目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.2.1 薬物動態 5
2.7.1.2.1.1 血漿検体 5
2.7.1.2.1.1.1 リスジプラムの分析法（[redacted] 分析） 5
2.7.1.2.1.1.2 代謝物 M1 の分析法（[redacted] 分析） 6
2.7.1.2.1.1.3 リスジプラム及びジアゼパムの蛋白結合（[redacted] 分析） 6
2.7.1.2.1.2 尿検体 6
2.7.1.2.1.2.1 リスジプラムの分析法（[redacted] 分析） 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 参考文献 6
2.7.1.5 付録 6

表一覧

表 2.7.1.1-1 臨床試験に使用したリスジプラム製剤 4
表 2.7.1.1-2 臨床試験用及び申請用のリスジプラム製剤の組成 5
表 2.7.1.5-1 生物分析法の要約 7
表 2.7.1.5-2 各臨床試験で実施した生物分析法の要約 8

略語一覧

略語	英名	和名
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
IS	Internal standard	内部標準物質
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量型分析
M1	Risdiplam metabolite 1	リスジプラム代謝物1
SMA	Spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
[redacted]	[redacted]	―

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

リスジプラムは脊髄性筋萎縮症（SMA）の治療薬として開発中の低分子化合物であり，経口投与可能な survival of motor neuron 2（*SMN2*）スプライシング修飾薬である。本2.7.1では，臨床試験で用いた製剤，血漿中及び尿中薬物濃度の測定法の概観を示した。

SMA 患者は固形製剤を嚥下する能力が限定的である可能性があるため，経口液剤が適した剤形であると考えられた。経口液剤により，小児患者に必要とされる柔軟な幅広い用量の投与が可能となる。即時に調製でき，限られた使用期間で服用できるリスジプラムの経口製剤を臨床試験で使用した。申請製剤を含む7種類の経口製剤を現在までに臨床試験で使用した（表 2.7.1.1-1，表 2.7.1.1-2，詳細は2.3.P.2参照）。

臨床試験で使用した製剤の概要を以下に示した。

- 最初の臨床試験である単回漸増投与試験（BP29840 試験）を実施するため，第一世代の製剤として，2 含量（0.1 mg/mL［F01 製剤］及び 1.0 mg/mL［F02 製剤］）の経口液剤を開発した。治験実施施設で随時調製し，投与した。
- 続く臨床試験（BP39055 試験の Part 1，BP39056 試験の Part 1，及び BP39054 試験）を実施するため，リスジプラムの 2 ボトル製剤を開発した。この 2 ボトル製剤により，自宅投与が可能となり，投与の柔軟性及び嗜好性などの利便性が向上した。2 ボトル製剤は，0.25 mg/mL（F06 製剤/F08 製剤）及び 1.5 mg/mL（F07 製剤/F09 製剤）の 2 つの含量で提供した。
- 後期の臨床試験（BP39055 試験 Part 2，BP39056 試験 Part 2，及び BP39054 試験）と申請製剤のために，リスジプラム経口液剤用粉末の 1 ボトル製剤を開発した。1 ボトル製剤により，病院や薬局での溶解手順や自宅での投与が簡素化された。1 ボトル製剤は，0.25 mg/mL（F12 製剤）及び 0.75 mg/mL（F13）の 2 つの濃度で提供した。申請製剤は，本 1 ボトル製剤（F13 製剤）と同一である。
- 臨床試験用製剤は，BP39054 試験，BP39055 試験（Part 1 及び Part 2）及び BP39056 試験（Part 1 及び Part 2）において 100 mL ボトルで提供し，ボトル中のリスジプラム粉末に精製水を加え，80 mL の経口製剤とした。Part 2 用製剤の 100 mL ボトル中には，それぞれリスジプラム 20 mg（溶液濃度として 0.25 mg/mL）及び 60 mg（溶液濃度として 0.75 mg/mL）が含有される。

表 2.7.1.1-1 臨床試験に使用したリスジプラム製剤

Study Number	Study Description	Risdiplam Dose	Formulation (Roche Identity no.)	Comments
BP29840	SAD study in healthy subjects	single dose placebo, 0.6, 2, 6, 18 mg fasted; 6 mg fed	0.6, 2, 6 mg: 0.1 mg/mL solution (F01); 18 mg: 1.0 mg/mL solution (F02)	First in human study with an ad hoc solution prepared at clinical site
BP39122	Mass balance (ADME) study in healthy subjects	single dose 18 mg fasted	1.0 mg/mL solution radiolabeled (F14)	Ad hoc solution prepared at clinical site with ^{14}C-labeled risdiplam
NP39625	PK study in healthy Japanese subjects	single dose 2, 6, 12 mg fasted	2 mg: 0.25 mg/mL solution (F06/F08), 20 mg API bottle and vehicle for 20 mg; 6 and 12 mg: 1.5 mg/mL solution (F07/F09), 120 mg API bottle and vehicle for 120 mg	Oral solution constituted with vehicle in bottle with API (2 bottle formulation)
BP39055 Part 1	Type 2 and 3 SMA patients age 2−25 years	0.02, 0.05, 0.25 mg/kg (age 2–11 years); 3 and 5 mg (age 12–25 years)	0.25 mg/mL solution (F06/F08): 20 mg API bottle and vehicle for 20 mg; 1.5 mg/mL solution (F07/F09): 120 mg API bottle and vehicle for 120 mg	Oral solution constituted with vehicle in bottle with API (2-bottle formulation); change to 1-bottle formulation (F13) when Part 2 started
BP39055 Part 2	Type 2 and 3 SMA patients age 2−25 years	0.25 mg/kg (<20 kg BW), 5 mg (≥20 kg BW)	0.25 mg/mL solution (F12, 20 mg/80 mL) 0.75 mg/mL solution (F13, 60 mg/80 mL)	F13 is the to-be marketed formulation.
BP39056 Part 1	Type 1 SMA patients age 1-7 months	0.0106, 0.04, 0.08, 0.2 and 0.25 mg/kg	0.25 mg/mL solution (F06/F08): 20 mg API bottle and vehicle for 20 mg; 1.5 mg/mL solution (F07/F09): 120 mg API bottle and vehicle for 120 mg	Oral solution constituted with vehicle in bottle with API (2 bottle formulation); change to 1 bottle formulation (F13) when Part 2 started
BP39056 Part 2	Type 1 SMA patients age 1−7 months	starting dose 0.04, 0.08, 0.2 mg/kg; dose adjusted to 0.2 mg/kg for all infants < 2 years; 0.25 mg/kg for infants > 2 years	0.25 mg/mL solution (F12, 20 mg/80 mL) 0.75 mg/mL solution (F13, 60 mg/80 mL)	F13 is the to-be-marketed formulation.
BP39054	Non-naïve SMA patients age 6 months to 60 years	3 and 5 mg (≥20 kg), 0.25 mg/kg (<20 kg, ≥2 years), 0.2 mg/kg (<2 years of age)	0.25 mg/mL solution (F06/F08): 20 mg API bottle and vehicle for 20 mg; 1.5 mg/mL solution (F07/F09): 120 mg API bottle and vehicle for 120 mg 0.75 mg/mL solution (F13, 60 mg/80 mL)	Formulation changed from 2 bottle formulation to 1 bottle formulation when Part 2 of BP39055 and BP39056 started. F13 is the to-be-marketed formulation.
BP41361	DDI study with midazolam in healthy subjects	Part 1: 5 mg once daily for 2 weeks Part 2: 8 mg once daily for 2 weeks	0.75 mg/mL solution (F13, 60 mg/80 mL)	To-be-marketed formulation
BP40995	Hepatic impairment study	single dose 5 mg	0.75 mg/mL solution (F13, 60 mg/80 mL)	To-be-marketed formulation

ADME = absorption, distribution, metabolism, and excretion; API = active pharmaceutical ingredient; BW = body weight; DDI = drug-drug interaction; PK = pharmacokinetics; SAD = single ascending dose; SMA = spinal muscular atrophy; TBD = to be determined.

表 2.7.1.1-2　臨床試験用及び申請用のリスジプラム製剤の組成

Clinical Phase (Study Numbers)	Phase I (BP29840)		Phase II (BP39054, Part 1 in BP39055, BP39056)		BP39054, Phase III (Part 2 in BP39055, BP39056)	
Formulation Type	*Ad hoc* formulation[1]		2-bottle formulation[2]		1-bottle formulation[2,3]	
Formulation Description	*Ad hoc* solutions in a single dose container		Powder for constitution of an oral solution in a multi-dose container: Bottle filled with excipient blend for constitution of a vehicle Bottle filled with drug substance to obtain risdiplam solution by constitution with vehicle		Powder for constitution of an oral solution in a multi-dose container: Bottle filled with risdiplam containing excipient blend	
Solution Strength (Formulation Identity Number)	0.1 mg/mL (F01)	1.0 mg/mL (F02)	0.25 mg/mL (F06/F08)	1.5 mg/mL (F07/F09)	0.25 mg/mL (F12)	0.75 mg/mL (F13)
Ingredients	Concentrations in mg/mL					
Risdiplam	0.10	1.00	0.25	1.50	0.25	0.75
[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	

1 臨床試験用製剤は100 mL ボトルにて提供した。
2 臨床試験用製剤は100 mL ボトルにて提供し，精製水を加えて80 mL の経口液剤となるよう調製した。
3 臨床試験用製剤における100 mL ボトルでのリスジプラム20 mg 及び60 mg の溶液濃度はそれぞれ0.25 mg/mL 及び0.75 mg/mL となる。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　薬物動態

本申請の評価資料とした臨床試験における薬物動態の評価のために用いた生物分析法の要約を表 2.7.1.5-1及び表 2.7.1.5-2に示した。いずれの分析法も分析施設ごとにバリデーション試験を実施し，バリデートした。各分析法を以下に示した。

2.7.1.2.1.1　血漿検体

2.7.1.2.1.1.1　リスジプラムの分析法（[redacted]分析）

（資料番号：5.3.1.4-1，5.3.1.4-2，5.3.1.4-3）

ヒト血漿中のリスジプラムの濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量型分析（LC-MS/MS）によって測定した。ヒト血漿（K_3エチレンジアミン四酢酸［EDTA］）試料40 µL に安定同位体標識リスジプラム（[redacted]リスジプラム）を内部標準物質（IS）として

添加し，エタノール/アセトニトリルで蛋白質沈殿抽出を行った。遠心後の上清を液体クロマトグラフィー（カラム：YMC Triart C18 ［3 µm，2.0 × 50 mm］，移動相：炭酸アンモニウム並びに2-プロパノール及びアセトンを混和したアセトニトリル/水）に注入し，分析物及び IS を勾配溶出によって内因性物質から分離した。検出には陽イオンモードで操作したトリプル四重極質量分析計を用い，選択した反応モニタリングを用いてデータを収集した（リスジプラムについては m/z 402→319，IS については[redacted]）。

リスジプラムはヒト血漿において，−20°C で173日間，−85°C で364日間安定であった。

2.7.1.2.1.1.2　代謝物 M1の分析法（[redacted] 分析）

（資料番号：5.3.1.4-4，5.3.1.4-9）

ヒト血漿中のリスジプラム代謝物1（M1）の濃度は，バリデートされた LC-MS/MS によって測定した。試料は分析施設に到着後，アスコルビン酸（最終濃度10 mM）を添加することで安定化させた。試料調製中は，抽出溶媒にアスコルビン酸を添加した。安定同位体標識（[redacted]）M1を IS として使用した。LC-MS/MS は2.7.1.2.1.1.1に示した方法で実施し，M1は m/z 418→318，IS は[redacted]の遷移をモニターした。

M1は，アスコルビン酸で安定化されていないヒト血漿において−75°C で356日間，アスコルビン酸で安定化したヒト血漿において−75°C で364日間安定であった。

2.7.1.2.1.1.3　リスジプラム及びジアゼパムの蛋白結合（[redacted] 分析）

（資料番号：5.3.1.4-5）

K_3EDTA ヒト血漿/ソレンセン緩衝液（pH 7.4，配合比1/5［v/v］）中のリスジプラム及びジアゼパムの濃度は，バリデートされた LC-MS/MS によって同時に測定した。本分析法は，リスジプラムの分析法を基に，対照化合物としてジアゼパム及びその IS であるジアゼパム-[redacted]を加えて開発した。

血漿/ソレンセン緩衝液中でのベンチトップ安定性は，約37°C で5時間，凍結安定性は−25°C で42時間であった。

2.7.1.2.1.2　尿検体

2.7.1.2.1.2.1　リスジプラムの分析法（[redacted] 分析）

（資料番号：5.3.1.4-6，5.3.1.4-7，5.3.1.4-8）

ヒト尿中のリスジプラムの濃度は，バリデートされた LC-MS/MS によって測定した。ヒト尿試料（最終濃度0.3%Tween 80で処理）60 µL にエタノール/アセトニトリルに溶解した IS を加えた。試料溶液を2.7.1.2.1.1.1に示した分析法により分析した。

リスジプラムはヒト尿中において，−20°C で178日間，−85°C で372日間安定であった。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.1.4　参考文献

該当せず。

2.7.1.5　付録

生物分析法の要約表を以下に添付した。

表 2.7.1.5-1 生物分析法の要約

Analyte	Biological Matrix	Bioanalytical Method Number	Validation Study Number (Roche Report Number)	Bioanalytical Laboratory	Calibration Range (ng/mL)	Accuracy (%RE)	Precision (%CV)
Risdiplam	Plasma	SOP_M_1010	[redacted] (RDR1068361) long-term stability [redacted] (RDR1068362) partial validation [redacted] (RDR1079727)	[redacted]	0.25–250	−10.4 to 18.0 (intra-assay) −1.2 to 3.7 (inter-assay)	1.9 to 18.5 (intra-assay) 4.3 to 17.8 (inter-assay)
Risdiplam	Urine[a]	SOP_M_1011	[redacted] (RDR1068363) long-term stability [redacted] (RDR1068364) partial validation [redacted] (RDR1082945)	[redacted]	0.25–250	−1.6 to 11.2 (intra-assay) 1.6 to 6.5 (inter-assay)	1.8 to 8.6 (intra-assay) 4.3 to 7.5 (inter-assay)
Risdiplam and diazepam	Plasma / dialysis buffer	SOP_M_1109	[redacted] (RDR1076112)	[redacted]	0.25–250	−4.8 to 12.8 (risdiplam intra-assay) −2.7 to 2.4 (risdiplam inter-assay) −7.6 to 22.8 (diazepam intra-assay) −0.5 to 6.0 (diazepam inter-assay)	1.5 to 9.7 (risdiplam intra-assay) 1.9 to 10.4 (risdiplam inter-assay) 0.7 to 14.9 (diazepam intra-assay) 1.6 to 13.4 (diazepam inter-assay)
M1	Plasma[b]	SOP_M_1124	[redacted] (RDR1083235)	[redacted]	0.25–250	−10.8 to 5.9 (intra-assay) −6.8 to 4.8 (inter-assay)	1.2 to 17.3 (intra-assay) 2.8 to 11.9 (inter-assay)

CV = coefficient of variation; M1 = risdiplam metabolite 1; RE = relative error.

a fortified with Tween 80 (0.3% final content)

b stabilized with ascorbic acid (10 mM final concentration)

表 2.7.1.5-2 各臨床試験で実施した生物分析法の要約

Study Number	Bioanalytical Laboratory (Bioanalytical Study No.)	Bioanalytical Method (Validation Report No.)	Analyte	Biological Matrix	LLOQ (ng/mL)	Accuracy (%RE)	Precision (%CV)
NP39625	[redacted] ([redacted])	SOP_M_1010 (RDR1068361)	Risdiplam	Plasma	0.25	−2.1 to 3.2	3.2 to 7.4
	[redacted] ([redacted])	SOP_M_1011 (RDR1068363)	Risdiplam	Urine[a]	0.25	−8.0 to−3.2	0.5 to 5.6
BP39055[c]	[redacted] ([redacted])	SOP_M_1010 (RDR1068361)	Risdiplam	Plasma	0.25	−1.9 to 1.6	3.7 to 9.1
	[redacted] ([redacted])	SOP_M_1124 (RDR1083235)	M1	Plasma[b]	0.25	−0.8 to 2.0	4.9 to 6.9
	[redacted] ([redacted]) (PPB measurement)	SOP_M_1109 (RDR1076112)	Risdiplam	Plasma / buffer	0.25	−0.5 to 4.8	4.8 to 9.8
			Diazepam	Plasma / buffer	0.25	0.0 to 2.7	3.8 to 6.5
BP39056[c]	[redacted] ([redacted])	SOP_M_1010 (RDR1068361)	Risdiplam	Plasma	0.25	−4.3 to 0.0	3.7 to 8.7
	[redacted] ([redacted])	SOP_M_1124 (RDR1083235)	M1	Plasma[b]	0.25	0.0 to 3.0	3.4 to 6.1
	[redacted] ([redacted]) (PPB measurement)	SOP_M_1109 (RDR1076112)	Risdiplam	Plasma / buffer	0.25	−2.1 to 2.4	4.3 to 9.6
			Diazepam	Plasma / buffer	0.25	−1.1 to 0.7	4.7 to 8.4

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; RE = relative error.

[a] fortified with Tween 80 (0.3% final content)

[b] stabilized with ascorbic acid (10 mM final concentration)

[c] Risdiplam PK-PD Report 2020 (Date: 12 June, 2020)（資料番号：5.3.3.5-2）

目次

2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要 7
2.7.2.1.2 臨床試験の概要 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1 健康被験者における試験成績 12
2.7.2.2.1.1 健康成人男性を対象とした単回投与試験（BP29840 試験） 12
2.7.2.2.1.1.1 薬物動態 12
2.7.2.2.1.1.2 薬力学 14
2.7.2.2.1.1.3 食事の影響 15
2.7.2.2.1.1.4 イトラコナゾールとの薬物間相互作用 16
2.7.2.2.1.2 日本人健康成人を対象とした単回投与試験（NP39625 試験） 17
2.7.2.2.1.3 健康成人男性におけるマスバランス試験（BP39122 試験） 21
2.7.2.2.1.4 薬物間相互作用試験（BP41361 試験） 23
2.7.2.2.1.5 肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（BP40995 試験） 25
2.7.2.2.2 SMA 患者を対象とした試験成績 27
2.7.2.2.2.1 BP39056 試験（I 型 SMA 患者を対象とした第 II/III 相試験） 27
2.7.2.2.2.2 BP39055 試験（II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした第 II/III 相試験） 29
2.7.2.2.2.3 BP39054 試験（他の治験薬又は SMA に対する既承認薬又は既承認品の投与歴のある SMA 患者を対象とした第 II 相試験） 32
2.7.2.2.2.4 SMA 患者における薬物動態及び薬力学的反応の民族差の検討 32
2.7.2.2.2.4.1 薬物動態 33
2.7.2.2.2.4.2 薬力学 35
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 37
2.7.2.3.1 薬物動態 37
2.7.2.3.1.1 データセット 37
2.7.2.3.1.2 母集団薬物動態のモデル 39
2.7.2.3.1.3 結論 42
2.7.2.3.1.3.1 BP39055 試験 43
2.7.2.3.1.3.2 BP39056 試験 45
2.7.2.3.1.3.3 BP39054 試験 46
2.7.2.3.1.3.4 日本人及び日本人以外 SMA 患者の薬物動態比較 48
2.7.2.3.1.3.5 SMA 患者の年齢・体重による選択用量の設定 48
2.7.2.3.1.3.6 BP39056 試験 Part 1 及び Part 2 で使用したリスジプラム製剤の比較 49
2.7.2.3.2 薬力学 50
2.7.2.3.2.1 SMN 蛋白 50
2.7.2.3.2.2 *SMN2* mRNA 54
2.7.2.3.3 曝露量と効果・安全性に関する解析 55
2.7.2.3.4 曝露量と安全性に関する解析 56

2.7.2.3.5 曝露量と有効性に関する解析 57
2.7.2.3.6 曝露量と心電図（QTc）に関する解析 58
2.7.2.3.7 本剤の用法・用量 59
2.7.2.3.8 薬物間相互作用 61
2.7.2.3.8.1 幼小児 SMA 患者における薬物間相互作用 61
2.7.2.3.9 総括 63
2.7.2.4 特別な試験 64
2.7.2.4.1 血漿蛋白結合 64
2.7.2.5 参考文献 65
2.7.2.6 付録 65

表一覧

表 2.7.2.1.2-1 健康被験者を対象とした臨床試験の要約 9
表 2.7.2.1.2-2 SMA 患者を対象とした臨床試験の要約 10
表 2.7.2.2.1.1.1-1 健康被験者において空腹時に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の要約（BP29840試験） 13
表 2.7.2.2.1.1.1-2 健康被験者において空腹時に投与したときのリスジプラム尿中薬物動態パラメータの要約（BP29840試験） 14
表 2.7.2.2.1.1.3-1 健康被験者において空腹時又は食後に6 mg 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の要約（BP29840試験） 16
表 2.7.2.2.1.1.4-1 健康被験者においてリスジプラム6 mg 単独及びイトラコナゾールと併用したときのリスジプラム薬物動態パラメータ（BP29840試験） 17
表 2.7.2.2.1.1.4-2 イトラコナゾールと併用したときのリスジプラム C_{max} 及び AUC_{0-120h} の推定幾何平均比及び90%CI（BP29840試験） 17
表 2.7.2.2.1.2-1 日本人健康被験者（NP39625）及び白人健康被験者（BP29840）に2～18 mg を単回経口投与したときのリスジプラムの薬物動態パラメータの要約 19
表 2.7.2.2.1.4-1 反復経口投与後1日目及び14日目におけるリスジプラムの薬物動態パラメータの概要（Part 1） 23
表 2.7.2.2.1.4-2 反復経口投与後1日目と14日目における代謝物 M1の薬物動態パラメータの概要（Part 1） 24
表 2.7.2.2.1.4-3 試験日1及び15におけるミダゾラムの薬物動態パラメータの概要（Part 2） 24
表 2.7.2.2.1.4-4 ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析の概要（Part 2） 25
表 2.7.2.2.1.5-1 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） 26
表 2.7.2.2.1.5-2 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） 26
表 2.7.2.2.2.2-1 BP39055試験 Part 1：年齢グループ及び用量コホートの概要 32
表 2.7.2.2.2.4.1-1 日本人及び日本人以外 SMA 患者における定常状態でのリスジプラム血漿中濃度の要約 34
表 2.7.2.2.2.4.2-1 日本人及び日本人以外 SMA 患者における SMN 蛋白濃度の要約 36
表 2.7.2.3.1.1-1 母集団薬物動態解析における被験者の人口統計学 38
表 2.7.2.3.1.2-1 初期の母集団薬物動態モデル – NONMEM 推定パラメータ 39

表 2.7.2.3.1.2-2 最終母集団薬物動態モデル – NONMEM 推定パラメータ 41
表 2.7.2.3.1.3.1-1 II 型及び歩行不能 III 型 SMA 患者における副次的薬物動態パラメータ（BP39055試験 Part 2） 44
表 2.7.2.3.1.3.2-1 I 型 SMA 患者における12カ月後の用量0.2 mg/kg の副次的薬物動態パラメータ（BP39056試験） 46
表 2.7.2.3.1.3.3-1 既治療の I 型，II 型及び III 型 SMA 患者における最終投与後の副次的薬物動態パラメータ（BP39054試験） 47
表 2.7.2.3.1.3.4-1 日本人及び日本人以外 SMA 患者の副次的薬物動態パラメータ（BP39054, BP39055及び BP39056試験） 48
表 2.7.2.3.1.3.6-1 BP39056試験：製剤ごとの I 型 SMA 患者の人口統計学（試験日1） 50
表 2.7.2.3.2.1-1 試験ごとの最終観察時の SMN 蛋白量 53
表 2.7.2.3.7-1 リスジプラムの年齢及び体重別の推奨用量 61
表 2.7.2.3.8.1-1 PBPK モデルにおいて K_{inact} を変化させたときの乳児及び成人 SMA 患者におけるリスジプラム併用時のミダゾラムに対する影響 62
表 2.7.2.4.1-1 BP39055試験（Part 1）及び BP39056試験（Part 1及び2）：スクリーニング時の非結合型リスジプラム分率 65
表 2.7.2.6-1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の概要 66

図一覧

図 2.7.2.2.1.1.1-1 健康被験者において空腹時に0.6～18 mg を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（片対数スケール，平均値+SD）（BP29840試験） 13
図 2.7.2.2.1.1.2-1 健康被験者において0.6～18 mg を単回経口投与したときのベースラインに対する *SMN2 FL*/*SMN*Δ7 mRNA 比の推移（平均値 + SD）（BP29840試験） 15
図 2.7.2.2.1.1.3-1 健康被験者において空腹時又は食後に6 mg を投与したときのリスジプラム血漿中濃度の推移（平均値+SD）（BP29840試験） 16
図 2.7.2.2.1.2-1 日本人健康被験者（NP39625）及び白人健康被験者（BP29840）に2～18 mg を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（片対数スケール，平均値+SD） 18
図 2.7.2.2.1.2-2 日本人健康被験者（NP39625）及び白人健康被験者（BP29840）におけるリスジプラム 2～18 mg を単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}24h}$ と個々の *SMN2 FL*/*SMN*Δ7 mRNA 比の $AUE_{0\text{-}24h}$ のベースライン比の相関 19
図 2.7.2.2.1.2-3 日本人健康被験者（NP39625）及び白人健康被験者（BP29840）にリスジプラム 2～18 mg を単回経口投与したときの用量と個々の SMN 蛋白量のベースライン比の比較 20
図 2.7.2.2.1.3-1 ヒトにおける[^{14}C]- RO7034067の推定主要代謝経路 22
図 2.7.2.2.1.5-1 中等度肝機能障害患者及び正常な肝機能の被験者における平均血漿中リスジプラム濃度-時間プロファイル 27
図 2.7.2.2.2.1-1 BP39056試験デザイン 29
図 2.7.2.2.2.2-1 BP39055試験 Part 1 試験デザイン（探索的用量設定） 31
図 2.7.2.2.2.2-2 BP39055試験 Part 2試験デザイン 32
図 2.7.2.2.2.4.1-1 日本人及び日本人以外 SMA 患者における定常状態でのリスジプラム血漿中濃度の推移（平均値 ± SD，BP39055試験） 34
図 2.7.2.2.2.4.2-1 日本人及び日本人以外 SMA 患者における SMN 蛋白濃度の推移（平均値 ± SD，BP39055試験） 35
図 2.7.2.2.2.4.2-2 日本人及び日本人以外 SMA 患者における SMN 蛋白濃度の箱ひげ図（投

与後52週） 36
図 2.7.2.3.1.2-1 各試験におけるリスジプラム血漿中濃度-時間プロファイル 40
図 2.7.2.3.1.2-2 リスジプラム最終母集団薬物動態モデルの適格性プロット 42
図 2.7.2.3.1.3.1-1 BP39055試験：II 型及び歩行不能 III 型 SMA 患者の個々のリスジプラム AUC_{0-24h} 経時的推移（投与後28日から投与後12カ月） 43
図 2.7.2.3.1.3.2-1 BP39056試験： I 型 SMA 患者の個々のリスジプラム AUC_{0-24h} 経時的推移（投与後28日から投与後12カ月） 45
図 2.7.2.3.1.3.3-1 BP39054試験：既治療の I 型，II 型及び III 型 SMA 患者の個々のリスジプラム AUC_{0-24h} 経時的推移（投与後28日から投与後12カ月） 47
図 2.7.2.3.1.3.5-1 試験ごとの最終投与時リスジプラム AUC_{0-24h} と SMA 患者の年齢又は体重の関係 49
図 2.7.2.3.1.3.6-1 BP39056試験: I 型 SMA 患者における Part 1及び Part 2用製剤0.2 mg/kg の個別リスジプラム血漿中濃度–時間プロファイル 50
図 2.7.2.3.2.1-1 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 蛋白量 51
図 2.7.2.3.2.1-2 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 蛋白量 52
図 2.7.2.3.2.1-3 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 蛋白量の関係（投与28日目以降） 52
図 2.7.2.3.2.1-4 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 蛋白量の関係（投与28日目以降） 53
図 2.7.2.3.2.2-1 SMN2 mRNA 及びリスジプラム血漿中濃度との相関性 55
図 2.7.2.3.2.2-2 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 55
図 2.7.2.3.4-1 BP39055試験（Part 2）：重篤な有害事象発現の有無とリスジプラム C_{av} の関係 56
図 2.7.2.3.4-2 BP39056試験（Part 2）：重篤な有害事象発現の有無とリスジプラム C_{av} の関係 57
図 2.7.2.3.5-1 BP39055試験（Part 2）：リスジプラム曝露量（C_{av}）とベースラインからの MFM32総スコア変化の関係 57
図 2.7.2.3.5-2 BP39056試験（Part 2）：リスジプラム曝露量（C_{av}）と坐位保持有無の関係 58
図 2.7.2.3.6-1 リスジプラム血漿中濃度と QTcF の分析 58
図 2.7.2.3.7-1 BP39055試験：リスジプラム 5 mg（体重20 kg 以上） / 0.25 mg/kg（体重20 kg 未満）における推定曝露量 60
図 2.7.2.4.1-1 各試験におけるリスジプラム非結合型分率 65

略語一覧

略語	英名	和名
Age_{50}	Age to reach 50% of the maximum effect	最大効果の 50%に到達する年齢
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	Area under the concentration–time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-24h}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 h	0～24 時間の血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-24h,ss}$	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 h 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_{0-48h}	Area under the concentration-time curve from time zero to 48 h	0～48 時間の血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-72h}	Area under the concentration-time curve from time zero to 72 h	0～72 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
AUE	Area under the efficacy–time curve	効果–時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BW	Body weight	体重
C_{av}	Average concentration over observation period	観察期間における平均血漿中濃度
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	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum concentration（observed or predicted）	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DV	Dependent variable（observed concentration）	従属変数
E_{max}	Maximum effect	最大の効果
ER	Efflux ration	排出比
Fe	Fraction of risdiplam systemically available recovered in urine, computed as Ae_{0-72h}/dose	Ae_{0-72h}/用量で算出した risdoplam 尿中排泄率
FMO	Flavin monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GOF	Goodness-of–fit	モデル適格性評価
HINE-2	Hammersmith Infant Neurological Examination-2	ハマースミス乳児神経学的検査 2
IC_{50}	Inhibitor concentration causing half-maximal inhibition	50%阻害濃度
IIV	Inter-individual variability	個体間変動
IPRED	Individual predicted	個別予測
K_a	Absorption rate constant	吸収速度定数

略語	英名	和名
K_{inact}	Maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
ktr	Transfer rate constant	移送速度定数
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
MDCK	Madin-Darby canine kidney	メイディン・ダービー・イヌ腎臓細胞
MDR1	Multidrug resistance protein 1	多剤耐性蛋白 1
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
M1	Major metabolite 1 of risdiplam	リスジプラムの主要代謝物 M1
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
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
OFV	Objective function value	目的関数
OLE	Open-label-extension	非盲検継続（試験）
PBPK	Psysiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PRED	Predicted	予測（値）
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	みかけのコンパートメント間クリアランス
RO6885247	RO6885247	RO7034067（リスジプラム）の先行化合物であるスプライシング修飾薬（F. Hoffmann-La Roche 社により SMA を対象として開発が進められていたが，開発を中止した品目）
RO7034067	RO7034067 (risdiplam)	リスジプラム
RSE	Relative standard error	相対的標準誤差
SMA	Spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	Survival of Motor Neuron（protein）	Survival of motor neuron（蛋白）
SMN1	Survival of Motor Neuron 1（gene/RNA）	Survival of motor neuron 1（遺伝子/RNA）
SMN2	Survival of Motor Neuron 2（gene/RNA）	Survival of motor neuron 2（遺伝子/RNA）
SMN2 FL	*SMN2* mRNA full length	*SMN2* 完全長 mRNA
*SMN*Δ7	*SMN2* mRNA with exon 7 missing	エクソン 7 欠失 *SMN2* mRNA
$t_{1/2}$（HL）	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
V_1/F, 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
V_2/F, 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

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本項では，健康被験者及び乳児型（I 型に対応）脊髄性筋萎縮症（SMA）患者及び遅発型（II 型又は III 型に対応）SMA 患者におけるリスジプラム製剤（以下，本剤）の薬物動態及び薬力学データを示す。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験はリスジプラムとその主代謝物 M1（以下，M1）について行った。これらの研究から得られた知見は，2.6.4薬物動態試験の概要文及び2.6.5薬物動態試験概要表に詳細を記載した。試験の概要を表 2.7.2.6-1に示す。*In vitro* での薬物間相互作用の知見から得られた臨床的意義は2.4非臨床試験の概括評価で説明している。

結論を以下に示す。

- ヒト血漿中非結合型リスジプラムは 11%であった。
- リスジプラムの主たる結合蛋白はアルブミンである。
- 非結合型リスジプラムに年齢依存はなかった。
- リスジプラムは，主にフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）1 及び 3，CYP1A1，2J2，3A4 及び 3A7 により代謝を受ける。リスジプラム親化合物は，血漿中（総放射能の 83%）及び排泄物中（糞便中に用量の 14%，尿中に約 8%）の主たる成分であった（2.6.4.5.7.4 参照）。
- リスジプラム及びその主要な代謝物 M1 は，*in vitro* で CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19（M1 のみ検討）又は 3A4 を誘導しなかった。リスジプラム及び M1 は，CYP3A4 を除き，検討した各 CYP 分子種（CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6）を（可逆的又は時間依存的に）阻害しなかった（2.6.4.7.1 参照）。
- リスジプラム及び M1 は，ヒト多剤耐性蛋白（MDR）1，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3 の重要な阻害薬ではなかった。しかし，リスジプラム及び M1 は，*in vitro* においてヒト有機カチオントランスポーター2（OCT2），多剤排出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2-K を阻害した（2.6.4.7.2 参照）。リスジプラムは，ヒト OATP 又は MDR1 基質ではないと考えられた。

2.7.2.1.2 臨床試験の概要

健康被験者を対象としてリスジプラムを投与したすべての臨床試験の要約を表 2.7.2.1.2-1に，SMA 患者を対象としてリスジプラムを投与したすべての臨床試験の要約を表 2.7.2.1.2-2に示す。

以下の臨床薬理試験が終了している。

- BP29840 試験：食事の影響に関する探索的試験及びイトラコナゾール相互作用パートを含む単回投与用量漸増試験
- BP39122 試験：マスバランス試験
- NP39625 試験：白人と比較した日本人健康被験者を対象としたリスジプラムの安全性，忍容性及び薬物動態を評価した試験
- BP40995 試験：軽度及び中等度の肝機能障害患者を対象とした試験
- BP41361 試験：CYP3A 基質ミダゾラムに対するリスジプラムの影響を評価した薬物間相互作用試験

以下の SMA 患者を対象としたリスジプラムを用いた臨床試験4試験が実施中である。

BP39056試験：I 型 SMA の乳児患者を対象とした本剤の安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価する2パート，単群，非盲検多施設共同試験である。本試験への登録は完了している。用量を設定する Part 1に計21例の SMA 患者が登録された。Part 2に計41例の SMA 患者が登録され，Part 1において設定した投与量で本剤の安全性及び有効性を評価した。Part 1及び Part 2において，非盲検の継続投与期間を実施中である。

BP39055試験：II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした本剤の有効性，安全性及び忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する2パート，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検多施設共同試験である。本試験への登録は完了している。用量を設定する Part 1に計51例の SMA 患者が登録された。Part 2には計180例（本剤投与患者120例，プラセボ投与患者60例）が登録され，Part 1にて設定した用量で本剤の安全性及び有効性を評価した。Part 1及び Part 2において，非盲検の継続投与期間を実施中である。

BP39054試験：BP29420試験に登録され，リスジプラムの先行化合物であるスプライシング修飾薬 RO6885247（F. Hoffmann-La Roche 社［以降，Roche 社］により SMA を対象として開発が進められていたが，開発を中止した品目），又はヌシネルセンナトリウム（以下，ヌシネルセン），オナセムノゲン アベパルボベク若しくは olesoxime を投与された SMA 患者を対象とし，本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する単群の非盲検試験である。試験には計174例の SMA 患者が登録され，現在実施中である。

BN40703試験：遺伝学的に SMA と診断されている発症前の乳児を対象とした本剤の有効性，安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する非盲検試験である。患者募集は継続中で，5例の SMA 患者が登録されている。

表 2.7.2.1.2-1 健康被験者を対象とした臨床試験の要約

試験番号	試験目的	試験デザイン	対象集団	被験者/患者数	用法・用量
BP29840	Part 1：健康成人男性におけるリスジプラムの安全性，PK 及び PD Part 2：食事の影響 Part 3：イトラコナゾールとの相互作用	Part 1：単施設，ランダム化，治験責任医師/被験者盲検，プラセボ対照，単回投与用量漸増試験 Part 2：食事の影響パート（Part 1 のコホート 5 で食事の影響を検討したため実施せず） 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	健康男性被験者，18-45 歳	Part 1: 25 例（実薬 18 例，プラセボ 7 例） Part 3: 8 例	Part 1：リスジプラム 0.6，2，6，18 mg 又はプラセボ Part 3：リスジプラム 6 mg 単剤又はイトラコナゾール 200 mg 1 日 2 回反復投与と併用
BP39122	マスバランス試験（吸収，分布，代謝及び排泄）	単施設，非盲検，非ランダム化試験	健康男性被験者，35-65 歳	6 例	^{14}C 標識 RO7034067，18 mg
NP39625	日本人被験者におけるリスジプラムの安全性，忍容性，PK 及び PD	治験責任医師/被験者盲検，ランダム化，プラセボ対照，単回投与用量漸増試験	健康被験者，18-60 歳	24 例（実薬 18 例，プラセボ 6 例）	リスジプラム 2，6，12 mg 又はプラセボ（単回投与）
BP40995	肝機能障害患者におけるリスジプラムの PK 及び安全性	多施設，非盲検，非ランダム化，並行群間，2 パート試験	健康被験者及び肝機能障害患者	健康被験者：10 例，肝機能障害患者：16 例（軽度及び中等度各 8 例）	リスジプラム 5 mg 単回投与
BP41361	CYP3A 基質ミダゾラムとの薬物間相互作用試験	非盲検，非ランダム化，2 パート試験	健康被験者	35 例	（Part 1）；リスジプラム 5 mg 1 日 1 回 2 週間 （Part 2）;リスジプラム 8 mg1 日 1 回 2 週間+ミダゾラム 2 mg 単回投与を 2 回実施

表 2.7.2.1.2-2 SMA 患者を対象とした臨床試験の要約

試験番号	試験目的	試験デザイン	対象集団	被験者/患者数	用法・用量
BP39056	Part 1：安全性，忍容性，PK 及び PD，Part 2 の用量選択 Part 2：有効性，安全性，忍容性，PK 及び PD	I 型 SMA の乳児患者を対象とするシームレス[1]，多施設共同，2 パート試験： Part 1：Part 2 の用量を選択するための非盲検用量漸増試験 Part 2：リスジプラムの有効性，安全性及び忍容性を評価する非盲検試験 被験者は各パートの終了後に継続投与期間に移行する	登録時点で 1～7 カ月齢の I 型 SMA の乳児患者	Part 1: 21 例 Part 2: 41 例	1 日 1 回投与 Part 1 用量レベル 1：目標 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 700 ng･h/mL 用量レベル 2：曝露量上限を超えずに最大限の SMN 蛋白増加が予想される曝露量 4 週間以上投与 Part 2 登録時に 1 カ月齢超 3 カ月齢未満の新生児：0.04 mg/kg，3 カ月齢以上 5 カ月齢未満の乳児患者：0.08 mg/kg 5 カ月齢以上の乳児患者：0.2 mg/kg 2 歳未満は 0.2 mg/kg，2 歳以上は 0.25 mg/kg
BP39055	Part 1：安全性，忍容性，PK 及び PD，Part 2 の用量選択 Part 2：有効性，安全性，忍容性，PK 及び PD	シームレス[1]，多施設共同，以下の 2 パート試験： Part 1：II 型及び III 型 SMA 患者（歩行可能及び歩行不能）を対象として Part 2 の用量を選択する二重盲検，プラセボ対照，ランダム化，探索的用量設定試験 Part 2：II 型 SMA 及び歩行不能の III 型 SMA 患者を対象としてリスジプラムの有効性，安全性及び忍容性を検討する二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験 被験者は各パートの終了後に継続投与期間に移行する	Part 1： II 型及び III 型 SMA 患者（歩行可能及び歩行不能） 2～11 歳及び 12～25 歳 Part 2： II 型 SMA 及び歩行不能の III 型 SMA 患者 2～25 歳	Part 1：2 つの年齢群で計 51 例，2～11 歳（31 例）及び 12～25 歳（20 例） Part 2： 2～25 歳，180 例	1 日 1 回投与 Part 1 用量レベル 1：目標 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 700 ng･h/mL 用量レベル 2：曝露量上限を超えずに最大限の SMN 蛋白増加が予想される曝露量 12 週間以上の二重盲検投与 Part 2 体重 20 kg 以上の患者には 5 mg 1 日 1 回投与及び体重 20 kg 未満の患者には 0.25 mg/kg 1 日 1 回投与 投与期間 24 カ月（プラセボ群の被験者は 12 カ月の投与後に実薬投与に切り替える）

試験番号	試験目的	試験デザイン	対象集団	被験者/患者数	用法・用量
BP39054	安全性，忍容性，PK 及び PD	過去に RO6885247，ヌシネルセンナトリウム，オナセムノゲンアベパルボベク又は olesoxime 投与を受けた SMA 患者を対象とする多施設共同，非盲検，単群試験	6 カ月齢～60 歳の I 型，II 型又は III 型 SMA 患者	174 例	1 日 1 回投与 体重 20 kg 以上の 2～60 歳の患者には 5 mg 投与及び体重 20 kg 未満の 2 歳以上の患者には 0.25 mg/kg，6 カ月齢～2 歳未満の患者には 0.2 mg/kg
BN40703	有効性，安全性，忍容性，PK 及び PD	多施設，非盲検，単群	SMA と診断された発症前の患者（出生時から 6 週齢）	最大 25 例 （5 例登録済み）	1 日 1 回投与 目標曝露量として 2000 ng･h/mL 以下となる用量を選択 2 年間投与 現在，全患者に用量 0.2 mg/kg を投与

1：複数国においてシームレスに実施，PD：薬力学，PK：薬物動態，SMA：脊髄性筋萎縮症，SMN：Survival of Motor Neuron

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康被験者における試験成績

2.7.2.2.1.1 健康成人男性を対象とした単回投与試験（BP29840試験）

（参考資料：5.3.3.1-1）

BP29840試験は，本剤の最初に実施した臨床試験であり，健康な男性被験者を対象とした以下に示す3パート構成の単施設試験である。

Part 1（単回漸増投与）：単施設，ランダム化，治験責任医師/被験者盲検，アダプティブ単回漸増投与，プラセボ対照，並行群間試験

Part 2（食事の影響）：単施設，ランダム化，非盲検，2期（食後 − 空腹時または空腹時 − 食後）クロスオーバー試験

Part 3（イトラコナゾールとの薬物間相互作用）：単施設，非盲検，1シークエンス，2期クロスオーバー試験。第1期では，被験者は食後にリスジプラム単独を単回経口投与した。第2期では，被験者は食後イトラコナゾールの反復投与後に，リスジプラムを単回経口投与した。

Part 1（単回漸増投与）：

このパートでは，25例の健康な男性被験者が，用量漸増コホートで，リスジプラム 0.6，2，6又は18 mg（18例）又は対応するプラセボ（7例）をランダムにいずれかの単回投与を行った。本剤は約240 mL の脱気した Sprite（登録商標）とともに経口投与した。被験者は少なくとも10時間の絶食後の試験初日の朝に投与を受けた。コホート5において，本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討するため，被験者3例に，試験初日の朝に高脂肪，高カロリーの朝食摂取後に，本剤6 mg を投与した。

非臨床毒性試験における所見に基づき健康被験者に対して設定された，個々の患者の曝露量上限（$AUC_{0\text{-}24h}$ で1500 ng･h/mL）に準拠し，18 mg を超える用量漸増は中止した。

Part 2（食事の影響）：

Part 1，コホート5において，リスジプラムの薬物動態に対する食事の影響の探索的検討を実施したため，Part 2において食事の影響の探索的検討は実施しなかった。

Part 3（イトラコナゾールとの相互作用）：

Part 3では，リスジプラムとその代謝物の薬物動態に対するイトラコナゾール（強力なCYP3A 阻害薬）の反復経口投与の影響を検討するため実施した。第1期において，被験者（n = 8）に，試験初日の朝の標準食摂取から30分後に，本剤6 mg を単回経口投与した。その後，約14日の休薬期間を設けた。第2期では，イトラコナゾール 200 mg を1日目から8日目まで1日2回（12時間間隔）経口投与した。4日目に，リスジプラム 6 mg を食後に単回経口投与した。イトラコナゾールはカプセル剤として投与され，食後30分に経口投与した。

BP29840試験では，Part 1及び Part 3で計33例の健康な成人男性被験者が0.6〜18 mg のリスジプラムの単回投与を受け，投与前，投与後0.5，1，2，3，4，4.5，5，6，8，10，12，24，36，48，72，96，144及び216時間後並びに経過観察来院時（投与後14日〜21日）に採血を実施した。

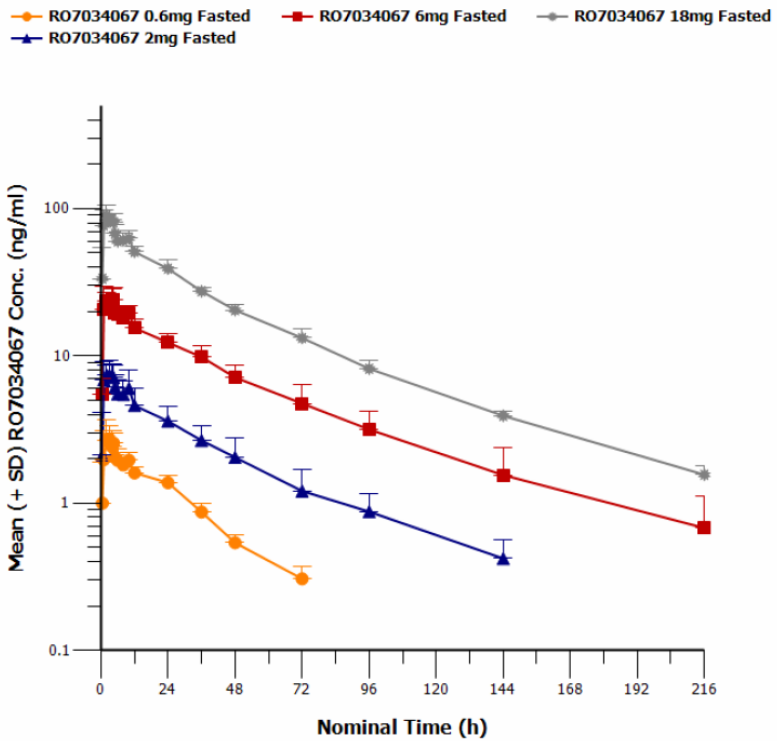
2.7.2.2.1.1.1 薬物動態

健康成人男性被験者に本剤を単回漸増投与したときの平均リスジプラム血漿中濃度−時間プロファイルを図 2.7.2.2.1.1.1-1に示す。また，リスジプラムの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.1.1-1に示す。

リスジプラムの薬物動態は0.6〜18 mg の用量範囲にわたって線形を示し，最高血漿中濃度

（C_{max}）と血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）はほぼ用量比例的に増加した。リスジプラムの見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は，2～18 mg の用量で40.1～68.7 時間であった。

図 2.7.2.2.1.1.1-1　健康被験者において空腹時に0.6～18 mg を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（片対数スケール，平均値+SD）（BP29840試験）



（5.3.3.1-1 Figure 4を再掲）

表 2.7.2.2.1.1.1-1　健康被験者において空腹時に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の要約（BP29840試験）

用量 (mg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{½}$ (h)
0.6（n = 3）	3.00 (2.00 – 4.50)	2.82 (26.9%)	41.5 (15.5%)	86.7 (14.0%)	24.8 (34.3%)
2（n = 3）	3.00 (1.00 – 4.00)	8.33 (9.2%)	117 (24.9%)	294 (30.0%)	40.1 (2.3%)
6（n = 3）	2.00 (1.00 – 3.00)	24.5 (19.9%)	391 (14.0%)	1080 (26.1%)	47.7 (19.3%)
18（n = 6）[a]	2.00 (1.00 – 4.00)	93.2 (14.7%)	1290 (8.0%)	3290 (7.4%)	68.7 (9.0%)

T_{max} は中央値（最小値，最大値），それ以外は幾何平均値（幾何 CV%）を示す。

a：18 mg 用量群の被験者数は，T_{max} 及び C_{max} については n = 6であるが，1例の脱落のため，他のすべての薬物動態パラメータについては n = 5である。

（5.3.3.1-1 Table 7を改変）

3例の健康被験者におけるリスジプラムの薬物動態に対する食事の影響の探索的評価を実施した，その結果を2.7.2.2.1.1.3項に示す。

投与されたリスジプラムのごく一部（10%未満）が尿中に未変化体として排泄された（表2.7.2.2.1.1.1-2参照）。

表 2.7.2.2.1.1.1-2 健康被験者において空腹時に投与したときのリスジプラム尿中薬物動態パラメータの要約（BP29840試験）

用量	Fe [a]（%）
0.6 mg（n = 3）	4.01（20.9）
2 mg（n = 3）	3.62（72.5）
6 mg（n = 3）	4.02（34.8）
18 mg（n = 5）	4.34（45.8）

尿中排泄率（Fe）は幾何平均値（幾何平均 CV%）を示す。

a：Fe は，蓄尿期間（投与後72時間まで）全体にわたるリスジプラム排泄量の合計値を，投与量に全体の血漿中曝露量（AUC_{inf}）に対する投与後72時間までの血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}72h}$）の比をかけた値で割ることで求めた。

（5.3.3.1-1 Table11を改変）

2.7.2.2.1.1.2 薬力学

BP29840試験の Part 1の全血試料を用いて，*SMN1*，*SMN2* 完全長 *(FL) mRNA* 及びエクソン7欠失 *SMN2* mRNA（*SMN*Δ7 mRNA）のレベル並びに SMN 蛋白量の相対的変化に対するリスジプラムの効果を評価した。

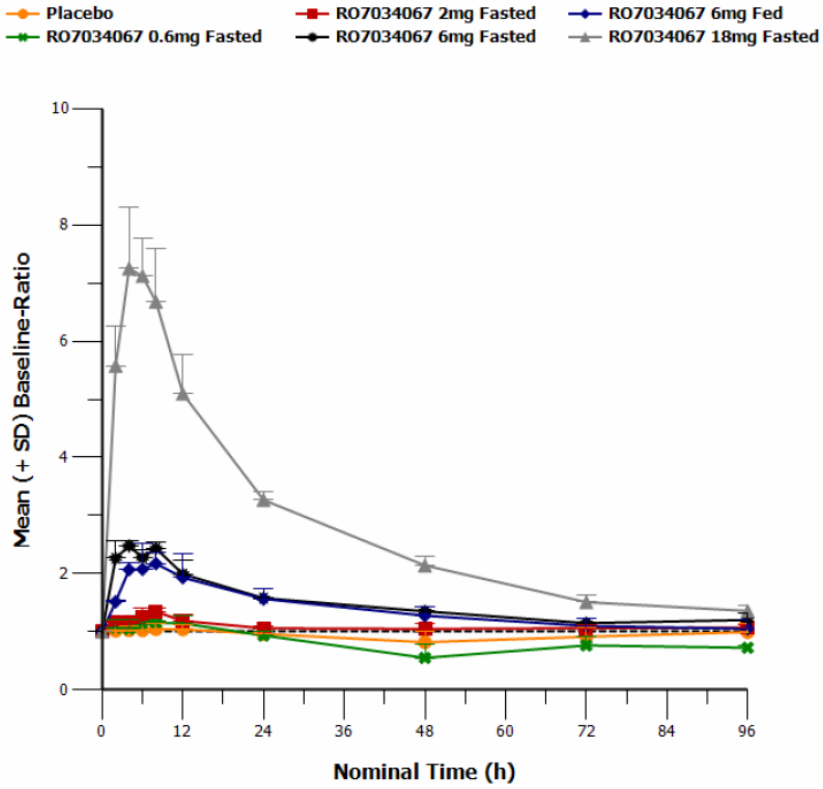
SMN mRNA

各投与群における，*SMN2 FL* 対 *SMN*Δ7 mRNA 比のベースラインに対する比の各時点の平均を図 2.7.2.2.1.1.2-1に示した。本結果により，スプライシング修飾薬である本剤の作用機序が確認された。健康被験者にリスジプラム0.6～18 mg を単回経口投与することで，本剤の作用機序と一致した用量依存的な *SMN2 FL* 対 *SMN*Δ7 mRNA 比の増加が確認された。全投与群において，最大効果は投与後4～8時間で得られた。

SMN 蛋白

健康被験者における SMN 蛋白は主に *SMN1*遺伝子に由来する。したがって，本剤により健康被験者において SMN 蛋白に対するごくわずかな影響が予想されるが，SMN 蛋白レベルのばらつきにより検出できない可能性があり，そしてそのわずかな変動は SMN 蛋白量のばらつきの範囲内に収まるものであった。BP29840試験の健康被験者において測定した血中 SMN 蛋白濃度は，プラセボ投与と本剤投与との間及び投与前後間の測定で用量に関連した変化を示さなかった。

図 2.7.2.2.1.1.2-1 健康被験者において0.6～18 mg を単回経口投与したときのベースラインに対する *SMN2 FL*/*SMN*Δ7 mRNA 比の推移（平均値 + SD）（BP29840試験）



（5.3.3.1-1 Figure 24を再掲）

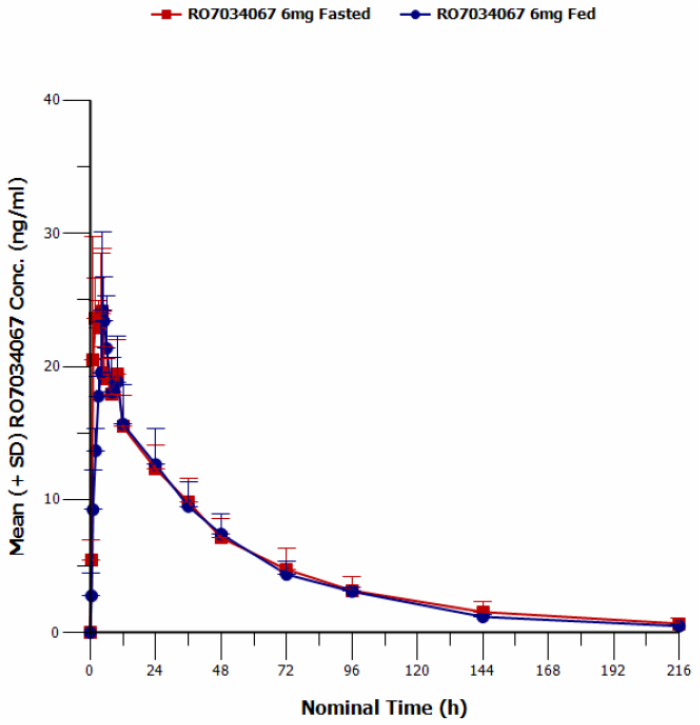
2.7.2.2.1.1.3 食事の影響

リスジプラムの薬物動態に対する食事の影響を探索的に検討した。3例の健康被験者にリスジプラム 6 mg を高脂肪，高カロリーの朝食後に投与した。これを，他の3例の健康被験者に空腹時にリスジプラム 6 mg を投与した後に得られたデータと比較した。

リスジプラムの C_{max} 及び AUC は食事の影響を受けなかった。高脂肪，高カロリー食後の胃内容排出遅延により，T_{max} の変化のみが観察された。

空腹時又は食後の条件下で経口溶液としてリスジプラム 6 mg を投与した後のリスジプラムの平均血漿中濃度–時間プロファイルを図 2.7.2.2.1.1.3-1に示す。リスジプラムの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.1.3-1に示す。食後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は空腹時に比べて，それぞれ平均値で1.2%上昇及び5.4%低下した。

図 2.7.2.2.1.1.3-1　健康被験者において空腹時又は食後に6 mg を投与したときのリスジプラム血漿中濃度の推移（平均値+SD）（BP29840試験）



（5.3.3.1-1 Figure 7を再掲）

表 2.7.2.2.1.1.3-1　健康被験者において空腹時又は食後に6 mg 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の要約（BP29840試験）

	T_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）
空腹時 （n = 3）	2.00 （1.00，3.00）	24.5 （19.9%）	391 （14.0%）
食後 （n = 3）	4.50 （4.50，5.00）	24.8 （18.3%）	370 （17.9%）

T_{max} は中央値（最小値，最大値），それ以外は幾何平均値（幾何 CV%）を示す。

（5.3.3.1-1 Table 9を改変）

2.7.2.2.1.1.4　イトラコナゾールとの薬物間相互作用

BP29840試験の Part 3では，リスジプラムを強力な CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールの反復投与と併用した。リスジプラム6 mg 単独及びイトラコナゾールと併用したときのリスジプラム薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1.1.4-1に示す。

イトラコナゾールはリスジプラムの単回経口投与の薬物動態に対してわずかな影響しか及ぼさず，$AUC_{0\text{-}120h}$ のわずかな増加（11%）及び C_{max} のわずかな減少（9%）をもたらした。C_{max} の幾何平均比は0.906（90%CI：0.841～0.976）であり，$AUC_{0\text{-}120h}$ の幾何平均比は1.11（90%CI：1.03～1.19）であった（表 2.7.2.2.1.1.4-2）。これらの結果より，リスジプラム代謝における CYP3A 経路の寄与は限定的であると考えられた。したがって，CYP3A 酵素の阻害薬又は誘導薬との併用により臨床的に意義のある相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

表 2.7.2.2.1.1.4-1　健康被験者においてリスジプラム6 mg 単独及びイトラコナゾールと併用したときのリスジプラム薬物動態パラメータ（BP29840試験）

	T_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}120h}$（ng･h/mL）
リスジプラム単独（n = 8 *）	3.50（2.00，4.00）	26.8（15.7%）	925（16.4%）
イトラコナゾール併用（n = 7）	4.00（1.00，4.00）	23.5（12.4%）	1020（14.1%）

T_{max} は中央値（最小値，最大値），それ以外は幾何平均値（幾何平均 CV%）を示す。*：$AUC_{0\text{-}120h}$ のみ7例

（5.3.3.1-1 Table 12を改変）

表 2.7.2.2.1.1.4-2　イトラコナゾールと併用したときのリスジプラム C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}120h}$ の推定幾何平均比及び90%CI（BP29840試験）

パラメータ	幾何平均比	90% CI 下限	90% CI 上限
$AUC_{0\text{-}120h}$	1.11	1.03	1.19
C_{max}	0.906	0.841	0.976

CI：信頼区間

（5.3.3.1-1 Table 14を改変）

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

（評価資料：5.3.3.1-2）

NP39625試験は，治験責任医師/被験者盲検，ランダム化，プラセボ対照試験である。日本人健康被験者を対象として本剤を2，6及び12 mg を単回経口投与し，リスジプラムの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価した。本試験は，本剤を初めてヒトに投与した試験であるBP29840試験での単回経口投与（0.6，2，6及び18 mg）後のデータと比較した。当初，本試験における高用量はリスジプラムの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）として1300～1500 ng･h/mL となるよう選択された。この曝露量は，BP29840試験で18 mg を投与したときの曝露量に相当する。しかしながら，6 mg を投与された被験者1例（年齢5[redacted]歳）において，既存疾患である両側性白内障の悪化が認められた。よって，これらの有害事象に関して治験責任医師との協議及び治験審査委員会に従い，日本人健康被験者においては12 mg を超えて増量しないことを決定した。

各用量コホートで，被験者6例にリスジプラムを単回投与し，被験者2例にプラセボを単回投与した。2つの低用量コホート（2 mg 及び6 mg）を並行して進めた。これら2用量レベルのコホートから得られたすべての安全性，忍容性及び薬物動態成績の評価後に，最高用量である12 mg を単回投与した。

日本人健康被験者にリスジプラムを空腹時に単回投与したときの平均リスジプラム血漿中濃度–時間プロファイルを図 2.7.2.2.1.2-1に示す。日本人健康被験者に本剤2，6及び12 mg を単回投与した後，C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は，2 mg で8.50 ng/mL（14.1%）であり，12 mg では54.6 ng/mL（17.6%）となり用量比例的に増加した。また，血漿中曝露量（AUC_{inf}）の幾何平均値（幾何 CV%）は2 mg で332 ng･h/mL（12.8%），12 mg で2180 ng･h/mL（17.5%）となり用量比例的に増加した。用量で標準化した C_{max} と AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$の薬物動態パラメータは，用量間及び日本人被験者と白人被験者間で同様であった（表 2.7.2.2.1.2-1参照）。

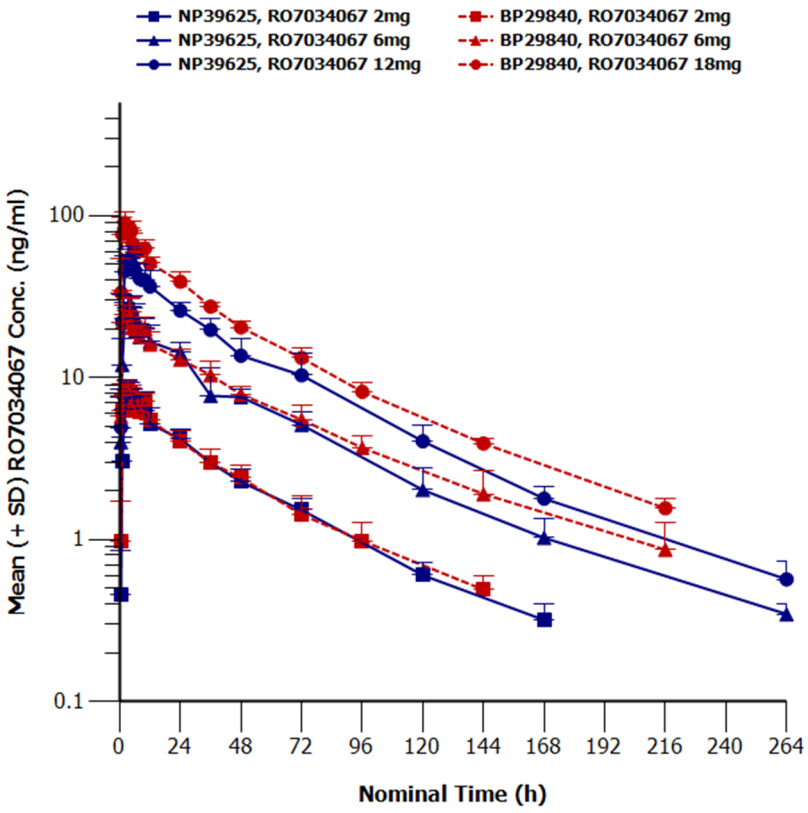
日本人健康成人にリスジプラム2，6及び12mg を空腹時に単回投与したとき，投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率はそれぞれ3.39%，5.10%及び4.86%であった（5.3.3.1-2 Table 9）。

リスジプラムの薬力学的指標として，本剤単回投与後24時間における *SMN2 FL*/*SMN* Δ 7 mRNA 比のベースラインに対する比の推移を効果–時間曲線下面積（$AUE_{0\text{-}24h}$）として算出し，リスジプラムの $AUC_{0\text{-}24h}$ との相関性を評価した結果を図 2.7.2.2.1.2-2に示す。また，SMN 蛋白

量のベースライン比の比較を行ったが，健康被験者を対象としていることから，白人被験者も日本人被験者も同様に変動は認められなかった（図 2.7.2.2.1.2-3）。

これらの結果は，白人被験者と日本人被験者との間にリスジプラムの薬物動態及び薬力学的反応には差がないことを示している。

図 2.7.2.2.1.2-1 日本人健康被験者（NP39625）及び白人健康被験者（BP29840）に2～18 mgを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（片対数スケール，平均値+SD）



（5.3.3.1-2 Figure 5を再掲）

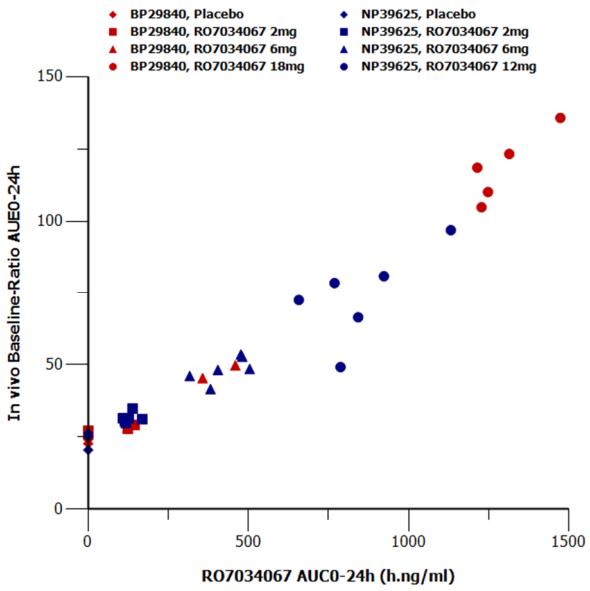
表 2.7.2.2.1.2-1　日本人健康被験者（NP39625）及び白人健康被験者（BP29840）に2～18 mg を単回経口投与したときのリスジプラムの薬物動態パラメータの要約

Parameter[a]	Japanese (NP39625)			Caucasian (BP29840)		
	2 mg (N=6)	6 mg (N=6)	12 mg (N=6)	2 mg (N=2)[b]	6 mg (N=2)[b]	18 mg (N=6)[b,c]
T_{max} (h)	4.00 (3.00 – 4.50)	4.25 (2.00 – 5.00)	4.00 (3.00 – 4.00)	3.50 (3.00 – 4.00)	1.50 (1.00 – 2.00)	2.00 (1.00 – 4.00)
C_{max} (ng/ml)	8.50 (14.1%)	28.6 (16.7%)	54.6 (17.6%)	8.40 (12.8%)	26.1 (23.5%)	93.2 (14.7%)
C_{max}/Dose (ng/ml)/mg	4.25 (14.1%)	4.77 (16.7%)	4.55 (17.6%)	4.20 (12.8%)	4.36 (23.5%)	5.18 (14.7%)
AUC_{inf} (h*ng/ml)	332 (12.8%)	1080 (17.3%)	2180 (17.5%)	342 (18.9%)	1200 (24.0%)	3290 (7.4%)
AUC_{inf}/Dose (h*ng/ml)/mg	166 (12.8%)	181 (17.3%)	181 (17.5%)	171 (18.9%)	201 (24.0%)	183 (7.4%)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h*ng/ml)	128 (15.8%)	422 (17.9%)	839 (18.6%)	134 (10.9%)	405 (18.0%)	1290 (8.0%)
HL (h)	40.5 (13.7%)	46.1 (18.0%)	45.6 (7.1%)	40.0 (3.1%)	52.0 (17.0%)	68.7 (9.0%)

AUC_{inf}：0～∞時間の血漿中濃度–時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}24h}$：0～24時間の血漿中濃度–時間曲線下面積，C_{max}：最大血漿中濃度，HL：終末相消失半減期，T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
a：T_{max} は中央値（最小値，最大値），それ以外は幾何平均値（幾何 CV%）を示す。
b：BP29840試験の白人被験者のみが解析対象。
c：18 mg 用量群（BP29840試験）の被験者数は，T_{max} 及び C_{max} は6例。他のすべての薬物動態パラメータは，被験者1例の脱落により5例。

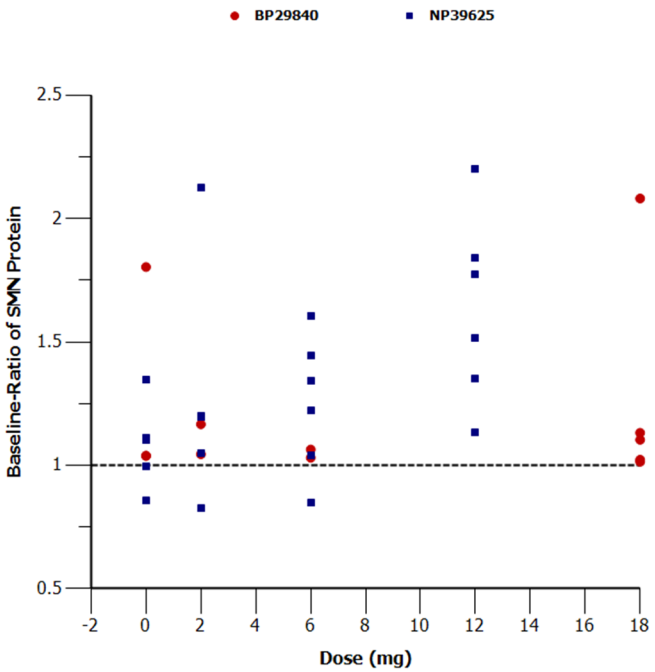
（5.3.3.1-2 Table 3を再掲）

図 2.7.2.2.1.2-2　日本人健康被験者（NP39625）及び白人健康被験者（BP29840）におけるリスジプラム 2～18 mg を単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}24h}$ と個々の *SMN2 FL*/*SMN*Δ7 mRNA 比の $AUE_{0\text{-}24h}$ のベースライン比の相関



（5.3.3.1-2 Figure 9を再掲）

図 2.7.2.2.1.2-3 日本人健康被験者（NP39625）及び白人健康被験者（BP29840）にリスジプラム 2～18 mg を単回経口投与したときの用量と個々の SMN 蛋白量のベースライン比の比較



（5.3.3.1-2 Figure 10を再掲）

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

（参考資料：5.3.3.1-3，4.2.2.4-7）

BP39122試験は，健康男性被験者を対象として，[^{14}C]標識したリスジプラムを単回経口投与した際の排泄バランス，薬物動態及び代謝を検討した非盲検，非ランダム化試験である。

健康男性被験者を対象として，[^{14}C/^{12}C]標識リスジプラム18 mgを単回経口投与後に，投与された[^{14}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。血漿中では，M1がリスジプラムの主な代謝物として同定された。

1例の被験者（症例番号：1001）は他の被験者と比較して回収率が非常に低かった（60.3%）が，この理由は明確ではないが，試料採取が不完全であったことによると考えられる。残りの5例の被験者における投与量に対する総回収率（平均値）は85.6%であったことから，リスジプラムの排泄バランスを特徴づけるための糞便中及び尿中の試料採取期間が十分であったことが示唆された。回収された[^{14}C]-放射能の大部分は，最初の14日までに排泄され，その平均値は76.4%，尿中と糞便中ではそれぞれ25.8%と50.6%であった。投与された[^{14}C]-放射能の平均5.0%が，続く15日目から最終観察（36日目）までに回収された。

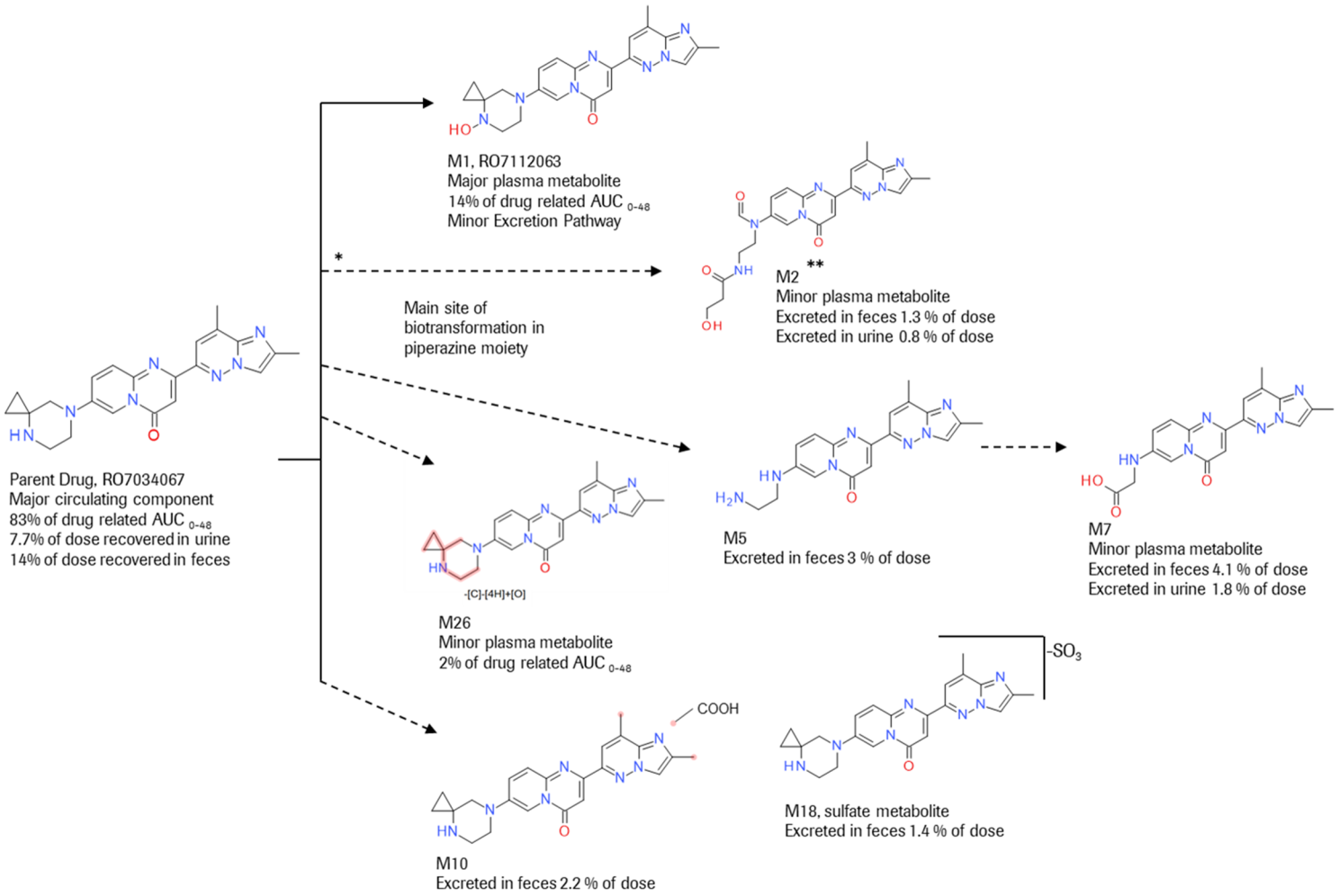
血漿中では，親化合物が主として検出され，循環血中の関連化合物の83%を占めた（$AUC_{0\text{-}48h}$の比）。M1は主たる循環血中の代謝物として同定され，関連化合物の14%を占めた（$AUC_{0\text{-}48h}$の比）。ピペラジン部分の代謝から生成する4種の代謝物（M2，M7，M9及びM26）が血漿中に低レベルで観察された。血漿中の総関連化合物の AUC と比較して，個々の代謝物で2.2%を超えるものはなかった。

糞便中では，親化合物が主たる関連化合物であり，投与量の14%を占めた。M5及び M7（両方ともピペラジン部分の代謝により生成）及びM10（カルボン酸代謝物）は最も多い代謝物であり，それぞれ用量の3.0%，4.1%及び2.2%を占めた。多数の代謝物（主にピペラジン部分の代謝により生成）が糞便中に低レベルで観察されたが，個々の代謝物で用量の1.5%を超えるものはなかった。

尿中では，親化合物が主な関連化合物であり，投与量の7.7%を占めた。最も多い代謝物はM7で，投与量の1.8%を占めた。加えて，他の代謝物（主にピペラジン部分の代謝を含む）が尿中に低レベルで観察されたが，個々の代謝物で用量の1.0%を超えるものはなかった。

ヒトにおける推定主要代謝経路を図 2.7.2.2.1.3-1に示す。

図 2.7.2.2.1.3-1　ヒトにおける[^{14}C]- RO7034067の推定主要代謝経路



$AUC_{0\text{-}48h}$ ：0～48時間の血漿中濃度–時間曲線下面積，破線は複数の代謝反応が代謝経路に関与していることを示す。＊：構造は NMR 分光法により確認した。

（4.2.2.4-7 Figure 2を改変）

2.7.2.2.1.4　薬物間相互作用試験（BP41361試験）

（参考資料：5.3.3.4-1）

BP41361試験は，健康成人男性及び女性被験者を対象とした2パート構成の非盲検，非ランダム化試験である。本試験の Part 1では，健康被験者に本剤5 mg を1日1回14日間投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。Part 1で得られた薬物動態と安全性のデータは，本試験の Part 2における用量決定に用いた。登録例数については表 2.7.2.1.2-1に示す。

Part 1において，以下の試験日にリスジプラム測定用血漿試料を採取した。

試験日1：投与前，投与後0.5，1，2，3，4，5，6，8，10及び12時間

試験日2～13：投与前

試験日14：投与前，投与後0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，96及び144時間

Part 2では，ミダゾラムの薬物動態に対するリスジプラムの反復経口投与の影響を評価することにより，リスジプラムと CYP3A 基質の潜在的な薬物間相互作用について検討した。リスジプラム用量8 mg は SMA 患者で観察された曝露量と合わせる目的で Part 1の結果に基づいて決定した。

Part 2において，以下の試験日にミダゾラム及びリスジプラム測定用血漿試料を採取した。

ミダゾラム：

試験日1及び15：投与前，0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12及び24時間

リスジプラム：

試験日3：投与前，投与後0.5，1，2，3，4，5，6，8，10及び12 時間

試験日4～15：投与前

試験日16：投与前，投与後0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，96及び144時間

Part 1において，本剤5 mg 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。AR_{AUC} と AR_{Cmax} に基づく反復投与後のリスジプラムの蓄積率は，それぞれ3.15及び3.04であった（表 2.7.2.2.1.4-1）。

リスジプラムの主要代謝物である M1の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は，試験日1で投与後10時間，試験日14で投与後約3時間であった。M1の試験日14での $t_{1/2}$の幾何平均値は約32時間であった（表 2.7.2.2.1.4-2）。リスジプラムに対する代謝物 M1の比率を示す MR_{AUC} 及び MR_{Cmax} は，試験日1でそれぞれ0.188及び0.160，試験日14ではそれぞれ0.282及び0.233であった。これは，1日1回の反復投与により，リスジプラム曝露量と比較して代謝物 M1は約1.5倍蓄積されることを示すものである（表 2.7.2.2.1.4-2）。

表 2.7.2.2.1.4-1　反復経口投与後1日目及び14日目におけるリスジプラムの薬物動態パラメータの概要（Part 1）

パラメータ	リスジプラム5 mg	
	試験日1（n = 8）	試験日14（n = 7）
AUC_{last}（ng･h/mL）	399（16.2）	3160（33.3）
C_{max}（ng/mL）	25.9（13.2）	78.6（23.7）
T_{max}（h）	3.00（2.00 – 4.00）	2.15（2.00 - 4.00）
$t_{1/2}$（h）	NC	37.1（17.9）
AR_{AUC}	NA	3.15（15.6）
AR_{Cmax}	NA	3.04（23.0）

T_{max} は中央値（最小値，最大値），それ以外は幾何平均値（幾何 CV%）を示す。

AR_{AUC}: AUC の蓄積率，AR_{Cmax}: C_{max} の蓄積率，NA: 適応せず，NC: 算出せず

（5.3.3.4-1 Table 9を改変）

表 2.7.2.2.1.4-2　反復経口投与後1日目と14日目における代謝物 M1の薬物動態パラメータの概要（Part 1）

パラメータ	代謝物 M1	
	試験日1（n = 8）	試験日14（n = 7）
AUC_{last}（ng･h/mL）	78.2（16.3）	929（31.9）
C_{max}（ng/mL）	4.33（23.4）	19.1（20.7）
T_{max}（h）	10.00（4.00 – 12.00）	3.12（2.00 – 10.02）
$t_{1/2}$（h）	NC	32.2（17.5）
MR_{AUC}	0.188（10.3）	0.282（9.9）
MR_{Cmax}	0.160（15.9）	0.233（8.9）

T_{max} は中央値（最小値，最大値），それ以外は幾何平均値（幾何 CV%）を示す。
MR_{AUC}：リスジプラムに対する M1の AUC 比，MR_{Cmax}：リスジプラムに対する M1の MR_{Cmax} 比，NC：算出せず
（5.3.3.4-1 Table 10を改変）

Part 2において，ミダゾラム単独投与及びリスジプラムと併用して投与したミダゾラムの吸収はともに速やかであり，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値と最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何平均値は，ミダゾラム単独又はリスジプラムと併用した場合で同様であった。C_{max} に達した後，ミダゾラムの消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均は約4～5時間であり，リスジプラム併用時と同様であった（表 2.7.2.2.1.4-3）。ミダゾラム単独投与を対照としたときの，リスジプラム併用時のミダゾラムの幾何最小二乗平均の比は，AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} でそれぞれ1.08，1.11及び1.16であった（表 2.7.2.2.1.4-4）。

よって，高感度 CYP3A 基質であるミダゾラムはリスジプラムとの併用により，健康被験者におけるミダゾラムの曝露量（AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max}）は統計学的には増加したものの，これらの違いは臨床的には重要でないと考えられた。

表 2.7.2.2.1.4-3　試験日1及び15におけるミダゾラムの薬物動態パラメータの概要（Part 2）

パラメータ	ミダゾラム：試験日1及び15 （試験日15はリスジプラム投与の1時間後に投与） リスジプラム：試験日3～16に1日1回投与	
	試験日1（n = 27）	試験日15（n = 27）
AUC_{inf}（ng･h/mL）	22.6（64.7）[12]	25.1（41.3）[11]
AUC_{last}（ng･h/mL）	19.9（49.0）[27]	22.0（47.7）[26]
C_{max}（ng/mL）	7.65（48.5）[27]	8.96（40.4）[26]
T_{max}（h）	1.00（0.50 – 1.18）[27]	0.52（0.48 – 1.12）[26]
$t_{1/2}$（h）	4.36（67.1）[12]	4.78（71.2）[11]

T_{max} は中央値（最小値，最大値），それ以外は幾何平均値（幾何 CV%）を示す。[　]は評価可能例数を示す。
（5.3.3.4-1 Table 13を改変）

表 2.7.2.2.1.4-4　ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析の概要（Part 2）

パラメータ	試験日	処方	例数	GLSM	Ratio（90%CI）
AUC_{inf}（ng･h/mL）	1	2 mg ミダゾラム単剤（対照）	12	23.2	1.08（0.93 – 1.26）
	15	リスジプラム8 mg 併用	11	25.1	
AUC_{last}（ng･h/mL）	1	2 mg ミダゾラム単剤（対照）	27	19.9	1.11（1.02 – 1.20）
	15	リスジプラム8 mg 併用	26	22.0	
C_{max}（ng/mL）	1	2 mg ミダゾラム単剤（対照）	27	7.65	1.16（1.06 – 1.28）
	15	リスジプラム8 mg 併用	26	8.91	

GLSM：幾何最小二乗平均，Ratio：ミダゾラム単独投与に対するリスジプラム併用の幾何最小二乗平均比，90%CI：90%信頼区間

（5.3.3.4-1 Table 11を改変）

2.7.2.2.1.5　肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（BP40995試験）

（参考資料：5.3.3.3-1）

BP40995試験は，肝機能障害患者及び正常な肝機能を有する健康被験者を対象とした，非盲検の単回投与並行群間比較試験である。本試験ではリスジプラム5 mg 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）を試験に登録した。正常な肝機能を有する10例の被験者を対照として登録した。健康被験者は，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。

BP40995試験では，投与前，投与後1，2，4，6，8，10，12，24，36，48，72，96，120，144，168，192，216，240，264及び312時間に血漿試料を採取した。

その結果，リスジプラム5 mg 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，軽度の肝機能障害患者では，正常な肝機能を有する被験者と比較して，それぞれ約20%及び5%低かった。代謝物 M1の血漿中薬物動態パラメータ AUC_{inf}及び C_{max} は，同様にそれぞれ約16%及び5%低かった（表 2.7.2.2.1.5-1）。

また，中等度の肝機能障害患者における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，正常な肝機能を有する被験者と比較して，それぞれ約8%及び20%高かった。代謝物 M1の血漿中薬物動態パラメータ AUC_{inf} は約5%低く，C_{max} は同様であった（表 2.7.2.2.1.5-2）。また，中等度の肝機能障害患者におけるリスジプラムの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1.5-1に示す。

ただし，いずれのパラメータの幾何最小二乗平均比の90%CI においても1を含んでいることから，これらの差は統計的に有意ではないと考えられた。

リスジプラムの終末相消失半減期は正常な肝機能を有する被験者で長く，軽度の肝機能障害の被験者では約41時間，正常な肝機能の対応する被験者では約55時間，中等度の肝機能障害の被験者では約46時間，正常な肝機能の対応する被験者では約50時間であった。血漿中リスジプラム非結合型分率はすべてのグループで同様であり，代謝物 M1の薬物動態はリスジプラムを反映していた（詳細は5.3.3.3-1 Table 8及び Table 9参照）。以上から，軽度及び中等度肝機能障害患者に対して，リスジプラムの用法用量の調整を行う必要はないと考える。

なお，本試験では重度の肝機能障害患者は評価されていない。

表 2.7.2.2.1.5-1 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

（5.3.3.3-1 Table 10を改変）

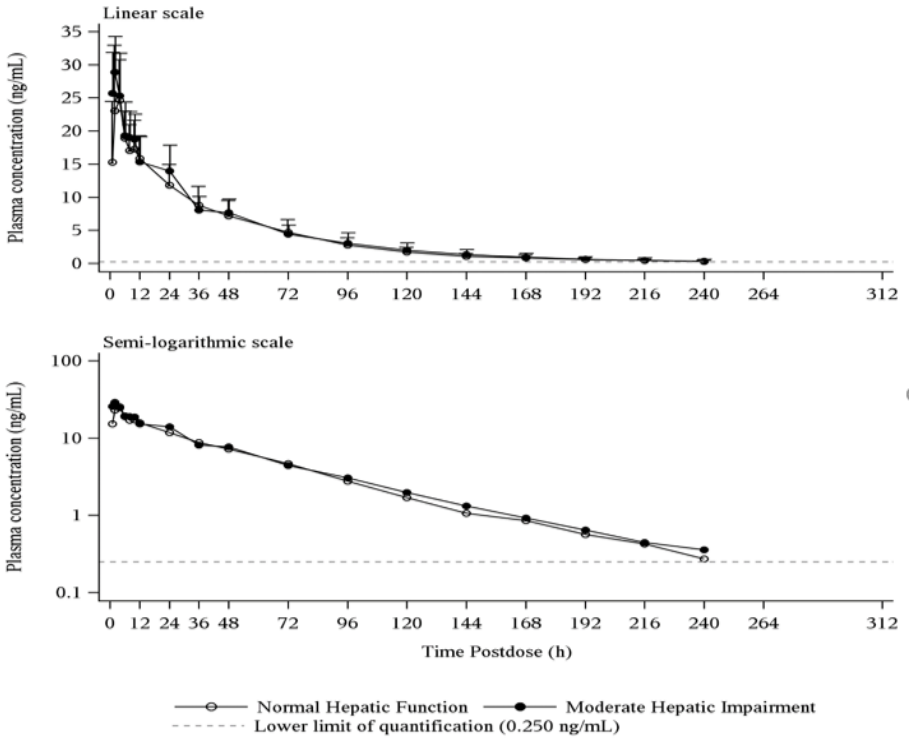
表 2.7.2.2.1.5-2 リスジプラム及び代謝物 M1の薬物動態パラメータの統計解析（中等度肝機能障害患者）

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

（5.3.3.3-1 Table 11を改変）

図 2.7.2.2.1.5-1 中等度肝機能障害患者及び正常な肝機能の被験者における平均血漿中リスジプラム濃度-時間プロファイル



上段は Linear scale：平均値＋SD，下段は Semi-log linear scale：平均値

（5.3.3.3-1 Figure 4を改変）

2.7.2.2.2 SMA 患者を対象とした試験成績

2.7.2.2.2.1 BP39056試験（I 型 SMA 患者を対象とした第 II/III 相試験）

（評価資料：5.3.5.2-1，5.3.5.2-2）

BP39056試験は，I 型 SMA の乳児患者を対象とした本剤の安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価する2パート，単群，非盲検多施設共同試験である。本試験は2パートに分けて実施されており，どちらのパートもその後継続投与期間を設定している（患者の最終登録から4年を超えない，または各国での固有要件に従う）。

BP39056試験 Part 1は，1～7カ月齢（登録時）の I 型 SMA 患者を対象とした非盲検の用量漸増試験である。合計21例の I 型 SMA 患者が Part 1に登録された。Part 1は現在実施中である。

Part 1では，0.00106（最初の乳児患者のみ），0.0106，0.04，0.08，0.2及び0.25 mg/kg の用量で段階的に増量しながら本剤の用量レベルを評価した（図 2.7.2.2.2.1-1参照）。治験実施計画書に規定されているように，患者は最初に用量レベル1（目標曝露量：平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 700 ng･h/mL; n = 4：コホート1）で登録され，その後，用量レベル2（目標曝露量：平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng･h/mL 以下; n = 17：コホート2）に登録された。これらの目標曝露量/用量レベルは，非臨床毒性試験の NOAEL に相当する2000 ng･h/mL 以下の平均曝露量で SMN 蛋白量が少なくとも2倍に増加するように選択された。

コホート1における患者は，少なくとも12カ月間は用量レベル1（0.08 mg/kg）を維持し，その後に Part 2用に選択された用量0.2 mg/kg に調整された（一部の患者において，用量決定プロセス中に異なる用量の投与を受けている）。コホート2の患者は，図 2.7.2.2.2.1-1に従ってリスジプラム用量0.2 mg/kg の投与を継続した。患者が2歳に達した際，個々の薬物動態データを確認したうえで，用量を0.25 mg/kg に増量した（表 2.7.2.1.2-2参照）。

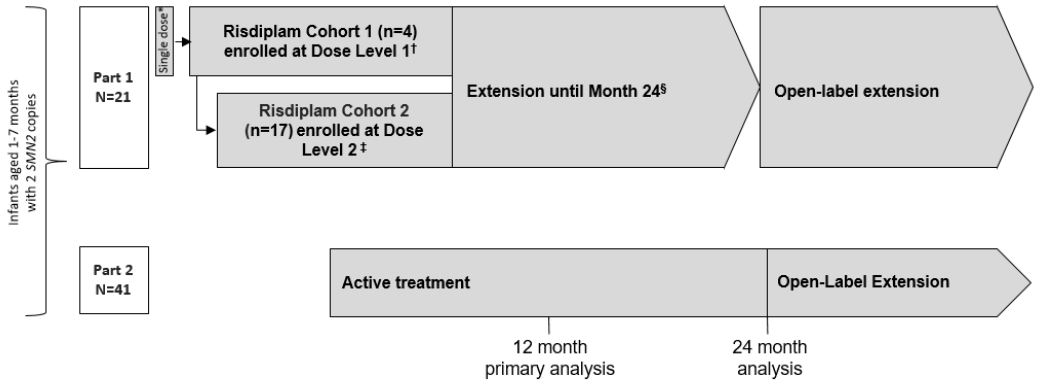
Part 2は，1～7カ月齢（登録時）のI型SMA患者を対象として，Part 1で選択された用量を24カ月間投与した際の本剤の有効性，安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する非盲検単群試験である。主要評価項目は本剤投与後12カ月時点で評価した。2.2～6.9カ月齢のI型SMA患者合計41例がPart 2に登録された。Part 2は現在実施中である。Part 2の主要解析は，Part 2に登録された最後の患者が12カ月間の投与を完了した後に実施された。

BP39056試験Part 1では，1日目の投与後2，4，6，24時間で，血漿試料を採取し，投与開始後4，12，52，78及び104週には，投与前，投与後2，4，6時間，そして投与開始後1（7日目），2，8，17，26，35，43，61，70，87及び96週において投与前及び投与後4時間の血漿試料を採取した。

Part 2では同様に，1日目の投与後2，4，6，24時間で，血漿試料を採取し，投与開始後4，8，26，43，78及び96週には，投与前，投与後2，4，6時間，そして投与開始後2，17，35，52，61，70，87，及び104週において投与前の血漿試料を採取した。

BP39056試験から得られた薬物動態の成績は母集団薬物動態解析により解析を行った。母集団薬物動態解析についての詳細を2.7.2.3.1.2に示し，成績を2.7.2.3.1.3.2に示す。

図 2.7.2.2.2.1-1　BP39056試験デザイン



*：登録された最初の患者は，リスジプラム用量0.00106 mg/kg を単回投与した。約6週間後に評価スケジュールに従って，患者は最初の単回投与から得られた PK データに基づいて，用量レベル1（目標曝露量，平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 700 ng･h/mL）として，選択された用量で1日1回のリスジプラム投与を開始した。
†：コホート1には，少なくとも12カ月間，用量レベル1（目標曝露量，平均700 ng･h/mL）の投与を受けた最初に登録された患者3名（リスジプラムの初回単回投与を受けた最初の乳児を含む）及び用量レベル1で登録され，試験19日目に試験を中止した乳児患者が含まれる。
‡：コホート2（目標曝露量，平均 AUC≦2000 ng･h/mL）には，用量レベル1で投与を開始し，83日目で用量レベル2に増量された患者及び用量レベル2で登録された他のすべての患者が含まれる。

（5.3.5.2-1 Figure 1を再掲）

2.7.2.2.2.2　BP39055試験（II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした第 II/III 相試験）

（評価資料：5.3.5.1-1，5.3.5.1-2，5.3.5.1-3）

BP39055試験は，成人及び小児の II 型及び III 型 SMA 患者を対象としたリスジプラムの有効性，安全性及び忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する2パート，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検多施設共同試験である（図 2.7.2.2.2.2-1及び図 2.7.2.2.2.2-2参照）。この試験は，探索的に用量を設定する Part 1及び検証を行う Part 2の2パートで構成されている。

本試験の Part 1における主要目的は，II 型及び III 型の SMA 患者（歩行可能及び歩行不能）におけるリスジプラムの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価し，Part 2における用量を選択することである。Part 1では，以下2つの年齢群別に患者を登録し，両年齢群で段階的かつ用量漸増的に本剤用量レベルを検討した（投与量の詳細は図 2.7.2.2.2.2-1及び表 2.7.2.2.2.2-1参照）。

グループ A：12～25歳の青年期及び成人の SMA 患者
グループ B：2～11歳の小児 SMA 患者

本試験の Part 1には計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）。各コホートが12週間以上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投与している用量での本剤投与に切り替えた。Part 2では曝露量・安全性を考慮した用量を選択し，全患者はその用量に変更した。

患者は2つの用量レベルに段階的に登録され，小児患者，青年期及び成人患者を高用量レベルのコホートに登録する前に，青年期及び成人患者を低用量レベルコホートに登録した（表 2.7.2.2.2.2-1）。用量レベル1は平均曝露量として $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 700 ng･h/mL を目標としている。用量レベル2は非臨床毒性試験での NOAEL に相当する平均曝露量 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng･h/mL 以下

で，最大の SMN 蛋白の増加を目標とした。

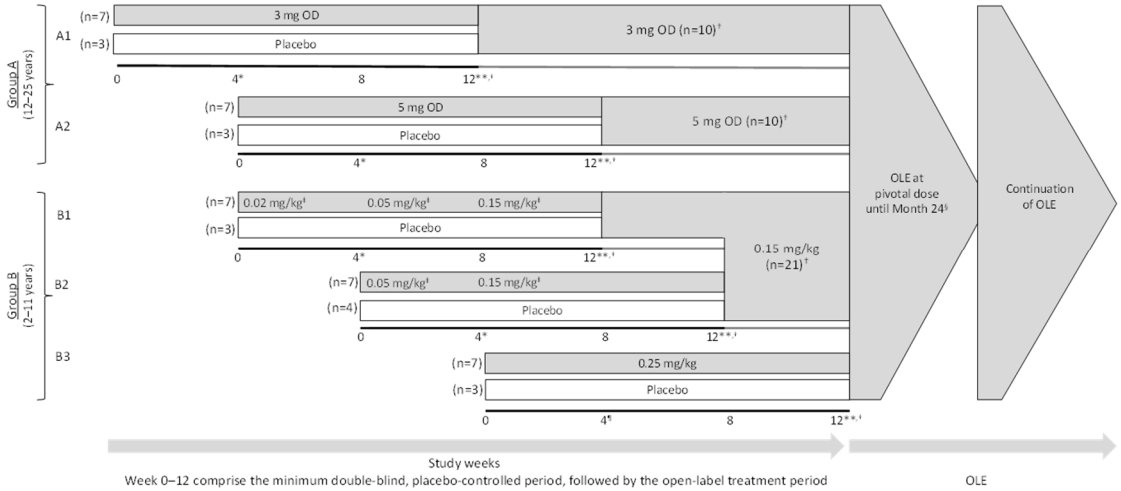
Part 2では，二重盲検，プラセボ対照，ランダム化（リスジプラム：プラセボ ＝ 2：1），検証試験であり，その後に非盲検継続投与期間が続く予定である。計180例の2～25歳の男女の II 型又は歩行不能な III 型 SMA 患者が試験の Part 2に登録された。ここでの用量については，表 2.7.2.1.2-2に示す。

BP39055試験 Part 1では，II 型又は III 型 SMA 患者から，1日目に投与後1，2，4，6時間に血漿試料を採取し，投与開始後4，8，52及び87週には，投与前，投与後1，2，4，6時間に採取し，そして投与開始後1週（7日目），2，17，35，70及び104週に投与前の血漿試料を採取した。

Part 2では同様に，1日目に投与後1，2，4，6時間に血漿試料を採取し，投与開始後4， 52及び87週には，投与前，投与後1，2，4，6時間に採取し，そして投与開始後1週（7日目），2，8，17，35，70及び104週に投与前の血漿試料を採取した。

BP39055試験から得られた薬物動態の成績は母集団薬物動態解析により解析を行った。母集団薬物動態解析についての詳細を2.7.2.3.1.2に示し，成績を2.7.2.3.1.3.1に示す。

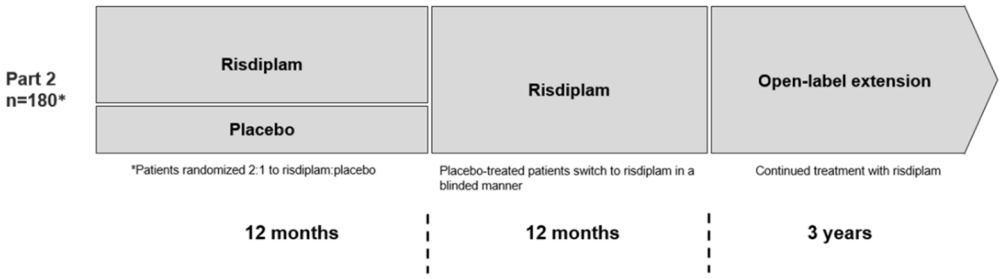
図 2.7.2.2.2.2-1 BP39055試験 Part 1 試験デザイン（探索的用量設定）



注：第0週は，各コホートの登録開始日を示す。灰色のチャートは主要な有効性及び安全性の分析の基礎となっている全曝露量期間を示す。
第0週から第12週までのコホートを示す灰色と白のチャートは，試験日1～84（最低12週の二重盲検プラセボ対照期間）を含める。
*：最初の用量レベルで少なくとも4週間投与後に安全性及び忍容性が確認された後に，各年齢層でより高い用量の次のコホートに患者を登録した。
**：患者は，非盲検投与期間に移行する前に，最低12週間の二重盲検プラセボ対照期間を完了した。
†：各コホートにおける最後の患者が12週間の二重盲検プラセボ対照期間を終了した後，すべての入手可能なデータにより各コホートのレビューを実施した。非盲検投与期間中，プラセボ患者は，各コホートのリスジプラムの用量（又はレビュー委員会によって決定されたより低い用量）に切り替えた。プラセボ患者はリスジプラムに切り替える前の17週目に予定された評価を完了し，その後1日目から再び評価スケジュールに従った。コホートB3は非盲検投与期間を設定せず，最低12週間の二重盲検プラセボ対照期間の完了後すぐに非盲検継続投与期に移行した。
‡：コホート B1の初期用量（0.02 mg/kg）の曝露量が推定より低い曝露量であったことから，コホート B2（0.05 mg/kg）が設定された。コホート B1の用量は，0.05 mg/kg まで増量した。更なる PK 評価の結果，コホート B1及びコホート B2の両方の用量を0.15 mg/kg まで増量した。
§：Part 2用の用量の選択後，低用量を投与された Part 1の全患者は，Part 2用の用量に切り替え，非盲検継続投与期に安全性，忍容性及び有効性を評価した。
コホート B3では，患者は最低12週間の二重盲検プラセボ対照期間を完了しなければならず，プラセボを投与していた患者はリスジプラムに切り替える前に，17週目に予定された評価を完了し，非盲検継続投与期に移行した。
¶：最後のコホートにおける最後の患者が4週間の投与を完了した後に，Part 2用の用量を選択する前に安全性，忍容性，PK 及び PD をレビューした。
PD：薬力学，PK：薬物動態，OLE：非盲検継続投与期

（5.3.5.1-1 Figure 1を再掲）

図 2.7.2.2.2.2-2 BP39055試験 Part 2試験デザイン



（5.3.5.1-1 Figure 2を改変）

表 2.7.2.2.2.2-1 BP39055試験 Part 1：年齢グループ及び用量コホートの概要

初回割り当て用量	用量レベル 1 [a]		用量レベル 2 [b]	
	プラセボ 例数	実薬 例数	プラセボ 例数	実薬 例数
Group A（12–25 歳）				
Cohort A1（3 mg）	3	7	–	–
Cohort A2（5 mg）	–	–	3	7
Group B（2–11 歳）				
Cohort B1（0.02 mg/kg）*	3	7	–	–
Cohort B2（0.05 mg/kg）*	4	7	–	–
Cohort B3（0.25 mg/kg）	–	–	3	7

a：用量レベル1：目標とする $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ として700 ng･h/mL（平均）
b：用量レベル2：平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng･h/mL 以下で，目標とする最大の SMN 蛋白増加
*：コホート B1に選択された初期用量（0.02 mg/kg）は，推定より低い曝露量であったことから，追加のコホート（コホート B2，0.05 mg/kg の用量）では，目標曝露量を「用量レベル1」である平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 700 ng･h/mL として開始した。コホート B1の用量も0.05 mg/kg まで増量した。更なる薬物動態を評価した結果から，両方のコホートの用量を0.15 mg/kg まで増量した。

（5.3.5.1-1 Table 1を改変）

2.7.2.2.2.3 BP39054試験（他の治験薬又はSMAに対する既承認薬又は既承認品の投与歴のあるSMA患者を対象とした第II相試験）

（参考資料： 5.3.5.2-3，5.3.5.2-4）

BP39054試験は，過去にスプライシング修飾薬 RO6885247（BP29420試験）又はヌシネルセン，オナセムノゲン アベパルボベク若しくは olesoxime を投与された SMA 患者を対象とし，リスジプラムの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する，単群の非盲検多施設共同試験である。

BP39054試験では，以前に *SMN2*スプライシングを標的とする他の治療法による治療を受けた174例の SMA 患者から，1日目に投与後1，2，4，6時間で血漿試料を採取した。投与開始後4，13，52及び91週の投与前，投与後1，2，4，6時間，並びに投与開始後2，26，39，65週に投与前の血漿試料を採取した。試験及び血漿試料を採取の詳細については5.3.5.2-4に示す。

2.7.2.2.2.4 SMA患者における薬物動態及び薬力学的反応の民族差の検討

BP39055試験は，成人及び小児の II 型及び III 型 SMA 患者を対象としたリスジプラムの有効性，安全性及び忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する2パートで構成されている多施設共同

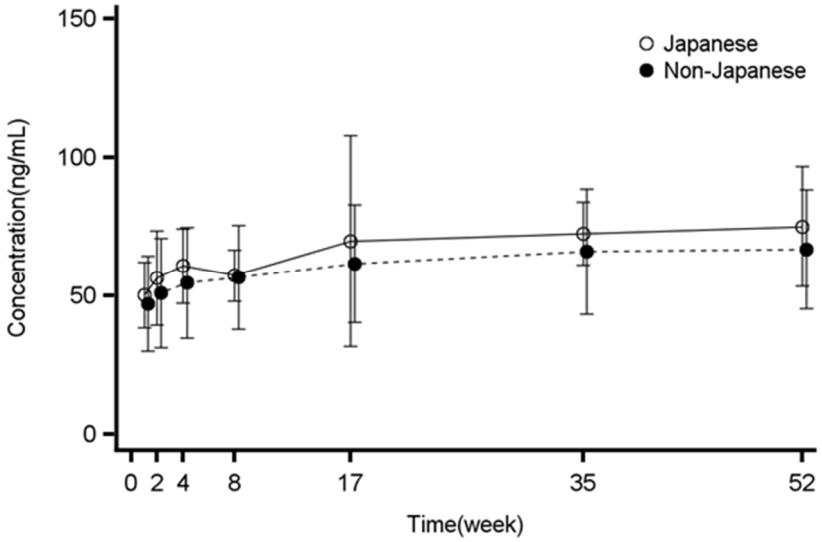
試験である。ここでは，Part 2から参加した180例の SMA 患者で，実薬群に登録された120例のうち，薬物動態及び SMA 蛋白濃度のデータが得られた日本人 SMA 患者10例，日本人以外 SMA 患者110例における薬物動態及び薬力学的反応について述べる。

2.7.2.2.2.4.1 薬物動態

BP39055試験では投与開始後，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 SMA 患者及び日本人以外 SMA 患者に分けて推移図を示す（図 2.7.2.2.2.4.1-1）。また，同様にリスジプラム血漿中濃度の要約統計量を表 2.7.2.2.2.4.1-1に示す。

リスジプラム反復投与後の定常状態でのリスジプラム血漿中濃度推移を比較したとき，日本人及び日本人以外 SMA 患者における薬物動態に違いは認められなかった。

図 2.7.2.2.2.4.1-1 日本人及び日本人以外 SMA 患者における定常状態でのリスジプラム血漿中濃度の推移（平均値 ± SD，BP39055試験）



（5.3.3.5-3 図6-1を再掲）

表 2.7.2.2.2.4.1-1 日本人及び日本人以外 SMA 患者における定常状態でのリスジプラム血漿中濃度の要約

	投与週	N	Mean	SD	CV (%)	Min	Median	Max	Geometric Mean	GeoCV (%)
日本人	1週	10	50.3	11.9	23.6	34.0	50.7	67.2	49.0	24.8
	2週	10	56.5	17.1	30.3	36.5	54.4	95.8	54.4	28.7
	4週	10	60.8	13.6	22.3	40.7	60.9	83.8	59.5	22.8
	8週	10	57.3	9.30	16.2	40.7	59.5	69.5	56.6	17.8
	17週	10	69.8	38.0	54.5	34.3	62.5	171	63.5	45.0
	35週	10	72.6	11.4	15.7	54.6	74.6	86.5	71.8	16.4
	52週	10	75.1	21.7	28.9	50.3	69.4	110	72.5	28.6
日本人以外	1週	108	47.1	17.2	36.5	19.4	45.0	104	44.2	37.4
	2週	110	51.0	19.7	38.7	15.3	47.9	122	47.5	40.0
	4週	105	54.8	20.1	36.7	19.3	53.9	118	51.3	38.0
	8週	109	56.7	18.9	33.3	17.9	54.3	130	53.6	35.5
	17週	105	61.6	21.3	34.5	20.7	59.7	116	57.9	37.5
	35週	106	66.0	22.6	34.2	30.4	61.4	145	62.4	34.6
	52週	104	66.8	21.5	32.1	33.7	63.2	127	63.7	31.8

リスジプラム血漿中濃度の単位：ng/mL

（5.3.3.5-3 表5-1を改変）

2.7.2.2.2.4.2 薬力学

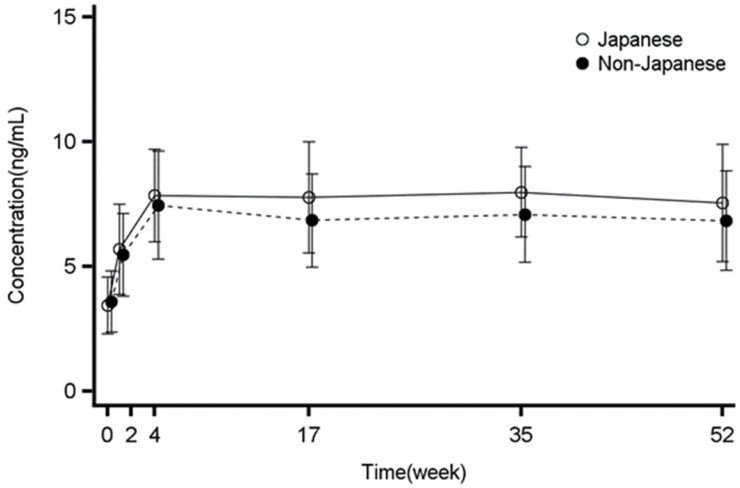
BP39055試験では投与開始後，各 SMA 患者より得られた投与前，1，4，17，35及び52週における血中 SMN 蛋白濃度を日本人患者及び日本人以外患者に分けて推移図及び箱ひげ図として示す（図 2.7.2.2.2.4.2-1，図 2.7.2.2.2.4.2-2）。また，同様に血中 SMN 蛋白濃度の要約統計量を表 2.7.2.2.2.4.2-1に示す。なお，SMN 蛋白濃度の解析からは，検出限界値以下及び SMN 蛋白濃度が0.4 ng/mL 未満のデータを除外した。

SMN 蛋白の測定値について，リスジプラム反復投与後の SMN 蛋白濃度推移を見る限り，日本人及び日本人以外 SMA 患者間での違いは認められなかった。

民族間の比較において，定常状態でのリスジプラム血漿中濃度に対応して血中 SMN 蛋白濃度も上昇していたことから，良好な薬物動態-薬力学反応性を確認した。

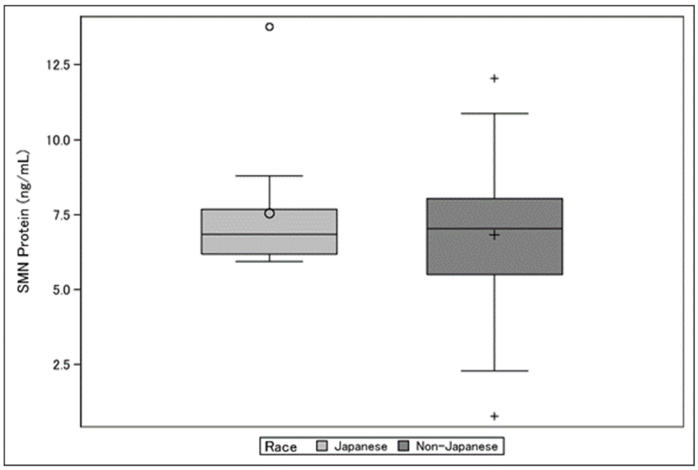
リスジプラム血漿中濃度及び血中 SMN 蛋白濃度変化を見る限り，日本人 SMA 患者及び日本人以外 SMA 患者に違いはなく，民族間の差は認められなかった。

図 2.7.2.2.2.4.2-1 日本人及び日本人以外 SMA 患者における SMN 蛋白濃度の推移（平均値 ± SD，BP39055試験）



（5.3.3.5-3 図6-5を再掲）

図 2.7.2.2.2.4.2-2 日本人及び日本人以外 SMA 患者における SMN 蛋白濃度の箱ひげ図（投与後52週）



箱ひげ図（中央値及び四分位範囲），箱内の○及び+はそれぞれ日本人及び日本人以外の平均値を示す。

（5.3.3.5-3 図6-9を再掲）

表 2.7.2.2.2.4.2-1 日本人及び日本人以外 SMA 患者における SMN 蛋白濃度の要約

	投与週	N	Mean	SD	CV（%）	Min	Median	Max	Geometric Mean	GeoCV（%）
日本人	投与前	7	3.44	1.13	32.9	1.92	3.33	5.09	3.28	35.1
	1週	6	5.69	1.81	31.9	3.85	5.42	8.86	5.48	30.9
	4週	6	7.84	1.85	23.7	5.40	7.90	10.9	7.66	23.9
	17週	8	7.78	2.22	28.5	4.20	7.30	11.5	7.49	30.8
	35週	9	7.98	1.79	22.4	6.33	7.03	11.4	7.82	21.1
	52週	10	7.55	2.35	31.2	5.95	6.85	13.8	7.30	25.8
日本人以外	投与前	95	3.60	1.23	34.2	1.54	3.48	9.48	3.41	34.9
	1週	97	5.47	1.65	30.2	1.50	5.33	13.7	5.23	31.8
	4週	95	7.46	2.17	29.1	1.84	7.42	14.8	7.13	32.9
	17週	96	6.85	1.86	27.2	2.73	6.90	11.6	6.57	30.9
	35週	89	7.09	1.92	27.1	1.53	7.08	12.0	6.77	34.2
	52週	91	6.84	1.99	29.1	0.786	7.05	12.0	6.46	39.7

SMN 蛋白濃度の単位：ng/mL

（5.3.3.5-3 表5-2を改変）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

本項では，SMA 患者及び健康被験者を対象とした臨床試験間の母集団薬物動態解析によって得られた，SMA 患者の薬物動態データを示す。また，母集団薬物動態解析の詳細については5.3.3.5-1，5.3.3.5-2（それぞれ risdiplam PK-PD report July 2019，risdiplam PK-PD report June 2020）に示す。

2.7.2.3.1.1 データセット

母集団薬物動態解析については，SMA 患者を対象とした3臨床試験，すなわち BP39054試験，BP39055試験の Part 1及び Part 2，BP39056試験の Part 1及び Part 2，並びに健康被験者を対象とした BP29840試験及び BP41361試験における薬物動態成績を統合した。

特定モデルの構築，共変量の選択，モデルの評価など，解析に使用する方法の詳細な説明は，5.3.3.5-1，5.3.3.5-2に記載した。

BP29840試験（完了），BP39054試験（データカットオフ日，2020年1月31日），BP39055試験（データカットオフ日，2020年1月15日），BP39056試験（データカットオフ日，2019年11月14日）及び BP41361試験（完了）から得られた試料から，リスジプラム薬物動態，変動要因，SMA 患者に対するリスジプラム曝露量を評価した。

母集団薬物動態解析に採用された被験者の人口統計学の要約を表 2.7.2.3.1.1-1中に試験ごとに示す。

表 2.7.2.3.1.1-1 母集団薬物動態解析における被験者の人口統計学

共変量	被験者全体（n=527）	BP29840（n=26）	BP39054（n=173 [a]）	BP39055（n=231）	BP39056（n=62）	BP41361（n=35）
年齢（歳）						
平均値	14.7	26.3	17.7	10.7	0.45	42.2
中央値	12.3	24	15.0	9.8	0.47	40.2
[最小値-最大値]	[0.18 – 61]	[18 – 44]	[1.1– 61]	[2.2 – 25.4]	[0.18 – 0.58]	[22.1 – 56.2]
体重 （kg）						
平均値	37.8	79.0	41.3	32.2	6.8	80.9
中央値	33.0	79.7	39.0	27.5	6.6	79.7
[最小値-最大値]	[4.1 – 109]	[50.4 – 95.3]	[9.2 – 109]	[9.8 – 109]	[4.1 – 10.6]	[52.5 – 103]
性別						
男性		26	95	113	25	20
女性		0	78	118	37	15
SMA タイプ						
健康被験者		26	0	0	0	35
I 型		0	15	0	62	0
II 型		0	107	165	0	0
II 型（NA[1]）		0	36	58	0	0
III 型（A[2]）		0	15	8	0	0
人種						
白人		21	142	167	35	14
アフリカ系アメリカ人		2	1	2	0	19
アジア人		2	9	36	18	1
その他		1	21	26	9	1

連続変数は中央値[範囲]として表示。NA[1]：歩行不能，A[2]：歩行可能
a：登録した患者174例のうち1例はリスジプラム投与前に中止した。

（5.3.3.5-2 5.1 Table 5を改変）

2.7.2.3.1.2 母集団薬物動態のモデル

母集団薬物動態モデルは当初，4つの臨床試験（BP29840，BP39054，BP39055 Part 1，BP39056 Part 1及び Part 2）から入手可能な151例の SMA 患者及び健康被験者からの静脈血及び毛細血管血液試料からの合計3480 ポイントに基づいて構築された（5.3.3.5-1 3.6項）。

構造モデルとしてリスジプラムの薬物動態は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記述された。このモデルにより CL/F，Ka，Vc/F の個体間変動（IIV）を推定した。比例残差は，静脈血と毛細血管血液試料について別々に推定した。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[1),2),3)]。

アロメトリーが CL/F，Q/F，Vc/F，Vp/F に追加され，成熟関数が CL/F と Vc/F に適用された。更に，固定アロメトリック指数（クリアランスは0.75，分布量は1.0）を使用した代替モデルを構築した。この代替モデルでは，低い条件数が推定され，この代替モデルでも予測性は先のモデルと同様であった。これらのモデルは遜色ない適合度プロットを示したが，代替モデルの方は小児及び幼児における CL/F の過小予測となるバイアスが指摘されたため，採用しなかった。推定アロメトリック指数を取り入れたモデルが最終モデルとして選択された。2019年に開発された初期の母集団薬物動態モデルによる推定パラメータを表 2.7.2.3.1.2-1に示す。

表 2.7.2.3.1.2-1 初期の母集団薬物動態モデル - NONMEM 推定パラメータ

Parameter	Description	Estimate	RSE（%）	95%CI	Bootstrap Median（95%CI）
θ_1	CL/F (L/hr)	2.18	8.99	（1.8 – 2.57）	2.17（1.94 – 2.52）
θ_2	K_a (1/hr)	5.12	1.46	（4.97 – 5.26）	5.07（4.53 – 5.60）
θ_3	V_1/F (L)	60.8	7.37	（52 – 69.6）	60.7（52.6 – 71.9）
θ_4	Q/F (L/hr)	0.553	11.0	（0.434 – 0.672）	0.556（0.434 – 0.771）
θ_5	V_2/F (L)	33.0	11.7	（25.5 – 40.6）	32.5（26.4 – 43.5）
θ_6	Bw-CL	0.493	12.8	（0.37 – 0.617）	0.494（0.393 – 0.582）
θ_7	Bw-V_1	0.799	7.38	（0.684 – 0.915）	0.807（0.665 – 0.916）
θ_8	Age_{50}-CL (year)	0.821	26.9	（0.388 – 1.26）	0.805（0.534 – 1.22）
θ_9	Age_{50}-V_1 (year)	0.541	24.6	（0.281 – 0.801）	0.539（0.318 – 0.866）
$\eta_{1.1}$	IIV-CL（CV）	0.271	6.18	（0.236 – 0.302）	0.270（0.233 – 0.311）
$\eta_{2.2}$	IIV-K_a（CV）	0.482	2.91	（0.453 – 0.508）	0.488（0.400 – 0.577）
$\eta_{3.3}$	IIV-V_1（CV）	0.230	9.77	（0.180 – 0.270）	0.229（0.173 – 0.279）
$\sigma 2_{1.1}$	SigmaVenous	0.0644	2.82	（0.0573 – 0.0715）	0.0637（0.0600 – 0.0710）
$\sigma 2_{2.2}$	SigmaCapillary	0.112	7.14	（0.0809 – 0.143）	0.109（0.0800 – 0.151）

$\sigma 2_{1.1}$及び$\sigma 2_{2.2}$はそれぞれ静脈及び毛細管の比例残留誤差項を示す。ブートストラップでは，200の複製解析の95%が収束した。

IIV：個体間変動，RSE ：相対的標準誤差，CV：変動係数，Age_{50}：最大効果の50%に達するまでの年齢

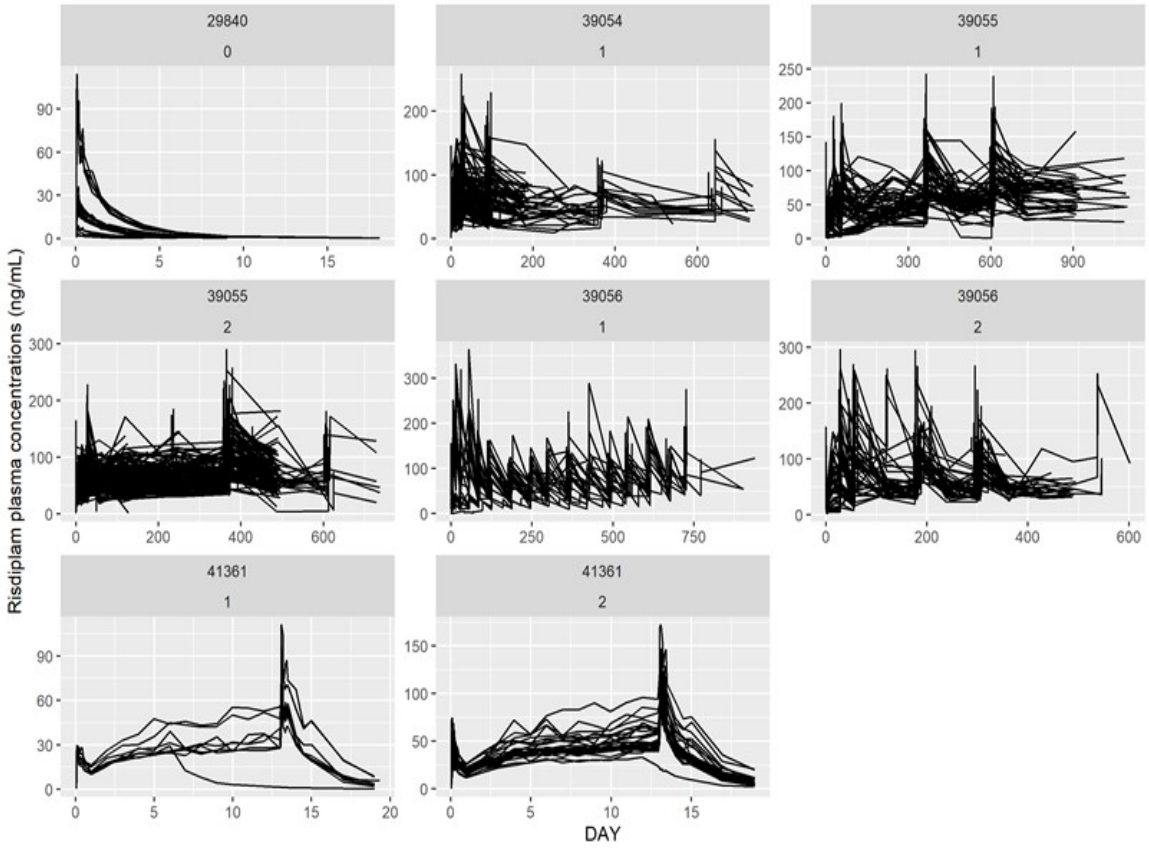
（5.3.3.5-1 p39 5.1.4 Table 4を改変）

初期の母集団薬物動態モデルに加えて，5つの臨床試験（BP29840，BP39054，BP39055 Part 1及び Part 2，BP39056 Part 1及び Part 2，BP41361）から新しいデータセットが提供され，525例の被験者（健康被験者：n = 61，SMA 患者：n = 464）から得られた計10222ポイントのリス

ジプラム血漿中濃度を基に，最終的な母集団薬物動態モデルが構築された（5.3.3.5-2 p44 Table 12参照）。

各試験での全患者・被験者におけるリスジプラムの個々の血漿中濃度時間プロファイルを図 2.7.2.3.1.2-1に示す。

図 2.7.2.3.1.2-1 各試験におけるリスジプラム血漿中濃度-時間プロファイル



（5.3.3.5-2 p32 Figure 1を再掲）

2019年からの初期モデルをベースモデルとして新しいデータセットを使用して共変量探索を行った。時間とともに変化する体重と年齢はすでに構造モデルの一部であり，新たに検討された追加の共変量候補はベースライン時の ALT，AST，ビリルビン，SMA タイプ，性別，人種，制酸剤の有無，MFM32スコア，CHOP-INTEND/HINE-2スコア，及び SMA を対象とした前治療歴とした。

2020年に構築された最終的な母集団薬物動態モデルによる推定パラメータ値を表 2.7.2.3.1.2-2に示す。

この解析の最終的なモデルは，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で表される。特定された共変量として，時間によって変化する体重の効果（CL/F と Q/F で等しい指数項，及び Vc/F と Vp/F で等しい指数項で説明されるアロメトリーモデル），時間によって変動する年齢効果すなわち成熟関数（CL/F 及び Vc/F でそれぞれシグモイドモデルを使用），及び CL/F に対する SMA 疾患の有無が共変量として組み込まれた。また，個体間変動及び個体内変動は，CL/F，Vc/F，及び ktr の個体間変動は独立しているものとし，血漿及び毛細血管血液試料の比例残差が異なるものとした。

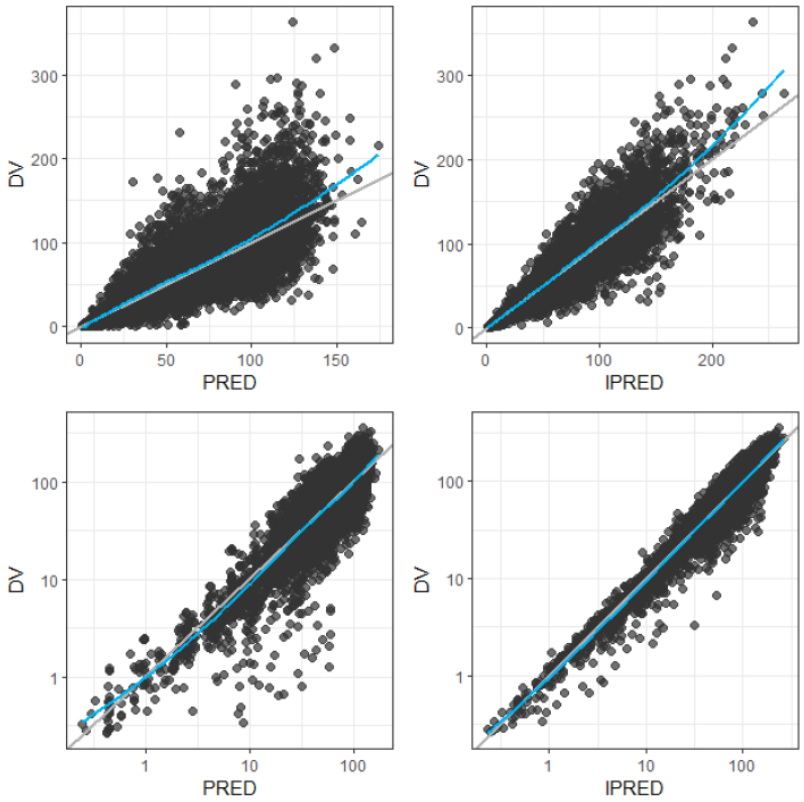
表 2.7.2.3.1.2-2 最終母集団薬物動態モデル - NONMEM 推定パラメータ

Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)	95% CI	95% CI (bootstrap)*
Fixed Effects					
CL/F	L/h	2.64	2.13	2.53-2.75	2.52 – 2.76
ktr	/h	5.18	2.74	4.9-5.45	4.84 – 5.52
Vc/F	L	98.0	1.80	94.5-101	93.8 – 103
Q/F	L/h	0.682	10.5	0.541-0.822	0.589 – 1.50
Vp/F	L	92.9	25.8	45.8-140	49.6 – 133
Covariate Effects					
Effect of WT on CL/F and Q/F		0.276	11.8	0.212-0.34	0.167 – 0.341
Effect of WT on Vc/F and Vp/F		0.860	3.34	0.803-0.916	0.792 – 0.915
Age_{50} – CL/F	y	0.877	17.1	0.583-1.17	0.640 – 1.26
Age_{50} – Vc/F	y	0.322	21.1	0.189-0.455	0.226 – 0.653
Healthy subjects on CL/F	fraction	0.524	13.1	0.389-0.659	0.392 – 0.751
Random Effects					
CL/F (CV)		0.0678 (26.0%)	8.21	0.0568-0.0787	0.0574 – 0.0810
ktr (CV)		0.272 (52.2%)	11.4	0.211-0.333	0.211 – 0.329
Vc/F (CV)		0.0651 (25.5%)	8.85	0.0538-0.0764	0.0535 – 0.0790
Error Model					
σ_1 proportional - venous (CV)		0.0546 (23.4%)	3.17	0.0512-0.058	0.0512 – 0.0575
σ_2 proportional – capillary (CV)		0.117 (34.2%)	15.7	0.0808-0.153	0.0842 – 0.167
OFV = 64499					

OFV：目的関数，RSE：相対標準誤差，CV：変動係数，WT：体重，Age_{50}：最大効果の50%に達するまでの年齢，*：200推定値のブートストラップによって算出（87.5%収束）

（5.3.3.5-2 p44 Table 12を再掲）

図 2.7.2.3.1.2-2 リスジプラム最終母集団薬物動態モデルの適格性プロット



DV：観察されたリスジプラム濃度[ng/mL]，PRED（IPRED）：NONMEM は，個別の母集団薬物動態パラメータに基づいて，リスジプラム濃度[ng/mL]を予測した。 灰色と青色の線は，それぞれ識別線と平滑化を表す。

（5.3.3.5-2 p45 Figure 10を再掲）

2.7.2.3.1.3 結論

BP39054試験，BP39055試験 Part 1及び Part 2，BP39056試験 Part 1及び Part 2の各患者におけるリスジプラムの主要な推定薬物動態パラメータを用いて，患者ごとの実際の投与後の血漿中濃度–時間曲線をシミュレートし，$AUC_{0\text{-}24h}$ あるいは観測期間中の平均血漿中濃度（C_{av}）などの副次的薬物動態パラメータを推定した。

試験又は用量ごとに，最終的な母集団薬物動態モデルによる推定パラメータを要約して表 2.7.2.3.1.3.3-1，表 2.7.2.3.1.3.1-1及び表 2.7.2.3.1.3.2-1に示す。モデルによる C_{max} の推定値不足が指摘されることから，推定 C_{max} に加えて，実測値による最高血漿中濃度も報告した。BP39055試験及び BP39056試験 Part 1の用量漸増設計により，投与期間中に用量は少なくとも1回変更されているが，それは $AUC_{0\text{-}24h}$ の推移に反映され，図示されている（図 2.7.2.3.1.3.1-1及び図 2.7.2.3.1.3.2-1）。

BP39055試験の Part 2用に選択された用量及び BP39056試験の Part 2用に選択された用量（曝露量として平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng･h/mL 以下）がそれぞれ検証された。選択された用法・用量により，幅広い年齢及び体重を通じて同様のリスジプラム曝露量であった。

12カ月後の $AUC_{0\text{-}24h}$（BP39054試験では，最終投与時，多くの患者がデータカットオフ時点で12カ月の服薬に達していなかった）は，最終モデルの post-hoc 薬物動態パラメータを使用して推定され，SMA 患者対象の全臨床試験で約2000 ng･h/mL（範囲：1740 – 2070 ng･h/mL）であった。

2歳未満の SMA 患者には0.2 mg/kg，2歳以上で体重が20 kg 未満の患者には0.25 mg/kg，2歳以上で体重が20 kg 以上の患者には5 mg の選択用量により，全試験で平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は約2000 ng･h/mL となり，リスジプラム目標曝露量を達成した。

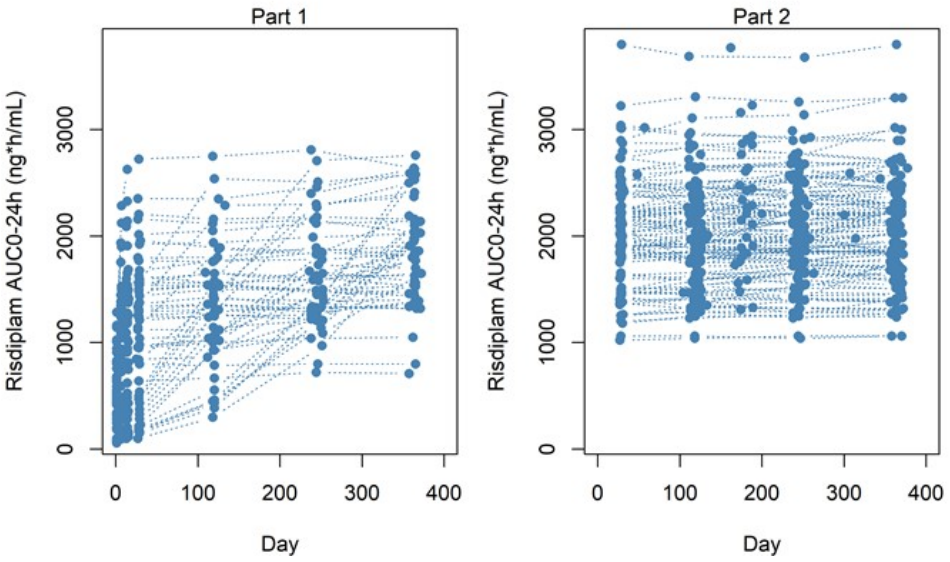
2.7.2.3.1.3.1 BP39055試験

II 型及び III 型 SMA 患者における Part 1及び Part 2の投与後28日から12カ月までの個々の $AUC_{0\text{-}24h}$ の経時的推移を図 2.7.2.3.1.3.1-1に示す。Part 1は，用量漸増による用量設定パートであるため，患者はいくつかの異なる用量を服薬した（Part 1におけるすべての患者の薬物動態パラメータについては5.3.3.5-2参照）。

Part 2において，投与開始12カ月後の $AUC_{0\text{-}24h}$ と推定 C_{max} 値及び12カ月間の投与期間を通じて C_{av} と実測値 C_{max} の概要を表 2.7.2.3.1.3.1-1に示す。

投与後12カ月の来院までに，患者4例が試験を中止した。

図 2.7.2.3.1.3.1-1 BP39055試験：II 型及び歩行不能 III 型 SMA 患者の個々のリスジプラム $AUC_{0\text{-}24h}$ 経時的推移（投与後28日から投与後12カ月）



（5.3.3.5-2 Figure 17を再掲）

表 2.7.2.3.1.3.1-1 II 型及び歩行不能 III 型 SMA 患者における副次的薬物動態パラメータ（BP39055試験 Part 2）

パラメータ	0.25 mg/kg (n=28)	5 mg (n=89)	全患者 (n=117)
年齢（歳）[a]			
平均値	5.4	13.5	11.6
中央値 [範囲]	4.8 [3.2 – 11.0]	12.8 [4.9 – 26.4]	11.0 [3.2 – 26.4]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL) [b]			
平均値	2250	2010	2070
中央値 [範囲]	2270 [1560 – 3020]	1950 [1060 – 3800]	2050 [1060 – 3800]
2.5 – 97.5%点	1650 – 3010	1250 – 3220	1270 – 3050
推定 C_{max} (ng/mL) [b]			
平均値	134	108	114
中央値 [範囲]	132 [103 – 178]	106 [58.4 – 208]	111 [58.4 – 208]
2.5 – 97.5%点	105 – 176	63.1 – 167	63.4 – 175
実測値 C_{max} (ng/mL) [c]			
平均値	137	115	120
中央値 [範囲]	129 [70.8 – 196]	110 [50 – 228]	121 [50 – 228]
2.5 – 97.5%点	86.8 – 193	58.5 – 205	60.9 – 197
C_{av} (ng/mL)			
平均値	88.3	82.6	84.0
中央値 [範囲]	90.2 [64.0 – 122]	78.6 [42.5 – 156]	83.6 [42.5 – 156]
2.5 – 97.5%点	64.2 – 117	50.3 – 125	51.0 – 123

a：投与後12カ月

b：12カ月後の投与後シミュレーション

c：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（5 mg 群に含まれる患者12例は，観察された C_{max} の時点で0.25 mg/kg を投与された）。

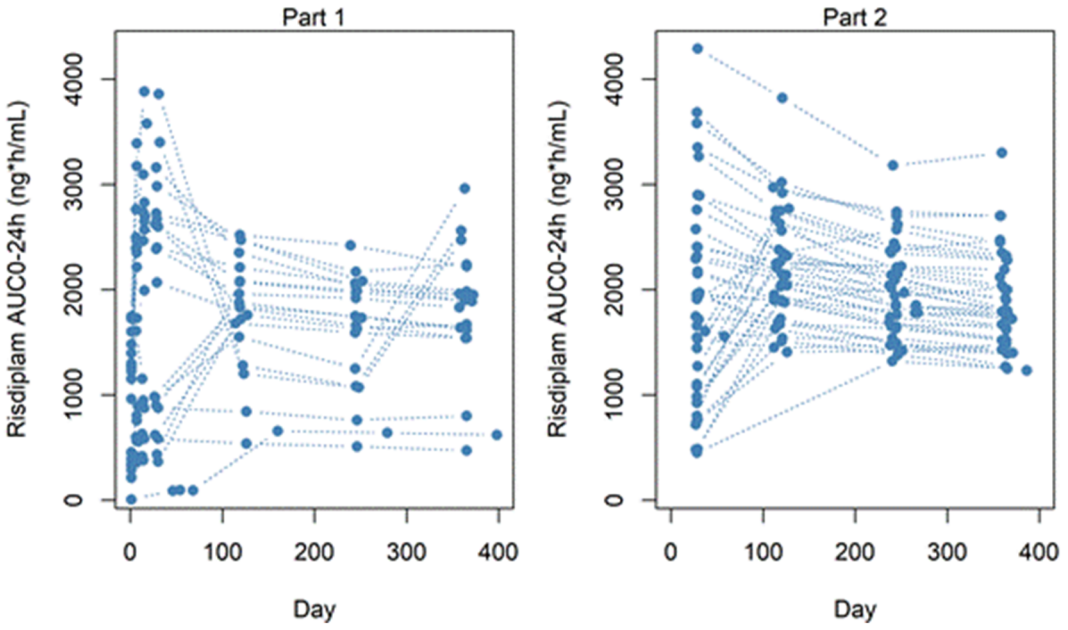
（5.3.3.5-2 p52, 53 Table 13, 14を改変）

2.7.2.3.1.3.2 BP39056試験

用量漸増 Part 1及び Part 2における I 型 SMA 患者の投与後28日から12カ月後までの $AUC_{0\text{-}24h}$ の経時的推移を図 2.7.2.3.1.3.2-1に示した。

リスジプラム投与後12カ月のリスジプラム $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び推定 C_{max} 値，及び選択用量0.2 mg/kg で12カ月間投与を受けた SMA 患者のリスジプラム C_{av} 及び実測値 C_{max} は，Part 1と Part 2の間で同様であり，選択用量0.2 mg/kg での平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は1930 ng･h/mL であった（表 2.7.2.3.1.3.2-1）。これは，治験実施計画書で定義された曝露量目標に近似した。

図 2.7.2.3.1.3.2-1 BP39056試験： I 型 SMA 患者の個々のリスジプラム $AUC_{0\text{-}24h}$ 経時的推移（投与後28日から投与後12カ月）



（5.3.3.5-2 p54 Figure 18を再掲）

表 2.7.2.3.1.3.2-1 I型 SMA 患者における12カ月後の用量0.2 mg/kg の副次的薬物動態パラメータ（BP39056試験）

パラメータ	Part 1 (n=16)	Part 2 (n=37)	全患者 (n=53)
年齢（歳）[a]			
平均値	1.5	1.4	1.4
中央値 [範囲]	1.5 [1.3 – 1.6]	1.4 [1.2 – 1.6]	1.4 [1.2 – 1.6]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL) [b]			
平均値	2000	1900	1930
中央値 [範囲]	1930 [1540 – 2960]	1800 [1230 – 3300]	1830 [1230 – 3300]
2.5 – 97.5%点	1540 – 2810	1250 – 2760	1260 – 2880
推定 C_{max} (ng/mL) [b]			
平均値	125	118	120
中央値 [範囲]	121 [94.8 – 172]	114 [81.9 – 189]	117 [81.9 – 189]
2.5 – 97.5%点	98.0 – 166	82.9 – 168	84.5 – 170
実測値 C_{max} (ng/mL) [c]			
平均値	217	185	194
中央値 [範囲]	200 [128 – 364]	181 [103 – 296]	181 [103 – 364]
2.5 – 97.5%点	130 – 354	108 – 295	111 – 329
C_{av} (ng/mL)			
平均値	79.0	81.8	81.0
中央値 [範囲]	78.2 [58.9 – 99.9]	78.4 [47.9 – 149]	78.4 [47.9 – 149]
2.5 – 97.5%点	59.2 – 99.0	50.2 – 124	50.6 – 120

a：投与後12カ月
b：12カ月後の投与後シミュレーション。患者4例は0.08 mg/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）。個別 PK パラメータは5.3.3.5-2 Appendix 13に示した。
c：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，観察された C_{max} の時点で0.25 mg/kg を投与されたため除外した）。

（5.3.3.5-2 p55，56 Table 15， 16を改変）

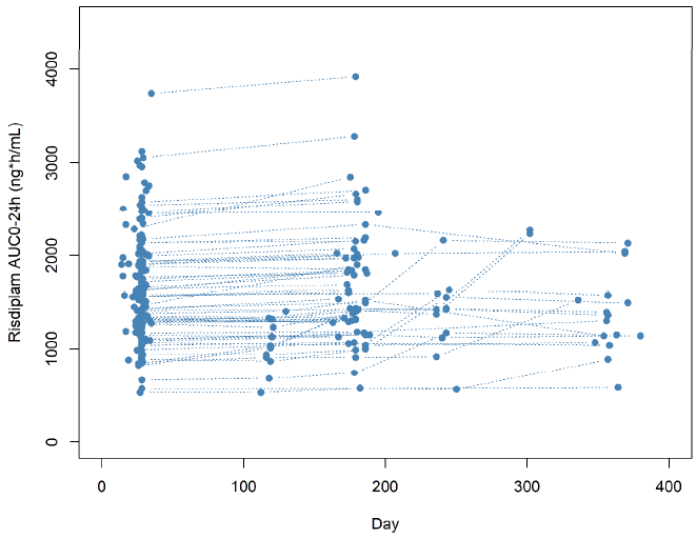
2.7.2.3.1.3.3 BP39054試験

BP39054試験において，リスジプラムの投与を受けている I 型，II 型又は III 型 SMA 患者173例のうち，148例の患者がデータカットオフ日で28日以上の薬物動態観察期間を有していることから，これら患者の成績を含めた。

2例の患者は2歳未満で用量0.2 mg/kg を投与したが，他の患者は用量0.25 mg/kg 又は5 mg を投与した（最初に登録された患者の初回用量は3 mg）。

全 SMA 患者の投与28日から12カ月後までの $AUC_{0\text{-}24h}$ の経時的推移を図 2.7.2.3.1.3.3-1に示した。これらの患者の $AUC_{0\text{-}24h}$，推定 C_{max} 値及び投与期間を通して用量0.25 mg/kg 又は5 mg での C_{av} と実測値 C_{max} を表 2.7.2.3.1.3.3-1に示す。用量0.2 mg/kg を投与された患者2例を含む最終投与後の平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は1730 ng･h/mL であった。

図 2.7.2.3.1.3.3-1 BP39054試験：既治療のⅠ型，Ⅱ型及びⅢ型 SMA 患者の個々のリスジプラム $AUC_{0\text{-}24h}$ 経時的推移（投与後28日から投与後12カ月）



（5.3.3.5-2 p57 Figure 19を再掲）

表 2.7.2.3.1.3.3-1 既治療のⅠ型，Ⅱ型及びⅢ型 SMA 患者における最終投与後の副次的薬物動態パラメータ（BP39054試験）

パラメータ	0.25 mg/kg (n=13)	5 mg (n=133)	全患者 (n=146)
年齢（歳）[a]			
平均値	5.1	20.5	19.1
中央値 [範囲]	3.74 [2.02 – 16.8]	17.1 [2.5 – 62.0]	15.8 [2.02 – 62.0]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL) [a]			
平均値	1860	1720	1730
中央値 [範囲]	1730 [1220 – 3080]	1640 [580 – 3650]	1670 [580 – 3650]
2.5 – 97.5%点	1230 – 2950	773 – 3070	804 – 3090
推定 C_{max} (ng/mL) [a]			
平均値	115	92.1	94.1
中央値 [範囲]	108 [79.7 – 166]	86.2 [30.9 – 221]	88.5 [30.9 – 221]
2.5 – 97.5%点	80.8 – 165	44.7 – 161	45.2 – 164
実測値 C_{max} (ng/mL) [c]			
平均値	130	111	113
中央値 [範囲]	114 [86.7 – 258]	107 [38.1 – 229]	108 [38.1 – 258]
2.5 – 97.5%点	89.2 – 236	51.2 – 203	51.6 – 206
C_{av} (ng/mL)			
平均値	74.7	69.2	69.7
中央値 [範囲]	74.1 [44.6 – 117]	65.6 [23.4 -157]	67.2 [23.4 – 157]
2.5 – 97.5%点	46.2 – 112	35.6 – 118	35.8 – 117

a：最終投与時
b：最終投与後のシミュレーション。患者2例（2歳未満，用量0.2 mg/kg）及び観察期間が28日に満たない患者25例の薬物動態パラメータは要約に含めず，5.3.3.5-2 Appendix 13に示した。
c：5 mg 群の患者3例は，C_{max} を達成時に0.25 mg/kg を投与された。

（5.3.3.5-2 p58，59 Table 17， 18を改変）

2.7.2.3.1.3.4 日本人及び日本人以外 SMA 患者の薬物動態比較

日本人及び日本人以外 SMA 患者における薬物動態パラメータを評価することを目的とし，BP39055試験 Part 2におけるプラセボから実薬に変更したデータを含めて解析を行った。なお，日本人 I 型 SMA 患者の例数が少ないことから，中国人成績も比較に含めることとする。

日本人 SMA 患者数は少ないものの，日本人におけるリスジプラム薬物動態は日本人以外と同様であったと考えられる（表 2.7.2.3.1.3.4-1）。

表 2.7.2.3.1.3.4-1 日本人及び日本人以外 SMA 患者の副次的薬物動態パラメータ（BP39054，BP39055及び BP39056試験）

SMA タイプ / 用量	日本人以外	日本人	中国人
I 型 SMA			
0.2 mg/kg			
n	60	1	11
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)	1830 [1220 – 3800]	2300	1650 [621 – 2280]
C_{av} (ng/mL)	75.7 [39.8 – 149]	113	77.9 [27.0 – 106]
II 型及び III 型 SMA			
0.25 mg/kg			
n	49	6	3
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)	2200 [1190 – 3080]	2470 [2200 – 3200]	2260 [2190 – 2300]
C_{av} (ng/mL)	88.6 [47.8 – 124]	94.7 [90.6 – 120]	88.6 [85.6 – 91.9]
5 mg			
n	292	9	13
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)	1790 [580 – 3750]	2300 [1400 – 3040]	2400 [1370 – 3000]
C_{av} (ng/mL)	73.2 [23.4 – 157]	96.5 [65.2 – 134]	98.4 [59.3 – 120]

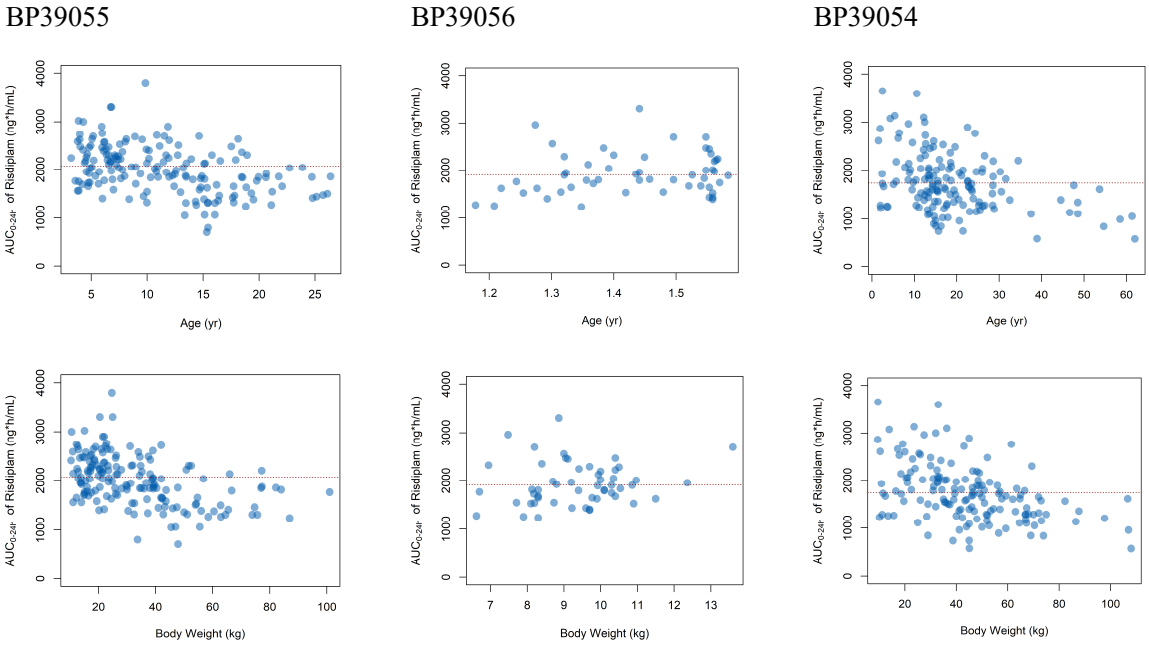
数値は中央値［範囲］を示す。

（5.3.3.5-2 p258 Table A12.1を改変）

2.7.2.3.1.3.5 SMA 患者の年齢・体重による選択用量の設定

年齢・体重により設定した選択用量は，幅広い年齢と体重の SMA 患者に対し同様のリスジプラム曝露量を達成した（図 2.7.2.3.1.3.5-1参照）。

図 2.7.2.3.1.3.5-1 試験ごとの最終投与時リスジプラム $AUC_{0\text{-}24h}$ と SMA 患者の年齢又は体重の関係



各試験の点線は $AUC_{0\text{-}24h}$ 中央値を表す。

（5.3.3.5-2 p361 Figure A16.1を再掲）

2.7.2.3.1.3.6 BP39056試験 Part 1及び Part 2で使用したリスジプラム製剤の比較

BP39056試験 Part 1及び Part 2から得られたデータに基づき，Part 1及び Part 2用製剤投与後に得られた薬物動態データの限定的な比較を実施した。

2つの異なるリスジプラム経口溶液製剤が，BP39056試験の Part 1（2ボトル製剤）及び Part 2（1ボトル製剤）で使用された。Part 1では，リスジプラム製剤は2つのボトルから構成され，一方は20 mg 又は120 mg のリスジプラム原薬（添加剤を含まない）を含み，もう一方は添加剤混合物（薬液調製用の粉末）を含む。添加剤混合ボトルを精製水で溶解し，全量を原薬ボトルに移してリスジプラム0.25 mg/mL 及び1.5 mg/mL を含有する経口溶液を得た。Part 2では，1ボトル製剤（薬液調製用の粉末）を使用した。各ボトルは添加剤とともにリスジプラム20 mg 又は60 mg を含む。60 mg を含む1ボトル製剤は，申請製剤と同一である。粉末を精製水で調製し，リスジプラム0.25 mg/mL 又は0.75 mg/mL を含有する経口溶液を得た。臨床試験で用いた本剤の処方は2.7.1.1に記載した。

BP39056試験では，32例の SMA 患者がリスジプラム1日1回0.2 mg/kg の用量で投与開始した。32例の内，9例は Part 1の患者であり試験初日から Part 1用製剤で投与され，23例は Part 2の患者であり試験初日から Part 2用製剤で投与された（表 2.7.2.3.1.3.6-1）。1日目に0.2 mg/kg を経口投与した後の個々のリスジプラム血漿中濃度–時間プロファイルを製剤間で比較して吸収の違いを検討した。6時間及び24時間までの血漿中濃度–時間プロファイルは類似していた（図 2.7.2.3.1.3.6-1）。年齢と体重は，母集団薬物動態モデルで連続共変量として識別されたため，Part 1と Part 2の処方の比較は，それぞれのグループにおける乳児患者の年齢と体重の違いもあり複雑となる可能性がある。よって，比較の解釈には慎重を要する。

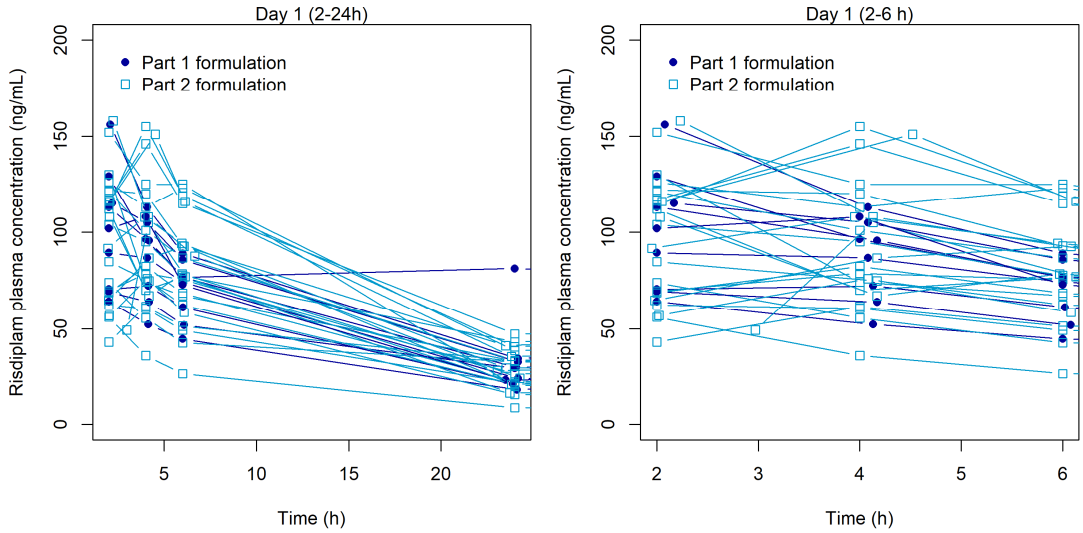
表 2.7.2.3.1.3.6-1　BP39056試験：製剤ごとのI型 SMA 患者の人口統計学（試験日1）

	Part 1 製剤	Part 2 製剤
例数	9	23
年齢（歳）	0.52 [0.28 – 0.57]	0.56 [0.34 – 0.58]
体重（kg）	6.7 [6.0 – 8.9]	6.6 [5.0 – 10.6]

中央値 [範囲] を示す。

（5.3.3.5-1 p243 Table 1を改変）

図 2.7.2.3.1.3.6-1　BP39056試験: I型 SMA 患者における Part 1及び Part 2用製剤0.2 mg/kg の個別リスジプラム血漿中濃度−時間プロファイル



（5.3.3.5-1 p243 Figure 1を再掲）

2.7.2.3.2　薬力学

濃度に対する速やかな mRNA の反応が観察されたことから，血漿中濃度の時刻を一致させることで *SMN2* mRNA の薬物動態-薬力学関係を検討した。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 蛋白と *SMN*2 mRNA を定量することによって評価した。合計で，SMN 蛋白 2263 ポイント及び mRNA 2683ポイントのデータが，それぞれ445例及び463例の SMA 患者から入手された。

BP29840試験において，SMN 蛋白の代謝回転に基づいて，母集団薬物動態の最終モデルから導き出された推定リスジプラム $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ を用いて薬物動態-薬力学関係を検討した。この相関性分析のための最良の薬物動態パラメータとして AUC を選択した。

2.7.2.3.2.1　SMN 蛋白

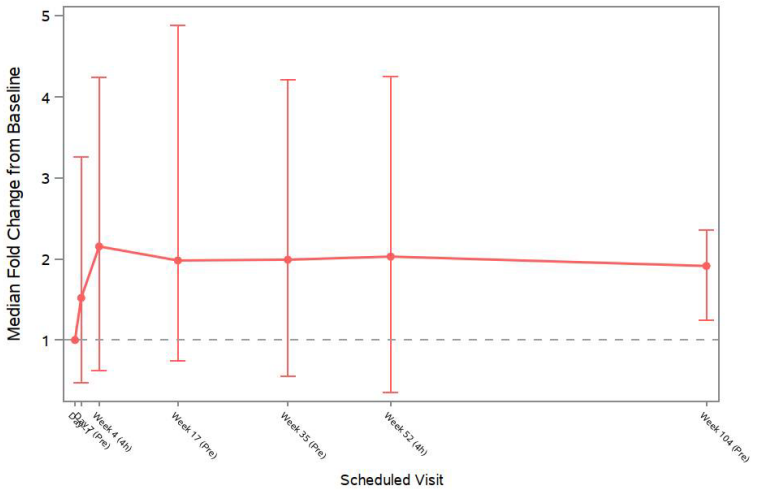
リスジプラム投与開始後4週間以内に SMN 蛋白の少なくとも2倍（中央値）の増加が得られた。この増加は2年以上の投与期間にわたって維持された（図 2.7.2.3.2.1-1，図 2.7.2.3.2.1-2）。

SMA 患者において，リスジプラム曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）に依存した SMN 蛋白の増加が確認された。ベースライン時の SMN 蛋白値は I 型 SMA 患者で一般的に低かったものの，最終観察での増加は II 型及び III 型 SMA 患者における増加と同様であった（表 2.7.2.3.2.1-1）。ベースライン値が低いため，I 型 SMA 患者では SMN 蛋白値にばらつきが大きく，一部の乳児患者では II 型及び III 型 SMA 患者と比較して SMN 蛋白の増加は大きくなった。未治療の患者と既治療の II 型及び III 型 SMA 患者（現在承認されている SMA 療法を含む）間で，同様の薬物動態-薬力学関係が確認された。

全体を通じて，これらSMA患者集団の間で，リスジプラム曝露量とSMN蛋白の関係に明らかな違いは認められなかった（図 2.7.2.3.2.1-3，図 2.7.2.3.2.1-4）。

SMN蛋白の2倍の増加は，SMAマウスモデルの非臨床薬理学成績に基づいて，有意な臨床的利益につながると予測される。これは，広範囲にわたるSMA患者に対しリスジプラムを投与した臨床試験から得られた有効性データによって確認されている。

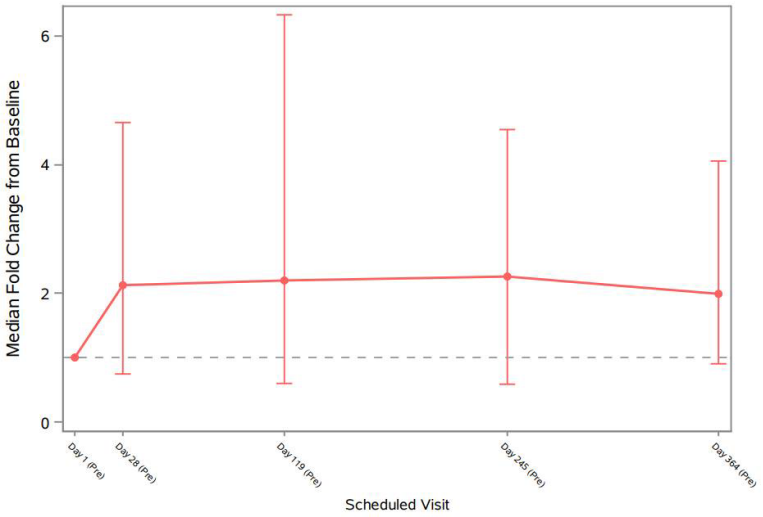
図 2.7.2.3.2.1-1 BP39055試験（Part 2）：II型及びIII型SMA患者におけるリスジプラム投与後のSMN蛋白量



エラーバーは最小値及び最大値を示す。

（5.3.3.5-2 p362，Figure 1を再掲）

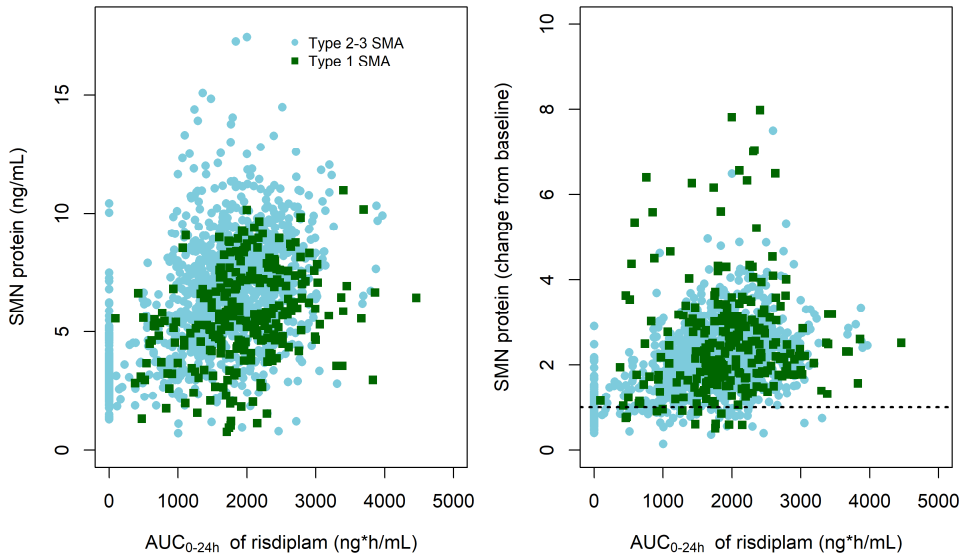
図 2.7.2.3.2.1-2 BP39056試験（Part 2）：I 型 SMA 患者におけるリスジプラム投与後の SMN 蛋白量



エラーバーは最小値及び最大値を示す。

（5.3.3.5-2 p363，Figure 2を再掲）

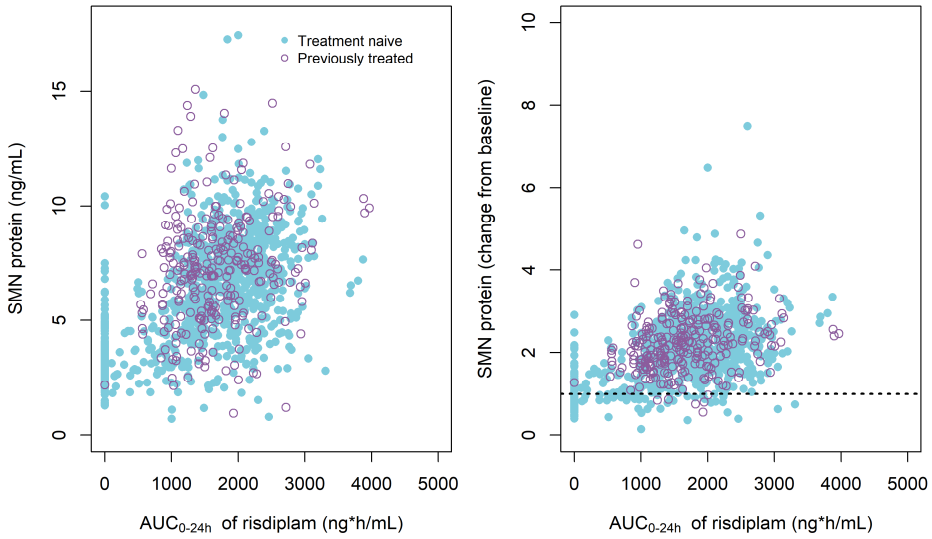
図 2.7.2.3.2.1-3 I 型，II 型又は III 型 SMA 患者におけるリスジプラム $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び SMN 蛋白量の関係（投与28日目以降）



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

（5.3.3.5-2 p63 Figure 20を改変）

図 2.7.2.3.2.1-4　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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び SMN 蛋白量の関係（投与28日目以降）



Treatment naïve：未治療　Previously treated：既治療
SMN 蛋白量（左）　又は SMN 蛋白量のベースラインからの変化率（右）

（5.3.3.5-2 p63 Figure 21を改変）

表 2.7.2.3.2.1-1　試験ごとの最終観察時の SMN 蛋白量

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

（5.3.3.5-2 p62 Table 20を改変）

2.7.2.3.2.2 *SMN2* mRNA

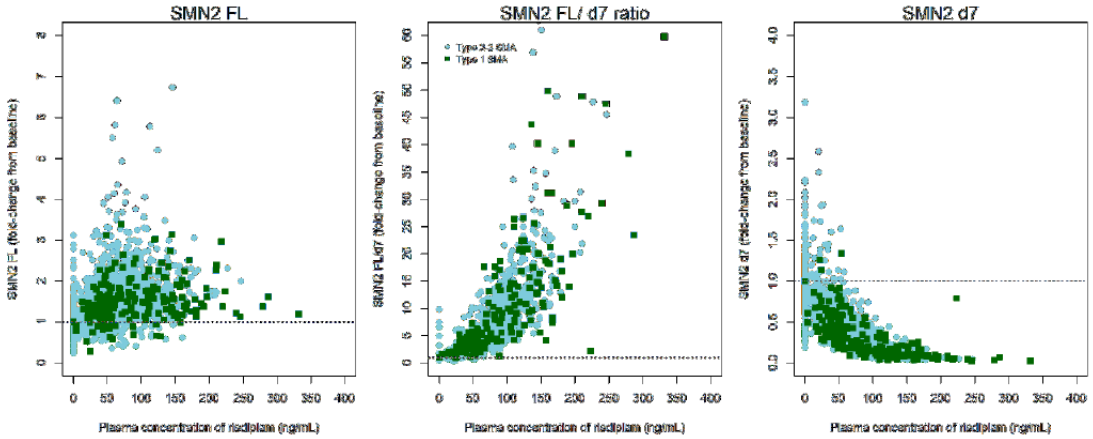
リスジプラム血漿中濃度と正確に時間の一致した *SMN2* mRNA 試料は合計2590ポイントであった。

観察された *SMN2 FL* mRNA の増加及び対応する *SMN*Δ7 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（図 2.7.2.3.2.2-1）。リスジプラムの最高血漿中濃度において *SMN* Δ7 mRNA がほぼ完全に消失したことにより，完全には薬力学–曝露量反応曲線はプラトーに達していないものの，選択された用量はプラトーからそれほど遠くなく，mRNA スプライシングのシフト（及び，その後の薬力学的な応答である SMN 蛋白産生）に関して最大効果に近いと考えられる。

リスジプラムの血漿中濃度と *SMN*Δ7 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。リスジプラム血漿中濃度と *SMN*Δ7 mRNA のベースラインからの変化との関係は，シグモイド E_{max} モデルによってよく説明された。

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ものの，統計学的又は臨床的な関連性は認められなかった（図 2.7.2.3.2.2-2）。推定 EC_{50}値が39.9 ng/mL でヒル係数が1.51であると，リスジプラム $AUC_{0\text{-}24h}$ が2000 ng･h/mL（平均血漿中濃度 83 ng/mL）の患者において，*SMN*Δ7 mRNA は75%減少する。よって，絶対的最大効果には到達していないものの，リスジプラムの選択用量は，幅広い患者集団に対し肯定的なリスクベネフィットプロファイルを支持し，なおかつ，リスジプラム曝露量のさらなる増加による追加のスプライシング効果は限定的となることが予想される。

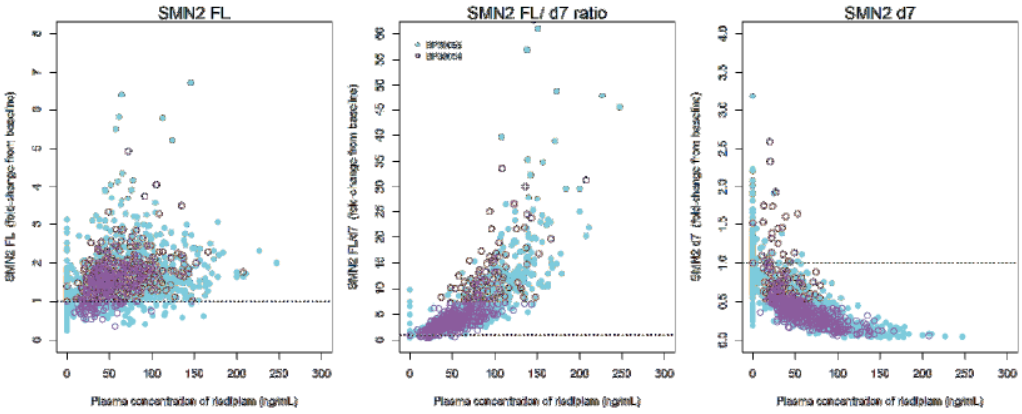
図 2.7.2.3.2.2-1　SMN2 mRNA 及びリスジプラム血漿中濃度との相関性



Y 軸は *SMN2* mRNA 変化率

（5.3.3.5-2 p64 Figure 22を再掲）

図 2.7.2.3.2.2-2　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

（5.3.3.5-2 p65 Figure 23を再掲）

2.7.2.3.3　曝露量と効果・安全性に関する解析

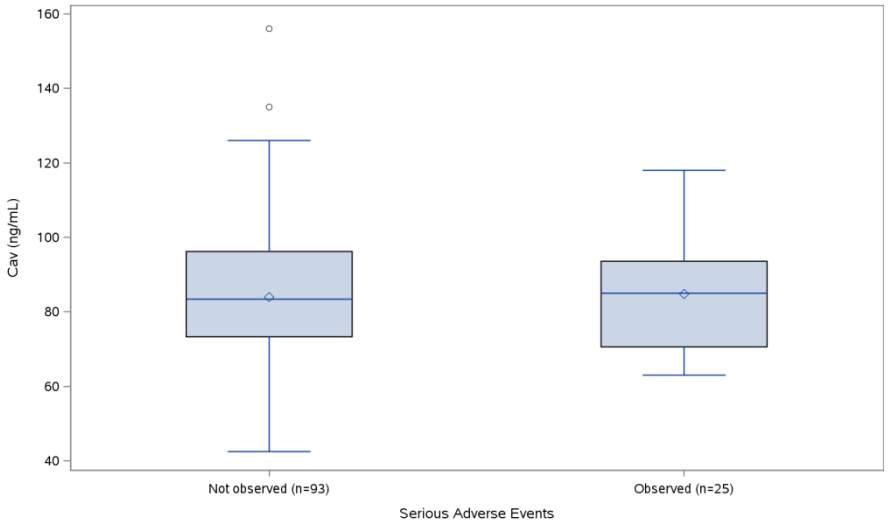
曝露量反応解析を行い，曝露量と有効性及び安全性の結果との潜在的な反応関係を評価した。投与期間中の用量変更を考慮に入れるために，これらの分析について12カ月の来院時までの12カ月の投与期間の平均血漿中濃度（C_{av}）を算出した。BP39055試験及び BP39056試験の Part 2 のデータが，有効性・安全性とリスジプラム曝露量の相関性に用いられた。

BP39054試験については，データカットオフ時点で大部分の患者の投与期間が非常に限定的であったため，曝露量反応解析を実施しなかった。

2.7.2.3.4 曝露量と安全性に関する解析

BP39055試験及びBP39056試験のPart 2では，重篤な有害事象の発現とリスジプラム曝露量の間に相関関係は認められなかった（図 2.7.2.3.4-1及び図 2.7.2.3.4-2）。本剤の投与は，すべての曝露量範囲で良好な忍容性を示し，平均リスジプラム血漿中濃度（C_{av}）は，SMA 患者において有害事象又は重篤な有害事象の発現の有無にかかわらず同様であった。

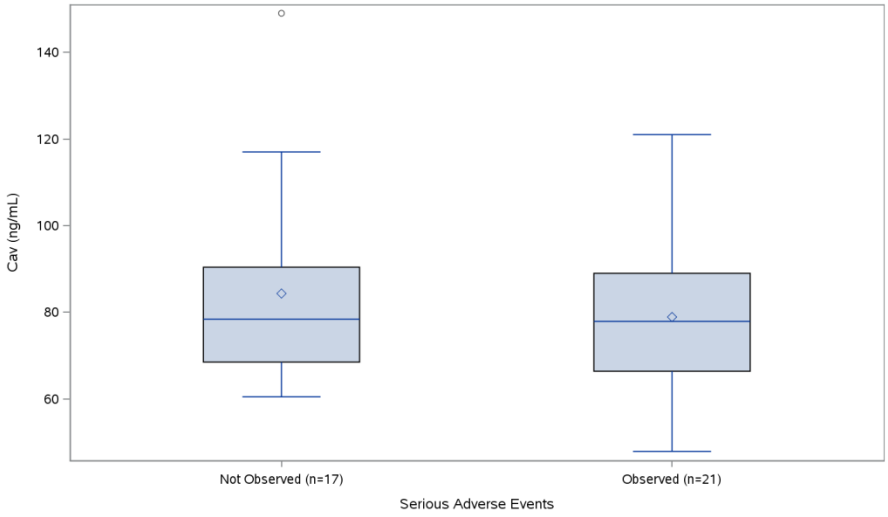
図 2.7.2.3.4-1 BP39055試験（Part 2）：重篤な有害事象発現の有無とリスジプラム C_{av} の関係



C_{av}：12カ月の投与期間にわたるリスジプラム平均血漿中濃度

（5.3.3.5-2 p364，Figure 3を再掲）

図 2.7.2.3.4-2 BP39056試験（Part 2）：重篤な有害事象発現の有無とリスジプラム C_{av} の関係



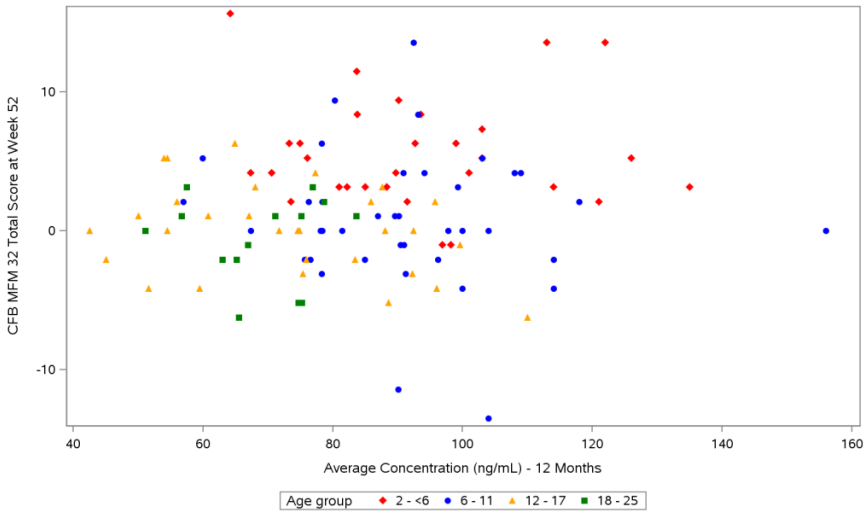
C_{av}：12カ月の投与期間にわたるリスジプラム平均血漿中濃度

（5.3.3.5-2 p365，Figure 4を再掲）

2.7.2.3.5 曝露量と有効性に関する解析

BP39055試験及び BP39056試験 Part 2では，リスジプラム曝露量（C_{av}）と有効性の結果の間に明確な相関関係はなかった（図 2.7.2.3.5-1及び図 2.7.2.3.5-2）。これは，全ての患者が同じ用量を投与し，選択用量内の薬物動態の変動も小さく，投与開始時の罹病期間や患者年齢などの共変量が有効性の結果に影響を与えるとすると，想定しうるものと考えられる。

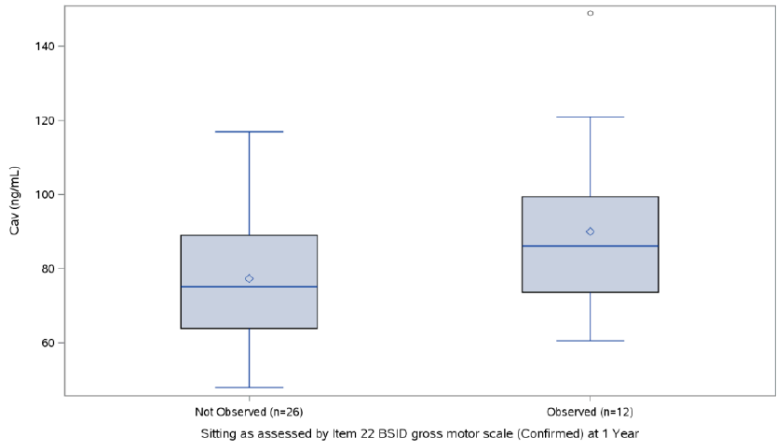
図 2.7.2.3.5-1 BP39055試験（Part 2）：リスジプラム曝露量（C_{av}）とベースラインからの MFM32総スコア変化の関係



MFM：Motor Function Measure（詳細については，2.7.3参照）

（5.3.3.5-2 p366，Figure 5を再掲）

図 2.7.2.3.5-2　BP39056試験（Part 2）：リスジプラム曝露量（C_{av}）と坐位保持有無の関係



C_{av}：12カ月の投与期間にわたるリスジプラム平均血漿中濃度

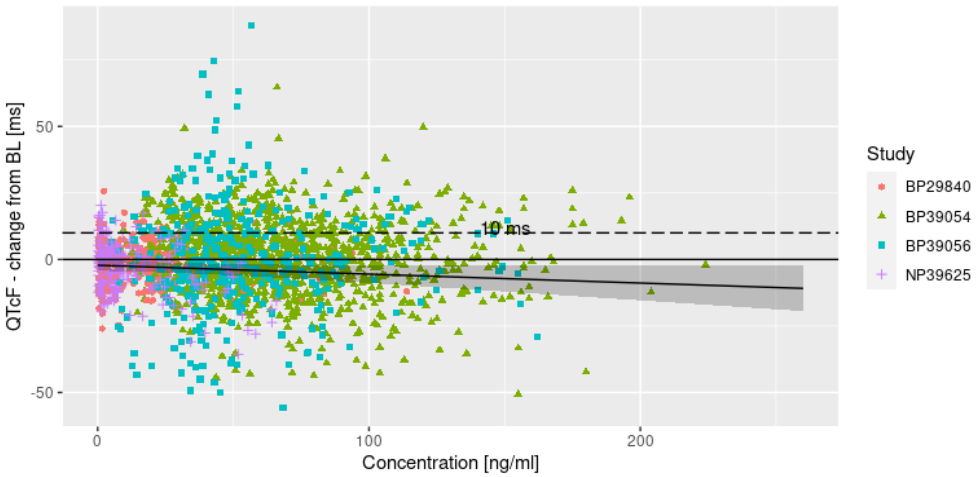
（5.3.3.5-2 p366，Figure 6を再掲）

2.7.2.3.6　曝露量と心電図（QTc）に関する解析

BP29840試験，NP39625試験，BP39054試験及び BP39056試験 Part 2から得られた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，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（図 2.7.2.3.6-1）。分析の詳細は，5.3.3.5-2 risdiplam QTc analyses, June 2020に記載する。

なお，Roche 社において健康な成人被験者を対象とした，E14ガイドラインに準拠した心電図試験を計画中である。

図 2.7.2.3.6-1　リスジプラム血漿中濃度と QTcF の分析



（5.3.3.5-2 p588，3.9 LS means の図を再掲）

2.7.2.3.7 本剤の用法・用量

BP39055試験及び BP39056試験は用量設定パート（Part 1）及び検証パート（Part 2）の2つのパートに分かれて実施された。Part 2の用量選択は，BP39055試験の Part 1データに基づいて行われ，BP39056試験も同様に Part 1データに基づいて行われた。

BP39055試験及び BP39056試験の Part 2で評価される本剤の用量の選択基準は，次のように定義した。

- SMN 蛋白において，少なくとも 2 倍の増加を達成する用量とする。SMN 蛋白の 2～3 倍の増加は，動物の薬理学モデルにおける動物の生存を有意に延長し，SMA 表現型の発現を防ぐことが示された（2.6.2.2.2 参照）。
- リスジプラム曝露量として，平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng･h/mL 以下となる用量とする。非臨床毒性試験における NOAEL に対応する，$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の平均値として 2000 ng･h/mL をリスジプラムの曝露量上限と定義した（2.4.2.1.2，2.4.4.9 参照）。

BP39055試験 Part 1では，Part 2の用量選択の時点で，12～25歳の SMA 患者で最も高い用量5 mg での $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 中央値は1610 ng･h/mL（範囲：1140-1950 ng･h/mL，n = 8）であった。2～11歳の SMA 患者で用量0.25 mg/kg では1450 ng･h/mL（範囲：1230-2090 ng･h/mL，n = 7）であった（5.3.5.1-1 Interim summary report Table 4参照）。

12～25歳の SMA 患者で用量5 mg で，ベースラインに対して SMN 蛋白の2.5倍の増加（中央値）が認められ，2～11歳の SMA 患者では，用量0.25 mg/kg で2倍の増加が認められた（5.3.5.1-1 Interim summary report Table 6参照）。

小規模な本データセットを補足するために，SMA 患者の434例の人口統計学的観察（体重，年齢など）を含む SMA Foundation によって提供された人口統計学的データセットをシミュレーションに含めて，より広い患者集団における曝露量を予測した。これらの薬物動態シミュレーションに基づき，体重20 kg 以上の SMA 患者にはリスジプラム1日1回 5 mg，体重20 kg 未満の SMA 患者にはリスジプラム1日1回 0.25 mg/kg の用法・用量を選択した。その後，BP39055試験 Part 2に登録された全患者がこの用法・用量で投与を開始し，BP39055試験 Part 1及び BP39054試験の全患者は，BP39055試験 Part 2の開始時に本用量に切り替えた。

BP39056試験 Part 2の用量選択は，その時点で得られた薬物動態及び薬力学データ（及び母集団薬物動態モデル）に基づいて行われた。

- BP39056 試験では，Part 2 の選択用量を決定した時点で，Part 1 の乳児患者 16 例から得られた薬物動態データに基づき，登録時 5 カ月以上の乳児患者において 0.2 mg/kg の用量で，平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2020 ng･h/mL が予測された（5.3.5.2-1 Interim summary report Table 5 参照）。
- 平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）1000 ng･h/mL 以下で血液中 SMN 蛋白のベースラインに対する中央値として 2 倍（範囲 1.0～5.4）の増加が，平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）1000 ng･h/mL 超で中央値 3.2 倍（範囲 1.6-6.5）の増加が得られた（5.3.5.2-1 Interim summary report Table 6 参照）。このデータに基づき，BP39056 試験 Part 2 における 5 カ月以上の乳児患者に対して，0.2 mg/kg の用量を選択した。

3カ月齢以上5カ月齢未満の乳児患者は4例と少数例のデータしか入手できなかったため，Part 2で5カ月齢未満の乳児患者に用量漸増アプローチを採用し，3カ月齢以上5カ月齢未満の乳児患者の開始用量は0.08 mg/kg とした。 また，1～3カ月齢の乳児患者では0.04 mg/kg とした。BP39056試験 Part 2では迅速に全ての乳児患者の薬物動態を確認した後に，治験実施計画書に従い目標曝露量（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss} \leq 2000$ ng･h/mL）まで増量し，用量は0.2 mg/kg に調整された。

BP39056試験では2歳未満の乳児患者はすべて，リスジプラム用量0.2 mg/kg で投与を受け，2歳以上の乳児患者では0.25 mg/kg の投与量を受けている。

SMA 患者を対象とした3試験において，SMA タイプによらず SMN 蛋白は少なくとも2倍の増加（中央値）が観察された。SMN 蛋白は，投与開始後4週間以内に急速に増加し，増加した SMN 蛋白レベルは，リスジプラム投与期間を通じて維持された。

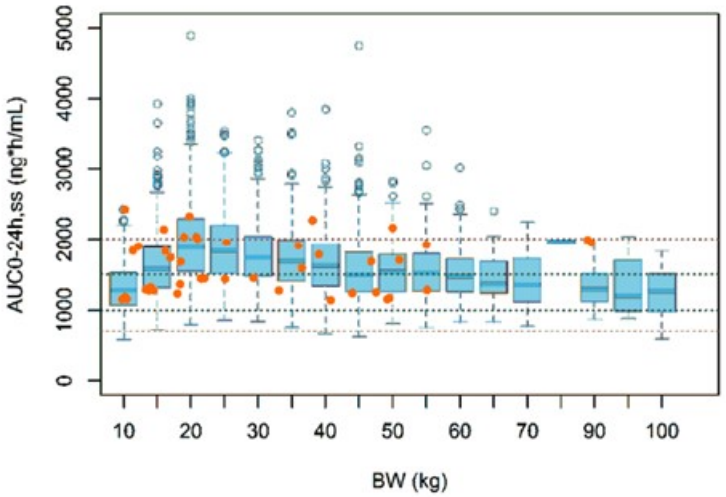
SMN2 mRNA 及び SMN 蛋白のリスジプラム曝露量に対する依存性反応は，SMA 患者を対象とした全ての臨床試験で検討を行った。

高いリスジプラム濃度により *SMN2* mRNA スプライシングに対するほぼ最大の効果が得られ，すべての患者において選択用量で得られた個々の曝露とは無関係に有効性の結果を達成したという事実は，選択用量により最大効果に近い SMN 蛋白の産生が達成されていることを示唆している。リスジプラムの投与は，現時点で，全用量レベル及び全ての年齢層において忍容性は良好である。

選択用量は安全性データからも支持されている。曝露量反応分析は，いずれの臨床試験においても有害事象と個々のリスジプラム曝露量との間に関係性はなかったことを示している。

これら薬物動態，薬力学，安全性及び有効性の成績に基づいて，表 2.7.2.3.7-1に示す推奨臨床用量が選択された。2カ月齢未満の乳児患者では現在のところ薬物動態データが入手されていないため，この集団に対する推奨用量はない。

図 2.7.2.3.7-1 BP39055試験：リスジプラム 5 mg（体重20 kg 以上） / 0.25 mg/kg（体重20 kg 未満）における推定曝露量



Blue bars: simulations using SMA Foundation data set; orange circles: predictions using estimated CL/F of BP39055 patients Part 1.

$AUC_{0\text{-}24h,ss}$：定常状態での0～24時間の血漿中濃度–時間曲線下面積，BW：体重

（5.3.5.1-1, p.7459 Figure 2を再掲）

表 2.7.2.3.7-1 リスジプラムの年齢及び体重別の推奨用量

年齢	体重	推奨 1 日用量
2 カ月齢～2 歳未満	–	0.2 mg/kg
2歳以上	20 kg 未満	0.25 mg/kg
2歳以上	20 kg 以上	5 mg

2.7.2.3.8 薬物間相互作用

リスジプラムは主に FMO1及び3，更に CYP 1A1，2J2，3A4及び3A7により代謝を受ける。薬効のない代謝物 M1（リスジプラムの N 水酸化体）は，血液循環中の主要な代謝物として特定された。SMA 患者及び健康被験者における血漿中 M1 レベルはリスジプラム親化合物の約30%であった。

2.7.2.2.1.1.4項に記載された結果は，リスジプラムの代謝における CYP3A 経路の寄与が限定的であることから，本剤は CYP3A の阻害薬又は誘導薬と臨床的に意義のある相互作用がある可能性は低いことを示している。したがって，リスジプラムが CYP3A 阻害薬と併用される場合，用量調整は不要であると考えられる。

既知の（そして臨床で使用されている）FMO1又は3の阻害薬又は誘導薬はないため，FMO1及び3の代謝経路による薬物間相互作用は予想されない。

In vitro 試験で，リスジプラムによる CYP1A2，2B6及び3A4の誘導能，並びにその主要代謝物である M1による CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19及び3A4の誘導能を評価した結果，これら CYP 分子種に対する誘導能は認められなかった。

In vitro 試験で，リスジプラムは CYP3A4を除いて阻害能を有していない。リスジプラムは CYP3A4に対しては弱い阻害能を有し，M1は CYP3A4に対して時間依存性の阻害能を示した。また，リスジプラムは CYP3A4の基質になる。したがって，CYP3A4で主に代謝される薬物又は CYP3A4の強い阻害薬との併用時には，併用薬物又は本薬の曝露量が上昇する可能性を否定できない。

In vitro 試験では，リスジプラム及び M1は，ヒト MDR1，OATP1B1，OATP1B3， OAT1及び3に対する有意な阻害薬ではないことを示した。しかしながら，リスジプラム及び M1は，OCT2，MATE1及び MATE2-K に対し *in vitro* において阻害作用を有する。

臨床用量での濃度では，OCT2基質との相互作用は予想されない。これらの計算の詳細については2.6.4.9に記載する。MATE1/2-K 基質との併用についての臨床的意義は不明である。

本剤のすべての臨床試験では，治験実施計画書にて，MATE1/2-K の基質（例，シメチジン，メトホルミン，プロカインアミド，バレニクリン，アシクロビル，ガンシクロビル，オキサリプラチン，セファレキシン，セフラジン，フェキソフェナジン）を併用禁止薬に設定して実施した。これらの薬物は，SMA 患者では頻繁に必要とされる薬物ではないという観点から，MATE1/2-K 基質との薬物間相互作用を検討した臨床試験を実施していない。

2.7.2.3.8.1 幼小児 SMA 患者における薬物間相互作用

SimCYP population-based simulator version 17を用いた，生理学的薬物速度論（PBPK）に基づくモデルにより，SMA の幼小児患者におけるリスジプラムの薬物動態の予測と，CYP3A の時間依存性阻害（TDI）及び CYP3A の阻害についての評価を実施し，リスジプラムの薬物間相互作用についてのリスクを評価した。詳細については5.3.3.5-2 Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Model Development and Drug-Drug Interaction Assessment of Risdiplam (RO7034067) in SimCYP version 18を参照のこと。

In vitro 試験から求められたパラメータを用いた PBPK モデルのシミュレーションにより，ミダゾラムの AUC と C_{max} の値は，成人 SMA 集団の定常状態でのリスジプラムの存在下で，それぞれ1.9倍と1.6倍増加する可能性があることを示した。一方，健康成人を対象としたミダゾラムとの薬物間相互作用試験（BP41361試験）ではリスジプラム併用時のミダゾラムの幾何最小二乗平均の比は，AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} でそれぞれ1.08，1.11及び1.16であった。PBPK モデルから求められた相互作用の程度と，臨床試験結果から求められた相互作用の程度がわずかに異なる原因として，TDI に関連する最大不活性化速度定数（K_{inact}）の *in vitro* の値が *in vivo* における値を反映できていないと考えられた。そこで，実際の臨床試験結果を反映する K_{inact} を求めた。

求められた K_{inact} を用いて幼小児におけるミダゾラムに対する相互作用を予測した結果，推定ミダゾラム AUC 比は，5～7カ月齢の乳児では，1.21～1.31倍になると推測された。なお，健康な成人被験者では， AUC 比は，1.14～1.19倍と推測され（表 2.7.2.3.8.1-1），薬物間相互作用試験結果を反映していた。

この結果により，リスジプラムによるミダゾラムの影響の程度は臨床的に重要ではないと判断された。PBPK モデルに基づくと，小児及び乳児患者（生後2カ月以上）でも同程度の影響が予想される。

表 2.7.2.3.8.1-1 PBPK モデルにおいて K_{inact} を変化させたときの乳児及び成人 SMA 患者におけるリスジプラム併用時のミダゾラムに対する影響

K_{inact} の減少倍率	成人における AUC 比 中央値 [5 – 95%点]	5 – 7カ月齢乳児における AUC 比 中央値 [5 – 95%点]
× 6	1.19 [1.09 – 1.41]	1.31 [1.13 – 1.76]
× 8	1.17 [1.07 – 1.32]	1.25 [1.11 – 1.60]
× 10	1.14 [1.06 – 1.26]	1.21 [1.09 – 1.51]

（5.3.3.5-1 p240 Table 6を改変）

2.7.2.3.9 総括

- 本剤は，健康被験者において単回投与で18 mg まで忍容性が良好であった。
- 健康成人で用量0.6～18 mg を単回投与，SMA 患者で用量0.02～0.25 mg/kg 及び5 mg を1日1回反復投与したときのリスジプラムの薬物動態はほぼ線形であった。
- BP39055 試験及び BP39056 試験 Part 1 で観察された薬物動態データ及び SMN 蛋白の増加に基づき，2 カ月齢以上 2 歳未満の乳幼児 SMA 患者に対して，2 歳以上で体重 20 kg 未満の小児 SMA 患者に対して 0.25 mg/kg，体重 20 kg 以上の SMA 患者に対して 5 mg の 1 日 1 回投与（経口溶液として投与）を本剤の Part 2 用の用量として選択した。現在実施中の試験における全 SMA 患者は，この臨床推奨用量で投与を継続している。これらの患者に対する用量設定は，非臨床毒性試験での NOAEL に相当する 2000 ng･h/mL 以下の曝露量で SMN 蛋白を少なくとも 2 倍増加させることを目標として選択された。
- リスジプラムの薬物動態は，3 トランジットコンパートメントを含む吸収過程と，1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルで表される母集団薬物動態モデルにより最もよく説明された。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（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，Vc/F 及び Vp/F についても同様に同一の指数項を推定した），成熟関数としての時間によって変動する年齢効果（CL/F 及び Vc/F についてシグモイドモデルを用いた），及び CL/F については健康被験者が特定された。モデルには，独立したランダム効果として CL/F，Vc/F 及び ktr に個体間変動（IIV）を，血漿と毛細血管血液から採取した試料については別々の比例残差を組み入れた。
- リスジプラムの CL/F は 2.64 L/h，Vc/F は 98 L，Vp/F 及び Q/F は 92.9 L 及び 0.68 L/h と推定された。
- BP39056 試験の I 型 SMA 乳児患者における 0.2 mg/kg での投与 12 カ月後の推定平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は，1930 ng･h/mL であった。BP39055 試験 Part 2 の II 型及び III 型 SMA 患者の選択された臨床推奨用量での推定平均曝露量は，0.25 mg/kg（2 歳以上かつ体重 20 kg 未満の患者）及び 5 mg（体重 20 kg 以上の患者）で，2070 ng･h/mL であった。血漿中濃度（平均 C_{max} として）は，BP39055 試験 Part 2 において 120 ng/mL，BP39056 試験において 0.2 mg/kg で 194 ng/mL であった。2 カ月齢未満の乳児患者の薬物動態データは入手されていない。
- リスジプラム親化合物は血漿中における主要成分であり，循環血中の薬物関連物質の83%を占めた。用量の約53%（リスジプラム未変化体は14%）が糞便中に排泄され，約28%（リスジプラム未変化体は約8%）が尿中に排泄された。薬効のない M1（リスジプラムの N 水酸化体）が循環血中の主要な代謝物として同定された。SMA 患者及び健康被験者における定常状態での血漿中 M1 レベルは，リスジプラム親化合物の約30%であった。
- リスジプラムは，主に FMO1 及び 3 及び CYP 1A1，2J2，3A4 及び 3A7 によって代謝される。強力な CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールは，リスジプラム曝露量に対して臨床的に重要な影響はなかった。したがって，本剤は CYP3A 阻害薬と併用投与されても問題はないと考えられる。
- リスジプラムは弱い CYP3A 阻害薬で，健康な成人被験者では，リスジプラム 8 mg を 1 日 1 回 2 週間投与すると，高感度 CYP3A 基質であるミダゾラムの曝露がわずかに増加した（AUC 11%，C_{max} 16%）。薬物間相互作用の程度は臨床的に重要であるとは考えられていないため，CYP3A 基質の用量調整の必要はない。PBPK モデルによるシミュレーションから，小児及び生後 2 カ月の乳児においてリスジプラムとミダゾラムを併用したとき，ミダゾラムの AUC に及ぼす影響は成人と同程度であることが推定された。
- ヒトにおいてリスジプラムと MATE1/2-K 基質を併用投与した時の相互作用は不明である。リスジプラムは治療域濃度において，OCT2 基質との相互作用を示す可能性は低い。
- リスジプラムの薬物動態は軽度または中等度の肝機能障害によって影響されなかった。

- リスジプラムの薬物動態及びこれに関連する SMN 蛋白量の増加は，非日本人及び日本人 SMN 患者で同様であった。
- 本剤による QTc 間隔への影響はなかった。
- 全 SMA 患者を対象とした試験においてリスジプラム投与開始以降 4 週間以内に，血中 SMN 蛋白がベースラインに対して中央値で少なくとも 2 倍に増加した。この SMN 蛋白の増加は全投与期間にわたって維持され，2 年以上にわたる追跡調査の結果が現在までに得られている。
- 観察された *SMN2 FL* mRNA の増加と対応する *SMN*Δ7 mRNA の減少は，時間的に一致したリスジプラムの血漿中濃度とよく相関した。リスジプラム最高血漿中濃度での *SMN*Δ7 mRNA のほぼ完全な消失は，薬力学–曝露量反応曲線がまだ完全にはプラトーに到達していないものの，選択された用量レベルは，mRNA スプライシングのシフト（及びその後の SMN 蛋白産生の観点からの薬力学的応答）に関して最大効果に近いと考えられる。
- BP39055 試験 Part 2 の II 型及び III 型 SMA 患者及び BP39056 試験 Part 2 の I 型 SMA 患者における有効性の結果と個々の患者におけるリスジプラム曝露量との間に明確な相関関係は認められなかった。
- I 型 SMA，II 型 SMA 及び III 型 SMA 患者では，患者におけるリスジプラム曝露量及び有害事象や重篤な有害事象に相関は認められなかった。また，リスジプラム曝露量は有害事象の有無にかかわらず同様であった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 血漿蛋白結合

（評価資料：4.2.2.3-8，4.2.2.3-10）

ラットでは，幼若齢においてより高いリスジプラムの非結合型分率が認められた。したがって，BP39055試験 Part 1及び PB39056試験 Part 1及び Part 2に登録された全 SMA 患者について，スクリーニング時に *in vitro* での血漿蛋白結合を評価した。

年齢によりリスジプラムの非結合型分率が異なる場合には，その血漿蛋白結合を初回投与前に検討し，治験実施計画書に従い，健康な成人被験者に対する非結合型分率の差異に基づき本剤の投与量を調整することを計画していたが，用量調整を必要とした患者はいなかった。

BP39055試験及び BP39056試験において測定されたリスジプラムの非結合型分率の平均値はそれぞれ，9.9%及び10.1%であり，すべての年齢層にわたって，また健康被験者と同様であった（図 2.7.2.4.1-1）。

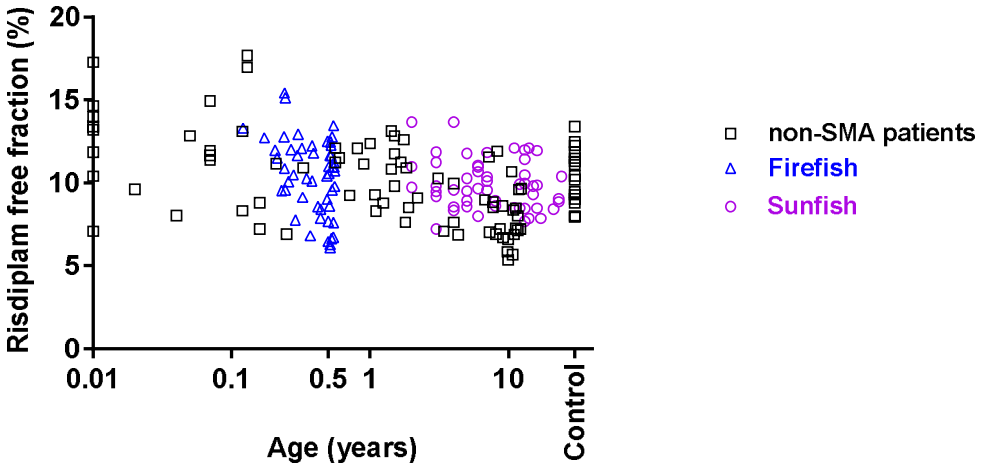
小児病院での非 SMA 小児の血液試料を用いて，同様にリスジプラムの血漿蛋白結合を *in vitro* で評価したところ，非結合型分率の平均値（SD）は9.7%（2.8）であった（4.2.2.3-10参照）。

表 2.7.2.4.1-1　BP39055試験（Part 1）及び BP39056試験（Part 1及び2）：スクリーニング時の非結合型リスジプラム分率

試験（例数）	平均値（SD）	最小値–最大値
BP39055（N = 51）	9.9（1.51）	7.2–13.7
BP39056（N = 62）	10.1（2.18）	6.1–15.4

（5.3.3.5-2 p367，Table 1を改変）

図 2.7.2.4.1-1　各試験におけるリスジプラム非結合型分率



Sunfish 及び Firefish はそれぞれ，BP39055試験及び BP39056試験を示す。

（4.2.2.3-10 Figure 2を改変）

2.7.2.5　参考文献

1）Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008, 48: 303-32.

2）Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. J Pharmacokinet Biopharm 1992, 20: 511-28.

3）Savic RM, Jonker DM, Kerbusch T, Karlsson MO. Implementation of a transit compartment model for describing drug absorption in pharmacokinetic studies. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2007, 34: 711-26.

2.7.2.6　付録

表 2.7.2.6-1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の概要

テスト項目 [報告書番号]	目的	試験系/試験方法	主要結果	引用先
Risdiplam [1066030]	ヒトにおけるリスジプラム血漿蛋白結合と血漿分配	ヒト血漿（成人） 単離ヒト血漿蛋白（アルブミン及びα1-酸性糖蛋白） ヒト血液（成人）	血漿中非結合分率 = 11% 血液/血漿分配比 = 1.3	4.2.2.3-6
M1 [1084838]	ヒトにおける M1 血漿蛋白結合	ヒト血漿（成人）	M1 の血漿中非結合分率 = 7.4%	4.2.2.3-7
Risdiplam [1077760]	青年，小児及び新生児臍帯血の血漿におけるリスジプラム血漿蛋白結合	ヒト血漿（非 SMA 患者及び I，II 型及び III 型 SMA 小児患者）	リスジプラム血漿蛋白結合に年齢依存性なし	4.2.2.3-10
Risdiplam [1098464]	ヒト肝細胞への能動的取り込み	ヒト肝細胞	リスジプラムの肝への取り込みは，OATP 阻害薬リファマイシンに対する感受性はなかった（*in vitro*）。	4.2.2.6-11
Risdiplam [1062728]	*In vitro* 代謝	ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞 ヒト CYP450 酵素	肝臓ミクロソームと肝細胞に保持されている親薬物は，それぞれ 89%と 98% 主要な代謝産物：M1，M2 及び M3（すべて微量） ほとんどの代謝は CYP3A4 で検出	4.2.2.4-5
Risdiplam [1066973]	代謝酵素表現型	ヒトの肝臓，腸及び腎臓のミクロソーム ヒト FMO 及び CYP450 酵素	リスジプラムの代謝は肝臓，次に腎臓と腸の順で大きい。リスジプラムは FMO1 と FMO3，更に CYP 1A1，3A4 と 3A7 によって代謝される。FMO と CYP3A 酵素はリスジプラムの主たる代謝酵素である。	4.2.2.4-3
Risdiplam，M1 [1092235]	代謝酵素表現型 （リスジプラム及び M1）	ヒト肝ミクロソーム ヒト FMO 及び CYP450 酵素	リスジプラムは FMO1，FMO3 及び CYP1A1，2J2，3A4 によって代謝される。FMO と CYP3A 酵素はリスジプラム代謝の主要な酵素である。 M1 は FMO1，FMO3 及び CYP2J2，3A4 により代謝される（少ないものの CYP1A1，2C8 と 2C19 も寄与する）。	4.2.2.4-2
Risdiplam [1066482]	Covalent binding	ヒト肝ミクロソーム	リスジプラムの Covalent binding 値は低い範囲であった（59 pmol/mg，グルタチオンの存在下で 20 pmol/mg に減少）。	4.2.2.4-4

テスト項目 [報告書番号]	目的	試験系/試験方法	主要結果	引用先
Risdiplam [1089229]	*In vitro* 代謝 （年齢依存性）	ヒト肝ミクロソーム（ドナー年齢：13 日～45 歳）	リスジプラム代謝率の増加は，出生時から 6 歳までに観察された。	4.2.2.4-6
Risdiplam [1076764]	*In vivo* 代謝	^{14}C 標識体を単回経口投与（18 mg）後のヒト血漿	親化合物（リスジプラム）は血漿（AUC_{0-48h} の総放射能の 83%）と排泄物（糞便中の投与量の 14%，尿中 7.7%）の主成分であった。 M1 は血漿中の AUC_{0-48h} の総放射能の 14 %を占めた。	4.2.2.4-7
Risdiplam [1090549]	CYP450 阻害	ヒト肝ミクロソーム （≤ 12.5 μM）	12.5 μM まで CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19 又は 2D6 の有意な可逆的又は時間依存的な阻害はない。 CYP3A4/5 阻害: IC_{50} = 11 μM, K_I = 13 μM/K_{inact} = 0.065 min^{-1}	4.2.2.6-1
M1 [1077033]	CYP450 阻害	ヒト肝ミクロソーム	10 μM まで CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C1 又は 2D6 の有意な可逆的又は時間依存的な阻害はない。 10 μM まで CYP3A4/5 の有意な可逆的阻害はない。 CYP3A4/5 時間依存的な阻害: K_I = 13.7 μM/K_{inact} = 0.063 min^{-1}	4.2.2.6-2
Risdiplam [1064537]	CYP450 誘導 （主要評価）	ヒト肝細胞 （2 提供者 – mRNA）	リスジプラム: 10 μM まで CYP1A2，2B6 又は 3A4 の誘導はない。	4.2.2.6-3
Risdiplam，M1 [1090966]	CYP450 誘導	ヒト肝細胞 （3 提供者– mRNA 及び活性）	リスジプラム及び M1: 1 μM まで CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19 又は 3A4 の誘導はない。	4.2.2.6-4
Risdiplam [1066927]	MDR1 輸送蛋白 基質/阻害	トランスフェクト細胞におけるヒト輸送蛋白	リスジプラムは非常に透過性の高い物質である（LLC-PK1 細胞で 350 nm/s）。 MDR1 の重要な基質ではない。 20 μM まで MDR1 の有意な阻害はない。	4.2.2.6-5

テスト項目 [報告書番号]	目的	試験系/試験方法	主要結果	引用先
Risdiplam [1067280]	輸送蛋白阻害	トランスフェクト細胞におけるヒト輸送蛋白	50 μM まで MDR1，OATP1B1，OATP1B3，OAT1 又は OAT3 に有意な阻害はない。 OCT2: IC_{50} = 8.72 μM 有意な阻害： MATE1: IC_{50} = 0.15 μM MATE2-K: IC_{50} = 0.09 μM	4.2.2.6-7
M1 [1074124]	輸送蛋白阻害	トランスフェクト細胞におけるヒト輸送蛋白	20 μM まで OAT1，OAT3，OCT2 及び MATE2 に有意な阻害はない。 MATE1: IC_{50} = 14.8 μM	4.2.2.6-9
M1 [1081903]	輸送蛋白阻害 基質/阻害	トランスフェクト細胞におけるヒト輸送蛋白	M1 は非常に透過性の高い物質である（310 nm/s，LLC-PK1 細胞）。 MDR1 基質（ER = 4.2） MDR1（10 μM まで），OATP1B1 及び OATP1B3（50 μM まで）で有意な阻害はない。	4.2.2.6-8
Risdiplam，M1 [1087637]	BCRP 輸送蛋白 基質/阻害	トランスフェクト細胞におけるヒト輸送蛋白	Risdiplam 及び M1: 非常に透過性の高い物質である（MDCK 細胞で> 300 nm/s） Risdiplam 及び M1: 弱い BCRP 基質である（それぞれ，ER = 3.1 及び 4.1） Risdiplam：BCRP 20 μM まで有意な阻害はない。 M1：BCRP を阻害する（IC_{50} = 2.3 μM）	4.2.2.6-10