

エブリスディ[®]ドライシロップ60mg

エブリスディ[®]錠5mg

に係る医薬品リスク管理計画書

中外製薬株式会社

エブリスディ®ドライシロップ 60mg, エブリスディ®錠 5mgに係る
 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①エブリスディ®ドライシロップ60mg ②エブリスディ®錠5mg	有効成分	リスジプラム
製造販売業者	中外製薬株式会社	薬効分類	87119
提出年月日		2025年3月27日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	網膜毒性	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
	胎児毒性	QT/QTc 間隔に対する影響
	雄性生殖能への影響	早産児に対する安全性
	上皮組織障害	
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<u>一般使用成績調査</u>
<u>脊髄性筋萎縮症 II 型及び III 型患者を対象としたリスジプラムの安全性, 忍容性, 薬物動態, 薬力学及び有効性を検討する2パートシームレス多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検試験から継続する製造販売後臨床試験 (BP39055試験)</u>
<u>脊髄性筋萎縮症 I 型患者を対象としたリスジプラムの安全性, 忍容性, 薬物動態, 薬力学及び有効性を検討する2パートシームレス非盲検多施設共同試験から継続する製造販売後臨床試験 (BP39056試験)</u>
<u>健康被験者を対象としたリスジプラムの QTc 間隔延長への影響を検討するプラセボ対照二重盲検クロスオーバー第 I 相臨床試験 (BP42817 試験)</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：中外製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021年6月23日	薬効分類	87119
再審査期間	10年	承認番号	①30300AMX00294000 ②30700AMX00084000
国際誕生日	2020年8月7日		
販売名	①エブリスディ®ドライシロップ 60mg ②エブリスディ®錠 5mg		
有効成分	リスジプラム		
含量及び剤形	①1 瓶中にリスジプラム 60mg を含有 ②1 錠中にリスジプラム 5mg を含有		
用法及び用量	① 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。 ② 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。		
効能又は効果	脊髄性筋萎縮症		
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。 (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)) 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。		
備考	本文中、以下のとおり略字を使用している。 脊髄性筋萎縮症：SMA		

変更の履歴

前回提出日：
2024年10月3日

変更内容の概要：
剤形追加に伴う販売名及び承認番号の追加（軽微な変更）

変更理由：
新剤形（錠剤）の承認に伴う記載整備のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
なし

重要な潜在的リスク	
網膜毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： カニクイザルでの 39 週間試験では、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。臨床試験において網膜への影響を示唆するような有害事象や眼科検査所見は認められていないが、ヒトで発現した場合には重篤な事象となる可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 (1) 一般使用成績調査 (2) 製造販売後臨床試験（BP39055 試験及び BP39056 試験）</p> <p>【選択理由】 (1) 製造販売後の当該リスクに関連する事象の発現状況を把握し追加の安全対策の要否を検討するため。 (2) 臨床試験と同様の眼科検査を非盲検延長期間において継続し、より長期の網膜への影響を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「15. その他の注意」の項にカニクイザルにおいて認められた所見を記載する。</p> <p>【選択理由】 非臨床試験所見の情報を医療関係者に提供するため。</p>
胎児毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験における報告はないが、非臨床試験において胎盤通過性（ラット）が認められ、臨床用量の 3 倍を超える曝露量で妊娠期間延長（ラット）、臨床用量の 5 倍を超える曝露量で胎児重量低値及び骨格変異（ラット）、臨床用量の 18 倍を超える曝露量で胎児形態異常（水頭症）及び内臓変異（ウサギ）が認められ、予備試験においては、臨床用量の 3 倍を超える曝露量で水頭症（ウサギ）が報告されているため重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の安全性監視活動 (1) 一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】 (1) 製造販売後の当該リスクに関連する事象の発現状況を把握し追加の安全対策の要否を検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <p>電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に妊娠可能な女性及び妊婦に対する注意喚起を記載する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>非臨床試験所見の情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>雄性生殖能への影響</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>臨床試験における報告はないが、非臨床試験（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）、遺伝毒性試験で小核誘発作用が報告されているため重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動 <p>(1) 一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 製造販売後の当該リスクに関連する事象の発現状況を把握し追加の安全対策の要否を検討するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <p>電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項にパートナーが妊娠する可能性のある男性に対する注意喚起を記載する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>非臨床試験所見の情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>上皮組織障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非臨床試験で上皮組織への影響（ラット、カニクイザル）が認められている。臨床試験（BP39055 試験）の検証パート（Part 2）の二重盲検期間では、上皮組織障害に関連する有害事象の発現割合は実薬群で 40.8%（49 例/120 例）、プラセボ群で 11.7%（13 例/60 例）、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、実薬群で 5.8%（7 例/120 例）、プラセボ群で 1.7%（1 例/60 例）であり、上皮組織障害に関連する有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現割合はプラセボ群に比べて実薬群で高かった。本剤の投与部位である口腔内において上皮組織に影響する有害事象が発現した場合、本剤の投与継続の可否に影響する可能性があるため重要な潜在的リスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動 <p>(1) 一般使用成績調査 (2) 製造販売後臨床試験（BP39055 試験及び BP39056 試験）</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 製造販売後の当該リスクに関連する事象の発現状況を把握し追加の安全対策の要否を検討するため。 (2) 臨床試験の非盲検延長期間を継続し、より長期の上皮組織への影響を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <p>電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対する情報提供により上皮障害が認められた場合に適切に対応を行えるようにするため。</p>

重要な不足情報	
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	
	<p>重要な不足情報とした理由： 臨床試験で IV 型 SMA 患者への本剤投与経験はなく，SMN2 遺伝子が 5 コピー以上の患者への本剤投与は 1 例であり，安全性が確立されていないと考えられるため重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 (1) 一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】 (1) 製造販売後において 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本剤の安全性に関する情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「5. 効能又は効果に関連する注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 安全性が確立していないことを医療関係者に情報提供するため。</p>
QT/QTc 間隔に対する影響	
	<p>重要な不足情報とした理由： 本剤の臨床用量投与時における QT/QTc 間隔延長への影響の評価が十分ではないと考えられるため重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の安全性監視活動 (1) 一般使用成績調査 (2) QT/QTc 評価試験</p> <p>【選択理由】 (1) 製造販売後の当該リスクに関連する事象の発現状況を把握するため。 (2) 臨床用量投与時における QT/QTc 間隔延長を十分に評価する情報を得るため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし</p>
早産児に対する安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 臨床試験で早産児（在胎週数 37 週未満）の投与経験がなく，安全性が確立されていないと考えられるため重要な不足情報とした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動 <p>(1) 一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 製造販売後において早産児に対する本剤の安全性に関する情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <p>電子添文の「5. 効能又は効果に関連する注意」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>安全性が確立していないことを医療関係者に情報提供するため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査

【安全性検討事項】

重要な潜在的リスク

網膜毒性，胎児毒性，雄性生殖能への影響，上皮組織障害

重要な不足情報

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

【目的】

本剤の使用実態下における副作用の発生割合及び発現までの日数の分布を算出し，安全性プロファイルを明らかにする。

【実施計画】

調査期間：2021 年 8 月 12 日（販売開始日）より 2030 年 6 月 30 日まで

登録期間：2021 年 8 月 12 日（販売開始日）より 2022 年 8 月 31 日まで

なお，目標登録例数を達成した場合はその時点で登録を終了とする。

ただし，IV 型 SMA 患者については，再審査期間終了日から，2027 年 12 月まで登録を継続する。

登録調査対象：登録期間中に本剤を使用予定のすべての患者

調査票回収対象症例：登録対象症例のうち，本剤を使用したすべての患者（登録期間に本剤の投与を開始する症例を調査票の回収対象とする。）

なお，当該調査の契約締結前に本剤を使用した患者も，レトロスペクティブに情報収集し，本剤を使用したすべての患者を調査票回収対象症例とする。

観察期間：本剤投与開始日より 24 カ月

予定症例数：登録症例数として 330 例

なお，IV 型 SMA 患者について，予定症例数を達成した場合でも登録を継続する。

【実施計画の根拠】

観察期間の設定根拠：BP39056 試験及び BP39055 試験において，全脊髄性筋萎縮症患者集団の副作用の発現率は，投与開始から 6 カ月以下で 40.95/100 患者年，6 カ月超 12 カ月以下で 7.72/100 患者年と約 5 分の 1 に低下し，24 カ月以下で 98% の副作用を発現していた。これらのことから，観察期間を 24 カ月間と設定することで，調査の目的を達成することが可能と判断した。

症例数の設定根拠：本剤の臨床試験で発現が確認された安全性検討事項である上皮組織障害の市販後の副作用発生割合を，BP39056 試験 Part 2，BP39055 試験 Part 2（二重盲検投与期間），Part 2（実薬投与期間）より，7.3%，5.8%，3.9% のいずれかと仮定する。300 例収集時の副作用発生割合の 95% 信頼区間（Clopper-Pearson の信頼区間）はそれぞれ，4.6%～10.9%，3.4%～9.1%，0.2%～6.8% となり，いずれの場合でも発現割合の 2 倍を超えないことを確認できる精度となる。

なお，脱落症例の発生も考慮し，登録症例として 330 例を目標症例数とする。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告書提出時：本調査の進捗状況等を確認し，安全性定期報告時にその状況等について報告するため。

中間解析時：12 カ月調査票 100 例の再調査完了，12 カ月調査票全症例の再調査完了後に安全性上の問題点を確認するため。

IV 型 SMA 患者以外症例調査票全症例回収時点：

本調査における IV 型 SMA 患者以外の安全性に関する評価を行うため。報告書は，調査票回収並びに再調査実施，集計解析に要する期間を考慮し，対象症例の観察終了から 11 カ月後に作成を行う予定である。

IV 型 SMA 患者症例調査票全症例回収時点：

	<p>本調査における IV 型 SMA 患者の安全性に関する評価を行うため。報告書は、調査票回収並びに再調査実施、集計解析に要する期間を考慮し、対象症例の観察終了から 11 カ月後に作成を行う予定である。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 評価の結果、本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合には、使用上の注意改訂等の措置を行う。</p>
<p>脊髄性筋萎縮症 II 型及び III 型患者を対象としたリスジプラムの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を検討する 2 パートシームレス多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検試験から継続する製造販売後臨床試験 (BP39055 試験)</p>	
	<p>第 II/III 相臨床試験 (BP39055 試験) を製造販売承認取得日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて実施する。</p> <p>【安全性検討事項】 重要な潜在的リスク 網膜毒性、上皮組織障害</p> <p>【目的】 脊髄性筋萎縮症 II 型及び III 型患者を対象に、本剤を長期投与した際の一般的な安全性や眼科学的安全性を確認する。</p> <p>【実施計画】 試験対象集団：本剤の製造販売承認取得時に国内において BP39055 試験を継続している脊髄性筋萎縮症 II 型及び III 型患者 試験期間：非盲検継続投与 (OLE) 期間終了まで 安全性の評価項目： ・有害事象 ・臨床検査値 ・心電図 ・バイタルサイン (体温、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数) ・身体検査 ・神経学的検査 ・身体計測 ・Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ・眼科検査</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告書提出時：安全性評価の状況を確認し、安全性定期報告時にその状況等について報告するため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 評価の結果、本剤の安全性上の観点から追加の措置が必要と判断された場合には、使用上の注意改訂等の措置を行う。</p>
<p>脊髄性筋萎縮症 I 型患者を対象としたリスジプラムの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を検討する 2 パートシームレス非盲検多施設共同試験から継続する製造販売後臨床試験 (BP39056 試験)</p>	

	<p>第 II/III 相臨床試験 (BP39056 試験) を製造販売承認取得日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて実施する。</p> <p>【安全性検討事項】 重要な潜在的リスク 網膜毒性, 上皮組織障害</p> <p>【目的】 脊髄性筋萎縮症 I 型患者を対象に, 本剤を長期投与した際の一般的な安全性や眼科学的安全性を確認する。</p> <p>【実施計画】 試験対象集団: 本剤の製造販売承認取得時に国内において BP39056 試験を継続している脊髄性筋萎縮症 I 型患者 試験期間: OLE 期間終了まで 安全性の評価項目: ・有害事象 ・臨床検査値 ・心電図 ・バイタルサイン (体温, 収縮期及び拡張期血圧, 心拍数, 呼吸数) ・身体検査 ・身体計測 ・眼科検査</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告書提出時: 安全性評価の状況を確認し, 安全性定期報告時にその状況等について報告するため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 評価の結果, 本剤の安全性上の観点から追加の措置が必要と判断された場合には, 使用上の注意改訂等の措置を行う。</p> <p>健康被験者を対象としたリスクプラムの QTc 間隔延長への影響を検討するプラセボ対照二重盲検クロスオーバー第 I 相臨床試験 (BP42817 試験)</p>
--	---

【安全性検討事項】

重要な不足情報
QT/QTc 間隔に対する影響

【目的】

健康被験者の QT/QTc 間隔に対する本剤単回経口投与の影響を検討する。

【実施計画】

試験対象集団：健康成人男性

試験デザイン：以下の2つのパートで構成される。

Part A：

コホート1：合計8例の被験者（6：2[実薬：プラセボ]）に対して、リスジプラム（用量36mg）を単回経口投与する。

コホート2：コホート1で得られたPKデータに基づいて、次の用量レベルに進むかどうかを決定する。合計8例の健康被験者（6：2[実薬：プラセボ]）に対して、リスジプラム（最高用量50mg）を単回経口投与する。

Part B：

被験者約48例を登録（評価可能な被験者42例を確保するため）し、3つの投与シーケンス（Part Aで決定した用量のリスジプラム[盲検下]、モキシフロキサシン400mg[非盲検下]、またはプラセボ[盲検下]）を受けようランダム化する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験終了時。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

試験結果に基づいて使用上の注意改訂等の措置を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
なし

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始より 6カ月間	終了	作成済み (2022年4月 提出)
一般使用成績調査	登録症例数として 330例（予定）	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時（IV型SMA患者以外） ・最終報告書作成時（IV型SMA患者） 	実施中	各対象症例 (IV型SMA患者以外及びIV型SMA患者)の観察終了から11カ月後
脊髄性筋萎縮症II型及びIII型患者を対象としたリスジプラムの安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を検討する2パートシームレス多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検試験から継続する製造販売後臨床試験（BP39055試験）	本剤の製造販売承認取得時に国内においてBP39055試験を継続している脊髄性筋萎縮症II型及びIII型患者（15例）	安全性定期報告書提出時	実施中	計画中
脊髄性筋萎縮症I型患者を対象としたリスジプラムの安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を検討する2パートシームレス非盲検多施設共同試験か	本剤の製造販売承認取得時に国内においてBP39056試験を継続している脊髄性筋萎縮症I型患者（1例）	安全性定期報告書提出時	実施中	計画中

ら継続する製造販売後 臨床試験 (BP39056 試 験)				
健康被験者を対象とし たリスジプラムの QTc 間隔延長への影響を検 討するプラセボ対照二 重盲検クロスオーバー 第 I 相臨床試験 (BP42817 試験)	約 66 例 (登録被験者数)	試験終了時	実施中	計画中

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	市販直後調査終了時（販売開始から6カ月後）	終了