エブリスディドライシロップ60mg
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，中外製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

リスジプラムは低分子化合物であり，survival of motor neuron 2（*SMN2*）の mRNA 前駆体（*SMN2* pre-mRNA）の完全長 *SMN2* mRNA へのスプライシングを促進することで中枢神経系及び全身の機能性 survival of motor neuron（SMN）蛋白を増加させることが期待される経口投与可能な *SMN2*スプライシング修飾薬である。

本剤の有効性及び安全性は，I 型脊髄性筋萎縮症（SMA）患者を対象とした BP39056試験と II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055試験において確認されたことから，中外製薬株式会社は「脊髄性筋萎縮症」を効能又は効果とする製造販売承認申請を行うこととした。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については2.5項に，また非臨床試験の概括評価については2.4項に記載した。開発の経緯図を図 1.5-1に示す。

図 1.5-1　開発の経緯図

試験項目			国内	海外	試験内容
品質	製造，品質	原薬		○	構造物性，製造，規格
		製剤	○	○	構造物性，製造，規格
	安定性	原薬		○	長期保存，加速，苛酷
		製剤		○	長期保存，加速，苛酷
非臨床	薬理			○	効力を裏付ける試験
				○	副次的薬理
				○	安全性薬理
	薬物動態			○	分析法及びバリデーション
				○	吸収，分布，代謝，排泄に関する試験
	毒性	反復投与毒性		○	マウス（4週間まで），ラット（26週間まで），カニクイザル（39週間まで）
		遺伝毒性		○	*In vitro* 遺伝毒性
				○	*In vivo* 遺伝毒性
		がん原性		○	rasH2マウス
		生殖発生毒性		○	胚・胎児発生（ラット，ウサギ）
				○	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（ラット）
		新生児を用いた試験		○	幼若ラット（13週間まで）
		その他の毒性		○	毒性発現の機序に関する試験（*in vitro*）
				○	光毒性（*in vitro*），感作性
臨床	第I相	BP29840		○	外国人健康成人・単回投与
		NP39625		○	日本人健康成人・単回投与
		BP39122		○	外国人健康成人・マスバランス
		BP40995		○	外国人肝機能障害患者及び健康成人・単回投与
		BP41361		○	外国人健康成人・薬物相互作用
	第II相	BP39054		○	I/II/III型SMA患者・長期安全性
	第II/III相	BP39055（Part1）		○	II/III型SMA患者・国際共同（用量設定）
		BP39055（Part2）	○	○	II/III型SMA患者・国際共同（検証）
		BP39056（Part1）		○	I型SMA患者・国際共同（用量設定）
		BP39056（Part2）	○	○	I型SMA患者・国際共同（検証）



図中の算用数字は当該試験の開始月又は終了月を示す。
各臨床試験の開始日は総括報告書に開始日として示されている登録日，同意日，初回来院日又は割付日のいずれかの日付とした。

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1 外国における承認状況 2
1.6.2 米国添付文書の和訳概要 2
米国における添付文書 7
Core Data Sheet 22

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における承認状況

リスジプラム（以下，本剤）の外国における承認状況を以下に記載する。

本剤は米国において，生後2カ月以上の脊髄性筋萎縮症に対する治療薬として，2020年8月に承認を取得した。2021年4月時点で，本剤は世界70カ国以上で申請を行い，欧州を含む40カ国で承認を取得している。

米国添付文書の和訳の概要を1.6.2に示し，米国添付文書の原文及び企業中核データシート（Core Data Sheet）を添付する。

1.6.2　米国添付文書の和訳概要

米国添付文書の8項までの和訳を以下に示す。

1　効能又は効果

本剤は，生後2カ月以上の脊髄性筋萎縮症（SMA）患者の治療に適応とされる。

2　用法及び用量

2.1　投与に関する重要な説明

用量調製

医療提供者は，初回投与前に処方された1日量を調製する方法を患者又は介護者と話し合うことが推奨される。

提供された再利用可能な経口シリンジを使用して用量を調製するように患者又は介護者に指示すること。

本剤は，経口シリンジに吸引した直後に摂取される必要がある。5分以内に本剤を服用しない場合は，経口シリンジから廃棄し，新たに用量を調製すること。

投与

本剤は，毎日食事後のできるだけ同じ時間に1日1回経口投与する。

授乳中の乳児には，授乳後に投与すること。本剤は調合乳や母乳に混合することはできない。

本剤が口腔内に残るのを防ぐため，服用後に水を飲むように患者に指導すること。

患者が嚥下できず，経鼻胃チューブ又は胃瘻チューブを装着している場合，チューブを介して本剤を投与することができる。本剤の投与後，チューブを水で洗い流すこと。

2.2　用量に関する情報

本剤は1日1回経口投与する。推奨用量は，年齢及び体重によって決まる（表1参照）。

表 1　年齢及び体重別の成人及び小児用の用法・用量

年齢及び体重	推奨1日量
生後 2 カ月～2 歳未満	0.2 mg/kg
2 歳以上，体重 20 kg 未満	0.25 mg/kg
2 歳以上，体重 20 kg 以上	5 mg

2.3　服用できなかった場合

本剤を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

用し，通常の投与スケジュールを翌日に再開すること。服用予定時刻から6時間を超えた場合は，服用できなかった分は服用せず，翌日の服用予定時刻に次の分を服用すること。

本剤の投与後に完全に飲み込むことができない場合，あるいは嘔吐した場合，服用できなかった分を補うために新たに服用することはしてはならない。患者は，翌日の服用予定時刻に1回分の用量を服用すること。

2.4 薬剤師による経口液剤の調製

本剤の粉末は，薬剤師が溶解させて経口液剤にしてから患者に提供する必要がある。

本剤経口液剤0.75 mg/mL の調製

本剤の「溶解に関する説明」という小冊子には，経口液剤の調製に関する詳細な説明が記載されている。

経口液剤にする際の本剤粉末の取り扱いには注意を要する。吸入を避け，乾燥粉末及び溶解液が皮膚又は粘膜に直接接触しないようにすること。接触した場合は，石鹸と水で入念に洗い，水で目をすすぐこと。調製及び洗浄の手順中は，使い捨て手袋を着用すること。

1. 閉じたガラス製ボトルの底を軽くたたいて粉末を崩す。
2. キャップを取り外す。キャップは廃棄しないこと。
3. 本剤のボトルに 79 mL の精製水を慎重に注ぐと，0.75 mg/mL の経口液剤ができる。本剤を調合乳や母乳と混合しないこと。
4. 圧入ボトルアダプタをボトルのふちに押し付けて，ボトルの開口部に挿入する。必ず，ボトルのふちに完全に押し付けるようにすること。
5. ボトルに再びキャップをしてしっかりと締め，15 秒間よく振る。10 分間待つと，澄明な液が得られる。得られない場合は，さらに 15 秒間よく振る。
6. 経口液剤の使用期限（溶解から 64 日後として計算）及びロット番号をボトルのラベルに記入する。ボトルのラベルの粉末の使用期限が記載されている部分をはがす。
7. ボトルを最初に入っていたカートンに戻す。
8. 患者の用量に基づいて適切な経口シリンジ（6 mL 又は 12 mL）を選択し，他の経口シリンジをカートンから取り除く。
9. 「取扱説明書」及び FDA 承認済みの患者向け資材と一緒に提供する。取扱説明書に記載されている取り扱いに関する重要な情報を読むように患者に注意を促すこと。

本剤の経口液剤を最初に入っていた褐色のボトルで保管し，光から保護する。2℃～8℃（36°F～46°F）の冷蔵庫に保管する。凍結させないこと。未使用分は，溶解から64日後に廃棄すること。キャップをしっかりと閉め，直立させた状態でボトルを保管すること。

3 剤形及び含有量

EVRYSDI 経口液剤用：溶解用の淡黄色，黄色，灰黄色，帯緑黄色，又は淡緑色の粉末として60 mg。溶解後，帯緑黄色～黄色の溶液の容量は80 mL であり，60 mg/80 mL（0.75 mg/mL）のリスジプラムが得られる。

4 禁忌

なし。

6 副作用

6.1 臨床試験における経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため，薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は，別の

薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず，臨床現場で認められる発現率を反映していない場合がある。

乳児型 SMA 及び遅発型 SMA の患者を組み入れた臨床試験では，合計337例（女性52%，白人72%）が最長32カ月間本剤に曝露され，209例が12カ月を超えて治療を受けた。47例（14%）が18歳以上，74例（22%）が12歳以上18歳未満，154例（46%）が2歳以上12歳未満，62例（18%）が2カ月以上2歳未満であった。

遅発型 SMA を対象とした臨床試験

遅発型 SMA に対する本剤の安全性は，Ⅱ型又はⅢ型 SMA（n = 180）の患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験（試験2のパート2）のデータに基づく。試験2のパート2の患者集団の年齢は，投与開始時で2～25歳であった。

試験2のパート2で最もよく見られた副作用（本剤群の患者の10%以上で報告され，プラセボ群よりも発現率が高かったもの）は，発熱，下痢，発疹であった。表2は，試験2のパート2で，本剤群の患者の5%以上で発現し，プラセボ群より発現率が5%以上高かった副作用を示している。

表2　試験2のパート2で本剤群の患者の5%以上で報告され，プラセボ群より発現率が5%以上高かった副作用

副作用	本剤 （N = 120） %	プラセボ （N = 60） %
発熱[1]	22	17
下痢	17	8
発疹[2]	17	2
口腔内及びアフタ性潰瘍	7	0
関節痛	5	0
尿路感染[3]	5	0

[1] 発熱及び異常高熱を含む。

[2] 発疹，紅斑，斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹，丘疹，アレルギー性皮膚炎，毛包炎を含む。

[3] 尿路感染及び膀胱炎を含む。

乳児型 SMA を対象とした臨床試験

乳児型 SMA に対する本剤療法の安全性は，62例を対象とした非盲検試験のデータに基づく（試験1）。試験1のパート1（n=21）及びパート2（n=41）では，62例が最長30カ月間（31例が12カ月超）本剤の投与を受けた。患者集団の治療開始時の年齢は，2～7カ月（体重4.1～10.6 kg）であった。

試験1において本剤の投与を受けた乳児型 SMA 患者で報告された最もよく見られる副作用は，試験2の遅発型 SMA 患者で認められたものと同様であった。さらに，患者の10%以上で次の副作用が報告された：上気道感染（鼻咽頭炎，鼻炎，気道感染を含む），肺炎，便秘，嘔吐。

7　薬物相互作用

7.1　本剤が多剤・毒性化合物排出タンパク質輸送体（MATE）の基質に及ぼす影響

In vitro データに基づけば，本剤は，MATE1又は MATE2-K を介して排出されるメトホルミンなどの薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。本剤と MATE 基質の同時投与は避けること。同時投与が避けられない場合は，薬物関連毒性をモニタリングし，必要に応じて（その薬剤の添付文書に基づいて）同時投与される薬剤の減量を検討すること。

8 特殊集団への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

妊婦における本剤の使用に伴う発生リスクについての十分なデータはない。動物実験では，妊娠中又は妊娠及び授乳期間全体を通じてのリスジプラムの投与により，臨床用量での薬物曝露量以上で，発生に影響が生じた（胚・胎児の死亡，形態異常，胎児の体重減少，及び出生児の生殖機能障害）。

適応集団の先天性欠損及び流産の推定バックグラウンドリスクは不明である。米国の一般集団では，臨床的に認められた妊娠における先天性欠損及び流産の推定バックグラウンドリスクは，それぞれ2%～4%，15%～20%である。動物データに基づき，胎児への潜在的なリスクについて妊婦に知らせること。

データ

動物データ

妊娠ラットにリスジプラム（0，1，3，又は7.5 mg/kg）を器官形成期を通じて経口投与したところ，評価した最高用量で胎児の体重が減少し，胎児の構造変異の発現率が上昇したが，これは母体毒性を伴わなかった。胚・胎児発生への無毒性量（3 mg/kg/日）は，ヒトにおける最大推奨臨床用量（MRHD）5 mg の約2倍の母体の血漿曝露量（AUC）と関連していた。

妊娠ウサギにリスジプラム（0，1，4，又は 12 mg/kg）を器官形成期を通じて経口投与したところ，評価した最高用量で，胚・胎児の死亡，胎児形態異常（水頭症），及び構造変異が生じ，これは母体毒性を伴っていた。胚・胎児発生への無毒性量（4 mg/kg/日）は，MRHD でのヒトの約 4 倍の母体の血漿曝露量（AUC）と関連していた。

ラットにリスジプラム（0，0.75，1.5，又は 3 mg/kg/日）を妊娠及び授乳期間全体を通じて経口投与したところ，最高用量で，雌母動物の妊娠が延長し，雌の出生児で性的成熟（膣開口）の遅延及び生殖機能障害（黄体数，着床数及び生存胚数の低値）が認められた。ラットにおける出生前及び出生後の発生への無毒性量（1.5 mg/kg/日）は，MRHD でのヒトと同程度の母体の血漿曝露量（AUC）と関連していた。

8.2 授乳

リスクの要約

ヒト母乳中のリスジプラムの分泌，母乳栄養児への影響，又は乳汁産生への影響に関するデータはない。リスジプラムは，リスジプラムを経口投与された授乳中のラットの乳汁中に分泌された。

授乳の発育面及び健康面の有益性と，母親の本剤の臨床的必要性及び乳児が本剤又は母親の基礎疾患から受ける可能性がある悪影響を併せて考慮すること。

8.3 生殖能を有する男女

幼若及び成体ラット並びにサルを対象としたリスジプラムの各試験では，臨床用量での血漿中曝露量にて，雄で生殖細胞を含む生殖器官への有害作用が見られた。

妊娠検査

生殖能を有する女性は，本剤の投与開始前に妊娠検査を受けることが推奨される。

避妊

本剤を妊婦に投与した場合，胚・胎児に害を及ぼす可能性がある。

女性患者

妊娠可能な女性患者には，本剤による治療中及び最終投与後少なくとも1カ月間は効果的な避妊

を行うように指導すること。

不妊

男性患者

本剤の投与により，雄性生殖能が損なわれる可能性がある。

生殖能を有する男性患者が本剤投与を受けている場合は，雄性生殖能への潜在的影響について助言すること。男性患者は，治療前に精子の保存を検討することができる。

8.4 小児等

生後2カ月以上の小児患者では，本剤の安全性及び有効性は確立されている。生後2カ月未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

幼若動物毒性データ

出生後日齢（PND）4から PND 31までの若年ラットにリスジプラム（0，0.75，1.5，2.5 mg/kg/日）を経口投与したところ，中用量及び高用量において，雄の成長（体重，脛骨の長さ）の低下及び性的成熟の遅延が認められた。骨格及び体重への影響は，投薬の中止後も持続した。高用量では，前部硝子体の空胞からなる眼の変化が見られた。投与中止後，すべての用量で B リンパ球の絶対数の減少が認められた。精巣及び精巣上体の重量の減少は，精巣の精上皮の変性と相関しており，中用量及び高用量で発生した。病理組織学的所見は可逆的であったが，臓器重量の低値は投与中止後も持続した。雌の生殖機能障害（交配率及び受胎率の低下）が高用量で認められた。離乳前ラットの発達に対する無毒性量は特定されなかった。評価した最低用量（0.75 mg/kg/日）は，ヒトにおける最大推奨臨床用量（MRHD）5 mg/日における血漿曝露量（AUC）よりも，少ない血漿曝露量（AUC）と関連していた。

PND 22から PND 112までの若年ラットにリスジプラム（0，1，3，又は7.5 mg/kg/日）を経口投与したところ，評価した最高用量で，骨髄の小核の著しい増加，雄性生殖器の病理組織学的所見（精細管上皮の変性/壊死，精巣上体の精子減少症/無精液症，精子肉芽腫），及び精子パラメータへの有害作用（精子の濃度及び運動性の低下，精子形態異常の増加）が見られた。T リンパ球（総，ヘルパー，及び細胞傷害性）の増加が中用量及び高用量で認められた。生殖及び免疫系への影響は，投与中止後も持続した。離乳後の幼若ラットへの無毒性量（1 mg/kg/日）は，MRHD におけるヒトでの血漿曝露量（AUC）よりも少ない血漿曝露量（AUC）と関連していた。

8.5 高齢者

本剤の臨床試験では，65歳以上の患者を組み入れて若年患者の反応と異なるかどうかを評価することは行われていない。

8.6 肝機能障害

肝機能障害患者における本剤の安全性及び有効性に関して試験は行われていない。リスジプラムは主に肝臓で代謝されるため，肝機能障害により，リスジプラムへの曝露量が増加する可能性がある。肝機能障害患者では本剤の使用を避けること。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use EVRYSDI safely and effectively. See full prescribing information for EVRYSDI.

EVRYSDI™ (risdiplam) for oral solution
Initial U.S. Approval: 2020

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

EVRYSDI is a survival of motor neuron 2 (SMN2) splicing modifier indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in patients 2 months of age and older. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

EVRYSDI must be constituted by a pharmacist prior to dispensing.

Administer orally once daily after a meal using the provided oral syringe. (2.1, 2.4)

Age and Body Weight	Recommended Daily Dosage
2 months to less than 2 years of age	0.2 mg/kg
2 years of age and older weighing less than 20 kg	0.25 mg/kg
2 years of age and older weighing 20 kg or more	5 mg

See Full Prescribing Information for important preparation and administration instructions. (2.1, 2.4)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

For Oral Solution: 60 mg of risdiplam as a powder for constitution to provide 0.75 mg/mL solution. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

None. (4)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

The most common adverse reactions in later-onset SMA (incidence at least 10% of patients treated with EVRYSDI and more frequent than control) were fever, diarrhea, and rash. (6.1)

The most common adverse reactions in infantile-onset SMA were similar to those observed in later-onset SMA patients. Additionally, adverse reactions with an incidence of at least 10% were upper respiratory tract infection, pneumonia, constipation, and vomiting. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------

Avoid coadministration with drugs that are substrates of multidrug and toxin extrusion (MATE) transporters. (7.1)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

Hepatic Impairment: Avoid use in patients with hepatic impairment. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 8/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Administration Instructions
2.2 Dosing Information
2.3 Missed Dose
2.4 Preparation of Oral Solution by Pharmacists
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of EVRYSDI on Substrates of Multidrug and Toxin Extrusion (MATE) Protein Transporters
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Infantile-Onset SMA
14.2 Later-Onset SMA
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

EVRYSDI is indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in patients 2 months of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

Dose Preparation

It is recommended that a healthcare provider discuss with the patient or caregiver how to prepare the prescribed daily dose prior to administration of the first dose *[see Instructions for Use]*.

Instruct patients or caregivers to prepare the dose using the reusable oral syringe provided.

EVRYSDI must be taken immediately after it is drawn up into the oral syringe. If EVRYSDI is not taken within 5 minutes, EVRYSDI should be discarded from the oral syringe, and a new dose should be prepared.

Dose Administration

EVRYSDI is taken orally once daily after a meal at approximately the same time each day.

In infants who are breastfed, EVRYSDI should be administered after breastfeeding. EVRYSDI cannot be mixed with formula or milk.

Instruct patients to drink water after taking EVRYSDI to ensure the drug has been completely swallowed.

If the patient is unable to swallow and has a nasogastric or gastrostomy tube, EVRYSDI can be administered via the tube. The tube should be flushed with water after delivering EVRYSDI *[see Instructions for Use]*.

2.2 Dosing Information

EVRYSDI is administered orally once daily. The recommended dosage is determined by age and body weight (see Table 1).

Table 1 Adult and Pediatric Dosing Regimen by Age and Body Weight

Age and Body Weight	Recommended Daily Dosage
2 months to less than 2 years of age	0.2 mg/kg
2 years of age and older weighing less than 20 kg	0.25 mg/kg
2 years of age and older weighing 20 kg or more	5 mg

2.3 Missed Dose

If a dose of EVRYSDI is missed, EVRYSDI should be administered as soon as possible if still within 6 hours of the missed dose, and the usual dosing schedule can be resumed on the next day. Otherwise, the missed dose should be skipped, and the next dose should be taken at the regularly scheduled time on the next day.

If a dose is not fully swallowed or vomiting occurs after taking a dose of EVRYSDI, another dose should not be administered to make up for the lost dose. The patient should wait until the next day to take the next dose at the regularly scheduled time.

2.4 Preparation of Oral Solution by Pharmacists

EVRYSDI powder must be constituted to the oral solution by a pharmacist prior to dispensing to the patient.

Preparation of the EVRYSDI Oral Solution 0.75 mg/mL

The EVRYSDI "Instructions for Constitution" booklet contains more detailed instructions on the preparation of the oral solution *[see Instructions for Constitution]*.

Caution should be exercised in the handling of EVRYSDI powder for oral solution. Avoid inhalation and direct contact with skin or mucous membranes with the dry powder and the constituted solution. If such contact occurs, wash thoroughly with soap and water; rinse eyes with water. Wear disposable gloves during the preparation and cleanup procedure.

1. Gently tap the bottom of the closed glass bottle to loosen the powder.
2. Remove the cap. Do not throw away the cap.
3. Carefully pour 79 mL of Purified Water into the EVRYSDI bottle to yield the 0.75 mg/mL oral solution. Do not mix EVRYSDI with formula or milk.
4. Insert the Press-In bottle adapter into the bottle opening by pushing it down against the bottle lip. Ensure it is completely pressed against the bottle lip.
5. Re-cap the bottle tightly and shake well for 15 seconds. Wait for 10 minutes. You should have obtained a clear solution. If not, shake well again for another 15 seconds.
6. Write the date of expiration of the constituted oral solution (calculated as 64 days after constitution) and the lot number on the bottle label. Peel off the part of the bottle label that has the expiration date of the powder.
7. Put the bottle back in its original carton.
8. Select the appropriate oral syringes (6 mL or 12 mL) based on the patient's dosage and remove the other oral syringes from the carton.
9. Dispense with the "Instructions for Use" and FDA-approved patient labeling. Alert patients to read the important handling information described in the Instructions for Use.

Keep the constituted oral solution of EVRYSDI in the original amber bottle to protect from light. Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze. Discard any unused portion 64 days after constitution. Keep the bottle in an upright position with the cap tightly closed.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

EVRYSDI for oral solution: 60 mg as a light yellow, yellow, greyish yellow, greenish yellow, or light green powder for constitution. Following constitution, the volume of the greenish yellow to yellow solution is 80 mL, providing 60 mg/80 mL (0.75 mg/mL) risdiplam.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In clinical trials including patients with infantile-onset SMA and later-onset SMA, a total of 337 patients (52% female, 72% Caucasian) were exposed to EVRYSDI for up to a maximum of 32 months, with 209 patients receiving treatment for more than 12 months. Forty-seven (14%) patients were 18 years and older, 74 (22%) were 12 years to less than 18 years, 154 (46%) were 2 years to less than 12 years, and 62 (18%) 2 months to less than 2 years.

Clinical Trial in Later-Onset SMA

The safety of EVRYSDI for later-onset SMA is based on data from a randomized, double-blinded, placebo-controlled study (Study 2 Part 2) in patients with SMA Type 2 or 3 (n = 180) *[see Clinical Studies (14.2)]*. The patient population in Study 2 Part 2 ranged in age from 2 to 25 years at the time of treatment start.

The most common adverse reactions (reported in at least 10% of patients treated with EVRYSDI and at an incidence greater than on placebo) in Study 2 Part 2 were fever, diarrhea, and rash. Table 2 lists the adverse reactions that occurred in at least 5% of patients treated with EVRYSDI and at an incidence ≥ 5% greater than on placebo in Study 2 Part 2.

Table 2 Adverse Reactions Reported in ≥ 5% of Patients Treated with EVRYSDI and with an Incidence ≥ 5% Greater Than on Placebo in Study 2 Part 2

Adverse Reaction	EVRYSDI (N = 120) %	Placebo (N = 60) %
Fever[1]	22	17
Diarrhea	17	8
Rash[2]	17	2
Mouth and aphthous ulcers	7	0
Arthralgia	5	0
Urinary tract infection[3]	5	0

[1] Includes pyrexia and hyperpyrexia.

[2] Includes rash, erythema, rash maculo-papular, rash erythematous, rash papular, dermatitis allergic, and folliculitis.

[3] Includes urinary tract infection and cystitis.

Clinical Trial in Infantile-Onset SMA

The safety of EVRYSDI therapy for infantile-onset SMA is based on data from an open-label study in 62 patients (Study 1) *[see Clinical Studies (14.1)]*. In Study 1 Part 1 (n = 21) and Part 2 (n = 41), 62 patients received EVRYSDI for up to 30 months (31 patients for more than 12 months). The patient population ranged in age from 2 to 7 months at the time of treatment start (weight range 4.1 to 10.6 kg).

The most frequent adverse reactions reported in infantile-onset SMA patients treated with EVRYSDI in Study 1 were similar to those observed in later-onset SMA patients in Study 2. Additionally, the following adverse reactions were reported in ≥ 10% of patients: upper respiratory tract infection (including nasopharyngitis, rhinitis, respiratory tract infection), pneumonia, constipation, and vomiting.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of EVRYSDI on Substrates of Multidrug and Toxin Extrusion (MATE) Protein Transporters

Based on in vitro data, EVRYSDI may increase plasma concentrations of drugs eliminated via MATE1 or MATE2-K *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, such as metformin. Avoid coadministration of EVRYSDI with MATE substrates. If coadministration cannot be avoided, monitor for drug-related toxicities and consider dosage reduction of the coadministered drug (based on the labeling of that drug) if needed.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of EVRYSDI in pregnant women. In animal studies, administration of risdiplam during pregnancy or throughout pregnancy and lactation resulted in adverse effects on development (embryofetal mortality, malformations, decreased fetal body weights, and reproductive impairment in offspring) at or above clinically relevant drug exposures *[see Data]*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

Data

Animal Data

Oral administration of risdiplam (0, 1, 3, or 7.5 mg/kg) to pregnant rats throughout organogenesis resulted in decreased fetal body weights and increased incidences of fetal structural variations at the highest dose tested, which was not associated with maternal toxicity. The no-effect level for adverse effects on embryofetal development (3 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposure (AUC) approximately 2 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 5 mg.

Oral administration of risdiplam (0, 1, 4, or 12 mg/kg) to pregnant rabbits throughout organogenesis resulted in embryofetal mortality, fetal malformations (hydrocephaly), and structural variations at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal development (4 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposure (AUC) approximately 4 times that in humans at the MRHD.

When risdiplam (0, 0.75, 1.5, or 3 mg/kg/day) was orally administered to rats throughout pregnancy and lactation, gestation was prolonged in the dams, and delayed sexual maturation (vaginal opening) and impaired reproductive function (decreased numbers of corpora lutea, implantation sites, and live embryos) were observed in female offspring at the highest dose. The no-effect dose for adverse effects on pre- and postnatal development in rats (1.5 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposure (AUC) similar to that in humans at the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of risdiplam in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Risdiplam was excreted in the milk of lactating rats orally administered risdiplam.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EVRYSDI and any potential adverse effects on the breastfed infant from EVRYSDI or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Studies of risdiplam in juvenile and adult rats and in monkeys demonstrated adverse effects on the reproductive organs, including germ cells, in males at clinically-relevant plasma exposures *[see Use in Specific Populations (8.4) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Pregnancy Testing

Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential prior to initiating EVRYSDI *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

EVRYSDI may cause embryofetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Female Patients

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with EVRYSDI and for at least 1 month after her last dose.

Infertility

Male Patients

Male fertility may be compromised by treatment with EVRYSDI *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Counsel male patients of reproductive potential receiving EVRYSDI about the potential effects on fertility. Male patients may consider sperm preservation prior to treatment.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of EVRYSDI in pediatric patients 2 months of age and older have been established *[see Clinical Studies (14)]*. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 months have not been established *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Juvenile Animal Toxicity Data

Oral administration of risdiplam (0, 0.75, 1.5, 2.5 mg/day) to young rats from postnatal day (PND) 4 through PND 31 resulted in decreased growth (body weight, tibia length) and delayed sexual maturation in males at the mid and high dose. The skeletal and body weight deficits persisted after cessation of dosing. Ophthalmic changes consisting of vacuoles in the anterior vitreous were seen at the high dose. Decreases in absolute B lymphocyte counts were observed at all doses after cessation of dosing. Decreases in testis and epididymis weights, which correlated with degeneration of the seminiferous epithelium in the testis, occurred at the mid and high doses; the histopathology findings were reversible, but organ weight persisted after cessation of dosing. Impaired female reproductive performance (decreased mating index, fertility index, and conception rate) was observed at the high dose. A no-effect dose for adverse developmental effects on preweaning rats was not identified. The lowest dose tested (0.75 mg/kg/day) was associated with plasma exposures (AUC) lower than that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 5 mg/day.

Oral administration of risdiplam (0, 1, 3, or 7.5 mg/day) to young rats from PND 22 through PND 112 produced a marked increase in micronuclei in the bone marrow, male reproductive organ histopathology (degeneration/necrosis of the seminiferous tubule epithelium,

oligo/aspermia in the epididymis, spermatic granulomas), and adverse effects on sperm parameters (decreased sperm concentration and motility, increased sperm morphology abnormalities) at the highest dose tested. Increases in T lymphocytes (total, helper, and cytotoxic) were observed at the mid and high doses. The reproductive and immune effects persisted after cessation of dosing. The no-effect dose (1 mg/kg/day) for adverse effects on postweaning juvenile rats was associated with plasma exposures (AUC) lower than that in humans at the MRHD.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of EVRYSDI did not include patients aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger patients.

8.6 Hepatic Impairment

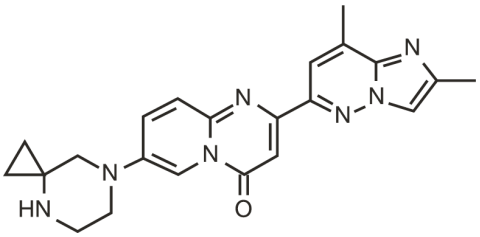
The safety and efficacy of EVRYSDI in patients with hepatic impairment have not been studied. Because risdiplam is predominantly metabolized in the liver, hepatic impairment may potentially increase the exposures to risdiplam *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid use of EVRYSDI in patients with impaired hepatic function.

11 DESCRIPTION

EVRYSDI for oral solution contains risdiplam, which is a survival of motor neuron 2 (SMN2)-directed RNA splicing modifier.

The chemical name of risdiplam is 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8 dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido-4H-[1,2-a]pyrimidin-4-one. Risdiplam has a molecular weight of 401.46 g/mol.

The molecular formula of risdiplam is $C_{22}H_{23}N_7O$ and the chemical structure is shown below.



EVRYSDI is supplied as a powder in an amber glass bottle. Each bottle contains 60 mg of risdiplam. The inactive ingredients of EVRYSDI are: ascorbic acid, disodium edetate dihydrate, isomalt, mannitol, polyethylene glycol 6000, sodium benzoate, strawberry flavor, sucralose, and tartaric acid.

The powder is constituted with purified water to yield 60 mg/80 mL (0.75 mg/mL) of risdiplam after constitution *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Risdiplam is a survival of motor neuron 2 (SMN2) splicing modifier designed to treat patients with spinal muscular atrophy (SMA) caused by mutations in chromosome 5q that lead to SMN protein deficiency. Using in vitro assays and studies in transgenic animal models of SMA, risdiplam was shown to increase exon 7 inclusion in SMN2 messenger ribonucleic acid (mRNA) transcripts and production of full-length SMN protein in the brain.

In vitro and in vivo data indicate that risdiplam may cause alternative splicing of additional genes, including FOXM1 and MADD. FOXM1 and MADD are thought to be involved in cell

cycle regulation and apoptosis, respectively, and have been identified as possible contributors to adverse effects seen in animals.

12.2 Pharmacodynamics

In clinical trials, EVRYSDI led to an increase in SMN protein with a greater than 2□fold median change from baseline within 4 weeks of treatment initiation. The increase was sustained throughout the treatment period (of at least 12 months) across all SMA types.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetics of EVRYSDI have been characterized in healthy adult subjects and in patients with SMA.

After administration of EVRYSDI as an oral solution, pharmacokinetics of risdiplam were approximately linear between 0.6 and 18 mg in a single-ascending-dose study in healthy adult subjects, and between 0.02 and 0.25 mg/kg once daily in a multiple-ascending-dose study in patients with SMA. Following once-daily oral administration of risdiplam in healthy subjects, approximately 3-fold accumulation of peak plasma concentrations (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0-24h}) was observed. Risdiplam exposures reach steady state 7 to 14 days after once-daily administration.

Absorption

Following oral administration, the time to reach maximum plasma concentration (T_{max}) is between 1 and 4 hours.

Effect of Food

In the clinical efficacy studies (Study 1 and Study 2), risdiplam was administered with a morning meal or after breastfeeding.

Distribution

The apparent volume of distribution at steady state is 6.3 L/kg.

Risdiplam is predominantly bound to serum albumin, without any binding to alpha-1 acid glycoprotein, with a free fraction of 11%.

Elimination

The apparent clearance (CL/F) of risdiplam is 2.1 L/h for a 14.9 kg patient.

The terminal elimination half-life of risdiplam was approximately 50 hours in healthy adults.

Metabolism

Risdiplam is primarily metabolized by flavin monooxygenase 1 and 3 (FMO1 and FMO3) and also by CYPs 1A1, 2J2, 3A4, and 3A7.

Parent drug was the major component found in plasma, accounting for 83% of drug-related material in circulation. The pharmacologically-inactive metabolite M1 was identified as the major circulating metabolite.

Excretion

Following a dose of 18 mg, approximately 53% of the dose (14% unchanged risdiplam) was excreted in the feces and 28% in urine (8% unchanged risdiplam).

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of EVRYSDI based on race or gender. Renal impairment is not expected to alter the exposures to risdiplam.

The impact of geriatric age and hepatic impairment on the pharmacokinetics of EVRYSDI has not been studied.

Pediatric Patients

Body weight and age were found to have significant effect on the pharmacokinetics of risdiplam. The estimated exposure (mean $AUC_{0\text{-}24h}$) for infantile-onset SMA patients (age 2 to 7 months at enrollment) at the recommended dose of 0.2 mg/kg once daily was 1930 ng.h/mL. The estimated exposure for later-onset SMA patients (2 to 25 years old at enrollment) at the recommended dose was 2050 ng.h/mL (0.25 mg/kg once daily for patients with a body weight < 20 kg and 5 mg once daily for patients with a body weight ≥ 20 kg). The observed maximum concentration (mean C_{max}) was 184 ng/mL for infantile-onset SMA patients and 148 ng/mL for later-onset SMA patients.

Based on literature reports, pediatric patients less than 2 months of age are expected to have reduced activity of FMO3, which may result in increased exposure to risdiplam *[see Elimination]*. No data on risdiplam pharmacokinetics are available in patients less than 2 months of age *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Drug Interaction Studies

Effect of Other Drugs on EVRYSDI

Coadministration of 200 mg itraconazole (a strong CYP3A inhibitor) twice daily with a single 6 mg oral dose of risdiplam did not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of risdiplam (11% increase in AUC and 9% decrease in C_{max}).

Risdiplam is a weak substrate of human MDR-1 and breast cancer resistant protein (BCRP) transporters in vitro. Human MDR-1 or BCRP inhibitors are not expected to result in a clinically significant increase of risdiplam concentrations.

Effect of EVRYSDI on Other Drugs

Risdiplam and its major circulating metabolite M1 did not induce CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, or 3A4 in vitro. Risdiplam and M1 did not inhibit (reversible or time-dependent inhibition) any of the CYP enzymes tested (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6), with the exception of CYP3A in vitro.

EVRYSDI is a weak inhibitor of CYP3A. In healthy adult subjects, administration of EVRYSDI once daily for 2 weeks slightly increased the exposure of midazolam, a sensitive CYP3A substrate (AUC 11%; C_{max} 16%); this increase is not considered clinically relevant. Based on physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling, a similar increase is expected in children and infants as young as 2 months of age.

In vitro studies have shown that risdiplam and its major metabolite are not significant inhibitors of human MDR1, organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3, organic anion transporter 1 and 3 (OAT 1 and 3) transporters, and human organic cation transporter 2 (OCT2), at clinically relevant concentrations. Risdiplam and its metabolite are, however, in vitro inhibitors of the multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 and MATE2-K transporters *[see Drug Interactions (7.1)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

The carcinogenic potential of risdiplam has not been fully evaluated. Risdiplam was not carcinogenic in Tg.rasH2 mice when administered at oral doses of up to 9 mg/kg/day for 26 weeks.

Mutagenesis

Risdiplam was negative in an in vitro Ames assay. In an in vivo combined bone marrow micronucleus and comet assay in rat, risdiplam was clastogenic, as evidenced by an increase in micronuclei in bone marrow, but was negative in the comet assay. A pronounced increase in bone marrow micronuclei was also observed in toxicity studies in adult and juvenile rats *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Impairment of Fertility

Oral administration of risdiplam to rats for 4 (0, 1, 3, or 9 mg/kg/day) or 26 (0, 1, 3, or 7.5 mg/kg/day) weeks resulted in histopathological effects in the testis (degenerated spermatocytes, degeneration/atrophy of the seminiferous tubules) and epididymis (degeneration/necrosis of ductular epithelium) at the mid and/or high doses. At the high dose in the 26-week study, the testicular lesions persisted to the end of the recovery period, which corresponds, in rat, to approximately one spermatogenic cycle. The no-effect dose for adverse reproductive system effects in adult male rats (1 mg/kg/day) was associated with plasma drug exposures (AUC) similar to that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 5 mg/day.

Adverse effects of risdiplam on the testis could not be fully evaluated in the monkey because the majority of monkeys tested were sexually immature. However, oral administration of risdiplam (0, 2, 4, or 6 mg/kg/day) for 2 weeks resulted in histopathological changes in the testis (increases in multinucleate cells, germ cell degeneration) at the highest dose. At the no-effect dose for testicular toxicity in monkeys, plasma exposures were approximately 3 times that in humans at the MRHD.

Oral administration of risdiplam to postweaning juvenile rats resulted in male reproductive toxicity (degeneration/necrosis of the testis seminiferous epithelium with associated oligo/aspermia in the epididymis and abnormal sperm parameters). The no-effect dose for adverse reproductive effects in postweaning male juvenile rats was associated with plasma exposures approximately 4 times that in humans at the MRHD *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Retinal toxicity

Risdiplam-induced functional and structural retinal abnormalities were seen in animal studies. In a 39-week toxicity study in monkeys, oral administration of risdiplam (0, 1.5, 3, or 7.5/5 mg/kg/day; high dose lowered after 4 weeks) produced functional abnormalities on the electroretinogram (ERG) in all mid- and high-dose animals at the earliest examination time (Week 20). These findings were associated with retinal degeneration, detected by optical coherence tomography (OCT), on Week 22, the first examination time. The retinal degeneration, with peripheral photoreceptor loss, was irreversible. A no-effect dose for the retinal findings (1.5 mg/kg/day) was associated with plasma exposures (AUC) similar to that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 5 mg.

Effect on Epithelial Tissues

Oral administration of risdiplam to rats and monkeys resulted in histopathological changes in epithelium of the gastrointestinal (GI) tract (apoptosis/single cell necrosis), lamina propria (vacuolation), the exocrine pancreas (single cell necrosis), the skin, tongue, and larynx

(parakeratosis/hyperplasia/degeneration) with associated inflammation. The skin and GI epithelial effects were reversible. The no-effect doses for effects on epithelial tissues in rats and monkeys were associated with plasma exposures (AUC) similar to that in humans at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of EVRYSDI for the treatment of patients with infantile-onset and later-onset SMA was evaluated in two clinical studies, Study 1 (NCT02913482) and Study 2 (NCT02908685).

The overall findings of these studies support the effectiveness of EVRYSDI in SMA patients 2 months of age and older and appear to support the early initiation of treatment with EVRYSDI.

14.1 Infantile-Onset SMA

Study 1 was an open-label, 2-part study to investigate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of EVRYSDI in patients with Type 1 SMA (symptom onset between 28 days and 3 months of age). Part 1 of Study 1 (n = 21) provides efficacy and safety data in patients with Type 1 SMA. Additional safety information is provided by Part 2 of Study 1 (n = 41) in patients with Type 1 SMA *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In Part 1 of Study 1, patients (n = 21) were enrolled in one of two dosage cohorts. Patients in the higher-dosage cohort (n = 17) had their dosage adjusted to the recommended dosage of 0.2 mg/kg/day before 12 months of treatment, while patients in the low-dosage cohort (n = 4) did not.

Effectiveness was established based on the ability to sit without support for at least 5 seconds (as measured by Item 22 of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III) gross motor scale) and on the basis of survival without permanent ventilation. Permanent ventilation was defined as requiring a tracheostomy or more than 21 consecutive days of either non-invasive ventilation (≥ 16 hours per day) or intubation, in the absence of an acute reversible event.

The median age of onset of clinical signs and symptoms of Type 1 SMA in patients enrolled in Part 1 of Study 1 was 2.0 months (range: 0.9 to 3.0); 71% of patients were female, 81% were Caucasian, and 19% were Asian. The median age at enrollment was 6.7 months (range: 3.3 to 6.9), and the median time between onset of symptoms and first dose was 4.0 months (range: 2.0 to 5.8). All patients had genetic confirmation of homozygous deletion or compound heterozygosity predictive of loss of function of the SMN1 gene, and two SMN2 gene copies.

In Study 1 Part 1, the median duration of EVRYSDI treatment was 14.8 months (range: 0.6 to 26.0), and 19 patients were treated for a minimum duration of 12 months.

Of the patients who were treated with the recommended dosage of EVRYSDI 0.2 mg/kg/day, 41% (7/17) were able to sit independently for ≥ 5 seconds (BSID-III, Item 22) after 12 months of treatment. These results indicate a clinically meaningful deviation from the natural history of untreated infantile-onset SMA. As described in the natural history of untreated infantile-onset SMA, patients would not be expected to attain the ability to sit independently, and no more than 25% of these patients would be expected to survive without permanent ventilation beyond 14 months of age. After 12 months of treatment with EVRYSDI, 90% (19/21) of patients were alive without permanent ventilation (and reached 15 months of age or older). After a minimum of 23 months of treatment with EVRYSDI, 81% (17/21) of all patients were alive without permanent ventilation (and reached an age of 28 months or older; median 32 months; range 28 to 45 months).

14.2 Later-Onset SMA

Study 2 was a 2-part, multicenter trial to investigate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of EVRYSDI in patients diagnosed with SMA Type 2 or Type 3. Part 1 of

Study 2 was dose-finding and exploratory in 51 patients (14% ambulatory). Part 2 was randomized, double-blind, placebo-controlled, and is described below.

The primary endpoint in Study 2 Part 2 was the change from baseline to Month 12 in the Motor Function Measure 32 (MFM32) score. A key secondary endpoint was the proportion of patients with a 3-point or greater change from baseline to Month 12 in the MFM32 total score. The MFM32 measures motor function abilities that relate to daily functions. The total MFM32 score is expressed as a percentage (range: 0 to 100) of the maximum possible score, with higher scores indicating greater motor function. Another key secondary endpoint was the Revised Upper Limb Module (RULM). The RULM is a tool used to assess motor performance of the upper limb in SMA patients. It tests proximal and distal motor functions of the arm. The total score ranges from 0 (all the items cannot be performed) to 37 (all the activities are achieved fully without any compensatory maneuvers).

Study 2 Part 2 enrolled 180 non-ambulatory patients with Type 2 (71%) or Type 3 (29%) SMA. Patients were randomized 2:1 to receive EVRYSDI at the recommended dosage *[see Dosage and Administration (2.2)]* or placebo. Randomization was stratified by age group (2 to 5, 6 to 11, 12 to 17, or 18 to 25 years of age).

The median age of patients at the start of treatment was 9.0 years (range 2 to 25), and the median time between onset of initial SMA symptoms and first treatment was 102.6 months (range 1 to 275). Of the 180 patients included in the trial, 51% were female, 67% were Caucasian, and 19% were Asian. At baseline, 67% of patients had scoliosis (32% of them with severe scoliosis). Patients had a mean baseline MFM32 score of 46.1, and RULM score of 20.1. Overall baseline demographic characteristics were reasonably balanced between the treatment groups (EVRYSDI and placebo), with the exception of scoliosis (63% in the EVRYSDI arm vs. 73% in the placebo group).

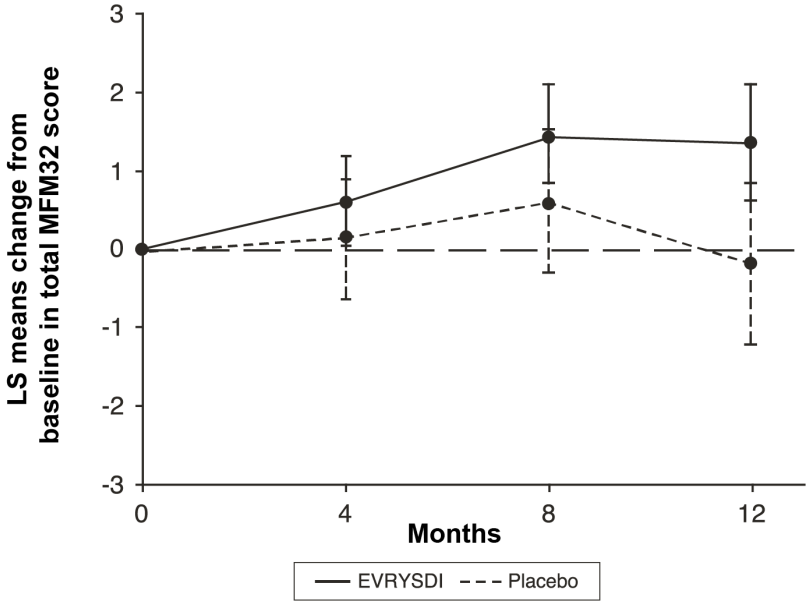
The primary analysis on the change from baseline in MFM32 total score at Month 12 showed a clinically meaningful and statistically significant difference between patients treated with EVRYSDI and placebo. The results of the primary analysis and key secondary endpoints are shown in Table 3 and Figure 1.

Table 3 Summary of Efficacy in Patients with Later-Onset SMA at Month 12 of Treatment (Study 2 Part 2)

Endpoint	EVRYSDI (N = 120)	Placebo (N = 60)
Primary Endpoint:		
Change from baseline in total MFM32 score at Month 12, LS means (95% CI) [1,2,3]	1.36 (0.61, 2.11)	-0.19 (-1.22, 0.84)
Difference from Placebo, Estimate (95% CI)[1] p-value	1.55 (0.30, 2.81) 0.0156	
Secondary Endpoints:		
Proportion of patients with a change from baseline MFM32 total score of 3 or more at Month 12 (95% CI)[2,3]	38.3% (28.9, 47.6)	23.7% (12.0, 35.4)
Odds ratio for overall response (95% CI) adjusted[4] (unadjusted) p-value[5]	2.35 (1.01, 5.44) 0.0469 (0.0469)	
Change from baseline in total score of RULM at Month 12, LS means (95% CI)[1, 6]	1.61 (1.00, 2.22)	0.02 (-0.83, 0.87)
Difference from Placebo, Estimate (95% CI) adjusted[4] (unadjusted) p-value[1]	1.59 (0.55, 2.62) 0.0469 (0.0028)	

1. The Mixed Model Repeated Measure (MMRM) analysis included the change from baseline total score as the dependent variable and as independent variables the baseline total score, treatment group, time, treatment-by-time interaction, and the randomization stratification variable of age group (2 to 5, 6 to 11, 12 to 17, 18 to 25).
2. The MFM total score was calculated according to the user manual, expressed as a percentage of the maximum score possible for the scale (i.e., sum of the 32 item scores divided by 96 and multiplied by 100).
3. Based on the missing data rule for MFM32, 6 patients were excluded from the analysis (EVRYSDI n = 115; placebo control n = 59).
4. The adjusted p-value was obtained for the endpoints included in the hierarchical testing and was derived based on all the p-values from endpoints in order of the hierarchy up to the current endpoint.
5. The logistic regression analysis included the baseline total score, treatment and age group as independent variables.
6. Based on the missing data rule for RULM, 3 patients were excluded from the analysis (EVRYSDI n = 119; placebo control n = 58).

Figure 1 Mean Change from Baseline in Total MFM32 Score Over 12 Months (Study 2 Part 2)[1,2]



[1] Error bars denote the 95% confidence interval.

[2] The MFM total score was calculated according to the user manual, expressed as a percentage of the maximum score possible for the scale (i.e., sum of the 32 item scores divided by 96 and multiplied by 100).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Each amber glass bottle of EVRYSDI is packaged with a bottle adapter, two 6 mL reusable oral syringes, and two 12 mL reusable oral syringes. EVRYSDI for oral solution is a light yellow, yellow, greyish yellow, greenish yellow, or light green powder. Each bottle contains 60 mg of risdiplam (NDC 50242-175-07).

16.2 Storage and Handling

Store the dry powder at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP controlled room temperature]. Keep in the original carton.

Keep the constituted oral solution of EVRYSDI in the original amber bottle to protect from light. Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Pregnancy and Fetal Risk

Inform pregnant women and women of reproductive potential that, based on animal studies, EVRYSDI may cause fetal harm *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Discuss with women of childbearing age whether they are pregnant, might be pregnant, or are trying to become pregnant.

Advise women of childbearing potential to use effective contraception during treatment with EVRYSDI and for at least 1 month after stopping EVRYSDI.

Advise a female patient to immediately inform the prescriber if she is pregnant or planning to become pregnant *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Potential Effects on Male Fertility

Advise male patients that their fertility may be compromised while on treatment with EVRYSDI *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Instructions for Preparation of Oral Solution

Advise patients to ensure that EVRYSDI is in liquid form when received from the pharmacy.

Instruct patients/caregivers to take EVRYSDI after a meal or after breastfeeding at approximately the same time each day. However, instruct caregivers to not mix EVRYSDI with formula or milk.

Instruct patients/caregivers to take EVRYSDI immediately after it is drawn up into the reusable oral syringe *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

EVRYSDI™ [risdiplam]

Distributed by:
Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

EVRYSDI is a trademark of Genentech, Inc.
©2020 Genentech, Inc. All rights reserved.

Evrysdi (risdiplam RO7034067)
Core Data Sheet Version [redacted]

CORE DATA SHEET [redacted]

[redacted]

EVRYSDI ®

INN: risdiplam

[redacted]

非公表のため23頁～47頁を削除

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	エブリスディドライシロップ60mg	スピンラザ髄注12mg
一般名	リスジプラム	ヌシネルセンナトリウム
会社名	中外製薬株式会社	バイオジェン・ジャパン株式会社
効能又は効果	脊髄性筋萎縮症	脊髄性筋萎縮症
添付文書改訂日	—	2020年9月改訂（第1版）

＊2020年９月改訂（第１版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87119

貯　　法：２～８℃で遮光して保存
有効期間：48ヵ月

承認番号	22900AMX00587
販売開始	2017年８月

脊髄性筋萎縮症治療剤
ヌシネルセンナトリウム髄注

スピンラザ® 髄注12mg

SPINRAZA® Intrathecal injection 12mg

規制区分：処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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		スピンラザ髄注12mg	
成分・分量	有効成分 １バイアル５mL中	ヌシネルセンナトリウム （ヌシネルセンとして）	12.63mg （12mg）
	添　加　剤 １バイアル５mL中	リン酸二水素ナトリウム 無水リン酸一水素ナトリウム 塩化ナトリウム 塩化カリウム 塩化カルシウム水和物 塩化マグネシウム pH調整剤	0.25mg 0.49mg 43.83mg 1.12mg 1.03mg 0.82mg 適量

3.2 製剤の性状

販　売　名		スピンラザ髄注12mg
性状	外　　観	無色澄明の液
	pH	6.7～7.7
	浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）

4. 効能・効果

脊髄性筋萎縮症

5. 効能・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４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 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。

6. 用法・用量

〈乳児型脊髄性筋萎縮症〉

通常、ヌシネルセンとして、１回につき下表の用量を投与する。初回投与後、２週、４週及び９週に投与し、以降４ヵ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も１～３分かけて髄腔内投与すること。

〈乳児型以外の脊髄性筋萎縮症〉

通常、ヌシネルセンとして、１回につき下表の用量を投与する。初回投与後、４週及び12週に投与し、以降６ヵ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も１～３分かけて髄腔内投与すること。

各投与時の日齢	用量	投与液量
0～90日齢	9.6mg	4 mL
91～180日齢	10.3mg	4.3mL
181～365日齢	10.8mg	4.5mL
366～730日齢	11.3mg	4.7mL
731日齢～	12mg	5 mL

7. 用法・用量に関連する注意

早産児では在胎週数を考慮して用量を調節すること。［9.7 参照］

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。

8.2 生後８～42日齢の乳児を対象とした臨床試験では、生後52～242日齢の乳児を対象とした臨床試験と比較して脳脊髄液中薬物濃度が約５倍高値を示した。新生児期又は乳児期早期の患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察すること。［16.1.1、16.1.2 参照］

8.3 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に重度の急性血小板減少症を含む凝固系異常及び血小板数減少が報告されている。本剤においても血小板数減少が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血算（血小板数）及び凝固能検査を行うこと。

8.4 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に腎障害が報告されている。また、本剤においても蛋白尿の上昇が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行うこと。

8.5 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に肝障害が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 抗凝固剤又は抗血小板薬を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者

出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

ヌシネルセン及び代謝物の排泄が遅延するおそれがある。なお、臨床試験では除外されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

授乳中の女性には、本剤投与中は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。ヒト母乳中への移行は不明だが、マウスで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

早産児では脳脊髄液量が少ないため、脳脊髄液中濃度が上昇するおそれがある。[7. 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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 水頭症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1％以上	1％未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		蜂巣炎	
＊免疫系障害			過敏症（血管浮腫、蕁麻疹、発疹等）
代謝および栄養障害		食欲亢進	
精神障害		不眠症	
神経系障害	頭痛	眼振	
心臓障害	頻脈		
血管障害		血管炎	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		カタル、発声障害	
胃腸障害	嘔吐	便失禁、悪心	
皮膚および皮下組織障害		寝汗、皮膚疼痛	
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋力低下	
先天性、家族性および遺伝性障害		貧血母斑	
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱		
臨床検査		体温低下、体温上昇	
傷害、中毒および処置合併症	腰椎穿刺後症候群（頭痛、吐き気、嘔吐）	処置後腫脹	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 使用前に無色透明で浮遊物等がないことを目視にて確認し、異常が認められる場合には使用しないこと。

14.1.2 冷所から本剤を取り出した後、6時間以内に使用すること。

14.1.3 本剤は投与前に室温に戻すこと。

14.1.4 本剤は希釈しないこと。また、他剤と混合しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 重度の脊柱変形を生じている患者では、確実に髄腔内に刺入できるよう、超音波画像等の利用を考慮すること。

14.2.2 本剤投与前には、本剤投与量と同程度の量の脳脊髄液を除去すること。

14.2.3 使用後の残液は使用しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若サルを用いた53週間間歇髄腔内投与毒性試験において、1mg/回以上の群で海馬に空胞化が認められ、4mg/回の群で、学習及び記憶への影響が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 脊髄性筋萎縮症（7ヵ月齢未満の日本人及び外国人乳児）における血漿中及び脳脊髄液中濃度[1)]

脊髄性筋萎縮症と診断された7ヵ月齢未満の日本人及び外国人乳児121例に、用法・用量に従い1回12mg相当量の本剤を初回投与後、15、29及び64日目に投与し、以降4ヵ月に1回維持投与したとき、血漿中及び脳脊髄液中本薬トラフ濃度の推移並びに血漿中本薬の薬物動態パラメータは表16-1及び表16-2のとおりであった。[8.2 参照]

表16-1　各投与日の血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度

評価時期	血漿中濃度		CSF中濃度	
	評価例数	トラフ濃度（ng/mL）	評価例数	トラフ濃度（ng/mL）
15日目	－[注1)]	－[注1)]	68	3.96±2.33
29日目	67	2.34±0.96	69	5.58±3.49
64日目	55	2.33±0.94	56	6.68±4.42
183日目	34	1.62±3.14	36	6.72±2.72
302日目	20	0.84±0.33	19	11.2±6.92

平均値±標準偏差
注1）測定せず

表16-2　本剤初回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

評価例数	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）[注2)]	$AUC_{0\text{-}4h}$（ng･h/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$[注3)]（ng･h/mL）
76[注4)]	1103±854	2.00	2811±1864	10075±4833

平均値±標準偏差
注2）中央値
注3）投与前、投与後1、2、4及び24時間時点の血漿中濃度から算出した。
注4）$AUC_{0\text{-}4h}$は75例、$AUC_{0\text{-}24h}$は72例

16.1.2 脊髄性筋萎縮症（43日齢未満の外国人乳児）における血漿中及び脳脊髄液中濃度[2)]

43日齢未満の外国人乳児17例に、用法・用量に従い1回12mg相当量の本剤を初回投与後、15、29及び64日目に投与し、以降4ヵ月に1回維持投与した。初回投与4時間時点での血漿中本薬濃度は448.6±352.3ng/mLであり、血漿中及び脳脊髄液中本薬トラフ濃度の推移は表16-3のとおりであった。[8.2 参照]

表16-3　各投与日の血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度

評価時期	血漿中濃度		CSF中濃度	
	評価例数	トラフ濃度（ng/mL）	評価例数	トラフ濃度（ng/mL）
15日目	－[注5)]	－[注5)]	13	20.2±17.1
29日目	－[注5)]	－[注5)]	11	32.4±26.0
64日目	11	1.5±0.4	11	34.7±32.7
183日目	9	0.8±0.26	9	19.7±18.1
302日目	1	0.8	－[注5)]	－[注5)]

平均値±標準偏差
注5）測定せず

16.1.3 脊髄性筋萎縮症（2～9歳の日本人及び外国人小児）における血漿中及び脳脊髄液中濃度[3)]

脊髄性筋萎縮症と診断された2～9歳の日本人及び外国人小児84例に、1回12mgの本剤を初回投与後、29、85及び274日目に投与したとき血漿中及び脳脊髄液中本薬トラフ濃度の推移並びに血漿中本薬の薬物動態パラメータは表16-4及び表16-5のとおりであった。

表16-4　各投与日の血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度

評価時期	血漿中濃度		CSF中濃度	
	評価例数	トラフ濃度（ng/mL）	評価例数	トラフ濃度（ng/mL）
29日目	84	0.701±0.335	81	3.11±1.32
85日目	83	0.926±0.541	81	4.62±2.09
274日目	72	0.343±0.148	74	4.66±2.03

平均値±標準偏差

表16-5　本剤初回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

評価例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)[注6)]	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$[注7)] (ng·h/mL)
84[注8)]	350±181	3.90	1783±840	3523±1288

平均値±標準偏差
注6）中央値
注7）投与前、投与後２、４、８及び24時間時点の血漿中濃度から算出した。
注8）$AUC_{0\text{-}24h}$は45例

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は94-96%であった[3), 4)]。

16.4 代謝

ヌシネルセンは、エキソヌクレアーゼによる加水分解を介して緩徐に代謝される。

16.5 排泄

主な排泄経路は尿中であり、ヌシネルセン又は代謝物として排泄される。脳脊髄液中の半減期は135～177日であった[5)]（外国人のデータ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（生後６ヵ月以前に発症した脊髄性筋萎縮症患者）[1)]

*SMN2*遺伝子のコピー数が２であり、生後６ヵ月齢以前に発症した、７ヵ月齢未満の脊髄性筋萎縮症患者121例（うち日本人３例）を対象に、用法・用量に従い１回12mg相当量の本剤投与又はシャム処置を、初回実施後、15、29、及び64日目に実施し、以降４ヵ月に１回維持投与するシャム処置群対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である、Hammersmith Infant Neurological Examination（HINE）第２セクション（７項目）[注1)]に基づく運動マイルストーン改善例の割合[注2)]は表17-1のとおりであり、本剤群とシャム処置群の間で統計学的な有意差が認められた（P<0.0001、Fisherの正確確率検定）。

表17-1　HINE運動マイルストーン改善例の割合（中間解析における有効性対象集団）

投与群	評価例数	運動マイルストーン改善例の割合	群間差［95%信頼区間］	p値
シャム処置群	27	0	41.2［18.2, 61.2］	<0.0001
本剤群	51	41.2%（21例）		

Fisherの正確確率検定
注1）「蹴る」「頭を上げる」「寝返る」「座る」「這う」「立つ」及び「歩く」の７項目
注2）運動マイルストーンの達成状況を各時点において点数化した上で、ベースラインとデータカットオフ時点までの最終来院時で比較したとき、１点以上の増加（「蹴る」については２点以上の上昇又は最高点への到達）を認めた評価項目が多い場合に「改善」と定義された。

本剤が投与された80例のうち９例（11.3%）に副作用が認められた。主な副作用は発熱（2.5%）、頻脈、貧血母斑、蜂巣炎、処置後腫脹、眼振、血管炎、体温低下、体温上昇（各1.3%）であった。

17.1.2 日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（生後６ヵ月より後に発症した脊髄性筋萎縮症患者）[6)]

生後６ヵ月齢より後に発症した、２～９歳の脊髄性筋萎縮症患者126例（うち日本人８例）（*SMN2*遺伝子のコピー数は２コピーが10例、３コピーが111例、４コピーが３例、不明が２例）を対象に、１回12mgの本剤投与又はシャム処置を、初回実施後、29及び85日目に実施し、６ヵ月後に１回維持投与するシャム処置群対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。中間解析において主要評価項目である、Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded（HFMSE）スコアの15ヵ月目の変化量は表17-2のとおりであり、本剤群とシャム処置群の間で統計学的な有意差が認められた（P=0.0000002、共分散分析・多重代入法）。

表17-2　HFMSEスコアのベースラインからの変化量（ITT）

投与群	評価例数	HFMSEスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均［95%CI］）	群間差［95%信頼区間］	p値
シャム処置群	42	-1.9（-3.8, 0.0）	5.9［3.7, 8.1］	0.0000002
本剤群	84	4.0（2.9, 5.1）		

共分散分析・多重代入法

本剤が投与された84例のうち24例（28.6%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛（9.5%）、背部痛（8.3%）、発熱（7.1%）、腰椎穿刺後症候群（2.4%）、嘔吐（2.4%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヌシネルセンはアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、*SMN2* mRNA前駆体のイントロン７に結合し、エクソン７のスキッピングを抑制することで、エクソン７含有*SMN2* mRNAを生成させ、完全長SMNタンパクを発現させることにより脊髄性筋萎縮症に対する作用を示すと考えられている[7), 8)]。

18.2 薬理作用[9), 10)]

18.2.1 SMAマウスモデル

内因性*Smn*を欠失等させた上でヒト*SMN2*遺伝子を導入したトランスジェニックマウスにおいて、完全長SMNタンパク発現量の増加、握力の改善、生存期間の延長等が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ヌシネルセンナトリウム
Nusinersen Sodium〔JAN〕

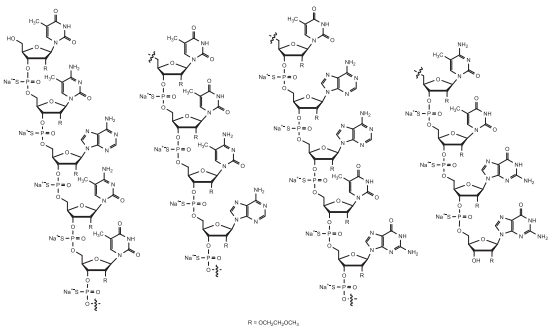
化　学　名：*all-P-ambo*-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)グアノシン十七ナトリウム塩

分　子　式：$C_{234}H_{323}N_{61}Na_{17}O_{128}P_{17}S_{17}$

分　子　量：7500.89

性　　状：本品は白色～黄色の塊又は粉末である。

化学構造式：



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。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤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

スピンラザ髄注12mg　1バイアル/箱

23. 主要文献

1)社内資料：日本を含む国際共同試験2017年７月３日承認、CTD2.7.6.2.1

2)社内資料：遺伝的に診断された未発症乳児対象海外試験2017年７月３日承認、CTD2.7.6.2.3

3)社内資料：血漿タンパク結合試験2017年７月３日承認、CTD 2.6.4.4.2、2.7.2.2.1

4)社内資料：血漿およびCSFタンパク結合試験2017年７月３日承認、CTD2.6.4.4.2、2.7.2.2.1

5)社内資料：小児対象海外単回投与非盲検試験2017年７月３日承認、CTD2.7.6.2.4

6)社内資料：日本を含む国際共同試験2017年９月22日承認、CTD2.7.6.1.1

7)Corey DR, *Nat Neurosci.* 2017; 20：497-499

8)社内資料：*In vitro*薬理試験2017年７月３日承認、CTD2.6.2.2.2.1

9)社内資料：SMN2トランスジェニックマウスにおける薬理試験2017年７月３日承認、CTD2.6.2.2.3.1

10)Passini MA et al., *Sci Transl Med.* 2011; 3：72ra18

24. 文献請求先及び問い合わせ先

バイオジェン・ジャパン株式会社　くすり相談室

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目４番１号

電話：0120-560-086

受付時間　9:00～17:00

（祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで）

くすり相談室
（フリーダイヤル）
0120-560-086
午前9:00～午後5:00
（祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで）

ホームページ：www.biogen.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能又は効果，用法及び用量の設定根拠 2
1.8.1.1 効能又は効果及びその設定根拠 2
1.8.1.1.1 効能又は効果 2
1.8.1.1.2 効能又は効果の設定根拠 2
1.8.1.2 用法及び用量及びその設定根拠 3
1.8.1.2.1 用法及び用量 3
1.8.1.2.2 用法及び用量の設定根拠 3
1.8.2 使用上の注意の設定根拠 5
添付文書（案） 8

1.8 添付文書（案）
1.8.1 効能又は効果，用法及び用量の設定根拠
1.8.1.1 効能又は効果及びその設定根拠
1.8.1.1.1 効能又は効果
脊髄性筋萎縮症

1.8.1.1.2 効能又は効果の設定根拠
脊髄性筋萎縮症（SMA）は，骨格筋の機能的運動神経支配の獲得及び維持ができず，四肢，体幹，延髄及び呼吸筋の高度な脱力を引き起こす単一遺伝子性の神経筋疾患である。SMA は survival of motor neuron（SMN）蛋白の欠乏によって引き起こされる死亡や重度の障害に至る神経筋疾患であり，中枢神経系及び全身の機能性 SMN 蛋白を増加させる本剤を SMA 治療薬として提供することにより，ベネフィットが得られると期待される。

本剤の効能又は効果に対する有効性のエビデンスは，I 型 SMA 患者を対象とした BP39056試験並びに II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055試験の成績から得られた。両試験は用量を選択するパート（Part 1）と Part 1で選択された用量で検証するパート（Part 2）の2つのパートからなる国際共同試験である。

BP39056試験の Part 2では，生後1カ月以上7カ月以下の I 型 SMA 患者41例（実際に登録された患者の登録時の月齢：2.2～6.9カ月，うち日本人1例）に本剤（リスジプラムとして生後1カ月以上3カ月未満は0.04 mg/kg，生後3カ月以上5カ月未満は0.08 mg/kg，生後5カ月以上は0.2 mg/kg）を1日1回経口投与した。主要評価項目である投与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5秒以上坐位を保持できる患者の割合は29.3%（12/41例，90%信頼区間17.8%～43.1%）であり，自然歴に基づき事前に規定した5%の達成基準を有意に上回った（P < 0.0001，有意水準片側0.05，正確二項検定）。投与12カ月後の副次的評価項目もそれぞれ事前に規定した達成基準を大きく上回り，children’s hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders（CHOP-INTEND）合計スコアが40以上に達した患者の割合は56.1%（23例，達成基準：17%），ベースラインから4点以上上昇した患者の割合は90.2%（37例，達成基準：17%），Hammersmith infant neurological examination module 2（HINE-2）による運動マイルストーンの反応例（改善した運動マイルストーンの数が悪化した運動マイルストーンの数よりも多い患者と定義）の割合は78.0%（32例，達成基準：12%），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%（35例，達成基準：42%）であった。

BP39055試験の Part 2では，2歳以上25歳以下の II 型及び III 型 SMA 患者180例（実薬群120例，プラセボ群60例，うち日本人は実薬群10例，プラセボ群5例）を対象に，本剤とプラセボ（リスジプラムとして体重20 kg 未満は0.25 mg/kg，20 kg 以上は5 mg 又はプラセボ）を1日1回経口投与した。主要評価項目である投与12カ月後の motor function measure 32項目版（MFM32）の合計スコアのベースラインからの変化量の実薬群とプラセボ群の差の推定値（95%信頼区間）は1.55（0.30～2.81）であり，実薬群ではプラセボ群と比較し，有意な改善が認められた（P = 0.0156，有意水準両側0.05，mixed model repeated measures［MMRM］）。副次的評価項目である投与12カ月後の MFM32の合計スコアがベースラインから臨床的に意味があると考えられる3点以上の改善を示した患者の割合は，実薬群（38.3%［44/115例］）ではプラセボ群（23.7%［14/59例］）と比較し，有意に高かった（P = 0.0469，有意水準両側0.05，ロジステック回帰分析）。副次的評価項目である投与12カ月後の revised upper limb module（RULM）のベースラインからの変化量の実薬群とプラセボ群の差の推定値（95%信頼区間）は1.57（0.55～2.62）であり，実薬群ではプラセボ群と比較し，有意な改善が認められた（P=0.0028，有意水準両側0.05，MMRM）。

両試験の結果から，幅広い SMA 患者に対して，臨床的に意味のある顕著なベネフィットが

本剤投与により得られることが確認されたことから，本剤の効能又は効果を「脊髄性筋萎縮症」として本剤の製造販売承認申請を行った。

1.8.1.2 用法及び用量及びその設定根拠

1.8.1.2.1 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，0.2 mg/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20 kg 未満では0.25 mg/kg を，体重20 kg 以上では5 mg を1日1回食後に経口投与する。

1.8.1.2.2 用法及び用量の設定根拠

本剤の用法及び用量として，生後2カ月以上2歳未満の患者には0.2 mg/kg を，2歳以上で体重が20 kg 未満の患者には0.25 mg/kg を，2歳以上で体重20 kg 以上の患者には5 mg を1日1回経口投与することとした設定根拠を以下に示す。

本剤の用法及び用量は，薬物動態及び薬力学の解析結果，I 型 SMA 患者を対象とした BP39056試験の Part 1並びに II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055試験の Part 1の有効性及び安全性データに基づき，選択した。両試験の Part 2用の用量設定基準を以下に示した。

- SMN 蛋白を 2 倍以上増加させる用量。モデル動物において，SMN 蛋白が 2～3 倍増加したとき，SMA 表現型の発現を防ぎ，生存期間を顕著に延長した。
- 平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が 2000 ng•h/mL 以下となる用量。動物の毒性試験で観察された無毒性量（NOAEL）に相当する平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng•h/mL を曝露量の上限値として設定した。

BP39055試験の Part 1では，Part 2用の用量の選択時点で，最高用量である5 mg を12～25歳の患者に投与したときの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の中央値は1610 ng•h/mL（範囲：1140～1950，8例）であり，0.25 mg/kg を2～11歳の患者に投与したときの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の中央値は1450 ng•h/mL（範囲：1230～2090，7例）であった。SMN 蛋白の中央値は，12～25歳の患者に5 mg を投与した時にはベースラインから2.5倍増加，2～11歳の患者に0.25 mg/kg を投与した時には2倍増加した。薬物動態のシミュレーションに基づき，体重が20 kg 以上の患者には5 mg，20 kg 未満の患者には0.25 mg/kg の用量を Part 2用の用量として選択した。BP39055試験の Part 2で観察された曝露量は，目標としていた平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng•h/mL に近かった。Part 2の投与12カ月後における平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は，体重が20 kg 未満の患者に0.25 mg/kg を投与した時には2250 ng•h/mL（範囲：1560～3020，28例）で，体重が20 kg 以上の患者に5 mg を投与した時には2010 ng•h/mL（範囲：1060～3800，89例）であり，全体では2070 ng•h/mL であった。

BP39056試験では，Part 2用の用量の選択時点で，Part 1の16例の乳児から得られた薬物動態データに基づき，登録時に5カ月齢以上の患者に0.2 mg/kg を投与したときの平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は2020 ng•h/mL と予測された。曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）が1000 ng•h/mL 以下の乳児では，SMN 蛋白の中央値が2倍（範囲：1.0～5.4倍）増加したのに対し，1000 ng•h/mL を超えた乳児では3.2倍（範囲：1.6～6.5倍）増加した。薬物動態及び薬力学のデータに基づき，5カ月齢以上の乳児では，BP39056試験の Part 2用の用量として0.2 mg/kg を選択した。5カ月齢未満の乳児では，データが限られていたため，Part 2では増量のアプローチを採用し，開始用量を1カ月齢超3カ月齢未満の乳児では0.04 mg/kg，3カ月齢以上5カ月齢未満の患者では0.08 mg/kg とした。薬物動態のレビュー結果に基づき，BP39056試験の Part 1及び Part 2に登録されたすべての乳児の用量を0.2 mg/kg に増量した。BP39056試験の Part 1及び Part 2にて，0.2 mg/kg を投与されたすべての患者における投与12カ月後の平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は1930 ng•h/mL（範囲：1230～3300，53例）であった。

SMA 患者を対象とした BP39056試験，BP39055試験及び BP39054試験では，SMA の病型によらず，SMN 蛋白の中央値の2倍を超える増加が認められた。SMN 蛋白は投与開始4週間以内に速やかに増加し，投与期間を通して増加が維持された。

本剤の投与時の良好な忍容性が，用量や年齢によらず確認されている。5 mg を超える1日投与量は評価されていない。

2カ月齢未満の患者では薬物動態データがなかったため，これらの乳児には推奨用量を示すことはできなかった。F. Hoffmann-La Roche 社は，生後から6週齢の未発症 SMA 患者を対象にした BN40703試験を実施中である。

SMN2 mRNA 及び SMN 蛋白の曝露量依存反応性は，SMA 患者を対象としたすべての試験で認められた。リスジプラムの最高血漿中濃度において，*SMN*Δ7 mRNA の完全な枯渇がみられたことから，選択した用量で *SMN2* mRNA スプライシングに対する最大の効果が得られていることが示唆された。また，曝露量が高いほど SMN 蛋白が増加した。すべての試験及びすべての患者にわたるこれらのデータの一貫性と頑健性から，本申請における本剤の広範な適応の妥当性が更に裏付けられた。

本剤の投与期間中の SMN 蛋白の増加は，I 型 SMA 患者における生存率，人工呼吸器不使用生存率，運動発達及び運動機能（支えなしで坐位を保持する能力を含む），神経生理学パラメータ及び延髄機能（嚥下機能）の維持並びに II 型及び III 型の SMA 患者における運動機能の臨床的に意義のある改善につながり，本剤の臨床的有効性が示された。これらの改善は，自然歴から予想される疾患の進行と顕著に異なっていた。このような結果は，未治療の I～III 型の SMA 患者では得られることはない。

以上より，本剤の用法及び用量として，生後2カ月以上2歳未満の患者には0.2 mg/kg を，2歳以上で体重が20 kg 未満の患者には0.25 mg/kg を，2歳以上で体重20 kg 以上の患者には5 mg を1日1回経口投与することは妥当であると考えられた。

1.8.2　使用上の注意の設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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	企業中核データシート（Core Data Sheet（CDS））に準じて医薬品の一般的な注意として設定した。
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 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。 5.4 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。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。［9.7.1，9.7.2，17.1.1参照］	5.1 本剤の作用機序を踏まえ，有効性が期待される患者に対して本剤が投与されるよう設定した。 5.2，5.3 臨床試験で *SMN2*遺伝子のコピー数が1の患者及び5以上の患者，永続的な人工呼吸が導入された患者に対する投与は限られていることから設定した。 5.4 早産児及び生後2カ月未満の乳児を対象とした本剤の臨床試験は実施していないことから設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 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。 7.2 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。	7.1 CDS に準じて設定した。 7.2 本剤とヌシネルセンナトリウムを併用した臨床成績は得られていないことから設定した。
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。	SMA の診断や本剤の有効性の判定には高い専門性が必要と考えられることから設定した。
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 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。［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。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。［9.5参照］	9.3 臨床試験で除外されていることから設定した。 9.4 非臨床試験において胚胎児毒性および雄性生殖器官における所見が報告されていることから設定した。 9.5 非臨床試験において胎盤通過性，胚胎児毒性及び催奇形性が報告されていることから CDS に準じて設定した。 9.6 非臨床試験において乳汁への移行が認められているこ

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。［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，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。［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。
9.7 小児等
9.7.1 早産児及び生後2カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。［5.4，17.1.1参照］
9.7.2 早産児及び生後2カ月未満の乳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。［5.4参照］</td><td>とから設定した。
9.7 早産児及び生後2カ月未満の乳児を対象とした本剤の臨床試験は実施していないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>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
<table>
<tr><th></th><th>3%以上</th><th>3%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染症</td><td></td><td>上気道感染</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>下痢，口腔内潰瘍形成</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td>皮膚変色</td><td></td></tr>
</table></td><td>本剤の臨床試験成績に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
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，</td><td>14.1 CDS に準じて設定し，薬剤調製時に必要な注意事項を記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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。リスジプラムとして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 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。 ・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。 ・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。 ・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。	14.2 CDS に準じて設定し，薬剤交付時に必要な注意事項を記載した。
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。 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。また，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。［9.4.2参照］	15.2 慢性毒性試験，遺伝毒性試験及びがん原性試験の結果に基づき設定した。

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87119

貯法：25℃以下で保存
有効期間：24 箇月

脊髄性筋萎縮症治療剤
リスジプラムドライシロップ
劇薬、処方箋医薬品注）

エブリスディ®ドライシロップ 60mg
EVRYSDI® Dry Syrup

承認番号	
販売開始	

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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
有効成分（1 瓶、2g 中）	リスジプラム 60mg
添加剤	D-マンニトール、イソマルト水和物、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

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。

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 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。
5.4 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。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。[9.7.1、9.7.2、17.1.1参照]

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 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。

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
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。[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。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[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[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 早産児及び生後 2 カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。[5.4、17.1.1 参照]
9.7.2 早産児及び生後 2 カ月未満の乳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 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。[5.4 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

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。リスジプラムとして 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

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。

・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。
・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。
・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。

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)]。また、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)]。[9.4.2参照]

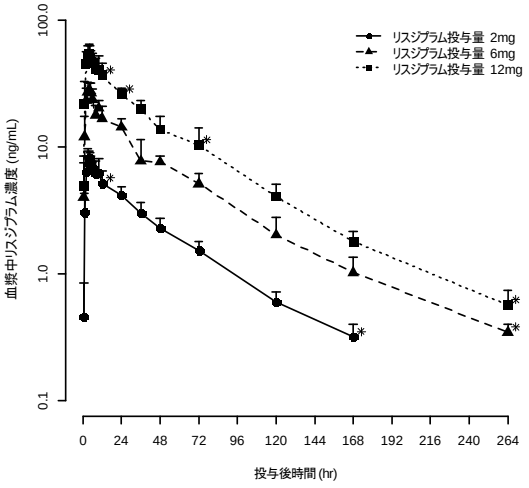
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人にリスジプラム2、6又は12mg[注1)]を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[8)]。

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[9)]（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、リスジプラム（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[10)]。

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カ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カ月時点の用量

(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[10]。

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カ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）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人3例にリスジプラム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[11]（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*）[12]。

16.4 代謝

健康成人男性6例に^{14}C-標識リスジプラム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%）[13]（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*）[14]。

16.5 排泄

16.5.1 日本人健康成人にリスジプラム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[8]。

16.5.2 健康成人男性6例に^{14}C-標識リスジプラム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[13]（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）にリスジプラム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[15]（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例にリスジプラム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[11]（外国人データ）。

16.7.2 ミダゾラム

健康成人27例にリスジプラム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[9]（外国人データ）。

16.7.3 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、IC_{50}値はそれぞれ8.72、0.15及び0.09μmol/Lであった[16]。

16.8 その他

16.8.1 薬力学

(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、リスジプラム（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[10]。

(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、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[10]。

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。

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（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[17)]。

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。[5.4、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）[18)]。

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。

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$AUC_{0\text{-}24h,ss}$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。

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[19)]。

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[19)]。

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[19)]。

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）

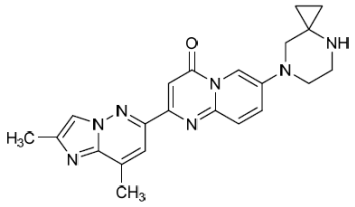
化学名：7-(4,7-Diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

分子式：$C_{22}H_{23}N_7O$

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

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。

22. 包装

2g（瓶）

23. 主要文献

1)生殖発生毒性試験(20XX年X月X日承認、CTD2.6.6.6)

2)反復投与毒性試験(20XX年X月X日承認、CTD2.6.6.3)

3）新生児を用いた毒性試験（20XX年X月X日承認、CTD2.6.6.6.5）

4）遺伝毒性試験（20XX年X月X日承認、CTD2.6.6.4）

5）組織分布（胎児移行）（20XX年X月X日承認、CTD2.6.4.4.7）

6)ラット乳汁中排泄(20XX年X月X日承認、CTD2.6.4.6.3)

7）がん原性試験（20XX年X月X日承認、CTD2.6.6.5）

8）日本人健康成人における薬物動態（20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2.1.2）

9)ミダゾラムとの薬物相互作用(20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2.1.4)

10）脊髄性筋萎縮症患者における薬物動態及び薬力学（20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.3）

11）外国人健康成人における薬物動態（20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2.1.1）

12）血漿タンパク結合（*in vitro*）（20XX年X月X日承認、CTD2.6.4.4.4）

13）健康成人男性におけるマスバランス（20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2.1.3）

14）代謝に関する検討（*in vitro*）（20XX年X月X日承認、CTD2.6.4.5.4）

15）肝機能障害患者における薬物動態（20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2.1.5）

16）薬物相互作用（*in vitro*）（20XX年X月X日承認、CTD2.6.4.7.2）

17）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（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.1.10）

18）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（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.1.7）

19)効力を裏付ける試験(20XX年X月X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

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

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成30年12月10日付薬生薬審発1210第1号により以下のように通知された。

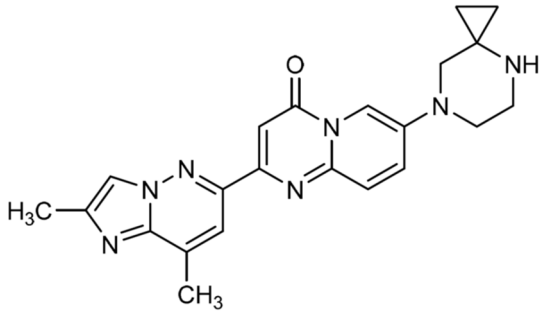
JAN ： （日本名）リスジプラム
（英　名）Risdiplam

1.9.2 INN

WHO Drug Information，Vol.32，No.3，2018，Recommended INN List 80の482頁に以下のように収載された。

r-INN ： risdiplam

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	7-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オン（別名リスジプラム）及びその製剤
構造式	
効能・効果	脊髄性筋萎縮症
用法・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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：リスジプラム 製剤：エブリスディドライシロップ60mg（1瓶中　リスジプラム60mg 含有）
毒性	【急性】

概略の致死量 (mg/kg)	経口
マウス ♂・♀[a]	30
ラット ♂[b]	>100
カニクイザル ♂・♀[c]	20

a：マウス7日間反復経口投与試験（1日1回投与）の成績に基づき評価
b：ラット小核／コメット試験（用量設定試験，1日1回投与）の3回目投与後1時間までの成績に基づき評価
c：カニクイザル5日間反復投与試験（1日1回投与）の成績に基づき評価

【亜急性及び慢性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	4週間	経口	0, 3, 9, 20/16[a]	16[a]	20：一部の個体における全身状態悪化（死亡又は安楽死処置），一般状態異常（円背位，活動性低下，斜視，立毛及び不規則呼吸），体重及び摂餌量減少，消化管（腺胃，小腸及び大腸の上皮変性）及び骨髄（造血細胞減少）の病理組織学的変化及び関連する血液化学的検査値の変化
ラット	4週間	経口	0, 1, 3, 9	3	9：体重増加量低値，骨髄小核誘発，胸腺重量低値及び肉眼的な胸腺の小型，病理組織学的検査に

						における胸腺萎縮，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，及び直腸（雌のみ）におけるアポトーシス／単細胞壊死増加，精巣における変性した精母細胞増加
	ラット	26週間	経口	0, 1, 3, 7.5	1（雄） 3（雌）	3：精巣重量低値及び肉眼的な精巣の小型／軟化，病理組織学的検査における精細管上皮変性／壊死及び精巣上体における二次的な精子減少 7.5：一部の個体における全身状態悪化（死亡又は安楽死処置），血液学的検査における白血球，好中球，リンパ球，赤血球系パラメータ，網状赤血球及び血小板減少，病理組織学的検査における消化管陰窩の単細胞壊死又は変性／壊死，骨髄細胞減少など
	カニクイザル	2週間	経口	0, 2, 4, 6	2	≥4：皮膚の表皮脱落／剥離，病理組織学的検査における声帯の上皮変性及び喉頭の炎症，精巣未成熟のため，本薬の影響を評価できず。 6：顔面，頭部，鼻口部及び／又は陰嚢の紅潮，過剰な毛づくろい，半閉眼，病理組織学的検査における皮膚の錯角化，炎症，びらん／潰瘍及び表皮の過形成，喉頭腔側壁のびらん／潰瘍，扁平上皮化生，精巣の精細胞変性及び多核細胞増加，胸腺の萎縮（重量低値に一致）
	カニクイザル	39週間	経口	0, 1.5, 3, 7.5/5[b]	1.5	≥3：赤血球系パラメータ減少，網状赤血球，血小板及び血小板クリット増加（反応性血小板増多症），リンパ球減少（7.5 mg/kg/日の雌のみ），網膜電図及びスペクトラルドメイン光干渉断層法における網膜異常所見，病理組織学的検査における網膜変性 7.5/5：皮膚の表皮脱落／剥離及び脱毛，肉眼的な胸腺の小型，病理組織学的検査における皮膚の表

	<table><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>皮過形成，胸腺萎縮</td></tr></table> a：20 mg/kg/日で11日目以降に死亡又は全身状態悪化が認められたことから，17～19日目に投与を中断し，16 mg/kg/日に減量して20～33日目まで更に14日間投与した。 b：7.5 mg/kg/日で一般状態異常（皮膚のさまざまな部位における表皮脱落／剥離及び顔面紅潮）が認められたことから，13日目に投与を中断し，5 mg/kg/日に減量して26日目に投与を再開した。
副　作　用	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（BP39056試験）パート2で認められた副作用（臨床検査値異常を含む） 副作用・臨床検査値異常発現率　7/41例 = 17.1% 副作用・臨床検査値異常の種類　例数 便秘　2 斑状丘疹状皮疹　2 皮膚変色　2　等 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（BP39055試験）パート2のリスジプラム群で認められた副作用（臨床検査値異常を含む） 副作用・臨床検査値異常発現率　16/120例 = 13.3% 副作用・臨床検査値異常の種類　例数 上気道感染　2 頭痛　2 悪心　2 口腔内潰瘍形成　2　等
会　　社	中外製薬株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（リスジプラム，ロシュ）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	Roche社	名称	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Roche社	構造	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	Roche社	一般特性	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	Roche社	製造業者	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Roche社	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Roche社	原材料の管理	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Roche社	重要工程及び重要中間体の管理	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Roche社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Roche社	製造工程の開発の経緯	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	Roche社	構造その他の特性の解明	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Roche社	不純物	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（リスジプラム，ロシュ）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1	Roche社	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Roche社	試験方法(分析方法)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Roche社	試験方法(分析方法)のバリデーション	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Roche社	ロット分析	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Roche社	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	Roche社	標準品又は標準物質	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	Roche社	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1	Roche社	安定性のまとめ及び結論	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Roche社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Roche社	安定性データ	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（エブリスディドライシロップ60mg）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	Roche社	製剤及び処方	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2	Roche社／ 中外製薬株式会社	製剤開発の経緯	海外／国内	社内資料	評価
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1	Roche社／ 中外製薬株式会社	製造者	海外／国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Roche社	製造処方	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Roche社／ 中外製薬株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール	海外／国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Roche社	重要工程及び重要中間体の管理	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Roche社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1	Roche社	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Roche社	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Roche社	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Roche社	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Roche社	ヒト又は動物起源の添加剤	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（エブリスディドライシロップ60mg）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.4.6	中外製薬株式会社	新規添加剤	国内	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1	Roche社	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Roche社	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Roche社	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Roche社	ロット分析	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Roche社	不純物の特性	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Roche社	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	Roche社	標準品又は標準物質	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	Roche社	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	Roche社	安定性のまとめ及び結論	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Roche社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Roche社	安定性データ	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.1	Roche社	製造施設及び設備	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Roche社	外来性感染性物質の安全性評価	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	中外製薬株式会社	添加剤	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当資料 なし	－	－	－	－	－

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
該当資料 なし	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	Evaluation of alternative splicing changes upon RO7034067 treatment in fibroblasts from patients with Type I spinal muscular atrophy (with addendum and amendment)	20[redacted]年[redacted]月 (報告書)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	RO7034067: Pharmacological characterization in experimental models of spinal muscular atrophy (amended)	20[redacted]年[redacted]月 (報告書)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	Analysis of the effects of RO7034067 and its M1 metabolite RO7112063 on *SMN2* and *FoxM1* splicing *in vitro* and *ex vivo*	20[redacted]年[redacted]月 (報告書)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	Effect of RO7034067 on SMN protein levels in neonatal delta 7 SMA mice (amended)	20[redacted]年[redacted]月 (報告書)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	RO7034067 induces SMN protein in the C/C-allele mouse (amended)	20[redacted]年[redacted]月 (報告書)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	Effect of RO7034067 on Survival of Δ7 SMA Mice	20[redacted]年[redacted]月 (報告書)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験					
4.2.1.2-1 （同4.2.1.1-1）	Evaluation of alternative splicing changes upon RO7034067 treatment in fibroblasts from patients with Type I spinal muscular atrophy (with addendum and amendment)	20[redacted]年[redacted]月 (報告書)	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.2-2	Summary of off-target profiling with RO7034067 and RO7112063 (human metabolite of RO7034067) using radioligand binding and enzymatic assays	20[redacted]年[redacted]月 (報告書)	海外	社内資料	参考
4.2.1.3　安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	RO7034067: Evaluation of actions on K+ currents through recombinant hERG channels expressed in CHO cells	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-2	RO7034067: Evaluation of actions on K+ currents through recombinant hERG channels expressed in CHO cells	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-3	A Pharmacological Assessment of the Effects of RO7034067 on the Cardiovascular System of the Cynomolgus Monkey Using Telemetry	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-4	RO7034067 Effects on General Activity, Behaviour and Body Temperature in the Rat Following Single Oral Administration	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-5	RO7034067: Effect on Respiratory Parameters in the Freely Moving Conscious Rat Following Single Oral Administration Using Whole Body Plethysmography	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	Validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 and RO7112063 in mouse plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 in rat plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	Validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 in rabbit plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	Validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 in monkey plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	Validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 in monkey cerebrospinal fluid (CSF) by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	Validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 in mouse plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	Long-term stability investigations of RO7034067 and RO7112063 in mouse plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	Validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 and RO7112063 in rat plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1-9	Long-term stability investigations of RO7034067 and RO7112063 in rat plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-10	Stability investigations of RO7034067 in rabbit plasma and whole blood by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-11	Stability investigations of RO7034067 by LC-MS/MS: stability in monkey plasma, monkey whole blood and stability in solvent	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2　吸収					
4.2.2.2-1	RO7034067: Pharmacokinetic assessment following intravenous and oral administration to rats	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	RO7034067: Pharmacokinetic assessment following oral and intravenous administration to cynomolgus monkeys	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	RO7034067: Pharmacokinetic assessment following oral administration to pups and adult rats	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-4	Pharmacokinetics of RO7034067 and formation of metabolite M1 (RO7112063) after oral administration of RO7034067 in male rats	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-5	Pharmacokinetics of RO7034067 and formation of metabolite M1 (RO7112063) after oral administration of RO7034067 in male rabbits	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2-6	Pharmacokinetics of RO7034067 and formation of metabolite M1 (RO7112063) after repeated oral administration of RO7034067 in male cynomolgus monkeys	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-7 （同4.2.3.5.4-3）	RO7034067: A 4-Week Toxicity Study by Oral Gavage in Juvenile Wistar Hannover Rats with an 8-Week Recovery	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-8 （同4.2.3.2-5）	RO7034067: A 26-week oral gavage toxicity study in the albino rat followed by an 8-week recovery	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-9 （同4.2.3.2-9）	RO7034067: 39 week oral (gavage) admnistration toxicity study in the monkey with a 22 week treatment-free period	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-10 （同4.2.3.5.2-5）	RO7034067: An embryo-fetal development oral (gavage) study in the rabbit	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3　分布					
4.2.2.3-1	RO7034067: Tissue distribution following repeated oral (gavage) administration to albino and pigmented rats	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	RO7034067: Pharmacokinetic study and tissue distribution in cynomolgus monkey following multiple oral (gavage) administration	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.3-3	Study to assess the pharmacokinetics and distribution of RO7034067 in 10-day old neonatal wild type/heterozygous mice from the delta 7 colony	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-4	Exposure of RO7034067 in female wild type littermates from the C/C-allele colony	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-5	^{14}C-RO7034067: Tissue distribution and excretion of radioactivity following oral and intravenous administration to the rat (amended)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-6	Assessment of plasma protein binding (cross species comparison) and blood/plasma partitioning in human, rat and monkey for RO7034067 (SMN2)	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-7	Assessment of plasma protein binding (cross species comparison) for RO7112063	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-8	Exploratory assessment of in vitro protein binding to adult and juvenile rodent plasma for RO7034067	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-9	Exploratory assessment of the inter-individual variability of RO7034067 in vitro protein binding in juvenile rat plasma	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.3-10	Exploratory assessment of in vitro protein binding of RO7034067 in plsma samples of infants and older children	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-11	Assessment of plasma protein binding of RO7034067 in cynomolgus plasma collected from 3 animals at different ages (between 10 days and 2 years)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-12	Assessment of in vitro melanin binding for RO7034067 (SMN2)	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-13	^{14}C-RO7034067: Tissue distribution of radioactivity following oral administration to the pregnant or nulliparous female rat	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4　代謝					
4.2.2.4-1	Metabolite characterisation for [^{14}C]-RO7034067 following administration to rats	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	Metabolism of risdiplam (RO7034067) and its M1 metabolite (RO7112063) by CYP and FMO enzymes in vitro	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	Preliminary investigation of RO7034067 metabolism by human liver, kidney, intestinal microsomes and by recombinantly expressed CYP and FMO enzymes	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.4-4	Investigations on the potential of RO7034067 (SMN2 splicing modifier) to form reactive metabolites upon activation by human liver microsomal enzymes	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	Exploratory assessment of the in vitro and in vivo metabolism of RO7034067 (SMN2): metabolite identification in liver microsomes and hepatocytes in defferent species, recombinant human P450 enzymes and rat and cynomolgus monkey plasma	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-6	Age dependence of RO7034067 metabolism in a panel of 39 individual donor human liver microsomes (amended and with addendum)	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-7	Assessment of the *in vivo* metabolism of [^{14}C]-RO7034067: Metabolism in man following single oral (18 mg) administration to six healthy volunteers	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.5　排泄					
4.2.2.5-1 (同4.2.2.3-5)	^{14}C-RO7034067: Tissue distribution and excretion of radioactivity following oral and intravenous administration to the rat(amended)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-2 (同4.2.2.2-1)	RO7034067: Pharmacokinetic assessment following intravenous and oral administration to rats	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.5-3	^{14}C-RO7034067: Lacteal secretion following oral administration in the *Post-Partum* rat	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）					
4.2.2.6-1	Evaluation of inhibition of cytochromes P450 catalytic activities in human liver microsomes by RO7034067	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-2	Evaluation of inhibition of cytochromes P450 catalytic activities in human liver microsomes by RO7112063	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-3	Evaluation of RO7034067, a SMN2 splicing modifier, for its potential to induce cytochromes P450 1A2, 2B6 and 3A4 in primary human hepatocytes - screening assay data memo	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-4	Assessment of the induction potential of RO7034067 and its metabolite RO7112063 on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 in human hepatocytes	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-5	RO7034067:in vitro assessment of the substrate and inhibition properties for MDR1 active drug transport protein	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.6-6	RO7034067 (SMN2 project): *In vitro* assessment of the substrate potential for mouse P-gp (Mdr1a) transporter	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-7	In vitro interaction studies of RO7034067 with the human MDR1 efflux (ABC) transporter and the human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K uptake (SLC) transporters	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-8	RO7112063 (SMN2 project): assessment of the substrate properties for MDR1 and Mdr1a and the potential for inhibition of MDR1, OATP1B1 and OATP1B3 active drug transport proteins *in vitro*	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-9	*In vitro* inhibition study of RO7112063 (SMN2 project) against the human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 and OCT2 uptake transporters	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-10	RO7034067 [parent] and RO7112063 [M1 metabolite]: in vitro assessment of substrate potential for human BCRP and mouse Bcrp1 and inhibition potential against human BCRP	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-11	Risdiplam (RO7034067): in vitro assessment of substrate potential for human OATP-mediated active hepatic uptake	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.7　その他の薬物動態試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－
4.2.3.2　反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	RO7034067: A 7-Day Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in 001178-W (Wild Type) RasH2 Mice	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	RO7034067: 4-Week Oral Gavage Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Dose-Range Finding (DRF) Study with RO7034067 in the 001178-W (Wild Type) RasH2 Mouse (AMENDED)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 (AMENDED)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	RO7021707 and RO7034067: 14-Day Oral (Gavage) Pilot Toxicity Study in the Rat Followed by a 14 Day Treatment Free Period	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-4	RO7034067: 4 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat with a 4 Week Treatment-Free Period	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.2-5	RO7034067: A 26-Week Oral Gavage Toxicity Study of RO7034067 in the Albino Rat Followed By an 8-Week Recovery	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	A 26-Week Oral Gavage Retinopathy Study of RO7034067 and RO6885247 in Pigmented Rats	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-7	RO7021707 and RO7034067: Maximum Tolerated Dose followed by a 2 Week Repeat Dose Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Monkey	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-8	RO7034067: 2 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Monkey with a 2 Week Treatment-Free Period	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-9	RO7034067: 39 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Monkey with a 22 Week Treatment-Free Period	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.3　遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1　*In Virto*　試験					
4.2.3.3.1-1	RO7034067: Bacterial reverse mutation test (Ames test)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	Result of the in vitro micronucleus test (MNT) with RO7034067-000 using a microscale screening protocol with L5178Y $tk^{+/-}$ mouse lymphoma cells (Study Plan No. 2409S13, NON-GLP)	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1-3	RO7034067: mechanistic investigations on micronucleus induction in cultured cells (TK6, L5178Y)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験					
4.2.3.3.2-1	RO7034067: Combined Comet assay (liver, jejunum) and Micronucleus test (bone marrow) in rat - Oral administration (gavage)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2-2	Dose-response modeling for micronucleus induction by RO7034067 in rat bone marrow cells	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.4　がん原性試験					
4.2.3.4.1　長期がん原性試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験					
4.2.3.4.2-1	RO7034067: A 26 Week Oral Gavage Carcinogenicity Study in the 001178 RasH2 Mouse	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.3　その他の試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－
4.2.3.5　生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.2　胚･胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2-1	RO7034067: Oral (Gavage) Dose-Range finding Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Rat	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	RO7034067: An Embryo-fetal Development Oral (Gavage) Study in the Rat (including Amendment 1)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 1)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	RO7034067: An Oral (Gavage) Preliminary Maximum Tolerated Dose Toxicity Study of RO7034067 in the Rabbit	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	RO7034067: Oral (Gavage) Dose-Range finding Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Rabbits	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-5	RO7034067: An Embryo-fetal Development Oral (Gavage) Study in the Rabbit	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					
4.2.3.5.3-1	RO7034067: A Dosage Range-Finding Pre and Postnatal Development Oral (Gavage) Study in the Rat	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.3-2	RO7034067: An Oral (Gavage) Pre and Postnatal Development Study in the Rats	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験					
4.2.3.5.4-1	A 4-Week Dose-range Finding Toxicity Study of RO7034067 by Oral Gavage in Juvenile Wistar Hannover Rats (including Amendment 1)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 1)	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.4-2	RO7034067: 4-Week Oral Gavage Toxicity Study in Preweaning Juvenile Wistar Hannover Rats with a 4-Week Recovery	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4-3	RO7034067: A 4-Week Toxicity Study by Oral Gavage in Juvenile Wistar Hannover Rats with an 8-Week Recovery (AMENDED)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.4-4	A 13-Week Toxicity Study of RO7034067 by Oral Gavage in Juvenile Wistar Hannover Rats with an 8-Week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.6　局所刺激性試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7　その他の毒性試験					
4.2.3.7.1　抗原性試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.2　免疫毒性試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験					
4.2.3.7.3-1	In-vitro investigations to assess potential of RO7034067, SMN splicing modifier, to impair RPE cell function	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.3-2	In vitro evaluation of the concentration-effect relation of RO6885247, RO6885241, RO7034067, and RO7112063 on FOXM1 mRNA splicing and their potential to induce cell cycle modification in human and monkey induced pluripotent stem cells	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.4　依存性試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験					
該当資料 なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.7　その他の試験					
4.2.3.7.7-1	RO7034067-000: Phototoxicity study in vitro (Study Plan No. 1010S14, NON-GLP)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	Assessment of Skin Sensitization to RO7034067 in the Mouse (Local Lymph Node Assay)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Ratni H, Ebeling M, Baird J, et al.	Discovery of risdiplam, a selective survival of motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA).	J Med Chem 2018;61:6501-17.	2.4 1) 2.6.1 1) 2.6.2 10) 2.6.6 4)
4.3-2	-	SMN2 (RO7034067): Toxicological assessment report on excipients in an oral drug formulation (Ro703-4067/F12) for pediatric use.	Roche社報告書 1077240, 20[redacted].	2.4 2) 2.6.6 41)
4.3-3	Nolte T, Brander-Weber P, Dangler C, et al.	Nonproliferative and proliferative lesions of the gastrointestinal tract, pancreas and salivary glands of the rat and mouse.	J Toxicol Pathol 2016;29:1S-124S.	2.4 3) 2.6.6 17)
4.3-4	Gemenetzidis E, Elena-Costea D, Parkinson EK, et al.	Induction of human epithelial stem/progenitor expansion by FOXM1.	Cancer Res 2010;70:9515-26.	2.4 4) 2.6.6 18)
4.3-5	Teh MT, Gemenetzidis E, Chaplin T, et al.	Upregulation of FOXM1 induces genomic instability in human epidermal keratinocytes.	Mol Cancer 2010;9:45.	2.4 5) 2.6.6 19)
4.3-6	Ye H, Kelly TF, Samadani U, et al.	Hepatocyte nuclear factor 3/fork head homolog 11 is expressed in proliferating epithelial and mesenchymal cells of embryonic and adult tissues.	Mol Cell Biol 1997;17:1626-41.	2.4 6) 2.6.2 4) 2.6.6 20)
4.3-7	Chaudhary J, Mosher R, Kim G, Skinner MK.	Role of winged helix transcription factor (WIN) in the regulation of Sertoli cell differentiated functions: WIN acts as an early event gene for follicle-stimulating hormone.	Endocrinology 2000;141:2758-66.	2.4 7) 2.6.6 22)
4.3-8	O'Donnell L, Pratis K, Wagenfeld A, et al.	Transcriptional profiling of the hormone-responsive stages of spermatogenesis reveals cell-, stage-, and hormone-specific events.	Endocrinology 2009;150:5074-84.	2.4 8) 2.6.6 23)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-9	Blanco-Rodríguez J.	A matter of death and life: the significance of germ cell death during spermatogenesis.	Int J Androl 1998;21:236-48.	2.4 9) 2.6.6 24)
4.3-10	Bartlett JM, Kerr JB, Sharpe RM.	The selective removal of pachytene spermatocytes using methoxy acetic acid as an approach to the study in vivo of paracrine interactions in the testis.	J Androl 1988;9:31-40.	2.4 10) 2.6.6 25)
4.3-11	–	Testicular seminiferous degeneration with selective survival of motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifying agents: a common off-target class effect.	Roche社報告書 1093542 (version 2), 20[redacted].	2.4 11) 2.6.6 27)
4.3-12	–	RO6885247: 39-week oral (gavage) administration toxicity study in the cynomolgus monkey with a 26-week recovery phase (incl. Amendment 1).	Roche社報告書 1060167 (AMENDED), 20[redacted].	2.4 12) 2.6.6 5)
4.3-13	Kataoka Y, Ikehara Y, Hattori T.	Cell proliferation and renewal of mouse adrenal cortex.	J Anat 1996;188:375-81.	2.4 13) 2.6.6 30)
4.3-14	Malendowicz LK, Jachimowicz B.	Sex differences in adrenocortical structure and function. XI. Autoradiographic studies on cell proliferation and turnover in the adrenal cortex of the male and female rat and its dependence on testosterone and estradiol.	Cell Tissue Res 1982;227:651-7.	2.4 14) 2.6.6 31)
4.3-15	Costa RH.	FoxM1 dances with mitosis.	Nat Cell Biol 2005;7:108-10.	2.4 15) 2.6.2 1) 2.6.6 33)
4.3-16	Laoukili J, Kooistra MR, Brás A, et al.	FoxM1 is required for execution of the mitotic programme and chromosome stability.	Nat Cell Biol 2005;7:126-36.	2.4 16) 2.6.2 2) 2.6.6 34)
4.3-17	Jensen MA, Wilkinson JE, Krainer AR.	Splicing factor SRSF6 promotes hyperplasia of sensitized skin.	Nat Struct Mol Biol 2014;21:189-97.	2.4 17) 2.6.6 35)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-18	–	Possible treatment effect of RO7034067 on SRSF6.	Roche社報告書 1092960, 20[redacted].	2.4 18) 2.6.6 36)
4.3-19	Urrego D, Liwa AC, Cole WC, et al.	Cyclooxygenase inhibitors for treating preterm labour: What is the molecular evidence?	Can J Physiol Pharmacol 2019;97:222-31.	2.4 19) 2.6.6 37)
4.3-20	Chester R, Dukes M, Slater SR, et al.	Delay of parturition in the rat by anti-inflammatory agents which inhibit the biosynthesis of prostaglandins.	Nature 1972;240:37-8.	2.4 20) 2.6.6 38)
4.3-21	Reese J, Paria BC, Brown N, et al.	Coordinated regulation of fetal and maternal prostaglandins directs successful birth and postnatal adaptation in the mouse.	Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:9759-64.	2.4 21) 2.6.6 39)
4.3-22	Ratni H, Karp GM, Weetall M, et al.	Specific correction of alternative survival motor neuron 2 splicing by small molecules: Discovery of a potential novel medicine to treat spinal muscular atrophy.	J Med Chem 2016;59:6086-100.	2.4 22) 2.6.6 40)
4.3-23	Sivaramakrishnan M, McCarthy KD, Campagne S, et al.	Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers.	Nat Commun 2017;8:1476.	2.4 23) 2.6.1 6) 2.6.2 9) 2.6.6 3)
4.3-24	Davies B, Morris T.	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Pharm Res 1993;10:1093-5.	2.4 24) 2.6.4 1)
4.3-25	Naryshkin NA., Weetall M, Dakka A, et al.	SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy.	Science 2014;345:688-93.	2.6.1 2) 2.6.6 1)
4.3-26	Schrank B, Götz R, Gunnersen JM, et al.	Inactivation of the survival motor neuron gene, a candidate gene for human spinal muscular atrophy, leads to massive cell death in early mouse embryos.	Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:9920-25.	2.6.1 3)
4.3-27	Nurputra DK, Lai PS, Harahap NI, et al.	Spinal muscular atrophy: from gene discovery to clinical trials.	Ann Hum Genet 2013;77:435-63.	2.6.1 4)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-28	Kolb SJ, Kissel JT.	Spinal muscular atrophy: a timely review.	Arch Neurol 2011;68:979-84.	2.6.1 5)
4.3-29	Laoukili J, Stahl M, Medema RH.	FoxM1: at the crossroads of ageing and cancer.	Biochim Biophys Acta 2007;1775:92-102.	2.6.2 3)
4.3-30	Araujo AQ, Araujo M, Swoboda KJ.	Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy.	J Pediatr 2009;155:292-4.	2.6.2 5)
4.3-31	Meyer K, Marquis J, Trüb J, et al.	Rescue of a severe mouse model for spinal muscular atrophy by U7 snRNA-mediated splicing modulation.	Hum Mol Genet 2009;18:546-55.	2.6.2 6)
4.3-32	Passini MA, Bu J, Richards AM, et al.	Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy.	Sci Transl Med 2011;3:72ra18.	2.6.2 7)
4.3-33	Butchbach ME, Edwards JD, Burghes AH.	Abnormal motor phenotype in the SMNDelta7 mouse model of spinal muscular atrophy.	Neurobiol Dis 2007;27:207-19.	2.6.2 8)
4.3-34	Chu X, Bleasby K, Chan GH, Nunes I, Evers R.	The complexities of interpreting reversible elevated serum creatinine levels in drug development: Dose a correlation with inhibition of renal transporters exist?	Drug Metab Dispos 2016;44:1498-509.	2.6.4 2)
4.3-35	Palacino J, Swalley SE, Song C, et al.	SMN2 splice modulators enhance U1-pre-mRNA association and rescue SMA mice.	Nat Chem Biol 2015;11:511-7.	2.6.6 2)
4.3-36	−	Results of the Ames microsuspension assay with RO7034067-000-002 (Study No. 2414S13, non-GLP screening test for genotoxic activity).	Roche社報告書 1063055, 20[redacted].	2.6.6 6)
4.3-37	−	RO7034067-000-013: Bacterial reverse mutation test (Ames test) in Salmonella typhimurium strain TA98.	Roche社報告書 1065344, 20[redacted].	2.6.6 7)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-38	–	RO7034067-000-014: Bacterial reverse mutation test (Ames test) in Salmonella typhimurium strain TA98.	Roche社報告書 1065345, 20[redacted].	2.6.6 8)
4.3-39	–	RO7021707, RO7034067: Combined Comet assay (liver, jejunum) and Micronucleus test (bone marrow) in rat – Oral administration (gavage).	Roche社報告書 1059949, 20[redacted].	2.6.6 9)
4.3-40	MacGregor JT, Frötschl R, White PA, et al.	IWGT Report on quantitative approaches to genotoxicity risk assessment I. Methods and metrics for defining exposure-response relationships and points of departure (PoDs).	Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen 2015;783:55-65.	2.6.6 10)
4.3-41	Zeller A, Duran-Pacheco G, Guérard M.	An appraisal of critical effect sizes for the benchmark dose approach to assess dose-response relationships in genetic toxicology.	Arch Toxicol 2017;91:3799-807.	2.6.6 11)
4.3-42	–	Measurement of secondary pharmacology by splice variant specific RT-qPCR assays in a multiple dose terminal oral pharmacokinetic study in Cynomolgus monkey including tissue distribution of RO7034067 and RO6885247.	Roche社報告書 1067982, 20[redacted].	2.6.6 12)
4.3-43	–	Measurement of secondary pharmacology by splice variant specific RT-qPCR assays in a multiple dose terminal oral pharmacokinetic study in albino and pigmented rats including tissue distribution of RO7034067 and RO6885247.	Roche社報告書 1068196, 20[redacted].	2.6.6 13)
4.3-44	Raj B, Blencowe BJ.	Alternative Splicing in the Mammalian Nervous System: Recent Insights into Mechanisms and Functional Roles.	Neuron. 2015;87:14-27.	2.6.6 14)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-45	Ratni H, Mueller L, Ebeling M.	Rewriting the (tran)script: Application to spinal muscular atrophy.	Prog Med Chem 2019;58:119-56.	2.6.6 15)
4.3-46	Kurada BR, Li LC, Mulherkar N, et al.	MADD, a splice variant of IG20, is indispensable for MAPK activation and protection against apoptosis upon tumor necrosis factor-alpha treatment.	J Biol Chem 2009;284:13533-41.	2.6.6 16)
4.3-47	Herrmann A, Mueller L.	A human keratinocyte tissue model can differentiate between phototoxicity and direct skin toxicity.	Poster #418, Society of Toxicology 54th Annual Meeting, San Diego, CA, 2015.	2.6.6 21)
4.3-48	Wade MG, Kawata A, Williams A, et al.	Methoxyacetic acid-induced spermatocyte death is associated with histone hyperacetylation in rats.	Biol Reprod 2008;78:822-31.	2.6.6 26)
4.3-49	Kevany BM, Palczewski K.	Phagocytosis of retinal rod and cone photoreceptors.	Physiology (Bethesda) 2010;25:8-15.	2.6.6 28)
4.3-50	Liu MM, Zack DJ.	Alternative splicing and retinal degeneration.	Clin Genet 2013;84:142-9.	2.6.6 29)
4.3-51	Rebuffat P, Belloni AS, Rocco S, et al.	The effects of ageing on the morphology and function of the zonae fasciculata and reticularis of the rat adrenal cortex.	Cell Tissue Res 1992;270:265-72.	2.6.6 32)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題
5.2	全臨床試験一覧表

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	Validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 in human plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料(1068361)	評価	無
5.3.1.4-2	Partial validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 in human plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料(1079727)	評価	無
5.3.1.4-3	Stability investigations of RO7034067 by LC-MS/MS: stability in human plasma and whole blood	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料(1068362)	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.1.4-4	Validation of an analytical method for the quantification of RO7112063 in human plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1083235)	評価	無
5.3.1.4-5	Validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 in human plasma with a dilution factor of six in Soerensen buffer (pH 7.4) by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1076112)	評価	無
5.3.1.4-6	Validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 in human urine by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1068363)	評価	無
5.3.1.4-7	Partial validation of an analytical method for the quantification of RO7034067 in human urine by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1082945)	評価	無
5.3.1.4-8	Stability investigations of RO7034067 in human urine by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1068364)	評価	無
5.3.1.4-9	Long-term stability investigations of RO7034067 and RO7112063 in human plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1087036)	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	A single-center, randomized, investigator/subject-blind, adaptive single ascending dose (SAD), placebo-controlled, parallel study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics (including the effect of food and the effect of itraconazole on the pharmacokinetics of a single oral dose of RO7034067), and pharmacodynamics of RO7034067 following oral administration in healthy subjects.	2016年1月 ～2016年8月	海外	社内資料 (BP29840)	参考	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.3.1-2	An investigator/subject blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of RO7034067 in healthy Japanese subjects.	2017年2月 ～2017年10月	海外	社内資料 (NP39625)	評価	有
5.3.3.1-3	Open-label study investigating the excretion balance, pharmacokinetics and metabolism of a single oral dose of [14C]-labeled RO7034067 in healthy male subjects.	2017年1月 ～2017年3月	海外	社内資料 (BP39122)	参考	無
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3-1	An open-label, single-dose, parallel-group, two-part study to evaluate the pharmacokinetics and safety of risdiplam in subjects with mild or moderate hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function	2019年4月 ～2020年1月	海外	社内資料 (BP40995)	参考	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4-1	A phase I, 2-part, open-label study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple doses of risdiplam and the effect of risdiplam on the pharmacokinetics of midazolam following oral administration in healthy participants	2019年5月～2019年9月	海外	社内資料 (BP41361)	参考	有
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5-1	Risdiplam PK-PD report (Date: July 30, 2019)	―	―	社内資料 (1096622)	参考	無
5.3.3.5-2	Risdiplam PK-PD report (Date: June 12, 2020)	―	―	社内資料 (1102770)	参考	有
5.3.3.5-3	薬物動態解析報告書	―	―	社内資料	参考	無
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	Interim CSR Study BP39055 (Data cut-off: 9 Jan 2019), a two-part seamless, multi-center randomized, placebo-controlled, double-blind study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients	2016年10月 2019年1月	国内及び海外	社内資料 (BP39055)	評価	有
5.3.5.1-2	Primary CSR Study BP39055 Part 2 (Data cut-off: 6 Sep 2019), a two-part seamless, multi-center randomized, placebo-controlled, double-blind study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients	2017年10月 ～2019年9月	国内及び海外	社内資料 (BP39055)	評価	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.5.1-3	Updated CSR Study BP39055 (Data cut-off: 15 Jan 2020), a two-part seamless, multi-center randomized, placebo-controlled, double-blind study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients	2016年10月～2020年1月	国内及び海外	社内資料(BP39055)	評価	無
5.3.5.2　非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	Interim CSR Study BP39056 (Data cut-off: 27 Feb 2019), a two part seamless, open-label, multi-center study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam in infants with type 1 spinal muscular atrophy	2016年12月～2019年2月	国内及び海外	社内資料(BP39056)	評価	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.5.2-2	Primary CSR Study BP39056 (Data cut-off: 14 Nov 2019), a two part seamless, open-label, multi-center study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in infants with type 1 spinal muscular atrophy	2016年12月～2019年11月	国内及び海外	社内資料(BP39056)	評価	有
5.3.5.2-3	Interim CSR Study BP39054 (Data cut-off: 1 Dec 2018), an open-label study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics/ pharmacodynamics of RO7034067 in adult and pediatric patients with spinal muscular atrophy	2017年3月～2018年12月	海外	社内資料(BP39054)	参考	無
5.3.5.2-4	Interim CSR Study BP39054 (Data cut-off: 31 Jan 2020), an open-label study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics/ pharmacodynamics of risdiplam in adult and pediatric patients with spinal muscular atrophy	2017年3月～2020年1月	海外	社内資料(BP39054)	参考	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	統合統計解析報告書	―	―	社内資料	参考	無
5.3.5.4　その他の試験報告書						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表						
5.3.7.1	主要な試験の症例一覧表	―	―	―	―	―
5.3.7.2 有害事象を発現した症例一覧表						
5.3.7.2-1	有害事象症例一覧表（NP39625試験）	―	海外	社内資料	評価	―
5.3.7.2-2	有害事象症例一覧表（BP39055 試験 Part 1）	―	海外	社内資料	評価	―
5.3.7.2-3	有害事象症例一覧表（BP39055 試験 Part 2）	―	国内及び海外	社内資料	評価	―
5.3.7.2-4	有害事象症例一覧表（BP39056 試験 Part 1）	―	海外	社内資料	評価	―
5.3.7.2-5	有害事象症例一覧表（BP39056 試験 Part 2）	―	国内及び海外	社内資料	評価	―

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.7.3 重篤な有害事象を発現した症例一覧表						
5.3.7.3-1	重篤な有害事象症例一覧表（NP39625試験）	－	海外	社内資料	評価	－
5.3.7.3-2	重篤な有害事象症例一覧表（BP39055試験 Part 1）	－	海外	社内資料	評価	－
5.3.7.3-3	重篤な有害事象症例一覧表（BP39055試験 Part 2）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.3-4	重篤な有害事象症例一覧表（BP39056試験 Part 1）	－	海外	社内資料	評価	－
5.3.7.3-5	重篤な有害事象症例一覧表（BP39056試験 Part 2）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表						
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動症例一覧表（NP39625試験）	－	海外	社内資料	評価	－
5.3.7.4-2	臨床検査値異常変動症例一覧表（BP39055 試験 Part 1）	－	海外	社内資料	評価	－
5.3.7.4-3	臨床検査値異常変動症例一覧表（BP39055 試験 Part 2）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.4-4	臨床検査値異常変動症例一覧表（BP39056 試験 Part 1）	－	海外	社内資料	評価	－
5.3.7.4-5	臨床検査値異常変動症例一覧表（BP39056 試験 Part 2）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.5 臨床検査値の変動を示した図表						
5.3.7.5	臨床検査値の変動を示した図表	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E; ENMC SMA Workshop Study Group.	209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands.	Neuromuscul Disord 2015;25:593-602.	2.5-1 2.7.3-35
5.4-2	Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care.	Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy.	J Child Neurol 2007;22:1027-49.	2.5-2
5.4-3	Crawford TO, Prado CA.	The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy.	Neurobiol Dis 1996;3:97-110.	2.5-3
5.4-4	Lunn MR, Wang CH.	Spinal muscular atrophy.	Lancet 2008;371:2120-33.	2.5-4
5.4-5	Lorson CL, Rindt H, Shababi M.	Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies	Hum Mol Genet 2010;19:R111-8.	2.5-5
5.4-6	Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al.	Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review.	Orphanet J Rare Dis 2017;12:124.	2.5-6
5.4-7	Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, Prior TW, Androphy EJ, Burghes AH, et al.	A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2.	Hum Mol Genet 1999;8:1177-83.	2.5-9
5.4-8	Markowitz JA, Singh P, Darras BT.	Spinal muscular atrophy: A clinical and research update.	Pediatr Neurol 2012;46:1-12.	2.5-10

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-9	Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B.	Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightcycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy.	Am J Hum Genet 2002;70:358-68.	2.5-11
5.4-10	Harada Y, Sutomo R, Sadewa AH, Akutsu T, Takeshima Y, Wada H, et al.	Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: Three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity.	J Neurol 2002;249:1211-9.	2.5-12
5.4-11	Lipnick SL, Agniel DM, Aggarwal R, Makhortova NR, Finlayson SG, Brocato A, et al.	Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims.	PLoS One 2019;14:e0213680.	2.5-13
5.4-12	Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al; NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators.	Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy.	Ann Neurol 2017;82:883-91.	2.5-14 2.7.3-4
5.4-13	Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al.	Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials.	Neurology 2014;83:810-7.	2.5-15 2.7.3-2
5.4-14	Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C; MFM Spinal Muscular Atrophy Study Group.	Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy.	Arch Phys Med Rehabil 2013;94:1555-61.	2.5-16 2.7.3-18

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-15	Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone ES, Sormani MP, Main M, et al.	Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials.	Neuromuscul Disord 2016;26:126-31.	2.5-17 2.7.3-25
5.4-16	Pera MC, Coratti G, Mazzone ES, Montes J, Scoto M, De Sanctis R, et al; iSMAC Consortium Group.	Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes.	Muscle Nerve 2019;59:426-30.	2.5-18 2.7.3-20
5.4-17	Schroth MK.	Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy.	Pediatrics 2009;123(Suppl.4):S245-9.	2.5-19
5.4-18	Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al; Muscle Study Group (MSG); Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR).	Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3.	Neurology 2012;79:1889-97.	2.5-20 2.7.3-24
5.4-19	Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmüller H, Blick S, Baasner A, et al.	Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number.	Hum Genet 2006;119:422-8.	2.5-21
5.4-20	Arnold WD, Kassar D, Kissel JT.	Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic area.	Muscle Nerve 2015;51:157-67.	2.5-22
5.4-21	Noone JM, Whitmire SM, Buchenberger D, Mills R, Guittari CJ, Chen E.	Clinical experience of spinal muscular atrophy (SMA) treatment: A combination of perspectives from a large survey.	Poster at 23rd International SMA Research Meeting, Anaheim, CA, June 28-July 1, 2019.	2.5-23

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-22	Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al; ENDEAR Study Group.	Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy.	N Engl J Med 2017;377:1723-32.	2.5-24 2.7.3-5
5.4-23	Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al; CHERISH Study Group.	Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy.	N Engl J Med 2018;378:625-35.	2.5-25
5.4-24	Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, et al.	Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: Nusinersen clinical trial experience.	J Child Neurol 2016;31:899-906.	2.5-26
5.4-25	Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, et al.	Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology.	Neurology 2018;91:923-33.	2.5-27
5.4-26	Pechmann A, Langer T, Wider S, Kirschner J.	Single-center experience with intrathecal administration of nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1.	Eur J Paediatr Neurol 2018;22:122-7.	2.5-28
5.4-27	Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C, Kritchevsky SB, Somes GW, Harrison PL, et al.	Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia.	JAMA 2002;288:2001-7.	2.5-29
5.4-28	Hua Y, Sahashi K, Rigo F, Hung G, Horev G, Bennett CF, et al.	Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model.	Nature 2011;478:123-6.	2.5-31

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-29	Cobben JM, Lemmink HH, Snoeck I, Barth PA, van der Lee JH, de Visser M.	Survival in SMA type I: A prospective analysis of 34 consecutive cases.	Neuromuscul Disord 2008;18:541-4.	2.5-32 2.7.3-8
5.4-30	De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al.	Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy.	Neuromuscul Disord 2016;26:754-9.	2.5-33 2.7.3-3
5.4-31	Bayley N.	Bayley scales of infant and toddler development: Bayley-III (Gross Motor Subtest; Administration Manual pages 9-30 and 145-171).	San Antonio, Texas: Harcourt Assessment, 2006.	2.5-34
5.4-32	De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al.	Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy.	Neuromuscul Disord 2018;28:24-8.	2.5-35 2.7.3-7
5.4-33	Finkel RS, Weiner DJ, Mayer OH, McDonough JM, Panitch HB.	Respiratory muscle function in infants with spinal muscular atrophy type I.	Pediatr Pulmonol 2014;49:1234-42.	2.5-36
5.4-34	Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al; NeuroNEXT Clinical Trial Network and on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators.	Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study.	Ann Clin Transl Neurol 2016;3:132-45.	2.5-37
5.4-35	Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J; MFM Collaborative Study Group.	A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study.	Neuromuscul Disord 2005;15:463-70.	2.5-38 2.7.3-12

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-36	Trundell D, Le Scouiller S, Servais L, Werlauff U, Bernard M, Berruyer A, et al.	Using Rasch analysis to estimate thresholds associated with gain/loss of daily function on the Motor Function Measure (MFM).	Poster at 23rd International SMA Research Meeting, Anaheim, CA, June 28-July 1, 2019.	2.5-39
5.4-37	de Lattre C, Payan C, Vuillerot C, Rippert P, de Castro D, Bérard C, et al; MFM-20 Study Group.	Motor function measure: Validation of a short form for young children with neuromuscular diseases.	Arch Phys Med Rehabil 2013;94:2218-26.	2.5-40 2.7.3-13
5.4-38	Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, et al.	Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients.	Neuromuscul Disord 2017;27:428-38.	2.5-41 2.7.3-17
5.4-39	McGraw S, Qian Y, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh WS.	A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy.	BMC Neurol 2017;17:68.	2.5-42 2.7.3-15
5.4-40	O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al.	An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients.	Neuromuscul Disord 2007;17:693-7.	2.5-43 2.7.3-21
5.4-41	Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, De Sanctis R, et al.	Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module.	Neuromuscul Disord 2011;21:406-12.	2.5-44
5.4-42	Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al.	Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module.	Muscle Nerve 2017;55:869-74.	2.5-45 2.7.3-19

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-43	Pera MC, Coratti G, Forcina N, Mazzone ES, Scoto M, Montes J, et al.	Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy.	BMC Neurol 2017;17:39.	2.5-46
5.4-44	Cano SJ, Mayhew A, Glanzman AM, Krosschell KJ, Swoboda KJ, Main M, et al; International Coordinating Committee for SMA Clinical Trials Rasch Task Force.	Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy.	Muscle Nerve 2014;49:422-30.	2.5-47 2.7.3-23
5.4-45	Mazzone E, De Sanctis R, Fanelli L, Bianco F, Main M, van den Hauwe M, et al.	Hammersmith Functional Motor Scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients.	Neuromuscul Disord 2014;24:347-52.	2.5-48 2.7.3-28
5.4-46	Mercuri E, Lucibello S, Pera MC, Carnicella S, Coratti G, de Sanctis R, et al.	Long-term progression in type II spinal muscular atrophy: A retrospective observational study.	Neurology 2019;93:e1241-7.	2.5-49 2.7.3-29
5.4-47	Cruz R, Belter L, Wasnock M, Nazarelli A, Jarecki J.	Evaluating benefit-risk decision-making in spinal muscular atrophy: A first-ever study to assess risk tolerance in the SMA patient community.	Clin Ther 2019;41:943-60.	2.5-50 2.7.3-30
5.4-48	Zerres K, Davies KE.	59th ENMC International Workshop: Spinal muscular atrophies: Recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands.	Neuromuscul Disord 1999;9:272-8.	2.5-51 2.7.3-31
5.4-49	Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al; SMA Care Group.	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.	Neuromuscul Disord 2018;28:103-15.	2.5-52 2.7.3-26

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-50	Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al.	Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany.	Orphanet J Rare Dis 2016;11:58.	2.5-53 2.7.3-33
5.4-51	Cardenas J, Menier M, Heitzer MD, Sproule DM.	High healthcare resource use in hospitalized patients with a diagnosis of spinal muscular atrophy Type 1 (SMA1): Retrospective analysis of the kids' inpatient database (KID).	Pharmacoecon Open 2019;3:205-13.	2.5-54 2.7.3-34
5.4-52	Chua J, Koh JY, Tan AG, Zhao W, Lamoureux E, Mitchell P, et al.	Ancestry, socioeconomic status, and age-related cataract in Asians: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study.	Ophthalmology 2015;122:2169-78.	2.5-55 2.7.4-5
5.4-53	Ottesen EW, Howell MD, Singh NN, Seo J, Whitley EM, Singh RN.	Severe impairment of male reproductive organ development in a low SMN expressing mouse model of spinal muscular atrophy.	Sci Rep 2016;6:20193.	2.5-56
5.4-54	Anderson BJ, Holford NH.	Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics.	Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008, 48:303-32.	2.7.2-1
5.4-55	Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB.	Building population pharmacokinetic--pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects.	J Pharmacokinet Biopharm 1992;20:511-28.	2.7.2-2
5.4-56	Savic RM, Jonker DM, Kerbusch T, Karlsson MO.	Implementation of a transit compartment model for describing drug absorption in pharmacokinetic studies.	J Pharmacokinet Pharmacodyn 2007, 34:711-26.	2.7.2-3
5.4-57	Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, Malkus EC, Schierbecker JR, Siener CA, et al; MDA DMD Clinical Research Network.	Motor and cognitive assessment of infants and young boys with duchenne muscular dystrophy: Results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network.	Neuromuscul Disord 2013;23:529-39.	2.7.3-1

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-58	Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al.	The Children's Hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability.	Neuromuscul Disord 2010;20:155-61.	2.7.3-6
5.4-59	Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al; SMA Care group.	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics.	Neuromuscul Disord 2018;28:197-207.	2.7.3-9
5.4-60	Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al.	Natural history of denervation in SMA: Relation to age, SMN2 copy number, and function.	Ann Neurol 2005;57:704-12.	2.7.3-10
5.4-61	Finkel RS.	Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type I.	Neuromuscul Disord 2013;23:112-5.	2.7.3-11
5.4-62	Trundell D, Le Scouiller S, Staunton H, Gorni K, Vuillerot C.	Validity and reliability of the Motor Function Measure (MFM32) in children with neuromuscular disorders (NMDs) and in individuals with Type 2 and non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA).	Poster at 23rd International SMA Research Meeting, Anaheim, CA, June 28-July 1, 2019.	2.7.3-14
5.4-63	Cure SMA.	The Voices of SMA, September 2015.		2.7.3-16

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-64	Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al; Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR); Muscle Study Group (MSG).	Validation of the expanded Hammersmith functional motor scale in spinal muscular atrophy type II and III.	J Child Neurol 2011;26:1499-507.	2.7.3-22
5.4-65	Williams V, Stull D, Houghton K, Williams N, Teynor M.	Minimal clinically important differences of the expanded Hammersmith Functional Motor Scale in later-onset spinal muscular atrophy: results from the Phase 3 CHERISH trial.	Poster presented at the 2019 AMCP Annual Meeting, March 25, 2019. San Diego, CA. J Manag Care Spec Pharm. 2019;25(3-a Suppl):S54.	2.7.3-27
5.4-66	Mercuri E, Lucibello S, Perulli M, Coratti G, de Sanctis R, Pera MC, et al.	Longitudinal natural history of Type I spinal muscular atrophy: a critical review.	Orphanet J Rare Dis 2020;15:84.	2.7.3-32
5.4-67	Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, Montgomery M, De Vivo DC, Kaufmann P.	Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy Types 1 and 2.	J Child Neurol 2012;27:845-51.	2.7.3-36
5.4-68	Montes J, McDermott MP, Mirek E, Mazzone ES, Main M, Glanzman AM, et al.	Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression.	PLoS One. 2018;13:e0199657.	2.7.3-37
5.4-69	Furumasu J, Swank SM, Brown JC, Gilgoff I, Warath S, Zeller J.	Functional activities in spinal muscular atrophy patients after spinal fusion.	Spine 1989;14:771-5.	2.7.3-38

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-70	de Gier JJ, Ravera S, Monteiro SP, Alvarez FJ.	Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines. 6th Framework Programme.	Deliverable 4.2.1. Establishment of Criteria for a European Categorisation System for Medicines and Driving, 2011.	2.7.4-2
5.4-71	de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J.	Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents.	Bull World Health Organ 2007;85:660-7.	2.7.4-4

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）	品質に関する文書			
	3.2.R			各極の要求資料
3.3				参考文献
第4部（モジュール4）	非臨床試験報告書			
	4.2.1			薬理試験
		4.2.1.4		薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.2			薬物動態試験
		4.2.2.7		その他の薬物動態試験
	4.2.3			毒性試験
		4.2.3.1		単回投与毒性試験
		4.2.3.4		がん原性試験
			4.2.3.4.1	長期がん原性試験
			4.2.3.4.3	その他の試験
		4.2.3.5		生殖発生毒性試験
			4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
		4.2.3.6		局所刺激性試験
		4.2.3.7		その他の毒性試験
			4.2.3.7.1	抗原性試験
			4.2.3.7.2	免疫毒性試験
			4.2.3.7.4	依存性試験
			4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
			4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
第5部（モジュール5）	臨床試験報告書			
5.3				臨床試験報告書
	5.3.1			生物薬剤学試験報告書
		5.3.1.1		バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
		5.3.1.2		比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
		5.3.1.3		*In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書
	5.3.2			ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
		5.3.2.1		血漿蛋白結合試験報告書
		5.3.2.2		肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
		5.3.2.3		他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	5.3.3			臨床薬物動態（PK）試験報告書
		5.3.3.2		患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.4			臨床薬力学（PD）試験報告書
		5.3.4.1		健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
		5.3.4.2		患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
	5.3.5			有効性及び安全性試験報告書
		5.3.5.4		その他の試験報告書
	5.3.6			市販後の使用経験に関する報告書