

*貯 法：25℃以下で保存(ドライシロップ)
室温保存(錠)
*有効期間：24箇月(ドライシロップ)
48箇月(錠)

脊髄性筋萎縮症治療剤

リスジプラム製剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

	ドライシロップ	錠
承認番号	30300AMX00294	30700AMX00084
販売開始	2021年 8 月	2025年 5 月

エブリスディ[®]ドライシロップ60mg エブリスディ[®]錠5mg EVRYSDI[®] Dry Syrup EVRYSDI[®] Tablets



注)注意—医師等の処方箋により使用すること

Roche ロシュグループ

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

*3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エブリスディドライシロップ60mg	エブリスディ錠5mg
有効成分	1瓶、2g中 リスジプラム60mg	1錠中 リスジプラム5mg
添加剤	D-マンニトール、イソマル水合物、酒石酸、安息香酸ナトリウム、マクロゴール6000EP、スクラロース、アスコルビン酸、エデト酸ナトリウム水和物、マルトデキストリン、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、香料	結晶セルロース、D-マンニトール、クロスボビドン、フマル酸ステアリルナトリウム、酒石酸、軽質無水ケイ酸、香料、リビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		エブリスディドライシロップ60mg	
性状		粉末、塊を含む粉末又は固化した粉末 1瓶(2g)に精製水79mLを加え溶解するとき、澄明で帯 緑黄色～黄色の溶液である。	
販売名		エブリスディ錠5mg	
剤形		フィルムコーティング錠	
色調		微黄色、淡黄色又は灰黄色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径		約6.6mm	
厚さ		約4.1mm	
質量		130mg	
識別コード		EVR	

4. 効能又は効果

脊髄性筋萎縮症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 遺伝子検査により、*SMN1*遺伝子の欠失又は変異を有し、*SMN2*遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者に投与すること。
- 5.2 *SMN2*遺伝子のコピー数が1の患者及び5以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与を開始し、患者の状態を慎重に観察すること。
- 5.3 *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。

- 5.4 永続的な人工呼吸が導入された患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、定期的に有効性を評価し投与継続の可否を判断すること。効果が認められない場合には投与を中止すること。
- 5.5 早産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。[9.7.1、9.7.2、17.1.1、17.1.3 参照]

*6. 用法及び用量

〈ドライシロップ〉

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、0.2mg/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。

〈錠〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈製剤共通〉

7.1 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。

〈ドライシロップ〉

7.2 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性

本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。動物実験で胚胎児毒性が報告されている¹⁾。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

パートナーの妊娠を希望する場合は休薬すること。本剤投与中及び最終投与後又は休薬後の少なくとも4カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。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^{2, 3)}。また、遺伝毒性試験で小核誘発作用が認められている⁴⁾。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊婦に対して本剤を投与する必要がある場合には、胎児に対する潜在的なリスクについて明確に説明すること。動物実験において胎盤通過性（ラット）が認められ⁵⁾、臨床用量の3倍を超える曝露量で妊娠期間延長（ラット）、臨床用量の5倍を超える曝露量で胎児重量低値及び骨格変異（ラット）、臨床用量の18倍を超える曝露量で胎児形態異常（水頭症）及び内臓変異（ウサギ）が認められている。なお、ウサギにおける水頭症は、予備試験では臨床用量の3倍を超える曝露量で認められている¹⁾。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている⁶⁾。

9.7 小児等

9.7.1 早産児を対象とした臨床試験は実施していない。[5.5、17.1.1、17.1.3 参照]

9.7.2 早産児では血中濃度が上昇するおそれがある。ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、年齢区分ごとのCYP3A4及びFMO3活性、並びにリスジブラムの代謝能は0～6カ月児由来のミクロソームで最も低く、6カ月～2歳児で増加し、2～6歳児ではさらに増加を示した。[5.5 参照]

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈ドライシロップ〉

14.1.1 溶液に調製してから患者へ交付すること。

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

14.1.3 調製方法

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

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

14.2 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・調合乳又は母乳に混合しないこと。
- ・本剤は1日1回、できるだけ同じ時刻に服用すること。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から6時間以内であれば、可能な限り速やかに服用すること。服用予定時刻から6時間を超えた場合は、翌日の服用予定時刻に1回分の用量を服用すること。
- ・本剤を服用後に吐き出した場合は、追加で服用せず、翌日の服用予定時刻に1回分の用量を服用すること。
- ・用量の変更は医師の指示に従うこと。

〈ドライシロップ〉

14.2.2 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・本剤に添付されている経口投与用ディスペンサーを使用して服用すること。
- ・溶液は、凍結を避けて冷蔵庫（2～8℃）に保存し、本剤以外の容器に移し替えないこと。また、調製後64日以内に使用し、残液は使用しないこと。使用後は速やかに冷蔵庫（2～8℃）に戻して保存すること。やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合には、40℃以下で保存し、累積5日（120時間）以内に使用することとし、40℃を超えて保存した場合、又は累積5日（120時間）を超えて保存した場合は使用しないこと。

〈錠〉

* 14.2.3 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- ・錠剤を噛んだり砕いたりしないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

〈ドライシロップ〉

14.3.1 経口投与が困難な場合は経鼻又は胃瘻チューブを介して投与できる。

〈錠〉

* 14.3.2 経鼻又は胃瘻チューブを介して投与しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

15.2.2 遺伝毒性試験で小核誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性及びDNA傷害性は認められなかった⁴⁾。[9.4.2 参照]

15.2.3 rasH2トランスジェニックマウスにおいて、臨床用量の7倍を超える曝露量で発がん性は認められなかった⁷⁾。ラットにおいては、2年間がん原性試験において臨床曝露量の4倍に相当する用量を投与した群で包皮腺及び陰核腺（いずれもヒトにおいて該当する器官は存在しない）に悪性腫瘍が認められたが、他の皮脂腺又は重層扁平上皮で構成される組織・器官には、腫瘍は認められなかった。なお、¹⁴C標識リスジブラムを単回経口投与した白色ラットの分布試験において、投与後2時間での包皮腺及び陰核腺における組織中放射能濃度は、血漿中放射能濃度のそれぞれ約30倍及び約50倍であった⁸⁾。

16. 薬物動態

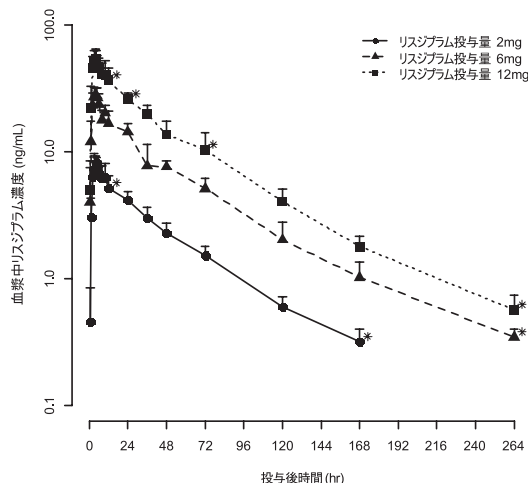
16.1 血中濃度

〈ドライシロップ〉

16.1.1 単回投与

日本人健康成人にリスジブラム2、6又は12mg^[註1]を空腹時に単回経口投与したときの血漿中リスジブラム濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであり、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は2～12mgでは用量比例的な増加を示した⁹⁾。

日本人健康成人に単回経口投与したときの血漿中リスジプラム濃度推移(平均値±標準偏差、N=6)



* : N=5

日本人健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (N=6)

用量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng · h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
2mg	8.50 (14.1%)	332 (12.8%)	4.00 (3.00-4.50)	40.5 (13.7%)
6mg	28.6 (16.7%)	1080 (17.3%)	4.25 (2.00-5.00)	46.1 (18.0%)
12mg	54.6 (17.6%)	2180 (17.5%)	4.00 (3.00-4.00)	45.6 (7.1%)

T_{max}は中央値(範囲)、その他は幾何平均値(幾何CV%)

16.1.2 反復投与

(1) 健康成人

健康成人8例にリスジプラム5mgを空腹時に1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中リスジプラムの薬物動態パラメータは下記のとおりであった¹⁰⁾(外国人データ)。

外国人健康成人に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量	評価時期	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng · h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
5mg	1日目	8	25.9 (13.2%)	399 (16.2%)	3.00 (2.00-4.00)	—
	14日目	7	78.6 (23.7%)	3160 (33.3%)	2.15 (2.00-4.00)	37.1 (17.9%)

T_{max}は中央値(範囲)、その他は幾何平均値(幾何CV%)、—: 算出せず

(2) I型脊髄性筋萎縮症患者

生後2か月以上7か月以下のI型脊髄性筋萎縮症患者を対象に、リスジプラム(生後2か月以上3か月未満は0.04mg/kg、生後3か月以上5か月未満は0.08mg/kg、生後5か月以上は0.2mg/kg)^{註2)}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血漿中リスジプラム濃度データに基づき、母集団薬物動態モデルを用いて算出された薬物動態パラメータは下記のとおりであった¹¹⁾。

I型脊髄性筋萎縮症患者に反復経口投与したときの投与12か月時点における薬物動態パラメータの推定値

用量 ^{a)}	例数	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{0-24h,ss} (ng · h/mL)
0.2mg/kg/日	37	114 (81.9-189)	1800 (1230-3300)

中央値(範囲)

a) 投与12か月時点の用量

(3) II型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者

2歳以上25歳以下のII型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者を対象に、リスジプラム(体重20kg未満は0.25mg/kg、20kg以上は5mg)を1日1回経口投与したときの血漿中リスジプラム濃度データに基づき、母集団薬物動態モデルを用いて算出された薬物動態パラメータは下記のとおりであった¹¹⁾。

II型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者に反復経口投与したときの投与12か月時点における薬物動態パラメータの推定値

用量	例数	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{0-24h,ss} (ng · h/mL)
0.25mg/kg/日	28	132 (103-178)	2270 (1560-3020)
5mg/日	89	106 (58.4-208)	1950 (1060-3800)

中央値(範囲)

(4) 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

遺伝学的に脊髄性筋萎縮症と診断されたが症状を呈していない生後6週まで(初回投与時)の患者を対象に、リスジプラム(4例は0.04mg/kg、2例は0.08mg/kgで投与を開始し0.2mg/kg^{註3)}に増量、20例は初回から0.2mg/kg^{註3)}で投与)を1日1回経口投与したときの血漿中リスジプラム濃度データを含めて構築した母集団薬物動態モデルを用い算出した0.15mg/kg(生後2か月未満の患者において承認された用量)^{註4)}投与時の薬物動態パラメータは下記のとおりであった¹²⁾(外国人データ)。

遺伝子検査により発症が予測される外国人脊髄性筋萎縮症患者に反復経口投与したときの投与14日目時点における薬物動態パラメータの推定値

用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng · h/mL)
0.15mg/kg/日	26	110 (86.4-144)	1960 (1420-2710)

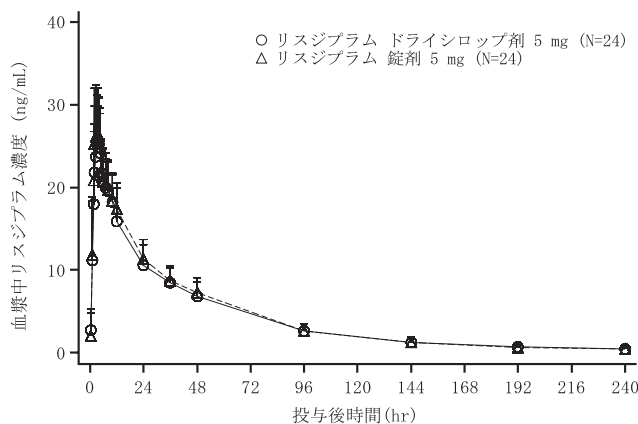
中央値(第5-第95パーセンタイル)

〈錠〉

* 16.1.3 生物学的同等性試験

健康成人を対象に、リスジプラム5mgをドライシロップ剤又は錠剤として空腹時に単回経口投与したときの血漿中リスジプラムの濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。C_{max}及びAUC_{last}の幾何最小二乗平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.02(0.994-1.05)、1.04(1.00-1.08)であった¹³⁾(外国人データ)。

外国人健康成人にリスジプラム5mgをドライシロップ剤又は錠剤として空腹時に単回経口投与したときの血漿中リスジプラム濃度推移(平均値±標準偏差)



外国人健康成人にリスジプラム5mgを単回経口投与したときの剤形別薬物動態パラメータ(ドライシロップ剤又は錠剤)

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)
ドライシロップ剤	26.3(23.3) [24]	925(22.5) [24]
錠剤	26.9(22.4) [24]	964(24.5) [24]

幾何平均値(CV%) [有効な測定値が得られた被験者数]

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人3例に本剤(ドライシロップ)をリスジプラムとして6mg^{注1)}を食後(高脂肪、高カロリー食)に単回経口投与したときのC_{max}及びAUC_{0-24h}は空腹時に比べて、それぞれ平均値で1.2%上昇及び5.4%低下した¹⁴⁾(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 タンパク結合率

リスジプラムのヒト血漿タンパク結合率は、0～12歳までの小児では87.8～92.0%、生後1～7カ月及び2～25歳の脊髄性筋萎縮症患者では89.9%及び90.2%であった(*in vitro*)¹⁵⁾。

16.4 代謝

健康成人男性6例に本剤(ドライシロップ)を¹⁴C-標識リスジプラムとして18mg^{注1)}を単回経口投与したとき、血漿中の主な代謝物はM1(不活性代謝物)であった(投与後48時間までの血漿中総放射能に対するM1の割合は14.0%)¹⁶⁾(外国人データ)。リスジプラムの主代謝酵素はフラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO1及びFMO3)及びCYP3A4であった(*in vitro*)¹⁷⁾。

16.5 排泄

16.5.1 日本人健康成人に本剤(ドライシロップ)をリスジプラムとして2、6及び12mg^{注1)}を空腹時に単回経口投与したとき、投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率はそれぞれ3.39%、5.10%及び4.86%であった⁹⁾。

16.5.2 健康成人男性6例に本剤(ドライシロップ)を¹⁴C-標識リスジプラムとして18mg^{注1)}を単回経口投与したとき、投与後35日間までに放射能の53.2%が糞便中に、28.2%が尿中に排泄された。未変化体は14.0%が糞便中に、7.7%が尿中に排泄された¹⁶⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度及び中等度肝機能障害被験者(Child-Pugh分類A及びB、各8例)に本剤(ドライシロップ)をリスジプラムとして5mgを単回経口投与したとき、患者背景を対応させた健康成人(各8例)と比較して、血漿中リスジプラムのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(肝機能障害被験者/健康成人)(90%信頼区間)は、軽度肝機能障害被験者では0.950(0.695、1.30)及び0.802(0.627、1.03)、中等度肝機能障害被験者では1.20(0.962、1.49)及び1.08(0.830、1.39)であった¹⁸⁾(外国人データ)。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人8例に本剤(ドライシロップ)をリスジプラムとして6mg^{注1)}をCYP3A阻害薬であるイトラコナゾール1回200mgを1日2回8日間反復経口投与と併用投与したときの血漿中リスジプラムのC_{max}及びAUC_{0-120h}の幾何平均値の比(併用投与時7例/単独投与時8例)(90%信頼区間)は、それぞれ0.906(0.841-0.976)及び1.11(1.03-1.19)であった¹⁴⁾(外国人データ)。

16.7.2 ミダゾラム

健康成人27例に本剤(ドライシロップ)をリスジプラムとして8mg^{注1)}を1日1回14日間反復経口投与し、CYP3A基質であるミダゾラム2mgと併用したとき、血漿中ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比(併用投与時26例/単独投与時27例)(90%信頼区間)は、それぞれ1.16(1.06-1.28)及び1.11(1.02-1.20)であった¹⁰⁾(外国人データ)。

*16.7.3 オメプラゾール

健康成人に本剤(錠剤)をリスジプラムとして5mgを空腹時に単回経口投与し、プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mgを1日1回7日間反復経口投与と併用したとき、血漿中リスジプラムのC_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何最小二乗平均値の比(併用投与時11例/単独投与時14例)(90%信頼区間)は、それぞれ0.958(0.820-1.12)、0.979(0.900-1.06)及び0.988(0.908-1.07)であった¹³⁾(外国人データ)。

16.7.4 その他

リスジプラムは*in vitro*試験において、有機カチオントランスポーター(OCT)2、multidrug and toxin extrusion(MATE)1及びMATE2-Kに対して阻害能を示し、IC₅₀値はそれぞれ8.72、0.15及び0.09 μmol/Lであった¹⁹⁾。

16.8 その他

16.8.1 薬理学

(1) I型脊髄性筋萎縮症患者

生後2カ月以上7カ月以下のI型脊髄性筋萎縮症患者を対象に、本剤(ドライシロップ)をリスジプラムとして生後2カ月以上3カ月未満は0.04mg/kg、生後3カ月以上5カ月未満は0.08mg/kg、生後5カ月以上は0.2mg/kg^{注2)}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及び最終観察時の血中SMNタンパク濃度(中央値(範囲))は、2.93(0.423-5.8)及び5.37(0.761-9.39) ng/mL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(0.9-4.06)であった¹¹⁾。

(2) II型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者

2歳以上25歳以下のII型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者を対象に、本剤(ドライシロップ)をリスジプラムとして体重20kg未満は0.25mg/kg、20kg以上は5mgを1日1回経口投与したときのベースライン及び最終観察時の血中SMNタンパク濃度(中央値(範囲))は、3.58(1.54-11.4)及び7.04(0.786-13.8) ng/mL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(0.359-4.25)であった¹¹⁾。

(3) 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
遺伝学的に脊髄性筋萎縮症と診断されたが症状を呈していない生後6週まで(初回投与時)の患者を対象に、本剤(ドライシロップ)をリスジプラムとして0.2mg/kg^{注3)}を1日1回経口投与したときの最終観察時における血中SMNタンパク濃度のベースラインからの変化率(中央値(範囲))は、1.5(0.67-3.01)であった¹²⁾(外国人データ)。

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

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

注3)本剤の承認された用法・用量(生後2カ月未満の患者)は、「リスジプラムとして0.15mg/kgを1日1回食後に経口投与」である。

注4)曝露量が、非臨床毒性試験の無毒性量に基づき平均AUC_{0-24h}として2000ng・h/mLとなるような用量とした。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (I型脊髄性筋萎縮症、FIREFISH試験)

本試験は、用量設定を目的としたパート1と検証を目的としたパート2で構成される多施設共同非盲検試験である。パート2では、正期産で生まれ、生後3カ月以前に臨床症状を認めた生後2カ月以上7カ月以下のI型脊髄性筋萎縮症患者41例(うち日本人1例、SMN2遺伝子のコピー数は全例2コピー、登録時体重は4.1～10.6kg)を対象に、本剤(リスジプラムとして生後2カ月以上3カ月未満は0.04mg/kg、生後3カ月以上5カ月未満は0.08mg/kg、生後5カ月以上は

0.2mg/kg)^{注1)}を1日1回経口投与^{注2)}により開始し、患者集団全体で目標曝露量^{注3)}を達成するよう、各患者の薬物動態データを確認した上で0.2mg/kg(2歳未満)又は0.25mg/kg(2歳以上)まで漸増されたときの有効性及び安全性を検討した。パート2において、主要評価項目である12カ月後のBayley Scales of Infant and Toddler Development-Third Edition(BSID-Ⅲ)の粗大運動スケールに基づく支えなしで坐位を5秒以上保持できる患者の割合(達成例数/評価例数、90%信頼区間)は29.3%(12/41例、17.8～43.1%)であり、事前に規定した5%の達成基準^{注4)}を統計学的に有意に上回った(P<0.0001、有意水準片側0.05、exact binomial test)。副次的評価項目であ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(達成例数/評価例数、90%信頼区間)は85.4%(35/41例、73.4～92.2%)であり、事前に規定した達成基準(42%)^{注4)}を上回った²⁰⁾。

パート2の副作用発現頻度(最終登録患者が12カ月間の投与を完了した時点)は、41例中7例(17.1%)であった。主な副作用は、便秘2例(4.9%)、斑状丘疹状皮疹2例(4.9%)、皮膚変色2例(4.9%)であった。[5.5、9.7.1 参照]

17.1.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(Ⅱ型及びⅢ型脊髄性筋萎縮症、SUNFISH試験)

本試験は、用量設定を目的としたパート1と検証を目的としたパート2で構成されるプラセボ対照多施設共同二重盲検比較試験である。パート1において、患者集団全体で目標曝露量^{注3)}を達成するよう各患者の薬物動態データを確認した上でパート2の用量が決定された。パート2では、臨床症状を認める2歳以上25歳以下のⅡ型及びⅢ型脊髄性筋萎縮症患者180例(うち日本人15例、SMN2遺伝子のコピー数は2コピーが4例、3コピーが157例、4コピーが18例、不明が1例)を対象に、本剤又はプラセボ(リスジプラムとして体重20kg未満は0.25mg/kg、20kg以上は5mg又はプラセボ)を1日1回食事とともに^{注5)}経口投与したときの有効性及び安全性を比較した。パート2において、主要評価項目である12カ月後のMotor Function Measure(MFM)32項目の合計スコアに基づくベースラインからの平均変化量(95%信頼区間)は、本剤群(120例)では1.36(0.61～2.11)、プラセボ群(60例)で-0.19(-1.22～0.84)であり、本剤群ではプラセボ群と比較し、統計学的に有意な運動機能の改善がみられた(P=0.0156、有意水準両側0.05、Mixed Model Repeated Measures(MMRM)解析)²¹⁾。

パート2の12カ月後の副作用発現頻度は、本剤群120例中16例(13.3%)、プラセボ群60例中6例(10.0%)であった。本剤群の主な副作用は、上気道感染2例(1.7%)、頭痛2例(1.7%)、悪心2例(1.7%)、口腔内潰瘍形成2例(1.7%)であった。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験(遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症、RAINBOWFISH試験)

本試験は、多施設共同単群非盲検試験である。正期産で産まれ遺伝学的に脊髄性筋萎縮症と診断されたが症状を呈していない生後6週まで(初回投与時生後16～41日)の外国人患者26例(SMN2遺伝子のコピー数は2コピーが8例、3コピーが13例、4コピー以上が5例)を対象に、本剤(リスジプラムとして4例は0.04mg/kg、2例は0.08mg/kgで投与を開始し、0.2mg/kgに増量、20例は初回から0.2mg/kgを投与)^{注6)}を1日1回経口投与^{注2)}したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である主要有効性解析対象集団(5例、SMN2遺伝子のコピー数が2[既知のSMN2遺伝子修飾変異であるc.859G>Cを除く]であり、ベースラインの複合筋活動電位振幅が1.5mV以上の患者集団)における12カ月後のBSID-Ⅲの粗大運動スケールに基づく支えなしで坐位を5秒以上保持できる患者の割合(達成例数/評価例数、90%信頼区間)は80.0%(4/5例、34.3～99.0%)であり、事前に規定した5%の達成基準^{注4)}を統計学的に有意に上回った(P<0.0001、有意水準片側0.05、exact binomial test)。全26例における12カ月後の同スケールに基づく支えなしで

坐位を30秒以上保持できる患者の割合(達成例数/評価例数、90%信頼区間)は80.8%(21/26例、63.7～92.1%、SMN2遺伝子のコピー数2：7/8例、3コピー：9/13例、4コピー以上：5/5例)であり、全例が12カ月時点で長期人工呼吸管理を受けずに生存していた(副次的評価項目)²²⁾。

副作用発現頻度(最終登録患者が12カ月間の投与を完了した時点)は、26例中7例(26.9%)であった。副作用はアトピー性皮膚炎1例(3.8%)、湿疹1例(3.8%)、皮膚変色1例(3.8%)、網膜色素沈着1例(3.8%)、網膜血管障害1例(3.8%)、下痢1例(3.8%)、誤用量投与1例(3.8%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例(3.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1例(3.8%)であった。[5.5、9.7.1 参照]

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

注2)母乳育児中の患者の場合は授乳後に投与することとされ、それ以外の患者の場合は食事とともに投与することとされた。

注3)非臨床毒性試験の無毒性量に基づき平均AUC_{0-24h,ss}として2000ng・h/mLとされた。

注4)各達成基準は未治療のⅠ型脊髄性筋萎縮症患者の自然経過の複数の研究に基づき設定した。

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

注6)本剤の承認された用法・用量(生後2カ月未満の患者)は、「リスジプラムとして0.15mg/kgを1日1回食後に経口投与」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リスジプラムはSMN2 mRNAの選択的スプライシングを特異的に修飾して機能性SMNタンパクの産生量を増加させる²³⁾。

18.2 SMN2スプライシング修飾作用

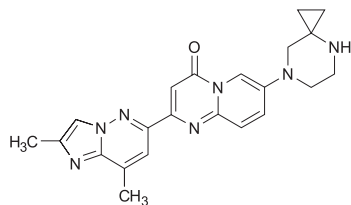
18.2.1 リスジプラムは、*in vitro*において、SMA Ⅱ型患者由来線維芽細胞及び健康被験者由来全血細胞におけるSMN2 pre-mRNAの選択的スプライシングを、エクソン7を欠いたSMN2 Δ7 mRNAの産生からエクソン7を含んだ完全長SMN2 mRNAを産生する方向へシフトさせた。さらに、リスジプラムは、SMA Ⅱ型患者由来線維芽細胞及びSMA Ⅱ型患者のiPS細胞より誘導した運動神経細胞においてSMNタンパク量を増加させた²³⁾。

18.2.2 リスジプラムは、内因性*Smn1*を遺伝的に欠損させ全長及びエクソン7欠失のヒトSMN2を導入することで重篤な神経筋機能の異常を呈し生存期間が生後3週間以下であるSMAモデルマウスにおいて、用量依存的に脳及び筋肉のSMNタンパク量を増加させた。また、リスジプラムは、モデルマウスの神経筋接合部の脱神経及び筋萎縮を抑制するとともに運動機能の保護作用を示し、生存期間の中央値が6カ月を超えるまで延長させた²³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リスジプラム(Risdiplam) (JAN)
化学名：7-(4,7-Diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one
分子式：C₂₂H₂₃N₇O
分子量：401.46
性状：淡黄色、黄色、灰黄色又は帯緑黄色の粉末若しくは塊を含む粉末である。

構造式：



融 点：297～299℃

20. 取扱い上の注意

〈ドライシロップ〉

20.1 高湿を避けて保存すること。

20.2 遮光保存のため、本剤以外の容器に移し替えないこと。

〈錠〉

*20.3 湿気を避けて保存すること(PTP包装のまま保存すること)。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈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)〉

21.2 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。

*22. 包装

〈エブリスディドライシロップ60mg〉

2g(瓶)

〈エブリスディ錠5mg〉

7錠(PTP7錠×1)

*23. 主要文献

- 1) 生殖発生毒性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6)
- 2) 反復投与毒性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3)
- 3) 新生児を用いた毒性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6.5)
- 4) 遺伝毒性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.4)
- 5) 組織分布(胎児移行)(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.7)
- 6) ラット乳汁中排泄(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.6.3)
- 7) がん原性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.5)
- 8) 社内資料：ラット2年間がん原性試験
- 9) 日本人健康成人における薬物動態(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 10) ミダゾラムとの薬物相互作用(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.4)
- 11) 脊髄性筋萎縮症患者における薬物動態及び薬力学(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3)
- 12) 社内資料：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における薬物動態及び薬力学
- 13) 社内資料：外国人健康成人における錠剤の薬物動態
- 14) 外国人健康成人における薬物動態(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 15) 血漿タンパク結合(*in vitro*)(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.4)
- 16) 健康成人男性におけるマスバランス(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
- 17) 代謝に関する検討(*in vitro*)(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.5.4)
- 18) 肝機能障害患者における薬物動態(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.5)
- 19) 薬物相互作用(*in vitro*)(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7.2)
- 20) I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験パート2(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.1.10)
- 21) II型及びⅢ型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験パート2(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.1.7)

22) 社内資料：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における海外第Ⅱ相試験

23) 効力を裏付ける試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社

東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標