スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献 3
2 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献 4
3 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献 6
4 2.7.4 臨床的安全性で引用した文献 11

1 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. 2001. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070107.pdf

Hua Y, Vickers TA, Baker BF, et al. Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon. PLoS Biol. 2007;5(4):e73.

Rigo F, Chun SJ, Norris DA, et al. Pharmacology of a central nervous system delivered 2'-O-methoxyethyl-modified survival of motor neuron splicing oligonucleotide in mice and nonhuman primates. J Pharmacol Exp Ther. 2014;350(1):46-55.

2 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献

Artru AA. Spinal cerebrospinal fluid chemistry and physiology. In: Yaksh TL, editor. Spinal Drug Delivery. Elsevier; 1999. p 177-237.

Biou D, Benoist JF, Nguyen-Thi C, et al. Cerebrospinal fluid protein concentrations in children: age-related values in patients without disorders of the central nervous system. Clin Chem. 2000;46(3):399-403.

Brodbelt A, Stoodley M. CSF pathways: a review. Br J Neurosurg. 2007;21(5):510-20.

Clark WELG. On the Pacchionian Bodies. J Anat. 1920;55(Pt 1):40-8.

Davies B, Morris T. Physiological Parameters In Laboratory Animals And Humans. Pharmaceutical Research. 1993;10(7):1093-1095.

Gabanella F, Carissimi C, Usiello A, et al. The activity of the spinal muscular atrophy protein is regulated during development and cellular differentiation. Hum Mol Genet. 2005;14(23):3629-42. Epub 2005/10/21.

Geary RS. Antisense oligonucleotide pharmacokinetics and metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(4):381-91.

Geary RS, Norris D, Yu R, et al. Pharmacokinetics, biodistribution and cell uptake of antisense oligonucleotides. Adv Drug Deliv Rev. 2015;87:46-51.

Geary RS, Yu RZ, Watanabe T, et al. Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor-alpha phosphorothioate 2'-O-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide: comparison across species. Drug Metab Dispos. 2003;31(11):1419-28.

Grzybowski DM, Herderick EE, Kapoor KG, et al. Human arachnoid granulations Part I: a technique for quantifying area and distribution on the superior surface of the cerebral cortex. Cerebrospinal Fluid Res. 2007;4:6.

Hua Y, Vickers TA, Okunola HL, et al. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice. Am J Hum Genet. 2008;82(4):834-48.

Johanson CE, Duncan JA, Klinge PM, et al. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. Cerebrospinal Fluid Res. 2008;5:10.

Kariya S, Obis T, Garone C, et al. Requirement of enhanced Survival Motoneuron protein imposed during neuromuscular junction maturation. J Clin Invest. 2014;124(2):785-800.

Kordasiewicz HB, Stanek LM, Wancewicz EV, et al. Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. Neuron. 2012;74(6):1031-44.

Mack J, Squier W, Eastman JT. Anatomy and development of the meninges: implications for subdural collections and CSF circulation. Pediatr Radiol. 2009;39(3):200-10.

Matsuzawa J, Matsui M, Konishi T, et al. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. Cereb Cortex. 2001;11(4):335-42.

Passini MA, Bu J, Richards AM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. Sci Transl Med. 2011;3(72):72ra18.

Rigo F, Chun SJ, Norris DA, et al. Pharmacology of a central nervous system delivered 2'-O-methoxyethyl-modified survival of motor neuron splicing oligonucleotide in mice and nonhuman primates. J Pharmacol Exp Ther. 2014;350(1):46-55.

Rigo F, Hua Y, Chun SJ, et al. Synthetic oligonucleotides recruit ILF2/3 to RNA transcripts to modulate splicing. Nat Chem Biol. 2012;8(6):555-61.

Rubin MI, Bruck E, Rapoport M. Maturation of renal function in childhood; clearance studies. J Clin Invest. 1949;28(5 Pt 2):1144-62.

Watanabe TA, Geary RS, Levin AA. Plasma protein binding of an antisense oligonucleotide targeting human ICAM-1 (ISIS 2302). Oligonucleotides. 2006;16(2):169-80.

Yu RZ, Grundy JS, Geary RS. Clinical pharmacokinetics of second generation antisense oligonucleotides. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(2):169-82.

Yu RZ, Kim TW, Hong A, et al. Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100. Drug Metab Dispos. 2007;35(3):460-8.

Yu RZ, Lemonidis KM, Graham MJ, et al. Cross-species comparison of in vivo PK/PD relationships for second-generation antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein B-100. Biochem Pharmacol. 2009;77(5):910-9.

3 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献

Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. Acta Paediatr. 2009;98(5):865-72.

Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle & nerve. 2015;51(2):157-67. Epub 2014/10/28.

Bach JR. Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. Am J Phys Med Rehabil. 2007;86(5):349-55.

Bertini E, Burghes A, Bushby K, et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2005;15(11):802-16.

Cho S, Dreyfuss G. A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity. Genes & development. 2010;24(5):438-42. Epub 2010/03/03.

Darras B, Markowitz J, Monani U, et al. Spinal Muscular Atrophies. In: BTD V, editor. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence. Second Edition ed. San Diego: Academic Press; 2015. p 117-45.

Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. Eur J Paediatr Neurol. 1999;3(2):49-51.

Faravelli I, Nizzardo M, Comi GP, et al. Spinal muscular atrophy--recent therapeutic advances for an old challenge. Nat Rev Neurol. 2015;11(6):351-9.

Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet. 2002;70(2):358-68.

Finkel R, Bertini E, Muntoni F, et al. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2015;25(7):593-602.

Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014;83(9):810-7.

García A, Calleja J, Antolín FM, et al. Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in normal infants and children. Clin Neurophysiol. 2000;111(3):513-20.

Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord. 2010;20(3):155-61.

Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). Pediatr Phys Ther. 2011a;23(4):322-6.

Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. J Child Neurol. 2011b;26(12):1499-507.

Glimm E, Maurer W, Bretz F. Hierarchical testing of multiple endpoints in group-sequential trials. Statist. Med.. 2010;29:219-28.

Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. Pediatrics. 2013;131(5):e1509-14.

Haataja L, Mercuri E, Regev R, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. J Pediatr. 1999;135(2 Pt 1):153-61.

Hua Y, Sahashi K, Hung G, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. Genes Dev. 2010;24(15):1634-44.

Hua Y, Vickers TA, Okunola HL, et al. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice. Am J Hum Genet. 2008;82(4):834-48.

Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? Neuroepidemiology. 2010;34(3):152-7.

Jones C, Cook S, Hobby K, et al. SMA subtype concordance in siblings: findings from the Cure SMA cohort. Presented at the 20th annual spinal muscular atropy researcher meeting 2016; Anaheim, CA.

Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. Neurology. 2012;79(18):1889-97.

Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Longitudinal results from the NeuroNEXT SMA infant biomarker study. Presented at the 20th Annual Spinal Muscular Atrophy Researcher Meeting 2016; Anaheim, CA.

Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. Ann Clin Transl Neurol. 2016b;3(2):132-45.

Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. Nat Genet. 1997;16(3):265-9.

Long WD, III, Smith BG. A review: the use of growing rods to treat scoliosis in patients with spinal muscular atrophy. Semin Spine Surg. 2012;24(3):164-168.

Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(11):6307-11.

MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, et al. Prenatal onset spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 1999;3(2):65-72.

Mazzone E, Bianco F, Main M, et al. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: a 12month longitudinal study. Neuromuscul Disord. 2013;23(8):624-8.

Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. Neuromuscul Disord. 2011;21(6):406-12.

McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. Muscle Nerve. 2010;42(6):966-74.

Medrano S, Monges S, Gravina LP, et al. Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina. Eur J Paediatr Neurol. 2016.

Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol. 2012;11(5):443-52.

Mercuri E, Finkel R, Montes J, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. Neuromuscul Disord. 2016;26(2):126-31.

Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. Hum Mol Genet. 1999;8(7):1177-83.

Montes J, McDermott MP, Martens WB, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. Neurology. 2010;74(10):833-8.

Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. Eur J Hum Genet. 2004;12(12):1015-23.

Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, et al. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. Arch Dis Child. 2007;92(2):109-14.

Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology. 2007;69(20):1931-6.

Passini MA, Bu J, Richards AM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. Sci Transl Med. 2011;3(72):72ra18.

Pearn JH. The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type 1). A total population survey in North-East England. Journal of medical genetics. 1973a;10(3):260-5. Epub 1973/09/01.

Pearn JH, Carter CO, Wilson J. The genetic identity of acute infantile spinal muscular atrophy. Brain. 1973b;96(3):463-70.

Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. Genet Med. 2010;12(3):145-52.

Qu YJ, Ge XS, Bai JL, et al. Association of copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein gene with the natural history in a Chinese spinal muscular atrophy cohort. J Child Neurol. 2015;30(4):429-36.

Rigo F, Hua Y, Krainer AR, et al. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. J Cell Biol. 2012;199(1):21-5.

Rochette CF, Gilbert N, Simard LR. SMN gene duplication and the emergence of the SMN2 gene occurred in distinct hominids: SMN2 is unique to Homo sapiens. Hum Genet. 2001;108(3):255-66.

Rudnik-Schöneborn S, Berg C, Zerres K, et al. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. Clin Genet. 2009;76(2):168-78.

Sahashi K, Ling KK, Hua Y, et al. Pathological impact of SMN2 mis-splicing in adult SMA mice. EMBO Mol Med. 2013;5(10):1586-601.

Sansone VA, Racca F, Ottonello G, et al. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. Neuromuscular disorders : NMD. 2015;25(12):979-89. Epub 2015/10/11.

Sivo S, Mazzone E, Antonaci L, et al. Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes. Neuromuscul Disord. 2015;25(3):212-5.

Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, et al. Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. J Child Neurol. 2012;27(7):845-51.

Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. European journal of human genetics : EJHG. 2012;20(1):27-32. Epub 2011/08/04.

Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. Ann Neurol. 2005;57(5):704-12.

Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. PLoS One. 2010;5(8):e12140.

Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 1994;4(5-6):497-502.

van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. New England Journal of Medicine. 2010;362(15):1396-1406.

Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22(8):1027-49.

WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr Suppl. 2006;450:86-95.

Wirth B, Garbes L, Riessland M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. Current opinion in genetics & development. 2013;23(3):330-8. Epub 2013/04/23.

Young SD, Montes J, Kramer SS, et al. Six-Minute Walk Test is Reliable and Valid in Spinal Muscular Atrophy. Muscle Nerve. 2016.

4 2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

Amorim JA, Gomes de Barros MV, Valença MM. Post-dural (post-lumbar) puncture headache: risk factors and clinical features. Cephalalgia. 2012;32(12):916-23.

Araujo A, Araujo M, Swoboda KJ. Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy. J Pediatr. 2009;155(2):292-4.

Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. Acta Paediatr. 2009;98(5):865-72.

Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve. 2015;51(2):157-67.

Bach JR. Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. Am J Phys Med Rehabil. 2007a;86(5):349-55.

Bach JR, Saltstein K, Sinquee D, et al. Long-term survival in Werdnig-Hoffmann disease. Am J Phys Med Rehabil. 2007b;86(5):339-45 quiz 346-8, 379.

Borkowska J, Rudnik-Schoneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz I, et al. Early infantile form of spinal muscular atrophy (Werdnig-Hoffmann disease) with prolonged survival. Folia Neuropathol. 2002;40(1):19-26.

Cho S, Dreyfuss G. A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity. Genes & development. 2010;24(5):438-42. Epub 2010/03/03.

Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. Pediatrics. 2004;114(5):e548-53.

Cobben JM, Lemmink HH, Snoeck I, et al. Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases. Neuromuscul Disord. 2008;18(7):541-4.

Davis RH, Godshall BJ, Seffrood E, et al. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. J Child Neurol. 2014;29(11):1467-72.

Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. Eur J Paediatr Neurol. 1999;3(2):49-51.

Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, et al. Videos in clinical medicine. Lumbar puncture. N Engl J Med. 2006;355(13):e12.

Faravelli I, Nizzardo M, Comi GP, et al. Spinal muscular atrophy--recent therapeutic advances for an old challenge. Nat Rev Neurol. 2015;11(6):351-9.

Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. J Pediatr. 2013;162(1):155-9.

Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet. 2002;70(2):358-68.

Finkel R, Bertini E, Muntoni F, et al. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2015;25(7):593-602.

Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014;83(9):810-7.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-82.

Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. Pediatrics. 2013;131(5):e1509-14.

Grief SN. Upper respiratory infections. Prim Care. 2013;40(3):757-70.

Haaker G, Fujak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. Appl Clin Genet. 2013;6(11):113-20.

Henry SP, Kim T, Kramer-Stickland K, et al. Toxicologic Properties of 2'-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animals and Man. In: Crooke S, editor. Antisense Drug Technology. 2 ed. New York, New York: CRC Press; 2008. p 327-362.

Hsieh-Li HM, Chang JG, Jong YJ, et al. A mouse model for spinal muscular atrophy. Nat Genet. 2000;24(1):66-70.

Hua Y, Sahashi K, Hung G, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. Genes & development. 2010;24(15):1634-44. Epub 2010/07/14.

Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? Neuroepidemiology. 2010;34(3):152-7.

Jones C, Cook S, Hobby K, et al. SMA subtype concordance in siblings: findings from the Cure SMA cohort. Presented at the 20th annual spinal muscular atropy researcher meeting 2016; Anaheim, CA.

Keidan I, Bielorei B, Berkenstadt H, et al. Prospective evaluation of clinical and laboratory effects of intrathecal chemotherapy on children with acute leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(6):307-10.

Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(11):6307-11.

MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, et al. Prenatal onset spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 1999;3(2):65-72.

Medrano S, Monges S, Gravina LP, et al. Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina. Eur J Paediatr Neurol. 2016.

Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol. 2012;11(5):443-52.

Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. Hum Mol Genet. 1999;8(7):1177-83.

Morgenlander JC. Lumbar puncture and CSF examination. Answers to three commonly asked questions. Postgrad Med. 1994;95(8):125-8, 131.

Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. Eur J Hum Genet. 2004;12(12):1015-23.

Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology. 2007;69(20):1931-6.

Passini MA, Bu J, Richards AM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. Sci Transl Med. 2011;3(72):72ra18.

Pearn JH. The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type 1). A total population survey in North-East England. Journal of medical genetics. 1973a;10(3):260-5. Epub 1973/09/01.

Pearn JH, Carter CO, Wilson J. The genetic identity of acute infantile spinal muscular atrophy. Brain. 1973b;96(3):463-70.

Poruk KE, Davis RH, Smart AL, et al. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. Neuromuscul Disord. 2012;22(11):966-73.

Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. Genet Med. 2010;12(3):145-52.

Qu YJ, Ge XS, Bai JL, et al. Association of copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein gene with the natural history in a Chinese spinal muscular atrophy cohort. J Child Neurol. 2015;30(4):429-36.

Ramamoorthy C, Geiduschek JM, Bratton SL, et al. Postdural puncture headache in pediatric oncology patients. Clin Pediatr (Phila). 1998;37(4):247-51.

Rudnik-Schöneborn S, Berg C, Zerres K, et al. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. Clin Genet. 2009;76(2):168-78.

Rudnik-Schöneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J, et al. The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III. Eur Neurol. 2001;45(3):174-81.

Rudnik-Schöneborn S, Vogelgesang S, Armbrust S, et al. Digital necroses and vascular thrombosis in severe spinal muscular atrophy. Muscle Nerve. 2010;42(1):144-7.

Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. J Child Neurol. 2007;22(8):946-51.

Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. Arch Neurol. 2003;60(11):1601-3.

Silberstein SD, Marcelis J. Headache associated with changes in intracranial pressure. Headache. 1992;32(2):84-94.

Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. Eur J Hum Genet. 2012;20(1):27-32.

Swoboda KJ, Scott CB, Reyna SP, et al. Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy. PLoS One. 2009;4(5):e5268.

Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 1994;4(5-6):497-502.

Kynamro - mipomersen sodium injection, solution Package Insert. Chicago, IL: Kastle Therapeutics.

Visser PJ, Vos S, van Rossum I, et al. Comparison of International Working Group criteria and National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2012;8(6):560-3.

von Gontard A, Zerres K, Backes M, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2002;12(2):130-6.

Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22(8):1027-49.

Wirth B, Garbes L, Riessland M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. Current opinion in genetics & development. 2013;23(3):330-8. Epub 2013/04/23.

Yu HB, Zou BY, Wang XL, et al. Investigation of miscellaneous hERG inhibition in large diverse compound collection using automated patch-clamp assay. Acta Pharmacol Sin. 2016;37(1):111-23.

Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. Arch Neurol. 1995;52(5):518-23.

スピンラザ髄注 12 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

＜CS3B 試験中間解析及び SM201 試験中間解析＞

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

略語・略号一覧表 12
1 臨床薬力学（PD）試験 19
1.1 ISIS 396443-CS1 試験 添付資料番号 5.3.4.2-1 19
1.1.1 治験の標題 19
1.1.2 治験責任医師及び治験実施医療機関 19
1.1.2.1 治験責任医師 19
1.1.2.2 治験実施医療機関 19
1.1.3 治験期間 19
1.1.4 治験の方法 19
1.1.4.1 治験の目的 19
1.1.4.1.1 主要目的 19
1.1.4.1.2 副次的目的 20
1.1.4.1.3 探索的目的 20
1.1.4.2 対象 20
1.1.4.2.1 選択基準 20
1.1.4.2.2 除外基準 20
1.1.4.3 治験デザイン 21
1.1.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠 21
1.1.4.4.1 投与量及び投与方法 21
1.1.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠 21
1.1.4.5 治験薬（ロット番号） 22
1.1.4.6 評価項目 22
1.1.4.6.1 有効性の評価項目 22
1.1.4.6.2 薬物動態の評価項目 22
1.1.4.6.3 安全性の評価項目 22
1.1.4.7 統計解析方法 22
1.1.4.7.1 有効性(探索的評価項目) 22
1.1.4.7.2 薬物動態 23
1.1.4.7.3 安全性評価項目 23
1.1.4.8 目標被験者数 23
1.1.5 治験の結果 23
1.1.5.1 被験者の内訳 23
1.1.5.2 解析対象集団 23
1.1.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性 23
1.1.5.4 有効性の結果 24
1.1.5.5 薬物動態の結果 25
1.1.5.6 安全性の結果 29

1.1.5.6.1 有害事象の発現状況 30
1.1.5.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 36
1.1.6 結論 36
1.2 ISIS 396443-CS2 試験 添付資料番号 5.3.4.2-2 37
1.2.1 治験の標題 37
1.2.2 治験責任医師及び治験実施医療機関 37
1.2.2.1 治験責任医師 37
1.2.2.2 治験実施医療機関 37
1.2.3 治験期間 37
1.2.4 治験の方法 37
1.2.4.1 治験の目的 37
1.2.4.1.1 主要目的 37
1.2.4.1.2 副次的目的 37
1.2.4.1.3 探索的目的 38
1.2.4.2 対象 38
1.2.4.2.1 選択基準 38
1.2.4.2.2 除外基準 38
1.2.4.3 治験デザイン 39
1.2.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠 39
1.2.4.4.1 投与量及び投与方法 39
1.2.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠 40
1.2.4.5 治験薬（ロット番号） 40
1.2.4.6 評価項目 41
1.2.4.6.1 有効性の探索的評価項目 41
1.2.4.6.2 薬物動態の評価項目 41
1.2.4.6.3 安全性の評価項目 41
1.2.4.7 統計解析方法 41
1.2.4.7.1 有効性(探索的評価項目) 41
1.2.4.7.2 薬物動態 41
1.2.4.7.3 安全性 41
1.2.4.8 目標被験者数 41
1.2.5 治験の結果 42
1.2.5.1 被験者の内訳 42
1.2.5.2 解析対象集団 42
1.2.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性 42
1.2.5.4 有効性の結果 42
1.2.5.5 薬物動態の結果 46
1.2.5.6 安全性の結果 49
1.2.5.6.1 有害事象の発現状況 49
1.2.5.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 61
1.2.6 結論 63

2 有効性及び安全性試験報告書 64
2.1 ISIS 396443-CS3B 試験 資料番号 5.3.5.1-1 64
2.1.1 治験の標題 64
2.1.2 治験責任医師及び治験実施医療機関 64
2.1.2.1 治験責任医師 64
2.1.2.2 治験実施医療機関 64
2.1.3 治験期間 64
2.1.4 治験の方法 64
2.1.4.1 治験の目的 64
2.1.4.1.1 主要目的 64
2.1.4.1.2 副次的目的 64
2.1.4.2 対象 64
2.1.4.2.1 選択基準 64
2.1.4.2.2 除外基準 65
2.1.4.3 治験デザイン 65
2.1.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠 66
2.1.4.4.1 投与量及び投与方法 66
2.1.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠 67
2.1.4.5 治験薬（ロット番号） 67
2.1.4.6 評価項目 67
2.1.4.6.1 有効性の評価項目 67
2.1.4.6.2 薬物動態の評価項目 68
2.1.4.6.3 安全性の評価項目 68
2.1.4.7 統計解析方法 68
2.1.4.7.1 人口統計学的及びベースラインの特性 68
2.1.4.7.2 有効性 69
2.1.4.7.3 安全性 69
2.1.4.7.4 免疫原性解析 70
2.1.4.7.5 CSF 及び血漿中薬物動態 70
2.1.4.8 目標被験者数及びその設定根拠 70
2.1.4.8.1 目標被験者数 70
2.1.4.8.2 目標被験者数の設定根拠 70
2.1.5 治験の結果 72
2.1.5.1 被験者の内訳 72
2.1.5.2 解析対象集団 72
2.1.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性 73
2.1.5.4 有効性の結果 84
2.1.5.4.1 運動マイルストーン 84
2.1.5.4.2 死亡又は永続的換気までの期間 92
2.1.5.4.3 CHOP INTEND 95
2.1.5.4.4 CMAP 振幅 97

2.1.5.4.5 その他の有効性評価項目 99
2.1.5.5 薬物動態の結果 102
2.1.5.6 安全性の結果 125
2.1.5.6.1 有害事象の発現状況 125
2.1.5.6.2 治験薬との因果関係が関連あり又は多分関連ありと判定された有害事象 253
2.1.5.6.3 人種間（白人、白人以外）での有害事象の発現状況 255
2.1.5.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 268
2.1.5.6.5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 274
2.1.6 結論 274
2.2 ISIS 396443-CS3A 試験 資料番号 5.3.5.2-1 275
2.2.1 治験の標題 275
2.2.2 治験責任医師及び治験実施医療機関 275
2.2.2.1 治験責任医師 275
2.2.2.2 治験実施施設 275
2.2.3 治験期間 275
2.2.4 治験の方法 275
2.2.4.1 治験の目的 275
2.2.4.2 対象 276
2.2.4.2.1 選択基準 276
2.2.4.2.2 除外基準 276
2.2.4.3 治験デザイン 276
2.2.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠 277
2.2.4.4.1 投与量及び投与方法 277
2.2.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠 277
2.2.4.5 治験薬（ロット番号） 278
2.2.4.6 評価項目 278
2.2.4.6.1 有効性の評価項目 278
2.2.4.6.2 薬物動態/薬力学の評価項目 278
2.2.4.6.3 安全性の評価項目 279
2.2.4.7 統計解析方法 279
2.2.4.7.1 有効性 279
2.2.4.7.2 薬物動態/薬力学 279
2.2.4.7.3 安全性 279
2.2.4.8 目標被験者数及びその設定根拠 280
2.2.4.8.1 目標被験者数 280
2.2.4.8.2 目標被験者数の設定根拠 280
2.2.5 治験の結果 280
2.2.5.1 被験者の内訳 280
2.2.5.2 解析対象集団 280
2.2.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性 281

2.2.5.4 有効性の結果 281
2.2.5.4.1 運動機能 281
2.2.5.4.2 成長パラメータ 326
2.2.5.4.3 全生存及び無イベント生存 326
2.2.5.4.4 薬物動態及び薬力学の結果 331
2.2.5.5 安全性の結果 337
2.2.5.5.1 有害事象の発現状況 337
2.2.5.5.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 407
2.2.6 結論 407
2.3 232SM201 試験 資料番号 5.3.5.2-2 408
2.3.1 治験の標題 408
2.3.2 治験責任医師及び治験実施医療機関 408
2.3.2.1 治験責任医師 408
2.3.2.2 治験実施医療機関 408
2.3.3 治験期間 408
2.3.4 治験の方法 408
2.3.4.1 治験の目的 408
2.3.4.1.1 主要目的 408
2.3.4.1.2 副次目的 408
2.3.4.2 対象 409
2.3.4.2.1 選択基準 409
2.3.4.2.2 除外基準 409
2.3.4.3 治験デザイン 410
2.3.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠 411
2.3.4.4.1 投与量及び投与方法 411
2.3.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠 411
2.3.4.5 治験薬（ロット番号） 412
2.3.4.6 評価項目 412
2.3.4.6.1 有効性の評価項目 412
2.3.4.6.2 薬物動態、薬力学、免疫原性の評価項目 412
2.3.4.6.3 安全性の評価項目 413
2.3.4.7 統計解析方法 413
2.3.4.7.1 有効性 413
2.3.4.7.2 薬物動態 414
2.3.4.7.3 免疫原性 414
2.3.4.7.4 安全性 414
2.3.4.8 目標被験者数 414
2.3.5 治験の結果 414
2.3.5.1 被験者の内訳 414
2.3.5.2 解析対象集団 415
2.3.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性 415

2.3.5.4 有効性の結果 415
2.3.5.4.1 呼吸介入又は死亡までの時間 415
2.3.5.4.2 運動マイルストーン 421
2.3.5.4.3 成長パラメータ 430
2.3.5.4.4 CMAP 振幅 431
2.3.5.5 薬物動態の結果 436
2.3.5.6 安全性の結果 441
2.3.5.6.1 有害事象の発現状況 441
2.3.5.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 448
2.3.6 結論 454
2.4 ISIS 396443-CS10 試験　資料番号 5.3.5.2-3 455
2.4.1 治験の標題 455
2.4.2 治験責任医師及び治験実施医療機関 455
2.4.2.1 治験責任医師 455
2.4.2.2 治験実施医療機関 455
2.4.3 治験期間 455
2.4.4 治験の方法 455
2.4.4.1 治験の目的 455
2.4.4.2 対象 456
2.4.4.2.1 選択基準 456
2.4.4.2.2 除外基準 456
2.4.4.3 治験デザイン 456
2.4.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠 457
2.4.4.4.1 投与量及び投与方法 457
2.4.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠 457
2.4.4.5 治験薬（ロット番号） 458
2.4.4.6 評価項目 458
2.4.4.6.1 有効性の評価項目 458
2.4.4.6.2 薬物動態の評価項目 458
2.4.4.6.3 安全性の評価項目 458
2.4.4.7 統計解析方法 458
2.4.4.7.1 有効性 458
2.4.4.7.2 薬物動態 459
2.4.4.7.3 安全性 459
2.4.4.8 目標被験者数 459
2.4.5 治験の結果 459
2.4.5.1 被験者の内訳 459
2.4.5.2 解析対象集団 459
2.4.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性 459
2.4.5.4 有効性の結果 460
2.4.5.5 薬物動態の結果 462

2.4.5.6 安全性の結果 464
2.4.5.6.1 有害事象の発現状況 464
2.4.5.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 471
2.4.6 結論 471
2.5 試験 ISIS 396443-CS12　資料番号 5.3.5.2-4 472
2.5.1 治験の標題 472
2.5.2 治験責任医師及び治験実施医療機関 472
2.5.3 治験期間 472
2.5.4 治験の方法 472
2.5.4.1 治験の目的 472
2.5.4.1.1 主要目的 472
2.5.4.1.2 副次目的 472
2.5.4.1.3 探索的目的 472
2.5.4.2 対象 473
2.5.4.2.1 選択基準 473
2.5.4.2.2 除外基準 473
2.5.4.3 治験デザイン 473
2.5.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠 474
2.5.4.4.1 投与量及び投与方法 474
2.5.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠 474
2.5.4.5 治験薬（ロット番号） 475
2.5.4.6 評価項目 475
2.5.4.6.1 有効性の評価項目 475
2.5.4.6.2 薬物動態及び免疫原性の評価項目 475
2.5.4.6.3 安全性の評価項目 475
2.5.4.7 統計解析方法 475
2.5.4.7.1 有効性 475
2.5.4.7.2 薬物動態及び薬力学 475
2.5.4.7.3 安全性 476
2.5.4.8 目標被験者数及びその設定根拠 476
2.5.4.8.1 目標被験者数 476
2.5.4.8.2 目標被験者数の設定根拠 476
2.5.5 治験の結果 476
2.5.5.1 被験者の内訳 476
2.5.5.2 解析対象集団 476
2.5.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性 476
2.5.5.4 有効性の結果 477
2.5.5.4.1 HFMSE 総スコア 477
2.5.5.4.2 ULM 480
2.5.5.4.3 6 分間歩行テスト 483
2.5.5.5 薬物動態及び免疫原性の結果 494

2.5.5.6 安全性の結果 498
2.5.5.6.1 有害事象の発現状況 498
2.5.5.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 504
2.5.6 結論 510
2.6 ISIS 396443-CS4 試験 （参考資料）資料番号 5.3.5.4-1 511
2.6.1 治験の標題 511
2.6.2 治験期間 511
2.6.3 治験の方法 511
2.6.3.1 治験の目的 511
2.6.3.1.1 主要目的 511
2.6.3.1.2 副次目的 511
2.6.3.1.3 三次目的 511
2.6.3.2 対象 512
2.6.3.2.1 選択基準 512
2.6.3.2.2 除外基準 512
2.6.3.3 治験デザイン 513
2.6.3.4 投与量及び投与方法 513
2.6.3.4.1 投与量及び投与方法 513
2.6.3.5 評価項目 513
2.6.3.5.1 有効性の評価項目 513
2.6.3.5.2 薬物動態の評価項目 514
2.6.3.5.3 安全性の評価項目 514
2.6.3.5.4 免疫原性に関する評価項目 514
2.6.3.6 目標被験者数及びその設定根拠 514
2.6.3.6.1 目標被験者数 514
2.6.3.6.2 目標被験者数の設定根拠 514
2.6.4 治験の結果 515
2.6.4.1 被験者の内訳 515
2.6.4.2 解析対象集団 515
2.6.4.3 人口統計学的及びベースラインの特性 516
2.6.4.4 曝露状況 518
2.6.4.5 安全性の結果 519
2.6.4.5.1 有害事象の発現状況 519
2.6.4.5.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 526
2.6.5 結論 537
2.7 試験 232SM202 （参考資料）資料番号 5.3.5.4-2 539
2.7.1 治験の標題 539
2.7.2 治験期間 539
2.7.3 治験の方法 539
2.7.3.1 治験の目的 539
2.7.3.1.1 主要目的 539

2.7.3.1.2 副次的目的 539
2.7.3.1.3 探索的目的 539
2.7.3.2 対象 539
2.7.3.2.1 選択基準 539
2.7.3.2.2 除外基準 540
2.7.3.3 治験デザイン 540
2.7.3.4 投与量及び投与方法 541
2.7.3.5 評価項目 542
2.7.3.5.1 有効性の評価項目 542
2.7.3.5.2 薬物動態及び免疫原性の評価項目 542
2.7.3.5.3 安全性の評価項目 542
2.7.3.6 目標被験者数 543
2.7.4 治験の結果 543
2.7.4.1 被験者の内訳 543
2.7.4.2 解析対象集団 543
2.7.4.3 人口統計学的及びベースラインの特性 543
2.7.4.4 安全性の結果 549
2.7.4.4.1 有害事象の発現状況 549
2.7.4.4.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 554
2.7.5 結論 560
2.8 ISIS 396443-CS11 試験 （参考資料）資料番号 5.3.5.4-3 560
2.8.1 治験の標題 560
2.8.2 治験期間 560
2.8.3 治験の方法 561
2.8.3.1 治験の目的 561
2.8.3.1.1 主要目的 561
2.8.3.1.2 副次的目的 561
2.8.3.1.3 三次目的 561
2.8.3.2 対象 561
2.8.3.2.1 選択基準 561
2.8.3.2.2 除外基準 561
2.8.3.3 治験デザイン 562
2.8.3.3.1 試験期間 564
2.8.3.4 投与量及び投与方法 564
2.8.3.5 評価項目 564
2.8.3.5.1 有効性の評価項目 564
2.8.3.5.2 薬物動態及び免疫原性の評価項目 566
2.8.3.5.3 安全性の評価項目 566
2.8.3.6 目標被験者数 566
2.8.4 治験の結果 566
2.8.4.1 被験者の内訳 567

2.8.4.2 解析対象集団 567
2.8.4.3 人口統計学的及びベースラインの特性 567
2.8.4.4 曝露状況 570
2.8.4.5 安全性の結果 570
2.8.4.5.1 有害事象の発現状況 570
2.8.4.5.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 575
2.8.5 結論 579
3 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 581
3.1 ISIS 396443-CS3B 試験 581
3.2 ISIS 396443-CS3A 試験 833

略語・略号一覧表

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
6MWT	Six-Minute Walk Test	6 分間歩行試験
ADA	anti-drug antibody (ISIS 396443)	抗薬物（ISIS 396443）抗体
ASO	antisense oligonucleotide	アンチセンスオリゴヌクレオチド
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限値未満
CHOP INTEND	Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease	フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査
CI	confidence interval	信頼区間
CMAP	compound muscle action potential	複合筋活動電位
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECG	electrocardiogram	心電図
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded	Hammersmith 運動機能評価スケール - 拡大版
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination	Hammersmith 乳児神経学的検査
IT	intrathecal, intrathecally	髄腔内
LP	lumbar puncture	腰椎穿刺
MUNE	Motor Unit Number Estimation	運動単位推定法
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™	小児 QOL 調査票
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SAE	serious adverse event	
SMA	spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMN	survival motor neuron	－
ULM	Upper Limb Module	上肢機能テスト

表 1　　臨床試験一覧表

Type of Study	Study Identifier	Objectives of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled and Completed	Patient Population Enrolled	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Studies in Patients with Symptomatic SMA								
Infantile-Onset								
Efficacy, Safety, PK	ISIS 396443-CS3B (Study CS3B)	Examine the clinical efficacy of ISIS 396443 administered IT to subjects with infantile-onset SMA. (primary) Examine the safety and tolerability of ISIS 396443 and the CSF and plasma PK of ISIS 396443 administered IT to subjects with infantile-onset SMA.	Phase 3, randomized, double-blind, multiple-dose, sham- procedure controlled	ISIS 396443; 12-mg equivalent dose or sham procedure Days 1, 15, 29, 64, 183, and 302 IT	~111 planned; 121 randomized and received double-blinded medication and 22 completed as of data cutoff date of 15 June 2016; Randomization: 2 active to 1 control	Subjects ≤7 months of age with infantile-onset SMA and 2 copies of *SMN2* who had onset of clinical signs and symptoms consistent with SMA at ≤6 months of age	~10 months	Ongoing; Interim CSR
Efficacy, Safety, PK	ISIS 396443-CS3A (Study CS3A)	Evaluate the clinical efficacy of multiple doses of ISIS 396443 administered IT to subjects with infantile-onset SMA. (primary) Examine the safety and tolerability and analyze the CSF and plasma PK of multiple doses of ISIS 396443 administered IT to subjects with infantile-onset SMA.	Phase 2, open-label, multiple dose; Uncontrolled	ISIS 396443; • Cohort 1: 6-mg equivalent loading dose + 12-mg maintenance dose • Cohort 2: 12-mg equivalent loading dose + 12-mg maintenance dose Loading doses on Days 1, 15, and 85 Maintenance doses on Days 253, 379, 505, 631, 757, 883, 1009, 1135, and 1261 IT	Enrollment complete at 21: • Cohort 1: 4 • Cohort 2: 16 (1 subject withdrew prior to receiving treatment.) 0 completed as of data cutoff date of 26 January 2016	Subjects ≥21 days and ≤7 months of age with infantile-onset SMA who had onset of clinical signs and symptoms consistent with SMA at ≥21 days and ≤6 months of age	~3.5 years	Ongoing; Interim CSR

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

Type of Study	Study Identifier	Objectives of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled and Completed	Patient Population Enrolled	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Later-Onset								
Efficacy, Safety, PK	ISIS 396443-CS4 (Study CS4)	Examine the clinical efficacy of ISIS 396443 administered IT to subjects with later-onset SMA. (primary) Examine the safety and tolerability of ISIS 396443 and the CSF and plasma PK of ISIS 396443 administered IT to subjects with later-onset SMA.	Phase 3, randomized, double-blind, multiple-dose, sham- procedure controlled	ISIS 396443; 12 mg Days 1, 29, 85, and 274 IT	Enrollment complete at 126; Randomization: 2 active to 1 control; 0 completed as of data cutoff date of 02 May 2016	2- to 12-year-old subjects with later-onset SMA	~9 months	Ongoing; Progress report and SAE listing
Safety, PK	ISIS 396443-CS1 (Study CS1)	Evaluate the safety and tolerability of a single dose of ISIS 396443 administered IT to subjects with SMA. (primary) Assess the PK and efficacy of a single dose of ISIS 396443 administered IT to subjects with SMA.	Phase 1, open-label, single ascending dose; Uncontrolled	ISIS 396443; • Cohort 1: 1 mg • Cohort 2: 3 mg • Cohort 3: 6 mg • Cohort 4: 9 mg; IT	28 enrolled and completed • Cohort 1: 6 • Cohort 2: 6 • Cohort 3: 6 • Cohort 4: 10	2- to 14-year-old subjects with later-onset SMA	Single dose	Completed; Full CSR
Safety, PK	ISIS 396443-CS2 (Study CS2)	Examine the safety and tolerability of multiple doses of ISIS 396443 administered IT to subjects with SMA. (primary) Examine the effects of multiple doses of ISIS 396443 administered IT to subjects with SMA on CSF and plasma PK and on biomarkers and clinical outcomes related to SMA.	Phase 1/2a, open-label, multiple ascending-dose; Uncontrolled	ISIS 396443; • Cohort 1: 3 mg • Cohort 2: 6 mg • Cohort 3: 9 mg • Cohort 4: 12 mg Days 1, 29, and 85: Cohorts 1, 2 and 4 Days 1 and 85: Cohort 3 only; IT	34 enrolled • Cohort 1: 8 • Cohort 2: 8 • Cohort 3: 9 • Cohort 4: 9 33 completed	2- to 15-year-old subjects with later-onset SMA	~12 weeks	Completed; Full CSR

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

Type of Study	Study Identifier	Objectives of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled and Completed	Patient Population Enrolled	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Safety, PK	ISIS 396443-CS10 (Study CS10)	Examine the safety and tolerability of a single dose of ISIS 396443 administered IT to subjects with SMA who previously participated in Study CS1. (primary) Examine the plasma PK and the effects on biomarkers and clinical outcomes related to SMA of a single dose of ISIS 396443 administered IT to subjects with SMA who previously participated in Study CS1.	Phase 1, open-label, single dose; extension study; Uncontrolled	ISIS 396443; 6 or 9 mg; IT	18 enrolled and completed 6 mg: 4 9 mg: 14	2- to 14-year-old subjects with later-onset SMA who completed Study CS1	Single dose	Completed; Full CSR
Safety, PK	ISIS 396443-CS12 (Study CS12)	Examine the safety and tolerability of ISIS 396443 administered IT to subjects with SMA who previously participated in Study CS2 or Study CS10. (primary) Examine the plasma and CSF PK and the effects on biomarkers and clinical outcomes related to SMA of ISIS 396443 administered IT to subjects with SMA who previously participated in Study CS2 or Study CS10.	Phase 1, open-label, multiple dose; extension study; Uncontrolled	ISIS 396443; 12 mg Days 1, 169, 351, and 533; IT	Approximately 52 eligible; 47 enrolled and 23 completed as of 07 April 2016	3- to 17-year-old subjects with later-onset SMA who completed Study CS2 or Study CS10	~18 months	Ongoing; Interim CSR

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

Type of Study	Study Identifier	Objectives of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled and Completed	Patient Population Enrolled	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Infantile-Onset or Later-Onset								
Efficacy, Safety, PK	232SM202 (Study SM202)	Assess the safety and tolerability of ISIS 396443 in subjects with SMA who are not eligible to participate in the clinical studies CS3B or CS4. (primary) Examine the PK and the efficacy of ISIS 396443 in subjects with SMA who are not eligible to participate in the clinical studies CS3B or CS4.	Phase 2, randomized, double-blind, multiple-dose, sham- procedure controlled	ISIS 396443; 12-mg Days 1, 15, 29, 64, 183, and 302 IT	Enrollment complete at 21; Randomization: 2 active to 1 control; 0 completed as of data cutoff date of 04 May 2016	Subjects with clinical signs and symptoms of SMA and 2 or 3 copies of *SMN2* who are not eligible for Study CS3B or Study CS4.	~10 months	Ongoing; Progress report and SAE listing
Efficacy, Safety, PK	ISIS 396443-CS11 (Study CS11)	Evaluate the long-term safety and tolerability of ISIS 396443 administered IT to subjects with SMA who previously participated in investigational studies of ISIS 396443. (primary) Examine the long-term efficacy and the CSF PK of ISIS 396443 administered IT to subjects with SMA who previously participated in investigational studies of ISIS 396443.	Phase 3, open-label, multiple dose; extension study (blinding during loading phase only); Uncontrolled	ISIS 396443; 12-mg Blinded loading period and open-label maintenance period. Group 1A: Subjects who received sham procedures in CS3B receive 4 loading doses on Days 1, 15, 29, and 64 and 6 maintenance doses on Days 184, 304, 424, 544, 664, and 784. Group 1B: Subjects who received ISIS 396443 in CS3B receive 3 sham procedures on Days 1, 15, and 64 and 7 ISIS 396443 doses on Days 29, 184, 304, 424, 544, 664, and 784.	Up to 274 planned; 4 enrolled and 0 completed as of data cutoff date of 02 May 2016	Subjects with SMA who completed Study CS3B, Study CS4, or Study CS12.	~2.0 to 2.2 years	Ongoing; Progress report and SAE listing

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

Type of Study	Study Identifier	Objectives of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled and Completed	Patient Population Enrolled	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
	ISIS 396443-CS11 (cont.)			Group 2A: Subjects who received sham procedures in CS4 receive 3 loading doses on Days 1, 29, and 85 and 4 maintenance doses on Days 265, 445, 625, and 805. Group 2B: Subjects who received ISIS 396443 in CS4 receive 1 sham procedure on Day 29 and 6 ISIS 396443 doses on Days 1, 85, 265, 445, 625, and 805. Group 3: Subjects who received ISIS 396443 in CS12 receive 5 ISIS 396443 doses on Days 1, 181, 361, 541, and 721. IT				

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

Type of Study	Study Identifier	Objectives of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled and Completed	Patient Population Enrolled	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Studies in Patients with Presymptomatic SMA								
Efficacy, Safety, PK	232SM201 (Study SM201)	Examine the efficacy of multiple doses of ISIS 396443 administered IT in preventing or delaying the need for respiratory intervention or death in infants with genetically diagnosed and presymptomatic SMA. (primary) Examine the effects of ISIS 396443 in infants with genetically diagnosed and presymptomatic SMA on: the development of clinically manifested SMA as determined by a composite of clinical features seen in subjects with SMA; growth and function; and safety, tolerability, and PK.	Phase 2, open-label, multiple dose	ISIS 396443; 12-mg equivalent dose Days 1, 15, 29, 64, 183, 302, 421, 540, 659, and 778 IT	~25 planned; 17 enrolled and 0 completed as of data cutoff date of 08 June 2016	Presymptomatic infants ≤6 weeks of age who were genetically diagnosed with SMA and have 2 or 3 copies of *SMN2*.	~26 months	Ongoing; Interim CSR

1 臨床薬力学（PD）試験

1.1 ISIS 396443-CS1 試験……添付資料番号 5.3.4.2-1

1.1.1 治験の標題

脊髄性筋萎縮症患者に対する ISIS 396443 髄腔内投与における安全性、忍容性及び用量範囲の検討を目的としたオープンラベル、用量漸増単回投与試験

1.1.2 治験責任医師及び治験実施医療機関

1.1.2.1 治験責任医師

[redacted]

1.1.2.2 治験実施医療機関

[redacted]（[redacted]）

[redacted]（[redacted]）

[redacted]（[redacted]）

[redacted]（[redacted]）

1.1.3 治験期間

約 1 年

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第一被験者スクリーニング日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者最終来院日）

1.1.4 治験の方法

1.1.4.1 治験の目的

1.1.4.1.1 主要目的

脊髄性筋萎縮症（SMA）患者における ISIS 396443 単回髄腔内（IT）投与の安全性及び忍容性を検討する。

1.1.4.1.2 副次的目的

SMA 患者における ISIS 396443 単回 IT 投与時の薬物動態（PK）を評価する。

1.1.4.1.3 探索的目的

SMA 患者における ISIS 396443 単回 IT 投与時の有効性を評価する。

1.1.4.2 対象

1.1.4.2.1 選択基準

(1) ホモ接合性 *SMN1* 遺伝子欠失が証明されている患者。
(2) SMA に起因する臨床像を呈する患者。
(3) 年齢が 2～14 歳の男子又は女子。
(4) 試験に定める手順、測定及び来院などの全規定が遵守可能であり、かつ、親又は患者当人に適切な心理社会的支援環境があると治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者。
(5) スクリーニング検査時点において生存期間が 2 年を超えると判断される患者。
(6) 麻酔/鎮静の年齢別施設基準に適合する患者（治験の手順実施に際し使用が必要とされる場合）。
(7) 生殖機能が成熟していると治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者にあっては、以下の基準を満たすこと。
   a) 女性：スクリーニング検査時の妊娠検査が陰性、かつ、治験期間中に妊娠しないこと（適切な避妊方法を用いる又は性行為を控えるなどによる）。
   b) 男性：試験期間中性行為を控えること。
(8) 親又は法的保護者により文書同意を得た患者。患者の年齢や治験実施施設の定める指針により必要となる場合には、患者本人の同意（アセント）が得られた患者。

1.1.4.2.2 除外基準

(1) 侵襲的又は非侵襲的換気療法が 24 時間必要となる呼吸不全を有する患者。
(2) 胃経管栄養を実施している患者。
(3) 側弯症手術の既往がある、又は試験期間中に同手術が予定されており、腰椎穿刺手技に影響があると考えられる患者。
(4) 試験前 2 ヵ月以内に手術若しくは肺イベントにより入院した患者、又は試験期間中に手術若しくは肺イベントによる入院を予定している患者。
(5) 活動性感染症が未治療、又は不適切な治療が実施され、抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要となった患者。
(6) 脳・脊髄疾患（腫瘍を含む）の既往を有する、又は核磁気共鳴画像法（MRI）若しくはコンピュータ断層撮影（CT）により脳・脊髄に異常が認められ、腰椎穿刺手技及び脳脊髄液（CSF）の循環に影響があると考えられる患者。
(7) CSF 排出用シャント又は中枢神経系（CNS）カテーテルが埋め込まれている患者。
(8) 細菌性髄膜炎の既往がある患者。

(9) スクリーニング来院時の血液学的検査又は血清生化学検査において臨床的に意味のある異常が認められ、治験参加に不適切であると治験責任医師が判断した患者。治験責任医師は、可能な限りメディカル・モニターと相談して判断する。
(10) 他の治験薬（バルプロ酸、リルゾール、カルニチン、クレアチン、フェニル酪酸ナトリウム、ヒドロキシ尿素、サルブタモール等）、生物学的製剤、又は医療器具による処置がスクリーニング時の 1 ヵ月以内、又は被験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に実施された患者。遺伝子治療歴又は細胞移植による治療歴がある患者。
(11) 進行性の病態を有し、試験の実施や評価に影響があると治験責任医師が判断した患者。例として、安全性の評価に影響を及ぼす、又は治験手順の実施を困難にする医学的障害（消耗又は悪液質、重度貧血等）がある患者。

1.1.4.3 治験デザイン

本試験は、2 歳～14 歳の医学的に安定した SMA 患者に対し ISIS 396443 を髄腔内（IT）に単回投与したときの安全性、忍容性及び PK の評価を目的としたオープンラベル、用量漸増単回投与、第 I 相試験である。本試験では 4 用量群（コホート 1：ISIS 396443 1 mg［n=6］、コホート 2：ISIS 396443 3 mg［n=6］、コホート 3：ISIS 396443 6 mg［n=6］、コホート 4：ISIS 396443 9 mg［n=10］）を設定した。

治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング検査を実施し、組入れ基準に適合した患者にはベースライン評価を行い、治験薬を髄腔内投与した（Day 1）。被験者は Day 1 の投与後 24 時間以上治験実施施設に入院し、安全性のモニタリング及び臨床検査用検体の採取を実施した。追跡評価を Day 2、8、15（電話）、及び 29 に実施した。コホート 3 及び 4 の被験者には、さらに Day 57（電話）及び 85 に追跡評価を行った。評価項目には、安全性及び忍容性に関するパラメータ、PK、並びに有効性に関する探索的評価項目を含めた。

1.1.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠

1.1.4.4.1 投与量及び投与方法

ISIS 396446 1、3、6、及び 9 mg、薬液量 5 mL

単回髄腔内（IT）bolus 投与（1～3 分）

1.1.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠

本研究に先立つ ISIS 396443 の臨床試験は行われていない。本試験における ISIS 396443 の投与量は、サルにおける単回 IT 投与及び 5 週間反復 IT 投与による毒性試験並びに PK 試験、及び *hSMN2* トランスジェニックマウスを用いた薬理試験における標的組織中濃度の予測に基づき設定された。

ヒト以外では *SMN2* 遺伝子を発現しないため薬理学的に *SMN2* エクソン 7 の生成を測定することはできない。*hSMN2* トランスジェニックマウスを用いた薬理試験及び PK 試験の結果に基づいて、50～90%の *SMN2* エクソン 7 を生成するための標的組織中濃度は、脊髄組織中 1～10 μg/g と推定された。本試験に使用される ISIS 396443 の最低用量（1 mg）では、この下限（脊髄組織中

濃度 1 μg/g）に達し、ISIS 396443 の最高用量（9 mg）は、上限（脊髄組織中濃度 10 μg/g）に達すると予測された。

サルでの毒性試験において、試験薬の IT 投与に関連した急性及び一過性の一般状態に基づく無毒性量（NOAEL）は、成熟サルへの単回投与では 3 mg、幼若サルへの反復投与（週 1 回を 5 週間）では 1 mg であった。病理組織学的変化に基づく NOAEL は、成熟サルへの単回投与では>7 mg、幼若サルへの反復投与では>3 mg/週であった。これらの NOAEL から、ヒトの CSF 量に基づき用量変換した。本試験において ISIS 396443 の開始用量として選択した用量 1 mg は 10 倍の安全域を有している。このように、ISIS 396443 の最低用量は治療効果が期待される（薬理学的に有効な）用量範囲の下限とし、用量制限毒性（DLT: dose-limiting toxicity）を惹起しない最高用量を上限として漸増するように設定し、4 用量を順次に評価した。

1.1.4.5 治験薬（ロット番号）

ロット番号： 030 * （単一バッチを使用した）

1.1.4.6 評価項目

1.1.4.6.1 有効性の評価項目

Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded（HFMSE）、Pediatric Quality of Life Inventory™（PedsQL™）、Spinal Muscular Atrophy-Multi Analyte Profiling（SMA-MAP）による血漿バイオマーカーパネル、Compound Muscle Action Potential（CMAP）、定量的複数ポイント Motor Unit Number Estimation（MUNE）

1.1.4.6.2 薬物動態の評価項目

ISIS 396443 単回投与後の血漿中及び CSF 中の PK

1.1.4.6.3 安全性の評価項目

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的診察、神経学的検査、心電図（ECG）、併用薬の使用状況調査

有害事象名には MedDRA/J ver. 14.1 を用いた。

1.1.4.7 統計解析方法

1.1.4.7.1 有効性(探索的評価項目)

HFMSE、PedsQL™コアスケール、及び PedsQL™ Neuromuscular Module（NM）による個々の被験者スコアを患者データ一覧に示す。CMAP 及び複数ポイント増分 MUNE スコア並びに SMA-MAP 血漿バイオマーカーパネルにより収集したデータについても患者データ一覧に示す。有効性評価項目は、すべて記述統計量により集計した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

1.1.4.7.2 薬物動態

血漿中 PK パラメータは、プロトコールで規定したコホート、用量、測定日、及び時刻に基づいて、記述統計量（n、平均、標準偏差［SD］、変動係数%［%CV］、幾何平均、幾何変動係数%、中央値、最小値、及び最大値）を用いて集計した。

各被験者データセットに対して、ISIS 396443 のノンコンパートメント PK 解析を行った。

1.1.4.7.3 安全性評価項目

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象（SAE）の種類及び発現頻度を集計して評価した。臨床検査項目についても集計を実施した。

1.1.4.8 目標被験者数

本治験では、ISIS 396443 1、3、及び 6 mg の各コホートに 6 例、ISIS 396443 9 mg コホートに 10 例、合計 28 例を目標症例数とした。

1.1.5 治験の結果

1.1.5.1 被験者の内訳

ISIS 396443 1、3、及び 6 mg の各コホートに 6 例の被験者を割付け、ISIS 396443 9 mg コホートに 10 例を割付けた。全被験者が治験薬投与及び追跡評価を完了した。

- コホート 1：ISIS 396443 を 1 mg、IT 投与（6 例）
- コホート 2：ISIS 396443 を 3 mg、IT 投与（6 例）
- コホート 3：ISIS 396443 を 6 mg、IT 投与（6 例）
- コホート 4：ISIS 396443 を 9 mg、IT 投与（10 例）

1.1.5.2 解析対象集団

安全性評価集団には、治験薬が 1 回以上投与された全被験者を含めた。安全性及び探索的有効性解析は安全性評価集団を対象として実施した。PK 解析は PK 解析集団を対象とし実施した。PK 解析集団には、評価可能な PK データが得られた全被験者を含めた。

1.1.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性

総被験者の過半数は女子（60.7%）であったが、1 mg コホートでは男子が 83.3%であった。被験者の大部分（82.1%）は白人であった。被験者の年齢は 2～14 歳の範囲であり、平均年齢は 6.1 歳であった。SMA の病型は、II 型 53.6%、III 型 46.4%であった。*SMN2* 遺伝子コピー数別の被験者の割合は、コピー数 3 が 89.3%、4 が 7.1%、及び 5 が 3.6%であった。被験者のうち、歩行不能は 64.3%、歩行可能は 35.7%であった。

1.1.5.4 有効性の結果

- コホート 4（9 mg）において、HFMSE の改善が認められた。特にコホート 4 では、Day 85 に HFMSE スコアがベースライン値から平均で 3.1 ポイント（17.6%）上昇した。コホート 4 の 10 例中 7 例において、Day 85 に 3 ポイント以上の上昇が認められた。観察された 3 ポイント以上の HFMSE スコア上昇は重症度とは無関係に均等に分布しており、II 型 SMA 患者 7 例中 5 例及び III 型 SMA 患者 3 例中 2 例で認められた。また、改善は広い年齢範囲に分布しており、5 歳未満の 3 例及び 5 歳以上の 4 例で認められた。低用量のコホートでは HFMSE スコアの変化は認められなかった（スコアの平均変化量は、コホート 1 では Day 29 で+1.0 ポイント、コホート 2 では Day 29 で+1.0 ポイント、コホート 3 では Day 85 で+0.7 ポイント）。

表 2 全被験者での HFMSE データ

	Cohort 1 (1 mg) N = 6	Cohort 2 (3 mg) N = 6	Cohort 3 (6 mg) N = 6	Cohort 4 (9 mg) N = 7[a]/10
Day 29				
Baseline Mean Score	34.5	34.2	26.0	25.5
Mean Change from Baseline	+1.0	+1.0	-0.3	+2.4*
Median Change from Baseline	+0.5	0.0	0.0	+3.0
Minimum, Maximum	-1, 4	0, 4	-3, 1	0, 4
Mean % Change From Baseline	+0.3%	+2.2%	-3.5%	+12.4%*
Minimum, Maximum	-12.5, 8.9	0.0, 9.3	-25.0, 6.7	0.0, 36.4
Subjects with ≥ 3 Point Increase	1/6 (16.7%)	1/6 (16.7%)	0/6 (0%)	4/7 (57.0%)
Day 85				
Baseline Mean Score	NA[b]	NA[b]	26.0	25.5
Mean Change From Baseline			+0.7	+3.1‡
Median Change from Baseline			-0.5	+4.0
Minimum, Maximum			-3.0, 5.0	-1.0, 7.0
Mean % Change From Baseline			+5.4%	+17.6%‡
Minimum, Maximum			-20.0, 41.7	-1.9, 45.5
Subjects with ≥ 3 Point Increase			2/6 (33.3%)	7/10 (70.0%)

NA = Not available; N = number of subjects
[a] Seven of the 10 subjects in Cohort 4 were evaluated at Day 29, as allowed in the protocol
[b] Subjects in Cohorts 1 and 2 were followed through Day 29 only
* P value = 0.03;
‡ P value = 0.02
Source: Table 14.2.1 and Listing 16.2.6.1

- PedsQL™コアスケール（総スコア）は、Day 85 にコホート 3 及び 4 において若干改善し、ベースラインからの平均変化率は、被験者による評価でそれぞれ 4.5%及び 9.8%、また、親による評価ではそれぞれ 4.0%及び 8.4%であった。同様に、コホート 4 では Day 85 に PedsQL™ Neuromuscular Module（総スコア）が若干改善し、ベースラインからの平均変化率は、被験

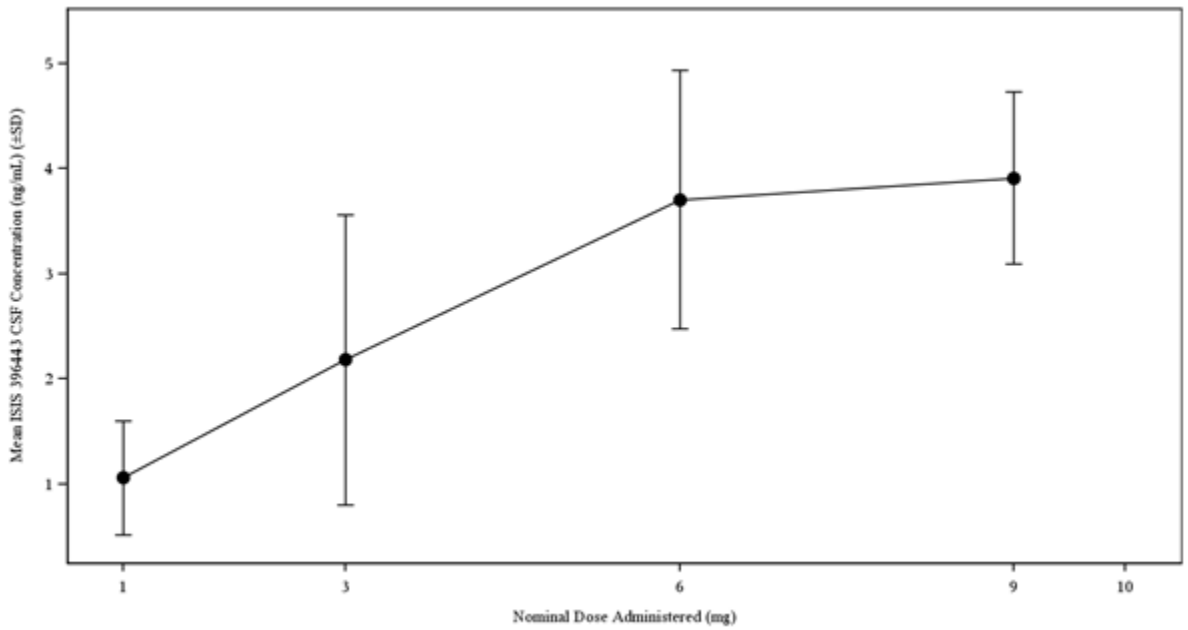
者による評価で 17.7%、親による評価では 4.6%であった。PedsQL™コアスケール（総スコア）に関しては、Day 29 にコホート 1 及び 2 での改善は見られず、ベースラインからの平均変化率は、被験者でそれぞれ-5.9%及び 1.0%、また、親ではそれぞれ 0.4%及び-9.4%であった。PedsQL™ Neuromuscular Module（総スコア）に関しては、Day 29 にコホート 1 及び 2 の被験者及び親による評価で改善が認められなかったが、被験者の総スコアは Day 85 に若干の改善（6.9%）が、また、コホート 3 の親の総スコアは Day 29 に若干の改善（4.2%）が認められた。

- コホート 4 に関してのみ、ベースライン時と試験終了時（Day 85）において、CMAP、定量的複数ポイント MUNE、及び SMA-MAP 血漿バイオマーカーパネルの評価を実施した。Day 85 におけるベースラインからの変化量は、CMAP は-0.2、MUNE は 16.9 であった。Day 85 におけるベースラインからの平均変化率は、CMAP は 1.9%、MUNE は 37.4%であった。CMAP、複数ポイント増分 MUNE、及び SMA-MAP 血漿バイオマーカーパネルの評価からは、臨床的に意味のある結果は観察されなかった。

1.1.5.5 薬物動態の結果

- IT 投与後 7 日目の CSF 中 ISIS 396443 濃度は、評価対象用量範囲（1～9 mg）において、用量依存的ではあるが用量比例よりも下回る増加を示した（3.7 倍）（図 1）。

図 1 IT 単回投与後 7 日目の CSF 中 ISIS 396443 濃度



出典: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted] 20[redacted] 14:43)

用量で補正した CSF 中薬物濃度（Day 8）と体重又は年齢との間に明白な関連性は認められず、この所見は 2 歳以上の幼・小児において CSF 量はほぼ一定であるとの文献報告と整合する（図 2）。性別による差も見られなかった（図 3）。

図 2　　用量補正後の CSF 中 ISIS 396443 濃度と体重又は年齢との関連性

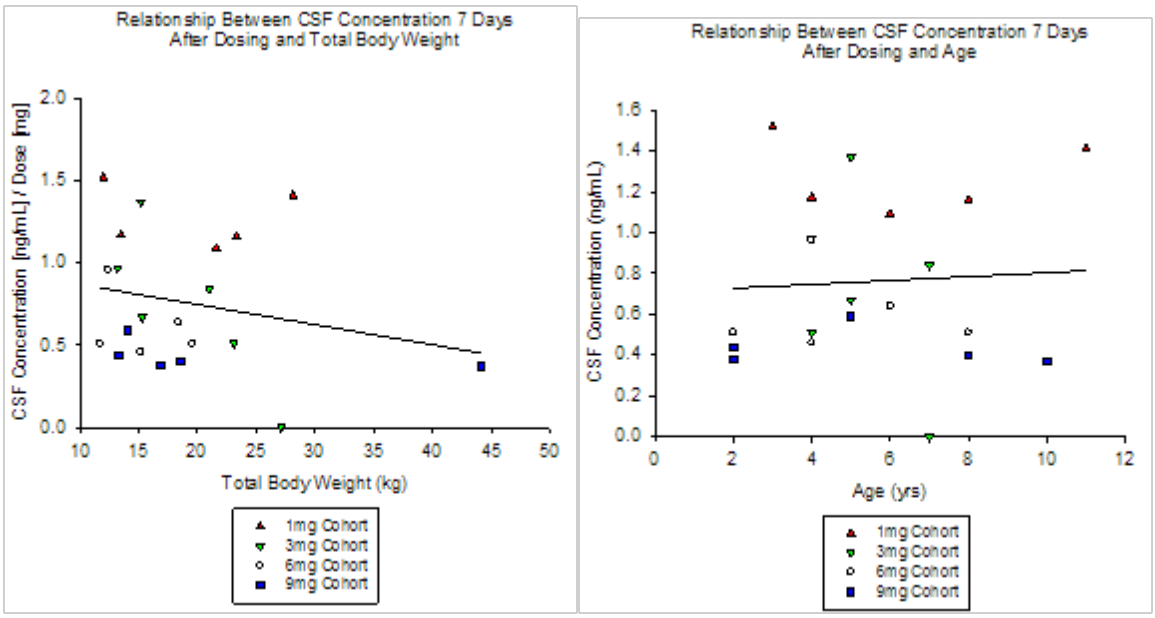
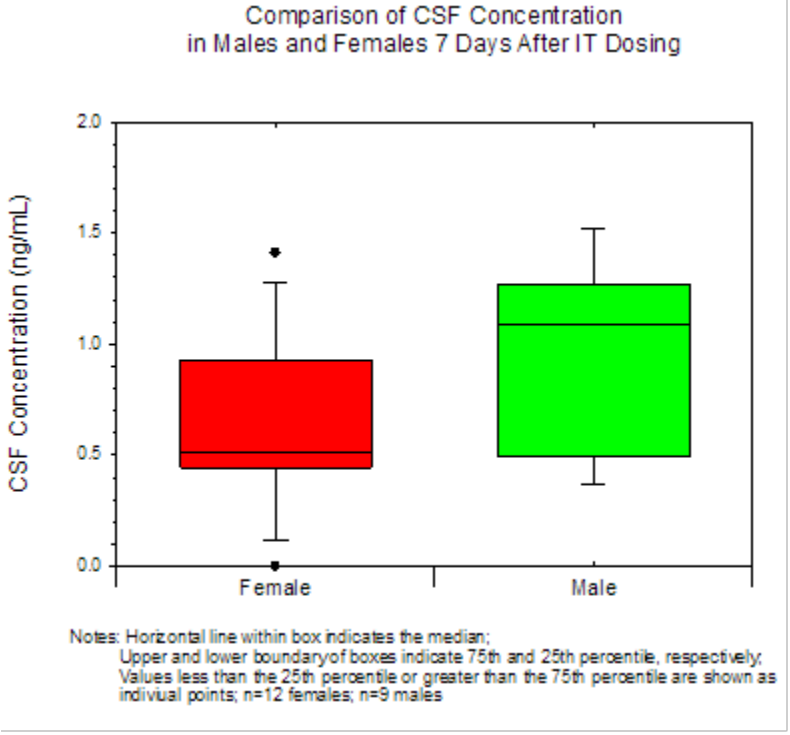
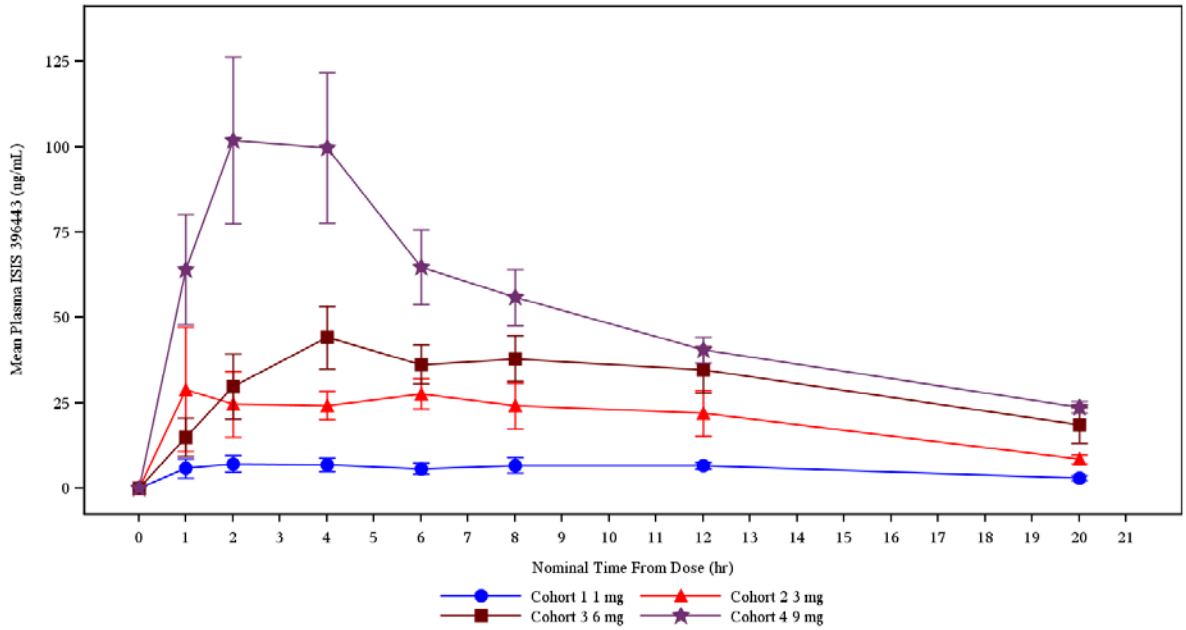


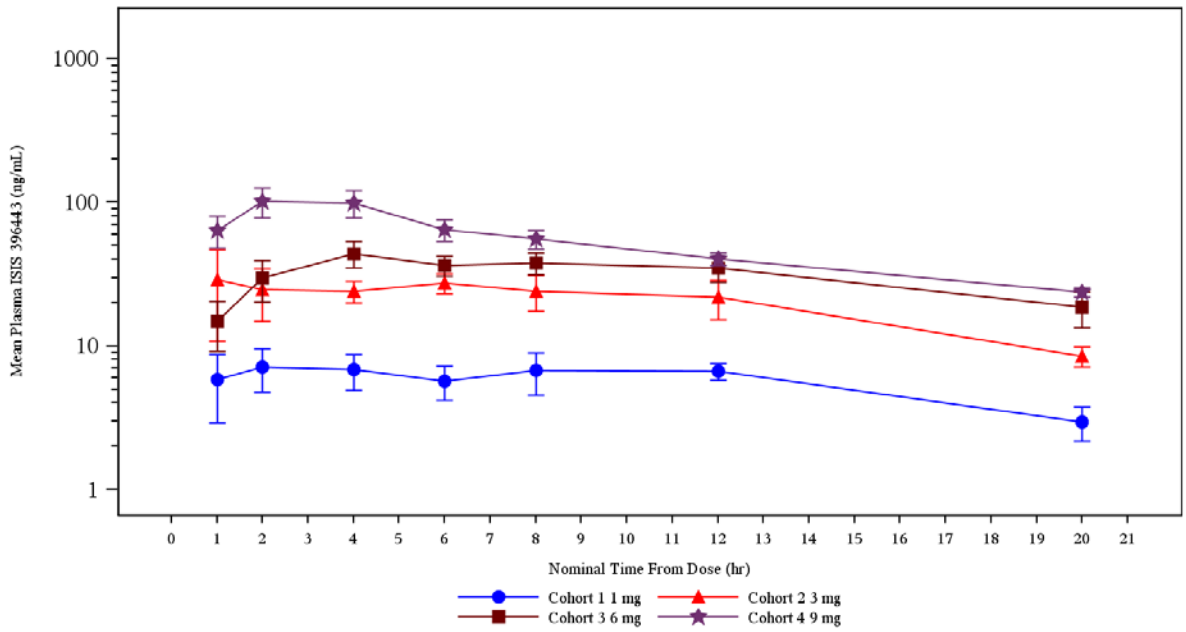
図 3　　用量補正後の ISIS 396443 の CSF 中濃度と性別との関連性



- IT 投与した ISIS 396443 は、速やかに投与部位（CSF）から全身循環系（全身性分画）へと移行すると考えられ、投与から数時間後に測定した最高血漿中薬物濃度の平均値には用量依存性が確認された。血漿中の平均 ISIS 396443 濃度は、通常の場合最高値に到達した後 20 時間かけて徐々に低下した（図 4）。

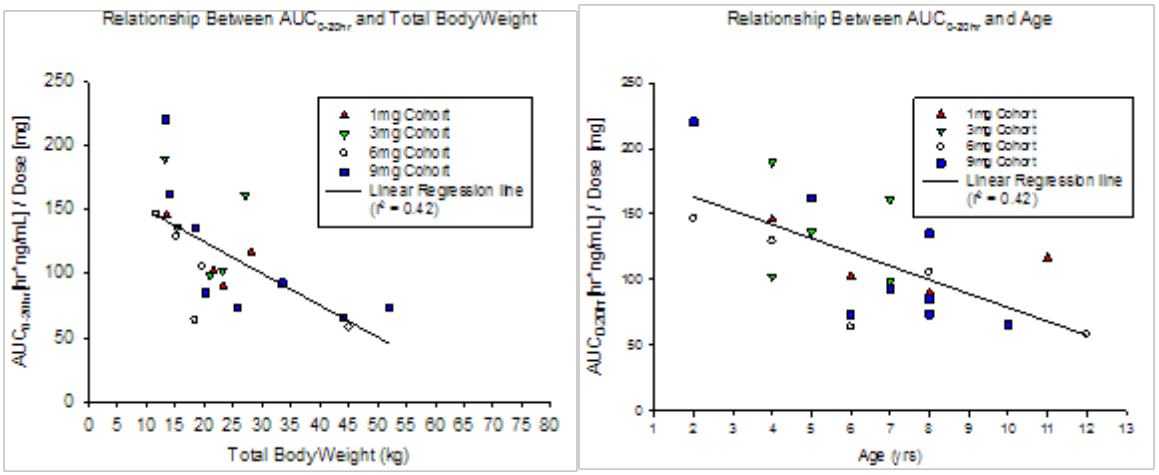
図 4　　単回投与後の ISIS 396443 血漿中濃度





- 血漿中薬物濃度は、コホート 4 の被験者 1 例（被験者 ID: 4007）を除き、投与後 7 日目（168 時間後）に検出限界以下に低下した。
- 用量補正後の血漿中薬物総曝露量は、被験者の体重が約 3 倍に増加したのに対し、約 2～3 倍の増加であった。用量補正後の血漿中薬物総曝露量と被験者年齢との間にも同様の関係が示された（図 5）。

図 5　　用量補正後の ISIS 396443 血漿中総曝露量と体重又は年齢との関連性



- 血漿中未変化体薬物総曝露量（0 時［投与前］から IT 投与後 20 時までの血漿中濃度時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}20hr}$］）についてコホートで層別化したが、明瞭な性差は認められなかった（図 6）。また、用量補正後の総血漿中薬物曝露量（$AUC_{0\text{-}20hr}$）についても同様であった（図 7）。

図 6　　血漿中未変化体薬物総曝露量と性別との関連性（コホート別解析）

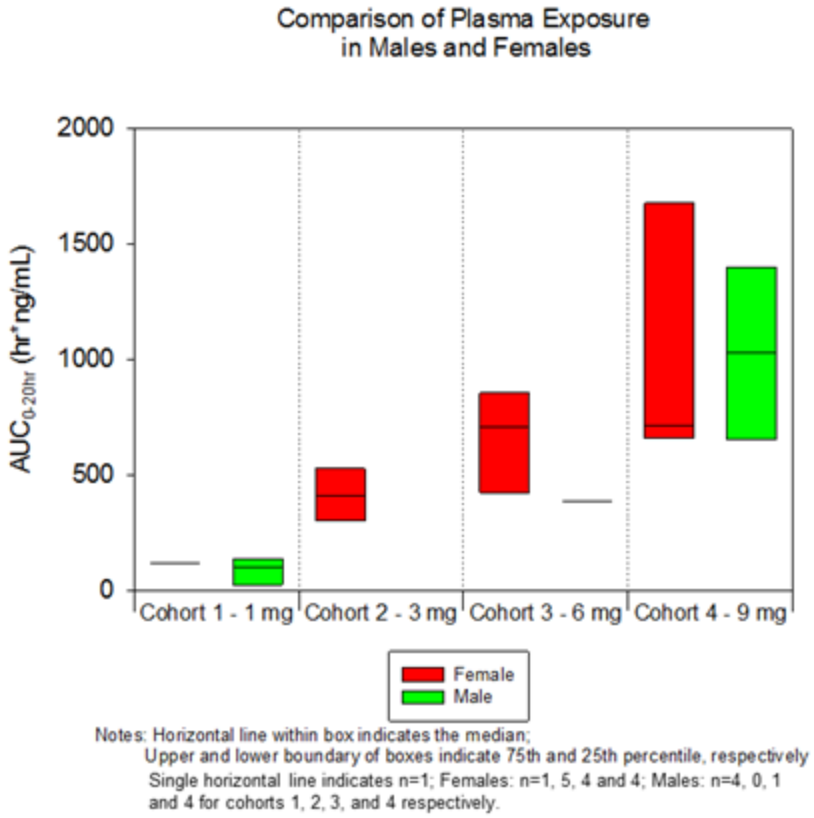
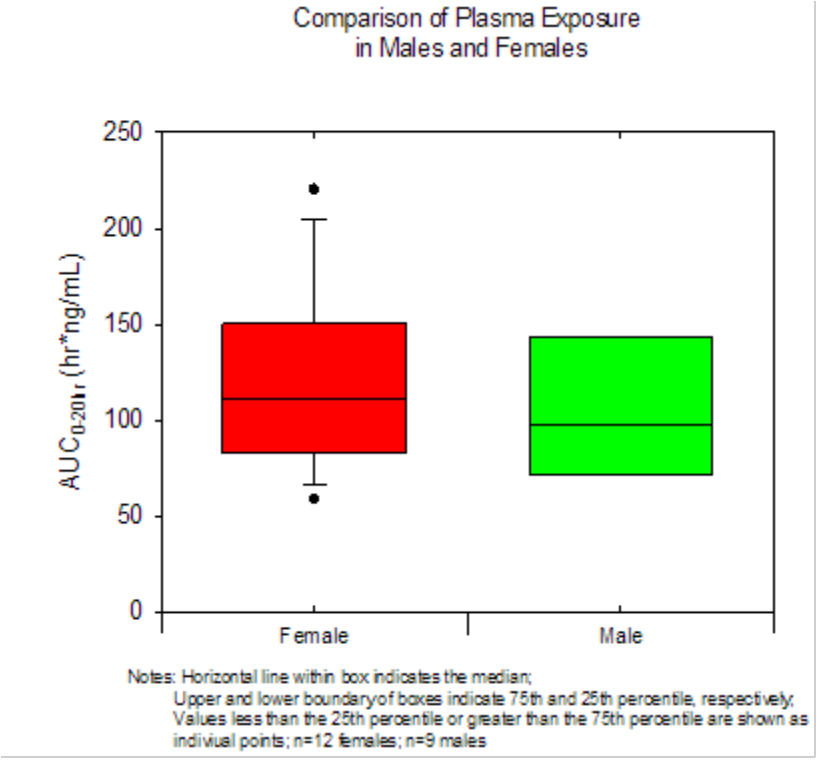


図 7　　用量補正後の総血漿薬物曝露量と性別との関連性



- 本試験において報告された平均 CSF 中薬物濃度及び ISIS 396443 未変化体の血漿中 PK は、カニクイザルに対して IT 投与を行った経験（2.6.6.2）に基づいて予想した PK とおおむね一致していた。

1.1.5.6　　安全性の結果

本試験において ISIS 396443 を単回髄腔内投与した際の忍容性は良好であり、9 mg まで単回投与した場合も臨床的に意味のある安全性所見は認められなかった。

- 死亡例及びその他の重篤な有害事象、用量制限毒性（DLT: dose-limiting toxicity）、及び治験又は治験薬投与中止に至った有害事象もなかった。
- ISIS 396443 を投与した被験者 28 例で 25 例（89.3%）72 件の有害事象が発現したが、中等度の事象は 5 例のみで認められた。高頻度に発現した有害事象は、頭痛（39.3%［11/28］）、骨髄穿刺後症候群（21.4%［6/28］）及び背部痛（17.9%［5/28］）であった。
- 2 件の有害事象が治験薬との関連性が否定できないと判断されたが、いずれも軽度であり、低用量のコホートで発現した。具体的には、コホート 1（1 mg）の被験者 1 例の左足内側足根に麻痺が生じ、コホート 2（3 mg）の被験者 1 例で動悸が発現した。高用量コホートでは、治験薬との関連性が否定できない有害事象は発現しなかった。
- 全 55 回の IT 投与のうち 6 回（10.9%）には、骨髄穿刺後症候群が発生した。
- 神経学的検査では、治験薬関連の変化が確認されなかった。
- 血清生化学検査、血液学的検査、尿検査、ECG 及びバイタルサインには、臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 投与前レベルと比較して CSF の安全性臨床検査項目や CSF サイトカインに変化は見られなかった。

- ISIS 396443 単回 IT 投与後 85 日間に、被験者において ISIS 396443 に対する免疫原性応答は観察されなかった（酵素結合免疫吸着測定法［ELISA］による）。

1.1.5.6.1 有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 3 に示す。安全性解析対象集団 28 名中 25 名（89.3%）に有害事象が発現した。コホート別の有害事象の発現率は、コホート 1（ISIS 396443 1 mg）で 100%（6/6）、コホート 2（ISIS 396443 3 mg）で 66.7%（4/6）、コホート 3（ISIS 396443 6 mg）で 100%（6/6）、及びコホート 4（ISIS 396443 9 mg）で 90.0%（9/10）であった。主な有害事象は、頭痛（コホート 1：66.7%［4/6］、コホート 2：0.0%［0/6］、コホート 3：50.0%［3/6］、コホート 4：40.0%［4/10］、以下同順）、腰椎穿刺後症候群（16.7%［1/6］、33.3%［2/6］、33.3%［2/6］、10.0%［1/10］）、背部痛（33.3%［2/6］、33.3%［2/6］、0.0%［0/6］、10.0%［1/10］）、及び発熱（16.7%［1/6］、0.0%［0/6］、16.7%［1/6］、20.0%［2/10］）であった。有害事象が発現した 25 例中 20 例（80.0%）は、軽度の有害事象のみであった。発現したすべての有害事象は、治験薬との因果関係が「関連なし」又は「ほとんど関連なし」と判定された。死亡、その他の重篤な有害事象、用量制限毒性（DLT: dose-limiting toxicity）、及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 3　　有害事象の概要

	ISIS-396443 1 mg (N=6)		ISIS-396443 3 mg (N=6)		ISIS-396443 6 mg (N=6)		ISIS-396443 9 mg (N=10)		Total (N=28)	
System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event
OVERALL	6 (100.0)	25	4 (66.7)	15	6 (100.0)	11	9 (90.0)	21	25 (89.3)	72
心臓障害	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
動悸	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
耳および迷路障害	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
乗物酔い	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
胃腸障害	3 (50.0)	4	3 (50.0)	5	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	7 (25.0)	10
便秘	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (10.7)	3
悪心	1 (16.7)	1	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (10.7)	3
嘔吐	1 (16.7)	1	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (10.7)	3
胃腸障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	5	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	3 (30.0)	3	6 (21.4)	9
発熱	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	2 (20.0)	2	4 (14.3)	4
穿刺部位疼痛	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (10.0)	1	2 (7.1)	2
低体温	1 (16.7)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	2
穿刺部位反応	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	4 (40.0)	7	7 (25.0)	10
上気道感染	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	1 (10.0)	3	3 (10.7)	5
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (20.0)	2	2 (7.1)	2
耳感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (10.0)	1	1 (3.6)	1
副鼻腔炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (10.0)	1	1 (3.6)	1
ウイルス感染	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)	3	2 (33.3)	2	3 (50.0)	3	1 (10.0)	1	8 (28.6)	9
腰椎穿刺後症候群	1 (16.7)	2	2 (33.3)	2	2 (33.3)	2	1 (10.0)	1	6 (21.4)	7
裂傷	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
処置による悪心	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
臨床検査	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
尿検査異常	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
脱水	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1

表 3　　有害事象の概要（つづき）

	ISIS-396443 1 mg (N=6)		ISIS-396443 3 mg (N=6)		ISIS-396443 6 mg (N=6)		ISIS-396443 9 mg (N=10)		Total (N=28)	
System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	3	2 (33.3)	4	1 (16.7)	1	2 (20.0)	3	8 (28.6)	11
背部痛	2 (33.3)	2	2 (33.3)	4	0 (0.0)	0	1 (10.0)	1	5 (17.9)	7
脊柱前弯症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (10.0)	1	1 (3.6)	1
筋肉痛	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
四肢痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
側弯症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (10.0)	1	1 (3.6)	1
神経系障害	4 (66.7)	6	0 (0.0)	0	3 (50.0)	3	4 (40.0)	5	11 (39.3)	14
頭痛	4 (66.7)	4	0 (0.0)	0	3 (50.0)	3	4 (40.0)	5	11 (39.3)	12
錯感覚	1 (16.7)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	2
精神障害	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
心因性嘔吐	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (10.0)	1	1 (3.6)	1
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (10.0)	1	1 (3.6)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (10.0)	1	3 (10.7)	3
湿疹	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
紅色汗疹	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
発疹	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (10.0)	1	1 (3.6)	1

SOURCE: [redacted] ([redacted] 20[redacted]17:04)
EDC Date: [redacted]

表 4　　有害事象の発現状況（白人、白人以外）

Study CS1: Incidence of adverse events by race
Page 1 of 3

	Study CS1	
	White	Non-white
Number of subjects dosed	23 (100)	5 (100)
Number of subjects with an event	21 (91.3)	4 (80.0)
神経系障害	8 (34.8)	3 (60.0)
頭痛	8 (34.8)	3 (60.0)
錯感覚	0	1 (20.0)
胃腸障害	6 (26.1)	1 (20.0)
便秘	3 (13.0)	0
嘔吐	3 (13.0)	0
悪心	2 (8.7)	1 (20.0)
胃腸障害	1 (4.3)	0
感染症および寄生虫症	6 (26.1)	1 (20.0)
上気道感染	3 (13.0)	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (8.7)	0
耳感染	1 (4.3)	0
ウイルス感染	1 (4.3)	0
副鼻腔炎	0	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	6 (26.1)	2 (40.0)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 4　　有害事象の発現状況（白人、白人以外）（続き）

Study CS1: Incidence of adverse events by race
Page 2 of 3

	Study CS1	
	White	Non-white
腰椎穿刺後症候群	4 (17.4)	2 (40.0)
裂傷	1 (4.3)	0
処置による悪心	1 (4.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (26.1)	2 (40.0)
背部痛	4 (17.4)	1 (20.0)
筋肉痛	1 (4.3)	0
四肢痛	1 (4.3)	0
脊柱前弯症	0	1 (20.0)
側弯症	0	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (17.4)	2 (40.0)
発熱	3 (13.0)	1 (20.0)
低体温	1 (4.3)	0
穿刺部位疼痛	1 (4.3)	1 (20.0)
穿刺部位反応	1 (4.3)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (13.0)	0
湿疹	1 (4.3)	0
汗疹	1 (4.3)	0
発疹	1 (4.3)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 4　　有害事象の発現状況（白人、白人以外）（続き）

Study CS1: Incidence of adverse events by race
Page 3 of 3

	Study CS1	
	White	Non-white
心臓障害	1 (4.3)	0
動悸	1 (4.3)	0
耳および迷路障害	1 (4.3)	0
乗物酔い	1 (4.3)	0
臨床検査	1 (4.3)	0
尿検査異常	1 (4.3)	0
代謝および栄養障害	1 (4.3)	0
脱水	1 (4.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.3)	0
副鼻腔うっ血	1 (4.3)	0
精神障害	0	1 (20.0)
心因性嘔吐	0	1 (20.0)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

1.1.5.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本試験において、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

1.1.6 結論

本試験（ISIS 396443-CS1）結果から、以下の事項が示された。

- ISIS 396443 の単回投与時の忍容性は良好であり、最高用量 9 mg まで安全性上の問題は認められなかった。
- 髄腔内投与手技は、小児 SMA 患者において実施可能であった。
- CSF 及び血漿中 ISIS 396443 濃度は投与量に依存しており、前臨床データとの整合性が確認された。体重、年齢や性別による差は認められず、また、年齢や体重と CSF 中濃度との間に明確な相関性が認められなかったことから、本小児集団において固定用量（mg）の設定は妥当であり、用量調整の必要はないものと判断された。さらに、ISIS 396443 の 6 又は 9 mg コホートにおいて、単回 IT 投与後 85 日間に ISIS 396443 に対する免疫原性応答が観察された被験者はいなかった。
- 投与後数時間内に最高血漿中薬物濃度に達し、その平均値は用量依存的に増加した。血漿中の平均 ISIS 396443 濃度は、通常の場合最高値に到達後 20 時間かけて徐々に低下した。このように徐々に低下する原因は、CSF のターンオーバー及び全身循環系に移行した薬物が血漿から全身の組織に速やかかつ広範囲に分布するとともに CNS 組織に取り込まれずに残留した薬物が全身循環系に移行するためであると考えられる。薬物が全身の組織に継続的に速やかに分布することによって薬物が血漿中から除去されるにつれて、薬物血漿中濃度は急速に低下すると期待される。
- 探索的な検討ではあるものの、最高用量（9 mg）コホートの Day 85 には HFMSE 総スコアがベースラインから平均で 3.1 ポイント（17.6%）改善し、10 例中 7 例が 3 ポイント以上の改善を示しており、持続的、かつ、用量依存的な改善が認められた。
- また、9 mg コホートでは、Day 85 に PedsQL™コアスケール（総スコア）が若干改善したほか（ベースラインからの平均変化率 : 9.8%［被験者による評価］及び 8.4%［親による評価］）、PedsQL™ Neuromuscular Module（総スコア）も若干改善した（ベースラインからの平均変化率：17.7%［被験者］及び 4.6%［親］）。

CMAP、複数ポイント増分 MUNE 及び SMA-MAP 血漿バイオマーカーパネルの評価では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

1.2 ISIS 396443-CS2 試験……添付資料番号 5.3.4.2-2

1.2.1 治験の標題

脊髄筋萎縮症患者に対する ISIS 396443 髄腔内投与における安全性、忍容性及び用量範囲の検討を目的としたオープンラベル、用量漸増反復投与試験

1.2.2 治験責任医師及び治験実施医療機関

1.2.2.1 治験責任医師

[redacted]

1.2.2.2 治験実施医療機関

[redacted]（[redacted]）

[redacted]（[redacted]）

[redacted]（[redacted]）

[redacted]（[redacted]）

1.2.3 治験期間

2 年 3 ヵ月

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第一被験者登録日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者最終来院日）

1.2.4 治験の方法

1.2.4.1 治験の目的

1.2.4.1.1 主要目的

脊髄性筋萎縮症（SMA）患者における ISIS 396443 の反復 IT 投与時の安全性及び忍容性を検討する。

1.2.4.1.2 副次的目的

SMA 患者における ISIS 396443 反復 IT 投与時の脳脊髄液（CSF）及び血漿中の薬物動態（PK）

を検討する。

1.2.4.1.3 探索的目的

SMA 患者における ISIS 396443 反復 IT 投与が SMA 関連バイオマーカー及び臨床的アウトカムに及ぼす影響を検討する。

1.2.4.2 対象

1.2.4.2.1 選択基準

(1) 親又は法的保護者により文書同意を得た患者。また、被験者の年齢や治験実施施設の定める指針により必要となる場合には、患者本人の同意（アセント）が得られた患者。
(2) 遺伝的に 5q SMA（ホモ接合性遺伝子欠損又は変異）が証明されている患者。
(3) SMA に起因する臨床像を呈する患者。
(4) 年齢が 2～15 歳の男子又は女子。
(5) 治験に定める手順、測定及び来院などの全規定が遵守可能であり、かつ、親若しくは法的保護者又は患者本人に適切な心理社会的支援環境があると治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者。
(6) スクリーニング検査時点において生存期間が 2 年を超えると判断される患者。
(7) 治験の手順実施に際し麻酔/鎮静が必要な場合には、麻酔/鎮静の年齢別施設基準に適合する患者（治験責任医師に加えて麻酔科医又は呼吸器科医が判断する）。
(8) 生殖機能が成熟していると治験責任医師又は治験分担医師が判断する被験者については、以下の基準を満たすこと。
    a) 女性：スクリーニング検査時の妊娠検査が陰性、かつ、治験期間中に妊娠できないこと（性行為を控える、又は適切な避妊方法を用いるなど）。
    b) 男性：試験期間中性行為を控えること。

1.2.4.2.2 除外基準

(1) 医学的に侵襲的、又は非侵襲的換気療法が 24 時間必要となる呼吸不全を有する患者。
(2) 医学的に胃経管栄養が必要であり、大半の栄養が当該経路により投与されると治験責任医師が判断する患者。
(3) 側弯症手術の既往があり、腰椎穿刺手技に影響があると考えられる患者。
(4) スクリーニング前 2 ヵ月以内に手術（側弯症手術）若しくは肺イベントにより入院した患者、又は治験期間中に手術若しくは肺イベントによる入院を予定している患者。
(5) 活動性感染症が未治療、又は不適切な治療が実施され、スクリーニング期間中のいずれかの時点で抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要となった患者。
(6) 脳・脊髄疾患（腫瘍を含む）の既往を有する、又は核磁気共鳴画像法（MRI）若しくはコンピュータ断層撮影（CT）により脳・脊髄に異常が認められ、腰椎穿刺手技及び CSF 循環に影響があると考えられる患者。
(7) CSF 排出用シャント又は中枢神経系（CNS）カテーテルが埋め込まれている患者。

(8) 細菌性髄膜炎の既往がある患者。
(9) ISIS 396443-CS1 試験のコホート 2、3、又は 4 において ISIS 396443 の投与を受けた患者。
(10) ISIS 396443-CS10 試験において ISIS 396443 の投与を受けた患者。
(11) スクリーニング来院時の血液学的検査、血清生化学検査、又は心電図（ECG）に臨床的に意味のある異常が認められ、治験参加に不適切であると治験責任医師が判断した患者。
(12) 他の治験薬（アルブテロール、リルゾール、カルニチン、クレアチン、フェニル酪酸ナトリウム、サルブタモール等）、生物学的製剤、又は医療器具による処置が、スクリーニング時の 1 ヵ月以内、又は被験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に実施された患者。スクリーニング時の 3 ヵ月以内にバルプロ酸又はヒドロキシ尿素による治療を受けた患者。遺伝子治療歴又は細胞移植による治療歴がある患者。
(13) 進行性の病態を有し、治験の実施や評価に影響があると治験責任医師が判断した患者。例として、安全性の評価に影響を及ぼす、又は被験者の治験手順の実施を困難にする医学的障害（消耗又は悪液質、重度貧血等）がある患者。

1.2.4.3 治験デザイン

本試験は、2 歳から 15 歳の医学的に安定した SMA 患者に対し ISIS 396443 を髄腔内に反復投与したときの安全性、忍容性及び用量範囲の検討を目的としたオープンラベル、反復漸増投与、第 I/IIa 相試験である。本試験では、4 用量の ISIS 396443（コホート 1：Day 1、29、及び 85 に 3 mg 投与［n=8］、コホート 2：Day1、29、及び 85 に 6 mg 投与［n=8］、コホート 3：Day 1 及び 85 に 9 mg 投与［n=9］、コホート 4：Day 1、29、及び 85 に 12 mg 投与［n=9］）をそれぞれ設定した。コホート 2 では 6 mg を 3 回投与、コホート 3 では 9 mg を 2 回投与といずれのコホートも総投与量は 18 mg であり、同一用量で投与レジメンが異なる場合の影響を詳しく調べるために設定した。スクリーニング時の年齢が 7 歳超の被験者数は各コホート 4 例以下とした。

単回投与試験（ISIS 396443-CS1）のコホート 1（ISIS 396443 1 mg 単回投与）に参加した被験者は、本試験（ISIS 396443-CS2）への参加が可能であった。

被験者には治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング検査を実施した。組み入れ基準への適格性が確認された被験者に対しベースライン評価及び治験薬の IT 投与（Day 1）を実施した。コホート 1（3 mg）、2（6 mg）、及び 4（12 mg）の被験者は、Day 29 及び 85 に治験実施施設に再来院し、被験者の評価及び 2 回目若しくは 3 回目の投与を受けた。コホート 3（9 mg）の被験者は、Day 85 に治験実施施設に再来院し、被験者の評価及び 2 回目の投与を受けた。試験期間を通じ安全性及び忍容性に関するパラメータ、PK、並びに有効性に関する探索的評価を含むその他の評価を実施した。

1.2.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠

1.2.4.4.1 投与量及び投与方法

ISIS 396443 3、6、9、又は 12 mg、薬液量 5 mL

反復髄腔内（IT）bolus 投与（1～3 分）

1.2.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠

ISIS 396443-CS2 試験の ISIS 396443 の投与量及び投与間隔は、サルにおける単回及び反復 IT 投与（14 週間）による毒性試験並びに PK 試験に基づき、*hSMN*2 トランスジェニックマウスモデルにおける薬理試験より予想される標的組織中濃度を勘案し選択した。

ヒト以外では *SMN2* 遺伝子を発現しないため、薬理学的に *SMN2* エクソン 7 の生成を測定することは不可能である。*hSMN2* トランスジェニックマウスを用いた薬理試験及び PK 試験の結果に基づいて、50～90%の *SMN2* エクソン 7 を生成するための標的組織濃度は、脊髄組織中 1～10 μg/g と推定された。最初の反復投与臨床試験で選択された ISIS 396443 の最低用量（3 mg）では、この範囲の下限の脊髄組織濃度以上（3 μg/g）に達し、最高用量（12 mg）では、薬理学的に有効な上限に近い脊髄組織中濃度に達すると予測された。投与間隔は、85 日目の ISIS 396443 脊髄組織中濃度が薬理学的に有効な上限の範囲内（組織濃度 8～24 μg/g）に維持されること、同時に反復 IT 投与の安全性と利便性を考慮し選択した。

ISIS 396443 関連の急性及び一過性の一般状態に基づく無毒性量（NOAEL）は、単回投与の成熟サルにおける毒性試験では 3 mg、反復投与（4 週間の中間コホート及び 14 週間剖検）の幼若サルにおける毒性試験では 1 mg/週であった。病理組織学的変化に基づく NOAEL は、単回投与の成熟サルにおいては 7 mg、幼若サルにおける毒性試験の 4 週間コホートでは 3 mg/週（計 5 回投与）、及び 14 週間の投与を受けた幼若サルでは 1 mg/週（又は隔週）（計 10 回投与）であった。これらの NOAEL は、CSF 量スケーリング（最も保守的なスケーリング係数）に基づいてヒト用量に換算した。サルで得られた急性の NOAEL から外挿したヒトへの投与量（CSF 量のスケーリングに基づく）は、30 mg（成熟サル単回投与試験から）及び 10 mg（幼若サルの反復投与試験から）であった。サルにおける病理組織学的変化に基づく NOAEL からヒトに外挿した投与量（CSF 量のスケーリングに基づく）は、150 mg（幼若サル 4 週間反復投与コホートから）及び 100 mg（幼若サル 14 週間複数回投与コホートから）であった。

病理組織学的変化に基づく NOAEL 最低用量（幼若サル 14 週間複数回投与試験、1 mg/週、10 回投与）の結果から、ISIS 396443-CS2 試験のコホート 1（総投与量 = 9 mg）で 10 倍、コホート 2 及び 3（総投与量 = 18 mg）で 5 倍、コホート 4（総投与量 = 36 mg）で 2.5 倍の安全域がそれぞれ得られた。反復投与臨床試験（ISIS 396443-CS2 試験）のために計画されたすべての用量は、SMA 患者において少なくとも 3 ヵ月間薬理学的活性を有することが予測された。

本試験に先行して、2～14 歳の SMA 患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与における安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的としたオープンラベル、用量漸増単回投与（1、3、6、及び 9 mg）の第 I 相試験（ISIS 396443-CS1 試験）を実施した。

1.2.4.5 治験薬（ロット番号）

治験薬：ISIS 396443 20 mg/mL 注射液 2.5 mL

治験薬ロット番号： 030 * （単一バッチを使用した）

液希釈用人工脳脊髄液（CSF）20 mL Exact Fill ロット番号： 025 *

＊新薬承認情報提供時に置換えた

1.2.4.6 評価項目

1.2.4.6.1 有効性の探索的評価項目

Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded（HFMSE）、Pediatric Quality of Life Inventory™（PedsQL™）、Compound Muscle Action Potential（CMAP）、定量的複数ポイント Motor Unit Number Estimation（MUNE）、Upper Limb Module Test、筋力測定、6 分間歩行テスト（6 MWT）、Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease（ACEND）

1.2.4.6.2 薬物動態の評価項目

各投与後の ISIS 396443 の血漿中及び CSF 中の PK パラメータ、コホート 4 の尿中 PK パラメータ

1.2.4.6.3 安全性の評価項目

有害事象（有害事象名には MedDRA/J ver. 14.1 を用いた）、血液及び CSF の臨床検査、バイタルサイン、身体的診察、神経学的検査、心電図（ECG）

1.2.4.7 統計解析方法

1.2.4.7.1 有効性(探索的評価項目)

有効性パラメータに係る個々の被験者スコア及び総スコアを患者データ一覧に示す。また、コホートごとに記述統計量を用いて集計を行った。

1.2.4.7.2 薬物動態

血漿中 PK パラメータ並びに血漿及び CSF 中の ISIS 396443 濃度は、コホートごとに記述統計量（n、平均、標準偏差、変動係数%［%CV］、幾何平均、幾何%CV、中央値、最小値、及び最大値）を用いて集計した。ISIS 396443 12 mg 投与群に関する尿中 PK パラメータ（コホート 4 のみ）は、記述統計量により集計した。

1.2.4.7.3 安全性

有害事象及び重篤な有害事象（SAE）の発現率及び種類は、記述統計量を用いて投与コホートごとに集計した。一部の臨床検査項目の結果については、コホートごとに各被験者の経時変化を示した。臨床検査、バイタルサイン、ECG、神経学的検査、及び身体的診察の結果については、被験者ごとに表示し、表には異常値を明示した。

1.2.4.8 目標被験者数

32 例（コホート当たり 8 例）とした。

1.2.5 治験の結果

1.2.5.1 被験者の内訳

ISIS 396443 3 及び 6 mg コホートにはそれぞれ 8 例を割付け、9 及び 12 mg コホートにはそれぞれ 9 例を割付けた。組み入れた 34 例中 33 例は治験薬投与及び追跡評価を完了した。ISIS 396443 12 mg コホートの 1 例は治験責任医師の判断により早期に投与を中止した。治験責任医師は、当該被験者と両親が治験薬投与及び PK 用採血に関連した処置に耐えることができなかったことから中止したと述べている。

1.2.5.2 解析対象集団

安全性評価集団には治験薬を 1 回以上投与された全被験者を、PK 解析集団には評価可能な PK データが得られた全被験者をそれぞれ含めた。有効性及びバイオマーカー評価集団（以下「評価集団」）は、規定どおりに治験薬がすべて投与され、かつ、Day 92 に来院した全被験者を対象とした。安全性の解析は安全性集団を対象とし、PK 解析は PK 集団、また、有効性及びバイオマーカーの解析は当該評価集団を対象として実施した。また、安全性集団、PK 集団、及び評価集団のほか、一部のデータでは、「全スクリーニング実施被験者」、「全登録被験者」、及び「スクリーニング不適格被験者」についても表示したが、これらの集団については解析を実施しなかった。

1.2.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者は男子（58.8%、20/34）、及び白人（88.2%、30/34）が多数を占めた。被験者の年齢は 2～15 歳の範囲であり、平均年齢は 7.4 歳でであった。SMA の病型は、II 型が 34 例中 13 例（38.2%）、及び III 型が 34 例中 21 例（61.8%）であった。*SMN2* 遺伝子のコピー数別の被験者の割合は、コピー数が 2 は 34 例中 1 例（2.9%）、3 は 34 例中 25 例（73.5%）、4 は 34 例中 8 例（23.5%）であった。被験者のうち歩行不能は 34 例中 19 例（55.9%）、歩行不能は 34 例中 15 例（44.1%）であった。

1.2.5.4 有効性の結果

- HFMSE で評価した運動機能の解析結果からは、総スコアが時間と共に上昇（改善）することが全コホートで示された。HFMSE スコアのベースラインからの最大の変化量は、9 mg コホートで Day 253 に見られ、平均（SD）で 3.7（4.4）増加した。また、9 mg コホートでは、Day 92 及び 169 に明らかな変化が認められ、変化量はそれぞれ平均（SD）で 2.7（5.1）及び 2.9（3.8）であった。その他の 3 コホートでは HFMSE 総スコアの上昇は緩やかであり、Day 253 におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は、3 mg コホートでは 1.5（3.5）、6 及び 12 mg コホートではともに 2.3（3.7）であった。HFMSE では、機能が極度に低下した被験者や機能性が高い被験者の場合、スコアがスケールの両端に集中し感度が低くなるため、ベースライン時の HFMSE 総スコアが 10 以上 54 以下であった被験者について詳細に調べることを目的として、アドホック解析を行った。該当する 24 例（72.7%）の被験者に関し、Day 253 における HFMSE 総スコアのベースラインからの平均（SD）変化量は、3 mg コホート（n = 4）では 0.8（4.6）、6 mg コホート（n = 7）では 2.9（3.5）、9 mg コホート（n = 9）では 3.9

（4.7）、そして 12 mg コホート（n=8）では 3.8（2.3）であった。

表 5　　HFMSE スコアの推移

	ISIS 396443 3 mg		ISIS 396443 6 mg		ISIS 396443 9 mg		ISIS 396443 12 mg	
BL HFMSE score (n)	All n = 8	> 10 and ≤ 54 n = 4	All n = 8	> 10 and ≤ 54 n = 7	All n = 9	> 10 and ≤ 54 n = 8	All n = 8	> 10 and ≤ 54 n = 5
Baseline								
Mean (SD)	31.9 (20.7)	20.0 (7.7)	29.6 (15.3)	33.0 (12.9)	40.0 (16.4)	37.8 (15.9)	44.5 (18.0)	34.4 (15.0)
Minimum, Maximum	8.0, 57.0	14, 30	6.0, 50.0	17, 50.0	16.0, 58.0	16.0, 54.0	15.0, 63.0	15.0, 54.0
Day 92								
Mean (SD)	32.6 (20.9)	20.5 (7.7)	30.4 (16.5)	34.0 (14.0)	42.7 (14.4)	40.8 (14.1)	45.1 (16.7)	36.2 (14.7)
Mean Change from Baseline (SD)	0.8 (1.4)	0.5 (1.9)	0.8 (4.2)	1.0 (4.5)	2.7 (5.1)	3.0 (5.3)	0.6 (2.0)	1.8 (1.3)
Median Change from Baseline	1.0	0	-0.5	0	1.0	1.5	0.5	2.0
Minimum, Maximum	-1.0, 3.0	-1.0, 3.0	-4.0, 9.0	-4.0, 9.0	-3.0, 4.0	-3.0, 14.0	-2.0, 3.0	0.0, 3.0
Mean % Change from Baseline (SD)	3.5 (7.3)	2.6 (9.5)	0.3 (16.8)	2.7 (16.5)	11.6 (26.3)	13.1 (27.7)	3.7 (7.7)	7.2 (7.8)
Minimum, Maximum	-7.1, 13.6	-7.1, 13.6	-16.7, 36.0	-11.8, 36.0	-6.3, 77.8	-6.3, 77.8	-3.4, 20.0	0.0, 20.0

表 5　　HFMSE スコアの推移（続き）

	ISIS 396443 3 mg		ISIS 396443 6 mg		ISIS 396443 9 mg		ISIS 396443 12 mg	
BL HFMSE score (n)	All n = 8	> 10 and ≤ 54 n = 4	All n = 8	> 10 and ≤ 54 n = 7	All n = 9	> 10 and ≤ 54 n = 8	All n = 8	> 10 and ≤ 54 n = 5
Day 169								
Mean (SD)	31.4 (21.1)	19.3 (9.3)	30.8 (17.3)	34.9 (13.9)	42.9 (15.1)	40.9 (14.8)	45.5 (16.4)	36.4 (13.7)
Mean Change from Baseline (SD)	-0.5 (3.1)	-0.8 (4.6)	1.1 (4.6)	1.9 (4.5)	2.9 (3.8)	3.1 (4.0)	1.0 (2.4)	2.0 (2.5)
Median Change from Baseline	0.0	0.0	-0.5	0.0	2.0	2.5	0.5	3.0
Minimum, Maximum	-7.0, 4.0	-7.0, 4.0	-4.0, 9.0	-3.0, 9.0	-1.0, 10.0	-1.0, 10.0	-2.0, 4.0	-2.0, 4.0
Mean % Change from Baseline (SD)	-2.8 (21.7)	-5.1 (32.9)	-3.5 (29.8)	5.5 (16.6)	10.7 (19.2)	11.9 (20.2)	4.9 (8.7)	8.6 (9.3)
Minimum, Maximum	-50.0, 28.6	-50.0, 28.6	-66.7, 36.0	-15, 36.0	-6.3, 55.6	-6.3, 55.6	-3.7, 20.0	-3.7, 20.0
Day 253								
Mean (SD)	33.4 (20.5)	20.8 (10.2)	31.9 (16.7)	35.9 (13.3)	43.7 (14.8)	41.6 (14.4)	46.8 (15.5)	38.2 (13.3)
Mean Change from Baseline (SD)	1.5 (3.5)	0.8 (4.6)	2.3 (3.7)	2.9 (3.5)	3.7 (4.4)	3.9 (4.7)	2.3 (2.8)	3.8 (2.3)
Median Change from Baseline	2.0	2.5	1.5	2	2.0	2.5	2.0	4.0
Minimum, Maximum	-6.0, 6.0	-6.0, 4.0	-2.0, 8.0	-1.0, 8.0	0.0, 12.0	0.0, 12.0	-1.0, 6.0	0.0, 6.0
Mean % Change from Baseline (SD)	10.8 (32.9)	1.5 (31.0)	4.1 (19.0)	9.5 (12.5)	13.4 (20.2)	14.7 (21.2)	9.4 (12.6)	15.4 (12.7)
Minimum, Maximum	-42.9, 75.0	-42.9, 28.6	-33.3, 32.0	-5.0, 32.0	0.0, 55.6	0.0, 55.6	-1.6, 33.3	0.0, 33.3

Abbreviation: N= Number of subjects; SD= Standard Deviation
Source: Table 14.2.1.1, Table 14.2.2.2-3

- 親が評価した PedsQL™コアスケール総スコアは、全コホートの Day 169 及び 253 において若干上昇した。9 及び 12 mg コホートでは、3 及び 6 mg コホートと比較して、全般的に上昇幅が大きかった。親が評価した PedsQL™（総スコア）の Day 169 におけるベースラインからの平均増加率は、3、6、9 及び 12 mg コホートでそれぞれ 8.8%、1.5%、17.4%、及び 10.9%であった。各コホートの Day 253 における変化は、Day 169 における変化とほぼ同等であり、時間が経過しても増加が持続することが示されている。
- 被験者が評価した PedsQL™コアスケール（総スコア）の結果は、親の評価結果よりもばらつきが大きかったが、その原因は回答数が少なかったためと考えられる。具体的には、Day 169 におけるベースラインからの平均変化率は、3、6、9 及び 12 mg コホートでそれぞれ 2.7%、-5.3%、5.4%、及び 13.5%であった。
- 親が評価した PedsQL™ Neuromuscular Module（NM）の総スコアは、コアスケールとおおむね同等であり、ほとんどのコホートでは Day 169 及び 253 において若干上昇した。被験者が評価した PedsQL™ NM 結果は、コアスケールの場合と同様に親の評価結果よりもばらつきが大きかったが、その原因は回答数が少なかったためと考えられる。被験者が評価した PedsQL™ NM の Day 169 におけるベースラインからの平均変化率は、3、6、9、及び 12 mg コホートでそれぞれ 16.0%、2.1%、0.9%、及び 6.5%であった。
- 電気生理学的測定では、ベースライン時と比較して Day 253 において安定した CMAP 及び安定した MUNE 結果が得られている。
- Upper Limb Module Test を実施した被験者 22 例のうち 9 例（41%）は、ベースライン値が 15～18 の範囲にあり、当該検査の天井効果を踏まえて解析から除外した。ベースライン値が 14 以下の被験者の場合、Day 253 における平均（SD）変化量は、3 mg コホートでは、3.5（1.9）、6 mg コホートでは-1.0（1.7）、9 mg コホートでは 3.7（3.2）、12 mg コホートでは 2.0（1.7）であった。
- スクリーニング時に年齢が 5 歳以上であった被験者 20 例については Myometry Test を実施し、筋力（肘及び膝の屈伸）の測定を行った。全体として、ベースラインと比較し、Day 253 には各筋力パラメータの平均値がわずかに増加した（0.5～1.5）。12 mg コホートでは、左膝の伸展を除く全パラメータに関し最大の増加が認められた（Day 253 において左膝伸展の増加量が最大であったのは 6 mg コホート）。
- 本試験に参加した被験者のうち 13 例は歩行が可能であり、ベースライン検査時に 6 MWT を行った。その他 1 例の被験者はベースライン検査時に歩行できなかったが、その他の来院時検査においては歩行可能だった。全体では、14 例全例において各来院検査ごとに歩行距離が増加しており、ベースライン値からの平均（SD）増加距離は、Day 92 では 19.0（25.2）メートル、Day 169 では 21.4（43.6）メートル、Day 253 では 34.8（37.4）メートルであった。各コホートの被験者数は比較的少なかったものの、Day 253 における 6 MWT 結果の増加幅が最大であったのは 12 mg コホートであり（62.0 メートル［n=4］）、その他のコホートでは、中等度の増加を示した（3 mg コホート：43.7 メートル［n=3］、6 mg コホート：30.0 メートル［n=2］、9 mg コホート：3.3 メートル［n=4］）。HFMSE のベースライン値が 54 以上であり、かつ、Day 253 に HFMSE の改善を示さなかった被験者においても 6 MWT 結果は大きく改善したことから、HFMSE 検査の上限に達した被験者においてはこの評価項目が最適であると考えられる。
- ACEND は、0～100 のスケールで採点し、スコアが高いと介護者に及ぼす負担が軽いことを

示している。Day 253 における介護者の負担は、全項目においてベースラインと同等であったが、この結果は、運動性（mobility）や移乗動作（transfer）などベースライン時において負担が大きかった項目でも同様であった。

1.2.5.5 薬物動態の結果

- 本試験において報告された ISIS 396443 未変化体の平均 CSF 中濃度及び血漿中 PK は、サルをもちいた前臨床試験に基づいて予測される数値（2.6.6.3.2）とほぼ一致しており、これまで小児患者に IT 投与を行った経験に基づいて予測される PK ともおおむね一致していた。
- 3、6、及び 12 mg コホートにおいて反復 IT 投与後（Day 29 投与前から Day 85 投与前まで）の平均 CSF 中濃度は、1.4～1.5 倍上昇した（9 mg コホートは、投与スケジュールが異なることから評価対象外とした）（表 6）。

表 6　　単回 IT 投与後、及び反復 IT 投与後の ISIS 396443 の平均 CSF 中濃度

Study Day	Cohort 1 / 3 mg		Cohort 2 / 6 mg		Cohort 3 / 9 mg		Cohort 4 / 12 mg	
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
1	6[a]	0.0651 ± 0.117[d]	8	0.0560 ± 0.104[e]	6[b]	BLQ	9	BLQ
29	7[a]	1.41 ± 0.456	8	2.65 ± 1.44		NSC	7[c]	2.22 ± 0.924
85	8	2.12 ± 0.573	8	3.76 ± 2.05	9	1.50 ± 0.447	7[c]	3.36 ± 1.04

Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification (50 pg/mL); CSF = cerebrospinal fluid; IT = intrathecal;
N = number of patients; NSC = no samples collected; SD = standard deviation.

a Patients 1776-1203 and 1780-1205 (Day 1); 1778-1208 (Day 29) were removed from summary statistic (see Section 11.1.1).

b Patients 1778-3206, 1778-3207, and 1778-3208 (Day 1) were removed from summary statistics (see Section 11.1.1).

c Patients 1780-4203 (Day 85) and 1780-4209 (Day 29) were removed from summary statistics (see Section 11.1.1).

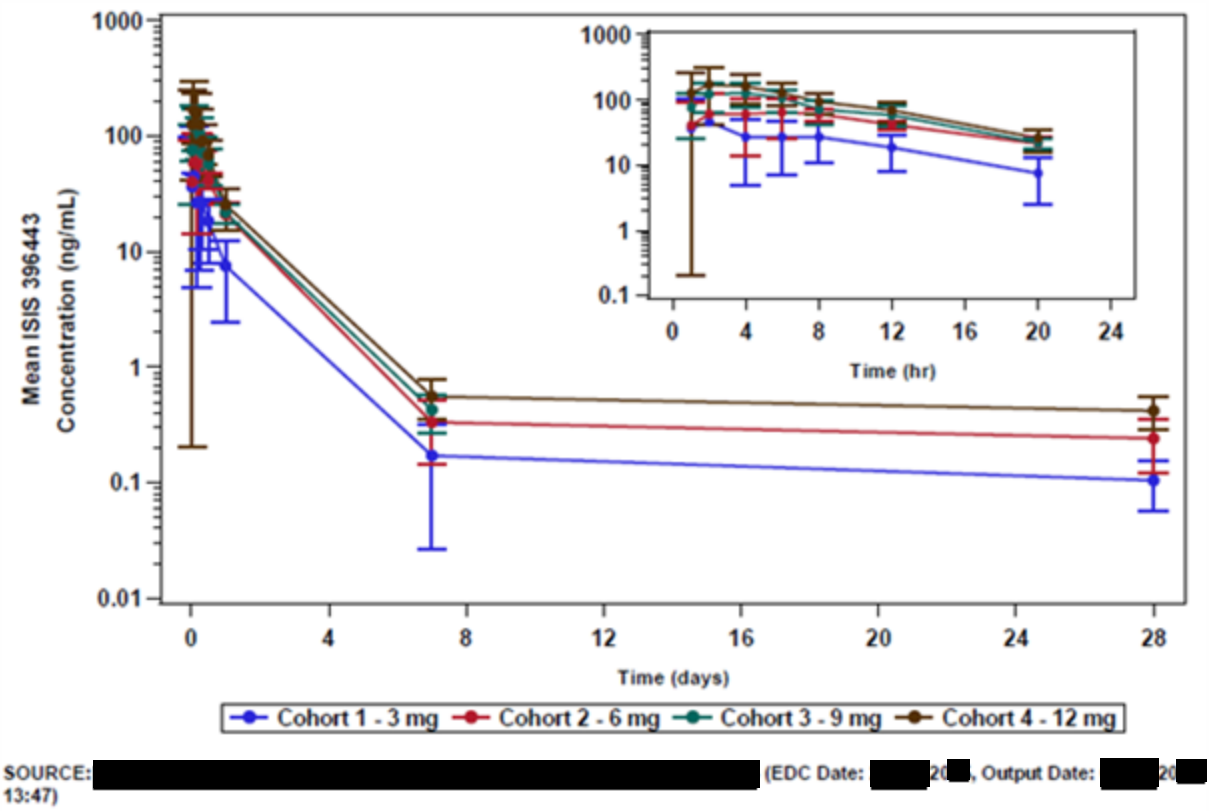
d Median value was BLQ with a range of values from BLQ to 0.29 ng/mL (quantifiable concentrations are due to remaining drug from 1-mg IT dose administered in ISIS 396443-CS1)

e Median value was BLQ with a range of values from BLQ to 0.24 ng/mL (quantifiable concentrations are due to remaining drug from 1-mg IT dose administered in ISIS 396443-CS1)

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:43)

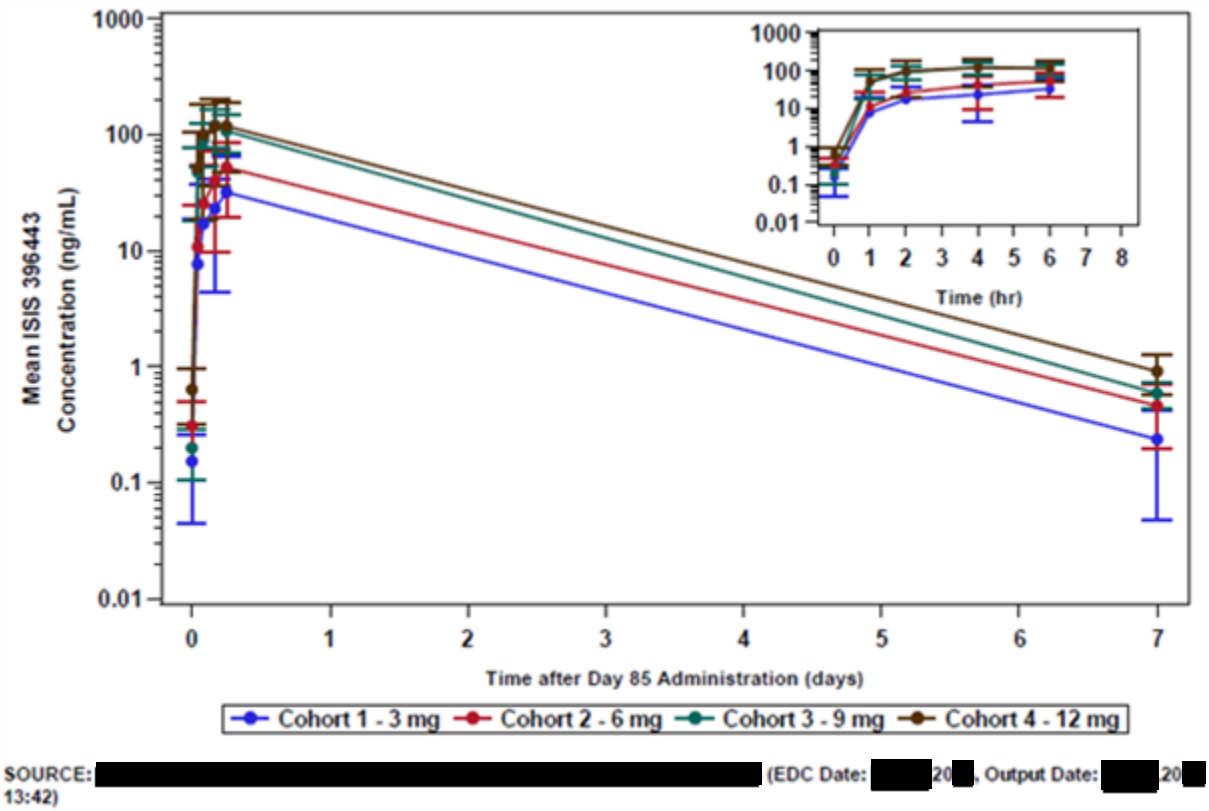
- IT 投与した ISIS 396443 は、CNS に分布する一方で速やかに投与部位（CSF）から全身循環系へと移行すると考えられ、最高血漿中薬物濃度（平均値）は投与後数時間後内に確認された（図 8）。

図 8　　IT 単回投与後 28 日までの ISIS 396443 血漿中濃度推移



- 平均血漿中 ISIS 396443 濃度は、Day 1 及び 85 の IT 投与から 168 時間後に最高血漿中濃度の 1%未満にまで低下した。投与後 28 日間は消失相が非常に緩やかであり、IT ボーラス投与した ISIS 396443 は二相性の消失プロファイルを示すと考えられる（Day 1 投与後についてのみ検討）（図 9）。

図 9　　IT 反復投与（3 回目；Day85）後 7 日目までの ISIS 396443 血漿中濃度推移



- ISIS 396443 を反復 IT 投与した場合、最高血漿曝露量や総血漿曝露量に蓄積効果は認められなかった。
- ISIS 396443 の尿中排泄率は低く、投与量（12 mg）のうち投与後 24 時間以内に尿中に排泄される割合は 0.6%未満であった。

1.2.5.6　　安全性の結果

ISIS 396443 を反復 IT 投与した際の忍容性は良好であり、12 mg の投与量まで安全性上意味のある所見は認められなかった。

1.2.5.6.1　　有害事象の発現状況

- 死亡例及び被験者に有害事象は認められず、SAE により治験中止に至った例もなかった。
- 34 例中 3 例に SAE（フェンタニルによる薬物過敏症、肺炎、及び腰椎穿刺後症候群）が発現したが、これらはいずれも治験薬との関連性が認められなかった。
- 34 例中 32 例（94.1%）、211 件の有害事象が発現し、15 例が軽度、13 例が中等度、4 例が高度であった。高頻度に発現した有害事象は、腰椎穿刺後症候群（38.2%［13/34］）、背部痛（26.5%［9/34］）、穿刺部位疼痛（23.5%［8/34］）、鼻咽頭炎（23.5%［8/34］）、及び頭痛（20.6%［7/34］）であった。
- 全 91 回の腰椎穿刺のうち 14 回（15.4%）は、腰椎穿刺後症候群との関連性が認められ、3 mg コホートの 3 例、9 mg コホートの 3 例、及び 12 mg コホートの 6 例は、腰椎穿刺後症候群が少なくとも 1 回発現した。9 mg コホートの 1 例は、Day 1 及び 85 の投与後に腰椎穿刺後症候

群が発現した。12 mg コホートの被験者 2 例ではそれぞれ 2 件の腰椎穿刺後症候群が発生したため、発現件数は合計で 16 件となったが、これらの複数の事象は、1 回の腰椎穿刺に起因したものであり、2 回の事象の間隔は 2 日以内であった。小児 SMA 患者における腰椎穿刺関連有害事象の発現頻度は、髄腔内投与が行われた小児患者において報告されている頻度と同じであった（Ebinger 2004; Koch 2007; Lowery and Oliver 2008）。

- 治験薬との関連性が否定できない有害事象は報告されなかった。
- 神経学的検査では、治験薬関連性の変化及び用量関連性の変化は認められなかった。
- 血清生化学検査、血液学的検査、尿検査などの臨床検査、又は ECG、バイタルサインには、ISIS 396443 に関連する臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- CSF の安全性臨床検査項目では、投与前値と比較し臨床的に意味のある変化は見られなかった。
- ISIS 396443 の IT 投与 169 日後までに、ISIS 396443 に対する免疫原性応答が観察された被験者はいなかった。

表 7　　有害事象の概要

	ISIS-396443 3 mg (N=8)		ISIS-396443 6 mg (N=8)		ISIS-396443 9 mg (N=9)		ISIS-396443 12 mg (N=9)		Total (N=34)	
System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event
OVERALL	8 (100.0)	58	6 (75.0)	40	9 (100.0)	61	9 (100.0)	52	32 (94.1)	211
心臓障害	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
動悸	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
耳および迷路障害	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
耳痛	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
眼障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1	2 (5.9)	2
結膜炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
斜視	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
胃腸障害	2 (25.0)	5	2 (25.0)	2	4 (44.4)	11	3 (33.3)	5	11 (32.4)	23
嘔吐	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	2 (22.2)	2	2 (22.2)	2	6 (17.6)	6
便秘	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (22.2)	3	2 (22.2)	3	4 (11.8)	6
悪心	2 (25.0)	2	0 (0.0)	0	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	4 (11.8)	4
腹部不快感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
下痢	1 (12.5)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	2
食中毒	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
口唇痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
口腔内痛	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (37.5)	3	4 (50.0)	9	5 (55.6)	7	5 (55.6)	6	17 (50.0)	25
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0	3 (37.5)	4	3 (33.3)	4	2 (22.2)	2	8 (23.5)	10
発熱	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (33.3)	3	3 (8.8)	3
疲労	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	2 (5.9)	2
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
カテーテル留置部位関連反応	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
胸部不快感	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
悪寒	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
冷感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
重力性浮腫	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
末梢性浮腫	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
疼痛	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
血管穿刺部位血腫	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1

表 7　　有害事象の概要（つづき）

	ISIS-396443 3 mg (N=8)		ISIS-396443 6 mg (N=8)		ISIS-396443 9 mg (N=9)		ISIS-396443 12 mg (N=9)		Total (N=34)	
System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event
免疫系障害	2 (25.0)	4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (22.2)	2	4 (11.8)	6
過敏症	1 (12.5)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	2 (5.9)	4
薬物過敏症	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
季節性アレルギー	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
感染症および寄生虫症	6 (75.0)	15	4 (50.0)	6	7 (77.8)	18	5 (55.6)	9	22 (64.7)	48
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	4 (44.4)	5	3 (33.3)	4	8 (23.5)	10
上気道感染	2 (25.0)	3	1 (12.5)	2	2 (22.2)	2	1 (11.1)	1	6 (17.6)	8
レンサ球菌性咽頭炎	3 (37.5)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (8.8)	3
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	3 (8.8)	3
限局性感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (5.9)	2
中耳炎	2 (25.0)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (5.9)	3
肺炎	2 (25.0)	4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (5.9)	4
副鼻腔炎	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	2 (5.9)	2
ウイルス感染	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	2 (5.9)	2
耳感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
膿痂疹	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
インフルエンザ	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
ＲＳウイルス感染	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
鼻炎	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
尿路感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (2.9)	2
傷害、中毒および処置合併症	5 (62.5)	8	2 (25.0)	6	7 (77.8)	11	7 (77.8)	11	21 (61.8)	36
腰椎穿刺後症候群	3 (37.5)	3	1 (12.5)	1	3 (33.3)	4	6 (66.7)	8	13 (38.2)	16
節足動物咬傷	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	3 (8.8)	3
裂傷	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1	3 (8.8)	3
処置による疼痛	1 (12.5)	1	1 (12.5)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (5.9)	4
サンバーン	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	2 (5.9)	2
隆起骨折	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	2 (5.9)	2
術後激越	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
大腿骨骨折	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
四肢損傷	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
術後イレウス	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
熱傷	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
脛骨骨折	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1

表 7　　有害事象の概要（つづき）

	ISIS-396443 3 mg (N=8)		ISIS-396443 6 mg (N=8)		ISIS-396443 9 mg (N=9)		ISIS-396443 12 mg (N=9)		Total (N=34)	
System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event
臨床検査	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (5.9)	2
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
体重減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
脱水	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	1	4 (50.0)	8	3 (33.3)	4	7 (77.8)	10	15 (44.1)	23
背部痛	1 (12.5)	1	2 (25.0)	3	2 (22.2)	2	4 (44.4)	5	9 (26.5)	11
関節拘縮	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1	3 (8.8)	3
側弯症	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1	3 (8.8)	3
関節痛	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	2 (5.9)	2
筋肉痛	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
頚部痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
四肢痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
骨盤変形	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
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）	1 (12.5)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	3
皮膚乳頭腫	1 (12.5)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	3
神経系障害	4 (50.0)	8	2 (25.0)	7	2 (22.2)	2	1 (11.1)	1	9 (26.5)	18
頭痛	4 (50.0)	8	2 (25.0)	5	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	7 (20.6)	14
味覚異常	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
失読症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
感覚鈍麻	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
錯感覚	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
精神障害	1 (12.5)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (22.2)	3	3 (8.8)	5
激越	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	2 (5.9)	2
注意欠陥多動性障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
不快気分	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
睡眠時随伴症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1

表 7　　有害事象の概要（つづき）

	ISIS-396443 3 mg (N=8)		ISIS-396443 6 mg (N=8)		ISIS-396443 9 mg (N=9)		ISIS-396443 12 mg (N=9)		Total (N=34)	
System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event	N (%)	Event
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (37.5)	7	1 (12.5)	2	3 (33.3)	4	2 (22.2)	3	9 (26.5)	16
口腔咽頭痛	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1	3 (8.8)	3
鼻漏	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1	3 (8.8)	3
鼻出血	1 (12.5)	2	0 (0.0)	0	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	2 (5.9)	4
無気肺	1 (12.5)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	2
咳嗽	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
鼻閉	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
拘束性肺疾患	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
喘鳴	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
寝汗	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1

1. The table is sorted alphabetically by SOC and subject count of the 'Total' column in descending order by preferred term.
SOURCE: [redacted] ([redacted]20[redacted] 9:35)
EDC Date: [redacted]

表 8　　有害事象の発現状況（白人、白人以外）

Study CS2: Incidence of adverse events by race
Page 1 of 6

	Study CS2	
	White	Non-white
Number of subjects dosed	30 (100)	4 (100)
Number of subjects with an event	29 (96.7)	4 (100)
感染症および寄生虫症	20 (66.7)	2 (50.0)
鼻咽頭炎	8 (26.7)	0
上気道感染	5 (16.7)	1 (25.0)
ウイルス性上気道感染	3 (10.0)	0
限局性感染	2 (6.7)	0
中耳炎	2 (6.7)	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (6.7)	1 (25.0)
副鼻腔炎	2 (6.7)	0
結膜炎	1 (3.3)	0
耳感染	1 (3.3)	0
ブドウ球菌性眼感染	1 (3.3)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (3.3)	0
ウイルス性消化管感染	1 (3.3)	0
膿痂疹	1 (3.3)	0
インフルエンザ	1 (3.3)	0
肺炎	1 (3.3)	1 (25.0)
ＲＳウイルス感染	1 (3.3)	0
鼻炎	1 (3.3)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 8　有害事象の発現状況（白人、白人以外）（続き）

Study CS2: Incidence of adverse events by race
Page 2 of 6

	Study CS2	
	White	Non-white
皮膚細菌感染	1 (3.3)	0
尿路感染	1 (3.3)	0
ウイルス感染	1 (3.3)	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	18 (60.0)	3 (75.0)
腰椎穿刺後症候群	12 (40.0)	1 (25.0)
節足動物咬傷	2 (6.7)	1 (25.0)
裂傷	2 (6.7)	1 (25.0)
サンバーン	2 (6.7)	0
術後激越	1 (3.3)	0
大腿骨骨折	1 (3.3)	0
四肢損傷	1 (3.3)	0
術後イレウス	1 (3.3)	0
処置による疼痛	1 (3.3)	1 (25.0)
脛骨骨折	1 (3.3)	0
隆起骨折	1 (3.3)	1 (25.0)
熱傷	0	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (50.0)	2 (50.0)
穿刺部位疼痛	7 (23.3)	1 (25.0)
発熱	3 (10.0)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　ATE: [redacted]20[redacted]

表 8　有害事象の発現状況（白人、白人以外）（続き）

Study CS2: Incidence of adverse events by race
Page 3 of 6

	Study CS2	
	White	Non-white
疲労	2 (6.7)	0
カテーテル留置部位出血	1 (3.3)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.3)	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (3.3)	0
胸部不快感	1 (3.3)	0
悪寒	1 (3.3)	0
冷感	1 (3.3)	0
末梢腫脹	1 (3.3)	0
血管穿刺部位内出血	1 (3.3)	0
重力性浮腫	0	1 (25.0)
疼痛	0	1 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	13 (43.3)	2 (50.0)
背部痛	7 (23.3)	2 (50.0)
関節拘縮	3 (10.0)	0
側弯症	3 (10.0)	1 (25.0)
関節痛	1 (3.3)	1 (25.0)
筋肉痛	1 (3.3)	0
頚部痛	1 (3.3)	0
四肢痛	1 (3.3)	0
骨盤変形	0	1 (25.0)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 8　有害事象の発現状況（白人、白人以外）（続き）

Study CS2: Incidence of adverse events by race
Page 4 of 6

	Study CS2	
	White	Non-white
胃腸障害	9 (30.0)	2 (50.0)
嘔吐	5 (16.7)	1 (25.0)
便秘	4 (13.3)	0
悪心	3 (10.0)	1 (25.0)
腹部不快感	1 (3.3)	0
食中毒	1 (3.3)	0
口の感覚鈍麻	1 (3.3)	0
口唇痛	1 (3.3)	0
下痢	0	1 (25.0)
口腔内痛	0	1 (25.0)
神経系障害	8 (26.7)	2 (50.0)
頭痛	6 (20.0)	2 (50.0)
味覚異常	1 (3.3)	0
失読症	1 (3.3)	0
感覚鈍麻	0	1 (25.0)
錯感覚	0	1 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (26.7)	1 (25.0)
口腔咽頭痛	3 (10.0)	0
鼻漏	3 (10.0)	0
咳嗽	1 (3.3)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 8　有害事象の発現状況（白人、白人以外）（続き）

Study CS2: Incidence of adverse events by race
Page 5 of 6

	Study CS2	
	White	Non-white
鼻出血	1 (3.3)	1 (25.0)
鼻閉	1 (3.3)	0
拘束性肺疾患	1 (3.3)	0
喘鳴	1 (3.3)	0
無気肺	0	1 (25.0)
免疫系障害	4 (13.3)	0
過敏症	2 (6.7)	0
薬物過敏症	1 (3.3)	0
季節性アレルギー	1 (3.3)	0
精神障害	3 (10.0)	0
激越	2 (6.7)	0
注意欠陥多動性障害	1 (3.3)	0
不快気分	1 (3.3)	0
睡眠時随伴症	1 (3.3)	0
臨床検査	2 (6.7)	0
血中重炭酸塩減少	1 (3.3)	0
体重減少	1 (3.3)	0
心臓障害	1 (3.3)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 8　　有害事象の発現状況（白人、白人以外）（続き）

Study CS2: Incidence of adverse events by race
Page 6 of 6

	Study CS2	
	White	Non-white
動悸	1 (3.3)	0
耳および迷路障害	1 (3.3)	0
耳痛	1 (3.3)	0
代謝および栄養障害	1 (3.3)	0
脱水	1 (3.3)	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）	1 (3.3)	0
皮膚乳頭腫	1 (3.3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.3)	0
寝汗	1 (3.3)	0
眼障害	0	1 (25.0)
斜視	0	1 (25.0)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

1.2.5.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS29

被験者 ID：1780-1202

治験登録時の年齢：[redacted]歳

性別：男

登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

報告された重篤な有害事象名：恐らくオピオイド（フェンタニル）に対する偽アレルギー反応［MedDRA 基本語：薬物過敏症］

ISIS 396443-CS2 試験（ISIS 396443 3 mg 投与コホート）に登録された[redacted]歳の白人男児で、SAE「恐らくオピオイド（フェンタニル）に対する偽アレルギー反応」が報告された。本被験者は以前に ISIS 396443-CS1 試験に参加し、治験薬 1 mg の単回投与を受けていた。本被験者の関連する重要な病歴としては､両親の離婚による不安の増大に関連した間欠的パニック発作が挙げられる。関連する重要な併用薬は投与されていなかった。本被験者は、ISIS 396443-CS2 試験の Day 1 に本試験における治験薬（3 mg）の初回投与を受けた。ISIS 396443-CS2 試験の 2 回目（Day 29）の治験薬 3 mg の IT 投与を受ける前に、本被験者では、足底疣贅の掻爬、Betadine（ポビドンヨード）と硝酸銀の局所投与及びフェンタニル静注による治療が施行され、成功した。麻酔後治療室で、本被験者は激越及び酸素飽和度低下を呈した。身体症状としては、口唇腫脈、蕁麻疹及び発赤が見られた。酸素吸入、エピネフリン 1：1000、デカドロン（デキサメタゾン）、Versed（ミダゾラム）、Benadryl（ジフェンヒドラミン）及びラニチジンによる治療が奏効し、本 SAE は同日中に解消した。免疫学的検討の結果、反応の開始から約 1 時間後にヒスタミン、トリプターゼ及び絶対好酸球数の増加が認められなかったため､本 SAE は IgE を介した真のアレルギー反応ではなく、手術中に投与されたフェンタニルの副作用に対する不安による喉頭痙攣といった副作用である可能性が高いと評価された。さらに、治験薬の IT 投与から反応開始（まず流涎過多として発現）までの時間は数分間であり、治験薬が原因物質である可能性を疑うには短すぎると評価された。治験責任医師は､｢恐らくオピオイド（フェンタニル）に対する偽アレルギー反応｣を高度と評価し、ISIS 396443 と恐らく関連なしと判断した。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS2

被験者 ID：1776-1204

治験登録時の年齢：[redacted]歳

性別：男

登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

報告された重篤な有害事象名：肺炎［MedDRA 基本語：肺炎］

ISIS 396443-CS2 試験（ISIS 396443 3 mg 投与コホート）に登録された[redacted]歳の白人とアジア人の

混血男児で SAE「肺炎」が報告された。本被験者は以前に ISIS 396443-CS1 試験に参加し、治験薬 1 mg の単回投与を受けていた。関連する重要な病歴としては、早朝の 10 分間持続する咳及び喘息が挙げられ、これらは必要に応じて、アルブテロール（サルブタモール）によりコントロールされた。関連する重要な併用薬としては、鉄分を補給するための経口剤（硫酸鉄）及びセフトリアキソン静注が挙げられる。

本被験者は、治験薬の 3 回（Day 1、29 及び 85）の投与をすべて受けた。Day 228、本被験者は呼吸仕事量増加、低酸素症、頻呼吸、咳嗽及び鼻閉などの呼吸器症状を呈し、肺炎により入院した。本事象は、正常な生活を営む能力の永続的又は顕著な障害／重大な機能不全をもたらす重要な医学的事象とも判断された。胸部 X 線検査では、基礎疾患として肺炎が疑われる左下葉無気肺の所見が著しかった。PCR アッセイでは、ヒトライノウイルス／エンテロウイルスの RNA が検出され、ウイルス性肺炎が疑われた。医学的管理には、二相性陽圧換気（BiPAP）のほか、酸素吸入、気管支拡張薬、積極的気道クリアランス及び抗生物質による治療が行われた。肺炎は重篤でない程度まで改善し、本被験者は入院 11 日目に退院した。治験責任医師は、肺炎を高度と評価し、ISIS 396443 と関連なしと判断した。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS2

被験者 ID：1775-4207

治験登録時の年齢：[redacted]歳

性別：女

登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

報告された重篤な有害事象名：腰椎穿刺後頭痛［MedDRA 基本語：腰椎穿刺後症候群］

ISIS 396443-CS2 試験（ISIS 396443 12 mg 投与コホート）に登録された[redacted]歳の白人の女児で入院を必要とする SAE「腰椎穿刺後頭痛」が報告された。関連する重要な病歴としては、鼓室形成（2010 年）及び腟炎が挙げられる。過去の関連する重要な併用薬としては、腰椎穿刺時に投与されたプロポフォール、オンダンセトロン、フェンタニル、生理食塩水及びアセトアミノフェン懸濁液が挙げられる。その他の併用薬としては、イブプロフェン、アレグラシロップ、ビタミン E、ビタミン D3、ビタミン C 及び CoQ10 などがある。本被験者は、Day 1 に治験薬（12 mg）の初回投与を受けた。Day 3（治験薬の初回投与の 2 日後）から自宅で頭痛が始まり、起立すると悪化した。被験者の両親は、被験者を 24 時間仰臥位に保ち、水分を摂らせ、頭痛を Tylenol 及びイブプロフェンで治療するよう指導を受けた。翌朝、頭痛が悪化し、被験者は非常に苦しんだため、地域の救急救命室を受診した。臨床検査及び腎、尿管、膀胱 X 線撮影では、目立った所見は認められなかった。本被験者は、生理食塩水静注、Zofran 静注、塩化カリウムを含む D5W 1/2NS 静注、及び Motrin 経口投与による治療を受け、その夜遅く、Day 4 に治験実施医療機関に移送された。被験者の頭痛、股関節痛及び嘔吐は、床上安静、予定されていたイブプロフェン投与、カフェインの経口投与及び静注補液により治療された。便秘も認められたが、MiraLax、センナ及びラニチジンによる最小限の処置により解消した。被験者は頭痛の治癒が確認された Day 7 まで経過の観察を受け、良好な状態で退院して帰宅した。本被験者は翌日の Day 8 に受診したが、頭痛を訴えることはなかった。

治験責任医師は当初、本事象を治験薬と関連ありと報告した。しかし、規制当局への初回の緊急提出報告前に、治験責任医師は再評価し、本事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は、腰椎穿刺の手技に関連すると判断された。治験責任医師は、この腰椎穿刺後頭痛を中等度と評価し、ISIS 396443 と関連なしと判断した。申請者は、腰椎穿刺後頭痛を ISIS 396443 と恐らく関連なしと評価した。

1.2.6 結論

本試験（ISIS 396443-CS2）結果から、以下の事項が示された。

- ISIS 396443 は忍容性が良好であり、12 mg までの用量で反復投与した際に安全性上の問題は認められなかった。最も発現頻度の高かった有害事象は腰椎穿刺後症候群であった。小児 SMA 患者に見られる腰椎穿刺関連有害事象の発現頻度は、髄腔内投与が行われた小児患者においてすでに報告されているものと同じであった。試験中に発生した有害事象のうち、ISIS 396443 に関連すると考えられるものはなく、また、治験薬の中止や治験中止に至った有害事象もなかった。
- 本被験者集団における CSF 及び血漿中 ISIS 396443 濃度は、サルを用いた前臨床試験や単回投与試験から推定される数値とほぼ同等であった。CSF 中のみかけの終末相消失半減期の平均値は 135 日と推定された。この値はサルで観察された数値と同等であり、小児 SMA 患者における長期維持療法に当たっては、投与間隔を 4〜6 ヵ月と長くすることが妥当であると考えられる。
- 平均血漿中濃度は、単回投与及び反復投与後数時間内に用量に依存して最高値に達した。IT 投与後 168 時間で血漿中濃度は最高薬物濃度の 1%未満にまで減少した後、投与後 28 日目にかけて緩徐に消失した。このことから、IT ボーラス投与後の血漿中 ISIS 396443 は、二相性の消失プロファイルを示すと考えられた。単回投与（Day 1）及び反復投与（Day 85）で血漿中濃度プロファイルは同等であり、反復 IT 投与後の ISIS 39664 の最高血漿中濃度及び総血漿曝露量には蓄積性はないと考えられる。
- ISIS 396443 の尿中排泄率は低く、投与量（12 mg）のうち投与後 24 時間以内に尿中に排泄される割合は 0.6%未満であった。
- HFMSE 総スコアの平均値は、時間依存的に改善し、最大の改善効果は 9 及び 12 mg コホートにおいて認められた。特にベースラインの HFMSE スコアが 10 以上かつ 54 以下の被験者に顕著であった。このような改善は Day 253（被験薬の最終投与後約 6 ヵ月）まで持続した。
- 有効性に関するその他の探索的機能評価により、一部のパラメータについて用量依存的かつ時間依存的な上昇が認められ、特に 9 及び 12 mg コホートにおいてより大きかった。
- Upper Limb Module Test では、ベースライン値が 14 以下である被験者において若干の上昇が見られた。
- 6 MWT では、歩行距離が大きく増加した。
- Myometry の上昇は、用量が高いコホートで顕著であった。
- 親が評価した PedsQL™コアスケール及び NM スケールの得点には、若干の改善が認められた。
- 電気生理学的測定により、CMAP 及び MUNE 結果はベースラインと比較して安定していることが示された。

2 有効性及び安全性試験報告書

2.1 ISIS 396443-CS3B 試験……資料番号 5.3.5.1-1

2.1.1 治験の標題

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者に ISIS 396443 を髄腔内投与したときの有効性、及び安全性の評価を目的とした第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験

2.1.2 治験責任医師及び治験実施医療機関

2.1.2.1 治験責任医師

[redacted]、他計 36 名

2.1.2.2 治験実施医療機関

[redacted]（[redacted], [redacted], USA）、他計 36 医療機関

2.1.3 治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（初回投与日）～継続中（データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.1.4 治験の方法

2.1.4.1 治験の目的

2.1.4.1.1 主要目的

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症（SMA）患者への ISIS 396443 髄腔内（IT）投与時の有効性を検討する。

2.1.4.1.2 副次的目的

(1) 乳児期発症型 SMA 患者における ISIS 396443 IT 投与時の忍容性を検討する
(2) 乳児期発症型 SMA 患者における ISIS 396443 IT 投与時の脳脊髄液（CSF）中及び血漿中薬物動態（PK）を検討する

2.1.4.2 対象

2.1.4.2.1 選択基準

主な選択基準は以下のとおりであった。

(1) 5q SMA ホモ接合性欠失又は突然変異、若しくは複合ヘテロ接合体の遺伝学的証拠を有する患者。
(2) *SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する患者。
(3) 生後 6 ヵ月（180 日）以内に SMA に整合する臨床徴候及び症状を発症した患者。
(4) スクリーニング時に生後 7 ヵ月（210 日）以下の男児又は女児。
(5) 登録時治験責任医師により、適切な栄養及び水分の補給を受けていると判断された患者（胃瘻造設の有無は問わない）。
(6) 適切な国別のガイドラインに従い、体重が各年齢の 3 パーセンタイル以上。
(7) 通常の予防接種（インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、及び実施可能であれば RS ウイルス感染予防［パリビズマブ］を含む）などの医療が、SMA の標準治療に関する合意声明に規定されたガイドラインに適合すると治験責任医師が判断し、今後も適合し続けると予想される患者。
(8) 妊娠期間が 37～42 週であった患者。

2.1.4.2.2 除外基準

主な除外基準は以下のとおりであった。

(1) スクリーニング評価時に低酸素血症（換気補助なしで覚醒時又は睡眠時の酸素飽和率が 96%未満）が認められた患者。
(2) スクリーニング期間中のいずれかの時点で抗ウイルス薬又は抗菌療薬の全身投与が必要となる、未治療又は治療不十分な活動性の感染症が認められた患者。
(3) 脳又は脊髄疾患の既往があり、腰椎穿刺（LP）手技、脳脊髄液（CSF）の循環、又は安全性評価に影響があると考えられる患者。
(4) CSF ドレナージのシャント、又は中枢神経系カテーテルが留置されている患者。
(5) スクリーニング来院時の血液学的検査、生化学検査に臨床的に意味のある異常が認められ、治験参加に不適切であると治験責任医師が判断した患者。
(6) スクリーニング開始前の 30 日以内、又は治験期間中に、他の治験薬（経口アルブテロール/サルブタモール、リルゾール、カルニチン、フェニル酪酸ナトリウム、バルプロ酸、ヒドロキシウレア等）、生物学的製剤、又は医療器具により SMA の治療を受けた患者。遺伝子治療、ASO 又は細胞移植による治療歴のある患者。
(7) 介護者に、本試験期間にわたり治療（ワクチン接種及び実施可能であれば RS ウイルス感染予防を含む）、栄養補助、及び呼吸補助の標準治療ガイドラインを遵守し続ける意欲がない患者。

2.1.4.3 治験デザイン

本試験は、日本を含む全世界の 36 施設で実施中の、ISIS 396443 の第 III 相、多施設共同、二重盲検、ランダム化、シャム処置対照試験であり、約 111 例の被験者を登録予定である。本試験は、乳児期発症型 SMA 患者に対し腰椎穿刺により ISIS 396443 を反復 IT 投与したときの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討するために実施された。なお、本試験は進行中であるため、本報告書ではデータの中間解析結果を提示する。

各被験者の参加期間は約 14 ヵ月間であり、スクリーニング期間、投与期間、及び投与後追跡調査期間で構成された。投与期間は 10 ヵ月間であったが、ISIS 396443 の半減期が長いため、被験者は初回投与時から追跡調査期間の最終日まで（13 ヵ月間）ISIS 396443 に曝露していたと考えられる。

投与期間

適格性が確認された被験者は、約 10 ヵ月間の投与期間に 12 mg 相当の ISIS 396443 の投与、又は対照シャム処置のいずれかを受けた。ISIS 396443 を負荷投与（Day 1、15、29、及び 64）した後、維持投与を 4 ヵ月に 1 回行った（試験の Day 183 及び 302）。試験の Day 1 での治験薬投与／シャム処置後、被験者は 24 時間以上治験実施医療機関に滞在し、安全性モニタリングを受けた。その他すべての投与日には、被験者は治験実医療機関に 6 時間以上滞在し、安全性モニタリングを受けた。試験の Day 16、30、65、184、及び 303 には、安全性モニタリング来院を実施した。また、週 1 回電話連絡により被験者の状態をモニタリングした。

投与後追跡調査期間

Day 303 の来院終了後、被験者には 3 ヵ月間の投与後追跡調査期間を開始した。追跡期間では、Day 394 の再来院による評価、及び週 1 回の電話による追跡評価を実施した。Day 394 の来院前の 3 週間以内に換気療法が 1 日あたり 16 時間以上に達した被験者は、主要評価項目が確認されるまで電話連絡により追跡が実施された。

2.1.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠

2.1.4.4.1 投与量及び投与方法

治験薬群：

Day 1、15、29、64、183、及び 302 に、無作為に ISIS 396443 投与群に割付けられた被験者に対し脊椎麻酔針及び 5 mL シリンジを用いて、腰椎穿刺による IT ボーラス投与（1～3 分間）を行う。盲検性を確保するため、ISIS 396443 は、専用の部屋で治療に対する盲検を解除された専任の治験担当者により投与され、その処置中は被験者の親及び主要な治験担当者（すなわち、治験責任医師、治験コーディネータ、又はアウトカム評価者）は同席しなかった。針の挿入位置は L3/L4 椎間腔とするが、必要であればこれより 1 セグメント上、又は 1～2 セグメント下でも可とした。治験薬投与前に、CSF4～5 mL を薬物動態解析のために採取した。

シャム処置群：

シャム処置対照群に割付けられた被験者は、試験の Day 1、15、29、64、183、及び 302 に治験薬の投与でなく、シャム処置を受けた。盲検性を確保するため、シャム処置は専用の部屋で治療に対する盲検を解除された専任の治験担当者により実施され、その処置中は患者の親も主要な治験担当者（すなわち、治験責任医師、治験コーディネータ、又はアウトカム評価者）も同席しなかった。

シャム処置は概して､腰部の腰椎穿刺注入が通常行われる部位に針を少し刺すことにより行った。針で皮膚を破ったが、腰椎穿刺注入や針の挿入は行わなかった。針を刺した部位には、実薬投与群で腰椎穿刺注入部位に貼ったものと同種の絆創膏を貼ることにより、腰椎穿刺注入を行ったように外観を装った。対照群の被験者は、治験薬投与群の被験者と同じ時間、処置室に留められ、治験薬の投与と同じ長さの時間をかけたように装った。

2.1.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠

本試験では、投与日の被験者の年齢により、CSF 量の比率に基づき調節した 12 mg 相当量を投与する。したがって、より年少の被験者ではより低用量の ISIS 396443 を投与することになる。2 歳以上の被験者では 5 mL を投与するが、これに相当する量を、年齢ごとの推定 CSF 量で調節した液量を投与した。

負荷投与期間の投与間隔（Day 1、15、29、及び 64 に投与）は、非臨床 PK 試験及び薬理試験の結果に基づき、Day64 までに ISIS 396443 の脊髄組織中濃度が薬理学的効果を期待できる上限（腰椎で約 30 μg/g、及び頚髄で約 10 μg/g）に到達かつ維持でき、同時に被験者の安全性、及び腰椎 IT 投与の反復しやすさを考慮し、選択した。

維持投与期間の投与間隔（4 ヵ月ごと、Day183 及び 302）は、脊髄組織及び CSF 中の推定半減期（4～6 ヵ月）に基づき、定常状態で ISIS 369443 の脊髄組織中濃度が薬理学的に有効であると推定される範囲内に維持できるよう選択した。

投与スケジュールの調整

本試験では、投与量の調整はできなかった。併発症状のため安全性の観点から投与が難しい場合は投与スケジュールの調整が可能だったが、あらかじめメディカルモニターの許可を得る必要があった。一般的に、投与予定日の 8 週間後まで延期可能だった。

2.1.4.5 治験薬（ロット番号）

ISIS 396443 治験薬ロット番号： 031＊ 、 032＊ 、 033＊

2.1.4.6 評価項目

2.1.4.6.1 有効性の評価項目

- 運動マイルストーン

  運動マイルストーンのレスポンダーは、Hammersmith 乳児神経学的検査（Hammersmith Infant Neurological Examination: HINE）の第 2 項による運動マイルストーンのカテゴリ（「自発的につかむ」を除く）に基づくものであり、Day 183、Day 302、又は Day 394 の来院時に行う以下の評価を用いて定義する：(i) 運動マイルストーンの蹴る能力のカテゴリで 2 ポイント以上の増加を示す又はそのカテゴリの最大スコア（足指に触る）に達する、又は運動マイルストーンの頭部コントロール、転がる、座る、這う、立つ又は歩く能力のカテゴリで 1 ポイント増加が認められる被験者、及び (ii)「自発的につかむ」を除く運動マイ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

ルストーンのカテゴリにおいて（i）で定義した改善が認められたカテゴリが悪化したカテゴリよりも多い［注：蹴る能力のカテゴリに関して、上記（i）の改善の定義と同様に、悪化は 2 ポイント以上の低下又は可能な最低スコア（蹴ることができない）への低下と定義される。その他の 6 つのカテゴリに関して、悪化は 1 ポイント以上の低下と定義する］。死亡した又は治験を中止した被験者は、ノンレスポンダーとしてカウントし、割合の計算の分母に含める。

- 死亡又は永続的換気までの期間
  永続的換気は、急性可逆性疾患を認めない、気管切開又は 1 日当たり 16 時間以上換気が連続 21 日間を超えて行われると定義する。
- Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND)
- Compound Muscle Action Potential（CMAP）
- 成長パラメータ

2.1.4.6.2 薬物動態の評価項目

- 血漿中 ISIS396443 濃度
- CSF 中 ISIS396443 濃度
- 免疫原性

2.1.4.6.3 安全性の評価項目

- 有害事象及び重篤な有害事象
- バイタルサイン
- 神経学的検査
- 身体的診察所見及び体重
- 臨床検査（生化学検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査、免疫原性評価）
- 心電図（ECG）
- 併用薬及び併用処置の評価

有害事象名には MedDRA/J ver. 18.1 を用いた。

2.1.4.7 統計解析方法

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日として中間解析を実施した。データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、登録は完了している。本試験では、被験者 122 例を登録及び無作為割付けした。このうち、121 例に 1 回以上治験の処置（ISIS 396443 投与又はシャム処置）が行われており、安全性解析の対象とした。これら 121 例のうち、Day 183 の来院時に評価を受けた 78 例を、有効性解析の対象となる中間有効性解析集団に組み入れた。

2.1.4.7.1 人口統計学的及びベースラインの特性

ITT 集団及び中間有効性解析対象集団両方のベースラインデータ（人口統計学的特性、病歴、出生特性、SMA 歴、及び換気補助）を要約した。ベースラインの疾患特性は、ITT 集団及び中間

有効性解析対象集団両方について、CHOP INTEND 総スコア、HINE 運動マイルストーン、CMAP、及び成長パラメータにより評価した。

2.1.4.7.2 有効性

主要有効性評価項目の優先順位は以下のとおりとした。

1) 運動マイルストーンのレスポンダーの割合
2) 死亡又は永続的換気までの期間

本中間解析では、第 1 の主要有効性評価項目（運動マイルストーンのレスポンダーの割合）のみを評価した。運動マイルストーンの中間有効性解析は、中間有効性解析対象集団でのみ実施され、Day 183、302、及び 394 での評価のうち遅い方の欠測でない値に基づく。第 2 の主要有効性評価項目については、死亡又は永続的換気までの期間、及び生存率を評価するための事象数が少なすぎると予想されたため、評価を実施しなかった。すべての副次的有効性評価項目は、正式な統計学的評価を行わず記述的に報告した。

無イベント生存期間ではなく機能評価項目に基づいて中間解析を実施すべきとの FDA の推奨に従い、主要有効性評価項目を試験開始後に変更した。申請者はその後、変更後の中間解析のための統計解析計画を立て、中間解析では、単一の主要評価項目（第 1 の主要評価項目である運動マイルストーン）を有意水準 0.025 で検定し、第 2 の主要評価項目である無イベント生存期間及びその他の有効性評価項目の記述的情報を提供する（正式な検定をしない）こととした。

これらの変更は、以下の理由から適切であると考えられる。

1) 運動マイルストーンの評価は、十分に受け入れられ、検証され、広く使用されている乳幼児の運動マイルストーン発達の評価手法である。I 型 SMA の乳幼児では、全身の筋力が低下するため、運動マイルストーンの発達が妨害され、呼吸不全により生存期間が短縮する。
2) 第 1 の主要評価項目として運動マイルストーンのレスポンダーを使用することで、無イベント生存期間を使用するよりも早期に統計学的有意差が達成されることが、CS3A から得られたデータから予想される。実際に、中間解析の時点では無イベント生存期間の差は有意でなく、最終解析時に有意となった。
3) 主要及び副次的評価項目を検定するための中間解析及び最終解析全体で、第一種過誤率を 0.05 に保つため、主要及び副次的評価項目に別々のアルファ消費関数を用いる段階的な階層的戦略（Glimm et al. 2010）を適用した。この段階的な階層的戦略の枠組みの中で、第 2 の主要評価項目及びすべての副次的評価項目は中間解析で検定しない（有意水準を消費しない）ため、逐次検定で最終解析時に $\alpha = 0.05$ を適用することができる。

2.1.4.7.3 安全性

すべての有害事象は、治験薬投与後発現の原則に基づき解析した。ISIS 396443 の初回投与前、又は初回シャム処置前に存在し、その後重症度が悪化した事象、又は ISIS 396443 の初回投与前、又は初回シャム処置前に存在していなかったが、その後に発現した事象は、治験薬投与後に発現

した有害事象とみなした。

有害事象は、MedDRA ver.18.1 を用いてコード化した。有害事象、治験薬に関連した（多分関連あり又は関連ありと分類された）有害事象、重篤な有害事象、及び治験の中止に至った有害事象の発現率及び頻度（事象件数）を、処置群別及び全体で要約した。発現率については、1 例の被験者で同一の有害事象が複数回発現した場合、それらの有害事象を 1 回と数え、発現頻度については、同一被験者で複数回発現した同一有害事象をすべて数えた。

また、有害事象の発現率を、以下の分類別に要約した。

- 重症度：軽度、中等度、重度
- 治験治療との関連性：関連なし、ほとんど関連なし、多分関連あり、関連あり
- 90 日間隔の期間別の発現時期
- 投与期間：負荷投与期（Day 1～182）、維持投与期（Day 183 以降）

処置後のあらゆる有害事象の発現を検討するため、投与の 0～6 時間後、6～24 時間後、及び 24～72 時間後に発現した事象の発現率を、処置群別に、及び全体について提示した。また、投与後 24 時間及び投与後 72 時間以内に発現した事象を報告した。

2.1.4.7.4 免疫原性解析

各被験者から採取された指定血漿試料を用いた、免疫原性試験（抗 ISIS 396443 抗体の有無）を実施し、報告した。Day 1、64、183、302、及び 394 の治験薬投与前に、免疫原性試験用の血漿試料を採取した。試験日別の各被験者の抗薬物坑体（ADA）の状態（陽性又は陰性）を一覧にまとめた。さらに、ADA 陽性が確認された被験者では、ADA 陽性試料の抗体価を報告することとした。

2.1.4.7.5 CSF 及び血漿中薬物動態

ISIS 396443 の CSF 及び血漿中濃度の要約統計量を、治験処置群、日、及び予定評価時点別に表にまとめた。

CSF 及び血漿中薬物動態パラメータ（該当する場合）を、記述統計量（n、平均値、SD、変動係数［%CV］、幾何平均、幾何%CV、中央値、最小値、及び最大値）により治験処置群及び日別に要約した。

2.1.4.8 目標被験者数及びその設定根拠

2.1.4.8.1 目標被験者数

約 111 例

2.1.4.8.2 目標被験者数の設定根拠

第 1 の主要評価項目の運動マイルストーンについては、中間解析時（約 80 例）において、シャ

ム処置群のレスポンダー3 例（3/26 = 11.5%）、ISIS 396443 投与群のレスポンダー20 例（20/52 = 38.5%）、α = 0.035 と仮定して、投与群とシャム群との間で統計学的有意差を検出するための検出力は約 60%と推定される。最終解析では、α = 0.03 で、被験者が 111 例である場合、ISIS 396443 群のレスポンダーの割合 38.5%とシャム処置群でのレスポンダーの割合 11.5%との差を約 78%の検出力で検出できる。また、本試験の目標症例数は、本試験開始時の主要評価項目であった ISIS 396443 投与群では死亡又は永続的換気までの期間の中央値が、シャム処置群と比較して倍増するという前提で算出した。ターゲットとなる患者集団の自然経過に関する限定されたデータに基づき、シャム処置対照群の死亡又は永続的換気までの期間は、ランダム化時点から 5～6 ヵ月であると推定された。111 例の被験者を 2：1 に割付け、13 ヵ月の追跡を実施することで、ISIS 396443 投与群とシャム処置対照群での死亡又は永続換気までの期間の中央値の倍増を両側 5%で、約 80%の検出力で検出できる。

2.1.5 治験の結果

2.1.5.1 被験者の内訳

計 149 例の被験者をスクリーニングし、そのうち 122 例を 2 : 1 で ISIS 396443 投与（81 例）又はシャム処置（本対照群では 41 例）に無作為に割付けた。ISIS 396443 群に割付けられた 1 例が、治験薬を投与される前に試験を中止した。

無作為割付けされ、処置を受け、ITT 集団を構成する 121 例が、13 ヵ国の 31 施設で登録された。54 例（45%）が米国の 12 施設で、11 例（9%）がスペインの 2 施設で、10 例（8%）がドイツの 2 施設で登録され、これらの被験者は合計で集団全体の 62%を占めた。日本の 2 施設で 3 例が登録された。

データカットオフ日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、処置を受けた 121 例のうち、22 例（18%）が試験を完了した（ISIS 396443 群の被験者の 19%、及び対照群の被験者の 17%）。ISIS 396443 群の 80 例中 12 例（15%）及び対照群の 41 例中 12 例*（29%）では、有害事象が致死的転帰に至った。ISIS 396443 群の別の被験者 1 例は、本試験を中止し、投与も中止した。対照群の別の被験者 1 例は、すべてのシャム処置を完了後、本試験を中止した。データカットオフ日には、ISIS 396443 投与群の 80 例中 52 例（65%）及び対照群の 41 例中 21 例（51%）が本試験を継続していた。日本人被験者は、ISIS 396443 投与群の 2 例及び対照群の 1 例がデータカットオフ日に本試験を継続していた。

*データカットフ日の少し後、対照群の別の 1 例が死亡し、治験依頼者に報告された。この死亡は、データカットオフ前に発現した有害事象によるものであった。本被験者は、すべての死亡解析に含まれている。この死亡例を含めるという決定は、本治験の盲検が解除される前に下された。

2.1.5.2 解析対象集団

- Intent-To-Treat（ITT）集団：無作為に割付けられ、治験薬投与／シャム処置を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。被験者は、無作為に割付けられた治験治療群において解析された。
- 中間有効性解析対象集団：Day 183 の来院で評価を受ける機会を有した ITT 集団のサブセット。具体的には、中間有効性解析対象集団は、Day 183、Day 302、又は Day 394 に来院したすべての被験者、及び初回投与日と中間解析の目標臨床データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）との間に 190 日（183 日プラス 7 日）以上の間隔がある（すなわち、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに投与を受けた）すべての被験者を含んだ。しかし、死亡した又は治験を中止した被験者は、初回投与日と中間解析の目標臨床カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）との間に 176 日（183 日マイナス 7 日）の間隔があれば（すなわち、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに投与を受けていれば）本集団に含まれた。日本人被験者は、対照群の 1 例が本集団に含まれた。中間有効性解析対象集団は、運動マイルストーンなどの機能評価項目の中間解析に用いられた。
- 安全性解析対象集団：無作為に割付けられ、治験薬投与／シャム処置を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。安全性データの解析は、安全性解析対象集団に基づく。
- 薬物動態解析対象集団：無作為に割付けられ、評価可能なベースライン後の薬物動態試料を少なくとも 1 回採取されたすべての被験者。

2.1.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性

全体として、ITT 集団の人口統計学的特性とベースライン疾患特性、及び SMA 歴は、I 型 SMA を発現する可能性が高い集団と一致する。ベースライン時、ISIS 396443 投与群の被験者では、シャム処置対照群よりも SMA 症状の発現年齢が低く（中央値はそれぞれ生後 6.5 週及び 8 週）、より多く換気補助を必要とし（それぞれ 26%及び 15%）、より重度な奇異呼吸（89%及び 66%）、肺炎又は呼吸器症状（35%及び 22%）、嚥下／哺乳困難（51%及び 29%）などの SMA 症状を呈した。

- ITT 集団の 121 例のうち、67 例（55%）が女性、54 例（45%）が男性であった。治験での初回の処置は被験者が、生後 30～262 日（中央値 175 日）のときに行われた。104 例（86%）が白人であった。
- ISIS 396443 投与群と対照群とで、年齢及び地域以外のベースライン人口統計学的特性のバランスを取った。ISIS 396443 投与群の被験者は、平均して対照群よりも若齢であった。北米（54%対 48%）及び欧州（41%対 38%）では対照群の被験者の割合がより高く、アジア太平洋地域（15%対 5%）では ISIS 396443 投与群の被験者の割合がより高い。
- 両群間で、罹患期間及び *SMN2* コピー数のバランスを取った。罹患期間は、被験者の 43%で 12 週以下、57%で 12 週超であった。罹患期間の中央値は 13.1 週であった。被験者の 98%は *SMN2* 遺伝子を 2 コピー持つことが報告された。
- 症状発現年齢についてはややバランスが悪く、ISIS 396443 群の 90%及び対照群の 78%が生後 12 週の間に SMA の症状を発現した。症状発現年齢の中央値は、ISIS 396443 群では生後 6.5 週、対照群では生後 8 週であった。
- ISIS 396443 投与群の被験者の方が、奇異呼吸（ISIS 396443 投与群対対照群 : 89%対 66%）、肺炎又は呼吸器症状（35%対 22%）、及び嚥下／哺乳困難（51%及び 29%）の既往を持つ割合が高かった。
- ベースライン時の被験者の大多数は、運動マイルストーンをほとんど、又は全く達成していなかった。被験者の 81%は頭部を真っ直ぐに維持することができず、73%は蹴ることができず、95%は転がることができず、97%は座ることができなかった。いずれの被験者も、這うこと、立つこと、及び歩くことができなかった。
- ベースラインの CHOP-INTEND 総スコアは、対照群と ISIS 396443 投与群とで同等であり、その範囲は 9～52、中央値は 29 であった（スコアの上限は 64）。
- ベースライン時の CMAP 測定値に関しては、両群のバランスが取れていた。ベースラインでの腓骨の振幅は、0.00～1.50 mV（中央値 0.30 mV）であり、被験者集団の 75%で振幅が 0.5 mV 以下であった。ベースライン時での尺骨の振幅は、0.00～0.87 mV（中央値 0.20 mV）であり、集団の 75%で振幅が 0.30 以下であった。
- 成長評価の主要な項目である年齢別の体重パーセンタイル（World Health Organization Child Growth Standards, 2006 に基づく）は、ベースラインで 0.57～97.78（中央値 14.92）であった。
- 処置を受けた 121 例中 27 例（22%）がベースライン時に換気補助を必要とし、換気補助を必要とする被験者の割合は、ISIS 396443 投与群の方が高かった（26%対 15%）。換気補助時間の平均値は、ISIS 396443 投与群で 1～20 時間（中央値 8 時間）であり、対照群で 1～12 時間（中央値 7 時間）であった。
- ITT 集団での人口統計学的及びベースラインの特性を表 9 及び表 10 に示す。中間有効性解析対照集団での人口統計学的及びベースラインの特性を表 11 及び表 12 に示す。

- 個々の日本人被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を表 13 に示す。

表 9　　人口統計学的及びベースラインの特性– ITT 集団

Demography at Screening
ITT Set

	Control	ISIS 396443	Total
Number of subjects	41	80	121
Age at screening (days)			
<30 days (less than 1 month)	1 (2)	0	1 (<1)
>=30 days to <90 days (1 to 3 months)	3 (7)	10 (13)	13 (11)
>=90 days to <180 days (3 to 6 months)	15 (37)	47 (59)	62 (51)
>=180 days (6 months or older)	22 (54)	23 (29)	45 (37)
Age at screening (days)	41	80	121
Mean	164.7	147.2	153.1
SD	48.54	46.85	47.95
Median	190.0	151.5	166.0
25^{th},75^{th} percentiles	131.00, 201.00	111.50, 190.00	112.00, 199.00
Min, Max	20, 211	32, 210	20, 211
Age at first dose (days)			
<30 days (less than 1 month)	0	0	0
>=30 days to <90 days (1 to 3 months)	2 (5)	6 (8)	8 (7)
>=90 days to <180 days (3 to 6 months)	14 (34)	43 (54)	57 (47)
>=180 days (6 months or older)	25 (61)	31 (39)	56 (46)
Age at first dose (days)			
n	41	80	121
Mean	180.5	163.4	169.2
SD	50.92	49.57	50.48
Median	205.0	164.5	175.0
25^{th},75^{th} percentiles	143.00, 215.00	118.00, 208.50	132.00, 213.00
Min, Max	30, 262	52, 242	30, 262

表 9　　人口統計学的及びベースラインの特性– ITT 集団（続き）

Demography at Screening
ITT Set

	Control	ISIS 396443	Total
Sex			
n	41	80	121
Male	17 (41)	37 (46)	54 (45)
Female	24 (59)	43 (54)	67 (55)
Ethnicity			
n	41	80	121
Hispanic or Latino	4 (10)	12 (15)	16 (13)
Not Hispanic or Latino	37 (90)	68 (85)	105 (87)
Race			
n	41	80	121
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	1 (2)	5 (6)	6 (5)
Black	0	3 (4)	3 (2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	36 (88)	68 (85)	104 (86)
Multiple	2 (5)	1 (1)	3 (2)
Other	1 (2)	3 (4)	4 (3)
Not Reported	1 (2)	0	1 (<1)
Geographic Region			
North America	22 (54)	38 (48)	60 (50)
Europe	17 (41)	30 (38)	47 (39)
Asia-Pacific	2 (5)	12 (15)	14 (12)

表 10　　SMA 病歴 – ITT 集団

SMA History
ITT Set

Parameter Statistics	Control	ISIS 396443	Total
Number of subjects	41	80	121
Gestational age (weeks)			
n	41	80	121
Mean	39.3	38.9	39.0
SD	1.33	1.30	1.32
Median	40.0	39.0	39.0
25^{th},75^{th} percentiles	38.00, 40.00	38.00, 40.00	38.00, 40.00
Min, Max	37, 42	36, 41	36, 42
Birth weight (kg)			
n	41	80	121
Mean	3.480	3.281	3.349
SD	0.7411	0.4413	0.5659
Median	3.380	3.273	3.300
25^{th},75^{th} percentiles	2.9500, 3.8800	2.9350, 3.5350	2.9400, 3.6290
Min, Max	2.13, 6.13	2.41, 4.74	2.13, 6.13
Age at symptom onset (weeks)			
<= 12 weeks	32 (78)	72 (90)	104 (86)
> 12 weeks	9 (22)	8 (10)	17 (14)
n	41	80	121
Mean	9.6	7.9	8.4
SD	4.66	3.95	4.27
Median	8.0	6.5	8.0
25^{th},75^{th} percentiles	6.00, 12.00	4.50, 11.00	5.00, 12.00
Min, Max	1, 20	2, 18	1, 20

表 10　　SMA 病歴 – ITT 集団（続き）

SMA History
ITT Set

Parameter Statistics	Control	ISIS 396443	Total
Disease duration (weeks)			
<= 12 weeks	18 (44)	34 (43)	52 (43)
> 12 weeks	23 (56)	46 (58)	69 (57)
n	41	80	121
Mean	13.920	13.205	13.447
SD	5.6578	5.4579	5.5133
Median	12.714	13.143	13.143
25^{th},75^{th} percentiles	10.1429, 18.4286	8.9286, 17.7143	9.4286, 17.8571
Min, Max	0.00, 23.14	0.00, 25.86	0.00, 25.86
Age SMA diagnosed (weeks)			
n	41	80	121
Mean	17.5	12.6	14.2
SD	7.47	6.63	7.28
Median	20.0	11.0	12.0
25^{th},75^{th} percentiles	12.00, 22.00	8.00, 18.00	8.00, 20.00
Min, Max	2, 30	0, 29	0, 30
Number of subjects who experienced			
Hypotonia	41 (100)	80 (100)	121 (100)
Developmental motor delay	39 (95)	71 (89)	110 (91)
Paradoxical breathing	27 (66)	71 (89)	98 (81)
Pneumonia or respiratory symptoms	9 (22)	28 (35)	37 (31)
Limb weakness	41 (100)	79 (99)	120 (99)
Swallowing or feeding difficulties	12 (29)	41 (51)	53 (44)
Other	14 (34)	20 (25)	34 (28)
SMN2 gene			
2 copies	40 (98)	78 (98)	118 (98)
Other than 2 copies	1 (2)	0	1 (<1)
Unknown	0	2 (3)	2 (2)

表 11　　ベースライン時の人口統計学的特性 – 中間有効性解析対象集団

Demography at Screening
Interim Efficacy Set

	Control	ISIS 396443	Total
Number of subjects	27	51	78
Age at screening (days)			
<30 days (less than 1 month)	1 (4)	0	1 (1)
>=30 days to <90 days (1 to 3 months)	2 (7)	4 (8)	6 (8)
>=90 days to <180 days (3 to 6 months)	9 (33)	30 (59)	39 (50)
>=180 days (6 months or older)	15 (56)	17 (33)	32 (41)
Age at screening (days)	27	51	78
Mean	163.1	154.7	157.6
SD	52.76	45.30	47.84
Median	190.0	168.0	170.5
25^{th},75^{th} percentiles	118.00, 203.00	112.00, 196.00	118.00, 201.00
Min, Max	20, 211	32, 210	20, 211
Age at first dose (days)			
<30 days (less than 1 month)	0	0	0
>=30 days to <90 days (1 to 3 months)	2 (7)	2 (4)	4 (5)
>=90 days to <180 days (3 to 6 months)	7 (26)	26 (51)	33 (42)
>=180 days (6 months or older)	18 (67)	23 (45)	41 (53)
Age at first dose (days)			
n	27	51	78
Mean	178.8	168.9	172.3
SD	55.64	46.96	50.00
Median	205.0	175.0	181.0
25th,75th percentiles	134.00, 219.00	118.00, 213.00	134.00, 215.00
Min, Max	30, 262	52, 235	30, 262

表 11　　ベースライン時の人口統計学的特性 – 中間有効性解析対象集団（続き）

Demography at Screening
Interim Efficacy Set

	Control	ISIS 396443	Total
Age at first dose (days)			
n	27	51	78
Mean	178.8	168.9	172.3
SD	55.64	46.96	50.00
Median	205.0	175.0	181.0
25^{th},75^{th} percentiles	134.00, 219.00	118.00, 213.00	134.00, 215.00
Min, Max	30, 262	52, 235	30, 262
Sex			
n	27	51	78
Male	11 (41)	24 (47)	35 (45)
Female	16 (59)	27 (53)	43 (55)
Ethnicity			
n	27	51	78
Hispanic or Latino	3 (11)	9 (18)	12 (15)
Not Hispanic or Latino	24 (89)	42 (82)	66 (85)
Race			
n	27	51	78
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	1 (4)	2 (4)	3 (4)
Black	0	2 (4)	2 (3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	23 (85)	44 (86)	67 (86)
Multiple	1 (4)	1 (2)	2 (3)
Other	1 (4)	2 (4)	3 (4)
Not Reported	1 (4)	0	1 (1)
Geographic Region			
North America	18 (67)	30 (59)	48 (62)
Europe	7 (26)	19 (37)	26 (33)
Asia-Pacific	2 (7)	2 (4)	4 (5)

表 12　　SMA 病歴 - 中間有効性解析対象集団

SMA History
Interim Efficacy Set

Parameter Statistics	Control	ISIS 396443	Total
Number of subjects	27	51	78
Gestational age (weeks)			
n	27	51	78
Mean	39.2	39.0	39.1
SD	1.22	1.30	1.27
Median	40.0	39.0	39.0
25^{th},75^{th} percentiles	38.00, 40.00	38.00, 40.00	38.00, 40.00
Min, Max	37, 41	36, 41	36, 41
Birth weight (kg)			
n	27	51	78
Mean	3.468	3.341	3.385
SD	0.7865	0.4596	0.5914
Median	3.310	3.350	3.335
25^{th},75^{th} percentiles	2.9800, 3.8800	3.0500, 3.6000	3.0300, 3.6300
Min, Max	2.13, 6.13	2.41, 4.74	2.13, 6.13
Age at symptom onset (weeks)			
<= 12 weeks	20 (74)	45 (88)	65 (83)
> 12 weeks	7 (26)	6 (12)	13 (17)
n	27	51	78
Mean	9.8	8.0	8.7
SD	4.49	3.83	4.13
Median	8.0	7.0	8.0
25^{th},75^{th} percentiles	6.00, 14.00	5.00, 10.00	6.00, 12.00
Min, Max	3, 19	2, 16	2, 19

表 12　　SMA 病歴 - 中間有効性解析対象集団（続き）

SMA History
Interim Efficacy Set

Parameter Statistics	Control	ISIS 396443	Total
Disease duration (weeks)			
<= 12 weeks	12 (44)	19 (37)	31 (40)
> 12 weeks	15 (56)	32 (63)	47 (60)
n	27	51	78
Mean	13.497	14.056	13.863
SD	5.7720	5.4291	5.5191
Median	12.714	13.429	13.429
25^{th},75^{th} percentiles	9.5714, 18.0000	9.4286, 18.7143	9.5714, 18.5714
Min, Max	0.00, 23.14	0.57, 25.86	0.00, 25.86
Age SMA diagnosed (weeks)			
n	27	51	78
Mean	16.6	13.1	14.3
SD	7.33	6.62	7.02
Median	18.0	11.0	12.0
25^{th},75^{th} percentiles	10.00, 22.00	8.00, 19.00	8.00, 20.00
Min, Max	2, 29	0, 29	0, 29
Number of subjects who experienced			
Hypotonia	27 (100)	51 (100)	78 (100)
Developmental motor delay	25 (93)	46 (90)	71 (91)
Paradoxical breathing	17 (63)	46 (90)	63 (81)
Pneumonia or respiratory symptoms	6 (22)	25 (49)	31 (40)
Limb weakness	27 (100)	51 (100)	78 (100)
Swallowing or feeding difficulties	10 (37)	32 (63)	42 (54)
Other	12 (44)	12 (24)	24 (31)
SMN2 gene			
2 copies	26 (96)	50 (98)	76 (97)
Other than 2 copies	1 (4)	0	1 (1)
Unknown	0	1 (2)	1 (1)

表 13　　個々の日本人被験者の人口統計学的及びベースラインの特性

Individual Demographic Data for Japanese Subjects

Treatment Group	Control	ISIS 396433 (12 mg)	
Subject No.	Subject 2041-5443	Subject 2041-5428	Subject 2053-5429
Age at screening (days)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Age at first dose (days)			
Sex	Female	Female	Male
Race	ASIAN	ASIAN	ASIAN
Ethnicity	NOT HISPANIC OR LATINO	NOT HISPANIC OR LATINO	NOT HISPANIC OR LATINO
Age at symptom onset (weeks)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Age at SMA diagnosis (weeks)			
Gestational age (weeks)			
Birth weight (kg)	2.79	3.19	2.96
Disease duration (weeks)	8.7	5.0	7.9
SMN2 copy number (central lab)	2	2	2

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.1.5.4 有効性の結果

症候性乳児期発症型 SMA 患者 121 例を対象とした進行中の本試験において、中間解析の結果から、シャム処置を受けた対照群と比較して、ISIS 396443 の IT 投与群で、持続的な、臨床的に意味のあるベネフィットを達成したことが明らかに示された。これらのベネフィットには、統計学的に有意な運動マイルストーン達成の増加、並びに無イベント生存、全生存、運動機能、及び運動ニューロンの健康状態の改善が含まれた。ISIS 396443 投与群の被験者は、対照群と比べて、より予後が不良の状態（ベースライン時の症状発現年齢に基づく）で本試験を開始し、より重度の SMA 症状を呈していた（ベースライン時に換気補助を必要とした被験者の割合が高く、奇異呼吸、肺炎又は呼吸器症状、嚥下／哺乳困難の発現率が高かったことに基づく）ことを考慮すると、すべての有効性評価項目で一貫して治療のベネフィットが認められたことは、特に意義があるものと考えられる。

2.1.5.4.1 運動マイルストーン

- 運動マイルストーンを達成した患者の割合は、対照群（0%）と比較して ISIS 396443 群（41%）で統計学的に有意に高かった（$p < 0.0001$）（表 14）。一貫した統計学的に有意な効果が、実施されたすべての感度解析で認められた。
- データカットオフ日までに、ISIS 396443 投与群において、9 例（18%）が完全な頭部コントロール、5 例（10%）が自力で座ること、1 例（2%）が立つことを達成したが、対照群ではこれらのマイルストーンのいずれかを達成した被験者はいなかった（表 15）。罹患期間、SMA の発症年齢、及び地域に基づきあらかじめ設定されたサブグループでは、明らかな治療効果が認められた。
- 日本人被験者 3 例のうち、対照群の 1 例が中間有効性解析対象集団に含まれた。対照群の 1 例は運動マイルストーンを達成しなかった。
- 日本人被験者 3 例の運動マイルストーンスコアの推移を表 16 に、個々の被験者の評価時点ごとの運動マイルストーン各項目のデータを表 17 に示す。

表 14　　運動マイルストーンレスポンダーの割合

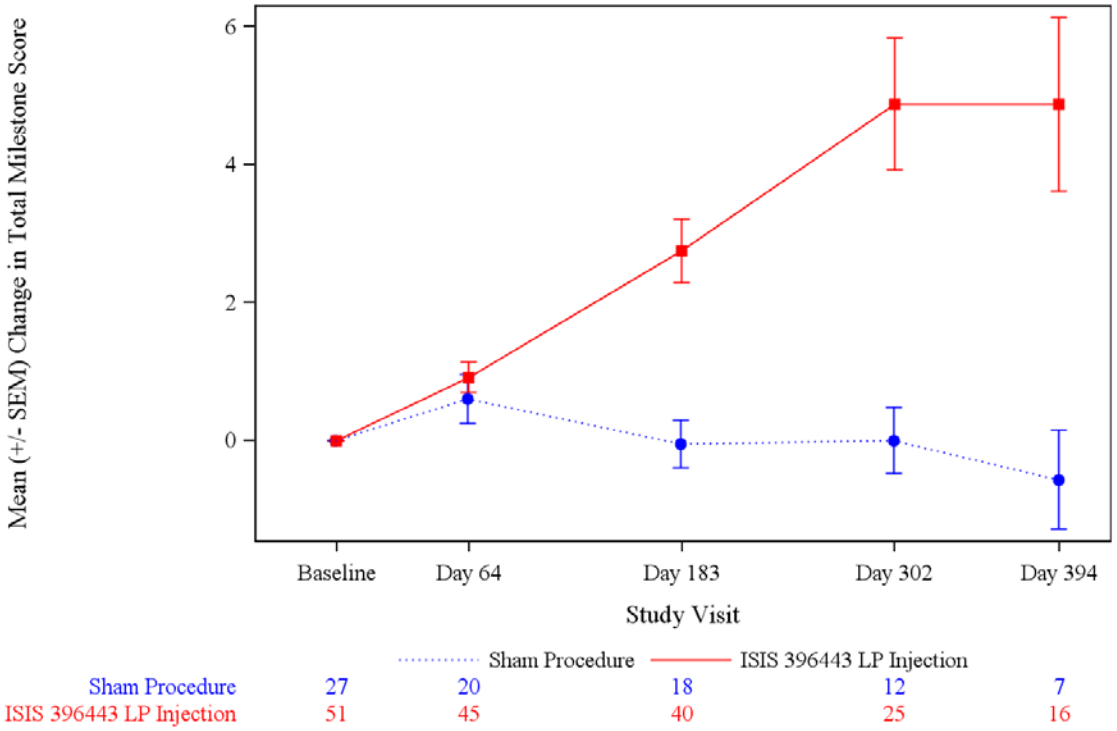
Summary of Proportion of Motor Milestones Responders - Main Analysis
Interim Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of evaluable subjects (a)	27 (100)	51 (100)
Number of subjects who died (b)	10 (37)	11 (22)
Number of subjects withdrawn for reasons other than death (b)	1 (4)	1 (2)
Number of subjects with an improvement from baseline in motor milestones (c):		
Ability to kick:		
At least a 2-point increase	0	9 (18)
Achievement of touching toes	0	5 (10)
Head control: at least a 1-point increase	0	17 (33)
Rolling: at least a 1-point increase	1 (4)	18 (35)
Sitting: at least a 1-point increase	0	13 (25)
Crawling: at least a 1-point increase	0	4 (8)
Standing: at least a 1-point increase	0	4 (8)
Walking: at least a 1-point increase	0	0
Achievement of any of the above in which there are more categories with improvement than with worsening (d)	0	21 (41)
Difference in percentages (ISIS 396443 - control) (95% CI) (e)		41.18 (18.16, 61.20)
p-value (compared to control)(f)		<0.0001***·

(a) Subjects with opportunity for at least a 6-month (Day 183) assessment.
(b) Subjects who died or who were withdrawn are considered non-responders.
(c) Subjects with 6-month (Day 183), 10-month (Day 302), or 13-month (Day 394) data. The last available assessment is used.
(d) Endpoint used for analysis. For category of ability to kick, similar to the definition of improvement, worsening is defined as at least 2-point decrease or decrease to the lowest possible score of no kicking. For the other 6 categories, worsening is defined as at least 1-point decrease.
(e) Exact unconditional confidence interval.
(f) From Fisher's exact test.
Abbreviation: CI=confidence interval.
SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 0:37)

図 10　運動マイルストーンの総スコアのベースラインからの変化

Figure of Total Motor Milestones Over Time: Mean Results
Interim Efficacy Set



SOURCE: [redacted]　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 8:43)

表 15　　特定の運動マイルストーンを達成した被験者の割合

Proportion of Subjects Who Achieved Selected Motor Milestones – Interim Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of evaluable subjects (a)	27 (100)	51 (100)
Number of subjects who died	10 (37)	11 (22)
Number of subjects withdrawn for reasons other than death	1 (4)	1 (2)
Full head control (All the time upright) (b)	0	9 (18)
Ability to roll, equivalent to any of the following (b)	1 (4)	18 (35)
Rolling to the side	1 (4)	13 (25)
Prone to supine	0	0·
Supine to prone	0	5 (10)
Sitting, equivalent to any of the following (b)	0	13 (25)
Sits with support at hips	0	6 (12)
Props	0	2 (4)
Stable sit	0	3 (6)
Pivots (rotate)	0	2 (4)
Independent sitting (Stable sit or Pivots (rotate)) (b)	0	5 (10)
Standing, equivalent to any of the following (b)	0	1 (2)
Stands with support	0	1 (2)
Stands unaided	0	0
Walking, equivalent to any of the following (b)	0	0
Cruising (walking holding on)	0	0
Walking independently	0	0
Full head control, ability to roll, or independent sitting (b)	1 (4)	19 (37)
Sitting, standing, or walking (b)	0	13 (25)
Independent sitting, stands unaided, or walking independently (b)	0	5 (10)

(a) Subjects with opportunity for at least a 6-month (Day 183) assessment.
(b) Subjects with 6-month (Day 183), 10-month (Day 302), or 13-month (Day 394) data.
The last available assessment is used.
SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 0:41)

表 16　　個々の日本人被験者の運動マイルストーンスコアの推移

Total motor milestone score : Change from Baseline by Visit for Japanese Subjects

Treatment Group	Control		ISIS 396433 (12 mg)			
Subject No.	Subject 2041-5443		Subject 2041-5428		Subject 2053-5429	
	Actual result	Change from baseline	Actual result	Change from baseline	Actual result	Change from baseline
Baseline	1		0		0	
Day 64	0	-1	2	2	4	4
Day 183	1	0				

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 17　　個々の日本人被験者の評価時点ごとの運動マイルストーン各項目の一覧

Treatment Group = Control, Subject ID = 396443-CS3B/2041-5443

Visit	Date/time of Examination (Study Day)	Voluntary Grasp	Ability to Kick (in supine)	Head Control	Rolling	Sitting	Crawling	Standing	Walking	Comments
SCREENING	[redacted]20[redacted]/ 11:30 (-13)	USES WHOLE HAND	NO KICKING	UNABLE TO MAINTAIN HEAD UPRIGHT	NO ROLLING	CANNOT SIT	DOES NOT LIFT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	
DAY 64	[redacted]20[redacted]/ 11:00 (100)	NO GRASP	NO KICKING	UNABLE TO MAINTAIN HEAD UPRIGHT	NO ROLLING	CANNOT SIT	DOES NOT LIFT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	
DAY 183	[redacted]20[redacted]/ 9:40 (176)	NO GRASP	KICK HORIZONTALLY LEGS DO NOT LIFT	UNABLE TO MAINTAIN HEAD UPRIGHT	NO ROLLING	CANNOT SIT	DOES NOT LIFT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	

表 17　　個々の日本人被験者の評価時点ごとの運動マイルストーン各項目の一覧（続き）

Treatment Group = ISIS 396443, Subject ID = 396443-CS3B/2041-5428

Visit	Date/time of Examination (Study Day)	Voluntary Grasp	Ability to Kick (in supine)	Head Control	Rolling	Sitting	Crawling	Standing	Walking	Comments
SCREENING	[redacted]20[redacted]/ 11:30 (-14)	NO GRASP	NO KICKING	UNABLE TO MAINTAIN HEAD UPRIGHT	NO ROLLING	CANNOT SIT	DOES NOT LIFT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	
DAY 64	[redacted]20[redacted]/ 8:50 (64)	USES WHOLE HAND	KICK HORIZONTALLY LEGS DO NOT LIFT	UNABLE TO MAINTAIN HEAD UPRIGHT	NO ROLLING	CANNOT SIT	DOES NOT LIFT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	

表 17　　個々の日本人被験者の評価時点ごとの運動マイルストーン各項目の一覧（続き）

Treatment Group = ISIS 396443, Subject ID = 396443-CS3B/2053-5429

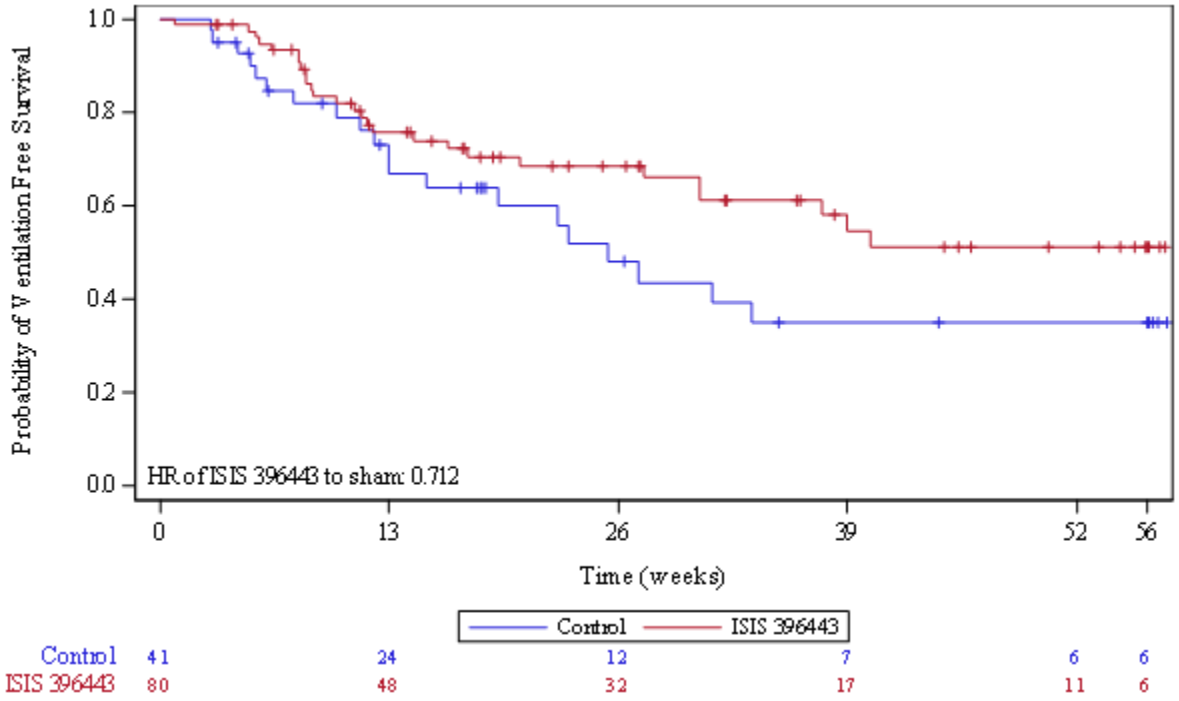
Visit	Date/time of Examination (Study Day)	Voluntary Grasp	Ability to Kick (in supine)	Head Control	Rolling	Sitting	Crawling	Standing	Walking	Comments
SCREENING	[redacted]20[redacted]/ 9:10 (-19)	NO GRASP	NO KICKING	UNABLE TO MAINTAIN HEAD UPRIGHT	NO ROLLING	CANNOT SIT	DOES NOT LIFT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	
DAY 64	[redacted]20[redacted]/ 8:50 (128)	INDEX FINGER AND THUMB BUT IMMATURE GRASP	KICK HORIZONTALLY LEGS DO NOT LIFT	WOBBLES	NO ROLLING	CANNOT SIT	DOES NOT LIFT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	

2.1.5.4.2 死亡又は永続的換気までの期間

- 死亡又は永続的換気までの期間は、ISIS 396443 投与群の方が長かった（図 11）。全体で、死亡又は永続的換気のリスクが対照群に比べて 29%減少した。特に、ベースライン時に罹患期間が中央値未満の ISIS 396443 投与群の被験者では、中央値未満の対照群の被験者と比較して死亡及び永続的換気のリスクが著しく低く（79%のリスク低減）、ISIS 396443 の早期投与により無イベント生存期間が強力に改善される可能性が示唆された。
- 本試験期間中に永続的換気を必要とした被験者の割合は、ISIS 396443 投与群の方が対照群と比較して低かった（表 18）。全体で、ISIS 396443 投与群の被験者はベースライン時により多く換気補助を必要とし、肺疾患の病歴がより多かったものの、ISIS 396443 投与群では、永続的換気のリスクがシャム処置群よりも 10%低かった。永続的換気を必要とした ISIS 396443 投与群の大多数で永続的換気が必要となったのは、治験薬投与開始から 64 日以内（負荷投与期間）であり、最大効果が得られる前であった。
- ISIS 396443 の投与を受けたものの永続的換気を必要とした被験者は、継続的な運動機能の改善を示した。しかし、対照群で永続的換気を必要とした被験者は、運動機能の改善を示さなかった。
- ISIS 396443 投与群では、死亡した被験者の割合が対照群よりも低かった。全体で、ISIS 396443 投与群では、ベースライン時に症状の発症年齢が低く、嚥下／哺乳困難がより多かったものの、死亡のリスクは、ISIS 396443 投与群でシャム処置群より 56%低かった（表 19）。
- 日本人被験者では、ISIS 396443 群の 2 例は Day 64 までに呼吸介入（気管切開又は換気）は行われなかった。対照群の 1 例は Day 50 から Day 57 の間に気管切開が行われた。日本人被験者では死亡は認められなかった。

図 11　　死亡又は永続的換気までの期間のカプランマイヤー曲線

Kaplan-Meier Curves for Time to Death or Permanent Ventilation (EAC-Adjudicated Events)
ITT Set



Control	41	24	12	7	6	6
ISIS 396443	80	48	32	17	11	6

An HR < 1 indicates lower risk of event for the ISIS 396443 group.
SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 8:37)

表 18　永続的換気を必要とした被験者の割合

Summary of Percentage of Subjects Requiring Permanent Ventilation - ITT Set

	Control	ISIS 396443
Number of subjects Dosed	41 (100)	80 (100)
Number of subjects requiring permanent ventilation	9 (22)	15 (19)
Time (weeks) to permanent ventilation (a)		
10th percentile	13.6	8.3
25th percentile	25.4	39.1
50th percentile – median (95% CI)	NA (25.4, NA)	NA (40.3, NA)
75th percentile	NA	NA
90th percentile	NA	NA
Estimated proportion (a) of subjects requiring permanent ventilation by		
Day 91 (13 weeks/3 months)	0.062	0.149
Day 182 (26 weeks/6 months)	0.307	0.168
Day 273 (39 weeks/9 months)	0.433	0.239
Day 364 (52 weeks/12 months)	0.433	0.328
Day 394 (13 months)	0.433	0.328
Hazard ratio of ISIS 396443 to control (b)	·	0.90

NOTE: Results are based on all available data.
(a) Based on the Kaplan-Meier product-limit method.
(b) Based on Cox regression adjusting for each subject's disease duration at screening.
(b) An HR < 1 indicates lower risk of event for the ISIS 396443 group.
Abbreviation: CI=confidence interval.
SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 0:44)

表 19　死亡した被験者の割合

Summary of Time to Death - Descriptive Analysis - ITT Set

	Control	ISIS 396443
Number of subjects Dosed	41 (100)	80 (100)
Number of subjects who died	13 (32)	12 (15)
Time (weeks) to death (a)		
10th percentile	5.1	16.1
25th percentile	17.4	NA
50th percentile – median (95% CI)	NA (23.1, NA)	NA (NA, NA)
75th percentile	NA	NA
90th percentile	NA	NA
Estimated proportion (a) of subjects who died by		
Day 91 (13 weeks/3 months)	0.213	0.100
Day 182 (26 weeks/6 months)	0.342	0.152
Day 273 (39 weeks/9 months)	0.386	0.198
Day 364 (52 weeks/12 months)	0.386	0.198
Day 394 (13 months)	0.386	0.198
Hazard ratio of ISIS 396443 to control (b)	·	0.44·

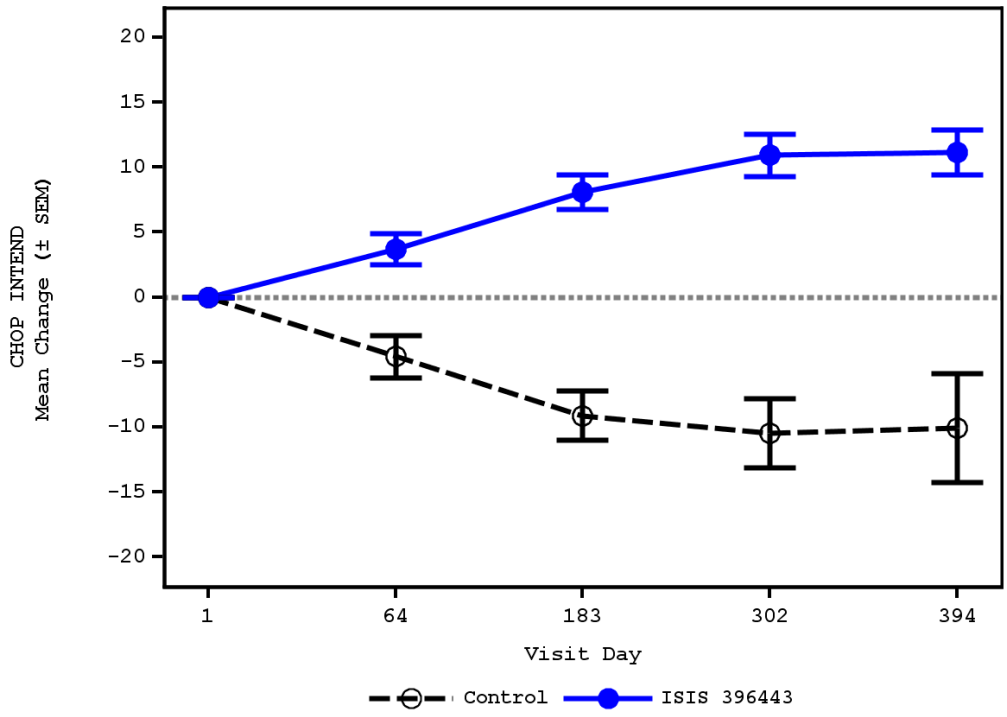
NOTE: Results are based on all available data.
(a) Based on the Kaplan-Meier product-limit method.
(b) Based on Cox regression adjusting for each subject's disease duration at screening.
(b) An HR < 1 indicates lower risk of event for the ISIS 396443 group.
Abbreviation: CI=confidence interval.
SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 0:19)

2.1.5.4.3 CHOP INTEND

- ISIS 396443 投与群では経時的に、持続的かつ臨床的に重要な CHOP INTEND 総スコアの改善が観察されたが、対照群の被験者では CHOP INTEND 総スコアが全時点で悪化した（図 12）。
- 個々の日本人被験者の CHOP INTEND 総スコアの推移を表 20 に示す。

図 12　CHOP INTEND 総スコア平均値の推移

Figure of CHOP INTEND Total Score Over time: Mean Change from Baseline
Interim Efficacy Set



SOURCE: [redacted]　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 8:32)

表 20　個々の日本人被験者の CHOP INTEND 総スコアの推移

CHOP INTEND: Change from Baseline by Visit for Japanese Subjects

Treatment Group	Control		ISIS 396433 (12 mg)			
Subject No.	Subject 2041-5443		Subject 2041-5428		Subject 2053-5429	
	Actual result	Change from baseline	Actual result	Change from baseline	Actual result	Change from baseline
Baseline	29		18.5		21.5	
Day 64	7	-22	32	13.5	44	22.5
Day 183	6	-23				

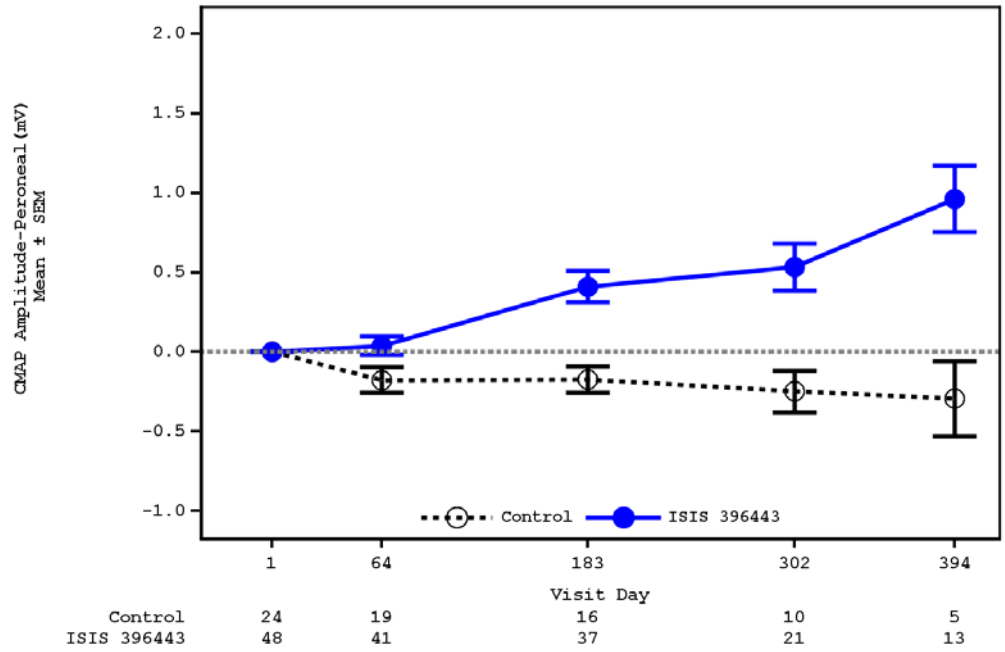
SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

2.1.5.4.4 CMAP 振幅

- ISIS 396443 投与群では、対照群と比べて、持続的かつ臨床的に重要な腓骨神経の平均 CMAP 振幅の増加が認められた（図 13、図 14）。Day 64 まで（すなわち負荷投与期間中）、群間差はほとんど認められなかったが、Day 183 までに、ISIS 396443 投与群は着実な改善を示したのに対し、対照群はベースラインレベル以下に留まった。尺骨神経の平均 CMAP 振幅でも同様なパターンが認められた。
- 個々の日本人被験者の CMAP 振幅の推移を表 21 に示す。

図 13　　CMAP 振幅の推移（腓骨神経）

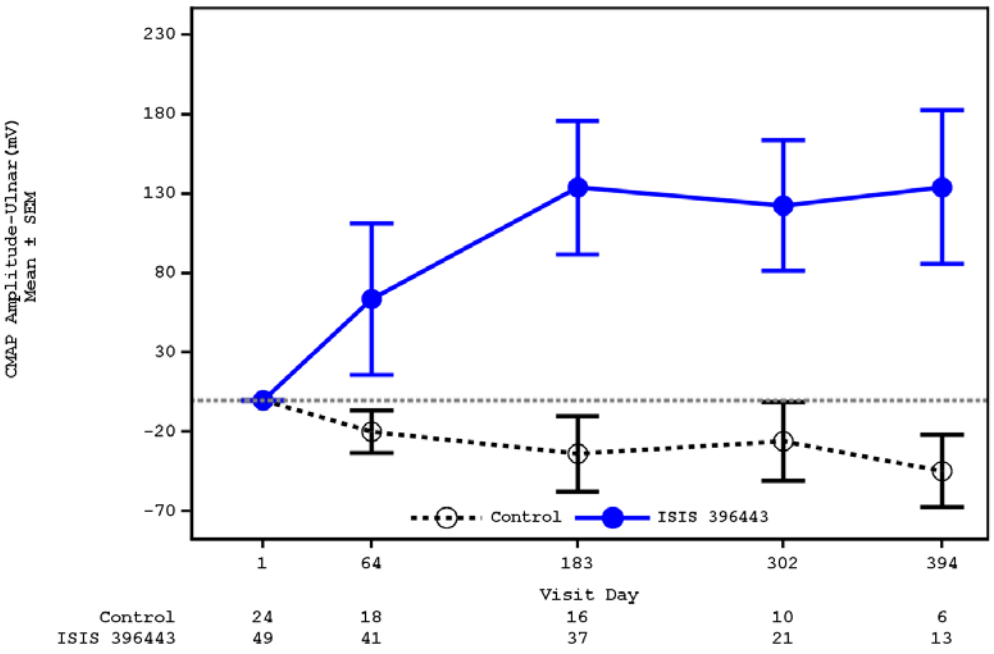
Figure of CMAP Amplitude Over Time: Mean Change from Baseline
Interim Efficacy Set



SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 8:33)

図 14　　CMAP 振幅の推移（尺骨神経）

Figure of CMAP Amplitude Over Time: Mean Change from Baseline
Interim Efficacy Set



SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 8:33)

表 21　　個々の日本人被験者の CMAP 振幅の推移

CMAP Amplitude and CMAP Area: Change from Baseline by Visit for Japanese Subjects

Treatment Group	Control		ISIS 396433 (12 mg)			
Subject No.	Subject 2041-5443		Subject 2041-5428		Subject 2053-5429	
	Actual result	Change from baseline	Actual result	Change from baseline	Actual result	Change from baseline
CMAP Amplitude-Ulnar (mV)						
Baseline	0.15		0.33		0.414	
Day 64	0.07	-0.08	0.2	-0.13	0.195	-0.219
Day 183	0.05	-0.1				
CMAP Area-Ulnar (mVms)						
Baseline	0.53		0.87		1.1	
Day 64	0.1	-0.43	0.79	-0.08	0.56	-0.54
Day 183	0.13	-0.4				
CMAP Amplitude-Anterior Tibialis (mV)						
Baseline	0.12		0.12		0.57	
Day 64	0.24	0.12	0.42	0.3	1.73	1.16
Day 183	0.39	0.27				
CMAP Area-Anterior Tibialis (mVms)						
Baseline	0.52		1.39		2.3	
Day 64	0.58	0.06	3.49	2.1	6.28	3.98
Day 183	1.01	0.49				

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.1.5.4.5　　その他の有効性評価項目

- 重篤な呼吸イベントの年間発現率は、ISIS 396443 投与群の被験者（2.836）で、シャム処置群の被験者（3.065）よりも低かった（表 22）。
- 人工呼吸器による補助を受けて過ごした時間の割合は、ISIS 396443 投与群で対照群よりも低かった（表 23）。
- 入院率は両群で同等であったが（表 24）、入院期間の割合は ISIS 396443 投与群の方が低かった（表 25）。
- 大多数の成長パラメータは、ISIS 396443 投与群と対照群とで同様な改善を示した（CS3B CSR［CTD 5.3.5.1-1］Table 96）。

表 22　　重篤な呼吸イベントの年間発現率

Number of Serious Respiratory Events - Interim Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of subjects dosed	27 (100)	51 (100)
Number of subjects with		
no serious respiratory events	9 (33)	14 (27)
1 serious respiratory event	5 (19)	14 (27)
2 serious respiratory events	4 (15)	6 (12)
3 serious respiratory events	3 (11)	5 (10)
4 serious respiratory events	3 (11)	5 (10)
>=5 serious respiratory events	3 (11)	7 (14)
Total number of serious respiratory events	55	107
Total number of subject-years followed	17.9	37.7
Unadjusted annualized rate of serious respiratory events (a)	3.065	2.836

Numbers in parentheses are percentages.
(a) The unadjusted annualized rate is the total number of events that occurred during the study for all subjects divided by the total number of subject-years of follow-up.
SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 0:42)

表 23　　人工呼吸器による補助を受けて過ごした時間の割合

Percentage of Time on Ventilator Support - Interim Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of subjects dosed	27	51
Percentage of Time of Ventilatory Support		
<10%	6 (22)	17 (33)
>=10% to <20%	3 (11)	3 (6)
>=20% to <30%	0	6 (12)
>=30% to <40%	4 (15)	2 (4)
>=40% to <50%	2 (7)	7 (14)
>=50% to <60%	5 (19)	5 (10)
>=60% to <70%	2 (7)	2 (4)
>=70% to <80%	2 (7)	2 (4)
>=80% to <90%	2 (7)	4 (8)
>=90%	1 (4)	3 (6)
n	27	51
Mean	40.5	34.9
SD	29.82	31.22
Median	43.0	27.1
Min, Max	0.0, 91.5	0.0, 95.2

SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 0:45)

表 24　　入院率

Number of Hospitalizations - Interim Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of subjects dosed	27 (100)	51 (100)
Number of subjects with		
0 hospitalizations	3 (11)	1 (2)
1 hospitalization	5 (19)	15 (29)
2 hospitalizations	6 (22)	12 (24)
3 hospitalizations	4 (15)	5 (10)
4 hospitalizations	3 (11)	1 (2)
>=5 hospitalizations	6 (22)	17 (33)
Total number of hospitalizations	78	170
Number of hospitalizations for		
General observation	3	4
Observation after dosing	10	21
Serious adverse event	57	135
Ancillary procedure	8	10
Unknown	0	0
Total number of subject-years followed	17.9	37.7
Unadjusted annualized rate of hospitalization (a)	4.346	4.505

Numbers in parentheses are percentages.
(a) The unadjusted annualized rate is the total number of events that occurred during the study for all subjects divided by the total number of subject-years of follow-up.
SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 0:29)

表 25　　入院期間の割合

Proportion of Time of Hospitalization - Interim Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of subjects dosed	27 (100)	51 (100)
Proportion of Time in Hospital		
<10%	11 (41)	30 (59)
>=10% to <20%	6 (22)	12 (24)
>=20% to <30%	5 (19)	6 (12)
>=30% to <40%	2 (7)	1 (2)
>=40% to <50%	1 (4)	1 (2)
>=50% to <60%	0	1 (2)
>=60%	2 (7)	0
n	27	51
Mean	18.53	11.37
SD	19.094	10.939
Median	13.87	8.86
Min, Max	0.0, 75.0	0.0, 50.0

SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 0:29)

2.1.5.5 薬物動態の結果

- シャム処置群での CSF 及び血漿中濃度は、すべて定量限界未満であった（表 26、表 27）。
- ISIS 396443 12 mg の投与を受けた被験者では、投与前の CSF 中 ISIS 396443 濃度の平均値（±SD）は、最後の CSF 採取時点（302 日目）まで経時的に増加し、Day 302 の平均（±SD）濃度は 11.2（6.92）ng/mL であった（図 15、表 26）。
- 平均 CSF 濃度は、負荷投与期間及び維持投与期間（Day 15～302）における 12 mg の反復投与後、約 2.8 倍の蓄積を示した。
- 実薬群では、IT ボーラス投与したとき、血漿中 ISIS 396443 濃度推移は二相性の推移を示し、T_{max} の中央値は 2.0 時間、C_{max}（平均± SD）は 1103 ± 854 ng/mL、$AUC_{0\text{-}4h}$（平均± SD）は 2811 ± 1864 ng•hr/mL であった（表 28）。
- 反復投与後、平均血漿中濃度に蓄積は認められなかった（図 16）。
- 負荷投与期及び維持投与期において、血漿中に対する CSF 中の投与前（トラフ）濃度の比率は、2～13 倍であった。
- 日本人被験者の CSF 中 ISIS 396443 濃度一覧を表 29 に、血漿中 ISIS 396443 濃度一覧を表 30 に、血漿中 PK パラメータ一覧（ISIS 396443 群）を表 31 に示す。
- 免疫原性として抗 ISIS 396443 抗体を測定した。データカットオフ時点で、Day 1 から Day 302 までに 287 の血漿試料が採取された。そのうち、2 試料（0.70%）で抗 ISIS 396443 抗体陽性であった。陽性であった 2 例のうち、1 例は Day 1 の投与前のみで陽性であり、治験薬投与による反応ではないと考えられた。もう 1 例は、Day 64 のみで陽性であり、一過性の反応であると考えられた。
- 日本人被験者の抗 ISIS 396443 抗体は、ISIS 396443 群の 1 例は Day 1 で陰性、Day 64 で測定せず、他の 1 例は Day 1 及び Day 128 で陰性であった。対照群の 1 例は Day 1、Day 100、及び Day 176 で陰性であった。
- 個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体の測定結果を表 32 に示す。

表 26　各投与前の CSF 中の ISIS 396443 濃度の要約統計量

Summary Statistics of Predose CSF Concentrations (ng/mL) of ISIS 396443 Prior to Single or Multiple Intrathecal
Administration(s) of ISIS 396443 or Sham Injection (Control) in Patients

		Control		ISIS 396443(12 mg eq. (a))	
Study day	Number of doses	n	Mean +/- SD	n	Mean +/- SD
1	0	39	BLQ	56	BLQ
15	1	36	BLQ	68	3.96 +/- 2.33
29	2	33	BLQ	69	5.58 +/- 3.49
64	3	25	BLQ	56	6.68 +/- 4.42
183	4	16	BLQ	36	6.72 +/- 2.72
302	5	8	BLQ	19	11.2 +/- 6.92

NOTE: The criteria for selecting the outliers:
(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.
(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification (50 pg/mL); CSF = cerebrospinal fluid; n = number of patients; NSC = no samples collected; SD = standard deviation.
SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 27　各投与前の血漿中の ISIS 396443 濃度の要約統計量

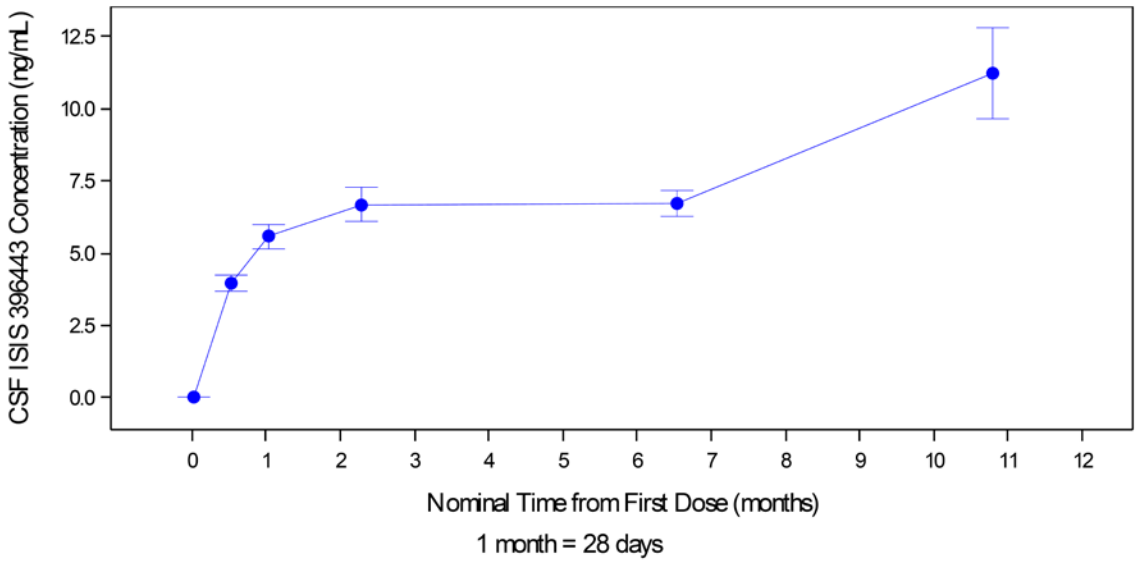
Summary Statistics of Plasma Concentrations (ng/mL) of ISIS 396443 Following Single or Multiple Intrathecal Administration(s) or Sham Injection(s) (Control) of ISIS 396443

Study day	Number of doses	Nominal time since previous Dose (hr)	Control		ISIS 396443(12 mg eq. (a))	
			n	Mean +/- SD	n	Mean +/- SD
1	0	Predose	36	BLQ	68	BLQ
	1	1	35	BLQ	71	897 +/- 939
		2	36	BLQ	72	838 +/- 589
		4	36	BLQ	73	658 +/- 323
2	1	24	38	BLQ	73	73.3 +/- 34.1
29	2	Predose	29	BLQ	67	2.34 +/- 0.96
	3	4	29	BLQ	65	514 +/- 218
64	3	Predose	25	BLQ	55	2.33 +/- 0.94
183	4	Predose	16	BLQ	34	1.62 +/- 3.14
302	5	Predose	10	BLQ	20	0.84 +/- 0.33

NOTE: The criteria for selecting the outliers:
(1) predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.
(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
(a) Atual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
Abbreviations: BLQ = Below the lower limit of quantification (50 pg/mL); n = number of patients; NSC = no sample collected; SD = standard deviation.
SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

図 15　CSF 中 ISIS 396443 濃度の推移

Plot of M ean (± SE) CSF Concentration of ISIS 396443 versus Time Following Single or M ultiple Intrathecal Administration(s) of 12 mg Equivalent ISIS 396443 (Linear Scale) - PK Population Set

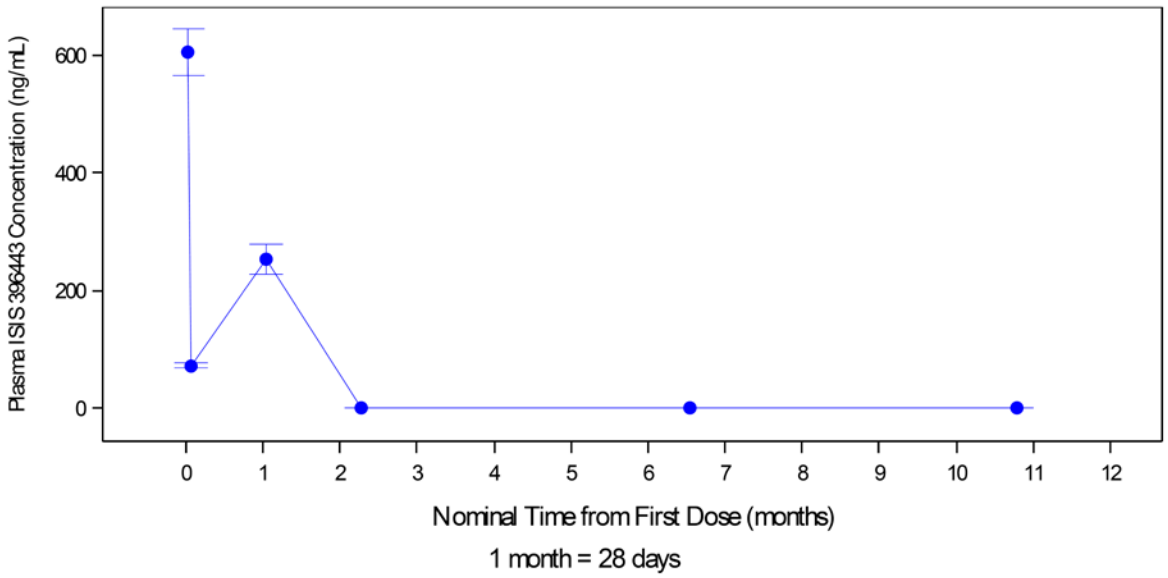


The criteria for selecting the outliers:
(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration
(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.

SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

図 16　血漿中 ISIS 396443 濃度の推移

Plot of M ean (± SE) Plasma Concentration of ISIS 396443 versus Time Following Single or M ultiple Intrathecal Administration(s) of 12 mg Equivalent ISIS 396443 (Linear Scale) - PK Population Set



The criteria for selecting the outliers:
(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration
(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.

SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 28　　ISIS 396443 12 mg 相当を単回投与後の血漿 PK パラメータ（Day 1）

Summary Statistics of Plasma Pharmacokinetic Parameters of ISIS 396443 on Day 1 Following a Single Intrathecal Administration of ISIS 396443 in Patients

Treatment	Nominal equivalent dose (a)	No. of doses	profile day	C_{max} (ng/mL) n	C_{max} (ng/mL) Mean +/- SD	T_{max} (b) (hr) n	T_{max} (b) (hr) Median (range)	AUC_{0-4hr} (b) (ng.hr/mL) n	AUC_{0-4hr} (b) (ng.hr/mL) Mean +/- SD
ISIS 396443	12 mg eq.	1	1	76	1103 +/- 854	76	2.00 (1.00 - 24.0)	75	2811 +/- 1864

NOTE: The criteria for selecting the outliers:
(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.
(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Nominal times were used to calculate pharmacokinetic parameter.
Abbreviations: AUC_{0-4hr} = area under the plasma concentration-time curve from zero time (predose) to 4 hours after the intrathecal administration; C_{max} = maximum observed drug concentration in plasma; n = number of patients; SD = standard deviation; T_{max} = time at which C_{max} occurs.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 29　　個々の日本人被験者の CSF 中 ISIS 396443 濃度一覧

Listing of Individual Patient Predose CSF Concentrations of ISIS 396443 Prior to Single and Multiple Intrathecal Administration(s) or Sham Injection(s) (Control) of ISIS 396443 for Japanese Subjects

Treatment	Nominal equivalent dose (b) (mg)	No. of doses	Patient	Nominal study day	Nominal time (per protocol)	Actual time (hr)	ISIS 396443 concentration(a) (ng/mL)
Control	0	0	2041-5443	1	Predose	0.00	0
	0	1		15	Predose	0.00	0
	0	2		29	Predose	0.00	0
	0	3		64	Predose	0.00	0
	0	4		183	Predose	0.00	0
ISIS 396443	12	0	2041-5428	1	Predose	-0.05	0.223*
	12	1		15	Predose	-0.03	26.29*
	12	2		29	Predose	-0.05	2.662
	12	0	2053-5429	1	Predose	-0.10	0
	12	1		15	Predose	-0.08	2.259
	12	2		29	Predose	-0.08	5.261
	12	3		64	Predose	-0.03	6.903

NOTE: (*) The criteria for selecting the outliers:(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
(a) Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are presented as '0'; where LLOQ = [redacted]ng/mL ([redacted] ug/mL). NRR (no reportable result) values are presented as missing (.).
(b) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 30　　個々の日本人被験者の血漿中 ISIS 396443 濃度一覧

Listing of Individual Patient Plasma Concentrations of ISIS 396443 Following Single and Multiple Intrathecal Administration(s) or Sham Injection(s) (Control) of ISIS 396443 for Japanese Subjects
Page 1 of 2

Treatment	Nominal equivalent dose (a) (mg)	Patient	Nominal study day	No. of doses	Nominal time (per protocol) (hr)	Actual time (hr)	ISIS 396443 concentration(b) (ng/mL)	ISIS 396443 concentration(b) (ug/mL)
Control	0	2041-5443	1	0	Predose	-0.28	0	0
	0		1	1	1	1.05	0	0
	0		1	1	2	2.05	0	0
	0		1	1	4	4.05	0	0
	0		2	1	24	20.63	0	0
	0		29	2	Predose	-0.17	0	0
	0		29	3	4	4.00	0	0
	0		64	3	Predose	-24.05	0	0
	0		183	4	Predose	-0.30	0	0

NOTE: (*) The criteria for selecting the outliers:(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are presented as '0'; where LLOQ = [redacted] ng/mL [redacted] ug/mL). NRR (not reportable) values are presented as missing (.).
Abbreviations: NA = not applicable
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 30　　個々の日本人被験者の血漿中 ISIS 396443 濃度一覧（続き）

Listing of Individual Patient Plasma Concentrations of ISIS 396443 Following Single and Multiple Intrathecal Administration(s) or Sham Injection(s) (Control) of ISIS 396443 for Japanese Subjects
Page 2 of 2

Treatment	Nominal equivalent dose (a) (mg)	Patient	Nominal study day	No. of doses	Nominal time (per protocol) (hr)	Actual time (hr)	ISIS 396443 concentration(b) (ng/mL)	ISIS 396443 concentration(b) (ug/mL)
ISIS 396443	12	2041-5428	1	0	Predose	-0.32	0	0
	12		1	1	1	0.95	2068	2.068
	12		1	1	2	1.95	1921	1.921
	12		1	1	4	3.95	1236	1.236
	12		2	1	24	23.42	108.4	0.1084
	12		29	2	Predose	-0.28	3.818	0.003818
	12		29	3	4	3.95	488.7	0.4887
	12	2053-5429	1	0	Predose	-1.48	0	0
	12		1	1	1	0.90	2123	2.123
	12		1	1	2	1.90	1651	1.651
	12		1	1	4	3.90	942	0.942
	12		2	1	24	22.37	84.78	0.08478
	12		29	2	Predose	-0.08	3.708	0.003708
	12		29	3	4	3.92	329.4	0.3294
	12		64	3	Predose	-1.92	1.545	0.001545

NOTE: (*) The criteria for selecting the outliers:(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.

(b) Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are presented as '0'; where LLOQ = [redacted] ng/mL [redacted] ug/mL). NRR (not reportable) values are presented as missing (.).

Abbreviations: NA = not applicable

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 31　　個々の日本人被験者の血漿中 PK パラメーター一覧（ISIS 396443 群）

Listing of Individual Patient Plasma Pharmacokinetic Parameters of ISIS 396443 Following a Single Intrathecal Administration or Sham Injection (Control) of ISIS 396443 on Day 1 for Japanese Subjects

Treatment	Nominal equivalent dose(a) (mg)	Nominal dosing day	Patient	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (b) (hr)	AUC0-4hr (b) (ng.hr/mL)
ISIS 396443	12	1	2041-5428	2068	1	6185.5
		1	2053-5429	2123	1	5541.5

NOTE: The criteria for selecting the outliers:(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for that time point, but also considering the distribution of values at each time point). When there was a question, the value was kept in the data set to be more conservative.
(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Nominal times were used to calculate pharmacokinetic parameter.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 32　　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体

Clinical Study Report　　ISIS 396443-CS3B
16.2 Subject Data Listings

Table 5:　Listing of Individual Patient Anti-ISIS 396443 Antibody Status in Plasma for Each Subject, Treatment Group, and Day, PK Population

Listing of Anti-ISIS 396443 Antibody Status in Plasma for Each Subject, Treatment Group, and Day
Pharmacokinetic Population

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
Control	0	1776-5042	1	Negative	NA
			65	Negative	NA
			205	Negative	NA
			303	Negative	NA
		1776-5140	1	Negative	NA
			94	Negative	NA
			180	Negative	NA
			303	Negative	NA
			397	Negative	NA
		1776-5202	1	Negative	NA
			63	Negative	NA
			202	Negative	NA
			328	NOT DONE	
		1776-5209	1	Negative	NA
			249	Negative	NA
			298	Negative	NA
			356	Negative	NA
			386	Negative	NA
		1776-5263	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	NOT DONE	
		1776-5391	1	Negative	NA
			78	Negative	NA

表 32　　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report　　ISIS 396443-CS3B
16.2 Subject Data Listings

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
Control (cont.)	0 (cont.)	1780-5001	1	NOT DONE	
			57	Negative	NA
			176	NOT DONE	
		1833-5390	1	Negative	NA
			58	Negative	NA
			176	Negative	NA
			396	Negative	NA
		1835-5103	1	Negative	NA
		1835-5184	1	Negative	NA
		1996-5234	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			177	Negative	NA
		1997-5218	63	Negative	NA
		1998-5008	1	Negative	NA
			58	Negative	NA
			183	Negative	NA
			330	Negative	NA
			387	Negative	NA
		1998-5021	1	Negative	NA
		1998-5052	1	Negative	NA
			64	NOT DONE	

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
Control (cont.)	0 (cont.)	1998-5333	1	Negative	NA
			64	NOT DONE	
		1999-5106	1	Negative	NA
		2000-5265	1	Negative	NA
		2002-5344	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	Negative	NA
			393	Negative	NA
		2003-5079	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2003-5201	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
		2004-5349	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			184	Negative	NA
		2005-5064	1	Negative	NA
			62	Negative	NA
		2005-5175	1	Negative	NA
			100	Negative	NA

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
Control (cont.)	0 (cont.)	2005-5175 (cont.)	206	Negative	NA
			304	Negative	NA
		2005-5355	1	Negative	NA
			71	Negative	NA
			190	Negative	NA
			309	Negative	NA
		2007-5185	1	Positive	1
		2008-5301	1	Negative	NA
		2011-5224	1	Negative	NA
		2011-5347	1	Negative	NA
			84	Negative	NA
		2013-5134	1	Negative	NA
		2017-5085	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2018-5020	1	Negative	NA
			64	NOT DONE	
		2018-5105	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2018-5236	1	Negative	NA

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
Control (cont.)	0 (cont.)	2018-5236 (cont.)	65	Negative	NA
			183	Negative	NA
			295	Negative	NA
			394	NOT DONE	
		2018-5385	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	Negative	NA
			397	Negative	NA
		2037-5037	1	Negative	NA
			99	NOT DONE	
		2037-5412	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2041-5443	1	Negative	NA
			100	Negative	NA
			176	Negative	NA
ISIS 396443	12	1775-5013	1	Negative	NA
		1775-5074	1	Negative	NA
			57	Negative	NA
			183	Negative	NA
			297	NOT DONE	
		1775-5141	1	Negative	NA

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
ISIS 396443 (cont.)	12 (cont.)	1775-5141 (cont.)	64	Negative	NA
			186	Negative	NA
			302	Negative	NA
		1775-5224	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			298	Negative	NA
		1776-5041	1	Negative	NA
		1776-5043	1	Unknown	NA
			66	Negative	NA
			184	Negative	NA
			304	NOT DONE	
		1776-5097	1	Negative	NA
			71	Negative	NA
			183	Negative	NA
			290	Negative	NA
			386	NOT DONE	
		1778-5104	1	Negative	NA
			92	Negative	NA
			181	Negative	NA
			328	Negative	NA
			399	Negative	NA
		1778-5207	1	Negative	NA

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
ISIS 396443 (cont.)	12 (cont.)	1778-5207 (cont.)	57	Negative	NA
			182	Negative	NA
			302	Negative	NA
			392	Negative	NA
		1778-5258	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
		1780-5032	1	Negative	NA
		1833-5051	1	Negative	NA
			69	Negative	NA
		1833-5261	1	Negative	NA
			83	Negative	NA
			180	Negative	NA
			348	Negative	NA
			397	Negative	NA
		1833-5305	1	Negative	NA
			113	Negative	NA
			182	Negative	NA
			294	Negative	NA
			395	Negative	NA
		1996-5230	1	Negative	NA
			70	Negative	NA
			182	Negative	NA

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
ISIS 396443 (cont.)	12 (cont.)	1996-5340	1	Negative	NA
		1997-5200	1	Negative	NA
			57	Negative	NA
			184	Negative	NA
			309	NOT DONE	
		1997-5277	1	Negative	NA
		1998-5124	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	NOT DONE	
		1999-5251	1	Negative	NA
			82	Negative	NA
		2000-5005	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	Negative	NA
			393	Negative	NA
		2000-5086	1	Negative	NA
			60	Negative	NA
			177	Negative	NA
			298	Negative	NA
		2000-5109	1	Negative	NA
			63	Negative	NA

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
ISIS 396443 (cont.)	12 (cont.)	2000-5145	1	Negative	NA
		2000-5203	1	Negative	NA
			92	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	Negative	NA
			388	Negative	NA
		2000-5269	1	Negative	NA
			65	Negative	NA
			200	Negative	NA
			326	Negative	NA
			402	NOT DONE	
		2000-5312	1	Negative	NA
			82	Negative	NA
			176	Negative	NA
		2000-5324	1	Negative	NA
			177	Negative	NA
			207	Negative	NA
		2000-5381	1	Negative	NA
			65	Negative	NA
			179	NOT DONE	
		2000-5418	1	Negative	NA
			64	Negative	NA

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
ISIS 396443 (cont.)	12 (cont.)	2002-5278	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2002-5290	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	Negative	NA
			395	Negative	NA
		2002-5370	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			295	Negative	NA
			400	Negative	NA
		2003-5363	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2003-5413	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
		2004-5419	1	Negative	NA
		2005-5091	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2006-5059	1	Negative	NA
			71	Negative	NA

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
ISIS 396443 (cont.)	12 (cont.)	2006-5061	1	Negative	NA
			71	Negative	NA
			183	Negative	NA
		2006-5071	1	Negative	NA
			64	Positive	8
			204	Negative	NA
			337	NOT DONE	
		2006-5223	1	Negative	NA
			78	Negative	NA
			183	Negative	NA
		2007-5136	1	Negative	NA
			58	Negative	NA
			190	NOT DONE	
			220	Negative	NA
		2007-5165	1	Negative	NA
		2007-5360	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	Negative	NA
			400	Negative	NA
		2008-5118	1	Negative	NA
			63	Negative	NA

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
ISIS 396443 (cont.)	12 (cont.)	2008-5131	1	Negative	NA
		2008-5138	1	Negative	NA
			62	Negative	NA
			183	Negative	NA
			307	Negative	NA
			398	Negative	NA
		2008-5356	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	NOT DONE	
		2008-5403	1	Negative	NA
			62	Negative	NA
		2010-5026	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			177	Negative	NA
			295	Negative	NA
			387	Negative	NA
		2010-5044	182	Negative	NA
		2010-5087	71	Negative	NA
			190	Negative	NA
			395	Negative	NA
		2010-5095	181	Negative	NA

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
ISIS 396443 (cont.)	12 (cont.)	2010-5096	1	Negative	NA
			77	Negative	NA
			190	Unknown	NA
			441	Negative	NA
		2012-5178	1	Negative	NA
			59	Negative	NA
		2012-5237	1	Unknown	NA
		2012-5249	1	Negative	NA
			59	Negative	NA
			183	Negative	NA
			297	Negative	NA
		2013-5420	1	Negative	NA
			57	Negative	NA
			176	Negative	NA
			295	Negative	NA
		2014-5246	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2018-5077	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2019-5031	1	Negative	NA
			65	Negative	NA
			183	NOT DONE	

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
ISIS 396443 (cont.)	12 (cont.)	2019-5108	1	Negative	NA
		2037-5009	1	Negative	NA
			79	Negative	NA
		2037-5063	1	Negative	NA
			70	Negative	NA
			183	Negative	NA
		2037-5139	1	Negative	NA
			85	Negative	NA
			183	NOT DONE	
		2037-5167	1	Negative	NA
		2037-5190	1	Negative	NA
			68	Negative	NA
		2041-5428	1	Negative	NA
			64	NOT DONE	
		2053-5429	1	Negative	NA
			128	Negative	NA
		2111-5387	1	Negative	NA
			70	Negative	NA
		2112-5018	-2	NOT DONE	
			1	Negative	NA

表 32　個々の被験者の抗 ISIS 396443 抗体（続き）

Clinical Study Report
16.2 Subject Data Listings

ISIS 396443-CS3B

Treatment	Nominal equivalent dose[a] (mg)	Patient	Study day	Anti-ISIS 396443 antibody status	Titer[b]
ISIS 396443 (cont.)	12 (cont.)	2112-5018 (cont.)	68	NOT DONE	
		2112-5088	1	Negative	NA
		2112-5101	1	Negative	NA
		2112-5144	1	Negative	NA
			65	Negative	NA
		2112-5384	1	Negative	NA

2.1.5.6 安全性の結果

試験のデータカットオフ日まで、反復 IT 投与された ISIS 396443 の忍容性は良好であった。ISIS 396443 の全体的安全性プロファイルに懸念すべき点は特に認められなかった。

2.1.5.6.1 有害事象の発現状況

- ISIS 396443 の投与を受けた被験者の 90.0%（72/80）、及びシャム（対照）処置を受けた被験者の 92.7%（38/41）で有害事象が発現した主な有害事象（いずれかの群で 20%以上発現）の多くは、呼吸器系障害及び感染症であった。呼吸器系障害及び感染症の主な有害事象は、上気道感染（ISIS 396443 群 25.0%、シャム処置群 22.0%、以下同順）、呼吸窮迫（23.8%、34.1%）、肺炎（21.3%、14.6%）、呼吸不全（21.3%、34.1%）、無気肺（18.8%、22.0%）、及び酸素飽和度低下（10.0% vs. 22.0%）であった。呼吸器障害及び感染症以外の主な有害事象は、発熱（48.8%、53.7%）及び便秘（30.0%、22.0%)であった（表 33）。
- ISIS 396443 投与群では、重度又は中等度の事象を発現した被験者の割合が低く（ISIS 396443 対対照：78%対 85%）、重度の事象を発現した被験者の割合も低かった（55%対 66%）。
- ISIS 396443 投与群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、便秘（30.0%、22.0%)、肺炎（21.3%、14.6%）、鼻咽頭炎（17.5%、9.8%）、生歯（13.8%、7.3%）、ウイルス性肺炎（7.5%、2.4%）、及び気管支炎（6.3%、0.0%）であった。これらの有害事象を発現した被験者はこれらの事象を説明する他の原因、又はベースライン特性を有していたため、申請者はこれらの差を治験薬に関連するものとは判断しなかった。
- 腰椎穿刺による合併症を検討するため、投与後 24 及び 72 時間の評価を実施した。投与直後のこれらの期間中に安全性に対する懸念は認められなかった。嘔吐のほかに腰椎穿刺関連事象は報告されなかった。その理由の 1 つは、本治験の対象が若齢の、言葉を使えない被験者のみであったことと考えられる。
- 投与後の詳細なモニタリング全般において、安全性に対する懸念は認められなかった。負荷投与期間と維持投与期間との間に、有害事象の総発現率の著明な差は認められなかった。90 日間隔の期間別の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、経時的にほぼ一定であった。長期間の曝露に伴い発現する新しいタイプの有害事象はなかった。
- 重症度別の有害事象の発現率を表 34 に、治験薬との因果関係別の有害事象の発現率を表 35 に、90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率を表 36 に、負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率を表 37 に示す。
- 非臨床試験で海馬の空胞変性が認められたことから、ヒト被験者でも、海馬の病理を反映する可能性のある発作を示唆する有害事象がないか、医学的評価を行った。発作は、報告されなかった。ISIS 396443 投与群の被験者で、発作誘発の原因として知られる脳損傷に関連する 1 件の発作が報告された。

表 33　　有害事象の発現状況

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 1 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
Number of subjects in safety population	1	2	1	5	41 (100)	80 (100)
Number of subjects with an event	1	2	1	5	38 (92.7)	72 (90.0)
感染症および寄生虫症	0	2	0	4	29 (70.7)	57 (71.3)
上気道感染	0	0	0	0	9 (22.0)	20 (25.0)
肺炎	0	0	0	0	6 (14.6)	17 (21.3)
鼻咽頭炎	0	2	0	3	4 (9.8)	14 (17.5)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	8 (19.5)	10 (12.5)
細気管支炎	0	0	0	1	3 (7.3)	8 (10.0)
ライノウイルス感染	0	0	0	1	5 (12.2)	8 (10.0)
気道感染	0	0	0	0	2 (4.9)	7 (8.8)
ウイルス感染	0	0	0	0	2 (4.9)	7 (8.8)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	3 (7.3)	6 (7.5)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (2.4)	6 (7.5)
気管支炎	0	0	0	0	0	5 (6.3)
結膜炎	0	1	0	1	3 (7.3)	5 (6.3)
耳感染	0	0	0	0	1 (2.4)	4 (5.0)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1	2 (4.9)	4 (5.0)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 2 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	3 (3.8)
下気道感染	0	0	0	1	1 (2.4)	3 (3.8)
細菌性肺炎	0	0	0	0	2 (4.9)	3 (3.8)
RS ウイルス細気管支炎	0	0	0	0	3 (7.3)	3 (3.8)
尿路感染	0	0	0	0	0	3 (3.8)
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0	2 (2.5)
細菌性結膜炎	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
インフルエンザ	0	0	0	1	0	2 (2.5)
ウイルス性下気道感染	0	0	0	1	0	2 (2.5)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
ストーマ部膿瘍	0	0	0	0	0	2 (2.5)
細菌感染	0	0	0	0	0	1 (1.3)
細菌性気管炎	0	0	0	0	4 (9.8)	1 (1.3)
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0	0	1 (1.3)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
感染性湿疹	0	1	0	1	0	1 (1.3)
眼感染	0	0	0	0	0	1 (1.3)
真菌感染	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 3 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	2 (4.9)	1 (1.3)
手足口病	0	0	0	0	0	1 (1.3)
膿痂疹	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
限局性感染	0	0	0	1	0	1 (1.3)
肺感染	0	0	0	0	0	1 (1.3)
院内感染	0	0	0	0	0	1 (1.3)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (1.3)
中耳炎	0	0	0	0	2 (4.9)	1 (1.3)
急性中耳炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
インフルエンザ性肺炎	0	0	0	1	0	1 (1.3)
モラクセラ菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
RS ウイルス肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
シュードモナス感染	0	0	0	0	2 (4.9)	1 (1.3)
鼻炎	0	0	0	0	3 (7.3)	1 (1.3)
ばら疹	0	0	0	0	0	1 (1.3)
敗血症	0	0	0	0	0	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 4 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (1.3)
細菌性疾患キャリアー	0	0	0	0	1 (2.4)	0
カンジダ感染	0	0	0	0	3 (7.3)	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0	2 (4.9)	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (2.4)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	1 (2.4)	0
シュードモナス菌性肺炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
細菌性気道感染	0	0	0	0	1 (2.4)	0
セラチア感染	0	0	0	0	1 (2.4)	0
皮膚感染	0	0	0	0	1 (2.4)	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	2 (4.9)	0
ストーマ部感染	0	0	0	0	3 (7.3)	0
気管炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
ウイルス性発疹	0	0	0	0	1 (2.4)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 5 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	3	34 (82.9)	55 (68.8)
呼吸窮迫	0	0	0	1	14 (34.1)	19 (23.8)
呼吸不全	0	0	0	1	14 (34.1)	17 (21.3)
無気肺	0	0	0	0	9 (22.0)	15 (18.8)
急性呼吸不全	0	0	0	0	8 (19.5)	11 (13.8)
鼻閉	0	0	0	1	6 (14.6)	8 (10.0)
呼吸困難	0	0	0	2	6 (14.6)	7 (8.8)
誤嚥性肺炎	0	0	0	1	6 (14.6)	7 (8.8)
咳嗽	0	0	0	0	8 (19.5)	6 (7.5)
低酸素症	0	0	0	0	2 (4.9)	6 (7.5)
上気道うっ血	0	0	0	0	1 (2.4)	5 (6.3)
無呼吸	0	0	0	0	3 (7.3)	4 (5.0)
誤嚥	0	0	0	0	1 (2.4)	4 (5.0)
鼻漏	0	0	0	1	3 (7.3)	4 (5.0)
気管支分泌物貯留	0	0	0	0	4 (9.8)	3 (3.8)
呼吸停止	0	0	0	1	4 (9.8)	3 (3.8)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	3 (3.8)
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	2 (2.5)
低換気	0	0	0	0	0	2 (2.5)
上気道分泌増加	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
呼吸障害	0	0	0	0	0	2 (2.5)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 6 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
気管支閉塞	0	0	0	0	0	1 (1.3)
息詰まり	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
高炭酸ガス血症	0	0	0	0	0	1 (1.3)
減呼吸	0	0	0	0	0	1 (1.3)
気管支分泌増加	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
肺障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)
閉塞性気道障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)
胸水	0	0	0	0	0	1 (1.3)
気胸	0	0	0	0	0	1 (1.3)
呼吸性アルカローシス	0	0	0	0	0	1 (1.3)
気道うっ血	0	0	0	0	3 (7.3)	1 (1.3)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
変色痰	0	0	0	0	0	1 (1.3)
呼吸補助筋の動員	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
喘鳴	0	0	0	0	0	1 (1.3)
乳幼児突発性危急事態	0	0	0	0	2 (4.9)	0
カタル	0	0	0	0	1 (2.4)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (2.4)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	4 (9.8)	0
頻呼吸	0	0	0	0	2 (4.9)	0
上気道の炎症	0	0	0	0	2 (4.9)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 7 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
胃腸障害	0	1	0	3	23 (56.1)	46 (57.5)
便秘	0	0	0	2	9 (22.0)	24 (30.0)
嘔吐	0	1	0	2	8 (19.5)	12 (15.0)
生歯	0	0	0	0	3 (7.3)	11 (13.8)
嚥下障害	0	0	0	0	8 (19.5)	9 (11.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	6 (14.6)	9 (11.3)
下痢	0	0	0	0	7 (17.1)	8 (10.0)
放屁	0	0	0	0	1 (2.4)	3 (3.8)
胃炎	0	0	0	0	1 (2.4)	3 (3.8)
流涎過多	0	0	0	0	2 (4.9)	3 (3.8)
血便排泄	0	0	0	0	0	2 (2.5)
腹部不快感	0	0	0	0	0	1 (1.3)
腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (1.3)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.3)
胃出血	0	0	0	0	0	1 (1.3)
乳児仙痛	0	0	0	0	0	1 (1.3)
乳児吐出	0	0	0	0	0	1 (1.3)
上部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (1.3)
上腹部痛	0	0	0	0	2 (4.9)	0
血性下痢	0	0	0	0	1 (2.4)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 8 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
胃腸出血	0	0	0	0	1 (2.4)	0
消化管刺激症状	0	0	0	0	1 (2.4)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	1	2	27 (65.9)	44 (55.0)
発熱	1	0	1	2	22 (53.7)	39 (48.8)
カテーテル留置部位炎症	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
泣き	0	0	0	0	0	1 (1.3)
死亡	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
薬物不耐性	0	0	0	0	0	1 (1.3)
低体温	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ワクチン接種後の易刺激性	0	0	0	0	0	1 (1.3)
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (1.3)
小結節	0	0	0	0	0	1 (1.3)
疼痛	0	0	0	0	2 (4.9)	1 (1.3)
腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.3)
適用部位発疹	0	0	0	0	1 (2.4)	0
医療機器機能不良	0	0	0	0	1 (2.4)	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	1 (2.4)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 9 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
疲労	0	0	0	0	1 (2.4)	0
注入部位内出血	0	0	0	0	1 (2.4)	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	1 (2.4)	0
注射部位血腫	0	0	0	0	1 (2.4)	0
浮腫	1	0	1	0	3 (7.3)	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	2 (4.9)	0
血管穿刺部位反応	0	0	0	0	1 (2.4)	0
皮膚および皮下組織障害	1	1	1	2	13 (31.7)	21 (26.3)
発疹	0	1	0	1	4 (9.8)	8 (10.0)
おむつ皮膚炎	0	0	0	1	2 (4.9)	6 (7.5)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (2.5)
斑状出血	0	0	0	0	0	2 (2.5)
過角化	0	0	0	0	0	2 (2.5)
汗疹	0	1	0	1	0	2 (2.5)
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
湿疹	0	1	0	1	2 (4.9)	1 (1.3)
紅斑	1	0	1	0	3 (7.3)	1 (1.3)
環状肉芽腫	0	0	0	0	0	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 10 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	1 (1.3)
皮膚浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.3)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (1.3)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	2 (4.9)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	2 (4.9)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (2.4)	0
多汗症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
毛孔性角化症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
臨床検査	0	0	0	1	14 (34.1)	17 (21.3)
酸素飽和度低下	0	0	0	1	9 (22.0)	8 (10.0)
体重減少	0	0	0	0	1 (2.4)	3 (3.8)
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	2 (2.5)
体温上昇	0	0	0	0	0	2 (2.5)
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.3)
血中クロール減少	0	0	0	0	0	1 (1.3)
血中鉄減少	0	0	0	0	0	1 (1.3)
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 11 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
体温低下	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
心電図 ST－T 部分異常	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
心拍数増加	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
心拍数不整	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ヒトライノウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	1 (1.3)
炎症マーカー上昇	0	0	0	0	0	1 (1.3)
A 型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	1 (1.3)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	1 (1.3)
医学的観察	0	0	0	0	0	1 (1.3)
モラクセラ検査陽性	0	0	0	0	0	1 (1.3)
好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (1.3)
シュードモナス検査陽性	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	0	0	1 (1.3)
尿量減少	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ビタミン A 減少	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ヘッドラグ異常	0	0	0	0	1 (2.4)	0
リンパ節触知	0	0	0	0	1 (2.4)	0
呼吸数増加	0	0	0	0	1 (2.4)	0
レスピロウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (2.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (2.4)	0
ビタミン D 減少	0	0	0	0	1 (2.4)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 12 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
心臓障害	0	0	0	0	11 (26.8)	16 (20.0)
頻脈	0	0	0	0	5 (12.2)	6 (7.5)
心肺停止	0	0	0	0	3 (7.3)	5 (6.3)
徐脈	0	0	0	0	3 (7.3)	4 (5.0)
心停止	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (2.5)
チアノーゼ	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (2.5)
左室肥大	0	0	0	0	0	1 (1.3)
上室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (1.3)
心室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	1	0	1	0	10 (24.4)	15 (18.8)
大腿骨骨折	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	2 (2.5)
ストーマ部紅斑	1	0	1	0	2 (4.9)	2 (2.5)
術後激越	0	0	0	0	0	1 (1.3)
挫傷	0	0	0	0	0	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 13 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0	0	1 (1.3)
擦過傷	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
伝染病曝露	0	0	0	0	0	1 (1.3)
処置後腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.3)
処置合併症	0	0	0	0	0	1 (1.3)
処置部位反応	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ストーマ合併症	0	0	0	0	2 (4.9)	1 (1.3)
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
創離開	0	0	0	0	0	1 (1.3)
気管内挿管合併症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
栄養補給管合併症	0	0	0	0	2 (4.9)	0
頭部損傷	0	0	0	0	1 (2.4)	0
裂傷	0	0	0	0	1 (2.4)	0
処置後挫傷	0	0	0	0	1 (2.4)	0
ストーマ部出血	0	0	0	0	1 (2.4)	0
ストーマ部炎症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
ストーマ部刺激感	0	0	0	0	1 (2.4)	0
気管損傷	0	0	0	0	1 (2.4)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 14 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
代謝および栄養障害	0	0	0	0	10 (24.4)	13 (16.3)
体重増加不良	0	0	0	0	2 (4.9)	5 (6.3)
乳児および小児期早期の哺育障害	0	0	0	0	2 (4.9)	3 (3.8)
栄養補給不耐性	0	0	0	0	0	3 (3.8)
成長障害	0	0	0	0	0	2 (2.5)
脱水	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
鉄欠乏	0	0	0	0	0	1 (1.3)
食物不耐性	0	0	0	0	1 (2.4)	0
高血糖	0	0	0	0	1 (2.4)	0
低血糖症	0	0	0	0	2 (4.9)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	3 (7.3)	0
ビタミン D 欠乏	0	0	0	0	1 (2.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	4 (9.8)	11 (13.8)
側弯症	0	0	0	0	1 (2.4)	4 (5.0)
関節拘縮	0	0	0	0	2 (4.9)	3 (3.8)
頭位性斜頭症	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
背部痛	0	0	0	0	0	1 (1.3)
胸郭変形	0	0	0	0	0	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 15 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
泉門閉鎖遅延	0	0	0	0	0	1 (1.3)
後側弯症	0	0	0	0	0	1 (1.3)
脊柱後弯症	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (1.3)
関節硬直	0	0	0	0	1 (2.4)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (2.4)	0
腱障害	0	0	0	0	1 (2.4)	0
神経系障害	1	0	1	0	2 (4.9)	8 (10.0)
眼振	1	0	1	0	1 (2.4)	2 (2.5)
脳損傷	0	0	0	0	0	1 (1.3)
間代	0	0	0	0	0	1 (1.3)
よだれ	0	0	0	0	0	1 (1.3)
低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0	0	1 (1.3)
不随意性筋収縮	0	0	0	0	0	1 (1.3)
けいれん発作	0	0	0	0	0	1 (1.3)
傾眠	0	0	0	0	0	1 (1.3)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (2.4)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 16 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
精神障害	0	0	0	0	5 (12.2)	8 (10.0)
激越	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (2.5)
不安	0	0	0	0	0	2 (2.5)
易刺激性	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
息こらえ	0	0	0	0	0	1 (1.3)
気分動揺	0	0	0	0	0	1 (1.3)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
睡眠障害	0	0	0	0	2 (4.9)	1 (1.3)
免疫系障害	0	0	0	0	4 (9.8)	6 (7.5)
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
季節性アレルギー	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (2.5)
食物アレルギー	0	0	0	0	0	1 (1.3)
過敏症	0	0	0	0	2 (4.9)	1 (1.3)
眼障害	1	0	1	0	3 (7.3)	4 (5.0)
霰粒腫	0	0	0	0	0	1 (1.3)
眼乾燥	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
眼運動障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)
近視	0	0	0	0	0	1 (1.3)
斜視	1	0	1	0	1 (2.4)	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 17 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
弱視	1	0	1	0	1 (2.4)	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (2.4)	0
血管障害	0	0	0	0	0	4 (5.0)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (1.3)
蒼白	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ショック	0	0	0	0	0	1 (1.3)
血管炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	4 (9.8)	3 (3.8)
発育性股関節形成不全	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
貧血母斑	0	0	0	0	0	1 (1.3)
鳩胸	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
停留精巣	0	0	0	0	1 (2.4)	0
包茎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	3 (3.8)
後天性包茎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (1.3)
陰茎障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of Adverse Events
Page 18 of 18

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	2 (2.5)
耳の障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)
耳痛	0	0	0	0	0	1 (1.3)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
水腎症	0	0	0	0	0	1 (1.3)
尿閉	0	0	0	0	0	1 (1.3)
糖尿	0	0	0	0	1 (2.4)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	3 (7.3)	1 (1.3)
貧血	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
骨髄障害	0	0	0	0	1 (2.4)	0
白血球増加症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)
肝腫大	0	0	0	0	0	1 (1.3)
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1 (1.3)
機械的換気	0	0	0	0	0	1 (1.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
Number of subjects dosed					41 (100)
Subjects with an event	3 (7)	8 (20)	27 (66)	0	38 (93)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (12)	5 (12)	24 (59)	0	34 (83)
呼吸窮迫	1 (2)	3 (7)	10 (24)	0	14 (34)
呼吸不全	0	1 (2)	13 (32)	0	14 (34)
無気肺	1 (2)	6 (15)	2 (5)	0	9 (22)
急性呼吸不全	0	1 (2)	7 (17)	0	8 (20)
咳嗽	7 (17)	1 (2)	0	0	8 (20)
呼吸困難	1 (2)	4 (10)	1 (2)	0	6 (15)
鼻閉	5 (12)	1 (2)	0	0	6 (15)
誤嚥性肺炎	0	5 (12)	1 (2)	0	6 (15)
気管支分泌物貯留	0	2 (5)	2 (5)	0	4 (10)
呼吸停止	0	1 (2)	3 (7)	0	4 (10)
睡眠時無呼吸症候群	1 (2)	2 (5)	1 (2)	0	4 (10)
無呼吸	0	1 (2)	2 (5)	0	3 (7)
気道うっ血	3 (7)	0	0	0	3 (7)
鼻漏	3 (7)	0	0	0	3 (7)
乳幼児突発性危急事態	0	0	2 (5)	0	2 (5)
低酸素症	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (5)
頻呼吸	2 (5)	0	0	0	2 (5)
上気道の炎症	2 (5)	0	0	0	2 (5)
誤嚥	1 (2)	0	0	0	1 (2)
カタル	0	1 (2)	0	0	1 (2)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)					
息詰まり	0	1 (2)	0	0	1 (2)
気管支分泌増加	0	1 (2)	0	0	1 (2)
上気道分泌増加	1 (2)	0	0	0	1 (2)
口腔咽頭痛	1 (2)	0	0	0	1 (2)
上気道うっ血	0	1 (2)	0	0	1 (2)
呼吸補助筋の動員	1 (2)	0	0	0	1 (2)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0
気管支閉塞	0	0	0	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0
高炭酸ガス血症	0	0	0	0	0
減呼吸	0	0	0	0	0
低換気	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0
呼吸性アルカローシス	0	0	0	0	0
呼吸障害	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0
変色痰	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
感染症および寄生虫症	10 (24)	6 (15)	13 (32)	0	29 (71)
上気道感染	4 (10)	5 (12)	0	0	9 (22)
ウイルス性上気道感染	1 (2)	2 (5)	5 (12)	0	8 (20)
肺炎	1 (2)	1 (2)	4 (10)	0	6 (15)
ライノウイルス感染	2 (5)	0	3 (7)	0	5 (12)
細菌性気管炎	2 (5)	1 (2)	1 (2)	0	4 (10)
鼻咽頭炎	3 (7)	1 (2)	0	0	4 (10)
細気管支炎	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	3 (7)
カンジダ感染	2 (5)	1 (2)	0	0	3 (7)
結膜炎	3 (7)	0	0	0	3 (7)
口腔カンジダ症	3 (7)	0	0	0	3 (7)
ＲＳウイルス細気管支炎	0	0	3 (7)	0	3 (7)
鼻炎	3 (7)	0	0	0	3 (7)
ストーマ部感染	2 (5)	1 (2)	0	0	3 (7)
コロナウイルス感染	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (5)
ウイルス性胃腸炎	2 (5)	0	0	0	2 (5)
中耳炎	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (5)
細菌性肺炎	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (5)
シュードモナス感染	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (5)
気道感染	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (5)
ウイルス性気道感染	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (5)
ブドウ球菌感染	2 (5)	0	0	0	2 (5)
ウイルス感染	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (5)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
感染症および寄生虫症 (continued)					
細菌性疾患キャリアー	0	1 (2)	0	0	1 (2)
蜂巣炎	1 (2)	0	0	0	1 (2)
細菌性結膜炎	1 (2)	0	0	0	1 (2)
耳感染	1 (2)	0	0	0	1 (2)
真菌感染	1 (2)	0	0	0	1 (2)
皮膚真菌感染	1 (2)	0	0	0	1 (2)
麦粒腫	1 (2)	0	0	0	1 (2)
膿痂疹	1 (2)	0	0	0	1 (2)
下気道感染	1 (2)	0	0	0	1 (2)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (2)	0	0	1 (2)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	1 (2)	0	1 (2)
シュードモナス菌性肺炎	0	0	1 (2)	0	1 (2)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (2)	0	1 (2)
細菌性気道感染	0	1 (2)	0	0	1 (2)
セラチア感染	0	1 (2)	0	0	1 (2)
皮膚カンジダ	1 (2)	0	0	0	1 (2)
皮膚感染	1 (2)	0	0	0	1 (2)
気管炎	0	1 (2)	0	0	1 (2)
ウイルス性発疹	1 (2)	0	0	0	1 (2)
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
感染症および寄生虫症 (continued)					
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0	0
感染性湿疹	0	0	0	0	0
眼感染	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	0	0
手足口病	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0	0
ウイルス性下気道感染	0	0	0	0	0
肺感染	0	0	0	0	0
院内感染	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	0
インフルエンザ性肺炎	0	0	0	0	0
モラクセラ菌性肺炎	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス肺炎	0	0	0	0	0
ばら疹	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0
ストーマ部膿瘍	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (39)	10 (24)	1 (2)	0	27 (66)
発熱	15 (37)	7 (17)	0	0	22 (54)
浮腫	1 (2)	2 (5)	0	0	3 (7)
疼痛	2 (5)	0	0	0	2 (5)
血管穿刺部位内出血	2 (5)	0	0	0	2 (5)
適用部位発疹	1 (2)	0	0	0	1 (2)
カテーテル留置部位炎症	1 (2)	0	0	0	1 (2)
死亡	0	0	1 (2)	0	1 (2)
医療機器機能不良	1 (2)	0	0	0	1 (2)
医療機器閉塞	1 (2)	0	0	0	1 (2)
疲労	1 (2)	0	0	0	1 (2)
注入部位内出血	0	1 (2)	0	0	1 (2)
注入部位血管外漏出	1 (2)	0	0	0	1 (2)
注射部位血腫	1 (2)	0	0	0	1 (2)
血管穿刺部位反応	0	1 (2)	0	0	1 (2)
泣き	0	0	0	0	0
薬物不耐性	0	0	0	0	0
低体温	0	0	0	0	0
ワクチン接種後の易刺激性	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0
小結節	0	0	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	0
胃腸障害	13 (32)	5 (12)	5 (12)	0	23 (56)
便秘	8 (20)	1 (2)	0	0	9 (22)
嚥下障害	2 (5)	2 (5)	4 (10)	0	8 (20)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
胃腸障害 (continued)					
嘔吐	6 (15)	1 (2)	1 (2)	0	8 (20)
下痢	6 (15)	1 (2)	0	0	7 (17)
胃食道逆流性疾患	4 (10)	2 (5)	0	0	6 (15)
生歯	2 (5)	1 (2)	0	0	3 (7)
上腹部痛	2 (5)	0	0	0	2 (5)
流涎過多	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (5)
血性下痢	1 (2)	0	0	0	1 (2)
放屁	1 (2)	0	0	0	1 (2)
胃炎	1 (2)	0	0	0	1 (2)
胃腸出血	0	1 (2)	0	0	1 (2)
消化管刺激症状	0	1 (2)	0	0	1 (2)
口内炎	1 (2)	0	0	0	1 (2)
腹部不快感	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0
胃出血	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0
乳児仙痛	0	0	0	0	0
乳児吐出	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (15)	5 (12)	3 (7)	0	14 (34)
酸素飽和度低下	3 (7)	4 (10)	2 (5)	0	9 (22)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
臨床検査 (continued)					
体温低下	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (2)	0	0	1 (2)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1 (2)	0	0	0	1 (2)
ヘッドラグ異常	1 (2)	0	0	0	1 (2)
心拍数増加	1 (2)	0	0	0	1 (2)
リンパ節触知	1 (2)	0	0	0	1 (2)
呼吸数増加	1 (2)	0	0	0	1 (2)
レスピロウイルス検査陽性	0	0	1 (2)	0	1 (2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2)	0	0	0	1 (2)
ビタミンＤ減少	1 (2)	0	0	0	1 (2)
体重減少	1 (2)	0	0	0	1 (2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
血中クロール減少	0	0	0	0	0
血中鉄減少	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0
心拍数不整	0	0	0	0	0
ヒトライノウイルス検査陽性	0	0	0	0	0
炎症マーカー上昇	0	0	0	0	0
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
臨床検査 (continued)					
医学的観察	0	0	0	0	0
モラクセラ検査陽性	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	0
シュードモナス検査陽性	0	0	0	0	0
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	0	0
尿量減少	0	0	0	0	0
ビタミンA減少	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (29)	1 (2)	0	0	13 (32)
発疹	4 (10)	0	0	0	4 (10)
紅斑	3 (7)	0	0	0	3 (7)
褥瘡性潰瘍	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (5)
アトピー性皮膚炎	2 (5)	0	0	0	2 (5)
接触性皮膚炎	2 (5)	0	0	0	2 (5)
おむつ皮膚炎	2 (5)	0	0	0	2 (5)
湿疹	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (5)
皮膚乾燥	1 (2)	0	0	0	1 (2)
多汗症	1 (2)	0	0	0	1 (2)
毛孔性角化症	1 (2)	0	0	0	1 (2)
皮膚炎	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0
環状肉芽腫	0	0	0	0	0
過角化	0	0	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
皮膚および皮下組織障害 (continued)					
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0
皮膚浮腫	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0
心臓障害	4 (10)	2 (5)	5 (12)	0	11 (27)
頻脈	4 (10)	1 (2)	0	0	5 (12)
徐脈	1 (2)	2 (5)	0	0	3 (7)
心肺停止	0	0	3 (7)	0	3 (7)
心停止	0	0	2 (5)	0	2 (5)
チアノーゼ	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (5)
左室肥大	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (20)	1 (2)	1 (2)	0	10 (24)
栄養補給チューブ合併症	2 (5)	0	0	0	2 (5)
ストーマ合併症	2 (5)	0	0	0	2 (5)
ストーマ部紅斑	2 (5)	0	0	0	2 (5)
気管内挿管合併症	0	1 (2)	0	0	1 (2)
擦過傷	1 (2)	0	0	0	1 (2)
大腿骨骨折	0	0	1 (2)	0	1 (2)
頭部損傷	1 (2)	0	0	0	1 (2)
裂傷	1 (2)	0	0	0	1 (2)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
傷害、中毒および処置合併症 (continued)					
処置後挫傷	1 (2)	0	0	0	1 (2)
ストーマ部出血	1 (2)	0	0	0	1 (2)
ストーマ部炎症	1 (2)	0	0	0	1 (2)
ストーマ部刺激感	1 (2)	0	0	0	1 (2)
気管損傷	1 (2)	0	0	0	1 (2)
ワクチン接種合併症	1 (2)	0	0	0	1 (2)
術後激越	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0	0
伝染病曝露	0	0	0	0	0
処置後腫脹	0	0	0	0	0
処置合併症	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0
処置部位反応	0	0	0	0	0
創離開	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (12)	4 (10)	1 (2)	0	10 (24)
低カリウム血症	0	3 (7)	0	0	3 (7)
乳児および小児期早期の哺育障害	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (5)
低血糖	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (5)
体重増加不良	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (5)
脱水	1 (2)	0	0	0	1 (2)
食物不耐性	1 (2)	0	0	0	1 (2)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
代謝および栄養障害 (continued)					
高血糖	1 (2)	0	0	0	1 (2)
ビタミンD欠乏	1 (2)	0	0	0	1 (2)
成長障害	0	0	0	0	0
栄養補給不耐性	0	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0
精神障害	2 (5)	3 (7)	0	0	5 (12)
激越	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (5)
睡眠障害	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (5)
易刺激性	1 (2)	0	0	0	1 (2)
落ち着きのなさ	0	1 (2)	0	0	1 (2)
不安	0	0	0	0	0
息こらえ	0	0	0	0	0
気分動揺	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	4 (10)	0	0	0	4 (10)
停留精巣	1 (2)	0	0	0	1 (2)
発育性股関節形成不全	1 (2)	0	0	0	1 (2)
鳩胸	1 (2)	0	0	0	1 (2)
包茎	1 (2)	0	0	0	1 (2)
貧血母斑	0	0	0	0	0
免疫系障害	4 (10)	0	0	0	4 (10)
過敏症	2 (5)	0	0	0	2 (5)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
免疫系障害 (continued)					
季節性アレルギー	2 (5)	0	0	0	2 (5)
薬物過敏症	1 (2)	0	0	0	1 (2)
食物アレルギー	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2)	3 (7)	0	0	4 (10)
関節拘縮	0	2 (5)	0	0	2 (5)
関節硬直	1 (2)	0	0	0	1 (2)
脊柱後弯症	1 (2)	0	0	0	1 (2)
筋力低下	0	1 (2)	0	0	1 (2)
頭位性斜頭症	0	1 (2)	0	0	1 (2)
側弯症	1 (2)	0	0	0	1 (2)
腱障害	1 (2)	0	0	0	1 (2)
背部痛	0	0	0	0	0
胸郭変形	0	0	0	0	0
泉門閉鎖遅延	0	0	0	0	0
後側弯症	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (5)	1 (2)	0	0	3 (7)
貧血	1 (2)	0	0	0	1 (2)
骨髄障害	0	1 (2)	0	0	1 (2)
白血球増加症	1 (2)	0	0	0	1 (2)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
眼障害	3 (7)	0	0	0	3 (7)
弱視	1 (2)	0	0	0	1 (2)
眼乾燥	1 (2)	0	0	0	1 (2)
流涙増加	1 (2)	0	0	0	1 (2)
斜視	1 (2)	0	0	0	1 (2)
霰粒腫	0	0	0	0	0
眼運動障害	0	0	0	0	0
近視	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (5)
眼振	1 (2)	0	0	0	1 (2)
失神寸前の状態	0	1 (2)	0	0	1 (2)
脳損傷	0	0	0	0	0
間代	0	0	0	0	0
よだれ	0	0	0	0	0
低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2)	0	0	0	1 (2)
糖尿	1 (2)	0	0	0	1 (2)
水腎症	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
耳の障害	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
耳および迷路障害 (continued)					
耳痛	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0
肝腫大	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0
後天性包茎	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0
陰茎障害	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0
機械的換気	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	0
ショック	0	0	0	0	0
血管炎	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
Number of subjects dosed					80 (100)
Subjects with an event	10 (13)	18 (23)	44 (55)	0	72 (90)
感染症および寄生虫症	9 (11)	23 (29)	25 (31)	0	57 (71)
上気道感染	8 (10)	7 (9)	5 (6)	0	20 (25)
肺炎	2 (3)	8 (10)	7 (9)	0	17 (21)
鼻咽頭炎	10 (13)	4 (5)	0	0	14 (18)
ウイルス性上気道感染	1 (1)	8 (10)	1 (1)	0	10 (13)
細気管支炎	4 (5)	0	4 (5)	0	8 (10)
ライノウイルス感染	1 (1)	4 (5)	3 (4)	0	8 (10)
気道感染	2 (3)	2 (3)	3 (4)	0	7 (9)
ウイルス感染	2 (3)	5 (6)	0	0	7 (9)
口腔カンジダ症	5 (6)	1 (1)	0	0	6 (8)
ウイルス性肺炎	0	5 (6)	1 (1)	0	6 (8)
気管支炎	3 (4)	1 (1)	1 (1)	0	5 (6)
結膜炎	4 (5)	1 (1)	0	0	5 (6)
耳感染	2 (3)	2 (3)	0	0	4 (5)
ウイルス性気道感染	3 (4)	1 (1)	0	0	4 (5)
ウイルス性気管支炎	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (4)
下気道感染	0	1 (1)	2 (3)	0	3 (4)
細菌性肺炎	0	1 (1)	2 (3)	0	3 (4)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
感染症および寄生虫症 (continued)					
ＲＳウイルス細気管支炎	0	1 (1)	2 (3)	0	3 (4)
尿路感染	1 (1)	2 (3)	0	0	3 (4)
アデノウイルス感染	0	2 (3)	0	0	2 (3)
細菌性結膜炎	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (3)
インフルエンザ	0	2 (3)	0	0	2 (3)
ウイルス性下気道感染	0	2 (3)	0	0	2 (3)
皮膚カンジダ	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (3)
ストーマ部膿瘍	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (3)
細菌感染	1 (1)	0	0	0	1 (1)
細菌性気管炎	0	0	1 (1)	0	1 (1)
カンジダ性おむつ皮疹	1 (1)	0	0	0	1 (1)
蜂巣炎	1 (1)	0	0	0	1 (1)
感染性湿疹	1 (1)	0	0	0	1 (1)
眼感染	1 (1)	0	0	0	1 (1)
真菌感染	0	1 (1)	0	0	1 (1)
皮膚真菌感染	1 (1)	0	0	0	1 (1)
胃腸炎	0	1 (1)	0	0	1 (1)
ロタウイルス胃腸炎	0	1 (1)	0	0	1 (1)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1)	0	0	1 (1)
手足口病	1 (1)	0	0	0	1 (1)
膿痂疹	1 (1)	0	0	0	1 (1)
限局性感染	1 (1)	0	0	0	1 (1)
肺感染	0	0	1 (1)	0	1 (1)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
感染症および寄生虫症 (continued)					
院内感染	0	0	1 (1)	0	1 (1)
口腔ヘルペス	1 (1)	0	0	0	1 (1)
中耳炎	1 (1)	0	0	0	1 (1)
急性中耳炎	0	1 (1)	0	0	1 (1)
インフルエンザ性肺炎	0	0	1 (1)	0	1 (1)
モラクセラ菌性肺炎	0	0	1 (1)	0	1 (1)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	1 (1)	0	0	1 (1)
RSウイルス肺炎	0	0	1 (1)	0	1 (1)
シュードモナス感染	0	1 (1)	0	0	1 (1)
鼻炎	1 (1)	0	0	0	1 (1)
ばら疹	1 (1)	0	0	0	1 (1)
敗血症	0	0	1 (1)	0	1 (1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (1)	0	1 (1)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (1)	0	0	1 (1)
細菌性疾患キャリアー	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0
シュードモナス菌性肺炎	0	0	0	0	0
細菌性気道感染	0	0	0	0	0
セラチア感染	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
感染症および寄生虫症 (continued)					
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0
ストーマ部感染	0	0	0	0	0
気管炎	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (9)	11 (14)	37 (46)	0	55 (69)
呼吸窮迫	1 (1)	7 (9)	11 (14)	0	19 (24)
呼吸不全	1 (1)	5 (6)	11 (14)	0	17 (21)
無気肺	2 (3)	7 (9)	6 (8)	0	15 (19)
急性呼吸不全	0	0	11 (14)	0	11 (14)
鼻閉	8 (10)	0	0	0	8 (10)
呼吸困難	4 (5)	1 (1)	2 (3)	0	7 (9)
誤嚥性肺炎	0	4 (5)	3 (4)	0	7 (9)
咳嗽	3 (4)	3 (4)	0	0	6 (8)
低酸素症	1 (1)	2 (3)	3 (4)	0	6 (8)
上気道うっ血	5 (6)	0	0	0	5 (6)
無呼吸	0	3 (4)	1 (1)	0	4 (5)
誤嚥	0	2 (3)	2 (3)	0	4 (5)
鼻漏	3 (4)	1 (1)	0	0	4 (5)
気管支分泌物貯留	0	2 (3)	1 (1)	0	3 (4)
呼吸停止	0	1 (1)	2 (3)	0	3 (4)
副鼻腔うっ血	3 (4)	0	0	0	3 (4)
慢性呼吸不全	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (3)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)					
低換気	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (3)
上気道分泌増加	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (3)
呼吸障害	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (3)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (1)	0	0	1 (1)
気管支閉塞	1 (1)	0	0	0	1 (1)
息詰まり	1 (1)	0	0	0	1 (1)
高炭酸ガス血症	0	0	1 (1)	0	1 (1)
減呼吸	0	1 (1)	0	0	1 (1)
気管支分泌増加	0	1 (1)	0	0	1 (1)
肺障害	0	0	1 (1)	0	1 (1)
閉塞性気道障害	0	0	1 (1)	0	1 (1)
胸水	0	1 (1)	0	0	1 (1)
気胸	0	0	1 (1)	0	1 (1)
呼吸性アルカローシス	0	1 (1)	0	0	1 (1)
気道うっ血	0	1 (1)	0	0	1 (1)
アレルギー性鼻炎	1 (1)	0	0	0	1 (1)
変色痰	0	1 (1)	0	0	1 (1)
呼吸補助筋の動員	1 (1)	0	0	0	1 (1)
喘鳴	1 (1)	0	0	0	1 (1)
乳幼児突発性危急事態	0	0	0	0	0
カタル	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)					
頻呼吸	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0
胃腸障害	31 (39)	10 (13)	5 (6)	0	46 (58)
便秘	22 (28)	2 (3)	0	0	24 (30)
嘔吐	9 (11)	3 (4)	0	0	12 (15)
生歯	7 (9)	4 (5)	0	0	11 (14)
嚥下障害	3 (4)	2 (3)	4 (5)	0	9 (11)
胃食道逆流性疾患	7 (9)	2 (3)	0	0	9 (11)
下痢	7 (9)	1 (1)	0	0	8 (10)
鼓腸	3 (4)	0	0	0	3 (4)
胃炎	2 (3)	0	1 (1)	0	3 (4)
流涎過多	1 (1)	2 (3)	0	0	3 (4)
血便排泄	2 (3)	0	0	0	2 (3)
腹部不快感	1 (1)	0	0	0	1 (1)
腹部膨満	1 (1)	0	0	0	1 (1)
アフタ性潰瘍	1 (1)	0	0	0	1 (1)
胃出血	0	1 (1)	0	0	1 (1)
乳児仙痛	1 (1)	0	0	0	1 (1)
乳児吐出	1 (1)	0	0	0	1 (1)
上部消化管出血	1 (1)	0	0	0	1 (1)
上腹部痛	0	0	0	0	0
血性下痢	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
胃腸障害 (continued)					
胃腸出血	0	0	0	0	0
消化管刺激症状	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (28)	19 (24)	3 (4)	0	44 (55)
発熱	21 (26)	16 (20)	2 (3)	0	39 (49)
カテーテル留置部位炎症	1 (1)	0	0	0	1 (1)
泣き	1 (1)	0	0	0	1 (1)
死亡	0	0	1 (1)	0	1 (1)
薬物不耐性	1 (1)	0	0	0	1 (1)
低体温	0	1 (1)	0	0	1 (1)
ワクチン接種後の易刺激性	1 (1)	0	0	0	1 (1)
倦怠感	0	1 (1)	0	0	1 (1)
小結節	1 (1)	0	0	0	1 (1)
疼痛	0	1 (1)	0	0	1 (1)
腫脹	1 (1)	0	0	0	1 (1)
適用部位発疹	0	0	0	0	0
医療機器機能不良	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0
注入部位内出血	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
一般・全身障害および投与部位の状態 (continued)					
浮腫	0	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0
血管穿刺部位反応	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	18 (23)	2 (3)	1 (1)	0	21 (26)
発疹	7 (9)	1 (1)	0	0	8 (10)
おむつ皮膚炎	4 (5)	1 (1)	1 (1)	0	6 (8)
接触性皮膚炎	2 (3)	0	0	0	2 (3)
斑状出血	2 (3)	0	0	0	2 (3)
過角化	2 (3)	0	0	0	2 (3)
汗疹	2 (3)	0	0	0	2 (3)
皮膚炎	1 (1)	0	0	0	1 (1)
アレルギー性皮膚炎	1 (1)	0	0	0	1 (1)
湿疹	1 (1)	0	0	0	1 (1)
紅斑	1 (1)	0	0	0	1 (1)
環状肉芽腫	1 (1)	0	0	0	1 (1)
丘疹性皮疹	1 (1)	0	0	0	1 (1)
皮膚浮腫	1 (1)	0	0	0	1 (1)
蕁麻疹	1 (1)	0	0	0	1 (1)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
皮膚および皮下組織障害 (continued)					
毛孔性角化症	0	0	0	0	0
臨床検査	8 (10)	8 (10)	1 (1)	0	17 (21)
酸素飽和度低下	1 (1)	6 (8)	1 (1)	0	8 (10)
体重減少	2 (3)	1 (1)	0	0	3 (4)
血中カリウム減少	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (3)
体温上昇	2 (3)	0	0	0	2 (3)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (3)	0	0	2 (3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1)	0	0	1 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	0	0	0	1 (1)
血中クロール減少	0	1 (1)	0	0	1 (1)
血中鉄減少	1 (1)	0	0	0	1 (1)
血中ナトリウム減少	0	1 (1)	0	0	1 (1)
体温低下	1 (1)	0	0	0	1 (1)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	1 (1)	0	0	1 (1)
心拍数増加	1 (1)	0	0	0	1 (1)
心拍数不整	1 (1)	0	0	0	1 (1)
ヒトライノウイルス検査陽性	1 (1)	0	0	0	1 (1)
炎症マーカー上昇	1 (1)	0	0	0	1 (1)
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (1)	0	0	0	1 (1)
肝機能検査異常	0	1 (1)	0	0	1 (1)
医学的観察	1 (1)	0	0	0	1 (1)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
臨床検査 (continued)					
モラクセラ検査陽性	1 (1)	0	0	0	1 (1)
好中球数増加	0	1 (1)	0	0	1 (1)
シュードモナス検査陽性	1 (1)	0	0	0	1 (1)
ブドウ球菌検査陽性	1 (1)	0	0	0	1 (1)
尿量減少	1 (1)	0	0	0	1 (1)
ビタミンA減少	1 (1)	0	0	0	1 (1)
ヘッドラグ異常	0	0	0	0	0
リンパ節触知	0	0	0	0	0
呼吸数増加	0	0	0	0	0
レスピロウイルス検査陽性	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (4)	6 (8)	7 (9)	0	16 (20)
頻脈	2 (3)	4 (5)	0	0	6 (8)
心肺停止	0	0	5 (6)	0	5 (6)
徐脈	2 (3)	2 (3)	0	0	4 (5)
心停止	0	0	2 (3)	0	2 (3)
チアノーゼ	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (3)
左室肥大	1 (1)	0	0	0	1 (1)
上室性頻脈	1 (1)	0	0	0	1 (1)
心室性頻脈	0	1 (1)	0	0	1 (1)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
傷害、中毒および処置合併症	10 (13)	4 (5)	1 (1)	0	15 (19)
大腿骨骨折	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (3)
処置による疼痛	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (3)
気管内挿管合併症	2 (3)	0	0	0	2 (3)
術後激越	1 (1)	0	0	0	1 (1)
挫傷	1 (1)	0	0	0	1 (1)
麻酔からの覚醒遅延	0	1 (1)	0	0	1 (1)
擦過傷	0	1 (1)	0	0	1 (1)
伝染病曝露	1 (1)	0	0	0	1 (1)
処置後腫脹	1 (1)	0	0	0	1 (1)
処置合併症	1 (1)	0	0	0	1 (1)
処置部位反応	1 (1)	0	0	0	1 (1)
ストーマ部紅斑	1 (1)	0	0	0	1 (1)
ワクチン接種合併症	1 (1)	0	0	0	1 (1)
創離開	0	0	1 (1)	0	1 (1)
栄養補給チューブ合併症	0	0	0	0	0
栄養補給チューブ合併症	0	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0
裂傷	0	0	0	0	0
処置後挫傷	0	0	0	0	0
ストーマ部出血	0	0	0	0	0
ストーマ部炎症	0	0	0	0	0
ストーマ部刺激感	0	0	0	0	0
気管損傷	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
代謝および栄養障害	5 (6)	7 (9)	1 (1)	0	13 (16)
体重増加不良	2 (3)	2 (3)	1 (1)	0	5 (6)
乳児および小児期早期の哺育障害	0	3 (4)	0	0	3 (4)
栄養補給不耐性	1 (1)	2 (3)	0	0	3 (4)
成長障害	2 (3)	0	0	0	2 (3)
脱水	1 (1)	0	0	0	1 (1)
鉄欠乏	1 (1)	0	0	0	1 (1)
食物不耐性	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (9)	3 (4)	1 (1)	0	11 (14)
側弯症	3 (4)	1 (1)	0	0	4 (5)
関節拘縮	1 (1)	2 (3)	0	0	3 (4)
頭位性斜頭症	2 (3)	0	0	0	2 (3)
背部痛	1 (1)	0	0	0	1 (1)
胸郭変形	0	0	1 (1)	0	1 (1)
泉門閉鎖遅延	1 (1)	0	0	0	1 (1)
後側弯症	0	1 (1)	0	0	1 (1)
脊柱後弯症	0	1 (1)	0	0	1 (1)
四肢痛	1 (1)	0	0	0	1 (1)
関節硬直	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
筋骨格系および結合組織障害 (continued)					
腱障害	0	0	0	0	0
神経系障害	6 (8)	0	2 (3)	0	8 (10)
眼振	2 (3)	0	0	0	2 (3)
脳損傷	0	0	1 (1)	0	1 (1)
間代	1 (1)	0	0	0	1 (1)
よだれ	1 (1)	0	0	0	1 (1)
低酸素性虚血性脳症	0	0	1 (1)	0	1 (1)
不随意性筋収縮	1 (1)	0	0	0	1 (1)
痙攣発作	0	0	1 (1)	0	1 (1)
傾眠	1 (1)	0	0	0	1 (1)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
精神障害	7 (9)	1 (1)	0	0	8 (10)
激越	2 (3)	0	0	0	2 (3)
不安	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (3)
易刺激性	2 (3)	0	0	0	2 (3)
息こらえ	1 (1)	0	0	0	1 (1)
気分動揺	1 (1)	0	0	0	1 (1)
落ち着きのなさ	1 (1)	0	0	0	1 (1)
睡眠障害	1 (1)	0	0	0	1 (1)
免疫系障害	5 (6)	0	1 (1)	0	6 (8)
薬物過敏症	1 (1)	0	1 (1)	0	2 (3)
季節性アレルギー	2 (3)	0	0	0	2 (3)

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
免疫系障害 (continued)					
食物アレルギー	1 (1)	0	0	0	1 (1)
過敏症	1 (1)	0	0	0	1 (1)
眼障害	4 (5)	0	0	0	4 (5)
霰粒腫	1 (1)	0	0	0	1 (1)
眼乾燥	1 (1)	0	0	0	1 (1)
眼運動障害	1 (1)	0	0	0	1 (1)
近視	1 (1)	0	0	0	1 (1)
斜視	1 (1)	0	0	0	1 (1)
弱視	0	0	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	0
血管障害	2 (3)	0	2 (3)	0	4 (5)
高血圧	0	0	1 (1)	0	1 (1)
蒼白	1 (1)	0	0	0	1 (1)
ショック	0	0	1 (1)	0	1 (1)
血管炎	1 (1)	0	0	0	1 (1)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (3)	1 (1)	0	0	3 (4)
発育性股関節形成不全	0	1 (1)	0	0	1 (1)
貧血母斑	1 (1)	0	0	0	1 (1)
鳩胸	1 (1)	0	0	0	1 (1)
停留精巣	0	0	0	0	0
包茎	0	0	0	0	0

表 34　　重症度別の有害事象の発現率- 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Severity
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Severity				
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Total
生殖系および乳房障害	2 (3)	1 (1)	0	0	3 (4)
後天性包茎	0	1 (1)	0	0	1 (1)
卵巣嚢胞t	1 (1)	0	0	0	1 (1)
陰茎障害	1 (1)	0	0	0	1 (1)
耳および迷路障害	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (3)
耳の障害	0	1 (1)	0	0	1 (1)
耳痛	1 (1)	0	0	0	1 (1)
腎および尿路障害	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (3)
水腎症	1 (1)	0	0	0	1 (1)
尿閉	0	1 (1)	0	0	1 (1)
糖尿	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1)	0	0	1 (1)
貧血	0	1 (1)	0	0	1 (1)
骨髄障害	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1)	0	0	0	1 (1)
肝腫大	1 (1)	0	0	0	1 (1)
外科および内科処置	0	0	1 (1)	0	1 (1)
機械的換気	0	0	1 (1)	0	1 (1)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug					
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
Number of subjects dosed						41 (100)
Subjects with an event	23 (56)	9 (22)	6 (15)	0	0	38 (93)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (66)	7 (17)	0	0	0	34 (83)
呼吸窮迫	13 (32)	1 (2)	0	0	0	14 (34)
呼吸不全	12 (29)	2 (5)	0	0	0	14 (34)
無気肺	9 (22)	0	0	0	0	9 (22)
急性呼吸不全	7 (17)	1 (2)	0	0	0	8 (20)
咳嗽	7 (17)	1 (2)	0	0	0	8 (20)
呼吸困難	4 (10)	2 (5)	0	0	0	6 (15)
鼻閉	6 (15)	0	0	0	0	6 (15)
誤嚥性肺炎	6 (15)	0	0	0	0	6 (15)
気管支分泌物貯留	3 (7)	1 (2)	0	0	0	4 (10)
呼吸停止	2 (5)	2 (5)	0	0	0	4 (10)
睡眠時無呼吸症候群	4 (10)	0	0	0	0	4 (10)
無呼吸	2 (5)	1 (2)	0	0	0	3 (7)
気道うっ血	3 (7)	0	0	0	0	3 (7)
鼻漏	3 (7)	0	0	0	0	3 (7)
乳幼児突発性危急事態	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
低酸素症	1 (2)	1 (2)	0	0	0	2 (5)
頻呼吸	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)						
上気道の炎症	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
誤嚥	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
カタル	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
息詰まり	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
気管支分泌増加	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
上気道分泌増加	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
口腔咽頭痛	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
上気道うっ血	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
呼吸補助筋の動員	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	0
気管支閉塞	0	0	0	0	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	0
高炭酸ガス血症	0	0	0	0	0	0
減呼吸	0	0	0	0	0	0
低換気	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)						
閉塞性気道障害	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0
呼吸性アルカローシス	0	0	0	0	0	0
呼吸障害	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0
変色痰	0	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	24 (59)	5 (12)	0	0	0	29 (71)
上気道感染	8 (20)	1 (2)	0	0	0	9 (22)
ウイルス性上気道感染	8 (20)	0	0	0	0	8 (20)
肺炎	5 (12)	1 (2)	0	0	0	6 (15)
ライノウイルス感染	5 (12)	0	0	0	0	5 (12)
細菌性気管炎	4 (10)	0	0	0	0	4 (10)
鼻咽頭炎	3 (7)	1 (2)	0	0	0	4 (10)
細気管支炎	3 (7)	0	0	0	0	3 (7)
カンジダ感染	2 (5)	1 (2)	0	0	0	3 (7)
結膜炎	3 (7)	0	0	0	0	3 (7)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
感染症および寄生虫症 (continued)						
口腔カンジダ症	2 (5)	1 (2)	0	0	0	3 (7)
ＲＳウイルス細気管支炎	3 (7)	0	0	0	0	3 (7)
鼻炎	3 (7)	0	0	0	0	3 (7)
ストーマ部感染	2 (5)	1 (2)	0	0	0	3 (7)
コロナウイルス感染	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
ウイルス性胃腸炎	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
中耳炎	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
細菌性肺炎	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
シュードモナス感染	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
気道感染	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
ウイルス性気道感染	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
ブドウ球菌感染	1 (2)	1 (2)	0	0	0	2 (5)
ウイルス感染	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
細菌性疾患キャリアー	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
蜂巣炎	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
細菌性結膜炎	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
耳感染	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
真菌感染	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
皮膚真菌感染	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
麦粒腫	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
膿痂疹	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
感染症および寄生虫症 (continued)						
下気道感染	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
シュードモナス菌性肺炎	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
ウイルス性肺炎	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
細菌性気道感染	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
セラチア感染	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
皮膚カンジダ	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
皮膚感染	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
気管炎	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
ウイルス性発疹	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0	0	0
感染性湿疹	0	0	0	0	0	0
眼感染	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug					
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
感染症および寄生虫症 (continued)						
手足口病	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0	0	0
ウイルス性下気道感染	0	0	0	0	0	0
肺感染	0	0	0	0	0	0
院内感染	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ性肺炎	0	0	0	0	0	0
モラクセラ菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス肺炎	0	0	0	0	0	0
ばら疹	0	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	0
ストーマ部膿瘍	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug					
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (46)	5 (12)	3 (7)	0	0	27 (66)
発熱	16 (39)	4 (10)	2 (5)	0	0	22 (54)
浮腫	3 (7)	0	0	0	0	3 (7)
疼痛	1 (2)	0	1 (2)	0	0	2 (5)
血管穿刺部位内出血	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
適用部位発疹	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
カテーテル留置部位炎症	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
死亡	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
医療機器機能不良	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
医療機器閉塞	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
疲労	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
注入部位内出血	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
注入部位血管外漏出	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
注射部位血腫	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
血管穿刺部位反応	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
泣き	0	0	0	0	0	0
薬物不耐性	0	0	0	0	0	0
低体温	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種後の易刺激性	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0
小結節	0	0	0	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug					
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
胃腸障害	18 (44)	3 (7)	2 (5)	0	0	23 (56)
便秘	8 (20)	1 (2)	0	0	0	9 (22)
嚥下障害	7 (17)	1 (2)	0	0	0	8 (20)
嘔吐	6 (15)	1 (2)	1 (2)	0	0	8 (20)
下痢	6 (15)	0	1 (2)	0	0	7 (17)
胃食道逆流性疾患	6 (15)	0	0	0	0	6 (15)
生歯	3 (7)	0	0	0	0	3 (7)
上腹部痛	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
流涎過多	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
血性下痢	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
放屁	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
胃炎	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
胃腸出血	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
消化管刺激症状	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
口内炎	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0
乳児仙痛	0	0	0	0	0	0
乳児吐出	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
胃腸障害 (continued)						
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0
臨床検査	12 (29)	2 (5)	0	0	0	14 (34)
酸素飽和度低下	8 (20)	1 (2)	0	0	0	9 (22)
体温低下	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
ヘッドラグ異常	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
心拍数増加	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
リンパ節触知	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
呼吸数増加	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
レスピロウイルス検査陽性	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
ビタミンＤ減少	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
体重減少	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
血中クロール減少	0	0	0	0	0	0
血中鉄減少	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug				
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
臨床検査 (continued)						
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0
心拍数不整	0	0	0	0	0	0
ヒトライノウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0
炎症マーカー上昇	0	0	0	0	0	0
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0
医学的観察	0	0	0	0	0	0
モラクセラ検査陽性	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	0	0
シュードモナス検査陽性	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	0	0	0
尿量減少	0	0	0	0	0	0
ビタミンA減少	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11 (27)	1 (2)	1 (2)	0	0	13 (32)
発疹	3 (7)	0	1 (2)	0	0	4 (10)
紅斑	2 (5)	1 (2)	0	0	0	3 (7)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
皮膚および皮下組織障害 (continued)						
褥瘡性潰瘍	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
アトピー性皮膚炎	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
接触性皮膚炎	1 (2)	1 (2)	0	0	0	2 (5)
おむつ皮膚炎	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
湿疹	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
皮膚乾燥	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
多汗症	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
毛孔性角化症	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0
環状肉芽腫	0	0	0	0	0	0
過角化	0	0	0	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0
皮膚浮腫	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0
心臓障害	8 (20)	3 (7)	0	0	0	11 (27)
頻脈	5 (12)	0	0	0	0	5 (12)
徐脈	3 (7)	0	0	0	0	3 (7)
心肺停止	1 (2)	2 (5)	0	0	0	3 (7)
心停止	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
チアノーゼ	1 (2)	1 (2)	0	0	0	2 (5)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug				
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
心臓障害 (continued)						
左室肥大	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (22)	1 (2)	0	0	0	10 (24)
栄養補給チューブ合併症	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
ストーマ合併症	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
ストーマ部紅斑	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
気管内挿管合併症	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
擦過傷	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
大腿骨骨折	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
頭部損傷	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
裂傷	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
処置後挫傷	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
ストーマ部出血	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
ストーマ部炎症	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
ストーマ部刺激感	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
気管損傷	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
ワクチン接種合併症	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
術後激越	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
傷害、中毒および処置合併症 (continued)						
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0	0	0
伝染病曝露	0	0	0	0	0	0
処置後腫脹	0	0	0	0	0	0
処置合併症	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0
処置部位反応	0	0	0	0	0	0
創離開	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	8 (20)	2 (5)	0	0	0	10 (24)
低カリウム血症	3 (7)	0	0	0	0	3 (7)
乳児および小児期早期の哺育障害	1 (2)	1 (2)	0	0	0	2 (5)
低血糖	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
体重増加不良	1 (2)	1 (2)	0	0	0	2 (5)
脱水	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
食物不耐性	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
高血糖	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
ビタミンＤ欠乏	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
成長障害	0	0	0	0	0	0
栄養補給不耐性	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
代謝および栄養障害 (continued)						
鉄欠乏	0	0	0	0	0	0
精神障害	4 (10)	1 (2)	0	0	0	5 (12)
激越	1 (2)	1 (2)	0	0	0	2 (5)
睡眠障害	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
易刺激性	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
落ち着きのなさ	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
不安	0	0	0	0	0	0
息こらえ	0	0	0	0	0	0
気分動揺	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	4 (10)	0	0	0	0	4 (10)
停留精巣	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
発育性股関節形成不全	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
鳩胸	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
包茎	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
貧血母斑	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	4 (10)	0	0	0	0	4 (10)
過敏症	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
季節性アレルギー	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
薬物過敏症	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug				Total
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	
筋骨格系および結合組織障害	4 (10)	0	0	0	0	4 (10)
関節拘縮	2 (5)	0	0	0	0	2 (5)
関節硬直	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
脊柱後弯症	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
筋力低下	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
頭位性斜頭症	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
側弯症	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
腱障害	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
背部痛	0	0	0	0	0	0
胸郭変形	0	0	0	0	0	0
泉門閉鎖遅延	0	0	0	0	0	0
後側弯症	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (5)	1 (2)	0	0	0	3 (7)
貧血	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
骨髄障害	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
白血球増加症	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
眼障害	1 (2)	2 (5)	0	0	0	3 (7)
弱視	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
眼乾燥	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
流涙増加	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
斜視	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
眼障害 (continued)						
霰粒腫	0	0	0	0	0	0
眼運動障害	0	0	0	0	0	0
近視	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (2)	1 (2)	0	0	0	2 (5)
眼振	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
失神寸前の状態	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
脳損傷	0	0	0	0	0	0
間代	0	0	0	0	0	0
よだれ	0	0	0	0	0	0
低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
糖尿	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
水腎症	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
耳の障害	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: Control

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug					
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0
肝腫大	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0
後天性包茎	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0	0
陰茎障害	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0
機械的換気	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0
ショック	0	0	0	0	0	0
血管炎	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug					
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
Number of subjects dosed						80 (100)
Subjects with an event	42 (53)	21 (26)	9 (11)	0	0	72 (90)
感染症および寄生虫症	48 (60)	8 (10)	1 (1)	0	0	57 (71)
上気道感染	18 (23)	2 (3)	0	0	0	20 (25)
肺炎	17 (21)	0	0	0	0	17 (21)
鼻咽頭炎	13 (16)	1 (1)	0	0	0	14 (18)
ウイルス性上気道感染	10 (13)	0	0	0	0	10 (13)
細気管支炎	8 (10)	0	0	0	0	8 (10)
ライノウイルス感染	8 (10)	0	0	0	0	8 (10)
気道感染	7 (9)	0	0	0	0	7 (9)
ウイルス感染	6 (8)	1 (1)	0	0	0	7 (9)
口腔カンジダ症	6 (8)	0	0	0	0	6 (8)
ウイルス性肺炎	6 (8)	0	0	0	0	6 (8)
気管支炎	5 (6)	0	0	0	0	5 (6)
結膜炎	4 (5)	1 (1)	0	0	0	5 (6)
耳感染	4 (5)	0	0	0	0	4 (5)
ウイルス性気道感染	4 (5)	0	0	0	0	4 (5)
ウイルス性気管支炎	3 (4)	0	0	0	0	3 (4)
下気道感染	3 (4)	0	0	0	0	3 (4)
細菌性肺炎	2 (3)	1 (1)	0	0	0	3 (4)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug				
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
感染症および寄生虫症 (continued)						
ＲＳウイルス細気管支炎	3 (4)	0	0	0	0	3 (4)
尿路感染	2 (3)	1 (1)	0	0	0	3 (4)
アデノウイルス感染	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
細菌性結膜炎	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
インフルエンザ	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
ウイルス性下気道感染	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
皮膚カンジダ	1 (1)	1 (1)	0	0	0	2 (3)
ストーマ部膿瘍	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
細菌感染	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
細菌性気管炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
カンジダ性おむつ皮疹	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
蜂巣炎	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
感染性湿疹	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
眼感染	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
真菌感染	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
皮膚真菌感染	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
胃腸炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
ロタウイルス胃腸炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
ウイルス性胃腸炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
手足口病	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
膿痂疹	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
限局性感染	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
感染症および寄生虫症 (continued)						
肺感染	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
院内感染	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
口腔ヘルペス	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
中耳炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
急性中耳炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
インフルエンザ性肺炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
モラクセラ菌性肺炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
ＲＳウイルス肺炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
シュードモナス感染	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
鼻炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
ばら疹	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
敗血症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
ブドウ球菌性敗血症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
細菌性疾患キャリアー	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
感染症および寄生虫症 (continued)						
シュードモナス菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
細菌性気道感染	0	0	0	0	0	0
セラチア感染	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	0
ストーマ部感染	0	0	0	0	0	0
気管炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (58)	9 (11)	0	0	0	55 (69)
呼吸窮迫	18 (23)	1 (1)	0	0	0	19 (24)
呼吸不全	15 (19)	2 (3)	0	0	0	17 (21)
無気肺	13 (16)	2 (3)	0	0	0	15 (19)
急性呼吸不全	9 (11)	2 (3)	0	0	0	11 (14)
鼻閉	7 (9)	1 (1)	0	0	0	8 (10)
呼吸困難	6 (8)	1 (1)	0	0	0	7 (9)
誤嚥性肺炎	6 (8)	1 (1)	0	0	0	7 (9)
咳嗽	5 (6)	1 (1)	0	0	0	6 (8)
低酸素症	5 (6)	1 (1)	0	0	0	6 (8)
上気道うっ血	5 (6)	0	0	0	0	5 (6)
無呼吸	4 (5)	0	0	0	0	4 (5)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)						
誤嚥	4 (5)	0	0	0	0	4 (5)
鼻漏	4 (5)	0	0	0	0	4 (5)
気管支分泌物貯留	3 (4)	0	0	0	0	3 (4)
呼吸停止	2 (3)	1 (1)	0	0	0	3 (4)
副鼻腔うっ血	3 (4)	0	0	0	0	3 (4)
慢性呼吸不全	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
低換気	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
上気道分泌増加	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
呼吸障害	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
気管支閉塞	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
息詰まり	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
高炭酸ガス血症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
減呼吸	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
気管支分泌増加	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
肺障害	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
閉塞性気道障害	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
胸水	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related / Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)					
気胸	1 (1)	0	0	0	1 (1)
呼吸性アルカローシス	1 (1)	0	0	0	1 (1)
気道うっ血	1 (1)	0	0	0	1 (1)
アレルギー性鼻炎	1 (1)	0	0	0	1 (1)
変色痰	1 (1)	0	0	0	1 (1)
呼吸補助筋の動員	1 (1)	0	0	0	1 (1)
喘鳴	1 (1)	0	0	0	1 (1)
乳幼児突発性危急事態	0	0	0	0	0
カタル	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0
胃腸障害	39 (49)	7 (9)	0	0	46 (58)
便秘	23 (29)	1 (1)	0	0	24 (30)
嘔吐	12 (15)	0	0	0	12 (15)
生歯	11 (14)	0	0	0	11 (14)
嚥下障害	7 (9)	2 (3)	0	0	9 (11)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
胃腸障害 (continued)						
胃食道逆流性疾患	8 (10)	1 (1)	0	0	0	9 (11)
下痢	8 (10)	0	0	0	0	8 (10)
放屁	3 (4)	0	0	0	0	3 (4)
胃炎	2 (3)	1 (1)	0	0	0	3 (4)
流涎過多	2 (3)	1 (1)	0	0	0	3 (4)
血便排泄	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
腹部不快感	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
腹部膨満	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
アフタ性潰瘍	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
胃出血	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
乳児仙痛	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
乳児吐出	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
上部消化管出血	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0
血性下痢	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0
消化管刺激症状	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug					
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (48)	4 (5)	2 (3)	0	0	44 (55)
発熱	34 (43)	3 (4)	2 (3)	0	0	39 (49)
カテーテル留置部位炎症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
泣き	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
死亡	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
薬物不耐性	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
低体温	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
ワクチン接種後の易刺激性	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
倦怠感	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
小結節	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
疼痛	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
腫脹	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
適用部位発疹	0	0	0	0	0	0
医療機器機能不良	0	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0
注入部位内出血	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位反応	0	0	0	0	0	0

表 35　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
皮膚および皮下組織障害	16 (20)	5 (6)	0	0	0	21 (26)
発疹	5 (6)	3 (4)	0	0	0	8 (10)
おむつ皮膚炎	6 (8)	0	0	0	0	6 (8)
接触性皮膚炎	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
斑状出血	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
過角化	1 (1)	1 (1)	0	0	0	2 (3)
汗疹	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
皮膚炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
アレルギー性皮膚炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
湿疹	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
紅斑	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
環状肉芽腫	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
丘疹性皮疹	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
皮膚浮腫	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
蕁麻疹	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	0
毛孔性角化症	0	0	0	0	0	0
臨床検査	10 (13)	5 (6)	2 (3)	0	0	17 (21)
酸素飽和度低下	5 (6)	3 (4)	0	0	0	8 (10)
体重減少	3 (4)	0	0	0	0	3 (4)
血中カリウム減少	1 (1)	1 (1)	0	0	0	2 (3)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug				
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
臨床検査 (continued)						
体温上昇	1 (1)	0	1 (1)	0	0	2 (3)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
血中クロール減少	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
血中鉄減少	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
血中ナトリウム減少	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
体温低下	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
心拍数増加	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
心拍数不整	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
ヒトライノウイルス検査陽性	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
炎症マーカー上昇	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
肝機能検査異常	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
医学的観察	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
モラクセラ検査陽性	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
臨床検査 (continued)						
好中球数増加	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
シュードモナス検査陽性	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
ブドウ球菌検査陽性	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
尿量減少	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
ビタミンA減少	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
ヘッドラグ異常	0	0	0	0	0	0
リンパ節触知	0	0	0	0	0	0
呼吸数増加	0	0	0	0	0	0
レスピロウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	0
心臓障害	12 (15)	3 (4)	1 (1)	0	0	16 (20)
頻脈	4 (5)	1 (1)	1 (1)	0	0	6 (8)
心肺停止	4 (5)	1 (1)	0	0	0	5 (6)
徐脈	3 (4)	1 (1)	0	0	0	4 (5)
心停止	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
チアノーゼ	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
左室肥大	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
上室性頻脈	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
心室性頻脈	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug					
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
傷害、中毒および処置合併症	12 (15)	2 (3)	1 (1)	0	0	15 (19)
大腿骨骨折	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
処置による疼痛	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
ストーマ部紅斑	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
術後激越	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
挫傷	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
麻酔からの覚醒遅延	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
擦過傷	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
伝染病曝露	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
処置後腫脹	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
処置合併症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
処置部位反応	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
ストーマ合併症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
ワクチン接種合併症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
創離開	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
気管内挿管合併症	0	0	0	0	0	0
栄養補給チューブ合併症	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	0
裂傷	0	0	0	0	0	0
処置後挫傷	0	0	0	0	0	0
ストーマ部出血	0	0	0	0	0	0
ストーマ部炎症	0	0	0	0	0	0

表 35　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
傷害、中毒および処置合併症 (continued)						
ストーマ部刺激感	0	0	0	0	0	0
気管損傷	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	11 (14)	2 (3)	0	0	0	13 (16)
体重増加不良	4 (5)	1 (1)	0	0	0	5 (6)
乳児および小児期早期の哺育障害	3 (4)	0	0	0	0	3 (4)
栄養補給不耐性	3 (4)	0	0	0	0	3 (4)
成長障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	2 (3)
脱水	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
鉄欠乏	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
食物不耐性	0	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (14)	0	0	0	0	11 (14)
側弯症	4 (5)	0	0	0	0	4 (5)
関節拘縮	3 (4)	0	0	0	0	3 (4)
頭位性斜頭症	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
筋骨格系および結合組織障害 (continued)						
背部痛	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
胸郭変形	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
泉門閉鎖遅延	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
後側弯症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
脊柱後弯症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
四肢痛	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
関節硬直	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0
腱障害	0	0	0	0	0	0
神経系障害	6 (8)	1 (1)	1 (1)	0	0	8 (10)
眼振	1 (1)	0	1 (1)	0	0	2 (3)
脳損傷	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
間代	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
よだれ	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
低酸素性虚血性脳症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
不随意性筋収縮	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
痙攣発作	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
傾眠	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug					
	Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
精神障害	5 (6)	3 (4)	0	0	0	8 (10)
激越	0	2 (3)	0	0	0	2 (3)
不安	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
易刺激性	1 (1)	1 (1)	0	0	0	2 (3)
息こらえ	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
気分動揺	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
落ち着きのなさ	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
睡眠障害	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
免疫系障害	6 (8)	0	0	0	0	6 (8)
薬物過敏症	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
季節性アレルギー	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
食物アレルギー	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
過敏症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
眼障害	4 (5)	0	0	0	0	4 (5)
霰粒腫	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
眼乾燥	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
眼運動障害	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
近視	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
斜視	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
弱視	0	0	0	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0
血管障害	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0	0	4 (5)
高血圧	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)

表 35　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
血管障害 (continued)						
蒼白	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
ショック	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
血管炎	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0	3 (4)
発育性股関節形成不全	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
貧血母斑	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
鳩胸	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
停留精巣	0	0	0	0	0	0
包茎	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (4)	0	0	0	0	3 (4)
後天性包茎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
卵巣嚢胞	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
陰茎障害	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
耳および迷路障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	2 (3)
耳の障害	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
耳痛	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
腎および尿路障害	2 (3)	0	0	0	0	2 (3)
水腎症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)

表 35　　治験薬との因果関係別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Set

Treatment group: ISIS 396443

System Organ Class Preferred Term	Relationship to study drug Not related	Unlikely/ Remote	Possibly	Related	Unknown	Total
腎および尿路障害 (continued)						
尿閉	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
糖尿	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
貧血	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
骨髄障害	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
肝腫大	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
外科および内科処置	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
機械的換気	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
Number of subjects at risk	41 (100)	80 (100)	26 (100)	59 (100)	18 (100)	41 (100)
Number of subjects with an event	36 (88)	70 (88)	25 (96)	48 (81)	16 (89)	36 (88)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (71)	46 (58)	15 (58)	21 (36)	11 (61)	19 (46)
呼吸不全	8 (20)	11 (14)	7 (27)	2 (3)	1 (6)	3 (7)
呼吸窮迫	7 (17)	9 (11)	4 (15)	8 (14)	5 (28)	2 (5)
無気肺	6 (15)	8 (10)	4 (15)	6 (10)	0	5 (12)
急性呼吸不全	4 (10)	6 (8)	3 (12)	5 (8)	3 (17)	7 (17)
鼻閉	5 (12)	5 (6)	0	2 (3)	1 (6)	3 (7)
呼吸困難	1 (2)	4 (5)	4 (15)	0	1 (6)	2 (5)
無呼吸	2 (5)	3 (4)	1 (4)	0	2 (11)	1 (2)
誤嚥	0	3 (4)	1 (4)	1 (2)	0	0
咳嗽	8 (20)	3 (4)	1 (4)	1 (2)	0	2 (5)
低酸素症	1 (2)	3 (4)	1 (4)	1 (2)	1 (6)	2 (5)
気管支分泌物貯留	3 (7)	2 (3)	1 (4)	1 (2)	0	1 (2)
慢性呼吸不全	0	2 (3)	0	0	0	0
低換気	0	2 (3)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	5 (12)	2 (3)	1 (4)	1 (2)	0	3 (7)
呼吸停止	0	2 (3)	4 (15)	0	1 (6)	1 (2)
呼吸障害	0	2 (3)	0	0	0	0
鼻漏	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (6)	1 (2)
上気道うっ血	1 (2)	2 (3)	0	0	0	2 (5)
息詰まり	0	1 (1)	0	0	1 (6)	0
上気道分泌増加	0	1 (1)	0	1 (2)	1 (6)	1 (2)
肺障害	0	1 (1)	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
Number of subjects at risk	13 (100)	26 (100)	9 (100)	19 (100)
Number of subjects with an event	12 (92)	19 (73)	3 (33)	10 (53)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (31)	9 (35)	1 (11)	1 (5)
呼吸不全	0	2 (8)	0	0
呼吸窮迫	1 (8)	3 (12)	0	0
無気肺	0	2 (8)	0	0
急性呼吸不全	0	1 (4)	0	0
鼻閉	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (4)	0	0
無呼吸	1 (8)	0	0	0
誤嚥	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0
低酸素症	1 (8)	0	0	0
気管支分泌物貯留	0	0	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0
低換気	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	1 (4)	0	0
呼吸停止	0	0	0	0
呼吸障害	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (4)	1 (11)	0
上気道うっ血	0	1 (4)	0	0
息詰まり	0	0	0	0
上気道分泌増加	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)						
閉塞性気道障害	0	1 (1)	0	0	0	0
胸水	0	1 (1)	0	0	0	0
気胸	0	1 (1)	0	0	0	0
呼吸性アルカローシス	0	1 (1)	0	0	0	0
気道うっ血	3 (7)	1 (1)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (1)	0	1 (2)	0	1 (2)
呼吸補助筋の動員	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	0
乳幼児突発性危急事態	2 (5)	0	0	0	0	0
気管支閉塞	0	0	0	1 (2)	0	0
カタル	0	0	0	0	1 (6)	0
高炭酸ガス血症	0	0	0	0	0	1 (2)
減呼吸	0	0	0	0	0	0
気管支分泌増加	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
口腔咽頭痛	1 (2)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (2)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	3 (7)	0	1 (4)	0	0	0
変色痰	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	0	1 (4)	0	0	0
上気道の炎症	1 (2)	0	0	0	1 (6)	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)				
閉塞性気道障害	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0
呼吸性アルカローシス	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0
呼吸補助筋の動員	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (4)	0	0
乳幼児突発性危急事態	0	0	0	0
気管支閉塞	0	0	0	0
カタル	0	0	0	0
高炭酸ガス血症	0	0	0	0
減呼吸	0	1 (4)	0	0
気管支分泌増加	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0
変色痰	0	0	0	1 (5)
頻呼吸	2 (15)	0	0	0
上気道の炎症	1 (8)	0	0	0
喘鳴	0	1 (4)	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
感染症および寄生虫症	21 (51)	42 (53)	16 (62)	34 (58)	12 (67)	29 (71)
肺炎	4 (10)	9 (11)	1 (4)	4 (7)	0	2 (5)
鼻咽頭炎	2 (5)	8 (10)	0	4 (7)	1 (6)	4 (10)
ウイルス性上気道感染	4 (10)	6 (8)	3 (12)	6 (10)	2 (11)	1 (2)
口腔カンジダ症	2 (5)	5 (6)	1 (4)	0	0	1 (2)
気道感染	1 (2)	5 (6)	0	3 (5)	0	4 (10)
ライノウイルス感染	3 (7)	5 (6)	3 (12)	1 (2)	0	0
細気管支炎	3 (7)	4 (5)	0	2 (3)	0	1 (2)
気管支炎	0	4 (5)	0	0	0	0
上気道感染	5 (12)	4 (5)	1 (4)	9 (15)	3 (17)	10 (24)
ウイルス性肺炎	0	3 (4)	0	1 (2)	1 (6)	2 (5)
結膜炎	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (6)	3 (7)
ウイルス性気道感染	1 (2)	2 (3)	0	2 (3)	1 (6)	0
ウイルス感染	0	2 (3)	0	3 (5)	0	2 (5)
細菌性気管炎	0	1 (1)	4 (15)	0	1 (6)	0
ウイルス性気管支炎	0	1 (1)	0	0	0	2 (5)
カンジダ性おむつ皮疹	0	1 (1)	0	0	0	0
細菌性結膜炎	0	1 (1)	0	0	1 (6)	1 (2)
耳感染	1 (2)	1 (1)	0	2 (3)	0	1 (2)
感染性湿疹	0	1 (1)	0	0	0	0
真菌感染	0	1 (1)	0	0	1 (6)	0
膿痂疹	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
限局性感染	0	1 (1)	0	0	0	0
下気道感染	1 (2)	1 (1)	0	0	0	3 (7)

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
感染症および寄生虫症	8 (62)	15 (58)	2 (22)	4 (21)
肺炎	1 (8)	5 (19)	0	0
鼻咽頭炎	1 (8)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	1 (4)	0	0
気道感染	1 (8)	1 (4)	0	0
ライノウイルス感染	0	1 (4)	0	1 (5)
細気管支炎	0	1 (4)	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (5)
上気道感染	1 (8)	6 (23)	0	1 (5)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0
結膜炎	1 (8)	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	1 (4)	0	0
ウイルス感染	2 (15)	1 (4)	0	0
細菌性気管炎	2 (15)	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0
細菌性結膜炎	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0
感染性湿疹	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0
下気道感染	0	1 (4)	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
感染症および寄生虫症 (continued)						
肺感染	0	1 (1)	0	0	0	0
細菌性肺炎	1 (2)	1 (1)	1 (4)	0	0	1 (2)
モラクセラ菌性肺炎	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	1 (1)	1 (4)	0	0	0
ＲＳウイルス肺炎	0	1 (1)	0	0	0	0
ＲＳウイルス細気管支炎	1 (2)	1 (1)	2 (8)	1 (2)	0	1 (2)
鼻炎	1 (2)	1 (1)	2 (8)	1 (2)	1 (6)	0
敗血症	0	1 (1)	0	0	0	0
皮膚カンジダ	0	1 (1)	1 (4)	0	0	1 (2)
ストーマ部膿瘍	0	1 (1)	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0	2 (5)
細菌性疾患キャリアー	0	0	1 (4)	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	0	1 (2)
カンジダ感染	2 (5)	0	2 (8)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (6)	1 (2)
コロナウイルス感染	1 (2)	0	0	0	1 (6)	0
眼感染	0	0	0	0	0	1 (2)
皮膚真菌感染	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
胃腸炎	0	0	0	1 (2)	0	0
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	1 (2)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (2)	1 (6)	0
手足口病	0	0	0	0	0	1 (2)
麦粒腫	0	0	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
感染症および寄生虫症 (continued)				
肺感染	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	1 (4)	0	0
モラクセラ菌性肺炎	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0
ＲＳウイルス肺炎	0	0	0	0
ＲＳウイルス細気管支炎	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0
皮膚カンジダ	0	0	0	0
ストーマ部膿瘍	0	0	0	1 (5)
尿路感染	0	1 (4)	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0
細菌性疾患キャリアー	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0
眼感染	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (8)	0	0	0
手足口病	0	0	0	0
麦粒腫	1 (8)	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
感染症および寄生虫症 (continued)						
インフルエンザ	0	0	0	2 (3)	0	0
ウイルス性下気道感染	0	0	0	2 (3)	0	0
院内感染	0	0	0	0	0	1 (2)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0
中耳炎	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (6)	0
急性中耳炎	0	0	0	1 (2)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (2)	0	0	0	0	0
インフルエンザ性肺炎	0	0	0	1 (2)	0	0
シュードモナス菌性肺炎	0	0	1 (4)	0	0	0
シュードモナス感染	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)
細菌性気道感染	0	0	1 (4)	0	0	0
ばら疹	0	0	0	1 (2)	0	0
セラチア感染	0	0	1 (4)	0	1 (6)	0
皮膚感染	1 (2)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (2)	0	1 (4)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	0	1 (2)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (2)
ストーマ部感染	0	0	2 (8)	0	1 (6)	0
気管炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹	0	0	1 (4)	0	0	0
胃腸障害	16 (39)	35 (44)	12 (46)	23 (39)	6 (33)	14 (34)
便秘	3 (7)	13 (16)	4 (15)	7 (12)	0	5 (12)
生歯	3 (7)	7 (9)	0	3 (5)	0	1 (2)

表 36　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
感染症および寄生虫症 (continued)				
インフルエンザ	0	0	0	0
ウイルス性下気道感染	0	0	0	0
院内感染	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (4)	0	0
中耳炎	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0
インフルエンザ性肺炎	0	0	0	0
シュードモナス菌性肺炎	0	0	0	0
シュードモナス感染	0	0	1 (11)	0
細菌性気道感染	0	0	0	0
ばら疹	0	0	0	0
セラチア感染	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0
ストーマ部感染	1 (8)	0	0	0
気管炎	0	0	1 (11)	0
ウイルス性発疹	0	0	0	0
胃腸障害	5 (38)	7 (27)	0	4 (21)
便秘	2 (15)	1 (4)	0	0
生歯	0	0	0	0

表 36　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
胃腸障害 (continued)						
嘔吐	4 (10)	6 (8)	2 (8)	6 (10)	0	2 (5)
胃食道逆流性疾患	3 (7)	5 (6)	1 (4)	1 (2)	1 (6)	1 (2)
嚥下障害	4 (10)	4 (5)	4 (15)	3 (5)	2 (11)	2 (5)
下痢	5 (12)	3 (4)	2 (8)	2 (3)	2 (11)	1 (2)
胃炎	0	2 (3)	0	0	0	0
流涎過多	0	2 (3)	0	0	0	1 (2)
腹部不快感	0	1 (1)	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	1 (1)	0	0	0	0
放屁	1 (2)	1 (1)	0	1 (2)	0	1 (2)
胃出血	0	1 (1)	0	0	0	0
血便排泄	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
乳児仙痛	0	1 (1)	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	1 (2)	0	0
上腹部痛	2 (5)	0	0	0	0	0
血性下痢	0	0	0	0	1 (6)	0
胃腸出血	0	0	1 (4)	0	0	0
消化管刺激症状	0	0	1 (4)	0	0	0
乳児吐出	0	0	0	1 (2)	0	0
口内炎	1 (2)	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (2)

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
胃腸障害 (continued)				
嘔吐	2 (15)	1 (4)	0	2 (11)
胃食道逆流性疾患	1 (8)	1 (4)	0	1 (5)
嚥下障害	0	0	0	0
下痢	1 (8)	3 (12)	0	1 (5)
胃炎	1 (8)	1 (4)	0	0
流涎過多	2 (15)	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0
放屁	0	0	0	0
胃出血	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0
乳児仙痛	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0
血性下痢	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0
消化管刺激症状	0	0	0	0
乳児吐出	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (44)	26 (33)	13 (50)	15 (25)	4 (22)	14 (34)
発熱	11 (27)	20 (25)	10 (38)	14 (24)	3 (17)	14 (34)
泣き	0	1 (1)	0	0	0	0
死亡	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
低体温	0	1 (1)	0	0	0	0
ワクチン接種後の易刺激性	0	1 (1)	0	0	0	0
倦怠感	0	1 (1)	0	0	0	0
小結節	0	1 (1)	0	0	0	0
疼痛	2 (5)	1 (1)	0	0	0	0
適用部位発疹	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位炎症	1 (2)	0	0	0	0	0
医療機器機能不良	0	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	1 (6)	0
薬物不耐性	0	0	0	1 (2)	0	0
疲労	0	0	1 (4)	0	0	0
注入部位内出血	0	0	1 (4)	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	1 (4)	0	0	0
注射部位血腫	1 (2)	0	0	0	0	0
浮腫	2 (5)	0	0	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	1 (2)	0	0	0	0	0
血管穿刺部位反応	1 (2)	0	0	0	0	0
臨床検査	8 (20)	13 (16)	6 (23)	5 (8)	2 (11)	5 (12)
酸素飽和度低下	5 (12)	5 (6)	4 (15)	3 (5)	2 (11)	1 (2)
体重減少	1 (2)	2 (3)	0	0	0	1 (2)
血中鉄減少	0	1 (1)	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (38)	11 (42)	0	4 (21)
発熱	3 (23)	11 (42)	0	4 (21)
泣き	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
低体温	0	0	0	0
ワクチン接種後の易刺激性	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0
小結節	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0
適用部位発疹	1 (8)	0	0	0
カテーテル留置部位炎症	0	1 (4)	0	0
医療機器機能不良	1 (8)	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	0
薬物不耐性	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0
注入部位内出血	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0
浮腫	1 (8)	0	0	0
腫脹	0	1 (4)	0	0
血管穿刺部位内出血	1 (8)	0	0	0
血管穿刺部位反応	0	0	0	0
臨床検査	1 (8)	4 (15)	0	2 (11)
酸素飽和度低下	0	0	0	1 (5)
体重減少	0	0	0	0
血中鉄減少	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
臨床検査 (continued)						
血中カリウム減少	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)
体温低下	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
体温上昇	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	1 (1)	1 (4)	0	0	0
心拍数不整	0	1 (1)	0	0	0	0
ヒトライノウイルス検査陽性	0	1 (1)	0	0	0	0
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (1)	0	0	0	0
医学的観察	0	1 (1)	0	0	0	0
モラクセラ検査陽性	0	1 (1)	0	0	0	0
シュードモナス検査陽性	0	1 (1)	0	0	0	0
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (1)	0	0	0	0
尿量減少	0	1 (1)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (2)
血中クロール減少	0	0	0	0	0	1 (2)
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0	1 (2)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2)	0	0	2 (3)	0	1 (2)
ヘッドラグ異常	1 (2)	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	1 (6)	1 (2)
炎症マーカー上昇	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0
リンパ節触知	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	0	0
呼吸数増加	1 (2)	0	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
臨床検査 (continued)				
血中カリウム減少	0	0	0	0
体温低下	0	0	0	0
体温上昇	0	1 (4)	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	0	0	0
心拍数不整	0	0	0	0
ヒトライノウイルス検査陽性	0	0	0	0
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0	0
医学的観察	0	0	0	0
モラクセラ検査陽性	0	0	0	0
シュードモナス検査陽性	0	0	0	0
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	0
尿量減少	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0
血中クロール減少	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (4)	0	0
ヘッドラグ異常	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0
炎症マーカー上昇	0	1 (4)	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (5)
リンパ節触知	1 (8)	0	0	0
好中球数増加	0	1 (4)	0	0
呼吸数増加	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
臨床検査 (continued)						
レスピロウイルス検査陽性	0	0	1 (4)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (2)	0	0	0	0	0
ビタミンA減少	0	0	0	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	1 (4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (20)	12 (15)	5 (19)	7 (12)	1 (6)	5 (12)
おむつ皮膚炎	2 (5)	3 (4)	0	1 (2)	0	0
発疹	4 (10)	3 (4)	0	2 (3)	0	3 (7)
接触性皮膚炎	0	2 (3)	1 (4)	0	1 (6)	0
皮膚炎	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
斑状出血	0	1 (1)	0	0	0	0
湿疹	0	1 (1)	1 (4)	0	0	0
紅斑	1 (2)	1 (1)	2 (8)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (2)	0	1 (4)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2)
アトピー性皮膚炎	1 (2)	0	1 (4)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (4)	0	0	0
環状肉芽腫	0	0	0	1 (2)	0	0
多汗症	1 (2)	0	0	0	0	0
過角化	0	0	0	1 (2)	0	0
毛孔性角化症	0	0	0	0	0	0
汗疹	0	0	0	2 (3)	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	1 (2)
皮膚浮腫	0	0	0	0	0	1 (2)
蕁麻疹	0	0	0	1 (2)	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
臨床検査 (continued)				
レスピロウイルス検査陽性	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0
ビタミンA減少	0	1 (4)	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (8)	3 (12)	1 (11)	1 (5)
おむつ皮膚炎	0	1 (4)	0	1 (5)
発疹	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0
斑状出血	0	1 (4)	0	0
湿疹	1 (8)	0	0	0
紅斑	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0
環状肉芽腫	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0
過角化	0	1 (4)	0	0
毛孔性角化症	0	0	1 (11)	0
汗疹	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0
皮膚浮腫	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
心臓障害	6 (15)	11 (14)	4 (15)	7 (12)	3 (17)	1 (2)
頻脈	4 (10)	4 (5)	1 (4)	2 (3)	1 (6)	1 (2)
徐脈	2 (5)	3 (4)	1 (4)	1 (2)	1 (6)	0
心停止	2 (5)	2 (3)	0	0	0	0
心肺停止	0	2 (3)	2 (8)	3 (5)	1 (6)	0
チアノーゼ	1 (2)	1 (1)	1 (4)	1 (2)	0	0
上室性頻脈	0	1 (1)	0	0	0	0
心室性頻脈	0	1 (1)	0	0	0	0
左室肥大	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (15)	10 (13)	2 (8)	1 (2)	4 (22)	1 (2)
処置による疼痛	0	2 (3)	0	0	0	0
ストーマ部紅斑	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (6)	0
麻酔からの覚醒遅延	0	1 (1)	0	0	0	0
擦過傷	0	1 (1)	1 (4)	0	0	0
大腿骨骨折	0	1 (1)	0	0	0	0
処置合併症	0	1 (1)	0	0	0	0
処置部位反応	0	1 (1)	0	0	0	0
ワクチン接種合併症	0	1 (1)	0	0	1 (6)	0
創離開	0	1 (1)	0	0	0	0
術後激越	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	1 (2)
気管内挿管合併症	1 (2)	0	0	0	0	0
伝染病曝露	0	0	0	0	0	0
栄養補給チューブ合併症	1 (2)	0	0	0	1 (6)	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
心臓障害	3 (23)	1 (4)	0	1 (5)
頻脈	3 (23)	0	0	1 (5)
徐脈	0	0	0	0
心停止	0	0	0	0
心肺停止	0	0	0	0
チアノーゼ	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0
左室肥大	0	1 (4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (23)	4 (15)	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0
ストーマ部紅斑	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0
大腿骨骨折	1 (8)	1 (4)	0	0
処置合併症	0	0	0	0
処置部位反応	0	0	0	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	0
創離開	0	0	0	0
術後激越	0	1 (4)	0	0
挫傷	0	0	0	0
気管内挿管合併症	0	0	0	0
伝染病曝露	0	1 (4)	0	0
栄養補給チューブ合併症	1 (8)	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
傷害、中毒および処置合併症 (continued)						
頭部損傷	1 (2)	0	0	0	0	0
裂傷	1 (2)	0	0	0	0	0
処置後挫傷	1 (2)	0	0	0	0	0
処置後腫脹	0	0	0	0	0	0
ストーマ合併症	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (6)	0
ストーマ部出血	0	0	0	0	0	0
ストーマ部炎症	0	0	0	0	1 (6)	0
ストーマ部刺激感	0	0	1 (4)	0	0	0
気管損傷	0	0	0	0	1 (6)	0
代謝および栄養障害	5 (12)	9 (11)	5 (19)	4 (7)	2 (11)	1 (2)
体重増加不良	1 (2)	4 (5)	1 (4)	2 (3)	1 (6)	0
乳児および小児期早期の哺育障害	2 (5)	3 (4)	0	1 (2)	0	0
栄養補給不耐性	0	2 (3)	0	0	0	0
脱水	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
成長障害	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)
食物不耐性	0	0	1 (4)	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0
低血糖	1 (2)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	3 (12)	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	1 (2)	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	1 (6)	0
精神障害	3 (7)	7 (9)	2 (8)	1 (2)	0	0
激越	1 (2)	2 (3)	1 (4)	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
傷害、中毒および処置合併症 (continued)				
頭部損傷	0	0	0	0
裂傷	0	0	0	0
処置後挫傷	0	0	0	0
処置後腫脹	0	1 (4)	0	0
ストーマ合併症	1 (8)	0	0	0
ストーマ部出血	1 (8)	0	0	0
ストーマ部炎症	0	0	0	0
ストーマ部刺激感	0	0	0	0
気管損傷	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (8)	1 (4)	1 (11)	0
体重増加不良	0	0	0	0
乳児および小児期早期の哺育障害	0	0	0	0
栄養補給不耐性	0	1 (4)	0	0
脱水	0	0	0	0
成長障害	0	0	0	0
食物不耐性	0	0	0	0
高血糖	0	0	1 (11)	0
低血糖	1 (8)	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0
精神障害	1 (8)	0	0	0
激越	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
精神障害 (continued)						
易刺激性	1 (2)	2 (3)	0	0	0	0
不安	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
息こらえ	0	1 (1)	0	0	0	0
気分動揺	0	1 (1)	0	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (4)	1 (2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (5)	6 (8)	0	0	1 (6)	3 (7)
関節拘縮	0	2 (3)	0	0	0	0
側弯症	1 (2)	2 (3)	0	0	0	2 (5)
背部痛	0	1 (1)	0	0	0	0
頭位性斜頭症	0	1 (1)	0	0	0	0
胸郭変形	0	0	0	0	0	0
泉門閉鎖遅延	0	0	0	0	0	0
関節硬直	0	0	0	0	1 (6)	0
後側弯症	0	0	0	0	0	1 (2)
脊柱後弯症	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0
腱障害	1 (2)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	5 (6)	2 (8)	2 (3)	1 (6)	0
脳損傷	0	1 (1)	0	0	0	0
間代	0	1 (1)	0	0	0	0
低酸素性虚血性脳症	0	1 (1)	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	1 (1)	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
精神障害 (continued)				
易刺激性	0	0	0	0
不安	0	0	0	0
息こらえ	0	0	0	0
気分動揺	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0
睡眠障害	1 (8)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (23)	2 (8)	1 (11)	3 (16)
関節拘縮	2 (15)	1 (4)	1 (11)	1 (5)
側弯症	0	0	0	1 (5)
背部痛	0	0	0	0
頭位性斜頭症	1 (8)	0	0	1 (5)
胸郭変形	0	1 (4)	0	0
泉門閉鎖遅延	0	1 (4)	0	0
関節硬直	0	0	0	0
後側弯症	0	0	0	0
脊柱後弯症	1 (8)	1 (4)	0	0
筋力低下	1 (8)	0	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (5)
腱障害	0	0	0	0
神経系障害	0	1 (4)	0	0
脳損傷	0	0	0	0
間代	0	0	0	0
低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
神経系障害 (continued)						
眼振	0	1 (1)	1 (4)	1 (2)	0	0
痙攣発作	0	1 (1)	0	0	0	0
よだれ	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	1 (4)	0	1 (6)	0
傾眠	0	0	0	1 (2)	0	0
生殖系および乳房障害	0	3 (4)	0	0	0	0
後天性包茎	0	1 (1)	0	0	0	0
卵巣嚢胞	0	1 (1)	0	0	0	0
陰茎障害	0	1 (1)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (2)	2 (3)	2 (8)	1 (2)	0	2 (5)
薬物過敏症	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)
過敏症	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	0	1 (2)
季節性アレルギー	0	0	2 (8)	1 (2)	0	0
腎および尿路障害	0	2 (3)	0	0	0	0
水腎症	0	1 (1)	0	0	0	0
尿閉	0	1 (1)	0	0	0	0
糖尿	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	2 (3)	0	0	0	0
蒼白	0	1 (1)	0	0	0	0
ショック	0	1 (1)	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
神経系障害 (continued)				
眼振	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0
よだれ	0	1 (4)	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0
後天性包茎	0	0	0	0
卵巣嚢胞	0	0	0	0
陰茎障害	0	0	0	0
免疫系障害	2 (15)	1 (4)	0	0
薬物過敏症	1 (8)	0	0	0
過敏症	1 (8)	0	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	1 (4)	0	0
腎および尿路障害	1 (8)	0	0	0
水腎症	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0
糖尿	1 (8)	0	0	0
血管障害	0	2 (8)	0	0
蒼白	0	0	0	0
ショック	0	0	0	0

表 36　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
血管障害 (continued)						
高血圧	0	0	0	0	0	0
血管炎	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (2)	1 (1)	1 (4)	0	0	0
貧血	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
骨髄障害	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	1 (4)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2)	1 (1)	2 (8)	0	0	0
鳩胸	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
停留精巣	0	0	0	0	0	0
発育性股関節形成不全	0	0	1 (4)	0	0	0
貧血母斑	0	0	0	0	0	0
包茎	0	0	1 (4)	0	0	0
眼障害	2 (5)	1 (1)	0	2 (3)	1 (6)	1 (2)
眼乾燥	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
弱視	0	0	0	0	1 (6)	0
霰粒腫	0	0	0	1 (2)	0	0
眼運動障害	0	0	0	1 (2)	0	0
流涙増加	1 (2)	0	0	0	0	0
近視	0	0	0	0	0	1 (2)
斜視	0	0	0	0	1 (6)	1 (2)

表 36　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
血管障害 (continued)				
高血圧	0	1 (4)	0	0
血管炎	0	1 (4)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (8)	0	0	0
貧血	0	0	0	0
骨髄障害	1 (8)	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (8)	2 (8)	0	0
鳩胸	0	0	0	0
停留精巣	1 (8)	0	0	0
発育性股関節形成不全	0	1 (4)	0	0
貧血母斑	0	1 (4)	0	0
包茎	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0
弱視	0	0	0	0
霰粒腫	0	0	0	0
眼運動障害	0	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0
近視	0	0	0	0
斜視	0	0	0	0

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
肝胆道系障害	0	1 (1)	0	0	0	0
肝腫大	0	1 (1)	0	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (1)	0	0	0	0
機械的換気	0	1 (1)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)
耳の障害	0	0	0	1 (2)	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	1 (2)

表 36　　90 日間隔の発現期間別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Days 271-360		Days 361-450	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
肝胆道系障害	0	0	0	0
肝腫大	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0
機械的換気	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0
耳の障害	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
Number of subjects at risk	41 (100)	80 (100)	18 (100)	41 (100)
Number of subjects with an event	38 (93)	71 (89)	16 (89)	34 (83)
感染症および寄生虫症	27 (66)	55 (69)	13 (72)	29 (71)
上気道感染	6 (15)	14 (18)	3 (17)	12 (29)
肺炎	5 (12)	13 (16)	1 (6)	6 (15)
鼻咽頭炎	2 (5)	11 (14)	2 (11)	4 (10)
ウイルス性上気道感染	6 (15)	10 (13)	2 (11)	1 (2)
細気管支炎	3 (7)	6 (8)	0	2 (5)
気道感染	1 (2)	6 (8)	1 (6)	4 (10)
ライノウイルス感染	5 (12)	6 (8)	0	2 (5)
口腔カンジダ症	3 (7)	5 (6)	0	1 (2)
ウイルス感染	0	5 (6)	2 (11)	3 (7)
気管支炎	0	4 (5)	0	1 (2)
ウイルス性肺炎	0	4 (5)	1 (6)	2 (5)
耳感染	1 (2)	3 (4)	0	1 (2)
ウイルス性気道感染	1 (2)	3 (4)	1 (6)	1 (2)
結膜炎	1 (2)	2 (3)	2 (11)	3 (7)
インフルエンザ	0	2 (3)	0	0
ウイルス性下気道感染	0	2 (3)	0	0
ＲＳウイルス細気管支炎	3 (7)	2 (3)	0	1 (2)
尿路感染	0	2 (3)	0	1 (2)

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
感染症および寄生虫症 (continued)				
細菌性気管炎	4 (10)	1 (1)	2 (11)	0
ウイルス性気管支炎	0	1 (1)	0	2 (5)
カンジダ性おむつ皮疹	0	1 (1)	0	0
細菌性結膜炎	0	1 (1)	1 (6)	1 (2)
感染性湿疹	0	1 (1)	0	0
真菌感染	0	1 (1)	1 (6)	0
胃腸炎	0	1 (1)	0	0
ロタウイルス胃腸炎	0	1 (1)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1)	2 (11)	0
膿痂疹	1 (2)	1 (1)	0	0
限局性感染	0	1 (1)	0	0
下気道感染	1 (2)	1 (1)	0	3 (7)
肺感染	0	1 (1)	0	0
中耳炎	1 (2)	1 (1)	1 (6)	0
急性中耳炎	0	1 (1)	0	0
細菌性肺炎	2 (5)	1 (1)	0	2 (5)
インフルエンザ性肺炎	0	1 (1)	0	0
モラクセラ菌性肺炎	0	1 (1)	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (2)	1 (1)	0	0
ＲＳウイルス肺炎	0	1 (1)	0	0
鼻炎	3 (7)	1 (1)	1 (6)	0
ばら疹	0	1 (1)	0	0
敗血症	0	1 (1)	0	0
皮膚カンジダ	1 (2)	1 (1)	0	1 (2)

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
感染症および寄生虫症 (continued)				
ストーマ部膿瘍	0	1 (1)	0	1 (2)
アデノウイルス感染	0	0	0	2 (5)
細菌性疾患キャリアー	1 (2)	0	0	0
細菌感染	0	0	0	1 (2)
カンジダ感染	3 (7)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (6)	1 (2)
コロナウイルス感染	1 (2)	0	1 (6)	0
眼感染	0	0	0	1 (2)
皮膚真菌感染	1 (2)	0	0	1 (2)
手足口病	0	0	0	1 (2)
麦粒腫	0	0	1 (6)	0
院内感染	0	0	0	1 (2)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (2)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (2)	0	0	0
シュードモナス菌性肺炎	1 (2)	0	0	0
シュードモナス感染	1 (2)	0	1 (6)	1 (2)
細菌性気道感染	1 (2)	0	0	0
セラチア感染	1 (2)	0	1 (6)	0
皮膚感染	1 (2)	0	0	0
ブドウ球菌感染	2 (5)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (2)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	1 (2)
ストーマ部感染	2 (5)	0	1 (6)	0
気管炎	0	0	1 (6)	0
ウイルス性発疹	1 (2)	0	0	0

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (80)	51 (64)	10 (56)	23 (56)
呼吸窮迫	10 (24)	17 (21)	5 (28)	4 (10)
呼吸不全	14 (34)	13 (16)	1 (6)	5 (12)
無気肺	9 (22)	12 (15)	0	6 (15)
急性呼吸不全	8 (20)	9 (11)	2 (11)	7 (17)
鼻閉	5 (12)	7 (9)	1 (6)	3 (7)
咳嗽	8 (20)	5 (6)	0	1 (2)
誤嚥	1 (2)	4 (5)	0	0
呼吸困難	5 (12)	4 (5)	1 (6)	3 (7)
低酸素症	1 (2)	4 (5)	1 (6)	2 (5)
無呼吸	2 (5)	3 (4)	2 (11)	1 (2)
誤嚥性肺炎	6 (15)	3 (4)	0	4 (10)
気管支分泌物貯留	4 (10)	2 (3)	0	1 (2)
慢性呼吸不全	0	2 (3)	0	0
低換気	0	2 (3)	0	0
上気道分泌増加	0	2 (3)	1 (6)	1 (2)
呼吸停止	4 (10)	2 (3)	1 (6)	1 (2)
呼吸障害	0	2 (3)	0	0
鼻漏	1 (2)	2 (3)	2 (11)	2 (5)
副鼻腔うっ血	0	2 (3)	0	1 (2)
上気道うっ血	1 (2)	2 (3)	0	3 (7)
気管支閉塞	0	1 (1)	0	0
息詰まり	0	1 (1)	1 (6)	0
気管支分泌増加	1 (2)	1 (1)	0	0
肺障害	0	1 (1)	0	0
閉塞性気道障害	0	1 (1)	0	0

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)				
胸水	0	1 (1)	0	0
気胸	0	1 (1)	0	0
呼吸性アルカローシス	0	1 (1)	0	0
気道うっ血	3 (7)	1 (1)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (1)	0	0
呼吸補助筋の動員	1 (2)	1 (1)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (2)
乳幼児突発性危急事態	2 (5)	0	0	0
カタル	0	0	1 (6)	0
高炭酸ガス血症	0	0	0	1 (2)
減呼吸	0	0	0	1 (2)
口腔咽頭痛	1 (2)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	4 (10)	0	0	0
変色痰	0	0	0	1 (2)
頻呼吸	1 (2)	0	2 (11)	0
上気道の炎症	1 (2)	0	1 (6)	0
喘鳴	0	0	0	1 (2)
胃腸障害	20 (49)	44 (55)	8 (44)	16 (39)
便秘	7 (17)	20 (25)	2 (11)	5 (12)
嘔吐	6 (15)	11 (14)	2 (11)	3 (7)
生歯	3 (7)	10 (13)	0	1 (2)
嚥下障害	6 (15)	7 (9)	2 (11)	2 (5)

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
胃腸障害 (continued)				
胃食道逆流性疾患	4 (10)	6 (8)	2 (11)	3 (7)
下痢	6 (15)	4 (5)	2 (11)	5 (12)
放屁	1 (2)	2 (3)	0	1 (2)
胃炎	0	2 (3)	1 (6)	1 (2)
血便排泄	0	2 (3)	0	0
流涎過多	0	2 (3)	2 (11)	1 (2)
腹部不快感	0	1 (1)	0	0
腹部膨満	0	1 (1)	0	0
アフタ性潰瘍	0	1 (1)	0	0
胃出血	0	1 (1)	0	0
乳児仙痛	0	1 (1)	0	0
乳児吐出	0	1 (1)	0	0
上腹部痛	2 (5)	0	0	0
血性下痢	0	0	1 (6)	0
胃腸出血	1 (2)	0	0	0
消化管刺激症状	1 (2)	0	0	0
口内炎	1 (2)	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (63)	34 (43)	7 (39)	19 (46)
発熱	20 (49)	28 (35)	6 (33)	19 (46)
泣き	0	1 (1)	0	0
死亡	1 (2)	1 (1)	0	0

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
一般・全身障害および投与部位の状態 (continued)				
薬物不耐性	0	1 (1)	0	0
低体温	0	1 (1)	0	0
ワクチン接種後の易刺激性	0	1 (1)	0	0
倦怠感	0	1 (1)	0	0
小結節	0	1 (1)	0	0
疼痛	2 (5)	1 (1)	0	0
適用部位発疹	0	0	1 (6)	0
カテーテル留置部位炎症	1 (2)	0	0	1 (2)
医療機器機能不良	0	0	1 (6)	0
医療機器閉塞	0	0	1 (6)	0
疲労	1 (2)	0	0	0
注入部位内出血	1 (2)	0	0	0
注入部位血管外漏出	1 (2)	0	0	0
注射部位血腫	1 (2)	0	0	0
浮腫	2 (5)	0	1 (6)	0
腫脹	0	0	0	1 (2)
血管穿刺部位内出血	1 (2)	0	1 (6)	0
血管穿刺部位反応	1 (2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11 (27)	17 (21)	3 (17)	8 (20)
発疹	4 (10)	5 (6)	0	3 (7)
おむつ皮膚炎	2 (5)	4 (5)	0	2 (5)
接触性皮膚炎	1 (2)	2 (3)	1 (6)	0
汗疹	0	2 (3)	0	0

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
皮膚および皮下組織障害 (continued)				
皮膚炎	0	1 (1)	0	0
斑状出血	0	1 (1)	0	1 (2)
湿疹	1 (2)	1 (1)	1 (6)	0
紅斑	3 (7)	1 (1)	0	0
環状肉芽腫	0	1 (1)	0	0
過角化	0	1 (1)	0	1 (2)
丘疹性皮疹	0	1 (1)	0	0
蕁麻疹	0	1 (1)	0	0
褥瘡性潰瘍	2 (5)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (2)
アトピー性皮膚炎	2 (5)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (2)	0	0	0
多汗症	1 (2)	0	0	0
毛孔性角化症	0	0	1 (6)	0
皮膚浮腫	0	0	0	1 (2)
心臓障害	9 (22)	15 (19)	4 (22)	3 (7)
心肺停止	2 (5)	5 (6)	1 (6)	0
頻脈	4 (10)	5 (6)	3 (17)	2 (5)
徐脈	3 (7)	4 (5)	1 (6)	0
心停止	2 (5)	2 (3)	0	0
チアノーゼ	2 (5)	2 (3)	0	0
上室性頻脈	0	1 (1)	0	0
心室性頻脈	0	1 (1)	0	0
左室肥大	0	0	0	1 (2)

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
臨床検査	11 (27)	15 (19)	3 (17)	8 (20)
酸素飽和度低下	7 (17)	7 (9)	2 (11)	2 (5)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2)	2 (3)	0	1 (2)
体重減少	1 (2)	2 (3)	0	1 (2)
血中鉄減少	0	1 (1)	0	0
血中カリウム減少	0	1 (1)	0	1 (2)
体温低下	1 (2)	1 (1)	0	0
体温上昇	0	1 (1)	0	1 (2)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1 (2)	1 (1)	0	0
心拍数不整	0	1 (1)	0	0
ヒトライノウイルス検査陽性	0	1 (1)	0	0
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (1)	0	0
医学的観察	0	1 (1)	0	0
モラクセラ検査陽性	0	1 (1)	0	0
シュードモナス検査陽性	0	1 (1)	0	0
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (1)	0	0
尿量減少	0	1 (1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)
血中クロール減少	0	0	0	1 (2)
血中ナトリウム減少	0	0	0	1 (2)
ヘッドラグ異常	1 (2)	0	0	0
心拍数増加	0	0	1 (6)	1 (2)
炎症マーカー上昇	0	0	0	1 (2)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (2)

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
臨床検査 (continued)				
リンパ節触知	0	0	1 (6)	0
好中球数増加	0	0	0	1 (2)
呼吸数増加	1 (2)	0	0	0
レスピロウイルス検査陽性	1 (2)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (2)	0	0	0
ビタミンA減少	0	0	0	1 (2)
ビタミンD減少	1 (2)	0	0	0
代謝および栄養障害	8 (20)	11 (14)	3 (17)	2 (5)
体重増加不良	2 (5)	5 (6)	1 (6)	0
乳児および小児期早期の哺育障害	2 (5)	3 (4)	0	0
栄養補給不耐性	0	2 (3)	0	1 (2)
脱水	1 (2)	1 (1)	0	0
成長障害	0	1 (1)	0	1 (2)
鉄欠乏	0	1 (1)	0	0
食物不耐性	1 (2)	0	0	0
高血糖	0	0	1 (6)	0
低血糖	1 (2)	0	1 (6)	0
低カリウム血症	3 (7)	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (6)	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (17)	10 (13)	4 (22)	5 (12)
処置による疼痛	0	2 (3)	0	0
ストーマ部紅斑	1 (2)	2 (3)	1 (6)	0

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
傷害、中毒および処置合併症 (continued)				
麻酔からの覚醒遅延	0	1 (1)	0	0
擦過傷	1 (2)	1 (1)	0	0
大腿骨骨折	0	1 (1)	1 (6)	1 (2)
処置合併症	0	1 (1)	0	0
処置部位反応	0	1 (1)	0	0
ストーマ合併症	1 (2)	1 (1)	2 (11)	0
ワクチン接種合併症	0	1 (1)	1 (6)	0
創離開	0	1 (1)	0	0
術後激越	0	0	0	1 (2)
挫傷	0	0	0	1 (2)
気管内挿管合併症	1 (2)	0	0	0
伝染病曝露	0	0	0	1 (2)
栄養補給チューブ合併症	1 (2)	0	1 (6)	0
頭部損傷	1 (2)	0	0	0
裂傷	1 (2)	0	0	0
処置後挫傷	1 (2)	0	0	0
処置後腫脹	0	0	0	1 (2)
ストーマ部出血	0	0	1 (6)	0
ストーマ部炎症	0	0	1 (6)	0
ストーマ部刺激感	1 (2)	0	0	0
気管損傷	0	0	1 (6)	0
精神障害	4 (10)	8 (10)	1 (6)	0
激越	2 (5)	2 (3)	0	0

表 37　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
精神障害 (continued)				
不安	0	2 (3)	0	0
易刺激性	1 (2)	2 (3)	0	0
息こらえ	0	1 (1)	0	0
気分動揺	0	1 (1)	0	0
落ち着きのなさ	1 (2)	1 (1)	0	0
睡眠障害	1 (2)	1 (1)	1 (6)	0
神経系障害	2 (5)	7 (9)	1 (6)	1 (2)
眼振	1 (2)	2 (3)	0	0
脳損傷	0	1 (1)	0	0
間代	0	1 (1)	0	0
低酸素性虚血性脳症	0	1 (1)	0	0
不随意性筋収縮	0	1 (1)	0	0
痙攣発作	0	1 (1)	0	0
傾眠	0	1 (1)	0	0
よだれ	0	0	0	1 (2)
失神寸前の状態	1 (2)	0	1 (6)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (5)	6 (8)	3 (17)	7 (17)
関節拘縮	0	2 (3)	2 (11)	2 (5)
側弯症	1 (2)	2 (3)	0	3 (7)
背部痛	0	1 (1)	0	0
後側弯症	0	1 (1)	0	0
頭位性斜頭症	0	1 (1)	1 (6)	1 (2)
胸郭変形	0	0	0	1 (2)
泉門閉鎖遅延	0	0	0	1 (2)

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
筋骨格系および結合組織障害 (continued)				
関節硬直	0	0	1 (6)	0
脊柱後弯症	0	0	1 (6)	1 (2)
筋力低下	0	0	1 (6)	0
四肢痛	0	0	0	1 (2)
腱障害	1 (2)	0	0	0
眼障害	2 (5)	3 (4)	1 (6)	1 (2)
霰粒腫	0	1 (1)	0	0
眼乾燥	1 (2)	1 (1)	0	0
眼運動障害	0	1 (1)	0	0
弱視	0	0	1 (6)	0
流涙増加	1 (2)	0	0	0
近視	0	0	0	1 (2)
斜視	0	0	1 (6)	1 (2)
免疫系障害	3 (7)	3 (4)	2 (11)	3 (7)
薬物過敏症	0	1 (1)	1 (6)	1 (2)
過敏症	1 (2)	1 (1)	1 (6)	0
季節性アレルギー	2 (5)	1 (1)	0	1 (2)
食物アレルギー	0	0	0	1 (2)
生殖系および乳房障害	0	3 (4)	0	0
後天性包茎	0	1 (1)	0	0
卵巣嚢胞	0	1 (1)	0	0
陰茎障害	0	1 (1)	0	0

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
腎および尿路障害	0	2 (3)	1 (6)	0
水腎症	0	1 (1)	0	0
尿閉	0	1 (1)	0	0
糖尿	0	0	1 (6)	0
血管障害	0	2 (3)	0	2 (5)
蒼白	0	1 (1)	0	0
ショック	0	1 (1)	0	0
高血圧	0	0	0	1 (2)
血管炎	0	0	0	1 (2)
血液およびリンパ系障害	2 (5)	1 (1)	1 (6)	0
貧血	1 (2)	1 (1)	0	0
骨髄障害	0	0	1 (6)	0
白血球増加症	1 (2)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (7)	1 (1)	1 (6)	2 (5)
鳩胸	1 (2)	1 (1)	0	0
停留精巣	0	0	1 (6)	0
発育性股関節形成不全	1 (2)	0	0	1 (2)
貧血母斑	0	0	0	1 (2)
包茎	1 (2)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1)	0	1 (2)
耳の障害	0	1 (1)	0	0
耳痛	0	0	0	1 (2)

表 37　　負荷投与期と維持投与期別の有害事象の発現率 – 安全性解析対象集団（続き）

Incidence of Adverse Events by Treatment Phase (Loading Dose Phase vs. Maintenance Dosing Phase)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Loading Phase		Maintenance Phase	
	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
肝胆道系障害	0	1 (1)	0	0
肝腫大	0	1 (1)	0	0
外科および内科処置	0	1 (1)	0	0
機械的換気	0	1 (1)	0	0

2.1.5.6.2 治験薬との因果関係が関連あり又は多分関連ありと判定された有害事象

- 有害事象の大部分は、治験責任医師により ISIS 396443 と関連なしと評価された。治験責任医師により、治験薬投与と関連ありと判断された有害事象はなかった。治験薬投与に多分関連ありと判断された事象はごくわずかであり、ISIS 396443 投与群とシャム処置群との間で同等に分布していた（ISIS 396443 投与群 9 例［11.3%］、10 件に対し対照群 6 例、7 件［14.6%］）（表 38）。
- 副作用の可能性を判定するため、ISIS 396443 投与群で治験責任医師により多分関連ありと判断された有害事象について、医学的レビューを実施した。医学的レビューに基づき、乳児期発症型 SMA 患者で副作用と判定された事象はなかった。多分関連ありと判断された有害事象のうち、重篤と判定された事象はなかった。

表 38　　因果関係が関連あり又は多分関連ありと判定された有害事象の発現状況

Study CS3B: Incidence of treatment-related Adverse Events
(per protocol judged by investigator as possibly related or related)

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
Number of subjects in safety population	1	2	1	5	41 (100)	80 (100)
Number of subjects with an event	0	0	0	0	6 (14.6)	9 (11.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	3 (7.3)	2 (2.5)
発熱	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (2.5)
疼痛	0	0	0	0	1 (2.4)	0
臨床検査	0	0	0	0	0	2 (2.5)
体温低下	0	0	0	0	0	1 (1.3)
体温上昇	0	0	0	0	0	1 (1.3)
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)
頻脈	0	0	0	0	0	1 (1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)
貧血母斑	0	0	0	0	0	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (1.3)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (1.3)
処置後腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.3)
神経系障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)
眼振	0	0	0	0	0	1 (1.3)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)
血管炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
胃腸障害	0	0	0	0	2 (4.9)	0
下痢	0	0	0	0	1 (2.4)	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (2.4)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (2.4)	0
発疹	0	0	0	0	1 (2.4)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 12 mg group in the All population within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.1.5.6.3 人種間（白人、白人以外）での有害事象の発現状況

- 発現した有害事象の種類及び発現率は、人種間（白人、白人以外）で大きな違いは認められなかった（表 39）
- 日本人被験者で発現した有害事象一覧を表 40 に示す。ISIS 396443 群の 1 例で湿疹、鼻の炎症、嘔吐、及び鼻咽頭炎が発現した。発現したすべての有害事象は軽度であり、治験薬との関連なしと判定された。湿疹、嘔吐、及び鼻咽頭炎は改善し、鼻の炎症はデータカットオフ日の時点で未回復であった。発現したすべての有害事象は、治験薬の処置は必要とされず、また非重篤であった。データカットオフ日の時点で被験者は治験を継続中であった。ISIS 396443 群のほかの 1 例では、鼻咽頭炎、湿疹、感染性湿疹、結膜炎、汗疹、及び発疹が発現した。鼻咽頭炎は中等度で治験薬と多分関連なしと判定された。鼻咽頭炎のため被験者は入院したことから、重篤な有害事象に該当した。治験薬の処置は必要とされず、鼻咽頭炎は改善した。他の 5 事象は軽度と判定された。湿疹、感染性湿疹、結膜炎、及び発疹は治験薬と多分関連なしと判定され、汗疹は治験薬と関連なしと判定された。これらの 5 事象は、治験薬の処置は必要とされず、また非重篤であった。データカットオフの時点で未回復であった。データカットオフ日の時点で被験者は治験を継続中であった。対照群の日本人被験者 1 例で、発熱、浮腫、紅斑、ストーマ部紅斑、眼振、弱視、及び斜視が発現した。浮腫は中等度、他の有害事象は軽度と判定された。斜視は治験薬と多分関連なし、他の有害事象は治験薬と関連なしと判定された。治験薬の処置は必要とされず、また非重篤であった。発熱、浮腫、紅斑は改善し、データカットオフ日の時点でストーマ部紅斑、眼振、弱視、及び斜視は未回復であった。データカットオフ日の時点で被験者は治験を継続中であった。

表 39　人種別（白人、白人以外）の有害事象の発現状況

Study CS3B: Incidence of adverse events by race
Page 1 of 8

	Study CS3B	
	White	Non-white
Number of subjects dosed	104 (100)	16 (100)
Number of subjects with an event	95 (91.3)	14 (87.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	77 (74.0)	11 (68.8)
呼吸窮迫	29 (27.9)	4 (25.0)
呼吸不全	27 (26.0)	3 (18.8)
無気肺	22 (21.2)	2 (12.5)
急性呼吸不全	17 (16.3)	2 (12.5)
咳嗽	12 (11.5)	2 (12.5)
鼻閉	12 (11.5)	2 (12.5)
誤嚥性肺炎	12 (11.5)	1 (6.3)
呼吸困難	9 (8.7)	3 (18.8)
低酸素症	8 (7.7)	0
無呼吸	7 (6.7)	0
気管支分泌物貯留	7 (6.7)	0
鼻漏	6 (5.8)	1 (6.3)
上気道うっ血	6 (5.8)	0
誤嚥	4 (3.8)	1 (6.3)
呼吸停止	4 (3.8)	2 (12.5)
睡眠時無呼吸症候群	4 (3.8)	0
上気道分泌増加	3 (2.9)	0
気道うっ血	3 (2.9)	1 (6.3)
乳幼児突発性危急事態	2 (1.9)	0
慢性呼吸不全	2 (1.9)	0
低換気	2 (1.9)	0
副鼻腔うっ血	2 (1.9)	1 (6.3)
上気道の炎症	2 (1.9)	0
呼吸補助筋の動員	2 (1.9)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.0)	0
気管支閉塞	1 (1.0)	0
カタル	1 (1.0)	0
息詰まり	1 (1.0)	1 (6.3)
高炭酸ガス血症	1 (1.0)	0
減呼吸	1 (1.0)	0
気管支分泌増加	1 (1.0)	1 (6.3)
肺障害	1 (1.0)	0
閉塞性気道障害	1 (1.0)	0
口腔咽頭痛	1 (1.0)	0
胸水	1 (1.0)	0
気胸	1 (1.0)	0
呼吸障害	1 (1.0)	1 (6.3)
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	0
変色痰	1 (1.0)	0
頻呼吸	1 (1.0)	1 (6.3)
喘鳴	1 (1.0)	0
呼吸性アルカローシス	0	1 (6.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

表 39　人種別（白人、白人以外）の有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of adverse events by race
Page 2 of 8

	Study CS3B	
	White	Non-white
感染症および寄生虫症	74 (71.2)	11 (68.8)
上気道感染	25 (24.0)	4 (25.0)
肺炎	21 (20.2)	2 (12.5)
ウイルス性上気道感染	17 (16.3)	1 (6.3)
鼻咽頭炎	13 (12.5)	5 (31.3)
ライノウイルス感染	11 (10.6)	2 (12.5)
細気管支炎	9 (8.7)	2 (12.5)
口腔カンジダ症	8 (7.7)	1 (6.3)
気道感染	8 (7.7)	1 (6.3)
ウイルス感染	7 (6.7)	2 (12.5)
結膜炎	6 (5.8)	1 (6.3)
ウイルス性肺炎	6 (5.8)	1 (6.3)
気管支炎	5 (4.8)	0
細菌性肺炎	5 (4.8)	0
RS ウイルス細気管支炎	5 (4.8)	1 (6.3)
ウイルス性気道感染	5 (4.8)	1 (6.3)
耳感染	4 (3.8)	1 (6.3)
鼻炎	4 (3.8)	0
細菌性気管炎	3 (2.9)	2 (12.5)
ウイルス性気管支炎	3 (2.9)	0
カンジダ感染	3 (2.9)	0
細菌性結膜炎	3 (2.9)	0
ウイルス性胃腸炎	3 (2.9)	0
シュードモナス感染	3 (2.9)	0
皮膚カンジダ	3 (2.9)	0
尿路感染	3 (2.9)	0
アデノウイルス感染	2 (1.9)	0
真菌感染	2 (1.9)	0
皮膚真菌感染	2 (1.9)	0
膿痂疹	2 (1.9)	0
下気道感染	2 (1.9)	2 (12.5)
中耳炎	2 (1.9)	1 (6.3)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	2 (1.9)	0
ブドウ球菌感染	2 (1.9)	0
ストーマ部膿瘍	2 (1.9)	0
ストーマ部感染	2 (1.9)	0
細菌性疾患キャリアー	1 (1.0)	0
細菌感染	1 (1.0)	0
カンジダ性おむつ皮疹	1 (1.0)	0
蜂巣炎	1 (1.0)	1 (6.3)
コロナウイルス感染	1 (1.0)	1 (6.3)
眼感染	1 (1.0)	0
胃腸炎	1 (1.0)	0
ロタウイルス胃腸炎	1 (1.0)	0
手足口病	1 (1.0)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

表 39　人種別（白人、白人以外）の有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of adverse events by race
Page 3 of 8

	Study CS3B	
	White	Non-white
麦粒腫	1 (1.0)	0
インフルエンザ	1 (1.0)	1 (6.3)
ウイルス性下気道感染	1 (1.0)	1 (6.3)
肺感染	1 (1.0)	0
院内感染	1 (1.0)	0
口腔ヘルペス	1 (1.0)	0
急性中耳炎	1 (1.0)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.0)	0
モラクセラ菌性肺炎	1 (1.0)	0
シュードモナス菌性肺炎	1 (1.0)	0
RS ウイルス肺炎	1 (1.0)	0
細菌性気道感染	1 (1.0)	0
ばら疹	1 (1.0)	0
セラチア感染	1 (1.0)	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (1.0)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.0)	0
気管炎	1 (1.0)	0
ウイルス性発疹	1 (1.0)	0
感染性湿疹	0	1 (6.3)
限局性感染	0	1 (6.3)
インフルエンザ性肺炎	0	1 (6.3)
敗血症	0	1 (6.3)
皮膚感染	0	1 (6.3)
胃腸障害	61 (58.7)	7 (43.8)
便秘	28 (26.9)	5 (31.3)
嘔吐	17 (16.3)	2 (12.5)
嚥下障害	15 (14.4)	2 (12.5)
下痢	14 (13.5)	1 (6.3)
胃食道逆流性疾患	14 (13.5)	1 (6.3)
生歯	13 (12.5)	1 (6.3)
流涎過多	5 (4.8)	0
放屁	4 (3.8)	0
胃炎	4 (3.8)	0
上腹部痛	2 (1.9)	0
血便排泄	2 (1.9)	0
腹部不快感	1 (1.0)	0
腹部膨満	1 (1.0)	0
アフタ性潰瘍	1 (1.0)	0
血性下痢	1 (1.0)	0
胃出血	1 (1.0)	0
胃腸出血	1 (1.0)	0
消化管刺激症状	1 (1.0)	0
乳児仙痛	1 (1.0)	0
乳児吐出	1 (1.0)	0
口内炎	1 (1.0)	0
上部消化管出血	1 (1.0)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

表 39　人種別（白人、白人以外）の有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of adverse events by race
Page 4 of 8

	Study CS3B	
	White	Non-white
一般・全身障害および投与部位の状態	61 (58.7)	9 (56.3)
発熱	52 (50.0)	8 (50.0)
疼痛	3 (2.9)	0
カテーテル留置部位炎症	2 (1.9)	0
死亡	2 (1.9)	0
浮腫	2 (1.9)	1 (6.3)
血管穿刺部位内出血	2 (1.9)	0
泣き	1 (1.0)	0
薬物不耐性	1 (1.0)	0
疲労	1 (1.0)	0
低体温	1 (1.0)	0
注入部位内出血	1 (1.0)	0
注射部位血腫	1 (1.0)	0
倦怠感	1 (1.0)	0
小結節	1 (1.0)	0
腫脹	1 (1.0)	0
血管穿刺部位反応	1 (1.0)	0
適用部位発疹	0	1 (6.3)
医療機器機能不良	0	1 (6.3)
医療機器閉塞	0	1 (6.3)
注入部位血管外漏出	0	1 (6.3)
ワクチン接種後の易刺激性	0	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	28 (26.9)	5 (31.3)
発疹	10 (9.6)	2 (12.5)
おむつ皮膚炎	7 (6.7)	1 (6.3)
接触性皮膚炎	3 (2.9)	0
褥瘡性潰瘍	2 (1.9)	0
斑状出血	2 (1.9)	0
湿疹	2 (1.9)	1 (6.3)
過角化	2 (1.9)	0
皮膚炎	1 (1.0)	0
アトピー性皮膚炎	1 (1.0)	1 (6.3)
紅斑	1 (1.0)	2 (12.5)
環状肉芽腫	1 (1.0)	0
多汗症	1 (1.0)	0
毛孔性角化症	1 (1.0)	0
汗疹	1 (1.0)	1 (6.3)
丘疹性皮疹	1 (1.0)	0
皮膚浮腫	1 (1.0)	0
蕁麻疹	1 (1.0)	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (6.3)
皮膚乾燥	0	1 (6.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

表 39　人種別（白人、白人以外）の有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of adverse events by race
Page 5 of 8

	Study CS3B	
	White	Non-white
臨床検査	27 (26.0)	3 (18.8)
酸素飽和度低下	14 (13.5)	2 (12.5)
体重減少	4 (3.8)	0
C－反応性蛋白増加	3 (2.9)	0
血中カリウム減少	2 (1.9)	0
体温低下	2 (1.9)	0
心電図 ST－T 部分異常	2 (1.9)	0
異常な		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0
血中クロール減少	1 (1.0)	0
血中鉄減少	1 (1.0)	0
血中ナトリウム減少	1 (1.0)	0
体温上昇	1 (1.0)	1 (6.3)
ヘッドラグ異常	1 (1.0)	0
心拍数増加	1 (1.0)	1 (6.3)
心拍数不整	1 (1.0)	0
ヒトライノウイルス検査陽性	1 (1.0)	0
炎症マーカー上昇	1 (1.0)	0
A 型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (1.0)	0
肝機能検査異常	1 (1.0)	0
リンパ節触知	1 (1.0)	0
医学的観察	1 (1.0)	0
モラクセラ検査陽性	1 (1.0)	0
好中球数増加	1 (1.0)	0
シュードモナス検査陽性	1 (1.0)	0
呼吸数増加	1 (1.0)	0
レスピロウイルス検査陽性	1 (1.0)	0
ブドウ球菌検査陽性	1 (1.0)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0
尿量減少	1 (1.0)	0
ビタミン A 減少	1 (1.0)	0
ビタミン D 減少	1 (1.0)	0
心臓障害	25 (24.0)	1 (6.3)
頻脈	10 (9.6)	1 (6.3)
心肺停止	8 (7.7)	0
徐脈	7 (6.7)	0
心停止	4 (3.8)	0
チアノーゼ	3 (2.9)	0
左室肥大	1 (1.0)	0
上室性頻脈	1 (1.0)	0
心室性頻脈	1 (1.0)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

表 39　人種別（白人、白人以外）の有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of adverse events by race
Page 6 of 8

	Study CS3B	
	White	Non-white
代謝および栄養障害	20 (19.2)	2 (12.5)
体重増加不良	6 (5.8)	0
乳児および小児期早期の哺育障害	5 (4.8)	0
栄養補給不耐性	3 (2.9)	0
脱水	2 (1.9)	0
低血糖症	2 (1.9)	0
低カリウム血症	2 (1.9)	1 (6.3)
成長障害	1 (1.0)	1 (6.3)
食物不耐性	1 (1.0)	0
高血糖	1 (1.0)	0
鉄欠乏	1 (1.0)	0
ビタミン D 欠乏	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	19 (18.3)	5 (31.3)
大腿骨骨折	3 (2.9)	0
ストーマ合併症	3 (2.9)	0
擦過傷	2 (1.9)	0
栄養補給チューブ合併症	2 (1.9)	0
処置による疼痛	2 (1.9)	0
ワクチン接種合併症	2 (1.9)	0
術後激越	1 (1.0)	0
挫傷	1 (1.0)	0
頭部損傷	1 (1.0)	0
裂傷	1 (1.0)	0
処置後挫傷	1 (1.0)	0
処置後腫脹	1 (1.0)	0
処置合併症	1 (1.0)	0
処置部位反応	1 (1.0)	0
ストーマ部紅斑	1 (1.0)	2 (12.5)
ストーマ部出血	1 (1.0)	0
ストーマ部炎症	1 (1.0)	0
気管損傷	1 (1.0)	0
創離開	1 (1.0)	0
麻酔からの覚醒遅延	0	1 (6.3)
気管内挿管合併症	0	1 (6.3)
伝染病曝露	0	1 (6.3)
ストーマ部刺激感	0	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	14 (13.5)	1 (6.3)
関節拘縮	5 (4.8)	0
側弯症	5 (4.8)	0
頭位性斜頭症	3 (2.9)	0
背部痛	1 (1.0)	0
胸郭変形	1 (1.0)	0
泉門閉鎖遅延	1 (1.0)	0
関節硬直	1 (1.0)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

表 39　人種別（白人、白人以外）の有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of adverse events by race
Page 7 of 8

	Study CS3B	
	White	Non-white
後側弯症	1 (1.0)	0
脊柱後弯症	1 (1.0)	1 (6.3)
筋力低下	1 (1.0)	0
四肢痛	1 (1.0)	0
腱障害	1 (1.0)	0
精神障害	11 (10.6)	2 (12.5)
激越	4 (3.8)	0
不安	2 (1.9)	0
落ち着きのなさ	2 (1.9)	0
睡眠障害	2 (1.9)	1 (6.3)
息こらえ	1 (1.0)	0
易刺激性	1 (1.0)	2 (12.5)
気分動揺	1 (1.0)	0
免疫系障害	8 (7.7)	2 (12.5)
季節性アレルギー	4 (3.8)	0
薬物過敏症	3 (2.9)	0
食物アレルギー	1 (1.0)	0
過敏症	1 (1.0)	2 (12.5)
神経系障害	8 (7.7)	1 (6.3)
眼振	2 (1.9)	1 (6.3)
脳損傷	1 (1.0)	0
間代	1 (1.0)	0
よだれ	1 (1.0)	0
低酸素性虚血性脳症	1 (1.0)	0
不随意性筋収縮	1 (1.0)	0
痙攣発作	1 (1.0)	0
傾眠	1 (1.0)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	6 (5.8)	1 (6.3)
発育性股関節形成不全	2 (1.9)	0
鳩胸	2 (1.9)	0
貧血母斑	1 (1.0)	0
包茎	1 (1.0)	0
停留精巣	0	1 (6.3)
眼障害	6 (5.8)	1 (6.3)
眼乾燥	2 (1.9)	0
霰粒腫	1 (1.0)	0
眼運動障害	1 (1.0)	0
流涙増加	1 (1.0)	0
近視	1 (1.0)	0
斜視	1 (1.0)	1 (6.3)
弱視	0	1 (6.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

表 39　人種別（白人、白人以外）の有害事象の発現状況（続き）

Study CS3B: Incidence of adverse events by race
Page 8 of 8

	Study CS3B	
	White	Non-white
血管障害	4 (3.8)	0
高血圧	1 (1.0)	0
蒼白	1 (1.0)	0
ショック	1 (1.0)	0
血管炎	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	3 (2.9)	0
後天性包茎	1 (1.0)	0
卵巣嚢胞	1 (1.0)	0
陰茎障害	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	2 (1.9)	1 (6.3)
貧血	1 (1.0)	1 (6.3)
骨髄障害	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	2 (1.9)	0
耳の障害	1 (1.0)	0
耳痛	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	2 (1.9)	1 (6.3)
糖尿	1 (1.0)	0
水腎症	1 (1.0)	0
尿閉	0	1 (6.3)
肝胆道系障害	1 (1.0)	0
肝腫大	1 (1.0)	0
外科および内科処置	1 (1.0)	0
機械的換気	1 (1.0)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 40　　日本人被験者で発現した有害事象一覧

Individual Subject Adverse Event Listings of Japanese Subject
Page 1 of 4

Study No. Subject No. Treatment group First dose date Last dose date	Gender Age (day)	AE Description PT SOC	Start date Stop date Outcome	Day Day	Severity Related to Rx Action taken	Serious
CS3B 2041-5443 Control [redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	Female [redacted]	FEVER 発熱 一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] RECOVERED	40 40	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		EDEMA 浮腫 一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] RECOVERED	53 54	Moderate Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		REDNESS(FACE,CHEST,PALM) 紅斑 皮膚および皮下組織障害	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] RECOVERED	53 54	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		REDNESS(AROUUND INCISION PART FOR T RACHEOTOMY) ストーマ部紅斑 傷害、中毒および処置合併症	[redacted]20[redacted] ONGOING	61	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		OCULAR NYSTAGMUS 眼振 神経系障害	[redacted]20[redacted] ONGOING	175	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 40　　日本人被験者で発現した有害事象一覧（続き）

Individual Subject Adverse Event Listings of Japanese Subject
Page 2 of 4

Study No. Subject No. Treatment group First dose date Last dose date	Gender Age (day)	AE Description PT SOC	Start date Stop date Outcome	Day Day	Severity Related to Rx Action taken	Serious
CS3B 2041-5443 Control [redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	Female [redacted]	AMBLYOPIA 弱視 眼障害	[redacted]20[redacted] ONGOING	205	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		INTERNAL STRABISMUS 斜視 眼障害	[redacted]20[redacted] ONGOING	205	Mild Unlikely DOSE NOT CHANGED	No
CS3B 2041-5428 ISIS 396443 [redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	Female [redacted]	ECZEMA 湿疹 皮膚および皮下組織障害	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] RECOVERED	-14 1	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		NASAL MUCOS INFLAMMATION 鼻の炎症 呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted] ONGOING	-3	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		VOMITING 嘔吐 胃腸障害	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] RECOVERED	31 31	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 40　　日本人被験者で発現した有害事象一覧（続き）

Individual Subject Adverse Event Listings of Japanese Subject
Page 3 of 4

Study No. Subject No. Treatment group First dose date Last dose date	Gender Age (day)	AE Description PT SOC	Start date Stop date Outcome	Day Day	Severity Related to Rx Action taken	Serious
CS3B 2041-5428 ISIS 396443 [redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	Female [redacted]	COMMON COLD 鼻咽頭炎 感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] RECOVERED	65 68	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
CS3B 2053-5429 ISIS 396443 [redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	Male [redacted]	COMMON COLD 鼻咽頭炎 感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] RECOVERED	30 72	Moderate Unlikely DOSE NOT CHANGED	Yes
		ECZEMA 湿疹 皮膚および皮下組織障害	[redacted]20[redacted] ONGOING	63	Mild Unlikely DOSE NOT CHANGED	No
		ECZEMA INFECTED 感染性湿疹 感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted] ONGOING	70	Mild Unlikely DOSE NOT CHANGED	No
		CONJUNCTIVITIS 結膜炎 感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted] ONGOING	72	Mild Unlikely DOSE NOT CHANGED	No

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 40　日本人被験者で発現した有害事象一覧（続き）

Individual Subject Adverse Event Listings of Japanese Subject
Page 4 of 4

Study No. Subject No. Treatment group First dose date Last dose date	Gender Age (day)	AE Description PT SOC	Start date Stop date Outcome	Day Day	Severity Related to Rx Action taken	Serious
CS3B 2053-5429 ISIS 396443 [redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	Male [redacted]	HEAT RASH 汗疹 皮膚および皮下組織障害	[redacted]20[redacted] ONGOING	133	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		RASH 発疹 皮膚および皮下組織障害	[redacted]20[redacted] ONGOING	143	Mild Unlikely DOSE NOT CHANGED	No

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.1.5.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

- 死亡は、ISIS 396443 群で 80 名中 12 名（15%）に、シャム処置群で 41 名中 13 名（32%）に認められた。すべての死亡は最初の 8 ヵ月に発現し、多くは Day 100 以前であった。呼吸障害で死亡が 17 名（ISIS 396443 群 9%、シャム処置群 24%、以下同順）であり、その内訳は、呼吸不全（5%、17%）、急性呼吸不全（1%、2%）、呼吸停止（1%、0%）、及び呼吸窮迫（1%、5%）であった。各群で 2 名（3%、5%）が心肺停止で死亡した。ISIS 396443 群の 2 名が神経系障害で死亡し、その内訳は 1 名が心肺停止後の低酸素性脳障害、1 名が誤嚥後の低酸素性虚血性脳症であった。各群で 1 名の死因が不明であった。ISIS 396443 投与群及びシャム処置群のいずれでも、乳児集団で報告された死亡は、急速に進行する致死的な病型の SMA における一般的な死因に一致していた。しかし、ISIS 396443 投与群での致死率は、シャム処置群での致死率の半分であった。
- 重篤な有害事象（死亡を含む）は、ISIS 396443 群で 80 名中 56 名（70%）に、シャム処置群で 41 名中 33 名（80%）に発現した。主な重篤な有害事象（いずれかの群で 5 名以上に発現）は、呼吸窮迫（ISIS 396443 群 24%、シャム処置群 24%）、呼吸不全（21%、34%）、肺炎（18%、10%）、急性呼吸不全（14%、17%）、無気肺（14%、5%）、誤嚥性肺炎（8%、10%）、ライノウイルス感染（8%、5%）、ウイルス性肺炎（6%、2%）、及び心肺停止（6%、7%）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係を関連ありと判定された重篤な有害事象はなかった。SAE のタイプは、SMA 関連事象と同様であった。
- 有害事象により投与を中止した被験者は、すべて致死的な重篤な有害事象によるものであった。
- 致死的な有害事象の発現率を表 41 に、重篤な有害事象の発現率を表 42 に示す。
- 生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、身体的又は神経学的診察、又は心電図において、ISIS 396443 投与に関連する臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 本試験全体で、ISIS 396443 の忍容性及び安全性は概して良好であり、大多数の事象は、SMA に関連する一般的な疾患の発症、一般集団で多く見られる病態、又は年齢相応な一般的事象のいずれかであった。

表 41　　致死的な有害事象の発現率- 安全性解析対象集団

Adverse Events with a Fatal Outcome
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Control		ISIS 396443	
	Subjects (%)	Events (%)	Subjects (%)	Events (%)
Number of subjects dosed	41 (100)		80 (100)	
Subjects with a serious event	33 (80)	116 (100)	56 (70)	242 (100)
Subjects with a serious event with fatal outcome	13 (32)	13 (11)	12 (15)	12 (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (24)	10 (9)	7 (9)	7 (3)
呼吸不全	7 (17)	7 (6)	4 (5)	4 (2)
急性呼吸不全	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
呼吸停止	0	0	1 (1)	1 (<1)
呼吸窮迫	2 (5)	2 (2)	1 (1)	1 (<1)
心臓障害	2 (5)	2 (2)	2 (3)	2 (<1)
心肺停止	2 (5)	2 (2)	2 (3)	2 (<1)
神経系障害	0	0	2 (3)	2 (<1)
脳損傷	0	0	1 (1)	1 (<1)
低酸素性虚血性脳症	0	0	1 (1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
死亡	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)

表 42　　重篤な有害事象の発現率- 安全性解析対象集団 (N=121)

Serious Adverse Events
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Control		ISIS 396443	
	Subjects (%)	Events (%)	Subjects (%)	Events (%)
Number of subjects dosed	41 (100)		80 (100)	
Subjects with a serious event	33 (80)	116 (100)	56 (70)	242 (100)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (63)	69 (59)	46 (58)	120 (50)
呼吸窮迫	10 (24)	14 (12)	19 (24)	24 (10)
呼吸不全	14 (34)	19 (16)	17 (21)	18 (7)
急性呼吸不全	7 (17)	9 (8)	11 (14)	25 (10)
無気肺	2 (5)	2 (2)	11 (14)	20 (8)
誤嚥性肺炎	4 (10)	4 (3)	6 (8)	7 (3)
呼吸困難	2 (5)	2 (2)	4 (5)	4 (2)
誤嚥	0	0	3 (4)	3 (1)
低酸素症	1 (2)	1 (<1)	3 (4)	3 (1)
呼吸停止	4 (10)	4 (3)	3 (4)	4 (2)
無呼吸	2 (5)	8 (7)	2 (3)	2 (<1)
呼吸障害	0	0	2 (3)	2 (<1)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (1)	1 (<1)
気管支分泌物貯留	2 (5)	3 (3)	1 (1)	1 (<1)
慢性呼吸不全	0	0	1 (1)	1 (<1)
高炭酸ガス血症	0	0	1 (1)	1 (<1)
低換気	0	0	1 (1)	1 (<1)
気管支分泌増加	0	0	1 (1)	1 (<1)
肺障害	0	0	1 (1)	1 (<1)
閉塞性気道障害	0	0	1 (1)	1 (<1)
乳幼児突発性危急事態	2 (5)	2 (2)	0	0
気道うっ血	1 (2)	1 (<1)	0	0

表 42　　重篤な有害事象の発現率- 安全性解析対象集団 (N=121)（続き）

Serious Adverse Events
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Control		ISIS 396443	
	Subjects (%)	Events (%)	Subjects (%)	Events (%)
感染症および寄生虫症	15 (37)	26 (22)	40 (50)	83 (34)
肺炎	4 (10)	5 (4)	14 (18)	19 (8)
ライノウイルス感染	2 (5)	3 (3)	6 (8)	6 (2)
ウイルス性肺炎	1 (2)	1 (<1)	5 (6)	5 (2)
細気管支炎	1 (2)	1 (<1)	4 (5)	4 (2)
気道感染	0	0	4 (5)	6 (2)
上気道感染	0	0	4 (5)	4 (2)
ウイルス感染	1 (2)	1 (<1)	4 (5)	4 (2)
気管支炎	0	0	3 (4)	3 (1)
下気道感染	0	0	3 (4)	5 (2)
細菌性肺炎	1 (2)	1 (<1)	3 (4)	3 (1)
ウイルス細気管支炎	3 (7)	3 (3)	3 (4)	3 (1)
ウイルス性上気道感染	6 (15)	6 (5)	3 (4)	5 (2)
ウイルス性気管支炎	0	0	2 (3)	2 (<1)
耳感染	0	0	1 (1)	1 (<1)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	1 (1)	1 (<1)
ウイルス性下気道感染	0	0	1 (1)	1 (<1)
肺感染	0	0	1 (1)	1 (<1)
鼻咽頭炎	0	0	1 (1)	1 (<1)
院内感染	0	0	1 (1)	1 (<1)
インフルエンザ性肺炎	0	0	1 (1)	1 (<1)
モラクセラ菌性肺炎	0	0	1 (1)	2 (<1)
パラインフルエンザ性肺炎	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
RSウイルス肺炎	0	0	1 (1)	1 (<1)
ウイルス性気道感染	1 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (<1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (1)	1 (<1)
ストーマ部膿瘍	0	0	1 (1)	1 (<1)
コロナウイルス感染	1 (2)	1 (<1)	0	0
シュードモナス菌性肺炎	1 (2)	1 (<1)	0	0

表 42　　重篤な有害事象の発現率- 安全性解析対象集団 (N=121)（続き）

Serious Adverse Events
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Control		ISIS 396443	
	Subjects (%)	Events (%)	Subjects (%)	Events (%)
心臓障害	5 (12)	7 (6)	9 (11)	9 (4)
心肺停止	3 (7)	4 (3)	5 (6)	5 (2)
心停止	2 (5)	2 (2)	2 (3)	2 (<1)
チアノーゼ	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
心室性頻脈	0	0	1 (1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	4 (10)	4 (3)	7 (9)	10 (4)
体重増加不良	2 (5)	2 (2)	3 (4)	4 (2)
乳児および小児期早期の哺育障害	2 (5)	2 (2)	2 (3)	2 (<1)
栄養補給不耐性	0	0	2 (3)	3 (1)
脱水	0	0	1 (1)	1 (<1)
胃腸障害	3 (7)	4 (3)	6 (8)	6 (2)
嘔吐	1 (2)	1 (<1)	3 (4)	3 (1)
嚥下障害	0	0	2 (3)	2 (<1)
胃出血	0	0	1 (1)	1 (<1)
胃腸出血	1 (2)	2 (2)	0	0
流涎過多	1 (2)	1 (<1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2)	1 (<1)	4 (5)	5 (2)
発熱	0	0	3 (4)	4 (2)
死亡	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (5)	2 (2)	3 (4)	3 (1)
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (1)	1 (<1)

表 42　　重篤な有害事象の発現率- 安全性解析対象集団 (N=121)（続き）

Serious Adverse Events
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Control		ISIS 396443	
	Subjects (%)	Events (%)	Subjects (%)	Events (%)
傷害、中毒および処置合併症 (continued)				
ワクチン接種合併症	0	0	1 (1)	1 (<1)
創離開	0	0	1 (1)	1 (<1)
大腿骨骨折	1 (2)	1 (<1)	0	0
頭部損傷	1 (2)	1 (<1)	0	0
臨床検査	2 (5)	2 (2)	2 (3)	2 (<1)
医学的観察	0	0	1 (1)	1 (<1)
酸素飽和度低下	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
レスピロウイルス検査陽性	1 (2)	1 (<1)	0	0
神経系障害	0	0	2 (3)	2 (<1)
脳損傷	0	0	1 (1)	1 (<1)
低酸素性虚血性脳症	0	0	1 (1)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1)	1 (<1)
皮膚炎	0	0	1 (1)	1 (<1)
血管障害	0	0	1 (1)	1 (<1)
ショック	0	0	1 (1)	1 (<1)
精神障害	1 (2)	1 (<1)	0	0
激越	1 (2)	1 (<1)	0	0

2.1.5.6.5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.3.1 に示す。

2.1.6 結論

121 例の被験者を対象とする ISIS 396443 の無作為化シャム処置対照二重盲検比較試験の中間解析結果は、乳児期発症型 SMA の被験者集団において、ISIS 396443 の IT 投与が一般的に安全で、忍容性が良好であり、有効であることの明らかな証拠を示した。シャム処置のみを受けた対照群と比較して ISIS 396443 投与群では、第 1 の主要評価項目である運動マイルストーン達成で統計学的に有意な増加が認められ、第 2 の主要評価項目及び副次評価項目である無イベント生存、全生存、運動機能、運動ニューロンの健康状態（CMAP）に、持続的かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

2.2 ISIS 396443-CS3A 試験……資料番号 5.3.5.2-1

2.2.1 治験の標題

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者に対しヌシネルセンナトリウム（ISIS 396443）を反復髄腔内投与したときの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態の評価試験

2.2.2 治験責任医師及び治験実施医療機関

2.2.2.1 治験責任医師

[redacted]

2.2.2.2 治験実施施設

[redacted]（[redacted], USA）

[redacted]（[redacted], USA）

[redacted]（[redacted], [redacted], USA）

[redacted]（[redacted], [redacted], Canada）

2.2.3 治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第一被験者治験薬投与日）～継続中（データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.2.4 治験の方法

2.2.4.1 治験の目的

主要目的：乳児期発症の脊髄筋萎縮症（SMA）患者に対し ISIS396443 を反復髄腔内（IT）投与したときの有効性を評価する。

副次的目的：

- 乳児期発症 SMA 患者に対し ISIS396443 を反復 IT 投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 乳児期発症 SMA 患者に対し ISIS396443 を反復 IT 投与したときの脳脊髄液（CSF）及び血漿中薬物動態（PK）を評価する。

2.2.4.2 対象

2.2.4.2.1 選択基準

(1) 5q SMA ホモ接合性 *SMN1* 遺伝子欠失又は変異が遺伝学的に証明されている患者。
(2) 生後 21 日以上 6 ヵ月（180 日）以下で SMA の臨床徴候及び症状を発症した患者。
(3) スクリーニング時生後 21 日以上 7 ヵ月（210 日）以下の男子又は女子。
(4) 試験開始時十分な栄養及び水分補給（胃瘻の有無にかかわらず）を受けていると治験責任医師が判断した患者。
(5) 疾病管理予防センターのガイドラインにおいて、体重が年齢の 5 パーセンタイル以上である患者。
(6) SMA の標準治療に関する合意声明で設定されたガイドラインに則した治療を実施中であり、今後もこのガイドラインに準拠した治療が継続されると治験責任医師が判断した患者。
(7) 懐胎期間が 35～42 週で、かつ妊娠時体重が 2 kg 以上だった患者。

2.2.4.2.2 除外基準

(1) 低酸素血症（換気補助なしで覚醒時又は睡眠時の酸素飽和度が 96%未満）を呈する患者。
(2) 活動性感染症が未治療、又は不適切な治療が行われ、スクリーニング期間中のいずれかの時点で抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要となった患者。
(3) 脳又は脊髄疾患の既往があり、腰椎穿刺（LP）手技、脳脊髄液（CSF）の循環、又は安全性評価に影響があると考えられる患者。
(4) CSF ドレナージのシャント、又は中枢神経系（CNS）カテーテルが留置されている患者。
(5) スクリーニング来院時の血液学的検査、生化学検査に臨床的に意味のある異常が認められ、治験参加に不適切であると治験責任医師が判断した場合。
(6) 他の治験薬（アルブテロール、リルゾール、カルニチン、クレアチン、フェニル酪酸ナトリウム、サルブタモール、バルプロ酸、ヒドロキシ尿素等）、生物学的製剤、又は医療器具による処置を、組み入れ 90 日前又は治験期間中にうけた患者。遺伝子治療歴又は細胞移植による治療歴がある患者。

2.2.4.3 治験デザイン

本試験は、米国及びカナダの 4 施設で実施中の、ISIS 396443 第 II 相、オープン試験である。本試験は、スクリーニング時、生後 21 日から 7 ヵ月の乳児期発症 SMA 患者（生後 21 日から 6 ヵ月に発症）に対し、ISIS 396443 を腰椎穿刺（LP）により反復 IT 投与したときの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を評価するため実施中である。本試験の全参加期間は約 3.7 年間であり、スクリーニング期間、治験薬投与期間、及び投与後のフォローアップ期間により構成される。治験薬投与期間には負荷投与期間（Day 1、15 及び 85 に投与）及び維持投与期間（Day 253、379、505、631、757、883、1009、1135、及び 1261 に投与）が含まれている。2 つの負荷用量（被験者の年齢と CSF 液量に基づき、2 歳を超える小児に対する 6 又は 12 mg の用量に相当するよう乳児の年齢で調整した用量）を順次評価した。その後全被験者に維持用量 12 mg 相当量を投与した。

被験者の親より文書同意取得後、治験薬の初回投与前の 21 日以内に被験者のスクリーニング評価を行い、この時点で治験参加の適格性を確認した。

治験薬投与期間：組み入れ基準に適合した被験者は Day 1 に治験実施医療機関に入院し、投与前評価実施後に治験薬（ISIS 396443）の IT 投与を受けた。被験者は Day 1 の治験薬 IT 投与後、24 時間以上実施医療機関に入院し、安全性のモニタリングを実施した。被験者は Day 15、85、253、379、505、631、757、883、1009、1135、及び 1261 に再来院し、投与後の評価及び次の投与を受けた。被験者は IT 投与後 6 時間以上治験実施医療機関に滞在し、モニタリングを受けた。安全性と PK 解析用の CSF 検体は、各投与日の治験薬投与前に採取した。

治験薬投与期間中、被験者は安全性のモニタリングのため、Day 16、29、86、92、169、254、337、442、568、694、820、946、1072、及び 1198 に実施医療機関に再来院した。また、治験薬投与又は安全性モニタリングのために来院した週を除き、約 3 週間ごと電話により被験者の状態を確認した。電話での被験者の状況確認は、投与の翌日にも実施した。

フォローアップ期間：治験薬投与終了後のフォローアップ期間中、被験者の状況を確認するため、Day 1282、1303 及び 1324（ISIS 396443 最終投与の 13 週間後まで 3 週間ごと）に電話連絡を行った。被験者は安全性モニタリングのため、Day 1352（ISIS 396443 最終投与の 13 週間後）に来院した。治験を早期中止した被験者については、Day 1352 にすべての評価を完了するように奨励された。

2.2.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠

2.2.4.4.1 投与量及び投与方法

負荷投与期間（Day 1、15 及び 85）：6 又は 12 mg 相当量（CSF 量に基づき、2 歳を超える小児に対する 6 mg 又は 12 mg の用量に相当するよう乳児の年齢で調整した用量）

維持投与期間（Day 253、379、505、631、757、883、1009、1135、及び 1261）：12 mg 相当量

反復 IT bolus 投与（1～3 分）

2.2.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠

本試験の ISIS 396443 の投与量及び投与間隔は、サルに 14 週間複数回 IT 投与した非臨床毒性試験、及び薬物動態成績に基づいて、これまでに実施した、又は実施中の ISIS 396443 の臨床試験の薬理学及び安全性データから予測される組織中目標濃度を考慮して設定した。SMA トランスジェニックマウスを用いた薬理学及び薬物動態試験成績に基づき、エクソン 7 含有 *SMN2* を 50%～90%産生するための組織中目標濃度は 1～10 μg/g（脊髄組織）である。幼若サルを用いた非臨床試験で ISIS 396443 の脊髄に沿った組織分布勾配が観察され、腰髄中濃度は胸髄中濃度の 1.6～2.3 倍、及び頸髄中濃度の 2.0～3.5 倍であった。本試験で反復投与に選択した最も低い投与量（6 mg）では初回投与後に脊髄組織中濃度が上記範囲の下限値（約 6 μg/g［腰髄］及び 2 μg/g［頸髄］）に達すると予測され、一方、最高投与量（12 mg）では上記範囲の上限値（約 10 μg/g［腰髄］及び 3 μg/g［頸髄］に到達すると予測された。

負荷投与間隔は、非臨床薬物動態及び薬理データに基づいて、脊髄組織中濃度が Day 85 までに薬理作用を発揮すると予測される濃度範囲の上限内（約 30 μg/g［腰髄］及び 10 μg/g［頸髄］と予測）に到達及び維持されること、また同時に腰部穿刺による髄腔内投与の反復に伴う被験者の安全性及び利便性を考慮して設定した。4 ヵ月ごとの維持投与間隔は、脊髄組織及び CSF 中での ISIS 396443 の予測される消失半減期が 4～6 ヵ月であること、及び、脊髄組織中濃度が薬理作用を発揮すると予測される濃度範囲内で定常状態を維持可能となることを踏まえて設定した。

2.2.4.5 治験薬（ロット番号）

データカットオフ日までに使用した治験薬のロット番号は、次のとおりであった。

治験薬：ISIS 396443 20 mg/mL 注射液 2.5 mL

- 治験薬ロット番号： 030 * （単一バッチを使用した）
- 治験薬希釈用人工脳髄液（CSF）20 mL Exact Fill ロット番号： 025 *

治験薬：ISIS 396443 2.4 mg/mL 注射液、使用準備済みバイアル

- 治験薬ロット番号： 033 * （単一バッチを使用した）

2.2.4.6 評価項目

2.2.4.6.1 有効性の評価項目

- Hammersmith Infant Neurological Examination（HINE）第 2 項による評価に基づく運動マイルストーンの達成
- 無イベント生存及び全生存：生存している被験者及び永続的換気補助（気管切開、又は急性かつ可逆性な疾患の非存在下で 1 日当たり 16 時間以上の換気が 2 週間以上継続して必要と定義する）を要しない被験者の割合により決定
- Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease（CHOP INTEND）測定に基づく筋力改善
- 尺骨と腓骨神経の Compound Muscle Action Potential（CMAP）による神経筋電気生理学的測定
- 呼吸状態の測定（呼吸イベント数、呼吸器感染症、呼吸器関連の入院、人工呼吸器の使用、及び覚醒時の酸素飽和度）
- 成長パラメータ（腕周囲、胸囲、頭囲、身長、及び体重）を測定した。年齢に対する体重、身長に対する体重、及び胸囲に対する頭囲の比を求めた。また、WHO child growth standards を用いて、各年齢における頭囲、体重、及び身長のパーセンタイルを求めた。

2.2.4.6.2 薬物動態/薬力学の評価項目

薬物動態 : ISIS 396443 の PK は、負荷及び維持投与期間中に採取した CSF 及び血漿試料を用いて評価した。

薬力学 : ISIS 396443 の投与に応じて CSF 中の SMN タンパク質濃度が変化するか否かを検証す

るため、CSF 中の SMN タンパク質濃度を分析した。CSF は各投与日の ISIS 396443 の投与のための腰椎穿刺時に、投与に先立ち採取した。

2.2.4.6.3 安全性の評価項目

有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAEs）、神経学的検査、バイタルサイン、身体的診察所見、体重、併用薬の使用状況、臨床検査（生化学検査、血液学的検査、凝固検査、及び尿検査）、CSF 検査（細胞数、タンパク量及び糖）、心電図（ECG）。

有害事象名には MedDRA/J ver. 16.0 を用いた。

2.2.4.7 統計解析方法

2.2.4.7.1 有効性

有効性の主要解析は、安全性解析集団で、最終来院時に HINE 第 2 項の運動マイルストーンの改善を達成した被験者割合を集計した。改善は以下のとおり定義した。

1) 2 マイルストーン以上の増加、又は「自発的につかむ」カテゴリーの「指先でつかむ」を達成
2) 2 マイルストーン以上の増加、又は「蹴る能力」カテゴリーの「足指に触れる」を達成
3) 上記以外の 6 カテゴリー（「頭部コントロール」「転がる」「座る」「這う」「立つ」「歩く」）のいずれかで 1 マイルストーン以上の増加

副次的有効性解析には、無イベント生存期間、CHOP INTEND Infant Motor Function Scale、及び尺骨、腓骨神経の CMAP の集計を含めた。

2.2.4.7.2 薬物動態/薬力学

個々の被験者のデータに基づき、ノンコンパートメント解析を実施し、それぞれの被験者（該当する場合）の血漿 PK パラメータを決定した。血漿 PK パラメータ（該当する場合）は記述的統計によりまとめた。

各治療コホートについての CSF 中平均 ISIS 396443 濃度（± SE）－時間（予定）曲線と同様に、個々の被験者について Day 1～673 の間での、CFS 中濃度－時間（実測値）曲線を図示した。

2.2.4.7.3 安全性

安全性解析には、ISIS 396443 の曝露を受けたすべての被験者が含まれていた。すべての AE 発現頻度は、国際医薬用語集（MedDRA）version 16.0、器官別大分類、及び MedDRA 基本語を用いて作表した。表及び叙述には、“治験中”の死亡、重篤な及び意味のある AE、及び AE による早期脱落が含まれている。

すべての治験薬投与開始後に発現した有害事象、ISIS 396443 との因果関係が「related」又は「possibly related」の有害事象、及び治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象をまとめた。

臨床検査には、生化学的検査項目、分画を含む血球数の測定、尿検査、CSF 成分が含まれ、各用量コホート別に来院日ごとにまとめた。これらの項目は、必要に応じて ISIS 396443 投与後の推移も示し、Day 1 投与前の結果をベースラインとして使用した。バイタルサインの結果についても同様に示した。

身体検査及び神経学的検査所見及び ECG 評価の結果についてもリストに示した。

2.2.4.8 目標被験者数及びその設定根拠

2.2.4.8.1 目標被験者数

約 20 例

2.2.4.8.2 目標被験者数の設定根拠

目標被験者数を、コホート 1 で 4 例、コホート 2 で 16 例と設定した統計的根拠はない。目標被験者数は、安全性、忍容性、及び薬物動態を適切に評価することが可能であり、かつ被験者への曝露を最小とする被験者数として設定した。この被験者数は 30%以上のレスポンダーの割合を検出するのに十分な検出力（約 90%）を有する（表 43）。

表 43 被験者 20 例での運動マイルストーンを達成した被験者の割合の検出力分析

Null hypothesis, H_0	Alternative hypothesis, H_a	Power
5% (1 responder)	20% (4 responders)	58%
5%	25% (5 responders)	77%
5%	30% (6 responders)	89%
5%	35% (7 responders)	95%

2.2.5 治験の結果

2.2.5.1 被験者の内訳

米国及びカナダの 4 研究施設で合計 21 例の被験者が登録された。1 例は投与開始前に呼吸器障害のため脱落し、20 例が ISIS 396443 の投与を受けた。治験薬投与を受けた 20 例のうち、4 例が SMA の病態進行に関連した SAE のため死亡し、1 例が治験の中止を希望し、15 例が試験を継続した。

2.2.5.2 解析対象集団

安全性解析対象集団には、本試験に登録し、ISIS 396443 の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者を含めた。有効性解析対象集団には、本試験に登録し、計画されたすべての負荷投与を受け Day 92 までの来院を完了した全被験者を含めた。PK 対象集団には、本試験に登録し、治験薬投与後評価可能な PK サンプルがある全被験者を含めた。

2 SMN Copy Set は、評価可能な被験者のうち *SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する被験者とした。

2.2.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性

- 治験薬の投与を受けた 20 例のうち、4 例がコホート 1 に、16 例がコホート 2 に登録された。被験者の 12 例（60%）が男子、16 例（80%）が白人であった。SMA の発症時年齢は生後 21～154 日の範囲で、中央値は 56 日であった。また、16 例は発症時 12 週齢以下だった。
- 被験者 20 例のうち、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー持つ被験者は 17 例（85%）、3 コピー持つ被験者は 2 例（10%）だった。1 例（5%）は遺伝子検査前に死亡したため *SMN2* 遺伝子の評価はできなかった。
- ベースライン時に換気補助（BiPAP 等）を必要とした被験者はいなかった。4 例（20%）は、初回治験薬投与前 30 日以内に胃瘻チューブ又は経鼻胃管により栄養を受けていた。
- ベースライン時には大半の被験者が、少数の運動マイルストーンを達成、若しくは全く運動マイルストーンを達成していなかった。14 例はベースライン時の年齢が 16 週以上であり、正常環境下では 1 つ以上の運動マイルストーンを達するのに十分な年齢であった。ベースライン時の平均の達成マイルストーン合計スコアは 2.25 であった。
- ベースライン時の CHOP INTEND の合計スコアは 17～64 の範囲であり、中央値は 27 であった（64 が最大スコア）。SMA の自然経過から予想されるように *SMN2* 遺伝子を 3 コピー有する 2 例の被験者は、治験開始時最高スコア（42 及び 64）を示した。
- ベースライン時の尺骨及び腓骨の CMAP 振幅はそれぞれ 0.235 及び 0.345 mV であった。これらの所見は I 型 SMA 患者の自然経過（1 mV 未満の CMAP 振幅に経時的変化が認められない）と整合していた。

2.2.5.4 有効性の結果

乳児期発症型 SMA 被験者を対象とした、本 ISIS 396443 試験の暫定的な有効性、PK、及び薬力学的所見は、目標とする CSF 中薬物濃度の妥当性の直接的な証拠となり、また、HINE 評価に基づく新しい運動マイルストーン達成、CHOP INTEND スコアの増加によって示される運動機能の改善、CMAP 測定値に反映された電気生理学的活性の増加、及び無イベント生存期間の延長によって示される機能的な生存期間の一貫した、かつ持続的な改善を示している。これらの所見は、すべて乳児期に発症する SMA の自然経過とは明らかに対照的であった。

2.2.5.4.1 運動機能

- いずれの用量のコホートでも、HINE 第 2 項の運動マイルストーンの合計スコアは、時間とともに持続的かつ臨床的に意味のある改善を示した。乳児期発症型 SMA 患者の自然経過では、発症後は新たな運動マイルストーンを得ることができず、すでに達成していたマイルストーンも維持できなくなるが、本剤の投与を受けた被験者は約 2 年後（Day 694）に、平均 9.4 の新たな運動マイルストーンを達成した（表 44）。
  - データカットオフ前の最終来院時において、20 例中 13 例（65%）が、治験実施計画書の主要評価項目である HINE の第 2 項による新たな運動マイルストーンを満たしていた（表 44）。
  - *SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する被験者、及び発症時 12 週齢以下だった被験者の多くは、主要評価項目として治験実施計画書で規定された新たな運動マイルストーンの達成を満

たしていた（表 45）。

- データカットオフ前の最終来院日において、2 例（10%）が「歩く（つかまりながら、又は自力で）」を、5 例（25%）が「立つ（支えられて、又は支えなしで）」を、8 例（40%）が「座る（寄りかかって、安定して、又はピボット）」を、9 例（45%）が「完全な頭部コントロール」を達成した（表 46）。

表 44　　運動マイルストーンを達成した被験者の割合（最終来院時）

Summary of Proportion of Subjects who Achieve Improvement in Motor Milestones at Last Visit
Safety Population (N=20)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=16)	Total (N=20)
Number of subjects	4	16	20
Number (%) of subjects with an improvement from baseline in motor milestones[1]:	1(25.0%)	12(75.0%)	13(65.0%)
Voluntary grasp:	1(25.0%)	12(75.0%)	13(65.0%)
At least a 2-point increase	1(25.0%)	12(75.0%)	13(65.0%)
Achievement of pincer grasp	1(25.0%)	12(75.0%)	13(65.0%)
Ability to kick:	1(25.0%)	8(50.0%)	9(45.0%)
At least a 2-point increase	1(25.0%)	8(50.0%)	9(45.0%)
Achievement of touching toes	1(25.0%)	8(50.0%)	9(45.0%)
Head control: at least a 1-point increase	1(25.0%)	8(50.0%)	9(45.0%)
Rolling: at least a 1-point increase	1(25.0%)	9(56.3%)	10(50.0%)
Sitting: at least a 1-point increase	1(25.0%)	9(56.3%)	10(50.0%)
Crawling: at least a 1-point increase	0(0.0%)	5(31.3%)	5(25.0%)
Standing: at least a 1-point increase	0(0.0%)	7(43.8%)	7(35.0%)
Walking: at least a 1-point increase	0(0.0%)	2(12.5%)	2(10.0%)
Number of subjects who died	1(25.0%)	3(18.8%)	4(20.0%)
Number of subjects withdrew for reasons other than death	1(25.0%)	0(0.0%)	1(5.0%)

Note: (1) Motor milestone results at 3, 6 hours and 1 day after dosing are excluded.
(2) Baseline is defined as the last non-missing value from first dose.
(3) The denominator is the number of subjects within each group.
[1]Subjects who died or withdrew are considered non-responders.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:40)

表 45　　運動マイルストーンを達成した被験者の割合（最終来院時）：*SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する被験者

Summary of Proportion of Subjects who Achieve Improvement in Motor Milestones at Last Visit
2 SMN2 Copy Set (N=17)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=13)	Total (N=17)
Number of subjects	4	13	17
Number (%) of subjects with an improvement from baseline in motor milestones[1]:	1(25.0%)	10(76.9%)	11(64.7%)
Voluntary grasp:	1(25.0%)	10(76.9%)	11(64.7%)
At least a 2-point increase	1(25.0%)	10(76.9%)	11(64.7%)
Achievement of pincer grasp	1(25.0%)	10(76.9%)	11(64.7%)
Ability to kick:	1(25.0%)	6(46.2%)	7(41.2%)
At least a 2-point increase	1(25.0%)	6(46.2%)	7(41.2%)
Achievement of touching toes	1(25.0%)	6(46.2%)	7(41.2%)
Head control: at least a 1-point increase	1(25.0%)	7(53.8%)	8(47.1%)
Rolling: at least a 1-point increase	1(25.0%)	7(53.8%)	8(47.1%)
Sitting: at least a 1-point increase	1(25.0%)	7(53.8%)	8(47.1%)
Crawling: at least a 1-point increase	0(0.0%)	3(23.1%)	3(17.6%)
Standing: at least a 1-point increase	0(0.0%)	5(38.5%)	5(29.4%)
Walking: at least a 1-point increase	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Number of subjects who died	1(25.0%)	2(15.4%)	3(17.6%)
Number of subjects withdrew for reasons other than death	1(25.0%)	0(0.0%)	1(5.9%)

Note: (1) Motor milestone results at 3, 6 hours and 1 day after dosing are excluded.
(2) Baseline is defined as the last non-missing value from first dose.
(3) The denominator is the number of subjects within each group.
[1]Subjects who died or withdrew are considered non-responders.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:40)

表 46　最終来院時に運動マイルストーンのカテゴリーを達成した被験者の割合

Summary of Proportion of Subjects who Achieve Full Head Control, IndependentSitting Rolling, Crawling, Standing or Walking at Last Visit
Safety Population (N=20)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=16)	Total (N=20)
Number of subjects (Last Visit)	4	16	20
Number (%) of Subjects who Achieve Full Head Control, Independent Sitting, Rolling, Crawling, Standing or Walking[1]:	1(25.0%)	9(56.3%)	10(50.0%)
Full head control: (All the Time Upright)	0(0.0%)	9(56.3%)	9(45.0%)
Independent sitting: (Either Prop, Stable Sit or Pivot)	1(25.0%)	7(43.8%)	8(40.0%)
Rolling: (Prone to Supine or Supine to Prone)	1(25.0%)	6(37.5%)	7(35.0%)
Crawling: (Crawling On outstretched hand, flat on abdomen, or On hands and knees)	0(0.0%)	2(12.5%)	2(10.0%)
Standing: (Stands with support or Stands unaided)	0(0.0%)	5(31.3%)	5(25.0%)
Walking: (Cruising (holding on) or Walking independently)	0(0.0%)	2(12.5%)	2(10.0%)
Number of subjects who died	1(25.0%)	3(18.8%)	4(20.0%)
Number of subjects withdrew for reasons other than death	1(25.0%)	0(0.0%)	1(5.0%)

Note: (1) Motor milestone results at 3, 6 hours and 1 day after dosing are excluded.
(2) The denominator is the number of subjects within each group.

[1]Subjects who died or withdrew are considered non-responders.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted]14:42)

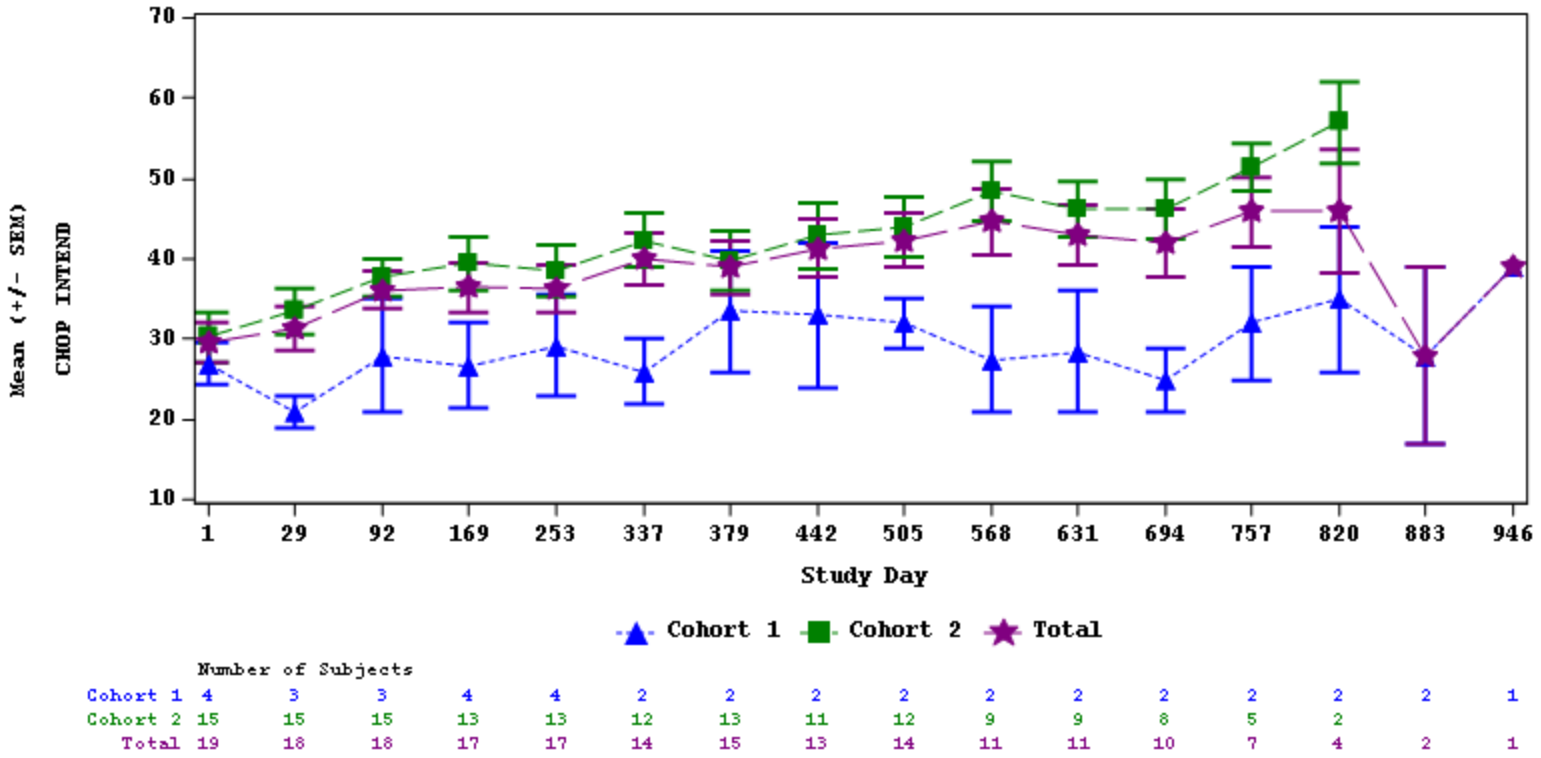
- いずれの用量のコホートでも、時間の経過とともに CHOP INTEND の総スコアの平均値の持続的でかつ臨床的に意味のある改善が観察された。I 型 SMA 患者の自然経過では、時間とともに CHOP INTEND スコアが全体的に低下するが、本剤の投与を受けた被験者では投与開始後約 2 年後（Day 694）に平均 16.9 ポイント改善した（図 17）
  - データカットオフ前の最終来院日において、20 例中 11 例（55%）は副次的評価項目である、CHOP INTEND の総スコアの 4 ポイント以上の増加を満たしていた。
  - データカットオフ前の最終来院時において、*SMN2* 遺伝子を 2 コピー有する被験者 17 例中 7 例（41.2%）で、4 ポイント以上の増加が認められた。
  - データカットオフ前の最終来院日において、発症時 12 週齢以下だった被験者 16 例中 6 例（37.5%）で、4 ポイント以上の増加が認められた。

図 17　　CHOP INTEND スコアの推移

CHOP INTEND Over Time: Mean Results

Evaluable Population (N=19)

CHOP INTEND



SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:36)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Baseline [1]			
N	4	15	19
Mean (SD, SEM)	27.00 (5.10, 2.55)	30.33 (11.93, 3.08)	29.63 (10.81, 2.48)
Median (P25, P75)	26.00 (23.50, 30.50)	26.00 (21.00, 36.00)	26.00 (22.00, 34.00)
Min, Max	22.00, 34.00	17.00, 64.00	17.00, 64.00
Day 29			
N	3	15	18
Mean (SD, SEM)	21.00 (3.46, 2.00)	33.47 (11.26, 2.91)	31.39 (11.34, 2.67)
Median (P25, P75)	19.00 (19.00, 25.00)	31.00 (27.00, 38.00)	29.50 (25.00, 33.00)
Min, Max	19.00, 25.00	21.00, 64.00	19.00, 64.00
Change from Baseline			
N	3	15	18
Mean (SD, SEM)	-6.00 (7.94, 4.58)	3.13 (7.07, 1.83)	1.61 (7.80, 1.84)
Median (P25, P75)	-3.00 (-15.00, 0.00)	4.00 (-3.00, 8.00)	1.00 (-3.00, 7.00)
Min, Max	-15.00, 0.00	-11.00, 14.00	-15.00, 14.00
Percent Change from Baseline			
N	3	15	18
Mean (SD, SEM)	-19.3 (22.6, 13.0)	16.0 (31.5, 8.1)	10.2 (32.5, 7.7)
Median (P25, P75)	-13.6 (-44.1, 0.0)	16.7 (-8.3, 30.4)	3.8 (-13.2, 23.5)
Min, Max	-44.1, 0.0	-34.4, 82.4	-44.1, 82.4

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 92			
N	3	15	18
Mean (SD, SEM)	28.00 (12.12, 7.00)	37.73 (9.08, 2.35)	36.11 (9.96, 2.35)
Median (P25, P75)	35.00 (14.00, 35.00)	37.00 (31.00, 41.00)	35.00 (31.00, 40.00)
Min, Max	14.00, 35.00	26.00, 61.00	14.00, 61.00
Change from Baseline			
N	3	15	18
Mean (SD, SEM)	3.33 (14.22, 8.21)	7.40 (7.57, 1.95)	6.72 (8.57, 2.02)
Median (P25, P75)	10.00 (-13.00, 13.00)	7.00 (2.00, 13.00)	8.50 (2.00, 13.00)
Min, Max	-13.00, 13.00	-5.00, 23.00	-13.00, 23.00
Percent Change from Baseline			
N	3	15	18
Mean (SD, SEM)	17.0 (57.2, 33.0)	33.6 (38.6, 10.0)	30.8 (40.6, 9.6)
Median (P25, P75)	40.0 (-48.1, 59.1)	23.8 (7.7, 52.2)	31.9 (7.7, 52.2)
Min, Max	-48.1, 59.1	-15.6, 135.3	-48.1, 135.3

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 169			
N	4	13	17
Mean (SD, SEM)	26.75 (10.53, 5.27)	39.46 (11.84, 3.28)	36.47 (12.52, 3.04)
Median (P25, P75)	26.00 (19.00, 34.50)	39.00 (33.00, 45.00)	36.00 (29.00, 42.00)
Min, Max	15.00, 40.00	20.00, 64.00	15.00, 64.00
Change from Baseline			
N	4	13	17
Mean (SD, SEM)	-0.25 (13.40, 6.70)	9.23 (9.93, 2.76)	7.00 (11.17, 2.71)
Median (P25, P75)	-2.00 (-11.50, 11.00)	10.00 (5.00, 14.00)	9.00 (1.00, 14.00)
Min, Max	-12.00, 15.00	-12.00, 29.00	-12.00, 29.00
Percent Change from Baseline			
N	4	13	17
Mean (SD, SEM)	3.8 (50.3, 25.1)	41.7 (50.8, 14.1)	32.7 (51.8, 12.6)
Median (P25, P75)	-0.3 (-38.4, 45.9)	33.3 (23.8, 42.9)	32.4 (2.6, 42.9)
Min, Max	-44.4, 60.0	-37.5, 170.6	-44.4, 170.6

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 253			
N	4	13	17
Mean (SD, SEM)	29.25 (12.69, 6.34)	38.54 (11.72, 3.25)	36.35 (12.23, 2.97)
Median (P25, P75)	31.50 (20.50, 38.00)	42.00 (28.00, 43.00)	34.00 (28.00, 43.00)
Min, Max	12.00, 42.00	23.00, 64.00	12.00, 64.00
Change from Baseline			
N	4	13	17
Mean (SD, SEM)	2.25 (17.78, 8.89)	8.31 (8.12, 2.25)	6.88 (10.76, 2.61)
Median (P25, P75)	5.50 (-10.00, 14.50)	8.00 (4.00, 11.00)	8.00 (2.00, 11.00)
Min, Max	-22.00, 20.00	-4.00, 26.00	-22.00, 26.00
Percent Change from Baseline			
N	4	13	17
Mean (SD, SEM)	17.4 (64.8, 32.4)	36.0 (43.0, 11.9)	31.6 (47.3, 11.5)
Median (P25, P75)	21.7 (-28.6, 63.5)	27.8 (10.5, 41.9)	27.8 (7.4, 41.9)
Min, Max	-64.7, 90.9	-12.5, 152.9	-64.7, 152.9

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 337			
N	2	12	14
Mean (SD, SEM)	26.00 (5.66, 4.00)	42.33 (11.67, 3.37)	40.00 (12.37, 3.31)
Median (P25, P75)	26.00 (22.00, 30.00)	43.50 (32.00, 48.50)	38.00 (31.00, 48.00)
Min, Max	22.00, 30.00	28.00, 64.00	22.00, 64.00
Change from Baseline			
N	2	12	14
Mean (SD, SEM)	1.50 (2.12, 1.50)	11.75 (8.99, 2.59)	10.29 (9.08, 2.43)
Median (P25, P75)	1.50 (0.00, 3.00)	10.50 (5.50, 17.50)	10.00 (3.00, 17.00)
Min, Max	0.00, 3.00	-1.00, 27.00	-1.00, 27.00
Percent Change from Baseline			
N	2	12	14
Mean (SD, SEM)	5.6 (7.9, 5.6)	49.8 (46.5, 13.4)	43.4 (45.8, 12.2)
Median (P25, P75)	5.6 (0.0, 11.1)	47.6 (18.1, 56.3)	36.1 (11.1, 55.6)
Min, Max	0.0, 11.1	-3.1, 158.8	-3.1, 158.8

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 379			
N	2	13	15
Mean (SD, SEM)	33.50 (10.61, 7.50)	39.85 (13.43, 3.72)	39.00 (12.94, 3.34)
Median (P25, P75)	33.50 (26.00, 41.00)	40.00 (28.00, 46.00)	40.00 (26.00, 46.00)
Min, Max	26.00, 41.00	19.00, 64.00	19.00, 64.00
Change from Baseline			
N	2	13	15
Mean (SD, SEM)	9.00 (14.14, 10.00)	9.62 (10.55, 2.93)	9.53 (10.47, 2.70)
Median (P25, P75)	9.00 (-1.00, 19.00)	12.00 (2.00, 18.00)	12.00 (2.00, 19.00)
Min, Max	-1.00, 19.00	-13.00, 24.00	-13.00, 24.00
Percent Change from Baseline			
N	2	13	15
Mean (SD, SEM)	41.3 (63.7, 45.0)	41.0 (47.2, 13.1)	41.1 (46.9, 12.1)
Median (P25, P75)	41.3 (-3.7, 86.4)	35.3 (7.7, 61.3)	35.3 (5.3, 83.3)
Min, Max	-3.7, 86.4	-40.6, 141.2	-40.6, 141.2

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 442			
N	2	11	13
Mean (SD, SEM)	33.00 (12.73, 9.00)	42.91 (13.30, 4.01)	41.38 (13.22, 3.67)
Median (P25, P75)	33.00 (24.00, 42.00)	45.00 (28.00, 52.00)	42.00 (28.00, 49.00)
Min, Max	24.00, 42.00	27.00, 63.00	24.00, 63.00
Change from Baseline			
N	2	11	13
Mean (SD, SEM)	8.50 (16.26, 11.50)	13.00 (11.05, 3.33)	12.31 (11.25, 3.12)
Median (P25, P75)	8.50 (-3.00, 20.00)	14.00 (1.00, 20.00)	14.00 (1.00, 20.00)
Min, Max	-3.00, 20.00	-1.00, 32.00	-3.00, 32.00
Percent Change from Baseline			
N	2	11	13
Mean (SD, SEM)	39.9 (72.1, 51.0)	56.2 (57.3, 17.3)	53.7 (56.6, 15.7)
Median (P25, P75)	39.9 (-11.1, 90.9)	45.2 (3.8, 81.0)	45.2 (3.8, 81.0)
Min, Max	-11.1, 90.9	-1.6, 188.2	-11.1, 188.2

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 505			
N	2	12	14
Mean (SD, SEM)	32.00 (4.24, 3.00)	44.00 (12.58, 3.63)	42.29 (12.42, 3.32)
Median (P25, P75)	32.00 (29.00, 35.00)	46.00 (32.50, 53.00)	39.50 (32.00, 51.00)
Min, Max	29.00, 35.00	24.00, 62.00	24.00, 62.00
Change from Baseline			
N	2	12	14
Mean (SD, SEM)	7.50 (7.78, 5.50)	12.75 (13.39, 3.87)	12.00 (12.65, 3.38)
Median (P25, P75)	7.50 (2.00, 13.00)	16.00 (2.50, 19.00)	14.50 (2.00, 19.00)
Min, Max	2.00, 13.00	-8.00, 34.00	-8.00, 34.00
Percent Change from Baseline			
N	2	12	14
Mean (SD, SEM)	33.2 (36.5, 25.8)	55.1 (63.6, 18.3)	52.0 (59.9, 16.0)
Median (P25, P75)	33.2 (7.4, 59.1)	47.3 (11.9, 68.9)	47.3 (7.4, 61.5)
Min, Max	7.4, 59.1	-25.0, 200.0	-25.0, 200.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 568			
N	2	9	11
Mean (SD, SEM)	27.50 (9.19, 6.50)	48.44 (11.50, 3.83)	44.64 (13.64, 4.11)
Median (P25, P75)	27.50 (21.00, 34.00)	51.00 (41.00, 56.00)	44.00 (34.00, 56.00)
Min, Max	21.00, 34.00	29.00, 64.00	21.00, 64.00
Change from Baseline			
N	2	9	11
Mean (SD, SEM)	3.00 (12.73, 9.00)	16.11 (10.82, 3.61)	13.73 (11.75, 3.54)
Median (P25, P75)	3.00 (-6.00, 12.00)	17.00 (8.00, 21.00)	17.00 (3.00, 21.00)
Min, Max	-6.00, 12.00	0.00, 34.00	-6.00, 34.00
Percent Change from Baseline			
N	2	9	11
Mean (SD, SEM)	16.2 (54.3, 38.4)	66.3 (59.3, 19.8)	57.2 (59.3, 17.9)
Median (P25, P75)	16.2 (-22.2, 54.5)	50.0 (38.1, 81.0)	50.0 (7.9, 81.0)
Min, Max	-22.2, 54.5	0.0, 200.0	-22.2, 200.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 631			
N	2	9	11
Mean (SD, SEM)	28.50 (10.61, 7.50)	46.22 (10.50, 3.50)	43.00 (12.28, 3.70)
Median (P25, P75)	28.50 (21.00, 36.00)	50.00 (38.00, 54.00)	42.00 (35.00, 54.00)
Min, Max	21.00, 36.00	30.00, 62.00	21.00, 62.00
Change from Baseline			
N	2	9	11
Mean (SD, SEM)	4.00 (14.14, 10.00)	20.33 (7.60, 2.53)	17.36 (10.48, 3.16)
Median (P25, P75)	4.00 (-6.00, 14.00)	17.00 (17.00, 23.00)	17.00 (14.00, 23.00)
Min, Max	-6.00, 14.00	9.00, 33.00	-6.00, 33.00
Percent Change from Baseline			
N	2	9	11
Mean (SD, SEM)	20.7 (60.7, 42.9)	86.7 (49.4, 16.5)	74.7 (55.1, 16.6)
Median (P25, P75)	20.7 (-22.2, 63.6)	74.2 (50.0, 94.4)	63.6 (47.6, 94.4)
Min, Max	-22.2, 63.6	42.9, 194.1	-22.2, 194.1

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 694			
N	2	8	10
Mean (SD, SEM)	25.00 (5.66, 4.00)	46.25 (10.59, 3.75)	42.00 (13.08, 4.14)
Median (P25, P75)	25.00 (21.00, 29.00)	47.00 (39.50, 52.50)	42.00 (29.00, 52.00)
Min, Max	21.00, 29.00	29.00, 63.00	21.00, 63.00
Change from Baseline			
N	2	8	10
Mean (SD, SEM)	0.50 (9.19, 6.50)	21.00 (8.28, 2.93)	16.90 (11.72, 3.71)
Median (P25, P75)	0.50 (-6.00, 7.00)	20.00 (17.00, 25.50)	18.50 (8.00, 21.00)
Min, Max	-6.00, 7.00	8.00, 35.00	-6.00, 35.00
Percent Change from Baseline			
N	2	8	10
Mean (SD, SEM)	4.8 (38.2, 27.0)	93.3 (56.0, 19.8)	75.6 (63.2, 20.0)
Median (P25, P75)	4.8 (-22.2, 31.8)	80.3 (50.0, 120.8)	57.7 (38.1, 111.1)
Min, Max	-22.2, 31.8	38.1, 205.9	-22.2, 205.9

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date:[redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 757			
N	2	5	7
Mean (SD, SEM)	32.00 (9.90, 7.00)	51.40 (6.84, 3.06)	45.86 (11.71, 4.43)
Median (P25, P75)	32.00 (25.00, 39.00)	52.00 (46.00, 58.00)	46.00 (39.00, 58.00)
Min, Max	25.00, 39.00	43.00, 58.00	25.00, 58.00
Change from Baseline			
N	2	5	7
Mean (SD, SEM)	7.50 (13.44, 9.50)	22.20 (7.98, 3.57)	18.00 (11.14, 4.21)
Median (P25, P75)	7.50 (-2.00, 17.00)	18.00 (17.00, 25.00)	17.00 (16.00, 25.00)
Min, Max	-2.00, 17.00	16.00, 35.00	-2.00, 35.00
Percent Change from Baseline			
N	2	5	7
Mean (SD, SEM)	34.9 (59.9, 42.3)	85.5 (48.2, 21.5)	71.1 (52.5, 19.8)
Median (P25, P75)	34.9 (-7.4, 77.3)	65.4 (52.9, 119.0)	65.4 (38.1, 119.0)
Min, Max	-7.4, 77.3	38.1, 152.2	-7.4, 152.2

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 820			
N	2	2	4
Mean (SD, SEM)	35.00 (12.73, 9.00)	57.00 (7.07, 5.00)	46.00 (15.23, 7.62)
Median (P25, P75)	35.00 (26.00, 44.00)	57.00 (52.00, 62.00)	48.00 (35.00, 57.00)
Min, Max	26.00, 44.00	52.00, 62.00	26.00, 62.00
Change from Baseline			
N	2	2	4
Mean (SD, SEM)	10.50 (16.26, 11.50)	19.00 (1.41, 1.00)	14.75 (10.63, 5.31)
Median (P25, P75)	10.50 (-1.00, 22.00)	19.00 (18.00, 20.00)	19.00 (8.50, 21.00)
Min, Max	-1.00, 22.00	18.00, 20.00	-1.00, 22.00
Percent Change from Baseline			
N	2	2	4
Mean (SD, SEM)	48.1 (73.3, 51.9)	50.3 (3.8, 2.7)	49.2 (42.4, 21.2)
Median (P25, P75)	48.1 (-3.7, 100.0)	50.3 (47.6, 52.9)	50.3 (22.0, 76.5)
Min, Max	-3.7, 100.0	47.6, 52.9	-3.7, 100.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 883			
N	2	0	2
Mean (SD, SEM)	28.00 (15.56, 11.00)		28.00 (15.56, 11.00)
Median (P25, P75)	28.00 (17.00, 39.00)		28.00 (17.00, 39.00)
Min, Max	17.00, 39.00		17.00, 39.00
Change from Baseline			
N	2	0	2
Mean (SD, SEM)	3.50 (19.09, 13.50)		3.50 (19.09, 13.50)
Median (P25, P75)	3.50 (-10.00, 17.00)		3.50 (-10.00, 17.00)
Min, Max	-10.00, 17.00		-10.00, 17.00
Percent Change from Baseline			
N	2	0	2
Mean (SD, SEM)	20.1 (80.8, 57.2)		20.1 (80.8, 57.2)
Median (P25, P75)	20.1 (-37.0, 77.3)		20.1 (-37.0, 77.3)
Min, Max	-37.0, 77.3		-37.0, 77.3

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

表 47　　CHOP INTEND スコアの要約統計量の推移（続き）

Summary of CHOP INTEND Infant Motor Function Scale Total Score Over Time
Evaluable Population (N=19)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Day 946			
N	1	0	1
Mean (SD, SEM)	39.00 (,)		39.00 (,)
Median (P25, P75)	39.00 (39.00, 39.00)		39.00 (39.00, 39.00)
Min, Max	39.00, 39.00		39.00, 39.00
Change from Baseline			
N	1	0	1
Mean (SD, SEM)	17.00 (,)		17.00 (,)
Median (P25, P75)	17.00 (17.00, 17.00)		17.00 (17.00, 17.00)
Min, Max	17.00, 17.00		17.00, 17.00
Percent Change from Baseline			
N	1	0	1
Mean (SD, SEM)	77.3 (,)		77.3 (,)
Median (P25, P75)	77.3 (77.3, 77.3)		77.3 (77.3, 77.3)
Min, Max	77.3, 77.3		77.3, 77.3

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:45)

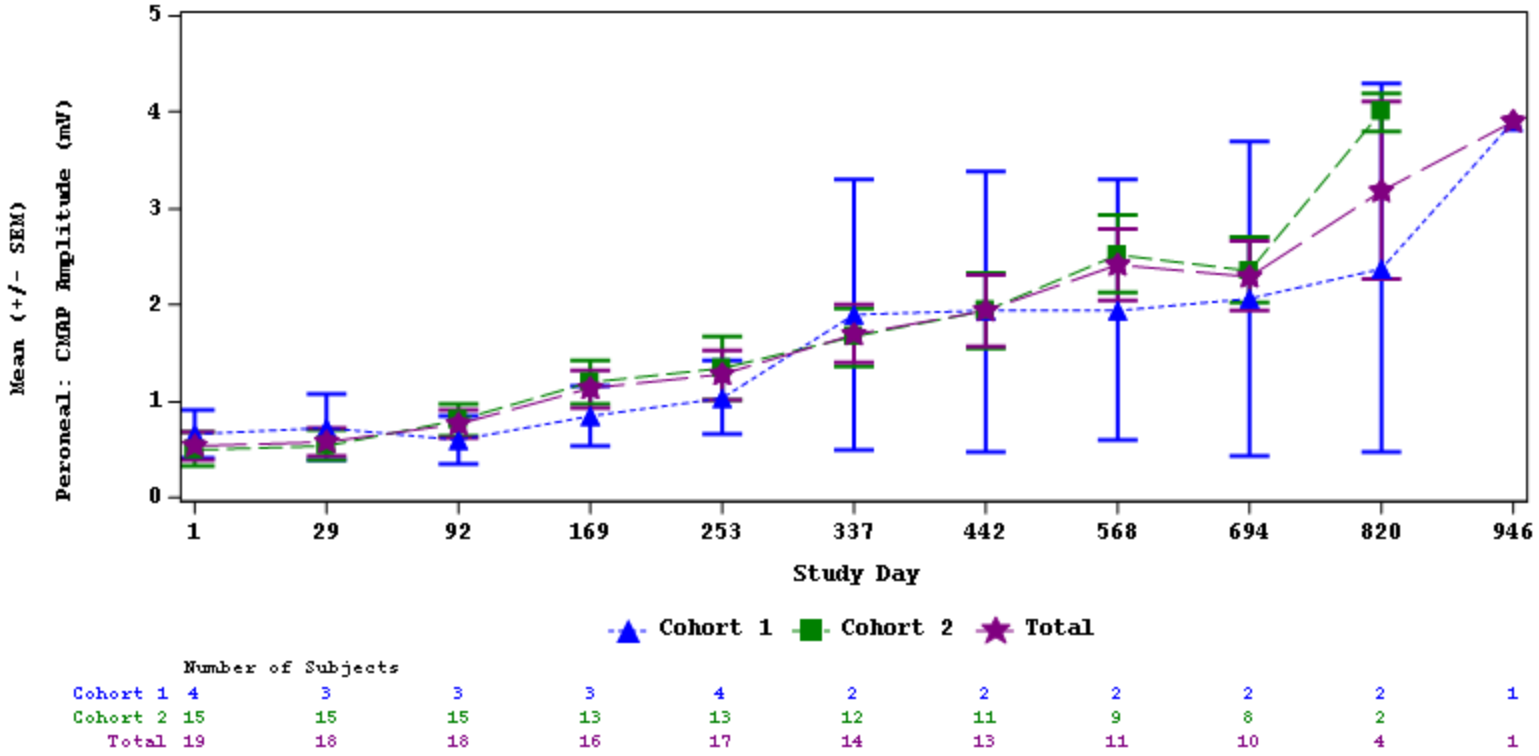
- いずれの用量のコホートでも、時間の経過とともに尺骨及び腓骨神経の平均 CMAP 振幅の持続的でかつ臨床的に意味のある改善が観察された。未治療の I 型 SMA 患者の発症後の CAMP は通常 1 mV 以下であり、時間の経過とともに改善することはないが、本剤の投与を受けた被験者では、投与開始約 2 年後（Day 694）に尺骨神経（0.753 mV）、及び腓骨神経で（1.85 mV）のベースラインからの平均値の増加が得られた（図 18、図 19、表 48、表 49）。
- 新たな運動マイルストーンの達成、及び CHOP INTEND スコア並びに CMAP 振幅の増加は、一般的に負荷用量 12 mg 相当量の投与を受けた被験者（コホート 2）では、負荷用量 6 mg 相当量の投与を受けた被験者（コホート 1）と比較し、より早期に始まり、時間の経過とともにより大きな改善を示した。これは、コホート 2 のより高い負荷用量の影響による可能性を示唆している。

図 18　　CMAP 振幅の推移（腓骨神経）

CMAP Over Time: Mean Results

Evaluable Population (N=19)

Peroneal: CMAP Amplitude (mV)



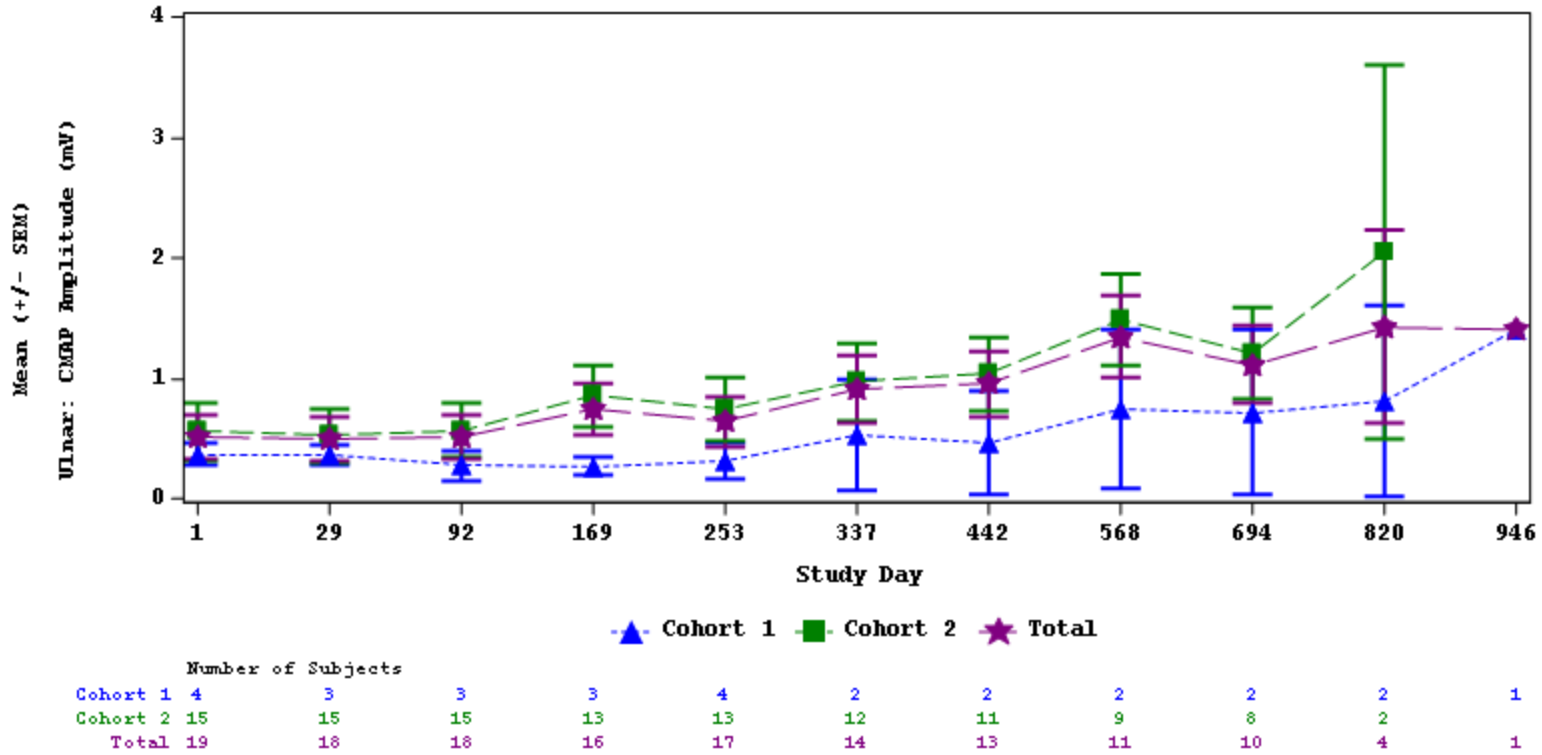
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:36)

図 19　　CMAP 振幅の推移（尺骨神経）

CMAP Over Time: Mean Results

Evaluable Population (N=19)

Ulnar: CMAP Amplitude (mV)



SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:36)

表 48　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（腓骨神経）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Peroneal: CMAP Amplitude (mV)	Baseline[1]			
	N	4	15	19
	Mean (SD, SEM)	0.67 (0.50, 0.25)	0.51 (0.69, 0.18)	0.54 (0.64, 0.15)
	Median (P25, P75)	0.50 (0.35, 1.00)	0.32 (0.20, 0.50)	0.33 (0.20, 0.50)
	Min, Max	0.30, 1.40	0.00, 2.70	0.00, 2.70
	Day 29			
	N	3	15	18
	Mean (SD, SEM)	0.74 (0.57, 0.33)	0.55 (0.61, 0.16)	0.58 (0.59, 0.14)
	Median (P25, P75)	0.41 (0.40, 1.40)	0.32 (0.20, 0.90)	0.33 (0.20, 0.90)
	Min, Max	0.40, 1.40	0.00, 2.30	0.00, 2.30
	Change from Baseline			
	N	3	15	18
	Mean (SD, SEM)	-0.06 (0.12, 0.07)	0.04 (0.25, 0.07)	0.02 (0.24, 0.06)
	Median (P25, P75)	0.00 (-0.20, 0.02)	-0.01 (-0.10, 0.13)	-0.01 (-0.10, 0.02)
	Min, Max	-0.20, 0.02	-0.40, 0.60	-0.40, 0.60
	Percent Change from Baseline			
	N	3	13	16
	Mean (SD, SEM)	-9.4 (20.9, 12.1)	26.2 (75.5, 20.9)	19.5 (69.5, 17.4)
	Median (P25, P75)	0.0 (-33.3, 5.1)	-7.9 (-15.6, 65.0)	-5.5 (-22.4, 35.1)
	Min, Max	-33.3, 5.1	-40.0, 200.0	-40.0, 200.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 48　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（腓骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Peroneal: CMAP Amplitude (mV)	Day 92			
	N	3	15	18
	Mean (SD, SEM)	0.61 (0.43, 0.25)	0.81 (0.65, 0.17)	0.78 (0.62, 0.15)
	Median (P25, P75)	0.82 (0.12, 0.90)	0.71 (0.40, 0.90)	0.76 (0.40, 0.90)
	Min, Max	0.12, 0.90	0.00, 2.70	0.00, 2.70
	Change from Baseline			
	N	3	15	18
	Mean (SD, SEM)	-0.08 (0.47, 0.27)	0.30 (0.37, 0.09)	0.24 (0.40, 0.09)
	Median (P25, P75)	-0.18 (-0.50, 0.43)	0.24 (-0.03, 0.60)	0.15 (-0.03, 0.50)
	Min, Max	-0.50, 0.43	-0.10, 1.10	-0.50, 1.10
	Percent Change from Baseline			
	N	3	13	16
	Mean (SD, SEM)	4.8 (92.1, 53.2)	123.6 (145.0, 40.2)	101.3 (142.3, 35.6)
	Median (P25, P75)	-35.7 (-60.0, 110.3)	100.0 (-2.2, 275.0)	56.9 (-14.5, 220.8)
	Min, Max	-60.0, 110.3	-20.0, 350.0	-60.0, 350.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 48　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（腓骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Peroneal: CMAP Amplitude (mV)	Day 169			
	N	3	13	16
	Mean (SD, SEM)	0.86 (0.54, 0.31)	1.20 (0.85, 0.23)	1.14 (0.79, 0.20)
	Median (P25, P75)	0.70 (0.41, 1.46)	0.81 (0.80, 1.30)	0.81 (0.67, 1.38)
	Min, Max	0.41, 1.46	0.51, 3.60	0.41, 3.60
	Change from Baseline			
	N	3	13	16
	Mean (SD, SEM)	0.43 (0.56, 0.32)	0.66 (0.41, 0.11)	0.62 (0.43, 0.11)
	Median (P25, P75)	0.11 (0.10, 1.07)	0.60 (0.36, 0.90)	0.60 (0.25, 0.90)
	Min, Max	0.10, 1.07	0.10, 1.60	0.10, 1.60
	Percent Change from Baseline			
	N	3	11	14
	Mean (SD, SEM)	109.2 (143.4, 82.8)	188.7 (176.4, 53.2)	171.7 (168.1, 44.9)
	Median (P25, P75)	36.7 (16.7, 274.4)	120.0 (33.3, 305.0)	110.0 (33.3, 300.0)
	Min, Max	16.7, 274.4	20.0, 550.0	16.7, 550.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 48　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（腓骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Peroneal: CMAP Amplitude (mV)	Day 253			
	N	4	13	17
	Mean (SD, SEM)	1.05 (0.76, 0.38)	1.35 (1.17, 0.32)	1.28 (1.07, 0.26)
	Median (P25, P75)	0.94 (0.45, 1.64)	1.05 (0.60, 1.60)	1.05 (0.60, 1.60)
	Min, Max	0.30, 2.00	0.00, 4.50	0.00, 4.50
	Change from Baseline			
	N	4	13	17
	Mean (SD, SEM)	0.37 (0.45, 0.22)	0.81 (0.73, 0.20)	0.71 (0.68, 0.17)
	Median (P25, P75)	0.30 (0.00, 0.75)	0.60 (0.49, 1.40)	0.60 (0.10, 1.05)
	Min, Max	0.00, 0.89	-0.30, 2.20	-0.30, 2.20
	Percent Change from Baseline			
	N	4	11	15
	Mean (SD, SEM)	67.8 (108.9, 54.4)	221.8 (263.7, 79.5)	180.8 (239.1, 61.7)
	Median (P25, P75)	21.4 (0.0, 135.5)	100.0 (20.0, 525.0)	66.7 (15.2, 300.0)
	Min, Max	0.0, 228.2	-100.0, 700.0	-100.0, 700.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 48　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（腓骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Peroneal: CMAP Amplitude (mV)	Day 337			
	N	2	12	14
	Mean (SD, SEM)	1.90 (1.99, 1.40)	1.67 (1.04, 0.30)	1.71 (1.11, 0.30)
	Median (P25, P75)	1.90 (0.49, 3.30)	1.60 (0.97, 1.92)	1.60 (0.90, 1.94)
	Min, Max	0.49, 3.30	0.60, 4.40	0.49, 4.40
	Change from Baseline			
	N	2	12	14
	Mean (SD, SEM)	1.05 (1.21, 0.86)	1.09 (0.55, 0.16)	1.08 (0.61, 0.16)
	Median (P25, P75)	1.05 (0.19, 1.90)	1.21 (0.56, 1.65)	1.21 (0.40, 1.70)
	Min, Max	0.19, 1.90	0.28, 1.74	0.19, 1.90
	Percent Change from Baseline			
	N	2	11	13
	Mean (SD, SEM)	99.5 (51.2, 36.2)	304.6 (296.1, 89.3)	273.0 (281.5, 78.1)
	Median (P25, P75)	99.5 (63.3, 135.7)	200.0 (84.8, 433.3)	160.0 (84.8, 300.0)
	Min, Max	63.3, 135.7	63.0, 870.0	63.0, 870.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 48　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（腓骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Peroneal: CMAP Amplitude (mV)	Day 442			
	N	2	11	13
	Mean (SD, SEM)	1.94 (2.06, 1.46)	1.95 (1.28, 0.39)	1.95 (1.31, 0.36)
	Median (P25, P75)	1.94 (0.48, 3.40)	1.70 (1.29, 2.00)	1.70 (1.29, 2.00)
	Min, Max	0.48, 3.40	0.36, 5.00	0.36, 5.00
	Change from Baseline			
	N	2	11	13
	Mean (SD, SEM)	1.09 (1.29, 0.91)	1.35 (0.88, 0.26)	1.31 (0.89, 0.25)
	Median (P25, P75)	1.09 (0.18, 2.00)	1.20 (0.53, 2.00)	1.20 (0.53, 2.00)
	Min, Max	0.18, 2.00	0.03, 3.10	0.03, 3.10
	Percent Change from Baseline			
	N	2	10	12
	Mean (SD, SEM)	101.4 (58.6, 41.4)	367.4 (298.5, 94.4)	323.1 (289.7, 83.6)
	Median (P25, P75)	101.4 (60.0, 142.9)	353.3 (85.2, 550.0)	202.8 (72.6, 547.5)
	Min, Max	60.0, 142.9	9.1, 800.0	9.1, 800.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 48　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（腓骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Peroneal: CMAP Amplitude (mV)	Day 568			
	N	2	9	11
	Mean (SD, SEM)	1.96 (1.90, 1.35)	2.53 (1.20, 0.40)	2.42 (1.25, 0.38)
	Median (P25, P75)	1.96 (0.61, 3.30)	2.70 (1.30, 3.50)	2.70 (1.20, 3.50)
	Min, Max	0.61, 3.30	1.03, 4.20	0.61, 4.20
	Change from Baseline			
	N	2	9	11
	Mean (SD, SEM)	1.11 (1.12, 0.80)	1.88 (0.97, 0.32)	1.74 (0.99, 0.30)
	Median (P25, P75)	1.11 (0.31, 1.90)	1.80 (0.90, 2.51)	1.80 (0.80, 2.51)
	Min, Max	0.31, 1.90	0.71, 3.30	0.31, 3.30
	Percent Change from Baseline			
	N	2	8	10
	Mean (SD, SEM)	119.5 (22.9, 16.2)	589.8 (599.2, 211.8)	495.7 (564.4, 178.5)
	Median (P25, P75)	119.5 (103.3, 135.7)	260.9 (170.3, 1075.0)	201.2 (135.7, 900.0)
	Min, Max	103.3, 135.7	55.6, 1650.0	55.6, 1650.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 48　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（腓骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Peroneal: CMAP Amplitude (mV)	Day 694			
	N	2	8	10
	Mean (SD, SEM)	2.07 (2.31, 1.63)	2.36 (0.96, 0.34)	2.30 (1.15, 0.36)
	Median (P25, P75)	2.07 (0.44, 3.70)	2.34 (1.55, 2.95)	2.34 (1.40, 3.30)
	Min, Max	0.44, 3.70	1.20, 4.00	0.44, 4.00
	Change from Baseline			
	N	2	8	10
	Mean (SD, SEM)	1.22 (1.53, 1.08)	2.01 (0.87, 0.31)	1.85 (0.98, 0.31)
	Median (P25, P75)	1.22 (0.14, 2.30)	2.14 (1.29, 2.61)	2.10 (1.20, 2.60)
	Min, Max	0.14, 2.30	0.70, 3.30	0.14, 3.30
	Percent Change from Baseline			
	N	2	6	8
	Mean (SD, SEM)	105.5 (83.2, 58.8)	583.2 (419.3, 171.2)	463.7 (418.9, 148.1)
	Median (P25, P75)	105.5 (46.7, 164.3)	515.6 (187.8, 950.0)	309.5 (152.1, 775.0)
	Min, Max	46.7, 164.3	140.0, 1190.0	46.7, 1190.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 48　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（腓骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Peroneal: CMAP Amplitude (mV)	Day 820			
	N	2	2	4
	Mean (SD, SEM)	2.39 (2.71, 1.92)	4.00 (0.28, 0.20)	3.19 (1.83, 0.91)
	Median (P25, P75)	2.39 (0.47, 4.30)	4.00 (3.80, 4.20)	4.00 (2.14, 4.25)
	Min, Max	0.47, 4.30	3.80, 4.20	0.47, 4.30
	Change from Baseline			
	N	2	2	4
	Mean (SD, SEM)	1.54 (1.93, 1.37)	3.31 (0.70, 0.49)	2.42 (1.57, 0.78)
	Median (P25, P75)	1.54 (0.17, 2.90)	3.31 (2.81, 3.80)	2.86 (1.49, 3.35)
	Min, Max	0.17, 2.90	2.81, 3.80	0.17, 3.80
	Percent Change from Baseline			
	N	2	1	3
	Mean (SD, SEM)	131.9 (106.4, 75.2)	202.2 (,)	155.3 (85.5, 49.3)
	Median (P25, P75)	131.9 (56.7, 207.1)	202.2 (202.2, 202.2)	202.2 (56.7, 207.1)
	Min, Max	56.7, 207.1	202.2, 202.2	56.7, 207.1

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 48　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（腓骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Peroneal: CMAP Amplitude (mV)	Day 946			
	N	1	0	1
	Mean (SD, SEM)	3.90 (,)		3.90 (,)
	Median (P25, P75)	3.90 (3.90, 3.90)		3.90 (3.90, 3.90)
	Min, Max	3.90, 3.90		3.90, 3.90
	Change from Baseline			
	N	1	0	1
	Mean (SD, SEM)	2.50 (,)		2.50 (,)
	Median (P25, P75)	2.50 (2.50, 2.50)		2.50 (2.50, 2.50)
	Min, Max	2.50, 2.50		2.50, 2.50
	Percent Change from Baseline			
	N	1	0	1
	Mean (SD, SEM)	178.6 (,)		178.6 (,)
	Median (P25, P75)	178.6 (178.6, 178.6)		178.6 (178.6, 178.6)
	Min, Max	178.6, 178.6		178.6, 178.6

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 49　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（尺骨神経）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Ulnar: CMAP Amplitude (mV)	Baseline[1]			
	N	4	15	19
	Mean (SD, SEM)	0.372 (0.177, 0.089)	0.559 (0.903, 0.233)	0.519 (0.803, 0.184)
	Median (P25, P75)	0.345 (0.235, 0.510)	0.200 (0.100, 0.420)	0.270 (0.110, 0.420)
	Min, Max	0.200, 0.600	0.000, 3.200	0.000, 3.200
	Day 29			
	N	3	15	18
	Mean (SD, SEM)	0.373 (0.142, 0.082)	0.526 (0.842, 0.217)	0.500 (0.768, 0.181)
	Median (P25, P75)	0.400 (0.220, 0.500)	0.200 (0.110, 0.400)	0.260 (0.130, 0.400)
	Min, Max	0.220, 0.500	0.066, 3.100	0.066, 3.100
	Change from Baseline			
	N	3	15	18
	Mean (SD, SEM)	-0.033 (0.208, 0.120)	-0.033 (0.240, 0.062)	-0.033 (0.230, 0.054)
	Median (P25, P75)	-0.100 (-0.200, 0.200)	-0.020 (-0.284, 0.100)	-0.060 (-0.200, 0.100)
	Min, Max	-0.200, 0.200	-0.420, 0.400	-0.420, 0.400
	Percent Change from Baseline			
	N	3	14	17
	Mean (SD, SEM)	11.9 (77.8, 44.9)	38.4 (119.4, 31.9)	33.7 (111.6, 27.1)
	Median (P25, P75)	-16.7 (-47.6, 100.0)	-8.8 (-66.7, 100.0)	-14.5 (-47.6, 100.0)
	Min, Max	-47.6, 100.0	-81.1, 300.0	-81.1, 300.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 49　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（尺骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Ulnar: CMAP Amplitude (mV)	Day 92			
	N	3	15	18
	Mean (SD, SEM)	0.278 (0.219, 0.127)	0.568 (0.856, 0.221)	0.520 (0.788, 0.186)
	Median (P25, P75)	0.400 (0.025, 0.410)	0.200 (0.200, 0.500)	0.200 (0.200, 0.440)
	Min, Max	0.025, 0.410	0.081, 3.100	0.025, 3.100
	Change from Baseline			
	N	3	15	18
	Mean (SD, SEM)	-0.018 (0.223, 0.129)	0.009 (0.201, 0.052)	0.005 (0.198, 0.047)
	Median (P25, P75)	-0.010 (-0.245, 0.200)	0.020 (-0.100, 0.100)	0.010 (-0.100, 0.100)
	Min, Max	-0.245, 0.200	-0.489, 0.400	-0.489, 0.400
	Percent Change from Baseline			
	N	3	14	17
	Mean (SD, SEM)	2.3 (95.5, 55.1)	44.5 (123.2, 32.9)	37.1 (117.2, 28.4)
	Median (P25, P75)	-2.4 (-90.7, 100.0)	2.4 (-4.5, 53.8)	0.0 (-4.5, 53.8)
	Min, Max	-90.7, 100.0	-85.8, 400.0	-90.7, 400.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 49　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（尺骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Ulnar: CMAP Amplitude (mV)	Day 169			
	N	3	13	16
	Mean (SD, SEM)	0.270 (0.128, 0.074)	0.856 (0.910, 0.252)	0.746 (0.849, 0.212)
	Median (P25, P75)	0.300 (0.130, 0.380)	0.500 (0.380, 0.600)	0.400 (0.325, 0.600)
	Min, Max	0.130, 0.380	0.100, 3.000	0.100, 3.000
	Change from Baseline			
	N	3	13	16
	Mean (SD, SEM)	-0.160 (0.131, 0.076)	0.271 (0.314, 0.087)	0.190 (0.333, 0.083)
	Median (P25, P75)	-0.140 (-0.300, -0.040)	0.270 (0.200, 0.400)	0.235 (-0.090, 0.400)
	Min, Max	-0.300, -0.040	-0.220, 1.000	-0.300, 1.000
	Percent Change from Baseline			
	N	3	12	15
	Mean (SD, SEM)	-37.1 (23.9, 13.8)	167.5 (176.4, 50.9)	126.6 (178.1, 46.0)
	Median (P25, P75)	-50.0 (-51.9, -9.5)	150.0 (9.1, 289.4)	50.0 (-9.5, 245.5)
	Min, Max	-51.9, -9.5	-38.6, 500.0	-51.9, 500.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 49　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（尺骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Ulnar: CMAP Amplitude (mV)	Day 253			
	N	4	13	17
	Mean (SD, SEM)	0.315 (0.288, 0.144)	0.748 (0.949, 0.263)	0.646 (0.853, 0.207)
	Median (P25, P75)	0.270 (0.110, 0.520)	0.400 (0.260, 0.600)	0.400 (0.200, 0.600)
	Min, Max	0.020, 0.700	0.100, 3.300	0.020, 3.300
	Change from Baseline			
	N	4	13	17
	Mean (SD, SEM)	-0.058 (0.394, 0.197)	0.162 (0.257, 0.071)	0.111 (0.296, 0.072)
	Median (P25, P75)	-0.165 (-0.325, 0.210)	0.130 (0.100, 0.300)	0.100 (-0.080, 0.300)
	Min, Max	-0.400, 0.500	-0.410, 0.590	-0.410, 0.590
	Percent Change from Baseline			
	N	4	12	16
	Mean (SD, SEM)	17.9 (157.7, 78.8)	134.5 (204.5, 59.0)	105.3 (195.9, 49.0)
	Median (P25, P75)	-42.9 (-79.6, 115.5)	62.5 (1.6, 225.0)	14.8 (-26.2, 200.0)
	Min, Max	-92.6, 250.0	-71.9, 536.4	-92.6, 536.4

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 49　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（尺骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Ulnar: CMAP Amplitude (mV)	Day 337			
	N	2	12	14
	Mean (SD, SEM)	0.536 (0.657, 0.465)	0.971 (1.114, 0.322)	0.909 (1.053, 0.281)
	Median (P25, P75)	0.536 (0.071, 1.000)	0.550 (0.335, 0.820)	0.550 (0.300, 1.000)
	Min, Max	0.071, 1.000	0.240, 3.600	0.071, 3.600
	Change from Baseline			
	N	2	12	14
	Mean (SD, SEM)	0.301 (0.706, 0.500)	0.362 (0.300, 0.087)	0.353 (0.339, 0.091)
	Median (P25, P75)	0.301 (-0.199, 0.800)	0.350 (0.220, 0.515)	0.350 (0.200, 0.530)
	Min, Max	-0.199, 0.800	-0.330, 0.800	-0.330, 0.800
	Percent Change from Baseline			
	N	2	11	13
	Mean (SD, SEM)	163.1 (335.0, 236.9)	214.3 (200.2, 60.4)	206.4 (207.7, 57.6)
	Median (P25, P75)	163.1 (-73.7, 400.0)	184.6 (36.4, 400.0)	184.6 (36.4, 400.0)
	Min, Max	-73.7, 400.0	-57.9, 500.0	-73.7, 500.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 49　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（尺骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Ulnar: CMAP Amplitude (mV)	Day 442			
	N	2	11	13
	Mean (SD, SEM)	0.465 (0.615, 0.435)	1.044 (1.014, 0.306)	0.955 (0.967, 0.268)
	Median (P25, P75)	0.465 (0.030, 0.900)	0.610 (0.400, 1.300)	0.610 (0.400, 1.000)
	Min, Max	0.030, 0.900	0.200, 3.400	0.030, 3.400
	Change from Baseline			
	N	2	11	13
	Mean (SD, SEM)	0.230 (0.665, 0.470)	0.397 (0.384, 0.116)	0.372 (0.405, 0.112)
	Median (P25, P75)	0.230 (-0.240, 0.700)	0.300 (0.200, 0.520)	0.300 (0.200, 0.520)
	Min, Max	-0.240, 0.700	-0.350, 1.100	-0.350, 1.100
	Percent Change from Baseline			
	N	2	10	12
	Mean (SD, SEM)	130.6 (310.3, 219.4)	311.3 (308.5, 97.6)	281.2 (302.6, 87.4)
	Median (P25, P75)	130.6 (-88.9, 350.0)	350.0 (13.6, 500.0)	325.0 (9.9, 477.3)
	Min, Max	-88.9, 350.0	-61.4, 900.0	-88.9, 900.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 49　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（尺骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Ulnar: CMAP Amplitude (mV)	Day 568			
	N	2	9	11
	Mean (SD, SEM)	0.742 (0.931, 0.658)	1.484 (1.143, 0.381)	1.349 (1.105, 0.333)
	Median (P25, P75)	0.742 (0.084, 1.400)	1.010 (0.500, 2.200)	1.010 (0.500, 2.200)
	Min, Max	0.084, 1.400	0.400, 3.400	0.084, 3.400
	Change from Baseline			
	N	2	9	11
	Mean (SD, SEM)	0.507 (0.980, 0.693)	0.791 (0.549, 0.183)	0.739 (0.592, 0.178)
	Median (P25, P75)	0.507 (-0.186, 1.200)	0.840 (0.400, 0.900)	0.840 (0.300, 1.100)
	Min, Max	-0.186, 1.200	0.200, 2.000	-0.186, 2.000
	Percent Change from Baseline			
	N	2	8	10
	Mean (SD, SEM)	265.6 (473.0, 334.4)	467.2 (348.3, 123.1)	426.9 (355.6, 112.4)
	Median (P25, P75)	265.6 (-68.9, 600.0)	475.0 (170.5, 720.3)	475.0 (40.9, 676.9)
	Min, Max	-68.9, 600.0	6.2, 1000.0	-68.9, 1000.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 49　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（尺骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Ulnar: CMAP Amplitude (mV)	Day 694			
	N	2	8	10
	Mean (SD, SEM)	0.719 (0.963, 0.681)	1.213 (1.072, 0.379)	1.114 (1.020, 0.323)
	Median (P25, P75)	0.719 (0.038, 1.400)	1.020 (0.450, 1.680)	1.020 (0.400, 1.400)
	Min, Max	0.038, 1.400	0.100, 3.300	0.038, 3.300
	Change from Baseline			
	N	2	8	10
	Mean (SD, SEM)	0.484 (1.013, 0.716)	0.820 (0.670, 0.237)	0.753 (0.695, 0.220)
	Median (P25, P75)	0.484 (-0.232, 1.200)	0.905 (0.400, 1.025)	0.905 (0.400, 1.100)
	Min, Max	-0.232, 1.200	-0.200, 2.100	-0.232, 2.100
	Percent Change from Baseline			
	N	2	7	9
	Mean (SD, SEM)	257.0 (485.0, 343.0)	556.7 (437.0, 165.2)	490.1 (436.0, 145.3)
	Median (P25, P75)	257.0 (-85.9, 600.0)	700.0 (50.0, 900.0)	600.0 (50.0, 863.6)
	Min, Max	-85.9, 600.0	-66.7, 1050.0	-85.9, 1050.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 49　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（尺骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Ulnar: CMAP Amplitude (mV)	Day 820			
	N	2	2	4
	Mean (SD, SEM)	0.814 (1.112, 0.786)	2.050 (2.192, 1.550)	1.432 (1.588, 0.794)
	Median (P25, P75)	0.814 (0.028, 1.600)	2.050 (0.500, 3.600)	1.050 (0.264, 2.600)
	Min, Max	0.028, 1.600	0.500, 3.600	0.028, 3.600
	Change from Baseline			
	N	2	2	4
	Mean (SD, SEM)	0.579 (1.161, 0.821)	0.950 (0.636, 0.450)	0.765 (0.794, 0.397)
	Median (P25, P75)	0.579 (-0.242, 1.400)	0.950 (0.500, 1.400)	0.950 (0.129, 1.400)
	Min, Max	-0.242, 1.400	0.500, 1.400	-0.242, 1.400
	Percent Change from Baseline			
	N	2	1	3
	Mean (SD, SEM)	305.2 (558.4, 394.8)	63.6 (,)	224.7 (418.7, 241.7)
	Median (P25, P75)	305.2 (-89.6, 700.0)	63.6 (63.6, 63.6)	63.6 (-89.6, 700.0)
	Min, Max	-89.6, 700.0	63.6, 63.6	-89.6, 700.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

表 49　　CMAP 振幅の要約統計量の推移（尺骨神経）（続き）

Summary of CMAP Amplitude and CMAP Area Over Time
Evaluable Population (N=19)

Parameter		Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=15)	Total (N=19)
Ulnar: CMAP Amplitude (mV)	Day 946			
	N	1	0	1
	Mean (SD, SEM)	1.400 (,)		1.400 (,)
	Median (P25, P75)	1.400 (1.400, 1.400)		1.400 (1.400, 1.400)
	Min, Max	1.400, 1.400		1.400, 1.400
	Change from Baseline			
	N	1	0	1
	Mean (SD, SEM)	1.200 (,)		1.200 (,)
	Median (P25, P75)	1.200 (1.200, 1.200)		1.200 (1.200, 1.200)
	Min, Max	1.200, 1.200		1.200, 1.200
	Percent Change from Baseline			
	N	1	0	1
	Mean (SD, SEM)	600.0 (,)		600.0 (,)
	Median (P25, P75)	600.0 (600.0, 600.0)		600.0 (600.0, 600.0)
	Min, Max	600.0, 600.0		600.0, 600.0

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:49)

2.2.5.4.2 成長パラメータ

- 全体として、測定したすべての成長パラメータがベースラインに比べ上昇した（CSR［CTD 5.3.5.2-1］Table 87）。成長について考察すると、大部分の被験者が試験中に胃瘻チューブ又は他の手段によって栄養補助を受けていたことに留意することが重要である（CSR［CTD 5.3.5.2-1］Table 38）。

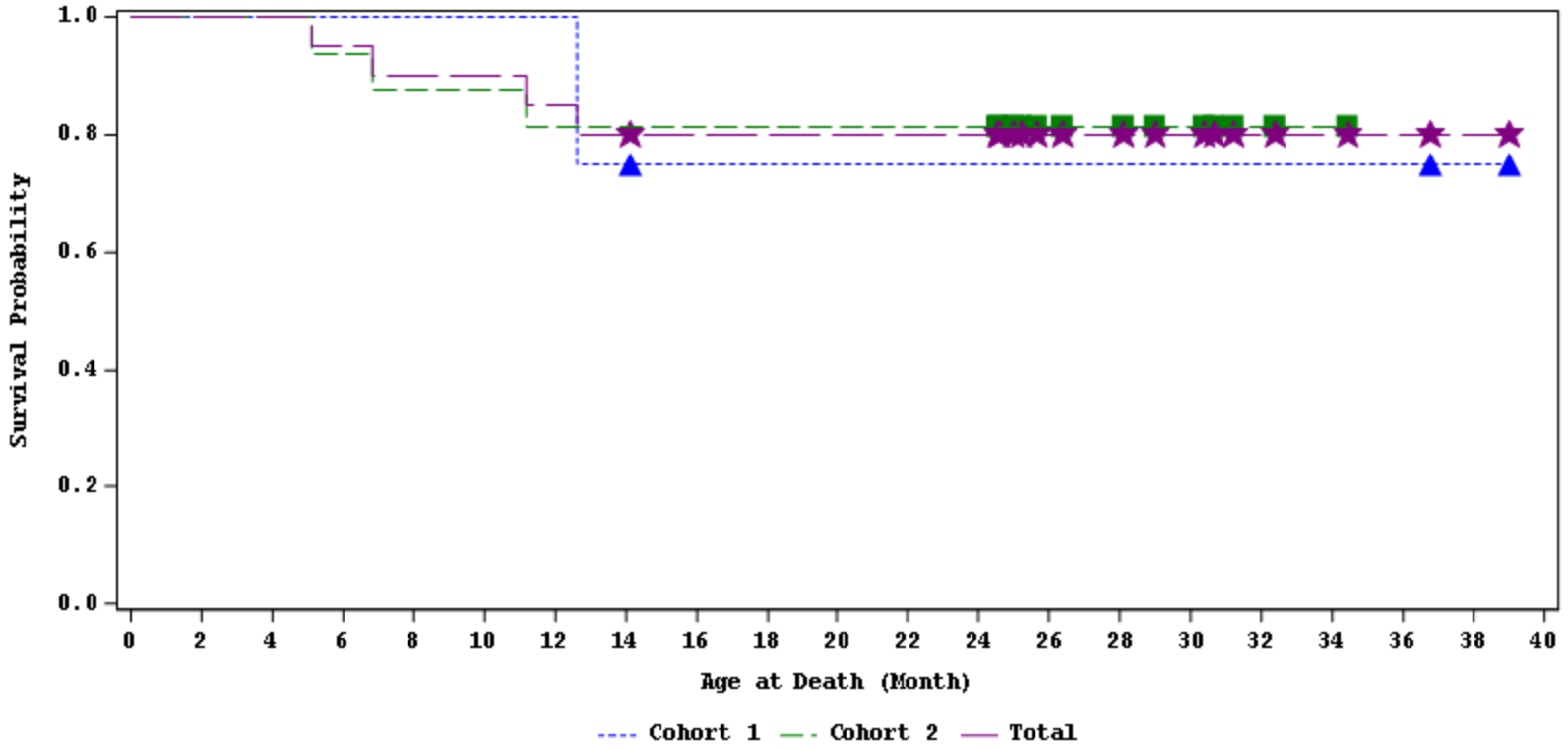
2.2.5.4.3 全生存及び無イベント生存

- データカットオフの時点で、治験薬投与を受けた 20 例中 15 例（75%）は生存しており、試験を継続していた。死亡した 4 例の被験者（すべて SMA に関連した原因）のうち、1 例は試験開始後 1 年未満に死亡、3 例は試験開始 6 ヵ月未満に死亡した。死亡した 4 例に、4 回以上の治験薬投与を受けた被験者はいなかった（2～4 回投与の範囲）。継続中の被験者の月齢は 24.6～39.2 ヵ月の範囲で、中央値は 29.6 ヵ月、及び継続中の被験者の投与回数は 4～9 回であった（図 20、表 50）。
- 死亡例 4 例に加えて、3 例が永続的換気の基準を満たしていた（試験を自主的に中止した被験者 1 例を含む）。データカットオフの時点で、安全性解析対象集団の被験者 20 例中 13 例（65%）は生存しており、永続的換気を必要とせず試験を継続中であった（図 21、表 51）。

図 20　　生存率のカプランマイヤー曲線

Figure adhoc x8-3: Kaplan-Meier Curves for Age at Death

Safety Population (N=20)



SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 17:17)

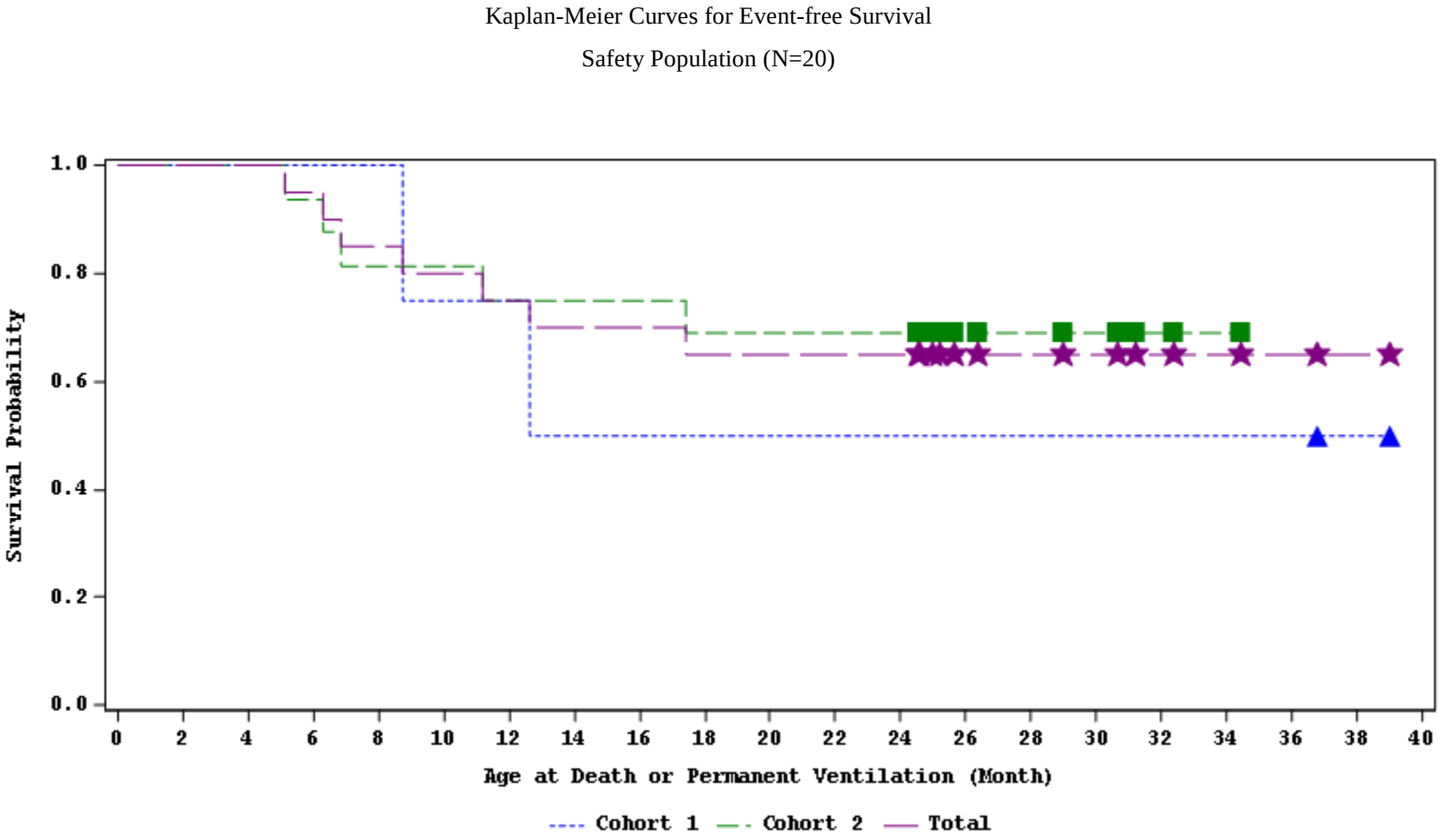
表 50　　生存率の推移

Summary of Age at Death
Safety Population (N=20)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=16)	Total (N=20)
Number of Patients	4	16	20
Number of Events	1	3	4
Number of Censored	3	13	16
Percent of Censoring (%)	75.0%	81.3%	80.0%
Median (Month)			
95% CI of Median (Month)	(12.62,)	(,)	(,)
Estimated proportion of subjects who are alive by			
Day 91 (13 weeks/3 months)	100.0%	100.0%	100.0%
Day 182 (26 weeks/6 months)	100.0%	93.8%	95.0%
Day 273 (39 weeks/9 months)	100.0%	87.5%	90.0%
Day 364 (52 weeks/12 months)	100.0%	81.3%	85.0%
Day 455 (65 weeks/15 months)	75.0%	81.3%	80.0%
Day 546 (78 weeks/18 months)	75.0%	81.3%	80.0%
Day 637 (91 weeks/21 months)	75.0%	81.3%	80.0%
Day 728 (104 weeks/24 months)	75.0%	81.3%	80.0%
Day 819 (117 weeks/27 months)	75.0%	81.3%	80.0%
Day 910 (130 weeks/30 months)	75.0%	81.3%	80.0%

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted] 18:13)

図 21　　無イベント生存率のカプラン・マイヤー曲線



SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted] 20[redacted], Output Date: [redacted] 20[redacted] 15:36)

表 51　　無イベント生存率の推移

Summary of Event-free Survival
Safety Population (N=20)

	Cohort 1 (N=4)	Cohort 2 (N=16)	Total (N=20)
Number of Patients	4	16	20
Number of Events	2	5	7
Number of Censored	2	11	13
Percent of Censoring (%)	50.0%	68.8%	65.0%
Median (Month)			
95% CI of Median (Month)	(8.75,)	(11.21,)	(11.21,)
Estimated proportion of subjects who are alive and do not require permanent ventilatory support by			
Day 91 (13 weeks/3 months)	100.0%	100.0%	100.0%
Day 182 (26 weeks/6 months)	100.0%	93.8%	95.0%
Day 273 (39 weeks/9 months)	75.0%	81.3%	80.0%
Day 364 (52 weeks/12 months)	75.0%	75.0%	75.0%
Day 455 (65 weeks/15 months)	50.0%	75.0%	70.0%
Day 546 (78 weeks/18 months)	50.0%	68.8%	65.0%
Day 637 (91 weeks/21 months)	50.0%	68.8%	65.0%
Day 728 (104 weeks/24 months)	50.0%	68.8%	65.0%
Day 819 (117 weeks/27 months)	50.0%	68.8%	65.0%
Day 910 (130 weeks/30 months)	50.0%	68.8%	65.0%

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 10:19)

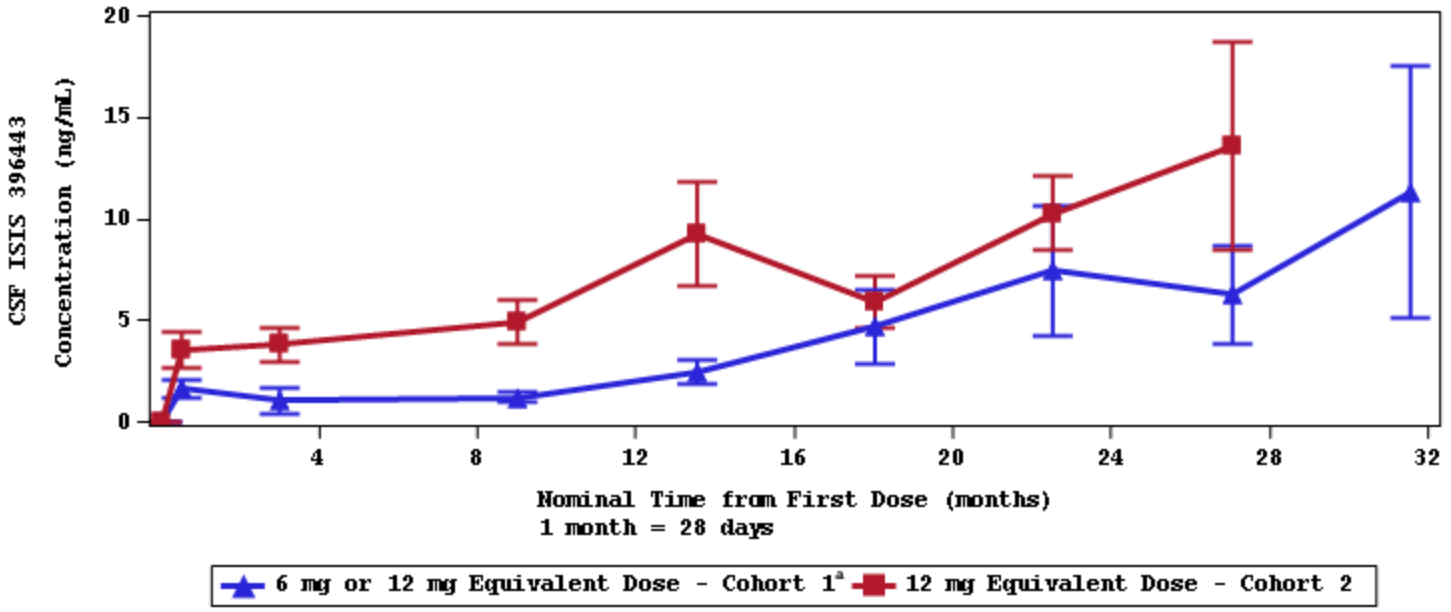
2.2.5.4.4 薬物動態及び薬力学の結果

- 乳児期発症集団において認められた ISIS 396443 未変化体の CSF 中の平均濃度及び血漿 PK プロフィールは、全般的に遅発型 SMA の小児に対して ISIS 396443 を IT 投与した以前の経験に基づき予想されたプロフィールと同様であった（図 22、表 52）。
- Day 379 までのすべての評価によると、コホート 2（12 mg 負荷用量）の CSF 中の平均濃度はコホート 1（6 mg 負荷用量）に比べて 2～4 倍高い。Day 253 から両コホートに対し同じ維持用量（12 mg）が投与開始されたことから予想されたとおり、Day 379 以降、コホート 1 とコホート 2 の間での ISIS 396443 平均濃度の違いは 1～2 倍に減少した。ISIS 396443 コホート 2 の高い CSF 濃度は、全般的にコホート 2 では主要な有効性パラメータ（運動マイルストーン、CHOP INTEND スコア、CMAP 測定）がコホート 1 に比べてより早期に顕著に改善したことと対応している。
- コホート 2 では Day 631 に CSF 中濃度は定常状態に達した。全体的に Day 631 後の定常状態の濃度レベルは維持された。コホート 1 では、コホート 2 と同様の濃度レベルは Day 883 に達成された。したがって、平均 CSF 中濃度がコホート 2（平均 10.3～13.6 ng / mL）で認められた定常状態の濃度レベルの範囲に到達するには、コホート 1 ではさらに 9 ヵ月間の投与が必要であった。
- コホート 2 では、定常状態において CSF 中平均濃度に約 3 倍の蓄積が認められ、維持用量を追加することにより定常状態での CSF 中濃度レベル以上の蓄積は予想されない。
- 既報の ISIS 396443 試験結果と同様に、IT 投与された ISIS 396443 の一部分は投与部位（CSF）から全身循環に移行し、投与後数時間以内に平均血漿中濃度は最高値に達した。
- ISIS 396443 の血漿中平均濃度は、Day 85 の IT 投与後 168 時間時点で最高血漿中濃度値の 1%以下まで低下し、続いて投与 168 日後まで極めて緩徐に消失した。このように、IT ボーラス投与後の血漿中の ISIS 396443 濃度推移は二相性の消失を示した。
- 血漿中の平均 ISIS 396443 濃度には反復投与による蓄積は認められない（図 23、図 24）。
- C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4hr}$ 平均値は両コホートともに用量依存的で用量に比例して増加した。
- ISIS 396443 を投与された 20 名の乳児の CSF 中 SMN タンパク質量は個体間でのばらつき、及び年齢に対応した対照例の欠如のため、ISIS 396443 投与による CSF 中の SMN タンパク質濃度に対する影響については結論が得られていない。
- 血漿 PK パラメータを表 53 に示す。

図 22　　CSF 中 ISIS 396443 濃度の推移

Mean (±SE) CSF Concentrations of ISIS 396443 versus Time by Administered Dose (Linear Scale)

(PK Population)



Patient 2315 (Day 1), Patient 2316 (Day 1) and Patient 2312 (Day 85) were excluded from summary statistics (see Section 11.1.1).

[a] Patients in Cohort 1 received a 6 mg equivalent dose on Days 1, 15, and 85, and 12 mg equivalent dose on all subsequent dosing days (beginning Day 253).

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 20:47)

表 52　　各投与前の CSF 中の ISIS 396443 濃度の要約統計量

		Cohort 1 / 6 mg or 12 mg Equivalent[d]		Cohort 2 / 12 mg Equivalent[d]	
Study Day	Number of Doses	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
1	0	4	BLQ	14[a]	BLQ[c]
15	1	4	1.68 ± 0.872	16	3.57 ± 3.51
85	2	4	1.11 ± 1.28	13[b]	3.84 ± 2.99
253	3	4	1.24 ± 0.526	13	4.93 ± 3.99
379	4	2	2.47 ± 0.849	13	9.29 ± 9.19
505	5	2	4.74 ± 2.58	11	5.91 ± 4.26
631	6	2	7.46 ± 4.49	5	10.3 ± 4.04
757	7	2	6.30 ± 3.38	4	13.6 ± 10.2
883	8	2	11.3 ± 8.70	NSC	NSC

Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification (50 pg/mL); CSF = cerebrospinal fluid; N = number of patients; NSC = no samples collected; SD = standard deviation.

[a] Patients 2315 and 2316 were removed from summary statistics (see Section 11.1.1).

[b] Patients 2312 was removed from summary statistics (see Section 11.1.1).

[c] Median value was BLQ with a range of values from BLQ to 0.21 ng/mL (see Section 11.1.1)

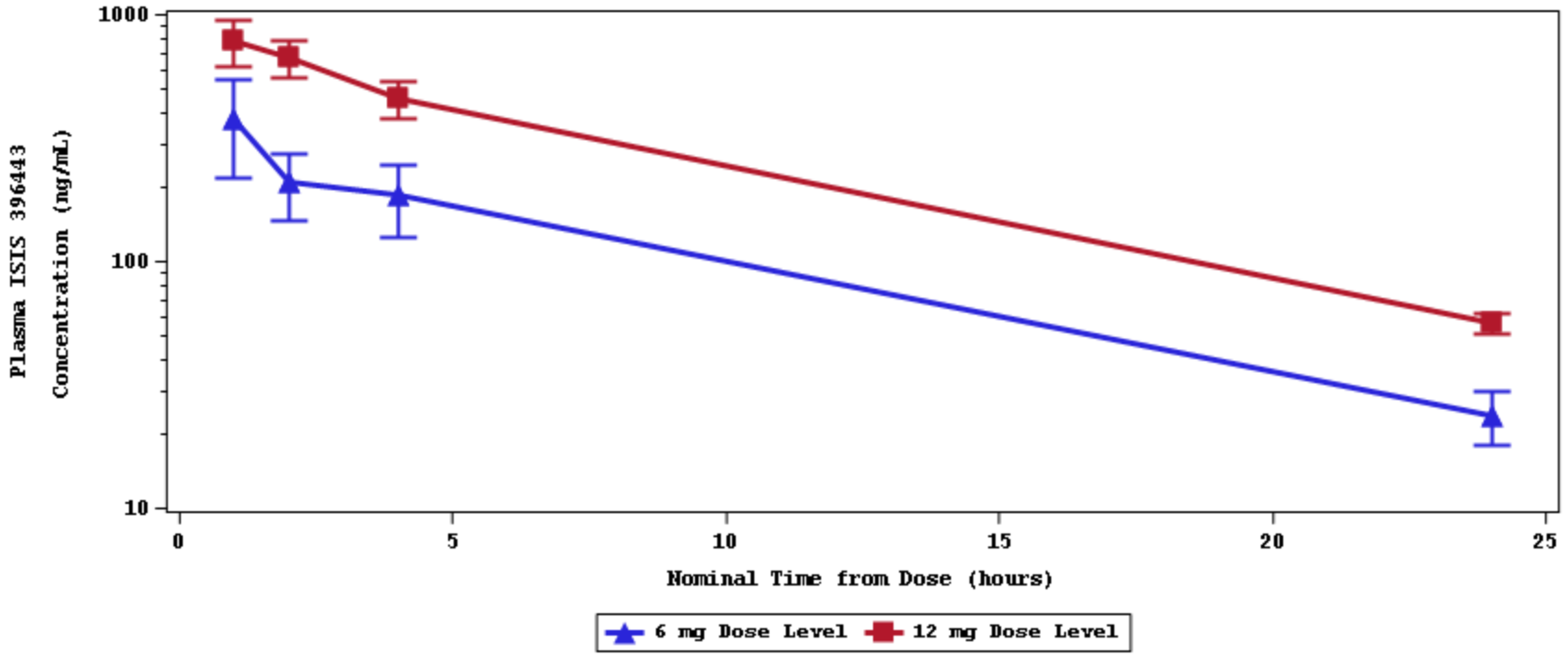
[d] Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details. Patients in Cohort 1 received 6 mg equivalent doses on Days 1, 15, and 85 and 12 mg equivalent on all subsequent dosing days.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 11:12)

図 23　　単回髄腔内投与後 24 時間までの血漿中 ISIS 396443 濃度の推移（Day 1）

Mean (±SE) Plasma Concentrations of ISIS 396443 versus Time Up to 24 hours Post-dose by Cohort for All Cohorts on Day 1 After a Single Intrathecal Administration of ISIS 396443 (Semilogarithmic Scale)

(PK Population)

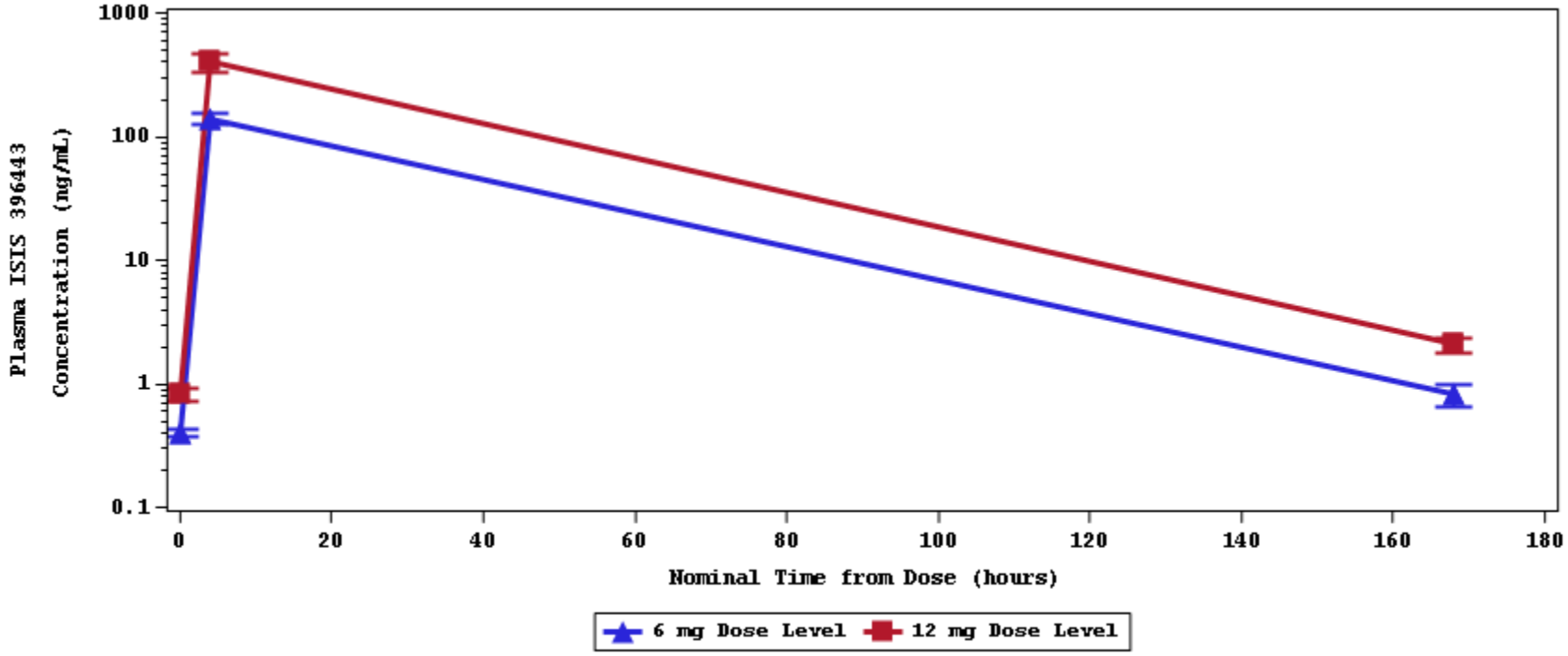


SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 11:13)

図 24　　反復髄腔内投与後 168 時間までの血漿中 ISIS 396443 濃度の推移（Day 85）

Mean (±SE) Plasma Concentrations of ISIS 396443 versus Time Up to 168 hours Post-dose by Cohort for All Cohorts on Day 85 After Multiple Intrathecal Administrations of ISIS 396443 (Semilogarithmic Scale)

(PK Population)



SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 11:13)

表 53　　ISIS 396443 単回投与後の血漿 PK パラメータ

Summary of Plasma PK Parameters of ISIS 396443 After a Single Intrathecal Administration(s) of ISIS 396443

Cohort	Nominal Equivalent Dose[a]	No. of Doses	Profile Day	C_{max} (ng/mL) N	C_{max} (ng/mL) Mean ± SD	T_{max} (hr) N	T_{max} (hr) Median (range)	AUC_{0-4hr} (ng·hr/mL) N	AUC_{0-4hr} (ng·hr/mL) Mean ± SD
1	6 mg	1	1	4	396 ± 311	4	1.71 (1.02 - 3.93)	4	894 ± 610
2	12 mg	1	1	16	829 ± 625	16	2.05 (1.00 - 4.92)	16	2181 ± 1488

Abbreviations: AUC0-4hr = area under the plasma concentration-time curve from zero time (predose) to 4 hours after the intrathecal administration; Cmax = maximum observed drug concentration in plasma; IT = intrathecal; N = number of patients; SD = standard deviation; Tmax = time at which Cmax occurs.
aActual dose (mg) was adjusted for each patient by age, see protocol and Section 9.4.1 for additional details.

2.2.5.5 安全性の結果

2.2.5.5.1 有害事象の発現状況

データカットオフの時点で、ISIS 396443 の反復 IT 投与の忍容性は良好であったが、最大耐用量は確認できなかった。ISIS 396443 の全体的な安全性プロファイルにおいて、具体的な安全性上の懸念はなかった。

- 被験者 16 例（80%）に 77 件の SAE が報告された。最も多く報告された SAE は呼吸器に関連するもので、これは I 型 SMA の自然経過と整合している。
- 20 例中 4 例の被験者が SAE により死亡したが、偶発的事象又は I 型 SMA の急速な経過と整合するものであった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された死亡又は SAE はなかった。
- 570 件の有害事象の大半は治験責任医師により軽度（63%）、又は中等度（26.8%）と判断され、10.2%が重度と評価された。最も高頻度に発現した事象は、発熱（14 例［70.0%］、37 件）、関節拘縮（8 例［40%］、24 件）、上気道感染症（12 例［60%］、23 件）、及び肺炎（7 例［35%］、17 件）であった。
- 一過性の好中球減少症 1 件、及び嘔吐 1 件の 2 事象は、治験薬との因果関係を多分関連ありと判定された。嘔吐は、腰椎穿刺による投与手技との因果関係も多分ありと考えられた。両事象とも重症度は軽度と評価された。治験薬と関連あり、又は多分関連ありと判定された有害事象は他にはなかった（表 55）。
- 90 日間隔で評価した場合、有害事象及び SAE の全体的な発現頻度は時間とともに減少する傾向を示し、特に時間経過とともに少なくなった事象は、器官別大分類（SOC）の胃腸障害、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。なお、有害事象及び SAE が全体的に時間経過とともに減少する傾向は、被験者の SMA に関する症状が減少し、より健康になっていることを示唆している可能性がある（表 56）。
- 投与後 24 又は 72 時間以内に発現した有害事象は、治験薬の投与に関連していないと思われた。また、投与直後における安全性の問題は確認できなかった。
- 治験薬投与のための腰椎穿刺手技の忍容性は良好であった。本試験中の腰椎穿刺後に発現した事象の頻度及び性質は、一般的に腰椎穿刺後に観察されるものと同様であった。
- 全体として、生化学検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査、バイタルサイン、身体的診察所見、神経学的検査所見、又は ECG において ISIS 396443 と関連した臨床的変化は認められなかった。3 例の被験者で CSF 中の赤血球数が上昇したが、これは腰椎穿刺によるものであり、ISIS 396443 に関連するとは考えられない。
- 負荷投与期間と維持投与期間との間、及び負荷投与期間中のコホート 1（負荷用量 6 mg 相当量）とコホート 2（負荷用量 12 mg 相当量）との間において、有害事象の種類及び頻度について臨床的に意味のある差はなかった。
- 重篤な有害事象の発現率を表 57 に示す。
- 臨床検査値の推移を CSR（CTD5.3.5.2-1）Table 123～132 に示す。

表 54　　有害事象の発現状況

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4) Patients (%)	Cohort 1 (N=4) Events (%)	Cohort 2 (N=16) Patients (%)	Cohort 2 (N=16) Events (%)	Total (N=20) Patients (%)	Total (N=20) Events (%)
Patients Reporting at Least One Adverse Event	4 (100.0)	110 (100.0)	16 (100.0)	460 (100.0)	20 (100.0)	570 (100.0)
感染症および寄生虫症	3 (75.0)	20 (18.2)	16 (100.0)	120 (26.1)	19 (95.0)	140 (24.6)
上気道感染	1 (25.0)	1 (0.9)	11 (68.8)	22 (4.8)	12 (60.0)	23 (4.0)
肺炎	1 (25.0)	2 (1.8)	6 (37.5)	15 (3.3)	7 (35.0)	17 (3.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (37.5)	13 (2.8)	6 (30.0)	13 (2.3)
中耳炎	1 (25.0)	1 (0.9)	5 (31.3)	7 (1.5)	6 (30.0)	8 (1.4)
ライノウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (37.5)	7 (1.5)	6 (30.0)	7 (1.2)
気道感染	2 (50.0)	9 (8.2)	3 (18.8)	6 (1.3)	5 (25.0)	15 (2.6)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (25.0)	5 (1.1)	4 (20.0)	5 (0.9)
細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	5 (1.1)	3 (15.0)	5 (0.9)
ウイルス性肺炎	1 (25.0)	1 (0.9)	2 (12.5)	2 (0.4)	3 (15.0)	3 (0.5)
細菌性気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
エンテロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (0.7)	2 (10.0)	3 (0.5)
メタニューモウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (25.0)	2 (1.8)	1 (6.3)	1 (0.2)	2 (10.0)	3 (0.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
アデノウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (0.4)	1 (5.0)	2 (0.4)
カンジダ性おむつ皮疹	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 54　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4)		Cohort 2 (N=16)		Total (N=20)	
	Patients (%)	Events (%)	Patients (%)	Events (%)	Patients (%)	Events (%)
コロナウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (0.4)	1 (5.0)	2 (0.4)
伝染性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
ウイルス性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
ヘモフィルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
手足口病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
モラクセラ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
粘膜皮膚カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
モラクセラ菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
緑膿菌性肺炎	1 (25.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (0.4)
ＲＳウイルス細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
細菌性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 54　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4) Patients (%)	Cohort 1 (N=4) Events (%)	Cohort 2 (N=16) Patients (%)	Cohort 2 (N=16) Events (%)	Total (N=20) Patients (%)	Total (N=20) Events (%)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
胃腸障害	4 (100.0)	11 (10.0)	14 (87.5)	49 (10.7)	18 (90.0)	60 (10.5)
便秘	1 (25.0)	1 (0.9)	8 (50.0)	9 (2.0)	9 (45.0)	10 (1.8)
嘔吐	2 (50.0)	2 (1.8)	6 (37.5)	11 (2.4)	8 (40.0)	13 (2.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (37.5)	6 (1.3)	6 (30.0)	6 (1.1)
下痢	1 (25.0)	1 (0.9)	4 (25.0)	13 (2.8)	5 (25.0)	14 (2.5)
生歯	2 (50.0)	2 (1.8)	2 (12.5)	2 (0.4)	4 (20.0)	4 (0.7)
腹部膨満	1 (25.0)	1 (0.9)	2 (12.5)	2 (0.4)	3 (15.0)	3 (0.5)
鼓腸	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (6.3)	1 (0.2)	2 (10.0)	2 (0.4)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
腹痛	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
消化管運動低下	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
吐血	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (75.0)	15 (13.6)	15 (93.8)	107 (23.3)	18 (90.0)	122 (21.4)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 54　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4)		Cohort 2 (N=16)		Total (N=20)	
	Patients (%)	Events (%)	Patients (%)	Events (%)	Patients (%)	Events (%)
鼻閉	1 (25.0)	3 (2.7)	6 (37.5)	8 (1.7)	7 (35.0)	11 (1.9)
呼吸窮迫	1 (25.0)	2 (1.8)	6 (37.5)	10 (2.2)	7 (35.0)	12 (2.1)
咳嗽	2 (50.0)	2 (1.8)	4 (25.0)	8 (1.7)	6 (30.0)	10 (1.8)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (37.5)	7 (1.5)	6 (30.0)	7 (1.2)
無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (31.3)	9 (2.0)	5 (25.0)	9 (1.6)
上気道分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (31.3)	7 (1.5)	5 (25.0)	7 (1.2)
急性呼吸不全	1 (25.0)	3 (2.7)	3 (18.8)	7 (1.5)	4 (20.0)	10 (1.8)
慢性呼吸不全	1 (25.0)	1 (0.9)	3 (18.8)	3 (0.7)	4 (20.0)	4 (0.7)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (25.0)	8 (1.7)	4 (20.0)	8 (1.4)
無呼吸	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	4 (0.9)	3 (15.0)	4 (0.7)
気管支分泌物貯留	1 (25.0)	1 (0.9)	2 (12.5)	2 (0.4)	3 (15.0)	3 (0.5)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	4 (0.9)	3 (15.0)	4 (0.7)
誤嚥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
呼吸困難	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (6.3)	1 (0.2)	2 (10.0)	2 (0.4)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (0.7)	2 (10.0)	3 (0.5)
肺うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
無呼吸発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
窒息	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
息詰まり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 54　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4) Patients (%)	Cohort 1 (N=4) Events (%)	Cohort 2 (N=16) Patients (%)	Cohort 2 (N=16) Events (%)	Total (N=20) Patients (%)	Total (N=20) Events (%)
低換気	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
喉頭肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
鼻汁変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
気縦隔症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
呼吸停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
拘束性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
低音性連続性ラ音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (0.4)	1 (5.0)	2 (0.4)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
頻呼吸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
気管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
呼吸補助筋の動員	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75.0)	9 (8.2)	11 (68.8)	45 (9.8)	14 (70.0)	54 (9.5)
発熱	3 (75.0)	5 (4.5)	11 (68.8)	32 (7.0)	14 (70.0)	37 (6.5)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (0.9)	4 (20.0)	4 (0.7)
末梢性浮腫	2 (50.0)	3 (2.7)	1 (6.3)	2 (0.4)	3 (15.0)	5 (0.9)
不快感	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (6.3)	1 (0.2)	2 (10.0)	2 (0.4)
医療機器リーク	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 54　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4) Patients (%)	Cohort 1 (N=4) Events (%)	Cohort 2 (N=16) Patients (%)	Cohort 2 (N=16) Events (%)	Total (N=20) Patients (%)	Total (N=20) Events (%)
医療機器閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	3 (0.7)	1 (5.0)	3 (0.5)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (75.0)	21 (19.1)	11 (68.8)	28 (6.1)	14 (70.0)	49 (8.6)
関節拘縮	3 (75.0)	15 (13.6)	5 (31.3)	9 (2.0)	8 (40.0)	24 (4.2)
側弯症	2 (50.0)	2 (1.8)	5 (31.3)	6 (1.3)	7 (35.0)	8 (1.4)
脊柱後弯症	2 (50.0)	2 (1.8)	2 (12.5)	2 (0.4)	4 (20.0)	4 (0.7)
胸郭変形	1 (25.0)	1 (0.9)	2 (12.5)	2 (0.4)	3 (15.0)	3 (0.5)
斜頚	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (6.3)	1 (0.2)	2 (10.0)	2 (0.4)
手変形	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
後側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
脊柱前弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (0.4)	1 (5.0)	2 (0.4)
脊柱変形	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
滑膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (100.0)	11 (10.0)	10 (62.5)	25 (5.4)	14 (70.0)	36 (6.3)
発疹	1 (25.0)	4 (3.6)	4 (25.0)	6 (1.3)	5 (25.0)	10 (1.8)
おむつ皮膚炎	2 (50.0)	3 (2.7)	2 (12.5)	2 (0.4)	4 (20.0)	5 (0.9)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 54　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4) Patients (%)	Cohort 1 (N=4) Events (%)	Cohort 2 (N=16) Patients (%)	Cohort 2 (N=16) Events (%)	Total (N=20) Patients (%)	Total (N=20) Events (%)
湿疹	1 (25.0)	1 (0.9)	2 (12.5)	2 (0.4)	3 (15.0)	3 (0.5)
過剰肉芽組織	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (0.7)	3 (15.0)	3 (0.5)
皮膚刺激	1 (25.0)	1 (0.9)	2 (12.5)	2 (0.4)	3 (15.0)	3 (0.5)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (0.4)	1 (5.0)	2 (0.4)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (0.4)	1 (5.0)	2 (0.4)
接触性皮膚炎	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
皮膚色素脱失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
皮膚障害	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
皮下気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (75.0)	7 (6.4)	8 (50.0)	20 (4.3)	11 (55.0)	27 (4.7)
節足動物咬傷	1 (25.0)	3 (2.7)	2 (12.5)	4 (0.9)	3 (15.0)	7 (1.2)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (0.7)	2 (10.0)	3 (0.5)
栄養補給管合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
処置による疼痛	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (6.3)	1 (0.2)	2 (10.0)	2 (0.4)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted] Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 54　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4) Patients (%)	Cohort 1 (N=4) Events (%)	Cohort 2 (N=16) Patients (%)	Cohort 2 (N=16) Events (%)	Total (N=20) Patients (%)	Total (N=20) Events (%)
耳擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (0.4)	1 (5.0)	2 (0.4)
口唇損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
外傷性気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
胃手術後症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
処置後局所反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
軟部組織損傷	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
サンバーン	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
熱傷	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
歯牙損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
神経系障害	2 (50.0)	2 (1.8)	7 (43.8)	10 (2.2)	9 (45.0)	12 (2.1)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (0.7)	3 (15.0)	3 (0.5)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
脳脊髄液漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (0.4)	1 (5.0)	2 (0.4)
よだれ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
頭痛	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
眼振	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
臨床検査	1 (25.0)	1 (0.9)	6 (37.5)	23 (5.0)	7 (35.0)	24 (4.2)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 54　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4) Patients (%)	Cohort 1 (N=4) Events (%)	Cohort 2 (N=16) Patients (%)	Cohort 2 (N=16) Events (%)	Total (N=20) Patients (%)	Total (N=20) Events (%)
ヒトライノウイルス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (0.7)	2 (10.0)	3 (0.5)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
体重減少	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (6.3)	1 (0.2)	2 (10.0)	2 (0.4)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
骨密度減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
呼吸音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	3 (0.7)	1 (5.0)	3 (0.5)
モラクセラ検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
シュードモナス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (0.4)	1 (5.0)	2 (0.4)
セラチア検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
ブドウ球菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
レンサ球菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
心臓障害	2 (50.0)	3 (2.7)	4 (25.0)	8 (1.7)	6 (30.0)	11 (1.9)
徐脈	1 (25.0)	1 (0.9)	2 (12.5)	2 (0.4)	3 (15.0)	3 (0.5)
頻脈	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (6.3)	1 (0.2)	2 (10.0)	2 (0.4)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 54　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4) Patients (%)	Cohort 1 (N=4) Events (%)	Cohort 2 (N=16) Patients (%)	Cohort 2 (N=16) Events (%)	Total (N=20) Patients (%)	Total (N=20) Events (%)
チアノーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
心膜気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
心室性頻脈	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
免疫系障害	1 (25.0)	1 (0.9)	5 (31.3)	5 (1.1)	6 (30.0)	6 (1.1)
季節性アレルギー	1 (25.0)	1 (0.9)	2 (12.5)	2 (0.4)	3 (15.0)	3 (0.5)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)	1 (0.9)	4 (25.0)	4 (0.9)	5 (25.0)	5 (0.9)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (0.4)	2 (10.0)	2 (0.4)
リンパ節症	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
血小板増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (50.0)	3 (2.7)	3 (18.8)	6 (1.3)	5 (25.0)	9 (1.6)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (0.7)	2 (10.0)	3 (0.5)
過小食	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (6.3)	1 (0.2)	2 (10.0)	2 (0.4)
成長障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
代謝性アルカローシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
体重増加不良	1 (25.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (0.4)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 54　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4) Patients (%)	Cohort 1 (N=4) Events (%)	Cohort 2 (N=16) Patients (%)	Cohort 2 (N=16) Events (%)	Total (N=20) Patients (%)	Total (N=20) Events (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (25.0)	1 (0.9)	2 (12.5)	2 (0.4)	3 (15.0)	3 (0.5)
斜頭症	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (6.3)	1 (0.2)	2 (10.0)	2 (0.4)
斜指症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
眼障害	1 (25.0)	1 (0.9)	2 (12.5)	2 (0.4)	3 (15.0)	3 (0.5)
乱視	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (0.7)	3 (15.0)	3 (0.5)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (0.7)	3 (15.0)	3 (0.5)
血管障害	1 (25.0)	1 (0.9)	2 (12.5)	2 (0.4)	3 (15.0)	3 (0.5)
毛細血管脆弱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
本態性高血圧症	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
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）	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (6.3)	1 (0.2)	2 (10.0)	2 (0.4)
アクロコルドン	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (0.2)	1 (5.0)	1 (0.2)
血管の良性新生物	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 54　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4) Patients (%)	Cohort 1 (N=4) Events (%)	Cohort 2 (N=16) Patients (%)	Cohort 2 (N=16) Events (%)	Total (N=20) Patients (%)	Total (N=20) Events (%)
耳および迷路障害	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)
耳垢栓塞	1 (25.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.2)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:25)

表 55　　治験薬との因果関係が多分関連ありと判定された有害事象の発現状況

Treatment Emergent Adverse Events - Potentially Related to Study Drug
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4) Patients (%)	Cohort 1 (N=4) Events (%)	Cohort 2 (N=16) Patients (%)	Cohort 2 (N=16) Events (%)	Total (N=20) Patients (%)	Total (N=20) Events (%)
Patients Reporting at Least One Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (100.0)	2 (10.0)	2 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (50.0)	1 (5.0)	1 (50.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (50.0)	1 (5.0)	1 (50.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (50.0)	1 (5.0)	1 (50.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (50.0)	1 (5.0)	1 (50.0)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one related adverse event are counted only once for the total incidence. Related is defined as 'Related', 'Possible', or missing relationship to study drug.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:26)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 1 (N=4)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=4)		Days 91-180 (N=4)		Days 181-270 (N=4)		Days 271-360 (N=3)		Days 361-450 (N=2)		Days 451-540 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
Patients Reporting at Least One Adverse Event	4 (100.0)	18 (100.0)	4 (100.0)	18 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)	2 (66.7)	8 (100.0)	2 (100.0)	16 (100.0)	2 (100.0)	11 (100.0)
胃腸障害	2 (50.0)	2 (11.1)	1 (25.0)	1 (5.6)	1 (25.0)	1 (6.7)	1 (33.3)	3 (37.5)	2 (100.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
生歯	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	1 (5.6)	2 (50.0)	3 (16.7)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (12.5)	1 (50.0)	1 (9.1)
おむつ皮膚炎	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 1 (N=4)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=4)		Days 91-180 (N=4)		Days 181-270 (N=4)		Days 271-360 (N=3)		Days 361-450 (N=2)		Days 451-540 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0)	3 (16.7)	2 (50.0)	2 (11.1)	1 (25.0)	1 (6.7)	1 (33.3)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (25.0)	2 (11.1)	2 (50.0)	2 (11.1)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	3 (16.7)	3 (75.0)	4 (22.2)	1 (25.0)	1 (6.7)	1 (33.3)	1 (12.5)	1 (50.0)	3 (18.8)	2 (100.0)	5 (45.5)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (27.3)
カンジダ性おむつ皮疹	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (18.2)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 1 (N=4)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=4)		Days 91-180 (N=4)		Days 181-270 (N=4)		Days 271-360 (N=3)		Days 361-450 (N=2)		Days 451-540 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (25.0)	1 (5.6)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑膿菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	1 (5.6)	1 (25.0)	1 (5.6)	2 (50.0)	6 (40.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	1 (50.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節拘縮	1 (25.0)	1 (5.6)	1 (25.0)	1 (5.6)	1 (25.0)	2 (13.3)	1 (33.3)	1 (12.5)	1 (50.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸郭変形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱後弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (50.0)	3 (16.7)	2 (50.0)	3 (16.7)	1 (25.0)	1 (6.7)	1 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	4 (36.4)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 1 (N=4)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=4)		Days 91-180 (N=4)		Days 181-270 (N=4)		Days 271-360 (N=3)		Days 361-450 (N=2)		Days 451-540 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
急性呼吸不全	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (18.2)
窒息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支分泌物貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (25.0)	1 (5.6)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 1 (N=4)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=4)		Days 91-180 (N=4)		Days 181-270 (N=4)		Days 271-360 (N=3)		Days 361-450 (N=2)		Days 451-540 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	2 (11.1)	1 (25.0)	1 (5.6)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過小食	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)
眼振	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 1 (N=4)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=4)		Days 91-180 (N=4)		Days 181-270 (N=4)		Days 271-360 (N=3)		Days 361-450 (N=2)		Days 451-540 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頭症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳垢栓塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乱視	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date:[redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 1 (N=4)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=4)		Days 91-180 (N=4)		Days 181-270 (N=4)		Days 271-360 (N=3)		Days 361-450 (N=2)		Days 451-540 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
血管の良性新生物	1 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 1 (N=4)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=2)		Days 631-720 (N=2)		Days 721-810 (N=2)		Days 811-900 (N=2)		Days 901-990 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
Patients Reporting at Least One Adverse Event	1 (50.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	11 (100.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 1 (N=4)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=2)		Days 631-720 (N=2)		Days 721-810 (N=2)		Days 811-900 (N=2)		Days 901-990 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 1 (N=4)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=2)		Days 631-720 (N=2)		Days 721-810 (N=2)		Days 811-900 (N=2)		Days 901-990 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (50.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	6 (54.5)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節拘縮	1 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	6 (54.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱後弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
Patients Reporting at Least One Adverse Event	15 (93.8)	95 (100.0)	15 (100.0)	100 (100.0)	11 (84.6)	47 (100.0)	10 (76.9)	47 (100.0)	10 (76.9)	45 (100.0)	10 (76.9)	44 (100.0)
感染症および寄生虫症	6 (37.5)	15 (15.8)	11 (73.3)	21 (21.0)	9 (69.2)	16 (34.0)	9 (69.2)	18 (38.3)	7 (53.8)	13 (28.9)	7 (53.8)	13 (29.5)
上気道感染	2 (12.5)	3 (3.2)	4 (26.7)	4 (4.0)	2 (15.4)	4 (8.5)	2 (15.4)	2 (4.3)	3 (23.1)	3 (6.7)	1 (7.7)	1 (2.3)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	5 (5.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	3 (23.1)	4 (8.5)	2 (15.4)	3 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	2 (12.5)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (4.3)	2 (15.4)	2 (4.3)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	2 (15.4)	2 (4.3)	3 (23.1)	3 (6.4)	1 (7.7)	1 (2.2)	2 (15.4)	2 (4.5)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (6.8)
ウイルス感染	2 (12.5)	2 (2.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
細気管支炎	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	1 (7.7)	2 (4.5)
エンテロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (4.3)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
メタニューモウイルス感染	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (4.5)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date:[redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コロナウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃炎	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモフィルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜皮膚カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モラクセラ菌性肺炎	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
ＲＳウイルス細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (68.8)	28 (29.5)	11 (73.3)	29 (29.0)	6 (46.2)	9 (19.1)	5 (38.5)	9 (19.1)	5 (38.5)	10 (22.2)	3 (23.1)	8 (18.2)
呼吸不全	2 (12.5)	2 (2.1)	3 (20.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
鼻閉	4 (25.0)	5 (5.3)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (6.3)	3 (3.2)	3 (20.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (4.4)	1 (7.7)	1 (2.3)
無気肺	2 (12.5)	2 (2.1)	1 (6.7)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (4.4)	1 (7.7)	1 (2.3)
咳嗽	2 (12.5)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (4.3)	1 (7.7)	1 (2.1)	2 (15.4)	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	1 (6.3)	1 (1.1)	2 (13.3)	6 (6.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	2 (15.4)	2 (4.3)	1 (7.7)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無呼吸	2 (12.5)	3 (3.2)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道分泌増加	1 (6.3)	1 (1.1)	2 (13.3)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無呼吸発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: 0[redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
気管支分泌物貯留	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
息詰まり	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低換気	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
鼻汁変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
気縦隔症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拘束性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
睡眠時無呼吸症候群	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻呼吸	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
呼吸補助筋の動員	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	10 (62.5)	14 (14.7)	7 (46.7)	12 (12.0)	3 (23.1)	4 (8.5)	3 (23.1)	5 (10.6)	1 (7.7)	1 (2.2)	4 (30.8)	4 (9.1)
便秘	4 (25.0)	4 (4.2)	2 (13.3)	2 (2.0)	2 (15.4)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
胃食道逆流性疾患	4 (25.0)	4 (4.2)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	3 (18.8)	3 (3.2)	3 (20.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
下痢	1 (6.3)	1 (1.1)	2 (13.3)	3 (3.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	1 (2.2)	1 (7.7)	1 (2.3)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生歯	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (56.3)	14 (14.7)	5 (33.3)	10 (10.0)	3 (23.1)	3 (6.4)	4 (30.8)	5 (10.6)	4 (30.8)	5 (11.1)	3 (23.1)	4 (9.1)
発熱	7 (43.8)	7 (7.4)	5 (33.3)	6 (6.0)	3 (23.1)	3 (6.4)	4 (30.8)	5 (10.6)	4 (30.8)	5 (11.1)	2 (15.4)	2 (4.5)
疼痛	2 (12.5)	2 (2.1)	2 (13.3)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器リーク	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器閉塞	1 (6.3)	2 (2.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快感	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (4.5)
血管穿刺部位内出血	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	2 (2.1)	3 (20.0)	5 (5.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	4 (8.9)	4 (30.8)	7 (15.9)
側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (4.4)	2 (15.4)	2 (4.5)
関節拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (3.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	1 (7.7)	3 (6.8)
胸郭変形	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
手変形	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱後弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱変形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
斜頚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (31.3)	8 (8.4)	2 (13.3)	3 (3.0)	2 (15.4)	3 (6.4)	1 (7.7)	1 (2.1)	2 (15.4)	3 (6.7)	2 (15.4)	2 (4.5)
過剰肉芽組織	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
発疹	1 (6.3)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	2 (12.5)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	1 (6.3)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素脱失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (25.0)	4 (4.2)	4 (26.7)	4 (4.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	2 (15.4)	3 (6.4)	2 (15.4)	3 (6.7)	1 (7.7)	1 (2.3)
節足動物咬傷	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養補給管合併症	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	1 (7.7)	1 (2.3)
耳擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃手術後症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後局所反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (18.8)	3 (3.2)	3 (20.0)	5 (5.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳脊髄液漏	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
よだれ	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (2.0)	2 (15.4)	4 (8.5)	2 (15.4)	5 (10.6)	1 (7.7)	1 (2.2)	1 (7.7)	3 (6.8)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
ヒトライノウイルス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
ブドウ球菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.3)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	2 (15.4)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
心臓障害	2 (12.5)	2 (2.1)	2 (13.3)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	3 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心停止	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
チアノーゼ	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心膜気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (4.5)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (4.5)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	2 (2.0)	2 (15.4)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
成長障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
過小食	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性アルカローシス	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (6.3)	1 (1.1)	2 (13.3)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	1 (6.3)	1 (1.1)	2 (13.3)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (6.3)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管脆弱	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頭症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=16)		Days 91-180 (N=15)		Days 181-270 (N=13)		Days 271-360 (N=13)		Days 361-450 (N=13)		Days 451-540 (N=13)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
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）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アクロコルドン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=13)		Days 631-720 (N=9)		Days 721-810 (N=6)		Days 811-900 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
Patients Reporting at Least One Adverse Event	8 (61.5)	33 (100.0)	5 (55.6)	20 (100.0)	6 (100.0)	27 (100.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
感染症および寄生虫症	5 (38.5)	8 (24.2)	5 (55.6)	6 (30.0)	4 (66.7)	9 (33.3)	1 (50.0)	1 (50.0)
上気道感染	2 (15.4)	3 (9.1)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
鼻咽頭炎	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アデノウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝染性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date:[redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=13)		Days 631-720 (N=9)		Days 721-810 (N=6)		Days 811-900 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
手足口病	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モラクセラ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (30.8)	6 (18.2)	2 (22.2)	2 (10.0)	4 (66.7)	6 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道分泌増加	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
無気肺	1 (7.7)	1 (3.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=13)		Days 631-720 (N=9)		Days 721-810 (N=6)		Days 811-900 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支分泌物貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
低音性連続性ラ音	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (30.8)	4 (12.1)	1 (11.1)	2 (10.0)	2 (33.3)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節拘縮	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱後弯症	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱前弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=13)		Days 631-720 (N=9)		Days 721-810 (N=6)		Days 811-900 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
四肢痛	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (15.4)	2 (6.1)	2 (22.2)	3 (15.0)	2 (33.3)	3 (11.1)	1 (50.0)	1 (50.0)
下痢	1 (7.7)	1 (3.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	2 (33.3)	2 (7.4)	1 (50.0)	1 (50.0)
胃炎	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (10.0)	2 (33.3)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (10.0)	2 (33.3)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7)	1 (3.0)	2 (22.2)	3 (15.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=13)		Days 631-720 (N=9)		Days 721-810 (N=6)		Days 811-900 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (15.4)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (15.4)	4 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳擦過傷	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	1 (7.7)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (15.4)	4 (12.1)	1 (11.1)	1 (5.0)	1 (16.7)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=13)		Days 631-720 (N=9)		Days 721-810 (N=6)		Days 811-900 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
骨密度減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヒトライノウイルス検査陽性	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モラクセラ検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
セラチア検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Cohort 2 (N=16)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=13)		Days 631-720 (N=9)		Days 721-810 (N=6)		Days 811-900 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜指症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (7.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
Patients Reporting at Least One Adverse Event	19 (95.0)	113 (100.0)	19 (100.0)	118 (100.0)	15 (88.2)	62 (100.0)	12 (75.0)	55 (100.0)	12 (80.0)	61 (100.0)	12 (80.0)	55 (100.0)
感染症および寄生虫症	7 (35.0)	18 (15.9)	14 (73.7)	25 (21.2)	10 (58.8)	17 (27.4)	10 (62.5)	19 (34.5)	8 (53.3)	16 (26.2)	9 (60.0)	18 (32.7)
上気道感染	2 (10.0)	3 (2.7)	4 (21.1)	4 (3.4)	2 (11.8)	4 (6.5)	2 (12.5)	2 (3.6)	3 (20.0)	3 (4.9)	1 (6.7)	1 (1.8)
肺炎	1 (5.0)	1 (0.9)	4 (21.1)	6 (5.1)	1 (5.9)	1 (1.6)	3 (18.8)	4 (7.3)	2 (13.3)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	2 (13.3)	3 (5.5)
ライノウイルス感染	2 (10.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (3.2)	2 (12.5)	2 (3.6)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	2 (11.8)	2 (3.2)	3 (18.8)	3 (5.5)	1 (6.7)	1 (1.6)	2 (13.3)	2 (3.6)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	5 (9.1)
ウイルス感染	2 (10.0)	2 (1.8)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
細気管支炎	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	1 (6.7)	2 (3.6)
エンテロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (3.6)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
メタニューモウイルス感染	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	1 (6.7)	2 (3.6)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ性おむつ皮疹	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コロナウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃炎	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモフィルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜皮膚カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モラクセラ菌性肺炎	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑膿菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ＲＳウイルス細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
ウイルス性上気道感染	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (65.0)	31 (27.4)	13 (68.4)	32 (27.1)	7 (41.2)	10 (16.1)	6 (37.5)	10 (18.2)	5 (33.3)	10 (16.4)	5 (33.3)	12 (21.8)
鼻閉	5 (25.0)	6 (5.3)	2 (10.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	2 (10.0)	4 (3.5)	3 (15.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.3)	2 (13.3)	2 (3.6)
呼吸不全	2 (10.0)	2 (1.8)	3 (15.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	2 (10.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (3.2)	2 (12.5)	2 (3.6)	2 (13.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	2 (10.0)	2 (1.8)	1 (5.3)	1 (0.8)	2 (11.8)	2 (3.2)	1 (6.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.6)
無気肺	2 (10.0)	2 (1.8)	1 (5.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.3)	1 (6.7)	1 (1.8)
慢性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	1 (5.9)	1 (1.6)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
低酸素症	1 (5.0)	1 (0.9)	2 (10.5)	6 (5.1)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無呼吸	2 (10.0)	3 (2.7)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
上気道分泌増加	1 (5.0)	1 (0.9)	2 (10.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	1 (5.9)	1 (1.6)	1 (6.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支分泌物貯留	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無呼吸発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
窒息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
息詰まり	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低換気	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
鼻汁変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
気縦隔症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
呼吸停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拘束性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
睡眠時無呼吸症候群	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻呼吸	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
呼吸補助筋の動員	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	12 (60.0)	16 (14.2)	8 (42.1)	13 (11.0)	4 (23.5)	5 (8.1)	4 (25.0)	8 (14.5)	3 (20.0)	4 (6.6)	4 (26.7)	4 (7.3)
便秘	4 (20.0)	4 (3.5)	2 (10.5)	2 (1.7)	3 (17.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
嘔吐	3 (15.0)	3 (2.7)	3 (15.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (5.5)	1 (6.7)	1 (1.6)	1 (6.7)	1 (1.8)
胃食道逆流性疾患	4 (20.0)	4 (3.5)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (5.0)	1 (0.9)	2 (10.5)	3 (2.5)	1 (5.9)	1 (1.6)	2 (12.5)	2 (3.6)	1 (6.7)	1 (1.6)	1 (6.7)	1 (1.8)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
生歯	2 (10.0)	2 (1.8)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
消化管運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (55.0)	17 (15.0)	7 (36.8)	12 (10.2)	4 (23.5)	4 (6.5)	5 (31.3)	7 (12.7)	4 (26.7)	5 (8.2)	3 (20.0)	4 (7.3)
発熱	8 (40.0)	9 (8.0)	7 (36.8)	8 (6.8)	4 (23.5)	4 (6.5)	4 (25.0)	5 (9.1)	4 (26.7)	5 (8.2)	2 (13.3)	2 (3.6)
疼痛	2 (10.0)	2 (1.8)	2 (10.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.6)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
不快感	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器リーク	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器閉塞	1 (5.0)	2 (1.8)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位内出血	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (30.0)	9 (8.0)	4 (21.1)	6 (5.1)	3 (17.6)	4 (6.5)	1 (6.3)	1 (1.8)	4 (26.7)	5 (8.2)	3 (20.0)	3 (5.5)
おむつ皮膚炎	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	1 (6.3)	1 (1.8)	1 (6.7)	1 (1.6)	1 (6.7)	1 (1.8)
発疹	1 (5.0)	2 (1.8)	1 (5.3)	2 (1.7)	1 (5.9)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	2 (10.0)	2 (1.8)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過剰肉芽組織	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
脱毛症	1 (5.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素脱失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.0)	3 (2.7)	4 (21.1)	6 (5.1)	3 (17.6)	7 (11.3)	1 (6.3)	1 (1.8)	4 (26.7)	6 (9.8)	4 (26.7)	7 (12.7)
関節拘縮	1 (5.0)	1 (0.9)	3 (15.8)	4 (3.4)	2 (11.8)	3 (4.8)	1 (6.3)	1 (1.8)	2 (13.3)	3 (4.9)	1 (6.7)	3 (5.5)
側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.3)	2 (13.3)	2 (3.6)
胸郭変形	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
脊柱後弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
手変形	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱変形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	5 (25.0)	6 (5.3)	5 (26.3)	5 (4.2)	2 (11.8)	2 (3.2)	2 (12.5)	3 (5.5)	3 (20.0)	5 (8.2)	1 (6.7)	1 (1.8)
節足動物咬傷	1 (5.0)	1 (0.9)	2 (10.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	2 (13.3)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
栄養補給管合併症	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	1 (6.7)	1 (1.8)
処置による疼痛	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃手術後症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後局所反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (15.0)	3 (2.7)	4 (21.1)	6 (5.1)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	1 (6.7)	1 (1.8)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳脊髄液漏	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
よだれ	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼振	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	2 (10.0)	2 (1.8)	3 (15.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (33.3)	5 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心停止	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
チアノーゼ	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心膜気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (1.7)	2 (11.8)	4 (6.5)	2 (12.5)	5 (9.1)	1 (6.7)	1 (1.6)	1 (6.7)	3 (5.5)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
ヒトライノウイルス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
ブドウ球菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	3 (17.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (10.0)	2 (1.8)	1 (5.3)	2 (1.7)	3 (17.6)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過小食	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
成長障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性アルカローシス	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
体重増加不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.6)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.6)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (5.0)	1 (0.9)	2 (10.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	1 (5.0)	1 (0.9)	2 (10.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管脆弱	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頭症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.8)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (10.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 1 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 1-90 (N=20)		Days 91-180 (N=19)		Days 181-270 (N=17)		Days 271-360 (N=16)		Days 361-450 (N=15)		Days 451-540 (N=15)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
乱視	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アクロコルドン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管の良性新生物	1 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳垢栓塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=15)		Days 631-720 (N=11)		Days 721-810 (N=8)		Days 811-900 (N=4)		Days 901-990 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
Patients Reporting at Least One Adverse Event	9 (60.0)	37 (100.0)	7 (63.6)	26 (100.0)	8 (100.0)	38 (100.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
感染症および寄生虫症	5 (33.3)	8 (21.6)	6 (54.5)	8 (30.8)	4 (50.0)	9 (23.7)	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (13.3)	3 (8.1)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (6.7)	1 (2.7)	1 (9.1)	2 (7.7)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アデノウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝染性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.

[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 2 of 2

	Days 541-630 (N=15)		Days 631-720 (N=11)		Days 721-810 (N=8)		Days 811-900 (N=4)		Days 901-990 (N=2)	
System Organ Class / Preferred Term[1]	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
手足口病	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モラクセラ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (26.7)	6 (16.2)	3 (27.3)	3 (11.5)	5 (62.5)	7 (18.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
上気道分泌増加	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無気肺	1 (6.7)	1 (2.7)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 2 of 2

	Days 541-630 (N=15)		Days 631-720 (N=11)		Days 721-810 (N=8)		Days 811-900 (N=4)		Days 901-990 (N=2)	
System Organ Class / Preferred Term[1]	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
咳嗽	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
鼻閉	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支分泌物貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低音性連続性ラ音	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (33.3)	7 (18.9)	1 (9.1)	2 (7.7)	3 (37.5)	9 (23.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節拘縮	2 (13.3)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	6 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱後弯症	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	1 (6.7)	1 (2.7)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals

Safety Population (N=20)

Total Cohort (N=20)

Section 2 of 2

	Days 541-630 (N=15)		Days 631-720 (N=11)		Days 721-810 (N=8)		Days 811-900 (N=4)		Days 901-990 (N=2)	
System Organ Class / Preferred Term[1]	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
後側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱前弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (13.3)	2 (5.4)	3 (27.3)	4 (15.4)	2 (25.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (6.7)	1 (2.7)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (13.3)	2 (5.4)	3 (27.3)	4 (15.4)	2 (25.0)	3 (7.9)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (6.7)	1 (2.7)	1 (9.1)	1 (3.8)	2 (25.0)	2 (5.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 2 of 2

	Days 541-630 (N=15)		Days 631-720 (N=11)		Days 721-810 (N=8)		Days 811-900 (N=4)		Days 901-990 (N=2)	
System Organ Class / Preferred Term[1]	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (7.7)	3 (37.5)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (7.7)	2 (25.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (13.3)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳擦過傷	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	1 (6.7)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (13.3)	4 (10.8)	2 (18.2)	2 (7.7)	1 (12.5)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 2 of 2

	Days 541-630 (N=15)		Days 631-720 (N=11)		Days 721-810 (N=8)		Days 811-900 (N=4)		Days 901-990 (N=2)	
System Organ Class / Preferred Term[1]	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
骨密度減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヒトライノウイルス検査陽性	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モラクセラ検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
セラチア検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (13.3)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.

[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 14:42)

表 56　　発症時期別（90 日間ごと）の有害事象発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events by 90-Day Intervals
Safety Population (N=20)
Total Cohort (N=20)
Section 2 of 2

System Organ Class / Preferred Term[1]	Days 541-630 (N=15)		Days 631-720 (N=11)		Days 721-810 (N=8)		Days 811-900 (N=4)		Days 901-990 (N=2)	
	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)	Pat (%)	Evnt (%)
過敏症	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜指症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (6.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Pat means Patients, Evnt means Events. If AE is partial date with missing day, the first dose date of the month is used to impute the missing day if the dose month/year is same as AE month/year, if AE month is not the same as dose month, then 1st is used to impute the missing day. If AE is partial date with missing month and day, the first dose date of the year is used if the dose year is same as AE year, if AE year is not the same as dose year, then January 1st is used to impute the missing month and day. Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence and for each treatment.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date:[redacted]20[redacted] 14:42)

表 57　　重篤な有害事象の発現率 –安全性解析対象集団 (N=20)

Treatment Emergent Adverse Events Classified as Serious
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4)		Cohort 2 (N=16)		Total (N=20)	
	Patients (%)	Events (%)	Patients (%)	Events (%)	Patients (%)	Events (%)
Patients Reporting at Least One Serious Adverse Event	3 (75.0)	8 (100.0)	13 (81.3)	69 (100.0)	16 (80.0)	77 (100.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (75.0)	5 (62.5)	12 (75.0)	30 (43.5)	15 (75.0)	35 (45.5)
呼吸窮迫	1 (25.0)	2 (25.0)	5 (31.3)	6 (8.7)	6 (30.0)	8 (10.4)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (31.3)	6 (8.7)	5 (25.0)	6 (7.8)
急性呼吸不全	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (18.8)	7 (10.1)	4 (20.0)	9 (11.7)
無呼吸	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (2.9)	2 (10.0)	2 (2.6)
無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (4.3)	2 (10.0)	3 (3.9)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (2.9)	2 (10.0)	2 (2.6)
窒息	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
誤嚥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
低換気	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
気縦隔症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	3 (37.5)	11 (68.8)	29 (42.0)	13 (65.0)	32 (41.6)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (25.0)	7 (10.1)	4 (20.0)	7 (9.1)
ライノウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (5.8)	4 (20.0)	4 (5.2)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	4 (5.8)	3 (15.0)	4 (5.2)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one serious adverse event are counted only once for the total incidence. For each treatment, subjects reporting more than one serious adverse event are counted only once.

表 57　　重篤な有害事象の発現率 –安全性解析対象集団 (N=20)（続き）

Treatment Emergent Adverse Events Classified as Serious
Safety Population (N=20)

	Cohort 1 (N=4)		Cohort 2 (N=16)		Total (N=20)	
System Organ Class / Preferred Term[1]	Patients (%)	Events (%)	Patients (%)	Events (%)	Patients (%)	Events (%)
メタニューモウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (2.9)	2 (10.0)	2 (2.6)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (2.9)	2 (10.0)	2 (2.6)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (2.9)	2 (10.0)	2 (2.6)
コロナウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
エンテロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
緑膿菌性肺炎	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
RS ウイルス細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
気道感染	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	5 (7.2)	3 (15.0)	5 (6.5)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
チアノーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
心膜気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one serious adverse event are counted only once for the total incidence. For each treatment, subjects reporting more than one serious adverse event are counted only once.

表 57　　重篤な有害事象の発現率 –安全性解析対象集団 (N=20)（続き）

Treatment Emergent Adverse Events Classified as Serious
Safety Population (N=20)

System Organ Class / Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=4)		Cohort 2 (N=16)		Total (N=20)	
	Patients (%)	Events (%)	Patients (%)	Events (%)	Patients (%)	Events (%)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (2.9)	2 (10.0)	2 (2.6)
成長障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
滑膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	1 (5.0)	1 (1.3)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1]At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one serious adverse event are counted only once for the total incidence. For each treatment, subjects reporting more than one serious adverse event are counted only once.

2.2.5.5.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.3.2 に示す。

2.2.6 結論

進行中の試験の中間解析結果より、ISIS 396443 の IT 投与は良好な忍容性を示し、乳児期発症型 SMA 被験者集団において有効であることが強く示唆された。有効性及び PK の知見は、目標とする CSF 中の薬物濃度の妥当性の直接的な証拠となり、また、運動マイルストーンの達成、その他の運動機能の測定値、及び電気生理学的活性の一貫した持続的な改善、並びに全生存期間及び無イベント生存期間の延長を示した。これらは I 型 SMA の自然経過と、明らかに異なるものであった。有効性のパラメータ全般に認められた結果に基づき、また、6 mg 負荷用量と比較し 12 mg 負荷用量の投与を受けた被験者の ISIS 396443 の CSF 中濃度が高いことを考慮すると、より早期の治療過程でより高い曝露を得ることで、有効性を高められる可能性がある。

ISIS 396443 は運動機能を改善し、乳児期発症型 SMA 患者の生存率を向上させると考えられる。

2.3 232SM201 試験……資料番号 5.3.5.2-2

2.3.1 治験の標題

遺伝的に診断された未発症脊髄性筋萎縮症患者に ISIS396443 を反復髄腔内投与したときの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的とした非盲検試験

2.3.2 治験責任医師及び治験実施医療機関

2.3.2.1 治験責任医師

[redacted]、他計 21 名

2.3.2.2 治験実施医療機関

[redacted]（[redacted], USA）、他計 21 医療機関

2.3.3 治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第一被験者治験薬投与日）～継続中（データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.3.4 治験の方法

2.3.4.1 治験の目的

2.3.4.1.1 主要目的

遺伝的に診断された未発症脊髄性筋萎縮症（SMA）乳児患者に ISIS396443 の反復髄腔内（IT）投与時の有効性を、呼吸介入又は死亡までの期間により評価する。

2.3.4.1.2 副次目的

遺伝的に診断された未発症 SMA 乳児患者における ISIS396443 反復 IT 投与時の影響を、以下の項目により評価する。

- SMA の臨床症状発現（SMA 患者に特徴的な複数の臨床兆候により診断）
- 成長及び機能
- 安全性、忍容性、及び薬物動態（PK）

2.3.4.2 対象

2.3.4.2.1 選択基準

主な選択基準は以下のとおりであった。

(1) 親又は法的保護者が、試験の目的及びリスクを理解した上で文書同意し、かつ、国・地域の個人情報に関する法令に従って健康情報を使用することを認めた患者。
(2) 初回投与時に生後 6 週以下の患者。
(3) 5q SMA ホモ接合性欠失又は変異、若しくは複合ヘテロ接合体の変異の遺伝的証拠を有する患者。
(4) 2 個又は 3 個の *SMN2* コピーを有することを示す遺伝的証拠がある患者。
(5) ベースライン時の尺骨の CMAP 値（Ulnar CMAP）が 1 mV 以上の患者。
(6) 治験責任医師により、適切な栄養と水分を摂っている（ガストロノミーを用いない）と判断された患者。
(7) 該当国が定めたガイドラインに基づき、年齢に対する体重が 3 パーセンタイル以上である患者。
(8) 単胎分娩の場合は妊娠期間が 37～42 週、双子分娩の場合は 34～42 週であった患者。
(9) 試験に定める治療、測定及び来院に関する全規定が遵守可能であり、かつ、親又は保護者及び患者当人に適切な心理社会的支援環境があると治験責任医師が判断する患者。

2.3.4.2.2 除外基準

主な除外基準は以下のとおりであった。

(1) 低酸素血症（酸素補充又は換気補助なしで覚醒時又は睡眠時の酸素飽和度が 96%未満、高度 1000 m 超の場合には、酸素補充又は換気補助なしで覚醒時又は睡眠時の酸素飽和度が 92%未満）の患者。
(2) スクリーニング時、又は初回投与直前（Day 1）の臨床徴候及び症状により、治験責任医師が SMA 発症の疑いが強いと判断した患者。
(3) 活動性感染症が未治療、又は不適切な治療が行われ、スクリーニング期間中のいずれかの時点で抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要となった患者。
(4) 脳又は脊髄疾患の既往があり、腰椎穿刺（LP）手技、脳脊髄液（CSF）の循環、又は安全性評価に影響があると考えられる患者。
(5) CSF ドレナージのシャント、又は中枢神経系（CNS）カテーテルが留置されている患者。
(6) 細菌性髄膜炎又はウイルス性脳炎の既往がある患者。
(7) スクリーニング来院時の血液学的検査、生化学検査に臨床的に意味のある異常が認められ、治験参加に不適切であると治験責任医師が判断した場合。
(8) 他の治験薬（アルブテロール/サルブタモール、リルゾール、カルニチン、フェニル酪酸ナトリウム、バルプロ酸、ヒドロキシ尿素等）、生物学的製剤、又治医療器具の試験的使用、若しくは適応外使用により SMA の治療を受けた患者。遺伝子治療歴、アンチセンス・オリゴヌクレオチド又は細胞移植による治療歴のある患者。
(9) 新生児呼吸窮迫症候群と診断され、サーファクタント補充療法又は侵襲的換気補助が必要な

患者。

(10) 親又は法的保護者が、試験の本質、範囲、及び起こり得る結果を理解できない、又は治験手順の遵守に同意できない/しない患者。

(11) 進行性の病態を有し、治験の実施や評価に影響があると治験責任医師が判断した患者。例として、安全性の評価に影響を及ぼす、又は被験者の治験手順の実施を困難にする医学的障害がある患者。

(12) その他の理由により治験責任医師又は治験依頼者が試験参加に適していないと判断した患者。

2.3.4.3 治験デザイン

被験者の治験参加予定期間（スクリーニング期間、治験薬投与期間、治験薬投与終了後の追跡評価期間を含む）は、約 2.5 年（889 日）である。

本試験は、遺伝的に診断された未発症 SMA 患者に対し、ISIS 396443 を反復投与したときの有効性、安全性、忍容性及び PK を評価することを目的とした、現在継続中の第 II 相、非盲検、単群、多施設共同、国際共同試験である。本試験では遺伝的に診断された SMA 小児患者集団を対象としてSMAの発症前にISIS 396443の投与を開始し､生後間もなくから2歳まで追跡評価する。対象被験者数は 25 名以下である。被験者は初回投与時に生後 6 週間未満であり、5q SMA ホモ接合性欠失／変異、又は複合ヘテロ接合体の変異、及び 2 個、又は 3 個の *SMN2* 遺伝子コピーを有することが遺伝的に証明されている。全被験者は、約 2 年間にわたり腰椎穿刺（LP）により 10 回の ISIS 396443 のボーラス IT 投与を受ける。本試験の投与量は 1 用量であり、治験薬投与時点の被験者の年齢から推定される脳脊髄液（CSF）量から 2 歳児における 12 mg に相当する投与量を算出し、投与する。スクリーニング期間、治療期間、追跡期間は合わせて約 2.5 年（889 日）であるが､2 個、又は 3 個の *SMN2* 遺伝子のコピーを有する被験者に I 型又は II 型 SMA に該当する症状が発現するのであれば、観察期間であるおよそ 2.5 歳までに発症すると考えられる。

<u>スクリーニング期間</u>

被験者の適格性は登録の 3 週間以内（Day -21～ -1）に評価し、投与前に確認する。スクリーニング時のすべての基準に適合しない場合には、治験責任医師の判断でスクリーニング期間中に 1 回のみ再スクリーニングを実施することができる。被験者の兄弟姉妹（以降､「兄弟」）のいずれかに SMA 患者がおり、同意が得られた場合には、スクリーニング時（又は Amendment 5 を実施後最初の来院時）に兄弟のデータを収集する。

<u>治験薬投与期間</u>

適格性を満たした被験者は Day 1 に治験実施医療機関に入院し、投与前評価を受けてから腰椎穿刺による治験薬の投与を受ける。被験者は Day 1 の投与後、安全性のモニタリングのために少なくとも 24 時間は治験実施医療機関に滞在する。被験者は Day 1、15、29、64、183、302、421、540、659、778 に投与後の評価及び治験薬投与（計 10 回）のために来院する。Day 15 以降の来院時には、被験者は安全性のモニタリングのために投与後最低 6 時間は治験実施施設に滞在する。治験責任医師の判断により一泊入院することもあるが、安全性モニタリングの規定来院日は治験

薬投与日当日である。さらに治験実施医療機関は、Day 94 から試験終了時まで患者の状態を月 1 回電話連絡により確認する。CSF は各投与日の投与前に採取する。

また、Day 365 及び 700 に再来院し、13 ヵ月、及び 24 ヵ月の評価を受ける。

追跡期間

被験者は治験薬投与終了後の追跡評価のために、最終投与の約 3 ヵ月後（最終来院日：Day 868）に治験実施医療機関に来院する。被験者の兄弟に SMA 患者がおり情報収集の同意を得ていた場合には、その兄弟のデータも Day 868（又は治験中止時）の来院時に収集する。

治験を早期中止する被験者は、治験中止日に治験中止時の手順及び評価を完了する。

2.3.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠

2.3.4.4.1 投与量及び投与方法

投与日の被験者の年齢により、被験者の CSF 推定量に基づき 12 mg 相当量を投与する。したがってより年少の被験者には、その年齢から推定した CSF 量に比例し、より低用量（2 歳児に対する 5 mL 投与に相当）を投与する。

Day 1、15、29、64、183、302、421、540、659、778 に、脊椎麻酔針及び 5 mL シリンジを用いて腰椎穿刺（LP）による IT ボーラス投与（1～3 分）を行う。使用する脊椎麻酔針は 22 ゲージが望ましい。注射針挿入の位置は L3/L4 とするが、必要であればこれより 1 セグメント上又は 1～2 セグメント下でもよい。LP 時には必要に応じで脊椎超音波又は X 線透視を用いる。治験実施医療機関の判断により局所麻酔を行うこともできる。

2.3.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠

本試験における The ISIS 396443 の投与量及び投与間隔は、トランスジェニックマウスにおける薬理活性、非臨床毒性試験、及びサルを用いた単回並びに反復 IT 投与試験で得られた PK に基づき、標的組織において薬理活性を有すると予測される薬物濃度、及び ISIS 396443 の終了した臨床試験、及び実施中の試験から得られた安全性データを考慮し選択した。SMA トランスジェニックマウスにおける薬理及び PK の結果から、標的脊髄組織中濃度が 1～10 μg/g のとき、エクソン 7 を含有する *SMN2* mRNA 転写物が 50～90%産生されると推定される。ISIS 396443 の IT 投与を受けた若齢サルの非臨床試験において、ISIS 396443 は脊髄に勾配分布し、平均腰髄中濃度は胸髄及び頚髄と比較し、それぞれ 1.6～2.3 倍、及び 2.0～3.5 倍であった。本反復投与試験で選択した投与量（ISIS 396443 12 mg 相当量）は、初回投与後にこの範囲の上限（腰髄 10 μg/g、頚髄で 3 μg/g）に達すると予測された。

負荷投与期間の投与間隔（Days 1、15、29、及び 64 に投与）は、臨床 PK 及び薬理データに基づき、Day 64 までに ISIS 396443 の脊髄組織中濃度が薬理活性を有すると考えられる範囲の上限（腰髄 30 μg/g、頚髄 10 μg/g）に達し、かつ維持できるよう選択し、また同時に被験者の安全性と腰椎 IT 投与の反復しやすさを考慮した。

維持投与間隔（4 ヵ月又は 119 日ごと）は脊髄組織中薬物濃度の推定半減期（4～6 ヵ月）に基づき、定常状態における脊髄組織中濃度を、薬理活性を有すると推定される範囲内に維持できるよう選択した。維持投与は Days 183、302、421、540、659、及び 778 に実施し、治験期間中負荷投与期間も含め、計 10 回の投与を予定している。

2.3.4.5 治験薬（ロット番号）

ISIS396443 2.4 mg/mL 等張液、5 mL /バイアル、6 mL 用透明ガラスバイアルに充填

データカットオフ日現在で使用した治験薬ロット番号： 026 * 、 027 * 、 028 *

2.3.4.6 評価項目

当初の試験計画に設定した有効性、PK、薬力学、免疫原性、薬理ゲノミクス及び安全性評価項目を下記に示す。

2.3.4.6.1 有効性の評価項目

本試験の有効性評価項目は、以下のとおりである。

- 生存
- 呼吸器関連イベント
- 成長パラメータ
- WHO 運動マイルストーン
- 修正 HINE 運動マイルストーン
- CMAP
- CHOP INTEND（フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査 Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders）運動機能スケール
- 兄弟のデータ

2.3.4.6.2 薬物動態、薬力学、免疫原性の評価項目

薬物動態（PK）評価項目

- 血漿中 ISIS396443 濃度
- CSF 中 ISIS396443 濃度

薬力学評価項目

- CSF 中の SMN タンパク質濃度

免疫原性評価項目

- 血漿中の抗 ISIS 396443 抗体

2.3.4.6.3 安全性の評価項目

- 有害事象
- 神経学的検査
- 身体的診察及び体重
- バイタルサイン（体温、脈拍、安静時の収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数）
- 経皮的動脈血酸素飽和度
- 12 誘導心電図（ECG）
- 併用薬の使用状況
- 臨床検査項目
  - 血液学的検査：赤血球数（RBC）、ヘモグロビン、ヘマトクリツト、血小板数、白血球数（WBC）、白血球分画
  - 生化学検査：総タンパク質、アルブミン、クレアチニン、クレアチニンホスホキナーゼ、尿素窒素、総ビリルビン（直接・間接）、アルカリホスフアターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、グルコース、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム、カリウム、シスタチン C（スクリーニング時の体重が 3 kg 以上の患者）
  - 尿検査：尿比重、pH、尿蛋白、尿中グルコース、尿中ケトン体、尿ビリルビン、赤血球、白血球、上皮細胞、細菌、円柱細胞、結晶成分
  - 血液凝固検査（治験実施医療機関で実施）：活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、プロトロンビン時間（PT）及びプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）

有害事象名には MedDRA/J ver. 18.1 を用いた。

2.3.4.7 統計解析方法

2.3.4.7.1 有効性

2.3.4.7.1.1 主要評価項目

主要評価項目は呼吸介入又は死亡までの時間であり、当該イベント発生時、又は治験中止時の被験者の年齢を記載する。呼吸介入イベントは、1 日 6 時間以上が 7 日間以上連続する侵襲性又は非侵襲性換気、又は気管切開の実施と定義する。

呼吸介入時又は死亡時の年齢の中央値及びその 95%信頼区間（CI）はカプランマイヤー法を用いて推定した。また、当該イベントを発現した被験者の割合はカプランマイヤー生存曲線で計算した。

なお呼吸介入時点とは死亡時、又は呼吸介入イベント発現時のいずれか早い方である。

2.3.4.7.1.2 副次的評価項目

- 本中間解析では、生後 13 ヵ月及び 24 ヵ月で SMA の発症が臨床的に診断された被験者の割合は計算していない。そのほかの項目（体重、胃管の挿入、試験の中止など）の評価は入

手できるデータに基づいた。解析対象は ITT 集団とした。

- カプランマイヤー生存曲線は死亡時の年齢を示す。解析対象は ITT 集団とした。
- WHO 運動マイルストーン及び修正 HINE 運動マイルストーンの評価において運動マイルストーンを達成した患者の比率。解析対象は有効性解析集団とした。
- CHOP INTEND 総スコアのベースライン時からの変化は記述統計を用いて記載した。総スコアの改善の閾値に到達した患者の割合及び個々の評価項目の変化は来院時ごとに示している。各患者のスコアを経時的にプロット化した。解析対象は有効性解析集団とした。
- 成長パラメータ（年齢に対する体重、身長に対する体重、年齢に対する頭囲、胸囲、胸囲に対する頭囲の比率、上腕囲）に関する各来院時のベースライン時からの変化を記述統計で要約した。解析対象は有効性解析集団とした。

2.3.4.7.2 薬物動態

薬物動態解析（PK）データは CSF 中及び血漿中 ISIS 396443 濃度を含む。ISIS 396443 PK 評価には薬物動態解析対象集団（ISIS 396443 の投与を受けたことがあり、少なくとも 1 つは評価可能な投与後の PK 試料があるすべての被験者）を用いた。

2.3.4.7.3 免疫原性

免疫原性試験（抗 ISIS 396443 抗体の確認）には各被験者から採取した血漿試料を用いた。

2.3.4.7.4 安全性

安全性評価項目は有害事象、臨床検査値、ECG 心電図、バイタルサイン、神経学的検査値とし、解析対象は ITT 集団であった。

2.3.4.8 目標被験者数

25 例以下

2.3.5 治験の結果

2.3.5.1 被験者の内訳

被験者は 10 施設で登録され、その内訳は米国 6 施設（12 例）、イタリア 1 施設（2 例）、オーストラリア 1 施設（1 例）、ドイツ 1 施設（1 例）、台湾 1 施設（1 例）であった。第一被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に投与を受け、本報告書のデータカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

スクリーニング評価を受けた計 22 例のうち 17 例が登録され、治験薬の投与を受けた。被験者はデータカットオフ日時点で治験継続中であった。これらの被験者を ITT 集団とした。治験薬の投与をうけ、Day 64 の来院を完了、又は完了する機会のあった 13 例を有効性解析集団とした。この集団のうち、*SMN2* コピーを 2 個有する被験者は 9 例、3 個有する被験者は 4 例だった。10 例が Day 183 の来院を完了、又は完了する機会があり、5 例が Day 302 の来院を完了、又は完了する機会があった。有効性解析集団の被験者は米国（11 例）又はイタリア（2 例）のいずれかの

施設で試験に参加していた。

2.3.5.2 解析対象集団

2 つの解析対象集団を定義した。ITT 集団は少なくとも 1 回 ISIS 3996443 の投与を受けたすべての被験者とした。なお、ITT 集団は治験計画書では最大の解析対象集団（Full Analysis Set、FAS）とされているがその定義に変更はない。

有効性解析集団は ITT 集団のうち Day 64 の評価を受けた被験者、又は死亡／治験の中止がなければ Day 64 に来院していたと思われる被験者とした。

2.3.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性

本試験に登録した被験者全 17 例は、5q SMA ホモ接合性欠失又は変異、若しくは複合ヘテロ接合体の変異が遺伝的に証明されているが、未発症であった。このうち 12 例は *SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有し、5 例は 3 個有していた。ITT 集団における出生時の在胎期間は 38～41 週で、その中央値は 39.0 週であった。出生時の体重は 2.80～4.36 kg、中央値は 3.32 kg だった。

ITT 集団のうち 11 例（65%）は男子（8 例は *SMN2* コピー数が 2 個、3 例は 3 個）、6 例（35%）は女子（4 例は *SMN2* コピー数が 2 個、2 例は 3 個）であった。9 例［53%］が白人であった。初回投与時の日齢は 8～42 日、中央値は 19.0 日であり、6 例（35%）が生後 14 日以下、7 例（41%）が生後 15～28 日、4 例（24%）が生後 28 日以上であった。体重は 2.72～4.81 kg、中央値は 3.560 kg だった。過半数となる 17 例中 11 例は体重が同年齢の 25 パーセンタイル超から 75 パーセンタイル以下に位置していた。身長は 48.9～59.1 cm で中央値は 52.30 cm であった。過半数となる 17 例中 10 例は、年齢に対する身長が 10 パーセンタイル超から 50 パーセンタイル以下に位置していた。全体的に見て、被験者の身体測定パラメータは正常範囲内にあった。

ITT 集団のベースライン時の CHOP INTEND 総スコアは 25～60 であり、中央値は 55.0（*SMN2* コピーを 2 個持つ被験者の中央値は 47.5、3 個持つ被験者では 56.0）であった。ベースライン時における HINE の 2 項による評価に基づく運動マイルストーンは健康乳幼児と同様であった。

ITT 集団のうち 9 例（53%）はベースライン時に既往歴があり、内訳は新生児黄疸（5 例［29%］）、先天性舌帯単縮症、巨頭症、多指症（各 1 例［6%］）、高ビリルビン血症（1 例［6%］）、環状切除（1 例［6%］）であった。

2.3.5.4 有効性の結果

2.3.5.4.1 呼吸介入又は死亡までの時間

- 死亡又は呼吸介入（1 日に 6 時間以上の侵襲性又は非侵襲性換気を 7 日間以上継続、又は気管切開実施）を受けた被験者はいなかった（図 25）。
- 1 例が重篤な有害事象（SAE）「呼吸窮迫」の治療のため、1 日 6 時間以上の換気を 1 日以上連続（1 日に 4～6 時間の換気を 9 日間連続）で受けた（図 26）。

図 25　　死亡又は呼吸介入までの期間のカプランマイヤー曲線

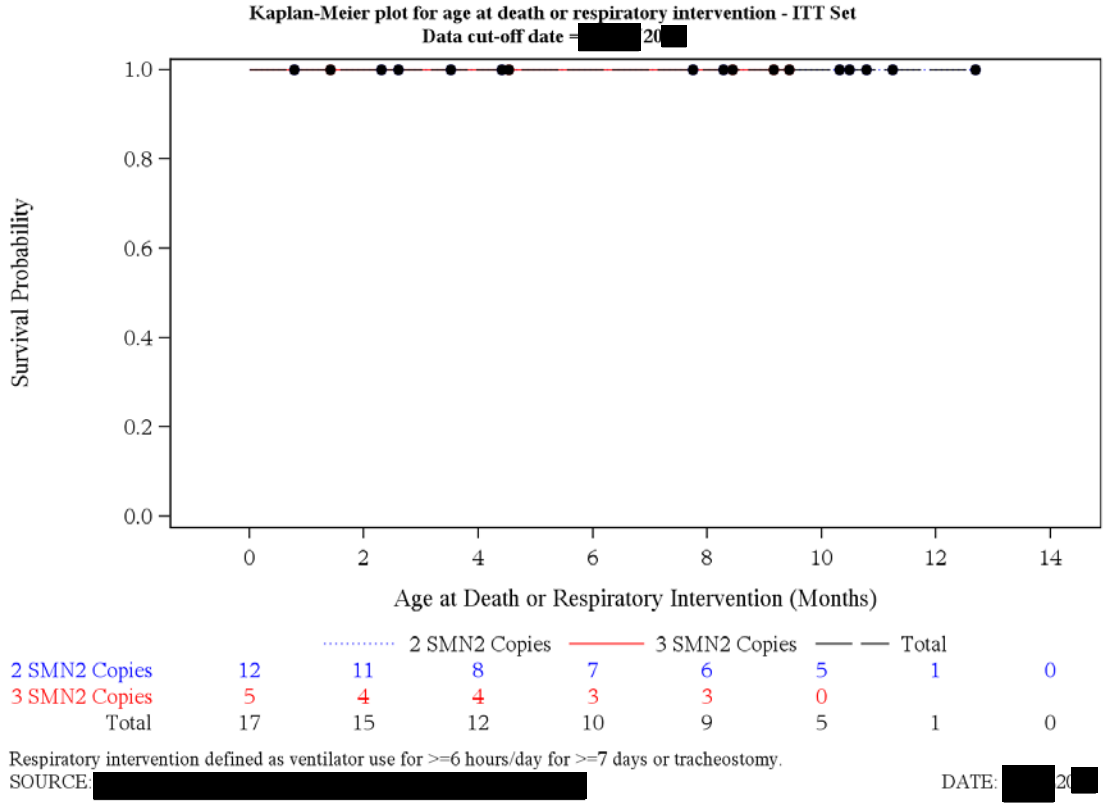
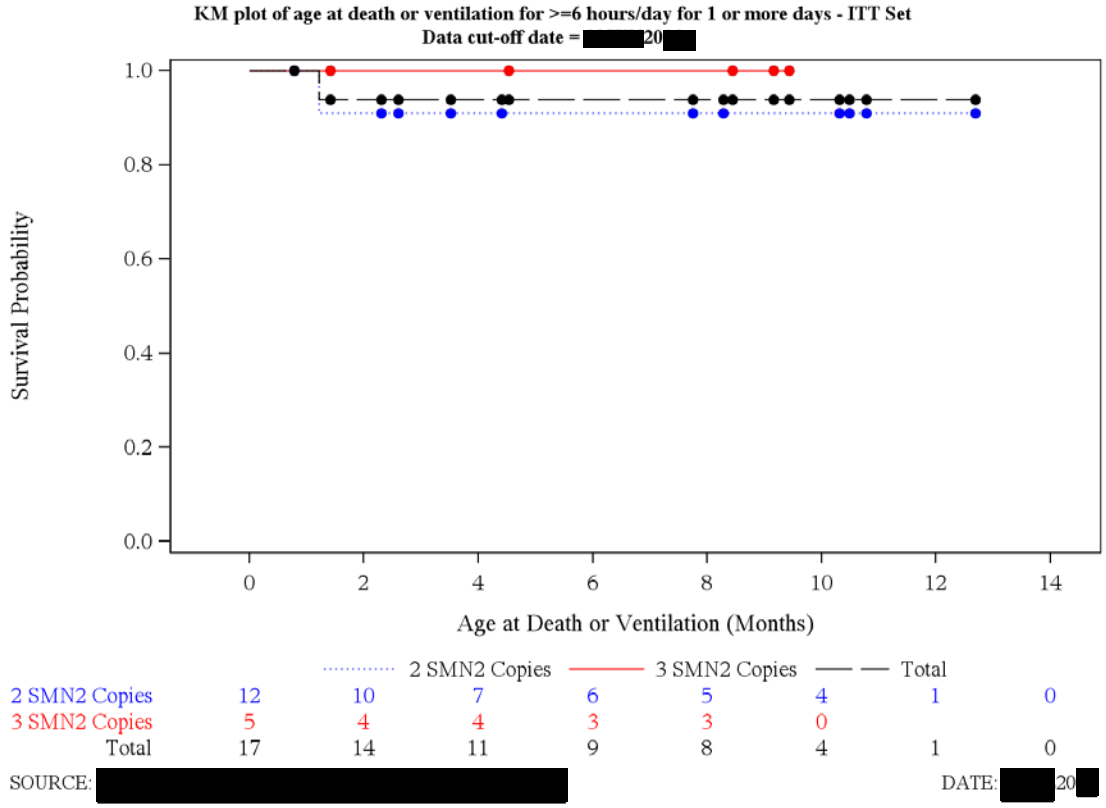


図 26　　死亡又は 1 時間以上 6 時間以下の呼吸介入までの期間のカプランマイヤー曲線



ベースラインと比較し CHOP INTEND 総スコアが 4 ポイント以上増加した被験者数を以下に示す（図 27、表 59、表 60、表 61）。

- Day 64 における 13 例中 7 例（*SMN2* コピーを 2 個有する 4 例、3 個有する 3 例）
- Day 183 における 10 例中 8 例（*SMN2* コピーを 2 個有する 5 例、3 個有する 3 例）
- Day 302 における 5 例中 3 例（*SMN2* コピーを 2 個有する被験者）

Day 64 における 1 例（*SMN2* コピーを 2 個有する被験者）では、CHOP INTEND 総スコアがベースラインと比較し 4 ポイント以上減少した（表 59）。

図 27　　CHOP INTEND のベースラインからの変化

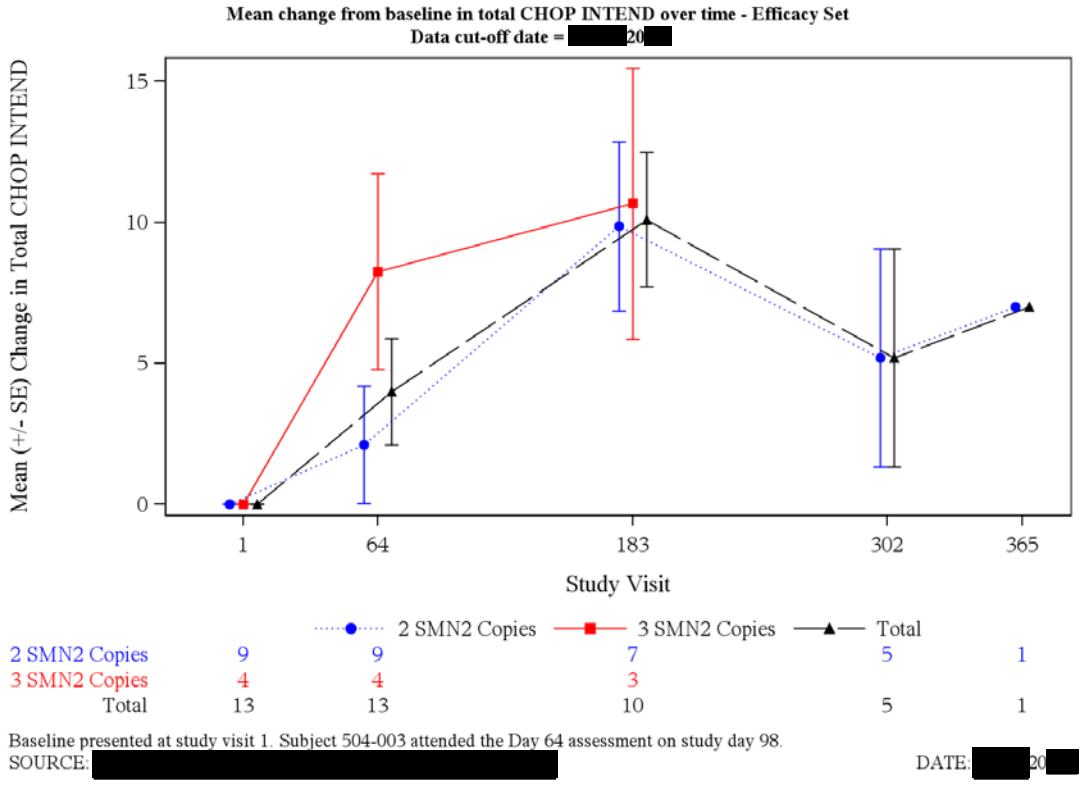


表 58　　CHOP INTEND スコアのベースラインからの変化

Total CHOP INTEND: change from baseline by visit - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies		ISIS 396443 3 SMN2 copies		Total	
	Actual result	Change from baseline	Actual result	Change from baseline	Actual result	Change from baseline
Baseline						
n	9		4		13	
Mean	48.9		53.5		50.3	
SD	8.71		9.15		8.74	
Median	45.0		57.0		55.0	
Min, Max	39, 60		40, 60		39, 60	
Day 64						
n	9	9	4	4	13	13
Mean	51.0	2.1	61.8	8.3	54.3	4.0
Baseline mean	48.9		53.5		50.3	
Baseline median	45.0		57.0		55.0	
SD	7.30	6.21	2.63	6.95	7.99	6.82
Median	53.0	2.0	62.5	6.5	57.0	4.0
Min, Max	41, 60	-6, 15	58, 64	2, 18	41, 64	-6, 18
Day 183						
n	7	7	3	3	10	10
Mean	58.6	9.9	62.7	10.7	59.8	10.1
Baseline mean	48.7		52.0		49.7	
Baseline median	45.0		56.0		50.5	
SD	4.58	7.93	2.31	8.33	4.37	7.58
Median	60.0	11.0	64.0	8.0	60.0	9.5
Min, Max	50, 64	-1, 20	60, 64	4, 20	50, 64	-1, 20
Day 302						
n	5	5			5	5
Mean	56.2	5.2			56.2	5.2
Baseline mean	51.0				51.0	
Baseline median	57.0				57.0	
SD	7.85	8.64			7.85	8.64
Median	58.0	4.0			58.0	4.0
Min, Max	43, 64	-2, 19			43, 64	-2, 19
Day 365						
n	1	1			1	1
Mean	64.0	7.0			64.0	7.0
Baseline mean	57.0				57.0	
Baseline median	57.0				57.0	
SD						
Median	64.0	7.0			64.0	7.0
Min, Max	64, 64	7, 7			64, 64	7, 7

Subject 504-003 attended the Day 64 assessment on study day 98.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 59　CHOP INTEND 総スコアの閾値別の被験者数 - Day 64

Total CHOP INTEND: thresholds of improvement to Day 64 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with opportunity to attend Day 64	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Number of subjects with Day 64 assessment	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 64	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 64	0	0	0
Change in Total CHOP INTEND from baseline to Day 64			
Worsening	3 (33)	0	3 (23)
>=1 point	3 (33)	0	3 (23)
>=3 points	3 (33)	0	3 (23)
>=6 points	1 (11)	0	1 (8)
No change	1 (11)	0	1 (8)
Improvement	5 (56)	4 (100)	9 (69)
>=1 point	5 (56)	4 (100)	9 (69)
>=2 points	5 (56)	4 (100)	9 (69)
>=3 points	4 (44)	3 (75)	7 (54)
>=4 points	4 (44)	3 (75)	7 (54)
>=5 points	3 (33)	3 (75)	6 (46)
>=10 points	1 (11)	1 (25)	2 (15)

Subject 504-003 attended the Day 64 assessment on study day 98.

SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 60　CHOP INTEND 総スコアの閾値別の被験者数 - Day 183

Total CHOP INTEND: thresholds of improvement to Day 183 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with opportunity to attendDay 183	7 (100)	3 (100)	10 (100)
Number of subjects with Day 183 assessment	7 (100)	3 (100)	10 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 183	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 183	0	0	0
Change in Total CHOP INTEND from baseline to Day 183			
Worsening	1 (14)	0	1 (10)
>=1 point	1 (14)	0	1 (10)
>=3 points	0	0	0
>=6 points	0	0	0
No change	0	0	0
Improvement	6 (86)	3 (100)	9 (90)
>=1 point	6 (86)	3 (100)	9 (90)
>=2 points	6 (86)	3 (100)	9 (90)
>=3 points	5 (71)	3 (100)	8 (80)
>=4 points	5 (71)	3 (100)	8 (80)
>=5 points	5 (71)	2 (67)	7 (70)
>=10 points	4 (57)	1 (33)	5 (50)

SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 61　　CHOP INTEND 総スコアの閾値別の被験者数 - Day 302

Total CHOP INTEND: thresholds of improvement to Day 302 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with opportunity to attend Day 302	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects with Day 302 assessment	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 302	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 302	0	0	0
Change in Total CHOP INTEND from baseline to Day 302			
Worsening	2 (40)	0	2 (40)
>=1 point	2 (40)	0	2 (40)
>=3 points	0	0	0
>=6 points	0	0	0
No change	0	0	0
Improvement	3 (60)	0	3 (60)
>=1 point	3 (60)	0	3 (60)
>=2 points	3 (60)	0	3 (60)
>=3 points	3 (60)	0	3 (60)
>=4 points	3 (60)	0	3 (60)
>=5 points	2 (40)	0	2 (40)
>=10 points	1 (20)	0	1 (20)

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.3.5.4.2　　運動マイルストーン

全被験者の HINE の第 2 項を修正した評価に基づく運動マイルストーンは年齢相応であった(、表 62)。ベースライン時と比較し追加の HINE 運動マイルストーン達成が認められた被験者数を以下に示す。

- Day 64 における 13 例中 12 例(*SMN2* コピーを 2 個有する 9 例、3 個有する 3 例[表 63])
- Day 183 における 10 例中 10 例(*SMN2* コピーを 2 個有する 7 例、3 個有する 3 例[表 64])
- Day 302 における 5 例中 5 例（*SMN2* コピーを 2 個有する被験者［表 65］)

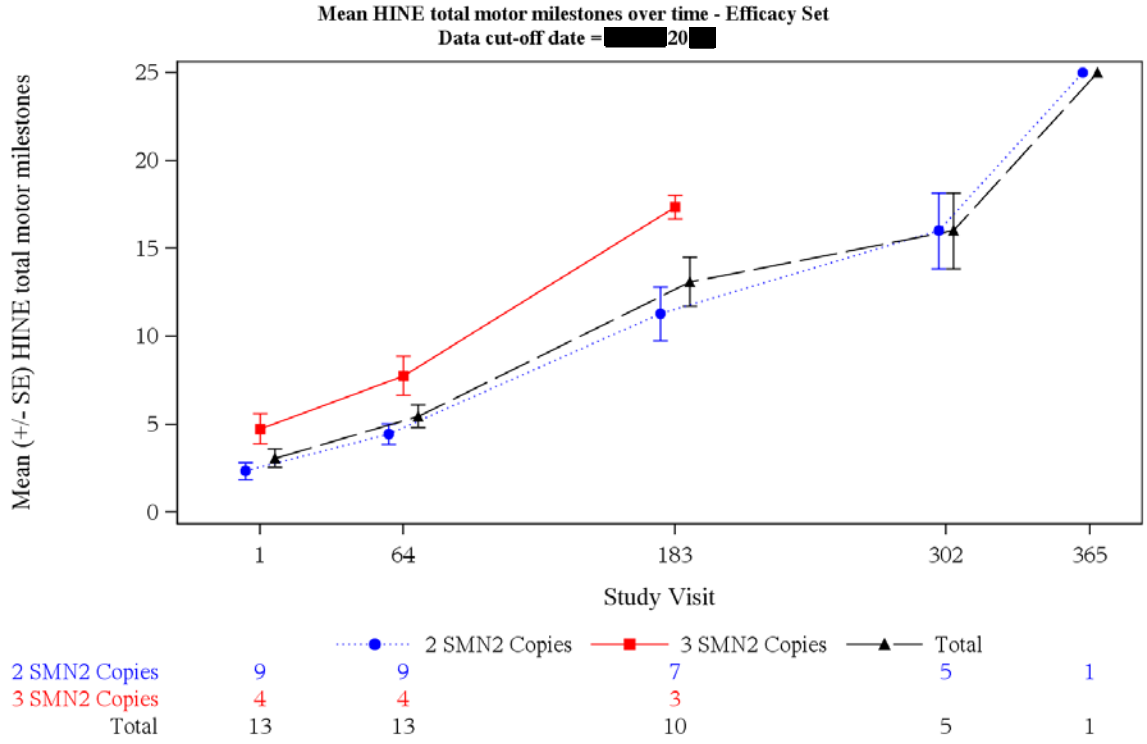
HINE 運動マイルストーンで悪化したカテゴリー数より改善したカテゴリーが多かった被験者の割合は、Day 64 で 69%、Day 183 で 100%、Day 302 で 100%であった（表 66、表 67、表 68)。

SMN2 コピーを 2 個有する被験者 3 例において運動マイルストーンが 1 つ以上減少したが、HINE 運動マイルストーン総スコアが減少した被験者は 1 例のみであった。

WHO 運動マイルストーンを 1 つ以上達成した被験者数を以下に示す。

- Day 64 における 11 例中 1 例（*SMN2* コピーを 3 個有する被験者）
- Day 183 における 10 例中 7 例（*SMN2* コピーを 2 個有する 4 例、3 個有する 3 例）
- Day 302 における 5 例中 4 例（*SMN2* コピーを 2 個有する被験者）

図 28　　HINE 運動マイルストーンの平均値の経時変化



2 SMN2 Copies	9	9	7	5	1
3 SMN2 Copies	4	4	3		
Total	13	13	10	5	1

Baseline presented at study visit 1. Where at least one milestone is assessed at a visit and the remainder are missing, an imputation is performed to allow total score to be evaluated. Subject 504-003 attended the Day 64 assessment on study day 98.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 62　　HINE 運動マイルストーンのベースラインからの変化

HINE total motor milestones: change from baseline by visit - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies		ISIS 396443 3 SMN2 copies		Total	
	Actual result	Change from baseline	Actual result	Change from baseline	Actual result	Change from baseline
Baseline						
n	9		4		13	
Mean	2.3		4.8		3.1	
SD	1.41		1.71		1.85	
Median	3.0		4.5		3.0	
Min, Max	0, 4		3, 7		0, 7	
Day 64						
n	9	9	4	4	13	13
Mean	4.4	2.1	7.8	3.0	5.5	2.4
Baseline mean	2.3		4.8		3.1	
Baseline median	3.0		4.5		3.0	
SD	1.74	1.17	2.22	2.94	2.40	1.80
Median	4.0	2.0	7.0	2.5	6.0	2.0
Min, Max	2, 7	1, 4	6, 11	0, 7	2, 11	0, 7
Day 183						
n	7	7	3	3	10	10
Mean	11.3	9.1	17.3	12.0	13.1	10.0
Baseline mean	2.1		5.3		3.1	
Baseline median	3.0		5.0		3.0	
SD	4.03	3.72	1.15	1.73	4.43	3.43
Median	10.0	9.0	18.0	11.0	15.0	10.5
Min, Max	6, 16	3, 14	16, 18	11, 14	6, 18	3, 14
Day 302						
n	5	5			5	5
Mean	16.0	14.4			16.0	14.4
Baseline mean	1.6				1.6	
Baseline median	2.0				2.0	
SD	4.80	4.77			4.80	4.77
Median	17.0	14.0			17.0	14.0
Min, Max	11, 23	9, 21			11, 23	9, 21
Day 365						
n	1	1			1	1
Mean	25.0	23.0			25.0	23.0
Baseline mean	2.0				2.0	
Baseline median	2.0				2.0	
SD						
Median	25.0	23.0			25.0	23.0
Min, Max	25, 25	23, 23			25, 25	23, 23

Subject 504-003 attended the Day 64 assessment on study day 98.
Where at least one milestone is assessed at a visit and the remainder are missing, an imputation is performed to allow a total score to be evaluated.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 63　　HINE マイルストーンの閾値別の被験者数　- Day 64

HINE motor milestones: thresholds of improvement to Day 64 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 64	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Number of subjects with Day 64 assessment	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 64	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 64	0	0	0
Change in Total HINE motor milestone score from baseline to Day 64			
Worsening	0	0	0
No change	0	1 (25)	1 (8)
Improvement	9 (100)	3 (75)	12 (92)
>=1 point	9 (100)	3 (75)	12 (92)
>=2 points	6 (67)	3 (75)	9 (69)
>=3 points	2 (22)	2 (50)	4 (31)
>=4 points	2 (22)	1 (25)	3 (23)
>=5 points	0	1 (25)	1 (8)

Subject 504-003 attended the Day 64 assessment on study day 98.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 64　　HINE マイルストーンの閾値別の被験者数　- Day 183

HINE motor milestones: thresholds of improvement to Day 183 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 183	7 (100)	3 (100)	10 (100)
Number of subjects with Day 183 assessment	7 (100)	3 (100)	10 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 183	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 183	0	0	0
Change in Total HINE motor milestone score from baseline to Day 183			
Worsening	0	0	0
No change	0	0	0
Improvement	7 (100)	3 (100)	10 (100)
>=1 point	7 (100)	3 (100)	10 (100)
>=2 points	7 (100)	3 (100)	10 (100)
>=3 points	7 (100)	3 (100)	10 (100)
>=4 points	6 (86)	3 (100)	9 (90)
>=5 points	6 (86)	3 (100)	9 (90)
>=10 points	3 (43)	3 (100)	6 (60)

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 65　HINE マイルストーンの閾値別の被験者数 - Day 302

HINE motor milestones: thresholds of improvement to Day 302 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 302	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects with Day 302 assessment	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 302	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 302	0	0	0
Change in Total HINE motor milestone score from baseline to Day 302			
Worsening	0	0	0
No change	0	0	0
Improvement	5 (100)	0	5 (100)
>=1 point	5 (100)	0	5 (100)
>=2 points	5 (100)	0	5 (100)
>=3 points	5 (100)	0	5 (100)
>=4 points	5 (100)	0	5 (100)
>=5 points	5 (100)	0	5 (100)
>=10 points	4 (80)	0	4 (80)
>=15 points	2 (40)	0	2 (40)
>=20 points	1 (20)	0	1 (20)

SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 66　　HINE 運動マイルストーンを達成した被験者の割合 - Day 64

Summary of proportion of subjects who achieved improvement in HINE motor milestones at Day 64 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 64	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Number of subjects with Day 64 assessment	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 64	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 64	0	0	0
Number of subjects with an improvement from baseline in motor milestones:			
Ability to kick:			
At least a 2-point increase	0	0	0
Achievement of touching toes	0	0	0
Head control: at least a 1-point increase	6 (67)	2 (50)	8 (62)
Rolling: at least a 1-point increase	2 (22)	1 (25)	3 (23)
Sitting: at least a 1-point increase	1 (11)	2 (50)	3 (23)
Crawling: at least a 1-point increase	2 (22)	2 (50)	4 (31)
Standing: at least a 1-point increase	3 (33)	1 (25)	4 (31)
Walking: at least a 1-point increase	0	0	0
Achievement of any of the above in which there are more categories with improvement than with worsening (a)	6	3	9
Proportion (95% CI) (b)	0.67 (0.31-0.91)	0.75 (0.22-0.99)	0.69 (0.39-0.90)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages. Subject 504-003 attended the Day 64 assessment on study day 98.
(a) Endpoint used for analysis. For category of ability to kick, similar to the definition of improvement, worsening is defined as at least 2-point decrease or decrease to the lowest possible score of no kicking. For the other 6 categories, worsening is defined as at least 1-point decrease.
(b) Wilson Score CI with continuity correction.
Abbreviation: CI = confidence interval.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 67　　HINE 運動マイルストーンを達成した被験者の割合 - Day183

Summary of proportion of subjects who achieved improvement in HINE motor milestones at Day 183 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 183	7 (100)	3 (100)	10 (100)
Number of subjects with Day 183 assessment	7 (100)	3 (100)	10 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day183	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 183	0	0	0
Number of subjects with an improvement from baseline in motor milestones:			
Ability to kick:			
At least a 2-point increase	5 (71)	2 (67)	7 (70)
Achievement of touching toes	2 (29)	2 (67)	4 (40)
Head control: at least a 1-point increase	7 (100)	1 (33)	8 (80)
Rolling: at least a 1-point increase	6 (86)	3 (100)	9 (90)
Sitting: at least a 1-point increase	7 (100)	3 (100)	10 (100)
Crawling: at least a 1-point increase	4 (57)	3 (100)	7 (70)
Standing: at least a 1-point increase	3 (43)	1 (33)	4 (40)
Walking: at least a 1-point increase	2 (29)	1 (33)	3 (30)
Achievement of any of the above in which there are more categories with improvement than with worsening (a)	7	3	10
Proportion (95% CI) (b)	1.00 (0.56-1.00)	1.00 (0.31-1.00)	1.00 (0.66-1.00)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Endpoint used for analysis. For category of ability to kick, similar to the definition of improvement, worsening is defined as at least 2-point decrease or decrease to the lowest possible score of no kicking. For the other 6 categories, worsening is defined as at least 1-point decrease.
(b) Wilson Score CI with continuity correction.
Abbreviation: CI = confidence interval.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 68　　HINE 運動マイルストーンを達成した被験者の割合 - Day302

Summary of proportion of subjects who achieved improvement in HINE motor milestones at Day 302 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

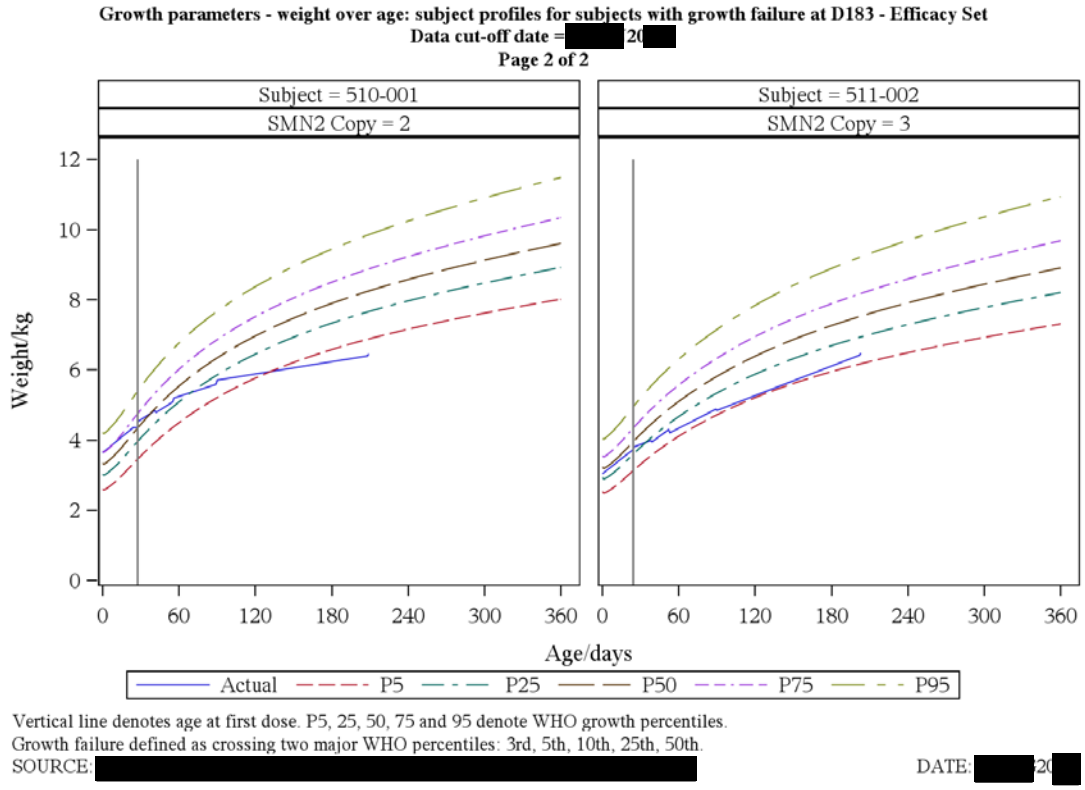
	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 302	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects with Day 302 assessment	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 302	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 302	0	0	0
Number of subjects with an improvement from baseline in motor milestones:			
Ability to kick:			
At least a 2-point increase	5 (100)	0	5 (100)
Achievement of touching toes	5 (100)	0	5 (100)
Head control: at least a 1-point increase	4 (80)	0	4 (80)
Rolling: at least a 1-point increase	5 (100)	0	5 (100)
Sitting: at least a 1-point increase	5 (100)	0	5 (100)
Crawling: at least a 1-point increase	4 (80)	0	4 (80)
Standing: at least a 1-point increase	2 (40)	0	2 (40)
Walking: at least a 1-point increase	1 (20)	0	1 (20)
Achievement of any of the above in which there are more categories with improvement than with worsening (a)	5	NA	5
Proportion (95% CI) (b)	1.00 (0.46-1.00)	NA	1.00 (0.46-1.00)

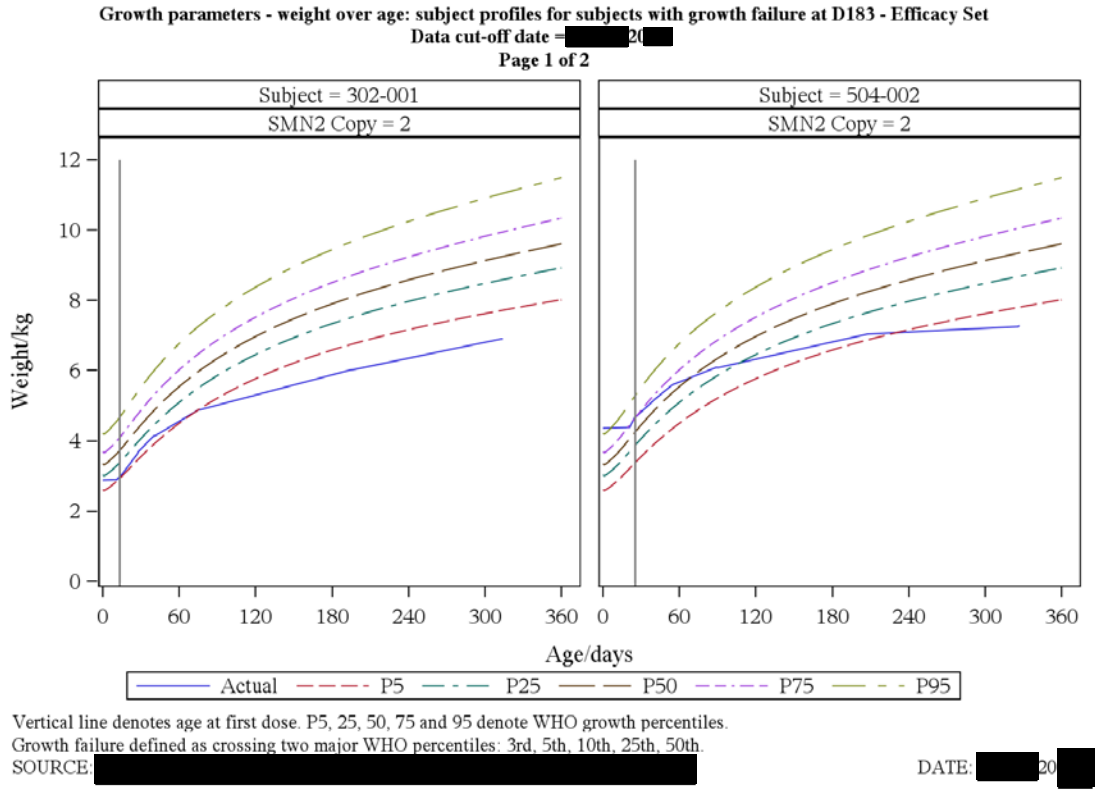
NOTE: Numbers in parentheses are percentages
(a) Endpoint used for analysis. For category of ability to kick, similar to the definition of improvement, worsening is defined as at least 2-point decrease or decrease to the lowest possible score of no kicking. For the other 6 categories, worsening is defined as at least 1-point decrease.
(b) Wilson Score CI with continuity correction.
Abbreviation: CI = confidence interval, NA = not applicable.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.3.5.4.3 成長パラメータ

4 例に SMA の症状の一つである成長障害（年齢に対する体重［WHO の成長チャートに基づく］が 5 パーセンタイル未満、又は成長速度の遅れにより年齢に対する体重が 6 ヵ月間にわたって 2 パーセンタイル区分以上の低下と定義）が認められ、そのうちの 1 例には経皮胃瘻造設を行った（図 29）。SMA の自然経過とは異なり、全被験者は年齢相応の運動マイルストーンを達成した。また、本試験中 1 例に体重減少が認められた。成長パラメータのベースラインからの変化量を CSR（CTD5.3.5.2-2）Table 50 に示す。

図 29 成長パラメータ - 年齢に対する体重：Day183 で成長遅滞が生じた被験者のプロファイル





2.3.5.4.4 CMAP 振幅

ベースライン時からの尺骨神経の CMAP 振幅の平均値の変化を Day 64、183、及び 302 に評価した（図 30）。ベースライン時と比較し CMAP 振幅が 0.5 mV 以上増幅した被験者数を以下に示す。

- Day 64 における 11 例中 7 例（*SMN2* コピーを 2 個有する 4 例、3 個有する 3 例［表 69］）
- Day 183 における 10 例中 9 例（*SMN2* コピーを 2 個有する 6 例、3 個有する 3 例［表 70］）
- Day 302 における 5 例中 3 例（*SMN2* コピーを 2 個有する被験者［表 71］）

腓骨神経の CMAP 振幅は時間とともに変動したが、腓骨神経の平均 CMAP 振幅は、ベースラインと比較し減少していなかった（図 31）。

図 30　　CMAP 振幅のベースラインからの変化（尺骨神経）

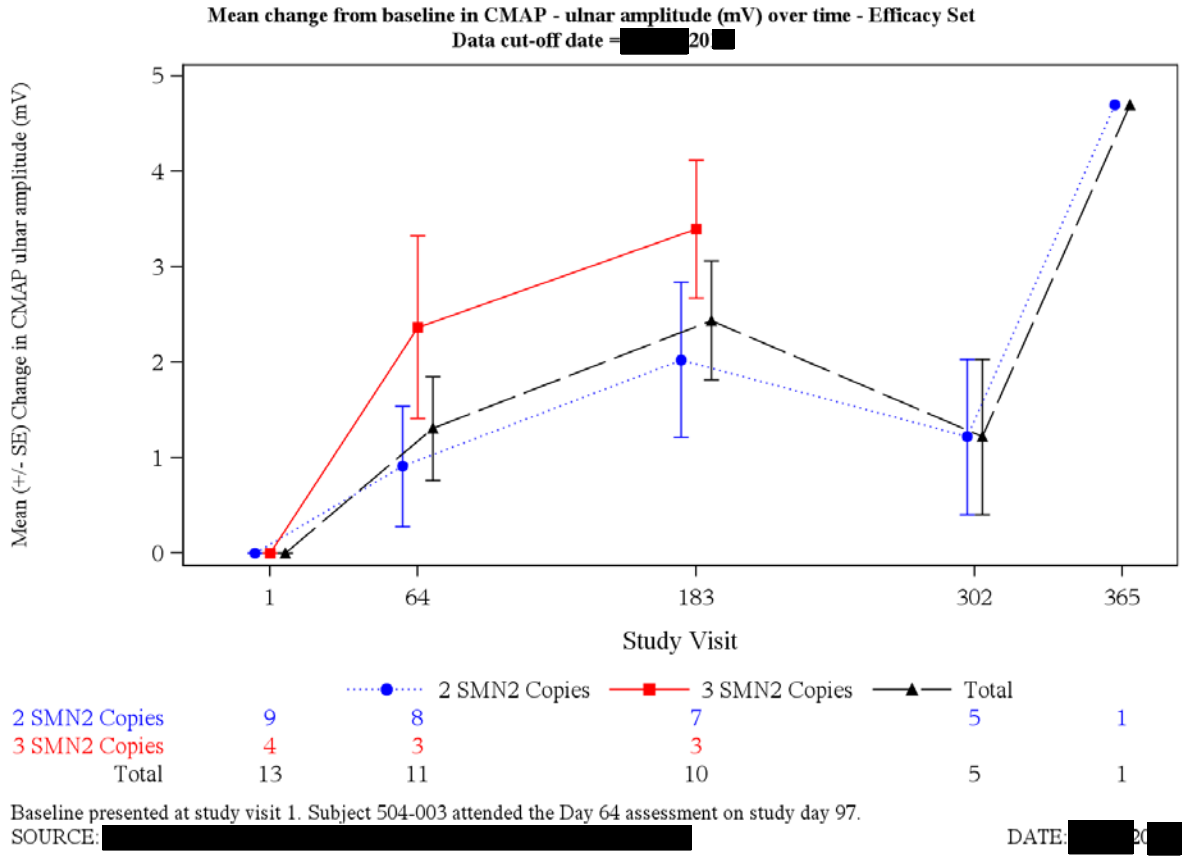


図 31　CMAP 振幅のベースラインからの変化（腓骨神経）

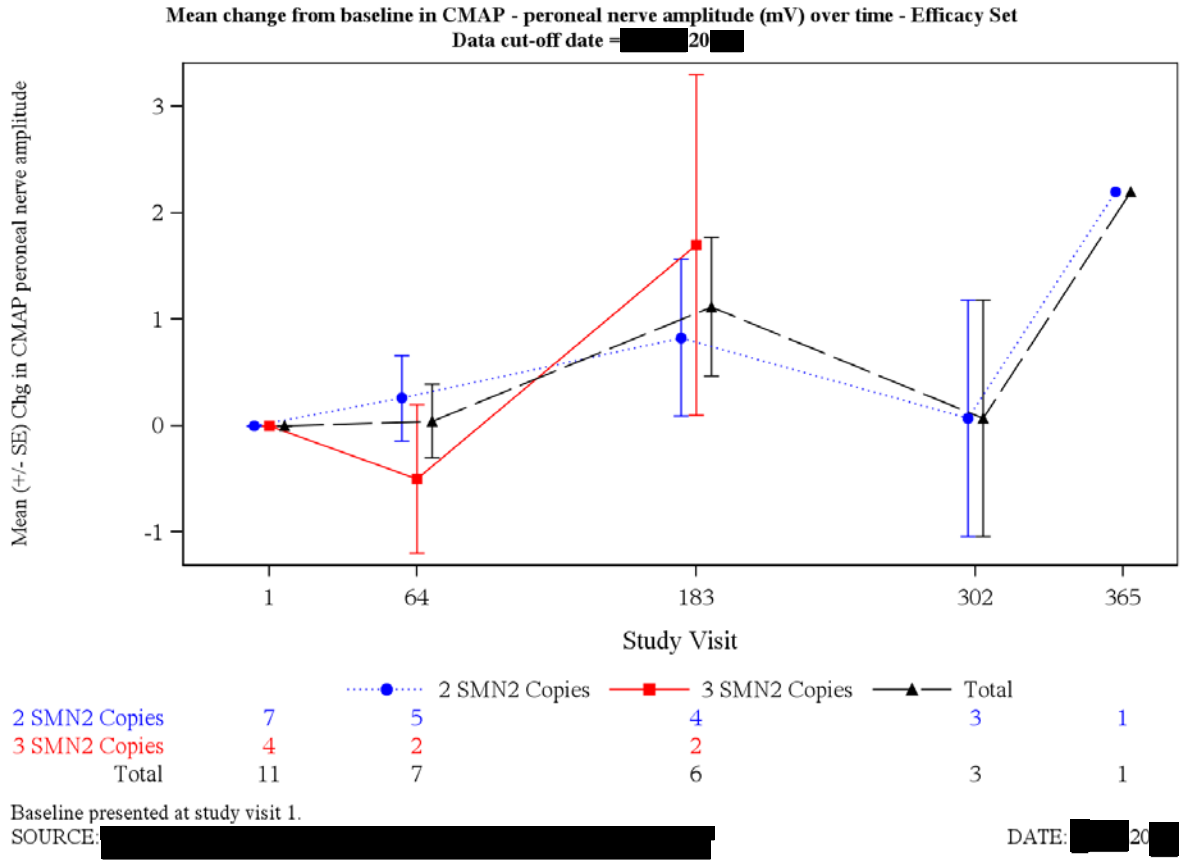


表 69　　CMAP 振幅変化の Threshold（尺骨神経）-Day 64

CMAP - ulnar amplitude (mV): thresholds of change from baseline to Day 64 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in efficacy population with opportunity to attend Day 64 assessement	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Number of subjects with a Day 64 assessment	8 (89)	3 (75)	11 (85)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 64	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 64	0	0	0
Change in ulnar amplitude from baseline to Day 64			
Improvement			
>= 0.5	4 (44)	3 (75)	7 (54)
>= 1	3 (33)	2 (50)	5 (38)
>= 2	1 (11)	2 (50)	3 (23)
No change (a)	2 (22)	0	2 (15)
Worsening			
>= 0.5	2 (22)	0	2 (15)
>= 1	0	0	0
>= 2	0	0	0

NOTE (a): Subjects with <0.5 increase and <0.5 decrease from baseline are counted in 'No change'.
Subject 504-003 attended the Day 64 assessment on study day 97.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 70　　CMAP 振幅変化の Threshold（尺骨神経）-Day 183

CMAP - ulnar amplitude (mV): thresholds of change from baseline to Day 183 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in efficacy population with opportunity to attend Day 183 assessement	7 (100)	3 (100)	10 (100)
Number of subjects with a Day 183 assessment	7 (100)	3 (100)	10 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 183	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 183	0	0	0
Change in ulnar amplitude from baseline to Day 183			
Improvement			
>= 0.5	6 (86)	3 (100)	9 (90)
>= 1	4 (57)	3 (100)	7 (70)
>= 2	2 (29)	3 (100)	5 (50)
No change (a)	1 (14)	0	1 (10)
Worsening			
>= 0.5	0	0	0
>= 1	0	0	0
>= 2	0	0	0

NOTE (a): Subjects with <0.5 increase and <0.5 decrease from baseline are counted in 'No change'.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 71　　CMAP 振幅変化の Threshold（尺骨神経）-Day 302

CMAP - ulnar amplitude (mV): thresholds of change from baseline to Day 302 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in efficacy population with opportunity to attend Day 302 assessement	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects with a Day 302 assessment	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 302	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 302	0	0	0
Change in ulnar amplitude from baseline to Day 302			
Improvement			
>= 0.5	3 (60)	0	3 (60)
>= 1	2 (40)	0	2 (40)
>= 2	1 (20)	0	1 (20)
No change (a)	2 (40)	0	2 (40)
Worsening			
>= 0.5	0	0	0
>= 1	0	0	0
>= 2	0	0	0

NOTE (a): Subjects with <0.5 increase and <0.5 decrease from baseline are counted in 'No change'.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.3.5.5　　薬物動態の結果

- CSF 中の ISIS 396443 濃度は Day29 までの 2 回の負荷投与後に約 1.6 倍に増加した。その後の投与では CSF 濃度は上昇しなかった（図 32、表 72）。
- 反復投与後の血漿中 ISIS 396443 濃度は上昇しなかった（図 33、表 73）。
- *SMN2* コピー数と CSF 中又は血漿中の ISIS 396443 濃度には明らかな相関関係はなかった。
- 抗 ISIS396443 抗体を発現した被験者はいなかった。

図 32　　CSF 中 ISIS 396443 濃度の推移

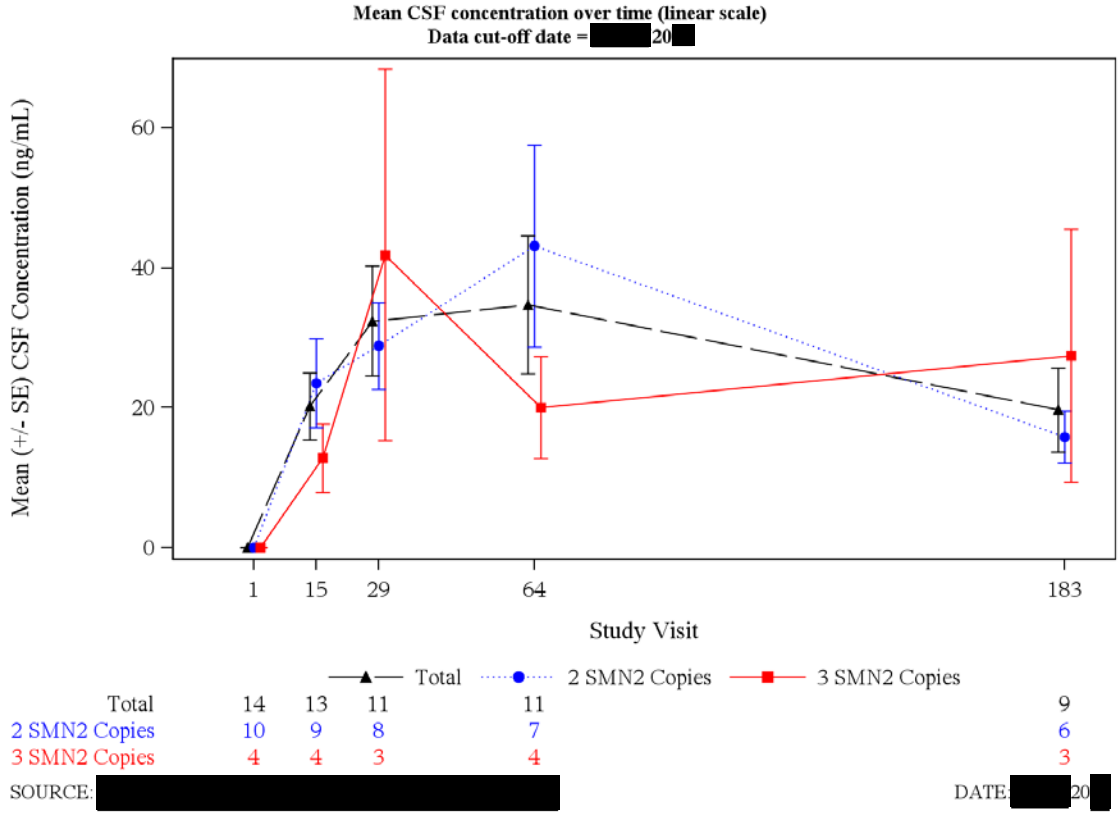


表 72　　CSF 中 ISIS 396443 濃度の要約

Summary of CSF Concentration of ISIS 396443 - ITT Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Study day	No. doses	Nominal time since previous dose	2 *SMN2* copies		3 *SMN2* copies		Total	
			N	Mean +/- SD	N	Mean +/- SD	N	Mean +/- SD
1	0	PRE-DOSE	10	0.0069 +/- 0.02182	4	0.0000 +/- 0.00000	14	0.0049 +/- 0.01844
15	1	PRE-DOSE	9	23.4944 +/- 19.097	4	12.8150 +/- 9.7012	13	20.2085 +/- 17.117
29	2	PRE-DOSE	8	28.8650 +/- 17.588	3	41.8633 +/- 45.983	11	32.4100 +/- 26.005
64	3	PRE-DOSE	7	43.1143 +/- 38.082	4	20.0625 +/- 14.517	11	34.7318 +/- 32.690
183	4	PRE-DOSE	6	15.8367 +/- 9.0224	3	27.4200 +/- 31.247	9	19.6978 +/- 18.125

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

図 33　　血漿中 ISIS 396443 濃度の推移

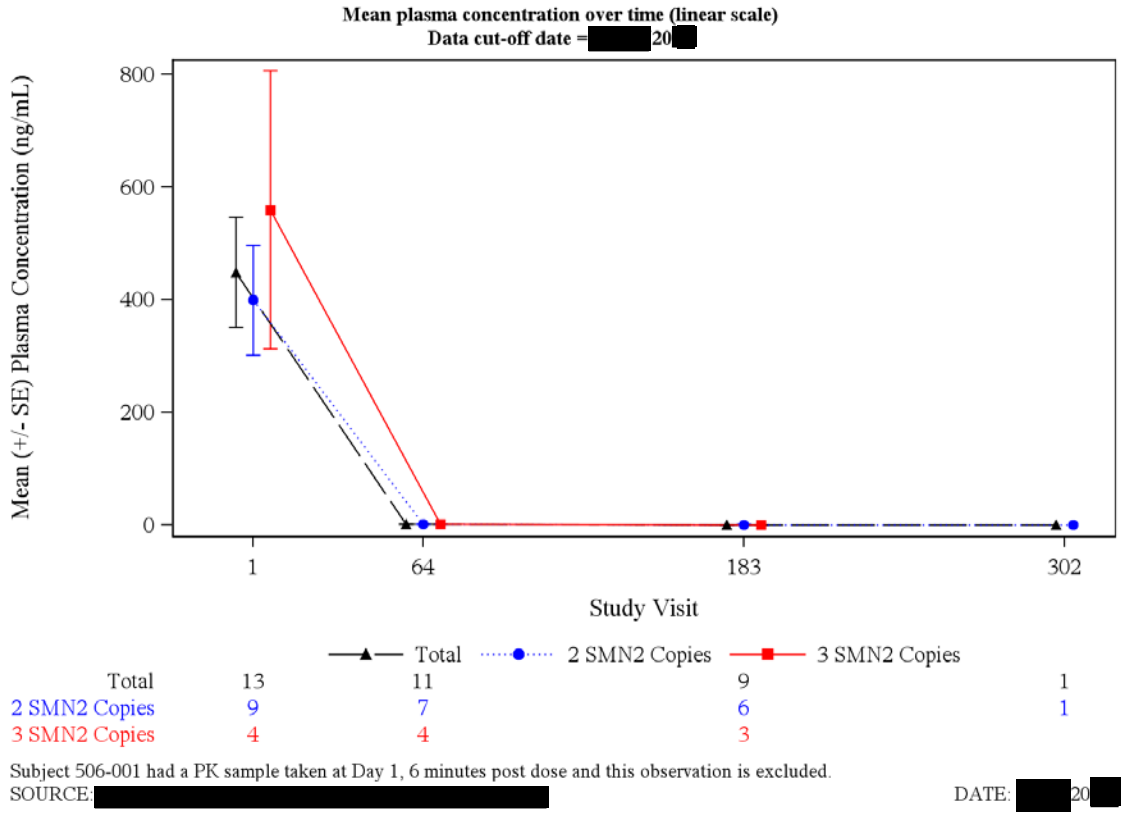


表 73　　血漿中 ISIS 396443 濃度の要約

Summary of Plasma Concentration of ISIS 396443 - ITT Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Study day	No. doses	Nominal time ince previous dose	2 SMN2 copies		3 SMN2 copies		Total	
			N	Mean +/- SD	N	Mean +/- SD	N	Mean +/- SD
1	1	4 HOURS POST-DOSE	9	399.2 +/- 292.66	4	559.8 +/- 494.19	13	448.6 +/- 352.28
64	3	PRE-DOSE	7	1.5 +/- 0.31	4	1.4 +/- 0.61	11	1.5 +/- 0.41
183	4	PRE-DOSE	6	0.9 +/- 0.31	3	0.8 +/- 0.18	9	0.8 +/- 0.26
302	5	PRE-DOSE	1	0.8 +/- N/A	0		1	0.8 +/- N/A

Subject 506-001 had a PK sample taken 6 minutes post dose and is excluded.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.3.5.6 安全性の結果

ISIS 396443 の反復 IT 投与は概して忍容性が高かった。安全性プロファイル全体を通して ISIS 396443 特有の安全性の懸念は示されなかった。

2.3.5.6.1 有害事象の発現状況

- 安全性集団 17 例中 13 例（76%）が 1 件以上の有害事象を経験した。主な有害事象は、上気道感染、鼻咽頭炎、発熱であった（表 74）。
- 3 例（18%）に発現した有害事象（筋力低下及び体重支持困難［1 例］、反射亢進及び頻脈［1 例］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び発熱［1 例］）のすべては重症度が軽度から中等度であり（表 75）、治験責任医師により治験薬とたぶん関連ありと判断された（表 76）。5 例（29%）に発現した有害事象（腰椎穿刺後症候群及び脊椎血腫［1 例］、硬膜外出及び脊椎くも膜下出血［1 例］、硬膜外血腫及び体重支持困難［1 例］、処置後浮腫［1 例］、硬膜下出血［1 例］）は、治験責任医師により腰椎穿刺処置と関連ありと判断された。
- 死亡例はなく、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った被験者もいなかった。
- 重篤な有害事象（SAE）は、気管支炎、肺炎、成長障害、尿路感染がそれぞれ 1 例で報告され、腰椎穿刺後症候群、腹部膨満、及び呼吸窮迫が 1 例で報告された。SAE による治験薬投与の中止又は試験の中止に至った被験者はいなかった。
- クレアチニンキナーゼ値（CK）が正常であり、治験薬投与後 CK 値を 1 回以上測定された被験者 11 例中 7 例において、治験薬投与後に計画された測定で、少なくとも 1 度のクレアチニンキナーゼの上昇が認められた。この上昇は一過性のものであり、ほとんどが交絡因子と関連があった。

全体として、ISIS 396443 に関連する血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、バイタルサイン及び ECG に臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 74　　有害事象の発現状況

Study SM201: Incidence of Adverse Events

system organ class preferred term	Study SM201 12 mg
Number of subjects in safety population	17 (100)
Number of subjects with an event	13 (76.5)
感染症および寄生虫症	10 (58.8)
上気道感染	6 (35.3)
鼻咽頭炎	3 (17.6)
インフルエンザ	2 (11.8)
中耳炎	2 (11.8)
細気管支炎	1 (5.9)
気管支炎	1 (5.9)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.9)
膿痂疹	1 (5.9)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (5.9)
肺炎	1 (5.9)
ウイルス性肺炎	1 (5.9)
鼻炎	1 (5.9)
ライノウイルス感染	1 (5.9)
皮膚感染	1 (5.9)
尿路感染	1 (5.9)
胃腸障害	6 (35.3)
腹部膨満	2 (11.8)
放屁	2 (11.8)
胃食道逆流性疾患	2 (11.8)
腹部不快感	1 (5.9)
便秘	1 (5.9)
嚥下障害	1 (5.9)
生歯	1 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	6 (35.3)
皮膚炎	2 (11.8)
おむつ皮膚炎	2 (11.8)
貨幣状湿疹	1 (5.9)
紅斑	1 (5.9)
脂漏性皮膚炎	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (29.4)
咳嗽	2 (11.8)
鼻閉	2 (11.8)
呼吸性アシドーシス	1 (5.9)
呼吸窮迫	1 (5.9)
鼻漏	1 (5.9)
上気道うっ血	1 (5.9)

表 74　　有害事象の発現状況（続き）

Study SM201: Incidence of Adverse Events

system organ class preferred term	Study SM201 12 mg
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (23.5)
発熱	3 (17.6)
適用部位紅斑	1 (5.9)
注入部位内出血	1 (5.9)
傷害、中毒および処置合併症	3 (17.6)
転倒	1 (5.9)
処置後合併症	1 (5.9)
処置後不快感	1 (5.9)
処置後腫脹	1 (5.9)
硬膜下血腫	1 (5.9)
血液およびリンパ系障害	2 (11.8)
好酸球増加症	1 (5.9)
好中球減少症	1 (5.9)
心臓障害	2 (11.8)
頻脈	2 (11.8)
代謝および栄養障害	2 (11.8)
脱水	1 (5.9)
成長障害	1 (5.9)
体重増加不良	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.8)
関節拘縮	1 (5.9)
筋力低下	1 (5.9)
頭位性斜頭症	1 (5.9)
斜頚	1 (5.9)
体重支持困難	1 (5.9)
神経系障害	2 (11.8)
反射亢進	1 (5.9)
筋緊張低下	1 (5.9)
血管障害	2 (11.8)
高血圧	1 (5.9)
蒼白	1 (5.9)
眼障害	1 (5.9)
後天性涙道狭窄	1 (5.9)
免疫系障害	1 (5.9)
季節性アレルギー	1 (5.9)

表 74　　有害事象の発現状況（続き）

Study SM201: Incidence of Adverse Events

system organ class preferred term	Study SM201 12 mg
臨床検査	1 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)
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）	1 (5.9)
脂漏性角化症	1 (5.9)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (5.9)
臍肉芽腫	1 (5.9)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 75　　重症度別の有害事象発現状況

Incidence of adverse events by severity - ITT Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	Severity		
	Mild	Moderate	Total
Number of subjects dosed			17 (100)
Number of subjects with an event	4 (24)	9 (53)	13 (76)
感染症および寄生虫症	4 (24)	6 (35)	10 (59)
上気道感染	4 (24)	2 (12)	6 (35)
鼻咽頭炎	3 (18)	0	3 (18)
インフルエンザ	0	2 (12)	2 (12)
中耳炎	1 (6)	1 (6)	2 (12)
細気管支炎	0	1 (6)	1 (6)
気管支炎	0	1 (6)	1 (6)
ウイルス性胃腸炎	1 (6)	0	1 (6)
膿痂疹	0	1 (6)	1 (6)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (6)	0	1 (6)
肺炎	0	1 (6)	1 (6)
ウイルス性肺炎	1 (6)	0	1 (6)
鼻炎	1 (6)	0	1 (6)
ライノウイルス感染	0	1 (6)	1 (6)
皮膚感染	1 (6)	0	1 (6)
尿路感染	0	1 (6)	1 (6)
胃腸障害	5 (29)	1 (6)	6 (35)
腹部膨満	2 (12)	0	2 (12)
放屁	2 (12)	0	2 (12)
胃食道逆流性疾患	2 (12)	0	2 (12)
腹部不快感	1 (6)	0	1 (6)
便秘	1 (6)	0	1 (6)
嚥下障害	1 (6)	0	1 (6)
生歯	0	1 (6)	1 (6)
皮膚および皮下組織障害	4 (24)	2 (12)	6 (35)
皮膚炎	2 (12)	0	2 (12)
おむつ皮膚炎	1 (6)	1 (6)	2 (12)
貨幣状湿疹	1 (6)	0	1 (6)
紅斑	1 (6)	0	1 (6)
脂漏性皮膚炎	0	1 (6)	1 (6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (29)	0	5 (29)
咳嗽	2 (12)	0	2 (12)
鼻閉	2 (12)	0	2 (12)
呼吸性アシドーシス	1 (6)	0	1 (6)
呼吸窮迫	1 (6)	0	1 (6)
鼻漏	1 (6)	0	1 (6)
上気道うっ血	1 (6)	0	1 (6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12)	2 (12)	4 (24)
発熱	1 (6)	2 (12)	3 (18)
適用部位紅斑	1 (6)	0	1 (6)
注入部位内出血	1 (6)	0	1 (6)

表 75　　重症度別の有害事象発現状況（続き）

Incidence of adverse events by severity - ITT Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	Severity		
	Mild	Moderate	Total
傷害、中毒および処置合併症	2 (12)	1 (6)	3 (18)
転倒	1 (6)	0	1 (6)
処置後合併症	1 (6)	0	1 (6)
処置後不快感	1 (6)	0	1 (6)
処置後腫脹	1 (6)	0	1 (6)
硬膜下血腫	0	1 (6)	1 (6)
血液およびリンパ系障害	1 (6)	1 (6)	2 (12)
好酸球増加症	1 (6)	0	1 (6)
好中球減少症	0	1 (6)	1 (6)
心臓障害	2 (12)	0	2 (12)
頻脈	2 (12)	0	2 (12)
代謝および栄養障害	1 (6)	1 (6)	2 (12)
脱水	1 (6)	0	1 (6)
成長障害	0	1 (6)	1 (6)
体重増加不良	1 (6)	0	1 (6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6)	1 (6)	2 (12)
関節拘縮	1 (6)	0	1 (6)
筋力低下	1 (6)	0	1 (6)
頭位性斜頭症	1 (6)	0	1 (6)
斜頚	0	1 (6)	1 (6)
体重支持困難	1 (6)	0	1 (6)
神経系障害	2 (12)	0	2 (12)
反射亢進	1 (6)	0	1 (6)
筋緊張低下	1 (6)	0	1 (6)
血管障害	1 (6)	1 (6)	2 (12)
高血圧	0	1 (6)	1 (6)
蒼白	1 (6)	0	1 (6)
眼障害	1 (6)	0	1 (6)
後天性涙道狭窄	1 (6)	0	1 (6)
免疫系障害	0	1 (6)	1 (6)
季節性アレルギー	0	1 (6)	1 (6)
臨床検査	1 (6)	0	1 (6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6)	0	1 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6)	0	1 (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）	1 (6)	0	1 (6)
脂漏性角化症	1 (6)	0	1 (6)

表 75　　重症度別の有害事象発現状況（続き）

Incidence of adverse events by severity - ITT Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	Severity		
	Mild	Moderate	Total
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (6)	0	1 (6)
臍肉芽腫	1 (6)	0	1 (6)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: In the total column, a subject was counted only once within each system organ class/preferred term. Within each system organ class and preferred term, a subject was counted only once under the greatest severity.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 76　　治験薬との因果関係のある有害事象の発現状況

Study SM201: Incidence of treatment-related Adverse Events (per protocol judged by investigator as possibly related or related)

	Study SM201
	12 mg
Number of subjects in safety population	17 (100)
Number of subjects with an event	3 (17.6)
心臓障害	1 (5.9)
頻脈	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)
発熱	1 (5.9)
臨床検査	1 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.9)
筋力低下	1 (5.9)
体重支持困難	1 (5.9)
神経系障害	1 (5.9)
反射亢進	1 (5.9)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.3.5.6.2　　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本資料には試験中に重篤な有害事象（SAE）を発現した全被験者の個別の安全性に関する叙述を記載する。症例番号は以下のとおりである。

- 被験者番号 302-001
- 被験者番号 302-002
- 被験者番号 504-001
- 被験者番号 510-001
- 被験者番号 511-001

被験者番号：302-001

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別:　男性
組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
重篤な有害事象（報告事象名）：気管支炎［MedDRA 基本語：気管支炎］

「気管支炎」のため入院した重篤な有害事象（SAE）の SAE 定期報告である。被験者は生後[redacted]週の脊髄性筋萎縮症（SMA）の男児（守秘義務により人種は報告されていない）で、ISIS 396443 の髄腔内反復投与の、有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態評価の第 II 相非盲検試験に登録された、遺伝的に診断された未発症 SMA 患者である。本試験の被験者は、Day 1, 15, 29, 64 に 12 mg の ISIS 396443 に相当する用量を腰椎穿刺（LP）により投与され、その後 Day 183, 302, 421, 540, 659, 778 に維持投与を受けた。被験者の関連する既往歴は高ビリルビン血症である。被験者のベースライン時のフィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査の総スコア（CHOP INTEND 総スコア）は 39 であった。関連する併用薬はビタミン D 及び複数のプレビタミンであった。

被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に初回投与を受け、その後、Day 15（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Day 29（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Day 64（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Day 183（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Day 302（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に投与された。

被験者は、Day 36（3 回目投与の 8 日後、初回投与の 35 日後）に気管支炎を発症し、同日入院。入院時の身体検査では、熱（体温は明らかにされていない）及びわずかな脱水徴候はあったが、全身状態は平均的で、肺胞性呼吸音は正常であった。胸部 X 線では右肺に局所性病変は認められず、左肺は心陰影及び胸腺により不明瞭であった。臨床検査結果は C 反応性蛋白（CRP）3.29 mg/L（基準値：<5.0 mg/mL）、プロカルシトニン 0.30 ng/mL（基準値：<0.09 ng/mL）、クレアチニンキナーゼ MB 分画 13.28 ng/mL（基準値：<5 ng/mL）、N 末端プロ脳ナトリウム利尿ペプチド（NT-pro-BNP）1463 pg/mL （基準値： <110 pg/mL）、クレアチニンホスキナーゼ（CPK）214 U/L（基準値： <252 U/L）、総ビルルビン 1.35 mg/dL（基準値：0.3 ～1.2 mg/dL）であった。その他の臨床及び診断検査では気管支炎を示唆する所見はなかった。X 線検査結果を受け心電図検査（ECG）を実施したところ、洞調律は 175 拍/分（bpm）、V4～V6 に T 波異常を認めた。心エコーでは卵円孔開存、心内膜柱形成、左心房中隔拡大が示された。循環器科医の診察では、散発的な咳発作、浅速呼吸、鼻唇溝の三角部チアノーゼ、心拍数増加（160 ～170 bpm）、第 1 心音はサイレント、心尖部の上部で収縮期雑音（1/6）、第 2 心音は肺動脈で正常、動悸時の腹部痛を認めた。被験者にスピロノラクトン処方し、左室緻密化障害の観察及び酸素飽和度をモニターした（詳細は不明）。24 時間ホルター心電図では心室性期外収縮（上室性期外収縮 2 回）が認められた。不整脈に対してアミオダロンを静脈内投与し、その後経口投与に変更、不整脈は消失した。気管支炎に対して抗生物質（詳細不明）の投与を開始。セフロキシム、ラクトバチルス、パラセタモール、ブデソミド、L-アスパラギン酸マグネシウム、プロプラノロール、 クロトリマゾールを静脈内輸液投与、塩化ナトリウムの吸入を追加した。Day 38 の ECG で洞調律は 120 bpm であった。Day 42 の CRP（0.24 mg/L）及びプロカルシトニン（0.09 ng/mL）は正常範囲内で、その他の臨床検査値はトロポニン I は 0.038 μg/L（基準値： <0.04 μg/L）、CK-MB は 13.10 ng/mL 、NT-pro-BNP は 187 pg/mL であった。同日の 24 時間ホルター心電図モニタリングでは、上室期外収縮が 2 回及び心室期外収縮が 1 回が認められた。Day 43 の心エコーでは、左心房腔拡大（正常な大きさの 136%）及び左心室心内膜の小柱形成増加が認められた。Day 45 に被験者は補助なしで、呼吸、摂食していた。Day 49 に被験者は退院、気管支炎は消失したと考えられた。退院時の臨床検査では CK-MB

の増加（13.94 ng/mL）、正常レベルの CPK（167 U/L）及びトロポニン I（0.029 μg/L）が示された。再度の心エコーでも、左心室心内膜の小柱形成増加、直径 2.3 mm の卵円孔開存、心房中隔欠損による左房から右房への血流が依然として認められた。気管支炎のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。

治験責任医師は「気管支炎」の重症度を中等度、ISIS 396443 との関連性はなしと評価した。治験依頼者は「気管支炎」と ISIS 396443 治療との関連性はなしと評価した。本事象は報告書作成時に予期されない事象と評価された。

プロトコール番号：232SM201
被験者番号：302-002
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別：女性
組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
重篤な有害事象（報告事象名）：肺炎［MedDRA 基本語：肺炎］

「肺炎」のため入院した重篤な有害事象（SAE）の SAE 定期報告である。被験者は、生後 [redacted] 週の脊髄性筋萎縮症（SMA）の女児（守秘義務により人種は報告されていない）で、ISIS 396443 の髄腔内反復投与の、有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態評価の第 II 相非盲検試験に登録された、遺伝的に診断された未発症 SMA 患者である。本試験の被験者は、Day 1, 15, 29, 64 に 12 mg の ISIS 396443 に相当する用量を腰椎穿刺（LP）により投与され、その後 Day 183, 302, 421, 540, 659, 778 に維持投与を受けた。被験者に関連する既往歴はなかった。被験者のベースライン時の CHOP INTEND 総スコアは 40 であった。関連する併用薬はビタミン D であった。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に初回投与を受け、その後、Day 15（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 29（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 64（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 183（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 302（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に投与された。

被験者は、Day 41（3 回目投与後 13 日、初回投与後 40 日）に肺炎の疑いがある呼吸器感染を発症し、同日入院。入院時の胸部聴診において呼吸音は正常で、両肺から乾性ラ音を聴取。胸部 X 線では、両側肺門部において限局性の小さな実質性陰影を認めたが、その他の病変は認められなかった。臨床検査ではクレアチンホスホキナーゼ（CPK）は 280 U/L（基準値：<252 U/L）、クレアチキンキナーゼーMB（CK-MB）は 35.51 ng/mL（基準値：<5 ng/mL）、トロポニン I は 0.072 μg/L（基準値： <0.04 μg/L）、N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-pro-BNP）は 1098 pg/mL（基準値： <110 pg/mL）であった。心エコーでは心房中隔動脈瘤、直径 2.5 mm の卵円孔開存、左から右への血流、左心室の大量の肉柱形成が認められた。Day 42 の心電図では心臓電気軸及び洞調律は正常、心室脱分極の異常も認められなかった。Day 43 の 24 時間ホルター心電図では上室期外収縮が 1 回認められた。被験者にはセフロキシム、ラクトバチルス菌、グリセリン座薬、塩化ナトリウム、吸入ブデソニドを投与した。Day 47 の臨床検査では CPK は 272 U/L、CK-MB は 29.45 ng/mL、 NT-pro-BNP は 318 pg/mL、トロポニン I は 0.045 μg/L であった。Day 49 に被験者は退院、肺炎は消失した。肺炎のために ISIS 396443 治療に関する変更はなかった。

治験責任医師は「肺炎」の重症度を中等度、ISIS 396443 との関連性はなしと評価した。治験依頼者は「肺炎」と ISIS 396443 との関連性はなしと評価した。本事象は報告書作成時に予期され

ない事象と評価された。

プロトコール番号：232SM201
被験者番号：504-001
生年月日： 02 July 20[redacted]　　性別：女性
組入れ日：17 July 20[redacted]
重篤な有害事象（報告事象名）：腰椎穿刺後の CSF 漏れ［MedDRA 基本語：腰椎穿刺後症候群］腹部膨張［MedDRA 基本語：腹部膨張］、呼吸窮迫 ［MedDRA 基本語：呼吸窮迫］

腰椎穿刺後の CSF 漏れ、腹部膨張、呼吸窮迫のために入院が必要な又は医学的に意味のある重篤な有害事象の SAE 定期報告である。被験者は生後 [redacted] 日の脊髄性筋萎縮症（SMA）の白人女児で、ISIS 396443 の髄腔内反復投与の、有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態評価の第 II 相非盲検試験に登録された、遺伝的に診断された未発症 SMA 患者である。本試験の被験者は、Day 1, 15, 29, 64 に 12 mg の ISIS 396443 に相当する用量を腰椎穿刺（LP）により投与され、その後 Day 183, 302, 421, 540, 659, 778 に維持投与を受けた。被験者の関連する既往歴は不明であり、関連する併用薬は服用していなかった。被験者のベースライン時の CHOP INTEND 総スコアは 59 であった。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に初回投与を受け、その後、Day 15（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 29（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 64（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 183（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 302（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に投与された。

治験薬投与前の重篤な有害事象（報告事象名）：腰椎穿刺後の CSF 漏れ［MedDRA 基本語：腰椎穿刺後症候群］

被験者は Day -4 に治験薬初回投与のための腰椎穿刺（LP）を行ったが成功しなかった。同日、被験者は腰部脊椎の超音波検査のために医療フロアに移され、入院した。その結果、1.8 × 0.3-cm の脊椎管内血腫及び包膜嚢に少量の脳脊髄液（CSF）を認めた。被験者には CSF 量を増加させるために静脈内輸液を行った。翌日（Day -3）に被験者は退院した。Day -2 に 2 回目の LP のために被験者は再度入院。Day -1 の腰部脊椎の超音波検査では、1.7 × 0.2-cm の血腫及び尾側の神経根に沿って少量の CSF が認められた。Day 1 に超音波検査を再度実施したところ、血腫は小さくなっており、CSF は包膜嚢内の神経根に沿っていたのが認められた。同日、被験者の LP は成功し、治験薬の初回投与が行われた。入院中、被験者は血行動態が安定しており、room-air での呼吸、経口食を摂取していた。被験者は Day 1 に退院、翌日に CSF 漏れは消失したと考えられた。ISIS 396443 の治療は本事象のため一時中断された。

治験責任医師は「腰椎穿刺後の CSF 漏れ」について重症度を重度、ISIS 396443 治療との関連性はなし、LP との関連性ありと評価した。治験依頼者は「腰椎穿刺後の CSF 漏れ」を ISIS 396443 治療との関連性なしと評価した。本事象は報告書作成時に予期されない事象と評価された。

重篤な有害事象（報告事象名）：腹部膨張［MedDRA 基本語：腹部膨満］及び［呼吸窮迫 MedDRA 基本語：呼吸窮迫］

被験者は、腰椎穿刺後の CSF の漏れのために入院したことがある。Day 9 に重篤でない有害事

象の鼓腸（軽度かつ因果関係無し）が報告された。Day 16（投与 2 回目の翌日、初回投与から 15 日目）に、被験者は腹部膨張を認めて緊急治療室に搬送された。被験者の母親によると被験者はよく食べていたが便秘であった（発現日、期間は報告されていない）。腹部 X 線では、腹部膨満は認められたが、閉塞の徴候は認められなかった。被験者は 2 L の酸素療法、経鼻胃管を挿入し、低断続的壁吸引設定した腹壁減圧法を行った。被験者は生理食塩水を投与されたほか、セフトリアキソンを単回投与された。Day 17 に、腹部膨張は消失したと考えられた。同日、被験者は呼吸窮迫を発症。呼吸による腹部の奇異運動が観察されたため、予防的に BiPAP を装着した。同日（Day 17）被験者は退院した。呼吸窮迫は Day 22 に消失したと考えられた。本事象に対し ISIS 396443 治療の変更は行われなかった。

治験責任医師は「腹部膨張」及び「呼吸窮迫」の重症度を軽度、ISIS 396443 治療との関連性なしと評価した。治験依頼者は「腹部膨張」及び「呼吸窮迫」は ISIS 396443 治療との関連性なしと評価した。両事象はいずれも報告書作成時に予期されない事象と評価された。

プロトコール番号: 232SM201
被験者番号：510-001
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別：男性
組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
重篤な有害事象（報告事象名）：成長障害［MedDRA 基本語：成長障害］

医学的に意味のある成長障害のために入院が報告された重篤な有害事象の SAE 定期報告である。被験者は生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋萎縮症（SMA）の白人男児で、ISIS 396443 の髄腔内反復投与の、有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態評価の第 II 相非盲検試験に登録された、遺伝的に診断された未発症 SMA 患者である。本試験の被験者は、Day 1, 15, 29, 64 に 12 mg の ISIS 396443 に相当する用量を腰椎穿刺（LP）により投与され、その後 Day 183, 302, 421, 540, 659, 778 に維持投与を受けた。被験者に関連する既往歴は報告されていなかった。被験者のベースライン時の CHOP INTEND 総スコアは 45 であった。関連する併用薬はフシジン酸及びビタミン D（種類は特定できず）であった。

被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に初回投与を受け、その後、Day 15（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 29（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 64（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 183（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に投与された。

Day 30 に被験者の体重はプラトーに達した。Day 29 に軽度の有害事象である体重増加不良が報告された。Day 72 頃、被験者は胃不調及び逆流性胃症を発現し、ラニチジンが投与された。嚥下検査を行ったが、誤嚥のエビデンスは示されなかった。栄養士が乳児用調整乳の補給を提案したが、被験者は受けつけようとしなかった。Day 148（直近の治験薬投与から 85 日後、初回投与から 147 日後）に、被験者の成長障害が認め始めた。被験者は、体重増加せず、成長障害と診断され、入院して経鼻胃（NG）管が挿入された。NG チューブの留置は成功し、搾乳した母乳の補給が行われた。Day 155 に被験者は合併症の併発なく、経皮胃瘻チューブを装着。被験者の状態は安定しており、入院期間を通して胃瘻チューブを続けることができた。被験者は Day 158 に病院から緩和ケア施設に転院。胃瘻チューブを付けたため、被験者の体重は退院後に増加した。Day 158

に 6.03 kg であった体重は、Day 168 には 6.26 kg に増えていた。成長障害は Day 168 に重篤ではなくなったと考えられたが、非重篤な有害事象として継続している。本事象に対する ISIS 396443 治療の変更は行われなかった。

治験責任医師は「成長障害」の重症度を中等度、ISIS 396443 治療との関連性なしと評価した。治験依頼者は「成長障害」は ISIS 396443 治療との関連性なしと評価した。本事象は報告書作成時に予期されない事象と評価された。

プロトコール番号：232SM201
被験者番号：511-001
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　**性別**：男性
組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
重篤な有害事象（報告事象名）：**尿路感染［MedDRA 基本語：尿路感染］**

「尿路感染」のために入院した重篤な有害事象の SAE 定期報告である。被験者は生後 [redacted] 週間の脊髄性筋萎縮症（SMA）の白人男児で、ISIS 396443 の髄腔内反復投与の、有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態評価の第 II 相非盲検試験に登録された、遺伝的に診断された未発症 SMA 患者である。本試験の被験者は、Day 1, 15, 29, 64 に 12 mg の ISIS 396443 に相当する用量を腰椎穿刺（LP）により投与され、その後 Day 183, 302, 421, 540, 659, 778 に維持投与を受けた。被験者に関連する既往歴は新生児黄疸及び家族性巨頭症であった。被験者は胃瘻チューブで栄養を摂っていた。被験者のベースライン時の CHOP INTEND 総スコアは 45 であった。関連する併用薬はなかった。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に初回投与を受け、その後、Day 15（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 29（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 64（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Day 183（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に投与された。

Day 55 の晩に被験者は断続的な発熱（最高 101.4°F）を発症した。Day 56 に、非重篤な有害事象の尿路感染が発現した。被験者は、母親によりパラセタモールを投与され、救急外来を受診。Day 57（3 回目投与の 28 日後、初回投与の 56 日後）に被験者は尿路感染のため入院した。尿検査では、白血球数（WBC）>100／HPF、白血球 3+、及び赤血球 8 であった。白血球数は 36,000、このうち分葉核好中球は 54%、C 反応性蛋白（CRP）は 9.47 であった（測定単位は記載なし）（基準値の範囲は記載なし）。再検査で白血球は 28,500 に低下していた。胸部 X 線は正常、腎臓の超音波検査では両側ともに正常な大きさで、膀胱に構造的な疾患は認められなかった。被験者は、セフトリアキソンの筋肉投与及び静脈内輸液を受けた。Day 58 に尿培養はグラム陰性桿菌 ≥100,000 で、尿所見は正常、白血球及び CRP はそれぞれ 15,300 及び 5.23 に低下した。Day 59 の尿培養では大腸菌が優勢であり（>100,000 コロニー/単位）、血液培養は陰性であった。Day 60 の尿の再培養では陰性、CRP は 2.0 であった。同日、被験者は非重篤な尿路感染となり、退院となった。本事象に対して ISIS 396443 治療の変更はなく、Day 65 に非重篤な有害事象の尿路感染は消失したと考えられた。

治験責任医師は「尿路感染」の重症度を中等度、ISIS 396443 治療とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は「尿路感染」は ISIS 396443 治療とほとんど関連なしと評価した。本事象は報

告書作成時に未知な事象と評価された。

2.3.6 結論

遺伝的に診断された未発症 SMA の新生児及び乳児患者を対象とした継続中の試験の中間解析により、ISIS 396443 の IT 投与がこれらの患者の疾患の経過に影響を与えることが示唆された。さらに、ISIS 396443 の忍容性は高く、特有の安全性の懸念は示されなかった。主要評価項目（死亡又は呼吸介入）を発現した被験者は認められていない。CHOP INTEND の評価及び HINE の第 2 項を修正した評価に基づく運動マイルストーン、並びに WHO の基準に基づく運動マイルストーンの達成で示されているように、総合的に見るといずれの被験者でも運動機能は年齢相応であった。加えて通常 SMA の進行に伴い認められる電気生理学的評価の低下が認められた被験者はいなかった。しかしながら、10 例中 4 例は生後 6 ヵ月までは成長障害を経験した。この 4 例は年齢相応の運動マイルストーンを達成しており、その他の SMA の徴候と症状は認められていない。

2.4 ISIS 396443-CS10 試験 ……資料番号 5.3.5.2-3

2.4.1 治験の標題

ISIS 396443-CS1 試験に参加歴のある脊髄性筋萎縮症患者に ISIS 396443 を単回髄腔内投与したときの安全性及び忍容性の評価を目的としたオープン試験

2.4.2 治験責任医師及び治験実施医療機関

2.4.2.1 治験責任医師

[redacted]

2.4.2.2 治験実施医療機関

[redacted]（[redacted]）

[redacted]（[redacted]）

[redacted]（[redacted]）

[redacted]（[redacted]）

2.4.3 治験期間

1.08 年

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第一被験者治験薬投与日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者最終来院日）

2.4.4 治験の方法

2.4.4.1 治験の目的

主要目的 : ISIS 396443-CS1 試験に参加歴のある脊髄性筋萎縮症（SMA）患者に対し ISIS 396443 を単回髄腔内（IT）投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次的目的：ISIS 396443-CS1 試験に参加歴のある SMA 患者に対し ISIS 396443 を単回 IT 投与したときの血漿中薬物動態（PK）を評価する。

探索的目的：ISIS 396443-CS1 試験に参加歴のある SMA 患者に対して ISIS 396443 を単回 IT 投与したときのバイオマーカー及び臨床アウトカムに及ぼす影響を評価する。

2.4.4.2 対象

2.4.4.2.1 選択基準

(1) 親又は法的保護者により文書同意を得た患者。患者の年齢や実施医療機関の定める指針により必要となる場合には、本人の同意（アセント）が得られた患者。
(2) ISIS 396443-CS1 試験に規定された治験薬投与、及び来院をすべて完了し、安全性プロファイルが許容できると治験責任医師が判断する患者。
(3) 規定された治験薬投与、測定及び来院のすべてを遵守可能であり、かつ、親又は患者本人に適切な心理社会的支援環境があると治験責任医師が判断する患者。
(4) スクリーニング検査時点の生存期間が 2 年を超えると判断される患者。
(5) 治験薬投与に際して麻酔/鎮静処置が必要な場合には、麻酔/鎮静処置の年齢別施設基準に適合する患者（治験責任医師に加えて麻酔科医又は呼吸器科医が判断する）。
(6) 生殖機能が成熟していると治験責任医師又は治験分担医師が判断する被験者については、以下の基準を満たすこと。
    a) 女性：スクリーニング検査時の妊娠検査が陰性、かつ、治験期間中に妊娠しないこと（性行為を控える、又は、ISI396443-CS10 試験実施計画書第 6.3 項に定める適切な避妊方法を用いること）。
    b) 男性：治験期間中の性行為を控えること。

2.4.4.2.2 除外基準

(1) 新たな症状又は既存の症状の悪化により、組入れに不適当、又は、治験への参加若しくは治験完了に影響を及ぼすと治験責任医師が判断した患者
(2) ISIS 396443-CS1 試験のスクリーニング検査前 270 日間（9 ヵ月）以内、又は、スクリーニング検査から 450 日（15 ヵ月）以上前に治験薬投与を受けた患者
(3) ISIS 396443-CS2 試験で治験薬投与を受けた患者。
(4) スクリーニング検査前 2 ヵ月以内に手術若しくは肺イベントにより入院した患者、又は試験期間中に手術若しくは肺イベントによる入院を予定している患者。
(5) 活動性感染症が未治療、又は不適切な治療が行われ、スクリーニング期間中のいずれかの時点で抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要となった患者。
(6) スクリーニング来院時の血液学的検査、生化学検査、又は心電図（ECG）に臨床的に意味のある異常が認められ、治験参加に不適切であると治験責任医師が判断した患者。
(7) 他の治験薬（バルプロ酸、リルゾール、カルニチン、クレアチン、フェニル酪酸ナトリウム、ヒドロキシ尿素、サルブタモール等）、生物学的製剤、又は医療器具による処置が、スクリーニングから 1 ヵ月以内若しくは被験薬の血中濃度半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に実施された患者。遺伝子治療歴又は細胞移植による治療歴がある患者。

2.4.4.3 治験デザイン

本試験は、SIS396443-CS1 試験に参加した SMA 患者に対し ISIS 396443（6 又は 9 mg）を腰椎穿刺により単回 IT 投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価するオープン試験であった。

当初 ISIS 396443 6 mg の単回投与（4 例）で試験を開始したが、新たに得られたデータにより 9 mg 投与時の ISIS 396443 の忍容性が良好であることが示されたことから、ISIS 396443 9 mg 単回投与（14 例）に変更した。

文書による同意を取得後、治験薬投与前 28 日以内に被験者のスクリーニング評価を行い、この時点で治験参加の適格性を確認した。組入れ基準に適合する被験者は治験実施医療機関に入院し（Day 1）、投与前評価実施後に治験薬（6 又は 9 mg）の IT 投与を受けた。被験者は投与後 6 時間以上実施医療機関に入院し、安全性のモニタリング及び臨床検査用検体の採取を行った。被験者は、Day 8、85、及び 169 に実施医療機関に再来院した。PK 用 CSF 検体の採取は Day 1 の投与前に実施し、PK 用血漿検体の採取は Day 1（投与前及び投与後）のほか、Day 8、85、及び 169 に行った。また、Day 2、15、29、57、及び 127 には、電話により被験者の状態を確認した。

2.4.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠

2.4.4.4.1 投与量及び投与方法

ISIS 396446 の 6、又は 9 mg、薬液量 2.5 mL、単回髄腔内（IT）bolus 投与（1～3 分）

2.4.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠

hSMN2 トランスジェニックマウスを用いた薬理試験及び PK 試験の結果に基づいて、50～90% の *SMN2* エクソン 7 を生成するための標的組織中濃度は、脊髄組織中では 1～10 μg/g と推定された。治験開始時に選択された 6 mg の投与では、標的組織である脊髄組織中濃度が 6 μg/g に達すると予測されたが、結果として脊髄組織中の総推定治験薬濃度は 6.5～10 μg/g（薬理学的に有効であると予測される用量範囲の上限）であった。ISIS 396443-CS1 試験の結果が得られ、ISIS 396443 9 mg 単回投与時の安全性及び忍容性が示されたことから、本試験計画を変更し、以降の試験では 9 mg の投与量を選択した。

9 mg 投与後の標的組織中濃度は、脊髄組織中で 8 μg/g であると予測された。本試験に組み入れられた被験者は、ISIS 396443-CS1 試験において 9 ヵ月以上前に ISIS 396443 3、6 又は 9 mg の単回投与を受けており、ISIS 396443-CS10 試験の投与前の時点で、脊髄組織中に 0.5～4 μg/g 濃度の ISIS 396443 が残存していると予測された（脳神経系［CNS］組織における半減期は 180 日）。したがって、本試験で 9 mg 投与による脊髄組織中濃度は 8.5～12 μg/g（薬理学的に有効であると予測される用量範囲の上限）に達すると推定された。サルでの毒性試験において、被験薬の IT 投与に関連した急性及び一過性の一般状態に関する所見に基づく無毒性量（NOAEL）は、成熟サルへの単回投与では 3 mg、幼若サルへの反復投与（週 1 回を 5 週間）では 1 mg であった。サルとヒトでの CSF 容積の違いを考慮すると、これらのサルでの用量はヒトにおける 30 又は 10 mg にほぼ匹敵することが示された。

病理組織学的変化に基づく NOAEL は、成熟サルへの単回投与では 7 mg、幼若サルへの 14 週間の反復投与では 1 mg/週又は隔週であった。サルとヒトでの CSF 容積の違いを考慮すると、これらのサルでの用量はヒトにおける 70 mg の単回投与、又は 10 mg/週（又は隔週）の 10 回投与（累積投与量：100 mg）にほぼ匹敵することが示された。したがって、9 mg 単回投与は、サルの

毒性試験で得られた急性の一般状態及び病理組織学的変化に基づく NOAEL からの換算量のいずれよりも低く、ISIS 396443-CS1 試験においても良好な忍容性が認められた。

2.4.4.5 治験薬（ロット番号）

治験薬：ISIS 396443 20 mg/mL 注射液 2.5 mL

治験薬ロット番号： 030 * （単一パッチを使用した）

治験薬希釈用人工脳脊髄液（CSF）20 mL Exact Fill ロット番号： 025 *

2.4.4.6 評価項目

2.4.4.6.1 有効性の評価項目

Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded（HFMSE）、Pediatric Quality of Life Inventory （コアスケール及び Neuromuscular Module）

電気生理学的測定項目として Compound Muscle Action Potential（CMAP）並びに定量的複数ポイント Motor Unit Number Estimation（MUNE）により評価したが、対象者は ISIS 396443-CS1 試験の 9 mg コホートの被験者のみとした。

2.4.4.6.2 薬物動態の評価項目

ISIS 396443 単回投与後の血漿中 PK

ISIS 396443 の薬物動態評価用試料として、血漿中は Day 1（投与前及び投与後）、8、85、及び 169 に、CSF は、Day 1 の投与前に採取した。

Day 1 投与前試料を採取することにより、当該試料中の ISIS 396443-CS1 試験で投与された治験薬の長期残留濃度が評価された。これら長期残留濃度データは、治験薬の消失半減期の決定に用いることが可能である。

2.4.4.6.3 安全性の評価項目

有害事象（AE）、臨床検査、バイタルサイン、身体的診察所見、神経学的検査所見、心電図（ECG）、併用薬の使用状況

有害事象名には MedDRA/J ver. 18.1 を用いた。

2.4.4.7 統計解析方法

2.4.4.7.1 有効性

HFMSE、PedsQL™ コアスケール、PedsQL™ Neuromuscular Module（NM）、CMAP、及び MUNE スコアについて、個々の被験者のスコア及び総スコアを、患者データ一覧に示す。有効性評価項

＊新薬承認情報提供時に置換えた

目は、すべて記述統計量により集計した。該当する場合には、p 値を報告した。帰無仮説は両側検定により検定し、特段の記載がない限り第一種過誤の危険率 α を 0.05 とした。

2.4.4.7.2 薬物動態

血漿中 PK パラメータは、コホート、名目用量、測定日、及びプロトコール規定の時刻に基づいて、記述統計量（n、平均、標準偏差、変動係数%［%CV］、幾何平均、幾何変動係数%、中央値、最小値、及び最大値）を用いて集計した。

各被験者データセットに対して、ISIS 396443 のノンコンパートメント PK 解析を行った。

ISIS 396443-CS1 試験に参加し、かつ、ISIS 396443-CS10 試験に組み入れられた被験者のデータを用いて CSF 中の被験薬の半減期を求めるため PK 解析を行った。

2.4.4.7.3 安全性

安全性は、有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の種類及び頻度を集計して評価した。臨床検査項目についても集計を行った。

2.4.4.8 目標被験者数

28 例以下

2.4.5 治験の結果

2.4.5.1 被験者の内訳

ISIS 396443-CS1 試験から合計 28 例の被験者が参加可能だったが、4 例は再登録せず、6 例は ISIS 396443-CS2 試験に参加した。本試験（ISIS 396443-CS10）に組み入れられた被験者は 18 例であった。18 例のうち 4 例に 6 mg、14 例に 9 mg の ISIS 396443 をそれぞれ単回 IT 投与した。全被験者が治験薬投与及び追跡評価を完了した。

2.4.5.2 解析対象集団

安全性評価集団及び PK 解析対象集団には治験薬が投与された全被験者を含めた。探索的有効性評価集団及びバイオマーカー評価集団（以下「評価集団」）は、治験薬が投与し、かつ、Day 85 まで追跡来院を終了した全被験者を含めた。全被験者が治験薬の投与を受け、かつ、試験を完了したことにより、安全性評価集団、PK 解析対象集団及び評価集団は構成が同じである。

2.4.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の大半は女児（72.2%、13/18）であり、また白人（83.3%、15/18）であった。被験者の平均年齢は、6.6 歳（2～11 歳）であった。SMA の病型は、II 型 SMA が 18 例中 10 例（55.6%）、III 型 SMA が 18 例中 8 例（44.4%）であった。*SMN2* コピーを 3 個持つ被験者は 18 例中 17 例（94.4%）

であり、4 個持つ被験者は 18 例中 1 例（5.6%）であった。18 例中 12 例（66.7%）は歩行不能であり、18 例中 6 例（33.3%）は歩行可能であった。

2.4.5.4 有効性の結果

以下の結論が得られた。

- ISIS 396643-CS1 試験で 9 mg 投与を受けた被験者の HFMSE スコアは、ISIS 396443-CS1 試験の開始時から ISIS 396443-CS10 試験開始時まで持続的で有意な改善が認められた（p = 0.008）。この改善は ISIS 396443-CS10 試験期間中に維持されており、ISIS 396443-CS10 試験での ISIS 396443 の初回投与及び 9～14 ヵ月後の追加単回投与により、ISIS 396443-CS1 試験で認められた改善を維持することができたと考えられる。ISIS 396443-CS10 試験単独では、試験開始時と Day 169 来院時との間で HFMSE スコアに変化は見られなかった。
- HFMSE スコアの変化は用量依存的であり、ISIS 396443-CS1 試験で 9 mg 投与を受けた被験者では、CS1 試験で低用量の投与を受けた被験者のスコアと比較し高かった。ISIS 396443-CS1 試験開始時から ISIS 396443-CS10 試験の Day 169 来院時までの平均変化量は ISIS 396443-CS1 試験の 9 mg コホートでは 6.1 ポイントであり、ISIS 396443-CS1 試験の 6 mg コホートでは 1.5 ポイント、ISIS 396443-CS1 試験の 3 mg コホートでは 0.2 ポイントであった。

表 77　　HFMSE スコアの推移

	3 mg ISIS 396443-CS1 dose cohort N = 6	6 mg ISIS 396443-CS1 dose cohort N = 4	9 mg ISIS 396443-CS1 dose cohort N = 8
CS1 Baseline			
Mean Score	34.2	25.5	29.5
CS10 Baseline			
Mean Score	34.7	28.0	35.3
Mean Change from CS1 Baseline	0.5	2.5	5.8
Median Change from CS1 Baseline	0.5	1.0	4.5
Minimum, Maximum	-2.0, 5.0	0.0, 8.0	1.0, 14.0
Mean % Change From CS1 Baseline	-0.7%	13.3%	32.8%
Minimum, Maximum	-15.4, 9.4	0.0, 40.0	1.9, 81.8
Subjects with ≥ 3 point Increase	1/6 (17%)	1/4 (25%)	6/8 (75%)
CS10 Day 85			
Mean Score	35.3	27.5	34.9
Mean Change From CS1 Baseline	1.2	2.0	5.4
Median Change from CS1 Baseline	0.5	0.5	5.5
Minimum, Maximum	-1.0, 5.0	-1.0, 8.0	-6.0, 15.0
Mean % Change From CS1 Baseline	2.6%	8.8%	35.8%
Minimum, Maximum	-2.0, 9.4	-6.7, 40.0	-11.5, 90.9
Subjects with ≥ 3 point Increase	1/6 (17%)	1/4 (25%)	6/8 (75%)
CS10 Day 169			
Mean Score	34.3	27.0	35.6
Mean Change From CS1 Baseline	0.2	1.5	6.1
Median Change from CS1 Baseline	-1.0	0.0	5.5
Minimum, Maximum	-2.0, 6.0	-3.0, 9.0	0.0, 14.0
Mean % Change From CS1 Baseline	-1.4%	6.3%	36.6%
Minimum, Maximum	-15.4, 11.3	-20.0, 45.0	0.0, 100.0
Subjects with ≥ 3 point Increase	1/6 (17%)	1/4 (25%)	7/8 (88%)

Abbreviations:　CS1 = ISIS 396443-CS1; CS10 = ISIS 396443-CS10; N = number of subjects.
Source:　Table 14.2.1.1

- ISIS 396443-CS1 試験で 9 mg の投与を受けた被験者の PedsQL™コアスケール（総スコア）の親による評価の改善は、ISIS 396443-CS1 試験の開始時から ISIS 306443-CS10 試験の Day 169 来院時まで維持されており、平均変化率は+16.2%であった。また、PedsQL™ NM（総スコア）についても改善が認められ、平均変化率は+7.0%だった。しかし、ISIS 396443-CS1 試験で 3 mg 及び 6 mg の投与を受けた被験者では、PedsQL™ NM（総スコア）の親による評価結果には幅があり、ISIS 396443-CS1 試験の開始時から ISIS 306443-CS10 試験の Day 169 来院時までの期間で、平均変化率はそれぞれ-12.6%及び+1.2%であった。ISIS 3066443-CS10 試験単独では、試験開始時と Day 169 来院時との間で報告された PedsQL™（NM 及びコアスケール）の親による評価に変化は認められなかった。PedsQL™スコアの被験者による評価に関しては、評価対象となる症例数が非常に少なかった。
- CMAP 及び定量的複数ポイント MUNE については、ISIS 396443-CS1 試験で 9 mg の投与を受

けた被験者においてのみ評価した（N=8）。ISIS 396443-CS10 試験開始時又は試験期間中の CMAP に変化は認められなかった。複数ポイント増分 MUNE は、ISIS 396443-CS1 試験の開始時時と比較して、ISIS 396443-CS10 試験開始時（平均変化量 14.3［変化率 29.3%］）及び Day 169（平均変化量 11.4［変化率 24.7%］）においていずれの時点でも増加していた。ISIS 396443-CS10 試験単独では、MUNE に変化は見られなかった。

2.4.5.5 薬物動態の結果

- 本試験において報告された ISIS 396443 未変化体の CSF 中及び血漿中 PK は、以前に小児患者に対して IT 投与を行った経験に基づいて予想される PK と同様であった。CSF 中でのみかけの終末相半減期は 135～177 日と長く（表 78）、CSF 中濃度を定常状態に保つためには、維持投与間隔を 4～6 ヵ月に設定する必要があることが示された。

表 78 ISIS 396443 を単回 IT 投与後の CSF 中濃度及び推定終末相消失半減期

			Observed CS10 Predose Concentration (ng/mL)			Observed CS1 Concentration 7 Days Post Dose (ng/mL)	Estimated Terminal Half-Life (days)[b]
CS1 Cohort	CS1 Dose	Days between CS1 Dose and CS10 Predose Collection[a]	N	Mean ± SD	Median (Range)	Mean ± SD	Mean ± SD
2	3 mg	297 to 428	6	0.372 ± 0.239	0.361 (BLQ-0.658)	2.18 ± 1.38	135 ± 14.8
3	6 mg	338 to 460	3[c]	0.604 ± 0.223	0.681 (0.353-0.778)	3.22 ± 0.558	163 ± 26.5
4	9 mg	290 to 400	8	0.747 ± 0.441	0.671 (0.224-1.66)	3.56 ± 0.263	177 ± 41.3

CS1 = Study ISIS 396443-CS1; CS10 = Study ISIS 396443-CS10 Note: Data presented as Mean ± Standard Deviation
a Days between doses for individual patients are provided in Listing 16.2.5.1.
b Half-life values were estimated on an individual patient basis, accounting for the time after the CS1 dose the CSF sample was collected. See Listing 16.2.5.3 for individual half-life values and collection times.
C Patient 1112 excluded from summary concentration (see Section 11.1.1)
出典; ISIS Study Number: 396443-CS10, Table 10.

- IT 投与後、ISIS 396443 は、急速に投与部位（CSF）から全身循環（全身性分画）へ移行すると考えられ、投与後数時間の時点で最高血漿中濃度が認められ、その平均値は用量依存的であった。最高血漿中濃度到達後、投与後 168 時間には血漿中 ISIS 396443 濃度の平均値は最高血漿中濃度の 1%未満まで低下したが、その後、投与後 4032 時間（168 日）時点まで緩徐な低下が続いた（表 79、図 34）。このことから、全身分布は二相性であって、ISIS 396443 は CSF から全身循環へ移行した後、緩徐に消失することが示唆される。

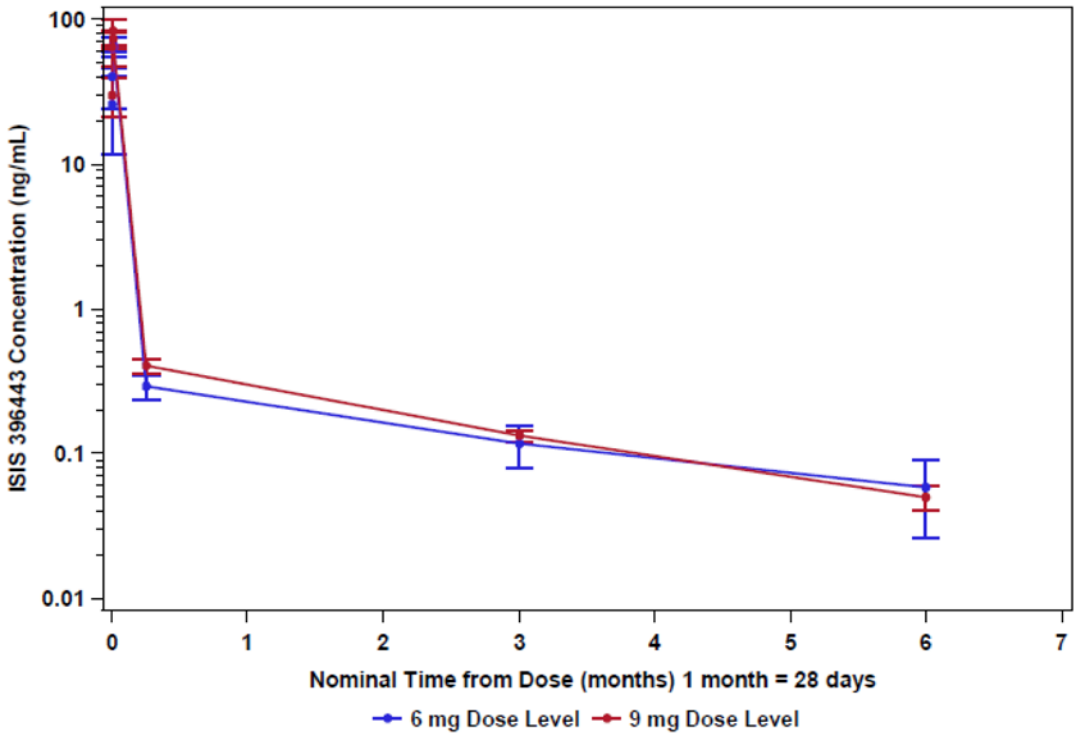
表 79　　単回 IT 投与後の血漿中 ISIS 396443 濃度（平均値 ± SD）

Time from Dose (hour)		Observed ISIS 396443 Plasma Concentrations (ng/mL)		
	N	6 mg IT dose	N	9 mg IT dose
Predose	4	BLQ	14	BLQ
1	4	25.9 ± 28.3	14	30.0 ± 33.1
2	4	40.0 ± 31.5	14	64.7 ± 62.3
4	4	63.8 ± 34.9	14	82.7 ± 60.1
6	4	67.5 ± 16.1	13	73.1 ± 39.6
168	4	0.291 ± 0.109	14	0.405 ± 0.186
2016	3	0.118 ± 0.0646	14	0.133 ± 0.0503
4032	3	0.0585 ± 0.0565	14	0.0501 ± 0.0365

Note:　Data presented as Mean ± Standard Deviation
Abbreviations:　BLQ = Below the lower limit of quantification (LLOQ), where LLOQ = [redacted] pg/mL;
N = number of subjects

出典; ISIS Study Number: 396443-CS10, Table 11.

図 34　　単回 IT 投与後の血漿中平均 ISIS 396443 濃度の推移（投与前～Day 169）



出典: ISIS Study Number: 396443-CS10 Figure 14.2.2.4.2

2.4.5.6 安全性の結果

本試験において ISIS 396443 を単回 IT 投与した際の忍容性は良好であり、最大 9 mg までの単回投与により安全性上意味のある所見は認められなかった。

2.4.5.6.1 有害事象の発現状況

- 有害事象は、ISIS 396443-CS10 試験の 6 mg コホートで 4 例中 3 例（75%）に、9 mg コホートで 14 例中 13 例（2.9%）に発現した。
- 死亡、その他の重篤な有害事象、用量制限毒性（DLT）、及び ISIS 396443 投与後に治験中止に至った有害事象はなかった。
- 有害事象の大半（37/46 件）は軽度であり、高度の有害事象は発現しなかった。
- 最も多く報告された有害事象は、背部痛（3 例、16.7%）、頭痛（3 例、16.7%）及び上気道感染（3 例、16.7%）であった（表 80）。
- ISIS 396443 と関連性ありと判断された事象はなかった。
- 生化学的検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査、バイタルサイン、身体的診察所見、神経学的検査所見、及び ECG 所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 本試験で報告された脊椎穿刺後症候群の発現率は 6%（18 回中 1 回）であった。ISIS 396443-CS10 試験において IT 投与後 168 日までの間、ISIS 396443 による特異的な免疫反応は観察されなかった（酵素結合免疫吸着法［ELISA］による）。
- ISIS 396443-CS1 試験における投与後 9～14 ヵ月の期間（すなわち ISIS 396443-CS10 試験 Day 1 投与前）に、CSF の安全性臨床検査項目に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 80　　有害事象の発現状況

Study CS10: Incidence of Adverse Events
Page 1 of 3

	Study CS10	
	6 mg x 1	9 mg x 1
Number of subjects in safety population	4 (100)	14 (100)
Number of subjects with an event	3 (75.0)	13 (92.9)
感染症および寄生虫症	3 (75.0)	7 (50.0)
鼻咽頭炎	0	2 (14.3)
上気道感染	1 (25.0)	2 (14.3)
胃腸炎	0	1 (7.1)
中耳炎	1 (25.0)	1 (7.1)
急性中耳炎	0	1 (7.1)
咽頭炎	0	1 (7.1)
尿路感染	0	1 (7.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (25.0)	0
単核細胞症症候群	1 (25.0)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (25.0)	0
扁桃炎	1 (25.0)	0
胃腸障害	0	5 (35.7)
嘔吐	0	2 (14.3)
腹痛	0	1 (7.1)
アフタ性潰瘍	0	1 (7.1)
便秘	0	1 (7.1)
悪心	0	1 (7.1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 9 mg group within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 80　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS10: Incidence of Adverse Events
Page 2 of 3

	Study CS10	
	6 mg x 1	9 mg x 1
傷害、中毒および処置合併症	2 (50.0)	4 (28.6)
頭部損傷	0	1 (7.1)
関節損傷	1 (25.0)	1 (7.1)
腰椎穿刺後症候群	0	1 (7.1)
処置による頭痛	0	1 (7.1)
処置による悪心	0	1 (7.1)
処置による疼痛	0	1 (7.1)
肉離れ	1 (25.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (50.0)	3 (21.4)
背部痛	1 (25.0)	2 (14.3)
四肢痛	0	1 (7.1)
側弯症	1 (25.0)	1 (7.1)
神経系障害	0	3 (21.4)
頭痛	0	3 (21.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	3 (21.4)
発声障害	0	1 (7.1)
鼻閉	0	1 (7.1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 9 mg group within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 80　　有害事象の発現状況（続き）

Study CS10: Incidence of Adverse Events
Page 3 of 3

	Study CS10	
	6 mg x 1	9 mg x 1
肺臓炎	0	1 (7.1)
扁桃肥大	1 (25.0)	1 (7.1)
腎および尿路障害	0	1 (7.1)
膀胱尿管逆流	0	1 (7.1)
血管障害	0	1 (7.1)
低血圧	0	1 (7.1)
心臓障害	1 (25.0)	0
動悸	1 (25.0)	0
免疫系障害	1 (25.0)	0
季節性アレルギー	1 (25.0)	0
臨床検査	1 (25.0)	0
体温上昇	1 (25.0)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the 9 mg group within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 81　　有害事象の発現状況（白人、白人以外）

Study CS10: Incidence of adverse events by race
Page 1 of 3

	Study CS10	
	White	Non-white
Number of subjects dosed	15 (100)	3 (100)
Number of subjects with an event	13 (86.7)	3 (100)
感染症および寄生虫症	7 (46.7)	3 (100)
中耳炎	2 (13.3)	0
上気道感染	2 (13.3)	1 (33.3)
胃腸炎	1 (6.7)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (6.7)	0
単核細胞症症候群	1 (6.7)	0
鼻咽頭炎	1 (6.7)	1 (33.3)
急性中耳炎	1 (6.7)	0
咽頭炎	1 (6.7)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (6.7)	0
扁桃炎	1 (6.7)	0
尿路感染	0	1 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	6 (40.0)	0
関節損傷	2 (13.3)	0
頭部損傷	1 (6.7)	0
肉離れ	1 (6.7)	0
腰椎穿刺後症候群	1 (6.7)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 81　　有害事象の発現状況（白人、白人以外）（続き）

Study CS10: Incidence of adverse events by race

Page 2 of 3

	Study CS10	
	White	Non-white
処置による頭痛	1 (6.7)	0
処置による悪心	1 (6.7)	0
処置による疼痛	1 (6.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (33.3)	0
背部痛	3 (20.0)	0
側弯症	2 (13.3)	0
四肢痛	1 (6.7)	0
胃腸障害	4 (26.7)	1 (33.3)
嘔吐	2 (13.3)	0
腹痛	1 (6.7)	0
便秘	1 (6.7)	0
悪心	1 (6.7)	0
アフタ性潰瘍	0	1 (33.3)
神経系障害	3 (20.0)	0
頭痛	3 (20.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (20.0)	1 (33.3)
発声障害	1 (6.7)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 81　　有害事象の発現状況（白人、白人以外）（続き）

Study CS10: Incidence of adverse events by race
Page 3 of 3

	Study CS10	
	White	Non-white
鼻閉	1 (6.7)	0
肺臓炎	1 (6.7)	0
扁桃肥大	1 (6.7)	1 (33.3)
心臓障害	1 (6.7)	0
動悸	1 (6.7)	0
免疫系障害	1 (6.7)	0
季節性アレルギー	1 (6.7)	0
臨床検査	1 (6.7)	0
体温上昇	1 (6.7)	0
血管障害	1 (6.7)	0
低血圧	1 (6.7)	0
腎および尿路障害	0	1 (33.3)
膀胱尿管逆流	0	1 (33.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the white column within each system organ class.
4: Adverse Events coding done using the MedDRA version 18.1 dictionary.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.4.5.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本試験において重篤な有害事象は認められなかった。

2.4.6 結論

ISIS 396443-CS10 試験の結果から、以下の事項が示された。

- ISIS 396443 は忍容性が良好であり、単回 IT 投与を行った被験者における安全性プロファイルは許容できるものであった（被験者は ISIS 396443-CS1 試験においてすでに 3、6、又は 9 mg の単回投与を受けている）。また、安全性又は忍容性に関し問題点は指摘されなかった。
- ISIS 396443 未変化体の CSF 中及び血漿中濃度は予測された範囲にあり、想定される薬物動態と同様であった。
- みかけの終末期半減期より、CSF 中濃度を定常状態に保つためには、維持投与間隔を 4～6 ヵ月とすることが望ましい。また、本試験において ISIS 396443 の単回 IT 投与後 169 日までの間、ISIS 396443 特異的な免疫反応は観察されなかった。
- 最高血漿中濃度は投与後数時間以内に確認され、用量に依存的な濃度平均値を示した。平均血漿中 ISIS 396443 濃度は、IT 投与後 168 時間で最高血漿中濃度の 1%未満に低下したが、その後投与後 4032 時間（168 日）まで緩やかな減少が続いた。このことから、全身分布は二相性であって、ISIS 396443 が CSF から全身循環に移行した後は緩やかに消失することが示唆される。
- HFMSE スコアの改善は ISIS 396443-CS1 試験から ISIS 396443-CS10 試験開始時まで長期にわたり継続し、初回投与 9～14 ヵ月後に ISIS 396443 を単回追加投与することにより ISIS 396443-CS10 試験期間を通じ改善が持続した。スコアの改善は ISIS39664-CS1 試験の 9 mg コホートで最も顕著であった。
- 親報告 PedsQL™ Generic Core Scales and NM スコアは、ISIS 396443-CS1 試験の 9 mg コホートで ISIS 396443-CS1 試験の開始時から ISIS 396443-CS10 試験の Day 169 来院時までに若干の改善が認められた。CS10 試験単独では、親報告 PedsQL™ Generic Core Scales and NM スコアに変化は認められなかった。
- ISIS 396443-CS10 試験では、ISIS 396443-CS1 試験で 9 mg の投与を受けた被験者に対してのみ CMAP 及び MUNE の評価を実施した。CMAP 値は全グループで ISIS 396443-CS1 試験ベースライン時と比較して安定していた。ISIS 396443-CS10 試験の開始時及び Day 169 の複数ポイント増分 MUNE は、ISIS 396443-CS1 試験の開始時と比較して一貫して増加が認められた。ISIS 396443-CS10 試験単独では、MUNE に変化は見られなかった。

2.5 試験 ISIS 396443-CS12 ……資料番号 5.3.5.2-4

本項にはデータカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの安全性、薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び有効性のデータの中間解析結果を記載する。試験が継続中であることを考慮すると、本中間報告の有効性評価は被験者集団に最も臨床的に関連があると考えられると考えられる運動機能評価に限定される。したがって、本報告は簡略したフォーマットで作成し、Hammersmith 運動機能評価スケール - 拡大版（HFMSE）、上肢モジュールテスト（ULM）及び 6 分間歩行試験（6MWT）で評価した有効性結果を記載する。すべての評価項目についての全報告は試験後に作成される。

2.5.1 治験の標題

過去に ISIS 396443-CS2 又は ISIS 396443-CS10 試験に参加した脊髄性筋萎縮症（SMA）患者における ISIS396443 の安全性及び忍容性の評価を目的とした非盲検試験

2.5.2 治験責任医師及び治験実施医療機関

米国内の 4 医療機関、5 名の医師

2.5.3 治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（初回治験薬投与日）～継続中（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.5.4 治験の方法

2.5.4.1 治験の目的

2.5.4.1.1 主要目的

過去に ISIS 396443-CS2 又は ISIS 396443-CS10 試験に参加した SMA 患者における ISIS 396443 の髄腔内（IT）投与後の安全性及び忍容性を評価する。

2.5.4.1.2 副次目的

過去に ISIS 396443-CS2 又は ISIS 396443-CS10 試験に参加した SMA 患者における ISIS 396443 の IT 投与後の血漿及び脳脊髄液(CSF)中の薬物動態（PK）を評価する。

2.5.4.1.3 探索的目的

過去に ISIS 396443-CS2 又は ISIS 396443-CS10 試験に参加した SMA 患者における ISIS396443 の IT 投与後の SMA に関連するバイオマーカー及び臨床的転帰に対する影響を評価する。

2.5.4.2 対象

2.5.4.2.1 選択基準

主な選択基準は以下のとおりとした。

(1) 親又は法的保護者の文書同意が得られた患者。患者の年齢や実施医療機関の定める指針により必要となる場合には、本人のアセントが得られた患者。
(2) ISIS 396443-CS2 又は ISIS 396443-CS10 試験において治験薬投与及びすべての来院を完了しており、安全性プロファイルが許容範囲内であると治験責任医師が判断する患者。
(3) 試験に定める手順、測定及び来院などの全規定が遵守可能であり、かつ、親、及び患者当人に適切な心理社会的支援環境があると治験責任医師が判断する患者。
(4) スクリーニング時以降の余命が 2 年超であると推定される患者。
(5) 試験手順において麻酔/鎮静剤の使用が予定されている場合（治験責任医師及び麻酔専門医又は呼吸器科医の判断による）、施設が定める適切な年齢別基準を満たしている患者。

2.5.4.2.2 除外基準

主な除外基準は以下のとおりとした。

(1) 新たな症状の発現又は既存の症状の悪化により、試験登録に不適格である、又は試験の実施や評価に影響があると治験責任医師が判断した場合。
(2) ISIS 396443-CS2 又は ISIS 396443-CS10 試験での投与がスクリーニング時から 180 日（6 ヵ月）以内又は 396 日（13 ヵ月）以上前である患者。
(3) スクリーニング検査前 2 ヵ月以内に手術若しくは肺イベントにより入院した患者、又は、試験期間中に手術若しくは肺イベントによる入院を予定している患者。
(4) 活動性感染症が未治療、又は不適切な治療が行われ、抗ウイルス薬又は抗菌療薬の全身投与が必要となった患者。
(5) 他の治験薬（バルプロ酸、リルゾール、カルニチン、クレアチン、フェニル酪酸ナトリウム、ヒドロキシ尿素、サルブタモール等）、生物学的製剤、又は医療器具による処置がスクリーニング時の 1 ヵ月以内若しくは被験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に実施された患者。遺伝子治療歴又は細胞移植による治療歴がある患者。

2.5.4.3 治験デザイン

本試験は、過去に ISIS 396443-CS2 又は ISIS 396443-CS10 試験に参加した遅発型 SMA 患者（II 型及び III 型）を対象とし、腰椎穿刺（LP）による ISIS 396443 の髄腔内（IT）投与（12 mg を 4 回投与）後の安全性、忍容性及び有効性及び PK を評価することを目的とした第 I 相、非盲検試験であり、現在も継続中である。ISIS 396443-CS2 又は ISIS 396443-CS10 試験の終了後 6 ヵ月（180 日）以降 13 ヵ月以内（396 日）に、約 52 例の SMA 患者が ISIS 396443-CS12 試験参加のためのスクリーニングを受ける資格があった。本試験は、スクリーニング期間、治療期間、追跡期間からなる。ISIS 396443 は投与量 12 mg を 6 ヵ月間隔で 4 回 IT 投与される（Day 1、169、351、533）。被験者は最長で約 2 年間試験に参加し、追跡調査のための最終来院は Day 715 になると予定され

ている。

スクリーニング期間

患者の試験参加の適格性を判断するために、投与開始の 28 日以内にスクリーニングを行う。

治験薬投与期間

適格性が確認された患者は Day 1 に治験実施施設に入院し投与前検査を受け、その後 ISIS 396443 の腰椎穿刺による IT 投与を受ける。患者は Day 169、351、533 に来院し、ISIS 396443 の追加の IT 投与を受ける。患者は治験薬投与の後に、投与後の安全性モニタリング及び検体採取のために最低 6 時間は施設に残る。

Day 2、15、29、57、127、170、352、534 に、電話連絡にて患者の状態を確認する。また、Day 8、85、260、442、624 には来院し安全性モニタリングを実施する。

追跡期間

患者は試験後の追跡評価のため、治験薬最終投与の約 26 週間後に実施医療機関に来院する（最終来院日：Day715）。試験を早期中止する患者には Day 715 の来院ですべての評価を終えることが推奨される。

2.5.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠

2.5.4.4.1 投与量及び投与方法

全被験者は試験期間中に 6 ヵ月ごとに 4 回（Day 1、169、351、533）、12 mg の ISIS 396443 及び希釈液（人工 CSF）の投与を受ける。治験薬は「脊椎麻酔」針及び 5 mL シリンジを用い、腰椎穿刺により IT ボーラス投与（1～3 分）する。薬液量は 5 mL である。投与前に 5～6 mL の脳脊髄液（CSF）を分析用に採取する。腰椎穿刺に際して、施設のガイドラインに従い麻酔薬又は鎮静剤を使用してもよい。また、必要に応じて X 線透視を用いることができるが、これは必須ではない。被験者は可能であれば投与後に 1 時間横になることができる。

2.5.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠

ISIS 396443 の用量 12 mg は、サルの髄腔内（IT）に単回及び反復投与（14 週間）を行った試験での非臨床毒性所見及び薬物動態所見、*hSMN2* トランスジェニックマウスを用いた試験に基づく薬理作用が得られると予想される標的組織中濃度の検討、及びこれまでの ISIS 396443 の完了済み／進行中の臨床試験から得られた安全性データの再検討に基づき設定した。選択された用量は、試験 CS2 で投与された最高用量であった。

SMA トランスジェニックマウスでの薬理及び薬物動態の結果に基づき、エクソン 7 を含む *SMN2* mRNA 転写産物が 50～90%となる標的組織中濃度は、脊髄組織 1 g 当たり 1～10 μg であることが確認された。ISIS 396443 の IT 投与を受けた幼若サルの非臨床試験では、脊髄に沿って ISIS

396443 分布の勾配が認められ、腰髄中濃度の平均値は、胸髄中濃度の 1.6～2.3 倍、頚髄中濃度の 2.0～3.5 倍であることが示された。本臨床試験の設定用量により達成される目標組織中濃度は、腰髄、胸髄、及び頚髄でそれぞれ脊髄組織 1 g 当たり約 10、5、及び 3.5 μg になると予測された。

2.5.4.5 治験薬（ロット番号）

治験薬ロット番号： 030 *

治験薬希釈用人工脳脊髄液： 025 *

2.5.4.6 評価項目

2.5.4.6.1 有効性の評価項目

Hammersmith 運動機能評価スケール - 拡大版（HFMSE）、上肢機能テスト（ULM）、6MWT

2.5.4.6.2 薬物動態及び免疫原性の評価項目

薬物動態評価項目はCSF検体中ISIS 396443濃度、血漿中ISIS 396443濃度、C_{max}、t_{max}及びAUC_{0-6h}の PK パラメータである。抗 ISIS396443 抗体の有無を評価するための検体も採取する。

2.5.4.6.3 安全性の評価項目

有害事象（AE）、臨床検査パラメータ、心電図（ECG）、身体的診察所見、神経学的所見、バイタルサイン

有害事象名には MedDRA/J ver. 16.1 を用いた。

2.5.4.7 統計解析方法

2.5.4.7.1 有効性

治験薬投与を受け、少なくとも Day 85 までの追跡観察来院を終えた全被験者は有効性解析対象集団に含まれる。有効性パラメータのベースライン時からの変化は、来時毎に記述統計及び図表にて要約する。それぞれの結果は被験者ごとに記載する。

2.5.4.7.2 薬物動態及び薬力学

ISIS 396443 に曝露された全被験者は PK 解析対象に含まれる。各被験者の血漿中 ISIS 396443 濃度の時間的推移データから得た血漿中 ISIS 396443PK パラメータは、ノンコンパートメント法及び実際のサンプリング時間に基づく。血漿中及び CSF 中 ISIS 396443 濃度は時間推移をプロット化し、記述統計で要約する。

2.5.4.7.3 安全性

ISIS 396443 に曝露された全被験者を安全性解析対象集団に含めた。有害事象の発現率は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）器官別分類及び MedDRA 基本語（PT）ごとに集計にした。有害事象は被験者毎に一覧表にした。

臨床検査及びバイタルサインの評価結果を来院毎に要約した。併用薬及び身体的診察/神経学的検査の所見、並びに ECG の結果を被験者毎に一覧表にした。

2.5.4.8 目標被験者数及びその設定根拠

2.5.4.8.1 目標被験者数

52 例

2.5.4.8.2 目標被験者数の設定根拠

選択された症例数である ISIS 396443 投与被験者 52 例に統計学的根拠はない。本症例数は、試験 ISIS 396443-CS2 又は ISIS 396443-CS10 に参加したすべての被験者を登録できるように設定した。

2.5.5 治験の結果

2.5.5.1 被験者の内訳

スクリーニングを受けた 48 例のうち、47 例が登録されて治験薬の治療を受けた。そのうち 30 例は過去に ISIS 396443-CS2 試験に参加しており、17 例は ISIS 396443-CS10 に参加していた。データカットオフの時点では 1 例が自発的に試験から早期脱落、1 例は治験実施計画の遵守違反のため治験責任医師が試験を中止、23 例が治験薬投与を完了、22 例が試験を継続していた。

2.5.5.2 解析対象集団

安全性及び PK 解析対象集団には ISIS 396443 の投与を 1 回以上受けた全被験者が含まれた。有効性及びバイオマーカー解析対象集団（有効性解析対象集団）には少なくとも Day 85 の追跡期間を完了した全被験者が含まれた。全 47 例の被験者が安全性、PK 解析対象集団、及び有効性解析対象集団に含まれた。安全性の解析は安全性解析対象集団、PK の解析は PK 解析対象集団、及び有効性及びバイオマーカーの解析は有効性解析対象集団で実施した。解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

2.5.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の大多数（91.5%）が白人であった。ベースライン時の年齢は 3 歳～17 歳、平均年齢は 8 歳であった。この集団の性別はほぼ均等であった（男性：48.9%、女性：51.1%）。病型に関しては半数をわずかに上回る（53.2%）被験者が III 型、46.8%は II 型 SMA 患者であった。ほとんどの

被験者（83.0%）が *SMN2* コピーを 3 個有していた。SMA の自然経過と矛盾することなく、II 型 SMA の被験者は全員ベースライン時に歩行不可能であったが、III 型 SMA の被験者のほとんど（25 例中 21 例）は歩行可能であった。被験者が支え若しくは装具なく自力で最低 15 フィート歩くことができ（報告されている SMA の自然経過に基づく）かつ CS12 試験のスクリーニング時までにその歩行能力を維持していた場合は、歩行可能と判断された。

2.5.5.4 有効性の結果

2.5.5.4.1 HFMSE 総スコア

中間解析の結果、運動機能の改善が示唆され、悪化は認められなかった。脊椎固定手術を受け、かつ大腿骨が骨折した 1 例の被験者を除き、ほとんどの被験者の HFMSE 総スコアは、SMA 型（II 型又は III 型）に関係なく、試験期間中は全般的に安定していた（表 82）。HFMSE 総スコアのベースライン時からの平均変化は Day 624 までは 0.38～1.27 の範囲で連続してわずかな上昇を示したが、Day 715 に平均-0.65 の減少を示した。Day 715 で示された相違は、一部では大腿骨骨折が起きた被験者の総スコアが低かったことが原因ではあるが、中間解析においてはかなりの数の被験者の経過日数は Day 715 までに至っていなかったことも反映されている。

表 82 HFMSE 総スコアの推移

Summary of Expanded Hammersmith Functional Motor Scale Total Score - Evaluable Set

	Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Baseline[1]			
N	22	25	47
Mean (SD, SEM)	24.05 (10.77, 2.30)	51.04 (10.54, 2.11)	38.40 (17.21, 2.51)
Median (P25, P75)	22.50 (16.00, 34.00)	52.00 (50.00, 58.00)	40.00 (22.00, 53.00)
Min, Max	5.00, 46.00	19.00, 63.00	5.00, 63.00
Day 85			
N	22	25	47
Mean (SD, SEM)	24.36 (11.59, 2.47)	51.48 (10.52, 2.10)	38.79 (17.50, 2.55)
Median (P25, P75)	22.00 (14.00, 34.00)	55.00 (50.00, 57.00)	41.00 (22.00, 55.00)
Min, Max	9.00, 46.00	19.00, 64.00	9.00, 64.00
Change from Baseline			
N	22	25	47
Mean (SD, SEM)	0.32 (2.46, 0.52)	0.44 (1.87, 0.37)	0.38 (2.14, 0.31)
Median (P25, P75)	0.00 (-2.00, 2.00)	0.00 (-1.00, 1.00)	0.00 (-1.00, 2.00)
Min, Max	-4.00, 6.00	-3.00, 5.00	-4.00, 6.00
Percent Change from Baseline			
N	22	25	47
Mean (SD, SEM)	2.2 (20.8, 4.4)	1.0 (3.8, 0.8)	1.6 (14.3, 2.1)
Median (P25, P75)	0.0 (-9.1, 7.4)	0.0 (-1.6, 2.0)	0.0 (-1.7, 3.8)
Min, Max	-25.0, 80.0	-6.0, 9.6	-25.0, 80.0

表 82　　HFMSE 総スコアの推移（続き）

Summary of Expanded Hammersmith Functional Motor Scale Total Score - Evaluable Set

	Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Day 169			
N	22	25	47
Mean (SD, SEM)	24.77 (12.34, 2.63)	51.56 (10.60, 2.12)	39.02 (17.62, 2.57)
Median (P25, P75)	23.50 (16.00, 37.00)	55.00 (50.00, 58.00)	41.00 (23.00, 55.00)
Min, Max	5.00, 48.00	18.00, 62.00	5.00, 62.00
Change from Baseline			
N	22	25	47
Mean (SD, SEM)	0.73 (3.07, 0.66)	0.52 (2.18, 0.44)	0.62 (2.61, 0.38)
Median (P25, P75)	1.50 (-1.00, 3.00)	1.00 (-1.00, 2.00)	1.00 (-1.00, 3.00)
Min, Max	-5.00, 6.00	-3.00, 6.00	-5.00, 6.00
Percent Change from Baseline			
N	22	25	47
Mean (SD, SEM)	0.9 (16.6, 3.5)	1.0 (4.4, 0.9)	1.0 (11.7, 1.7)
Median (P25, P75)	4.0 (-8.7, 8.8)	1.8 (-1.7, 3.8)	1.8 (-5.0, 7.1)
Min, Max	-33.3, 33.3	-5.8, 11.1	-33.3, 33.3
Day 260			
N	20	25	45
Mean (SD, SEM)	26.35 (12.24, 2.74)	52.16 (11.15, 2.23)	40.69 (17.34, 2.59)
Median (P25, P75)	25.00 (16.00, 38.50)	55.00 (50.00, 59.00)	42.00 (28.00, 56.00)
Min, Max	7.00, 47.00	18.00, 63.00	7.00, 63.00
Change from Baseline			
N	20	25	45
Mean (SD, SEM)	1.45 (2.76, 0.62)	1.12 (2.35, 0.47)	1.27 (2.52, 0.38)
Median (P25, P75)	1.00 (-0.50, 4.00)	1.00 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 3.00)
Min, Max	-3.00, 6.00	-2.00, 8.00	-3.00, 8.00
Percent Change from Baseline			
N	20	25	45
Mean (SD, SEM)	5.7 (14.2, 3.2)	2.0 (4.7, 0.9)	3.6 (10.1, 1.5)
Median (P25, P75)	6.1 (-2.9, 14.0)	1.6 (0.0, 3.8)	2.0 (0.0, 7.9)
Min, Max	-18.2, 40.0	-5.3, 15.4	-18.2, 40.0
Day 351			
N	20	25	45
Mean (SD, SEM)	26.50 (12.35, 2.76)	51.69 (11.21, 2.24)	40.49 (17.16, 2.56)
Median (P25, P75)	25.50 (17.00, 37.00)	56.00 (50.00, 59.00)	42.21 (26.00, 57.00)
Min, Max	7.00, 50.00	18.00, 63.00	7.00, 63.00
Change from Baseline			
N	20	25	45
Mean (SD, SEM)	1.60 (3.10, 0.69)	0.65 (2.70, 0.54)	1.07 (2.89, 0.43)
Median (P25, P75)	1.00 (-1.00, 3.50)	0.00 (-1.00, 2.00)	0.00 (-1.00, 3.00)
Min, Max	-3.00, 8.00	-6.79, 6.00	-6.79, 8.00
Percent Change from Baseline			
N	20	25	45
Mean (SD, SEM)	6.4 (16.7, 3.7)	1.0 (5.5, 1.1)	3.4 (12.0, 1.8)
Median (P25, P75)	3.3 (-3.7, 13.9)	0.0 (-2.9, 5.0)	0.0 (-3.4, 8.0)
Min, Max	-18.2, 40.0	-13.9, 11.5	-18.2, 40.0

表 82　　HFMSE 総スコアの推移（続き）

Summary of Expanded Hammersmith Functional Motor Scale Total Score - Evaluable Set

	Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Day 442			
N	19	21	40
Mean (SD, SEM)	26.47 (13.24, 3.04)	49.62 (12.77, 2.79)	38.63 (17.36, 2.75)
Median (P25, P75)	23.00 (16.00, 39.00)	54.00 (50.00, 59.00)	40.50 (22.50, 54.50)
Min, Max	5.00, 51.00	16.00, 62.00	5.00, 62.00
Change from Baseline			
N	19	21	40
Mean (SD, SEM)	1.84 (4.14, 0.95)	-0.48 (3.83, 0.84)	0.63 (4.10, 0.65)
Median (P25, P75)	2.00 (-1.00, 5.00)	0.00 (-2.00, 1.00)	0.00 (-1.50, 3.50)
Min, Max	-7.00, 9.00	-12.00, 6.00	-12.00, 9.00
Percent Change from Baseline			
N	19	21	40
Mean (SD, SEM)	6.0 (17.7, 4.1)	-1.9 (8.6, 1.9)	1.8 (14.1, 2.2)
Median (P25, P75)	10.9 (-4.5, 15.0)	0.0 (-5.0, 2.0)	0.0 (-4.8, 11.0)
Min, Max	-27.3, 38.9	-24.5, 11.1	-27.3, 38.9
Day 533			
N	17	20	37
Mean (SD, SEM)	25.65 (12.90, 3.13)	49.80 (12.40, 2.77)	38.70 (17.44, 2.87)
Median (P25, P75)	23.00 (17.00, 33.00)	55.00 (45.00, 57.50)	42.00 (23.00, 56.00)
Min, Max	4.00, 50.00	17.00, 62.00	4.00, 62.00
Change from Baseline			
N	17	20	37
Mean (SD, SEM)	1.47 (3.34, 0.81)	0.50 (3.73, 0.84)	0.95 (3.54, 0.58)
Median (P25, P75)	2.00 (-1.00, 3.00)	0.00 (-1.50, 3.00)	0.00 (-1.00, 3.00)
Min, Max	-4.00, 8.00	-9.00, 7.00	-9.00, 8.00
Percent Change from Baseline			
N	17	20	37
Mean (SD, SEM)	4.3 (16.1, 3.9)	0.3 (8.3, 1.9)	2.2 (12.5, 2.0)
Median (P25, P75)	7.4 (-5.9, 13.2)	0.0 (-2.7, 5.9)	0.0 (-3.4, 9.3)
Min, Max	-27.3, 27.3	-18.4, 13.5	-27.3, 27.3
Day 624			
N	15	19	34
Mean (SD, SEM)	26.00 (13.99, 3.61)	49.58 (12.64, 2.90)	39.18 (17.65, 3.03)
Median (P25, P75)	25.00 (16.00, 41.00)	52.00 (49.00, 58.00)	42.50 (23.00, 54.00)
Min, Max	5.00, 51.00	18.00, 62.00	5.00, 62.00
Change from Baseline			
N	15	19	34
Mean (SD, SEM)	0.73 (4.11, 1.06)	0.26 (3.74, 0.86)	0.47 (3.86, 0.66)
Median (P25, P75)	0.00 (-3.00, 5.00)	-1.00 (-1.00, 2.00)	0.00 (-1.00, 2.00)
Min, Max	-5.00, 9.00	-6.00, 9.00	-6.00, 9.00
Percent Change from Baseline			
N	15	19	34
Mean (SD, SEM)	-0.2 (16.0, 4.1)	-0.2 (8.1, 1.9)	-0.2 (12.0, 2.1)
Median (P25, P75)	0.0 (-13.6, 10.9)	-1.7 (-5.3, 4.0)	0.0 (-5.9, 5.7)
Min, Max	-27.3, 34.6	-17.9, 17.3	-27.3, 34.6

表 82　　HFMSE 総スコアの推移（続き）

Summary of Expanded Hammersmith Functional Motor Scale Total Score - Evaluable Set

	Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Day 715			
N	12	11	23
Mean (SD, SEM)	27.08 (12.48, 3.60)	45.91 (16.24, 4.90)	36.09 (17.04, 3.55)
Median (P25, P75)	29.00 (18.50, 36.00)	54.00 (40.00, 58.00)	38.00 (19.00, 54.00)
Min, Max	4.00, 45.00	13.00, 58.00	4.00, 58.00
Change from Baseline			
N	12	11	23
Mean (SD, SEM)	2.17 (3.07, 0.89)	-3.73 (11.32, 3.41)	-0.65 (8.49, 1.77)
Median (P25, P75)	1.00 (-0.50, 4.00)	-1.00 (-3.00, 1.00)	0.00 (-1.00, 3.00)
Min, Max	-1.00, 8.00	-36.00, 7.00	-36.00, 8.00
Percent Change from Baseline			
N	12	11	23
Mean (SD, SEM)	6.2 (12.9, 3.7)	-7.8 (23.0, 6.9)	-0.5 (19.3, 4.0)
Median (P25, P75)	7.5 (-2.3, 12.5)	-2.0 (-5.3, 1.8)	0.0 (-5.0, 11.1)
Min, Max	-20.0, 30.8	-73.5, 13.7	-73.5, 30.8

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted] 12 33)

2.5.5.4.2　　ULM

歩行不可能な被験者の運動機能を ULM により評価したところ、上肢機能は安定しており、ベースライン時からの平均変化は試験中を通して 0.26～1.00 であった（表 83）。II 型 SMA 被験者は Day 715 に総スコアの平均がわずかに上昇していた（ベースライン時からの平均変化 : 1.17, n = 12）が、一方で III 型 SMA の被験者 2 例では総スコアの平均変化が認められなかった（ベースライン時からの平均変化：0.00）（表 83）。

表 83　ULM により評価した上肢機能

Summary of Upper Limb Function Test Evaluable Set

	Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Baseline[1]			
N	22	5	27
Mean (SD, SEM)	14.00 (2.69, 0.57)	17.40 (1.34, 0.60)	14.63 (2.82, 0.54)
Median (P25, P75)	14.00 (13.00, 16.00)	18.00 (18.00, 18.00)	15.00 (13.00, 17.00)
Min, Max	6.00, 18.00	15.00, 18.00	6.00, 18.00

表 83　　ULM により評価した上肢機能（続き）

Summary of Upper Limb Function Test
Evaluable Set

	Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Day 85			
N	22	6	28
Mean (SD, SEM)	14.50 (2.22, 0.47)	17.50 (1.22, 0.50)	15.14 (2.38, 0.45)
Median (P25, P75)	15.00 (13.00, 16.00)	18.00 (18.00, 18.00)	15.00 (13.50, 17.50)
Min, Max	9.00, 18.00	15.00, 18.00	9.00, 18.00
Change from Baseline			
N	22	5	27
Mean (SD, SEM)	0.50 (1.74, 0.37)	0.00 (0.00, 0.00)	0.41 (1.58, 0.30)
Median (P25, P75)	0.00 (-1.00, 1.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.00)
Min, Max	-3.00, 4.00	0.00, 0.00	-3.00, 4.00
Percent Change from Baseline			
N	22	5	27
Mean (SD, SEM)	5.7 (16.0, 3.4)	0.0 (0.0, 0.0)	4.6 (14.5, 2.8)
Median (P25, P75)	0.0 (-5.6, 9.1)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 7.1)
Min, Max	-17.6, 50.0	0.0, 0.0	-17.6, 50.0
Day 169			
N	22	5	27
Mean (SD, SEM)	14.23 (2.91, 0.62)	17.80 (0.45, 0.20)	14.89 (2.98, 0.57)
Median (P25, P75)	14.00 (13.00, 16.00)	18.00 (18.00, 18.00)	15.00 (13.00, 18.00)
Min, Max	4.00, 18.00	17.00, 18.00	4.00, 18.00
Change from Baseline			
N	22	5	27
Mean (SD, SEM)	0.23 (1.88, 0.40)	0.40 (0.89, 0.40)	0.26 (1.72, 0.33)
Median (P25, P75)	0.00 (-1.00, 1.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (-1.00, 1.00)
Min, Max	-4.00, 4.00	0.00, 2.00	-4.00, 4.00
Percent Change from Baseline			
N	22	5	27
Mean (SD, SEM)	1.7 (15.4, 3.3)	2.7 (6.0, 2.7)	1.9 (14.0, 2.7)
Median (P25, P75)	0.0 (-6.7, 7.7)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (-6.3, 7.7)
Min, Max	-33.3, 36.4	0.0, 13.3	-33.3, 36.4
Day 260			
N	20	4	24
Mean (SD, SEM)	14.65 (2.46, 0.55)	16.75 (2.50, 1.25)	15.00 (2.54, 0.52)
Median (P25, P75)	15.00 (13.50, 16.00)	18.00 (15.50, 18.00)	15.00 (13.50, 17.00)
Min, Max	7.00, 18.00	13.00, 18.00	7.00, 18.00
Change from Baseline			
N	20	4	24
Mean (SD, SEM)	0.75 (1.89, 0.42)	-0.50 (1.00, 0.50)	0.54 (1.82, 0.37)
Median (P25, P75)	1.00 (0.00, 1.50)	0.00 (-1.00, 0.00)	1.00 (0.00, 1.00)
Min, Max	-4.00, 4.00	-2.00, 0.00	-4.00, 4.00
Percent Change from Baseline			
N	20	4	24
Mean (SD, SEM)	7.0 (13.8, 3.1)	-3.3 (6.7, 3.3)	5.3 (13.3, 2.7)
Median (P25, P75)	7.1 (0.0, 13.8)	0.0 (-6.7, 0.0)	6.3 (0.0, 11.2)
Min, Max	-22.2, 36.4	-13.3, 0.0	-22.2, 36.4

表 83　　ULM により評価した上肢機能（続き）

Summary of Upper Limb Function Test
Evaluable Set

	Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Day 351			
N	20	5	25
Mean (SD, SEM)	14.55 (3.00, 0.67)	17.20 (1.79, 0.80)	15.08 (2.97, 0.59)
Median (P25, P75)	15.00 (14.00, 16.00)	18.00 (18.00, 18.00)	15.00 (14.00, 17.00)
Min, Max	4.00, 18.00	14.00, 18.00	4.00, 18.00
Change from Baseline			
N	20	5	25
Mean (SD, SEM)	0.65 (1.39, 0.31)	-0.20 (0.45, 0.20)	0.48 (1.29, 0.26)
Median (P25, P75)	1.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.00)
Min, Max	-2.00, 4.00	-1.00, 0.00	-2.00, 4.00
Percent Change from Baseline			
N	20	5	25
Mean (SD, SEM)	4.4 (13.1, 2.9)	-1.3 (3.0, 1.3)	3.2 (12.0, 2.4)
Median (P25, P75)	6.5 (0.0, 8.4)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 7.7)
Min, Max	-33.3, 36.4	-6.7, 0.0	-33.3, 36.4
Day 442			
N	19	5	24
Mean (SD, SEM)	14.63 (2.48, 0.57)	17.00 (2.24, 1.00)	15.13 (2.58, 0.53)
Median (P25, P75)	15.00 (13.00, 16.00)	18.00 (18.00, 18.00)	15.00 (13.00, 18.00)
Min, Max	8.00, 18.00	13.00, 18.00	8.00, 18.00
Change from Baseline			
N	19	5	24
Mean (SD, SEM)	0.68 (1.83, 0.42)	-0.40 (0.89, 0.40)	0.46 (1.72, 0.35)
Median (P25, P75)	1.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.00)
Min, Max	-5.00, 4.00	-2.00, 0.00	-5.00, 4.00
Percent Change from Baseline			
N	19	5	24
Mean (SD, SEM)	6.8 (14.0, 3.2)	-2.7 (6.0, 2.7)	4.8 (13.2, 2.7)
Median (P25, P75)	6.3 (0.0, 15.4)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 8.1)
Min, Max	-27.8, 36.4	-13.3, 0.0	-27.8, 36.4
Day 533			
N	17	5	22
Mean (SD, SEM)	15.24 (2.73, 0.66)	17.20 (1.79, 0.80)	15.68 (2.64, 0.56)
Median (P25, P75)	15.00 (14.00, 17.00)	18.00 (18.00, 18.00)	16.00 (14.00, 18.00)
Min, Max	7.00, 18.00	14.00, 18.00	7.00, 18.00
Change from Baseline			
N	17	5	22
Mean (SD, SEM)	1.35 (1.41, 0.34)	-0.20 (0.45, 0.20)	1.00 (1.41, 0.30)
Median (P25, P75)	1.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 0.00)	1.00 (0.00, 2.00)
Min, Max	-1.00, 4.00	-1.00, 0.00	-1.00, 4.00
Percent Change from Baseline			
N	17	5	22
Mean (SD, SEM)	10.7 (11.3, 2.7)	-1.3 (3.0, 1.3)	8.0 (11.2, 2.4)
Median (P25, P75)	7.7 (0.0, 16.7)	0.0 (0.0, 0.0)	6.5 (0.0, 14.3)
Min, Max	-5.9, 36.4	-6.7, 0.0	-6.7, 36.4

表 83　　ULM により評価した上肢機能（続き）

Summary of Upper Limb Function Test
Evaluable Set

	Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Day 624			
N	14	5	19
Mean (SD, SEM)	15.07 (2.87, 0.77)	17.00 (2.24, 1.00)	15.58 (2.80, 0.64)
Median (P25, P75)	15.50 (14.00, 17.00)	18.00 (18.00, 18.00)	16.00 (14.00, 18.00)
Min, Max	7.00, 18.00	13.00, 18.00	7.00, 18.00
Change from Baseline			
N	14	5	19
Mean (SD, SEM)	0.93 (1.21, 0.32)	-0.40 (0.89, 0.40)	0.58 (1.26, 0.29)
Median (P25, P75)	1.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.00)
Min, Max	-1.00, 3.00	-2.00, 0.00	-2.00, 3.00
Percent Change from Baseline			
N	14	5	19
Mean (SD, SEM)	7.4 (9.2, 2.4)	-2.7 (6.0, 2.7)	4.8 (9.5, 2.2)
Median (P25, P75)	6.5 (0.0, 13.3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 12.5)
Min, Max	-5.9, 23.1	-13.3, 0.0	-13.3, 23.1
Day 715			
N	12	2	14
Mean (SD, SEM)	14.92 (2.87, 0.83)	16.50 (2.12, 1.50)	15.14 (2.77, 0.74)
Median (P25, P75)	15.50 (14.50, 16.00)	16.50 (15.00, 18.00)	15.50 (15.00, 16.00)
Min, Max	7.00, 18.00	15.00, 18.00	7.00, 18.00
Change from Baseline			
N	12	2	14
Mean (SD, SEM)	1.17 (1.11, 0.32)	0.00 (0.00, 0.00)	1.00 (1.11, 0.30)
Median (P25, P75)	1.00 (1.00, 1.50)	0.00 (0.00, 0.00)	1.00 (0.00, 1.00)
Min, Max	-1.00, 3.00	0.00, 0.00	-1.00, 3.00
Percent Change from Baseline			
N	12	2	14
Mean (SD, SEM)	9.4 (8.2, 2.4)	0.0 (0.0, 0.0)	8.1 (8.3, 2.2)
Median (P25, P75)	7.4 (6.7, 16.0)	0.0 (0.0, 0.0)	7.1 (0.0, 15.4)
Min, Max	-5.9, 23.1	0.0, 0.0	-5.9, 23.1

[1]Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted] 12:38)

2.5.5.4.3　　6 分間歩行テスト

歩行可能な被験者の運動機能を 6MWT で評価したところ、22 例中 13 例の被験者で歩行距離がスクリーニング時よりも延びており、スクリーニング時に 6MWT を完了できなかった 3 例の被験者もこの後試験期間中に 6MWT を完了できた。このうち 1 例は II 型 SMA 被験者であった（表 84）。

表 84　　6 分間歩行テスト

Summary of 6 Minute Walk Test Evaluable Set

Parameter		Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Total Distance (m)	Baseline[1]			
	N	1	21	22
	Mean (SD, SEM)	0.00 (,)	264.14 (177.76, 38.79)	252.14 (182.39, 38.89)
	Median (P25, P75)	0.00 (0.00, 0.00)	229.00 (134.00, 362.00)	229.00 (103.00, 362.00)
	Min, Max	0.00, 0.00	0.00, 650.00	0.00, 650.00
Total Distance (m)	Day 85			
	N	1	21	22
	Mean (SD, SEM)	0.00 (,)	265.67 (159.89, 34.89)	253.59 (166.00, 35.39)
	Median (P25, P75)	0.00 (0.00, 0.00)	262.00 (146.00, 305.00)	251.00 (138.00, 305.00)
	Min, Max	0.00, 0.00	45.00, 650.00	0.00, 650.00
	Change from Baseline			
	N	1	21	22
	Mean (SD, SEM)	0.00 (,)	1.52 (46.10, 10.06)	1.45 (44.99, 9.59)
	Median (P25, P75)	0.00 (0.00, 0.00)	3.00 (-26.00, 22.00)	1.50 (-26.00, 22.00)
	Min, Max	0.00, 0.00	-100.00, 100.00	-100.00, 100.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	20	20
	Mean (SD, SEM)		7.9 (29.0, 6.5)	7.9 (29.0, 6.5)
	Median (P25, P75)		0.4 (-7.8, 11.2)	0.4 (-7.8, 11.2)
	Min, Max		-27.6, 95.7	-27.6, 95.7

表 84　　6 分間歩行テスト（続き）

Summary of 6 Minute Walk Test Evaluable Set

Parameter		Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Total Distance (m)	Day 169			
	N	1	21	22
	Mean (SD, SEM)	0.00 (,)	275.90 (158.34, 34.55)	263.36 (165.35, 35.25)
	Median (P25, P75)	0.00 (0.00, 0.00)	263.00 (127.00, 326.00)	262.00 (125.00, 326.00)
	Min, Max	0.00, 0.00	66.00, 624.00	0.00, 624.00
	Change from Baseline			
	N	1	21	22
	Mean (SD, SEM)	0.00 (,)	11.76 (56.69, 12.37)	11.23 (55.38, 11.81)
	Median (P25, P75)	0.00 (0.00, 0.00)	19.00 (-12.00, 43.00)	16.50 (-12.00, 43.00)
	Min, Max	0.00, 0.00	-133.00, 107.00	-133.00, 107.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	20	20
	Mean (SD, SEM)		17.4 (45.8, 10.2)	17.4 (45.8, 10.2)
	Median (P25, P75)		6.7 (-4.6, 21.0)	6.7 (-4.6, 21.0)
	Min, Max		-31.3, 187.0	-31.3, 187.0
Total Distance (m)	Day 260			
	N	1	21	22
	Mean (SD, SEM)	51.00 (,)	283.00 (160.30, 34.98)	272.45 (164.07, 34.98)
	Median (P25, P75)	51.00 (51.00, 51.00)	285.00 (149.00, 351.00)	282.50 (119.00, 351.00)
	Min, Max	51.00, 51.00	49.00, 625.00	49.00, 625.00
	Change from Baseline			
	N	1	21	22
	Mean (SD, SEM)	51.00 (,)	18.86 (48.16, 10.51)	20.32 (47.50, 10.13)
	Median (P25, P75)	51.00 (51.00, 51.00)	15.00 (-22.00, 57.00)	15.00 (-22.00, 57.00)
	Min, Max	51.00, 51.00	-48.00, 103.00	-48.00, 103.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	20	20
	Mean (SD, SEM)		18.9 (45.1, 10.1)	18.9 (45.1, 10.1)
	Median (P25, P75)		5.1 (-6.9, 24.8)	5.1 (-6.9, 24.8)
	Min, Max		-31.0, 160.9	-31.0, 160.9

表 84　　6 分間歩行テスト（続き）

Summary of 6 Minute Walk Test Evaluable Set

Parameter		Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Total Distance (m)	Day 351			
	N	1	20	21
	Mean (SD, SEM)	113.00 (,)	293.40 (155.51, 34.77)	284.81 (156.60, 34.17)
	Median (P25, P75)	113.00 (113.00, 113.00)	287.50 (178.00, 371.50)	277.00 (156.00, 368.00)
	Min, Max	113.00, 113.00	73.00, 614.00	73.00, 614.00
	Change from Baseline			
	N	1	20	21
	Mean (SD, SEM)	113.00 (,)	16.05 (62.01, 13.87)	20.67 (64.03, 13.97)
	Median (P25, P75)	113.00 (113.00, 113.00)	11.50 (-26.50, 62.00)	16.00 (-26.00, 69.00)
	Min, Max	113.00, 113.00	-87.00, 115.00	-87.00, 115.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	20	20
	Mean (SD, SEM)		25.0 (56.8, 12.7)	25.0 (56.8, 12.7)
	Median (P25, P75)		5.6 (-8.1, 37.7)	5.6 (-8.1, 37.7)
	Min, Max		-26.3, 221.7	-26.3, 221.7
Total Distance (m)	Day 442			
	N	1	17	18
	Mean (SD, SEM)	126.00 (,)	258.59 (151.90, 36.84)	251.22 (150.64, 35.51)
	Median (P25, P75)	126.00 (126.00, 126.00)	275.00 (150.00, 348.00)	271.00 (126.00, 348.00)
	Min, Max	126.00, 126.00	44.00, 610.00	44.00, 610.00
	Change from Baseline			
	N	1	17	18
	Mean (SD, SEM)	126.00 (,)	31.29 (47.21, 11.45)	36.56 (50.95, 12.01)
	Median (P25, P75)	126.00 (126.00, 126.00)	32.00 (-5.00, 60.00)	35.00 (-5.00, 67.00)
	Min, Max	126.00, 126.00	-56.00, 125.00	-56.00, 126.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	16	16
	Mean (SD, SEM)		28.2 (39.6, 9.9)	28.2 (39.6, 9.9)
	Median (P25, P75)		20.1 (-2.9, 41.8)	20.1 (-2.9, 41.8)
	Min, Max		-16.9, 120.0	-16.9, 120.0

表 84　　6 分間歩行テスト（続き）

Summary of 6 Minute Walk Test Evaluable Set

Parameter		Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Total Distance (m)	Day 533			
	N	1	16	17
	Mean (SD, SEM)	150.00 (,)	257.69 (131.02, 32.76)	251.35 (129.52, 31.41)
	Median (P25, P75)	150.00 (150.00, 150.00)	281.50 (170.00, 349.00)	266.00 (167.00, 341.00)
	Min, Max	150.00, 150.00	45.00, 464.00	45.00, 464.00
	Change from Baseline			
	N	1	16	17
	Mean (SD, SEM)	150.00 (,)	27.81 (67.73, 16.93)	35.00 (71.96, 17.45)
	Median (P25, P75)	150.00 (150.00, 150.00)	37.50 (-24.50, 78.50)	42.00 (-23.00, 89.00)
	Min, Max	150.00, 150.00	-121.00, 130.00	-121.00, 150.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	15	15
	Mean (SD, SEM)		23.9 (61.7, 15.9)	23.9 (61.7, 15.9)
	Median (P25, P75)		10.9 (-13.1, 36.7)	10.9 (-13.1, 36.7)
	Min, Max		-36.6, 217.4	-36.6, 217.4
Total Distance (m)	Day 624			
	N	1	15	16
	Mean (SD, SEM)	150.00 (,)	263.07 (127.45, 32.91)	256.00 (126.33, 31.58)
	Median (P25, P75)	150.00 (150.00, 150.00)	284.00 (143.00, 385.00)	281.50 (146.50, 363.00)
	Min, Max	150.00, 150.00	31.00, 422.00	31.00, 422.00
	Change from Baseline			
	N	1	15	16
	Mean (SD, SEM)	150.00 (,)	17.87 (64.53, 16.66)	26.13 (70.55, 17.64)
	Median (P25, P75)	150.00 (150.00, 150.00)	9.00 (-19.00, 78.00)	22.50 (-18.50, 89.50)
	Min, Max	150.00, 150.00	-88.00, 112.00	-88.00, 150.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	15	15
	Mean (SD, SEM)		8.9 (28.6, 7.4)	8.9 (28.6, 7.4)
	Median (P25, P75)		9.6 (-10.8, 34.8)	9.6 (-10.8, 34.8)
	Min, Max		-39.5, 56.7	-39.5, 56.7

表 84　　6 分間歩行テスト（続き）

Summary of 6 Minute Walk Test Evaluable Set

Parameter		Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Total Distance (m)	Day 715			
	N		8	8
	Mean (SD, SEM)		256.25 (100.91, 35.68)	256.25 (100.91, 35.68)
	Median (P25, P75)		243.50 (172.00, 324.50)	243.50 (172.00, 324.50)
	Min, Max		145.00, 425.00	145.00, 425.00
	Change from Baseline			
	N		8	8
	Mean (SD, SEM)		-10.88 (82.55, 29.18)	-10.88 (82.55, 29.18)
	Median (P25, P75)		-18.50 (-47.50, 25.50)	-18.50 (-47.50, 25.50)
	Min, Max		-146.00, 140.00	-146.00, 140.00
	Percent Change from Baseline			
	N		8	8
	Mean (SD, SEM)		-0.0 (36.6, 13.0)	-0.0 (36.6, 13.0)
	Median (P25, P75)		-5.4 (-21.2, 9.3)	-5.4 (-21.2, 9.3)
	Min, Max		-44.1, 78.7	-44.1, 78.7

表 84　　6 分間歩行テスト（続き）

Summary of 6 Minute Walk Test Evaluable Set

Parameter		Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Distance between 1 minute and 6 minute (m)	Baseline[1]			
	N	1	20	21
	Mean (SD, SEM)	0.00 (,)	221.99 (146.72, 32.81)	211.41 (150.98, 32.95)
	Median (P25, P75)	0.00 (0.00, 0.00)	208.85 (110.00, 304.00)	191.00 (96.00, 290.00)
	Min, Max	0.00, 0.00	0.00, 531.00	0.00, 531.00
Distance between 1 minute and 6 minute (m)	Day 85			
	N	1	21	22
	Mean (SD, SEM)	0.00 (,)	212.97 (135.55, 29.58)	203.29 (139.86, 29.82)
	Median (P25, P75)	0.00 (0.00, 0.00)	206.00 (114.00, 260.00)	193.00 (101.00, 260.00)
	Min, Max	0.00, 0.00	22.00, 533.00	0.00, 533.00
	Change from Baseline			
	N	1	20	21
	Mean (SD, SEM)	0.00 (,)	0.54 (39.59, 8.85)	0.51 (38.59, 8.42)
	Median (P25, P75)	0.00 (0.00, 0.00)	2.00 (-29.00, 19.00)	2.00 (-29.00, 19.00)
	Min, Max	0.00, 0.00	-84.00, 75.00	-84.00, 75.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	19	19
	Mean (SD, SEM)		5.1 (24.2, 5.6)	5.1 (24.2, 5.6)
	Median (P25, P75)		0.4 (-10.4, 11.9)	0.4 (-10.4, 11.9)
	Min, Max		-29.0, 58.3	-29.0, 58.3

表 84　　6 分間歩行テスト（続き）

Summary of 6 Minute Walk Test Evaluable Set

Parameter		Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Distance between 1 minute and 6 minute (m)	Day 169			
	N	1	20	21
	Mean (SD, SEM)	0.00 (,)	230.90 (130.82, 29.25)	219.90 (137.10, 29.92)
	Median (P25, P75)	0.00 (0.00, 0.00)	215.50 (135.50, 276.50)	207.00 (99.00, 271.00)
	Min, Max	0.00, 0.00	58.00, 515.00	0.00, 515.00
	Change from Baseline			
	N	1	20	21
	Mean (SD, SEM)	0.00 (,)	8.92 (49.37, 11.04)	8.49 (48.16, 10.51)
	Median (P25, P75)	0.00 (0.00, 0.00)	14.50 (-12.00, 35.15)	14.00 (-9.00, 29.30)
	Min, Max	0.00, 0.00	-111.00, 81.00	-111.00, 81.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	19	19
	Mean (SD, SEM)		11.7 (27.2, 6.2)	11.7 (27.2, 6.2)
	Median (P25, P75)		6.3 (-3.0, 34.9)	6.3 (-3.0, 34.9)
	Min, Max		-31.7, 70.6	-31.7, 70.6
Distance between 1 minute and 6 minute (m)	Day 260			
	N	1	19	20
	Mean (SD, SEM)	39.00 (,)	248.00 (126.40, 29.00)	237.55 (131.61, 29.43)
	Median (P25, P75)	39.00 (39.00, 39.00)	232.00 (168.00, 308.00)	228.50 (140.00, 298.50)
	Min, Max	39.00, 39.00	78.00, 518.00	39.00, 518.00
	Change from Baseline			
	N	1	19	20
	Mean (SD, SEM)	39.00 (,)	16.59 (41.44, 9.51)	17.72 (40.65, 9.09)
	Median (P25, P75)	39.00 (39.00, 39.00)	15.00 (-20.00, 55.00)	15.50 (-16.00, 53.00)
	Min, Max	39.00, 39.00	-56.00, 81.00	-56.00, 81.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	18	18
	Mean (SD, SEM)		16.3 (34.5, 8.1)	16.3 (34.5, 8.1)
	Median (P25, P75)		6.6 (-5.3, 26.4)	6.6 (-5.3, 26.4)
	Min, Max		-20.9, 132.4	-20.9, 132.4

表 84　　6 分間歩行テスト（続き）

Summary of 6 Minute Walk Test Evaluable Set

Parameter		Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Distance between 1 minute and 6 minute (m)	Day 351			
	N	1	19	20
	Mean (SD, SEM)	92.00 (,)	247.32 (128.33, 29.44)	239.55 (129.65, 28.99)
	Median (P25, P75)	92.00 (92.00, 92.00)	243.00 (150.00, 310.00)	234.00 (135.00, 306.50)
	Min, Max	92.00, 92.00	50.00, 513.00	50.00, 513.00
	Change from Baseline			
	N	1	19	20
	Mean (SD, SEM)	92.00 (,)	13.65 (53.16, 12.20)	17.57 (54.63, 12.21)
	Median (P25, P75)	92.00 (92.00, 92.00)	8.00 (-32.00, 64.00)	13.00 (-24.50, 70.50)
	Min, Max	92.00, 92.00	-77.00, 100.00	-77.00, 100.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	19	19
	Mean (SD, SEM)		19.2 (40.6, 9.3)	19.2 (40.6, 9.3)
	Median (P25, P75)		8.5 (-9.4, 36.7)	8.5 (-9.4, 36.7)
	Min, Max		-28.7, 135.3	-28.7, 135.3
Distance between 1 minute and 6 minute (m)	Day 442			
	N	1	16	17
	Mean (SD, SEM)	102.00 (,)	216.94 (123.89, 30.97)	210.18 (123.15, 29.87)
	Median (P25, P75)	102.00 (102.00, 102.00)	229.00 (113.50, 278.00)	219.00 (109.00, 269.00)
	Min, Max	102.00, 102.00	32.00, 505.00	32.00, 505.00
	Change from Baseline			
	N	1	16	17
	Mean (SD, SEM)	102.00 (,)	25.71 (41.51, 10.38)	30.19 (44.25, 10.73)
	Median (P25, P75)	102.00 (102.00, 102.00)	27.00 (-2.00, 53.15)	32.00 (2.00, 60.30)
	Min, Max	102.00, 102.00	-49.00, 119.00	-49.00, 119.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	15	15
	Mean (SD, SEM)		27.7 (41.1, 10.6)	27.7 (41.1, 10.6)
	Median (P25, P75)		20.6 (-2.4, 37.2)	20.6 (-2.4, 37.2)
	Min, Max		-18.3, 135.3	-18.3, 135.3

表 84　　6 分間歩行テスト（続き）

Summary of 6 Minute Walk Test Evaluable Set

Parameter		Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Distance between 1 minute and 6 minute (m)	Day 533			
	N	1	16	17
	Mean (SD, SEM)	125.00 (,)	206.31 (111.56, 27.89)	201.53 (109.80, 26.63)
	Median (P25, P75)	125.00 (125.00, 125.00)	230.00 (133.50, 283.00)	216.00 (125.00, 280.00)
	Min, Max	125.00, 125.00	27.00, 382.00	27.00, 382.00
	Change from Baseline			
	N	1	15	16
	Mean (SD, SEM)	125.00 (,)	22.09 (60.14, 15.53)	28.52 (63.54, 15.88)
	Median (P25, P75)	125.00 (125.00, 125.00)	28.00 (-18.00, 63.00)	30.50 (-17.00, 76.00)
	Min, Max	125.00, 125.00	-110.00, 125.00	-110.00, 125.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	14	14
	Mean (SD, SEM)		12.3 (37.3, 10.0)	12.3 (37.3, 10.0)
	Median (P25, P75)		8.0 (-11.8, 34.8)	8.0 (-11.8, 34.8)
	Min, Max		-41.0, 100.8	-41.0, 100.8
Distance between 1 minute and 6 minute (m)	Day 624			
	N	1	14	15
	Mean (SD, SEM)	122.00 (,)	225.43 (96.93, 25.91)	218.53 (97.15, 25.08)
	Median (P25, P75)	122.00 (122.00, 122.00)	231.50 (150.00, 317.00)	230.00 (122.00, 317.00)
	Min, Max	122.00, 122.00	37.00, 347.00	37.00, 347.00
	Change from Baseline			
	N	1	14	15
	Mean (SD, SEM)	122.00 (,)	16.66 (56.30, 15.05)	23.69 (60.69, 15.67)
	Median (P25, P75)	122.00 (122.00, 122.00)	13.50 (-12.00, 62.00)	15.00 (-12.00, 88.00)
	Min, Max	122.00, 122.00	-76.00, 97.00	-76.00, 122.00
	Percent Change from Baseline			
	N	0	14	14
	Mean (SD, SEM)		9.7 (31.4, 8.4)	9.7 (31.4, 8.4)
	Median (P25, P75)		6.9 (-11.4, 27.1)	6.9 (-11.4, 27.1)
	Min, Max		-39.8, 78.2	-39.8, 78.2

表 84　　6 分間歩行テスト（続き）

Summary of 6 Minute Walk Test Evaluable Set

Parameter		Type 2 Subjects (N=22)	Type 3 Subjects (N=25)	ISIS 396443 12 mg (N=47)
Distance between 1 minute and 6 minute (m)	Day 715			
	N		8	8
	Mean (SD, SEM)		203.63 (87.35, 30.88)	203.63 (87.35, 30.88)
	Median (P25, P75)		192.50 (132.00, 261.50)	192.50 (132.00, 261.50)
	Min, Max		107.00, 350.00	107.00, 350.00
	Change from Baseline			
	N		8	8
	Mean (SD, SEM)		-6.63 (74.05, 26.18)	-6.63 (74.05, 26.18)
	Median (P25, P75)		-11.50 (-39.00, 21.50)	-11.50 (-39.00, 21.50)
	Min, Max		-127.00, 132.00	-127.00, 132.00
	Percent Change from Baseline			
	N		8	8
	Mean (SD, SEM)		3.5 (46.1, 16.3)	3.5 (46.1, 16.3)
	Median (P25, P75)		-4.2 (-22.1, 10.8)	-4.2 (-22.1, 10.8)
	Min, Max		-47.4, 106.5	-47.4, 106.5

Note: For patients who are non-ambulant at baseline and able to walk at a post baseline visit, their walk distances at baseline and all visits prior to the visit that patients start to walk are assigned to 0 meter.

[1] Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted] 12:41)

2.5.5.5 薬物動態及び免疫原性の結果

Day 1、169、351、及び 533 の投与前の CSF 中 ISIS 396443 濃度のデータにより、追加投与によっても CSF 中の ISIS 396443 はこれ以上蓄積せず、6 ヵ月間隔の投与で小児の CSF 中 ISIS 396443 濃度は長期間維持されることが示唆された（表 85）。IT 投与された ISIS 396443 の一部は、投与部位（CSF）から速やかに全身循環へと移行すると思われ、最高血漿中濃度の平均 189 ng/mL は投与後約 4 時間に認められた（表 87）。Day 85 までには平均血漿中 ISIS 396443 濃度は、観察された最高濃度の 1%以下にまで減少した（表 86）。

表 85　　投与前の CSF 中 ISIS 396443 濃度

Summary Statistics of Predose CSF Concentrations of ISIS 396443 in Patients Receiving Intrathecal Administration(s) of ISIS 396443

Previous Dose Before Day 1[a]	Day of Collection	Days since Previous Dose Median (Range)	N	Observed Predose Concentration (ng/mL) Mean ± SD
3 mg	1	394 (366 - 413)	6[b]	1.00 ± 0.300
6 mg	1	336 (273 - 419)	9[b]	1.80 ± 1.12
9 mg	1	319 (228 - 441)	22	1.60 ± 0.570
12 mg	1	204 (196 - 271)	8	4.13 ± 3.38
NA	169	168[c]	44[b]	3.10 ± 1.43
NA	351	182[c]	43	3.22 ± 2.83
NA	533	182[c]	29[b]	4.38 ± 1.68

Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; N = Number of Subjects; NA = not applicable; SD = Standard Deviation.
a - Nominal previous dose was received in ISIS 396443-CS10 or ISIS 396443-CS2 at least 6 months prior to sample collection
b - Patients 1404 and 1406 on Day 1, Patients 1402 and 1404 on Day 169, and Patients 1427 and 1431 on Day 533 were excluded from summary statistics (see Section 11.1.1)
c - Nominal days since previous IT adm n on i 396443 CS12
SOURCE: [redacted]20[redacted](EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 20:40)

表 86　　単回及び反復 IT 投与後の血漿中 ISIS396 443 濃度の経時変化

Summary Statistics of Plasma Concentrations of ISIS 396443 (ng/mL) over Time following a Single and Multiple Intrathecal Administration(s) of ISIS 396443 in Patients

(PK population)

Nominal Dose (mg)	Nominal Dosing Day	Nominal Study Day	Nominal Time (Per Protocol)	Nominal Time (hr)	N	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	SE (ng/mL)	%CV	Geometric Mean (ng/mL)	Geometric %CV	Median (ng/mL)	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)
12	1	1	Predose	0.00	47	0.576	3.60	0.525	625	0.148	259	BLQ	BLQ	24.7
	1	1	1.0	1.00	46	91.5	103	15.2	113	44.9	236	57.0	0.691	440
	1	1	2.0	2.00	47	128	125	18.2	98.0	77.1	177	93.1	1.05	637
	1	1	4.0	4.00	47	148	105	15.4	71.3	115	85.9	124	14.5	482
	1	1	6.0	6.00	47	122	71.7	10.5	58.5	99.8	92.1	126	2.24	377
	1	85	Anytime	2016.00	47	1.05	4.13	0.602	394	0.243	147	0.186	BLQ	25.4
	169	169	Predose	0.00	47	0.536	2.28	0.332	425	0.156	127	0.119	BLQ	15.5
	351	351	Predose	0.00	45	0.337	0.783	0.117	233	0.165	112	0.137	0.0559	4.17
	533	533	Predose	0.00	35	0.252	0.448	0.0757	178	0.169	80.0	0.149	0.0566	2.76
	533	715	Anytime	4368.00	11	0.421	0.986	0.297	234	0.150	162	0.120	0.0548	3.39

BLQ = Below h low l mit of quantification (LLOQ) whe e LLOQ = [redacted] pg mL
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted] 20:42)

表 87　　単回 IT 投与後の血漿中 ISIS 396443 PK パラメータ

Summary Statistics of Plasma Pharmacokinetic Parameters of ISIS 396443 following a Single Intrathecal Administration of ISIS 396443 in Patients (PK Population)

Nominal Dose (mg)	Nominal Dosing Day	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng*hr/mL)
12	1	n	47	47	47
		Mean(SD)	189 (138)	4.41 (1.79)	694 (473)
		%CV	73.4	40.7	68.1
		SE	20.2	0.262	69.0
		Geometric Mean	146	3.92	538
		Geometric %CV	85.3	58.7	90.0
		Median	142	4.13	603
		Min, Max	32.7, 637	1.00, 6.40	74.4, 2181

SOURCE: [redacted]20[redacted](EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 20:42)

2 例の被験者が特定の抗薬物抗体（ADA）の検査で陽性の低い抗体力価を示した。このうちの 1 例は Day 85、169、351 の投与前に陽性を示し、残りの 1 例は Day 169 に一時的に陽性を示していた（Day 169 の前後はすべて陰性であった）。2 例の被験者のデータ評価により ADA は ISIS 396443 の安全性及び有効性に影響を与えないことが判明した。

2.5.5.6 安全性の結果

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフまでの安全性結果により ISIS 396443 の反復 IT 投与は忍容性が高いことが示された。SMA 患者における ISIS 396443 の安全性プロファイルはおおむね良好で、投与後の主な有害事象は SMA を基礎疾患とする合併症と同様であった。

2.5.5.6.1 有害事象の発現状況

すべての被験者で有害事象が発現した。主な有害事象は、上気道感染（19 例［40.4%］）、背部痛（17 例［36.2%］）、頭痛（16 例［34.0%］）であった（表 88）。有害事象の大半（70.9%）は重症度が軽度であった。86 件（25.5%）の有害事象が中等度、12 件の有害事象（3.6%）が重度であった。5 件の有害事象（頭痛［2 件］、CSF 中の白血球増加、心拍数増加、腰椎穿刺後症候群［各 1 件］）については治験薬との因果関係が「多分関連あり」と報告された（表 89）。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重度の有害事象は観察されなかった。ISIS 396443 投与後に死亡又は試験中止に至る有害事象を発現した被験者も認められなかった（表 90）。5 例の被験者で 11 件の重篤な有害事象が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されなかった。

重篤な有害事象は 5 例（10.6%）に 11 件、発現した。感染症および寄生虫症の SOC が最も多かった（4 例［8.5%］、7 件）。その内訳は、ウイルス性肺炎が 2 例（4.3%、2 件）に発現し、それ以外の感染症および寄生虫症の SAE はいずれも 1 例（2.1%、1 件）であった（表 90）。

生化学検査、血液学的検査、尿検査、身体的診察所見、神経学的検査、ECG、バイタルサインにおいて治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された臨床的に意義がある変化は認められなかった。

来院毎の個々の被験者の臨床検査値を CSR（CTD5.3.5.2-4）Appendix 16.2.8 に示す。

表 88　　有害事象の発現状況

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

System Organ Class / Preferred Term[1]	ISIS 396443 12 mg (N=47) Patients (%)	Events (%)
Patients Reporting at Least One Adverse Event	47 (100.0)	337 (100.0)
感染症および寄生虫症	36 (76.6)	111 (32.9)
上気道感染	19 (40.4)	36 (10.7)
ウイルス感染	7 (14.9)	8 (2.4)
胃腸炎	6 (12.8)	7 (2.1)
ウイルス性胃腸炎	6 (12.8)	6 (1.8)
鼻咽頭炎	6 (12.8)	9 (2.7)
肺炎	4 (8.5)	6 (1.8)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (6.4)	5 (1.5)
耳感染	2 (4.3)	3 (0.9)
インフルエンザ	2 (4.3)	2 (0.6)
カンジダ性間擦疹	2 (4.3)	2 (0.6)
ウイルス性肺炎	2 (4.3)	3 (0.9)
RS ウイルス感染	2 (4.3)	2 (0.6)
尿路感染	2 (4.3)	3 (0.9)
ウイルス性上気道感染	2 (4.3)	2 (0.6)
蜂巣炎	1 (2.1)	1 (0.3)
感染性結膜炎	1 (2.1)	1 (0.3)
ウイルス性眼感染	1 (2.1)	1 (0.3)
ウイルス性消化管感染	1 (2.1)	1 (0.3)
手足口病	1 (2.1)	1 (0.3)
限局性感染	1 (2.1)	1 (0.3)
下気道感染	1 (2.1)	1 (0.3)
伝染性軟属腫	1 (2.1)	1 (0.3)
中耳炎	1 (2.1)	1 (0.3)
RS ウイルス肺炎	1 (2.1)	1 (0.3)
RS ウイルス細気管支炎	1 (2.1)	1 (0.3)
気道感染	1 (2.1)	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	1 (2.1)	1 (0.3)
足部白癬	1 (2.1)	1 (0.3)
腟感染	1 (2.1)	1 (0.3)
ウイルス性扁桃炎	1 (2.1)	1 (0.3)
外陰腟真菌感染	1 (2.1)	1 (0.3)

表 88　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

System Organ Class / Preferred Term[1]	ISIS 396443 12 mg (N=47) Patients (%)	Events (%)
筋骨格系および結合組織障害	31 (66.0)	59 (17.5)
背部痛	17 (36.2)	23 (6.8)
側弯症	9 (19.1)	10 (3.0)
関節拘縮	7 (14.9)	8 (2.4)
関節痛	4 (8.5)	6 (1.8)
四肢痛	3 (6.4)	4 (1.2)
筋緊張	2 (4.3)	2 (0.6)
筋肉痛	2 (4.3)	2 (0.6)
頚部痛	2 (4.3)	2 (0.6)
四肢拘縮	1 (2.1)	1 (0.3)
骨盤変形	1 (2.1)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	22 (46.8)	36 (10.7)
腰椎穿刺後症候群	10 (21.3)	10 (3.0)
処置による疼痛	4 (8.5)	5 (1.5)
裂傷	3 (6.4)	3 (0.9)
挫傷	2 (4.3)	2 (0.6)
大腿骨骨折	2 (4.3)	2 (0.6)
関節脱臼	2 (4.3)	2 (0.6)
四肢損傷	2 (4.3)	3 (0.9)
術後激越	1 (2.1)	2 (0.6)
節足動物咬傷	1 (2.1)	1 (0.3)
節足動物刺傷	1 (2.1)	1 (0.3)
転倒	1 (2.1)	1 (0.3)
関節損傷	1 (2.1)	1 (0.3)
靭帯捻挫	1 (2.1)	1 (0.3)
下肢骨折	1 (2.1)	1 (0.3)
半月板損傷	1 (2.1)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (38.3)	31 (9.2)
口腔咽頭痛	6 (12.8)	7 (2.1)
咳嗽	5 (10.6)	6 (1.8)
低酸素症	3 (6.4)	3 (0.9)
鼻漏	3 (6.4)	3 (0.9)
鼻出血	2 (4.3)	2 (0.6)
急性呼吸不全	1 (2.1)	1 (0.3)
無気肺	1 (2.1)	1 (0.3)
呼吸困難	1 (2.1)	1 (0.3)
鼻閉	1 (2.1)	1 (0.3)
肺うっ血	1 (2.1)	1 (0.3)
呼吸障害	1 (2.1)	1 (0.3)
呼吸不全	1 (2.1)	1 (0.3)
副鼻腔うっ血	1 (2.1)	1 (0.3)
扁桃肥大	1 (2.1)	1 (0.3)
喘鳴	1 (2.1)	1 (0.3)

表 88　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

System Organ Class / Preferred Term[1]	ISIS 396443 12 mg (N=47) Patients (%)	Events (%)
神経系障害	17 (36.2)	31 (9.2)
頭痛	16 (34.0)	24 (7.1)
失声症	1 (2.1)	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (2.1)	1 (0.3)
片頭痛	1 (2.1)	3 (0.9)
失神	1 (2.1)	1 (0.3)
振戦	1 (2.1)	1 (0.3)
胃腸障害	14 (29.8)	19 (5.6)
嘔吐	4 (8.5)	4 (1.2)
悪心	3 (6.4)	3 (0.9)
上腹部痛	2 (4.3)	2 (0.6)
アフタ性口内炎	2 (4.3)	2 (0.6)
腹痛	1 (2.1)	1 (0.3)
腹部症状	1 (2.1)	1 (0.3)
便秘	1 (2.1)	1 (0.3)
下痢	1 (2.1)	1 (0.3)
鼓腸	1 (2.1)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (2.1)	1 (0.3)
口腔内痛	1 (2.1)	1 (0.3)
口内炎	1 (2.1)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (29.8)	20 (5.9)
発熱	10 (21.3)	15 (4.5)
疼痛	2 (4.3)	2 (0.6)
疲労	1 (2.1)	1 (0.3)
注射部位出血	1 (2.1)	1 (0.3)
注射部位疼痛	1 (2.1)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	11 (23.4)	12 (3.6)
接触性皮膚炎	3 (6.4)	3 (0.9)
ざ瘡	1 (2.1)	1 (0.3)
水疱	1 (2.1)	2 (0.6)
褥瘡性潰瘍	1 (2.1)	1 (0.3)
皮膚炎	1 (2.1)	1 (0.3)
湿疹	1 (2.1)	1 (0.3)
紅斑	1 (2.1)	1 (0.3)
毛孔性角化症	1 (2.1)	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (2.1)	1 (0.3)
臨床検査	4 (8.5)	5 (1.5)
体重減少	2 (4.3)	2 (0.6)
血中テストステロン減少	1 (2.1)	1 (0.3)
CSF 白血球数増加	1 (2.1)	1 (0.3)
心拍数増加	1 (2.1)	1 (0.3)

表 88　　有害事象の発現状況（続き）

Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

System Organ Class / Preferred Term[1]	ISIS 396443 12 mg (N=47) Patients (%)	Events (%)
眼障害	3 (6.4)	3 (0.9)
結膜炎	2 (4.3)	2 (0.6)
遠視	1 (2.1)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3 (6.4)	3 (0.9)
食欲減退	1 (2.1)	1 (0.3)
食欲亢進	1 (2.1)	1 (0.3)
ビタミン D 欠乏	1 (2.1)	1 (0.3)
免疫系障害	2 (4.3)	2 (0.6)
過敏症	1 (2.1)	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (2.1)	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (4.3)	2 (0.6)
排尿困難	1 (2.1)	1 (0.3)
尿失禁	1 (2.1)	1 (0.3)
心臓障害	1 (2.1)	1 (0.3)
頻脈	1 (2.1)	1 (0.3)
耳および迷路障害	1 (2.1)	1 (0.3)
鼓膜穿孔	1 (2.1)	1 (0.3)
精神障害	1 (2.1)	1 (0.3)
不眠症	1 (2.1)	1 (0.3)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.

[1] At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one adverse event are counted only once for the total incidence.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Da e [redacted] 12:48)

表 89　　因果関係を否定できない有害事象

Treatment Emergent Adverse Events - Potentially Related to Study Drug
Safety Population

System Organ Class / Preferred Term[1]	ISIS 396443 12 mg (N=47) Patients (%)	Events (%)
Patients Reporting at Least One Related Adverse Event	5 (10.6)	5 (100.0)
臨床検査	2 (4.3)	2 (40.0)
CSF 白血球数増加	1 (2.1)	1 (20.0)
心拍数増加	1 (2.1)	1 (20.0)
神経系障害	2 (4.3)	2 (40.0)
頭痛	2 (4.3)	2 (40.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1)	1 (20.0)
腰椎穿刺後症候群	1 (2.1)	1 (20.0)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.

[1] At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one related adverse event are counted only once for the total incidence. Related is defined as 'Related', 'Possible', or missing relationship to study drug.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output Date: [redacted] 12:48)

表 90　　重篤な有害事象の発現状況

Treatment Emergent Adverse Events Classified as Serious
Safety Population

System Organ Class / Preferred Term[1]	ISIS 396443 12 mg (N=47) Patients (%)	Events (%)
Patients Reporting at Least One Serious Adverse Event	5 (10.6)	11 (100.0)
感染症および寄生虫症	4 (8.5)	7 (63.6)
ウイルス性肺炎	2 (4.3)	2 (18.2)
胃腸炎	1 (2.1)	1 (9.1)
下気道感染	1 (2.1)	1 (9.1)
肺炎	1 (2.1)	1 (9.1)
RS ウイルス肺炎	1 (2.1)	1 (9.1)
RS ウイルス細気管支炎	1 (2.1)	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.3)	3 (27.3)
急性呼吸不全	1 (2.1)	1 (9.1)
呼吸困難	1 (2.1)	1 (9.1)
呼吸不全	1 (2.1)	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1)	1 (9.1)
腰椎穿刺後症候群	1 (2.1)	1 (9.1)

Note: Table is sorted by descending total incidence of each System Organ Class then by descending total incidence of each Preferred Term within each System Organ Class.
[1] At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), patients reporting more than one serious adverse event are counted only once for the total incidence.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted], Output [redacted] 12:

2.5.5.6.2　　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

データカットオフ日までに、5 例の被験者で 11 件の重篤な有害事象（SAE）が発現した。本項には、データカットオフ日以降に報告された SAE 1 件（被験者識別コード：1775-1417、SAE 名（PT）：呼吸窮迫）を含めて、5 例 12 件の SAE について記載した。

被験者識別コード：1775-1417
登録時の年齢：[redacted] 歳、性別：女
組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
報告された重篤な有害事象：下気道感染［MedDRA PT：下気道感染］、ウイルス性肺炎［MedDRA PT：ウイルス性肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

入院を要した 3 件の重篤な有害事象の SAE 定期報告である。被験者は、[redacted] 歳の白人女児である。被験者は、Day 1、169、351、533 に ISIS 396443 12 mg を腰椎穿刺により IT 投与された。関連す

る既往歴は、拘束性肺疾患、肺炎、季節性鼻炎、及び睡眠時無呼吸症候群であった。関連する併用薬としては、サルブタモール、グアイフェネシン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アモキシリン／クラブラン酸、アモキシリン、及び総合ビタミン剤があった。

重篤な有害事象：下気道感染、ウイルス性肺炎、及び呼吸窮迫

被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）から 616 日目の Day 617 に、発熱、咳、呼吸仕事量の低下が 3 日間続いたため、神経科の主治医の診察後、入院。入院時の胸部 X 線では、右上葉の肺炎及び無気肺が認められた。翌日、アモキシリン投与後退院し、処方されたアモキシリンをすべて服薬。1 週間後の肺機能検査は改善を認め、胸部 X 線で肺炎の陰影は認めなかった。Day 641 に、被験者は 101.1°F の発熱、軽い水様性の下痢（watery loose diarrhea）を 1 回認めたため、かかりつけ医の診察を受けた。診察では右肺の呼吸音減弱を認めた。被験者には、アモキシリン／クラブラン酸の投与を始めた。被験者は咳の悪化と呼吸仕事量の増加を伴う間欠性の発熱が続いたため、緊急診療施設を受診、抗生物質療法を継続して帰宅。Day 643 の夜、睡眠障害と咳嗽を認めた。

Day 644 に、被験者はアルブテロールの投与と咳の介助を受けた。同日、地域の救急外来を受診し、アジスロマイシン、セフトリアキソン、及び生理食塩水のボーラス投与を受けた。胸部 X 線は右下葉の肺炎所見と一致していた。このため、さらなる治療、入院のために小児病院に転送された。入院時理学的検査では、発熱、鼻閉、鼻水を認めたが、咽頭痛や耳痛は認めなかった。呼吸症状では、腹式呼吸を伴う浅呼吸、右下葉、上気道での呼吸音減弱、息切れ、時々喘鳴を伴う咳が認められたが、チアノーゼや無呼吸は認めなかった。また、頻呼吸及び頻脈を認めた。被験者はセフトリアキソンの静脈内投与を継続し、酸素濃度 40%で 4 L の高流量鼻カニューレによる酸素療法を受けた。さらに、静脈内輸液、アジスロマイシン、アモキシリン／クラブラン酸を投与された。胸部 X 線の再検査で活動性気道疾患に関しウイルス性が示唆された後は、抗生物質治療を中止した。呼吸器治療として、鼻カニューレによる酸素吸入、肺洗浄、胸部理学療法、咳の介助、アルブテロール吸入、及び生理食塩水処置を継続した。入院中、肺は治療されていた。入院中に、被験者の臨床症状は、room air で呼吸が安定、経口で水分を維持、食事が可能と改善した。退院後の診察では、体温 98. 9°F、心拍数 117 bpm、呼吸数 22 回／分、酸素飽和度は room air で 96%であり、両側の換気良好、両肺底部の粗い呼吸音の改善、喘鳴や頻呼吸は認めなかった。再度、頻脈を認めた。Day 647 に、両事象が消失したとして退院。被験者は睡眠時無呼吸症候群の検査が予定され、かかりつけ医によりフォローアップされた。

治験担当医師は、下気道感染、ウイルス性肺炎、及び呼吸窮迫を重度、ISIS 396443 治療との因果関係は関連なしと判定した。治験依頼者は、下気道感染、ウイルス性肺炎、及び呼吸窮迫を ISIS 396443 治療との因果関係が関連なしと評価した。両事象は報告書作成時に予期されない事象と評価された。

被験者識別コード：1776-1407
登録時の年齢：[redacted]歳、性別：男
組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
重篤な有害事象：ウイルス性肺炎［MedDRA PT：ウイルス性肺炎］、

呼吸窮迫（息切れ（shortness of breath））［MedDRA PT：呼吸困難］、
肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］

入院を要した数件の重篤な有害事象の SAE 定期報告である。被験者は、[redacted]歳の白人男児である。関連する既往歴は、喘息、漏斗胸、慢性鼻閉、季節性アレルギー、咳、及び先天性後側彎症であった。関連する併用薬としては、ポリエチレングリコール及び総合ビタミン剤であった。被験者は、Day 1、169、351、533 に ISIS 396443 12 mg を腰椎穿刺により IT 投与された。

重篤な有害事象：ウイルス性肺炎

被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）から 18 日目の Day 19 に、感冒及び咳を認め、小児科医を受診。理学的検査では正常な肺であった。小児科医は症状がウイルスによるものと考え、症状が悪化したらアモキシリン 5 mL、1 日 2 回服用するよう説明のうえ、10 日分処方した。Day 21 に、被験者は 101°F の発熱及び咳が増悪し、母親はアモキシリンの投与を開始した。

ISIS 396443 の直近の投与から 25 日目の Day 26 に、被験者は学校で発熱し、呼吸仕事量の増加を認めた。被験者は、ER を受診、入院となった。被験者は、胸部 X 線により肺炎、ヒトメタニューモウイルスは陽性、RS ウイルス及びパラインフルエンザ 4 型ウイルスは陰性であった。胸部 X 線の再検査では、左下葉に肺炎と一致する陰影を認めた。アンピシリン・スルバクタム、ブドウ糖と生理食塩水の静脈内投与、及びアセトアミノフェンの投与を受けた。

ISIS 396443 の初回投与（Day 1）から 26 日目の Day 27 に、被験者の体温は 95.8°F、酸素飽和度は常に 98%と、安定した状態であった。同日、アモキシリン・クラブラン酸カリウムを 9 日間処方されて退院。被験者は退院から 9 日目（Day 36）にウイルス性肺炎が回復した。

治験担当医師は、「ウイルス性肺炎」が重度で、ISIS 396443 治療との因果関係は関連なしと判定した。治験依頼者は、「ウイルス性肺炎」を ISIS 396443 治療との因果関係が関連なしと評価した。本事象は報告書作成時に予期されない事象と評価された。

重篤な有害事象：呼吸困難（Dyspnoea）

被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）から 94 日目の Day 95 に、軽度のウイルス性呼吸器感染症様と診断、イブプロフェンを投与された。Day 102 に、被験者の母親が、被験者はほぼ回復したが食欲不振であると報告した。

ISIS 396443 の初回投与（Day 1）から 105 日目の Day 106 に、被験者は自宅で発熱を伴う呼吸窮迫を発症。被験者は地域の医療センターを受診、その後、息切れのため救急ヘリコプター（LifeFlight）で病院に搬送。被験者は理学的検査で肋間陥没を伴う、頻呼吸、呼吸困難、及び頻脈が認められた。アルブテロールとイプラトロピウムの吸入を 4 回とコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを搬送中に投与された。到着後直ちに被験者は呼吸管理のために小児集中治療室に入院。リザーバーマスクを装着、アルブテロール吸入とプレドニゾロンが投与された。治療開始後 3 時間で病状は著しく改善。被験者は次の 4 時間で楽に座り、楽に呼吸していた。被験者は夜間、酸素投与や鼻カニューレは必要なかった。すべての臨床検査結果は正常範囲内であり、画

像検査は陰性であった。被験者は入院中、対話ができ、陽気で、経口摂取でき、症状が安定していた。マルチプレックスウイルス検査は陰性であった。肺の診療を受け、退院時にプレドニソンが推奨された。被験者は虚弱で、栄養不足に見えることから、胃瘻チューブ留置の可能性について母親と話し合い、それについて検討するといった。

Day 107 に、呼吸困難が消失したと思われ、被験者は退院。退院時、4 時間ごとのアルブテロール吸入、12 時間ごとのプレドニゾロンが処方された。被験者の母親は吸引及び胸部理学療法に関して追加の指示を受けた。

治験担当医師は、「呼吸窮迫（息切れ）」を重度、ISIS 396443 治療との因果関係は関連なしと判定した。治験依頼者は、「呼吸窮迫（息切れ）」を ISIS 396443 治療との因果関係が関連なしと評価した。両事象は報告書作成時に予期されない事象と評価された。

重篤な有害事象：肺炎、呼吸不全、及び RS ウイルス細気管支炎

被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）から 224 日目の Day 225 に、上気道感染症状及び 101^{o}F の発熱が 1 週間続いたため、かかりつけ医を受診。かかりつけ医はアモキシリンを処方。

被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）から 226 日目の Day 227 に、RS ウイルス細気管支炎／肺炎／左側無気肺による呼吸不全のため救急部に搬送された。被験者は自宅で呼吸仕事量の増加を認め、酸素飽和度が 83%まで低下。酸素投与を受け、その後、医療施設に搬送された。被験者は、救急部に向かう途中でアルブテロールを投与された。救急部で被験者は、二相性気道陽圧装置（BiPAP）を装着、初期設定を 8/5、10/5、17/7 まで徐々に増加させた。救急部では、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムも投与された。臨床検査結果は RS ウイルス陽性、胸部 X 線では無気肺又は肺炎を示唆する左肺の限局性陰影が認められた。被験者は小児集中治療室に搬送、頻回に胸部理学療法、吸引、及び胸部ベストレジメンを開始した。

被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）から 227 日目の Day 228 に、胸部 X 線の再検査で、残存無気肺を伴う左下葉及び左中肺野の換気の改善、左上葉内部の無気肺の軽度増加が認められた。

被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day1）から 229 日目の Day 230 に、ウイルスパネルを再検査したところ RS ウイルス陰性であったため、接触隔離を中止した。Day 234 に、room air に BiPAP 装置の離脱をはじめた。胸部 X 線の再検査では、左下葉に突出した肺紋理を伴う開存性無気肺が認められた。Day 235 に、被験者は日中に BiPAP 装置を完全に外され、夜間に再び BiPAP を装着された。胸部理学療法及び吸引は 4 時間間隔での施行に成功し、被験者は病棟に移された。Day 236 に、4 時間ごとの積極的な肺理学療法を続けることにより、本被験者は終日 room air へ移行できた。改善の数日間後、Day 239 に被験者の症状が悪化した。酸素飽和度が一時的に 80%台後半まで低下したため、被験者は呼吸窮迫のために集中治療室に移された。Day 240 に、ウイルスパネル検査結果はパラインフルエンザが陽性であった。Day 241 の胸部 X 線再検査では、開存性左下葉無気肺が持続し、気胸や胸水は認めなかった。酸素要求量が増加したため、被験者は Day 242 に挿管された。Day 246 に抜管し BiPAP を装着した。ウイルスパネルの再検査結果ではモラクセラ属が陽性であった。Day 247 の胸部 X 線再検査では、びまん性の突出した肺紋理を伴う左下葉無気肺が、持続しているものの改善が認められ、気胸や胸水は認めなかった。Day 248 までに、

被験者は room air で終日過ごすことができた。被験者は Day 249 に病棟に再び移された。入院中、被験者はセフトリアキソン、ピペラシリン・タゾバクタム、バンコマイシン、アモキシリン・クラブラン酸カリウム、及びアルブテロールを投与された。

Day 252 に、肺炎、呼吸不全、及び RS ウイルス細気管支炎は消失したと思われ、かなり良い状態のため、4 時間ごとの咳の介助と胸部理学療法／ベストレジメンと 1 日 12 時間の BiPAP（12/5、FiO2 21%）の指示を与えて退院した。治験薬治療に関する変更はなかった。退院時処方はアルブテロール（必要に応じ）及びポリエチレングリコールであった。

治験担当医師は、「呼吸不全」、「肺炎」、及び「RS ウイルス細気管支炎」が重度、ISIS 396443 治療との因果関係は関連なしと判定した。治験依頼者は、「呼吸不全」、「肺炎」、及び「RS ウイルス細気管支炎」を ISIS 396443 治療との因果関係が関連なしと評価した。これら事象は報告書作成時に予期されない事象と評価された。

被験者 ID:1776-1445
調査開始時における年齢:[redacted] 歳、性別:男性
登録日:20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
報告された重篤な有害事象:RS ウイルス肺炎［MedDRA 基本語: RS ウイルス肺炎］
報告された重篤な有害事象:低酸素症を伴う急性呼吸不全［MedDRA PT:急性呼吸不全］

「RS ウイルス肺炎」と「低酸素症を伴う急性呼吸不全」のため入院した重篤な有害事象の SAE 定期報告である。被験者は [redacted] 歳の白人の男児である。関連する既往歴は、胃瘻造設、脊柱側彎症、及び低体重であった。関連する併用薬としては、Zantac(塩酸ラニチジン)、MiraLax (ポリエチレングリコール)であった。被験者は、Day 1、169、351 に、ISIS 396443 12 mg を腰椎穿刺（LP）により IT 投与された。

重篤な有害事象:RS ウイルス肺炎及び急性呼吸不全

被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）から 374 日目の Day 375 に、低酸素飽和度 (範囲；80 台)、及び 2 日間の咳とうっ血のため、かかりつけ医師を受診。かかりつけの医師の指示で、両親は被験者を ER に連れて行き、低酸素症を伴う急性呼吸不全で入院。入院時、被験者は蒼白、呼吸速迫、呼吸困難を伴う風邪で警戒状態。心拍数 155 bpm、呼吸 28 回/分、体温（腋窩）36.8°C 、room air で SpO2 は 84%であった。呼吸器病原体 PCR は、RS ウイルスを検出。胸部 X 線は、右下肺に浸潤物又は無気肺と、突出物を認めた。胸部超音波検査では、少量の左胸水及びわずかな右胸水を認めた。

被験者は、酸素療法、BiPAP を装着し、イブプロフェン、フロセミド、D5 生理食塩水の静脈内投与、ピペラシリン/タゾバクタム入りのデキストロース（5%）、バンコマイシン、及び塩化ナトリウム（0.9%）の静脈内投与を受けた。被験者は、経静脈栄養が施され、吸引及び胸部理学療法を受け、併用薬は継続された。入院中に BiPAP 及び酸素療法を終了した。被験者の病態は、血行動態が安定、食事が摂取でき、呼吸は room air で安定と改善した。Day 384 に、胸部 X 線により、右下葉の換気の改善を認めた。Day 386 に、被験者は退院、両事象は消失したと考えられた。治験薬における変更はなかった。

治験担当医師は、「RS ウイルス肺炎」及び「低酸素症を伴う急性呼吸不全」の重症度が中等度で、ISIS 396443 治療との因果関係は関連なしとした。治験依頼者は、「RS ウイルス肺炎」及び「低酸素症を伴う急性呼吸不全」は、ISIS 396443 治療との因果関係が関連なしと評価した。両事象は報告書作成時に予期されない事象と評価された。

被験者 ID:1778-1416
調査開始時の年齢:1[redacted] 歳、性別:女性
登録日:20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
報告された重篤な有害事象:腰椎麻酔後頭痛［MedDRA PT:腰椎穿刺後症候群］

「腰椎麻酔後頭痛」の重篤な有害事象の定期報告である。被験者は 1[redacted] 歳の白人の思春期女性。関連する既往歴は、過角化症、筋拘縮症、脊柱側彎症、脊柱前彎症、及び近視であった。関連する併用薬としては、フェンタニル、オンダンセトロン、ミダゾラム、プロポフォール、及びアセトアミノフェンが挙げられる。被験者は、Day 1、169、351、533 に ISIS 396443 12 mg を腰椎穿刺（LP）により IT 投与された。

重篤な有害事象: 腰椎穿刺後症候群

被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）の翌日、Day 2 に、座位及び臥位での頭痛を含む激しい頭痛を発症。被験者は、カフェインを含む飲料の摂取、水分補給の継続、頭痛を和らげるために横になるように指示された。被験者の母親は、必要に応じ Tylenol (アセトアミノフェン) 650 mg を、また、症状の緩和目的にイブプロフェン 200 mg を毎日投与した。頭痛は、Day6 の 4 日後に消失した。

治験担当医師は、「腰椎麻酔後頭痛」を医学的に重要な事象で、重度であることから重篤と評価し、ISIS 396443 との因果関係は関連なし、腰椎穿刺との因果関係は関連ありと判定した。治験依頼者は、「腰椎麻酔後頭痛」は治験薬との因果関係は関連なしと評価した。本事象は報告書作成時に予期されない事象と評価された。

被験者 ID:1780-1412
調査開始時の年齢:[redacted] 歳、性別:男性
登録日:20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
報告された重篤な有害事象:初期の胃腸炎［MedDRA PT: 胃腸炎］

「初期の胃腸炎」のために入院を必要とする重篤な有害事象の定期報告である。被験者は 1[redacted] 歳の白色系アジア男児。関連のある既往歴は、全身筋力低下と萎縮、及び間欠性口内炎であった。関連する併用薬としては、クロルヘキシジンである。被験者は、Day 1、169、351、533 に ISIS 396443 12 mg を腰椎穿刺（LP）により IT 投与された。

重篤な有害事象:初期の胃腸炎

ISIS 396443 の初回投与（Day 1）の 196 日後で、Day 169 の最終注射 28 日後の Day 197 に、3 度の嘔吐と体温の上昇（102.5°F）を認めた。被験者は、次の嘔吐を認める前、アセトアミノフェ

ン (ティースプーン 2 杯)を一度経口投与された。被験者は、学校で多くの病気との接触があったと報告された。被験者は、下痢、腹痛、鼻閉、咽頭痛、咳を認めなかった。被験者は栄養補給と観察目的で、当日入院。カリウム濃度は 3.6 mEq/L、鼻腔栄養(NG)チューブが留置、水で 1:1 に希釈した Ensure Clear 投与と生理食塩水と 20 mEq の塩化カリウムを含む 5%ブドウ糖を 30 mL/hr の速度で静脈内投与を開始した。嘔吐はオンダンセトロンにより抑制した。

Day 198 に、NG チューブは抜去、被験者は嘔吐なく、経口摂取可能となった。カリウム濃度は 2.9 mEq/L であった。塩化カリウム入り静脈内輸液は継続され、40 mEq 塩化カリウムが経口投与された。その後、被験者の低カリウム血症は、カリウム濃度 4.8 mEq/L と消失したと考えられた。同日、この事象は消失したと判断され、被験者は初期の胃腸炎に用時オンダンセトロン 4 mg を経口投与することで退院。退院後の被験者のバイタルサインは、体温 99.2°F、心拍数 108 回/分、呼吸数 21 回/分、血圧 106/65 mmHg であった。経過観察の診察がスケジュールされ、インフルエンザ予防接種が推奨された。治験薬における変更はなかった。

治験担当医師は、「初期の胃腸炎」の重症度は中等度であり、ISIS 396443 治療との因果関係は関連なしと判定した。治験依頼者は、「初期の胃腸炎」について ISIS 396443 治療との因果関係が関連なしと評価した。本事象は報告書作成時に予期されない事象と評価された。

2.5.6 結論

過去の試験において ISIS 396443 を 2～4 回の投与を受けたことがある II 型又は III 型 SMA 患者の被験者集団において、ISIS 396443 の 12 mg を IT 投与でさらに 4 回まで追加投与した場合の忍容性は全般的に良好であった。ISIS 396443 の平均 CSF 濃度及び血漿中 PK は想定された PK と同様であり、小児における CSF 中 ISIS 39644 濃度は 6 ヵ月の投与間隔で定常状態が維持されることが示唆された。試験の被験者の HFMSE、ULM、6MWT による有効性評価の結果は、SMA の自然経過とは異なり継続して安定しており、過去の試験で観察された運動機能よりも改善が認められる場合があることも実証された。

2.6 ISIS 396443-CS4 試験 ……（参考資料）資料番号 5.3.5.4-1

ISIS 396443-CS4 試験は、遅発型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした第 III 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験であり、現在継続中である。

本治験は盲検化していることから、本項においては、治療群ごとの成績について言及していない。SAE データは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフまでに得られた安全性データベースを元に報告しており、その他の患者背景及び治療に関する情報については、データカットオフを 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とする臨床データベースを元にしている。

2.6.1 治験の標題

遅発性脊髄性筋萎縮症患者に ISIS 396443 を髄腔内投与したときの有効性及び安全性の評価を目的とした第 III 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験

2.6.2 治験期間

約 16 ヵ月

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第一被験者治験薬投与日）～継続中

（データカットオフ日：安全性データベース 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、臨床データベース 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.6.3 治験の方法

2.6.3.1 治験の目的

2.6.3.1.1 主要目的

遅発性 SMA 患者における ISIS 396443 髄腔内（IT）投与時の有効性を評価する。

2.6.3.1.2 副次目的

遅発型 SMA 患者における ISIS 396443 を IT 投与時の安全性及び忍容性を評価する。

2.6.3.1.3 三次目的

遅発性 SMA 患者における ISIS 396443 を IT 投与時の脳脊髄液（CSF）及び血漿中の薬物動態（PK）を評価する。

2.6.3.2 対象

2.6.3.2.1 選択基準

本試験における主な選択基準は、以下のとおりとした。

(1) 5q SMA（ホモ接合性遺伝子欠失、ホモ接合性突然変異、又は複合ヘテロ接合体）の遺伝学的証拠を有する患者。
(2) SMA に合致する臨床症状が生後 6 ヵ月以降に発現した患者。
(3) 年齢が 2～12 歳の男子又は女子。
(4) 自力で座ることが可能であるが、自力で歩行ができない患者。
(5) スクリーニング時点における Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded（HFMSE）が 10 以上 54 以下の患者。
(6) 治験責任医師により、スクリーニング時からの推定生存期間が 2 年を超えると判断される患者。

2.6.3.2.2 除外基準

本試験における主な除外基準は、以下のとおりとした。

(1) 侵襲性又は非侵襲性換気療法が 24 時間中 6 時間を超えて必要となる呼吸不全を有する患者。
(2) 胃栄養チューブが必要であり、大半の栄養が当該経路により投与されると治験責任医師が判断する患者。
(3) スクリーニング時の X 線検査により、重度拘縮又は重度側弯が認められる患者。
(4) スクリーニング前 2 ヵ月以内に手術（側弯症手術その他の手術）、肺イベント若しくは栄養補給のために入院した患者、又は、試験期間中に手術、肺イベント若しくは栄養補給のために入院を予定している患者。
(5) 活動性感染症が未治療、又は不適切な治療実施され、スクリーニング期間中のいずれかの時点で抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要となった患者。
(6) 脳・脊髄疾患（腫瘍を含む）の既往を有する、又は核磁気共鳴画像法（MRI）若しくはコンピュータ断層撮影（CT）により脳・脊髄に異常が認められ、腰椎穿刺手技や CSF の循環に影響があると考えられる患者。
(7) スクリーニング来院時の血液学的検査、臨床化学検査項目、又は ECG において臨床的に意味のある異常が認められ、治験参加が不適切であると治験責任医師が判断した患者。
(8) 他の治験薬（経口アルブテロール［サルブタモール］、リルゾール、カルニチン、クレアチン、フェニル酪酸ナトリウム等）、生物学的製剤、又は医療器具による処置がスクリーニング時の 1 ヵ月以内、又は被験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に実施された患者。スクリーニング時の 3 ヵ月以内にバルプロ酸又はヒドロキシ尿素による治療を受けた患者。遺伝子治療、アンチセンスオリゴヌクレオチド療法又は細胞移植による治療歴がある患者。

2.6.3.3 治験デザイン

本試験は、遅発性 SMA 患者を対象とした第 III 相多施設共同二重盲検シャム処置対照 ISIS 396443 試験である。日本及び世界各国の複数の治験実施医療機関において被験者の組み入れが想定されている。ISIS 396443 の 12 mg 群又はシャム処置対照群に 2:1 の割合で無作為に被験者を割付ける。無作為化に当たっては、スクリーニング時点における被験者の年齢（6 歳未満又は 6 歳以上）に基づいて層別化を行う。ISIS 396443 は、負荷レジメンにより髄腔内（IT）投与（Day 1、29 及び 85）した後、維持用量として 6 ヵ月後に投与する（Day 274 に投与）。当試験に参加する期間は、約 16 ヵ月であり、スクリーニング期間（初回治験薬投与前、最長で 28 日）、治験薬投与期間（9 ヵ月）及び追跡期間（6 ヵ月）から構成されている。

2.6.3.4 投与量及び投与方法

2.6.3.4.1 投与量及び投与方法

ISIS 396443 の 12 mg 群では、ISIS 396443 12 mg を Day 1、29、85、及び 274 に IT 投与する。シャム処置群では、Day 1、29、85、及び 274 にシャム処置を実施する。ISIS 396443 の投与は、薬液量 5 mL を 1～3 分でボーラス投与する。薬液の投与に先立ち、同量の脳脊髄液（CSF）を採取する。シャム処置は IT 投与するシミュレーションであり、実際には穿刺は実施しない。

2.6.3.5 評価項目

2.6.3.5.1 有効性の評価項目

2.6.3.5.1.1 主要評価項目

本治験の主要評価項目は、15 ヵ月目における Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded（HFMSE）スコアのベースラインからの変化量である。

2.6.3.5.1.2 副次有効性評価項目

本試験における副次有効性評価項目は、以下のとおりである。

- HFMSE スコアが 15 ヵ月でベースラインから 3 ポイント増加した被験者の割合
- 15 ヵ月目に新たな運動マイルストーンを達成した被験者の割合
- 15 ヵ月目の被験者当たりの運動マイルストーン達成数
- 上肢モジュールテストの 15 ヵ月目におけるベースラインからの変化量
- 15 ヵ月目に自力で立つことができるようになった被験者の割合
- 15 ヵ月目に支えられて歩くことが可能となった被験者の割合

2.6.3.5.1.3 三次有効性評価項目

本試験における三次有効性評価項目は、以下のとおりである。

- CSF 中の survival motor neuron（SMN）タンパク質濃度のベースラインからの変化量
- Clinical Global Impression of Change（医師及び介護者による評価）
- 小児 QOL 調査票（Pediatric Quality of Life inventory：PedsQL）スコアのベースラインからの変化量
- ACEND（Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease）スコアのベースラインからの変化量
- 疾患関連入院及び有害事象（AE）

2.6.3.5.2 薬物動態の評価項目

- CSF 中 ISIS 396443 濃度
- 血漿中 ISIS 396443 濃度

2.6.3.5.3 安全性の評価項目

- 有害事象及び SAE
- バイタルサイン及び体重
- 神経学的検査
- 身体的診察
- 臨床検査（生化学検査、血液学的検査、尿検査）
- 心電図（ECG）
- 併用薬の使用状況

有害事象名には MedDRA/J ver. 19.0 を用いた。

2.6.3.5.4 免疫原性に関する評価項目

本試験の免疫原性評価項目は、血漿 ISIS 396443 抗体である。

2.6.3.6 目標被験者数及びその設定根拠

2.6.3.6.1 目標被験者数

約 117 例の被験者を組み入れる予定であり、最高でも 130 例を超えないこととしている。

2.6.3.6.2 目標被験者数の設定根拠

本治験の目標症例数は、限られた利用可能な対象集団の自然経過データ及び ISIS 396443-CS1 試験及び ISIS 396443-CS2 試験のデータに基づいて推定された。ISIS 396443 群 70 例及びコントロール群 35 例とすると、HFMSE の変化量で ISIS 396443 群とコントロール群の群間で 3 ポイントの差を両側 t-検定を用いて検出する場合、標準偏差を 4.4、α を 0.05 とすると、90%以上の検出力になる。117 例を登録することで、何例かが脱落した場合に、主要評価項目の検出力に影響しないことを担保した。

2.6.4 治験の結果

本試験は盲検化試験であることから、本中間報告書においては、重篤な有害事象（SAE）、被験者の内訳、人口統計学的特性、SMA 病歴及び治療回数の記載に際して、投与群について言及していない。SAE データは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフまでに得られた安全性データベースを基に報告しており、その他の患者背景及び治療に関する情報については、データカットオフ日を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とする臨床データベースを基にしている。

2.6.4.1 被験者の内訳

2.6.4.2 解析対象集団

臨床データカットオフ日時点で CS4 試験の登録は終了している。登録済みの 126 例は、少なくとも 1 回の治験薬投与/シャム処置を受けており、安全性解析対象集団に含まれた。なお、データカットオフ日時点で、全被験者は治験を継続していた（表 91）。このため、表 91 の試験を終了した被験者数はゼロ（0）と表示されている。

表 91　　全登録被験者の特性

	Total
Subjects Screened (N=179)	
Screen Failures (N=53)	
Subjects Randomized (N=126)	
Age at Screening < 6 years	106
Age at Screening >= 6 years	20
Safety Set[1]	126 (100.0%)
Age at Screening < 6 years	106
Age at Screening >= 6 years	20
Completed Study Treatment?	
Yes	0 (0.0%)
No	0 (0.0%)
Ongoing	126 (100.0%)
Completed Post-treatment Follow-up	
Yes	0 (0.0%)
No	0 (0.0%)
Ongoing	126 (100.0%)

Note: Denominator for calculating percentage is number of subjects in Safety Set.
[1] Safety Set includes all subjects who are randomized and received at least one dose of study drug. Significant protocol deviations that would be expected to affect efficacy assessments.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 01:41)

2.6.4.3　　人口統計学的及びベースラインの特性

安全性解析対象集団に含まれる全被験者の人口統計学的特性を表 92 に示す。安全性解析対象集団のスクリーニング時点における年齢の中央値は 3 歳（範囲 : 2～9 歳）であった。女子（53.2%）の方が男子（46.8%）よりも若干多かった。大部分の被験者は、白人であった（白人 73.8%、アジア人 18.3%、黒人 1.6%、その他 6.3%）。

表 92　　安全性解析対象被験者の人口統計学的特性

	Total
Age at screening (year)	
n	126
Mean (SD, SEM)	3.64 (1.63, 0.14)
Median (P25, P75)	3.00 (2.00, 4.00)
Min, Max	2, 9
Age as of data cut off (year)	
n	126
Mean (SD, SEM)	4.97 (1.61, 0.14)
Median (P25, P75)	4.81 (3.55, 5.75)
Min, Max	3, 10
Gender	
Male	59 (46.8%)
Female	67 (53.2%)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	4 (3.2%)
Not Hispanic or Latino	122 (96.8%)
Race	
White	93 (73.8%)
Black or African American	2 (1.6%)
Asian	23 (18.3%)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)
Multiple	8 (6.3%)

Note:
1. Denominator for calculating percentage is number of subjects in Safety Set.
2. Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of ISIS 396443/sham procedure.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 01:40)

安全性解析対象集団に含まれる被験者の SMA 病歴を表 93 に示す。SMA 症状が発現した月齢の中央値は 11 ヵ月（範囲：6～20 ヵ月）であった。安全性解析対象集団の被験者 126 例中 113 例は、*SMN2* 遺伝子のコピー数に関する情報が得られていた。この 113 例中の大部分（100 例、88.5%）はコピー数が 3 であり、2 が 10 例（8.8%）、4 が 3 例（2.7%）であった。

表 93　　安全性解析対象被験者の SMA 病歴

	Total
Number of subjects dosed	126
Age at symptom onset (months)	
n	126
Mean	11.2
SD	3.37
Median	11.0
Q1, Q3	9, 13
Min, Max	6, 20
Number of subjects who have ever achieved a milestone	
Sat without support	126 (100.0)
Stood without support	22 (17.5)
Walked with support	33 (26.2)
Walked (at least 15 feet) independently	0 (0.0)
SMN2 gene	
Number with screening sample tested at central laboratory	113 (100.0)
Number with 2 copies	10 (8.8)
Number with 3 copies	100 (88.5)
Number with 4 copies	3 (2.7)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 01:40)

2.6.4.4　　曝露状況

曝露データを表 94 に示す。臨床データカットオフ日時点において、被験者 126 例（100%）に少なくとも 1 回の ISIS 396443 投与又はシャム処置が行われていた。過半数（67 例、53.2%）には 4 回、58 例（46.0%）には 3 回、1 例（0.8%）には 2 回の治験薬投与/シャム処置が行われていた。

表 94　　安全性解析対象被験者における ISIS 396443 投与又はシャム処置回数

	Total
Number of subjects dosed or who underwent sham procedure	126 (100)
Number of doses received or sham procedures undergone	
1	0
2	1 (0.8)
3	58 (46.0)
4	67 (53.2)
Total number of doses received or sham procedures undergone	444

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 01:40)

2.6.4.5　　安全性の結果

2.6.4.5.1　　有害事象の発現状況

安全性データカットオフ日時点において盲検下で得られた安全性に関する集計データを以下に示す。これらのデータは暫定的である。CS4 試験で盲検解除された安全性データは、SAE、有害事象、臨床検査データ、ECG 及びバイタルサインを含めて、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）が継続的にレビューを行っている。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開催した直近の DSMB において、CS4 試験に安全上の問題は認められず、試験の継続が推奨されている。

安全性データカットオフ日時点において、当試験による死亡例は報告されていない。

安全性データカットオフ日時点において、19 例の被験者に 36 件の SAE の発現が報告された。その内訳は、肺炎（6 件）、呼吸窮迫（5 件）、ウイルス性肺炎（3 件）、胃腸炎（2 件）、インフルエンザ（2 件）、脱水（2 件）及び糞塊（2 件）のほか、菌血症、疼痛、アデノウイルス性肺炎、パラインフルエンザウイルス性肺炎、腰椎穿刺後症候群、誤嚥性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、気管支炎、呼吸不全、便秘、上気道感染、発熱、咳嗽及び鼻咽頭炎がそれぞれ 1 件であった。これらの 36 件の SAE は、すべて治験責任医師により、治験薬との因果関係が「関連なし」、又は「ほとんど関連なし」と判定された。これらの有害事象の大部分は、重症度が中等度（22 件）であり、治験治療の中断の必要はなく（32 件）、安全性データカットオフ日時点で回復していた（32 件）。

各 SAE の叙述（ナラティブ）を次項に示すと共に、患者別の SAE 発現状況を表 95、表 96 に示す。SAE 一覧には、1 例の被験者に発現した呼吸窮迫の SAE（症例番号：2015IS000174）が 2 回掲載されているが、件数は 1 件として数えている。

表 95　安全性データベースに基づく重篤な有害事象一覧－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに報告のあった全 SAE（パート 1）

Case ID	Initial Report Date	Study Number	Subject Number	Subject Initials	Gender	Date of Birth	Country	Verbatim Term	Preferred Term	Lower Level Term	System Organ Class	MedDRA Version	Onset Date	Resolution Date	Reason for Seriousness	Severity
20[redacted]IS000012	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2004-7433	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	GASTROENTERITIS	胃腸炎	胃腸炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized, Medically significant	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000019	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1834-7046	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RESPIRATORY DISTRESS SECONDARY TO METAPNEUMOVIRUS PNEUMONIA	呼吸窮迫	呼吸窮迫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000019	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1834-7046	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RESPIRATORY DISTRESS SECONDARY TO METAPNEUMOVIRUS PNEUMONIA	ウイルス性肺炎	ウイルス性肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000088	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1778-7032	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	PNEUMONIA RIGHT SIDE WITH RESPIRATORY DISTRESS	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized, Medically significant	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000088	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1778-7032	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	PNEUMONIA RIGHT SIDE WITH RESPIRATORY DISTRESS	呼吸窮迫	呼吸窮迫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized, Medically significant	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000089	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1833-7043	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	ACUTE GASTROENTERITIS WITH DEHYDRATION	胃腸炎	胃腸炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000089	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1833-7043	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	ACUTE GASTROENTERITIS WITH DEHYDRATION	脱水	脱水	代謝および栄養障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000129	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2010-7060	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	GERMANY	POSITION DEPENDING PAIN	疼痛	疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 1/MILD
20[redacted]IS000142	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2041-8555	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	JAPAN	PNEUMONIA	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000148	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1776-7010	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	STOOL IMPACTION	糞塊	糞塊	胃腸障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000174	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1833-7225	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	INFLUENZA B AND RESPIRATORY DISTRESS	呼吸窮迫	呼吸窮迫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000174	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1833-7225	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RESPIRATORY DISTRESS	呼吸窮迫	呼吸窮迫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000174	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1833-7225	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	INFLUENZA B AND RESPIRATORY DISTRESS	インフルエンザ	B 型インフルエンザウイルス感染	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE

表 95　安全性データベースに基づく重篤な有害事象一覧－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに報告のあった全 SAE（パート 1）（続き）

Case ID	Initial Report Date	Study Number	Subject Number	Subject Initials	Gender	Date of Birth	Country	Verbatim Term	Preferred Term	Lower Level Term	System Organ Class	MedDRA Version	Onset Date	Resolution Date	Reason for Seriousness	Severity
20[redacted]IS000210	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1775-7037	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	SPINAL HEADACHE	腰椎穿刺後症候群	腰椎穿刺後症候群	傷害、中毒および処置合併症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000230	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2004-7036	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	VIRAL PNEUMONIA	ウイルス性肺炎	ウイルス肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000021	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1776-7146	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	ASPIRATION PNEUMONIA	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000021	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1776-7146	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME	急性呼吸窮迫症候群	急性呼吸窮迫症候群	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000043	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2041-8510	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	JAPAN	ACUTE BRONCHITIS	気管支炎	急性気管支炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 1/MILD
20[redacted]IS000078	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2005-7406	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	ITALY	PNEUMONIA	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000087	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2010-7053	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	GERMANY	PNEUMONIA	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000087	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2010-7053	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	GERMANY	RESPIRATORY INSUFFICIENCY	呼吸不全	呼吸不全	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000090	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2000-7170	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	CONSTIPATION	便秘	便秘	胃腸障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000090	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2000-7170	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	FECAL IMPACTION	糞塊	宿便	胃腸障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000091	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2011-7167	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	GERMANY	INFECTION UPPER AIRWAY WITH FEVER AND COUGH	上気道感染	上気道感染	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 1/MILD
20[redacted]IS000091	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2011-7167	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	GERMANY	INFECTION UPPER AIRWAY WITH FEVER AND COUGH	発熱	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	MedDRA 19.0	1[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 1/MILD
20[redacted]IS000091	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2011-7167	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	GERMANY	INFECTION UPPER AIRWAY WITH FEVER AND COUGH	咳嗽	咳嗽	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 1/MILD
20[redacted]IS000095	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2004-7056	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	COLD	鼻咽頭炎	感冒	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	.	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000107	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2002-7019	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	VIRAL PNEUMONIA FROM HUMAN METAPNEUMOVIRUS	ウイルス性肺炎	ウイルス性肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000121	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1778-7032	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	PNEUMONIA	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Medically significant	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000121	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1778-7032	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	GRAM NEGATIVE BACTEREMIA	菌血症	菌血症	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE

表 95　安全性データベースに基づく重篤な有害事象一覧－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに報告のあった全 SAE（パート 1）（続き）

Case ID	Initial Report Date	Study Number	Subject Number	Subject Initials	Gender	Date of Birth	Country	Verbatim Term	Preferred Term	Lower Level Term	System Organ Class	MedDRA Version	Onset Date	Resolution Date	Reason for Seriousness	Severity
20[redacted]IS000123	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2011-7167	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	GERMANY	INFLUENZA INFECTION	B インフルエンザ	インフルエンザ	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 1/MILD
20[redacted]IS000125	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1776-7010	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	ADENOVIRUS PNEUMONITIS	アデノウイルス性肺炎	アデノウイルス性肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000125	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1776-7010	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RESPIRATORY DISTRESS	呼吸窮迫	呼吸窮迫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000132	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1778-7018	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	PNEUMONIA	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000140	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1776-7010	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	PARAINFLUENZA VIRUS PNEUMONITIS	3 パラインフルエンザウイルス性肺炎	パラインフルエンザウイルス性肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000140	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	1776-7010	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RESPIRATORY DISTRESS	呼吸窮迫	呼吸窮迫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000146	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS4	2000-7170	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	DEHYDRATION	脱水	脱水	代謝および栄養障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE

表 96　　安全性データベースに基づく重篤な有害事象一覧－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに報告のあった全 SAE（パート 2）

Case ID	Study Number	Subject Number	Study drug not admin.	Drug Name	Current Dose	Drug Start Date	Time to Onset	Duration of Treatment	Action Taken with Study Drug	Investigator Assessment	Sponsor Assessment	Outcome	Reporter	Case Status
20[redacted]IS000012	ISIS 396443-CS4	2004-7433		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]00:00:00	24 days	0 days	NONE	REMOTE/UNLIKELY	REMOTE/UNLIKELY	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Archive
20[redacted]IS000019	ISIS 396443-CS4	1834-7046		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	76 days	0 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	PERSISTS (AS NON-SERIOUS AE)	PHYSICIAN, ., ., .	Archive
20[redacted]IS000019	ISIS 396443-CS4	1834-7046		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	76 days	0 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	PERSISTS (AS NON-SERIOUS AE)	PHYSICIAN, ., ., .	Archive
20[redacted]IS000088	ISIS 396443-CS4	1778-7032		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	68 days	28 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Archive
20[redacted]IS000088	ISIS 396443-CS4	1778-7032		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	68 days	28 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Archive
20[redacted]IS000089	ISIS 396443-CS4	1833-7043		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]00:00:00	76 days	28 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Quality-Review
20[redacted]IS000089	ISIS 396443-CS4	1833-7043		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	76 days	28 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Quality-Review
20[redacted]IS000129	ISIS 396443-CS4	2010-7060		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	29 days	27 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Archive
20[redacted]IS000142	ISIS 396443-CS4	2041-8555		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	31 days	28 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Case-Processing
20[redacted]IS000148	ISIS 396443-CS4	1776-7010		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	66 days	23 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Quality-Review
20[redacted]IS000174	ISIS 396443-CS4	1833-7225		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	185 days	85 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS000174	ISIS 396443-CS4	1833-7225		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]00:00:00	185 days	85 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS000174	ISIS 396443-CS4	1833-7225		ISIS 396443	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]00:00:00	185 days	85 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment

表 96　安全性データベースに基づく重篤な有害事象一覧－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに報告のあった全 SAE（パート 2）（続き）

Case ID	Study Number	Subject Number	Study drug not admin.	Drug Name	Current Dose	Drug Start Date	Time to Onset	Duration of Treatment	Action Taken with Study Drug	Investigator Assessment	Sponsor Assessment	Outcome	Reporter	Case Status
20[redacted]IS000210	ISIS 396443-CS4	1775-7037		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	91 days	88 days	NONE	REMOTE/UNLIKELY	REMOTE/UNLIKELY	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Case-Processing
20[redacted]IS000230	ISIS 396443-CS4	2004-7036		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:0 0	247 days	84 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Quality-Review
20[redacted]IS000021	ISIS 396443-CS4	1776-7146		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	338 days	273 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Quality-Review
20[redacted]IS000021	ISIS 396443-CS4	1776-7146		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	338 days	273 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Quality-Review
20[redacted]IS000043	ISIS 396443-CS4	2041-8510		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00		0 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS000078	ISIS 396443-CS4	2005-7406		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]00:00:0 0	108 days	84 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	PERSISTS (AS NON-SERIOUS AE)	PHYSICIAN, ., ., .	Archive
20[redacted]IS000087	ISIS 396443-CS4	2010-7053		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:0 0	213 days	83 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS000087	ISIS 396443-CS4	2010-7053		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:0 0	213 days	83 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS000090	ISIS 396443-CS4	2000-7170		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:0 0	362 days	272 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS000090	ISIS 396443-CS4	2000-7170		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:0 0	362 days	272 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS000091	ISIS 396443-CS4	2011-7167		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:0 0	126 days	85 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS000091	ISIS 396443-CS4	2011-7167		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:0 0	126 days	85 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS000091	ISIS 396443-CS4	2011-7167		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:0 0	126 days	85 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS000095	ISIS 396443-CS4	2004-7056		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	420 days	272 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	ONGOING (SAE CONTINUING)	PHYSICIAN, ., ., .	Query-Pending
20[redacted]IS000107	ISIS 396443-CS4	2002-7019		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:0 0	301 days	273 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Archive
20[redacted]IS000121	ISIS 396443-CS4	1778-7032		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:0 0	355 days	274 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS000121	ISIS 396443-CS4	1778-7032		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]00:00:0 0	357 days	274 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment

表 96　安全性データベースに基づく重篤な有害事象一覧－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに報告のあった全 SAE（パート 2）（続き）

Case ID	Study Number	Subject Number	Study drug not admin.	Drug Name	Current Dose	Drug Start Date	Time to Onset	Duration of Treatment	Action Taken with Study Drug	Investigator Assessment	Sponsor Assessment	Outcome	Reporter	Case Status
20[redacted]IS00012 3	ISIS 396443-CS4	2011-7167		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	154 days	85 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Assessment
20[redacted]IS00012 5	ISIS 396443-CS4	1776-7010		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	281 days	86 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Quality-Review
20[redacted]IS00012 5	ISIS 396443-CS4	1776-7010		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	281 days	86 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Quality-Review
20[redacted]IS00013 2	ISIS 396443-CS4	1778-7018		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	348 days	480 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Query-Pending
20[redacted]IS00014 0	ISIS 396443-CS4	1776-7010		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	292 days	86 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Archive
20[redacted]IS00014 0	ISIS 396443-CS4	1776-7010		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	292 days	86 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Archive
20[redacted]IS00014 6	ISIS 396443-CS4	2000-7170		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	357 days	272 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN, ., ., .	Archive

2.6.4.5.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本項では、SAE を発現した被験者に関する概要を叙述する。当試験は盲検化されており継続中であるため、これらの被験者の処置が ISIS 396443 12 mg 投与であるのか、シャム処置であるのかは不明である。以下の叙述の年齢は、最初に SAE 初発時の年齢を記載した。これらのデータは暫定的である。ソースデータ内で認められた相違については、本中間報告書作成日時点で得られた情報を基に訂正が行われている。

被験者 1775-7037

被験者 1775-7037 は、[redacted]歳の白人男子 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）に腰椎穿刺後症候群により入院した。関連性のある病歴としては、反復性扁桃炎、間欠性/反復性の季節性風邪及び反復性中耳炎があった。関連性のある併用薬としては、小児用マルチビタミン、チュアブルマルチビタミン、アセトアミノフェン、プロポフォール、デクスメデトミジン、ミダゾラム、塩化ナトリウム/塩化カリウム/乳酸ナトリウム/カルシウム水溶液及びアルブテロール（サルブタモール）が考えられた。Day 85 の処置後昼頃に、被験者が上背部痛を訴えた。アセトアミノフェンによる治療を行い、疼痛は消失した。被験者は治験薬投与/シャム処置から 6 時間後に帰宅した。同夜及び翌朝に再度背部痛を訴えたが、位置を特定できなかったため、アセトアミノフェンの頓服服用を継続した。最終治験薬投与/シャム処置から 2 日後の Day 91 に、軽度の咳嗽が発現した。被験者の母親は、インフルエンザの季節であったことから、予防のためにかかりつけ医（Primary care doctor: PCD）を受診。PCD に向かう途中で被験者は嘔吐を始めた。PCD の医院に到着後、嘔吐及び空吐きの治療にオンダンセトロンの処方を受けた。背部痛は持続し、頭痛も発現した。嘔吐はオンダセトロンの治療で収まらなかったため、入院となり、腰椎穿刺後頭痛と診断した。輸液投与、アルブテロール及びアセトアミノフェンの投与並びに鼻吸引による治療を行うと共に、オンダンセトロンを継続した。ウイルス感染の可能性は除外され、被験者は入院中無熱性であった。被験者の症状は改善し、当該事象は回復したと考えられたことから、Day 92 に退院して自宅に戻った。治験に関して、変更はなかった。

治験責任医師は、腰椎穿刺後症候群は中等度の有害事象であり、治験治療との関連性は低い/恐らくなしと判断した。治験依頼者は、当該有害事象と治験治療との関連性は低い/恐らくなしと評価し、報告時点において当該有害事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 1776-7010

被験者 1776-7010 は、[redacted]歳の白人男子 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 66）に糞塊により、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 281）にアデノウイルス性肺炎及び呼吸窮迫により、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 292）にパラインフルエンザウイルス性肺炎及び呼吸窮迫により入院した。糞塊発現時点において関連性のある病歴は、軽度の姿勢性側弯症、成長障害及び便秘があった。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に胃瘻管（G 管）を設置している。糞塊発現時点において関連性のある併用薬としては、ポリエチレングリコール 3350、ヒドロコルチゾン、アセトアミノフェン、アモキシシリン/クラブラン酸、及びシプロヘプタジンが考えられた。

最終治験薬投与/シャム処置から 33 日後の Day 57 に、被験者はエジプト滞在中であったが、重度の腹痛及び尿閉を伴う便秘を発症、アジスロマイシンの投与が開始された。エジプトの地域病院にある緊急治療室（ER）で撮影した腹部超音波画像により、便秘と尿閉が確認された。直腸浣腸を行い、フォーリーカテーテルを留置した。アメリカ帰国後の Day 65 に超音波検査を行い、軽度の左水腎症及び重度の便秘が認められた。翌日の Day 66 に被験者は入院し、ポリエチレングリコール及び輸液による治療が行われた。入院時の腹部 X 線により宿便が確認された。翌朝、被験者は大量の軟便を複数回排便した。腹部 X 線では残便量の改善が認められたものの、なお下行結腸、S 状結腸及び直腸に大量の便が残存していた。被験者は基礎的な生化学検査に特段の異常は見られなかったため、ポリエチレングリコールを中止し、センナ投与を開始し、通常食とした。フォーリーカテーテルを抜去し、排尿が再開した。有害事象は回復したと考えられ、Day 68 に退院した。退院前の腎超音波検査によるフォローアップでは、軽度の水腎症が認められた。治験の継続については、変更はなかった。退院後、被験者には便秘と腹痛が継続したことから、Day 74 に ER 搬送となった。腹部 X 線写真には、大量の便が認められた。ポリエチレングリコール及びグリセリン坐薬の処置を行ったほか、950 mL のグルコース/電解質液にポリエチレングリコール 4 カップを溶解した液を 1 日 2 回 3 日間胃経管投与し退院となった。退院時に泌尿器科医の診察を受けるよう指示した。

アデノウイルス性肺炎及び呼吸窮迫発現時において関連性のあるその他の既往歴は、おむつ皮疹があった。アデノウイルス性肺炎及び呼吸窮迫発現時において関連性のあるその他の併用薬としては、イブプロフェン、バシトラシン軟膏、センナ、ラニチジン、塩化ナトリウム、アルブテロール（サルブタモール）及び電解質が考えられた。これらの有害事象発現前の被験者の自宅療法は、喀痰介助、吸引及び生食ネブライザーによるアルブテロール吸入で、持続陽圧呼吸療法（CPAP）や非侵襲的二相性陽圧換気（BiPAP）は行っていなかった。

最終治験薬投与/シャム処置から 192 日後の Day 279 に、呼吸窮迫、発熱（40°C）、咳嗽及び鼻閉が発生。ER での胸部 X 線では、肺紋理のびまん性増強が認められたものの、巣状浸潤影は認められなかった。呼吸器病原体パネル検査（ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法）により、アデノウイルスが検出。アセトアミノフェン、イブプロフェン及び塩化ナトリウム吸入による支持療法により帰宅。かかりつけ医によるフォローアップが行われることとされた。しかし、夜間の鼻漏増加を伴う呼吸困難により、Day 281 に ER を再受診。母親は被験者が数秒間呼吸していないことに気づいたが、刺激を与えるとすぐに呼吸を再開。また、経口摂取量は低下していたものの、胃経管栄養法は忍容していた。理学的検査では体温は 38.2°C、呼吸数は 30 bpm、また、room air 吸入下での末梢血管酸素飽和度は 99%であった。陥没呼吸は認められなかった。肺の聴診では、呼吸音清明でありエアー入り良好であるが、両側性に粗い呼吸音が認められた。再度の胸部 X 線でも変化は認められなかった。肺の衛生管理及び呼吸支持を目的として入院となった。アセトアミノフェン及び維持静脈内投与、大量の白色粘稠分泌物の吸引並びにアルブテロール吸入治療（1 回）を施行した。また、room air で CPAP 鼻マスク装着により、飽和度は 100%となった。同日内に CPAP を取り外したが、被験者は快適に呼吸し、吸気は良好であり、腹式呼吸は最小限であった。呼吸器専門医は、喀痰介助及び徒手胸部理学療法に加え、呼吸状態が低下した場合には BiPAP を、また、発熱が続くようであればアモキシシリン治療を行うことを推奨し、併用薬及び栄養支持療法を継続した。これらの有害事象は、Day 283 に回復したと考えられた。治験の継続に関して変更はなかった。

パラインフルエンザウイルス性肺炎の発現時において関連性のあるその他の併用薬としては、フェニルエフリンが考えられた。パラインフルエンザウイルス性肺炎の有害事象発現前の被験者在宅治療は、喀痰介助及びネブライザーであり、BiRAP は不要であった。

最終治験薬投与/シャム処置から 205 日後の Day 292 に、被験者は、パラインフルエンザウイルス性肺炎と肺炎に伴う呼吸窮迫により入院。入院 3 日前の Day 289 に、初発症状として体温の軽度上昇、咳嗽、鼻閉及び分泌物の増加を発現。被験者は発熱により ER に搬送されたが、喀痰介助にもかかわらず分泌物の除去が困難であった。胸部 X 線では、気管支周囲の肥厚を伴う肺紋理の陰影の増強が認められた。呼吸器病原体パネル検査（PCR 法）により、パラインフルエンザウイルス 3 型 RNA が検出された。被験者は呼吸器科に入院、アルブテロール（サルブタモール）投与、胸壁振動ベストの使用、吸引及び喀痰介助による呼吸療法を 4 時間毎に行った。呼吸器専門医は、アデノウイルス性肺炎による入院以降、残存するウイルス性気道浮腫がパラインフルエンザ感染により悪化し、分泌物が増加したと指摘した。血が混じった緑色の分泌物が増加したことで、喀痰介助及び吸引による気道確保が常に必要となったことから、入院加療となった。入院中、被験者は room air を吸気しており、喀痰介助も効果があった。Day 295 に、肺炎の経験的治療のために高用量の経口アモキシシリンが処方され、治療は 7 日間継続する予定であった。Day 296 に被験者は医学的に安定し、有害事象は回復したと判断され、被験者は帰宅した。退院時に、呼吸療法が自宅で継続できるように吸引器具が処方された。治験の継続に関して、当該事象による変更はなかった。

治験責任医師は、糞塊、アデノウイルス性肺炎、及びパラインフルエンザウイルス性肺炎並びに呼吸窮迫の両事象について、重症度は中等度であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点においてこれらの事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 1776-7146

被験者 1776-7146 は、[redacted]歳の白人女子 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 338）に誤嚥性肺炎及び急性呼吸窮迫症候群により入院。関連性のある既往歴は、極軽度の側弯症があった。関連性のある併用薬としては、マルチビタミン、カルシウム及びビタミン D が考えられた。最終治験薬投与/シャム処置から 64 日後の Day 338 に、被験者は、分泌物の増加及び持続性咳嗽を認め、上気道感染により入院した。痰から細菌が検出され、気管支鏡検査により、大きな粘液栓が認められた。その後、経鼻胃管を留置した。これらの有害事象は、Day 344 に回復した。治験の継続に関して変更はなかった。

治験責任医師は、誤嚥性肺炎及び急性呼吸窮迫症候群は中等度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、これらの事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点においてこれらの事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 1778-7018

被験者 1778-7018 は、[redacted]歳の白人男子 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 348）に肺炎により入院した。関連性のある既往歴は、便秘があった。関連する併用薬としては、セフプロジル

及びコレカルシフェロールが考えられた。最終治験薬投与/シャム処置から 44 日後の Day 348 に、持続性咳嗽が起こり、その後、肺炎により集中治療室に搬送された。胸部 X 線により、右肺炎を確認した。輸液のボーラス注入（急速注入）及びセフトリアキソンの静注を施行。その他、維持液の静注を行った。Day 349 に被験者は退院、帰宅した。退院時にアセトアミノフェン及びアモキシシリン/クラブラン酸を 9 日分処方。被験者は回復し、有害事象は解消したと考えられた。治験の継続に関して変更はなかった。

治験責任医師は、肺炎は中等度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点において当該有害事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 1778-7032

被験者 1778-7032 は、[redacted]歳のアジア系男子 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 68）に肺炎及び呼吸窮迫のために入院、その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 355）にも肺炎を発症し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 357）に菌血症により入院した。関連性のある既往歴は、発熱、便秘、軽度の両側性膝拘縮、小帯切除術、筋緊張低下及び肺炎があった。その他、肺炎及び菌血症発現時の既往としては、軽度の上部胸椎左側弯があった。関連性のある併用薬としては、ポリエチレングリコール及びセイヨウニワトコが考えられた。最終治験薬投与/シャム処置から 39 日後の Day 68 に、被験者は頻呼吸となり、心拍数が 170～180 回/分（bpm）になったと親から報告があり、酸素飽和度（SpO_2）は 80%台前半となったため、アルブテロール（サルブタモール）治療を 3 回行った後に喀痰介助を施行した。その後、SpO_2 は一時的に 90%台前半に回復したが、再び低下した。当該事象の 3 日前に咳嗽が発現し、鼻閉、嗜眠及び知覚可能な発熱（tactile fever）等症状は次第に悪化した。被験者は、父親に抱かれてぐったりとした状態で ER に到着。到着時に生食のボーラス投与（10 mL/kg）及びセフトリアキソンの静注を行い、酸素療法（吸入酸素濃度 40%）を開始し、酸素飽和度が改善した。治療後の検査では、バイタルサインは心拍数が 182bpm、体温が 37.8°C、呼吸数が 52 bpm、SpO_2 が 86%であった。被験者は、依然として 1 分間の呼吸数が 40 台と頻呼吸であり、頻脈（160 bpm）も認められた。その他、右中葉及び右下葉に断続性ラ音を認めると共に、低音性連続性ラ音が肺全体にびまん性に認められた。被験者は、腹式呼吸を行っていたが、肺尖部や肋間に陥没呼吸は認められなかった。胸部 X 線からは、両側下葉に陰影が認められ、感染症の疑いがあった。ER 入院中に被験者は安定し、酸素マスクを取り外した。room air 吸入下で飽和度は 93%であった。その後、さらに呼吸窮迫及び肺炎を管理するため入院加療となった。入院後、被験者の pH は 7.36 （基準値：7.32～7.42）、静脈血塩基過剰が 9 mmol/L（基準値：-3～3 mmol/L）、重炭酸イオンが 15 mmol/L（基準値：20～28 mmol/L）、総二酸化炭素量が 16 mmol/L（基準値：21～30 mmol/L）であった。翌日、飽和度が 80%台半ばにまで短時間で落ち込んだため、一時的に酸素療法が必要となった。セフトリアキソンの静注投与は 2 日間継続。入院中に呼吸器専門医が被験者の治療管理に加わった。被験者の自宅呼吸療法は継続され、喀痰介助、徒手胸部理学療法、アルブテロール（サルブタモール）及び排痰パーカッションが行われた。被験者の状態は改善、経口摂取が可能となり、血液培養検査が陰性となったため、高用量経口アモキシシリンによる治療へ移行した。被験者は、Day 70 に退院、帰宅した。退院時、被験者の状態は安定しており、アモキシシリン（400 mg/5 mL）を 1 日 2 回を 10 日間処方のうち 8 日分が残っていた。退院から 3 日後の胸部 X 線では、不均一な陰影は存続するものの、大幅に改善していることが示

された。被験者は Day 78 に回復と判断された。医療機関の指針に基づき、治験は有害事象のため一時中断したが、Day 105 に治験を再開した。

最終治験薬投与/シャム処置から 80 日後の Day 355 に、被験者は ER に搬送され、肺炎と診断されたが、同日に退院した。Day 357 に被験者は、血液感染症により 24 時間入院した。アモキシシリン/クラブラン酸が投与され、10 日間投与コースの予定であった。Day 358 に有害事象「菌血症」は回復し、有害事象「肺炎」は Day 368 に回復した。治験の継続に関しては、変更はなかった。

治験責任医師は、呼吸窮迫及び初回の肺炎について、重症度は中等度であり、治験治療と関連なしと判断した。治験責任医師は、菌血症及び二回目の肺炎について、重症度は重度であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、これらの有害事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点においてこれらの事象は予期されない事象と評価された。

被験者 1833-7043

被験者 1833-7043 は、[redacted] 歳の白人男子 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 76）に胃腸炎及び脱水により入院。関連性のある既往歴は、胃食道逆流症、両側性アキレス腱拘縮、ペニシリンアレルギー及び筋生検があった。関連性のある併用薬はなかった。換気療法歴については、報告時に情報が得られていない。最終治験薬投与/シャム処置から 47 日後の Day 76 に、脱水及び嗜眠を伴う胃腸炎、代謝性アシドーシス並びに低カリウム血症が発現し、発疹や発熱も認められた。本事象の初発症状は、嘔吐、下痢及び知覚可能な発熱で、被験者の母親はオンダンセトロン及びイブプロフェンを投与。翌朝、飛行機搭乗後、被験者は、母親のことばによれば、「爆発的な下痢」により眼が覚めた。酸素飽和度は 99%、脈拍は 130～170 bpm であった。翌日飛行機内で被験者は無反応であったが、着陸すると意識を回復。その時点でブドウ糖レベルは 64（単位は不明）で、48 時間前からほとんど経口摂取していないことによるものと考えられた。酸素飽和度は 99%、心拍数は 160～200 bpm、体温は 38°C であった。被験者は直ちに空港から ER に搬送、輸液 500 cc をボーラス投与した。被験者に回復の兆しがなく、排尿が見られなかったことから、腸管予防のため入院加療となり、さらに輸液 500 cc のボーラス投与が行われた。維持輸液を一晩中投与した。入院中に嘔吐はなく、下痢は持続したものの、その量は減少した。一晩、水分補給を行ったことにより、被験者の精神状態は正常な状態に回復。被験者には、オンダンセトロン及びアセトアミノフェンの処方も行った。被験者の血糖値は 60 台後半にまで上昇し、はしゃいだり、おしゃべりするようになった。本有害事象はウイルス性であり、罹患していた被験者の姉妹から感染したか、あるいは旅行中に感染したことが考えられた。症状は継続しているものの、非重篤な有害事象と考えられ、翌日に退院。治験の継続に関しては、変更はなかった。

治験責任医師は、胃腸炎及び脱水は中等度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、これらの有害事象は治験治療と関連なしと判断し、報告時点においてこれらの事象は予期されない事象と評価された。

被験者 1833-7225

被験者 1833-7225 は、[redacted] 歳の異人種間（黒人/白人）女子 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 185）に呼吸窮迫及びインフルエンザにより入院。関連性のある既往歴には、便秘及び軽度

の両側性股関節屈曲拘縮があった。関連性のある併用薬としては、ポリエチレングリコール 3350、マルチビタミン剤、イブプロフェン、アセトアミノフェン、アルブテロールネブライザー及びベタメタゾン軟膏が考えられた。最終治験薬投与/シャム処置から 94 日後の Day 180 に、咳嗽及び胸部うっ血を特徴とする上気道疾患の症状が現れたが、発熱はなかった。これ以降、4 時間おきに喀痰介助が行われたが、症状が改善しなかったため、Day 185 にかかりつけ医の診察を受け、インフルエンザ陽性と診断、酸素飽和度の低下は認められなかった。救急車により病院に搬送され、胸部 X 線では肺門周辺に斑状の肺紋増強が認められた。肺紋増強は両側性に認められたが、右肺が左肺よりも強かった。胸水は認められなかった。インフルエンザ B 型感染と診断され、小児集中治療室に入院。治療薬には、アルブテロール（サルブタモール）吸入剤、ガバペンチン、アルブテロール経口シロップ、ポリエチレングリコール、イブプロフェン、アルブテロール用ヒドロフルオロアルカン吸入剤、抗生物質（詳細不明）、及び輸液が行われた。被験者の状態に改善が認められ、呼吸窮迫及びインフルエンザは継続しているものの非重篤有害事象と判断、Day 189 に、ポリエチレングリコール及びアモキシシリンが処方され退院となった。Day 204 に、被験者は呼吸器専門医の診察を受け、この時点で非重篤有害事象は回復したと判断された。治験の継続に関しては、何らかの措置は行っていない。

治験責任医師は、呼吸窮迫及びインフルエンザ感染は中等度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、これらの有害事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点においてこれらの事象は予期されない事象と評価された。

被験者 1834-7046

被験者 1834-7046 は、[redacted]歳のアジア人男子 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 76）に呼吸窮迫及びウイルス性肺炎により入院。関連する病歴には、舌筋線維束性収縮、便秘、Grade3 の扁桃腺肥大、体幹性筋緊張低下、近位及び遠位筋力低下、両手のミニポリミオクローヌス、複雑部分発作、及び外反膝があった。関連性のある併用薬としては、ビタミン D3、フィッシュオイル、レボカルニチン、ユビデカレノン、ポリエチレングリコール、オセルタミビル及びアモキシシリンが考えられた。入院前の換気療法歴については報告時に情報は得られていない。最終治験薬投与/シャム処置から 75 日後の Day 76 に、被験者は、発熱、咳嗽、呼吸困難及び嘔吐が 1 日続くため入院。11 日前にインフルエンザと診断されており、オセルタミビルが 5 日間投与されていた。Day 66 には両耳の中耳炎と診断されており、アモキシシリンの 10 日間治療が開始されていた。インフルエンザ及び耳感染の症状は、すべて Day 69 までには治まっていた。アモキシシリン治療の最終日 Day 75 に、発熱、咳嗽、嘔吐及び呼吸困難が現れた。ER に搬送され、発熱（39.4°C）、酸素飽和度が 93%であることが判明。ER では、アセトアミノフェン及びイブプロフェンの投与が行われたが、熱がさらに上昇した（40.0°C）ため、翌日入院となった。Day 76 に入院後、セフトリアキソンの単回投与、オンダンセトロン、生食ボーラス投与（30 cc/kg）及びアルブテロール（サルブタモール）の単回投与を行った。さらに、誤嚥性肺炎が疑われたことから、セフトリアキソン及びクリンダマイシンの IV 投与を開始した。胸部 X 線では、肺門にストリーク像がみられ、左下葉性肺炎との関連が疑われた。血液培養検査は陰性であった。呼吸器系ウイルスパネル検査（PCR 法）では、メタニューモウイルスが陽性であったことから、メタニューモウイルス性肺炎と診断された。クリンダマイシン及びセフトリアキソンの静脈内投与が継続された。Day 77 に栄養療法のために経鼻胃管を留置した。静脈内輸液のみが行われており、経口摂取は行ってい

なかった。追加的治療として、喀痰介助、喀痰排除用ベスト装着、アルブテロール（サルブタモール）、経鼻カニューレによる酸素吸入療法（2 L/分）、アセトアミノフェンの継続及びイブプロフェンが投与された。セフトリアキソンの静脈内投与は中止した。入院中に軟便となったため、ラクトバチルス菌の投与を開始。バリウム嚥下検査を病室にて実施し、嚥下に伴う誤嚥や侵入がないことが示された。病状は改善し、熱が下がったので、ピューレ食及び経口クリンダマイシンに切り替えた。Day 81 に、有害事象は継続しているものの非重篤有害事象であり、クリンダマイシン及びラクトバチルス菌の投与により病状が安定したため、退院、帰宅。Day 99 に呼吸器専門医の追跡検査を受け、完全に回復していることが確認された。治験は、Day 65 に中断し、Day 105 に再開した。

治験責任医師は、呼吸窮迫及びウイルス性肺炎は中等度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、これらの有害事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点においてこれらの事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 2000-7170

被験者 2000-7170 は、[redacted]歳の白人男子 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 357）に脱水により、また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 362）に便秘と糞塊により入院。関連性のある病歴は、呼吸器系シンチウムウイルス感染、呼吸筋力低下、口角挙筋欠損及び停留/遊送精巣があった。関連性のある併用薬としては、マルチビタミン剤、ビタミン D、クエン酸亜鉛、ビタミン K 及びプロバイオティクスが考えられた。その他、便秘時の併用薬として、坐薬（詳細不明）が使用された。有害事象発現前の被験者の在宅治療は、BiPAP であった。最終治験薬投与/シャム処置から 84 日後の Day 357 に、被験者は、脱水により入院。症状は、Day 357 の入院 24 時間前に始まり、被験者は、胃腸炎により約 10～12 回の嘔吐。その他の症状として、経口摂食不能、尿量減少、悪心、筋肉痛及び発熱があり、自宅における最高体温は 37.8°C であった。特記事項として、被験者の姉妹にも同様の症状である発熱、嘔吐及び下痢が 1 週間前に発現していた。被験者は、救急部門（ED）に搬送され、最初に実施した臨床検査では、重炭酸イオン濃度が 11 mmol/L、ブドウ糖が 48 mg/dL、塩素イオンが 11 mmol/L、血中尿素窒素（BUN）が 26 mg/dL、クレアチニンが 0.17 mg/dL 未満であった。被験者は、臨床的に脱水状態にあることが判明し、基礎疾患に続発して代謝性ケトーシスが発現するリスクがあった。ED において、生食ボーラス投与（20 mL/kg）に続いて、10%ブドウ糖含有半生食を維持輸液量の 1.2 倍量静脈内投与した。ED 入院中 2 回目の血糖値測定の結果 176 mg/dL であったため、静脈内輸液を 5%ブドウ糖含有半生食 25 mL/時投与、及び 10%ブドウ糖含有 77 mEq 生食 30 mL/時投与に切り替えた。被験者は、支持療法のために小児集中治療室に入院。経口摂取が不十分で、下痢が発現したため、静脈内輸液を翌日も継続した。Day 359 に、経口摂取が改善し、嘔吐が見られなくなり、状態は安定して被験者は自宅に戻った。脱水は回復したと考えられた。治験の継続に関しては、当該事象による変更はなかった。

最終治験薬投与/シャム処置から 89 日後の Day 362 に、被験者は便秘により診察を受け、腹部 X 線により直腸に便塊が認められた。被験者は、便秘管理を目的として、他院に搬送され、入院となった。入院前、被験者は、2～3 ヵ月間便秘であった。被験者に排便治療レジメンは実施されておらず、排便頻度は 5 日に 1 回であった。母親は、プルーンジュースや、摂取水分量を増やすことを試みたが、改善しなかったと報告した。また、必要に応じて坐薬（詳細不明）の投与も行

っていた。入院時の身体的所見では、腹部は柔らかで、圧痛、膨満や肝腫大はなく、触診可能な便も認められなかった。被験者は、排便をしており、通常の食事を摂取していたことから、身体的所見より急性腸閉塞の心配はないと考えられた。経鼻胃管により電解質と共にポリエチレングリコールを投与したが、被験者はこれを認容した。透明な液体食と維持静脈内輸液が行われた。その他、直腸洗浄を 1 度施行した。翌日、浸潤のため静脈内投与を中止した。浣腸を複数回実施後、大量の便が 3 回出て、排尿も正常となった。腹部 X 線により、結腸中の便量が減少したこと、宿便が解消したことが示された。臨床的に被験者の状態は良好であり、腹部は柔らかく、経口摂取が可能だった。Day 366 に、当該事象は回復と判断され、被験者はポリエチレングリコール療法を処方されて自宅に戻った。治験に関しては、変更はなかった。

治験依頼者は、脱水及び糞塊は重度の有害事象であるが、治験治療と関連なしと判断した。治験責任医師は、便秘は中等度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、これらの有害事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点においてこれらの事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 2002-7019

被験者 2002-7019 は、[redacted]歳の白人女児 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 301）にウイルス性肺炎により入院した。関連性のある既往歴は、舌筋線維束性収縮、慢性呼吸不全、不十分な喀痰排除、偶発的便秘、反射消失、筋緊張低下、側弯症、両側性鼓膜切開及びチューブ留置、軽度の両側性膝拘縮、反復性急性中耳炎、左肘近傍の色素減少並びに体幹のカフェ・オ・レ斑があった。関連性のある併用薬としては、マルチビタミン剤、ポリエチレングリコール及びリドカイン/プリロカインが考えられた。有害事象発現前における被験者の換気療法に、酸素療法や BiPAP は含まれていなかった。最終治験薬投与/シャム処置から 25 日後の Day 299 に、37.8～38.3°C の発熱及び咳嗽が発現した。特記事項として、被験者の兄弟にも耳感染症及び上気道感染症の症状が認められていた。翌日、かかりつけ医は、胸部 X 線にて肺炎と診断した。この時点で、アセトアミノフェン、アモキシシリン/クラブラン酸、アジトロマイシン及びプレドニゾロンの投与を開始。その他、アルブテロールネブライザー治療が行われ、喀痰排除ベスト、喀痰介助及び吸引による換気療法が継続された。Day 301 に、呼吸仕事量増加、咳嗽及び発熱（38.9～39.4°C）により ER に搬送され、入院。胸部 X 線により気道疾患を確認したが、巣状肺炎は認められなかった。呼吸器系ウイルスパネル検査（PCR 法）によりヒトメタニューモウイルスが検出された。被験者は、ヒトメタニューモウイルスによるウイルス性肺炎と診断された。被験者には、アンピシリン/スルバクタム、アセトアミノフェン、イブプロフェン及び維持静脈内輸液が行われた。その他、EzPAP®気道陽圧装置が使用された。入院加療により分泌物は改善した。Day 303 に、被験者は回復したと判断され、良好な状態で自宅に戻った。治験に関して変更はなかった。

治験責任医師は、ウイルス性肺炎は中等度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、当該有害事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点において当該有害事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 2004-7036

被験者 2004-7036 は、[redacted]歳のアジア人男児 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 247）に

ウイルス性肺炎により入院した。関連性のある既往歴は、喘息、急性中耳炎及び急性細気管支炎があった。関連する併用薬としては、アルブテロール（サルブタモール）及びレバルブテロールが考えられた。最終治験薬投与/シャム処置から 162 日後の Day 247 に、咳嗽及び痰詰まりが 1 週間、発熱が 4 日間、低酸素症が 1 日継続したことから、被験者は ER に搬送された。特記事項として、被験者は病人と接触していた。被験者の両親及び妹に上気道感染症の症状及び発熱が認められていた。ER 受診時の胸部 X 線により、左下葉性肺炎が認められたため、入院となった。初期治療は、抗生物質の静脈内投与及び酸素療法が行われた。呼吸器系ウイルスパネル検査（PCR 法）によりヒトメタニューモウイルスが陽性であることが判明したため、抗生物質の投与を中止。また、ステロイド及びブテソニドを開始し、アルブテロール（サルブタモール）は継続し、呼吸器専門医による診察が行われた。被験者の状態は改善し、24 時間以上 room air 下で安定し、無熱性で、経口摂取が可能だった。Day 249 に被験者は退院、帰宅した。退院に先立って、肺炎球菌ワクチン接種が行われた。本有害事象は回復と判断された。治験に関して変更はなかった。

治験責任医師は、ウイルス性肺炎は重度の有害事象であるが、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、当該有害事象が治験治療と関連なしと評価し、報告時点において当該有害事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 2004-7056

被験者 2004-7056 は、[redacted] 歳の白人男子 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 422）に鼻咽頭炎により入院した。関連性のある既往歴は、便秘及び軽度の両膝関節拘縮があった。関連性のある併用薬としては、ポリエチレングリコール、セイヨウニワトコ及びマルチビタミン剤があった。最終治験薬投与/シャム処置から 149 日後の Day 422 に、被験者は風邪のため入院。入院 2 日前に、「制御できない」咳嗽を認めるようになった。輸液（詳細不明）が行われた。報告時点において、当該事象は持続していた。治験に関して変更はなかった。

治験責任医師は、鼻咽頭炎は重度の有害事象であるが、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、当該有害事象は治験治療と関連なしと判断し、報告時点において当該有害事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 2004-7433

被験者 2004-7433 は、[redacted] 歳の白人男児 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 24）に胃腸炎により入院した。関連性のある既往歴は、便秘、喘息、左足関節の軽度拘縮及び軽度側弯症があった。関連する併用薬としては、ブデソニド及びレボサルブタモールがあった。最終治験薬投与/シャム処置から 23 日後の Day 24 に、胃腸炎の症状が発現し、悪心及び嘔吐が 24 時間持続した。Day 25 に、持続性嘔吐及び尿量減少が起こり、ED を受診した。ED では、呼吸器系シンチウムウイルス、インフルエンザ A 型及び B 型が陰性で、血液培養検査及び尿検査が行われた。胸部 X 線では、急性疾患は認められなかった。当日入院となり、静脈内輸液が行われた。夜間にさらなる嘔吐が起こることはなく、状態は良好であった。経口摂取は可能であり、排尿も良好であった。血液及び尿培養検査結果は、陰性であった。Day 26 に、被験者は安定した状態で帰宅し、有害事象は回復と判断された。治験に関して変更はなかった。

治験責任医師は、胃腸炎は重度の有害事象であるが、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、当該有害事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点において当該有害事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 2005-7406

被験者 2005-7406 は、[redacted]歳の白人男子 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 108）に肺炎により入院した。関連性のある既往歴は、右肺無気肺、筋力低下及び水痘があった。当該有害事象発現前の 14 日間に投与された併用薬はなかった。当該有害事象の発現前に行われていた換気療法には、夜間の非侵襲的換気、喀痰介助及び呼吸理学療法があった。Day 107 に、被験者は発熱したが、パラセタモールは効果がなく、3 回嘔吐し、食欲減退が認められた。最終治験薬投与/シャム処置から 23 日後の Day 108 に、38.9°C の発熱及び酸素飽和度 98%で ED に来院。その後、肺炎により入院。臨床検査結果は以下のとおりであった（基準値及び単位を知り得た範囲で示す）：C 反応性蛋白 23.95 mg/dL、白血球（WBC）数 43.69 × 10^3/μL（基準値：4.5 × 10^3 ～13.5 × 10^3/μL）、好中球 91.3%（基準値：30%～65%）、リンパ球 3.9%（基準値：28%～50%）、pH 7.26、二酸化炭素分圧 20 mmHg、酸素分圧 91%（報告書記載のデータ）、重炭酸イオン 12.5 mmol、塩基余剰 -15.9。胸部 X 線により、右肺上葉下縁あたりの肺実質に広汎な炎症性陰影が認められ、対側の下縁には輪郭の不明瞭な索状陰影が認められ、非換気性の可能性が考えられた。胸水の肋骨横隔洞滲出を示す巨視的な変化は認められなかった。パラセタモール、オンダンセトロン舌下錠及びセフトリアキソンの単回用量が投与された。SMA 及び気管支肺炎による浸潤により、他院に転院。Day 108 に他院に転院した時点で状態は良好であったが、呼吸に伴う胸郭からびまん性の摩擦音を聴取し、酸素飽和度は 99%、体温は 38.9°C であった。Day 110 の胸部 X 線では、右肺上葉の小葉間裂に隣接して肺門近傍に陰影が認められた。陰影は気管支肺炎と合致していると思われた。臨床検査結果では、WBC が 37.7 × 10^3/mm^3、好中球が 89%、C 反応性蛋白が 27 mg/dL、重炭酸イオンが 10.9（単位不明）、カリウムが 3.1 mEq/L（基準値不明）であった。治療には、アジスロマイシン静脈内投与及びアンピシリン/スルバクタム後に経口アモキシシリン/クラブラン酸及びオメプラゾールが投与された。カリウムが 2.4 mEq/L に低下したため、アスパルギン酸カリウム静脈内投与、及び経口カリウムサプリメントを投与し、低カリウム血症は回復した。入院期間中（入院時を含めて）、状態は安定しており、呼吸窮迫や酸素飽和度の低下を示す徴候は認められなかった。被験者の全身状態は、食欲を含めて改善した。Day 111 に、被験者は自宅に戻ったが、当該有害事象は非重篤有害事象として持続していた。Day 123 に、被験者は最後の抗生剤投与を終了した。治験に関して変更はなかった。

治験責任医師は、肺炎は中等度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、当該有害事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点において当該有害事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 2010-7053

被験者 2010-7053 は、[redacted]歳の白人女子 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 213）に肺炎及び呼吸不全により入院した。関連性のある病歴は、肺炎及び心室中隔欠損症があった。関連する併用薬としては、セファクロール、イプラトロピウム、塩化ナトリウム及びアルブテロール（サ

ルブタモール）があった。最終治験薬投与/シャム処置から 129 日後の Day 213 に、全身状態が低下した後、肺炎により入院。入院 2 日前に、被験者に咳嗽が発現し、軽度の発熱が 3 日間続いていた。治療にはセファクロール及びセフォタキシムの静脈内投与が行われた。入院経過については情報がない。Day 220 に被験者は回復したと判断され、退院した。本有害事象は、回復したと考えられた。治験に関して変更はなかった。

治験責任医師は、肺炎は重度の有害事象であるが、治験治療と関連なしと判断した。治験責任医師は、呼吸不全は中等度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、これらの有害事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点においてこれらの事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 2010-7060

被験者 2010-7060 は、[redacted] 歳の白人女子 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）に疼痛により入院。関連性のある既往歴は、膝進展拘縮があった。関連性のある併用薬は、報告されていない。最終治験薬投与/シャム処置から 1 日後の Day 29 に、被験者は、経過観察及び疼痛管理のため入院。前日、腰椎穿刺又はシャム処置から 3 時間後に、軽度の神経根性疼痛が発現したが、夜間に大きな問題は発生しなかった。翌朝、重度の不快感を訴えたが、発現部位は明らかに姿勢に依存しており、原因は神経根性疼痛及び頭痛と考えられた。さらに、浮動性めまいも発現した。入院の上、220 mg イブプロフェン投与後、被験者の症状は大幅に改善し、背臥位では無徴候性であった。入院中バイタルサインも安定していた。Day 31 に有害事象は回復と判断され、被験者は退院、帰宅した。治験に関しては、何らの変更を行っていない。

治験責任医師は、疼痛は軽度の有害事象であり、治験薬投与とは関連しないが、投与手技と関連すると判断した。治験依頼者は、当該有害事象は治験治療と関連なしと判断し、報告時点において当該有害事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 2011-7167

被験者 2011-7167 は、[redacted] 歳の白人男子 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 126）に上気道感染、発熱及び咳嗽により、また、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 154）にインフルエンザにより入院した。関連性のある既往歴は、気管支炎、膝関節拘縮、筋緊張低下、反射消失、舌筋線維束性収縮、足部変形/扁平足（両足）及び振戦があった。上気道感染、発熱及び咳嗽発現時における関連性のある併用薬としては、イブプロフェン、パラセタモール、生食点鼻液、エフェドリン塩酸塩、アンブロキソール塩酸塩、塩吸入及びキシロメタゾリン塩酸塩があった。インフルエンザ発現時における関連性のある併用薬としては、イブプロフェン、パラセタモール、生食点鼻液及びエフェドリン塩酸塩があった。最終治験薬投与/シャム処置から 40 日後の Day 126 に、咳嗽及び発熱が発現。入院の上、輸液及び理学療法が施行されたが、抗生物質の投与は行われなかった。気管支炎や肺炎の兆候は認められなかった。これらの有害事象は、Day 131 に回復したと考えられた。治験に関して変更はなかった。

最終治験薬投与/シャム処置から 68 日後の Day 154 に、被験者は咳嗽により入院した。吸入療法（詳細不明）が行われたが、抗生剤の投与はなかった。報告時点において、被験者は入院中で

あった。この有害事象は、Day 158 に回復したと考えられた。治験に関して変更はなかった。

治験責任医師は、上気道感染、発熱、咳嗽及びインフルエンザ感染は軽度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、これらの有害事象は治験治療と関連なしと評価し、報告時点においてこれらの事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 2041-8510

被験者 2041-8510 は、[redacted]歳のアジア人女子 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）に気管支炎により入院した。関連性のある病歴や併用薬は報告されていない。最終治験薬投与/シャム処置から 12 日後の Day 13 に、40℃ の発熱を伴う感冒症状を生じ、入院。臨床検査では、C 反応性蛋白が約 11 mg/dL（基準値不明）であった。インフルエンザウイルス検査は、陰性であった。胸部 X 線検査結果は得られたものの、報告内容は不十分であった。入院経過や投薬の詳細は報告されていない。この有害事象は、Day 25 に回復したと考えられた。治験に関して変更はなかった。

治験責任医師は、気管支炎は軽度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象は治験治療と関連なしと判断し、報告時点において当該有害事象は、予期されない事象と評価された。

被験者 2041-8555

被験者 2041-8555 は、[redacted]歳のアジア人男児 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）に肺炎により入院した。関連性のある既往歴は、呼吸器系シンチウムウイルス感染があった。関連する併用薬としては、アンブロキソール及びカルボシステインがあった。Day 29 に、被験者は治験実施計画書に従い、治験薬投与/シャム処置を行うために入院したが、その後、喘鳴及び低音性連続性ラ音を聴取したため、アルブテロール（サルブタモール）吸入治療が行われた。同日遅く、疲労を認め、体温が 38.9℃ となった。この時点で、酸素飽和度は 91%～93%であった。喘息発作と診断され、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静脈内投与が行われた。翌日には熱は下がり、モンテルカスト投与が開始された。この有害事象は、Day 37 に回復したと考えられた。治験に関して変更はなかった。

治験責任医師は、肺炎は中等度の有害事象であり、治験治療と関連なしと判断した。治験依頼者は、当該有害事象が治験治療と関連なしと判断し、報告時点において当該有害事象は、予期されない事象と評価された。

2.6.5 結論

臨床データベースのカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、CS4 試験は実施中であり、盲検化されており、登録は完了している。

安全性データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）現在で死亡例は認められていない。19 例 36 件の SAE が認められたが、いずれも治験責任医師により治験治療と関連なし、又はほとんど関連なしと判断されている。安全性に関し新たな問題は、認められなかった。

当試験において現在までに認められた SAE の大部分は、呼吸器系に関するものであった。これ

らの有害事象は、他の ISIS396443 治験で認められたものと同様であり、SMA の臨床経過に整合する（Oskoui 2007; Wang 2007）。

2.7 試験 232SM202 ……（参考資料）資料番号 5.3.5.4-2

2.7.1 治験の標題

ISIS 396443 CS3B 又は ISIS 396443 CS4 試験への参加に不適格であった脊髄性筋萎縮症患者に ISIS 396443 (BIIB058)を髄腔内投与したときの安全性、忍容性の評価、並びに有効性の探索のための第 II 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験

2.7.2 治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第一被験者への初回投与日）～安全性データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 30 日

2.7.3 治験の方法

2.7.3.1 治験の目的

2.7.3.1.1 主要目的

ISIS 396443 CS3B、及び ISIS 396443-CS4 試験への参加に不適格であった脊髄性筋萎縮症（SMA）患者における ISIS 396443 の安全性及び忍容性を検討する。

2.7.3.1.2 副次的目的

ISIS 396443 CS3B、及び ISIS 396443-CS4 試験への参加に不適格であった SMA 患者における ISIS 396443 の薬物動態を検討する。

2.7.3.1.3 探索的目的

ISIS 396443 CS3B、及び ISIS 396443-CS4 試験への参加に不適格であった SMA 患者における ISIS 396443 の有効性を探索する。

2.7.3.2 対象

2.7.3.2.1 選択基準

本治験における主な選択基準は、以下のとおり。

(1) 5q SMA ホモ接合性遺伝子欠失又は変異、若しくは複合ヘテロ接合性が遺伝学的に示されている患者。
(2) 以下のいずれかの条件に該当する患者。
- 生後 6 ヵ月以内に SMA と一致する臨床徴候及び症状を発症した患者で、*SMN2* 遺伝子コピーを 3 個有することが遺伝学的に示されている。
- 生後 6 ヵ月以内に SMA と一致する臨床徴候及び症状を発症し、スクリーニング時に生後 7 ヵ月（211 日）を超えている患者で、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有することが遺伝学的

に示されている。

- 生後 6 ヵ月を超えて SMA と一致する臨床徴候及び症状を発症し、スクリーニング時に生後 18 ヵ月以内の患者で、*SMN2* 遺伝子コピーを 2 個又は 3 個有することが遺伝学的に示されている。

(3) 治験の実施に際し麻酔/鎮静が必要な場合には、麻酔/鎮静の年齢別施設基準に適合する患者（治験責任医師に加えて麻酔科医又は呼吸器科医が判断する）。

(4) 通常の予防接種（インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、及び実施可能であれば RS ウイルス感染予防［パリビズマブ］を含む）などの医療が、SMA の標準治療に関する合意声明に規定されたガイドラインに適合すると治験責任医師が判断し、今後も適合し続けると予想される患者。

2.7.3.2.2 除外基準

(1) 過去に ISIS 396443 の投与（曝露）を受けた（本試験又は以前の試験において ISIS 396443 の投与を受けた）患者

(2) 出生時、又は生後 1 週間以内に SMA の徴候又は症状が認められた患者。

(3) スクリーニング時点で、1 日当たり 16 時間以上の換気を、21 日を超えて実施していた患者。

(4) スクリーニング時点で、永久気管切開が実施されている患者、又は CSF 排出用シャント／中枢神経系カテーテルが埋め込まれている患者。

(5) 腰椎穿刺手技、CSF の循環、又は安全性評価に影響する可能性のある、脳又は脊髄疾患の既往を有する患者。

(6) スクリーニング前 2 ヵ月以内に外科的手術（側彎症手術等）、肺イベント、又は栄養補給のために入院した患者、若しくは試験期間中に外科的手術のための入院を予定している患者。

(7) スクリーニング来院時の血液学的検査、生化学検査又は ECG に臨床的に意味のある異常が認められ、治験参加に不適切であると治験責任医師が判断した患者。

(8) スクリーニング開始前の 30 日以内に、SMA の治療を目的とした治験薬（アルブテロール／サルブタモール、リルゾール、カルニチン、フェニル酪酸ナトリウム、バルプロ酸、ヒドロキシカルバミド等）、生物学的製剤、又は医療機器による処置を受けた患者。遺伝子治療、ASO 又は細胞移植による治療歴のある患者。

(9) 進行性の病態を有し、治験の実施や評価に影響があると治験責任医師が判断した患者。例として、安全性の評価に影響を及ぼす、又は被験者の治験手順の実施を困難にする医学的障害（消耗性疾患又は悪液質、重度貧血等）がある患者。

2.7.3.3 治験デザイン

本治験は、臨床試験 ISIS 396443-CS3B 及び ISIS 396443-CS4 試験への参加に不適格であった SMA 患者を対象とする、ISIS 396443 の第 II 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験である。世界各国の複数の施設で被験者の登録を予定している。被験者は、ISIS 396443 12 mg の投与、又は対照シャム処置のいずれかに、2:1 の割合で無作為に割付けされる。被験者は、約 10 ヵ月の投与期間にわたり、計 6 回の髄腔内（IT）投与、又は 6 回のシャム処置を受ける。各被験者の治験参加期間は約 15 ヵ月であり、スクリーニング期間、投与期間、及び投与後の追跡期間で構成されている。

被験者の SM202 試験への登録は、治験実施計画書第 1 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に従い実施された。非盲検延長試験部分（パート 2）を本治験に加えるために、治験実施計画書が最近 2 回改訂され、これによりさらに最長 24 ヵ月間（又は本製剤が市販されるまで）、非盲検下で ISIS 396443 の投与を受ける機会が被験者に与えられる予定である。しかし、データカットオフ時点でパート 2 は開始されていないため、本進捗報告書で提示される情報に影響はない。

スクリーニング期間

治験参加の適格性を判定するために、投与に先立ち最長 28 日間のスクリーニング期間が設けられる。

投与期間

適格性の確認後、約 10 ヵ月間の投与期間に入る。被験者は、治験の Day 1、15、29、64、183、及び 302 に、投与のため治験実施施設に来院する。Day 1 の ISIS 396443 の投与／シャム処置後、被験者は治験実施医療機関に 24 時間以上滞在し、安全性モニタリングを受ける。治験の Day 15、29、64、183、及び 302 の注射／シャム処置後、被験者は治験実施医療機関に 6 時間以上滞在し、安全性モニタリングを受ける。治験薬の投与又はシャム処置の翌日に電話連絡による安全性モニタリングを実施する。また、隔週（治験来院のある週を除く）で、電話により被験者の状態をモニタリングした。

投与後追跡調査期間

被験者は、治験薬の最終投与の約 4 ヵ月後（Day 422［ ± 7 日］の治験の最終来院）に、最終追跡調査のため、治験実施施設に再度来院する。

2.7.3.4 投与量及び投与方法

ISIS 396443 の投与量は、24 ヵ月齢以上の被験者には 12 mg とし、24 ヵ月齢未満の被験者には表 97 に示す月齢に応じた投与液量に調整して 12 mg 相当量とし、髄腔内に投与した。

表 97　　年齢に応じた投与液量の調整

Age	Estimated CSF Volume*	Injection Volume (mL)	Dose (mg)
0-3 months (0-90 days)	120 mL	4 mL	9.6
3-6 months (91-180 days)	130 mL	4.3 mL	10.3
6-12 months (181-365 days)	135 mL	4.5 mL	10.8
12-24 months (366-730 days)	140 mL	4.7 mL	11.3
> 24 months (730 days)	150 mL	5 mL	12

*（Matsuzawa 2001）

2.7.3.5　　評価項目

2.7.3.5.1　　有効性の評価項目

探索的評価項目

- 人工呼吸器の使用のベースラインからの変化
- Hammersmith 乳児神経学的検査の第 2 項により評価された運動マイルストーンの達成
- 成長パラメータ（身長、頭囲、胸囲、腕囲、年齢に対する体重、身長に対する体重、及び頭囲／胸囲比）のベースラインから最終安全性追跡調査来院までの変化
- 最終安全性追跡調査来院までの Clinical Global Impression of Change（医師及び介護者による評価）

2.7.3.5.2　　薬物動態及び免疫原性の評価項目

副次的評価項目

- 血漿中 ISIS 396443 濃度
- 脳脊髄液（CSF）中 ISIS 396443 濃度

探索的評価項目

- 血漿中の抗 ISIS 396443 抗体

2.7.3.5.3　　安全性の評価項目

主要評価項目

- 有害事象及び重篤な有害事象（SAE）の発現率
- 臨床検査パラメータ、心電図（ECG）、及びバイタルサインのベースラインからの変化
- 神経学的検査所見のベースラインからの変化

有害事象名には MedDRA/J ver. 18.0 を用いた。

2.7.3.6 目標被験者数

21 例以下

2.7.4 治験の結果

本試験は進行中の盲検試験であることから、本書においては処置群について言及していない。安全性データは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までに得られた安全性データベースを元に報告しており、その他の背景及び治験の処置に関する情報については、データカットオフ日を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とする臨床データベースを元にしている。

2.7.4.1 被験者の内訳

データカットオフ時点ですべての被験者が治験を継続していた（表 98）。治験薬への曝露データを表 101 に示す。臨床データのカットオフの時点で、21 例(100%)の被験者が、少なくとも 1 回の ISIS 396443 投与か、少なくとも 1 回のシャム処置を受けていた。被験者の多く（10 例：48%）は 5 回の ISIS 396443 投与／シャム処置を受け、8 例（38%）は 4 回、2 例（10%）は 3 回、1 例（5%）は 2 回の治験薬投与／シャム処置を受けていた。

2.7.4.2 解析対象集団

臨床データのカットオフ時点で、SM202 試験の登録は終了している。登録済みの 21 例は、少なくとも 1 回の治験薬投与／シャム処置を受けており、安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.4.3 人口統計学的及びベースラインの特性

安全性解析対象集団のすべての被験者における人口統計学的特性を表 99 に示す。スクリーニング時の安全性解析対象集団の被験者の年齢の中央値は、17 ヵ月（範囲：7～53 ヵ月）であった。本集団では、男子（52%）と女子（48%）が均等であった。大多数の被験者は、白人であった（白人 62%、アジア人 24%、他 14%）。

安全性解析対象集団の SMA の病歴を、表 100 に示す。大多数の被験者は生後 6 ヵ月以下で SMA を発症しており（62%）、SMA 発症時の平均年齢は、生後 6.07 ヵ月（範囲：1.8～11.0 ヵ月）であった。14 例（67%）の被験者は *SMN2* 遺伝子コピーを 3 個有し、7 例（33%）は 2 個有していた。

表 98　　被験者の内訳

Accounting of subjects: All subjects

	Total
Number of subjects screened	21
Number of subjects dosed	21 (100)
Number of subjects who completed treatment	0
Number of subjects who discontinued treatment	0
Adverse event	0
Lost to follow-up	0
Consent withdrawn	0
Investigator decision	0
Death	0
Other	0
Number of subjects who completed study	0
Number of subjects who withdrew from the study	0
Adverse event	0
Lost to follow-up	0
Consent withdrawn	0
Investigator decision	0
Death	0
Other	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 99　　人口統計学的特徴（スクリーニング時）

Demography at screening: Safety Set
Page 1 of 2

	Total
Number of subjects dosed	21 (100)
Age at first dose (months)	
<=7	0
>7-<=18	11 (52)
>18	10 (48)
n	21
Mean	21.1
SD	11.39
Median	17.0
25th, 75th percentile	15.3, 20.2
Min, Max	7, 53
Sex	
n	21
Male	11 (52)
Female	10 (48)
Ethnicity	
n	21
Hispanic or Latino	3 (14)
Not Hispanic or Latino	18 (86)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
Collection of race and ethnicity is not permitted in some countries.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 99　　人口統計学的特徴（スクリーニング時）（続き）

Demography at screening: Safety Set
Page 2 of 2

	Total
Race	
n	21
American Indian or Alaska native	0
Asian	5 (24)
Black or African American	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0
White	13 (62)
Other	3 (14)
Not reported	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
Collection of race and ethnicity is not permitted in some countries.

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 100　SMA 病歴

SMA history: Safety set

	Total
Number of subjects dosed	21 (100)
Age at SMA onset (months)	
<=6	13 (62)
>6	8 (38)
n	21
Mean	6.07
SD	2.765
Median	5.10
25th, 75th percentile	4.00, 8.00
Min, Max	1.8, 11.0
Age SMA diagnosed (months)	
n	21
Mean	10.37
SD	2.910
Median	10.00
25th, 75th percentile	8.00, 13.00
Min, Max	5.5, 15.0
SMN2 gene copies number	
Number of subjects with copy number collected	21 (100)
2	7 (33)
3	14 (67)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

表 101　　曝露状況

Number of doses received: Safety set

	Total
Number of subjects dosed	21 (100)
Number of doses received	
2	1 (5)
3	2 (10)
4	8 (38)
5	10 (48)
Total number of doses	90

SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.7.4.4 安全性の結果

2.7.4.4.1 有害事象の発現状況

安全性データのカットオフ時点において盲検下で得られた安全性に関する集計データを以下に示す。なお、これらのデータは暫定的である。SAE、非重篤な有害事象、検査データ、心電図、及びバイタルサインなど、SM202 試験の盲検性を解除された安全性のデータは、独立安全性モニタリング委員会（DSMB）により継続的にレビューされる。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開催の DSMB では SM202 試験について安全性の懸念は指摘されず、試験の継続が推奨されている。

安全性データカットオフ日までに、死亡は報告されなかった。

安全性データカットオフ時点で、15 件の SAE が 6 例の被験者において報告され、その内訳は、呼吸窮迫（4 件）、肺炎（2 件）、及び誤嚥性肺炎、上気道感染、急性呼吸不全、意識消失、低酸素症、機械的換気、ウイルス感染、胃腸炎、嚥下障害がそれぞれ 1 件であった。15 件の SAE はいずれも、治験薬との関連なし、又はほとんど関連なしと治験責任医師により判断された。また、15 件の SAE のうち 10 件が重度と判断されたが、14 件は治験薬投与／シャム処置の中断に至らず、11 件は安全性データカットオフの時点で消失していると考えられた。治験薬投与／シャム処置の中止至った SAE はなかった。

各 SAE の叙述（ナラティブ）を次項に示すと共に、表 102、表 103 に SAE の被験者の一覧を示す。

表 102　SAE 発現被験者一覧（パート 1）

Case ID	Initial Report Date	Study Number	Subject No.	Initials	Sex	Date of Birth	Country	Verbatim Term	Preferred Term	Lower Level Term	System Organ Class	MedDRA Version	Onset Date	Resolution Date	Reason for Seriousness	Severity
20[redacted]IS000187	[redacted]20[redacted]	232SM202	902-002	002	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RESPIRATORY DISTRESS	呼吸窮迫	呼吸窮迫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Medically significant	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000196	[redacted]20[redacted]	232SM202	908-001	001	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RHINO/ENTERO VIRUS	ウイルス感染	ウイルス感染	感染症および寄生虫症	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000215	[redacted]20[redacted]	232SM202	903-002	002	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	ACUTE RESPIRATORY DISTRESS	呼吸窮迫	呼吸窮迫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000003	[redacted]20[redacted]	232SM202	902-002	002	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RESPIRATORY DISTRESS AND HYPOXEMIA ATTRIBUTED TO RHINOVIRUS AND PNEUMONIA	呼吸窮迫	呼吸窮迫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000003	[redacted]20[redacted]	232SM202	902-002	002	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RESPIRATORY DISTRESS AND HYPOXEMIA ATTRIBUTED TO RHINOVIRUS AND PNEUMONIA	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000052	[redacted]20[redacted]	232SM202	904-002	002	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	GASTROENTERITIS	胃腸炎	胃腸炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 1/MILD
20[redacted]IS000065	[redacted]20[redacted]	232SM202	961-001	001	MALE	[redacted]20[redacted]	GERMANY	PNEUMONIA	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000066	[redacted]20[redacted]	232SM202	902-002	002	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	DYSPHAGIA	嚥下障害	嚥下障害	胃腸障害	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Medically significant	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000080	[redacted]20[redacted]	232SM202	902-002	002	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RESPIRATORY DISTRESS WITH URI SYMPTOMS	呼吸窮迫	呼吸窮迫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000080	[redacted]20[redacted]	232SM202	902-002	002	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RESPIRATORY DISTRESS WITH URI SYMPTOMS	上気道感染	上気道感染	感染症および寄生虫症	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000108	[redacted]20[redacted]	232SM202	903-002	002	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	RESPIRATORY DECOMPENSATION	急性呼吸不全	急性呼吸不全	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized, Medically significant	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000115	[redacted]20[redacted]	232SM202	908-001	001	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	LOSS OF CONSCIOUSNESS DUE TO TRANSIANT HYPOXIA	意識消失	意識消失	神経系障害	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Life-Threatening	GRADE 3/SEVERE

表 102　SAE 発現被験者一覧（パート 1）（続き）

Case ID	Initial Report Date	Study Number	Subject No.	Initials	Sex	Date of Birth	Country	Verbatim Term	Preferred Term	Lower Level Term	System Organ Class	MedDRA Version	Onset Date	Resolution Date	Reason for Seriousness	Severity
20[redacted]IS000115	[redacted]20[redacted]	232SM202	908-001	001	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	LOSS OF CONSCIOUSNESS DUE TO TRANSIANT HYPOXIA	低酸素症	低酸素症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Life-Threatening	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000130	[redacted]20[redacted]	232SM202	961-003	003	FEMALE	[redacted]20[redacted]	GERMANY	RAPID RESPIRATORY SYMPTOMS NEEDING VENTILATOR SUPPORT	機械的換気	機械的換気	外科および内科処置	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]		Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000141	[redacted]20[redacted]	232SM202	961-001	001	MALE	[redacted]20[redacted]	GERMANY	ASPIRATION PNEUMONIA	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 18.0	[redacted]20[redacted]		Hospitalized	GRADE 2/MODERATE

表 103　SAE 発現被験者一覧（パート 2）

Case ID	Study Number	Subject No.	Study drug not admin.	Drug Name	Current Dose	Drug Start Date	Time to Onset	Duration of Treatment	Action Taken with Study Drug	Investigator Assessment	Sponsor Assessment	Outcome	Reporter	Case Status
20[redacted]IS000187	232SM202	902-002		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	23 days	14 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Case-Processing
20[redacted]IS000196	232SM202	908-001		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	16 days	15 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Archive
20[redacted]IS000215	232SM202	903-002		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	69 days	64 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Assessment
20[redacted]IS000003	232SM202	902-002		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	71 days	69 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Case-Processing
20[redacted]IS000003	232SM202	902-002		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	71 days	69 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Case-Processing
20[redacted]IS000052	232SM202	904-002		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	120 days	65 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Medical-Review
20[redacted]IS000065	232SM202	961-001		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	40 days	28 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	ONGOING (SAE CONTINUING)	PHYSICIAN	Assessment
20[redacted]IS000066	232SM202	902-002		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	105 days	69 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	PERSISTS (AS NON-SERIOUS AE)	PHYSICIAN	Quality-Review
20[redacted]IS000080	232SM202	902-002		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	132 days	69 days	NONE	REMOTE/UNLIKELY	REMOTE/UNLIKELY	RECOVERED	PHYSICIAN	Assessment
20[redacted]IS000080	232SM202	902-002		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	132 days	69 days	NONE	REMOTE/UNLIKELY	REMOTE/UNLIKELY	RECOVERED	PHYSICIAN	Assessment
20[redacted]IS000108	232SM202	903-002		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	177 days	64 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Assessment
20[redacted]IS000115	232SM202	908-001		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	134 days	63 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Assessment

表 103　SAE 発現被験者一覧（パート 2）（続き）

Case ID	Study Number	Subject No.	Study drug not admin	Drug Name	Current Dose	Drug Start Date	Time to Onset	Duration of Treatment	Action Taken with Study Drug	Investigator Assessment	Sponsor Assessment	Outcome	Reporter	Case Status
20[redacted]IS000115	232SM202	908-001		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	134 days	63 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Assessment
20[redacted]IS000130	232SM202	961-003		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	72 days	27 days	NONE	REMOTE/UNLIKELY	REMOTE/UNLIKELY	ONGOING (SAE CONTINUING)	PHYSICIAN	Assessment
20[redacted]IS000141	232SM202	961-001		ISIS 396443 or Placebo	12 MG / ONCE	[redacted]20[redacted]:00:00:00	103 days	63 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED		PHYSICIAN	Quality-Review

2.7.4.4.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

SAE を発現した被験者の簡潔な叙述を以下に示す。本試験は盲検試験であるため、これらの被験者が ISIS 396443 12 mg の投与、又はシャム処置のいずれを受けたかは不明である。症例経過に示す年齢は、SAE が初発したときの年齢である。これらのデータは、暫定的なものである。

被験者 902-002

被験者 902-002 は、生後 [redacted] ヵ月の白人男子 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 23）に医学的に重大な事象として呼吸窮迫を、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 105）に嚥下障害を発現。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 71）に呼吸窮迫及び肺炎により、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 132）に呼吸窮迫及び上気道感染により入院。関連ある病歴として、鼻閉、発熱、及び間欠性内斜視がある。関連ある併用薬としては、リドカイン及びアルブテロールが考えられた。初回の呼吸窮迫発現前に、手動による胸部理学療法、咳介助、吸引、二相性陽圧換気（BiPAP）を使用していなかった。

前回の治験薬投与／シャム処置から 8 日後の Day 23 に、本被験者は前日からの咳嗽、鼻漏、経口摂取減少を認め、救急処置室（ER）に搬送。到着時の被験者の体温は、約 38.3°C であった。本被験者は、入院前日にネブライザーによるアルブテロール投与を受けており、入院当日にも 2 回ネブライザーによりアルブテロールを投与されたが、ほとんど改善を示さなかった。やや活動性の低下が認められた。入院時の room air での経皮的動脈血酸素飽和度（SPO_2）は 98%であった（正常範囲内［WNL］、基準値不明）。血液検査では、白血球数が 13.79 × 10^3/μL（WNL、基準値不明）、好中球数が 7.70 × 10^3/μL（WNL、基準値不明）であった。入院時の胸部 X 線検査では、軽度の気管支周囲の肥厚が認められたが、限局性のコンソリデーション及び胸水は認められなかった。本被験者に対し、静脈内補液、咳介助の強化、及びアセトアミノフェン、アルブテロール、イプラトロピウム／アルブテロールの投与が行われた。咳介助及びアルブテロール投与を必要に応じて強化することにより呼吸窮迫が改善したと判断され、本被験者は、翌日に退院、帰宅した。本事象の発現を受けて、治験薬投与／シャム処置に関する処置はなかった。

前回の治験薬投与／シャム処置から 1 日後の Day 71 に、本被験者で呼吸窮迫及び肺炎が見られた。呼吸窮迫及び肺炎の発現時の関連ある併用薬は、ナイスタチン／トリアムシノロン及びアガベネクター咳止めシロップなどであった。これらの事象が発現前、本被験者は咳介助及び吸引を毎日受けていた。本被験者の両親によれば、本被験者は 1 週間前から体調が悪く、熱が 37.8～39.4 °C まで上がったが、イブプロフェンとアセトアミノフェンの投与により改善した。本被験者は、陥没呼吸と腹式呼吸を伴う頻呼吸のほか、透明な黄色の粘液と、血液を含まない嘔吐を時々伴う咳嗽を認めた。本被験者は自宅で病人との接触はなかったが、母親は犬を 2 匹飼っていることから犬アレルギーの可能性を懸念していた。本被験者の症状は、数日間悪化し続け、かかりつけ医を受診、本被験者の経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）は 92%であった。本被験者は地域の病院に転送され、そこでの SpO_2 も依然として 92%であった。胸部 X 線検査では、右下葉及び右中葉の一部がほぼ完全に虚脱し、その結果、心臓と胸腺の陰影が右に偏位し、右上葉がやや挙上していたが、左肺に胸水は認められず、気胸もなく、よく空気が取り込まれていた。8 L 高流量鼻カニューレの使用したところ、いくらか改善が認められたが、呼吸窮迫は継続した。持続的気道陽圧が開始され、Johns Hopkins Hospital への搬送中も、継続された。地域の病院で、詳細不明の抗生

物質が注文されたが、搬送までに届かなかった。小児集中治療室（PICU）到着時、本被験者は、頻呼吸状態で呼吸仕事量の増加及び鼻腔開大を呈していた。SpO_2 は 100%であり、泣いていたが、慰めると泣き止んだ。本被験者は、新生児集中治療室での BiPAP 装着により改善した。入院中に行われた治療としては、セフトリアキソン、アセトアミノフェン、アルブテロール・ネブライザー、アセチルシステイン、ラニチジン、及びメトクロプラミドなどを使用した。本被験者は、Day 73 に経鼻十二指腸栄養チューブを、Day 80 に経鼻胃栄養チューブを挿入されたが、いずれも栄養補給が目的であった。Day 77 に再度胸部 X 線検査を行ったところ、両肺の持続性過膨脹が認められ、左肺が正中線よりも右に突出し、右上葉に部分的な無気肺が認められたが、前回の結果と比べるとやや改善していた。呼吸窮迫及び肺炎は、Day 81 に改善したと判断された。これらの事象の発現を受けて、治験薬投与／シャム処置に関する処置はなかった。

前回の治験薬投与／シャム処置から 35 日後の Day 105 に、本被験者は追跡調査来院で言語病理学者を受診。これは、（呼吸窮迫及び肺炎による）1 月の入院中に、本被験者で息詰まりと嚥下困難の進行が認められたためであった。追加的な併用薬は、イブプロフェン及びアセトアミノフェンなどであった。嚥下障害事象前の換気補助として、手動による胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP 装着が毎日行われた。本被験者は、食事の変更及びランソプラゾールによる保存的治療を受けた。本被験者は、部分的な経口摂取及び経鼻胃チューブによる補給を受けていた。本被験者の母親によると、経口摂取が他の方法よりもうまくいく日もあるが、経鼻胃チューブはやはり必要なようで、時々ベビーシリアルを人工乳に混ぜたもの、又はベビーフードをスプーンで摂取し、良好な忍容性を示していた。本被験者は人工乳よりもジュースを好んだ。来院中、母親は本被験者に哺乳瓶で栄養補給を行っていたが、次の所作が認められた。本被験者は哺乳瓶に対する関心は間欠的で、一定の補助を受けて哺乳瓶に手を伸ばし、口を開け、しがみつき、リズミカルな吸い込みパターンを開始し、吸い出して飲み込んでいるように見えた。2～3 回吸い込んだ後、かなりの一貫性で哺乳瓶を口から離し、それから同様なすすり方を間欠的に行った。本被験者は、継続的に栄養補給したがっているようには見えなかった。来院中、哺乳瓶による栄養補給は 3 回行われた。2 回目の後、経口摂取の直後に咳嗽発作が認められた。本被験者の咳嗽は弱く、湿性咳嗽ではなさそうであった。咳嗽が治まった後、呼吸はベースラインの状態に戻ったように思われた。本被験者には哺乳瓶での栄養補給に対する関心の継続的変化など、栄養補給に関するいくつかの問題があるため、栄養に関する懸念があると母親は助言を受けた。さらに、本被験者にとって、特に液体の嚥下が困難である可能性が高いことも伝えられた。本被験者の呼吸窮迫と肺炎は 1 月の入院時から改善していたが、上気道うっ血が若干残っていた。うっ血が改善されているかどうか判断するため、また、胃腸科クリニックと共に栄養補給の取り組みをさらに進めるため、液体の経口摂取を続ける努力をするよう家族に助言した。また、近い将来、ビデオ蛍光透視嚥下試験及び胃瘻造設を行うことを推奨した。Day 133 に、嚥下障害の SAE は改善したと判断されたが、重篤でない有害事象として持続した。本事象の発現を受けて、治験薬投与／シャム処置に関する処置はなかった。

前回の治験薬投与／シャム処置から 62 日後の Day 132 に、本被験者は 1 週間前からの発熱、咳嗽、呼吸仕事量の増加、酸素需要増加等の上気道感染の症状を認めクリニックを受診。呼吸窮迫及び上気道感染発現時の追加併用薬としては、ランソプラゾール等であった。本被験者は ER に搬送、非侵襲的換気療法を開始した。本被験者は ER で $38.5^{o}C$ の発熱、陥没呼吸を伴う頻呼吸、低酸素状態を認めた。その後、本被験者は PICU に入室、BiPAP 装着を開始。胸部 X 線検査では、

著明な右側への縦隔偏位を伴う右胸腔の完全な不透明化が認められ、本所見は肺葉性無気肺に最も合致し、右肺がほぼ完全な無気肺である可能性が最も高かった。これに伴う横隔膜右側の挙上も認められた。腸ドレナージカテーテルの除去と、胃食道接合部からわずかに遠位に先端が位置する重い腸カテーテルの設置が認められた。軽度から中等度の左凸胸部脊柱側弯症、及び空気で膨張した胃が認められた。これらを除き、上腹部及び骨構造に注目所見は認められなかった。同日、鼻咽頭スワブで、RS ウイルス陽性が示された。Day 133 の呼吸窮迫、上気道感染、及び RS ウイルス感染に関連する臨床検査結果は、好中球数 49%（基準値 11～32%）、C-反応性タンパク質 8.3 mg/dL（基準値：<0.5 mg/dL）、二酸化炭素 19 mEq/L（基準値：21～31 mEq/L）、クレアチニン 0.1 mg/dL（基準値：0.6～1.3 mg/dL）、アルカリホスファターゼ 117 U/L（基準値：150～420 mg/dL）、及びアニオンギャップ 18 mEq/L（基準値不明）等であった。Day 137 の関連する臨床検査結果は、塩素 95 mEq/L（基準値：99～111 mEq/L）、クレアチニン 0.1 mg/dL（基準値：0.6～1.3 mg/dL）、アニオンギャップ 21 mEq/L（基準値不明）、及び血小板数 $428\times10^3/\mu L$（基準値：150×10^3～$350\times10^3/\mu L$）であった。治療として、デキストロース 5%水溶液、ファモチジン、洗浄用生理食塩水、アセトアミノフェン坐薬、アセチルシステイン・ネブライザー、アルブテロール・ネブライザー、ドクセート、メトクロプラミド、ポリエチレングリコール、塩化ナトリウム吸入液、ドルナーゼ・ネブライザー、アセトアミノフェン、及びエリスロマイシンなどが使用された。入院中、本被験者の肺の状態は、着実に治療を減らされ、ベースラインに戻った。Day 142 の胸部 X 線検査では、拡張の程度がわずかに低下、左下葉の後肺底区に軽度の低換気、心臓の大きさが正常で、及び間隔に変化がなかった。また、軽度の慢性肺疾患と一致する間質陰影の軽度増加が両側性に認められた。Day 143 までに、本被験者は退院、呼吸窮迫及び上気道感染は改善したと判断された。本事象を受けて、治験薬投与／シャム処置に関する処置はなかった。

治験責任医師は、初発の呼吸窮迫及び嚥下障害を、中等度で、治験薬との関連なしと評価した。治験責任医師は、肺炎、上気道感染、及び呼吸窮迫の 2 回目と 3 回目の発現を、重度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、呼吸窮迫の初発と 2 回目、及び嚥下障害と肺炎を、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、上気道感染と呼吸窮迫の 3 回目の発現を、治験薬とほとんど関連なしと評価した。すべての事象は、報告時、予期されない事象と評価された。

被験者番号 903-002

被験者番号 903-002 は [redacted] 歳の白人男子 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 69）に呼吸窮迫のため、さらに 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 177）に医学的に顕著な急性呼吸不全のために入院。被験者の SMA と関連する病歴は、筋緊張低下及び舌筋の線維束性攣縮があった。呼吸窮迫発症時の併用薬は報告されていない。発生前には毎日の BiPAP 装着、咳介助、吸引などの換気補助が行われ、状態が悪いときのみ用手胸部理学療法が施行された。被験者は直近の投与/シャム処置を行った当日の Day 65 に頻脈を認め、その後（同日）、発熱（体温の情報はなし）。翌日、被験者に上気道感染の症状が出現。この期間、被験者は日中 BiPAP 装着を必要とし、嗜眠状態になった。直近の投与/シャム処置の 4 日後の Day 69 に被験者は救急治療室（ER）に搬送、小児集中治療室（PICU）に入院した。詳細は不明であるが抗生物質の投与及び BiPAP 装着とされた。Day 76 に事象は回復したと考えられた。本事象を受けて、治験薬投与／シャム処置に関する処置はなかった。

直近の投与/シャム処置から 112 日後の Day 177 に、被験者は急性呼吸不全で救急治療室に搬送、

その後小児集中治療室に入院した。発生時に併用薬は使用されていなかった。被験者は口から何も摂取できず、BiPAP 装着が増え、レバルブテロールが投与された。Day 182 に事象は回復したと考えられた。本事象により、治験薬投与／シャム処置に関する処置はなかった。

治験責任医師は呼吸窮迫を重度、急性呼吸不全を中等度と評価したが、いずれも治験薬との関連なしとした。治験依頼者は両事象を治験薬と関係なしと評価し、報告時予期されない事象と評価された。

被験者番号 904-002

被験者番号 904-002 は▌歳の白人男子 SMA 患者であり、20▌年▌月▌日（Day 120）に胃腸炎で入院。関連する病歴は報告されていない。併用薬としてはビタミン D 剤があった。事象発生前の換気補助は毎日の咳介助であった。用手胸部理学療法、吸引及び BiPAP は行われていなかった。直近の投与/シャム処置の 54 日後の Day 120 に、被験者の母親は、体重増加不良、摂食問題の相談及び遺伝的カウンセリングを受けるために被験者を連れて来院、Day 114 の臨床検査値が芳しくないため神経障害専門医に相談した。Day 114 の臨床的に意味のある臨床検査異常値は、二酸化炭素が 19 mmol/L（基準値:23～32 mmol/L）、クレアチニン 0.18 mg/dL（基準値:0.30～1.0 mmol/L）、鉄 27 µg/dL（基準値: 45～180 µg/dL）、アニオンギャップ 19 mmol/L（基準値：3～17 mmol/L）、総クレアチニン 30 nmol/mL（基準値：35～84 nmol/L）、遊離カルニチン 20 nmol/mL（基準値：24～63 nmol/L）であった。相談中に母親は、被験者が Day 119 にインフルエンザ胃腸炎を発症し、翌 Day 120 の朝まで続いた嘔吐の二つの所見を話した。1 つは嘔吐に血液及び胆汁は混じっておらず、コーヒー残渣様吐物ではなかったことであった。母親によると被験者は嘔吐した夜には食欲がなく、グレープのみを食べ、1 日に 6～8 回お漏らしをして、入院前には排便があったとのことであった。カウンセリング時に被験者は自宅で発熱はなかった。被験者は発生 1 週間前に回復した咳嗽と関連がある 2 週間続いた上気道感染から回復して間もなかったことがわかった。さらに、被験者は、最近、病気の可能性があった人と複数接触しており、そのうちの一人は被験者と同様の症状であった。Day 120 に被験者は入院、レボカルニチンの静脈投与を受けた。母親は被験者が入院中に静脈内輸液又は経口補水を受けていないと話した。最後の嘔吐は Day 120 の朝であった。Day 121 に被験者の状態はベースライン時に戻ったと思われた。臨床的に意味のある臨床検査異常値は、二酸化炭素が 19 mmol/L（基準値：21～32 mmol/L）、クレアチニン 0.16 mg/dL（基準値：0.20～0.80 mmol/L）、アニオンギャップ 14 mmol/L（基準値：4～12 mmol/L）であった。同日被験者は退院し、事象は消失したと考えられた。本事象により、治験薬投与／シャム処置に関する処置はなかった。

治験責任医師は胃腸炎の重症度は軽度で、治験薬との関連なしと判断した。治験責任医師が胃腸炎を軽度であると判断した理論的根拠は「胃腸炎という事象/用語/診断はその現れ方及び治療において軽度と思われた。」というものである。被験者は 24 時間で 3 回の嘔吐を経験したが、治療には中等度から重度の胃腸炎で行われる経口又は静脈内投与による水分補給は含まれていなかった。被験者は入院、日常の活動が一時的に中断されたが、被験者の入院は余儀なくされたのではなく、予防的なものであった。治験依頼者は当該事象を治験薬投与との関連なしと評価し、報告時予期されない事象と評価された。

被験者番号：908-001

被験者番号 908-001 は▌歳の女子 SMA 患者であり、20▉ 年 ▉ 月 ▉ 日（Day 16）にウイルス感染のために入院、さらに 20▉ 年 ▌月 ▉ 日（Day 134）に生死に関わる低酸素症及び意識消失で入院。関連する病歴はライノウイルス細気管支炎、間欠性誤嚥性肺炎、胃食道逆流性肺炎、嚥下障害、筋緊張低下、湿疹、季節性アレルギー、拘束性肺疾患、Nissen 噴門形成術、胃瘻造設術であった。ウイルス感染発生時の併用薬としてはセチリジン、アトロピン、アルブテロール、ラニチジンであった。直近の投与/シャム処置が行われた Day 16 当日、被験者は急性呼吸不全を発現し、小児集中治療室に入院。胸部 X 線により左肺全体に亜区域性無気肺が点在していた。呼吸器感染ウイルス検査はライノウイルス/エンテロウイルスに陽性を示した。被験者にはアセチルシステイン、ドルナーゼ、胸部理学療法、咳介助、アルブテロールなどの肺クリアランス療法が施行された。被験者にはバッグマスク換気が必要であり、数回の吸引及び 2 回のアルブテロール投与も行われたが、あまり改善は認められなかった。被験者の自宅で BiPAP 装着しようと試みたが成功せず、酸素飽和度は 70%に低下した。その後、持続的気道陽圧法を用いたところ、被験者の酸素飽和度が改善した。被験者はアルブテロール投与により断続的に頻脈を認めた。小児集中治療室に入院中、被験者の状態は安定し、BiPAP 装着及び胸部理学療法による SPRINT 試験を受けた。被験者には解熱のためにプレドニゾロン及びアセトアミノフェンが投与された。Day 19、被験者は自宅にいるときの状態に回復。SPRINT 試験離脱の忍容性は高かった。被験者は当初は口から何も摂取できなかったため静脈内輸液を継続した。入院中に撮影した胸部 X 線では、無気肺が回復していることが示唆された。被験者は Day 19 までに、日中は栄養補給剤のボーラス投与、夜間は水を継続して流すという自宅での食事療法までに改善。Day 22 の胸部 X 線の結果も安定していた。症状は Day 22 までには回復していたと考えられ、被験者はアルブテロール、ドルナーゼ、プレドニゾロン及びセチリジンを併用しながら安定した状態で退院した。当該事象のため治験薬の投与は中断したが、Day 30 に再開した。

直近の投与／シャム処置から 70 日後の Day 134 に、被験者はチアノーゼ、意識消失を呈し酸素飽和度が約 20%に低下したため救急医療班を経由して救急治療室に搬送。追加の病歴として、両側性アキレス腱拘縮、中等度膝関節拘縮、右脇腹血管腫、舌筋の線維束性攣縮、股関節外転、流涎、反射消失があった。低酸素症及び意識消失発現時の関連する併用薬としては、セチリジン、ラニチジン、アルブテロール、スコポラミン、ドルナーゼアルファであった。症状発現時、被験者はアクティビティチェアに座っており、見守っていた訪問看護師が気付いた。母親は、酸素濃度計は消音されていたため、それ以前に気づくことはできなかった。母親は、被験者は過度の活動による酸素濃度低下を経験したことがあり、そのときは横になり回復を待たなければならなかったと話した。また母親は、被験者は腹を立てたときには時折呼吸をとめることがあるということも話した。訪問看護師によると、被験者から呼吸音が聞こえなかったため、1 分弱の間心肺蘇生を行いながら救急医療班が到着するのを待ったとのことである。

看護師は酸素濃度計が 20%を示していたことに気が付いた。センサーの不具合により低い値が提示されていたと思われる。救急治療室での身体所見では、被験者は軽度の頻呼吸及び退縮を起こしていたこと、さらに呼吸に関する基本的な処置は両親が行っていたことが示唆された。医師は本事象の原因は粘液栓と分泌物による窒息であると判断した。胸部 X 線で示された右肺の気腔疾患は、肺気量が低かったことを考えると無気肺であることが反映されていると思われる。治験

責任医師は、被験者が心肺停止なのか呼吸停止なのか判断ができなかった。同日、被験者は救急治療室を出て、事象は回復したと考えられた。低酸素症及び意識消失に対して治験薬投与／シャム処置に関する処置はとられていない。

治験責任医師はウイルス感染､低酸素症､意識消失を重度だが治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者はすべての事象を治験薬との関連なしと評価し、すべての事象は報告書の作成時には予期されない事象とされた。

被験者 961-001

被験者 961-001 は▌歳の男性 SMA 患者であり、20▉ 年▌月▉ 日（Day 40）に肺炎により、20▉ 年▌月▉ 日（Day 103）に誤嚥性肺炎により入院。重要な病歴は、ウイルス性呼吸器感染、便秘、及びわずかな膝関節拘縮であった。関連ある併用薬としては、ビタミン D／フッ化ナトリウム、シメチコン、及びポリエチレングリコール／塩化カリウム／炭酸水素ナトリウム／塩化ナトリウムであった。誤嚥性肺炎発現時のその他の併用薬としては、クエン酸ナトリウム／ラウリルスルホ酢酸ナトリウム／ソルビトールがあった。これらの事象の発現前、換気補助として手動による胸部理学療法を時々使用していた。誤嚥性肺炎の発現前には、換気補助として咳介助も行われていた。前回の投与／シャム処置から 6 日後の Day 35 に、本被験者は咳嗽を認めたが、他には発熱を含め、いかなる症状も認めなかった。前回の投与／シャム処置から 10 日後の Day 39 に、最高 39^{o}C の発熱を認めた。夜には酸素飽和度が低下していることが分かり（数値不明）、本被験者はその後 ER に搬送された。前回の投与／シャム処置から 11 日後の Day 40 に本被験者は肺炎のため入院。重要な血液ガス検査では、pH 7.295、二酸化炭素分圧 39.7 mmHg、酸素分圧 86.9 mmHg、過剰塩基-6.6 mmol/L、炭酸水素塩 18.9 mmol/L（基準値不明）であった。酸素飽和度は 96.5%であった。治療として、アンピシリン、サルブタモール、パラセタモール、イブプロフェン、及び点鼻薬が処方された。Day 51 に、本事象が回復したか継続中であったかについて記録に差異があるが、これについては現在治験実施施設と共に確認中である。本事象に対し、治験薬投与／シャム処置に関する処置はなかった。

前回の投与／シャム処置から 39 日後の Day 103 に、本被験者は発熱のため来院（体温不明）。その後、本被験者は咳嗽のため、及びさらに診察を受けるため入院。本被験者は、臨床的に誤嚥性肺炎と診断されたが、これ以上の詳細は不明である。Day 106 の時点で、誤嚥性肺炎は重篤でない有害事象として持続していた。本事象を受けて、治験薬投与／シャム処置に関する処置はなかった。

治験責任医師は、肺炎を重度、誤嚥性肺炎を中等度と評価し、両事象とも治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者は、両事象を治験薬との関連なしと判断し、これらの事象は、本報告の時点では予期されない事象とされた。

被験者 961-003

被験者 961-003 は、▌歳の女性 SMA 患者であり、20▉ 年▌月▉ 日（Day 72）に機械的換気を受けた。重要な病歴は、出生後の肺の利用開始の遅れ及び胆石であった。重要な併用薬としてはビタミン D があった。機械的換気を受ける前、換気補助として、手動による胸部理学療法が毎日

行われ、咳介助、吸引、及び BiPAP 装着は使用されなかった。前回の投与／シャム処置から 1 日後の Day 72 に、本被験者は前日からの咳嗽及び呼吸努力増加のため来院、その後入院した。同日中に呼吸機能が急速に低下したため、挿管された。本報告の時点で、本被験者は入院中であり、本事象は進行中である。本事象に対し、治験薬投与／シャム処置に関する処置はなかった。

治験責任医師は、機械的換気を重度、かつ治験薬と多分関連なしと評価した。治験依頼者は、機械的換気を治験薬とほとんど関連なしと評価し、本事象は、本報告の時点では予期されない事象とされている。

2.7.5 結論

臨床データのカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で SM202 試験は進行中であり、盲検性を維持しており、登録を完了している。

安全性データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、本試験において死亡は報告されていない。6 例の被験者で 15 件の SAE が報告され、それらのすべては、治験薬と関連なし、又はほとんど関連なしと、治験責任医師により判定された。新たな安全性の懸念は、認められなかった。

本試験において、今までに観察された SAE の大多数は、呼吸器に関するものであった。これらの有害事象は、ISIS 396443 のほかの臨床試験で観察された 事象と一致し、SMA の自然経過と一致する（Oskoui 2007; Wang 2007）。

2.8 ISIS 396443-CS11 試験 （参考資料）資料番号 5.3.5.4-3

ISIS 396443-CS11 試験（CS11）は、ISIS 396443 の治験に参加した脊髄性筋萎縮症（SMA）患者を対象とした第 III 相多施設共同 ISIS 396443 オープン試験であり、現在継続中である。

本治験は、一部分を盲検化していることから、本項においては、治療群ごとの成績について言及していない。SAE データは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフまでに得られた安全性データベースを元に報告しており、その他の患者背景及び治療に関する情報については、データカットオフを 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とする臨床データベースを元にしている。

2.8.1 治験の標題

ISIS 396443 の治験に参加した脊髄性筋萎縮症患者を対象としたオープン継続投与試験

2.8.2 治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の患者の初回治療）～継続中

（データカットオフ日：安全性データベース 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、臨床データベース 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.8.3 治験の方法

2.8.3.1 治験の目的

2.8.3.1.1 主要目的

本治験は、ISIS 396443 の治験に参加した SMA 患者に対して、ISIS 396443 を長期に髄腔内投与した際の安全性及び忍容性を評価することを主要目的とする。

2.8.3.1.2 副次的目的

本治験の副次目的は、ISIS 396443 の治験に参加した SMA 患者に対して、ISIS 396443 を長期に髄腔内投与した際の有効性を評価することである。

2.8.3.1.3 三次目的

本治験の三次目的は、ISIS 396443 の治験に参加した SMA 患者に対して、ISIS 396443 を髄腔内投与した際の脳脊髄液（CSF）中での薬物動態（PK）を評価することである。

2.8.3.2 対象

2.8.3.2.1 選択基準

本試験における主な選択基準は、以下のとおりである。

(1) 12 週間以内に先行試験（後述）をプロトコールに従い終了した被験者。
(2) 生殖機能が成熟していると治験責任医師が判断する被験者にあっては、以下の基準を満たすこと。
   a) 女性：スクリーニング時において妊娠検査が陰性であり、かつ、試験期間中に適切な避妊手段を講じることに同意する者。妥当な避妊方法は、禁欲*、バリアー避妊法、子宮内避妊器具及び認可ホルモン剤に限定する。
   b) 男性：試験期間中禁欲*する、又は、妥当な避妊方法（コンドームに加えて、殺精剤フォーム、ジェル、フィルム、クリーム、坐薬を併用）を使用する。

*禁欲は、完全禁欲の場合のみ妥当である。すなわち、禁欲が被験者の選択する通常の生活スタイルである場合のみである。周期的禁欲（例えば、治験期間のみ禁欲）や一時的に中止する場合は、妥当な避妊方法と認められない。

2.8.3.2.2 除外基準

本試験における主な除外基準は、以下のとおりである。

(3) 新たな症状又は既存の症状の悪化が生じたことにより、組入れには不適当、又は、被験者の治験参加若しくは治験完遂に影響を及ぼすと治験責任医師が判断する患者。
(4) 重大な臨床的異常がスクリーニング来院時の血液学的検査、臨床検査項目、又は心電図（ECG）

に認められ、治験参加は不適切であると治験責任医師が判断した場合。

(5) 被験者の親権者又は法的保護者が介護基準指針（ワクチン接種のほか、適宜呼吸器系シンチウムウイルス予防を含む。）に従う意思又は能力を有せず、かつ、治験期間中に栄養支持療法及び呼吸支持療法を行わない場合。

(6) 他の治験薬、治験生物製剤、又は治験医療機器による治療をスクリーニングから 1 ヵ月以内若しくは被験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間使用した患者。

2.8.3.3 治験デザイン

本試験は、ISIS 396443 の治験に参加した SMA 患者を対象とする第 III 相オープン継続投与試験である。この試験の目的は、ISIS 396443 を長期反復投与した際の安全性、忍容性及び有効性に関する追加的情報を収集することにある。被験者は、日本及び海外の治験実施機関において CS3B、CS4 及び CS12 試験（以下、「先行試験」と称する）に参加した後に、当試験に登録する。二重盲検試験である CS3B 及び CS4 試験を完遂した後に当試験に登録する被験者については、それぞれ、第 1A 又は 1B 群及び第 2A、又は 2B 群に組み入れを行い、盲検下で初期治療を行った後、非盲検下で維持治療を行う。非盲検 CS12 試験終了後に当試験に参加する被験者は、第 3 群に組み入れ、非盲検下で維持治療を行う。治療期間中には、被験者が以前に参加していた治療群に応じて、12 mg 用量の ISIS 396443 を 3～6 回投与する。当試験に参加する期間は、約 31 ヵ月（第 1A、1B 及び 3 群）から 34 ヵ月（第 2A 及び 2B 群）の範囲であり、スクリーニング期間、治療期間及び治療後追跡期間から構成されている。

スクリーニング期間

治療に先立ち、最長 21 日間のスクリーニング期間を設定し、被験者の適格性を評価する。

治療期間

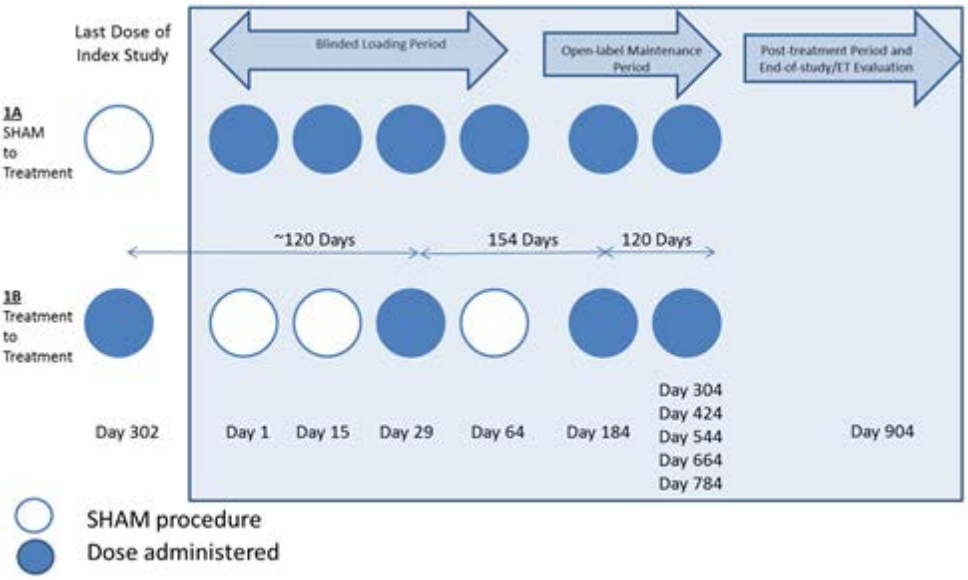
適格性基準に適合する被験者は、治験実施医療機関に入院し（Day 1）、治療期間を開始する。

二重盲検 CS3B 及び CS4 試験に参加した被験者にあっては、治療期間は、盲検下の初期治療フェーズ及びオープンラベル維持治療フェーズから構成される。盲検下の初期治療フェーズでは、先行試験においてシャム処置群に割付けられた被験者には、盲検下で ISIS 396443 投与が行われ、最長の初期治療レジメンを終了する。また、先行試験において ISIS 396443 の投与が行われた被験者には、ISIS 396443 投与及びシャム処置を組み合わせて行う。この試験デザインは、継続中の先行試験における治療割付の盲検性を保つために必要である。初期治療フェーズ後、全被験者は、維持療法期間にオープンラベル治療を受ける。各治療群の詳細について、以下に示す。

- 第 1A 群：二重盲検 CS3B 試験においてシャム処置が行われた後に当試験に登録した被験者には、ISIS 396443 を髄腔内に、盲検下で 4 回負荷投与し（Day 1、15、29 及び 64）、その後約 4 ヵ月毎に非盲検下で 6 回維持投与する（Day 184、304、424、544、664 及び 784）。
- 第 1B 群：二重盲検 CS3B 試験において ISIS 396443 の投与が行われた後に当試験に登録した被験者には、盲検下でシャム処置を 3 回（Day 1、15 及び 64）及び ISIS 396443 の髄腔内投与を 1 回（Day 29）行い、その後、非盲検下で ISIS 396443 の髄腔内投与を 6 回行う

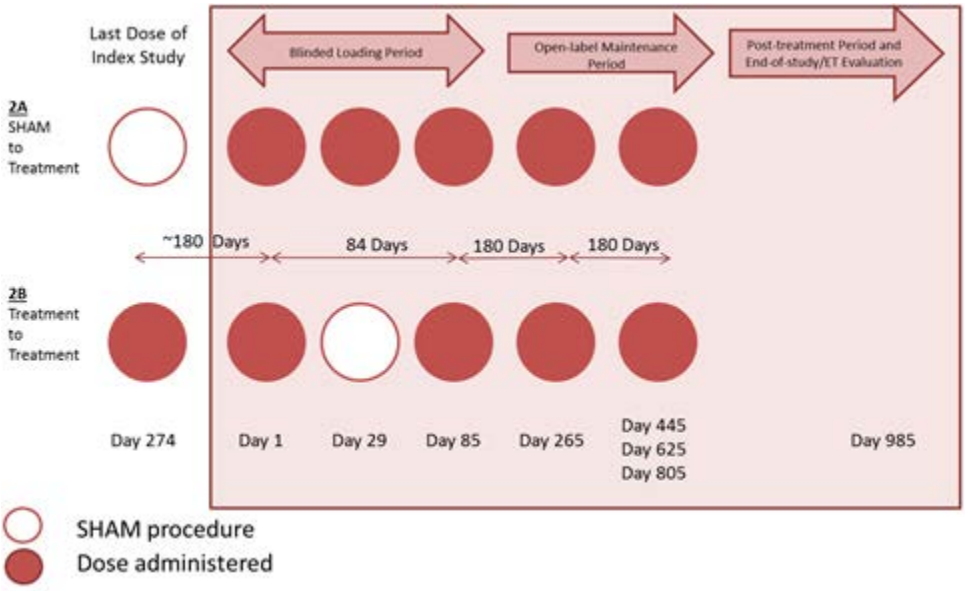
（Day 184、304、424、544、664 及び 784）。

図 35　　試験デザイン（第 1A 群、第 1B 群）



- 第 2A 群 : 二重盲検 CS4 試験においてシャム処置が行われた後に当試験に登録した被験者には、ISIS 396443 を髄腔内に、盲検下で 3 回負荷投与し（Day 1、29 及び 85）、その後約 6 ヵ月毎に非盲検下で 4 回維持投与する（Day 265、445、625 及び 805）。
- 第 2B 群 : 二重盲検 CS4 試験において ISIS 396443 の投与が行われた後に当試験に登録した被験者には、盲検下でシャム処置を 1 回（Day 29）及び ISIS 396443 の髄腔内投与を 2 回（Day 1 及び 85）行い、その後、非盲検下で ISIS 396443 の髄腔内投与を 4 回行う（Day 265、445、625 及び 805）。

図 36　　試験デザイン（第 2A 群、第 2B 群）



オープン CS12 試験に参加した被験者にあっては、治療期間は、オープンラベル維持治療フェ

ーズのみとなる。すなわち、以下のとおり。

- 第 3 群：オープン CS12 試験において ISIS 396443 の投与が行われた後に当試験に登録した被験者には、Day 1、181、361、541 及び 721 に計 5 回の ISIS 396443 の髄腔内投与を行う。

治療後追跡期間

Day 784 (第 1A 及び 1B 群)、Day 805 (第 2A 及び 2B 群)又は Day721 (第 3 群)の来院後、治療後追跡期間を開始する。この期間には、被験者に対し毎月電話による問い合わせを行う他、Day 904 (第 1A 及び 1B 群)、Day 985 (第 2A 及び 2B 群)又は Day901 (第 3 群)に治験終了来院検査を行う。

2.8.3.3.1 試験期間

当試験の全参加期間は、第 1A、1B 及び 3 群は約 31 ヵ月、第 2A 及び 2B 群では 34 ヵ月である。

2.8.3.4 投与量及び投与方法

各群とも、ISIS 396443 の投与量は、24 ヵ月齢以上の被験者には 12 mg とし、24 ヵ月齢未満の被験者には表 104 に示す月齢に応じた投与液量に調整して 12 mg 相当量とし、髄腔内に投与した。

表 104 年齢に応じた投与液量の調整

Age	Estimated CSF Volume*	Injection Volume (mL)	Dose (mg)
0-3 months (0-90 days)	120 mL	4 mL	9.6
3-6 months (91-180 days)	130 mL	4.3 mL	10.3
6-12 months (181-365 days)	135 mL	4.5 mL	10.8
12-24 months (366-730 days)	140 mL	4.7 mL	11.3
> 24 months (730 days)	150 mL	5 mL	12

*（Matsuzawa 2001）

2.8.3.5 評価項目

2.8.3.5.1 有効性の評価項目

本試験における有効性の評価項目は、以下のとおりである。

第 1A 及び 1B 群 : 二重盲検 ISIS 396443-CS3B 試験（CS3B）終了後に当試験に参加する被験者（治

療群ごとに割付け）

- 死亡又は永続的換気（一日 16 時間以上の人工換気を 21 日以上連続して実施し、かつ、可逆的な急性事象が認められない、又は、気管開口術の実施）までの期間
- 生存率
- 人工呼吸器の常用を必要としない被験者の割合
- CHOP INTEND 評価尺度におけるベースラインからの変化量
- CHOP INTEND スコアが 50 点以上である患者の割合
- HFMSE の総合スコア及び初回評価から最終評価までの変化量
- 新たな運動マイルストーン（motor milestone）を示した被験者の割合
- Hammersmith 乳児神経学的検査（HINE）に定める運動マイルストーンに関し、全項目で最高レベルに到達している被験者の割合
- 達成した運動マイルストーンの被験者当たりの数
- 一人立ちができる被験者の割合
- 支持歩行可能な被験者の割合
- 複合筋活動電位（CMAP）の総和及びベースラインからの変化量
- CSF 中の運動神経細胞生存（SMN）蛋白濃度のベースラインからの変化量
- 臨床全般印象度－改善度（CGI-I）
- 疾病関連入院及び AE

第 2A 及び 2B 群：二重盲検 ISIS 396443-CS4 試験（CS4）終了後に当試験に参加する被験者（治療群ごとに割付け）

- HFMSE スコアのベースラインからの変化量
- 新たな運動マイルストーン（motor milestone）を示した被験者の割合
- 達成した運動マイルストーンの被験者当たりの数
- 一人立ちができる被験者の割合
- 支持歩行可能な被験者の割合
- 上肢モジュール検査（Upper Limb Module Test）のベースラインからの変化量
- 6 分間歩行試験におけるベースラインからの変化量（歩行可能な被験者のみ）
- CSF 中の SMN 蛋白濃度のベースラインからの変化量
- PedsQL スコアのベースラインからの変化量
- ACEND スコアのベースラインからの変化量
- 臨床全般印象度－改善度（CGI-I）
- 疾病関連入院及び AE

第 3 群：オープンラベル ISIS 396443-CS12 試験（CS12）終了後に当試験に参加する被験者

- HFMSE スコアのベースラインからの変化量
- 上肢モジュール検査（Upper Limb Module Test）のベースラインからの変化量（歩行不能な患者を対象）
- 6 分間歩行試験におけるベースラインからの変化量（歩行可能な被験者のみ）

- CMAP 及び運動単位数推定法（多点刺激法）による運動単位数の合計及びベースラインからの変化量（ISIS 396443-CS12 試験ですでに評価が行われた被験者を対象とする）
- 筋力検査（5 歳児以上のみ）
- CSF 中の SMN 蛋白濃度のベースラインからの変化量
- PedsQL スコアのベースラインからの変化量
- ACEND スコアのベースラインからの変化量
- 臨床全般印象度－改善度（CGI-I）
- 疾病関連入院及び AE

2.8.3.5.2 薬物動態及び免疫原性の評価項目

本試験の PK 評価項目は、CSF 及び血漿中の ISIS 396443 濃度である。

本試験の免疫原性評価項目は、血漿中 ISIS 396443 抗体の発現率及び力価である。

2.8.3.5.3 安全性の評価項目

本試験における安全性/忍容性の評価項目は、以下のとおりである。

- 有害事象（AE）
- バイタルサイン及び体重
- 神経学的検査
- 理学検査
- 臨床検査（生化学的検査、血液学的検査、尿検査）
- 心電図（ECG）
- 併用薬の使用状況

有害事象名には MedDRA/J ver. 19.0 を用いた。

2.8.3.6 目標被験者数

CS3B、CS4 及び CS12 試験に参加した被験者のうち、最高 274 例を当試験に組み入れることとした。

2.8.4 治験の結果

本進捗報告書においては、SAE について記載する他、被験者内訳、人口統計学的特性、SMA 病歴及びこれまでに行われた治療回数を報告する。当治験は、現在継続中の盲検（部分を含む）試験であることから、結果の呈示に当たっては、割付けた治療には触れない。本進捗報告書においては、SAE データは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフまでに得られた安全性データベースを元に報告しており、その他の患者背景及び治療に関する情報については、データカットオフを 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日とする臨床データベースを元にしている。臨床データベースの立ち上げ日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり、データベースに被験者情報を継続的に追加している。安全性データベースの方は、臨床データベースよりも新しく、臨床データベースには含まれてない被験者 2 例の情

報が登載されている。

2.8.4.1 被験者の内訳

2.8.4.2 解析対象集団

臨床データカットオフ時点で CS11 試験の登録は継続中であった。登録済みの 4 例は、少なくとも 1 回の治験治療を受けており、安全性解析対象集団に含まれた。カットオフ時点で、全被験者は、治験を継続していた（表 105）。試験を終了した被験者数のデータは、臨床データベースに入力されていないことから、表 105 にはゼロ（0）と表示されている。

表 105 全登録被験者の特性

	Cohort 1 (CS3B) (N=10)	Cohort 2 (CS4) (N=0)	Cohort 3 (CS12) (N=13)	All Patients (N=23)
Subjects Screened	10	0	13	23
Screen Failures	0	0	0	0
Subjects Enrolled	10	0	13	23
Safety Set[1]	4 (100)	0	0	4 (100)
Completed Study Treatment?				
Yes	0	0	0	0
No	0	0	0	0
Ongoing	4 (100)	0	0	4 (100)
Completed Post-treatment Follow-up?				
Yes	0	0	0	0
No	0	0	0	0
Ongoing	4 (100)	0	0	4 (100)

Note:
[1]All patients who are enrolled and received at least one dose of study drug/sham procedure in this extension study.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 23:44)

2.8.4.3 人口統計学的及びベースラインの特性

安全性解析対象集団に含まれる全被験者に関する人口統計学的特性を表 106 に示す。安全性解析対象集団被験者のスクリーニング時点における年齢のメジアン値は 611 日、すなわち約 20 ヵ月であった（最小値 496 日、最大値 665 日）。被験者は、全例（100%）が白人であった。対象集団は、男女均等であった（それぞれ 50%ずつ）。

表 106　安全性解析対象被験者の人口統計学的特性

	Cohort 1 (CS3B) (N=4)	Cohort 2 (CS4) (N=0)	Cohort 3 (CS12) (N=0)	All Patients (N=4)
Age (day)				
n	4	0	0	4
Mean (SD)	595.75 (74.07)	NC (NC)	NC (NC)	595.75 (74.07)
Median (P25, P75)	611.00 (541.00, 650.50)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	611.00 (541.00, 650.50)
Min, Max	496, 665	NC, NC	NC, NC	496, 665
Age as of data cut off (day)				
n	4	0	0	4
Mean (SD)	687.00 (106.11)	NC (NC)	NC (NC)	687.00 (106.11)
Median (P25, P75)	722.00 (611.00, 763.00)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	722.00 (611.00, 763.00)
Min, Max	538, 766	NC, NC	NC, NC	538, 766
Gender				
Male	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)
Female	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	4 (100)	0	0	4 (100)
Race				
White	4 (100)	0	0	4 (100)
Black or African American	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

Note: Denominator for calculating percentage is number of subjects for each treatment group in Safety Set.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted]20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 23:44

安全性解析対象集団に含まれる被験者の SMA 病歴を表 107 に示す。安全性解析対象集団の被験者は、全例 CS3B 試験を終了していた。SMA 症状が発現した月齢の中央値は 1 ヵ月（範囲：1～2 ヵ月）であった。安全性解析対象集団の被験者 4 例には、*SMN2* 遺伝子のコピー数に関する情報が得られていた。被験者全例（100%）において、*SMN2* 遺伝子のコピー数は 2 であり、これは、CS3B 試験の選択基準の一つであった。

表 107　　安全性解析対象被験者の SMA 病歴

	Cohort 1 (CS3B) (N=4)	Cohort 2 (CS4) (N=0)	Cohort 3 (CS12) (N=0)	All Patients (N=4)
Age SMA Onset (month)				
n	4	0	0	4
Mean (SD)	1.25 (0.50)	NC (NC)	NC (NC)	1.25 (0.50)
Median (P25, P75)	1.00 (1.00, 1.50)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	1.00 (1.00, 1.50)
Min, Max	1, 2	NC, NC	NC, NC	1, 2
Age SMA Diagnosed (months)				
n	4	0	0	4
Mean (SD)	2.50 (1.00)	NC (NC)	NC (NC)	2.50 (1.00)
Median (P25, P75)	2.00 (2.00, 3.00)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	2.00 (2.00, 3.00)
Min, Max	2, 4	NC, NC	NC, NC	2, 4
Number of Copies of SMN2 Gene				
2	4 (100)	0		4 (100)
Number of subjects with Symptoms Experienced				
Hypotonia				
Yes	4 (100)			4 (100)
No	0			0
Developmental Motor Delay				
Yes	4 (100)			4 (100)
No	0			0
Paradoxical Breathing				
Yes	4 (100)			4 (100)
No	0			0
Pneumonia or Respiratory Systems				
Yes	3 (75.0)			3 (75.0)
No	1 (25.0)			1 (25.0)
Limb Weakness				
Yes	4 (100)			4 (100)
No	0			0
Swallowing or Feeding Difficulties				
Yes	3 (75.0)			3 (75.0)
No	1 (25.0)			1 (25.0)
Other				
Yes	1 (25.0)			1 (25.0)
No	3 (75.0)			3 (75.0)
Number of subjects who have ever achieved a milestone				
Sat without support		0	0	0
Stood without support		0	0	0
Walked with support		0	0	0
Walked (at least 15 feet) independently		0	0	0

Note: SMA is from lead-in studies.
SOURCE: [redacted] (EDC Date: [redacted] 20[redacted], Output Date: [redacted] 20[redacted] 23:43)