

risdiplam (JAN)

リスジプラム

脊髄性筋萎縮症治療剤

119

【基本電子添文】エプリスディ錠・ドライシロップ2025年3月改訂

【製品】規制等：[劇][処方],[保険通知]《エプリスディドライシロップ 2021.06.23承認》
エプリスディ Evrysdi 錠5mg ドライシロップ60mg（中外）

【組成】〔錠剤〕：1錠中5mg
〔ドライシロップ〕：1瓶（2g）中60mg

【効能・効果】脊髄性筋萎縮症
効能関連注意 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 ②SMN2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 ③SMN2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 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。効果が認められない場合には中止する 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ヵ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（特定背景関連注意⑤a⑥、臨床成績①③参照）

【用法・用量】リスジプラムとして
〔錠剤〕：2歳以上かつ体重20kg以上では5mgを1日1回食後に経口投与
〔ドライシロップ〕：①生後2ヵ月未満：0.15mg/kgを1日1回食後に経口投与 ②生後2ヵ月以上2歳未満：0.2mg/kgを1日1回食後に経口投与 ③2歳以上：体重20kg未満では0.25mg/kg、体重20kg以上では5mgを1日1回食後に経口投与
用法関連注意 ①〔製剤共通〕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 ②〔ドライシロップ〕本剤が口腔内に残るのを防ぐため、服用後に水を飲ませる

【禁忌】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】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 【特定背景関連注意】①肝機能障害患者 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類

C)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（薬物動態⑥参照） ②生殖能を有する者 ③a妊娠可能な女性：本剤開始前に妊娠していないことを確認する。妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後少なくとも1ヵ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。動物実験で胚胎毒性が報告されている（特定背景関連注意③参照） ④b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業する。投与中及び最終投与後又は休業後の少なくとも4ヵ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。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（その他の注意②参照） ③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。動物実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（特定背景関連注意②a参照） ④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。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている ⑤小児等 ⑥a早産児を対象とした臨床試験は実施していない（効能関連注意⑤、臨床成績①③参照） ⑥b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、並びに本剤の代謝能は0～6ヵ月児由来のミクロソームで最も低く、6ヵ月～2歳児で増加し、2～6歳児では更に増加を示した（効能関連注意⑤参照）

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

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	

【適用上の注意】①〔ドライシロップ〕薬剤調製時の注意 ④a溶液に調製してから患者へ交付する ⑥調製時には本剤を吸入しないよう注意する。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。皮膚及び粘膜に付着した場合には石ケン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 ⑦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。リスジプラムとして0.75mg/mLの溶液80mLとなる 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。また、調製後64日以内に使用し、残液は廃棄する ②薬剤交付時の注意：患者又は保護者等に対し次の点に注意するよう指導する ④〔製剤共通〕⑦調合乳又は母乳に混合しない ④

1日1回、できるだけ同じ時刻に服用する。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。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 ⑦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 ⑤用量の変更は医師の指示に従う ⑥〔ドライシロップ〕 ⑦添付されている経口投与用デイスペンサーを使用して服用する ④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。また、調製後64日以内に使用し、残液は使用しない。使用後は速やかに冷蔵庫（2～8℃）に戻して保存する。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 ③〔錠剤〕錠剤を嚙んだり砕いたりしない ③薬剤投与時の注意 ①〔ドライシロップ〕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 ②〔錠剤〕経鼻又は胃瘻チューブを介して投与しない 【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報 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（特定背景関連注意 ②⑥参照） ③rasH2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癌性は認められなかった。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-標識体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 【取扱い上の注意】 ①〔ドライシロップ〕 ①高湿を避けて保存する ②遮光保存のため、本剤以外の容器に移し替えない ②〔錠剤〕湿気を避けて保存する（PTP包装のまま保存する） 【保存等】 〔ドライシロップ〕25℃以下で保存、〔錠剤〕室温保存。有効期間：〔ドライシロップ〕24ヵ月、〔錠剤〕48ヵ月 【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 ②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）：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、使用患者の背景情報を把握するとともに、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

【薬物動態】（^{#1}：2歳以上の承認用法・用量は、体重20kg未満では0.25mg/kg、体重20kg以上では5mgを1日1回食後経口投与。^{#2}：生後2ヵ月以上2歳未満の承認用法・用量は0.2mg/kgを1日1回食後経口投与。^{#3}：生後2ヵ月未満の承認用法・用量は0.15mg/kgを1日1回食後経口投与） ①血中濃度 ①〔ドライシロップ〕 ⑦単回投与：日本人健康成人6例に2、6又は12mg^{#1}を空腹時に単回経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおりで（濃度推移は電子添文参照）、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

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%)	1,080 (17.3%)	4.25 (2.00-5.00)	46.1 (18.0%)
12mg	54.6 (17.6%)	2,180 (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%）

④反復投与（1）健康成人：健康成人8例に5mgを空腹時に1日1回14日間反復経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり（外国人データ）

評価時期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1日目（8例）	25.9 (13.2%)	399 (16.2%)	3.00 (2.00-4.00)	算出せず ²
14日目（7例）	78.6 (23.7%)	3,160 (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%）

(2) I型脊髄性筋萎縮症患者：生後2ヵ月以上7ヵ月以下のI型脊髄性筋萎縮症患者37例を対象に、生後2ヵ月以上3ヵ月未満は0.04mg/kg、生後3ヵ月以上5ヵ月未満は0.08mg/kg、生後5ヵ月以上は0.2mg/kg^{#2}を1日1回経口投与により開始し、0.2mg/kg/日^{*}まで漸増時の血漿中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投与12ヵ月時点における薬物動態パラメータの推定値〔中央値（範囲）〕は、C_{max,ss} (ng/mL) 114 (81.9-189)、AUC_{0-24h,ss} (ng・h/mL)

1,800 (1,230-3,300)。^{*}：投与12ヵ月時点の用量（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、体重20kg未満は0.25mg/kg、20kg以上は5mgを1日1回反復経口投与時の血漿中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投与12ヵ月時点における薬物動態パラメータの推定値は次表のとおり

用量	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{0-24h,ss} (ng・h/mL)
0.25mg/kg/日（28例）	132 (103-178)	2,270 (1,560-3,020)
5mg/日（89例）	106 (58.4-208)	1,950 (1,060-3,800)

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26例を対象に、4例は

0.04mg/kg、2例は0.08mg/kgで投与を開始し0.2mg/kg^{#3}に増量、20例は初回から0.2mg/kg^{#3}で1日1回経口投与時の血漿中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（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2,000ng・h/mLとなるような用量とした）反復経口投与14日目時点の薬物動態パラメータの推定値〔中央値（第5-第95パーセンタイル）〕は、C_{max} 110 (86.4-

144) ng/mL、AUC_{0-24h} 1,960 (1,420-2,710) ng・h/mL（外国人データ） ⑤〔錠剤〕生物学的同等性試験：健康成人に、本剤5mgをドライシロップ又は錠剤として空腹時に単回経口投与時の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり。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)（外国人データ）

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)
ドライシロップ	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]

②吸収 食事の影響：健康成人3例にドライシロップ6mg^{#1}を食後（高脂肪，高カロリー食）に単回経口投与時の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（外国人データ） ③分布 蛋白結合率：0～12歳までの小児では87.8～92.0%，生後1～7ヵ月及び2～25歳の脊髄性筋萎縮症患者では89.9及び90.2%（*in vitro*） ④代謝：健康成人男性6例に¹⁴C-標識体18mg^{#1}（ドライシロップ）を単回経口投与時，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%）（外国人データ）。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（*in vitro*） ⑤排泄 ①日本人健康成人にドライシロップ2，6及び12mg^{#1}を空腹時に単回経口投与後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% ②健康成人男性6例に¹⁴C-標識体18mg^{#1}（ドライシロップ）を単回経口投与後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。未変化体は14.0%が糞便中に，7.7%が尿中に排泄（外国人データ） ③特定の背景を有する患者 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）にドライシロップ5mgを単回経口投与時，患者背景を対応させた健康成人（各8例）と比較して，血漿中本剤の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）（外国人データ）（特定背景関連注意①参照） ④薬物相互作用 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）6mg^{#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時の血漿中本剤の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）（外国人データ） ②ミダゾラム：健康成人27例に本剤（ドライシロップ）8mg^{#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と併用時，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）（外国人データ） ③オメプラゾール：健康成人に本剤（錠剤）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時，血漿中の本剤の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）（外国人データ） ④その他：本剤は*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 ⑤その他：薬力学 ①Ⅰ型脊髄性筋萎縮症患者：生後2ヵ月以上7ヵ月以下のⅠ型脊髄性筋萎縮症患者を対象に，ドライシロップを生後2ヵ月以上3ヵ月未満は

0.04mg/kg，生後3ヵ月以上5ヵ月未満は0.08mg/kg，生後5ヵ月以上は0.2mg/kg^{#2}を1日1回経口投与により開始し，0.2mg/kgまで漸増時のベースライン及び最終観察時の血中SMN蛋白濃度〔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） ②Ⅱ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，ドライシロップを体重20kg未満は0.25mg/kg，20kg以上は5mgを1日1回経口投与時のベースライン及び最終観察時の血中SMN蛋白濃度〔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） 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，ドライシロップ0.2mg/kg^{#3}を1日1回経口投与時の最終観察時における血中SMN蛋白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）（外国人データ） 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（Ⅰ型脊髄性筋萎縮症，FIREFISH試験）：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ヵ月以前に臨床症状を認めた生後2ヵ月以上7ヵ月以下の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，生後2ヵ月以上3ヵ月未満は0.04mg/kg，生後3ヵ月以上5ヵ月未満は0.08mg/kg，生後5ヵ月以上は0.2mg/kg^{#1}を1日1回経口投与^{#2}により開始し，患者集団全体で目標曝露量^{#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）まで漸増時の有効性及び安全性を検討した（効能関連注意⑤，特定背景関連注意⑤①参照） ②パート2において，主要評価項目である12ヵ月後の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座位を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^{#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%）^{#4}を上回った ③パート2の副作用発現頻度（最終登録患者が12ヵ月間の投与を完了した時点）は，41例中7例（17.1%）。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%） ④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）：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^{#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（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※⁵経口投与時の有効性及び安全性を比較した ⑤aパート2において、主要評価項目である12ヵ月後の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〕 ⑥パート2の12ヵ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%)。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%) 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):多施設共同単群非盲検試験である。正期産で生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、4例は0.04mg/kg、2例は0.08mg/kgで開始し0.2mg/kgに増量、20例は初回から0.2mg/kg※⁶を1日1回経口投与※²時の有効性及び安全性を検討した(効能関連注意⑤、特定背景関連注意⑤a参照) ⑤a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ヵ月後のBSID-Ⅲの粗大運動スケールに基づく支えなしで座位を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※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ヵ月後の同スケールに基づく支えなしで座位を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ヵ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) ⑥副作用発現頻度(最終登録患者が12ヵ月間の投与を完了した時点)は、26例中7例(26.9%)。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%)。※¹:生後2ヵ月以上2歳未満の承認用法・用量は、0.2mg/kgを1日1回食後経口投与。※²:母乳育児中の患者の場合は授乳後に、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。※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2,000ng・h/mLとされた。※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。※⁵:2歳以上の承認用法・用量は、体重20kg未満では0.25mg/kg、体重20kg以上では5mgを1日1回食後経口投与。※⁶:生後2ヵ月未満の承認用法・用量は、

0.15mg/kgを1日1回食後経口投与 【薬効薬理】 ①作用機序:本剤は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蛋白の産生量を増加させる ②SMN2スプライシング修飾作用 ⑤a*in vitro*において、SMAⅡ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。更に、SMAⅡ型患者由来線維芽細胞及びSMAⅡ型患者のiPS細胞より誘導した運動神経細胞においてSMN蛋白量を増加させた ⑤b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蛋白量を増加させた。また、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ヵ月を超えるまで延長させた

【性状】 リスジブラムは淡黄色、黄色、灰黄色又は帯緑黄色の粉末もしくは塊を含む粉末である。融点:297~299℃

【備考】 再審査期間中(2031年6月22日まで)

【保険通知】 令和3年8月11日保医発0811第3号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について エブリスディドライシロップ60mg ①本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「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こと。」とされているので、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以上であることを確認した遺伝子検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること ②日本小児神経学会の「ゾルゲンスマ点滴静注適正使用指針」において、「本品投与後に脊髄性筋萎縮症に対する他剤(ヌシネルセンナトリウム等)を投与した際の有効性及び安全性は確認されていないことから、本品投与後の他剤(ヌシネルセンナトリウム等)投与を推奨しない。他剤による追加治療については、本品による治療の後、一定期間維持されていた運動マイルストーンが消失し、本品投与によって生じた副作用が臨床的に問題ない状態まで回復し、安全性上のリスクが十分管理可能と考えられる患者にのみ検討すること。」とされていることから、オナセムノゲン アベバルボベク(販売名:ゾルゲンスマ点滴静注)の投与後に本製剤を投与する場合は、その必要性を適切に判断し、投与が必要な理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ③本製剤は、記2(4)のとおり、新医薬品に係る投与期間制限の例外とされたことを踏まえ、令和3年9月1日から起算して1年を経過していない間は、概ね1ヶ月に1回の頻度で診察を行うとともに、概ね2週間に1回の頻度で電話等を用いて、患者の状態や服薬の状況等を確認すること。また、その間、当該診察時には前回処方時以降の当該診察及び確認の実施年月日を、本製剤の処方時には年齢(0歳は月齢)及び体重(20kg未満の場合)をそれぞれ診療報酬明細書の摘要欄に記載すること