目次

2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした試験の概要 7
2.7.4.1.1.1.1 SMA 患者を対象とした試験 7
2.7.4.1.1.1.2 健康被験者及び肝機能障害患者を対象とした試験 7
2.7.4.1.1.2 個々の試験の説明 9
2.7.4.1.1.3 安全性データの併合方法と提示方法 9
2.7.4.1.1.4 有害事象の評価 11
2.7.4.1.1.4.1 すべての有害事象 11
2.7.4.1.1.4.2 特に注目すべき非重篤な有害事象 11
2.7.4.1.1.5 臨床検査値の評価 11
2.7.4.1.1.6 バイタルサイン及び ECG の評価 12
2.7.4.1.1.7 タナー分類 12
2.7.4.1.1.8 自殺傾向の評価 12
2.7.4.1.1.9 眼科的評価 12
2.7.4.1.1.10 薬物乱用の可能性の評価 13
2.7.4.1.1.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の評価 14
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.2.1 全 SMA 患者集団 15
2.7.4.1.2.2 BP39056 試験—Part 1 18
2.7.4.1.2.3 BP39056 試験—Part 2 18
2.7.4.1.2.4 BP39055 試験—Part 1 18
2.7.4.1.2.5 BP39055 試験—Part 2，二重盲検投与期間 18
2.7.4.1.2.6 BP39055 試験—Part 2，実薬投与期間 18
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
2.7.4.1.3.1 全 SMA 患者集団 18
2.7.4.1.3.2 BP39056 試験—Part 1 23
2.7.4.1.3.3 BP39056 試験—Part 2 23
2.7.4.1.3.4 BP39055 試験—Part 1 23
2.7.4.1.3.5 BP39055 試験—Part 2 24
2.7.4.1.4 既往歴及び合併症 24
2.7.4.1.4.1 全 SMA 患者集団 24
2.7.4.1.5 前治療及び併用療法 24
2.7.4.2 有害事象 25
2.7.4.2.1 有害事象の解析 25
2.7.4.2.1.1 SMA 患者における有害事象の概要 25
2.7.4.2.1.1.1 全 SMA 患者集団 25
2.7.4.2.1.1.2 BP39056 試験—Part 1 28
2.7.4.2.1.1.3 BP39056 試験—Part 2 28
2.7.4.2.1.1.4 BP39055 試験—Part 1 28

2.7.4.2.1.1.5 BP39055 試験—Part 2，二重盲検投与期間 29
2.7.4.2.1.1.6 BP39055 試験—Part 2，実薬投与期間 30
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 32
2.7.4.2.1.2.1 SOC 及び PT 別の有害事象 32
2.7.4.2.1.2.2 重症度別の有害事象 40
2.7.4.2.1.3 死亡 51
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 54
2.7.4.2.1.4.1 全 SMA 患者集団 54
2.7.4.2.1.4.2 BP39056 試験—Part 1 58
2.7.4.2.1.4.3 BP39056 試験—Part 2 60
2.7.4.2.1.4.4 BP39055 試験—Part 1 62
2.7.4.2.1.4.5 BP39055 試験—Part 2，二重盲検投与期間 63
2.7.4.2.1.4.6 BP39055 試験—Part 2，実薬投与期間 65
2.7.4.2.1.4.7 BP39054 試験 67
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 69
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 69
2.7.4.2.1.5.2 治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象 69
2.7.4.2.1.5.3 特に注目すべき非重篤な有害事象 72
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 73
2.7.4.2.1.6.1 上皮組織障害 73
2.7.4.2.1.6.2 眼障害 75
2.7.4.2.1.7 日本人集団の安全性の結果 76
2.7.4.2.1.7.1 BP39056 試験 76
2.7.4.2.1.7.2 BP39055 試験 77
2.7.4.2.1.8 時期別有害事象 87
2.7.4.2.1.8.1 全 SMA 患者集団 87
2.7.4.2.1.8.2 各試験 88
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 92
2.7.4.3 臨床検査値の評価 92
2.7.4.3.1 一般的な臨床検査値 92
2.7.4.3.2 注目した臨床検査値 92
2.7.4.3.2.1 注目した血液学的検査値 92
2.7.4.3.2.1.1 全 SMA 患者集団 93
2.7.4.3.2.1.2 I 型 SMA 患者集団 93
2.7.4.3.2.1.3 II 型/III 型 SMA 患者集団 94
2.7.4.3.2.2 肝機能検査値 94
2.7.4.3.2.2.1 全 SMA 患者集団 94
2.7.4.3.2.2.2 I 型 SMA 患者集団 94
2.7.4.3.2.2.3 II 型/III 型 SMA 患者集団 95
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 96
2.7.4.4.1 バイタルサイン 96
2.7.4.4.2 ECG 96
2.7.4.4.2.1 I 型 SMA 患者集団 96
2.7.4.4.2.2 II 型/III 型 SMA 患者集団 96
2.7.4.4.3 眼科的評価 97

2.7.4.4.3.1 眼科的評価の追跡調査期間 98
2.7.4.4.3.1.1 全 SMA 患者集団の本剤投与例 98
2.7.4.4.3.1.2 結論 98
2.7.4.4.3.2 眼科的数値データの経時推移 98
2.7.4.4.4 タナー分類 98
2.7.4.4.5 コロンビア自殺重症度評価尺度 99
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 99
2.7.4.5.1 内因性要因 99
2.7.4.5.1.1 年齢 99
2.7.4.5.1.2 人種 102
2.7.4.5.2 外因性要因 103
2.7.4.5.2.1 SMA の治療を本剤で初めて行った患者（未治療患者）と既治療患者での安全性 103
2.7.4.5.2.1.1 I 型 SMA 患者集団 103
2.7.4.5.2.1.2 II 型/III 型 SMA 患者集団 103
2.7.4.5.3 薬物相互作用 104
2.7.4.5.3.1 他の併用薬がリスジプラムに与える影響 104
2.7.4.5.3.2 リスジプラムが他の併用薬に与える影響 104
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 105
2.7.4.5.5 過量投与 105
2.7.4.5.6 薬物乱用 105
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 106
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 106
2.7.4.6 市販後データ 107
2.7.4.7 BP39055 試験の Part 1 の二重盲検投与期間のデータの安全性の要約 107
2.7.4.8 健康被験者又は肝機能障害患者を対象とした試験の安全性の要約 107
2.7.4.8.1 BP29840 試験（日本人以外の健康成人での単回投与試験） 107
2.7.4.8.2 NP39625 試験（日本人の健康成人での単回投与試験） 108
2.7.4.8.3 BP39122 試験（マスバランス試験） 109
2.7.4.8.4 BP41361 試験（薬物相互作用試験） 109
2.7.4.8.5 BP40995 試験（肝機能障害患者での試験） 109
2.7.4.9 結果の要約 110
2.7.4.10 参考文献 111
2.7.4.11 付録 112

表一覧

表 2.7.4.1.1.1.2-1 本剤の安全性評価に用いた健康被験者及び肝機能障害患者を対象とした試験の概要 8
表 2.7.4.1.1.3-1 安全性の併合解析に含めた試験のデータ 10
表 2.7.4.1.1.9-1 各試験における眼科的評価 13

表 2.7.4.1.1.11-1 DRUID 6th Framework Program のガイダンス 15
表 2.7.4.1.2.1-1 本剤の曝露状況（全 SMA 患者集団） 17
表 2.7.4.1.2.1-2 SMA の病型別の本剤投与期間ごとの曝露期間（患者年）（全 SMA 患者集団） 17
表 2.7.4.1.3.1-1 人口統計学的特性の要約（全 SMA 患者集団） 20
表 2.7.4.1.3.1-2 ベースラインの疾患特性の要約（全 SMA 患者集団） 22
表 2.7.4.2.1.1.1-1 有害事象の概要（100患者年当たりの発現率）（全 SMA 患者集団） 26
表 2.7.4.2.1.1.1-2 有害事象の概要（全 SMA 患者集団） 27
表 2.7.4.2.1.1.5-1 有害事象の概要（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間） 30
表 2.7.4.2.1.1.6-1 有害事象の概要（BP39056試験，BP39055試験及び BP39054試験の実薬投与例） 31
表 2.7.4.2.1.2.1-1 100患者年当たり15以上の発現率の SOC 別有害事象の集計（全 SMA 患者集団） 33
表 2.7.4.2.1.2.1-2 100患者年当たり10以上の発現率の PT 別有害事象の集計（全 SMA 患者集団） 34
表 2.7.4.2.1.2.1-3 いずれかの群で5%以上の発現率の PT 別有害事象（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間） 36
表 2.7.4.2.1.2.1-4 いずれかの試験又はパートで5%以上の発現率の PT 別有害事象（BP39056試験，BP39055試験及び BP39054試験の実薬投与例） 37
表 2.7.4.2.1.2.2-1 Grade 3以上の SOC，PT 別有害事象（BP39056試験—Part 1） 41
表 2.7.4.2.1.2.2-2 Grade 3以上の SOC，PT 別有害事象（BP39056試験—Part 2） 42
表 2.7.4.2.1.2.2-3 Grade 3以上の SOC，PT 別有害事象（BP39055試験—Part 1） 44
表 2.7.4.2.1.2.2-4 Grade 3以上の SOC，PT 別有害事象（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間） 46
表 2.7.4.2.1.2.2-5 Grade 3以上の SOC，PT 別有害事象（BP39055試験—Part 2，実薬投与期間） 49
表 2.7.4.2.1.3-1 死亡一覧 53
表 2.7.4.2.1.4.1-1 SOC，PT 別の重篤な有害事象（全 SMA 患者集団） 55
表 2.7.4.2.1.4.2-1 SOC，PT 別の重篤な有害事象（BP39056試験—Part 1） 59
表 2.7.4.2.1.4.3-1 SOC，PT 別の重篤な有害事象（BP39056試験—Part 2） 61
表 2.7.4.2.1.4.4-1 SOC，PT 別の重篤な有害事象（BP39055試験—Part 1） 62
表 2.7.4.2.1.4.5-1 SOC，PT 別の重篤な有害事象（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間） 63
表 2.7.4.2.1.4.6-1 SOC，PT 別の重篤な有害事象（BP39055試験—Part 2，実薬投与期間） 65
表 2.7.4.2.1.4.7-1 SOC，PT 別の重篤な有害事象（BP39054試験） 68
表 2.7.4.2.1.5.2-1 SOC，PT 別の本剤の休薬に至った有害事象（BP39055試験—Part 1，実薬投与期間） 70
表 2.7.4.2.1.5.2-2 SOC，PT 別の本剤の休薬に至った有害事象（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間） 71
表 2.7.4.2.1.5.2-3 SOC，PT 別の本剤の休薬に至った有害事象（BP39055試験—Part 2，実薬投与期間） 72
表 2.7.4.2.1.6.1-1 「皮膚および皮下組織障害（SOC）」に分類された有害事象（全 SMA 患者集団） 74
表 2.7.4.2.1.6.2-1 「眼障害（SOC）」に分類された有害事象（全 SMA 患者集団） 76
表 2.7.4.2.1.7.2-1 日本人集団における本剤の曝露状況（BP39055試験の Part 2，二重盲検投与期間） 77
表 2.7.4.2.1.7.2-2 日本人集団における本剤の曝露状況（BP39055試験の Part 2，実薬投与期

間）.....79
表 2.7.4.2.1.7.2-3 安全性の概要（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間及び実薬投与期間別，日本人集団）.....81
表 2.7.4.2.1.7.2-4 SOC，PT 別の有害事象（BP39055試験—Part 2の二重盲検投与期間，日本人集団）.....82
表 2.7.4.2.1.7.2-5 SOC，PT 別の副作用（BP39055試験—Part 2の二重盲検投与期間，日本人集団）.....84
表 2.7.4.2.1.7.2-6 いずれかの集団で5%以上の発現率の PT 別有害事象（BP39055試験—Part 2の実薬投与期間，日本人集団，日本人集団以外）.....85
表 2.7.4.2.1.7.2-7 いずれかの集団で5%以上の発現率の PT 別の副作用（BP39055試験—Part 2の実薬投与期間，日本人集団，日本人集団以外）.....87
表 2.7.4.2.1.8.1-1 時期別有害事象の集計（100患者年当たりの発現率）（全 SMA 患者集団）.....88
表 2.7.4.2.1.8.2-1 時期別有害事象の集計（BP39056試験—Part 1の実薬投与期間）.....89
表 2.7.4.2.1.8.2-2 時期別有害事象の集計（BP39056試験—Part 2の実薬投与期間）.....90
表 2.7.4.2.1.8.2-3 時期別有害事象の集計（BP39055試験—Part 1の実薬投与期間）.....91
表 2.7.4.2.1.8.2-4 時期別有害事象の集計（BP39055試験—Part 2の実薬投与期間）.....91
表 2.7.4.5.1.1-1 人種及び年齢別の本剤投与期間ごとの曝露期間（患者年）.....99
表 2.7.4.5.1.1-2 年齢集団別の有害事象の概要（全 SMA 患者集団）.....101
表 2.7.4.5.6-1 薬物乱用の可能性を示唆する有害事象.....106
表 2.7.4.11-1 人口統計学的特性の要約（BP39056試験—Part 1）.....112
表 2.7.4.11-2 ベースラインの疾患特性の要約（BP39056試験—Part 1）.....113
表 2.7.4.11-3 人口統計学的特性の要約（BP39056試験—Part 2）.....115
表 2.7.4.11-4 ベースラインの疾患特性の要約（BP39056試験—Part 2）.....116
表 2.7.4.11-5 人口統計学的特性の要約（BP39055試験—Part 1）.....118
表 2.7.4.11-6 ベースラインの疾患特性の要約（BP39055試験—Part 1）.....119
表 2.7.4.11-7 人口統計学的特性の要約（BP39055試験—Part 2）.....121
表 2.7.4.11-8 ベースラインの疾患特性の要約（BP39055試験—Part 2）.....122
表 2.7.4.11-9 重篤な有害事象の一覧（BP39056試験—Part 1）.....124
表 2.7.4.11-10 重篤な有害事象の一覧（BP39056試験—Part 1，安全性フォローアップ期間）.....130
表 2.7.4.11-11 重篤な有害事象の一覧（BP39056試験—Part 2）.....131
表 2.7.4.11-12 重篤な有害事象の一覧（BP39055試験—Part 1）.....138
表 2.7.4.11-13 重篤な有害事象の一覧（BP39055試験—Part 2）.....142
表 2.7.4.11-14 重篤な有害事象の一覧（BP39054試験）.....150
表 2.7.4.11-15 重篤な有害事象の一覧（BP39122試験）.....157

略語一覧

略語	英名	和名
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the curve	薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}Xh}$	Area under the curve from time 0 to X hours	0から X 時間後までの薬物濃度時間曲線下面積
BCVA	Best corrected visual acuity	最高矯正視力
BMI	Body mass index	肥満度指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ECG	Electrocardiography	心電図検査
FAF	Fundus auto fluorescence	眼底自発蛍光
FMO	Flavin monooxygenase	フラビンモノオキシゲナーゼ
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
IOP	Intra-ocular pressure	眼圧
LCVA	Low contrast visual acuity	低コントラスト視力
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター輸送体
MDR1	Multidrug resistance protein 1	多剤耐性蛋白質1
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PT	Preferred term	基本語
PY	Patient year	患者年
QTcB	Corrected QT accroding to Bazett	Bazett の補正式による QT 間隔
QTcF	Corrected QT accroding to Fridericia	Fridericia の補正式による QT 間隔
SD	Standard deviation	標準偏差
SD-OCT	Spectral domain-optical coherence tomography	スペクトラルドメイン光干渉断層法
SMA	Spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN2	Survival of motor neuron 2 (gene/RNA)	Survival of motor neuron 2（遺伝子/RNA）
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

リスジプラムは，経口投与可能な低分子の survival of motor neuron 2（*SMN2*）スプライシング修飾薬であり，脊髄性筋萎縮症（SMA）の治療薬として開発されている。

本2.7.4では，「脊髄性筋萎縮症」を効能又は効果とする本剤の製造販売承認申請を行うため，本剤の安全性プロファイルを示した。

本申請における主な臨床安全性データは，I 型 SMA（本申請では乳児型 SMA に対応）患者を対象とした BP39056試験と II 型及び III 型の SMA（本申請では遅発型 SMA に対応）患者を対象とした BP39055試験の2試験で構成される。I～III 型の SMA 患者を対象とした BP39054試験の安全性データは，BP39056試験及び BP39055試験のデータを裏付けるために使用した。

本剤を投与したときの安全性プロファイルを包括的に評価するため，これらの試験の安全性データを併合して解析した。また，健康被験者を対象とした4試験，肝機能障害患者及び健康被験者を対象とした1試験の安全性データも示した。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした試験の概要

2.7.4.1.1.1.1 SMA 患者を対象とした試験

本申請の SMA 患者を対象とした安全性データには，BP39056試験，BP39055試験及び BP39054試験の3試験において本剤を投与した計465例を含めた。これらの試験の概要を2.7.3.1.1に示した。これら3試験は本申請時において実施中であり，各試験のデータカットオフ日は BP39056試験が2019年11月14日，BP39055試験が2020年1月15日，及び BP39054試験が2020年1月31日であった。

遺伝学的に SMA と診断されている発症前の乳児を対象とした BN40703試験には20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに[redacted]例が登録されており，登録は進行中である。例数が少なく，データも限られているため，申請パッケージに含めていない。

2.7.4.1.1.1.2 健康被験者及び肝機能障害患者を対象とした試験

健康被験者及び肝機能障害患者に本剤を投与した完了済みの5試験（BP29840試験，NP39625試験，BP39122試験，BP41361試験及び BP40995試験）の安全性データを表 2.7.4.1.1.1.2-1に要約した。これらの試験のデータは，薬物乱用，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を起こす可能性の評価に含めた。BP41361試験では，CYP3A 基質であるミダゾラムに対する本剤の影響を評価した。BP40995試験では，軽度又は中等度の肝機能障害患者と正常な肝機能を有する被験者を比較し，本剤の薬物動態及び安全性を評価した。

表 2.7.4.1.1.1.2-1 本剤の安全性評価に用いた健康被験者及び肝機能障害患者を対象とした試験の概要

試験番号	試験デザイン	対象集団	目的	用法・用量	例数
BP29840 参考資料 5.3.3.1-1 完了	Part 1：単施設ランダム化プラセボ対照治験責任医師/被験者盲検，用量漸増 Part 2：食事の影響（Part 1で食事の影響が評価されたため実施せず） Part 3：単施設非盲検，1シークエンス，2期クロスオーバー	18～45歳の健康男性被験者	本剤の最初の臨床試験 Part 1：本剤単回投与時の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の評価 Part 2：食事の影響の評価（Part 1で食事の影響が評価されたため実施せず） Part 3：イトラコナゾールとの相互作用の評価	Part 1：本剤0.6，2，6，18 mg 又はプラセボの単回経口投与 Part 3：本剤6 mg を単独又はイトラコナゾール併用下（Day 1～8に1回200 mg を1日2回投与）で単回経口投与	Part 1：25例（本剤18例，プラセボ7例） Part 3：8例
NP39625 評価資料 5.3.3.1-2 完了	単施設ランダム化プラセボ対照治験責任医師/被験者盲検	18～60歳の男性又は女性の日本人健康被験者	日本人被験者を対象とした本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の評価	本剤2，6，12 mg 又はプラセボの単回経口投与	24例（本剤18例，プラセボ6例）
BP39122 参考資料 5.3.3.1-3 完了	単施設非ランダム化非盲検	35～65歳の健康男性被験者	マスバランス試験（吸収，分布，代謝，排泄）	[^{14}C]で標識された本剤18 mg の単回経口投与	6例
BP41361 参考資料 5.3.3.4-1 完了	単施設非ランダム化非盲検 Part 1：用量設定 Part 2：薬物相互作用	18～55歳の男性又は女性の健康被験者	薬物相互作用試験（ミダゾラムとの相互作用）	Part 1：本剤5 mg 1日1回14日間経口投与 Part 2：Day 1にミダゾラム2 mg を単剤で単回経口投与。Day 3から14日間本剤8 mg を1日1回経口投与。Day 15に本剤経口投与とともにミダゾラム2 mg を経口投与。	35例 Part 1：8例 Part 2：27例
BP40995 参考資料 5.3.3.3-1 完了	多施設非ランダム化非盲検，並行群間 Part 1：軽度の肝機能障害 Part 2：中等度の肝機能障害	健康被験者及び軽度又は中等度肝機能障害患者	本剤の薬物動態及び安全性への肝機能障害の影響の評価	本剤5 mg の単回経口投与	26例 健康被験者10例 肝機能障害患者16例

2.7.4.1.1.2 個々の試験の説明

SMA 患者を対象とした BP39056試験及び BP39055試験のデザイン並びに患者の選択基準及び除外基準を含む説明を2.7.3.1.2に示した。

2.7.4.1.1.3 安全性データの併合方法と提示方法

SMA 患者における本剤の安全性を包括的に評価し，また，SMA の病型（I 型及び II 型/III 型）ごとの広範なベネフィット・リスクを評価できるように，本2.7.4では，SMA 患者を対象としたすべての反復投与試験において本剤を投与された患者（全 SMA 患者集団465例）での安全性の併合解析を実施した。併合方法とその目的を表 2.7.4.1.1.3-1に示した。

併合解析では以下の解析集団を用いた。

- 全 SMA 患者集団
- I 型 SMA 患者集団
- II 型/III 型 SMA 患者集団

併合解析には以下の3試験における本剤投与例のデータを含めた（表 2.7.4.1.1.3-1）。

- BP39056 試験の Part 1 及び Part 2（それぞれ 21 例，41 例，計 62 例）
- BP39055 試験の Part 1 及び Part 2（それぞれ 51 例，179 例，計 230 例，Part 2 においてプラセボのみを投与された 1 例は除いた）
- BP39054 試験（173 例［I 型：15 例，II 型/III 型：158 例］，登録後に本剤を投与されなかった 1 例は除いた）

併合解析に含めなかった以下の試験のデータも本2.7.4に示した。

- BP39055 試験の Part 1 の 12 週間の二重盲検投与期間のプラセボ群のデータ（2.7.4.7）
- BP39055 試験の Part 2 の 12 カ月間の二重盲検投与期間のプラセボ群のデータ（表 2.7.4.1.1.3-1）
- 健康被験者又は肝機能障害患者を対象とした試験（BP29840 試験，NP39625 試験，BP39122 試験，BP41361 試験，BP40995 試験）（2.7.4.8）

表 2.7.4.1.1.3-1 安全性の併合解析に含めた試験のデータ

解析集団	被験者数	試験	併合目的
併合データ			
全 SMA 患者集団	465例	BP39056試験の Part 1及び Part 2 BP39055試験の Part 1及び Part 2 BP39054試験	全 SMA 患者集団には，各試験のデータカットオフ日までに本剤が投与されたすべての安全性データが含まれる。この併合目的は，I 型，II 型及び III 型の SMA 患者における本剤の安全性を評価することである。
I 型 SMA 患者集団	77例	BP39056試験の Part 1及び Part 2 BP39054試験	I 型 SMA 患者集団には，BP39056試験の Part 1及び Part 2，並びに BP39054試験のデータカットオフ日までに本剤が投与されたすべての安全性データが含まれる。この併合目的は，I 型 SMA 患者における本剤の安全性を評価することである。
II 型/III 型 SMA 患者集団	388例	BP39055試験の Part 1及び Part 2 BP39054試験	II 型/III 型 SMA 患者集団には，BP39055試験の Part 1及び Part 2，並びに BP39054試験のデータカットオフ日までに本剤が投与されたすべての安全性データが含まれる。この併合目的は，II 型及び III 型の SMA 患者における本剤の安全性を評価することである。
非併合データ			
II 型及び III 型 SMA 患者	プラセボ16例	BP39055試験の Part 1の12週間の二重盲検投与期間	これらの Part 1及び Part 2の二重盲検投与期間のプラセボ群のデータは，それぞれ実薬群35例及び120例のデータと比較し，本剤の安全性を評価した。
	プラセボ60例	BP39055試験の Part 2の12カ月間の二重盲検投与期間	
健康被験者又は肝機能障害患者	124 例（本剤 111 例，プラセボ 13 例）	健康成人を対象とした試験（BP29840試験，NP39625 試験，BP39122 試験，BP41361試験，BP40995試験）	本データは，本剤の安全性プロファイルを包括的に評価するための安全性データである。これらの試験のデータにより，薬物乱用，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価した。また，一部の試験で QT 延長を起こす可能性を評価した。

BP39056試験の Part 1及び Part 2のデータカットオフ日：2019年11月14日，BP39055試験の Part 1及び Part 2のデータカットオフ日：2020年1月15日，BP39054試験のデータカットオフ日：2020年1月31日

2.7.4.1.1.4 有害事象の評価

2.7.4.1.1.4.1 すべての有害事象

有害事象は，因果関係の有無，重篤性にかかわらず，治験薬の初回投与時から，安全性の追跡調査も含め，各患者の観察期間を通じて継続的に報告された。

有害事象を分類するため，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて，電子症例報告書（eCRF）に入力された有害事象を基本語（PT）に読み替えた。使用した MedDRA の Version は，併合解析では22.1であり，各総括報告書では作成時最新の Version であった。本剤との因果関係は，「関連なし」，「関連あり」の2段階で判定し，「関連あり」の有害事象を「副作用」とした。

試験間で本剤の投与期間が異なるため，本剤の初回投与後に発現した有害事象を曝露期間（100患者年［PY］当たりの件数）で調整して評価した。この集計では安全性フォローアップ期間に報告された有害事象は除外した。100患者年当たりの件数を含む有害事象の集計表を示した。更に，基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いて，発現件数や発現率を含む有害事象の標準的な集計表を示した。

2.7.4.1.1.4.2 特に注目すべき非重篤な有害事象

BP39056試験，BP39055試験及び BP39054試験では，以下を特に注目すべき非重篤な有害事象とした。

- 治験実施計画書で定義したビリルビン増加又は臨床的黄疸を伴うアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加
- 治験薬を介して発生した可能性のある感染性病原体の伝播（定義は以下のとおり）：すべての微生物，ウイルス又は感染性粒子（例：伝達性海綿状脳症を伝達するプリオン蛋白）は，病原性か非病原性かを問わず，感染因子とみなす。医薬品に曝露した患者において，感染を示唆する臨床症状又は検査所見がみられた場合，感染因子の伝播を疑うことができる。この用語は治験薬の汚染が疑われる場合にのみ適用される。

臨床試験の初期には，「皮膚又は皮下反応，咽頭/喉頭又は粘膜反応（Grade 2，有害事象共通用語規準［CTCAE］Version 4.03）」及び「眼科医によって確認されたスペクトラルドメイン光干渉断層撮影（SD-OCT）/眼底撮影による臨床的に重要な網膜異常」が特に注目すべき非重篤な有害事象に含まれていた。独立データモニタリング委員会による独立した安全性評価により，これらの事象は，臨床試験の特に注目すべき非重篤な有害事象のリストから除外された（5.3.5.1-2 3.9.7.1，5.3.5.2-2 3.9.6.1及び5.3.5.2-4 3.9.6.1）。しかしながら，非臨床所見として上皮組織及び網膜毒性に対する影響がみられたため，「皮膚および皮下組織障害（SOC）」及び「眼障害（SOC）」に分類された有害事象を評価，分析した（2.7.4.2.1.6.1及び2.7.4.2.1.6.2）。

2.7.4.1.1.5 臨床検査値の評価

非臨床所見として本剤に関連した血液学的影響（骨髄抑制）がみられたため（2.4.4.2 1) e），また，Hy’s Law の潜在的な影響を評価するため，赤血球数，リンパ球，好中球，血小板，ALT，AST 及びビリルビンの臨床検査値のデータを併合し，経時的に記述的に要約した。ベースラインを患者ごとの本剤の初回投与前の最終の値と定義し，ベースラインからの変化量も求めた。リンパ球，好中球，血小板，ALT，AST 及びビリルビンは，CTCAE Version 4.03に従って分類し，ベースラインとベースライン後の各時点を比較するためのシフトテーブルを示した。赤血球数，リンパ球，好中球及び血小板については，低値，正常，高値の分類としたシフトテーブルも示した。

他の臨床検査値については，各総括報告書に詳細を示し，本2.7.4に要約を示した。

臨床的に重要な臨床検査値を特定するため，BP39055試験及び BP39054試験（2歳未満の患者

でのスクリーニング時検査を除く）では，統一した基準値を用い，BP39056試験では，施設ごとの基準値を用いた。併合解析では，同じ基準値を使用した。

2.7.4.1.1.6 バイタルサイン及び ECG の評価

バイタルサイン（心拍数と呼吸数，体温，収縮期血圧及び拡張期血圧）は，ベースラインとベースライン後の各時点を比較するためのシフトテーブルを用いて，総括報告書で試験ごとに要約した。

心電図検査（ECG）の結果及び対応するベースライン評価時からの変化を，QT 期間，RR 期間，心拍数，Bazett の補正式による QT 間隔（QTcB），Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF），PR 期間，QRS 幅並びに T 波及び U 波の形態について，総括報告書で試験ごとに時期別に要約した。

2.7.4.1.1.7 タナー分類

BP39055試験及び BP39054試験では，登録時に9～17歳のすべての患者において，タナー分類による評価をベースライン時，投与24カ月後に行った。

2.7.4.1.1.8 自殺傾向の評価

BP39055試験及び BP39054試験では，自殺傾向の評価を6歳以上の患者を対象にコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）の質問票を使用して行った。C-SSRS は，患者の生涯にわたる自殺傾向及び自殺傾向の新規の事象を評価するために使用される臨床評価ツールである。構造化されたインタビューにより，自殺念慮とその強さ，自殺行動，及び自殺企図（現実的/潜在的な致死性を含む）を想起させる。

2.7.4.1.1.9 眼科的評価

サルを用いた慢性毒性試験で網膜毒性が認められたため（2.4.4.2 2)），以下を含む包括的な眼科的評価を実施した。

- 年齢に適した眼科検査（細隙灯顕微鏡検査及び眼圧［IOP］検査等）
- 網膜の構造変化を検出するための網膜画像検査（成人及び協力的な小児における眼底自発蛍光［FAF］，SD-OCT 及び眼底撮影）
- 視覚機能検査
  - 中心視力の潜在的な障害を検出するための最高矯正視力（BCVA）及びスローン低コントラスト視力（LCVA）。
  - 周辺視野の潜在的な障害を検出するための閾値視野測定検査又はその他の年齢に応じた検査

試験の進捗にともない，これらの眼科的評価において安全性シグナルは認められず，これらの眼科的評価により高度の身体障害を有する本患者集団に極度の負担が課されていることを考慮し，BP39055試験の Part 2開始時に治験実施計画書を改訂し，種々の評価項目及び評価回数を減らした。しかしながら，主要な評価である SD-OCT は，BP39056試験及び BP39055試験では隔月に全患者で実施し，BP39054試験では隔月（初期）から3カ月ごとに変更し，画像の質が不十分なときは，再評価を依頼した。なお，本邦では，治験開始時に医薬品医療機器総合機構からの助言を受け，BP39055試験では投与開始4週後に眼底検査及び SD-OCT を追加実施することとし，BP39056試験は BP39055試験の結果を確認した後に追加の検査の実施を検討するとした。検討の結果，BP39056試験に関しては本邦での追加の検査は行わなかった。

各試験で実施した評価の詳細を表 2.7.4.1.1.9-1に示した。詳細は各総括報告書に示した。

中央評価機関である Annesley Eye Brain Center（AEBC，前 Optic Nerve Research Center）が，検査者の訓練，すべての画像に対する品質のレビュー，及び画像評価のレビューと判定を行った。

ベースライン後の所見は中央評価機関が評価し，定期的又は必要に応じて，治験依頼者とともに評価し，更なる追跡調査の必要性を決定した。すべての所見の詳細を各総括報告書に示した。

各総括報告書に示した所見の詳細に加えて，本2.7.4では以下を示した。

- SMA 患者を対象とした試験におけるデータカットオフ日時点での眼科的評価の推定追跡調査期間
- SD-OCT，BCVA，スローン LCVA 及び IOP に関するすべての数値パラメータの推移についてのレビュー結果（これらの結果は本剤の投与に関連する網膜構造又は視覚機能の進行性変化ではなく，眼科的評価におけるランダムなテスト/再テストの変動であることを示している。）

表 2.7.4.1.1.9-1　各試験における眼科的評価

眼科的評価	BP39056試験 Part 1及び2	BP39055試験 Part 1	BP39055試験 Part 2	BP39054試験
スペクトラルドメイン光干渉断層撮影（SD-OCT）	X	X	X	X
眼底撮影	X	X	X	X
眼底自発蛍光（FAF）	—	X	—	—[a]
閾値視野測定検査	—	X	X	X
眼底検査	X	X	X	X
細隙灯顕微鏡検査	X	X	X	X
眼圧（IOP）	X	X	X	X
最高矯正視力（BCVA）	—	X	X	X
固視・追視検査	X	X	X	X
スローン低コントラスト視力（LCVA）	—	X	—	—[a]
簡易視野検査	—	X	X	X

X：実施，—：非実施，a 治験実施計画書改訂時に削除されたが，米国の2～60歳の患者では引き続き実施された。

2.7.4.1.1.10　薬物乱用の可能性の評価

非臨床の受容体-リガンド結合試験では，薬物乱用に関連するシグナルはみられなかった（2.4.2.2.2）。

本剤の乱用の可能性を潜在的に示唆する有害事象は，米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス「Assessment of Abuse Potential of Drugs (CDER), January 2017[1)]」に従い，有害事象グループ用語（AEGT）MedDRA バスケットを用いて定義した。薬物乱用の可能性を示唆するあらゆる有害事象を検出するため，完了した健康被験者又は肝機能障害患者を対象とした試験（BP29840試験，NP39625試験，BP39122試験，BP41361試験及び BP40995試験）及び実施中の SMA 患者を対象とした試験（BP39056試験及び BP39055試験の Part 1及び Part 2，BP39054試験）におけるすべての有害事象に，事前に定義した本バスケット「Risdiplam SMA-related AEs: Abuse liability (Risdiplam SMA-related AEs) - 12 Feb 2019, MedDRA Version 22.1」を適用した。本バスケットには，以下の MedDRA 標準検索式（SMQ），高位グループ語（HLGT），高位語（HLT）を含め，その他これらに含まれていない特定の SOC 又は幻覚症状に関連する個々の PT も含めた。

- MedDRA SMQ：薬物乱用および薬物依存（wide）

- MedDRA SMQ：薬剤離脱（wide）
- MedDRA HLGT：気分障害 not elsewhere classified（NEC）
- MedDRA HLT：物質関連障害および嗜癖性障害
- MedDRA HLT：精神病性障害 NEC
- MedDRA HLT：錯乱および失見当識
- MedDRA HLT：解離状態
- 「精神障害（MedDRA SOC）」に関連する MedDRA PT：傾眠，浮動性めまい，思考異常，錯乱性覚醒
- 「一般・全身障害および投与部位の状態（MedDRA SOC）」に関連する MedDRA PT：異常感，酩酊感，ゆったり感
- 「神経系障害（MedDRA SOC）」に関連する MedDRA PT：攻撃性，行動嗜癖，錯乱状態，失見当識，多幸気分，幻覚，精神病性障害，痙攣発作
- 幻覚に関連する MedDRA PT：覚醒時幻覚，幻聴，幻味，幻嗅，共感覚性幻覚，触覚性幻覚，幻視，混合性幻覚，入眠時幻覚，体感幻覚

乱用の可能性を示す有害事象用語集を5.3.5.3-1 l_ae_gloss_abu_SE 及び l_ae_gloss_AB_SE に示した。

2.7.4.1.1.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の評価

下記試験で報告された有害事象を表 2.7.4.1.1.11-1に示した自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示す可能性のある有害事象（Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines (DRUID) Framework Program [2)] のガイダンスにより定義された有害事象）に該当するかを評価した。

- BP39056 試験の Part 1 及び Part 2
- BP39055 試験の Part 1 及び Part 2
- BP39054 試験
- BP29840 試験
- NP39625 試験
- BP39122 試験
- BP41361 試験
- BP40995 試験

表 2.7.4.1.1.11-1 DRUID 6th Framework Program のガイダンス

SOC	安全な運転を阻害し得る望ましくない影響
神経系障害	· 傾眠，浮動性めまい，眠気 · 錯乱，認知障害，失見当識，協調障害 · 不随意運動障害：運動失調，振戦， · パーキンソニズム，急性ジストニック（ジスキネジア），運動障害反応（ジストニア） · 痙攣発作 · 筋力低下
精神障害	· 知覚障害（幻覚，幻視，幻聴，錯覚） · 精神病的反応及び精神病的障害（妄想精神病を含む） · その他（感情不安定，気分動揺，攻撃性，神経過敏，易刺激性，パーソナリティ障害，思考異常，異常行動，多幸気分，落ち着きのなさ［興奮した感情的状態］，離人感）
眼障害	· 複視 · 霧視 · 調節障害 · 視力低下 · 羞明 · その他（視野欠損，周辺視野喪失，深径覚の変化，眼球回転発作）
耳および迷路障害	· 回転性めまい · 難聴 · その他（耳鳴）
代謝および栄養障害	· 低血糖
血管障害	· 低血圧

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示す可能性のある有害事象用語集を5.3.5.3-1 l_ae_gloss_IMP_SE 及び l_ae_gloss_impa_SE に示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本剤の曝露状況の要約を表 2.7.4.1.2.1-1に示した。SMA の病型別の曝露期間（患者年）を本剤の投与期間ごとに表 2.7.4.1.2.1-2に示した。

2.7.4.1.2.1 全 SMA 患者集団

全SMA患者集団（465例）では，投与期間の中央値は12.68カ月（範囲：0.0～38.9）であった（表 2.7.4.1.2.1-1）。全曝露期間は521.4患者年であった。本剤の投与期間ごとの患者数は6カ月以下が158例（34.0%），6カ月超12カ月以下が69例（14.8%），12カ月超18カ月以下が85例（18.3%），18カ月超24カ月以下が85例（18.3%），24カ月超30カ月以下が29例（6.2%），30カ月超36カ月以下が32例（6.9%），36カ月超42カ月以下が7例（1.5%）であった（5.3.5.3-1 t_ex_act_SMA_SE）。

すべての患者は78.5%以上の用量強度（実際の投与回数/規定の投与回数）を有していた。安全性プロファイルへの潜在的な影響を評価するために，規定投与量の110%を超える量を投与された患者及び Part 2用の用量の110%を超える量を投与された患者における結果を2.7.4.5.5に示した。

I 型 SMA 患者集団（77例）では，投与期間の中央値は15.24カ月（範囲：0.1～34.6）であった（表 2.7.4.1.2.1-1）。大部分の患者（55例，71.4%）の投与期間は12カ月を超えていた（5.3.5.3-1 t_ex_act_SMA_SE）。全曝露期間は92.1患者年であった。曝露期間は本剤の投与期間が6カ月以下で33.6患者年，6カ月超12カ月以下で28.9患者年，12カ月超18カ月以下で19.1患者年であり，その後は減少した（表 2.7.4.1.2.1-2）。

Part 2用の用量（2歳未満の患者では0.2 mg/kg，2歳以上で体重20 kg 未満の患者では0.25 mg/kg，2歳以上で体重20 kg以上の患者では5 mg）での投与期間の中央値は13.98カ月（範囲：0.1～23.6）であった。Part 2用の用量での全曝露期間は77.9患者年であり，これは全用量での全曝露期間の約85%であった（表 2.7.4.1.2.1-1）。

II 型/III 型 SMA 患者集団（388例）では，投与期間の中央値は9.30カ月（範囲：0.0～38.9）であった（表 2.7.4.1.2.1-1）。本集団には BP39055試験の Part 2の二重盲検投与期間にプラセボを投与された後に本剤投与に切り替えて間もない患者，及び BP39054試験で本剤を投与開始して1年以内の患者が多く含まれているため，投与期間の中央値が最大値の1/2より小さかった。大部分の患者（246例，63.4%）の投与期間は6カ月を超えており，投与期間が12カ月を超えていたのは183例，47.2%であった（5.3.5.3-1 t_ex_act_SMA_SE）。全曝露期間は429.2患者年であった。曝露期間は本剤の投与期間が6カ月以下では164.2患者年で，その後は減少し，6カ月超12カ月以下では100.6患者年，12カ月超18カ月以下では87.4患者年，18カ月超24カ月以下では39.4患者年，24カ月超30カ月以下では25.7患者年であった（表 2.7.4.1.2.1-2）。

Part 2用の用量（体重20 kg 未満では0.25 mg/kg，体重20 kg 以上では5 mg）での投与期間の中央値は9.13カ月（範囲：0.0～34.5）であった。Part 2用の用量での全曝露期間は403.0患者年であり，これは全用量での全曝露期間の約94%であった（表 2.7.4.1.2.1-1）。

表 2.7.4.1.2.1-1 本剤の曝露状況（全 SMA 患者集団）

	I 型 SMA 患者集団 (N=77)	II 型/III 型 SMA 患者集団 (N=388)	全 SMA 患者集団 (N=465)
Active Exposure Duration (months)			
n	77	388	465
Mean (SD)	14.36 (8.16)	13.28 (10.32)	13.46 (9.99)
Median	15.24	9.30	12.68
Range	0.1 - 34.6	0.0 - 38.9	0.0 - 38.9
Total Patient-Years	92.1	429.2	521.4
Pivotal Dose Exposure Duration (months)			
n	74	388	462
Mean (SD)	12.63 (6.42)	12.46 (8.98)	12.49 (8.61)
Median	13.98	9.13	11.98
Range	0.1 - 23.6	0.0 - 34.5	0.0 - 34.5
Total Patient-Years	77.9	403.0	480.9
Dose Intensity (%)			
n	77	388	465
Mean (SD)	99.77 (1.00)	99.29 (2.11)	99.37 (1.97)
Median	100.00	100.00	100.00
Range	91.7 - 100.0	78.5 - 100.0	78.5 - 100.0

SD：標準偏差
投与期間：最終投与日 − 初回投与日 + 1
Dose intensity：実際の投与回数 / 規定の投与回数 × 100 (%)
Pivotal dose（帳票中の「Part 2 dose」）：2歳未満の患者では0.2 mg/kg，2歳以上で体重20 kg 未満の患者では0.25 mg/kg，2歳以上で体重20 kg 以上の患者では5 mg

[5.3.5.3-1 t_ex_act_SMA_SE，t_ex_pivdose_SMA_SE を改変]

表 2.7.4.1.2.1-2 SMA の病型別の本剤投与期間ごとの曝露期間（患者年）（全 SMA 患者集団）

	I 型 SMA 患者集団 (N=77)	II 型/III 型 SMA 患者集団 (N=388)	全 SMA 患者集団 (N=465)
Exposure time in Patient-Years (PY)			
Total	92.1	429.2	521.4
0–≤6 Months	33.6	164.2	197.8
>6–≤12 Months	28.9	100.6	129.5
>12–≤18 Months	19.1	87.4	106.4
>18–≤24 Months	7.8	39.4	47.2
>24–≤30 Months	2.1	25.7	27.8
>30–≤36 Months	0.7	11.1	11.8
>36 Months	0.0	0.8	0.8

注：総 Patient-Years は，患者ごとの本剤投与開始から最終投与日又はデータカットオフ日のいずれか早い日までの期間（年表示）の総計。

[5.3.5.3-1 t_ae_rt_SMA_SE を改変]

2.7.4.1.2.2 BP39056試験—Part 1

Part 1は用量設定パートであり，一部の患者は試験途中に用量を変更した。

21例の投与期間の中央値は23.3カ月（範囲：0.6～34.6）であった（5.3.5.2-2 Table 40）。全曝露期間は38.8患者年であった。用量強度（実際の投与回数/規定の投与回数）の中央値は100%（範囲：99.7%～100%）であった。

試験期間中の本剤の投与経路は経口が95.2%（20例），胃瘻チューブ/ボタンが19.0%（4例），経鼻胃管が14.3%（3例）であった。

2.7.4.1.2.3 BP39056試験—Part 2

Part 2の開始時には，5カ月齢未満の患者のデータは限定的であったため，Part 2は用量漸増法とした。より低年齢の患者では低用量で開始し，およそ投与開始1～3カ月以内の薬物動態データを基に個別に用量を調整した。

41例の投与期間の中央値は15.2カ月（範囲：1.6～20.1）であった（5.3.5.2-2 Table 33）。全曝露期間は49.2患者年であった。用量強度（実際の投与回数/規定の投与回数）の中央値は100%（範囲：98.0%～100%）であった。

試験期間中の本剤の投与経路は経口が全例（41例），経鼻胃管が29.3%（12例），胃瘻チューブ/ボタンが14.6%（6例），経鼻空腸チューブが2.4%（1例）であった。

2.7.4.1.2.4 BP39055試験—Part 1

実薬投与例51例の投与期間の中央値は996.0日（範囲：287～1183）であった（5.3.5.1-3 Table 19）。全曝露期間は136.1患者年であった。用量強度（実際の投与回数/規定の投与回数）の中央値は98.2%（範囲：52.6%～101.6%）であった。

2.7.4.1.2.5 BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間

二重盲検投与期間の投与期間の中央値は実薬群では365.0日（範囲：100～392），プラセボ群では366.0日（範囲：182～378）であった。二重盲検投与期間の曝露期間は実薬群では119.2患者年，プラセボ群では60.1患者年であった。実薬群の用量強度の中央値は97.5%（範囲：92.8%～102.6%）であった（5.3.5.1-2 Table 41）。

2.7.4.1.2.6 BP39055試験—Part 2，実薬投与期間

実薬投与例179例の投与期間の中央値は540日（範囲：100～807）であった（5.3.5.1-3 t_ex_ACTIVE_SE_P2_15JAN2020_39055）。全曝露期間は224.4患者年であった。用量強度（実際の投与回数/規定の投与回数）の中央値は97.5%（範囲：90.5%～102.0%）であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約をそれぞれ表 2.7.4.1.3.1-1及び表 2.7.4.1.3.1-2に示した。

2.7.4.1.3.1 全 SMA 患者集団

- 人口統計学的特性

全 SMA 患者集団の人口統計学的特性は，I 型，II 型及び III 型の SMA 患者集団に予想される特性と概ね一致していた（表 2.7.4.1.3.1-1）。本集団には，I 型 SMA 患者（77例）と比較して II 型/III 型 SMA 患者（388例）が多く含まれた。

本剤の初回投与時の年齢の中央値（範囲）は10.82歳（0.2～60.9）であり，2歳以上12歳未満が40.6%であった。男女の割合は同程度であった（男性50.1%，女性49.9%）（表 2.7.4.1.3.1-1）。

4分の3の患者（73.8%）が白人で，アジア人は13.5%であった。大部分の患者（77.2%）が欧州の実施医療機関で登録され，イタリアの実施医療機関での登録例数が最も多かった（全患者の26.2%）。日本人は16例（I 型 SMA 患者1例，II 型及び III 型の SMA 患者15例）であった。

本集団のベースライン値は，健康な集団と比較し，身長，体重及び肥満度指数（BMI）の分布のパーセント点に関して低かった。WHO percentiles of healthy children and young adults[3),4)] に基づく体重，身長及び BMI のパーセンタイルの平均（SD）は，それぞれ35.11（33.97），39.18（32.71）及び37.16（38.46）パーセンタイルであった。しかしながら，患者間のばらつきが大きかった。

- ベースラインの疾患特性

  ベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1.3.1-2に示した。

  I 型 SMA 患者集団では，77例中65例の *SMN2*遺伝子のコピー数が2であり，コピー数不明が11例であった。両親により報告された SMA の発症年齢の中央値（範囲）は1.48カ月（0.0～9.0）であり，I 型 SMA との診断に沿っていた。診断時の年齢の中央値（範囲）は2.96カ月（0.0～9.9）であった。スクリーニング時に側弯症を有していた患者は7例であり，40度未満及び40度超が各3例（3.9%）であった。I 型 SMA 患者集団における歩行状態，側弯症，股関節手術，骨折の情報は BP39054試験のみで収集された。

  II 型/III 型 SMA 患者集団では，大部分（70.1%）の患者が II 型 SMA であった。頻度の最も高い *SMN2*遺伝子のコピー数は3（68.0%）であった。SMA の発症年齢の中央値は12.12カ月（0.0～258.0）であり，大部分の患者（93.8%）は歩行不能であった。診断時の年齢の中央値は18.00カ月（1.0～287.0）であった。スクリーニング時に側弯症を有していた患者は280例（72.2%）であった。40度超の高度な側弯症を有していた患者は125例（32.2%）であった。131例（33.8%）がスクリーニング前に側弯症の手術を受けていた。

表 2.7.4.1.3.1-1 人口統計学的特性の要約（全 SMA 患者集団）

Demographics and Baseline Characteristics, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
Age at First Dose (Year)			
n	77	388	465
Mean (SD)	1.63 (3.56)	14.00 (9.61)	11.95 (10.01)
Median	0.56	12.63	10.82
IQR	0.4 - 0.6	6.8 - 17.5	4.7 - 16.5
Min - Max	0.2 - 19.1	2.2 - 60.9	0.2 - 60.9
Age Group at First Dose			
n	77	388	465
0 to <2 Years	67 (87.0%)	0	67 (14.4%)
2 to <12 Years	7 (9.1%)	182 (46.9%)	189 (40.6%)
12 to <18 Years	1 (1.3%)	118 (30.4%)	119 (25.6%)
18 Years or Older	2 (2.6%)	88 (22.7%)	90 (19.4%)
Sex			
n	77	388	465
Male	33 (42.9%)	200 (51.5%)	233 (50.1%)
Female	44 (57.1%)	188 (48.5%)	232 (49.9%)
Race			
n	77	388	465
Asian	18 (23.4%)	45 (11.6%)	63 (13.5%)
Black or African American	1 (1.3%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
White	46 (59.7%)	297 (76.5%)	343 (73.8%)
Multiple	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
Unknown	12 (15.6%)	42 (10.8%)	54 (11.6%)
Ethnicity			
n	77	388	465
Hispanic or Latino	5 (6.5%)	19 (4.9%)	24 (5.2%)
Not Hispanic or Latino	71 (92.2%)	358 (92.3%)	429 (92.3%)
Not Stated	0	3 (0.8%)	3 (0.6%)
Unknown	1 (1.3%)	8 (2.1%)	9 (1.9%)

Baseline is the patient`s last observation prior to the first dose of risdiplam.
Weight percentiles are calculated for patients 0-10 years old, height percentiles for patients 0-19 years old and BMI percentiles for patients enrolled
in studies BP39054 and BP39055 under 19 years old using the WHO growth charts.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/output/t_dm_SMA_SE.out
22APR2020 20:02 Page 1 of 3

Demographics and Baseline Characteristics, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
Country			
n	77	388	465
Belgium	3 (3.9%)	27 (7.0%)	30 (6.5%)
Brazil	3 (3.9%)	2 (0.5%)	5 (1.1%)
Canada	0	17 (4.4%)	17 (3.7%)
Switzerland	1 (1.3%)	6 (1.5%)	7 (1.5%)
China	11 (14.3%)	16 (4.1%)	27 (5.8%)
Germany	0	11 (2.8%)	11 (2.4%)
Spain	0	21 (5.4%)	21 (4.5%)
France	11 (14.3%)	43 (11.1%)	54 (11.6%)
United Kingdom	1 (1.3%)	17 (4.4%)	18 (3.9%)
Croatia	1 (1.3%)	11 (2.8%)	12 (2.6%)
Italy	26 (33.8%)	96 (24.7%)	122 (26.2%)
Japan	1 (1.3%)	15 (3.9%)	16 (3.4%)
Netherlands	1 (1.3%)	9 (2.3%)	10 (2.2%)
Poland	5 (6.5%)	52 (13.4%)	57 (12.3%)
Russian Federation	5 (6.5%)	4 (1.0%)	9 (1.9%)
Serbia	0	8 (2.1%)	8 (1.7%)
Turkey	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
United States	7 (9.1%)	32 (8.2%)	39 (8.4%)
Region			
n	77	388	465
Europe	54 (70.1%)	305 (78.6%)	359 (77.2%)
North America	7 (9.1%)	49 (12.6%)	56 (12.0%)
Rest of the World	16 (20.8%)	34 (8.8%)	50 (10.8%)
Baseline Weight Percentile (estimated)			
n	74	148	222
Mean (SD)	31.85 (29.50)	36.75 (35.97)	35.11 (33.97)
Median	23.49	23.17	23.49
IQR	6.8 - 50.5	4.1 - 69.4	4.7 - 62.9
Min - Max	0.1 - 98.9	0.0 - 99.9	0.0 - 99.9
Baseline Height Percentile (estimated)			
n	77	306	383
Mean (SD)	53.90 (35.96)	35.48 (30.81)	39.18 (32.71)
Median	56.53	26.67	31.53
IQR	18.8 - 91.4	8.0 - 61.0	9.3 - 67.5
Min - Max	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0

Baseline is the patient`s last observation prior to the first dose of risdiplam.
Weight percentiles are calculated for patients 0-10 years old, height percentiles for patients 0-19 years old and BMI percentiles for patients enrolled
in studies BP39054 and BP39055 under 19 years old using the WHO growth charts.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/output/t_dm_SMA_SE.out
22APR2020 20:02 Page 2 of 3

Demographics and Baseline Characteristics, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
Baseline BMI Percentile (estimated)			
n	15	306	321
Mean (SD)	38.09 (34.31)	37.12 (38.70)	37.16 (38.46)
Median	37.31	19.41	19.93
IQR	5.2 - 73.5	0.5 - 79.0	0.5 - 78.2
Min - Max	0.0 - 99.3	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0

Baseline is the patient`s last observation prior to the first dose of risdiplam.
Weight percentiles are calculated for patients 0-10 years old, height percentiles for patients 0-19 years old and BMI percentiles for patients enrolled
in studies BP39054 and BP39055 under 19 years old using the WHO growth charts.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/output/t_dm_SMA_SE.out
22APR2020 20:02 Page 3 of 3

[5.3.5.3-1 t_dm_SMA_SE を再掲]

表 2.7.4.1.3.1-2 ベースラインの疾患特性の要約（全 SMA 患者集団）

SMA History and Baseline Disease Characteristics, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
Age at onset of symptoms (Months)			
n	77	387	464
Mean (SD)	1.96 (1.41)	18.85 (30.06)	16.05 (28.17)
Median	1.48	12.12	11.65
Min - Max	0.0 - 9.0	0.0 - 258.0	0.0 - 258.0
Age at diagnosis (Months)			
n	77	388	465
Mean (SD)	3.20 (1.88)	26.53 (36.14)	22.67 (34.14)
Median	2.96	18.00	16.00
Min - Max	0.0 - 9.9	1.0 - 287.0	0.0 - 287.0
Time between onset of symptoms and first treatment (Months)			
n	9	386	395
Mean (SD)	112.91 (72.83)	148.54 (107.29)	147.73 (106.70)
Median	100.80	135.66	134.47
Min - Max	22.1 - 225.2	10.8 - 719.5	10.8 - 719.5
SMN2 copy number (Medical Records)			
1	1 (1.3%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
2	10 (13.0%)	25 (6.4%)	35 (7.5%)
3	1 (1.3%)	190 (49.0%)	191 (41.1%)
4	0	24 (6.2%)	24 (5.2%)
5	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Unknown	3 (3.9%)	145 (37.4%)	148 (31.8%)
SMN2 copy number (Genotyping)			
2	65 (84.4%)	6 (1.5%)	71 (15.3%)
3	1 (1.3%)	264 (68.0%)	265 (57.0%)
4	0	31 (8.0%)	31 (6.7%)
SMA type			
Type 1	77 (100%)	0	77 (16.6%)
Type 2	0	272 (70.1%)	272 (58.5%)
Type 3	0	116 (29.9%)	116 (24.9%)
Ambulatory Status			
AMBULATORY	0	24 (6.2%)	24 (5.2%)
NON-AMBULATORY	9 (11.7%)	364 (93.8%)	373 (80.2%)

Information about ambulatory status, scoliosis, hip surgery and fractures is only captured for patients enrolled in Studies BP39054 and BP39055.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/program/t_dm_sma.sas
Output:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/output/t_dm_sma_SMA_SE.out
22APR2020 20:03 Page 1 of 2

SMA History and Baseline Disease Characteristics, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
Scoliosis (yes/no)			
Yes	7 (9.1%)	280 (72.2%)	287 (61.7%)
No	2 (2.6%)	108 (27.8%)	110 (23.7%)
Degree of curvature due to scoliosis (0-10, 10-40, >40)			
0-10	0	42 (10.8%)	42 (9.0%)
10-40	3 (3.9%)	95 (24.5%)	98 (21.1%)
>40	3 (3.9%)	125 (32.2%)	128 (27.5%)
Scoliosis surgery before screening (yes/no)			
Yes	2 (2.6%)	131 (33.8%)	133 (28.6%)
No	6 (7.8%)	191 (49.2%)	197 (42.4%)
Hip subluxation or dislocation (yes/no)			
Yes	1 (1.3%)	88 (22.7%)	89 (19.1%)
No	8 (10.4%)	300 (77.3%)	308 (66.2%)
Hip surgery (yes/no)			
Yes	0	16 (4.1%)	16 (3.4%)
No	9 (11.7%)	372 (95.9%)	381 (81.9%)
Number of fractures (None, 1-2, 3-5 or >= 6)			
None	9 (11.7%)	279 (71.9%)	288 (61.9%)
1-2	0	85 (21.9%)	85 (18.3%)
3-5	0	22 (5.7%)	22 (4.7%)
>=6	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

Information about ambulatory status, scoliosis, hip surgery and fractures is only captured for patients enrolled in Studies BP39054 and BP39055.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/program/t_dm_sma.sas
Output:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/output/t_dm_sma_SMA_SE.out
22APR2020 20:03 Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_dm_sma_SMA_SE を再掲]

2.7.4.1.3.2 BP39056試験—Part 1

登録時の年齢の中央値は6.7カ月（範囲：3.3～6.9）であった。女性と男性の割合はそれぞれ71.4%（15例）及び28.6%（6例）であった。大部分の患者（81.0%）が白人で，アジア人は19.0%であった。日本人は参加していない。大部分の患者（85.7%）が欧州の実施医療機関で登録され，イタリアの実施医療機関での登録例数が約半数を占めた（全患者の52.4%）（表 2.7.4.11-1）。ベースラインの疾患特性の要約を表 2.7.4.11-2に示した。

2.7.4.1.3.3 BP39056試験—Part 2

登録時の年齢の中央値は5.3カ月（範囲：2.2～6.9）であった。女性と男性の割合はそれぞれ53.7%（22例）及び46.3%（19例）であった。半数以上の患者（53.7%）が白人で，アジア人は34.1%，人種不明は12.2%であった。日本人は1例含まれた。登録例が多かった国は中国（26.8%）及びイタリア（24.4%）であった（表 2.7.4.11-3）。

WHO percentiles of healthy children and young adults[3),4)] に基づく体重及び身長のパーセンタイルの平均（SD）は，それぞれ35.2（32.5）及び60.3（35.5）パーセンタイルであった。

ベースラインの疾患特性の要約を表 2.7.4.11-4に示した。

2.7.4.1.3.4 BP39055試験—Part 1

スクリーニング時の年齢の中央値は7.0歳（範囲：2～24）であり，12歳以上は39.2%（20例）であった。女性と男性の割合はそれぞれ52.9%（27例）及び47.1%（24例）であった。白人が90.2%（46例）で，不明が4例，アジア人は1例（日本人は含まず）であった（表 2.7.4.11-5）。

SMA の病型は II 型が72.5%（37例），III 型が27.5%（14例）であった。大部分の患者（86.3%）は歩行不能であった。スクリーニング時に側弯症を有していた患者は56.9%（29例）であり，内6例（全体の11.8%）の側弯症は高度（40度超）であった（表 2.7.4.11-6）。

2.7.4.1.3.5 BP39055試験—Part 2

スクリーニング時の年齢の中央値は9.0歳（範囲：2～25）であり，12歳以上は37.8%（68例）であった。女性と男性の割合はそれぞれ50.6%（91例）及び49.4%（89例）であった。白人（67.2%，121例）が多く，次にアジア人（19.4%，35例，内日本人は15例，全体の8.3%）が多かった（表 2.7.4.11-7）。SMA の病型は II 型が71.1%（128例），III 型が28.9%（52例）であった。スクリーニング時に120例（66.7%）が側弯症を有し，内57例（本試験対象の内の31.7%）の側弯症は高度（40度超）であった（表 2.7.4.11-8）。

2.7.4.1.4 既往歴及び合併症

2.7.4.1.4.1 全 SMA 患者集団

全 SMA 患者集団の39.8%の患者が，スクリーニング時又は本剤の初回投与時に既往歴（SMA 以外）を有していた。頻度の高い（10%以上，以下同様）SOC 別の既往歴は「感染症および寄生虫症」（20.9%）であり，次いで「傷害，中毒および処置合併症」（10.1%）が多かった（5.3.5.3-1 t_mh_MHPREV_SMA_SE）。これらは SMA 患者で予想される既往歴であった。I 型 SMA 患者集団の年齢は低いため，II 型/III 型 SMA 患者集団の方が既往歴の報告が多かった。I 型 SMA 患者集団及び II 型/III 型 SMA 患者集団との間に観察された差異は，I 型 SMA 患者では運動マイルストーンを獲得することはなく，遅発型 SMA では運動機能の低下がみられるという疾患の特徴の差異と一致し，II 型/III 型 SMA 患者集団では「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害，中毒および処置合併症」に分類された既往歴が多かった。

54.4%の患者が，スクリーニング時又は本剤の初回投与時に合併症を有していた（5.3.5.3-1 t_mh_MHCON_SMA_SE）。頻度の高い（10%以上，以下同様）SOC 別の合併症は「筋骨格系および結合組織障害」（20.9%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（13.1%），「皮膚および皮下組織障害」（12.0%），「胃腸障害」（10.8%）及び「免疫系障害」（10.1%）であった。これらは SMA 患者で予想される合併症であった。I 型 SMA 患者集団及び II 型/III 型 SMA 患者集団との間に観察された差異は，疾患の特徴及び年齢の差異に一致していた。

I 型 SMA 患者集団の31.2%の患者が，スクリーニング時又は本剤の初回投与時に既往歴（SMA 以外）を有していた。頻度の高い SOC 別の既往歴は，「感染症および寄生虫症」（18.2 %）であった。

33.8%の患者が，スクリーニング時又は本剤の初回投与時に合併症を有していた。頻度の高い SOC 別の合併症は「皮膚および皮下組織障害」（10.4%）であった。

II 型/III 型 SMA 患者集団の41.5%が，スクリーニング時又は本剤の初回投与時に既往歴（SMA 以外）を有していた。頻度の高い SOC 別の既往歴は「感染症および寄生虫症」（21.4%）及び「傷害，中毒および処置合併症」（11.9%）であった。

58.5%の患者が，本剤の初回投与時に合併症を有していた。頻度の高い SOC 別の合併症は「筋骨格系および結合組織障害」（23.2%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（14.4%），「皮膚および皮下組織障害」（12.4%），「免疫系障害」（11.9%）「胃腸障害」（11.3%）であった。

2.7.4.1.5 前治療及び併用療法

前治療薬及び併用薬は，WHO Drug Global B3 Format Dictionary のデータカットオフ日におけ

る最新バージョンを用いて，読み替えた。併用薬を使用した患者の割合，及び頻度の高かった前治療薬の分類はSMA患者で予想されるものであった（各総括報告書参照）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の分析は，併合解析集団間の本剤の曝露期間の差を調整するため，主に100患者年当たりの発現率に着目した。必要に応じて，曝露期間で調整しない有害事象の発現頻度の集計結果も示した。

2.7.4.2.1.1 SMA患者における有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 全SMA患者集団

全SMA患者集団における有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.1.1-1及び表 2.7.4.2.1.1.1-2に示した。

計465例に本剤が投与され，安全性の解析に含まれた。全体の曝露期間は521.4患者年であった。有害事象は393例（84.5%）で認められた。100患者年当たりの有害事象の発現率は577.50（95%信頼区間［CI］：557.06～598.51）であった。I型SMA患者集団とII型/III型SMA患者集団間の有害事象の発現率は同程度であった。

副作用は65例（14.0%）に認められた。100患者年当たりの副作用の発現率は19.18（95%CI：15.61～23.33）であった。I型SMA患者集団とII型/III型SMA患者集団間の副作用の発現率は同程度であった。

大部分の有害事象はGrade 1又は2であり，100患者年当たりの発現率はGrade 1では418.31（95%CI：400.94～436.24），Grade 2では124.48（95%CI：115.08～134.43）及びGrade 3では26.47（95%CI：22.24～31.27）であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_CTC_SMA_SE）。Grade 4の有害事象は25件認められ，100患者年当たりの発現率は4.79（95%CI：3.10～7.08）であった。Grade 3及び4の有害事象の発現率は，I型SMA患者集団の方が，II型/III型SMA患者集団より顕著に高く（Grade 3：約2.3倍，Grade 4：約18.7倍），SMAの重症度と一致していた。

死亡はI型SMA患者集団7例に認められ，いずれもSMA関連の呼吸器合併症によるものであり，本剤と関連はないと判断された（2.7.4.2.1.3）。

- 6例は投与中止前又は投与中止翌日に発現した有害事象により死亡した。
- 7例目は，投与中止から3.5カ月後に心停止により死亡した。フォローアップ期間の死亡であったため，表 2.7.4.2.1.1.1-2の集計に含まれているが，100患者年当たりの発現率を示した表 2.7.4.2.1.1.1-1の集計に含まれていない。

本剤の投与期間中に，重篤な有害事象は103例（22.2%）に認められた。100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は37.21（95%CI：32.16～42.83）であった。これらの内，本剤との関連があると治験責任医師が判断した重篤な有害事象は，I型SMA患者集団の好中球減少症（1例）及びII型/III型SMA患者集団の上室性頻脈（1例）であった（2.7.4.2.1.4.1）。重篤な好中球減少症は，本剤の投与を継続し，回復した。重篤な上室性頻脈は，治療により同日中に回復した。また，本剤の投与中止に至った重篤な有害事象は，別のI型SMA患者集団のウイルス性気道感染（1例）であり，転帰は死亡であった（5.3.5.3-1 l_ae_DSC_SMA_SE，2.7.4.2.1.3）。100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は，I型SMA患者集団（93.33，95%CI：74.66～115.27）の方が，II型/III型SMA患者集団（25.16，95%CI：20.64～30.38）より約3.7倍高かった。

本剤の投与中止に至った有害事象は，上記に記載したI型SMA患者集団1例に認められたウイルス性気道感染（Grade 5）であり，本剤の投与を中止し，緩和ケアを受け，投与中止3日後に死亡した。本剤と関連はないと判断された（2.7.4.2.1.5.1）。

本剤の休薬に至った有害事象は，33例（I型SMA患者集団3例，II型/III型SMA患者集団30例）に認められ，この内，副作用はII型/III型SMA患者集団1例に認められた（2.7.4.2.1.5.2）。

表 2.7.4.2.1.1.1-1 有害事象の概要（100患者年当たりの発現率）（全 SMA 患者集団）

		I 型 SMA 患者集団 (N = 77) (PY = 92.1)	II 型/III 型 SMA 患者集団 (N = 388) (PY = 429.2)	全 SMA 患者集団 (N = 465) (PY = 521.4)
Overall Total Number of AEs				
	Number of AEs	532	2479	3011
	Rate per 100PY	577.37	577.53	577.50
	95% CI	(529.34, 628.58)	(555.02, 600.72)	(557.06, 598.51)
Fatal AEs (Grade 5)				
	Number of AEs	7[a]	0	7
	Rate per 100PY	7.60	0.00	1.34
	95% CI	3.05, 15.65	NE	0.54, 2.77
Life-threatening AEs (Grade 4)				
	Number of AEs	20	5	25
	Rate per 100PY	21.71	1.16	4.79
	95% CI	13.26, 33.52	0.38, 2.72	3.10. 7.08
Moderate AEs (Grade 3)				
	Number of AEs	46	92	138
	Rate per 100PY	49.92	21.43	26.47
	95% CI	36.55, 66.59	17.28, 26.29	22.24, 31.27
Serious AEs				
	Number of AEs	86	108	194
	Rate per 100PY	93.33	25.16	37.21
	95% CI	74.66, 115.27	20.64, 30.38	(32.16, 42.83)
Related AEs				
	Number of AEs	15	85	100
	Rate per 100PY	16.28	19.80	19.18
	95% CI	9.11, 26.85	15.82, 24.49	15.61, 23.33

本剤の初回投与からデータカットオフ日までに発現した有害事象を含めた。患者内で同一の有害事象が複数回発現した場合は，それぞれカウントした。安全性フォローアップ期間に報告された有害事象は除外した。

NE：not estimable

[a] BP39056試験の投与期間中に6例が死亡した。その内1例は Grade 5の有害事象が2件（心停止及び呼吸不全）認められ，死亡した。フォローアップ期間の死亡1例は本表に含まれない。

[5.3.5.3-1 t_ae_rt_SMA_SE, t_ae_rt_CTC_SMA_SE, t_ae_rt_SER_SMA_SE, t_ae_rt_REL_SMA_SE を改変]

表 2.7.4.2.1.1.1-2 有害事象の概要（全 SMA 患者集団）

Overview of Adverse Events, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
Total number of patients with at least one AE	72 (93.5%)	321 (82.7%)	393 (84.5%)
Total number of AEs	532	2479	3011
Total number of deaths	7 (9.1%)	0	7 (1.5%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	6 (7.8%)	0	6 (1.3%)
Serious AE	42 (54.5%)	61 (15.7%)	103 (22.2%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
Serious AE leading to dose modification/interruption	2 (2.6%)	13 (3.4%)	15 (3.2%)
Related Serious AE	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
AE leading to dose modification/interruption	3 (3.9%)	30 (7.7%)	33 (7.1%)
Related AE	9 (11.7%)	56 (14.4%)	65 (14.0%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Grade 3-5 AE	35 (45.5%)	53 (13.7%)	88 (18.9%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of risdiplam up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period. For "Total number of deaths" row, all deaths up to the snapshot date are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/output/t_ae_oview_SMA_SE.out
22APR2020 19:18

Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_oview_SMA_SE を再掲]

2.7.4.2.1.1.2 BP39056試験—Part 1

本剤の忍容性は良好であった。21例に本剤が投与され，安全性の解析に含まれた。全体の曝露期間は38.8患者年であった。有害事象は20例（95.2%）に257件認められた（表 2.7.4.2.1.1.6-1）。100患者年当たりの有害事象の発現率は663.01（90%CI：596.48～735.19）であった。

大部分の有害事象は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の有害事象は10例（47.6%）に認められた。

副作用は2例（9.5%）に3件（1例に斑と好中球減少症，別の1例に下痢）認められた。

死亡は4例（19.0%）に認められ，いずれも SMA 関連の呼吸器合併症による死亡であり，本剤との関連はないと報告された。

重篤な有害事象は13例（61.9%）に31件認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（19.0%），気道感染，ウイルス性気道感染，急性呼吸不全及び呼吸窮迫（各9.5%）であった。100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は79.97（90%CI：57.90～107.93）であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は1例（4.8%，その後死亡）に1件（Grade 5のウイルス性気道感染）認められた。本剤の休薬に至った有害事象は1例（4.8%，休薬は1日）に1件（Grade 4の低酸素症，重篤な有害事象）認められた。両事象とも，本剤との関連はないと報告された。

2.7.4.2.1.1.3 BP39056試験—Part 2

本剤の忍容性は良好であった。41例に本剤が投与され，安全性の解析に含まれた。全体の曝露期間は49.2患者年であった。有害事象は41例全例に254件認められた（表 2.7.4.2.1.1.6-1）。100患者年当たりの有害事象の発現率は516.64（90%CI：464.50～573.23）であった。

大部分の有害事象は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の有害事象は22例（53.7%）に認められた。

副作用は7例（17.1%）に12件（いずれも中国の施設の症例，2例以上の患者に認められた副作用は斑状丘疹状皮疹，皮膚変色及び便秘［各2例，4.9%］）認められた。

死亡は3例（7.3%）に認められ，いずれも SMA 関連の呼吸器合併症による死亡であり，本剤との関連はないと報告された。

重篤な有害事象は24例（58.5%）に48件認められた。2例以上の患者に認められた重篤な有害事象は肺炎（31.7%），細気管支炎，呼吸不全及び筋緊張低下（各2例，4.9%）であった。100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は97.63（90%CI：75.67～124.19）であった。重篤な副作用は認められなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。本剤の休薬に至った有害事象は2例に認められた（4.9%，Grade 4で重篤な有害事象であった肺炎による1日の休薬，並びに Grade 1で非重篤な発熱による9日間の休薬）。両事象とも，本剤との関連はないと報告された。

2.7.4.2.1.1.4 BP39055試験—Part 1

本剤の忍容性は良好であった。51例に本剤が投与され，安全性の解析に含まれた。

有害事象は49例（96.1%）に737件認められた（表 2.7.4.2.1.1.6-1）。100患者年当たりの有害事象の発現率は541.38（95%CI：502.99～581.92）であった。

大部分の有害事象の重症度は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の有害事象は9例（17.6%）に認められた。

副作用は12例（23.5%）に22件（発疹3例，過角化，紅斑，手掌紅斑，皮膚剥脱，悪心，下痢，口腔粘膜紅斑，腹痛，頭痛，浮動性めまい，肝酵素上昇，体重増加，肉芽腫，胃腸炎，頻脈，無月経，食欲減退各1例）認められた。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は15例（29.4%）に23件認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（5.9%），大腿骨骨折（3.9%）であった。重篤な副作用は認められなかった。100患者年

当たりの重篤な有害事象の発現率は16.90（95%CI：10.71～25.35）であった。

投与中止に至った有害事象は認められず，休薬に至った有害事象は7例（13.7%）に認められた。休薬に至った有害事象は，いずれも本剤との関連はないと報告された。

2.7.4.2.1.1.5 BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間

BP39055試験の Part 2の二重盲検投与期間において本剤の忍容性は良好であった。本剤が120例（実薬群），プラセボが60例（プラセボ群）に投与され，安全性の解析に含まれた。

有害事象の発現率は両群ともに約92%（実薬群：111例，92.5%，プラセボ群：55例，91.7%），件数では実薬群で789件及びプラセボ群で354件であり，両群の発現頻度は同程度であった（表 2.7.4.2.1.1.5-1）。

大部分の有害事象の重症度は Grade 1又は2であった。Grade 3以上の有害事象の発現率は，実薬群で17.5%（21例），プラセボ群で13.3%（8例）であった。

副作用の発現率は実薬群で13.3%（16例），プラセボ群で10.0%（6例）であり，両群で同程度であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は，実薬群で20.0%（24例），プラセボ群で18.3%（11例）であり，両群で同程度であった。ただし，重篤な有害事象として報告された肺炎の発現率は実薬群で7.5%（9例），プラセボ群で1.7%（1例）であり，実薬群の方が高かった。重篤な副作用はいずれの群にも認められなかった。100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は実薬群で32.72（95%CI：23.27～44.73），プラセボ群で23.29（95%CI：12.73～39.07）であった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。休薬に至った有害事象の発現率は，実薬群で6.7%（8例，10件），プラセボ群で3.3%（2例，3件）であり，実薬群の方が高かった。これらの事象は回復し，概して投与再開後に再発しなかった。休薬に至った副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1.5-1 有害事象の概要（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間）

	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
Total number of patients with at least one AE	111 (92.5%)	55 (91.7%)
Total number of AEs	789	354
Total number of deaths	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	0	0
Serious AE	24 (20.0%)	11 (18.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	4 (3.3%)	2 (3.3%)
Treatment Related Serious AE	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0
AE leading to dose modification/interruption	8 (6.7%)	2 (3.3%)
Treatment Related AE	16 (13.3%)	6 (10.0%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0
Grade 3-5 AE	21 (17.5%)	8 (13.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted
separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/program/t_ae_sum.sas
Output:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/output/t_ae_sum_DB_SE_P2_06SEP2019_39055.out
29NOV2019 17:57
Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 Table 40を再掲]

2.7.4.2.1.1.6 BP39055試験—Part 2，実薬投与期間

本剤の忍容性は良好であった。179例に本剤が投与され，安全性の解析に含まれた。

有害事象は158例（88.3%）に1296件認められ（表 2.7.4.2.1.1.6-1），二重盲検投与期間の実薬群の発現率（92.5%，2.7.4.2.1.1.5）と同程度であった。100患者年当たりの有害事象の発現率は577.55（95%CI：546.54～609.88）であった。

大部分の有害事象の重症度は Grade 1又は2であった。Grade 3以上の有害事象は33例（18.4%）に認められた。

副作用は21例（11.7%）に認められ，二重盲検投与期間の実薬群の発現率（13.3%）と同程度であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は37例（20.7%）に認められ，二重盲検投与期間の実薬群の発現率（20.0%）と同程度であった。2例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（7.3%），発熱（1.7%），菌血症，胃腸炎，インフルエンザ，上気道感染，ウイルス性上気道感染，胃炎（各1.1%）であった。重篤な副作用は認められなかった。100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は29.86（95%CI：23.14～37.92）であった。

投与中止に至った有害事象は認められず，休薬に至った有害事象は13例（7.3%）に認められた。休薬に至った有害事象は，いずれも本剤との関連はないと報告された。

表 2.7.4.2.1.1.6-1　有害事象の概要（BP39056試験，BP39055試験及び BP39054試験の実薬投与例）

	BP39056試験				BP39055試験				BP39054試験
	Part 1			Part 2	Part 1			Part 2	
	Cohort 1	Cohort 2	計	計	2～11歳	12～25歳	計	計	
例数	4	17	21	41	31	20	51	179	173
有害事象 件数	4（100%） 51	16 (94.1%) 206	20 (95.2%) 257	41 (100%) 254	31 (100%) 507	18 (90.0%) 230	49 (96.1%) 737	158 (88.3%) 1296	125 (72.3%) 468
副作用	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)	7 (17.1%)	7 (22.6%)	5 (25.0%)	12 (23.5%)	21 (11.7%)	23 (13.3%)
重症度がGrade 3以上の有害事象	3 (75.0%)	7 (41.2%)	10 (47.6%)	22 (53.7%)	5 (16.1%)	4 (20.0%)	9 (17.6%)	33 (18.4%)	14 (8.1%)
死亡	1 (25.0%)	3 (17.6%)	4 (19.0%)	3 (7.3%)	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	1 (25.0%)	2 (11.8%)	3 (14.3%)	3 (7.3%)	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (100%)	9 (52.9%)	13 (61.9%)	24 (58.5%)	9 (29.0%)	6 (30.0%)	15 (29.4%)	37 (20.7%)	14 (8.1%)
重篤な副作用	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
投与中止に至った有害事象	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った重篤な有害事象	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
用量変更又は休薬に至った有害事象	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)	2 (4.9%)	3 (9.7%)	4 (20.0%)	7 (13.7%)	13 (7.3%)	10 (5.8%)
用量変更又は休薬に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
用量変更又は休薬に至った重篤な有害事象	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)	1 (2.4%)	1 (3.2%)	2 (10.0%)	3 (5.9%)	7 (3.9%)	3 (1.7%)

( ) 内に発現率を示す

[5.3.5.2-2 Table 39，Table 32，5.3.5.1-3 Table 18，5.3.5.3-1 t_ae_sum_ACTIVE_SE_P2_15JAN2020_39055及び5.3.5.2-4 Table 10を改変]

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 SOC 及び PT 別の有害事象

いずれかの併合解析集団において100患者年当たり15以上の発現率の SOC 別有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.2.1-1に示した。いずれかの併合解析集団において100患者年当たり10以上の発現率の PT 別有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.2.1-2に示した。

1) 全 SMA 患者集団

- 有害事象

全 SMA 患者集団における100患者年当たりの有害事象の発現率は577.50（95%CI：557.06～598.51）であり，I 型 SMA 患者集団及び II 型/III 型 SMA 患者集団間で同程度であった（各577.37，95%CI：529.34～628.58及び577.53，95%CI：555.02～600.72）。

100患者年当たりの発現率が最も高かった有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（65.6%，178.37/100患者年）であった。次いで100患者年当たりの発現率の高かった SOC は「胃腸障害」（39.1%，88.99/100患者年），「神経系障害」（17.4%，67.13/100患者年）であった（5.3.5.3-1 t_ae_SMA_SE 及び表 2.7.4.2.1.2.1-1）。

I 型 SMA 患者集団で100患者年当たりの有害事象の発現率が高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「胃腸障害」であった（表 2.7.4.2.1.2.1-1）。I 型 SMA 患者集団と比較し，II 型/III 型 SMA 患者集団における有害事象の発現率が高かった SOC は，「神経系障害」，「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害，中毒および処置合併症」であった。「筋骨格系および結合組織障害」と「神経系障害」における顕著な差は，ほぼ II 型/III 型 SMA 患者集団のみで報告された四肢痛（17例，20件），関節痛（15例，21件），背部痛（14例，29件）及び頭痛（64例，291件）によるものと考えられ（これらの事象の内，背部痛のみ I 型 SMA 患者集団1例で報告された），これらは患者自身による報告が必要な事象であり，I 型 SMA 患者の年齢では報告されない事象である（5.3.5.3-1 t_ae_SMA_SE 及び t_ae_rt_SOCPT_SMA_SE）。

100患者年当たりの発現率が高い有害事象は，頭痛（55.81，95%CI：49.58～62.61），発熱（43.15，95%CI：37.70～49.18），上気道感染（41.62，95%CI：36.27～47.54）及び上咽頭炎（27.81，95%CI：23.47～32.72）であった。I 型 SMA 患者集団では発熱，上気道感染，肺炎，嘔吐，上咽頭炎，便秘，生歯，下痢，気道感染及び鼻炎の発現率が高かった（100患者年当たり10以上）。100患者年当たり10以上の発現率の有害事象において，I 型 SMA 患者集団と比較し，II 型/III 型 SMA 患者集団における発現率が100患者年当たり10以上高かった有害事象は，頭痛，咳嗽及び悪心であった。II 型/III 型 SMA 患者集団のみで報告された有害事象は，頭痛及び悪心であった。II 型/III 型 SMA 患者集団と比較し，I 型 SMA 患者集団の発現率が100患者年当たり10以上高かった有害事象は，発熱，上気道感染，肺炎及び生歯であった。生歯は I 型 SMA 患者のみで報告された（表 2.7.4.2.1.2.1-2）。I 型 SMA 患者集団と II 型/III 型 SMA 患者集団での有害事象発現率の違いは，主に年齢の違いによると考えられ，I 型 SMA 患者集団は高度な病型によるため，II 型/III 型 SMA 患者では自発的な報告に基づく有害事象が増加するためと考えられた。

SMA 患者を対象とした実施中の3つの試験において，データカットオフ日時点で未回復の有害事象が90例（19.4%）に，致死的な有害事象は6例（1.3%）に，転帰が不明な有害事象は7例（1.5%）に認められた（5.3.5.3-1 t_ae_out_SMA_SE）。

- 副作用

副作用は65例（14.0%）に認められた。100患者年当たりの副作用の発現率は19.18（95%CI：15.61～23.33）であった。I 型 SMA 患者集団と II 型/III 型 SMA 患者集団間の副作用の発現率は同程度であった（表 2.7.4.2.1.1.1-1）。

頻度の高い副作用は下痢（9例，1.9%），悪心（7例，1.5%），発疹（5例，1.1%）及び頭痛

（5例，1.1%）であった（5.3.5.3-1 t_ae_REL_SMA_SE）。

表 2.7.4.2.1.2.1-1　100患者年当たり15以上の発現率の SOC 別有害事象の集計（全 SMA 患者集団）

MedDRA System Organ Class **Rate per 100PY** 95% CI	**I 型 SMA 患者集団** (N = 77) (PY = 92.1)	**II 型/III 型 SMA 患者集団** (N = 388) (PY = 429.2)	**全 SMA 患者集団** (N = 465) (PY = 521.4)
感染症および寄生虫症	215.97 187.00, 248.15	170.30 158.18, 183.11	178.37 167.09, 190.21
胃腸障害	84.65 66.91, 105.65	89.93 81.18, 99.36	88.99 81.08, 97.47
神経系障害	5.43 1.76, 12.66	80.37 72.12, 89.32	67.13 60.28, 74.54
一般・全身障害および投与部位の状態	99.85 80.49, 122.45	46.59 40.36, 53.52	56.00 49.76, 62.81
呼吸器，胸郭および縦隔障害	62.95 47.80, 81.37	53.35 46.66, 60.73	55.05 48.86, 61.80
皮膚および皮下組織障害	41.24 29.18, 56.61	30.98 25.94, 36.72	32.80 28.07, 38.10
筋骨格系および結合組織障害	6.51 2.39, 14.17	24.93 20.43, 30.12	21.67 17.86, 26.06
傷害，中毒および処置合併症	10.85 5.20, 19.96	21.20 17.07, 26.03	19.37 15.78, 23.54

[5.3.5.3-1 t_ae_rt_SOCPT_SMA_SE を改変]

表 2.7.4.2.1.2.1-2 100患者年当たり10以上の発現率の PT 別有害事象の集計（全 SMA 患者集団）

MedDRA Preferred Term **Rate per 100PY** 95% CI	**I 型 SMA 患者集団** (N = 77) (PY = 92.1)	**II 型/III 型 SMA 患者集団** (N = 388) (PY = 429.2)	**全 SMA 患者集団** (N = 465) (PY = 521.4)
頭痛	0 NE	67.79 60.23, 76.05	55.81 49.58, 62.61
発熱	91.16 72.72, 112.87	32.85 27.65, 38.74	43.15 37.70, 49.18
上気道感染	60.78 45.91, 78.92	37.51 31.94, 43.77	41.62 36.27, 47.54
上咽頭炎	21.71 13.26, 33.52	29.12 24.24, 34.70	27.81 23.47, 32.72
嘔吐	22.79 14.11, 34.84	22.83 18.54, 27.82	22.82 18.91, 27.31
咳嗽	8.68 3.75, 17.11	20.50 16.44, 25.26	18.41 14.91, 22.48
下痢	13.02 6.73, 22.75	16.77 13.12, 21.12	16.11 12.85, 19.95
肺炎	28.22 18.43, 41.34	9.09 6.46, 12.42	12.47 9.62, 15.89
胃腸炎	5.43 1.76, 12.66	10.02 7.25, 13.49	9.21 6.79, 12.21
悪心	0 NE	10.72 7.85, 14.29	8.82 6.46, 11.77
便秘	14.11 7.51, 24.13	6.99 4.72, 9.98	8.25 5.97, 11.11
気道感染	13.02 6.73, 22.75	6.52 4.33, 9.43	7.67 5.48, 10.45
鼻炎	11.94 5.96, 21.36	3.96 2.31, 6.34	5.37 3.57, 7.76
生歯	14.11 7.51, 24.13	0 NE	2.49 1.33, 4.26

NE：not estimable

[5.3.5.3-1 t_ae_rt_SOCPT_SMA_SE を改変]

2) BP39056 試験—Part 1

10例以上の患者に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」（20例，95.2%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（16例，76.2%），「胃腸障害」（15例，71.4%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（12例，57.1%）及び「皮膚および皮下組織障害」（10例，47.6%）

であった（表 2.7.6.2.1-13）。

10%以上の患者に認められた有害事象は発熱（66.7%），上気道感染（47.6%），下痢，嘔吐，咳嗽（各28.6%），気道感染，上咽頭炎，生歯（各23.8%），耳感染，肺炎，便秘（各19.0%），ウイルス感染，鼻炎，上気道の炎症，鼻閉，紅斑及び湿疹（各14.3%）であった（表 2.7.4.2.1.2.1-4）。

2例（9.5%）以上の患者に認められた副作用はなかった（表 2.7.6.2.1-14）。

3) BP39056 試験—Part 2

10%以上の患者に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」（37例，90.2%），「胃腸障害」（18例，43.9%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（16例，39.0%），「皮膚および皮下組織障害」（16例，39.0%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（13例，31.7%）及び「血液およびリンパ系障害」（5例，12.2%）であった（表 2.7.6.2.1-11）。

5%以上の患者に認められた有害事象は上気道感染（46.3%），肺炎，発熱（各39.0%），便秘（19.5%），上咽頭炎，鼻炎（各12.2%），下痢，斑状丘疹状皮疹（各9.8%），気管支炎，気道感染，細気管支炎，尿路感染，生歯，嘔吐，汗疹，発疹，呼吸不全（各7.3%）であった（表 2.7.4.2.1.2.1-4）。

2例（4.9%）以上の患者に認められた副作用は，斑状丘疹状皮疹，皮膚変色及び便秘（各4.9%）であった（表 2.7.6.2.1-12）。

4) BP39055 試験—Part 1

10%以上の患者に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」（39例，76.5%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（33例，64.7%），「胃腸障害」（29例，56.9%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（28例，54.9%），「皮膚および皮下組織障害」（15例，29.4%），「筋骨格系および結合組織障害」（14例，27.5%），「傷害，中毒および処置合併症」（12例，23.5%），「神経系障害」（11例，21.6%），「眼障害」，「耳および迷路障害」及び「代謝および栄養障害」（各7例，13.7%）であった（表 2.7.6.2.1-7）。

10%以上の患者に認められた有害事象は発熱（54.9%），咳嗽（35.3%），嘔吐（33.3%），上気道感染（31.4%），上咽頭炎（23.5%），口腔咽頭痛（21.6%），胃腸炎，頭痛（各17.6%），インフルエンザ，咽頭炎，上気道の炎症（各15.7%），気管支炎，発疹（各13.7%），気道感染，上腹部痛，腹痛，四肢痛及び耳痛（各11.8%）であった（表 2.7.4.2.1.2.1-4）。

5%以上の患者に認められた副作用は発疹（5.9%）であった（表 2.7.6.2.1-8）。

5) BP39055 試験—Part 2，二重盲検投与期間

いずれかの投与群で20%以上の患者に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」（実薬群：75.0%，プラセボ群：80.0%，以下同様），「胃腸障害」（43.3%，38.3%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（29.2%，38.3%），「皮膚および皮下組織障害」（30.8%，11.7%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（26.7%，16.7%）及び「神経系障害」（22.5%，18.3%）であった（表 2.7.6.2.1-5）。

いずれかの投与群で5%以上の患者に認められた有害事象を表 2.7.4.2.1.2.1-3に示した。プラセボ群と比較して実薬群で5%以上発現率が高かった有害事象は下痢（16.7%，8.3%），発疹（7.5%，1.7%）及び関節痛（5.0%，0%）であった。

いずれかの投与群で5%以上の患者に認められた副作用はなかった（表 2.7.6.2.1-6）。

表 2.7.4.2.1.2.1-3 いずれかの群で5%以上の発現率の PT 別有害事象（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間）

Adverse Events Reported in >= 5% Patients by Preferred Term (Placebo controlled period), Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients
Protocol: BP39055

MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
上気道感染	38 (31.7%)	18 (30.0%)
上咽頭炎	31 (25.8%)	15 (25.0%)
発熱	25 (20.8%)	10 (16.7%)
頭痛	24 (20.0%)	10 (16.7%)
嘔吐	17 (14.2%)	14 (23.3%)
咳嗽	17 (14.2%)	12 (20.0%)
下痢	20 (16.7%)	5 (8.3%)
気管支炎	8 (6.7%)	10 (16.7%)
胃腸炎	9 (7.5%)	7 (11.7%)
気道感染	9 (7.5%)	7 (11.7%)
悪心	11 (9.2%)	3 (5.0%)
肺炎	10 (8.3%)	4 (6.7%)
腹痛	8 (6.7%)	5 (8.3%)
便秘	10 (8.3%)	3 (5.0%)
口腔咽頭痛	6 (5.0%)	7 (11.7%)
発疹	9 (7.5%)	1 (1.7%)
上腹部痛	7 (5.8%)	2 (3.3%)
咽頭炎	6 (5.0%)	3 (5.0%)
インフルエンザ	5 (4.2%)	3 (5.0%)
鼻炎	5 (4.2%)	3 (5.0%)
鼻漏	5 (4.2%)	3 (5.0%)
結膜炎	4 (3.3%)	3 (5.0%)
関節痛	6 (5.0%)	0
鼻出血	3 (2.5%)	3 (5.0%)
水痘	3 (2.5%)	3 (5.0%)
湿性咳嗽	0	3 (5.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.0.
Percentages are based on N in the column headings. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of placebo or risdiplam are included.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

[5.3.5.3-1 t_ae_pt_05PER_DB_SE_P2_06SEP2019_39055を改変]

6) BP39055 試験—Part 2，実薬投与期間

20%以上の患者に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」（134例，74.9%），「胃腸障害」（75例，41.9%），「皮膚および皮下組織障害」（48例，26.8%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（46例，25.7%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（42例，23.5%）及び「神経系障害」（42例，23.5%）であった（表 2.7.6.2.1-9）。

10%以上の患者に認められた有害事象は上気道感染（28.5%），上咽頭炎（26.8%），頭痛（19.6%），発熱（18.4%），下痢（16.8%），嘔吐（16.2%），咳嗽（12.8%）及び胃腸炎（11.2%）であった（表 2.7.4.2.1.2.1-4）。

5%以上の患者に認められた副作用はなかった（表 2.7.6.2.1-10）。

表 2.7.4.2.1.2.1-4 いずれかの試験又はパートで5%以上の発現率の PT 別有害事象（BP39056試験，BP39055試験及び BP39054試験の実薬投与例）

MedDRA Preferred Term	BP39056試験				BP39055試験				BP39054試験
	Part 1			Part 2	Part 1			Part 2	
	Cohort 1	Cohort 2	計	計	2～11歳	12～25歳	計	計	
例数	4	17	21	41	31	20	51	179	173
上気道感染	1 (25.0%)	9 (52.9%)	10 (47.6%)	19 (46.3%)	14 (45.2%)	2 (10.0%)	16 (31.4%)	51 (28.5%)	22 (12.7%)
上咽頭炎	0	5 (29.4%)	5 (23.8%)	5 (12.2%)	9 (29.0%)	3 (15.0%)	12 (23.5%)	48 (26.8%)	12 (6.9%)
発熱	3 (75.0%)	11 (64.7%)	14 (66.7%)	16 (39.0%)	20 (64.5%)	8 (40.0%)	28 (54.9%)	33 (18.4%)	14 (8.1%)
嘔吐	1 (25.0%)	5 (29.4%)	6 (28.6%)	3 (7.3%)	11 (35.5%)	6 (30.0%)	17 (33.3%)	29 (16.2%)	8 (4.6%)
咳嗽	0	6 (35.3%)	6 (28.6%)	0	14 (45.2%)	4 (20.0%)	18 (35.3%)	23 (12.8%)	5 (2.9%)
下痢	0	6 (35.3%)	6 (28.6%)	4 (9.8%)	4 (12.9%)	1 (5.0%)	5 (9.8%)	30 (16.8%)	13 (7.5%)
肺炎	2 (50.0%)	2 (11.8%)	4 (19.0%)	16 (39.0%)	1 (3.2%)	3 (15.0%)	4 (7.8%)	17 (9.5%)	6 (3.5%)
頭痛	0	0	0	0	5 (16.1%)	4 (20.0%)	9 (17.6%)	35 (19.6%)	20 (11.6%)
胃腸炎	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	1 (2.4%)	7 (22.6%)	2 (10.0%)	9 (17.6%)	20 (11.2%)	6 (3.5%)
便秘	1 (25.0%)	3 (17.6%)	4 (19.0%)	8 (19.5%)	4 (12.9%)	0	4 (7.8%)	13 (7.3%)	2 (1.2%)
気道感染	2 (50.0%)	3 (17.6%)	5 (23.8%)	3 (7.3%)	3 (9.7%)	3 (15.0%)	6 (11.8%)	12 (6.7%)	2 (1.2%)
気管支炎	0	0	0	3 (7.3%)	7 (22.6%)	0	7 (13.7%)	14 (7.8%)	5 (2.9%)
発疹	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	3 (7.3%)	5 (16.1%)	2 (10.0%)	7 (13.7%)	11 (6.1%)	7 (4.0%)
咽頭炎	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)	2 (4.9%)	5 (16.1%)	3 (15.0%)	8 (15.7%)	14 (7.8%)	1 (0.6%)
腹痛	0	0	0	0	3 (9.7%)	3 (15.0%)	6 (11.8%)	15 (8.4%)	5 (2.9%)
悪心	0	0	0	0	3 (9.7%)	2 (10.0%)	5 (9.8%)	13 (7.3%)	12 (6.9%)
鼻炎	0	3 (17.6%)	3 (14.3%)	5 (12.2%)	2 (6.5%)	2 (10.0%)	4 (7.8%)	8 (4.5%)	1 (0.6%)
尿路感染	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)	3 (7.3%)	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)	9 (5.0%)	3 (1.7%)
上気道の炎症	2 (50.0%)	1 (5.9%)	3 (14.3%)	0	4 (12.9%)	4 (20.0%)	8 (15.7%)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	1 (2.4%)	0	0	0	9 (5.0%)	4 (2.3%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	5 (16.1%)	6 (30.0%)	11 (21.6%)	8 (4.5%)	6 (3.5%)
耳感染	1 (25.0%)	3 (17.6%)	4 (19.0%)	0	4 (12.9%)	1 (5.0%)	5 (9.8%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)
生歯	0	5 (29.4%)	5 (23.8%)	3 (7.3%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
インフルエンザ	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)	2 (4.9%)	4 (12.9%)	4 (20.0%)	8 (15.7%)	8 (4.5%)	7 (4.0%)
紅斑	2 (50.0%)	1 (5.9%)	3 (14.3%)	0	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)
ウイルス感染	0	3 (17.6%)	3 (14.3%)	1 (2.4%)	2 (6.5%)	1 (5.0%)	3 (5.9%)	0	8 (4.6%)
四肢痛	0	0	0	0	6 (19.4%)	0	6 (11.8%)	7 (3.9%)	4 (2.3%)
耳痛	0	0	0	1 (2.4%)	4 (12.9%)	2 (10.0%)	6 (11.8%)	6 (3.4%)	1 (0.6%)

MedDRA Preferred Term	BP39056試験				BP39055試験				BP39054試験
	Part 1			Part 2	Part 1			Part 2	
	Cohort 1	Cohort 2	計	計	2～11歳	12～25歳	計	計	
上腹部痛	0	0	0	0	3 (9.7%)	3 (15.0%)	6 (11.8%)	8 (4.5%)	6 (3.5%)
転倒	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	0	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)	3 (1.7%)	5 (2.9%)
背部痛	0	0	0	0	2 (6.5%)	3 (15.0%)	5 (9.8%)	5 (2.8%)	5 (2.9%)
疲労	0	0	0	0	3 (9.7%)	2 (10.0%)	5 (9.8%)	2 (1.1%)	8 (4.6%)
関節痛	0	0	0	0	3 (9.7%)	1 (5.0%)	4 (7.8%)	7 (3.9%)	4 (2.3%)
月経困難症	0	0	0	0	0	4 (20.0%)	4 (7.8%)	4 (2.2%)	3 (1.7%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	4 (9.8%)	0	0	0	3 (1.7%)	0
湿疹	0	3 (17.6%)	3 (14.3%)	0	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)	6 (3.4%)	1 (0.6%)
鼻閉	0	3 (17.6%)	3 (14.3%)	0	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)
気道の炎症	0	0	0	1 (2.4%)	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)	0	0
呼吸不全	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)	3 (7.3%)	0	0	0	0	2 (1.2%)
細気管支炎	0	0	0	3 (7.3%)	0	0	0	0	0
結膜炎	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)	1 (2.4%)	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)	7 (3.9%)	3 (1.7%)
大腿骨骨折	0	0	0	0	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
鼻漏	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)	1 (2.4%)	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)	8 (4.5%)	5 (2.9%)
頻脈	0	0	0	0	1 (3.2%)	2 (10.0%)	3 (5.9%)	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)	4 (2.2%)	0
汗疹	0	0	0	3 (7.3%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
急性呼吸不全	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)	1 (2.4%)	0	0	0	0	0
無気肺	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
結膜充血	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	0	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)
鼓腸	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	1 (2.4%)	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
低酸素症	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	1 (2.4%)	0	0	0	2 (1.1%)	3 (1.7%)
呼吸窮迫	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	1 (2.4%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
気道うっ血	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)
ウイルス性気道感染	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
体重減少	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0

( ) 内に発現率を示す。

[5.3.5.3-1 t_ae_SE_HILO_P1_39056_14NOV2019，t_ae_SE_P2_39056_14NOV2019，t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020，t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020 及び 5.3.5.2-4 t_ae_SE_31JAN2020_39054 を改変]

2.7.4.2.1.2.2 重症度別の有害事象

1) 全 SMA 患者集団

Grade 3以上の有害事象は18.9%の患者に認められ（表 2.7.4.2.1.1.1-2），100患者年当たりの発現率は，Grade 3では26.47（95%CI：22.24～31.27），Grade 4では4.79（95%CI：3.10～7.08），Grade 5では1.34（95%CI：0.54～2.77）であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_CTC_SMA_SE）。Grade 3以上の有害事象の100患者年当たりの発現率が最も高い SOC は「感染症および寄生虫症」であり，Grade 3では14.58（95%CI：11.48～18.24），Grade 4では1.73（95%CI：0.79～3.28），Grade 5では0.77（95%CI：0.21～1.96）であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SOCCTC_SMA_SE）。II 型/III 型 SMA 患者集団と比較し，I 型 SMA 患者集団では Grade 3以上の有害事象の発現率が高かった。

2) BP39056 試験—Part 1

Grade 3以上の有害事象は10例（47.6%）に認められ，Grade 3では3例（14.3%），Grade 4では4例（19.0%），Grade 5では3例（14.3%）であった（5.3.5.2-2 8.5）。10%以上の患者に認められた Grade 3以上の有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（8例，38.1%）及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（5例，23.8%）であった。2例（9.5%）以上の患者に認められた Grade 3以上の有害事象は肺炎（4例，19.0%），ウイルス性気道感染，急性呼吸不全，無気肺及び低酸素症（各2例，9.5%）であった（表 2.7.4.2.1.2.2-1）。

Grade 3以上の有害事象の内，副作用は，好中球減少症（1例）であった。本事象は本剤の投与を変更せず，無治療で回復した（5.3.5.2-2 8.4）。

表 2.7.4.2.1.2.2-1 Grade 3以上の SOC，PT 別有害事象（BP39056試験—Part 1）

Adverse Events with NCI-CTCAE Grade >=3, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (75.0%)	7 (41.2%)	10 (47.6%)
Overall total number of events	6	20	26
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (75.0%)	5 (29.4%)	8 (38.1%)
Total number of events	4	7	11
肺炎	2 (50.0%)	2 (11.8%)	4 (19.0%)
ウイルス性気道感染	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
インフルエンザ	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
下気道感染	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
気道感染	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	4 (23.5%)	5 (23.8%)
Total number of events	1	11	12
急性呼吸不全	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
無気肺	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
低酸素症	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
気管支分泌物貯留	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
誤嚥性肺炎	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
気胸	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
呼吸窮迫	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
呼吸不全	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
Total number of events	1	0	1
好中球減少症	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Total number of events	0	1	1
心停止	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Total number of events	0	1	1
食欲減退	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

[5.3.5.2-2 t_ae_HILO_P1_SE_GR3_14NOV2019_39056を改変]

3) BP39056 試験—Part 2

Grade 3以上の有害事象は22例（53.7%）に認められ，Grade 3では13例（31.7%），Grade 4では6例（14.6%），Grade 5では3例（7.3%）であった（5.3.5.2-2 6.5）。10%以上の患者に認めら

れた Grade 3以上の有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（17例，41.5%）及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（7例，17.1%）であった。2例（4.9%）以上の患者に認められた Grade 3以上の有害事象は肺炎（11例，26.8%），細気管支炎，上気道感染，呼吸不全及び筋緊張低下（各2例，4.9%）であった（表 2.7.4.2.1.2.2-2）。

Grade 3以上の有害事象の内，副作用は，斑状丘疹状皮疹（1例）であった。本事象は本剤の投与を変更せず，無治療で回復した（5.3.5.2-2 l_ae_P2_SE_14NOV2019_39056）。

表 2.7.4.2.1.2.2-2 Grade 3以上の SOC，PT 別有害事象（BP39056試験—Part 2）

Adverse Events with NCI-CTCAE Grade >=3, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=41)
Total number of patients with at least one adverse event	22 (53.7%)
Overall total number of events	43
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	17 (41.5%)
Total number of events	26
肺炎	11 (26.8%)
細気管支炎	2 (4.9%)
上気道感染	2 (4.9%)
気管支炎	1 (2.4%)
胃腸炎	1 (2.4%)
インフルエンザ	1 (2.4%)
細菌性肺炎	1 (2.4%)
ウイルス性肺炎	1 (2.4%)
気道感染	1 (2.4%)
ウイルス性気道感染	1 (2.4%)
気管気管支炎	1 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (17.1%)
Total number of events	8
呼吸不全	2 (4.9%)
急性呼吸不全	1 (2.4%)
誤嚥	1 (2.4%)
無気肺	1 (2.4%)
呼吸窮迫	1 (2.4%)
気道の炎症	1 (2.4%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.4%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (7.3%)
Total number of events	3
筋緊張低下	2 (4.9%)
水頭症	1 (2.4%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
心停止	1 (2.4%)
先天性、家族性および遺伝性障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
停留精巣	1 (2.4%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Adverse Events with NCI-CTCAE Grade >=3, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=41)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
嘔吐	1 (2.4%)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
酸素飽和度低下	1 (2.4%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
脱水	1 (2.4%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Page 2 of 2

[5.3.5.2-2 t_ae_P2_SE_GR3_14NOV2019_39056を改変]

4) BP39055 試験—Part 1

Grade 3以上の有害事象は9例（17.6%）に認められ，Grade 3では8例（15.7%），Grade 4では1例（2.0%）であり，Grade 5では認められなかった（5.3.5.1-3 6.5）。10%以上の患者に認められた Grade 3以上の有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（6例，11.8%）であった。2例以上の患者で報告された Grade 3以上の有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.1.2.2-3）。

Grade 3以上の有害事象はいずれも，本剤との関連なしと報告された（5.3.5.1-3 l_ae_SE_P1_15JAN2020_39055）。Grade 3及び4の有害事象は回復した。低血糖（1例）を除いて重篤な有害事象として報告された（5.3.5.1-3 6.5）。

表 2.7.4.2.1.2.2-3 Grade 3以上の SOC，PT 別有害事象（BP39055試験—Part 1）

Grade 3,4,5 Adverse Events (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Grade 3-5 Adverse Events, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
Total number of patients with at least one adverse event	5 (16.1%)	4 (20.0%)	9 (17.6%)
Overall total number of events	9	6	15
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (9.7%)	3 (15.0%)	6 (11.8%)
Total number of events	4	3	7
インフルエンザ	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
胃腸炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
気道感染	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
上気道感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
虫垂炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
肺炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
Total number of events	3	0	3
食欲減退	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
脱水	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
低血糖	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	3	3
悪心	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
嘔吐	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_G345_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
24JUN2020 15:38
Page 1 of 2

Grade 3,4,5 Adverse Events (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Grade 3-5 Adverse Events, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
慢性呼吸不全	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
大腿骨骨折	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/
t_ae_G345_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
24JUN2020 15:38
Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_ae_G345_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020を再掲]

5) BP39055 試験—Part 2，二重盲検投与期間

Grade 3以上の有害事象の発現率は，実薬群で17.5%（21例），プラセボ群で13.3%（8例）であり，Grade 5では認められなかった（5.3.5.1-2 6.6）。いずれかの群で10%以上の患者に認められた Grade 3以上の有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（実薬群14例，11.7%，プラセボ群4例，6.7%，以下同様）であった。いずれかの群で2%以上の患者に認められた Grade 3以上の有害事象は肺炎（7例，5.8%，0例，0%）であった（表 2.7.4.2.1.2.2-4）。

Grade 3以上の有害事象の内，副作用は，プラセボ群の白血球減少症及び好中球減少症（各1例，同一症例）であった。これら2つの有害事象は治験薬の投与を変更せず，無治療で回復した。

表 2.7.4.2.1.2.2-4 Grade 3以上の SOC，PT 別有害事象（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間）

Grade 3,4,5 Adverse Events (Placebo-Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Grade 3-5 Adverse Events, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
Total number of patients with at least one adverse event	21 (17.5%)	8 (13.3%)
Overall total number of events	35	12
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	14 (11.7%)	4 (6.7%)
Total number of events	22	4
肺炎	7 (5.8%)	0
胃腸炎	2 (1.7%)	1 (1.7%)
菌血症	2 (1.7%)	0
上気道感染	1 (0.8%)	1 (1.7%)
インフルエンザ	1 (0.8%)	0
ウイルス性気道感染	0	1 (1.7%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.8%)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.8%)	0
喉頭炎	1 (0.8%)	0
細菌性肺炎	1 (0.8%)	0
虫垂炎	0	1 (1.7%)
尿路感染	1 (0.8%)	0
肺感染	1 (0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.7%)	2 (3.3%)
Total number of events	2	2
大腿骨骨折	1 (0.8%)	1 (1.7%)
処置による疼痛	0	1 (1.7%)
足関節部骨折	1 (0.8%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which
multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_G345_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
18JUN2020 13:44
Page 1 of 3

Grade 3,4,5 Adverse Events (Placebo-Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Grade 3-5 Adverse Events, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
臨床検査		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.7%)	1 (1.7%)
Total number of events	2	1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.8%)	0
酸素飽和度低下	0	1 (1.7%)
心雑音	1 (0.8%)	0
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.7%)	0
Total number of events	2	0
歯組織の壊死	1 (0.8%)	0
便秘	1 (0.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	1 (1.7%)
Total number of events	1	1
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.7%)
無気肺	1 (0.8%)	0
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.7%)	0
Total number of events	2	0
失神寸前の状態	2 (1.7%)	0
腎および尿路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	1 (1.7%)
Total number of events	2	1
腎結石症	1 (0.8%)	1 (1.7%)
水腎症	1 (0.8%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which
multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_G345_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
18JUN2020 13:44

Grade 3,4,5 Adverse Events (Placebo-Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Grade 3-5 Adverse Events, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
外科および内科処置		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	0
Total number of events	1	0
肺手術	1 (0.8%)	0
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.7%)
Total number of events	0	2
好中球減少症	0	1 (1.7%)
白血球減少症	0	1 (1.7%)
心臓障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	0
Total number of events	1	0
動悸	1 (0.8%)	0
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.7%)
Total number of events	0	1
脱水	0	1 (1.7%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which
multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_G345_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
18JUN2020 13:44
Page 3 of 3

[5.3.5.3-1 t_ae_G345_DB_SE_P2_39055_06SEP2019を再掲]

6) BP39055 試験—Part 2，実薬投与期間

Grade 3以上の有害事象は33例（18.4%）に認められ，Grade 3では31例（17.3%），Grade 4では2例（1.1%）であり，Grade 5では認められなかった（5.3.5.1-3 7.6）。10%以上の患者に認められたGrade 3以上の有害事象のSOCは「感染症および寄生虫症」（22例，12.3%）であった。2例以上の患者に認められたGrade 3以上の有害事象は肺炎（10例），胃腸炎，菌血症，上気道感染，失神寸前の状態（各2例）であった（表 2.7.4.2.1.2.2-5）。Grade 3以上の有害事象はいずれも，本剤との関連なしと報告された。

表 2.7.4.2.1.2.2-5 Grade 3以上の SOC，PT 別有害事象（BP39055試験—Part 2，実薬投与期間）

Grade 3,4,5 Adverse Events (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Grade 3-5 Adverse Events, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
Total number of patients with at least one adverse event	33 (18.4%)
Overall total number of events	57
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	22 (12.3%)
Total number of events	36
肺炎	10 (5.6%)
胃腸炎	2 (1.1%)
菌血症	2 (1.1%)
上気道感染	2 (1.1%)
インフルエンザ	1 (0.6%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6%)
エンテロウイルス感染	1 (0.6%)
医療機器関連感染	1 (0.6%)
感染性血栓症	1 (0.6%)
気道感染	1 (0.6%)
急性副鼻腔炎	1 (0.6%)
口腔カンジダ症	1 (0.6%)
喉頭炎	1 (0.6%)
細菌性肺炎	1 (0.6%)
腎盂腎炎	1 (0.6%)
帯状疱疹	1 (0.6%)
尿路感染	1 (0.6%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (1.7%)
Total number of events	3
胃炎	1 (0.6%)
歯組織の壊死	1 (0.6%)
便秘	1 (0.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_G345_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
18JUN2020 14:02
Page 1 of 3

Grade 3,4,5 Adverse Events (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Grade 3-5 Adverse Events, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (1.7%)
Total number of events	4
挫傷	1 (0.6%)
足関節部骨折	1 (0.6%)
大腿骨骨折	1 (0.6%)
脳挫傷	1 (0.6%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (1.7%)
Total number of events	3
失神寸前の状態	2 (1.1%)
部分発作	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.1%)
Total number of events	2
脱水	1 (0.6%)
低カリウム血症	1 (0.6%)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.1%)
Total number of events	2
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.6%)
心雑音	1 (0.6%)
外科および内科処置	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
肺手術	1 (0.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/
t_ae_G345_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
18JUN2020 14:02
Page 2 of 3

Grade 3,4,5 Adverse Events (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Grade 3-5 Adverse Events, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
背部痛	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
小球性貧血	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
無気肺	1 (0.6%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
動悸	1 (0.6%)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	2
腎結石症	1 (0.6%)
水腎症	1 (0.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/
t_ae_G345_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
18JUN2020 14:02
Page 3 of 3

[5.3.5.3-1 t_ae_G345_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020を再掲]

2.7.4.2.1.3 死亡

各試験のデータカットオフ日時点で，死亡が7例報告され，すべてが BP39056試験に登録されたI型SMA患者（Part 1の4例，Part 2の3例）であり，SMA関連の呼吸器合併症で死亡した。7例の死因は，6例が「進行性疾患」に分類され，1例が「有害事象（肺炎）」と分類された（表 2.7.4.2.1.3-1）。すべての死亡は本剤との関連はないと判断された。7例中4例は，本剤の初回投与時点で5カ月齢超であった。1例は本剤投与を中止した3.5カ月後に死亡した。死亡例の詳細な説明は，BP39056試験の総括報告書の患者ごとの叙述（5.3.5.2-1 7.6，9.6及び5.3.5.2-2 8.6）に示した。

以下に示したとおり，死亡例の投与期間は概して短く，死亡例で投与期間中の運動機能の改善も認められていた。

- 7 例中 4 例における死亡前の本剤投与期間は短く（3 カ月未満，18～78 日），投与開始後の有効性評価の実施前であった。
- 投与期間中に死亡した 6 例の内，利用可能なベースライン後の有効性評価データを有する 2 例では，CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインからの上昇がみられ，運動機能が改善していた（5.3.5.2-1 7.6）。

死亡例の要約を以下に示した。

- Part 1 の白人女性（初回投与時の日齢：2[redacted] 日）は，致死的なウイルス性気道感染（発現日：Day 5，最大の重症度：Grade 5）のため，本剤の最終投与 3 日後の Day 21 に死亡した。死因は「進行性疾患」に分類された。治験責任医師は，致死的な呼吸器感染（ウイルス性）は本剤と関連はないと判断した。
- Part 1 の白人女性（初回投与時の日齢：2[redacted]日）は，致死的な心停止及び呼吸不全（発現日：両事象とも Day 236，最大の重症度：Grade 5）のため，本剤の最終投与 1 日後の Day 236 に死亡した。死因は「進行性疾患」に分類された。治験責任医師は，心停止及び呼吸不全は本剤と関連はないと判断した。
- Part 1 のアジア人女性（初回投与時の日齢：1[redacted]日）は，致死的な気道感染（発現日：Day 386，最大の重症度：Grade 5）のため，本剤の最終投与 1 日後の Day 387 に死亡した。死因は「進行性疾患」に分類された。治験責任医師は，気道感染は本剤と関連はないと判断した。
- Part 2 の男性（人種不明，初回投与時の日齢：2[redacted] 日）は，致死的な急性呼吸不全（発現日：Day 59，最大の重症度：Grade 5）のため，本剤の最終投与 1 日後の Day 68 に死亡した。死因は「進行性疾患」に分類された。治験責任医師は，急性呼吸不全は本剤と関連はないと判断した。
- Part 2 のアジア人男性（初回投与時の日齢：1[redacted] 日）は，致死的な肺炎（発現日：Day 49，最大の重症度：Grade 5）のため，本剤の最終投与 1 日後の Day 51 に死亡した。死因は「進行性疾患」に分類された。治験責任医師は，肺炎は本剤と関連はないと判断した。
- Part 2 のアジア人男性（初回投与時の日齢：1[redacted] 日）は，致死的な肺炎（発現日：Day 65，最大の重症度：Grade 5）のため，本剤の最終投与 1 日後の Day 79 に死亡した。死因は「有害事象（肺炎）」に分類された。治験責任医師は，肺炎は本剤と関連はないと判断した。
- Part 1 のアジア人男性（初回投与時の日齢：1[redacted] 日）は，Day 585 に最後の本剤の投与を受けた 106 日後，安全性フォローアップ期間に発現した閉塞性気道障害，低酸素症とそれに続く致死的な心停止（いずれも発現日：Day 691，最大の重症度：Grade 5）のため，死亡した。施設の呼吸器専門医は，分泌物/粘液栓により急性気道閉塞を起こし，それが高度の低酸素症を引き起こし，患者は心停止により死亡したと判断した。死因は「進行性疾患」に分類された。治験責任医師は，閉塞性気道障害，低酸素症及び心停止は本剤と関連はないと判断した。

表 2.7.4.2.1.3-1 死亡一覧

Listing of Deaths, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

SMA Type: Type 1 (N=77)

Center/Subject ID Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Adverse Event Term	Autopsy Performed?
295286/[redacted] 1[redacted]/F/ASIAN	[redacted]20[redacted]	386	387	Progressive Disease	Respiratory tract infection	Y
297883/[redacted] 2[redacted]/F/WHITE	[redacted]20[redacted]	235	236	Progressive Disease	Cardiac arrest Respiratory failure	N
294835/[redacted] 2[redacted]/F/WHITE	[redacted]20[redacted]	18	21	Progressive Disease	Respiratory tract infection viral	N
294461/[redacted] 1[redacted]/M/ASIAN	[redacted]20[redacted]	585	691	Progressive Disease	Cardiac arrest Obstructive airways disorder Hypoxia	N
297474/[redacted] 2[redacted]/M/UNKNOWN	[redacted]20[redacted]	67	68	Progressive Disease	Acute respiratory failure	N

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1.
Age is displayed in days and represents the age at the time of the first dose of risdiplam.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/program/l_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/output/l_dd_SMA_SE.out
22APR2020 18:50
Page 1 of 2

Listing of Deaths, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

SMA Type: Type 1 (N=77)

Center/Subject ID Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Deat	Adverse Event Term	Autopsy Performed?
309478/[redacted] 1[redacted]/M/ASIAN	[redacted]20[redacted]	50	51	Progressive Disease	Pneumonia	N
309478/[redacted] 1[redacted]/M/ASIAN	[redacted]20[redacted]	78	79	Adverse Event	Pneumonia	

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1.
Age is displayed in days and represents the age at the time of the first dose of risdiplam.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/program/l_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/output/l_dd_SMA_SE.out
22APR2020 18:50
Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 l_dd_SMA_SE を再掲]

死亡例が認められた BP39056 試験の表では，断りのない限り日齢は登録時の日齢を表示しているが，本表では本剤初回投与時の日齢を表示した。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 全 SMA 患者集団

全 SMA 患者集団では，重篤な有害事象は103例（22.2%）に194件認められた（表 2.7.4.2.1.4.1-1）。100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は37.21（95%CI：32.16～42.83）であった（表 2.7.4.2.1.1.1-1）。

100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率が高い SOC は「感染症および寄生虫症」（21.10/100患者年，95%CI：17.34～25.43）及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（6.14/100患者年，95%CI：4.20～8.66）であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SER_SOCPT_SMA_SE）。

重篤な有害事象の発現率は，II 型/III 型 SMA 患者集団（25.16/100患者年，95%CI：20.64～30.38）と比較し，I 型 SMA 患者集団（93.33/100患者年，95%CI：74.66～115.27）では約3.7倍高かった。この差は，I 型 SMA 患者集団及び II 型/III 型 SMA 患者集団の SOC 別の重篤な有害事象の発現率に差がある「感染症および寄生虫症」（各53.18/100患者年，95%CI：39.34～70.30及び14.21/100患者年，95%CI：10.87～18.25）及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（各23.88/100患者年，95%CI：14.96～36.15及び2.33/100患者年，95%CI：1.12～4.28）によるものであった。重篤な有害事象では，I 型 SMA 患者集団及び II 型/III 型 SMA 患者集団の発現率に差がある肺炎（各18例［23.4%］で23.88/100患者年，95%CI：14.96～36.15及び17例［4.4%］で5.82/100患者年，95%CI：3.77～8.60）によるものであった。

SMA の病型集団間の重篤な有害事象の発現率の差は，主に I 型 SMA 患者のより高度な病型によるものと考えられた。I 型 SMA 患者では，重篤な呼吸器合併症がより頻繁にみられ，主な死因となっている。

本剤との関連があると治験責任医師が判断した重篤な有害事象は，好中球減少症（1例）及び上室性頻脈（1例）であった。15例（3.2%）は，重篤な有害事象のため，本剤の休薬に至った（表 2.7.4.2.1.1.1-2）。I 型 SMA 患者1例は，有害事象（ウイルス性気道感染，Grade 5）のために本剤の投与を中止し，緩和ケアを受け，投与中止3日後に死亡した（2.7.4.2.1.3）。

表 2.7.4.2.1.4.1-1 SOC, PT 別の重篤な有害事象（全 SMA 患者集団）

Serious Adverse Events, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
Total number of patients with at least one adverse event	42 (54.5%)	61 (15.7%)	103 (22.2%)
Overall total number of events	86	108	194
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	33 (42.9%)	40 (10.3%)	73 (15.7%)
Total number of events	49	61	110
肺炎	18 (23.4%)	17 (4.4%)	35 (7.5%)
上気道感染	3 (3.9%)	4 (1.0%)	7 (1.5%)
インフルエンザ	2 (2.6%)	4 (1.0%)	6 (1.3%)
下気道感染	3 (3.9%)	2 (0.5%)	5 (1.1%)
気道感染	3 (3.9%)	2 (0.5%)	5 (1.1%)
胃腸炎	1 (1.3%)	3 (0.8%)	4 (0.9%)
ウイルス性上気道感染	2 (2.6%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)
ウイルス性気道感染	3 (3.9%)	0	3 (0.6%)
菌血症	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
細気管支炎	2 (2.6%)	0	2 (0.4%)
気管支炎	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
細菌性肺炎	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
マイコプラズマ性肺炎	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
ウイルス性肺炎	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
虫垂炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
医療機器関連感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脳炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
大腸菌性尿路感染	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
消化管感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
帯状疱疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
感染性血栓症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
喉頭炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性下気道感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
咽頭炎	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
腎盂腎炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気管炎	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
気管気管支炎	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of risdiplam up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.

Serious Adverse Events, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	13 (16.9%)	7 (1.8%)	20 (4.3%)
Total number of events	22	10	32
呼吸不全	4 (5.2%)	1 (0.3%)	5 (1.1%)
無気肺	2 (2.6%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)
呼吸窮迫	3 (3.9%)	1 (0.3%)	4 (0.9%)
急性呼吸不全	3 (3.9%)	0	3 (0.6%)
誤嚥性肺炎	2 (2.6%)	1 (0.3%)	3 (0.6%)
誤嚥	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
喘息	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気管支分泌物貯留	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
慢性呼吸不全	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低酸素症	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
気胸	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
気道の炎症	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症			
Total number of patients with at least one adverse event	0	9 (2.3%)	9 (1.9%)
Total number of events	0	10	10
大腿骨骨折	0	3 (0.8%)	3 (0.6%)
脳挫傷	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脳振盪	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
挫傷	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
転倒	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
溺水	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脛骨骨折	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.3%)	7 (1.8%)	8 (1.7%)
Total number of events	1	9	10
嘔吐	1 (1.3%)	3 (0.8%)	4 (0.9%)
胃炎	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
便秘	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
悪心	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
食道炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of risdiplam up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.

Serious Adverse Events, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (5.2%)	4 (1.0%)	8 (1.7%)
Total number of events	5	4	9
脱水	2 (2.6%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)
食欲減退	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
アシドーシス	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
発育不全	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
低血糖	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (3.9%)	2 (0.5%)	5 (1.1%)
Total number of events	3	2	5
心停止	2 (2.6%)	0	2 (0.4%)
心房細動	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
洞性頻脈	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
上室性頻脈	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (3.9%)	2 (0.5%)	5 (1.1%)
Total number of events	3	2	5
筋緊張低下	2 (2.6%)	0	2 (0.4%)
熱性痙攣	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
水頭症	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
部分発作	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	0	4 (1.0%)	4 (0.9%)
Total number of events	0	4	4
発熱	0	3 (0.8%)	3 (0.6%)
医療機器による疼痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
Total number of events	0	2	2
背部痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
後側弯症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
Total number of events	0	3	3
血尿	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
水腎症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腎結石症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of risdiplam up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.

Serious Adverse Events, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
Total number of events	1	0	1
好中球減少症	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
先天性、家族性および遺伝性障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
Total number of events	1	0	1
停留精巣	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
Total number of events	1	0	1
体重減少	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
外科および内科処置			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Total number of events	0	1	1
肺手術	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of risdiplam up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.

Page 4 of 4

[5.3.5.3.1 t_ae_SER_SMA_SE を改変]

2.7.4.2.1.4.2 BP39056試験—Part 1

重篤な有害事象は13例（61.9%）に31件認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（4例，19.0%），気道感染，ウイルス性気道感染，急性呼吸不全及び呼吸窮迫（各2例，9.5%）であった（表 2.7.4.2.1.4.2-1）。重篤な有害事象の内，3例4件は死亡に至った有害事象であった。死亡例及びデータカットオフ日に転帰が不明であった1件（食欲減退）以外は回復した。

重篤な有害事象の内，副作用は1例（4.8%）1件（好中球減少症）であった。好中球減少症は重篤な肺炎とともに発現したが，両事象とも休薬することなく回復した（表 2.7.4.11-9）。

100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は79.97（90%CI：57.90～107.93）であった。

この他，安全性フォローアップ期間に発現した重篤な有害事象は1例に3件認められ，いずれの事象も本剤との関連なしと報告された（表 2.7.4.11-10）。

表 2.7.4.2.1.4.2-1 SOC, PT 別の重篤な有害事象（BP39056試験—Part 1）

Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
Total number of patients with at least one adverse event	4 (100%)	9 (52.9%)	13 (61.9%)
Overall total number of events	10	21	31
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (75.0%)	6 (35.3%)	9 (42.9%)
Total number of events	6	7	13
肺炎	2 (50.0%)	2 (11.8%)	4 (19.0%)
気道感染	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
ウイルス性気道感染	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
インフルエンザ	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
下気道感染	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
上気道感染	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	4 (23.5%)	5 (23.8%)
Total number of events	1	10	11
急性呼吸不全	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
呼吸窮迫	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
無気肺	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
気管支分泌物貯留	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
低酸素症	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
誤嚥性肺炎	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
気胸	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
呼吸不全	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	2 (11.8%)	3 (14.3%)
Total number of events	2	2	4
食欲減退	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
脱水	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
発育不全	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
低血糖	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
Total number of events	1	0	1
好中球減少症	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Total number of events	0	1	1
心停止	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Total number of events	0	1	1
体重減少	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

[5.3.5.2-2 Table 42を改変]

2.7.4.2.1.4.3 BP39056試験—Part 2

重篤な有害事象は24例（58.5%）に48件認められた。2例以上の患者に認められた重篤な有害事象は肺炎（13例，31.7%），細気管支炎，呼吸不全及び筋緊張低下（各2例，4.9%）であった（表 2.7.4.2.1.4.3-1）。重篤な有害事象の内，3例3件は死亡に至った有害事象であった。死亡例以外は回復した。

重篤な有害事象は，いずれも本剤との関連はないと報告された（表 2.7.4.11-11）。

100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は97.63（90%CI：75.67～124.19）であった。

表 2.7.4.2.1.4.3-1 SOC, PT 別の重篤な有害事象（BP39056試験—Part 2）

Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=41)
Total number of patients with at least one adverse event	24 (58.5%)
Overall total number of events	48
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	19 (46.3%)
Total number of events	31
肺炎	13 (31.7%)
細気管支炎	2 (4.9%)
気管支炎	1 (2.4%)
大腸菌性尿路感染	1 (2.4%)
胃腸炎	1 (2.4%)
インフルエンザ	1 (2.4%)
下気道感染	1 (2.4%)
咽頭炎	1 (2.4%)
細菌性肺炎	1 (2.4%)
ウイルス性肺炎	1 (2.4%)
気道感染	1 (2.4%)
ウイルス性気道感染	1 (2.4%)
気管炎	1 (2.4%)
気管気管支炎	1 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	6 (14.6%)
Total number of events	9
呼吸不全	2 (4.9%)
急性呼吸不全	1 (2.4%)
誤嚥	1 (2.4%)
無気肺	1 (2.4%)
呼吸窮迫	1 (2.4%)
気道の炎症	1 (2.4%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.4%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (7.3%)
Total number of events	3
筋緊張低下	2 (4.9%)
水頭症	1 (2.4%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.9%)
Total number of events	2
心停止	1 (2.4%)
洞性頻脈	1 (2.4%)
先天性、家族性および遺伝性障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
停留精巣	1 (2.4%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
嘔吐	1 (2.4%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
脱水	1 (2.4%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

[5.3.5.2-2 Table 35を改変]

2.7.4.2.1.4.4 BP39055試験—Part 1

重篤な有害事象は15例（29.4%）に23件認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（3例，5.9%），大腿骨骨折（2例，3.9%）であった（表 2.7.4.2.1.4.4-1）。重篤な副作用は認められなかった（表 2.7.4.2.1.1.6-1）。

100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は16.90（95%CI：10.71～25.35）であった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.11-12に示した。

表 2.7.4.2.1.4.4-1 SOC，PT 別の重篤な有害事象（BP39055試験—Part 1）

Serious Adverse Events System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients,
Part 1 Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
Total number of patients with at least one adverse event	9 (29.0%)	6 (30.0%)	15 (29.4%)
Overall total number of events	13	10	23
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (12.9%)	4 (20.0%)	8 (15.7%)
Total number of events	6	5	11
肺炎	1 (3.2%)	2 (10.0%)	3 (5.9%)
虫垂炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
胃腸炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
インフルエンザ	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
マイコプラズマ性肺炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
気道感染	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
上気道感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (12.9%)	0	4 (7.8%)
Total number of events	4	0	4
大腿骨骨折	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
脳振盪	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
溺水	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (10.0%)	2 (3.9%)
Total number of events	0	4	4
悪心	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
食道炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
嘔吐	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
Total number of events	2	0	2
食欲減退	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
脱水	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	1	1
心房細動	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
慢性呼吸不全	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

[5.3.5.1-3 Table 21を改変]

2.7.4.2.1.4.5 BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間

重篤な有害事象の発現率は，実薬群で20.0%（24例），プラセボ群で18.3%（11例）であり，両群で同程度であった。ただし，重篤な有害事象として報告された肺炎の発現率は実薬群で7.5%（9例），プラセボ群で1.7%（1例）であり，実薬群の方が5%以上高かった（表 2.7.4.2.1.4.5-1）。重篤な肺炎は本剤投与を継続したまま4～52日後に回復し，本剤との関連はないと報告された（表 2.7.4.11-13）。重篤な副作用はいずれの群にも認められなかった（表 2.7.4.2.1.1.5-1）。100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は実薬群で32.72（95%CI：23.27～44.73），プラセボ群で23.29（95%CI：12.73～39.07）であった（5.3.5.1-2 t_ae_ptyr_SER_DB_SE_P2_06SEP2019_39055）。

表 2.7.4.2.1.4.5-1 SOC，PT 別の重篤な有害事象（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
Total number of patients with at least one adverse event	24 (20.0%)	11 (18.3%)
Overall total number of events	39	14
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	17 (14.2%)	7 (11.7%)
Total number of events	25	7
肺炎	9 (7.5%)	1 (1.7%)
胃腸炎	2 (1.7%)	2 (3.3%)
菌血症	2 (1.7%)	0
インフルエンザ	2 (1.7%)	0
肺感染	1 (0.8%)	1 (1.7%)
虫垂炎	0	1 (1.7%)
気管支炎	1 (0.8%)	0
喉頭炎	1 (0.8%)	0
ウイルス性下気道感染	1 (0.8%)	0
リンパ節感染	0	1 (1.7%)
細菌性肺炎	1 (0.8%)	0
ウイルス性気道感染	0	1 (1.7%)
上気道感染	1 (0.8%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	4 (3.3%)	2 (3.3%)
Total number of events	4	2
誤嚥	1 (0.8%)	0
喘息	1 (0.8%)	0
無気肺	1 (0.8%)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.8%)	0
呼吸不全	0	1 (1.7%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.5%)	0
Total number of events	3	0
発熱	2 (1.7%)	0
医療機器による疼痛	1 (0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.7%)	1 (1.7%)
Total number of events	2	1
大腿骨骨折	1 (0.8%)	1 (1.7%)
転倒	1 (0.8%)	0
腎および尿路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	1 (1.7%)
Total number of events	2	1
腎結石症	1 (0.8%)	1 (1.7%)
水腎症	1 (0.8%)	0
外科および内科処置		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	1 (1.7%)
Total number of events	1	1
肺手術	1 (0.8%)	0
腎結石除去	0	1 (1.7%)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	0
Total number of events	1	0
便秘	1 (0.8%)	0
臨床検査		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.7%)
Total number of events	0	1
酸素飽和度低下	0	1 (1.7%)
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.7%)
Total number of events	0	1
脱水	0	1 (1.7%)
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	0
Total number of events	1	0
熱性痙攣	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

[5.3.5.1-2 Table 44を改変]

2.7.4.2.1.4.6 BP39055試験—Part 2，実薬投与期間

重篤な有害事象は37例（20.7%）に認められ，二重盲検投与期間の実薬群の発現率（20.0%）と同程度であった。2例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（13例，7.3%），発熱（3例，1.7%），菌血症，胃腸炎，インフルエンザ，上気道感染，ウイルス性上気道感染，胃炎（各2例，1.1%）であった（表 2.7.4.2.1.4.6-1）。重篤な副作用は認められなかった（表 2.7.4.2.1.1.6-1）。100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は29.86（95%CI：23.14～37.92）であった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.11-13に示した。

表 2.7.4.2.1.4.6-1 SOC，PT 別の重篤な有害事象（BP39055試験—Part 2，実薬投与期間）

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
Total number of patients with at least one adverse event	37 (20.7%)
Overall total number of events	67
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	26 (14.5%)
Total number of events	43
肺炎	13 (7.3%)
菌血症	2 (1.1%)
胃腸炎	2 (1.1%)
インフルエンザ	2 (1.1%)
上気道感染	2 (1.1%)
ウイルス性上気道感染	2 (1.1%)
気管支炎	1 (0.6%)
医療機器関連感染	1 (0.6%)
脳炎	1 (0.6%)
消化管感染	1 (0.6%)
帯状疱疹	1 (0.6%)
感染性血栓症	1 (0.6%)
喉頭炎	1 (0.6%)
ウイルス性下気道感染	1 (0.6%)
細菌性肺炎	1 (0.6%)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.6%)
腎盂腎炎	1 (0.6%)
気道感染	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (2.2%)
Total number of events	4
胃炎	2 (1.1%)
便秘	1 (0.6%)
嘔吐	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (2.2%)
Total number of events	4
発熱	3 (1.7%)
医療機器による疼痛	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (2.2%)
Total number of events	4
誤嚥	1 (0.6%)
喘息	1 (0.6%)
無気肺	1 (0.6%)
誤嚥性肺炎	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (1.7%)
Total number of events	4
脳挫傷	1 (0.6%)
挫傷	1 (0.6%)
転倒	1 (0.6%)
大腿骨骨折	1 (0.6%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.1%)
Total number of events	2
熱性痙攣	1 (0.6%)
部分発作	1 (0.6%)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.1%)
Total number of events	3
血尿	1 (0.6%)
水腎症	1 (0.6%)
腎結石症	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
脱水	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
背部痛	1 (0.6%)
外科および内科処置	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
肺手術	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

2.7.4.2.1.4.7 BP39054試験

重篤な有害事象は14例（8.1%）に25件認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は，下気道感染，上気道感染（各3例，1.7%），肺炎，呼吸不全（各2例，1.2%）であった（表 2.7.4.2.1.4.7-1）。重篤な副作用は1例（0.6%，上室性頻脈）に認められたが（表 2.7.4.2.1.1.6-1），治療により同日中に回復した（表 2.7.4.11-14）。

100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は31.62（95%CI：20.47～46.68）であった。

表 2.7.4.2.1.4.7-1 SOC, PT 別の重篤な有害事象（BP39054試験）

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO6885247 (N=13)	Nusinersen (N=76)	Olesoxime (N=70)	AVXS-101 (N=14)	All Patients (N=173)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	9 (11.8%)	3 (4.3%)	1 (7.1%)	14 (8.1%)
Overall total number of events	1	19	4	1	25
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one adverse event	0	7 (9.2%)	3 (4.3%)	1 (7.1%)	11 (6.4%)
Total number of events	0	8	3	1	12
下気道感染	0	1 (1.3%)	2 (2.9%)	0	3 (1.7%)
上気道感染	0	3 (3.9%)	0	0	3 (1.7%)
肺炎	0	1 (1.3%)	0	1 (7.1%)	2 (1.2%)
インフルエンザ	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
ウイルス性肺炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	4 (5.3%)	0	0	4 (2.3%)
Total number of events	0	7	0	0	7
呼吸不全	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.2%)
無気肺	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
誤嚥性肺炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
呼吸窮迫	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.2%)
Total number of events	1	1	0	0	2
大腿骨頚部骨折	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
脛骨骨折	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
心臓障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
Total number of events	0	0	1	0	1
上室性頻脈	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
胃腸障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
嘔吐	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
代謝および栄養障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
アシドーシス	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
後側弯症	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only Serious AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same SAE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

AVXS-101：オナセムノゲン アベパルボベク

[5.3.5.2-4 Table 14を改変]

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象は，BP39056試験 Part 1の1例（Grade 5［致死的］のウイルス性気道感染）にのみ認められた（2.7.4.2.1.3）。本剤との関連はないと報告された（表 2.7.4.2.1.1.6-1）。

2.7.4.2.1.5.2 治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象

I 型 SMA 患者集団では，本剤の休薬に至った有害事象は3例に認められ，休薬期間は最長9日間であった。いずれの事象も本剤と関連はないと報告された。

II 型/III 型 SMA 患者集団の内，本剤の休薬に至った有害事象は30例に46件認められた。1例（Grade 2の下痢，BP39054試験）を除き，本剤と関連はないと判断された（表 2.7.4.2.1.1.1-2）。頻度が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（14例，3.6%）及び「胃腸障害」（14例，3.6%）であった（5.3.5.3-1 t_ae_DSM_SMA_SE 及び l_ae_DSM_SMA_SE）。

1) BP39056 試験—Part 1

本剤の休薬に至った有害事象は1例（4.8%，低酸素症）に認められた。本剤と関連はないと報告された。

- 1 例は，Grade 4 の低酸素症（重篤な有害事象）のために本剤を休薬した。本事象は Day 17 に発現し，同日に回復した。本事象の発現のため，本剤の投与を 1 日間休薬した。

2) BP39056 試験—Part 2

本剤の休薬に至った有害事象は2例に認められた（4.9%，肺炎，発熱各1例）。両事象は本剤と関連はないと報告された。

- 1 例は，Grade 4 の肺炎（重篤な有害事象）のために本剤を休薬した。本事象は Day 69 に発現し，13 日後に回復した。本事象の発現のため，本剤を 1 日間休薬した。
- 1 例は，Grade 1 の発熱（非重篤な有害事象）のために本剤を休薬した。本事象は Day 295 に発現し，2 日後に回復した。本事象の発現のため，本剤を 9 日間休薬した。

3) BP39055 試験—Part 1

本剤の休薬に至った有害事象は7例に認められた。いずれの事象も本剤との関連はないと報告された（表 2.7.4.2.1.1.6-1）。2例以上に報告された本剤の休薬に至った有害事象は嘔吐（2例，3.9%）であった（表 2.7.4.2.1.5.2-1）。

表 2.7.4.2.1.5.2-1 SOC，PT 別の本剤の休薬に至った有害事象（BP39055試験—Part 1，実薬投与期間）

Adverse Events Leading to Study Medication Adjustment (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (9.7%)	4 (20.0%)	7 (13.7%)
Overall total number of events	5	6	11
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	3 (15.0%)	4 (7.8%)
Total number of events	1	4	5
嘔吐	0	2 (10.0%)	2 (3.9%)
上腹部痛	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
悪心	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
食道炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (6.5%)	1 (5.0%)	3 (5.9%)
Total number of events	2	1	3
胃腸炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
消化管感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
肺炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
Total number of events	1	1	2
疼痛	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
発熱	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
慢性呼吸不全	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

[5.3.5.1-3 Table 22を改変]

4) BP39055 試験—Part 2，二重盲検投与期間

治験薬の休薬に至った有害事象は実薬群の8例，プラセボ群の2例に認められた。いずれの事象も治験薬投与との関連はないと報告された（表 2.7.4.2.1.1.5-1）。2例以上に報告された治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.1.5.2-2）。

表 2.7.4.2.1.5.2-2 SOC，PT 別の本剤の休薬に至った有害事象（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
Total number of patients with at least one adverse event	8 (6.7%)	2 (3.3%)
Overall total number of events	10	3
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	4 (3.3%)	1 (1.7%)
Total number of events	4	1
虫垂炎	0	1 (1.7%)
胃腸炎	1 (0.8%)	0
咽頭炎	1 (0.8%)	0
上気道感染	1 (0.8%)	0
水痘	1 (0.8%)	0
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.7%)	0
Total number of events	2	0
便秘	1 (0.8%)	0
嘔吐	1 (0.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.7%)	0
Total number of events	2	0
体調不良	1 (0.8%)	0
発熱	1 (0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	1 (1.7%)
Total number of events	1	1
処置による疼痛	0	1 (1.7%)
外傷性ショック	1 (0.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	1 (1.7%)
Total number of events	1	1
誤嚥	1 (0.8%)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

[5.3.5.1-2 Table 45を改変]

5) BP39055 試験—Part 2，実薬投与期間

本剤の休薬に至った有害事象は13例に認められた。2例以上に認められた本剤の休薬に至った有害事象は嘔吐（3例，1.7%），胃腸炎（2例，1.1%）であった（表 2.7.4.2.1.5.2-3）。休薬に至った有害事象は，いずれも本剤との関連はないと報告された。いずれの事象も回復し，投与再開後に再発しなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2-3 SOC，PT 別の本剤の休薬に至った有害事象（BP39055試験—Part 2，実薬投与期間）

Adverse Events Leading to Study Medication Adjustment (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 2
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
Total number of patients with at least one adverse event	13 (7.3%)
Overall total number of events	17
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (3.9%)
Total number of events	7
胃腸炎	2 (1.1%)
帯状疱疹	1 (0.6%)
咽頭炎	1 (0.6%)
腎盂腎炎	1 (0.6%)
上気道感染	1 (0.6%)
水痘	1 (0.6%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (2.2%)
Total number of events	4
嘔吐	3 (1.7%)
便秘	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.1%)
Total number of events	2
体調不良	1 (0.6%)
発熱	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.1%)
Total number of events	2
背部痛	1 (0.6%)
瘻孔分泌物	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
外傷性ショック	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
誤嚥	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

[5.3.5.1-3 t_ae_DSM_ACTIVE_SE_P2_15JAN2020_39055を改変]

2.7.4.2.1.5.3 特に注目すべき非重篤な有害事象

1) BP39056 試験

特に注目すべき非重篤な有害事象（2.7.4.1.1.4.2）はデータカットオフ日までにPart 1及びPart

2のいずれにおいても認められなかった。Hy's Law に該当する事象も認められなかった（5.3.5.2-2 6.10及び8.10）。

2) BP39055 試験

特に注目すべき非重篤な有害事象は Part 1で1例に2件（呼吸困難及び舌浮腫）認められた。本患者は夜間に舌浮腫及び呼吸困難を感知し，目が覚め，発症から30分以内に回復し，おそらくアレルギー反応と診断された。治験責任医師は，これらの事象は本剤と関連はないと判断した。これらの事象による本剤の投与の変更はなかった。舌浮腫は，臨床試験の初期に，特に注目すべき非重篤な有害事象に含めていた「皮膚又は皮下反応，咽頭/喉頭又は粘膜反応」（2.7.4.1.1.4.2）として報告された事象，呼吸困難は舌浮腫に関連して報告された有害事象であった（5.3.5.1-1 8.10）。

Hy's Law に該当する事象は認められなかった。

3) BP39054 試験

特に注目すべき非重篤な有害事象は II 型/III 型 SMA 患者1例に4件（チアノーゼ［医師記載：アクロシアノシス］，網状皮斑，全身性そう痒症及び発疹）認められた。これらの事象による本剤の投与の変更はなかった。これらの事象は，臨床試験の初期に，特に注目すべき非重篤な有害事象に含めていた「皮膚又は皮下反応，咽頭/喉頭又は粘膜反応」として報告された（詳細は5.3.5.2-3 5.10）。

Hy's Law に該当する事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.6.1 上皮組織障害

げっ歯類及びサルでの慢性毒性試験では，上皮組織（皮膚，喉頭，眼瞼，消化管）への有害な影響が観察された。これらの影響は，投与後数日又は数週間以内にみられ，用量依存的に重度となり，副次的スプライシング標的に対する作用のため，高頻度でみられた。サルにおける最初の徴候として，SMA 患者に対して選択された Part 2用の用量の曝露量の2.4倍を超える曝露で錯角化が認められた。これらの所見は，本剤の投与を中止したときは可逆的であったが，投与し続けると持続し，高用量を投与した場合はびらん/潰瘍が認められた（2.4.4.2 1) c，2.4.4.9）。

全 SMA 患者集団で認められた皮膚の有害事象は，非臨床試験で観察された所見を示唆する事象ではなく，ほとんどの患者が，投与を継続中に回復し，本剤との関連なしと報告された。

「皮膚および皮下組織障害（SOC）」に分類された有害事象を表 2.7.4.2.1.6.1-1に示した。

全 SMA 患者集団では，「皮膚および皮下組織障害（SOC）」に分類された有害事象は110例（23.7%）に171件認められ（表 2.7.4.2.1.6.1-1），100患者年当たりの発現率は32.80（95%CI：28.07～38.10）であった（表 2.7.4.2.1.2.1-1）。データカットオフ日時点で回復していなかった該当事象が1件以上認められた患者は14例（3.0%）であった（5.3.5.3-1 t_ae_out_SMA_SE）。その内訳は，ざ瘡（5例，1.1%），紅斑，皮膚乾燥，皮膚炎，アトピー性皮膚炎，皮膚剥脱，異汗性湿疹，手掌紅斑，脂漏性皮膚炎，毛髪成長異常，多毛症，網状皮斑，皮膚障害及び皮膚臭異常（各1例，0.2%）であった。「皮膚および皮下組織障害（SOC）」に分類された有害事象の内，中止に至った有害事象又は休薬に至った有害事象はなかった。副作用は18例（3.9%）に25件認められ（5.3.5.3-1 t_ae_REL_SMA_SE），その内，複数の皮膚関連有害事象を発現した2例を除き，軽快又は回復した。1例は Day 18に皮膚乾燥（Grade 1）を発現し，本剤の投与の変更なく，38日後に回復した。Day 124にそう痒症及び発疹（いずれも Grade 2）を発現し，本剤の投与の変更なく，6日後に回復した。Day 132に指のチアノーゼ（Grade 2，SOC：心臓障害，医師記載：アクロシアノシス）とともに報告された網状皮斑（Grade 2）はデータカットオフ日に未回復であり，慢性的な経過をたどり，SMA の二次的な血管症状と考えられた

（5.3.5.2-4 5.3.1）。また，別の1例は，Day 303に皮膚剥脱と手掌紅斑（いずれも Grade 2）を，発現日不明で紅斑（Grade 不明）を発現し，本剤の投与の変更なく，データカットオフ日に未回復であった（5.3.5.1-3 6.3.1）。

他の SOC に分類された有害事象は，回復したか，又は本剤の上皮組織への影響を示唆する事象ではなかった。これらの事象の詳細な叙述を各総括報告書に示した。

表 2.7.4.2.1.6.1-1 「皮膚および皮下組織障害（SOC）」に分類された有害事象（全 SMA 患者集団）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	27 (35.1%)	83 (21.4%)	110 (23.7%)
Total number of events	38	133	171
発疹	5 (6.5%)	25 (6.4%)	30 (6.5%)
湿疹	4 (5.2%)	8 (2.1%)	12 (2.6%)
ざ瘡	0	10 (2.6%)	10 (2.2%)
紅斑	3 (3.9%)	7 (1.8%)	10 (2.2%)
皮膚乾燥	0	8 (2.1%)	8 (1.7%)
斑状丘疹状皮疹	4 (5.2%)	3 (0.8%)	7 (1.5%)
皮膚炎	2 (2.6%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)
アレルギー性皮膚炎	2 (2.6%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)
アトピー性皮膚炎	1 (1.3%)	3 (0.8%)	4 (0.9%)
汗疹	3 (3.9%)	1 (0.3%)	4 (0.9%)
そう痒症	0	4 (1.0%)	4 (0.9%)
丘疹性皮疹	2 (2.6%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)
蕁麻疹	1 (1.3%)	3 (0.8%)	4 (0.9%)
水疱	0	3 (0.8%)	3 (0.6%)
紅斑性皮疹	0	3 (0.8%)	3 (0.6%)
皮膚変色	2 (2.6%)	1 (0.3%)	3 (0.6%)
皮膚剥脱	0	3 (0.8%)	3 (0.6%)
脱毛症	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
接触皮膚炎	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
おむつ皮膚炎	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
異汗性湿疹	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
多汗症	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
斑	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
手掌紅斑	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
点状出血	2 (2.6%)	0	2 (0.4%)
脂漏性皮膚炎	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
頭部粃糠疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
斑状出血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
貨幣状湿疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
毛髪成長異常	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
毛質異常	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
過角化	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
多毛症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
扁平苔癬	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
網状皮斑	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
丘疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ばら色粃糠疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脂漏	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚びらん	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚硬結	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚病変	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚臭異常	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
水性蕁麻疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of risdiplam up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.

[5.3.5.3-1 t_ae_SMA_SE を改変]

2.7.4.2.1.6.2 眼障害

カニクイザルでの39週間試験では，無毒性量（NOAEL）を超える曝露（SMA 患者に対して選択された Part 2用の用量の2倍を超える曝露量）で，網膜毒性（SD-OCT の異常所見）が観察された。これらの所見は，網膜周辺部から始まる視細胞の変性，網膜色素上皮の肥大（ともに完全に可逆的ではない）及び網膜黄斑における可逆的な小嚢胞性黄斑変性であった。高用量で9カ月間連日投与された個体を含む，いずれのサルの個体においても，失明は観察されなかった。これらの所見は，リスジプラムのサルにおける曝露を超えて，慢性的に投与したアルビノ又は有色ラットでは観察されなかった。

この非臨床的所見により，SMA 患者を対象としたすべての試験において，網膜の構造変化を検出するための撮影，及び中枢又は周辺視野における潜在的な機能障害を検出するための視覚機能検査を含む包括的な眼科的評価を実施した。

2.7.4.4.3に示した眼科的モニタリングによる評価に加え，眼に関する有害事象を以下に示した。

「眼障害（SOC）」に分類された有害事象は，本剤の影響を示唆するものではなく，以下に記載する黄斑嚢胞，斜視及び視力障害（各1例）を除き，回復した。「眼障害（SOC）」に分類された有害事象の内，中止に至った有害事象又は休薬に至った有害事象はなかった。

「一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）」に分類された有害事象においても，眼，網膜又は視力への本剤の影響を示唆する有害事象は認められなかった。

「眼障害（SOC）」に分類された有害事象は，全 SMA 患者集団では29例（6.2%）に33件，I 型 SMA 患者集団では5例（6.5%）に6件，II 型/III 型 SMA 患者集団では24例（6.2%）に27件認められた（表 2.7.4.2.1.6.2-1）。この内，副作用は黄斑嚢胞（II 型/III 型 SMA 患者集団の1例）であった（5.3.5.3-1 t_ae_REL_SMA_SE）。

2例以上に認められた「眼障害（SOC）」に分類された有害事象は眼充血，霧視（各4例，0.9%），ドライアイ（3例，0.6%），結膜充血，眼痛，流涙増加及び黄斑嚢胞（各2例，0.4%）であった。

I 型 SMA 患者集団で認められた2件の有害事象（Grade 2の斜視，眼球斜位）を除き，有害事象の重症度は Grade 1で，すべての有害事象は本剤との関連はないと報告され，本剤の投与を変更することなく回復した（5.3.5.2-2 6.3.3及び8.3.3）。

II 型/III 型 SMA 患者集団で認められたすべての有害事象の重症度は Grade 1又は2であり（5.3.5.3-1 t_ae_ctc_SMA_SE），黄斑嚢胞（1例）を除き，本剤との関連はないと報告された。副作用の黄斑嚢胞は Day 114に発現し，データカットオフ日時点で回復していなかった。この Grade 1の有害事象は，AEBC によって評価された SD-OCT の結果では確認されなかったことから，データカットオフ後，データベースから削除された。その他の眼科的評価の結果では，最初の黄斑嚢胞の疑いは確認されなかった（5.3.5.1-3 7.4.2）。

「眼障害（SOC）」に分類された本事象は，本剤の影響を示唆するものではなかった。

表 2.7.4.2.1.6.2-1 「眼障害（SOC）」に分類された有害事象（全 SMA 患者集団）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
眼障害			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (6.5%)	24 (6.2%)	29 (6.2%)
Total number of events	6	27	33
眼充血	0	4 (1.0%)	4 (0.9%)
霧視	0	4 (1.0%)	4 (0.9%)
ドライアイ	0	3 (0.8%)	3 (0.6%)
結膜充血	2 (2.6%)	0	2 (0.4%)
眼痛	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
流涙増加	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
黄斑嚢胞	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
眼精疲労	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼瞼炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
角膜浸潤	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼瞼湿疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼のアレルギー	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼脂	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼そう痒症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼瞼障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼球斜位	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
光視症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
網膜滲出物	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
斜視	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
視力障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of risdiplam up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.

[5.3.5.3-1 t_ae_SMA_SE を改変]

2.7.4.2.1.7 日本人集団の安全性の結果

I 型 SMA 患者を対象とした BP39056試験の Part 2に日本人患者1例が登録された（2.7.4.1.3.3）。また，II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした BP39055試験の Part 2に日本人患者15例が登録され，実薬群に10例，プラセボ群に5例が割り付けられた。日本人集団（日本の医療機関から登録された集団）と日本人集団以外の安全性の結果を試験ごとに比較した結果を以下に示した。

2.7.4.2.1.7.1 BP39056試験

BP39056試験の Part 2に登録された I 型 SMA の日本人患者1例は，登録時2[redacted]日齢の男性で，発症時月齢は1.[redacted]カ月であった（5.3.5.2-2 l_sma_P2_IT_14NOV2019_39056，他の項目は表 2.7.3.3.3.2.1-1参照，各種の患者の一覧表に表示した日本の治験実施施設の施設コード番号は 305573［5.3.5.2-2 Title Page - List of Investigators］）。Part 2用の用量（2歳未満では0.2 mg/kg，2歳以上では0.25 mg/kg）を投与され，データカットオフ日時点で本剤の投与を継続しており，投与期間は520日であった（5.3.5.2-2 l_ex_route_P2_SE_14NOV2019_39056）。

本患者で認められた有害事象は，停留精巣（重篤な有害事象，Grade 3，発現日：Day 112，発現期間：285日間），湿性咳嗽（Grade 1，発現日：Day 246，発現期間：10日間），上咽頭炎（Grade 2，発現日：Day 507，発現期間：5日間）であった（5.3.5.2-2 l_ae_P2_SE_14NOV2019_39056）。すべての有害事象は，回復が確認され，本剤との関連はないと報告された。本患者では，本剤の投与中止，休薬に至った有害事象は認められなかった。日本人集団以外で認められた有害事象と比較し，本患者で認められた有害事象は，日本人特有に認められる事象ではないと考えられた。

2.7.4.2.1.7.2 BP39055試験

BP39055試験の Part 2に登録された II 型及び III 型の SMA の日本人患者15例（実薬群10例，プラセボ群5例）の人口統計学的特性及びベースラインの特性の要約をそれぞれ表 2.7.3.3.3.2.2-1及び表 2.7.3.3.3.2.2-2に示した。

1) 日本人集団の曝露状況

日本人集団における本剤の曝露状況を表 2.7.4.2.1.7.2-1及び表 2.7.4.2.1.7.2-2に示した。

実薬群の10例は二重盲検投与期間を完了後，データカットオフ日時点で全例が本剤の投与を継続していた。プラセボ群の5例は，52週間の二重盲検投与期間を完了後，実薬投与に切り替え，データカットオフ日時点で全例が本剤の投与を継続していた。BP39055試験の Part 2の本剤の投与期間の中央値（範囲）は日本人集団15例では567日（203～652），全体集団179例では540日（100～807）（2.7.4.1.2.6）であり，大きな差異は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.7.2-1 日本人集団における本剤の曝露状況（BP39055試験の Part 2，二重盲検投与期間）

Study Treatment Exposure (Placebo controlled period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Japan, Placebo Controlled Period

	Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
Treatment Duration (days)		
n	10	5
Mean (SD)	364.70 (2.79)	363.80 (2.77)
Median	365.00	365.00
Min - Max	358.0 - 369.0	359.0 - 366.0
No of Doses Taken		
n	10	0
Mean (SD)	362.7 (2.8)	NE (NE)
Median	364.0	NE
Min - Max	357 - 365	NE - NE
Treatment Duration Category (months)		
>6 - <=12 months	6 (60.0%)	4 (80.0%)
>12 - <=18 months	4 (40.0%)	1 (20.0%)
>11 - <=13 months	10 (100%)	5 (100%)
No of Doses Missed		
n	7	0
Mean (SD)	2.9 (2.3)	NE (NE)
Median	1.0	NE
Min - Max	1 - 6	NE - NE

Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day.
Dose intensity is the total dose actually received divided by the total planned dose.
Patient are grouped by initial treatment received.
Partial dose: actual dose administered <90% of planned dose (in mg). Overdose: actual dose administered >110% of planned dose (in mg).

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ex_DB_SE_P2_JPN_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:27
Page 1 of 2

Study Treatment Exposure (Placebo controlled period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Japan, Placebo Controlled Period

	Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
No of Partial Doses Taken		
n	0	0
Mean (SD)	NE (NE)	NE (NE)
Median	NE	NE
Min - Max	NE - NE	NE - NE
No of Over Doses Taken		
n	0	0
Mean (SD)	NE (NE)	NE (NE)
Median	NE	NE
Min - Max	NE - NE	NE - NE
Dose Intensity (%)		
n	10	0
Mean (SD)	98.11 (1.32)	NE (NE)
Median	97.50	NE
Min - Max	96.2 - 99.9	NE - NE
No of Subjects with Dose Intensity < 80% or >= 80%		
Dose Intensity < 80%	0	0
Dose Intensity >= 80%	10 (100%)	0

Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day.
Dose intensity is the total dose actually received divided by the total planned dose.
Patient are grouped by initial treatment received.
Partial dose: actual dose administered <90% of planned dose (in mg). Overdose: actual dose administered >110% of planned dose (in mg).

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ex_DB_SE_P2_JPN_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:27
Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_ex_DB_SE_P2_JPN_39055_06SEP2019を再掲]

表 2.7.4.2.1.7.2-2 日本人集団における本剤の曝露状況（BP39055試験の Part 2，実薬投与期間）

Study Treatment Exposure(All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Japan, Active Period

	Risdiplam (N=15)
Treatment Duration (days)	
n	15
Mean (SD)	468.53 (170.48)
Median	567.00
Min - Max	203.0 - 652.0
No of Doses Taken	
n	15
Mean (SD)	466.5 (169.2)
Median	567.0
Min - Max	202 - 651
Treatment Duration Category (months)	
>6 - <=12 months	5 (33.3%)
>12 - <=18 months	2 (13.3%)
>18 - <=24 months	8 (53.3%)
No of Doses Missed	
n	9
Mean (SD)	3.3 (3.6)
Median	1.0
Min - Max	1 - 11

Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day.
Dose intensity is the total dose actually received divided by the total planned dose.
Patient are grouped by initial treatment received and/or by age at first dose of risdiplam.
Partial dose: actual dose administered <90% of planned dose (in mg). Overdose: actual dose administered >110% of planned dose (in mg).
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ex_ACTIVE_SE_P2_JPN_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:46
Page 1 of 2

Study Treatment Exposure(All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Japan, Active Period

	Risdiplam (N=15)
No of Partial Doses Taken	
n	0
Mean (SD)	NE (NE)
Median	NE
Min - Max	NE - NE
No of Over Doses Taken	
n	0
Mean (SD)	NE (NE)
Median	NE
Min - Max	NE - NE
Dose Intensity (%)	
n	15
Mean (SD)	98.31 (1.45)
Median	97.50
Min - Max	96.5 - 100.8
No of Subjects with Dose Intensity < 80% or >= 80%	
Dose Intensity < 80%	0
Dose Intensity >= 80%	15 (100%)

Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day.
Dose intensity is the total dose actually received divided by the total planned dose.
Patient are grouped by initial treatment received and/or by age at first dose of risdiplam.
Partial dose: actual dose administered <90% of planned dose (in mg). Overdose: actual dose administered >110% of planned dose (in mg).
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ex_ACTIVE_SE_P2_JPN_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:46
Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_ex_ACTIVE_SE_P2_JPN_39055_15JAN2020を再掲]

2) 日本人集団の安全性の結果

日本人集団の安全性の概要を二重盲検投与期間及び実薬投与期間ごとに表 2.7.4.2.1.7.2-3に示した。二重盲検投与期間に日本人集団で認められた有害事象及び副作用の集計をそれぞれ表 2.7.4.2.1.7.2-4及び表 2.7.4.2.1.7.2-5に示した。二重盲検投与期間での集計は，該当期間に認められた有害事象を群ごとに示した。実薬投与期間での集計は，実薬群の二重盲検投与期間及びその後の継続期間で認められた有害事象並びにプラセボ群の実薬投与に切り替え後に認められた有害事象を合わせて，群を区別せずに示した。二重盲検投与期間では，有害事象は実薬群の10例中9例に44件，プラセボ群の5例中4例に18件認められた。副作用は実薬群の2例に3件認められ，内訳は軟便，後嚢部混濁及び嚢下白内障であった。この内，同一患者に認められた後嚢部混濁及び嚢下白内障は，中央評価機関による追加の赤色反射評価及びすべての細隙灯顕微鏡検査による再評価では確認できず，2020年1月のカットオフデータでは有害事象として取り扱わないこととなった。プラセボ群では副作用は認められなかった。重篤な有害事象は実薬群に胃腸炎（Grade 3）が，プラセボ群に肺炎（Grade 2）がそれぞれ1例に認められた。これらの重篤な有害事象は，本剤との関連はないと報告された。重篤な有害事象として報告された胃腸炎を除き，すべての有害事象の重症度は Grade 1又は2であった。休薬に至った有害事象は実薬群に2例に2件（嘔吐，体調不良）認められたが，両事象は Grade 1であり，本剤との関連はないと報告された（5.3.5.3-1 l_ae_JPN_SE_P2_06SEP2019_39055）。治験薬の投与中止に至った有害事象は両群ともに認められなかった。

実薬投与期間の集計（2020年1月のカットオフデータ）では，上述の二重盲検投与期間で発現した以外に，副作用，本剤の投与中止に至った有害事象，休薬に至った有害事象は認められなかったが，Grade 3以上の有害事象は3例に3件（二重盲検投与期間に Grade 3の胃腸炎を発現した1例に脱水，他2例にそれぞれ肺炎及び小球性貧血），重篤な有害事象は3例に5件（二重盲検投与期間に重篤な胃腸炎を発現した1例に上気道感染，嘔吐及び脱水，他2例にそれぞれ脳炎及び肺炎）認められた。Grade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象はいずれも本剤との関連はないと報告された。

表 2.7.4.2.1.7.2-3 安全性の概要（BP39055試験—Part 2，二重盲検投与期間及び実薬投与期間別，日本人集団）

	二重盲検投与期間		実薬投与期間
	実薬群 (N = 10)	プラセボ群 (N = 5)	(N = 15)
有害事象	9 (90.0%)	4 (80.0%)	15 (100%)
件数	44	18	73
副作用	2 (20.0%)	0	1 (6.7%)
Grade 3以上の有害事象	1 (10.0%)	0	3 (20.0%)
死亡	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	1 (10.0%)	1 (20.0%)	3 (20.0%)
重篤な副作用	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
用量変更又は休薬に至った有害事象	2 (20.0%)	0	2 (13.3%)
用量変更又は休薬に至った副作用	0	0	0

( ) 内に発現率を示す。
二重盲検投与期間の集計は 2019 年 9 月のカットオフデータ，実薬投与期間の集計は 2020 年 1 月のカットオフデータを使用した。
[5.3.5.3-1 t_ae_sum_JPN_DB_SE_P2_06SEP2019_39055，t_ae_sum_ACTIVE_SE_P2_JPN_39055_15JAN2020を改変]

3) 日本人集団と日本人集団以外の安全性の比較

実薬投与期間に日本人集団及び日本人集団以外のいずれかの集団の5%以上の患者に認められた有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2.1.7.2-6及び表 2.7.4.2.1.7.2-7に示した。BP39055試験の Part 2における日本人集団と全体集団の本剤の投与期間には大きな差異は認められなかったことから，患者ごとの投与期間で調整せずに，有害事象の発現頻度を示した。日本人集団は15例（実薬群10例，プラセボ群5例）が安全性の解析に含まれた。

日本人集団と日本人集団以外で認められた有害事象の種類及び頻度は概ね同様であった。日本人集団の発現率が日本人集団以外より10%以上高かった有害事象は，季節性アレルギー及び節足動物咬傷（いずれも日本人集団13.3%，日本人集団以外1.2%，以下同様）であった。一方，日本人集団の発現率が10%以上低かった有害事象は，頭痛（0.0%，21.3%），下痢（0.0%，18.3%）であった。日本人集団の発現率が日本人集団以外より10%以上高かった季節性アレルギー及び節足動物咬傷は，すべて本剤との関連がないと判断され，Grade 2以下であったことから，安全性上特に問題になるものではないと考えられた。

表 2.7.4.2.1.7.2-4 SOC，PT 別の有害事象（BP39055試験—Part 2の二重盲検投与期間，日本人集団）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Japan, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
Total number of patients with at least one adverse event	9 (90.0%)	4 (80.0%)
Overall total number of events	44	18
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	8 (80.0%)	4 (80.0%)
Total number of events	17	10
上咽頭炎	4 (40.0%)	2 (40.0%)
上気道感染	3 (30.0%)	1 (20.0%)
せつ	1 (10.0%)	0
インフルエンザ	0	1 (20.0%)
ヘルパンギーナ	1 (10.0%)	0
レンサ球菌感染	1 (10.0%)	0
胃腸炎	1 (10.0%)	0
咽頭炎	1 (10.0%)	0
気管支炎	0	1 (20.0%)
結膜炎	0	1 (20.0%)
伝染性紅斑	0	1 (20.0%)
肺炎	0	1 (20.0%)
麦粒腫	0	1 (20.0%)
副鼻腔炎	1 (10.0%)	0
毛包炎	1 (10.0%)	0
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	5 (50.0%)	1 (20.0%)
Total number of events	6	1
便秘	1 (10.0%)	1 (20.0%)
血便排泄	1 (10.0%)	0
軟便	1 (10.0%)	0
腹部不快感	1 (10.0%)	0
嘔吐	1 (10.0%)	0
齲歯	1 (10.0%)	0
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	5 (50.0%)	1 (20.0%)
Total number of events	7	1
異汗性湿疹	1 (10.0%)	0
湿疹	0	1 (20.0%)
水疱	1 (10.0%)	0
接触皮膚炎	1 (10.0%)	0
発疹	1 (10.0%)	0
皮膚びらん	1 (10.0%)	0
蕁麻疹	1 (10.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (30.0%)	1 (20.0%)
Total number of events	3	1
発熱	2 (20.0%)	1 (20.0%)
体調不良	1 (10.0%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Japan, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (10.0%)	2 (40.0%)
Total number of events	1	2
湿性咳嗽	0	2 (40.0%)
咳嗽	1 (10.0%)	0
臨床検査		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (30.0%)	0
Total number of events	3	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (10.0%)	0
体重減少	1 (10.0%)	0
便潜血	1 (10.0%)	0
眼障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (10.0%)	1 (20.0%)
Total number of events	3	1
アレルギー性結膜炎	0	1 (20.0%)
ドライアイ	1 (10.0%)	0
後嚢部混濁	1 (10.0%)	0
嚢下白内障	1 (10.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (10.0%)	1 (20.0%)
Total number of events	1	2
節足動物咬傷	1 (10.0%)	1 (20.0%)
免疫系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (20.0%)	0
Total number of events	2	0
季節性アレルギー	2 (20.0%)	0
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (10.0%)	0
Total number of events	1	0
低血糖	1 (10.0%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.
Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_ae_DB_SE_P2_JPN_39055_06SEP2019を改変]

表 2.7.4.2.1.7.2-5 SOC，PT 別の副作用（BP39055試験—Part 2の二重盲検投与期間，日本人集団）

Adverse Events Related to Study Treatment (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Japan, Adverse Events Related to Study Treatment, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=10)	Placebo (N=5)
Total number of patients with at least one adverse event	2 (20.0%)	0
Overall total number of events	3	0
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (10.0%)	0
Total number of events	1	0
軟便	1 (10.0%)	0
眼障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (10.0%)	0
Total number of events	2	0
後嚢部混濁	1 (10.0%)	0
嚢下白内障	1 (10.0%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences
of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences
of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received and/or age.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_REL_DB_SE_P2_JPN_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:43
Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_REL_DB_SE_P2_JPN_39055_06SEP2019を再掲]

表 2.7.4.2.1.7.2-6 いずれかの集団で5%以上の発現率の PT 別有害事象（BP39055試験—Part 2 の実薬投与期間，日本人集団，日本人集団以外）

Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5% in any Population by Japanese/Non-Japanese (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA Preferred Term	Risdiplam Japanese (N=15)	Risdiplam Non Japanese (N=164)
Total number of patients with at least one adverse event	15 (100.0%)	143 (87.2%)
上気道感染	5 (33.3%)	46 (28.0%)
上咽頭炎	5 (33.3%)	43 (26.2%)
頭痛	0	35 (21.3%)
発熱	4 (26.7%)	29 (17.7%)
下痢	0	30 (18.3%)
嘔吐	3 (20.0%)	26 (15.9%)
咳嗽	2 (13.3%)	21 (12.8%)
胃腸炎	1 (6.7%)	19 (11.6%)
肺炎	1 (6.7%)	16 (9.8%)
腹痛	0	15 (9.1%)
咽頭炎	1 (6.7%)	13 (7.9%)
気管支炎	1 (6.7%)	13 (7.9%)
悪心	0	13 (7.9%)
便秘	1 (6.7%)	12 (7.3%)
気道感染	0	12 (7.3%)
発疹	1 (6.7%)	10 (6.1%)
ウイルス性上気道感染	0	9 (5.5%)
尿路感染	1 (6.7%)	8 (4.9%)
副鼻腔炎	1 (6.7%)	7 (4.3%)
挫傷	1 (6.7%)	5 (3.0%)
鼻出血	1 (6.7%)	5 (3.0%)
ざ瘡	1 (6.7%)	4 (2.4%)
季節性アレルギー	2 (13.3%)	2 (1.2%)
節足動物咬傷	2 (13.3%)	2 (1.2%)
軟便	1 (6.7%)	2 (1.2%)
ドライアイ	1 (6.7%)	1 (0.6%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (6.7%)	1 (0.6%)
脂肪肝	1 (6.7%)	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.

Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5% in any Population by Japanese/Non-Japanese (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

	Risdiplam	
MedDRA Preferred Term	Japanese (N=15)	Non Japanese (N=164)
小球性貧血	1 (6.7%)	1 (0.6%)
脱水	1 (6.7%)	1 (0.6%)
皮膚炎	1 (6.7%)	1 (0.6%)
腹部不快感	1 (6.7%)	1 (0.6%)
蕁麻疹	1 (6.7%)	1 (0.6%)
齲歯	1 (6.7%)	1 (0.6%)
せつ	1 (6.7%)	0
ヘルパンギーナ	1 (6.7%)	0
レンサ球菌感染	1 (6.7%)	0
異汗性湿疹	1 (6.7%)	0
感染性小腸結腸炎	1 (6.7%)	0
亀頭包皮炎	1 (6.7%)	0
緊張性膀胱	1 (6.7%)	0
血便排泄	1 (6.7%)	0
水疱	1 (6.7%)	0
接触皮膚炎	1 (6.7%)	0
体位性めまい	1 (6.7%)	0
体重減少	1 (6.7%)	0
体調不良	1 (6.7%)	0
低血糖	1 (6.7%)	0
脳炎	1 (6.7%)	0
皮膚ぴらん	1 (6.7%)	0
不眠症	1 (6.7%)	0
便潜血陽性	1 (6.7%)	0
毛包炎	1 (6.7%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 aejpn_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020を改変]

表 2.7.4.2.1.7.2-7　いずれかの集団で5%以上の発現率の PT 別の副作用（BP39055試験—Part 2 の実薬投与期間，日本人集団，日本人集団以外）

Adverse Events Related to Study Treatment with an Incidence Rate of at Least 5% in any Population by Japanese/Non-Japanese (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Adverse Events Related to Study Treatment, Active Period

	Risdiplam	
MedDRA Preferred Term	Japanese (N=15)	Non Japanese (N=164)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (6.7%)	20 (12.2%)
軟便	1 (6.7%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.

[5.3.5.3-1 aejpn_REL_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020を改変]

2.7.4.2.1.8　時期別有害事象

2.7.4.2.1.8.1　全 SMA 患者集団

全 SMA 患者集団において，初回投与からの期間を6カ月ごとに区切った場合，100患者年当たりの有害事象の発現率は，投与開始から6カ月以下の投与期間が746.71（95%CI：709.11～785.78）と最も高く，その後投与を継続するにつれて減少した。I 型 SMA 患者集団及び II 型/III 型 SMA 患者集団においても，同様に発現率は投与を継続するにつれて減少した（表 2.7.4.2.1.8.1-1）。

副作用の発現率は，有害事象の発現率よりも経時的に顕著に低下した。特に投与開始から6カ月以下（40.95/100患者年，95%CI：32.52～50.90）から6カ月超12カ月以下（7.72/100患者年，95%CI：3.70～14.20）で約5分の1に低下した。6カ月ごとの期間の内，最初の12カ月間では，I 型 SMA 患者集団と II 型/III 型 SMA 患者集団における副作用の発現率は同程度であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_REL_SMA_SE）。

100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は，本剤の投与を継続するにつれて低下し，投与開始から6カ月以下では42.47（95%CI：33.87～52.58），6カ月超12カ月以下では40.15（95%CI：29.99～52.65），12カ月超18カ月以下では37.58（95%CI：26.85～51.17），18カ月超24カ月以下では21.18（95%CI：10.16～38.96）であった。この低下は，I 型 SMA 患者集団の最初の12カ月間によるものであり，投与開始から6カ月以下では133.74/100患者年（95%CI：97.55～178.95）から，6カ月超12カ月以下では86.53/100患者年（95%CI：56.00～127.73）となり，3分の2以下に低下した。重篤な有害事象の発現率の経時的な低下は，I型 SMA 患者における本剤のベネフィットとして解釈できる可能性がある。II 型/III 型 SMA 患者集団では，重篤な有害事象の発現率は，投与開始から6カ月以下では23.76（95%CI：16.89～32.48），6カ月超12カ月以下では26.83（95%CI：17.68～39.04），12カ月超24カ月以下では28.39（95%CI：19.89～39.31）であり，初期は一定であったが，以降は減少し，24カ月超36カ月以下では16.29（95%CI：5.98～35.45）であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SER_SMA_SE）。

100患者年当たりの「皮膚および皮下組織障害（SOC）」に分類された有害事象の発現率は，投与開始から6カ月以下（55.11/100患者年，95%CI：45.25～66.47）から6カ月超12カ月以下（27.03/100患者年，95%CI：18.82～37.59）で約2分の1に低下し，以降も12カ月超18カ月以下では19.73（95%CI：12.21～30.16），18カ月超24カ月以下では10.59（95%CI：3.44～24.72），24カ月超30カ月以下では3.60（95%CI：0.09～20.06）と徐々に低下し，30カ月超36カ月以下では該当事象は認められなかった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SOC_SMA_SE）。この低下は，全体の有害事象発現率（表 2.7.4.2.1.8.1-1）よりも顕著であり，皮膚に関連する有害事象が18歳未満の患者において年齢とともに概して低下している（2.7.4.5.1.1）ことを考慮すると，患者の年齢が上

がることによる可能性が考えられる。

表 2.7.4.2.1.8.1-1 時期別有害事象の集計（100患者年当たりの発現率）（全 SMA 患者集団）

Adverse Event Rate Adjusted for Patient-Years at Risk - All Occurrences, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

Time on Treatment:	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
Overall			
Total patient-years at risk	92.1	429.2	521.4
Number of Adverse Events	532	2479	3011
Number of Adverse Events per 100 patient-years	577.37	577.53	577.50
95% CI	(529.34, 628.58)	(555.02, 600.72)	(557.06, 598.51)
0 - <= 6 Months			
Total patient-years at risk	33.6	164.2	197.8
Number of Adverse Events	222	1255	1477
Number of Adverse Events per 100 patient-years	659.77	764.53	746.71
95% CI	(575.83, 752.50)	(722.81, 808.03)	(709.11, 785.78)
>6 - <= 12 Months			
Total patient-years at risk	28.9	100.6	129.5
Number of Adverse Events	159	521	680
Number of Adverse Events per 100 patient-years	550.32	517.81	525.06
95% CI	(468.10, 642.81)	(474.30, 564.24)	(486.33, 566.05)
>12 - <= 18 Months			
Total patient-years at risk	19.1	87.4	106.4
Number of Adverse Events	112	417	529
Number of Adverse Events per 100 patient-years	587.00	477.34	497.00
95% CI	(483.33, 706.31)	(432.62, 525.43)	(455.54, 541.21)
>18 - <= 24 Months			
Total patient-years at risk	7.8	39.4	47.2
Number of Adverse Events	30	188	218
Number of Adverse Events per 100 patient-years	385.56	476.82	461.78
95% CI	(260.13, 550.41)	(411.09, 550.07)	(402.51, 527.32)
>24 - <= 30 Months			
Total patient-years at risk	2.1	25.7	27.8
Number of Adverse Events	8	73	81
Number of Adverse Events per 100 patient-years	388.05	283.83	291.57
95% CI	(167.53, 764.61)	(222.48, 356.88)	(231.55, 362.39)
>30 - <= 36 Months			
Total patient-years at risk	0.7	11.1	11.8
Number of Adverse Events	1	24	25
Number of Adverse Events per 100 patient-years	147.28	215.75	211.81
95% CI	(3.73, 820.58)	(138.24, 321.02)	(137.07, 312.68)
>36 Months			
Total patient-years at risk	0.0	0.8	0.8
Number of Adverse Events	0	1	1
Number of Adverse Events per 100 patient-years	0	118.97	118.97
95% CI	NE	(3.01, 662.88)	(3.01, 662.88)

Total patient-years at risk is the sum over all patients of the time intervals (in years) from the start of risdiplam treatment to the earliest of the last treatment date or the clinical cutoff date. 95% CI for rates was constructed using exact method.
Includes AEs with onset from first dose of risdiplam up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.

[5.3.5.3-1 t_ae_rt_SMA_SE を改変]

2.7.4.2.1.8.2 各試験

BP39056試験及びBP39055試験のPart 1及びPart 2において，初回投与から3カ月ごとに実薬投与期間を区切り，時期ごとの有害事象の初回発現例数を集計した結果を試験，パート別に表 2.7.4.2.1.8.2-1～表 2.7.4.2.1.8.2-4に示した。時期別 PT 別の同様の集計はそれぞれ5.3.5.3-1 aepn_SE_HILO_P1_39056_14NOV2019 , aepn_SE_P2_39056_14NOV2019 , aepn_all_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020及び aepn_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020に示した。いずれの試験，パートにおいても，時期ごとの有害事象の発現頻度は徐々に減少した。各有害事象においても，発現頻度が顕著に増加した事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.8.2-1 時期別有害事象の集計（BP39056試験—Part 1の実薬投与期間）

Adverse Events by Time Period (Onset)
Protocol: BP39056 Part1
Analysis: Safety-Evaluable Patients

Cohort 1 ; N = 4

	Total No. (%)	0<-3mon No. (%)	3<-6mon No. (%)	6<-9mon No. (%)	9<-12mon No. (%)	12<-15mon No. (%)	15<-18mon No. (%)	18<-21mon No. (%)	21<-24mon No. (%)	24<-27mon No. (%)	27<-30mon No. (%)	30<-33mon No. (%)	33mon< No. (%)
No. of Subject in each Period	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
All Body Systems Total Subjects with at Least One AE	4(100.0)	4(100.0)	3(100.0)	2(66.7)	3(100.0)	2(66.7)	1(33.3)	2(66.7)	3(100.0)	1(33.3)	3(100.0)	1(33.3)	-

Cohort 2 ; N = 17

	Total No. (%)	0<-3mon No. (%)	3<-6mon No. (%)	6<-9mon No. (%)	9<-12mon No. (%)	12<-15mon No. (%)	15<-18mon No. (%)	18<-21mon No. (%)	21<-24mon No. (%)	24<-27mon No. (%)	27<-30mon No. (%)	30<-33mon No. (%)	33mon< No. (%)
No. of Subject in each Period	17	17	17	17	16	16	15	15	15	4	1	-	-
All Body Systems Total Subjects with at Least One AE	16(94.1)	14(82.4)	11(64.7)	11(64.7)	12(75.0)	10(62.5)	10(66.7)	8(53.3)	8(53.3)	1(25.0)	-	-	-

Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in each period.

[5.3.5.3-1 aepn_SE_HILO_P1_39056_14NOV2019を改変]

表 2.7.4.2.1.8.2-2 時期別有害事象の集計（BP39056試験—Part 2の実薬投与期間）

Adverse Events by Time Period (Onset)
Protocol: BP39056 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients

Risdiplam : N = 41

	Total No. (%)	0<-3mon No. (%)	3<-6mon No. (%)	6<-9mon No. (%)	9<-12mon No. (%)	12<-15mon No. (%)	15<-18mon No. (%)	18mon< No. (%)
No. of Subject in each Period	41	41	38	38	38	37	22	6
All Body Systems Total Subjects with at Least One AE	41(100.0)	29(70.7)	21(55.3)	23(60.5)	25(65.8)	16(43.2)	11(50.0)	-

Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in each period.

[5.3.5.3-1 aepn_SE_P2_39056_14NOV2019を改変]

表 2.7.4.2.1.8.2-3 時期別有害事象の集計（BP39055試験—Part 1の実薬投与期間）

Adverse Events by Time Period (Onset)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

Risdiplam ; N = 51

	Total No. (%)	0<-3mon No. (%)	3<-6mon No. (%)	6<-9mon No. (%)	9<-12mon No. (%)	12<-15mon No. (%)	15<-18mon No. (%)	18<-21mon No. (%)	21<-24mon No. (%)	24<-27mon No. (%)	27<-30mon No. (%)	30<-33mon No. (%)	33<-36mon No. (%)	36<-39mon No. (%)	39mon- No. (%)
No. of Subject in each Period	51	51	51	51	51	50	50	50	50	50	47	36	23	9	3
All Body Systems															
Total Subjects with at Least One AE	49(96.1)	32(62.7)	33(64.7)	29(56.9)	30(58.8)	24(48.0)	25(50.0)	22(44.0)	23(46.0)	18(36.0)	14(29.8)	14(38.9)	4(17.4)	1(11.1)	-

Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in each period.

[5.3.5.3-1 aepn_all_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020を改変]

表 2.7.4.2.1.8.2-4 時期別有害事象の集計（BP39055試験—Part 2の実薬投与期間）

Adverse Events by Time Period (Onset)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

Risdiplam ; N = 179

	Total No. (%)	0<-3mon No. (%)	3<-6mon No. (%)	6<-9mon No. (%)	9<-12mon No. (%)	12<-15mon No. (%)	15<-18mon No. (%)	18<-21mon No. (%)	21<-24mon No. (%)	24<-27mon No. (%)	27mon- No. (%)
No. of Subject in each Period	179	179	179	152	127	120	118	78	14	4	1
All Body Systems											
Total Subjects with at Least One AE	158(88.3)	114(63.7)	111(62.0)	81(53.3)	66(52.0)	53(44.2)	62(52.5)	19(24.4)	7(50.0)	2(50.0)	-

Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in each period.

[5.3.5.3-1 aepn_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020を改変]

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

SMA 患者を対象とした試験で以下の事象が報告された患者においては，個別の安全性の叙述を各総括報告書に示した（5.3.5.1-1～5.3.5.1-3及び5.3.5.2-1～5.3.5.2-4参照）。

1) 死亡
2) 死亡に至った有害事象
3) 重篤な有害事象
4) 治験薬の投与中止に至った有害事象
5) 何らかの理由（有害事象を除く）で投与中止に至った患者
6) 非重篤な有害事象で，「転帰が resolved 又は resolving 以外」，「治験薬との関連あり」，又は「治験薬の休薬に至った」のいずれかに該当した事象
7) 妊娠（パートナーの妊娠を含む）
8) 特に注目すべき非重篤な有害事象

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値の結果の詳細は，SMA 患者を対象とした3試験の総括報告書及び健康被験者又は肝機能障害患者を対象とした5試験の総括報告書に示した。

乳児又は乳幼児における血液量採取の制限と尿検査のための尿採取の困難さを考慮し，II 型及び III 型の SMA 患者と比較し，I 型 SMA 患者で実施された試験では，より限られた臨床検査値が測定された。

概して，このような条件下で評価されたすべての臨床検査において，経時的な傾向は認められず，臨床的に問題となるベースラインからの変動も観察されず，安定していた。

以下に，一般的な臨床検査値の概要を示した。更に，注目した臨床検査値（注目した血液学的検査値及び肝機能検査値）の詳細を併合解析集団（全 SMA 患者集団，I 型 SMA 患者集団，II 型/III 型 SMA 患者集団）ごとに示した。

2.7.4.3.1 一般的な臨床検査値

一般的な臨床検査の結果は，シフトテーブル及び異常値の一覧とともに個々の総括報告書に示した。

臨床検査値に，単独の変動は認められたが，それらは経時的に持続するものではなく，概して臨床的に意味のあるものではなかった。

生化学的検査値は，しばしば顕著な筋肉量の減少及び代償性呼吸性アシドーシスを伴う慢性呼吸不全を示す SMA 患者で予想されたとおりのものであり，血清クレアチニンの低値，重炭酸塩の低下及びクレアチンホスホキナーゼ（CPK）値の上昇がみられた。重炭酸塩と CPK は，2歳以上の SMA 患者のみで測定された。

2歳以上の SMA 患者では，尿検査値は特記すべき変動はみられなかった。

2.7.4.3.2 注目した臨床検査値

注目した臨床検査値（注目した血液学的検査値及び肝機能検査値）の詳細を併合解析集団（全 SMA 患者集団，I 型 SMA 患者集団，II 型/III 型 SMA 患者集団）ごとに示した。

2.7.4.3.2.1 注目した血液学的検査値

非臨床試験では，4つのすべての血球系（赤血球，顆粒球，単核細胞及び血小板）で細胞数の減少を伴う骨髄抑制が，臨床試験で観察された平均曝露量の少なくとも3.5倍以上高い曝露量で観察された。この影響は，副次的標的である細胞分裂及びアポトーシスに関与する MAP-kinase activating death domain（*MADD*）及 forkhead box protein M1（*FOXM1*）遺伝子に対するリスジプラムによる影響のために高用量では高率で発現した（2.4.4.2 1) e，2.4.4.9）。本影響は

本剤の臨床試験では観察されなかった。

2.7.4.3.2.1.1 全 SMA 患者集団

全 SMA 患者集団では，血液学的検査値の変動がみられた患者数は少なく，経時的に増加せず，高値又は低値への変動に大きな差はなかった（5.3.5.3-1 t_lb_shift_HEMA_SMA_SE）。これらの検査値のベースラインからの平均変化率は経時的に安定していた（5.3.5.3-1 g_lb_chg_HEMA_SMA_SE）。

各時点のベースラインからの平均変化率は，リンパ球では−20%～37%，好中球では−35%～119%，赤血球では−6%～2%，血小板では−13%～50%の範囲であった。ベースラインからの患者ごとの最大の低下率は，リンパ球では−93%，好中球では−89%，赤血球では−48%，血小板では−100%であった（5.3.5.3-1 t_lb_HEMA_SMA_SE）。CTCAE 基準での血球系細胞減少の最高 Grade は，リンパ球減少症が Grade 3，好中球減少症が Grade 4及び血小板減少症が Grade 4であり（CTCAE では赤血球の Grade は評価せず），これらは数例の患者で，個々の測定時点でみられた（5.3.5.3-1 t_lb_shift_gr_low_HEMA_SMA_SE）。

2.7.4.3.2.1.2 I 型 SMA 患者集団

I 型 SMA 患者集団では，血液学的検査値の変動がみられた患者数は少なく，経時的に増加せず，高値又は低値への変動に大きな差はなかった（5.3.5.3-1 t_lb_shift_HEMA_SMA_SE）。これらの検査値のベースラインからの平均変化率は経時的に安定していた（5.3.5.3-1 g_lb_chg_HEMA_SMA_SE）。

各時点のベースラインからの平均変化率は，リンパ球では−22%～11%，好中球では−4%～424%，赤血球では−6%～8%，血小板では−13%～88%の範囲であった。ベースラインからの患者ごとの最大の低下率は，リンパ球では−93%，好中球では−89%，赤血球では−48%，血小板では−100%であった（5.3.5.3-1 t_lb_HEMA_SMA_SE）。CTCAE 基準での血球系細胞減少の最高 Grade は，リンパ球減少症が Grade 3，好中球減少症が Grade 4及び血小板減少症が Grade 4であり（CTCAE では赤血球の Grade は評価せず），これらは数例の患者で，個々の測定時点でみられた（5.3.5.3-1 t_lb_shift_gr_low_HEMA_SMA_SE）。

臨床的に意味のある血球系細胞減少を示唆する有害事象は，以下の6例でみられた。

- Day 14 に好中球減少症が発現した。本剤との関連があると報告され，本剤の投与を変更せずに，43 日後に回復した。スクリーニング時の好中球数は既に低かった（Day −24：1.03 $\times 10^9$/L，正常範囲：2.4～4.8 $\times 10^9$/L）。ベースライン後の値は正常下限値より低かったが，スクリーニング時の値より高かった。Day 363 まで正常範囲内であった。
- 重篤な誤嚥性肺炎及び発熱と関連して白血球増加症が Day 21 に発現したが，該当する安全性臨床検査時期に白血球数の異常が報告されなかった。
- 肺炎と関連して本剤との関連があると報告された好中球減少症（重篤な有害事象，Grade 4）が Day 280 に認められ，好中球数は 0.23$\times 10^9$/L（Day 280，正常範囲：1.5～8.5 $\times 10^9$/L）であり，本剤の投与を継続し，Day 282 に回復した。
- Day 55 に中等度の鉄欠乏症と報告された 1 例では，Day 14 及び Day 55 のヘモグロビン値が低く，それぞれ 99 及び 98 g/L（正常範囲：105～135 g/L）であった。網状赤血球は，試験期間を通して正常範囲内であった。本事象は鉄分を補給し，42 日後に回復した。本事象による本剤の投与の変更はなかった。
- Day 378 に Grade 2 の貧血が発現した。本剤との関連はなしと報告され，データカットオフ日時点で未回復であった。ヘモグロビン値はスクリーニング時に低く（Day −26：108 g/L，正常範囲：110～160 g/L），ベースライン後の Day 365 までのほとんどの時点で低かった。

- 肺炎，肺高血圧症及び感染性心筋炎と関連して，Day 230 に Grade 1 の鉄欠乏性貧血を発現した。その事象は，本剤との関連はなしと報告され，本剤の投与を変更せずに，19 日後に回復した。

2.7.4.3.2.1.3 II 型/III 型 SMA 患者集団

II 型/III 型 SMA 患者集団では，血液学的検査値の変動がみられた患者数は少なく，経時的に増加せず，高値又は低値への変動に大きな差はなかった（5.3.5.3-1 t_lb_shift_HEMA_SMA_SE）。これらの検査値のベースラインからの平均変化率は経時的に安定していた（5.3.5.3-1 g_lb_chg_HEMA_SMA_SE）。

各時点のベースラインからの平均変化率は，リンパ球では−20%～37%，好中球では−35%～61%，赤血球では−11%～0%，血小板では−1%～54%の範囲であった。ベースラインからの患者ごとの最大の低下率は，リンパ球では−72%，好中球では−79%，赤血球では−39%，血小板では−95%であった（5.3.5.3-1 t_lb_HEMA_SMA_SE）。CTCAE 基準での血球系細胞減少の最高 Grade は，リンパ球減少症が Grade 2，好中球減少症が Grade 3及び血小板減少症が Grade 4であり（CTCAE では赤血球の Grade は評価せず），これらは数例の患者で，個々の測定時点でみられた（5.3.5.3-1 t_lb_shift_gr_low_HEMA_SMA_SE）。

臨床的に意味のある血球系細胞減少を示唆する有害事象は，以下の3例でみられた。

- Grade 1 の貧血が Day 611 に発現し，本剤の投与を変更せずに回復した。本剤と関連はないと報告された。Day 483 及び Day 610 のヘモグロビン値が低く，それぞれ 103 及び 104 g/L（正常範囲：105～145 g/L）であった。Day 729 に正常範囲内に戻った。
- Grade 1 の鉄欠乏性貧血が Day 418 に発現し，本剤と関連はないと報告され，273 日後に回復した。Day 440 の網状赤血球数が高く（205×10^9/L，正常範囲：13.5～123×10^9/L），同日のヘモグロビン値は低かった（98 g/L，正常範囲：123～170 g/L）。
- Grade 1 の好中球減少症が Day 175 に発現し，本剤の投与を継続し，5 日後に回復した。本患者では，Grade 3 の肺炎（発現日：Day 154）及び Grade 1 の異常高熱（発現日：Day 190）も認められた。本患者は，いずれの時点においても，好中球減少症を示す所見は認められなかった。

2.7.4.3.2.2 肝機能検査値

2.7.4.3.2.2.1 全 SMA 患者集団

全 SMA 患者集団では，Hy's Law に該当する事象は認められず，これは肝酵素の評価によっても確認された。更に，AST，ALT 及び総ビリルビンの変動がみられた患者数は少なく，経時的に増加しなかった（5.3.5.3-1 t_lb_shift_gr_high_LIVER_SMA_SE）。

CTCAE 基準での最高 Grade は，ALT が Grade 3，AST が Grade 2であった。総ビリルビンでは，2×ULN を超える変動は認められなかった。

2.7.4.3.2.2.2 I 型 SMA 患者集団

I 型 SMA 患者集団では，Hy's Law に該当する事象は認められず，これは肝酵素の評価によっても確認された。更に，AST，ALT 及び総ビリルビンの変動がみられた患者数は少なく，経時的に増加しなかった。

CTCAE 基準での最高 Grade は，ALT が Grade 2（>3～5×ULN），AST が Grade 2（>3～5×ULN）であった。総ビリルビンでは，1.5×ULN（Grade 1）を超える変動は認められなかった。

5例では，ベースライン後の1時点で，AST が ULN の3倍超となった。5例の AST は，ベースライン時に上昇し，ベースライン後のすべての測定時で上昇したままであった。

以下の3例は AST 増加が認められたか，又は ALT が ULN の3倍超となったが関連する有害事

象は報告されなかった。

- AST 増加（Day 29 発現）及び好中球数減少（Day 14）が報告された。両事象とも，本剤との関連ありと報告され，本剤の投与を変更せずに回復した。好中球数減少（Day 14：1.13×10^9/L，Day 29：1.3×10^9/L，Day 63：1.6×10^9/L，正常範囲：2.4～4.8×10^9/L）及び Day −6 から 1.5×ULN 未満～2.5×ULN の AST 増加が認められた。Day 19 に Grade 2 の上気道感染を併発し，セファロスポリンによる抗生物質治療を受け，Day 21 に回復した。
- 1 例では，Day 58 に AST 及び ALT が 1.5×ULN 未満であり，Day 58 に軽度の肝細胞損傷が報告された。本事象は本剤と関連はないと報告され，呼吸器感染の疑いに関連した急性呼吸不全により死亡するまで 11 日間持続した。肝細胞損傷の転帰は不明として報告された。本事象による本剤の投与の変更はなかった。
- 前治療にヌシネルセンの投与経験がある患者でベースライン以降に ALT 増加（>3×ULN）が認められた。ベースラインの ALT（41 U/L，ULN：30 U/L）及び AST は正常範囲内であったが，Day 14 に ALT は>3×ULN，AST は<3×ULN に増加した。これがデータカットオフ前の最後の検査であった。Day 13 に重篤で，高度の上気道感染が報告され，本剤との関連はなく，Day 13にシプロフロキサシンの投与を開始した。

2.7.4.3.2.2.3 II 型/III 型 SMA 患者集団

II 型/III 型 SMA 患者集団では，Hy's Law に該当する事象は認められず，これは肝酵素の評価によっても確認された。更に，AST，ALT 及び総ビリルビンの変動がみられた患者数は少なく，経時的に増加しなかった。

CTCAE 基準での最高 Grade は，ALT が Grade 3（>5×ULN），AST が Grade 1（<3×ULN）未満であった。総ビリルビンでは，2×ULN を超える変動は認められなかった。

以下の症例は AST 又は ALT が ULN の2倍超となったが関連する有害事象は報告されなかった。

- 1 回目は Day 484 に手足口病の有害事象に関連して，2 回目は胃腸炎が回復したばかりの Day 911 に，ALT が>2×ULN となった。
- 前治療が Olesoxime であった患者が，ベースライン時に ALT が>3×ULN に増加し，試験期間を通して>2～3×ULN であった。最小値は，データカットオフ日前の最後の検査であった Day 166 に 83 U/L であった。AST は ULN をわずかに超えるのみであった。ビリルビンは正常範囲内であった。
- 前治療が RO6885247 であった患者でベースライン以降に，>5×ULN の ALT 増加が認められた。ベースラインの ALT は 49 U/L（ULN：41 U/L），AST は正常範囲内であった。Day 56 に>5×ULN の ALT 増加と>2×ULN の AST 増加が認められた。両方の値はその後 Day 367 までベースラインレベルに戻った。ビリルビン値は正常範囲内であった。ALT 値と AST 値の異常時に，インフルエンザ様疾患の有害事象のために数日間パラセタモールで治療された。

肝酵素に関連する有害事象を以下に記載した。

- 1 例では軽度の肝酵素増加が Day 121 に報告され，本剤の投与を変更せず，19 日後に回復した。Day 121 から Day 483 までの ALT 上昇は 2×ULN 未満であった。
- 前治療が Olesoxime であった患者が，ALT 値がベースライン後に>3×ULN に増加した。患者はベースライン時に既に 67 U/L（ULN：30 U/L），つまり>2×ULN であったが，Day 14 に 121 U/L に増加した後，徐々に減少し，38 U/L で ULN 近くに安定した。AST も並行して増加したが，3×ULN 未満であった。ビリルビン値は正常範囲内であった。Day 14 に ALT 増加及び AST 増加の有害事象が報告された。これらの有害事象は，本剤との関連なしと報告され，本剤の投与の変更なく 2 週後に回復した。
- 前治療が RO6885247 であった患者に，Day 187 に肝酵素上昇（軽度，関連なし）の有害事象が発現し，無治療で 3 日後に回復した。AST，ALT 及びビリルビンは正常範囲内であった。

- 1 例に Day 186 に軽度のリパーゼ増加（141 U/L，ULN：60 U/L）とアミラーゼ増加（126 U/L，ULN：100 U/L）を認めた。その後，各値は正常範囲内に戻った。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

呼吸障害を有する患者で予想されたとおり，試験期間中（I 型 SMA 患者ではベースラインを含む）に一部の患者で頻呼吸及び頻脈が認められた。II 型及び III 型の SMA 患者では，脈拍数，拡張期血圧及び収縮期血圧の単独の変動が一時的にみられた。バイタルサイン（体温，収縮期血圧及び拡張期血圧）の変動がみられたが，高値又は低値への変動した患者の割合は同程度であり，経時的な増加もみられなかった（5.3.5.1-3，5.3.5.2-2及び5.3.5.2-4）。

2.7.4.4.2 ECG

ECG パラメータにおけるベースラインから臨床的に問題となる変化はほとんど認められなかった。

QT，QTcB 若しくは QTcF の平均値が450 msec を超えた，又はベースラインからの変化量が 30 msec を超えた患者の割合は低く，経時的に増加しなかった。QT 間隔延長の大部分は，各時点で測定された3回の ECG の内，1又は2回の単独の外れ値と関連していた。詳細は各総括報告書に示した。

更に，BP29840試験，NP39625試験，BP39054試験及び BP39056試験の Part 2から得られた時間を一致させた ECG とリスジプラム薬物動態のデータ間の分析結果に基づいても，本剤の QTc 間隔延長に対する影響は認められなかった（2.7.2.3.6）。

2.7.4.4.2.1 I 型 SMA 患者集団

以下に示す I 型 SMA 患者4例において，「心臓障害（SOC）」に分類され，ECG パラメータにおける臨床的に問題となる変化を示唆する有害事象が報告された（5.3.5.3-1 t_AE_SMA_SE）。

- 軽度の徐脈性不整脈（本剤との関連なし）が Day 244 に報告された。徐脈性不整脈は，本剤の投与を変更せずに，64 日後に回復した。Day 490 までの ECG パラメータから，洞性頻脈が示唆された。
- 発熱を伴うウイルス感染がみられ，重篤な洞性頻脈（本剤との関連なし）が Day 179 に報告された。洞性頻脈は，本剤の投与を変更せずに，4 日後に回復した。ECG では，試験期間を通して（Day −1 を含む），軽度の頻脈がみられた。
- 致死的な急性呼吸不全のため，本剤の最終投与（0.2 mg/kg）を受けた 1 日後（Day 68）に死亡した。Grade 4 の心停止が Day 59 に報告された。心停止は呼吸器感染（詳細不明）による急性呼吸不全の発生中に発現し，同日に回復した。ベースライン及び有害事象の発現日の前に，ECG に臨床的に重要な異常所見は認められなかった（2.7.4.2.1.3）。詳細は 5.3.5.2-1 の患者ごとの叙述に示した。
- 致死的な心停止及び呼吸不全のため，本剤の最終投与（0.2 mg/kg）を受けた 1 日後（Day 236）に死亡した。両事象の発現日は Day 236 であり，ベースラインの ECG は正常で，事象発生中には ECG の報告はなかった（2.7.4.2.1.3）。詳細は 5.3.5.2-1 の患者ごとの叙述に示した。

2.7.4.4.2.2 II 型/III 型 SMA 患者集団

II 型及び III 型の SMA 患者10例において，13件の「心臓障害（SOC）」に分類され，ECG パラメータにおける臨床的に問題となる変化を示唆する有害事象が報告された。

- 網状皮斑に関連し，心臓への関連が疑われない非重篤なアクロシアノシス（PT：チアノーゼ）が報告された。
- 本剤投与中の Day 326 に Grade 2 の心房細動（重篤な有害事象）が認められた。本事象は ECG によって確認され，不安の既往のある患者において，アルコール摂取後に発現した。詳細は BP39055 試験の総括報告書の患者ごとの叙述に示した。
- 3 例において，非重篤な Grade 1 の頻脈が報告され，処置なしで，本剤の投与の変更もなく，回復した。スクリーニング時の ECG 及び心拍数は正常又は臨床的に重要ではない異常であり，頻脈がみられた時点での ECG は報告されなかった。
- BP39055 試験の二重盲検投与期間の実薬群の 1 例（[redacted]歳）が Week 17 の心電図検査で QRS 平均値が 93 msec（個別値：96，93 及び 89，基準値：40～90 msec）となり，延長が認められ，非重篤な Grade 1 の脚ブロックが報告され，70 日後に回復した。ベースラインの QRS 平均値は 89 msec（個別値：93，88 及び 87）であった。
- 実薬群であった 1 例が，非盲検継続投与期間で，データカットオフ日前最後の心電図検査であった Week 70 に非重篤な Grade 1 の T 波逆転を発現し，報告された。本事象と本剤との関連はなく，データカットオフ日時点で未回復であった。
- 実薬群の 1 例に Week 26（Day 187）の心電図検査で非重篤な Grade 1 の房室ブロックが報告され，58 日後に回復した。Week 26 の心電図検査では PR 間隔延長は認められなかった。
- プラセボ群であった 1 例が非盲検継続投与期間で，データカットオフ日前最後の心電図検査であった Week 70 に非重篤な Grade 1 の T 波逆転を発現し，報告された。本事象と本剤との関連はなく，データカットオフ日時点で未回復であった。
- 実薬群の 1 例が Week 17 の心電図検査で PR 間隔平均値が 162 msec（個別値：156，182 及び 147，基準値：80～160 msec）となった。本患者で関連する有害事象は報告されなかった。

2.7.4.4.3 眼科的評価

非臨床慢性毒性試験では，サルで網膜毒性が認められた（2.4.4.2 2)）。これらの所見は，サルへの曝露を超えて，慢性的に投与したアルビノ又は有色ラットでは観察されなかった。サルで NOAEL を超えた用量で影響がみられ，投与開始5カ月後の遅い時期に発現した。

以下の所見がサルで認められた。

- 網膜辺縁部から始まる視細胞の変性（中用量における曝露量［SMA 患者に対して選択された Part 2 用の用量の 2 倍を超える曝露量］では完全には可逆的ではない。）
- 高用量において確認された網膜中心部の小嚢胞性黄斑変性（MMD）は，回復期において可逆性であり，網膜電図で測定される機能障害の改善を伴った。

概して，SMA 患者を対象とした試験で実施された眼科的評価では，本剤より誘発された網膜毒性は示唆されなかった。実施医療機関及び中央評価機関の評価者によるレビューの結果から，画像評価による網膜の構造変化や視覚機能検査での視力又は視野の障害は示唆されなかった。眼科的評価の結果の詳細は各総括報告書に示した。

次項では，以下を示した。

- SMA 患者を対象とした試験におけるデータカットオフ日時点の眼科的評価の推定追跡調査期間
- SD-OCT，BCVA，スローン LCVA 及び IOP に関するすべての数値パラメータの推移についてのレビュー結果

2.7.4.4.3.1 眼科的評価の追跡調査期間

2.7.4.4.3.1.1 全 SMA 患者集団の本剤投与例

眼科的評価期間は，最も頻繁に実行される重要な評価項目である SD-OCT に基づいて評価した。SD-OCT の評価を正常に完了した患者数を時点及び SMA の病型ごとに5.3.5.3-1 t_oph_sdoct_SMA_SE に示した。

概して，465例中90%を超える患者が規定の SD-OCT の評価を正常に完了した。本剤投与時の最長の追跡期間は3年（156週）であり，12例が完了した。追跡期間は386例が8週以上，330例が6カ月間（26週）以上，243例が1年間（52週）以上，72例が2年間（104週）以上であった。

少数の患者の個々の時点で SD-OCT が評価されなかったため，上述の患者数は帳票に示された特定の時点の患者数と正確には一致せず，各時点で正常に評価が完了した患者のデータに基づき記載した。

2.7.4.4.3.1.2 結論

サルの試験において NOAEL を超えた用量（中用量，高用量群各7例）で，網膜毒性が投与開始5カ月後に認められた。

最長で3年間（12例）まで観察した SMA 患者386例の眼科的評価結果で，関連する所見がみられなかったことから，本剤を継続投与した場合においても，網膜毒性は認められないことが示唆された。

2.7.4.4.3.2 眼科的数値データの経時推移

低年齢の患者では，眼科医による全体的な解釈に基づいて評価が行われたが，下記の評価の数値結果（5.3.5.3-1 t_oph_num_SMA_SE）は，より困難な評価を実行できる II 型及び III 型の SMA 患者から得られた。

- 網膜画像
  SD-OCT 評価（PPole 及び Cross hair scan）：黄斑体積及び網膜厚
- 視野
  閾値視野測定：固視喪失，視野全体の閾値感度，平均偏差，パターン標準偏差
- 視力
  BCVA：LogMar スコア，視標数
  スローン LCVA：コントラスト感度及び正しく読めた文字数
- IOP

これらのパラメータには，経時的な傾向は認められず，これらの結果は，ベースラインからの変化量の平均値や中央値に基づき，ランダムな変動であると考えられた。個々の患者の結果は各総括報告書に示した。

2.7.4.4.4 タナー分類

タナー分類の患者ごとの一覧及び思春期遅発症（13歳以上の女性又は14歳以上の男性でタナー分類が1）の例数集計をそれぞれ5.3.5.3-1 l_tan_SMA_SE 及び t_pub_SMA_SE に示した。

ベースライン時に思春期遅発症が評価例174例中3例（いずれも女性）に認められた。

ベースライン以降では思春期遅発症は認められなかった（評価例45例）。

[redacted]歳の肥満の女性患者が Day 594に非重篤な有害事象である Grade 1の多毛症（報告事象名：陰毛の成長）を発現した。タナー分類は2であった。内分泌障害はなかった。これらの初期の変化は，過体重による二次的なものと判断された。多毛症に対する治療及び治験薬の投与変更は行われず，データカットオフ日時点で未回復であった。治験責任医師は本剤と関連はないと

判断した（5.3.5.1-3 6.13.7）。

実薬群の[redacted]歳の白人女性患者が二重盲検投与期間の Day 161に思春期早発症を発現した。思春期早発症に対する治療及び治験薬の投与変更は行われず，データカットオフ日時点で未回復であった。本剤と関連はないと判断された（5.3.5.1-2 6.13.10）。

2.7.4.4.5 コロンビア自殺重症度評価尺度

C-SSRS（6歳以上の患者）で評価した結果，ベースライン及びベースライン以降で自殺念慮は稀にしか報告されず，自殺行動は報告されなかった（5.3.5.1-3 6.13.5，5.3.5.1-3 7.14.5及び5.3.5.2-4 5.13.5）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

個々の患者及び併合解析集団において，臨床検査，バイタルサイン，ECG 及び眼科的評価に本剤の投与に関連する重要な所見は認められず，本剤の安全性プロファイルに対する内因性要因の影響の分析は有害事象に着目した。

2.7.4.5.1.1 年齢

内因性要因としての年齢の分析のため，投与開始時の年齢に基づいて以下のように患者を分類した。年齢別の曝露期間（患者年）を本剤投与期間ごとに表 2.7.4.5.1.1-1に示した。

- 2 歳未満の患者（67 例）：本剤の総曝露期間は 88.8 患者年であった。
- 2 歳以上 12 歳未満の患者（189 例）：本剤の総曝露期間は 230.3 患者年であった。
- 12 歳以上 18 歳未満の患者（119 例）：本剤の総曝露期間は 123.9 患者年であった。
- 18 歳以上の患者（90 例）：本剤の総曝露期間は 78.4 患者年であった。

表 2.7.4.5.1.1-1 人種及び年齢別の本剤投与期間ごとの曝露期間（患者年）

	Race [a]			Age (years)			
	White (n=343)	Asian (n=63)	Unknown (n=54)	0–<2 (n=67)	2–<12 (n=189)	12–<18 (n=119)	≥18 (n=90)
Exposure time in Patient-Years (PY)							
Total	388.1	69.7	59.0	88.8	230.3	123.9	78.4
0–≤6 Months	145.3	28.5	22.2	30.7	83.1	48.4	35.7
>6–≤12 Months	91.9	21.2	14.9	28.5	57.4	27.0	16.6
>12–≤18 Months	77.3	15.6	12.3	19.1	50.2	23.7	13.5
>18–≤24 Months	37.2	2.7	7.2	7.8	20.6	10.6	8.2
>24–≤30 Months	24.7	1.0	2.1	2.1	13.9	8.2	3.6
>30–≤36 Months	10.9	0.7	0.3	0.7	5.1	5.2	0.9
>36 Months	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8	0.0

[a] 人種のアフリカンアメリカン（3例）及び混合人種（multiple，2例）は，例数が少ないため，表に示していない。
[5.3.5.3-1 t_ae_rt_RACE_SE，t_ae_rt_AGE_SE を改変]

年齢集団別の有害事象の概要を表 2.7.4.5.1.1-2に示した。100患者年当たりの有害事象の発現率は12歳未満及び18歳以上の年齢集団で同様であり，12歳以上18歳未満の年齢集団で低かった（2歳未満の患者：580.98［95%CI：531.92～633.34］，2歳以上12歳未満の患者：607.53［95%CI：576.11～640.22］，12歳以上18歳未満の患者：494.92［95%CI：456.51～535.70］，18歳以上の患者：615.80［95%CI：562.10～673.25］，5.3.5.3-1 t_ae_rt_AGE_SE）。

全 SMA 患者集団の年齢集団別において，100患者年当たりの有害事象の発現率が最も高かっ

た SOC は，18歳以上の年齢集団を除くすべての年齢集団で「感染症および寄生虫症」であり，18歳以上の年齢集団では「神経系障害」であった。続いて100患者年当たりの有害事象の発現率が高かった SOC は2歳未満の年齢集団では「一般・全身障害および投与部位の状態」，2歳以上18歳未満の年齢集団では「胃腸障害」，18歳以上の年齢集団では「感染症および寄生虫症」であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SOC_AGE_SE）。18歳以上の年齢集団で「神経系障害（SOC）」に分類された有害事象の100患者年当たりの発現率（173.39，95%CI：145.48～205.11）が高かったのは，頭痛（17例［18.9%］，101件）によるものであった（5.3.5.3-1 t_ae_AGE_SE）。

100患者年当たりの Grade 3～5の有害事象の発現率は，2歳未満の年齢集団で高かった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_CTC_AGE_SE）。これは，I型 SMA の高度な病型によるものであった。

「皮膚および皮下組織障害（SOC）」に分類された有害事象の100患者年当たりの発現率は，18歳未満までは年齢が上がるとともに低下した（2歳未満の患者：41.66［95%CI：29.33～57.42］，2歳以上12歳未満の患者：35.18［95%CI：27.93～43.72］，12歳以上18歳未満の患者：23.41［95%CI：15.68～33.63］，18歳以上の患者：30.60［95%CI：19.61～45.53］）。SOC の「血液およびリンパ系障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」も年齢が上がるとともに低下した。

「眼障害（SOC）」に分類された有害事象の100患者年当たりの発現率は，低年齢集団（2歳未満，2歳以上12歳未満及び12歳以上18歳未満）で高かったが，事象の発現数は概して少なかった。

副作用の発現率は，100患者年当たりでは18歳以上の年齢集団で高く，集団の例数当たりでは年齢集団間で同程度であった（5.3.5.3-1 t_ae_REL_AGE_SE 及び t_ae_rt_REL_AGE_SE）。

すべての年齢集団にわたり，大部分の患者（82.8%）における有害事象は，回復した（2歳未満の患者：63例［94.0%］，2歳以上12歳未満の患者：168例［88.9%］，12歳以上18歳未満の患者：88例［73.9%］，18歳以上の患者：66例［73.3%］）（5.3.5.3-1 t_ae_out_AGE_SE）。

投与期間中に致死的な有害事象は6例（2歳未満の患者の9.0%）に7件認められ，安全性フォローアップ期間中の死亡1例を合わせた7例は，すべて I 型 SMA 患者（2歳未満）であった（2.7.4.2.1.3）。

重篤な有害事象は2歳未満の年齢集団でより多くみられ，39例（58.2%）に81件報告された。これらの内，「感染症および寄生虫症（SOC）」に分類された重篤な有害事象が多く，30例（44.8%）に46件報告された。肺炎は，2歳未満の年齢集団では18例（26.9%）に認められ，その他の年齢集団では17例に認められた。重篤な有害事象は，2歳以上12歳未満の年齢集団では43例（22.8%）に80件，12歳以上18歳未満の年齢集団では19例（16.0%）に30件，18歳以上の年齢集団で2例（2.2%）に3件認められた。「皮膚および皮下組織障害（SOC）」又は「眼障害（SOC）」に分類される重篤な有害事象はいずれの年齢集団でも認められなかった（5.3.5.3-1 t_ae_SER_AGE_SE）。

年齢集団別の100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は，2歳未満の年齢集団（91.20，95%CI：72.43～113.35）では2歳以上12歳未満の年齢集団（34.74，95%CI：27.55～43.24）及び12歳以上18歳未満の年齢集団（24.22，95%CI：16.34～34.58）と比較し，2.5倍以上高かった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SER_AGE_SE）。2歳未満の年齢集団における重篤な有害事象の発現頻度は投与開始～6カ月まで（28/67例，41.8%）に比べて6カ月以降～12カ月まで（12/67例，17.9%）で約半分に減少した（5.3.5.3-1 t_ae_tm_SER_AGE_SE）。

年齢集団間の重篤な有害事象の発現率の差は，2.7.4.2.1.4に示したとおり，重度の呼吸器合併症がより頻繁に起こる2歳未満の患者である I 型 SMA のより高度な病型によるものであると考えられた。

表 2.7.4.5.1.1-2 年齢集団別の有害事象の概要（全 SMA 患者集団）

Overview of Adverse Events, by Age Group, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

	0 to <2 Years (N=67)	2 to <12 Years (N=189)	12 to <18 Years (N=119)	18 Years or Older (N=90)	All Patients (N=465)
Total number of patients with at least one AE	65 (97.0%)	169 (89.4%)	89 (74.8%)	70 (77.8%)	393 (84.5%)
Total number of AEs	516	1399	613	483	3011
Total number of deaths	7 (10.4%)	0	0	0	7 (1.5%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0	0
Total number of patients with at least one					
AE with fatal outcome	6 (9.0%)	0	0	0	6 (1.3%)
Serious AE	39 (58.2%)	43 (22.8%)	19 (16.0%)	2 (2.2%)	103 (22.2%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.2%)
Serious AE leading to dose modification/interruption	2 (3.0%)	4 (2.1%)	7 (5.9%)	2 (2.2%)	15 (3.2%)
Related Serious AE	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.4%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.2%)
AE leading to dose modification/interruption	3 (4.5%)	14 (7.4%)	11 (9.2%)	5 (5.6%)	33 (7.1%)
Related AE	9 (13.4%)	29 (15.3%)	14 (11.8%)	13 (14.4%)	65 (14.0%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)
Grade 3-5 AE	33 (49.3%)	36 (19.0%)	16 (13.4%)	3 (3.3%)	88 (18.9%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of risdiplam up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period. For "Total number of deaths" row, all deaths up to the snapshot date are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/share/pool_safety_202004_MAAFiling/prod/output/t_ae_oview_AGE_SE.out
22APR2020 19:15

Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_oview_AGE_SE を再掲]

2.7.4.5.1.2 人種

本解析に含まれる SMA 患者の内，白人は343例，アジア人は63例（うち日本人16例），アフリカ系アメリカ人が3例，混合人種が2例，人種不明が54例であった。人種不明はほとんどが国特異的なデータ保護規制によるものであった。患者の大半は II 型/III 型 SMA 患者集団であった（白人：297例，アジア人：45例，アフリカ系アメリカ人：2例，混合人種：2例，人種不明：42例）。I型 SMA 患者集団での人種別の例数は，白人が46例，アジア人は18例，アフリカ系アメリカ人が1例，混合人種が0例，人種不明が12例であった（表 2.7.4.1.3.1-1）。人種不明の患者の集計は，本剤の安全性プロファイルに対する人種の影響において意義のある情報が得られると考えられなかったため，以降には記載しなかった。

人種別の曝露期間（患者年）を本剤投与期間ごとに表 2.7.4.5.1.1-1に示した。

100患者年当たりの有害事象の発現率は，アジア人（483.50，95%CI：433.25～537.98）と白人（489.07，95%CI：467.31～511.58）で同程度であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_RACE_SE）。I 型 SMA 患者集団では，アジア人の発現率（686.18，95%CI：578.69～807.86）は白人（411.44，95%CI：360.31～467.81）より高かった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_TYPE1_SOCCTC_RACE_SE）。逆に，II 型/III 型 SMA 患者集団では，白人の発現率（502.33，95%CI：478.49～527.05）はアジア人（396.19，95%CI：342.26～456.20）より高かった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_TYPE23_SOCCTC_RACE_SE）。

白人及びアジア人で100患者年当たりの発現率が最も高かった有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり，それぞれ160.53（95%CI：148.17～173.65）及び197.99（95%CI：166.34～233.92）であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SOC_RACE_SE）。

白人及びアジア人ともに，大部分の有害事象は回復した。回復しなかった事象は，白人55例（16.0%）及びアジア人14例（22.2%）に認められた（5.3.5.3-1 t_ae_out_RACE_SE）。

本剤の投与の中止又は休薬に至った有害事象の件数は少なく，人種ごとの傾向はみられなかった。

全 SMA 患者集団では，Grade 1～3の100患者年当たりの有害事象の発現率は白人とアジア人で同程度であった。アジア人の発現率は白人と比較し，Grade 4では約3.3倍，Grade 5では約5.6倍高かった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_CTC_RACE_SE）。

全 SMA 患者集団では，100患者年当たりの副作用の発現率は，アジア人（38.74，95%CI：25.53～56.36）では白人（16.75，95%CI：12.93～21.35）と比較し，約2.3倍高かった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_REL_RACE_SE）。副作用はアジア人17例（27.0%）に27件，白人41例（12.0%）に65件認められた（5.3.5.3-1 t_ae_REL_RACE_SE）。アジア人に含まれる日本人集団においては，副作用は BP39056試験では認められず，BP39055試験では軟便（1例，2020年1月のカットオフデータに基づく）のみが報告された（2.7.4.2.1.7）。

全 SMA 患者集団では，100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は，アジア人（53.08，95%CI：37.38～73.17）では白人（32.21，95%CI：26.81～38.38）と比較し，約1.6倍高かった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SER_RACE_SE）。I 型 SMA 患者集団では，100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は，アジア人（104.83，95%CI：65.70～158.72）の方が白人（74.17，95%CI：53.45～100.25）より約1.4倍高かった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SER_SOCPT_TYPE1_RACE_SE）。II 型/III 型 SMA 患者集団では，100患者年当たりの重篤な有害事象の発現率は，アジア人（30.79，95%CI：17.23～50.79）と白人（25.04，95%CI：19.95～31.04）で同程度であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SER_SOCPT_TYPE23_RACE_SE）。アジア人に含まれる日本人集団においては，重篤な有害事象は，BP39056試験で停留精巣（1例）及び BP39055試験で1例に胃腸炎，上気道感染，嘔吐及び脱水，他2例にそれぞれ脳炎及び肺炎が報告されたが，いずれの事象ともに本剤との関連はないと判断された（2.7.4.2.1.7）。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 SMA の治療を本剤で初めて行った患者（未治療患者）と既治療患者での安全性

ヌシネルセン又はオナセムノゲン アベパルボベクによる前治療が本剤の安全性に与える影響を検討した。前治療の有無別（SMA の治療を本剤で初めて行った患者，以降，未治療例［BP39055試験及び BP39056試験の Part 1及び Part 2］，既治療例［BP39054試験］）の有害事象の集計を I 型 SMA 患者集団及び II 型/III 型 SMA 患者集団別に示す。

既治療例は90例（ヌシネルセン治療例が76例，オナセムノゲン アベパルボベク治療例が14例）であった。100患者年当たりの有害事象の発現率は既治療例と未治療例で同程度であった。既治療例の曝露期間の中央値は未治療例と比較して短かったため，曝露期間がほぼ同様な本剤投与開始から6カ月間に注目した。既治療例と未治療例の有害事象の発現傾向は類似しており，対象疾患を反映していた。I 型 SMA 患者集団の既治療例では，Grade 4又は5の有害事象が認められなかった。

2.7.4.5.2.1.1 I 型 SMA 患者集団

本剤投与開始から6カ月間において，ヌシネルセン（9例）又はオナセムノゲン アベパルボベク（4例）による前治療を受けた I 型 SMA 患者集団13例の曝露期間は3.1患者年（ヌシネルセン：2.8患者年，オナセムノゲン アベパルボベク：0.3患者年）であった。100患者年当たりの有害事象の発現率は，I 型 SMA 患者では既治療例と未治療例で同程度であった（既治療例：580.27［95%CI：343.91～917.08］，未治療例：681.17［95%CI：590.69～781.60］）。

本剤投与開始から6カ月間において，I 型 SMA 患者集団の既治療例及び未治療例において有害事象の発現率が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった。既治療例で2件以上に発現した有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。既治療例の「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の発現率は未治療例と同様であったが，既治療例の「感染症および寄生虫症」の発現率は未治療例より高かった（既治療例：354.61［95%CI：177.02～634.50］，未治療例：187.91［95%CI：141.95～244.02］）（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SOCPT_TYPE1_TRT_SE）。

本剤投与開始から6カ月間において，I 型 SMA 患者集団の既治療例と未治療例における重篤な有害事象の発現率は同程度であった（既治療例：193.42［95%CI：70.98～421.00］，未治療例：130.87［95%CI：93.06～178.90］）。既治療例で2件以上に発現した重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった。既治療例と未治療例のいずれにおいても，100患者年当たりの発現率の高かった重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SER_SOCPT_TYPE1_TRT_SE）。

Grade 4又は5の有害事象は既治療例では認められず，未治療例でのみ認められた（5.3.5.3-1 t_ae_rt_TYPE1_SOCCTC_TRT_SE）。

2.7.4.5.2.1.2 II 型/III 型 SMA 患者集団

本剤投与開始から6カ月間において，ヌシネルセン（67例）又はオナセムノゲン アベパルボベク（10例）による前治療を受けた II 型/III 型 SMA 患者集団77例の曝露期間は22.1患者年（ヌシネルセン：20.4患者年，オナセムノゲン アベパルボベク：1.6患者年）であった。100患者年当たりの有害事象の発現率は，II 型/III 型 SMA 患者集団では既治療例と未治療例で同程度であった（既治療例：932.82［95%CI：809.78～1069.28］，未治療例：773.82［95%CI：723.73～826.47］）。

本剤投与開始から6カ月間の II 型/III 型 SMA 患者集団の既治療例及び未治療例において有害事象の発現率が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であり（既治療例：271.70［95%CI：207.33～349.73］，未治療例：215.48［95%CI：189.45～244.10］，以下同様），有

害事象では既治療例及び未治療例のいずれにおいても上気道感染の発現率が高かった。次いで，「胃腸障害」（172.07［95%CI：121.77～236.19］，131.73［95%CI：111.56～154.50］）であった。3番目に既治療例で発現率が高かったのは「一般・全身障害および投与部位の状態」（104.15［95%CI：66.02～156.28］，61.94［95%CI：48.38～78.13］）であり，有害事象では既治療例及び未治療例のいずれにおいても発熱の発現率が高かった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SOCPT_TYPE23_TRT_SE）。

本剤投与開始から6カ月間のII型/III型SMA患者集団の既治療例における重篤な有害事象の発現率は未治療例と比較して高かった（既治療例：40.75［95%CI：18.64～77.36］，未治療例：22.68［95%CI：14.82～33.24］，以下同様）。しかし，この傾向は，特定の種類の重篤な有害事象によるものではなかった。発現率が高かった重篤な有害事象のSOCは「感染症および寄生虫症」であり，その発現率は既治療例（13.58［95%CI：2.80～39.70］）と未治療例（14.83［95%CI：8.64～23.75］）で同程度であった（5.3.5.3-1 t_ae_rt_SER_SOCPT_TYPE23_TRT_SE）。既治療例と未治療例のいずれかで2件以上に発現した重篤な有害事象のSOCは他に「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（9.06［95%CI：1.10～32.72］，0.87［95%CI：0.02～4.86］）「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「腎および尿路障害」（いずれも0.0，1.74［95%CI：0.21～6.30］）があった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

リスジプラムは，フラビンモノオキシゲナーゼ（FMO）1及びFMO3並びにCYP1A1，2J2，3A4及び3A7により代謝される。リスジプラムはヒトMDR1の基質ではないと考えられた。

2.7.4.5.3.1 他の併用薬がリスジプラムに与える影響

強力なCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200 mgの1日2回連日投与下で，リスジプラム6 mgを単回経口投与した際に，リスジプラムの薬物動態に対してわずかな影響しか及ぼさなかった（薬物濃度時間曲線下面積［AUC］の11%の上昇，最高血漿中濃度［C_{max}］の9%の低下）。リスジプラム代謝におけるCYP3A経路の寄与は限定的であると考えられた。したがって，CYP3A酵素の阻害薬又は誘導薬との併用により臨床的に意義のある相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

臨床で使用されている既知のFMO1又は3の阻害薬又は誘導薬はないため，FMO1及び3の代謝経路による薬物相互作用は予想されない。

2.7.4.5.3.2 リスジプラムが他の併用薬に与える影響

*In vitro*試験では，リスジプラム及びその主要な循環代謝物（M1）は，CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19及び3A4を誘導しなかった。*In vitro*試験では，リスジプラム及びM1は，CYP3A4を除き，検討した各CYP分子種（CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6）を阻害（可逆的阻害又は時間依存的阻害）しないことが示された。

感受性の高いCYP3A基質であるミダゾラムの薬物動態に対するリスジプラムの潜在的な影響を評価するための薬物間相互作用試験（BP41361試験）を実施した。ミダゾラムはリスジプラム8 mgとの併用により，健康被験者におけるミダゾラムの曝露量がわずかに増加したものの，これらの違いは臨床的には重要でないと考えられた（2.7.2.2.1.4）。CYP3A基質の用量調整の必要はない。生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから，小児及び生後2カ月の乳児においてリスジプラムとミダゾラムを併用したとき，ミダゾラムのAUCに及ぼす影響は成人と同程度であることが推定された。

*In vitro*試験では，リスジプラム及びM1は，ヒトMDR1，OATP1B1及びOATP1B3，OAT1及びOAT3の重要な阻害剤ではなかった。しかしながら，*in vitro*試験では，リスジプラム及びM1は，OCT2並びにMATE1及びMATE2-K輸送体の阻害剤であった。臨床用量での濃度では，

OCT2基質との相互作用を示す可能性は低いと考えられた。MATE1及び MATE2-K 基質を併用投与したときの相互作用は不明である。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤を妊婦に投与した臨床データはない。リスジプラムは，動物試験において胎盤通過性が認められ，胚胎児毒性及び催奇形性が報告されている。リスジプラムは胎児に害を及ぼす可能性がある。

治療のベネフィットが胎児への潜在的なリスクを上回る場合を除き，妊娠中に本剤を使用すべきではない。妊娠中の女性に対して，本剤の投与が必要な場合は，胎児への潜在的なリスクについて明確に説明する必要がある。

分娩中の本剤使用の安全性は確立していない。

リスジプラムがヒトの乳汁中に分泌されるかは不明である。ラットの試験では，リスジプラムが乳汁中に移行した。授乳中の乳児への潜在的な影響は不明なため，患者は医師とともに本剤投与のベネフィット・リスクを判断する必要がある。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の申請用量を上回る用量を SMA 患者に投与した臨床試験の経験は限られている。

全 SMA 患者集団では，465例中19例が予定された用量の110%を超える用量を投与し（5.3.5.3-1 t_ex_act_SMA_SE），その内，18例は Part 2用の用量の110%を超える用量を投与した。

I 型 SMA 患者集団では，9例が Part 2用の用量の110%を超える用量を投与した。Part 2用の用量を超える用量で最大79日間連続投与し，Part 2用の用量よりも最大33%高かった。4例では Part 2用の用量に対する過量投与と時間的に関連して有害事象が報告された。これらの有害事象はすべて本剤と関連なしと報告され，基礎疾患を反映していた（無気肺と発熱が関連していた1例，脊柱後弯症及び側弯症が関連していた1例，発熱が関連していた1例，上気道感染［重篤な有害事象］と上気道の炎症が関連していた1例）。脊柱後弯症及び側弯症を除いて，すべての有害事象が回復した。

II 型/III 型 SMA 患者集団では，9例が Part 2用の用量の110%を超える用量を投与された。この内，2日以上 Part 2用の用量の110%を超える用量を投与された4例は，規定用量より最大で30%高い用量を最長65日間投与された。4例は計画の2倍の用量を1回投与された。この内2例では過量投与を時間的に関連して有害事象（発熱と嘔吐が関連していた1例，上気道感染が関連していた1例）が認められた。

2.7.4.5.6 薬物乱用

全SMA患者集団では，薬物乱用の可能性を示唆する有害事象（2.7.4.1.1.10）が10例（2.2%）に14件認められた（表 2.7.4.5.6-1及び5.3.5.3-1 l_ae_AB_SMA_SE）。I 型 SMA 患者集団では，2例（2.6%）に6件認められた。その内訳は，易刺激性2例及び泣き1例であった。II 型/III 型 SMA 患者集団では，8例（2.1%）に8件認められた。その内訳は，浮動性めまい，嗜眠，痙攣発作，無感情及び異常感であった。これらの有害事象ではいずれも本剤の投与を継続し，5件発現した1例を除いて1例当たり1件の発現であり，3例に発現した3件を除いて，本剤と関連はないと判断された。本剤と関連ありと判断された薬物乱用の可能性を示唆する有害事象は浮動性めまい（2例2件）及び無感情（1例1件）であった。1例では，いずれも本剤と関連なしと判断されたものの，泣き（4件）と易刺激性（1件）が発現した。

データを併合しなかった完了した第 I 相試験（BP39122試験）の健康被験者1例に，本剤の単回投与後に軽度の浮動性めまいが認められたが，処置なしで同日に回復した。また，データを併合しなかった薬物相互作用試験（BP41361試験）の健康被験者1例に，多幸気分が Day 3（ミ

ダゾラム2 mg を Day 1及び Day 15に経口投与する予定の内，1回目投与の2日後で，かつ，本剤8 mg を Day 3～16に1日1回経口投与する予定の1日目）に認められた。多幸気分は，処置なしで同日に回復し，治験薬の投与を継続したものの再発しなかった。

これらの有害事象は，本剤の乱用の可能性のリスクを示唆するものではないと考えられた。

表 2.7.4.5.6-1 薬物乱用の可能性を示唆する有害事象

Adverse Events Indicative of Abuse Potential, by SMA Type, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Risdiplam Pooled Safety - EMA Filing 2020

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Type 1 (N=77)	Type 2/3 (N=388)	All Patients (N=465)
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.6%)	8 (2.1%)	10 (2.2%)
Overall total number of events	6	8	14
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	6 (1.5%)	6 (1.3%)
Total number of events	0	6	6
浮動性めまい	0	4 (1.0%)	4 (0.9%)
嗜眠	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
痙攣発作	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
精神障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.6%)	1 (0.3%)	3 (0.6%)
Total number of events	2	1	3
易刺激性	2 (2.6%)	0	2 (0.4%)
無感情	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
Total number of events	4	1	5
泣き	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
異常感	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of risdiplam up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.

[5.3.5.3-1 t_ae_AB_SMA_SE を改変]

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象に関する入手可能な情報はない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する試験は実施されていない。健康被験者及びSMA 患者を対象とした臨床試験において，これまでに報告された薬理活性及び有害事象からは，これらの影響は示唆されなかった。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する可能性のある有害事象は併合した全 SMA 患者集団の内の20例に22件（5.3.5.3-1 t_ae_IMP_SMA_SE 及び l_ae_IMP_SMA_SE）及びデータを併合しなかった完了した健康被験者を対象とした試験で7例に7件認められた。以下に示す事象を除き，いずれも重症度は軽度又は中等度で，回復し，治験薬投与との関連はないと報告された。

- 合併症に肥満（BMI：34.39 kg/m^2）がある 1 例で非重篤な軽度の回転性めまいが Day 54 に認められ，本剤との関連ありと報告された。患者は本剤との関連なしとされた軽度の体重増加も併発し，発現から 48 日後のデータカットオフ日時点では未回復であった。本剤の投与は変更されなかった。
- 1 例で非重篤な軽度の視力障害（0.5 ジオプターの視力のわずかな低下）が Day 324 に認められ，データカットオフ後の Day 411 では未回復であった。本剤と関連はないと報告され，本剤の投与は変更されなかった。
- 1 例で非重篤な軽度の浮動性めまいが Day 15 に認められ，データカットオフ日時点で回復していた。本剤と関連ありと報告されたが，本剤の投与は変更されなかった。
- 1 例で非重篤な軽度の浮動性めまいが Day 11 に認められ，同日に回復した。本剤と関連ありと報告されたが，本剤の投与は変更せず，再発しなかった。

いずれの有害事象も本剤により誘発される毒性によるものではないと考えられ，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する可能性を示唆するものではなかった。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は SMA の治療薬として2020年8月に米国で承認を取得している。現在，利用可能な市販後データはない。

2.7.4.7 BP39055試験の Part 1の二重盲検投与期間のデータの安全性の要約

BP39055試験の用量を選択する Part 1の二重盲検投与期間（Day 1～Week 12［Day 84］）の結果の要約を以下に示した。詳細は5.3.5.1-1 Interim Summary Report BP39055, Part 1に記載した。

計51例が本試験の Part 1（12～25歳の年齢グループの2コホート，2～11歳の年齢グループの3コホート）に登録され，2:1の比で本剤とプラセボの投与に割り付けられた。

二重盲検投与期間では，用量コホート間及び本剤とプラセボの投与群間に安全性プロファイルの差は認められなかった。

Part 1でプラセボに割り付けられた患者は，最低12週間の二重盲検投与期間を完了後，次回に予定された来院時に実薬投与に切り替えた。

2.7.4.8 健康被験者又は肝機能障害患者を対象とした試験の安全性の要約

2.7.4.8.1 BP29840試験（日本人以外の健康成人での単回投与試験）

BP29840試験は以下の3つのパートから構成される健康男性被験者を対象とした単施設での本剤の最初の臨床試験である。

- Part 1（単回用量漸増投与，25 例）
  単施設，ランダム化，治験責任医師/被験者盲検，アダプティブ単回用量漸増投与，プラセボ対照，並行群間試験
- Part 2（食事の影響）
  単施設，ランダム化，非盲検，2期（食後－空腹時，空腹時－食後）クロスオーバー試験。Part 1で食事の影響が評価されたため，Part 2は実施されなかった。
- Part 3（イトラコナゾールとの相互作用，8 例）
  単施設，非盲検，1シークエンス，2期クロスオーバー試験。第1期では，本剤のみを食後に単回経口投与した。第2期では，イトラコナゾールの反復投与時に本剤を食後に単回経口投与した。

BP29840試験では，健康男性被験者に本剤を単回投与したとき（Part 1：0.6，2，6，18 mg）

及びイトラコナゾール併用下で投与したとき（Part 3）の忍容性は良好であった。死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象は，17例に計27件認められ，すべて軽度であり，後遺症なしに短期間で回復した。治験責任医師は，プラセボ投与例でみられた頻尿及び18 mg 投与例でみられた頭痛の2件以外の有害事象は，本剤との関連はないと判断した。

Part 1及び Part 3を合わせて頻度の最も高い SOC 別有害事象は「胃腸障害（SOC），9例」で，続いて「神経系障害（SOC），4例」であった。頻度の高い有害事象は頭痛（4例），下痢，腹痛，上咽頭炎（各3例）であった。用量依存的に発現頻度や重症度が高まる有害事象は認められなかった。特定の SOC に対する本剤の毒性は示唆されなかった。

投与したいずれの用量においても問題となる安全性の所見は認められなかったが，治験実施計画書に規定した各健康被験者の曝露量の上限である $AUC_{0\text{-}24h}$ 1500 ng•h/mL を超えないように，用量漸増は18 mg までとした。$AUC_{0\text{-}24h}$ が最も高かった被験者は18 mg が投与され，その値は1470 ng•h/mL であり，忍容性は良好で，曝露に関連した有害事象は認められなかった。

バイタルサイン，ECG，臨床検査，及び眼科的評価において，臨床的に重要な本剤投与に関連する又は用量依存的なベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.4.8.2 NP39625試験（日本人の健康成人での単回投与試験）

NP39625試験はランダム化プラセボ対照治験責任医師/被験者盲検試験である。日本人被験者（24例）を対象とした本剤の3用量（2，6及び12 mg）の単回投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を，実施済みの主に白人を対象とした BP29840試験において得られた単回投与時（2，6及び18 mg）のデータと比較して評価した。

日本人被験者を対象とした NP39625試験では，本剤の3用量（2，6及び12 mg）の単回投与時安全性が確認され，忍容性は良好であった。日本人と白人の安全性に顕著な差はみられなかった。死亡，重篤な有害事象，試験の中止に至った有害事象及び高度な有害事象は認められなかった。

「眼障害（SOC）」に分類された有害事象が以下に示す6例（12 mg，6 mg，プラセボ投与群に各2例）に10件認められた（表 2.7.6.2.1-1）。

- 12 mg 及びプラセボ投与群の各 2 例において，試験中に行われた BCVA の評価におけるベースラインからの変動から，視力低下（症状なし）が報告された。
- 6 mg 投与群の 5[redacted] 歳の日本人男性 1 例は，霧視の症状に続く，両側性白内障の悪化と診断された。白内障は，6 mg の単回投与約 1 カ月後に認められ，更に 1 カ月後に悪化した。白内障は，当初スクリーニング時に診断されなかったが，利用可能な眼底画像の再検査時に既存のものであったと確認された。
- 5[redacted]歳の日本人女性 1 例は，6 mg の単回投与 14 日後に，試験中に行われた BCVA の評価により，視力低下が認められ，同日に細隙灯写真撮影により皮質白内障の痕跡が認められ，両側の白内障と診断された。

本試験で眼科的モニタリングにより報告された白内障（両側性白内障の悪化が認められた1例及び軽度の両側性白内障と初期に診断された1例）は，アジア人ではアジア人以外の集団より白内障の有病率が高く，発症年齢が若いことから[5)]，両患者の年齢的要因による影響であり，本剤との関連はないと考えられた。更に，本剤を反復投与したアジア人の SMA 患者63例を含む SMA 患者（5.3.5.3-1 t_ae_SMA_SE）及び18 mg まで単回漸増投与した BP29840試験の健康被験者において，白内障は報告されていない。

バイタルサイン，ECG，臨床検査，及び眼科的評価において，臨床的に重要な本剤投与に関連する又は用量依存的なベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.4.8.3 BP39122試験（マスバランス試験）

BP39122試験は，健康男性被験者を対象とした[^{14}C]-リスジプラムの単回経口投与時の排泄バランス，薬物動態及び代謝を評価する非盲検非ランダム化試験である。

健康男性被験者（6例）における18 mg の[^{14}C]-リスジプラムの単回経口投与の忍容性は良好であった。全6例に1件以上の有害事象が報告され，頻度の最も高い有害事象は皮膚乾燥（3例）であった。死亡，高度の有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として肺炎が1例に認められ，治験責任医師は治験薬と関連はないと判断し，治療により回復した。

バイタルサイン，ECG，臨床検査，及び眼科的評価において，臨床的に問題となる本剤投与に関連する又はベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.4.8.4 BP41361試験（薬物相互作用試験）

BP41361試験は，2つのパートから構成される健康成人被験者を対象としてミダゾラムの単回経口投与時の薬物動態に対する本剤反復経口投与の影響の評価を目的とした非盲検，非ランダム化，第 I 相試験である。男性又は女性の健康被験者を対象とした本試験において，本剤の1日1回14日間の単独投与及びミダゾラムとの併用投与は安全で，忍容性は良好であった。すべての有害事象は，重症度が軽度であり，試験終了時までに回復した。

Part 1では，8例にリスジプラム5 mg を1日1回14日間経口投与した。有害事象は2/8例（25.0%）に3件認められた。この内，副作用は1例（12.5%）に2件認められた。死亡，試験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。1例が有害事象（期外収縮）により Day 7 に投与中止に至った。本有害事象と治験薬との関連はないと判断された。別の1例に他の2件の有害事象（腹痛及び悪心）が認められ，治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。これらの Part 1で認められた有害事象は，試験終了時までに回復した。

Part 2では，Day 1にミダゾラム2 mg を単剤で単回経口投与した。Day 3から14日間本剤8 mg を1日1回経口投与した。Day 15に本剤経口投与とともにミダゾラム2 mg を経口投与した。有害事象は15/27例（55.6%）に30件認められた。この内，本剤の副作用は9例（33.3%）に11件，ミダゾラムの副作用は1例（3.7%）に1件認められた。投与薬剤別の有害事象は，ミダゾラム単剤投与後では2/27例（7.4%）に2件，本剤単剤投与期間では14/27例（51.9%）に26件，本剤及びミダゾラム併用投与では2/26例（7.7%）に2件認められた。死亡，試験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。1例が有害事象（血圧上昇）により Day 15に治験薬（本剤及びミダゾラム）の投与中止に至った。本事象は治験責任医師により本剤との関連性は低い（unlikely related）と判断され，ミダゾラムとの関連性はないと判断された。

2.7.4.8.5 BP40995試験（肝機能障害患者での試験）

BP40995試験は，肝機能障害が本剤の薬物動態，安全性及び忍容性に与える影響を正常な肝機能を有する健康被験者と比較し，評価する2つのパートから構成される非盲検，非ランダム化，並行群間，多施設共同第 I 相試験である。軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者におけるリスジプラム5 mg の単回経口投与の忍容性は良好であった。

Part 1では，軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A［5～6点］）を有する被験者8例及び人口統計学的特性の対応がとれた正常な肝機能を有する被験者8例が登録された。Part 2を開始する前に，軽度の肝機能障害を有する被験者最低4例及び対応する正常な肝機能を有する被験者4例における薬物動態，安全性及び忍容性の予備的なデータを評価した。その結果を中等度の肝機能障害を有する被験者のコホートで使う用量選択を支持するために使用した。

Part 2では，中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B［7～9点］）を有する被験者8例に本剤を投与した。正常な肝機能機能を有する被験者は，Part 1及び Part 2の両方のそれぞれ1例の肝機能障害を有する被験者に対応できることとし，Part 2の中等度の肝機能障害を有する被験者

との人口統計学的特性の対応がとれた正常な肝機能を有する被験者として，Part 2で新たに最大8例まで本剤を投与することとした。

全体として，軽度及び中等度の肝機能障害並びに正常な肝機能を有する被験者におけるリスジプラム5 mg の単回経口投与の忍容性は良好であった。すべての副作用は重症度が軽度又は中等度であり，試験終了時までに回復した。

Part 1では，有害事象が5例（62.5%）に7件認められた。この内，副作用は4例（50.0%）に5件認められた。死亡，中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。これらの Part 1で認められた有害事象は，試験終了時までに回復した。Part 2では，1例（12.5%）に1件の有害事象が認められた。本事象は重篤な上部消化管出血であり，重症度は軽度で，治験薬との関連はないと判断され，試験終了時までに回復した。正常な肝機能を有する被験者10例では有害事象は認められなかった。

2.7.4.9 結果の要約

- 100 患者年当たりの有害事象の発現率は，I 型 SMA 患者集団及び II 型/III 型 SMA 患者集団で同程度であった（2.7.4.2.1.1.1）。
- 全 SMA 患者集団では，100 患者年当たりの発現率が高い有害事象は頭痛，発熱，上気道感染及び上咽頭炎であった（2.7.4.2.1.2.1）。大部分の有害事象は本剤と関連がなく，本剤の投与を変更することなく，回復した（2.7.4.2.1.1.1）。
- I 型 SMA 患者集団の 100 患者年当たりの発現率が，II 型/III 型 SMA 患者集団と比較して高かった有害事象は，発熱，上気道感染，肺炎及び生歯であった。II 型/III 型 SMA 患者集団では，I 型 SMA の患者集団と比較し，頭痛，咳嗽及び悪心の 100 患者年当たりの発現率が高かった。II 型/III 型 SMA 患者集団では，SOC 別有害事象で「神経系障害」，「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害，中毒および処置合併症」の発現率が I 型 SMA 集団より顕著に高く，「筋骨格系および結合組織障害」と「神経系障害」における顕著な差は，四肢痛，関節痛，背部痛及び頭痛の発現率の差によるものであった。I 型 SMA 患者集団と II 型/III 型 SMA 患者集団での有害事象発現率の違いは，主に年齢の違いによると考えられ，I 型 SMA 患者集団は高度な病型によるため，II 型/III 型 SMA 患者では自発的な報告に基づく有害事象が増加するためと考えられた（2.7.4.2.1.2.1）。
- 「皮膚および皮下組織障害（SOC）」に分類された有害事象の発現率は，年齢が上がるとともに低下し，2 歳未満では，他の年齢層と比較して最も高かった。
- 有害事象の発現率の経時的な低下が，I 型 SMA 患者集団及び II 型/III 型 SMA 患者集団でみられたが，II 型/III 型 SMA 患者集団でより顕著であった。
- 大部分の有害事象は Grade 1 又は 2 であった。II 型/III 型 SMA 患者集団と比較し，I 型 SMA 患者集団では Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かった。
- I 型 SMA 患者集団の重篤な有害事象の発現率は，II 型/III 型 SMA 患者集団と比較し，約 3.7 倍高かった。両集団間の重篤な有害事象の発現率の差は，主に I 型 SMA 患者のより高度な病型によるものと考えられた。I 型 SMA 患者では，重篤な呼吸器合併症（主として肺炎）がより頻繁にみられ，主な死因となっている（2.7.4.2.1.4.1）。重篤な有害事象の発現率の経時的な低下は，I 型 SMA 患者で顕著であり，本剤のベネフィットとして解釈できる可能性がある（2.7.4.2.1.8.1）。
- 年齢別の有害事象の解析では，100 患者年当たりの Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は 2 歳未満において高かった。これは I 型 SMA 患者のより高度な病型によるものと考えられた（2.7.4.5.1.1）。
- 投与中止に至った有害事象は I 型 SMA 患者の 1 例（Grade 5［致死的］のウイルス性気道感染）にのみ認められた。本剤の休薬に至った有害事象は I 型 SMA 患者集団の 3 例，II 型/III 型 SMA 患者集団の 30 例に認められ，これら以外の大部分の有害事象の発現時には本剤の投与を継続し，ほとんどの有害事象が回復した（2.7.4.2.1.5 及び 2.7.4.2.1.2.1）。

- 計 7 例の死亡が報告され，全例が I 型 SMA 患者であり，SMA に関連する呼吸器合併症により死亡した。7 例中 4 例における死亡前の本剤の投与期間は短く（3 カ月未満，18～78 日），死亡例で投与期間中の運動機能の改善も認められていた。すべての死亡は本剤との関連はないと判断された（2.7.4.2.1.3）。
- 有害事象を精査した結果，本剤に起因する網膜毒性（2.7.4.4.3.1.2），薬物乱用や依存（2.7.4.5.6），自動車運転及び機械操作に対する影響（2.7.4.5.8）は示唆されなかった。
- 経時的な QT，QTcB 及び QTcF の評価，曝露-QT 解析，MedDRA SMQ トルサード ド ポアント/QT 延長及び痙攣発作（PT）に該当する有害事象の評価を実施した結果，本剤が QTc 間隔延長を誘発する可能性は認められなかった（2.7.4.4.2）。
- バイタルサインやその他の ECG パラメータと同様に，臨床検査の結果からは，呼吸障害を伴う SMA 患者に特有な所見はみられたが，本剤が誘発する有害な所見はみられなかった。
- 副次的スプライシング標的に関連する非臨床試験で認められた所見（上皮組織への影響及び血液学的影響）を示唆する事象は，最長 38.9 カ月間まで本剤を投与された 465 例では認められなかった（2.7.4.2.1.6.1 及び 2.7.4.3.2.1）。
- サルでの非臨床試験において，5 カ月間投与された後，及び中～高用量群の NOAEL を超えた用量で網膜毒性（SD-OCT の異常所見）がみられた。臨床試験において，最長で 3 年間（12 例）まで観察した SMA 患者 386 例の眼科的評価結果で，関連する所見がみられなかったことから，本剤を継続投与した場合においても，網膜毒性は認められないことが示唆された（2.7.4.4.3）。
- SMA 患者を対象とした臨床試験では，胚胎児毒性及び雄性生殖細胞への影響の潜在的リスクについては評価できなかった。I 型及び II 型/III 型の SMA 患者で確認された本剤の高い効果を考慮すると，これらのリスクは，患者ごとのベネフィット・リスクのバランスを評価し，柔軟なリスク管理に関する本剤の適切な情報を提供することにより，管理可能と考えられた。
- 日本人の SMA 患者 16 例（I 型 SMA 患者 1 例，II 型及び III 型の SMA 患者 15 例）に認められた有害事象は，日本人集団以外で認められた有害事象と比較し，日本人特有に認められる事象ではないと考えられた（2.7.4.2.1.7）。

SMA は希少疾患であるが，465例のデータから本剤の安全性プロファイルを評価し，本剤の良好な忍容性が確認された。本剤の安全性プロファイルから，SMA の病型によらない良好なベネフィット・リスクのバランスが確認された。

2.7.4.10 参考文献

1) Centre for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration. Assessment of Abuse Potential of Drugs Guidance for Industry, 2017. [Accessed July 20, 2020] Available at: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessment-abuse-potential-drugs.
2) 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.
3) World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight -for-height and body mass index-for-age: methods and development, 2006. [Accessed July 20, 2020] Available at: https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf?ua=1.
4) 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.
5) 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.

2.7.4.11 付録

表 2.7.4.11-1 人口統計学的特性の要約（BP39056試験—Part 1）

Demographics and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
Age at Enrollment (Months)			
n	4	17	21
Mean (SD)	6.84 (0.10)	5.56 (1.43)	5.81 (1.38)
Median	6.87	6.28	6.70
IQR	6.8 - 6.9	3.8 - 6.8	4.8 - 6.8
Min - Max	6.7 - 6.9	3.3 - 6.9	3.3 - 6.9
Age Group at Enrollment (Months)			
n	4	17	21
<=5	0	6 (35.3%)	6 (28.6%)
>5	4 (100%)	11 (64.7%)	15 (71.4%)
Sex			
n	4	17	21
Male	0	6 (35.3%)	6 (28.6%)
Female	4 (100%)	11 (64.7%)	15 (71.4%)
Race			
n	4	17	21
Asian	0	4 (23.5%)	4 (19.0%)
White	4 (100%)	13 (76.5%)	17 (81.0%)
Ethnicity			
n	4	17	21
Not Hispanic or Latino	4 (100%)	17 (100%)	21 (100%)
Country			
n	4	17	21
Belgium	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
Switzerland	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
France	0	4 (23.5%)	4 (19.0%)
Italy	3 (75.0%)	8 (47.1%)	11 (52.4%)
United States	0	3 (17.6%)	3 (14.3%)
Region			
n	4	17	21
Europe	4 (100%)	14 (82.4%)	18 (85.7%)
US	0	3 (17.6%)	3 (14.3%)

Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cutoff Date: 27FEB2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/CSR/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/CSR/prod/output/t_dm_HILO_P1_IT_27FEB2019_39056.out
07JUN2019 0:40 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 6を再掲]

表 2.7.4.11-2 ベースラインの疾患特性の要約（BP39056試験—Part 1）

SMA History and Baseline Disease Characteristics , Intent-to-Treat Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
Age at Onset of Symptoms (Months)			
n	4	17	21
Mean (SD)	2.60 (0.49)	1.70 (0.67)	1.87 (0.73)
Median	2.71	1.48	1.97
IQR	2.2 - 3.0	1.0 - 2.0	1.4 - 2.5
Min - Max	2.0 - 3.0	0.9 - 3.0	0.9 - 3.0
Age at Diagnosis (Months)			
n	4	17	21
Mean (SD)	3.53 (1.13)	3.19 (1.41)	3.25 (1.34)
Median	3.29	2.96	3.02
IQR	2.7 - 4.3	2.1 - 4.0	2.3 - 4.0
Min - Max	2.5 - 5.1	0.9 - 5.4	0.9 - 5.4
Disease Duration (Months)			
n	4	17	21
Mean (SD)	4.30 (0.38)	3.90 (1.29)	3.98 (1.17)
Median	4.24	4.01	4.01
IQR	4.0 - 4.6	2.9 - 4.9	2.9 - 4.9
Min - Max	4.0 - 4.8	2.0 - 5.8	2.0 - 5.8
n	4	17	21
<=3 Months	0	6 (35.3%)	6 (28.6%)
>3 Months	4 (100%)	11 (64.7%)	15 (71.4%)
SMN2 Copy Number			
n	4	17	21
2	4 (100%)	17 (100%)	21 (100%)
Initial SMA Symptoms			
n	4	17	21
ABSENT DEEP TENDON REFLEXES	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
DECREASED LEG MOVEMENT, DIFFICULTY SWALLOWING, INCREASED SECRETIONS	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
DELAY IN HEAD CONTROL, ARMS AND LEGS UTILIZATION, HANDLING OF OBJECTS	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
DEVELOPMENTAL MOTOR DELAY	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
筋緊張低下	3 (75.0%)	6 (35.3%)	9 (42.9%)
LIMB WEAKNESS	0	5 (29.4%)	5 (23.8%)
PNEUMONIA OR RESPIRATORY SYMPTOMS	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
Tracheostomy			
n	4	17	21
Y	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
N	4 (100%)	16 (94.1%)	20 (95.2%)

SMA History and Baseline Disease Characteristics , Intent-to-Treat Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
CHOP-INTEND Score			
n	4	17	21
Mean (SD)	20.50 (7.05)	24.29 (5.75)	23.57 (6.02)
Median	23.50	24.00	24.00
IQR	16.5 - 24.5	21.0 - 27.0	21.0 - 27.0
Min - Max	10.0 - 25.0	16.0 - 34.0	10.0 - 34.0
BSID-III Gross Motor Scale Total Raw Score			
n	4	17	21
Mean (SD)	1.25 (0.50)	2.12 (1.36)	1.95 (1.28)
Median	1.00	3.00	2.00
IQR	1.0 - 1.5	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0
Min - Max	1.0 - 2.0	0.0 - 4.0	0.0 - 4.0
HINE-2 Score			
n	4	17	21
Mean (SD)	1.25 (1.26)	0.94 (0.56)	1.00 (0.71)
Median	1.00	1.00	1.00
IQR	0.5 - 2.0	1.0 - 1.0	1.0 - 1.0
Min - Max	0.0 - 3.0	0.0 - 2.0	0.0 - 3.0
CMAP Negative Peak Amplitude (mV)			
n	4	17	21
Mean (SD)	0.35 (0.19)	0.18 (0.10)	0.21 (0.14)
Median	0.30	0.20	0.20
IQR	0.2 - 0.5	0.1 - 0.3	0.1 - 0.3
Min - Max	0.2 - 0.6	0.0 - 0.3	0.0 - 0.6
n	4	17	21
<= 1mV	4 (100%)	17 (100%)	21 (100%)
> 1mV	0	0	0

Disease duration is the time between onset of symptoms and first treatment.
Total raw score of the BSID-III gross motor scale is based on the assessment of the site clinical evaluator.
Current level of motor function and highest motor function achieved reported at screening.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cutoff Date: 27FEB2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/CSR/prod/program/t_sma.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/CSR/prod/output/t_sma_HILO_P1_IT_27FEB2019_39056.out
07JUN2019 18:05

[5.3.5.2-1 Table 7を再掲]

表 2.7.4.11-3 人口統計学的特性の要約（BP39056試験—Part 2）

Demographics and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

	Risdiplam (N=41)
Age at Enrollment (Months)	
n	41
Mean (SD)	5.20 (1.47)
Median	5.32
IQR	4.2 - 6.8
Min - Max	2.2 - 6.9
Age Group at Enrollment (Months)	
n	41
<=5	19 (46.3%)
>5	22 (53.7%)
Sex	
n	41
Male	19 (46.3%)
Female	22 (53.7%)
Race	
n	41
Asian	14 (34.1%)
White	22 (53.7%)
Unknown	5 (12.2%)
Ethnicity	
n	41
Hispanic or Latino	5 (12.2%)
Not Hispanic or Latino	36 (87.8%)
Country	
n	41
Brazil	3 (7.3%)
China	11 (26.8%)
France	4 (9.8%)
Croatia	1 (2.4%)
Italy	10 (24.4%)
Japan	1 (2.4%)
Poland	4 (9.8%)
Russian Federation	5 (12.2%)
Turkey	1 (2.4%)
United States	1 (2.4%)
Region	
n	41
Europe	24 (58.5%)
Rest of the World	16 (39.0%)
US	1 (2.4%)

Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/output/t_dm_P2_IT_14NOV2019_39056.out
17JAN2020 18:38 Page 1 of 1

[5.3.5.2-2 Table 6を再掲]

表 2.7.4.11-4 ベースラインの疾患特性の要約（BP39056試験—Part 2）

SMA History and Baseline Disease Characteristics , Intent-to-Treat Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

	Risdiplam (N=41)
Age at Onset of Symptoms (Months)	
n	41
Mean (SD)	1.64 (0.70)
Median	1.45
IQR	1.0 - 2.0
Min - Max	1.0 - 3.0
Age at Diagnosis (Months)	
n	41
Mean (SD)	2.81 (1.38)
Median	2.79
IQR	1.8 - 4.0
Min - Max	0.9 - 6.1
Disease Duration (Months)	
n	41
Mean (SD)	3.59 (1.35)
Median	3.38
IQR	2.5 - 4.9
Min - Max	1.0 - 6.0
n	41
<=3 Months	14 (34.1%)
>3 Months	27 (65.9%)
SMN2 Copy Number	
n	41
2	41 (100%)
Initial SMA Symptoms	
n	41
ABSENT DEEP TENDON REFLEXES	1 (2.4%)
DECREASE OF ANTI GRAVITY MOVEMENT	1 (2.4%)
DEVELOPMENTAL MOTOR DELAY	4 (9.8%)
DON'T RAISE THE HEAD WHEN ON THE STOMACH	1 (2.4%)
筋緊張低下	23 (56.1%)
LIMB WEAKNESS	7 (17.1%)
SPONTANEOUS MOTILITY OF THE LOWER LIMBS	1 (2.4%)
SWALLOWING OR FEEDING DIFFICULTIES	1 (2.4%)
THE WAY SHE WAS HOLDING HER HEAD UP	1 (2.4%)
UNABLE TO HOLD THE HEAD UP	1 (2.4%)
Tracheostomy	
n	41
Yes	0
No	41 (100%)
CHOP-INTEND Score	
n	41
Mean (SD)	21.71 (7.10)
Median	22.00
IQR	15.0 - 28.0
Min - Max	8.0 - 37.0
BSID-III Gross Motor Scale Total Raw Score	
n	41
Mean (SD)	1.85 (1.61)
Median	2.00
IQR	1.0 - 2.0
Min - Max	0.0 - 8.0

SMA History and Baseline Disease Characteristics , Intent-to-Treat Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

	Risdiplam (N=41)
HINE-2 Score	
n	41
Mean (SD)	0.93 (1.08)
Median	1.00
IQR	0.0 - 1.0
Min - Max	0.0 - 5.0
CMAP Negative Peak Amplitude (mV)	
n	41
Mean (SD)	0.21 (0.17)
Median	0.19
IQR	0.1 - 0.3
Min - Max	0.0 - 0.8
n	41
<= 1mV	41 (100%)
> 1mV	0
Current level of motor function	
n	41
HEAD CONTROL CARRIED UPRIGHT	1 (2.4%)
HEAD CONTROL VENTRAL	1 (2.4%)
NO APPROPRIATE FUNCTION LISTED	39 (95.1%)
Highest motor function achieved	
n	41
CONTROLS HEAD UPRIGHT	2 (4.9%)
KICKING HORIZONTALLY	2 (4.9%)
KICKING VERTICALLY	2 (4.9%)
NO APPROPRIATE FUNCTION LISTED	35 (85.4%)

Disease duration is the time between onset of symptoms and first treatment.
Total raw score of the BSID-III gross motor scale is based on the assessment of the site clinical evaluator.
Current level of motor function and highest motor function achieved reported at screening.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/program/t_sma.sas
Output:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/output/t_sma_P2_IT_14NOV2019_39056.out
17JAN2020 18:39

[5.3.5.2-2 Table 7を再掲]

表 2.7.4.11-5 人口統計学的特性の要約（BP39055試験—Part 1）

	Patients (Age 2-11 yrs) (N=31)	Patients (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Patients (Age 2-25 yrs) (N=51)
Age [years] at screening			
n	31	20	51
Mean (SD)	5.2 (2.3)	15.8 (3.9)	9.4 (6.0)
Median	5.0	14.5	7.0
IQR	3 - 7	13 - 17	4 - 13
Min - Max	2 - 11	12 - 24	2 - 24
Age Group [years]			
n	31	20	51
2 - <6	18 (58.1%)	0	18 (35.3%)
6 - 11	13 (41.9%)	0	13 (25.5%)
12 - 17	0	16 (80.0%)	16 (31.4%)
18 - 25	0	4 (20.0%)	4 (7.8%)
Sex			
n	31	20	51
Male	17 (54.8%)	7 (35.0%)	24 (47.1%)
Female	14 (45.2%)	13 (65.0%)	27 (52.9%)
Race			
n	31	20	51
Asian	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
White	26 (83.9%)	20 (100%)	46 (90.2%)
Unknown	4 (12.9%)	0	4 (7.8%)
Ethnicity			
n	31	20	51
Not Hispanic or Latino	30 (96.8%)	20 (100%)	50 (98.0%)
Not Stated	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Patient are grouped by initial treatment received and/or by age. * Placebo patients start to switch to risdiplam from week 17 onwards.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/202004_CSR_MAA_part1/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/202004_CSR_MAA_part1/prod/output/t_dm_IT_P1_15JAN2020_39055.out
03APR2020 12:27

[5.3.5.1-3 Table 6を再掲]

表 2.7.4.11-6 ベースラインの疾患特性の要約（BP39055試験—Part 1）

	Patients (Age 2-11 yrs) (N=31)	Patients (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Patients (Age 2-25 yrs) (N=51)
Ambulatory/Non-ambulatory			
AMBULATORY	6 (19.4%)	1 (5.0%)	7 (13.7%)
NON-AMBULATORY	25 (80.6%)	19 (95.0%)	44 (86.3%)
SMN2 copy number (genotype)			
2	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
3	28 (90.3%)	18 (90.0%)	46 (90.2%)
4	3 (9.7%)	1 (5.0%)	4 (7.8%)
SMA type			
TYPE II	23 (74.2%)	14 (70.0%)	37 (72.5%)
TYPE III	8 (25.8%)	6 (30.0%)	14 (27.5%)
Age of onset of initial symptoms (in Months)			
n	31	20	51
Mean (SD)	15.4 (12.1)	15.8 (8.2)	15.6 (10.6)
Median	13.0	16.0	14.0
Min - Max	4 - 70	2 - 34	2 - 70
Time between onset for initial SMA symptoms to first treatment (in Months)			
n	31	20	51
Mean (SD)	54.2 (28.2)	181.7 (41.8)	104.2 (71.4)
Median	49.9	167.4	78.1
Min - Max	21 - 127	133 - 275	21 - 275
Time between onset for initial SMA symptoms to first treatment with risdiplam (in Months)			
n	31	20	51
Mean (SD)	55.8 (27.6)	183.4 (42.0)	105.8 (71.3)
Median	49.9	167.4	78.1
Min - Max	21 - 127	133 - 275	21 - 275

Patient are grouped by initial treatment received and/or by age. * Placebo patients start to switch to risdiplam from week 17 onwards.
Ambulatory is defined as having the ability to walk unassisted for 10 metres or more.
Sitting is defined as with MFM item 9 score >=1 at baseline. Standing is defined as with MFM item 25 score >=1 at baseline. Walking is defined as with HFMSE item 20 score >=2 at baseline.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Program:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/202004_CSR_MAA_part1/prod/program/t_dm_sma.sas
Output:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/202004_CSR_MAA_part1/prod/output/t_dm_sma_IT_P1_15JAN2020_39055.out
03APR2020 12:28

	Patients (Age 2-11 yrs) (N=31)	Patients (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Patients (Age 2-25 yrs) (N=51)
Number of fractures (None, 1-2, 3-5 or >= 6)			
1-2	4 (12.9%)	6 (30.0%)	10 (19.6%)
3-5	0	3 (15.0%)	3 (5.9%)
NONE	27 (87.1%)	11 (55.0%)	38 (74.5%)
Scoliosis (yes/no)			
Yes	13 (41.9%)	16 (80.0%)	29 (56.9%)
No	18 (58.1%)	4 (20.0%)	22 (43.1%)
Degree of curvature due to scoliosis (<10, 10-40, >40)			
0-10	1 (3.2%)	4 (20.0%)	5 (9.8%)
10-40	11 (35.5%)	7 (35.0%)	18 (35.3%)
>40	1 (3.2%)	5 (25.0%)	6 (11.8%)
Hip subluxation or dislocation (yes/no)			
Yes	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
No	31 (100%)	19 (95.0%)	50 (98.0%)
Hip surgery (yes/no)			
Yes	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
No	31 (100%)	19 (95.0%)	50 (98.0%)
Patient could sit at baseline (yes/no)			
Yes	31 (100%)	8 (40.0%)	39 (76.5%)
No	0	12 (60.0%)	12 (23.5%)
Patient could stand at baseline (yes/no)			
Yes	6 (19.4%)	3 (15.0%)	9 (17.6%)
No	25 (80.6%)	17 (85.0%)	42 (82.4%)
Patient could walk at baseline (yes/no)			
Yes	6 (19.4%)	3 (15.0%)	9 (17.6%)
No	25 (80.6%)	17 (85.0%)	42 (82.4%)

Patient are grouped by initial treatment received and/or by age. * Placebo patients start to switch to risdiplam from week 17 onwards.
Ambulatory is defined as having the ability to walk unassisted for 10 metres or more.
Sitting is defined as with MFM item 9 score >=1 at baseline. Standing is defined as with MFM item 25 score >=1 at baseline. Walking is defined as with HFMSE item 20 score >=2 at baseline.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Program:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/202004_CSR_MAA_part1/prod/program/t_dm_sma.sas
Output:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/202004_CSR_MAA_part1/prod/output/t_dm_sma_IT_P1_15JAN2020_39055.out
03APR2020 12:28

[5.3.5.1-3 Table 7を再掲]

表 2.7.4.11-7 人口統計学的特性の要約（BP39055試験—Part 2）

	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)	Total (N=180)
Age [years] at screening			
n	120	60	180
Mean (SD)	9.9 (5.8)	10.3 (6.1)	10.0 (5.9)
Median	9.0	9.0	9.0
IQR	5 - 14	5 - 14	5 - 14
Min - Max	2 - 25	2 - 24	2 - 25
Age Group [years]			
n	120	60	180
2 - <6	37 (30.8%)	18 (30.0%)	55 (30.6%)
6 - 11	39 (32.5%)	18 (30.0%)	57 (31.7%)
12 - 17	30 (25.0%)	16 (26.7%)	46 (25.6%)
18 - 25	14 (11.7%)	8 (13.3%)	22 (12.2%)
Sex			
n	120	60	180
Male	59 (49.2%)	30 (50.0%)	89 (49.4%)
Female	61 (50.8%)	30 (50.0%)	91 (50.6%)
Race			
n	120	60	180
Asian	23 (19.2%)	12 (20.0%)	35 (19.4%)
Black or African American	2 (1.7%)	0	2 (1.1%)
White	80 (66.7%)	41 (68.3%)	121 (67.2%)
Multiple	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Unknown	14 (11.7%)	7 (11.7%)	21 (11.7%)
Ethnicity			
n	120	60	180
Hispanic or Latino	5 (4.2%)	2 (3.3%)	7 (3.9%)
Not Hispanic or Latino	114 (95.0%)	57 (95.0%)	171 (95.0%)
Not Stated	0	1 (1.7%)	1 (0.6%)
Unknown	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

Patient are grouped by initial treatment received.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/output/t_dm_IT_P2_06SEP2019_39055.out
29NOV2019 17:59

[5.3.5.1-2 Table 7を再掲]

表 2.7.4.11-8 ベースラインの疾患特性の要約（BP39055試験—Part 2）

	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)	Total (N=180)
SMN2 copy number			
2	3 (2.5%)	1 (1.7%)	4 (2.2%)
3	107 (89.2%)	50 (83.3%)	157 (87.2%)
4	10 (8.3%)	8 (13.3%)	18 (10.0%)
Unknown	0	1 (1.7%)	1 (0.6%)
SMA type			
TYPE II	84 (70.0%)	44 (73.3%)	128 (71.1%)
TYPE III	36 (30.0%)	16 (26.7%)	52 (28.9%)
Age of onset of initial symptoms (in Months)			
n	120	60	180
Mean (SD)	14.1 (8.4)	18.5 (21.1)	15.5 (14.1)
Median	12.3	12.8	12.4
Min - Max	0 - 57	6 - 135	0 - 135
Time between onset for initial SMA symptoms to first treatment (in Months)			
n	120	60	180
Mean (SD)	111.3 (67.1)	111.3 (70.2)	111.3 (68.0)
Median	106.3	96.6	102.6
Min - Max	17 - 275	1 - 271	1 - 275
Number and percentage of patients that could or could not stand			
Standing	13 (10.8%)	6 (10.0%)	19 (10.6%)
Could not stand	107 (89.2%)	54 (90.0%)	161 (89.4%)
Number and percentage of patients that could or could not walk (walkers and non-walkers)			
Walking	3 (2.5%)	1 (1.7%)	4 (2.2%)
Could not walk	117 (97.5%)	59 (98.3%)	176 (97.8%)
Number of fractures (None, 1-2, 3-5 or >= 6)			
NONE	94 (78.3%)	53 (88.3%)	147 (81.7%)
1-2	20 (16.7%)	7 (11.7%)	27 (15.0%)
3-5	5 (4.2%)	0	5 (2.8%)

Patient are grouped by initial treatment received. Missing copy number information from 1 US patient.
Ambulatory is defined as having the ability to walk unassisted for 10 metres or more.
Sitting is defined as with MFM item 9 score >=1 at baseline. Standing is defined as with MFM item 25 score >=1 at baseline. Walking is defined as with HFMSE item 20 score >=2 at baseline.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/program/t_dm_sma.sas
Output:
root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/output/t_dm_sma_IT_P2_06SEP2019_39055.out
29NOV2019 18:00

	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)	Total (N=180)
Scoliosis (yes/no)			
Yes	76 (63.3%)	44 (73.3%)	120 (66.7%)
No	44 (36.7%)	16 (26.7%)	60 (33.3%)
Degree of curvature due to scoliosis (<10, 10-40, >40)			
0-10	16 (13.3%)	8 (13.3%)	24 (13.3%)
10-40	25 (20.8%)	12 (20.0%)	37 (20.6%)
>40	34 (28.3%)	23 (38.3%)	57 (31.7%)
Surgery for scoliosis before screening (Yes/No)			
Yes	29 (24.2%)	17 (28.3%)	46 (25.6%)
No	63 (52.5%)	33 (55.0%)	96 (53.3%)
Hip subluxation or dislocation (yes/no)			
Yes	26 (21.7%)	11 (18.3%)	37 (20.6%)
No	94 (78.3%)	49 (81.7%)	143 (79.4%)
Hip surgery (yes/no)			
Yes	4 (3.3%)	3 (5.0%)	7 (3.9%)
No	116 (96.7%)	57 (95.0%)	173 (96.1%)

Patient are grouped by initial treatment received. Missing copy number information from 1 US patient.
Ambulatory is defined as having the ability to walk unassisted for 10 metres or more.
Sitting is defined as with MFM item 9 score >=1 at baseline. Standing is defined as with MFM item 25 score >=1 at baseline. Walking is defined as with HFMSE item 20 score >=2 at baseline.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/program/t_dm_sma.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/output/t_dm_sma_IT_P2_06SEP2019_39055.out
29NOV2019 18:00

[5.3.5.1-2 Table 8を再掲]

表 2.7.4.11-9 重篤な有害事象の一覧（BP39056試験—Part 1）

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

Treatment: Cohort 1 (N=4)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
294835/[redacted]										
2[redacted]/F/WHITE										
ウイルス性気道感染	5	0.08 Mg/Kg	5	17	Yes	5	No	1	Yes	5
297883/[redacted]										
2[redacted]/F/WHITE										
急性呼吸不全	84	0.08 Mg/Kg	84	4	Yes	4	No	3	Yes	2
肺炎	481	0.2 Mg/Kg	59	14	Yes	3	No	3	Yes	2
297883/[redacted]										
2[redacted]/F/WHITE										
脱水	830	0.25 Mg/Kg	260	3	Yes	2	No	3	Yes	2
低血糖	830	0.25 Mg/Kg	260	3	Yes	2	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

Treatment: Cohort 1 (N=4)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
297884/[redacted]										
2[redacted]/F/WHITE										
肺炎	158	0.08 Mg/Kg	76	6	Yes	3	No	3	Yes	2
好中球減少症	280	0.08 Mg/Kg	198	3	Yes	4	Yes	3	No	2
肺炎	282	0.08 Mg/Kg	200	7	Yes	2	No	3	Yes	2
インフルエンザ	387	0.08 Mg/Kg	305	6	Yes	3	No	3	Yes	2
気道感染	657	0.25 Mg/Kg	36	7	Yes	2	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

Treatment: Cohort 2 (N=17)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
294461/[redacted]										
1[redacted]/M/ASIAN										
低酸素症	17	0.04 Mg/Kg	17	1	Yes	4	No	3	Yes	4
誤嚥性肺炎	21	0.04 Mg/Kg	21	37	Yes	4	No	3	Yes	2
呼吸窮迫	139	0.08 Mg/Kg	19	6	Yes	4	No	3	No	2
急性呼吸不全	483	0.2 Mg/Kg	269	25	Yes	4	No	3	Yes	2
下気道感染	483	0.2 Mg/Kg	269	25	Yes	3	No	3	No	2
肺炎	483	0.2 Mg/Kg	269	25	Yes	4	No	3	Yes	2
294461/[redacted]										
1[redacted]/M/ASIAN										
発育不全	56	0.08 Mg/Kg	50	123	Yes	2	No	3	Yes	2
気管支分泌物貯留	72	0.08 Mg/Kg	66	3	Yes	4	No	3	No	2
気胸	72	0.08 Mg/Kg	66	8	Yes	4	No	3	No	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

Treatment: Cohort 2 (N=17)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
295286/[redacted]										
1[redacted]/F/ASIAN										
体重減少	262	0.2 Mg/Kg	211	68	Yes	1	No	3	No	2
気道感染	386	0.2 Mg/Kg	335	2	Yes	5	No	1	No	2
297474/[redacted]										
1[redacted]/M/UNKNOWN										
呼吸窮迫	20	0.2 Mg/Kg	20	2	Yes	2	No	3	Yes	2
無気肺	22	0.2 Mg/Kg	22	10	Yes	2	No	3	Yes	2
無気肺	192	0.2 Mg/Kg	192	13	Yes	3	No	3	Yes	2
ウイルス性気道感染	192	0.2 Mg/Kg	192	13	Yes	3	No	3	Yes	2
297474/[redacted]										
2[redacted]/F/UNKNOWN										
食欲減退		0.25 Mg/Kg			Yes	3	No		Yes	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

Treatment: Cohort 2 (N=17)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
297883/[redacted]										
2[redacted]/F/WHITE										
心停止	236	0.2 Mg/Kg	27	1	Yes	5	No	1	Yes	2
呼吸不全	236	0.2 Mg/Kg	27	1	Yes	5	No	1	No	2
297883/[redacted]										
2[redacted]/F/WHITE										
肺炎	148	0.2 Mg/Kg	104	11	Yes	3	No	3	Yes	2
297883/[redacted]										
1[redacted]/F/WHITE										
上気道感染	7	0.2 Mg/Kg	7	11	Yes	2	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

Treatment: Cohort 2 (N=17)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
297883/[redacted] 1[redacted]/F/WHITE ウイルス性上気道感染	515	0.2 Mg/Kg	515	8	Yes	1	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

表 2.7.4.11-10 重篤な有害事象の一覧（BP39056試験—Part 1，安全性フォローアップ期間）

Protocol: BP39056
Part 1 Patients

Treatment: Cohort 2 (N=17)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
294461/[redacted]								
1[redacted]/M/ASIAN								
心停止	691	1	Yes	5	No	1	No	6
低酸素症	691	1	Yes	5	No	1	No	6
閉塞性気道障害	691	1	Yes	5	No	1	No	6

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs reported during the safety follow-up period.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

[5.3.5.2-2 l_ae_sfup_HILO_P1_SE_14NOV2019_39056を改変]

表 2.7.4.11-11 重篤な有害事象の一覧（BP39056試験—Part 2）

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

Treatment: Risdiplam (N=41)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
297474/[redacted]										
1[redacted]/M/UNKNOWN										
呼吸窮迫	164	0.2 Mg/Kg	52	14	Yes	3	No	3	Yes	2
洞性頻脈	179	0.2 Mg/Kg	67	4	Yes	2	No	3	No	2
気道感染	462	0.2 Mg/Kg	350	8	Yes	3	No	3	Yes	2
297474/[redacted]										
2[redacted]/M/UNKNOWN										
大腸菌性尿路感染	58	0.2 Mg/Kg	58	2	Yes	1	No	3	Yes	2
急性呼吸不全	59	0.2 Mg/Kg	59	10	Yes	5	No	1	Yes	2
心停止	59	0.2 Mg/Kg	59	1	Yes	4	No	4	Yes	2
297474/[redacted]										
1[redacted]/M/UNKNOWN										
嘔吐	87	0.2 Mg/Kg	2	8	Yes	3	No	3	Yes	2
ウイルス性気道感染	184	0.2 Mg/Kg	99	13	Yes	3	No	3	Yes	2
胃腸炎	368	0.2 Mg/Kg	283	8	Yes	3	No	3	Yes	2
脱水	369	0.2 Mg/Kg	284	1	Yes	3	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

Treatment: Risdiplam (N=41)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
297803/[redacted]										
2[redacted]/F/UNKNOWN										
ウイルス性肺炎	53	0.2 Mg/Kg	53	17	Yes	3	No	3	Yes	2
細気管支炎	224	0.2 Mg/Kg	224	19	Yes	3	No	3	Yes	2
インフルエンザ	224	0.2 Mg/Kg	224	19	Yes	3	No	3	Yes	2
肺炎	224	0.2 Mg/Kg	224	19	Yes	3	No	3	Yes	2
細気管支炎	274	0.2 Mg/Kg	274	12	Yes	3	No	3	Yes	2
297883/[redacted]										
2[redacted]/F/WHITE										
気道の炎症	13	0.2 Mg/Kg	13	10	Yes	3	No	3	Yes	2
呼吸不全	29	0.2 Mg/Kg	29	3	Yes	2	No	3	No	2
297884/[redacted]										
2[redacted]/F/WHITE										
気管支炎	307	0.2 Mg/Kg	307	6	Yes	2	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

Treatment: Risdiplam (N=41)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
297885/[redacted]										
1[redacted]/M/WHITE										
肺炎	432	0.2 Mg/Kg	432	11	Yes	3	No	3	Yes	2
297887/[redacted]										
2[redacted]/F/ASIAN										
咽頭炎	3	0.2 Mg/Kg	3	9	Yes	1	No	3	Yes	2
300976/[redacted]										
1[redacted]/F/WHITE										
細気管支炎	53	0.2 Mg/Kg	26	32	Yes	4	No	3	Yes	2
下気道感染	261	0.2 Mg/Kg	17	14	Yes	2	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

Treatment: Risdiplam (N=41)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
301527/[redacted]										
1[redacted]/M/WHITE										
肺炎	100	0.2 Mg/Kg	100	116	Yes	4	No	4	Yes	2
肺炎	223	0.2 Mg/Kg	223	12	Yes	3	No	3	Yes	2
無気肺	245	0.2 Mg/Kg	245	4	Yes	2	No	3	Yes	2
気管炎	295	0.2 Mg/Kg	295	6	Yes	2	No	3	Yes	2
無気肺	344	0.2 Mg/Kg	344	2	Yes	3	No	3	Yes	2
301527/[redacted]										
6[redacted]/F/WHITE										
肺炎	206	0.2 Mg/Kg	122	11	Yes	4	No	3	Yes	2
気管気管支炎	252	0.2 Mg/Kg	168	9	Yes	4	No	3	Yes	2
肺炎	269	0.2 Mg/Kg	185	25	Yes	4	No	4	Yes	2
305573/[redacted]										
2[redacted]/M/ASIAN										
停留精巣	112	0.2 Mg/Kg	112	285	Yes	3	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

Treatment: Risdiplam (N=41)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
308420/[redacted]										
1[redacted]/F/WHITE										
肺炎	404	0.2 Mg/Kg	46	9	Yes	3	No	3	Yes	2
308420/[redacted]										
2[redacted]/M/WHITE										
呼吸不全	3	0.2 Mg/Kg	3	153	Yes	4	No	3	Yes	2
肺炎	133	0.2 Mg/Kg	133	22	Yes	2	No	3	Yes	2
309478/[redacted]										
1[redacted]/M/ASIAN										
肺炎	49	0.08 Mg/Kg	49	3	Yes	5	No	1	Yes	2
309478/[redacted]										
1[redacted]/M/ASIAN										
肺炎	54	0.08 Mg/Kg	54	7	Yes	2	No	3	Yes	2
肺炎	65	0.08 Mg/Kg	65	15	Yes	5	No	1	Yes	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

Treatment: Risdiplam (N=41)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
309478/[redacted]										
8[redacted]/M/ASIAN										
細菌性肺炎	219	0.2 Mg/Kg	162	41	Yes	3	No	3	Yes	2
肺炎	340	0.2 Mg/Kg	283	7	Yes	1	No	3	Yes	2
309478/[redacted]										
1[redacted]/M/ASIAN										
肺炎	48	0.2 Mg/Kg	48	23	Yes	2	No	3	Yes	2
309782/[redacted]										
2[redacted]/F/ASIAN										
肺炎	125	0.2 Mg/Kg	125	8	Yes	3	No	3	Yes	2
309782/[redacted]										
1[redacted]/F/ASIAN										
肺炎	69	0.2 Mg/Kg	17	14	Yes	4	No	3	Yes	4

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

Treatment: Risdiplam (N=41)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
309782/[redacted]										
7[redacted]/M/ASIAN										
肺炎	66	0.2 Mg/Kg	20	54	Yes	3	No	3	Yes	2
310843/[redacted]										
2[redacted]/M/WHITE										
睡眠時無呼吸症候群	8	0.2 Mg/Kg	8	1	Yes	4	No	3	Yes	2
誤嚥	103	0.2 Mg/Kg	103	1	Yes	4	No	3	No	2
筋緊張低下	295	0.2 Mg/Kg	295	9	Yes	3	No	3	Yes	2
310843/[redacted]										
2[redacted]/M/WHITE										
筋緊張低下	288	0.2 Mg/Kg	288	27	Yes	3	No	3	Yes	2
310843/[redacted]										
1[redacted]/M/WHITE										
水頭症	28	0.2 Mg/Kg	28	58	Yes	3	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

表 2.7.4.11-12 重篤な有害事象の一覧（BP39055試験—Part 1）

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=21)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
294981/[redacted]											
[redacted]/F/WHITE											
慢性呼吸不全	[redacted]20[redacted]	412	0.25 Mg/Kg	160	10	Yes	3	No	3	Yes	4
胃腸炎	[redacted]20[redacted]	412	0.25 Mg/Kg	160	10	Yes	3	No	3	Yes	4
マイコプラズマ性肺炎	[redacted]20[redacted]	974	0.25 Mg/Kg	722	19	Yes	2	No	3	Yes	2
294981/[redacted]											
[redacted]/M/WHITE											
上気道感染	[redacted]20[redacted]	183	0.15 Mg/Kg	112	18	Yes	3	No	3	Yes	2
上気道感染	[redacted]20[redacted]	254	0.25 Mg/Kg	9	13	Yes	3	No	3	Yes	2
294981/[redacted]											
[redacted]/F/WHITE											
溺水	[redacted]20[redacted]	821	5 Mg	569	2	Yes	1	No	3	No	2
294818/[redacted]											
[redacted]/F/WHITE											
脱水	[redacted]20[redacted]	530	0.25 Mg/Kg	530	4	Yes	3	No	3	Yes	2
インフルエンザ	[redacted]20[redacted]	595	0.25 Mg/Kg	595	5	Yes	3	No	3	Yes	2
294708/[redacted]											
[redacted]/F/UNKNOWN											
大腿骨骨折	[redacted]20[redacted]	780	5 Mg	143	42	Yes	2	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=14)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
294979/[redacted]											
1[redacted]/M/WHITE											
肺炎	[redacted]20[redacted]	154	3 Mg	154	26	Yes	3	No	3	Yes	4
294979/[redacted]											
1[redacted]/M/WHITE											
虫垂炎	[redacted]20[redacted]		5 Mg	915		Yes	3	No	3	Yes	2
294981/[redacted]											
1[redacted]/F/WHITE											
悪心	[redacted]20[redacted]	323			13	Yes	4	No	3	No	6
嘔吐	[redacted]20[redacted]	323			13	Yes	4	No	3	No	6
嘔吐	[redacted]20[redacted]	339			26	Yes	3	No	3	Yes	6

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Placebo/*Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=10)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
294979/[redacted] [redacted]/M/WHITE 肺炎	[redacted]20[redacted]	750	0.25 Mg/Kg	452	6	Yes	2	No	3	Yes	2
294981/[redacted] [redacted]/M/WHITE 大腿骨骨折	[redacted]20[redacted]	397	5 Mg	91	32	Yes	3	No	3	No	2
294981/[redacted] [redacted]/M/WHITE 脳振盪	[redacted]20[redacted]	861	5 Mg	702	3	Yes	2	No	3	No	2
294708/[redacted] [redacted]/F/UNKNOWN 嘔吐	[redacted]20[redacted]	41	Placebo	41	3	Yes	1	No	3	Yes	2
食欲減退	[redacted]20[redacted]	471	0.25 Mg/Kg	240	182	Yes	3	No	4	No	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Placebo/*Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=6)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	Current Planned Dose	Current Planned Dose Relative Day	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
294979/[redacted]											
1[redacted]/M/WHITE											
食道炎	[redacted]20[redacted]	965	5 Mg	587	4	Yes	2	No	3	Yes	4
294979/[redacted]											
1[redacted]/F/WHITE											
肺炎	[redacted]20[redacted]	596	5 Mg	442	15	Yes	2	No	3	Yes	2
肺炎	[redacted]20[redacted]	700	5 Mg	546	12	Yes	2	No	3	Yes	2
294981/[redacted]											
1[redacted]/M/WHITE											
心房細動	[redacted]20[redacted]	326	3 Mg	177	3	Yes	2	No	3	No	2
気道感染	[redacted]20[redacted]	521	5 Mg	163	24	Yes	3	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

表 2.7.4.11-13 重篤な有害事象の一覧（BP39055試験—Part 2）

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Risdiplam (N=120)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)	Period
297837/[redacted]										
1[redacted]/F/UNKNOWN										
発熱	[redacted]20[redacted]	237	3	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
294492/[redacted]										
[redacted]/F/WHITE										
肺炎	[redacted]20[redacted]	53	10	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
肺炎	[redacted]20[redacted]	91	8	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
ウイルス性上気道感染	[redacted]20[redacted]	169	3	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
インフルエンザ	[redacted]20[redacted]	193	6	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
294492/[redacted]										
[redacted]/M/WHITE										
肺炎	[redacted]20[redacted]	47	6	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
肺炎	[redacted]20[redacted]	114	52	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
無気肺	[redacted]20[redacted]	329	31	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
肺手術	[redacted]20[redacted]	329	31	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
菌血症	[redacted]20[redacted]	350	3	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
肺炎	[redacted]20[redacted]	486	14	Yes	3	No	3	Yes	2	OLT
298495/[redacted]										
[redacted]/F/WHITE										
肺炎	[redacted]20[redacted]	156	13	Yes	4	No	3	Yes	2	DB
294460/[redacted]										
1[redacted]/F/ASIAN										
胃腸炎	[redacted]20[redacted]	202	6	Yes	3	No	3	Yes	4	DB
ウイルス性下気道感染	[redacted]20[redacted]	258	12	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
ウイルス性上気道感染	[redacted]20[redacted]	405	20	Yes	2	No	3	Yes	2	OLT

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Period : DB - Placebo controlled period , OLT - Open-label treatment period.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Risdiplam (N=120)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)	Period
294460/[redacted]										
1[redacted]/M/MULTIPLE										
肺炎	[redacted]20[redacted]	459	14	Yes	2	No	3	Yes	2	OLT
295025/[redacted]										
[redacted]/M/WHITE										
熱性痙攣	[redacted]20[redacted]	126	2	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
306667/[redacted]										
[redacted]/F/WHITE										
帯状疱疹	[redacted]20[redacted]	433	24	Yes	3	No	3	Yes	4	OLT
303335/*111										
[redacted]/M/ASIAN										
胃腸炎	[redacted]20[redacted]	33	3	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
胃腸炎	[redacted]20[redacted]	199	4	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
上気道感染	[redacted]20[redacted]	505	8	Yes	1	No	3	No	2	OLT
嘔吐	[redacted]20[redacted]	508	5	Yes	2	No	3	No	2	OLT
脱水	[redacted]20[redacted]	509	4	Yes	3	No	3	Yes	2	OLT
304161/[redacted]										
[redacted]/F/ASIAN										
脳炎	[redacted]20[redacted]	466	26	Yes	2	No	3	No	2	OLT
306698/[redacted]										
1[redacted]/F/WHITE										
細菌性肺炎	[redacted]20[redacted]	171	11	Yes	3	No	3	Yes	2	DB

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Period : DB - Placebo controlled period , OLT - Open-label treatment period.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Risdiplam (N=120)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)	Period
306698/[redacted]										
[redacted]/F/WHITE										
転倒	[redacted]20[redacted]	163	2	Yes	2	No	3	No	2	DB
肺炎	[redacted]20[redacted]	179	17	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
306698/[redacted]										
[redacted]/M/WHITE										
上気道感染	[redacted]20[redacted]	122	3	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
306698/[redacted]										
[redacted]/F/WHITE										
肺炎	[redacted]20[redacted]	212	12	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
肺炎	[redacted]20[redacted]	414	8	Yes	3	No	3	Yes	2	OLT
肺炎	[redacted]20[redacted]	466	17	Yes	3	No	3	Yes	2	OLT
306698/[redacted]										
[redacted]/F/WHITE										
脳挫傷	[redacted]20[redacted]	462	2	Yes	3	No	3	No	2	OLT
挫傷	[redacted]20[redacted]	462	2	Yes	3	No	3	No	2	OLT
306699/[redacted]										
1[redacted]/M/WHITE										
胃炎	[redacted]20[redacted]	503	10	Yes	3	No	3	Yes	2	OLT
306699/[redacted]										
[redacted]/M/WHITE										
肺炎	[redacted]20[redacted]	295	6	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
喉頭炎	[redacted]20[redacted]	371	11	Yes	3	No	3	Yes	2	DB

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Period : DB - Placebo controlled period , OLT - Open-label treatment period.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Risdiplam (N=120)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)	Period
309693/[redacted]										
1[redacted]/F/WHITE										
菌血症	[redacted]20[redacted]	150	13	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
309693/[redacted]										
[redacted]/M/WHITE										
血尿	[redacted]20[redacted]	521	4	Yes	2	No	3	Yes	2	OLT
309693/[redacted]										
1[redacted]/M/WHITE										
医療機器関連感染	[redacted]20[redacted]	431	53	Yes	3	No	3	Yes	2	OLT
感染性血栓症	[redacted]20[redacted]	431	14	Yes	3	No	3	Yes	2	OLT
310428/[redacted]										
1[redacted]/F/WHITE										
水腎症	[redacted]20[redacted]	180	95	Yes	3	No	3	No	2	DB
腎結石症	[redacted]20[redacted]	180	95	Yes	3	No	3	No	2	DB
肺炎	[redacted]20[redacted]	260	5	Yes	4	No	3	Yes	2	DB
294589/[redacted]										
1[redacted]/F/WHITE										
部分発作	[redacted]20[redacted]	592		Yes	3	No	2	Yes	2	OLT
294589/[redacted]										
[redacted]/F/WHITE										
誤嚥性肺炎	[redacted]20[redacted]	333	11	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
腎盂腎炎	[redacted]20[redacted]	653	9	Yes	3	No	3	Yes	2	OLT
腎盂腎炎	[redacted]20[redacted]	713	5	Yes	3	No	3	Yes	4	OLT

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Period : DB - Placebo controlled period , OLT - Open-label treatment period.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Risdiplam (N=120)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)	Period
294589/[redacted] [redacted]/M/WHITE										
大腿骨骨折	[redacted]20[redacted]	198	4	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
294589/[redacted] [redacted]/F/WHITE										
気管支炎	[redacted]20[redacted]	125	9	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
294716/[redacted] 1[redacted]/M/WHITE										
便秘	[redacted]20[redacted]	25	3	Yes	3	No	3	Yes	4	DB
295728/[redacted] 1[redacted]/F/WHITE										
肺炎	[redacted]20[redacted]	160	4	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
発熱	[redacted]20[redacted]	168	11	Yes	1	No	3	Yes	4	DB
297850/[redacted] 1[redacted]/M/WHITE										
肺炎	[redacted]20[redacted]	555	4	Yes	3	No	3	Yes	2	OLT
294708/[redacted] 1[redacted]/F/UNKNOWN										
背部痛	[redacted]20[redacted]	466	7	Yes	3	No	3	Yes	4	OLT
294708/[redacted] 2[redacted]/F/UNKNOWN										
誤嚥	[redacted]20[redacted]	22	2	Yes	2	No	3	Yes	4	DB
気道感染	[redacted]20[redacted]	476	12	Yes	3	No	3	Yes	2	OLT

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Period : DB - Placebo controlled period , OLT - Open-label treatment period.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Risdiplam (N=120)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)	Period
294708/[redacted] [redacted]/M/UNKNOWN 肺炎	[redacted]20[redacted]	307	19	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
295824/[redacted] 1[redacted]/F/WHITE 医療機器による疼痛	[redacted]20[redacted]	206	5	Yes	1	No	3	Yes	2	DB
295824/[redacted] [redacted]/M/WHITE インフルエンザ	[redacted]20[redacted]	194	3	Yes	1	No	3	Yes	2	DB
309477/[redacted] 1[redacted]/F/ASIAN 胃炎	[redacted]20[redacted]	548		Yes	2	No	5	No	2	OLT
309477/[redacted] [redacted]/M/ASIAN 肺炎	[redacted]20[redacted]	105	21	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
喘息	[redacted]20[redacted]	232	22	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
マイコプラズマ性肺炎	[redacted]20[redacted]	412	17	Yes	1	No	3	Yes	2	OLT
肺炎	[redacted]20[redacted]	441	33	Yes	2	No	3	Yes	2	OLT
303352/[redacted] 1[redacted]/F/ASIAN 肺炎	[redacted]20[redacted]	566	14	Yes	3	No	3	Yes	2	OLT

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Period : DB - Placebo controlled period , OLT - Open-label treatment period.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

症例番号[redacted]に発現した事象は，主要解析のためのデータカットオフ日からデータカットオフ日（15JAN2020）の間に，肺感染から肺炎に変更された。

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Placebo (N=60)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)	Period
297837/[redacted]										
1[redacted]/M/UNKNOWN										
呼吸不全	[redacted]20[redacted]	192	21	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
294492/[redacted]										
[redacted]/M/ASIAN										
睡眠時無呼吸症候群	[redacted]20[redacted]	238	8	Yes	3	No	3	Yes	4	DB
酸素飽和度低下	[redacted]20[redacted]	353	15	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
306667/[redacted]										
[redacted]/M/WHITE										
胃腸炎	[redacted]20[redacted]	353	3	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
306699/[redacted]										
[redacted]/F/WHITE										
肺炎	[redacted]20[redacted]	195	13	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
消化管感染	[redacted]20[redacted]	381	8	Yes	2	No	3	Yes	2	OLT
発熱	[redacted]20[redacted]	439	3	Yes	1	No	3	No	2	OLT
306699/[redacted]										
[redacted]/M/WHITE										
リンパ節感染	[redacted]20[redacted]	97	20	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
309694/[redacted]										
[redacted]/M/UNKNOWN										
虫垂炎	[redacted]20[redacted]	231	6	Yes	3	No	3	Yes	4	DB

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Period : DB - Placebo controlled period , OLT - Open-label treatment period.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Listing of Serious Adverse Events (Whole treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients
Protocol: BP39055

Treatment: Placebo (N=60)

Center/Subject ID Age/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)	Period
294716/[redacted] [redacted]/F/WHITE										
ウイルス性下気道感染	[redacted]20[redacted]	187	16	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
295728/[redacted] 1[redacted]/F/WHITE										
腎結石症	[redacted]20[redacted]	256	6	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
腎結石除去	[redacted]20[redacted]	341	2	Yes	2	No	3	Yes	2	DB
295728/[redacted] 1[redacted]/M/WHITE										
脱水	[redacted]20[redacted]	81	8	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
胃腸炎	[redacted]20[redacted]	81	8	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
295824/[redacted] 1[redacted]/M/WHITE										
大腿骨骨折	[redacted]20[redacted]	120	29	Yes	3	No	3	Yes	2	DB
303352/[redacted] [redacted]/F/ASIAN										
肺炎	[redacted]20[redacted]	319	14	Yes	2	No	3	Yes	2	DB

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
Period : DB - Placebo controlled period , OLT - Open-label treatment period.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

表 2.7.4.11-14 重篤な有害事象の一覧（BP39054試験）

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

Previous Treatment: RO6885247 (N=13)

Center/Subject ID Age (Yrs)/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	Current Planned Dose	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
298714/[redacted] [redacted]/M/WHITE 脛骨骨折	[redacted]20[redacted]	799	5 Mg	3	Yes	2	No	3	Yes	4

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only Serious AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
All available dosing information up to the last site visit prior to the clinical cut-off date is included.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

Previous Treatment: Nusinersen (N=76)

Center/Subject ID Age (Yrs)/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	Current Planned Dose	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
298714/[redacted]										
[redacted]/F/WHITE										
ウイルス性肺炎	[redacted]20[redacted]	91		11	Yes	1	No	3	Yes	2
318394/[redacted]										
[redacted]/M/WHITE										
下気道感染	[redacted]20[redacted]	86		9	Yes	2	No	3	Yes	2
誤嚥性肺炎	[redacted]20[redacted]	111			Yes	2	No	3	Yes	2
318192/[redacted]										
[redacted]/F/WHITE										
上気道感染	[redacted]20[redacted]	34	5 Mg	11	Yes	3	No	3	Yes	2
呼吸不全	[redacted]20[redacted]	186	5 Mg	11	Yes	3	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only Serious AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
All available dosing information up to the last site visit prior to the clinical cut-off date is included.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

Previous Treatment: Nusinersen (N=76)

Center/Subject ID Age (Yrs)/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	Current Planned Dose	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
318391/[redacted]										
1[redacted]/F/WHITE										
アシドーシス	[redacted]20[redacted]	45	5 Mg	6	Yes	3	No	3	Yes	4
上気道感染	[redacted]20[redacted]	45	5 Mg	6	Yes	3	No	3	Yes	4
嘔吐	[redacted]20[redacted]	45	5 Mg	6	Yes	3	No	3	Yes	4
318199/[redacted]										
[redacted]/F/WHITE										
上気道感染	[redacted]20[redacted]	13	0.25 Mg/Kg	3	Yes	3	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only Serious AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
All available dosing information up to the last site visit prior to the clinical cut-off date is included.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

Previous Treatment: Nusinersen (N=76)

Center/Subject ID Age (Yrs)/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	Current Planned Dose	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
298711/[redacted]										
[redacted]/M/WHITE										
後側弯症	[redacted]20[redacted]	124	0.25 Mg/Kg		Yes	3	No	5	No	2
肺炎	[redacted]20[redacted]	175	0.25 Mg/Kg	16	Yes	3	No	3	Yes	2
呼吸窮迫	[redacted]20[redacted]	175	0.25 Mg/Kg	16	Yes	3	No	3	Yes	2
肺炎	[redacted]20[redacted]	328	5 Mg	7	Yes	3	No	3	Yes	2
呼吸窮迫	[redacted]20[redacted]	328	5 Mg	7	Yes	3	No	3	Yes	2
無気肺	[redacted]20[redacted]	335	5 Mg	14	Yes	3	No	3	Yes	2
呼吸窮迫	[redacted]20[redacted]	335	5 Mg	14	Yes	3	No	3	Yes	2
298711/[redacted]										
1[redacted]/M/WHITE										
大腿骨頚部骨折	[redacted]20[redacted]	56	5 Mg	38	Yes	3	No	3	No	2
318195/[redacted]										
[redacted]/F/UNKNOWN										
ウイルス性上気道感染	[redacted]20[redacted]	27	0.2 Mg/Kg	2	Yes	1	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only Serious AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
All available dosing information up to the last site visit prior to the clinical cut-off date is included.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

Previous Treatment: Nusinersen (N=76)

Center/Subject ID Age (Yrs)/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	Current Planned Dose	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
318198/[redacted] [redacted]/M/WHITE 呼吸不全	[redacted]20[redacted]	10	0.25 Mg/Kg	23	Yes	3	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only Serious AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
All available dosing information up to the last site visit prior to the clinical cut-off date is included.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

Previous Treatment: Olesoxime (N=70)

Center/Subject ID Age (Yrs)/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	Current Planned Dose	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
318391/[redacted]										
1[redacted]/F/WHITE										
下気道感染	[redacted]20[redacted]	44		2	Yes	3	No	3	Yes	2
318195/[redacted]										
1[redacted]/F/UNKNOWN										
下気道感染	[redacted]20[redacted]	48		5	Yes	3	No	3	Yes	2
上室性頻脈	[redacted]20[redacted]	49		1	Yes	2	Yes	3	Yes	2
318198/[redacted]										
1[redacted]/M/WHITE										
インフルエンザ	[redacted]20[redacted]	130		10	Yes	3	No	3	Yes	4

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only Serious AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
All available dosing information up to the last site visit prior to the clinical cut-off date is included.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

Previous Treatment: AVXS-101 (N=14)

Center/Subject ID Age (Yrs)/Sex/Race AE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Onset	Current Planned Dose	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Toxicity Grade	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)
318186/[redacted] [redacted]/M/BLACK OR AFRICAN AMERICAN 肺炎	[redacted]20[redacted]	8	0.2 Mg/Kg	12	Yes	3	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Only Serious AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.
All available dosing information up to the last site visit prior to the clinical cut-off date is included.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

表 2.7.4.11-15　重篤な有害事象の一覧（BP39122試験）

Listing of Serious Adverse Events , Safety-Evaluable Subjects
Protocol: BP39122

Treatment: RO7034067 18mg (N=6)

Center/Subject ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset days hh:mm	Time After Last Dose days hh:mm	AE Duration in Days	Most Extreme Intensity	Related to Study Drug	Outcome (1)	Treatment for SAE	Action Taken with Study Drug (2)
298041/[redacted] - 6[redacted]/M/White 肺炎	32 4:00	31 4:00	34	Moderate	No	3	Yes	6

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.0. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(1) Outcome: 1 = Fatal; 2 = Not recovered/not resolved; 3 = Recovered/resolved; 4 = Recovered/resolved with sequelae; 5 = Recovering/resolving; 6 = Unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = Dose increased; 2 = Dose not changed; 3 = Dose reduced; 4 = Drug interrupted; 5 = Drug withdrawn; 6 = Not applicable; 7 = Unknown.

Page 1 of 1

[5.3.3.1-3 l_ae_ser_SE を改変]

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

1) 2.7.1 で引用した文献
該当なし

2) 2.7.2 で引用した文献
「2.7.2.5 参考文献」参照

3) 2.7.3 で引用した文献
「2.7.3.6 参考文献」参照

4) 2.7.4 で引用した文献
「2.7.4.10 参考文献」参照

5) 2.7.6 で引用した文献
該当なし

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 9
2.7.6.1 概要 10
2.7.6.1.1 健康成人男性を対象とした単回投与試験，食事の影響及びイトラコナゾールとの相互作用の評価を含む（BP29840 試験） 10
2.7.6.1.1.1 概要表 10
2.7.6.1.1.2 被験者の内訳 12
2.7.6.1.1.3 被験者背景 13
2.7.6.1.1.4 薬物動態 13
2.7.6.1.1.5 薬力学的反応 16
2.7.6.1.1.6 臨床遺伝子型判定 17
2.7.6.1.1.7 味覚調査 17
2.7.6.1.1.8 安全性 17
2.7.6.1.1.9 結論 18
2.7.6.1.2 日本人健康成人を対象とした単回投与試験（NP39625 試験） 19
2.7.6.1.2.1 概要表 19
2.7.6.1.2.2 被験者の内訳 20
2.7.6.1.2.3 被験者背景 21
2.7.6.1.2.4 薬物動態 21
2.7.6.1.2.5 薬力学的反応 23
2.7.6.1.2.6 安全性 24
2.7.6.1.2.7 味覚調査 24
2.7.6.1.2.8 結論 24
2.7.6.1.3 健康成人男性を対象としたマスバランス試験（BP39122 試験） 25
2.7.6.1.3.1 概要表 25
2.7.6.1.3.2 被験者の内訳 26
2.7.6.1.3.3 被験者背景 26
2.7.6.1.3.4 薬物動態 26
2.7.6.1.3.5 安全性 27
2.7.6.1.3.6 結論 28
2.7.6.1.4 肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験（BP40995 試験） 29
2.7.6.1.4.1 概要表 29
2.7.6.1.4.2 被験者の内訳 30
2.7.6.1.4.3 被験者背景 31
2.7.6.1.4.4 薬物動態 31
2.7.6.1.4.5 安全性 37
2.7.6.1.4.6 結論 37
2.7.6.1.5 健康成人を対象とした反復投与試験，ミダゾラムとの相互作用の評価（BP41361 試験） 39
2.7.6.1.5.1 概要表 39
2.7.6.1.5.2 被験者の内訳 41
2.7.6.1.5.3 被験者背景 41

2.7.6.1.5.4 薬物動態 41
2.7.6.1.5.5 安全性 46
2.7.6.1.5.6 結論 47
2.7.6.1.6 II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（BP39055 試験，中間集計，データカットオフ日：2019 年 1 月 9 日） 48
2.7.6.1.6.1 概要表 48
2.7.6.1.6.2 患者の内訳 50
2.7.6.1.6.3 患者背景（Part 1） 50
2.7.6.1.6.4 有効性（Part 1，探索的評価） 50
2.7.6.1.6.5 安全性（Part 1） 52
2.7.6.1.6.6 結論（Part 1） 54
2.7.6.1.7 II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（BP39055 試験，Part 2，主要解析，データカットオフ日：2019 年 9 月 6 日） 55
2.7.6.1.7.1 概要表 55
2.7.6.1.7.2 患者の内訳（Part 2） 57
2.7.6.1.7.3 患者背景（Part 2） 57
2.7.6.1.7.4 有効性（Part 2） 57
2.7.6.1.7.5 安全性（Part 2） 59
2.7.6.1.7.6 結論（Part 2） 62
2.7.6.1.8 II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（BP39055 試験，更新版，データカットオフ日：2020 年 1 月 15 日） 63
2.7.6.1.8.1 概要表 63
2.7.6.1.8.2 患者の内訳 64
2.7.6.1.8.3 患者背景 65
2.7.6.1.8.4 有効性（Part 1） 65
2.7.6.1.8.5 安全性 68
2.7.6.1.8.6 結論 71
2.7.6.1.9 I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（BP39056 試験，中間集計，データカットオフ日：2019 年 2 月 27 日） 72
2.7.6.1.9.1 概要表 72
2.7.6.1.9.2 患者の内訳 75
2.7.6.1.9.3 患者背景 75
2.7.6.1.9.4 有効性（Part 1，探索的評価） 75
2.7.6.1.9.5 安全性 78
2.7.6.1.9.6 結論 80
2.7.6.1.10 I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（BP39056 試験，主要解析，データカットオフ日：2019 年 11 月 14 日） 82
2.7.6.1.10.1 概要表 82
2.7.6.1.10.2 患者の内訳 85
2.7.6.1.10.3 患者背景 86
2.7.6.1.10.4 有効性（Part 2） 86

2.7.6.1.10.5 安全性 88
2.7.6.1.10.6 結論 90
2.7.6.1.11 SMA に対する他の治験薬又は既承認薬/既承認品の投与歴のある SMA 患者を対象とした第 II 相試験（BP39054 試験，中間集計，データカットオフ日：2018 年 12 月 1 日） 92
2.7.6.1.11.1 概要表 92
2.7.6.1.11.2 患者の内訳 94
2.7.6.1.11.3 患者背景 94
2.7.6.1.11.4 有効性（探索的評価） 94
2.7.6.1.11.5 安全性 94
2.7.6.1.11.6 結論 94
2.7.6.1.12 SMA に対する他の治験薬又は既承認薬/既承認品の投与歴のある SMA 患者を対象とした第 II 相試験（BP39054 試験，中間集計，データカットオフ日：2020 年 1 月 31 日） 96
2.7.6.1.12.1 概要表 96
2.7.6.1.12.2 患者の内訳 97
2.7.6.1.12.3 患者背景 97
2.7.6.1.12.4 有効性（探索的評価） 98
2.7.6.1.12.5 安全性 98
2.7.6.1.12.6 結論 100
2.7.6.2 付録 101
2.7.6.2.1 有害事象及び副作用の集計表 101

表一覧

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 9
表 2.7.6.1.1.1-1 概要表（BP29840試験） 10
表 2.7.6.1.1.2-1 各コホートの実際の投与量，投与例数及び食事の状況（BP29840試験の Part 1） 13
表 2.7.6.1.1.4-1 健康被験者において本剤を空腹時に投与したときの血漿中リスジプラム濃度の薬物動態パラメータの要約（BP29840試験） 15
表 2.7.6.1.2.1-1 概要表（NP39625試験） 19
表 2.7.6.1.2.4-1 日本人及び白人健康被験者にそれぞれリスジプラム 2～12 mg 及び2～18 mg 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の薬物動態パラメータの要約（NP39625及び BP29840試験） 23
表 2.7.6.1.3.1-1 概要表（BP39122試験） 25
表 2.7.6.1.3.4-1 被験者ごとの尿中，糞中及びその合計の[^{14}C]-放射能の累積回収率（投与量に対する割合）並びにその要約（BP39122試験） 27
表 2.7.6.1.3.4-2 [^{14}C/^{12}C]-リスジプラム 18 mg の単回経口投与時の[^{12}C]-リスジプラムの血漿中薬物動態パラメータの要約（BP39122試験） 27
表 2.7.6.1.4.1-1 概要表（BP40995試験） 29
表 2.7.6.1.4.4-1 リスジプラム5 mg を単回経口投与したときのリスジプラム及び主代謝物の血漿中濃度の薬物動態パラメータの要約（BP40995試験，Part 1） 34
表 2.7.6.1.4.4-2 リスジプラム5 mg を単回経口投与したときのリスジプラム及び主代謝物の

血漿中濃度の薬物動態パラメータの要約（BP40995試験，Part 2） 35
表 2.7.6.1.4.4-3 リスジプラム5 mg を単回経口投与したときの正常な肝機能を有する被験者に対する軽度の肝機能障害を有する被験者のリスジプラム及び主代謝物の薬物動態パラメータの比較結果（BP40995試験，Part 1） 36
表 2.7.6.1.4.4-4 リスジプラム5 mg を単回経口投与したときの正常な肝機能を有する被験者に対する中等度の肝機能障害を有する被験者のリスジプラム及び主代謝物の薬物動態パラメータの比較結果（BP40995試験，Part 2） 37
表 2.7.6.1.5.1-1 概要表（BP41361試験） 39
表 2.7.6.1.5.4-1 ミダゾラム 2 mg の単独経口投与時及びリスジプラムとの併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータの解析結果（BP41361試験，Part 2） 44
表 2.7.6.1.6.1-1 概要表（BP39055試験，中間集計，データカットオフ日：2019年1月9日） 48
表 2.7.6.1.6.4-1 投与12カ月後における主な有効性の評価項目の結果の要約（BP39055試験の Part 1） 51
表 2.7.6.1.6.5-1 有害事象の概況（BP39055試験の Part 1，データカットオフ日：2019年1月9日） 53
表 2.7.6.1.7.1-1 概要表（BP39055試験，Part 2，主要解析，データカットオフ日：2019年9月6日） 55
表 2.7.6.1.7.4-1 投与12カ月後における有効性の主要評価項目及び主な副次的評価項目の結果の要約（BP39055試験の Part 2） 59
表 2.7.6.1.7.5-1 有害事象の概況（BP39055試験の Part 2の二重盲検投与期間，データカットオフ日：2019年9月6日） 61
表 2.7.6.1.8.1-1 概要表（BP39055試験，更新版，データカットオフ日：2020年1月15日） 63
表 2.7.6.1.8.4-1 投与12及び24カ月後の MFM32の結果の要約（BP39055試験の Part 1） 66
表 2.7.6.1.8.4-2 投与12及び24カ月後の RULM，HFMSE 及び FVC の結果の要約（BP39055試験の Part 1） 67
表 2.7.6.1.8.5-1 有害事象の概況（BP39055試験の Part 1，データカットオフ日：2020年1月15日） 70
表 2.7.6.1.9.1-1 概要表（BP39056試験，中間集計，データカットオフ日：2019年2月27日） 72
表 2.7.6.1.9.4-1 投与12カ月後の有効性の結果の要約（BP39056試験の Part 1） 77
表 2.7.6.1.9.5-1 有害事象の概況（BP39056試験の Part 1，データカットオフ日：2019年2月27日） 79
表 2.7.6.1.9.5-2 有害事象の概況（BP39056試験の Part 2，データカットオフ日：2019年2月27日） 80
表 2.7.6.1.10.1-1 概要表（BP39056試験，主要解析，データカットオフ日：2019年11月14日） 82
表 2.7.6.1.10.4-1 投与12カ月後の有効性の結果の要約（BP39056試験の Part 2） 87
表 2.7.6.1.10.5-1 有害事象の概況（BP39056試験の Part 2，データカットオフ日：2019年11月14日） 89
表 2.7.6.1.10.5-2 有害事象の概況（BP39056試験の Part 1，データカットオフ日：2019年11月14日） 90
表 2.7.6.1.11.1-1 概要表（BP39054試験，中間集計，データカットオフ日：2018年12月1日） 92
表 2.7.6.1.12.1-1 概要表（BP39054試験，中間集計，データカットオフ日：2020年1月31日） 96
表 2.7.6.1.12.5-1 有害事象の概況（BP39054試験，データカットオフ日：2020年1月31日）

.....99
表 2.7.6.2.1-1 有害事象の集計（NP39625試験）.....102
表 2.7.6.2.1-2 副作用の集計（NP39625試験）.....103
表 2.7.6.2.1-3 有害事象の集計（BP39055試験のPart 1，データカットオフ日：2019年1月9日）.....104
表 2.7.6.2.1-4 副作用の集計（BP39055試験のPart 1，データカットオフ日：2019年1月9日）.....114
表 2.7.6.2.1-5 有害事象の集計（BP39055試験のPart 2の二重盲検投与期間，データカットオフ日：2019年9月6日）.....116
表 2.7.6.2.1-6 副作用の集計（BP39055試験のPart 2の二重盲検投与期間，データカットオフ日：2019年9月6日）.....131
表 2.7.6.2.1-7 有害事象の集計（BP39055試験の Part 1，データカットオフ日：2020年1月15日）.....134
表 2.7.6.2.1-8 副作用の集計（BP39055試験の Part 1，データカットオフ日：2020年1月15日）.....146
表 2.7.6.2.1-9 有害事象の集計（BP39055試験の Part 2の実薬投与期間，データカットオフ日：2020年1月15日）.....149
表 2.7.6.2.1-10 副作用の集計（BP39055試験の Part 2の実薬投与期間，データカットオフ日：2020年1月15日）.....165
表 2.7.6.2.1-11 有害事象の集計（BP39056試験の Part 2，データカットオフ日：2019年11月14日）.....168
表 2.7.6.2.1-12 副作用の集計（BP39056試験の Part 2，データカットオフ日：2019年11月14日）.....172
表 2.7.6.2.1-13 有害事象の集計（BP39056試験の Part 1，データカットオフ日：2019年11月14日）.....173
表 2.7.6.2.1-14 副作用の集計（BP39056試験の Part 1，データカットオフ日：2019年11月14日）.....177
表 2.7.6.2.1-15 有害事象の集計（BP39054試験，データカットオフ日：2020年1月31日）.....178
表 2.7.6.2.1-16 副作用の集計（BP39054試験，データカットオフ日：2020年1月31日）...185

図一覧

図 2.7.6.1.1.4-1 健康被験者においてリスジプラム 0.6～18 mg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の推移（平均値 + 標準偏差）（BP29840試験）.....14
図 2.7.6.1.1.4-2 健康被験者においてリスジプラム 6 mg を空腹時又は食後に投与したときの血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP29840試験）.....15
図 2.7.6.1.1.4-3 健康被験者においてリスジプラム 6 mg を食後に単独投与したとき及びイトラコナゾールの反復投与下で投与したときの血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP29840試験）.....16
図 2.7.6.1.1.5-1 健康被験者においてリスジプラム 0.6～18 mgを空腹時又は食後に単回経口投与したときの *SMN2*FL/*SMN*Δ7 mRNA 比のベースライン比の推移（平均値 + 標準偏差）（BP29840試験）.....17
図 2.7.6.1.2.4-1 日本人健康被験者においてリスジプラム 2～12 mg 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の推移（平均値 + 標準偏差）（NP39625試験）.....22

図 2.7.6.1.2.4-2 日本人及び白人健康被験者にそれぞれリスジプラム 2～12 mg 及び2～18 mg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の推移（平均値 + 標準偏差）（NP39625及び BP29840試験）.....22
図 2.7.6.1.2.5-1 日本人及び白人健康被験者にそれぞれリスジプラム 2～12 mg 及び2～18 mg を空腹時に単回経口投与したときの *SMN2*FL/*SMN*Δ7 mRNA 比のベースライン比の推移（平均値 + 標準偏差）（NP39625及び BP29840試験）.....24
図 2.7.6.1.4.4-1 リスジプラム5 mg を単回経口投与したときの血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP40995試験，Part 1）.....32
図 2.7.6.1.4.4-2 リスジプラム5 mg を単回経口投与したときの血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP40995試験，Part 2）.....33
図 2.7.6.1.5.4-1 ミダゾラム 2 mg の単独経口投与時及びリスジプラムとの併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP41361試験，Part 2）.....43
図 2.7.6.1.5.4-2 リスジプラム 5 mg の1日1回反復経口投与時の Day 1及び Day 14における血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP41361試験，Part 1）.....45
図 2.7.6.1.5.4-3 リスジプラム 8 mg の1日1回反復経口投与時の Day 3及び Day 16における血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP41361試験，Part 2）.....46

略語一覧

略語	英名	和名
5q	Long arm of chromosome 5	5番染色体長腕
6MWT	6-minute walk test	6分間歩行テスト
AR_{AUC}	Accumulation ratio for AUC	AUC における蓄積係数
AR_{Cmax}	Accumulation ratio for C_{max}	C_{max} における蓄積係数
AUC	Area under the drug concentration-time curve	薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}Xh}$	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to X hours	0から X 時間後までの薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}Xh,ss}$	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to X hours at steady state	定常状態における0から X 時間後までの薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to extrapolated infinity	投与後無限大時間までの薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to the last measureable concentration	投与後定量可能時間までの薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the drug concentration-time curve over a dosing interval	投与間隔における薬物濃度時間曲線下面積
$AUE_{0\text{-}Xh}$	Area under the effect-time curve from time 0 to X hour	0から X 時間後までの効果時間曲線下面積
BiPAP	Biphasic positive airway pressure	二相性陽圧換気
BMI	Body mass index	—
BSID-III	Bayley scales of infant and toddler development – third edition	—
CGI-C	Clinical global impression of change	—
CHOP-INTEND	Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders	—
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
C_{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
C_{trough}	Trough drug concentration	薬物濃度トラフ値
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
EQ-5D-5L	5-level EQ-5D version	—
FEV_1	Forced expiratory volume in one second	1秒量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
HFMSE	Hammersmith functional motor scale expanded	—
HINE-2	Hammersmith infant neurological examination module 2	—
IRB	Institutional review board	治験審査委員会
ITQOL-SF47	Infant toddler quality of life questionnaire - short form 47 item version	Infant toddler quality of life questionnaire の47項目版
ITT	Intent-to-treat	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量型分析
MEP	Maximal expiratory pressure	最大呼気筋力
MFM	Motor function measure	—
MFM20	Motor function measure - 20 item version	Motor function measure の20項目版
MFM32	Motor function measure - 32 item version	Motor function measure の32項目版
MIP	Maximal inspiratory pressure	最大吸気筋力

略語	英名	和名
MMRM	Mixed model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MR_{AUC}	Metabolite:parent ratio of AUC	AUC における代謝物と親化合物の比
MR_{Cmax}	Metabolite:parent ratio of C_{max}	C_{max} における代謝物と親化合物の比
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PCF	Peak cough flow	咳嗽時最大呼気流速
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PedsQL	Pediatric quality of life inventory	—
QOL	Quality of life	生活の質
RO6885247	—	リスジプラムの先行化合物であるスプライシング修飾薬 RO6885247（F. Hoffmann-La Roche 社により SMA を対象として開発が進められていたが，開発を中止した品目）
RO7034067	—	リスジプラム
RULM	Revised upper limb module	—
SMA	Spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMAIS	SMA independence scale	—
SMN	Survival of motor neuron (protein)	Survival of motor neuron（蛋白）
SMNRG	SMN reference gene	SMN 参照遺伝子
SMN1	Survival of motor neuron 1 (gene/RNA)	Survival of motor neuron 1（遺伝子/RNA）
SMN2	Survival of motor neuron 2 (gene/RNA)	Survival of motor neuron 2（遺伝子/RNA）
*SMN2*FL	Full-length *SMN2* mRNA	完全長 *SMN2* mRNA
*SMN2*Δ7	*SMN2* mRNA that does not contain exon 7	エクソン7欠失 *SMN2* mRNA
SNIP	Sniff nasal inspiratory pressure	鼻腔吸気圧
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間
WPAI:CG	Work productivity and activity impairment: caregiver	—

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

地域	試験相	試験番号 添付資料番号	デザイン	被験者	試験の目的	投与量 (mg)	投与方法	登録数
海外	I	BP29840 参考資料 5.3.3.1-1 完了	Part 1：単施設ランダム化治験責任医師/被験者盲検 Part 3：単施設非盲検1シークエンス2期クロスオーバー Part 2は未実施	健康成人男性	安全性 薬物動態 薬力学 食事の影響 イトラコナゾールとの相互作用	Part 1：0.6，2，6，18 mg 又はプラセボ Part 3：6 mg	Part 1：単回経口投与 Part 3：単独又はイトラコナゾール併用下で単回経口投与	33例 Part 1：25例 Part 3：8例
海外	I	NP39625 評価資料 5.3.3.1-2 完了	単施設ランダム化治験責任医師/被験者盲検	日本人健康成人男性又は女性	安全性 薬物動態 薬力学	2，6，12 mg 又はプラセボ	単回経口投与	24例
海外	I	BP39122 参考資料 5.3.3.1-3 完了	単施設非盲検	健康成人男性	マスバランス	18 mg	単回経口投与	6例
海外	I	BP40995 参考資料 5.3.3.3-1 完了	多施設非盲検	健康成人及び肝機能障害患者	肝機能障害患者における 薬物動態 安全性	5 mg	単回経口投与	26例 健康成人：10例 肝機能障害患者：16例
海外	I	BP41361 参考資料 5.3.3.4-1 完了	Part 1：単施設非盲検 Part 2：単施設非盲検	健康成人男性又は女性	安全性 薬物動態 ミダゾラムとの相互作用	Part 1：5 mg Part 2：8 mg	Part 1：1日1回14日間経口投与 Part 3：ミダゾラムの単独投与又は本剤との併用投与	35例 Part 1：8例 Part 2：27例
国際共同	II /III	BP39055 評価資料 5.3.5.1-1 5.3.5.1-2 5.3.5.1-3 Part 1（海外）実施中 Part 2実施中	Part 1：多施設ランダム化プラセボ対照二重盲検用量漸増 Part 2：多施設ランダム化プラセボ対照二重盲検	II 型及び III 型 SMA 患者 II 型及び歩行不能な III 型 SMA 患者	Part 1：安全性，薬物動態，薬力学，Part 2用の用量選択 Part 2：有効性，安全性，薬物動態，薬力学	Part 1： 用量設定期間 3，5 mg（12～25歳） 0.02，0.05，0.25 mg/kg（2～11歳） 用量設定後は下記の Part 2の用量 Part 2：0.25 mg/kg（体重 20 kg 未満），5 mg（体重 20 kg 以上）	1日1回経口投与 1日1回経口投与	Part 1：51例 Part 2：180例 データカットオフ日： 2019年1月9日（5.3.5.1-1）， 2019年9月6日（5.3.5.1-2）， 2020年1月15日（5.3.5.1-3）
国際共同	II /III	BP39056 評価資料 5.3.5.2-1 5.3.5.2-2 Part 1（海外）実施中 Part 2実施中	Part 1：多施設非盲検用量漸増 Part 2：多施設非盲検	I 型 SMA 患者 I 型 SMA 患者	Part 1：安全性，薬物動態，薬力学，Part 2用の用量選択 Part 2：有効性，安全性，薬物動態，薬力学	Part 1： 用量設定期間 0.00106，0.0106，0.04，0.08，0.2，0.25 mg/kg 用量設定後は下記の Part 2の用量 Part 2：0.04 mg/kg（1カ月齢超3カ月齢未満），0.08 mg/kg（3カ月齢以上5カ月齢未満），0.2 mg/kg（5カ月齢以上）	1日1回経口投与 Part 1 の 0.00106 mg/kg のみ単回投与 1日1回経口投与	Part 1：21例 Part 2：41例 データカットオフ日： 2019年2月27日（5.3.5.2-1）， 2019年11月14日（5.3.5.2-2）
海外	II	BP39054 参考資料 5.3.5.2-3 5.3.5.2-4 実施中	多施設非盲検	他の治験薬又は既承認薬/既承認品の投与歴のある I～III 型の SMA 患者	安全性 薬物動態 薬力学	0.2 mg/kg（6カ月齢～2歳未満），0.25 mg/kg（2歳以上かつ体重 20 kg 未満），5 mg（2～60歳かつ体重20 kg 以上）	1日1回経口投与	174例 データカットオフ日： 2018年12月1日（5.3.5.2-3）， 2020年1月31日（5.3.5.2-4）

2.7.6.1　概要

2.7.6.1.1　健康成人男性を対象とした単回投与試験，食事の影響及びイトラコナゾールとの相互作用の評価を含む（BP29840試験）

（参考資料：5.3.3.1-1）

2.7.6.1.1.1　概要表

BP29840試験の概要表を表 2.7.6.1.1.1-1に示した。

表 2.7.6.1.1.1-1　概要表（BP29840試験）

治験の標題：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.	
実施医療機関：1施設	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の登録日：2016年1月7日 最終症例の最終来院日：2016年8月4日	開発のフェーズ：第 I 相
目的： • 主要目的 – 健康男性被験者を対象とした本剤単回経口用量漸増投与時の安全性と忍容性の評価 • 副次的目的 – 本剤単回経口投与時の血漿及び尿中の薬物動態（適切な場合は代謝物も含む）の評価 – 本剤単回経口用量漸増投与時の *SMN2* mRNA のスプライシング修飾及び SMN 蛋白増加に対する薬力学的効果の評価 – 本剤単回経口用量漸増投与時の *SMN2* mRNA のスプライシング修飾及び SMN 蛋白増加に対する薬物動態と薬力学の関係の探索的な評価 – 本剤単回経口投与時の薬物動態への食事の影響の評価 – 健康男性被験者を対象とした本剤単回経口投与時の薬物動態へのイトラコナゾールの反復経口投与の影響の評価 – 健康男性被験者を対象としたイトラコナゾールと併用下における本剤単回経口投与時の安全性と忍容性の評価	
試験デザイン： BP29840試験は3つのパートから構成される健康男性被験者を対象とした単施設での試験である。 • Part 1（単回用量漸増投与） 単施設，ランダム化，治験責任医師/被験者盲検，アダプティブ単回用量漸増投与，プラセボ対照，並行群間試験 • Part 2（食事の影響） 単施設，ランダム化，非盲検，2期（食後－空腹時，空腹時－食後）クロスオーバー試験。Part 1で実施したリスジプラムの薬物動態への食事の影響の探索的評価に基づき，治験実施計画書に従い，本試験の Part 2は実施されなかった。 • Part 3（イトラコナゾールとの相互作用） 単施設，非盲検，1シークエンス，2期クロスオーバー試験。第1期では，本剤のみを食後に単回経口投与した。第2期では，イトラコナゾールの反復投与時に本剤を食後に単回経口投与した。	
症例数： Part 1：6つのコホートに計25例登録した。 コホート1：5例（本剤3例，プラセボ2例） コホート2～6：各4例（本剤3例，プラセボ1例） Part 3：計画された最少の症例数である8例を登録した。	

診断及び主要な組入基準：
18～45歳の健康男性被験者

被験薬：
溶解液を用いて調製したリスジプラム 0.1及び1.0 mg/mL の経口液剤

被験薬の用量及び投与方法：
Part 1：リスジプラム 0.6，2，6及び18 mg の経口液剤を単回経口投与した。
Part 3：リスジプラム 6 mg の経口液剤を単回経口投与した。第1期では本剤を単独投与し，第2期では市販されているイトラコナゾールの経口カプセルを Day 1～8に1回200 mg を1日2回投与し，Day 4に本剤を単回投与した。

対照薬：
Part 1：リスジプラムを[redacted]（[redacted]）として[redacted]に置換した以外は被験薬と同じ溶解液を用いたプラセボ0.1及び1.0 mg/mL の経口液剤
Part 3：イトラコナゾール 100 mg の経口カプセル

対照薬の用量及び投与方法：
Part 1：プラセボの経口液剤を単回経口投与した。
Part 3：イトラコナゾールの経口カプセルを Day 1～8に1回200 mg を1日2回投与した。

評価項目：

1) 薬力学的反応
投与前後に採血した全血中の SMN mRNA（*SMN1*，*SMN2*FL 及び *SMN2*Δ7）のスプライシング修飾を定量的リアルタイム PCR 法により *in vivo* 及び *ex vivo* で測定した。全血中の SMN 蛋白濃度は Elecsys 法により測定した（Part 1のみ）。

2) 薬物動態
リスジプラムの血漿中及び尿中濃度並びにイトラコナゾール（及びその代謝物）の血漿中濃度を LC-MS/MS により測定した。
Part 1の主要な薬物動態パラメータは C_{max} 及び AUC_{inf} とした。
Part 3の主要な薬物動態パラメータは C_{max} 及び投与120時間後までの AUC（$AUC_{0\text{-}120h}$）とした。
以下は副次的な薬物動態パラメータとした。
- T_{max}
- $AUC_{0\text{-}24h}$
- 終末相の半減期
- 分布容積（リスジプラムのみ）
- 経口血漿クリアランス（リスジプラムのみ）
- C_{trough}（Part 3 のイトラコナゾール及びその代謝物のみ）
- リスジプラムの未変化体尿中累積排泄量
- リスジプラムの腎クリアランス
- リスジプラムの未変化体尿中排泄率

3) 臨床遺伝子型判定
*SMN1*及び *SMN2*遺伝子のコピー数を測定するため，Day 1に採血した全血により SMN の遺伝子型判定を実施した（Part 1のみ）。

4) 味覚調査
経口液剤の味を Day 1の投与1分後に味覚調査票を用いて探索的に評価した（Part 1のみ）。

5) 安全性
有害事象，病歴，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体検査及び眼科的評価により，安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

1) 安全性
安全性及び忍容性の評価のため，必要に応じて一覧表，要約表及び図を作成した。安全性は，有害事象，重篤な有害事象，特に注目すべき非重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，併用薬，眼科的評価及び身体検査により評価した。

2) 薬物動態
リスジプラムとイトラコナゾール（及びその代謝物）の血漿中及び尿中の薬物濃度並びに薬物動態パラメータを示した。一覧表，記述統計量を含む要約表，及び図を作成した。薬物動

態パラメータはノンコンパートメント法により推定した。

a. Part 1

C_{max}及びAUC_{inf}の被験者間変動（変動係数）を評価した。主要な薬物動態パラメータの用量比例性を評価するため，用量で標準化した C_{max} 及び AUC_{inf} の対数変換値に対し，一元配置分散分析を実施した。異なる食事条件での相対的生物学的利用率を比較するため，最小二乗平均と90%信頼区間を求めた。

b. Part 3

イトラコナゾール反復経口投与のリスジプラムの薬物動態への影響を探索的に評価した。Part 1の食事の影響を評価した解析モデルを本剤単独及びイトラコナゾール併用下でのリスジプラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}120h}$ の対数変換値に適用した。

3) 薬力学的反応

薬力学的データは，被験者ごとの mRNA 発現レベル/濃度の推移として図示した。各採血時点の *SMN1*，*SMN2*FL，*SMN2*Δ7，SMNRG mRNA 及び SMN 蛋白の mRNA 発現レベル/濃度の平均値，中央値，幾何平均，範囲，標準偏差及び変動係数などの要約統計量を群ごとに求めるとともに，被験者ごとの値を一覧表で示した。

試験方法：

本試験は健康成人を対象とし，Part 1（単回用量漸増投与），Part 2（食事の影響）及び Part 3（イトラコナゾールとの相互作用）の3つのパートで構成された。

- Part 1

各被験者に本剤又はプラセボを単回投与した。追跡期間は最大20週（±2週）とした。安全な用量漸増を確実に行うため，それまでに得られたすべての用量の安全性，忍容性，薬物動態及び利用可能な薬力学的データを評価後に，コホート1～6の順に投与した。事前に規定した各被験者の曝露量の上限である $AUC_{0\text{-}24h}$ 1500 ng•h/mL を超えないように，用量漸増は18 mg までに制限した。コホート4とコホート6では，薬力学的パラメータを十分に推定するため，18 mg を空腹時に投与した。コホート5では，リスジプラムの薬物動態への食事の影響を評価するため，本剤又はプラセボを高脂肪，高カロリーの朝食後に単回投与した（他の被験者には10時間の絶食後に投与した）。

- Part 2

Part 2では，空腹時及び食後に本剤を単回投与することを計画していた。しかしながら，Part 1で実施したリスジプラムの安全性，忍容性及び薬物動態への食事の影響の探索的評価に基づき，治験実施計画書に従い，本試験の Part 2は実施されなかった。

- Part 3

非盲検の1シークエンス，2期クロスオーバー試験として，8例に本剤を投与した。第1期では，リスジプラム 6 mg を単独で食後に単回経口投与した。第2期では，イトラコナゾールを Day 1～8の食後に1回200 mg で1日2回反復投与し，Day 4に本剤を食後に単回投与した。Part 3の各被験者の試験期間は最大30週とした。

2.7.6.1.1.2 被験者の内訳

Part 1（単回用量漸増投与）では，健康男性被験者25例をコホート1～6に順に登録した。コホート1を除き，コホート2～6では各4例を登録し，3例を本剤投与に，1例をプラセボ投与にランダムに割り付けた（表 2.7.6.1.1.2-1）。コホート1では，計5例を登録し，3例を本剤投与に，2例をプラセボ投与にランダムに割り付けた。

表 2.7.6.1.1.2-1 各コホートの実際の投与量，投与例数及び食事の状況（BP29840試験の Part 1）

コホート	実際の投与量（mg）	本剤投与例数	プラセボ投与例数	食事の状況
1	0.6	3	2	空腹時
2	2.0	3	1	空腹時
3	6.0	3	1	空腹時
4	18	3	1	空腹時
5	6.0	3	1	食後
6	18	3	1	空腹時

Part 3（イトラコナゾールとの相互作用）では，健康男性被験者8例を登録し，第1期に本剤を単独投与し，第2期にイトラコナゾール併用下で本剤を投与した。

下記に示した被験者を除くすべての被験者は試験を完了した。安全性上の理由により，試験を中止した被験者はいなかった。

- Part 1 の追跡期間中の中止（個人的理由）
- Part 1 の Day 2 に中止（個人的理由）
- Part 3 の追跡期間中の中止（個人的理由）
- Part 1 の追跡期間中及び Part 3 の第 1 期の Day 4 での中止（両パートに同一被験者が登録され，ID 詐称の疑いにより，治験責任医師の判断による中止）

Part 1では，登録された25例全例に治験薬が単回投与されたため，全25例を安全性，薬物動態及び薬力学の解析対象集団とした。

Part 3では，登録された8例全例に本剤を第1期に単回投与した。しかしながら，この内1例は第1期の Day 4に中止されたため，第2期のイトラコナゾール併用下で本剤は投与されなかった。したがって，Part 3の第2期の安全性及び薬物動態の解析対象集団は7例とした。

2.7.6.1.1.3 被験者背景

Part 1では，大部分の被験者が白人であり（25例中19例），アジア人が3例，黒人が3例であった。年齢の中央値は24.0歳（範囲：18～43）であり，BMI の平均値は24.0 kg/m^2（18.3～29.7）であった。

Part 3では，大多数の被験者が白人であり（8例中5例），アジア人は1例，黒人は1例，混合人種（白人/黒人）は1例であった。年齢の中央値は25.0歳（範囲：22～44）であり，BMI の平均値は25.0 kg/m^2（範囲：20.1～29.4）であった。

2.7.6.1.1.4 薬物動態

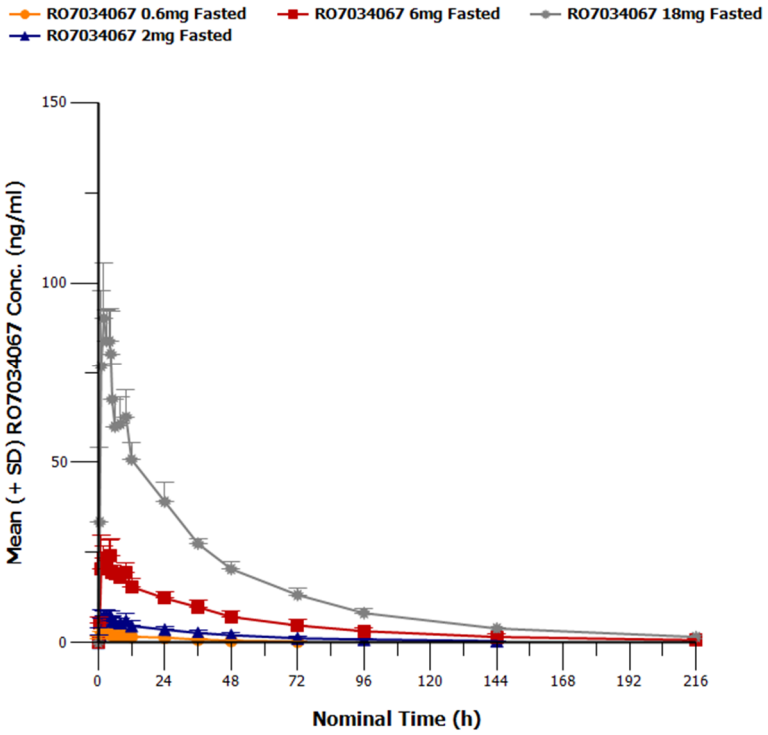
いずれの用量においても安全性の懸念は特定されなかったが，事前に治験実施計画書で規定した各被験者の曝露量の上限である $AUC_{0\text{-}24h}$ 1500 ng•h/mL を超えないように，用量漸増は18 mg までとした。$AUC_{0\text{-}24h}$ が最も高かった被験者は18 mg が投与され，その値は1470 ng•h/mL であった。

Part 1においてリスジプラム 0.6～18 mg 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の推移図と薬物動態パラメータの要約をそれぞれ図 2.7.6.1.1.4-1及び表 2.7.6.1.1.4-1に示した。0.6～18 mg を投与後，0.5～1.0時間ですべての被験者で薬物濃度が定量され，リスジプラムは速やかに吸収された。空腹時の経口投与での T_{max} の中央値は投与2～3時間後であった。最高血漿中濃度に到達後，血漿中濃度の多相性の消失が認められた。C_{max} 及び AUC_{inf} は評

価した用量範囲で用量比例的に増加した。血漿中の薬物動態パラメータの個体間変動（幾何変動係数）は小さく，C_{max} 及び AUC_{inf} では30%未満であった。一元配置分散分析による C_{max} 及び AUC_{inf} の帰無仮説は棄却されず（それぞれ P = 0.23及び P = 0.271），用量比例性は否定されなかった。尿中排泄率は評価したすべての用量で10%未満であり，腎クリアランスは用量によって変化しないと考えられた。毛細血管内の血漿中濃度は静脈内より全体的にやや高かったが，両濃度は概して一致していた。全体的にリスジプラムの血漿中濃度への食事の影響は認められなかった（図 2.7.6.1.1.4-2）。

Part 3においてリスジプラム 6 mg を食後に単独投与したとき及びイトラコナゾールの反復投与下で本剤を投与したときの血漿中リスジプラム濃度の推移を図 2.7.6.1.1.4-3に示した。イトラコナゾールの反復投与下で本剤を投与したとき，リスジプラムの C_{max} の幾何平均は26.8 ng/mL から23.5 ng/mL にやや減少し，$AUC_{0\text{-}120h}$ の幾何平均は925 ng•h/mL から1020 ng•h/mL にやや増加した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}120h}$ の幾何平均の比（併用/単独）は，それぞれ0.906（90%信頼区間：0.841～0.976）及び1.108（90%信頼区間：1.031～1.191）であった。したがって，リスジプラムの薬物動態へのイトラコナゾールの影響は軽微で，臨床的な影響はないと考えられた。

図 2.7.6.1.1.4-1　健康被験者においてリスジプラム 0.6～18 mg 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の推移（平均値 + 標準偏差）（BP29840試験）



[5.3.3.1-1 Figure 3を再掲]

表 2.7.6.1.1.4-1　健康被験者において本剤を空腹時に投与したときの血漿中リスジプラム濃度の薬物動態パラメータの要約（BP29840試験）

PK Parameter	0.6 mg (n=3)	2 mg (n=3)	6 mg (n=3)	18 mg (n=6)[a]
T_{max} (h)	3.00 (2.00−4.50)	3.00 (1.00−4.00)	2.00 (1.00−3.00)	2.00 (1.00−4.00)
C_{max} (ng/mL)	2.82 (26.9%)	8.33 (9.2%)	24.5 (19.9%)	93.2 (14.7%)
C_{max}/Dose ((ng/mL)/mg)	4.69 (26.9%)	4.17 (9.2%)	4.09 (19.9%)	5.18 (14.7%)
AUC_{0-24h} (h.ng/mL)	41.5 (15.5%)	117 (24.9%)	391 (14.0%)	1290 (8.0%)
AUC_{Inf} (h.ng/mL)	86.7 (14.0%)	294 (30.0%)	1080 (26.1%)	3290 (7.4%)
AUC_{Inf}/Dose ((h.ng/mL)/mg)	145 (14.0%)	147 (30.0%)	179 (26.1%)	183 (7.4%)
HL (h)	24.8 (34.3%)	40.1 (2.3%)	47.7 (19.3%)	68.7 (9.0%)
V_z/F (L)	247 (29.4%)	393 (29.7%)	384 (6.6%)	542 (14.7%)
CL/F (L/h)	6.92 (14.0%)	6.80 (30.0%)	5.58 (26.1%)	5.47 (7.4%)

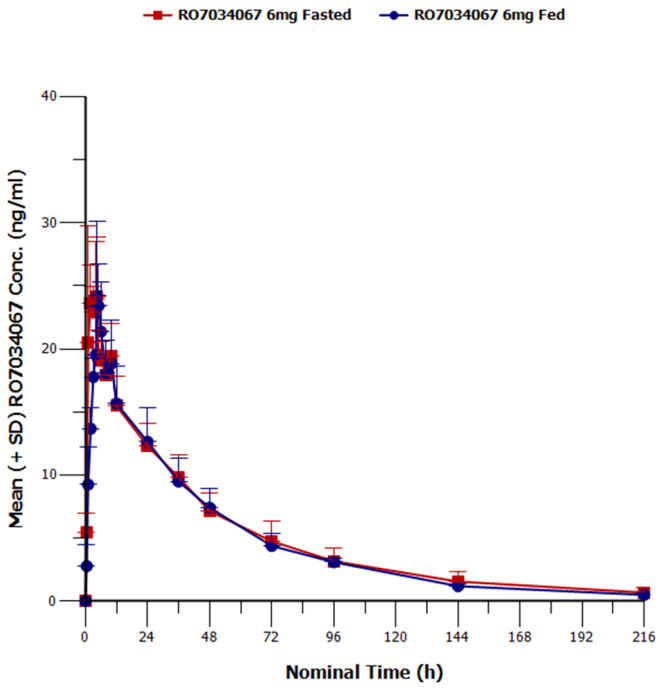
Median (min, max) for T_{max}, geometric mean (CV% geo mean) otherwise.

[a] Number of subjects in the 18 mg dose group is 6 for T_{max} and C_{max}, but due to withdrawal of one subject it is 5 for all other PK parameters.

[5.3.3.1-1 Table 7を再掲]

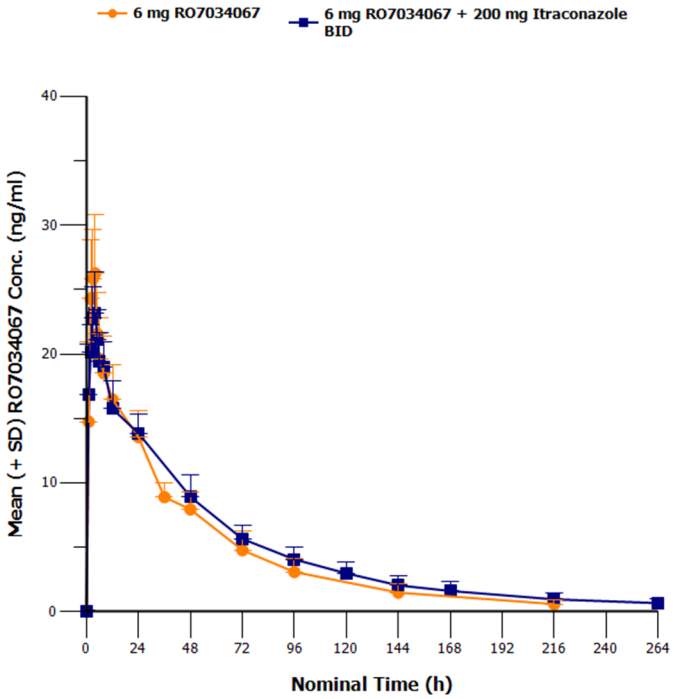
HL：終末相の半減期
V_z/F：見かけの分布容積
CL/F：経口クリアランス

図 2.7.6.1.1.4-2　健康被験者においてリスジプラム 6 mg を空腹時又は食後に投与したときの血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP29840試験）



[5.3.3.1-1 Figure 7を再掲]

図 2.7.6.1.1.4-3 健康被験者においてリスジプラム 6 mg を食後に単独投与したとき及びイトラコナゾールの反復投与下で投与したときの血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP29840試験）

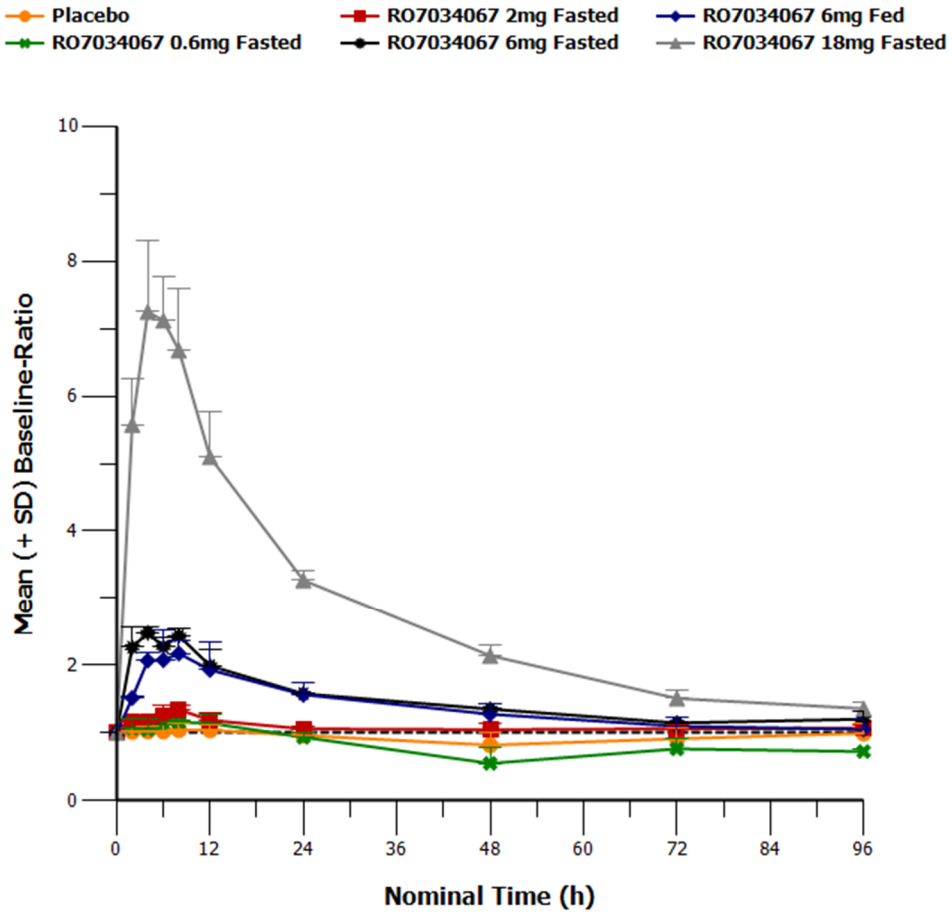


[5.3.3.1-1 Figure 14を再掲]

2.7.6.1.1.5 薬力学的反応

リスジプラム 0.6～18 mg の単回経口投与により，用量比例的に *SMN2*FL mRNA レベルが増加し，*SMN*Δ7 mRNA レベルが減少した。*SMN2*FL/*SMN*Δ7 mRNA 比のベースラインに対する比の推移を図 2.7.6.1.1.5-1に示した。*SMN2*FL/*SMN*Δ7 mRNA 比は本剤の作用機序を評価するのに感度の高いバイオマーカであると考えられた。すべての用量群において，最大の効果を示した時間（中央値）は投与4～8時間後であった。*SMN1* mRNA レベルは本剤の投与に影響されなかった。食事は本剤のスプライシング修飾への効果に影響しないと考えられた。本剤を投与時の *ex vivo* の結果は *in vivo* の SMN mRNA の結果と同じ薬物濃度の範囲で一致した。本剤単回経口投与により，血液中の SMN 蛋白濃度は変化しなかった。

図 2.7.6.1.1.5-1 健康被験者においてリスジプラム 0.6～18 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの *SMN2*FL/*SMN*Δ7 mRNA 比のベースライン比の推移（平均値 + 標準偏差）（BP29840試験）



[5.3.3.1-1 Figure 24を再掲]

2.7.6.1.1.6 臨床遺伝子型判定

Part 1のすべての被験者は *SMN1*遺伝子を少なくとも2コピー有し，1例は3コピー有していた。*SMN2*遺伝子のコピー数は0～2の幅があり，2例は0コピー，10例は1コピー，13例は2コピー有していた。

2.7.6.1.1.7 味覚調査

味の強さは，プラセボと比較し，評価したすべての用量で概して同程度であった。リスジプラム 2～18 mg の経口液剤は，プラセボの経口液剤と比較し，苦く感じられると考えられた。

2.7.6.1.1.8 安全性

健康男性被験者に0.6～18 mg を空腹時及び食後に単回投与した時（Part 1）並びにイトラコナゾール併用下で投与した時（Part 3）の本剤の忍容性は良好であった。死亡，重症度が中等度や高度の有害事象，中止に至った有害事象，及び重篤な有害事象は認められなかった。身体検査，バイタルサイン，心電図，臨床検査，及び眼科的評価において，臨床的に重要な本剤投与に関連する又は用量依存的なベースラインからの変化は認められなかった。本試験では，有害事象が17例に計27件（Part 1で21件，Part 3で6件）が治験薬の初回投与後から追跡期間の Visit 1 までの間に報告された。すべての有害事象は重症度が軽度であった。2件の有害事象（プラセ

ボ：頻尿，18 mg：頭痛）は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。両事象の発現期間は限定的であり，ともに後遺症なく自然に回復した。頻度の高い有害事象は，頭痛，下痢，腹痛及び鼻咽頭炎であった。用量依存的に発現頻度や重症度が高まる有害事象は認められなかった。食事，イトラコナゾール反復経口投与の併用のいずれも，本剤の安全性及び忍容性プロファイルに影響しなかった。

2.7.6.1.1.9 結論

- 健康男性被験者へのリスジプラム 0.6～18 mg の単回経口投与は，臨床的に重要な安全性に関する懸念は特定されず，忍容性は良好であった。身体検査，バイタルサイン，臨床検査，心電図及び眼科的評価において，臨床的に重要な本剤投与に関連する変化は認められなかった。事前に治験実施計画書で規定した曝露量の上限を超えないように，用量漸増は 18 mg までとしたため，最大耐用量は確認できなかった。
- リスジプラムの C_{max} 及び AUC_{inf} は評価した用量範囲で用量比例的に増加した。これらの薬物動態パラメータの個体間変動（幾何変動係数）は概して小さかった（ともに 30%未満）。リスジプラムの腎排泄は軽微であった（10%未満）。毛細血管内の血漿中濃度は静脈内より全体的にやや高かったが，両濃度は概して一致していた。
- 本剤の投与により，意図した薬力学的反応と一致した，評価した用量範囲での用量比例的な *SMN2*FL/*SMN*Δ7 mRNA 比の増加が認められた。
- リスジプラムの血漿中濃度（$AUC_{0\text{-}24h}$）とスプライシング修飾への効果（*SMN2*FL/*SMN*Δ7 mRNA 比の $AUE_{0\text{-}24h}$）に正の相関が認められた。
- リスジプラムの血漿中濃度への食事の影響は認められなかった。したがって，経口液剤としてのリスジプラムは空腹時及び食後に投与可能と考えられた。
- イトラコナゾールとの併用投与によるリスジプラムの薬物動態への影響は軽微であった。$AUC_{0\text{-}120h}$ はやや増加し（幾何平均の比：1.108），C_{max} はやや減少した（幾何平均の比：0.906）。これらの結果から，リスジプラムの代謝に対する CYP3A4 経路への寄与は限定的であり，CYP3A4 阻害作用又は誘導作用を有する薬剤・食品との臨床的に意味のある相互作用が起こる可能性は低いことが示唆された。
- 健康男性被験者へのリスジプラム 6 mg の単回経口投与は，単独及びイトラコナゾールとの併用下において，臨床的に重要な安全性に関する懸念は特定されず，忍容性は良好であった。身体検査，バイタルサイン，臨床検査，心電図及び眼科的検査において，臨床的に重要なリスジプラムの投与に関連する変化は認められなかった。

2.7.6.1.2　日本人健康成人を対象とした単回投与試験（NP39625試験）

（評価資料：5.3.3.1-2）

2.7.6.1.2.1　概要表

NP39625試験の概要表を表 2.7.6.1.2.1-1に示した。

表 2.7.6.1.2.1-1　概要表（NP39625試験）

治験の標題：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.	
実施医療機関：1施設	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の登録日：2017年2月22日 最終症例の最終来院日：2017年10月2日	開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的 • 日本人健康被験者を対象とした本剤単回経口投与時の薬物動態の評価 • 日本人健康被験者を対象とした本剤単回経口投与時の安全性と忍容性の評価 副次的目的 • 本剤単回経口投与時の *SMN2* mRNA のスプライシング修飾に対する薬力学的効果の評価 • 本剤単回経口用量漸増投与時の薬物動態と薬力学の関係の探索的な評価	
試験デザイン： 日本人健康被験者を対象とした本剤単回経口投与時の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する治験責任医師/被験者盲検，ランダム化プラセボ対照試験	
症例数： 目標例数：24例（本剤18例，プラセボ6例） 登録例数：24例（本剤18例，プラセボ6例）	
診断及び主要な組入基準： 年齢が18～60歳で，BMI が18～30 kg/m^{2}の男性又は女性の日本人健康被験者	
被験薬： リスジプラム 0.25 mg/mL 又は1.5 mg/mL を含有する経口液剤	
被験薬の用量及び投与方法： 2，6又は12 mg のリスジプラムを含有する経口液剤を空腹時に単回投与した。	
対照薬： リスジプラムを[redacted]（[redacted]）として[redacted]に置換した以外は被験薬と同じ溶解液を用いたプラセボ0.25及び1.5 mg/mL の経口液剤	
対照薬の用量及び投与方法： プラセボの経口液剤を空腹時に単回経口投与した。	
評価項目： 1)　薬物動態 リスジプラムの血漿中及び尿中濃度を LC-MS/MS により測定した。 主要な薬物動態パラメータは C_{max} 及び AUC_{inf} とした。 以下は副次的な薬物動態パラメータとした。 – T_{max} – AUC_{last} – $AUC_{0\text{-}24h}$ – $AUC_{0\text{-}72h}$ – $t_{1/2}$ – 経口血漿クリアランス – 腎クリアランス – リスジプラムの未変化体尿中累積排泄量 – リスジプラムの未変化体尿中排泄率	

2) 薬力学的反応
投与前後に採血した全血中の SMN mRNA（*SMN1*，*SMN2*FL 及び *SMN*Δ7）のスプライシング修飾を定量的リアルタイム PCR 法により *in vivo* 及び *ex vivo* で測定した。

3) 臨床遺伝子型判定
*SMN1*及び *SMN2*遺伝子のコピー数を測定するため，Day 1に採血した全血により SMN の遺伝子型判定を実施した。

4) 安全性
有害事象，病歴，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体検査及び眼科的評価により，安全性と忍容性を評価した。

5) 味覚調査
経口液剤の味を Day 1の本剤/プラセボ投与1分後に味覚調査票を用いて探索的に評価した。

統計手法：

1) 安全性
安全性及び忍容性の評価のため，必要に応じて一覧表，要約表及び図を作成した。安全性は，有害事象，重篤な有害事象，特に注目すべき非重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，併用薬，眼科的評価及び身体検査により評価した。

2) 薬物動態
正式なサンプル数の計算は実施しなかった。各採血時点での被験者ごと及び平均のリスジプラムの血漿中濃度を一覧表並びに平均値，幾何平均，範囲，標準偏差及び変動係数を含む要約統計量で示した。被験者ごと及び平均の血漿中濃度推移を線形及び片対数目盛で図示した。薬物動態パラメータ（AUC_{inf} 及び C_{max}）に対して統計解析を実施し，用量比例性を評価した。薬物動態における民族間の差異を評価した。更に，日本人と白人（BP29840試験）で被験者間変動の差異を評価した。

3) 薬力学的反応
薬力学的データ及びパラメータを一覧表及び用量群又はコホートごとの要約統計量により示した。薬力学的データは，mRNA 発現レベル/濃度の被験者ごとの推移を図示した。各採血時点での *SMN1*，*SMN2*FL，*SMN*Δ7，SMNRG mRNA 及び SMN 蛋白の mRNA 発現レベル/濃度を平均値，中央値，幾何平均，範囲，標準偏差及び変動係数を含む要約統計量とともに一覧表に用量群ごとに示した。

試験方法：
本試験は治験責任医師/被験者盲検，ランダム化プラセボ対照試験とした。
日本人被験者を対象としたリスジプラムの3用量（2，6及び12 mg）の単回投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を，はじめてヒトに投与した試験として実施済みの白人を対象とした BP29840試験において得られた単回投与時（0.6，2，6及び18 mg）のデータと比較して評価した。各コホートで，本剤を6例に，プラセボを2例に単回投与した。2つの低用量（2及び6 mg）は並行して投与した。最高用量（12 mg）は，前の2つの用量群の安全性，忍容性及び薬物動態の利用可能なデータを評価後に投与した。
当初，本試験の最高用量として，$AUC_{0\text{-}24h}$ が1300～1500 ng•h/mL となるように18 mg を選択した。この曝露量は，BP29840試験において健康な白人被験者に18 mg を投与したときに観察された曝露量と同程度であった。しかしながら，6 mg を投与した1例に両側白内障が発現したことに基づき，治験責任医師及び IRB と協議の上，12 mg を超えて用量を増量しないことを決定した。IRB は，この新たな安全性情報に関して同意文書を改訂し，本試験に登録されたすべての被験者からの再同意を求めた。更に，スクリーニング及び追跡調査時にすでに行われている細隙灯検査に細隙灯写真撮影を追加するように治験実施計画書も改訂された。

2.7.6.1.2.2 被験者の内訳

本試験では，男性又は女性の日本人健康被験者24例をリスジプラム 2，6及び12 mg を投与するコホート1～3に順に登録した。各コホートで6例を本剤投与に，2例をプラセボ投与にランダムに割り付けた。すべての被験者に治験薬を投与し，全24例が試験を完了した。

当初，本試験の最高用量として，$AUC_{0\text{-}24h}$ が1300～1500 ng•h/mL となるように18 mg を選択した。この曝露量は，BP29840試験で健康な白人被験者に18 mg を投与したときに観察されたものに近かった。しかしながら，6 mg を投与した1例に両側白内障が発現したことに基づき，

治験責任医師及びIRBと協議の上，12 mgを超えて用量を増量しないことを決定した。したがって，コホート3での用量は18 mgから12 mgに変更した。

登録された全24例を安全性及び薬物動態の解析対象集団とした。SMN mRNAによる薬力学的効果の評価では，プラセボ群の2例において測定可能な*SMN2*FL及び*SMN*Δ7のmRNA発現レベルが認められなかった。臨床遺伝子型判定により，この2例では*SMN2*遺伝子のコピーが確認されなかった。これら2例をSMN mRNA及び蛋白の解析から除外した。

2.7.6.1.2.3 被験者背景

登録した24例は，すべて日本人であり，男性は18例（75%），女性は6例（25%）であった。年齢の平均値は46.9歳（範囲：31～60）であり，BMIの平均値は22.69 kg/m^2（範囲：19.6～29.8）であった。人口統計学的特性はコホート間で類似していた。

2.7.6.1.2.4 薬物動態

日本人被験者における本剤単回投与時の血漿中リスジプラム濃度の推移を図 2.7.6.1.2.4-1に示し，BP29840試験の白人被験者の結果と対比させた推移を図 2.7.6.1.2.4-2に示した。また，日本人及び白人被験者における薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1.2.4-1に示した。

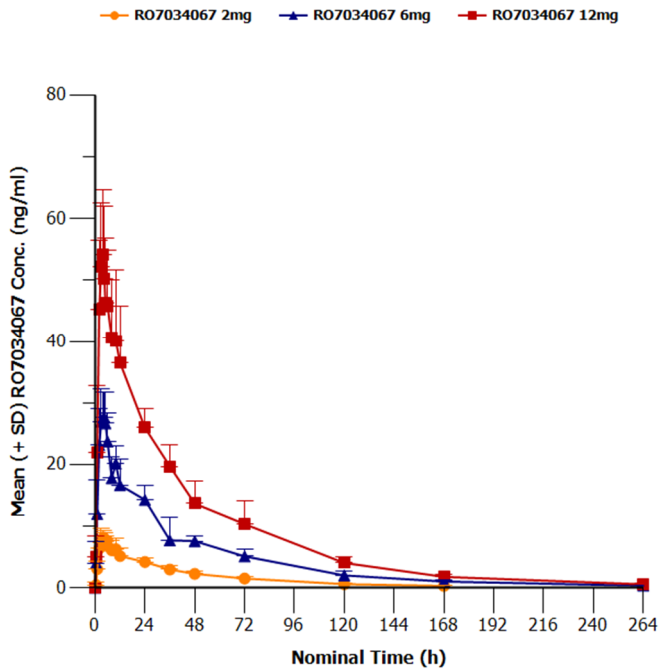
日本人被験者における本剤単回投与時のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均（幾何変動係数）は，それぞれ2 mg投与時の8.50 ng/mL（14.1%）から12 mg投与時の54.6 ng/mL（17.6%）まで，及び2 mg投与時の332 ng•h/mL（12.8%）から12 mg投与時の2180 ng•h/mL（17.5%）まで用量比例的に増加した。

用量で標準化した薬物動態パラメータC_{max}及びAUC_{inf}並びに$t_{1/2}$は，投与量間及び日本人と白人の被験者間で概して類似していた。

投与後72時間でのリスジプラムの未変化体尿中排泄率は低く，評価した用量範囲での幾何平均は3.39%～5.10%であった。

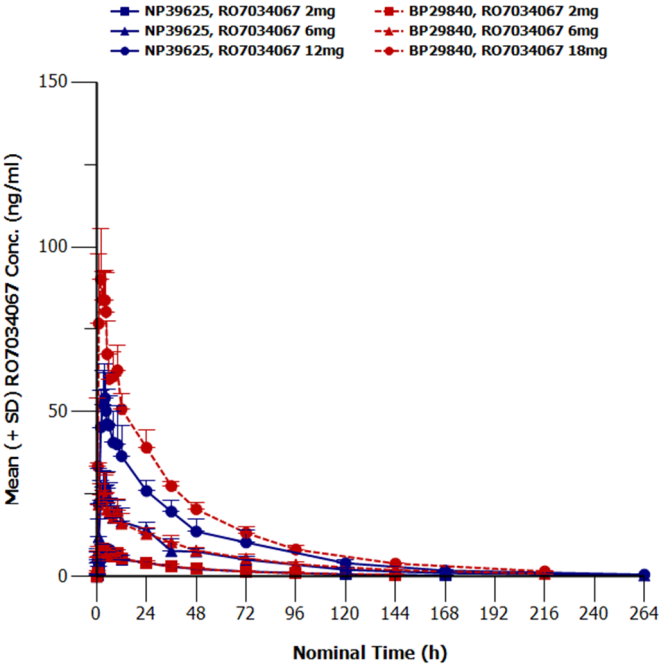
日本人被験者における未変化体尿中排泄率及び腎クリアランスは，BP29840試験での白人被験者で観察された結果と類似しており，リスジプラムの尿中排泄に人種が影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.6.1.2.4-1 日本人健康被験者においてリスジプラム 2～12 mg 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の推移（平均値 + 標準偏差）（NP39625試験）



[5.3.3.1-2 Figure 2を再掲]

図 2.7.6.1.2.4-2 日本人及び白人健康被験者にそれぞれリスジプラム 2～12 mg 及び2～18 mg 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の推移（平均値 + 標準偏差）（NP39625及び BP29840試験）



[5.3.3.1-2 Figure 4を再掲]

表 2.7.6.1.2.4-1 日本人及び白人健康被験者にそれぞれリスジプラム 2～12 mg 及び2～18 mg 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の薬物動態パラメータの要約（NP39625及び BP29840試験）

Parameter[a]	Japanese (NP39625)			Caucasian (BP29840)		
	2 mg (N=6)	6 mg (N=6)	12 mg (N=6)	2 mg (N=2)[b]	6 mg (N=2)[b]	18 mg (N=6)[b,c]
T_{max} (h)	4.00 (3.00 – 4.50)	4.25 (2.00 – 5.00)	4.00 (3.00 – 4.00)	3.50 (3.00 – 4.00)	1.50 (1.00 – 2.00)	2.00 (1.00 – 4.00)
C_{max} (ng/ml)	8.50 (14.1%)	28.6 (16.7%)	54.6 (17.6%)	8.40 (12.8%)	26.1 (23.5%)	93.2 (14.7%)
C_{max}/Dose (ng/ml)/mg	4.25 (14.1%)	4.77 (16.7%)	4.55 (17.6%)	4.20 (12.8%)	4.36 (23.5%)	5.18 (14.7%)
AUC_{inf} (h*ng/ml)	332 (12.8%)	1080 (17.3%)	2180 (17.5%)	342 (18.9%)	1200 (24.0%)	3290 (7.4%)
AUC_{inf}/Dose (h*ng/ml)/mg	166 (12.8%)	181 (17.3%)	181 (17.5%)	171 (18.9%)	201 (24.0%)	183 (7.4%)
AUC_{0-24h} (h*ng/ml)	128 (15.8%)	422 (17.9%)	839 (18.6%)	134 (10.9%)	405 (18.0%)	1290 (8.0%)
HL (h)	40.5 (13.7%)	46.1 (18.0%)	45.6 (7.1%)	40.0 (3.1%)	52.0 (17.0%)	68.7 (9.0%)

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-24h}=area under the concentration-time curve from the zero to 24 hours post dose; C_{max}=maximum plasma concentration; HL=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum plasma concentration

[a] Median (min, max) for T_{max}, geometric mean (geo mean CV%) otherwise.

[b] Only Caucasian subjects from BP29840 were included in the analysis.

[c] Number of subjects in the 18 mg dose group (BP29840) is 6 for T_{max} and C_{max}, but due to withdrawal of one subject it is 5 for all other PK parameters.

[5.3.3.1-2 Table 3を再掲]

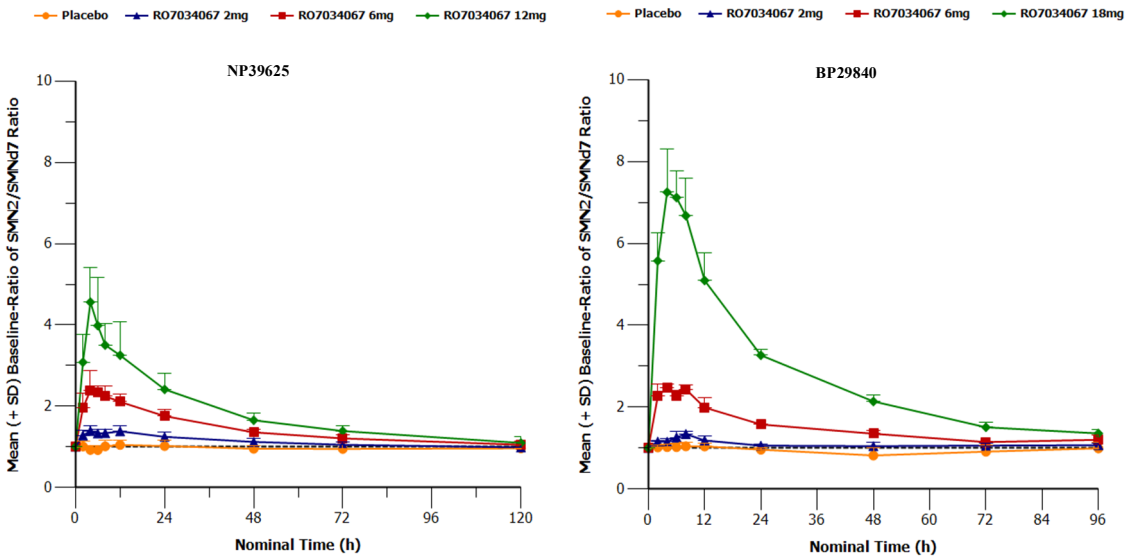
2.7.6.1.2.5 薬力学的反応

リスジプラム 2～12 mg の単回経口投与により，*SMN1* mRNA レベルは影響されなかった。*SMN*Δ7 mRNA レベルは用量の増加とともに減少し，最大平均減少率は2 mg で約20%，6 mg で約53%及び12 mg で約64%であった。一方，*SMN2*FL mRNA は用量とともに増加し，最大平均増加率は2 mg で約24%，6 mg で約28%及び12 mg で約70%であった。

日本人被験者における本剤の薬力学的効果は，白人被験者において同一用量にて観察された *SMN2*FL/*SMN*Δ7 mRNA 比の AUE_{0-24h} とリスジプラムの血漿中 AUC_{0-24h} との関係を含む薬力学的結果と一致した（図 2.7.6.1.2.5-1）。

日本人及び白人の被験者における本剤単回経口投与後の血中 SMN 蛋白濃度のベースラインからの変化や用量群間での変化は認められなかった。

図 2.7.6.1.2.5-1　日本人及び白人健康被験者にそれぞれリスジプラム 2～12 mg 及び2～18 mg を空腹時に単回経口投与したときの *SMN*2FL/*SMN*Δ7 mRNA 比のベースライン比の推移（平均値 + 標準偏差）（NP39625及び BP29840試験）



[5.3.3.1-2 Figure 8を再掲]

2.7.6.1.2.6　安全性

有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-1に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-2に示した。

本剤単回経口投与の忍容性はすべてのコホートにおいて良好であった。死亡，重篤な有害事象，高度の有害事象，投与中止に至った有害事象は認められなかった。全体として，7例に12件の有害事象が報告された。頻度の高い有害事象は視力低下（5例），白内障（2例）及び霧視（1例）を含む眼障害（6例10件）であり，本剤及びプラセボの両方の投与群で認められた。中等度の胃腸炎及び両側白内障（右目の白内障の重症度が中等度）以外の有害事象は軽度であった。特に注目すべき非重篤な有害事象は報告されなかった。治験責任医師により治験薬に関連すると判断された有害事象が5例に6件認められ，その内訳は視力低下（4例［12 mg 群に2例及びプラセボ群に2例］）及び両側白内障（6 mg 群に1例）であった。

6 mg 群の1例で最初に報告された両側白内障の症例に基づき，IRB はコホート3で12 mg を超えて用量を増やさないという治験責任医師の判断に同意した。

2.7.6.1.2.7　味覚調査

被験者は用量群にかかわらず，試験製剤が中程度から強度の味，快い味及び中程度から強度の甘味であり，金属的な味又は酸味はないと回答する傾向があった。6 mg 群と12 mg 群において，数名の被験者が強度（スコア4）の苦味があると回答したが，2 mg 群では苦味はそれほど強くなかった。プラセボ群では苦味があると回答した被験者はいなかった。

2.7.6.1.2.8　結論

- 日本人健康成人に対する本剤の単回経口投与の安全性が確認され，忍容性は良好であった。
- 血漿中と尿中の薬物動態パラメータは，日本人と白人の被験者間で類似していた。
- SMN mRNA 及び SMN 蛋白に対する本剤の薬力学的効果は，日本人と白人の被験者間でよく一致した。

2.7.6.1.3 健康成人男性を対象としたマスバランス試験（BP39122試験）

（参考資料：5.3.3.1-3）

2.7.6.1.3.1 概要表

BP39122試験の概要表を表 2.7.6.1.3.1-1に示した。

表 2.7.6.1.3.1-1 概要表（BP39122試験）

治験の標題：Open-label study investigating the excretion balance, pharmacokinetics and metabolism of a single oral dose of [^{14}C]-labeled RO7034067 in healthy male subjects.	
実施医療機関：1施設	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目のスクリーニング来院日：2016年11月29日 1例目の初回来院日：2017年1月3日 最終症例の最終来院日：2017年3月7日	開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的 • 従来の分析方法（及び必要に応じて加速器質量分析法）を用いた[^{14}C]で標識されたリスジプラムのマスバランス，消失経路及び排泄率の評価 • 従来の分析方法（及び必要に応じて加速器質量分析法）を用いた薬物関連[^{14}C]-放射能，リスジプラム及びその代謝物（適切な場合）の薬物動態の評価 副次的目的 • 従来の分析方法（及び必要に応じて加速器質量分析法）を用いた，[^{14}C]-放射性代謝プロファイリングに基づく，血漿，血液ペレット（適切な場合），尿及び糞中のリスジプラムの代謝プロファイルの特定及び定量化，並びに主代謝物の評価	
試験デザイン： 健康男性被験者を対象とした[^{14}C]-リスジプラムの単回経口投与時の排泄バランス，薬物動態及び代謝を評価する非盲検非ランダム化試験	
症例数： 目標例数：6例 登録例数：6例	
診断及び主要な組入基準： 35～65歳の健康男性被験者	
被験薬： 1.0 mg/mL の[^{14}C/^{12}C]-リスジプラム経口液剤	
被験薬の用量及び投与方法： 18 mg の[^{14}C/^{12}C]-リスジプラム（約0.75 MBq［20 μCi］）を Day 1の空腹時に単回経口投与した。	
対照薬： 該当なし	
対照薬の用量及び投与方法： 該当なし	
評価項目： 1) 薬物動態 主要な指標は，尿中及び糞便中の総放射能の回収率並びに薬物関連物質（総放射能を含む）及びリスジプラム（適切な場合）の薬物動態パラメータとした。他のすべての薬物動態パラメータ及び代謝プロファイリングは副次的指標とした。 [^{12}C]-リスジプラムの血漿データ並びに[^{14}C]-放射能の血漿及び血液データを用いて，適切な場合は以下の薬物動態パラメータを推定した。 – C_{max} – 最後に観測された測定可能な濃度 – T_{max} – 最後に観測された測定可能な濃度までの時間	

– AUC_{last} – AUC_{inf} – AUC_{inf}で外挿された面積の割合 – 終末相の半減期 – 終末相の消失速度定数 – 終末相の消失速度定数の算出に用いられた測定ポイント数 – 終末相の消失速度定数の適合度（決定係数） – 経口血漿クリアランス（[^{12}C]-リスジプラムのみ） 更に，[^{14}C]-放射能の血液/血漿比を算出した。 2) 安全性 安全性は下記を評価した。 – 有害事象の発現率と重症度 – 血液学，生化学及び尿検査による臨床検査値異常の発現率 – 心電図 – バイタルサイン – 眼科的評価
統計手法： 各採血時点の血漿中の非放射性標識-リスジプラム並びに血漿，尿，糞中の[^{14}C]-放射能及びその代謝物（適切な場合）の濃度を，一覧表並びに平均値，幾何平均，範囲，標準偏差及び変動係数を含む要約統計量で示した。個別及び平均の濃度推移を適切な場合は線形及び片対数目盛で図示した。 安全性と忍容性のデータは一覧表に示し，必要に応じて要約表及び図を作成した。 正式な統計解析は実施しなかった。
試験方法： BP39122試験は，健康男性被験者（登録例：41～62歳の6例）を対象とした18 mgの[^{14}C]-リスジプラムの単回経口投与時の排泄バランス，薬物動態及び代謝を評価する非盲検非ランダム化試験である。被験者は Day –1に治験実施施設に入院し，投与336時間後（Day 15）に，その時点で入手可能なすべてのデータに基づいて退院基準が満たされた場合は退院した。Day 15に退院基準が満たされなかった場合は，退院基準が満たされるまで，その後最大7日間（Day 22まで）治験実施施設に入院した。退院基準を満たさずに Day 22に退院した場合は，自宅にて24時間間隔で排泄物を継続採取した。退院基準が満たされた時点又は遅くとも Day 36に排泄物の収集を終了した。

2.7.6.1.3.2 被験者の内訳

本試験では，健康男性被験者6例を登録した。すべての被験者に[^{14}C/^{12}C]-リスジプラム 18 mg を単回経口投与し，全6例が試験を完了した。これら全6例を安全性及び薬物動態の解析対象集団とした。

2.7.6.1.3.3 被験者背景

本試験では，白人が5例，混合人種が1例であった。年齢の平均値は53.2歳（範囲：41～62），BMI の平均値は27.42 kg/m^2（範囲：25.8～28.9）であった。

2.7.6.1.3.4 薬物動態

[^{14}C]-放射能の平均回収率は投与量の81.4%（変動係数13.4%）であり，各被験者の値の範囲は60.3%～89.6%であった。[^{14}C]-放射能の大部分は糞中で回収され，平均回収率は投与量の53.2%（変動係数14.0%）であった（表 2.7.6.1.3.4-1）。尿中の平均回収率は投与量の28.2%（変動係数23.9%）であった。尿中及び糞中の[^{14}C]-放射能の14日間の収集期間中（Day 15まで）

の平均回収率は，それぞれ25.8%（範囲：14.1%～31.8%）及び50.6%（範囲：43.8%～58.8%）であった。18 mgの[^{14}C/^{12}C]-リスジプラム経口液剤の単回経口投与1.00～4.50時間後に血漿中の[^{14}C]-放射能は最高濃度に達し，血液中での最高濃度への到達時間はわずかに遅延した。血漿及び血液中の[^{14}C]-放射能濃度は検出限界に近く，血液中では投与48時間後，血漿中では投与120時間後に定量限界以下となり始めた。血液中と血漿中の[^{14}C]-放射能の幾何平均の比は0.691～0.925であった。

血漿中[^{12}C]-リスジプラムの終末相の半減期の幾何平均（幾何変動係数）は78.8時間（26.5%）であった。血漿中[^{12}C]-リスジプラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均（幾何変動係数）は，それぞれ70.0 ng/mL（17.0%）及び2990 ng•h/mL（31.7%）であった（表 2.7.6.1.3.4-2）。

表 2.7.6.1.3.4-1 被験者ごとの尿中，糞中及びその合計の[^{14}C]-放射能の累積回収率（投与量に対する割合）並びにその要約（BP39122試験）

Subject	Cumulative Radioactivity Recovered (% of Dose)		
	Urine	Feces	Total
[redacted]	15.6	44.7	60.3
	27.5	62.1	89.6
	31.8	53.3	85.1
	27.3	61.4	88.7
	33.0	52.3	85.3
	33.7	45.6	79.3
N	6	6	6
Mean	28.2	53.2	81.4
CV%	23.9	14.0	13.4
Min	15.6	44.7	60.3
Max	33.7	62.1	89.6

CV＝coefficient of variation; Min＝minimum; Max＝maximum; N＝total number of subjects

[5.3.3.1-3 Table 3を再掲]

表 2.7.6.1.3.4-2 [^{14}C/^{12}C]-リスジプラム 18 mg の単回経口投与時の[^{12}C]-リスジプラムの血漿中薬物動態パラメータの要約（BP39122試験）

[^{12}C]-RO7034067	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{inf} (h • ng/ml)	HL (h)
Plasma (N=6)	2.00 (2.00 – 4.00)	70.0 (17.0%)	2990 (31.7%)	78.8 (26.5%)

Median (min, max) for T_{max}, geometric mean (geometric mean CV%) otherwise

[5.3.3.1-3 Table 5を再掲]

HL = half life

2.7.6.1.3.5 安全性

被験薬が投与された全6例に1件以上の有害事象が報告され，合計18件の有害事象が報告された。頻度の高い有害事象は皮膚乾燥（3例）であった。有害事象18件の内，3例に認められた4件（22.2%）が，治験責任医師により治験薬に関連すると判断され，その内訳は睡眠障害（2例），1例に認められた浮動性めまい及び悪心であった。中等度の有害事象4件（2例）以外の有害事象は軽度であった。高度の有害事象は認められなかった。本治験では死亡は認められなかった。重篤な有害事象は1例に肺炎が Day 32に認められ，治験責任医師によって治験薬との関連は否定され，アモキシシリンによる治療後に回復した。安全性の理由による治験の中止はなかった。臨床検査，眼科検査及び心電図に臨床的に意味のある異常は認められなかった。

2.7.6.1.3.6 結論

- [^{14}C]-放射能の平均回収率は投与量の 81.4%（範囲：60.3%～89.6%）であった。[^{14}C]-放射能の主な排泄経路は糞中排泄であり，排泄率の平均値は投与量の 53.2%であった。尿中排泄率の平均値は投与量の 28.2%であった。
- [^{12}C]-リスジプラムの血漿中曝露量は，本試験と単回用量漸増試験（BP29840 試験）の同一投与量間で概して類似していた。
- [^{14}C]-放射能によって測定された血漿及び血液中の総薬物関連物質の濃度は，測定したすべての時点で[^{12}C]-リスジプラム濃度より高かった。血液中の[^{14}C]-放射能の半減期は，[^{12}C]-リスジプラムと比較し，信頼性のある推定ができなかった。しかしながら，[^{12}C]-リスジプラム濃度と比較して，全[^{14}C]-薬物関連物質濃度が高かったことより，循環血漿中に代謝物の存在が示唆された。
- 健康男性被験者における 18 mg の[^{14}C/^{12}C]-リスジプラムの単回経口投与の忍容性は良好であり，安全性のシグナルは認められなかった。

2.7.6.1.4　肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験（BP40995試験）

（参考資料：5.3.3.3-1）

2.7.6.1.4.1　概要表

BP40995試験の概要表を表 2.7.6.1.4.1-1に示した。

表 2.7.6.1.4.1-1　概要表（BP40995試験）

治験の標題：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.	
実施医療機関：2施設	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の同意日：2019年4月30日 最終症例の最終観察日：2020年1月4日	開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的 • 軽度又は中等度の肝機能障害が本剤単回経口投与時の薬物動態に与える影響を正常な肝機能を有する健康被験者と比較し，評価した。 副次的目的 • 軽度又は中等度の肝機能障害が本剤単回経口投与時の安全性及び忍容性に与える影響を正常な肝機能を有する健康被験者と比較し，評価した。	
試験デザイン： BP40995試験は，肝機能障害が本剤の薬物動態，安全性及び忍容性に与える影響を正常な肝機能を有する健康被験者と比較し，評価する2つのパートから構成される非盲検，非ランダム化，並行群間，多施設共同試験である。	
症例数： 目標例数：最大32例（肝機能障害を有する被験者16例［Child-Pugh 分類で軽度8例，中等度8例］，正常な肝機能を有する被験者8～16例） 登録例数：26例（肝機能障害を有する被験者16例［軽度8例，中等度8例］，正常な肝機能を有する被験者10例）	
診断及び主要な組入基準： 年齢が18～70歳，BMI が18.0～36.0 kg/m^2，体重が50 kg 以上の男性又は女性被験者（妊娠及び授乳をしておらず，妊娠する可能性のない女性）で，選択基準で規定した肝機能障害の状態以外は健康な被験者	
被験薬： リスジプラム 0.75 mg/mL を含有する経口液剤	
被験薬の用量及び投与方法： 5 mg のリスジプラムを含有する経口液剤を一晩（8時間以上）絶食後に単回投与した。	
対照薬： 該当なし	
対照薬の用量及び投与方法： 該当なし	
評価項目： 1)　薬物動態 リスジプラムとその主代謝物（適切な場合）の血漿中濃度を測定し，以下の薬物動態パラメータを求めた。 主要な薬物動態パラメータは AUC_{inf}，AUC_{last}（AUC_{inf} が十分な精度で推定できなかった場合）及び C_{max} とした。 以下は副次的な薬物動態パラメータとした。 – T_{max} – $t_{1/2}$ – AUC_{inf} で外挿された面積の割合 – 終末相の消失速度定数	

– 指数適合による調整済み決定係数 – 経口クリアランス（リスジプラムのみ） – 非結合型薬物の割合（適切な場合はリスジプラム及び主代謝物） – AUC_{inf}，C_{max} 及び AUC_{last}（適切な場合）の分子量で調整した代謝物と親化合物の比 2) 安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，身体検査により，安全性を評価した。
統計手法： 1) 薬物動態 リスジプラムと主代謝物の血漿中濃度と薬物動態パラメータを一覧表で示すとともに，パートや肝機能ごとに要約した。 主要な薬物動態パラメータは，リスジプラム及び主代謝物の AUC_{inf} 及び C_{max} とした。他のすべての薬物動態パラメータは副次的なものとし，推論的な統計解析は行わなかった。Part 1と Part 2のデータは別々に解析した。主要な薬物動態パラメータ（AUC_{inf} 及び C_{max}）に対する肝機能障害の影響を分散分析により解析した。分散分析の要因として肝機能障害（軽度，中等度，障害なし）を含めた。主要な薬物動態パラメータは対数変換した。軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者とそれに対応する正常な肝機能を有する被験者のデータを解析した。正常な肝機能を有する被験者に対する肝機能障害を有する被験者のリスジプラムの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均の比とその90%信頼区間を算出した。 すべての被験者の血漿中濃度を線形及び片対数目盛で図示した。 2) 安全性 すべての有害事象を一覧表で示した。有害事象は，パート，肝機能，重症度，治験薬との因果関係，重篤度別に要約した。臨床検査，バイタルサイン及び心電図のデータは，ベースラインからの変化量とともに，パート，肝機能，時点別に要約し，基準範囲外のデータにフラグを付けた一覧表を作成した。
試験方法： Part 1では，軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A［5～6点］）を有する被験者8例及び人口統計学的特性の対応がとれた正常な肝機能を有する被験者8例に本剤を投与した。Part 2では，中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B［7～9点］）を有する被験者8例に本剤を投与した。正常な肝機能を有する被験者は，Part 1及び Part 2の両方のそれぞれ1例に対応できることとし，Part 2の中等度の肝機能障害を有する被験者との人口統計学的特性の対応がとれた正常な肝機能を有する被験者として，Part 2で新たに最大8例まで本剤を投与することとした。Part 1における正常な肝機能を有する被験者6例が Part 2の中等度の肝機能障害を有する患者と人口統計学的特性の対応がとれたため，Part 2では正常な肝機能を有する被験者2例に本剤を投与した。 Part 1及び Part 2では，一晩（8時間以上）絶食後 Day 1にリスジプラム 5 mg の経口液剤を単回経口投与した。 Part 2を開始する前に，軽度の肝機能障害を有する被験者及び対応する正常な肝機能を有する被験者の各最低4例における薬物動態，安全性及び忍容性の予備的なデータを評価した。 Part 1及び Part 2では，正常な肝機能を有する各被験者を，性別，年齢（±10歳），BMI（±15%）及び喫煙状態の人口統計学的特性に対して，肝機能障害を有する被験者と一致させた（1:1の例数で対応）。

2.7.6.1.4.2 被験者の内訳

Part 1では，軽度の肝機能障害を有する被験者8例が登録され，全例に本剤が投与され，試験を完了した。

Part 2では，中等度の肝機能障害を有する被験者8例が登録され，全例に本剤が投与され，試験を完了した。

正常な肝機能を有する被験者10例が登録され，全例に本剤が投与され，試験を完了した。正常な肝機能を有する被験者2例は，Part 1における軽度の肝機能障害を有する被験者のみの対照として対応させた。同様に，正常な肝機能を有する被験者2例は，Part 2における中等度の肝機能障害を有する被験者のみの対照として対応させた。正常な肝機能を有する被験者6例は，Part 1における軽度の肝機能障害を有する被験者及び Part 2における中等度の肝機能障害を有す

る被験者の両方に対応させた。

本試験に登録された全26例のデータが薬物動態及び安全性の解析に含まれた。

2.7.6.1.4.3 被験者背景

Part 1では，軽度の肝機能障害を有する被験者8例及び対応する正常な肝機能を有する被験者8例における平均年齢は62歳及び60歳，男性はともに4例（50.0%），平均体重は86.6 kg 及び81.7 kg，BMI の平均値は31.1 kg/m^2及び29.1 kg/m^2であった。

Part 2では，中等度の肝機能障害を有する被験者8例及び対応する正常な肝機能を有する被験者8例における平均年齢はともに57歳，男性はともに4例（50.0%），平均体重は82.4 kg 及び82.0 kg，BMI の平均値は29.2 kg/m^2及び29.4 kg/m^2であった。

2.7.6.1.4.4 薬物動態

リスジプラム 5 mg を単回経口投与したときの血漿中リスジプラム濃度の推移を Part 1は図 2.7.6.1.4.4-1に，Part 2は図 2.7.6.1.4.4-2に示した。リスジプラム及び主代謝物の薬物動態パラメータの要約を Part 1は表 2.7.6.1.4.4-1に，Part 2は表 2.7.6.1.4.4-2に示した。また，正常な肝機能を有する被験者に対する肝機能障害を有する被験者のリスジプラム及び主代謝物の薬物動態パラメータの比較結果を Part 1は表 2.7.6.1.4.4-3に，Part 2は表 2.7.6.1.4.4-4に示した。

正常な肝機能を有する被験者では，リスジプラムの血漿中濃度の T_{max} の中央値は両パートともに4時間であり，吸収は安定していた。軽度の肝機能障害を有する被験者の T_{max} の中央値は4時間であり，吸収は安定しており，正常な肝機能を有する被験者と同程度であった。一方，中等度の肝機能障害を有する被験者の T_{max} の中央値は2時間であり，より急速な吸収がみられたが，範囲は重なっていた。Part 1では，正常な肝機能を有する被験者の $t_{1/2}$の幾何平均（55.0時間）と比較し，軽度の肝機能障害を有する被験者（41.3時間）の方が短かった。Part 2では，正常な肝機能を有する被験者の $t_{1/2}$の幾何平均（49.9時間）と比較し，中等度の肝機能障害を有する被験者（45.6時間）の方がわずかに短かった。

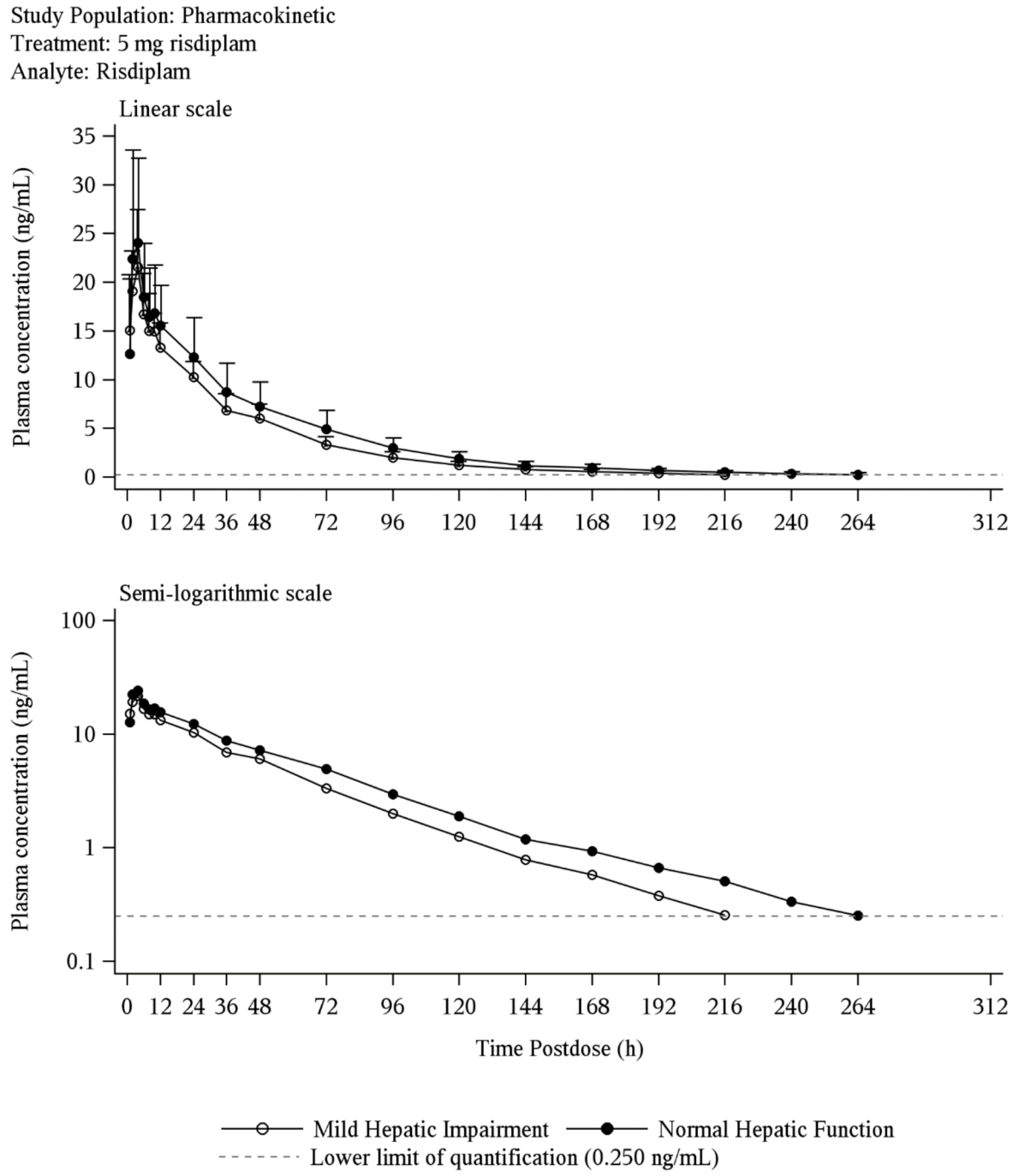
軽度の肝機能障害を有する被験者におけるリスジプラムの AUC_{inf} 及び C_{max} は，肝機能が正常な被験者と比較し，分散分析の結果，それぞれ約20%及び約5%低かった。中等度の肝機能障害を有する被験者におけるリスジプラムの AUC_{inf} 及び C_{max} は，肝機能が正常な被験者と比較し，それぞれ約8%及び約20%高かった。症例数は検出力の計算に基づき設定されていないために結果の解釈は注意が必要であるが，これらの幾何平均の比の90%信頼区間には1が含まれたため，統計学的に有意に異なるとは考えられなかった。

非結合型のリスジプラムの曝露に関するパラメータは，正常な肝機能を有する被験者と軽度又は中程度の肝機能障害を有する被験者間で概して類似しており，リスジプラムの総薬物濃度の薬物動態と一致していた。

主代謝物は血漿中に遅れてみられ，軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者の T_{max} の中央値はそれぞれ10及び24時間であり，それぞれに対応する正常な肝機能を有する被験者で10時間，及び11時間であった。主代謝物の $t_{1/2}$の幾何平均はすべての被験者集団で類似していた。親化合物のリスジプラムと同様に，主代謝物の AUC_{inf} 及び C_{max} は，正常な肝機能を有する被験者と比較し，軽度の肝機能障害を有する被験者の方がそれぞれ約16%及び約5%低かったが，中等度の肝機能障害を有する被験者では同程度で，比が1に近かった。これらの幾何平均の比の90%信頼区間には1が含まれたため，統計学的に有意に異なるとは考えられなかった。

AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の代謝物と親化合物の比は，Part 1の正常な肝機能を有する被験者と軽度の肝機能障害を有する被験者間，及び Part 2の正常な肝機能を有する被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者間で同程度であった。

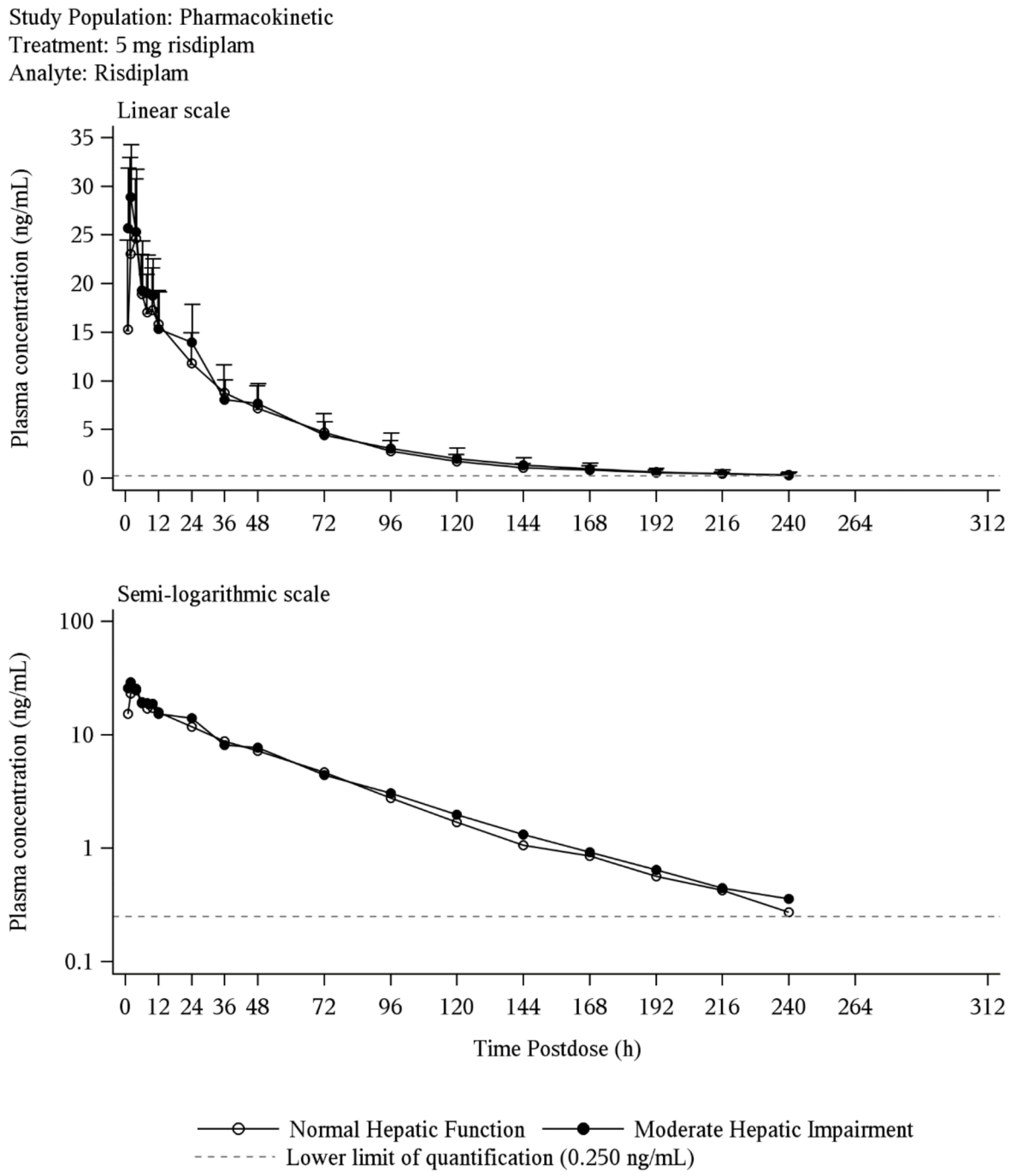
図 2.7.6.1.4.4-1 リスジプラム5 mg を単回経口投与したときの血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP40995試験，Part 1）



Reference: Table 14.2.1-5.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000178188/dev/figures/f_pc3.sas
Program Run: 06MAY20 cvn_iekhalet
Program Status: FINAL Sponsor Reference: BP40995

[5.3.3.3-1 Figure 2を再掲]

図 2.7.6.1.4.4-2 リスジプラム5 mg を単回経口投与したときの血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP40995試験，Part 2）



Reference: Table 14.2.1-5.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000178188/dev/figures/f_pc3.sas
Program Run: 06MAY20 cvn_iekhalet
Program Status: FINAL Sponsor Reference: BP40995

[5.3.3.3-1 Figure 4を再掲]

表 2.7.6.1.4.4-1 リスジプラム5 mg を単回経口投与したときのリスジプラム及び主代謝物の血漿中濃度の薬物動態パラメータの要約（BP40995試験，Part 1）

	Risdiplam		Metabolite M1	
Parameter	Mild Hepatic Impairment (N=8)	Normal Hepatic Function (N=8)	Mild Hepatic Impairment (N=8)	Normal Hepatic Function (N=8)
AUC_{last} (h*ng/mL)	773 (20.3)	961 (35.9)	197 (39.1)	245 (47.1)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	792 (20.0)	987 (35.2)	222 (36.6)	263 (44.1)
$\%AUC_{extrap}$ (%)	2.34 (29.1)	2.53 (32.8)	7.49 (54.0)	6.28 (38.7)
C_{max} (ng/mL)	21.7 (23.5)	22.8 (46.9)	3.73 (30.4)	3.92 (36.3)
T_{max}[a] (h)	4.00 (2.00-4.00)	4.00 (2.00-4.00)	10.00 (4.00-24.00)	10.00 (4.00-24.00)
CL/F (L/h)	6.31 (20.0)	5.07 (35.2)	---	---
$t_{1/2}$ (h)	41.3 (29.1)	55.0 (16.2)	32.9 (19.1)	38.2 (18.7)
λ_z (h^{-1})	0.0168 (29.1)	0.0126 (16.2)	0.0211 (19.1)	0.0182 (18.7)
$MR_{AUClast}$	---	---	0.244 (24.8)	0.245 (13.8)
MR_{AUCinf}	---	---	0.258 (22.7)	0.255 (12.0)
MR_{Cmax}	---	---	0.165 (29.4)	0.164 (15.5)
$AUC_{last,u}$ (h*ng/mL)	104 (20.3)	116 (37.5)	---	---
$AUC_{inf,u}$ (h*ng/mL)	107 (20.2)	119 (36.8)	---	---
$C_{max,u}$ (ng/mL)	2.92 (23.4)	2.74 (52.6)	---	---
CL/F_u (L/h)	46.9 (20.2)	42.1 (36.8)	---	---

Source: Table 14.2.1-2.1
Geometric mean (CV%) data are presented
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{inf,u}$ = unbound AUC_{inf}; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; $AUC_{last,u}$ = unbound AUC_{last}; $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the plasma concentration-time curve due to extrapolation; CL/F = apparent total plasma clearance; CL/F_u = unbound CL/F; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $C_{max,u}$ = unbound C_{max}; CV = coefficient of variation; MR_{AUCinf} = metabolic ratio based on AUC_{inf}; $MR_{AUClast}$ = metabolic ratio based on AUC_{last}; MR_{Cmax} = metabolic ratio based on C_{max}; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent plasma terminal elimination half-life; T_{max} = time of the maximum observed plasma concentration; λ_z = apparent terminal elimination rate constant.

[a] Median (min-max).
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000178188/dev/tables/t_pp_itt.sas
Program Run: 06MAY2020 cvn_iekhalet Program Status: FINAL

[5.3.3.3-1 Table 8を再掲]

表 2.7.6.1.4.4-2　リスジプラム5 mg を単回経口投与したときのリスジプラム及び主代謝物の血漿中濃度の薬物動態パラメータの要約（BP40995試験，Part 2）

	Risdiplam		Metabolite M1	
Parameter	Moderate Hepatic Impairment (N=8)	Normal Hepatic Function (N=8)	Moderate Hepatic Impairment (N=8)	Normal Hepatic Function (N=8)
AUC_{last} (h*ng/mL)	1020 (29.7)	947 (31.2)	243 (24.9)	259 (33.9)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	1040 (29.2)	971 (30.8)	261 (23.4)	275 (33.1)
$\%AUC_{extrap}$ (%)	1.90 (33.5)	2.41 (30.5)	6.58 (28.8)	5.68 (23.6)
C_{max} (ng/mL)	29.9 (18.8)	25.0 (30.2)	4.10 (24.0)	4.13 (22.5)
T_{max}[a] (h)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (1.00-4.00)	24.00 (10.00-24.03)	11.00 (4.00-24.00)
CL/F (L/h)	4.79 (29.2)	5.15 (30.8)	---	---
$t_{1/2}$ (h)	45.6 (28.0)	49.9 (28.1)	34.5 (24.3)	35.0 (21.6)
λ_z (h^{-1})	0.0152 (28.0)	0.0139 (28.1)	0.0201 (24.3)	0.0198 (21.6)
$MR_{AUClast}$	---	---	0.227 (16.8)	0.262 (10.0)
MR_{AUCinf}	---	---	0.239 (16.8)	0.271 (10.3)
MR_{Cmax}	---	---	0.131 (16.3)	0.158 (15.0)
$AUC_{last,u}$ (h*ng/mL)	132 (31.4)	115 (32.5)	---	---
AUC_{infu} (h*ng/mL)	134 (31.0)	118 (32.0)	---	---
$C_{max,u}$ (ng/mL)	3.84 (20.4)	3.04 (36.3)	---	---
CL/F_u (L/h)	37.2 (31.0)	42.2 (32.0)	---	---

Source: Table 14.2.1-2.2
Geometric mean (CV%) data are presented
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{infu} = unbound AUC_{inf}; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; $AUC_{last,u}$ = unbound AUC_{last}; $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the plasma concentration-time curve due to extrapolation; CL/F = apparent total plasma clearance; CL/F_u = unbound CL/F; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $C_{max,u}$ = unbound C_{max}; CV = coefficient of variation; MR_{AUCinf} = metabolic ratio based on AUC_{inf}; $MR_{AUClast}$ = metabolic ratio based on AUC_{last}; MR_{Cmax} = metabolic ratio based on C_{max}; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent plasma terminal elimination half-life; T_{max} = time of the maximum observed plasma concentration; λ_z = apparent terminal elimination rate constant.

[a] Median (min-max).
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000178188/dev/tables/t_pp_itt.sas
Program Run: 06MAY2020 cvn_iekhalet Program Status: FINAL

[5.3.3.3-1 Table 9を再掲]

表 2.7.6.1.4.4-3　リスジプラム5 mg を単回経口投与したときの正常な肝機能を有する被験者に対する軽度の肝機能障害を有する被験者のリスジプラム及び主代謝物の薬物動態パラメータの比較結果（BP40995試験，Part 1）

Analyte: Risdiplam

Parameter	Hepatic Function	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI) (Test : Reference)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	792	0.802 (0.627, 1.03)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	987	
C_{max} (ng/mL)	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	21.7	0.950 (0.695, 1.30)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	22.8	

Source: Table 14.2.1-1.1
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of observations
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000178188/dev/tables/t_pkanal_itt.sas
Program Run: 06MAY2020 cvn_iantys Program Status: FINAL Sponsor Reference: BP40995

Analyte: Metabolite M1

Parameter	Hepatic Function	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI) (Test : Reference)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Mild Hepatic Impairment (Test)	7	222	0.842 (0.588, 1.21)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	263	
C_{max} (ng/mL)	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	3.73	0.953 (0.715, 1.27)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	3.92	

Source: Table 14.2.1-1.1
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of observations
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000178188/dev/tables/t_pkanal_itt.sas
Program Run: 06MAY2020 cvn_iantys Program Status: FINAL Sponsor Reference: BP40995

[5.3.3.3-1 Table 10を再掲]

表 2.7.6.1.4.4-4　リスジプラム5 mg を単回経口投与したときの正常な肝機能を有する被験者に対する中等度の肝機能障害を有する被験者のリスジプラム及び主代謝物の薬物動態パラメータの比較結果（BP40995試験，Part 2）

Analyte: Risdiplam

Parameter	Hepatic Function	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI) (Test : Reference)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	971	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	1040	1.08 (0.830, 1.39)
C_{max} (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	25.0	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	29.9	1.20 (0.962, 1.49)

Source: Table 14.2.1-1.2
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of observations
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000178188/dev/tables/t_pkanal_itt.sas
Program Run: 06MAY2020 cvn_iantys Program Status: FINAL Sponsor Reference: BP40995

Analyte: Metabolite M1

Parameter	Hepatic Function	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI) (Test : Reference)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	275	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	261	0.947 (0.740, 1.21)
C_{max} (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	4.13	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	4.10	0.991 (0.810, 1.21)

Source: Table 14.2.1-1.2
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of observations
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000178188/dev/tables/t_pkanal_itt.sas
Program Run: 06MAY2020 cvn_iantys Program Status: FINAL Sponsor Reference: BP40995

[5.3.3.3-1 Table 11を再掲]

2.7.6.1.4.5　安全性

Part 1における軽度な肝機能障害を有する被験者8例では，5例（62.5%）に7件の有害事象が認められた。この内，副作用は4例（50%）に5件認められた。死亡，中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。これらの Part 1で認められた有害事象は，試験終了時までに回復した。Part 2における中等度の肝機能障害を有する被験者8例では，1例（12.5%）に1件の有害事象が認められた。本事象は重篤な上部消化管出血であり，重症度は軽度で，治験薬との関連はなしと判断され，試験終了時までに回復した。正常な肝機能を有する被験者10例では有害事象は認められなかった。

臨床検査，バイタルサイン，心電図及び身体検査で臨床的に懸念のある所見は認められなかった。

2.7.6.1.4.6　結論

- リスジプラム 5 mg の単回経口投与時の血漿中リスジプラム濃度の AUC_{inf} 及び C_{max} は，肝機能が正常な被験者と比較し，軽度の肝機能障害を有する被験者の方がそれぞれ約 20%及び約 5%低かった。中等度の肝機能障害を有する被験者のリスジプラムの AUC_{inf} 及び C_{max} は，肝機能が正常な被験者と比較し，それぞれ約 8%及び約 20%高かった。症例数は検出力の計算に基づき設定されていないために結果の解釈は注意が必要であるが，これらの幾何平均の比の 90%信頼区間には 1 が含まれたため，統計学的に有意に異なるとは考えられなかった。

- 軽度及び中等度の肝機能障害並びに正常な肝機能を有する被験者におけるリスジプラム 5 mg の単回経口投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.1.5　健康成人を対象とした反復投与試験，ミダゾラムとの相互作用の評価（BP41361試験）

（参考資料：5.3.3.4-1）

2.7.6.1.5.1　概要表

BP41361試験の概要表を表 2.7.6.1.5.1-1に示した。

表 2.7.6.1.5.1-1　概要表（BP41361試験）

治験の標題：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.	
実施医療機関：1施設	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の同意取得日：2019年5月23日 最終症例の最終観察日：2019年9月29日	開発のフェーズ：第I相
目的： 主要目的 • 健康被験者を対象としたミダゾラムの単回経口投与時の薬物動態に対する本剤反復経口投与の影響の評価 副次的目的 • 健康被験者を対象としたミダゾラムの単独単回経口投与時及び本剤反復経口投与との併用投与時の安全性と忍容性の評価 • 本剤反復経口投与時（1日1回14日間投与）の安全性と忍容性の評価 • 本剤反復経口投与時（1日1回14日間投与）のリスジプラムの薬物動態（適切な場合は代謝物も含む）の評価	
試験デザイン： 本試験は2つのパートから構成される男性又は女性の健康成人被験者を対象とした非盲検，非ランダム化，第I相試験である。Part 1では本剤の1日1回反復投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価し，Part 2ではミダゾラムの経口投与時の薬物動態に対する本剤投与の影響を評価した。	
症例数： 目標例数：最大40例 Part 1：8例（評価可能例として少なくとも6例） Part 2：約28例（評価可能例として少なくとも26例，脱落率が予想より高かった場合は4例追加することとした。Part 1の登録例はPart 2には登録しなかった。） 登録例数：35例 Part 1：8例 Part 2：27例	
診断及び主要な組入基準： 年齢が18～55歳で，BMIが18～32 kg/m^{2}の男性又は女性（妊娠する可能性のない女性）の健康被験者	
被験薬： リスジプラム 0.75 mg/mLを含有する経口液剤 ミダゾラム 2 mg/mLを含有する液剤	
被験薬の用量及び投与方法： Part 1：リスジプラム 5 mgを1日1回14日間経口投与した。 Part 2：Day 1にミダゾラム 2 mgを単回経口投与した。Day 3～14にリスジプラム 8 mgを1日1回経口投与した。Day 15にミダゾラム 2 mg及びリスジプラム 8 mgを経口投与した。Day 16にリスジプラム 8 mgを経口投与した。 Part 1のDay 1及びPart 2のDay 1，3，15の投与前に一晩（8時間以上）絶食し，投与1時間前から投与2時間後まで，投与時以外の水分の摂取を控えた。食事は投与4時間後から許可した。試験中のその他の時間は，自由に水分を摂取した。	
対照薬：	

該当なし

対照薬の用量及び投与方法：
該当なし

評価項目：

1) 薬物動態

ミダゾラムの単独投与時及び本剤との併用投与時のミダゾラム濃度（適切な場合は主代謝物1-ヒドロキシミダゾラムも含む）及び薬物動態パラメータ（主要評価項目）
リスジプラム濃度（適切な場合は主代謝物）及び薬物動態パラメータ（副次的評価項目）
Part 1ではノンコンパートメント法を使用し，Day 1と Day 14のリスジプラムと主代謝物の血漿中濃度から以下の薬物動態パラメータを適切な場合に算出した。

- AUC_{τ}（投与間隔 τ での AUC，Day 1 と Day 14，リスジプラムと代謝物）
- C_{max}
- C_{trough}（リスジプラムと代謝物）
- T_{max}
- $t_{1/2}$
- 終末相の消失速度定数
- 定常状態における経口クリアランス（Day 14，リスジプラム）
- AR_{AUC}（AUC における蓄積係数，リスジプラム）
- AR_{Cmax}（C_{max} における蓄積係数，リスジプラム）
- MR_{AUC}（AUC における代謝物と親化合物の比）
- MR_{Cmax}（C_{max} における代謝物と親化合物の比）

Part 2ではノンコンパートメント法を使用し，リスジプラム（初回と最終投与日である Day 3 と Day 16），ミダゾラム（Day 1と Day 15）及び各代謝物（適切な場合はミダゾラムの主代謝物1-ヒドロキシミダゾラム及びリスジプラムの主代謝物）の血漿中濃度から以下の薬物動態パラメータを適切な場合に算出した。

- AUC_{last}（ミダゾラムと代謝物）
- AUC_{τ}（投与間隔 τ での AUC，初回と最終投与日である Day 3 と Day 16，リスジプラムと代謝物）
- AUC_{inf}（Day 1 と Day 15，ミダゾラムと代謝物）
- C_{max}
- C_{trough}（リスジプラムと代謝物）
- T_{max}
- 定量可能な血漿中濃度の最終測定時点（ミダゾラムと代謝物）
- $t_{1/2}$
- 終末相の消失速度定数
- 経口クリアランス（Day 1 と Day 15，ミダゾラム）
- 定常状態における経口クリアランス（Day 16，リスジプラム）
- AR_{AUC}（AUC における蓄積係数，リスジプラム）
- AR_{Cmax}（C_{max} における蓄積係数，リスジプラム）
- MR_{AUC}（AUC における代謝物と親化合物の比）
- MR_{Cmax}（C_{max} における代謝物と親化合物の比）

2) 安全性

有害事象の発現率と重症度，並びにバイタルサイン，身体所見，心電図パラメータ及び臨床検査のミダゾラムの単独投与時と本剤との併用投与時，本剤反復投与時及び投与後の変化（副次的評価項目）

統計手法： 主要解析として，ミダゾラムの単独投与時と本剤との併用投与時のミダゾラムの薬物動態を比較した。Part 1では正式な統計解析は計画，実行しなかった。Part 2では，ミダゾラムの単回経口投与の薬物動態（適切な場合は代謝物も含む）に対する本剤反復経口投与の影響を，対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{inf}及びAUC_{last}）に分散分析を使用し，評価した。モデルでは，投与の種類を固定効果，被験者を変量効果とした。モデルの推定値から，ミダゾラムの単独投与時に対する本剤併用投与時の幾何平均の比を両側90%信頼区間とともに算出した。安全性に関する正式な統計解析は計画，実行しなかった。
試験方法： Part 1ではリスジプラム 5 mg を1日1回14日間経口投与した。Part 2の開始前に，Part 1で得られた安全性，忍容性及び薬物動態のデータに基づき，本剤の Part 2用の用量として8 mg が選択され，dose-escalation/decision meeting にて治験依頼者と治験責任医師間で合意された。定常状態の AUC_{τ} の平均値が2000 ng•h/mL（SMA 患者で観察される治療曝露量）となるように Part 2の用量を設定した。 Part 2では Day 1にミダゾラム 2 mg を単回経口投与した。Day 3に本剤の1日1回14日間投与を開始し，Day 15（本剤の13回目の投与の1時間後）に再度ミダゾラム 2 mg を単回投与した。 計画された各被験者の試験期間は約8週間であり，以下の期間で構成された。 – スクリーニング：最大 27 日間（Day –28～–2） – 入院期間：Day –1～16（Part 1）又は Day –1～18（Part 2） – 外来：Day 18，20（Part 1）又は Day 20，22（Part 2） – 試験後の安全性追跡期間：Part 1，Part 2 ともに治験薬の最終投与 10 ± 2 日後

2.7.6.1.5.2 被験者の内訳

Part 1では8例を登録し，7例は計画どおり本剤を14日間投与されたが，1例は有害事象（期外収縮）のため本剤を6日間投与後，投与を中止した。本剤の Part 2用の用量は Part 1で得られたデータに基づき8 mg が選択された。

Part 2では27例を登録し，26例は計画通り本剤及びミダゾラムの投与を完了し，1例は有害事象（血圧上昇）のため治験薬の投与の一部（Day 15の本剤及びミダゾラム，Day 16の本剤）を受けなかった。登録例27例中1例は「その他の理由（車の問題のため外来来院を完了できず）」により試験を中止した。

Part 1の全8例及び Part 2の全27例を安全性及び薬物動態の解析対象集団とした。

2.7.6.1.5.3 被験者背景

Part 1（8例）及び Part 2（27例）の年齢の平均値はそれぞれ41歳及び42歳，BMI の平均値はそれぞれ26.6 kg/m^2及び27.2 kg/m^2であり，両パートで類似していた。Part 1では男女各4例であった。Part 2では男性（16例，59.3%）が女性（11例，40.7%）よりやや多かった。

2.7.6.1.5.4 薬物動態

ミダゾラムの血漿中濃度の推移は，単独投与時及び本剤との併用投与時で全体的に類似していた（図 2.7.6.1.5.4-1）。半減期は本剤との併用投与で変化しなかった。ミダゾラムの単独投与時に対する本剤との併用投与時の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）は，AUC_{inf} では1.08（0.93～1.26），AUC_{last} では1.11（1.02～1.20），C_{max} では1.16（1.06～1.28）であった（表 2.7.6.1.5.4-1）。本解析結果から，本剤の反復経口投与の併用により，健康被験者においてCYP3A 基質であるミダゾラムの曝露をわずかに増加させた可能性が示唆されたが，この薬物-薬物相互作用の程度は臨床的に重要ではないと考えられた。

主代謝物1-ヒドロキシミダゾラムにおいては，ミダゾラムの単独投与時に対する本剤併用投与時の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）は，AUC_{inf} では1.12（0.99～1.27），AUC_{last} では1.20（1.11～1.30），C_{max} では1.27（1.14～1.41）であった。

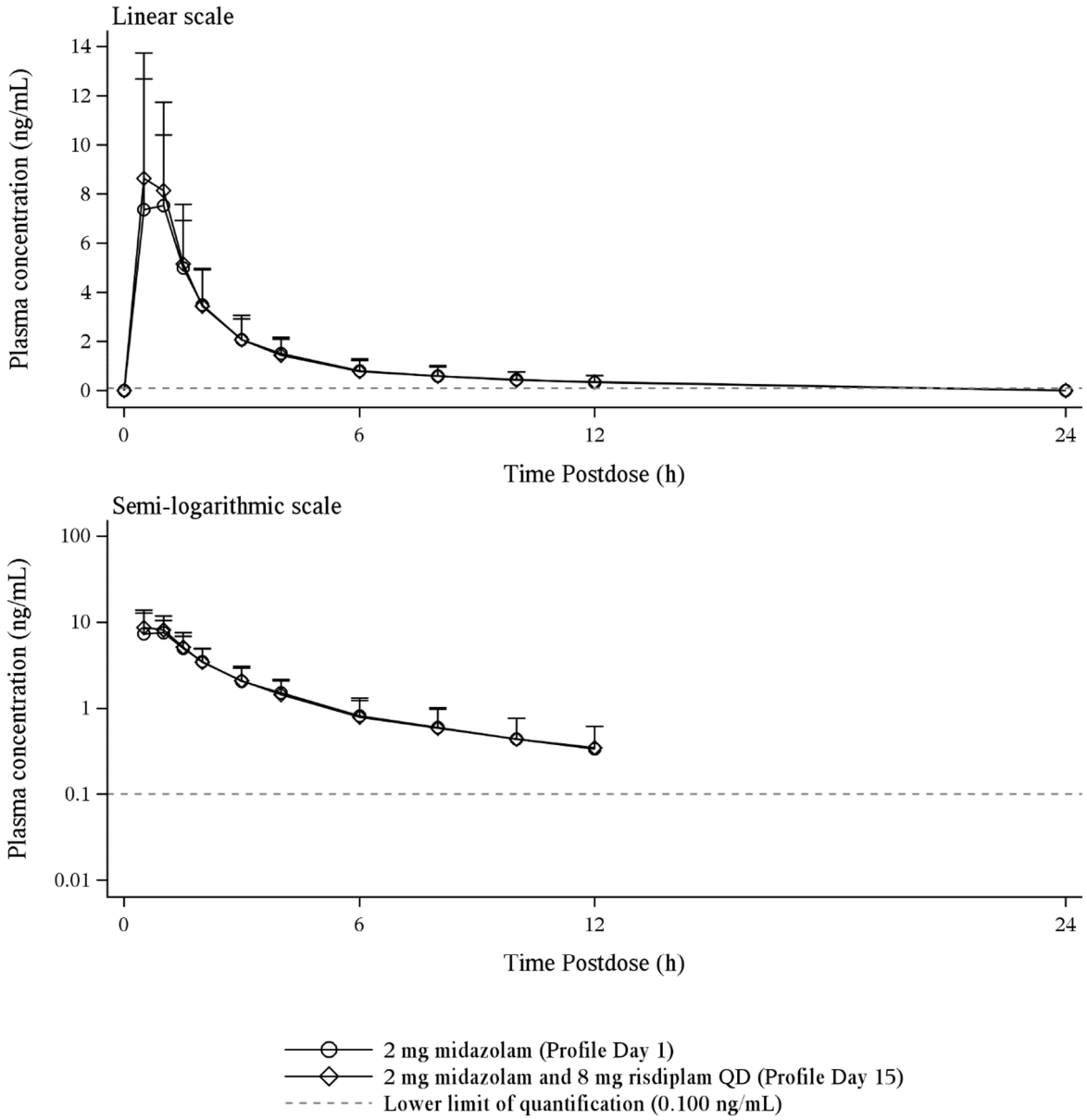
Part 1ではリスジプラム 5 mg を経口液剤として1日1回14日間投与した。リスジプラムは徐々に吸収され，Day 1及び Day 14での T_{max} は2～4時間後であった（図 2.7.6.1.5.4-2）。Day 14における半減期の幾何平均は約37時間であった。定常状態には，およそ Day 7までに到達した。本剤反復投与による Day 14における実際の蓄積係数の幾何平均は，AR_{AUC} が3.15，AR_{Cmax} が3.04であり，リスジプラムの蓄積は試験を通して約3倍であった。

Part 1では，リスジプラムの主代謝物の T_{max} の中央値は，Day 1で約10時間後，Day 14で約3時間後であった。Day 14における半減期の幾何平均は約32時間であった。MR_{AUC} 及び MR_{Cmax} に基づく代謝物と親化合物の比は，Day 1ではそれぞれ0.188及び0.160，Day 14ではそれぞれ0.282及び0.233であり，リスジプラムに対する主代謝物の蓄積は試験を通して約1.5倍であった。

Part 2ではリスジプラム 8 mg を経口液剤として1日1回14日間投与した。リスジプラムは徐々に吸収され，Day 3及び Day 16（それぞれ本剤の初回及び最終投与日）における T_{max} の中央値は約3時間後であった（図 2.7.6.1.5.4-3）。本剤反復投与による Day 16における実際の蓄積係数の幾何平均は，AR_{AUC} が2.76，AR_{Cmax} が2.58であり，リスジプラムの蓄積は試験を通して約3倍であった。リスジプラム 8 mg を1日1回投与した際のリスジプラムの定常状態での AUC_{τ} の幾何平均は，リスジプラム 5 mg に対し，用量に比例した増加（1.6倍）よりわずかに低く増加した（約1.4倍）。Day 16での AUC_{τ} の幾何平均（1730 ng•h/mL）は，事前に規定した目標とする曝露（2000 ng•h/mL）よりわずかに低かったが，全体として目標とする曝露に達し，Part 2の曝露はミダゾラムとの薬物-薬物相互作用の評価として適切であったと考えられた。

Part 2では，リスジプラムの主代謝物の T_{max} の中央値は，Day 3で約8時間後，Day 16で約4時間後であった。Day 16における半減期の幾何平均は約37時間であった。MR_{AUC} 及び MR_{Cmax} に基づく代謝物と親化合物の比は，Day 3ではそれぞれ0.209及び0.166，Day 16ではそれぞれ0.303及び0.260であり，リスジプラムに対する主代謝物の蓄積は試験を通してみられた。親化合物と同様に主代謝物の定常状態での曝露は，1日5 mg から8 mg への用量に比例した増加よりわずかに低く増加した。

図 2.7.6.1.5.4-1　ミダゾラム 2 mg の単独経口投与時及びリスジプラムとの併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP41361試験，Part 2）



Reference: Table 14.2.1-3.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000183984/dev/figures/f_pc.sas
Program Run: 15JAN2020 cvn_awright2
Program Status: FINAL　Sponsor Reference: BP41361

[5.3.3.4-1 Figure 3を再掲]

表 2.7.6.1.5.4-1 ミダゾラム 2 mg の単独経口投与時及びリスジプラムとの併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータの解析結果（BP41361試験，Part 2）

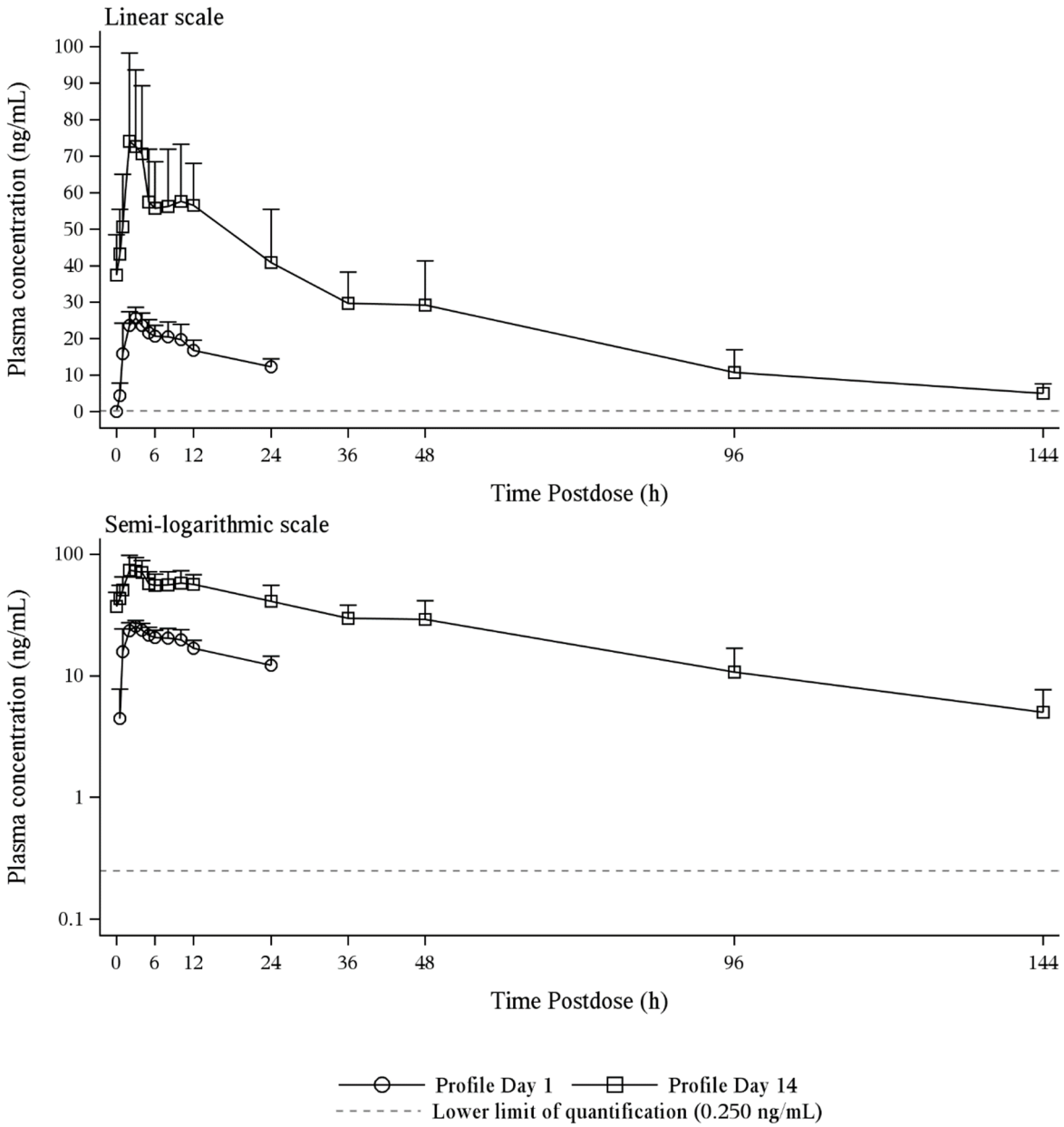
Study Population: Pharmacokinetic
Treatment Sequence: Day 1: 2 mg midazolam; Days 3 to 14: 8 mg risdiplam QD; Day 15: 2 mg midazolam and 8 mg risdiplam QD; Day 16: 8 mg risdiplam QD
Analyte: Midazolam

Parameter	Profile Day	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	1	2 mg midazolam (Reference)	12	23.2	
	15	2 mg midazolam and 8 mg risdiplam QD (Test)	11	25.1	1.08 (0.93, 1.26)
AUC_{last} (h*ng/mL)	1	2 mg midazolam (Reference)	27	19.9	
	15	2 mg midazolam and 8 mg risdiplam QD (Test)	26	22.0	1.11 (1.02, 1.20)
C_{max} (ng/mL)	1	2 mg midazolam (Reference)	27	7.65	
	15	2 mg midazolam and 8 mg risdiplam QD (Test)	26	8.91	1.16 (1.06, 1.28)

The ratio and corresponding confidence limits are back-transformed from the difference and confidence limits calculated on the ln scale
AUCinf = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUClast = area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration (tlast); CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of subjects
Reference: Table 14.2.1-1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000183984/dev/tables/t_pkanal1_itt.sas
Program Run: 15JAN2020 cvn_eallen
Program Status: FINAL Sponsor Reference: BP41361

[5.3.3.4-1 Table 11を再掲]

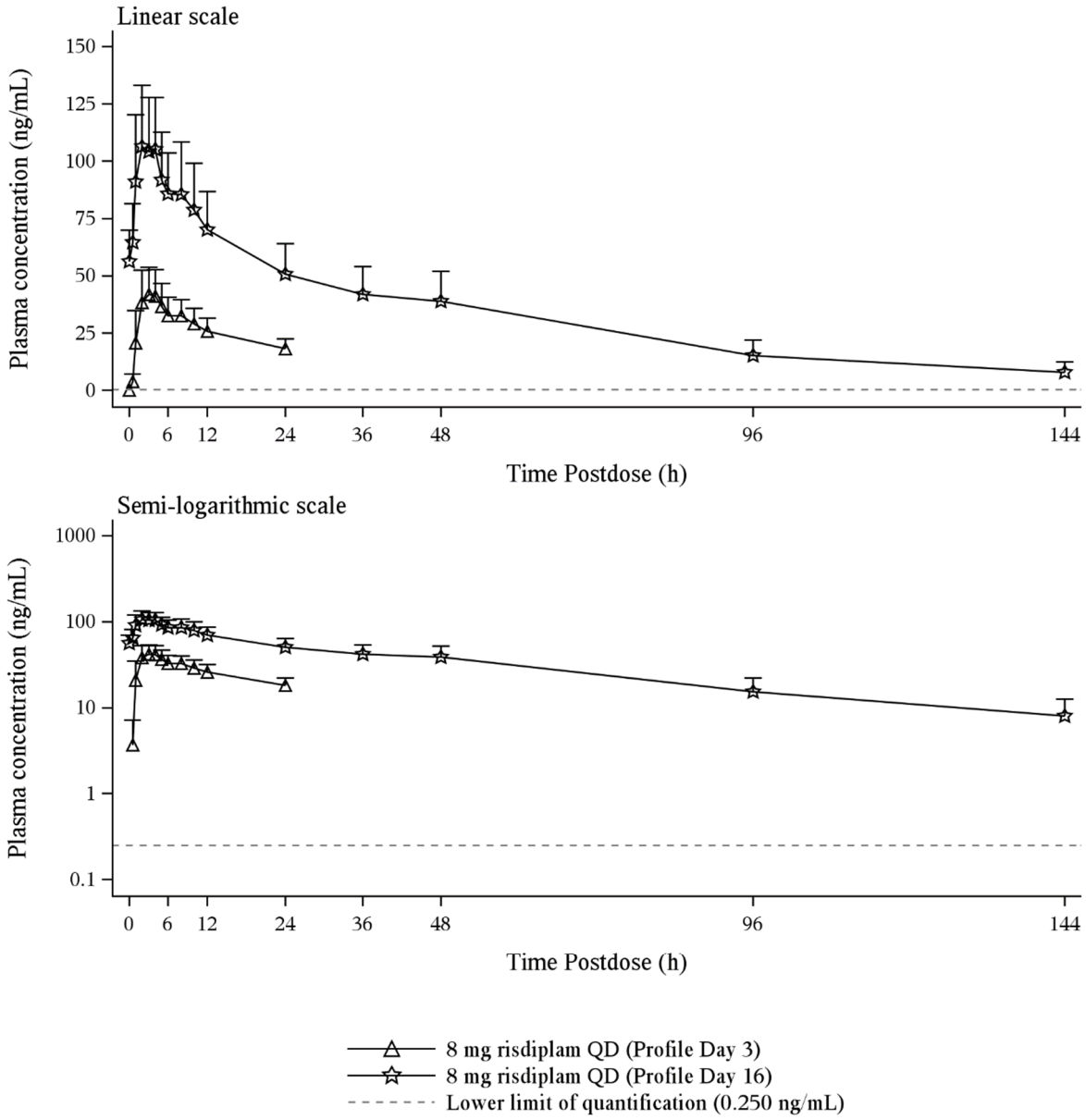
図 2.7.6.1.5.4-2 リスジプラム 5 mg の1日1回反復経口投与時の Day 1及び Day 14における血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP41361試験，Part 1）



Reference: Table 14.2.1-3.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000183984/dev/figures/f_pc.sas
Program Run: 15JAN2020 cvn_awright2
Program Status: FINAL Sponsor Reference: BP41361

[5.3.3.4-1 Figure 1を再掲]

図 2.7.6.1.5.4-3 リスジプラム 8 mg の1日1回反復経口投与時の Day 3及び Day 16における血漿中リスジプラム濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（BP41361試験，Part 2）



Reference: Table 14.2.1-3.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000183984/dev/figures/f_pc.sas
Program Run: 15JAN2020 cvn_awright2
Program Status: FINAL Sponsor Reference: BP41361

[5.3.3.4-1 Figure 5を再掲]

2.7.6.1.5.5 安全性

すべての有害事象は軽度で，試験終了までに回復した。死亡，投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象は認められなかった。各パートには，治験薬の投与の中止に至った有害事象が1例ずつ認められたが，両有害事象（期外収縮及び血圧上昇）は治験薬との関連は否定され，両被験者は試験を完了した。臨床検査，バイタルサイン，心電図及び身体検査で臨床的に懸念のある所見は認められなかった。

2.7.6.1.5.6 結論

- ミダゾラムの単独投与時に対する本剤との併用投与時の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）は，AUC_{inf} では 1.08（0.93～1.26），AUC_{last} では 1.11（1.02～1.20），C_{max} では 1.16（1.06～1.28）であった。本解析結果より，本剤の反復経口投与の併用により，健康被験者においてミダゾラムの曝露をわずかに増加させた可能性が示唆されたが，この薬物-薬物相互作用の程度は臨床的に重要ではないと考えられた。
- 男性又は女性（妊娠する可能性のない女性）の健康被験者を対象とした本試験において，本剤の 1 日 1 回 14 日間の単独投与及びミダゾラムとの併用投与は安全で，忍容性は良好であった。

2.7.6.1.6 II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（BP39055試験，中間集計，データカットオフ日：2019年1月9日）

（評価資料：5.3.5.1-1）

2.7.6.1.6.1 概要表

BP39055試験の概要表を表 2.7.6.1.6.1-1に示した。

表 2.7.6.1.6.1-1 概要表（BP39055試験，中間集計，データカットオフ日：2019年1月9日）

治験の標題：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.	
実施医療機関： Part 1：4カ国5施設（イタリア2，ドイツ1，フランス1，ベルギー1） Part 2：14カ国42施設（日本10，フランス5，イタリア5，スペイン4，ベルギー3，カナダ3，ポーランド3，中国2，米国2，ブラジル1，クロアチア1，ロシア1，セルビア1，トルコ1）	
公表文献（引用文献）： Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, Pera MC, et al. Update from SUNFISH Part 1: Safety, tolerability and PK/PD from the dose-finding study, including exploratory efficacy data in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916) [abstract]. In: Proceedings of the American Academy of Neuroscience 2019 Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia.	
Part 1の1例目の登録日：2016年10月19日 Part 1の最終症例の登録日：2017年7月6日 Part 2の1例目の登録日：2017年10月9日 Part 2の最終症例の登録日：2018年9月4日 データカットオフ日：2019年1月9日	開発のフェーズ：第 II/III 相
Part 1の目的： • II 型及び III 型の SMA 患者（歩行可能又は歩行不能な患者）における本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の評価，並びに本試験の Part 2 用の用量の選択 • 薬物動態/薬力学モデルを用いた薬物動態と薬力学の関連の評価 • 運動機能，呼吸機能，事前に規定した有害事象，及び患者の報告に基づく QOL スコアに対する本剤の効果の探索的評価 本中間集計では，Part 1のすべての患者に本剤を少なくとも12カ月投与した時点（データカットオフ日：2019年1月9日）における本剤の安全性及び有効性のデータを示し，薬物動態及び薬力学の結果は含めなかった。Part 2用の用量の選択に用いたデータの要約（データカットオフ日：2017年7月25日）は，5.3.5.1-1 interim summary report BP39055, Part 1に示した。データカットオフ日時点で，本試験の Part 2は盲検下で試験実施中であるため，Part 2の目的に関連する結果（盲検下の Part 2の安全性データの集計を除く）は，本中間集計では示さなかった。	
試験デザイン： BP39055試験は，II 型及び III 型の SMA 患者を対象とし，本剤の有効性，安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する2つのパートから構成されるシームレス，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検多施設共同試験である。	
症例数： Part 1（本剤とプラセボの割付比2:1）：36例（計画時最低例数），51例（実際の登録例，本剤35例，プラセボ16例） Part 2（本剤とプラセボの割付比2:1）：168例（計画時例数），180例（実際の登録例）	
診断及び主要な組入基準： 2～25歳の II 型及び III 型の SMA 患者。Part 1では歩行可能又は歩行不能な患者を登録し，Part 2では歩行不能な患者のみを登録した。	
被験薬： Part 1：20又は120 mg のリスジプラムを含有するボトルから付属の溶解液を用いて調製した0.25及び1.5 mg/mL の経口液剤	

被験薬の用量及び投与方法：
Part 1の開始用量：0.02，0.05，0.25 mg/kg（2～11歳），3及び5 mg（12～25歳）
Part 1の患者は，Part 2用の用量を選択後，Part 2用の用量（5 mg［体重20 kg 以上］，0.25 mg/kg［体重20 kg 未満］）に切り替えた。
1日1回経口投与

対照薬：
Part 1：リスジプラムを[redacted]（[redacted]）として[redacted]に置換した以外は被験薬と同じ溶解液を用いたプラセボ0.25及び1.5 mg/mL の経口液剤

対照薬の用量及び投与方法：
プラセボの経口液剤
1日1回経口投与

評価項目：
1)　有効性
Part 1の探索的な有効性の評価項目を以下に示した。
- 運動機能
  MFM32，HFMSE 及び RULM
- 呼吸機能
  FVC，FEV_1，PCF，SNIP
- 疾患関連有害事象
- PedsQL 4.0 コアスケール，PedsQL 3.0 神経筋モジュール

2)　薬物動態及び薬力学
薬物動態及び薬力学（*SMN2* mRNA 及び SMN 蛋白）の結果は，試験ごとの報告書ではなく，包括的な報告書として報告されるため，本中間集計では示さなかった。

3)　安全性
有害事象（重篤な有害事象を含む），臨床検査，心電図，バイタルサイン，眼科的評価，神経学的検査，身体検査，タナー分類，自殺念慮，自殺行動及び自殺企図（C-SSRS による評価），並びに栄養に関する安全性評価

統計手法：
探索的な有効性の解析（疾患関連有害事象を除く）は，ベースラインの値（用量にかかわらず，初回投与前の最後の測定値）とともに，主に本剤の全投与期間のデータに基づき実施した。有効性データは，年齢グループ（2～11歳及び12～25歳）及び時点ごとに記述的に要約した。データカットオフ日までの利用可能なすべての安全性データを要約した。

試験方法：
用量漸増デザインとした Part 1では，5つのコホートに51例を登録した。本剤又はプラセボを投与する群のいずれかに患者をランダムに割り付けた。開始用量は，2～11歳の年齢グループでは0.02，0.05及び0.25 mg/kg，12～25歳の年齢グループでは3及び5 mg とした。Part 1では最低12週間の二重盲検投与期間の完了後，プラセボ群に割り付けられた患者は，独立データモニタリング委員会が最終コホートのデータに基づいた Part 2に用いる用量を決定するまで，各コホートで評価した用量での本剤投与に切り替えた。プラセボ群に割り付けられた患者は，本剤に切り替える前に Week 17の規定の来院を完了し，Day 1から再び評価スケジュールに従った。
Part 2用の用量を選択後，Part 1のすべての患者は，24カ月の投与期間中に，Part 2用の用量に切り替えた。24カ月の投与期間を完了後，定期的に安全性，忍容性及び有効性を評価する非盲検継続投与期間に移行できることとした。本剤の開発が中止されない限り，患者の投与は非盲検継続投与期間で更に3年間継続する（総投与期間は少なくとも5年間となる）。その後，患者の国で市販されるまで治験薬の提供が継続されることとした。
以上の試験デザインにより，Part 1に登録された51例の投与状況は以下となった。
- 14 例は試験開始時から Part 2 用の用量が投与された。
- 21 例は試験開始時から Part 2 用の用量より低用量で本剤が投与された。
- 16 例は試験開始時からプラセボを少なくとも 17 週間投与された後，内 10 例は低用量で，残りの 6 例は Part 2 用の用量で本剤の投与を開始した。

2.7.6.1.6.2 患者の内訳

本試験の Part 1では，4カ国（日本を含まず）から51例を登録した。51例全例が本試験の Part 1の二重盲検投与期間を完了した。1例は非盲検継続投与期間中（本剤投与12カ月未満）に同意を取り消し，試験を中止した。51例全例が ITT 集団及び安全性解析集団に含まれた。

本試験の Part 2では，日本を含む14カ国から180例を登録した。

2.7.6.1.6.3 患者背景（Part 1）

本試験の対象は，2～25歳の SMA 患者とし，Part 1では II 型及び III 型の SMA 患者（歩行可能又は歩行不能な患者），Part 2では II 型及び歩行不能な III 型の SMA 患者とした。

Part 1では，SMA 患者51例（II 型37例［72.5%］，III 型14例［27.5%］）が登録された。女性は27例（52.9%），男性は24例（47.1%）であった。白人が48例（94.1%）で，混合人種が2例，アジア人は1例（日本人は含まず）であった。スクリーニング時の年齢の中央値は7.0歳（範囲：2～24）であり，20例（39.2%）は12歳以上であった。II 型 SMA 患者の割合は，2つの年齢グループ（2～11歳と12～25歳）で同程度であり，大部分の患者（86.3%）は歩行不能であった。スクリーニング時に29例（56.9%）が側弯症を有し，内6例（11.8%）の側弯症は高度（40度超）であった。

2.7.6.1.6.4 有効性（Part 1，探索的評価）

Part 1における開始用量に関係なく本剤を12カ月間投与したときの主な有効性の結果を表 2.7.6.1.6.4-1に示した。

MFM32合計スコアの主要解析では，MFM32の評価を実施した患者及びベースライン及び Week 35までに MFM20の評価を完了した4～5歳の患者7例を解析対象とし，同7例で評価されていない12項目には0を代入した。本解析方法による投与12カ月後の MFM32合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は5.3（7.8）であった。2～11歳及び12～25歳の年齢グループの平均変化量（標準偏差）はそれぞれ7.5（8.9）及び1.6（3.4）であり，低年齢のグループの改善の程度が顕著に大きかった。ただし，上記の7例では，ベースラインで0を補完された12項目に関しては，改善する方向しか表せないため，この補完方法による結果には偏りが含まれると考えられた。したがって，MFM32の主要解析の結果の解釈は限定的であるため，MFM20の評価をいずれかの時点で完了した7例を除外した感度分析を実施した。

MFM20の評価をいずれかの時点で完了した患者を除いた場合の投与12カ月後における MFM32合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は2.7（3.7）であり，臨床的に意義のある3点以上の改善が認められた患者の割合は58.1%であった。2～11歳の年齢グループの改善の程度は，12～25歳の年齢グループより大きかった（各平均変化量［標準偏差］は3.5［3.8］及び1.6［3.4］）。

ベースラインで MFM20の評価を完了した7例における投与12カ月後の MFM20合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は2.6（2.1）であった。

MFM32と同様に，HFMSE 及び RULM においても，投与12カ月後の運動機能の改善がみられた。HFMSE による評価では，患者の42.0%が投与12カ月後に臨床的に意義のある改善（2点以上の改善）を達成し，ベースラインからの平均変化量は0.5であった。RULM による評価では，患者の50.0%が投与12カ月後に臨床的に意義のある改善（2点以上の改善）を達成し，ベースラインからの平均変化量は1.7であった。

更に，FVC は安定しており，投与12カ月後において呼吸機能の悪化はみられなかった。予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は，全体では1.2%（12.3），2～11歳の年齢グループでは2.3%（16.7），12～25歳の年齢グループでは0.4%（8.5）であり，低年齢のグループでの変化が大きかった。

表 2.7.6.1.6.4-1 投与12カ月後における主な有効性の評価項目の結果の要約（BP39055試験のPart 1）

評価項目	2～11歳の患者 （31例）	12～25歳の患者 （20例）	全患者 全年齢（2～25歳） （51例）
MFM32合計スコア（主要解析）[a]			
ベースラインの平均値（標準偏差） 投与12カ月後 ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差） 改善（ベースラインからの変化が3点以上）した患者の割合（95%信頼区間）	43.3 (11.9) 31例 7.5 (8.9) 77.4% (58.9%～90.4%)	40.9 (18.2) 19例 1.6 (3.4) 42.1% (20.3%～66.5%)	42.3 (14.5) 50例 5.3 (7.8) 64.0% (49.2%～77.1%)
MFM32合計スコア（MFM20を実施した患者は除外）[b]			
ベースラインの平均値（標準偏差） 投与12カ月後 ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差） 改善（ベースラインからの変化が3点以上）した患者の割合（95%信頼区間）	44.4 (11.9) 24例 3.5 (3.8) 70.8% (48.9%～87.4%)	40.9 (18.2) 19例 1.6 (3.4) 42.1% (20.3%～66.5%)	42.9 (15.0) 43例 2.7 (3.7) 58.1% (42.1%～73.0%)
HFMSE 合計スコア			
ベースラインの平均値（標準偏差） 投与12カ月後 ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差） 改善（ベースラインからの変化が2点以上）した患者の割合（95%信頼区間）	20.4 (16.9) 31例 0.8 (4.0) 48.4% (30.2%～66.9%)	13.0 (16.1) 19例 0.1 (3.5) 31.6% (12.6%～56.6%)	17.5 (16.8) 50例 0.5 (3.8) 42.0% (28.2%～56.8%)
RULM 合計スコア			
ベースラインの平均値（標準偏差） 投与12カ月後 ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差） 改善（ベースラインからの変化が2点以上）した患者の割合（95%信頼区間）	18.2 (7.8) 31例 2.1 (3.4) 54.8% (36.0%～72.7%)	19.0 (9.1) 19例 1.1 (1.8) 42.1% (20.3%～66.5%)	18.5 (8.2) 50例 1.7 (2.9) 50.0% (35.5%～64.5%)
FVC（best percentage predicted value）			
ベースラインの平均値（標準偏差） 投与12カ月後 ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）	73.7% (33.1) 13例 2.3% (16.7)	48.0% (28.0) 19例 0.4% (8.5)	58.1% (32.2) 32例 1.2% (12.3)

ベースラインの値は，本剤初回投与前の最後の測定値とした。
データカットオフ日：2019年1月9日
1例は投与12カ月後の来院前に試験を中止し，本患者は解析から除外した。
[a] 治験実施計画書に従い，すべての患者はすべての来院時に MFM32の評価を実施することとした。ただし，7例では，MFM20の評価をベースライン及びその後の来院時に誤って実施した。MFM スコアリングマニュアルに従い，欠測した12の項目は0を代入した。
[b]MFM32の結果は，MFM32を完了した患者に基づいている（MFM20をいずれかの来院時に実施した7例は除外した）。

[5.3.5.1-1 Table 10，Table 11を改変]

2.7.6.1.6.5 安全性（Part 1）

Part 1における有害事象の概況を表 2.7.6.1.6.5-1に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-3に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-4に示した。

Part 1の安全性データから，本剤の良好な忍容性が示された。本剤の総投与期間の中央値は638.0日（範囲：287～812）であり，Part 2用の用量における投与期間の中央値は428.0日（範囲：287～679）であった。

本剤の総投与期間中に48例（94.1%）に545件の有害事象が認められた。本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。未回復の有害事象が9例に16件認められ，転帰不明の有害事象が1例に1件認められた。本剤の投与の変更に至った有害事象が4例に8件認められ，これらの事象はすべて回復し，投与再開後の再発は認められなかった。副作用は10例（19.6%）に20件認められた。紅斑，鼻乾燥，手掌紅斑，皮膚剥脱，発疹及び頭痛以外の副作用は回復した。大部分の有害事象の重症度はGrade 1又は2であった。Grade 3又は4の有害事象は8例に13件認められ，食欲減退の1件を除き，これらの事象は回復又は軽快した。これらの事象は，低血糖の1件を除き，重篤な有害事象として報告された。Grade 5の有害事象及び死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象は9例（17.6%）に14件認められた。その内訳は肺炎が2件，胃腸炎，気道感染，上気道感染，食欲減退，脱水，心房細動，悪心，嘔吐，大腿骨骨折及び慢性呼吸不全が各1件であった。これらの事象はすべて本剤との関連はなしと判断され，食欲減退以外は本剤の投与を継続し，回復した。

上皮組織への影響の可能性を表す有害事象を含むSOCを評価した結果，本剤の上皮組織への影響を示唆する所見はみられなかった。「眼障害（SOC）」に分類された有害事象は5例に6件認められた。これらの事象は本剤による誘発を示唆するものではなく，本剤の投与を変更することなく，すべて回復した。

特に注目すべき非重篤な有害事象は1例に2件（呼吸困難及び舌浮腫）認められ，おそらくアレルギー反応と診断された。これらの事象は，本剤との関連はなしと報告され，本剤の投与を変更することなく回復した。

臨床検査，バイタルサイン，心電図及び眼科的評価の利用可能なすべての結果からは，ベースラインと比較し，臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.1.6.5-1 有害事象の概況（BP39055試験の Part 1，データカットオフ日：2019年1月9日）

Overview of Adverse Events (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients
Protocol: BP39055

	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
Total number of patients with at least one AE	30 (96.8%)	18 (90.0%)	48 (94.1%)
Total number of AEs	360	185	545
Total number of deaths	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	0	0	0
Serious AE	5 (16.1%)	4 (20.0%)	9 (17.6%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
Treatment Related Serious AE	0	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	2 (6.5%)	2 (10.0%)	4 (7.8%)
Treatment Related AE	5 (16.1%)	5 (25.0%)	10 (19.6%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0	0
Grade 3-5 AE	5 (16.1%)	3 (15.0%)	8 (15.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part1/prod/program/t_ae_sum.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part1/prod/output/t_ae_sum_ACTIVE_SE_P1.out
28MAR2019 23:16
Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 22を再掲]

2.7.6.1.6.6 結論（Part 1）

Part 1の用量選択期間の安全性，薬物動態及び薬力学データに基づき，Part 2用の用量が選択された。

Part 1のデータから，投与12カ月後における運動機能の臨床的に意義のある改善が，幅広いII型及びIII型のSMA患者集団で認められた。

入手可能なすべての安全性データから，本剤に関連した有害な所見は認められず，本剤の忍容性は良好であった。非臨床試験でみられた安全性の所見は，本臨床試験では認められなかった。

以上，特定のリスクはなく，臨床的に意義のあるベネフィットが認められたことから，本剤のベネフィット・リスクバランスは良好であると考えられた。

2.7.6.1.7　II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（BP39055試験，Part 2，主要解析，データカットオフ日：2019年9月6日）

（評価資料：5.3.5.1-2）

2.7.6.1.7.1　概要表

BP39055試験の Part 2の概要表を表 2.7.6.1.7.1-1に示した。

表 2.7.6.1.7.1-1　概要表（BP39055試験，Part 2，主要解析，データカットオフ日：2019年9月6日）

治験の標題：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.	
実施医療機関： Part 2：14カ国42施設（日本10，フランス5，イタリア5，スペイン4，ベルギー3，カナダ3，ポーランド3，中国2，米国2，ブラジル1，クロアチア1，ロシア1，セルビア1，トルコ1）	
公表文献（引用文献）： Mercuri E, Barisic N, Boespflug Tanguy O, Day JW, Deconinck N, et al. SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA) [Abstract]. SMA Europe - 2nd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy SMA-EU; 6 February 2020.	
Part 2の1例目の割付日：2017年10月9日 Part 2の主要解析における最終症例の最終来院日：2019年9月6日 データカットオフ日：2019年9月6日	開発のフェーズ：第 II/III 相
Part 2の目的： • 主要目的 – II 型及び歩行不能な III 型の SMA 患者におけるプラセボと比較した運動機能に対する本剤の投与 12 カ月後の MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量に基づく有効性の評価 • 副次的目的 – 薬物動態/薬力学モデルを用いた薬物動態と薬力学（*SMN2* mRNA 及び SMN 蛋白）の関連の評価 – 本剤の投与 12 カ月後の運動機能に対する HFMSE 及び RULM 並びに MFM32 反応例の解析に基づく有効性の評価 – 本剤の投与 12 カ月後の呼吸機能に対する SNIP 並びに 6 歳以上の患者では MIP，MEP，FVC，FEV_1 及び PCF に基づく有効性の評価 – 投与 12 カ月後までにあらかじめ規定した疾患関連有害事象が認められた患者の割合の評価 – 本剤の投与 12 カ月後の全般的な健康状態に対する CGI-C に基づく有効性の評価 – 本剤の投与 12 カ月後の患者及び介護者の報告による自立度に対する SMAIS に基づく有効性の評価 – 本剤の安全性及び忍容性の評価 • 探索的目的 – 12 カ月を超えて本剤を投与したときの運動機能に対する MFM32，HFMSE 及び RULM に基づく有効性の評価 – 12 カ月を超えて本剤を投与したときの呼吸機能に対する SNIP，MIP，MEP，FVC，FEV_1 及び PCF に基づく有効性の評価 – 12 カ月を超えて本剤を投与したときのあらかじめ規定した疾患関連有害事象が認められた患者の割合の評価	

– 12 カ月を超えて本剤を投与したときの患者及び介護者の報告による自立度に対する SMAIS に基づく有効性の評価 本治験のその他の探索的目的 – 本剤が介護者のリソースの利用及び健康関連 QOL に及ぼす影響のそれぞれ WPAI:CG 及び EQ-5D-5L に基づく評価並びに経済的なモデルの構築 – 運動機能及び肺機能（適切な場合）と *in vivo* の血液中の *SMN2* mRNA 及び SMN 蛋白との関連の探索的な評価 – 本剤の経口液剤の味の評価
試験デザイン： BP39055試験の Part 2は，II 型及び歩行不能な III 型の SMA 患者を対象とし，本剤の有効性及び安全性を評価するランダム化，プラセボ対照，二重盲検多施設共同試験である。
Part 2の症例数： 計画時症例数：168例 実際の登録例：180例（本薬120例，プラセボ60例）
診断及び主要な組入基準： 以下の条件を含め，5q に変異がある常染色体劣性の SMA と確定診断されている。 • *SMN1* 遺伝子について，ホモ接合性の欠失が存在するか，機能喪失が予想されるヘテロ接合体であることが遺伝学的に確認されている。 • II 型又は III 型の SMA に起因する臨床症状が認められる。 2～25歳の II 型及び歩行不能な III 型の SMA の男性及び女性患者 歩行不能とは，支持なしでは（装具，補助器具［杖，松葉杖，キャリパー等］又は他者の介助/手持ち式補助具を利用せずには）10 m 以上歩行することができない場合と定義した。
被験薬： Part 2：20又は60 mg のリスジプラムを含有するボトルから精製水を用いて調製した0.25及び0.75 mg/mL の経口液剤
被験薬の用量及び投与方法： 体重が20 kg 以上の患者には5 mg，体重が20 kg 未満の患者には0.25 mg/kg を1日1回経口投与した。
対照薬： Part 2：リスジプラムを[redacted]（[redacted]）として[redacted]に置換した以外は被験薬と同一のプラセボ0.25及び0.75 mg/mL の経口液剤
対照薬の用量及び投与方法： プラセボの経口液剤 1日1回経口投与
評価項目： 1) 有効性 • 運動機能 MFM32，HFMSE 及び RULM • 呼吸機能 FVC，FEV_1，PCF，SNIP，MIP，MEP • 疾患関連有害事象 • CGI-C • SMAIS • 味覚調査 2) 薬物動態及び薬力学 薬物動態及び薬力学（*SMN2* mRNA 及び SMN 蛋白）の結果は，試験ごとの報告書ではなく，包括的な報告書として報告されるため，本概要には示さなかった。 3) 安全性 有害事象（重篤な有害事象を含む），臨床検査，心電図，バイタルサイン，眼科的評価，神経学的検査，身体検査，タナー分類，自殺念慮，自殺行動及び自殺企図（C-SSRS による評価），並びに栄養に関する安全性評価
統計手法：

有効性のすべての解析は ITT 集団で行い，安全性のすべての解析は安全性解析集団で行った。有効性の主要評価項目は，投与12カ月後の MFM32合計スコアのベースラインからの変化量とし，MMRM により解析した。モデルには，投与群，ベースラインの MFM 合計スコア，時間，投与群 × 時間の交互作用，ベースライン値 × 時間の交互作用及び年齢グループを含めた。有効性の主な副次的評価項目は投与12カ月後の RULM 合計スコア，HFMSE 合計スコア，FVC 及び SMAIS のベースラインからの変化量とし，同様の MMRM により解析した。MFM32合計スコアが3点以上改善した患者の割合及び CGI-C スコアが変化しなかった又は改善した患者の割合をロジスティック回帰モデルを用いて解析した。 検定の多重性を制御するため，ゲートキーピング法を主要評価項目及び6つの主な有効性の副次的評価項目に適用した。調整前と調整後の P 値を結果に示した。各評価時点の要約統計量も示した。主要評価項目及び副次的評価項目の評価時点ごとの結果を記述的に要約した。安全性のすべての結果は，記述的に要約するか，一覧表として示した。
試験方法： BP39055試験の Part 2では，2～25歳の II 型及び歩行不能な III 型の SMA 患者を対象として，本剤を24カ月間投与したときの有効性及び安全性を評価した。168例を本剤（体重が20 kg 以上の患者には5 mg，体重が20 kg 未満の患者には0.25 mg/kg を1日1回投与）又はプラセボの投与に2:1の割付比でランダムに割り付けることを計画した。ランダム化は年齢グループ（ランダム化時点での年齢で2～5歳，6～11歳，12～17歳，18～25歳）で層別して行った。最後の患者が12カ月間の二重盲検投与期間を完了後に主要解析を実施した。プラセボ投与例は，投与12カ月後に治験実施施設では盲検下で本剤投与に切り替えた。すべての患者は，投与24カ月後まで本剤を投与することとした。24カ月の投与期間後に，非盲検継続投与期間が設定されている。

2.7.6.1.7.2 患者の内訳（Part 2）

本試験の Part 2では，日本を含む14カ国から180例を登録し，実薬群又はプラセボ群にそれぞれ120例，60例をランダムに割り付けた。二重盲検投与期間を完了した患者は，実薬群で117例（97.5%），プラセボ群で59例（98.3%）であった。二重盲検投与期間の未完了例は実薬群で3例（2.5%），プラセボ群で1例（1.7%）であった。全4例は他の治療（ヌシネルセンナトリウム3例，不明1例）へ切り替えるために試験を中止した。180例全例が ITT 集団及び安全性解析集団に含まれた。

2.7.6.1.7.3 患者背景（Part 2）

本試験の Part 2では，2～25歳の II 型及び歩行不能な III 型の SMA 患者180例（II 型128例［71.1%］，III 型52例［28.9%］）を登録した。女性は91例（50.6%），男性は89例（49.4%）であった。白人（121例，67.2%）が多く，次にアジア人（35例，19.4%，内日本人は15例，8.3%）が多かった。スクリーニング時の年齢の中央値は9.0歳（範囲：2～25）であり，68例（37.8%）は12歳以上であった。スクリーニング時に120例（66.7%）が側弯症を有し，内57例（31.7%）の側弯症は高度（40度超）であった。

2.7.6.1.7.4 有効性（Part 2）

主要評価項目及び以下の主な副次的評価項目を達成し，幅広い SMA 患者における疾患の改善又は安定化が示された（表 2.7.6.1.6.4-1）。

- 主要評価項目：投与 12 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析では，プラセボ群と比較し，実薬群では臨床的に意義があり，統計学的に有意な改善が認められた（群間差：1.55，調整前の P 値 ＝0.0156，調整後の P 値 ＝0.0156）。
- 副次的評価項目：投与 12 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインから 3 点以上の改善が認められた患者の割合は，プラセボ群と比較し，実薬群では臨床的に意義のある差がみられ，統計学的に有意に高かった（実薬群：38.3%［44/115 例］，プラセボ群：23.7%［14/59 例］，オッズ比［95%信頼区間］：2.35［1.01～5.44］，調整前の P 値 ＝ 0.0469，調整後の P 値 ＝0.0469）。

- 副次的評価項目：投与 12 カ月後における RULM 合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析では，プラセボ群と比較し，実薬群では臨床的に意義があり，統計学的に有意な改善が認められた（群間差：1.59，調整前の P 値 ＝0.0028，調整後の P 値 ＝0.0469）。

階層的な検定に含まれる HFMSE 及び FVC の2つの副次的評価項目では統計学的な有意差が認められなかった。したがって，これらの副次的評価項目及びそれに続く副次的評価項目（SMAIS 及び CGI-C）の結果は，探索的に評価した。

投与12カ月後における HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析では，ベースラインのスコアの中央値は低かったものの，プラセボ群と比較し，実薬群の方が数値的に大きな改善が認められた（群間差：0.58，調整前の P 値 ＝0.3015，調整後の P 値 ＝0.3902）。

同様に，投与12カ月後における介護者及び患者が評価した SMAIS のベースラインからの変化量の MMRM 解析では，プラセボ群と比較し，実薬群の方がともに数値的に大きな改善が認められた（介護者が評価した SMAIS の群間差：2.55，調整前の P 値 ＝ 0.0022，調整後の P 値 ＝0.3902，患者が評価した SMAIS の群間差：1.45，P 値 ＝0.1778）。

投与12カ月後における FVC の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量の MMRM 解析では，実薬群及びプラセボ群ともに数値的に小さな低下がみられたが，臨床的に意味のある低下ではなかった（群間差：−2.05%，調整前の P 値 ＝ 0.3804，調整後の P 値 ＝0.3902）。

投与12カ月後における CGI-C による評価でベースラインからの全般的な健康状態が改善した患者の割合は，実薬群では47.5%（57/120例），プラセボ群では40.0%（24/60例）であった（オッズ比：1.38，調整前の P 値 ＝0.3544，調整後の P 値 ＝0.3902）。

探索的な副次的評価項目である投与12カ月後における MFM32合計スコアのベースラインからの0点以上の変化が認められた患者の割合は，プラセボ群（54.2%［32/59例］）と比較し，実薬群（69.6%［80/115例］）では高く，本剤投与による疾患の改善又は安定化がみられた。

部分集団解析では，プラセボ群に対する実薬群における MFM32に基づく最も大きい改善は，2～5歳の最も低い年齢グループでみられた。重要な点として，RULM による評価での改善や MFM32による評価での安定化は，18～25歳の最も高い年齢グループでもみられている。これらはより進行している年齢の高い SMA 患者においては重要な治療目標であると考えられた。

これらの結果から，患者の日常機能に臨床的に意義のあるベネフィットをもたらす本剤の運動機能に対する効果が確認された。

表 2.7.6.1.7.4-1　投与12カ月後における有効性の主要評価項目及び主な副次的評価項目の結果の要約（BP39055試験の Part 2）

評価項目 投与12カ月後	実薬群 （120例）	プラセボ群 （60例）
主要評価項目		
MFM32合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均（標準誤差）[a]	ベースラインの例数：115例 1.36 (0.38) 95%信頼区間：0.61～2.11	ベースラインの例数：59例 −0.19 (0.52) 95%信頼区間：−1.22～0.84
群間差の推定値（標準誤差）	1.55 (0.64)，95%信頼区間：0.30～2.81 調整前 P 値：0.0156，調整後 P 値：0.0156	
副次的評価項目		
MFM32合計スコアがベースラインから改善した患者（3点以上）の割合[b]	44/115例 (38.3%) 95%信頼区間：28.94%～47.58%	14/59例 (23.7%) 95%信頼区間：12.03%～35.43%
オッズ比（実薬群/プラセボ群）	2.35，95%信頼区間：1.01～5.44 調整前 P 値：0.0469，調整後 P 値：0.0469	
RULM 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均（標準誤差）[a]	ベースラインの例数：119例 1.61 (0.31) 95%信頼区間：1.00～2.22	ベースラインの例数：58例 0.02 (0.43) 95%信頼区間：−0.83～0.87
群間差の推定値（標準誤差）	1.59 (0.52)，95%信頼区間：0.55～2.62 調整前 P 値：0.0028，調整後 P 値：0.0469	

ベースラインの値は，本剤又はプラセボの初回投与前の最後の測定値とした。
検定の多重性の調整のため，階層的手順により P 値の調整を行った。有意水準は両側0.05とした。
[a] スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均及び群間差は，mixed model repeated measures（MMRM）により求めた。MMRM のモデルは「スコアのベースラインからの変化量 = ベースラインのスコア + 投与群 + 時点 + 年齢グループ + 投与群と時点の交互作用 + ベースラインのスコアと時点の交互作用」とした。
[b] オッズ比（信頼区間）はロジスティック回帰モデルにより求めた。ロジスティック回帰モデルの説明変数にはベースラインのスコア，投与群，年齢グループを含めた。早期脱落例及び欠測例は無反応例として取り扱った。
[5.3.5.1-2 Table 12，Table 16，Table 20を改変]

2.7.6.1.7.5　安全性（Part 2）

Part 2の二重盲検投与期間における有害事象の概況を表 2.7.6.1.7.5-1に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-5に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-6に示し，安全性の結果の要約を以下に示した。

- 本剤の総投与期間の中央値は 410 日（範囲：1.0～673）であり，二重盲検投与期間の投与期間は群間で同程度であった。本剤の総曝露期間は 163 患者年であった。
- 本剤の忍容性は良好であった。
- 両群ともに約92%の患者に少なくとも1件の有害事象が認められた。有害事象は実薬群の 111 例（92.5%）に 789 件，プラセボ群の 55 例（91.7%）に 354 件認められ，両群の発現頻度は同程度であった。
- 頻度の高い SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で 20%以上の患者に発現）は「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「神経系障害」であった。
- 「眼障害（SOC）」に分類された有害事象は，本剤が誘発した影響を示唆する事象ではなかった。
- 上皮組織への影響の可能性を示す有害事象を含む SOC を評価した結果，本剤の上皮組織への影響を示唆するパターンは認められなかった。
- 副作用の発現率は，実薬群で 13.3%（16 例），プラセボ群で 10.0%（6 例）であり，両群で同程度であった。重篤な副作用や用量の変更/休薬に至った副作用は認められなかった。
- 休薬に至った有害事象の発現率は，実薬群で 6.7%（8 例に 10 件），プラセボ群で 3.3%（2 例に 3 件）であり，実薬群の方が高かった。これらの事象は回復し，概して投与を再開後に再発しなかった。
- 大部分の有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた患者の割合は，実薬群で 17.5%，プラセボ群で 13.3%であった。
- 死亡（Grade 5 の有害事象）は認められなかった。

- 重篤な有害事象の発現率は，実薬群で 20.0%，プラセボ群で 18.3%であり，群間で同程度であった。ただし，重篤な有害事象として報告された肺炎の発現率は実薬群で 7.5%，プラセボ群で 1.7%であり，実薬群の方が高かった。休薬に至った重篤な有害事象の発現率は両群ともに 3.3%であった。これらの休薬期間は短く，投与を再開後に再発しなかった。
- 投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 眼科的評価では，本剤が誘発する網膜毒性は示唆されなかった。
- 臨床検査，バイタルサイン及び心電図の利用可能なすべての結果からは，ベースラインと比較し，臨床的に重要な所見は認められなかった。

非盲検投与期間（治験実施施設及び患者には二重盲検投与期間での割付群の盲検性を維持）における安全性プロファイルは概して二重盲検投与期間と一致していた。非盲検投与期間における有害事象の発現率は，二重盲検投与期間に実薬群及びプラセボ群に割り付けられた患者でそれぞれ32.5%（39例）及び35.0%（21例）であった。死亡や投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。実薬群の1例で休薬に至った有害事象が認められた。

表 2.7.6.1.7.5-1 有害事象の概況（BP39055試験の Part 2の二重盲検投与期間，データカットオフ日：2019年9月6日）

	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
Total number of patients with at least one AE	111 (92.5%)	55 (91.7%)
Total number of AEs	789	354
Total number of deaths	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	0	0
Serious AE	24 (20.0%)	11 (18.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	4 (3.3%)	2 (3.3%)
Treatment Related Serious AE	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0
AE leading to dose modification/interruption	8 (6.7%)	2 (3.3%)
Treatment Related AE	16 (13.3%)	6 (10.0%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0
Grade 3-5 AE	21 (17.5%)	8 (13.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.
Clinical Cutoff Date: 06SEP2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/program/t_ae_sum.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/output/t_ae_sum_DB_SE_P2_06SEP2019_39055.out
29NOV2019 17:57
Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 Table 40を再掲]

2.7.6.1.7.6 結論（Part 2）

小児から成人の幅広く臨床的に不均一で様々な罹病期間を有するII型及びIII型のSMAの患者集団において，本剤の投与による臨床的に意義があり，統計学的に有意な運動機能の改善が認められた。この改善は，主要評価項目である MFM32によって示され，副次的評価項目であるRULMによっても確認された。

プラセボ群に対する実薬群における MFM32に基づく最も大きい改善は，2～5歳の最も低い年齢グループでみられた。重要な点として，RULM による評価での改善や MFM32による評価での安定化は，18～25歳の最も高い年齢グループでもみられている。これらはより進行している年齢の高いSMA患者においては重要な治療目標であると考えられた。

本剤の忍容性は概してすべての年齢グループにわたって良好であり，非臨床試験で観察された安全性の所見は，II型及びIII型のSMAの患者では包括的な関連するモニタリングを行ったが，認められなかった。包括的な眼科的モニタリングからは，網膜毒性は示唆されず，「眼障害（SOC）」に分類された有害事象は，本剤による誘発を示唆する事象ではなかった。

統計学的に有意な本剤の有効性が示された BP39055試験の Part 2のデータは，本剤の臨床的に意義のあるベネフィットが示された Part 1の結果と一致しており，小児から成人のII型及びIII型のSMA患者における本剤の良好なベネフィット・リスクのプロファイルが検証された。

2.7.6.1.8　II 型及び III 型の SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（BP39055試験，更新版，データカットオフ日：2020年1月15日）

（評価資料：5.3.5.1-3）

2.7.6.1.8.1　概要表

BP39055試験の概要表を表 2.7.6.1.8.1-1に示した。

表 2.7.6.1.8.1-1　概要表（BP39055試験，更新版，データカットオフ日：2020年1月15日）

治験の標題：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.	
実施医療機関： Part 1：4カ国5施設（イタリア2，ドイツ1，フランス1，ベルギー1） Part 2：14カ国42施設（日本10，フランス5，イタリア5，スペイン4，ベルギー3，カナダ3，ポーランド3，中国2，米国2，ブラジル1，クロアチア1，ロシア1，セルビア1，トルコ1）	
公表文献（引用文献）： なし	
Part 1の1例目の登録日：2016年10月19日 Part 1の最終症例の登録日：2017年7月6日 Part 2の1例目の登録日：2017年10月9日 Part 2の最終症例の登録日：2018年9月4日 データカットオフ日：2020年1月15日	開発のフェーズ：第 II/III 相
Part 1の目的： • II 型及び III 型の SMA 患者（歩行可能又は歩行不能な患者）における本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の評価，並びに本試験の Part 2 用の用量の選択 • 薬物動態/薬力学モデルを用いた薬物動態と薬力学の関連の評価 • 運動機能，呼吸機能，事前に規定した有害事象，及び患者の報告に基づく QOL スコアに対する本剤の効果の探索的評価 本集計では，Part 1のすべての患者に本剤を Part 2の用量で少なくとも24カ月投与した時点（データカットオフ日：2020年1月15日）における本剤の安全性及び有効性のデータを示し，薬物動態及び薬力学の結果は含めなかった。本集計では，データカットオフ日時点の Part 2の安全性の結果も示した。	
試験デザイン： BP39055試験は，II 型及び III 型の SMA 患者を対象とし，本剤の有効性，安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する2つのパートから構成されるシームレス，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検多施設共同試験である。	
症例数： Part 1（本剤とプラセボの割付比2:1）：36例（計画時最低例数），51例（実際の登録例，本剤35例，プラセボ16例） Part 2（本剤とプラセボの割付比2:1）：168例（計画時例数），180例（実際の登録例，本剤120例，プラセボ60例）	
診断及び主要な組入基準： 5q に変異がある常染色体劣性の SMA と確定診断されている2～25歳の II 型及び III 型の SMA 患者。Part 1では歩行可能又は歩行不能な患者を登録し，Part 2では歩行不能な患者のみを登録した。	
被験薬： Part 1：20又は120 mg のリスジプラムを含有するボトルから付属の溶解液を用いて調製した0.25及び1.5 mg/mL の経口液剤 Part 2：20又は60 mg のリスジプラムを含有するボトルから精製水を用いて調製した0.25及び0.75 mg/mL の経口液剤	
被験薬の用量及び投与方法： Part 1の開始用量：0.02，0.05，0.25 mg/kg（2～11歳），3及び5 mg（12～25歳）	

Part 1の患者は，Part 2用の用量を選択後，Part 2用の用量（5 mg［体重20 kg 以上］，0.25 mg/kg［体重20 kg 未満］）に切り替えた。 1日1回経口投与 Part 2の用量：5 mg［体重20 kg 以上］，0.25 mg/kg［体重20 kg 未満］ 1日1回経口投与
対照薬： Part 1：リスジプラムを[redacted]（[redacted]）として[redacted]に置換した以外は被験薬と同じ溶解液を用いたプラセボ0.25及び1.5 mg/mL の経口液剤 Part 2：リスジプラムを[redacted]（[redacted]）として[redacted]に置換した以外は被験薬と同一のプラセボ0.25及び0.75 mg/mL の経口液剤
対照薬の用量及び投与方法： プラセボの経口液剤 1日1回経口投与
評価項目： 1) 有効性 Part 1の探索的な有効性の評価項目を以下に示した。 • 運動機能 MFM32，HFMSE 及び RULM • 呼吸機能 FVC，FEV_1，PCF，SNIP • 疾患関連有害事象 • PedsQL 4.0 コアスケール，PedsQL 3.0 神経筋モジュール（52 週の来院時まで） 2) 薬物動態及び薬力学 薬物動態及び薬力学（*SMN2* mRNA 及び SMN 蛋白）の結果は，試験ごとの報告書ではなく，包括的な報告書として報告されるため，本集計では示さなかった。 3) 安全性 有害事象（重篤な有害事象を含む），臨床検査，心電図，バイタルサイン，眼科的評価，神経学的検査，身体検査，タナー分類，自殺念慮，自殺行動及び自殺企図（C-SSRS による評価），並びに栄養に関する安全性評価
統計手法： Part 1の探索的な有効性の解析（疾患関連有害事象を除く）は，ベースラインの値（用量にかかわらず，初回投与前の最後の測定値）とともに，主に本剤の全投与期間のデータに基づき実施した。有効性データは，年齢グループ（2～11歳及び12～25歳）及び時点ごとに記述的に要約した。Part 1及び Part 2の安全性の解析は，データカットオフ日までの利用可能なすべての安全性データを要約した。
試験方法： 用量漸増デザインとした Part 1では，5つのコホートに51例を登録した。本剤又はプラセボを投与する群のいずれかに患者をランダムに割り付けた。開始用量は，2～11歳の年齢グループでは0.02，0.05及び0.25 mg/kg，12～25歳の年齢グループでは3及び5 mg とした。Part 1では最低12週間の二重盲検投与期間の完了後，プラセボ群に割り付けられた患者は，独立データモニタリング委員会が最終コホートのデータに基づいた Part 2に用いる用量を決定するまで，各コホートで評価した用量での本剤投与に切り替えた。プラセボ群に割り付けられた患者は，本剤に切り替える前に Week 17の規定の来院を完了し，Day 1から再び評価スケジュールに従った。 Part 2用の用量を選択後，Part 1のすべての患者は，24カ月の投与期間中に，Part 2用の用量に切り替えた。24カ月の投与期間を完了後，定期的に安全性，忍容性及び有効性を評価する非盲検継続投与期間に移行できることとした。本剤の開発が中止されない限り，患者の投与は非盲検継続投与期間で更に3年間継続する（総投与期間は少なくとも5年間となる）。その後，患者の国で市販されるまで治験薬の提供が継続されることとした。非盲検継続投与期間における本剤の用法・用量は，非盲検継続投与期間に入る前と同様の規定に従うこととした。

2.7.6.1.8.2 患者の内訳

本試験の Part 1では，4カ国（日本を含まず）から51例を登録した。51例全例が本試験の Part

1の二重盲検投与期間を完了した。データカットオフ日時点では，1例は非盲検継続投与期間中（本剤投与12カ月未満）に同意を取り消し，試験を中止した。51例全例が ITT 集団及び安全性解析集団に含まれた。MFM の解析集団には MFM20の評価をいずれかの来院時に実施した7例を ITT 集団51例から除外した44例が含まれた。

本試験の Part 2では，日本を含む14カ国から180例を登録し，実薬群又はプラセボ群にそれぞれ120例，60例をランダムに割り付けた。二重盲検投与期間を完了した患者は，実薬群で117例（97.5%），プラセボ群で59例（98.3%）であった。二重盲検投与期間を完了したプラセボ群の59例は全例本剤投与に切り替えた。本剤を投与された179例（実薬群120例，プラセボ群59例）が安全性の解析に含まれた。

2.7.6.1.8.3 患者背景

本試験の対象は，2～25歳の SMA 患者とし，Part 1では II 型及び III 型の SMA 患者（歩行可能又は歩行不能な患者），Part 2では II 型及び歩行不能な III 型の SMA 患者とした。

Part 1では，SMA 患者51例（II 型37例［72.5%］，III 型14例［27.5%］）が登録された。女性は27例（52.9%），男性は24例（47.1%）であった。白人が46例（90.2%）で，人種不明が4例，アジア人は1例（日本人は含まず）であった。スクリーニング時の年齢の中央値は7.0歳（範囲：2～24）であり，20例（39.2%）は12歳以上であった。II 型 SMA 患者の割合は，2つの年齢グループ（2～11歳と12～25歳）で同程度であり，大部分の患者（86.3%）は歩行不能であった。スクリーニング時に29例（56.9%）が側弯症を有し，内6例（11.8%）の側弯症は高度（40度超）であった。なお，登録された患者の生年月日及び民族などの個人情報が報告できない治験実施施設があることが前回のデータカットオフ日以降に判明したため，これらの情報に関するデータを修正又は削除した。そのため，以前に報告した人口統計学的データと差異が生じたが，全体的な評価には影響しないと考えられた。

本試験の Part 2では，2～25歳の II 型及び歩行不能な III 型の SMA 患者180例（II 型128例［71.1%］，III 型52例［28.9%］）を登録した。女性は91例（50.6%），男性は89例（49.4%）であった。白人（121例，67.2%）が多く，次にアジア人（35例，19.4%，内日本人は15例，8.3%）が多かった。スクリーニング時の年齢の中央値は9.0歳（範囲：2～25）であり，68例（37.8%）は12歳以上であった。スクリーニング時に120例（66.7%）が側弯症を有し，内57例（31.7%）の側弯症は高度（40度超）であった。

2.7.6.1.8.4 有効性（Part 1）

本試験の Part 1では，運動機能の2つの異なる尺度である MFM32及び RULM による評価に基づき，投与12カ月後に認められた運動機能の臨床的に意義のある改善が投与24カ月後まで維持又は更に改善されたことが明確に示された。運動機能のベースラインのスコア，罹病期間及び年齢にかかわらず，改善が認められた。重要な点は，本剤のベネフィットが遅発型 SMA 患者において運動機能の改善と安定化の両方として確認されたことである。

本試験の Part 1におけるすべての有効性の評価項目は探索的なものとした。Part 2より前に開始した Part 1で得られた投与24カ月後の主な有効性の結果を以下に示した。投与12及び24カ月後の結果を表 2.7.6.1.8.4-1及び表 2.7.6.1.8.4-2に示した。

- MFM20 の評価をいずれかの時点で完了した患者を除いた場合の投与 12 及び 24 カ月後における MFM32 合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）はそれぞれ 2.66（3.70）及び 2.74（4.88）であった。ベースラインからの変化が 3 点以上及び 0 点以上であった患者の割合は両時点ともにそれぞれ 58.1%及び 81.4%であり，大部分の患者で臨床的に意義のある運動機能の改善が維持された。ベースラインからの改善は，年齢，SMA の型，歩行の状態にかかわらずみられた。
- MFM32 と同様に，投与 24 カ月後の RULM の結果からも，上肢の機能の改善及び安定化がみられた。投与 12 及び 24 カ月後の RULM 合計スコアのベースラインからの平均変化量（標

準偏差）は 1.72（2.89）及び 2.48（3.38）であった。ベースラインからの変化が 2 点以上であった患者の割合は投与 12 カ月後では 50.0%及び投与 24 カ月後では 58.0%であり，0 点以上であった患者の割合は投与 12 カ月後では 84.0%及び投与 24 カ月後では 82.0%であった。

- 投与 24 カ月後の HFMSE 合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は 0.60（4.34）であった。2～11 歳の年齢グループでベースラインからの改善がみられたが，12～25 歳の年齢グループではわずかに悪化していた（各平均変化量［標準偏差］は 1.39［4.09］及び−0.68［4.53］）。
- 投与 24 カ月後の FVC の予測値に対するパーセントの最高値は，ベースラインからわずかに悪化していたが，絶対値（L）で評価したスパイロメトリーの結果（FVC，FEV_1 及び PCF）は安定していた。最高値と異なり，絶対値の評価では，患者の身長の測定値を使用しない。このため，絶対値の評価では，立つことができず，尺骨の長さから身長を推定する際の誤差の影響を受けない。

表 2.7.6.1.8.4-1 投与12及び24カ月後の MFM32の結果の要約（BP39055試験の Part 1）

評価項目	2～11歳の患者 （31例）	12～25歳の患者 （20例）	全患者 全年齢（2～25歳） （51例）
MFM32合計スコア（MFM20を実施した患者は除外）[a]			
ベースラインの平均値（標準偏差）	44.4 (11.9)	40.9 (18.2)	42.9 (15.0)
投与12カ月後	24例	19例	43例
ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）	3.47 (3.77)	1.64 (3.43)	2.66 (3.70)
ベースラインからの変化が3点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	70.8% (48.91%～87.38%)	42.1% (20.25%～66.50%)	58.1% (42.13%～72.99%)
ベースラインからの変化が0点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	91.7% (73.00%～98.97%)	68.4% (43.45%～87.42%)	81.4% (66.60%～91.61%)
投与24カ月後	24例	19例	43例
ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）	3.69 (4.67)	1.54 (4.99)	2.74 (4.88)
ベースラインからの変化が3点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	66.7% (44.68%～84.37%)	47.4% (24.45%～71.14%)	58.1% (42.13%～72.99%)
ベースラインからの変化が0点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	91.7% (73.00%～98.97%)	68.4% (43.45%～87.42%)	81.4% (66.60%～91.61%)

ベースラインの値は，本剤初回投与前の最後の測定値とした。
データカットオフ日：2020年1月15日
1例は投与12カ月後の来院前に試験を中止し，本患者は解析から除外した。
[a]MFM32の結果は，MFM32を完了した患者に基づいている（MFM20をいずれかの来院時に実施した7例は除外した）。

[5.3.5.1-3 Table 8を改変]

表 2.7.6.1.8.4-2 投与12及び24カ月後の RULM，HFMSE 及び FVC の結果の要約（BP39055試験の Part 1）

評価項目	2～11歳の患者 （31例）	12～25歳の患者 （20例）	全患者 全年齢（2～25歳） （51例）
RULM 合計スコア			
ベースラインの平均値（標準偏差）	18.2 (7.8)	19.0 (9.1)	18.5 (8.2)
投与12カ月後	31例	19例	50例
ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）	2.13 (3.35)	1.05 (1.81)	1.72 (2.89)
ベースラインからの変化が2点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	54.8% (36.03%～72.68%)	42.1% (20.25%～66.50%)	50.0% (35.53%～64.47%)
ベースラインからの変化が0点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	83.9% (66.27%～94.55%)	84.2% (60.42%～96.62%)	84.0% (70.89%～92.83%)
投与24カ月後	31例	19例	50例
ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）	2.94 (3.84)	1.74 (2.38)	2.48 (3.38)
ベースラインからの変化が2点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	58.1% (39.08%～75.45%)	57.9% (33.50%～79.75%)	58.0% (43.21%～71.81%)
ベースラインからの変化が0点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	80.6% (62.53%～92.55%)	84.2% (60.42%～96.62%)	82.0% (68.56%～91.42%)
HFMSE 合計スコア			
ベースラインの平均値（標準偏差）	20.4 (16.9)	13.0 (16.1)	17.5 (16.8)
投与12カ月後	31例	19例	50例
ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）	0.84 (3.97)	0.05 (3.46)	0.54 (3.76)
ベースラインからの変化が2点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	48.4% (30.15%～66.94%)	31.6% (12.58%～56.55%)	42.0% (28.19%～56.79%)
ベースラインからの変化が0点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	67.7% (48.63%～83.32%)	73.7% (48.80%～90.85%)	70.0% (55.39%～82.14%)
投与24カ月後	31例	19例	50例
ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）	1.39 (4.09)	−0.68 (4.53)	0.60 (4.34)
ベースラインからの変化が2点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	45.2% (27.32%～63.97%)	26.3% (9.15%～51.20%)	38.0% (24.65%～52.83%)
ベースラインからの変化が0点以上であった患者の割合（95%信頼区間）	67.7% (48.63%～83.32%)	68.4% (43.45%～87.42%)	68.0% (53.30%～80.48%)
FVC（best percentage predicted value）			
ベースラインの平均値（標準偏差）	74.00% (33.18%)	47.53% (28.68%)	58.28% (32.84%)
投与12カ月後	13例	18例	31例
ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）	−1.77% (14.17%)	0.83% (8.33%)	−0.26% (11.02%)
投与24カ月後	12例	18例	30例
ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）	−6.42% (15.55%)	0.28% (7.04%)	−2.40% (11.48%)

ベースラインの値は，本剤初回投与前の最後の測定値とした。
データカットオフ日：2020年1月15日

[5.3.5.1-3 Table 9を改変]

2.7.6.1.8.5 安全性

1) Part 1

Part 1の本剤投与期間における有害事象の概況を表 2.7.6.1.8.5-1に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-7に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-8に示した。

- Part 1 の安全性データから，本剤の良好な忍容性が示された。
- 本剤の総投与期間の中央値は 969.0 日（範囲：287～1183）であり，Part 2 用の用量における投与期間の中央値は 799.0 日（範囲：287～1050）であった。Part 1 における全曝露期間は 136.1 患者年であった。
- 本剤の総投与期間中に 49 例（96.1%）に 737 件の有害事象が認められた。

20%以上の患者に認められた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，「傷害，中毒および処置合併症」及び「神経系障害」であった。

- 15%以上の患者に認められた有害事象は発熱（54.9%），咳嗽（35.3%），嘔吐（33.3%），上気道感染（31.4%），上咽頭炎（23.5%），口腔咽頭痛（21.6%），胃腸炎及び頭痛（各 17.6%），インフルエンザ，咽頭炎及び上気道の炎症（各 15.7%）であった。大部分の患者において，有害事象は回復した。未回復の有害事象は 14 例に 29 件認められた。
- 上皮組織への影響の可能性を表す有害事象を含む SOC を評価した結果，本剤の上皮組織への影響を示唆する所見はみられなかった。
- 「眼障害（SOC）」に分類された有害事象は 7 例に 8 件認められた。その内訳は眼充血が 2 件，眼瞼炎，角膜浸潤，ドライアイ，眼瞼湿疹，眼のアレルギー及び霧視が各 1 件であった。これらの事象は本剤による誘発を示唆するものではなく，本剤の投与を変更することなく，すべて回復した。
- 副作用は 12 例（23.5%）に 22 件認められた。
- 大部分の有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は 9 例に 15 件認められ，食欲減退の 1 件を除き，これらの事象は回復した。これらの事象は，低血糖の 1 件を除き，重篤な有害事象として報告された。
- 死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象は 15 例（29.4%）に 23 件認められた。肺炎が 3 例，大腿骨骨折が 2 例，その他の事象はそれぞれ 1 例に認められた。
- 投与中止に至った有害事象は認められなかった。用量の変更/休薬に至った有害事象は 7 例に 11 件認められた。これらの事象はすべて回復し，投与再開後の再発は認められなかった。
- 特に注目すべき非重篤な有害事象は前回のデータカットオフ日以降は新たに認められなかった。
- 臨床検査，バイタルサイン，心電図及び眼科的評価の利用可能なすべての結果からは，ベースラインと比較し，臨床的に重要な所見は認められなかった。

2) Part 2

Part 2の本剤投与期間における有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-9に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-10に示した。

- 本剤の総投与期間の中央値は 540.0 日（範囲：100～807）であった。
- Part 2 における有害事象の発現率は Part 1 と類似していた。
- 上皮組織への影響の可能性を表す有害事象を含む SOC を評価した結果，本剤の上皮組織への影響を示唆する所見はみられなかった。
- 「眼障害（SOC）」に分類された有害事象は 12 例（6.7%）に 14 件認められた。その内訳はドライアイ，眼痛，眼充血が各 2 件，アレルギー性結膜炎，眼脂，眼そう痒症，眼瞼障害，流涙増加，黄斑嚢胞，霧視及び視力障害が各 1 件であった。これらの事象は，眼科的評価で

意味のある所見が認められなかったことから，本剤による誘発を示唆するものではないと考えられた。

- 副作用は 21 例（11.7%）に 28 件認められた。未回復の有害事象が 36 例に認められた。2 件以外（体重増加，黄斑嚢胞）の副作用は本剤の投与を変更することなく，すべて回復した。
- 大部分の有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は 33 例（18.4%）に認められ，2 例以上に認められた事象は肺炎（Grade 3：8 例，Grade 4：2 例），胃腸炎（Grade 3：2 例），失神寸前の状態（Grade 3：2 例），上気道感染（Grade 3：2 例）であった。
- 死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象は 37 例（20.7%）に 67 件認められた。すべての重篤な有害事象は，本剤との関連はなしと判断された。部分発作の 1 件以外のすべての重篤な有害事象は，本剤の投与を変更することなく回復した。
- 投与中止に至った有害事象は認められなかった。用量の変更/休薬に至った有害事象は 13 例に 17 件認められた（すべての事象で休薬後に投与を再開した）。これらの事象はすべて回復し，投与再開後の再発は認められなかった。
- 臨床検査，バイタルサイン，心電図及び眼科的評価の利用可能なすべての結果からは，ベースラインと比較し，臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.1.8.5-1 有害事象の概況（BP39055試験の Part 1, データカットオフ日：2020年1月15日）

	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
Total number of patients with at least one AE	31 (100%)	18 (90.0%)	49 (96.1%)
Total number of AEs	507	230	737
Total number of deaths	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	0	0	0
Serious AE	9 (29.0%)	6 (30.0%)	15 (29.4%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	1 (3.2%)	2 (10.0%)	3 (5.9%)
Treatment Related Serious AE	0	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	3 (9.7%)	4 (20.0%)	7 (13.7%)
Treatment Related AE	7 (22.6%)	5 (25.0%)	12 (23.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0	0
Grade 3-5 AE	5 (16.1%)	4 (20.0%)	9 (17.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 15JAN2020

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/202004_CSR_MAA_part1/prod/program/t_ae_sum.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/202004_CSR_MAA_part1/prod/output/t_ae_sum_ACTIVE_SE_P1_15JAN2020_39055.out
03APR2020 12:06

[5.3.5.1-3 Table 18を再掲]

2.7.6.1.8.6 結論

投与12カ月後にみられた運動機能の臨床的に意義のある改善は，投与24カ月時点で維持又は更に改善されており，本剤の一貫した長期間の効果が示された。幅広い不均一な II 型及び III 型の SMA の患者において，広く改善が認められた。

入手可能なすべての安全性データから，本剤に関連した有害な所見は認められず，本剤の忍容性は良好であった。非臨床試験でみられた安全性の所見は，本臨床試験では認められなかった。

概して，リスクは特定されず，臨床的に意義のあるベネフィットが24カ月の投与期間にわたり維持され，本剤のベネフィット・リスクのプロファイルは良好であった。

2.7.6.1.9　I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（BP39056試験，中間集計，データカットオフ日：2019年2月27日）

（評価資料：5.3.5.2-1）

2.7.6.1.9.1　概要表

BP39056試験の概要表を表 2.7.6.1.9.1-1に示した。

表 2.7.6.1.9.1-1　概要表（BP39056試験，中間集計，データカットオフ日：2019年2月27日）

治験の標題：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.	
実施医療機関： Part 1：5カ国7施設（イタリア2，米国2，ベルギー1，フランス1，スイス1） Part 2：10カ国14施設（イタリア4，中国2，クロアチア1，フランス1，ポーランド1，ロシア1，ブラジル1，日本1，トルコ1，米国1）	
公表文献（引用文献）： Baranello G, Servais L, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. FIREFISH Part 1: 1-year results on motor function in babies with type 1 SMA. [abstract]. In: Proceedings of the American Academy of Neuroscience 2019 Annual Meeting; 4-10 May2019; Philadelphia. Servais L, Baranello G, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. FIREFISH Part 1: Survival, ventilation and swallowing ability in infants with type 1 SMA receiving risdiplam (RG7916) [abstract]. In: Proceedings of the American Academy of Neuroscience 2019 Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia.	
Part 1の1例目の登録日：2016年12月23日 Part 1の最終症例の登録日：2018年2月21日 Part 2の1例目の登録日：2018年3月13日 Part 2の最終症例の登録日：2018年11月19日 データカットオフ日：2019年2月27日	開発のフェーズ：第 II/III 相
目的： Part 2の主要目的並びに副次的及び探索的目的の多くは，Part 1においても適用した。 本試験の主要目的を以下に示した。 • Part 1：I 型 SMA の乳児患者を対象として，本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価するとともに，Part 2 用の用量を選択する。 • Part 2：投与 12 カ月後に支えなしで坐位を保持できた患者の割合（BSID-III 粗大運動スケールの項目 22 で評価し，支えなしで坐位を 5 秒間維持できた患者と定義）に基づき，本剤の有効性を評価する。 本試験の Part 2の副次的目的を以下に示した。 • 本剤の安全性及び忍容性を評価する。 • 本剤の薬物動態を評価する。 • 本剤の薬力学的効果（*SMN2* mRNA，SMN 蛋白）を評価する。 • 投与 12 カ月後における運動発達のマイルストーン（BSID-III 粗大運動スケールで評価した定頸，寝返り等）に対する効果を評価する。 • 投与 24 カ月後における支えなしでの坐位保持（5 秒間）及び更なる運動発達のマイルストーン（支えなしでの坐位保持［30 秒間］，BSID-III 粗大運動スケールで評価したずり這い，独力での立位保持，歩行等）に対する効果を評価する。 • 投与 12 及び 24 カ月後における運動発達のマイルストーンの達成を HINE-2 を用いて評価する。 • 投与 12 カ月後に CHOP-INTEND 合計スコア 40 点以上を達成した患者の割合を評価する。 • 投与 8 及び 12 カ月後に CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから 4 点以上増加した患者の割合を評価する。	

- 投与 8，12 及び 24 カ月後に定頸（CHOP-INTEND の項目 12 のスコアが 3 以上と定義）を達成した患者の割合を評価する。
- 投与 12 及び 24 カ月後における BSID-III 粗大運動スケールの Total Raw Score のベースラインからの変化量を評価する。
- 投与 12 カ月後に呼吸プレチスモグラフィーによる位相角の 30 度以上の低下を達成した患者の割合を評価する。
- 投与 12 及び 24 カ月後に侵襲的又は非侵襲的な呼吸補助を必要としなかった患者の割合を評価する。
- 投与 12 及び 24 カ月後に，長期人工呼吸管理（急性の可逆的事象がない若しくはそれらから回復した状態での 1 日当たり 16 時間以上の非侵襲的換気［BiPAP など］又は連続 21 日超の挿管，又は気管切開と定義）なしで生存していた患者の割合を評価する。
- イベント（死亡，長期人工呼吸管理）発生までの期間に対する本剤の効果を評価する。
- 投与12及び24カ月後に経口摂取能力を有した患者の割合を評価する。

本試験の Part 2の探索的目的を以下に示した。

- 投与12及び24カ月後に保護者/介護者が ITQOL-SF47により評価した患者の健康状態及び保護者/介護者への影響に対する本剤の効果を探索的に評価する。
- 投与8，12及び24カ月後の胸囲と頭囲の比を評価する。
- 投与12及び24カ月後までに発現したあらかじめ規定した疾患関連有害事象に対する本剤の影響を探索的に評価する。
- 投与12及び24カ月後における筋電気生理に対する本剤の影響を CMAP により評価する。
- 投与12及び24カ月後における1患者年当たりの入院回数（理由は問わない）並びに1例当たりの入院泊数に対する本剤の効果を探索的に評価する。
- 投与12カ月後に坐位を保持できた患者（支えなしで坐位を5秒間維持できた患者と定義）を対象とし，投与24カ月後における坐位の維持に対する本剤の効果を評価する。
- 投与12カ月後に位相角の30度以上の低下を達成した患者を対象として，投与24カ月後における呼吸機能の維持に対する本剤の効果を探索的に評価する。
- 投与12カ月後における医師の報告に基づく乳児の呼吸機能及び嚥下能力の変化に対する本剤の効果を臨床ドメインレベルの項目により探索的に評価する。
- 投与12及び24カ月後における体重及び体長/身長パーセンタイルのベースラインからの変化量を評価する。

本中間集計では，Part 1に登録された最終患者が12カ月の評価を完了した時点をデータカットオフ日（2019年2月27日）とし，Part 1の有効性と安全性のデータを示した。更に，実施中の Part 2に登録された患者の同データカットオフ日までの利用可能な安全性データも本中間集計では示した。Part 2に登録された41例すべての投与期間は，同データカットオフ日時点で12カ月未満であった。本中間集計では，薬物動態及び薬力学の結果は含めなかった。
Part 2用の用量の選択に用いたデータの要約（データカットオフ日：2018年1月5日）は，5.3.5.2-1 interim summary report BP39056, Part 1に示した。

試験デザイン：
BP39056試験は，I 型 SMA 患者を対象とした本剤の安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価する2つのパートから構成されるシームレス，単群，非盲検多施設共同試験である。

症例数：
Part 1：8～24例（計画時例数），21例（実際の登録例）
Part 2：40例（計画時例数），41例（実際の登録例）

診断及び主要な組入基準：
登録時に1～7カ月齢の I 型 SMA の乳児患者を登録した。Part 1に最初に登録した3例の月齢は5～7カ月とし，最初の1例の体重は7 kg 以上とした。

被験薬：
Part 1：20又は120 mgのリスジプラムを含有するボトルから付属の溶解液を用いて調製した0.25及び1.5 mg/mL の経口液剤
Part 2：20又は60 mg のリスジプラムを含有するボトルから精製水を用いて調製した0.25及び0.75 mg/mL の経口液剤

被験薬の用量及び投与方法：
- Part 1 における用量漸増

治験実施計画書に従い，用量設定パートである Part 1において，薬物動態のモニタリングを実施した。Part 1を通して，登録が進むに従って更新される薬物動態データに基づき，用量を調整した。
– 最初の患者の開始用量：0.00106 mg/kg の単回投与
– 用量レベル 1（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が 700 ng･h/mL となる曝露量）
– 用量レベル 2（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が 2000 ng･h/mL 以下となる曝露量）

Part 1のデータは，Part 2用の用量を選択するために用いた。

- Part 2 における開始用量

– 登録時 1 カ月齢超 3 カ月齢未満：0.04 mg/kg
– 登録時 3 カ月齢以上 5 カ月齢未満：0.08 mg/kg
– 登録時 5 カ月齢以上：0.2 mg/kg

Part 1 及び Part 2 のすべての患者の個別の薬物動態を評価し，治験実施計画書に規定した目標とする曝露範囲内（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng･h/mL 以下）に保たれるように用量を調整した。
本中間集計におけるデータカットオフ日時点では，Part 1 の 2 歳未満の患者は 0.2 mg/kg，2 歳以上の患者は 0.25 mg/kg の用量を投与されていた。
1日1回経口投与

対照薬：
該当なし

対照薬の用量及び投与方法：
該当なし

評価項目：
1) 有効性
以下に示した Part 2の主要評価項目並びに副次的及び探索的評価項目は，Part 1においても適用した。
- BSID-III 粗大運動スケールで評価した運動発達のマイルストーンの達成
- HINE-2 で評価した運動発達のマイルストーンの達成
- CHOP-INTEND
- 呼吸プレチスモグラフィー
- 疾患関連有害事象
- CMAP
- 呼吸補助の程度
- 人工呼吸器不使用生存期間
- 嚥下能力，経口摂取能力
- 身長及び体重の変化
- 入院頻度
- 保護者/介護者が ITQOL-SF47 により評価した患者の健康状態及び保護者/介護者への影響

2) 薬物動態及び薬力学
薬物動態及び薬力学（*SMN2* mRNA 及び SMN 蛋白）の結果は，試験ごとの報告書ではなく，包括的な報告書として報告されるため，本中間集計では示さなかった。
3) 安全性
有害事象，臨床検査，心電図，眼科的評価，身体検査及びバイタルサインを含む安全性評価

統計手法： Part 1では，正式な仮説検定の実施は計画しなかった。解析結果は記述的に示した。Part 1の有効性データは ITT 集団で解析し，コホート別に各時点で記述的に要約した。データカットオフ日時点で利用可能なすべての安全性データを Part 1と Part 2ごとに要約した。
試験方法： Part 1の患者は，用量レベルに応じて，2つのコホートで構成された。コホート1に最初に登録した4例では，用量レベル1（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が700 ng･h/mL となる曝露量）で投与した。この内，最初の3例は用量レベル1で少なくとも12カ月間投与され，別の1例は用量レベル1で投与され，Day 19に試験を中止した。コホート2に登録されたすべての患者は，用量レベル2（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が2000 ng･h/mL 以下となる曝露量）で投与された。はじめに用量レベル1で投与された1例は，投与2.7カ月後に用量レベル2に増量した。本患者はコホート2に含めて解析した。

2.7.6.1.9.2 患者の内訳

本試験の Part 1では，5カ国（日本を含まず）7施設から21例を登録し，すべての患者に本剤を投与した。データカットオフ日時点では，Part 1の21例中18例（85.7%）が投与を継続中であった。3例（14.3%）が SMA に関連する呼吸器合併症により死亡し，内2例は投与開始後12カ月以内（Day 21及び Day 236）に，1例は投与開始後12カ月以降（Day 387）に死亡した。21例全例が ITT 集団及び安全性解析集団に含まれた。

本試験の Part 2では，日本を含む10カ国14施設から41例を登録した。41例全例が ITT 集団及び安全性解析集団に含まれた。

2.7.6.1.9.3 患者背景

Part 1に登録された I 型 SMA の乳児患者は，女性が15例（71.4%），男性が6例（28.6%）であった。白人が17例（81.0%）で，アジア人は4例（19.0%，日本人は含まず）であった。登録時の年齢の中央値は6.7カ月（範囲：3.3～6.9）であった。Part 1の患者のベースライン特性は典型的な I 型 SMA 患者の特徴を示し，発症時年齢の中央値は2.0カ月（範囲：0.9～3.0）であり，選択基準に従い，*SMN2*遺伝子を2コピー有していた。本患者集団で予想されたとおり，ベースラインの中央値は CHOP-INTEND が24.0，BSID-III が2.0，HINE-2が1.0，CMAP 振幅が0.2 mV と低かった。発症から本剤投与開始までの期間の中央値は4.0カ月（範囲：2.0～5.8）であった。

Part 2に登録された I 型 SMA の乳児患者は，女性が22例（53.7%），男性が19例（46.3%）であった。白人が22例（53.7%），アジア人が14例（34.1%，内日本人は1例），人種不明が5例（12.2%）であった。Part 2の患者の年齢は，Part 1よりも低く，地理的に多様であり，登録時年齢の中央値は5.3カ月（範囲：2.2～6.9）であった。Part 2の患者のベースライン特性は典型的な I 型 SMA 患者の特徴を示し，発症時年齢の中央値は1.5カ月（範囲：1.0～3.0）であり，選択基準に従い，*SMN2*遺伝子を2コピー有していた。本患者集団で予想されたとおり，ベースラインの中央値は CHOP-INTEND が22.0，BSID-III が2.0，HINE-2が1.0，CMAP 振幅が0.2 mV と低かった。発症から本剤投与開始までの期間の中央値は3.4カ月（範囲：1.0～6.0）であった。

2.7.6.1.9.4 有効性（Part 1，探索的評価）

Part 1における有効性の結果の要約を表 2.7.6.1.9.4-1に示した。本剤の投与は，臨床的に意義のある改善と関連していた。

- 投与 12 カ月後における BSID-III 粗大運動スケールの項目 22 で評価した支えなしで 5 秒以上坐位を保持できた患者は，全患者の 33.3%（7/21 例，7 例はすべてコホート 2 の患者），コホート 2 の患者の 41.2%（7/17 例）であった。これらの結果は，I 型 SMA 患者が支えなしでは坐位を獲得することはできないという自然歴とは顕著に異なる。
- 運動マイルストーンの改善は，HINE-2 による評価からも確認された。HINE-2 による投与 12 カ月後におけ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）は，全患者の 66.7%（14/21 例），コホート 2 の患者の 76.5%（13/17 例）であった。

- 本剤の投与は，運動機能の改善とも関連していた。投与 12 カ月後における CHOP-INTEND 合計スコアが 40 以上に達した患者の割合は，全患者の 52.4%（11/21 例）及びコホート 2 の患者の 58.8%（10/17 例）であった。CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから 4 点以上上昇した患者の割合は，全患者の 85.7%（18/21 例）及びコホート 2 の患者の 88.2%（15/17 例）であった。これらの結果は，自然歴とは顕著に異なる。

投与12カ月以内にコホート1の用量よりも高い用量を投与されたコホート2の患者は，コホート1の患者と比較し，有効性の結果が概して良好であった。

データカットオフ日時点で，SMA に関連する呼吸器合併症により3例（14.3%）が死亡し（コホート1の1例及びコホート2の2例），残りの18例（85.7%）は長期人工呼吸管理なしで生存していた。死亡例3例の内，2例は投与開始後12カ月以内（Day 21及び Day 236）に死亡し，残りの1例は投与開始後12カ月以降（Day 387）に死亡した。したがって，投与12カ月後に長期人工呼吸管理なしで生存していた患者の割合は，全患者の90.5%（19/21例）及びコホート2の患者の94.1%（16/17例）であった。

投与12カ月後に経口摂取能力を有した患者の割合は21例中18例（85.7%）であった。本剤の投与を12カ月間受けた患者は嚥下能力を失わなかった。

筋電気生理に関する改善が認められ，投与12カ月後の CMAP の陰性ピーク振幅がベースラインから0.3 mV 以上上昇した患者の割合は61.9%（13/21例）であった。この13例は，すべてコホート2に登録された患者であった（13/17例，76.5%）。

表 2.7.6.1.9.4-1 投与12カ月後の有効性の結果の要約（BP39056試験の Part 1）

評価項目	コホート1 （4例）	コホート2 （17例）	全患者 （21例）
運動機能と発達のマイルストーン			
BSID-III で評価した支えなしで5秒以上坐位を保持できた患者の割合（90%信頼区間）	0 (0%) (0.0, 52.7)	7 (41.2%) (21.2, 63.6)	7 (33.3%) (16.8, 53.6)
CHOP-INTEND 合計スコアが40以上に達した患者の割合（90%信頼区間）	1 (25.0%) (1.3, 75.1)	10 (58.8%) (36.4, 78.8)	11 (52.4%) (32.8, 71.4)
CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから4点以上上昇した患者の割合（90%信頼区間）	3 (75.0%) (24.9, 98.7)	15 (88.2%) (67.4, 97.9)	18 (85.7%) (67.1, 96.0)
定頸（CHOP-INTEND の項目12のスコアが3以上）を達成した患者の割合（90%信頼区間）	2 (50.0%) (9.8, 90.2)	9 (52.9%) (31.1, 74.0)	11 (52.4%) (32.8, 71.4)
定頸（HINE-2）を達成した患者の割合（90%信頼区間） –ぐらつく –常に直立を維持	 2 (50.0%) (9.8, 90.2) 0 (0%) (0.0, 52.7)	 4 (23.5%) (8.5, 46.1) 9 (52.9%) (31.1, 74.0)	 6 (28.6%) (13.2, 48.7) 9 (42.9%) (24.5, 62.8)
HINE-2の評価による運動マイルストーンの反応例[a]の割合（90%信頼区間）	1 (25.0%) (1.3, 75.1)	13 (76.5%) (54.0, 91.5)	14 (66.7%) (46.4, 83.2)
生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間			
長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合（90%信頼区間）	3 (75.0%) (22.3, 94.6)	16 (94.1%) (73.0, 98.8)	19 (90.5%) (72.6, 96.9)
生存していた患者の割合（90%信頼区間）	3 (75.0%) (22.3, 94.6)	16 (94.1%) (73.0, 98.8)	19 (90.5%) (72.6, 96.9)
呼吸機能			
侵襲的又は非侵襲的な呼吸補助を必要としなかった患者の割合（90%信頼区間）	1 (25.0%) (1.3, 75.1)	3 (17.6%) (5.0, 39.6)	4 (19.0%) (6.8, 38.4)
呼吸プレチスモグラフィーによる位相角の30度以上の低下を達成した患者の割合（90%信頼区間）	0 (0%) (0.0, 52.7)	5 (29.4%) (12.4, 52.2)	5 (23.8%) (9.9, 43.7)
嚥下と栄養摂取			
経口摂取能力[b]を有する患者の割合（90%信頼区間）	3 (75.0%) (24.9, 98.7)	15 (88.2%) (67.4, 97.9)	18 (85.7%) (67.1, 96.0)
尺骨神経の CMAP			
CMAP の陰性ピーク振幅のベースラインから0.3 mV 以上の上昇を達成した患者の割合（90%信頼区間）	0 (0%) (0.0, 52.7)	13 (76.5%) (54.0, 91.5)	13 (61.9%) (41.7, 79.4)
入院頻度			
1患者年当たりの入院回数（90%信頼区間）[c]	1.91 (0.83, 3.76)	1.03 (0.65, 1.54)	1.17 (0.80, 1.65)
入院しなかった患者の割合（90%信頼区間）	0 (0%) (0.0, 52.7)	8 (47.1%) (26.0, 68.9)	8 (38.1%) (20.6, 58.3)
保護者/介護者の報告に基づく評価項目			
ITQOL-SF47の全般的健康の項目：ベースラインからの変化量の中央値（範囲）[d]	3例，0.0 (0.0～60.0)	16例，0.0 (-70.0～60.0)	19例，0.0 (-70.0～60.0)

[a] 運動マイルストーンの改善は，「蹴る」の2点以上の上昇（又は最大スコア），又は「定頸」，「寝返り」，「座る」，「ずり這い」，「立つ」，若しくは「歩く」の1点以上の上昇と定義した。悪化は，「蹴る」の2点以上の低下（又は最低スコア），又は「定頸」，「寝返り」，「座る」，「ずり這い」，「立つ」，若しくは「歩く」の1点以上の低下と定義した。「自発的なつかみ」は定義には含めなかった。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場合，反応例として分類した。

[b] 経口栄養摂取のみ（15例）及び経管栄養との併用（3例）が含まれる。

[c] 2日間以上のすべての入院が含まれる。
[d] ITQOL-SF47では，欠測値は補完しなかった。投与12カ月後のデータが利用可能であった患者数を示した。
[5.3.5.2-1 Table 10を改変]

2.7.6.1.9.5 安全性

1) Part 1

Part 1における有害事象の概況を表 2.7.6.1.9.5-1に示した。データカットオフ日時点での Part 1の安全性データから，本剤の良好な忍容性が示された。安全性の結果の要約を以下に示した。

- すべての患者で有害事象が少なくとも 1 件認められ，その大部分は Grade 1 又は 2 であり，本剤の投与を変更することなく，回復した。
- 10%以上の患者に認められた有害事象は発熱（52.4%），上気道感染（42.9%），下痢（28.6%），嘔吐，咳嗽（各 23.8%），肺炎，便秘（各 19.0%），耳感染，上咽頭炎，気道感染，鼻炎，生歯，上気道の炎症，湿疹及び紅斑（各 14.3%）であった。
- 2 例に認められた 3 件の有害事象（1 例に斑と好中球減少症，別の 1 例に下痢）を除き，すべての有害事象は本剤との関連はないと報告された。3 件の副作用は本剤の投与を継続し，回復した。
- SMA に関連する呼吸器合併症により 3 例（14.3%）が死亡した。この内，2 例は投与開始後 12 カ月以内（Day 21 及び Day 236）に死亡し，残りの 1 例は投与開始後 12 カ月以降（Day 387）に死亡した。
- 重篤な有害事象は 10 例（47.6%）に 24 件認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（14.3%），気道感染，ウイルス性気道感染，急性呼吸不全及び呼吸窮迫（各 9.5%）であった。
- 本剤の投与中止に至った有害事象は 1 例（その後死亡）に 1 件（Grade 5 のウイルス性気道感染）認められた。本剤の投与の変更に至った有害事象は 1 例に 1 件（Grade 4 の低酸素症［重篤な有害事象］）認められ，本剤の投与を 1 日中断した。両事象とも，本剤との関連はないと報告された。

臨床検査，バイタルサイン，心電図，眼科的評価の利用可能なすべての結果からは，ベースラインと比較し，臨床的に重要な所見は認められなかった。治験実施計画書で規定した患者ごと又はコホートごとの中止基準への該当は認められなかった。

表 2.7.6.1.9.5-1 有害事象の概況（BP39056試験の Part 1，データカットオフ日：2019年2月27日）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
Total number of patients with at least one AE	4 (100%)	17 (100%)	21 (100%)
Total number of AEs	43	159	202
Total number of deaths	1 (25.0%)	2 (11.8%)	3 (14.3%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	1 (25.0%)	2 (11.8%)	3 (14.3%)
Serious AE	3 (75.0%)	7 (41.2%)	10 (47.6%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
Serious AE leading to dose modification/ interruption	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Related Serious AE	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
AE leading to dose modification/interruption	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Related AE	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Related AE leading to dose modification/ interruption	0	0	0
Grade 3-5 AE	3 (75.0%)	6 (35.3%)	9 (42.9%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cutoff Date: 27FEB2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/CSR/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/CSR/prod/output/t_ae_oview_HILO_P1_SE_27FEB2019_39056.out
07JUN2019 1:17 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 24を再掲]

2) Part 2

Part 2における有害事象の概況を表 2.7.6.1.9.5-2に示した。データカットオフ日時点での Part 2の安全性データから，本剤の良好な忍容性が示され，Part 1でみられた安全性プロファイルと一致していた。Part 2における安全性の結果の要約を以下に示した。

- 大部分の患者（82.9%）で有害事象が少なくとも 1 件認められ，その大部分の重症度は Grade 1 又は 2 であり，本剤の投与を変更することなく，回復した。
- 10%以上の患者に認められた有害事象は肺炎，発熱（各 22.0%），上気道感染（19.5%）及び便秘（14.6%）であった。
- 単一の治験実施施設（中国）に登録された 6 例に認められた 11 件の有害事象を除き，すべての有害事象は，本剤との関連はないと報告された。発現頻度の高い副作用は，斑状丘疹状皮疹，皮膚変色及び便秘（各 4.9%）であった。
- SMA に関連する呼吸器合併症により 3 例（7.3%）が死亡した（2 例は Grade 5 の肺炎，1 例は Grade 5 の急性呼吸不全）。
- 重篤な有害事象は 18 例（43.9%）に 26 件認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（17.1%）及び呼吸不全（4.9%）であった。

- 本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。本剤の投与の変更に至った有害事象は 1 例に Grade 4 の肺炎（重篤な有害事象）が認められ，本剤の投与を 1 日中断した。本事象は，本剤との関連はないと報告された。

臨床検査，バイタルサイン，心電図，眼科的評価の利用可能なすべての結果からは，ベースラインと比較し，臨床的に重要な所見は認められなかった。治験実施計画書で規定した患者ごと又はコホートごとの中止基準への該当は認められなかった。

表 2.7.6.1.9.5-2 有害事象の概況（BP39056試験の Part 2，データカットオフ日：2019年2月27日）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

	Risdiplam (N=41)
Total number of patients with at least one AE	34 (82.9%)
Total number of AEs	114
Total number of deaths	3 (7.3%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	3 (7.3%)
Serious AE	18 (43.9%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	1 (2.4%)
Related Serious AE	0
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (2.4%)
Related AE	6 (14.6%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0
Grade 3-5 AE	18 (43.9%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Clinical Cutoff Date: 27FEB2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/CSR/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/CSR/prod/output/t_ae_oview_P2_SE_27FEB2019_39056.out
07JUN2019 1:18 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 34を再掲]

2.7.6.1.9.6 結論

Part 1において，本剤の投与は，Part 2での主要評価項目である支えなしでの坐位保持を含む臨床的に意義のある運動マイルストーンの獲得と関連していた。更に，これらのマイルストーンは，未治療の I 型 SMA 患者では決して達成されないものであり，本剤の投与期間を通じて維持された。本剤を投与された患者は，継続的な成長と発達を示し，運動機能，神経生理学的パラメータが改善し，摂食にとって重要な延髄機能が維持された。更に，投与12カ月後に人工呼吸器不使用生存を達成した患者の割合が高く，この結果は I 型 SMA の自然歴を評価した多くの研究で一貫して示されている自然歴とは顕著に異なっていた。Part 1の全体的な有効性データから，本剤のベネフィットが確認された。

I型 SMA 患者に対する本剤の忍容性は良好であった。有害事象（種類及び頻度），バイタルサイン，身体検査，心電図，眼科的評価及び臨床検査の結果から，リスクは特定されなかった。

非臨床試験でみられた安全性の所見（上皮組織への影響，血液学的影響及び網膜毒性）は，I 型 SMA 患者を対象とした本試験では認められなかった。本剤の安全性プロファイルは，利用可能な Part 2の安全性データにより更に裏付けられた。

以上に示した結果並びに別途報告した薬物動態及び薬力学の利用可能なデータから，I 型 SMA 患者における本剤投与の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

2.7.6.1.10　I 型 SMA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（BP39056試験，主要解析，データカットオフ日：2019年11月14日）

（評価資料：5.3.5.2-2）

2.7.6.1.10.1　概要表

BP39056試験の概要表を表 2.7.6.1.10.1-1に示した。

表 2.7.6.1.10.1-1　概要表（BP39056試験，主要解析，データカットオフ日：2019年11月14日）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：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.</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：
Part 1：5カ国7施設（イタリア2，米国2，ベルギー1，フランス1，スイス1）
Part 2：10カ国14施設（イタリア4，中国2，クロアチア1，フランス1，ポーランド1，ロシア1，ブラジル1，日本1，トルコ1，米国1）</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献（引用文献）：
データカットオフ日時点で公表文献はなし</td></tr>
<tr><td>Part 1の1例目の登録日：2016年12月23日
Part 1の最終症例の登録日：2018年2月21日
Part 2の1例目の登録日：2018年3月13日
Part 2の最終症例の登録日：2018年11月19日
データカットオフ日：2019年11月14日</td><td>開発のフェーズ：第 II/III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
本試験の主要目的を以下に示した。
• Part 1：I 型 SMA の乳児患者を対象として，本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価するとともに，Part 2 用の用量を選択する。
• Part 2：投与 12 カ月後に支えなしで坐位を保持できた患者の割合（BSID-III 粗大運動スケールの項目 22 で評価し，支えなしで坐位を 5 秒間維持できた患者と定義）に基づき，本剤の有効性を評価する。

本試験の Part 2の副次的目的を以下に示した。
• 本剤の安全性及び忍容性を評価する。
• 本剤の薬物動態を評価する。
• 本剤の薬力学的効果（SMN2 mRNA，SMN 蛋白）を評価する。
• 投与 12 カ月後における運動発達のマイルストーン（BSID-III 粗大運動スケールで評価した定頸，寝返り等）に対する効果を評価する。
• 投与 24 カ月後における支えなしでの坐位保持（5 秒間）及び更なる運動発達のマイルストーン（支えなしでの坐位保持［30 秒間］，BSID-III 粗大運動スケールで評価したずり這い，独力での立位保持，歩行等）に対する効果を評価する。
• 投与 12 及び 24 カ月後における運動発達のマイルストーンの達成を HINE-2 を用いて評価する。
• 投与 12 カ月後に CHOP-INTEND 合計スコア 40 点以上を達成した患者の割合を評価する。
• 投与 8 及び 12 カ月後に CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから 4 点以上増加した患者の割合を評価する。
• 投与 8，12 及び 24 カ月後に定頸（CHOP-INTEND の項目 12 のスコアが 3 以上と定義）を達成した患者の割合を評価する。
• 投与 12 及び 24 カ月後における BSID-III 粗大運動スケールの Total Raw Score のベースラインからの変化量を評価する。</td></tr>
</table>

- 投与 12 カ月後に呼吸プレチスモグラフィーによる位相角の 30 度以上の低下を達成した患者の割合を評価する。
- 投与 12 及び 24 カ月後に侵襲的又は非侵襲的な呼吸補助を必要としなかった患者の割合を評価する。
- 投与 12 及び 24 カ月後に，長期人工呼吸管理（急性の可逆的事象がない若しくはそれらから回復した状態での 1 日当たり 16 時間以上の非侵襲的換気［BiPAP など］又は連続 21 日超の挿管，又は気管切開と定義）なしで生存していた患者の割合を評価する。
- イベント（死亡，長期人工呼吸管理）発生までの期間に対する本剤の効果を評価する。
- 投与12及び24カ月後に経口摂取能力を有した患者の割合を評価する。

本試験の Part 2の探索的目的を以下に示した。

- 投与12及び24カ月後に保護者/介護者が ITQOL-SF47により評価した患者の健康状態及び保護者/介護者への影響に対する本剤の効果を探索的に評価する。
- 投与8，12及び24カ月後の胸囲と頭囲の比を評価する。
- 投与12及び24カ月後までに発現したあらかじめ規定した疾患関連有害事象に対する本剤の影響を探索的に評価する。
- 投与12及び24カ月後における筋電気生理に対する本剤の影響を CMAP により評価する。
- 投与12及び24カ月後における1患者年当たりの入院回数（理由は問わない）並びに1例当たりの入院泊数に対する本剤の効果を探索的に評価する。
- 投与12カ月後に坐位を保持できた患者（支えなしで坐位を5秒間維持できた患者と定義）を対象とし，投与24カ月後における坐位の維持に対する本剤の効果を評価する。
- 投与12カ月後に位相角の30度以上の低下を達成した患者を対象として，投与24カ月後における呼吸機能の維持に対する本剤の効果を探索的に評価する。
- 投与12カ月後における医師の報告に基づく乳児の呼吸機能及び嚥下能力の変化に対する本剤の効果を臨床ドメインレベルの項目により探索的に評価する。
- 投与12及び24カ月後における体重及び体長/身長パーセンタイルのベースラインからの変化量を評価する。

本主要解析では，Part 2に登録された最終患者が12カ月の評価を完了した時点をデータカットオフ日（2019年11月14日）とし，検証パートである Part 2の有効性と安全性のデータを示した。更に，実施中の Part 1に登録された患者の同データカットオフ日までの利用可能な安全性データも本解析では示した。Part 1及び Part 2における薬物動態及び薬力学の結果は本解析では示さなかった。

試験デザイン：
BP39056試験は，I 型 SMA 患者を対象とした本剤の安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価する2つのパートから構成されるシームレス，単群，非盲検多施設共同試験である。

症例数：
Part 1：8～24例（計画時例数），21例（実際の登録例）
Part 2：40例（計画時例数），41例（実際の登録例）

診断及び主要な組入基準：
登録時に1～7カ月齢の I 型 SMA の乳児患者を登録した。Part 1に最初に登録した3例の月齢は5～7カ月とし，最初の1例の体重は7 kg 以上とした。

被験薬：
Part 1：20又は120 mg のリスジプラムを含有するボトルから付属の溶解液を用いて調製した0.25及び1.5 mg/mL の経口液剤
Part 2：20又は60 mg のリスジプラムを含有するボトルから精製水を用いて調製した0.25及び0.75 mg/mL の経口液剤

被験薬の用量及び投与方法：

- Part 1 における用量漸増

治験実施計画書に従い，用量設定パートである Part 1において，薬物動態のモニタリングを実施した。Part 1を通して，登録が進むに従って更新される薬物動態データに基づき，用量を調整した。
– 最初の患者の開始用量：0.00106 mg/kg の単回投与
– 用量レベル 1（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が 700 ng･h/mL となる曝露量）
– 用量レベル 2（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が 2000 ng･h/mL 以下となる曝露量）
Part 1のデータは，Part 2用の用量を選択するために用いた。

- Part 2 における開始用量

– 登録時 1 カ月齢超 3 カ月齢未満：0.04 mg/kg
– 登録時 3 カ月齢以上 5 カ月齢未満：0.08 mg/kg
– 登録時 5 カ月齢以上：0.2 mg/kg

Part 1 及び Part 2 のすべての患者の個別の薬物動態を評価し，治験実施計画書に規定した目標とする曝露範囲内（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng･h/mL 以下）に保たれるように，すべての患者で用量を 0.2 mg/kg に調整した。
データカットオフ日時点では，Part 1 のすべての患者が 2 歳以上であり，0.25 mg/kg の用量を投与されていた。
1日1回経口投与

対照薬：
該当なし

対照薬の用量及び投与方法：
該当なし

評価項目：
1) 有効性

- BSID-III 粗大運動スケールで評価した運動発達のマイルストーンの達成
- HINE-2 で評価した運動発達のマイルストーンの達成
- CHOP-INTEND
- 呼吸プレチスモグラフィー
- 疾患関連有害事象
- CMAP
- 呼吸補助の程度
- 人工呼吸器不使用生存期間
- 嚥下能力，経口摂取能力
- 身長及び体重の変化
- 入院頻度
- 医師の報告に基づく呼吸機能及び嚥下能力における CGI-C

保護者/介護者の報告に基づく評価項目を以下に示した。

- 保護者/介護者が ITQOL-SF47 により評価した患者の健康状態及び保護者/介護者への影響

2) 薬物動態及び薬力学
薬物動態及び薬力学（*SMN2* mRNA 及び SMN 蛋白）の結果は，試験ごとの報告書ではなく，包括的な報告書として報告されるため，本解析では示さなかった。
3) 安全性
有害事象，臨床検査，心電図，眼科的評価，身体検査及びバイタルサインを含む安全性評価

統計手法：
すべての有効性の解析の主要な解析集団は ITT 集団とした。ただし，体重及び体長/身長の年齢別パーセンタイルの解析は安全性解析集団で行った。すべての安全性の解析は安全性解析集団で行った。
Part 2の有効性の結果を未治療の I 型 SMA の乳児の自然歴と比較した。これらの自然歴のデータを用いて客観的な達成基準を定義し，比較することにより，本剤の有効性を評価した。

検証パートである Part 2の主要評価項目は，投与12カ月後における支えなしで坐位を保持できた患者の割合（BSID-III 粗大運動スケールの項目22で評価し，支えなしで坐位を5秒間維持できた患者と定義）とした。
主要評価項目に対する事前に定義した達成の閾値（達成基準）を5%とした。主要評価項目を達成した患者の割合に対して，帰無仮説を5%以下，対立仮説を5%超とした正確二項検定を行った。
片側 P 値が5%以下（第1種の過誤）のときに帰無仮説を棄却することとした。両側90%信頼区間の下限が5%の閾値を超えたときに本試験の主要評価項目が達成されたと考えることとした。
Time-to-event 型の評価項目を除いたすべての副次的評価項目は ITT 集団を対象とし，各時点で記述統計量により要約した。Time-to-event 型の評価項目は，Kaplan-Meier 曲線を用いて図示した。
その他の主な有効性の評価項目に合致した患者の割合を90%信頼区間とともに示し，いくつかの評価項目では，自然歴を基に設定した達成基準と両側90%信頼区間の下限を比較した（片側5%の有意水準の検定に対応）。評価項目間での多重性を制御するため，主要評価項目及び以下の投与12カ月後における4つの主な副次的評価項目に対して階層的な検定の手順を適用し，上位の検定が有意となった場合にのみ，続く下位の検定を行うこととした（検定の順番は下記の記載順）。階層的な検定に含まれていない評価項目では，多重性を調整せずに有意水準を片側5%とした検定を探索的に実施し，調整せずに P 値を示した。

- CHOP-INTEND 合計スコアが 40 以上に達した患者の割合
- CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインから 4 点以上の上昇を達成した患者の割合
- HINE-2 の評価で運動発達のマイルストーンの反応例の割合
- 長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合

なお，階層的な検定には，上記の投与12カ月後の評価項目に続き，投与24カ月後の評価項目を含めた。階層的な検定に関する詳細は Part 2用の統計解析計画書に示した。
データカットオフ日時点で評価可能な安全性データを Part 1と Part 2で分けて集計した。

試験方法：
BP39056試験は探索的な用量設定パート（Part 1）と検証パート（Part 2）で構成された。
Part 1は，用量レベル1（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が700 ng･h/mL となる曝露量）及び用量レベル2（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が2000 ng･h/mL 以下となる曝露量）の2つの用量のコホートで構成された。
Part 2では，登録時1カ月齢超3カ月齢未満の患者には0.04 mg/kg，3カ月齢以上5カ月齢未満の患者には0.08 mg/kg，5カ月齢以上の患者には0.2 mg/kg の用量で投与を開始した。
Part 1及び Part 2のすべての患者の個別の薬物動態を評価し，治験実施計画書に規定した目標とする曝露範囲内（平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2000 ng･h/mL 以下）に保たれるように，すべての患者で用量を0.2 mg/kg に調整した。
データカットオフ日時点では，Part 1のすべての患者が2歳以上であり，0.25 mg/kg の用量を投与されていた。

2.7.6.1.10.2 患者の内訳

本試験の Part 2では，日本を含む10カ国14施設から41例を登録し，すべての患者に本剤を投与した。データカットオフ日時点では，Part 2の41例中38例（92.7%）が投与を継続中であった。3例（7.3%）が SMA に関連する呼吸器合併症により投与開始後3カ月以内に死亡した。データカットオフ日時点では，24カ月の投与期間を完了した患者はおらず，非盲検継続投与期間に入った患者はいなかった。41例全例が ITT 集団及び安全性解析集団に含まれた。

本試験の Part 1では，5カ国（日本を含まず）7施設から21例を登録し，すべての患者に本剤を投与した。データカットオフ日時点では，Part 1の21例中17例（81.0%）が投与を継続中であった。4例（19.0%）が SMA に関連する呼吸器合併症により死亡し，内2例は投与開始後12カ月以内に，1例は投与開始後12カ月から24カ月の間に，残りの1例は安全性の追跡期間（患者希望による投与中止約3.5カ月後）に死亡した。21例全例が ITT 集団及び安全性解析集団に含まれた。

2.7.6.1.10.3 患者背景

Part 2に登録されたI型SMAの乳児患者は，女性が22例（53.7%），男性が19例（46.3%）であった。白人が22例（53.7%），アジア人が14例（34.1%，内日本人は1例），人種不明が5例（12.2%）であった。Part 2の患者の年齢は，Part 1よりも低く，地理的に多様であり，登録時年齢の中央値は5.3カ月（範囲：2.2～6.9）であった。Part 2の患者のベースライン特性は典型的なI型SMA患者の特徴を示し，発症時年齢の中央値は1.5カ月（範囲：1.0～3.0）であり，選択基準に従い，*SMN2*遺伝子を2コピー有していた。本患者集団で予想されたとおり，ベースラインの中央値はCHOP-INTENDが22.0，BSID-IIIが2.0，HINE-2が1.0，CMAP振幅が0.2 mVと低かった。発症から本剤投与開始までの期間の中央値は3.4カ月（範囲：1.0～6.0）であった。

Part 1に登録されたI型SMAの乳児患者は，女性が15例（71.4%），男性が6例（28.6%）であった。白人が13例（61.9%），アジア人は4例（19.0%，日本人は含まず），人種不明が4例（19.0%）であった。登録時の年齢の中央値は6.7カ月（範囲：3.3～6.9）であった。

2.7.6.1.10.4 有効性（Part 2）

本試験の主要評価項目を達成した。投与12カ月後におけるBSID-III粗大運動スケールの項目22で評価した支えなしで5秒以上坐位を保持できた患者の割合は29.3%（12/41例）であった。この割合は，自然歴に基づき事前に定義した閾値5%と比較し，有意に高かった（$P < 0.0001$）。有効性の副次的評価項目及び探索的評価項目の結果は，主要評価項目の結果を裏付けており，本剤の投与と関連したI型SMA患者における臨床的に意義のある変化がみられた（表2.7.6.1.10.4-1）。

- 投与12カ月後におけるCHOP-INTEND合計スコアが40以上に達した患者の割合は56.1%（23/41例）であり，CHOP-INTEND合計スコアがベースラインから4点以上上昇した患者の割合は90.2%（37/41例）であった。自然歴に基づき事前に定義した閾値17%と比較し，これらの割合は有意に高かった（ともに$P < 0.0001$）。
- 運動マイルストーンの改善は，副次的評価項目であるHINE-2による評価からも確認された。HINE-2による投与12カ月後におけ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%（32/41例）であった。自然歴に基づき事前に定義した閾値12%と比較し，この割合は有意に高かった（$P < 0.0001$）。
- 投与12カ月後における長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合は85.4%（35/41例）であった。自然歴に基づき事前に定義した閾値42%と比較し，この割合は有意に高かった（$P < 0.0001$）。
- 投与12カ月後における生存していた患者の割合は92.7%（38/41例）であった。自然歴に基づき事前に定義した閾値（60%）を満たした（$P = 0.0005$）。
- 投与12カ月後における経口摂取能力を有する患者の割合は82.9%（34/41例）であった。
- 投与12カ月後のHINE-2の「立つ」の項目の評価において体重の支持又は支持ありでの立位が可能であった患者の割合は22.0%（9/41例，各7例，2例）であり，HINE-2の「歩く」の項目の評価において地面の蹴りが可能であった患者の割合は2.4%（1/41例）であった。

表 2.7.6.1.10.4-1 投与12カ月後の有効性の結果の要約（BP39056試験の Part 2）

評価項目	本剤投与例41例	閾値	P 値 [a]
主要評価項目			
BSID-III で評価した支えなしで5秒以上坐位を保持できた患者の割合（90%信頼区間）	29.3% (17.8%, 43.1%)	5%	<0.0001
副次的評価項目			
運動機能と発達のマイルストーン			
CHOP-INTEND 合計スコアが40以上に達した患者の割合（90%信頼区間）	56.1% (42.1%, 69.4%)	17%	<0.0001
CHOP-INTEND 合計スコアがベースラインから4点以上上昇した患者の割合（90%信頼区間）	90.2% (79.1%, 96.6%)	17%	<0.0001
HINE-2の評価による運動マイルストーンの反応例 [b] の割合（90%信頼区間）	78.0% (64.8%, 88.0%)	12%	<0.0001
HINE-2の「立つ」の項目の評価において体重の支持又は支持ありでの立位が可能であった患者 [c] の割合（90%信頼区間）	22.0% (12.0%, 35.2%)	—	—
HINE-2の「歩く」の項目の評価において地面の蹴りが可能であった患者の割合（90%信頼区間）	2.4% (0.1%, 11.1%)	—	—
生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間			
長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合（90%信頼区間）	85.4% (73.4%, 92.2%)	42%	<0.0001
生存していた患者の割合（90%信頼区間）	92.7% (82.2%, 97.1%)	60%	0.0005
栄養摂取			
経口摂取能力 [d] を有する患者の割合（90%信頼区間）	82.9% (70.3%, 91.7%)	—	—
探索的評価項目			
入院頻度			
1患者年当たりの入院回数 [e]（90%信頼区間）	1.30 (1.02, 1.65)	—	—
入院しなかった患者の割合（90%信頼区間）	48.8% (35.1%, 62.6%)	—	—

評価項目間での多重性を制御するため，主要評価項目及び以下の投与12カ月後における4つの副次的評価項目に対して階層的な検定の手順を適用し，上位の検定が有意となった場合にのみ，続く下位の検定を行うこととした（副次的評価項目の検定の順番は下記の記載順）。階層的な検定に含まれていない評価項目では，多重性を調整せずに有意水準を片側5%とした検定を探索的に実施し，調整せずに P 値を示した。

·CHOP-INTEND 合計スコアが40以上に達した患者の割合
·CHOP-INTEND 合計スコアのベースラインから4点以上の上昇を達成した患者の割合
·HINE-2の評価で運動マイルストーンの反応例の割合
·長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合

[a] 生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間の P 値は Z 検定，他の評価項目（BSID-III，CHOP-INTEND，HINE-2）の P 値は正確二項検定により算出した。

[b] 運動マイルストーンの改善は，「蹴る」の2点以上の上昇（又は最大スコア），又は「定頸」，「寝返り」，「座る」，「ずり這い」，「立つ」，若しくは「歩く」の1点以上の上昇と定義した。悪化は，「蹴る」の2点以上の低下（又は最低スコア），又は「定頸」，「寝返り」，「座る」，「ずり這い」，「立つ」，若しくは「歩く」の1点以上の低下と定義した。「自発的なつかみ」は定義には含めなかった。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場合，反応例として分類した。

[c] 体重の支持が可能であった7例（17.1%）及び支持ありでの立位が可能であった2例（4.9%）が含まれる。

[d] 経口栄養摂取のみ（28例）及び経管栄養との併用（6例）が含まれる。

[e] 2日間以上のすべての入院が含まれる。

[5.3.5.2-2 Table 11を改変]

2.7.6.1.10.5 安全性

1) Part 2

前回のデータカットオフ日（2019年2月27日）に引き続き，今回のデータカットオフ日時点（2019年11月14日）でのPart 2の安全性データにおいても，本剤の忍容性は良好であった。Part 2における有害事象の概況を表 2.7.6.1.10.5-1に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-11に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-12に示し，安全性の結果の要約を以下に示した。

- Part 2 のすべての患者で有害事象が少なくとも 1 件認められ，その大部分の重症度は Grade 1 又は 2 であり，本剤の投与を変更することなく，回復した。
- 10%以上の患者に認められた有害事象は上気道感染（46.3%），肺炎，発熱（各 39.0%），便秘（19.5%），上咽頭炎及び鼻炎（各 12.2%）であった。
- 2 つの治験実施施設（ともに中国）に登録された 7 例に認められた 12 件の有害事象を除き，すべての有害事象は，本剤との関連はないと報告された。発現頻度の高い副作用は，斑状丘疹状皮疹，皮膚変色及び便秘（各 2 例［4.9%］）であった。
- SMA に関連する呼吸器合併症により 3 例（7.3%）が投与開始後 3 カ月以内に死亡した（2 例は Grade 5 の肺炎，1 例は Grade 5 の急性呼吸不全）。
- 重篤な有害事象は 24 例（58.5%）に 48 件認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（31.7%），細気管支炎，呼吸不全及び筋緊張低下（各 4.9%）であった。
- 本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。本剤の投与の変更に至った有害事象は 2 例に 1 件ずつ（それぞれ Grade 4 の重篤な肺炎，非重篤な Grade 1 の発熱）認められ，本剤の投与をそれぞれ 1 及び 9 日間休薬した。両事象は，本剤との関連はないと報告された。

臨床検査，バイタルサイン，心電図，眼科的評価の利用可能なすべての結果からは，ベースラインと比較し，臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.1.10.5-1　有害事象の概況（BP39056試験の Part 2，データカットオフ日：2019年11月14日）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 2 Patients

	Risdiplam (N=41)
Total number of patients with at least one AE	41 (100%)
Total number of AEs	254
Total number of deaths	3 (7.3%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	3 (7.3%)
Serious AE	24 (58.5%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	1 (2.4%)
Related Serious AE	0
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	2 (4.9%)
Related AE	7 (17.1%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0
Grade 3-5 AE	22 (53.7%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/output/t_ae_oview_P2_SE_14NOV2019_39056.out
27JAN2020 23:35　Page 1 of 1

[5.3.5.2-2 Table 32を再掲]

2)　Part 1

前回のデータカットオフ日（2019年2月27日）に引き続き，今回のデータカットオフ日時点（2019年11月14日）での Part 1の安全性データにおいても，本剤の忍容性は良好であった。Part 1における有害事象の概況を表 2.7.6.1.10.5-2に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-13に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-14に示し，安全性の結果の要約を以下に示した。

- 20 例（95.2%）に有害事象が少なくとも 1 件認められ，その大部分は Grade 1 又は 2 であり，本剤の投与を変更することなく，回復した。
- 10%以上の患者に認められた有害事象は発熱（66.7%），上気道感染（47.6%），咳嗽，下痢，嘔吐（各 28.6%），上咽頭炎，気道感染，生歯（各 23.8%），便秘，耳感染，肺炎（各 19.0%），湿疹，紅斑，鼻閉，鼻炎，上気道の炎症及びウイルス感染（各 14.3%）であった。
- 2 例に認められた 3 件の有害事象（1 例に斑と好中球減少症，別の 1 例に下痢）を除き，すべての有害事象は本剤との関連はないと報告された。3 件の副作用は本剤の投与を継続し，回復した。
- SMA に関連する呼吸器合併症により 4 例（19.0%）が死亡した。この内，2 例は投与開始後 12 カ月以内に死亡し，1 例は投与開始後 12 カ月から 24 カ月の間に死亡し，残りの 1 例は安全性の追跡期間に死亡した。
- 重篤な有害事象は 13 例（61.9%）に 31 件認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（19.0%），気道感染，ウイルス性気道感染，急性呼吸不全及び呼吸窮迫（各 9.5%）であった。

- 本剤の投与中止に至った有害事象は1例（その後死亡）に1件（Grade 5のウイルス性気道感染）認められた。本剤の投与の変更に至った有害事象は1例に1件（Grade 4の低酸素症［重篤な有害事象］）認められ，本剤の投与を1日中断した。両事象とも，本剤との関連はないと報告された。

臨床検査，バイタルサイン，心電図，眼科的評価の利用可能なすべての結果からは，ベースラインと比較し，臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.1.10.5-2 有害事象の概況（BP39056試験の Part 1，データカットオフ日：2019年11月14日）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39056
Part 1 Patients

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
Total number of patients with at least one AE	4 (100%)	16 (94.1%)	20 (95.2%)
Total number of AEs	51	206	257
Total number of deaths	1 (25.0%)	3 (17.6%)	4 (19.0%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	1 (25.0%)	2 (11.8%)	3 (14.3%)
Serious AE	4 (100%)	9 (52.9%)	13 (61.9%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
Serious AE leading to dose modification/ interruption	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Related Serious AE	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
AE leading to dose modification/interruption	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Related AE	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Related AE leading to dose modification/ interruption	0	0	0
Grade 3-5 AE	3 (75.0%)	7 (41.2%)	10 (47.6%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date, excluding AEs reported during the safety follow-up period. For "Total number of deaths" row, all deaths up to the snapshot date are included.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/output/t_ae_oview_HILO_P1_SE_14NOV2019_39056.out
03FEB2020 13:59 Page 1 of 1

[5.3.5.2-2 Table 39を再掲]

2.7.6.1.10.6 結論

Part 2の全体的な一貫した有効性データから，本剤のベネフィットが確認された。検証パートである Part 2において，本剤の投与は，主要評価項目である支えなしでの坐位保持を含む臨床的に意義のある運動マイルストーンの獲得と明確に関連していた。これらのマイルストーンは，未治療のI型SMA患者では決して達成されないものである。本剤を投与された患者では，重要な運動機能の改善及び延髄機能（特に嚥下能力）の維持も認められ，未治療の I 型 SMA 患者の自然歴とは明らかに異なっていた。更に，投与12カ月後に人工呼吸器不使用生存を達成

した患者の割合が高く，この結果はI型 SMA の自然歴を評価した多くの研究で一貫して示されている自然歴とは顕著に異なっていた。

本試験のPart 1及びPart 2において，I型SMA患者に対する本剤の忍容性は良好であった。有害事象（種類及び頻度），バイタルサイン，身体検査，心電図，眼科的評価及び臨床検査の結果から，リスクは特定されなかった。非臨床試験でみられた安全性の所見（上皮組織への影響，血液学的影響及び網膜毒性）は，I型SMA患者を対象とした本試験では認められなかった。

以上に示した結果並びに別途報告した薬物動態及び薬力学の利用可能なデータから，I 型 SMA 患者における本剤投与の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

2.7.6.1.11　SMA に対する他の治験薬又は既承認薬/既承認品の投与歴のある SMA 患者を対象とした第II相試験（BP39054試験，中間集計，データカットオフ日：2018年12月1日）

（参考資料：5.3.5.2-3）

2.7.6.1.11.1　概要表

BP39054試験の概要表を表 2.7.6.1.11.1-1に示した。

表 2.7.6.1.11.1-1　概要表（BP39054試験，中間集計，データカットオフ日：2018年12月1日）

治験の標題：An open-label study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of risdiplam in adult and pediatric patients with spinal muscular atrophy.	
実施医療機関：3カ国3施設（イタリア1，スイス1，米国1）	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の登録日：2017年3月3日 データカットオフ日：2018年12月1日	開発のフェーズ：第 II 相
目的： 本試験の主要目的は，成人及び小児の SMA 患者における本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価することである。本中間集計には，薬物動態及び薬力学の結果は含めず，有効性と安全性のデータカットオフ日時点のデータを示した。	
試験デザイン： BP39054試験は，BP29420試験に登録され，リスジプラムの先行化合物であるスプライシング修飾薬 RO6885247（F. Hoffmann-La Roche 社により SMA を対象として開発が進められていたが，開発を中止した品目）を投与された患者，又はヌシネルセンナトリウム（以下ヌシネルセン）若しくは olesoxime を投与された SMA 患者を対象とし，本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬物動態と薬力学の関係を評価する探索的，単群，非盲検多施設共同試験である。	
症例数： データカットオフ日時点の治験実施計画書における目標症例数は125例であった。 データカットオフ日時点で，II 型又は III 型の SMA 患者が12例登録された。これらの内，9例は BP29420試験に以前登録されており，3例はヌシネルセンによる治療を以前受けていた。	
診断及び主要な組入基準： 6カ月齢～60歳の男性及び女性の SMA 患者	
被験薬の用量及び投与方法： BP39054試験の開始時の治験実施計画書では，登録例は12～60歳の患者に限定し，すべての患者の用量を3 mg とした。BP39055試験の用量設定パートである Part 1が完了し，独立データモニタリング委員会が BP39054試験での高用量の使用を了承後，2～60歳で体重が20 kg 以上の患者では5 mg，20 kg 未満の患者では0.25 mg/kg に用量を変更した。6カ月齢～2歳未満の患者の用量は0.2 mg/kg とした。 1日1回経口投与	
評価項目： 1)　安全性 安全性と忍容性の評価項目を以下に示した。 • 有害事象の発現率（全体，重症度及び因果関係別） • 重篤な有害事象の発現率 • 死亡の発現率 • 本剤の投与中止に至った有害事象の発現率 • 臨床検査異常の発現率 • 心電図異常の発現率 • バイタルサイン異常の発現率 • 眼科的評価における臨床的に重要な所見の発現率 • 神経学的検査における臨床的に重要な所見の発現率 • 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS による評価）の発現率	

- 体重，身長，頭囲及び胸囲を含む身体測定
- 栄養状態の評価結果
- タナー分類の結果

2) 薬物動態及び薬力学

薬物動態及び薬力学の結果は，本中間集計には示さなかった。

3) 探索的有効性

全患者を対象にした評価項目を以下に示した。

- 疾患関連有害事象が少なくとも 1 件認められた患者の割合
- 疾患関連有害事象の 1 患者年当たりの発現数

6カ月齢以上2歳未満の患者を対象にした評価項目を以下に示した。

- BSID-III 粗大運動スケールの評価による各運動マイルストーンを達成した患者の割合
- BSID-III 粗大運動スケールの Total Raw Score のベースラインからの変化量
- HINE-2 の評価による各運動マイルストーンの規定のレベルを達成した患者の割合
- HINE-2 の評価による運動マイルストーンの反応例の割合
- 死亡までの期間（登録から）
- 長期人工呼吸管理までの期間（登録から）
- 死亡又は長期人工呼吸管理までの期間（登録から）
- 長期人工呼吸管理を実施しなかった患者の割合
- 嚥下能力を有する患者の割合

2歳以上60歳以下の患者を対象にした評価項目を以下に示した。

- MFM32 合計スコア並びにドメイン D1，D2，D3 及び D1+D2 のスコアのベースラインからの変化量
- MFM32 合計スコアの安定化又は改善（ベースラインからの変化量が 0 以上）を達成した患者の割合
- HFMSE 合計スコアのベースラインからの変化量
- RULM 合計スコアのベースラインからの変化量
- SNIP の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量
- 介護者の報告に基づく SMAIS 合計スコアのベースラインからの変化量

6歳以上60歳以下の患者を対象にした評価項目を以下に示した。

- FVC の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量
- FEV_1 の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量
- PCF の予測値に対するパーセントの最高値のベースラインからの変化量
- 6MWT による歩行距離のベースラインからの変化量（歩行可能な患者のみ）
- 6MWT の最初の 1 分間と最後の 1 分間の歩行距離の変化率のベースラインからの変化量（歩行可能な患者のみ）

12歳以上60歳以下の患者を対象にした評価項目を以下に示した。

- 患者の報告に基づく SMAIS 合計スコアのベースラインからの変化量

統計手法：

目標症例数は，実施的側面を考慮して決定し，統計学的な検出力の計算に基づいていない。データカットオフ日時点での目標症例数は最大125例とした。125例に本剤を投与した場合，真の発現率が2%の有害事象であれば，少なくとも1例で認められる確率は92%となる。

試験を途中で中止したか否かにかかわらず，本剤の投与を少なくとも1回受けたすべての患者を安全性解析集団に含めた。すべての安全性の解析は安全性解析集団に基づき実施した。利用可能なすべての安全性データを用いて，安全性の各評価項目を記述的に要約した。安全性データは，RO6885247又はヌシネルセンを以前に投与された患者ごとにも要約した。

ITT 集団は，本剤を投与したか否かにかかわらず，すべての登録例とした。すべての有効性の探索的な解析の主要解析集団は ITT 集団とした。有効性の各評価項目のデータは，時点ごとに記述的に要約し，RO6885247又はヌシネルセンを以前に投与された患者ごとにも示した。

試験方法：

本剤を最初に24カ月間投与し，評価する。24カ月の投与期間の完了後，定期的に安全性，忍容性及び有効性を評価する継続投与期間に移行できることとした。継続投与期間は，最終患者の登録後最大4年又は患者の国で市販された時点，各国の規制により試験が中止された時点，治験依頼者が試験の中止を決定した時点のいずれか早い時点まで続くこととした。

2.7.6.1.11.2 患者の内訳

データカットオフ日時点では，3カ国（日本を含まず）3施設から12例が登録され，すべての患者が投与を継続中であった。

2.7.6.1.11.3 患者背景

データカットオフ日時点で，13～52歳の SMA 患者12例（II 型6例，III 型6例）が登録された。登録前の前治療は，RO6885247が9例で，ヌシネルセンが3例であった。ベースラインの MFM，RULM 及び HFMSE による運動機能のスコアは広範囲に分布しており，特に RO6885247を投与された患者間のばらつきが大きかった。

2.7.6.1.11.4 有効性（探索的評価）

データカットオフ日時点では，患者数が少なく，本剤の投与期間も限定的であったため，探索的な有効性データの解釈は困難であった。投与12カ月後の評価を受けた患者は8例のみで，この内，ヌシネルセンを以前に投与された患者は1例のみであった。

2.7.6.1.11.5 安全性

データカットオフ日時点で，本剤の忍容性は良好であった。12例すべてが本剤を6カ月超投与され，7例は12カ月以上投与された。規定用量を下回ることはほとんどなく，過量投与はなかった。また，安全性の理由による本剤の投与の変更はなかった。

12例中11例の患者に有害事象が少なくとも1件認められ，計50件の有害事象が報告された。ヌシネルセンを以前に投与された1例では，有害事象が17件認められた。有害事象の大部分は，Grade 1又は2であり，本剤の投与を変更することなく回復し，原疾患である SMA を反映する事象であった。

重篤な有害事象は認められなかった。Grade 3の有害事象が1例に2件認められた。副作用は4例に10件認められ，SOC 別では「胃腸障害」に5件，「心臓障害」に1件（チアノーゼ［医師記載：アクロシアノシス］），「皮膚および皮下組織障害」に4件が分類された。チアノーゼ及び「皮膚および皮下組織障害（SOC）」に分類された4件の有害事象は同一の患者で報告された。これらの事象の内，チアノーゼ，網状皮斑，全身性そう痒症及び発疹は，治験実施計画書で規定された皮膚に関する特に注目すべき非重篤な有害事象として報告された。データカットオフ日時点で，本剤の投与中止に至った有害事象は認められず，死亡も認められなかった。

臨床検査，バイタルサイン及び心電図において，ベースラインからの一時的な変動は認められたが，経時的な傾向はみられなかった。

非臨床試験でみられた安全性の所見（上皮組織への影響，血液学的影響及び網膜毒性）を反映した臨床的に重要な安全性の所見は本試験では認められなかった。

ヌシネルセンを以前に投与された3例における本剤の安全性プロファイルは，RO6885247を以前に投与された9例のものと一致していた。これまでに得られた本剤を投与した患者における利用可能な既知の安全性情報と比較し，他の *SMN2*スプライシング修飾薬を以前に投与された患者に本剤を投与した際に，安全性の新たなシグナルは認められなかった。

2.7.6.1.11.6 結論

本試験の安全性の結果は，これまでに得られた本剤の安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性の所見は認められなかった。ヌシネルセン又はRO6885247を以前に投与された成

人及び青年の SMA 患者に本剤を投与した際の本剤の忍容性は良好であった。有害事象（種類及び頻度），バイタルサイン，身体検査，心電図及び臨床検査の結果から，リスクは特定されなかった。

本中間集計では，探索的な有効性の評価項目の結果から結論を導くことはできなかった。

2.7.6.1.12 SMA に対する他の治験薬又は既承認薬/既承認品の投与歴のある SMA 患者を対象とした第II相試験（BP39054試験，中間集計，データカットオフ日：2020年1月31日）

（参考資料：5.3.5.2-4）

2.7.6.1.12.1 概要表

BP39054試験の概要表を表 2.7.6.1.12.1-1に示した。

表 2.7.6.1.12.1-1 概要表（BP39054試験，中間集計，データカットオフ日：2020年1月31日）

治験の標題：An open-label study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of risdiplam in adult and pediatric patients with spinal muscular atrophy.	
実施医療機関：9カ国24施設（フランス5，イタリア5，米国4，英国3，ドイツ2，ベルギー2，オランダ1，ポーランド1，スイス1）	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の登録日：2017年3月3日 データカットオフ日：2020年1月31日	開発のフェーズ：第 II 相
目的： 本試験の主要目的は，成人及び小児の SMA 患者における本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価することである。本中間集計には，薬物動態及び薬力学の結果は含めず，有効性と安全性のデータカットオフ日時点のデータを示した。	
試験デザイン： BP39054試験は，BP29420試験に登録され，リスジプラムの先行化合物であるスプライシング修飾薬 RO6885247（F. Hoffmann-La Roche 社により SMA を対象として開発が進められていたが，開発を中止した品目）を投与された患者，又はヌシネルセンナトリウム（以下ヌシネルセン），olesoxime 若しくはオナセムノゲン アベパルボベクを投与された SMA 患者を対象とし，本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬物動態と薬力学の関係を評価する探索的，単群，非盲検多施設共同試験である。	
症例数： データカットオフ日時点の治験実施計画書における目標症例数は180例であった。 SMA 患者が174例登録された。登録前の前治療は，RO6885247が13例，ヌシネルセンが76例，olesoxime が71例，オナセムノゲン アベパルボベク14例であった。	
診断及び主要な組入基準： 6カ月齢～60歳の男性及び女性の SMA 患者	
被験薬の用量及び投与方法： BP39054試験の開始時の治験実施計画書では，登録例は12～60歳の患者に限定し，すべての患者の用量を3 mg とした。BP39055試験の用量設定パートである Part 1が完了し，独立データモニタリング委員会が BP39054試験での高用量の使用を了承後，2～60歳で体重が20 kg 以上の患者では5 mg，20 kg 未満の患者では0.25 mg/kg に用量を変更した。6カ月齢～2歳未満の患者の用量は0.2 mg/kg とした。 1日1回経口投与	
評価項目： 1) 安全性 安全性と忍容性の評価項目を以下に示した。 • 有害事象の発現率（全体，重症度及び因果関係別） • 重篤な有害事象の発現率 • 死亡の発現率 • 本剤の投与中止に至った有害事象の発現率 • 臨床検査異常の発現率 • 心電図異常の発現率 • バイタルサイン異常の発現率 • 眼科的評価における臨床的に重要な所見の発現率	

• 神経学的検査における臨床的に重要な所見の発現率 • 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS による評価）の発現率 • 体重，身長，頭囲及び胸囲を含む身体測定 • 栄養状態の評価結果 • タナー分類の結果 2) 薬物動態及び薬力学 薬物動態及び薬力学の結果は，本中間集計には示さなかった。 3) 探索的有効性 探索的な有効性の結果は，本中間集計には示さなかった。
統計手法： 目標症例数は，実施的側面を考慮して決定し，統計学的な検出力の計算に基づいていない。目標症例数である180例に本剤を投与した場合，真の発現率が1.4%の有害事象であれば，少なくとも1例で認められる確率は92%となる。 試験を途中で中止したか否かにかかわらず，本剤の投与を少なくとも1回受けたすべての患者を安全性解析集団に含めた。すべての安全性の解析は安全性解析集団に基づき実施した。利用可能なすべての安全性データを用いて，安全性の各評価項目を記述的に要約した。安全性の結果は，全体に加えて，前治療（RO6885247，ヌシネルセン，olesoxime，オナセムノゲン アベパルボベク）ごとでも集計した。
試験方法： 本剤を最初に24カ月間投与し，評価する。24カ月の投与期間の完了後，定期的に安全性，忍容性及び有効性を評価する継続投与期間に移行できることとした。本剤の開発が中止されない限り，患者の投与は継続投与期間で更に3年間継続する（総投与期間は少なくとも5年間となる）。その後，患者の国で市販されるまで治験薬の提供が継続されることとした。継続投与期間における本剤の用法・用量は，継続投与期間に入る前と同様の規定に従うこととした。

2.7.6.1.12.2 患者の内訳

データカットオフ日時点では，9カ国（日本を含まず）24施設から174例が登録された。試験中止例は4例認められた。その内訳は，静脈のアクセスが不十分だったため，治験薬の投与前にベースラインで試験を中止した患者が1例，静脈のアクセスが不十分だったため，投与期間中に試験を中止した患者が2例，Week 70の来院を完了後に患者の希望により試験を中止した患者が1例であった。有害事象により試験を中止した患者は認められなかった。治験薬の投与前に試験を中止した1例（登録前の前治療は olesoxime）は，解析から除外した。

2.7.6.1.12.3 患者背景

データカットオフ日時点で登録された1～60歳の SMA 患者174例の内，I 型は15例（8.6%），II 型は108例（62.1%），III 型は51例（29.3%）であった。登録前の前治療は，RO6885247が13例，ヌシネルセンが76例，olesoxime が71例，オナセムノゲン アベパルボベクが14例であった。男性は95例（54.6%），女性は79例（45.4%）であり，大部分の患者（82.2%）は白人であった。2歳未満は5例（2.9%），2～11歳は48例（27.6%），12～17歳は58例（33.3%），18～25歳は35例（20.1%），26～44歳は19例（10.9%），45～60歳は9例（5.2%）であった。体重，身長及び BMI は，試験に登録された患者の幅広い年齢を反映していた。*SMN2*遺伝子を3コピー有している患者が多く（110例，63.2%），大部分の患者（152例，87.4%）は歩行不能であった。ベースライン又はスクリーニング時に可能であった運動機能に関する分類は，「支えなしでの坐位」（71例，40.8%），「支えありでの坐位」（37例，21.3%），「自立した歩行」（15例，8.6%）が多かった。診断時の年齢の中央値は，前治療が RO6885247であった患者（48カ月）で最も高く，ヌシネルセン及び olesoxime であった患者では同程度であり（それぞれ17及び18カ月），オナセムノゲン アベパルボベクであった患者では最も低かった（8カ月）。

2.7.6.1.12.4 有効性（探索的評価）

データカットオフ日時点では，安全性解析集団173例の内，本剤の投与期間が1年以上の患者は14例（8.1%）のみであった。そのため，探索的な有効性の評価は，よりデータが収集された時点で実施することとした。

2.7.6.1.12.5 安全性

有害事象の概況を表 2.7.6.1.12.5-1に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-15に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-16に示し，安全性の結果の要約を以下に示した。

データカットオフ日時点で，本剤の忍容性は良好であった。本剤の投与期間の範囲は0～32.8カ月であり，173例中43例（24.9%）が本剤を6カ月超投与された。大部分の患者では，規定用量を下回ることはなかった。1例は1日間過剰投与された。本患者では安全上の理由による本剤の投与の変更も行われなかった。死亡は認められなかった。

173例中125例（72.3%）の患者に有害事象が少なくとも1件認められ，計468件の有害事象が報告された。有害事象の大部分は，本剤の投与を変更することなく回復し，原疾患であるSMA を反映する事象であった。5%以上の患者に認められた有害事象は上気道感染（12.7%），頭痛（11.6%），発熱（8.1%），下痢（7.5%），上咽頭炎及び悪心（各6.9%）であった。

重篤な有害事象が14例（8.1%）に25件認められた。後側弯症の1件を除いたすべての重篤な有害事象はデータカットオフ日時点で回復していた。本剤との関連があると判断された重篤な有害事象は，上室性頻脈が1件報告され，投与を継続し，回復した。大部分の有害事象の重症度は Grade 1又は2であった。Grade 3の有害事象が13例に28件，Grade 4の有害事象が1例に1件認められた。Grade 3の有害事象の内，19件は重篤な有害事象であった。すべての Grade 3及び4の有害事象は，治験薬との関連はなしと判断され，データカットオフ日時点で回復又は軽快していた。本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査，バイタルサイン及び心電図において，ベースラインからの一時的な変動は認められたが，経時的な傾向はみられなかった。

非臨床試験でみられた安全性の所見（上皮組織への影響，血液学的影響及び網膜毒性）を反映した安全性の所見は本試験では認められなかった。

表 2.7.6.1.12.5-1 有害事象の概況（BP39054試験，データカットオフ日：2020年1月31日）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

	RO6885247 (N=13)	Nusinersen (N=76)	Olesoxime (N=70)	AVXS-101 (N=14)	All Patients (N=173)
Total number of patients with at least one AE	11 (84.6%)	60 (78.9%)	44 (62.9%)	10 (71.4%)	125 (72.3%)
Total number of AEs	43	259	144	22	468
Total number of deaths	0	0	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0	0
Total number of patients with at least one					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Serious AE	1 (7.7%)	9 (11.8%)	3 (4.3%)	1 (7.1%)	14 (8.1%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	1 (7.7%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)
Treatment Related Serious AE	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (7.7%)	7 (9.2%)	2 (2.9%)	0	10 (5.8%)
Treatment Related AE	3 (23.1%)	15 (19.7%)	5 (7.1%)	0	23 (13.3%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
Grade 3-5 AE	0	10 (13.2%)	3 (4.3%)	1 (7.1%)	14 (8.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39054/data_analysis/202007_CSR_MAA/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39054/data_analysis/202007_CSR_MAA/prod/output/t_ae_oview_SE_31JAN2020_39054.out
08APR2020 18:45

[5.3.5.2-4 Table 10を再掲]

AVXS-101：オナセムノゲン アベパルボベク

2.7.6.1.12.6 結論

本試験の安全性の結果は，原疾患である SMA や患者の年齢を反映しており，これまでに得られた未治療における本剤の安全性プロファイルと一致していた。ヌシネルセン，オナセムノゲン アベパルボベク，RO6885247又は olesoxime を以前に投与された幅広い SMA 患者に本剤を投与した際の本剤の忍容性は良好であった。有害事象（種類及び頻度），バイタルサイン，身体検査，心電図及び臨床検査の結果から，リスクは特定されなかった。

2.7.6.2 付録

2.7.6.2.1 有害事象及び副作用の集計表

表 2.7.6.2.1-1　有害事象の集計（NP39625試験）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Analysis: Safety-Evaluable Subjects
Protocol: NP39625

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO7034067 2mg (N=6)	RO7034067 6mg (N=6)	RO7034067 12mg (N=6)	Placebo (N=6)	All Subjects (N=24)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	7 (29.2%)
Overall total number of events	1	6	3	2	12
眼障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	6 (25.0%)
Total number of events	0	6	2	2	10
視力低下	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	5 (20.8%)
白内障	0	2 (33.3%)	0	0	2 (8.3%)
霧視	0	1 (16.7%)	0	0	1 (4.2%)
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	2 (8.3%)
Total number of events	1	0	1	0	2
胃腸炎	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
上気道感染	1 (16.7%)	0	0	0	1 (4.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/NP39625/data_analysis/JapanFiling/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/NP39625/data_analysis/JapanFiling/prod/output/t_ae_SE_39625.out
08JUN2020 12:55

[5.3.5.3-1 t_ae_SE_39625を再掲]

表 2.7.6.2.1-2 副作用の集計（NP39625試験）

Adverse Events Related to Study Treatment
Analysis: Safety-Evaluable Subjects
Protocol: NP39625

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO7034067 6mg (N=6)	RO7034067 12mg (N=6)	Placebo (N=6)	All Subjects (N=24)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	5 (20.8%)
Overall total number of events	2	2	2	6
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	5 (20.8%)
Total number of events	2	2	2	6
視力低下	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (16.7%)
白内障	1 (16.7%)	0	0	1 (4.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/NP39625/data_analysis/JapanFiling/prod/program/t_ae_rel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/NP39625/data_analysis/JapanFiling/prod/output/t_ae_rel_SE_39625.out
08JUN2020 12:57 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_rel_SE_39625を再掲]

表 2.7.6.2.1-3 有害事象の集計（BP39055試験の Part 1, データカットオフ日：2019年1月9日）

Adverse Events System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
Total number of patients with at least one adverse event	30 (96.8%)	18 (90.0%)	48 (94.1%)
Overall total number of events	360	185	545
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	24 (77.4%)	12 (60.0%)	36 (70.6%)
Total number of events	96	28	124
上気道感染	11 (35.5%)	2 (10.0%)	13 (25.5%)
上咽頭炎	8 (25.8%)	2 (10.0%)	10 (19.6%)
咽頭炎	4 (12.9%)	3 (15.0%)	7 (13.7%)
気管支炎	6 (19.4%)	0	6 (11.8%)
胃腸炎	5 (16.1%)	1 (5.0%)	6 (11.8%)
気道感染	3 (9.7%)	3 (15.0%)	6 (11.8%)
インフルエンザ	2 (6.5%)	3 (15.0%)	5 (9.8%)
耳感染	3 (9.7%)	1 (5.0%)	4 (7.8%)
鼻炎	2 (6.5%)	2 (10.0%)	4 (7.8%)
肺炎	0	3 (15.0%)	3 (5.9%)
結膜炎	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
喉頭炎	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
猩紅熱	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
扁桃炎	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
膀胱炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
真菌性耳感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
伝染性紅斑	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
真菌感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
皮膚真菌感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
消化管感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
ウイルス性消化管感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

Adverse Events System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
鼻径部感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
手足口病	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
感染	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
外耳炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
中耳炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
爪囲炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
耳下腺炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
咽頭扁桃炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
気管炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
尿路感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
水痘	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
ウイルス感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	20 (64.5%)	9 (45.0%)	29 (56.9%)
Total number of events	61	25	86
咳嗽	13 (41.9%)	4 (20.0%)	17 (33.3%)
口腔咽頭痛	6 (19.4%)	5 (25.0%)	11 (21.6%)
上気道の炎症	4 (12.9%)	3 (15.0%)	7 (13.7%)
気道の炎症	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)
鼻漏	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)
アレルギー性鼻炎	0	2 (10.0%)	2 (3.9%)
喘息	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
カタル	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
慢性呼吸不全	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
呼吸困難	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
鼻出血	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
鼻閉	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
鼻乾燥	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

Adverse Events System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	18 (58.1%)	9 (45.0%)	27 (52.9%)
Total number of events	37	23	60
発熱	16 (51.6%)	5 (25.0%)	21 (41.2%)
疲労	2 (6.5%)	2 (10.0%)	4 (7.8%)
異常高熱	0	2 (10.0%)	2 (3.9%)
倦怠感	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
無力症	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
カテーテル留置部位漏出	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
肉芽腫	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
浮腫	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
疼痛	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

Adverse Events System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	15 (48.4%)	10 (50.0%)	25 (49.0%)
Total number of events	45	27	72
嘔吐	10 (32.3%)	5 (25.0%)	15 (29.4%)
腹痛	3 (9.7%)	3 (15.0%)	6 (11.8%)
上腹部痛	2 (6.5%)	3 (15.0%)	5 (9.8%)
下痢	3 (9.7%)	1 (5.0%)	4 (7.8%)
悪心	3 (9.7%)	1 (5.0%)	4 (7.8%)
アフタ性潰瘍	0	2 (10.0%)	2 (3.9%)
便秘	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
胃酸過多	0	2 (10.0%)	2 (3.9%)
口腔粘膜紅斑	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
糞塊	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
口唇そう痒症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
転位歯	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
舌浮腫	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

Adverse Events System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	9 (29.0%)	6 (30.0%)	15 (29.4%)
Total number of events	20	9	29
発疹	5 (16.1%)	2 (10.0%)	7 (13.7%)
紅斑	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)
皮膚乾燥	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
湿疹	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
手掌紅斑	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
ざ瘡	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
脱毛症	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
水疱	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
多汗症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
過角化	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
全身性そう痒症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
丘疹性皮疹	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
皮膚剥脱	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
皮膚硬結	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

Adverse Events System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
筋骨格系および結合組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	8 (25.8%)	5 (25.0%)	13 (25.5%)
Total number of events	18	18	36
四肢痛	6 (19.4%)	0	6 (11.8%)
背部痛	1 (3.2%)	3 (15.0%)	4 (7.8%)
関節痛	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
筋肉痛	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
頚部痛	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
骨折痛	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
鼡径部痛	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
筋骨格系胸痛	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
骨粗鬆症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症			
Total number of patients with at least one adverse event	9 (29.0%)	1 (5.0%)	10 (19.6%)
Total number of events	16	1	17
節足動物咬傷	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
挫傷	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
転倒	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
大腿骨骨折	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
靱帯捻挫	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
規定量以上の投与	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
足骨折	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
四肢損傷	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
下肢骨折	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
筋断裂	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

Adverse Events System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	6 (19.4%)	4 (20.0%)	10 (19.6%)
Total number of events	43	21	64
頭痛	5 (16.1%)	4 (20.0%)	9 (17.6%)
浮動性めまい	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
耳および迷路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (9.7%)	3 (15.0%)	6 (11.8%)
Total number of events	3	3	6
耳痛	3 (9.7%)	2 (10.0%)	5 (9.8%)
回転性めまい	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (12.9%)	2 (10.0%)	6 (11.8%)
Total number of events	6	3	9
食欲減退	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
脱水	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
高カリウム血症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
低血糖	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
鉄欠乏	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
肥満	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

Adverse Events System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
眼障害			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (16.1%)	0	5 (9.8%)
Total number of events	6	0	6
眼瞼炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
ドライアイ	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
眼瞼湿疹	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
眼のアレルギー	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
眼充血	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
霧視	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	3 (15.0%)	4 (7.8%)
Total number of events	2	3	5
頻脈	1 (3.2%)	2 (10.0%)	3 (5.9%)
心房細動	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
生殖系および乳房障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	4 (20.0%)	4 (7.8%)
Total number of events	0	19	19
月経困難症	0	3 (15.0%)	3 (5.9%)
無月経	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	2 (10.0%)	3 (5.9%)
Total number of events	1	2	3
貧血	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
鉄欠乏性貧血	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
好中球減少症	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

Adverse Events System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
免疫系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
Total number of events	2	0	2
節足動物咬傷アレルギー	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
過敏症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
精神障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
Total number of events	1	1	2
抑うつ気分	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
初期不眠症	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
内分泌障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
思春期早発症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	1	1
肝酵素上昇	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
皮膚乳頭腫	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

Adverse Events System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1
Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
腎および尿路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
頻尿	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
血管障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	1	1
高血圧	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

[5.3.5.1-1 t_ae_ACTIVE_SE_P1を改変]

表 2.7.6.2.1-4 副作用の集計（BP39055試験の Part 1，データカットオフ日：2019年1月9日）

Adverse Events Related to Study Treatment (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
Total number of patients with at least one adverse event	5 (16.1%)	5 (25.0%)	10 (19.6%)
Overall total number of events	10	10	20
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (6.5%)	3 (15.0%)	5 (9.8%)
Total number of events	4	3	7
発疹	1 (3.2%)	2 (10.0%)	3 (5.9%)
紅斑	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
過角化	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
手掌紅斑	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
皮膚剥脱	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (6.5%)	1 (5.0%)	3 (5.9%)
Total number of events	3	1	4
腹痛	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
下痢	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
悪心	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
口腔粘膜紅斑	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
Total number of events	1	1	2
浮動性めまい	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
頭痛	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

Adverse Events Related to Study Treatment (All exposure to risdiplam treatment period), Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients
Protocol: BP39055

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	1	1
頻脈	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
肉芽腫	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	1	1
肝酵素上昇	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	2	2
食欲減退	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
生殖系および乳房障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	1	1
無月経	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
鼻乾燥	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
Clinical Cutoff Date: 09JAN2019

[5.3.5.1-1 Table 25を改変]

表 2.7.6.2.1-5 有害事象の集計（BP39055試験の Part 2の二重盲検投与期間，データカットオフ日：2019年9月6日）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
Total number of patients with at least one adverse event	111 (92.5%)	55 (91.7%)
Overall total number of events	789	354
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	90 (75.0%)	48 (80.0%)
Total number of events	257	134
上気道感染	38 (31.7%)	18 (30.0%)
上咽頭炎	31 (25.8%)	15 (25.0%)
気管支炎	8 (6.7%)	10 (16.7%)
胃腸炎	9 (7.5%)	7 (11.7%)
気道感染	9 (7.5%)	7 (11.7%)
肺炎	10 (8.3%)	4 (6.7%)
咽頭炎	6 (5.0%)	3 (5.0%)
インフルエンザ	5 (4.2%)	3 (5.0%)
鼻炎	5 (4.2%)	3 (5.0%)
結膜炎	4 (3.3%)	3 (5.0%)
ウイルス性上気道感染	5 (4.2%)	1 (1.7%)
水痘	3 (2.5%)	3 (5.0%)
副鼻腔炎	4 (3.3%)	2 (3.3%)
ウイルス性胃腸炎	4 (3.3%)	1 (1.7%)
尿路感染	5 (4.2%)	0
扁桃炎	3 (2.5%)	2 (3.3%)
耳感染	2 (1.7%)	2 (3.3%)
肺感染	2 (1.7%)	1 (1.7%)
膀胱炎	3 (2.5%)	0
ウイルス性消化管感染	0	2 (3.3%)
咽頭扁桃炎	1 (0.8%)	1 (1.7%)
菌血症	2 (1.7%)	0
喉頭炎	1 (0.8%)	1 (1.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:40 Page 1 of 15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
手足口病	2 (1.7%)	0
中耳炎	1 (0.8%)	1 (1.7%)
麦粒腫	0	2 (3.3%)
皮膚真菌感染	1 (0.8%)	1 (1.7%)
せつ	1 (0.8%)	0
アデノイド咽頭炎	0	1 (1.7%)
ウイルス性下気道感染	1 (0.8%)	0
ウイルス性気道感染	0	1 (1.7%)
ウイルス性耳感染	1 (0.8%)	0
ウイルス性鼻炎	1 (0.8%)	0
ウイルス性扁桃炎	0	1 (1.7%)
カンジダ感染	1 (0.8%)	0
カンジダ尿	1 (0.8%)	0
コロナウイルス感染	1 (0.8%)	0
ヘルパンギーナ	1 (0.8%)	0
リンパ節感染	0	1 (1.7%)
レンサ球菌感染	1 (0.8%)	0
下気道感染	1 (0.8%)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.8%)	0
外耳炎	1 (0.8%)	0
気管炎	1 (0.8%)	0
急性中耳炎	1 (0.8%)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.8%)	0
限局性感染	1 (0.8%)	0
細菌性咽頭炎	1 (0.8%)	0
細菌性気道感染	1 (0.8%)	0
細菌性上気道感染	1 (0.8%)	0
細菌性肺炎	1 (0.8%)	0
細菌性扁桃炎	0	1 (1.7%)
歯髄炎	0	1 (1.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
歯肉炎	0	1 (1.7%)
消化管感染	0	1 (1.7%)
真菌感染	0	1 (1.7%)
真菌性性器感染	1 (0.8%)	0
単純ヘルペス	0	1 (1.7%)
虫垂炎	0	1 (1.7%)
爪囲炎	1 (0.8%)	0
伝染性紅斑	0	1 (1.7%)
毛包炎	1 (0.8%)	0
膣感染	1 (0.8%)	0
蟯虫症	0	1 (1.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:40 Page 3 of 15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	52 (43.3%)	23 (38.3%)
Total number of events	133	52
嘔吐	17 (14.2%)	14 (23.3%)
下痢	20 (16.7%)	5 (8.3%)
悪心	11 (9.2%)	3 (5.0%)
腹痛	8 (6.7%)	5 (8.3%)
便秘	10 (8.3%)	3 (5.0%)
上腹部痛	7 (5.8%)	2 (3.3%)
口腔内潰瘍形成	5 (4.2%)	0
アフタ性潰瘍	3 (2.5%)	0
胃炎	1 (0.8%)	2 (3.3%)
軟便	3 (2.5%)	0
腹部不快感	2 (1.7%)	1 (1.7%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.8%)	1 (1.7%)
鼓腸	2 (1.7%)	0
口唇炎	2 (1.7%)	0
血便排泄	1 (0.8%)	0
口腔粘膜紅斑	0	1 (1.7%)
口腔粘膜疹	0	1 (1.7%)
口唇痛	0	1 (1.7%)
歯奇形	1 (0.8%)	0
歯組織の壊死	1 (0.8%)	0
歯痛	1 (0.8%)	0
腹部膨満	1 (0.8%)	0
糞塊	1 (0.8%)	0
裂肛	1 (0.8%)	0
嚥下痛	1 (0.8%)	0
齲歯	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	35 (29.2%)	23 (38.3%)
Total number of events	62	52
咳嗽	17 (14.2%)	12 (20.0%)
口腔咽頭痛	6 (5.0%)	7 (11.7%)
鼻漏	5 (4.2%)	3 (5.0%)
鼻出血	3 (2.5%)	3 (5.0%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.8%)	2 (3.3%)
湿性咳嗽	0	3 (5.0%)
鼻閉	1 (0.8%)	1 (1.7%)
喘息	1 (0.8%)	1 (1.7%)
アデノイド肥大	1 (0.8%)	0
アレルギー性咳嗽	0	1 (1.7%)
咽頭紅斑	0	1 (1.7%)
気管支反応性亢進	1 (0.8%)	0
気道うっ血	1 (0.8%)	0
呼吸困難	1 (0.8%)	0
呼吸不全	0	1 (1.7%)
誤嚥	1 (0.8%)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.8%)	0
口腔咽頭不快感	1 (0.8%)	0
上気道の炎症	0	1 (1.7%)
上気道咳症候群	1 (0.8%)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.7%)
肺臓炎	0	1 (1.7%)
発声障害	1 (0.8%)	0
鼻乾燥	1 (0.8%)	0
鼻閉塞	1 (0.8%)	0
頻呼吸	1 (0.8%)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:40 Page 5 of 15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
無気肺	1 (0.8%)	0
喀血	1 (0.8%)	0
扁桃肥大	0	1 (1.7%)
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	37 (30.8%)	7 (11.7%)
Total number of events	53	7
発疹	9 (7.5%)	1 (1.7%)
湿疹	5 (4.2%)	1 (1.7%)
紅斑	3 (2.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (2.5%)	0
ざ瘡	2 (1.7%)	0
アレルギー性皮膚炎	2 (1.7%)	0
紅斑性皮疹	2 (1.7%)	0
皮膚乾燥	2 (1.7%)	0
蕁麻疹	1 (0.8%)	1 (1.7%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8%)	0
そう痒症	1 (0.8%)	0
ばら色粃糠疹	1 (0.8%)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.8%)	0
異汗性湿疹	1 (0.8%)	0
汗疹	1 (0.8%)	0
間擦疹	0	1 (1.7%)
丘疹	1 (0.8%)	0
丘疹性皮疹	1 (0.8%)	0
脂漏	1 (0.8%)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.8%)	0
水疱	1 (0.8%)	0
接触皮膚炎	1 (0.8%)	0
頭部粃糠疹	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
斑	1 (0.8%)	0
斑状出血	1 (0.8%)	0
皮膚びらん	1 (0.8%)	0
皮膚潰瘍	0	1 (1.7%)
皮膚変色	1 (0.8%)	0
毛質異常	1 (0.8%)	0
毛髪成長異常	1 (0.8%)	0
疱疹状皮膚炎	0	1 (1.7%)
粃糠疹	0	1 (1.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	32 (26.7%)	10 (16.7%)
Total number of events	55	23
発熱	25 (20.8%)	10 (16.7%)
倦怠感	1 (0.8%)	2 (3.3%)
疲労	2 (1.7%)	1 (1.7%)
医療機器による疼痛	2 (1.7%)	0
異常感	1 (0.8%)	0
異常高熱	1 (0.8%)	0
体調不良	1 (0.8%)	0
不明確な障害	1 (0.8%)	0
分泌物分泌	1 (0.8%)	0
末梢性浮腫	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	27 (22.5%)	11 (18.3%)
Total number of events	101	37
頭痛	24 (20.0%)	10 (16.7%)
片頭痛	3 (2.5%)	1 (1.7%)
失神寸前の状態	2 (1.7%)	0
浮動性めまい	0	2 (3.3%)
健忘	0	1 (1.7%)
振戦	1 (0.8%)	0
熱性痙攣	1 (0.8%)	0
嗜眠	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	22 (18.3%)	7 (11.7%)
Total number of events	29	8
挫傷	4 (3.3%)	0
節足動物咬傷	3 (2.5%)	1 (1.7%)
関節脱臼	3 (2.5%)	0
大腿骨骨折	2 (1.7%)	1 (1.7%)
転倒	3 (2.5%)	0
処置による疼痛	1 (0.8%)	1 (1.7%)
頭部損傷	2 (1.7%)	0
靱帯捻挫	2 (1.7%)	0
外傷性ショック	1 (0.8%)	0
関節損傷	0	1 (1.7%)
交通事故	1 (0.8%)	0
口唇損傷	1 (0.8%)	0
四肢損傷	1 (0.8%)	0
歯牙破折	0	1 (1.7%)
上腕骨骨折	1 (0.8%)	0
足関節部骨折	1 (0.8%)	0
脳振盪	0	1 (1.7%)
背部損傷	1 (0.8%)	0
脛骨骨折	0	1 (1.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	18 (15.0%)	4 (6.7%)
Total number of events	33	9
関節痛	6 (5.0%)	0
四肢痛	4 (3.3%)	1 (1.7%)
側弯症	4 (3.3%)	1 (1.7%)
背部痛	3 (2.5%)	2 (3.3%)
筋肉痛	3 (2.5%)	0
外骨腫	1 (0.8%)	0
関節雑音	1 (0.8%)	0
関節不安定	1 (0.8%)	0
筋拘縮	1 (0.8%)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.8%)	0
頚部痛	1 (0.8%)	0
出血性関節症	1 (0.8%)	0
瘻孔分泌物	1 (0.8%)	0
腱炎	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:40 Page 10 of 15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
眼障害		
Total number of patients with at least one adverse event	8 (6.7%)	6 (10.0%)
Total number of events	10	7
ドライアイ	2 (1.7%)	1 (1.7%)
眼痛	1 (0.8%)	2 (3.3%)
アレルギー性結膜炎	0	2 (3.3%)
眼そう痒症	1 (0.8%)	0
眼充血	1 (0.8%)	0
眼瞼障害	1 (0.8%)	0
結膜出血	0	1 (1.7%)
後嚢部混濁	1 (0.8%)	0
視力障害	1 (0.8%)	0
嚢下白内障	1 (0.8%)	0
霧視	1 (0.8%)	0
流涙増加	0	1 (1.7%)
臨床検査		
Total number of patients with at least one adverse event	8 (6.7%)	1 (1.7%)
Total number of events	11	3
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.7%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (1.7%)	0
血中重炭酸塩減少	1 (0.8%)	1 (1.7%)
ビタミンＤ減少	1 (0.8%)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.8%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1 (1.7%)
細菌検査陽性	1 (0.8%)	0
酸素飽和度低下	0	1 (1.7%)
心雑音	1 (0.8%)	0
体重減少	1 (0.8%)	0
便潜血	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	6 (5.0%)	2 (3.3%)
Total number of events	7	4
好中球減少症	1 (0.8%)	1 (1.7%)
白血球減少症	1 (0.8%)	1 (1.7%)
貧血	1 (0.8%)	1 (1.7%)
リンパ節症	1 (0.8%)	0
血小板減少症	0	1 (1.7%)
小球性貧血	1 (0.8%)	0
正色素性貧血	1 (0.8%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.8%)	0
腎および尿路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	6 (5.0%)	2 (3.3%)
Total number of events	7	3
腎結石症	1 (0.8%)	1 (1.7%)
血尿	1 (0.8%)	0
水腎症	1 (0.8%)	0
多尿	0	1 (1.7%)
排尿困難	1 (0.8%)	0
頻尿	1 (0.8%)	0
膀胱尿管逆流	1 (0.8%)	0
膀胱不快感	1 (0.8%)	0
耳および迷路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	5 (4.2%)	2 (3.3%)
Total number of events	6	2
耳痛	3 (2.5%)	2 (3.3%)
乗物酔い	2 (1.7%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
生殖系および乳房障害		
Total number of patients with at least one adverse event	4 (3.3%)	3 (5.0%)
Total number of events	4	4
月経困難症	2 (1.7%)	0
月経過多	0	1 (1.7%)
子宮付属器痛	0	1 (1.7%)
生殖器の炎症	0	1 (1.7%)
多嚢胞性卵巣	0	1 (1.7%)
不正子宮出血	1 (0.8%)	0
卵巣嚢胞	1 (0.8%)	0
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one adverse event	6 (5.0%)	1 (1.7%)
Total number of events	6	1
食欲減退	2 (1.7%)	0
脱水	1 (0.8%)	1 (1.7%)
高インスリン症	1 (0.8%)	0
高コレステロール血症	1 (0.8%)	0
低血糖	1 (0.8%)	0
免疫系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	4 (3.3%)	2 (3.3%)
Total number of events	4	2
季節性アレルギー	4 (3.3%)	1 (1.7%)
過敏症	0	1 (1.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:40 Page 13 of 15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
精神障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	3 (5.0%)
Total number of events	1	3
不安	0	2 (3.3%)
異常行動	1 (0.8%)	0
睡眠障害	0	1 (1.7%)
外科および内科処置		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	2 (3.3%)
Total number of events	1	2
歯科インプラント埋込み	0	1 (1.7%)
腎結石除去	0	1 (1.7%)
肺手術	1 (0.8%)	0
心臓障害		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.5%)	0
Total number of events	4	0
右脚ブロック	1 (0.8%)	0
第一度房室ブロック	1 (0.8%)	0
動悸	1 (0.8%)	0
内分泌障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.7%)	1 (1.7%)
Total number of events	2	1
下垂体機能低下症	1 (0.8%)	0
甲状腺機能低下症	0	1 (1.7%)
思春期早発症	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
No Coding available		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	0
Total number of events	1	0
No Coding available	1 (0.8%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	0
Total number of events	1	0
脊髄性筋萎縮症	1 (0.8%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	0
Total number of events	1	0
眼の母斑	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:40 Page 15 of 15

[5.3.5.3-1 t_ae_DB_SE_P2_39055_06SEP2019を再掲]

表 2.7.6.2.1-6 副作用の集計（BP39055試験の Part 2の二重盲検投与期間，データカットオフ日：2019年9月6日）

Adverse Events Related to Study Treatment (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Adverse Events Related to Study Treatment, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
Total number of patients with at least one adverse event	16 (13.3%)	6 (10.0%)
Overall total number of events	21	9
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	6 (5.0%)	1 (1.7%)
Total number of events	6	1
悪心	2 (1.7%)	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.7%)	0
上腹部痛	1 (0.8%)	1 (1.7%)
軟便	1 (0.8%)	0
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	6 (5.0%)	1 (1.7%)
Total number of events	6	1
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8%)	0
湿疹	1 (0.8%)	0
発疹	1 (0.8%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8%)	0
皮膚乾燥	1 (0.8%)	0
皮膚変色	1 (0.8%)	0
疱疹状皮膚炎	0	1 (1.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received and/or age.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_REL_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:42

Adverse Events Related to Study Treatment (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Adverse Events Related to Study Treatment, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.5%)	1 (1.7%)
Total number of events	3	2
上気道感染	2 (1.7%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8%)	0
気管支炎	0	1 (1.7%)
気道感染	0	1 (1.7%)
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.7%)	1 (1.7%)
Total number of events	2	1
頭痛	2 (1.7%)	1 (1.7%)
眼障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	0
Total number of events	2	0
後嚢部混濁	1 (0.8%)	0
嚢下白内障	1 (0.8%)	0
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.7%)
Total number of events	0	3
血小板減少症	0	1 (1.7%)
好中球減少症	0	1 (1.7%)
白血球減少症	0	1 (1.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received and/or age.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/
t_ae_REL_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:42

Adverse Events Related to Study Treatment (Placebo Controlled Period)
Protocol: BP39055 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Adverse Events Related to Study Treatment, Placebo Controlled Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
心臓障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	0
Total number of events	1	0
動悸	1 (0.8%)	0
精神障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.7%)
Total number of events	0	1
睡眠障害	0	1 (1.7%)
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	0
Total number of events	1	0
高コレステロール血症	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs onset with onset date on or after first dose and up to the completion date of the placebo controlled period are included.
Patients are grouped by initial treatment received and/or age.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_REL_DB_SE_P2_39055_06SEP2019.out
11JUN2020 14:42 Page 3 of 3

[5.3.5.3-1 t_ae_REL_DB_SE_P2_39055_06SEP2019を再掲]

表 2.7.6.2.1-7　有害事象の集計（BP39055試験の Part 1，データカットオフ日：2020年1月15日）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
Total number of patients with at least one adverse event	31 (100%)	18 (90.0%)	49 (96.1%)
Overall total number of events	507	230	737
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	26 (83.9%)	13 (65.0%)	39 (76.5%)
Total number of events	149	44	193
上気道感染	14 (45.2%)	2 (10.0%)	16 (31.4%)
上咽頭炎	9 (29.0%)	3 (15.0%)	12 (23.5%)
胃腸炎	7 (22.6%)	2 (10.0%)	9 (17.6%)
インフルエンザ	4 (12.9%)	4 (20.0%)	8 (15.7%)
咽頭炎	5 (16.1%)	3 (15.0%)	8 (15.7%)
気管支炎	7 (22.6%)	0	7 (13.7%)
気道感染	3 (9.7%)	3 (15.0%)	6 (11.8%)
耳感染	4 (12.9%)	1 (5.0%)	5 (9.8%)
肺炎	1 (3.2%)	3 (15.0%)	4 (7.8%)
鼻炎	2 (6.5%)	2 (10.0%)	4 (7.8%)
ウイルス感染	2 (6.5%)	1 (5.0%)	3 (5.9%)
結膜炎	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)
扁桃炎	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)
喉頭炎	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
尿路感染	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
猩紅熱	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
ウイルス性消化管感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
マイコプラズマ性肺炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
咽頭扁桃炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
外耳炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
感染	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
気管炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
気管気管支炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
歯膿瘍	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
耳下腺炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
手足口病	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
消化管感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
真菌感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
真菌性耳感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
水痘	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
中耳炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
虫垂炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
爪囲炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
伝染性紅斑	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
麦粒腫	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
皮膚真菌感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
膀胱炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
蠕虫感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
鼻径部感染	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	22 (71.0%)	11 (55.0%)	33 (64.7%)
Total number of events	57	29	86
発熱	20 (64.5%)	8 (40.0%)	28 (54.9%)
疲労	3 (9.7%)	2 (10.0%)	5 (9.8%)
異常高熱	0	2 (10.0%)	2 (3.9%)
倦怠感	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
カテーテル留置部位漏出	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
肉芽腫	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
不快感	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
浮腫	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
末梢性浮腫	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
無力症	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
疼痛	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	17 (54.8%)	12 (60.0%)	29 (56.9%)
Total number of events	75	32	107
嘔吐	11 (35.5%)	6 (30.0%)	17 (33.3%)
上腹部痛	3 (9.7%)	3 (15.0%)	6 (11.8%)
腹痛	3 (9.7%)	3 (15.0%)	6 (11.8%)
悪心	3 (9.7%)	2 (10.0%)	5 (9.8%)
下痢	4 (12.9%)	1 (5.0%)	5 (9.8%)
便秘	4 (12.9%)	0	4 (7.8%)
アフタ性潰瘍	0	2 (10.0%)	2 (3.9%)
胃酸過多	0	2 (10.0%)	2 (3.9%)
口腔粘膜紅斑	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
食道炎	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
胃食道逆流性疾患	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
口唇そう痒症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
消化不良	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
舌腫脹	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
舌浮腫	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
転位歯	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
糞塊	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
嚥下障害	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	19 (61.3%)	9 (45.0%)	28 (54.9%)
Total number of events	71	27	98
咳嗽	14 (45.2%)	4 (20.0%)	18 (35.3%)
口腔咽頭痛	5 (16.1%)	6 (30.0%)	11 (21.6%)
上気道の炎症	4 (12.9%)	4 (20.0%)	8 (15.7%)
気道の炎症	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)
鼻漏	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)
アレルギー性鼻炎	0	2 (10.0%)	2 (3.9%)
カタル	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
呼吸困難	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
鼻出血	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
鼻閉	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
慢性呼吸不全	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
喘息	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	9 (29.0%)	6 (30.0%)	15 (29.4%)
Total number of events	22	9	31
発疹	5 (16.1%)	2 (10.0%)	7 (13.7%)
紅斑	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)
湿疹	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
手掌紅斑	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
皮膚乾燥	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
ざ瘡	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
そう痒症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
過角化	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
丘疹性皮疹	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
水疱	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
接触皮膚炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
多汗症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
多毛症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
脱毛症	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
皮膚硬結	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
皮膚剥脱	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
筋骨格系および結合組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	9 (29.0%)	5 (25.0%)	14 (27.5%)
Total number of events	25	19	44
四肢痛	6 (19.4%)	0	6 (11.8%)
背部痛	2 (6.5%)	3 (15.0%)	5 (9.8%)
関節痛	3 (9.7%)	1 (5.0%)	4 (7.8%)
筋肉痛	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
頚部痛	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
側弯症	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
筋骨格系胸痛	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
骨折痛	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
骨粗鬆症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
鼠径部痛	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
傷害、中毒および処置合併症			
Total number of patients with at least one adverse event	11 (35.5%)	1 (5.0%)	12 (23.5%)
Total number of events	26	1	27
大腿骨骨折	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)
転倒	3 (9.7%)	0	3 (5.9%)
挫傷	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
節足動物咬傷	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
靱帯捻挫	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
下肢骨折	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
関節損傷	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
規定量以上の投与	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
筋断裂	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
四肢損傷	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
足骨折	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
溺水	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
頭部損傷	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
脳振盪	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	7 (22.6%)	4 (20.0%)	11 (21.6%)
Total number of events	52	27	79
頭痛	5 (16.1%)	4 (20.0%)	9 (17.6%)
浮動性めまい	2 (6.5%)	0	2 (3.9%)
痙攣発作	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
眼障害			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (16.1%)	2 (10.0%)	7 (13.7%)
Total number of events	6	2	8
眼充血	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
ドライアイ	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
角膜浸潤	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
眼のアレルギー	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
眼瞼炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
眼瞼湿疹	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
霧視	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
耳および迷路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (12.9%)	3 (15.0%)	7 (13.7%)
Total number of events	4	3	7
耳痛	4 (12.9%)	2 (10.0%)	6 (11.8%)
回転性めまい	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (12.9%)	3 (15.0%)	7 (13.7%)
Total number of events	6	4	10
食欲減退	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
ビタミンD欠乏	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
高カリウム血症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
脱水	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
低血糖	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
鉄欠乏	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
肥満	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
生殖系および乳房障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (25.0%)	5 (9.8%)
Total number of events	0	24	24
月経困難症	0	4 (20.0%)	4 (7.8%)
無月経	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (6.5%)	2 (10.0%)	4 (7.8%)
Total number of events	2	2	4
リンパ節症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
好中球減少症	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
鉄欠乏性貧血	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
貧血	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	3 (15.0%)	4 (7.8%)
Total number of events	2	4	6
頻脈	1 (3.2%)	2 (10.0%)	3 (5.9%)
心房細動	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
動悸	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
免疫系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (12.9%)	0	4 (7.8%)
Total number of events	4	0	4
過敏症	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
季節性アレルギー	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
節足動物咬傷アレルギー	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
動物アレルギー	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
精神障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
Total number of events	1	1	2
初期不眠症	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
抑うつ気分	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
Total number of events	1	1	2
肝酵素上昇	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
体重増加	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
血管障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	1	1
高血圧	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
腎および尿路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
頻尿	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
先天性、家族性および遺伝性障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	2	0	2
停留精巣	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
包茎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
皮膚乳頭腫	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:15 Page 12 of 12

[5.3.5.3-1 t_ae_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020を再掲]

表 2.7.6.2.1-8 副作用の集計（BP39055試験の Part 1，データカットオフ日：2020年1月15日）

Adverse Events Related to Study Treatment (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Adverse Events Related to Study Treatment, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
Total number of patients with at least one adverse event	7 (22.6%)	5 (25.0%)	12 (23.5%)
Overall total number of events	12	10	22
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (6.5%)	3 (15.0%)	5 (9.8%)
Total number of events	4	3	7
発疹	1 (3.2%)	2 (10.0%)	3 (5.9%)
過角化	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
紅斑	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
手掌紅斑	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
皮膚剥脱	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (6.5%)	1 (5.0%)	3 (5.9%)
Total number of events	4	1	5
悪心	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
下痢	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
口腔粘膜紅斑	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
腹痛	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
Total number of events	1	1	2
頭痛	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
浮動性めまい	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_REL_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:16

Adverse Events Related to Study Treatment (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Adverse Events Related to Study Treatment, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	1 (5.0%)	2 (3.9%)
Total number of events	1	1	2
肝酵素上昇	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
体重増加	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
肉芽腫	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1
胃腸炎	1 (3.2%)	0	1 (2.0%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	1	1
頻脈	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
生殖系および乳房障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	1	1
無月経	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_REL_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:16

Adverse Events Related to Study Treatment (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part1 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 1 Patients, Adverse Events Related to Study Treatment, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (Age 2-11 yrs) (N=31)	Risdiplam (Age 12-25 yrs) (N=20)	All Risdiplam (Age 2-25 yrs) (N=51)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	2	2
食欲減退	0	1 (5.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part1_upd/prod/output/t_ae_REL_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:16 Page 3 of 3

[5.3.5.3-1 t_ae_REL_ACTIVE_SE_P1_39055_15JAN2020を再掲]

表 2.7.6.2.1-9　有害事象の集計（BP39055試験の Part 2の実薬投与期間，データカットオフ日：2020年1月15日）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
Total number of patients with at least one adverse event	158 (88.3%)
Overall total number of events	1296
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	134 (74.9%)
Total number of events	417
上気道感染	51 (28.5%)
上咽頭炎	48 (26.8%)
胃腸炎	20 (11.2%)
肺炎	17 (9.5%)
咽頭炎	14 (7.8%)
気管支炎	14 (7.8%)
気道感染	12 (6.7%)
ウイルス性上気道感染	9 (5.0%)
尿路感染	9 (5.0%)
インフルエンザ	8 (4.5%)
鼻炎	8 (4.5%)
副鼻腔炎	8 (4.5%)
結膜炎	7 (3.9%)
ウイルス性胃腸炎	4 (2.2%)
水痘	4 (2.2%)
扁桃炎	4 (2.2%)
耳感染	3 (1.7%)
消化管感染	3 (1.7%)
中耳炎	3 (1.7%)
膀胱炎	3 (1.7%)
下気道感染	2 (1.1%)
菌血症	2 (1.1%)
口腔カンジダ症	2 (1.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
細菌性肺炎	2 (1.1%)
手足口病	2 (1.1%)
皮膚真菌感染	2 (1.1%)
せつ	1 (0.6%)
ウイルス性下気道感染	1 (0.6%)
ウイルス性気道感染	1 (0.6%)
ウイルス性耳感染	1 (0.6%)
ウイルス性鼻炎	1 (0.6%)
エンテロウイルス感染	1 (0.6%)
カンジダ感染	1 (0.6%)
コロナウイルス感染	1 (0.6%)
シラミ寄生	1 (0.6%)
ヘルパンギーナ	1 (0.6%)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.6%)
レンサ球菌感染	1 (0.6%)
医療機器関連感染	1 (0.6%)
咽頭扁桃炎	1 (0.6%)
外陰膣真菌感染	1 (0.6%)
外耳炎	1 (0.6%)
感染性血栓症	1 (0.6%)
感染性小腸結腸炎	1 (0.6%)
気管炎	1 (0.6%)
急性中耳炎	1 (0.6%)
急性副鼻腔炎	1 (0.6%)
限局性感染	1 (0.6%)
喉頭炎	1 (0.6%)
細菌性咽頭炎	1 (0.6%)
細菌性気道感染	1 (0.6%)
細菌性上気道感染	1 (0.6%)
細菌性扁桃炎	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46 Page 2 of 16

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
歯髄炎	1 (0.6%)
真菌性性器感染	1 (0.6%)
腎盂腎炎	1 (0.6%)
帯状疱疹	1 (0.6%)
丹毒	1 (0.6%)
爪囲炎	1 (0.6%)
尿路カンジダ症	1 (0.6%)
脳炎	1 (0.6%)
白癬感染	1 (0.6%)
麦粒腫	1 (0.6%)
皮下組織膿瘍	1 (0.6%)
毛包炎	1 (0.6%)
猩紅熱	1 (0.6%)
腟感染	1 (0.6%)
鼻径部感染	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46 Page 3 of 16

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	75 (41.9%)
Total number of events	202
下痢	30 (16.8%)
嘔吐	29 (16.2%)
腹痛	15 (8.4%)
悪心	13 (7.3%)
便秘	13 (7.3%)
上腹部痛	8 (4.5%)
口腔内潰瘍形成	5 (2.8%)
アフタ性潰瘍	4 (2.2%)
胃炎	3 (1.7%)
軟便	3 (1.7%)
胃食道逆流性疾患	2 (1.1%)
鼓腸	2 (1.1%)
口唇炎	2 (1.1%)
腹部不快感	2 (1.1%)
齲歯	2 (1.1%)
血便排泄	1 (0.6%)
口内炎	1 (0.6%)
歯奇形	1 (0.6%)
歯組織の壊死	1 (0.6%)
歯痛	1 (0.6%)
腹部膨満	1 (0.6%)
糞塊	1 (0.6%)
裂肛	1 (0.6%)
嚥下痛	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	48 (26.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
Total number of events	76
発疹	11 (6.1%)
湿疹	6 (3.4%)
ざ瘡	5 (2.8%)
皮膚乾燥	4 (2.2%)
紅斑	3 (1.7%)
紅斑性皮疹	3 (1.7%)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.7%)
そう痒症	2 (1.1%)
アトピー性皮膚炎	2 (1.1%)
アレルギー性皮膚炎	2 (1.1%)
皮膚炎	2 (1.1%)
蕁麻疹	2 (1.1%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6%)
ばら色粃糠疹	1 (0.6%)
異汗性湿疹	1 (0.6%)
貨幣状湿疹	1 (0.6%)
汗疹	1 (0.6%)
丘疹	1 (0.6%)
丘疹性皮疹	1 (0.6%)
脂漏	1 (0.6%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.6%)
水疱	1 (0.6%)
接触皮膚炎	1 (0.6%)
頭部粃糠疹	1 (0.6%)
斑	1 (0.6%)
斑状出血	1 (0.6%)
皮膚びらん	1 (0.6%)
皮膚臭異常	1 (0.6%)
皮膚剥脱	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
皮膚病変	1 (0.6%)
皮膚変色	1 (0.6%)
毛質異常	1 (0.6%)
毛髪成長異常	1 (0.6%)
扁平苔癬	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46 Page 6 of 16

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	46 (25.7%)
Total number of events	92
咳嗽	23 (12.8%)
口腔咽頭痛	8 (4.5%)
鼻漏	8 (4.5%)
鼻出血	6 (3.4%)
アレルギー性鼻炎	2 (1.1%)
鼻閉	2 (1.1%)
アデノイド肥大	1 (0.6%)
気管支反応性亢進	1 (0.6%)
気道うっ血	1 (0.6%)
呼吸困難	1 (0.6%)
誤嚥	1 (0.6%)
誤嚥性肺炎	1 (0.6%)
口腔咽頭不快感	1 (0.6%)
湿性咳嗽	1 (0.6%)
上気道咳症候群	1 (0.6%)
発声障害	1 (0.6%)
鼻乾燥	1 (0.6%)
鼻閉塞	1 (0.6%)
頻呼吸	1 (0.6%)
副鼻腔うっ血	1 (0.6%)
無気肺	1 (0.6%)
喀血	1 (0.6%)
喘息	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	42 (23.5%)
Total number of events	75
発熱	33 (18.4%)
インフルエンザ様疾患	2 (1.1%)
医療機器による疼痛	2 (1.1%)
倦怠感	2 (1.1%)
疲労	2 (1.1%)
異常感	1 (0.6%)
異常高熱	1 (0.6%)
体調不良	1 (0.6%)
不明確な障害	1 (0.6%)
分泌物分泌	1 (0.6%)
末梢性浮腫	1 (0.6%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	42 (23.5%)
Total number of events	226
頭痛	35 (19.6%)
片頭痛	4 (2.2%)
錯感覚	3 (1.7%)
失神寸前の状態	2 (1.1%)
後頭神経痛	1 (0.6%)
振戦	1 (0.6%)
体位性めまい	1 (0.6%)
熱性痙攣	1 (0.6%)
部分発作	1 (0.6%)
嗜眠	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46 Page 8 of 16

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	34 (19.0%)
Total number of events	46
挫傷	6 (3.4%)
関節脱臼	4 (2.2%)
節足動物咬傷	4 (2.2%)
四肢損傷	3 (1.7%)
足関節部骨折	3 (1.7%)
転倒	3 (1.7%)
靱帯捻挫	3 (1.7%)
サンバーン	2 (1.1%)
口唇損傷	2 (1.1%)
大腿骨骨折	2 (1.1%)
頭部損傷	2 (1.1%)
外傷性ショック	1 (0.6%)
交通事故	1 (0.6%)
術後貧血	1 (0.6%)
処置による疼痛	1 (0.6%)
上腕骨骨折	1 (0.6%)
軟部組織損傷	1 (0.6%)
脳挫傷	1 (0.6%)
背部損傷	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	23 (12.8%)
Total number of events	42
関節痛	7 (3.9%)
四肢痛	7 (3.9%)
背部痛	5 (2.8%)
側弯症	4 (2.2%)
筋肉痛	3 (1.7%)
外骨腫	1 (0.6%)
関節拘縮	1 (0.6%)
関節不安定	1 (0.6%)
筋拘縮	1 (0.6%)
筋骨格系胸痛	1 (0.6%)
頚部痛	1 (0.6%)
出血性関節症	1 (0.6%)
尾骨痛	1 (0.6%)
瘻孔分泌物	1 (0.6%)
腱炎	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	16 (8.9%)
Total number of events	21
体重増加	3 (1.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.1%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (1.1%)
血中重炭酸塩減少	2 (1.1%)
心電図Ｔ波逆転	2 (1.1%)
ビタミンＤ減少	1 (0.6%)
ヘモグロビン減少	1 (0.6%)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.6%)
眼圧上昇	1 (0.6%)
細菌検査陽性	1 (0.6%)
心雑音	1 (0.6%)
体重減少	1 (0.6%)
尿中白血球陽性	1 (0.6%)
白血球数増加	1 (0.6%)
便潜血陽性	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
眼障害	
Total number of patients with at least one adverse event	12 (6.7%)
Total number of events	14
ドライアイ	2 (1.1%)
眼充血	2 (1.1%)
眼痛	2 (1.1%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6%)
黄斑嚢胞	1 (0.6%)
眼そう痒症	1 (0.6%)
眼脂	1 (0.6%)
眼瞼障害	1 (0.6%)
視力障害	1 (0.6%)
霧視	1 (0.6%)
流涙増加	1 (0.6%)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	11 (6.1%)
Total number of events	16
血尿	3 (1.7%)
頻尿	2 (1.1%)
緊張性膀胱	1 (0.6%)
腎結石症	1 (0.6%)
腎仙痛	1 (0.6%)
腎嚢胞	1 (0.6%)
水腎症	1 (0.6%)
尿失禁	1 (0.6%)
排尿困難	1 (0.6%)
膀胱尿管逆流	1 (0.6%)
膀胱不快感	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
耳および迷路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	10 (5.6%)
Total number of events	12
耳痛	6 (3.4%)
乗物酔い	3 (1.7%)
聴力低下	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	9 (5.0%)
Total number of events	10
小球性貧血	2 (1.1%)
鉄欠乏性貧血	2 (1.1%)
貧血	2 (1.1%)
リンパ節症	1 (0.6%)
好中球減少症	1 (0.6%)
正色素性貧血	1 (0.6%)
白血球減少症	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	9 (5.0%)
Total number of events	10
食欲減退	4 (2.2%)
脱水	2 (1.1%)
高インスリン症	1 (0.6%)
高コレステロール血症	1 (0.6%)
低カリウム血症	1 (0.6%)
低血糖	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (3.9%)
Total number of events	12
月経困難症	4 (2.2%)
亀頭包皮炎	1 (0.6%)
月経障害	1 (0.6%)
子宮付属器痛	1 (0.6%)
不正子宮出血	1 (0.6%)
卵巣嚢胞	1 (0.6%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (2.2%)
Total number of events	5
右脚ブロック	1 (0.6%)
狭心症	1 (0.6%)
第一度房室ブロック	1 (0.6%)
動悸	1 (0.6%)
精神障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (2.2%)
Total number of events	4
異常行動	1 (0.6%)
注意欠陥多動性障害	1 (0.6%)
不安	1 (0.6%)
不眠症	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (2.2%)
Total number of events	5
季節性アレルギー	4 (2.2%)
過敏症	1 (0.6%)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (1.7%)
Total number of events	3
脂肪肝	2 (1.1%)
肝細胞損傷	1 (0.6%)
外科および内科処置	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.1%)
Total number of events	2
呼吸療法	1 (0.6%)
肺手術	1 (0.6%)
先天性、家族性および遺伝性障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.1%)
Total number of events	2
脊髄性筋萎縮症	1 (0.6%)
包茎	1 (0.6%)
内分泌障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.1%)
Total number of events	2
下垂体機能低下症	1 (0.6%)
思春期早発症	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
血管障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
潮紅	1 (0.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
眼の母斑	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
17JUN2020 7:46 Page 16 of 16

[5.3.5.3-1 t_ae_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020を再掲]

表 2.7.6.2.1-10 副作用の集計（BP39055試験の Part 2の実薬投与期間, データカットオフ日：2020年1月15日）

Adverse Events Related to Study Treatment (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Adverse Events Related to Study Treatment, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
Total number of patients with at least one adverse event	21 (11.7%)
Overall total number of events	28
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	10 (5.6%)
Total number of events	11
悪心	3 (1.7%)
下痢	3 (1.7%)
口腔内潰瘍形成	2 (1.1%)
上腹部痛	1 (0.6%)
軟便	1 (0.6%)
嘔吐	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	6 (3.4%)
Total number of events	6
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6%)
湿疹	1 (0.6%)
発疹	1 (0.6%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6%)
皮膚乾燥	1 (0.6%)
皮膚変色	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (1.7%)
Total number of events	3
上気道感染	2 (1.1%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_REL_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:37

Adverse Events Related to Study Treatment (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Adverse Events Related to Study Treatment, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (1.7%)
Total number of events	3
頭痛	3 (1.7%)
眼障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
黄斑嚢胞	1 (0.6%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
動悸	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
月経障害	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
高コレステロール血症	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_REL_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:37

Adverse Events Related to Study Treatment (All exposure to risdiplam treatment period)
Protocol: BP39055 Part2 update
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Part 2 Patients, Adverse Events Related to Study Treatment, Active Period

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=179)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.6%)
Total number of events	1
体重増加	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Only AEs with onset date on or after the first dose of risdiplam at any dose level are included.
One patient randomized to placebo withdrawn prior to receiving any risdiplam dose.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/JapanFiling_part2_upd/prod/output/t_ae_REL_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020.out
10JUN2020 8:37 Page 3 of 3

[5.3.5.3-1 t_ae_REL_ACTIVE_SE_P2_39055_15JAN2020を再掲]

表 2.7.6.2.1-11 有害事象の集計（BP39056試験の Part 2, データカットオフ日：2019年11月14日）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Protocol: BP39056 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=41)
Total number of patients with at least one adverse event	41 (100%)
Overall total number of events	254
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	37 (90.2%)
Total number of events	111
上気道感染	19 (46.3%)
肺炎	16 (39.0%)
上咽頭炎	5 (12.2%)
鼻炎	5 (12.2%)
気管支炎	3 (7.3%)
気道感染	3 (7.3%)
細気管支炎	3 (7.3%)
尿路感染	3 (7.3%)
インフルエンザ	2 (4.9%)
咽頭炎	2 (4.9%)
突発性発疹	2 (4.9%)
ウイルス感染	1 (2.4%)
ウイルス性気道感染	1 (2.4%)
ウイルス性上気道感染	1 (2.4%)
ウイルス性肺炎	1 (2.4%)
コクサッキーウイルス感染	1 (2.4%)
ダニ皮膚炎	1 (2.4%)
ヘルパンギーナ	1 (2.4%)
ロタウイルス胃腸炎	1 (2.4%)
ロタウイルス感染	1 (2.4%)
胃腸炎	1 (2.4%)
下気道感染	1 (2.4%)
感染性心筋炎	1 (2.4%)
気管炎	1 (2.4%)
気管気管支炎	1 (2.4%)
急性中耳炎	1 (2.4%)
結膜炎	1 (2.4%)
細菌性肺炎	1 (2.4%)
大腸菌性尿路感染	1 (2.4%)
中耳炎	1 (2.4%)
風疹	1 (2.4%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	18 (43.9%)
Total number of events	30
便秘	8 (19.5%)
下痢	4 (9.8%)
生歯	3 (7.3%)
嘔吐	3 (7.3%)
アレルギー性胃腸炎	1 (2.4%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.4%)
流涎過多	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_SE_P2_39056_14NOV2019.out
11JUN2020 18:17 Page 1 of 4

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Protocol: BP39056 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=41)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	16 (39.0%)
Total number of events	45
発熱	16 (39.0%)
泣き	1 (2.4%)
不快感	1 (2.4%)
浮腫	1 (2.4%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	16 (39.0%)
Total number of events	20
斑状丘疹状皮疹	4 (9.8%)
汗疹	3 (7.3%)
発疹	3 (7.3%)
丘疹性皮疹	2 (4.9%)
皮膚変色	2 (4.9%)
おむつ皮膚炎	1 (2.4%)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.4%)
異汗性湿疹	1 (2.4%)
点状出血	1 (2.4%)
皮膚炎	1 (2.4%)
蕁麻疹	1 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	13 (31.7%)
Total number of events	17
呼吸不全	3 (7.3%)
咽頭紅斑	1 (2.4%)
気道うっ血	1 (2.4%)
気道の炎症	1 (2.4%)
急性呼吸不全	1 (2.4%)
呼吸窮迫	1 (2.4%)
誤嚥	1 (2.4%)
湿性咳嗽	1 (2.4%)
上気道うっ血	1 (2.4%)
上気道咳症候群	1 (2.4%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.4%)
肺高血圧症	1 (2.4%)
鼻漏	1 (2.4%)
無気肺	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_SE_P2_39056_14NOV2019.out
11JUN2020 18:17 Page 2 of 4

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Protocol: BP39056 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=41)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	5 (12.2%)
Total number of events	5
リンパ節症	1 (2.4%)
好酸球増加症	1 (2.4%)
好中球減少症	1 (2.4%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.4%)
貧血	1 (2.4%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (9.8%)
Total number of events	4
筋緊張低下	2 (4.9%)
よだれ	1 (2.4%)
水頭症	1 (2.4%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (7.3%)
Total number of events	3
徐脈性不整脈	1 (2.4%)
心停止	1 (2.4%)
洞性頻脈	1 (2.4%)
先天性、家族性および遺伝性障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (7.3%)
Total number of events	3
停留精巣	2 (4.9%)
陰嚢水瘤	1 (2.4%)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.9%)
Total number of events	2
肝細胞損傷	1 (2.4%)
胆道ジスキネジア	1 (2.4%)
精神障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.9%)
Total number of events	3
易刺激性	2 (4.9%)
睡眠障害	1 (2.4%)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.9%)
Total number of events	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4%)
好中球数減少	1 (2.4%)
酸素飽和度低下	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_SE_P2_39056_14NOV2019.out

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Protocol: BP39056 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=41)
眼障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
眼球斜位	1 (2.4%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	2
胸郭変形	1 (2.4%)
側弯症	1 (2.4%)
耳および迷路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
耳痛	1 (2.4%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
関節脱臼	1 (2.4%)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
尿閉	1 (2.4%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
脱水	1 (2.4%)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
薬物過敏症	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_SE_P2_39056_14NOV2019.out
11JUN2020 18:17 Page 4 of 4

[5.3.5.3-1 t_ae_SE_P2_39056_14NOV2019を再掲]

表 2.7.6.2.1-12 副作用の集計（BP39056試験の Part 2，データカットオフ日：2019年11月14日）

Adverse Events Related to Study Treatment
Protocol: BP39056 Part2
Analysis: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Risdiplam (N=41)
Total number of patients with at least one adverse event	7 (17.1%)
Overall total number of events	12
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (7.3%)
Total number of events	4
斑状丘疹状皮疹	2 (4.9%)
皮膚変色	2 (4.9%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.9%)
Total number of events	2
便秘	2 (4.9%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.9%)
Total number of events	2
好酸球増加症	1 (2.4%)
好中球減少症	1 (2.4%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
上気道感染	1 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	1
肺高血圧症	1 (2.4%)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)
Total number of events	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4%)
好中球数減少	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_REL_SE_P2_39056_14NOV2019.out
11JUN2020 18:08 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_REL_SE_P2_39056_14NOV2019を再掲]

表 2.7.6.2.1-13 有害事象の集計（BP39056試験の Part 1，データカットオフ日：2019年11月14日）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Protocol: BP39056 Part1
Analysis: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
Total number of patients with at least one adverse event	4 (100%)	16 (94.1%)	20 (95.2%)
Overall total number of events	51	206	257
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (100%)	16 (94.1%)	20 (95.2%)
Total number of events	15	61	76
上気道感染	1 (25.0%)	9 (52.9%)	10 (47.6%)
気道感染	2 (50.0%)	3 (17.6%)	5 (23.8%)
上咽頭炎	0	5 (29.4%)	5 (23.8%)
耳感染	1 (25.0%)	3 (17.6%)	4 (19.0%)
肺炎	2 (50.0%)	2 (11.8%)	4 (19.0%)
ウイルス感染	0	3 (17.6%)	3 (14.3%)
鼻炎	0	3 (17.6%)	3 (14.3%)
ウイルス性気道感染	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
ウイルス性上気道感染	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
胃腸炎	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
下気道感染	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
インフルエンザ	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
ワクチン接種後の水痘	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
咽頭炎	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
結膜炎	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
口腔カンジダ症	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
細菌性上気道感染	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
中耳炎	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
突発性発疹	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
尿路感染	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
毛包炎	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (75.0%)	13 (76.5%)	16 (76.2%)
Total number of events	19	27	46
発熱	3 (75.0%)	11 (64.7%)	14 (66.7%)
不快感	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
不明確な障害	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_SE_HILO_P1_39056_14NOV2019.out
11JUN2020 18:09 Page 1 of 4

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Protocol: BP39056 Part1
Analysis: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (50.0%)	13 (76.5%)	15 (71.4%)
Total number of events	5	42	47
下痢	0	6 (35.3%)	6 (28.6%)
嘔吐	1 (25.0%)	5 (29.4%)	6 (28.6%)
生歯	0	5 (29.4%)	5 (23.8%)
便秘	1 (25.0%)	3 (17.6%)	4 (19.0%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
鼓腸	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
アフタ性潰瘍	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
異常便	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
血便排泄	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
歯痛	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
腸管拡張症	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
排便回数減少	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
腹部膨満	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
変色便	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
流涎過多	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
嚥下障害	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (50.0%)	10 (58.8%)	12 (57.1%)
Total number of events	3	35	38
咳嗽	0	6 (35.3%)	6 (28.6%)
上気道の炎症	2 (50.0%)	1 (5.9%)	3 (14.3%)
鼻閉	0	3 (17.6%)	3 (14.3%)
気道うっ血	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
急性呼吸不全	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
呼吸窮迫	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
低酸素症	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
無気肺	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
気管支分泌物貯留	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
気胸	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
呼吸不全	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
誤嚥性肺炎	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
上気道うっ血	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
鼻出血	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
鼻漏	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_SE_HILO_P1_39056_14NOV2019.out
11JUN2020 18:09 Page 2 of 4

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Protocol: BP39056 Part1
Analysis: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (75.0%)	7 (41.2%)	10 (47.6%)
Total number of events	5	12	17
紅斑	2 (50.0%)	1 (5.9%)	3 (14.3%)
湿疹	0	3 (17.6%)	3 (14.3%)
発疹	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
アトピー性皮膚炎	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
点状出血	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
斑	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
皮膚炎	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
傷害、中毒および処置合併症			
Total number of patients with at least one adverse event	0	6 (35.3%)	6 (28.6%)
Total number of events	0	8	8
転倒	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
ストーマ部過剰肉芽	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
関節脱臼	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
誤用量投与	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
上腕骨骨折	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
頭部損傷	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
熱傷	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	4 (23.5%)	5 (23.8%)
Total number of events	2	6	8
食欲減退	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
脱水	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
低血糖	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
鉄欠乏	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
発育不全	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
眼障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	3 (17.6%)	4 (19.0%)
Total number of events	1	4	5
結膜充血	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
黄斑嚢胞	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
斜視	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
網膜滲出物	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_SE_HILO_P1_39056_14NOV2019.out

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Protocol: BP39056 Part1
Analysis: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	2 (11.8%)	3 (14.3%)
Total number of events	1	2	3
リンパ節症	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
好中球減少症	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
白血球増加症	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
Total number of events	0	2	2
体重減少	0	2 (11.8%)	2 (9.5%)
筋骨格系および結合組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Total number of events	0	3	3
骨粗鬆症	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
脊柱後弯症	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
側弯症	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
血管障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Total number of events	0	1	1
血腫	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Total number of events	0	1	1
心停止	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Total number of events	0	1	1
意識消失	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
先天性、家族性および遺伝性障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Total number of events	0	1	1
停留精巣	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_SE_HILO_P1_39056_14NOV2019.out
11JUN2020 18:09 Page 4 of 4

[5.3.5.3-1 t_ae_SE_HILO_P1_39056_14NOV2019を再掲]

表 2.7.6.2.1-14 副作用の集計（BP39056試験の Part 1，データカットオフ日：2019年11月14日）

Adverse Events Related to Study Treatment
Protocol: BP39056 Part1
Analysis: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=17)	All Patients (N=21)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	1 (5.9%)	2 (9.5%)
Overall total number of events	2	1	3
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Total number of events	0	1	1
下痢	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
Total number of events	1	0	1
好中球減少症	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)
Total number of events	1	0	1
斑	1 (25.0%)	0	1 (4.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1 Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Cohort 1 includes the first three infants enrolled in the study who received Dose Level 1 for at least 12 months and the infant enrolled at Dose Level 1 who discontinued from the study on Study Day 19. Cohort 2 includes the infants enrolled at Dose Level 2 and the infant whose dose was escalated to Dose Level 2 on Study Day 83.

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/JapanFiling_part2/prod/output/t_ae_REL_SE_HILO_P1_39056_14NOV2019.out
11JUN2020 18:10 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_REL_SE_HILO_P1_39056_14NOV2019を再掲]

表 2.7.6.2.1-15 有害事象の集計（BP39054試験, データカットオフ日：2020年1月31日）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO6885247 (N=13)	Nusinersen (N=76)	Olesoxime (N=70)	AVXS-101 (N=14)	All Patients (N=173)
Total number of patients with at least one adverse event	11 (84.6%)	60 (78.9%)	44 (62.9%)	10 (71.4%)	125 (72.3%)
Overall total number of events	43	259	144	22	468
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one adverse event	5 (38.5%)	39 (51.3%)	24 (34.3%)	7 (50.0%)	75 (43.4%)
Total number of events	6	85	32	10	133
上気道感染	0	12 (15.8%)	9 (12.9%)	1 (7.1%)	22 (12.7%)
上咽頭炎	1 (7.7%)	5 (6.6%)	5 (7.1%)	1 (7.1%)	12 (6.9%)
ウイルス感染	0	7 (9.2%)	0	1 (7.1%)	8 (4.6%)
インフルエンザ	2 (15.4%)	3 (3.9%)	1 (1.4%)	1 (7.1%)	7 (4.0%)
胃腸炎	0	4 (5.3%)	2 (2.9%)	0	6 (3.5%)
肺炎	1 (7.7%)	3 (3.9%)	1 (1.4%)	1 (7.1%)	6 (3.5%)
気管支炎	0	3 (3.9%)	2 (2.9%)	0	5 (2.9%)
副鼻腔炎	0	4 (5.3%)	1 (1.4%)	0	5 (2.9%)
ウイルス性上気道感染	0	4 (5.3%)	0	0	4 (2.3%)
結膜炎	0	2 (2.6%)	0	1 (7.1%)	3 (1.7%)
下気道感染	0	1 (1.3%)	2 (2.9%)	0	3 (1.7%)
尿路感染	0	2 (2.6%)	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)
蜂巣炎	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.2%)
耳感染	0	0	0	2 (14.3%)	2 (1.2%)
限局性感染	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.2%)
中耳炎	0	1 (1.3%)	0	1 (7.1%)	2 (1.2%)
気道感染	0	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)
無症候性細菌尿	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
カテーテル留置部位感染	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
膀胱炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
真菌性性器感染	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
歯肉炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
帯状疱疹	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
腎感染	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
喉頭炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
口腔真菌感染	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
口腔ヘルペス	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
咽頭炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
ウイルス性肺炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
シュードモナス感染	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
鼻炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
歯膿瘍	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
膣感染	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
外陰膣真菌感染	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO6885247 (N=13)	Nusinersen (N=76)	Olesoxime (N=70)	AVXS-101 (N=14)	All Patients (N=173)
胃腸障害					
Total number of patients with at least one adverse event	3 (23.1%)	27 (35.5%)	13 (18.6%)	2 (14.3%)	45 (26.0%)
Total number of events	6	41	29	2	78
下痢	0	8 (10.5%)	4 (5.7%)	1 (7.1%)	13 (7.5%)
悪心	0	9 (11.8%)	3 (4.3%)	0	12 (6.9%)
嘔吐	1 (7.7%)	3 (3.9%)	4 (5.7%)	0	8 (4.6%)
上腹部痛	1 (7.7%)	3 (3.9%)	1 (1.4%)	1 (7.1%)	6 (3.5%)
腹痛	1 (7.7%)	3 (3.9%)	1 (1.4%)	0	5 (2.9%)
アフタ性潰瘍	1 (7.7%)	3 (3.9%)	0	0	4 (2.3%)
腹部不快感	1 (7.7%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.2%)
便秘	0	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)
腹部膨満	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
下腹部痛	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
食中毒	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
排便回数増加	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
胃炎	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
消化器痛	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
歯肉出血	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
歯肉紅斑	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
歯肉痛	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
痔核	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
胃酸過多	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
生歯	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
舌潰瘍	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO6885247 (N=13)	Nusinersen (N=76)	Olesoxime (N=70)	AVXS-101 (N=14)	All Patients (N=173)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (15.4%)	17 (22.4%)	10 (14.3%)	2 (14.3%)	31 (17.9%)
Total number of events	2	27	11	2	42
口腔咽頭痛	0	1 (1.3%)	5 (7.1%)	0	6 (3.5%)
咳嗽	0	4 (5.3%)	1 (1.4%)	0	5 (2.9%)
鼻漏	1 (7.7%)	1 (1.3%)	2 (2.9%)	1 (7.1%)	5 (2.9%)
カタル	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.2%)
下気道うっ血	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.2%)
鼻閉	1 (7.7%)	0	0	1 (7.1%)	2 (1.2%)
呼吸不全	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.2%)
気道うっ血	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.2%)
無気肺	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
気管支分泌増加	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
誤嚥性肺炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
湿性咳嗽	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
肺痛	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
呼吸窮迫	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
咽喉刺激感	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total number of patients with at least one adverse event	3 (23.1%)	13 (17.1%)	7 (10.0%)	3 (21.4%)	26 (15.0%)
Total number of events	6	22	8	4	40
発熱	1 (7.7%)	8 (10.5%)	2 (2.9%)	3 (21.4%)	14 (8.1%)
疲労	1 (7.7%)	5 (6.6%)	2 (2.9%)	0	8 (4.6%)
疼痛	0	2 (2.6%)	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)
倦怠感	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)
重力性浮腫	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
浮腫	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
末梢性浮腫	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
神経系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	15 (19.7%)	8 (11.4%)	0	23 (13.3%)
Total number of events	0	24	16	0	40
頭痛	0	13 (17.1%)	7 (10.0%)	0	20 (11.6%)
浮動性めまい	0	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)
片頭痛	0	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)
失神	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
振戦	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO6885247 (N=13)	Nusinersen (N=76)	Olesoxime (N=70)	AVXS-101 (N=14)	All Patients (N=173)
皮膚および皮下組織障害					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (15.4%)	11 (14.5%)	7 (10.0%)	1 (7.1%)	21 (12.1%)
Total number of events	5	12	9	1	27
発疹	1 (7.7%)	4 (5.3%)	2 (2.9%)	0	7 (4.0%)
ざ瘡	0	2 (2.6%)	2 (2.9%)	0	4 (2.3%)
皮膚乾燥	1 (7.7%)	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)
脱毛症	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
水疱	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (7.1%)	1 (0.6%)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
おむつ皮膚炎	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
湿疹	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
紅斑	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
多汗症	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
網状皮斑	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
そう痒症	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
皮膚障害	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
皮膚剥脱	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
蕁麻疹	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
水性蕁麻疹	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害					
Total number of patients with at least one adverse event	4 (30.8%)	6 (7.9%)	7 (10.0%)	0	17 (9.8%)
Total number of events	7	8	7	0	22
背部痛	2 (15.4%)	1 (1.3%)	2 (2.9%)	0	5 (2.9%)
関節痛	2 (15.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0	4 (2.3%)
四肢痛	2 (15.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0	4 (2.3%)
筋骨格痛	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)
関節硬直	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
後側弯症	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
筋攣縮	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
筋力低下	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
頚部痛	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
脊椎痛	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO6885247 (N=13)	Nusinersen (N=76)	Olesoxime (N=70)	AVXS-101 (N=14)	All Patients (N=173)
傷害、中毒および処置合併症					
Total number of patients with at least one adverse event	3 (23.1%)	8 (10.5%)	3 (4.3%)	1 (7.1%)	15 (8.7%)
Total number of events	3	11	4	1	19
転倒	2 (15.4%)	2 (2.6%)	1 (1.4%)	0	5 (2.9%)
節足動物咬傷	0	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)
四肢損傷	0	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)
挫傷	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
大腿骨頚部骨折	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
大腿骨骨折	0	0	0	1 (7.1%)	1 (0.6%)
手骨折	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
頭部損傷	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
靱帯捻挫	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
口唇損傷	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
筋断裂	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
脛骨骨折	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
臨床検査					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (15.4%)	4 (5.3%)	7 (10.0%)	1 (7.1%)	14 (8.1%)
Total number of events	2	4	14	1	21
リパーゼ増加	0	1 (1.3%)	2 (2.9%)	0	3 (1.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)
プロトロンビン時間延長	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
β２糖蛋白抗体陽性	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
尿中結晶陽性	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
肝酵素上昇	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
国際標準比増加	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
膵酵素増加	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
血小板数増加	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
血清フェリチン減少	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	1 (7.1%)	1 (0.6%)
体重増加	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO6885247 (N=13)	Nusinersen (N=76)	Olesoxime (N=70)	AVXS-101 (N=14)	All Patients (N=173)
代謝および栄養障害					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	5 (6.6%)	0	0	6 (3.5%)
Total number of events	1	6	0	0	7
ビタミンD欠乏	1 (7.7%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.7%)
脱水	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.2%)
アシドーシス	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
食欲減退	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
精神障害					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	3 (3.9%)	2 (2.9%)	0	6 (3.5%)
Total number of events	1	3	2	0	6
不安	1 (7.7%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.2%)
無感情	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
うつ病	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
不眠症	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
ストレス	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
腎および尿路障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (6.6%)	1 (1.4%)	0	6 (3.5%)
Total number of events	0	7	1	0	8
血尿	0	2 (2.6%)	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)
腎結石症	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.2%)
尿閉	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
尿異常	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
眼障害					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	0	4 (5.7%)	0	5 (2.9%)
Total number of events	1	0	4	0	5
霧視	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)
眼精疲労	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
流涙増加	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
光視症	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
耳および迷路障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	4 (5.3%)	0	0	4 (2.3%)
Total number of events	0	4	0	0	4
回転性めまい	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.2%)
耳垢栓塞	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
耳痛	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO6885247 (N=13)	Nusinersen (N=76)	Olesoxime (N=70)	AVXS-101 (N=14)	All Patients (N=173)
生殖系および乳房障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	4 (5.7%)	0	4 (2.3%)
Total number of events	0	0	4	0	4
月経困難症	0	0	3 (4.3%)	0	3 (1.7%)
不正子宮出血	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	0	1 (1.4%)	1 (7.1%)	3 (1.7%)
Total number of events	1	0	1	1	3
貧血	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
リンパ節症	0	0	0	1 (7.1%)	1 (0.6%)
好中球減少症	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
血管障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (2.6%)	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)
Total number of events	0	2	1	0	3
血腫	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
ほてり	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
リンパ浮腫	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
心臓障害					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)
Total number of events	1	0	1	0	2
チアノーゼ	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
上室性頻脈	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
免疫系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.2%)
Total number of events	0	2	0	0	2
植物アレルギー	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
アナフィラキシー反応	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.2%)
Total number of events	1	1	0	0	2
メラノサイト性母斑	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
皮膚乳頭腫	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

表 2.7.6.2.1-16 副作用の集計（BP39054試験, データカットオフ日：2020年1月31日）

Adverse Events Related to Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO6885247 (N=13)	Nusinersen (N=76)	Olesoxime (N=70)	AVXS-101 (N=14)	All Patients (N=173)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (23.1%)	15 (19.7%)	5 (7.1%)	0	23 (13.3%)
Overall total number of events	7	20	8	0	35
胃腸障害					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	9 (11.8%)	0	0	10 (5.8%)
Total number of events	1	14	0	0	15
下痢	0	4 (5.3%)	0	0	4 (2.3%)
アフタ性潰瘍	0	3 (3.9%)	0	0	3 (1.7%)
悪心	0	3 (3.9%)	0	0	3 (1.7%)
腹痛	1 (7.7%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.2%)
腹部不快感	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
臨床検査					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	1 (1.3%)	2 (2.9%)	0	4 (2.3%)
Total number of events	1	1	4	0	6
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
国際標準比増加	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
リパーゼ増加	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
膵酵素増加	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
血小板数増加	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)
Total number of events	4	1	2	0	7
皮膚乾燥	1 (7.7%)	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)
多汗症	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
網状皮斑	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
そう痒症	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
発疹	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
皮膚剥脱	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
心臓障害					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (7.7%)	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)
Total number of events	1	0	1	0	2
チアノーゼ	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
上室性頻脈	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.
Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

Adverse Events Related to Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP39054

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RO6885247 (N=13)	Nusinersen (N=76)	Olesoxime (N=70)	AVXS-101 (N=14)	All Patients (N=173)
神経系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)
Total number of events	0	1	1	0	2
浮動性めまい	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
頭痛	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
耳および迷路障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
回転性めまい	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
疲労	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
精神障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
無感情	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. Includes AEs with onset from first dose of study drug up to the clinical cutoff date.

Clinical Cut Off Date: 31JAN2020

AVXS-101：オナセムノゲン アベパルボベク