

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



エブリスディ®ドライシロップ°60mg

製品概要

2021年9月27日
中外製薬株式会社
エブリスディ ライフサイクルリーダー
小平 英人

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
劇薬、処方箋医薬品^注

薬価基準収載

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

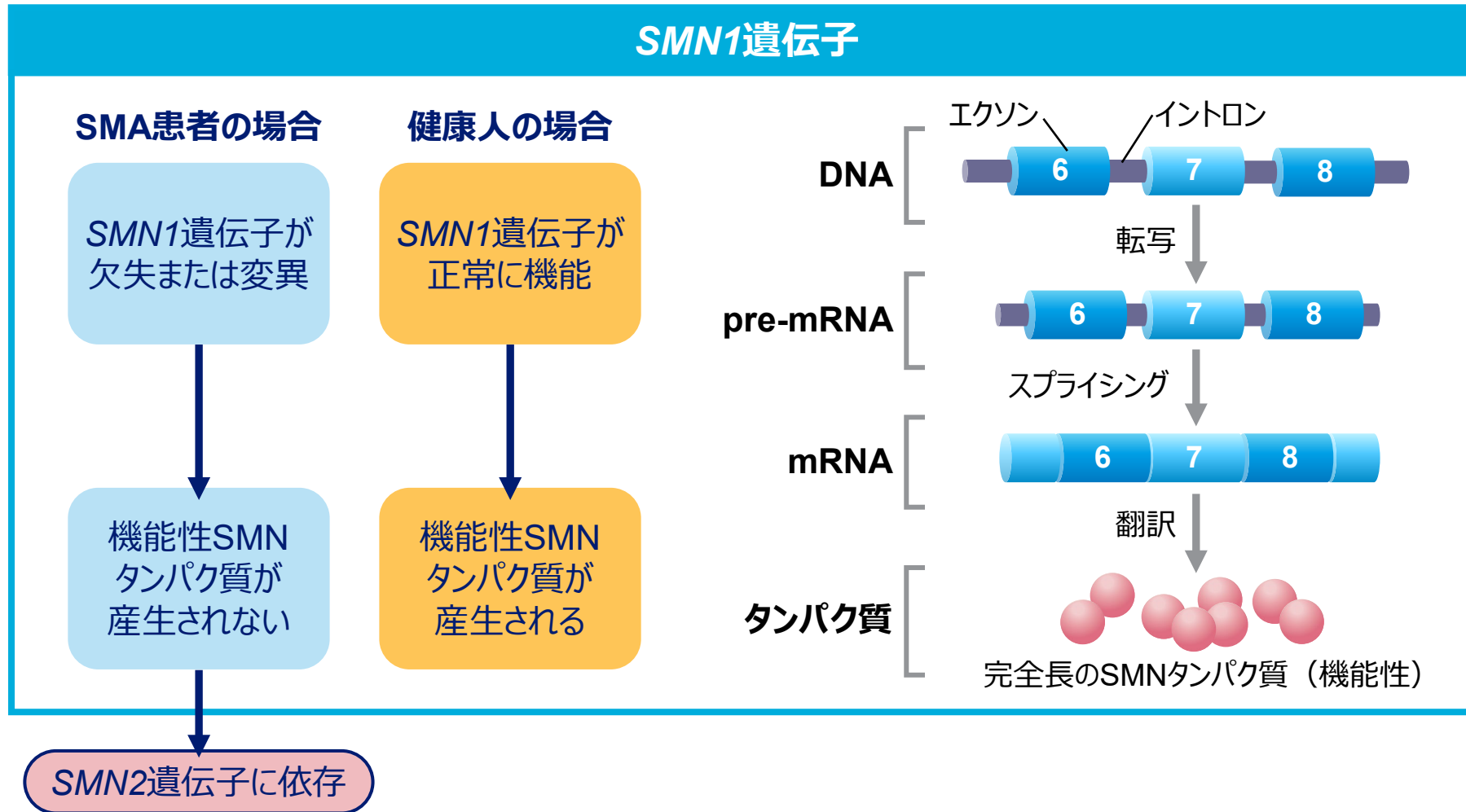
® F.ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

包装：



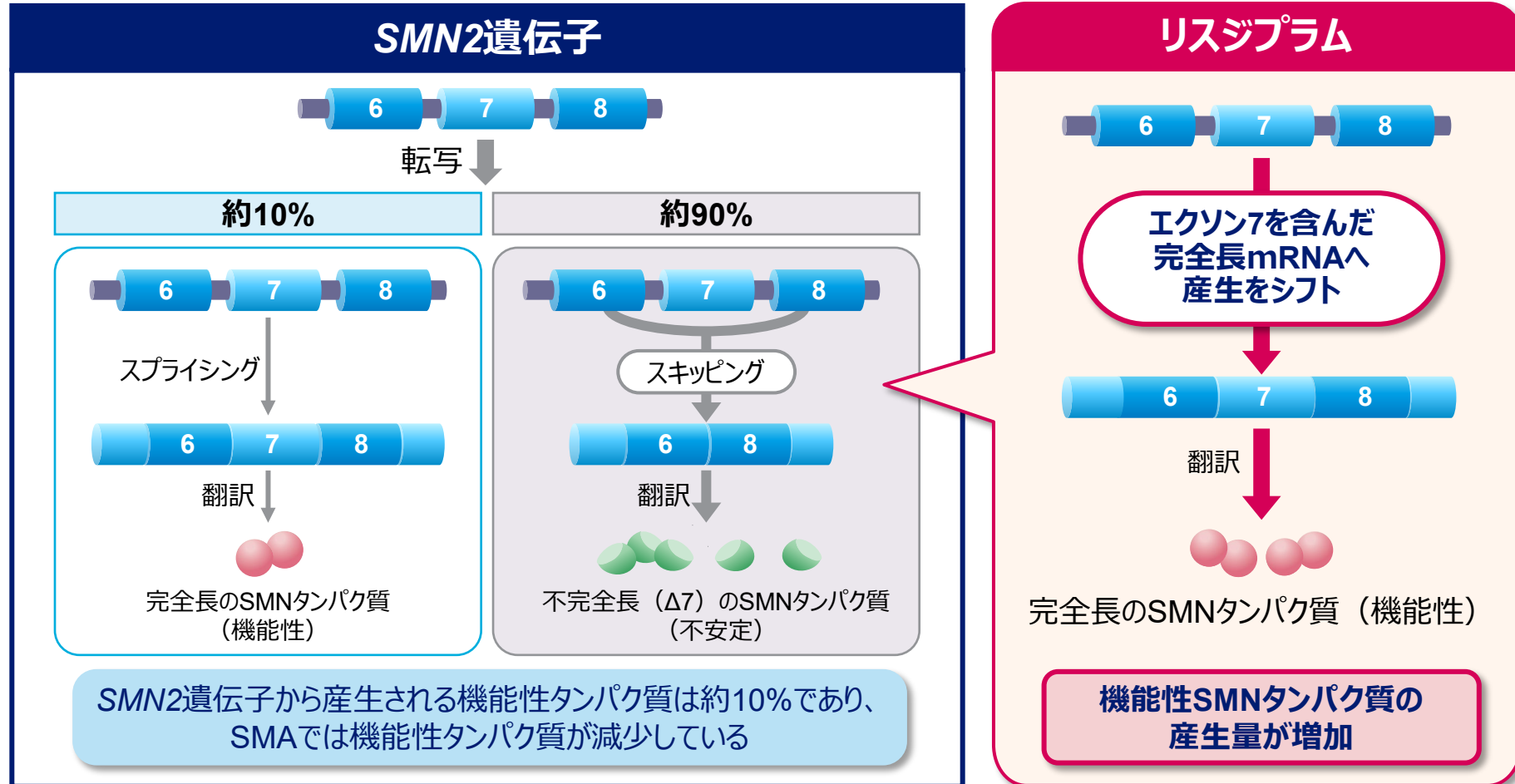
脊髄性筋萎縮症（SMA）の発症機序と エブリスディ（リスジプラム）の作用機序（1）

（イメージ図）



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)]



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



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ヵ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。



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。



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 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

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
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）

リスク最小化計画

通常	・ 添付文書の作成（改訂） ・ 患者向医薬品ガイド
追加	・ 市販直後調査による情報提供



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®～



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

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、

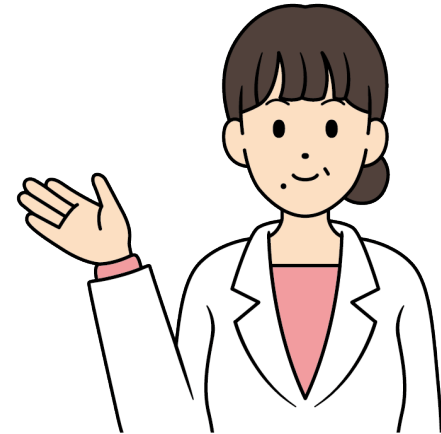
- ①顧問：なし
- ②株保有・利益：なし
- ③特許使用料：なし
- ④講演料：中外製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、
バイオジェン株式会社
- ⑤原稿料：ノバルティスファーマ株式会社、バイオジェン株式会社
- ⑥受託研究・共同研究費：バイオジェン株式会社
- ⑦奨学寄付金：なし
- ⑧寄付講座所属：なし
- ⑨贈答品などの報酬：なし

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）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。

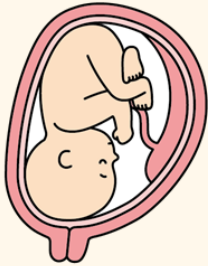


SMAのタイプ

- 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。

0型

生まれる前に発症する
胎動が弱い
生まれてすぐ呼吸をしない



I型

生後0～6カ月に発症する
支えなしで座れない
首がすわらないことが多い



Ⅱ型

生後18カ月までに発症する
支えなしで座れるが
支えなしで歩けない



Ⅲ型

生後18カ月以降に発症する
支えなしで歩けるが
階段が上れないこともある

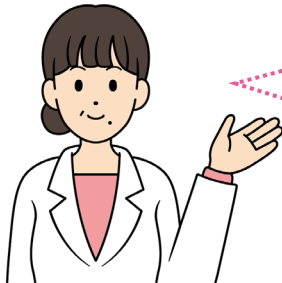


Ⅳ型

20歳以降に発症する
運動発達は正常な場合がある
次第に筋力低下が起こる



Kaneko K, et al. Brain Dev. 2017; 39: 763-73.,
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（分担）研究報告書．より作成



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（分担）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）

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

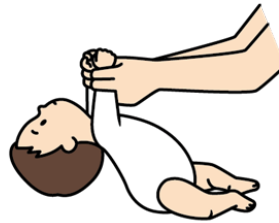
支えなしで座れない、うまく歩けないといった運動機能に関する症状のほか、手や足などに力が入らず動かしにくい、舌や指先が細かく震える、泣き声が弱いといった症状があらわれることがあります。

● フロッピーインファント

I型では、体が柔らかいため以下の特徴がみられることがあります。フロッピー、筋緊張低下、低緊張などと呼ばれることもあります。



寝かせると手足をべたっと地面につけている
足はカエルのような向きになっている



腕を持って引き起こすと、首がついてこず
だらんとしている



おなかが床向きになるようにして抱き上げたときに、
体を水平にしようとせず、逆U字型になる



首に手を巻き付けようとするときスカーフの
ようにぴったり巻き付いてしまう



上半身と下半身がぴったり
ついてしまう



あおむけに寝かせてかかとを耳に
つけようとするとき簡単についてしまう



両脇に手を入れて持ち上げると、肩と
腕が持ち上がり滑り落ちそうになる

内山聖 監. 標準小児科学. 第8版. 医学書院; 2013. p.674. より作成

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。



かむ力が弱くなることで食事で疲れやすくなるほか、
食事にかかります。

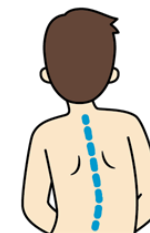


● 体の動きや姿勢に関する症状

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。



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。

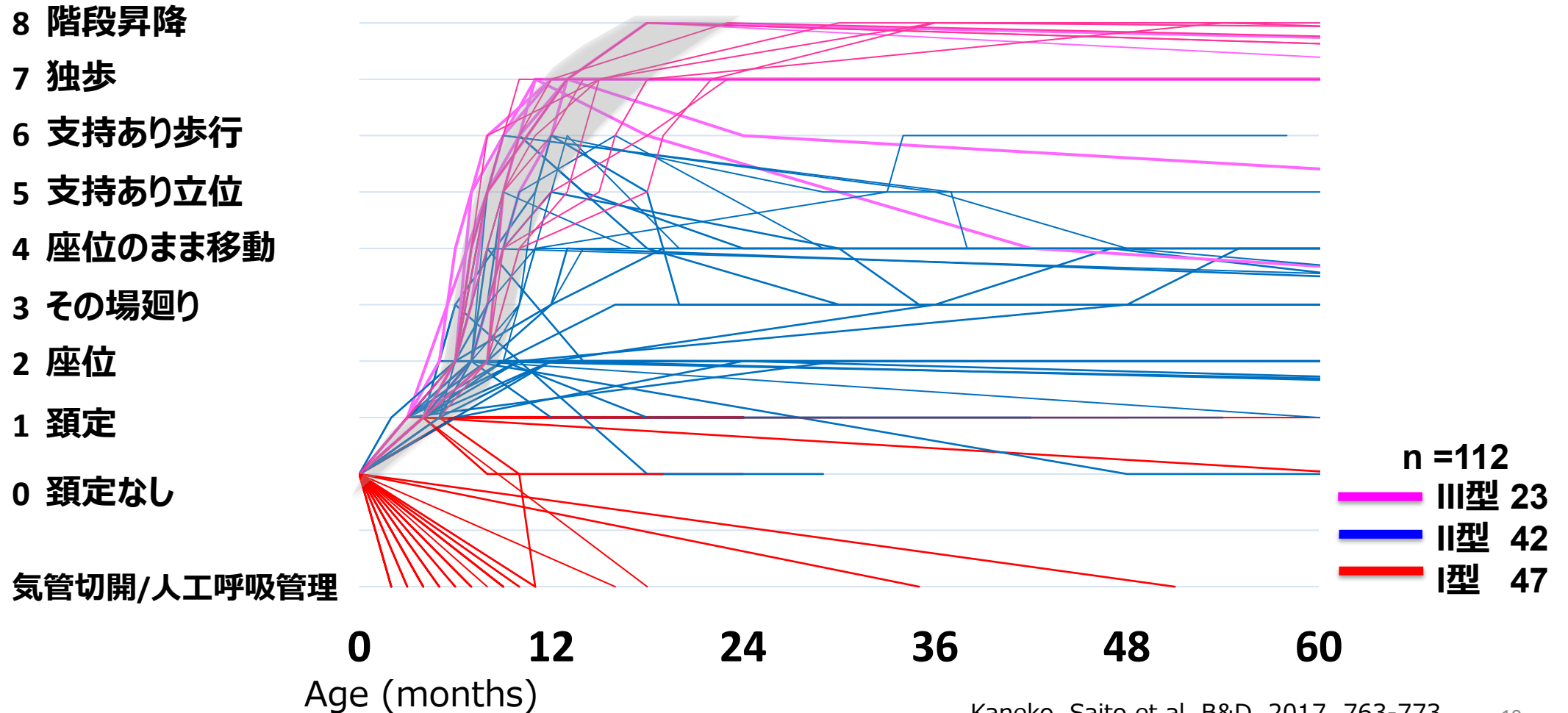


日本人SMAにおけるタイプ別の運動機能の経過

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



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

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creatine 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ます。

- (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)、多巣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

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

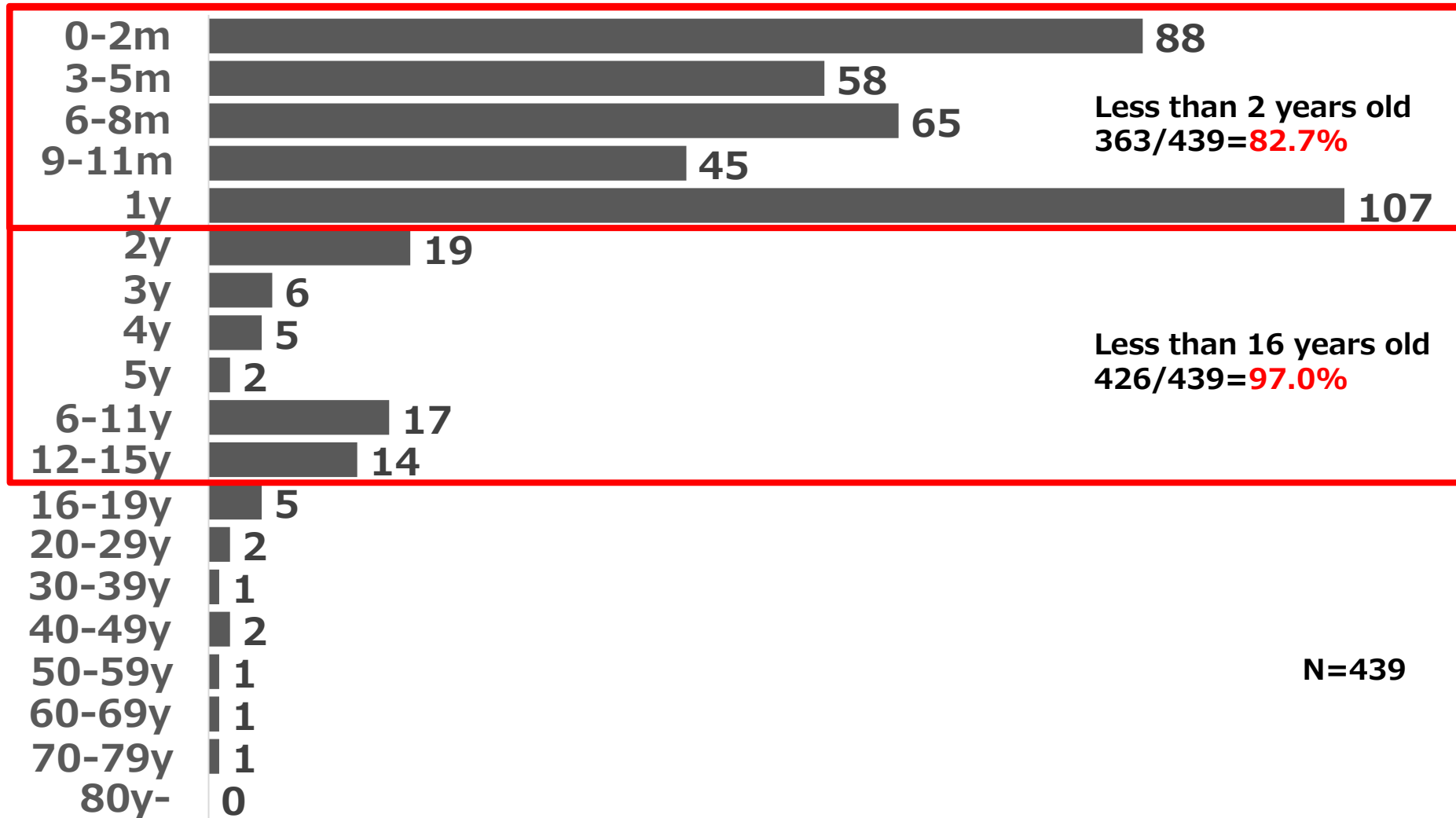
有病率

人口10万人当たり1.17→人口10万人に1人

95%CI, 0.89-1.45

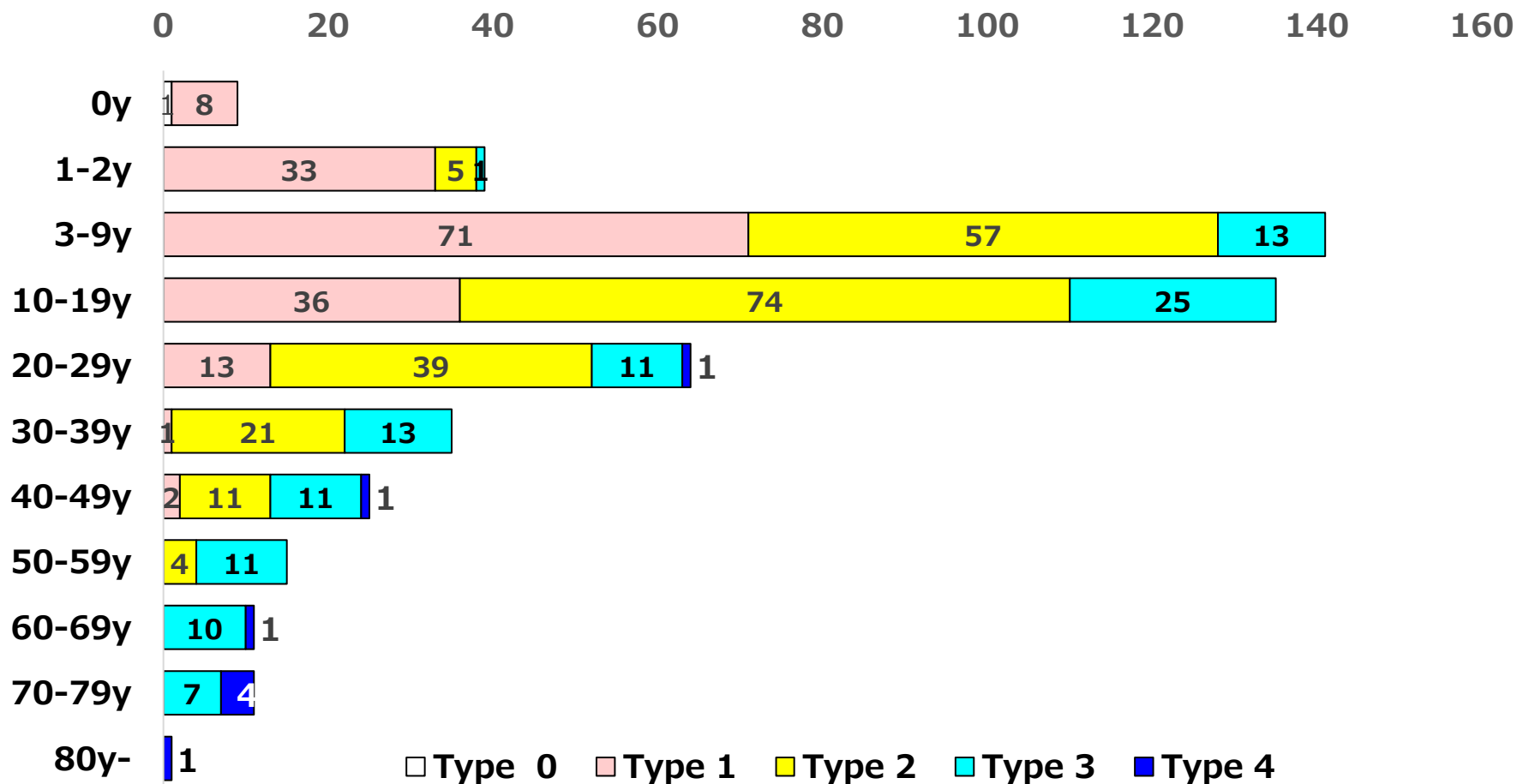
発症年齢別患者数

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)



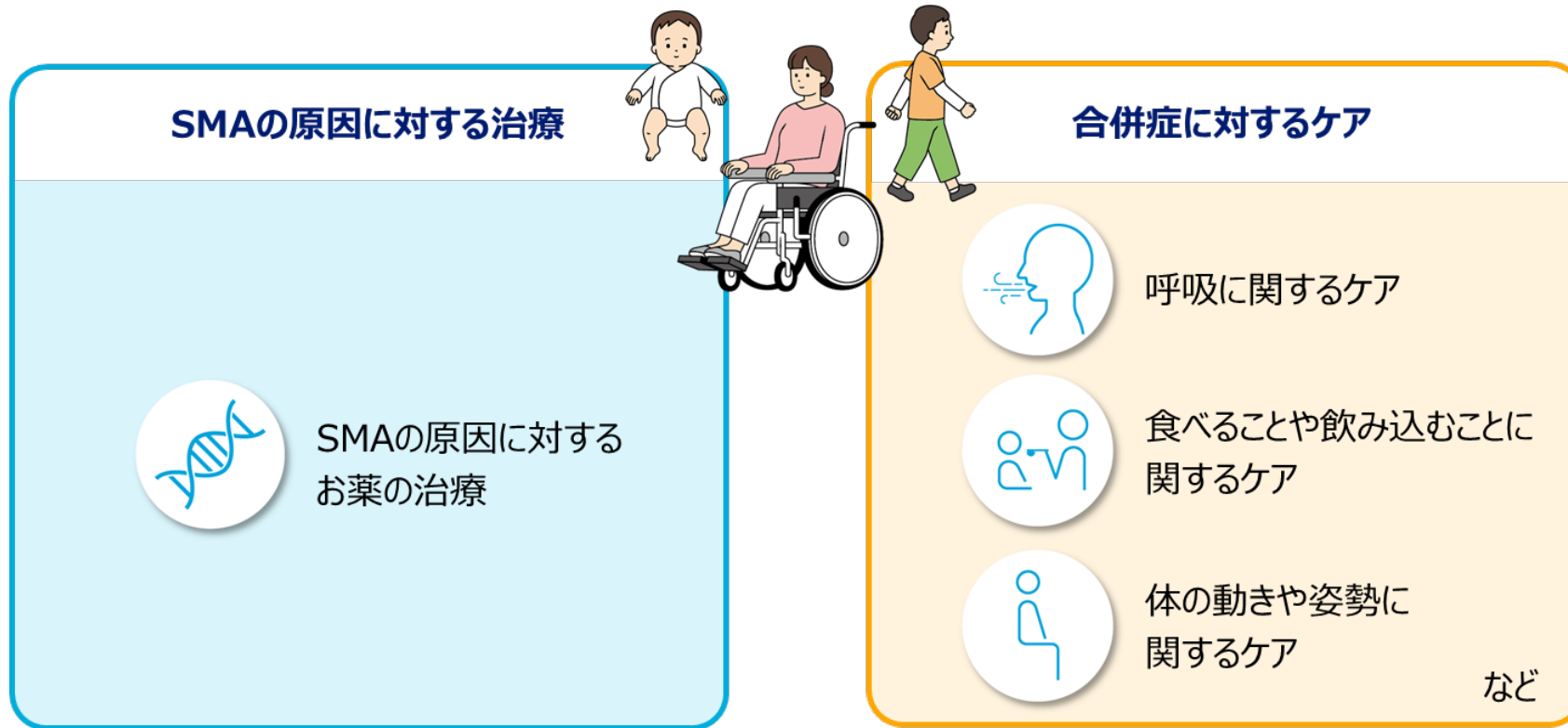
年齢別・型別患者数

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)

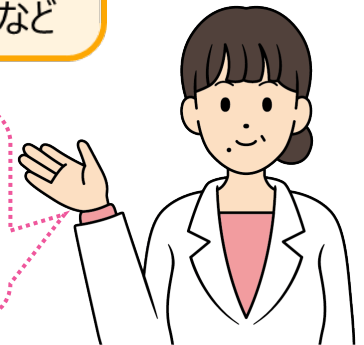


どのような治療をするの？

- 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。



患者さんだけでなく、患者さんをサポートされる方も一緒に医療関係者とよく相談した上で、個々の患者さんの体の状態に合わせて治療方針を決めていきます。

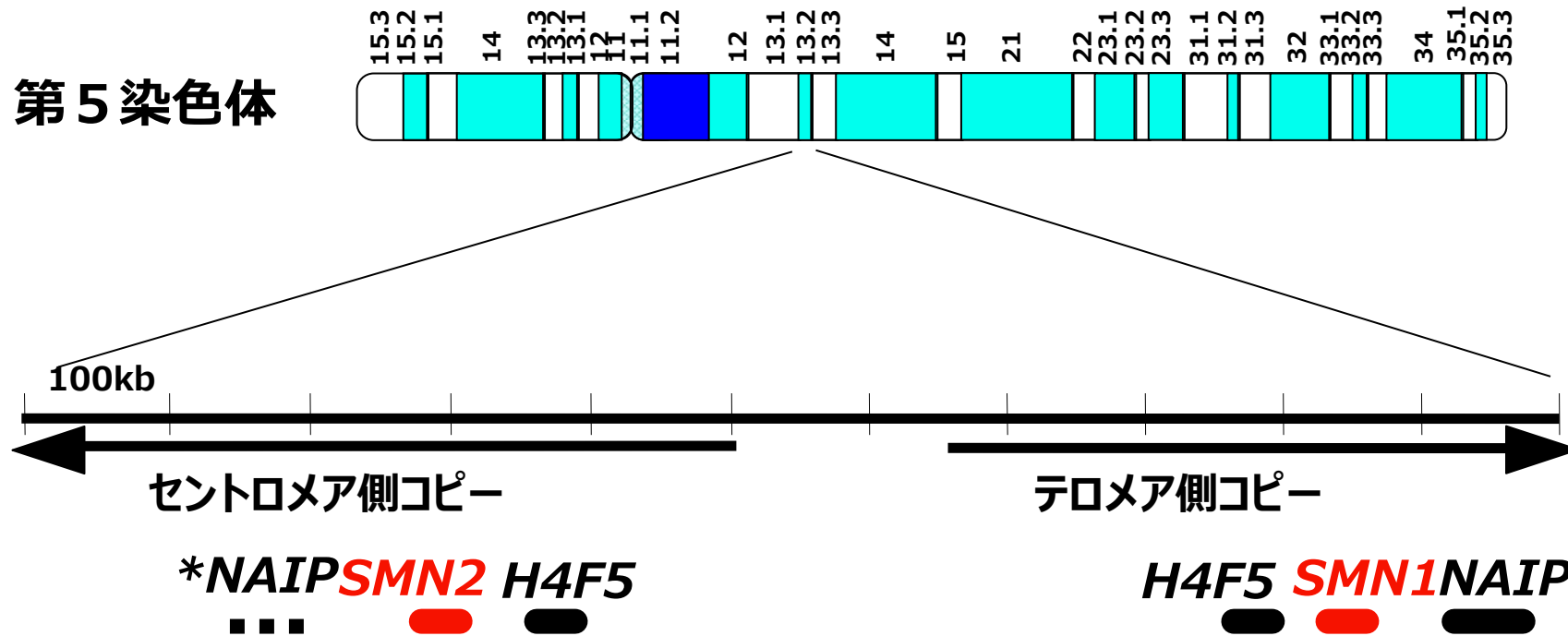


SMA治療のアンメットニーズ

- **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

SMAの遺伝子=SMN遺伝子

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

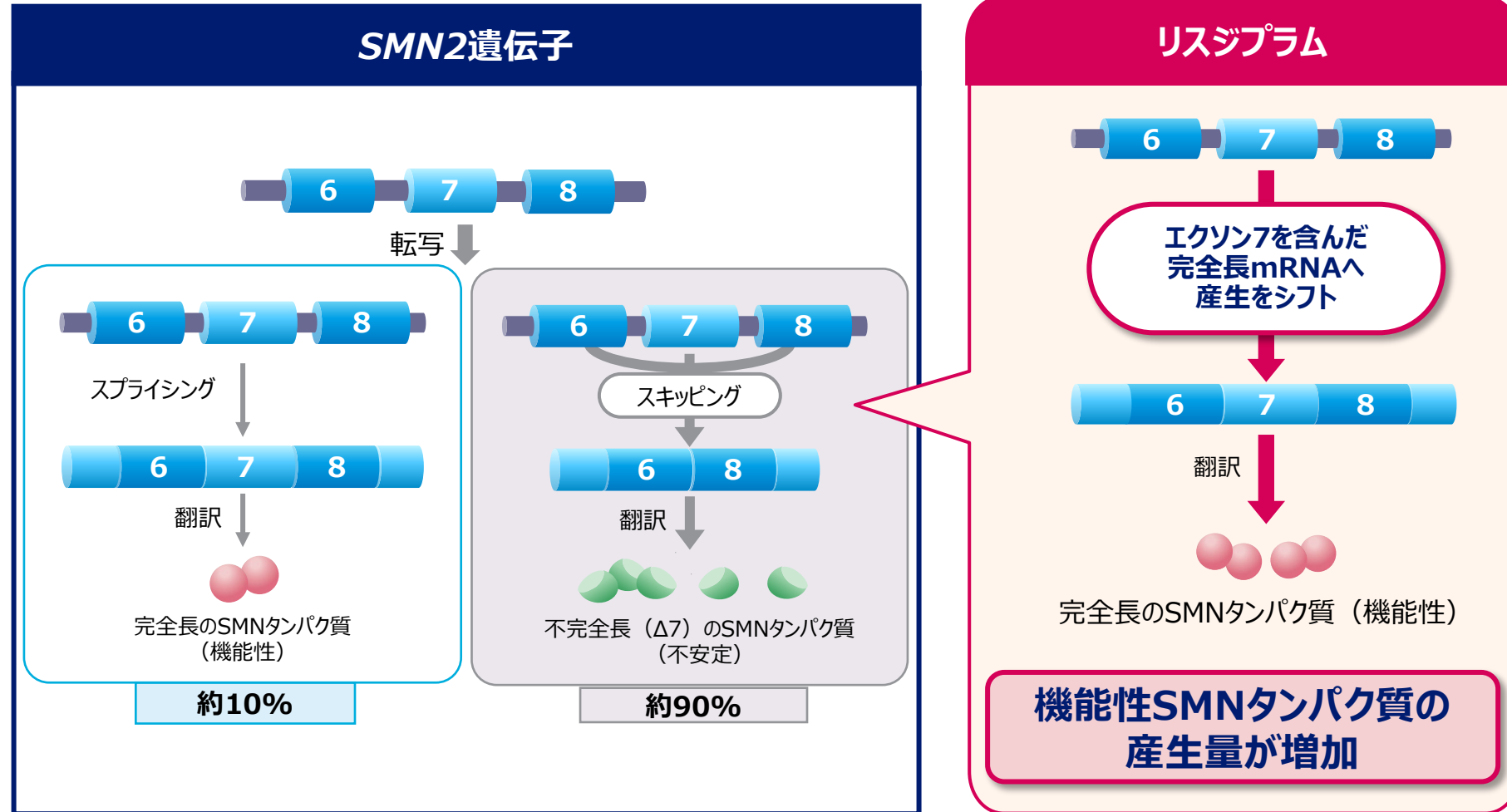


SMN=survival motor neuron (運動神経生存)

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）

SMAでは

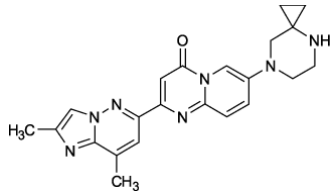


Swoboda KJ. J Clin Invest. 2011; 121: 2978-81. より作成

承認時評価資料【SMN蛋白の機能及び脊髄性筋萎縮症におけるSMN2スプライシング修飾薬リスジプラムの作用】

リスジプラムの作用部位

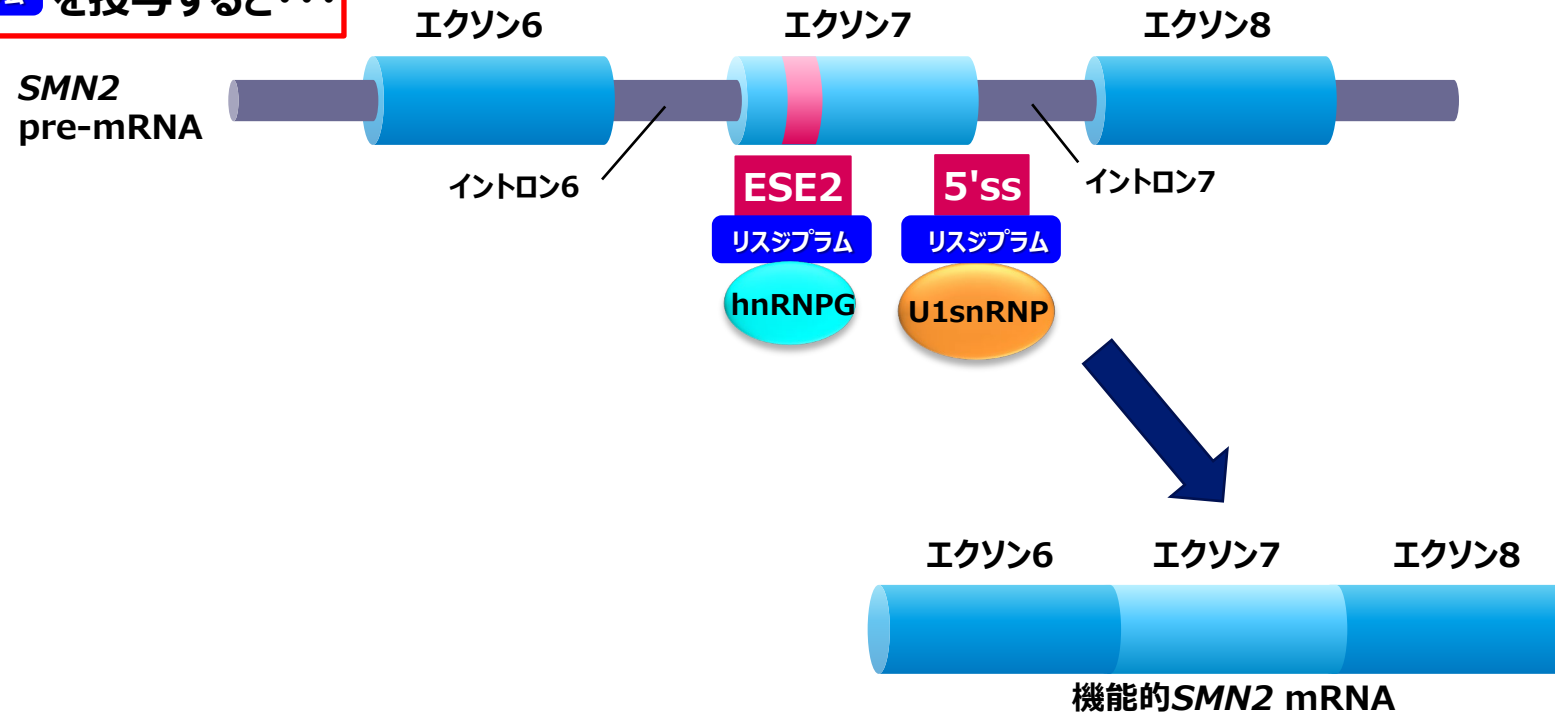
化学構造式



SMN2 pre-mRNAの2つの部位に結合¹⁾

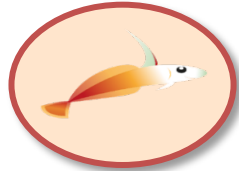
- イントロン7の5'スプライス部位 (**5'ss**)
- エクソン7におけるエクソンスプライシングエンハンサー2 (**ESE2**)

リスジプラム を投与すると...



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

エブリスディの臨床試験（Pivotal試験）

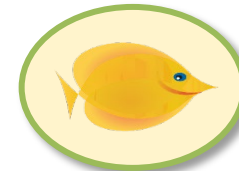


FIREFISH試験

I 型SMA
1-7 月齢

パート1
21名
安全性、忍容性、
PK/PD

パート2
41名
安全性、パート1
で選択された投与
量での有効性



SUNFISH試験

II / III型SMA
2-25 歳

パート1
51名
安全性、忍容性、
PK/PD
(エブリスディ:プラセボ
=2:1)

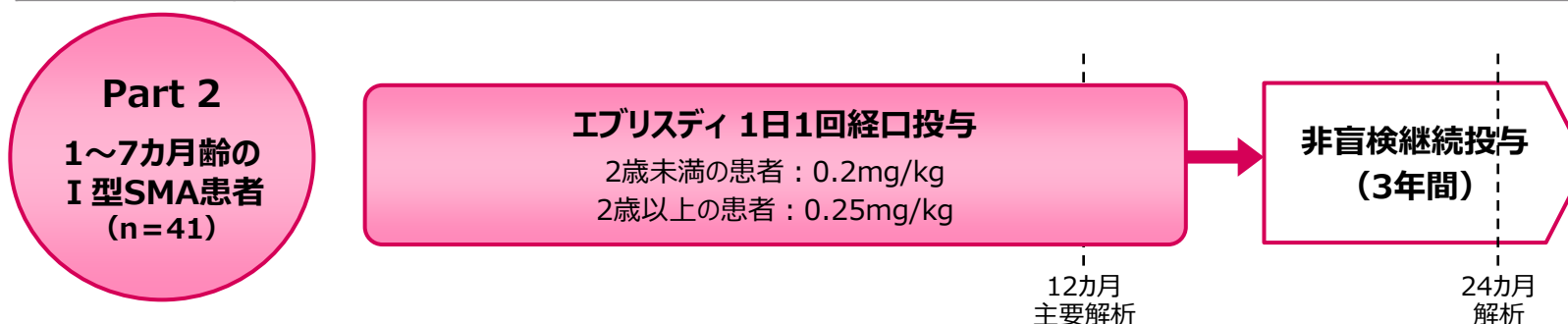
パート2
180 名
安全性、パート1で
選択された投与量
での有効性
(エブリスディ:プラセボ
=2:1)

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プラムとして、0.2mg/kgを1日1回食後に経口投与する。

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%）

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、変更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）、「定頸」「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）、「定頸」「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：「定頸」「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。

試験概要：解析計画

解析計画

- 41例全例がITT集団および安全性解析集団に含まれ、主要な有効性の解析はITT集団、安全性の解析は安全性解析集団で行った
- 最終登録患者が投与12カ月後の評価を完了した時点データをデータカットオフ日（2019年11月14日）とした
- いくつかの評価項目では、自然歴のデータを用いて有効性評価項目の達成基準を事前に設定し、達成基準と両側90%信頼区間の下限を比較した（片側0.05の有意水準の検定に対応）
- 信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した
- Time-to-event型の評価項目はKaplan-Meier法を用いた
- 長期人工呼吸器不使用生存期間のp値はZ検定、ほかの評価項目のp値は正確二項検定により算出した（片側p値、有意水準片側0.05）
- 評価項目間での多重性を制御するため、主要評価項目および4つの主な副次評価項目に対して階層的な検定の手順を適用し、上位の検定が有意となった場合にのみ、続く下位の検定を行うこととした（右図）
- なお、階層的な検定には、投与12カ月後の評価項目に続き、投与24カ月後の評価項目（支えなしで坐位を30秒間保持、独力で立位を保持、歩行）を含めた
- 事前に規定した登録時の年齢、性別、人種、地域、罹病期間（発症からエブリスディ投与開始までの期間）、ベースラインの運動機能のレベル（CHOP-INTEND合計スコア）による部分集団解析を行った【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、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、長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合】

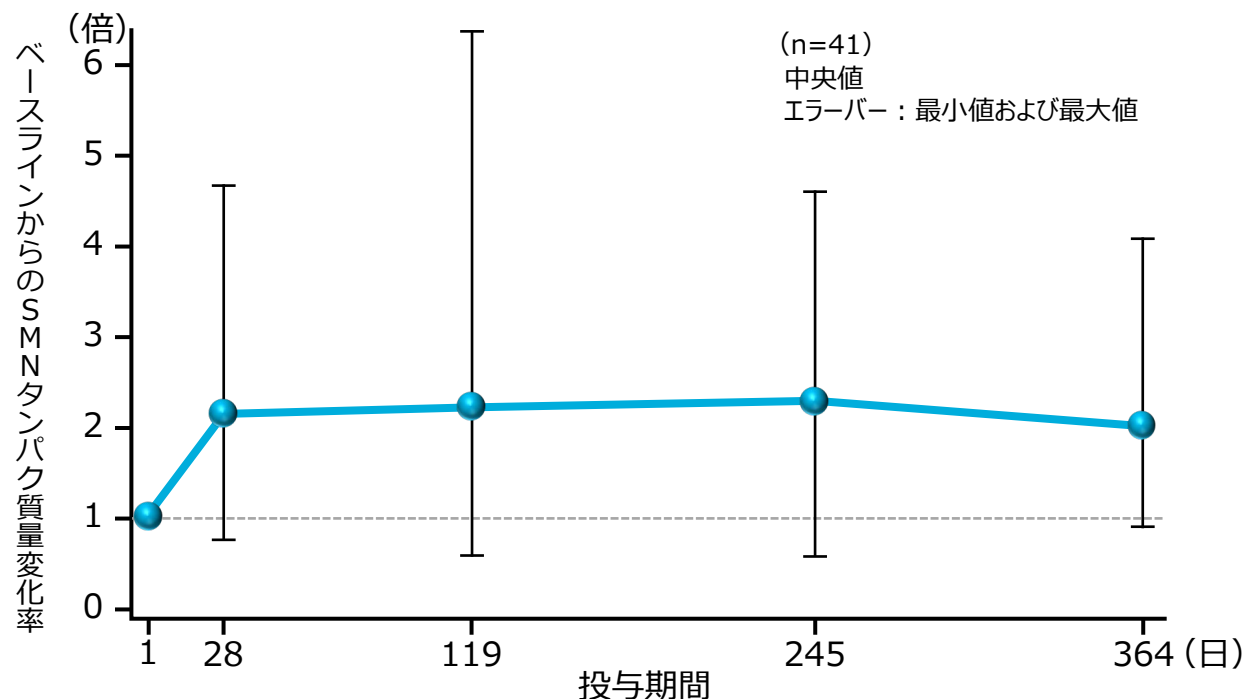
有効性評価項目の検定の階層



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回食後に経口投与する。

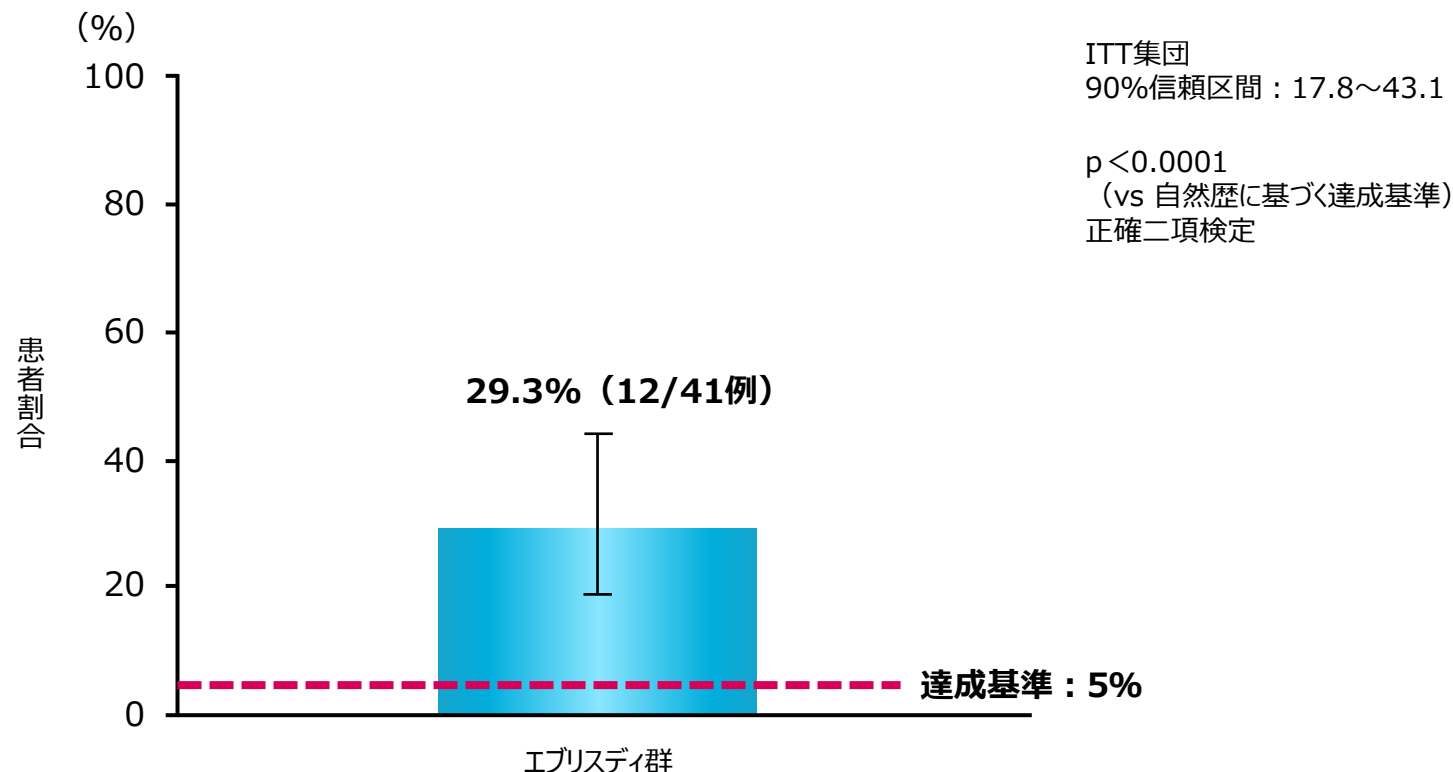
※：母乳育児中の患者は授乳後に、それ以外の患者は食事とともに投与した。

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)}。

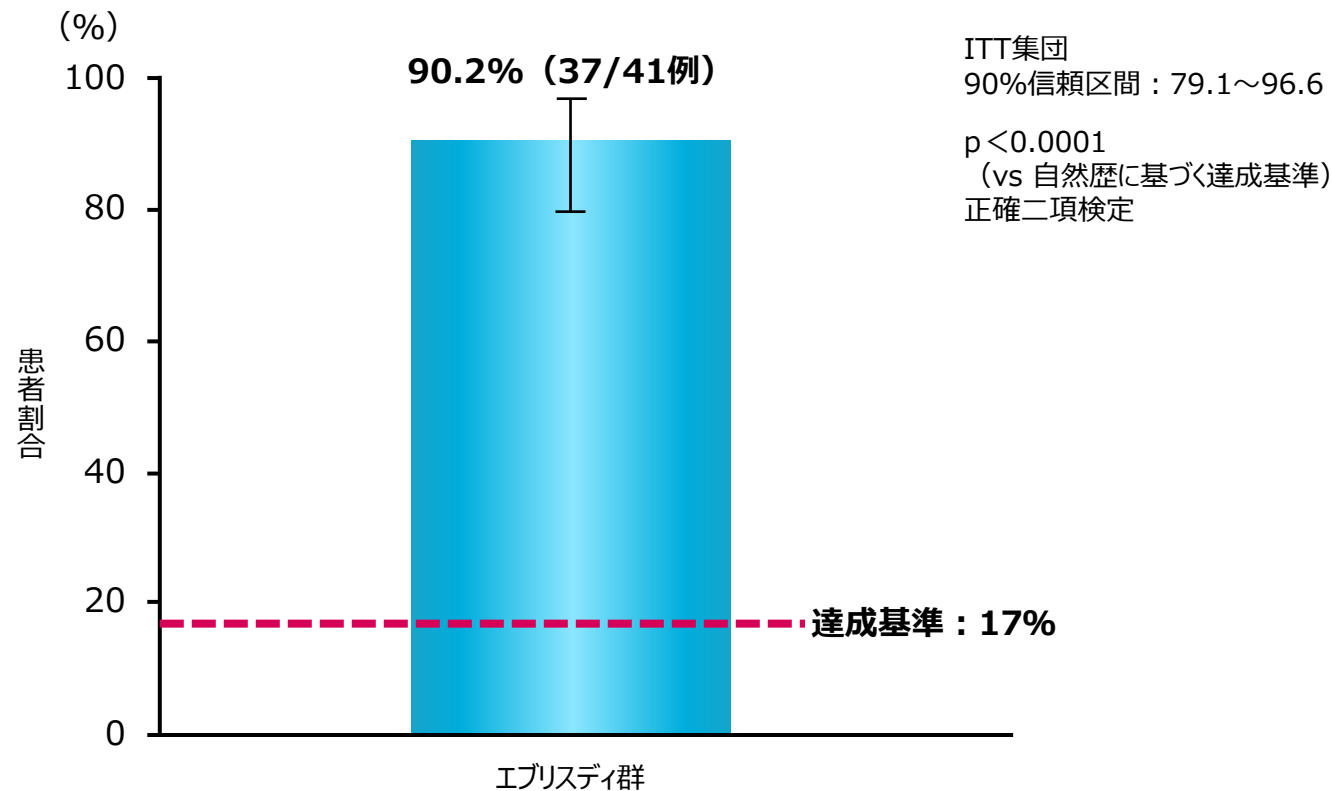
1) Finkel RS, et al. Neurology. 2014; 83: 810-7. 2) De Sanctis R, et al. Neuromuscul Disord. 2016; 26: 754-9. 3) Kolb SJ, et al. Ann Neurol. 2017; 82: 883-91.

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CHOP-INTEND合計スコアが 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

- CHOP-INTEND合計スコアがベースラインから4点以上上昇した患者の割合は90.2%であり、自然歴に基づき事前に定義した達成基準17%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】 CHOP-INTEND合計スコアを評価し、40点以上に達した患者の割合、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を算出した。

【自然歴】 2010年～2019年5月に発表された論文より抽出した、I型SMA患者を対象とした3つの自然歴研究を用いた累積解析では、SMN2遺伝子コピー数2の患者30例のうち、ベースライン時のCHOP-INTEND合計スコアが40点以上の患者は2例であった¹⁾。また、合計スコアの平均変化率は、発症時期や重症度によって異なるが、-1.71～-1.02点/月であった¹⁾。

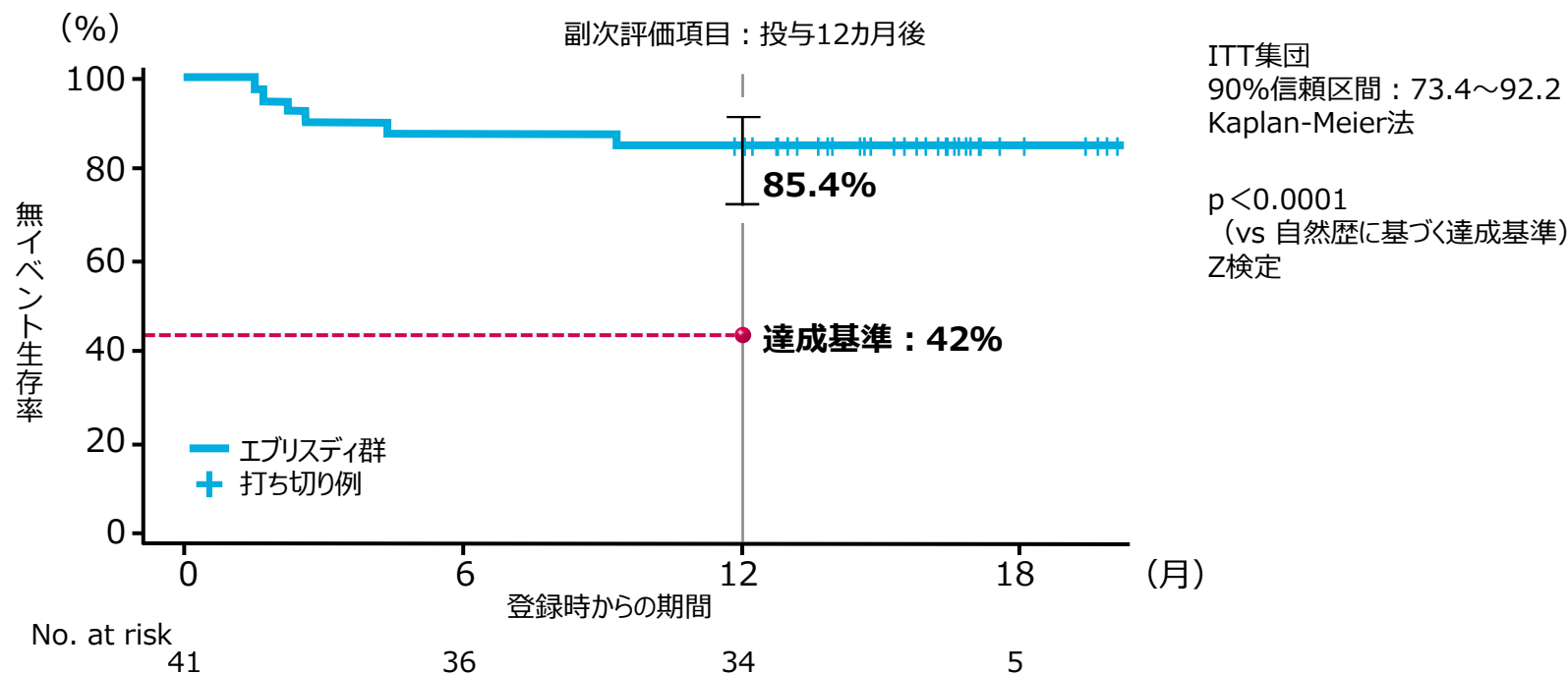
1) Mercuri E, et al. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15: 84.

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。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。

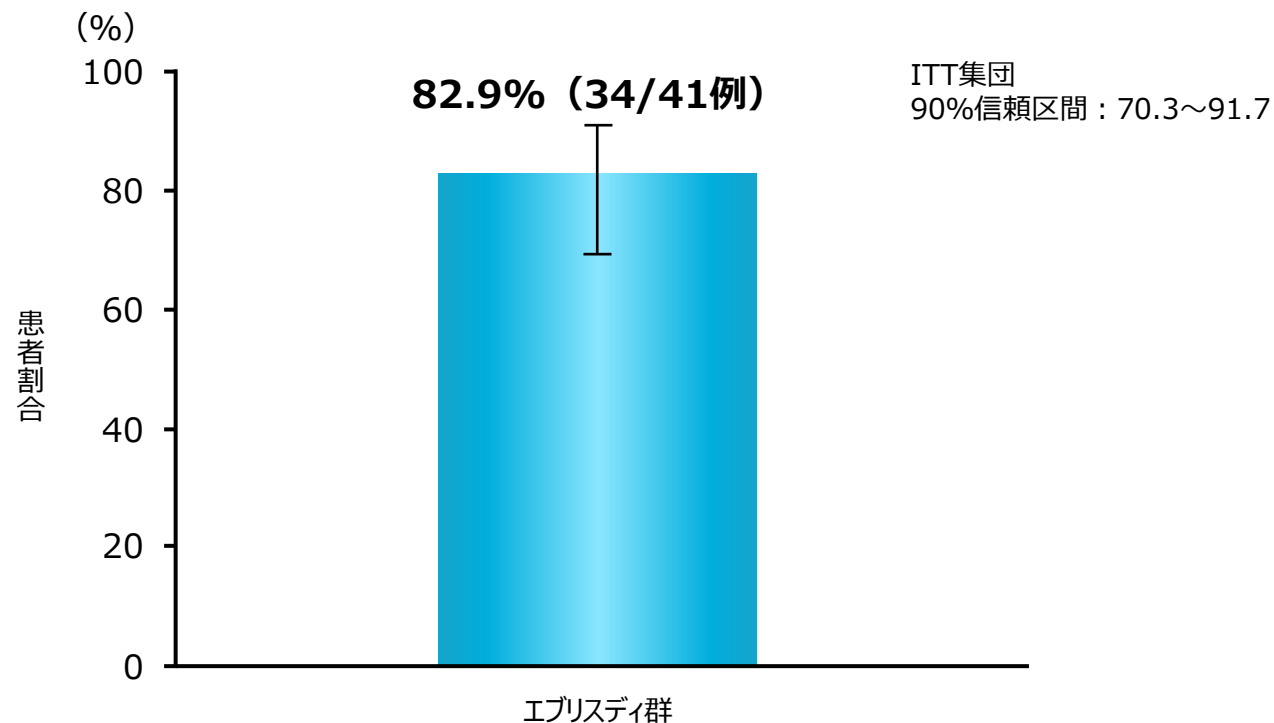
【自然歴】 2005年5月～2009年4月に米国のSMAの小児神経筋臨床研究ネットワークに登録されたⅠ型SMA患者34例を対象とした前向き自然歴研究では、SMN2遺伝子コピー数2の患者23例における無イベント生存期間中央値は10.5カ月であった（イベント：死亡または16時間/日以上人工呼吸器による管理）¹⁾。またオランダにおいて、1996年11月～1999年11月に確定診断されたⅠ型SMA患者34例を対象とした前向き自然歴研究では、25例が1歳までに死亡し、2歳を超えて生存した患者は2例であった²⁾。

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

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の小児神経筋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（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回食後に経口投与する。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（FIREFISH試験Part 2）

有害事象・副作用

	エブリスディ群（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。いずれもエブ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、エブ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

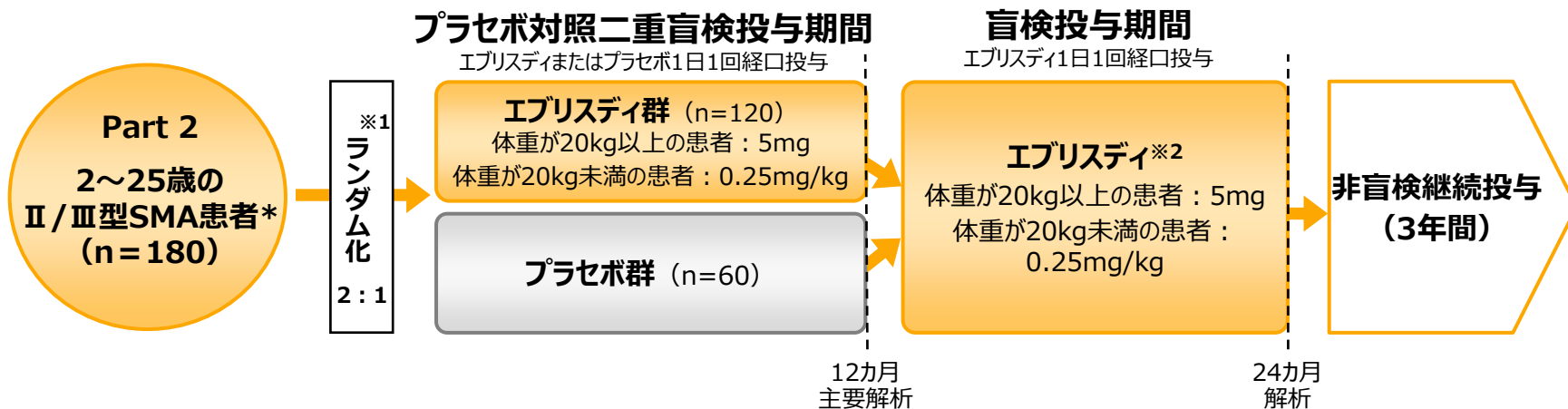
※：全発現件数、器官別大分類による発現件数では同一患者の複数の副作用発現を別々にカウントし、基本語による発現件数では同一患者の複数の副作用発現を1回のみカウントしている。

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。

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%）

患者背景（2）

		エブリスディ群（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		76例（63.3%）	44例（73.3%）
	高度（40度超）	34例（28.3%）	23例（38.3%）
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、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。

※1：立位は、ベースライン時のMFMT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。

試験概要：評価項目

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
副次評価項目	● 投与12カ月後のMFM32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MFM32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。

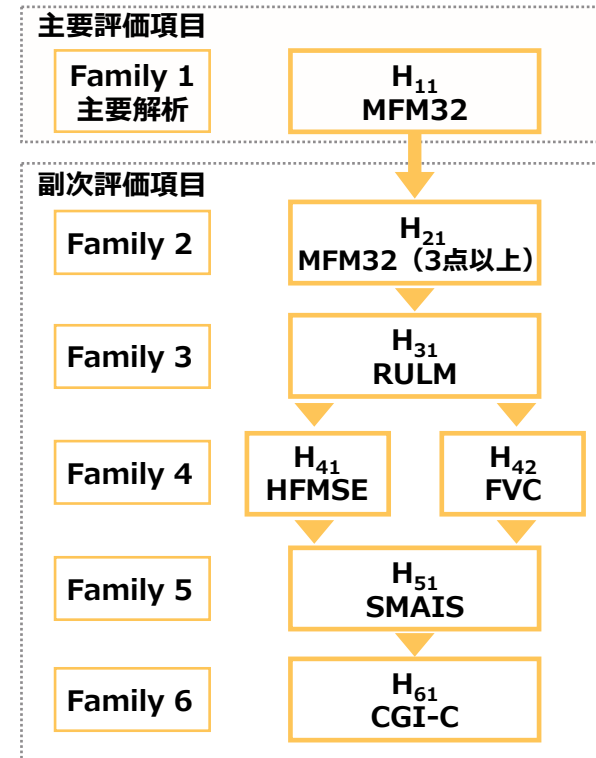
MFM：Motor Function Measure、RULM：Revised Upper Limb Module、HFMSE：Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded
CGI-C：Clinical Global Impression of Change、SMAIS：SMA Independence Scale

試験概要：解析計画

解析計画

- 180例全例がITT集団および安全性解析集団に含まれ、有効性の解析はITT集団、安全性の解析は安全性解析集団で行った（180例中4例は、ほかの治療へ切り替えるために試験を中止し、二重盲検投与期間未完了）
- 最終登録患者が投与12カ月後の評価を完了した時点（最終来院日）をデータカットオフ日（2019年9月6日）とした
- 有効性評価項目において変化量の解析はMMRM、患者の割合に関する解析はロジスティック回帰モデルを用いた
- 主要評価項目および6つの主な副次評価項目には、検定の多重性を制御するため、ゲートキーピング法を適用した（右図）
- 調整後p値は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
- Family 4にはtruncation parameterを0.95としたtruncated Hochberg法を用いた
- 事前に規定したランダム化時の年齢グループ、地域、重症度（ベースラインのMFM32合計スコア）、病型、SMN2遺伝子コピー数で部分集団解析を実施した〔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、副次評価項目：投与12カ月後のMFM32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、RULM合計スコアのベースラインからの変化量、探索的な副次評価項目：投与12カ月後のMFM32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〕

有効性評価項目の検定の階層（ゲートキーピング法）

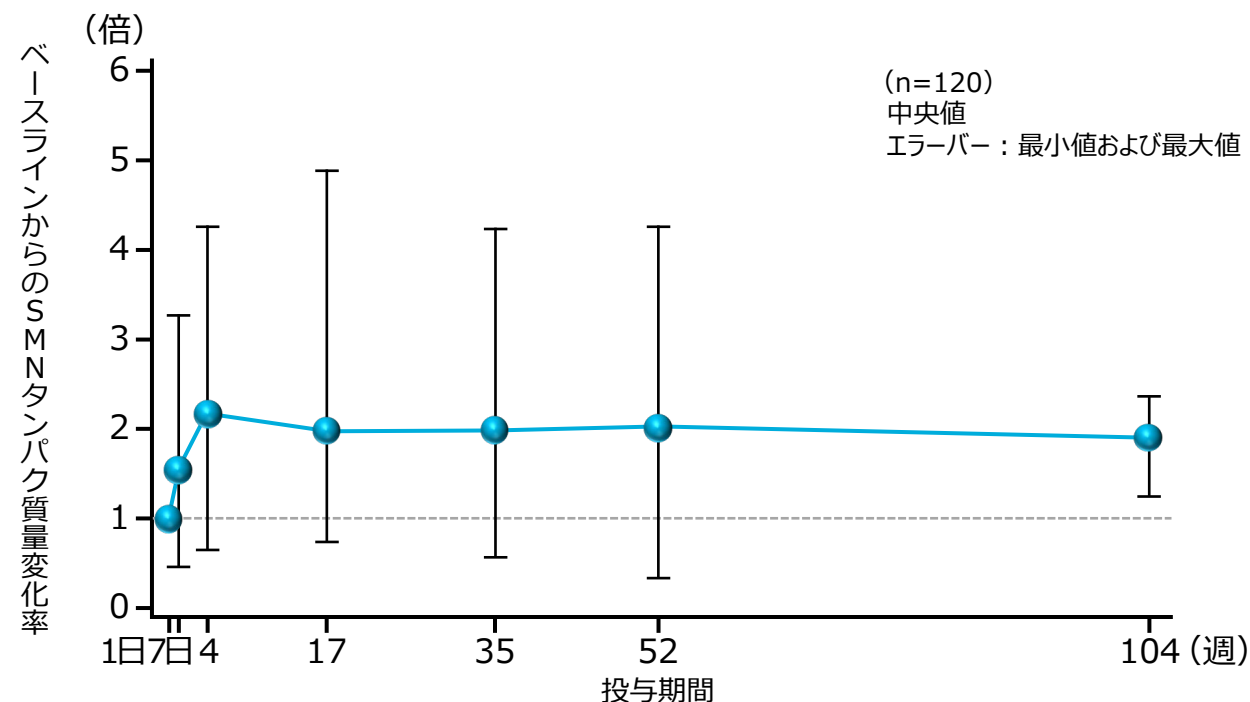


H：帰無仮説

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

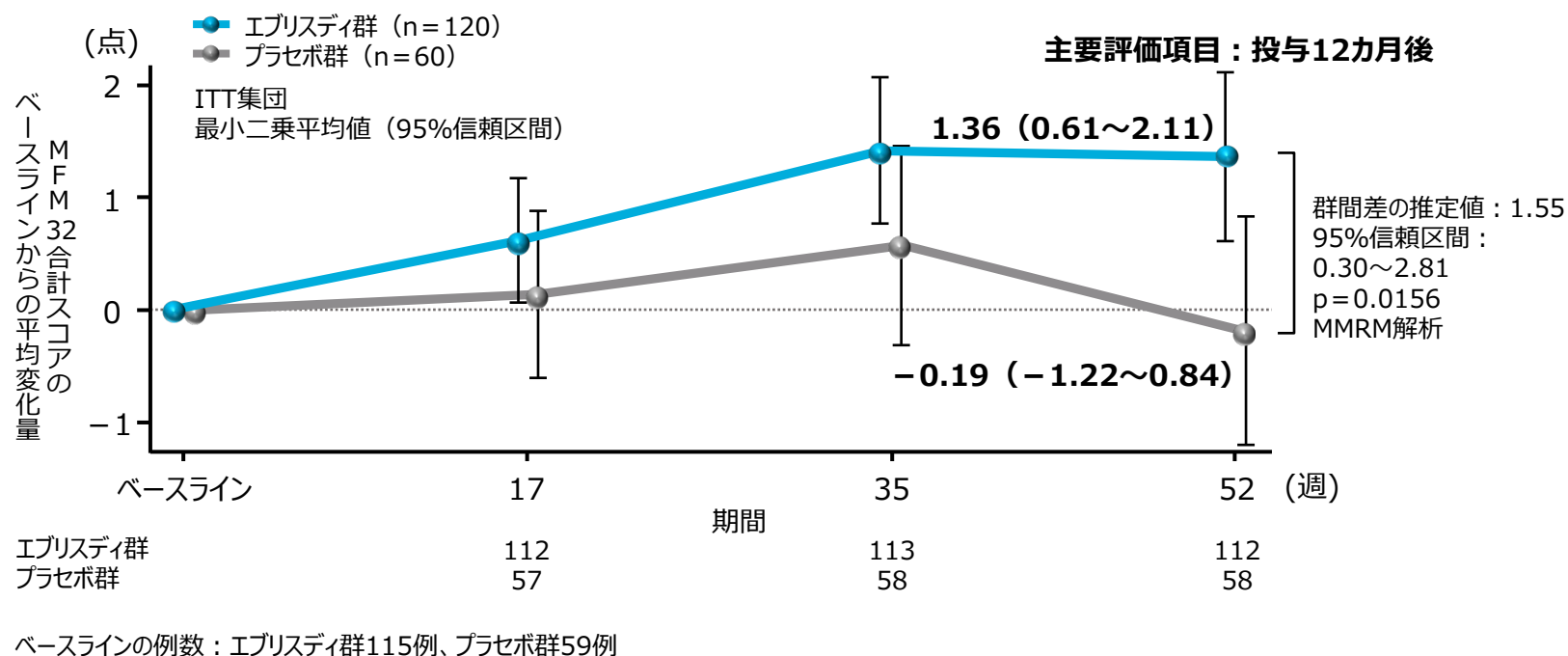


【評価方法】 2～25歳のⅡ/Ⅲ型SMA患者を対象に、リスジプラム（体重20kg未満は0.25mg/kg、20kg以上は5mg）を1日1回食事とともに経口投与したときのベースライン、および最終観察時のSMNタンパク質量の変化を評価

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。

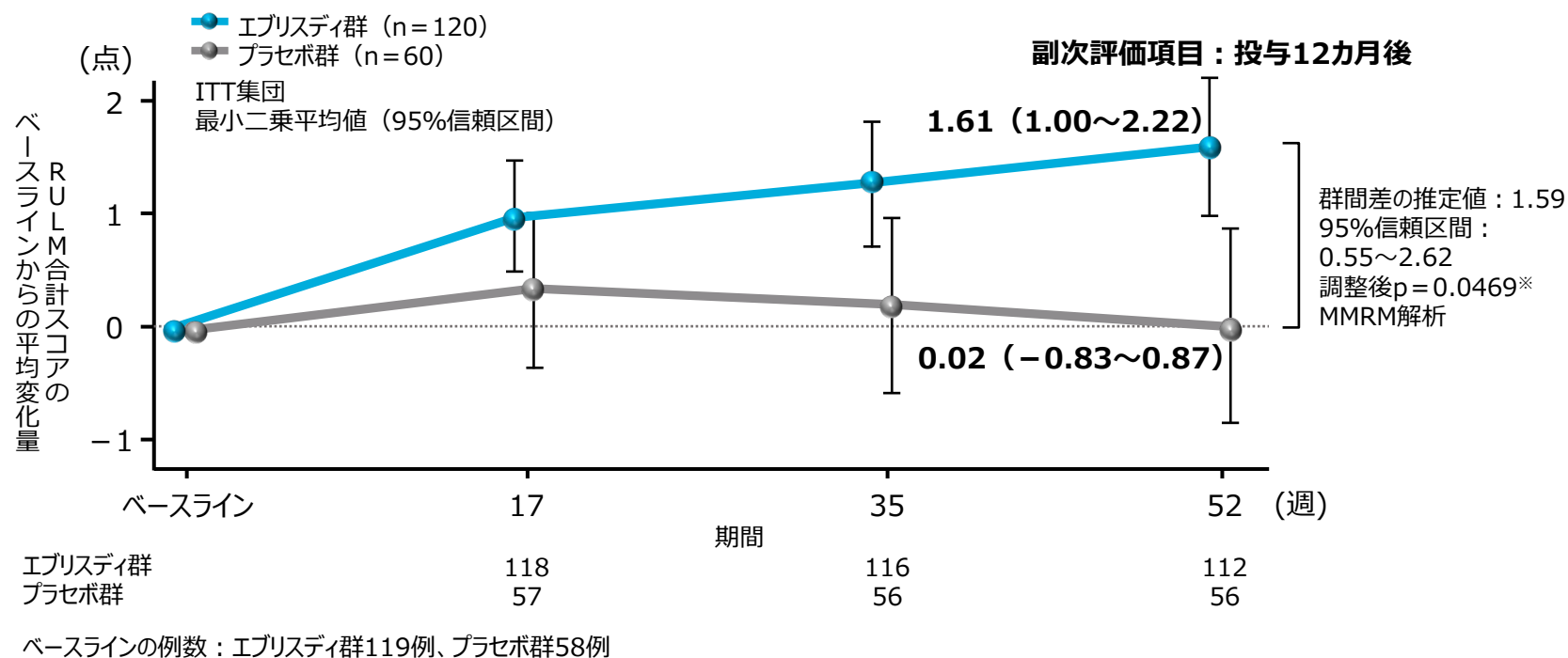


MMRMのモデル：スコアのベースラインからの変化量＝ベースラインのスコア＋投与群＋時点＋ランダム化時の年齢グループ＋投与群と時点の交互作用＋ベースラインのスコアと時点の交互作用
【評価方法】 MFM32合計スコアを評価し、ベースラインからの変化量を算出した。

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。

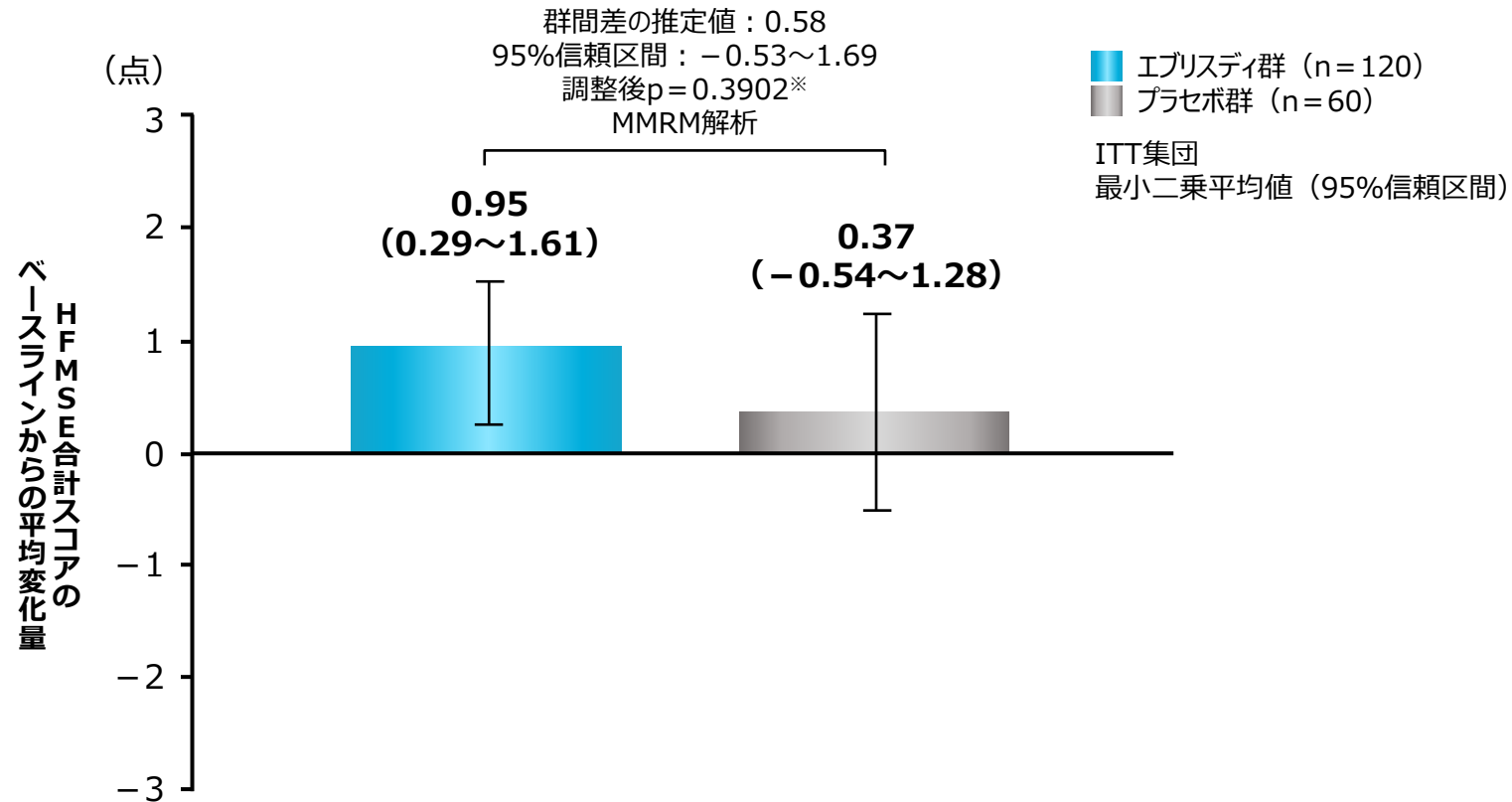
MMRMのモデル：スコアのベースラインからの変化量＝ベースラインのスコア＋投与群＋時点＋ランダム化時の年齢グループ＋投与群と時点の交互作用＋ベースラインのスコアと時点の交互作用

【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。

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、エブリスディ群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。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（SUNFISH試験Part 2）

有害事象・副作用

	エブリスディ群 (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
胃腸障害	6例（5.0%）／6件	1例（1.7%）／1件
悪心	2例（1.7%）	0
口腔内潰瘍形成	2例（1.7%）	0
上腹部痛	1例（0.8%）	1例（1.7%）
軟便	1例（0.8%）	0
皮膚および皮下組織障害	6例（5.0%）／6件	1例（1.7%）／1件
ざ瘡様皮膚炎	1例（0.8%）	0
湿疹	1例（0.8%）	0
発疹	1例（0.8%）	0
斑状丘疹状皮疹	1例（0.8%）	0
皮膚乾燥	1例（0.8%）	0
皮膚変色	1例（0.8%）	0
疱疹状皮膚炎	0	1例（1.7%）
感染症および寄生虫症	3例（2.5%）／3件	1例（1.7%）／2件
上気道感染	2例（1.7%）	0
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%）

	エブリスディ群 (n=120)	プラセボ群 (n=60)
神経系障害	2例（1.7%）／2件	1例（1.7%）／1件
頭痛	2例（1.7%）	1例（1.7%）
眼障害	1例（0.8%）／2件	0
後嚢部混濁※2	1例（0.8%）	0
嚢下白内障※2	1例（0.8%）	0
血液およびリンパ系障害	0	1例（1.7%）／3件
血小板減少症	0	1例（1.7%）
好中球減少症	0	1例（1.7%）
白血球減少症	0	1例（1.7%）
心臓障害	1例（0.8%）／1件	0
動悸	1例（0.8%）	0
精神障害	0	1例（1.7%）／1件
睡眠障害	0	1例（1.7%）
代謝および栄養障害	1例（0.8%）／1件	0
高コレステロール血症	1例（0.8%）	0

安全性解析集団

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嚢部混濁および嚢下白内障は、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。

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

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）]

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%）

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囊部混濁および囊下白内障は、追加の赤色反射評価を含む再評では確認できず、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
2歳以上

0.2mg/kg
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



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。動物実験で胚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

[エブリスデイドライシロップ60mg \(pmda.go.jp\)](https://pmda.go.jp)（アクセス日：2021年9月）

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

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。

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

将来見通し

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

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

創造で、想像を超える。