



本資料は、中外製薬と戦略的アライアンスを締結しているエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社が2月25日（バーゼル発）に発表したプレスリリースの一部を和訳・編集し、参考資料として配布するものです。正式言語が英語のため、表現や内容は英文が優先されることにご留意ください。

原文は、<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-02-25.htm>をご覧ください。

2021年2月25日

各位

## ロシュ社、I型脊髄性筋萎縮症（SMA）乳児に対するEvrysdi（リスジプラム）試験結果のNew England Journal of Medicineへの掲載を発表

ロシュ社は2月25日、症候性のI型脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy : SMA）の乳児を対象としたピボタル試験であるFIREFISH試験の用量設定パート（パート1）から得られたEvrysdi™（リスジプラム）のデータが、2月24日にNew England Journal of Medicine（NEJM）に掲載されたことを発表しました。Evrysdiの投与開始12カ月時点で、90%（19/21名）の乳児が人工呼吸器の永続的な使用を必要とすることなく生存、33%（7/21名）が最低5秒間支えなしで座位が保持可能なことが示されました。これらの所見は、本疾患の自然経過では通常みられないとされています。また、高用量コホートでは投与開始12カ月時点で、Evrysdiの投与により運動神経のSMN（survival motor neuron）タンパクレベルがベースラインから中央値で1.9倍増加していることが示されました。

探索的な有効性解析の結果、BSID-III（Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition）の粗大運動スケールの評価では、投与開始12カ月時点で、7名（33%、7/21名）の乳児が最低5秒間支えなしで座位が保持可能なことが示されました。本マイルストーンを達成した7名の乳児全員が、本試験の検証パート（パート2）で選択された高用量（41%、7/17名）で投与されていました。またHammersmith Infant Neurological Examination Module 2（HINE-2）の評価では、投与開始12カ月時点で高用量コホートの9名（53%、9/17名）が首が座るようになり、1名（6%、1/17名）が立ち上がる（体重を支える）ことができるようになりました。

低用量と高用量のコホートのいずれにおいても12カ月間にわたり嚥下能力を維持し、86%の乳児（18/21名）が12カ月時点で単独または給餌チューブと併用することで経口摂取が可能でした。また、投与開始12カ月時点で、90%の乳児（19/21名）が人工呼吸器の永続的な使用を必要とすることなく生存していました。3名の乳児が、それぞれ治療約1カ月、8カ月、13カ月の時点で致死的な合併症を経験しました。別の1名の乳児は、データカットオフ後の、試験薬の最終投与から約3.5カ月後に死亡しました。試験責任医師はEvrysdiとの関係は認められないと判断しています。

また、I型SMAの乳児を対象として利用される尺度であるCHOP-INTEND（Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders）を用いて運動機能を評価しました。その結果、21名中11名の乳児（52%）のCHOP-INTENDのスコアが40ポイント以上改善しました。CHOP-INTENDの尺度範囲は0～64までであり、スコアが高いほど運動機能が良好であるということになります。

最もよくみられた有害事象は、発熱（52%）、上気道感染症（43%）、下痢（29%）、咳嗽（24%）、嘔吐（24%）、便秘（19%）、肺炎（19%）などでした。全体では、臨床データのカットオフ時点で24件の重篤な有害事象が報告されました。最もよくみられた重篤な有害事象には、肺炎が3例、気道感染症、ウイルス性気道感染症、急性呼吸不全および呼吸窮迫がそれぞれ2例、含まれています。

FIREFISH 試験のパート 1 に登録している乳児 21 名について、解析時点の治療期間の中央値は 14.8 カ月でした。登録時の年齢の中央値は 6.7 カ月であり、症状の発現は生後 28 日から 3 カ月の間でした。

#### 【参考情報】

リスジプラム、脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する初の経口薬として国内で製造販売承認申請（2020 年 10 月 15 日発表プレスリリース）

[https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20201015170000\\_1032.html](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20201015170000_1032.html)

リスジプラムが脊髄性筋萎縮症に対する希少疾病用医薬品に指定（2019 年 3 月 27 日発表プレスリリース）

[https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20190327150001\\_831.html](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20190327150001_831.html)

### FIREFISH 試験について

FIREFISH 試験は、I 型 SMA の乳児を対象とした 2 パートからなる非盲検のピボタル試験です。パート 1（21 名）は乳児におけるリスジプラムの安全性プロファイルを評価し、パート 2 における用量の決定を主な目的とした、用量漸増試験です。パート 2（41 名）は、リスジプラムを 2 年間投与した後、非盲検下継続投与期間に移行する、ピボタルな単群試験です。パート 2 の登録は 2018 年 11 月に完了しました。パート 2 では、BSID-III（Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition）の粗大運動スケールで評価した、投与開始 12 カ月時点における、最低 5 秒間、支えなしで座位が保持可能な乳児の割合を指標として、有効性の評価を行いました。

ロシュ社は、SMA 財団および PTC セラピューティクス社の協力のもと、リスジプラムの臨床開発を進めています。

### リスジプラムについて

リスジプラムは、中枢神経系および全身の SMN タンパクレベルを増加させるように創製された、経口投与が可能な臨床開発中の薬剤です。運動神経および筋肉機能をよりよくサポートするために、SMN2 遺伝子から機能性の SMN タンパクの産生が増加するように設計されています。2020 年 8 月に米国で承認を取得しています。欧州ではオーファンドラッグ指定を受け、2018 年 12 月には欧州医薬品庁（EMA）より、SMA の治療薬として PRIME（PRIority MEdicines）指定を受けています。日本では 2019 年 3 月に希少疾病用医薬品指定を受け、2020 年 10 月に製造販売承認申請を実施しています。

### 脊髄性筋萎縮症（SMA）について

SMA は、遺伝性の神経筋疾患であり、脊髄の運動神経細胞の変性によって筋萎縮や筋力低下を示します<sup>1</sup>。乳幼児では最も頻度の高い致死的な遺伝性疾患です<sup>2</sup>。乳児期から小児期に発症する SMA の患者数は 10 万人あたり 1~2 人です<sup>3</sup>。SMA の原因遺伝子は SMN 遺伝子で、SMN1 遺伝子の機能不全に加え、SMN2 遺伝子のみでは十分量の機能性の SMN タンパクが産生されないため発症する疾患です<sup>4</sup>。

出典：

- 1 Farrar MA and Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics*. 2015;12:290-302.

- 2 Cure SMA. About SMA. 2018. Available from:  
<https://www.curesma.org/sma/about-sma/>. Accessed February 2021.
- 3 難病情報センター. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/>. Accessed February 2021.
- 4 Kolb SJ and Kissel JT. Spinal muscular atrophy. Neurol Clin. 2015;33:831-46.

以上