられず、薬物動態データが取得できなかったことから設定した。”「V. 5. (4) 1) ①国際共同第Ⅱ/Ⅲ相非盲検試験 (BP39056 試験；日本人及び外国人データ)」参照

9.7.2 39 人のヒト肝マイクロソームを用いて、リスジプラムの代謝における CYP3A 及び FMO 活性の年齢依存性を検討した。その結果、0～6 カ月児 (n=5)、6 カ月～2 歳児 (n=7)、2～6 歳児 (n=6) の年齢区分の上昇に伴って CYP3A4、FMO3 及びリスジプラムの代謝能増加が認められた。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、投与にあたっては注意すること。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明
感染症		上気道感染	
消化器			下痢、 口腔内潰瘍形成
皮膚	発疹	皮膚変色	

<解説>

発現頻度は、BP39055 試験 Part 2（二重盲検投与期間の本剤投与群のみ）及び BP39056 試験 Part 2 の結果を合わせて算出した。なお、MedDRAPT の発疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹を「発疹」として集計した。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

	BP39056 試験 Part 2 ^a (n=41)	BP39055 試験 Part 2 ^b (n=120)
全発現例数（発現率）	7 (17.1%)	16 (13.3%)
全発現件数	12	21
皮膚および皮下組織障害	3 (7.3%)	6 (5.0%)
斑状丘疹状皮疹	2 (4.9%)	1 (0.8%)
皮膚変色	2 (4.9%)	1 (0.8%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.8%)
湿疹	0	1 (0.8%)
発疹	0	1 (0.8%)
皮膚乾燥	0	1 (0.8%)
胃腸障害	2 (4.9%)	6 (5.0%)
便秘	2 (4.9%)	0
悪心	0	2 (1.7%)
口腔内潰瘍形成	0	2 (1.7%)
上腹部痛	0	1 (0.8%)
軟便	0	1 (0.8%)
感染症および寄生虫症	1 (2.4%)	3 (2.5%)
上気道感染	1 (2.4%)	2 (1.7%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)
神経系障害	0	2 (1.7%)
頭痛	0	2 (1.7%)
血液およびリンパ系障害	2 (4.9%)	0
好中球減少症	1 (2.4%)	0
好酸球増加症	1 (2.4%)	0
臨床検査	1 (2.4%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4%)	0
好中球数減少	1 (2.4%)	0
心臓障害	0	1 (0.8%)
動悸	0	1 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4%)	0
肺高血圧症	1 (2.4%)	0
眼障害	0	1 (0.8%)
後嚢部混濁 ^c	0	1 (0.8%)
嚢下白内障 ^c	0	1 (0.8%)
代謝および栄養障害	0	1 (0.8%)
高コレステロール血症	0	1 (0.8%)

MedDRA version 22.1

^a データカットオフ日：2019年11月14日

^b 二重盲検投与期間、データカットオフ日：2019年9月6日

^c 同一患者に認められた後嚢部混濁及び嚢下白内障は、追加の赤色反射評価を含む再評価では確認できず、2020年1月のカットオフデータでは有害事象として取り扱わないこととなった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶液に調製してから患者へ交付すること。

14.1.2 調製時には本剤を吸入しないよう注意すること。また、手袋等を着用し、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。皮膚及び粘膜に本剤が付着した場合には石けんと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗浄すること。

14.1.3 調製方法

79mLの精製水を瓶に加えて施栓後、瓶内の粉末が溶解するまで、よく振り混ぜる。リスジブラムとして0.75mg/mLの溶液80mLとなる。

14.1.4 調製した溶液は、凍結を避けて冷蔵庫(2~8℃)に保存し、本剤以外の容器に移し替えないこと。また、調製後64日以内に使用し、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・本剤に添付されている経口投与用ディスペンサーを使用して服用すること。
- ・調合乳又は母乳に混合しないこと。
- ・本剤は1日1回、できるだけ同じ時刻に服用すること。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から6時間以内であれば、可能な限り速やかに服用すること。服用予定時刻から6時間を超えた場合は、翌日の服用予定時刻に1回分の用量を服用すること。
- ・本剤を服用後に吐き出した場合は、追加で服用せず、翌日の服用予定時刻に1回分の用量を服用すること。
- ・用量の変更は医師の指示に従うこと。
- ・溶液は、凍結を避けて冷蔵庫(2~8℃)に保存し、本剤以外の容器に移し替えないこと。また、調製後64日以内に使用し、残液は使用しないこと。

<解説>

14.1 薬剤調製時に必要な注意事項を記載した。

14.1.1 溶液に調製後に患者に交付することが必要なため設定した。

14.1.2 ウサギを用いた非臨床試験で催奇形性が報告されていることから設定した。「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」参照

14.1.3 15秒間よく振りまぜ、粉末を十分に溶かす。10分待ち、液が澄明にならなかった場合は、再度15秒間よく振りまぜること。

14.1.4 凍結を避けるため、冷凍庫の中や冷蔵庫の冷気の吹き出し口近くに置かないこと。凍結した場合は服用しないこと。残液は、各自治体のルールに従って廃棄すること。

14.2 薬剤交付時に必要な注意事項を記載した。

14.2.1 液漏れ防止のため、瓶を立てて保存すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 カニクイザル慢性毒性試験において、臨床用量の2倍を超える曝露量で非可逆的な網膜視細胞変性が認められた⁴⁰⁾。

15.2.2 遺伝毒性試験で小核誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性及びDNA傷害性は認められなかった⁴²⁾。また、rasH2トランスジェニックマウスにおいて、臨床用量の7倍を超える曝露量で発がん性は認められなかった⁴³⁾。[9.4.2参照]

<解説>

15.2 慢性毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験の結果に基づき設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

① 心血管系に対する影響 (*in vitro* hERG 試験) ⁴⁴⁾

hERG チャンネルを発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、リスジプラムの hERG K⁺電流に与える影響を 0.02~4.7 μ mol/L の濃度範囲で検討した (マニュアルパッチクランプ法) と、リスジプラムは最高濃度の 4.7 μ mol/L まで、hERG K⁺電流に対する阻害作用を示さなかった。

② 心血管系に対する影響 (カニクイザルテレメトリー試験) ⁴⁴⁾

テレメトリー送信機を埋植したカニクイザル (雌雄各 3 例) にリスジプラムを 0、1、3 又は 7.5mg/kg の用量でクロスオーバー法により経口投与したところ、投与後 24 時間までの全身血圧及び左心室内圧パラメータ、心拍数、心電図、並びに体温への影響は認められず、無影響量 (NOEL) は、7.5mg/kg 以上と判断された。

③ 中枢神経系に対する影響 (ラット Irwin 試験) ⁴⁴⁾

Wistar Hannover ラット (雄 8 例/群) にリスジプラムを 0 (溶媒)、1、3 又は 10mg/kg の用量で単回経口投与し、投与前、投与後 30 分、1、2、5 及び 24 時間後に Irwin 法による一般行動、自律神経系及び運動神経系、体温に与える影響の評価を行ったところ、10mg/kg までの用量において、いずれの評価項目にもリスジプラムの影響は認められず、NOEL は 10mg/kg 以上と判断された。

④ 呼吸系に対する影響 (ラット全身プレチスモグラフィ試験) ⁴⁴⁾

Wistar Hannover ラット (雄 8 例/群) にリスジプラムを 0 (溶媒)、1、3 又は 9mg/kg の用量で単回経口投与し、非拘束覚醒下での呼吸機能パラメータを全身プレチスモグラフィにより取得したところ、リスジプラムの 9mg/kg までの用量による投与後 4 時間までの呼吸系パラメータ (1 回換気量、分時換気量、呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、PenH [気道抵抗の間接的指標]、吸気時間及び呼気時間) に影響は認められず、NOEL は 9mg/kg 以上と判断された。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施していないが、本薬の急性毒性に関して、反復投与毒性試験又は小核試験 (ラット) の高用量投与群において検討した ⁴⁵⁾。

マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルにおいて、それぞれ最高用量の 100、100、16 及び 20mg/kg を投与したとき、初回投与翌日までに死亡例は認められなかった。

マウスでは、30mg/kg/日以上以上の用量で投与 4 日目以降に一般状態の異常 (円背位、活動性低下、立毛又は粗毛等)、体重減少及び摂餌量減少 (100mg/kg/日のみ) が認められ、これらの用量では、網状赤血球の低下 (赤血球容積の顕著な減少を伴わない) が認められた。

ラットでは、100mg/kg/日までの用量を 3 日間投与したとき一般状態の異常は認められなかったが、25mg/kg/日以上で骨髄毒性 (正染性赤血球に対する多染性赤血球の比率の 50%以上の減少) が認められた。

ウサギでは、16mg/kg/日までの用量を 8 日間投与したとき、一般状態の異常は認められなかったが、16mg/kg/日で摂餌量低下及び軽度の体重減少が認められた。

カニクイザルでは、20mg/kg/日の2日間投与後に重篤な一般状態異常（活動性低下、緩徐な動作、円背位、振戦）及び体重減少（9～12%）が認められ、2回目投与の2日後に安楽死処置を実施した。

(2) 反復投与毒性試験 反復投与毒性試験一覧

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
W (野生型) rasH2 マウス 雌雄各 10 例/群	経口	4 週間	0、3、9、20/16	16
Wistar Hannover ラット 雌雄各 16 例/群	経口	4 週間	0、1、3、9	3
Wistar Hannover ラット 雌雄各 26 例/群	経口	26 週間	0、1、3、7.5	雄：1 雌：3
若齢カニクイザル (2 歳齢) 0、6mg/kg/日群：雌雄各 5 例/群 2、4mg/kg/日群：雌雄各 3 例/群	経口	2 週間	0、2、4、6	2
若齢カニクイザル (2 歳齢) 0、7.5/5mg/kg/日群：雌雄各 5 例/群 1.5、3mg/kg/日群：雌雄各 3 例/群	経口	39 週間	0、1.5、3、7.5/5	1.5

①マウス 4 週間投与試験⁴⁰⁾

最高用量の 20/16mg/kg/日については、20mg/kg/日の用量で投与を開始したところ、11 日目以降に死亡例又は全身状態悪化に伴う安楽死処置例が認められたことから、17～19 日目に投与を中断し、16mg/kg/日に減量して 20～33 日目まで更に 14 日間投与した。

20mg/kg/日で本薬投与に関連した一般状態異常（円背位、活動性低下、斜視、立毛及び不規則呼吸）、体重及び摂餌量減少が認められた。同用量で死因が特定できた個体では、消化管（粘膜上皮の変性）及び骨髄（大腿骨及び胸骨骨髄の細胞減少）に病理組織学的所見が認められた。

16mg/kg/日に減量して投与を継続した個体では、投与期間終了時の血液学的検査で赤血球容積、網状赤血球、白血球の低値などがみられ、病理組織学的検査では脾臓における造血亢進が認められた。

②ラット 4 週間投与試験（4 週間回復性試験）⁴⁰⁾

試験期間中に死亡例は認められなかった。9mg/kg/日の雌雄で投与期間中に体重増加量の低値（雄：-17%、雌：-27%）がみられたが、摂餌量への影響は認められなかった。雄の体重は 4 週間の休薬により回復したが、雌では休薬期間終了時においても対照群より低値を示した（1、3 及び 9mg/kg/日でそれぞれ対照群の-27%、-30%及び-31%）。

3 及び 9mg/kg/日の雌雄の骨髄において、小核を有する多染性赤血球の増加が認められたが、3mg/kg/日の多くの個別値は、対照群の背景値の範囲内であった。

③ラット 26 週間投与試験（8 週間回復性試験）⁴⁰⁾

7.5mg/kg/日の AUC7 例が試験期間中（27～178 日目）に死亡又は全身状態悪化により安楽死処置された。死亡前の所見として、活動性低下、背骨の突出、脱水、衰弱及び体重減少が認められた。病理組織学的検査では、消化管における陰窩の単細胞壊死及び／又は変性／壊死、並びに骨髄細胞の減少が認められ、これらの変化が多くの個体における死亡又は状態悪化の原因と考えられた。血液学的検査では、白血球、好中球、リンパ球、赤血球系パラメータ、網状赤血球及び血小板の低値が認められた。上記の変化は同用量群の投与期間終了時剖検例においてみられた変化と同様であったが、その他の所見として、切歯象牙芽細胞の変性／壊死も認められた。

7.5mg/kg/群の生存例では、死亡又は安楽死処置例と同様の一般状態所見及び平均体重増加量の低値（対照群と比較して雄で-12%、雌で-10%）が認められたが、休薬期間中に一般状態の異常は認められず、体重への影響も休薬により回復した。

病理組織学的検査では、主に 7.5mg/kg/日において、上皮への影響が認められ、該当器官は消化

管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸の陰窩における軽微な単細胞壊死）、硬口蓋（軽微な単細胞壊死）及び膵臓外分泌部（軽微～軽度の単細胞壊死）であった。乳腺ではヘモジデリンと考えられる細胞内褐色顆粒の増加を伴う軽微～中等度の萎縮が雄のみで認められた。雄性生殖器では、3mg/kg/日以上で精巣における精細管上皮変性／萎縮（精巣重量低値及び肉眼的観察による精巣の小型及び／又は軟化に関連）及び精巣上体における二次的な精子減少（重量低値及び肉眼的な小型に関連）が認められ、7.5mg/kg/日の1例では、精巣上体管上皮の変性／壊死も認められた。胸腺では、7.5mg/kg/日の雌雄で有害でないと考えられるリンパ系細胞減少（肉眼的な胸腺の小型及び胸腺重量低値に一致）が認められた。雌の3mg/kg/日以上では、子宮重量の低値がみられ、これに一致して、発情周期の停止に伴う発情休止期への移行が認められた。休薬期間終了時において、本薬投与に関連する肉眼的所見、器官重量の変化及び病理組織学的変化は認められず、これらの変化の回復性が示唆された。

④カクイザル 2 週間投与試験（2 週間回復性試験）⁴⁰

11 日目以降に皮膚のさまざまな部位における表皮脱落／剥離（4mg/kg/日の雄 1 例及び 6mg/kg/日の雌雄）、顔面、頭部、鼻口部及び／又は陰囊の紅潮、並びに過剰な毛づくろい（6mg/kg/日の雌雄）が認められた。6mg/kg/日の雌雄では、11 日目以降に半眼も認められ、6mg/kg/日の雌雄各 1 例では、2 週間の休薬期間終了時においても皮膚の表皮脱落／剥離が認められた。投与期間終了時の病理組織学的検査では、本薬投与に関連する変化として、皮膚における錯角化、炎症、びらん／潰瘍及び表皮の過形成（6mg/kg/日、肉眼的な表皮剥離と一致）、声帯ヒダの上皮変性及び喉頭の炎症（4 又は 6mg/kg/日）、喉頭腔側壁のびらん／潰瘍、及び扁平上皮化生（6mg/kg/日）、精巣における精細胞変性及び多核細胞増加（6mg/kg/日の雄）、胸腺萎縮（胸腺重量の低値に一致、6mg/kg/日の雄）が認められた。2 週間の休薬期間終了時において、6mg/kg/日の精巣の所見を除き、すべての変化が回復した。

⑤カクイザル 39 週間投与試験（22 週間回復性試験）⁴⁰

7.5mg/kg/日において一般状態の異常（皮膚のさまざまな部位における表皮脱落／剥離及び顔面紅潮）が認められたことから、13 日目に投与を中止し休薬させ、用量を 5mg/kg/日に減量し、26 日目に投与を再開した。5mg/kg/日の投与により同様の皮膚の変化（表皮脱落／剥離及び脱毛）がみられたが、その程度は 7.5mg/kg/日の投与時よりも軽減した。

ERG では、7.5/5mg/kg/日のほとんどの個体で、ERG 電位の減少が 20 週目以降の投与期間を通じて認められ、3mg/kg/日では軽微な影響が認められた。7.5/5mg/kg/日の少なくとも 1 例では ERG に対する影響の悪化が投与期間の 34 週目まで継続して認められた。ERG に影響がみられた個体では、桿状体媒介性の暗順応 b 波の減弱が認められたが、a 波に対する影響は弱かった。7.5/5mg/kg/日の動物では、休薬期間中に ERG 反応の回復が認められた。

SD-OCT では、本薬の投与量に依存した異常所見が、検査を開始した投与 22 週目以降に認められ、3、7.5/5mg/kg/日では、種々の程度の構造異常（網膜辺縁部における内節／外節の菲薄化及び外顆粒層の高輝度反射及び菲薄化）が認められた。7.5/5mg/kg/日で最も影響の強かった個体では、視神経近傍の内顆粒層における小嚢胞領域を特徴とする、小嚢胞性黄斑変性（MMD）が認められ、投与期間中に中心窩近傍の領域まで進行したが、MMD の領域は休薬期間中に減少が認められた。7.5/5mg/kg/日で最も強い影響が認められた数例では、内境界膜下及び外顆粒層に液体を貯留した小空洞がみられたが、休薬期間中に縮小した。

眼底自発蛍光（FAF）イメージングでは、最も明らかな変性変化がみられた個体において、斑点状低蛍光領域及び辺縁部に限局した過蛍光が認められた。白色斑点状の過蛍光領域は休薬期間中に縮小がみられた。

血液学的検査では、7.5/5mg/kg/日の雌のみでリンパ球減少が認められ、組織学的な胸腺の萎縮、剖検における胸腺の小型及び胸腺重量低値と関連していた。これらの血液学的検査所見は投与開始後 4 又は 13 週目から確認され、投与期間終了時まで持続したが、休薬期間終了時までには回復した。

病理組織学的検査では、7.5/5mg/kg/日の雌雄及び 3mg/kg/日の雌において、本薬投与に関連した網膜の変化として、主に網膜の中間部から辺縁部における変性が認められた。7.5/5mg/kg/日の

雌1例では視細胞層の部分的消失を伴う多巢性の組織破壊、網膜色素上皮細胞の多巢性の肥大、内顆粒層の菲薄化、組織破壊及び空胞化が認められた。7.5/5mg/kg/日の1例の標本を用いた電子顕微鏡観察において網膜変性が、3、7.5/5mg/kg/日の眼球組織標本を用いた免疫組織化学的検査においてアストロサイト及びミュラー細胞におけるグリア線維性酸性タンパク (GFAP) の多巢性の発現増加が認められた。また、7.5/5mg/kg/日の雌雄では、眼瞼を含む皮膚において表皮過形成（肉眼的な表皮剥離に一致）が認められ、7.5/5mg/kg/日の雌では胸腺の萎縮（胸腺重量低値及び剖検における胸腺の小型に一致）が認められた。

22週間の休薬期間終了時において、網膜中間部から辺縁部における変性は7.5/5mg/kg/日の雌雄で認められ、眼の変化は休薬期間中に回復しないと考えられた。7.5/5mg/kg/日でみられた皮膚及び胸腺の変化は休薬期間終了時には認められず、休薬により回復することが示唆された。

(3) 遺伝毒性試験 遺伝毒性試験一覧

試験の種類	動物種	投与経路/ 投与期間	投与量 (mg/kg/日) 又は処理濃度	遺伝毒性の 無影響量 (mg/kg/日)
復帰突然変異	ネズミチフス菌	<i>in vitro</i>	15.8~5,000 µg/plate	—
小核/コメット 雄5例/群	Wistar Hannover ラット	<i>in vivo</i> 3日間	0、0.75、1.5、3、6、12.5、25	3
小核 (4週間反復投与試験 への組み込み)	ラット	経口	0、1、3、9	—
小核 (13週間反復投与試験 への組み込み)	ラット	経口	0、1、3、7.5	—

細菌を用いた復帰突然変異試験において、リスジプラムによる遺伝子突然変異誘発作用は認められなかったが、マウス及びヒト細胞株を用いた *in vitro* 試験（非 GLP 適合）、並びにラット（*in vivo*）の骨髄赤芽球において小核誘発が認められた。本薬を *in vivo* で投与したとき、骨髄での小核を有する細胞を明らかに増加させる高用量においても、肝臓及び空腸における直接的な DNA 傷害性は認められなかったことより、本薬による小核誘発は、DNA に対する直接的な作用とは異なる間接的な機序が原因である可能性が示唆された。ヒト細胞株を用いた小核誘発の機序に関する探索的試験（非 GLP 適合）結果から、リスジプラムの標的は DNA 以外の分子であり、小核誘発にアポトーシスが関与することが示された。

①細菌を用いる復帰突然変異試験⁴²⁾

ネズミチフス菌 5 菌株を用い、高度に精製した被験物質（純度 99%以上）について、アスコルビン酸/チオ硫酸緩衝液を溶媒とした試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれにおいても、復帰変異コロニー数の増加は認められず、代謝活性化系の存在下又は非存在下において、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性を有しないと判断された。

②ラット小核/コメット試験⁴²⁾

小核試験では、6mg/kg/日以上で骨髄小核誘発が認められ、最高用量の 25mg/kg/日では、骨髄毒性を示唆する多染色性赤血球/正染色性赤血球比の減少も認められた。肝臓及び空腸のコメット試験では、最高用量の 25mg/kg/日まで DNA 鎖切断を示唆する変化は認められなかった。

③ラット反復投与試験における小核誘発性の評価⁴²⁾

ラットを用いた 4 週間反復投与試験において、3、9mg/kg/日で小核を有する多染色性赤血球の増加が認められたが、3mg/kg/日の多くの個別値は、対照群の背景値の範囲内であった。幼若ラットを用いた 13 週間投与試験では、7.5mg/kg/日で小核を有する多染色性赤血球の増加が認められた。

(4) がん原性試験

rasH2 マウス 26 週間投与試験⁴³⁾

rasH2 トランスジェニックマウス（雌雄 25 例/群）にリスジプラムを 0（溶媒）、0（水）、1、3、9mg/kg の用量で 26 週間反復経口投与した。

リスジプラムの投与に関連した死亡例は認められず、一般状態、体重、体重増加量及び摂餌量の変化も認められなかった。血液学的検査値、生存性、死因又は全身状態悪化への影響、投薬に関連した肉眼的及び病理組織学的変化も認められず、発がん性を示唆する変化は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験一覧

試験の種類	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
胚・胎児発生 (妊娠 6~17 日)	Wistar Hannover ラット 雌 22 例/群	経口	0、1、3、7.5	3
胚・胎児発生 (妊娠 6~19 日)	NW ウサギ 雌 22 例/群	経口	0、1、4、12	4
出生前及び出生後の発生 (妊娠 6~授乳 20 日)	Wistar Hannover ラット 雌 22 例/群	経口	0、0.75、1、3	3

①ラット胚・胎児発生に関する試験³⁹⁾

試験期間中に死亡例は認められず、本薬投与に関連した一般状態異常及び剖検所見は認められなかった。7.5mg/kg/日で妊娠 13 日目以降の体重増加量が低値を示し、投与期間中の平均体重増加量は対照群より 14%低かった。7.5 mg/kg/日の妊娠 14~18 日目における体重は、対照群と比較して低く、妊娠子宮重量を除いた母体体重増加量に影響はみられなかったことから、母体体重への影響の少なくとも一部は、胎児重量が低いことに関連していると考えられた。7.5mg/kg/日では、投与期間を通じて軽度の摂餌量低値(妊娠 6~18 日、対照群と比較して-12%)も認められた。

リスジプラム投与による子宮及び卵巣パラメータへの影響は認められなかった。7.5mg/kg/日で胎児重量低値(対照群の-15%)が認められた。外表及び内臓検査において本薬投与に関連した異常はみられなかったが、骨格検査において胸骨分節及び/又は胸椎椎体の骨化減少(変異)を所見とする胎児の発育遅延が認められ、胎児重量の低値と一致していた。胚致死性(胚・胎児死亡)及び胎児形態異常(催奇形性)は認められなかった。

②ウサギ胚・胎児発生に関する試験³⁹⁾

12mg/kg/日の 2 例で投与期間中の持続的な摂餌量低値及び流産が認められたため、安楽死処置を行った。摂餌量低値を示した同群の他の 1 例についても全身状態悪化により早期に安楽死処置したが、これらの剖検において、本薬投与に関連する変化は認められなかった。

12mg/kg/日では妊娠 8 日目以降の投与期間中の摂餌量低値と関連し、糞排泄の減少及び糞の小型化、妊娠 6~20 日目に体重減少が認められた。同群では投与期間終了から剖検(帝王切開)時(妊娠 20~29 日目)までの体重増加量が高値を示した。

12mg/kg/日では、対照群と比較して、長期にわたる摂餌量の低値に関連した後期胚吸収の明らかな高値が認められた。また、生存児を出産した雌のみで評価したとき、12mg/kg/日の生存胎児数がわずかに低値であった。12mg/kg/日において水頭症(形態異常の所見の一つ)を示す胎児の比率増加(4 例の母体 [22.2%] からの胎児 4 例 [4.03%])が認められた。12mg/kg/日の胎児では、副肺葉の欠損(変異)を有する胎児の比率増加及び小型の胆嚢(変異)を有する胎児の比率のわずかな増加も認められた。

③ラット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³⁹⁾

母動物(F0)に死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び剖検における異常は認めら

れなかった。3mg/kg/日の1例では難産が認められた。

出生児（F1）の生存性、授乳率、一般状態及び剖検における影響は認められず、形態異常を有するF1も認められなかった。その後の授乳期間における出生児体重は、全ての用量で対照群と同様であった。

離乳後のF1においても、本薬に関連した死亡、一般状態及び剖検における異常は認められず、離乳後の体重は、対照群と同様であった。また、出生後の身体的及び機能的発達に関するパラメータ（膈開口、包皮分離、運動機能、聴覚性驚愕馴化、Cincinnati水迷路）の変化はみられず、F1の性周期及び生殖機能に対する影響も認められなかった。その他の子宮/卵巣パラメータにおいても、本薬による影響は認められなかった。

新生児を用いた毒性試験一覧

試験の種類	動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
新生児 (生後4~31日)	Wistar Hannover ラット 雌雄 22 例/群	経口	4 週間	0、0.75、1.5、2.5	1.5
新生児 (生後22~112日)	Wistar Hannover ラット 雌雄 38 例/群	経口	13 週間	0、1、3、7.5	3

①幼若ラット4週間投与試験（8週間回復性試験）⁴¹⁾

試験期間中に死亡例は認められなかった。1.5及び2.5mg/kg/日では投与期間を通じて体重増加量の低値が認められた。2.5mg/kg/日では雌の体重は8週間の休薬期間終了時までに対照群と同程度まで回復したが、雄では依然として低値（-9%）を示した。

離乳前期間を通じて、2.5mg/kg/日で軽度の脛骨長の低値が認められ、雌雄とも休薬期間終了時まで持続した。

本薬投与に関連した性周期及び子宮/卵巣パラメータへの影響は認められず、本薬を投与した雄を無処置の雌と交配させたときの生殖能にも影響は認められなかった。1.5mg/kg/日以上雄で、休薬期間終了時まで持続する精巣及び精巣上体重量の低値、2.5mg/kg/日では病理組織学的検査において可逆的な精巣の精細管上皮変性が認められた。

②幼若ラット13週間投与試験（8週間回復性試験）⁴¹⁾

試験期間中に死亡例は認められず、本薬投与に関連した一般状態、体重、摂餌量、血液凝固検査、尿検査、長骨検査、性成熟、骨髓検査、行動学的検査、生殖能、眼科学的検査及びT細胞依存性抗体産生への異常は認められなかった。

病理組織学的検査において、7.5mg/kg/日の雄3例で精巣（精細管上皮の変性/壊死）及び精巣上体（精巣の変化に伴う精子減少症/無精子症）の所見が、他の1例では精巣に精子肉芽腫、また、7.5mg/kg/日の雌雄で消化管（主に空腸及び回腸における単細胞壊死）に所見が認められたが、休薬により、精巣上体及び消化管の変化は回復し、精巣の変化は回復傾向を示した。

7.5mg/kg/日の雄では、交配期間終了時点において精子濃度及び精子運動性の低下がみられ、精子の形態異常を伴っていたが、いずれの用量においても雄の生殖能に有害な影響は認められず、また、雌の生殖能にも影響は認められなかった。

13週間の投与期間終了時の小核試験では、本薬投与に関連した遺伝毒性として、7.5mg/kg/日において、小核を有する多染性赤血球の増加が認められた。

(6) 局所刺激性試験

リスジプラムの臨床投与経路は経口であり、消化管に対する局所的な影響は、反復投与毒性試験において評価した。（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」参照）

(7) その他の特殊毒性

その他の毒性試験一覧

試験の種類	動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日) 又は処理濃度
光毒性	Balb 3T3 マウス 線維芽細胞株	<i>in vitro</i>	—	0.004~9µg/mL
感作性	CBA/J マウス 雌 5 例/群	経皮	3 日間	0、1.7、5、8.4
	CBA/J マウス 雌 9 例/群	経皮/経口	3 日間	0、8.4 (経皮) ^a 3 (経口) ^b

a : 8.4mg/kg/日を 3 日間経皮投与し、最終投与後 2 日に 3mg/kg/日を経口投与

b : 3mg/kg/日を 3 日間経口投与し、最終投与後 2 日に 8.4mg/kg/日を経皮投与

①光毒性試験

本剤は波長 240nm~400nm の紫外線を吸収することから、潜在的な光毒性リスクを評価するため、マウス線維芽細胞株 (Balb/c 3T3) を用いた *in vitro* 試験を実施した。リスジプラムの溶解性に限度がみられた (最高濃度 : 9µg/mL) もの、本試験条件下においてリスジプラムは光毒性を有しないと判断された。

②マウス皮膚感作性試験⁴⁶⁾

リスジプラムのドライシロップ製剤を用い、これを 1%Pluronic L92 を添加した純水に溶解してマウス (各群雌 5 例) の耳介皮膚に 3 日間経皮投与した (投与量 : 1.7、5 又は 8.4mg/kg)。最終投与後 3 日に ³H-チミジンを静脈内投与し、5 時間後に耳介リンパ節を摘出して ³H-チミジン取り込み量を測定した。

また別途、マウス (各群雌 9 例) にリスジプラムの 0 (溶媒) 又は 8.4mg/kg/日を 3 日間経皮投与、又は 3mg/kg/日を 3 日間経口投与し、最終投与後 2 日に経皮投与群にはリスジプラムの 3mg/kg/日を経口投与、経口投与群にはリスジプラムの 8.4mg/kg/日を経皮投与し、翌日に剖検を行った。

いずれの群においても、一般状態、体重及び剖検において、被験物質投与に関連した毒性所見は認められなかった。耳介皮膚に刺激性を示唆する変化はみられず、また、耳介重量に変化はみられなかったことから、いずれの用量 (濃度) においても本薬による刺激性はないと考えられた。また耳介リンパ節の大きさ、重量及び増殖 (³H-チミジン取り込み量) にも変化は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エブリスディドライシロップ 60mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リスジプラム

毒薬

2. 有効期間

有効期間：24 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：25℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 高湿を避けて保存すること。

20.2 遮光保存のため、本剤以外の容器に移し替えないこと。

<解説>

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：エブリスディ患者手帳、エブリスディを服用される方および服用をサポートされる方へ

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2020年8月7日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エブリスディ®ドライシロップ 60mg	2021年6月23日	30300AMX00294	2021年8月12日	2021年8月12日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2021年6月23日～2031年6月22日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

（令和3年8月11日付 保医発 0811 第3号「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」）抜粋

2 掲示事項等告示の一部改正について

（4）新医薬品（医薬品医療機器等法第14条の4第1項第1号に規定する新医薬品をいう。）

については、掲示事項等告示第10第2号(1)に規定する新医薬品に係る投薬期間制限(14日分を限度とする。)が適用されるが、新たにエブリスディドライシロップ 60mg を当該制限の例外としたものであること。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エブリスディ®ドライ シロップ 60mg	1190029R1028	1190029R1028	128674801	622867401

14. 保険給付上の注意

①本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「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。」とされているので、*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以上であることを確認した遺伝子検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

②日本小児神経学会の「ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用指針」において、「本品投与後に脊髄性筋萎縮症に対する他剤（ヌシネルセンナトリウム等）を投与した際の有効性及び安全性は確認されていないことから、本品投与後の他剤（ヌシネルセンナトリウム等）投与を推奨しない。他剤による追加治療については、本品による治療の後、一定期間維持されていた運動マイルストーンが消失し、本品投与によって生じた副作用が臨床的に問題ない状態まで回復し、安全性上のリスクが十分管理可能と考えられる患者のみに検討すること。」とされていることから、オナセムノゲン アベパルボベク（販売名：ゾルゲンスマ点滴静注）の投与後に本製剤を投与する場合は、その必要性を適切に判断し、投与が必要な理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

③本製剤は、記2(4)のとおり、新医薬品に係る投与期間制限の例外とされたことを踏まえ、令和3年9月1日から起算して1年を経過していない間は、概ね1ヶ月に1回の頻度で診察を行うとともに、概ね2週間に1回の頻度で電話等を用いて、患者の状態や服薬の状況等を確認すること。また、その間、当該診察時には前回処方時以降の当該診察及び確認の実施年月日を、本製剤の処方時には年齢（0歳児月齢）及び体重（20kg未満の場合）をそれぞれ診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

（令和3年8月11日付 保医発 0811 第3号「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) SMN 蛋白の機能及び脊髄性筋萎縮症における *SMN2* スプライシング修飾薬リスジプラムの作用 (2021年6月23日承認、CTD2.6.1.1)
- 2) I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第II/III相試験パート2 (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.1.10)
- 3) II型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第II/III相試験パート2 (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.1.7)
- 4) Finkel R, et al. *Neuromuscul Disord.* 2015; 25: 593-602. (PMID:26045156)
- 5) Wang CH, et al. *J Child Neurol.* 2007; 22: 1027-49. (PMID:17761659)
- 6) Crawford TO, et al. *Neurobiol Dis.* 1996; 3: 97-110. (PMID:9173917)
- 7) Lunn MR, et al. *Lancet.* 2008; 371: 2120-33. (PMID:18572081)
- 8) Lorson CL, et al. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: R111-8. (PMID:20392710)
- 9) Verhaart IEC, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 124. (PMID:28676062)
- 10) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業). 神経変性疾患領域における調査研究班 平成30(2018)年度(分担)研究報告書.
- 11) Lorson CL, et al. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: R111-8. (PMID:20392710)
- 12) Swoboda KJ. *J Clin Invest.* 2011; 121: 2978-81. (PMID:21785213)
- 13) Lipnick SL, et al. *PLoS One.* 2019; 14: e0213680. (PMID:30870495)
- 14) 日本人健康成人における薬物動態 (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 15) I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第II/III相試験パート1 (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.1.9)
- 16) II型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第II/III相試験パート1 (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.1.8)
- 17) 肝機能障害患者における薬物動態 (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.5)
- 18) 効力を裏付ける試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2)
- 19) Sivaramakrishnan M, et al. *Nat Commun.* 2017; 8: 1476. (PMID:29133793)
- 20) Araujo AQ, et al. *J Pediatr.* 2009; 155: 292-4. (PMID:19619755)
- 21) Meyer K, et al. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 546-55. (PMID:19010792)
- 22) 薬力学的反応 (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.1.2.5)
- 23) 脊髄性筋萎縮症患者における薬物動態及び薬力学 (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3)
- 24) 効果の持続, 耐薬性 (2021年6月23日承認、CTD2.7.3.5)
- 25) ミダゾラムとの薬物相互作用 (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.4)
- 26) 薬物動態 (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.4.1)
- 27) 外国人健康成人における薬物動態 (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 28) Anderson BJ, et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008, 48: 303-32. (PMID:17914927)
- 29) Mandema JW, et al. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992, 20: 511-28. (PMID:1287200)
- 30) Savic RM, et al. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2007, 34: 711-26. (PMID:17653836)
- 31) 単回投与 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.3.2)
- 32) 組織分布(胎児移行) (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.7)
- 33) ラット乳汁中排泄 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.6.3)
- 34) 血漿タンパク結合 (*in vitro*) (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.4)
- 35) 健康成人男性におけるマスバランス (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
- 36) 代謝に関する検討 (*in vitro*) (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.5.4)
- 37) 薬物相互作用 (*in vitro*) (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7.2)
- 38) Chu X, et al. *Drug Metab Dispos.* 2016; 44: 1498-509. (PMID:26825641)
- 39) 生殖発生毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6)
- 40) 反復投与毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3)
- 41) 新生児を用いた毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6.5)
- 42) 遺伝毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.4)

- 43) がん原性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.5)
- 44) 安全性薬理試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.4)
- 45) 急性毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.2)
- 46) マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.9.1)
- 47) マウス皮膚感作性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.9.2)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果：脊髄性筋萎縮症

用法及び用量：通常、生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者にはリスジプラムとして、0.2mg/kg を 1 日 1 回食後に経口投与する。通常、2 歳以上の患者にはリスジプラムとして、体重 20kg 未満では 0.25mg/kg を、体重 20kg 以上では 5mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。（「V. 3. 用法及び用量」参照）

主要国における承認状況

米国（2021 年 4 月）：EVRYSDI®									
承認年月	2020 年 8 月								
効能又は効果	EVRYSDI is indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in patients 2 months of age and older.								
用法及び用量	<p>2.2 Dosing Information EVRYSDI is administered orally once daily. The recommended dosage is determined by age and body weight (see Table 1). Table 1 Adult and Pediatric Dosing Regimen by Age and Body Weight</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Age and Body Weight</th> <th>Recommended Daily Dosage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 months to less than 2 years of age</td> <td>0.2 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>2 years of age and older weighing less than 20 kg</td> <td>0.25 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>2 years of age and older weighing 20 kg or more</td> <td>5 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">（一部抜粋）</p>	Age and Body Weight	Recommended Daily Dosage	2 months to less than 2 years of age	0.2 mg/kg	2 years of age and older weighing less than 20 kg	0.25 mg/kg	2 years of age and older weighing 20 kg or more	5 mg
Age and Body Weight	Recommended Daily Dosage								
2 months to less than 2 years of age	0.2 mg/kg								
2 years of age and older weighing less than 20 kg	0.25 mg/kg								
2 years of age and older weighing 20 kg or more	5 mg								

EU（2021 年 5 月）：Evrysdi®									
承認年月	2021 年 3 月								
効能又は効果	Evrysdi is indicated for the treatment of 5q spinal muscular atrophy (SMA) in patients 2 months of age and older, with a clinical diagnosis of SMA Type 1, Type 2 or Type 3 or with one to four SMN2 copies.								
用法及び用量	<p><u>Posology</u> The recommended once daily dose of Evrysdi is determined by age and body weight (see Table 1). Evrysdi is taken orally once a day after a meal at approximately the same time each day. Table 1. Dosing regimen by age and body weight</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Age and body weight</th> <th>Recommended daily dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 months to < 2 years of age</td> <td>0.20 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 years of age (< 20 kg)</td> <td>0.25 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 years of age (≥ 20 kg)</td> <td>5 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">（一部抜粋）</p>	Age and body weight	Recommended daily dose	2 months to < 2 years of age	0.20 mg/kg	≥ 2 years of age (< 20 kg)	0.25 mg/kg	≥ 2 years of age (≥ 20 kg)	5 mg
Age and body weight	Recommended daily dose								
2 months to < 2 years of age	0.20 mg/kg								
≥ 2 years of age (< 20 kg)	0.25 mg/kg								
≥ 2 years of age (≥ 20 kg)	5 mg								

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<本邦における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性

本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中及び本剤の最終投与から一定期間適切な方法で避妊を行うよう指導すること。動物実験で胎児毒性が報告されている。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

パートナーの妊娠を希望する場合は休業すること。本剤投与中及び本剤の最終投与後又は休業後の一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（ラット及びカニクイザル）で雄の生殖器官における可逆的な所見（精子の変性、精子数の減少、精子の運動能力の低下）が報告されている。また、遺伝毒性試験で小核誘発作用が認められている。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊婦に対して本剤を投与する必要がある場合には、胎児に対する潜在的なリスクについて明確に説明すること。動物実験において胎盤通過性（ラット）が認められ、臨床用量の3倍を超える曝露量で妊娠期間延長（ラット）、臨床用量の5倍を超える曝露量で胎児重量低値及び骨格変異（ラット）、臨床用量の18倍を超える曝露量で胎児形態異常（水頭症）及び内臓変異（ウサギ）が認められている。なお、ウサギにおける水頭症は、予備試験では臨床用量の3倍を超える曝露量で認められている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。

<FDA：米国添付文書（2021年4月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of EVRYSDI in pregnant women. In animal studies, administration of risdiplam during pregnancy or throughout pregnancy and lactation resulted in adverse effects on development (embryofetal mortality, malformations, decreased fetal body weights, and reproductive impairment in offspring) at or above clinically relevant drug exposures [see Data].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

Data

Animal Data

Oral administration of risdiplam (0, 1, 3, or 7.5 mg/kg) to pregnant rats throughout organogenesis resulted in decreased fetal body weights and increased incidences of fetal structural variations at the highest dose tested, which was not associated with maternal toxicity. The no-effect level for adverse effects on embryofetal development (3 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposure (AUC) approximately 2 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 5 mg.

Oral administration of risdiplam (0, 1, 4, or 12 mg/kg) to pregnant rabbits throughout organogenesis resulted in embryofetal mortality, fetal malformations (hydrocephaly), and structural variations at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal development (4 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposure (AUC) approximately 4 times that in humans at the MRHD.

When risdiplam (0, 0.75, 1.5, or 3 mg/kg/day) was orally administered to rats throughout pregnancy and lactation, gestation was prolonged in the dams, and delayed sexual maturation (vaginal opening) and impaired reproductive function (decreased numbers of corpora lutea, implantation sites, and live embryos) were observed in female offspring at the highest dose. The no-effect dose for adverse effects on pre- and postnatal development in rats

(1.5 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposure (AUC) similar to that in humans at the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of risdiplam in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Risdiplam was excreted in the milk of lactating rats orally administered risdiplam.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EVRYSDI and any potential adverse effects on the breastfed infant from EVRYSDI or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Studies of risdiplam in juvenile and adult rats and in monkeys demonstrated adverse effects on the reproductive organs, including germ cells, in males at clinically-relevant plasma exposures [see *Use in Specific Populations (8.4)* and *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Pregnancy Testing

Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential prior to initiating EVRYSDI [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

EVRYSDI may cause embryofetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Female Patients

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with EVRYSDI and for at least 1 month after her last dose.

Infertility

Male Patients

Male fertility may be compromised by treatment with EVRYSDI [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Counsel male patients of reproductive potential receiving EVRYSDI about the potential effects on fertility. Male patients may consider sperm preservation prior to treatment.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

米国添付文書及び EU の SPC における記載は以下のとおりである。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2021年4月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of EVRYSDI in pediatric patients 2 months of age and older have been established [see <i>Clinical Studies (14)</i>]. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 months have not been established [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].
EU の SPC (2021年5月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of risdiplam in paediatric patients < 2 months of age have not yet been established (see section 5.1). No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

リスジプラムとして 0.75mg/mL に調製したドライシロップ溶液 6.0mL の入ったディスペンサーを 15.0 cm に切断した 3.5Fr 食道経由栄養用チューブに接続し、ディスペンサー内部のドライシロップ溶液をすべて押し出した（通過後液）。さらにディスペンサー及びチューブを 5.0mL の水で 2 回洗い、それぞれのチューブ通過液を洗液 1、2 とした。通過後液における本剤の含量は、通過後液＋洗液 1＋洗液 2 を合計すると、98.0%であった。

チューブ通過性

試行回数	リスジプラムの回収率 (%)			
	通過後液	洗液-1	洗液-2	総和
1	50.4	46.6	1.0	98.0

2. その他の関連資料

<医療従事者向け資料>

- ・適正使用ガイド
- ・薬剤師の先生方へ（調剤の手順説明リーフレット）

<患者向け資料>

- ・エブリスディ患者手帳
- ・エブリスディを服用される方および服用をサポートされる方へ

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/product/evr/dsyr/>

