

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



ロシュ グループ

中外製薬株式会社

脊髄性筋萎縮症治療剤「エブリスディ®ドライシロップ」説明会

2021 年 9 月 27 日

イベント概要

[企業名]	中外製薬株式会社
[企業 ID]	4519
[イベント言語]	JPN
[イベント種類]	その他の発表
[イベント名]	脊髄性筋萎縮症治療剤「エブリスディ®ドライシロップ」説明会
[決算期]	
[日程]	2021 年 9 月 27 日
[ページ数]	63
[時間]	15:00 – 16:29 (合計：89 分、登壇：51 分、質疑応答：38 分)
[開催場所]	電話会議
[会場面積]	
[出席人数]	
[登壇者]	2 名 エブリスディ ライフサイクルリーダー 小平 英人 (以下、小平)

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

東京女子医科大学 遺伝子医療センター ゲノム診療科 特任教授

齋藤 加代子（以下、齋藤）

[アナリスト名]*	クレディ・スイス証券	酒井 文義
	JP モルガン証券	若尾 正示
	大和証券	橋口 和明
	ゴールドマンサックス証券	周 智
	モルガン・スタンレーMUFG 証券	村岡 真一郎

*質疑応答の中で発言をしたアナリストの中で、SCRIPTS Asia が特定出来たものに限る

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com



登壇

笹井：本日はご多用の中、脊髄性筋萎縮症の新規治療薬でございます、エブリスディの説明会にご参加くださいます、誠にありがとうございます。

私は、本日の司会を担当します、中外製薬、広報 IR 部の笹井です。よろしくお願い申し上げます。

本日は、新型コロナウイルス感染症予防のため、電話会議形式にて実施いたします。ご自身のパソコンから、電話会議の案内メールの下に記載されております Web キャストへの URL、リンク先に接続いただきますと、本説明会の資料および映像もご覧いただけます。

音声は、電話会議システムより流れますので、映像を同時にご覧いただく場合でも、電話回線はそのままの状態、回線を切らないようにご注意ください。

脊髄性筋萎縮症（SMA）新規治療薬 「エブリスディ®ドライシロップ60mg」新製品発売説明会



本日のプログラム

進行：中外製薬 広報IR部長 笹井 俊哉

1. エブリスディ®ドライシロップ60mg製品概要

中外製薬 エブリスディ ライフサイクルリーダー 小平 英人

2. 脊髄性筋萎縮症（SMA）における新しい治療選択肢 ～初のSMA経口薬エブリスディ～

東京女子医科大学 遺伝子医療センター ゲノム診療科
特任教授 齋藤 加代子 先生

3. 質疑応答

1

本日の会次第は、Web 画面およびプレゼンテーション資料 1 ページ目にお示ししております。こちらの内容に沿ってご説明申し上げます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



本日は、特別講師として、東京女子医科大学、遺伝子医療センターゲノム診療科、特任教授の齋藤加代子先生をお招きしております。皆様には本日のプレゼンテーション資料とともに、齋藤先生のご略歴をお送りしておりますので、この場での先生のご略歴のご紹介は割愛させていただきます。

ご質問は、プレゼンテーションが全て終了した後、まとめてお受けいたします。

それでは、早速ではございますが、中外製薬 エブリスディ ライフサイクルリーダー 小平より、エブリスディの概要についてご説明申し上げます。



エブリスディの製品概要

薬効分類名：脊髄性筋萎縮症治療剤

日本標準商品分類番号 87119

製品名/一般名：脊髄性筋萎縮症治療剤
創薬、処方箋医薬品^(注)

エブリスディ[®]ドライシロップ60mg

リスジプラムドライシロップ
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
© F. Hoffmann–La Roche (Suisse) S.A. 登録商標

包装：





3

小平：皆さん、こんにちは。中外製薬でエブリスディ ライフサイクルリーダーをさせていただいております、小平と申します。

本日は、エブリスディ[®]ドライシロップ 60mg の製品概要についてお話しさせていただきます。

本剤の適応症は、脊髄性筋萎縮症です。製品の名前が、エブリスディ[®]ドライシロップ 60mg となります。本剤は、以下のような白箱でお渡しする形になります。

製品がドライシロップの形で、この褐色の瓶に入っておりまして、これをお届けいたします。箱の中には、アダプターとシリンジが2本入った形でお渡しする形となります。

エブリスディ自体が低分子の化合物となっております。ですので、経口薬で、全身に分布することができます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

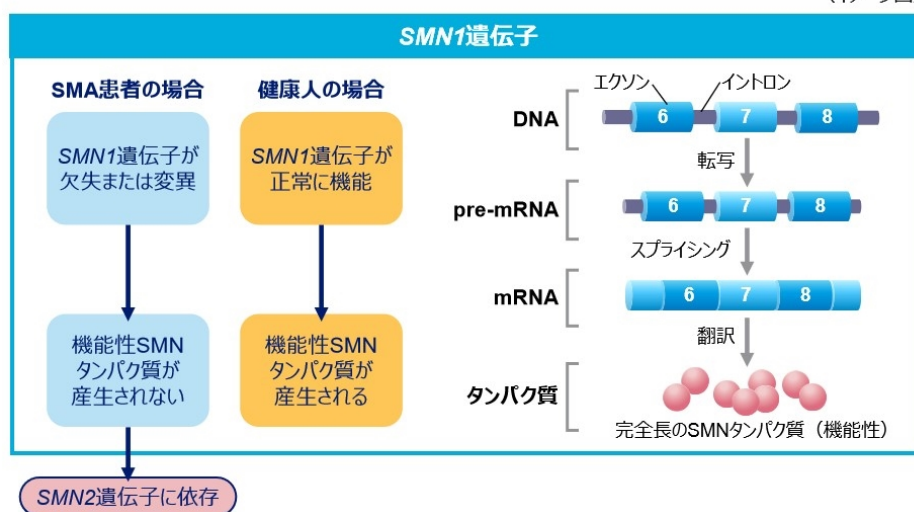
薬局や医療機関で水を添加していただき、溶かした後に患者様にお飲みいただくという形の製剤になっております。



脊髄性筋萎縮症（SMA）の発症機序と エブリスディ（リスジプラム）の作用機序（1）



（イメージ図）



SMN : Survival Motor Neuron

エブリスディ適正使用ガイド(SMAの発症機序およびリスジプラムの作用機序)より引用
Swoboda KJ. J Clin Invest. 2011; 121: 2978-81. より作成

4

このスライドを使いまして、SMA の発症機序とエブリスディの作用機序、もう 1 枚、次のスライドとともにご説明したいと思います。

SMA は、*SMN1* 遺伝子欠損もしくは変異、これが原因で起こる疾患でございます。健康な人の場合は、この遺伝子が正常に機能するために、機能性の SMN タンパク質が産生されます。残念ながら、SMA の患者さんの場合は、*SMN1* 遺伝子が正常に働かないために、このカスケードが正常に動きません。ですので、SMA の患者さんは、*SMN2* 遺伝子に依存する必要があります。

サポート

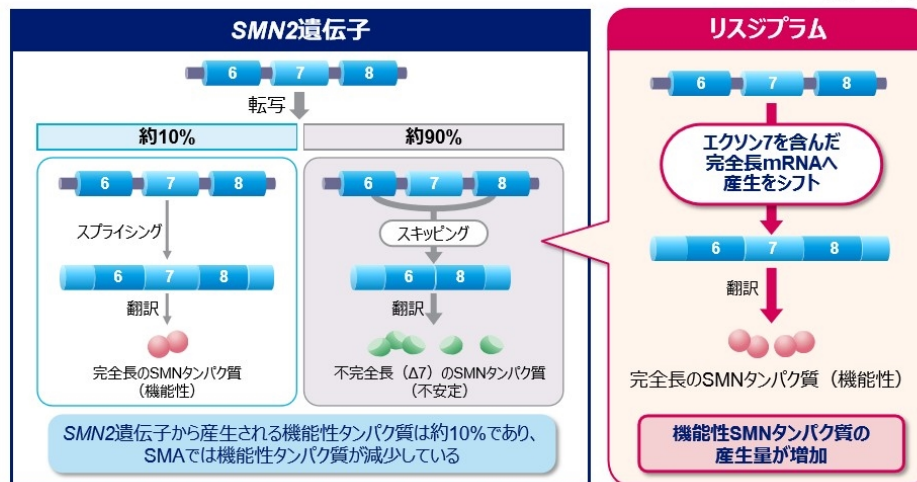
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



脊髄性筋萎縮症（SMA）の発症機序と エブリスディ（リスジプラム）の作用機序（2）



（イメージ図）



エブリスディ適正使用ガイド[SMAの発症機序およびリスジプラムの作用機序]より引用
Swoboda KJ. J Clin Invest. 2011; 121: 2978-81. より作成

5

ヒトには、*SMN1* とともに、*SMN2* 遺伝子があります。治療を行わなかった場合には、*SMN2* 遺伝子につきましては、スキッピングという現象が起こりまして、pre-mRNA がスキップして翻訳されます。このために、不完全長の SMN タンパク質しか産生されません。ですので、この部分を補正してあげるといところが本剤の特長になっております。そうすることによって、完全長の SMN タンパクを増やすといところが本剤のメカニズムになります。

エブリスディによるSMA治療への貢献

エブリスディは初のSMA経口治療薬です。

- ① 毎日の経口摂取でSMNタンパク量を増加させる作用があります。
- ② 臨床試験において、乳児から成人の幅広い患者層で有効性・安全性が評価された結果、承認されています。
- ③ 投薬のための入院は不要です。患者さんやケアギバーの方々の時間及び経済的な負担の軽減が期待されます。特に、就労・就学されている患者さんには利便性が高いと考えられます。



エブリスディ 承認時評価資料 [I 型SMA患者を対象とした国際共同第 II / III 相試験 (BP39056試験)]
エブリスディ 承認時評価資料 [II 型及びIII型SMA患者を対象とした国際共同第 II / III 相試験 (BP39055試験)]

6

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



次に、エブリスディによる SMA 治療への貢献ですけれども、先ほど申し上げましたとおり、エブリスディは、初の SMA 経口治療薬です。毎日、経口でお飲みになることによって、SMN タンパク質を増加させる作用があります。国際共同治験におきましては、乳児から成人の幅広い患者層で有効性・安全性が評価されて、承認をいただいております。

経口剤であるために、投薬のための入院が不要になります。患者さんやケアギバーの方々の時間および経済的な負担の軽減が期待されています。特に SMA の患者さんの中でも、就労・就学されていらっしゃる方には利便性が高いと考えております。



エブリスディ開発の経緯

2011年11月	ロシュ社 PTC Therapeutics社とライセンス契約締結
2016年 1月	ロシュ社 第I相臨床試験開始
10月	SUNFISH 試験Part 1（第II相部分）開始
12月	FIREFISH 試験Part 1（第II相部分）開始
2017年 2月	日本人（米国在住）第I相臨床試験開始
10月	SUNFISH試験Part 2（第III相部分）開始
2018年 3月	FIREFISH試験Part 2（第III相部分）開始
12月	欧州でPRIME（PRIority MedicinEs）指定
2019年 3月	日本で希少疾病用医薬品指定
2020年 8月	米国承認
2021年 3月	欧州承認
6月	国内承認



7

このスライドを使いまして、簡単にエブリスディ開発の経緯についてお話しさせていただきます。

本剤のオリジネーターはロシュ社ではございませんで、PTC Therapeutics 社になります。PTC Therapeutics 社と SMA Foundation がエブリスディの大本のものを作り、臨床開発のところからロシュ社が参加する形で、開発を行っております。

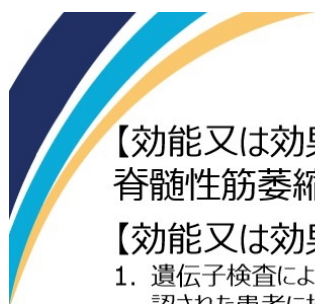
成人の治験であります SUNFISH、乳児の治験であります FIREFISH の治験を行いまして、用量を決めて、これが 2016 年ですね、弊社でも米国に住まわれている日本人のフェーズ I 試験を同時並行で行っています。その後に用量が決まりましたので、Part 2 という形でフェーズ III の試験を行いまして、承認をいただいております。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



欧州では PRIME 指定を受けて、日本でもオーファンドラッグ指定を受けさせていただいています。米国では昨年に、欧州では今年 3 月に、弊社は国内承認を 6 月にいただいて、8 月に上市させていただいております。



効能又は効果

【効能又は効果】 脊髄性筋萎縮症

【効能又は効果に関連する注意】

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



エブリスディドライシロップ 60mg 添付文書（第2版）

8

このスライドで、効能および効果をお話しします。

適応症は、脊髄性筋萎縮症です。効能または効果に関する注意ですけれども、臨床試験に入っていない患者さんのところをメインにして、注意してくださいという内容になっております。

まず、一つ目といたしましては、*SMN2* コピー数が 1 以上であることを確認してください。

二つ目としましては、コピー数が 1、それから 5、この患者さんは治験に入っていないので、有効性と安全性が確立していませんと、注意事項として書かせていただいております。

三つ目も同様でして、永続的な人工呼吸の導入がされた患者さんに対する治験のデータがありませんので、有効性および安全性が確立していないということで、投与できないわけではないんですけれども、投与する場合には慎重に観察してくださいということになっています。

4 番目も同様で、早産、それから生後 2 か月未満の患者さんは、乳児型の治験でも有効性・安全性を確認できていないところがございますので、この患者さんについても、注意して投与してくださいという注意書きを書かせていただいております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com





用法及び用量

【用法及び用量】

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

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

【用法及び用量に関連する注意】

1. 本剤が口腔内に残るのを防ぐため、本剤投与後に水を飲ませること。
2. 本剤と脊髄性筋萎縮症に対する他剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。



エブリスディドライシロップ60mg添付文書（第2版）

9

次に、用法・用量です。

この薬は、生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者さんについては、0.2 ミリグラム/キロを 1 日 1 回食後に経口投与してください。また、2 歳以上の患者さんにつきましては、体重 20 キロ未満の患者さんでは 0.25 ミリグラム/キロ、体重が 20 キロ以上の患者さんについては 5 ミリということで、経口投与してください。

いずれの患者さんにつきましても、経口で投与していただくドライシロップでございますので、完全に体の中に入るように、水を最後に飲んでいただきたいというところです。それと、既に SMA の治療薬として、本剤は日本で 3 剤目になりますけれども、他剤との併用については、有効性・安全性について確立していませんので、併用を避けることを書かせていただいております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



承認条件

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



エブリスディライシロップ60mg添付文書（第2版）

10

次に、承認条件です。

リスクマネジメントプランを策定して適切に実施することと、これはレアディージーズですので、実績があまりないというところで、全例調査を行うという条件で承認をいただいております。

エブリスディ リスク管理計画書（RMP）の概要

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 ● 男性生殖能への影響 ● 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

医薬品安全性監視計画		リスク最小化計画	
通常	- 個別症例の収集・評価 - 研究報告：文献等収集及び評価 - 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 - 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価	通常	- 添付文書の作成（改訂） - 患者向医薬品ガイド
追加	- 市販直後調査 - 一般使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験：第II/III相臨床試験（BP39055及びBP39056）より継続する製造販売後臨床試験 - QTc試験（BP42817）	追加	市販直後調査による情報提供



エブリスディリスク管理計画書より引用

11

それについて、少しでも最後に述べさせていただきたいと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



リスクマネジメントプランの概要ですけれども、重要な特定されたリスクとしては、ありません。しかし一方で、動物試験で潜在的に認められたリスクがございまして、網膜毒性、胚胎児毒性、雄性生殖能への影響、上皮組織障害がございます。

それと、重要な不足する情報としましては、IV型の患者さんに対する治療およびコピー数が5以上の患者さんに対する情報が欠けています。さらに、QT/QTc間隔に対する影響、それから早産児に対する安全性の情報が少し欠けているというところがございます。

以下に対応策をお示ししたいと思います。治験に入った患者さんだけが承認されたわけではございませんので、個別症例の情報を収集すること、海外で行われた研究ですとか文献等を評価すること、海外で既に4,000例の患者さんに投与されていますけれども、この辺の情報を評価すること、それから有害事象を洗い出すこと等が通常の方法としてございます。

追加としまして、市販の調査、先ほどお話ししました全例調査、それから先ほど SUNFISH、FIREFISH という名前が出たと思いますけれども、この試験について、ここに入ってくださった患者さんについては、安全性を継続してモニタリングさせていただいております。特に網膜毒性は後から出てくる可能性がありますので、この患者さんには参加していただいて、それを評価しているところでございます。QT/QTc 試験については、海外で計画が行われております。

リスク最小化プランとしましては、添付文書を改訂する、適時改訂することと、患者さん向けの医薬品ガイドを作る、それから市販後調査における情報提供を最終的には行っていくということになっております。

私からは以上になります。

笹井：続きまして、東京女子医科大学、遺伝子医療センターゲノム診療科、特任教授の齋藤先生より、脊髄性筋萎縮症（SMA）における新しい治療選択肢～初の SMA 経口薬エブリスディ®～についてご説明いただきます。

先生、よろしくお願い申し上げます。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com



COI 開示

齋藤 加代子

東京女子医科大学 遺伝子医療センター

ゲノム診療科 特任教授

講演に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業などとして、

- ①顧問：なし
- ②株保有・利益：なし
- ③特許使用料：なし
- ④講演料：中外製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、
バイオジェン株式会社
- ⑤原稿料：ノバルティスファーマ株式会社、バイオジェン株式会社
- ⑥受託研究・共同研究費：バイオジェン株式会社
- ⑦奨学寄付金：なし
- ⑧寄付講座所属：なし
- ⑨贈答品などの報酬：なし

13

齋藤：東京女子医科大学の齋藤でございます。私は、脊髄性筋萎縮症（SMA）における新しい治療選択肢～初の SMA 経口薬エブリスディ～としてお話しさせていただきます。

私は全国 10 カ所の治験を行ったのですが、そこで治験責任医師として携わらせていただきましたので、ここでそういったまとめとしてお話しさせていただきます。

私の COI は、ここにお示しするとおりです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



筋肉が弱くなっていく病気

せきずいせいきんいしゆくしょう

脊髄性筋萎縮症（SMA*）を知っていますか？

* Spinal Muscular Atrophy



脊髄性筋萎縮症（SMA）を知っていますか？（2021年7月）【監修：東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科特任教授 齋藤 加代子】

14

まず、脊髄性筋萎縮症についてお話ししたいと思います。

脊髄性筋萎縮症（SMA）とは

- 脊髄性筋萎縮症（SMA）は筋肉が弱くなっていく病気です。

筋肉が弱くなることを筋力低下とも呼びます。

以下のような症状や様子がみられることがあります。



脊髄性筋萎縮症（SMA）を知っていますか？（2021年7月）【監修：東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科特任教授 齋藤 加代子】

15

脊髄性筋萎縮症は、筋萎縮症といって、筋肉が萎縮して筋力低下が起こる疾患ですが、その原因は脊髄にあります。脊髄の運動神経細胞、脊髄前角細胞が次第に消えていく、変性して消失するという神経変性疾患の一つです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

そして、ここにあるように、筋力低下が患者さんたちには大きな症状を示します。例えば、この白い洋服を着た赤ちゃん、こういう赤ちゃんのときから母乳やミルクを吸う力が弱かったり、鳴き声が弱かったり、首がすわらなかったり、また、座れるようになってからも背中が丸くて、姿勢がまっすぐにならなかったりします。また、立ったり歩いたりできるようなタイプでも転びやすかったり、立ち上がりにくかったり、手足の力が入りにくい。

こういった運動に関わる障害が非常に強く、特にこの赤ちゃんたち、Ⅰ型では進行性、非常に急速な進行、それからⅡ型、Ⅲ型、Ⅳ型と、次第に進行はゆっくりではありますが、常に進行する慢性の疾患という形になります。

SMAのタイプ

- SMAは赤ちゃんから大人まで幅広い年齢層で発症し、0～Ⅳ型の5つのタイプがあります。
- 進行していく病気で、タイプによって進行の程度とスピードは異なります。
- 成長に合わせた動きがみられないことなどから発見につながる場合があります。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）・神経変性疾患領域における調査研究班 平成29（2017）年度（分）研究報告書より作成
Kaneko K, et al. Brain Dev. 2017; 39: 763-73.



患者さんは、1歳半までに発症するタイプ（Ⅰ型・Ⅱ型）の割合が高いです¹⁾

乳児～小児期に発症するSMA患者さんの割合はおおよそ10万人に1～2人とされています²⁾

1) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）・神経変性疾患領域における調査研究班 平成30（2018）年度（分）研究報告書。

2) 小児慢性特定疾病情報センター。38 脊髄性筋萎縮症。https://www.shouman.jp/disease/details/11_17_038/、（2021年7月1日参照）

脊髄性筋萎縮症（SMA）を知っていますか？（2021年7月）【監修：東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科特任教授 齋藤 加代子】

SMA は、病型が全部で五つあります。これは、発症年齢と最高到達した運動機能によって分かれています。

0型は、胎児期の発症です。おなかの中で発症して、胎動が少ないとか、生まれてきたときから関節がもう曲がったまま固まっていて、そして四肢末端の循環不全まで起こして、手足の先が真っ黒になっていくというような非常に悲惨な状態の赤ちゃんです。

Ⅰ型は、生まれたときにはまださほどではないんですが、1カ月検診近くから発症することが非常に多くて、そして一生涯呼吸器につながなければ寝たきり、呼吸器につながって生存を可能とするという悲惨な疾患です。以前、私どもは呼吸器につながらないというご希望のご両親の意見を聞いて、看取るというような、緩和ケアだけをするという、そういったことをしてまいりました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

II型は、お座りまではできるんですが、その後、立ったり歩いたりすることができない。従って、一生車いすでお過ごしになります。座った姿勢も、このように背中が丸くて、だんだん姿勢が丸いために脊柱の変形が起こっていきます。そして、関節が硬くなっていくという、こういった進行を示す疾患です。

III型は、立ったり歩いたりできるんですが、次第に立ったり歩いたりできなくなっていく。そして、思春期前に車いすになった方たちは、II型と同じように脊柱の変形が起こる。それから、思春期後の方たちも、その後、進行していくという状態です。ですから、高齢になってくると手足が動かなかったり、寝返りもずっとできないというIII型の方も多くいらっしゃいます。

IV型は、成人になって発症しますが、少し軽めのALSというようなイメージで、ALSとして扱われていることも多いです。そして、次第に、やはり進行するために車いすになる方たちも多くいらっしゃいます。

特にI型、II型、III型は小児期発症です。そして、I型、II型は非常に数が多いということが分かっています。

SMAの症状（1）

- 筋力低下を中心に、SMAそのものの症状と、SMAがもとになって引き起こされる合併症の症状がみられます。

SMAそのものの症状

支えなしで座れない、うまく歩けないといった運動機能に関する症状のほか、手や足などに力が入らず動かしにくい、舌や指先が細かく震える、泣き声が弱いといった症状があらわれることがあります。



SMA診療マニュアル編集委員会編、脊髄性筋萎縮症診療マニュアル 第1版、金芳堂、2012。難病情報センター、脊髄性筋萎縮症（指定難病3）。<https://www.nanbyou.or.jp/entry/135>。(2021年7月1日参照)、Wang CH, et al. J Child Neurol. 2007; 22: 1027-49.

17

脊髄性筋萎縮症（SMA）を知っていますか？（2021年7月）【監修：東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科特任教授 齋藤 加代子】

さて、SMAの症状ですが、大きく二つに分けてお示しします。SMAそのものの症状とSMAの合併症、その二つに分けてお話しします。

SMAそのものの症状は、いわゆる筋力低下と、もう一つ、脊髄のほうの所見として、舌や指先が細かく震えるという状態です。これは神経の、脱神経といって、神経が変性していく、それが進行

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

しているサインであります。ですから、お薬が効いてくると、この震えが少なくなるんじゃないかなということを考えておりますが、そういった神経系の症状と筋力低下です。

筋力低下は、小児科医が所見を取るときに、これは教科書から取ってきたものですが、こういったフロッピーインファントのサインがあります。フロッピーというのは、体が柔らかいということで、インファントは赤ちゃんですね、体の柔らかい赤ちゃん。

寝た状態で手足がだらんとしていると、足がちょうどカエルが足を広げたような格好をしているので、フロッグ・レッグ・ポスチャーといいます。また、手を持って引っ張ったときに、首がだらんとついてこない、また、手はまっすぐ伸びきっている、足は先ほどのフロッグ・レッグ・ポスチャーであるという、全く重力に抵抗して体が動かない状態です。さらに、うつぶせで抱き上げるときに逆U字型、こういうUシェイプがちょうど逆になった形ですね。こういった姿勢を取ることがあります。

あと、関節が柔らかいために、スカーフサイン、スカーフ徴候といって、手が首の周りをぐるんと巻き付くような形にすることができる。それから、二つ折れ現象というのですが、ちょうど足のところに体がぺたんと二重になってしまう。それから、かかとを耳のところに持っていく、heel to ear サインというんですね、かかところが耳のところまで届いてしまう。それから、こういうルーズショルダーといって、弛緩型、ちょうど脇の下を持って抱き上げると、ずるっと肩が抜けるような形。こういったサインが認められます。

そして、先ほどの舌が震えたり、指先が震えるというサインがあること。さらに、泣き声が非常に弱くて、咳や何かの力も弱い、こういった直接的な SMA の症状があります。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

SMAの症状（2）

SMAがもとで引き起こされる症状（合併症）

特に重要なものとして、呼吸に関する症状、食べることや飲み込むことに関する症状、体の動きや姿勢に関する症状があります。

● 呼吸に関する症状 呼吸に使う筋力が低下して、寝ているときなどに苦しくなることがあります。 せきがしづらくなって、たんが絡みやすくなるほか、風邪などの感染が起こりやすくなることもあります。 「シーソー呼吸」がみられることもあります。	
● 食べることや飲み込むことに関する症状 ミルクを吸う力が弱い、食べ物を飲み込みづらいことから、Ⅰ型では誤って気管に食べ物が入ってしまう誤嚥を起こすことがあります。	
● 体の動きや姿勢に関する症状 Ⅱ型や、歩行ができなくなったⅢ型では、進行すると、膝、足首、肘などの関節を伸ばしたり、曲げたりできなくなる関節拘縮がみられるようになります。	
	かむ力が弱くなることで食事で疲れやすくなるほか、食事に時間がかかります。 
	座る姿勢が長いⅡ型や、思春期前に歩行ができなくなったⅢ型では、背骨の周りの筋肉が弱いために、背骨がうねるように曲がる側弯がみられることもあります。 

SMA診療マニュアル編集委員会 編、脊髄性筋萎縮症診療マニュアル 第1版、金芳堂、2012、難病情報センター 脊髄性筋萎縮症（指定難病3）. <https://www.nanbyou.or.jp/entry/135>, (2021年7月1日参照), Wang CH, et al. J Child Neurol. 2007; 22: 1027-49. 18
脊髄性筋萎縮症（SMA）を知っていますか？（2021年7月）【監修：東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科特任教授 齋藤 加代子】

こちらが、SMA をもとにして起こる合併症です。

まず大きなところは、呼吸の筋肉が障害される。比較的横隔膜が保たれている割に肋間筋が障害されるために、シーソー呼吸といって、おなかと胸のちょうどシーソー状態に動きが認められます。奇異呼吸とも言います。普通、息を吸ったときは、おなかも胸も赤ちゃんは膨らむのですが、息を吸ったときに、むしろおなか膨らむけども胸は動かないということで、シーソー状態になるんですね。こういった呼吸の問題。そうすると、咳ができない、呼吸筋が弱いということで、だんだん呼吸不全が起こる、また、肺炎になってしまう。少しの風邪でも、たんが出ないため肺炎になる。それから、誤嚥性の肺炎にもなります。

それから、食べること、飲むことが、だんだん力が弱くなるために嚥下障害、ミルクを飲む力が弱い。それから、チューブ栄養とか、胃瘻をつくっていかねば体重が増えなくなっていくと。こういった合併症があります。

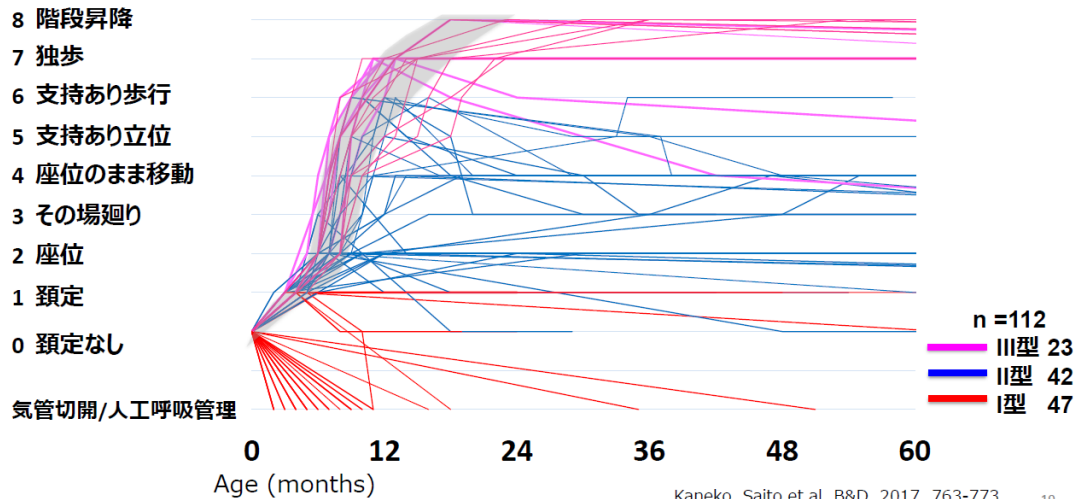
こういったところはⅠ型の方にメインに起こる症状ですが、Ⅱ型、Ⅲ型のお子さんたち、また、成人でも関節の拘縮、それから脊柱の側弯、こういった合併症が引き起こされます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

日本人SMAにおけるタイプ別の運動機能の経過

対象：生後7ヵ月～57歳のSMAをもつ方112名、196名のうち同意が得られアンケートの回答を得た方
調査方法：アンケート
実施期間：2014年7月～2016年7月



これは、私どもが SMA の患者さんの生涯の自然歴ということで、さまざまな治療が発展する前にまとめたものですが、赤がⅠ型です。生まれてから直ちに呼吸の問題が起こって、気管切開や人工呼吸管理をする非常に重症な方たちと、一時期、首がすわって、その後、次第に運動機能が落ちていくという方に、Ⅰ型は二つに分かれます。

また、Ⅱ型の場合に、このシャドウが患者さんの正常の発達領域なのですが、患者さんがこのシャドウの中をいかない、つまり運動の発達が遅れる方たちもⅡ型の中にいらっしゃるんですね。そうすると首がすわるのが遅れるとか、お座りが遅れる、そういった方たちはⅡ型になります。それから、ある程度の運動機能が獲得されても、Ⅱ型の場合も、どんどんまた先に落ちて、運動機能が落ちていきます。

Ⅲ型は、このピンク色ですが、階段上り下りができない方たち、生涯できない方たちもおられます。それから、階段上り下りができるけれども、次第に落ちていくという方たちもいて、いずれも進行性の運動機能障害を起こします。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

SMAの診断基準①

小児慢性特定疾病 診断の手引き

SMAの診断には臨床症状の精査とSMN遺伝子の変異を確認するための遺伝学的検査が必須

❖ 診断方法

I. 主要臨床症状

1. 運動発達遅滞（I型、II型）
2. 筋緊張低下
3. 筋力低下（必須） 進行性
4. 手指や舌の線維束性収縮 fasciculation
5. 深部腱反射が減弱から消失

II. 本症では認めない臨床症状

1. 痙縮
2. 深部腱反射亢進
3. 病的反射陽性

必須項目IIを認めず、I、III-2を満たす場合本症と診断する。

❖ 当該事業における対象基準

運動障害が続く場合又は治療として強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、末梢血管拡張薬、β遮断薬、肺血管拡張薬、呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするものをいう。）、酸素療法、中心静脈栄養若しくは経管栄養のうち1つ以上を継続的に行っている場合

III. 重要な検査所見

1. 筋電図にて高振幅電位や多相性電位など神経原性所見を認める。

2. survival motor neuron (SMN) 遺伝子に変異を認める。（レポート添付）（必須）

IV. その他の参考所見

1. 関節拘縮・側弯
2. 摂食・嚥下障害
3. 呼吸障害

小児慢性特定疾病情報センター（脊髄性筋萎縮症）. (https://www.shouman.jp/disease/instructions/11_17_038/) （2021年9月アクセス） 20

さて、SMAは小児期発症の疾患ですので、小児慢性特定疾病が主に診断の手引きとして診断基準とされています。現在のところでは、主要臨床症状、ここに書かれて、先ほどお話ししたような臨床症状と遺伝学的検査、この二つをもって確定診断をいたします。

SMN遺伝子、survival motor neuron 遺伝子の欠失または変異を認めるということが必要な条件となっています。

SMAの診断基準②

厚生労働省特定疾患調査研究班（神経変性疾患調査研究班）

小児慢性特定疾病が適応されない状態・年齢においては指定難病基準において診断がなされる

A. 臨床所見

- (1) 脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候を認める
筋力低下
(対称性、近位筋>遠位筋、下肢>上肢、躯幹及び四肢)
筋萎縮
舌、手指の筋線維束性収縮
腱反射減弱から消失
- (2) 上位運動ニューロン症候は認めない
- (3) 経過は進行性である

B. 臨床検査所見

- (1) 血清creatinine kinase (CK) 値が正常上限の10倍以下である
- (2) 筋電図で高振幅電位や多相性電位等の神経原性所見を認める
- (3) 運動神経伝導速度が正常下限の70%以上である

C. 以下を含む鑑別診断ができている。

- (1) 筋萎縮性側索硬化症
- (2) 球脊髄性筋萎縮症
- (3) 脳腫瘍・脊髄疾患
- (4) 頸椎症、椎間板ヘルニア、脳及び脊髄腫瘍、脊髄空洞症等
- (5) 末梢神経疾患
- (6) 多発性神経炎(遺伝性、非遺伝性)、多発性運動ニューロパチー等
- (7) 筋疾患：筋ジストロフィー、多発筋炎等
- (8) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害：ポリオ後症候群等
- (9) 傍腫瘍症候群
- (10) 先天性多発性関節拘縮症
- (11) 神経筋接合部疾患

D. 遺伝学的検査

以下の遺伝子変異が認められる。

- (1) SMN1遺伝子欠失
- (2) SMN1遺伝子の点変異又は微小変異
- (3) IGHMBP2の変異
- (4) その他の遺伝子変異

<診断のカテゴリー>

Definite：(1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつBの(1)～(3)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Definite：(1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつDを満たし、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

難病情報センター（脊髄性筋萎縮症）. (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/285>) （2021年9月アクセス） 21

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

また、小児慢性特定疾病の範囲を超えた方、つまり年齢が高くなった方は、指定難病の診断基準に合致しているかどうかを判定します。こちらにも赤で囲んでいる臨床所見と、右側の囲みである *SMN* の遺伝学的所見によって診断をしています。

日本におけるSMAの患者数：疫学調査結果

日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態に関する調査 2018年1月30日～3月31日実施
(厚) 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 (研究代表者：中島健二)

全国神経内科、小児科、専門医療施設 アンケートを1,936件配布、1,005件回収 (51.9%)

発生率

出生1万当たり0.51人→出生2万人に1人

95%CI, 0.32-0.71

I型の発生率

出生1万当たり0.27人→出生4万人に1人

95%CI, 0.17-0.38

有病率

人口10万人当たり1.17→人口10万人に1人

95%CI, 0.89-1.45

Ito M, Yamauchi A, et al. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. Brain Dev. 2021, in press

22

先ほどお話しした発生率、有病率についてお話しします。

発生率は、大体出生2万人に1人と考えられます。特にI型は、その約半数、つまり4万人に1人ぐらいの頻度で発生します。一番重篤な病型ですが、これは約半数と考えられます。

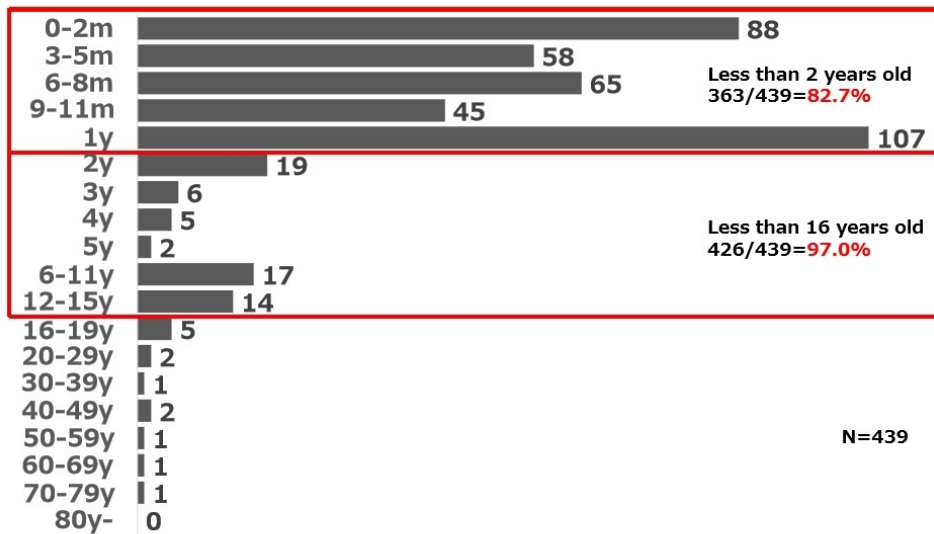
それから、有病率。日本における患者さんの数になりますと、人口10万人に1人の割合であります。つまり、日本では1,400人から1,500人ぐらい患者さんがおられるということが推測されます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

発症年齢別患者数

日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態に関する調査 2018年1月30日～3月31日実施
(厚) 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 (研究代表者: 中島健二)



Ito M, Yamauchi A, et al. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. Brain Dev. 2021, in press

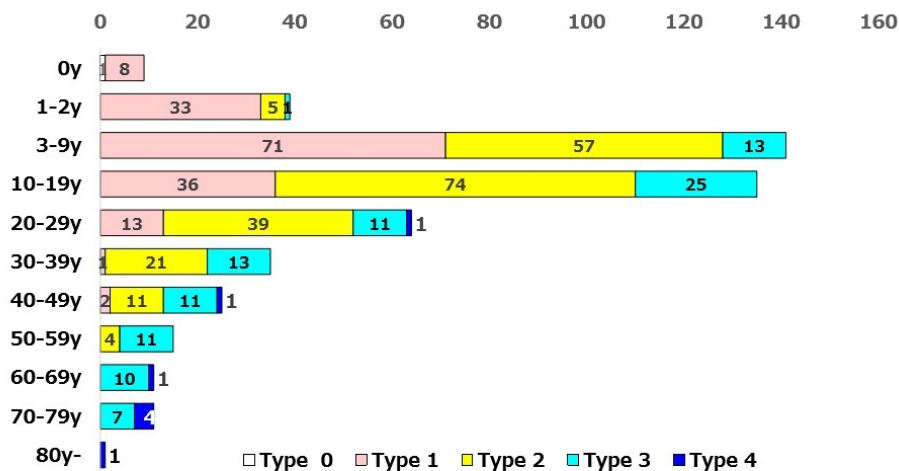
23

こちらは、発症年齢別の患者数です。

まず、2歳未満の患者さんが、ここにあるように82.7%を占めています。また、小児期というのは15歳以下ですが、16歳未満の患者さんが97.0%、ほとんどの患者さんは小児期の発症ということが分かります。ただ、成人発症の方たちも、これは2017年の1年間の状態ですが、ここに書かれたような頻度で認められます。

年齢別・型別患者数

日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態に関する調査 2018年1月30日～3月31日実施
(厚) 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 (研究代表者: 中島健二)



Ito M, Yamauchi A, et al. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. Brain Dev. 2021, in press

24

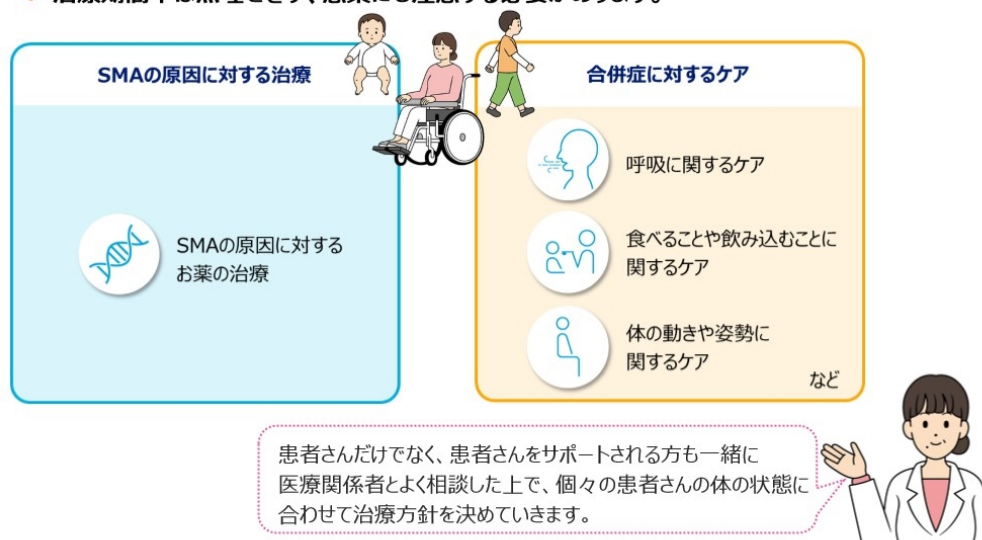
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

そのように小児期発症ですが、実際の患者さんは日本における医療的ケアが非常に素晴らしい状態なので、気管切開、人工呼吸管理をお受けになっていらっしゃる方たち、Ⅰ型の患者さんが、もう49歳、40代までいらっしゃいます。また、Ⅱ型の患者さんは50代までおられます。Ⅲ型は70代の方もいらっしゃるというふうに、非常に患者さんの年齢層は高年齢のところまで幅広くおられて、小児科は15歳までですので、神経内科、脳神経内科の先生たちも、かなりの患者さんをフォローしてくださっている。それから、在宅、運動機能障害のために在宅医療に関わっている先生たちがフォローしてくださっているという状態が、日本の現状であると考えております。

どのような治療をするの？

- SMAの原因への治療と、合併症のケアをします。
- 治療期間中は無理をせず、感染にも注意する必要があります。



25
脊髄性筋萎縮症（SMA）を知っていますか？（2021年7月）【監修：東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科特任教授 齋藤 加代子】

さて、どのような治療があるかということをお話しします。

まず、SMAのそのものに対する治療、これがいわゆる疾患修飾療法。今どんどん発展しているところです。それと、合併症に対するケア、この二つです。

従来は、合併症に対するケアしかありませんでした。ですから、多職種が関わって、呼吸のケア、嚥下のケア、それから運動に対する理学療法、こういったことをやってきたんですが、現在、根本治療という形にさまざまな疾患修飾療法が出てきたために、こういった治療の図式がございます。

ただ、実際に、この合併症に対するケアがなくなったわけではありません。やはり理学療法などはむしろ重要になってきます。そういった意味で、多職種ケアというのは非常に重要なところで、SMAは治療薬だけでなく、ケアも非常に重要ということがあります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

また、SMA の患者さんたちは、運動機能障害だけで中枢神経系の知的障害などを合併しない方たちがほとんどで、しかも非常に優秀な方たちが多く、社会で疾患を持ちながら活躍していらっしゃる方はたくさんいらっしゃるんですね。そういう方たちが、こういった治療を受けながら、ケアを受けながら、社会活動をしていくというのは、これからの重要な形であると考えます。

SMA治療のアンメットニーズ

- **SMAの確定診断までに時間がかかり、治療に入れない**
 - ✓ SMAの認知度が低い
 - ✓ 初期症状に気が付きにくい
 - ✓ 似たような症状の疾患が多く、鑑別診断に時間を要する
- **年齢、側弯のため他剤での治療が困難で、治療の機会がなかった**
 - ✓ 遺伝子治療は2歳未満が適用
 - ✓ 重度の側弯の患者さんには髄注が困難な場合がある
- **薬物治療に踏み切れないSMA患者がいる**
 - ✓ 生活（就学・就労）と治療のバランス
 - ✓ 治療（入院・通院）に時間がかかる
 - ✓ 専門施設でしか治療が出来ない

26

SMA 治療のアンメットニーズをまとめてみます。

SMA の確定診断までに時間がかかり、治療に入れないこと。

これは、SMA の認知度がまだ低いです。三つ目のお薬が出たというところで、次第に認知度は高くなっていると思いますが、それでも診断の遅れがまだまだございます。ですから、他の疾患として診断されている方も多いということを認識しなければいけないと思います。

初期症状に気が付きにくい。先ほどお話ししたようなサインがわりあいと徐々に出てくるんですね。そうすると、家族は気が付いても、ドクターは様子を見ましようと言って放置してしまうと。様子を見ないで、診断をして治療していくことがこれから大事なところだと思います。ですから、初期症状に気が付くということは重要なところだと思います。

あと、似たような症状の疾患が多い。これは鑑別診断として、先天性ミオパチーとか、筋ジストロフィー、そういった診断をされることがあります。特にIII型とかIV型は、筋ジストロフィーで認められるクレアチンキナーゼの値が高くなることがあるので、誤診されていることが多いと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

それから、年齢、側弯のために他剤での治療が困難で、治療の機会がなかった。

こういう方たちが非常に多いんですね。いよいよ自分たちの治療法が出たといって喜んでおられますが、側弯のため脊髄注射、脊髄腔内注射ができない、受けられない。また、遺伝子治療は2歳未満、こういった方たちがおられます。

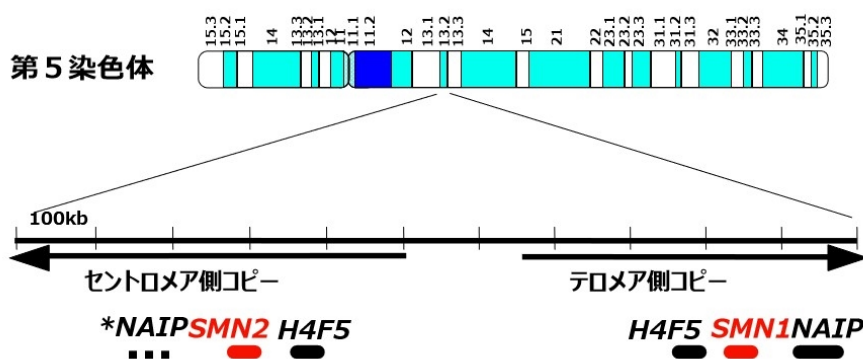
それから、薬物治療に踏み切れない SMA の患者さんがいます。

これは、就学・就労していらっしゃる方はなかなか入院治療ができない。在宅で治療をするという内服薬は、非常にそこには好都合だと思います。

それから、専門施設でしか治療ができないということが今までだったのですが、そういう点では、新たにいろいろな地域で、地域医療としてやっていける範囲かなと考えております。

SMAの遺伝子=SMN遺伝子

フランス: Lefebvre と Melki, Cell. 1995;80:155-65.



SMN=survival motor neuron (運動神経生存)

SMA診療マニュアル, 金芳堂, 2012

27

SMA のメカニズムについてお話しします。そのために、SMA の原因の遺伝子をご説明します。

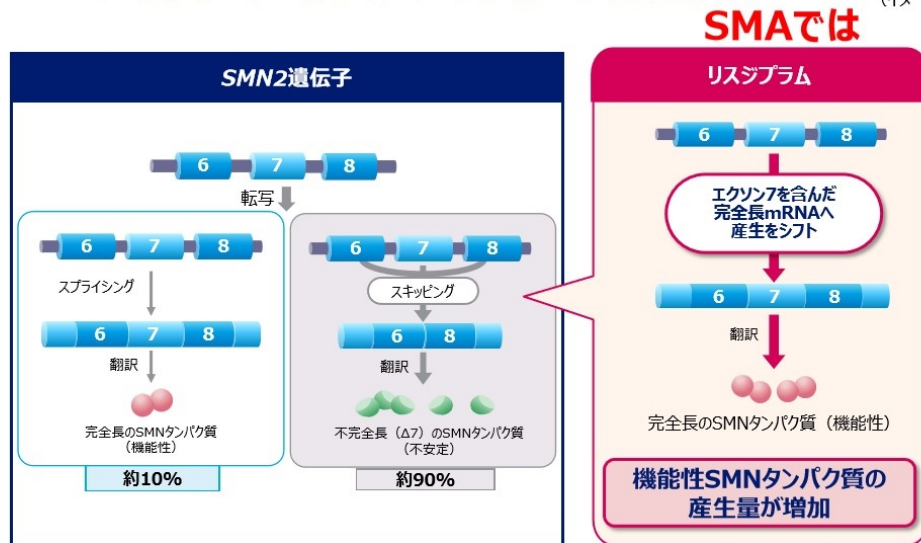
5 番の染色体の長腕のところにあります。長腕というのは、短腕、長腕というふうに染色体は分かれていますのですが、長いほうのパーツですね、こちらに *SMN1* という遺伝子、これが責任遺伝子です。それから、修飾遺伝子というか、バックアップ遺伝子、影武者の遺伝子のような形で、*SMN2* が存在しています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

SMAの発症機序と エブリスディ（リスジプラム）の作用機序

(イメージ図)



Svoboda KJ. J Clin Invest. 2011; 121: 2978-81. より作成

承認時添付資料「SMNタンパク質の機能及び神経性筋萎縮症におけるSMN2スプライシング調節薬リスジプラムの作用」

28

エブリスディ（リスジプラム）60mg適正使用ガイド（2021年8月改訂）

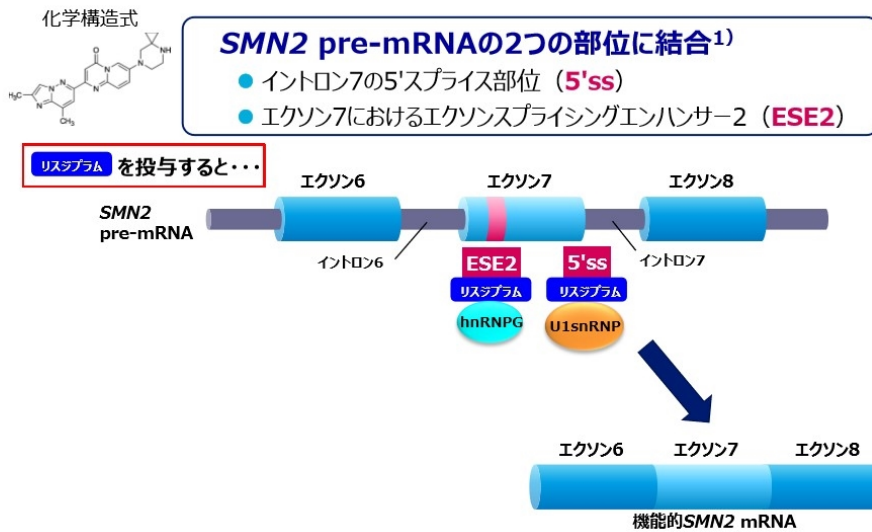
SMAにおいては、*SMN1*が働かないという状態です。ですから、*SMN1*由来のSMNタンパク、フルレングスのタンパクがない状態になります。従って、*SMN2*における、このスキップを起こした*SMN2*において、リスジプラムのような疾患修飾薬を使うというのは、非常にリーズナブルな治療法であると思います。

そして、*SMN2*を*SMN1*化するという、そういった状態であります。そして、SMNタンパクをつくっていくというのが、この治療のメカニズムになっています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

リスジプラムの作用部位



ESE2 : エクソンスプライシングエンハンサー-2、mRNA : メッセンジャーリボ核酸、SMN : 生存運動ニューロン、ss : スプライス部位

1) Sivaramakrishnan M, et al. Nature Communications 2017; 8:1476.

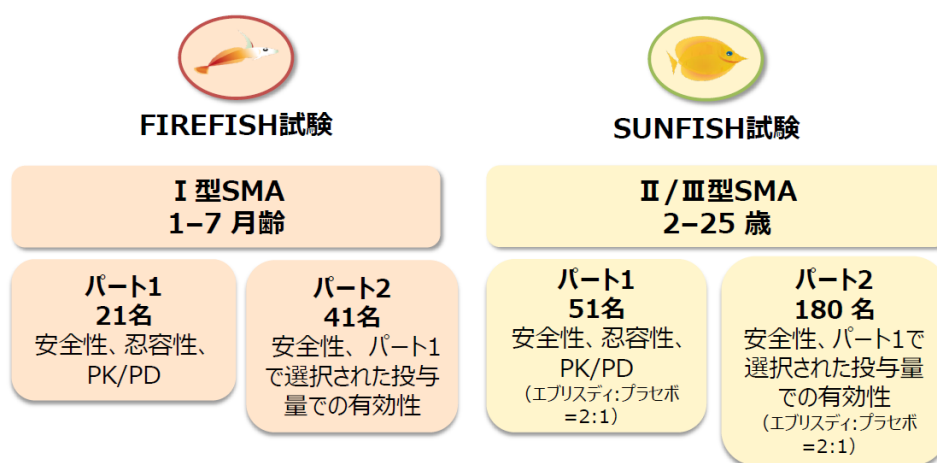
29

もう少し細かく申し上げますと、リスジプラムは、このスプライシングの場所がエクソン7の中にあります。このエクソン7のところにスプライシング部位が2カ所あるのですが、ここにタンパクが結合する。そこにリスジプラムがない状態だとタンパクが結合しないために、6から8に飛んでしまうんですね。それがタンパクを結合させるような、リスジプラムが接着剤のような役目をして、この二つの水色とオレンジのタンパクが付きます。それによって、エクソン6、7、8というふうにつながる、エクソンインクルージョンが起きるということになります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

エブリスディの臨床試験（Pivotal試験）



エブリスディ 承認時評価資料【I型SMA患者を対象とした国際共同第II/III相試験（BP39056試験）】より改変
エブリスディ 承認時評価資料【II型及びIII型のSMA患者を対象とした国際共同第II/III相試験（BP39055試験）】より改変

30

さて、ここから治験のお話をします。

エブリスディの臨床試験、治験としては、FIREFISHとSUNFISH、二つが実施されました。

FIREFISHはI型のSMA、7カ月までの方たち、それからSUNFISHはII型、III型の2歳から25歳までの方たちが参加してくださいました。

Part 1は用量を設定するためのもので、また安全性を見るためのもの。Part 2で有効性を見ました。もちろん安全性も見ました。このPart 2を特に説明させていただきます。

サポート

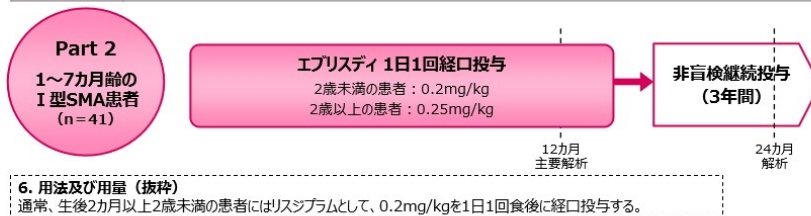
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（FIREFISH試験Part 2）

試験概要：デザイン、投与方法

Part 2

デザイン	多施設共同単群非盲検試験
投与方法	登録時の年齢により、下記の用量でエブリスディ1日1回経口投与を開始（母乳育児中の患者は授乳後に、それ以外の患者は食事とともに投与） ● 1カ月齢超3カ月齢未満の患者：0.04mg/kg ● 3カ月齢以上5カ月齢未満の患者：0.08mg/kg ● 5カ月齢以上の患者：0.2mg/kg 用量は目標曝露量（平均AUC_{0-24h,ss}が2,000ng・h/mL以下）を達成するよう、すべての患者の薬物動態データに基づき調整し、下記の用量に切り替え ● 2歳未満の患者：0.2mg/kg ● 2歳以上の患者：0.25mg/kg 24カ月間の投与後は、非盲検継続投与期間（3年間）に移行



6. 用法及び用量（抜粋）

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

エブリスディ 承認時評価資料【I型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39056試験）】より改変

31

まず、FIREFISH の Part 2 です。

7 カ月までの 41 人の患者さんが、グローバル治験として参加しました。日本から 1 人の患者さんが参加してくださいました。そして、約 1 年間の結果を今日お示しするのですが、この治験はまだ続いておりまして、こちらはシングルアームでやっていきました。I 型なのでブラインドは倫理的に問題ということで、シングルアームでやっていきました。そして、その後の経過を見ていくというものです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（FIREFISH試験Part 2）

患者背景

		エブリスディ群（n=41）
登録時の年齢（月）	中央値（範囲）	5.3カ月（2.2～6.9）
	≤5カ月齢	19例（46.3%）
	>5カ月齢	22例（53.7%）
性別	女性	22例（53.7%）
	男性	19例（46.3%）
人種	アジア人	14例 [34.1%、うち日本人1例（2.4%）]
	白人	22例（53.7%）
	不明	5例（12.2%）
地域	欧州	24例（58.5%）
	中国	11例（26.8%）
	その他	6例（14.6%）

エブリスディ 承認時評価資料 [I 型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39056試験）] より改変

32

そして、患者さんの背景です。

日本人 1 例というのがここに書かれていますが、日本の治験から承認されるのは、やはり日本人データがないと承認されないんですね。そういった意味で、日本人が 1 人入ってくださったということが、この I 型に対して上市されたという、非常に大きな貢献をしてくださいました。

そして、人種としてはアジア人、白人、それから、さまざまな人たちが参加してくださいました。合計 41 例です。中央値としては 5.3 カ月になります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（FIREFISH試験Part 2）

試験概要：評価項目

主要評価項目	投与12カ月後における支えなしで坐位を5秒間保持できた患者の割合 （評価はBSID-Ⅲ粗大運動スケールの項目22に従う）※1※2
副次評価項目	● 投与12カ月後におけるCHOP-INTEND合計スコアが40点以上に達した患者の割合 ● 投与12カ月後におけるCHOP-INTEND合計スコアのベースラインから4点以上の上昇を達成した患者の割合 ● 投与12カ月後におけるHINE-2の評価で運動マイルストーンの反応例の割合※3 ● 投与12カ月後におけるHINE-2の評価で運動マイルストーンの各到達レベルを達成した患者の割合※4 ● 投与12カ月後における長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合※5 ● 投与12カ月後における生存していた患者の割合 ● 投与12カ月後における経口摂取能力を有する患者の割合 ● 安全性および忍容性 ● 薬物動態、薬力学 など
探索的評価項目	● 投与12カ月後におけるCMAP（尺骨神経）の陰性ピーク振幅のベースラインから0.3mV以上の上昇を達成した患者の割合 ● 投与12カ月後における1患者年あたりの入院回数※6 ● 投与12カ月後における入院しなかった患者の割合 など

※1：BSID-Ⅲ粗大運動スケールは、坐位の評価（Part 2の主要評価項目）から始めて、改変した順序で評価を実施した。

※2：坐位を達成できなかった患者、以前に達成した坐位を維持しなかった患者、試験中止例または死亡例を無反応例とみなした。

※3：反応例は、運動マイルストーンの改善数が悪化数よりも多い場合とした。運動マイルストーンの改善は「蹴る」の2点以上の上昇（または最大スコア）、「定頭」「寝返り」「座る」「ずり這い」「立つ」「歩く」の1点以上の上昇と定義した。運動マイルストーンの悪化は「蹴る」の2点以上の低下（または最低スコア）、「定頭」「寝返り」「座る」「ずり這い」「立つ」「歩く」の1点以上の低下と定義した。「自発的なつかみ」は定義には含まなかった。

※4：「定頭」「座る」「自発的なつかみ」「蹴る」「寝返り」「ずり這い」「立つ」「歩く」の8項目を評価した。

※5：長期人工呼吸管理は、急性の可逆的事象がないもしくはそれらから回復した状態での1日あたり16時間以上の非侵襲的換気または連続21日以上挿管、または気管切開と定義した。

※6：2日間以上のすべての入院が含まれる。

BSID-Ⅲ：Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition、CHOP-INTEND：Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

HINE-2：Hammersmith Infant Neurological Examination 2

CMAP：複合筋活動電位（Compound Muscle Action Potential）、皮膚の上から神経幹を刺激して個々の筋線維に伝達されて生じた活動電位の合計。

エブリスディ承認時評価資料【I型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39056試験）】より作成

33

こちらは試験の概要です。

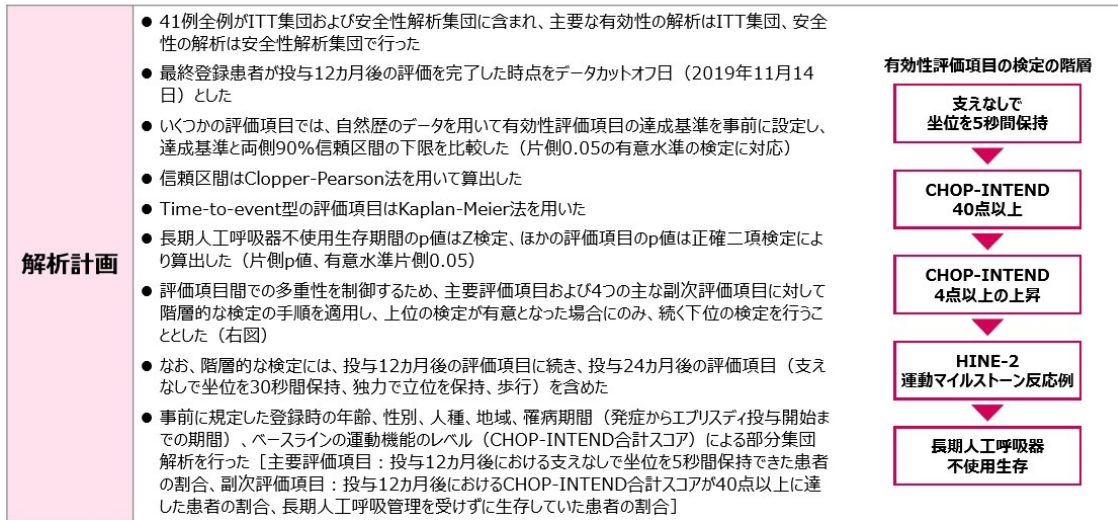
主要評価項目といって、絶対的に達成すべきというところです。この主要評価項目としては、SMAの赤ちゃんの運動機能評価として、Bayleyと私たちは言うのですが、BSID-Ⅲとなっています。これが粗大運動、グロスモータースケールということで、これが達成されているかということが非常に重要な必須なものとなります。他に、ここに書かれているような副次的な評価項目、それから探索的な評価項目が挙げられています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



試験概要：解析計画



ITT: Intent-to-treat

エブリスディ 承認時評価資料【Ⅰ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39056試験）】より作成 34

これは解析計画です。

さまざまな患者さんたちなので、層別化して四つの層という形で評価していく、評価を進めていくという統計学的手法を取っています。

まずは、支えなしで坐位を5秒間という、一番基本としての主要評価項目をきちんと達成しているというのが前提条件となっています。

サポート

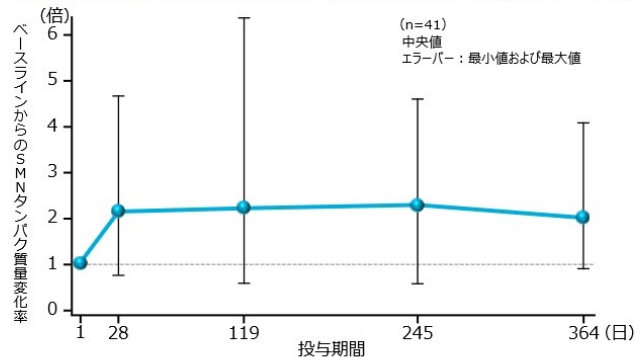
日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（FIREFISH試験Part 2） 臨床薬理データ

SMNタンパク質産生：I型SMA患者（小児、日本人および外国人データ）

- ベースラインおよび最終観察時の血中SMNタンパク濃度【中央値（範囲）】は、2.93 ng/mL（0.423～5.8）および5.37 ng/mL（0.761～9.39）であり、最終観察時におけるベースラインからの変化率【中央値（範囲）】は、2.01倍（0.9～4.06）であった。

I型SMA患者におけるリスジプラム投与後のSMNタンパク質量



【評価方法】 2～7カ月齢のI型SMA患者を対象に、リスジプラム（2カ月齢超3カ月齢未満は0.04mg/kg、3カ月齢以上5カ月齢未満は0.08mg/kg、5カ月齢以上は0.2mg/kg）を1日1回経口投与※により開始し、0.2mg/kgまで漸増されたときのベースライン、および最終観察時のSMNタンパク質量の変化を評価

6. 用法及び用量（抜粋）
通常、生後2カ月以上2歳未満の患者にはリスジプラムとして、0.2mg/kgを1日1回経口投与する。

※：母乳育児中の患者は授乳後に、それ以外の患者は食事とともに投与した。

エブリスディ 承認時評価資料【I型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39056試験）】より作成

35

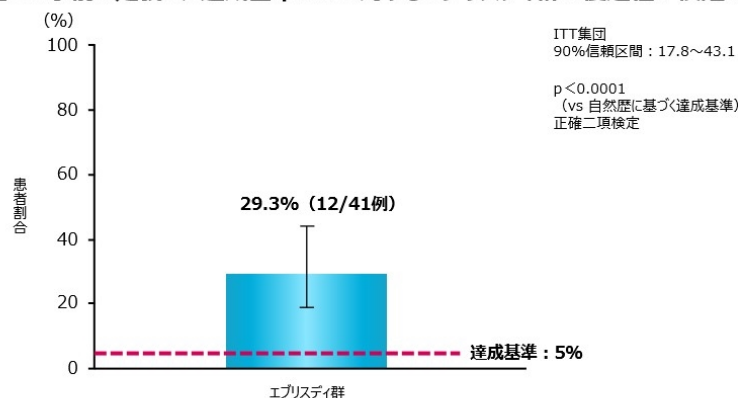
この治験においては、ロシュ社がSMNのタンパク質を測定できる技術を持っています。ですから、今まで三つの治験がありましたが、この治験だけSMNのタンパクを測定しています。これを見て、非常にサイエンティフィックに感動いたしました。投与前から約2倍にSMNのタンパクが増えているという結果を示しています。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（FIREFISH試験Part 2）

主要評価項目

投与12カ月後におけるBSID-Ⅲで評価した
支えなしで坐位を5秒間保持できた患者の割合

- 支えなしで5秒間坐位を保持できた患者の割合は29.3%であり、自然歴に基づき事前に定義した達成基準5%に対するエブリスディ群の優越性が検証された。



【評価方法】 支えなしで5秒間座る能力を、BSID-Ⅲ粗大運動スケールの項目22に従って評価した。坐位を達成できなかった患者、以前に達成した坐位を維持しなかった患者、試験中止例または死亡例を無反応例とみなした。
【自然歴】 未治療のI型SMA患者では、支えなしで坐位を保持できない^{1)~3)}。
1) Finkel RS, et al. Neurology. 2014; 83: 810-7. 2) De Sanctis R, et al. Neuromuscul Disord. 2016; 26: 754-9. 3) Kolb SJ, et al. Ann Neurol. 2017; 82: 883-91.

エブリスディ 承認時評価資料【I型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39056試験）】より作成

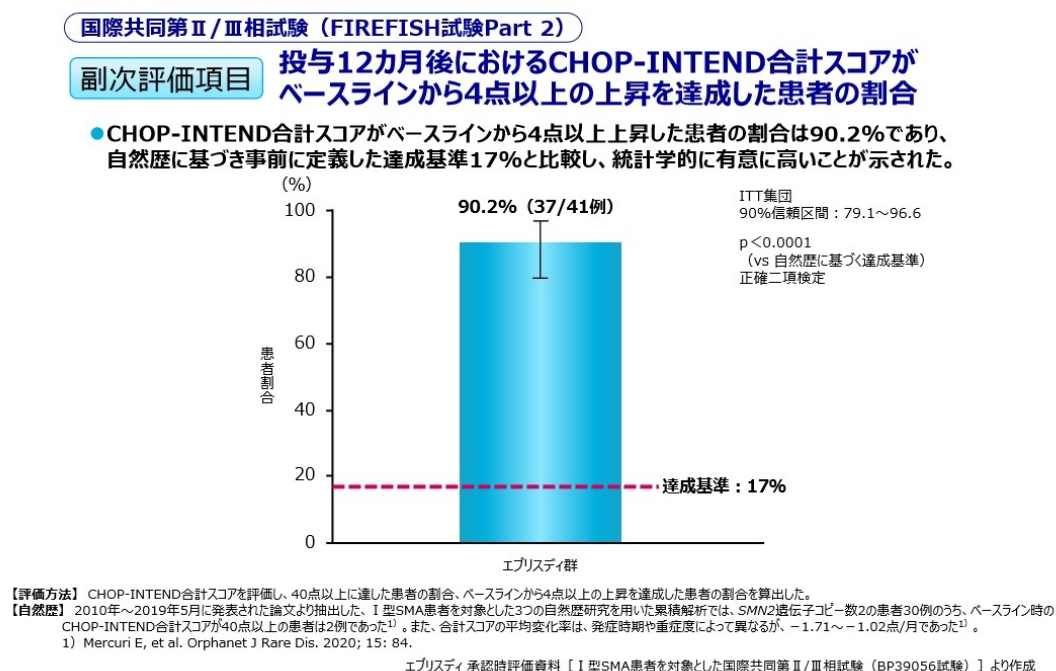
36

こちらが主要評価項目です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

支えなしで5秒間坐位を保持できるという Bayley のIIIの評価項目です。これは期待される場所としては、5%達成を期待していましたが、それをはるかに超えて29.3%が、これを達成しています。また、時期がずれますが、1年間の評価ですので、次第にもう少し上がっていくというデータを示しています。



37

それから、こちらからは副次的な評価項目です。

投与12カ月後におけるCHOP-INTENDという、これもI型の赤ちゃんの運動機能評価ですが、これでベースラインから4点以上達成することを目標にしていました。一般的には、ベースラインから3点以上で有意とCHOP-INTENDでは言われていますが、この場合、4点と設定しています。そして、目標としては17%と考えていましたが、実際には90.2%という非常に高い値を示しました。有意に高い値を示したということです。

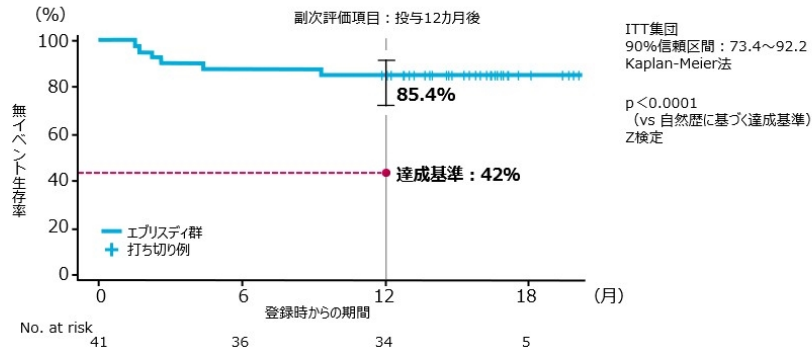
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（FIREFISH試験Part 2）

副次評価項目 投与12カ月後における
長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合

- 長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合は85.4%であり、自然歴に基づき事前に定義した達成基準42%と比較し、統計学的に有意に高いことが示された。



【評価方法】 死亡または長期人工呼吸管理開始までの期間についてKaplan-Meier曲線を示し、患者割合を推定した。長期人工呼吸管理は、急性の可逆的な事象がないもしくはそれらから回復した状態での1日あたり16時間以上の非侵襲的換気または連続21日以上の挿管、または気管切開と定義した。データカットオフ日までに死亡または長期人工呼吸管理開始が報告されなかった患者は、それ以前に長期人工呼吸管理を受けずに生存していることが確認された最後の日をもって打ち切りとした。

【自然歴】 2005年5月～2009年4月に米国のSMAの小児神経臨床研究ネットワークに登録されたI型SMA患者34例を対象とした前向き自然歴研究では、SMN2遺伝子コピー数2の患者23例におけるイベント生存期間中央値は10.5カ月であった（イベント：死亡または16時間/日以上的人工呼吸器による管理）¹⁾。またオランダにおいて、1996年11月～1999年11月に確定診断されたI型SMA患者34例を対象とした前向き自然歴研究では、25例が1歳までに死亡し、2歳を超えて生存した患者は2例であった²⁾。

1) Finkel RS, et al. Neurology. 2014; 83: 810-7. 2) Cobben JM, et al. Neuromuscul Disord. 2008; 18: 541-4.

エプリスディ 承認時評価資料【I型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39056試験）】より改変 38

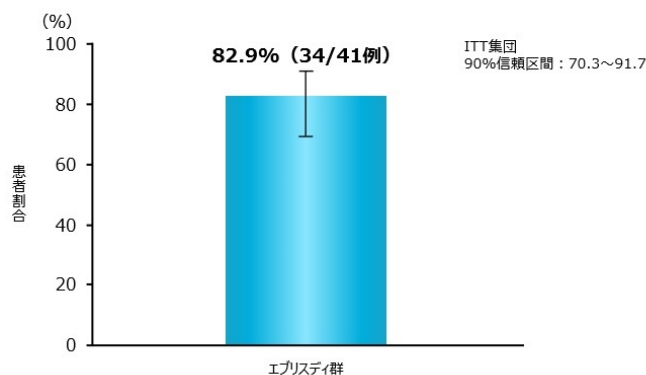
さらに、これは副次的評価項目としての、長期人工呼吸管理を受けずに生存している患者さんの割合です。

期待値として42%でしたが、85.4%という、これも有意に高い、p値はこんな値ですね、高い値の成果、効果、有効性を示しました。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（FIREFISH試験Part 2）

副次評価項目 投与12カ月後における経口摂取能力を有する患者の割合

- 経口摂取能力を有する患者の割合は82.9%（自然歴に基づく達成基準の設定なし）。



【評価方法】 経口による栄養摂取が可能な患者の割合を算出した。

【自然歴】 2005年5月～2009年4月に米国のSMAの小児神経臨床研究ネットワークに登録されたI型SMA患者34例を対象とした前向き自然歴研究では、24例がベースライン時から経管栄養（経鼻胃管、胃瘻）による栄養補給補助を必要としており、なかでも、登録時に12カ月齢以上の患者では20例中19例が導入していた¹⁾。

1) Finkel RS, et al. Neurology. 2014; 83: 810-7.

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

エプリスディ 承認時評価資料【I型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39056試験）】より作成 39

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

これはこの治験の特徴ですが、経口摂取に対して非常に良い効果を示しました。これは、投与 12 カ月後における経口摂取能力を有する患者さんの割合ということで、82.9%を示しました。ですから、経管栄養だったり、胃瘻をつくるような赤ちゃんが、スプーンでご飯を食べられるようになるという、離乳食を食べられるようになるという、非常に良い成果を示しています。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（FIREFISH試験Part 2）

有害事象・副作用

	エプリスディ群 (n=41)
副作用発現例数 / 件数※	7例 (17.1%) / 12件
皮膚および皮下組織障害	3例 (7.3%) / 4件
斑状丘疹状皮疹	2例 (4.9%)
皮膚変色	2例 (4.9%)
胃腸障害	2例 (4.9%) / 2件
便秘	2例 (4.9%)
血液およびリンパ系障害	2例 (4.9%) / 2件
好酸球増加症	1例 (2.4%)
好中球減少症	1例 (2.4%)
感染症および寄生虫症	1例 (2.4%) / 1件
上気道感染	1例 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例 (2.4%) / 1件
肺高血圧症	1例 (2.4%)
臨床検査	1例 (2.4%) / 2件
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1例 (2.4%)
好中球数減少	1例 (2.4%)

● 有害事象：41例（100%）／254件

● 重篤な有害事象：24例（58.5%）／48件

主な重篤な有害事象は肺炎13例（31.7%）、細気管支炎、呼吸不全および筋緊張低下各2例（4.9%）でした。いずれもエプリスディとの関連はないと報告された。

● 投与中止に至った有害事象：

本試験では認められなかった。

● 副作用：7例（17.1%）／12件

主な副作用は、斑状丘疹状皮疹、皮膚変色、便秘が各2例（4.9%）であった。

● 重篤な副作用：

本試験では認められなかった。

● 投与中止に至った副作用：

本試験では認められなかった。

● 死亡例：3例（7.3%）

いずれもSMA関連の呼吸器合併症による死亡であり、エプリスディとの関連はないと報告された。

安全性解析集団

MedDRA version 22.1

※：全発現件数、器官別大分類による発現件数では同一患者の複数の副作用発現を別々にカウントし、基本語による発現件数では同一患者の複数の副作用発現を1回のみカウントしている。

エプリスディ 承認時評価資料【Ⅰ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39056試験）】より改変

40

これが有害事象・副作用です。

重篤な有害事象に関しましては、24例で示されています。そして、投与中止に至った有害事象はありませんでした。それから、副作用は7例ということですが、主な副作用は皮疹ですね。皮膚の発疹とか、それから、こちらに書いてあるような便秘とかで、あまり重いものではなかったんですね。そういった重篤な副作用はなかったということで、投与中止に至った副作用はありませんでした。死亡例は3例いたのですが、これは、いずれも薬によるものではなくて、発症したSMAの方たち、Ⅰ型がご参加いただいたので、元の疾患によるということでありました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（SUNFISH試験Part 2）
試験概要：デザイン、投与方法

Part 2

デザイン	多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検試験
投与方法	エブリスディ（下記の用量）またはプラセボを1日1回食事とともに経口投与 ● 体重が20kg以上の患者：5mg ● 体重が20kg未満の患者：0.25mg/kg 各群12カ月間の投与後、プラセボ群は盲検下でエブリスディ投与に切り替え、さらに12カ月間投与 24カ月間の投与後は、非盲検継続投与期間（3年間）に移行



*Ⅱ型または歩行不能の（支持なしでは10m以上歩行ができない）Ⅲ型

※1：割付因子：ランダム化時の年齢（2～5歳、6～11歳、12～17歳、18～25歳）
※2：最終被験者が12カ月時点の評価を完了した後に主要解析のために盲検解除されたが、被験者および治験責任（分担）医師は最終被験者が24カ月時点の評価を完了するまで最初の投与群の割り付けについて盲検下が維持された。実施医療機関で被験者に直接接する全担当者（治験薬を取り扱う薬剤師は除く）もこの時点まで盲検下が維持された。

エブリスディ 承認時評価資料【Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39055試験）】より改変

41

次は、SUNFISH 試験、Ⅱ型、Ⅲ型。

特にこの試験に関しましては、Ⅱ型、Ⅲ型でも歩行不能な方たちですね。10メートル以上は歩けないという方たちが参加してくださっていますので、全部で、世界で180例の方が参加しました。

こちらは二重盲検の試験です。120人が実薬、それから60人がプラセボということで、2対1の割合です。こちらは1年間、こういったダブルブラインド、その後、全員実薬になりました。また、治験は継続しています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (SUNFISH試験Part 2)

患者背景 (1)

※以降の臨床試験結果については、Part 2の主要解析におけるデータを示す。

		エブリスディ群 (n=120)	プラセボ群 (n=60)
スクリーニング時の 年齢 (歳)	中央値 (範囲)	9.0歳 (2~25)	9.0歳 (2~24)
	2~5歳	37例 (30.8%)	18例 (30.0%)
	6~11歳	39例 (32.5%)	18例 (30.0%)
	12~17歳	30例 (25.0%)	16例 (26.7%)
	18~25歳	14例 (11.7%)	8例 (13.3%)
性別	女性	61例 (50.8%)	30例 (50.0%)
	男性	59例 (49.2%)	30例 (50.0%)
人種	白人	80例 (66.7%)	41例 (68.3%)
	アジア人	23例 [19.2%、うち日本人10例 (8.3%)]	12例 [20.0%、うち日本人5例 (8.3%)]
	その他	3例 (2.5%)	0
	不明	14例 (11.7%)	7例 (11.7%)
地域	欧州	81例 (67.5%)	43例 (71.7%)
	北米	16例 (13.3%)	6例 (10.0%)
	日本	10例 (8.3%)	5例 (8.3%)
	中国	11例 (9.2%)	5例 (8.3%)
	その他	2例 (1.7%)	1例 (1.7%)

エブリスディ承認時評価資料 [Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (BP39055試験)] より改変

42

患者さんの背景についてお話しします。

日本からは、ここに書いてありますが、実薬群 10 例、偽薬群 5 例ということで、15 人の患者さんが参加してくださいました。年齢は 2 歳から 25 歳という、非常に幅広い年齢。今までこんなに幅広い年齢の治験は日本では行われてこなかったのですが、SMA のかなり年齢の高い方たちも参加なさいました。そして、ここにさまざまな国が参加したということで、それから人種に関しても書かれています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（SUNFISH試験Part 2）

患者背景（2）

		エプリスディ群（n=120）	プラセボ群（n=60）
病型	Ⅱ型	84例（70.0%）	44例（73.3%）
	Ⅲ型	36例（30.0%）	16例（26.7%）
SMN2遺伝子コピー数	2	3例（2.5%）	1例（1.7%）
	3	107例（89.2%）	50例（83.3%）
	4	10例（8.3%）	8例（13.3%）
	不明	0	1例（1.7%）
発症時の年齢（月）：中央値（範囲）		12.3カ月（0～57）	12.8カ月（6～135）
発症から治験薬投与開始までの期間（月）：中央値（範囲）		106.3カ月（17～275）	96.6カ月（1～271）
立位※1	可能	13例（10.8%）	6例（10.0%）
	不能	107例（89.2%）	54例（90.0%）
歩行※2	可能	3例（2.5%）	1例（1.7%）
	不能	117例（97.5%）	59例（98.3%）
側弯症	高度（40度超）	34例（28.3%）	23例（38.3%）
	側弯症	76例（63.3%）	44例（73.3%）
股関節亜脱臼または脱臼		26例（21.7%）	11例（18.3%）

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

5.1 遺伝子検査により、SMN2遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者に投与すること。
5.2 SMN2遺伝子のコピー数が1の患者及び5以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与を開始し、患者の状態を慎重に観察すること。

※1：立位は、ベースライン時のMFMM項目25のスコアが1点以上の場合と定義した。
※2：歩行は、ベースライン時のHFMSE項目20のスコアが2点以上の場合と定義した。

エプリスディ 承認時評価資料【Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39055試験）】より改変

43

さらに、この治験の特徴としては、脊柱の側弯のある方、または股関節の脱臼などの、こういった非常に重篤な運動機能の評価をするには非常に不利じゃないかなと考えて、心配をしたようなサインを持っていたら、合併症を持っていたらの方が参加してくださいました。

SMN2のコピー数によって、これは重症度と相関するのですが、大体3コピーの方たちが一番多かったという状態です。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（SUNFISH試験Part 2）

試験概要：評価項目

主要評価項目	投与12カ月後のMFMM32合計スコアのベースラインからの変化量
副次評価項目	● 投与12カ月後のMFMM32合計スコアにベースラインから3点以上の改善が認められた患者の割合※ ● 投与12カ月後のRULM合計スコアのベースラインからの変化量 ● 投与12カ月後のHFMSE合計スコアのベースラインからの変化量 ● 投与12カ月後の努力肺活量（FVC）の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量 ● 投与12カ月後のCGI-Cによる評価でベースラインからの全般的な健康状態が改善した患者の割合 ● 投与12カ月後の介護者が報告したSMAIS合計スコアのベースラインからの変化量（参考情報） ● 安全性および忍容性 ● 薬物動態、薬力学 など
探索的な副次評価項目	● 投与12カ月後のMFMM32合計スコアの安定化または改善（ベースラインからの変化量が0点以上）が認められた患者の割合 ● 投与12カ月後の患者が報告したSMAIS合計スコアのベースラインからの変化量（参考情報） など

※：早期脱落例および欠測例は無反応例として取り扱った。

MFMM：Motor Function Measure、RULM：Revised Upper Limb Module、HFMSE：Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded
CGI-C：Clinical Global Impression of Change、SMAIS：SMA Independence Scale

エプリスディ 承認時評価資料【Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39055試験）】より作成

44

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

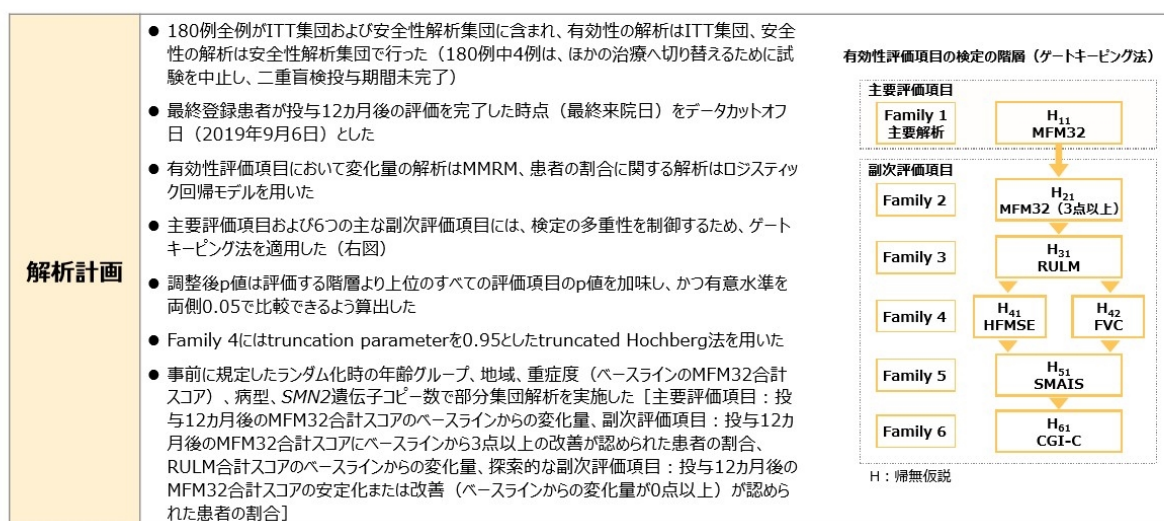


こちらが評価項目です。

主要評価項目は、こちらにありますように、MFM32 という運動機能評価、このスコアをベースラインとしています。これは 32 項目を見る運動機能評価ですが、比較的、末梢の運動、上肢の運動、それから体の軸性、体軸に関する運動、下肢の運動。こういったものを満遍なく取り入れた評価法であります。

それから、副次的評価項目。こちらでは上肢モジュールといって、上肢に特化した評価項目、また、Hammersmith といって、これは他の評価試験でも使われている評価項目。こういったものの評価に使われました。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (SUNFISH試験Part 2) 試験概要：解析計画



エプリスディ 承認時評価資料【Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (BP39055試験)】より改変

45

これは解析計画ですが、やはり多重性ということで、こういった階層化して評価していくという手法を用いています。

サポート

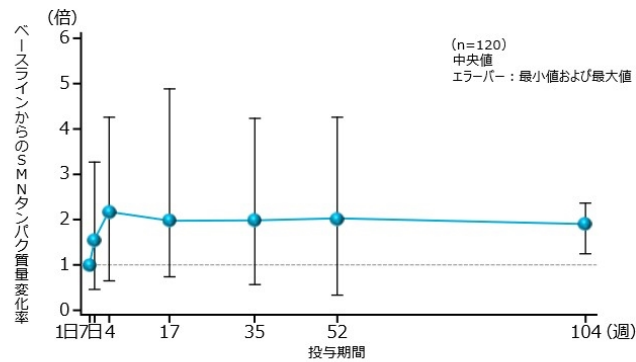
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (SUNFISH試験Part 2) 臨床薬理データ

SMNタンパク質産生：Ⅱ/Ⅲ型SMA患者 (日本人および外国人データ)

- ベースラインおよび最終観察時の血中SMNタンパク濃度【中央値 (範囲)】は、3.58ng/mL (1.54~11.4) および7.04ng/mL (0.786~13.8) であり、最終観察時におけるベースラインからの変化率【中央値 (範囲)】は、1.98倍 (0.359~4.25) であった。

Ⅱ/Ⅲ型SMA患者におけるリスジプラム投与後のSMNタンパク質量



【評価方法】 2~25歳のⅡ/Ⅲ型SMA患者を対象に、リスジプラム (体重20kg未満は0.25mg/kg、20kg以上は5mg) を1日1回食事とともに経口投与したときのベースライン、および最終観察時のSMNタンパク質量の変化を評価

エブリスディ 承認時評価資料【Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (BP39055試験)】より改変

46

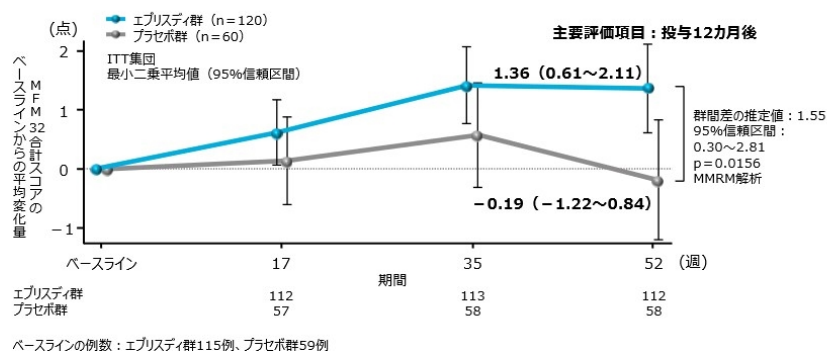
こちらでもタンパクです。SMN のタンパクのデータです。

比較的早く上がるというのが印象ですね。2週間ぐらいでマキシマムに達するという状態で、非常に効果が素早いのかなと。飲み薬ですが、非常に有効性、早いなという印象を受けました。そして、その値を維持しているという、非常にきれいな2倍前後の値を示しているという結果でありました。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (SUNFISH試験Part 2)

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

- MFM32合計スコアのベースラインからの変化量は、エブリスディ群1.36点、プラセボ群-0.19点と、プラセボ群と比較し、エブリスディ群では統計学的に有意な改善が認められた。



MMRMのモデル：スコアのベースラインからの変化量=ベースラインのスコア+投与群+時点+ランダム化時の年齢グループ+投与群と時点の交互作用+ベースラインのスコアと時点の交互作用
【評価方法】 MFM32合計スコアを評価し、ベースラインからの変化量を算出した。

エブリスディ 承認時評価資料【Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (BP39055試験)】より改変

47

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

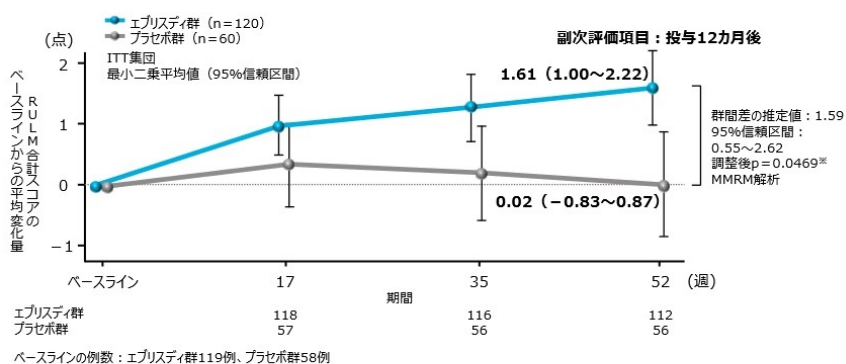
こちらが主要評価項目です。

主要評価項目をきちんとクリアしています。これが MFM32。実際に、プラセボの方たちがこちらのグレーのほうです。水色が実薬群です。非常に有意差をもって、有効な結果を示しています。p 値が 0.0156 という値でありました。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（SUNFISH試験Part 2）

副次評価項目 投与12か月後のRULM合計スコアのベースラインからの変化量

- RULM合計スコアのベースラインからの変化量は、エブリスディ群1.61点、プラセボ群0.02点と、プラセボ群と比較し、エブリスディ群では統計学的に有意な改善が認められた。



※：評価する階層より上位のすべての評価項目のp値を加味し、かつ有意水準を両側0.05で比較できるよう算出した。
MMRMのモデル：スコアのベースラインからの変化量=ベースラインのスコア+投与群+時点+ランダム化時の年齢グループ+投与群と時点の交互作用+ベースラインのスコアと時点の交互作用
【評価方法】 RULM合計スコアを評価し、ベースラインからの変化量を算出した。

エブリスディ 承認時評価資料【Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39055試験）】より改変

48

こちらが RULM という、上肢モジュールです。上肢の運動機能を見ています。

これは、やはりⅡ型、Ⅲ型の歩けない方たちですので、かなり advanced な方たちが多いのですが、そういう方において、手の力が維持され、さらに良くなるというのは、非常に日常生活に有益なことで評価されます。そういった点で大きな有意差を示しています。

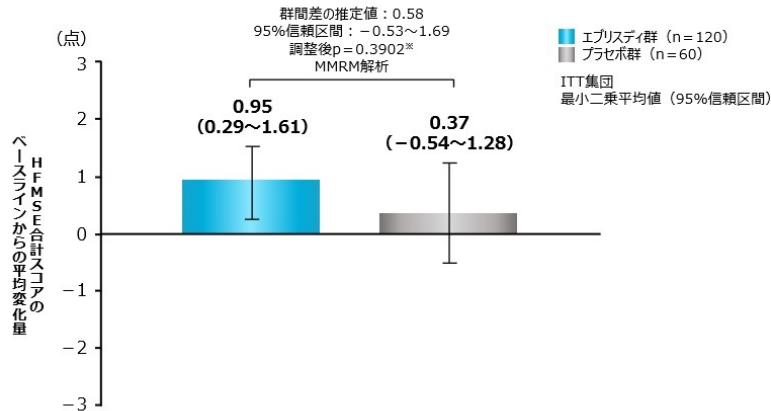
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（SUNFISH試験Part 2）

副次評価項目 投与12カ月後のHFMSE合計スコアのベースラインからの変化量

- HFMSE合計スコアのベースラインからの変化量は、エプリスディ群0.95点、プラセボ群0.37点と、統計学的に有意な群間差は認められなかった。



※：評価する階層より上位のすべての評価項目のp値を加味し、かつ有意水準を両側0.05で比較できるよう算出した。
MMRMのモデル：スコアのベースラインからの変化量=ベースラインのスコア+投与群+時点+ランダム化時の年齢グループ+投与群と時点の交互作用+ベースラインのスコアと時点の交互作用
【評価方法】 HFMSE合計スコアを評価し、ベースラインからの変化量を算出した。

エプリスディ承認時評価資料【Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39055試験）】より作成

49

こちらは Hammersmith です。

これは、有意差はありませんでした。進行した方たちにおいて見るので、Hammersmith は比較的小児の、年齢層としても、あまり advanced でない人たちが結構見ていくことが多いのですが、25歳までということが影響した可能性はあるかなと思っています。ただ、投与後、有意差はありませんでしたが、実薬群のほうが高い値を示したと。p 値は、ここに書かれているとおりです。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（SUNFISH試験Part 2）

有害事象・副作用

	エプリスディ群 (n=120)	プラセボ群 (n=60)		エプリスディ群 (n=120)	プラセボ群 (n=60)
副作用発現例数/件数※1	16例 (13.3%) / 21件	6例 (10.0%) / 9件	神経系障害	2例 (1.7%) / 2件	1例 (1.7%) / 1件
胃腸障害	6例 (5.0%) / 6件	1例 (1.7%) / 1件	頭痛	2例 (1.7%)	1例 (1.7%)
悪心	2例 (1.7%)	0	眼障害	1例 (0.8%) / 2件	0
口腔内潰瘍形成	2例 (1.7%)	0	後嚥部混濁※2	1例 (0.8%)	0
上腹部痛	1例 (0.8%)	1例 (1.7%)	嚥下白内障※2	1例 (0.8%)	0
軟便	1例 (0.8%)	0	血液およびリンパ系障害	0	1例 (1.7%) / 3件
皮膚および皮下組織障害	6例 (5.0%) / 6件	1例 (1.7%) / 1件	血小板減少症	0	1例 (1.7%)
び爛様皮膚炎	1例 (0.8%)	0	好中球減少症	0	1例 (1.7%)
湿疹	1例 (0.8%)	0	白血球減少症	0	1例 (1.7%)
発疹	1例 (0.8%)	0	心臓障害	1例 (0.8%) / 1件	0
斑状丘疹状皮疹	1例 (0.8%)	0	動悸	1例 (0.8%)	0
皮膚乾燥	1例 (0.8%)	0	精神障害	0	1例 (1.7%) / 1件
皮膚変色	1例 (0.8%)	0	睡眠障害	0	1例 (1.7%)
疱疹状皮膚炎	0	1例 (1.7%)	代謝および栄養障害	1例 (0.8%) / 1件	0
感染症および寄生虫症	3例 (2.5%) / 3件	1例 (1.7%) / 2件	高コレステロール血症	1例 (0.8%)	0
上気道感染	2例 (1.7%)	0			
ウイルス性胃腸炎	1例 (0.8%)	0	安全性解析集団		
気管支炎	0	1例 (1.7%)	MedDRA version 22.0		
気道感染	0	1例 (1.7%)	※1：全発現件数、器官別大分類による発現件数では同一患者の複数の副作用発現を別々にカウントし、基本語による発現件数では同一患者の複数の副作用発現を1回のみカウントしている。		
			※2：同一患者に認められた後嚥部混濁および嚥下白内障は、追加の赤色反射評価を含む再評価は確認できず、2020年1月のカットオフデータでは有害事象として取り扱わないこととなった。		

エプリスディ承認時評価資料【Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39055試験）】より改変

50

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



有害事象・副作用です。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（SUNFISH試験Part 2）

有害事象・副作用

【有害事象】

エブリスディ群：120例中111例（92.5%）に789件、
プラセボ群：60例中55例（91.7%）に354件、認められた。

重篤な有害事象はエブリスディ群で24例（20.0%）、プラセボ群で11例（18.3%）にみられ、
本試験において投与中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。

【副作用】

エブリスディ群：120例中16例（13.3%）に21件、
プラセボ群：60例中6例（10.0%）に9件、認められた。

主な副作用は、エブリスディ群では悪心、口腔内潰瘍形成、上気道感染、頭痛が各2例（1.7%）、
プラセボ群では上腹部痛、疱疹状皮膚炎、気管支炎、気道感染などが各1例（1.7%）であった。

本試験において重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

安全性解析集団
MedDRA version 22.0
（BP39055試験）

ウイルス性胃腸炎	1例（0.8%）	0
気管支炎	0	1例（1.7%）
気道感染	0	1例（1.7%）

エブリスディ承認時評価資料【Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39055試験）】

MedDRA version 22.0

※1：全発現件数、器官別大分類による発現件数では同一患者の複数の副作用発現を別々にカウントし、基本語による発現件数では同一患者の複数の副作用発現を1回のみカウントしている。

※2：同一患者に認められた後腹部混濁および嚥下白内障は、追加の赤色反射評価を含む再評価では確認できず、2020年1月のカットオフデータでは有害事象として取り扱わないこととなった。

エブリスディ承認時評価資料【Ⅱ型及びⅢ型SMA患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（BP39055試験）】より改変

51

これは非常に小さい、細かいものなので、少し字でまとめてあります。

エブリスディ群では120例中92.5%、789件の有害事象がありました。プラセボ群でも91.7%、60例中55例で有害事象が認められました。重篤な有害事象は、エブリスディ群では24例、プラセボ群では11例でありました。投与中止に至ったような有害事象とか死亡例はありませんでした。

副作用に関してですが、下から3行目、エブリスディ群では悪心とか口腔内潰瘍、これは飲み薬で、それからエブリスディが、やはり粘膜に対する刺激の作用があるのかなと思いますので、内服のときに口をよくうがいして、薬液が口に残らないようにすることが非常に重要かと思います。それから、プラセボ群でもこういった変化がありました。重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められませんでした。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

エブリスデイドライシロップ[®] 60mg

一般的名称 : リスジプラムドライシロップ[®]

効能又は効果
脊髄性筋萎縮症

用法及び用量
生後2カ月以上2歳未満 0.2mg/kg
2歳以上 体重20kg未満 : 0.25mg/kg
体重20kg以上 : 5mg

1日1回食後に経口投与



エブリスデイドライシロップ60mg添付文書 2021年 8 月改訂（第 2 版）、患者向け医薬品ガイドより

52

さて、エブリスディのドライシロップは 60 ミリグラムということで、投与の量が少し微妙な形で書かれています。

生後 2 カ月以上 2 歳未満では 0.2 ミリグラム/キロ、2 歳以上ですと、体重 20 キロ未満ですと 0.25 ミリグラム/キロです。20 キロを超えると 5 ミリグラム、これは 6.6cc に相当するのですが、1 瓶が 80cc ぐらいですが、ちょっとすったロスを考えると、1 瓶 11 日ぐらいで消費するような感じです。そういったイメージです。

味はイチゴ味のシロップです。年齢の高い大人の方がイチゴ味シロップというのも大変かなと思うんですが、既にわれわれのところで投与し始めて、皆さん慣れましたというご意見でありましたので、特別イチゴ味シロップが問題ということはなさそうな状態です。治験に参加した方たちもしっかりと、もう何年にもなりますが、飲んでくださっています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

特定の背景を有する患者に関する注意

肝機能障害患者 重度の肝機能障害のある患者

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

妊娠可能な女性

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

パートナーが妊娠する可能性のある男性

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

[エプリステイドシロップ60mg \(pmda.go.jp\)](https://pmda.go.jp) (アクセス日: 2021年9月)

エプリステイドシロップ60mg添付文書 2021年 8 月改訂 (第 2 版)、患者向け医薬品ガイドより

53

特定の背景を有する患者さんに関する注意ということで、ここにお示しします。

先ほども小平さんからご説明ありましたが、まず重症の肝機能障害です。肝硬変に至るぐらいの非常に重度な場合には、ちょっとやめたほうがいいと思うのですが、血中濃度が上昇してしまうと。肝臓排せつがメインですね。尿路系の排せつも少しあるのですが、肝臓排せつがメインなので、そういった重篤な肝障害の場合には気を付けるということになります。

また、妊娠可能な女性。これは動物実験ですが、動物実験において催奇形性があるということが出ていますので、動物実験の胎児毒性ですね、こういった意味からは避妊を行うか、もしくは妊娠中はお薬をお休みいただくことが重要だと思います。

また、男性においては、精子の変性とか精子の数の減少、運動の減少、こういったものがあるので、男性の場合もパートナーが妊娠する可能性のある場合ということで、注意をしていただく、避妊を行うか、中断するというようにしていただければと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

妊娠および授乳に関する注意

女性の方へ

動物の試験で胎児や母乳への影響が確認されており、授乳によってお薬の成分が赤ちゃんの体に入ってしまう可能性があります。

- 服用中および最終の服用から一定期間(少なくとも1カ月間)は、適切な避妊が必要です。
- 妊娠中や妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性は、医師にお知らせください。



男性の方へ

動物の試験で精子の変化や数の減少といった影響が確認されています。

- 服用中および最終の服用から一定期間(少なくとも4カ月間)は、適切な避妊が必要です。
- パートナーが妊娠する可能性のある男性は、医師にお知らせください。妊娠を希望する場合は、服用を中止してから一定期間(少なくとも4カ月間)、適切な避妊が必要です。



エブリスディによる治療を受けられる方、および治療をサポートされる方へ（2021年7月）【監修：東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科特任教授 齋藤 加代子】

54

そういった意味で、ここは非常に大人の方にとって大事なことなので、エブリスディに関する説明書、左下にあります。こういったものを作らせていただきましたけど、この中に、患者さんに分かりやすく説明文があります。

女性の場合には1カ月間と書かれていますが、男性の場合は4カ月間の避妊ということになります。

エブリスディへの期待

- 患者さんの状態*（年齢、側弯の状況等）に依らず治療が可能となる
- 入院治療が不要な経口薬であるため、在宅治療が可能となる
- 患者さんの時間的負担、機会損失（就学/就労）を軽減する可能性がある
- 希少疾患であり有効性・安全性のDataが少なく、今後の集積が望まれる
それまでは慎重に、投薬による経過を観察する必要がある

上記を通して、SMAと共に生きる皆さんのQoL改善に貢献が期待できる

*永続的な人工呼吸が導入された患者および、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。

55

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



エブリスディへの期待ということで、患者さんの状態、これは側弯があるかどうかとか、年齢、こういったものは関わらないで治療ができるということ。

それから、入院しないでいい。在宅で治療ができる。ですから、大きい病院に行かなければ治療できないということではないです。

それから、患者さんの時間的な負担とか、就学・就労に対する負担を軽減できるということ。

あと、希少疾患で、有効性・安全性のデータが非常に少ないので、これから非常にデータを積んでいかなければいけないということになりますが、慎重に投薬による経過を観察することも必要であると思います。

SMA の患者さんがこういったお薬を内服しながら、QoL を良くしていくということに貢献できると考えられております。

まとめ

- 1) 脊髄性筋萎縮症（SMA）は脊髄の運動神経細胞の変性により進行性の筋萎縮と運動機能障害をきたす難病である
- 2) I型、II型、III型のSMAの疾患修飾薬、エブリスディの国際共同第II/III相試験において、有効性と安全性が評価された結果、承認を取得した。
- 3) エブリスディはSMAに対する初めての経口薬である

エブリスディ 承認時評価資料 [I 型SMA患者を対象とした国際共同第II/III相試験 (BP39056試験)] より改変
エブリスディ 承認時評価資料 [II型及びIII型SMA患者を対象とした国際共同第II/III相試験 (BP39055試験)] より改変

56

これが最後、まとめです。

SMA は、脊髄の運動神経細胞の変性によって進行性の筋萎縮と運動機能障害をきたす難病であります。

I 型、II 型、III 型の SMA の疾患修飾薬、エブリスディの国際共同治験、第 II 相/III 相試験によって有効性・安全性が評価されて承認を取得いたしました。

エブリスディは、SMA に対する初めての経口薬です。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

以上で、私のお話を終わらせていただきます。ご視聴ありがとうございます。

笹井：齋藤先生、ありがとうございました。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com



質疑応答

笹井：これより、質疑応答に移ります。

大変恐れ入りますが、より多くの方にご質問いただくため、ご質問は1人2問までとさせていただきます。また、ご協力をお願いいたします。なお、ご質問内容の音声はプレゼンテーションとともに、後日、当社 Web サイトに掲載させていただきますので、あらかじめご了承ください。

ご質問の順番が来ましたら、お名前をお呼びします。なお、ご質問される際には会社名、お名前をお伝えくださいますよう、お願いいたします。

それでは、最初のご質問に移りたいと思います。

まずは、クレディ・スイス証券の酒井様、お願いいたします。

酒井：クレディ・スイスの酒井と申します。本日、どうもありがとうございました。

先生の SMA のサイトも拝見させていただきました。先生は、多分ノバルティスのゾルゲンスマにも関与されていると思うのですが、今回、この経口剤が出てきたことで、ゾルゲンスマ、薬剤の選択としては、その前にスピンラザもありますけれども、どのように医療現場ではお考えになっているのでしょうか。これが最初の質問です。

齋藤：どうも、ご質問ありがとうございます。

やはり並立してどれにしようというのは、まだ実際に比較した試験はなされていないんですね。治験もそれぞれの条件が違っているので、同じスタートラインじゃなくて、ステージが違う状態であるので、なかなか、じゃあどれを選ぼうというのは一言に言えないというところがあるんですが。

やはり基準から言うと、どう選ぶかというところでは、まず年齢というところが一つです。ノバルティスのオナセムノゲンに関しましては、やはり2歳未満ということ。特に年齢が低ければ低いほど副作用が起こらないということが次第に分かってきているので、非常に小さい赤ちゃんの場合に、そういったことも考えられます。特に今日の、このエブリスディに関しては2カ月以降となっているので、その点が、比較がまだできない状況であると思います。

それから、スピンラザに関しては、今、一番先行しているので、日本中の SMA と診断された方たちは、ほぼ皆さん使っているんじゃないかなという感じだったのですが。このエブリスディが出てから私の外来もめっちゃめっちゃ混み始めまして、それが実は側弯の患者さんとか、仕事でお薬を使え

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

ない患者さんとか、そういう方たちからのアプローチが非常に多いんですね。そういった意味で、ちょっと変わってくるところはあるのかなと思います。

ただ、本当、有効性としては、まだ治験の段階までのところなので、それぞれを比較していくというデータが今出ているわけではないので、ご希望のようなお答えにはならないんじゃないかなと思うのですが、私からは以上のようなことをご説明いたします。

酒井：いえ、とんでもないです。どうもありがとうございました。

二つ目の質問は簡単ですけれども、このエブリスディですが、まだ十分な治験のデータがそろっていないという、先生ご自身のコメントですけれども。基本的には、経口投与を始めてから、授乳とか、妊娠時には休薬ということが出ていましたけれども、変な言い方かもしれませんが、一生涯服用が可能と、現時点では、また、服用しなければ結局タンパクの発現がやはり異常になってくるといふことで考えておけばよろしいでしょうか。

齋藤：そうですね。今、まだこの3剤しかないので、またこれから次々といろいろなお薬が出てくるかもしれないですけど、現状としては、スタートして、治験をやってみて、先ほど1年目のデータしか出していないんですが、2年目、実はさらに上がっているデータがあるんですね。例えば上肢モジュールなんかは、1年目よりさらに2年目は上がっているの、そう簡単に諦めたりしないで、より良くなるかなというところは期待したいと考えています。

一生涯飲んでいくかどうかは、またいろいろなお薬も出てくるんじゃないかなと、臨床家の立場からでは考えていますが、現在のところ、始めてずっと続けましょうということでスタートしています。

酒井：分かりました。どうも、本日はありがとうございました。

笹井：ありがとうございます。

続きまして、JP モルガン証券の若尾様、お願いいたします。

若尾：JP モルガンの若尾です。齋藤先生、本日はありがとうございました。大変よく分かりました。

まだ私も、その使い分けというのが、どういうことが想定されるかを教えていただきたいです。先ほどのご質問ですと、皆さん、スピンドラザを使っていてということで、一方で、今、経口のエブリスディが出てまいりましたので、その利便性という観点でこちらの薬剤を使われる方も増えてくるのかなと思うのですが。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

スピナラザからエブリスディに切り替える要因としては、やはり利便性、投薬方法が大きな違いで、そこが切り替えのポイントになるのでしょうか。その他、まだデータはきちんとそろっていないのでしょうか。有効性であったり、安全性の差で使い分け等々が生じる可能性もあるのでしょうか。この点を最初に教えてください。

齋藤：おっしゃるとおりだと思います。まだ本当、有効性に関しても、安全性に関しても、データが積み重ねられているところだと思うんですね。ただ、利便性だけではなくて、例えば何回も髄腔内投与をしている状態で、投与しにくくなってくることが実際に現実起こってくることもあるんですね。それから、側弯が進んできたとか、そういった変化があるのかなと思うのですが、そういった場合。

あと、髄腔内投与のときに頭痛とか、いわゆる穿刺症候群ですね、そういったものがあるけれども、お薬を使うこと、これしかなかったみたいな形で続けていた方たちが、ちょっとどうしようかなって今悩み始めているところかなと思います。

やはりそういった、というか、この方たちは他のお薬が使えないという人たちとか、副作用とか、安全性は確保されているけれども、ある程度耐えられるけど、我慢してきた副作用のときに、それに対して使うという方もおられるのかなと。そういった患者さんの声は聞こえているところです。

よろしいでしょうか。

若尾：はい。よく分かりました。ありがとうございます。

あと、ゾルゲンスマですけど、スピナラザのほうが、そもそも適応の範囲も広いですので、こちらがメインかと思うのですが。ゾルゲンスマの使われ方が、今の実臨床によってどのようになっているのか。なので、2歳未満のⅠ型、Ⅱ型の子たちには、かなり広がっていくような薬剤なのかどうなのかというのと、これは仮にゾルゲンスマが広く使われた場合に、ゾルゲンスマは一生に1回だけですので、その後、エブリスディを使ったりするのかどうか。その可能性についても教えていただけないでしょうか。

齋藤：このアドオンというか、あるお薬をベースにして、そこに追加という形に関して、今、例えばゾルゲンスマに関しては、日本小児神経学会が指針を出しているんですね。適正使用指針といって。

運動機能が下がってきている状態である場合に使う、他のお薬に変更というか、1回しかゾルゲンスマはやらないので、結局そこに追加ということになると思うのですが、そういった指針がある状態であります。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

ですから、いわゆる保険収載されたお薬の使い方としては、指針に則ってというのが原則ではないかなと考えております。

若尾：よく分かりました。ありがとうございます。以上です。

笹井：ありがとうございます。

続きまして、じほうの海老沢様、お願いいたします。

海老沢：3剤そろってきたということですが、このエブリスディですが、経口投与ということで、逆に言ったら服薬管理というのは、何か課題が出てくることはないのでしょうか。そこについての課題がもしありましたら、お願いいたします。

齋藤：服薬管理という点で、実際、患者さんとお話、説明しているときに、まず重要なのは、1日1回内服って、結構高齢な方もいらっしゃるって、忘れないでねという。毎朝飲むか、毎夕食後に飲むかを決めて、そして、先ほどご案内した冊子にカレンダーが付いているのですが、そこにチェックをすることって、結構年齢が高くなると、私もそうですが、飲んだか飲まないか忘れちゃうというのがあるので、そういったチェックをするということは、まず非常に重要なところかなと思います。飲み忘れがないように。

あと、お薬自体の保管が2度から8度なんですね。凍結してはいけないんです。それから、先ほどご説明があったように、遮光ですね、褐色瓶であるということで。非常にそういった点では、服薬管理としては、きちんとそこを守っていただく。凍結しないように、例えば冷蔵庫の温度を低くすると、冷蔵のつもりだったのに凍っちゃったみたいなことがないように、それから室温、部屋に置きっぱなしにして常温になっちゃったということがないように、その注意をしっかりとしています。

実際にお薬を薬局でもらってから家に持ち帰るためのものは、中外製薬は非常におしゃれなかばんを保冷剤付きで作ってくださって、そこに1回6本入って、真ん中にも入れればもっと入るかばんがあるんですね。それを患者さんにお渡しして、保冷剤、例えば冷蔵庫が停電になったときに、その保冷剤2個、大きいのが2個入っているのですが、そこに移してお薬を安全な状態にするという、非常に細やかなお薬に対する配慮があって、説明もしています。

そういった点でよろしいでしょうか。

海老沢：ありがとうございます。

2問目、こちらは齋藤先生なのか、小平さんなのか、ちょっと分かりませんが、妊娠のところで、胎児毒性の報告というところでの、患者さんに胎児毒性などが起きないようにするため

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



に、臨床ですか、メーカーで何かこれから注意していくこと、制度的に設けるようなことがありますしたら教えてください。

小平：ご質問ありがとうございます。

先生が先ほどお示しくくださった、妊娠および授乳に関する注意のところで、妊娠を希望される方というのは、女性の場合は1カ月、男性の場合は4カ月、経口摂取をやめていただくということで。それが終われば、いろいろな懸念はありますけれども、薬剤による影響はないだろうというところで、その期間であれば妊娠していただくことが可能というところですよ。

今のところ、情報提供という形でしか、われわれはちょっとできないんですけれども、こういう形で実際に妊娠を希望されている方は十分にご注意くださって、この薬との併用、すみ分けを考えていただきたいということになっております。

海老沢：これは日本だけではなくて、海外でも同じように、メーカーが情報提供という形で注意してくださいねということで実施をしているということでしょうか。

小平：はい。国によって制度が違いますので、添付文書内に入っている場合もありますし、日本のように、こういう形での情報提供をさせていただいているという場合もございます。

海老沢：ありがとうございます。

笹井：ありがとうございました。

続きまして、日本経済新聞の満武様、お願いいたします。

満武：ありがとうございます。

齋藤先生にお伺いしたいのですが、3剤登場したことで、実際に患者さんであったり、先生がアドバイスをされている医師の先生方から、実際にどういった質問が寄せられていて、それに対して齋藤先生はどのようにご回答されていらっしゃるのでしょうか。

齋藤：やはり患者さんで多いのは、自分も使えますかというのが、飲み薬が出たそうだけど、自分はどうですかみたいな形が多いですね。

実際にそういったときに、エブリスディの、先ほどお話ししたようなところを、もう少し患者さん向きの説明として説明をしています。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

満武：今までご回答されていた部分と重複してしまうのですが、他のものとどれがいいのでしょうかという形で、やはり患者さんも医師の方も悩んでいらっしゃる、質問されることが多いでしょうか。

齋藤：例えば、電話で相談されることもあるんですよ。I型の赤ちゃんで、スピリラザをやってきて、変えるべきかどうか。なかなか電話でそこを変えましょうねとか、続けましょうねと、なかなか言えないというのが、今、コロナなので非常に悩ましいところですね。

実際に、本当にケース・バイ・ケースだと思います。細かく、やはりどのくらい効いているか、今のどのくらいの状況になっているか、そういったところを評価して、続けるべきか、変えるべきかというのを、まだ今のところは実際に十分な経験がないですが、予測をしながら親御さんとよく相談していくという感じですね。

親御さんのお気持ちも非常にいろいろあって、やはりあまり変えなくてもいいんじゃないかと思ってる人たちも中にはいらっしゃるし、やはりどうしても変えたいと思ってる方もいらっしゃる。今、やはり情報がインターネットでも引けるので、とても今悩んでおられる時期かなと思います。非常にそういった連絡は来て。

九州とか、遠い方たちからは、さまざまな形でアプローチがあるので、そういったところを、できる限り電話とか何かで実際に生の声を聞きながら、お話を伺ったりして相談に乗っていますが。実際に九州から今度、東京まで来ますという人もいます。相談のために。

満武：そうなんですね。なるほど。在宅医の先生も、やはり同様の悩みを抱えていらっしゃるということでしょうか。

齋藤：実際、在宅医の先生たちは、恐らくその方については、ものすごく私たち以上によくご存じだと思うのですが、実際にお薬を使うという経験が、恐らくあまりなかったと思うので。そういった意味で、われわれのような立場、大学病院にいる立場は、在宅医の先生から、いわゆるセカンドオピニオン的にご紹介を受けて、アドバイスとか何かご助言させていただいて、また在宅医のところで治療をお受けになるという形がやはり必要なのかなと思います。

やはり、なかなか実際に治療にいっぱい携わっていても、結論をすぐに、こうしようみたいに出ないのが現状ですので。そういった意味では、医療者同士もコミュニケーションをよくしなきゃいけないかなとは思っています。

満武：分かりました。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



もう1問、ガイドラインの話ですけれども、すみません、ご発表中にお話しされていたら申し訳ないのですが。ガイドラインを近々出されると伺っていたかと思うのですが、その後、どのような状況になっていらっしゃいますでしょうか。

齋藤：なかなかガイドラインを書きながら、どんどん治療が進んでいるので困っているんですけども。書いても、またバージョンアップしないと、なかなか出版できないということで。今、最終段階に入っていまして、外部の学会の査読は終了しました。もう、ほぼ最終段階ですので、ガイドライン 2021 というタイトルを付けちゃったものですから、2021 年度には何とかしようと考えていますので、もう少し、近日出版という感じです。

満武：分かりました。年度内ということで、理解しました。ありがとうございます。

笹井：ありがとうございます。

続きまして、大和証券の橋口様、お願いします。

橋口：大和証券の橋口と申します。よろしくお願いします。

先ほど、齋藤先生のご質問で、このお薬を一生飲むのですかということについて、齋藤先生からの、今後もしろいろなお薬が出てくると思うというご回答があったかと思います。

今、開発されている、研究されている新しい治療法の中で、先生としてこういったアプローチの治療法に今、注目されていて、それらが出てきた場合に、また治療体系が変わる可能性があるとお考えでしょうか。

齋藤：ありがとうございます。

非常に重要な点だと思うんですね。こういった疾患修飾療法は、結局、遺伝子のレベル、DNA の配列のレベル、mRNA の配列のレベル、そういったことに対してお薬を創薬して治療していくというのが基本的な共通点なんですね。

そういった意味で、SMA は非常によくその治療法に、その概念に合致した疾患だなというのは、つくづく思っているのですが。やはりそういったところの、今度は投与法のさまざまなもの、それから、ちょっと違う視点で筋肉に対して、要するに根本を治したので、根本の SMA の DNA、RNA、その辺りを治療しつつ、もう一つ、筋肉に対して何か操作していくような治療みたいなのは、いわゆる追加治療として、より効果を上げるという可能性は考えます。そういった意味で、まだ発展の余地がかなりあるかなと考えております。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

橋口：筋肉に対してという部分でいうと、ミオスタチンの活性化阻害剤なんかが複数開発されていると思うのですが、こういったアプローチというのは、エブリスディのような薬剤と併用が可能であると考えても差し支えないでしょうか。

齋藤：すごくいいポイントだと思います。本当、専門家じゃないとそこは考えないなと思ったところを突いてくださいましたけど、まさにすごくいい治療法になるんじゃないかなって、私は個人的に。

筋肉疾患に対しては、それほど効果は、抗ミオスタチン抗体は出さないかもしれないなと。基本の遺伝子を治していない状態でやっても難しいなと思うのですが。基本の遺伝子を治しておきながら、筋肉疾患でない SMA というのは、結構筋肉をしっかりさせるという意味では非常にいいし。

また、もう少し将来的には、今度は iPS 細胞を利用するような、脊髄に対する細胞移植だとか、筋肉に対する移植だとか、そういったところも発展性は出てくるのかなと。まだ、それは現在では夢のような状態ですけどね。そういった、非常にいろいろな治療のステージというのが、治療開発のステージというのは考えられるかなと思っています。

橋口：ありがとうございました。以上です。

笹井：ありがとうございます。

続きまして、ゴールドマン・サックス証券の周様、お願いいたします。

周：どうも、お話ありがとうございました。

齋藤先生に質問ですけれども、先日、専門誌にもインタビュー記事が掲載されていたかと思います。そちらのほうで、例えば胃瘻をつくっている患者さんだと、エブリスディを選択するんじゃないかというような話だったり、本日のお話で、側弯症があってスピラザが投与できない方だと、エブリスディが選択されるという話があったかと思います。

実際、SMA の患者様の中で、側弯症を併発されている患者さんはどの程度いるものなのでしょうか。また、同様に胃瘻をつくっている患者さんはどの程度いらっしゃるのでしょうか。

齋藤：まず胃瘻に関しては、Ⅰ型で経管栄養、もしくはナチュラルコースだと全例経管栄養、もしくは胃瘻なんですね。Ⅰ型の患者さんで、健康的にご飯を食べていらっしゃる方はほぼゼロという感じです。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

それから、側弯に関しては、Ⅱ型、Ⅲ型においては、ナチュラルコースでは、Ⅱ型はほぼ全例です。要するに、思春期前に車いすになると側弯になるというのが、もう一般的な SMA の自然歴なんです。Ⅲ型の場合は、思春期前に車いすになるとやはり側弯になります。

メカニズムとしては、先ほど肋間筋が弱いということを申し上げたのですが、肋間筋が成長していなくて、胸郭が大きくならないのに、身長が伸びると背骨だけが伸びていくんですね、縦方向に。そうすると、その背骨の行き場所がなくなっちゃうんですよ、胸郭の中で。そうすると、ぐるとねじれて曲がってくるというのが。

ですから、思春期は背が伸びる時期なので、その時期に側弯がぐんぐんひどくなって、われわれはコブ角と言うんですけど、100 度を超えるような、本当に二つ折れみたいな感じになっていらっしゃる。しかも、側弯というのは必ずねじれが伴うので、スピンドラザを打とうと思ったときに、なんと打てる場所がおなか側だったという人もいます。実際に打てる場所がないという方がいらっしゃるしまして、やはりそういう方たちは、スピンドラザを投与するのを諦めていたんですね。

だから、そういった方たちがⅡ型はほぼ 100%、Ⅲ型はそのうちの思春期前の方たちが半分以上です。

それから、胃瘻に関しても、経管栄養もしくは胃瘻ということで、Ⅰ型のほとんどの方という感じなので、結構そういった合併症の方たちは頻度は高い状態です。

周：ありがとうございました。

二つ目の質問として、ゾルゲンスマに関する質問ですが、なかなか他社さんの薬剤なのでコメントは難しいかなとは思っているのですが。

まず、ゾルゲンスマは、注文してから投与するまでに 2~3 週間かかるということであったり、カルタヘナ法に準じた扱いが必要だということで、かなり使いにくいんじゃないかなと考えています。

そうすると、ほぼほぼ国内では、もうゾルゲンスマというよりは、第 1 選択としてスピンドラザなのかなとも考えられるかと思うのですが、そういった認識で合っていますでしょうか。

齋藤：ゾルゲンスマに関して、確かにご指摘のように、カルタヘナと、輸入して、オーダーメイドのような形なんです。症例が出たところでオーダーするところがあるので、ちょっと時間がかかるというのは確かなんです。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

ただ、実際にどのくらいかというところに関しては、やはり使いたくないという病院は結構あるのかなと思いますが、むしろ積極的に使いたいという病院もあるので、何とも言えない感じですね。ゾルゲンスマをどんどんやりたいという、特に新生児スクリーニングをやった赤ちゃんは、ゾルゲンスマをやりたいみたいに言っている病院もあるので、そのところはまだ明解に私のところでは評価できない感じです。

周：分かりました。どうもありがとうございます。

笹井：ありがとうございます。

続きまして、モルガン・スタンレー証券、村岡様、お願いします。

村岡：こんにちは。モルガン・スタンレーの村岡と申します。よろしくお願いいたします。私からも齋藤先生への質問です。

まず、治療薬が出て、もう4年ですね。スピンラザが出て。なので、それなりに時間がたったと思うのですが。よくある治療薬が、いい薬が出ると患者さんの掘り起こしが進む、もしくは認知度が上がるというのは、先生も先ほどおっしゃったと思うんですけど。

このSMAで、スピンラザが出る前と今で、先生の体感ベースでもいいのですが、例えば5割は掘り起こしが進んだかなとか、いや、あまり進んでいないみたいな、そんな先生の思いを共有できるインフォメーションは何かありますでしょうか。

齋藤：実際に、今、Webなのであまり体感しにくいのですが、講演をさせていただくと、やはり大都市は割合と情報があるのですけれども、地方の先生方はわりあいと掘り起こしが難しい感じがしますね。

SMAは、不思議なことに、南に多くて、西に多くて、東と北に少ないんですね。東京は、幸いというか、東京はみんな集まる場所で、人口も多いので東京には患者さんはいるし、それから神奈川も非常に多い。東京、神奈川は多いのですが、東北、北海道と、だんだん、疫学調査をやった結果、少ないんですね。これは何が理由なのか、縄文人と弥生人の違いかみたいなこともちょっと論文には書いてみたのですけれども、実際に東日本と西日本で頻度の差がある。

そういった意味で、この前、東北の方にWeb講演をしたのですが、いや、うちでは筋ジストロフィーと思っていたかもしれないとか、筋炎と思っていたかもしれないとか、そういった質問があったときにおっしゃっていましたので、やはりまだまだ掘り起こしがあるんじゃないかなと。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

ざっくり、先ほど疫学調査の結果をお出ししましたけど、2017年の時点で推計値でいくと、1,400人から1,500人、日本に患者さんがいるはずなんです。ですけど、スピナラザの投与を受けた方たちもそこまで全然いっていないですし、やはり治療を受けていない方たちもたくさんおられたり、もしくは診断されてない人たちはまだいるんじゃないかなと。

特にⅢ型、Ⅳ型は、中学生ぐらいで、運動会でちょっと遅いという人が、結局30歳、40歳になって症状が出てくるんですね。症状というか、はっきり進行してくるという感じなんです。そうすると、そういう方たちは、自分は運動が苦手なんじゃないかとか、足の形が悪いからじゃないかとか、そういった感じで病院にも行かないということもあります。

ですから、今、整形外科の先生たちに、小学校や中学校、高校の検診で拾い上げていただくことをお勧めしていますし、まだ診断されてない人たちが随分おられるんじゃないかなと考えております。

村岡：ありがとうございます。

あと、先生の今、治療していらっしゃる患者さんのポピュレーションの中で、今、何人ぐらい、先生は患者さんを診ていらして、そのうち、例えば何人ぐらいはエブリスディを使うことになるかなと考えていらっしゃいますでしょうか。

齋藤：全国から相談に来る患者さんもいて、SMAの患者さんって、1人で3カ所ぐらい病院にかかるんですよ、皆さん。疫学調査をして分かったのですが、5カ所にかかっている人もいまして。やはり、この先生いいこと言うなという、遠くてもいらっしゃるんですね。そうすると、そういう人も診ているみたいになると、もう数え切れないほどいっぱいいるのですが。

実際に、レギュラーに診ている患者さんたちというのは、あんまり真面目に数えたことがなかったんですけど、今、ざっとスタートして、1カ月で10人ぐらいエブリスディを始めたところですかね。ニュアンスからいうとそんな、この1カ月で10人ぐらいスタートしましたという感じです。

村岡：それ以外の薬剤は、その1カ月の間にどのくらい投与、新規に始められたのでしょうか。

齋藤：大体それ以外の方たちは、われわれはゲノム診療科といって、外来診療の科なので、うちでスピナラザをやったり、ゾルゲンスマをやったりというのではなくて、大抵、他の科か他の病院に紹介しているので、そういった意味では、関わってはいますが、定期的にはスピナラザを他で打ってもらって3カ月ごとに来ているとか、ゾルゲンスマを打った後の、ずっと経過を見ているとかがあります。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

結構そういう方たちもいますね。1年に、例えば2回ぐらい来るような人たちは、まだ全然そういうお話をしてないので。すみません、正確にカウントしていないので。

村岡：いえいえ。先生の現場の感覚を共有できたので、大変参考になりました。以上です。ありがとうございます。

注意事項・お問い合わせ先



本資料のコピー・転載および本説明会以外の目的でのご使用はお控えください。

広報IR部

報道関係者の皆様：メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881
E-mail : pr@chugai-pharm.co.jp
担当 : 清水、三義、横山、和泉、大塚

投資家の皆様：インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554
E-mail : ir@chugai-pharm.co.jp
担当 : 櫻井、島村、吉村、山田

笹井：ありがとうございました。

それでは、時間となりましたので、以上をもちまして、エブリスディの説明会を終了いたします。

追加でご質問がある方は、広報 IR 部までお問い合わせください。電話番号およびメールアドレスは、プレゼン資料の最後のページに記載されております。

あらためまして、本日はお忙しい中ご参加くださいます、誠にありがとうございます。これにて、失礼いたします。

[了]

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、当社は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。さらに、利用者が当社から直接又は間接に本サービスに関する情報を得た場合であっても、当社は利用者に対し本規約において規定されている内容を超えて如何なる保証も行うものではありません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用してはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて会員自身の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者自身が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による本規約に基づく利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して会員が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

