

審査報告書

令和 6 年 8 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エブリスディドライシロップ 60 mg

[一 般 名] リスジプラム

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 令和 6 年 2 月 15 日

[剤形・含量] 1 瓶 (2 g) 中にリスジプラム 60 mg を含有するドライシロップ剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (31 薬) 第 433 号、平成 31 年 3 月 25 日付け薬生薬
審発 0325 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

~~脊髄性筋萎縮症 (遺伝子検査により発症が予測されるものを除く)~~

(取消線部削除)

[用法及び用量]

通常、生後 2 カ月未満の患者にはリスジプラムとして、0.15 mg/kg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

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、0.2 mg/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 20 kg 未満では 0.25 mg/kg を、体重 20 kg 以上では 5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 7 月 12 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] エブリスディドライシロップ 60 mg

[一 般 名] リスジプラム

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 令和 6 年 2 月 15 日

[剤形・含量] 1 瓶 (2 g) 中にリスジプラム 60 mg を含有するドライシロップ剤

[申請時の効能・効果]

脊髄性筋萎縮症 (~~遺伝子検査により発症が予測されるものを除く~~)¹⁾

(取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

通常、生後 2 カ月未満の患者にはリスジプラムとして 0.15mg/kg を、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~~0.2 mg/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~~1 日 1 回食後に経口投与する。~~体重 20 kg 未満では 0.25 mg/kg を、体重 20 kg 以上では 5 mg を1 日 1 回食後に経口投与する。

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	19
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	19

1) 本承認申請時 (2024 年 2 月) の既承認の効能・効果は、2021 年 6 月に承認された「脊髄性筋萎縮症」であったが、2024 年 4 月に脊髄性筋萎縮症の診断基準が改訂されたことを踏まえ、「脊髄性筋萎縮症の診断基準の改訂に伴う効能又は効果等の取扱いについて (令和 5 年 10 月 30 日付け、医薬薬審発 1030 第 6 号、医薬機審発 1030 第 2 号、医薬安発 1030 第 1 号)」に基づき、承認申請後の 2024 年 4 月に「脊髄性筋萎縮症 (遺伝子検査により発症が予測されるものを除く)」に変更された。

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

脊髄性筋萎縮症（SMA）は、*SMN1* 遺伝子の欠損又は機能喪失を誘発する変異等によって、SMN タンパクの欠乏及びそれに付随する脊髄前角における運動ニューロンの変性が生じ、四肢及び体幹の随意筋の萎縮を生じる常染色体潜性遺伝性疾患である。SMA の病型は、発症年齢及び発達中に達成した最も高度な運動マイルストーンにより、胎児期に発症する 0 型と、出生後に発症する I ～IV 型に分類され、病型により患者の病態は大きく異なり、出生後に発症する病型のうち I 型が最も重症であり、IV 型が最も軽症とされる（Neuromuscul Disord 2015; 25: 593-602）。

SMN タンパクをコードするヒト SMN 遺伝子は、*SMN1* 遺伝子とその重複遺伝子である *SMN2* 遺伝子であるが、*SMN2* 遺伝子から転写される mRNA 前駆体の大部分は、選択的スプライシングによりエクソン 7 が排除された *SMN2* Δ7 mRNA となり、不安定な *SMN*Δ7 タンパクへと翻訳される。本薬は経口投与可能な低分子化合物であり、*SMN2* mRNA 前駆体から、完全長 *SMN2* mRNA へのスプライシングを促進し、機能性 SMN タンパクを増加させることで、SMA に対して効果を示すことが期待されている。

本邦における SMA の診断基準は 2024 年 4 月に改訂され、「遺伝子検査により発症が予測されるもの²⁾」を含めて、SMA として診断されることとなった。本剤は、本邦において 2021 年 6 月に「脊髄性筋萎縮症」の効能・効果で製造販売承認を取得したが、上記の診断基準の変更を考慮して発出された「脊髄性筋萎縮症の診断基準の改訂に伴う効能又は効果等の取扱いについて（令和 5 年 10 月 30 日付け、医薬審発 1030 第 6 号、医薬機審発 1030 第 2 号、医薬安発 1030 第 1 号）」に基づき、2024 年 4 月に効能・効果が「脊髄性筋萎縮症（遺伝子検査により発症が予測されるものを除く）」に変更された。

今般、申請者は、遺伝子検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異が確認された臨床症状発現前の生後 6 週までの SMA 患者を対象とした海外臨床試験の成績等に基づき、臨床症状発現前の SMA 患者に対する有効性及び安全性並びに生後 2 カ月未満の患者に対する本剤の用法・用量が確認されたとし、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤は「脊髄性筋萎縮症」を予定される効能又は効果として、平成 31 年 3 月 25 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(31 薬) 第 433 号）。

2024 年 7 月現在、本剤は、SMA の適応で米国及び欧州を含む 100 以上の国又は地域で承認されており、生後 2 カ月未満の SMA に対して米国では 2022 年 5 月に、欧州では 2023 年 8 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤は「脊髄性筋萎縮症（遺伝子検査により発症が予測されるものを除く）」の効能・効果で承認されており、SMA の臨床症状の発現の有無によらず、同様の薬理作用による効果を示すと考えられることから、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に係る資料」は初回承認時に

2) 改正後の診断基準では、遺伝子検査において、以下のいずれかを認める場合、Probable のカテゴリーとして診断される。

- (1) *SMN1* 遺伝子が 2 アレルとも欠失 (0 コピー数)
- (2) *SMN1* 遺伝子が 1 コピーかつ病的と判断される *SMN1* 遺伝子変異
- (3) *SMN1* 遺伝子の両アレルに、病的と判断される *SMN1* 遺伝子変異

評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。本申請で提出された臨床試験における血漿中本薬濃度は、初回承認時と同一の測定法（LC-MS/MS（定量下限：0.25 ng/mL））を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: BN40703 試験＜2019年8月～継続中（2023年2月20日データカットオフ＞）

遺伝学的に SMA と診断された臨床症状発現前の生後 6 週まで（初回投与時）の患者（薬物動態評価例数：26 例）を対象とし、本剤を投与したときの血漿中本薬濃度が検討された。

用法・用量は、試験開始時点で本試験の対象となる 2 カ月未満の患者における本薬の薬物動態は検討されていなかったため、安全性を考慮して用量漸増デザインとし、最初に登録された 3 例は本剤 0.04 mg/kg を 1 日 1 回投与することとされ、以降の被験者は、最初に登録された 3 例の PK データ等に基づき、平均 $AUC_{0-24h,ss}$ が約 2000 ng・h/mL となるよう用量を調整することとされた。結果として、最初に登録された 3 例の投与後 14 日目の AUC_{0-24h} （504、657、664 ng・h/mL）に基づき、以降に登録された被験者は 0.2 mg/kg を投与することとされた。なお、最初に登録された 3 例以外に、1 例³⁾は 0.04 mg/kg、2 例⁴⁾は 0.08 mg/kg で投与を開始した後、PK データ、安全性等に基づき 0.2 mg/kg に増量した。また、2 歳に達した時点で、既承認用量である 0.25 mg/kg に増量した。

本剤 0.2 mg/kg で投与を開始した 20 例の投与後 28 日における血漿中本薬濃度、及び PPK モデル（6.2.2 参照）に基づく各被験者の薬物動態パラメータの事後推定値を用いて算出した AUC_{0-24h} の推定値は表 1 のとおりであった。

表 1 0.2 mg/kg で投与を開始した 20 例の本剤投与後 28 日目における血漿中本薬濃度（実測値）及び AUC_{0-24h} （推定値）

血漿中濃度（ng/mL）				PPK モデルに基づく AUC_{0-24h} の推定値 (ng・h/mL)
投与前	投与後 2 時間	投与後 4 時間	投与後 6 時間	
86.6 ± 39.7	151.0 ± 54.0	146.9 ± 43.9	141.7 ± 48.4	2740 ± 688

20 例の平均値 ± 標準偏差

また、全長型 SMN2 mRNA 及び血液中 SMN タンパク濃度は表 2 のとおりであった。

3) それまでに投与された被験者より若齢（■ 日齢）であったため、安全性を考慮し 0.04 mg/kg を投与された。

4) 1 例はそれまでに投与された被験者より若齢（■ 日齢）であったため、もう 1 例は早産児かつ■■■■であり曝露に与える影響が不明であったため、それぞれ安全性を考慮し 0.08 mg/kg を投与された。

表 2 0.2 mg/kg で投与を開始した被験者における各測定時点での全長型 SMN2 mRNA 濃度及び血液中 SMN タンパク濃度

	測定時点	SMN2 遺伝子コピー数別			全症例
		2 コピー	3 コピー	4 コピー以上	
全長型 SMN2 mRNA (ng/mL)	1 日目 投与前	0.86 [0.27, 0.95] (5)	0.85 [0.16, 1.27] (10)	1.04, 1.64 (2)	0.87 [0.16, 1.64] (17)
	56 日目 投与後 2 時間	1.00 [0.72, 1.35] (4)	1.33 [0.84, 2.28] (10)	2.00 [1.69, 2.95] (3)	1.34 [0.72, 2.95] (17)
	196 日目 投与前	1.01 [0.75, 1.24] (6)	1.05 [0.47, 1.47] (10)	1.54 [1.08, 1.55] (3)	1.08 [0.47, 1.55] (19)
	364 日目 投与前	0.84 [0.42, 1.14] (5)	1.01 [0.45, 1.79] (11)	1.33 [1.15, 1.41] (3)	1.01 [0.42, 1.79] (19)
血液中 SMN タンパク濃度 (ng/mL)	1 日目 投与前	2.18 [1.13, 3.08] (3)	5.69 [4.50, 10.92] (10)	6.85, 8.14 (2)	5.28 [1.13, 10.92] (15)
	56 日目 投与後 2 時間	5.12, 9.96 (2)	10.21 [4.97, 17.13] (11)	15.38, 17.46 (2)	10.21 [4.97, 17.46] (15)
	196 日目 投与前	3.73 [2.47, 6.35] (5)	9.75 [2.20, 16.52] (9)	15.48 [11.28, 17.22] (4)	8.05 [2.20, 17.22] (18)
	364 日目 投与前	6.35 [1.65, 7.84] (5)	9.32 [4.21, 13.05] (10)	14.78 [10.60, 17.22] (3)	8.69 [1.65, 17.22] (18)

中央値 [範囲] (例数)
2 例以下は個別値を示す。

6.2.2 PPK モデル

第 I 相試験 2 試験 (BP29840 試験、BP41361 試験)、第 II 相試験 (BP39054 試験)、第 II/III 相試験 2 試験 (BP39055 試験、BP39056 試験)、第 II 相試験 (BN40703 試験) から得られた血漿中未変化体濃度データ (健康被験者 61 例及び SMA 患者 490 例、計 13030 測定点) を用いた PPK 解析が実施された。最終モデルは、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記述された。共変量として、時間によって変化する体重の効果を CL/F、Q/F、Vc/F 及び Vp/F に対して、SMA 疾患の有無を CL/F に対して組み入れた。加えて、時間とともに変化する年齢の効果について、出生時における成人に対する CL/F の成熟度を考慮したシグモイドモデル構造を成熟関数として CL/F に組み入れた。BN40703 試験で得られた血漿中本薬濃度データ (6.2.1 参照) に基づき、上記最終モデルを用いて算出された薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

6.2.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1)

BN40703 試験 26 例から得られた 553 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM version7.4)。

生後 2 カ月未満の患者に本剤 0.15 mg/kg 又は 0.20 mg/kg を 1 日 1 回投与したと仮定したときの本薬の薬物動態パラメータ (推定値) は表 3 のとおりであり、申請用法・用量 (0.15 mg/kg) における AUC_{0-24h} の推定値は、約 2000 ng・h/mL であった。

表 3 用量別の本薬の薬物動態パラメータのシミュレーション結果

年齢 (日)	投与後 14 日 (26 例)		投与後 28 日 (18 例) ^{a)}	
	38 [29, 55]		51 [44, 60]	
	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)
0.15 mg/kg	2020 [1420, 2710]	111 [86.4, 144]	2160 [1520, 2970]	117 [89.5, 148]
0.2 mg/kg	2700 [1890, 3620]	148 [116, 193]	2870 [2030, 3970]	155 [119, 197]

年齢: 中央値 [最小値, 最大値]

PK パラメータ: 平均値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]

a) 投与 28 日目時点で生後 2 カ月を超えていた患者は要約に含めていない。

また、生後 2 カ月未満の患者に対して、0.15 mg/kg で投与を開始し 2 カ月齢時点で 0.20 mg/kg に切り替えた場合及び投与開始時から 0.20 mg/kg とした場合の本薬の薬物動態パラメータ (推定値) は表 4 の

とおりであり、0.15 mg/kg で投与を開始し 2 カ月齢時点で 0.20 mg/kg に切り替えた場合の AUC_{0-24h} の推定値は約 2000 ng・h/mL であった。

表 4 用量別の本薬の薬物動態パラメータのシミュレーション結果

	生後 1 カ月～2 カ月 (43 例) ^{a)}		生後 2 カ月～3 カ月 (27 例) ^{a)}	
年齢 (日)	50 [35, 60]		78 [61, 89]	
	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)
0.15 mg/kg ^{b)}	2090 [1400, 2810]	114 [86.2, 148]	2350 [1740, 3060]	132 [111, 165]
0.2 mg/kg	2780 [1870, 3740]	151 [115, 197]	2600 [1850, 3490]	144 [118, 180]

年齢：中央値 [最小値, 最大値]

PK パラメータ：平均値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]

a) 投与 14 日以降の個別の AUC_{0-24h} の推定値を含めた。各年齢カテゴリーで利用可能な場合は同一患者の複数の推定値を含めた。

b) 生後 2 カ月までは 0.15 mg/kg、それ以降は 0.2 mg/kg 投与を仮定した。

6.R 機構における審査の概略

本剤の申請用法・用量は PPK 解析 (6.2.3 参照) に基づき検討されており、7.R.6 項で検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す臨床症状発現前の SMA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: BN40703 試験) の成績が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	投与経路	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	経口	海外	BN40703 5.3.5.2-1	Ⅱ	遺伝学的に SMA と診断された未発症の生後 6 週までの SMA 患者	26	目標曝露量 (AUC _{0-24,ss} : 2000 ng・h/mL) に近い曝露量が得られるように選択した用量	有効性 安全性 薬物動態 薬力学

7.1 臨床症状発現前の SMA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: BN40703 試験<2019 年 8 月～継続中 (2023 年 2 月 20 日データカットオフ)⁵⁾>)

遺伝学的に SMA と診断⁶⁾された臨床症状発現前の生後 6 週まで (初回投与時) の外国人乳児 SMA 患者 (目標症例数 : 25 例⁷⁾) を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を評価することを目的とした非盲検非対照試験が海外 7 の国又は地域⁸⁾で実施された (薬物動態及び薬力学については 6.2.1 項参照)。

本試験は、スクリーニング期間、投与期間 (24 カ月)、非盲検継続投与期間 (36 カ月以上) 及び追跡調査期間で構成された。データカットオフ時点 (2023 年 2 月) における各被験者の治験薬の投与期間の中央値 (範囲) は 20.4 カ月間 (10.6～41.9 カ月間) であった。

登録された 26 例全例が intent-to-treat (ITT) 及び安全性解析対象集団とされ、遺伝子変異 c.859G>C を伴わない SMN2 遺伝子を 2 コピー保有し、かつベースライン時点の複合筋活動電位 (CMAP) 振幅が 1.5 mV 以上の 5 例が主要有効性解析対象集団とされた。中止例は 3 例であり、理由はいずれも同意撤回

5) 最後に登録された被験者の 12 カ月間の投与完了日

6) 遺伝子検査により SMN1 遺伝子について、ホモ接合性の欠失が存在する又は機能喪失が予想される複合ヘテロ接合体であることが確認されている 5 番染色体長腕 (5q) に変異がある常染色体潜性の SMA

7) 以下の条件の一つでも達成した場合、被験者の登録を完了することとされた。なお、①の条件については被験者登録が困難であることから試験途中に追加された (20 年 月 日付改訂)。

① 主要有効性解析集団に該当する患者が 5 例以上、かつ少なくとも試験全体で 25 例以上が登録される

② 主要有効性解析集団に該当する被験者が 10 例以上登録される

8) オーストラリア、ベルギー、ブラジル、ポーランド、ロシア、台湾及び米国

であった。

用法・用量は、試験開始時点で本試験の対象となる2カ月未満の患者における本薬の薬物動態は検討されていなかったため、安全性を考慮して用量漸増デザインとし、最初に登録された3例は本剤0.04 mg/kgを1日1回投与することとされ、以降の被験者は、最初に登録された3例のPKデータ等に基づき、平均AUC_{0-24h,ss}が約2000 ng・h/mLとなるよう用量を調整することとされた。治験薬の投与方法は、経口、経鼻胃管又は胃瘻チューブから投与することとされた。結果として、最初に登録された3例のAUC_{0-24h} (504, 657, 664 ng・h/mL)に基づき、以降に登録された被験者は0.2 mg/kgを投与することとされた。なお、最初に登録された3例以外に、1例³⁾は0.04 mg/kg、2例⁴⁾は0.08 mg/kgで投与を開始した後、PKデータ、安全性等に基づき0.2 mg/kgに増量した。また、2歳に達した時点で、既承認用量である0.25 mg/kgに増量した。

主要評価項目は、「投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合」(BSID-III粗大運動スケール⁹⁾の項目22で評価し、支えなしで5秒間坐位を維持できた患者と定義)とされた(Bayley scales of infant and toddler development: Bayley-III. Hartcourt Assessment; 2006: 9-30, 145-71)。

主要有効性解析対象集団における投与12カ月後に支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合[90%CI¹⁰⁾]は80.0 [34.3, 99.0] % (4/5例)であり、90%CIの下限値は事前に規定した基準値(5%¹¹⁾)を上回った。

データカットオフ時点までの有害事象は92.3% (24/26例)に認められ、3例以上に認められた有害事象は表6のとおりであった。

表6 有害事象 (安全性解析対象集団)

	SMN2 遺伝子コピー数別			全被験者 (26例)
	2コピー (8例)	3コピー (13例)	4コピー以上 (5例)	
すべての有害事象	8 (100)	12 (92.3)	4 (80.0)	24 (92.3)
重篤な有害事象	3 (37.5)	0	1 (20.0)	4 (15.4)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
全被験者で3例以上に認められた有害事象				
生菌	2 (25.0)	6 (46.2)	2 (40.0)	10 (38.5)
COVID-19	2 (25.0)	7 (53.8)	0	9 (34.6)
胃腸炎	2 (25.0)	2 (15.4)	3 (60.0)	7 (26.9)
発熱	1 (12.5)	4 (30.8)	2 (40.0)	7 (26.9)
便秘	2 (25.0)	3 (23.1)	1 (20.0)	6 (23.1)
下痢	0	4 (30.8)	2 (40.0)	6 (23.1)
湿疹	1 (12.5)	4 (30.8)	1 (20.0)	6 (23.1)
鼻閉	1 (12.5)	3 (23.1)	1 (20.0)	5 (19.2)
上咽頭炎	1 (12.5)	3 (23.1)	1 (20.0)	5 (19.2)
鼻炎	1 (12.5)	2 (15.4)	2 (40.0)	5 (19.2)
嘔吐	1 (12.5)	2 (15.4)	2 (40.0)	5 (19.2)
ウイルス性気道感染	2 (25.0)	2 (15.4)	0	4 (15.4)
偶発的過量投与	0	3 (23.1)	0	3 (11.5)
結膜炎	0	2 (15.4)	1 (20.0)	3 (11.5)
咳嗽	0	2 (15.4)	1 (20.0)	3 (11.5)
発疹	1 (12.5)	2 (15.4)	0	3 (11.5)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡及び投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は15.4% (4/26例)に認められ、SMN2

9) BSID-III粗大運動スケールの評価は、中央評価機関における2名の独立した評価者が判定し、主要解析は中央評価の判定が採用された。

10) BN40703試験の主要評価項目の信頼区間はClopper-Pearson法により算出された。

11) 未治療のI型SMA患者は支えなしで坐位を保持できないことが報告されている(Neuromuscul Disord 2016; 26: 754-9等)ことを踏まえて設定された(令和3年5月12日付け「エプリスディドライシロップ60mg」審査報告書参照)。

遺伝子 2 コピーの被験者で 3 例（新生児黄疸、便秘・胃腸炎、大腿骨骨折・軟部組織損傷各 1 例）、*SMN2* 遺伝子 4 コピー以上¹²⁾の被験者で 1 例（胃腸炎・尿路感染）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

バイタルサイン（血圧、呼吸数、体温、脈拍数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、海外第Ⅱ相試験（BN40703 試験）に基づき本剤の評価を行うことの妥当性について、以下のように説明した。

BN40703 試験に本邦からも参加することを検討したが、本邦における新生児スクリーニングは 2020 年頃より任意検査として一部の自治体のみで実施されており、新生児スクリーニングを通じて未発症段階で同定した事例は国内では極めて限定的であったこと、また、組入れ対象であった遺伝学的に *SMA* と診断された臨床症状発現前の生後 6 週までの患者は極めて少なくかつ出生から登録可能な期間が非常に短いこと及び *SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する患者は他剤¹³⁾での治療適応となる可能性が高いことから、国内での症例の確保は非常に困難であった。

これまでに実施された臨床試験において、本剤の薬物動態及び薬力学は臨床的に問題となるような国内外差は示唆されず、発症後の *SMA* 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39055 試験¹⁴⁾及び BP39056 試験¹⁵⁾）では、全体集団の結果から日本人における有効性を評価することに大きな問題はないとされ、日本人特有の安全性上の懸念は示唆されなかった（令和 3 年 5 月 12 日付け「エブリスディドライシロップ 60 mg」審査報告書）。

国内と海外における *SMA* の診断方法や病型に大きな差異はなく、遺伝子検査による臨床症状発現前の *SMA* 患者の診断方法も同じである。生後 2 カ月未満の *SMA* の発症が予測される *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有する患者に対する国内外での治療介入について、海外では、新生児スクリーニングで *SMA* と診断された *SMN2* 遺伝子を 1～4 コピー有する患者は、不可逆的な運動ニューロンの障害が生じるまで待つことなく、診断後可能な限り迅速に治療することが推奨されている（J Neuromuscul Dis 2018; 5: 145-58、J Neuromuscul Dis 2020; 7: 97-100）。本邦においても、発症前の治療は *SMN2* 遺伝子が 3 コピー以下の患者では「推奨」とされており、4 コピー以上の患者に対しても「要検討（治療を否定するものではない）」とされている（「新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップの指針 2023 年 6 月 16 日改訂」日本小児神経学会 小慢・指定難病に関する委員会 脊髄性筋萎縮症マススクリーニングワーキンググループ）。

以上より、BN40703 試験成績に基づき臨床症状発現前の *SMA* 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

12) 定量 PCR により測定したため、*SMN2* 遺伝子のコピー数が増加すると検査感度が低下し、コピー数 5 以上の測定結果は不明確であるため、「4 コピー以上」と記載している。

13) 本邦では、髄腔内投与する製剤であるヌシネルセンナトリウムが「臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される *SMA*」を効能又は効果として 2022 年 3 月に承認され、静脈内投与する製剤であるアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物が「進行性脊髄性筋萎縮症及びその類似疾患」を効能又は効果として、再生医療等製品であり静脈内投与する製剤であるオナセムノゲン アベパールボクが「脊髄性筋萎縮症 ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る」を効能、効果又は性能として承認されている。

14) 2 歳以上のⅡ型及びⅢ型 *SMA* 患者を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討した臨床試験

15) 1～7 カ月齢のⅠ型 *SMA* を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討した臨床試験

機構は、SMA は極めて希少な疾患であり、本邦では SMA の新生児スクリーニングが全国統一的に実施されていないこと等を踏まえると、BN40703 試験に日本人被験者を組み入れられなかったことはやむを得なかったと考える。また、本剤の内因性及び外因性の民族的要因の差異が有効性等の評価に際して大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられることも踏まえ（令和 3 年 5 月 12 日付け「エブリスディドライシロップ 60mg」審査報告書）、BN40703 試験に基づき、本剤の評価を行うことは妥当と考える。

7.R.2 有効性について

申請者は、以下のように説明した。

BN40703 試験は SMN1 遺伝子のホモ接合性欠失を有する又は機能喪失が予想される複合ヘテロ接合体であることが確認されている臨床症状発現前の SMA 患者を対象とした。このうち、主要有効性解析対象集団は、①SMN2 遺伝子変異 c.859G>C を有する患者はⅡ型及びⅢ型の SMA 患者で多く報告されていること（Neuromuscul Disord 2018; 28: 208-15）、②SMN2 遺伝子を 1 コピー又は 2 コピー有する臨床症状発現前の乳児がⅠ型 SMA を発症する可能性がそれぞれ 99%、97%と推定されたこと（Am J Hum Genet 2002; 70: 358-68）、③尺骨神経の CMAP 振幅が 1.5 mV 以下の電気生理学的所見は、遺伝的に SMA と診断された症状発現前の新生児における疾患発症を考慮する基準と考えられていること（Front Neurol 2019; 10: 898）から、「遺伝子変異 c.859G>C を伴わない SMN2 遺伝子を 2 コピー有し、ベースライン時点の尺骨神経刺激による CMAP 振幅が 1.5 mV 以上」の被験者とした。主要有効性解析対象集団における主要評価項目は、未治療のⅠ型 SMA 患者では支えなしでの座位の保持に関する運動マイルストーンを獲得できないとの報告（Neuromuscul Disord 2016; 26: 754-9）を踏まえ、「投与 12 カ月後に支えなしで 5 秒間坐位を保持できた患者の割合」とした。

BN40703 試験において、主要有効性解析対象集団における主要評価項目である投与 12 カ月後に支えなしで 5 秒間坐位を保持できた患者の割合 [90%CI] は 80.0 [34.3, 99.0] % (4/5 例) であり、90%CI の下限値は事前に規定した基準値 (5%) を上回った。主要評価項目を達成しなかった 1 例は、投与 12 カ月後に事前に定義された臨床症状を伴う SMA を発症¹⁶⁾した症例であった。なお、BN40703 試験において投与 12 カ月後に SMA を発症した被験者は当該症例のみであった。

ITT 集団を対象にして解析された副次評価項目としては、運動発達マイルストーンを評価するために BSID-Ⅲ粗大運動スケール及び HINE-2¹⁷⁾が、運動機能を評価するための尺度として CHOP-INTEND スコア¹⁸⁾が用いられた。データカットオフ時点までの運動マイルストーン及び運動機能の最終評価日の投与日からの最長期間はコピー数 2 の患者では 1099 日、コピー数 3 の患者では 1274 日、コピー数 4 以上の患者では 1271 日であった。

BSID-Ⅲ粗大運動スケール及び HINE-2 の結果は表 7 のとおりであった。投与 12 カ月後に BSID-Ⅲ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 26 例中 25 例であり、そのうち、1 例

16) 投与 12 カ月後における臨床症状を伴う SMA の発症は、以下の基準の少なくとも一つに該当する場合と定義した。

① HINE-2 及び 2 名の独立した中央評価者の判定による BSID-Ⅲ粗大運動スケールの項目 22 に基づき、投与 12 カ月後に支えなしで座ることができない。

② 年齢で調整した体重が 3 パーセンタイル以下となる又はベースラインと比較して主要なパーセンタイルラインの 2 つ以上の減少がみられ、かつ舌の線維束性収縮若しくは摂食・嚥下障害、又は SMA に関連する栄養補給のための胃管挿入を伴う。

17) 乳児における神経筋及び運動マイルストーンの発達を評価する尺度であり（J Pediatr 1999; 135: 153-61）、8 つの運動マイルストーン（定頭、坐位、自発的なつかみ、蹴り、寝返り、ずり這い、立つ、歩く）について、それぞれ 3～5 段階（0～4 点）でスコア化し、合計値（0～26 点）を算出する。

18) 神経筋疾患の乳児における運動機能を評価する尺度であり（Neuromuscul Disord 2010; 20: 155-61）、上肢及び下肢の自発運動、つかみ、寝返り、定頭等の能動的な運動と誘発される反射運動を評価する 16 項目からなる。各項目を 5 段階（0～4 点）でスコア化し、合計スコア（0～64 点）を算出する。

(SMN2 遺伝子コピー数 3、910 日で未達)を除き、データカットオフ時点の最終評価日においても、支えなしで 5 秒間坐位を保持できたことが確認された。また、HINE-2 のすべての項目において、投与 12 カ月後からデータカットオフ時点までの最終評価日で悪化した患者は認められなかった。さらに、26 例全例が投与 12 カ月時点で長期人工呼吸管理を受けずに生存した。

なお、BSID-III 粗大運動スケール及び HINE-2 の各項目において、初回承認時に評価済みの発症後の SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (BP39056 試験パート 2) と比較した結果、SMN2 遺伝子のコピー数にかかわらず、BN40703 試験の方が運動マイルストーンを達成した被験者の割合が高い傾向が示された。

表 7 本剤投与後 12 カ月の主な副次評価項目の結果
(BN40703 試験 (2023 年 2 月データカットオフ)、BP39056 試験パート 2 (2019 年 11 月データカットオフ)、ITT 集団)

	BN40703 試験				BP39056 試験 パート 2 (41 例)
	SMN2 遺伝子コピー数別			全被験者 (26 例)	
	2 コピー (8 例)	3 コピー (13 例)	4 コピー以上 (5 例)		
登録時の年齢 ^{a)} (中央値 (範囲))	22.5 (15, 33)	27.0 (19, 40)	31.0 (23, 38)	24.0 (15, 40)	5.3 (2.2, 6.9)
発達マイルストーンと運動機能					
BSID-III					
項目 22: 支えなしで 5 秒間坐位を保持できた患者の割合	7 (87.5)	13 (100)	5 (100)	25 (96.2)	12 (29.3)
項目 26: 支えなしで 30 秒間坐位を保持できた患者の割合	7 (87.5)	9 (69.2)	5 (100)	21 (80.8)	7 (17.1)
項目 42: 一人で歩行できた患者の割合	1 (12.5)	8 (61.5)	2 (40.0)	11 (42.3)	0 (0)
HINE-2 ^{b)}					
「座る」の項目					
座ってられない	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	13 (31.7)
腰を支えると座ることができる	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (17.1)
自分自身を支えて座る	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (19.5)
安定して座る	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	6 (14.6)
座った状態で旋回できる	6 (75.0)	13 (100)	4 (100)	23 (92.0)	4 (9.8)
「寝返り」の項目					
寝返りできない	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	15 (36.6)
側臥位まで寝返りできる	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	13 (31.7)
腹臥位から仰臥位に寝返りする	2 (25.0)	0 (0)	0 (0)	2 (8.0)	6 (14.6)
仰臥位から伏臥位に寝返りする	4 (50.0)	13 (100)	4 (100)	21 (84.0)	4 (9.8)
「ずり這い」の項目					
側臥位で頭を上げられない	2 (25.0)	0 (0)	0 (0)	2 (8.0)	35 (85.4)
側臥位で肘をついた姿勢になる	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	1 (2.4)
側臥位で腕を伸ばした姿勢になる	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	1 (2.4)
側臥位でお腹をつけて這う	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	0 (0)
手と膝をついて這う	3 (37.5)	13 (100)	4 (100)	20 (80.0)	0 (0)
「立つ」の項目					
体重を支えられない	4 (50.0)	0 (0)	0 (0)	4 (16.0)	25 (61.0)
支えると立つ	3 (37.5)	3 (23.1)	2 (50.0)	8 (32.0)	2 (4.9)
支えなしで立つ	1 (12.5)	10 (76.9)	2 (50.0)	13 (52.0)	0 (0)
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	8 (100)	13 (100)	5 (100)	26 (100)	35 (85.4)

該当例数 (割合 (%))

a) BN40703 試験: 日齢、BP39056 試験: 月齢

b) BN40703 試験の SMN2 遺伝子が 4 コピー以上の 5 例中 1 例において、投与 12 カ月後の来院時に泣いており HINE-2 を評価できなかったため、当該 1 例を除いた 25 例における該当例数と割合を示す。

投与 12 カ月後に CHOP-INTEND スコアが 40 点以上に達した患者の割合は 92.0% (23/25 例¹⁹⁾) であった。CHOP-INTEND 合計スコアのベースライン値、投与後 12 カ月の値、ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、BN40703 試験の SMN2 遺伝子のコピー数が 2 の患者ではそれぞれ 44.88±6.56、53.38±11.48、8.50±9.70 であったのに対し、BP39056 試験パート 2 では 21.71±7.10、42.13±9.25、19.95±

19) 投与 12 カ月後の来院時に泣いており評価できなかった 1 例を除外

9.22 であった。同様に、HINE-2 合計スコアのベースライン値、投与後 12 カ月の値、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、BN40703 試験の SMN2 遺伝子のコピー数が 2 の患者ではそれぞれ 2.13 ± 1.46 、 17.13 ± 7.28 、 15.00 ± 7.67 に対し、BP39056 試験パート 2 では 0.93 ± 1.08 、 7.29 ± 4.57 、 6.34 ± 4.06 であり、いずれのスコアにおいても BN40703 試験の被験者の方が高かった。

以上より、BN40703 試験において、臨床症状発現前の SMA 患者に対する本剤の有効性が示された。また、臨床症状発現前の SMA 患者と発症後の SMA 患者では月齢やベースラインの運動機能が異なること、比較した各臨床試験の試験デザイン等も異なることから厳密な比較は困難であるものの、臨床症状発現前に本剤の投与を行うことで運動機能を改善できる傾向が認められ、臨床症状発現後の投与開始と比較して、より高い治療効果が得られるものと考えられた。

また、BN40703 試験における主要有効性解析対象集団（5 例）及び ITT 集団（26 例）における背景因子別での部分集団解析結果は、それぞれ表 8 及び表 9 のとおりであった。SMN2 遺伝子のコピー数の部分集団解析では、コピー数が 3 又は 4 以上の患者では同程度であり、コピー数 2 の患者を上回る結果が得られた。この結果は、SMN2 遺伝子コピー数と SMA 病型の関係において、2 コピーの患者では SMA の各病型のうち I 型の割合が最も高く、SMN2 コピー数が多くなるにつれ、II 型、III 型の割合が増加するという自然歴の報告からも予測される結果であった（Neuromuscul Disord 2018; 28: 208-15）。その他、性別、年齢及び体重の影響はなかった。

以上より、全体的に部分集団の評価例数が少ないため、本剤の有効性に影響を及ぼす因子を検討することには限界があると考えるが、本剤は背景因子によらず臨床症状発現前の SMA 患者に対する有効性は示された。

表 8 背景因子別での投与 12 カ月後における主要評価項目の結果（BN40703 試験、主要解析対象集団）

評価項目		BSID-III
		項目 22「支えなしで 5 秒間坐位を保持できた患者」
性別	男性	50.0 (1/2)
	女性	100 (3/3)
初回投与日の 日齢 ^{a)}	25 日以下	75.0 (3/4)
	25 日超	100 (1/1)
ベースライン時の 体重 ^{a)}	4015 g 以下	50.0 (1/2)
	4015 g 超	100 (3/3)

割合（%）（該当例数／評価例数）

a) 中央値で層別

表 9 背景因子別での投与 12 カ月後における各有効性評価項目の結果（BN40703 試験、ITT 集団）

		BSID-III		HINE-2 ^{a)}	CHOP-INTEND 合計スコア ^{a)}
		項目 22「支えなしで 5 秒間坐位を 保持できた患者」	項目 26「支えなしで 30 秒間坐位を 保持できた患者」	「一人で歩く」がで きた患者の割合	40 以上に達した患者 の割合
性別	男性	90.0 (9/10)	70.0 (7/10)	50.0 (5/10)	80.0 (8/10)
	女性	100 (16/16)	87.5 (14/16)	46.7 (7/15)	100 (15/15)
SMN2 遺伝子 コピー数	2 コピー	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)	12.5 (1/8)	75.0 (6/8)
	3 コピー	100 (13/13)	69.2 (9/13)	69.2 (9/13)	100 (13/13)
	4 コピー以上	100 (5/5)	100 (5/5)	50.0 (2/4)	100 (4/4)
初回投与日の 日齢 ^{b)}	25 日以下	92.9 (13/14)	78.6 (11/14)	35.7 (5/14)	85.7 (12/14)
	25 日超	100 (12/12)	83.3 (10/12)	63.6 (7/11)	100 (11/11)
ベースライン時の 体重 ^{b)}	4015 g 以下	92.3 (12/13)	69.2 (9/13)	58.3 (7/12)	83.3 (10/12)
	4015 g 超	100 (13/13)	92.3 (12/13)	38.5 (5/13)	100 (13/13)

割合（%）（該当例数／評価例数）

a) BN40703 試験の SMN2 遺伝子が 4 コピー以上の 5 例中 1 例において、投与 12 カ月後の来院時に泣いており HINE-2 を評価できなかったため、当該 1 例を除いた 25 例の結果を示す。

b) 中央値で層別

機構は、以下のように考える。

BN40703 試験の主要有効性解析対象集団における、主要評価項目である投与 12 カ月後に支えなしで 5 秒間坐位を保持できた患者の割合 [90%CI] は 80.0% [34.3, 99.0] (4/5 例) であり、90%CI の下限値は事前に規定した基準値 (5%) を上回った。

ITT 集団における解析においても、全 26 例中 25 例が投与 12 カ月後に支えなしで 5 秒間坐位を保持できた。また、すべての被験者において観察期間中 (最終評価月齢 12.3~43.7 カ月) の生存が認められ、かつ侵襲的な人工呼吸器管理を要した被験者は認められなかった。

これらの点を勘案すると、BN40703 試験は非盲検非対照試験として実施され、実施可能性の観点から被験者数は限られるものの、臨床症状発現前の SMA 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 生後 2 カ月未満の SMA 患者と生後 2 カ月以上の SMA 患者の安全性プロファイルの差異について

機構は、臨床症状発現前の SMA 患者を対象とした海外第 II 相試験 (BN40703 試験) と初回承認時に評価済みの発症後の SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (BP39055 試験パート 2 及び BP39056 試験パート 2) について、本剤投与時の安全性プロファイルの差異を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

臨床症状発現前及び発症後の SMA 患者を対象とした各臨床試験の有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、有害事象、重篤な有害事象の発現割合等に明らかな差異は認められなかった。臨床症状発現前の SMA 患者で多く認められた事象は、生菌等の被験者の背景に起因した有害事象の発現として想定される事象であり、本剤投与により新たに懸念される事象はなかった。

表 10 臨床症状発現前の SMA 患者及び発症後の SMA 患者における有害事象の発現状況

(BN40703 試験: 2023 年 2 月データカットオフ、BP39055 試験及び BP39056 試験: 投与 12 カ月後までのデータ、安全性解析対象集団)

	臨床症状発現前の SMA 患者	発症後の SMA 患者		
	BN40703 試験	BP39055 試験パート 2		BP39056 試験パート 2
	本剤群 (26 例)	プラセボ群 (60 例)	本剤群 (120 例)	本剤群 (41 例)
すべての有害事象	24 (92.3)	55 (91.7)	111 (92.5)	41 (100)
重篤な有害事象	4 (15.4)	11 (18.3)	24 (20.0)	24 (58.5)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	3 (7.3)
BN40703 試験で 3 例以上に認められた有害事象				
生菌	10 (38.5)	0	0	3 (7.3)
COVID-19	9 (34.6)	0	0	0
胃腸炎	7 (26.9)	7 (11.7)	9 (7.5)	1 (2.4)
発熱	7 (26.9)	10 (16.7)	25 (20.8)	16 (39.0)
便秘	6 (23.1)	3 (5.0)	10 (8.3)	8 (19.5)
下痢	6 (23.1)	5 (8.3)	20 (16.7)	4 (9.8)
湿疹	6 (23.1)	1 (1.7)	5 (4.2)	0
鼻閉	5 (19.2)	1 (1.7)	1 (0.8)	0
上咽頭炎	5 (19.2)	15 (25.0)	31 (25.8)	5 (12.2)
鼻炎	5 (19.2)	3 (5.0)	5 (4.2)	5 (12.2)
嘔吐	5 (19.2)	14 (23.3)	17 (14.2)	3 (7.3)
ウイルス性気道感染	4 (15.4)	1 (1.7)	0	1 (2.4)
偶発的過量投与	3 (11.5)	0	0	0
結膜炎	3 (11.5)	3 (5.0)	4 (3.3)	1 (2.4)
咳嗽	3 (11.5)	12 (20.0)	17 (14.2)	0
発疹	3 (11.5)	1 (1.7)	9 (7.5)	3 (7.3)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、生後 2 カ月未満の SMA 患者は限られていることに留意する必要があるものの、生後 2 カ月未満の SMA 患者と生後 2 カ月以上の SMA 患者で安全性に大きな差異はないことを確認した。

7.R.3.2 重要な有害事象について

機構は、医薬品リスク管理計画（RMP）に設定されている事象を中心に、以下の検討を行った。

7.R.3.2.1 眼障害について

申請者は、本剤投与による眼障害の発現状況について、以下のように説明した。

BN40703 試験では、網膜の構造的変化を検出するための画像検査及び中心視力又は周辺視力の機能障害の可能性を検出するための視覚機能検査を含む眼科的評価が行われ、本剤による眼、網膜又は視力への影響を示唆する所見は認められなかった。スペクトラルドメイン光干渉断層法（SD-OCT）評価²⁰⁾による網膜未熟の徴候は、治験薬投与前のベースラインに 16/26 例（61.5%）に認められたが、成長とともに回復した。

BN40703 試験における眼障害関連の有害事象²¹⁾は、「網膜異常」が 3 例認められた。1 例は網膜の未熟性に起因し、治験薬投与は継続したが、回復した。他の 2 例は中央評価機関の眼科評価者により、1 例はベースラインから認められた所見、1 例は画像撮影時のアーチファクトによる影響とされ、臨床的に重要な所見ではないと判断された。

なお、本剤の最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、調査期間：2023 年 2 月 7 日から 2023 年 8 月 6 日）において、国内外で本剤が発売されて以降、10885 人（国内では 647 例）に投与されている。眼関連の有害事象は 92 件報告され、その中で網膜障害は 7 例報告されている。重篤な網膜障害に関連した事象は網膜剥離 1 例、霧視と痛みが 1 例の計 2 例であった。

また、一般使用成績調査（全例調査）の第 1 回中間結果報告（2023 年 11 月提出）では、評価対象 215 例中、眼関連の有害事象は 2 例（眼瞼痙攣、視野欠損各 1 例）認められたが、重篤な有害事象はなかった。

以上より、BN40703 試験成績及び市販後に国内外で認められた眼関連の有害事象を踏まえ、これまで実施された臨床試験成績と比較して発現傾向は変化しておらず、臨床試験における眼科的評価の結果として本剤の網膜毒性を示唆する所見は認められていないことから、現時点で追加の安全対策や注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている国内外の本剤の安全性情報を踏まえると、新たな懸念は認められていない。初回承認時に評価済みの発症後の SMA 患者を対象とした臨床試験（BP39055 試験、BP39056 試験及び BP39054 試験）では、非盲検延長投与期間における最長 5 年まで包括的な眼科検査を継続して評価している（令和 3 年 5 月 12 日付け「エブリスディドライシロップ 60 mg」審査報告書）。また、臨床症状発現前の SMA 患者を対象とした海外第 II 相試験（BN40703 試験）においても、同様に非盲検延長投与期間における最長 5 年まで包括的な眼科検査を継続して評価予定である。したがって、引き続き RMP において網膜毒性を重要な潜在的リスクに設定の上で注視し、臨床試験成績等から追加の措置が必要と考

20) 治験薬が投与された 26 例全例を対象に実施され、このうち 25 例は投与 52 週後の追跡調査での評価がなされた。10 例は投与 104 週後の評価がなされ、最長 130 週の評価がなされた。

21) MedDRA SOC「眼障害」

えられた場合は使用上の注意の改訂等の措置を検討することが妥当である。

7.R.3.2.2 皮膚・粘膜障害について

申請者は、本剤投与による上皮組織（皮膚・粘膜）障害の発現状況について、以下のように説明した。

BN40703 試験において、上皮組織障害関連の有害事象²²⁾は 14 例（53.8%）認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 3 例（アトピー性皮膚炎、湿疹、皮膚変色各 1 例）認められた。重篤な有害事象は認められなかった。

なお、最新の PBRER（調査期間：2023 年 2 月 7 日から 2023 年 8 月 6 日）では、重篤な皮膚及び皮下組織障害は 6 例、口唇炎を含む口腔粘膜潰瘍は 32 例、皮膚血管炎は 8 例に認められている。

また、一般使用成績調査（全例調査）の第 1 回中間結果報告（2023 年 11 月提出）では、評価対象 215 例中、上皮組織障害関連の有害事象は 13 例（発疹 4 例、口内炎 3 例、口腔内潰瘍形成 2 例、紅斑、舌粘膜剥脱、ざ瘡、皮膚変色、アレルギー性鼻炎、角層下膿疱性皮膚症、多汗症、湿疹各 1 例）認められたが、重篤な有害事象はなかった。

以上より、BN40703 試験成績及び市販後に国内外で認められた上皮組織障害関連の有害事象を踏まえると、これまでの臨床試験で確認された安全性成績と比較して発現傾向は変化しておらず、本剤投与時の上皮組織障害関連の有害事象の発現に関して臨床上問題となる傾向は認められていないことから、現時点で追加の安全対策や注意喚起は不要と考える。

機構は、現時点までに得られている国内外の本剤の安全性情報を踏まえると、新たな懸念は認められていないことから、引き続き RMP において上皮組織障害を重要な潜在的リスクに設定して注視することが妥当と考える。

7.R.3.3 製造販売後の安全性情報について

申請者は、本剤の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬は、本剤の最新の PBRER（調査期間：2023 年 2 月 7 日から 2023 年 8 月 6 日）において、国内外で本剤が発売されて以降、10885 人（国内では 647 例）に投与されており、本剤のベネフィット・リスク評価に重大な影響を及ぼす新たな安全性の情報はなかった。

機構は、現時点までの本剤の製造販売後情報からは、新たな安全性の問題は認められていないことを確認した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床症状発現前の SMA の治療における臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

生後 2 カ月未満の SMA の発症が予測される SMN1 遺伝子の欠失又は変異を有する患者に対する治療介入について、SMA の進行は早く、治療薬による改善及び長期の合併症の予防につながると考えられる治療期間は非常に限定的であり、早期の治療介入により運動ニューロンの障害を予防することが重要と考えられている。そのため、海外では遺伝子検査による SMA の診断後は可能な限り迅速に治療するこ

22) MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」、HLGT「口腔内軟部組織疾患」、HLGT「上気道障害（感染を除く）」、HLT「舌障害」、HLT「舌徴候および症状」、HLT「食道炎（感染性を除く）」及び HLT「食道障害 NEC」に該当する事象

とが推奨されており、本邦においても、発症前の治療は *SMN2* 遺伝子が 3 コピー以下の患者では「推奨」とされており、4 コピー以上の患者に対しても「要検討（治療を否定するものではない）」とされている（7.R.1 参照）。また、未発症の患者を対象としたヌシネルセンナトリウムの海外臨床試験成績からも、より若齢かつより早期の病期から治療を開始することで、速やかに運動マイルストーンを獲得し、重症度が低下することが示されている（*Neuromuscul Disord* 2019; 29: 842-56）。

本邦では、遺伝学的に *SMA* と診断された未発症の患者及び生後 2 カ月未満の患者に対して、ヌシネルセンナトリウム及びオナセムノゲン アベパルボベグが利用可能であるが、ヌシネルセンは髄腔内投与のために腰椎穿刺を繰り返す必要があり、オナセムノゲン アベパルボベグは、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に使用が限られ、肝毒性軽減のためのプレドニゾロン経口投与が必要であり、肝機能、心臓パラメータ（心筋トロポニン I）及び血小板数の定期的なモニタリングが必要となる。本剤は経口投与であり、ステロイドの併用が不要であるため、既存治療と比較して患者や家族の負担を軽減することが期待できる。

海外第Ⅱ相試験（BN40703 試験）において、遺伝学的に *SMA* と診断された臨床症状発現前の *SMA* 患者において、本剤の有効性が示され（7.R.2 参照）、臨床上問題となるような安全性の懸念は認められなかった（7.R.3 参照）ことを踏まえると、本剤は臨床症状発現前の *SMA* に対する治療選択肢の一つになると考える。

機構は、海外第Ⅱ相試験（BN40703 試験）において、本剤の有効性は期待できる結果が得られ（7.R.2 参照）、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能であると考えことから（7.R.3 参照）、本剤は臨床症状発現前の *SMA* に対する新たな治療選択肢の一つになると考える。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、以下のように説明した。

臨床症状発現前の *SMA* 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（BN40703 試験）において、本剤の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能と考えられたこと（7.R.3 参照）から、本剤の申請効能・効果を「~~脊髄性筋萎縮症（遺伝子検査により発症が予測されるものを除く）~~」²³⁾とした。

機構は、*SMA* の発症が予測される *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有し、臨床症状を発現していない症例のうち、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー以上有する *SMA* 患者を本剤の投与対象に含めることの適切性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

新生児スクリーニング後の長期フォローアップに関する海外報告において、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する患者 15 例中 8 例が発症前に治療を開始し（本剤：2 例、ヌシネルセンナトリウム：4 例、本剤及びヌシネルセンナトリウム（2 剤間での切替え）：2 例）、全例が未発症を維持した。一方、薬剤介入はせず経過観察した 7 例中 5 例は 1.5～4 歳に *SMA* を発症し治療を開始したが、そのうち少なくとも 2 例は最初の症状が発現した後、速やかに治療を開始したにもかかわらず完全には回復せず、症状の進行が不可逆的であった。以上より、*SMN2* 遺伝子を 4 コピー有する患者についても、早期に治療を開始する

23) 既承認の効能・効果は、2021 年 6 月に「脊髄性筋萎縮症」として承認されたが、2024 年 4 月に *SMA* の診断基準が改訂されたことを踏まえ、「脊髄性筋萎縮症の診断基準の改訂に伴う効能又は効果等の取扱いについて（令和 5 年 10 月 30 日付け、医薬薬審発 1030 第 6 号、医薬機審発 1030 第 2 号、医薬安発 1030 第 1 号）」に基づき、2024 年 4 月に「脊髄性筋萎縮症（遺伝子検査により発症が予測されるものを除く）」に変更された。

ことの重要性が示されている（J Neuromuscul Dis 2022; 9: 597-605）。

本邦においても、SMN2 遺伝子を 4 コピー以上の症例に対する発症前治療の実施を肯定する意見が多く、いつ発症するかわからない状況での診察、検査を継続する患者及び家族の肉体的、精神的な負担を考慮し、無治療で経過観察する方針もあることも含めて情報提供を行い、治療実施について家族と十分に話し合った上で決定すべきとされている（「新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップの指針 2023 年 6 月 16 日改訂」日本小児神経学会 小慢・指定難病に関する委員会 脊髄性筋萎縮症マススクリーニングワーキンググループ）。

SMA は SMN タンパクの欠乏により発症するため、病態は病型に共通しており、本剤の作用機序を踏まえると、SMN2 遺伝子のコピー数が 0 の患者には本剤の有効性は期待できないものの、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 以上の場合はコピー数に関わらず有効性は期待できる。BN40703 試験において、SMN2 遺伝子のコピー数が 4 未満の集団と 4 以上の集団の間に本剤の有効性に違いは認められなかった（7.R.2 参照）。安全性は、BN40703 試験における SMN2 遺伝子のコピー数別の有害事象の発現状況は、SMN2 遺伝子のコピー数が 4 未満の集団と 4 以上の集団の間に大きな差異は認められなかった（7.1 表 6 参照）。

なお、発症後の SMA 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39055 試験）では、SMN2 遺伝子のコピー数別の有効性に関する部分集団解析において、SMN2 遺伝子が 4 コピー以上の集団においても有効性が確認され、発症後 SMA 患者を対象とした BP39055 試験及び BP39054 試験における SMN2 遺伝子のコピー数別の有害事象について、コピー数が 4 未満の集団と 4 以上の集団の間に大きな差異は認められていない。（令和 3 年 5 月 12 日付け「エブリスディドライシロップ 60 mg」審査報告書）。

以上より、臨床症状発現前の SMN2 遺伝子が 4 コピー以上の SMA 患者においても、本剤を投与する意義があると考ええる。

機構は、以下のように考える。

BN40703 試験において、本薬の有効性は期待でき（7.R.2 参照）、安全性は許容可能と考えられたこと（7.R.3 参照）から、本剤の効能・効果を「脊髄性筋萎縮症」とすることは差し支えない。

SMN2 遺伝子を 4 コピー以上有する場合、SMA 病型の割合はⅠ型 1%、Ⅱ型 11%及びⅢ型以上 88%であり、発症年齢は、Ⅲ型は 18 カ月齢以降、Ⅳ型は 35 歳超とされている（Neuromuscul Disord 2015; 25: 593-602 等）ことを踏まえると、臨床試験で病型別に薬剤介入別の発症の有無を検討することはできない。

本邦では、2022 年 3 月に臨床症状発現前の SMA に対して承認されたヌシネルセンナトリウムでは、「SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の患者については、遺伝子検査により SMN1 遺伝子の欠失又は変異を有していたとしても、臨床所見が発現する前からは投与せず、臨床所見の発現後に、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断すること。」と注意喚起されている。現状として SMN2 遺伝子を 4 コピー以上有する症例における発症前治療の有益性を示すエビデンスは十分に得られてなく、現時点で明確な治療方針は定まっていないものの、臨床症状発現前の SMA に対してヌシネルセンナトリウムが承認された後に改訂された「新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップの指針 2023 年 6 月 16 日改訂」（日本小児神経学会 小慢・指定難病に関する委員会 脊髄性筋萎縮症マススクリーニングワーキンググループ）では、無治療で経過観察する方針もあることも含めて情報提供を行い、薬剤による治療実施について家族と十分に話し合った上で決定すべきとされている。

以上、SMN2 遺伝子を 4 コピー以上有する SMA 患者に対する発症前の治療の必要性について、明確な

治療方針は確立していないものの臨床症状発現前から治療的介入を行う意義を示唆する知見も報告されていること、本邦の「新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップの指針 2023 年 6 月 16 日改訂」（日本小児神経学会 小慢・指定難病に関する委員会 脊髄性筋萎縮症マススクリーニングワーキンググループ）では、治療方針の選択肢として無治療での経過観察と薬剤による治療のいずれかが取り得ることが示されていることに加え、BN40703 試験において、SMN2 遺伝子のコピー数 4 以上の患者で本剤の有効性は劣る傾向はなく（7.R.2 表 9 参照）、安全性に差異は認められていない（7.1 表 6 参照）結果であった。したがって、本邦における SMN2 遺伝子 4 コピー以上の患者に対する発症前の本剤の投与について一律に制限する必要性は低く、医師が本剤投与の必要性を判断し、家族に無治療で経過観察する方針もあることも含めて情報提供を行い、治療方針を十分確認した上で投与の適否を判断することが適切と考える。

なお、初回審査時に既に注意喚起されている内容ではあるが、以上の議論を踏まえ、本剤の添付文書において「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」旨、及び「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おらず、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」旨を引き続き注意喚起することは適切と考える。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、臨床症状発現前の SMA 患者及び生後 2 カ月未満の SMA 患者における用法・用量について、以下のように説明した。

本剤の臨床症状発現後の SMA 患者に対する承認用法・用量は、生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者には 0.2 mg/kg を、2 歳以上の患者には体重 20 kg 未満の場合 0.25 mg/kg を、体重 20 kg 以上の場合 5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与とされている。

初回投与時に生後 6 週までの臨床症状未発症の SMA 患者を対象に実施された BN40703 試験は、試験開始時点で生後 2 カ月未満の患者における本剤の薬物動態は検討されていなかったため、安全性を考慮して最初に登録された被験者は本剤 0.04 mg/kg から投与を開始し、以降の被験者は、最初に登録された被験者の PK データ等に基づき、生後 2 カ月以上の発症後の SMA 患者を対象とした（BP39055 試験及び BP39056 試験）で確認された曝露量の範囲（平均 $AUC_{0-24h,ss}$: 約 2000 ng・h/mL）となるよう用量を調節することとされた。結果として、最初に登録された 3 例の AUC_{0-24h} (504、657、664 ng・h/mL) に基づき、以降に登録された被験者は 0.2 mg/kg を投与することとされた。なお、最初に登録された 3 例以外に、1 例³⁾は 0.04 mg/kg、2 例⁴⁾は 0.08 mg/kg で投与を開始した後、PK データ、安全性等に基づき 0.2 mg/kg に増量した。なお、2 歳に達した時点で、既承認用量である 0.25 mg/kg に増量した。

その結果、本剤投与による血液中の SMN タンパク濃度及び全長型 SMN2 mRNA 濃度の増加が確認され（6.2.1 表 2 参照）、有効性の主要評価項目である投与 12 カ月後に支えなしで 5 秒間坐位を保持できた患者の割合 [90%CI] は 80.0 [34.3, 99.0] % (4/5 例) と、90%CI 下限値が事前に規定した基準値 (5%) を上回り、安全性は許容可能と考えられた。

以上を踏まえた上で、本剤の申請用法・用量は、下記の PPK 解析に基づく検討により、BN40703 試験で最終的に設定された 0.2 mg/kg より低い 0.15 mg/kg とした。

BN40703 試験において本剤 0.2 mg/kg で投与を開始した 20 例の投与後 28 日における血漿中本薬濃度

及び PPK モデルに基づく AUC_{0-24h} の推定値は目標曝露量より高かった（6.2.1 表 1 参照）。PPK 解析の結果、0.15 mg/kg で投与を開始し 2 カ月齢時点で 0.20 mg/kg に切り替える用量の妥当性が確認されたことから（6.2.3 表 4 参照）、BN40703 試験及び初回承認時に評価済みの発症後の SMA 患者を対象とした臨床試験（BP39054 試験、BP39055 試験及び BP39056 試験）の被験者の年齢及び体重、PPK モデルに基づく薬物動態パラメータを比較した（表 11）。その結果、生後 2 カ月未満の患者に 0.15 mg/kg を 1 日 1 回経口投与したときの本薬の曝露量は生後 2 カ月以上の患者の曝露量と同程度と推定された。

表 11 年齢カテゴリーごとの本薬の薬物動態パラメータのシミュレーション結果

年齢カテゴリー	用量	投与後 14 日		投与後 28 日		投与後 56 日	
		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
生後 16 日以上 2 カ月未満	0.2 mg/kg	2700 [1890, 3620] (26)	148 [116, 193] (26)	2870 [2030, 3970] (18)	155 [119, 197] (18)		
	0.15 mg/kg ^{a)}	2020 [1420, 2710] (26)	111 [86.4, 144] (26)	2160 [1520, 2970] (18)	117 [89.5, 148] (18)		
生後 2 カ月以上 2 歳未満	0.2 mg/kg	2480 [1580, 3620] (62)	150 [99.7, 211] (62)	2490 [1710, 3880] (70)	150 [106, 214] (70)	2350 [1650, 3350] (81)	141 [105, 200] (81)
2 歳以上 6 歳未満	0.25 mg/kg 又は 5 mg ^{b)}	2030 [1410, 2830] (64)	125 [89.1, 166] (64)	2100 [1440, 3060] (61)	128 [89.1, 176] (61)	2130 [1490, 2910] (47)	130 [99.1, 172] (47)
6 歳以上 12 歳未満		2050 [1410, 2660] (73)	119 [81.4, 161] (73)	2190 [1450, 2820] (69)	126 [82.7, 173] (69)	2190 [1540, 2860] (49)	126 [91.3, 162] (49)
12 歳以上 18 歳未満		1620 [992, 2390] (101)	87.9 [57.8, 137] (101)	1740 [1060, 2590] (105)	93.3 [61.1, 140] (105)	1740 [1150, 2320] (49)	90.6 [66.2, 125] (49)
18 歳以上		1520 [968, 2090] (71)	78.9 [49.2, 108] (71)	1620 [1020, 2230] (67)	83.4 [52.2, 118] (67)	1650 [1130, 2120] (21)	83.9 [56.4, 106] (21)

平均値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値] (例数)

a) 生後 2 カ月までは 0.15 mg/kg、それ以降は 0.2 mg/kg と仮定した

b) 2 歳以上の患者には、体重 20 kg 未満の場合 0.25 mg/kg を、体重 20 kg 以上の場合 5 mg の用量とした

以上より、生後 2 カ月未満の乳児に対する臨床推奨用量は 0.15 mg/kg とすることが適切と考える。

機構は以下のように考える。

申請者が説明する本剤の目標曝露量（平均 $AUC_{0-24h,ss}$: 2000 ng·h/mL）は、カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-9）の無毒性量における曝露量（平均 AUC_{0-24h} : 1870（雄）及び 2060 ng·h/mL（雌））に基づき（令和 3 年 5 月 12 日付け「エブリスディドライシロップ 60 mg」審査報告書）、安全性の観点から設定された。生後 2 カ月以上の SMA 患者を対象に実施された臨床試験においても、同一の値を目標曝露量として用法・用量が検討され、得られた有効性、安全性等の試験成績を踏まえて承認用法・用量として設定されたことを踏まえると、生後 2 カ月未満の SMA 患者においても、曝露量が同程度となるよう用法・用量を検討することは理解可能である。

生後 2 カ月未満の SMA 患者の用量は、BN40703 試験で検討された用量（0.2 mg/kg）よりも低い用量（0.15 mg/kg）となるものの、PPK 解析に基づき、既承認の 2 カ月以上で有効性が確認されている曝露量（平均 $AUC_{0-24h,ss}$: 約 2000 ng·h/mL）が得られる用量として設定されていることから、有効性は期待されると考える。

したがって、BN40703 試験成績を用いた PPK 解析に基づき、生後 2 カ月未満の患者に対する用法・用量については、既承認の生後 2 カ月以上の患者に対する用量を投与したときの曝露量と同程度の曝露量が得られるように、0.15 mg/kg を 1 日 1 回食後に経口投与することとし、生後 2 カ月を超えた時点で 0.2 mg/kg、2 歳を超えた時点で 0.25 mg/kg の用量とすることは可能と考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の臨床試験成績、国内外における既承認の効能・効果に係る製造販売後の安全性情報を踏まえると、臨床症状発現前の SMA 患者における新たな安全性の懸念はなく、追加すべき特定されたリスクはないため、生後 2 カ月未満の当該患者における新たな製造販売後調査の実施は不要と考えた。

なお、日本人の臨床症状発現前の SMA 患者における本剤の使用経験はないことから、通常の医薬品安全性監視活動において、本申請に伴い拡大される投与対象に対する安全性に関して注視していく。

機構は、7.R.3 における検討及び上記の申請者の説明を踏まえると、現時点では、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を新たに実施する必要性は低く、通常の医薬品安全性監視活動下で情報収集を行う方針は差し支えないと考える。ただし、臨床症状発現前の投与例における製造販売後に得られる安全性等の情報に加え、初回承認時の追加の医薬品安全性監視活動として実施された発症後の SMA 患者を対象とした全例調査の結果等も含め、得られる情報を医療現場へ適切に情報提供し、それらの情報に基づき安全性に関するシグナルが確認された場合に、必要に応じて製造販売後の調査等の実施を検討することが適切と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の臨床症状発現前の脊髄性筋萎縮症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は臨床症状発現前の脊髄性筋萎縮症患者及び生後 2 カ月未満の脊髄性筋萎縮症における治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 6 日

申請品目

[販 売 名] エブリスディドライシロップ 60 mg
[一 般 名] リスジプラム
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 15 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した臨床データパッケージ、有効性及び安全性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 本剤の効能・効果について

本剤の効能・効果等に関して、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 本剤の臨床的位置付け」及び「7.R.5 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- SMN2 遺伝子 4 コピー以上の患者に対する臨床症状発症前の患者に対する本剤の投与について、医師が本剤投与の必要性を判断し、家族に無治療で経過観察する方針もあることも含めて情報提供を行い、治療方針を十分確認した上で投与の適否を判断することが重要であることから、添付文書において注意喚起するとともに、医療従事者及び患者・家族向けの資材を使用した情報提供を行う必要がある。

機構は、以上の「7.R.4 本剤の臨床的位置付け」及び「7.R.5 効能・効果について」の検討及び専門協議での議論等を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

脊髄性筋萎縮症 ~~(遺伝子検査により発症が予測されるものを除く)~~

[効能・効果に関連する注意]

- 遺伝子検査により、SMN1 遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 以上であることが確認された患者に投与すること。

- ・ SMN2 遺伝子のコピー数が 1 の患者及び 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。
- ・ SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の臨床所見が発現する前の患者については、無治療経過観察の選択肢についても十分検討し、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断すること。
- ・ 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。
- ・ 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。遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症患者を対象とした臨床試験は生後 6 週まで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。

(現行の添付文書から下線部追加、取消線部削除)

1.2 本剤の用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告 (1) に記載した「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ 生後 2 カ月未満の患者に対して、本剤 0.15 mg/kg を 1 日 1 回投与したときの PPK 解析に基づく薬物動態パラメータの推定値は、臨床現場において有用な情報と考えられることから、適切に情報提供する必要がある。

機構は、以上の「7.R.6 用法・用量について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定するとともに、添付文書において生後 2 カ月未満の患者に対して本剤 0.15 mg/kg を投与した場合の PPK 解析に基づく薬物動態パラメータの推定値を情報提供することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

通常、生後 2 カ月未満の患者にはリスジプラムとして、0.15 mg/kg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

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、0.2 mg/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 20 kg 未満では 0.25 mg/kg を、体重 20 kg 以上では 5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 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。
- ・ 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。

(現行の添付文書から下線部追加)

1.3 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 に示す安全性検討事項を設定すること、表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・ 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 SMN2 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
有効性に関する検討事項		
該当なし		

（今般の製造販売承認事項一部変更承認申請において変更なし）

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 一般使用成績調査（発症後の SMA 患者） ・ 製造販売後臨床試験^{a)} ・ 海外 QT/QTc 評価試験	該当なし

a) 初回承認時の発症後の SMA 患者を対象とした臨床試験（BP39055 試験及び BP39056 試験）を本剤の承認取得後に製造販売後臨床試験に読み替えて実施中の臨床試験

（今般の製造販売承認事項一部変更承認申請において変更なし）

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
18	表 11 年齢カテゴリー	12 歳以上 18 歳未満 18 歳以上	12 歳以上 19 歳未満 19 歳以上

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 13 年 6 月 22 日まで）と設定する。

[効能・効果]

~~脊髄性筋萎縮症（遺伝子検査により発症が予測されるものを除く）~~

（取消線部削除）

[用法・用量]

通常、生後 2 カ月未満の患者にはリスジプラムとして、0.15 mg/kg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

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、0.2 mg/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 20 kg 未満では 0.25 mg/kg を、体重 20 kg 以上では 5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAV	Adeno-associated virus	アデノ随伴ウイルス
AUC	Area under the curve	濃度－時間曲線下面積
BSID-III	Bayley scales of infant and toddler development – third edition	－
CHOP-INTEND	Children’s hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
HINE-2	Hammersmith infant neurological examination module 2	－
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
ITT	Intent-to-treat	－
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PBRER	Periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PPK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SMA	Spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	Survival of motor neuron	－
SMN1	Survival of motor neuron 1 (gene)	－
SMN2	Survival of motor neuron 2 (gene)	－
SOC	System organ class	器官別大分類
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－	エブリスディドライシロップ 60 mg
本薬	risdiplam	リスジプラム