2.8.4.4 曝露状況

治験治療への曝露データを表 108 に示す。臨床データカットオフ時点において、被験者 4 例には、少なくとも 1 回治験治療が行われていた（すなわち、ISIS 396443 を 1 回投与又はシャム処置を 1 回実施）。1 例（25%）には治験治療が 2 回、1 例（25%）には 3 回、2 例（50%）には 4 回行われていた。

表 108 安全性解析対象被験者における ISIS 396443 投与及びシャム処置回数

	Cohort 1 (CS3B) (N=4)	Cohort 2 (CS4) (N=0)	Cohort 3 (CS12) (N=0)	All Patients (N=4)
Number of subjects dosed or who underwent sham procedure	4 (100)	0	0	4 (100)
Number of doses received or sham procedures undergone				
2	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)
3	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)
4	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)
Total number of doses received or sham procedures undergone	13	0	0	13

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)

2.8.4.5 安全性の結果

安全性データ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のサブセクションに示す。これらのデータは、暫定的であり、確認のため照会を行う必要がある場合がある。

2.8.4.5.1 有害事象の発現状況

安全性データカットオフ時点において、当治験で死亡例は報告されていない。安全性カットオフ時点において、6 例の被験者に 14 件の SAE の発現が報告された。内訳は、上気道感染（3 件）、呼吸窮迫（2 件）、並びに、急性呼吸不全、気管支分泌物貯留、腸管栄養不耐性、ウイルス性肺炎、ライノウイルス感染、ロタウイルス感染、ウイルス感染、尿閉及び急性中耳炎が各 1 件であった。これらの SAE のうち、治験薬との因果関係が関連あり、又は、関連性が否定できないと治験責任医師が判定した事象はなかった。これらの有害事象の約半数は、重症度が中等度（7 件）であり、治験治療の変更を要しなかった（6 件）。これらの有害事象の大部分（11 件）は、安全性データカットオフ時点で回復していたと考えられた。

各 SAE の叙述（ナラティブ）を次項に示すと共に、SAE を発現した被験者の一覧を表 109、表 110 に示す。

表 109　SAE 発現被験者一覧（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]IS000182	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1778-5104	[redacted]	FEMALE	[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 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized, Medically significant	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000208	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1778-5104	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	ROTAVIRUS INFECTION	ロタウイルス感染	ロタウイルス感染	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000208	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1778-5104	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	UPPER RESPIRATORY INFECTION WITH RESPIRATORY DISTRESS	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 2/MODERATE
20[redacted]IS000208	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1778-5104	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	UPPER RESPIRATORY INFECTION 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	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000024	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1833-5305	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	ACUTE RESPIRATORY DECOMPENSATION DUE TO MUCUS PLUG	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 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Life-Threatening	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000024	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1833-5305	[redacted]	MALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	ACUTE RESPIRATORY DECOMPENSATION DUE TO MUCUS PLUG	気管支分泌物貯留	気管支分泌物貯留	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Life-Threatening	GRADE 2/MODERATE
20[redacted]IS000079	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1776-5209	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	VIRAL INFECTION	ウイルス感染	ウイルス感染	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]		Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000083	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1998-5008	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	FEEDING INTOLERANCE SECONDARY TO VIRAL URI (DUE TO RHINOVIRUS)	ライノウイルス感染	ライノウイルス感染	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized, Medically significant	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000083	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1998-5008	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	FEEDING INTOLERANCE SECONDARY TO VIRAL URI (DUE TO RHINOVIRUS)	栄養補給不耐性	経腸栄養不耐性	代謝および栄養障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Hospitalized, Medically significant	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000083	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1998-5008	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	FEEDING INTOLERANCE SECONDARY TO VIRAL URI (DUE TO RHINOVIRUS)	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, Medically significant	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000083	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1998-5008	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	URINARY RETENTION	尿閉	尿閉	腎および尿路障害	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]		Hospitalized, Medically significant	GRADE 1/MILD

表 109　　SAE 発現被験者一覧（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]IS000083	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	1998-5008	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	L ACUTE OTITIS MEDIA	急性中耳炎	急性中耳炎	感染症および寄生虫症	MedDRA 19.0	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Medically significant	GRADE 1/MILD
20[redacted]IS000109	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	2000-5203	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	UPPER RESPIRATORY INFECTION	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]		Hospitalized	GRADE 3/SEVERE
20[redacted]IS000122	[redacted]20[redacted]	ISIS 396443-CS11	2000-5005	[redacted]	FEMALE	[redacted]20[redacted]	UNITED STATES	VIRAL 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

表 110　SAE 発現被験者一覧（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]IS000182	ISIS 396443-CS11	1778-5104		ISIS 396443			445 days		NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Archive
20[redacted]IS000208	ISIS 396443-CS11	1778-5104		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	15 days	0 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Archive
20[redacted]IS000208	ISIS 396443-CS11	1778-5104		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	15 days	0 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Archive
20[redacted]IS000208	ISIS 396443-CS11	1778-5104		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	15 days	0 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Archive
20[redacted]IS000024	ISIS 396443-CS11	1833-5305		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	15 days	14 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Quality-Review
20[redacted]IS000024	ISIS 396443-CS11	1833-5305		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	15 days	14 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Quality-Review
20[redacted]IS000079	ISIS 396443-CS11	1776-5209		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	32 days	16 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED		PHYSICIAN	Query-Pending
20[redacted]IS000083	ISIS 396443-CS11	1998-5008		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	56 days	84 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Query-Pending
20[redacted]IS000083	ISIS 396443-CS11	1998-5008		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	56 days	84 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Query-Pending
20[redacted]IS000083	ISIS 396443-CS11	1998-5008		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	56 days	84 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Query-Pending
20[redacted]IS000083	ISIS 396443-CS11	1998-5008		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	60 days	84 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	ONGOING (SAE CONTINUING)	PHYSICIAN	Query-Pending

表 110　　SAE 発現被験者一覧（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]IS000083	ISIS 396443-CS11	1998-5008		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	67 days	84 days	TEMPORARILY INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Query-Pending
20[redacted]IS000109	ISIS 396443-CS11	2000-5203		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	100 days	62 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	ONGOING (SAE CONTINUING)	PHYSICIAN	Query-Pending
20[redacted]IS000122	ISIS 396443-CS11	2000-5005		ISIS 396443	12 MG ONCE	/ [redacted]20[redacted]:00:00:00	42 days	28 days	NONE	NOT RELATED	NOT RELATED	RECOVERED	PHYSICIAN	Assessment

2.8.4.5.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

当治験は盲検化されているため、個々の被験者の治験治療が 12 mg 用量の ISIS 396443 であるのか、シャム処置であるのかは不明である。第3回目の治験治療の終了時まで、被験者全例に 12 mg 用量の ISIS 396443 が少なくとも 1 回投与されている状態にならない。以下の叙述に記載した年齢（月齢）は、SAE が初発した時点のものである。これらのデータは、暫定的であり、確認のため照会を行う必要がある場合がある。ソースデータ内で認められた相違については、本進捗報告書作成日時点で得られた情報を元に、訂正が行われている。

被験者 1778-5104

被験者 1778-5104 は、月齢 [redacted] ヵ月の白人女児 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に医学的に重要な呼吸窮迫により入院した他、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）にロタウイルス感染、上気道感染及び呼吸窮迫により入院。関連する既往歴は、軽度前額部皮膚炎、奇異性呼吸、筋緊張低下、反射消失、舌筋線維束性収縮、呼吸不全及び胃ろう管挿入があった。関連する併用薬としては、アセトアミノフェン及び抗細菌性下痢剤が挙げられた。Day 15 に認められたロタウイルス感染、上気道感染及び呼吸窮迫の発現時に使用していたその他の併用薬としては、アモキシシリン・クラブラン酸が考えられた。これらのイベント発現以前に、徒手的胸部理学療法、吸引及び排痰介助を日々行うことによる呼吸支援が行われていたが、二相式陽圧換気（BiPAP）は、被験者が病気のときのみ使用していた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に、被験者にうっ血が認められると共に、分泌物量が増加した。この時点では、被験者は、スクリーニングを終了していたものの、当治験の初回治療を受ける前であり、入院もしていなかった。被験者の母親の報告では、被験者にはこれらの症状が認められたが、被験者の姉妹も病気であった。自宅での呼吸支援として、BiPAP を装着すると共に、分泌物を吸引・除去した。しかし、被験者には分泌物の亢進が継続している他、嘔吐、浅呼吸及び喘鳴を被験者の母親が認め、危機評価予防チームは被験者を入院させ、さらに治療を行うことを推奨した。Day 9 に、被験者に対し地域他院による入院加療が行われた。ピペラシリン・タゾバクタムを開始し、経口摂取は行わず、静注液（5%生食デキストロース溶液及び生食）のボーラス投与のみとした。その後、被験者は、治験実施医療機関の中核病院に転院。大量の呼吸器分泌物の産生、間欠性頻脈、発熱及び不快感などの症状により、Day 8 に、当該中核病院の ICU に入院となった。喀痰検査により、グラム陽性球菌及びグラム陰性桿菌が数種確認されたものの、ウイルス検査は陰性であった。入院 2 日目に撮影した胸部 X 線では、右中葉の陰影悪化が認められ、無気肺と思われたものの、肺炎の可能性も否定できなかった。治療として、アンピシリン・スルバクタム、アモキシシリン・クラブラン酸、アセトアミノフェン、イブプロフェン及びオンダンセトロンを投与した。被験者には、BiPAP の装着を行うと共に、レバルブテロール及び高張生食水の投与、胸部理学療法、喀痰介助並びに積極的吸引を行った結果、呼吸状態は改善した。初期治療後、被験者の状態は、「安定」と報告されている。胃ろう管栄養療法を再開したが、問題なく忍容した。Day 5 に、当該事象は回復したと判断され、被験者は自宅に戻った。当該事象により治験治療に特段の措置は、講じなかった。

自宅において、アモキシシリン・クラブラン酸を 10 日間服用し、BiPAP から離脱して room air 呼吸へと切り替えた。数日後、被験者は、易刺激的となり、鼻漏が発現、透明な分泌物量が増加

した。Day 14 に、被験者は、低酸素症を発症し、酸素飽和度が 88%となり、BiPAP を再開した。Day 15 には、予定に従い来院したものの、救急処置室に搬送後、頻脈（心拍数 130～140 台）、うっ血及び低酸素症により入院となった。呼吸器検査では、吸気性異音/喘鳴が時折認められたものの、非対称性や呼吸労作の増加は認められなかった。胸部 X 線では、局所浸潤影や重度の無気肺は認められなかった。喀痰培養検査により、中程度のグラム陽性双球菌のほか、グラム陰性及びグラム陽性桿菌が若干認められたものの、グラム陰性双球菌はほとんど確認されなかった。また、被験者には、悪心/嘔吐及び下痢が間欠的に認められた。便検査では、ロタウイルスが陽性であった。その他、クロストリジウム・ディフィシル菌も陽性であったが、クロストリジウム・ディフィシル菌毒素は陰性であった。そのため、当該菌に対する治療は行われなかった。治療として、アセトアミノフェン、イブプロフェン、オンダンセトロン、生食ボーラス及び静注用デキストロース含有塩化カリウム水溶液を投与した。分泌物除去を目的として、胸部理学療法、喀痰介助及び吸引を頻回に行った。被験者には BiPAP を装着すると共に、レバルブテロールの投与により、呼吸状態は改善した。初期治療後、被験者は安定し、当該事象は回復したと考えられたことから、Day 20 に退院、自宅に戻った。治験治療は、Day 15 に中断し、Day 24 に再開した。

治験責任医師は、呼吸窮迫の有害事象並びにロタウイルス感染及び上気道感染の有害事象について、重症度は中等度と判断し、治験治療とは関係なしとした。治験依頼者は、これらの有害事象はすべて治験治療と関係なしと判断し、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 1833-5305

被験者 1833-5305 は、月齢 [redacted] ヵ月の白人男児 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）に生命の危険がある急性呼吸不全及び気管支分泌物貯留が発現した。関連性のある病歴は、体重増加不良、奇異性呼吸パターン、足関節拘縮、胃ろう管設置、舌筋線維束性収縮、筋緊張低下、反射消失、小帯切除術及び胸部 X 線に示される釣鐘状胸郭があった。被験者は、気管開口術による管理が必須であった。関連性のある併用薬としては、エルダーベリーシロップ、アルブテロール（サルブタモール）、プロバイオティクス、マルチビタミン剤及びシプロフロキサシンが考えられた。有害事象発現以前に、徒手的胸部理学療法、吸引及び排痰介助を日々行うことによる呼吸支援が行われていたが、BiPAP は使用していなかった。Day 15、被験薬投与/シャム処置を終了して帰宅後、酸素飽和度が 40%にまで低下、蒼白となり、眼球が上転した。吸引、喀痰介助及び酸素吸入を開始し、気管チューブの交換を行った。酸素飽和度は 89%に上昇したが、両親によれば、まだ「大丈夫に見えない」とのことであった。再度、気管チューブの交換を行ったところ、両親のことばによれば、大きな痰の塊がチューブと共に出てきた。二回目の気管チューブ交換後、被験者は元の状態に戻り、同日中にこれらの有害事象は回復したと判断された。救急処置室には行かなかった。また、当該事象により治験治療に特段の措置は、講じなかった。

治験責任医師は、急性呼吸不全及び気管支分泌物貯留の有害事象について、重症度は中等度と判断し、治験治療とは関係なしとした。治験依頼者は、これらの有害事象が治験治療と関係なしと判断し、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 1776-5209

被験者 1776-5209 は、月齢 [redacted] ヵ月の白人女児 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 32）にウイルス感染により入院した。関連性のある病歴は、誘因のない強膜出血（短時間のエピソード 2 件）、胃食道逆流症、間欠性便秘、筋緊張低下、反射消失、拘縮及び舌筋線維束性収縮があった。被験者は、気管開口術及びニッセン法噴門形成術を伴う胃ろう管造設が必須であった。関連性のある併用薬としては、塩化ナトリウム、アルブテロール（サルブタモール）、ブデソニド、アセチルシステイン、バシトラシン、グリセリン、イブプロフェン、ラクトバチルス菌、アスコルビン酸・エルゴカルシフェロール・ニコチンアミド・フッ化カリウム・レチノール・リボフラビン・塩酸チアミン、酸化亜鉛、エルゴカルシフェロール、酸素及びアセトアミノフェンが考えられた。有害事象発現以前に、徒手的胸部理学療法、吸引、排痰介助及び BiPAP 装着による呼吸支援が日々行われていた。最後の被験薬投与/シャム処置から 15 日が経過した Day 32 に、高熱（最高体温：103.5°F）が 24 時間以上続いたことから、集中治療室に入院。呼吸器系パネル検査（PCR 法）では、呼吸器系シンチウムウイルス、RNA 及びその他のウイルスが陰性であった。その後、被験者は、両耳感染と診断された。報告時点において、当該事象の転帰は不明であった。また、当該事象により治験治療に特段の措置は、講じなかった。

治験依頼者は、ウイルス感染の有害事象は重度であるが、治験治療と関係なしと判断した。治験依頼者は、当該有害事象が治験治療と関係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 1998-5008

被験者 1998-5008 は、月齢 [redacted] ヵ月の白人女児 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 56）に医学的に重要なライノウイルス感染、摂食不耐性及び上気道感染により入院した。関連性のある既往歴は、睡眠関連性低換気、術後肺虚脱、胃食道逆流症、嚥下傷害、筋緊張低下、骨格筋力低下、生歯に伴う癇癪、経鼻十二指腸管挿入、経鼻胃管挿入、G 管挿入、ニッセン式噴門形成術、奇異性呼吸、反射消失、釣鐘状胸郭、舌筋線維束性収縮、足関節拘縮、気管開口術、パラインフルエンザウイルス 3 型感染、慢性神経筋疾患呼吸不全、左下葉の反復性無気肺、右大腿骨骨折及び甲状腺結節があった。被験者は、胃ろう造設術及び気管開口術による管理が必須であった。関連性のある併用薬としては、アルブテロール（サルブタモール）、塩化ナトリウム、ラニチジン、硝酸銀、コレカルシフェロール、アトロピン、アセトアミノフェン、ラクトバチルス・アシドフィルス菌、トブラマイシン、ヒマラヤ岩塩及びエルダーベリーシロップのサプリメント、マルチビタミン類、ナイスタチン、プロバイオティクス並びに滅菌水が考えられた。有害事象発現以前に、徒手的胸部理学療法、吸引、排痰介助及び BiPAP 装着による呼吸支援が日々行われていた。最終治験薬投与/シャム処置から 14 日後の Day 43 に、被験者が覚醒すると、紅潮しており、頻脈、冷湿で、周囲には悪臭のする軟便がおむつからあふれていた。腹部は膨満しており、母親は、恥骨上部の臍から 5 cm 下にしこりがあるのを触診で発見。母親は、通気及び胃ろう管の排液を行い、55 mL の非胆汁性フィード液を回収した。しこりは、その後数時間で解消し、被験者の母親は、入院前夜まで再発を認めなかった。胃ろう管フィード液は、経腸栄養サポート液、電解質補充液、白グレープジュース、米乳、水分及びビタミン・サプリメントが含まれており、53 mL/時で送られていた。Day 38 に、胃ろう管栄養剤にヘンプミルク 1 オンスを追加。フィード液の送液を 1 時間中断した後、電解質補充液のみを速度を下げて注入。電解質補充液を忍容したので、経腸栄養

サポート液、電解質補充液及び水分を混合して同日再開した。それ以降被験者は、フィード液の送液を忍容しなかった。両親は、ヘンプミルクとサプリメントを追加、送液速度を上げようと試みたが、その度に被験者の腹部はガスにより膨満、胃ろう管からの空気排出量が増加し、張りが強くなり、不快感が高まった。入院前の 2 週間、胃ろう管の送液速度は、30 mL/時台であった。被験者の排便状況は、ベースラインと同じであり、1 日 1 回大量の軟便が出るか、1 日おきに 2 回排便をするかのいずれかであった。最終治験薬投与/シャム処置から 27 日後の Day 56 に、フィード液不耐性が 2 週間続いたことから入院。入院時の臨床検査結果は、次のとおりであった：アミラーゼ 21 U/L (基準値: 25～125 U/L)、リパーゼ 23 U/L (基準値: 8～78 U/L)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 60 U/L (基準値: 21～44 U/L)、アラニンアミノトランスフェラーゼ 38 U/L (基準値: 0～55 U/L)、塩素イオン 112 mmol/L (基準値: 98～107 mmol/L)、二酸化炭素 14 mmol/L (基準値: 22～29 mmol/L)、及びクレアチニン 0.11 mg/dL (基準値: 0.15～0.40 mg/dL)。腹部 X 線像は、便を伴わない非閉塞性腸管ガスパターンに加えて、結腸内に非特異的な鏡面形成像（air-fluid level）を示した。理学検査では、腹部は柔らかく、膨満しておらず、圧痛は認められなかった。また、触診では胃ろう管フィード液の逆流が認められたが、肝脾腫は認められなかった。検査時に恥骨上部の腫瘤は確認されなかった。医療方針として、便検査によりクロストリジウム・ディフィシル菌の検出及び上部消化器検査及び小腸追跡造影検査を行い、小規模の部分閉塞を確認することとした。末梢挿入型中心静脈カテーテルを挿入し、完全非経腸栄養療法に切り替えた。これらの有害事象は、Day 68 に回復したと考えられた。これらの有害事象により治験治療は、一時中断した。

Day 60 に、被験者に尿閉が発現し、治験治療を一時的に中断した。報告時点において、当該事象は継続していた。Day 67 に、被験者に急性中耳炎が発現し、治験治療を一時的に中断した。この有害事象は、Day 78 に回復したと考えられた。

治験責任医師は、ライノウイルス感染、経腸フィード不耐性及び上気道感染の有害事象について重症度は重度、又、尿閉及び急性中耳炎の有害事象は軽度と判断した。治験依頼者は、これらの有害事象が治験治療と関係なしと判断し、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。

<u>被験者 2000-5203</u>

被験者 2000-5203 は、月齢[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 100）に上気道感染により入院した。関連性のある既往歴は、腹式呼吸促迫、骨格筋力低下、ニッセン式噴門形成術による胃ろう管造設、気管支鏡検査、奇異性呼吸、筋力低下、軽度の新生児黄疸及び胃食道逆流症があった。被験者は、胃ろう管造設による管理が必須であった。関連する併用薬としては、アジスロマイシン、アセトアミノフェン及びイブプロフェンが考えられた。有害事象発現以前に、徒手的胸部理学療法、吸引、排痰介助及び BiPAP 装着による呼吸支援が日々行われていた。最終治験薬投与/シャム処置から 36 日後の Day 99 に、被験者は、持続性咳嗽及び呼吸器症状が 3 週間以上継続したことから、緊急治療室に搬送され、その後 Day 100 に上気道感染により入院。緊急治療室への入院 2 週間前から、アジスロマイシンによる治療が行われていた。Day 92 に、レッチング及び酸っぱい匂いのする逆流物が発生後、鼻腔開大及び腹式呼吸を伴う努力性呼吸が発現したが、その後数日で回復した。しかし、入院前 2～3 日間、咳嗽増加、頻呼吸及び心拍

数が 160 bpm 台であった。また、空嘔吐が間欠的に認められた他、口から時折酸っぱい匂いがした。注記すべきこととして、腹腔鏡下噴門修復術を行ったにもかかわらず、ニッセン式噴門形成術による噴門部が緩いと報告されていた。Day 98 に、父親は、被験者の口から緑色の粘液が出ていることに気づいた。入院時、被験者に 101°F の発熱があり、1 日に 4 回軟便があった。理学検査では、軽度の呼吸窮迫のほか、頻呼吸、咳嗽及び呼吸労作の軽度増加が認められた。聴診では、肺はきれいであったものの、大気道に分泌物が認められた。被験者は、睡眠中 BiPAP 装着を忍容できず、外すことがしばしばあった。BiRAP 装着時には最高 1 分間 60 回の頻呼吸となり、装置にうまく同期できなかった。BiPAP 未装着で room air 下で眠るときには、酸素飽和度が短時間 80%後半にまで低下することがあった。被験者には、4 時間毎にアルブテロール投与、胸部理学療法、喀痰介助、体位ドレナージ療法及び再度喀痰介助を行うことにより、気道クリアランスを積極的に行った。また、ブデソニドを 1 日 2 回投与した。ROS により、呼吸器系症状のため抗生物質が過去一年間毎月投与されていたことが判明。胸部 X 線では、前胸部に空気及び肺過膨張が認められた他、右下葉に無気肺の可能性が示唆された。報告時点において、当該事象は継続していた。当該事象により治験治療に特段の措置は、講じなかった。

治験責任医師師は、上気道感染の有害事象は重度であるが、治験治療と関係なしと判断した。治験依頼者は、当該有害事象が治験治療と関係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 2000-5005

被験者 2000-5005 は、月齢 [redacted] ヵ月の白人女児 SMA 患者であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 42）ウイルス性肺炎によりに入院した。関連性のある病歴は、奇異性呼吸、吐出（逆流）/胃食道逆流症及び筋緊張低下があった。 嚥下障害により経鼻胃管が設置されていた。関連性のある併用薬としては、アルブテロール（サルブタモール）のほか、鉄、センナ、ビタミン及びラニチジンを含むマルチビタミン剤が考えられた。有害事象発現以前に、徒手的胸部理学療法、排痰介助及び吸引を日々行う他、BiPAP 装着を時折使用することにより呼吸支援が行われていた。最終治験薬投与/シャム処置から 13 日後の Day 42 に、被験者は、肺炎により入院。BiPAP 装着や酸素療法は、不要であった。この有害事象は、Day 44 に回復したと考えられた。当該事象により治験治療に特段の措置は、講じなかった。

治験責任医師師は、ウイルス性肺炎の有害事象は中等度であるが、治験治療と関係なしと判断した。治験依頼者は、当該有害事象が治験治療と関係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。

2.8.5 結論

臨床データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、当盲検試験は実施中であり、登録は継続中であった。

安全性データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）現在で、当試験に死亡例は認められていない。6 例に 14 件の SAE の発現が認められ、その内で、治験責任医師が治験治療に関連ありと判断したものはなかった。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、本質的に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 ISIS 396443 治験で認められたものと同じであり、SMA の臨床経過に合致する（Oskoui 2007; Wang 2007）。

3 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

3.1 ISIS 396443-CS3B 試験

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1775-5013

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、ライノウイルス／エンテロウイルス［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

乳児発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の白人男児で、入院が必要な重篤な有害事象の定期報告として「無気肺」、「ライノウイルス／エンテロウイルス」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「肺炎」が報告された。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを受けている。病歴として、呼吸補助筋の使用、拘束性肺疾患、筋緊張低下、筋力低下、斜頚、不随意性筋収縮、上気道分泌増加、食道－胃底部形成術がある。栄養法として胃腸管挿入を行った。本被験者のベースライン時点での CHOP INTEND スコアの合計は 27 であった。本事象発現時点の併用薬は、マルチビタミン剤、ドルナーゼアルファ、セチリジン、パラセタモールであった。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳の介助、吸引、BiPAP 装着を毎日行った。

本被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日を Day 1 として ISIS 396443 の初回投与を受けた。ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64 の投与はそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った。

Day 19 に、非重篤な有害事象として気管支分泌物貯留（中等度及び治験薬との関連なしと評価）が発現した。20[redacted]年[redacted]月（日付不明）、朝の経管栄養時に非重篤な咳も認められた（軽度及び治験薬との関連なしと評価）。Day 63、ISIS 396443 の最終投与から 34 日後、ISIS 396443 の初回投与から 62 日後、規定の神経科受診時に酸素飽和度 75%の低酸素状態であることが確認された。呼吸窮迫及び 39.5℃ の発熱により救急科に搬送された。その他のバイタルサインは、血圧 100/66 mmHg、心拍数毎分 166 拍、呼吸数毎分 34 回であった。身体的所見として、退縮及び頻脈を伴う呼吸仕事量の増加が注目すべきものであった。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査は、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。胸部 X 線により右肺上葉に無気肺が認められた。静脈血ガスは正常であったが、好中球数増加、杆状核好中球数増加、C－反応性蛋白増加が報告された。本被験者は小児集中治療室（PICU）に入院し、BiPAP を装着された。PICU での診察時、本被験者に頻脈が認められたため、生理食塩水の静注投与を受け、頻脈は消失した。入院時は経腸栄養法が継続された。分泌物を移行させるため、サルブタモール投与と胸部理学療

法、高張食塩液、ドルナーゼ吸入液の投与、咳の介助が行われた。その他の治療として、発熱に対するパラセタモール、セフトリアキソン、静脈内輸液、イブプロフェン、アモキシリン／クラブラン酸、アセチルシステイン、ラニチジンが挙げられる。本被験者が BiPAP 装着せずに過ごす時間は徐々に増加、忍容性は良好であった。Day 64、「ライノウイルス／エンテロウイルス」、「無気肺」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「肺炎」により、治験薬の投与を一時中断した。Day 70 に本被験者は肺治療ユニットに移動して BiPAP 装着を継続したが、BiPAP 装着しない時間が徐々に増加した。右肺上葉の持続性無気肺により呼吸器治療を継続した。退院前の身体的所見としては、両肺に粗い呼吸音があり、右肺上葉で若干呼吸音の減弱が認められたものの、両肺共に十分な通気があった。本被験者は Day 77 に抗 RS ウイルス免疫グロブリンワクチン、Day 80 にインフルエンザワクチンの接種を受けた。Day 81 には、「ライノウイルス／エンテロウイルス」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「肺炎」の事象が消失したと判断され、「無気肺」は重篤な有害事象の基準を満たさなかったものの、非重篤な有害事象（軽度及び治験薬との関連なしと評価）として持続、報告の時点で継続と判断された。本被験者は BiPAP 装着したまま退院、アルブテロール、胸部理学療法、咳の解除、高張食塩液、ドルナーゼ、アセチルシステインによる呼吸器治療を継続した。本被験者は退院時、室内空気で BiPAP を 1 日 2 時間外して耐えることができ、血液ガス検査の結果は安定、胸部 X 線にて右肺上葉の持続性無気肺の安定した状態が認められた。Day 99 に本治験薬の投与を再開した。非重篤な有害事象である咳は Day 111 に消失したと判断、非重篤な有害事象である気管支分泌物貯留は Day 115 に軽度に改善、同日消失した。

治験責任医師は「無気肺」、「ライノウイルス／エンテロウイルス」、「慢性呼吸不全の急性増悪」を重度と評価したが本治験薬とは関連なしと判断、「肺炎」については中等度と評価、治験薬とは関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時点で未知ものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1775-5074

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、嚥下障害［MedDRA PT：嚥下障害］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、高炭酸ガス血症［MedDRA PT：高炭酸ガス血症］、低酸素症［MedDRA PT：低酸素症］

乳児期発症型 SMA 患者を対象として ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の白人女児の「RS ウイルス細気管支炎」、「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」（2 事象）、「無気肺」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「低酸素症」、「高炭酸ガス血症」による入院が必要な重篤な有害事象、及び医学的に重要な事象である「無気肺」及び「嚥下障害」の定期報告。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 に ISIS 396443 12 mg の相当用量の髄腔内投与又はシャム処置のいずれかを受ける。病歴として、胃瘻造設術、筋緊張低下、呼吸補助筋の使用、食道ー胃底部形成術が挙げられる。本被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは 34 であった。

本被験者は Day 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に ISIS 396443 の初回投与を受けた。ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 の投与はそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

報告された重篤な有害事象：低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］

本事象発現時点の併用薬は、マルチビタミン剤、プレドニゾン、サルブタモール、セフジニルであった。本事象発現時点の換気補助は、用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP 装着 、及び咳の介助であった。Day 64 には、非重篤な咳が認められた（軽度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）。Day 87 には、被験者はうっ血、発熱、咳により来院した。本被験者のベースラインの酸素飽和度は低下していた（詳細不明）。胸部 X 線により間質性炎症が認められ、サルブタモール、プレドニゾン、セフジニルの投与を受けた。その後改善が認められたため、本被験者は退院した。Day 88 に非重篤な有害事象が中等度にまで悪化したが、治験薬との関連なしと判断された。ISIS 396443 の前回の投与から 34 日後、初回投与から 90 日後の Day 91 に、本被験者の母親から、本被験者に呼吸仕事量増加を伴う持続的低酸素血症状態が認められたことが報告され、本被験者の酸素飽和度が 90%未満まで継続的に低下した。本被験者はさらなる治療・介護のため入院した。バイタルサインは、血圧 122/86 mmHg、脈拍毎分 188 拍（bpm）、体温 36.4°C、呼吸数毎分 88 回であった。

本被験者には、退縮及び低音性連続性ラ音を伴う呼吸窮迫が認められた。Day 92 に胸部 X 線を行ったところ、右肺中葉の無気肺が前回の検査より改善していた。RS ウイルスのウイルスパネルは陽性であった。本被験者は BiPAP 装着と酸素補給が行われ、それらの使用は徐々に取りやめられた。胸部理学療法と咳の介助を行った結果、呼吸に改善が見られた。当初セフトリアキソンの投与を開始したが、48 時間前採取の血液培養が陰性だったため投与を中止した。また、本被験者は塩化ナトリウム、サルブタモール、メチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン、アセチルシステイン、スクロース、ラセミ型エピネフリン、アセチルシステインの投与を受けた。Day 96 の身体的診察所見では、軽度から中等度の頻呼吸、軽度の退縮及び断続性ラ音の減少が見られた。同日、被験者は退院し、非重篤な有害事象の咳を含む事象は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」、「RS ウイルス細気管支炎」、及び「無気肺」を重度と評価し、治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を治験薬との関連なしと評価した。本事象は、報告時点では未知のものとして評価された。

報告された重篤な有害事象：低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、嚥下障害［MedDRA PT：嚥下障害］

本被験者は「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」、「RS ウイルス細気管支炎」、「無気肺」のためすでに入院していた。本事象発現時点の併用薬として、マルチビタミン剤が挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、咳の介助及び夜間の BiPAP 装着を行った。Day 123、非重篤な有害事象の鼻閉が認められた（軽度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）。ISIS 396443 の前回の投与から 76 日後、初回投与から 132 日後の Day 133 に、1 週間続く咳と呼吸仕事量増加のため救急科を受診した。バイタルサインは血圧 128/75 mmHg、脈拍 189 bpm、呼吸数毎分 41 回、体温 38.7℃、酸素 3.5 L/分投与で酸素飽和度は 96%であった。身体的診察所見では、頻脈、頻呼吸、呼吸窮迫、低音性連続性ラ音、軽度の肋骨下陥凹、筋緊張異常が認められた。冬季呼吸器ウイルスパネルは陰性であった。本被験者は、誤嚥性肺炎の懸念によりクリンダマイシン、その他アルブテロール及び生理食塩水の投与を受け、その後小児集中治療室（PICU）に入院した。BiPAP 装着し呼吸補助回数を増加させた。Day 134 に、誤嚥性肺炎が消失したため、クリンダマイシンの投与が中止された。Day 135 の胸部 X 線では、左肺下葉に肺胞性陰影が認められ、容積減少の改善が見られた以外の変化は認められなかった。48 時間前採取の血液培養は陰性であった。Day 136 には分泌の改善が見られ、自宅での BiPAP 装着による治療とした。同日、本被験者は退院し、非重篤な有害事象の鼻閉を含む事象は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「無気肺」を重度と評価し、治験薬とほとんど関連なしと判断した。治験責任医師は「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」を重度と評価し、治験薬とほとんど関連なしと判断、また「嚥下障害」を中等度、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は「無気肺」を治験薬とほとんど関連なし、「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」及び「嚥下障害」を治験薬と関連なしと判断した。すべての事象が、報告時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、高炭酸ガス血症［MedDRA PT：高炭酸ガス血症］、低酸素症［MedDRA PT：低酸素症］

本被験者は、「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」（2 事象）、「RS ウイルス細気管支炎」、「無気肺」のためすでに入院していた。本事象発現時点の併用薬は、マルチビタミン剤、サルブタモール、ビタミン D、硫酸第一鉄、及びセフィキシムであった。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP の装着、咳の介助を毎日行った。Day 198 以降、本被験者には非重篤な有害事象の鼻閉が見られた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に非重篤な細菌感染の可能性が認められた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。Day 243 には、非重篤な発熱が見られた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が、Day 245 に消失した。ISIS 396443 の前回の投与から 70 日後、初回投与から 253 日後の Day 254 に、発熱、頻脈、酸素濃度の低下が見られた（詳細不明）。本被験者は救急科で診察を受けた後、小児集中治療室に移された。入院時に当初診断された細菌性肺炎の部分寛解は、最近感染の可能性に対する治療歴によるものと判断された。胸部 X 線の結果、浸潤物は認められなかった。ウイルスパネルは陰性で、本被験者の白血球数は 13.6（測定単位及び基準範囲は不明）であった。本被験者に対しては、BiPAP の継続的使用の増加、咳の介助、理学療法、及び吸引を行った。退院前は BiPAP の装着時間を減らし、試験的に BiPAP 装着の取りやめを開始した。Day 255 には、非重篤な上気道うっ血が認められた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。Day 258 に本被験者は安定した状態で退院し、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「高炭酸ガス血症」、及び「低酸素症」は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬に対する措置は取られなかった。Day 280 には非重篤な上気道うっ血が消失したと判断され、非重篤な鼻閉は報告時点で継続していた。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「高炭酸ガス血症」、「低酸素症」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1775-5141

生年月日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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:無気肺［MedDRA PT:無気肺］、低酸素症を伴う呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎［MedDRA PT：細気管支炎］、新規発症院内感染性肺炎［MedDRA PT:院内感染］、細菌性肺炎疑い［MedDRA PT:細菌性肺炎」、呼吸窮迫［MedDRA PT:呼吸窮迫］、ライノウイルス/エンテロウイルスウイルス［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、「無気肺」、「低酸素症を伴う呼吸不全」、「新規発症院内感染性肺炎」、「呼吸窮迫」、「推定細菌性肺炎」、及び「ライノウイルス／エンテロウイルス」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、先天性舌小帯短縮症、気道うっ血、誤嚥、嚥下障害、高ビリルビン血症、黄疸、筋緊張低下、紅斑性皮疹皮膚乾燥、斜頚、不随意性筋収縮、道ー胃底部形成術、舌小帯手術が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、27 であった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象:無気肺［MedDRA PT:無気肺］、低酸素症を伴う呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎［MedDRA PT：細気管支炎］、新規発症院内感染性肺炎［MedDRA PT：院内感染］

本事象発現時点での併用薬として、ナイスタチンが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、必要に応じて咳介助及び吸引を行っていた。Day 209 に、非重篤な有害事象の間欠性鼻閉が認められた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。ISIS 396443 の前回の投与から 39 日後、ISIS 396443 の初回投与から 224 日後の Day 225 に、非重篤な有害事象の発熱（軽度及び治験薬と関連なしと評価）を伴う、ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎、無気肺、低酸素症を伴う呼吸不全により入院した。同日、胸部 X 線の結果、左中葉全体の広範囲に陰影が認められたが、半胸郭内の明らかな容量喪失、限局性又は多層構造の気腔硬化、右上葉亜区域性無気肺、若干中央の間質性隆起がある場合は左上葉の虚脱/無気肺に関連する可能性がある。ウイルス検査は、ライノウイルス/エンテロウイルスが陽性で、血液培養では増殖は見られなかった。臨床検査の結果、杆状核好中球数が 11.1、C 反応性蛋白が 1.60、好中球絶対数が 7.30、好中球数が 59.8、血中クロールが 111 と上昇、リンパ球数は 23.1 低下を示した（測定単位及び参照範囲は不明）。血液ガス

分析を行った結果、二酸化炭素分圧は 33、塩基余剰は-6 に低下した（測定単位及び参照範囲不明）。Day 226 に行われた胸部 X 線では、持続性の肺膨張低下、過去の検査を比較した左肺の肺胞曝気の改善、亜区域性無気肺に関連する可能性のある右上葉のぼんやりした軽度の陰影、慢性変化、低換気の変化、及び/又は反応又は炎症による気道の縮小に関連する可能性のある中央の持続性間質性隆起が確認された。本被験者は、サルブタモール、クリンダマイシン、パラセタモール、イプラトロピウム、セフトリアキソン、及び塩化ナトリウムの投与を開始した。同日、非重篤な発熱は消失したと判断された。Day 227 に行われた胸部 X 線検査では、右上葉にある気腔疾患が若干大きく硬化しており、恐らく容量喪失による無気肺、肺炎、右肺門領域の持続性気腔疾患によるものと思われる。パリビズマブ及びビタミン（詳細不明）を含む硫酸第一鉄の投与を開始した。Day 229 に、胸部 X 線検査の結果、恐らく無気肺に関連する持続性の両肺門領域の陰影を伴う右上葉の浸潤又は無気肺の消失による、肺胞曝気の大幅な改善が見られた。Day 230 の胸部 X 線では、右上葉に限局性気腔陰影が認められたが、恐らく肺炎又は無気肺を示すものと思われる。ISIS 396443 の前回の投与から 46 日後、ISIS 396443 の初回投与から 231 日後の Day 232 の入院中、本被験者は肺炎を発症した。Day 235 の胸部 X 線では、前回の検査結果から変化は見られなかった。クリンダマイシンの投与が継続された。同日、「新規発症院内感染性肺炎」は重篤な有害事象の条件を満たさなくなったが、Day 236 時点で非重篤な有害事象の「持続性院内感染性肺炎」（軽度及び治験薬と関連なしと評価）として持続した。Day 240 には、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、「無気肺」及び「低酸素症を伴う呼吸不全」は消失したと判断され、本被験者は退院した。すでに報告されている非重篤な有害事象の「持続性院内感染性肺炎」及び非重篤な有害事象の鼻閉は、それぞれ Day 242 及び Day 386 に消失したと判断された。「無気肺」、「低酸素症を伴う呼吸不全」、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、「新規発症院内感染性肺炎」の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「無気肺」、「低酸素症を伴う呼吸不全」、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」及び「新規発症院内感染性肺炎」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。

報告された重篤な有害事象：細菌性肺炎疑い［MedDRA PT：細菌性肺炎」、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、ライノウイルス/エンテロウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

本被験者は、本治験期間中、「無気肺」、「低酸素症を伴う呼吸不全」、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」及び「新規発症院内感染性肺炎」により入院していた。本事象発現時点での併用薬として、ナイスタチン、ヒドロコルチゾン、ロラタジンが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引を毎日受けていた。本被験者は、Day 313 以降、約 2 ヵ月間咳嗽が断続的に持続し、断続的に発熱があることが報告された（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。そのため、フルチカゾン、ロラタジン、アルブテロール、胸部理学療法ベスト、咳介助、及びセフジニルが用いられた。Day 316 には、分泌物の増加により高張食塩水の投与を開始、酸素飽和度が 70 台まで低下したため、自宅にて鼻カニューレから 2.5 L の酸素を補給した。ISIS 396443 の前回の投与から 14 日後、ISIS 396443 の初回投与から 316 日後の Day 317 に、呼吸窮迫を伴う呼吸困難が認められ、ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎及び細菌性肺炎疑いによる呼吸不全により救急科に搬送された。本被験者の酸素飽和度は 79%であった。同日集中治療室（ICU）に入院、BiPAP 換気補助、アルブテロール、2 時間ごとの胸部理学療法、

4 時間ごとの咳介助による対症療法を受けた。バイタルサインは、血圧 112/75 mmHg、心拍数 160 bpm、体温 37.5℃、呼吸数毎分 67 回、酸素飽和度 97%であった。身体所見では、中等度から重度の肋骨下陥凹、十分な空気流入での粗い呼吸音、頻呼吸が認められた。胸部 X 線の結果、心臓後部に斑点状の陰影が認められたが、右胸水及び/肥厚の痕跡である可能性がある。ウイルス検査は、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。追加療法として、ドルナーゼ、セフトリアキソン静注液、パラセタモール、セフジニル、塩化ナトリウム/デキストロース、塩化ナトリウム、及びイブプロフェンを投与した。本被験者は日中、BiPAP から室内気呼吸に徐々に移行、夜間は引き続き BiPAP を使用した。アルブテロール、胸部理学療法、咳介助も 1 日 4 回に移行した。同日、非重篤な発熱は消失したと判断された。Day 325 に本被験者は ICU を出た後、引き続き夜間の BiPAP の使用及びアルブテロールの投与、胸部理学療法及び咳介助を行った。Day 326 の血液ガス検査の結果は、pH 7.53、二酸化炭素分圧 36、酸素分圧 73、重炭酸塩 30、延期余剰 6.5（測定単位及び参照範囲不明）であり、代謝性アルカローシスを示した。分泌物の増加、咳嗽、及び 38.8°C の発熱が認められた。胸部 X 線の結果、左肺門/左下葉無気肺が増大していたため、アルブテロールの投与、胸部理学療法及び咳介助の頻度を増やした。Day 332 の胸部 X 線では、右中葉に気腔疾患が認められ、肺炎の懸念を示した。追加療法として、アンピシリン/サルバクタムを投与した。胸部 X 線（日付不明）により、左中葉無気肺の消失が確認された。Day 334 に本被験者は、夜間の BiPAP の使用及びアルブテロールの投与、胸部理学療法及び 4 時間ごとの咳介助により状態が安定し、退院した。退院時の身体所見は、両肺に粗い呼吸音、上気道分泌物、両肺の下葉の良好かつ安定した肺胞曝気が認められた。同日、「細菌性肺炎疑い」、「呼吸窮迫」及び「ライノウイルス/エンテロウイルス感染」は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「細菌性肺炎疑い」を中等度及び治験薬と関連なしと評価、「呼吸窮迫」及び「ライノウイルス/エンテロウイルス感染」を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 1775-5334

生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：上気道感染［MedDRA PT：上気道感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児で、重篤な有害事象である「上気道感染」の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、睡眠時無呼吸症候群（閉塞性睡眠時無呼吸及び中枢性睡眠時無呼吸）、逆流性食道疾患、呼吸補助筋の動員、筋緊張低下、ストーマ部紅斑、食道－胃底部形成術及び湿疹が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、29 であった。本事象発現時点の併用薬として、ラニチジンの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

ISIS 396443 の前回の投与から 114 日後、ISIS 396443 の初回投与から 177 日後の Day 178 に、本被験者の体温は 38.3℃ であり、経口摂取量減少、易刺激性、咳嗽、うっ血、鼻漏が認められたほか、1 週間眼から透明から白色の排液が見られた。本被験者の左ひざにウォームピンクの発疹があったため、アセトアミノフェンを投与した。左下腿に入院に至るような蜂巣炎があったと推定された。救急科で診察した時点の体温は 36.5℃ で、呼吸窮迫はなく、また酸素補給を必要としなかった。検査時、中咽頭に問題はなく、粘膜は湿潤しており、鼻汁は透明であった。軽度の感染性結膜炎、両眼瞼に軽度の紅斑、両目に水様の眼脂が認められ、呼吸困難はなく、呼吸音に雑音はなかった。また、左脚に軽度の腫脹及び紅斑性皮疹が見られたが圧痛はなく、両膝が若干熱を持っていた。融合性紅斑に特に特徴はなかったが、圧痛を伴わない腫脹には疑問の余地が残る。左脚に生じたと思われる蜂巣炎に対し、当初クリンダマイシン静注液と、水分補給のための維持補液を投与した。しかし、左下肢に超音波検査を行ったところ、浮腫、充血、関節滲出液を示すエビデンスは認められなかった。臨床検査の結果は、C 反応性蛋白 2.70 mg/dL（参照範囲：0.0～1.0 mg/dL）、好中球 53.0%（参照範囲：20.0%～46.0%）、絶対好中球数 5.83×10^9/L（参照範囲：0.80×10^9 ～5.10×10^9/L）、リンパ球 38.3%（参照範囲：46.0%～76.0%）であった。

Day 179 に行った呼吸器ウイルス検査は、ライノウイルス/エンテロウイルスが陽性で、細菌血液培養では増殖は見られなかった。本被験者にはイブプロフェンを投与、ラニチジン、アセトアミノフェン、アルブテロールの投与を継続した。検査結果が蜂巣炎であったため、クリンダマイシンの投与を中止した。さらに通常の維持補液と乳児用調製粉乳を胃瘻管から投与し、換気補助

及び栄養補給の自宅でのレジメンを継続した。入院中、本被験者の体温は 36°C～37.7°C で、発疹は改善、室内気での状態は引き続き安定していた。同日、本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「上気道感染」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1776-5041

スクリーニング ID：1776-S005

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性

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

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れた[redacted]ヵ月齢白人男児で、入院が必要な重篤かつ医学的に重要な有害事象として「慢性呼吸器機能不全の急性化」、「ライノウイウルス上気道感染」、及び「呼吸不全」が定期報告された。本試験の被験者には、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、ISIS 396443 12 mg の相当用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを実施する。病歴には、新生児低血糖症、低換気、肺炎、嚥下障害、胃腸管挿入、水腎症、側弯症、筋緊張（腹部及び回外筋緊張）、胃瘻造設術、筋緊張低下、反射消失、胸郭変形、呼吸補助筋の使用、不随意性筋収縮及び胃食道逆流性疾患が含まれた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND の総スコアは 28 であった。

これら事象の発現時に、本被験者にはまだ 1 回も ISIS 396443 を注射していなかった。

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

本事象発現時の併用薬には、特に指定のないビタミン D、サルブタモール、塩化ナトリウム、アセチルシステイン及びパラセタモールが含まれた。事象発現前の換気補助には、毎日の手動による胸部理学療法（PT）、BiPAP 及び咳介助が含まれた。ISIS 396443 初回注射の 51 日前の Day -51、被験者は低酸素症のため来院した。入院前の約 1 週間、間欠性の症状を呈し、これには非重篤な有害事象として酸素飽和度低下（70%～80%範囲：中等度で治験薬と関連なしと評価）のエピソードが含まれたが、通常の呼吸療法で改善していた。入院日の午後、酸素飽和度が 90%範囲に低下し、BiPAP 装着、咳介助及び深部吸引でも改善しなかった。酸素飽和度が 80%範囲に低下し、本被験者は当院に搬送された。救急処置室で、メチルプレドニゾロン、セフトリアキソン及び通常の生理食塩水のボーラス投与を開始した。胸部 X 線では無気肺又は他の肺合併症はみられなかった。喀痰培養は陰性であった。その後被験者は小児集中治療室（PICU）に移された。呼吸器ウイルスパネルでライノウイルスが陽性となり、セフトリアキソンに加えてバンコマイシンを開始した。さらに上気道感染（軽度で治験薬と関連なしと評価）が記録され、スルファメトキサゾール／トリメトプリムを開始した。PICU 入院後 48 時間、BiPAP 装着した。Day -49、日中の 4 時間、BiPAP を停止し、スプリントを使用した。2 回目のスプリント使用後胸部 X 線では良好な両肺のエアレーションが示された。スプリント使用を 6 時間に延長したところ、被験者は頻呼吸になっ

た。呼吸器専門医が診察し、BiPAP の設定を上げた。PICU 入院中に、介入が必要な酸素飽和度の低下エピソードが数回生じた。Day -42 の胸部 X 線では右上葉無気肺が示された（中等度で治験薬と関連なしと評価）。気道炎症に対してプレドニゾロンを開始した。Day -38、急性酸素飽和度が 30%台に低下、70 拍/分（bpm）台の徐脈となった（軽度で治験薬と関連なしと評価）。胸部 X 線に変化はなかった。Day -36、胸部のコンピュータ断層撮影から左下葉無気肺が明らかとなったが、気管支樹の圧迫はなかった。右肺が過膨脹となっていた。Day -34 の尿検査で、白血球エステラーゼ値が高かった。尿培養は陰性であった。セフポドキシム療法を開始し、その後 7 日間のセフジニル療法に移行した。Day -33、さらに 2 回の徐脈及び酸素飽和度低下（値未提示）のエピソードがあり、大きな粘液栓を吸引した。粘液栓に対してドルナーゼアルファを開始した。Day -28 以降、さらに 5 回の徐脈及び酸素飽和度低下のエピソードがあったが、これらの多くは便通と関連した。Day -26、Trilogy 換気装置に移行した。Day -22、迷走神経過緊張反応を抑制するためにグリコピロレートを開始し､その結果､徐脈及び酸素飽和度低下のエピソードの頻度が低下した。Day -21、心エコー像は正常であった。Day -11、低酸素症及び徐脈を呈し、意識を消失した。手動の換気により自発呼吸を取り戻した。Day -10、被験者はベースライン（詳細は未提示）まで回復し、その後退院したが、夜間及び昼寝中の BiPAP 装着は継続した。Day -9、「慢性呼吸機能不全の急性化」及び「ライノウイルス上気道感染」及び非重篤な無気肺の有害事象は回復したとみなされた。Day -1、非重篤な徐脈の有害事象は回復したとみなされが、本被験者の死亡時に、非重篤な酸素飽和度低下の有害事象は継続中であった。本事象は、ISIS 396443 の初回注射前に生じたので、試験治療に対する措置は適用できない。

治験責任医師は「慢性呼吸機能不全の急性化」及び「ライノウイルスの上気道感染」の事象は重度であるが、ISIS396443 の初回注射前に生じた事象のため、治験薬とは関連なしと評価した。治験依頼者も、本事象の発現は ISIS 396443 の初回注射前であったので、治験薬とは関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

本被験者には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を実施した。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

被験者は本試験において、治験薬投与開始前に、「慢性呼吸機能不全」及び「ライノウイルス上気道感染」のためすでに入院していた。事象発現時の併用薬には、パラセタモールが含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。ISIS 396443 の初回注射の 3 日後である Day 4、被験者は呼吸不全となり、その後心停止した。事象発現前の夕方、被験者は 38.1°C の発熱（軽度で治験薬とほとんど関連なしと評価）を示したが、アセトアミノフェンで治療し、同日に回復したとみなされた。また被験者は一晩酸素飽和度が 80%に低下していたが、深部口腔内吸引によって改善した。事象発現日の朝、酸素飽和度が再び 80%台に低下したが、これも口腔内吸引により改善した。被験者の毎朝の呼吸ルーチンの間、再び酸素飽和度の低下を認めた。母親が非再呼吸式マスクを装着させると、当初は酸素飽和度が改善した。しかし心拍数が 170 bpm 台から 110 bpm 台に低下し始めた時点で、母親はバッグバルブマスクを使用した。心拍数は引き続き低下し、救急医療サービス（EMS）に連絡した。母親が人工呼吸を実施したが、心拍数が 50～60 bpm の範囲であったので、胸骨圧迫はしなかった。救急車到着後、胸骨圧迫が実施され、アドレナリンを投与した。救急処置室到着後も心停止が続い

ていたので、追加の心肺蘇生法が実施され、さらに 2 回アドレナリンが投与された。挿管後、今後の治療及びモニタリングのため PICU に移された。頭部のコンピュータ断層撮影では何もなかった。脳波の停止及びバーストサプレッションが示され、バースト（群発）中にスパイクが認められた。神経学的検査で無変化の心拍数、頭部のわずかな冷却、そして中間位瞳孔が示され、痛み又は光への反応、角膜反応、前庭動眼反射又は咽頭反射はなかった。自発呼吸は換気装置と一致していた。呼吸器パネルではパラインフルエンザウイルスが陽性で、セフェピム及びバンコマイシンで治療した。入院した夜の深夜頃に、被験者の両瞳孔サイズが不同と記録された。翌日、再度神経学的検査を実施したが、ほとんど変化はなかった。被験者は長期の心停止エピソードを伴う呼吸不全と考えられ、その結果重度の無酸素性脳症に至った。両親は治療中止を決断し、無制限の剖検に同意した。被験者には緩和医療が施され、抜管直後に心停止した。Day 6、本被験者は死亡した。死因は呼吸不全と報告された。剖検報告では急性の真菌性食道炎も示された。

「呼吸不全」の事象は致死的であった。治験責任医師は「呼吸不全」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1776-5042

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性

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

非重篤な注目すべき有害事象：下痢（軽度／糊状）［MedDRA PT：下痢］

報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザ上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］、慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、コロナウイルスによるウイルス症候群の増悪［MedDRA PT：コロナウイルス感染］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験において、組み入れた[redacted]日齢の混血男児で、非重篤な注目すべき事象として「下痢（軽度／糊状）」、さらに入院が必要な重篤な有害事象として「パラインフルエンザ上気道感染（URI）」、「慢性呼吸機能不全の急性化」（2 件）、「RSV 細気管支炎」及び「コロナウイルスによるウイルス症候群の悪化」が定期報告された。本試験の被験者には、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、ISIS 396443 12 mg の相当用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを実施する。病歴には、中耳滲出液、呼吸補助筋の動員、胃食道逆流性疾患、不随意性筋収縮、筋緊張低下、あざ、おむつ皮膚炎、乳児性ざ瘡、反射消失及び胸郭変形が含まれた。栄養補給には胃瘻（G）チューブを用いた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND の総スコアは 34 であった。

本被験者には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回のシャム処置を実施した。Day 15、29、64、183 及び 302 の各シャム処置日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び同年[redacted]月[redacted]日であった。

報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザ上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

事象発現時の併用薬には、ビタミン類（他との合剤）、ファモチジン、ランソプラゾール、アスコルビン酸／レチノール／ビタミン D さらに軟化薬及び保護薬が含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助及び BiPAP 装着が含まれた。Day 76、被験者は非重篤な咳嗽の有害事象（軽度で治験薬と関連なしと評価）を示したが、治療はなかった。直近のシャム処置の 16 日後で初回シャム処置の 81 日後である Day 82、被験者は医師の診察を受け、陥没呼吸及びクラックル音が記録された。救急部（ED）に照会され、そこでの母親の報告では、咳込みを伴った咳嗽が 1 週間以上続いており、睡眠時の酸素飽和度は 91%であった。バイタルサインは、心拍数 115 拍/分、呼吸数 52 回/分、血圧 106/57 mmHg 及び体温 37.1°C であった。室内空気での酸素飽和度は 99%であった。被験者は覚醒して意識もあったが、呼吸仕事量（WOB）が増加し、さらに咳介助後に分泌物がわずかに増加した。肋骨下陥没呼吸を伴う腹式呼吸が記録され、さらに左下肺底部にクラックル音があった。胸部 X 線では両肺の過膨張とやや顕著な肺紋理が示されたが、限局性浸潤影、気胸又は胸水はみられなかった。呼吸器ウイルスパネルでパラインフ

ルエンザ陽性であった。被験者は呼吸窮迫のため小児集中治療室（PICU）に入院した。入院中は血行力学的に安定し、発熱もなかった。自宅と同じ換気補助療法を継続した。これには日中の室内空気、睡眠中の BiPAP 装着及び 1 日 3 回の咳介助が含まれる。Day 84、被験者は安定した状態で退院した。本事象は同日回復したとみなされた。非重篤な咳嗽の有害事象は Day 85 に回復したとみなされた。「パラインフルエンザ上気道感染」事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「パラインフルエンザ上気道感染」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］

被験者は本試験において、「パラインフルエンザ上気道感染」のためすでに入院していた。栄養補給には G チューブを用いた。事象発現時の併用薬には、ビタミン類（他との合剤）、ランソプラゾール、マクロゴール、アスコルビン酸とレチノール／ビタミン D、軟化薬及び保護薬、さらにファモチジンが含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助及び BiPAP が含まれた。直近のシャム処置の 91 日後で初回シャム処置の 156 日後である Day 157、被験者は発熱（体温未報告）し、分泌が増加した。呼吸窮迫が始まり、さらに BiPAP を中止すると、酸素飽和度が 80%範囲に低下した。呼吸窮迫発現の約 3 週間前から、非重篤な有害事象として嚥下障害（重度で治験薬と関連なしと評価）及び無症候性の誤嚥（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が生じ、継続していた。ED に移され、身体所見から中等度の呼吸窮迫が示され、さらに努力呼吸が不良で肋骨下陥没呼吸がみられた。体温は 38°C、呼吸数は 34～36 回/分で、さらに末梢血酸素飽和度は 100%であった。鼻咽頭スワブから、RS ウイルス検査陽性となった。胸部 X 線では肺紋理の増加が示され、限局性浸潤影はなかった。RS ウイルス感染において慢性低酸素性呼吸不全の急性化のため、被験者は ICU に入院した。吸入ラセミ体アドレナリン（ラセピネフリン）、ファモチジン、アセトアミノフェン、イントラリピッド、通常の生理食塩水、アンピシリン／スルバクタム静注、輸液及びインフルエンザウイルス・ワクチンによる治療を受けた。

Day 159 の身体所見から、頻呼吸及び腹式呼吸を伴う呼吸窮迫が示された。胸部 X 線からは重要な経時変化はみられなかった。連続 BiPAP 補助を維持した。Day 160、WOB 増加、徐脈及び低酸素血症（値未提示）のため、挿管した。胸部 X 線では右上葉無気肺が示された（中等度で治験薬と関連なしと評価）。アンピシリン／スルバクタムが投与され、G チューブによる連続的な経管栄養を開始した。Day 161、発熱はなかった。Day 163、被験者は非重篤な「底部無気肺」の有害事象（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。Day 164、WOB 及び鼻閉は改善し、気管内チューブからの分泌物は澄明～白色となり、少量となった。胸部 X 線から軽度の両側底部の無気肺が示された。Day 165、依然発熱はなく、G チューブによる栄養補給も忍容できた。その晩、間欠性の激越を示し、WOB 増加及び口腔に澄明な分泌物が増加した。88%の不飽和化が示されたが、咳介助及び吸引により回復した。Day 178、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による呼吸器病原体パネルでは、病原体の検出はなかった。気管吸引物の培養から、多くの緑膿菌と共生微生物が増殖した。グラム染色では、多核白血球はほとんど検出されなかったが、グラム陰性桿菌が少数検出された。推定される細菌性気管炎（軽度で治験薬と関連なしと評価）に対して、ピペラシリン／

タゾバクタムで 5 日間治療した。同日、「RS ウイルス細気管支炎」の事象は回復したとみなされた。Day 181、抜管し、BiPAP 補助を設置した。Day 183、非重篤な細菌性気管支炎の有害事象は回復したとみなされた。Day 185、1 日 2 回 15 分間、室内空気の試みを開始した。Day 190、被験者は覚醒して意識があり、2 回実施した連続 55 分間の室内空気の試みを忍容できた。排便と入浴に関連した不飽和化及びチアノーゼのエピソードを示したが、すぐに酸素補給及び非侵襲性の陽圧換気装置による補助に反応した。Day 191、被験者の状態は安定し、非重篤な「右上葉無気肺」及び「底部無気肺」の有害事象は回復したとみなされた。被験者は ICU から一般小児病棟に移された。発熱した（体温未報告）。臨床検査結果から、白血球数（WBC）が 19 に、C-反応性蛋白が 60 に増加していた（測定単位及び基準範囲未提示）。尿及び血液培養からは何も増殖しなかった。胸部 X 線では両肺にかすんだ肺紋理がみられたが、気胸又は胸水はなく、また新たな限局性浸潤影もみられなかった。「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及び「RS ウイルス細気管支炎」の事象の結果として、Day 192 に治験薬を一時的に中断した。同日、非重篤な間欠性の酸素不飽和の有害事象（軽度で治験薬と関連なしと評価）を示し、これは報告時にもまだ継続中であった。Day 193、1 日 2 回 1 時間の室内空気の試みは忍容可能で、G チューブによる栄養補給も忍容できた。被験者は退院し、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」の事象は回復したとみなされた。Day 206、治験薬を再開した。

治験責任医師は「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及び「RS ウイルス細気管支炎」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

非重篤な注目すべき有害事象：下痢（軽度／糊状）［MedDRA PT：下痢］

被験者は本試験において、「パラインフルエンザ上気道感染」、「慢性呼吸機能不全の急性化」及び「RS ウイルス細気管支炎」のためすでに入院していた。事象発現時の併用薬には、ビタミン類（他との合剤）、デシチン、ランソプラゾール、マクロゴール、ビタミン類、軟化薬及び保護薬、そしてアスコルビン酸／レチノール／ビタミン D が含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置実施日の当日で初回シャム処置の 205 日後である Day 206、被験者は「軽度の糊状下痢」を示した。他に詳細はなく、治療薬も示されてない。Day 207、本被験者は回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「下痢（軽度／糊状）」の事象の重症度は軽度であるが、治験薬と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、コロナウイルスによるウイルス症候群の増悪［MedDRA PT：コロナウイルス感染］

被験者は本試験において、「パラインフルエンザ上気道感染」、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及び「RS ウイルス細気管支炎」のためすでに入院していた。栄養補給には G チューブを用いた。事象発現時の併用薬には、ビタミン類（他との合剤）、デシチン、酸化亜鉛、ランソプラゾール、マクロゴール、ビタミン類、アスコルビン酸／レチノール／ビタミン D 及びラニチジンが含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、吸引、咳介助及び BiPAP が含まれ

た。Day 228、被験者は非重篤な「上気道感染」の有害事象（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。Day 237、発熱（体温未報告）したが、日中は室内空気を維持した。自宅で看護師が吸引した分泌物の腐敗臭に気付き、誤嚥の可能性を指摘した。翌朝、分泌が増加し、熱も上がったが（体温未報告）、日中は BiPAP で維持した。直近のシャム処置の 32 日後で初回シャム処置の 237 日後である Day 238、38.9°C の発熱、最高 200 拍/分の心拍数の頻脈、及び上気道感染の悪化のため、被験者は ED に搬送された。ED において、被験者の酸素レベルは 60%範囲まで低下した。バッグバルブマスクを使用して酸素を補給するとすぐに回復し、BiPAP を設置した。身体所見から、呼吸窮迫及び頻呼吸が明らかとなったが、両肺とも呼吸音は少なく、きれいな肺であった。胸部 X 線ではかすんだ肺紋理がみられたが、限局性浸潤影はなく、両肺とも過膨張していた。また、気胸及び胸水の徴候もなかった。PCR による呼吸器病原体パネルで、コロナウイルス NL63 のリボ核酸が陽性となった。臨床検査結果では、白血球数 13.7、ヘモグロビン 9.4、乳酸 1.8、pH 7.25、二酸化炭素分圧 56、酸素分圧 83、そして重炭酸塩 24.5 が示された（測定単位及び基準範囲未提示）。被験者は PICU に再入院し、誤嚥の懸念から、ピペラシリン／タゾバクタムによる経験的治療を受けた。入院中は BiPAP を中止し、4 時間おきに咳介助及び吸引を実施した。Day 240、自宅と同じ設定の BiPAP に戻した。血液培養は陰性で、ピペラシリン／タゾバクタムを中止した。Day 241、被験者は安定した状態で退院し、本事象は回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及び「コロナウイルスによるウイルス症候群の増悪」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1776-5043

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：ウイルス性上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、両側無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイウルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］、誤嚥を含む呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］、慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイウルス上気気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験において、組み入れた[redacted]ヵ月齢白人女児で、入院が必要な重篤な有害事象として「ウイルス性上気道感染」、「慢性呼吸機能不全の急性化」（2 件）、「両側無気肺の悪化」、「ライノウイルス上気道感染（URI）」（2 件）、「無気肺の悪化」（3 件）、「誤嚥を含む呼吸窮迫」及び「慢性呼吸機能不全の急性化」が定期報告された。本試験の被験者には、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、ISIS 396443 12 mg の相当用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを実施する。病歴には、便秘、胃食道逆流性疾患、筋緊張低下、反射消失、不随意性筋収縮及びウイルス検査陽性（ライノウイルス／エンテロウイルス）が含まれた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND の総スコアは 34 であった。

本被験者には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を実施した。Day 15、29、64、183 及び 302 の各 ISIS 396443 投与日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び同年[redacted]月[redacted]日であった。

報告された重篤な有害事象：ウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

事象発現時の併用薬には、サルブタモール、コレカルシフェロール及びラニチジンが含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。ISIS 396443 の直近の注射の 5 日後で初回注射の 21 日後である Day 22、被験者はウイルス上気道感染を発症して入院した。2 日間の咳嗽、分泌物の増加、頻呼吸及び癇癪の増加のため救急部（ED）に搬送された。母親にも上気道感染の症状がみられた。自宅でバルブシリンジによる吸引とサルブタモール治療を数回実施し、頻呼吸を助けた。ED で、サルブタモール治療を 3 回実施後、ウイルス上気道感染の診断により、継続的な肺補助のために入院した。入院時のバイタルサインには、心拍数 152 拍/分（bmp）、体温 98.4℉、呼吸数 42 回/分、そして酸素飽和度 99%が含まれた。身体所見では、腹式の奇異呼吸、聴診での両肺の清音が示されたが、肋骨内陥没呼吸及び鼻腔開大はみられなかった。呼吸器ウイルスパネル（RVP）は陰性であった。動脈以外の血中ガスの結果には、pH 7.43、二酸化炭素分圧 34 mmHg、酸素分圧 58 mmHg 及び重炭酸塩 22 mmol/L が含まれた（基準範囲未提示）。血液酸素飽和度は、吸入中酸素濃度（FiO2）100%での BiPAP 使

用時に 99%であった。胸部 X 線では両肺の軽度の過膨張が示されたが、限局性浸潤影又は胸水はみられなかった。入院中は継続して発熱はなかった。4 時間おきの気道クリアランスは忍容できたが、夜通しの BiPAP 装着は忍容できなかった。Day 23、被験者は退院した。本事象はすでに重篤な基準には適合しなかったが、非重篤な上気道うっ血の有害事象（軽度で治験薬と関連なしと評価）として継続した。追加の治療薬には、アセトアミノフェン、ラニチジン及びエリスロマイシン眼科用軟膏が含まれた。「ウイルス性上気道感染」の事象の結果として治験薬に対する措置はない。Day 46、非重篤な上気道うっ血の有害事象は回復したとみなされた。

治験責任医師は「ウイルス上気道感染」の事象を中等度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、両側無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］

被験者は本試験において、「ウイルス上気道感染」のためすでに入院していた。事象発現時の併用薬には、アルブテロール、コレカルシフェロール及びラニチジンが含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。Day 32 に、被験者は非重篤な無気肺の有害事象を示し、さらに Day 52 に奇異呼吸が発現した（共に軽度で治験薬と関連なしと評価）。入院 2 日前、被験者は非重篤なウイルス性呼吸器症候群の有害事象を示した（中等度で治験薬と関連なしと評価）。ISIS 396443 の直近の注射の 4 日後で初回注射の 69 日後である Day 70、被験者は ED に搬送された。母親の報告では、発熱し、BiPAP 非装着時に酸素飽和度低下のエピソードを伴う呼吸窮迫が生じ、無気肺が悪化した。非重篤なウイルス性呼吸器症候群の有害事象は、慢性呼吸不全の急性増悪の SAE として継続した。ED では、頻脈、呼吸仕事量（WOB）増加を伴う頻呼吸、及び発熱（体温未報告）を示した。持続的な換気の必要性が増大したため、被験者は小児集中治療室（PICU）に入院した。入院時の胸部 X 線で右上葉無気肺が確認された。RS ウイルスパネルは陰性であった。まず BiPAP 装着補助し、経口では何も用いず、経験的にセフトリアキソンを開始した。日中は鼻カニューレによる 2 L/分の酸素療法への切替えを開始した。Day 71、胸部 X 線で無気肺の増悪が示され、長時間の BiPAP 装着補助に戻した。Day 72、胸部 X 線では幾分無気肺が残っているが、右上葉の拡張の改善が示された。Day 73、経腸栄養のため経鼻十二指腸（ND）チューブを挿管し、呼吸補助を成功裏にベースラインレベルに戻せた。被験者は PICU から小児呼吸器科の病棟に移った。小児消化器（GI）科の助言により、ND チューブから経鼻（NG）チューブによる栄養に切り替えるよう推奨された。Day 75 に ND チューブを外し、NG チューブを挿管した。NG チューブによる栄養補給開始後、呼吸窮迫の回数が増加し、鼻腔開大、気管牽引及び陥没呼吸が生じた。呼吸数が約 80～100 回/分範囲の頻呼吸、及び心拍数が約 200 bpm 範囲の頻脈を示した。胸部 X 線では右上葉の無気肺が増加していた。吸引し、BiPAP の設定を上げた。通常の生理食塩水をボーラス投与し、さらにクリンダマイシンを投与した。さらに管理するため再び PICU に移した。誤嚥性肺炎のため、クリンダマイシン及びセフトリアキソンを開始し、発熱が記録され（体温 37.9℃）、また WOB が増加した。一晩、BiPAP の設定を上げた（詳細なし）。24 時間以内に、ベースラインの呼吸補助法に戻した。Day 81、ND チューブを再度挿管した。胸部 X 線では右上葉の無気肺の影の間隔が空き、心臓後無気肺は改善していた。Day 83、限定的な上部消化管造影により、十二指腸の C ループ及び十二指腸空腸結合部は正常なようであり、回転異常はみられなかった。Day 84、胸部 X 線から、右上葉のエアレー

ションのわずかな改善が示され、右肺門周囲の無気肺がわずかに増加していた。Day 85、腹腔鏡を用いたニッセン法による噴門形成術を受け、胃瘻チューブを挿管した。術後、気道確保の必要性が増し、咳介助、サルブタモール及び胸部 PT を増やした。入院中の治療薬には、アセトアミノフェン、ポリエチレングリコール及びグリセリン坐剤が含まれた。エリスロマイシンを 1 回だけ投与し、他の併用薬は継続した。外科的介入後、酸遮断薬は中止した。Day 87 の胸部 X 線では右上葉の拡張の改善が示されたが、左肺後側が不透明で、浸潤影又は無気肺が示唆された。Day 89、クリンダマイシンとセフトリアキソンを高用量の経口アモキシシリン／クラブラン酸に変更し、良好な状態で退院した。同日、「慢性呼吸不全の急性化」の事象は回復したとみなされ、「両側無気肺の増悪」の事象はすでに重篤基準に適合しなかったが、非重篤な無気肺の有害事象（軽度で治験薬と関連なしと評価）として継続した。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。報告時に、非重篤な奇異呼吸の有害事象は継続中であった。

治験責任医師は「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「両側無気肺の増悪」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイウルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］

被験者は本試験において、「ウイルス性上気道感染」、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「両側無気肺の増悪」のためすでに入院していた。事象発現時の併用薬には、コレカルシフェロール、マクロゴール、トリアムシノロン、グリセロール及びサルブタモールが含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。Day 125、被験者は非重篤なウイルス性呼吸器症候群の有害事象（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。その後被験者の酸素飽和度は低下し（中等度で治験薬と関連なし）、78%～92%の範囲となったが、同日回復した。ISIS 396443 の直近の注射の 63 日後で初回注射の 128 日後である Day 129、WOB 増加、分泌の悪化、咳嗽の持続及び発熱（体温未報告）のため、被験者は入院した。さらにすでに報告された非重篤な無気肺の有害事象も示していた。非重篤なウイルス性呼吸器症候群の有害事象は、慢性呼吸不全の急性増悪の SAE として継続した。入院前、最高体温が 103℉の発熱が 4 日間続き、アセトアミノフェンで治療した。また、咳嗽及び口腔及び鼻腔の分泌物の悪化も 3 日間継続していた。酸素飽和度は 70%半ばであった。入院前に被験者は、呼吸器クリニックでアルブテロール治療を受け、BiPAP 装着し、輸液されていた。入院時のバイタルサインは、体温 38.1℃、心拍数 168 bpm、血圧 99/64 mmHg、呼吸数 67 回/分、そして酸素飽和度は 95%であった。身体所見では、中等度の肋骨内陥没呼吸を伴う鼻腔開大、左肺全体の呼吸音の減少、頻脈及び口腔内の白色分泌物が記録されている。胸部 X 線では無気肺を示唆する減容と関連する左半胸郭のほぼ完全な影、左主気管支及びその上下の近位気管支の気道造影、正中線を超えた左側へのヘルニア形成を伴う右肺の補償的な過膨張、そして一様ではない右上葉の無気肺の持続が示された。臨床検査結果には、C-反応性蛋白 9 mg/dL（基準範囲：0～0.5 mg/dL）、リンパ球 39%（同：46%～76%）、単球 8%（同：2%～7%）、好中球 45%（同：12%～34%）及び白血球（WBC）数 15.39×10^9 /L（同：6×10^9～17.5×10^9 /L）が含まれた。その後被験者は PICU に移された。ウイルスパネルではライノウイルス陽性であった。5 日間のステロイドと共に BiPAP 装着による最大限の呼吸補助

を開始し、さらに吸引及び咳介助による積極的な気道クリアランスで、換気を改善した。さらにアルブテロール、セフトリアキソン、グリコピロレート、アセチルシステイン及びパントプラゾールを投与した。入院中は毎日胸部 X 線を撮ったが、無気肺の変動が示された。Day 138 の胸部 X 線では左側無気肺及び右側の補償的過膨張が持続していた。Day 138 開始時には、徐々に BiPAP の使用を減らせたので、臨床的改善が示された。Day 143、被験者は完全に BiPAP を中止し、覚醒中は室内空気に戻せた。Day 144、症状は回復して退院した。退院時の治療薬には、アシドフィルス菌（乳酸桿菌属）、アセトアミノフェン、アルブテロール、コレカルシフェロール、ランソプラゾール及びポリエチレングリコールが含まれた。Day 145、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「ライノウイウルス上気道感染」の事象は回復したとみなされ、被験者は退院した。「無気肺の増悪」の事象はすでに重篤基準に適合しなかったが、非重篤な無気肺の有害事象（軽度で治験薬と関連なしと評価）として継続した。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「慢性呼吸不全の急性増悪」、「ライノウイウルス上気道感染」及び「無気肺の増悪」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥を含む呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］

被験者はこの試験において、「ウイルス上気道感染」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「両側無気肺の増悪」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「ライノウイルス上気道感染」及び「無気肺の増悪」のためすでに入院していた。事象発現時の併用薬には、塩化ナトリウム、アセチルシステイン及びランソプラゾールが含まれた。事象発現前の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。Day 148、被験者は非重篤な「ウイルス気道感染」の有害事象（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。ISIS 396443 の直近の注射の 87 日後で初回注射の 152 日後である Day 153、被験者は非重篤な有害事象として栄養剤の誤嚥の可能性（中等度で治験薬と関連なしと評価）及び誤嚥を含む呼吸窮迫を示した。さらにすでに報告されていた非重篤な無気肺の有害事象も悪化していた。非重篤なウイルス性気道感染の有害事象は、「誤嚥を含む呼吸窮迫」の SAE として持続した。被験者の母親の報告によると、入院前の数日間、栄養補給後に充血と嘔吐があった。入院当日は、息切れとチアノーゼを示したため、母親が救急車を呼び、BiPAP 及び吸引を開始した。事象発現中に、酸素飽和度はベースラインの 95%から 70%に低下した。病院に向かう途中も BiPAP 装着を継続し、到着後、酸素流量を 20 L/分に上げた。さらに多量の分泌物を吸引した。その後 PICU に移された。被験者は約 60 台～70 台の頻呼吸の症状を呈し、体温は 39.4℃ であった。入院時の胸部 X 線では左側の無気肺が示され、これは入院後の朝に悪化していた。BiPAP を中止し、吸引と咳介助による積極的な気道クリアランスを実施し、換気は改善した。被験者の誤嚥のため、ニッセン法による噴門形成術を実施し、経胃瘻空腸（GJ）チューブを挿管した。さらにアルブテロール、セフトリアキソン、イブプロフェン及びパントプラゾールを投与した。Day 165、被験者は退院し、「誤嚥を含む呼吸窮迫」の事象は回復したとみなされた。「無気肺の悪化」の事象はすでに重篤基準に適合しなかったが、非重篤な無気肺の有害事象（軽度で治験薬と関連なしと評価）として継続した。退院時の指示には、ボーラス投与ではない GJ チューブによる連続的栄養補給と、睡眠時の BiPAP の使用が含まれる。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「誤嚥を含む呼吸窮迫」及び「無気肺の増悪」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者もこれらの事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイウルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］

被験者はこの試験において、「ウイルス上気道感染」、「慢性呼吸不全の急性化増悪」、「両側無気肺の増悪」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「ライノウイルス上気道感染」、「無気肺の増悪」（2 件）及び「誤嚥を含む呼吸窮迫」のためすでに入院していた。事象発現時の併用薬には、乳酸桿菌、パラセタモール、フルチカゾン、マクロゴール、塩化ナトリウム、ランソプラゾール、コレカルシフェロール及びサルブタモールが含まれた。栄養補給には GJ チューブを用いた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、吸引、BiPAP 装着及び咳介助が含まれた。Day 206、被験者は間欠性の酸素飽和度低下（軽度で治験薬と関連なしと評価）を示した。続いて上気道感染を発症した（中等度で治験薬と関連なしと評価）。ISIS 395443 の直近の注射の 26 日後で初回注射の 210 日後である Day 211、すでに報告されている非重篤な無気肺の有害事象の悪化及び左側無気肺の状態での急性呼吸機能不全のため、被験者は PICU に入院した。非重篤な呼吸器症候群の有害事象は、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」の SAE として継続した。被験者は、咳嗽、鼻閉、緑がかった分泌物の増加、WOB 増加／頻呼吸を示し、さらに過去 3 日間、BiPAP 非装着時に 90%台の酸素飽和度の低下がみられた。同時期、被験者の兄も上気道感染であったと報告されている。入院時、血圧 100/68 mmHg、脈拍数 144 bpm、体温 99.9℉、呼吸数は最高で 50～60 回/分、そして酸素飽和度は 96%であった。身体所見では軽度の苦痛を示し、頻呼吸、WOB 増加、肋骨内陥没呼吸、両側下肺野にクラックル音を伴う腹式呼吸がみられた。入院時の白血球数 13.83×10^9 /L（基準範囲：6.00×10^9～17.50×10^9 /L）、好中球百分率 53.6%（同：25.0%～49.0%）、リンパ球百分率 35.6%（同：48.0%～78.0%）、単球数 1.39×10^9 /L（同：0.10×10^9～1.20×10^9 /L）、そして好酸球数 0.02×10^9 /L（同：0.12×10^9～0.30×10^9 /L）であった。鼻咽頭スワブ検査でライノウイルス陽性であった。細菌／酵母の血液培養及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の監視培養は陰性であった。胸部 X 線では左半胸郭の影の増大と左側への縦隔偏位が明らかとなった。さらに、左主気管支は右に比べて先細っているようにみえ、無気肺の悪化及び左上葉及び左下葉にかかわる粘液栓の可能性が示唆された。入院前の数ヵ月間、左肺の虚脱の問題が記録されていた。ED ではセフトリアキソン及びクリンダマイシンを静脈内投与したが、その後入院時に抗生物質は継続しなかった。BiPAP を 24 時間装着し、ベスト療法（高頻度の胸壁振動法）及び複数の噴霧療法等、肺洗浄を増やした。入院最終週、BiPAP 装着を夜間及び昼寝時に減らした。入院時及び入院中も左肺の虚脱が持続していたので、BiPAP 補助は十分ではない。そこで、自宅でも 1 日 3 回ベストを使用するように指示した。Day 226、胸部 X 線では左中肺野の不明瞭な影にわずかに改善が示され、無気肺が減少しているようであったが、1 日前と比べて、左側の肺門周囲に有意な無気肺及び右上葉の新たな部分的無気肺がみられ、両肺全体の顕著な間質性の肺紋理、及び胸椎の右側弯症が示された。Day 227 の追跡の胸部 X 線で、心臓後領域の左肺の無気肺は継続していた。左肺の周辺部分は通気しており、右肺は軽度の過膨張であった。水平裂に沿った小さい円盤状の無気肺はそれまでの胸部 X 線と変わらなかった。Day 227、被験者は退院した。同日、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及

び「ライノウイルス感染上気道感染」の事象は回復したとみなされた。すでに「無気肺の増悪」は重篤基準に適合しなかったが、非重篤な無気肺の有害事象（軽度で治験薬と関連なしと評価）として継続し、報告時にも継続中とみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。報告時に、非重篤な間欠性の酸素飽和度低下の有害事象は継続中であった。

治験責任医師は「慢性呼吸機能不全の急性増悪」、「ライノウイウルス感染上気道感染」及び「無気肺の増悪」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1776-5097

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性

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

非重篤な注目すべき有害事象：親の報告による体温低下（35.7～35.9）［MedDRA PT：体温低下］

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験において、組み入れた[redacted]ヵ月齢白人男児で、非重篤な注目すべき有害事象として「親の報告による体温低下（35.7～35.9）」、また入院が必要な重篤な有害事象として「呼吸窮迫」及び「呼吸不全」が定期報告された。本試験の被験者には、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、ISIS 396443 12 mg の相当用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを実施する。病歴には、胃食道逆流性疾患、筋緊張低下、反射消失、不随意性筋収縮及び呼吸補助筋の動員が含まれた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND の総スコアは 34 であった。

本被験者には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を実施した。Day 15、29、64、183 及び 302 の各 ISIS 396443 投与日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日及び同年[redacted]月[redacted]日であった。

非重篤な注目すべき有害事象：親の報告による体温低下（35.7～35.9）［MedDRA PT：体温低下］

事象発現時の併用薬には、アスコルビン酸／レチノール／ビタミン D が含まれた。事象発現時の換気補助には毎日の咳介助及び吸引が含まれた。ISIS 396443 の初回投与 2 日後の Day 3、自宅にいる被験者の親から 35.7～35.9°C に体温が低下したと報告があったが、医療専門家による確認はなかった。身体所見、臨床検査結果及び診断所見は提供されていない。本事象に対して治療はなかった。Day 8、本被験者は回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「親の報告による体温低下（35.7～35.9°C）」の事象の重症度は軽度であるが、治験薬と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

事象発現時の併用薬には、塩化ナトリウム及びアスコルビン酸／レチノール／ビタミン D が含まれた。事象発現時の換気補助には毎日の咳介助及び吸引が含まれた。ISIS 396443 の初回注射の 12 日後である Day 13、被験者は呼吸窮迫のエピソードを示した。栄養補給中に緊張が喪失し、約 30～60 秒間チアノーゼを示した。両親が心肺蘇生法（CPR）を実施し、救急医療サービス（EMS）

に連絡した。同日、被験者は入院した。Day 14 の朝、被験者は退院した。Day 14 の夜、栄養補給中に耳障りで苦しそうな呼吸と口腔分泌物を示し、状態が悪化したようにみえた。病院に搬送され、呼吸機能不全のため入院した。入院時には急性呼吸不全のエピソードを示し、チアノーゼで「死んだよう」であった。挿管後、小児集中治療室に移された。同期させた断続的な強制換気により、機械的換気補助を開始した。栄養補給には経鼻胃（NG）チューブを用いた。臨床検査結果では、代謝性と呼吸性が合わさったアシドーシスが示され、さらに、乳酸 4.70 mmol/L（基準範囲：0.50～2.20 mmol/L）、過剰塩基-7 及び-8 mmol/L（同：-2～3 mmol/L）、重炭酸塩 19.9 mmol/L（同：21～28 mmol/L）、二酸化炭素（CO_2）19 mmol/L（同：22～30 mmol/L）、CO_2 分圧 55 及び 49 mmHg（同：40～45 mmHg）、酸素分圧 104 mmHg（同：30～49 mmHg）、そして静脈血 pH 7.22（基準範囲未提示）が含まれた。胸部 X 線から、左肺の虚脱が明らかとなった。フェンタニル、ミダゾラム、ロクロニウム、パラセタモール、イブプロフェン、ピペラシリン／タゾバクタム、セフトリアキソン、塩化ナトリウム及びラニチジンで治療した。Day 15、本事象の結果として治験薬を一時的に中断した。Day 16、抜管が成功して BiPAP を設置し、さらに Day 17 には室内空気への切替えを開始した。被験者は BiPAP を装着せずに 30～90 分間は忍容できた。48 時間後、呼吸器からの吸引物及び血液培養は依然として陰性であった。同日、本事象は回復したとみなされ、被験者は退院した。退院時の指示には、毎日の BiPAP を吸入酸素濃度 21%で 5/15（室内空気）に設定し、夜間は連続使用し、日中は 90 分間のスプリントとその前後 3～4 時間使用することが含まれた。Day 30、治験薬を再開した。

治験責任医師は「呼吸窮迫」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

被験者は本試験において、「呼吸窮迫」のためすでに入院していた。事象発現時の併用薬には、アスコルビン酸／レチノール／ビタミン D が含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、吸引及び 15/5 設定の BiPAP 補助が含まれた。ISIS 396443 の初回注射の 21 日後である Day 22、BiPAP 中止を試みている間に、呼吸不全を示し、筋肉の緊張喪失及びチアノーゼも示した。両親は心肺蘇生法を実施し、30～45 秒後には被験者は回復した。EMS 到着まで、被験者は BiPAP 装着し自発呼吸していた。病院搬送中、BiPAP のアラームが鳴り、被験者の鼻腔及び口腔のチューブ内にまで体液がみられ、これにより酸素飽和度の低下が生じた。また被験者は 60 bpm 台の非重篤な徐脈（中等度で治験薬と関連なしと評価）も示したが、同日回復した。非再呼吸式マスクを装着させると回復した。救急部（ED）到着時に、自宅と同じ設定の BiPAP 装着に再度変更し、良好な忍容性を示した。胸部 X 線では肺門周囲／気管支周囲の間質性肺紋理のわずかな増加がみられたが、これは恐らく、細気管支炎などの炎症性又は感染性の小気道疾患が原因である。ED では、胸部 PT、咳介助及び吸引による追加の換気補助が実施され、その後観察のため入院した。入院時の身体所見から、鼻腔開大、頻呼吸、胸部陥没呼吸及び全肺野における両側低音性連続性ラ音が明らかとなった。発熱はなく、無呼吸エピソードもなかった。また夜間の呼吸仕事量の増加もなく、酸素飽和度は 90 台と高かった。Day 23、本事象は回復したとみなされ、被験者は退院した。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「呼吸不全」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本

事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1776-5140

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性

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

非重篤な注目すべき有害事象：低グレードの発熱（親の報告）［MedDRA PT：発熱］

報告された重篤な有害事象：発作性無呼吸［MedDRA PT：無呼吸］、粘液栓の疑い［MedDRA PT：気管支分泌物貯留］、チアノーゼを伴う急性無呼吸［MedDRA PT：無呼吸］、チアノーゼ［MedDRA PT：チアノーゼ］、粘液栓の疑い［MedDRA PT：気管支分泌物貯留］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、心停止［MedDRA PT：心停止］、短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］、短時間の酸素飽和度低下（最低 30% O2）［MedDRA PT：酸素飽和度低下］、短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］、短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］、ライノウイルス上気道感染の増悪［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れた[redacted]ヵ月齢白人男児で、非重篤な注目すべき有害事象として「低グレードの発熱（親の報告）」、入院が必要な生命を脅かす重篤な有害事象として「発作性無呼吸」、「粘液栓の可能性」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」及び「チアノーゼ」、医学的に重要な生命を脅かす重篤な有害事象として「呼吸不全」及び「心停止」、生命を脅かす重篤な有害事象として「短時間の無呼吸エピソード」（3 件）及び「短時間の酸素飽和度低下（最低 30% O2）」、及び入院が必要な有害事象として「ライノウイルス上気道感染の増悪」が定期報告された。本試験の被験者には、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、ISIS 396443 12 mg の相当用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを実施する。病歴には、斜頭症、呼吸補助筋の動員、斜頚、側弯症、胸郭変形（2 件）、右胸心、筋緊張低下、反射消失及び不随意性筋収縮が含まれた。栄養補給には胃瘻（G）チューブを用いた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND の総スコアは 27 であった。

本被験者には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回のシャム処置を実施した。Day 15、29、64、183 及び 302 の各シャム処置日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日及び同年[redacted]月[redacted]日であった。

非重篤な注目すべき有害事象：低グレードの発熱（親の報告）［MedDRA PT：発熱］

事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、BiPAP 装着及び必要時の吸引が含まれた。Day 2 の体温は 37°C であった。初回シャム処置の 2 日後の Day 3、被験者の親から低グレードの発熱が報告された（体温未提示）。他に詳細はなく、治療薬にはパラセタモールが含まれた。Day 8、本被験者は回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「低グレードの発熱（親の報告)」の事象の重症度は軽度であるが、治験薬と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象：無呼吸［MedDRA PT：無呼吸］、粘液栓の疑い［MedDRA PT：気管支分泌物貯留］

事象発現時の併用薬にはパラセタモールが含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、BiPAP 装着及び必要時の吸引が含まれた。初回シャム処置の 4 日後である Day 5、粘液栓が原因と思われる無呼吸エピソードを示した。「痰が絡むような音」を立てて目覚め、通常より多い分泌物及び短い呼吸停止があったと母親が報告した。栄養補給後、30 秒間未満であったが無呼吸で蒼白となり、かつ筋肉の緊張が低下した。刺激すると回復した。しかし陽圧換気（PPV）の必要はなかった。本事象前の 1 ヵ月間、分泌物の管理がますます困難になり、特に事象数日前から悪化していた。事象発現前の 2 日間、約 38°C の間欠性の低グレードの発熱を示した。本事象のため、救急医療サービスが呼ばれ、被験者は入院した。出動した医療スタッフは、本事象は粘液栓が原因の可能性があると報告している。被験者には無症候性の誤嚥を伴う中咽頭嚥下障害の病歴があり（過去にビデオ蛍光観察による嚥下試験で示されている)、また入院中、経口栄養摂取後に耳障りな呼吸音がしたので、経口栄養補給を中止した。栄養補給には G チューブを使用し、忍容性に従って 0.5～1.0 オンスの人工乳を経口投与した。状態は安定し、Day 8 には本事象は回復したとみなされ、被験者は退院した。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「発作性無呼吸」及び「粘液栓の疑い」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：チアノーゼを伴う急性無呼吸［MedDRA PT：無呼吸］、チアノーゼ［MedDRA PT：チアノーゼ］、粘液栓の疑い［MedDRA PT：気管支分泌物貯留］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」及び「粘液栓の疑い」のためにすでに入院経験があった。G チューブが挿管されていた。事象発現時の併用薬にはサルブタモールが含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 1 日後で初回シャム処置の 17 日後である Day 18、被験者は恐らく粘液栓が原因により、チアノーゼを伴う急性無呼吸のエピソードを示した。被験者の父親は最近「副鼻腔感染」を経験していた。神経学的検査による評価中、被験者は短時間抱きかかえられていたが、横に寝かせると、通常の呼吸ができなくなった。医療スタッフが短い呼吸停止と続くチアノーゼに気付いた。背中を軽く叩いても反応しなかった。胸骨圧迫はせずに、マウスツーマウスの蘇生法を開始した。頻呼吸と陥没呼吸を示した。胸部 PT 及び人工呼吸を実施し、酸素タンク（4%）につないだバッグバルブマスクも装着した。被験者は回復し、室内空気において酸素飽和度は通常の 97%になった。観察及び精密検査のため、被験者は小児集中治療室（PICU）に移された。自宅と同じ設定で BiPAP 装着したが、Day 19 の日中には室内空気への切替えを開始した。Day 20、被験者は再び別の呼吸停止のエピソードを示し、日中も BiPAP に戻した。その後再び BiPAP の使用を減らし、残りの入院中は在宅と同じ療法を再開して、日中は室内空気、夜間は夜通し BiPAP 装着し、さらに胸部 PT、咳介助及び吸引を実施した。胸部 X 線では右上葉及び右肺底部に斑状

の無気肺領域が示された。換気補助時間は 1 日平均 10 時間である。Day 28、被験者は良好な身体状況で退院し、本事象は回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」及び「粘液栓の疑い」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」及び「チアノーゼ」のためにすでに入院経験があった。事象発現時の併用薬にはサルブタモール及びマクロゴールが含まれた。事象発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による胸部 PT 及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 21 日後で初回シャム処置の 51 日後である Day 52、被験者は呼吸困難を示して唇周りが青くなり、反応がなくなった。バッグバルブマスクを使用したが、自発呼吸を取り戻すには不十分であった。そこで母親がマウスツーマウスの人工呼吸を施し、さらに胸部全体を圧迫した。その後被験者は少し反応を示し、青さがやや引いた。救急医療サービスに連絡し、地域の病院に搬送された。そこで挿管され、セフトリアキソンが投与された。胸部 X 線では浸潤過程はみられなかったが、右側が無気肺であった。Day 53 に抜管され、再度の胸部 X 線では十分に膨張した肺が示され、無気肺はみられなかった。被験者には PEG チューブが挿管された（ニッセン法による噴門形成術未実施）。呼吸器ウイルスパネルは陰性であった。またメチシリン耐性黄色ブドウ球菌も陰性であった。酸素飽和度の低下は継続していたが、これは栄養剤のボーラス投与と時間的に関連しているように思われた。pH プローブで下部食道への逆流のみ示されたが、これが呼吸停止のエピソードに寄与するとは思われなかった。Day 55、被験者は非重篤な無気肺の有害事象（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。Day 59 まで、夜間は BiPAP 装着を継続し、心停止を示した場合は積極的な肺洗浄を実施した。被験者は極めて低い酸素状態を示し、40 台の徐脈も示した。胸骨圧迫を実施し、口咽頭エアウェイを装着した。被験者は覚醒し、活発な大腿動脈脈拍が回復した。深部から多量の粘性のある分泌物が吸引されたが、人工乳ではないようであった。被験者の自宅と同じ設定で BiPAP 装着を再開した。Day 64、被験者は安定した状態で退院し、本事象は回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「呼吸不全」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：心停止［MedDRA PT：心停止］

被験者すでに Day 53 から以前の事象である「呼吸不全」で入院していた。被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」及び「チアノーゼ」のためにすでに入院経験があった。事象発現時の併用薬には、サルブタモール、マクロゴール、エリスロマイシン及びラニチジンが含まれた。事象発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による胸部 PT 及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 28 日後で初回シャム処置の 58 日後である Day 59、前の事象ですでに入院している間に、短い心停止を伴う急性無呼吸エピソードを示した。枕元にいた看護師が極めて低い酸素状態と徐脈に気付き、さらに灌流不

良であった。胸骨圧迫を開始すると、呼気終末炭酸ガスは 30 台、心拍数は 90～100 台となった。大腿動脈脈拍は弱く、深いチアノーゼが続いたので、胸骨圧迫を再開した。心肺蘇生法（CPR）及びバッグバルブマスクにより介入すると、5 分未満で被験者は泣き声を上げて覚醒し、活発な大腿動脈脈拍を示した。被験者の心拍数は 160～180 台に増加し、酸素飽和度は 100%であった。多量の粘性のある分泌物が鼻咽頭吸引された。自宅用 BiPAP を設置し、設定を 16/6 に上げ、最終的にはさらに 7.37/45/69/25 まで上げた。母親の評価では、被験者は急速に回復し、本事象は回復したとみなされた。Day 59、被験者はこの日の遅くにベースラインに戻った。入院中に撮影した胸部 X 線では影や浸潤影はなく、きれいな肺が示された。pH プローブを実施し、逆流／誤嚥がこれらエピソードの原因かどうかを評価した。その結果、誤嚥や低酸素症を引き起こす重大な逆流とは一致しなかった。被験者には PEG チューブを挿管した（ニッセン法による噴門形成術未実施）。Day 64、被験者は退院した。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「心停止」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」及び「心停止」のためにすでに入院経験があった。事象発現時の併用薬には、サルブタモール、エリスロマイシン及びランソプラゾールが含まれた。事象発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による PT 及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 22 日後で初回シャム処置の 115 日後である Day 116 の夕方、被験者は自宅で短時間の無呼吸エピソードを示した。通常の夜間ルーチンの一部として、アルブテロールを 1 パフ投与後、被験者は白目をむき、真っ青ではないが青白くなり、呼吸しようともがいているようであった。呼吸が停止しているようにみえた（又は極めて弱い呼吸）時点でバッグバルブマスクを装着したが、胸部又は腹部は膨れなかった。心肺蘇生法として 2 回人工呼吸した結果、耳障りな音がする呼吸が回復した。無呼吸の総時間は 10 秒未満であった。両親の咳介助により 3 回咳をさせ、口腔及び鼻腔より短い吸引を実施した。さらに酸素を使用したバッグバルブマスクによる呼吸を 5 回実施した。被験者はすぐに回復し、その夜の BiPAP 装着による酸素飽和度は 98%～100%であった。報告時には、被験者は良好で安定しており、これ以上医学的介入は不要であった。本事象は同日回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「短い無呼吸エピソード」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：短時間の酸素飽和度低下（最低 30% O2）［MedDRA PT：酸素飽和度低下］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」及び「心停止」のためにすでに入院経験があった。事象発現時の併用薬には、サルブタモール、ランソプラゾール及びエリスロマイシンが含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 31 日後で初回シャム処置の 124 日後である Day 125、被験者は短時間の酸素

飽和度低下を示したが、入院しなかった。被験者の酸素レベルは 30%まで低下した。バッグバルブマスク及びブローバイ酸素によって呼吸を追加した。被験者は急速に回復した。本事象は同日回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「短時間の酸素飽和度低下（最低 30% O2）」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」及び「心停止」のためにすでに入院経験があった。事象発現時の併用薬には、サルブタモール、ランソプラゾール及びエリスロマイシンが含まれた。事象発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による PT 及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 41 日後で初回シャム処置の 134 日後である Day 135 の昼頃、自宅で呼吸維持療法を受けている間に、被験者は短い無呼吸エピソードを示した。白目をむき、真っ青ではないが青白くなり、唇も青みがかっているのに父親が気付いた。被験者は呼吸しようともがいていた。両親は人工呼吸及び胸骨圧迫等 CPR を実施した。またバッグバルブマスクを使用して呼吸させた。被験者の自発呼吸が再び確立した。約 2 分間、酸素（ブローバイ）を補給し、その直後に BiPAP を装着した。被験者は良好で安定しており、同日、本事象は回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「短時間の無呼吸エピソード」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」及び「心停止」のためにすでに入院経験があった。事象発現時の併用薬には、サルブタモール、ムピロシン、エリスロマイシン及びランソプラゾールが含まれた。事象発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による PT 及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 22 日後で初回シャム処置の 204 日後である Day 205、自宅で呼吸維持療法を受けている間に、被験者は短い無呼吸エピソードを示した。酸素タンクの「スイッチが入っておらず」、救急医療サービスに連絡した。CPR 及びバッグバルブマスクによる室内空気呼吸を実施すると、「すぐに胸部の上下運動が開始した。」蘇生法実施後、さらに咳介助を実施すると、速やかに正常な呼吸を開始した。その後救急医療サービスが到着するまで、ブローバイ酸素により酸素を補給した。続いて回復のため BiPAP 装着した。被験者は入院しなかった。同日、本事象は回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「短時間の無呼吸エピソード」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：ライノウイルス上気道感染の悪化［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」及び「心停止」のためにすでに入院経験があった。事象発現時の併用薬には、サルブタモール、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、リン酸プレドニゾロンナトリウム、エリスロマイシン、ランソプラゾール及びセフトリアキソンが含まれた。事象発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による PT 及び BiPAP 装着が含まれた。Day 228、被験者は充血と鼻漏を伴う上気道感染を示した。5 日間のステロイド療法と積極的気道クリアランスを実施し、本事象は 2、3 日後に回復した。Day 233 の夜間、新しい人工乳を開始した。栄養は G チューブより補給した。翌朝、充血、呼吸困難及び心拍数の増加（170～180 拍/分）を示して被験者は覚醒した。被験者は咳をしようとしており、また不飽和化エピソード（約 70 台）が示された。換気補助として BiPAP を装着すると、酸素飽和度は徐々に増加し、低 90 台となった。父親は、人工乳が被験者の口元及び BiPAP マスク内に滴下していることに気付いたので、誤嚥を心配し、看護と治療ため被験者を病院に運んだ。直近のシャム処置の 51 日後で、初回シャム処置の 233 日後である Day 234、被験者は救急治療室に連れて来られ、呼吸窮迫のため PICU に入院した。入院時、頻脈及び頻呼吸もあった。また被験者は、非重篤な低酸素症の有害事象（中等度で治験薬と関連なしと評価）も示したが、同日回復した。検査中、被験者の呼吸にゼーゼー音又はラ音はなかったが、低音性連続性ラ音が示された。これは全体に広がっていたが、底部では減少していた。非常に大きな肋骨下及び肋骨内陥没呼吸を示し、奇異呼吸もみられた。被験者の口元の人工乳の発見から、低酸素症に至る誤嚥の可能性が心配された。発熱はなく、呼吸器検査は比較的正常であったので、恐らく誤嚥と思われた。しかし、ウイルス検査でライノウイルス陽性が判明した。胸部 X 線では右肺のエアレーションが増加し、両肺に最小限の過膨張がみられた。骨又は軟部組織の異常はみられなかった。当初 BiPAP を装着していたが、徐々に使用を減らした。アルブテロール投与、胸部 PT、咳介助及び吸引による積極的な気道クリアランス後、被験者の換気は改善した。治療薬には、クリンダマイシン、ブドウ糖及び塩化ナトリウム注射、セフトリアキソン、プレドニゾロン及びメチルプレドニゾロンが含まれた。Day 236、症状が改善し、被験者は退院した。本事象は回復したとみなされた。退院時の治療薬には、アルブテロール、エリスロマイシン及びランソプラゾールが含まれた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「ライノウイルス上気道感染の増悪」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」、「心停止」及び「ライノウイルス上気道感染の増悪」のためにすでに入院経験があった。事象発現時の併用薬には、サルブタモール、エリスロマイシン、イブプロフェン及びランソプラゾールが含まれた。事象発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による PT 及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 39 日後で初回シャム処置の 342 日後である Day 343、被験者は自宅で短い無呼吸エピソードを示した。母親の報告によると、酸素レベルは 10%に低下し、唾液によって息詰まりが生じたようであった。すぐに吸引、咳介助及びバッグバルブマスクによる呼吸を実施し、また酸素を 1 L 補給した。被験者は回復し、その後は BiPAP による補助を継続した。その日、本被験者は回復したとみなされた。本事象の結果と

して治験薬に対する措置はない。

治験責任医師は「短時間の無呼吸エピソード」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1776-5202

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、ライノウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、心停止［MedDRA PT：心停止］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する、第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験において、組み入れた[redacted]ヵ月齢白人女児で、生命を脅かす「呼吸窮迫」のために入院が必要な重篤な有害事象として、重大な障害を引き起こし生命を脅かす「呼吸窮迫」及び「ライノウイウルス感染」のため医学的に重大な重篤な有害事象として、及び生命を脅かす「心停止」のため医学的に重大な重篤な有害事象として定期報告された。本試験の被験者には、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、計測した等価用量の 12 mg ISIS 396443 の LP 注射又はシャム処置のいずれかを実施する。病歴には、気管支炎、呼吸補助筋の動員、嚥下障害、黄疸、筋緊張、先天性漏斗胸、筋緊張低下、反射消失、胸郭変形、斜頚、不随意性筋収縮及び頭位性斜頭症が含まれた。栄養補給には胃瘻チューブを用いた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND の総スコアは 33 であった。

本被験者には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回のシャム処置を実施した。Day 15、29、64、183 及び 302 の各 ISIS 396443 投与日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び同年[redacted]月[redacted]日であった。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

事象発現時の併用薬には、臭化グリコピロニウム、酸素及びマルチビタミンが含まれた。事象発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。Day 17、被験者は非重篤な上気道感染の有害事象（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示し、鼻腔及び口腔の分泌が増加し、充血及び咳嗽がみられた。これらにより、咳介助及び吸引の回数を増やす必要があった。母親の報告では、過去にチアノーゼのエピソードはなく、呼吸仕事量の増加、息詰まり、嘔吐、発熱又下痢もなかった。Day 19、被験者は救急部（ED）に搬送され、酸素補給を受けた。血液検査で重要なものとして、白血球数が 17.8 及び血小板数が 840 であった（測定単位及び基準範囲未報告）。血液培養を実施したが、結果は未提示である。ED での酸素補給により、被験者は安定していた。直近のシャム処置の 5 日後で初回シャム処置の 19 日後の Day 20、小児集中治療室（PICU）への入院待機中、咳介助治療を受けた直後に、被験者は呼吸窮迫を示しだした。チアノーゼを伴う短時間の酸素飽和度低下（40 台の低さ）のエピソードも生じた。フェイスマスクより酸素補給を実施したところ、酸素飽和度は改善した。胸部 X 線では両肺（右側がわずかに悪化）底部の無気肺が示された（中等度で治験薬と関連なしと評価）。Day 21、被験者は小児病院の PICU に安定した状態で移送された。到着時には覚醒し意識もあり、窮迫状態にはなく、十分に水和されていることが判明した。両肺とも等しく、濁りのない呼吸音を示した。室内空気での酸素飽和度は 96%

であった。腹部は柔らかく圧痛もなく、臓器肥大もみられず、腸音も確認できた。腹部の G チューブ挿管部位周辺の皮膚に、軽度の紅斑及び肉芽組織がみられた。電解質とブドウ糖の内服液剤の投与を開始した。その日遅くに、90%の低範囲の酸素飽和度低下を示し、鼻孔の発赤及び肋骨下陥没呼吸がみられた。BiPAP 補助を設置し、維持用のブドウ糖及び塩化ナトリウム輸液を投与し、G チューブによる栄養補給を続けた。鼻咽頭スワブは陰性であった。非重篤な上気道感染の有害事象は回復したとみなされた。同日、被験者は PICU から移された。被験者は安定し、栄養補給を再開した。呼吸機能はベースラインに戻った。Day 22、被験者は安定した状態で退院し、本事象は回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。報告時に、非重篤な無気肺の有害事象は継続中とみなされていた。

治験責任医師は「呼吸窮迫」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象:呼吸窮迫［MedDRA PT:呼吸窮迫］、ライノウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、心停止［MedDRA PT：心停止］

被験者は本試験において、「呼吸窮迫」のためすでに入院経験があった。事象発現時の併用薬には、臭化グリコピロニウム、酸素吸入、サルブタモール、ブデソニド、パラセタモール、塩化ナトリウム、マルチビタミン及びアスコルビン酸／レチノール／ビタミン D が含まれた。事象発現時の換気補助には、毎日の手動による胸部 PT、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 49 日後で初回シャム処置の 77 日後である Day 78、頻呼吸及び胸部陥没呼吸が認められた。80%台半ばの酸素飽和度低下も記録された。サルブタモール投与及び咳介助を実施し、反応は良好であった。直近のシャム処置は 08:00 時で実施された。治験治療の約 3.5 時間後、胸部陥没呼吸、喘鳴及び頻呼吸を示した。60%範囲の酸素不飽和化が生じた。同日、被験者は非重篤な徐脈の有害事象（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。発熱、鼻感冒の徴候はなく、また上気道感染の他の徴候もなかった。サルブタモール、バンコマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム、ブデソニドが投与され、咳介助及び BiPAP 補助を実施した。Day 79、粘液栓による気道閉塞に続く酸素飽和度低下が生じて、被験者は PICU に入院し、Day 81 まで、24 時間 BiPAP 装着で維持した。被験者の分泌物は増加し続け、咳介助の必要性が増した。直近のシャム処置の 4 日後で初回シャム処置の 81 日後である Day 82、38.5℃ の発熱を呈し、呼吸器ウイルスパネル（RVP）から、ヒトライノウイルス／エンテロウイルス陽性が判明した。酸素飽和度低下が持続しており、間欠性の徐脈もみられた。

直近のシャム処置の 11 日後で初回シャム処置の 88 日後である Day 89、被験者は心停止した。肺洗浄中に、急性の酸素飽和度低下で 10%範囲まで低下し、その後徐脈を示してから、脈拍がなくなった。心肺蘇生法を実施し、成功した。同日、「心停止」の事象は回復したとみなされた。Day 93、抜管し、BiPAP を装着した。Day 94、酸素飽和度が低下した。胸部 X 線では左肺の虚脱と右上葉の無気肺が示され、再度挿管が必要となった。Day 101、気管吸引物の培養から、大腸菌の増殖が確認され、アンピシリン／スルバクタムが投与された。Day 106、抜管し、BiPAP を装着したが、連続使用を中止できなかった。Day 107、「ウイルス上気道感染」の事象は回復したとみなされた。Day 115、気管切開を実施した。Day 117、非重篤な細菌性気管炎の有害事象（軽度で治験薬と関連なしと評価）を示し、培養のため気管吸引物を採取したところ、大腸菌、黄色ブド

ウ球菌及びまれなグラム陰性桿菌が増殖した。Day 118、非重篤な徐脈の有害事象は回復したとみなされた。Day 127、2 度目の気管吸引物の培養では、グラム陽性球菌がクラスター状に増殖し、RVP から、ヒトライノウイルス／エンテロウイルスの再感染が示された。ライノウイルス感染の再発は非重篤な有害事象とみなされた（重度で治験薬と関連なしと評価）。上気道分泌物は高粘度のようにみえ、胸部 X 線では左底部の無気肺の持続が示された。ウイルス感染の再発及び分泌増加が原因となる緊張及び喘鳴のためにアルブテロールの増量が必要となり、さらに手動による胸部 PT、胸壁振動ベスト、咳介助及び吸引による気道クリアランスを継続した。

Day 132、非重篤な胃食道逆流性疾患（GERD）の有害事象（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示し、Day 134 には、非重篤な嚥下障害の有害事象（重度で治験薬と関連なしと評価）を示した。Day 138、G チューブからのボーラス栄養補給後に、嘔吐により特徴付けられる栄養補給の忍容性不良を示した。その後、経鼻十二指腸チューブを挿管し、非重篤な嚥下障害の有害事象は回復したとみなされた。Day 139、臨床検査結果では、白血球数 25.54、ヘモグロビン 11.9、ヘマトクリット 36.9、好中球 53%、リンパ球 35%、単球 9%、好酸球 2%、pH 7.48、二酸化炭素分圧（pCO_2）35、酸素分圧（pO_2）54、及び重炭酸塩 25（測定単位及び基準範囲未提示）であった。機械的換気を開始した。間欠性の頻呼吸及び陥没呼吸のエピソードを示したが、2、3 時間おきに吸引することで改善した。Day 142、栄養補給の忍容性不良のため、ニッセン法による噴門形成術を実施し、非重篤な GERD の有害事象は回復したとみなされた。Day 143 に栄養補給を再開した。同日、血液ガスの結果では、pH 7.44、pCO_2 38、pO_2 82、及び重炭酸塩 25 が示された（測定単位及び基準範囲未提示）。Day 144、低換気量でも良好のため、このモードで換気を継続し、ゆっくりとした離脱を開始するように計画した。Day 146、被験者はステップダウンユニットに移され、「呼吸窮迫」の事象は回復したとみなされた。入院中に投与された治療薬には、フェンタニル、ミダゾラム、輸液、ラニチジン、ブデソニド、インフルエンザウイルス・ワクチン、ビタミン A、C、D の滴剤、臭化グリコピロニウム、レボフロキサシン、メタドン、ドクサートナトリウム、オムニパーク、バシトラシン／ポリミキシン、ミコナゾール、エソメプラゾール、塩化カリウム、塩化ナトリウムが含まれた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。報告時に、非重篤な細菌性気管炎及びライノウイルス感染の有害事象は継続中とみなされていた。

治験責任医師は「呼吸窮迫」、「ライノウイルス感染」及び「心停止」の事象を重度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。報告時に本事象は未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID :1776-5209

スクリーニング ID：1776-S002

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：女

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

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

報告された重篤な有害事象:右肺上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺［MedDRA PT:無気肺］、乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短時間無呼吸エピソード）［MedDRA PT：乳幼児突発性危急事態］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、細菌重複感染肺炎［MedDRA PT:細菌性肺炎］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT:RS ウイルス細気管支炎］、呼吸不全（酸素飽和度低下及び頻呼吸を伴う）［MedDRA PT：呼吸不全］、非侵襲的換気を使用する慢性呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、慢性呼吸不全の急性増悪／人工呼吸器依存呼吸不全［MedDRA PT:急性呼吸不全］、呼吸停止［MedDRA PT:呼吸停止］、ウイルス症候群［MedDRA PT：ウイルス感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録されたに登録された生後[redacted]ヵ月の白人女児で、「呼吸窮迫」、医学的に重大な「右肺上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺」、生命を脅かす「慢性呼吸不全の急性増悪」、「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短時間無呼吸エピソード）」、生命を脅かす「慢性呼吸不全の急性増悪」、「細菌重複感染肺炎」及び「RS ウイルス細気管支炎」、生命を脅かす「呼吸不全（酸素飽和度低下及び頻呼吸を伴う）」、生命を脅かす「非侵襲的換気を使用する慢性呼吸不全」、生命を脅かす「 慢性呼吸不全／人工呼吸器依存呼吸不全の急性増悪」及び顕著な障害を引き起こす「呼吸停止」、及び「ウイルス症候群」による入院を必要とする治験薬投与開始前の重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴としては、強膜出血、胃食道逆流症、便秘、筋緊張低下、反射消失、筋拘縮、不随意性筋収縮が挙げられる。胃瘻管による栄養補給が行われた。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは 36 であった。

本被験者は、治験薬投与前の本事象発現時点では初回のシャム処置をまだ受けていなかった。

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象： 呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本事象発現時点の併用薬は報告されていない。本事象発現時点では人工呼吸器を必要としなかった。Day -48、非重篤な有害事象として発熱及び上気道感染（いずれも軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、サルブタモール及びイブプロフェンの投与を受けた。Day -47 には、活動性低下及び経口摂取減少、咳、うっ血、鼻漏及び発熱が認められた。本被験者は救急科に搬送され、RS ウイルス、エンテロウイルス、インフルエンザ A/B のスワブ培養を行った結果陰性であった。胸部 X 線の所見も陰性であった。本被験者はサルブタモール及びパラセタモールの投与を

受けた。肺炎やその他可能性のある感染症の検査結果は陰性であったが、7 日間のセフトリアキソンの投与を開始した。同日、本被験者は退院した。同日深夜、ネブライザーの最終投与後に蒼白となり、喘鳴が認められた。本被験者は救急者で病院に戻り、その途中で酸素吸入を開始した。熱はなく、鼻腔開大、喉音発生、頻呼吸が認められたが、室内気下の酸素化を 94%超で維持した。本被験者は当初持続的気道陽圧呼吸器を取り付け、その後低流量式鼻カニューレに変更した。本被験者は最終的に酸素吸入をやめ、室内気呼吸に戻した。本被験者は Day -45 に退院、本事象は消失したと判断された。本事象は初回のシャム処置前に発現したため、治験薬に対する措置は取られなかった。非重篤な有害事象の発熱及び上気道感染は、Day -3 に消失したと判断された。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を重度と評価したが、本事象は初回シャム処置を行う前に発現しているため、治験薬と関連なしと判断された。治験依頼者は、本事象が初回シャム処置の前に発現しているため、治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時点で未知のものと評価された。

本被験者は、Day 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に初回シャム処置を受けた。Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 のシャム処置は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

報告された重篤な有害事象：右上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺[MedDRA PT：無気肺]

本被験者は本治験期間中、「呼吸窮迫」により入院していた。本事象発現時点の併用薬は、塩化ナトリウム及びブデソニドであった。本事象発現時の換気補助は、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP の取り付けが挙げられる。初回シャム処置の 27 日後である Day 28 に Day 15 の来院の代わりとして来院したが、220 bpm の頻脈、頻呼吸、発熱（体温不明）、呼吸音が認められた。シャム処置を中止する決定がなされ、本被験者は救急科に移送、当初誤嚥性肺炎（中等度及び治験薬との関連なしと評価）と診断され、人工呼吸器が取り付けられた。胸部 X 線により、肺の過膨張及び顕著なマーキングを伴う右上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺が認められたが、肺炎を示すエビデンスが認められなかった。経鼻胃（NG）チューブが一時的に取り付けられた。本事象の結果として同日治験薬の投与を一時的に中断した。Day 29、本被験者の状態はベースラインに戻り、NG チューブにより流動食及び経口で柔らかい食物を摂るよう指導し、退院となった。「右肺上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺」は重篤な有害事象の基準を満たしてはいなかったが、非重篤な有害事象の無気肺として持続（中等度及び治験薬との関連なしと評価）、報告時点で継続していると判断された。本被験者は予防的に 9 日間のアモキシリン／クラブラン酸の投与を開始した。治験薬は、本事象の結果としてそのまま投与が中断された。非重篤な誤嚥性肺炎は、Day 38 に消失したと判断された。

治験責任医師は、「右肺上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短い無呼吸エピソード）[MedDRA PT：乳幼児突発性危急事態]

本被験者は、本治験期間中、「呼吸窮迫」及び「右肺上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、塩化ナトリウム、ブデソニド、アセチルシス

テイン、及びサルブタモールが挙げられる。本事象発現時点で、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP によるの換気補助を毎日行った。Day 36、本被験者に非重篤な有害事象である気道うっ血が認められた（軽度及び治験薬との関連なしと評価）。非重篤な気道うっ血は、20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に消失したと判断された。初回シャム処置から 82 日後である Day 83、自宅にて呼吸不全のエピソードが認められた。吸引後、本被験者の唇にチアノーゼが認められたと看護師が報告している。本被験者に、チアノーゼを伴う短時間の無呼吸エピソードが認められ、心肺機能蘇生が施された。救急医療班が到着して本被験者を救急科に搬送、そこで咳介助を含む集中呼吸治療が施された。同日、本被験者の母親より本被験者の分泌物の粘度が高いことが報告された。胸部 X 線の結果誤嚥性肺炎が認められたため、本被験者は抗生剤治療を完了した。同日本被験者は退院し、本事象は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬に対して取られた対応はなかった（すでに投与を中止している）。

治験責任医師は、「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短い無呼吸エピソード）」を重度と評価し、治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象は治験薬との関連なしと評価した。本事象は、報告時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、細菌重複感染肺炎［MedDRA PT：細菌性肺炎］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT： RS ウイルス細気管支炎］

本被験者は治験期間中、「呼吸窮迫」、「右肺上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺」、「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短い無呼吸エピソード）」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、塩化ナトリウム、酸素、パラセタモール、バシトラシン、サルブタモール、ブデソニド、ラニチジン、アセチルシステイン、イブプロフェン、グリセロール、塩酸ケタミン、塩酸ミダゾラム、及び硫酸モルヒネが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。Day 86、本被験者に発熱が認められ、パラセタモールを投与、粘度の高い分泌物が増加した。また、非重篤な有害事象の上気道感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。同日、胸部 X 線の結果、右肺の大規模な混濁を含め、肺炎の可能性が見られた。初回のシャム処置から 90 日後の Day 91 に、急性呼吸不全が認められ、入院した。酸素飽和度が 80 台前半にまで低下、高くても 88%に過ぎないため、機械的換気を用いた。同日、入院中非重篤な有害事象として間欠頻脈（軽度及び治験薬と関連なしと評価、詳細不明）が認められ、非重篤な上気道感染は消失したと判断された。Day 92 に挿管され、Day 106 に軟性気管支鏡検査及び洗浄を行ったところ、右中葉気管支に大量の粘液及び小さな閉塞性病変が確認された。Day 109、胸部 CT を行ったところ、左下葉気管支に閉塞が、左下葉に虚脱が認められ、気管支内粘液栓又は肺炎によるものである可能性が最も高かった。Day 111 に抜管を試みたが、BiPAP を用いない場合に酸素飽和度が 60%にまで低下、失敗した。胃瘻管留置術及び Nissen 法のため、Day 116 に本被験者は別の病院に転送された。本被験者は翌日手術を受け、Day 121 に最初に入院した病院の小児集中治療室（PICU）に戻った。再入院時、ポリメラーゼ連鎖反応による喀痰培養及び RS ウイルス（RSV）を送付、胃瘻管による栄養補給を徐々に過去のスケジュールにまで増加した。本被験者はアセチルシステイン及びアルブテロールの投与、 補助制御換気モード［RR 25、VT 75、吸入酸素濃度（FiO_2）21%（室内気）、呼吸終末陽圧［PEEP］ 3）による治療を受けた。Day 122 には持続的強制換気モード［RR25、PEEP3、PIP10、FiO_2 21%（室

内気)］を施し、アセチルシステインから 3%生理食塩水に切り替えた。

初回シャム処置から 123 日後の Day 124、RS ウイルスの再検査は陽性で、本被験者には接触予防策がとられた。本被験者にはパリビズマブが投与された。Day 125 には抜管され、非侵襲的マスク換気が施された。吸引を行ったにもかかわらず、酸素飽和度が繰り返し低下、分泌物が増加して用手的換気が必要となった。本被験者の血液ガスは極度の酸性状態で、4 回の試行の後再挿管した。Day 126、非重篤な発熱（体温 39℃。軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。再度喀痰培養を行った結果、緑膿菌性髄膜炎及びセラチア菌が陽性であったため、それぞれ非重篤な有害事象の細菌性疾患キャリアー及びセラチア感染（いずれも中等度及び治験薬と関連なしと評価）と評価された。本被験者にはメロペネムの投与が開始された。本被験者は引き続き頻脈であったが、呼吸状態は改善し、同日発熱が消失した。Day 130 には、デキサメタゾンが投与された。Day 131 に本被験者は抜管され、機械的換気から非侵襲的マスク換気に切り替えられた。Day 132 には、チアノーゼが再度認められ、酸素飽和度（軽度及び治験薬と関連のない非重篤な有害事象）が低下した後バッグバルブマスクによる換気補助が必要となったが、咳介助を加えたことにより回復した。非侵襲的マスク換気に対する忍容性は良好で、即時の咳介助及び胸部理学療法を必要とする酸素飽和度低下はほとんどなかった。分泌物を吸引するため、咳介助の圧力を 40 から 50 に上昇させた（測定単位の報告なし)。非重篤な有害事象の細菌性疾患キャリアー及びセラチア感染は、同日消失したと判断された。Day 138、軽度の発熱と皮膚全体に丘疹膿疱性皮疹（軽度及び治験薬と関連のない非重篤な有害事象）が認められた。皮膚科医の診察を受け、皮疹は徐々に消失した。血液検査に顕著なものはなく、皮疹はウイルス性である可能性が高いと判断された。Day 139 に呼吸停止があったが 6 分後に改善、挿管は必要なかった。Day 146 に本被験者は退院、重篤な有害事象の慢性呼吸不全の急性増悪、細菌重感染性肺炎、RS ウイルス細気管支炎、及び非重篤な頻脈は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬の投与が一時的に中断されていたが、Day 151 に投与が再開された。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全急性増悪」、「細菌多重感染性肺炎」、「RS ウイルス細気管支炎」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全（酸素飽和度低下及び頻脈のエピソードを伴う）［MedDRA PT： 呼吸不全］

本被験者は治験期間中、「呼吸窮迫」、「右肺上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺」、「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短い無呼吸エピソード)」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「細菌重感染性肺炎」、「RS ウイルス細気管支炎」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、バシトラシン、*Lactobacillus acidophilus*、グリセロール、酸素、塩化ナトリウム、サルブタモール、ブデソニド、ラニチジン、アセチルシステイン、イブプロフェン、パラセタモール、及び酸化亜鉛が挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引を毎日受けていた。本被験者は、前回のシャム処置から 2 日後、初回のシャム処置から 152 日後の Day 153、最高 38℃ の微熱及び呼吸仕事量増加、頻呼吸及び陥没呼吸が見られた。本被験者の母親から、本被験者に軽度の咳嗽が認められたことについても報告があった。本被験者には、アセトアミノフェン及びイブプロフェンが投与されたが、効果はなかった。前日、本被験者にアセチルシステ

インを投与するのを忘れており、母親は本被験者に咽喉痛があるとも報告している。本被験者の酸素飽和度が約 75%にまで低下、酸素補給及びアセチルシステインの投与を行っても改善しなかった。本被験者は救急科に搬送され、呼吸療法、咳介助、吸引を行ってもベースラインに戻らなかった。本被験者はその後入院し、挿管された。胸部 X 線の結果、持続性の無気肺が認められた。入院中、本被験者は酸素補給、臭化イプラトロピウム、及び硫酸アルブテロールの投与、コフレーター、及び持続的気道陽圧による治療を受けた。Day 154、本被験者は喀痰培養で *P. Aeruginosa* 陽性を示した後、非重篤な有害事象の細菌性気管炎（中等度及び治験薬と関連なしと評価）と診断された。C 反応性蛋白と熱（数値は不明）が上昇、本被験者にレボフロキサシンの投与を開始、気管支鏡洗浄培養で陰性を示し、熱が下がったら投与を中止した。ヘマトクリット及びヘモグロビンの数値が減少、採血を繰り返し行ったためと思われる。入院中、本被験者は誤って 2 回抜管され、麻酔下で再挿管された。抜管時、本被験者は BiPAP の取り外しに 24 時間を超えて忍容性を示すことはできなかった。Day 164 に、本被験者は抜管して非侵襲的マスク換気及び BiPAP に移行した。本被験者は退院まで BiPAP を用い、退院前には BiPAP を取り外す試みに数回忍容性を示した。本事象の結果として、Day 165 に治験薬の投与が一時的に中断された。同日、非重篤な有害事象の細菌性気管炎は消失したと判断された。Day 172 に、本被験者は安定した状態で退院した。同日、「呼吸不全（酸素飽和度及び頻脈のエピソードを伴う）」は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬の投与は中断されたままであった。

治験責任医師は、「呼吸不全（酸素飽和度及び頻脈のエピソードを伴う）」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：非侵襲的換気使用時の慢性呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は治験期間中、「呼吸窮迫」、「右肺上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺」、「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短時間の無呼吸エピソード）」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「細菌重感染性肺炎」、「RS ウイルス細気管支炎」、「呼吸不全（酸素飽和度低下及び頻脈のエピソードを伴う）」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、酸素、塩化ナトリウム、サルブタモール、ブデソニド、アセチルシステイン、バシトラシン、グリセリン、イブプロフェン、*Lactobacillus acidophilus*、酸化亜鉛及びパラセタモールが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引を毎日受けていた。本被験者は、前回のシャム処置から 27 日後、初回のシャム処置から 177 日後の Day 178 に救急科に搬送され、本被験者の母親より非重篤な有害事象の頻脈及び発熱［39.1°C、いずれも軽度及び治験薬と関連なしと評価（詳細不明）］が認められたとの報告があった。咳嗽、鼻水、耳のけん引、嗜眠、活動性低下、嘔吐、下痢、排尿の変化、換気の必要性の増加、酸素飽和度低下は報告されていない。自宅にて、イブプロフェンが投与され、熱は消失した。救急科での診察時、バイタルサインは体温 38.2°C、心拍数 190 bpm、BiPAP 取り付け時の酸素飽和度は 100%であった。身体所見では、右肺基底の空気流入の減少、重度の全身性脱力及び筋緊張低下が見られた。本被験者はその後、頻脈及び発熱の既往により入院した。本被験者の頻脈は介入治療を行うことなく改善したが、心拍数は 130 bpm から 150 bpm の範囲に上昇した。自律神経失調症の可能性に関連すると思われる。通常の対症療法としての治療が行われた。本事象の結果として、Day 179 に治験薬の投与が一時的に中断された。Day 181 に本事象は消失したと判断され、夜間、睡眠時及び必要に応じて非侵襲的換気を用いる

ことにより状態は安定、退院した。同日、非重篤な有害事象の頻脈は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬の投与は中断されたままであった。

治験責任医師は、「非侵襲的換気使用時の慢性呼吸不全」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪/人工呼吸器依存性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］

本被験者は治験期間中、「呼吸窮迫」、「右肺上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺」、「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短時間の無呼吸エピソード）」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「細菌重感染性肺炎」、「RS ウイルス細気管支炎」、「非侵襲的換気使用時の慢性呼吸不全」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、酸素、塩化ナトリウム、サルブタモール、ブデソニド、アセチルシステイン、バシトラシン、グリセリン、*Lactobacillus acidophilus*、酸化亜鉛、パラセタモール、塩酸ケタミンが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引を毎日受けていた。前回のシャム処置から 33 日後、初回のシャム処置から 183 日後の Day 184 に、本被験者は酸素飽和度低下及び呼吸困難により救急科に搬送された。同日、経過観察のため PICU に入院した。胸部 X 線の結果右上葉無気肺が、以前の検査結果より若干増大していた。肺洗浄、用手的胸部理学療法、咳介助、アルブテロール噴霧剤投与、粘液溶解薬の投与により改善した。Day 185、呼吸療法時に重度の徐脈を伴う呼吸停止が認められた。10～20 分間、心肺蘇生術が施された。呼吸停止の間、心拍数は 17 bpm まで低下、酸素飽和度は 0%～40%であった（本被験者の母親の報告による）。本被験者の心拍及び自発呼吸が再度確立され、「呼吸停止」は同日消失したと判断された。挿管は必要とせず、低酸素症は消失された。緊急時の静脈内投与のため、右大腿部に中心静脈ラインが取られた。積極的な治療にかかわらず、断続的に酸素飽和度低下及び無気肺の増大が見られたため、Day 188 に挿管された。Day 190 に気管切開が行われたが合併症は見られなかった。胸部 X 線の結果、無気肺の回復が認められた。人工呼吸器を取り付けない試みには耐性を示さなかった。本被験者の状態は安定し、保護者に対し、気管切開による治療について指導した。本被験者は退院及び自宅療養のための看護が許可され、長期間の医療機器の供給及び呼吸療法が手配された。本被験者は Day 202 に退院した。同日、「慢性呼吸不全の急性増悪/人工呼吸器依存性呼吸不全」が消失したと判断された。退院時の人工呼吸器の設定は、PIP 18 cm、PEEP 5 cm H_2O、FiO_2 21%（室内気）、RR 20、吸気時間 1.0 秒であった。本事象の結果として治験薬の投与が一時的に中断されていたが、Day 235 に投与が再開された。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全急性増悪/人工呼吸器依存性呼吸不全」、「呼吸停止」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：　ウイルス症候群［MedDRA PT：ウイルス感染］

本被験者は治験期間中、「呼吸窮迫」、「右肺上葉無気肺及び左肺底部軽度無気肺」、「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短時間の無呼吸エピソード）」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「細菌重感染性肺炎」、「RS ウイルス細気管支炎」、「非侵襲的換気使用時の慢性呼吸不全」、「慢性呼吸不

全の急性増悪/人工呼吸器依存性呼吸不全」、「呼吸停止」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、酸素、塩化ナトリウム、サルブタモール、ブデソニド、バシトラシン、グリセリン、*Lactobacillus acidophilus*、酸化亜鉛、エルゴカルシフェロール、パラセタモール、アセチルシステインが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、及び吸引を毎日受けていた。本被験者は、1 日 16～18 時間、気管切開チューブに依存していた。Day 280 に、非重篤な有害事象の発熱（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、体温は約 39°C であった。発熱が続いたほか、粘度の高い白色の気管分泌物、腹部膨満及び下痢が認められたため、本被験者は、前回のシャム処置から 60 日後、初回のシャム処置から 308 日後の Day 309 に救急科に搬送された。下痢は入院まで約 3 ヵ月間断続的に続き、体重が 0.9 kg 減少した。同日、本被験者に非重篤な頻脈（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。入院時、肺野の過膨張と過換気が認められた。Day 310 に、本被験者は喀痰培養で *Serratia marcesens* 陽性を示した後、非重篤な有害事象の細菌性気管炎（中等度及び治験薬と関連なしと評価）と診断された。本被験者は圧調節換気を継続、忍容性は良好で、入院中血液ガス及び胸部上昇に改善が見られた。本被験者には、静脈内輸液、アルブテロールの投与、胸部理学療法、咳介助が行われた。粘度の高い白色の分泌物は、入院期間中も認められた。また、熱及び感染を示す兆候はなく、下痢も消失した。本被験者は Day 302 のシャム処置を受ける予定であったが、本事象により中止された。本被験者の状態が安定したため Day 312 に退院、非重篤な有害事象の頻脈は消失したと判断された。同日、「ウイルス症候群」は重篤な有害事象の条件を満たさなかったが非重篤な有害事象の「ウイルスの持続感染」として持続（中等度及び治験薬と関連なしと評価）、Day 339 に消失したと判断された。本事象の結果として治験薬の投与が一時的に縦断されていたが、Day 356 に投与が再開された。

治験責任医師は、「ウイルス症候群」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1776-5391

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男

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

報告された有害事象：乳幼児突発性危急事態[MedDRA PT：乳幼児突発性危急事態]、細気管支炎[MedDRA PT：細気管支炎]、肺炎[MedDRA PT：肺炎]、 呼吸不全[MedDRA PT：呼吸不全]

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録されたに登録された SMA 患者である生後[redacted]ヵ月の白人男児で、「乳幼児突発性危急事態」、「細気管支炎」、「肺炎」、「呼吸不全」による入院を必要とする重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、肺炎、呼吸補助筋の使用、便秘、ストーマ部紅斑、ラクトース不耐性、筋緊張低下、鳩胸が挙げられる。胃瘻管による栄養補給が行われた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは 37 であった。

本被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に初回シャム処置を受けた。Day 15、Day 29、及び Day 64 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：乳幼児突発性危急事態[MedDRA PT：乳幼児突発性危急事態]

本事象発現時点の併用薬としてサルブタモールが投与されていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、及び BiPAP が行われ、時々吸引も行われた。Day 3 には咳が認められた。初回シャム処置の 3 日後である Day 4 には咳嗽増加があり、分泌物がいくらか認められた。吸引を行い、酸素飽和度が 89%となった。粘液栓の可能性による短時間の無呼吸エピソードが認められた。本被験者の酸素飽和度は 68%にまで低下、白目となり、顔面が紫色へと変色、体が 1～2 分間ぐったりとなった。本被験者の母親が直ちに胸部理学療法を開始、BiPAP を取り付けた。徐々にベースラインの状態に回復し、酸素飽和度は 97%～100%となった。救急医療班が到着して深部吸引を行い、病院に搬送された。入院中、本被験者は被験者は家庭用 BiPAP と咳介助を 1 日 4 回、圧力を上昇させて行った。鼻分泌物を乾燥させるため、BiPAP の取り付け前にオキシメタゾリンを投与した。追加療法として、サルブタモール及びパラセタモールを投与した。本被験者は室内気で安定し、24 時間飽和度低下はなかった。睡眠検査が行われたが、結果は提供されなかった。胸部 X 線は、肺炎について陰性であった。入院中は便秘及び発熱はなかったが、若干「不機嫌」であった。飽和度低下及び乳幼児突発性危急事態について考えられる原因は、粘液栓であった。Day 6 に本被験者は退院し、本事象は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬に対して取られた対応はなかった。

治験責任医師は「乳幼児突発性危急事態」を重度と評価し、治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象が治験薬との関連なしと評価した。本事象は、本報告時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：細気管支炎［MedDRA PT：細気管支炎］

本被験者は治験期間中、「乳幼児突発性危急事態」により入院していた。本事象発現時点の併用薬はサルブタモールであった。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、BiPAP を毎日行い、吸引を時々行った。Day 14、本被験者に酸素飽和度が 40 台となる非重篤な酸素飽和度低下（重度及び治験薬との関連なしと評価）が認められたが、同日消失した。初回かつ前回のシャム処置から 14 日後の Day 15、被験者に非重篤な呼吸窮迫及び無気肺（いずれも重度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。著しいうっ血及び咳、呼吸音が見られ、室内気での呼吸数は 66 bpm（著しい陥没）、酸素飽和度は 90%であった。直ちに深部吸引が行われ、その結果、酸素飽和度は 97%から 99%まで改善した。胸部 X 線の結果、左肺のほぼ完全な無気肺、粘液栓を伴う左肺の肺炎の懸念、右肺の過膨張及び顕著なマーキングの拡散が認められた。臨床検査の結果は、白血球数 24.0 × 10^9/L（参照範囲：6.0 × 10^9 ～18.0 × 10^9/L）、単球 8%（参照範囲：1%～3%）、好中球 40%（参照範囲：25%～50%）であった。血液ガス検査の結果、酸素分圧は 72 mmHg（参照範囲：30～49 mmHg であった）。同日、被験者に非重篤なライノウイルス（重度及び治験薬との関連なしと評価）が認められ、ライノウイルスとエンテロウイルスのスワブ検査は陽性であった。同日、「細気管支炎」により、治験薬の投与を一時中断した。追加療法として、アンピシリン／スルバクタム、ラセピネフリン、グルコース、パラセタモールを投与し、胸部理学療法、酸素補給を行った。Day 16、本被験者は移送され、胸部超音波検査の結果、胸水が認められた。同日、非重篤な呼吸窮迫は消失したと判断された。Day 17 に胸部 X 線の再検査を実施したところ、ウイルス細気管支炎が見られた。BiPAP の使用が増加し、アンピシリン/スルバクタムをバンコマイシン及びピペラシリン/タゾバクタムに変更した。被験者は BiPAP を使用しない状態を開始し、最終的に室内気呼吸に戻った。Day 22 には、1 回 2～3 時間の室内気呼吸 2 回に忍容性を示した。Day 23、本被験者の息詰まりによる嚥下困難により、嚥下検査を実施した。その結果、濃度の薄い飲料の誤嚥による嚥下機構の障害が認められた。本被験者の嚥下機構は自発的な吸啜はあっても前後方向の輸送が不十分なことによる障害であると考えられる。Day 25、本被験者の状態は改善し、その後状態が安定したため退院した。同日、「細気管支炎」、無気肺、ライノウイルス感染は消失したと判断された。Day 36 に治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は「細気管支炎」を重度と評価し、治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬との関連なしと評価した。本事象は、報告時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎[MedDRA PT：肺炎]

本被験者は本治験期間中、「乳幼児突発性危急事態」及び「細気管支炎」により入院していた。本事象発現時の併用薬はサルブタモールであった。本事象発現時の換気補助として、咳介助、吸引、及び BiPAP を毎日用い、用手的胸部理学療法を時々行った。Day 68 には発熱、鼻漏、及び咳が発現し、Day 71 には嘔吐が認められた。Day 74、本被験者は呼吸窮迫により救急科での診察を受けた。本被験者に家庭用 BiPAP を取り付けたところ、状態が改善、同日退院した。本被験者は日中 BiPAP の使用を継続、夜間は 4 時間ごとに胸部理学療法を行った。本被験者の状態は Day 75 まで改善が見られたが、Day 75 に酸素飽和度低下と呼吸困難が認められた。前回のシャム処置から 1 日後、初回シャム処置から 78 日後の Day 79、精密検査のため入院した。胸部 X 線を行った結果、左肺に肺炎が認められた。被験者は胸部理学療法、咳介助及びサルブタモールを含む積

極的な気道クリアランスレジメンと共に BiPAP を 16/6 で使用を継続した。Day 80 には、BiPAP の設定を 18/6 まで上昇させた。本被験者は最終的に、日中の睡眠中、BiPAP を 1 時間×2 回取り外した。胸部 X 線の再検査を行った結果、左肺の肺胞曝気が減少、酸素飽和度低下が増悪した。BiPAP の設定を 18/8 に上げ、追加療法として、イプラトロピウム、アンピシリン/スルバクタム、ドルナーゼアルファ、アモキシシリン/クラブラン酸、及びアモキシシリンを投与した。本被験者は Day 90 に退院した。退院時も、1 日 1 回、1 分間の blow by oxygen による投与及び胸部理学療法を必要とする酸素飽和度低下が見られた。同日、本事象は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は「肺炎」を重度と評価し、治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬との関連なしと評価した。本事象は、報告時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全[MedDRA PT：呼吸不全]

本被験者は、本治験期間中、「乳幼児突発性危急事態」、「細気管支炎」及び「肺炎」により入院していた。本事象発現時点の併用薬は、サルブタモールであった。本事象発現時点の換気補助として、咳介助、吸引、及び BiPAP の取り付けを毎日行い、用手的胸部理学療法を時々行った、前回のシャム処置から 14 日後、初回シャム処置から 91 日後の Day 92、本被験者の酸素飽和度が突然約 40%まで低下、心拍数減少、突然の呼吸停止が認められた。約 30 秒から 1 分間、心肺機能蘇生が行われた。本被験者は意識が回復、直ちに病院へ緊急搬送された。入院時、24 時間の BiPAP による呼吸補助及び積極的な気道クリアランスを開始した。本被験者の状態は安定し、同日行った胸部 X 線により陰影に改善が見られた。入院中の本被験者の状態は安定していた。Day 95、低酸素血症を伴う呼吸窮迫が認められた。本被験者の低酸素血症は持続時、呼吸補助に対し不快感を増した。本被験者の母親は苦痛緩和の方法のみ取ることを選択、断続的にモルヒネを投与した。本被験者の酸素飽和度は徐々に低下し、同日本被験者は死亡した。死因は呼吸不全と報告され、剖検は行われなかった。

「呼吸不全」は死に至るものであった。治験責任医師は「呼吸不全」を重度と評価し、治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1778-5104

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：肺炎[MedDRA PT：肺炎]、呼吸不全[MedDRA PT：呼吸不全]、誤嚥性肺炎[MedDRA PT：誤嚥性肺炎]、呼吸不全[MedDRA PT：呼吸不全]

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、生命を脅かす「肺炎」、「誤嚥性肺炎」、「呼吸不全」（2 回）、による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、皮膚炎、呼吸補助筋の使用、筋緊張低下、反射消失、不随意性筋収縮が挙げられる。本被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは 38 であった。

本被験者は ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 の ISIS 396443 の投与をそれぞれ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象　：肺炎[MedDRA PT：肺炎]、呼吸不全[MedDRA PT：呼吸不全]

本事象発現時点の併用薬は、バクトリムであった。本事象発現前に換気補助は不要であった。Day 24、非重篤な有害事象である鼻咽頭炎（中等度及び治験薬との関連なしと評価）が認められた。前回の ISIS 396443 の投与から 15 日後、ISIS 396443 の初回投与から 28 日後の Day 29、その日の治験手順時の呼吸困難の悪化により易刺激的となった。非重篤な有害事象である鼻咽頭炎は重篤な有害事象の「肺炎」として持続した。本被験者の呼吸数は 52 bpm、酸素飽和度は 83%であった。鼻腔開大、喉音発生、肋骨下陥凹が見られた。分泌物は経口吸引し、常時 blow by oxygen 投与による酸素補給を行った。その結果酸素飽和度は 96%まで上昇した。本被験者はその後重度の頻呼吸により救急科に入院した。室内気での呼吸数は 80 台、心拍は 180 bpm であった。本被験者は BiPAP の取り付けによる換気補助を受けた。胸部 X 線を行った結果、呼吸窮迫の増悪、右肺下葉肺炎、中等度の右肺下葉無気肺が認められ、同日非重篤な気胸が報告された（重度及び治験薬との関連なしと評価）。臨床検査の結果、白血球数 21.16 × 10^9/L（参照範囲 : 6.85 × 10^9 ～12.84 × 10^9/L）、画像診断の結果は肺炎と一致していた。セフトリアキソンを静脈内輸液のボーラス投与とともに単回投与した。本被験者は、BiPAP を取り付けた状態で集中治療室（ICU）に入院した。同日、心電図検査を行った結果、上室性頻脈（軽度及び治験薬と恐らく関連なしと評価）が認められ、アデノシンの投与後消失した。7 日間のセフトリアキソンの投与を開始した。Day 30、胸部 X 線を行った結果、右上葉及び右中葉の完全な虚脱が認められ、気管内挿管が施された。同日に再度行われた胸部 X 線では、虚脱していた右中葉及び右肺情報の肺胞曝気は改善したが、不均一でぼんやりした陰影は持続し、その所見は無気肺と一致していた。Day 33、ライノウイルス／エンテロウイルスの呼吸器ウイルスパネルは陽性であった。Day 34 には本被験者に胃瘻管を取

り付け、Day 35 には胃瘻管を抜管して BiPAP を取り付けた。当初、本被験者は頻呼吸及び低酸素の状態であり積極的な肺洗浄及び咳介助を継続した。本被験者に不快感が認められたため、モルヒネを複数回投与した。同日、「肺炎」及び気胸は消失したと判断された。Day 37、胃瘻管による栄養補給を再開、Day 40 には睡眠時を除いて BiPAP を取り外すことができるようになった。咳介助は 4 時間ごとに行い、必要に応じて吸引した。退院前に生後 [redacted] ヵ月のワクチン接種、インフルエンザ予防接種、パリミズマブの投与を受けた。Day 43、「呼吸不全」は消失したと判断され、本被験者は退院した。本事象により治験薬の投与が一時的に中断されたが、Day 64 に投与が再開された。

治験責任医師は「肺炎」及び「呼吸不全」を重度と評価し、治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎[MedDRA PT：誤嚥性肺炎]、呼吸不全[MedDRA PT：呼吸不全]

本被験者は本治験期間中、「肺炎」及び「呼吸不全」により入院していた。Day 34 に、栄養補給のため胃瘻管を挿管した。本事象発現時点の併用薬として、ラクトバチルス・アシドフィラス、塩化ナトリウム及びイブプロフェンを投与していた。本事象発現時点の換気補助として、咳介助、用手的胸部理学療法、吸引を毎日行い、必要に応じて BiPAP を使用した。Day 306、非重篤な有害事象として上気道感染（重度及び治験薬と関連なしと評価）が発現した。ISIS 396443 の前回の投与から 125 日後、ISIS 396443 の初回投与から 306 日後の Day 307、本被験者は上気道感染の症状悪化、水様便、嘔吐により ER に来院した。ER に向かう途中、大量の分泌物を繰り返し吸引した。到着時、本被験者はチアノーゼ、嘔吐、重度の呼吸窮迫及び深い肋間陥凹があった。非重篤な有害事象の上気道感染は、重篤な有害事象の「肺炎」及び「呼吸不全」として持続した。本被験者は、酸素飽和度が 60%台の低酸素状態であった。吸引と酸素療法を行った後、酸素飽和度は 90%後半にまで上昇した。胸部 X 線の結果、右中葉に無気肺の変化が見られた。静脈血ガス検査の結果、軽度の呼吸性アシドーシスが明らかになった。本被験者はセフトリアキソンと生理食塩水のボーラス投与を受けた。胃瘻管による栄養補給を中止し、静脈内輸液を継続した。本被験者が経口挿管を受けた後、酸素飽和度は 80%台にまで低下した。粘度の高い黄色の分泌物が吸引され、酸素飽和度は改善した。挿管後に胸部 X 線を行った結果、右中葉に浸潤物が認められた。その後重体となったため、ICU に入院した。同日、非重篤な左室肥大（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。本事象の結果として同日、治験薬の投与が一時的に中断された。Day 311 に抜管し、苦痛緩和を考慮してデキサメタゾンとパラセタモールを投与した後、BiPAP の使用に移行した。引き続き ICU に入院し、肺洗浄、咳介助、胸部理学療法、吸引及び噴霧療法を受けた。誤嚥性肺炎の懸念により、追加療法として 10 日間アンピシリン/スルバクタム及びアモキシシリン/クラブラン酸を併用投与した。入院中、本被験者に急性洞性頻脈（最高 190 bpm）が 2 回認められたが、介入治療を行うことなく消失した。血液検体及び呼吸器分泌物を培養した結果陰性であった。本被験者の状態は改善し、酸素飽和度は 90%後半にまで上昇した。BiPAP は睡眠時にのみ使用、胃瘻管による栄養補給を再導入した。Day 312、左室肥大は消失したと判断された。Day 318 に、本被験者は退院した。Day 319、「誤嚥性肺炎」及び「呼吸不全」は消失したと判断された。治験薬の投与は Day 327 に再開された。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」及び「呼吸不全」を重度と評価し、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 1778-5258

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：急性呼吸不全[MedDRA PT：急性呼吸不全]、右肺の無気肺[MedDRA PT：無気肺]、高炭酸ガス性呼吸不全[MedDRA PT：呼吸不全]、慢性呼吸不全の急性増悪[MedDRA PT：急性呼吸不全]、無気肺[MedDRA PT：無気肺]

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、医学的に重大な生命を脅かす「右肺の無気肺」及び「急性呼吸不全」による、また「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「無気肺」による入院を必要とする重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、不随意性筋収縮、筋緊張低下、呼吸補助筋の使用が挙げられる。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは 22 であった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全[MedDRA PT：急性呼吸不全]、右肺の無気肺[MedDRA PT：無気肺]、高炭酸ガス性呼吸不全[MedDRA PT：呼吸不全]

本事象発現時点の併用薬としてマクロゴールの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法を時々受けていた。Day 66、非重篤な有害事象であるウイルス性上気道感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。ISIS 396443 の前回の投与から 3 日後、ISIS 396443 の初回投与から 66 日後の Day 67 に、咳、呼吸窮迫、左肺の虚脱、低酸素血症性呼吸不全により小児集中治療室（PICU）に入院した。胸部 X 線により、左右の肺上葉に硬化が認められた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌及びバンコマイシン耐性腸球菌の血液培養は陰性であった。本被験者は、生理食塩水の静脈内投与、Normosol-R 及び 5%デキストロース加輸液の静脈内投与、セフトリアキソン、モルヒネ、アモキシシリン-クラブラン酸及び生理食塩水噴霧投与を受けた。また、BiPAP による換気補助、咳介助及びドルナーゼアルファの投与を受けた結果、呼吸状態が改善した。酸素需要量を減少させることができたが、胸部 X 線を再度行った結果、無気肺の悪化が認められた。肺内パーカッションベンチレーションを開始したところ、咳介助以上に忍容性があるかと思われたが、引き続き非侵襲的陽圧換気療法を必要とした。ISIS 396443 の前回の投与から 6 日後、ISIS 396443 の初回投与から 69 日後の Day 70 に「高炭酸ガス血呼吸不全」が認められたが、同日消失したと判断された。胸部 X 線を再度行った結果、若干の改善が認められた。入院期間中、酸素補給から室内気呼吸へと移行し、BiPAP は睡眠時のみ必要とした。本被験者の症状は徐々に改善した。退院時のバイタルサインは、血圧 101/51 mmHg、体温 36.3°C、脈

拍数 136 bpm、呼吸数毎分 34 回、末梢毛細血管の酸素飽和度 99%であった。本被験者の肺には陰影が認められず、呼吸困難がなくなり、空気の流入は良好であった。Day 80 に本被験者は退院し、「右肺の無気肺」、「急性呼吸不全」、ウイルス性上気道感染は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬に取られた対応はなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」及び「右肺の無気肺」を重度と評価し、治験薬と関連なしと判断した。また、「高炭酸ガス性呼吸不全」を中等度と評価し、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪[MedDRA PT：急性呼吸不全]、無気肺[MedDRA PT：無気肺]

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」及び「右肺の無気肺」のため入院していた。本事象発現時点の併用薬として、マクロゴールの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP の取り付けを毎日行っていた。ISIS 396443 の前回の投与から 26 日後、ISIS 396443 の初回投与から 208 日後の Day 209 に、本被験者は慢性呼吸窮迫の急性増悪により入院した。うっ血、不機嫌な様子、呼吸仕事量増加が 1 日認められた。注目すべきこととして、本被験者の兄が上気道感染に罹患した。本被験者の摂取量及び排尿量が減少し、嘔吐が 1 回あった。最高体温は 37.8°C であった。4 時間ごとに咳介助、2 時間ごとに胸部理学療法を行ったが、持続的な緩和をもたらすことはできなかった。入院前に本被験者を診察した医師は、本被験者の両親にプレドニゾンを投与するよう指示した。本被験者は呼吸窮迫によりウイルス感染に続発したと思われる呼吸窮迫により PICU に入院した。入院時の身体所見は、BiPAP 取り外し時の重大な肋骨下及び肋骨上陥凹、鼻腔開大を示した。BiPAP 取り付け時にも軽度から中等度の肋骨下陥凹が認められ、上気道で雑音が聞こえたものの肺に陰影はなかった。胸部 X 線の結果、心縁に隣接する右下葉の位置に過去の検査で認められた陰影があったが、無気肺若しくは肺炎の懸念があった。右中葉に引き続き陰影が見られたが、恐らく残存する硬化又は無気肺であると考えられる。右上葉に認められた著しい陰影は、被験者が若干回転したため、胸腺である可能性が高い。しかし、この所見は上葉の虚脱に該当する可能性があることも注意すべきである。臨床検査の結果は、ヘモグロビン 12.6 g/dL(参照範囲：10.1～12.4 g/dL)、ヘマトクリット 38.7%（参照範囲：31.2% ～37.2%）、白血球数 $9.3 \times 10^3/\mu L$（参照範囲：6.4×10^3 ～$15.0 \times 10^3/\mu L$）、好中球 75%（参照範囲：22%～67%）であった。本被験者はインフルエンザ及び RS ウイルスの検査を受けていない。イプラトロピウム/アルブテロール、アルブテロール噴霧剤、プレドニゾン、アセトアミノフェン、及びイブプロフェンの投与を受けた。気道クリアランスのため、胸部理学療法及び咳介助が交互に行われた。さらに、被験者の BiPAP の設定を自宅での通常の設定から上げたため、自宅での BiPAP 設定に戻した場合に断続的に低酸素状態となった。Day 211、要求があったため本被験者は退院、プレドニゾン（5 日分）が処方され、本事象は消失したと判断された。アセトアミノフェン及びイブプロフェンを必要に応じて服用することとされた。本事象の結果として治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「無気肺」を重度と評価し、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時

点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1780-5001

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：女

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

報告された有害事象：ライノウイルス感染[MedDRA PT：ライノウイルス感染]、呼吸窮迫[MedDRA PT：呼吸窮迫]、RS ウイルス細気管支炎[MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎]、ライノウイルス感染[MedDRA PT：ライノウイルス感染]、重症呼吸窮迫[MedDRA PT：呼吸窮迫]、呼吸停止[MedDRA PT：呼吸停止]、呼吸窮迫[MedDRA PT：呼吸窮迫]

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「ライノウイルス感染」、「RS ウイルス細気管支炎」、「呼吸窮迫」、「重症呼吸窮迫」、「ライノウイルス感染」、「呼吸窮迫」、及び生命を脅かす「呼吸停止」による入院を必要とする重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、脂漏性皮膚炎、食道－胃底部形成術、筋緊張低下、反射消失が挙げられる。胃瘻挿管による栄養補給を行った。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは 24 であった。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：ライノウイルス感染[MedDRA PT：ライノウイルス感染]

本事象発現時点の併用薬として、ナイスタチンを投与していた。本事象発現時点の換気補助として、咳介助及び吸引を毎日行い、用手的胸部理学療法、及び BiPAP を時々用いていた。前回のシャム処置から 4 日後、初回のシャム処置から 60 日後の Day 61 に、本被験者が呼吸困難により救急科に来院した。当初被験者は 2 日前に状態が悪くなり、咳（軽度及び治験薬と関連なしと評価）、鼻漏、BiPAP の使用時間の増加を必要とする呼吸仕事量増加の症状が認められた。経口摂取量が減少したため、本被験者の両親が前日に胃瘻管による栄養補給を開始したところであった。排尿量は若干減少していたが、その日は紙おむつ 3 枚に排尿があった。バイタルサインは、体温 36.7°C、心拍数 113～151 bpm、収縮期血圧 88～112 mmHg、拡張期血圧 60～77 mmHg であった。BiPAP 使用時の酸素飽和度は 94%を超えていた。身体所見に著しい所見は認められなかった。本被験者のライノウイルス検査は陽性であった。胸部 X 線の結果、気管支周囲の肥厚及び右上葉の一部に虚脱が認められ、ウイルス性呼吸器疾患を示唆する可能性があると判断された。本被験者は小児集中治療室（PICU）に入院、BiPAP による換気補助を増加させた。胸部理学療法、咳介助、サルブタモール、パラセタモール、イブプロフェンの投与のほか、生理食塩水及びペディアライトによる水分補給を受けた。入院中熱がなかったため、抗生物質は投与されなかった。本被験者はベースラインの BiPAP の必要条件にまで回復した。同日、非重篤な咳嗽は消失したと判断され

た。Day 66 に本被験者は退院し、同日本事象は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「ライノウイルス感染」を重度と評価し、治験薬と関連なしと判断した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。本事象は、報告された時点で未知のものとして評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫[MedDRA PT：呼吸窮迫]、RS ウイルス細気管支炎[MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎]

本被験者は本治験期間中、「ライノウイルス感染」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。本事象発現時点の併用薬として、マクロゴール、サルブタモール、乳児用調製粉乳が挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、咳介助及び吸引を毎日行い、用手的胸部理学療法、及び BiPAP を時々用いていた。前回のシャム処置から 25 日後、初回のシャム処置から 81 日後である Day 82、6 日間の咳嗽（軽度及び治験薬と関連なしと評価）と、特に夜間の呼吸困難により PICU に入院した。入院前、酸素飽和度が夜間に 80%台前半にまで低下、酸素補給量の増加が必要となった。本被験者には、食物による空嘔吐、呼吸治療による発汗も認められた。発熱はなかった。本被験者の両親にも上気道感染が認められた。救急科での本被験者の体温は 36.4℃、呼吸数は毎分 36 回、心拍数 156 bpm、室内気での酸素飽和度は 82%であった。中等度の呼吸窮迫とともに頻呼吸、中等度の肋骨下及び肋間陥凹が見られた。両側に低音性連続性ラ音が認められた。RS ウイルスの検査は陽性であった。毛細血管血ガスは、pH 7.36、炭酸ガス分圧 44、酸素分圧 39、重炭酸塩 24、塩基余剰 1（測定単位及び参照範囲不明）であった。本被験者は PICU に移送され、設定を上げて BiPAP を引き続き使用、生理食塩水による 水分補給を受けた。退院前、本被験者は BiPAP を試験的に取り外したが、忍容性は良好であった。Day 86 には退院、非重篤な咳嗽を含む本事象は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬にとられた対応はなかった。

治験依頼者は「呼吸窮迫」及び「RS ウイルス細気管支炎」を重度と評価し、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は「RS ウイルス感染」を治験薬と関連なしと評価した。「RS ウイルス感染」の事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：ライノウイルス感染[MedDRA PT：ライノウイルス感染]、重症呼吸窮迫[MedDRA PT：呼吸窮迫]

本被験者は、本治験期間中、「ライノウイルス感染」、「呼吸窮迫」、「RS ウイルス細気管支炎」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。本事象発現時点の併用薬として、マクロゴール、サルブタモール、乳児用調製粉乳が挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、咳介助及び吸引を毎日、用手的胸部理学療法、及び BiPAP の使用を時々行っていた。Day 107 に、非重篤な咳嗽（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、Day 118 には WOB 増加あったため BiPAP 及び酸素補給の必要性が高まり、また胃瘻管による栄養補給時に空嘔吐があった。Day 119 に発熱し、救急科に移送された。バイタルサインは、心拍数 184 bpm、呼吸数 52、体温 38.5℃であった。身体所見では換気状態は良好であったが、肺全体に低音性連続性ラ音が認められた、BiPAP 使用時に肋骨下及び肋間陥凹が見られた。パルスオキシメトリの結果、酸素吸入量 1 L 時

の酸素飽和度は 86%であった。胸部 X 線では、右上葉及び右下葉に無気肺の懸念と肺炎の可能性が示された。BiPAP の設定を上昇させ、鼻カニューレにより酸素 5 L を吸入した。胃瘻管からパラセタモールを、静脈内投与により生理食塩水を投与した。前回のシャム処置から 63 日後、初回のシャム処置から 119 日後の Day 120 に本被験者は PICU に入院、アンピシリンの静脈内投与とフロセミドの単回投与を受けた。Day 121 に行ったライノウイルスの呼吸器ウイルス検査は陽性であったが、3 日後の血液培養では増殖が認められなかった。胸部 X 線の再検査では、右肺に無気肺のパターンの変化が認められ、右上葉は改善、右中葉及び右下葉は増悪していた。右肺に胸水が断続的に発現したが､左肺に限局性の異常は認められなかった｡抗生物質の投与を中止した。Day 123 には酸素吸入を行わず、自宅での BiPAP の設定に戻したが、BiPAP を短時間取り外しても問題はなかった。入院中に発熱はなかった Day 124 に退院し、非重篤な咳嗽を含む本事象は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「ライノウイルス感染」を中等度、「重症呼吸窮迫」を重度と評価し、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。本事象は、報告された時点で未知のものとして評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸停止[MedDRA PT：呼吸停止]、呼吸窮迫[MedDRA PT：呼吸窮迫]

本被験者は、本治験期間中、「ライノウイルス感染」、「RS ウイルス細気管支炎」、「呼吸窮迫」、「ライノウイルス感染」、「重症呼吸窮迫」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っている。本事象発現時点の併用薬として、マクロゴール、サルブタモール、乳児用調製粉乳が挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、咳介助及び吸引を毎日、用手的胸部理学療法及び BiPAP を時々用いていた。前回のシャム処置から 86 日後、初回のシャム処置から 142 日後の Day 143 に、呼吸窮迫が認められ、うっ血と酸素飽和度低下が悪化した。咳介助及び吸引装置が使用できなくなり、救急科に移送され、そこで呼吸停止となったが、急性粘液栓による可能性が高い。本被験者はバッグバルブマスクによる換気補助を受け、非侵襲的気道陽圧マスクが取り付けられた。本被験者は心停止しておらず、心肺機能蘇生を行わなかった。吸引後は安定し、最終的には通常の鼻カニューレが取り付られけた。本被験者は PICU に入院、鼻カニューレから酸素 2 L を吸入した。入院時のバイタルサインは、体温 36.9°C、心拍数 160 bpm、呼吸数毎分 36 回、血圧 102/86 mmHg、酸素飽和度 100%であった。身体所見では、洞頻脈、頻呼吸が見られ、肺胞曝気は良好であったが呼吸音が若干粗かった。また、軽度の肋骨下陥凹、腹式呼吸、鼻孔開大が見られたが、本被験者の両親によればベースラインの状態であった。臨床検査の結果は、新たな感染の兆候を示すものはなかった。本被験者は、咳介助、胸部理学療法及びサルブタモールの投与を 6 時間ごとに受け、BiPAP を夜間の睡眠中使用した。「呼吸停止」は同日消失したと判断された。Day 144、胸部 X 線では肺に軽度のぼんやりした陰影が見られ、その所見は軽度の中葉無気肺と一致、あるいはウイルス感染や誤嚥などの間質性肺疾患の可能性があり、左肺基底の軽度の局所的陰影は恐らく無気肺を示唆している。退院前、BiPAP を取り付けた状態の本被験者の呼吸音は雑音がなく、肺胞曝気は良好、左右対称の呼吸運動に困難は見られなかった。Day 144 に本被験者は退院、「呼吸窮迫」は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬にとられた対応はなかった。

治験依頼者は「呼吸停止」を重度、「呼吸窮迫」を中等度と評価し、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものとして評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1780-5032

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：血液を含む胃分泌物[MedDRA PT：胃出血]、慢性呼吸不全[MedDRA PT：慢性呼吸不全]、市中感染性肺炎[MedDRA PT：肺炎]、低酸素症[MedDRA PT：低酸素症]、ショック[MedDRA PT：ショック]、完全心肺停止[MedDRA PT：心肺停止]、低酸素性脳損傷[MedDRA PT：脳損傷]

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「ショック」、「市中感染性肺炎」、「血液を含む胃分泌物」、「慢性呼吸不全」、「低酸素症」、「完全心肺停止」、「低酸素性脳損傷」による入院を必要とする重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、食道－胃底部形成術、筋緊張低下、反射消失が挙げられる。胃瘻挿管による栄養補給を行った。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは 11 であった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29 の ISIS 396443 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：血液を含む胃分泌物[MedDRA PT：胃出血]、慢性呼吸不全[MedDRA PT：慢性呼吸不全]、市中感染性肺炎[MedDRA PT：肺炎]、低酸素症[MedDRA PT：低酸素症]、ショック[MedDRA PT：ショック]

本事象発現時点の併用薬として、タンパク質加水分解物が挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、咳介助、吸引、及び BiPAP を毎日用い、用手的胸部理学療法を時々行っていた。ISIS 396443 の前回の投与から 19 日後、ISIS 396443 の初回投与から 47 日後の Day 48 に、本被験者の母親から BiPAP を取り外したときの本被験者の酸素飽和度が 87%～92%で、酸素補給が必要であると報告があった。本被験者は 2 日前に咳が認められ、呼吸努力はベースラインから変化がなかった。また母親から、被験者の胃瘻管から多量の黒ずんだ血液が吸引されたことも報告された。本被験者は救急科に搬送され、バイタルサインは心拍数 170 bpm、体温 35.6°C、血圧 90/30 mmHg であった。救急科では、後に非代償性ショック及び非重篤な低体温（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、同日消失したと判断されたほか、無呼吸（行動及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。本被験者は、酸素飽和度が 50～60 台の低酸素状態であった。治療として、積極的な急速輸液、バッグバルブマスクによる換気、セフトリアキソンの投与開始、BiPAP の取り付けを行った。本被験者は一過性の徐脈及び低酸素症により入院していたが、さらなる管理のため小児集中治療室（PICU）に移送された。身体所見は、BiPAP を取り付け、空気流入が良好な状態での呼吸音に雑音はなかったが、軽度の肋骨下陥凹が見られた。腹部は柔らかく、圧痛及び膨張もなく、腸音は正常であった。胃瘻延長管に古い血液が認められた。同日、非重篤な胃炎（軽

度及び治験薬と関連なしと評価）を発現した。臨床試験の結果、白血球数及び C 反応性蛋白が若干上昇（値は不明）、ヘマトクリット 46.8 及びヘモグロビン 15.7（単位及び参照範囲は不明）、電解質は正常値の範囲内（数値は不明）であった。胸部 X 線の結果、肺門気管支壁肥厚及び肺門の筋状陰影が見られた。本被験者は、慢性呼吸不全の急性増悪、胃からの血液分泌、細気管支炎（推定）又は細菌性肺炎の治療を受けた。治療薬として、生理食塩水、セフトリアキソン、及びオメプラゾールの投与を受けた。被験者に経口器具は取り付けず、完全非経口栄養法を開始した。Day 50 には、「血液を含む胃分泌物」は消失したと判断された。同日、本被験者は BiPAP を試験的に取り外したが、失敗した。Day 51、BiPAP を取り外してから約 20 分後、徐脈（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、心拍数 60 bpm 台、酸素飽和度 40%台であった。同日、もう一度 BiPAP を試験的に取り外して約 20 分後、呼吸仕事量増加、陥凹が見られ、酸素飽和度が 70%にまで低下した。BiPAP の使用を再開、BiPAP を 1 日 2～4 回試験的に取り外す予定とした。身体所見では、呼吸音は減少したものの低音性連続性ラ音が拡散、奇異な呼吸パターンがあり、胸部拡張は左右対称であった。尿培養及び血液培養では増殖が認められず、呼吸器ウイルス検査は陰性であった。追加療法として、オメプラゾール、アモキシシリン/クラブラン酸の投与、静脈内への持続注入を行った。胃瘻管により、経腸栄養法が徐々に進められた。本事象時の換気補助として、BiPAP を毎日、咳介助を時々用いた。非重篤な徐脈は同日消失したと判断された。Day 53 に被験者は退院、「慢性呼吸不全」、「市中感染性肺炎」の事象は重篤な有害事象の条件を満たさなかったが、非重篤な有害事象として持続した（それぞれ重度及び中等度と評価、いずれも治験薬と関連なしと評価された）。「低酸素症」及び「ショック」は退院時に消失したと判断された。退院時の身体所見では、喘鳴や水泡音はなく、両肺基底の気流が若干減少、肋骨下陥凹が盛られ、腹部は柔らかく、圧痛・膨張がなく、腸雑音が活発であった。退院時の併用薬として、アモキシシリン/クラブラン酸及びオメプラゾールを投与した。本事象の結果として治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「ショック」、「慢性呼吸不全」、「低酸素症」を重度と評価して治験薬と関連なしと判断、「市中感染性肺炎」及び「血液を含む胃分泌物」を中等度と評価して治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものとして評価された。

報告された重篤な有害事象：完全心肺停止[MedDRA PT：心肺停止]、低酸素性脳損傷[MedDRA PT：脳損傷]

本被験者は、本治験期間中、「ショック」、「市中感染性肺炎」、「血液を含む胃分泌物」、「慢性呼吸不全」、及び「低酸素症」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、タンパク質加水分解物が挙げられる。ISIS 396443 の前回の投与から 25 日後、ISIS 396443 の初回投与から 53 日後の Day 54 に、訪問看護師による看護を受けている間、自宅にて完全心肺停止に陥った。本被験者の呼吸仕事量が増加しはじめ、酸素補給の必要量が増加したとき、担当の訪問看護師は日常のケアを行っていた。本被験者は呼吸停止に陥り、胸部圧迫及び緊急挿管を必要とした。また、非重篤な低体温（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。本被験者は最寄りの病院に搬送され、そこで胸部圧迫を継続、エピネフリン、アトロピン及び静脈内輸液のボーラス投与を行った。心肺停止時間は約 15 分であった。中心ライン及び動脈ラインを挿入した。本被験者に人工呼吸器を取り付け、救急ヘリコプターにて別の病院へ搬送、PICU に入院した。心肺停止後

の血液ガス検査の結果は、pH 6.9、pCO_2 75、pO_2 34、HCO_3 16、延期過剰 -18（単位及び参照範囲不明）であった。入院から約 2 時間後、本被験者は覚醒して泣き、四肢をすべて動かした。同日、「完全心肺停止」及び低体温は消失したと判断された。

Day 55、本被験者に非重篤な痙攣発作が認められた（重度及び治験薬と関連なしと評価）。四肢はわずかに動き、自発的に目を開いたが、視標を追跡することはなかった。脳波に異常が見られ、脳症を示唆していた。胸部 X 線の結果、右肺に新たな胸水があり、右下葉気腔疾患が悪化していた（中等度及び治験薬と関連なしと評価）。臨床検査の結果、血糖値が上昇（値は不明）していたため、本被験者はインスリン投与による治療を受けた。同日、非重篤な痙攣発作は消失したと判断された。Day 56 に本被験者は発熱、最高体温は 39°C であった。本被験者に冷却用ブランケットをかけると、体温は下がり、呼吸仕事量も改善した。Day 57 に行った胸部 X 線は、細菌性肺炎の所見と一致していた。バイタルサインは、体温 39.1°C、心拍数 125～178 bpm、呼吸数毎分 30～66 回、収縮時血圧 85～130 mmHg、拡張時血圧 43～58 mmHg で、自律神経不安定と一致した。酸素飽和度は 95%～99%であった。本被験者は、これらの症状の管理のため、デクスメデトミジンの投与を受けた。その他の治療薬として、フェンタニル、ミダゾラム、セフトリアキソン、ピペラシリン/タゾバクタム、ホスフェニトイン、レベチラセタム、静脈内輸液、インスリン、オメプラゾール、アセトアミノフェン、カリウム、フロセミド、及びロラゼパムの投与を受けた。脳 MRI スキャンでは、低酸素性虚血傷害、主に白質に影響を与える梗塞と一致する所見があったが、両側後方被殻の病変も認められた。出血や脳圧排効果は見られなかった。2 回目の脳波検査では、予期される背景律動がなく、過度の徐波化及び無秩序が見られ、様々な原因による脳症が示唆された。脳波上の痙攣発作は確認できなかった。Day 59 に神経科医の診察を受けたところ、本被験者は目を閉じた状態で反応がなく、瞳孔も自発運動や侵害刺激から避けることがなく、全体的な反射運動がないなどほとんど反応がなかった。本被験者は引き続き高い設定での人工呼吸を必要としたが、これは SMA の進行によるものであり、人工呼吸を取り外すことはできないだろうと考えられた。Day 60、被験者の母親は補助装置を停止することを決断、本被験者は同日死亡した。入院期間に採取された尿培養及び血液培養は、死亡時点で増殖が見られなかった。死因は低酸素性脳損傷と報告された。剖検は実施されなかった。本被験者の死亡時点で、非重篤な有害事象の慢性呼吸不全、肺炎、無呼吸、胃炎、及び胸水は継続中であったと判断された。

「低酸素性脳損傷」は死に至るものであった。治験責任医師は、「完全心肺停止」及び「低酸素性脳損傷」を重度と評価し、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものとして評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:1833-5261

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：急性呼吸不全[MedDRA PT：急性呼吸不全]、急性呼吸不全[MedDRA PT：急性呼吸不全]、急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］、急性呼吸代償不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］、急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、急性呼吸代償不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］、急性呼吸代償不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］、急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、栄養補給不耐性［MedDRA PT：栄養補給不耐性］、急性呼吸窮迫［MedDRA PT：急性呼吸窮迫症候群］、気管切開創の膿瘍［MedDRA PT：ストーマ部膿瘍］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「急性呼吸不全」（3 事象）、「急性呼吸代償不全」（3 事象）、「急性呼吸窮迫」（3 事象）、「栄養補給不耐性」、及び「気管切開創の膿瘍」による入院を必要とする重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、体重減少、無気肺（2 事象）、過少食、呼吸補助筋の使用、胸郭変形、腱性拘縮、おむつ皮膚炎、RS ウイルス感染、パラインフルエンザウイルス感染、低換気、筋緊張低下、不随意性筋収縮、食道－胃底部形成術、筋力低下、生歯が挙げられる。胃瘻挿管による栄養補給を行った。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは 29 であった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本事象発現時点の併用薬として、塩酸ラニチジン、パラセタモール、臭化イプラトロピウム、プロピオン酸フルチカゾン、レボサルブタモール塩酸塩の投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、及び咳介助を毎日受けていた。

Day 1 の ISIS 396443 初回投与から約 6 時間後、本被験者に急性呼吸不全の症状が発現した。それに伴い、非重篤な有害事象の低音性連続性ラ音（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。胸部 X 線の結果、急性又は限局性の病変はなかった。ライノウイルス検査の結果は陽性であった。経口吸引が増加し、分泌物の粘度は高かったが、透明であった。本被験者の肺治療は、低レベルの BiPAP のほか、噴霧器療法、咳介助、深部吸引をより頻繁に用いた。また、静脈内輸液による水分補給、酸素、ドルナーゼアルファ、胸部理学療法及び Vapotherm による治療も行った。本被験者は入院期間中、BiPAP に移行した。本被験者は Day 15 までには安定し、PICU に入院中に治験薬の投与を受けた。同日、非重篤な低温性連続性ラ音は消失したと判断された。Day 16 の治験手順後には安定した状態で退院、「急性呼吸不全」は消失したと判断された。本事象の結果

として治験薬にとられた対応はなかった。

治験依頼者は、「急性呼吸不全」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものとして評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」により入院していた。本事象の発現時点の併用薬として、塩酸ラニチジン、パラセタモール、臭化イプラトロピウム、プロピオン酸フルチカゾン、レボサルブタモール塩酸塩、ドルナーゼアルファ、モンテルカストナトリウムの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、BiPAP を毎日受けていた。Day 16 に、本被験者は非重篤な慢性呼吸不全（中等度及び治験薬と関連なしと評価）を発現した。ISIS 396443 の前回の投与から 11 日後、ISIS 396443 の初回投与から 25 日後の Day 26 に、非重篤な慢性ライノウイルス感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価）に続発して急性呼吸不全が認められた。本被験者は、本事象が発現する 11 日前にすでにライノウイルス感染と診断されており、プレドニゾン及びモンテルカストナトリウムの投与を受けていた。プレドニゾンは、本事象が発現する 3 日前に投与を中止した。本事象が発現する前日の晩、本被験者は支障なく入眠したが、ガスの不快感により夜間数回目を覚ました。5：30 時に本被験者は BiPAP を取り外し、1 時間の睡眠後興奮して目を覚ました。本被験者は胸部理学療法ベストを装着し、フロセミド、ロラゼパム、セフトリアキソンナトリウムの投与を受けた。本被験者は再度 BiPAP を装着し、入眠したが、引き続き呼吸困難が生じた。室内気呼吸時の酸素飽和度は最低値が 89%、本被験者の父親によれば通常の酸素飽和度は 98%であった。本被験者の母親は、本被験者の心拍数が入浴後や 朝の日課後に上昇している（数値は不明）ことを懸念していた。本被験者の母親は現地の 呼吸器科に電話し、本被験者を救急科に搬送することを勧められた。本被験者は、鼻孔開大及び陥凹の症状で救急科に搬送された。救急科では、酸素飽和度が 85%～87%まで低下、心拍数は 200 bpm であった。本被験者は鼻カニューレの後 BiPAP で酸素補給が施され、それにより回復した。その後さらなる管理及び治療のため、PICU に入院した。胸部 X 線の結果、左下葉無気肺及び左肺の縦隔偏位が認められた。Day 27、BiPAP を取り付けた状態で酸素飽和度が低下し、SpO_2 1%での心拍数は 50 台であった。「コードパープル」がコールされ、本被験者はバッグバルブマスク及び酸素補給により安定した。本被験者には引き続き BiPAP が取り付けられたが、挿管は行われなかった。入院中、本被験者は胃瘻管による栄養補給には不耐性を示したが、静脈内輸液と抗生物質の投与を受けた。粘度の高い白色の分泌物が認められた。臨床検査の結果、ライノウイルスが認められ、ピペラシリン/タゾバクタム及び臭化グリコピロニウムの投与を受けた。白血球数は 24.02×10^9/L（参照範囲不明）に上昇し、血液培養は増殖がなかった。マイコプラズマ免疫グロブリン M 検査は陰性であった。胸部 X 線の結果、両側の気管支周囲に肥厚が認められ、無気肺又は肺炎が考えられた。Day 36 に再度胸部 X 線を行ったところ、肺胞曝気が改善し、無気肺が消失しつつあった。本事象の結果として、Day 29 の治験薬投与が延期された。Day 43 に本被験者は退院し、本事象は消失したと判断された。治験薬の投与は Day 57 に開始された。非重篤な慢性呼吸不全及びライノウイルス感染は、報告された時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「ライノウイルス感染に続発する急性呼吸不全」を中等度と評価し、治験薬に

関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものとして評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（2 事象）により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、塩酸ラニチジン、パラセタモール、臭化イプラトロピウム、プロピオン酸フルチカゾン、レボサルブタモール塩酸塩、ドルナーゼアルファ、モンテルカストナトリウムの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。Day 57 に本被験者が ISIS 396443 の 3 回目の投与を受けたところ、非重篤な有害事象として酸素飽和度低下（中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められたが、同日消失した。Day 58 に本被験者は帰宅し、BiPAP を取り付けた状態での夜間の酸素飽和度は 90 台であった。ISIS 396443 の前回の投与から 2 日後、ISIS 396443 の初回投与から 58 日後の Day 59 に、本被験者の酸素飽和度が 72%にまで低下、心拍数は 220 bpm に上昇した。本被験者の母親がバッグバルブマスクと酸素補給により酸素飽和度の上昇を試み、救急に通報した。本被験者は現地の病院に搬送された後基幹病院に移送、安定した後、呼吸窮迫、左肺の虚脱、ウイルス感染により PICU に入院した。鼻咽頭洗浄液によるライノウイルス感染検査は陽性で、喀痰培養の結果、気道菌細菌叢が若干増殖しているのが認められた。翌日、DNA プローブ検査によりライノウイルス／エンテロウイルスが検出された。治療として、胃瘻管からのスルファメトキサゾール/トリメトプリムの投与、アジスロマイシン、メロペネム、気管支拡張剤の投与、用手的胸部理学療法、体位ドレナージのほか、複数の医師による診察を受けた。Day 78、本被験者はベースライン時の状態で、胃瘻管からの栄養補給に耐性を示し、両肺の空気流入、及び排尿状態は良好であった。同日、本事象は消失したと判断されて退院し、自宅において夜間の BiPAP の使用（15/7）、用手的胸部理学療法、体位ドレナージ、呼吸療法を継続した。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」を中等度と評価、治験薬とほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸代償不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 事象）により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、塩酸ラニチジン、パラセタモール、臭化イプラトロピウム、プロピオン酸フルチカゾン、レボサルブタモール塩酸塩、ドルナーゼアルファ、モンテルカストナトリウムの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 3 日後、ISIS 396443 の初回投与から 85 日後の Day 86 に、本被験者は、あらかじめ手配されていた選択的モニタリングのため入院した。入院中本被験者は安定した状態であったが、入院から 3 時間後と 8 時間後の 2 回、酸素飽和度低下が認められた。同日、急性呼吸代償不全が発現した。救急科で行った胸部 X 線の結果、前回の検査と比較して、左肺に亜区域無気肺が発現している領域があった。Day 87 に再度行った胸部 X 線では、左肺基底の肺胞曝気がわずかに改善していたが、左肺に無気肺の持続的変化が見られた。入院期間中に繰り返し行われた胸部 X 線で、左肺の肺胞曝気が徐々に改善されたことが分かった。Day 89

に行った胸部 X 線では、左肺門周囲と左肺の心臓後方領域の気腔疾患がほぼ消失していることが認められた。治療として、静脈内輸液、トブラマイシン、気管支拡張剤の投与を行った。本事象は Day 90 に消失したと判断され、室内気呼吸時の酸素飽和度は 90 台後半となり、本被験者は退院した。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸代償不全」を中等度と評価、治験薬と因果関係が希薄／ほとんど関連なし」と判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と因果関係が希薄／ほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 事象）及び「急性呼吸代償不全」により入院していた。 本事象発現時点の併用薬として、塩酸ラニチジン、パラセタモール、臭化イプラトロピウム、プロピオン酸フルチカゾン、ドルナーゼアルファ、モンテルカストナトリウムの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 44 日後、ISIS 396443 の初回投与から 127 日後の Day 128、本被験者の母親により、本被験者の発熱、分泌物増加、呼吸困難、心拍数上昇、顔色の変化が認められた。自宅において、エアロゾルの投与を開始したが、状態は改善しなかった。本被験者は小児科救急に搬送され、エアロゾルの投与を継続した。初回の胸部 X 線で重大な無気肺が認められた後、呼吸窮迫のため PICU に移送された。臭化グリコピロニウム、ピペラシリン/タゾバクタムの静脈内投与、アジスロマイシン、オスモチン、レボサルブタモール、イブプロフェン、パラセタモール、フロセミド、ラニチジン、中鎖トリグリセリド、塩化ナトリウム、乳酸菌（特定不能）、胸部理学療法、エアゾロルの投与を受けた。入院中、本被験者の状態は改善し、症状はなく、機敏で、苦痛もなく活動的であった。さらに、無気肺は消失しており、呼吸器科医により退院の許可が与えられた。Day 145 に本被験者は看護付きで退院、引き続き自宅での治療及び投薬を受けることとなった。退院時点で、本被験者の活動性は正常なレベルに回復し、本事象は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。.

治験責任医師は、「急性呼吸窮迫」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸代償不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 事象）及び「急性呼吸代償不全」、「急性呼吸窮迫」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、ドルナーゼアルファ及びモンテルカストナトリウムの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 62 日後、ISIS 396443 の初回投与から 242 日後の Day 243 に、本被験者の母親から、本被験者の睡眠中に心拍数が 150 bpm まで上昇、分泌物が増加し、母親が本被験者にイブプロフェンを投与したことが報告された。翌朝、母親が本被験者に再度イブプロフェンを投与した後、救急科に来院した。救急科では重度の呼吸窮迫の状態にあり、臨床検査の結果はライノウイルス陽性であり、その後入院した。同日、本被験者はライノウイルスに関連したウイルス性肺炎と診断され、非重篤な（中等度及び治験薬

と関連なし）と判断された。本被験者には、予防的抗菌剤（レボフロキサシン）、イプラトロピウム、臭化ナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸、乳酸菌（特定なし）、中鎖トリグリセリド、ランソプラゾール、ブデソニド、及びパラセタモールを投与、積極的な呼吸療法を行い、BiPAP を高い設定で使用した。Day 246、本被験者は非重篤なアデノウイルス感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。Day 260 には、 唾液図から唾液が両肺に誤嚥されていることが明らかになった（右肺の方が左肺より多い）。入院期間中、BiPAP の使用を夜間のみに移行した。入院期間最後の 24～48 時間の間、胃瘻管からの栄養補給剤のボーラス投与に対し、合併症なく耐性を示した。Day 263 に本被験者は退院、換気状態は極めて良好で、栄養補給に耐性を示した。同日、「急性呼吸代償不全」及びウイルス性肺炎は消失したと判断された。「急性呼吸代償不全」の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。Day 264 には、非重篤なアデノウイルス感染が消失したと判断された。

治験責任医師は、「急性呼吸代償不全」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、治験実施計画書に基づき、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸代償不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（2 事象）及び「急性呼吸代償不全」、「急性呼吸窮迫」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、ブデソニド、乳酸菌（特定なし）、中鎖トリグリセリド、臭化イプラトロピウム、ドルナーゼアルファ、モンテルカストナトリウムの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 83 日後、ISIS 396443 の初回投与から 263 日後で退院の翌日である Day 264 に、「急性呼吸代償不全」が発現した。本被験者の母親から、本被験者に喉の雑音及び高い心拍数（数値は不明）が認められたとの報告があった。換気補助のため、本被験者の母親が吸引を行ったが、喉の雑音の懸念は残り、酸素飽和度は 86%まで低下した。本被験者の母親が、本被験者の昼寝中 BiPAP を取り付けた。昼寝の後、本被験者の母親から、本被験者の胃瘻管が引き抜かれ、病院に搬送されたとの報告があった。Day 264 に、本被験者は救急科の診察を受け、さらなる治療のため PICU に入院した。ライノウイルスのウイルス検査は陽性であった。同日、非重篤なアデノウイルス感染は消失したと判断された。入院期間中の治療については、報告されていない。入院期間中、BiPAP では肺膨張を維持できず、Day 281 に気管切開を行った。本事象に影響を与える感染症は記録されていないが、本報告時点で病院の診断は保留中である。入院期間中、本被験者の唾液腺にボツリヌストキシン A 製剤である Onabotulinumtoxin A を注入し、分泌を制御した。Day 292 に本事象は消失したと判断され、本被験者は退院した。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸代償不全」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 事象）及び「急性呼吸代償不全」（2 事象）、「急

性呼吸窮迫」により入院していた。本事象発現時点での併用薬は、報告されていない。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。Day 281、本被験者は気管切開を受けた。ISIS 396443 の前回の投与から 128 日後、ISIS 396443 の初回投与から 308 日後の Day 309 に、本被験者は、断続的な酸素飽和度低下の経過観察のため入院した。この入院の前、気管切開により、夜間自宅で換気補助を行った場合、状態が良好であった。本被験者は、重度の呼吸窮迫により救急科に来院した。入院時、被験者の換気補助の設定を変更し、入院期間中は通常の対症療法に加えて積極的な呼吸療法を施した。血液培養は陰性であった。本被験者に、抗生物質の投与による下痢が認められたが、退院前に消失した。本被験者の栄養状態の評価のため胃腸の診察を行った後、本被験者は栄養剤のボーラス投与に耐性を示し、カロリー摂取量が増加した。同日、本事象の結果として治験薬の投与を一時的に中断した。Day 314 には、人工呼吸器を取り外した状態でも耐えることができるようになり、本被験者の状態は改善した。計画では、本被験者の日中の状態に応じて、夜間 CPAP 又は BiPAP を使用するとの条件で被験者を退院させる予定であった。Day 315 に本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬の投与は中断されたままであった。

治験責任医師は、「急性呼吸窮迫」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：栄養補給不耐性［MedDRA PT：栄養補給不耐性］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 事象）及び「急性呼吸代償不全」（2 事象）、「急性呼吸窮迫」（2 事象）により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、塩化ナトリウム、レボサルブタモール塩酸塩、塩酸ラニチジン、ブデソニド/フマル酸フォルモテロール、ドルナーゼアルファ、モンテルカストナトリウムの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。過去に生じた重篤な有害事象である断続的酸素飽和度低下で入院後に退院してから 3 日後の Day 318、本被験者の母親から、本被験者が栄養補給に伴い頻脈及び酸素飽和度の低下が見られるとの報告があった。本被験者は、前回の退院後から本事象発現時点までの間、自宅では状態が良好であった。ISIS 396443 の前回の投与から 138 日後、ISIS 396443 の初回投与から 318 日後の Day 319 の時点で、本被験者の症状は持続し、「歯肉の腫脹」が認められた。その後病院に搬送され、さらなる治療のため入院した。入院時、アデノウイルスの検査は陽性であった。本被験者は乳児用調製粉乳に耐性がなく、 栄養補給不耐性及び逆流性食道疾患（GERD）［いずれも中等度及び治験薬と関連なしと評価］と診断された。非重篤な炎症マーカー上昇（軽度及び治験薬と関連なし）が認められたが、マーカーは具体的に特定されていない。ニッセン法を評価するため、Day 320 に胃管検査を実施した。入院期間中に行われたその他の診断検査については、報告されていない。治療として、静脈内輸液、エアロゾル投与、吸引、CPAP の継続、パントプラゾール、フロセミド、レボフロキサシン、及びゲンタマイシンの投与を行った。胃瘻管による栄養補給を徐々に開始した。本事象の結果として、Day 302 の投与手順が一時的に中断された。入院期間中の Day 325、本被験者は非重篤な発熱［中等度及び治験薬と関連なしと評価（体温の報告なし）］が認められた。Day 326 には、非重篤な好中球数増加及び尿路感染（いずれの事象も中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。非重篤な発熱は、Day 327 に消失したと判断された。Day 336 の時点で本被験者の栄養補給に対す

る耐性は良好で、身体所見で時々低音性連続性ラ音が認められたものの、喘鳴及びラ音はなく、十分な吸気流入が見られた。非重篤な栄養補給不耐性及び尿路感染は、同日消失したと判断された。本被験者の腹部は柔らかく圧痛は認められず、腸音は正常であった。同日本被験者は退院し、本事象は消失したと判断された。治験薬の投与は Day 349 に開始された。非重篤な炎症マーカー上昇と好中球数上昇は、それぞれ Day 392 及び Day 397 に消失したと判断された。非重篤な GERD は、報告時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「栄養補給不耐性」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 事象）及び「急性呼吸代償不全」（2 事象）、「急性呼吸窮迫」（2 事象）、「栄養補給不耐性」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、フロセミド、塩化ナトリウム、レボサルブタモール塩酸塩、塩酸ラニチジン、ブデソニド/フマル酸フォルモテロール、ドルナーゼアルファ、モンテルカストナトリウムの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。Day 349 に、本被験者は非重篤な減呼吸及び胸郭変形（それぞれ中等度及び重度と評価。いずれの事象も治験薬と関連なしと評価）が認められた。ISIS 396443 の前回の投与から 3 日後、ISIS 396443 の初回投与から 351 日後の Day 352 に、分泌物増加及び安静時心拍数上昇（数値は不明）が認められた。本被験者は救急科に搬送され、そこで発熱が確認された。また、咳、うっ血、喘鳴、及び低酸素血症が認められた。ライノウイルスの鼻スワブ検査は陽性であった。胸部 X 線の結果、肺炎については陰性であった。本被験者は入院し、積極的な呼吸療法、静脈内輸液、メチルプレドニゾロンの静脈内投与、及びレボフロキサシンの投与を行った結果、状態が改善した。Day 355、本被験者は退院し、レボフロキサシンによる治療を自宅で完了する予定であった。本事象は消失したと判断された。退院時点で、被験者に症状は見られず、バイタルサインは正常であった。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。非重篤な減呼吸及び胸郭変形は、報告時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「急性呼吸窮迫」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：気管切開創の膿瘍［MedDRA PT：ストーマ部膿瘍］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 事象）及び「急性呼吸代償不全」（2 事象）、「急性呼吸窮迫」（3 事象）、「栄養補給不耐性」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、フロセミド、ブデソニド/フマル酸フォルモテロール、プレドニゾロン、ドルナーゼアルファ、モンテルカストナトリウムの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 39 日後、ISIS 396443 の初回投与から 387 日後の Day 388 に、本被験者は、喉頭肉芽腫及び膿瘍のため入院した。治療薬として、スルファメトキサゾール/トリメトプリムを静脈内投与、アンピシリン、レボフロキサ

シン、クリンダマイシン、及びピペラシリン/タゾバクタムを投与した。Day 389 に、膿瘍は自然に排出された。Day 395 に本被験者は退院、本事象は非重篤なと判断された。退院時点で、気管からの分泌物又は出血は認められなかった。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「気管切開創の膿瘍」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1833-5305

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：上気道感染［MedDRA PT：上気道感染］、急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、心停止［MedDRA PT：心停止］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人男児で、「上気道感染」、「急性呼吸窮迫」及び「心停止」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、体重増加不良、呼吸補助筋の使用、関節拘縮（両足首）、不随意性筋収縮、筋緊張低下、反射消失、胸郭変形が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、28 であった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：上気道感染［MedDRA PT：上気道感染］

本事象発現時点での併用薬は、報告されていない。本事象発現時点の換気補助として、吸引及び用手的胸部理学療法を毎日受けていた。Day 9 に、非重篤な流涎過多及び酸素飽和度低下が見られた（いずれの事象も中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）。Day 2 には、本被験者は非重篤な低換気（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。Day 9 には、非重篤な流涎過多及び酸素飽和度低下（いずれの事象も中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められた。ISIS 396443 の初回投与から 9 日後の Day 10、重大な呼吸窮迫が見られ、酸素飽和度が 93%～94%に低下、鼻閉があったが熱はなかった。本被験者の母親が被験者の体位の修正、胸部理学療法、3 時間ごとの吸引、1 日 2 回のアルブテロール投与を試みたが、酸素飽和度の持続的な改善には至らなかった。本被験者は、重大な呼吸窮迫及びうっ血により救急科に搬送され、小児集中治療室（PICU）に入院した。鼻スワブによる RS ウイルス（RSV)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）及びインフルエンザ検査の結果は陰性であった。胸部 X 線の結果も陰性であった。本被験者に BiPAP を取り付けたところ酸素飽和度が安定し、4 時間ごとの気管支肺洗浄及びアルブテロールネブライザー投与、胃瘻管によるプレドニゾン 2.5 mL の 1 日 2 回の投与、低レベルの酸素補給により治療を行った。同日、流涎過多及び酸素飽和度低下は消失したと判断された。Day 12、本被験者の酸素飽和度が終日 98%～99%と安定した。BiPAP の使用をやめ、本事象は消失したと判断された。Day 13 に本被験者は退院した。「上気道感染」の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。非重篤な低換気は、報告時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「上気道感染」を中等度と評価、治験薬とほとんど関連なしと判断した。治験

依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、心停止［MedDRA PT：心停止］

本被験者は、本治験期間中、「上気道感染」により入院していた。本事象発現時点での併用薬として、サルブタモールが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。Day 15 には、本被験者に非重篤な呼吸困難（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。 Day 22 に、非重篤なウイルス性上気道感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、Day 50 には消失したと判断された。Day 39 に上気道感染の症状が見られた後、ISIS 396443 の前回の投与から 21 日後、ISIS 396443 の初回投与から 49 日後の Day 50 に、呼吸仕事量の増加及び緑色及び白色の鼻腔分泌物の増加が認められた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。本被験者は救急科での診察を受けた。呼吸器ウイルスの検査（詳細不明）は陰性であり、胸部 X 線でも急性硬化は見られなかった。酸素飽和度は約 60%に低下、Blow-by oxygen 法による治療を必要とした。本被験者は PICU に入院、当初は鼻カニューレから、その後 Cuirass 陰圧装置による酸素補給を受けた。Day 51 から突然心停止となるまでは被験者の状態は安定しており、心停止時には挿管及び胸部圧迫が必要であった。心停止は、ネブライザー、高張食塩水、咳介助、吸引による胸部理学療法時に発症した。本被験者の呼吸器科医は、重大な粘液栓を疑った。臨床検査の結果、インフルエンザ A 型、緑膿菌性髄膜炎、セラチア・マルセッセンス、モラクセラ・カタラーリス、黄色ブドウ球菌が陽性であった。本被験者は、ピペラシリン/タゾバクタム、モルヒネ、イブプロフェン、オセルタミビル、マキシピム、及び塩化カリウムの投与を受けた。同日、「心停止」は消失したと判断された。入院期間中、本被験者は大腸菌尿路感染と診断され、抗菌剤療法による治療を受けた。被験者は、苦痛緩和のため最低限のモルヒネを必要とし、疼痛管理のため必要に応じてイブプロフェンの投与を受けた。挿管され、吸入酸素濃度 35%（FiO2）で、被験者の酸素飽和度は 96%以上となった。Day 58 に、非重篤な上気道感染は消失したと判断された。Day 77、本被験者の両親と担当医は、2 回の抜管の試みが失敗したことにより、気管切開を行うことを選択した。同日、機械的換気（非重篤な有害事象。重度及び治験薬と関連なしと評価）を行った。同日、呼吸困難及び低換気は消失したと判断された。Day 89 に行ったインフルエンザ A 型ウイルスの検査は陽性（非重篤な有害事象。軽度及び治験薬と関連なしと評価）で、Day 93 は消失と判断された。本被験者の症状は改善し、Day 100 には退院した。Day 101、「急性呼吸窮迫」は重篤な有害事象の条件に満たなかったが、非重篤な有害事象の呼吸窮迫（中等度及び治験薬と関連なし）として持続し、報告時点で継続中であった。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。非重篤な有害事象の機械的換気は、報告時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「急性呼吸窮迫」及び「心停止」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1833-5390

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：ライノウイルス関連上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人男児で、「ライノウイルス関連上気道感染」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、肺炎、環状切除、臍ヘルニア、逆流性食道疾患、胸郭変形、呼吸補助筋の使用、筋緊張低下、筋力低下、不随意性筋収縮が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、28 であった。本事象発現時点の併用薬として、ラニチジン、サルブタモール、塩化ナトリウム、パラセタモールの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、咳介助を毎日受けていた。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

Day 120 に、非重篤な嚥下障害（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、頻繁な吸引が必要となり、頻繁にくしゃみを発した。前回のシャム処置から 64 日後、初回のシャム処置から 122 日後の Day 123 に、本被験者は救急科に搬送され、非重篤な発熱［体温 38.4°C 及び心拍数 220 bpm（中等度及び治験薬と関連なしと評価）］が認められたため当初パラセタモールの投与を受けたが、同日消失したと判断された。本被験者の母親から、本被験者の排尿量が若干減少しているとの報告があった。本被験者は母乳に関心を示さず、イライラしていたが、慰めることはできた。救急科では、目からの分泌物の増加、鼻漏、乾性咳嗽が認められた。検査時には努力性呼吸が見られ、聴診により換気が同等であることが確認された。胸部 X 線により、肺門に軽度の筋状陰影が認められた。臨床検査の結果は、白血球数 25.5（測定単位及び参照範囲不明）、C－反応性蛋白増加 1.1 mg/dL（参照範囲不明）であった。呼吸器ウイルス検査は、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。救急科で行った治療として、塩化ナトリウムの静脈内ボーラス投与、クリンダマイシン及びセフトリアキソンの単回静脈内投与が挙げられる。同日、本被験者は分泌物の管理及び対症療法のため入院した。Day 124 に呼吸器科医の診察を受け、軽度の肋骨下陥凹及び呼吸仕事量増加が認められ、室内気呼吸時の酸素飽和度は 98%～100%であった。分泌物管理及び換気補助として、咳介助、用手的胸部理学的療法、睡眠時の鼻マスクによる BiPAP、必要に応じて吸引を行った。被験者は引き続き、通常の胃瘻管による栄養補給に対し耐性を示した。Day 125 時点で熱はなく、また肺に陰影も見られず呼吸音も正常で、分泌物が減少した。同日、「ライノウイルス関連上気道感染」は消失したと判断され、本被験者は退院した。本事象の結果とし

て、治験薬にとられた対応はなかった。Day 145 には、非重篤な嚥下障害が消失したと判断された。

治験責任医師は、「ライノウイルス関連上気道感染」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1835-5103

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：死亡［MedDRA PT：死亡］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人男児で、重篤な有害事象である「死亡」の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、体重減少、血腫、腱性拘縮、反射消失、睡眠障害、新生児高ビリルビン血症、先天性舌小帯短縮症、口唇障害、舌小帯手術（舌小帯短縮のクリッピング術及び上唇小帯短縮のレーザー手術）、脳出血、脳嚢胞、脳室周囲白質軟化症、不随意性筋収縮、筋緊張低下、呼吸補助筋の使用、頭位性斜頭症が挙げられる。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、20 であった。本事象発現時点の併用薬として、ラニチジン、コレカルシフェロール、臭化グリコピロニウムの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、吸引を毎日受けていた。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

Day 30 には、本被験者に非重篤な多汗症（軽度及び治験薬と関連なしと評価）及び不快感が認められた。同日、本被験者は自宅にてかかりつけの小児科医の診察を受けた。本被験者の健康状態について本被験者の両親と徹底的に検討した結果、一時的な苦痛緩和ケアのためモルヒネを投与することを決定した。本被験者は、前回のシャム処置から 2 日後、初回のシャム処置から 30 日後の Day 31 に自宅にて死亡した。それ以上の詳細情報は提供されていない。剖検は行われず、死因は不明である。非重篤な多汗症は、本被験者の死亡時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「死亡」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1835-5184

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、 ライノウイルス/エンテロウイルス性上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、医学的に重大な生命を脅かす「呼吸窮迫」及び「ライノウイルス/エンテロウイルス上気道感染」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、インフルエンザ、上気道うっ血、上気道感染、皮膚乾燥、おむつ皮膚炎、筋緊張低下、反射消失、胸郭変形、不随意性筋収縮が挙げられる。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、26 であった。本事象発現時点の併用薬として、コレカルシフェロール、オメプラゾール、臭化グリコピロニウム、調製粉乳の投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、吸引を毎日受けていた。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15 のシャム処置を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

本被験者は、前回のシャム処置から 8 日後、初回のシャム処置から 21 日後の Day 22 に自宅にて、変色及び息詰まりを特徴とする呼吸窮迫が認められた。本被験者は非侵襲的換気補助を受けるため小児集中治療室に入院、終日 BiPAP を取り付けた。呼吸器細胞培養では、ライノウイルス/エンテロウイルスが陽性であった。上気道感染の特徴である症状がなかったため、ライノウイルス/エンテロウイルス検査結果が陽性であったのは、ランダム化割付の前に取得した鼻咽頭スワブから剥がれ落ちたものが陽性であったためと考えられていた。胸部 X 線の結果、右下葉に軽度の斑状気腔疾患が見られ、この所見は誤嚥と一致した。いずれの肺も胸水及び気胸のない、陰影のない状態であった。本被験者は夜間の BiPAP による換気補助を徐々に取りやめた。本被験者は、セフトリアキソン、ラニチジン、クリンダマイシン、デキストロース/塩化ナトリウム、オメプラゾール、ビタミン D（特定なし）、鉄分の投与を受けた。Day 31、呼吸器細胞の検体で行ったライノウイルス/エンテロウイルスの検査は陰性であった。Day 34、本被験者には呼吸機能の悪化が認められ、ライノウイルス/エンテロウイルス及び形状があっていないマスクにより生じたと思われる。本被験者は、引き続き BiPAP による換気補助を受けた。胸部 X 線の結果、肺に陰影はなく、限局性の気腔疾患も胸水も見られなかった。ウイルス検査を再度行った結果、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。入院中、徐脈を伴う酸素飽和度低下が複数回見られ、そのほとんどは吸引後に発言した。Day 38、日課として行う気道吸引の際、徐脈を伴う酸素飽和度低下が見られた。バッグバルブマスクが取り付けられたが、それ以上の蘇生は行われなかった。同日、本被験者は死亡した。死因は呼吸窮迫と報告された。剖検については報告されていない。「ライノ

ウイルス/エンテロウイルス上気道感染」は、本被験者の死亡時点で継続中であると判断された。

「呼吸窮迫」は死に至るものであった。治験責任医師は、「ライノウイルス/エンテロウイルス性上気道感染」及び「呼吸窮迫」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1996-5230

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男

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

報告された有害事象：嚥下障害［MedDRA PT：嚥下障害］、体重増加不良［MedDRA PT：体重増加不良］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人男児で、医学的に重大な「嚥下障害」及び医学的に重大な「体重増加不良」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、関節拘縮（膝、手首、肘、指）、斜頚、気管軟化症、逆流性食道疾患（GERD）、反射消失、筋緊張低下、不随意性筋収縮、胸郭変形、呼吸補助筋の使用が挙げられる。本治験の前に嚥下造影法（VSS）による検査を行ったところ、 軽度の咽頭嚥下障害が見られたが誤嚥の兆候はなく、上部消化管検査では、頸部食道の位置まで重度の GERD が認められた。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、29 であった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：嚥下障害［MedDRA PT：嚥下障害］

本事象発現時点での併用薬として、オメプラゾール及びサルブタモールが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引を毎日受けていた。本被験者は、Day 63 に体重増加不良のため栄養士の診察を受けた。これまで、本被験者は 1 日 8 回ミルクによる授乳を困難なく受けていた。栄養士はミルクを 3 オンス追加するよう勧めたが、 体重増加は改善しなかった。本被験者は、Day 97 に噴門形成術とともに胃瘻管留置を受ける予定であったが、留置術の前に嚥下機能の評価を受けるための照会がなされた。ISIS 396443 の前回の投与から 21 日後、ISIS 396443 の初回投与から 90 日後の Day 91 に、本被験者は VSS を受け、ボーラス投与液の早期喪失、喉頭蓋谷や梨状陥凹へのボーラス投与液の滞留、鼻咽頭及び喉頭への逆流、下咽頭レベルからのボーラス投与液の一部嚥下、投与中止では消失されない咽頭部分での大量の残留、喉頭深部への浸入、あらゆる濃度での明らかな誤嚥を特徴とする、重度の咽頭嚥下障害が認められた。この検査の結果を踏まえ、経口以外での栄養補給及び水分補給のため直接の入院が要求された。経鼻胃瘻管が挿管され、母乳を 3 時間ごとに（8 時間ごとに 120 mL）与えられたが、合併症は生じなかった。Day 92 にボーラス投与が行われたが、本被験者の忍容性は良好であった。自宅での投薬及び換気補助は変更なく継続された。本被験者の保護者は、治験実施医療機関スタッフにより経鼻胃瘻管の管理及び栄養補給スケジュールに関する訓練を受けた。Day 93 に経鼻胃瘻管を新しい管と交換した。被験者の肺に陰影はなく、バイタルサインは安定していた。同日、本

被験者は退院、本事象は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「嚥下障害」を重度と評価、治験薬とほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：体重増加不良［MedDRA PT：体重増加不良］

本被験者は、本治験期間中、「嚥下障害」により入院していた。本事象発現時点での併用薬は、報告されていない。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 27 日後、ISIS 396443 の初回投与から 97 日後の Day 96 に、本被験者は入院し、体重増加不良のため胃瘻増設術及び合併症のない腹腔鏡食道胃底皺襞形成術を受けた。本被験者の手術に対する忍容性は良好で、小児集中治療室に良好な状態で移送された。手術に関連して投与された薬物は、ケトロラク、パラセタモール、プロポフォール、フェンタニル、ロクロニウム、セファゾリン、ネオスチグミン、及び臭化グリコピロニウムである。搾乳した母乳の経腸補給が Day 98 に開始され、それに対する忍容性は良好であった。Day 101 に本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「体重増加不良」を重度と評価、治験薬とほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1996-5234

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男

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

報告された有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、呼吸仕事量増加［MedDRA PT：呼吸困難］、体重増加不良［MedDRA PT：体重増加不良］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である男児（人種不明）で、「体重増加不良」及び医学的に重大な生命を脅かす「呼吸不全」、「呼吸停止」、医学的に重大な「呼吸仕事量増加」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、逆流性食道疾患、筋緊張低下、筋力低下、呼吸補助筋の使用、胸郭変形、反射消失が挙げられる。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、30 であった。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29、Day 64、及び Day 183 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］

本事象発現時点での併用薬として、ラニチジン及びサルブタモールが挙げられる。 本事象発現時点の換気補助として、咳介助及び吸引を毎日、BiPAP を時々受け、また必要に応じて用手的胸部理学療法を受けていた。Day 106 に本被験者に非重篤なチアノーゼ（中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められたが、同日消失したと判断された。前回のシャム処置から 46 日後、初回のシャム処置から 109 日後の Day 110 に、呼吸困難が認められた。本被験者は、自宅でのパルスオキシメトリ値が 88%の過換気状態であった。また、本被験者の経口摂取量が低下していることも注目すべきである。本被験者は救急科に搬送され、咳が弱く、上手くできないため、分泌物を取り除くことが困難であった。心拍数は 151 bpm であった。粘液栓に伴う無気肺が認められた。本被験者は吸引及び高流量の酸素補給を受け、引き続き経鼻 BiPAP を用いられた。また、点滴（詳細不明）を受けた。その後本被験者は小児集中治療室（PICU）に入院、吸入酸素濃度 30%で BiPAP を用いた。酸素飽和度は 99%であった。入院時、SMA と一致する腹式呼吸が見られ、軽度の肋骨下陥凹も認められた。その日の晩、本被験者の右肺に轟音と低音性連続性ラ音が認められた。胸部 X 線の結果、肺の過膨張のほか軽度の気管支壁肥厚が見られ、恐らく細気管支炎又はウイルス性肺炎を示唆する。限局性硬化、胸水、気胸は認められなかった。臨床検査の結果は、白血球数 25.28×10^9/L（参照範囲：6.00×10^9 ～ 17.50×10^9/L）、血小板数 533×10^9/L（参照範囲：150×10^9 ～ 350×10^9/L）、二酸化炭素 11 mEq/L（参照範囲：21 ～ 31 mEq/L）であった。血液培養、尿培養、呼吸器ウイルス検査、C 反応性蛋白は陰性であった。本被験者は、肺炎の可

能性のためセフトリアキソン、気道クリアランスのためサルブタモール、疼痛及び発熱のためパラセタモール、及びファモチジンの投与を受けた。

本被験者は、前回のシャム処置から 48 日後、初回のシャム処置から 111 日後の Day 112、上半身を起こした際に呼吸停止し、胸部圧迫及びバッグバルブマスクの使用が必要となった。4 時間ごとに用手的胸部理学療法、及び咳介助を行った。同日、呼吸補助により、「呼吸停止」は消失したと判断された。Day 113 に行った呼吸器検査で、呼吸努力は正常、陥凹はなく、両肺に粗い呼吸音があることが確認された。X 線検査を再度行った結果、右肺に軽度の陰影が変わらず認められた。Day 115 には、本被験者に非重篤な白血球増加症（軽度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められた。Day 116 に、本被験者は小児呼吸器科に転送された。

Day 117 に、本被験者は急性呼吸不全及び頻繁な吸引、継続的な BiPAP の使用を必要とする低酸素性エピソードにより PICU に再入院した。同日、非重篤な白血球増加症は消失したと判断された。Day 125 に本被験者はすでに予定されていた胃瘻管留置術を受けたが、合併症として度重なるバッキングがあった。本被験者は、セフォキシチン、塩酸ジフェンヒドラミン、フェンタニル、ケトロラクトロメタミン、オキシコドン、及びイブプロフェンの投与を受けた。再度胸部及び腹部 X 線検査を行った結果、同日行った前回の検査以降新たな所見である、複数の空調ループを経口造影剤が示した。Day 126 に、ペディアライトによる栄養補給が開始され、食事療法を徐々に進める計画であった。入院期間中は、胸部 X 線が毎日実施され、右上葉の断続的な虚脱、分泌増加、無気肺が認められたが、最終的に呼吸状態が徐々に改善した。

Day 132 から、本被験者は日中室内気呼吸でのベースラインの呼吸補助に戻り、夜間は BiPAP を使用した。Day 133 に、本被験者は小児呼吸器科に転送された。転送から 2 時間以内に、迅速な反応を促進する徐脈を伴う、粘液栓が疑われる低酸素性の事象が認められ、BiPAP を用い、PICU に再入院した。断続的な徐脈及び非重篤な有害事象の酸素飽和度低下（中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められたが、これは排便及び吸引に起因するものと考えられ、排便努力を緩和するためにドキュセートの投与が開始された。翌日、酸素飽和度低下は消失した。PICU に入院中、高張食塩水のネブライザー投与に対する反応は良好であった。徐脈及び低酸素血症をもたらす逆流性食道疾患が繰り返し認められ、Day 139 に胃空腸瘻管留置術が再度試みられるに至ったが、合併症は見られなかった。Day 143 に、ドキュセートの投与が開始された。Day 146 に行われた胸部 X 線から、肺が正常に拡張し、陰影がないことが確認された。Day 160 に本被験者は退院、「呼吸不全」は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「呼吸不全」及び「呼吸停止」を重度と評価、治験薬と因果関係が希薄／ほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と因果関係が希薄／ほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸仕事量増加［MedDRA PT：呼吸困難］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸不全」及び「呼吸停止」により入院していた。Day 125 に胃瘻管、Day 139 に胃空腸瘻管が挿管された。本事象発現時点の併用薬として、ラニチジン、サルブタモール、パラセタモール、マクロゴール、センナ（*Senna alexandrina*）、ランソプラゾール、

エリスロマイシン、ドキュセート、及びセファレキシンが投与されていた。本事象発現時点の換気補助として、咳介助及び吸引を毎日、BiPAP を時々用い、また必要に応じて用手的胸部理学療法を受けていた。 本被験者は、前回のシャム処置から 107 日後、初回のシャム処置から 170 日後の Day 171 に、本被験者は呼吸仕事量増加、心拍数上昇、発熱（体温の報告なし）、インフルエンザ様症状、呼吸窮迫により入院した。胸部 X 線では肺炎を示すエビデンスは見られず、インフルエンザ A/B 型及び RS ウイルスのスピードウイルス検査は陰性であった。白血球数に 28.6 の上昇が見られた（測定単位及び参照範囲の報告なし）。クリンダマイシン及びセフトリアキソンの投与を開始した。分泌物の色が濁ったが粘度が低下し、体温が正常範囲に戻るなど、本被験者の症状は緩和した。本被験者の症状は胃空腸瘻管のストーマ部感染（Day 168、軽度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）によるものと考えられたため、入院時本被験者にはセファレキシンを投与していた。呼吸器ウイルス検査は陰性で、入院時に採取した血液培養は *Staphylococcus*（ブドウ球菌）属のグラム陽性球菌が確認され、これが汚染の要因であると考えられた。Day 173 時点では、低音性連続性ラ音、水泡音、喘鳴は認められなかった。非重篤な有害事象として酸素飽和度低下（中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められたが、同日消失した。Day 175 に本被験者は退院、「呼吸仕事量増加」及びストーマ部感染は消失したと判断された。「呼吸仕事量増加」の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「呼吸仕事量増加」を重度と評価、本事象を治験薬と因果関係が希薄／ほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と因果関係が希薄／ほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：体重増加不良［MedDRA PT：体重増加不良］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸不全」、「呼吸停止」、及び「呼吸仕事量増加」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、ラニチジン、サルブタモール、パラセタモール、マクロゴール、センナ（*Senna alexandrina*）、ランソプラゾール、エリスロマイシン、及びドキュセートの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、咳介助、吸引、用手的胸部理学療法及び BiPAP を毎日用いていた。本被験者は、前回のシャム処置から 67 日後、初回のシャム処置から 243 日後の Day 244 に、本被験者は体重増加不良による胃空腸瘻管の標準的な交換のため入院した。また、過去の入院非重篤な有害事象として体重増加不良（Day 125 及び 139、重度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められたが、翌日消失した。病院への搬送中、被験者の胃空腸瘻管が抜け落ちたが、それによる症状は見られなかった。本被験者の呼吸窮迫及び SMA の既往により、PICU に入院し、モニタリングのため入院を継続した。胃空腸瘻管を交換するための手術は成功した。本被験者は、デキストロース及び塩化ナトリウムの静脈内投与、フェンタニル、セボフルラン、プロポフォール、及びモルヒネの投与を受けた。Day 245 に本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「体重増加不良」を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID:ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1997-5218

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「誤嚥性肺炎」及び「呼吸不全」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、RS ウイルス細気管支炎、呼吸補助筋の使用、便秘、筋緊張低下、筋力低下、湿疹、多汗症、不随意性筋収縮、嚥下障害、咳嗽(慢性咳嗽及び無効な気道分泌物除去)が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、20 であった。本事象発現時点の併用薬として、ヒドロコルチゾン、セチリジン、トリアムシノロン、及び酸化亜鉛の投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、咳介助及び吸引を必要に応じて受けていた。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29、Day 64 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

Day 109 に、本被験者が哺乳瓶で飲み物を飲んだ後にベビーベッドに寝かせられた際、息詰まりと咳が見られ、呼吸が悪化し始めた。前回のシャム処置から 47 日後、初回のシャム処置から 109 日後の Day 110 に、本被験者は呼吸窮迫及び低酸素症により救急科に搬送された。本被験者の母親から、数日間口内分泌物が増加しているとの報告もあった。同日、本被験者に非重篤な有害事象としてライノウイルス感染及び発熱（いずれも軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。本被験者のバイタルサインは、血圧 104/81 mmHg、心拍数 200 bpm、体温 38.3°C、軽度の過換気状態での呼吸数毎分 44 回、室内気呼吸時の酸素飽和度 54%であった。臨床検査の結果は、白血球数 39.49 × 10^9/L（参照範囲：6.30 × 10^9 ～ 14.80 × 10^9/L）、赤血球数 3.46 × 10^{12}/L（参照範囲：3.7 × 10^{12} ～5.30 × 10^{12}/L）、好中球数 33.68 × 10^9/L（参照範囲：1.40 × 10^9 ～9.0 × 10^9/L）、血液 pH 7.22（参照範囲：7.37～7.44）、炭酸ガス分圧（pCO_2）62 mmHg（参照範囲：32～43 mmHg）、酸素分圧（pO_2）73 mmHg（参照範囲：83～108 mmHg）であった。呼吸器ウイルス検査は、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。胸部 X 線の結果、右肺に著しい混濁と肺容量の減少、明らかな気管支含気像が見られた。誤嚥及び無気肺と判断された。本被験者は、パラセタモール、サルブタモール、スルタミシリン、塩化カリウム/塩化ナトリウムとデキストロース、塩化ナトリウム（0.9%静注液及び 3%噴霧剤）の投与を受けた。Day 111 に経鼻空腸管が挿管され、非重篤な発熱は消失したと判断された。本被験者には BiPAP が取り付けられ、転送の後入院した。Day 113 に、本被験者はアモキシシリン/クラブランサンによる追加治療を受けた。臨床検査の結果は、白血球数 19.21 × 10^9/L、赤血球数 3.84 × 10^{12}/L、血液 pH 7.46（静脈血。参照範囲 7.35～7.45）、pCO_2 44 mmHg（静脈血。参照範囲：35～50 mmHg）、及び pO_2 39 mmHg（静脈血。参照範囲 30

～55 mmHg）であった。胸部 X 線の結果、右肺の広範囲にわたる斑状の無気肺に若干の改善が見られた。右肺に陰影はなく、胸水や気胸は認められなかった。Day 125 には、右肺で空気の移動が減少していることが確認された。胸部 X 線の結果、右上葉はほとんど縮小せず肺容量が拡大、両肺底部に無気肺、持続性の中枢気道の肥厚が認められた。前回のシャム処置から 64 日後、初回のシャム処置から 126 日後の Day 127 に行った胸部 X 線では、右上葉に板状無気肺が確認されたが、肺のほかの部分に陰影はなかった。Day 128 に、非重篤な有害事象のライノウイルス感染は消失したと判断された。同日、本被験者は挿管されたが、治療薬についての報告はない。Day 133 に、本被験者は死亡した（詳細は不明）。剖検は行われていない。「誤嚥性肺炎」は、本被験者の死亡時点で継続中であると判断された。

「呼吸不全」は死に至るものであった。治験責任医師は、本事象を重度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1997-5277

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：脱水［MedDRA PT：脱水］、哺育障害［MedDRA PT：乳児及び小児期早期の哺育障害］、誤嚥イベント［MedDRA PT：誤嚥］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、口囲チアノーゼを伴う酸素飽和度低下［MedDRA PT：チアノーゼ］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「脱水」、「哺育障害」、「誤嚥イベント」、「呼吸窮迫」、「口囲のチアノーゼを伴う酸素飽和度低下」及び「誤嚥性肺炎」（2 事象）による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、呼吸補助筋の使用、胸郭変形、筋緊張低下、反射消失、筋力低下、指変形、運動発達遅滞、不随意性筋収縮が挙げられる。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、17 であった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：脱水［MedDRA PT：脱水］、哺育障害［MedDRA PT：乳児及び小児期早期の哺育障害］

本事象発現時点での併用薬として、マルチビタミン剤が挙げられる。本事象の発現時点で換気補助は必要なかった。Day 18、本被験者が唾液で息詰まりを生じたため、本被験者の母親がうつ伏せにして背中を軽くたたいた。本被験者に意識消失、チアノーゼ、無呼吸、緊張低下は見られなかった。本事象の後、脱力、疲労、筋緊張低下が認められた。吸い付きが良好でなく、非重篤な有害事象として乳児及び小児期早期の哺育障害（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が見られた。Day 19 には排尿量がおむつ 1～2 枚まで減少、体重は Day 2 と比較して 500 g 減少した（体重の報告なし）。ISIS 396443 の前回の投与から 5 日後、ISIS 396443 の初回投与から 20 日後の Day 19 に、本被験者は脱水のため入院した。乳児及び小児期早期の哺育障害が重篤な有害事象の乳児及び小児期早期の哺育障害は重篤な有害事象の条件を満たした。胸部 X 線の結果、肺に陰影はなく、静脈血ガスは正常値の範囲内であった。本被験者は、静脈内輸液のボーラス投与の後、静脈内急速輸液を継続して行った。言語療法を行ったところ、授乳時の吸い付きが悪く、母乳を口内に溜めており、協調性が見られなかった。本被験者は経口での栄養補給を受けなかった。Day 21 に経鼻胃管を挿管し、本被験者は経鼻胃管による栄養補給に対する耐性を示した。同日、脱水は消失した。入院中、酸素飽和度低下が 1 日 1～2 回低下したが、吸引のみで回復した。酸素補給は必要なかった。6 時間ごとの咳介助、吸引、及び胸部理学療法を含む気道クリアランス両方を開

始した。睡眠検査を行ったところ、境界型閉塞性睡眠時無呼吸症が認められた。自宅にて BiPAP 装置を使用する BiPAP 試験を開始、忍容性は良好であったが、本被験者のサイズ適合に懸念があったことから使用は継続しなかった。睡眠検査の再検査が推奨された。Day 24 の時点では臨床的に安定しており、Day 29 の退院時まで状態は引き続き安定した。同日、「哺育障害」は重篤な有害事象の条件を満たさず、非重篤な有害事象（中等度及び治験薬と関連なしと評価）として持続、報告時点で継続中と判断された。退院時に、自宅では必要に応じて夜間 BiPAP を使用すること、6 時間ごとに咳介助、吸引、及び胸部理学療法を行うことが指示された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は「脱水」を軽度及び治験薬と関連なしと判断、「哺育障害」を中等度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥イベント［MedDRA PT：誤嚥］

本被験者は、本治験期間中、「脱水」及び「哺育障害」により入院していた。栄養補給のため、Day21 に経鼻胃管を挿管した。本事象発現時点での併用薬として、マルチビタミン剤及びグリセロールが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 7 日後、ISIS 396443 の初回投与から 34 日後の Day 35、本被験者が起床時に口腔周囲のチアノーゼが認められたが、酸素飽和度は正常であった。呼吸窮迫、あるいはそれに先行する息詰まり又は吐き気を示す兆候は認められなかった。2 時間半後、吐き気や息詰まりが見られたが、栄養補給と関連がなかった。本被験者の顔色が悪くなり、酸素飽和度が 79%まで低下した。本被験者の母親は吸引を試み、家庭用 BiPAP マスクを取り付けたが、改善は見られなかった。本被験者は救急科に搬送された。バイタルサインは正常値の範囲内であった。臨床検査の結果は、好中球数 11.01×10^9/L（参照範囲：1.20×10^9 ～ 8.40×10^9/L）、静脈血ガスの pH 7.32（参照範囲：7.35～7.45)、二酸化炭素分圧（pCO_2）52 mmHg（参照範囲：35～50 mmHg）、重炭酸塩 26 mmol/L（参照範囲：22～28 mmol/L）、酸素分圧（pO2）52 mmHg（30～55 mmHg）であった。酸素飽和度は 83.3%であった。胸部 X 線では、心縦隔の陰影は安定、肺のすりガラス様陰影のほか、肺門小結節形成が見られた。これらは前回の検査と比較して新しい所見であった。これらの所見は誤嚥を反映しているが、感染症、恐らくウイルス性肺炎又は細気管支炎も考えられる。本被験者は鼻カニューレから 2.25 L の酸素補給が必要であったが、迅速に室内気呼吸に戻った。咳介助による気道クリアランスが開始された。治療薬として、アモキシシリン/クラブラン酸、サルブタモール、及び塩化ナトリウム吸入剤が投与された。本被験者の口には何も装着せず、経鼻胃管による栄養補給が再開された。夜間及び昼寝時に BiPAP を用いることが推奨された。BiPAP の使用開始に伴う誤嚥又は逆流の危険性により、経鼻胃管による栄養補給から経鼻空腸管による栄養補給に移行した。Day 37、静脈血ガスは pH 7.36、pCO_2 49 mmHg、重炭酸塩 27.6 mmol/L、pO_2 79 mmHg、塩基過剰 2.2（参照範囲不明）であった。酸素飽和度は 95.8%に上昇した。入院期間中は息詰まり及び吐き気の症状は見られなかった。Day 44、本被験者は夜間の BiPAP に忍容性を示し、呼吸の状態も安定していた。同日、本被験者は退院、本事象は消失したと判断され、経鼻空腸管による栄養補給が継続された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「誤嚥イベント」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は、本治験期間中、「脱水」、「哺育障害」、及び「誤嚥イベント」により入院していた。経鼻空腸管による栄養補給が Day 35 に開始された。本事象発現時点の併用薬として、マルチビタミン剤、サルブタモール、塩化ナトリウム吸入剤の投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 34 日後、ISIS 396443 の初回投与から 61 日後の Day 62 に短時間のチアノーゼが認められ、自宅にて直ちに持続的気道陽圧法が施された。本被験者が救急科に到着した時点では、自発呼吸をしていると報告された。挿管又は気道管理は必要でなかった。胸部 X 線の結果も正常であった。医師によれば、本事象は粘液栓をすぐに除去できないためであると考えられた。本被験者は、経過観察のため、小児科一般病棟に入院した。自宅での胸部理学療法レジメン、サルブタモールの投与、吸引、夜間の BiPAP が継続された。入院中、本被験者に熱はなく、酸素補給を維持した。Day 64 に本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を軽度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、口囲チアノーゼを伴う酸素飽和度低下［MedDRA PT：チアノーゼ］

本被験者は、本治験期間中、「脱水」、「哺育障害」、「誤嚥イベント」、「呼吸窮迫」により入院していた。本事象発現時点での併用薬として、マルチビタミン剤、サルブタモール及び塩化ナトリウム吸入剤が挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与の翌日、呼吸窮迫での入院後退院した翌日の Day 65、咳嗽、頻呼吸、60 台への酸素飽和度低下を伴うチアノーゼが認められた。本被験者の母親が家庭用装置で吸引を行ったが、 呼吸窮迫は消失せず、本事象は 10 分間持続したと推定される。本被験者は救急科に搬送され、その後入院した。臨床検査結果は、白血球数 12.2×10^9/L（参照範囲：6.3×10^9 ～14.8×10^9/L）であった。胸部 X 線では、右中葉に混濁が見られ、感染又は誤嚥と判断された。この所見は、3 日前に行った胸部 X 線の結果と比較して新しい所見であり、限局性の硬化は示されなかった。呼吸器病原体検査及び血液培養の結果は、陰性であった。本被験者は入院中、熱はなかった。家庭用 BiPAP は、睡眠時及び苦痛があったとき必要に応じて取り付けたが、酸素補給は必要としなかった。本被験者には、誤嚥性肺炎の疑いのためアンピシリン/サルバクタムが投与され、その後アンピシリン/クラブラン酸に変更された。その他、サルブタモール、高張食塩水の投与、1 日 5 回の胸部理学療法が行われた。被験者の分泌物が徐々に透明になり、緑がかった分泌物が見られなくなった。Day 69 には本被験者の呼吸が正常になり、 水泡音や喘鳴がなくなった。同日本被験者は退院、BiPAP は睡眠時又は苦痛緩和時に使用し、酸素飽和度が低下した場合にのみ酸素補給を行った。「口囲チアノーゼを伴う酸素飽和度低下」は同日消失したと判断され、「誤嚥性肺炎」は重篤な有害事象の条件を満たさず、非重篤な有害事象（中等

度及び治験薬と関連なし）として持続し、Day 76 に消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は「口囲チアノーゼを伴う酸素飽和度低下」を軽度及び治験薬と関連なしと判断、「誤嚥性肺炎」を中等度及び治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1998-5008

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：パラインフルエンザウイルス 3 型［MedDRA PT：レスピロウイルス検査陽性］;パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫［MedDRA PT:呼吸窮迫］;パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎［MedDRA PT：パラインフルエンザウイルス性肺炎］;呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎［MedDRA PT：呼吸不全］;呼吸不全による気管切開（［MedDRA PT：呼吸不全;右大腿骨転子部骨折［MedDRA PT：大腿骨骨折］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女子乳児における「パラインフルエンザウイルス 3 型」、「パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫」、「呼吸不全による気管切開」、「右大腿骨転子部骨折」、医学的に重要な生命を脅かす「パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎」及び「呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受けた。病歴には低換気、気胸、胃食道逆流症、嚥下障害、低血圧、筋力低下、生歯、胃腸管挿入、食道胃底部形成術、呼吸補助筋の使用、反射消失、胸郭変形、不随意性筋収縮、関節拘縮があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを用いた。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 12 であった。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に初回のシャム処置を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ 15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目のシャム処置を受けた。

報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザウイルス 3 型［MedDRA PT：レスピロウイルス検査陽性］、パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫［MedDRA PT:呼吸窮迫］

本イベント時の併用薬には、ラニチジン、コレカルシフェロール、サルブタモール、不特定（NOS）のミネラル及びビタミン、パラセタモール、一般的な栄養素、塩化ナトリウムがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。試験 107 日目に、本被験者は「左上葉と左下葉無気肺」及び「左上／下亜区域性無気肺」の非重篤な有害事象を発現した（どちらも軽度及び関連なしと評価された）。試験 111 日目、直近のシャム処置から 53 日後及び初回のシャム処置から 110 日後に、本被験者は頻拍及び発熱（数値の記載なし）のため救急科を受診した。本被験者は呼吸窮迫及び分泌物の増加が 4 日間続き、1 日ほぼ 24 時間までの BiPAP 補助の増加、咳介助及びパーカッション／ドレナージによる 1 日 2 回の気道クリアランスを必要とした。入院当日の胸部 X 線は両側亜区域性無気肺の改善を示した。限局性硬結、気胸、肺炎、肺水腫は認められなかった。マルチプレックスアッセイではパラインフルエンザウイルス 3 型陽性であった。本被験者は小児集中治療室（PICU）に搬送され、生理食塩水、酸素、

ファモチジン、パラセタモールによる治療を受けた。本被験者は 1 日 24 時間の高度 BiPAP 補助、咳介助による肺洗浄の強化、4 時間ごとの胸部 PT を受けた。G チューブによる栄養補給には良好な耐性を示した。試験 114 日目に本被験者は同病院内の小児呼吸器科に移された。彼女は off BiPAP のトライアルを受け、ウィーニングにうまく耐えた。積極的な胸部 PT は継続した。再度実施した胸部 X 線で、最小の亜区域左基部無気肺が認められた。本被験者は time off BiPAP の時間に耐え続けた。試験 115 日目に、本被験者は退院して自宅に戻り、本イベントは消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。「左上葉・左下葉無気肺」及び「左上／下亜区域性無気肺」の非重篤な有害事象は報告の時点で継続していると思われた。

治験責任医師は、「パラインフルエンザウイルス 3 型」及び「パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎［MedDRA PT：パラインフルエンザウイルス性肺炎］；呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は以前、「パラインフルエンザウイルス 3 型」及び「パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬には、ラニチジン、コレカルシフェロール、不特定のミネラル及びビタミン、サルブタモール、パラセタモール、Jarro-Dophilus、一般的な栄養素、塩化ナトリウムがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。試験 135 日目、直近のシャム処置から 77 日後及び初回のシャム処置から 134 日後に、本被験者は胃腸管胆汁排出（gastrointestinal tube bilious output）を発現して救急科の診察を受け、顕著な頻拍（心拍数 190 回／分台）及び頻呼吸（呼吸数 50 回／分台）が観察された。2 日前、本被験者は 40.6°C の発熱及び呼吸数の増加（呼吸数 50～60 回／分）を発現しており、呼吸仕事量の変化は観察されていなかった。本被験者は入院した。胸部 X 線で左上葉無気肺が認められ、マルチプレックスアッセイではパラインフルエンザウイルス 3 型陽性であった。臨床検査結果は、白血球 23.6 $\times 10^9$/L（基準範囲：6.0 × 10^9～17.5 × 10^9/L）、分葉核好中球 82%（基準範囲：16%～60%）、リンパ球 12%（基準範囲：20%～79%）であった。血液ガスの結果は、pH 7.21、pCO_2 59 mmHg であった（基準範囲の記載なし）。本被験者に最初はセフトリアキソンを投与し、在宅 BiPAP 設定を継続した。PICU 到着時、本被験者はスルファメトキサゾール／トリメトプリム及びバンコマイシンを投与された。彼女は顕著な酸素需要量に達した。IV を試みて何回も失敗したため、大腿静脈アクセスを得て、バッグバルブマスク換気を開始した。本被験者は低酸素血による呼吸不全の悪化を呈し、その後挿管された。挿管後、本被験者の気道は安定し、顔色は著しく改善した。試験 143 日目に、胸部 X 線検査で軽度の両側性肺門周囲浸潤及び以前のフィルムと比較した左下無気肺の改善が認められた。試験 144 日目に、本被験者は在宅 BiPAP に移行するため抜管され、移行への耐性を助ける設定を増やした。試験 145 日目に、本被験者の BiPAP はウィーニングに向けて設定を下げ、咳介助を継続した。肺洗浄療法（ベスト PT 及び生理食塩水噴霧投与を含む）を再開した。本被験者はスルファメトキサゾール／トリメトプリムのコースを完了し、バンコマイシン及びセフトリアキソンを 48 時間継続した。本被験者は試験 146 日目に PICU の外に移され、酸素をベースライン

まで徐々にウィーニングした。本被験者は平熱を維持し、それから 2 日間にわたって、最高 3 時間の off BiPAP のトライアルの増加に耐えることができた。試験 148 日目に、本被験者の容態は改善し、その後、イベントが消失したと思われる安定した容態で退院した。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎」及び「呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎」のイベントを、重度であり治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連なしと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全による気管切開［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は以前、「パラインフルエンザウイルス 3 型」、「パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫」、「パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎」、及び「呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬には、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、ラニチジン、コレカルシフェロール、サルブタモール、Jarro-Dophilus、一般的な栄養素、塩化ナトリウム、不特定のミネラル及びビタミンがあった。本イベント時の換気補助には、不調時使用の徒手的胸部 PT、及び連日使用の咳介助、吸引、BiPAP があった。試験 249 日目、直近のシャム処置から 65 日後及び初回のシャム処置から 248 日後に、本被験者は計画された気管切開の前の周術期管理のため入院した。入院の前に、本被験者は呼吸器科医によって評価され、左下葉の再発性無気肺が認められた。本被験者は 24 時間の BiPAP 補助換気を 2～3 ヵ月間使用していた。彼女は急な心拍数の低下による酸素飽和度低下エピソードをほぼ毎日呈し、咳介助装置による治療及び吸引を頻繁に必要とした。入院後は BiPAP を継続し、分泌物を減らすためにアトロピンを投与された。試験 252 日目に、本被験者は気管切開の手術を受け、手技は忍容性良好であった。手術後、彼女は PICU に移され、経胃チューブ栄養を再開した。手術後 3 日目に気管切開チューブを交換し、気管開口の管理のために小児肺チームのフロアに移された。試験 261 日目に、本被験者は人工呼吸器の設定で安定していたが、熱湿交換（HME）装置トライアルの後、濃厚な粘膜分泌物による酸素飽和度低下エピソードを数回呈した。その日、人工呼吸器を平均換気量保証プレッシャーサポートモードに切り替え、適切な換気を確保するために eCO_2 を観察した。本被験者はストーマ部位炎症の非重篤な有害事象を発現した（軽度及び関連なしと評価された）。粘液及び気管切開部位の培養物を入手したところ、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）が認められた。本被験者は HME 装置の中止によって臨床的に改善しつつあったため、感染を治療しない決定をした。3 日後、彼女は追加の HME 装置トライアルを受け、より濃厚な分泌物を再び呈した。彼女が入院している間は HME 装置トライアルを実施する決定をした。試験 266 日目、気管切開チューブの交換中に、右側及び下のストーマの一部の小数の肉芽組織からの出血が認められた。それに対して、硝酸銀による化学焼灼を行った。彼女はストーマ合併症の非重篤な有害事象を発現した（軽度及び関連なしと評価された）。試験 267 日目に、ストーマ部位炎症の非重篤な有害事象は消失したと思われた。試験 269 日目に、本被験者は退院した。同じ日に、「呼吸不全による気管切開」のイベントは重篤の基準をもう満たさなかったが、呼吸不全の非重篤な有害事象として持続した（重度及び関連なしと評価された）。これは報告の時点で継続していると思われた。「呼吸不全による気管切開」のイベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。さらにストーマ合併症の非重篤な有害事象も、報告の時点で継続していると思われた。

治験責任医師は、「呼吸不全による気管切開」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：右大腿骨転子部骨折［MedDRA PT：大腿骨骨折］

本被験者は以前、「パラインフルエンザウイルス 3 型」、「パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫」、「パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎」、「呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎」、及び「呼吸不全による気管切開」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬には、ラニチジン、サルブタモール、塩化ナトリウム、コレカルシフェロール、硝酸銀があった。試験 354 日目、直近のシャム処置から 23 日後及び初回のシャム処置から 353 日後に、本被験者は脚を動かしたときの疼痛のため救急科に搬送された。本被験者の母親は、本被験者を担当した新しい家庭看護師が「おむつ交換に対して積極的」だったかもしれないと報告した。X 線検査で転位のない右転子部骨折が認められたが、遠位血管欠損は認められなかった。本被験者はその後入院した。整形外科の診察を受け、SMA の診断により外科的介入は適応でないことがわかった。胃栄養チューブ及び補助換気のための BiPAP 装着が必要なことから、股関節ギプス包帯による固定はしなかった。その結果として、快適さと固定のためにスポンジの小児用外転枕を装着し、疼痛のためにアセトアミノフェンを投与された。試験 356 日目に、彼女は退院した。対症的管理及び固定のためのパブリックハーネス装着について、小児整形外科医による経過観察を指示した。同じ日に、「右大腿骨転子部骨折」のイベントは重篤の基準をもう満たさなかったが、非重篤な有害事象として持続した（重度及び関連なしと評価された）。これは試験 378 日目に消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「右大腿骨転子部骨折」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者識別 ID：1998-5021

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女子乳児で、「急性呼吸不全」により入院を要した致死的で重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受けた。病歴には新生児黄疸、脂腺母斑、紅斑、補助呼吸筋の使用、低血圧、筋力低下、皮疹、反射消失、胸郭変形、関節拘縮、不随意性筋収縮、生歯があった。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 22 であった。本イベント時の併用薬には、ベンゾカイン及びパラセタモールがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT 及び随時使用の吸引があった。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に初回のシャム処置を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ 15 日目及び 29 日目のシャム処置を受けた。

試験 58 日目に、本被験者は呼吸器合胞体ウイルスに対するパリビズマブの予防接種を受けた。試験 59 日目に、本被験者は 38.9°C の発熱を発現し、経口摂取が減少した。その他の症状は報告されなかった。試験 60 日目、直近のシャム処置から 31 日後及び初回のシャム処置から 59 日後に、本被験者は、急性呼吸窮迫の症状を発現し始め、頻呼吸、呼吸仕事量（WOB）の増大、発熱がみられた（体温の報告なし）。救急医療サービスを呼んだところ、本被験者は酸素飽和度 80%～89%の低酸素であることがわかった。本被験者は直ちに酸素をブローバイ投与され、救急科に搬送された。到着時、WOB の増大及び広範囲に及ぶ粗い類鼾音（coarse rhonchi）がみられた。同じ日に、本被験者は細気管支炎の非重篤な有害事象を発現した（中等度及び関連なしと評価された）。ED 到着時の最初のバイタルサインとして、呼吸数 50～60 回／分、室内空気吸入下の酸素飽和度 84%があった。身体診察で、かすかな喘鳴により至る所で聞こえる肺野クラックル及び肋間陥没による腹式呼吸が認められた。本被験者はその後小児集中治療室に搬送され、持続的気道陽圧法（CPAP）により陽圧で 100%酸素を投与された。追加の処置には、栄養補給を補助するための経鼻空腸チューブの挿入、胸部パーカッション体位ドレナージ、換気補助のための咳介助があった。胸部 X 線で、右内側基底に小さな残存含気肺のあるほぼ完全な右胸部不透明化が認められ、恐らく無気肺とみられるが、左肺は透明であった。臨床検査結果は、白血球（WBC）数 19.1 × 10^9/L（基準範囲：4.0 × 10^9～14.6 × 10^9/L）、pH 7.34（静脈、基準範囲：7.35～7.45）、酸素分圧（pO_2）71 mmHg（静脈、基準範囲：30～40 mmHg）であった。試験 61 日目に、本被験者の胸部 X 線で右肺の無気肺の消失及び縦隔偏位による左肺上の新規形成が認められた。試験 62 日目に、胸部 X 線で右上葉の濃い陰影及び左肺の含気の改善が認められた。試験 63 日目に、胸部 X 線で、考慮すべき無気肺が持続する状態で右上葉の含気の改善が認められた。同じ日に、本被験者に陰圧換気を行ったが、炭酸ガス貯留により呼吸窮迫が悪化した。気管内挿管を行い、本被験者に人工呼

吸器を装着して同期的間欠的強制換気－圧制御従量式調節換気を行った。試験 64 日目に、本被験者はコロナウイルス感染の非重篤な有害事象を発現し（中等度及び関連なしと評価された）、呼吸器ウイルスパネルでコロナウイルス陽性であった。培養物は緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）及びカタラリス菌（*Moraxella catarrhalis*）陽性であった。胸部 X 線で、軽度の斑状無気肺が持続する状態で右上葉の含気の改善が認められた。本被験者は細菌性肺炎の非重篤な有害事象を発現した（中等度及び関連なしと評価された）。血液ガス検査では、pH（静脈）7.47、pCO_2（静脈）54、重炭酸カルシウム 39.3（測定単位及び基準範囲の記載なし）であった。試験 65 日目に、胸部 X 線で、間質の隆起及び若干の気管支周囲間質肥厚（peribronchial cuffing）が原因の両側斑状気腔陰影が認められた。無気肺を併発したウイルス性細気管支炎などの末梢気道プロセスが疑われた。試験 66 日目に、本被験者は ET チューブを通して呼吸補助の CPAP モードまでウィーニングし、それから抜管し、BiPAP 装着とした。その後の試験 66 日目から試験 70 日目までの胸部 X 線で、持続性の両側気腔陰影が認められた。投薬治療にはイブプロフェン、アセトアミノフェン、バシトラシン、フロセミド、フェンタニル、ミダゾラム、塩化ナトリウム、セフェピム、ドキュセート、モルヒネ、サルブタモール、クリンダマイシン、酸素治療が含まれた。試験 69 日目の夜に、本被験者は再挿管を要する急性呼吸代償不全を発現した。試験 70 日目に、本被験者の両親は、抜管を 2 度試みて失敗した後に治療を中止する決断をした。本被験者は蘇生処置拒否指示の状態に置かれた。同じ日に、本被験者は死亡した。死因はコロナウイルスに続発する急性呼吸不全、細菌性肺炎による細気管支炎、及び重複感染として報告された。剖検は実施されなかった。細気管支炎、コロナウイルス感染、及び細菌性肺炎の非重篤な有害事象は、本被験者の死亡の時点で継続していたと思われた。

「急性呼吸不全」のイベントは致死的であった。治験責任医師は、「急性呼吸不全」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1998-5124

生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、右上葉細菌性肺炎［MedDRA PT：細菌性肺炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男子乳児で、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「右上葉細菌性肺炎」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受けた。病歴には、呼吸窮迫（2 イベント）、便秘、嚥下障害、脂漏性皮膚炎、食道胃底部形成術、低血圧、反射消失、運動発達遅延、胸郭変形、補助呼吸筋の使用、関節拘縮、筋力低下、不随意性筋収縮、嚥下障害があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを用いた。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 21 であった。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ 15 日目、29 日目、64 日目、183 日目の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本イベント時の併用薬には、ラニチジン及びマクロゴールがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の吸引及び BiPAP 装着、随時使用の咳介助があった。試験 17 日目、直近の ISIS 396443 注射から 2 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 16 日後に、本被験者は自宅で 2 日間心拍数が増加し（170 回／分［bpm］）、呼吸仕事量の増大及び発熱があったため、救急科（ED）を受診した。報告によれば、家族の複数のメンバーが同様の急性上気道症状を経験したことがあった。入院時、バイタルサインは呼吸数 54 回／分、心拍数 164 bpm、体温 38.2°C であった。胸部 X 線の結果は、最初は浸潤の可能性を示すと考えられた。呼吸器合胞体ウイルス及びインフルエンザの検査結果は陰性であり、血液培養は陰性であった。臨床検査結果として、C 反応性タンパク質 27.90（基準範囲 5.00～9.00、測定単位の記載なし）、白血球数 20.4 × 10^3/μL（基準範囲 5.0 × 103～17.0 × 10^3/μL）、顆粒球数 9.68 × 10^3/μL（基準範囲 1.80 × 10^3～7.10 × 10^3/μL）、単球数 3.15 × 10^3/μL（基準範囲 0.00～2.38 × 10^3/μL）であった。pH は 7.25（基準範囲の記載なし）、炭酸ガス分圧（pCO_2）は 59（測定単位及び基準範囲の記載なし）であった。本被験者は改善して小児集中治療室に移され、在宅 BiPAP 設定にして夜間にウィーニングを行った。投薬治療には 2 回のセフトリアキソン及びパラセタモールが含まれた。胸部 X 線を再評価し、浸潤又は急性異常がないと判定した。試験 19 日目に、本被験者の血液ガスが安定した。試験 20 日目に、本被験者は退院し、本イベントは消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」のイベントを、重度であり治験薬と関連が低い／

恐らくなしと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と恐らく関連なしと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：右上葉細菌性肺炎［MedDRA PT：細菌性肺炎］

本被験者は以前、「慢性呼吸不全の急性増悪」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを用いた。本イベント時の併用薬にはラニチジン及びマクロゴールがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の咳介助、吸引、BiPAP 装着、不調時使用の徒手的胸部 PT があった。試験 50 日目、直近の ISIS 396443 注射から 21 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 49 日後に、本被験者は酸素飽和度が 94%に低下し、また心拍数が最大 212 bpm に増加したことにより、ED を受診した。これは、鬱血増加及び口内分泌物増加により頻繁な吸引を必要とする状態が 2 日間続いた後のことであった。本被験者はさらに、腹式呼吸が悪化していた。本被験者の両親は自宅で本被験者に 0.5 L の酸素を投与した。以前、彼は室内空気しか必要としなかった。本被験者は、特に G チューブを通して栄養補給されている最中に次第にぐずるようになり、前日は通常の食事量の半分しか摂取していなかった。報告によれば、本被験者はヘルパンギーナ及び連鎖球菌（*Streptococcus*）に感染した兄弟姉妹と接触したことがあった。ED 到着時、バイタルサインは心拍数 184 bpm、呼吸数 60 回／分であった。在宅 BiPAP では、彼は酸素飽和度 85%～100%であった。身体診察で、両側性で右側がもっと悪いクラックル、呼気喘鳴、肋骨下陥没、鼻翼呼吸が認められた。心電図は洞頻脈を示した。本被験者の胸部 X 線で、右上葉前区の内側面にかなり密集した気腔疾患が認められた。ポリメラーゼ連鎖反応による呼吸器系ウイルスパネルでは、ヒトアデノウィルス陽性であった。臨床検査結果として、C 反応性タンパク質が 34.6 mg/L と高値であった（基準範囲 6～9 mg/L）。毛細血管の血液ガス（吸入酸素濃度［FiO_2］の特記なし）は、塩基余剰-4.0 mmol/L（基準範囲 0～2 mmol/L）、pH 7.4、pCO_2 33 mmHg（基準範囲 40～50 mmHg）、pO_2 73 mmHg（基準範囲 25～47 mmHg）、重炭酸塩 21 mmol/L（基準範囲 22～26 mmol/L）を示した。同じ日に、本被験者は上葉細菌性肺炎と診断され、入院した。呼吸器検体の培養及びグラム染色の結果、カタラリス菌（*Moraxella catarrhalis*、β ラクタマーゼ陽性）及びインフルエンザ菌（*Haemophilus influenza*）が判明した。治療には、クリンダマイシン及びセフトリアキソンの静注、静脈内輸液、酸素 2 L に増量の BiPAP 設定、咳介助、胸部 PT、必要に応じて吸引を含めた。試験 51 日目に、本被験者は両側性の粗い呼吸音で安定し、中等度の肋骨下陥没があった。酸素飽和度は 93%～94%と報告され、毛細血管の血液ガス（FiO2 の特記なし）は塩基過剰-2.0、pCO_2 41 mmHg、酸素分圧（pO_2）73 mmHg、重炭酸塩 23 mmol/L を示した。試験 52 日目に、バイタルサインは心拍数 104 bpm、呼吸数 30 回／分、体温 36.7°C であった。本被験者の肺は聴診上問題なしで、安定していた。酸素飽和度は 97%～100%であった。毛細血管の血液ガス（FiO_2 の特記なし）は、室内空気呼吸時の塩基余剰-2.0 mmol/L、pCO_2 39 mmHg、pO_2 70 mmHg を示した。同じ日に、本被験者は退院した。本イベントは重篤の基準をもう満たさなかったが、肺炎の非重篤な有害事象として持続した（軽度及び関連なしと評価された）。本イベントは試験 63 日目に消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「右上葉細菌性肺炎」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1999-5106

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男

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

治療前 SAE 報告用語：経口摂取減少［MedDRA PT：過小食］

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全]、低酸素症［MedDRA PT：低酸素症］、嘔吐 MedDRA PT：嘔吐］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男子乳児で、「経口摂取の減少」により入院を要した治療前の重篤な有害事象、並びに「肺炎」、「呼吸不全」（2 イベント）、「低酸素症」、医学的に重要な「呼吸機能不全」及び「嘔吐」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受けた。病歴には嚥下障害、肺炎、新生児高ビリルビン血、低血圧、呼吸補助筋の使用があった。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 38 であった。

本被験者は最初のイベントの時点でまだ初回のシャム処置を受けていなかった。本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に初回のシャム処置を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ 15 日目及び 29 日目のシャム処置を受けた。

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：経口摂取減少［MedDRA PT：過小食］

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

治療前のイベント時に併用薬の報告はなかった。「呼吸不全」のイベント時の併用薬には、クリンダマイシン及びサルブタモールがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の咳介助及び吸引、不調時使用の徒手的胸部 PT があった。試験－2 日目、初回のシャム処置の 2 日前に、本被験者は経口摂取の減少を発現し始め、入院した。試験 1 日目に、栄養補給のために経鼻胃（NG）チューブを挿入した。NG チューブ挿入時、本被験者は室内空気吸入下で 82%までの酸素飽和度低下の非重篤な有害事象を発現した（中等度及び関連なしと評価された）。それに対して、鼻カニューレを介して 0.2 L／分で低流量の酸素を開始した。試験 2 日目に、酸素飽和度低下の非重篤な有害事象は消失したと思われ、本被験者を室内空気による換気に戻した。同じ日に、本被験者にさらに頻拍の非重篤な有害事象が認められた（心拍数 157 回／分［bpm、原因不明］、軽度及び関連なしと評価された）。試験 3 日目に、頻拍の非重篤な有害事象は消失したと思われ、心電図の結果は正常であった。日付不詳の血液ガス分析は pH 7.44、炭酸ガス分圧 36 mmHg を示した（基準範囲の記載なし）。睡眠検査の後の試験 4 日目に、閉塞性睡眠時無呼吸（重度及び関連なしと評価された）の非重篤な有害事象と診断された。試験 6 日目に、本被験者は低血糖（グルコース 25［単位及び基準範囲の記載なし］）、誤嚥性肺炎、パラインフルエンザ感染の非重篤な有害事象を発現

した（すべて中等度及び関連なしと評価された）。低血糖は同じ日に栄養補給後に消失したと思われた。胸部 X 線で、右上葉、右中葉、及び左上葉の不透明化が認められ、両側性肺炎が懸念された。7 日間のクリンダマイシン投薬治療を開始した。

試験 7 日目、初回のシャム処置から 6 日後に、本被験者は、NG チューブに代わって胃瘻チューブを留置するため、麻酔のために挿管された。同じ日に、呼吸機能不全及び分泌物を発現した。再度実施した胸部 X 線で、少量の右胸水の追加所見が認められた。呼吸器系ウイルスパネルでは、パラインフルエンザ陽性であった。試験 13 日目に、本被験者は抜管され、BiPAP の装着に戻された。誤嚥性肺炎の非重篤な有害事象は消失したと思われた。入院中の追加の治療には、ドルナーゼアルファ、塩化ナトリウム、パラセタモール、ナルブフィン、セファゾリン、サルブタモールがあった。試験 20 日目に、「経口摂取の減少」のイベントは消失したと思われ、本被験者は退院した。

試験 22 日目に、本被験者は、呼吸仕事量の増大、分泌物、酸素飽和度 69%、皮膚蒼白のため、またさらなる管理のため再入院した。本被験者の母親の報告によれば、前回の退院以来、彼は粘度の高い大量の分泌物を詰まらせ、数時間おきに吸引を必要とした。入院する前の朝、本被験者は BiPAP を取り外され、およそ 5 分間酸素飽和度が 69%にまで減少したが、チアノーゼはなかった。本被験者は緊急治療室で酸素をブローバイ投与され、酸素飽和度が 95%を上回ったことで速やかに室内空気にまでウィーニングした。入院時のバイタルサインは体温 37°C、心拍数 132 bpm、呼吸数 39 回／分であった。身体診察で、顕著な肋間陥没及び腹式呼吸、左側が右側より悪い空気交換の減少、鬱血が認められた。喘鳴又はクラックルは認められなかった。同じ日に、本被験者は無気肺の非重篤な有害事象を発現し（中等度及び関連なしと評価された）、胸部 X 線の結果、右上葉及び亜区域性の気腔陰影が認められた。同じ日に、パラインフルエンザ感染の非重篤な有害事象は消失したと思われた。ウイルスパネル検査の結果は陰性であった。試験 23 日目の胸部 X 線は、右上葉陰影の明瞭性の減少を示した。試験 24 日目に室内空気トライアルを再開し、本被験者はこれにうまく耐えた。試験 25 日目に、右上葉無気肺の非重篤な有害事象は消失したと思われた。呼吸不全のイベントは重篤の基準をもう満たさなかったが、急性呼吸不全の非重篤な有害事象として持続した（重度及び関連なしと評価された）。同じ日に、本被験者は退院した。本被験者はその後、試験 29 日目に、酸素飽和度 82%～87%の低酸素症の非重篤な有害事象を発現した（中等度及び恐らく関連なしと評価された）。それに対して、徒手的胸部 PT 及び咳介助を実施した。酸素療法を受けた後、試験 30 日目に低酸素症のイベントは消失したと思われた。閉塞性睡眠時無呼吸の非重篤な有害事象は、本被験者の死亡の時点で継続したままであった。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「経口摂取減少」のイベントを中等度であり治験薬と関連がないと評価し、「呼吸不全」のイベントを重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。「呼吸不全」のイベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は以前、「経口摂取減少」及び「呼吸不全」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬にはサルブタモールがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の

徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP があった。試験 25 日目に、本被験者は急性呼吸不全の非重篤な有害事象を発現した（重度及び関連なしと評価された）。試験 37 日目、直近のシャム処置から 8 日後及び初回のシャム処置から 36 日後に、悪化してから本被験者は入院し、挿管された。同じ日に、本被験者は以前に報告された急性呼吸不全の非重篤な有害事象が増悪し、気管支分泌物増加の非重篤な有害事象を発現した（中等度及び関連なしと評価された）。ウイルス性上気道感染の非重篤な有害事象と診断され（中等度及び関連なしと評価された）、呼吸器系ウイルスパネルでは、ライノウイルス陽性であった。さらに右上肺野の虚脱及び細菌性肺炎が認められ、それらのすべてが呼吸不全の一因であると判断された。治療にはセフェピム及びセフトリアキソンが含まれた。試験 40 日目に、本被験者はパリビズマブワクチンを受けた。「肺炎」のイベントは試験 51 日目に消失したと思われた。本被験者は試験 56 日目に抜管に成功した。試験 63 日目に、本被験者は、ジフテリア、破傷風、百日咳／B 型肝炎／不活化ポリオワクチン、インフルエンザ菌 b 型ワクチン、肺炎球菌ワクチンの予防接種を受けた。同じ日に、気管支分泌物増加及びウイルス性上気道感染の非重篤な有害事象は消失したと思われた。同じ日に、「呼吸不全」のイベントは重篤の基準をもう満たさなかったが、非重篤な有害事象として持続した（重度及び関連なしと評価された）。本被験者は退院した。「呼吸不全」のイベントの結果として治験薬は一時的に中断され、試験 91 日目に再開された。「肺炎」のイベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「呼吸不全」及び「肺炎」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：低酸素症［MedDRA PT：低酸素症］

本被験者は以前、「経口摂取減少」、「呼吸不全」、「呼吸不全」、及び「肺炎」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬には、サルブタモール、アクアフォー（Aquaphor）、バシトラシンがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP があった。試験 91 日目、直近のシャム処置と同じ日及び初回のシャム処置から 90 日後に、SAE のためではなく治験責任医師のプロトコールにより、本被験者は小児集中治療室で一晩中観察された。本被験者の一晩の経過は何事もなく、試験 92 日目に本被験者は退院の準備ができていた。試験 92 日目、直近のシャム処置から 1 日後の退院の前に、本被験者の酸素飽和度は 13%まで減少し、皮膚の色が黒ずんだ。その後、およそ 30 秒間の吸引による陽圧換気を行い、本被験者は速やかに回復した。胸部 X 線で感染過程は陰性であり、本被験者は平熱を維持した。身体診察で、両側の肺は問題がなく、水泡音（rales）、類鼾音（rhonchi）、喘鳴はなく、BiPAP 実施中の呼吸努力は正常であった。本被験者はアセチルシステインを投与された。低酸素症のエピソードは一晩中なかった。本イベントは、脊髄性筋萎縮症による呼吸筋力低下及びその後の気道クリアランス不良と関連する可能性が高いと考えられた。試験 93 日目に、本イベントは消失したと思われ、本被験者は退院した。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「低酸素症」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：嘔吐［MedDRA PT：嘔吐］

本被験者は以前、「経口摂取減少」、「呼吸不全」、「呼吸不全」、「肺炎」、及び「低酸素症」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬には、サルブタモール、アクアフォー（Aquaphor）、バシトラシンがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部PT、咳介助、吸引、BiPAP があった。試験 95 日目、直近のシャム処置から 4 日後及び初回のシャム処置から 94 日後に、本被験者は毎食後に嘔吐を発現し始め、下痢の非重篤な有害事象を発現した（中等度及び関連なしと評価された）。それに対して、電解質／ブドウ糖を点滴した。本被験者は試験 96 日目に入院した。本被験者はライノウイルス感染の非重篤な有害事象を発現し（中等度及び関連なしと評価された）、入院時のウイルス検査で陽性であったことからも明らかであった。身体診察及び臨床検査の所見は記載されなかった。試験 97 日目に、「嘔吐」及び下痢のイベントは消失したと思われ、本被験者は入院したままであった。ライノウイルス感染の非重篤な有害事象は、本被験者の死亡の時点で継続したままであった。

治験責任医師は、「嘔吐」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は以前、「経口摂取減少」、「呼吸不全」、「呼吸不全」、「肺炎」、及び「低酸素症」のために本試験中に入院したことがあった。彼は「嘔吐」のイベントのため、入院したままであった。本イベント時の併用薬には、サルブタモール、アクアフォー（Aquaphor）、バシトラシンがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP があった。試験 98 日目、直近のシャム処置から 7 日後及び初回のシャム処置から 97 日後に入院中、本被験者は、以前に報告された呼吸不全の非重篤な有害事象が増悪した。本被験者は発熱の非重篤な有害事象を発現した（中等度及び関連なしと評価された）。同じ日に、本被験者は挿管された。試験 99 日目に、発熱の非重篤な有害事象は消失したと思われた。本被験者は「右上葉虚脱」の非重篤を発現した（中等度及び関連なしと評価された）。試験 104 日目に、本被験者は「左肺の無気肺」の非重篤な有害事象を発現した（中等度及び関連なしと評価された）。本イベントに対する治療には、バンコマイシン、セフトリアキソン、アモキシシリン、イブプロフェン、デクスメデトミジン、オキシコドンがあった。試験 112 日目に、左肺の無気肺の非重篤な有害事象は消失したと思われた。試験 113 日目に、本被験者は「細菌性気管炎」の非重篤な有害事象を発現した（中等度及び関連なしと評価された）。喀痰検査の結果は肺炎連鎖球菌（*Streptococcus pneumoniae*）陽性であった。試験 122 日目に、本被験者は死亡した。死因は呼吸不全として報告された。剖検は実施されなかった。「細菌性気管炎」、「右上葉虚脱」、及び「呼吸不全」のイベントは、本被験者の死亡の時点で継続したままであった。

「呼吸不全」のイベントは致死的であった。治験責任医師は、「呼吸不全」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：1999-5251

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：嘔吐［MedDRA PT：嘔吐］、眼の近くの皮膚の炎症［MedDRA PT：皮膚炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男子乳児で、「嘔吐」及び「眼の近くの皮膚の炎症」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受けた。病歴には発熱、嚥下障害、呼吸不全、便秘、低血圧、呼吸補助筋の使用があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを用いた。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 9 であった。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月 10 日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ 15 日目、29 日目、64 日目の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：嘔吐［MedDRA PT：嘔吐］

本イベント時の併用薬は報告されなかった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP があった。試験 9 日目、ISIS 396443 の初回注射から 8 日後に、本被験者は「嘔吐」を発現し、吸入酸素濃度 21%（室内空気）でおよそ 93%の酸素飽和度の低下を伴った。同じ日に彼は入院し、さらなる評価が実施された。胸部 X 線検査では肺炎は陰性であり、本被験者の症状は栄養過剰に関連する可能性が最も高いと思われた。予防措置として 7 日間のアモキシシリン／クラブラン酸投薬治療を開始した。さらに、嘔吐及び逆流予防のためにランソプラゾールを投与された。彼の栄養補給は改善され、入院中はそれ以上の嘔吐エピソードを発現しなかった。試験 12 日目に、本イベントは消失したと思われ、本被験者は退院した。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「嘔吐」のイベントを、中等度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：眼の近くの皮膚の炎症［MedDRA PT：皮膚炎］

本被験者は以前、「嘔吐」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬にはランソプラゾールがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。20[redacted]年[redacted]月の不特定日に、本被験者は皮膚炎の非重篤な有害事象を発現した（軽度及び関連なしと評価された）。試験 103 日目に始まって、本被験者は鼻漏のわずかな増加及び鼻閉を発現した。本被験者は以前、Nissen 噴門形成術後に食物を吐けなかったが、大

体この 1 ヵ月の間は少量の食物を吐けるということが、さらに指摘された。また、G チューブがバルーンポッピングの問題を繰り返し、交換が必要であった。さらに、本被験者は興奮時に眼の水平性の振とうを発現した。試験 104 日目、直近の ISIS 396443 注射から 22 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 103 日後に、「眼の近くの皮膚の炎症」のイベントが、その後の入院によって重篤の基準を満たした。本被験者は右眼瞼の腫脹増大の急性発現のため、かかりつけ医の診察を受けた。眼を開くことが困難となり、眼窩周囲紅斑及び浮腫を伴った。本被験者がこの 6 ヵ月間にわたって同様の性質の間欠的なエピソードを発現したことがあり、発熱や眼脂を伴わず、抗生物質を使わずに温湿布でうまく管理されたことが指摘された。同じ日に、本被験者は眼窩隔膜前蜂巣炎又は眼窩蜂巣炎に関する懸念から、緊急治療室（ER）に搬送された。ER では、身体診察で右眼球腫脹及び上眼瞼の丘疹が認められた。排液又は紅斑は認められなかった。バイタルサインは腋窩体温 36.6～36.8°C、心尖部心拍数 144 回／分、呼吸数 30～40 回／分、血圧 110/70 mmHg、酸素飽和度 97%～98%であった。分画を含む全血球算定は、関連する異常値を示さなかった。顔面のコンピューター断層撮影（CT）は、眼窩隔膜前蜂巣炎を示し、膿瘍又は眼窩浸潤のエビデンスはなかった。BiPAP を要する脊髄性筋萎縮症の被験者のための標準的なプロトコールにより、本被験者は小児集中治療室に搬送され、クリンダマイシンの静脈内投与を受けた。試験 106 日目に、「皮膚炎」のイベントは重篤の基準をもう満たさなかったが、CT スキャン所見で感染過程を除外した眼科医によって評価されたとおり、霰粒腫の非重篤な有害事象として持続した（軽度及び関連なしと評価された）。クリンダマイシンは中止された。同じ日に、本被験者は退院した。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。霰粒腫の非重篤な有害事象は報告の時点で継続していると思われた。

治験責任医師は、「眼の近くの皮膚の炎症」のイベントを、軽度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2000-5005

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：ウイルス性気管支炎［MedDRA PT：ウイルス性気管支炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、上気道感染［MedDRA PT：上気道感染］

これらは、乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に登録された、脊髄性筋萎縮症の生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女子乳児における「ウイルス性気管支炎」、「上気道感染」、及び「呼吸不全」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、換算等価用量 12 mg の ISIS 396443 の LP 注射又はシャム処置を受けた。病歴には鼻閉、補助呼吸筋の使用、胃食道逆流症、低血圧、季節性アレルギーがあった。栄養補給のために経鼻胃（NG）チューブを使用した。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 40 であった。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ 15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：ウイルス性気管支炎［MedDRA PT：ウイルス性気管支炎］

本イベント時の併用薬には、マクロゴール及びラニチジンがあった。本イベント時に換気補助は必要なかった。試験 243 日目に、本被験者は発汗、咳、鬱血、喘鳴を発現した。彼女はサルブタモールを投与され、胸部 PT 及び吸引を受けたが改善しなかった。本被験者の酸素飽和度が 92%まで減少したとき、本被験者の母親は心配した。試験 244 日目、直近の ISIS 396443 注射から 60 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 59 日後に、本被験者はウイルス性気管支炎のため入院した。彼女は発熱、咳、喘鳴を呈した。バイタルサインは体温 39.4℃（103°F）、脈拍数 163 回／分（bpm）、呼吸数 72 回／分、血圧 121/60 mmHg であった。酸素飽和度は 96%であった。身体診察で、軽度～中等度の粗い呼吸音が認められ、笛声音又は陥没呼吸はなかった。両側の空気流入は良好であった。呼吸器合胞体ウイルス検査及び上気道感染症に対する培養検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査で、両側の肺門周囲の不明瞭な浸潤影、肺門周囲の線状陰影、気管支壁肥厚が認められ、気腔硬化又は胸水は認められなかった。本被験者はアセトアミノフェンを投与され、咳介助、吸引、酸素補給を受けた。1 日を通して、本被験者の呼吸状態は、呼吸数 60 回／分、水泡音を伴い軽度の苦痛のある状態、室内空気吸入下の酸素飽和度 96%から改善し、正常努力により 24 回／分、鼻カニューレを介して酸素 2 L／分で酸素飽和度 97%、聴診上問題なく同一の呼吸音となった。試験 246 日目に、本被験者は退院し、本イベントは消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「ウイルス性気管支炎」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で

未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：上気道感染［MedDRA PT：上気道感染］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は以前、「ウイルス性気管支炎」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために NG チューブを使用した。本イベント時の併用薬には、マクロゴール、ラニチジン、不特定のビタミンがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の咳介助、吸引、徒手的胸部 PT があった。試験 303 日目に、本被験者は、呼吸すること及び分泌物を取り除くため咳をすることが困難になり始めた。試験 304 日目、直近の ISIS 396443 注射から 2 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 303 日後に、本被験者は、咳の増加、発熱（体温の報告なし）、鼻漏、上気道症状、疲労が 4 日間続いたことにより、緊急治療室に搬送され、その後入院した。頻呼吸及び酸素飽和度 87%であったため、彼女は咳介助とともに、高流量鼻カニューレを介して 7 L の酸素投与を開始した。彼女は小児集中治療室に搬送された。バイタルサインは、体温 39.5°C、心拍数 193 bpm、呼吸数 49 回／分であった。診察時、肺は上肺野に両側性の減弱した呼吸音が認められ、喘鳴又は粗い呼吸音は聞こえなかった。胸部 X 線検査で、右上葉浸潤影が認められた。臨床検査の結果は、ライノウイルス／エンテロウイルス陽性であった。治療には、ピペラシリン／タゾバクタムの静注、完全静脈栄養／脂肪乳剤を含めた。センナ（*Senna alexandrina*）、アモキシシリン／クラブラン酸、アジスロマイシンを NG チューブを介して投与し、アセトアミノフェンを肛門坐剤で投与した。さらに、本被験者は胸部 PT、吸引、ドルナーゼアルファ、サルブタモール、BiPAP 補助、レドニソロン、パリビズマブによる処置を受けた。試験 317 日目に、本被験者は退院し、本イベントは消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「上気道感染」及び「呼吸不全」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2000-5086

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤燕性肺炎］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女子乳児で、「肺炎（3 イベント）」、「誤嚥性肺炎」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「呼吸窮迫」、及び「急性呼吸不全」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受けた。病歴には、呼吸補助筋の使用、嚥下障害、筋力低下、湿疹、過敏症、低血圧、反射消失があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを用いた。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 39 であった。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ 15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本イベント時の併用薬は報告されなかった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。試験 35 日目、直近の ISIS 396443 注射から 4 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 34 日後に、本被験者は呼吸努力の増加、分泌物、就寝中の酸素飽和度低下を発現し始め、その後入院した。同じ日に、胸部 X 線で右中葉肺炎が認められ、誤嚥が懸念された。本被験者はセフトリアキソンを投与され、その後アモキシシリン／クラブラン酸に切り替えられた。試験 36 日目に、嚥下造影検査（modified barium swallow deglutition study）を繰り返し実施し、新たな栄養補給計画が必要かどうか判定した。本被験者は大量のバリウムの残渣の貯留及び数回の受動的誤嚥のエピソードがあることがわかった。低酸素血症のエピソードにより、入院中の本被験者の非侵襲的換気（NIV）の設定は、吸入酸素濃度（FiO_2）の増加を除いて同じ状態のままとした。退院の前に、本被験者は室内空気のベースラインまでウィーニングした。試験 37 日目に、嚥下造影検査の結果の後、栄養補給のために経鼻空腸（N-J）チューブを留置した。試験 38 日目に、本被験者は退院し、本イベントは消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「肺炎」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は以前、「肺炎」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬は報告されなかった。本イベント時の換気補助には、連日使用の咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。本被験者は、Nissen 噴門形成術を受け、G チューブを留置したことがあった。試験 85 日目、直近の ISIS 396443 注射から 25 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 84 日後に、本被験者は細菌性肺炎を発現し、入院した。呼吸器検体の培養はモラクセラ属（*Moraxella*）を示した。本被験者に 24 時間の BiPAP 補助を行い、G チューブによる栄養補給レジメンを一時停止した。投薬治療にはアモキシシリン／クラブラン酸、ラクトバチルス・ラムノサス（*Lactobacillus rhamnosus*）、セフトリアキソン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、アンピシリン／スルバクタム、サルブタモール、静脈内輸液が含まれた。入院の経過中に本被験者の呼吸状態が改善したため、本被験者を夜間の NIV 補助のみに切り替え、G チューブによる栄養補給レジメンを再開した。試験 89 日目に、本被験者は良好な状態で退院し、本イベントは消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「肺炎」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎、［MedDRA PT：誤燕性肺炎］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は以前、「肺炎」（2 イベント）のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬は、パラセタモール及びイブプロフェンであった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。試験 229 日目、直近の ISIS 396443 注射から 52 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 228 日後に、本被験者は咳、呼吸仕事量の増大、吸引・BiPAP・酸素の必要性の増大が 2 日間続いたことにより、緊急治療室を受診した。本被験者は誤嚥性肺炎及び慢性呼吸不全の急性増悪のため入院した。入院時、本被験者の体温は 38.8°C、心拍数 148 bpm、血圧 124/75 mmHg、呼吸数 48 回／分であった。35%の FiO_2 で酸素飽和度は 98%であった。身体診察で、肺全体の同一の通気、上気道のノイズの伝播により広範囲に及ぶ水泡音、軽度の肋間陥没による顕著な腹式呼吸、湿性の音がする時折の咳が認められた。本被験者の全血球算定値は正常範囲内であったが、C 反応性タンパク質は 4.0 mg/dL に上昇した（基準範囲：0.0～0.7 mg/dL）。呼吸器ウイルスのスクリーニング結果は陰性であった。胸部 X 線で右上葉虚脱の増加が認められ、肺炎と対比して無気肺の可能性があった。本被験者はセフジニル及びサルブタモールを投与され、徒手的胸部 PT を受けた。入院の経過中に、徒手的胸部 PT の頻度及び酸素補給の量は減少した。試験 232 日目に本被験者は退院し、BiPAP 装着及び酸素は継続した。日中に酸素及び BiPAP をウィーニングするよう両親に指示した。退院時に本イベントは消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」及び「慢性呼吸不全の急性増悪」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は以前、「肺炎」（2 イベント）、「誤嚥性肺炎」、及び「慢性呼吸不全の急性増悪」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬は、サルブタモール、不特定（NOS）の乳酸菌（*Lactobacillus*）、パラセタモール、マクロゴール、イブプロフェンであった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。試験 303 日目に、本被験者は、透明で少し粘度が高いとされる分泌物が増加し、体温が上昇し、呼吸仕事量が増大して BiPA を通常の夜間使用の代わりに 24 時間使用する必要があった。試験 304 日目、直近の ISIS 396443 注射から 6 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 303 日後に、本被験者は、ライノウイルスに続発する呼吸窮迫及び肺炎（微生物は特定せず）のため入院した。入院時のバイタルサインは体温 37.7～39.2°C、脈拍数 130 回／分、呼吸数 48 回／分、32% FiO_2 で酸素飽和度 97%であった。本被験者は機敏で、苦しんではいなかったが過換気で、鼻翼呼吸及び軽度の肋骨下陥没があった。本被験者の呼吸音は粗く、右中葉にかすかな終末呼気喘鳴が認められた。入院時のウイルスパネル検査の結果はヒトライノウイルス／エンテロウイルスの存在を示し、C 反応性タンパク質は 6.4 に上昇した（単位及び基準範囲の記載なし）。胸部 X 線では、右上葉の気腔陰影が認めらたが、瘢痕化と対比して、慢性肺炎の急性増悪、誤嚥に関連していた。入院中、本被験者は通常の在宅 BiPAP 設定を維持したが、最大 2 L の酸素補給を必要とした。本被験者は 4 時間ごとの徒手的胸部 PT を続け、アンピシリン／スルバクタムの静脈内投与を開始したが、その後、試験 306 日目にアモキシシリン／クラブラン酸に移行した。試験 307 日目に、本被験者は退院し、BiPAP 及び酸素補給をやめていた。同じ日に、呼吸窮迫のイベントは消失したと思われた。肺炎のイベントは重篤の基準をもう満たさなかったが、非重篤な有害事象として持続した（重度及び関連なしと評価された）。これは試験 311 日目に消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「肺炎」及び「呼吸窮迫」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は以前、「肺炎」（3 イベント）、「誤嚥性肺炎」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「呼吸窮迫」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬は、サルブタモール、パラセタモール、マクロゴール、イブプロフェンであった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。本被験者は肺炎及び呼吸窮迫のために入院後、試験 307 日目に退院し、肺炎の非重篤な有害事象は継続中であった。試験 308 日目、直近の ISIS 396443 注射から 10 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 307 日後に、本被験者は急性呼吸不全を発現し始めた。本被験者は、濃厚な分泌物を発現し、酸素需要量が増加し、酸素飽和度が 86%に低下してから、再入院した。入院時、C 反応性タンパク質は 2.3 であった（単位及び基準範囲の記載なし）。この入院中、本被験者は在宅人工呼吸器を中断することなく維持し、4 時間ごとに胸部 PT 及び咳介助を受けた。本被験者は前回の入院中に右上葉肺炎のため処方されたアモキシシリン／クラブラン酸を継続した。本被験者は入院中平熱であった。試験 311 日目に、「急性呼吸不全」及び「肺炎」のイベントは消失したと思われ、本被験者は退院した。本イベン

トの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2000-5109

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：ウイルス性上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男子乳児で、「上気道ウイルス感染」、「慢性呼吸不全の急性増悪（2 イベント）」、「肺炎」、及び医学的に重要な「心肺停止」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受けた。病歴には、結膜炎、ウイルス性胃腸感染、筋力低下、低血圧、呼吸補助筋の使用があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを用いた。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 29 であった。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ 15 日目、29 日目、64 日目の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：ウイルス性上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

本イベント時の併用薬は報告されなかった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT 及び随時使用の咳介助があった。試験 117 日目、直近の ISIS 396443 注射から 54 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 116 日後に、本被験者は上気道感染の症状を呈した。本被験者は、2～3 週間かけて呼吸仕事量の増大が緩徐に進行していたことにより、過換気であった。本被験者はさらに、3～4 日間の咳及び鬱血を発現し、摂食後の嘔吐が増加した（軽度及び関連なしと評価された）。本被験者は、軽度の不規則呼吸及び上気道ウイルス感染の可能性のため入院した。胸部 X 線では、肺の膨張、両側の肺門周囲間質異常の増加及び気管支周囲肥厚、左下葉の線状気腔陰影が認められ、非定型感染症又は誤嚥が疑われた。BiPAP 睡眠検査を行い、BiPAP の設定が正しいことを確認した。本被験者は胃腸運動のためエリスロマイシンを投与された。試験 121 日目に本被験者は退院し、本イベントは消失したと思われた。本イベントにより、BiPAP を本被験者の換気補助に追加した。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。嘔吐の非重篤な有害事象は試験 132 日目に消失したと思われた。

治験責任医師は、「上気道ウイルス感染」のイベントを、中等度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、心肺停

止［MedDRA PT：心肺停止］

本被験者は以前、「上気道ウイルス感染」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のためにGチューブを用いた。本イベント時の併用薬は報告されなかった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部PT及び随時使用の咳介助があった。試験178日目、直近のISIS 396443注射から115日後及び初回のISIS 396443注射から177日後に、本被験者は急性呼吸不全及び心肺停止を発現した。分泌物の増加が始まり、咳が始まったとき、本被験者はフォローアップ来院のため病院にいた。その後に彼は呼吸が止まり、心肺停止に至った。本被験者は胸部圧迫及びマスクを使用した酸素療法によって蘇生させられ、その後集中治療室（ICU）に搬送された。臨床検査の結果はトロポニン値正常及び白血球増加を示した（数値の記載なし）。胸部X線で、多発性陰影、無気肺、微量右胸水が認められた。誤嚥性肺炎が考えられた。心電図（ECG）は右心室肥大及び右軸偏位を示した。誤嚥性肺炎の可能性があるため、最初はアンピシリン及びスルバクタムを投与した。本被験者は平熱であったが、低換気による呼吸不全、高炭酸血症、及びBiPAPマスク装着中の呼吸仕事量の増大を発現した。呼吸補助のために気管内挿管を行い、サルブタモール投与、肺洗浄、肺内パーカッションベンチレーター（IVP）療法を実施した。ECGを実施したところ、最初の検査と同じ所見であった。心エコーは正常な結果を示した（所見の記載なし）。試験178日目の治験薬を一時的に中断した。試験180日目に、IVPを中止し、本被験者は完全な胃管による栄養補給を再開した。本被験者は最小の換気設定に耐容性を示し始め、試験181日目に抜管を試みた。本抜管は失敗し、本被験者は再度挿管された。試験183日目に、本被験者は分泌物クリアランスのためボリューム拡散呼吸器に移行した。粘液栓による飽和度低下エピソードが認められ、本被験者は従来の換気に戻された。試験186日目に、本被験者は抜管に成功した。彼は鼻BiPAP補助及び3%ネブライザーによる治療を行ったが、分泌物の粘度が高いため、試験192日目に回数を増やした。本被験者の呼吸状態は改善し、BiPAPをウィーニングした。彼は日中にBiPAPの中断に耐えていた。呼吸器ウイルスパネル及び培養物（血液、痰、尿）は、入院中を通じて陰性のままであった。白血球増加は消失し、本被験者は血行動態的に安定した状態を保った。試験197日目に、胸部X線検査で心臓後部陰影の増加が認められ、浸潤物と対比して無気肺が考慮された。試験198日目に、本イベントは消失したと思われ、本被験者はポータブル人工呼吸器を装着して安定した容態で退院した。本イベントにより、ポータブル人工呼吸器を本被験者の換気補助に追加し、日中に中断して夜間に連続使用するよう指示した。退院時投薬にはエリスロマイシン及びパラセタモールがあった。退院の前に、緩和ケアの相談を受け、ホスピス介護を調整した。治験薬は一時的中断のままであった。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「心肺停止」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は以前、「上気道ウイルス感染」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「心肺停止」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のためにGチューブを用いた。本イベント時の併用薬は報告されなかった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部PT及び随時

使用の咳介助があった。試験213日目、直近のISIS 396443注射から150日後及び初回のISIS 396443注射から212日後に、本被験者は、発熱・咳・分泌物の増加を伴う呼吸窮迫を発現し、夜間に増悪していた。さらに、酸素飽和度の値は75%で、それに対して母親が設定を高くして彼にBiPAP補助を行った。本被験者は呼吸窮迫の状態が続き、地元の救急科の診察を受けた。受診時、顕著な陥没による過換気が認められたが、嘔吐はなかった。本被験者は肺炎による慢性呼吸不全の急性増悪のため入院した。培養及び臨床検査のため血液を採取した（結果の記載なし）。治療にはサルブタモール及びセフトリアキソンが含まれた。改善は認められず、本被験者は小児科病院に移され、ICUに搬送された。入院時、16/8に設定してBiPAP補助を行った。そのとき、本被験者の状態は蘇生処置不要であった。本被験者は発熱し、頻拍、及び低血圧であった。それに対して生理食塩水を2回投与したところ、頻拍及び低血圧は改善した。さらに鎮痛のためにモルヒネ及びロラゼパムを複数回投与した。試験214日目に、本被験者は呼吸窮迫の増加を発現した。胸部X線で、肺門周囲及び右下葉の陰影が認められた。両親、小児ICUチーム、及び緩和ケアによる話し合いの後、生命維持が打ち切られた。同じ日に本被験者は死亡した。死因は肺炎に続発する呼吸不全として報告された。剖検は実施されなかった。「肺炎」のイベントは、本被験者の死亡の時点で継続していたと思われた。

「慢性呼吸不全の急性増悪」のイベントは致死的であった。治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「肺炎」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2000-5145

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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:誤嚥イベント［MedDRA PT:誤嚥］、低酸素性虚血性脳症［MedDRA PT：低酸素性虚血性脳症］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男子乳児で、医学的に重要な「誤嚥イベント」及び「低酸素性虚血性脳症」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、換算等価用量 12 mg の ISIS 396443 の LP 注射又はシャム処置を受けた。病歴には上気道鬱血、嚥下障害、筋力低下、新生児黄疸、睾丸瘤、先天性皮膚陥凹、呼吸補助筋の使用、低血圧があった。栄養補給のために経鼻胃（NG）チューブを使用した。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 26 であった。本イベント時の併用薬には総合ビタミン剤があった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引があった。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ 15 日目及び 29 日目の ISIS 396443 の注射を受けた。

試験 33 日目、直近の ISIS 396443 注射から 4 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 32 日後に、本被験者は、NG チューブによる栄養補給後に「大量吐出」を始め、むせているように見え、無呼吸になった。本被験者の母親は呼吸管理、吸引、咳介助を開始した。本被験者は呼吸停止し、続いて心停止したため、救急医療サービス（EMS）が到着するまで父親の心肺蘇生法（CPR）によって維持された。EMS の到着時、本被験者は挿管され、エピネフリンを 1 回投与された。本被験者は救急科（ED）に搬送され、心拍数が回復するまで CPR 及び薬物治療が続けられた。ED 到着時、本被験者は無反応、無脈、頻拍で、呼吸は粗かった。換気設定を高くしたにもかかわらず、酸素飽和度の低下が続いた。治験責任医師が相談を受け、血管収縮薬による治療、数サイクルの咳介助又は吸引、その後の BiPAP 装着をアドバイスした。臨床検査結果は、カリウム 5.8 mmol/L（基準範囲：3.5～5.4 mmol/L）カルシウム 6.7 mg/dL（基準範囲：8.5～11.9 mg/dL）、クロール 107 mmol/L（基準範囲：96～107 mmol/L）、ナトリウム 154 mmol/L（基準範囲：136～146 mmol/L）、血液浸透圧 333（基準範囲：280～305）、血中アルブミン 1.6 g/dL（基準範囲：3.5～4.7 g/dL）、血中尿素窒素 4 mg/dL（基準範囲：5～15 mg/dL）、グルコース 845 mg/dL（基準範囲：45～90 mg/dL）、活性化部分トロンボプラスチン 25.2 秒（基準範囲：27.3～36.7 秒）、フィブリノゲン 159 mg/dL（基準範囲：184～404 mg/dL）、プロトロンビン時間 20.8 秒（基準範囲：9.9～13.1 秒）、ヘモグロビン 8.8 g/dL（基準範囲：9.0～14.0 g/dL）、ヘマトクリット 30.3%（基準範囲：32.0%～42.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 75 IU/L（基準範囲：16～43 IU/L）であった。本被験者の胸部 X 線は誤嚥と一致した。連続 24 時間ビデオ脳波は、検出可能な脳活動がないことを示し、その所見は極めて重度の低酸素性虚血性脳症と一致した。本被験者はエピネフリン、重炭酸ナト

リウム、カルシウム、ブドウ糖、ホスフェニトイン、レベチラセタム、ドーパミン、マンニトール、クリンダマイシン、インスリン、ミダゾラムを投与された。最終的にドーパミンの投与をやめた。本被験者は突然に高熱を発現したが（体温の報告なし）、視床下部虚血による可能性が高かった。イブプロフェン及びパラセタモールを投与され、冷却マットレスの上に寝かせられた。試験 34 日目に、臨床検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 58 IU/L（基準範囲：2～30 IU/L）、乳酸脱水素酵素 4.3（基準範囲：0.9～1.7、測定単位の記載なし）、トロポニン I 1.19 ng/mL（基準範囲：0.00～0.04 ng/mL）であった。試験 35 日目に、臨床検査で酸素分圧 159 mmHg（基準範囲：74～108 mmHg）であった。同じ日に、家族が呼吸補助の打ち切りを希望し、後に本被験者は死亡した。死因は誤嚥、心肺停止、及び低酸素性虚血性脳症として報告された。剖検は実施されなかった。「誤嚥イベント」のイベントは、本被験者の死亡の時点で継続していたと思われた。

「低酸素性虚血性脳症」のイベントは致死的であった。治験責任医師は、「誤嚥イベント」及び「低酸素性虚血性脳症」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2000-5203

生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：神経筋性低換気［MedDRA PT：低換気］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、誤嚥［MedDRA PT：誤嚥］、Nissen 噴門形成術の離開（創離開）［MedDRA PT：創離開］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、ウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤燕性肺炎］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女子乳児で、「神経筋性低換気」、「肺炎」、「呼吸窮迫」、「誤嚥」、「Nissen 噴門形成術の離開」、「呼吸窮迫」、「ウイルス上気道感染」、「誤嚥性肺炎」、及び「肺炎」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、換算等価用量 12 mg の ISIS 396443 の LP 注射又はシャム処置を受けた。関連する病歴には筋力低下、気管支鏡検査法、補助呼吸筋の使用、低血圧、新生児黄疸があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを用いた。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 40 であった。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ 15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：神経筋性低換気［MedDRA PT：低換気］

本イベント時の併用薬は、ラニチジンであった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的 PT、咳介助、吸引、及び随時使用の BiPAP があった。試験 11 日目、直近の ISIS 396443 注射から 10 日後に、本被験者は鬱血し、分泌物の増加及び酸素飽和度低下があった。本被験者の両親は、咳介助処置及び口腔内吸引によって本被験者の気道を確保することができなかった。酸素飽和度低下が悪化したため、本被験者は地元の救急科（ED）に搬送され、その後主病院に空輸された。到着時、本被験者は、無熱で安定し、マスクインターフェイス／BiPAP を装着していた。本被験者は室内空気下及び BiPAP 装着で一晩入院した。彼女の呼吸状態は安定を保ち、感染の兆候はなかった。BiPAP を 1 日 24 時間装着し、「安静」にした。彼女はそれにうまく耐え、酸素補給を必要としなかった。試験 14 日目に、本イベントは消失したと思われ、肺炎又は発熱のエビデンスもなく本被験者は退院した。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「神経筋性低換気」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は以前、「神経筋低換気」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬は、ラニチジン及び総合ビタミン剤であった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。試験 19 日目、直近の ISIS 396443 注射から 4 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 18 日後に、本被験者は、右上肺野及び右下肺野の肺炎が X 線で確認され、小児集中治療室（PICU）に搬送された。2 日前、本被験者はかかりつけ医の診察を受け、生後 [redacted] ヵ月のワクチン接種を受けていた。母親がロタウイルスワクチンをやめさせ、本被験者が口からは食事を摂らない状態であることを看護師に知らせる前に、そのワクチンが経口で投与されていた。それ以来、本被験者はイライラしてぐずり、酸素飽和度が低下していた（BiPAP 装着時 85%～90%）。試験 18 日目に BiPAP の設定を 18/4 から 20/4 に上げたところ、酸素飽和度が 90%～93%に改善した。それ以来、本被験者は、酸素飽和度が 70%台～80%台に低下し、BiPAP 装着なしで過ごすことができなくなった。分泌物の増加により、ほとんどひっきりなしに吸引を必要とし、1 日中咳介助を受け、随時用手呼吸をした。試験 19 日目に、定期検査で、本被験者は肺所見異常及び X 線異常が認められ、X 線は右上肺野一部及び右下肺野全体の虚脱とともに右方縦隔偏移及び左肺過膨脹を示した。本被験者は、呼吸窮迫、頻呼吸、呼吸仕事量（WOB）の増大及び肺炎により PICU に入院した。彼女はピペラシリン／タゾバクタム、アセトアミノフェン、ステロイド、ドルナーゼアルファを投与され、肺洗浄を受けた。右肺野に浸潤影が残り、試験 25 日目に気管支鏡検査法とともに培養を実施した。気管支肺胞洗浄（BAL）液はライノウイルス陽性であった。本被験者は合計 10 日間の抗生物質療法のためにアモキシシリン／クラブラン酸カリウムに切り替えられ、さらに気道炎症に対して 10 日間のステロイド投与も受けた。BAL の結果は緑色連鎖球菌 *Streptococcus viridans*）陽性であった。試験 34 日目の退院時、本イベントは消失したと思われた。本被験者の WOB は正常で、クラックルや喘鳴は認められず、BiPAP 設定を在宅レジメンに戻した。退院時投薬にはブデソニド、アセトアミノフェン、総合ビタミン剤、ラニチジン、コレカルシフェロール、乳酸菌（*Lactobacillus*）があり、気道クリアランス処置は 1 日 4 回とした。本イベントの結果として治験薬を一時的に中断し、試験 36 日目に再開した。

治験責任医師は、「肺炎」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は以前、「神経筋性低換気」及び「肺炎」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬は、ラニチジン、総合ビタミン剤、ブデソニド、コレカルシフェロール、及び不特定（NOS）の乳酸菌（*Lactobacillus*）であった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。試験 54 日目、直近の ISIS 396443 注射から 18 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 53 日後に、本被験者は、呼吸窮迫の増大により PICU に搬送された。本被験者は自宅で 2 日間連続して腹式呼吸を含めて WOB が増大し、ベースラインと比較して酸素飽和度が低下し（血液酸素飽和度 88%～94%）、心拍数が増加した（160～170 回／分台）。彼女はさらに、気道分泌物がより濃厚になり始めたが、無熱であった。地元の ED に到着時、G チューブによる栄養補給後の嘔吐のエピソードがあった。本被験者の病人との接触には

母親が含まれ、母親はこの 24 時間嘔吐していた。検査結果の異常には白血球数 16,000（測定単位及び基準範囲の記載なし）が含まれ、胸部 X 線は上肺野無気肺が懸念された。呼吸器合胞体ウイルス及びインフルエンザの迅速検査は陰性であった。その後、呼吸窮迫、脱水症、体温 38.3°C、粘度の高い分泌物、WOB の増大が認められたため PICU に搬送された。投薬治療にはオンダンセトロン及びイブプロフェンがあった。彼女はその後、G チューブによる栄養補給に耐えることができ、さらなる発熱及び呼吸機能検査の変化について注意深くモニターされた。本被験者は水分補給され、胸部 PT、咳介助、2 時間ごとの吸引、1 日 2 回のブデソニド噴霧投与を受けた。彼女はまた、BiPAP 装着も継続した。次の日、気道クリアランスを 4 時間ごとにまでウィーニングした。彼女はベースラインを超えた BiPAP 補助を必要とし続け、胸部 X 線で右上肺野及び右下肺野の無気肺が認められた。痰培養で発育は認められず、抗生物質療法は開始されなかった。試験 60 日目の胸部 X 線で、右上肺野及び右下肺野の虚脱に変化は認められなかった。改善のため酸素飽和を開始し、呼吸処置を 6 時間ごとにまでウィーニングした。睡眠中は BiPAP 装着を継続した。また覚醒時、日中は 1 回に 2 時間しか off にしなかった。試験 61 日目に、肺炎症に対してプレドニソロン及びドルナーゼアルファの噴霧投与を開始した。試験 62 日目の胸部 X 線は、無気肺の若干の改善を示した。本イベントは試験 64 日目に消失したと思われ、本被験者は在宅 BiPAP 設定にして退院した。上部消化管画像は閉塞又は逆流のエビデンスがないことを示した。退院時投薬には、プレドニゾン、ラニチジン、アセトアミノフェン、ブデソニド、コレカルシフェロール、ラクトバチルス・ラムノサス（*Lactobacillus rhamnosus*）、総合ビタミン剤があった。本イベントの結果として治験薬を一時的に中断し、試験 93 日目に再開した。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥［MedDRA PT：誤嚥］、Nissen 噴門形成術離開（創離開）［MedDRA PT：創離開］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は以前、「神経筋性低換気」、「肺炎」、及び「呼吸窮迫」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬は、ラニチジン、総合ビタミン剤、ブデソニド、コレカルシフェロール、不特定の乳酸菌（*Lactobacillus*）、及びパラセタモールであった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。試験 73 日目、直近の ISIS 396443 注射から 37 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 72 日後に、本被験者は、呼吸窮迫、上気道感染（URI）の症状、嘔吐の頻回のエピソードのため入院した。本被験者は、入院前 3 日間、腹式呼吸も含めて呼吸仕事量が増大し、酸素飽和度が低下し、心拍数が増加し、気道分泌物が濃厚となり、間欠熱があった。入院当日、彼女は自宅で 5 回嘔吐し、胸部 X 線で右側に無気肺が認められ、誤嚥の懸念が生じた。本被験者は、鼻マスクを用いた連続的な BiPAP 装着及び呼吸療法神経筋プロトコールを受けた。彼女は胸部 PT、咳介助、2 時間ごとの体位ドレナージによる気道クリアランスを必要とした。本被験者はピペラシリン／タゾバクタムを投与されたが、栄養補給不耐容のため、栄養補給を中止した。彼女は脂質及びブドウ糖を投与された。胃空腸瘻（GJ）チューブを留置され、栄養補給が徐々に再開された。誤嚥性肺炎の臨床エビデンスがないことにより、ピペラシリン／タゾバクタムは 24 時間以内に中止された。彼女は気道クリアランスを頻回から 4 時間ごとにするためのウィーニングに耐えた。試験 74 日目に、本被験者の G チューブが

交換され、持続的栄養補給を行った。本被験者の呼吸状態は改善したが、下痢を発現した。試験76 日目に、彼女は血液を含む粘液便を発現したが、GJ チューブ留置に続発した可能性があった。彼女はさらに、GJ チューブ留置後の嘔吐のエピソードもあった。試験 78 日目に、上部消化管及び小腸フォロースルー試験の結果は正常であり、イレウス又は閉塞のエビデンスはなかった。本被験者のチューブによる栄養補給が再開され、速度は徐々に上げられた。彼女はさらなる嘔吐のエピソードを発現し、栄養補給が再度中止された。その後、栄養補給は遅い速度で 3 回再開され、エリスロマイシンが追加された。試験 79 日目に、GJ チューブが所定の位置にあることが確認されたが、十二指腸の襞の肥厚も認められ、病因不明の十二指腸炎と一致した。ラニチジンは中止され、パントプラゾールの投与が開始された。試験 81 日目に、彼女は大量の嘔吐を発現し、急性低酸素性呼吸不全に陥った。本被験者はバッグマスク換気による呼吸器蘇生法を必要とし、鼻マスクを用いた BiPAP を装着された。呼吸不全は誤嚥イベントに続発したと思われた。本被験者は PICU に移され、連続的な BiPAP 補助を受けた。完全静脈栄養のために末梢挿入中心静脈カテーテルが留置され、チューブによる栄養補給が行われた。試験 82 日目に、本被験者は腹腔鏡下噴門形成術を再度受けた。噴門形成術は分離されていることがわかり、機能不全であった。修復され、GJ チューブは除去されたが、G チューブに変更は加えなかった。手術後に G チューブによる栄養補給が再開され、本被験者はうまく耐えた。大量の誤嚥が懸念されたことにより、手術後にピペラシリン／タゾバクタムを再開したところ、胸部 X 線で変化が認められた。本被験者は 27 mL/時間の目標速度でチューブによる持続的栄養補給に耐え、嘔吐のさらなるエピソードはなかった。栄養補給は日中にボーラス投与に移行し、夜間は持続的栄養補給とした。彼女はそれにうまく耐え、栄養補給は 1 日 3 回、1 時間にわたって 80 mL/時間にまで進め、夜間は 34 mL/時間の速度で 12 時間とした。試験 87 日目に、ピペラシリン／タゾバクタムは中止され、アモキシシリン／クラブラン酸の投与が開始された。神経筋プロトコールは 1 日 3 回まで減らし、覚醒時に BiPAP 装着をやめた。夜間及び昼寝中はトリロジーBiPAP のみを使用した。試験 89 日目に、本被験者は栄養補給に耐え続け、本イベントは消失したと思われた。本被験者は良好な状態で退院し、自宅に戻った。本被験者は試験 64 日目に予定されていた治験薬を投与されなかった。治験薬は試験 93 日目に再開された。

治験責任医師は、「誤嚥」、「Nissen 噴門形成術の離開」、及び「呼吸窮迫」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：ウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

本被験者は以前、「神経筋性低換気」、「肺炎」、「呼吸窮迫」、「誤嚥」、「Nissen 噴門形成術の離開」、及び「呼吸窮迫」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬は、ラニチジン、総合ビタミン剤、オセルタミビル、パラセタモール、不特定の乳酸菌（*Lactobacillus*）、及びコレカルシフェロールであった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。試験 96 日目に、父親がインフルエンザ A 型と診断されたため、本被験者はオセルタミビルを投与された。曝露を最小限に抑えるために本被験者は親戚の家に預けられた。試験 102 日目、直近の ISIS 396443 注射から 9 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 101 日後に、本被験者は上気道ウイルス感染の症状を発現し始め、救急科の診察を受けた。彼女は嘔吐のエピソードとともに 38.2℃ の発熱が認められた。本被験者はその後 PICU に搬送されたが、

胸部 X 線で気腔硬化及び滲出は認められなかった。以前の胸部 X 線の陰影は消失していた。本被験者はピペラシリン／タゾバクタムを 1 回投与されたが、誤嚥又は肺炎が懸念されなかったため、これは継続されなかった。彼女はさらに生理食塩水とともにカリウムが投与された。PICU では、本被験者はトリロジーBiPAP で室内空気にまでウィーニングされ、22/5、速度 30 の設定で連続 BiPAP 装着を一晩中維持された。本被験者は、胸部 PT、咳介助装置、及び体位ドレナージによる 2 時間ごとの気道クリアランスからなる呼吸療法神経筋プロトコールを受けた。翌日、胸部 PT の間隔を 4 時間ごとにした。本被験者は PICU から小児呼吸器科病棟に移された。オセルタミビルを 1 日 1 回の予防的投与から 1 日 2 回の投与に変更したところ、嘔吐のさらなるエピソードはなかった。インフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、エンテロウイルスのウイルス価は陰性であった。血液培養の発育は陰性であった。本イベントは消失したと思われ、本被験者は試験 105 日目に良好な状態で退院した。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「上気道ウイルス感染」のイベントを、中等度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤燕性肺炎］

本被験者は以前、「神経筋性低換気」、「肺炎」、「呼吸窮迫」、「誤嚥」、「Nissen 噴門形成術の離開」、「呼吸窮迫」、及び「上気道ウイルス感染」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬は、総合ビタミン剤、ラニチジン、コレカルシフェロール、及び、不特定の乳酸菌（*Lactobacillus*）であった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。試験 136 日目、直近の ISIS 396443 注射から 43 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 135 日後に、本被験者は、肺炎の症状を発現し始め、その後入院した。本被験者は入院前の 5 日間、咳、分泌物の増加、時折の酸素飽和度低下を発現していたが、発熱はなかった。入院の 2 日前に低酸素が認められた。しかし本被験者の咳は良好であり続け、嘔吐もなく栄養補給に耐えた。入院当日、本被験者は WOB が増大し、鼻翼呼吸及び腹式呼吸が認められた。評価のため診察を受けたところ、栄養補給後に嘔吐を発現した。彼女の G チューブはベントされた。本被験者の父親が彼女に吸引を開始したが、フォーミュラを嘔吐した。父親は彼女を横向きにさせ、経口で吸引した。彼女の酸素飽和度は 80%台半ばまで低下した。咳介助が行われ、大量の分泌物が吸引された。彼女は病院で完全気道クリアランスを受け、胸部 X 線を実施したところ、慢性の右上葉陰影及び右下葉陰影が認められた。彼女はさらなる治療のために PICU に搬送されて連続 BiPAP 装着を開始し、誤嚥性肺炎が疑われるためアンピシリン／スルバクタムを投与された。彼女は呼吸療法神経筋プロトコールによる積極的な気道クリアランスを開始し、翌日改善した。呼吸器系パネル及び痰培養の結果は陰性であった。日中に 1 日最長 30 分の time off BiPAP の試行を開始した。左下葉の肺炎が懸念されたため、試験 141 日目に胸部 X 線を実施した。本被験者は 10 日間のアモキシシリン／クラブラン酸投与が開始された。咳は改善し、本被験者は日中に 1 回に 60～120 分間 BiPAP を外された。試験 148 日目に、彼女は呼吸療法による治療のタイムオフに加えて、BiPAP を日中最長 30 分間外すことに耐えることができた。試験 149 日目に、胸部 X 線が改善し、日中に 7 時間の off BiPAP に耐え、良好な状態で退院した。本イベントは消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」のイベントを、中等度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は以前、「神経筋性低換気」、「肺炎」、「呼吸窮迫」、「誤嚥」、「Nissen 噴門形成術の離開」、「呼吸窮迫」、「上気道ウイルス感染」、及び「誤嚥性肺炎」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬は、総合ビタミン剤、ブデソニド、コレカルシフェロール、不特定の乳酸菌（*Lactobacillus*）、ラニチジン、及びパラセタモールであった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。試験 324 日目、直近の ISIS 396443 注射から 26 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 323 日後に、本被験者は、夜通し 39.4°C°C の発熱があった後に地元の ED の診察を受けた。呼吸処置を増やしたにもかかわらず、彼女は呼吸器分泌物が増加し、WOB の増大を発現していた。ED で診察時、胸部 X 線で肺炎が認められた。本被験者は小児科病院に移され、PICU に搬送された。入院時の腹部診察で広範性腹部圧痛が認められ、胸部 X 線で小さな左下葉浸潤が認められた。臨床検査では好中球増加による白血球数増加を示した（数値の記載なし）。彼女はセフトリアキソンを経験的に投与されたが、痰培養がグラム陰性桿菌を示した後にシプロフロキサシンに変更された。入院時痰培養はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）を示したため、彼女の抗生物質レジメンはアモキシシリン／クラブラン酸に変更された。本被験者はシュードモナス菌（*Pseudomonas*）をカバーするためにトブラマイシンを噴霧投与され、併用薬のブデソニドが継続された。彼女は連続 BiPAP 補助を装着され、上気道分泌物に対して積極的な気道クリアランスを受けた。翌日、本被験者は PICU から一般治療病棟に移された。翌日、好中球増加は軽減した（数値の記載なし）。尿培養で発育は認められず、複数回の血液培養は陰性に戻った。試験 327 日目に、彼女は鼻咽頭喉頭鏡検査を受け、声帯の上に気道の病変は認められなかった。発熱（38～39°C 台）に対してパラセタモール及びイブプロフェンが投与された。胃炎の治療には静脈内輸液、パントプラゾール、スクラルファート、ラニチジンの投与が含まれた。また、胃炎のために G チューブによる栄養補給は減らされた。脂質パネルは脂質欠乏を示したため、彼女は脂質を補充された。血小板機能検査結果は軽度に上昇した。長引く出血が懸念されるため、血液学的検査についての助言を求められた。追加の臨床検査は正常であった。試験 330 日目に、本被験者は高血圧の非重篤な有害事象を発現した（重度及び恐らく関連なしと評価された）。彼女が入院している間に、90～120 mmHg 台（収縮期）及び 60～70 mmHg 台（拡張期）の高血圧が観察され、そのためイスラジピンを急性投与された。彼女の高血圧は長期にわたる問題として外来診療録に記載された。心エコーと腎臓超音波検査はいずれも正常であった。さらに、分泌物及び少量の痰が薄いピンク色をしているとともに、口及び鼻から出血をしていることも指摘された。それらはすべて、高い吸気圧力による積極的な吸引及び外傷（赤いゴムカテーテルが鼻にぶつかった）に起因するものであり、それについて両親と話し合った。数日後、彼女の発熱は消失した。上気道分泌物は透明になり始め、日中は BiPAP を外された。本被験者の腹部圧痛は消失し、NG チューブによる栄養補給が増加した。退院する前に、彼女はイスラジピンから切り替えて自宅で使用するためのリシノプリルを開始し、自宅でアモキシシリン／クラブラン酸の抗生物質療法を完了するよう指示された。鼻の外傷の可能性を低減するために新しい吸引カテーテルを与えられた。試験 331 日目に、彼女の両肺はきれいになり、

体温は 37.2℃ であった。彼女は退院し、「肺炎」のイベントは消失したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。高血圧の非重篤な有害事象は試験 383 日目に消失したと思われた。

治験責任医師は、「肺炎」のイベントを、重度であり治験薬と関連がないと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連がないと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:　2000-5265

生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT:　急性呼吸不全]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人女児で、「慢性呼吸不全の急性増悪」により入院を必要とする重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は以下のとおり：発熱、生歯、ライノウイルス感染、無気肺、便秘、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、呼吸補助筋の使用、及び筋緊張低下。栄養供給には経鼻胃管を用いた。ベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 32 であった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：パラセタモール、サルブタモール、ドクサート、Poly Vi Sol/鉄分、塩化ナトリウム、グリセロール、マクロゴール、ラニチジン、及び *Senna alexandrina*。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に最初のシャム処置を実施した。15 日目と 29 日目のシャム処置はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日と 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した。

試験-22 日目に、女児は、ライノウイルス感染に関連する急性呼吸不全により小児集中治療室に入院した。家族の報告によると、試験 2 日目の退院後まもなく、BiPAP による補助を必要とする頻度が高くなり、また気道クリアランスも徐々に増えた。試験 11 日目、最初のシャム処置から 10 日後に、必要酸素量及び呼吸仕事量の増加により入院となり、BiPAP による追加補助が必要となった。入院前の気道クリアランスは 4 時間ごとであったが、入院時、女児は BiPAP なしでは、あまり長い時間呼吸困難が生じることなく過ごすことができなかった。酸素飽和度は 70%台まで低下し、BiPAP による 0.5～1 L の酸素補給が必要となった。女児の母親が分泌物の増加に気づいたが、吸引は困難であった。呼吸器ウイルスパネルの結果は陰性で、胸部 X 線では、肺門周囲、心臓後方の線状陰影が明らかとなったが、限局性浸潤は認められなかった。聴診にて肺は清明であった。評価の結果、併発疾患の疑いはなかったものの、過去の感染から残存する症状があることが考えられた。持続的 BiPAP、酸素補給、及び 4 時間ごとに気道クリアランスを実施した。試験 15 日目にプレドニゾロンによる治療を開始した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。本報告時点で、事象は継続中であり、被験者は引き続き入院中である。

治験責任医師は、事象「慢性呼吸不全の急性増悪」は、重度度が中等度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:　2000-5269

生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　肺炎（ライノウイルス性）[MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]、慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT:　急性呼吸不全]、RS ウイルス細気管支炎 [MedDRA PT: RS ウイルス細気管支炎]、呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]、敗血症 - 表皮ブドウ球菌 [MedDRA PT:　ブドウ球菌性敗血症]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人女児で、「肺炎（ライノウイルス性）」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「RS ウイルス細気管支炎」、「呼吸不全」、及び「敗血症-表皮ブドウ球菌」による入院を必要とする重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 の 12 mg 等価換算量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は以下のとおり：筋緊張低下、上気道うっ血、胃食道逆流性疾患、便秘、湿疹、季節性アレルギー、呼吸補助筋の使用、食道－胃底部形成術、不随意性筋収縮、及び喘鳴。栄養供給には胃瘻管を用いた。ベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 30 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

報告された重篤な有害事象: 肺炎（ライノウイルス性）[MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]

事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり:イプラトロピウム臭化物、パラセタモール、塩化ナトリウム、マクロゴール、及びオメプラゾール。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。試験 14 日目、ISIS 396443 投与開始から 13 日後に、被験者はウイルス性肺炎の疑いにより入院となった。母親によると、入院の 3 日前に、呼吸数及び分泌物の増加を認め、入院の 2 日前に、39.4°C の発熱をきたし呼吸困難となった。自宅用パルスオキシメーターでは、血中酸素飽和度（%）は 80 台であった。女児は 38.6°C 発熱で現地の緊急外来(ED）に搬送された。臨床検査の結果、C-反応性蛋白は 62.7 mg/L（基準値: 0.0～8.0 mg/L）で、尿検査においてケトン陽性であった。胸部 X 線の結果、肺容量は正常値上限で、巣状肺炎は認められなかった。肺及び胸膜腔はクリアであった。生理食塩水のボーラス投与や維持静注投与などによる治療が行われた。被験者はウイルス性疾患との診断が下され、呼吸補助を増やし、頻繁に吸引を行う計画で自宅に返された。女児は呼吸窮迫が持続して頻呼吸となり(呼吸数約 70 回/分)、息詰まりを呈した。現地 ED に再び搬送され、最終的に別の施設に転院となった。ED でのバイタルサインは以下のとおり：血圧 119/75 mmHg、体温 38.5°C、脈拍数 174 拍/分、呼吸数 41 回/分。SpO_2 は 97%であった。検査時、女児は不快で具合が悪そうであり、透明で活発な大量の鼻腔分泌物が認められた。肺検査の結果、呻吟、鼻翼呼吸、及び陥没呼吸が明らか

となった。聴診では、肺への空気流入が乏しく、対称的な浅い頻呼吸が確認されたが、吸気性又は呼気性の喘鳴は認められなかった。呼吸器ウイルスパネルの結果はライノウイルス陽性であった。事象発症時の換気補助は以下のとおり：積極的吸引。初回治療はイプラトロピウム臭化物や塩化ナトリウムの吸入などで、この治療により呼吸数が約 60 回/分に減少した。生理食塩水のボーラス投与及びセフトリアキソンの投与も行った。女児は小児集中治療室（PICU）入室となった。PICU 入室時、女児は呼吸不全の状態で、自宅用の経鼻的持続 BiPAP が装着されていた。イプラトロピウム臭化物/アルブテロール及び塩化ナトリウムの持続的吸入によるによる積極的呼吸器治療を行い、胸部 PT やカフアシストによる換気補助、並びに度重なる経肺排出を行った。試験 16 日目、BiPAP を一度に 2～3 時間中断したが、合併症は生じなかった。試験 17 日目、日中に BiPAP を外している時間を延長したが女児は耐えることができ、夜間は持続的 BiPAP を継続した。試験 19 日目、発熱はなく、呼吸数は 29 回/分で、SpO_2 は 100%であった。血液培養及び尿培養の結果は陰性であった。同日、両親によるベースラインの日常使用までの離脱の予定をもって退院となり、事象は回復したと判断された。治験薬は、事象発現により一時的に中断され、不明日に再開となった。

治験責任医師は、事象「肺炎（ライノウイルス性）」は、重症度が中等度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT: 急性呼吸不全]

被験者は、本試験において過去に「肺炎（ライノウイルス性）」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：イプラトロピウム臭化物、パラセタモール、塩化ナトリウム、マクロゴール、オメプラゾール、硫酸鉄とビタミン、及びロラタジン。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。試験 138 日目、被験者はウイルス性胃腸炎の非重篤な有害事象（評価：中等度、関連なし）を来した。試験 139 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 74 日後で初回投与から 138 日後に、軽度の脱水と呼吸仕事量（WOB）増加が認められたため、酸素濃度を維持するために持続的 BiPAP による補助が必要となった。その後、女児は入院し、呼吸器クリアランスのため PICU に入室となった。高流量経鼻カニューレの離脱を試みたが、被験者は耐えられなかった。試験 140 日目、非重篤な有害事象のウイルス性胃腸炎は回復したと判断された。試験 141 日目、被験者は他院に転送され、そこで持続的 BiPAP の補助を受けた。入院時の身体的診察では、被験者は意識清明で、急性の窮迫は認められなかったが、軽度の脱水が認められた。SpO_2 は、酸素療法下で 98%であった。聴診において、肺は清明で、空気流動は良好であった。ラ音、低音性連続性ラ音、又は喘鳴は認められなかった。胃瘻管はクリーンで乾燥しており、挿入部周囲の紅斑や熱感は認められなかった。当初、WOB 増加により経口栄養法は可能ではなかった。胸部 X 線において、右中下葉の斑状陰影が認められ、肺炎より無気肺が考えられた。試験 142 日目、胸部 X 線において、右中下葉の陰影は軽度に改善していた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の培養結果は陰性であった。入院期間中、平熱が持続し、日中の高流量経鼻カニューレ酸素療法及び夜間の BiPAP に離脱となった。投与されたその他の治療薬は以下のとおり：グリコピロレート、パラセタモール、ブデソニド、塩化ナトリウム（3%）の噴霧吸入液。ウイルス性と考えられる蕁麻疹が生じたため、セチリジンを投与した。chest vest therapy（胸壁振動ベストを用いた治療）とカフアシストの試験的併

用を開始したところ、クリアランスが改善した。入院期間中、理学・作業療法サービスも行った。さらに、在宅栄養法を再開したところ、女児はよく耐えた。試験 14 日目 7、被験者は安定した状態で退院し、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。.

治験責任医師は、事象「慢性呼吸不全の急性増悪」は、重度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: RS ウイルス細気管支炎 [MedDRA PT: RS ウイルス細気管支炎]、呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]、敗血症 - 表皮ブドウ球菌 [MedDRA PT: ブドウ球菌性敗血症]

被験者は、本試験において過去に「肺炎（ライノウイルス性）」及び「慢性呼吸不全の急性増悪」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：イプラトロピウム臭化物、パラセタモール、塩化ナトリウム、マクロゴール、オメプラゾール、硫酸鉄とビタミン NOS、ロラタジン、及びタンパク質補給。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。試験 202 日目、被験者は、非重篤な有害事象の上気道感染（評価：中等度、関連なし）を来した。試験 237 日目、WOB の増加が認められた。試験 238 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 38 日後で初回投与から 237 日後に、上気道感染の悪化により入院となった。まずアモキシシリンが投与されたが、セフトリアキソンに切り替えられ、また発熱に対してはイブプロフェンが投与された。細気管支炎の臨床像が疑われた。呼吸器ウイルスパネルの結果は RS ウイルス陽性であった。サルブタモール、イプラトロピウム臭化物、ドルナーゼアルファなどによる治療が行われた。試験 241 日目、RS ウイルス感染により挿管となった。この間、発熱があり、胸部 X 線は肺炎と一致していたが、菌は特定されなかった。アンピシリン/スルバクタム、クリンダマイシン、ピペラシリン/タゾバクタム、バンコマイシンなどによる治療が行われた。試験 251 日目、抜管となり、在宅での BiPAP に離脱となった。試験 252 日目、被験者は、非重篤な有害事象の無気肺（評価：中等度、関連なし）を来したが、同日治療せずに回復した。試験 265 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 51 日後で初回投与から 264 日後、血液培養は表皮ブドウ球菌陽性で、ピペラシリン/タゾバクタム及びバンコマイシンの投与が再開された。高流量経鼻酸素療法を試みたが 10 日間中断し、その後、室内気吸入を試みた。試験 270 日目、事象「敗血症-表皮ブドウ球菌」は回復したと判断された。試験 280 日目、被験者は呼吸窮迫の悪化及び発熱を来した。敗血症の精密検査が終了し、RSV が同定された。ピペラシリン/タゾバクタム及びバンコマイシンの追加投与が行われた。追加の室内気吸入は実施されなかった。試験 284 日目、女児は、吸引のための短期的中断以外は持続的 BiPAP 使用の下、安定した状態で退院となった。同日、事象の「RS ウイルス細気管支炎」及び「呼吸不全」は回復したと判断された。事象発現により、治験薬は一時的に中断され、試験 326 日目に再開された。

治験責任医師は、事象「RS ウイルス細気管支炎」、「呼吸不全」、及び「敗血症-表皮ブドウ球菌」は、重度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:　2000-5312

生年月日:　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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:　低酸素症 [MedDRA PT:　低酸素症]、慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT:急性呼吸不全]、モラクセラ菌性肺炎 [MedDRA PT:モラクセラ菌性肺炎]、ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎 [MedDRA PT:細気管支炎]、モラクセラ菌性肺炎 [MedDRA PT:モラクセラ菌性肺炎]、慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT:急性呼吸不全]、急性呼吸不全 [MedDRA PT:急性呼吸不全]、ウイルス性肺炎 [MedDRA PT:ウイルス性肺炎].

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた[redacted]ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人男児で、「低酸素症」の医学的に重要で生命を脅かす重篤な有害事象、並びに「慢性呼吸不全の急性増悪」、「モラクセラ菌性肺炎」、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、「モラクセラ菌性肺炎」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「急性呼吸不全」、及び「ウイルス性肺炎」の入院を必要とする重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は以下のとおり：肺炎、心室中隔欠損症、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、脳嚢胞、筋力低下、潮紅、食道－胃底部形成術、環状切除、呼吸補助筋の使用、及び筋緊張低下。栄養供給には胃瘻(G）管を用いた。ベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 28 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った。

報告された重篤な有害事象:　低酸素症 [MedDRA PT:　低酸素症]

事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ビタミン及びビタミン D。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。試験 6 日目、被験者はパリビズマブ予防接種を受けた。試験 13 日目、男児は以下の 4 種混合ワクチンを受けた：ジフテリア、ヘモフィルスインフルエンザ、ロタウイルス、肺炎球菌。試験 13 日目、男児は非重篤な有害事象の発熱（評価：中等度、関連なし）を来した。試験 29 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 1 日後で初回投与から 28 日後に、飽和度低下が認められ、酸素飽和度は 23%減少した。母親の報告によると、男児はうっ血し窮迫しているようであったため、母親がカフアシストと吸引を行った。容態が改善し、救急医療隊により病院に搬送となり、そこで低酸素症との診断が下された。救急外来（ER）において、BiPAP 装着となり酸素補給療法が行われた。この時点における呼吸数は 43 回/分で、酸素飽和度は 100%であった。身体的診察時の聴診において肺は清明、呼吸は非努力性で、呼吸音は均等であった。胸部 X 線において急性の心肺異常は認められなかった。動脈血ガス（ABG）検査の結果、pH7.47、二酸化炭素（pCO_2）分圧 36 mmHg、

酸素（pO_2）分圧 71 mmHg、酸素飽和度 95%、二酸化炭素 21 mmol/L であった。5 時間のモニタリングを実施し、BiPAP による補助を行ったところ耐えられた。この日の後半に、自宅でのホスピスケアを行う計画で、軽快した状態で ER 退院となった。事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。非重篤な有害事象の発熱は、試験 39 日目に回復したと判断された。

治験責任医師は、事象「低酸素症」は、重症度が重度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象:　慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT:　急性呼吸不全]､モラクセラ菌性肺炎 [MedDRA PT:　モラクセラ菌性肺炎]

被験者は、本試験において過去に「低酸素症」による入院歴があった。栄養供給には G 管を用いた。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：：ビタミン、ビタミン D、及びアモキシシリン。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。入院前の週に、被験者は鼻閉、非湿性咳嗽、ゆるい便に苦しんでいた。その結果、BiPAP を 2 時間以上外していることが困難であったが、飽和度低下や呼吸仕事量(WOB）増加は認められなかった。G 管による栄養法には耐えられ、尿量は正常であった。軽度の発熱が認められたがアセトアミノフェンで管理可能であった。試験 34 日目、被験者は非重篤な有害事象のウイルス性上気道感染（評価：中等度、関連なし）を来した。試験 38 日目、容態が急変し、呼吸努力、呼吸数、心拍数が増加し、激越が出現し、飽和度が低下し、何度かは 80 台まで低下した。試験 39 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 11 日後で初回投与から 38 日後に、被験者は緊急外来（ED）に搬送され、その後、慢性呼吸不全の急性増悪により集中治療室（ICU）入室となった。非重篤な有害事象のウイルス性上気道感染は回復したと判断された。ED 到着時、BiPAP を在宅時より調節を上げていた。男児は、最近、誤嚥性肺炎の懸念から、アモキシシリンを服用したことがわかった。胸部 X 線では、右肺下葉の無気肺を示す可能性が高い、右中肺底部の濃い陰影が認められ、縦隔及び気管は右方向に移動していた。試験 40 日目、挿管が必要となった。1 週間にわたり、容態は安定しており、人工呼吸器を徐々に離脱した。試験 42 日目、気管支肺胞洗浄検査において検体のカタル球菌が増殖していたため、セフトリアキソンとセフジニルによる治療を行った。試験 45 日目、人工呼吸器を設定して圧を調節し、末梢穿刺中心静脈カテーテルを留置した。血液培養は陰性であった。その後の 7 日間で、人工呼吸器を徐々に離脱し、試験 48 日目に抜管し、BiPAP に切り替えられた。BiPAP から自宅での管理に離脱となり、経肺排出を増やすことで治療した。試験 49 日目、40.2°C の急な発熱が認められた。ひとまず抗生物質により治療したところ、平熱に戻った。試験 53 日目、胸部 X 線において、小さな残存陰影を認め、右上葉の気腔疾患の前回からの改善が明らかとなった。試験 54 日目、身体的診察では、WOB の若干の増加及び BiPAP を外している間の腹式呼吸とともに、粗い呼吸音がずっと認められたが、男児は楽な様子であった。改善するまで自宅での BiPAP の使用及び高張食塩水噴霧吸入による治療を継続し､長期挿管のため使用していたロラゼパム及びメタドンは離脱するようにとの指示を受けて、自宅退院となった。事象「モラクセラ菌性肺炎」は試験 45 日目に回復したと判断され、事象「慢性呼吸不全の急性増悪」は試験 54 日目に回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「モラクセラ菌性肺炎」は、重度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎 [MedDRA PT: 細気管支炎]、モラクセラ菌性肺炎 [MedDRA PT: モラクセラ菌性肺炎]、慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT: 急性呼吸不全]

被験者は、本試験において過去に「低酸素症」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「モラクセラ菌性肺炎」による入院歴があった。栄養供給にはG管を用いた。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ビタミン、ビタミンD、塩化ナトリウム、ヒドロコルチゾン、及び軟化剤と保護剤。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及びBiPAPの連日使用。試験93日目、ISIS 396443の最も直前の投与から11日後で初回投与から92日後に、被験者は、肺炎及び呼吸器感染に続発する慢性呼吸不全の急性増悪により入院となり、挿管が必要となった。分泌物及びWOBの増加により、自宅で呼吸器治療がより頻繁に必要となっており、咳嗽及び発熱が1日続いていた。PICU入室となり、機械的換気が行われた。血液培養は陰性であったが、気管支培養は、モラクセラ増殖及びレンサ球菌肺炎に対し陽性であった。呼吸器ウイルスパネルの結果はライノウイルス及びエンテロウイルスに対し陽性であった。試験98日目、Port-a-Cathが装着された。当初、バンコマイシンが投与されたがその後セフトリアキソンに切り替えられた。試験103日目、抜管となり、BiPAP装着となった。男児はよく耐えていたが、分泌物が増加し、度重なる呼吸器治療が必要となった。追加の治療薬は以下のとおり：ミダゾラム、モルヒネ、メタドン、及びロラゼパム。試験108日目、ベースライン値まで改善し、BiPAP装着及びアモキシシリン-クラブラン投与下で退院となった。事象の「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」及び「モラクセラ菌性肺炎」は試験107日目に回復したと判断され、「慢性呼吸不全の急性増悪」は退院時に回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「慢性呼吸不全の急性増悪」、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、及び「モラクセラ菌性肺炎」は、重度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 急性呼吸不全 [MedDRA PT: 急性呼吸不全]、ウイルス性肺炎 [MedDRA PT: ウイルス性肺炎]

被験者は、本試験において過去に「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、「低酸素症」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「モラクセラ菌性肺炎」による入院歴があった。栄養供給にはG管を用いた。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ビタミン、ビタミンD、ヒドロコルチゾン、サルブタモール、アシドフィルス菌、ロラゼパム、塩化ナトリウム、及びマクロゴール。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及びBiPAPの連日使用。試験137日目、ISIS 396443の最も直前の投与から55日後で初回投与から136日後に、被験者はWOB増加により入院となった。6日前に、被験者は、発熱及び心拍数増加を来して、かかりつけ医の診察を受けており、その際に急性中耳炎（AOM）との診断を受け、アモキシシリン/クラブラン酸を処方されていた。WOB増加及び咳嗽が継続していたため、入院の4

日前に胸部 X 線及び呼吸器ウイルスパネル試験を受けていた。胸部 X 線では特記すべきことはなく、ウイルスパネルの結果はライノ/エンテロウイルス陽性であった。若干の改善は認められたものの、24 時間で 2 時間ごとのカフアシストを要する WOB 増加を来し始めたため、入院となった。病院では、平熱であったが、中等度の陥没呼吸、呼気性呻吟、両肺の粗い含気音、頻脈を伴う軽度呼吸窮迫が認められ、これは生理食塩水の IV ボーラス投与後に改善した。男児は PICU 入室となり、BiPAP の使用が長くなり、モルヒネ、ロラゼパム、アセトアミノフェン、3%塩化ナトリウム吸入による治療、カフアシスト、及び胸部 PT を受けた。頻脈の懸念があったため（値は得られていない）アルブテロールは中断した。さらに、アセチルシステインを治療レジメンに追加した。AOM に対してはアモキシシリン/クラブラン酸を継続した。胸部 X 線の結果、恐らく基礎疾患であるウイルス性疾患や無気肺による過膨脹及び両肺門周囲の線状陰影が明らかとなった。試験 140 日目に再度行った胸部 X 線では、引き続き肺門周囲の陰影を伴う過膨張した肺及び右上葉の板状無気肺増加が認められた。試験 138 日目、動脈血ガス検査では、pH 7.30（L）、二酸化炭素分圧 39 mmHg、酸素分圧 40 mmHg（L）、炭酸水素 19.5 mmol/L（L）、酸素飽和度 74%（L）、過剰塩基-7（単位及び基準値は得られていない）であった。PICU 経過記録には、呼吸不全はウイルス性肺炎に続発と記載されていた。BiPAP の使用は減少、試験 141 日目に、ほぼ自宅での管理状態に戻るまでの BiPAP 使用状況となり、退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「急性呼吸不全」及び「ウイルス性肺炎」は、重症度がそれぞれ重度及び中等度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:　2000-5324

生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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: 急性低酸素性 呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]、ウイルス性肺炎 [MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]、細気管支炎 [MedDRA PT:　細気管支炎]、ライノウイルス [MedDRA PT:　ライノウイルス感染]、呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]、慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT:　急性呼吸不全]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の黒人男児で、「急性低酸素性呼吸不全」、「ウイルス性肺炎」、「細気管支炎」、「ライノウイルス」、「呼吸窮迫」の入院を必要とする重篤な有害事象、並びに「慢性呼吸不全の急性増悪」の医学的に重要で生命を脅かす重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 の 12 mg 等価換算量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は以下のとおり：便秘、嚥下障害、筋力低下、呼吸補助筋の使用、環状切除、筋緊張低下、不随意性筋収縮、及び反射消失。栄養供給には経鼻胃管を用いた。ベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 24 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、64 日目、183 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

報告された重篤な有害事象: 急性低酸素性 呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]、ウイルス性肺炎 [MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]

事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ビタミン D。事象発症時の換気補助は以下のとおり：吸引の連日使用。試験 12 日目、ISIS 396443 初回投与から 11 日後に、被験者は急性呼吸窮迫を来し始め、ライノウイルスによる急性呼吸不全のため入院となった。胸部 X 線の結果、右上葉の浸潤が明らかとなり、肺炎よりは誤嚥と考えられた。挿管及び人工呼吸器装着となり、酸素補給が行われた。同日、事象発現により、治験薬は一時中断となった。試験 18 日目、被験者は非重篤な有害事象の敗血症（評価：重度、関連なし）を来した。喀痰検査では、カタル球菌及びプチダ菌に対し陽性であった。セフタジジムなどによる治療が行われた。試験 24 日目、抜管を試みたが成功しなかった。試験 28 日目、非重篤な有害事象の敗血症は回復したと判断された。試験 39 日目、再度抜管を試みたが成功せず、これにより気管切開となった。気管切開を実施後、容態は、機械的換気下で安定した状態となった。抜管の失敗は、基礎疾患の進行によるものと考えられた。試験 40 日目、男児は、メチリシン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）に続発する非重篤な有害事象の細菌性気管炎[評価：中等度、関連なし]を来した。当該事象に対しナフシリンなどにより治療を行った。試験 56 日目、分泌物増加が認められた。喀痰検査の結果、MSSA の残留が明らかとなり、セファレキシンによる治療を行った。試験 57 日目、胸部 X 線において、肺はク

リーンであった。試験 58 日目、被験者は非重篤な有害事象の呼吸性アルカローシス（評価：中等度、関連なし）を来したが、人工呼吸器を調節した後の試験 64 日目に回復した。試験 66 日目、非重篤な有害事象の細菌性気管炎は回復したと判断された。試験 80 日目、被験者は非重篤な有害事象のストーマ部紅斑（評価：軽度、関連なし）を来した。入院期間中の不明日時に、発声できるように Passy Muir バルブの留置が試みられたが、男児は耐えることができなかった。試験 81 日目、容態は臨床的に安定しており、分泌物又は呼吸仕事量(WOB）の増加は認められず、気管切開部位の紅斑も認められなかった。非重篤な有害事象のストーマ部紅斑は回復したと判断された。同日、事象「急性低酸素性呼吸不全」は回復したと判断され、被験者は、人工呼吸器装着下、また 24 時間体制の熟達した在宅看護下で自宅退院となった。事象「急性低酸素性呼吸不全」の回復日とされた。同月の不明日に、事象「ウイルス性肺炎」は回復したと判断された。治験薬は一時中断されたままである。

治験責任医師は、事象「急性低酸素性呼吸不全」及び「ウイルス性肺炎」は、重症度が中等度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、いずれの事象も治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 細気管支炎 [MedDRA PT: 細気管支炎]、ライノウイルス [MedDRA PT: ライノウイルス感染]

被験者は、本試験において過去に「急性低酸素性 呼吸不全」及び「ウイルス性肺炎」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ドクサートナトリウム、ビサコジル、グリコピロニウム臭化物、ブデソニド、イプラトロピウム臭化物、マルチビタミン剤/ミネラル、パラセタモール、バシトラシン、サルブタモール、マクロゴール、及び塩化ナトリウム。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。試験 85 日目、ISIS 39643 初回投与から 84 日後に、呼吸窮迫、低酸素症、頻脈、及び頻呼吸により、再入院となった。家族の報告によると、分泌物増加及びうっ血をが 2 日間呈しており、酸素飽和度は 50%に停止し、口周囲チアノーゼも認められた。呼吸数は 80 台で、心拍数は 160～180 拍/分（bpm）であった。在宅で呼吸器治療を行ったが成功しなかった。バイタルサインは体温 36.5°C、脈拍数 149bpm、血圧 111/76 mmHg であった。パルスオキシメトリにおいて SpO_2 は 98%であった。検査時に、低音性連続性ラ音及び陥没呼吸が認められた。喘鳴は認められなかった。同日、男児は、非重篤な有害事象の細菌性気管炎（評価：重度、関連なし）を来した。臨床検査初見は、呼吸器ウイルスパネルでのライノウイルス陽性などであった。喀痰培養では MSSA 陽性で、菌定着を示していると推定された。まず、人工呼吸器を装着させ、大量の分泌物を吸引した後に、徐々に血液ガス濃度が改善した。胸部 X 線では、急性の心肺異常は認められなかった。男児は小児集中治療室（PICU）に移された。パラセタモール及び(気管痛に対し）リドカインなどによる治療を行った。自宅での治療薬投与は継続された。試験 87 日目、平熱のままであり、臨床検査値及びバイタルサインは安定していた。試験 88 日目、気管切開チューブを交換した。同日、事象の「細気管支炎」及び「ライノウイルス」は回復したと判断され、安定した状態で、24 時間体制の在宅看護下での、自宅退院となった。事象発現により、治験薬は一時的に中断されたままである。試験 92 日目、非重篤な有害事象の細菌性気管炎は回復したと判断された

治験責任医師は、事象「細気管支炎」及び「ライノウイルス」は、重度で治験薬との関連なし

と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

報告された重篤な有害事象:　呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]

被験者は、本試験において過去に「急性低酸素性 呼吸不全」、「ウイルス性肺炎」、「細気管支炎」、及び「ライノウイルス」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：グリコピロニウム臭化物、バシトラシン、塩化ナトリウム、ビサコジル、サルブタモール、マルチビタミン剤/ミネラル、イプラトロピウム臭化物、ドクサートナトリウム、パラセタモール、マクロゴール、及びブデソニド。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。試験 102 日目、ISIS 396443 初回投与から 101 日後、被験者は呼吸窮迫により入院となった。かかりつけ医助手の報告によると、被験者は頻呼吸を来したており、前日に酸素補給を増加したが効果がなかった。軽度の鼻漏も認められ、恐らく発熱もしていたが咳嗽はなかった。バイタルサインは以下のとおり：体温 36.5℃、脈拍数 165 bpm、呼吸数 66 回/分、血圧 98/77 mmHg。酸素飽和度は 93%であったが、吸入酸素濃度（FiO_2）[室内気]は 21%であった。身体的診察において、肺はクリーンで、陥没呼吸及び機械的呼吸音は認められず、含気は良好であった。血液ガスや胸部 X 線などの臨床検査結果において、特記すべきことはなかった（値や所見は得られていない）。ウイルス検査の結果は陰性であった。気管切開チューブを変更し、病院の人工呼吸器を装着させたところ、顕著に改善した。耳鼻咽喉科医が男児の気管切開チューブを評価し、位置は正しかったと述べた。肺のコンサルタント医は、被験者は入院した晩にすぐに在宅人工呼吸器の使用に戻り、一晩中継続して安定していたと述べた。チャイルドシート検査を実施したところ、検査が終わる頃に分泌物増加が認められ、適切な酸素化を達成するのに吸引が必要となった。試験 103 日目、事象は回復したと判断され、被験者は、飽和度が低下している気管の治療とモニタリング継続の推奨をもって、人工呼吸器使用下で退院となった。事象発現による治験薬による措置は行われなかった（あらかじめ中断）。SAE の「急性低酸素性呼吸不全」及び「ウイルス性肺炎」発現の結果、試験 155 日目に治験薬が再開された。

治験責任医師は、事象「呼吸窮迫」は、重症度が中等度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象:　慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT:　急性呼吸不全]

被験者は、本試験において過去に「急性低酸素性呼吸不全」、「ウイルス性肺炎」、「細気管支炎」、「ライノウイルス」、及び「呼吸窮迫」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：グリコピロニウム臭化物、バシトラシン、塩化ナトリウム、サルブタモール、マルチビタミン剤/ミネラル、イプラトロピウム臭化物、ドクサートナトリウム、パラセタモール、マクロゴール、及びブデソニド。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。試験 194 日目、体温は 37.8℃ で、軽度の WOB 増加及び黄色がかった気管分泌物が認められた。男児は、小児呼吸器クリニックで診察を受け、急性中耳炎及び気管炎の疑いによりアモキシシリン及びパラセタモールの投与が開始された。その後、平熱となったが、WOB 増加は継続しており、呼吸数は増加した。試験 196 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 19 日後で初回投与から 195 日後に、母親が通常どおり気管切開チューブを交

換しようとしたが、新しいチューブを留置できなかった。被験者はチアノーゼを来し、酸素飽和度は 50 台に低下し、意識を失った。数分後、在宅看護師が気管切開チューブを留置し、バッグバルブマスクにて 100%酸素を供給した。被験者は意識を回復したが、鼻翼呼吸及び陥没呼吸が続いた。呼吸窮迫により緊急外来（ED）受診となった。ED 滞在時、鼻翼呼吸及び陥没呼吸をしており、濃い白色の気管分泌物が認められた。吸引を行ったが WOB は改善しなかった。身体的診察において、呼吸数は 52 回/分、両側性の粗い呼吸音、肋骨下の陥没呼吸、腹式呼吸、鼻翼呼吸、透明な鼻漏、口からの透明な薄い分泌物が確認された。臨床検査結果では特記すべきことはなかった。胸部 X 線では、肺門周囲、左心後後方の陰影が増しており、誤嚥性肺炎よりは感染が懸念された。男児は PICU 入室となった。試験 197 日目、気管吸引物をグラム染色した結果、グラム陰性双球菌の増殖が明らかとなった。IV 輸液、パラセタモール、イプラトロピウムとサルブタモールの噴霧吸入、塩化ナトリウム吸入、アンピシリン/スルバクタムなどによる治療を行った。試験 199 日目、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「慢性呼吸不全の急性増悪」は、重度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:　2000-5418

生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　A 型インフルエンザ肺炎[MedDRA PT:　インフルエンザ性肺炎]、呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症のアジア人女児が発症した医学的に重要な「呼吸不全」及び「A 型インフルエンザ肺炎」の重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は以下のとおり：呼吸補助筋の使用、筋力低下、筋緊張低下、及び不随意性筋収縮。栄養供給には胃瘻管を用いた。ベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 34 であった。事象発症時に使用していた 併用薬は以下のとおり：硫酸鉄/ビタミン。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT と吸引の連日使用、及びカフアシストの随時使用。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

試験 108 日目、被験者は非重篤な有害事象のインフルエンザ（評価：中等度、関連なし）を来した。試験 113 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 49 日後で初回投与から 112 日後に、被験者は呼吸器のうっ血を伴うインフルエンザの悪化を来し始め、呼吸努力が増加した。市中におけるアウトブレイクによる A 型インフルエンザ肺炎が疑われた。検証的な臨床検査は実施されなかった。女児は、呼吸管理のため、また訪問看護支援を受けていたため自宅滞在であり、「蘇生処置不要」が表明されていた。当初、自宅における 2 L の酸素供給での酸素飽和度は 96%であった。左下葉に喘鳴があり、ロラゼパム、サルブタモール噴霧吸入、プレドニゾロン、モルヒネなどによる治療を行った。肺に断続性ラ音はなく、酸素飽和度を高く維持できた。試験 113 日目以降、容態が悪化し始め、左下葉の断続性ラ音、全肺葉の喘鳴が認められ、呼吸数 80 回/分、心拍数 179 拍/分、酸素飽和度 85%で dip は間欠的であった（値は報告されていない）。1800 時間目、女児は自宅で死亡した。死因は、A 型インフルエンザ肺炎に続発する呼吸不全と報告された。剖検は実施されなかった。事象の「A 型インフルエンザ肺炎」は被験者の死亡時点で継続中とされた。

事象「呼吸不全」は致死的であった。治験責任医師は、事象「呼吸不全」及び「A 型インフルエンザ肺炎」は、重度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

スクリーニング ID:　2000-S004

生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 女性

登録日:　非該当

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象:　体重減少につながる嚥下障害 [MedDRA PT:　嚥下障害]、混合型ウイルス性肺臓炎 [MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の女児(人種不明)で、「体重減少につながる嚥下障害」及び「混合型ウイルス性肺臓炎」の入院を必要とする治療前重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴及び事象発症時に使用していた併用薬に関する情報は得られていない。事象発症時の換気補助に関する情報は得られていない。

被験者は、事象発症時にはまだ初回注射/シャム処置を受けていなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は嚥下障害及びウイルス性肺炎のため入院となった。ポリメラーゼ連鎖反応検査では、ライノウイルス/エンテロウイルスに対し陽性であった。治療は報告されていない。事象発現により、被験者は試験において治験薬の投与を受けなかった。事象はいずれも報告時点で継続中であった。事象に関する詳細は得られていない。

治験責任医師は、事象「体重減少につながる嚥下障害」及び「混合型ウイルス性肺臓炎」は、重度で、初回注射/シャム処置を受ける前に発症したため、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象は初回注射/シャム処置を受ける前に発症したため、治験薬との関連なしと評価した。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:　2000-5205

スクリーニング ID:　2000-S008

生年月日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別: 女性

登録日:　非該当

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象:　急性呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]、メタニューモウイルスによる細気管支炎 [MedDRA PT:　メタニューモウイルス感染]、気管切開治療における医学的経験 [MedDRA PT:　医学的観察]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた[redacted]ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の女児（人種の詳細不明）で、「メタニューモウイルスによる細気管支炎」、「急性呼吸窮迫」、及び「気管切開治療における医学的経験」の入院を必要とする治療前重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は以下のとおり：先天性涙道狭窄、外耳炎、下痢、筋緊張低下、発疹、胃食道逆流性疾患、呼吸補助筋の使用、及び嚥下障害。栄養供給には経鼻胃管を用いた。ベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 35 であった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ニザチジン、ナイスタチン、及びラクトバチルス。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、及び吸引の随時使用。

被験者は、事象発症時にはまだ ISIS 396443 初回注射を受けていなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ISIS 396443 初回投与を受ける前に、被験者は自宅で酸素飽和度が低下し、80%台の低酸素症、鼻翼呼吸、蒼白、唇周囲のチアノーゼを呈したため、病院を受診した。その後 BiPAP 装着となり、ウイルス性疾患のため 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に小児集中治療室（PICU）入室となった。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）では、メタニューモウイルス陽性であり、血液培養は陰性であった。同日、BiPAP 装着下で別の PICU に移され、その後呼吸仕事量及び頻呼吸により挿管となった。入院時心電図では洞性頻脈が認められたが、鎮静剤の使用により改善し、胸部 X 線では肺炎に対し陰性の結果であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、胸部 X 線において、肺血管系又は無気肺を示す可能性がある右中肺底部にはっきりしない新たな陰影が確認された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、事象の「急性呼吸窮迫」は回復したと判断された。二度の抜管に失敗した後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、PCR 結果においてライノウイルス/エンテロウイルス陽性であり、積極的呼吸器治療を行った。同日、事象の「メタニューモウイルスによる細気管支炎」は回復したと判断された。入院経過中、抜管から BiPAP への切り替えに複数回失敗し、徒手的な胸部 PT 及びカフアシストによる積極的治療を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、気管切開チューブと胃腸管挿入を併用した治療を行った。治療は以下のとおり：IV osmotan、アセトアミノフェン、オメプラゾール、ラニチジン、マクロゴール、ドクサートナトリウム、サルブタモール、levosalbutamol、グリコピロレート、フェンタニル、ミダゾラム、ロラゼパム、メタドン（疼痛に対し頓用として）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は、

人工呼吸器装着下、及び気管切開チューブと胃管挿入下で、安定した状態で退院となった。同日、事象の「気管切開治療における医学的経験」は回復したと判断された。「急性呼吸窮迫」の事象発現により、被験者は本試験において治験薬の投与を受けなかった。

治験責任医師は、事象「メタニューモウイルスによる細気管支炎」及び「気管切開治療における医学的経験」は、重症度が中等度で、治験薬との関連なし、事象「急性呼吸窮迫」は、重度で治験薬との関連なしと評価したが、これはいずれの事象も ISIS 396443 初回注射の投与前に発症したためであった。治験依頼者は、事象は ISIS 396443 初回注射の投与前に発症したため、治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:　2002-5290

生年月日:　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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:　呼吸停止 [MedDRA PT:　呼吸停止]、呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]、ライノ/エンテロウイルス肺臓炎 [MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]、混合型細菌性肺炎 [MedDRA PT:　細菌性肺炎]、誤嚥性肺炎 [MedDRA PT:　誤嚥性肺炎]

非重篤な注目すべき有害事象:　右膝蜂巣炎 [MedDRA PT:　蜂巣炎]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた[redacted]ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人女児で、「ライノ/エンテロウイルス肺臓炎」、「混合型細菌性肺炎」、「誤嚥性肺炎」、及び「呼吸不全」の入院を必要とする重篤な有害事象、「呼吸停止」の医学的に重要な重篤な有害事象、及び「右膝蜂巣炎」の注目すべき非重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は以下のとおり : 栄養補給障害、拘束性肺疾患、寝汗、関節拘縮（両膝両足の拘縮）、不随意性筋収縮、筋緊張低下、反射消失、火炎状母斑、胸郭変形、及び呼吸補助筋の使用（複式呼吸及び奇異呼吸.）。栄養供給には胃瘻(G)管を用いた。ベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 20 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った。

報告された重篤な有害事象:　呼吸停止 [MedDRA PT:　呼吸停止]

事象発症時に使用していた併用薬は報告されていない。事象発症時の換気補助は以下のとおり : 徒手的な胸部 PT、吸引、及び BiPAP の連日使用、並びにカフアシストの随時使用。試験 25 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 10 日後で初回投与から 24 日後に、腹臥位になった際に、被験者は突如無呼吸発作を来した。異常挙動、発熱、咳嗽、嘔吐、又は下痢は呈しておらず、事象発現前に病人と接触もしていなかった。救急医療隊(EMS) が到着する前に 3 分間の心肺蘇生 (CPR) が行われた。EMS 到着時にはベースライン状態に戻っていた。EMS の評価では、脈拍数は良好であったが、末期呼吸を呈していた。病院への搬送中に、バッグバルブマスクにて換気を行った。緊急外来では、女児は自力で呼吸しており、酸素飽和度は、経鼻カニューレからの 3 L の酸素療法下で 90%台の高さと報告された。同日、被験者は安定した状態で小児集中治療室（PICU）に移された。自力呼吸ではあったが、軽度に窮迫しているようであった。胸部 X 線では気管支血管陰影が示されたが、硬化や気胸は認められなかった。臨床検査結果は、白血球 (WBC) 数 20.4×10^9/L（基準値:　6.3×10^9 ～ 12.6×10^9/L）など。感染の臨床兆候は認められなかった。被験者は観察のため一晩入院となり、自宅用 BiPAP 装着及び対症療法を行うこととなった。呼吸停止発作は、腹臥位になったことによる気道閉塞が原因と疑われた。治療薬は疼痛に対するアセトアミノフェ

ンなどであった。試験 26 日目、事象は回復したと判断され、被験者は安定した状態で退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「呼吸停止」は、重症度が中等度で、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象:　呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]

被験者は、本試験において過去に「呼吸停止」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は報告されていない。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。試験 35 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 6 日後で初回投与から 34 日後に、被験者は非重篤な有害事象の胃食道逆流性疾患（GERD。評価：軽度、恐らく関連なし）を来し、喉頭痙攣を伴う誤嚥又は逆流により無反応となり、その後無呼吸となった。呼吸音は不規則で、唇は青灰色となり、その後反応しなくなった。末梢毛細血管の酸素飽和度は 20%であった。母親がカフアシストを行ったが効果はわずかで、BiPAP による補助を行った。CPR を実施したところ、顔色が戻り覚醒した。EMS 到着時、被験者はベースライン状態に戻っていた、同日、観察継続のため入院となった。身体的診察では、鼻翼呼吸を伴う呼吸窮迫、軽度の低音性連続性ラ音、及び頻呼吸（呼吸数 140 回/分）が明らかとなった。臨床検査結果は以下のとおり：WBC 数 13.9 × 10^9/L（基準値: 6.3 × 10^9～12.6 × 10^9/L）、単球 1.4%（基準値:　3.3%～15.5%）、絶対好中球 7.5 × 10^9/L（基準値:　1.4 × 10^9～5.2 × 10^9/L）、絶対単球 0.2 × 10^9/L（基準値:　0.3 × 10^9～1.5 × 10^9/L）、 絶対好酸球 0.4 × 10^9/L（基準値:　0.0 × 10^9～0.2 × 10^9/L）。血液ガス分析の結果は以下のとおり：動脈酸素分圧 123 mmHg（基準値:　65～75 mmHg）。試験 36 日目、血液ガス検査において、肺胞気動脈血酸素比 0.61（基準値:　21～28）で、動脈中の総二酸化炭素は 24.6 mmol/L（基準値:　19.0~24.0 mmol/L）であった。胸部 X 線では、肺門・気管支周囲陰影の持続的な軽度増加が特に右上肺門部で認められた。引き続き BiPAP による補助を一昼夜行った。ランソプラゾール、イプラトロピウム、ラニチジンなどの治療薬が投与された。同日、事象「呼吸不全」は回復したと判断され、退院となった。退院時に、緩和ケアが推奨された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。非重篤な有害事象の GERD は、本報告時点において継続中とされた。

治験責任医師は、事象「呼吸不全」は、重度で、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

非重篤な注目すべき有害事象:　右膝蜂巣炎 [MedDRA PT:　蜂巣炎]

報告された重篤な有害事象:　ライノ/エンテロウイルス肺臓炎 [MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]、混合型細菌性肺炎 [MedDRA PT:　細菌性肺炎]、誤嚥性肺炎 [MedDRA PT:　誤嚥性肺炎]

被験者は、本試験において過去に「呼吸停止」及び「呼吸不全」による入院歴があった。試験 150 日目に被検者の G-管のサイズを上げた。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：マクロゴール及びエリスロマイシン。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。試験 192 日目、被検者は頻脈（170 拍/分）となり、

酸素飽和度が 80 台半ばに低下し、分泌物が増加した。また、両親が、カフアシスト中の胃瘻管栄養法において、褐色物の斑点に気づいた。女児は 38.2°C の発熱を呈しており、緊急外来に運ばれた。試験 193 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 10 日後で初回投与から 192 日後に、PICU 入室となった。女児は継続して容態が悪く、大量の口内分泌物に対し頻繁な吸引及び気道クリアランスを行った。呼吸機能は改善し、容態は回復に向かった。同日、右足に発赤し腫れの生じている紅斑が認められた。右膝の蜂巣炎と診断され、まず、セフトリアキソン/リドカイン及びクリンダマイシンによる治療が行われた。試験 196 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 13 日後で初回投与から 195 日後に、被検者は急性代償不全を来した。胸部 X 線において、無気肺の悪化及び粘液塞栓のエビデンスが明らかとなった。混合型細菌性肺炎との診断がくだされ、これにより入院延長となった。再び容態が悪くなり、継続して気道クリランス及び高張食塩水/サルブタモールの吸入投与を行った。試験 200 日目、事象の右膝蜂巣炎は回復したと判断された。試験 201 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 18 日後で初回投与から 200 日後に、誤嚥の事象を来し、吸入酸素濃度及び呼気気道陽圧を増加させる必要が生じた。誤嚥性肺炎との診断がくだされ、これによりさらに入院延長となった。カフアシスト及び 4 時間ごとの徒手的な胸部 PT を適合させるため、吸入器のクリアランスを増やした。また、被検者が嘔吐発作を複数回来していたことも報告された。試験 206 日目、胃瘻管を胃空腸吻合チューブに交換した。女児は、クリンダマイシンとパラセタモール、ジフェンヒドラミン、セフジニル、イブプロフェン、アモキシシリン/クラブラン、及びサルブタモールによる継続的治療を受けた。試験 207 日目、容態は改善し、PICU から退室となった。試験 213 日目、事象は回復したと判断され、被検者は退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「ライノ/エンテロウイルス肺臓炎」は、重度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。治験責任医師は、事象「右膝蜂巣炎」は、重症度が軽度で治験薬と関連あるかもしれないと評価した。治験依頼者による事象の評価は得られていない。治験責任医師は、事象「混合型細菌性肺炎」及び「誤嚥性肺炎」は、重度で治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本報告時点において、事象「ライノ/エンテロウイルス肺臓炎」、「混合型細菌性肺炎」、及び「誤嚥性肺炎」の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:　2002-5344

生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT:　急性呼吸不全]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人女児で、「慢性呼吸不全の急性増悪」の入院を必要とする重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は以下のとおり：不随意性筋収縮、高ビリルビン血症、反射消失、関節拘縮、筋緊張低下、斜頚、キャンベル・ドゥ・モルガン斑、胃瘻造設術、及び食道－胃底部形成術。栄養供給には胃瘻管を用いた。ベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 38 であった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：硫酸鉄/ビタミン、ベンゾカイン、及びマクロゴール。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、BiPAP、吸引、及びカフアシストの連日使用。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に最初のシャム処置を実施した。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目のシャム処置はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

試験 182 日目、最も直前のシャム処置から 118 日後で最初のシャム処置から 181 日後に、被検者は低酸素状態となり、嗜眠を来した。吸引を行い、BiPAP を装着した。低酸素症が持続したため、救急医療隊が呼ばれた。吸引、BiPAP、及び酸素療法を行った後、低酸素症は消失した。緊急外来でさらに 2 度の低酸素発作が生じ、分泌物増加も伴ったため、吸引を行い、吸入酸素濃度（FiO_2）を上昇させた。検査時、女児は意識清明で、バイタルサインは以下のとおりであった: 血圧 129/93 mmHg、脈拍 169 拍/分、体温 36.1°C、酸素飽和度 98%。被検者は自発呼吸をしていたが、激越時にやや「シーソー」呼吸を呈していた。呼吸音は粗いが均等であった。さらに、試験 15 日目以降、奇異呼吸も呈していた（評価：軽度、恐らく関連なし）。脈は反跳脈で、点状出血が上肢に認められた。その後、被検者は慢性呼吸不全の急性増悪により、また吸引の必要性が増したため、小児集中治療室に入室となった。ウイルス検査の結果は陰性であった。胸部 X 線では、右肺門から伸びた亜区域性無気肺及び過膨脹が認められたが、限局性浸潤は認められなかった。当初、経口では何も投与を受けず、維持静注投与による治療を受けた。BiPAP、カフアシスト、クリアランスのための深い吸引を行ったところ、呼吸の状態が改善した。また、ラニチジン及びパラセタモールによる治療も行った。試験 183 日目、高度な呼吸補助から離脱した。BiPAP による補助（3 時間外して室内気吸入）及びカフアシスト（4 時間ごと）を引き続き行い、一晩 FiO_2 の BiPAP 補助による供給を行った（21%[室内気]）。また、自宅用レジメンである持続点滴栄養も開始した。同日、被検者に 183 日目のシャム処置を行った。血小板数は 378×10^9/L（基準値: 200×10^9 ～ 400×10^9/L）であった。試験 184 日目、自宅用ボーラス栄養投与、及び人工呼吸器/室内気と吸引補助による治療計画に移行した。被検者は、室内気下で安定したままであり、呼吸

仕事量の増加も認められなかった。試験 185 日目、事象は回復したと判断され、退院となった。事象の「慢性呼吸不全の急性増悪」発現による治験薬による措置は行われなかった。非重篤な有害事象の奇異呼吸は、報告時点で継続中とされた。

治験責任医師は、事象「慢性呼吸不全の急性増悪」は、重度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:　2002-5370

生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 男性

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

非重篤な注目すべき有害事象:　LP/シャム処置部位の腫脹[MedDRA PT:　処置後腫脹]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人男児で、「LP/シャム処置部位の腫脹」の注目すべき非重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は以下のとおり：胸郭変形、不随意性筋収縮、嚥下障害、呼吸補助筋の動員（奇異呼吸及び複式呼吸）、睡眠時無呼吸無呼吸症候群、胃食道逆流性疾患、反射消失、筋緊張低下、関節拘縮、誤嚥、小顎症、呼吸停止、下顎後退症、及び食道－胃底部形成術。栄養供給には胃瘻管を用いた。ベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 10 であった。事象発症時に使用していた併用薬は報告されていない。事象発症時の換気補助は以下のとおり：カフアシスト、吸引、BiPAP の連日使用、及び徒手的な胸部 PT の体調悪化時の使用。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

試験 295 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与の同日で初回投与から 294 日後に、予定どおり ISIS 396443 の注射投与を受けるため来院した。ISIS 396443 投与後 2 時間以上経って、LP/シャム処置部位（詳細は得られていない）に腫脹を来した。事象に対しパラセタモール及び Aquaphor を投与した。試験 296 日目に事象は回復したと判断された。事象は、治験薬の最終投与後に発現したため措置は非該当であった。

治験責任医師は、事象「LP/シャム処置部位の腫脹」は、重症度が軽度で、治験薬と関連あるかもしれないと評価した。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2003-5079

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：心肺停止 [MedDRAPT：心肺停止]

乳児発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女児で、医学的に意味があり、生死に関わる「心肺停止」のために入院した重篤な有害事象の定期報告である。

本試験の被験者は、Day 1, 15, 29, 64, 183, 302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺（LP）による投与又はシャム処置を受ける。被験者の既往症は、筋緊張低下、反射消失、斜頸、不随意性筋収縮, 呼吸補助筋の動員、心電図 QT 延長、及び筋拘縮である。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 30 であった。関連する併用薬はなかった。心肺停止の発現時に換気補助は必要なかった。

被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に初回のシャム処置、その後は、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）にシャム処置を受けた。

被験者は、Day 161（最近のシャム処置の 97 日後、初回処置の 160 日後）に母親と歩いている時に心肺停止を発症、中心性チアノーゼで蒼白となり呼吸努力がなかった。被験者は無脈であったが、触るとまだ身体は暖かかった。母親は直ちに被験者を自宅に連れて帰り、心肺蘇生を始めた。救急医療隊員到着時、被験者の当初の心拍数は 25 拍/分（bpm）、無脈性電気活動あり、 グラスゴー・コーマ・スケール（GCS）は 3 であった。被験者に直ちに挿管し、骨内カテーテルを挿入して、エピネフリン、及びアトロピンを緊急投与した。21 分を超える無脈状態の後、被験者は自発循環再開となり、地元の病院に搬送された。到着時も心肺蘇生術を続けていたが、GCS スコアは変わらず 3、瞳孔は 3　mm で固定、反応はなかった。バイタルサインは、血圧 60/40 mmHg、呼吸数 60 回/分、体温は 33°C であった。被験者に随意運動は認められなかったが、設定した人工呼吸器の速度を超える自発呼吸をしていたと報告された。当初の二酸化炭素分圧 （pCO_2）は 19（測定単位、基準値の範囲の報告なし）だった。被験者に輸液のボーラス投与、及び温湿布をして、「抱っこ用」の暖かい毛布を与えた。被験者の酸素飽和度は低下し、左肺の空気の取込みが減少した。胸部 X 線で左肺虚脱が認められた。酸素飽和度の低下が繰り返されたため再挿管、再検査の胸部 X 線では両肺の換気量が良好であることが示された。被験者の二酸化炭素分圧（pCO_2）は 30 に上昇した。胃を胃瘻チューブシリンジ、及び経鼻胃で減圧した。分泌物の外観は透明～乳白色だった。同日、被験者は非重篤な有害事象の注入部以内出血（重症度を中等度、治験治療との関連はなしと評価）を発現した。被験者の両側脛骨動脈に合計で 3 度、骨内カテーテルを挿入しようとしたが、結局、間質となった。静脈投与経路を何度も試みた後、頸静脈に挿入した。他病院の小児集中治療室に転院する前に、被験者はさらに臨床的に意味のある過呼吸、及び陥没呼

吸を発現した。被験者は目を開け始めたが、光を避け、「目を反らせた」。転院時のバイタルサインは、心拍数 146 bpm（短時間の 190～200 bpm あり）、血圧 121/73 mmHg、呼吸数 60 回代/分、酸素飽和度 94%、吸引酸素濃度 45%であった。セフトリアキソン、ミダゾラム、モルヒネ、バンコマイシン、ロクロニウムを追加投与した。Day 162 の胸部 X 線で、両肺の厚い間質化、換気障害による小さな斑状陰影が認められたが、これは無気肺、及び肺炎により併発した細気管支炎のエビデンスであった。心電図は正常であった。脳波図では昏睡状態が認められ、パターン化したバーストサプレッションはあったが、発作活動は認められなかった。被験者は重要な神経系損傷を発現したと結論付けられた。ミダゾラム、及びモルヒネ投与を継続、新たに塩化カリウム、デクスメデトミジン、ケタミン、ヘパミン投与を開始した。被験者は、抜管後に緩和ケア施設に転院、同日、死亡した。死亡の原因は心肺停止と報告された。剖検は行われなかった。非重篤な有害事象である注入部位内出血は、被験者の死亡時にも継続していたと考えられた。

「心肺停止」は致死的な事象であった。治験担当医師は「心肺停止」の重症度を重度、治験治療との関連はほとんどなしと評価した。治験依頼者は治験治療との関連はほとんどなしなしと評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2003-5201

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性

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

非重篤な注目すべき有害事象：嘔吐（食事中） [MedDRA PT：嘔吐]

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺臓炎 [MedDRA PT: 誤嚥性肺炎], 呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫], 粘液栓 [MedDRA PT: 気管支分泌物貯留], 粘液栓による呼吸停止 [MedDRA PT：呼吸停止], 心肺停止 [MedDRA PT：心肺停止]

乳児発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男児で、注目すべき非重篤な有害事象である「嘔吐」（食事中）、及び入院を必要とした重篤な有害事象「誤嚥性肺臓炎」、及び医学的に意味のある生死に関わる「呼吸窮迫」、「粘液栓」、及び「粘液栓による呼吸停止」、並びに医学的に意味のある「心肺停止」の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1, 15, 29, 64, 183, 302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎 穿刺（LP）による投与、又はシャム処置を受ける。被験者の既往歴は胸部変形、呼吸補助筋動員、筋緊張低下、 反射消失、不随意性筋収縮、及び腱性拘縮であった。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 28 であった。

被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に初回シャム処置、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）にシャム処置を受けた。

非重篤な注目すべき有害事象：嘔吐（食事中）[MedDRA PT：嘔吐]

本事象の発現時の併用薬は報告されていない。発現時の換気補助では時折、吸引及び BiPAP（二相性陽圧換気）を装着した。Day7（初回シャム処置の 6 日後）、被験者は食事中に嘔吐を発現した。詳細は記載されていない。投与薬はグルコースと明記していない限り、電解質であった。同日に嘔吐は消失した。本事象のために治験治療に関する変更はなかった。

治験担当医師は、「嘔吐（食事中）」の重症度を軽度、治験治療と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺臓炎 [MedDRA PT: 誤嚥性肺炎]

本事象の発現時の併用薬は報告されていない。発現時の換気補助では時折、吸引及び BiPAP 装着を行った。Day 12 （初回シャム処置の 11 日後）、被験者は手違いで通常よりわずかに大きい物を食べて嘔吐、明らかに口内分泌物が増加した。被験者の父親は被験者の上体を起こして座らせたが、その時点で被験者は自分の分泌物を誤嚥していたと思われる。被験者は 30～60 秒間、チアノーゼで顔面が青紫色になり、約 20 秒間、無呼吸になった。父親は被験者の中咽頭を自分の指で探り、分泌物をいくつか取り除いた。被験者は自発的換気を取り戻し、顔色は正常、呼吸仕事量（WOB）はベースライン時に戻った。救急医療チーム到着時の被験者の酸素飽和度は、room air

で 88%であった。酸素飽和度を上げるために、被験者に直ちに blow-by 酸素補助器を設定し、救急科に搬送し、小児緊急医療チームが診察した。胸部 X 線で心臓後方部に軽度の浸潤影の疑いが示されたが、気胸、又は大量の滲出液はなかった。同日、被験者は観察のために入院した。夜遅く、被験者の機嫌が悪くなった。加温加湿器搭載型フロージェネレーター（Airvo）を 10 L/分に設定して換気を行った。Airvo 換気を room air に変更したときの酸素飽和度は 97%に保たれていた。Day 13 に本事象は消失したと考えられ、被験者は退院した。本事象のために治験治療に関する変更はなかった。

治験担当医師は、「誤嚥性肺臓炎」の重症度を重度、治験治療との関連なしと評価した。治験依頼者は、「誤嚥性肺臓炎」を治験治療との関連なしと評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫]

被験者は本試験において過去に「誤嚥性肺臓炎」で入院したことがある。「誤嚥性肺臓炎」の出現時に併用薬はなかった。発現時の換気補助では時折、吸引及び BiPAP を装着した。Day 16（直近のシャム処置の当日、初回シャム処置の 15 日後）に、被験者は予定されていて治験薬投与のために小児集中治療室に入院した。処置の前に、被験者の呼吸状態は悪化していた。被験者は分泌物をうまく処理できず、呼吸仕事量は増えていた。胸部 X 線では胸膜液又は空気漏れの所見はないが、両肺の換気量が低下していた。被験者に BiBAP を装着、プロトコールに従って治験薬を投与した。入院期間中、被験者は昼寝、及び夜間の就寝時も BiPAP 換気補助を継続した。呼吸の状態は改善し、BiPAP 補助に合わせて G チューブを通した栄養補給法を調節した。被験者の家族も自宅での非侵襲的換気の方法を習った。Day 21 の身体検査の所見では被験者の呼吸仕事量がわずかに増加していたが、両肺の換気は良好であった。同日、呼吸窮迫は消失したと考えられ、被験者は退院した。本事象のために治験投与に関する変更はなかった。

治験担当医師は「呼吸窮迫」の重症度と中等度、治験治療との関連はほとんどなしと評価した。治験依頼者は「呼吸窮迫」は治験治療との関連はほとんどなしと評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：粘液栓 [MedDRA PT：気管支分泌物貯留], 粘液栓による呼吸停止[MedDRAPT： 呼吸停止]

被験者は本試験において過去に「誤嚥性肺臓炎」及び「呼吸窮迫」で入院していた。2 つの事象の発現時に併用薬は報告されていなかった。いずれの事象の発現時も換気補助は毎日の手動による胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP 装着であった。Day 136 に、被験者は粘液性の透明な分泌物増加を発現した。熱、その他の上気道感染の徴候もなく、病人との接触歴もなかった。Day 139（直近のシャム処置の 75 日後、初回シャム処置の 138 日後）に被験者は明らかな粘液性の事象を発現した。被験者は呼吸努力がなくチアノーゼを発症し、脱力した。被験者に約 15 分間の心肺蘇生術を行い、身体の向きを変え、吸引後、直ちに BiPAP を装着した。緊急医療チームは被験者に酸素補助を短時間装着、次第に被験者はベースライン時の状態に戻った。同日、被験者は病院に搬送された。入院時には粘液栓の事象は報告されなかった。BiPAP 装着回数は増加したが、胸部 X 線では無気肺は認められなかった。臨床検査では、白血球数 14.2×10^9/L （基準値の

範囲 : 5.3 × 10^9～16.0 × 10^9/L)、リンパ球数 3.16 × 10^9/L （基準値の範囲 : 4.0 × 10^9～13.5 × 10^9/L)、好中球数 10.04 × 10^9/L （基準値の範囲： 1.0 × 10^9～8.5 × 10^9/L）であった。Day 141 に被験者は退院し、小児緩和ケア施設に転院した。同日、事象は消失したと考えられた。本事象のために治験治療に関する変更はなかった。.

治験担当医師は、「粘液栓」、及び「粘液栓による呼吸停止」の重症度を中等度、治験治療との関連は恐らくなしと評価した。治験依頼者は、これらの事象について治験治療との関連は恐らくなしと評価した。これらの事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象： 心肺停止[MedDRA PT：心肺停止]

被験者は本試験において過去に「誤嚥性肺臓炎」、「呼吸窮迫」、「粘液栓」、及び「粘液栓による呼吸停止」で入院したことがある。心肺停止事象の発現時に併用薬は報告されていなかった。いずれの事象の発現時も、換気補助は毎日の手動による胸部理学療法、吸引、BiPAP、及び時折行う咳介助であった。本事象発現の数週間前に、被験者は呼吸困難が激しくなっていたと報告された。Day 198 に被験者は非重篤な有害事象である鼻咽頭炎（重症度は中等度、治験治療との関連はなし）を発現した。Day 235（最近のシャム処置の 52 日後、初回シャム処置の 234 日後）に被験者は呼吸困難を発症、突然チアノーゼを発現した。被験者は直ちに救急科に搬送された。到着後、被験者に BiPAP を装着、吸引の間に換気補助を続けた。X 線で左肺全体、及び右上肺野の混濁化などの多様な浸潤を伴う肺炎の疑いが示されたことが放射線医によって報告されたが、これは重度の大葉性/多巣性肺炎に最も類似していた。被験者にサルブタモール、及びモルヒネを投与した。その後、同日に被験者は救急科で死亡した。死因は心肺停止と報告された。剖検は行われなかった。非重篤な有害事象である鼻咽頭炎は死亡時に継続していた。

「心肺停止」は致命的な事象であった。試験担当医師は、「心肺停止」の重篤度を重度、治験治療との関連はほとんどなしと評価した。治験依頼者は治験治療との関連はほとんどなしと評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2003-5363

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：予防接種後の発熱 [MedDRA PT：発熱]、予防接種後の呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫]、心肺停止[MedDRA PT：心肺停止]

非重篤な注目すべき有害事象：眼振[MedDRA PT：眼振]

乳児発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女児で、入院を必要としたとした、医学的に意味があり重篤な有害事象の「予防接種後の発熱」、及び「予防接種後の呼吸窮迫」、注目すべき非重篤な有害事象の「眼振」、致死的で重篤な有害事象の「心肺停止」に関する定期報告である。本試験の被験者は、Day 1, 15, 29, 64, 183, 302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺（LP）による投与、又はシャム処置を受ける。被験者の既往症は、咽頭軟化症、筋緊張低下、側弯症、反射消失、胸郭変形、関節拘縮、不随意性筋収縮、斜頸、及び呼吸補助筋の動員であった。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 28 であった。

被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に初回 ISIS 396443 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）に投与された。

報告された重篤な有害事象：予防接種後の発熱[MedDRA PT：発熱]、予防接種後の呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫]

予防接種後の発熱/呼吸窮迫の発現時の併用薬はニスタチンであった。いずれの事象の発現時も換気補助は毎日の手動による胸部理学療法、吸引、BiPAP、及び時折行う咳介助であった。Day 34 に被験者は 4 種類の予防接種（破傷風、ジフテリア、百日咳混合ワクチン、ロタウイルスワクチン、肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン）を受けた。同日夜、被験者は発熱し、心拍数及び呼吸数の上昇を伴う呼吸仕事量増加を発現し始め、緊急治療室に搬送された。被験者は軽い咳をし、酸素飽和度 78%と低酸素状態であったが、姿勢を変え、持続的気道陽圧法を行うことで消失した。初回バイタルサインは心拍数 200（bpm）、呼吸数 30～40/分、体温 38.3°C、酸素飽和度は room air で 95%であった。腹式呼吸の増加、及び肋間筋を使う頻呼吸を特徴とする呼吸仕事量の増加について、被験者に注意を払っていた。Day 35（最近の ISIS 396443 投与の 6 日後、初回 ISIS 396443 投与の 34 日後）被験者は発熱、及び呼吸窮迫で病院に搬送された。入院後に被験者を絶食下に置き、輸液、セフトリアキソン、パラセタモール、イブプロフェンの静脈内投与を行いながら連続的な酸素モニタリング、自宅用 BiPAP を継続した。 X 線では右中/下肺野で懸濁した斑状陰影が示されたが、気泡疾患ではなく、気管支肺動脈の構造と多分関連ありと思われた。胸水、肺水腫、気胸は認められなかった。臨床検査結果では白血球数が 30 増加（測定単位、及び基準値の範囲は記載なし）し、毛細管ガス量が正常、電解質が正常であることが示された。呼吸器合胞体ウイルス（RSV）検査のスワブ検体は陰性であった。Day 36 の被験者のバイタルサインは、脈拍 130～

135 bpm、呼吸数 24 回/分、体温 36.5℃、酸素飽和度は room air で 98%であった。被験者の呼吸は改善し、呼吸音の聴診で上気道音がある程度聴取でき、肋間収縮音、肺のパチパチという雑音、ゼーゼーという喘鳴は認められなかった。被験者は胃瘻チューブによる連続的な栄養補給を再開した。同日、2 つの事象は消失したと考えられ被験者は退院、7 日間のアモキシシリン経口投与を完了した。両事象のために治験治療に関する変更はなかった。

治験担当医師は「予防接種後の発熱」、及び「予防接種後の呼吸窮迫」の重症度を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者はいずれのイベントも治験治療との関連なしと評価した。さらに治験担当医師は、発熱は予防接種との関連は恐らくあり、呼吸窮迫は分泌増加との関連ありと評価した。2 つの事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

非重篤な注目すべき有害事象：眼振 [MedDRA PT：眼振]

報告された重篤な有害事象：心肺停止 [MedDRA PT：心肺停止]

被験者は本試験において過去に「予防接種後の発熱」、及び「予防接種後の呼吸窮迫」で入院したことがある。被験者の入浴中に親が誤って胃瘻栄養チューブを外したため、Day 56 に被験者の胃瘻チューブを再挿管し、Day 65 に胃酸の逆流が継続したため、胃空腸瘻チューブに変更した。尿路感染が疑われたため、Day90 に、尿路カテーテルを挿入した。いずれの場合も併用薬は報告されなかった。換気補助は毎日の手動による胸部理学療法、吸引、BiPAP、及び時折行う咳介助であった。被験者死亡の約 2 週間前（日にちは特定されていない）、被験者は非重篤な有害事象の眼振を発現し、地元の小児科医を受診したところ、被験者の近方視力のふくそう検査時に短時間の水平性眼振が認められた。被験者は視覚的注意/追跡は良好であるが断続的な眼振があると考えられたが、これは凝視によって引き起こされているようには見えなかった。被験者の両親は、垂直/回転的な要素は見ていないと報告した。さらに、その他の脳幹徴候は認められなかった。小児科医はスクリーニング血液検査など、追加検査を受けるよう勧めた。Day 121 に被験者は「元気」であると示唆され、通常の BiPAP を一晩中装着した。Day 122（最近の ISIS 396443 投与の 58 日後、初回 ISIS 396443 投与の 121 日後）に、被験者は就寝中に死亡した。死亡原因は心肺停止と報告された。剖検は行われなかった。「眼振」は被験者の死亡時に継続していたと考えられた。

「心肺停止」は致死的であった。治験担当医師は、「眼振」の重症度を軽度、治験治療との関連は多分ありと評価、「心肺停止」の重症度を重度、治験治療との関連は恐らくなしと評価した。治験依頼者は、「心肺停止」は治験治療との関連は恐らくなしと評価した。治験依頼者の「眼振」と治験治療との関連の評価は記載されていない。「心肺停止」は報告書作成時に未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2003-5413

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：上気道感染 [MedDRA PT：上気道感染]

乳児発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男児で、「上気道感染」のために入院した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1, 15, 29, 64, 183, 302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎 穿刺（LP）による投与、又はシャム処置を受ける。被験者の既往症は筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、反射消失、不随意性筋収縮、湿疹、カンジダ感染であった。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 24 であった。

被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に初回 ISIS 396443 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 ISIS 396443 を投与された。

事象発現時の併用薬はオメプラゾールであった。発現時の換気補助は、毎日の吸引と BiPAP であった。Day 214 に被験者の心拍数は 150（bpm）、体温 37.7°C、分泌物増加が認められた。Day 215（ISIS 396443 の直近の投与から 32 日後、ISIS 396443 の初回投与から 214 日後）に、被験者は上気道感染のために入院した。被験者の非重篤な有害事象である呼吸困難（重症度は軽度、ISIS 396443 投与との関連なし）も継続していた。その後、BiPAP 使用のために被験者は他の病院に転院した。Day 234 に「上気道感染」は消失したと考えられた。本事象のために治験治療に関する変更はなかった。非重篤な有害事象の呼吸困難は報告時にも継続していたと考えられた。

治験担当医師は「上気道感染」の重症度を中等度、ISIS 396443 治療との関連なしと評価した。治験依頼者は「上気道感染」は治験治療との関連なしと評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2004-5349

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：肺炎、[MedDRA PT：肺炎]、 急性呼吸不全 [MedDRA PT：急性呼吸不全]、 心肺停止[MedDRA PT： 心肺停止]、 心肺停止[MedDRA PT：心肺停止]、 ライノウイルス肺炎[MedDRA PT：ウイルス性肺炎]、 呼吸窮迫 [MedDRA PT： 呼吸窮迫]、ライノウイルス感染[MedDRA PT：ウイルス性上気道感染]

乳児発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男児で、「肺炎」、「急性呼吸不全」、「心肺停止」（2 件）、「ライノウイルス肺炎」、「呼吸窮迫」、「ライノウイルス感染」のために入院した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1, 15, 29, 64, 183, 302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎 穿刺（LP）による投与、又はシャム処置を受ける。被験者の既往症は黄疸、筋緊張低下、反射消失、胸郭変形、不随意性筋収縮であった。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 21 であった。

被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に初回シャム処置、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）にシャム処置を受けた。.

報告された重篤な有害事象：[MedDRA PT：肺炎]、急性呼吸不全[MedDRA PT：急性呼吸不全]、心肺停止[MedDRA PT：心肺停止]、 心肺停止[MedDRA PT：心肺停止]

これらの事象の発現時の併用薬は、サルブタモール、又はニスタチンとの記載がない限り、ビタミン D 剤であった。事象発現時に換気補助は必要ではなかった。Day 96, （最近のシャム処置の 32 日後、初回シャム処置の 95 日後）に被験者は肺炎のために入院した。被験者は非重篤な有害事象の発熱（重症度は軽度、治験治療との関連なし）も発現していた。被験者はそれ以前に、軽度の鼻閉を 2 週間発現していた。事象発現の 2 日前、被験者は、発熱、頻呼吸、呼吸困難を発現した。被験者に咳介助を行ったが分泌物を取り除くことができず、救急科に搬送したところ、被験者の呼吸仕事量の増加、及び低酸素症が認められた。被験者は BiPAP が装着して、小児集中治療室に入院した。胸部 X 線では右上肺の混濁が示された。Day 97 に被験者は酸素飽和度低下（重症度は中等度、治験治療との関連なし）を発現した。呼吸筋疲労、及び酸素飽和度の低下により、被験者に緊急挿管が必要となった。同日、被験者は急性呼吸不全を発現した。バンコマイシン、ピペラシリン/タゾバクタム、セフトリアキソン、クリンダマイシンを処方した。Day 99 に非重篤な有害事象の発熱は消失したと考えられたが、非重篤な有害事象の両側無気肺（重症度は中等度、治験治療との関連なし）を発現した。Day 102 に非重篤な有害事象の両側無気肺は、右無気肺として継続していた。Day 103 にブデソニドのネブライザーを開始した。同日、再検査の胸部 X 線では無気肺の継続が認められた。胸部 X 線（日にちの特定はなし）では無気肺の改善、及び滲出

の消失が認められた。Day 113 に被験者は非重篤な発熱（重症度は中等度、治験治療との関連なし）を発現したが、Day 114 に消失したと考えられた。Day 123、126 に被験者は、粘液栓を原因として、挿管が必要な「心肺停止」、及び右肺虚脱の 2 つの事象を発現した。2 事象は同日消失した。Day 135 に、被験者は永続的な気道を確保するために気管切開を受け、非重篤な有害事象である酸素飽和度の低下は消失したと考えられた。Day 137 に口腔カンジダ症が認められ、ニスタチンを投与した。入院中にさらに感染症検査を行ったところ、エンテロバクター菌、グラム陽性連鎖球菌群、シュードモナス菌、モラクセラ-カタラーリス菌、及び乳糖非分解性グラム陰性桿菌が検出された。「肺炎」、及び右無気肺は Day 141 に消失したと考えられた。Day 142 の胸部 X 線で、肺は綺麗な状態であり肺炎の徴候は認められなかった。自宅での介護機器が手配されている間、被験者は Day 171 まで入院した。「急性呼吸不全」は同日消失したと考えられた。「肺炎」、「急性呼吸不全」、及び「心肺停止」（2 件）のために治験治療に関する変更はなかった。

治験担当医師は「肺炎」、「急性呼吸不全」、「心肺停止」（2 件）の重症度を重度、治験治療との関連なしと評価した。治験依頼者はこれらの事象と治験治療との関連なしと評価した。これらの事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：ライノウイルス肺炎 [MedDRA PT；ウイルス性肺炎]、呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫]

被験者は本試験において過去に「肺炎」、「急性呼吸不全」、及び「心肺停止」（2 件）で入院したことがある。これらの事象の発現時の併用薬は、シメチコン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、エルゴカルシフェロール、ラニチジン、シプロフロキサシンであった。事象発現時の換気補助は、毎日の手動による胸部理学療法、咳介助、及び吸引であった。Day 118 被験者には栄養補助のための胃瘻チューブの交換、及び Nissen 噴門形成術が行われた。Day 200（最近のシャム処置の 16 日後、初回シャム処置の 199 日後）に、被験者はベースライン時と比べた行動の変化（双方向性が低下）、及び鼻汁が増加した状況で一過性の酸素低下（酸素飽和度 89%）が認められたため緊急科に搬送された。入院日の体温は 38.3°C であった。被験者の姉が 3 日間上気道感染を発現していたことが言及された。初回胸部 X 線、及び全血球計算値には特に問題はなかった。血液培養検査でも菌の発育は認められなかった。再検査の胸部 X 線では右傍心臓の陰影増加が認められたが、恐らく無気肺若しくは肺炎に続発したと考えられる。呼吸器ウイルスパネル（RVP）はライノウイルスに陽性であった。被験者の症状はライノウイルス肺炎が原因であろうと診断された。被験者は小児集中治療室に入院、経過観察、及び呼吸補助が行われた。被験者には自宅の環境に合わせた換気装置が装着され、酸素吸入濃度（FiO_2）を断続的に上げること、さらに、もっと頻繁に、咳介助、及び肺内パーカッションベンチレータが使用されることが求められた。被験者にレブアルブテロール、ブデゾニド、セフトリアキソン、及びアジスロマイシンを投与した。Day 202 に「呼吸窮迫」は重篤ではなくなったが、非重篤な有害事象として継続（重症度は軽度、治験治療との関連なし）していた。被験者は自宅用の換気装置に移行、room air で酸素吸入濃度（FiO_2）21%の自宅での設定で状態は安定していた。Day 204 に被験者は退院、「ライノウイルス肺炎」は消失したと考えられた。本事象のために治験薬に関する変更はなかった。先に報告があった非重篤な有害事象の「呼吸窮迫 」は、Day 207 に消失したと考えられた。

治験担当医師は「ライノウイルス肺炎」、及び「呼吸窮迫」の重症度を重度、治験治療との関連

なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象と治験治療との関連なしと評価した。これらの事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：ライノウイルス感染：[MedDRA PT：ウイルス性上気道感染]

被験者は本試験において過去に「肺炎」、「急性呼吸不全」、「心肺停止」（2 events）、「ライノウイルス肺炎」及び「呼吸窮迫」で入院していた。事象発現時の併用薬はシメチコン、中鎖トリグリセリド、シプロフロキサシン、エルゴカルシフェロールであった。事象発現時の換気補助は、毎日の手動による胸部理学療法、咳介助、及び吸引であった。Day 261（最近のシャム処置の 77 日後、初回シャム処置の 260 日後）に、被験者は 39.1°C の熱、頻脈、嘔吐増加、気管切開部からの分泌増加により入院した。緊急治療室で、被験者の静脈ルートがとれず、臨床評価、抗生物質の投与、生理食塩水のボーラス投与が行えなかった。その後、被験者は小児集中治療室に入院した。静脈ルートの確保が成功せず血液培養をとることができなかったが、細菌感染の可能性があったため、被験者に筋肉内注射でセフトリアキソンを 2 回投与した。熱の治療としてアセトアミノフェンの投与、また腸内の水分補給も行った。持続している嘔吐について消化器科医を受診した。嘔吐が続いていたため、Day 262 に上部消化管 X 線検査を行ったところ、Nissen 噴門形成が外れており、それに伴う胸郭上口までの顕著な胃食道逆流が認められた。Nissen 噴門形成の外科的修復、又は栄養補給チューブの交換が薦められたが、被験者が当時上気道感染を発現していたため遅れた。呼吸器ウイルス検査のパネルはライノウイルスに対して陽性反応を示し、喀痰検査では白血球数増加が示されたが、細菌は検出されなかった。被験者にはパントプラゾール、ファモチジン、及びシプロフロキサシンを処方、胃瘻栄養チューブを圧縮し、自宅用のボーラス法にした。退院前に、被験者は 3 時間以上のボーラス栄養補給に耐えた。Day 263 のバイタルサインは、体温 36.8°C、心拍数 112 bpm、呼吸数 27/分、血圧 101/72 mmHg、酸酸素吸入濃度飽和度 30%、酸素飽和度 98%だった。Day 263 被験者は退院し、本事象は消失したと考えられた。本事象のために治験薬に関する変更はなかった。

治験担当医師は「ライノウイルス感染」の重症度を重度、治験治療との関連なしと評価した。治験依頼者は、「ライノウイルス感染」と治験治療との関連なしと評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2004-5419

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「呼吸窮迫」（2 件）により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には体重減少、胃瘻造設術、筋緊張低下、くも膜炎、胸郭変形、不随意性筋収縮、喘息、胃食道逆流性疾患、呼吸補助筋の使用及び減呼吸があった。胃瘻管（G チューブ）による経管栄養を行っていた。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 29 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に試験 15 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

事象発現時に併用薬として、ナイスタチン、ビタミン（詳細不明）、ブドウ糖及び塩化ナトリウム、塩化カリウム及びブデソニドを使用していた。事象発現時に換気補助として、随時の咳嗽介助及び BiPAP を行っていた。試験 3 日目に非重篤な有害事象として呼吸窮迫（中等度でほとんど関連なしと判定）が発現し、経管栄養後に約 15 秒間継続したチアノーゼの発症により救急科に搬送された。このときの記載によれば「蒼白になり」、不規則な呼吸が認められた。このほかの症状には咳嗽、呼吸困難、嘔吐及び栄養摂取不良があった。母親の報告によれば、呼吸困難が発症した 2 日間に散発的な眼球運動異常も認められた。強直性間代性運動、発熱、下痢は認められなかった。胸部 X 線で両側性の（左よりも右が強い）肺紋理増強を認めたが、限局性浸潤はなかった。血液培養で RS ウイルス及びインフルエンザ A 及び B は陰性であった。心電図は洞性頻脈を示した以外は正常であった。試験 4 日目、ISIS 396443 初回投与から 3 日後に、呼吸窮迫の悪化で小児集中治療室（PICU）に入室となった。BiPAP を開始し、ブデソニド及びアルブテロールの投与を行った。当初及び試験 7 日目まで経口摂取は行わず、G チューブによる持続経管栄養に忍容性を示した。胃食道逆流性疾患が考えられ、胃底部造嚢術の要否を検討したが、体重増加を待つこととした。ある程度の不顕性誤嚥が考えられた。ランソプラゾール及びエリスロマイシンの投与を行った。病状改善により在宅 BiPAP 装置を伴って試験 14 日目に退院し、事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」の事象を重度で治験薬とほとんど関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

この試験中にすでに、「呼吸窮迫」による入院があった。G チューブによる経管栄養を行っていた。事象発現時に併用薬としてサルブタモールを使用していた。事象発現時に換気補助として、胸部理学療法手技、咳嗽介助、吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 15 日目、ISIS 396443 の最終投与から約 5 時間後又は初回投与から 14 日後に、食後に嘔吐及び呼吸窮迫をきたして酸素飽和度が低下した（70%）。同日、非重篤な有害事象として徐脈（軽度で関連なしと判定）、頻脈（中等度で関連なしと判定）、疼痛（中等度で関連なしと判定）及び不安（中等度で関連なしと判定）が発現した。直ちに BiPAP を開始し、酸素飽和度は 84%に上昇した。救急科に搬送した後、PICU に入室となった。徐脈の発症に伴い心拍数が 60～70 bpm に減少し、中枢性チアノーゼが認められた。直ちに挿管及び骨内カテーテル留置を行った。状態は安定し、末梢挿入中心静脈カテーテルを開始した。その後、頻脈を呈して心拍が 200 bpm まで上昇した。血圧は安定、発熱はなかった。胸部 X 線で肺の過膨張に伴う肺門周囲部の軽度肺紋理増強を認め、細気管支炎が示唆された。限局性陰影、胸水及び気胸はなかった。誤嚥性肺炎の可能性があったためクリンダマイシンの投与を開始した。このほかに治療薬として、ヒドロモルホン、ケタミン、ミダゾラム、フェンタニル、アトロピン、アセトアミノフェン、ファモチジン、ロラゼパム、エリスロマイシン、グリコピロニウム、パリビズマブ及びパントプラゾールを投与した。同日に気管内挿管も行った。試験 16 日目に非重篤な有害事象として落ち着きのなさが発現した（軽度で関連なしと判定）。試験 22 日目、気管切開吸引培養で *Klebsiella pneumoniae* 及び *Pseudomonas aeruginosa* が陽性であった。セフェピムの投与を開始した。この後は安定な状態が維持され、試験 27 日目に抜管して在宅 BiPAP に移行した。BiPAP の離脱はできず、呼吸仕事量増大のため高流量経鼻カニューレの治験は不可能であった。試験 28 日目に高粘度分泌物が悪化し、白血球数が増加した（実測値の記載なし）。非重篤な有害事象としてウイルス性上気道感染が発現した（中等度で関連なしと判定）。分泌物は胸部理学療法、高張食塩水の噴霧、咳嗽介助及び頻繁な吸引で除去した。アルブテロールに忍容性がなく、夜間は BiPAP に移行できなかった。胸部 X 線を繰り返す中で肺容量の増加に伴う左底部陰影の増加がみられ、無気肺の悪化が示唆された。さらに、顕著な肺門付近肺胞性陰影をみとめ、非対称性浮腫が示唆された。試験 30 日目に母親がすべての試験手順及び来院に関する同意を撤回した。試験 38 日目、気管切開を施行し、忍容性は良好だった。在宅換気療法（同期型間歇的強制換気）に移行した。試験 56 日目、気道クリアランス及び咳嗽介助のためのレバルブテロールの退院時処方とともに退院した。「呼吸窮迫」の事象は報告時点で継続中と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。非重篤な有害事象の徐脈、疼痛、不安、落ち着きのなさ及びウイルス性上気道感染も報告時点で継続中と判断した。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」の事象を重度で治験薬とほとんど関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2005-5064

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「誤嚥性肺炎」、「呼吸窮迫」及び「肺炎」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には咽頭炎及び筋緊張低下があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 33 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に初回のシャム処置を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29 及び 64 日目のシャム処置を行った。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］

事象発現時に併用薬としてラニチジンを使用していた。事象発現時に換気補助は不要であった。試験 45 日目に発熱し（軽度で関連なしと判定;体温の記載なし）、試験 48 日目に回復と判断した。パラセタモールを数日間投与後、発熱に対してアモキシシリン、クラブラン酸及びベタメタゾンを試験 55 日目まで投与した。試験 61 日目、体温が 37.8°C に上昇し（軽度で関連なしと判定）、アセトアミノフェン座剤を投与した。非重篤な有害事象である発熱は同日に回復した。試験 62 日目に予定していたシャム処置を行い、このときに合併症や併用療法はなかった。この日の夕方の哺乳時に鼻からの吐き戻しがあった。試験 62 日目の体温は 38.6°C、胸部 X 線で右肺尖部に透過性の低下とともに誤嚥後の硬化又は無気肺などの痕跡を認めた。左肺底部に透過性が低下した不明瞭な領域がみられ、胸膜腔に浸出液はなく縦隔偏位もなかった。臨床検査で C 反応性タンパク質が 10.5 mg/L であった（基準値：<5.0 mg/mL）。試験 63 日目、最後のシャム処置から 1 日後又は最初のシャム処置から 62 日後に、誤嚥性肺炎の診断を受け入院した。入院時には意識清明で反応があった。経鼻胃管（NG チューブ）によるアモキシシリン／クラブラン酸の投与を開始した。試験 70 日目に一般状態良好で退院した。「誤飲性肺炎」の事象は重篤の基準をもはや満たさなかったが非重篤な有害事象として持続し（軽度で関連なしと判定）、試験 73 日目に回復と判断した。アモキシシリン／クラブラン酸の投与は試験 73 日目まで継続した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

この試験中にすでに、「誤嚥性肺炎」による入院があった。事象発現時に併用薬としてラニチジ

ンを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の咳嗽介助及び吸引を行っていた。試験83日目、最後のシャム処置から21日後又は最初のシャム処置から82日後に、恐らく肺炎によると思われる呼吸窮迫が発現した。急性の酸素飽和度低下をきたして来院し（酸素飽和度の記載なし)、その後に集中治療室に入室となった。非重篤な有害事象として肺炎も報告された（重度で関連なしと判定)。これらの事象に対する治療は報告されていない。「呼吸窮迫」及び肺炎の事象は試験119日目に回復と判断した。「呼吸窮迫」の事象によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2005-5175

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「肺炎」（2 件）により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には発熱及び筋緊張低下があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 30 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に初回のシャム処置を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目のシャム処置を行った。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

事象発現時に併用薬としてアモキシシリン及びクラブラン酸を使用していた。事象発現時に換気補助は不要であった。試験 40 日目、最後のシャム処置から 12 日後又は最初のシャム処置から 39 日後に、アモキシシリン／クラブラン酸が奏功しない咳嗽及び発熱（中等度でほとんど関連なしと判定）が 4 日間続いた後に来院した。来院日の朝の服薬後に息詰まりを発現した。呼吸路炎症及びチアノーゼを呈して入院した。その他の身体的診察所見には脱水の兆候、肺胞音及び横隔膜呼吸があり、呼吸数は 40 bpm であった。臨床検査で白血球数が 18.01×10^9/L（基準値：5.20 to 12.40×10^9/L）、リンパ球数が 11.44×10^9/L（基準値：0.90×10^9～5.20×10^9/L）であった。毛細血管血液ガス分析では末梢毛細血管酸素飽和度が 96%、pH が 7.42、二酸化炭素分圧が 25 mmHg、酸素分圧が 72 mmHg、重炭酸イオンが 16.2 mmHg、標準重炭酸イオンが 19.5 mmHg、乳酸が 0.7 mmol/L であった（基準値の記載なし）。胸部 X 線で左内側肺底区にわずかな不透明化、左側の横隔膜挙上、大きくうっ血した右肺門、主に肺門周囲の広範囲な肺の肥厚を認めた。心電図は正常範囲内であった。セフォタキシムの投与及び非経口補液療法を行った。機械的換気も最初は低圧で開始し、その後は治療圧まで漸増した。試験 41 日目に経管栄養のため経鼻胃管を挿入した。試験 43 日目にはスプーンでの食事を開始した。試験 45 日目、両親の希望により経鼻胃管なしで退院し、事象は回復と判断した。退院時に患者は臨床的に安定しており、水分補給も十分、呼吸数及び聴診所見は正常範囲内であった。在宅で毎日使用するため咳嗽介助装置を両親に渡した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「肺炎」の事象を中等度で治験薬と近因性なし／ほとんど関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬と近因性なし／ほとんど関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

この試験中にすでに、「肺炎」による入院があった。事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助は不要であった。試験 50 日目、最後のシャム処置から 22 日後又は最初のシャム処置から 49 日後に、チアノーゼを伴う窒息が発現し、自宅で主要気道の吸引及びバッグバルブマスクによる換気を行った。直ちに病院に搬送し、肺炎のため入院した。胸部 X 線を行ったが、結果は治験実施施設に提供されなかった。サルブタモール、エピネフリン、ベウロメタゾン、メチルプレドニゾロン及びセフトリアキソンを投与した。この後、別の病院に搬送し、集中治療室に入室となった。入室時、肋間陥入を伴う呼吸困難を呈し、口腔内に粘液を認めた。身体的診察では胸部に広汎性の喘鳴を認め、酸素飽和度は室内空気で 89%であった。試験 51 日目、臨床検査でプロカルシトニンが 2.52（測定単位及び基準値の記載なし）、下咽頭吸引液は呼吸器ウイルス陰性であったが *Escherichia coli* 及び *Proteus mirabilis* が陽性であった。重度の呼吸困難が入院後 36 時間継続し、その後は次第に改善した。咳嗽介助装置、胸部理学療法手技及びシプロフロキサシンによる治療を行った。試験 59 日目、下咽頭吸引液の再検査で RS ウイルスが陽性であった。試験 64 日目、患者の状態は改善し、シプロフロキサシン、ベタメタゾン及びジアゼパム点滴（頓用）の退院時処方とともに退院した。同日に事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「肺炎」の事象を中等度で治験薬と近因性なし／ほとんど関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬と近因性なし／ほとんど関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2005-5355

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：頭部損傷［MedDRA PT：頭部損傷］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「頭部損傷」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 26 であった。事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助は不要であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に初回のシャム処置を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目のシャム処置を行った。

試験 4 日目、最初のシャム処置から 3 日後に、ベビーキャリーから落ちて外傷性頭部損傷を負った。頭蓋外傷を受けたが脳振盪はなかった。この後に女児は泣いたが意識は消失せず、2 回の嘔吐の後に救急科に搬送された。搬送時の身体的診察では頭蓋浮腫なし、右前頭部に軽度の紅斑、瞳孔は等積で丸く、正常な対光反応を示した。入院中の臨床状態は良好で、嘔吐はなかった。当該事象に対する治療は行わなかった。試験 5 日目、事象は回復と判断し、患者は退院した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「頭部損傷」の事象を軽度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2006-5059

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性

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

非重篤な注目すべき有害事象：体温 37.7°C（来院中の記録）［MedDRA PT：体温上昇］

報告された重篤な有害事象：部分的肺炎［MedDRA PT：肺炎］、部分的肺炎後の呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「体温 37.7°C」の関心のある非重篤な有害事象、及び「部分的肺炎」及び「部分的肺炎後の呼吸不全」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には鼻咽頭炎、筋緊張低下、筋力低下、くも膜炎、呼吸補助筋の使用、胸郭変形及び不随意性筋収縮があった。経鼻胃管による経管栄養を行っていた。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 38 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29 及び 64 日目の投与を行った。

事象発現時に併用薬としてパラセタモールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び吸引を行っていた。試験 71 日目、ISIS 396443 の最終投与と同日又は ISIS 396443 初回投与から 70 日後、予定していた 4 回目の ISIS 396443 投与 4 時間後に体温が 37.7°C に上昇し（軽度で恐らく関連ありと判定）、イブプロフェンの投与を開始した。試験 74 日目、ISIS 396443 の最終投与から 3 日後又は初回投与から 73 日後に、呼吸音増大で来院して入院した。入院時、室内空気で酸素飽和度は正常範囲内であった。右中葉区に捻髪音があり、胸部 X 線で斑状の不透明化を認めた。臨床検査及びその他の診断所見の記載はなかった。初期治療としてアモキシシリン／クラブラン酸の投与及び胸部理学療法を行った。試験 75 日目、呼吸仕事量増大及び発熱（38.9°C）があった。アモキシシリン／クラブラン酸、パラセタモール及びイブプロフェンの投与を継続した。この日は 1 日中、酸素要求量が増加した。高流量（10 L）で酸素濃度約 50%にて当初安定化し、、持続的な胸部理学療法により中等度の高粘度分泌物を排出した。試験 78 日目に発熱し、抗生物質の投与を継続した。酸素飽和度はある程度改善し、高流量酸素療法から離脱した。試験 79 日目、ISIS 396443 の最終投与から 8 日後又は初回投与から 78 日後に、間歇的な酸素飽和度低下をきたして状態が悪化したため、高流量酸素の供給を高めて 80%で 12 L、その後 100%とした。呼吸不全に至り、状態が徐々に悪化した。モルヒネとミダゾラムを投与した。試験 80 日目、体温上昇の事象は回復と判断した。同日に患者は死亡し、死因は部分的肺炎後の呼吸不全と報告された。剖検は実施しなかった。「部分的肺炎」の事象は死亡時点で継続中と判断した。「体温 37.7°C（来院中の記録）」及び「部分的肺炎」の事象発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

「部分的肺炎後の呼吸不全」の事象は致死的であった。治験責任医師は、「温度 37.7°C（来院中の記録）」の事象を軽度で治験薬と多分関連ありと判定した。治験責任医師は、「部分的肺炎」及び「部分的肺炎後の呼吸不全」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、「部分的肺炎」及び「部分的肺炎後の呼吸不全」の事象を治験薬との関連なしと判定した。「部分的肺炎」及び「部分的肺炎後の呼吸困難」は報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2006-5061

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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:呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）［MedDRA PT:呼吸窮迫］、挿管及び換気を施行した pH 試験（試験待機）中の呼吸悪化［MedDRA PT：呼吸不全］、ライノウイルス［MedDRA PT：ライノウイルス感染］、右上葉の肺虚脱［MedDRA PT：無気肺］、呼吸困難［MedDRA PT：呼吸困難］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）」、「挿管及び換気を施行した pH 試験（試験待機）中の呼吸悪化」、「ライノウイルス」、「右上葉の肺虚脱」及び「呼吸困難」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64 及び 183 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には咽頭紅斑、胃腸管挿入、下気道感染、呼吸窮迫、頻脈、下痢、胃食道逆流性疾患、筋緊張低下、不随意性筋収縮、運動低下、くも膜炎、胸郭変形及び呼吸補助筋の使用があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 23 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64 及び 183 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象:呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）［MedDRA PT:呼吸窮迫］

事象発現時に併用薬としてアジスロマイシン、アモキシシリン／クラブラン酸、オメプラゾール、ラニチジン、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、グリコピロニウム、パラセタモール、イブプロフェン及び Meroken New を使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、吸引、BiPAP、及び咳嗽介助を状態悪化時に行っていた。試験 40 日目、ISIS 396443 の最終投与から 11 日後又は初回投与から 39 日後に、急性悪化を伴う呼吸窮迫が発現した。呼吸仕事量の増大を認め、症状は栄養摂取と関連しなかった。在宅で BiPAP 装着中に 68%の酸素飽和度低下もみられ、体温は 37.7°C であった呼吸窮迫により入院した。臨床検査では血液ガス分析の pH が 7.28、二酸化炭素分圧（pCO_2）が 7.9 であった（測定単位及び基準値の記載なし）。胸部 X 線及び血液検査を実施したが、結果に注目すべき点はなかった（所見及び測定値の記載なし）。通常設定で BiPA を装着し、酸素補充療法は実施しなかった。試験 41 日目、継続中の呼吸窮迫を管理するために搬送･入院した。入院時に状態は安定しており、酸素補充は不要で血液ガスも正常であった（測定値の記載なし）。翌日、胸部 X 線で注目すべき所見はなかった。鼻咽頭吸引液は *Enterobacter* 及び *Stenotrophomonas maltophilia* が陽性であった。アモキシシリン／クラブラン酸カリウムの予防投与からシプロフロキサシン（感受性確認後）に変更した。BiPAP 装着中に減圧下の睡眠試験を 3 回実施した。BiPAP は 20/5 レベルに減圧、通常のガス交換を行った。正しい設

定を明確にするため、理学療法及び換気チームの助言を得た。試験 49 日目、14 日間療法を完了するためのシプロフロキサシンの退院時処方とともに退院し、事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：ライノウイルス［MedDRAPT：ライノウイルス感染］、挿管及び換気を施行した pH 試験（試験待機）中の呼吸悪化［MedDRA PT：呼吸不全］、右上葉の肺虚脱［MedDRA PT：無気肺］

事象発現時に併用薬としてアジスロマイシン、アモキシシリン／クラブラン酸、オメプラゾール、ラニチジン、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び Meroken New を使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、吸引、BiPAP、及び咳嗽介助を状態悪化時に行っていた。この試験中にすでに、「呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）」による入院があった。試験 125 日目、待機的インピーダンス試験のため入院した。試験終了後、酸素飽和度が 60%代に低下すると徐々に興奮状態となり呼吸窮迫を呈した。臨床検査でアシドーシスを認め、血液ガス分析で pH は 7.25、pCO_2 が 8.2 に上昇していた（測定単位及び基準値の記載なし）。試験 126 日目、ISIS 396443 の最終投与から 55 日後又は初回投与から 125 日後に、呼吸窮迫が悪化した。胸部 X 線により右上葉の虚脱を認めた。小児集中治療室に入室となった。BiPAP 装着で安定しなかった後、挿管を行い、機械的換気を開始した。その後、右上葉の虚脱に回復を認めた。挿管時に得られた鼻咽頭吸引液はライノウイルスが陽性であった。発熱とともに C 反応性タンパク質が上昇し（測定値の記載なし）、アミカシン、ピペラシリン／タゾバクタム、イブプロフェン及びパラセタモールを投与した。試験 128 日目、抜管して BiPAP を装着し、徐々に減圧して室内空気で 20/5 の通常圧力とした。インピーダンス試験の結果から著しい酸逆流が判明し、これに対して Nissen 胃底部造噴術による胃瘻管挿入が推奨された。試験 138 日目に退院した。「挿管及び換気を施行した pH 試験（試験待機）中の呼吸悪化」及び「右上葉の肺虚脱」の事象は試験 128 日目に回復と判断した。「ライノウイルス」の事象は試験 138 日目に回復と判断した。これらの事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「挿管及び換気を施行した pH 試験（試験待機）中の呼吸悪化」、「右上葉の肺虚脱」及び「ライノウイルス」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：呼吸困難［MedDRA PT：呼吸困難］

事象発現時に併用薬としてアジスロマイシン、アモキシシリン／クラブラン酸、オメプラゾール、ラニチジン、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、パラセタモール及びグリコピロニウムを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、吸引及び BiPAP を行っていた。この試験中にすでに、「呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）」、「挿管及び換気を施行した pH 試験（試験待機）中の呼吸悪化」、「右上葉の肺虚脱」及び「ライノウイルス」による入院があった。試験 208 日目、ISIS 396443 の最終投与から 25 日後又は初回投与から 207 日後に、

酸素飽和度低下及び嘔吐が発現して入院した。入院前、ボーラス栄養投与に伴う 2 週間の腹部不快感が認められ、栄養投与時間が長いと症状が落ち着くとみられた。身体的診察では上肢よりも下肢でより顕著な筋肉の緊張低下、及び舌の線維束性収縮を認めた。腹部に軽度の膨隆を認めたが軟らかかった。胸部 X 線で限局性病変はなく、腹部 X 線では胃内に経鼻胃管、軽度に拡張した腸管を認め、便の貯留はみられなかった。ドンペリドン及びラニチジンの投与を行った。試験 210 日目、事象は回復と判断し、患者は退院した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「呼吸困難」の事象を軽度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2006-5071

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：麻酔下待機的胃瘻挿入後の BiPAP 装着を伴う覚醒遅延［MedDRA PT：麻酔からの覚醒遅延］、下気道感染［MedDRA PT：下気道感染］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、右上葉の虚脱［MedDRA PT：無気肺］、ウイルス疾患［MedDRA PT：ウイルス感染］、下気道感染の可能性［MedDRA PT：下気道感染］、気管支分泌増加［MedDRA PT：気管支分泌増加］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、下気道感染［MedDRA PT：下気道感染］、右上葉の虚脱［MedDRA PT：無気肺］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の混血女児 SMA 患者で、「麻酔下待機的胃瘻挿入後の BiPAP 装着を伴う覚醒遅延」、「下気道感染」、「呼吸停止」、「右上葉の虚脱」、「ウイルス疾患」、「下気道感染の可能性」、「気管支分泌増加」、「呼吸窮迫」、「下気道感染」及び「右上葉の虚脱」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。関連する既往歴には呼吸補助筋の使用、便秘、筋力低下、嚥下障害、不随意性筋収縮、くも膜炎及び関節拘縮があった。胃瘻管（G チューブ）による経管栄養を行っていた。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 22 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64 及び 302 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：麻酔下待機的胃瘻挿入後の BiPAP 装着を伴う覚醒遅延［MedDRA PT：麻酔からの覚醒遅延］

事象発現時に併用薬として EMLA（リドカイン、プリロカイン）を使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び随時の吸引を行っていた。試験 40 日目、ISIS 396443 の最終投与から 11 日後又は初回投与から 39 日後に、麻酔下待機的 PEG 挿管後の BiPAP を要する回復遅延が発現した。術後にモルヒネとフェンタニルを投与した。フェンタニル投与に続発したと考えられる呼吸抑制及び頻脈が発現したため、小児集中治療室（PICU）に搬送し、BiPAP を装着して呼吸性アルカローシスの治療を行った。激越を抑えるためクロニジンを投与した。BiPAP は 2 日間継続し、疼痛の治療にパラセタモールを投与した。非侵襲的換気を必要とせず試験 44 日目に退院し、事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「麻酔下待機的胃瘻挿入後の BiPAP 装着を伴う覚醒遅延」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：下気道感染［MedDRA PT：下気道感染］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、右上葉の虚脱［MedDRA PT：無気肺］

この試験中にすでに、「麻酔下待機的胃瘻挿入後の BiPAP 装着を伴う覚醒遅延」による入院があった。事象発現時に併用薬として EMLA（リドカイン、プリロカイン）を使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 80 日目、ISIS 396443 の最終投与から 16 日後又は初回投与から 79 日後に、呼吸困難が始まり 2 分後に呼吸停止をきたした。入院前、1～2 日間の鼻感冒症状があったが発熱はなかった。嘔吐の発現後に在宅で母親が吸引を行ったが、母親は呼吸仕事量が増大したことを懸念して患者を連れて来院した。来院時に患者は頻呼吸及び頻脈を呈し、38.5°C の発熱があった。10 L の酸素補充で酸素飽和度は 90%であった。救急科にて、心拍数 40 bpm の徐脈で心肺停止となった。心肺蘇生を 2 分間実施したが、アドレナリンは投与しなかった。PICU に搬送し、BiPAP を継続した。胸部 X 線により右上葉の虚脱／硬化を認めた。同日に「呼吸停止」の事象は回復と判断した。試験 81 日目、鼻咽頭吸引液はライノウイルス陽性で、分泌物から黄色ブドウ球菌を培養した。炎症マーカー及び血液培養は陰性であった。酸素飽和度低下が長期間持続したため、吸引及び理学療法後に数回バッグバルブマスクを使用した呼吸補助に加えて高圧酸素療法が必要となった。入院中に呼吸状態は改善し、BiPAP なしでより長時間過ごせるようになった。アモキシシリン三水和物／クラブラン酸カリウム及びパラセタモールの投与を行った。試験 88 日目、胸部 X 線で右上葉の虚脱は良好に回復していた。試験 101 及び 111 日目の再検査でライノウイルスは陰性であった。試験 125 日目に退院となり、日中の経鼻式 BiPAP 及び夜間のフェースマスク式 BiPAP を継続することと、BiPAP からの計画的離脱及び毎日の理学療法実施を指示した。退院時に「下気道感染」及び「右上葉の虚脱」の事象は回復と判断した。これらの事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「下気道感染」、「呼吸停止」及び「右上葉の虚脱」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：ウイルス疾患［MedDRA PT：ウイルス感染］

この試験中にすでに、「麻酔下待機的胃瘻挿入後の BiPAP 装着を伴う覚醒遅延」、「下気道感染」、「呼吸停止」及び「右上葉の虚脱」による入院があった。事象発現時に併用薬として EMLA（リドカイン、プリロカイン）、パラセタモール、塩化ナトリウム及びサルブタモールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 144 日目、ISIS 396443 の最終投与から 80 日後又は初回投与から 143 日後に、2 日間の発熱、呼吸仕事量増大及び軟便が発現した。加療のため入院した。身体的診察では呼吸数が 40 bpm、肋骨下陥没を伴った。BiPAP 装着中の酸素飽和度は 95%であった。胸部 X 線で注目すべき所見はなかった。心血管系は安定し、意識清明で反応があった。筋緊張低下がみられたものの、主に上肢である程度の四肢運動があった。治療薬の投与は行わなかった。医療チームは正常な臨床検査値（C 反応性タンパク質が 22、単位及び基準値の記載なし）及び胸部 X 線で陰影を認めなかったことを考慮し、抗生物質の投与を開始しなかった。また、便又は分泌物の臨床検査で感染は否定された。ただし、軟便を改善するため水から Dioralyte（経口補水液）に変更した。

同日中に臨床的な改善を認め、退院･帰宅した。自宅では Dioralyte をさらに 24 時間継続し、その後は通常の栄養供給を再開するよう両親に指示した。試験 145 日目、事象は回復と判断し、患者は退院した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「ウイルス疾患」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：下気道感染疑い［MedDRA PT：下気道感染］、気管支分泌増加［MedDRA PT：気管支分泌増加］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

この試験中にすでに、「麻酔下待機的胃瘻挿入後の BiPAP 装着を伴う覚醒遅延」、「下気道感染」、「呼吸停止」、「右上葉の虚脱」による入院があった。事象発現時に併用薬として EMLA（リドカイン、プリロカイン）、パラセタモール、イブプロフェン、塩化ナトリウム及びサルブタモールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 181 日目、ISIS 396443 の最終投与から 117 日後又は初回投与から 180 日後に、発熱（詳細不明）及び酸素飽和度の低下並びに分泌増加による呼吸窮迫を呈して救急科に救急搬送された。下気道感染の可能性が懸念された。身体的診察で患者は心地よく眠っており、フルフェイスマスク BiPAP を通常の設定で装着していた。胸部に問題となる所見はなかった。胸部 X 線で左肺門部にごくわずかな陰影及び左下葉区にストリークを認めた。20[redacted] 年 [redacted] 月に胸部 X 線でみられた右下葉区の軽度変化は回復していた。臨床検査所見では CRP が 16.9、白血球数が 14.5、好中球数が 9.6 であった（単位及び基準値の記載なし）。39.4°C の発熱及び分泌増加により高度治療室（HDU）に入室となった。鼻咽頭吸引液のウイルス検査は陰性であった。血液、便及び尿の培養も陰性であった。PEG 部位はやや赤く、PEG のスワブ培養でわずかに黄色ブドウ球菌の増殖を認めた。治療薬としてアモキシシリン／クラブラン酸及びクラリスロマイシンを投与した。静脈内輸液の投与は行わなかった。入院期間中に吸引頻度が増加し、BiPAP 補助の頻度も増加した。さらに酸素補充療法及び理学療法も行った。入院期間中に、日中は経鼻式 BiPAP へ移行した。さらに、PEG 経管栄養は 36 時間の持続栄養に変更し、さらに 3 回の 1 時間栄養に変更した。試験 183 日目、7 日間の経口抗生物質の退院時処方とともに退院し、事象は回復と判断した。事象発現によって同日に治験薬を休薬し、試験 203 日目に再開した。

治験責任医師は、「下気道感染疑い」、「気管支分泌増加」及び「呼吸窮迫」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：下気道感染［MedDRA PT：下気道感染］、右上葉の虚脱［MedDRA PT：無気肺］

この試験中にすでに、「麻酔下待機的胃瘻挿入後の BiPAP 装着を伴う覚醒遅延」、「下気道感染」、「呼吸停止」、「右上葉の虚脱」、「ウイルス疾患」、「下気道感染疑い」、「気管支分泌増加」及び「呼吸窮迫」による入院があった。事象発現時に併用薬として EMLA（リドカイン、プリロカイン）、パラセタモール、塩化ナトリウム、サルブタモール、イブプロフェン及びラニチジンを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、吸引及び BiPAP を行っていた。試験 308 日目、ISIS 396443 の最終投与から 104 日後又は初回投与から 307 日後に、「下気道感染」

の診断で入院した。入院前、2 日間の分泌増加及び呼吸仕事量の増大があった。来院時には発熱及び頻呼吸を呈し、呼吸仕事量増加を伴う肋骨下陥没を認めた。BiPAP の圧力を 18/6、酸素流量を 3 L/分に高めた。胸部 X 線で右上葉の虚脱と肺容量の減少を認め、これは前回入院時の所見と同様であった。「右上葉の虚脱」の事象は同時発生の SAE と判断した。アモキシシリン／クラブラン酸及びクラリスロマイシンの静脈内投与を開始し、噴霧吸入（生理食塩水及びサルブタモール）及び定期的な胸部理学療法のため HDU に入室となった。試験 309 日目に再実施した胸部 X 線で、ある程度の回復を認めた。入院中に BiPAP の圧力及び酸素供給量を徐々に下げ、呼吸仕事量に応じて調整した。BiPAP の必要圧力がわずかに上昇したが、基礎疾患及び当時発現した事象を踏まえれば必然的と思われた。入院中は血行動態が安定に維持され、心血管系の補助は不要であった。入院当初は経口栄養は行っておらず、状態の改善に伴い PEG 経管栄養を再開した。試験 310 日の臨床検査では、CRP、代謝項目及び血液分画を含む全血球計算などを行った。関連する異常値には、CRP 高値’6.4)、クレアチニン低値（17)、マグネシウム高値（1.03）及びヘモグロビン低値（102）があった（単位及び基準値の記載なし)。血液培養検査で RS ウイルス、アデノウイルス、ライノウイルス、インフルエンザ、パラインフルエンザ及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌は陰性であった。試験 312 日目にアモキシシリン／クラブラン酸からピペラシリン／タゾバクタムの静脈内投与へと変更し、試験 313 日目にクラリスロマイシンの投与を終了した。試験 315 日目、ピペラシリン／タゾバクタムの静脈内投与からアモキシシリン／クラブラン酸の PEG 経管投与に変更し、これは試験 317 日目に終了した。試験 319 日目、分泌増加及び発熱を伴う酸素飽和度の低下を受けてシプロフロキサシンの PEG 経管投与を開始した。退院時には生理食塩水及びサルブタモールの噴霧吸入を継続しており、シプロフロキサシンの PEG 経管投与も全 7 日間の治療を完了するまで継続中であった。試験 321 日目に退院し、「下気道感染」及び「右上葉の虚脱」の事象は回復と判断した。事象発現によって治験薬を休薬し、試験 367 日目に再開した。

治験責任医師は、「下気道感染」及び「右上葉の虚脱」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2006-5223

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：細気管支炎［MedDRA PT：細気管支炎］、誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、ライノウイルス／エンテロウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、下気道感染（ウイルス）［MedDRA PT：ウイルス性下気道感染］、下気道感染［MedDRA PT：下気道感染］、呼吸労作不良［MedDRA PT：呼吸困難］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、下気道感染による呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月のアジア人男児 SMA 患者で、「細気管支炎」、「誤嚥性肺炎」（2 件）、「ライノウイルス／エンテロウイルス感染」、「呼吸窮迫」（2 件）、「下気道感染（ウイルス）」、「下気道感染」、「呼吸労作不良」、「呼吸停止」及び「下気道感染による呼吸停止」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には鼻咽頭炎、筋緊張低下、胸郭変形、くも膜炎、呼吸補助筋の使用及び不随意性筋収縮があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 30 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64 及び 183 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：細気管支炎［MedDRA PT：細気管支炎］

事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助として、胸部理学療法手技を状態悪化時に行っていた。試験 24 日目、ISIS 396443 の最終投与から 9 日後又は初回投与から 23 日後に呼吸窮迫が始まり、その後に細気管支炎で入院した。胸部 X 線で右中葉区及び上葉区の硬化及び細気管支炎を認めた。臨床検査の結果はエンテロウイルス及びライノウイルス陽性であった。入院時、呼吸困難をきたしていたため集中治療室（ICU）に搬送し、非侵襲的換気補助（CPAP）を行い、塩化ナトリウム、アジスロマイシン、オセルタミビル及びアモキシシリン／クラブラン酸を投与した。誤嚥の懸念があり、経管栄養のため経鼻胃管（NG チューブ）を留置した。試験 26 日目、良好な酸素濃度で自己換気を行っており、CPAP を中止した。試験 29 日目、小児病棟に移って間歇的な酸素補充を継続した。事象発現によって同日に治験薬を休薬した。このほかにラニチジン及びグリコピロニウム臭化物を投与した。試験 35 日目、室内空気で退院･帰宅し、ラニチジン、グリコピロニウム臭化物、及び噴霧吸入理学療法用の塩化ナトリウムを継続した。試験 37 日目、事象は回復と判断した。43 日目に治験薬の投与を再開した。

治験責任医師は、「細気管支炎」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］

この試験中にすでに、「細気管支炎」による入院があった。呼吸窮迫及び危険な嚥下（「細気管支炎」）のため試験 24 日目に NG チューブを留置した。事象発現時に併用薬としてラニチジン、グリコピロニウム臭化物及び塩化ナトリウムを使用していた。事象発現時に換気補助として、胸部理学療法手技、BiPAP、咳嗽介助、及び吸引を状態悪化時に行っていた。試験 57 日目、非重篤な有害事象であるウイルス性気道感染及び発熱が発現した（いずれも軽度で関連なしと判定）。試験 60 日目、ISIS 396443 の最終投与から 17 日後又は初回投与から 59 日後に、呼吸困難（食後に呼吸仕事量増大を伴う激越、ただし嘔吐なし）及び多量の分泌を伴う恐らく気道閉塞が始まった。これにより救急治療室に搬送された。胸部 X 線で右中葉区に斑状の硬化を認め、この後に入院した。鼻咽頭吸入液の培養はライノウイルス及びエンテロウイルス陽性であった。アモキシシリン／クラブラン酸カリウムの NG チューブによる投与及び吸引を行った。入院中に状態は改善した。経管栄養に忍容性を示し、室内空気による呼吸も良好で、換気補助又は酸素補助は全く行わなかった。試験 61 日目、「誤嚥性肺炎」、ウイルス性気道感染及び発熱の事象は回復と判断し、患者は退院した。退院時処方はアモキシシリン／クラブラン酸カリウムで、ラニチジン、グリコピロニウム臭化物及び塩化ナトリウムを継続することとした。「誤嚥性肺炎」の事象発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、ライノウイルス／エンテロウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

この試験中にすでに、「誤嚥性肺炎」及び「誤嚥性肺炎」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。事象発現時に併用薬としてラニチジン、グリコピロニウム臭化物、塩化ナトリウム及びアモキシシリン／クラブラン酸を使用していた。事象発現時に換気補助として、胸部理学療法手技、咳嗽介助、吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。自宅で多量分泌の問題があった。試験 65 日目、ISIS 396443 の最終投与から 22 日後又は初回投与から 64 日後に、嘔吐及び分泌物閉塞により経過観察のため入院した。検査の結果、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。経管栄養を中止し、NG チューブによる Dioralyte 補給に変更した。事象発現によって治験薬を休薬した。アモキシシリン／クラブラン酸カリウムによる治療を完了し、定期的な吸引、胸部理学療法及びグリコピロニウム臭化物の投与を行った。酸素補充が必要となる酸素飽和度低下も散発し、分泌物にはアジスロマイシンを投与した。患者の状態は臨床的に改善し、通常のボーラス栄養投与法で嘔吐や吐き戻しはなかった。試験 71 日目、事象は回復と判断し、良好な呼吸状態及び NG チューブ留置にて患者は退院した。退院時処方はラニチジン、アジスロマイシン及びグリコピロニウム臭化物であった。78 日目に治験薬の投与を再開した。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」及び「ライノウイルス／エンテロウイルス感染」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも予期せぬ事象であった。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

この試験中にすでに、「細気管支炎」、「誤嚥性肺炎」（2 件）及び「ライノウイルス／エンテロウイルス感染」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。事象発現時に併用薬としてラニチジン、グリコピロニウム臭化物及びアジスロマイシンを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び吸引、及び BiPAP のみを状態悪化時に行っていた。試験 135 日目、ISIS 396443 の最終投与から 57 日後又は初回投与から 134 日後に、6 分間の無呼吸及びチアノーゼ及び呼吸仕事量増大により入院した。その後に転院した。胸部 X 線で陰影を認めず、予防的に 5 日間のアジスロマイシン療法を開始した。入院中に発熱及び感染症状はなく、事象発現は経管栄養とは関係なかった。安定な状態が維持され、無呼吸の再発はみられなかった。恐らく分泌物又は逆流に関連した症状であるとの結論に至った。試験 136 日目、患者の状態は改善し、事象は回復と判断して患者は退院した。退院時処方はアジスロマイシン、ラニチジン、グリコピロニウム臭化物及びパラセタモールであった。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では予期せぬ事象であった。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

この試験中にすでに、「細気管支炎」、「誤嚥性肺炎」（2 件）、「ライノウイルス／エンテロウイルス感染」及び「呼吸窮迫」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。事象発現時に併用薬としてグリコピロニウム臭化物、ラニチジン及びパラセタモールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 140 日目、ISIS 396443 の最終投与から 62 日後又は初回投与から 139 日後に、1 日続いた上気道分泌増加及び呼吸窮迫で救急科に来院し、その後入院した。臨床検査で注目すべき結果はなく、C 反応性タンパク質は 5 未満であった（基準値及び測定単位の記載なし）。喀痰及び鼻咽頭吸引液の培養で菌の増殖を認めず、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の検査は陰性であった。胸部 X 線で右側の小さな領域に虚脱の可能性があり、限局性硬化は認めなかった。ウイルス感染により呼吸器症状が悪化したものと思われた。感染の可能性に対してアモキシシリン／クラブラン酸カリウム及びアジスロマイシンの投与を開始した。胸部理学療法手技及び酸素療法も行った。入院中に発熱はなく、呼吸窮迫は改善し、室内空気で自己換気を行っていた。ボーラス栄養投与を開始し、忍容性は良好であった。試験 144 日目、事象は回復と判断し、患者は退院した。7 日間のアモキシシリン／クラブラン酸カリウム療法を完了し、予防的にアジスロマイシンの投与を継続した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：下気道感染（ウイルス）［MedDRA PT：ウイルス性下気道感染］

この試験中にすでに、「細気管支炎」、「誤嚥性肺炎」（2 件）、「ライノウイルス／エンテロウイルス感染」及び「呼吸窮迫」（2 件）による入院があった。事象発現時に併用薬としてラニチジン、グリコピロニウム臭化物及びアジスロマイシンを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び吸引、及び BiPAP のみを状態悪化時に行っていた。試験 173 日目、

ISIS 396443 の最終投与から 95 日後又は初回投与から 172 日後に、低酸素症、呼吸仕事量増大及び分泌増加で来院し、その後ウイルス性下気道感染により入院した。鼻咽頭吸入液の検査はライノウイルス及びエンテロウイルス陽性であった。アモキシシリン／クラブラン酸カリウム及びパラセタモールの投与及び経鼻カニューレによる酸素補充を行った。症状は改善し、酸素飽和度は安定した。試験 176 日目、事象は回復と判断し、患者は退院した。退院時処方はアモキシシリン／クラブラン酸カリウム、グリコピロニウム臭化物、ラニチジン及びアジスロマイシンであった。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「下気道感染（ウイルス）」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：下気道感染［MedDRA PT：下気道感染］、呼吸労作不良［MedDRA PT：呼吸困難］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、下気道感染による呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］

この試験中にすでに、「細気管支炎」、「誤嚥性肺炎」（2 件）、「ライノウイルス／エンテロウイルス感染」、「呼吸窮迫」（2 件）及び「下気道感染（ウイルス性）」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。事象発現時に併用薬としてラニチジン、グリコピロニウム臭化物及びアジスロマイシンを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の吸引、及び胸部理学療法手技及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 189 日目、ISIS 396443 の最終投与から 6 日後又は初回投与から 188 日後に、咳嗽、鼻感冒及び呼吸仕事量増大が 3 日間続いた後で来院し、その後下気道感染及び呼吸困難により入院した。入院時に頻脈を認めた（心拍数が 150 bpm 超）。噴霧吸入、理学療法及び酸素療法を併用して治療を行った。鼻咽頭吸引液のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイで RS ウイルスを検出、その後にウイルス性細気管支炎と診断し、アモキシシリン／クラブラン酸カリウム、アジスロマイシン、パラセタモール及びイブプロフェンの投与を開始した。呼吸仕事量及び酸素要求量が増大して小児集中治療室に入室、CPAP フードを装着し、忍容性は良好であった。入院当夜、酸素飽和度が 80%に低下し、これは重大な徐脈を伴った。気道操作が奏功し、その後は安定な状態が維持されたが、試験 191 日目、ISIS 396443 の初回投与から 8 日後又は最終投与から 190 日後に、呼吸停止をきたして重大なチアノーゼ及び無呼吸に至った。用手換気がある程度奏功したが、非常に不良な呼吸労作が継続した。CPAP から BiPAP に変更し、サルブタモールの投与を開始したが、呼吸状態は改善しなかった。同日に「呼吸停止」の事象は回復と判断した。試験 192 日目、ISIS 396443 の最終投与から 9 日後又は初回投与から 191 日後に、ほぼ切迫心停止ととみなし BiPAP からの離脱を決断した。モルヒネ及びミダゾラムを投与したが、その後 21:30 時間に死亡した。死因は呼吸停止後の呼吸労作不良と報告された。剖検は実施しなかった。「下気道感染」及び「呼吸労作不良」の事象は死亡時点で継続中と判断した。

「下気道感染による呼吸停止」の事象は致死的であった。治験責任医師は、「下気道感染」、「呼吸労作不良」、「呼吸停止」及び「下気道感染による呼吸停止」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2007-5136

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「RS ウイルス細気管支炎」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下及び呼吸補助筋の使用があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 31 であった。事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助は不要であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64 及び 183 日目の投与を行った。

試験 75 日目、ISIS 396443 の最終投与から 17 日後又は初回投与から 74 日後に、微熱、感冒症状及び呼吸困難で救急科に搬送された。身体的診察では良好な両肺換気、軽度の肋骨下筋性防御及び両肺に播種性の吸気時捻髪音を認めた。同日に加療のため入院した。臨床検査で RS ウイルス（RSV）が陽性、胸部 X 線では無気肺を認めなかった。細気管支炎の所見がみられた。試験 77 日目に非重篤な有害事象として左肺の無気肺が発現した（軽度で関連なしと判定）。治療には中性塩噴霧、サルブタモール、アモキシシリン、パリビズマブ、静脈内輸液及び酸素噴霧吸入を使用した。徐々に通常の栄養供給を開始し、臨床的に改善した後で酸素療法を中止した。試験 79 日目、「RSV 細気管支炎」及び無気肺の事象は回復と判断し、患者は退院してアモキシシリンの投与を継続した。「RSV 細気管支炎」の事象発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「RS ウイルス細気管支炎」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2007-5165

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「呼吸不全」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には呼吸補助筋の使用及び筋緊張低下があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 28 であった。事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助は不要であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15 及び 29 日目の投与を行った。

試験 1 日目、ISIS 396443 の初回投与中に酸素飽和度が低下し始めた（95%）。この後、ISIS 396443 投与から 1、2、4 及び 6 時間後に測定した酸素飽和度はそれぞれ 93%、93%、95%及び 92%であった。経鼻カニューレによる酸素補充を 0.5 L/分で行い、酸素飽和度は 98%に上昇した。試験 2 日目、ISIS 396443 の初回投与の翌日に、酸素飽和度 85%、呼吸数 70 bpm の著しい呼吸窮迫をきたした後に観察のため入院した。入院中に複数回、酸素飽和度が 90%未満に低下した。毛細血管血液ガス分析では pH が 7.34、二酸化炭素分圧が 49、重炭酸イオンが 26.4、過剰塩基が 0.6 であった（測定単位及び基準値の記載なし）。同日に、酸素療法及び呼吸理学療法を行った。夜間は BiPAP の装着を推奨した。試験 3 日目、胸部 X 線で無気肺と一致する右肺門周囲の凝集を認めた。試験 4 日目、呼吸状態が突然悪化して呼吸仕事量増大、低換気、全般的な打聴診音減弱、呼吸性アシドーシスを伴う高炭酸ガス血症、末梢灌流不良及び頻脈を呈した。胸部 X 線で無気肺を示す右肺門周囲の高密度化を認めた。臨床検査では白血球数が 21.62×10^9/L（基準値の記載なし）、好中球数が 9.1×10^9/L（基準値：1.5×10^9～5.0×10^9/L）、リンパ球数が 10.1×10^9/L（基準値：3.4×10^9～7.6×10^9/L）、単球数が 1.6×10^9/L（基準値：0.0×10^9～0.7×10^9/L）、好酸球数 0.8×10^9/L（基準値：0.0×10^9～0.5×10^9/L）、血糖が 133 mg/dL（基準値：60～100 mg/dL）であった。10 mL/kg の容量負荷とともに非侵襲的換気を継続し、患者の臨床状態は改善した。その後のガス分析では良好な換気を示した。試験 5 日目、患者の臨床状態は改善し、呼吸仕事量は通常よりも減少した。非侵襲的換気を 0.5 L/分の酸素流量で維持し、試験 9 日目に日中は換気補助から離脱、夜間及び睡眠中は BiPAP を装着した。呼吸状態が悪化した場合、その日は経鼻胃管による経管栄養を行い、後に経腸栄養に戻した。試験 12 日目、患者は退院し、事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「呼吸不全」の事象は中等度で治験薬とほとんど関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2007-5360

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：無気肺［MedDRA PT：無気肺］、耳炎［MedDRA PT：耳感染］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「無気肺」により入院を必要とした重篤な有害事象及び「耳炎」により医学的に問題となる重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には RS ウイルス肺炎、肺炎、心房中隔欠損症、筋緊張低下及び呼吸補助筋の使用があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 26 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：無気肺［MedDRA PT：無気肺］

事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、咳嗽介助、及び吸引及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 2 日目、ISIS 396443 初回投与から 12 時間後に、発熱、チアノーゼ及び呼吸困難などの無気肺症状が始まった。胸部 X 線で無気肺と一致する右肺右上葉の硬化と肺容量の減少を認めた。コロナウイルスの検査が陽性であった。治療にはアモキシシリン／クラブラン酸、サルブタモール、パラセタモール及び BiPAP を使用した。試験 4 日目、身体的診察で呼吸労作は正常であった。同日に患者は退院し、事象は重篤の基準をもはや満たさなかったが非重篤な有害事象として持続し、試験 8 日目に回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「無気肺」の事象は中等度で治験薬とほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：耳炎［MedDRA PT：耳感染］

事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、咳嗽介助、及び BiPAP、及び吸引を状態悪化時に行っていた。この試験中にすでに、「無気肺」による入院があった。試験 49 日目に非重篤な有害事象として耳炎が発現した（軽度で関連なしと判定）。試験 50 日目、ISIS 396443 の最終投与から 21 日後又は初回投与から 49 日後に、非重篤な有害事象であった耳炎が重篤化した。最高 38.4°C の発熱があり、救急科に搬送された。当初、治療用量より低用量のイブプロフェンを投与した。投与後は体温が低下したものの、その後に 39°C まで上昇した。咳嗽、粘液、嘔吐及び食欲喪失はなく、腸管運動、尿量及び酸素飽和度は正常であった。頻脈を呈したが（値の記載なし）、体温低下後は心拍数が減少した。同日に入院し、

発熱が持続したため小児治療室で観察を行った。微生物学的試験の結果、鼻咽頭吸引液の培養でウイルス性又は細菌性感染を示す所見はなかった。臨床検査の結果は白血球数が 15.88×10^3/L（基準値：4.80×10^3～10.80×10^3/L）及び好中球数が 10.67×10^3/L（基準値：1.90×10^3～8.0×10^3/L）であった。治療薬にはメタミゾールの静脈内投与を行った。同日に退院した。試験 51 日目、事象はもはや重篤ではなかったが非重篤な有害事象として持続した。当初は無症候性であったが、後に 38℃ の発熱があった。パラセタモール及びイブプロフェンを投与した。試験 52 日目、追跡来院中に耳鏡検査を用いた右外耳道閉鎖の診察で疼痛が生じ、耳炎と診断した。治療薬としてアモキシシリン／クラブラン酸を投与した。試験 62 日目、非重篤な有害事象として既報の耳炎は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「耳炎」の事象を軽度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2008-5138

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸困難［MedDRA PT：呼吸障害］、気管支肺炎［MedDRA PT：肺炎］、気管支肺炎［MedDRA PT：肺炎］、ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス感染］、発熱［MedDRA PT：発熱］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の黒人男児 SMA 患者で、「呼吸困難」の医学的に問題となる重篤な有害事象、及び「呼吸困難」、医学的に問題となる「気管支肺炎」、「気管支肺炎」、「ウイルス感染」及び「発熱」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下及び呼吸補助筋の使用があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 31 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：呼吸困難［MedDRA PT：呼吸障害］

事象発現時に併用薬としてアモキシシリン及びパラセタモールを使用していた。事象発現時に換気補助として、BiPAP を毎日行っていた。試験 81 日目、ISIS 396443 の最終投与から 19 日後又は初回投与から 80 日後に呼吸困難が始まり（詳細の記載なし）、入院した。イプラトロピウム臭化物を投与した。イプラトロピウム臭化物によって皮膚のアレルギー反応が生じ（軽度で関連なしと判定）、これは 2 回目の投与後に再発した。ブデソニドの吸入及びアセチルシステインに変更した。非重篤な有害事象であるアレルギー反応は回復と判断した。24 時間以内に退院し、「呼吸困難」の事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「呼吸困難」の事象は中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：気管支肺炎［MedDRA PT：肺炎］

この試験中にすでに、「呼吸困難」による入院があった。事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法の排痰手技、咳嗽介助、吸引及び BiPAP を行っていた。試験 251 日目、ISIS 396443 の最終投与から 68 日後又は初回投与から 250 日後に、3 日間の軽度発熱及び粘液分泌増加により入院した。粘液分泌物は粘稠で白色と記載されている。37.8°C の発熱及び乾性咳嗽で救急病院に来院した。母親によれば通常より過敏で食欲が減退していた。その後、「気管支肺炎」の疑いで入院した。呼吸状態の評価で、両肺の良好な呼吸音を聴取

したが、肋間陥没も認めた。胸部 X 線で骨･軟部組織の異常はなく、右側心臓付近に高密度化及び心臓後方に高密度化を認めた。臨床検査の結果は白血球数が 15,330、好中球数が 9,300（60.7%）、リンパ球数が 4,600（30.4%）、血小板数が 379,000、C 反応性タンパク質が 23.74 であった（測定単位及び基準値の記載なし）。アンピシリン、アモキシシリン、サルブタモール、ブデソニドの静脈内投与、静脈内補液、解熱剤（詳細不明）、コルチコステロイド及び夜間 BiPAP により治療をおこなった。退院時に両底部とも換気は良好であり肋間陥没を認めなかった。試験 257 日目に「気管支肺炎」の事象は回復と判断し、患者は退院した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「気管支肺炎」の事象は中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：気管支肺炎［MedDRA PT：肺炎］、ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス感染］

この試験中にすでに、「呼吸困難」及び「気管支肺炎」による入院があった。「気管支肺炎」及び「ウイルス感染」の事象発現時に併用薬としてアモキシシリン及びセフォタキシム、クラリスロマイシン、ブデソニド、及びサルブタモールをそれぞれ使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法の排痰手技、咳嗽介助、吸引及び BiPAP を行っていた。事象発現前の試験 251 日目、上気道感染（軽度で関連なしと判定）が発現し、サルブタモール、モンテルカスト、ブデソニド及びアモキシシリンの噴霧吸入による在宅療法を 3 週間行っていた。非重篤な有害事象である気道感染は試験 271 日目に回復と判断した。しかし、咳嗽及び大量の粘液を伴う 38.5°C の発熱が再発した。試験 272 日目、ISIS 396443 の最終投与から 89 日後又は初回投与から 271 日後に、気道感染で入院した。診察で発熱及び頻呼吸を認め、胸郭は円錐形で著しい筋萎縮があった。顕著な肋骨下陥没及び肋間陥没、著しい低換気に伴う多呼吸及び散発的な湿性ラ音を認めた。胸部 X 線で左半胸郭に硬化を認めた。血液ガス分析で重炭酸イオンが 16.3、pH が 7.32、二酸化炭素分圧が 32.5、酸素分圧が 39.3 であった。当初は BiPAP を装着したが、徐々に室内空気へと離脱した。治療にはセフォタキシム、クラリスロマイシン、サルブタモール及びブデソニドを投与した。試験 279 日目、胸水の疑いがあり、小児集中治療室に移して沈静化に超音波検査を実施した。肺の超音波検査で左側の実質にエコー高輝度を認め、胸水は多くて 0.3 mm であった。胸水に対する治療薬投与は行わず、胸腔穿刺はドレナージ量が十分でなく完了しなかった。鎮静からの覚醒は良好で、適切な自発呼吸が継続し、経鼻カニューレによる酸素補充で酸素飽和度は 100%、病棟に戻って治療を継続した。試験 287 日目に発熱は回復し、室内空気で酸素飽和度は 96%、換気は正常化し、胸部 X 線で硬化及び胸水を認めなかった。気管支肺炎及び筋萎縮に続発した呼吸不全であったとの結論に至った。同日に「気管支肺炎」の事象は回復と判断した。ただし、同日に「ウイルス感染」が発現し、入院延長となった。発熱があり、軟便の排便回数増加が 48 時間持続した。便培養の結果は陰性であった。診断は胃腸炎であった。サルブタモール及びブデソニドを投与したが、発熱及び軟便に対する治療は行わなかった。試験 293 日目、患者は退院し、「ウイルス感染」の事象は回復と判断した。これらの事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「気管支肺炎」及び「ウイルス感染」の事象は中等度で治験薬との関連なしと

判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：発熱［MedDRA PT：発熱］

この試験中にすでに、「呼吸困難」、「気管支肺炎」、「気管支肺炎」及び「ウイルス感染」による入院があった。事象発現時に併用薬としてトリメトプリム、サルブタモール及びブデソニドを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、吸引、及び BiPAP、及び随時の咳嗽介助を行っていた。試験 327 日目、ISIS 396443 の最終投与から 20 日後又は初回投与から 326 日後に、発熱で来院した後、結核曝露で（軽度で関連なしと判定）入院した。患者の母親が肺結核を有しており、顕微鏡検査は陰性だがポリメラーゼ連鎖反応で結核菌陽性であった。入院中は微熱及び鼻汁が続き、聴診では良好な空気流入と散発的な低音性連続性ラ音を認め、経口栄養は良好であった。全血球計算値、生化学検査値及び免疫グロブリンは正常であった。3 回の胃吸引液で実施した細菌顕微鏡検査及び PCR 検査はいずれも結核菌陰性であり、*Mantoux*（ツベルクリン）検査は 48 時間後の硬結が 0 mm であった。*Lowenstein* 培養は陰性であった。肺の CT スキャンで心臓後方に無気肺を認めた。試験 331 日目、2 ヵ月間のリファンピシン･イソニアジドの退院時処方とともに退院し、「発熱」の事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。非重篤な有害事象である伝染病曝露と同日に報（軽度で関連なしと判定）、報告時点で継続中と判断した。

治験責任医師は、「発熱」の事象は軽度で治験薬とほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと判定した。この報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2008-5403

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：入院及び BiPAP 装着及び酸素療法を伴う呼吸困難［MedDRA PT：呼吸障害］、心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「呼吸困難」及び「心肺停止」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下及び呼吸補助筋の使用があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 19 であった。事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、BiPAP 及び咳嗽介助を行っていた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29 及び 64 日目の投与を行った。

試験 77 日目、ISIS 396443 の最終投与から 15 日後又は初回投与から 76 日後に、感染（原因不明）による呼吸困難が始まった。患者は入院し、BiPAP 装着及び酸素療法を行った。試験 84 日目、ISIS 396443 の最終投与から 22 日後又は初回投与から 83 日後に、呼吸困難が 1～2 時間持続し（詳細の記載なし）、心肺停止から死亡した。死因は呼吸及び心停止と報告された。剖検は実施しなかった。「入院及び BiPAP 装着及び酸素療法を伴う呼吸困難」の事象は死亡時点で継続中と判断した。

「心肺停止」の事象は致死的であった。治験責任医師は、「入院及び BiPAP 装着及び酸素療法を伴う呼吸困難」及び「心肺停止」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

スクリーニング ID：2008-S005

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性

登録日：該当せず

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：重症呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「重症呼吸窮迫」により入院を必要とした投与前の重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴及び併用薬の記載はなかった。事象発現時の換気補助の記載はなかった。

事象発現時に初回投与／シャム処置を受けていなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、スクリーニング完了前の初回投与／シャム処置前に、呼吸窮迫により入院した。入院中は換気補助を継続した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に患者は死亡と報告された。「重度呼吸窮迫」の事象は致死的であった。剖検は実施しなかった。治験薬の投与は行わなかった。

初回投与／シャム処置前に発現したため、治験責任医師は「重症呼吸窮迫」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。初回投与／シャム処置前に発現したため、治験依頼者はこの事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

スクリーニング ID：2008-S006

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：女性

登録日：該当せず

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「呼吸器感染」により入院を必要とした投与前の重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。事象発現時の既往歴及び併用薬の記載はなかった。事象発現時の換気補助の記載はなかった。

事象発現時に初回投与／シャム処置を受けていなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、気道感染が発現して入院し、集中治療室（ICU）に入室となった。行った治療は報告されていない。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ICU で死亡した。事象の転帰は致死的であった。剖検は実施しなかった。入院記録／死亡診断書は得られなかった。治験薬の投与は行わなかった。

初回投与／シャム処置前に発現したため、治験責任医師は「呼吸器感染」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。初回投与／シャム処置前に発現したため、治験依頼者はこの事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2010-5026

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性

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

非重篤な注目すべき有害事象：両前腕の貧血母斑［MedDRA PT：貧血母斑］、右手の血管炎疑い［MedDRA PT：血管炎］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「右手の血管炎疑い」及び「両前腕の貧血母斑」の関心のある非重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には肺炎、嚥下障害、筋緊張低下、くも膜炎、呼吸補助筋の使用及び筋力低下があった。胃瘻管による経管栄養を行っていた。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 13 であった。事象発現時に併用薬としてセフロキシムを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、吸引及び BiPAP を行っていた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目の投与を行った。

20[redacted]年[redacted]月（日時不明）、非重篤な有害事象として右頬にブドウ球菌皮膚感染が発現した（中等度で関連なしと判定）。20[redacted]年[redacted]月（日時不明）、事象は回復と判断、別の非重篤な有害事象として右手のブドウ球菌皮膚感染が報告された（中等度で関連なしと判定）。血管炎に対する治療としてセフロキシムを投与した。これらの事象の詳細について記載はなかった。20[redacted]年[redacted]月（日時不明）、非重篤な有害事象として両前腕に貧血母斑が発現した（詳細の記載なし）。右手のブドウ球菌皮膚感染の事象は試験 293 日目に回復と判断した。試験 295 日目、ISIS 396443 の最終投与と同日又は初回投与から 294 日後に、非重篤な有害事象として右手の血管炎の疑いが発現した。その後、試験 325 日目に非重篤な有害事象として左手の血管炎の疑いも発現した（軽度で関連なしと判定）。凝血異常、自己免疫障害及び皮膚疾患の家族歴はなかった。8 週間のうちに無痛の先端病変が生じたと報告された。最初に赤色の斑状皮膚病変を認め、後に暗赤色の病変となり、その後 4 週間で潰瘍化し痂皮を形成した。生検では、赤血球及び無定形好酸球性物質を伴う閉塞を示す真皮浅層の血管、及び血管内腔の一部に早期の壊死を認めたが、白血球破砕や顕著な炎症はなかった。わずかな皮膚浮腫及び限局性出血もみられたが、全身性血管炎の症状はなかった。凝血異常及び免疫疾患に関して臨床検査で注目すべき結果はなかった。ポリエチレングリコール及びパリビズマブを月 1 回投与した。非重篤な有害事象である口唇ヘルペスの疑いも試験 343 日目に発現し（軽度で関連なしと判定）、これはアシクロビル投与後の 20[redacted]年[redacted]月（日時不明）に回復した。血管炎の事象に対する治療は行わなかったが、数ヵ月後に病変は自然に回復したと報告された。右手及び左手の血管炎の疑いの事象は 20[redacted]年[redacted]月（日時不明）に回復と判断、両前腕の貧血母斑の事象は報告時点で継続中であった。先端に分布する無痛の潰瘍性病変の再発が続いた。

これらの事象の発現前に治験薬の投与を完了していたため、これらの事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「右手の血管炎疑い」及び「両前腕の貧血母斑」の事象を軽度で治験薬と多分関連ありと判定した。自律神経障害及び灌流不良がこれらの事象の一因であった可能性があると報告されている。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2010-5044

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸不全を伴う肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、気管支炎［MedDRA PT：気管支炎］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「呼吸不全を伴う肺炎」、「呼吸不全」及び「気管支炎」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、1、15、29、64、183 及び 302 日目に換算等価用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴にはウイルス感染、血管腫、くも膜炎、不随意性筋収縮、筋緊張低下、筋力低下、胸郭変形及び呼吸補助筋の使用があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 29 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64 及び 183 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全を伴う肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助は不要であった。入院前に数日間、上気道感染で状態が悪かった。治験薬の初回投与 1 日後、非重篤な有害事象として軽度の感冒が発現し（軽度で関連なしと判定）、これは試験 3 日目に回復と判断した。試験 5 日目、ISIS 396443 の初回投与から 4 日後に、努力性呼吸、粘液産生増大、空咳及び弱吸啜で来院した。身体的診察で漿液性鼻炎、鼻腔開大、両肺の肺胞性呼吸音、肋骨下領域に陥没、肋間領域に軽度の陥没を認めた。同日に非重篤な有害事象として 39.4°C の発熱（中等度で関連なしと判定）もあった。検査（詳細不明）では細菌性肺炎が疑われたが、後日細菌性肺炎は否定された。セフロキシム、生理食塩水の吸入、キシロメタゾリン及び解熱剤（詳細不明）を投与した。このほかに、呼吸補助のため少量の酸素補充及び理学療法を行った。試験 6 日目に無熱となったが、安静時に酸素を持続的に必要としたことから入院のまま看護を継続した。試験 12 日目、患者の状態は改善した。無熱で一般状態は良好と報告され、同日に退院した。「呼吸不全を伴う肺炎」及び「呼吸不全」の事象は回復と判断した。これらの事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。非重篤な有害事象である発熱は報告時点で継続中と判断した。

治験責任医師は、「呼吸不全を伴う肺炎」及び「呼吸不全」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：気管支炎［MedDRA PT：気管支炎］

この試験中にすでに、「呼吸不全を伴う肺炎」及び「呼吸不全」による入院があった。事象発現

時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助は不要であった。試験 22 日目、ISIS 396443 の最終投与から 6 日後又は初回投与から 21 日後に、うっ血性の呼吸増大、灰色がかった皮膚、漿液性鼻炎及び鼻閉のため地域病院に入院した。当初は間歇的な酸素補充を行った。身体的診察で両肺の肺胞性呼吸音及び飛蜂音を呼気時に認めたが、ラ音はなかった。サルブタモール、点鼻剤（詳細不明）及び塩化ナトリウム吸入剤を投与した。このほかに、分泌物除去を助けるため毎日の呼吸療法を行った。試験 24 日目、パリビズマブワクチンを接種した。試験 25 日目、状態は安定し発熱もなく、患者は退院した。同日に事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「気管支炎」の事象を軽度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2010-5047

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、ボカウイルスによる呼吸器感染［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］、ライノウイルスによる呼吸器感染［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「呼吸不全」、「ボカウイルスによる呼吸器感染」及び「ライノウイルスによる呼吸器感染」により入院を必要とした重篤な有害事象、及び「呼吸不全」の致死的で重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、1、15、29、64、183 及び 302 日目に換算等価用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下、呼吸補助筋の使用、くも膜炎、不随意性筋収縮、筋力低下、胸郭変形及び先天性母斑があった。胃瘻管による経管栄養を行っていた。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 28 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に初回のシャム処置を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29 及び 64 日目のシャム処置を行った。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

事象発現時に併用薬としてパラセタモール及びミコナゾールを使用していた。事象発現時に換気補助として、随時の胸部理学療法手技及び吸引を行っていた。初回のシャム処置と同日、非重篤な有害事象として体重減少を認めた（軽度で関連なしと判定）。試験 2 日目、この事象により経鼻胃管留置を実施した。試験 15 日目、胸部 X 線で異常所見を認め、同日に非重篤な有害事象として酸素飽和度低下をきたし（軽度で関連なしと判定）、呼吸不全が始まった（中等度で関連なしと判定）。酸素療法を開始し、7 日間のアンピシリン及びスルバクタム療法を行ったが、健康状態は改善しなかった。試験 16 日目に非重篤な有害事象として発熱があった（中等度で関連なしと判定）。試験 24 日目、最後のシャム処置から 9 日後又は最初のシャム処置から 23 日後に、呼吸不全の悪化により入院した。このとき、こきゅうすうは 68 bpm、心拍数は 180 bpm、室内空気でパルスオキシメーターの値は 79%及び 80%であった。入院の約 1 週間前に、頻呼吸、呼吸困難、発汗及び発熱を伴い患者の一般状態が悪化した。身体的診察で舌上の鵞口瘡、頻呼吸、肋骨下陥没、左底領域の呼吸音減弱、及び全般的な筋緊張低下を認めた。継続酸素補充を 0.5～1 L/分で行った結果、酸素飽和度は 95%を超え安定に維持された。それでもなお、頻呼吸及び空咳が持続した。当初、経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）挿管を予定したが、一般健康状態が悪化したため実施しなかった。試験 29 日目にパリビズマブを注射した。試験 29 日目に非重篤な有害事象として頻脈も発現した（軽度で関連なしと判定）。3 回目のシャム処置を行う前、心拍数が 177 bpm に上昇した。投与後、心拍数は 138～164 bpm の範囲であった。投与後の心電図所見は正常であった。試験 32 日目、患者は自宅近隣の小児病院に転院した。転院時の臨床検査ではヘマトクリットが 38.5%、

二酸化炭素分圧（CO2）が 61.4 mmHg、酸素分圧が 80.2 mmHg、重炭酸イオンが 32.6（単位の記載なし）、乳酸が 1.1 mmol/L であった（基準値の記載なし）。翌日の臨床検査では白血球数が 17,140/μL、C 反応性タンパク質（CRP）が 2.9 mg/L であった（基準値の記載なし）。酸素補充で換気補助を行い、毛細血管血液ガス分析値は良好であった。試験 36 日目、喀痰培養で Candida albicans の増殖が陽性であった。患者の状態が悪化していることを両親と協議した結果、両親は侵襲的手段を拒否した。試験 39 日目、発熱を伴う感染が発現したが、炎症パラメータの上昇はみられず、患者の一般状態に影響はなかった。試験 40 日目に、フロー発生器一体型加湿器（AIRVO）で流量 1.5～2 L/分の自宅酸素療法を行うこととして退院、事象は重篤の基準をもはや満たさなかったが非重篤な有害事象として持続した（軽度で関連なしと判定）。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。非重篤な有害事象である体重減少及び酸素飽和度減少は報告時点で継続中と判断した。

治験責任医師は、「呼吸不全」の事象は中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：ボカウイルスによる呼吸器感染［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］

この試験中にすでに、「呼吸不全」による入院があった。事象発現時に酸素補充、及び併用薬としてパラセタモール及びミコナゾールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、及び吸引を状態悪化時に行っていた。試験 47 日目、最後のシャム処置から 46 日後又は最初のシャム処置から 46 日後に、最高 40°C の発熱があった後で呼吸器感染により入院した。非重篤な有害事象として不穏も発現した（軽度で関連なしと判定）。入院時に患者の体重は 6.5 kg、体温は 37°C、心拍数が 185 bpm、血圧が 145/75 mmHg、平均動脈圧が 115 mmHg、呼吸数が 50 bpm であった。咽頭培養はボカウイルス陽性であった。傾眠をきたし、自発的な開眼はなく、頻呼吸及び逆呼吸を認めた。末梢脈拍の触診は良好で、皮膚は暖かかったが灰色から淡いピンクで、毛細血管再充満時間は 3 秒未満、触診で腹部は完全に柔らかく圧痛はなかった。四肢の自発運動の減弱並びに基礎疾患と一致する筋肉の緊張低下を認めた。臨床検査では血液ガス分析の pH が 7.17、pCO_2 が 109 mmHg、白血球数が 17,000/μL であった。BiPAP 吸入酸素濃度（FiO_2）0.45 で酸素飽和度（SpO_2）は 96%であった。治療薬としてクロニジン、モルヒネ、マクロゴール、塩化カリウム、重炭酸ナトリウム、グルコース及びメロペネムを投与した。非侵襲的換気の調節で患者の状態は改善し、経管栄養を再開した。試験 59 日目、患者は退院し、「ボカウイルスによる呼吸器感染」及び発熱の事象は回復と判断した。二相性の持続的気道陽圧を在宅換気補助に追加した。非重篤な有害事象である不穏は報告時点で継続中と判断し、非重篤な有害事象である頻脈は試験 66 日目に開封と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「ボカウイルスによる呼吸器感染」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：ライノウイルスによる呼吸器感染［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

この試験中にすでに、「呼吸不全」及び「ボカウイルスによる呼吸器感染」による入院があった。事象発現時に酸素補充、及び併用薬としてパラセタモール及びミコナゾールを使用していた。事象発現時に換気補助として、随時の胸部理学療法の排痰手技、随時の吸引及び毎日の BiPAP を行っていた。試験 66 日目に非重篤な有害事象として発熱があった（軽度で関連なしと判定）。試験 71 日目、最後のシャム処置から 5 日後又は最初のシャム処置から 70 日後に、すでに非重篤な有害事象として報告されていた呼吸不全の悪化、分泌増加と関連するライノウイルスによる呼吸器感染、及び不安定な酸素飽和度で入院した。濃縮後の鼻汁の顕微鏡検査は *Acinetobacter baumannii*、*Klebsiella pneumonia*、黄色ブドウ球菌、緑色連鎖球菌、*Neisseria* 及び *Corynebacterium* 種及び *Stenotrophomonas maltophilia* が陽性であった。同日に非重篤な有害事象として C 反応性タンパク質（CRP）上昇も発現した（中等度で関連なしと判定）。ライノウイルスの検査が陽性で、CRP は約 70 mg/L に上昇していた。セフロキシム、アヘン剤（詳細不明）、並びに解熱剤としてメタミゾール及びパラセタモールを投与した。在宅治療用装置で換気補助を行った。この後、一般状態の悪化が進み、低酸素症も悪化した。試験 79 日目に病院で死亡、死因は呼吸器感染による呼吸不全と報告された。「ライノウイルスによる呼吸器感染」、体重減少、発熱及び CRP 上昇の事象は死亡時点で継続中と判断した。剖検は実施せず、死亡証明書は得られていない。

「呼吸不全」の事象は致死的であった。治験責任医師は、「ライノウイルスによる呼吸器感染」及び「呼吸不全」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2010-5087

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：気管支炎［MedDRA PT：気管支炎］、気道感染［MedDRA PT：気道感染］、右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］、右上葉無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］、右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「気管支炎」、「気道感染」、「右上葉無気肺」、「右上葉無気肺の増悪」、「右上葉無気肺」及び「肺炎」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には呼吸補助筋の使用、RS ウイルス気管支炎、嚥下障害、筋力低下、頭蓋奇形、筋緊張低下、くも膜炎及び不随意性筋収縮があった。胃瘻管（G チューブ）による経管栄養を行っていた。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 18 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：気管支炎［MedDRA PT：気管支炎］

事象発現時に併用薬として塩化ナトリウム及びコレカルシフェロールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び BiPAP を行っていた。試験 6 日目に非重篤な有害事象としてウイルス感染が発現した（軽度で関連なしと判定）。試験 8 日目、ISIS 396443 の初回投与から 7 日後に、酸素飽和度の低下が始まり、頻呼吸が発現し、気管支炎で入院した。在宅治療用 BiPAP 設定で酸素療法を 1 日間実施した。発熱はなかったが持続的な頻呼吸の症状を示し、肺音は断続性の水泡性ラ音を認めた。試験 11 日目、安定した状態で感染の徴候もなく退院し、事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。試験 16 日目、非重篤な有害事象であるウイルス感染は回復と判断した。

治験責任医師は、「気管支炎」の事象を軽度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：気道感染［MedDRA PT：気道感染］

この試験中にすでに、「気管支炎」による入院があった。事象発現時に併用薬として塩化ナトリウム及びコレカルシフェロールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び BiPAP を行っていた。試験 28 日目に患者の母親が初めて呼吸分泌増加に気付き、酸素飽和度が 84%に低下したが、自然に回復した。試験 29 日目、ISIS 396443 の最終投与から 14 日後又は初回投与から 28 日後に、再び酸素飽和度の持続的低下をきたして入院した。同日に非重

篤な有害事象として右上葉無気肺が発現した（軽度で関連なしと判定）。身体的診察で肋間陥没及び両肺のラ音を伴う呼吸切迫（42 bpm）を認めた。臨床検査では C 反応性タンパク質が 21 mg/L（基準値：<5 mg/mL）、ヘマトクリットが 30.6%（基準値：37～52%）、ヘモグロビンが 10.7 g/dL（基準値：12～18 g/dL）、血小板数が 403×10^9/L（基準値：$140～400 \times 10^9$/L）、赤血球（RBC）数が 3.96×10^{12}/L（基準値：$4.2～6.3 \times 10^{12}$/L）であった。入院日に実施した胸部 X 線で、右上葉及び中葉の無気肺とともに左肺の明白な過膨張を認め、縦隔及び気管の右方移動があった。CPAP を行ったが呼吸不全が悪化し、挿管して BiPAP に変更した。挿管後に再度実施した胸部 X 線では、右肺の換気が幾分改善していた。試験 30 日目、再び胸部 X 線を実施したが顕著な改善はみられなかった。気管分泌液は *Moraxella catarrhalis* が多量に含まれ（軽度で関連なしと判定）、multiplex アッセイでライノウイルス陽性であった（軽度で関連なしと判定）。試験 32 日目に臨床検査で C 反応性タンパク質が 10 mg/L、ヘマトクリットが 25.5%、ヘモグロビンが 9.0 g/gL、RBC 数が 3.36×10^{12}/L、白血球（WBC）数が 10.81×10^9/L（基準値：$4.0～10.0 \times 10^9$/L）であった。試験 34 日目に抜管し、在宅治療用換気装置に変更した。治療薬としてピペラシリン／タゾバクタム、アンピシリン、ドルナーゼアルファ及びサルブタモールを投与した。ヘモグロビン値の微減により、経腸で鉄置換療法を開始した。事象発現によって治験薬を休薬した。非重篤な有害事象であるモラクセラ検査陽性及びヒトライノウイルス検査陽性も含め、事象は試験 37 日目に回復と判断し、試験 38 日目に治験薬の投与を再開した。試験 42 日目に退院した。

治験責任医師は、「気道感染」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］

この試験中にすでに、「気管支炎」及び「気道感染」による入院があった。事象発現時に併用薬として塩化ナトリウム及びコレカルシフェロールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び及び BiPAP 及び吸引を状態悪化時に行っていた。試験 109 日目に発熱があり（軽度で関連なしと判定）、体温 38.5°C で来院した。母親の報告では、この時よりも 2、3 日前に痰も認めた。臨床検査の結果は正常で、C 反応性タンパク質が 0.92 mg/dL 及び WBC 数が 15.8×10^9/L であった（基準値の記載なし）。試験 110 日目、ISIS 396443 の最終投与から 39 日後又は初回投与から 109 日後に、右上肺葉の無気肺（すでに報告されていた事象）が悪化、非重篤な有害事象である発熱は回復と判断した。同日に心拍数 210 bpm の頻脈をきたし、呼吸切迫を呈し、酸素飽和度が 90%に低下した。救急医に連絡し、酸素補充を行いつつ病院に搬送した。入院時の C 反応性タンパク質は 4.69 mg/dL であった（基準値：<5 mg/L）。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のスクリーニングは陰性であった。胸部 X 線で無気肺を認めた。入院後、少ない酸素供給量に忍容性を示した。在宅換気装置の設定を変更し、アモキシシリン／クラブラン酸、サルブタモール及び塩化ナトリウムを投与した。良好な一般健康状態で試験 112 日目に退院し、事象は重篤の基準をもはや満たさなかったが非重篤な有害事象として持続した（軽度で関連なしと判定）。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「右上葉無気肺」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：右上葉無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］

この試験中にすでに、「気管支炎」、「気道感染」及び「右上葉無気肺」による入院があった。事象発現時に併用薬として塩化ナトリウム及びコレカルシフェロールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び及びBiPAP及び吸引を状態悪化時に行っていた。試験 120 日目、右側無気肺の精査及び在宅機械的換気のチェックのため小児呼吸器外来を受診した。胸部 X 線で右側半胸郭のほぼ完全な不透明化を認め、これにより右横隔膜が隠れていた。左肺の過膨張に伴う横隔膜低下がみられ、恐らく補償作用によると思われた。心臓輪郭及び気管の右方移動を認めた。試験 121 日目、ISIS 396443 の最終投与から 50 日後又は初回投与から 120 日後に、すでに非重篤な有害事象として報告されていた右上葉無気肺の悪化が「既存の無気肺からの顕著な改善なし」とされ、精査のため入院した。血液ガス分析で pH が 7.41、pCO_2 が 34.4 mmHg、HCO_3 が 22.4 mmol/L、過剰塩基が 2.7 mmol/L であった（基準値の記載なし）。胸膜超音波検査では右肺に無気肺を認めず、右後上肺野の低換気は軽微であった。診断用の検査結果は急性／急性再発事象というより右肺の形成不全を示していた。しかし、肺炎後の残存所見を完全に否定できなかった。在宅機械的換気の設定によって、入院中に夜間 pCO_2 が 35 mmHg となる過換気が生じた。咳嗽介助を行った。咳嗽介助とともに、退院前に機械的換気の設定を変更した。試験 122 日目、良好な状態で患者は退院した。再発無気肺は鑑別診断が必要であった。同日に「右上葉無気肺の悪化」の事象は重篤の基準をもはや満たさなかったが非重篤な有害事象として持続した（軽度で関連なしと判定）。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「右上葉無気肺の増悪」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］

この試験中にすでに、「気管支炎」、「気道感染」、「右上葉無気肺」及び「右上葉無気肺の悪化」による入院があった。事象発現時に併用薬として塩化ナトリウム、モビコル及びコレカルシフェロールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び及び BiPAP 及び吸引を状態悪化時に行っていた。この入院の前に（日時不明）、超音波検査で右側に換気された肺領域を認め、形成不全が考えられた。試験 142 日目、胸部 CT スキャンで右上肺野に無気肺を認めた。試験 161 日目、ISIS 396443 の最終投与から 90 日後又は初回投与から 160 日後に、すでに報告されていた右上葉無気肺の悪化に対して予定していた気管支鏡検査のため入院した。この入院時に、胸部 X 線で継続的な右上葉の無気肺を認めた。試験 162 日目、気管支鏡検査及び塩化ナトリウムとアセチルシステインによる洗浄を実施した。この後、換気目的で挿管し、小児集中治療病棟に移した。気管支鏡検査後の胸部 X 線では持続的な右葉の無気肺を認めた。試験 163 日目に再び気管支鏡検査を実施し、セグメント 2 の深部に線維状のプラグを認め、これは塩化ナトリウムとアセチルシステインによる洗浄後にも残存していた。同日、末梢静脈の確保が難しかったため左鎖骨下静脈に中心静脈カテーテルを留置した。カテーテル挿入中に気胸が生じた（治療内容の記載なし）。経過観察の胸部 X 線で気胸の消退を認めるとともに、以前特定されていた右葉無気肺に伴う縦隔の右方移動及び一過性の右上肺葉の無気肺を認めた。気管気管支分泌液の培養は *Enterobacter cloacae*、*Streptococcus mitis*、緑色連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、*Neisseria subflava*、*Neisseria* 種及び *Hemophilus parainfluenzae* が陽性であった。アンピシリン、ゲンタマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム及びゲンタマイシンを投与した。患者の状態は改善し、抜管した後に在宅換気装置による非侵襲的換気補助に移行した。このほかに、塩化ナトリウム（3%）溶液の吸

入療法、分泌緩和用にアセチルシステインの静脈内投与、及びマクロゴールの投与を行った。胸膜超音波検査で既知の右上葉無気肺を認め、胸水はなかった。試験 165 日目、胸部 X 線で肺拡張不全による左上肺野の透過性低下を認めた。右上葉無気肺及び両肺尖部の胸膜陰影拡大もみとめ、これは恐らく胸水によると考えられた。この 2 日後の胸部 X 線では、左肺葉の換気が右上部で改善しており、右上肺野の無気肺は継続していた。試験 171 日目に心筋酵素の検査を行った（クレアチニンキナーゼが 288 U/L［基準値：<170 U/L］、クレアチニンキナーゼ MB アイソザイムが 45 U/L［基準値：<25 U/L］）。試験 171 日目、無気肺はあったが一般状態良好にて退院･帰宅した。退院 1 週間後に経過観察の胸部 X 線を予定した。同日に「右上葉無気肺」の事象は重篤の基準をもはや満たさなかったが非重篤な有害事象として持続し（軽度で関連なしと判定）、報告時点で継続中と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「右上葉無気肺」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

この試験中にすでに、「気管支炎」、「気道感染」、「右上葉無気肺」、「右上葉無気肺の悪化」及び「右上葉無気肺」による入院があった。事象発現時に併用薬として塩化ナトリウム、モビコル、ドルナーゼアルファ及びコレカルシフェロールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法の排痰手技、咳嗽介助、吸引及び BiPAP を行っていた。試験 295 日目、呼吸困難、頻呼吸、咳嗽、頻脈、粘液閉塞増大、39℃ の発熱及び酸素飽和度低下が始まった。患者は飲水も拒絶した。試験 296 日目、非重篤な有害事象として発熱（同日に回復）及び C 反応性タンパク質（CRP）上昇が発現した（いずれも中等度で関連なしと判定）。セフロキシム及びドルナーゼアルファの投与を開始した。試験 297 日目、ISIS 396443 の最終投与から 106 日後又は初回投与から 296 日後に、酸素飽和度が 85%まで低下を続け、患者は入院した。入院時には換気補助なく室内空気で呼吸していた。身体的診察で頻呼吸、呼吸困難、重度粘液蓄積、両側性肺の低音性連続性ラ音、及び喘鳴を伴う呼気終末時の静かな湿性ラ音を認めた。胸部 X 線で右上葉無気肺に変化はなく、左肺の過膨張を認めた。*Hemophilus parainfluenzae* 複合体及びヒトメタニューモウイルスが陽性であった。気道内の著しい粘液産生増加によって治療 2 日目から酸素療法の追加が必要となった。C 反応性タンパク質が上昇したためゲンタマイシンを投与し、その後セフロキシム単剤療法に変更した。発熱の再発もあり、さらにイブプロフェン、パラセタモール及びメタミゾールを投与した。試験 301 日目に解熱した。治療期間中に在宅換気の設定を上げた。患者の状態は安定し、事象は試験 305 日目に回復と判断した。試験 307 日目、非重篤な事象である発熱は軽度に改善したが、試験 319 日目には中等度に悪化し、報告時点で継続中であった。試験 307 日目には非重篤な有害事象である CRP 上昇も回復と判断した。「肺炎」の事象発現によって治験薬を休薬し、試験 330 日目に再開した。

治験責任医師は、「肺炎」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2010-5095

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「呼吸器感染」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴にはウイルス感染、紅斑、不随意性筋収縮、くも膜炎、筋緊張低下、筋力低下、胸郭変形及び逆流性胃炎があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 49 であった。事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助は不要であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64 及び 183 日目の投与を行った。

試験 21 日目、ISIS 396443 の最終投与から 6 日後又は初回投与から 20 日後に、予定していた RS ウイルスワクチン（パリビズマブ）接種のため来院した。このとき、発熱はなかったが 2 日間のうっ血性の呼吸増大と粘液増加を伴う上気道感染が発症していた。ワクチンの接種は行わず、救急科に紹介された。当初の身体的診察所見には、漿液性鼻炎による鼻呼吸障害、ラ音を認めない両肺の肺胞性呼吸音、及び筋緊張低下があった。一般状態及び栄養状態は良好であった。臨床検査で注目すべき結果はなかった。上気道感染と診断され、対症療法のため入院した。塩化ナトリウムの吸入及びキシロメタゾリン点鼻投与を行った。入院中に換気補助は必要なく、心肺状態は安定していた。試験 24 日目、事象は回復と判断し、患者は良好な状態で退院した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「呼吸器感染」の事象は軽度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:2010-5096

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：RS ウイルス肺炎［MedDRA PT：RS ウイルス肺炎］、急性気道閉塞［MedDRA PT：閉塞性気道障害］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人男児の「RS ウイルス肺炎」及び「急性気道閉塞」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、12 mg に相当する用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、体重増加不良、ウイルス性気道感染、機械的換気、嚥下障害、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、胸郭変形、筋力低下、血管腫が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、30 であった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：RS ウイルス肺炎［MedDRA PT： RS ウイルス肺炎］

本事象発現時点での併用薬として、ドルナーゼアルファが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 4 日後、ISIS 396443 の初回投与から 32 日後の Day 33 に、RS ウイルス肺炎が認められ、断続的に酸素飽和度が低下したため入院した。入院前、本被験者の呼吸が気道内の粘液により呼吸が妨げられつつあった。この症状のほか、体温が上昇（体温不明）、酸素飽和度が 40%まで低下、60 bpm の徐脈が見られた。食事の調節後（詳細不明）、息詰まりや吐き出しも繰り返し認められた。入院時の身体所見では、粗いラ音の偏在、頸部及び肋間陥凹のほか、呼吸の逆転が見られた。マスクによる換気を開始した。本被験者の胸部 X 線検査では、浸潤物による右肺葉、特に基底部の透明度の低下が認められた。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による咽頭部分泌物の RS ウイルス検査を行ったところ、陽性であった。さらに咽頭部分泌物を培養したところ、緑膿菌、カンジダ・グラブラータ、クレブシエラ・オキシトカの増殖について陽性を示した。Day 37 にシュードモナス菌の検査を行ったところ、陽性を示した（重篤でない有害事象。軽度及び治験薬と関連なしと評価）。血液培養では増殖を示さなかった。1 日 18～24 時間の非侵襲的換気が開始された。セフロキシム、セファレキシン、ピペラシリン、トブラマイシン、及びピペラシリン/タゾバクタムが投与された。継続的な吸入療法、呼吸運動、非侵襲的換気による持続的な呼吸補助により、本被験者の状態が改善した。Day 47 の RSV-PCR 検査の結果は陰性であった。Day 52 に、重篤でない有害事象であるシュードモナス菌陽性は解消したと判断された。Day 53 に本被験者は退院し、非侵襲的換気を 1 日 2～4 時間、数回行う際に換気器具を取り外すことができるようになった。同

日、「RS ウイルス肺炎」は解消したと判断された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「RS ウイルス肺炎」を高度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：急性気道閉塞［MedDRA PT：閉塞性気道障害］

本被験者は、本治験期間中、「RS ウイルス肺炎」により入院していた。本事象発現時点での併用薬として、ドルナーゼアルファが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 34 日後、ISIS 396443 の初回投与から 62 日後の Day 63 に、急性気道閉塞の症状が認められた。本被験者の両親が本被験者にチアノーゼが認められた際、自宅での換気設定のため予定されていた入院のため、本被験者を連れて来院するところであった。それまで咳や息詰まりの症状はなかった。直ちにバッグバルブマスクでの換気により心肺機能蘇生を開始した。本被験者の心拍数は減少したものの心拍自体はあったため、心臓マッサージは行われなかった。救急隊は 5～7 分以内に到着したが、本被験者の脈拍を検知することができなかったため、蘇生措置が開始された。救急小児科医により、心拍数 120 bpm が確認された。本被験者は、ドクターヘリにて病院に搬送された。搬送中、本被験者は挿管され、気管内の大量のミルクが除去された。病院に到着時、本被験者の状態は安定していた。胸部 X 線検査の結果、誤嚥又は気胸の兆候は見られなかった。気管分泌物の培養及び感度検査では、ピペラシリン/タゾバクタム及びトブラマイシンへの感受性を有するエンテロバクター・クロアカ複合体、緑膿菌、アシネトバクター・バウマニ複合体が検出された。顕微鏡検査の所見では、様々な線毛上皮、顆粒球、グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌が確認された。本事象の結果として、Day 64 に治験薬の投与が一時的に中断された。Day 71 には、本被験者の細菌培養でシプロフロキサシンに対して感受性があるクレブシエラ・オキシトカが陽性であった。同日、抜管された。Day 72、鼻咽頭培養の結果、生理学的混合微生物が確認された。トブラマイシンを加えたタゾバクタム静注液を投与したが、その後シプロフロキサシンの経口投与に切り替えられた。入院中、本被験者に凝視が繰り返し認められた後に脳波検査を行ったが、発作障害を示すエビデンスは見られなかった。Day 76 には、重篤でない有害事象の発熱（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。Day 77 に行われた胸部 X 線検査の結果は正常であった。同日、「急性気道閉塞」は解消したと判断された。Day 78、治験薬の投与が再開された。Day 79 に本被験者は退院した。Day 87、発熱は解消したと判断された。

治験責任医師は、「急性気道閉塞」を高度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2010-5192

スクリーニング ID：2010-S005

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：女

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

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：気道感染［MedDRA PT：気道感染］、右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児の「気道感染」、「右上葉無気肺」による入院を必要とした治験薬投与前の重篤な有害事象、「呼吸不全」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、12 mg に相当する用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、気道感染、嚥下障害、筋緊張低下、反射消失、呼吸補助筋の動員、筋力低下が挙げられる。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、29 であった。

この最初の事象が発現した時点で、本被験者は初回シャム処置をまだ受けていない。

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：気道感染［MedDRA PT：気道感染］、右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］

治験薬投与前の本事象発現時点での併用薬として、ラクツロースが挙げられる。治験薬投与前の本事象発現時点での換気補助として、用手的胸部理学療法を時々用いていた。Day -9 に呼吸困難が認められ、呼吸仕事量が増加した。本被験者は母親の膝の上に座っていたが、チアノーゼが認められ、酸素飽和度は 89%であった。同日その後、本被験者は入院した。入院中、酸素飽和度は 88%にまで低下、多量の粘液の出る咳をしていたが、自力で急速に回復した。吸引が行われ、粘度の高い粘液が多量に吸引された。胸部 X 線検査の結果、多量の浸潤物に対応して右上葉に翳りが見られた。左肺には胸水の兆候がなく、陰影もなかった。血液検査の結果、感染パラメータ及び血液ガス検査の結果は基準値であった。本被験者にはイプラトロピウム及びキシロメタゾリン点鼻薬を投与、7 日間のアモキシシリン/クラブランの投与を開始した後、予防療法としてスルファメトキサゾール/トリメトプリムを投与した。本被験者はそのまま安定し、酸素補給は不要であった。Day -7 に本事象は解消したと判断され、本被験者は安定した状態で退院した。本事象は治験薬の初回投与前に生じたため、治験薬に対応は取られなかった。

治験責任医師は「気道感染」及び「右上葉無気肺」を中等度と評価、本事象は初回シャム処置を受ける前に生じたため関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象が初回シャム処置の前に生じたため、治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

本被験者は Day 1 の初回シャム処置を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は本治験期間中、「気道感染」及び「右上葉無気肺」により入院していた。本事象発現時点の併用薬として、ラニチジン、ラクツロース、キシロメタゾリンが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、吸引を毎日受けていた。Day 15 には、重篤でない有害事象の呼吸不全（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。同時に、重篤でない有害事象として高度の粘液閉塞（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が Day 1 から持続していた。治療薬として、アモキシシリン/クラブラン酸及びセファクロルの投与を受けた。それ以上の詳細情報は提供されていない。初回シャム処置から 15 日後の Day 16 に呼吸不全が悪化、 粘液が過剰分泌し、酸素飽和度が約 80%にまで一時的に低下、70～80 bpm の徐脈が見られた。同日本被験者は入院、最高 8 L の酸素を 100%で補給する呼吸補助を受けた。臨床検査の結果、血液ガス検査、その他診断検査の所見については提供されていない。本被験者は、サルブタモール及び塩化ナトリウム噴霧剤の投与を受け、吸引を毎日実施、酸素飽和度及び脈拍数に改善が見られた。本被験者の病状が終末期であったため、緩和療法が行われた。本被験者は、アモキシシリン/クラブラン酸の維持投与及び経腸栄養を受けた。Day 21 の夜に、酸素飽和度低下及び徐脈が認められ、緩和のためモルヒネとミダゾラムが投与された。同日本被験者は死亡、死因は呼吸不全と報告された。剖検は行われていない。重篤でない有害事象である高度の粘液閉塞は、本被験者の死亡時点で継続中であると判断された。

「呼吸不全」は死に至るものであった。治験責任医師は、「呼吸不全」を高度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2010-5219

生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人男児の「呼吸不全」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、12 mg に相当する用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、体重減少、肺炎、筋緊張低下、胸郭変形、反射消失、舌の運動障害、筋萎縮、呼吸補助筋の動員、気管内挿管、抜管が挙げられる。胃瘻管による栄養補給（詳細不明）を行っていた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、11 であった。本事象発現時点の併用薬については報告されていない。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法を毎日受けていた。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

ISIS 396443 の前回の投与から 6 日後、ISIS 396443 の初回投与から 35 日後の Day 36 に、呼吸不全が認められ、その後挿管のため入院した。Day 37 に行った RS ウイルスの検査は陽性であった。同日、気管内挿管を行った。Day 41 には軽度の換気を開始した。換気補助の初回離脱は、分泌物の問題が生じたため失敗した。Day 42 に本被験者の両親は、本被験者について蘇生措置拒否（DNR 指示）とすることを決定した。Day 43 に、抜管して CPAP マスクに移行したことにより、継続的な換気補助からの離脱が可能になった。同日の抜管後、自発呼吸はほぼ不十分であった。スワブを用いた RS ウイルスの再検査の結果は、陰性であった。マスクによる換気補助にもかかわらず、二酸化炭素濃度が高く、酸素飽和度が急速に低下し続けた。Day 44、本被験者は死亡した。死因は呼吸不全と報告された。本被験者の両親は剖検を拒否した。.

「呼吸不全」は死に至るものであった。治験責任医師は、「呼吸不全」を高度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2011-5224

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児生命を脅かす、医学的に重大な「呼吸不全」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、12 mg に相当する用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、筋力低下、反射消失、不随意性筋収縮、湿疹、脂漏性皮膚炎が挙げられる。本被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、33 であった。本事象発現時点の併用薬として、フッ化ナトリウム/コレカルシフェロールの投与を受けていた。本事象の発現時点で換気補助は必要なかった。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

本事象が認められる 5 日前、本被験者は Day 29 のシャム処置を受けるため入院した。入院中、本被験者の呼吸仕事量が増加、塩化ナトリウムとサルブタモールを投与した結果、改善した。退院後、体温が 1 日 38°C であったが、全体的には通常の健康状態であった。

前回のシャム処置から 4 日後、初回のシャム処置から 312 日後の Day 32 に、チアノーゼを引き起こす無呼吸が認められた。本被験者は栄養補給中座っていたが、突然呼吸が停止した。息詰まりや咳は見られず、完全にぐったりした状態となった。本被験者の母親が救急医を呼び、10 分間心肺蘇生措置を行った。本被験者の心拍数は 115 bpm であったが、　意識はなく、無反応であった。搬送中心肺蘇生措置を繰り返し行い、酸素を補給した。救急科に到着した際の心拍数は 90 bpm、血圧 115/75 mmHg、酸素飽和度 98%であった。瞳孔の大きさは等しく、対光反応は見られず、肺の曝気は左右対称で、閉塞は認められなかった。吸引を行い、フェイスマスクにより酸素を補給した。臨床検査の結果では、C 反応性蛋白の上昇 1.39 mg/dL（参照範囲：0～0.50 mg/dL）であった。鼻スワブ及び検肛法による検査の結果、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌及び多剤耐性グラム陰性菌は陰性であった。血液ガスの pH は 7.22、二酸化炭素分圧 47 mmHg（参照範囲不明）、塩基過剰-8.5、乳酸 5.9（測定単位及び参照範囲不明）であった。脳脊髄液分析では、グルコース 141.8 mg/dL（40 to 70 mg/dL)、乳酸 2.43 mmol/L（参照範囲：0.5～2.2 mmol/L）、蛋白 28.54 mg/dL（参照範囲：20～50 mg/dL）であった。白血球数及び赤血球数はいずれも 0 個/μL、総血球数は 1 個/μL（参照範囲不明）であった。頭部超音波検査及び MRI 検査では、異常所見は見られなかった。本被験者は発熱により入院した（体温の報告なし）。身体所見では、肺の含気量は左右対称、心臓の聴診では著しい所見は見られなかった。本被験者にはあえぎ及び瞳孔反応遅延が見られ、引き続き無反応であった。RS ウイルス検査は陰性、胸部 X 線検査では肺炎の徴候は認められなかった（日付不明）。本被験者は、発熱性上気道感染と診断された。骨内から血管アクセスをとり、

挿管して CPAP を取り付けた。本被験者は変わらず反応がなかった。アンピシリン及びアシクロビルの投与を開始した。無呼吸に伴う脳性発作が疑われたため、ジアゼパムを投与した。本被験者は初めて目を開き、心拍数が上昇した。ジアゼパムを投与したが著しい変化は見られなかったため、フェノバルビタールを投与した。CPAP 使用時、目を大きく開くとともに突然無呼吸となり、酸素飽和度が 50%にまで低下、顔色は蒼白であった。本被験者には用手呼吸により酸素補給を行った結果、状態が安定した。その後同期的間欠的強制換気法に切り替え、フェノバルビタールを再度投与した。Day 33 に腹部超音波検査と心電図を行ったが、著しい所見は見られなかった。同期的間欠的強制換気法を行ったにもかかわらず、無呼吸が再発した。また、引き続き最高 39°C の発熱があったため、イブプロフェンを投与した。その後抜管して CPAP を装着、白色の分泌物が多量にあったため、頻繁に吸引を行った。Day 34 に行った脳電図では、てんかんに一般的なスパイク電位を示すエビデンスは見られず、局所所見、左右の差異も見られなかった。背景脳波活動を確実に確認することはできなかった。無呼吸の再発は毎日認められたが、用手換気により回復した。最後の数週間で呼吸状態の低下が見られ、本被験者の両親は心肺蘇生措置を保留する決断をした。本被験者には緩和ケアが施された。Day 36、重度の無呼吸及び本被験者の基礎疾患から生じる心停止が認められた後、本被験者は死亡した。死因は呼吸不全と報告された。剖検は行われていない。

「呼吸不全」は死に至るものであった。治験責任医師は、「呼吸不全」を高度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2011-5347

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：哺育障害［MedDRA PT：乳児及び小児期早期の哺育障害］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児の「哺育障害」及び医学的に重大な「呼吸不全」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、12 mg に相当する用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、発熱、筋力低下、斜頚、筋緊張低下、反射消失、不随意性筋収縮が挙げられる。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、31 であった。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29、Day 64 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象： 哺育障害［MedDRA PT： 乳児及び小児期早期の哺育障害］

本事象発現時点での併用薬として、オメプラゾール及びラクツロースが挙げられる本事象の発現時点で換気補助は必要なかった。Day 35 には、本被験者に重篤でない有害事象として上腹部痛（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、オメプラゾール及びラクツロースが投与された。本被験者は、前回のシャム処置から 33 日後、初回のシャム処置から 61 日後の Day 62 に、本被験者は前日にミルク 100 mL 未満を飲んだ後、哺育障害で入院した。Day 63 に経鼻胃管が挿管された。本被験者は入院中、「粘液異常」が認められたが、酸素補給は不要であった。本事象の結果として、治験薬の投与は一時的に中断された。Day 64 には、吸引の随時使用を開始した。Day 79 に「哺育障害」は解消したと判断され、本被験者は退院した。治験薬は Day 84 に投与が再開された。本報告時点で、重篤でない有害事象の上腹部痛は継続中と判断された。

治験責任医師は、「哺育障害」を軽度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象： 呼吸不全［MedDRA PT： 呼吸不全］

本被験者は、本治験期間中、「哺育障害」により入院していた。本事象発現時点での併用薬として、オメプラゾール及びラクツロースが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、吸引を時々受けていた。前回のシャム処置から 26 日後、初回のシャム処置から 109 日後の Day 110 に、本被験者は様々な粘液及び奇異呼吸の徴候を伴う気道感染のため入院した。血液検体及び粘液検体の診断の結果は提供されていない。本被験者は、換気補助のため小児集中治療室に入院、アモキシシリン/クラブラン酸塩、ミダゾラム、及びクロニジンに投与を受けた。Day 112 には、重篤でない有害事象の発熱（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、Day 121 には解消した

と判断された。本事象の結果により治験薬にとられた対応はなかった。報告時点において、「呼吸不全」は継続中であったと判断された。

治験責任医師は、「呼吸不全」を高度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

スクリーニング ID：2011-S004

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男

登録日：該当なし

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人男児の医学的に重大な「呼吸不全」により入院を必要とした治験薬投与前の重篤な有害事象に関する定期報告。本治験の被験者は、12 mg に相当する用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。本事象発現時点の本被験者の病歴及び併用薬に関する情報は提供されていない。本被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアに関する情報は提供されていない。本事象の発現時点で換気補助についての情報は提供されていない。

本事象が発現した時点で、本被験者は初回投与/シャム処置をまだ受けていない。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本被験者に粘液分泌増加を伴う呼吸障害が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本被験者は呼吸不全により病院に搬送された。救急科到着時、本被験者に熱はなく、酸素飽和度は 80%～84%であった。同日、本被験者の状態は悪化し、集中治療室に移された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本被験者は別の病院に移送され、酸素補給療法が継続された。肺炎が疑われたため、抗生剤が投与された。報告時点で「呼吸不全」は継続中であると判断された。「呼吸不全」の結果として、本被験者に治験薬は投与されなかった。

治験責任医師は、「呼吸不全」を高度と評価し、本事象が初回投与/シャム処置の前に生じたため、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象が初回シャム処置の前に生じたため、治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2012-5249

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：女

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

非重篤な注目すべき有害事象：発熱［MedDRA PT：発熱］

報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザ肺炎［MedDRA PT：パラインフルエンザウイルス性肺炎］、右下葉肺炎［MedDRA PT：肺炎］、下気道感染[MedDRA PT：下気道感染]

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児の「パラインフルエンザ肺炎」、「右下葉肺炎」、及び医学的に重大な「下気道感染」による入院を必要とした重篤な有害事象、重度区ではないが注目すべき有害事象である「発熱」の定期報告。本治験の被験者は、12 mg に相当する用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、筋緊張低下、反射消失、呼吸補助筋の動員、不随意性筋収縮が挙げられる。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、32 であった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

非重篤な注目すべき有害事象：　発熱［MedDRA PT：　発熱］

本事象発現時点での併用薬は、報告されていない。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、及び吸引を毎日受けていた。ISIS 396443 の初回投与当日、治験薬投与の約 35 分後及び 12：00 頃、本被験者の体温が 37.2～38.2℃ に上昇、パラセタモールを投与した。同日 22：00、本事象は解消したと判断された。それ以上の詳細情報は提供されていない。

治験責任医師は、「発熱」を中等度と評価、治験薬と多分関連ありと判断した。

報告された重篤な有害事象：　パラインフルエンザ肺炎［MedDRA PT：　パラインフルエンザウイルス性肺炎］

ISIS 396443 の前回の投与から 3 日後の Day 4 に、呼吸仕事量増加、鼻水、断続的な喉音発生、体温 38.20°C、睡眠時の分泌物によるあがきの症状を訴えて救急科に来院した。経鼻胃管による栄養補給には忍容性を示した。胸部 X 線検査の結果、両肺門から上葉への間質線維増大を伴う両肺門気管支壁肥厚が認められた。同日、本被験者は入院した。入院中に呼吸窮迫が認められ、パラセタモール、イブプロフェン、ベンジルペニシリン静注剤、静脈内輸液の投与、高流量酸素療法を行った。Day 7 に行われた胸部 X 線検査から、特に左肺での無気肺の増大が確認された。鼻咽頭吸引物を用いた呼吸器ウイルス検査は、パラインフルエンザ 3 型及び RS ウイルスが陽性であった。臨床検査の結果は、C 反応性蛋白（CRP）15 mg/L（(参照範囲：<8 mg/L)、白血球数 13.9

× 10^9/L（参照範囲：6.0 × 10^9 ～18.0 × 10^9/L）、杆状核好中球数 1.67 × 10^9/L（参照範囲：0 × 10^9 ～0.5 × 10^9/L）であった。本被験者の状態は改善し、酸素療法を徐々に離脱した。Day 10 に本事象は解消したと判断され、二次感染に対する 1 週間のアモキシリン/クラブランサンの経口投与を行い退院した。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「パラインフルエンザ肺炎」を中等度と評価、治験薬とほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象： 右下葉肺炎［MedDRA PT： 肺炎］

本事象発現時点での併用薬は、報告されていない。本事象発現時点の換気補助として、毎日の吸引と、必要に応じた用手的胸部理学療法が用いられた。本被験者は、本治験期間中に「パラインフルエンザ肺炎」のため入院していた。本事象発現時点での併用薬は、報告されていない。本事象発現時点の換気補助として、毎日の吸引と、必要に応じた用手的胸部理学療法が用いられた。ISIS 396443 の前回の投与から 44 日後、ISIS 396443 の初回投与から 107 日後の Day 108 に、本被験者は呼吸仕事量増加と発熱（体温 39°C）のため、救急科に来院した。同日その後、呼吸困難により入院した。臨床検査の結果は、C 反応性蛋白 61 mg/L（(参照範囲：<8 mg/L)、白血球数 18.9 × 10^9/L（参照範囲：6.0 × 10^9 ～18.0 × 10^9/L)、杆状核好中球数 1.70 × 10^9/L（参照範囲：0 × 10^9 ～0.5 × 10^9/L)、好中球数 9.26 × 10^9/L（参照範囲：1.0 × 10^9 ～8.5 × 10^9/L)であった。胸部 X 線検査の結果、右上葉に協会が不鮮明な気腔陰影、右横隔膜のシルエットが認められた。血液培養の結果、グラム陽性菌が陽性、呼吸器ウイルス検査の結果は陰性であった。パラセタモール、イブプロフェン、ナイスタチン、ベンジルペニシリン、シプロフロキサシン、アモキシリン、静注輸液の投与、高流量酸素補給を行った。酸素補給は徐々に離脱した。Day 111 に行った胸部 X 線検査では、右上葉の気腔陰影の改善のほか、斑状の肺門気管支周囲の肥厚が認められた。Day 115 に本事象は解消したと判断され、本被験者は退院した。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「右下葉肺炎」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象： 下気道感染［MedDRA PT： 下気道感染］

本被験者は、本治験期間中、「パラインフルエンザ肺炎」及び「右下葉肺炎」により入院していた。本事象発現時点での併用薬として、パラセタモールが挙げられる。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、及び吸引を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 62 日後、ISIS 396443 の初回投与から 244 日後の Day 245 に、本被験者は呼吸仕事量増加及び分泌物により救急科に来院したが、熱はなかった。同日、本被験者は経過観察のため入院した。胸部 X 線検査の結果、経鼻胃瘻管がそのまま留置され、胃食道接合部の下に先端が突き出ていた。心影像に顕著なものはなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月以降のすべての検査画像で右気管傍の軟組織の拡大が認められたが、リンパ節症又は無気肺に伴うものであると考えられる。肺過膨張が見られ、左肺心臓後の硬化、肺門部の気管支と肺動脈のマーキングの増大が認められ、両肺の胸膜に陰影はなかった。本被験者は引き続き室内気で自己換気し、パラセタモール及びアモキシリン/クラブラン

酸の投与を受けた。本被験者は、経鼻胃管による栄養補給に対しに忍容性を示し、苦痛はなく、対話可能で落ち着いていた。Day 248 に本被験者は退院、アモキシリン/クラブラン酸の投与を 5 日間行うこととした。

Day 261 に本被験者は再入院したが、酸素補給は必要なかった。胸部 X 線検査の結果、左下葉の変化の持続が見られ、硬化を伴う、又は伴わない虚脱、また恐らく硬化が認められる右上葉及び右下葉の顕著ではない変化を示すと思われる。臨床検査の結果は、白血球数 19.0×10^9/L（参照範囲：6.0×10^9 ～18.0×10^9/L）、分葉核好中球数 7.0×10^9/L（参照範囲：1.0×10^9 ～0.5×10^9/L）、リンパ球数 10.45×10^9/L（参照範囲：4.0×10^9 ～10.0×10^9/L)、及び好酸球数 0.76×10^9/L（参照範囲：0×10^9 ～0.8×10^9/L)であった。血液培養は、いかなる増殖も陰性であった。本被験者はベンジルペニシリンの静注投与を 3 日間受けた後、Day 265 日の退院までアモキシリン/クラブラン酸の投与に切り替えた。Day 275 に行った百日咳菌、呼吸器ウイルス検査、血液培養の再検査は陰性であった。臨床検査の結果では、白血球数 18.6×10^9/L、分葉核好中球数 8.56×10^9/L、リンパ球数 7.44×10^9/L、好酸球数 1.3×10^9/L、及び単球数 0.74×10^9/L（参照範囲：0.1×10^9 ～1.0×10^9/L）であった。咳嗽、呼吸仕事量増加、分泌物が認められ、Day 276 に再入院し、前回の入院時に予防として開始した 2 週間のアモキシリン/クラブラン酸の投与を完了した。胸部 X 線検査では、局所的な硬化は見られなかった。本被験者はセフトリアキソン及びフルクロキサシリンの静注投与を受け、その後 4 日間のベンジルペニシリンに投与に切り替えた。追加療法として、鼻カニューレからの高流量酸素補給、用手的胸部理学療法を行った。高流量酸素補給は、入院期間中、2 L/kg まで徐々に離脱した。本被験者は Day 280 に、室内気呼吸及び栄養補給に忍容性を示し退院した。

Day 283 に本被験者は再入院したが、酸素補給は必要なく、緩和ケアが施された。Day 285 に退院し、2 週間のアモキシリン/クラブラン酸の経口投与を受けた。Day 299 に、本被験者は経口抗生物質治療を完了、呼吸仕事量と分泌物が低下し、本事象は解消したと判断された。本事象の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「下気道感染」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:2013-5134

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人男児の生命を脅かす「呼吸不全」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、12 mg に相当する用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、胸郭変形、呼吸補助筋の動員、筋緊張低下、不随意性筋収縮、反射消失が挙げられる。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、24 であった。本事象発現時点の併用薬については報告されていない。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法を毎日受けていた。

本被験者は Day 1 の初回シャム処置を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

初回シャム処置から 5 日後の Day 6、自宅にて無呼吸の急性エピソードを伴う SMA による呼吸不全が、また栄養補給後に変速が認められた。本被験者は、Day 7 に小児集中治療室に入院した。胸部 X 線検査の結果、限局性の病変は見られなかった。鼻咽頭吸引物を用いた検査の結果は陰性であった。本被験者は、延髄の分泌物のため 1 日 23 時間の CPAP を開始したが、改善は見られなかった。延髄分泌物は滞留し、用手的換気及び酸素マスクを必要とする高度の酸素飽和度低下を引き起こした。ベンジルペニシリン、パラセタモール、モルヒネ、静注輸液の投与、CPAP による酸素補給、ヒヨスチンパッチの貼付を行った。入院中、無呼吸の継続及び深刻な酸素飽和度低下が用手的換気及び酸素マスクでは回復せず、引き続き CPAP を持続的に使用した。Day 20 に心肺停止したが、心肺蘇生措置は行われなかった。同日本被験者は死亡、死因は心肺停止と報告された。剖検は行われていない。

「呼吸不全」は死に至るものであった。治験責任医師は、「呼吸不全」を高度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2013-5420

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：右上葉肺炎［MedDRA PT：肺炎］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である非白人女児の「肺炎」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、12 mg に相当する用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、染色体欠失、反射消失、胸郭変形、不随意性筋収縮、筋拘縮、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員が挙げられる。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。本被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、35 であった。本事象発現時点の併用薬として、魚油及び生理食塩水の投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法を随時受けていた。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

Day 302 には、重篤でない有害事象の呼吸困難（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、Day 303 には解消したと判断された。Day 304 には、経鼻胃管による栄養補給後に嘔吐が認められた。ISIS 396443 の前回の投与から 3 日後、ISIS 396443 の初回投与から 304 日後の Day 305 に、呼吸仕事量増加、酸素飽和度低下、咳嗽及び鼻閉の数日間にわたる若干の症状が認められた後、入院した。当時、本被験者の兄がウイルス性疾患であったことは注目すべきである。入院時のバイタルサインは、心拍数 150 bpm、呼吸数毎分 32～55 回、酸素飽和度 93%～94%であった。本被験者に軽度から中等度の呼吸仕事量増加及び肋骨下陥凹/肋間陥凹が認められた。聴診では、両肺全体に捻髪音が認められた。胸部 X 線検査では、右上葉に虚脱及び硬化が見られた。臨床検査の結果は、白血球数 17.4、リンパ球数 9.5、C 反応性蛋白 55.6（測定単位及び参照範囲は不明）であった。ベンジルペニシリンの静注投与、高流量酸素補給、定期的な吸引、高張食塩水による定期的な理学療法を行った。胸部 X 線検査を再度行ったところ、右上葉にさらなる硬化及び虚脱が確認された。Day 308 に行った喀痰グラム染色では、中等度の多形核白血球、多数のグラム陰性球菌、若干のグラム陽性球菌及びグラム陽性桿菌が認められた。Day 309、本被験者は BiPAP の継続使用が必要とされ、小児集中治療室に移された。同日行った胸部 X 線検査では、右上葉に濃い気腔混濁及び右下葉に過膨張、左心後部及び中部に無気肺の病変が見られた。喀痰培養では、モラクセラ・カタラーリスの中等度の増殖が認められた。抗生物質治療は、セフォタキシム、ピペラシリン/タゾバクタム、アモキシシリン/クラブラン酸塩に切り替えられた。Day 311 には BiPAP の継続使用を中止し、睡眠時のみ BiPAP を用いた。胸部 X 線の再検査では、心臓後部及び右上葉に広範囲にわたる硬化が見られた。Day 314 に本被験者は病棟に移され、Day 318 に本事象は解消したと判断、高張食塩水の投与と睡眠時の BiPAP 使用を継続して退院した。本事象の結果として、

治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「右上葉肺炎」を中等度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2014-5246

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸困難：［MedDRA PT：呼吸困難］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 III 相、ランダム化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者であるアジア系女児の「呼吸困難」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、12 mg に相当する用量の ISIS 396443 の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、筋緊張低下が挙げられる。本被験者のベースラインの CHOP INTEND トータルスコアは、24 であった。本事象発現時点の併用薬として、ホマトロピンの投与を受けていた。本事象発現時点の換気補助として、用手的胸部理学療法、及び吸引を毎日受けていた。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

Day 76 には、重篤でない有害事象の酸素飽和度（高度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた（詳細不明）。ISIS 396443 の前回の投与から 22 日後、ISIS 396443 の初回投与から 85 日後の Day 86 に、本被験者は、呼吸困難（詳細不明）のため小児集中治療室に入院した。本事象に対して治療は行われなかった。報告時点で、「呼吸困難」及び酸素飽和度低下は継続していると判断され、本被験者はそのまま入院した。「呼吸困難」の結果として、治験薬にとられた対応はなかった。

治験責任医師は、「呼吸困難」を高度と評価、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

スクリーニング ID:　2014-S001

生年月日:　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：女性

登録日:　非該当

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象:　上気道感染　[MedDRA PT:　上気道感染]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する[redacted]ヵ月齢のアジア人女児で、「上気道感染」の入院を必要とする治療前重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は以下のとおり:肺炎。被験者のベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは得られていない。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：fenoterol、メキタジン、ブロムヘキシン、パラセタモール、carboxylmethylcystein。事象発症時の換気補助に関する情報は得られていない。

被験者は、事象発症時にはまだ初回注射/シャム処置を受けていなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、当該被検者は分泌物増加及び経口摂取不良のため緊急外来（ED）に運ばれた。女児は、5 日前に 38.0°C の発熱を一度来していた。ED では、喀痰分泌を伴う軽度咳嗽を認めたが、平熱であった。その後、精査及び支持療法のため入院となった。臨床検査結果は以下のとおり：白血球数 10.87×10^9/L 及びリン 6.0 mg/dL（基準値は得られていない）。血液ガス及び尿の分析結果は正常であった。胸部 X 線の結果、右上葉及び両側下葉の部分的虚脱が明らかとなった。治療薬は以下のとおり：アセチルシステイン吸入療法、アンブロキソール、生理食塩水。入院経過中に、喀痰分泌物を伴う咳嗽の呼吸器症状は消失し、経口摂取量が増加した。軽度の誤嚥傾向、誤嚥性肺炎、及びその他の呼吸障害を予防するため、胃管を留置した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、事象は回復したと判断され、良好な全身状態かつ十分な栄養補給状態で退院となった。退院時処方薬は以下のとおり：アンブロキソール及びアセチルシステイン。事象発現により、治験薬は投与されなかった。

治験責任医師は、事象「上気道感染」は、重症度が軽度で、初回注射/シャム処置を受ける前に発症したため、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象は初回注射/シャム処置を受ける前に発症したため、治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

スクリーニング ID:　2015-S001

生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別：女性

登録日:　非該当

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象: 呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢のアジア人女児がで、「呼吸不全」の入院を必要とする治療前重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴及び事象発症時に使用していた併用薬に関する情報は得られていない。栄養供給には胃瘻管を用いた。被験者のベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは得られていない。事象発症時の換気補助に関する情報は得られていない。

被験者は、事象発症時にはまだ初回注射/シャム処置を受けていなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被検者は、痰貯留、咳嗽、鼻汁、軽度の発熱などの上気道感染症状により病院を受診した。鼻咽頭吸引物（NPA）に対する臨床検査の結果は、ライノウイルス陽性であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、胸部 X 線では、右上葉の陰影、恐らく胸腺が確認された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、胃瘻管を留置したところ、体重が増加した。臨床検査結果において、血液及び便の培養は陰性であった。治療薬は以下のとおり：ジフェンヒドラミン、アセチルシステイン、マレイン酸クロルフェニラミン、xylometazoline、パラセタモール/ジフェンヒドラミン。入院経過中、定期胸部 PT を実施した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、女児は痰貯留による左上葉の虚脱を来し、これは、気胸を伴わない無気肺の胸部 X 線から確認された。経鼻カニューレを用いた酸素療法及びアモキシシリン/クラブラン投与を開始した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、BiPAP による補助のため小児集中治療室に移された。胸部 X 線において、左肺の持続性の虚脱が確認された。臨床検査結果では、喀痰培養において正常細菌叢が確認された。アモキシシリン/クラブランによる治療をピペラシリン/タゾバクタムに切り替えた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、胸部 X 線において、含気は良好で、左肺の虚脱の消失が確認された。同日、BiPAP を徐々に離脱した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、再度の胸部 X 線では依然として含気は良好であり、BiPAP による補助は、酸素供給ありで、6 時間オン 6 時間オフで設定した。血液ガス検査では、二酸化炭素分圧 4.2 及び酸素分圧 9.2（測定単位及び基準値は得られていない）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、再度の胸部 X 線の結果は正常であった。BiPAP による補助を酸素供給なしで、6 時間オン 6 時間オフに変更し、酸素飽和度は 97%で安定した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]、被検者は良好な状態で退院となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、試験スクリーニング評価のため、他院に入院となった。入院期間中、女児は BiPAP を 1 日 2 回、6 時間外していることに耐えられず、BiPAP を離脱した 1 時間後、頻脈及び発汗を来した。BiPAP を再開すると症状は緩和した。被検者は、痰貯留により時折、酸素飽和度低下を来したが、吸引により回復した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、事象は回復したと判断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、女児は最初に入院していた病院に戻された。事象発現により、治験薬は投与されなかった。

治験責任医師は、事象「呼吸不全」は、重症度が中等度で、初回注射/シャム処置を受ける前に発症したため、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象は初回注射/シャム処置を受ける前に発症したため、治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:　2017-5085

生年月日:　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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:　経口水分/栄養摂取維持不能　[MedDRA PT:　乳児及び小児期早期の哺育障害]、無呼吸発作 [MedDRA PT:　無呼吸]

併発 SAE:　慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT:　急性呼吸不全]、呼吸労作の増加 [MedDRA PT:　呼吸困難]、無呼吸発作 [MedDRA PT:　無呼吸]、呼吸不全の増悪 [MedDRA PT: 呼吸不全]、激越 [MedDRA PT: 激越]、少量の胃腸出血 [MedDRA PT:　胃腸出血]、少量の胃腸出血 [MedDRA PT:　胃腸出血]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する[redacted]ヵ月齢の白人女児で、「経口水分/栄養摂取維持不能」、「呼吸労作の増加」、「無呼吸発作」、「呼吸不全の増悪」、及び「少量の胃腸出血」（2 件）の入院を必要とする重篤有害事象、並びに「無呼吸発作」、「激越」、及び「併発 SAE:慢性呼吸不全の急性増悪」の医学的に重要な重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は以下のとおり:皮膚乾燥、腹痛、斜頚、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、、及び関節拘縮（両足及び左手）。被験者のベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 20 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に最初のシャム処置を実施した。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目のシャム処置はそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った。

報告された重篤な有害事象:経口水分/栄養摂取維持不能 [MedDRA PT: 乳児及び小児期早期の哺育障害]

事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：塩化ナトリウム、シメチコン、hydromol、及びパラセタモール。事象発症時、換気補助は不要であった。試験 18 日目、被験者は、非重篤な有害事象の乳児及び小児期早期の哺育障害（評価：中等度、恐らく関連なし）を来した。被検者は、水分及び栄養の十分な経口摂取が困難となり、栄養供給時の経口摂取が 120～150 mL の範囲で 60 mL まで減少した。翌 2～3 日における女児の摂取量は最低量であったことが報告された。試験 21 日目、最も直前のシャム処置から 6 日後で最初のシャム処置から 20 日後に、事象は重篤となったと判断され、入院となった。女児は、上気道感染による鼻感冒症状を呈していることがわかった。鼻咽頭吸引培養物を採取したところ、検体は RS ウイルス陰性であった。カタル球菌を培養したが、特に治療は行わなかった。入院期間中、経鼻胃（NG）管を留置し、長時間の NG 栄養供給を開始した。試験 21 日目、非重篤な有害事象の乳児及び小児期早期の哺育障害は回復したと判断された。試験 24 日目、被験者は退院し、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「経口水分/栄養摂取維持不能」は、重症度が中等度で、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象:無呼吸発作 [MedDRA PT: 無呼吸]、併発 SAE: 慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT: 急性呼吸不全]

被験者は、本試験において過去に「経口水分/栄養摂取維持不能」による入院歴があった。栄養供給にはNG管を用いており、女児は自宅でのこのNG管による栄養法に対し摂取良好であった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：塩化ナトリウム、シメチコン、hydromol、pansoral、イブプロフェン、及びパラセタモール。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、及び吸引の連日使用。試験 31 日目、被験者は非重篤な有害事象の胃食道逆流性疾患（評価：軽度、関連なし）。試験 38 日目、女児は、非重篤な有害事象の嘔吐及び下痢を来した（評価：いずれも軽度、関連なし）。試験 41 日目、女児は非重篤な有害事象の生歯を来した（評価：軽度、関連なし）、同日、非重篤な有害事象の下痢は回復したと判断された。試験 43 日目、非重篤な有害事象の嘔吐は回復したと判断された。試験 44 日目、最も直前のシャム処置から 15 日後で最初のシャム処置から 43 日後に、女児は「無呼吸発作」を来した後にチアノーゼになり、その後入院となった。終夜睡眠検査では、ベースライン酸素飽和度は 96%と良好であったが、酸素飽和度低下指数は 1 時間当たり 18 回で、飽和度の最低が 77%であった。二酸化炭素濃度は安定していたものの、検査では全体的に若干の低換気が示唆された。脱力増加、胸部の非同調、複式呼吸、並びに睡眠パターンの乱れの増加が認められたことを考慮して、非侵襲的換気の使用となった。睡眠検査では、酸素飽和度は一貫して 93%と同程度かそれ以上であり、酸素飽和度低下指数は 1 時間当たり 18 回であった。被験者は、人工呼吸器と完全に同調はしなかったものの、約 11 時間非侵襲的換気によく耐えた。二度目の睡眠検査では、ベースライン飽和度が 98%で、飽和度低下は 1 時間当たり 2 回にとどまり、最低は 82%であった。女児は、Nippy 人工呼吸器を使用中に非同調性呼吸を来した。同日、事象は回復したと判断された。試験 45 日目、女児は、BiPAP 機器使用下で退院となった。試験 47 日目、BiPAP 使用下で容態が安定した。試験 51 日目、事象の「併発 SAE:慢性呼吸不全の急性増悪」は重篤基準には合致しなくなったものの、非重篤な有害事象の「慢性呼吸不全の急性増悪」（評価：中等度、恐らく関連なし）として持続し、本報告時点では継続中とされた。「無呼吸発作」及び「併発 SAE:慢性呼吸不全の急性増悪」の事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。本報告時点において、非重篤な有害事象の胃食道逆流性疾患及び生歯は継続中とされた。

治験責任医師は、事象「無呼吸発作」及び「併発 SAE:慢性呼吸不全の急性増悪」はいずれも、重度で、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 呼吸労作の増加 [MedDRA PT: 呼吸困難]

被験者は、本試験において過去に「経口水分/栄養摂取維持不能」、「無呼吸発作」、及び「併発 SAE: 慢性呼吸不全の急性増悪」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：塩化ナトリウム、シメチコン、hydromol、pansoral、イブプロフェン、及びパラセタモール。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引の連日使

用。試験 49 日目、女児はパリビズマブのワクチン接種を受けた。試験 50 日目、最も直前のシャム処置から 21 日後で最初のシャム処置から 49 日後に、「呼吸労作の増加」を呈し、心拍数（215 拍/分）及び呼吸数が上昇した。BiPAP による補助を試みたが、呼吸パターンを BiPAP 機器と同調させることができなかった。徐々に呼吸が窮迫し、酸素飽和度は 85%まで低下し、チアノーゼ発作が生じた。入院時、酸素飽和度は 93%に改善した。両親の報告どおり、呼気二酸化炭素は「正常範囲内」であったが、心拍数は上昇し続けた。BiPAP による補助を行った。酸素補給によりまず 12/4 から 7/4 に下がり、BiPAP の設定を 8/4 に調節したが、これは後に中止された。試験 51 日目、退院となり、事象の「呼吸労作の増加」は重篤基準には合致しなくなったものの、非重篤な有害事象（評価：中等度、恐らく関連なし）として持続し、本報告時点では継続中とされた。退院時指導は以下のとおり：夜間の BiPAP による補助、及び 1 L/分の酸素補給（30 分以上は使用しない）。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「呼吸労作の増加」は、重症度が中等度で、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 無呼吸発作 [MedDRA PT: 無呼吸]、呼吸不全の増悪 [MedDRA PT: 呼吸不全]、激越 [MedDRA PT: 激越]

被験者は、本試験において過去に「経口水分/栄養摂取維持不能」、「無呼吸発作」、「併発 SAE: 慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「呼吸労作の増加」による入院歴があった。「経口水分/栄養摂取維持不能」のため経鼻胃（NG）管を挿入し、1 ヵ月後に交換した。女児は自宅でのこの NG 管による栄養法に対し摂取良好であった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：塩化ナトリウム、シメチコン、hydromol、pansoral、イブプロフェン、及びパラセタモール。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。試験 74 日目、最も直前のシャム処置から 10 日後で最初のシャム処置から 73 日後に、自宅にて呼吸が停止した。酸素飽和度は 62%まで悪化し、女児の親が、吸引を行い、病院に搬送した。到着時に胸部 X 線を実施し（結果は得られていない）、微生物学的/ウイルス学的検査のため鼻腔分泌物を吸引した。ウイルス性疾患、分泌物増加、及び飽和度低下と呼吸悪化を伴う「無呼吸発作」の治療のため入院となった。酸素、細菌性感染の疑いに対しアモキシシリン/クラブラン、及びモルヒネによる治療を行った。入院前、女児はほとんどの時間、非侵襲的換気補助を受けたままであった。さらに、栄養供給時に誤嚥の懸念があったため、ボーラス栄養投与から持続的栄養投与に変更となった。同日、事象の「無呼吸発作」は回復したと判断された。試験 78 日目、女児は退院し、ホスピスに移された。このとき、5～20 分以上 BiPAP を外していることがほとんどできず、ボーラス栄養投与に耐えられなくなったため、持続的栄養投与を受け続けていた。試験 78 日目、最も直前のシャム処置から 14 日後で最初のシャム処置から 77 日後に、激越を抑えるためミダゾラムバッカル錠による治療を行った。同日、事象の「激越」は回復したと判断された。試験 92 日目、24 時間体制の非侵襲的換気補助を要する終末期ケアの予定を持って、ホスピスから退院となった。同日、事象の「呼吸不全の増悪」は、回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「無呼吸発作」及び「呼吸不全の増悪」は重症度が重度、事象の「激越」

は中等度で、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 少量の胃腸出血[MedDRA PT:　胃腸出血]

被験者は、本試験において過去に「経口水分/栄養摂取維持不能」、「無呼吸発作」（2 件）、「併発 SAE:慢性呼吸不全の急性増悪」、「呼吸不全の増悪」、及び「激越」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：塩化ナトリウム、シメチコン、pansoral、イブプロフェン、モルヒネ、ミダゾラム、carbomer、ヒプロメロース、Meroken New、クロトリマゾール、アミノ酸（詳細不明[NOS]）/脂肪 NOS/マルトデキストリン/ミネラル、パラセタモール、及び蜂蜜。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。女児は、症状管理及び試験 107 日目まで、すなわち最も直前のシャム処置から 43 日後で最初のシャム処置から 106 日後のレスパイトケアのため、試験 99 日目以降はホスピスに入院していたが、このとき、少量の胃腸出血を来した。経腸栄養を 12 時間中止し、ラニチジン及び電解質溶液の投与を開始した。同日、女児は、非重篤な有害事象の口腔カンジダ症（評価：軽度、恐らく関連なし）及び少量の胃腸出血（評価：中等度、恐らく関連なし）を来した。口腔カンジダ症に対しナイスタチンによる治療が行われた。試験 108 日目、女児は非重篤な有害事象のカンジダ感染（評価：軽度、恐らく関連なし）を来し、ミコナゾールによる治療を受けた。同日、事象の「少量の胃腸出血」は回復したと判断された。事象「少量の胃腸出血」の発現による治験薬に対する措置は行われなかった。試験 109 日目、非重篤な有害事象のカンジダ感染は回復したと判断された。

治験責任医師は、事象「少量の胃腸出血」は、重症度が中等度で、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 少量の胃腸出血 [MedDRA PT:　胃腸出血]

被験者は、本試験において過去に「経口水分/栄養摂取維持不能」、「無呼吸発作」（2 件）、「併発 SAE:慢性呼吸不全の急性増悪」、「呼吸不全の増悪」、「激越」、及び「少量の胃腸出血」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：モルヒネ、ミダゾラム、ヒプロメロース、パラセタモール、クロトリマゾール、アミノ酸 NOS/脂肪 NOS/maltrodexine/ミネラル、塩化ナトリウム、シメチコン、pansoral、イブプロフェン、carbomer、Meroken New、及び蜂蜜。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。試験 110 日目、最も直前のシャム処置から 46 日後で最初のシャム処置から 109 日後に、女児は「少量の胃腸出血」を来した。NG 管による栄養供給時における、誤嚥検査は血液陽性であった。コーヒー残渣様物質を 5 mL 除去した。新たな薬剤の処方はなかったが、NG 栄養補給は継続した。NG 管からのラニチジン投与は継続した。同日、事象の「少量の胃腸出血」は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。試験 114 日目、非重篤な有害事象の口腔カンジダ症は回復したと判断された、試験 165 日目、非重篤な有害事象の消化管刺激症状は重症度が軽度まで改善したが、本報告時点では継続中とされた。

治験責任医師は、事象「少量の胃腸出血」は、重症度が中等度で、治験薬と恐らく関連なしと

評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B

被験者 ID:　2018-5105

生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 男性

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

非重篤な注目すべき有害事象: 来院診断時発熱（最高 37.6 度）[MedDRA PT:　発熱]、来院診断時発熱（最高 39.4 度）[MedDRA PT:　発熱]

報告された重篤な有害事象: 急性呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢の白人男児で、「来院診断時発熱（最高 37.6 度）」及び「来院診断時発熱（最高 39.4 度）」の注目すべき非重篤有害事象、及び医学的に重要な「急性呼吸不全」による入院の必要な重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は以下のとおり: 筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、関節拘縮、胸郭変形、嚥下障害、及び上気道感染。栄養供給には経鼻胃管を用いた。被験者のベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 32 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に最初のシャム処置を実施した。15 日目、29 日目、64 日目のシャム処置はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

非重篤な注目すべき有害事象: 来院診断時発熱（最高 37.6 度）[MedDRA PT:　発熱]

事象発症時に使用していた併用薬は報告されなかった。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、及び吸引の連日使用。試験 29 日目、最も直前のシャム処置と同日で最初のシャム処置から 28 日後に、被験者は発熱を来した。来院時の体温は 36.3°C（初回投与前）から 37.6°C の範囲であった。治療薬は以下のとおり：パラセタモール。同日、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「来院診断時発熱（最高 37.6°C）」は、重症度が軽度で、治験薬と関連あるかもしれないと評価した。

非重篤な注目すべき有害事象: 来院診断時発熱（最高 39.4 度）[MedDRA PT:　発熱]

事象発症時に使用していた併用薬は報告されなかった。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、及び吸引の連日使用、並びに BiPAP の随時使用。試験 6 日目、最も直前のシャム処置の翌日で最初のシャム処置から 64 日後に、被験者は発熱を来した。来院時の体温は 39.4°C であった。治療薬は以下のとおり：パラセタモール。同日、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「来院診断時発熱（最高 39.4°C）」は、重症度が軽度で、治験薬と関連あるかもしれないと評価した。

報告された重篤な有害事象: 急性呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]

事象発症時に使用していた併用薬は報告されなかった。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、及び吸引の連日使用並びに BiPAP の随時使用。試験 115 日目、最も直前のシャム処置から 51 日後で最初のシャム処置から 114 日後に、被験者は急性呼吸不全を来し始め入院となった。身体・診断検査の初見及び臨床検査結果は得られていない。事象に対し詳細不明の治療が行われた。試験 118 日目、男児の容態が悪化し（詳細不明）、小児集中治療室に移された。入院経過及び退院の詳細は得られていない。本報告時点において、事象は継続中とされた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「急性呼吸不全」は、重度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2018-5236

生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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: 流涎症 [MedDRA PT: 流涎過多]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢の白人男児で、「流涎症」の入院を必要とする重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は以下のとおり: 上気道感染、嚥下障害、関節拘縮、筋緊張低下、胸郭変形、呼吸補助筋の動員、及び先天性母斑。栄養供給には経鼻胃管を用いた。被験者のベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 42 であった。事象発症時に使用していた併用薬は報告されなかった。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT と吸引の連日使用、及びカフアシストの随時使用。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に最初のシャム処置を実施した。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目のシャム処置はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

試験 282 日目、最も直前のシャム処置から 99 日後で最初のシャム処置から 281 日後に、被験者は、吐き戻し及び流涎過多により緊急外来を受診した。報告によると、数日前に、男児は、流動食に対する摂取は良好であったものの、液体の経腸栄養（ミルクと水いずれも）に不耐性を示した。これは夜間に生じ、咳嗽、レッチング、ミルク及び唾液に対する嘔吐を来し、しばしば飽和度低下も伴っていた。飲水時のレッチング及び吐き戻しは日中にも認められ、いずれも食後すぐと食後しばらくたってからの両方で生じた。嘔吐に至る流涎過多が認められたが、胃瘻ボタンに問題はなく、便通は規則的であった。試験 283 日目、被検者は入院となり、経腸栄養は中断され、静注による水分補給が開始された。身体的診察の結果は、不規則呼吸を除き正常であった。胸部 X 線及び血液検査の結果において特記すべきことはなく、尿・便検体は、感染に対して陰性であった。胃十二指腸 X 線単純造影の結果、仰臥位でもトレンデレンブルグ体位でも胃食道逆流は認められなかった。満腹時の胃十二指腸の通過は速やかであり、十分な満腹が得られなかった。十二指腸の形態学的・機能的外観は正常であった。経腸栄養を徐々に再開し、点滴静注を徐々に減らした。エソメプラゾールを 1 日 1 回、及び流涎過多に対しイプラトロピウム臭化物を投与した。試験 294 日目、事象は回復したと判断されたが、予定されたシャム処置のため入院継続となった。試験 295 日目の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、、及び BiPAP の連日使用。試験 296 日目、男児は、経口・経腸栄養に耐えられ、退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「流涎症」は、重症度が軽度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のも

のであった。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2018-5385

生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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: 緑膿菌肺炎 [MedDRA PT: シュードモナス菌性肺炎]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢の白人女児で、医学的に重要な「緑膿菌肺炎」の入院を必要とする重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は以下のとおり: 関節拘縮、筋緊張低下、臍ヘルニア、胸郭変形、及び呼吸補助筋の動員。被験者のベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 27 であった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり : アモキシシリン。事象発症時の換気補助は以下のとおり : 徒手的な胸部 PT、カフアシスト、吸引、及び BiPAP の連日使用。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に最初のシャム処置を実施した。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目のシャム処置はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

試験 106 日目、被験者は非重篤な有害事象の発熱を呈した（評価：中等度、関連なし）。試験 107、最も直前のシャム処置から 43 日後で、最初のシャム処置から 106 日後に、発熱、酸素飽和度低下、咳嗽、及び分泌物増加の症状を来した。入院前、女児は、診療所を受診した際に、左下葉の分泌物及び粗い呼吸音が認められた。喀痰検体に緑膿菌の大量増殖が認められた。胸部 X 線では硬化は認められなかった。アモキシシリン及びクラブラン酸の投与が開始され、翌日に PT と集学的評価のための入院が予定された。帰宅後、酸素飽和度が低下し、顔色が変化したが、カフアシストにより改善した。BiPAP 及び酸素を開始した。同日、非重篤な有害事象の発熱は回復したと判断された。試験 108 日目、女児は入院した。胸部 X 線において、右肺の硬化が認められ、鼻咽頭吸引物は、ライノウイルス陽性であった。入院時、頻繁な PT 及びカフアシストを行い、睡眠時には BiPAP が装着された。試験 111 日目、さらなる管理のため他院の小児病棟に転院となった。睡眠検査を実施し、それに応じて BiPAP の設定を調整した。試験 128 日目に再度採取した喀痰検体では、緑膿菌の中等量の増殖が認められたが、試験 137 日目の鼻咽頭吸引物では、緑膿菌の増殖は少量わずかであった。事象に対し、セフタジジム、アミカシン、サルブタモール、シプロフロキサシン、アモキシシリン、及びクラブラン酸による治療が行われた。試験 158 日目、事象は回復したと判断され、被験者は退院となった。追加された治療薬は以下のとおり：アジスロマイシン、シプロフロキサシン、コレカルシフェロール、コリスチメタン酸ナトリウム、グリセロ燐酸マグネシウム、及び塩化ナトリウム。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「緑膿菌肺炎」は、重度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象は未知のものであった。

治験実施計画書 ID ： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2019-5031

生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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: ライノウイルスによる急性気管支炎 [MedDRA PT: ウイルス性気管支炎]、気管支炎 [MedDRA PT: 気管支炎]、チアノーゼを伴う無呼吸[MedDRA PT: 無呼吸]、ウイルス肺炎 [MedDRA PT: ウイルス性肺炎]、発熱[MedDRA PT: 発熱]、発熱[MedDRA PT: 発熱]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢の白人男児で、「ライノウイルスによる急性気管支炎」、「気管支炎」、「チアノーゼを伴う無呼吸」、「ウイルス性肺炎」、及び「発熱」（2 件）の入院を必要とする重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は以下のとおり: 発熱、上気道感染、新生児呼吸窮迫症候群、臍ヘルニア、筋緊張低下、及び関節拘縮（股関節と膝関節）。被験者のベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 21 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

報告された重篤な有害事象: ライノウイルスによる急性気管支炎 [MedDRA PT: ウイルス性気管支炎]

事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：EMLA 及びコレカルシフェロール。事象発症時、換気補助は不要であった。試験 17 日目、被験者は、非重篤な有害事象のウイルス性気管支炎（評価：中等度、関連なし）を来した。男児は通常より疲労が観察された。試験 19 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 5 日後で初回投与から 18 日後に、気道感染及びウイルス性気管支炎の悪化により入院となった。翌日、男児は上気道感染を来し 37.8°C の発熱を呈した。翌朝、熱が 38.8°C に上昇したため、救急車で病院に運ばれ加療のため入院となった。バイタルサインは以下のとおり：体温 38.6°C、脈拍 175bpm、呼吸数 66 拍/分。酸素飽和度は 98%であった。聴診時、両肺に痰貯留音を認めたが、閉塞所見も明確な吸気時断続性ラ音も認められなかった。胸部 X 線において、左肺下葉の無気肺が明らかとなった。RS ウイルス及びインフルエンザ検出のためのウイルスパネルの結果は陰性であったが、ライノウイルス陽性であることが判明した。セフォタキシム及びパラセタモールによる治療を行い、等張液吸入投与を行った。翌日までに平熱となり、改善が認められた。呼吸数は約 60 回/分であった。しかし、両親によると、この呼吸数は男児にとっては普通であり、両親は喘鳴が減っていると感じた。血液ガス及び飽和度は正常であった（詳細不明）。被検者は、入院中に Pallone ボールを用いた呼吸訓練を受けた。Pallone ボールは自宅用にも処方された。試験 22 日目、ライノウイルスによる急性気管支炎との最終診断を受けて退院と

なった。同日、事象の「ライノウイルスによる急性気管支炎」は重篤基準には合致しなくなったものの、非重篤な有害事象として持続し、試験 31 日目に回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「ライノウイルスによる急性気管支炎」は、重症度が中等度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 気管支炎 [MedDRA PT: 気管支炎]、チアノーゼを伴う無呼吸 [MedDRA PT: 無呼吸]、ウイルス肺炎 [MedDRA PT: ウイルス性肺炎]

事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：EMLA、コレカルシフェロール、及びパリビズマブ。事象発症時の換気補助は以下のとおり：カフアシスト及び吸引の連日使用、また、試験 64 日目からは、1 日 1 時間の持続的気道陽圧（CPAP）。被験者は、本試験において過去に「ライノウイルスによる急性気管支炎」による入院歴があった。試験 82 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 17 日後で初回投与から 81 日後に、3～4 日間の非重篤の栄養補給困難（評価：軽度、関連なし）、呼吸障害、及び気道分泌物の増加により病院を受診した。栄養補給を補助するため、経鼻胃（NG）管を留置し、呼吸を補助するため等張液を吸入投与した。緊急室の退室準備を進めている間に、男児はアノーゼ性無呼吸を来したが、同日回復し、その後精査のため入院となった。検査では、ライノウイルス陽性で、感染により、試験 83 日目に予定していた胃瘻造設術は延期された。非重篤な有害事象の栄養補給困難は、試験 82 日目に回復した。入院中、食物摂取量を徐々に増やし補助的な静脈内投与を行った。試験 84 日目、より頻繁な CPAP 補助が必要となった。二酸化炭素分圧濃度の増加が認められ（詳細不明）、酸素飽和度は 90%であった。試験 85 日目、ウイルス肺炎のため入院延長となった。胸部 X 線において、肺炎を示す左肺門周囲の硬化が確認された。定期的吸入、CPAP/BiPAP の間欠的使用、カフアシスト、吸引、及びアセチルシステインと Ventolin（アルブテロール）吸入後の理学療法士による痰の移動と合わせて、IV セフォタキシム及びアモキシシリン三水和物による治療を行った。試験 88 日目、NG 管に逆流がなく、栄養供給を試みた際に男児が白目をむいたため、両親は疼痛の兆候と解釈した。経管栄養を中止し、新たな管を留置して X 線で確認した。その後、経管栄養を徐々に増やしたところ、男児は耐えることができた。呼吸も、入院期間中に徐々に改善した。試験 91 日目、「ウイルス肺炎」は回復したと判断された。試験 93 日目、男児は別の非重篤な有害事象の乳児・小児期早期の哺育障害（評価：中等度、関連なし）を来し、胃瘻（G）管を留置するまで経管栄養による補助のため看護施設に退院となった。退院時指導は以下のとおり：等張液吸入の継続使用、アセチルシステインの頓用、及び 3 日以上のアモキシシリン/クラブラン酸。試験 93 日目、事象の「気管支炎」は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。本報告時点において、非重篤な有害事象の乳児・小児期早期の哺育障害は継続中とされた。

治験責任医師は、事象の「気管支炎」、「チアノーゼを伴う無呼吸」、及び「ウイルス肺炎」は、重症度が中等度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 発熱[MedDRA PT: 発熱]

被験者は、本試験において過去に「ライノウイルスによる急性気管支炎」、「気管支炎」、「ウイルス肺炎」、及び「チアノーゼを伴う無呼吸」による入院歴があった。試験 154 日目、栄養供給のため、G 管を挿入した。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：EMLA、コレカルシフェロール、アセチルシステイン、及びサルブタモール。事象発症時の換気補助は以下のとおり：カフアシスト及び吸引の連日使用。試験 164 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 99 日後で初回投与から 163 日後に、被験者は高熱を呈した（体温は得られていない）。男児はその後入院した。臨床・診断検査を実施し、結果待ちである。詳細不明の IV 抗生物質による治療を行った。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。本報告時点において事象は継続中とされた。

治験責任医師は、事象「発熱」は、重度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 発熱[MedDRA PT:　発熱]

被験者は、本試験において過去に「ライノウイルスによる急性気管支炎」、「気管支炎」、「ウイルス肺炎」と「チアノーゼを伴う無呼吸」、及び「発熱」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：EMLA、コレカルシフェロール、アセチルシステイン、及びサルブタモール。事象発症時の換気補助は以下のとおり：カフアシスト及び吸引の連日使用。試験 176 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 111 日後で初回投与から 175 日後に、男児 は高熱（体温は得られていない）及び粘液産生増加を呈した。自宅で飽和度が低下し、BiPAP の持続的使用が必要となった。その後入院となった。胸部 X 線では、前回の検査で認められたように、左肺の広範囲にわたる高密度化が明らかとなり、右肺尖部にも新たな高密度化が確認された。C-反応性蛋白濃度は<5 であった（測定単位及び基準値は得られていない）。検査の結果は、ライノウイルス陽性であった。IV 補液及びパラセタモールによる治療を行った。試験 178 日目、被検者は、酸素飽和度良好な状態で退院し、BiPAP 持続は不要であった。同日、事象は回復したと判断された。入院記録によると、退院時診断は、ライノウイルスによる急性気管支炎であった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「発熱」は、重度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2019-5108

生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 男性

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

非重篤な注目すべき有害事象: 発熱[MedDRA PT: 発熱]

報告された重篤な有害事象: 再発性無呼吸 [MedDRA PT: 無呼吸]、再発性粘膜栓[MedDRA PT: 気管支分泌物貯留]、低酸素性心停止 [MedDRA PT: 心停止]、ライノウイルス感染[MedDRA PT: ライノウイルス感染]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢の白人男児で、入院を必要とする「再発性無呼吸」、「再発性粘膜栓」、及び「ライノウイルス感染」の注目すべき非重篤有害事象、並びに「低酸素性心停止」の生命を脅かす重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は以下のとおり: 体重減少、発熱、ラ音、便秘、筋力低下、関節拘縮、血管腫、嘔吐、口腔カンジダ症、及び呼吸補助筋の動員。被験者のベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 31 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

非重篤な注目すべき有害事象: 発熱[MedDRA PT: 発熱]

事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ナイスタチン、ラクツロース、オメプラゾール、及び EMLA。事象発症時の換気補助は以下のとおり： カフアシストの連日使用。試験 1 日目、ISIS 396443 の初回投与と同日に、被験者は発熱し、パラセタモールの投与を受けた。体温は 37.6°C（ISIS 396443 の初回投与前）～38.3°C の範囲であった。試験 2 日目、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「発熱」は、重症度が軽度で、治験薬と関連あるかもしれないと評価した。

報告された重篤な有害事象: 再発性無呼吸 [MedDRA PT: 無呼吸]、再発性粘膜栓[MedDRA PT: 気管支分泌物貯留]、低酸素性心停止 [MedDRA PT: 心停止]、ライノウイルス感染[MedDRA PT: ライノウイルス感染]

事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ナイスタチン、ラクツロース、オメプラゾール、及び EMLA。事象発症時の換気補助は以下のとおり：カフアシストの連日使用及び吸引の随時使用。試験 18 日目、栄養供給のため胃瘻管を挿入した。試験 40 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 10 日後で初回投与から 39 日後に、被験者は、無呼吸発作を起こし、気道に粘膜が

生じ、不機嫌になった。同日、入院となった。血液ガス分析の結果は以下のとおり：乳酸 1.2、pH7.4、及び二酸化炭素分圧（pCO2）5.54、臨床検査結果は以下のとおり：C-反応性蛋白（CRP）2.4 及び白血球（WBC）数 12.6（測定単位及び基準値は得られていない）。血液培養はアクチノミセス陽性で、ウイルス検査では、ライノウイルス陰性であった。IV セフォタキシム、酸素療法、トリメトプリムなどによる治療を行った。試験 44 日目、男児はジフテリア/破傷風トキソイド/無菌性百日咳ワクチン及び肺炎球菌結合型ワクチンの投与を受けた。試験 46 日目に気道を洗浄後、ISIS 396443 の最も直前の投与から 16 日後で初回投与から 45 日後に、呼吸が停止し、チアノーゼを来し、心停止となった。

「背中を数回強く叩いた」後に男児の呼吸が再開した。サルブタモールによる治療を開始した。CRP は 20 であった（単位及び基準値は得られていない）。同日、事象の低酸素性心停止は回復したと判断された。試験 47 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 17 日後で初回投与から 46 日後のウイルス検査の結果、ライノウイルス陽性であった。追加した治療薬は以下のとおり：パラセタモール及びエピネフリン。試験 53 日目の鼻咽頭培養において、カンジダ・アルビカンス及び口腔内細菌叢の増殖が確認された。WBC 数は 13 であった（単位及び基準値は得られていない）。試験 60 日目の CRP は 45 であった（単位及び基準値は得られていない）。ウイルス検査の結果はライノウイルス陰性であり、同日、事象のライノウイルス感染は回復したと判断された。試験 61 日目の血液ガス分析の結果は以下のとおり：乳酸 1.4、pH 7.42、pCO_2 5.2、及び酸素分圧　8.3。臨床検査結果は以下のとおり：CRP 34 及び WBC 数 12（測定単位及び基準値は得られていない）。試験 67 日目、アモキシシリンの投与が開始された。本報告時点において、事象の「無呼吸の再発」及び「粘膜栓の再発」は継続中とされた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象の「再発性無呼吸」及び「ライノウイルス感染」は、重調度が中等度、事象の「再発性粘膜栓」及び「低酸素性心停止」は重度で、いずれも治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。事象の apnea 無呼吸は、本報告時点において、未知のものと評価された。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2037-5009

生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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: 経鼻胃管栄養不耐性疑い [MedDRA PT: 栄養補給不耐性]、肺炎 [MedDRA PT: 肺炎]、呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]、予防接種後の一般調査 [MedDRA PT: 医学的観察]、ワクチン副作用 [MedDRA PT: ワクチン接種合併症]、呼吸器感染 [MedDRA PT: 気道感染]、栄養補給耐性不良 [MedDRA PT: 栄養補給不耐性]、嘔吐による入院 [MedDRA PT: 嘔吐]、呼吸器感染 [MedDRA PT: 気道感染]、呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢の白人女児で、入院を必要とする「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「ワクチン副作用」、「呼吸器感染」(2 件)、「栄養補給耐性不良」、「嘔吐による入院」、「予防接種後の一般調査」、「肺炎」、及び「呼吸窮迫」、並びに医学的に重要で生命を脅かす「呼吸不全」の重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は以下のとおり: 細気管支炎、上気道感染、及び筋緊張低下。栄養供給には経鼻胃（NG）管を用いた。被験者のベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 23 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

報告された重篤な有害事象: 経鼻胃管栄養不耐性疑い [MedDRA PT: 栄養補給不耐性]

事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：オーグメンチン。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT の随時使用。試験 12 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 11 日後で初回投与から 11 日後に、NG 栄養不耐性の疑いが認められた。女児は、嘔吐も来しており、その後、入院となった。24 時間の一時的な酸素補給を行い、IV 抗生物質（詳細不明）を開始した後、速やかに回復した。本報告時点では、男児は、48 時間酸素補給を受けていなかった。しかし、非重篤な有害事象の口腔カンジダ症（試験 1 日目から継続。評価は軽度、治験薬との関連なし）は依然として認められ、経口栄養供給は不良であった。試験 22 日目、被検者は退院となった。NG 栄養補給及び徒手的な胸部 PT と経口吸引の連日使用を継続することとした。事象発現により、試験 16 日目に治験薬は一時的に中断され、試験 32 日目に再開された。詳細は得られていない。

治験責任医師は、事象「経鼻胃管栄養不耐性疑い」は、重症度が中等度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 肺炎 [MedDRA PT: 肺炎]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。事象発症時に使用していた併用薬は報告されなかった。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT 及び吸引の連日使用。試験 27 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 26 日後で初回投与から 26 日後に、被験は、自宅にて、咳嗽、大量の分泌物、及び 1～回の嘔吐を伴う肺炎を来し始めた。酸素飽和度が 83%に低下したため、女児は病院に運ばれた。検査時の酸素飽和度は 87%で、脈拍は 160 拍/分、体温は 36.1℃ であり、聴診にて両側性の低音性連続性ラ音及び断続性ラ音が検出された。嘔吐及び誤嚥リスクを回避するため、栄養補給を中断した。約 6 時間、酸素療法を実施した。アモキシシリン/クラブラン酸を用いた静脈内抗生物質治療を行った後、退院時に経口投与に切り替えた。酸素飽和度は改善し、栄養補給を徐々に再開したところ、女児は耐え、さらなる嘔吐もなかった。試験 28 日目、事象は回復したと判断され、他院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「肺炎」は、重症度が軽度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]

被験者は、本試験において過去に「経鼻胃管栄養不耐性疑い」及び「肺炎」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：アムホテリシン B、酸素、及びアモキシシリン・クラブラン酸。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT 及び吸引の連日使用。試験 36 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 4 日後で初回投与から 35 日後に、被験者は、明らかな感染徴候は認められないものの、呼吸不全を来し始めた。自宅において、経鼻カニューレから 1 L の酸素補給を行ったにもかかわらず、酸素飽和度が 88%に低下した。事象発症前の 3 日間、自宅において睡眠時に酸素が必要であった。女児はその後モニタリングのため入院した。口腔咽頭の誤嚥が認められた。酸素補給による治療を行い、数時間の心臓モニタリングを行った後、事象は回復したと判断され、同日退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「呼吸不全」は、重症度が軽度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 予防接種後の一般調査 [MedDRA PT: 医学的観察]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性の疑い」、「肺炎」及び「呼吸不全」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：アモキシシリン・クラブラン酸、肺炎球菌ワクチン、及びジフテリア-破傷風-百日咳/B 型肝炎/不活化ポリオワクチン/インフルエンザ菌 B 型ワクチン。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT 及び吸引の連日使用。試験 38 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 6 日後で初回投与から 37 日後に、予防接種後のモニタリングのため入院となった。全身状態は安定していた。臨床検査において、呼吸窮迫の徴候、耳鼻咽喉及び気管支うっ血、広範囲の重度筋緊張低下が明らかとなったが、これらはすべて、女児の慢性的臨床状態であることが治験責任医

師によって確認された（有害事象としては報告されていない）。試験 39 日目、女児は安定した状態で退院となり、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「予防接種後の一般調査」は、重症度が軽度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: ワクチン副作用 [MedDRA PT: ワクチン接種合併症]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「肺炎」、「呼吸不全」、及び「予防接種後の一般調査」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：アモキシシリン・クラブラン酸。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT 及び吸引の連日使用。試験 38 日目、女児は、肺炎球菌結合型ワクチン及び B 型肝炎ワクチンの初回注射を受けた。翌 2 日間にわたって、重度の嘔吐発作を来し始め、最高 39.9°C までの発熱を来した。試験 41 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 9 日後で初回投与から 40 日後に、ワクチン接種に起因する嘔吐及び発熱のため入院となった。臨床検査では、意識清明であり、意識レベルは良好であった。心音及び肺音は正常であったが、顕著な肺うっ血及び全身性筋緊張低下を呈していた。アモキシシリン/クラブラン酸による治療が開始された。速やかな臨床的回復が認められた。試験 43 日目、アモキシシリン/クラブラン酸の 10 日間コースを完了することとの指示を持って退院となり、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「ワクチン副作用」は、重症度が軽度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 呼吸器感染 [MedDRA PT: 気道感染]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「肺炎」、「呼吸不全」、「予防接種後の一般調査」、及び「ワクチン副作用」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：エソメプラゾールマグネシウム、アモキシシリン三水和物、及びアモキシシリン・クラブラン酸。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT の連日使用及び吸引の連日使用。試験 65 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 19 日後で初回投与から 64 日後に、被験者は呼吸器感染により入院となった。うっ血、頻脈、38.2°C の発熱の 1 日の既往を持って病院を受診した。受診の前夜、被検者の心拍数は睡眠中に 200 拍/分（bpm）にまで上昇した。入院時身体的診察において、心拍数は 152bpm、酸素飽和度は 95%であり、両側気管支及び腹部は触診や打診に反応を示した。咳嗽や嘔吐は認められなかった。検査値は、白血球数 22500（単位は得られていない）、好中球 17.2 G/L、及び C-反応性蛋白 6 mg/L（基準値は得られていない）と顕著であった。同日、静注による水分補給を行い、アモキシシリン/クラブラン酸及びエソメプラゾールによる治療を開始した。被検者は、抗生物質治療の継続により臨床的に改善し、事象は回復したと判断され、試験 69 日目に退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「呼吸器感染」は、重症度が中等度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、治験薬概要書に従って、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 栄養補給耐性不良 [MedDRA PT: 栄養補給不耐性]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「肺炎」、「呼吸不全」、「予防接種後の一般調査」、「ワクチン副作用」、及び「呼吸器感染」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いていた。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：エソメプラゾールマグネシウム、パラセタモール、及びアモキシシリン・クラブラン酸。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT 及び吸引の連日使用。入院の 3 日前、被験者は、NG 栄養補給不良、疼痛、38°C の発熱を来した。試験 75 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 29 日後で初回投与から 74 日後に、嘔吐発作を来した後、病院に搬送され、その後、加療のため入院となった。入院時、身体的診察において、腹部は左腸骨窩に反応があり痛みを伴った。超音波では、顕著なガス性膨満を伴う付属器嚢胞が認められ、腹部 X 線では、少量の腸内ガスが認められた。また、胸部 X 線で右側の無気肺が認められた。検査値は、ヘモグロビン 12.3 g/dL 及び白血球 16.2 G/L（基準値は得られていない）と顕著であった。血中電解質濃度は正常であった。アモキシシリン/クラブラン酸による治療を行った。経鼻胃管を除去し、Infatrini/Adiaril と Infatrini/フォローアップミルクを交互に供給する新たな栄養補給ができるよう、再挿入した。翌日の試験 76 日目までに、事象は回復したと判断され、被検者は退院した。退院時、アモキシシリン/クラブラン酸の投与は継続していた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「栄養補給耐性不良」は、重症度が軽度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 嘔吐による入院 [MedDRA PT: 嘔吐]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「肺炎」、「呼吸不全」、「予防接種後の一般調査」、「ワクチン副作用」、「呼吸器感染」、及び「栄養補給耐性不良」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：エソメプラゾールマグネシウム及びアモキシシリン。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT 及び吸引の連日使用。試験 82 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 3 日後で初回投与から 81 日後に、被験者は、NG 管からの栄養補給を受けた後に嘔吐を来し、その後完全な食物不耐性により毎日嘔吐を来したため入院となった。14 日間の経鼻胃管による栄養補給を行った後、晩に Adiaril を投与する間欠的栄養法に切り替えた。吸収不良及び慢性的消化器障害により、ミルク（Infatrini 及び Nidal 2 nd stage）を、Pregestimil Hydrolysate に変更した。女児は、鵞口瘡に対しアルミニウム/三ケイ酸マグネシウム及びアムホテリシン B 口腔洗浄薬、臀部の真菌症に対しエコナゾールクリームによる治療も受けた。呼吸状態は安定しており、酸素飽和度は、0.2 L の酸素補給で 96%であった。退院時の体重は 5.737 kg であった。試験 88 日目、退院となり、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「嘔吐による入院」は、重症度が中等度で、治験薬との関連なしと評価

した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、治験薬概要書に従って、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 呼吸器感染 [MedDRA PT: 気道感染]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「肺炎」、「呼吸不全」、「予防接種後の一般調査」、「ワクチン副作用」、「呼吸器感染」、「栄養補給耐性不良」、及び「嘔吐による入院」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いていた。併用薬は以下のとおり：エソメプラゾールマグネシウム。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT 及び吸引の連日使用。試験 118 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 39 日後で初回投与から 117 日後に、在宅時に、アイコンタクトがない涙目の凝視が認められた。具合が悪い状態が続いたため、病院を受診した。検査時は、平熱で、意識状態は正常であった。呼吸には変化がなく、気管支うっ血及び呼吸窮迫の徴候を伴っていた。さらなる治療のため入院となった。換気補助のため、必要に応じて酸素を補給した。入院中、速やかな臨床的回復が認められた。被検者は脊髄性筋萎縮症に続発する感染症候群を来していたとの結論が下された。試験 121 日目、事象は回復したと判断され、被験者は、酸素供給なしでの退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「呼吸器感染」は、重度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、治験薬概要書に従って、事象の評価は未知のものであった。

SAE 報告用語: 呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「肺炎」、「呼吸不全」、「予防接種後の一般調査」、「ワクチン副作用」、「呼吸器感染（2 回）」、「栄養補給耐性不良」、及び「嘔吐による入院」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。併用薬は以下のとおり：エソメプラゾールマグネシウム。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT 及び吸引の連日使用。試験 142 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 63 日後で初回投与から 141 日後に、神経筋力低下を背景とした呼吸器感染の可能性を来し始めた。女児は入院し、モルヒネ、アモキシシリン/クラブラン酸、カリウム、アミトリプチリン、及びパラセタモールによる治療を受けた。翌日（試験 143 日目）、女児は死亡し、死因は呼吸不全と報告された。死亡診断書及び入院記録は該当事項なしであった。剖検の実施の有無は不明である。

事象「呼吸窮迫」は致死的であった。治験責任医師は、事象「呼吸窮迫」は、重度で治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2037-5037

生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 女性

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

非重篤な注目すべき有害事象: 皮膚発疹 [MedDRA PT: 発疹]

報告された重篤な有害事象: 体重停滞 [MedDRA PT: 体重増加不良]、気管支うっ血 [MedDRA PT: 気道うっ血]、呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]、エンテロ/ライノウイルスによる感染 [MedDRA PT: ライノウイルス感染]、呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]、呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢の白人女児で、「皮膚発疹」の注目すべき非重篤有害事象、並びに入院を必要とする「体重増加不良」、「呼吸不全」、及び「呼吸窮迫」(2 件)、及び医学的に重要な「気管支うっ血」と医学的に重要な「エンテロ/ライノウイルスによる感染」の重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は以下のとおり: 筋緊張低下、皮膚血管腫、不随意性筋収縮、反射消失、頻呼吸、及び呼吸補助筋の動員。被験者のベースライン時 CHOP INTEND 合計スコアは 30 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に最初のシャム処置を実施した。15 日目、29 日目、64 日目のシャム処置はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

非重篤な注目すべき有害事象: 皮膚発疹 [MedDRA PT: 発疹]

事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ビタミン D（詳細不明)。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT の随時使用。試験 1 日目、最も直前のシャム処置と同日に、被験者は発疹を来した。これ以上の詳細は得られていない。治療薬に関する情報は得られていない。同日、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「皮膚発疹」は、重症度が軽度で、治験薬と関連あるかもしれないと評価した。

報告された重篤な有害事象: 体重停滞 [MedDRA PT: 体重増加不良]、気管支うっ血 [MedDRA PT: 気道うっ血]

事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ビタミン D 。事象発症時の換気補助は以下のとおり：徒手的な胸部 PT の随時使用。試験 42 日目、最も直前のシャム処置から 13 日後で、最初のシャム処置から 41 日後に、体重停滞、気管支うっ血、及び 48 時間の拒食により入院となった。また、被験者は、非重篤な有害事象の呼吸器感染（評価 : 軽度、関連なし）も呈していた。

初回身体的診察では、体重 5.6 kg、酸素飽和度 96%、心拍数 172bpm、呼吸数 43 回/分であった。肺の聴診において、顕著な気管支うっ血が明らかとなった。経鼻胃管による栄養補給を行った。「呼吸リハビリテーション」も必要となり、気管支重複感染を予防するためアモキシシリンによる治療を行った。試験 44 日目、酸素飽和度が 90%を下回ったため、酸素療法が必要となり、3 日間酸素療法により維持した。その後女児の状態は改善し始めた。試験 52 日目、被検者は退院し、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。試験 55 日目、非重篤な有害事象の呼吸器感染は回復したと判断された。

治験責任医師は、事象の「体重停滞」及び「気管支うっ血」重症度が軽度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]、エンテロ/ライノウイルスによる感染 [MedDRA PT: ライノウイルス感染]

被験者は、本試験において過去に 「体重停滞」及び「気管支うっ血」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ビタミン D 及びアモキシシリン。被検者は、試験 64 日目、すなわち最も直前のシャム処置から 35 日後で最初のシャム処置から 63 日後まで、自宅での経鼻胃管による栄養法に対し摂取良好であったが、その後飽和度低下、呼吸困難、及びうっ血を来し始めた。被検者は酸素依存となり、3～4 L の酸素を必要としたが、改善は得られず、救急・集中治療科に入院となった。到着時、蒼白で、眼の隈が認められた。多呼吸で、呻吟、陥没呼吸、及び奇異呼吸と記載された困難の徴候が認められた。バイタルサインは以下のとおり：体温 38.3°C、心拍数 210bpm、酸素飽和度 70%。複数回の口腔内吸引及びマスクを用いた最大 3 L/分の酸素療法を行った後、飽和度は徐々に改善した。入院から数時間後、容態は落ち着いたが依然として頻脈であり、顕著な奇異呼吸を伴う発汗を呈した。重大な閉塞は認められなかったが、肺聴診にてラ音が認められた。治療薬は以下のとおり：アモキシシリン/クラブラン、マスクを用いた酸素療法、及びパラセタモール経鼻胃管らの Infantrini を用いた減量した経腸栄養を補給した。女児は、非侵襲的換気のため他院に転院となった。試験 68 日目、尿検査の結果は陰性であった。試験 69 日目、最も直前のシャム処置から 40 日後で最初のシャム処置から 68 日後、この日の感染検査は、エンテロ/ライノウイルスに対し陽性であった。同日、当該事象により治療薬を一時的に中断した。非重篤な有害事象の右側結膜炎（評価：軽度、関連なし）の治療のため、リファマイシンを投与した。試験 76 日目、事象の「エンテロ/ライノウイルスによる感染」は回復したと判断された。同日、救急・集中治療科に再転院となった。到着時、被検者は注意力があると思われた。熱はなく、呼吸数は 36 回/分であった。うっ血はわずかで、肺の聴診は正常であった。腹部は軟で圧痛はなかった。経腸栄養を採用し、非侵襲的換気はほとんどの場合、夜間に行った。試験 77 日目に、酸素療法を中止した。母親が非侵襲的換気マスクの使用と留置及び経腸栄養に慣れるまで数日間入院を継続した。試験 81 日目、自宅退院となり、事象の「呼吸不全」は回復したと判断された。本報告時点において、非重篤な有害事象の結膜炎は継続中とされた。試験 99 日目、治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は、事象「呼吸不全」は重度、事象の「エンテロ/ライノウイルスによる感染」は軽度で、いずれも治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと

評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]

被験者は、本試験において過去に 「体重停滞」、「気管支うっ血」、及び「呼吸不全」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ビタミン D 及びリファマイシン。事象発症時の換気補助は以下のとおり：吸引、徒手的な胸部 PT、及び BiPAP の連日使用。試験 106 日目、被験者は非重篤な有害事象の鼻炎（評価：軽度、関連なし）を来した。試験 108 日目、すなわち最も直前のシャム処置から 9 日後で最初のシャム処置から 107 日後まで、自宅でのこの経鼻胃管による栄養法に対し摂取良好であったが、その後呼吸窮迫及び肺疾患により病院を受診した。試験 108 日目、女児は蒼白となり、チアノーゼを呈し、「不機嫌」となった。室内気での酸素飽和度は 84%であった。被験者は緊急治療室に運ばれ、そこで蒼白、頻脈、平熱、うっ血、及び奇異呼吸が確認された。被検者は入院前に非重篤な有害事象の鼻炎（試験 106 日目）を呈しており、アモキシシリンの経口投与を開始した。肺聴診においてラ音が確認され、2 L の酸素を供給したところ、飽和度は 94%となった。同日、女児は入院し、酸素流量 2 L/分の BiPAP を用いた非侵襲的換気を受けた。呼吸窮迫は無気肺及び肺疾患に続発するものと思われたが、無気肺の臨床的エビデンスは認められなかった。経腸栄養の速度を減らし、パラセタモールの投与を開始した。オーグメンチン経口投与は継続した。試験 109 日目、非侵襲的換気補助を中止したところ、呼吸困難を来しているのが観察され、2 L の酸素供給下で酸素飽和度は 81%であった。被検者は再び蒼白、無力症、発汗を来し、眼の隈が認められた。再度、耳鼻咽頭吸引を行ったが飽和度が改善しなかったため、酸素流量を徐々に増やし、非侵襲的換気を、設定を変更して再開した。このとき、経腸栄養は継続していた。追加した治療薬は以下のとおり：安楽のためモルヒネ、唾液分泌を促すためスコポラミンパッチ、また栄養補給前の胃吸引。胸部 X 線では、右肺下葉後部の病巣が明らかとなった。試験 112 日目、胸部 PT 実施後に、女児は落ち着き、微笑んでおり、正常呼吸であるのが確認された。聴診において肺は清明であった。入院経過中、BiPAP の装着を徐々に離脱し、予防措置として血中二酸化炭素濃度をモニタリングした。試験 120 日目、呼吸器の改善が認められたため、被験者は自宅退院となった。同日、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。本報告時点において、非重篤な有害事象の鼻炎は継続中とされた。

治験責任医師は、事象「呼吸窮迫」は、重度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

報告された重篤な有害事象: 呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]

被験者は、本試験において過去に 「体重停滞」、「気管支うっ血」、「呼吸不全」、及び「呼吸窮迫」による入院歴があった。事象発症時に使用していた併用薬は以下のとおり：ビタミン D 及びリファマイシン。事象発症時の換気補助は以下のとおり：吸引、徒手的な胸部 PT、及び BiPAP の連日使用。試験 123 日目、すなわち最も直前のシャム処置から 24 日後で最初のシャム処置から 122 日後まで、女児は、自宅でのこの経鼻胃管による栄養法に対し摂取良好であったが、その後呼吸窮迫及び長引く鼻炎により病院を受診した。オーグメンチンによる治療、BiPAP、及び呼吸 PT を継続した。試験 146 日目、退院となり、事象は回復したと判断された。事象発現による治験

薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「呼吸窮迫」は、重症度が中等度で、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬との関連なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は未知のものであった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2037-5063

生年月日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：体重停滞［MedDRA PT：体重増加不良］、ウイルス性呼吸器感染の疑い［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］、急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］、左無気肺［MedDRA PT：無気肺］、心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］、ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス感染］、呼吸代償不全［MedDRA PT：呼吸不全］、呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「体重停滞」、「呼吸器感染」（2 件）及び「ウイルス感染」により入院を必要とした重篤な有害事象、及び医学的に問題となる「ウイルス性呼吸器感染の疑い」、「心肺停止」、「急性呼吸窮迫」、「呼吸窮迫」、「左無気肺」及び「呼吸代償不全」の重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下及び呼吸補助筋の動員があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 10 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29、64 及び 183 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：体重停滞［MedDRA PT：体重増加不良］

事象発現時に併用薬としてエルゴカルシフェロールを使用していた。事象発現時に換気補助として、随時の胸部理学療法手技及び吸引を行っていた。試験 35 日目に非重篤な AE として体重停滞を認めた（軽度で関連なしと判定）。試験 42 日目、ISIS 396443 の最終投与から 12 日後又は初回投与から 41 日後に、体重停滞（入院時の体重 6.47 kg）及び吸啜不良と嚥下困難を特徴とする食事の問題により入院した。同日に経鼻胃管を挿入し、経腸栄養補充を開始した。最初は連続的な経管栄養を行い、後に昼夜の交互栄養に変更した。経腸栄養に忍容性を示し、体重は 6.6 kg に増加した。入院中の患者の状態は安定していた。試験 50 日目に退院し、経鼻胃管による経管栄養を継続するとともにエソメプラゾール及びエルゴカルシフェロールの投与を継続し、入院中に認められた鵞口瘡の治療にニスタチン、エコナゾール及びアムホテリシン B の投与を行った。退院時に事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「体重停滞」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：ウイルス性呼吸器感染の疑い［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］

この試験中にすでに、「体重停滞」による入院があった。事象発現時に併用薬としてエルゴカル

シフェロール及びエソメプラゾールマグネシウムを使用していた。事象発現時に換気補助として、随時の胸部理学療法手技及び吸引を行っていた。試験 101 日目、ISIS 396443 の最終投与から 31 日後又は初回投与から 100 日後に、吸引後の酸素飽和度低下及び発熱（38.1℃）を認めた。救急室で診察及び治療を行った。RS ウイルスは陰性であった。身体的診察、診断所見及びその他の臨床検査値の記載はない。治療にはパラセタモールの投与及び数時間の酸素療法を行った（詳細の記載なし）。同日に、この事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「ウイルス性呼吸器感染の疑い」の事象を軽度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］、左無気肺［MedDRA PT：無気肺］、心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］

この試験中にすでに、「体重停滞」による入院があった。事象発現時に併用薬としてエソメプラゾールマグネシウム及びエルゴカルシフェロールを使用していた。事象発現時に換気補助として、随時の胸部理学療法手技及び吸引を行っていた。事象発現前に「気道閉塞増大」が 3 日間及び微熱（38.1°C）があったと報告されている。試験 109 日目、ISIS 396443 の最終投与から 39 日後又は初回投与から 108 日後に「急性呼吸窮迫」が発現し、アモキシシリンの投与及び 1 L/分の酸素補充を開始した。不快感及び短時間の無呼吸もあり、父親が刺激を与えた後に自発呼吸を再開した。同日にパリビズマブワクチンを接種した。試験 110 日目、ISIS 396443 の最終投与から 40 日後又は初回投与から 109 日後に、救急救命隊による診察を受けた。発汗及び中等度の無力症とともに多呼吸がみられた。非重篤な AE として不安（軽度で関連なしと判定）があり、左無気肺及び気道感染をきたしていた。その後、同日に患者は入院した。バイタルサインは、体温が 35.7°C、心拍数が 186 bpm、血圧が 121/87 mmHg、呼吸数が 36 bpm であった。フェースマスク装着にて吸入酸素濃度 30%の非侵襲的換気（NIV）補助を行う間、酸素飽和度は 97%であった。動脈血液ガス分析（NIV 補助中）では pH が 7.29（基準値：7.39～7.45）、二酸化炭素分圧（pCO_2）が 60 mmHg（基準値：35～45 mmHg）、酸素分圧が 108 mmHg（基準値：82.5～105 mmHg）、重炭酸イオンが 27.5 mmol/L（基準値：22～29 mmol/L）、過剰塩基が 1.50 mmol/L（基準値：-2～2 mmol/L）であった。ウイルスのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査は陰性であった。血中乳酸及びプロカルシトニンは正常の範囲内であった。身体的診察所見には鼻腔開大の徴候、著しい肋間及び肋骨下呼吸、右側半胸郭の気管支ラ音、左側半胸郭の肺胞音の顕著な減弱があった。その他の診断所見の記載はなかった。入院時に経鼻胃管による経管栄養を中止した。病院ではアモキシシリンを投与した後、アモキシシリン／クラブラン酸及びパラセタモールを投与した。高圧 BiPAP を継続しながら酸素補充及びドルナーゼエアロゾルの投与、理学療法を行って打診を繰り返し、呼吸状態が改善した。不安を軽減するためアミトリプチリン及びミダゾラムの投与も行った。同日に「急性呼吸窮迫」の事象は回復と判断した。試験 112 日目、ISIS 396443 の最終投与から 42 日後又は初回投与から 111 日後に、3 分間の「心肺停止」をきたした。母親が心マッサージを開始した後に鼓動が回復した。この後は血行動態の合併症は生じなかった。「呼吸停止」の事象は同日に回復と判断した。経鼻胃管による経管栄養を試験 119 日目に再開した。非重篤な AE である不安は同日に回復と判断した。同時に、試験 122 日目に非重篤な AE として睡眠障害が発現し（軽度で関連なし

と判定)、これに対してメラトニンを投与した。この後、試験 128 日目に非重篤な AE として下痢が発現し（軽度で関連なしと判定)、これはカロリー濃縮によるものであった。便のウイルス検査及び *Clostridium difficile* 毒素検査の結果は陰性であった。ラセカドトリルを投与し、以降はエソメプラゾールを投与した。非重篤な AE である下痢は試験 131 日目に回復と判断した。治療開始から約 2 週間後、呼吸状態は徐々に安定化し、臨床的に改善していった。睡眠時のみの非侵襲的換気（NIV）補助に移行し、酸素補充はもはや不要であった。試験 135 日目、気道感染及び「左無気肺」の事象は回復と判断し、試験 136 日目に退院した。NIV 補助は夜間及び日中の睡眠中に継続することとした。試験 149 日目、非重篤な AE である睡眠障害は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「呼吸器感染」及び「左無気肺」の事象を軽度、「急性呼吸窮迫」及び「心肺停止」の事象を重度、すべての事象を治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。気管支感染及び左無気肺の事象は報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス感染］、呼吸代償不全［MedDRA PT：呼吸不全］

この試験中にすでに、「体重停滞」及び「呼吸器感染」による入院があった。事象発現時に併用薬としてエソメプラゾールマグネシウム、エルゴカルシフェロール及びメラトニンを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の吸引及び BiPAP、及び随時の胸部理学療法手技を行っていた。試験 220 日目、上気道うっ血が発現し、呼吸療法の強化が必要となった。その後、試験 222 日目に発熱した。試験 223 日目、ISIS 396443 の最終投与から 40 日後又は初回投与から 222 日後に、呼吸数上昇の症状、肋骨下陥没を伴う奇異呼吸、及び両肺の気管支ラ音により入院した。バイタルサインは、体温が 36.4°C、心拍数が 179 bpm、血圧が 115/85 mmHg、呼吸数が 45～50 bpm、NIV 補助下の酸素飽和度は 98%であった。血液ガス分析の結果は pH が 7.37 で pCO_2 が 39、C 反応性タンパク質（CRP）が 12.5 であった（単位及び基準値の記載なし)。胸部 X 線で右上葉に不透明化の可能性を認めた。アモキシシリン／クラブラン酸の投与を開始し、その後ライノウイルス／エンテロウイルス陽性の結果を受けて 48 時間後に中止した。呼吸療法の頻度は試験 224 日目まで 1 日 2 回に一時的に増やし、その後は 1 日 1 回に戻した。入院中は酸素補充を必要としなかったが、内鼻弁を通常のリズムで用いた NIV 補助を継続した。このほかに、パラセタモールを投与した。試験 225 日目に事象は回復と判断し、患者は臨床的に安定した状態で退院した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「ウイルス感染」及び「呼吸代償不全」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

この試験中にすでに、「体重停滞」、「呼吸器感染」及び「ウイルス感染」による入院があった。事象発現時に併用薬としてエソメプラゾールマグネシウム、エルゴカルシフェロール及びメラト

ニンを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の吸引及び BiPAP、及び随時の胸部理学療法手技を行っていた。入院前、うっ血増大及び呼吸困難が発現した。試験 229 日目、ISIS 396443 の最終投与から 46 日後又は初回投与から 228 日後に、発熱及び嘔吐はないが酸素飽和度が 70%に低下し、ブデソニド及びサルブタモールを投与した。その後で救急救命隊が病院に搬送した。搬送中は NIV 補助及び 9 L/分の酸素補充にて酸素飽和度は約 95%に安定していた。同日、呼吸窮迫により集中治療室に入院した。入院時には奇異呼吸及び陥没を伴う顕著な呼吸困難を呈し、バイタルサインは体温が 36.3°C で心拍数が 163 bpm であった。身体的診察で呼吸音は対称性、頂点で減弱、右側が強く、両肺に喘鳴を認めた。鼻のウイルス PCR 検査はライノウイルス陽性であった。患者は多剤耐性菌のキャリアーではなかった。胸部 X 線では右肺に無気肺を認めた。このほかに、NIV、打診及びプレドニゾロン投与を行った。酸素補充療法は中止し、睡眠中のみ NIV を継続した。呼吸状態は改善し、試験 235 日目に退院･帰宅した。同日に、これらの事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「呼吸器感染」の事象は重度、「呼吸窮迫」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2037-5139

生年月日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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 : 授乳拒否 : 観察［MedDRA PT : 乳児及び小児期早期の哺育障害］、低酸素血症肺障害［MedDRA PT : 肺障害］、無気肺［MedDRA PT : 無気肺］、肺炎［MedDRA PT : 肺炎］、ロタウイルス胃腸炎［MedDRA PT：ロタウイルス胃腸炎］、ウイルス感染：パラインフルエンザ及びライノウイルス［MedDRA PT : ウイルス感染］、呼吸酸素飽和度低下［MedDRA PT : 酸素飽和度低下］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、無気肺（右上葉）［MedDRA PT：無気肺］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、嘔吐［MedDRA PT：嘔吐］

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「授乳拒：観察」、「低酸素血症肺障害」、「肺炎」、「ロタウイルス胃腸炎」、「無気肺」(2 件)、「ウイルス感染による呼吸酸素飽和度低下」、「肺炎」(2 件)、「呼吸窮迫」及び「嘔吐」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下、くも膜炎、不随意性筋収縮及び呼吸補助筋の動員があった。ベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 33 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29、64 及び 183 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象 : 授乳拒否 : 観察［MedDRA PT : 乳児及び小児期早期の哺育障害］

事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助として、随時の胸部理学療法手技を行っていた。試験 20 日目、ISIS 396443 の最終投与から 6 日後又は初回投与から 19 日後に、授乳拒否が始まり、1 日 600 mL から 1 日 300 mL に栄養摂取量が減少した。試験 23 日目、経腸栄養用の経鼻胃管 (NG チューブ) 挿入のため入院した。試験 24 日目に NG チューブを挿入した。このほかに、非重篤な AE である胃炎（軽度で関連なしと判定）に対してエソメプラゾールを投与した。入院中に NG チューブに良好な忍容性を示した後、体重増加が認められた。試験 24 日目、患者の状態は安定で退院し、事象は回復と判断した。「授乳拒否：観察」の事象発現によって治験薬の投与に変更はなかった。 非重篤な AE である胃炎は報告時点で継続中と判断した。

治験責任医師は、「授乳拒否：観察」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：低酸素血症肺障害［MedDRA PT：肺障害］

この試験中にすでに、「授乳拒否：観察」による入院があった。 NG チューブによる経管栄養を行っていた。事象発現時に併用薬としてエソメプラゾールを使用していた。事象発現時に換気補助として、随時の胸部理学療法手技を行っていた。試験 60 日目、ISIS 396443 の最終投与から

32 日後又は初回投与から 59 日後に、低酸素血症肺障害により入院した。鼻炎、39°C の発熱及び喉音発生で小児科を受診した。窮迫、多呼吸及び酸素依存により救急科で診察を受けるよう推奨された。到着時の医師の診察で、顕著な奇異呼吸を伴う多呼吸及び右肺野の聴診である程度のラ音、並びに肺胞音の減弱を認めた。胸部 X 線で、肺障害を示唆する右上葉の集密的な陰影を確認した。高流量経鼻カニューレを介した酸素療法をセフトリアキソンの静脈投与とともに開始した。その後入院し、試験 61 日目に 12 L/分の持続酸素療法、パラセタモール及び経口アモキシシリン／クラブラン酸を開始した。64 日目に、事象発現によって治験薬を休薬した。入院期間を通じて、患者は血液動態的に安定を維持し、試験 65 日目までに漸次酸素療法から離脱した。退院前のバイタルサインは、血圧が 81/62 mmHg 及び心拍数が 143 bpm、室温空気で酸素飽和度が 98%であった。身体的診察では軽度肋間陥没を伴う奇異腹式呼吸を認め、チアノーゼはなく、右上肺野の肺胞音減弱を伴う対称性を聴診した。試験 66 日目、事象は回復と判断し、患者は退院となり、経口オーグメンチンの継続を指示した。85 日目に治験薬の投与を再開した。

治験責任医師は、「低酸素血症肺障害」の事象を重度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点では未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］

この試験中にすでに、「授乳拒否：観察」及び「低酸素血症肺障害」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。事象発現時に併用薬としてエソメプラゾールを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の理学療法手技及び吸引を行っていた。試験日 101 日目、ISIS 396443 の最終投与から 16 日後又は初回投与から 100 日後に発熱（体温の記載なし）、咳嗽、呼吸困難に伴う顕著な鼻翼拡張及び胸部-腹部非同調性、及び嘔吐 1 回が発現した。この後に肺炎及び無気肺で入院した。聴診中に右側の呼吸音減弱を認めた。胸部 X 線で右上葉に無気肺と対応する退縮性陰影を認めた。入院中、患者の状態は安定であり酸素療法を要したのは 24 時間未満であった。その後の身体的診察で状態は安定であり、心拍数は 50～60 bpm、胸部-腹部非同調性をほとんど認めず、その他の苦悩の徴候もなく、喘鳴を伴う対称性を聴診した。室内空気で酸素飽和度は 95%～100%であった。胸部理学療法、アモキシシリン／クラブラン酸及びメトピマジンの投与を行った。アモキシシリン／クラブラン酸投与中に液状便となったため、下痢を改善するため *Saccharomyces boulardii* 及びラセカドトリルを投与した。試験 104 日目、患者は退院し、事象は回復と判断した。この事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「肺炎」及び「無気肺」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者はいずれの事象も治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：ロタウイルス胃腸炎［MedDRA PT：ロタウイルス胃腸炎］、ウイルス感染：パラインフルエンザ及びライノウイルス［MedDRA PT：ウイルス感染］、呼吸酸素飽和度低下［MedDRA PT：酸素飽和度低下］

この試験中にすでに、「授乳拒否：観察」、「低酸素血症肺障害」、「肺炎」及び「無気肺」による入院があった。 NG チューブによる経管栄養を行っていた。事象発現時に併用薬としてエソメプラゾール、アモキシシリン／クラブラン酸、*Saccharomyces boulardii*、ラセカドトリル及びメトピ

マジンを使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の理学療法手技及び吸引を行っていた。試験日 105 日目、「肺炎」及び「無気肺」による退院の翌日、嘔吐が始まり下痢が発現した。夜間酸素飽和度低下により最大 1 L/分の酸素療法を要する持続的な気管支閉塞が発現した。試験 106 日目、ISIS 396443 の最終投与から 21 日後又は初回投与から 105 日後に、入院して NG チューブによる経口補液療法を行った。脱水症状はみられなかった。臨床検査の結果は、ナトリウムが 142 mmol/L、カリウムが 3.1 mmol/L、C 反応性タンパク質が 9 mg/L、白血球数が 7.3×10^9/L、多核好中球数が 4.61×10^9/L、白血球数が 1.59×10^9/L であった（基準値の記載なし）。便培養はロタウイルス陽性、咽頭検体培養はパラインフルエンザ及びライノウイルス陽性であった。試験 111 日目までアモキシシリン／クラブラン酸の投与を継続し、症状管理のためラセカドトリル及びメトピマジンの投与を継続した。酸素飽和度低下の治療として 1 日 2 回の胸部理学療法を継続した。入院中に嘔吐はなかった。授乳をゆっくりと再開した。腸管運動は徐々に改善して試験 113 日に正常化し、症状はなく呼吸状態は安定、栄養投与に忍容性を示した。同日に退院し、下痢に対して随時ラセカドトリルの投与を継続した。退院時にこれらの事象は回復と判断した。これらの事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「ロタウイルス胃腸炎」、「呼吸酸素飽和度低下」及び「ウイルス感染：パラインフルエンザ及びライノウイルス」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者はいずれの事象も治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではいずれも未知の事象であった。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、無気肺（右上葉）［MedDRA PT：無気肺］、嘔吐［MedDRA PT：嘔吐］

この試験中にすでに、「授乳拒否：観察」、「低酸素血症肺障害」、「肺炎」、「無気肺」、「ロタウイルス胃腸炎」、「呼吸酸素飽和度低下」及び「ウイルス感染：パラインフルエンザ及びライノウイルス」による入院があった。 NG チューブによる経管栄養を行っていた。事象発現時に併用薬としてエソメプラゾール、*Saccharomyces boulardii*、ラセカドトリル、メトピマジン、ヒヨスチン及びアモキシシリン三水和物を使用していた。事象発現時に換気補助として、毎日の理学療法手技及び吸引を行っていた。入院前に約 3 週間気管支うっ血を呈していた（軽度で関連なしと判定）。入院 1 週間前に微熱（軽度で関連なしと判定）がありアモキシシリン投与後に回復したが、入院前の直近に再発した。試験 168 日目、ISIS 396443 の最終投与から 83 日後又は初回投与から 167 日後に、気管支うっ血の事象が悪化して重篤な AE の肺炎となった。試験 169 日目、呼吸器症状が悪化して酸素飽和度が 90%に低下、在宅酸素療法が必要となった。急性呼吸窮迫に伴う酸素飽和度低下（84%）及び呼吸苦の徴候により、翌日に担当の小児科医が診察した。試験 170 日目、ISIS 396443 の最終投与から 85 日後又は初回投与から 169 日後に、呼吸窮迫及び無気肺で入院した。救急科到着時に発熱はなく（非重篤な AE である発熱は回復と判断）、肋間呼吸壁陥没、シーソー呼吸、喉音発生呼吸及び大量分泌などの著しい呼吸窮迫の徴候を認めた。高濃度酸素マスクに続いて経鼻カニューレよる酸素投与を行った。胸部 X 線で無気肺に対応する上縦隔の拡大、両側気管支周囲の陰影に関連する気管支壁の肥厚（両底部を中心とし、左底部がより顕著）、及び明らかな胸水を認めた。気管支吸引液の培養で、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生大腸菌、カタル球菌及びインフルエンザ菌が陽性であった。アモキシシリン／クラブラン酸の投与及び胸部理学療法を行った。入院後最初の 24 時間内に患者の状態は改善した。試験 175 日目、ISIS 396443 の最終投与から 90 日後又は初回投与から 174 日後に嘔吐が 2 回あり（軽度で関連なしと判定）、

同日回復したが入院期間が延長した。試験 176 日目、患者の呼吸状態は安定で、睡眠中に経鼻カニューレによる短時間の酸素補充のみが必要であった。胸部理学療法を 1 日 3 回行った（BiPAP は必要なかった)。同日に退院し、「肺炎」、「呼吸窮迫」及び「無気肺（右上葉)」の事象は回復と判断した。これらの事象の発現によって治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は、「肺炎」、「無気肺（右上葉)」及び「嘔吐」の事象を軽度で治験薬との関連なしと判定した。治験責任医師は、「呼吸窮迫」の事象を中等度で治験薬との関連なしと判定した。治験依頼者は、すべての事象を治験薬との関連なしと判定した。報告時点ではすべて未知の事象であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2037-5166

スクリーニング ID：2037-S009

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男

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

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

これらは、乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に登録された、脊髄性筋萎縮症の生後[redacted]ヵ月の白人男子乳児における「呼吸不全」、医学的に重要な「無気肺」、及び医学的に重要な「呼吸窮迫」により入院を要した治療前の重篤な有害事象、並びに医学的に重要な「呼吸窮迫」の重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、換算等価用量 12 mg の ISIS 396443 の LP 注射又はシャム処置を受けた。関連する病歴には低血圧、反射消失、不随意性筋収縮、食道炎、臍ヘルニア、環状切除、補助呼吸筋の使用があった。栄養補給のために胃瘻チューブを用いた。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 22 であった。

本被験者は治療前のイベントの時点でまだ ISIS 396443 の初回注射を受けていなかった。

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

治療前の本イベント時の併用薬は報告されなかった。治療前の本イベント時の換気補助は必要なかった。試験 26 日目に、本被験者は急性呼吸不全のため入院した。本被験者は最高 38°C の発熱の症状を呈し、右肺の無気肺が認められた。治療には、鼻カニューレを介した酸素、アモキシシリン／クラブラン酸、ミダゾラム、モルヒネがあった。本被験者は進歩を示し、試験 7 日目に本イベントは消散したと思われ、退院して自宅に戻った。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。本被験者は ISIS 396443 の初回注射に進んだ。

治験責任医師は、本イベントが ISIS 396443 の初回注射を受ける前に発生したことから、「呼吸不全」のイベントを重度であり治験薬と関連なしと評価し、また、「無気肺」及び「呼吸窮迫」のイベントを中等度であり治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本イベントが ISIS 396443 の初回注射を受ける前に発生したことから、本イベントを治験薬と関連なしと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に ISIS 396443 の初回注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は以前、「呼吸不全」、「無気肺」、及び「呼吸窮迫」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬は、ミダゾラム及びモルヒネであった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。試験 7 日目、初回の ISIS 396443 注射から 6 日後に、本被験者は、酸素依存による呼吸窮迫を発現し、入院した。本被験者は高炭酸ガス血症の兆候を呈し、口唇チアノーゼの不快症状が 2 エピソードあった。入院時のバイタルサインは体温 37℃、心拍数 145 回／分、呼吸数 50 回／分であった。室内空気吸入下の酸素飽和度は 85%であった。身体診察で、肋骨下陥没、胸郭拡大減少による横隔膜呼吸、右側肺胞呼吸音の減少、左側の類鼾音、濃厚な分泌物が認められた。入院後まもなく、本被験者は 38.6℃ の発熱を発現した。治療には、酸素補給、サルブタモール吸入剤、アモキシシリン／クラブラン酸を含めた。1 日 2 回の呼吸療法を行い、本被験者は無気肺を軽減するために左側臥位に寝かされた。試験 10 日目に、本被験者はすでに無熱であった。入院の残りの期間を通して、本被験者の呼吸状態は徐々に改善した。試験 25 日目に、本被験者は退院し、本イベントは消散したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」のイベントを、重度であり治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連なしと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2037-5167

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：体重の停滞［MedDRA PT：体重増加不良］、体重の停滞［MedDRA PT：体重増加不良］、就寝中の死亡［MedDRA PT：死亡］

これらは、乳児期発症型脊髄性筋萎縮症（SMA）の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に登録された、脊髄性筋萎縮症の生後[redacted]ヵ月の白人女子乳児における「体重の停滞」（2 イベント）及び「就寝中の死亡」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、換算等価用量 12 mg の ISIS 396443 の LP 注射又はシャム処置を受けた。病歴には、便秘及び低血圧があった。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 20 であった。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ 15 日目及び 29 日目の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：体重の停滞［MedDRA PT：体重増加不良］

本イベント時の併用薬にはマクロゴールがあった。本イベント時の換気補助には、随時使用の徒手的胸部 PT があった。試験 36 日目に、本被験者は体重減少の非重篤 AE を発現した（軽度及び関連なしと評価された）。試験 62 日目、直近の ISIS 396443 注射から 32 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 61 日後に、本被験者は、体重が 2 週間不変／わずかに減少したことにより、経鼻胃（NG）チューブを留置し栄養補給を開始するために入院した。彼女は授乳に時間がかかり、摂食量が減少し、体重が約 600 g 減少していた。息を詰まらせたという報告はなく、嚥下時の咳もなかった。診察では腹部が柔らかく、触診時の痛みがなく、臓器の腫れは発見されなかった。耳鼻咽喉科的奇形はなかった。NG チューブが留置され、本被験者は挿入及び経腸栄養にうまく耐えた。試験 66 日目に、本イベントは消散したと思われ、本被験者は退院した。退院時投薬にはエソメプラゾール及びマクロゴールがあった。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「体重の停滞」のイベントを、軽度であり治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連なしと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：体重の停滞［MedDRA PT：体重増加不良］

本被験者は以前、「体重の停滞」のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬にはマクロゴールがあった。本イベント時の換気補助には、随時使用の徒手的胸部 PT があった。試験 76 日目、直近の ISIS 396443 注射から 46 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 75 日後に、本被験者は、乳児 SMA に関連する栄養摂取不足による NG チューブの再挿入のために入

院した。この入院のおよそ 1 ヵ月前、彼女の食事時間が長くなったが、食事時間中に摂取した食事の量は減少していた。「間違った方向への嚥下」又は嚥下時の咳の事例は報告されなかった。診察では体重が 5.94 kg で、脱水の兆候及び耳鼻咽喉科的奇形はなかった。環境空気吸入下の酸素飽和度は 100%で、高炭酸ガス血症の兆候はなかった。聴診で肺は左右対称で音はきれいであった。追加の所見として多呼吸、漏斗胸、肋骨下陥凹、弛緩性四肢不全麻痺、及び反射消失があった。本被験者は NG チューブの挿入によく耐え、一人前の食事分量は徐々に増加した。入院中、呼吸状態は安定し、新規の処置又は治療は不要であった。試験 78 日目に、本被験者は退院し、本イベントは消散したと思われた。本イベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

治験責任医師は、「体重の停滞」のイベントを、軽度であり治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連なしと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

報告された重篤な有害事象：就寝中の死亡［MedDRA PT：死亡］

本被験者は以前、「体重の停滞」（2 イベント）のために本試験中に入院したことがあった。本イベント時の併用薬にはマクロゴールがあった。本イベント時の換気補助には、随時使用の徒手的胸部 PT があった。試験 82 日目、直近の ISIS 396443 注射から 52 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 81 日後に、本被験者は死亡しているのが母親によって発見された。死因は心不全と考えられると報告された。剖検は実施されなかった。

治験責任医師は、「就寝中の死亡」のイベントを、重度であり治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連なしと評価した。本イベントは報告の時点で未知のものであると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2037-5412

生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤燕性肺炎］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫]

これらは、乳児期発症型脊髄性筋萎縮症（SMA）の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に登録された、脊髄性筋萎縮症の生後[redacted]ヵ月の白人女子乳児における医学的に重要な「誤嚥性肺炎」及び「無気肺」の重篤な有害事象、並びに医学的に重要な「呼吸窮迫」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、試験 1 日目、15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目に、換算等価用量 12 mg の ISIS 396443 の LP 注射又はシャム処置を受けた。病歴には、低血圧、発熱、便秘、不随意性筋収縮、反射消失があった。本被験者のベースライン CHOP INTEND 合計スコアは 26 であった。本イベント時の併用薬にはサルブタモール及びエソメプラゾールマグネシウムがあった。本イベント時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験 1 日目に初回のシャム処置を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ 15 日目、29 日目、64 日目のシャム処置を受けた。

試験 77 日目、直近のシャム処置から 13 日後及び初回のシャム処置から 76 日後に、本被験者は呼吸窮迫のため入院した。さらに誤嚥性肺炎及び無気肺の所見もあった。治療には、アモキシシリン、アミトリプチリン、モルヒネ、酸素療法があった。試験 80 日目に、「誤嚥性肺炎」及び「無気肺」のイベントは消散したと思われた。試験 85 日目に本被験者は死亡した。死因は「心不全と考えられる」と報告された。剖検は実施されなかった。誤嚥性肺炎及び無気肺のイベントの結果として治験薬に対する措置は講じなかった。

「呼吸窮迫」のイベントは致死的であった。治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」及び「無気肺」のイベントを中等度であり治験薬と関連なしと評価し、「呼吸窮迫」のイベントを重度であり治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本イベントを治験薬と関連なしと評価した。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2053-5429

生年月日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：感冒[MedDRA PT：鼻咽頭炎]

「感冒」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]ヵ月の脊髄性筋委縮症（SMA）のアジア系男児で、乳児期発症型 SMA 患者に対する ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性、及び安全性評価の第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対象試験に登録されていた。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、及び 302 に 12 mg の ISIS 396443 と等用量の腰椎穿刺（LP）による投与又はシャム処置を受けた。既往歴は呼吸補助筋の使用、及び筋緊張低下であった。被験者のベースライン時の CHOP-INTEND 総スコアは 23 であった。事象発現時の併用薬はなく、換気補助も必要なかった。

被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に初回 ISIS 396443 投与を受け、その後は、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）に投与を受けた。

Day 30（直近の ISIS 396443 投与の翌日、初回 ISIS 396443 投与から 29 日後）に、被験者はかかりつけの小児科医の診察を受け、感冒、及び酸素飽和度低下（Day28 の 99%から 90%に低下）のため病院に搬送された。入院時のバイタルサインは、血圧 104/53 mmHg、心拍数 144 回/分（bpm）、呼吸数 72 回/分(bpm)、体温 36.0℃ であった。Day 60 に被験者は転院した。身体検査、診断所見、及び臨床検査の結果は提供されなかった。カルボシステイン、プロカテロール、クロモグリク酸ナトリウムネブライザーを投与した。入院中に換気補助は必要なかった。Day 72 に事象は消失したと考えられ、被験者は退院した。感冒のために治験薬に関する変更はなかった。

治験担当医師は、「感冒」の重症度を中等度、治験薬との因果関係をほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は本事象と治験薬の因果関係をほとんど関連なしと判断した。本事象は報告書作成時に未知の事象と判断された。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2111-5387

生年月日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別: 男性

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

非重篤な注目すべき有害事象：頻脈[MedDRA PT：頻脈]

報告された重篤な有害事象：A 型インフルエンザを起因とする呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫]

注目すべき非重篤な有害事象の「頻脈」、さらに生死に関わる重篤な有害事象（SAE）で入院を必要とした「A 型インフルエンザを起因とする呼吸窮迫」に関する SAE 定期報告である。被験者は生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症（SMA）の白人男児で、乳児期発症型 SMA 患者に対する ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性、及び安全性評価の第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対象試験に登録されていた。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、及び 302 に腰椎穿刺（LP）による 12 mg と等用量の ISIS 396443 投与又はシャム処置を受けた。既往歴は筋緊張低下、及び呼吸補助筋の使用であった。被験者のベースライン時の CHOP-INTEND 総スコアは 32 であった。

被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に初回 ISIS 396443 投与を受け、その後は、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）に投与を受けた。

非重篤な注目すべき有害事象：頻脈[MedDRA PT：頻脈]

頻脈の発現時に併用薬はなく、換気補助も必要ではなかった。Day14（直近の ISIS 396443 投与当日、初回 ISIS 396443 投与の 13 日後）の 2 回目の ISIS 396443 投与から約 1 時間後に、被験者は頻脈（心拍数 137 bpm）を発現した。被験者は投与後、観察のために入院した。その後の心拍数は 117 から 133 bpm の範囲であった。心電図は正常、その他詳細は提供されていない。頻脈に対する治療は行われなかった。同日、事象は消失したと考えられ、被験者は翌日退院した。事象に関して治験薬の変更はなかった。

治験担当医師は、「頻脈」の重症度を中等度、治験薬との因果関係を多分関連ありと判断した。

報告された重篤な有害事象：A 型インフルエンザを起因とする呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫]

被験者は、本試験における ISIS 396443 の 2 回目投与後に観察のために入院したことがある。呼吸窮迫発現時の併用薬はなかった。事象発現時の換気補助として、手動胸部理学療法を時折、行っていた。Day 15 に被験者は非重篤な有害事象の上気道うっ血（重症度は軽度、治験薬との関連なし）を発現した。そのため Day 16 から、時折、手動胸部理学療法を行った。Day 24（直近の ISIS 396443 の 10 日後、初回 ISIS 396443 の 23 日後）に、被験者は酸素飽和度低下（76%）で緊急治療室に搬送され、非侵襲的陽圧人工呼吸器（BiPAP）療法を装着された。鼻咽頭検体検査では A 型インフルエンザ抗原に対して陽性反応を示した。同日、被験者が新生児集中治療室に入院時に経鼻胃チューブを挿入した。身体検査、臨床検査、及びその他の診断結果は提供されなかっ

た。Day 25 にオセルタミビル、ラニチジン、及びパラセタモールの投与を開始した。Day 28 からの換気補助は、BiPAP の使用（毎日）、手動胸部理学療法（時折）、及び吸引（具合が悪い時）であった。Day 70 から、時折、吸引を行った。Day 114、呼吸窮迫は消失したと考えられ、被験者は退院した。事象のための治験薬の変更は行われなかった。報告時に非重篤な有害事象の上気道うっ血は継続していた。

治験担当医師は、「A 型インフルエンザを起因とする呼吸窮迫」の重症度を重度、治験薬との因果関係を関連なしと評価した。治験依頼者は事象と治験薬の因果関係を関連なしとした。本事象は報告書作成時に未知の事象と判断された。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B

被験者 ID： 2112-5101

生年月日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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:呼吸困難[MedDRA PT:呼吸困難]、肺感染[MedDRA PT:肺感染]、心室性頻脈（断続的）[MedDRA PT：心室性頻脈]

「呼吸困難」、「肺感染」、及び「心室性頻脈（断続的）」のために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]ヵ月の脊髄性筋委縮症（SMA）の白人女児で、乳児期発症型 SMA 患者に対する ISIS 396443 髄腔内投与の有効性、及び安全性評価の第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対象試験に登録されていた。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、及び 302 に腰椎穿刺（LP）による 12 mg と等用量の ISIS 396443 投与又はシャム処置を受けた。病歴は筋緊張低下、反射消失、運動発達遅滞、胸部変形、呼吸補助筋の使用、筋力低下、不随意性筋収縮であった。被験者のベースライン時の CHOP-INTEND 総スコアは 28 であった。これらの事象発現時の併用薬はなく、換気補助も必要なかった。

被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に初回 ISIS 396443 投与を受け、その後は、Day 15（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Day 29（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に投与を受けた。

Day 59（直近の ISIS 396443 投与の 30 日後、初回 ISIS 396443 投与の 58 日後）に、被験者は呼吸困難、心室性頻脈、肺感染を発現して入院した。バイタルサインは、呼吸数 80 bpm、酸素飽和度（room air で）73%であった。被験者の右肺音の減弱、分泌物によるラ音が示唆され、顔色は青白く、落ち着きがなかった。臨床検査、及び血液ガス検査では、白血球数（WBC）31.40 × 10^9/L、C 反応性蛋白（CRP）2.9、プロカルシトニン 0.21、pH 7.33、酸素分圧（pO_2）48.5 mmHg、二酸化炭素分圧（pCO_2）31.7 mmHg、乳酸 1.9、重炭酸塩 1.9、及び塩基過剰-8（いくつかの計測単位、及び標準範囲は記載されていない）であった。胸部 X 線で無気肺による右肺の全体容量の減少、心臓の右側へのシフト、左肺の通気増加、及び右下肺野の浸潤を伴う 70%無気肺空気が示された。同日、被験者に挿管した。被験者にビフィドバクテリウムラクティス、ジゴキシン、ロキシスロマイシン、セフトリアキソンの投与を開始した。

Day 61 の経過観察の胸部 X 線では、右肺に浸潤、及び低換気が認められた。被験者の換気装置は、3 時間毎に（低換気、及び軽度の頻脈が発現している間の 1～2 時間）外した。Day 62 に 4 時間抜管し、胃管チューブを留置した。再度の胸部 X 線では症状の改善が示された。Day 63 の臨床検査、及び血液ガス分析では pH 7.409、pCO_2 37 mmHg、pO_2 1.41 mmHg、乳酸 0.7、塩基過剰 -1、重炭酸塩 23、白血球 17.20 × 10^9/L、ヘモグロビン 11、ヘマトクリット 33.7%、及び CRP 1.1 であった。自発呼吸時に行った胸部 X 線では両肺に無気肺が認められた。これらの事象のため、Day 64 に治験薬を一時的に中止した。Day 65 の再度の胸部 X 線では、肺実質の完全な空洞が示され、浸潤の所見はなかった。血液ガス分析は、pH 7.41、pCO_2 39 mmHg、乳酸 0.51 であった。同日被験者の換気装置を 2 時間おきに 5 時間外し、その間は気管内吸引を行った。 Day 66 に「心室性頻脈（断続的）」は消失したと考えられた。Day 67 の臨床検査、及び血液ガス分析は、

pH 7.39、pCO_2 37 mmHg、pO_2 35 mmHg、乳酸 1.7、CRP 0.7、及び WBC 13.30 × 10^9/L であった。被験者は依然として room air に対する忍容性がなく、換気装置を再度装着された。同日「肺感染」は消失したと考えられた。Day 73 に被験者の鼻と口から大量の分泌物が排出された。Day 76 の胸部 X 線で、両肺基底部の換気量の減少が示された。抜管したところ、頻脈、顔面蒼白、発汗が観察された。その後、再度、管を装着した。Day 80 に気管切開を行った。Day 82 の関連する臨床検査は、pH 7.46、pCO_2 33 mmHg、pO_2 27 mmHg、乳酸 0.9、塩基過剰 0.2、及び重炭酸塩 23 であった。Day 84 の抜管は、再び成功しなかった。Day 90 の関連する臨床検査では pH 7.37、pCO_2 43 mmHg、乳酸 lactate 0.9 であった。Day 95 の直腸スワブ検査は、バンコマイシン耐性腸球菌に対して陽性を示した。であった。Day 98 に「呼吸困難」は消失したと考えられ、被験者は退院した。治験薬投与は Day 105 に再開した。.

治験担当医師は、「心室性頻脈（断続的）」、及び「呼吸困難」の重症度を中等度、治験薬との因果関係をほとんど関連なし、「肺感染」の重症度を重度、治験薬との因果関係をほとんど関連なしと評価した。治験依頼者はこれらに事象と治験薬の因果関係をほとんど関連なしとした。本事象は報告書作成時に未知の事象と判断された。

3.2 ISIS 396443-CS3A 試験

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3A

被験者 ID： 1776-2301

登録時年齢：生後 ■ 日　　性別: 女

登録日：20■ 年 ■月 ■ 日

報告された重篤な有害事象：

ウイルス性気道感染の可能性 [MedDRA PT ウイルス性気道感染]

重篤度分類基準：入院、医学的に有意

肺炎に伴う呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫、MedDRA PT：肺炎]

重篤度分類基準：入院、生命を脅かす、医学的に有意

重篤な有害事象である「ウイルス性気道感染の可能性」、及び「肺炎に伴う呼吸窮迫」の重篤な有害事象定期報告である。被験者は生後 ■ ヵ月の脊髄性筋委縮症（SMA）の南アジア系女児で、ISIS 396443-CS3A に登録していた。本試験の被験者は、ISIS 396443 の腰椎穿刺による反復髄腔内投与を、Day 1、15、85 に負荷用量、 及び Day 253、379、505、631、757 に維持用量としたスケジュールで受けた。既往歴は、筋緊張低下、呼吸補助筋の使用、ライノウイルス感染、運動発達遅滞、四肢筋力低下、カンジダ症、及び体重減少であった。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 34 であった。併用薬は、ナイスタチン、ゲニチアナバイオレット（メチルロザニリン塩化物）、及び Desitin（酸化亜鉛）であった。

被験者は Day 1 に 12 mg の ISIS 396443 と等用量の初回負荷投与を受け、その後は Day 15、及び 85 に受けた。12 mg の ISIS 396443 と等用量の維持投与は Day 253、続いて Day 379、505 に受けた。

重篤な有害事象 「ウイルス性気道感染」

Day 57（直近投与の 42 日後、初回投与の 56 日後）に「ウイルス性気道感染の可能性」が発現、呼吸数の増加、及び微熱のため入院した。胸部 X 線では限局性の陰影も胸水も認められず、さらに、血液培養物、及び鼻咽頭吸引物も陰性であった。治療はアモキシシリン投与、及び非侵襲的陽圧換気療法（BiPAP）であった。Day 59、被験者は「ウイルス性気道感染の可能性」が非重篤な有害事象として継続したまま退院した。呼吸療法士が被験者をフォロー、被験者は自宅で BiPAP 療法を調節しながら行うことになった。抗生物質療法は Day 67 でのコースが終了するまで継続した。本事象のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。

治験担当医師は「ウイルス性気道感染の可能性」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、本事象と治験薬と「関連なし」と評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「呼吸窮迫」

重篤な有害事象 「肺炎」

本事象に関連する既往歴は、非重篤な有害事象の上気道感染、及び部分的な肺虚脱、並びに先の重篤な有害事象の「ウイルス性気道感染の可能性」であった。本事象に関連する併用薬は、ナイスタチン、アモキシシリン、クラブリン（オーグメンチン）、及びセプトラ（スルファメトキサゾール/トリメトプリム）であった。Day 106 から発熱が頻発、さらに呼吸数の増加を伴い分泌物が増加した（数値は不明）。Day 157（直近の治験薬投与から 79 日後、初回治験薬投与から 156 日後）、被験者の吸引中に、無呼吸、及び呼吸不全の短い 1 エピソードが起きた。まず、自宅で心肺蘇生を行ったところ被験者の自発呼吸は戻ったが、呼吸が著しく困難であったため救急科に搬送された。被験者に急速で持続気道陽圧療法（CPAP）を行い、吸引した。毛細血管の二酸化炭素の排出量は 53.2 mmHg（標準値 35.0 ～ 45.0 mmHg）であった。酸素補助、及び咳介助を行った。胸部 X 線で右上肺葉（RUL）に肺炎と同様の陰影が認められたが、胸水の所見はなかった。ピパラシリン/タゾバクタム、パラセタモールの投与及び BiPAP 療法を行った。同日、被験者は小児集中治療室に入院、肺炎に伴う呼吸窮迫と診断された。被験者の症状は、翌日には改善し、入院病棟に移された。胸部 X 線では、右肺上葉に不明瞭な陰影が示されたが、新たな陰影、及び胸水は示唆されなかった。被験者にスルファメトキサゾール/トリメトプリムを投与した。分泌物が以前より粘着性がなく、泡状であったことより、被験者は BiPAP 脱着に忍容性があったことが支持された。Day 159 の毛細血管からの二酸化炭素の排出量は 38.0 mmHg であった。被験者は吸引後の酸素飽和度低下により、小児緊急治療室に再度入院した（日付不明）が、恐らく粘液栓であった。分泌物に改善が見られ、被験者は、自宅と同じ設定の BiPAP 療法において、酸素飽和度低下もなく忍容性が示された。Day 163 に被験者は回復した。本事象は非重篤な有害事象として継続はしていたが、被験者は退院した。退院時に、被験者は 10 日間のフルホンアミド/トリメトプリム、咳介助、就寝時の BiPAP 使用、経鼻空腸栄養法、及び呼吸器専門医によるフォローアップが継続していた。本事象のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。本事象発現前の 4 ヵ月間の呼吸補助（咳介助、吸引、BiPAP）は 1 日平均 6～14 時間であった。

治験担当医師は「肺炎に伴う呼吸窮迫」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、本事象と治験薬と関連はなしと評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3A

被験者 ID：1776-2305

登録時年齢：生後 [redacted] 日　　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:

チアノーゼを伴う睡眠時無呼吸 [MedDRA PT：無呼吸、MedDRA PT：チアノーゼ]

重篤度分類基準：入院、医学的に有意

ヒトメタニューモウイルス[MedDRA PT：メタニューモウイルス感染]

重篤度分類基準：入院、医学的に有意

低ナトリウム血症 [MedDRA PT：低ナトリウム血症]

重篤度分類基準：入院、生命を脅かす、医学的に有意

エンテロウイルス/ライノウイルスによる呼吸不全[MedDRA PT：エンテロウイルス感染、MedDRA PT：ライノウイルス感染、MedDRA PT：呼吸不全]

重篤度分類基準：入院、生命を脅かす

無気肺を伴う呼吸不全のエピソード [MedDRA PT：呼吸不全、MedDRA PT：無気肺]

重篤度分類基準：生命を脅かす

心肺停止による気管切開 [MedDRA PT：心肺停止]

重篤度分類基準：入院、生命を脅かす、 身体障害、医学的に有意

徐脈 [MedDRA PT:徐脈]

重篤度分類基準：入院

重篤な有害事象である「チアノーゼを伴う睡眠時無呼吸」、「ヒトメタニューモウイルス」、「食物の誤嚥に続発する誤嚥性肺炎」、「低ナトリウム血症」、「エンテロウイルス/ライノウイルスによる呼吸不全」、「無気肺を伴う呼吸不全のエピソード」、「心肺停止による気管切開」、及び「徐脈」に関する重篤な有害事象定期報告である。被験者は生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症（SMA）の白人女児で、ISIS 396443-CS3A に登録されていた。本試験の被験者は、ISIS 396443 の腰椎穿刺による反復髄腔内投与を、Day 1、15、85 に負荷投与、 及び Day 253、379、505、631、757 に維持投与としたスケジュールで受けた。既往歴は、洞性頻脈、及び筋緊張低下であった。被験者のベースライン時の CHOP INTEND 総スコアは 26 であった。併用薬は、ラニチジン、塩酸塩、シメチコン（シメチコン）、コレカルシフェロール、グライプウォーター、及び炭酸水素ナトリウムであった。

被験者は Day 1 に 12 mg の ISIS 396443 と等用量の負荷投与を受け、その後は Day 15、及び 85 に受けた。Day 253、続いて Day 379、505 に受けた。12 mg の ISIS 396443 と等用量の初回維持投与は Day 253、その後は Day 379、505、631、及び 757 に受けた。治験薬投与は重篤な有害事象である「心肺停止に起因する気管切開」のため、一時中断された。

重篤な有害事象 「無呼吸」

重篤な有害事象「チアノーゼ」

Day 40（本事象発現前の直近投与の 25 日後、初回投与の 39 日後）に、血中酸素飽和度が急に 40 台にまで低下した（軽度の口の周りのチアノーゼを伴っていた）。酸素飽和度低下の数分後には、被験者は青ざめ、ぐったりとしていたが、軽度の刺激、マウス・ツー・マウスの人工呼吸には反応した。患者は、咳、うっ血、発熱を 3 日間発現していた。

被験者は直ちに ER に搬送され、その後、胸部 X 線で見つかった肺の部分的虚脱（右肺上葉）のために小児集中治療室に入院した。BiPAP 装着は継続した。Day 41 に容態悪化は続いており、被験者に挿管した。挿管中に、食事補給のために経鼻胃管挿入も行った。被験者はこの処置に対して忍容性があり、同日、被験者の容態は安定していた。ウイルス検査は陰性であったが、被験者は、モラクセラ菌性肺炎と診断され、セフトリアキソンを投与された。換気補助のために、左胸にピグテール胸膜チューブを留置した。被験者の親の希望により、Day 48 に専門病院に院に転院した。Day 50 に胸膜チューブを抜管した。被験者は持続陽圧呼吸療法（CPAP）を開始したが、Day 57 に抜管された。BiPAP 療法は継続しており、積極的な胸部理学療法を受けた。Day 64 に、起きている時は BiPAP を中断し、夜間の就寝時には継続した。入院中の治療は、静注による水分補給、アルブテロール、ドルナーゼアルファ、塩化ナトリウム吸入薬、フロセミド、アセタゾラミド、アミカシン、バンコマイシン、メロペネム、及び栄養/電解質補給であった。事象は消失したと考えられ、就寝中の BiPAP 装着は必要ではあったが、Day 68 に被験者は安定した状態で退院した。であった。本事象のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。

治験担当医師は「チアノーゼを伴う睡眠時無呼吸」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、本事象と治験薬と関連はなしと評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「メタニューモウイルス感染」

被験者は本試験中、先に、重篤な有害事象である「チアノーゼを伴う睡眠時無呼吸」を発現していた。併用薬は、胃瘻チューブ部位感染治療のためのセファレキシン、(セファレキシン)、塩化ナトリウム吸入薬、コレカルシフェロール、タイレノール（パラセタモール)、シメチコン、及び重炭酸ナトリウムであった。

Day 119（本事象発現前の直近投与の 34 日後、初回投与の 118 日後）に、酸素飽和度は 88%にまで低下、被験者は緊急治療室に搬送された。約 1 週間半前に、被験者の発熱を伴う風邪は悪化し、心拍数が上昇していた。診察前の 2 日間は全般的に具合がよくなかった。被験者は呼吸仕事量増加、断続的な発熱、分泌物増加を伴う呼吸不全により入院した。呼吸器合胞体ウイルス検査では陰性であったが、ヒトメタニューモウイルス陽性であった。入院前に胃瘻管部位感染治療の

ためのセファレキシンをしていたが、入院時には、クリンダマイシンに変更した。換気状態を良好にするために、自宅での設定よりも BiPAP 装置の圧力を上げ、顔全体を覆うマスクが必要であった。アルブテロールを増量し、ナトリウム吸入をした。Day 121 の胸部 X 線では、左下肺葉内側の浸潤影の拡大、及び両側肺門の陰影が認められた。同日、再度の X 線検査、及び Day 124 の検査では、右上、及び左下肺葉に浸潤影が依然として認められた。Day 129 の胸部 X 線では、左肺の気腔でわずかな改善が認められた。徐々に被験者の自宅での換気設定に戻していった。Day 129 までには、被験者は平熱に戻り、バイタル値は安定、食事も摂れるようになっていた。本事象は消失したと考えられ、被験者は退院した。退院時の薬はアルブテロール吸入薬及び塩化ナトリウム吸入薬であった。本事象のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。事象発現前には、被験者は BiPAP による呼吸補助を 1 日 10～16 時間必要としていた。

治験担当医師は「ヒトメタニューモウイルス」の重症度を重度、ISIS 396443 との「関連なし」と評価した。治験依頼者は、本事象と ISIS 396443 治療との関連はなしと評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「誤嚥性炎」

重篤な有害事象 「誤嚥」

被験者は本試験中、先に重篤な有害事象である「チアノーゼを伴う睡眠時無呼吸」、及び「メタニューモウイルス」を発現していた。併用薬は、エアロゾル含有 0.9%塩化ナトリウム、シメチコン、Poly-Vi-Sol（マルチビタミン）、コルカルシフェロール、及び炭酸水素ナトリウムであった。

Day 168（本事象発現前の直近投与の翌日、初回投与の 167 日後）に、心拍数の上昇が 24 時間継続、及び、咳嗽が発現したため、被験者は救急治療室に搬送された。胸部 X 線で誤嚥性肺炎の懸念がある右上肺葉の浸潤が認められ、被験者は入院した。入院日の心拍数は、覚醒時は 150～160 台、激越状態にある時には 190 であった。Day 169 の気管支鏡検査で両肺の異常、気管支樹全体に浮腫、右上肺葉に紅斑が確認された。右上肺葉に易出血性粘膜を伴う中等度の広範性粘膜浮腫の所見があり、除去された異物が示唆された。残存する異物又は断片のエビデンスは確認できなかった。被験者は食物の誤嚥に続発する誤嚥性肺炎と診断、原因は、恐らく咳嗽増加、及び頻脈の発現前に食べたフライドポテト、及びさやいんげんだと思われた。入院中に被験者の頻脈、低酸素症、呼吸窮迫をモニターした。心拍数、及び酸素飽和度は安定し、Day 170 に被験者は退院、事象は消失したと考えらた。誤嚥性肺炎後の退院から、胃瘻チューブ（G チューブ）によるアモキシシリン/クラブラン酸投与を開始した。本事象のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。被験者は入院前に、咳介助、吸引、BiPAP 療法（1 日平均 14 時間）による換気補助を毎日必要としていた。

治験担当医師は「食物の誤嚥に続発する誤嚥性肺炎」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、本事象と治験薬と関連はなしと評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「低ナトリウム血症」

被験者は本試験中、先に、重篤な有害事象である「チアノーゼを伴う睡眠時無呼吸」、「ヒトメ

タニューモウイルス」、「食物の誤嚥に続発する誤嚥性肺炎」を併発していた。併用薬は、マルチビタミン、コレカルシフェロール、エアロゾル含有 0.9%塩化ナトリウム、重酸水素ナトリウム、シメチコン、及び ILEX クリーム（パラフィン）であった。

Day 231（本事象発現前の直近投与の 146 日後、初回投与の 230 日後）、被験者に疲労、及び嗜眠が出現し始めた。ナトリウム濃度は 94 mmol/L と低く、その後被験者は入院した。動脈ラインを留置し、被験者を注意深くモニタリングした。毎日、約 6～8 mEq のナトリウムを投与したため（はじめは静注であったが、後に経口ナトリウムサプリメントに変更）、ナトリウム濃度は徐々に改善した。入院の翌日はナトリウム濃度が 103 mmol/L であった。ナトリウム濃度の改善は続き、6 日後の Day 237 に、ナトリウム濃度 127 mmol/L で被験者は退院した。「低ナトリウム血症」は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た。退院時処方は、0.9%塩化ナトリウム（1 日 3 回）、及びクエン酸ナトリウム及びクエン酸含有水溶液（4 時間毎）であった。母親は、退院後 4 週間は、毎週ナトリウム濃度を測定、その後安定していれば、隔週で測定するように指示された。ナトリウム濃度は、Day 267 に、ベースライン時の 135 mmol/L に戻った。治験担当医師は、複数の要因（経口吸引によるナトリウム減少の増加、発汗過剰、ナトリウム少ない母乳に完全に依存していたこと）より低ナトリウム血症が発現したと結論付けた。本事象のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。

治験担当医師は「低ナトリウム血症」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、本事象と治験薬と関連はなしと評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「エンテロウイルス感染」

重篤な有害事象 「ライノウイルス感染」

重篤な有害事象 「呼吸不全」

被験者は本試験中、先に、重篤な有害事象である「チアノーゼを伴う睡眠時無呼吸」、「ヒトメタニューモウイルス」、「食物の誤嚥に続発する誤嚥性肺炎」、及び「低ナトリウム血症」を発現した。併用薬は、クエン酸ナトリウム（bicitra）、ナイスタチン粉末、パラフィン、パラセタモール、マクロゴール、マルチビタミン、コレカルシフェロール、エアロゾル含有 0.9%塩化ナトリウム、経口電解質溶液（塩化ナトリウム）、経口ナトリウムサプリメント（osmosal）、重酸水素ナトリウム、及びシメチコンであった。

Day 303（本事象発現前の直近投与の 36 日後、初回投与の 302 日後）、被験者の酸素濃度が低下し始めた（90 台前半から 70 台半ばに低下）。被験者は緊急治療室に搬送された。搬送時の体温は 101°F であった。被験者は入院、継続的に BiPAP 換気療法と酸素補充を受けた。被験者はライノウイルス、及びエンテロウイルス陽性であった。入院中の投薬は、オーグメンチン、セフリアキソン、ピペラシリン／タゾバクタム、ドルナーゼアルファ、アルブテロール吸入薬、フルセミド、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、塩化ナトリウム注射液、塩化カリウム、イブプロフェン、局所用ナイスタチン、マルチビタミン、アセトアミノフェン、リドカインクリーム、クエン酸ナトリウム及びクエン酸含有水溶液、及びファモチジンであった。Day 307、308、及び 309 の胸部 X 線では、胸水、及び気胸もなく、肺葉の含気腔の陰影が減っていた。Day 307 に挿管し、

その後 Day 313 に抜管して BiPAP に無事に切り替えた。Day 310 ～ 316 に行った胸部 X 線で、含気腔周辺の陰影、左肺全体の陰影、及び左肺の小さな胸水が次第に改善していることが観察された。入院中、被験者は貧血であり、Day 315 のヘモグロビンは 6.7 g/dl であった。Day 316、及び Day 318 に、2 単位の赤血球輸血を行い、Day 318 にヘモグロビンが 13.8 に上昇した。同日の胸部 X 線で、左肺周辺の陰影は変わらず、右上肺葉の陰影の間隔が減少していたことより、無気肺であると思われた。被験者は Day 320 に退院、BiPAP は自宅での通常の設定よりも増強して継続した。Day 327 には、これらの事象は重篤でない有害事象として継続していた。これらの事象のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。退院後、被験者の毎日の BiPAP 換気時間を減らし、Day 334 には 20 時間/日になった（17/6 から通常の 16/5 に減らした）。事象発現前には、被験者は BiPAP 換気補助を 1 日 11～16 時間、吸引、咳介助、パーカッションベストを 1 日 3 回使用していた。

本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。治験担当医師は、「エンテロウイルス/ライノウイルスによる呼吸不全」を、治験薬と「関連なし」と評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「呼吸不全」

重篤な有害事象 「無気肺」

被験者は本試験中、先に、重篤な有害事象である「チアノーゼを伴う睡眠時無呼吸」、「ヒトメタニューモウイルス」、「食物の誤嚥に続発する誤嚥性肺炎」、「低ナトリウム血症」、「エンテロウイルス/ライノウイルスによる呼吸不全」を発症していた。併用薬は、エアロゾル含有塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム（bicitra）、コレカルシフェロール、シメチコン、パラフィン、マクロゴール、マルチビタミン、重酸水素ナトリウムであった。

Day 381（本事象発現前の治験薬の直近投与の 114 日後、初回投与の 380 日後）、被験者は無気肺を伴う呼吸不全を発現した。粘液栓が原因で酸素飽和度が低下したと思われ、被験者の母親は手動式人工呼吸を 2 回行い、その後アンビューバッグ（Ambu bag）を用いて人工呼吸を行った。酸素飽和度は 20 台に低下、被験者の顔色が青ざめてきた。救急隊を呼び、被験者を緊急治療室に搬送した。胸部 X 線で、右上肺葉、及び左下肺葉に亜区域性無気肺の所見があった。全般的には、前回の来院時より胸部の外観の状況は改善しているように見えた。被験者にアルブテロール吸入薬、及び塩化ナトリウム吸入薬を投与した。4 時間観察した後、事象は消失したと考えられ、ホスピスケアで自宅に戻った。本事象のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。事象発現前には、換気補助は、夜中、昼寝時に 1 日平均 12～14 時間行われていた。パーカッションベストを 1 日 3 回着用して、毎日、咳介助装置、吸引装置を使用していた。

治験担当医師は「無気肺を伴う呼吸不全のエピソード」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、本事象と治験薬と「関連なし」と評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「心肺停止」

被験者は本試験中、先に、重篤な有害事象である「チアノーゼを伴う睡眠時無呼吸」、「ヒトメ

タニューモウイルス」、「食物の誤嚥に続発する誤嚥性肺炎」、「低ナトリウム血症」、「エンテロウイルス/ライノウイルスによる呼吸不全」、「無気肺を伴う呼吸不全のエピソード」を発現していた。併用薬は、エアロゾル含有塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム（bicitra）、コレカルシフェロール、シメチコン、マクロゴール、パラフィン、重酸水素ナトリウム、及びマルチビタミンであった。

Day 383（本事象発現前の治験薬の直近投与の 116 日後、初回投与の 382 日後）、被験者は、気管切開に至る心肺停止を発現した。事象発現 2 日前に被験者は緊急治療室に搬送、胸部 X 線で右上肺葉に無気肺が認められた。呼吸治療を増やし、被験者はホスピスケアで自宅に戻った。自宅で心肺停止を発現し、親が心肺蘇生を行った。緊急医療隊により緊急治療室に搬送、バッグバルブマウス（BMV）で換気を行ったところ、自発呼吸ができた。頻脈が 40 秒出現したため、CPR 心肺蘇生、挿管、エピネフリン投与が必要となった。心拍数増加、組織潅流改善、脈拍が強くなり、自発呼吸ができるようになるなど被験者の症状は改善した。発作活動はなかった。Day 386 に抜管して BiPAP を装着したが、分泌物増加、及び酸素濃度低下のため 12 時間後に再挿管した。気管吸引物培養を分析に回した。モラクセラ・カタラーリス感染治療のためにアオキシシリン/クラブラネートを被験者に投与した。Day 391、抜管し、BiPAP を装着した。翌日、咳介助により異物（レゴの部品）を取り出した。

Day 393、被験者の酸素飽和度は著しく低下（40 台）、回復は遅かった。胸部 X 線で、左側の陰影、及び右上葉の浸潤が継続していたことが示された。異物残存が懸念されたため、気管支鏡検査を行った。その後、被験者は小児集中治療室に戻り、再挿管された。数日後の Day 397 に、抜管後 BiPAP を装着したが、被験者の酸素飽和度低下、及び濃い分泌物のために、より積極的な気管支洗浄、吸引、ネーザルトランペットの留置が必要になった。呼吸器の検体培養は珍しい桿菌のシュードモナスが生育し、コロニーを形成していると考えられた。被験者は抗生物質を止めても安定していた。翌日、右側の無気肺の悪化が認められた。その翌日、呼吸窮迫が継続していたため再挿管した。Day 403 に被験者は starplasty 気管切開を受けた。その後の 5 日間、経鼻的持続陽圧呼吸療法（CPAP）を行ったところ、被験者は忍容性を示した。入院中、断続的な発熱、白血球数減少、分泌物がさらに粘液化などがあった。治療薬は、アルブテロール吸入薬、 レボアルブテロール、塩化ナトリウム吸入薬、ドルナーゼアルファ、フルセミド、イブプロフェン、及びアセトアミノフェンであった。Day 409 に、被験者はリハビリ病院に転院、54 日入院した後、事象は消失したと考えられ、Day 463 に退院した。入院中、ISIS 396443 投与は一時的に中断したが、Day 472 に再開した。事象発現前には、換気補助は、夜中、昼寝時に 1 日平均 12～14 時間行われていた。

パーカッションベストを 1 日 3 回着用して、毎日、咳介助装置、吸引装置を使用していた。

治験担当医師は「心肺停止に起因する気管切開」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、本事象と治験薬と「関連なし」と評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「徐脈」

被験者は、本試験中、先に重篤な有害事象である「チアノーゼを伴う睡眠時無呼吸」、「ヒトメ

タニューモウイルス」、「食物の誤嚥に続発する誤嚥性肺炎」、「低ナトリウム血症」、「エンテロウイルス/ライノウイルスによる呼吸不全」、「無気肺を伴う呼吸不全のエピソード」、及び「心肺停止に起因する気管切開」を発現していた。併用薬は、マルチビタミン、重酸水素ナトリウム、エルゴカルシフェロール、シメチコン、ジルテック（セチリジン塩酸塩）、エアロゾル含有塩化ナトリウム、アルブテロール（サルブタモール）、マクロゴール、ナイスタチン粉末、ベンゾカイン、デソニドクリーム（デソニド）、抗生物質、ペディアライト（rehydron）、及びトレックス（プロテインサプリメント）であった。

Day 617（治験薬の直近投与の 49 日後、初回投与の 616 日後）、理学療法中に被験者は徐脈を発現した。母親の報告では、理学療法士が被験者の両足を伸ばしている時に、被験者の心拍数が 80 bpm 台に下がったとのことである。母親と理学療法士は心拍数が 110 bpm に戻るまでバッグバルブで換気を行った。被験者は苦しそうであったが、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）は 92～97%の範囲であった。母親は、被験者が 2 週間前に口腔咽頭分泌物が増加していたこと、及び本事象前に SpO_2 が 90 台前半になっていたエピソードが数回あったことも報告した。さらに耳鼻科の医師から気管への圧力を下げるよう提案されていたため、事象発現の数日前には、被験者の気管切開のカフの圧力が下がっていたことも報告された。被験者を緊急治療室に搬送、胸部 X 線で、斑状の両側無気肺（右肺は左肺より大きい）が認められたが、これは前回の X 線（日付、結果の報告なし）画像よりも悪化していた（特に右肺）。画像がもっとクリアになるまで抗生物質を止めることになった。被験者は緊急治療室では無熱であったため、通常の看護棟に移った。呼吸器のウイルスパネルはライノウイルス陽性であった。静脈血ガスパネルは正常範囲であった。被験者は、自宅で行われていた治療（Xopenex［レバルブテロール酒石酸塩］投与）、及び胸の分泌を緩やかにするためのバイブレーションベストの着用等]を継続した。本事象のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。事象発現前は、毎日の咳介助、吸引、BiPAP 療法に加えて、状態が悪い時に手動胸部理学療法を行うなど、換気補助は 1 日 24 時間であった。

治験担当医師は「徐脈」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、「徐脈」と治験薬と「関連なし」と評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID: ISIS 396443-CS3A

被験者 ID: 1776-2306

登録時年齢: ■ days　　性別:男

登録日: 20■ 年 ■ 月 ▌日

報告された重篤な有害事象：

無呼吸/境界域急性呼吸不全 [MedDRA PT：無呼吸、MedDRA PT：急性呼吸不全]

重篤度分類基準：入院，生命を脅かす，医学的に有意

胆汁嘔吐 [MedDRA PT 嘔吐]

重篤度分類基準：入院

コロナウイルス細気管支炎 [MedDRA PT：コロナウイルス感染、MedDRA PT：細気管支炎]

重篤度分類基準：入院，医学的に有意

呼吸不全 [MedDRA PT：呼吸不全]

重篤度分類基準：入院，生命を脅かす，身体障害，医学的に有意

痙攣発作 [MedDRA PT：痙攣発作]

重篤度分類基準： 入院，生命を脅かす，医学的に有意

気縦隔症、心膜気腫[MedDRA PT：気縦隔症、MedDRA PT：心膜気腫]

重篤度分類基準：入院，生命を脅かす，医学的に有意

細気管支炎[MedDRA PT：細気管支炎]

重篤度分類基準：医学的に有意

左下葉肺炎（恐らくウイルス性）[MedDRA PT ウイルス性肺炎]

重篤度分類基準：入院

慢性呼吸不全の急性増悪（低酸素症、及びチアノーゼ）[MedDRA PT：急性呼吸不全]

重篤度分類基準：入院，生命を脅かす

重篤な有害事象である「無呼吸/境界域急性呼吸不全」、「胆汁嘔吐」、「コロナウイルス細気管支炎」、「呼吸不全」、「痙攣発作」、「細気管支炎」、「気縦隔症状及び心膜気腫」、「左下葉肺炎（恐らくウイルス性）」、及び「慢性呼吸不全の急性増悪」（低酸素症、及びチアノーゼ）に関する重篤な有害事象定期報告である。被験者は生後 ■ 週の脊髄性筋委縮症（SMA）の黒人男児で、ISIS 396443-CS3A に登録していた。本試験の被験者は、ISIS 396443 の腰椎穿刺による反復髄腔内投与を、Day 1、15、85 に負荷用量、 及び Day 253、379、505、631、757 に維持用量としたスケジュ

ールで受けた。既往歴は呼吸補助筋の使用、誤嚥、嚥下障害、四肢筋力低下、筋緊張低下、及び嚥下障害であった。ベースライン時の CHOP INTEND スコアは 18 であった。併用薬はなかった。

被験者は Day 1 に 12 mg の ISIS 396443 と等用量の初回負荷投与を受け、その後は Day 15、及び 85 に受けた。12 mg の ISIS 396443 と等用量の維持投与は Day 253、続いて Day 379、及び 631 に受けた。治験薬投与は「左下葉肺炎（恐らくウイルス性）」のために一時中断された。

重篤な有害事象 「無呼吸」

重篤な有害事象 「急性呼吸不全」

Day 17（本事象発現前の治験薬の直近投与の 2 日後、初回投与の 16 日後）、咳介助装置でトレーニング中に、被験者は重度の酸素飽和度低下を出現したため、バッグ換気で蘇生、その後、小児救病棟に入院した。小児救病棟では挿管はされていなかったが、酸素を補給されていた。Day 18 の胸部 X 線で、肺門周囲間質に、軽度の間質浮腫と思われる陰影、及び無気肺と思われる軽度の両側下肺野の小さな気腔が認められた。咽頭造影では、液状、非液状の誤嚥の所見があった。Day 24 及び 25 に行った胃内容排出、及び胃食道逆流の両検査では、胃内容排出時間は正常範囲内の上限であり、誤嚥は観察されなかった。Day 33 に経胃瘻的空腸栄養（GJ）チューブを留置した。胸部 X 線では肺水腫、及び両肺底部の無気肺のわずかな増加が認められた。予防的にセフォキシチンを 4 日間投与、並びに G-J tube 留置後のペインコントロールとしてパラセタモール、及びモルヒネを投与した。入院時に、被験者にアルブテロール吸入薬を頓服として投与、夜間は BiPAP 療法、覚醒時は、4 時間ごとに咳介助で補助した。

Day 47 に、被験者は良好な状態で退院、これらの事象は消失したと考えられた。本事象のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。事象発現前の 2 週間は、毎日の手動胸部理学療法、及び一日 4～5 時間の吸引が必要であった。事象発現 2 日前、被験者は 1 日 2 回の咳介助、及び穿刺検死後の 1 日 5 時間以上の BiPAP 療法などの換気補助が必要であった。

治験担当医師は「無呼吸/境界域急性呼吸不全」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、両事象を治験薬と「関連なし」と評価した。これらの事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「嘔吐」

被験者は、本試験において先に、「無呼吸/境界域急性呼吸不全」を発現していた。関連する併用薬は、炭酸水素ナトリウム、パンクレリパーゼ、グリセリン座薬、アルブテロール（サルブタモール）、TPN、脂肪乳剤（特に記載がない限り、脂肪）、ユーセリン（オメガ-6 脂肪酸）、アビーノベビー デイリーモイスチャーローション、及びパラセタモールであった。被験者の自宅での GJ チューブによる栄養補給に対する忍容性は良好であったが、 Day 54（事象発現前の直近の治験薬投与の 39 日後、治験薬初回投与の 53 日後）、被験者がぐずり、対話がより難しくなり、胆汁嘔吐のエピソードが数回発現した。母親が G-J（胃－空腸）チューブに通気をすると、被験者はさらに胆汁を嘔吐した。母親は、G-J tube が閉塞する可能性を排除するために病院に行くよう指示された。被験者は同日、嘔吐、腹部膨満、部分的な小さな腸閉塞の可能性を排除する保守的な目的で入院した。腹部 X 線で広範囲のガス膨満の所見があった。便秘、及び血便が認められたが、

腹痛、下痢、メレナはなかった。被験者は口からは何も摂取していない状態で、複数の腹部検査を行い、腸機能の回復の兆候をモニターした。入院期間中に、G-J チューブによる栄養補給は再度成功し、通常の速度に上げることができた。被験者は排便ができ、嘔吐はなくなり、G-J tube からの嘔吐は最小となった。チューブは固定され、嘔吐はなくなった。被験者は Day 56 に退院、本事象は消失したと考えられた。本事象のために ISIS 396443 の投与に関する変更はなかった。

治験担当医師は「胆汁嘔吐」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、両事象を治験薬と「関連なし」と評価した。これらの事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「コロナウイルス感染」

重篤な有害事象 「細気管支炎」

重篤な有害事象 「呼吸不全」

重篤な有害事象 「痙攣発作」

被験者は本試験中に、先に、重篤な有害事象である「無呼吸/境界域急性呼吸不全」、及び「胆汁嘔吐」を発現していた。関連する併用薬は、サルブタモール、パラセタモール、マクロゴール、オメガ 6 脂肪酸、及びアビーノベビー デイリーモイスチャーローションであった。入院の約 1 週間前には B 型肝炎ワクチン、ヘモフィルス-インフルエンザ B 型ワクチン、肺炎球菌ワクチン、及び IPAD D.T.C ワクチンを接種した。

Day 101（本事象発現前の治験薬の直近投与の 9 日後、初回投与の 100 日後）、被験者は呼吸困難を発現した。緊急治療室に搬送され、その後小児集中治療室に入院、挿管された。初回検査では肺炎が疑われたが、さらなる検査ではコロナウイルス陽性を示し、コロナウイルス細気管支炎と診断された。Day 106 及び 115 に抜管に失敗したが、Day 123 に気管切開チューブを留置した。被験者は、日中は気管切開の頸椎カラー（夜は自宅設定での BiPAP 装着）に忍容性があり、胃瘻管（G チューブ）で栄養補給を受けた。入院時の治療は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）、及び気管炎（抗生物質を 10 日間静脈内投与）で困難になった。Day 158 に EEG で左大脳半球の痙攣発作を示唆する右眼球偏位のエピソードが発現した。さらに、翌日には、痙攣発作様エピソードが 2 件あった。これ以前には被験者は痙攣発作を発現したことはなかったが、被験者の叔父は痙攣発作の病歴があった。MRI では、以前の MRI にはなかった右前頭葉に限局的に拡散した亜急性の点状皮質の所見があり、恐らく急性又は亜急性の脳梗塞だと思われた。痙攣発作を説明できる焦点はなく、被験者の SMA と恐らく関連があると考えられた。被験者にロラゼパム、及びレベチラセタムの投与を開始、痙攣発作エピソードはこれ以上出現しなかった。Day 159 に「痙攣発作」の事象は重篤ではなくなったと考えられた。換気のための Ambu バッグの継続使用により発現した気縦隔症状及び心膜気腫により、被験者の入院はより困難になった。両胸の胸腔穿刺を行い、被験者の呼吸状態、エアーの動き、呼吸音の質は改善した。再検査の胸部 X 線で、両肺の再拡張の所見があり、気胸がほぼ消失したことが示された。更に後の胸部 X 線では左肺に液体の再蓄積が認められ、胸腔チューブを留置した。被験者は胆汁嘔吐、及び無胆汁便のエピソードも数回あった。G-J チューブ検査ではバルーン G チューブの移動が認められ、断続的に閉塞したことが示唆された。G チューブはミッキーボタンに変更、合併症は起きなかった。入院の終盤に、

被験者は低ナトリウム血症になったが、塩化ナトリウムのサプリメントで正常化した。Day 191 に退院、「コロナウイルス細気管支炎」、及び「呼吸不全」は消失したと考えられた。「痙攣発作」は非重篤な有害事象として継続していた。治験薬の変更はなかった。退院時には、被験者は、日中は呼吸補助を必要とせず、夜間は換気装置を使用した（18/5、PS 8、速度 15)。被験者の気道クリアランス法は、アルブテロールを 1 日 2 回投与、3%生理食塩水吸引薬を 1 日 3 回投与、胸部理学療法、カッピング、及び咳介助であった。事象発現 9 日前には、被験者は、1 日平均 10～16 時間の BiPAP 換気補助を受けていた。治験薬の変更はなかった。

治験担当医師は「コロナウイルス細気管支炎」、及び「呼吸不全」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価、「痙攣発作」は重度、治験薬とほとんど「関連なし」と評価した。治験依頼者は、「コロナウイルス細気管支炎」、及び「呼吸不全」を治験薬と「関連なし」、「痙攣発作」はほとんど「関連なし」と評価した。これらの事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「気縦隔症」

重篤な有害事象　「心膜気腫」

被験者は本試験中、先に、重篤な有害事象である「無呼吸/境界域急性呼吸不全」、「胆汁嘔吐」、「コロナウイルス細気管支炎」、「呼吸不全」、「発作」を発現していた。被験者は G-J チューブ、及び気管切開チューブに依存していた。関連する併用薬は、マクロゴール、レベチラセタム、塩化ナトリウム、サルブタモール、硝酸銀、及びアビーノベビー デイリーモイスチャーローションであった。

Day 368(本事象発現前の治験薬の直近投与の 108 日後、初回投与の 367 日後)、被験者は、50 台前半の低酸素飽和が長引いたため粘液栓を誘発したエピソードなど、気縦隔症及び心膜気腫の症状を発現した。その後、緊急治療室に搬送されたときには、2 ～ 3 日間の呼吸窮迫、低酸素症、粘液栓、分泌物増加があった。搬送時には、被験者の酸素飽和状態は良好で無熱性であったが、呼吸仕事量増加、鼻腔開大、及び腹式呼吸の所見があった。当初の胸部 X 線では注目すべきことはないと解釈された。全血球計算、及び静脈血ガス検査の結果は正常であった。被験者は、当初はウイルス感染を発現していると考えられ、支持療法を受けながら緊急治療室を退院した。退院後、再度の胸部 X 線では、小さい心膜気腫の疑いの所見があった。家族は被験者を病院に連れてくるように言われ、被験者はモニタリング、及び追加検査、管理のために入院した。自宅での換気設定に耐えられるようになるまで被験者をモニターし、被験者の酸素補助の必要性は改善した。抗生剤も必要なく、体温は正常範囲内にあった。菌培養及びウイルスパネルは陰性であった。本事象は消失したと考えられ、被験者は Day 372 に退院した。本事象のために ISIS 396443 投与の変更はなかった。入院前には、手動胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 療法（1 日 24 時間）が毎日行われていた。

治験担当医師は「気縦隔症状」及び「心膜気腫」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と「関連なし」と評価した。これらの事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「細気管支炎」

被験者は、本試験中、先に重篤な有害事象である重篤な有害事象である「無呼吸/境界域急性呼吸不全」、「胆汁嘔吐」、「コロナウイルス細気管支炎」、「呼吸不全」、「発作」、「気縦隔症状及び心膜気腫」を発現していた。関連する併用薬は、サルブタモール、塩化ナトリウム吸入薬、パラセタモール、モトリン（イブプロフェン）、硝酸銀、レベチラセタム、モトリン（イブプロフェン）、硝酸銀、レベチラセタム、オメガ 6 脂肪酸、ヒドロコルチゾン軟膏、マクロゴール、、アビーノベビー デイリーモイスチャーローションであった。

Day 530(本事象発現前の治験薬の直近投与の 148 日後、初回投与の 529 日後)、被験者は細気管支炎の症状を発現、緊急治療室に搬送された。事象前に被験者は、耳感染の未消失が原因と思われる発熱を発現していたためアモキシシリンを投与したが、症状は改善しなかった。オーグメンチンに変更したが、体中に重度の蕁麻疹が出現した。その時点では、医師は、発熱は塩化ナトリウムのサプリメントを中止したためかもしれないと考え、サプリメントを再導入したが改善は見られなかった。食事の変更でも発熱は改善せず、悪化が続いた。救急治療室での胸部 X 線ではウイルス性疾患と同様の所見があり、肺炎を示唆する急性の限局性陰影は認められなかった。ウイルスパネルは、報告時には完了していなかった。被験者は同日、救急治療室から出たが、発熱は非重篤な有害事象として継続していると考えられた。事象発現前の換気補助は、毎日の手動胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 療法であった。本事象のために ISIS 396443 投与の変更はなかった。.

治験担当医師は「細気管支炎」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と「関連なし」と評価した。これらの事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「ウイルス性肺炎」

被験者は、本試験において、先に重篤な有害事象である「無呼吸/境界域急性呼吸不全」、「胆汁嘔吐」、「コロナウイルス細気管支炎」、「呼吸不全」、「発作」、「気縦隔症状及び心膜気腫」、及び「細気管支炎」を発現していた。関連する併用薬は、オメガ 6 脂肪酸、アビーノベビー デイリーモイスチャーローション、ヒドロコルチゾン軟膏、パラセタモール、ケプラ（レベチラセタム）、マクロゴール、硝酸銀、塩化ナトリウム、サルブタモール、及びポリ・ヴィ・ソール（Poly-Vi-Sol）であった。

Day 742 (本事象発現前の治験薬の直近投与の 109 日後)、被験者は発熱し始め、酸素飽和度は 90 台前半に下がった。入院当日、被験者は緊急治療室に搬送されたが、そのときは呼吸症状の悪化から 1 週間後であり、低酸素症は 20 台になっていた。母親気管切開チューブを交換し、緊急医療チームを呼んだ。被験者は不機嫌で、頻脈を呈していた。入院後に、発熱、右下肺葉の異常音、補助酸素増加の必要性などから、被験者はウイルス性肺炎と診断された。胸部 X 線で左肺底に心臓後方の浸潤の所見があった。翌日（退院前日）、及び退院当日の再度の胸部 X 線で、大きな変化は認められなかった。呼吸ウイルスパネルは陰性だった。全血球計算値では、左方移動を伴う軽度の白血球増加が示された。血液生化学検査ではアニオンギャップ代謝性アシドーシスが示された。気管切開の分泌物培養でモラクセラ・カタラーリスが生育した。気管分泌物のレジオネラ培養、血液培養は陰性であった。被験者はセフェピム、及びアジスロマイシンの服用を開始した。状態は改善、自宅での換気設定に戻すことができた。退院日の毛細血管ガスは、pH 7.46、pCO_2 35、

pO_2 63 であった。Day 745、被験者は退院、ウイルス性肺炎は非重篤な有害事象として継続していると考えられた。本事象のために、治験薬投与は一時的に中断された。事象発現前の換気補助は、毎日の手動胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP/CPAP 療法であった。1 日平均 16～18 時間行われていた。

治験担当医師は「左下葉（肺炎（恐らくウイルス性））の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、「左下葉肺炎（恐らくウイルス性）」を治験薬と「関連なし」と評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された。

重篤な有害事象 「急性呼吸不全」

被験者は、本試験において、先に、重篤な有害事象である「無呼吸/境界域急性呼吸不全」、「胆汁嘔吐」、「コロナウイルス細気管支炎」、「呼吸不全」、「発作」、「細気管支炎」、「気縦隔症状及び心膜気腫」、及び「左下葉肺炎（恐らくウイルス性）」を発現していた。併用薬は、パラセタモール、サルブタモール、レベチラセタム、ヒドロコルチゾン軟膏、マクロゴール、硝酸銀、オメガ 6 脂肪酸、アビーノベビー デイリーモイスチャーローション、及びポリ・ヴィ・ソール（Poly-Vi-Sol）であった。

Day 768、被験者は病院に搬送される前に、酸素飽和度が 20%にまで低下しており、チアノーゼと低酸素状態であった。救急医療チームの到着を待つ間の緊急補助として、母親がアンブ蘇生バッグ（AMBU bag）を使用して被験者の呼吸を再確立した。母親は、気管切開チューブを交換し、除去後は清潔な状態であることを確認した。次第に被験者の酸素飽和度は 99%に上昇、換気も改善した。被験者は病院に搬送後、さらに治療、及びケアを受けるために入院した。入院時のバイタルサインは、血圧 96/66 mmHg、心拍数 117 bpm、呼吸数 21 bpm、体温 36.1 度、酸素飽和度 100%であった。胸部 X 線では、軽度の肺水腫を示唆する可能性があるわずかな間質性陰影増強を両肺に認めた。過去の検査で認められたのと同様の左肺底の陰影が観察された。被験者に、アルブテロールを投与、翌日、被験者は元気な様子だった。入院中、酸素飽和度低下又は粘液栓などの事象は発現しなかった。本事象は消失したと考えられ、被験者は自宅に戻った。本事象のために治験薬の変更はなかった。

治験担当医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」（低酸素症、及びチアノーゼ）」の重症度を重度、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、「慢性呼吸不全の急性増悪」（低酸素症、及びチアノーゼ）」を治験薬と「関連なし」と評価した。本事象は報告書作成時に未知の事象と評価された

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3A

被験者 ID: 1833-1303

登録時年齢: 生後 [redacted] 日　　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:

偶発的窒息 [MedDRA PT：窒息]

重篤度分類基準：　死亡

本報告は、ISIS 396443-CS3A に組み入れられた SMA を有する [redacted] ヵ月齢の白人男児における「偶発的窒息」による致死的重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、以下のとおり、LP による IT 注射としての ISIS 396443 の頻回投与を受けた：試験 1、15、85 日目に負荷投与、及び試験 253、379、505、631、757 日目に維持投与。既往歴は以下のとおり：呼吸補助筋の動員、胸郭変形、筋緊張低下、四肢脱力、B 群レンサ球菌性新生児敗血症、関節拘縮、斜頚、新生児黄疸、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、腎盂腎杯拡張症、新生児脳室内出血、脊柱管の体液(恐らく血液)、CSF ブドウ糖減少、核磁気共鳴画像異常、脂肪腫、便秘、及び環状切除。ベースライン時 CHOP INTEND は 25 であった。併用薬は以下のとおり：アルブテロール吸入(サルブタモール)、Flonase (フルチカゾンプロピオン酸エステル)、Motrin (イブプロフェン)、Tylenol (パラセタモール)、デソニドクリーム、Miralax (マクロゴール)、Senekot (senna alexandrina)、Milk of Magnesia (水酸化マグネシウム) 、及びマルチビタミンとミネラル。

試験 1 日目に ISIS 396443 の 6 mg 等価用量の初回負荷投与を行い、試験 15、85 日目に次の負荷投与を行った。試験 251 日目に ISIS 396443 の 12 mg 等価用量を維持投与した。

重篤な有害事象 「窒息」

試験 263 日目、治験薬の最も直前の投与から 12 日後で初回投与から 262 日後に、「偶発的窒息」の致死的事象が生じた。被験者は、当該事象発症の 12 日前に軽度の鼻閉を来しており、1 日 3～5 回の吸引が必要となっていた。パルスオキシメーターによる飽和度は、過去 12 日間で常に 95%以上であった。生理食塩水点鼻スプレーを 1 日 1～3 回投与していた。RS ウイルス(RSV)に対する検査結果は陰性であった。試験 251 日目日の来院日、ISIS 396443 を投与した際の被験者の状態は良好であった。試験 263 日目、男児は自宅にて枕で体を支えた状態で、短時間目を離しておかれた。頭が前方に倒れ、体が左に傾いているのを父親が発見した。明らかに気道が閉塞していた。

父親が心肺蘇生(CPR)を開始し、救急救命士が蘇生を行ったが男児を蘇生させることができなかった。男児は病院に搬送され、死亡が確認された。家族は、限定剖検に同意した。死亡診断書の記録によると、直接の死因は、偶発的窒息による心配停止であった。神経筋脱力及び SMA1 型が、死因につながる病態として記載されていた。剖検報告所見は、臨床診断と一致していた。ISIS 396443 の措置は行われなかった。事象発症前には、換気補助(カフアシスト及び BiPAP)は不要であった。試験 253 日目以降、1 日 3～5 回の吸引が行われていた。

治験責任医師は、「偶発的窒息」は重度で治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3A

被験者 ID：1833-1305

登録時年齢：生後 [redacted] 日　　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：

急性呼吸不全[MedDRA PT：急性呼吸不全]

重篤度分類基準：入院、身体障害

パラインフルエンザ 2 型に続発する急性呼吸窮迫[MedDRA PT：急性呼吸不全、MedDRA PT：パラインフルエンザウイルス感染]

重篤度分類基準：入院

本報告は、ISIS 396443-CS3A に組み入れられた SMA を有する [redacted] ヵ月齢の白人男児における「急性呼吸不全」及び「パラインフルエンザ 2 型に続発する急性呼吸窮迫」による重篤な有害事象定期報告である。本試験の被験者は、以下のとおり、LP による IT 注射としての ISIS 396443 の頻回投与を受けた：試験 1、15、85 日目に負荷投与、及び試験 253、379、505、631、757 日目に維持投与。既往歴は以下のとおり：呼吸筋力低下、上気道分泌増加、呼吸補助筋の動員、胸郭変形、筋緊張低下、四肢脱力、季節性鼻炎、季節性アレルギー、鼻閉、アレルギー性結膜炎、新生児哺乳障害、胃食道逆流性疾患、経腸栄養、生歯、胃瘻形成管の挿管、食道－胃底部形成術、便秘、運動発達遅滞、関節拘縮、斜頚、紅色汗疹、中耳炎、カンジダ性おむつ皮疹、及び環状切除。ベースライン時 CHOP INTEND は 27 であった。併用薬は以下のとおり：アルブテロール吸入(サルブタモール)、セチリジン、パラセタモール、及びクリンダマイシン。

試験 1 日目に ISIS 396443 の 6 mg 等価用量の初回負荷投与を行い、試験 15、85 日目に次の負荷投与を行った。試験 253 日目に ISIS 396443 の 12 mg 等価用量の初回維持投与を行い、試験 379、505、631、757、883 日目にその後の維持投与を行った。

重篤な有害事象　「急性呼吸不全」

当該被験者で過去に報告された有害事象は、今回の事象発症の約 2 週間前の肺炎などであった。試験 24 日目、治験薬の事象発症前の最終投与から 9 日後で初回投与から 23 日後に、男児は、体温上昇、速く浅い呼吸、及びオキシメトリ測定値の低下によりかかりつけ医(PCP)を受診した。現地の病院に入院となり、アルブテロール噴霧吸入、胸部 PT、及び酸素による治療が行われた。試験 24、25 日目の胸部 X 線で異常が認められた。試験 26 日目、被験者は大学病院に転院となった。試験 27 日目、母親の報告によると、男児はまだ呼吸困難を来しており、パルスオキシメトリは経鼻カニューレからの酸素供給下で 78%～88%であった。両親は、BiPAP 治療を拒否した。試験 29 日目、100%の酸素補給を行ったが、70%に離脱した（飽和度は睡眠時 93%+、覚醒時 95%～97%）。胸部 X 線の結果、右肺の肺炎及び左肺の「体液」が明らかとなった。治療は以下のとおり：セフトリアキソン、ピペラシリン/タゾバクタム、メチルプレドニゾロン、アルブテロール噴霧吸入、

ラセミ体エピネフリン吸入、及びラニチジン。試験 40 日目、「急性呼吸代償不全」は回復したと判断された。ISIS 396443 の措置は行われなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸代償不全」は重度で治験薬とほぼ「関連なし/恐らく関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「ほぼ関連なし/恐らく関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

重篤な有害事象　「急性呼吸不全」

重篤な有害事象　「パラインフルエンザウイルス感染」

被験者は、本試験中に過去の重篤な有害事象「急性呼吸代償不全」を来した。関連併用薬は以下のとおり：フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルブタモール吸入、パラセタモール、及びイブプロフェン。試験 477 日目、被験者は 2 日間続く発熱を来した。試験 479 日目、聴取可能な呼吸音の異常が生じ始め、吸引の必要性が増加した。BiPAP 装着中の飽和度が 92%に低下し、持続性咳嗽を来した。試験 480 日目、治験薬の事象発症前の最終投与から 99 日後で初回投与から 479 日後、男児は、小児科医の診察後に、評価のため緊急外来に運ばれ、その後「急性呼吸窮迫」のため入院となった。入院時、胸部 X 線において、肺門周囲の標識増加が明らかとなった。パラインフルエンザ 2 型に対する検査結果は陽性で、RS ウイルスに対しては陰性であった。治療は以下のとおり：ロラゼパム、アルブテロール、イプラトロピウム、経験的抗生物質投与としてセフトリアキソン、水分補給用の IV 輸液、及び胸部 PT。ウイルス感染陽性であり細菌性肺炎の懸念が低かったため、抗生物質は中止となった。試験 482 日目、被験者の容態はほぼベースラインまで回復した。同日、非重篤有害事象(AE)として継続している事象を有する状態で、自宅での BiPAP による補助の継続、アルブテロール頓用、及び 1～2 ヵ月以内の呼吸器科医による経過観察を行うとの指示の下、退院となった。ISIS 396443 の措置は行われなかった。入院前には、1 日 14.5 時間の BiPAP による補助、並びに徒手的な胸部 PT、カフアシスト、及び吸引の連日使用を受けていた。

治験責任医師は、「パラインフルエンザ 2 型に続発する急性呼吸窮迫」は、重症度が中等度で治験薬と関連性なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連性なしと評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3A

被験者 ID：1833-2302

登録時年齢：生後 ■　　性別：女

登録日 20■ 年 ■ 月 ■ 日

報告された重篤な有害事象:

肺炎 [MedDRA PT：肺炎]

重篤度分類基準：入院、 生命を脅かす

呼吸不全[MedDRA PT：呼吸不全]

重篤度分類基準：死亡、入院、生命を脅かす

肺炎 [MedDRA PT：肺炎]

重篤度分類基準：入院

本報告は、ISIS 396443-CS3A に組み入れられた SMA を有する ■ ヵ月齢の白人女児における「肺炎」による重篤な有害事象、並びに「呼吸不全」及び「肺炎」による別の重篤な有害事象定期報告である。本試験の被験者は、以下のとおり、LP による IT 注射としての ISIS 396443 の頻回投与を受けた：試験 1、15、85 日目に負荷投与、及び試験 253、379、505、631、757 日目に維持投与。既往歴は以下のとおり：呼吸音異常、呼吸補助筋の動員、筋緊張低下、粗大運動遅延、四肢脱力、斜頚、斜頭症、おむつ皮膚炎、季節性アレルギー、胸郭変形、生歯、胃食道逆流性疾患、鼓腸、及び体重減少。ベースライン時 CHOP INTEND は 36 であった。併用薬は以下のとおり：ラニチジン、Orajel(ベンゾカイン)、Desitin(酸化亜鉛)、及び Gripe Water(炭酸水素ナトリウム)。

試験 1 日目に ISIS 396443 の 12 mg 等価用量の初回負荷投与を行い、試験 15、85 日目に次の負荷投与を行った。被験者は維持投与は受けず、治験薬は試験 163 日目に恒久的に中止となった。

重篤な有害事象 「肺炎」

試験 91 日目、治験薬の事象発症前の最終投与から 6 日後で初回投与から 90 日後に、被験者は、易刺激性及び呼吸仕事量増加を来した。急性呼吸窮迫により PICU 入室となった。胸部 X 線の結果、右上葉(RUL)及び右中葉(RML)の浸潤が明らかとなった。RSV、インフルエンザ及び細菌の培養結果は陰性であった。翌日、再度胸部 X 線を実施したところ、RUL 及び RML の浸潤の硬化がさらに進んでいた。これらの所見から、恐らく誤嚥による無気肺を伴う肺炎の可能性と診断された。治療は以下のとおり：IV 輸液、セフトリアキソン、セフジニル、ドルナーゼアルファ、アルブテロール噴霧器、高張食塩水噴霧器、ロラゼパム、及びアセトアミノフェン。持続的 BiPAP、胸部 PT、酸素療法などの治療も行われた。それまでに、BiPAP 又は CPAP に対する依存歴はなかった。試験 93、96、100 日目の連続胸部 X 線では、硬化はやや改善しており、経時的な含気の改善も認められた。肺炎のさらなる臨床的特徴は認められず、ベースラインの肺の状態に戻った。試験 104 日目の退院時点で、事象は回復したと判断された。経鼻栄養補給、及びカフアシスト、

噴霧吸入、胸部 PT の実施下で、自宅退院となった。両親は、支持療法のみを選択し、持続的 BiPAP や呼吸補助の開始は選択しなかった。必要に応じて、ロラゼパムによる鎮静を行った。ISIS 396443 の措置は行われなかった。

治験責任医師は、「肺炎」は重度で治験薬と「恐らく関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「恐らく関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

重篤な有害事象　「呼吸不全」

重篤な有害事象　「肺炎」

被験者は過去に、肺炎による重篤な有害事象を来していた。関連併用薬は以下のとおり：アルブテロール吸入(サルブタモール)、Ativan(ロラゼパム)、及び Tylenol (パラセタモール)。

試験 150 日目、治験薬の最も直前の投与から 65 日後で初回投与から 149 日後に、BiPAP による補助を要する急性呼吸窮迫により入院となった。当該事象発症前では、試験 91 日目の前回の入院以降、BiPAP による換気補助を受けていなかった。女児は、呼吸補助のための広範な努力にもかかわらず複数回の代償不全を来した。コロナウイルス及びパラインフルエンザに対する検査結果は陽性と報告された。入院中の治療は以下のとおり：セフトリアキソン、クリンダマイシン、アセトアミノフェン、モルヒネ、酸素、アルブテロール噴霧器、ラニチジン、ミダゾラム、塩化ナトリウム噴霧、及び胸部 PT。試験 163 日目、長期の飽和度低下を来し、両親は、補助の中止を選択した。その後まもなく、女児は急性呼吸不全により死亡した。死亡診断書によると、直接の死因は、SMA1 型の結果生じた筋力低下であった。剖検報告において、SMA1 型のある状況下で肺炎を来した結果の死亡との結論が下された。治験薬は恒久的に中止されていた。

治験責任医師は、「呼吸不全」は重度で治験薬とほぼ「関連なし/恐らく関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「ほぼ関連なし/恐らく関連なし」と評価した。

治験責任医師は、「肺炎」は、重度で治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3A

被験者 ID：1833-2303

登録時年齢：生後 [redacted] 日　　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:

ウイルス症候群 [MedDRA PT：ウイルス感染] 重篤度分類基準：入院

中毒性滑膜炎、右臀部 [MedDRA PT：滑膜炎]

重篤度分類基準：入院、医学的に有意

本報告は、ISIS 396443-CS3A に組み入れられた SMA を有する [redacted] ヵ月齢の白人男児における「ウイルス症候群」及び「中毒性滑膜炎、右臀部」による重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、以下のとおり、LP による IT 注射としての ISIS 396443 の頻回投与を受けた：試験 1、15、85 日目に負荷投与、及び試験 253、379、505、631、757 日目に維持投与。ベースライン時 CHOP INTEND は 42 であった。既往歴は以下のとおり：筋緊張低下、四肢脱力、及び粗大運動遅延。併用薬は以下のとおり：イブプロフェン、Tylenol (パラセタモール)、及びグリセリン坐剤。

試験 1 日目に ISIS 396443 の 12 mg 等価用量の初回負荷投与を行い、試験 15、85 日目に次の負荷投与を行った。試験 253 日目に ISIS 396443 の 12 mg 等価用量の初回維持投与を行い、試験 379、505、631、757、883 日目にその後の維持投与を行った。

重篤な有害事象 「ウイルス感染」

試験 90 日目、治験薬の最も直前の投与から 65 日後で初回投与から 149 日後に、被験者は自宅にて発熱を呈し始めた。男児は、39°C の発熱及び細網状皮疹を呈した状態で、翌日の予定試験来院日に診療所を受診した。イブプロフェン及びアセトアミノフェンの投与が開始された。発熱、「伝染性紅斑」の皮疹、及び便秘の 1 日後、救急外来(ER)にて評価を行った。発熱は持続しており、試験 96 日目に ER にてさらなる評価を行った。経口摂取はベースラインの約 1/3 に低下し、体幹及び頚部の硬直が認められた。バイタルサインは以下のとおり：体温 37.8°C、安静時脈拍 150 拍/分、呼吸数 28 回/分(非努力性)、血圧 110/69 mmHg、室内気でのパルスオキシメトリ測定値 99%。経鼻胃管を留置し、母乳に加えてペディアライトの少量ボーラス投与による水分補給を行った。被験者は、「ウイルス症候群」による入院となった。胸部・腹部 X 線の結果、顕著な便の貯留を除き、異常も急性所見も認められなかった。白血球数は 15.9 で、60%が多形核細胞であった。CRP が 14.6 と上昇していた。アデノウイルス AB、パラインフルエンザ 1AB、2AB、3AB は検出されず、パルボウイルス AB19 IgG と IgM の結果は陰性であった。試験 97 日目、熱は下がり、解熱薬は不要となり、事象は回復したと判断された。ベースラインの呼吸・運動機能となり、自宅退院となった。ISIS 396443 の措置は行われなかった。カフアシストの使用、吸引、BiPAP、又は CPAP による換気補助は不要となっていた。

治験責任医師は、「ウイルス症候群」は、重症度が中等度で治験薬と「ほぼ関連なし/恐らく関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「ほぼ関連なし/恐らく関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

重篤な有害事象　「滑膜炎」

被験者は、本試験中に「ウイルス症候群」による重篤な有害事象を過去に来していた。関連併用薬は以下のとおり：Pulmicort(ブデソニド)、アルブテロール吸入(サルブタモール)、パラセタモール、及び EMLA クリーム。試験 756 日目、事象発症の 2 日前に、男児は、嘔吐、下痢、及び軽度の発熱を来した。翌日、試験 757 日目の朝に、回復したと思われ、平熱となりバイタルサインも安定した。同日、男児は予定の治験薬投与を受け、自宅に戻った。試験 758 日目、治験薬の最も直前の投与から 1 日後に、再度の発熱及び右臀部の疼痛が生じた。母親の報告によると、パラセタモールの投与により、疼痛及び発熱は緩和した。右臀部疼痛は継続し、背部痛も有しており、座位から臥位に姿勢を変えることができなかった。また、母親は、被験者が立つことも体重を支えることもできないことに気づいた。同日、男児は救急外来を受診し、その後これらの症状の精査のため入院となった。右臀部及び両股関節の X 線で異常は認められず、身体的診察でも頸部及び背部の圧痛や硬直は認められず、腰椎穿刺部位の内出血及び脊椎に沿った圧痛も認められなかった。左臀部にやや亜脱臼が認められたものの、股関節及び臀部関節の可動域に疼痛や不快感は引き起こされなかった。関節腫脹や紅斑は認められなかった。症状は腰椎穿刺又は治験薬の投与と関連しないと判断された。塩化ナトリウムの IV ボーラス投与及びイブプロフェンによる治療を行った。その日の後半は、男児はそれ以上の疼痛は来さず、助けを借りずに仰臥位から座位、また座位から仰臥位に姿勢を変えることができ、かつ、問題なく立ち上がることや体重を支えることができた。翌日の試験 759 日目、事象は非重篤 AE として継続と判断されたものの、安定した状態で自宅退院となった。治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「右臀部の中毒性滑膜炎」は、重症度が中等度で腰椎穿刺術と「ほぼ関連なし/恐らく関連なし」、また治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、「右臀部の中毒性滑膜炎」を治験薬と「関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3A

被験者 ID：833-2304

登録時年齢：生後 [redacted] 日　　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:

呼吸不全 [MedDRA PT：呼吸不全]

重篤度分類基準：死亡、入院、 生命を脅かす

心停止 [MedDRA PT：心停止]

重篤度分類基準：入院、 生命を脅かす

メタニューモウイルス [MedDRA PT：メタニューモウイルス感染]

重篤度分類基準：入院、 生命を脅かす

本報告は、ISIS 396443-CS3A に組み入れられた SMA を有する [redacted] ヵ月齢の白人男児における「メタニューモウイルス」、「心停止」及び致死的「呼吸不全」に関する定期報告である。本試験の被験者は、以下のとおり、LP による IT 注射としての ISIS 396443 の頻回投与を受けた : 試験 1、15、85 日目に負荷投与、及び試験 253、379、505、631、757 日目に維持投与。ベースライン時 CHOP INTEND は 21 であった。既往歴は以下のとおり : 呼吸筋力低下、呼吸補助筋の動員、誤嚥、胸郭変形、無力症、筋緊張低下、四肢脱力、運動発達遅滞、関節拘縮、斜頚、体重増加不良、睡眠障害、胃瘻管挿入、経腸栄養、疼痛、鼓腸、及び便秘。併用薬は以下のとおり : パリビズマブ、シメチコン(simeticone)、パラセタモール、Orajel(ベンゾカイン)、及び Milk of Magnesia (水酸化マグネシウム)。

試験 1 日目に ISIS 396443 の 12 mg 等価用量の初回負荷投与を行った。2 回目の負荷投与は試験 15 日目に行った。「呼吸不全」により治験薬は恒久的に中止となった。

重篤な有害事象　「呼吸不全」

重篤な有害事象　「心停止」

重篤な有害事象　「メタニューモウイルス感染」

試験 28 日目、呼吸困難が観察された。試験 30 日目、報告によると、男児は上気道感染の症状を呈し、PCP を受診した。2 日後、男児は、鼻閉を来し、呼吸回数と呼吸努力が増加した。自宅にて、BiPAP、胸部 PT、吸引、及びカフアシストを開始した。オキシメトリ測定値は約 1 週間安定しており、心拍数の増加は間欠的であった。

試験 40 日目、治験薬の最も直前の投与から 25 日後で初回投与から 39 日後に、積極的な胸部治療にもかかわらず、パルスオキシメトリは 80 台半ばとなり、頻脈となった。同日、PICU 入室となった。メタニューモウイルスに対する培養結果は陽性であった。積極的な BiPAP、胸部 PT、吸

引、気管支拡張薬、カフアシスト、鎮静、及び鎮痛薬による治療を行った。試験 42 日目、激越に対しロラゼパム、メタニューモウイルスによる急性呼吸代償不全に対し 2 時間ごとのアルブテロール吸入による治療を行った。男児は、引き続き顕著な間欠的呼吸器事象を来しており、その幾つかが重大な飽和度低下及び心停止につながり、集中治療が必要となった。試験 61 日目に心停止となり、エピネフリン、炭酸水素の投与、心臓マッサージ、バッグバルブマスクによる呼吸補助を行った。男児は、吸引及び簡易的なバッグバルブマスクによる換気を除き「蘇生処置不要」であった。試験 62 日目の朝、家族は非侵襲的な換気補助の中止を選択した。安楽のためモルヒネを投与し、まもなく男児は死亡した。死亡診断書の記録によると、死因は脊髄性筋萎縮症であった。両親は剖検を拒否した。治験責任医師は事象の呼吸不全を致死的転帰、死因を SMA と記録した。治験薬は恒久的に中止されていた。

治験責任医師は、事象「呼吸不全」及び「心停止」は、重度で治験薬と「関連なし」と評価した。「メタニューモウイルス」は、重度で治験薬と「ほぼ関連なし/恐らく関連なし」と評価した。治験依頼者は、「呼吸不全」及び「心停止」を治験薬と「関連なし」、「メタニューモウイルス」を「ほぼ関連なし/恐らく関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3A

被験者 ID：1833-2307

登録時年齢：生後 [redacted] 日　　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:

誤嚥性肺炎 [MedDRA PT：誤嚥性肺炎]

重篤度分類基準：入院

本報告は、ISIS 396443-CS3A に組み入れられた SMA を有する [redacted] ヵ月齢の白人女児における「誤嚥性肺炎」による重篤な有害事象定期報告である。本試験の被験者は、以下のとおり、LP による IT 注射としての ISIS 396443 の頻回投与を受けた：試験 1、15、85 日目に負荷投与、及び試験 253、379、505、631、757 日目に維持投与。既往歴は以下のとおり：心房中隔欠損症、呼吸補助筋の動員、筋緊張低下、無力症、四肢脱力、運動発達遅滞、胃食道逆流性疾患、便秘、斜頚、膝・足首の拘縮、及び鼻炎.ベースライン時 CHOP INTEND は 23 であった。併用薬は以下のとおり：Miralax (マクロゴール)。

試験 1 日目に ISIS 396443 の 12 mg 等価用量の初回負荷投与を行い、試験 15、85 日目に次の負荷投与を行った。試験 253 日目に ISIS 396443 の 12 mg 等価用量の初回維持投与を行い、試験 379、505、631、757、883 日目にその後の維持投与を行った。

重篤な有害事象　「誤嚥性肺炎」

試験 345 日目、当該治験薬の事象発症前の最終投与から 97 日後で初回投与から 344 日後に、その 3 日前に嘔吐しそれ以降分泌物及び呼吸仕事量が増加していたことから、病院の ER を受診した。胸部 X 線を実施した結果は右中葉の肺炎を示しており、左肺の多形性成分の可能性及び左下葉・心臓後方における安定した形状の陰影が認められたが、これは無気肺ではなく血管の重なりと思われた。クリンダマイシンの G 管からの投与を開始し、両親の意向で、女児は自宅退院となった。一晩に 4 回以上の嘔吐発作があり、そのうち 1 回はクリンダマイシンの投与後に生じた。試験 346 日目に女児は再び病院に運ばれ、精査及び IV クリンダマイシンによる治療のため入院となった。アルブテロール投与、並びに胸部 PT(ベスト)、カフアシスト、及び吸引を継続していた。入院中は、呼気終末陽圧 4 に対し吸気気道陽圧 20 で回数 30 の自宅での BiPAP 環境を継続した。病院では、これ以上の嘔気を来さずに達成される 1 時間 35 cc を目標とし、自宅でのボーラス栄養補給から継続的栄養補給に移行した。分泌物及び呼吸仕事量の増加が入院期間中に改善した。試験 351 日目、G 管の検査において、ニッセンは正常で、胃食道逆流は認められなかった。限定的な嚥下評価では、梨状陥凹までの嚥下開始遅延が認められたが、喉頭侵入や誤嚥は認められなかった。同日、非重篤事象としての継続する AE を有する状態で退院となった。ISIS 396443 の措置は行われなかった。事象発症前、BiPAP による補助は平均して 1 日あたり 5 時間であり、カフアシスト、吸引、及び徒手的な胸部 PT を連日使用していた。しかし、BiPAP は嘔気の懸念から入院の 2～3 日前の晩に中止していた。

治験責任医師は、事象「誤嚥性肺炎」は、重症度が中等度で治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

治験実施計画書 ID：SIS 396443-CS3A

被験者 ID：1833-2311

登録時年齢：生後 ■ 日　　性別：男

登録日：20■ 年 ■月 ■ 日

著しい血液学的検査値異常と重篤な有害事象

報告された著しい血液学的検査値異常： 一過性好中球減少症 [MedDRA PT：好中球減少症]

報告された重篤な有害事象:

ウイルス性下気道感染[MedDRA PT：ウイルス性下気道感染]

重篤度分類基準：死亡、入院

急性呼吸窮迫[MedDRA PT：呼吸窮迫]

重篤度分類基準：入院

本報告は、ISIS 396443-CS3A に組み入れられた SMA を有する ■ヵ月齢の白人男児における著しい血液学的検査値異常、及び「ウイルス性下気道感染」及び「急性呼吸窮迫」による重篤な有害事象定期報告である。本試験の被験者は、以下のとおり、LP による IT 注射としての ISIS 396443 の頻回投与を受けた：試験 1、15、85 日目に負荷投与、及び試験 253、379、505、631、757 日目に維持投与。既往歴は以下のとおり：筋緊張低下、四肢脱力、及びおむつ皮膚炎。家族歴は以下のとおり：幼児期に死亡した SMA1 型を有するきょうだい 1 名。ベースライン時 CHOP INTEND は 26 であった。著しい血液学的検査値異常発生時に使用していた併用薬は以下のとおり：事象発症の約 5 日前に投与された DTaP ワクチン(IPAD D.T.C.ワクチン)、B 型肝炎ワクチン、IPV (ポリオワクチン)、PCV13 (肺炎球菌ワクチン)、ロタウイルスワクチン、HiB (B 型インフルエンザ菌ワクチン) 。

試験 1 日目に ISIS 396443 の 6 mg 等価用量の初回負荷投与を行い、試験 15、85 日目に次の負荷投与を行った。

報告された著しい血液学的検査値異常： 一過性好中球減少症 [MedDRA PT：好中球減少症]

試験 29 日目、試験での初回投与から 28 日後で最も直前の投与から 14 日後、また小児期予防接種から 4 日後に、被験者は、絶対好中球数(ANC)が 0.3 x 10^9/L (基準値範囲 2.57-7.54)に減少した。同日の白血球数 (WBC)は 6.1 x 10^9/L (基準値範囲 7.91-13.41)であった。事象発症時、併用薬の投与は受けていなかった。スクリーニング時の ANC は 1.4 x 10^9/L (2.2-6.45)であった。試験 35 日目に ANC を再検査したところ、1.7 x 10^9/L (2.57-7.54)で、治験責任医師は、事象は臨床的に重大ではなくなった（AE ではなくなった）と判断した。WBC もこの時点で 9.2 x 10^9/L と正常値に戻っていた。試験 84 日目、ANC の検査結果は 1.7 x 10^9/L で、試験 92 日目に 5.1 x 10^9/L の正常値に戻った。男児は、当該事象発症時点で重大な有害事象を来しておらず、ANC 低下の前後いずれにおいても感染を有していなかった。治験責任医師は、一過性好中球減少症は、重症度が軽度で、

試験治療と関連あるかもしれないと評価した。事象に対する治療は行われず、事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

重篤な有害事象　「ウイルス性下気道感染」

重篤な有害事象　「呼吸窮迫」

試験 113 日目、当該治験薬の事象発症前の最終投与から 29 日後で初回投与から 112 日後に、濁った、通常より多量で濃い分泌物が生じた。栄養摂取が減少し、夜間に呼吸仕事量が増加した。併用薬は以下のとおり:事象発生の約 4 日前に投与された simeticone 及び DPT(IPAD D.T.C.ワクチン)、HIB (インフルエンザ菌 b 型ワクチン)、IPV (ポリオワクチン)、Prevnar (肺炎球菌ワクチン)、及び RotaTeq (ロタウイルスワクチン)を含むワクチン接種。酸素飽和度が周期的に 70 台に低下し、男児は緊急外来に運ばれた。男児は入院となり、胸部 X 線の結果、やや軽度の細気管支周囲の肥厚が認められたものの、肺炎や無気肺又は心臓所見は認められなかった。高流量酸素による治療を行い、PICU に入室後、BiPAP を開始した。酸素飽和度は 90 台上限で安定、電解質及び血糖は正常で、迅速な呼吸器パネルの結果は、ヒトライノウイルス/エンテロウイルス陽性であった。NJ 管を留置した。被験者は、入院時「蘇生処置不要」であった。両親は、吸引及び肺の治療は希望したが、心臓介入治療は希望しなかった。BiPAP、カフアシスト、吸引、胸部 PT、アルブテロール噴霧吸入、高張食塩水 3%吸入、酸素、IV 輸液、NJ 管からの栄養補給、及びアセトアミノフェンによる治療を行い、モルヒネ及びロラゼパムによる鎮静を行った。容態は悪化し続け、BiPAP による補助の増強が必要となり、その結果不快症状が増し、これが鎮静目的の投薬増加につながった。BiPAP による補助の限定的実施又は未実施での退院の長期的な見込みは、極めて低かった。両親は、支持療法の中止を選択した。BiPAP による補助を試験 119 日目に中止し、末梢静脈路からの安楽目的の投薬を行った。試験 120 日目である翌朝、男児は院内で死亡した。死亡診断書に記録された直接の死因は、SMA1 型の結果生じた下気道感染(ウイルス性)であった。剖検報告所見は、肺胞障害を伴うびまん性気管支肺炎などであった。事象発症前に、カフアシスト及び吸引を 1 ヵ月間連日使用していた。徒手的な胸部 PT 及び BiPAP による換気補助は不要であった。

治験責任医師は、「ウイルス性下気道感染」及び「急性呼吸窮迫」は、重度で治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3A

被験者 ID：1833-2315

登録時年齢：生後 [redacted] 日　　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:

換気不全 [MedDRA PT：低換気]

重篤度分類基準: ：入院、医学的に有意

急性呼吸不全 [MedDRA PT：急性呼吸不全]

重篤度分類基準：入院, Disability

低酸素症 [MedDRA PT 低酸素症]

重篤度分類基準：入院、医学的に有意

急性呼吸不全 [MedDRA PT：急性呼吸不全]

重篤度分類基準：入院

急性呼吸不全 [MedDRA PT：急性呼吸不全]

重篤度分類基準：入院

急性呼吸不全 [MedDRA PT：急性呼吸不全]

重篤度分類基準：入院

本報告は、ISIS 396443-CS3A に組み入れられた SMA を有する [redacted] ヵ月齢の白人男児における「換気不全」、2 回の「急性呼吸不全」、「低酸素血症」、及び 2 回の「急性呼吸不全」による重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、以下のとおり、LP による IT 注射としての ISIS 396443 の頻回投与を受けた：試験 1、15、85 日目に負荷投与、及び試験 253、379、505、631、757 日目に維持投与。併用薬は以下のとおり：事象発症の約 11 日前に実施した待機的 G 管留置及び胃底部造嚢術に関連する投薬、すなわち全身麻酔薬、デカドロン(デキサメタゾン)、ヘパリン、リドカイン、アルブテロール吸入(サルブタモール)、塩化ナトリウム噴霧吸入、アトロピン、Pulmozyme(ドルナーゼアルファ)、ジフェンヒドラミン、セファゾリン、ロラゼパム、フェンタニル、モルヒネ硫酸塩、パラセタモール、イブプロフェン、ケトロラク、ラニチジン、TPN、脂肪乳剤(脂肪、詳細不明)、グリセリン坐剤、及びマクロゴール。その他の併用薬は以下のとおり：パラセタモール、Bactroban(ムピロシン)、アルブテロール、イブプロフェン。

試験 1 日目に ISIS 396443 の 6 mg 等価用量の初回負荷投与を行い、試験 15、85 日目に次の負荷投与を行った。試験 253 日目に ISIS 396443 の 12 mg 等価用量の初回維持投与を行い、試験 379、505 日目にその後の維持投与を行った。

重篤な有害事象　「低換気」

試験 51 日目、男児は待機的 G 管留置及び胃底部造襞術を受けた。その後、抜管から BiPAP への移行を最初に試みた際に進行性の呼吸不全が生じ、術後に再挿管となり、機械的換気を行った。その後、抜管から BiPAP への移行に成功し、アルブテロール、高張食塩水、カフアシスト、及びベスト療法による積極的肺治療を行った。徐々に vapotherm へ、その後室内気に移行した。試験 61 日目、当該治験薬の事象発症前の最終投与から 46 日後で初回投与から 60 日後に、被験者は換気不全を来し、ほぼ持続的な BiPAP による補助が必要となった。このことは、術後の急性の気胸又は肺炎は認められなかったことから、肺の状態が悪化していることを意味していた。入院期間中、男児はパリビズマブ注射を受け、アルブテロール及び塩化ナトリウム噴霧吸入による治療を受けた。試験 68 日目に、男児は安定した状態で退院となった。事象の換気不全は、非重篤有害事象として継続していた。男児は、退院時、1 日 2 回の呼吸器治療を受けており、夜間、及び昼寝時と日中の室内気において BiPAP を装着し続けていた。ISIS 396443 の措置は行われなかった。事象発症前、カフアシスト及び吸引の随時使用による補助を受けていた。BiPAP 又は CPAP による換気補助は不要であった。

治験責任医師は、「換気不全」は、重度で治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

重篤な有害事象　「急性呼吸不全」

被験者は、G 管留置を伴う食道－胃底部形成術歴を有し、当該試験中 1 件の重篤な有害事象「換気不全」を来していた。併用薬は以下のとおり：パラセタモール及びマクロゴール。試験 140 日目、当該治験薬の事象発症前の最終投与から 62 日後で初回投与から 139 日後に、担当の小児科医が指示した胸部 X 線において、左上葉の肺炎の可能性及びウイルス細気管支炎が示された。熱はなく、酸素飽和度は 95%～100%であった。男児は救急外来に運ばれ、コロナウイルスによる慢性呼吸不全の急性増悪及び細菌性肺炎により入院となった。男児は、BiPAP を装着しており、積極的な呼吸補助及び気道クリアランスを受けていたが、耐えられたため、自宅用 BiPAP 設定に離脱した。被験者は胸部 PT、CPAP、及び高流量治療も受けていた。IV 輸液、アルブテロール、アトロピン、塩化ナトリウム、乳酸桿菌、パラセタモール、及びアモキシシリンによる治療を行った。試験 147 日目の胸部 X 線の結果、右上葉のほぼ完全な無気肺が明らかとなった。被験者は試験 148 日目に安定した状態で退院した。事象は非重篤 AE として継続していた。ISIS 396443 の措置は行われなかった。事象発症前には、BiPAP による補助を 1 日 11 時間行っており、徒手的な胸部 PT、カフアシスト及び吸引を連日使用していた。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」は重症度が中等度で治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

重篤な有害事象　「低酸素症」

被験者は当該試験中、2 件の重篤な有害事象「換気不全」及び「急性呼吸不全」を来していた。併用薬は以下のとおり：サルブタモール、塩化ナトリウム吸入、アモキシシリン、パラセタモー

ル、Orajel(ベンゾカイン)、Culturelle Kids(乳酸菌)、及びマクロゴール。試験 157 日目、当該治験薬の事象発症前の最終投与から 79 日後で初回投与から 156 日後に男児は､分泌増加及び酸素飽和度を 3 日来したあとに救急外来を受診し、その後、低酸素血症、90 台前半の酸素飽和度、口腔・気管分泌物の増加により、PICU 入室となった。慢性呼吸不全の急性増悪との診断が下された。1 日前に実施した胸部 X 線では、酸素飽和度の間欠的低下から数日後の右上葉無気肺が継続していることが明らかとなった。BiPAP の設定を 14/4 から 16/6 に軽度に増やし MetaNeb 治療を行ったところ、改善した。試験 158 日目の血液培養において 5 日間で増殖は認められず、鼻咽頭のスワブにおいて上気道細菌叢は正常であった。試験 159 日目、PICU での男児の容態は安定したままであった。入院期間中、経腸栄養法、及びアルブテロール、MetaNeb、高張塩化ナトリウム及びセフトリアキソンによる治療を行った。試験 162 日目、男児の呼吸は非努力性で、聴診にて肺は清明でラ音や喘鳴は認められず、退院となった。事象は非重篤有害事象として継続していた。ISIS 396443 の措置は行われなかった。事象発症前、換気補助(BiPAP)は平均して 1 日あたり 11 時間であり、徒手的な胸部 PT、吸引、及びカフアシストを連日使用していた。

治験責任医師は、「低酸素血症」は、重症度が軽度で治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

重篤な有害事象　「急性呼吸不全」

被験者は当該試験中、3 件の重篤な有害事象「換気不全､」「急性呼吸不全」、及び「低酸素血症」を来していた。併用薬は以下のとおり：サルブタモール、パリビズマブ、パラセタモール、ベンゾカイン、マクロゴール、ニワトコシロップ(セイヨウニワトコ)、及び Senna Alexandria。試験 249 日目、当該治験薬の事象発症前の最終投与から 171 日後で初回投与から 248 日後に、男児は分泌増加及び咳嗽を来した。また一晩熱があったが、これはパラセタモールにより管理された。試験 250 日目、男児は急性呼吸代償不全を来し、酸素飽和度は 90%台前半となった。換気補助のため、自宅用 BiPAP を 1 日中装着したままであった。同日、粗い肺音、頻呼吸症状、よだれ、陥没呼吸により救急外来を受診した。胸部 X 線の結果、右上葉の無気肺が明らかとなった。微生物学的検査の結果は､ライノウイルス/エンテロウイルス陽性であった。BiPAP 装着の増加､MetaNab 療法、高張食塩水、ベスト又はカフアシスト、メチルプレドニゾロン、塩化ナトリウム注入、及びイプラトロピウム噴霧器による治療を行った。持続的 BiPAP 装着及び呼吸器治療にて安定後に PICU に入室となった。平熱となり、一定の酸素供給を維持した。便秘の良好な管理及び Vivonex の処方導入が加わることにより容態は改善し続けた。酸素供給なしでのベースラインの自宅用 BiPAP 装着に離脱となった。試験 251 日目日目、事象は回復したと判断された。試験 253 日目の試験治療を行うため入院は継続した。男児は、問題なく試験治療を受け、その後安定した状態で退院となった。ISIS 396443 の措置は行われなかった。事象発症前、換気補助(BiPAP)は平均して 1 日あたり 13 時間であり、徒手的な胸部 PT、吸引、及びカフアシストを連日使用していた。

治験責任医師は、「急性呼吸代償不全」は重症度が中等度で治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

重篤な有害事象　「急性呼吸不全」

被験者は当該試験中、4 件の重篤な有害事象「換気不全」、「急性呼吸不全」、「低酸素血症」、及び「急性呼吸代償不全」を来していた。併用薬は以下のとおり：パリビズマブ、サルブタモール、パラセタモール、ベンゾカイン、マクロゴール、*Senna alexandria*、及び Vivonex 小児用パック(アミノ酸、詳細不明)。試験 273 日目、当該治験薬の事象発症前の最終投与から 21 日後で初回投与から 272 日後に、被験者は急性呼吸代償不全を来した。男児は、目を覚ました際に副鼻腔うっ血を来しており、予定とおり接骨院を受診した。予約に向かう途中の酸素飽和度は 85%～88%であった。接骨院到着後すぐに PICU 入室となった。胸部 X 線の結果、ほぼ完全な右上葉の無気肺が明らかとなった。呼吸器ウイルスパネルの結果は、ライノウイルス陽性であった。BiPAP の設定を増強しての装着となり、胸部 PT、アルブテロール及び高張塩化ナトリウム噴霧器などによる積極的な肺洗浄による治療を行った。胸部 X 線を 2 日後に再度実施した結果、継続はしているが減少している右上葉の無気肺が示され、また右上葉の含気の改善が明らかとなった。男児は、自宅用 BiPAP の装着に離脱となり、試験 275 日目に安定した状態で退院した。事象は回復したと判断された。ISIS 396443 の措置は行われなかった。事象発症前、換気補助(BiPAP)は平均して 1 日あたり 13 時間であり、徒手的な胸部 PT、吸引、及びカフアシストを連日使用していた。

治験責任医師は、「急性呼吸代償不全」は重症度が中等度で治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測できないもの（未知）であった。

重篤な有害事象　「急性呼吸不全」

被験者は当該試験中、5 件の重篤な有害事象「換気不全」、「急性呼吸不全」、「低酸素血症」、及び 2 回の「急性呼吸代償不全」を来していた。併用薬は以下のとおり：サルブタモール、パラセタモール、ベンゾカイン、*Senna alexandrina*、マクロゴール、及び Vivonex 小児用パック(アミノ酸、詳細不明)。試験 299 日目、当該事象発症前の最終投与から 46 日後で初回投与から 298 日後に、被験者は急性呼吸不全を来した。外出時に、飽和度低下を来した。自宅にて、自宅用 BiPAP の設定を調整したが酸素飽和度が 90%超に増加しなかったため、男児は救急外来に運ばれ、PICU 入室となった。酸素飽和度を維持するため、BiPAP の設定を 20/10 に上げた。同日、ウイルス・細菌の呼吸器臨床検査パネルでは、ライノウイルス/エンテロウイルス陽性を検出したが、MRSA スクリーニングの結果は陰性であった。試験 300 日目、胸部 X 線の結果、右上葉の無気肺が示され、BiPAP は自宅用の 15/5 に離脱となった。試験 301 日目、BiPAP の中止を試みたが成功せず、すぐに呼吸仕事量増加が生じたため酸素治療が必要となった。男児は BiPAP を 2 時間外すことに耐えることができるようになり、気道クリアランスを 4 時間ごとから 1 日 3 回に離脱した。呼吸器治療は以下のとおり：MetaNeb、カフアシスト、及び 3%食塩水エアロゾル。投与された薬剤は以下のとおり：セフトリアキソン、パラセタモール、アルブテロール、及びラニチジン。試験 303 日目、良好な状態で退院となり、事象は回復したと判断された。ISIS 396443 の措置は行わなかった。事象発症前、換気補助は BiPAP の使用で、平均して 1 日あたり 13 時間であり、徒手的な胸部理学療法、吸引、及びカフアシストも連日使用していた。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」は重症度が中等度で治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「関連なし」と評価した。本報告時点において、事象の評価は予測で

きないもの（未知）であった。

治験実施計画書 ID: ISIS 396443-CS3A

被験者 ID: 1834-1301

登録時年齢: 生後 ■■ 日　　性別：女

登録日：20■ 年 ■月 ■日

報告された重篤な有害事象:

呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫]

重篤度分類基準：入院

緑膿菌性肺炎 [MedDRA PT：シュードモナス菌性肺炎]

重篤度分類基準：入院

呼吸困難 [MedDRA PT：呼吸窮迫]

重篤度分類基準：入院

気道感染 [MedDRA PT：気道感染]

重篤度分類基準：入院

本報告は、ISIS 396443-CS3A 試験に参加する生後 ■ ヵ月のアジア人/白人の脊髄性筋萎縮症（SMA）女児の「呼吸窮迫」「緑膿菌性肺炎」及び「気道感染」の 2 事象による重篤な有害事象定期報告である。本試験の被験者は、次のような複数用量の ISIS 396443 を腰椎穿刺による髄膜注射として投与を受けた。初期用量を試験 1 日目、15 日目、85 日目に、維持用量を 253 日目、379 日目、505 日目、631、及び 757 日目に投与。既往歴は、呼吸困難、呼吸補助筋の使用、筋緊張低下、四肢筋力低下、斜頚、斜頭症、不随意筋収縮、反射消失、運動発達遅滞、及び便秘。被験者のベースライン時の CHOP INTEND は 22 であった。併用薬は、アルブテロール（サルブタモール）及びマクロゴールであった。

被験者は試験 1 日目に初期用量（6 mg）の ISIS 396443 の投与を受け、続いて 15 日目及び 85 日目に初期用量の投与を受けた。さらに、253 日目に維持用量（12 mg）の投与を受け、続いて 379 日目、505 日目、631、及び 757 日目に維持用量の投与を受けた。治験薬の投与は「呼吸器感染」事象発現により一時的に中断された。

重篤な有害事象　「呼吸窮迫」

試験 15 日目（初回治験薬投与から 14 日後かつ 15 日目受診の報告前）に、被験者は一過性の酸素飽和度低下（87～88%）を発現し、治療施設の病床で酸素投与を受けた。酸素飽和度は上昇し、酸素投与は中止した。被験者は予定とおり、2 度目の初期用量の投与を受けた。被験者は一晩病床にとどまり、さらに酸素と IV 輸液投与により栄養不良の治療を受けた。翌日（試験 16 日目）も呼吸窮迫は継続し、被験者は別の病院へ入院し、酸素補給や頻回な吸引の必要性が高まったため、一晩 BiPAP 治療受けた。アルブテロール投与が開始された。試験 17 日目に、胸部 X 線によ

り、中央及び右上半胸郭に顕著な透過性の低下が認められ、これは無気肺及び肺硬化と一致していた。

16.2 被験者データリスト

ドルナーゼアルファ懸濁液治療を開始した。入院中、被験者は酸素補給と高張食塩水の吸入を受けた。試験 18 日目に、呼吸窮迫は消失したと考えられたが、入院を継続し、親は肺クリアランス方法の指導を受けた。試験 28 日目、低用量のグリコピロニウムを開始した。試験 30 日目に、経口栄養摂取の補助用に経皮内視鏡的胃瘻（PEG）チューブを留置し、6 週間のオメプラゾールの投与を開始した。試験 35 日目に、被験者は退院した。ISIS 396443 に対して措置は取られなかった。事象発現前に、毎日の胸部 PT 及び吸引、並びに助咳機の随時使用を行っていた。

治験責任者は「呼吸窮迫」の重症度を中等度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は、事象を治験薬と「恐らく関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「シュードモナス菌性肺炎」

被験者は、以前に「呼吸窮迫」に起因する重篤な有害事象を本試験中に経験している。併用薬は、サルブタモール、塩化ナトリウム吸入、ムコミスト（アセチルシステイン）であった。マクロゴール、グリコピロニウム（臭化グリコピロニウム）、オメプラゾール、及び Ped マルチビタミン（鉄+マルチビタミン）であった。試験 426 日目に、被験者は呼吸器感染の症状を呈した。症状は改善せず、試験 429 日目（事象発現前の最終治験薬注入 29 日後かつ初回治験薬注入 428 日後）に被験者は入院した。胸部 X 線により、容積減少を示す右上葉に完全な閉塞を示す陰影が認められ、これは右上葉無気肺と一致していた。胃瘻チューブを介してアモキシシリン投与、肺洗浄を開始し、BiPAP の使用頻度を増加した。毎日の X 線撮像により、右上葉無気肺の持続が示された。試験 434 日目に気管支鏡検査を行ったところ、培養により緑膿菌が認められ、肺炎と診断された。抗生剤による治療を経胃瘻チューブ的シプロフロキサシン投与に 10 日間切り替えた。治療的気管支鏡検査を繰り返し、炭酸水素ナトリウムの懸濁（1 日 4 回、5 日間）を開始した。胸部 X 線撮像を試験 448 日目まで繰り返したところ、右上葉の「開（閉塞消失）」が認められた。試験 450 日目に被験者は退院したが、事象が解消していないと考えられた。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。事象発現前に、入院前、1 日平均 10～12 時間の BiPAP による補助が 3 日まで行われ、その時点で 1 日 16～18 時間使用されていた。

治験責任者は「緑膿菌性肺炎」の重症度を軽度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「呼吸窮迫」

被験者は、以前に「呼吸窮迫」及び「緑膿菌性肺炎」に起因する重篤な有害事象を本試験中に経験している。併用薬は、サルブタモール、塩化ナトリウム吸入、ムコミスト（アセチルシステイン）、オメプラゾール、グリコピロニウム（臭化グリコピロニウム）、マクロゴール、及び Poly-Vi-Sol/Fe（Poly-Vi-Sol+鉄）であった。試験 475 日目（事象発現前の最終治験薬注入の 76 日後かつ初回治験薬注入の 474 日後）に、被験者は、3 日間の分泌増加歴、鼻閉、1 日 10～12 時間

の BiPAP 補助を 1 日 20 時間への延長を要する呼吸仕事量増加により入院した。

治療の選択肢として、気管切開について家族と検討したが、施行は延期された。肺レジメン（シプロフロキサシン）を増加して治療を行った。被験者は、サルブタモール、塩化ナトリウム，パルモザイム（ドルナーゼアルファ）、及びムコミスト吸入であった。入院時の胸部 X 線では、右方向の縦隔偏移を伴う右上葉に陰影が認められ、右上葉無気肺に最もよく適合する。入院中、連続して胸部 X 線撮像が行われ、持続性無気肺が認められ、改善は緩徐であった。試験 476 日目に、胃液にライノウイルスが検出された。試験 479 日目に気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄を行い、検体をグラム染色したところ、緑膿菌及びメチシリン感受性黄色ブドウ球菌が検出された。抗製剤投与をセフロキシムに切り替えた。被験者は回復し、試験 491 日目状態が安定したため退院した。退院時投薬として、在宅治療にラクトバチルス・ラムノサスが加えられた。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。その後の入院中の試験 510 日目の MRSA 培養検査では陰性であった。

治験責任者は「呼吸窮迫」の重症度を軽度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「気道感染」

被験者は、以前に「呼吸窮迫」及び「緑膿菌性肺炎」に起因する 3 件（「呼吸窮迫」: 2 件、「緑膿菌性肺炎」: 1 件）の重篤な有害事象を本試験中に経験している。本事象への併用薬は、塩化ナトリウム吸入、サルブタモール、パルモザイム（ドルナーゼアルファ）、オメプラゾール、アセチルシステイン、パラセタモール、Cuyposa（臭化グリコピロニウム）、マクロゴール、インフルエンザワクチン、ラクトバチルス・ラムノサス、及びマルチビタミン+鉄。試験 501 日目に、被験者は感冒の症状を発現しはじめた。試験 508 日目（事象発現前の最終治験薬注入後 108 日初回治験薬注入後 507 日）に、被験者の症状は進行し、上気道感染を発現した。被験者は、その後呼吸仕事量増大により入院した。入院前日に撮像した胸部 X 線では、右上葉無気肺の再発、左上肺用量減少、及び左肺門周囲浸潤が認められた。BiPAP 設定の増強、肺洗浄、及びアルブテロールで治療を行った。入院中、試験 510 日目に再度行った胸部 X 線では、心影像及び縦隔の右側への移動に加えて、エアレーションの減少を伴う右上葉無気肺、左肺のエアレーションの改善、及び右内側肺底の無気肺の新規発症が示された。被験者は肺洗浄及び BiPAP 増強（16～20.5 時間/日）により改善した。試験 513 日目に事象は解消したと考えられ、被験者は退院した。入院中に入手した検体では MRSA は検出されなかった。事象発現前の BiPAP 補助は 1 日 10 から 12 時間の間で、徒手的胸部 PT、咳補助、及び吸引は毎日行っていた。試験 505 日目に予定されていた ISIS 396443 の投与は 554 日目に延期された。

治験責任者は「呼吸器感染」の重症度を軽度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID: ISIS 396443-CS3A

被験者 ID: 1834-1302

登録時年齢: 生後 ■■ 日　　性別：女

登録日: 20■ 年 ■ 月 ■ 日

報告された重篤な有害事象:

呼吸不全[MedDRA PT：呼吸不全]

重篤度分類基準：入院

本報告は、ISIS 39644-CS3A 試験に登録された SMA を有する生後 ■ ヵ月の白人女児における「呼吸不全」による入院を要する重篤な有害事象の前治療に関する関する定期報告である。本試験の被験者は LP による IT 注射として次のように複数用量の ISIS 396443 の投与を受けた。初期用量：試験 1 日目、15 日目、及び 85 日目、維持用量：試験 253 日目、379 日目、505 日目、631 日目、及び 757 日目。既往歴は、外来患者としての経口並びに経静脈抗製剤投与、吸入ステロイド、ムコリテリックによる治療を要する肺硬化の最近のエピソード、呼吸窮迫、呼吸補助筋の使用、頻呼吸、筋力低下、反射消失、筋緊張低下、不随意筋収縮、運動低下、斜頚、粗大運動遅延、斜頭症、嚥下困難、及び胃瘻チューブ挿入であった。被験者のベースライン時の CHOP INTEND は 24 であった。併用薬は報告されていない。

被験者は 6 mg の ISIS 396443 投与を受ける予定であったが、投与されることはなかった。

重篤な有害事象　「呼吸不全」

試験スクリーニング期間中、被験者は、進行性の分泌増加の悪化が 2 週間続いた後、呼吸停止を引き起こす口周囲チアノーゼを伴う粘液栓のエピソードを経験した。緊急医療チームによりバッグ/マスクによる換気が開始され、酸素を補給し呼吸が再開した。被験者は救急科に移され、アルブテロール、ムコミスト、及び吸引による治療を受け、BiPAP を装着した。胸部 X 線では、右上肺の無気肺が示された。被験者はその後、ICU に移された。移動中、深い吸引を行い、大容量の分泌物を取り除き、アルブテロールを投与したところ、呼吸窮迫は改善した。胸部 X 線では、ウイルス性細気管支炎で認められる軽度びまん性気管支壁肥厚を伴う肺野の軽度過膨張が示され、無気肺に対する肺硬化部分を反映する右上肺野に局所気腔陰影が示され、これらは以前の SMA 歴と一致する浸潤の可能性を懸念して、セフトリアキソンの投与を開始した。入院 2 日目に、吸入ブデソニドが開始された。被験者はさらにアセチルシステイン及びアルブテロールの投与を受けた。連続して胸部 X 線を撮像したところ、無気肺の移動が認められた。

入院 4 日目には、顕著な改善はみられなかった。分泌物を動かし、減少させるために、高張食塩水及びドルナーゼアルファを治療レジメンに追加し、セフトリアキソンをオーグメンチンに変更した。その後、入院 11 日目に肺内衝撃ベンチレーション装置を追加した。右上葉の無気肺に改善がみられたため、入院 13 日目に、治療内容を削減した。BiPAP 設定は中止し、ムコリテリック及び高張食塩水も中止した。入院 21 日目の胸部 X 線では、RUL 無気肺及び左心臓後方の板状無気肺の改善が示された。入院 22 日目に被験者は退院し、退院時のレジメンは、アルブテロール、

咳補助/ベスト、ドルナーゼアルファ及びブデソニドであった。

必要に応じて呼吸器科医による経過観察が推奨された。ISIS 396443 の予定用量は投与されなかった。事象発現前に、胸部 PT、咳補助、吸引、及び BiPAP あるいは CPAP の随時使用が行われた。

治験責任者は「呼吸不全」の前治療事象の重症度を軽度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3A

被験者 ID：1834-2316

登録時年齢：生後 [redacted] 日　　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：

成長障害 [MedDRA PT：成長障害]

重篤度分類基準：入院

ライノウイルス感染に続発する急性呼吸不全 [MedDRA PT：急性呼吸不全、MedDRA PT：ライノウイルス感染]

重篤度分類基準：入院

本報告は、ISIS 396443-CS3A 試験に登録された SMA を有する [redacted] ヵ月の白人女児における「成長障害」及び「ライノウイルス感染に続発する急性呼吸不全」による重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、LP による IT 注射として次のような複数用量の ISIS 396443 の投与を受けた。初期用量：試験 1 日目、15 日目、及び 85 日目、維持用量：試験 253 日目、379 日目、505 日目、631 日目、及び 757 日目。既往歴は、先天性嚢胞肺、胸郭変形、呼吸補助筋の使用、不随意筋収縮、筋緊張低下、四肢筋力低下、運動発達遅滞、手変形、新生児黄疸、及び便秘であった。被験者のベースライン時の CHOP INTEND は 32 であった。併用薬は、L-カルニチン（レボカルニチン）、Poly-Vi-Sol+鉄、グリセリンサポジトリ、及びマクロゴールであった。

被験者は試験 1 日目に初期用量の ISIS 396443（12 mg）の投与を受け、続いて試験 15 日目及び 85 日目に初期用量投与を受けた。被験者は試験 253 日目に最初の ISIS 396443 の維持用量（12 mg）の投与を受け、続いて試験 379 日目及び 505 日目に維持用量の投与を受けた。

重篤な有害事象　「成長障害」

試験 102 日目（最終治験薬注入 17 日後かつ初回治験薬注入 101 日後）に、被験者は、2 日間の水分補給減少、口内分泌物の増加、適切な栄養摂取にもかかわらず 4 ヵ月間体重が増加しないことにより入院した。呼吸器専門家は、2 時間ごとの咳補助とアルブテロール、1 日 4 回の胸部 PT を推奨した。被験者は室温で適切な飽和度を保っており、酸素補給を要さなかった。胸部 X 線では、左心臓後方の無気肺が示されたが、感染や誤嚥のエビデンスはみられなかった。試験 105 日目に、腎臓、尿管、膀胱 X 線検査を行い、N-G チューブを留置した。嚥下検査では、誤嚥の懸念は示されなかったため、N-G チューブを介した摂食を継続し、経口でのペースト状の接触が許可された。入院期間を都として、被験者に発熱はみられず、感染の懸念はなかった。被験者は回復し、試験 107 日目に状態が安定したため退院し、事象は解消したと考えられた。追跡期間の試験 112 日目の胸部 X 線では、軽度両側肺門内無気肺が示されたが、肺炎を示唆する硬化はみられなかった。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。事象発現前に、咳補助の使用、吸引、BiPAP あるいは CPAP による換気補助が求められた。

16.2 被験者データリスト

治験責任者は「成長障害」の重症度を軽度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「急性呼吸不全」

重篤な有害事象　「ライノウイルス感染」

被験者はGチューブ留置により栄養補給を受け、以前に成長障害に対する重篤な有害事象を本試験中に経験している。他の本事象に関連する既往歴は、非重篤有害事象の拘束性肺疾患及び呼吸器感染であった。併用薬は、アルブテロール（サルブタモール）、レボカルニチン、マクロゴール、グリセリンサポジトリ、イブプロフェン、パラセタモール、及びPoly-Vi-Sol+鉄であった。

試験188日目（事象発現前の最終治験薬注入の103日後かつ初回治験薬注入の187日後）に、被験者は、在宅のイブプロフェン、パラセタモール、イプラトロピウム吸入、咳補助、胸部PT、口腔内吸引、ベスト治療、あるいはBiPAPで改善しない9日間の熱、咳嗽、鼻漏、呼吸仕事量の増大のため入院した。被験者は、徒手的胸部PT、咳補助、吸引の随時使用、及び平均1～3時間/日の換気補助（10日間）を要した。アモキシシリン、サルブタモール、アセチルシステイン、高張食塩水吸入、IV 水分補給、プレセデックス（塩酸デクスメデトミジン）、酸素補給、及び呼吸補助の増強を開始した。胸部 X 線では、左肺底に帯状陰影及び無気肺を示す小舌が認められた。翌日、MRSAスクリーニングでは陰性であったが、ライノウイルスは陽性で、多病巣性細菌性肺炎の懸念から8日間のセフトリアキソンを開始した。試験191日目の胸部X線では左胸郭に完全に閉塞した陰影が認められ、これは左肺の無気肺による左側への縦隔偏移を伴っていた。203 日目まで胸部X線を数回繰り返したところ、部分的な左下葉の無気肺は若干改善していた。入院中、患者は20～24時間/日のBiPAP補助を受けていたが8～9時間+夜間+昼寝時まで徐々に減少した。被験者は改善し続け、事象は解消したと考えられ、試験205日目に退院した。ISIS 396443に対する措置は取られなかった。

治験責任者は「ライノウイルス感染に続発する急性呼吸不全」の重症度を中等度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID: ISIS 396443-CS3A

被験者 ID: 1835-2308

登録時年齢：生後 [redacted] 日　　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:

肺炎 [MedDRA PT：肺炎]

重篤度分類基準：入院

ヒトメタ肺炎ウイルス肺炎による呼吸不全 [MedDRAT PT：呼吸不全、MedDRA PT：ウイルス性肺炎]

重篤度分類基準：入院

呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫]

重篤度分類基準：入院

細菌性肺炎[MedDRA PT：細菌性肺炎]

重篤度分類基準：入院

肺炎 [MedDRA PT：肺炎]

重篤度分類基準：入院

肺炎[MedDRA PT ：肺炎]

重篤度分類基準：入院

本報告は、ISIS 396443-CS3A に登録された SMA を有する生後 [redacted] ヵ月の白人女児における「肺炎」、「ヒトメタ肺炎ウイルス肺炎による呼吸不全」、「呼吸窮迫」及び「細菌性肺炎」の 3 事象による重篤な有害事象定期報告である。本試験の被験者は次のように LP による IT 注射として複数用量の ISIS 396443 の投与を受けた。初期用量：試験 1 日目、15 日目、及び 85 日目、維持用量：試験 253 日目、379 日目、505 日目、631 日目、及び 757 日目。被験者のベースライン時の CHOP INTEND は 21 であった。既往歴は、筋緊張低下、四肢筋力低下、及び運動発達遅滞であった。併用薬は、パリビズマブ、パラセタモール、EMLA パッチ、及びカミリア（ローマンカモミール)であった。

被験者は試験 1 日目に最初の初期用量（12-mg）の ISIS 396443 の投与を受け、続いて初期用量を試験 15 日目及び 85 日目に投与された。被験者は試験 253 日目に最初の維持用量（12-mg）の ISIS 396443 の投与を受け、続いて維持用量を試験 379 日目、505 日目、631 日目、及び 757 日目に投与された。

重篤な有害事象　「肺炎」

試験 92 日目の受診中、被験者のバイタルサインは、血圧 132/70 mmHg、呼吸数 52 bpm、心拍数 190 bpm、体温 38.3°C であった。身体検査では、上気道閉塞及び鼻閉、筋緊張低下、及び脱力が認められた。試験 93 日目（最終治験注入 9 日後及び初回治験薬注入 92 日後）に、被験者は、ぐずることが多くなり、呼吸音が大きく、経口摂取が少なくなり、排尿量が減少したため（1 日間）外来センターを受診した。

体温は 40.1°C で、頻呼吸（呼吸数： 80 bpm）、及び酸素飽和度（室温）84%であった。被験者の 3 歳の姉も肺炎を罹患していた。胸部 X 線では、右縦隔偏移を伴う右側ホワイトアウトが認められ、無気肺を示していると思われた。これらから硬化も疑われた。検査値では、白血球数増加（29.5）、好酸球数増加（20.35）、C 反応性タンパク上昇（60）が認められた（単位並びに参照範囲は提供されていない）。被験者は集中治療室に移され、IV セフトリアキソン及びアジスロマイシンによる治療を受け、鼻カニューレを介して酸素の供給を受けた。試験 95 日目に、被験者の肺はクリアになり、明らかな上気道閉塞は認められず、事象は解消したと考えられた。被験者は退院し、経口アジスロマイシンとセフプロジルの投与は継続された。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。事象発現前に、咳補助の使用、吸引、BiPAP あるいは CPAP による換気補助は必要ではなかった。

治験責任者は「肺炎」の重症度を中等度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「呼吸不全」

重篤な有害事象　「ウイルス性肺炎」

被験者は最近重篤な有害事象（肺炎）を呈した。併用薬は、パリビズマブ、パラセタモール、ローマンカモミールで、事象関連の抗生剤はセフトリアキソン、アジスロマイシン、及びセフプロジルであった。試験 105 日目（直近の治験薬注入 21 日後及び初回治験薬注入 104 日後）に、被験者は、嘔吐の単回エピソードに加えて呼吸窮迫及び熱（1 日）のため救急科を受診した。彼女の感染元（sick contact）は肺炎を罹患している姉であった。被験者の初期の室温での酸素飽和度は 79%で、頻脈（心拍数：220 bpm）であった。胸部 X 線により、右上葉の陰影が示された。被験者に対して挿管を行い、クリンダマイシン、セフトリアキソン、及びパラセタモールの投与を開始し、Sick Kids PICU に移されてさらなる治療を受けることになった。試験 106 日目に気管支鏡検査及び洗浄を行い、粘膜栓を除去したところ、ヒトメタ肺炎ウイルスは陽性であった。血液培養の結果、増殖はみられず、抗生剤の投与は中止した。試験 113 日目に挿管を抜去し、数日間行っていなかった BiPAP に移行した。試験 124 日目に被験者を病棟へ移動し、その後、臨床的な改善がみられ続けた。入院中、追加で行った治療は、オーグメンチン及びバンコマイシンの投与で会った。試験 134 日目に事象は解消したと考えられ、状態が安定し、被験者は退院した。母親は BiPAP 機及び鼻腔栄養チューブの扱いについて指導を受けた。事象発現前に、換気補助（咳補助、吸引、BiPAP/CPAP）は必要ではなかった。

治験責任者は「ヒトメタ肺炎ウイルス肺炎による呼吸不全」の重症度を中等度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「呼吸窮迫」

被験者は以前に「肺炎」及び「ヒトメタ肺炎ウイルス肺炎による呼吸不全」に関する 2 件の重篤な有害事象を発現している。併用薬は、ドンペリドン、オメプラゾール、Resource Kid Essential（特記のない限りミネラル+ビタミン)、セフトリアキソン、及びクリンダマイシンであった。試験 158 日目に、被験者は胃食道逆流性疾患（重症度は軽度と評価、ISIS 396443 との「関連なし」と判断）を発現した。試験 159 日目（直近の知見注入 75 日後及び初回治験薬注入 158 日後）に、被験者は呼吸窮迫により入院した。被験者は嘔吐と水様便を経験した。被験者は最初新生児用 ICU で BiPAP を用いて治療を受けた。胸部 X 線では、左下葉に新たな浸潤並びに右下葉に継続中の無気肺/硬化が認められた。その後、その朝に、呼吸窮迫は安定し、ベースライン時の呼吸状態に戻った。セフトリアキソン及びクリンダマイシンを中止し、経口アモキシシリンを開始した。被験者に対する食事が再開され、嘔吐や下痢も見られずに、旅行な忍容性を示した。被験者は一晩入院したままで、通常の BiPAP 設定で夜通し問題は認められなかった。試験 160 日目に被験者は退院し、事象は解消したと考えられた。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。事象発現前に、平均 12 時間/日の換気補助（BiPAP）を受けていた。被験者はその月、2 回吸引を受けていたが、咳補助は要さなかった。

治験責任者は「呼吸窮迫」の重症度を軽度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。.

重篤な有害事象　「ウイルス性肺炎」

被験者は G チューブの留置（データ不明）を受け、本試験で「肺炎」「G メタ肺炎ウイルス肺炎による呼吸不全」、及び「呼吸窮迫」による入院を含む 3 件の重篤な有害事象を発現した。被験者は試験 252 日目に軽度の誤嚥性肺炎も発現したが、翌日に寛解した。併用薬は、パラセタモール、オメプラゾール、ポリスポリン、及び Resource Kid Essential（特記のない限りミネラル+ビタミン）であった。試験 267 日目（直近の治験薬注入 7 日後及び初回治験薬注入後 266 日）に、被験者は酸素飽和度低下、心拍数上昇、発熱（40.9°C）、嗜眠及び嘔吐を経験した。被験者には咳嗽、鼻閉歴（1 日）があり、被験者の姉妹は数日間上気道症状を伴って体調が悪かった。被験者は救急科にて酸素供給並びに BiPAP サポート（8/5 設定）を受けた。被験者には発疹あるいは下痢はみられなかった。同日に入院し、頻脈及び過換気が認められた。四肢は冷たかったが脈拍は触診可能で、鼻腔開大及び胸部のへこみがみられた。胸部 X 線では、右下葉に硬化が認められた。被験者は、経静脈的に生理食塩水 2 ボーラスを投与された。PICU に入院し、経静脈的にセフトリアキソン、バンコマイシン、及びメトロニダゾールの投与を開始した。BiPAP 8/5 及び酸素（0.5 L）供給を開始した。BiPAP 設定をその後 12/6 まで強化した。誤嚥リスクのため、経 G チューブ栄養補給を一時的に中止した。被験者の状態は改善し、試験 271 日目までに日中の酸素補給及び BiPAP サポートを中止することが可能になり、ボーラス栄養補給を開始した。試験 272 日目に、IV 抗生剤投与を経 G チューブに変更した（メトロニダゾール及びセフプロジルに変更)。最後の胸部 X 線では、右肺に不完全な再膨張がみられ軽微な胸水が疑われた。被験者はボーラス栄養補給に良好な忍容性を示し、事象は解消したと考えられ、7 日間の経 G チューブのメトロニダゾール及びセフプロジルを継続しながら試験 274 日目に退院した。事象発現前に、平均 11～12 時間/日の BiPAP サポート、胸部 PT 及び咳補助は必要とされず、時折吸引を必要とするのみであった。ISIS

396443 に対する措置は取られなかった。

治験責任者は「細菌性肺炎」の重症度を中等度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「肺炎」

被験者は本試験中に、「肺炎」、「G メタ肺炎ウイルス肺炎による呼吸不全」、及び「呼吸窮迫」による入院を含む 4 件の重篤な有害事象を発現した。併用薬は、オメプラゾール及び Resource Kid Essential（特記のない限りミネラル+ビタミン）であった。試験 372 日目（直近の治験薬注入 112 日後及び初回治験薬注入 371 日後）に、被験者は発熱（39℃）、分泌増加、呼吸仕事量増加、酸素飽和度低下歴（1 日）により ER を受診し、咳補助は無効であった。これらの症状に先行して誤嚥事象はみられなかった。被験者は入院し、胸部 X 線では、右下葉に無気肺型硬化がみられた。被験者は峡部理学療法を受け、入院中咳補助が継続された。セフトリアキソン、クリンダマイシン、及びクラブリン（オーグメンチン）の投与を受けた。試験 373 日目に、臨床的にベースライン時に戻り、無熱性となり、呼吸仕事量は顕著に解消されたが、両肺底にラ音が聴かれ、軽度から中等度の肋骨下陥凹が認められた。症状が安定し、事象が解消されたと考えられ被験者は退院した。10 日間のアモキシシリン/クラブラン酸及びアモキシシリンは継続された。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。試験 379 日目の治験薬が退院日に投与された。事象発現前に、平均 13 時間/日の換気補助（BiPAP）並びに咳補助、吸引を 3～5 回/日を行った。

治験責任者は「肺炎」の重症度を軽度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「肺炎」

被験者は本試験中に、「肺炎」、「G メタ肺炎ウイルス肺炎による呼吸不全」、「呼吸窮迫」、及び「細菌性肺炎」による 3 回の入院を含む 5 件の重篤な有害事象を発現した。併用薬は、オメプラゾール及び Resource Kid Essential（特記のない限りミネラル+ビタミン）であった。試験 426 日目（直近の治験薬注入 54 日後及び初回治験薬注入 425 日後）に、被験者は、呼吸仕事量増大夜間に悪化した分泌量上昇、酸素飽和度低下、呼吸窮迫増大歴（1 日）により救急科を受診した。被験者は詳細な評価を受けるために入院した。酸素補給を受け、BiPAP を 12/5（在宅設定の 10/5 から強化）に設定して飽和度を 95%に維持した。肺炎が疑われ、セフトリアキソンを開始した。嘔吐が 2 回見られたため、経 G チューブ栄養補給を行い、IV 輸液を開始した。試験 427 日目に、若干の改善が認められた、栄養補給が再開された。室内空気に戻された。48 時間後の培養結果はすべて陰性で、セフトリアキソンを中止した。5 日間のアジスロマイシンを経 G チューブで継続した。食塩水を懸濁で与えたところ、若干の効果が認められ、insufflator-exsufflator を 1 日 3 回継続した。試験 428 日目に、被験者は状態が安定し、事象は解消したと考えられ、退院した。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。事象発現前に、平均 13 時間/日の換気補助（BiPAP）を 54 日間行い、咳補助及び吸引を毎日行っていた。

治験責任者は「肺炎」の重症度を中等度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3A

被験者 ID：1835-2309

登録時年齢：生後 [redacted] 日　　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:

細気管支炎 [MedDRA PT：細気管支炎]

重篤度分類基準：入院

ウイルス性疾患 [MedDRA PT：ウイルス感染]

重篤度分類基準：入院

ライノウイルス [MedDRA PT：ライノウイルス感染]

重篤度分類基準：入院

呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫]

重篤度分類基準：入院

ライノウイルスによる呼吸窮迫 [MedDRA PT：呼吸窮迫]

重篤度分類基準：入院

本報告は、ISIS 39644-CS3A 試験に登録された SMA を有する生後 [redacted] ヵ月の白人男児における「細気管支炎」、「ウイルス疾患」、「ライノウイルス」、「呼吸窮迫」、「ライノウイルスによる呼吸窮迫」による入院を要する重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、次のような複数用量の ISIS 396443 を腰椎穿刺による髄膜注射として投与を受けた。初期用量を試験 1 日目、15 日目、85 日目に、維持用量を 253 日目、379 日目、505 日目、631、及び 757 日目に投与。被験者のベースラインの CHOP INTEND は 21 であった。既往歴は、筋緊張低下、運動機能発達遅延、及び四肢筋力低下であった。併用薬は、パラセタモール、及びプレベナー13（肺炎球菌ワクチン）であった。

被験者は試験 1 日目に初期用量（12 mg）の ISIS 396443 の投与を受け、続いて 15 日目及び 85 日目に初期用量の投与を受けた。さらに、253 日目に維持用量（12 mg）の投与を受け、続いて 379 日目、505 日目、631 日目に維持用量の投与を受けた。

重篤な有害事象　「細気管支炎」

試験 7 日目（直近の治験薬注入 6 日後及び初回治験薬注入 6 日後）に、被験者は呼吸器科を定期受診した。分泌物増加が認められ、軽度から中等度の呼吸仕事量増加のため酸素補給により酸素飽和度 95%以上に維持することが求められた。被験者は PICU に入院し、細気管支炎と診断され、BiPAP を装着した。胸部 X 線では、両側の肺気量減少が示されたが、局所硬化はみられなか

った。鼻咽頭物吸引（NPA）による呼吸器 PCR は陰性であった。最小呼吸仕事量及び正常血液ガスを示し良好に進展した。被験者は無熱性のままで、最初は NG チューブでアリメンタム補給を受けその後ボトルからの補給に移行した。入院中、BiPAP を 8～18 時間/日行った。試験 16 日目に事象は解消したと考えられ、被験者のバイタルは正常範囲となり、退院した。両親は、在宅での BiPAP（睡眠中の酸素飽和度低下に対しては 7～12 時間）、吸引、咳補助の使用について指導を受けた。退院時、アリメンタム補給は継続された。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。スクリーニング訪問以来、被験者は徒手的胸部 PT をおよそ 2～3 回/日並びに吸引を 2 回/日受けていた。事象発現前は、咳補助を伴う換気補助、BiPAP 又は CPAP は必要ではなかった。

治験責任者は「細気管支炎の重症度を中等度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「ウイルス疾患」

被験者は本試験中に「細気管支炎」による重篤な有害事象を発現した。関連する併用薬はなかった。試験 45 日目（直近の治験薬注入 25 日後及び初回治験薬注入 44 日後）に、被験者は重度の呼吸窮迫、発熱、酸素飽和度低下で ER 受診後入院した。入院時の二酸化炭素分圧は 49.5（単位及び参照範囲は提供されていない）であった。肺炎がまず疑われ、抗生剤予防投与（ピペラシリン/タゾバクタム）を 1 日間投与したが、鼻咽頭吸引ウイルス PCR ではライノウイルスにのみ陽性かつ血液培養で陰性が示されたため中止した。胸部 X 線では、右下葉に不明瞭な陰影がみられた。被験者は IV 輸液、人工呼吸器,、酸素、及びラニチジンの治療を受け、持続的に NG 栄養補給を受けた。入院中、BIPAP、咳補助、吸引のサポートを受けた。被験者の血行動態は入院中安定していて、神経学的問題はなかった。被験者は 4 日間入院し、その後、在宅換気設定に戻り、事象は解消したと考えられ試験 48 日目に退院した。

事象発現前に、平均 8～12 時間/日の換気補助（BiPAP）、胸部 PT、吸引、咳補助を毎日行っていた。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。

治験責任者は「ウイルス疾患」の重症度を中等度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断明日。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「ライノウイルス感染」

被験者は本試験中に「細気管支炎」及び「ウイルス疾患」による重篤な有害事象を発現した。関連する併用薬は、ラニチジンであった。試験 51 日目（直近の治験薬注入 31 日後及び初回治験薬注入 50 日後）に、被験者は集中治療室（ICU）に入院した。被験者はライノウイルス要請で、分泌困難であった。吸引及び BiPAP には良好に反応し、胸部 X 線では肺炎を示すエビデンスはみられなかった。胃逆流に対してラニチジン及びドンペリドンを投与した。被験者はベースライン時の状態まで回復し、事象は解消したと考えられ試験 54 日目に退院した。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。

事象発現前に、平均 8～12 時間/日の換気補助（BiPAP）、平均 2～3 回/日の徒手的胸部 PT、平均 2～3 回/日の吸引、及び咳補助を毎日行っていた。

治験責任者は「ライノウイルス」の重症度を中等度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断し

た。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「呼吸窮迫」

被験者は本試験中に「細気管支炎」、「ウイルス疾患」、及び「ライノウイルス」による重篤な有害事象を発現した。関連する併用薬は、ラニチジンであった。試験 63 日目（直近の治験薬注入 43 日後及び初回治験薬注入 62 日後）に、被験者は呼吸窮迫を経験し、病院の PICU ユニットに入院した。入院 5 日前に、被験者は 24 時間以内の急性呼吸窮迫を 3 回発現した。被験者の母親によると、呼吸困難後にチアノーゼを発現し、その後、意識変容がみられた。各エピソードは積極的な気道吸引で管理され、迅速に解消された。72 時間にわたるエピソードはみられず、1 つのエピソードは入院前の夜間に生じた。入院日に、被験者はチアノーゼのエピソードを呈し、数秒間呼吸努力が完全に停止した。バッグマスクによる換気を 10～15 秒間受け、迅速に回復した。鼻咽頭吸引物は陰性であった。胸部 X 線では、試験 52 日目に撮像した前回の胸部 X 線で認められた陰影が示された。著しい硬化、胸水、あるいは気胸はみられず、他の状態は安定しており、肉眼で認められる変化はなかった。軟性内視鏡検査により、輪状後部浮腫を伴う開放気道が前部 1/3 の部分に示された。IV 水分補給を行い、非侵襲的人工呼吸器（BiPAP）、ラニチジン、及びドンペリドンによる治療を行った。被験者は 48 時間入院し、呼吸窮迫の再発はみられなかった。被験者は状態が安定し、試験 65 日目に退院したが、そのとき、ラニチジンからランソプラゾールに切り替えられた。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。

事象発現前に、平均 7～12 時間/日の換気補助（BiPAP）、1 日 4 回の咳補助、及び吸引並びに徒手的胸部 PT を毎日行っていた。

治験責任者　「呼吸窮迫」の重症度を軽度と評価し、 及び治験薬と「関連なし」. 治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。. 事象は報告時には未知の事象と評価された。.

重篤な有害事象　「呼吸窮迫」

被験者は以前に本試験で「細気管支炎」、「ウイルス疾患」、「ライノウイルス」、及び「呼吸窮迫」による重篤な有害事象を発現した。併用薬は、ドンペリドン及びランソプラゾールであった。試験 77 日目（直近の治験薬注入 57 日後及び初回治験薬注入 76 日後）に、被験者は呼吸窮迫及びライノウイルス感染により入院した。入院中、被験者 IV セフィキシムを投与された。被験者は、事象は解消したと考えられ、試験 99 日目に退院した。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。

事象発現前に、平均 8～12 時間/日の換気補助（BiPAP）、平均 2 回/日の徒手的胸部 PT、平均 2～3 回/日の吸引、及び咳補助を毎日行っていた。

治験責任者は「ライノウイルスによる呼吸窮迫」の重症度を中等度と評価し、治験薬と「関連なし」と判断した。治験依頼者は治験薬と「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3A

被験者 ID：1835-2313

登録時年齢：生後 [redacted] 日　　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:

ウイルス性上気道感染 [MedDRA PT：ウイルス性上気道感染]

重篤度分類基準：入院

RS ウイルス細気管支炎 [MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎]

重篤度分類基準：入院

下葉肺炎を伴うライノウイルスによる細気管支炎 [MedDRA PT：ライノウイルス感染、MedDRA PT：細気管支炎、MedDRA PT：肺炎]

重篤度分類基準：入院

URTI のための左肺無気肺悪化 [MedDRA PT：無気肺、MedDRA PT：上気道感染]

重篤度分類基準：入院

呼吸窮迫を伴う左下葉無気肺 [MedDRA PT：無気肺、MedDRA PT：呼吸窮迫]

重篤度分類基準：入院

本報告は､ISIS 39644-CS3A 試験に登録された SMA を有する生後 [redacted] ヵ月の白人男児における｢ウイルス性上気道感染｣､｢RS ウイルスによる細気管支炎｣､｢下葉肺炎を伴うライノウイルスによる細気管支炎｣､｢URTI のための左肺無気肺悪化｣、及び「呼吸窮迫を伴う左下葉無気肺」による重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、次のような複数用量の ISIS 396443 を腰椎穿刺による髄膜注射として投与を受けた。初期用量を試験 1 日目、15 日目、85 日目に、維持用量を 253 日目、379 日目、505 日目、631、及び 757 日目に投与した。被験者のベースラインの CHOP INTEND は 38 であった。関連する既往歴は、筋緊張低下、四肢筋力低下、及び運動発達遅滞であった。併用薬は、パラセタモール、クラブリン（オーグメンチン）及びリドカインであった。

被験者は試験 1 日目に初期用量（12 mg）の ISIS 396443 の投与を受け、続いて 15 日目及び 85 日目に初期用量の投与を受けた。さらに、253 日目に維持用量（12 mg）の投与を受け、続いて 379 日目、505 日目に維持用量の投与を受けた。

重篤な有害事象　「ウイルス性上気道感染」

試験 8 日目（初回及び直近の治験薬注入 7 日後）に、被験者は入院した。胸部 X 線では、浸潤を伴う両側の感染及び気管支壁肥厚が示された。ライノウイルスに対する鼻咽頭吸引物は陽性であった。入院中、被験者 NG で栄養補給を受け、BiPAP サポート及び咳補助を受け、及び IV セフ

トリアキソン、ランソプラゾール、エルゴカルシフェロール、及びパラセタモールの治療を受けた。事象は解消し、試験 20 日目に被験者は退院した。経過観察の受診が予定され、在宅での BiPAP 及び咳補助が指示された。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。

治験責任者は「ウイルス性上気道感染」の重症度を中等度と評価し、ISIS 396443 との「関連なし」と判断した。治験依頼者は ISIS 396443 との「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「RS ウイルス細気管支炎」

被験者は以前に「ウイルス性上気道感染」による重篤な有害事象を経験した。併用薬は、ドンペリドン、ランソプラゾール、エルゴカルシフェロール、及び鉄であった。試験 152 日目（直近の治験薬注入 67 日後及び初回治験薬注入 151 日後）に、被験者は体調が悪くなり、RS ウイルス感染と診断された。被験者は入院し、22 時間/日の BiPAP サポート及び吸引を受けた。IV ピペラシリン、パラセタモール、イブプロフェン、オンダンセトロン、及び IV 水分補給による治療を行った。事象は解消したと考えられ試験 158 日目に退院した。退院時にはオーグメンチンが投与されていた。ISIS 396443 に対する措置は取られなかった。事象発現前に、平均 2 時間/日の換気補助（BiPAP）及び咳補助、吸引、及び徒手的胸部 PT が毎日行われていた。

治験責任者は「RS ウイルスによる細気管支炎」の重症度を中等度と評価し ISIS 396443 との「関連なし」と判断した。治験依頼者は ISIS 396443 との「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「細気管支炎」

重篤な有害事象　「ライノウイル感染」重篤な有害事象　「肺炎」

被験者は試験期間中、「ウイルス性上気道感染」及び「RS ウイルスによる細気管支炎」により 2 件の重篤な有害事象を発現した。併用薬は、ドンペリドン、ランソプラゾール、リン酸カリウム及び鉄であった。試験 376 日目（直近の治験薬注入 123 日後及び初回治験薬注入 375 日後）に、被験者は、入院 1 日前から呼吸窮迫及び呼吸仕事量増加などの肺炎の症状を呈するようになった。また空嘔吐、レッチング、咳嗽、酸素飽和度低下及び発熱も呈した。救急処置室で、胸部 X 線を撮像したところ、左側浸潤及び白血球数増加が認められた。最大 70%の酸素及び BiPAP 設定強化が求められた。被験者は PICU に入院し、胸部理学療法、咳補助、ベントリン（アルブテロール硫酸塩）、高張生理食塩水、及び吸引により治療を行った。BiPAP 圧を増加させたところ、徐々に改善した。BiPAP 圧を下げ、その後再び上げ、頻回な咳補助、ベントリン（アルブテロール硫酸塩）、及び高張食塩水による治療を継続した。入院 12 日目に、BiPAP 圧を再度下げ、BiPAP からの離脱を開始した。ベントリン（アルブテロール硫酸塩）及び高張食塩水による治療を強化した。また、誤嚥性肺炎の可能性を鑑みてピペラシリン-タゾバクタムの投与を行った。しかし経静脈的投与が不可能であったため、クラブリンに切り替えた。さらに、以前にクラブリン耐性エンテロバクターの増殖がみられたため、セプトラも追加した。入院中、著しい流涎症に対し、唾液腺にボトックス注射を行った。事象は解消したと考えられ、試験 397 日目に被験者は退院した。その時点で、3.5～4 時間 BiPAP を装着しなくても被験者は楽に呼吸をしていた。治験薬に対する措置は取られなかった。事象発現前に、被験者は、徒手的胸部 PT、咳補助、及び吸引に加えて、平均

2～6 時間/日の BiPAP サポートを受けていた。

治験責任者は「下葉肺炎を伴うライノウイルスによる細気管支炎」の重症度を中等度と評価し、ISIS 396443 との「関連なし」と判断した。治験依頼者は ISIS 396443 との「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「無気肺」

重篤な有害事象　「上気道感染」

被験者は、「ウイルス性上気道感染」、「RS ウイルスによる細気管支炎」、及び「下葉肺炎を伴うライノウイルスによる細気管支炎」により、本試験中に 3 件の重篤な有害事象を発現した。併用薬は、ドンペリドン、ランソプラゾール、リン酸カリウム、鉄、ナイスタチンクリーム、及び Lax-a-Day（マクロゴール）であった。試験 447 日目（直近の治験薬注入 41 日後及び初回治験薬注入 446 日後）に、被験者は、3 日間の咳嗽及び呼吸仕事量増加歴を経験後、救急治療室を受診した。被験者には、数ヵ月に及ぶ既知の左肺に無気肺（恐らく粘栓によるものと思われる）があった。被験者のベースラインの酸素飽和度は低く、無熱性で、ライノウイルス感染の可能性が考えられた。被験者はその後 PICU に入院した。胸部 CT では、正中線構造の左側への移動に加えて、右肺の代償性性過膨張を伴う左肺の無気肺が認められた。被験者の在宅での BiPAP 設定を強化したところ、呼吸状態が改善した。被験者はまず前治療としてのアルブテロール硫酸塩と併せてドルナーゼアルファ投与を受け、その後、前治療としてのアルブテロール硫酸塩と併せて吸入アルテプラーゼ投与を受けた。毎日撮像する胸部 X 線では、臨床的に良好な改善がみられた。心臓学的、腎臓学的、及び代謝状態入院中安定していた。試験 457 日目に、胸部 X 線では部分的な改善が認められ、アルテプラーゼを中止して退院することが決定した。事象は解消したと考えられ、被験者は退院した。咳補助、胸部 PT、及び高張食塩水を継続するように指示された。治験薬に対する措置は取られなかった。事象発現前に、BiPAP、徒手的胸部 PT、咳補助、及び吸引などの換気補助が行われていた。

治験責任者は「URTI のための左肺無気肺悪化」の重症度を中等度と評価し、ISIS 396443 との「関連なし」と判断した。治験依頼者は ISIS 396443 との「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象　「無気肺」

重篤な有害事象　「呼吸窮迫」

被験者は本試験中に「ウイルス性上気道感染」、「RS ウイルスによる細気管支炎」、「下葉肺炎を伴うライノウイルスによる細気管支炎」、及び「URTI のための左肺無気肺悪化」による 4 件の重篤な有害事象を発現した。併用薬は、ドンペリドン、ランソプラゾール、リン酸カリウム、鉄、ヘパリン、マクロゴール、ベントリン（サルブタモール）、アルテプラーゼ、コレカルシフェロール、及びフルチカゾンえあった。

試験 467 日目（直近の治験薬注入の 60 日後及び初回治験薬注入 466 日後）に、被験者は呼吸窮迫を伴う左下葉無気肺を経験しはじめた。呼吸仕事量及び分泌物増加のため、母親が 1 日 3 回咳補助を行っていたが、病院を受診した。被験者のベースラインの酸素飽和度は低く、在宅で計測

した体温は 38°C であった。被験者は入院し、気管支肺胞洗浄物の培養結果はクレブシエラ菌、デルフチア・アシドボランス、エンテロバクター・クロアカ、及びビリダンスレンサ球菌群陽性であった。BiPAP を装着し、アルブテロール食塩水及び高張食塩水を用いた咳補助並びに胸部理学療法、積極的な吸引にて治療を行ったところ、呼吸状態は改善した。また、アモキシシリン-クラブラン酸及びピペラシリン-タゾバクタムも投与した。軟性気管支鏡検査を行い、粘栓を除去し、左肺を再拡張した。気管支鏡検査では、右肺は正常ながら、左肺に完全な閉塞が認められた。事象は解消したと考えられ、被験者は試験 484 日目に退院した。外来ベースで複合的な経過観察が予定された。治験薬に対する措置は取られなかった。入院前に、毎日の BiPAP、徒手的胸部 PT、咳補助、及び吸引などの換気サポートが行われていた。

治験責任者は「呼吸窮迫を伴う左下葉無気肺」の重症度を中等度と評価し ISIS 396443 との「関連なし」と判断した。治験依頼者は ISIS 396443 との「関連なし」と評価した。事象は報告時には未知の事象と評価された。

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 試験最終解析及び SM201 試験更新中間解析に伴う改訂＞

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

略語・略号一覧表 889
1 臨床薬力学（PD）試験 896
1.1 ISIS 396443-CS1 試験 添付資料番号 5.3.4.2-1 896
1.2 ISIS 396443-CS2 試験 添付資料番号 5.3.4.2-2 897
2 有効性及び安全性試験報告書 898
2.1 ISIS 396443-CS3B 試験 資料番号 5.3.5.1-1 899
2.1.1 治験の標題 899
2.1.2 治験責任医師及び治験実施医療機関 899
2.1.2.1 治験責任医師 899
2.1.2.2 治験実施医療機関 899
2.1.3 治験期間 899
2.1.4 治験の方法 899
2.1.4.1 治験の目的 899
2.1.4.1.1 主要目的 899
2.1.4.1.2 副次的目的 899
2.1.4.2 対象 899
2.1.4.2.1 選択基準 899
2.1.4.2.2 除外基準 900
2.1.4.3 治験デザイン 900
2.1.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠 901
2.1.4.4.1 投与量及び投与方法 901
2.1.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠 902
2.1.4.5 治験薬（ロット番号） 902
2.1.4.6 評価項目 902
2.1.4.6.1 有効性の評価項目 902
2.1.4.6.2 薬物動態の評価項目 903
2.1.4.6.3 安全性の評価項目 903
2.1.4.7 統計解析方法 903
2.1.4.7.1 人口統計学的及びベースラインの特性 904
2.1.4.7.2 有効性 904
2.1.4.7.3 安全性 905
2.1.4.7.4 免疫原性解析 905
2.1.4.7.5 CSF 及び血漿中薬物動態 905
2.1.4.8 目標被験者数及びその設定根拠 906
2.1.4.8.1 目標被験者数 906
2.1.4.8.2 目標被験者数の設定根拠 906
2.1.5 治験の結果 907

2.1.5.1 被験者の内訳 907
2.1.5.2 解析対象集団 907
2.1.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性 908
2.1.5.4 有効性の結果 918
2.1.5.4.1 運動マイルストーン 918
2.1.5.4.2 死亡又は永続的換気までの期間 926
2.1.5.4.3 CHOP INTEND 929
2.1.5.4.4 CMAP 振幅 931
2.1.5.4.5 その他の有効性評価項目 933
2.1.5.5 薬物動態の結果 937
2.1.5.6 安全性の結果 968
2.1.5.6.1 有害事象の発現状況 968
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 1115
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 1117
2.1.5.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 1131
2.1.5.6.5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 1138
2.1.6 結論 1138
2.2 ISIS 396443-CS3A 試験 資料番号 5.3.5.2-1 1139
2.3 232SM201 試験 資料番号 5.3.5.2-2 1140
2.3.1 治験の標題 1140
2.3.2 治験責任医師及び治験実施医療機関 1140
2.3.2.1 治験責任医師 1140
2.3.2.2 治験実施医療機関 1140
2.3.3 治験期間 1140
2.3.4 治験の方法 1140
2.3.4.1 治験の目的 1140
2.3.4.1.1 主要目的 1140
2.3.4.1.2 副次目的 1140
2.3.4.2 対象 1141
2.3.4.2.1 選択基準 1141
2.3.4.2.2 除外基準 1141
2.3.4.3 治験デザイン 1142
2.3.4.4 投与量及び投与方法及びその設定根拠 1143
2.3.4.4.1 投与量及び投与方法 1143
2.3.4.4.2 投与量及び投与方法の設定根拠 1143
2.3.4.5 治験薬（ロット番号） 1144
2.3.4.6 評価項目 1144
2.3.4.6.1 有効性の評価項目 1144
2.3.4.6.2 薬物動態、薬力学、免疫原性の評価項目 1144
2.3.4.6.3 安全性の評価項目 1145

2.3.4.7 統計解析方法 1145
2.3.4.7.1 有効性 1145
2.3.4.7.2 薬物動態 1146
2.3.4.7.3 免疫原性 1146
2.3.4.7.4 安全性 1146
2.3.4.8 目標被験者数 1146
2.3.5 治験の結果 1146
2.3.5.1 被験者の内訳 1146
2.3.5.2 解析対象集団 1147
2.3.5.3 人口統計学的及びベースラインの特性 1147
2.3.5.4 有効性の結果 1148
2.3.5.4.1 呼吸介入又は死亡までの時間 1148
2.3.5.4.2 運動マイルストーン 1156
2.3.5.4.3 成長パラメータ 1172
2.3.5.4.4 CMAP 振幅 1173
2.3.5.5 薬物動態の結果 1179
2.3.5.6 安全性の結果 1184
2.3.5.6.1 有害事象の発現状況 1184
2.3.5.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 1192
2.3.6 結論 1202
2.4 ISIS 396443-CS10 試験　資料番号 5.3.5.2-3 1203
2.5 試験 ISIS 396443-CS12　資料番号 5.3.5.2-4 1204
2.6 ISIS 396443-CS4 試験　（参考資料）資料番号 5.3.5.4-1 1205
2.7 232SM202 試験　（参考資料）資料番号 5.3.5.4-2 1206
2.8 ISIS 396443-CS11 試験　（参考資料）資料番号 5.3.5.4-3 1207
3 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 1208
3.1 ISIS 396443-CS3B 試験 1208
3.2 ISIS 396443-CS3A 試験 1493

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 89 completed as of data cutoff date of 16 Dec 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	Completed; Full 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; 20 enrolled and 0 completed as of data cutoff date of 31 Oct 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

＜CS3B 試験中間解析及び SM201 試験中間解析＞を参照。

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

＜CS3B 試験中間解析及び SM201 試験中間解析＞を参照。

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）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者最終来院日）

（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 施設で実施した、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 例の被験者が登録された。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。本報告書ではデータの最終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 *

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

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

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 110 例を、有効性解析の対象となる有効性解析集団に組み入れた。

中間解析の結果を独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）及び Ionis Pharmaceuticals 社と Biogen 社の Joint Unblinded Senior Management Team において評価した結果、本試験の中止と全被験者の実薬投与への移行が決定された。

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、有効性解析対象集団及び PP 集団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、有効性解析対象集団及び PP 集団について、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

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。副次的有効性評価項目も、中間解析では評価しなかった。本最終解析では、第 2 の主要有効性評価項目及びすべての副次的有効性評価項目を評価した。また、第 1 の主要有効性評価項目は再評価しなかった。

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抗体（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 36 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。

処置を受けた 121 例のうち、89 例（74%）が試験を完了した（ISIS 396443 群の被験者の 81%、及び対照群の被験者の 59%）。ISIS 396443 群での投与中止率（59%）は対照群（63%）よりも低かった。ISIS 396443 群の 80 例中 13 例（16%）及び対照群の 41 例中 16 例（39%）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 2 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。ISIS 396443 投与群の 1 例の日本人被験者は、治験の早期終了のため、データカットオフ時点で本試験を終了し、継続試験には参加しなかった。

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。
- 有効性解析対象集団：Day 183、302、又は 394 に来院したすべての被験者、及び初回投与日と最終解析の目標臨床データカットオフ日との間に 190 日（183 日プラス 7 日）以上の間隔があるすべての被験者。死亡した又は治験を中止した被験者は、初回投与日と最終解析日との間に 176 日（183 日マイナス 7 日）の間隔があ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。
- 治験実施計画書に適合した解析対象（PP）集団：少なくとも最初の 4 回の治験薬投与又はシャム処置を完了し、ベースライン時及び少なくとも Day 183 の有効性解析を受け、有効性評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重大な逸脱のない ITT 集団のサブセット。治験実施計画書からの重大な逸脱はデータベースロック前に判定された。これには、*SMN2* コピー数が 2 個でない被験者、スクリーニング時に生後 7 ヵ月超の被験者、ベースライン時に低酸素血症を有した被験者、ヒト又は非臨床動物モデルにおいて *SMN* 遺伝子の発現又は SMA の進行を調節することが示されている薬剤（バルプロ酸塩、リルゾール、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、オレソキシムなど）を試験中に接種した被験者が含まれた。
- 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。シャム処置に割付けられたものの、誤って ISIS 396443 を投与された被験者は、初回の ISIS 396443 投与以降

ISIS 396443 群に含めた。

- 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 99%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 8.00～50.50、中央値は 28.00 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。有効性解析対象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　　人口統計学的及びベースラインの特性–有効性解析対象集団

Demography at Screening
Efficacy Set

	Control	ISIS 396443	Total
Number of subjects	37	73	110
Age at screening (days)			
<30 days (less than 1 month)	1 (3)	0	1 (<1)
>=30 days to <90 days (1 to 3 months)	3 (8)	9 (12)	12 (11)
>=90 days to <180 days (3 to 6 months)	14 (38)	43 (59)	57 (52)
>=180 days (6 months or older)	19 (51)	21 (29)	40 (36)
Age at screening (days)	37	73	110
Mean	162.1	147.2	152.2
SD	50.14	46.69	48.17
Median	187.0	152.0	166.0
25th,75th percentiles	127.00, 202.00	111.00, 188.00	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)	5 (7)	7 (6)
>=90 days to <180 days (3 to 6 months)	13 (35)	39 (53)	52 (47)
>=180 days (6 months or older)	22 (59)	29 (40)	51 (46)
Age at first dose (days)			
n	37	73	110
Mean	178.6	163.0	168.2
SD	52.97	49.09	50.73
Median	204.0	164.0	175.0
25th,75th percentiles	138.00, 219.00	118.00, 205.00	123.00, 213.00
Min, Max	30, 262	52, 239	30, 262

表 11　　人口統計学的及びベースラインの特性–有効性解析対象集団（続き）

Demography at Screening
Efficacy Set

	Control	ISIS 396443	Total
Sex			
n	37	73	110
Male	15 (41)	33 (45)	48 (44)
Female	22 (59)	40 (55)	62 (56)
Ethnicity			
n	37	73	110
Hispanic or Latino	4 (11)	11 (15)	15 (14)
Not Hispanic or Latino	33 (89)	62 (85)	95 (86)
Race			
n	37	73	110
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	1 (3)	5 (7)	6 (5)
Black	0	3 (4)	3 (3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	33 (89)	62 (85)	95 (86)
Multiple	1 (3)	1 (1)	2 (2)
Other	1 (3)	2 (3)	3 (3)
Not Reported	1 (3)	0	1 (<1)
Geographic Region			
North America	20 (54)	35 (48)	55 (50)
Europe	15 (41)	27 (37)	42 (38)
Asia-Pacific	2 (5)	11 (15)	13 (12)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects randomized in each arm with non-missing data.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 16:12)

表 12　　SMA 病歴 – 有効性解析対象集団

Parameter Statistics	SMA History Efficacy Set Control	ISIS 396443	Total
Number of subjects	37	73	110
Gestational age (weeks)			
n	37	73	110
Mean	39.2	38.8	39.0
SD	1.23	1.26	1.26
Median	40.0	39.0	39.0
25th,75th 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	37	73	110
Mean	3.472	3.293	3.353
SD	0.7614	0.4402	0.5715
Median	3.380	3.280	3.305
25th,75th percentiles	2.9500, 3.8800	2.9500, 3.5400	2.9500, 3.6290
Min, Max	2.13, 6.13	2.41, 4.74	2.13, 6.13
Age at symptom onset (weeks)			
<= 12 weeks	29 (78)	65 (89)	94 (85)
> 12 weeks	8 (22)	8 (11)	16 (15)
n	37	73	110
Mean	9.5	7.8	8.4
SD	4.49	3.93	4.18
Median	8.0	6.0	8.0
25th,75th percentiles	6.00, 12.00	5.00, 10.00	5.00, 11.00
Min, Max	1, 19	2, 18	1, 19

表 12　　SMA 病歴 – 有効性解析対象集団（続き）

Parameter Statistics	SMA History Efficacy Set Control	ISIS 396443	Total
Disease duration (weeks)			
<= 12 weeks	16 (43)	32 (44)	48 (44)
> 12 weeks	21 (57)	41 (56)	62 (56)
n	37	73	110
Mean	13.699	13.217	13.379
SD	5.5045	5.4367	5.4391
Median	12.714	12.857	12.857
25th,75th percentiles	10.1429, 18.0000	8.8571, 17.7143	9.2857, 17.8571
Min, Max	0.00, 23.14	0.57, 25.86	0.00, 25.86
Age SMA diagnosed (weeks)			
n	37	73	110
Mean	16.8	12.5	14.0
SD	7.50	6.35	7.02
Median	18.0	11.0	12.0
25th,75th percentiles	11.00, 22.00	8.00, 16.00	8.00, 20.00
Min, Max	2, 30	0, 29	0, 30
Number of subjects who experienced			
Hypotonia	37 (100)	73 (100)	110 (100)
Developmental motor delay	35 (95)	65 (89)	100 (91)
Paradoxical breathing	24 (65)	64 (88)	88 (80)
Pneumonia or respiratory symptoms	7 (19)	28 (38)	35 (32)
Limb weakness	37 (100)	73 (100)	110 (100)
Swallowing or feeding difficulties	11 (30)	39 (53)	50 (45)
Other	13 (35)	19 (26)	32 (29)
SMN2 gene			
2 copies	36 (97)	73 (100)	109 (99)
Other than 2 copies	1 (3)	0	1 (<1)
Unknown	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
NOTE: SMN2 gene copy number is based on the central lab testing. For the subject with 3 copies based on the central lab result, at screening the copy number is 2 based on the local lab result. For all subjects with missing central lab results, the copy number is 2 based on the local lab results at the time of the screening.

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 例を対象とした本試験の解析の結果から、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、運動機能の改善が含まれた。ISIS 396443 投与群の被験者では、運動ニューロンの健康状態の改善も認められた。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

- 中間解析では、第 1 の主要評価項目の解析を実施した。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）。最終解析ではこの割合が改善し、ISIS 396443 群での運動マイルストーンのカテゴリー数が悪化したカテゴリー数よりも多い被験者をレスポンダーとした。死亡した被験者及び試験を中止した被験者は、ノンレスポンダーとみなした。一貫した統計学的に有意な効果が、一連の感度解析で認められた。
- 罹病期間、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。
- ノンレスポンダーのうち、ISIS 396443 群ではほとんどの被験者で CHOP INTEND 及び CMAP が改善したが、シャム処置対照群では悪化した。
- データカットオフ日までに、ISIS 396443 投与群において、16 例（22%）が完全な頭部コントロール、6 例（8%）が自力で座ること、1 例（1%）が支えられて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）。

- ISIS 396443 の投与を受けた日本人被験者 2 例で運動マイルストーン達成が改善した。1 例では 8 つの新たなマイルストーンを達成し、運動マイルストーン達成に基づくレスポンダーの基準に合致した。他の 1 例は 2 つの新たな運動マイルストーンを獲得したが、治験実施計画書で規定されたレスポンスには当てはまらなかった。対照群の 1 例は運動マイルストーン 1 つを達成したが、そのマイルストーンを喪失し、最終来院時他の運動マイルストーンを獲得したが、その差は 0 マイルストーンだった。このパターンは SMA の自然結果に合致している。
- 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

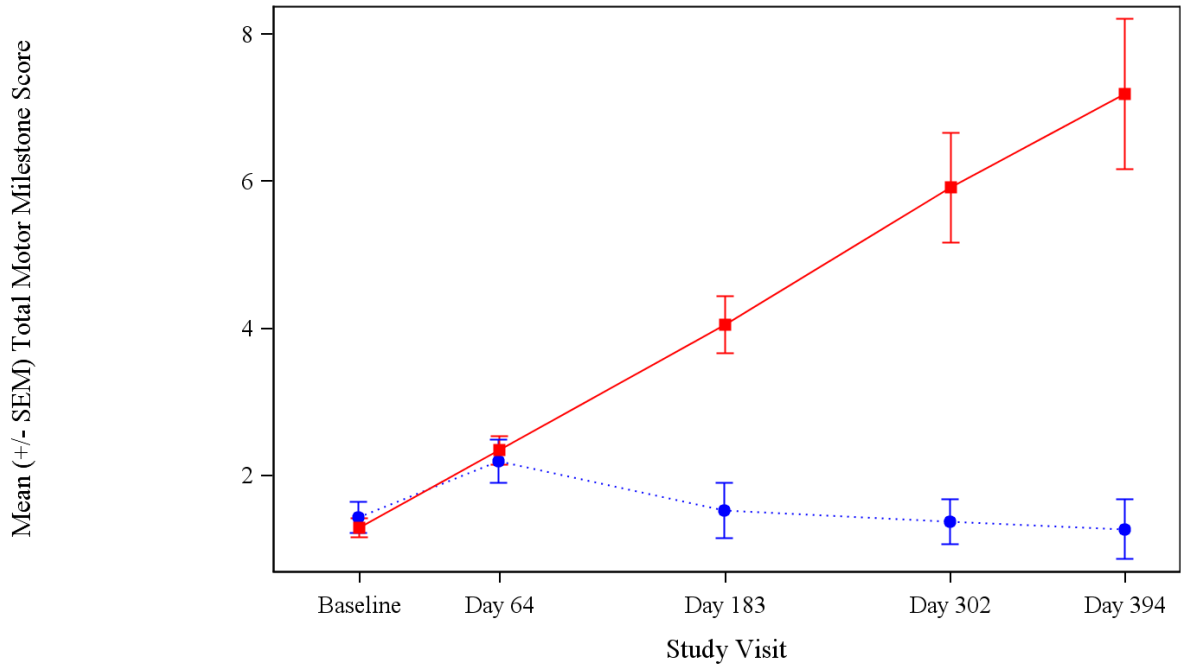
Summary of Proportion of Motor Milestones Responders - Main Analysis
Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of evaluable subjects (a)	37 (100)	73 (100)
Number of subjects who died (b)	16 (43)	13 (18)
Number of subjects withdrawn for reasons other than death (b)	1 (3)	2 (3)
Number of subjects with an improvement from baseline in motor milestones (c):		
Ability to kick:		
At least a 2-point increase	0	12 (16)
Achievement of touching toes	0	5 (7)
Head control: at least a 1-point increase	0	33 (45)
Rolling: at least a 1-point increase	1 (3)	25 (34)
Sitting: at least a 1-point increase	0	21 (29)
Crawling: at least a 1-point increase	0	8 (11)
Standing: at least a 1-point increase	0	7 (10)
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	37 (51)
Difference in percentages (ISIS 396443 - control) (95% CI) (e)		50.68 (31.81, 66.48)
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] 16:39)

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
Efficacy Set



Sham Procedure	37	30	23	16	11
ISIS 396443 LP Injection	73	66	59	36	26

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:47)

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 -Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of evaluable subjects (a)	37 (100)	73 (100)
Number of subjects who died	16 (43)	13 (18)
Number of subjects withdrawn for reasons other than death	1 (3)	2 (3)
Full head control (All the time upright) (b)	0	16 (22)
Ability to roll, equivalent to any of the following (b)	1 (3)	25 (34)
Rolling to the side	1 (3)	18 (25)
Prone to supine	0	0
Supine to prone	0	7 (10)
Sitting, equivalent to any of the following (b)	0	21 (29)
Sits with support at hips	0	12 (16)
Props	0	3 (4)
Stable sit	0	4 (5)
Pivots (rotate)	0	2 (3)
Independent sitting (Stable sit or Pivots (rotate)) (b)	0	6 (8)
Standing, equivalent to any of the following (b)	0	1 (1)
Stands with support	0	1 (1)
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 (3)	28 (38)
Sitting, standing, or walking (b)	0	21 (29)
Independent sitting, stands unaided, or walking independently (b)	0	6 (8)

(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] 16:42)

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	2	2	5	5
Day 302	0	-1				
Unscheduled	1	0	2	2	8	8

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 LIFT NOT 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 LIFT NOT 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 LIFT NOT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	
DAY 302	[redacted]20[redacted]/ 10:10 (302)	NO GRASP	NO KICKING	UNABLE TO MAINTAIN HEAD UPRIGHT	NO ROLLING	CANNOT SIT	DOES LIFT NOT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	
UNSCHEDULED	[redacted]20[redacted]/ 13:30 (345)	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	

* denotes imputed value.
SOURCE: [redacted]

(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:35)

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 LIFT NOT 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 LIFT NOT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	
DAY 183	[redacted]20[redacted]/ 9:55 (183)	USES WHOLE HAND	KICK HORIZONTALLY LEGS DO NOT LIFT	UNABLE TO MAINTAIN HEAD UPRIGHT	NO ROLLING	CANNOT SIT	DOES LIFT NOT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	
UNSCHEDULED	[redacted]20[redacted]/ 11:30 (205)	USES WHOLE HAND	KICK HORIZONTALLY LEGS DO NOT LIFT	UNABLE TO MAINTAIN HEAD UPRIGHT	NO ROLLING	CANNOT SIT	DOES LIFT NOT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	

* denotes imputed value.
SOURCE: [redacted]

(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:35)

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	
DAY 183	[redacted]20[redacted]/ 8:40 (240)	PINCER GRASP	KICK HORIZONTALLY LEGS DO NOT LIFT	WOBBLES	NO ROLLING	CANNOT SIT	DOES NOT LIFT HEAD	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	
UNSCHEDULED	[redacted]20[redacted]/ 15:15 (280)	INDEX FINGER AND THUMB BUT IMMATURE GRASP	KICK HORIZONTALLY LEGS DO NOT LIFT	WOBBLES	SUPINE TO PRONE	CANNOT SIT	ON ELBOW	DOES NOT SUPPORT WEIGHT	NO WALKING	

* denotes imputed value.
SOURCE: [redacted]

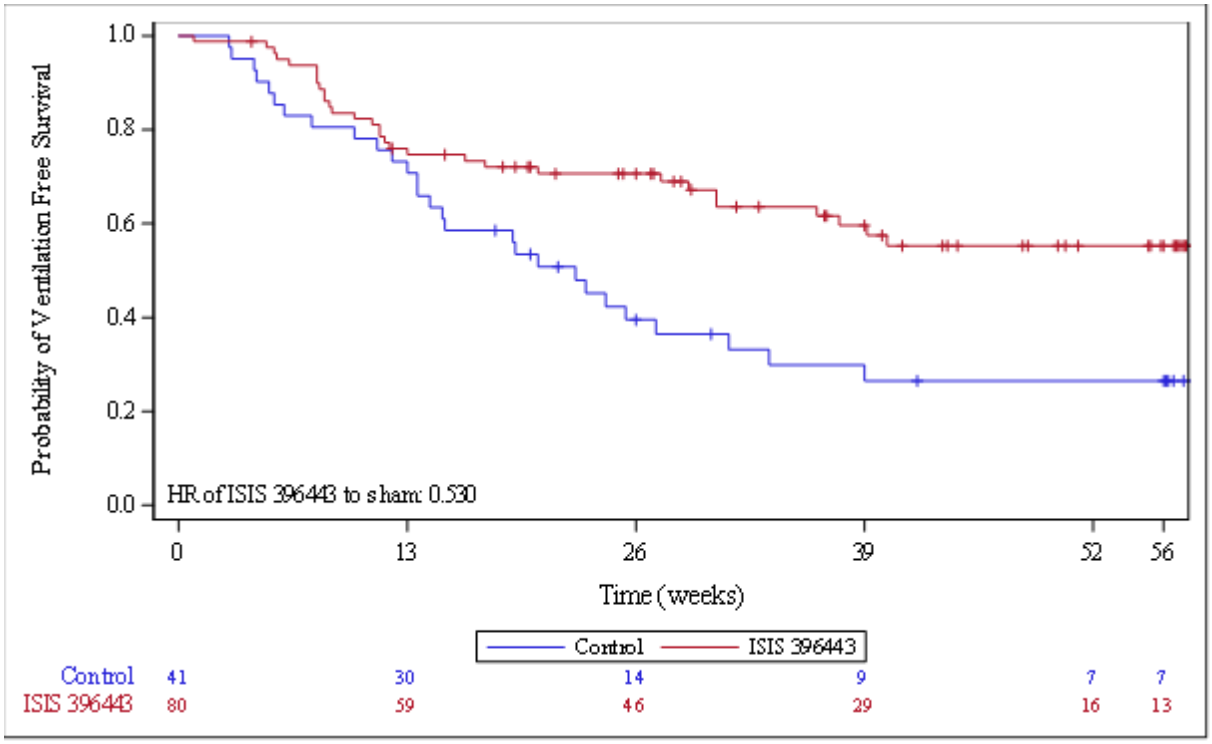
(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:35)

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）。死亡又は永続的換気のリスクが対照群に比べて 47%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（76%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い傾向を示した（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 34%低かった。
- 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。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／哺乳困難がより多く、これらはすべて生存予後不良を示唆する所見であるが、死亡のリスクは、ISIS 396443 投与群でシャム処置群より 62.8%低かった（表 19）。
- データカットオフ時、日本人被験者 3 例で死亡は認められなかった。ISIS 396443 の投与を受けた 2 例は永続的換気を必要としなかった対照群 1 例では Day 50 から Day 57 の間に永続的換気（気管切開）が行われた。

図 11　　死亡又は永続的換気までの時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



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] 18:43)

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	41 (100)	80 (100)
Number of subjects requiring permanent ventilation	13 (32)	18 (23)
Time (weeks) to permanent ventilation (a)		
10th percentile	13.6	8.7
25th percentile	20.4	37.6
50th percentile – median (95% CI)	NA (22.6, NA)	NA
75th percentile	NA	NA
90th percentile	NA	NA
Estimated proportion (a) of subjects requiring permanent ventilation by		
Day 91 (13 weeks/3 months)	0.081	0.147
Day 182 (26 weeks/6 months)	0.386	0.162
Day 273 (39 weeks/9 months)	0.485	0.255
Day 364 (52 weeks/12 months)	0.485	0.309
Day 394 (13 months)	0.485	0.309
p-value (compared to control) (b)		0.1329
Hazard ratio of ISIS 396443 to control (c) (95% CI) (c)		0.66 (0.322,1.368)
p-value (compared to control) (c)		0.2666

NOTE: Results are based on all available data.
(a) Based on the Kaplan-Meier product-limit method.
(b) Based on log-rank test stratified by disease duration.
(c) Based on Cox regression adjusted for each subject's disease duration at screening.
Abbreviation: CI=confidence interval.
SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 16:50)

表 19　　死亡した被験者の割合

Summary of Time to Death – ITT Set

	Control	ISIS 396443
Number of subjects Dosed	41 (100)	80 (100)
Number of subjects who died	16 (39)	13 (16)
Time (weeks) to death (a)		
10th percentile	5.4	12.0
25th percentile	14.3	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)	0.195	0.101
Day 182 (26 weeks/6 months)	0.348	0.141
Day 273 (39 weeks/9 months)	0.382	0.173
Day 364 (52 weeks/12 months)	0.419	0.173
Day 394 (13 months)	0.419	0.173
p-value (compared to control) (b)		0.0041*
Hazard ratio of ISIS 396443 to control (95% CI) (c)		0.372 (0.1787,0.7745)
p-value (compared to control) (c)		0.0082

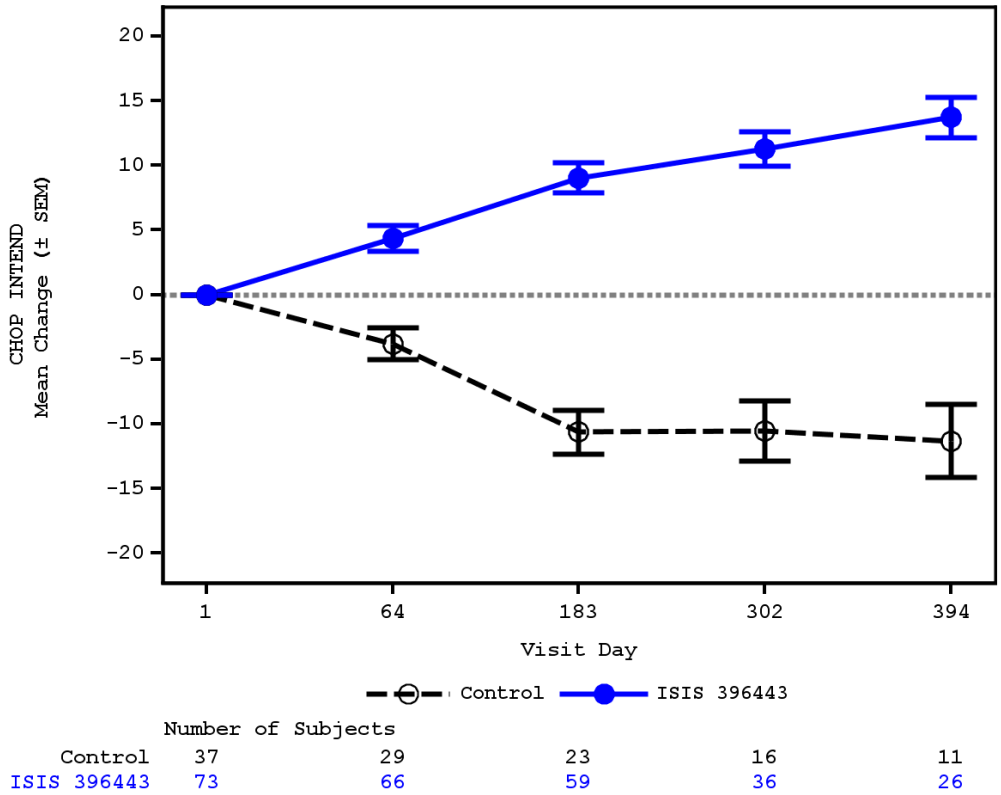
NOTE: Results are based on all available data.
(a) Based on the Kaplan-Meier product-limit method.
(b) Based on log-rank test stratified by disease duration (primary analysis).
(c) Based on Cox proportional hazards model adjusted for each subject's disease duration at screening (sensitivity analysis).
Abbreviation: CI=confidence interval.
SOURCE: [redacted]　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 16:14)

2.1.5.4.3　CHOP INTEND

- ISIS 396443 群で CHOP INTEND が改善した被験者の割合（71%）は、対照群（3%）に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.0001$）。ISIS 396443 投与群では数例で CHOP INTEND 総スコアが 10 ポイント以上改善したが、対照群で改善を示した被験者はわずか 1 例であった。この 1 例を除き、対照群ではすべての被験者が変化を示さないか、悪化を示した。（図 12）。
- SIS 396443 の投与を受けた日本人被験者 2 例では、治験薬投与期間を通じて臨床的に意味のある CHO INTEND 総スコアの改善が得られた。対照群の 1 例では CHOP ONTEND 総スコアがベースラインから 25 ポイント減少し、臨床的に意味のある減少と考えられた。
- 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
Efficacy Set



Number of Subjects

Control	37	29	23	16	11
ISIS 396443	73	66	59	36	26

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:39)

表 20　　個々の日本人被験者の CHOP INTEND 総スコアの推移 CHOP INTEND

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	34	15.5	45	23.5
Day 302	3	-26				
Unscheduled	4	-25	34	15.5	37	15.5

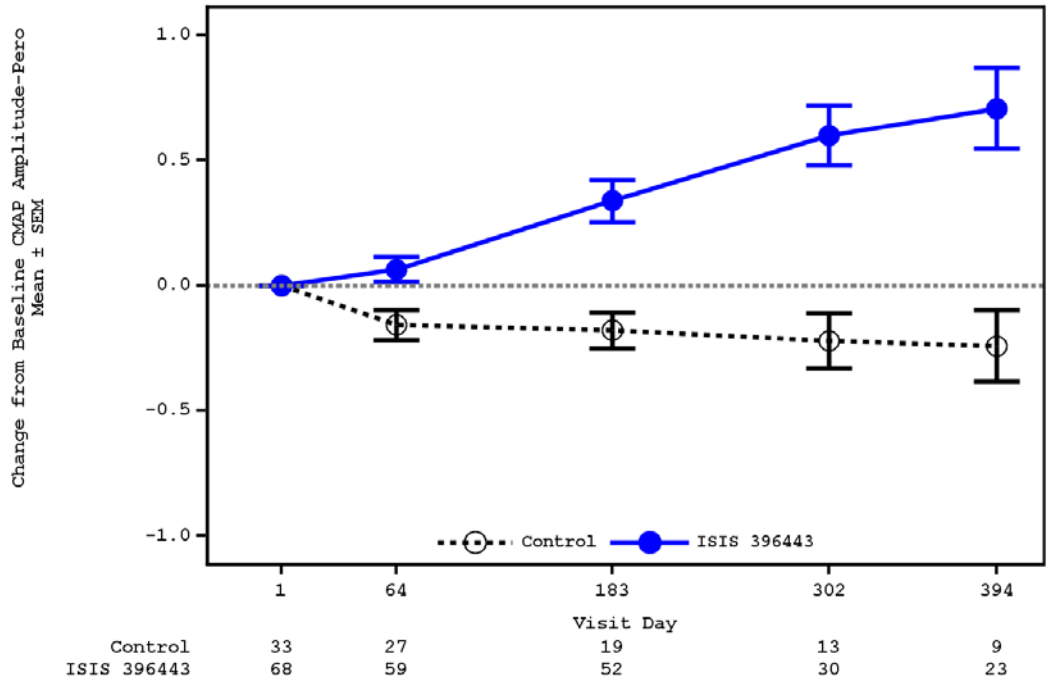
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]

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及び尺骨神経の平均 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。
- 個々の日本人被験者の CMAP 振幅の推移を表 21 示す。

図 13 CMAP 振幅の推移（腓骨神経）

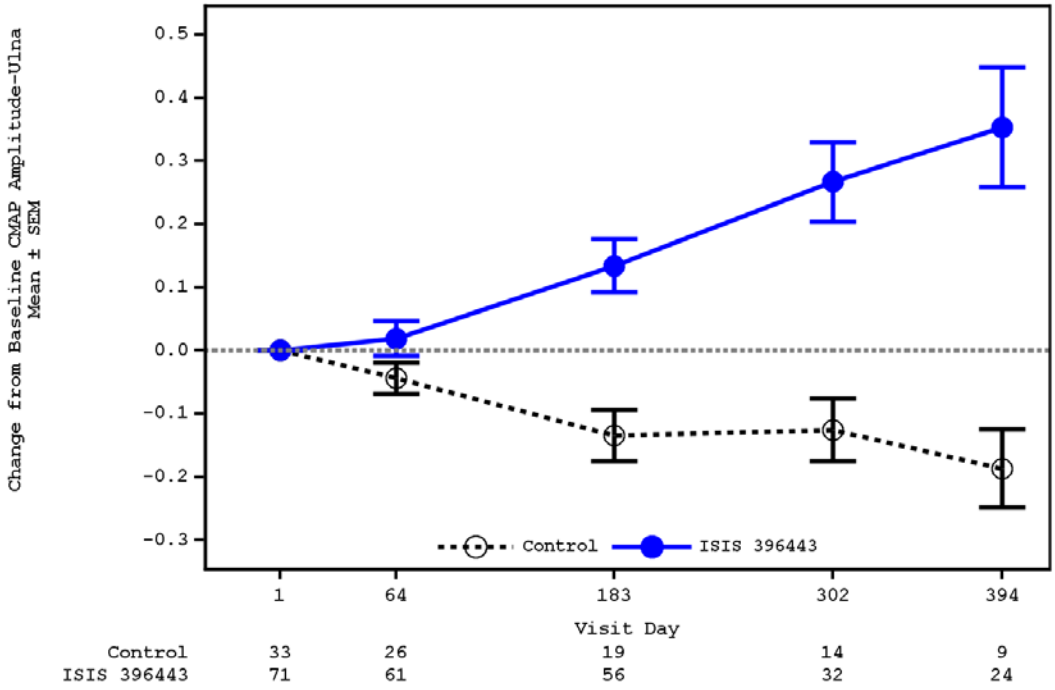
Figure of CMAP Amplitude Over Time: Mean Change from Baseline
Efficacy Set



SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:40)

図 14　　CMAP 振幅の推移（尺骨神経）

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



SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:40)

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	0.25	-0.08	0.43	0.016
Day 302	0.016	-0.134				
Unscheduled	0.015	-0.135	0.41	0.08	0.43	0.016
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	0.73	-0.14	0.9	-0.2
Day 302	0.01	-0.52				
Unscheduled	0.01	-0.52	1.31	0.44	0.82	-0.28
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	1.34	1.22	1.94	1.37
Day 302	0.41	0.29				
Unscheduled	0.18	0.06	0.89	0.77	1.43	0.86
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	8.89	7.5	10.4	8.1
Day 302	1.24	0.72				
Unscheduled	0.75	0.23	8.22	6.83	6.61	4.31

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（2.570）で、シャム処置群の被験者（4.031）よりも低い傾向を示した（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い傾向を示した（表 23）。
- 入院率（表 24）及び入院期間の割合は ISIS 396443 投与群の方が低かった（表 25）。
- 身長及び体重の絶対値は、ISIS 396443 群で改善した。ISIS 396443 群での成長速度は、年齢の対応する対照群よりも遅いようであったが、対照群では成長速度が経時的に増加していた。ベースラインからの平均胸囲の増加量が ISIS 396443 群で対照群よりも大きかったことは、注目に値する。なぜなら、この増加は SMA 患者で認められる胸部奇形の改善を示している可能性が高いためである（CS3B 最終 CSR［5.3.5.1-2］Table 61］）。

表 22　　重篤な呼吸イベントの年間発現率

Number of Serious Respiratory Events - Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of subjects dosed	37 (100)	73 (100)
Number of subjects with		
no serious respiratory events	10 (27)	27 (37)
1 serious respiratory event	10 (27)	17 (23)
2 serious respiratory events	7 (19)	8 (11)
3 serious respiratory events	2 (5)	7 (10)
4 serious respiratory events	3 (8)	1 (1)
>=5 serious respiratory events	5 (14)	13 (18)
Total number of serious respiratory events	76	141
Total number of subject-years followed	24.0	55.5
Unadjusted annualized rate of serious respiratory events (a)	3.173	2.542
Adjusted annualized rate of serious respiratory events	4.031	2.570
(95%	(2.642,6.151)	(1.884,3.507)
Rate ratio (ISIS396443/control)		0.638
(95% CI) (b)		(0.375,1.084)
p-value (compared to control) (b)		0.0966

NOTE: Results are based on all available data.
(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.
(b) Based on negative binomial regression, adjusted for age at symptom onset and disease duration at screening.
SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 16:46)

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 - Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of subjects dosed (a)	37	73
Percentage of Time of Ventilatory Support		
<10%	7 (19)	33 (45)
>=10% to <20%	8 (22)	3 (4)
>=20% to <30%	0	3 (4)
>=30% to <40%	5 (14)	6 (8)
>=40% to <50%	4 (11)	8 (11)
>=50% to <60%	5 (14)	7 (10)
>=60% to <70%	3 (8)	4 (5)
>=70% to <80%	1 (3)	1 (1)
>=80% to <90%	2 (5)	5 (7)
>=90%	2 (5)	3 (4)
n	37	73
Mean	37.2	29.8
SD	28.85	30.95
Median	38.7	22.2
Min, Max	0.0, 91.5	0.0, 95.5
Least squares mean (b)	37.586	29.595
Least squares difference (95% CI) (b)		-7.991(-19.6936,3.7124)
p-value (compared to control) (b)		0.1787

(a) Subjects with opportunity for at least a 6-month (Day 183) assessment.
(b) Based on analysis of covariance, adjusted for disease duration at screening and age at symptom onset.
SOURCE: [redacted] (Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 16:49)

表 24　　入院率

Number of Hospitalizations - Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of subjects dosed	37 (100)	73 (100)
Number of subjects with		
0 hospitalizations	1 (3)	5 (7)
1 hospitalization	11 (30)	17 (23)
2 hospitalizations	7 (19)	15 (21)
3 hospitalizations	4 (11)	5 (7)
4 hospitalizations	6 (16)	6 (8)
>=5 hospitalizations	8 (22)	25 (34)
Total number of hospitalizations	113	254
Number of hospitalizations for		
General observation	6	7
Observation after dosing	17	54
Serious adverse event	80	180
Ancillary procedure	10	13
Unknown	0	0
Total number of subject-years followed	24.0	55.5
Unadjusted annualized rate of hospitalization (a)	4.717	4.580
Adjusted annualized rate of hospitalizations (95% CI) (b)	5.817 (4.441,7.620)	4.378 (3.636,5.273)
Rate ratio (ISIS 396443/control) (95% CI) (b)		0.753 (0.539,1.052)
p-value (compared to control) (b)		0.0959

NOTE: Results are based on all available data.
(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.
(b) Based on negative binomial regression, adjusted for age at symptom onset and disease duration at screening.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 16:29)

表 25　　院期間の割合

Proportion of Time of Hospitalization - Efficacy Set

	Control	ISIS 396443
Number of subjects dosed	37 (100)	73 (100)
Proportion of Time in Hospital		
<10%	15 (41)	45 (62)
>=10% to <20%	9 (24)	13 (18)
>=20% to <30%	6 (16)	7 (10)
>=30% to <40%	3 (8)	2 (3)
>=40% to <50%	1 (3)	4 (5)
>=50% to <60%	1 (3)	2 (3)
>=60%	2 (5)	0
n	37	73
Mean	19.13	12.23
SD	17.816	13.544
Median	15.71	8.57
Min, Max	0.0, 75.0	0.0, 56.2
Least squares mean (a)	0.199	0.119
Least squares treatment difference (95% CI) (a)		-0.080 (-0.141,-0.019)
p-value (compared to control) (a)		0.0104

(a) Based on analysis of covariance, adjusted for disease duration at screening and age at symptom onset.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 16:29)

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 ISIS 396443 濃度の平均値は、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 10.7（7.26）ng/mL であった（図 15、表 26）。
- 平均 CSF 濃度は、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 1027 ± 667 ng/mL、$AUC_{0\text{-}4h}$（平均± SD）は 2656 ± 1701 ng•hr/mL であった（表 28）。
- 反復投与後、血漿中濃度に蓄積は認められなかった（図 16）。
- CSF 中の ISIS 396443 濃度は、血漿中濃度の 2～14 倍であった。
- 抗薬物抗体は、血漿中薬物濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。
- 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。
- 118 例で抗 ISIS 396443 抗体を測定した。全体として抗体の発現率は低く、5.1%（6/128）で抗体陽性が確認された。陽性であった 3 例（対照群）の 2 例及び Day 1 の投与前のみで陽性が確認された 1 例）は治験薬投与による反応ではないと考えられた。残りの ISIS 396443 投与群の 3 例（2.5%）は 1 度のみの抗体陽性であり、一過性の反応であると考えられた。

- ISIS 396443 群の日本人被験者 1 例で、Day 183 に抗 ISIS 396443 抗体陽性が確認されたが、その他の測定時点（Day 1、64、205）ではすべて陰性であった。抗 ISIS 396443 抗体陽性による被験者の安全性及び治験薬投与の効果への影響は示唆されなかった。他の日本人被験者 2 例では、いずれの測定時点でも抗 ISIS 396443 抗体は陰性であった。
- 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	40	BLQ	58	BLQ
15	1	38	BLQ	72	3.87 +/- 2.30
29	2	34	BLQ	75	5.42 +/- 3.11
64	3	33	BLQ	67	6.17 +/- 3.61
183	4	17	BLQ	50	7.01 +/- 4.21
302	5	14	BLQ	29	10.7 +/- 7.26

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.
(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.
(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]

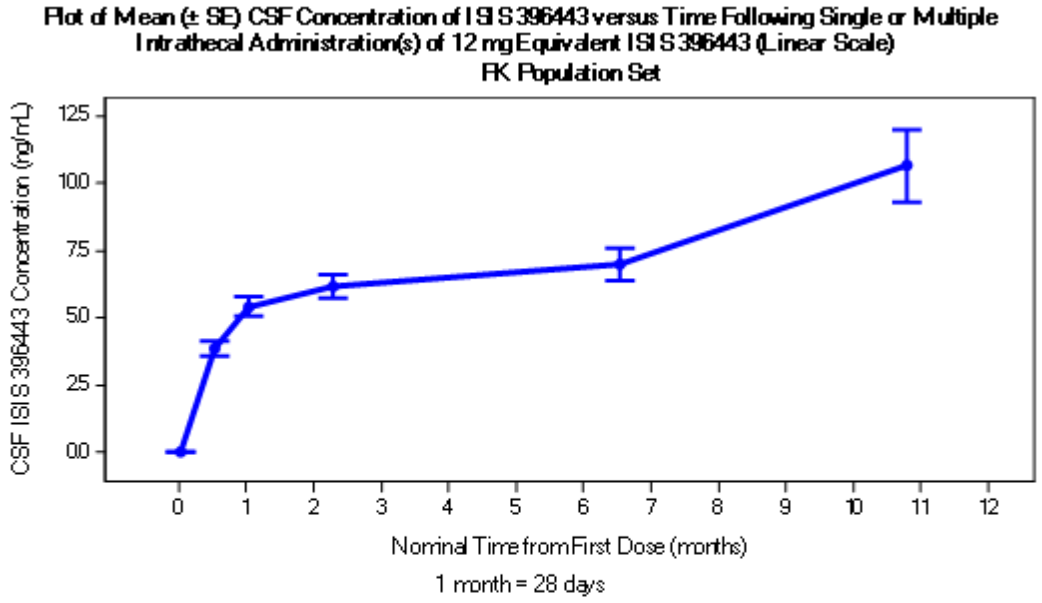
表 27　　各投与前の血漿中の ISIS 396443 濃度の要約統計量

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

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	39	BLQ	72	BLQ
	1	1	39	BLQ	73	806 +/- 755
		2	38	BLQ	76	839 +/- 564
		4	37	BLQ	77	666 +/- 326
2	1	24	40	BLQ	79	75.3 +/- 35.6
29	2	Predose	36	BLQ	74	2.36 +/- 0.92
	3	4	35	BLQ	74	506 +/- 218
64	3	Predose	31	BLQ	68	2.39 +/- 0.97
183	4	Predose	17	BLQ	50	1.13 +/- 0.50
302	5	Predose	14	BLQ	32	0.79 +/- 0.33

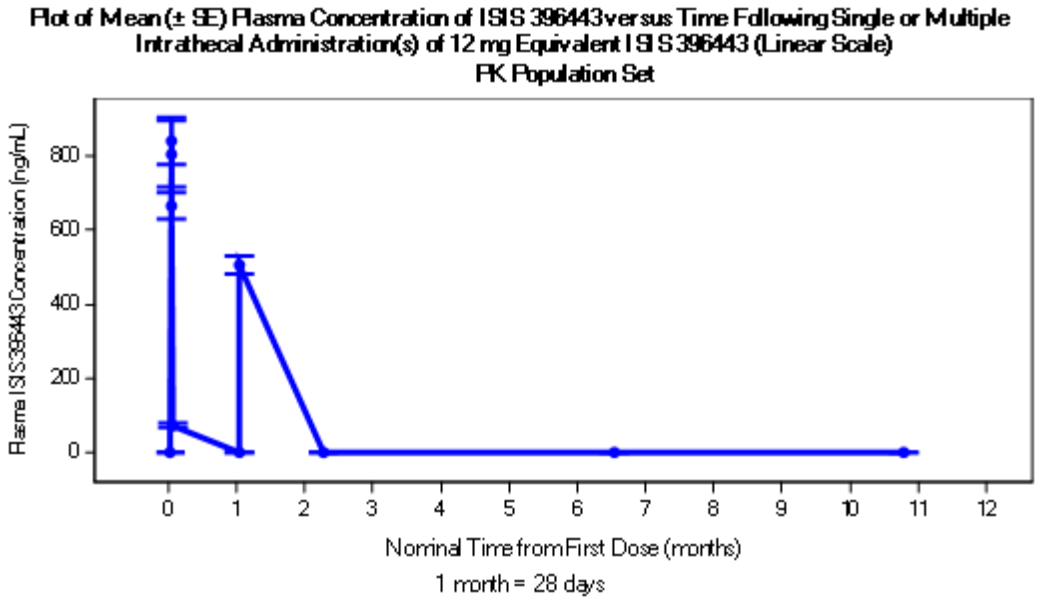
NOTE: The criteria for selecting the outliers:
(1) Day 1 predose sample in a treatment naive patient that has observed drug concentration.
(2) A sample collected from a treated patient that is anomalously high and outside the range of expected values (determined as a value greater than 4 x median for 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.
(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.
(a) Actual 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　　ISIS 396443 濃度の推移



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.
(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]

図 16　　血漿中 ISIS 396443 濃度の推移



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.
(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [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	80	1027 +/- 667	80	2.00 (0.58 - 22.6)	80	2656 +/- 1701

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.
(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.
(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	PRE-DOSE	0.00	0
	0	1		15	PRE-DOSE	0.00	0
	0	2		29	PRE-DOSE	0.00	0
	0	3		64	PRE-DOSE	0.00	0
	0	4		183	PRE-DOSE	0.00	0
	0	5		302	PRE-DOSE	0.00	0
ISIS 396443	12	0	2041-5428	1	PRE-DOSE	-0.05	0.223*
	12	1		15	PRE-DOSE	-0.03	26.29*
	12	2		29	PRE-DOSE	-0.05	2.662
	12	3		64	PRE-DOSE	-0.07	5.921
	12	4		183	PRE-DOSE	-0.05	3.243
	12	0	2053-5429	1	PRE-DOSE	-0.10	0
	12	1		15	PRE-DOSE	-0.08	2.259
	12	2		29	PRE-DOSE	-0.08	5.261
	12	3		64	PRE-DOSE	-0.03	6.903
	12	4		183	PRE-DOSE	-0.03	8.575

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.(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.
(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) (ug/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
	0		302	5	Predose	-0.28	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.
(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.
(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; Uns = Unscheduled.
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) (ug/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		64	3	Predose	-0.25	2.861	0.002861
	12		183	4	Predose	-0.32	0.828	0.000828
	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	2053-5429	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
	12		183	4	Predose	-0.17	1.655	0.001655
	12		Uns	5	Uns	959.00	4.198	0.004198

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. (3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.

(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; Uns = Unscheduled.

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

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) (ug/mL)	ISIS 396443 concentration(b) (ug/mL)
ISIS 396443	12	2053-5429	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
	12		183	4	Predose	-0.17	1.655	0.001655
	12		Uns	5	Uns	959.00	4.198	0.004198

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. (3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.

(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; Uns = Unscheduled.

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（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)	$AUC_{0\text{-}4hr}$ [b] (ng.hr/mL)
ISIS 396443	12	1	2041-5428	2068	0.95	6144.322894
		1	2053-5429	2123	0.9	5453.0969607

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.(3) A plasma or CSF sample collected in a sham control patient that has observed drug concentration.
(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

Listing of Individual Patient Anti-ISIS 396443 Antibody Status in Plasma Following Single and Multiple Intrathecal Administration(s) or Sham Injection (Control) in Patients
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
			395	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	Negative	NA
			400	Negative	NA
		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

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted] 18:31)

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]
			302	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:31)

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]
Control (cont.)	0 (cont.)	1776-5263 (cont.)	405	Negative	NA
		1776-5391	1	Negative	NA
			78	Negative	NA
		1780-5001	1	Negative	NA
			57	Negative	NA
			176	Negative	NA
			295	Negative	NA
		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

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 2[redacted], Output Date: [redacted] 18:31)

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]
Control (cont.)	0 (cont.)	1776-5263 (cont.)	405	Negative	NA
		1776-5391	1	Negative	NA
			78	Negative	NA
		1780-5001	1	Negative	NA
			57	Negative	NA
			176	Negative	NA
			295	Negative	NA
		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

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted] 18:31)

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]
Control (cont.)	0 (cont.)	1998-5008 (cont.)	183	Negative	NA
			330	Negative	NA
			387	Negative	NA
		1998-5021	1	Negative	NA
		1998-5052	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			140	Negative	NA
		1998-5333	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		1999-5106	1	Negative	NA
		2000-5265	1	Negative	NA
			62	Negative	NA
			105	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

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　**(Data as of** [redacted]**, 20**[redacted]**, Output Date:** [redacted]**20**[redacted] **18:31)**

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]
Control (cont.)	0 (cont.)	2003-5201	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
		2004-5349	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			184	Negative	NA
			302	Negative	NA
			337	Negative	NA
		2005-5064	1	Negative	NA
			62	Negative	NA
			187	Negative	NA
		2005-5175	1	Negative	NA
			100	Negative	NA
			206	Negative	NA
			304	Negative	NA
		2005-5355	1	Negative	NA
			71	Negative	NA
			190	Negative	NA
			309	Negative	NA
			394	Negative	NA
		2007-5185	1	Positive	1
			57	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　**(Data as of** [redacted]**, 20**[redacted]**, Output Date:** [redacted]**20**[redacted] **18:31)**

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]
Control (cont.)	0 (cont.)	2008-5301	1	Negative	NA
			57	Negative	NA
			127	Negative	NA
		2011-5224	1	Negative	NA
		2011-5347	1	Negative	NA
			84	Negative	NA
			187	Negative	NA
		2013-5134	1	Negative	NA
		2017-5085	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			302	Negative	NA
		2018-5020	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
		2018-5105	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2018-5236	1	Negative	NA
			65	Negative	NA
			183	Negative	NA
			295	Negative	NA
			394	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　**(Data as of** [redacted]**, 20**[redacted]**, Output Date:** [redacted]**20**[redacted] **18:31)**

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]
Control (cont.)	0 (cont.)	2018-5385	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	Negative	NA
			397	Negative	NA
		2019-5036	1	Negative	NA
			65	Negative	NA
			147	Negative	NA
		2037-5037	1	Negative	NA
			99	Negative	NA
			183	Negative	NA
			272	Negative	NA
		2037-5412	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2041-5443	1	Negative	NA
			100	Negative	NA
			176	Negative	NA
			302	Positive	2
			345	Positive	4
ISIS 396443	12	1775-5013	1	Negative	NA
			183	Negative	NA
		1775-5074	1	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:31)

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.)	1775-5074 (cont.)	57	Negative	NA
			183	Negative	NA
			297	Negative	NA
			393	Negative	NA
		1775-5141	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			186	Negative	NA
			302	Negative	NA
		1775-5334	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			298	Negative	NA
			396	Negative	NA
		1776-5041	1	Negative	NA
		1776-5043	1	Unknown	NA
			66	Negative	NA
			184	Negative	NA
			304	Negative	NA
			404	Negative	NA
		1776-5097	1	Negative	NA
			71	Negative	NA
			183	Negative	NA
			290	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:31)

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.)	1776-5097 (cont.)	386	Negative	NA
		1778-5104	1	Negative	NA
			92	Negative	NA
			181	Negative	NA
			328	Negative	NA
			399	Negative	NA
		1778-5207	1	Negative	NA
			57	Negative	NA
			182	Negative	NA
			302	Negative	NA
			392	Negative	NA
		1778-5258	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			303	Negative	NA
			359	Negative	NA
		1778-5332	1	Positive	1
			66	Negative	NA
			141	Negative	NA
		1778-5341	1	Negative	NA
			70	Negative	NA
			140	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted] 20[redacted] 18:31)

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.)	1997-5200	1	Negative	NA
			57	Negative	NA
			184	Negative	NA
			309	Negative	NA
			400	Negative	NA
		1997-5277	1	Negative	NA
			148	Negative	NA
		1998-5124	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			258	Negative	NA
		1999-5251	1	Negative	NA
			82	Negative	NA
			190	Negative	NA
			218	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

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　**(Data as of** [redacted]**, 20**[redacted]**, Output Date:** [redacted]**20**[redacted] **18:31)**

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.)	1997-5200	1	Negative	NA
			57	Negative	NA
			184	Negative	NA
			309	Negative	NA
			400	Negative	NA
		1997-5277	1	Negative	NA
			148	Negative	NA
		1998-5124	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			258	Negative	NA
		1999-5251	1	Negative	NA
			82	Negative	NA
			190	Negative	NA
			218	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

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted] Output Date: [redacted]20[redacted] 18:31)

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.)	2000-5086 (cont.)	298	Negative	NA
			401	Negative	NA
		2000-5109	1	Negative	NA
			63	Negative	NA
		2000-5145	1	Negative	NA
		2000-5203	1	Negative	NA
			93	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	Negative	NA
		2000-5312	1	Negative	NA
			82	Negative	NA
			176	Negative	NA
			286	Negative	NA
		2000-5324	1	Negative	NA
			177	Negative	NA
			207	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:31)

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.)	2000-5324 (cont.)	296	Negative	NA
			373	Negative	NA
		2000-5381	1	Negative	NA
			65	Negative	NA
			179	Negative	NA
			288	Negative	NA
		2000-5418	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2002-5278	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	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

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:31)

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.)	2003-5363 (cont.)	64	Negative	NA
		2003-5413	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	Negative	NA
			337	Negative	NA
		2004-5419	1	Negative	NA
		2005-5091	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			189	Negative	NA
		2006-5059	1	Negative	NA
			71	Negative	NA
		2006-5061	1	Negative	NA
			71	Negative	NA
			183	Negative	NA
			316	Negative	NA
			372	Negative	NA
		2006-5071	1	Negative	NA
			64	Positive	8
			204	Negative	NA
			337	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　**(Data as of** [redacted]**, 20**[redacted]**, Output Date:** [redacted]**20**[redacted] **18:31)**

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.)	2006-5071 (cont.)	394	Negative	NA
		2006-5223	1	Negative	NA
			78	Negative	NA
			183	Negative	NA
		2007-5136	1	Negative	NA
			58	Negative	NA
			220	Negative	NA
			295	Negative	NA
			350	Negative	NA
		2007-5165	1	Negative	NA
			65	Negative	NA
			135	Negative	NA
		2007-5360	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	Negative	NA
			400	Negative	NA
		2007-5368	1	Negative	NA
			65	Negative	NA
			129	Negative	NA
		2008-5118	1	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:31)

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.)	2008-5118 (cont.)	63	Negative	NA
			190	Negative	NA
		2008-5131	1	Negative	NA
			63	Negative	NA
			141	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	Negative	NA
			387	Negative	NA
		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

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:31)

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.)	2010-5044	182	Negative	NA
			303	Negative	NA
		2010-5087	71	Negative	NA
			190	Negative	NA
			395	Negative	NA
		2010-5095	181	Negative	NA
			302	Negative	NA
		2010-5096	1	Negative	NA
			77	Negative	NA
			190	Unknown	NA
			441	Negative	NA
		2012-5178	1	Negative	NA
			59	Negative	NA
			176	Negative	NA
			197	Negative	NA
		2012-5237	1	Unknown	NA
			59	Negative	NA
			106	Negative	NA
		2012-5249	1	Negative	NA
			59	Negative	NA
			183	Negative	NA
			297	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　**(Data as of** [redacted]**, 20**[redacted]**, Output Date:** [redacted]**20**[redacted] **18:31)**

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.)	2012-5249 (cont.)	400	Negative	NA
		2013-5420	1	Negative	NA
			57	Negative	NA
			176	Negative	NA
			295	Negative	NA
			398	Negative	NA
		2014-5246	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
		2018-5077	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Negative	NA
			258	Negative	NA
		2019-5031	1	Negative	NA
			65	Negative	NA
			183	Negative	NA
			309	Negative	NA
		2019-5108	1	Negative	NA
			149	Negative	NA
			225	Negative	NA
		2037-5009	1	Negative	NA
			79	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:31)

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.)	2037-5063	1	Negative	NA
			70	Negative	NA
			183	Negative	NA
			302	Negative	NA
			392	Negative	NA
		2037-5139	1	Negative	NA
			85	Negative	NA
			183	Negative	NA
			323	Negative	NA
			338	Negative	NA
		2037-5166	1	Negative	NA
		2037-5167	1	Negative	NA
		2037-5190	1	Negative	NA
			68	Negative	NA
			186	Negative	NA
			273	Negative	NA
		2041-5428	1	Negative	NA
			64	Negative	NA
			183	Positive	1
			205	Negative	NA
		2053-5429	1	Negative	NA
			128	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 18:31)

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.)	2112-5384	1	Negative	NA
			67	Negative	NA
			177	Negative	NA
			197	Negative	NA

(a) Actual dose (mg) was adjusted for each patient by age.
(b) Titer values do not include 50x Minimum Required Dilution (MRD).

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted] 18:31)

2.1.5.6 安全性の結果

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 96%（77/80）、及びシャム（対照）処置を受けた被験者の 98%（40/41）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 30%、シャム処置群 22%、以下同順）、呼吸窮迫（26%、29%）、肺炎（29%、17%）、呼吸不全（25%、39%）、無気肺（23%、29%）、急性呼吸不全（14%、24%）、ウイルス性上気道感染（10%、17%）、酸素飽和度低下（13%、24%）、及び咳嗽（11%、20%）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（56%、59%）、便秘（35%、22%）、嘔吐（18%、20%）、胃食道逆流性疾患（13%、20%）、及び嚥下障害（11%、20%（表 133）であった。
- 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：88%対 95%）、重度の事象を発現した被験者の割合も低かった（56%対 80%）。
- ISIS 396443 投与群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、便秘（35%、22%）、上気道感染（30%、22%）、肺炎（29%、17%）、鼻咽頭炎（19%、10%）、生歯（18%、7%）、気道感染（11%、5%）、尿路感染（9%、0%）、気管支炎（8%、2%）、上気道うっ血（8%、2%）、ウイルス性気管支炎（6%、0%）、及びインフルエンザ（6%、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、経時的にわずかに低下した。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 20

	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	40 (97.6)	77 (96.3)
感染症および寄生虫症	0	2	0	4	31 (75.6)	65 (81.3)
上気道感染	0	0	0	0	9 (22.0)	24 (30.0)
肺炎	0	0	0	0	7 (17.1)	23 (28.8)
鼻咽頭炎	0	2	0	3	4 (9.8)	15 (18.8)
ライノウイルス感染	0	0	0	1	6 (14.6)	10 (12.5)
気道感染	0	0	0	0	2 (4.9)	9 (11.3)
細気管支炎	0	0	0	1	3 (7.3)	8 (10.0)
ウイルス感染	0	0	0	0	3 (7.3)	8 (10.0)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	7 (17.1)	8 (10.0)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	3 (7.3)	7 (8.8)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	2 (4.9)	7 (8.8)
尿路感染	0	0	0	0	0	7 (8.8)
気管支炎	0	0	0	0	1 (2.4)	6 (7.5)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	5 (6.3)
結膜炎	0	1	0	1	3 (7.3)	5 (6.3)

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 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
耳感染	0	0	0	0	1 (2.4)	5 (6.3)
インフルエンザ	0	0	0	1	0	5 (6.3)
下気道感染	0	0	0	1	2 (4.9)	4 (5.0)
ＲＳウイルス細気管支炎	0	0	0	0	3 (7.3)	4 (5.0)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1	2 (4.9)	4 (5.0)
中耳炎	0	0	0	0	2 (4.9)	3 (3.8)
細菌性肺炎	0	0	0	0	3 (7.3)	3 (3.8)
シュードモナス感染	0	0	0	0	2 (4.9)	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)
ウイルス性下気道感染	0	0	0	1	0	2 (2.5)
鼻炎	0	0	0	0	3 (7.3)	2 (2.5)
敗血症	0	0	0	0	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	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 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
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)
蟯虫症	0	0	0	0	0	1 (1.3)
腸球菌感染	0	0	0	0	0	1 (1.3)
大腸菌感染	0	0	0	0	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)
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	1 (2.4)	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)
モラクセラ感染	0	0	0	0	0	1 (1.3)
院内感染	0	0	0	0	0	1 (1.3)
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	1 (1.3)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (1.3)
急性中耳炎	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 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
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)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ＲＳウイルス肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ばら疹	0	0	0	0	0	1 (1.3)
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)
ストーマ部感染	0	0	0	0	3 (7.3)	1 (1.3)
菌血症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
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
カンジダ性敗血症	0	0	0	0	1 (2.4)	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

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 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
副鼻腔炎	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
全身性感染	0	0	0	0	1 (2.4)	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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	3	36 (87.8)	61 (76.3)
呼吸窮迫	0	0	0	1	12 (29.3)	21 (26.3)
呼吸不全	0	0	0	2	16 (39.0)	20 (25.0)
無気肺	0	0	0	0	12 (29.3)	18 (22.5)
急性呼吸不全	0	0	0	0	10 (24.4)	11 (13.8)
咳嗽	0	0	0	0	8 (19.5)	9 (11.3)
誤嚥性肺炎	0	0	0	1	7 (17.1)	9 (11.3)
鼻閉	0	0	0	1	5 (12.2)	8 (10.0)
呼吸困難	0	0	0	1	6 (14.6)	7 (8.8)
低酸素症	0	0	0	0	2 (4.9)	7 (8.8)
鼻漏	0	0	0	1	3 (7.3)	6 (7.5)
上気道うっ血	0	0	0	0	1 (2.4)	6 (7.5)

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 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
誤嚥	0	0	0	0	3 (7.3)	5 (6.3)
呼吸停止	0	0	0	1	4 (9.8)	5 (6.3)
無呼吸	0	0	0	0	3 (7.3)	4 (5.0)
気管支分泌物貯留	0	0	0	0	7 (17.1)	4 (5.0)
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)
呼吸障害	0	0	0	0	0	2 (2.5)
気道うっ血	0	0	0	0	3 (7.3)	2 (2.5)
喘鳴	0	0	0	0	0	2 (2.5)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
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)
上気道分泌増加	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
肺障害	0	0	0	0	1 (2.4)	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)

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 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
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)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	0	1 (1.3)
変色痰	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
呼吸補助筋の動員	0	0	0	0	1 (2.4)	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
胃腸障害	1	1	1	3	26 (63.4)	53 (66.3)
便秘	0	0	0	2	9 (22.0)	28 (35.0)
生歯	0	0	0	0	3 (7.3)	14 (17.5)
嘔吐	0	1	0	2	8 (19.5)	14 (17.5)
下痢	0	0	0	0	7 (17.1)	11 (13.8)
胃食道逆流性疾患	1	0	1	0	8 (19.5)	10 (12.5)
嚥下障害	0	0	0	0	9 (22.0)	9 (11.3)

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 8 of 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
流涎過多	0	0	0	0	2 (4.9)	6 (7.5)
放屁	0	0	0	0	1 (2.4)	4 (5.0)
胃炎	0	0	0	0	1 (2.4)	3 (3.8)
腹部不快感	0	0	0	0	0	2 (2.5)
血便排泄	0	0	0	0	0	2 (2.5)
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)
胃排出不全	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
小腸炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	1 (2.4)	0
胃腸出血	0	0	0	0	1 (2.4)	0
消化管運動障害	0	0	0	0	1 (2.4)	0
消化管刺激症状	0	0	0	0	1 (2.4)	0
レッチング	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 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
口内炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
舌萎縮	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	28 (68.3)	51 (63.8)
発熱	1	0	1	2	24 (58.5)	45 (56.3)
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)
医療機器閉塞	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
薬物不耐性	0	0	0	0	0	1 (1.3)
全身健康状態低下	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)
医療機器合併症	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)
外科手術不成功	0	0	0	0	0	1 (1.3)
腫脹	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 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
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
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	15 (36.6)	23 (28.8)
発疹	0	1	0	1	4 (9.8)	9 (11.3)
おむつ皮膚炎	0	0	0	1	4 (9.8)	6 (7.5)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	3 (7.3)	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)
皮膚乾燥	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 11 of 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
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)
間擦疹	0	0	0	0	0	1 (1.3)
斑状皮疹	0	0	0	0	0	1 (1.3)
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	3 (7.3)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	2 (4.9)	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
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (2.4)	0
臨床検査	0	0	0	1	14 (34.1)	21 (26.3)
酸素飽和度低下	0	0	0	1	10 (24.4)	10 (12.5)
体重減少	0	0	0	0	1 (2.4)	4 (5.0)
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	2 (2.5)
体温上昇	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)

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 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
医学的観察	0	0	0	0	0	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)
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)
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)
整形外科検査	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)

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 20

	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
心拍数減少	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
喀痰培養陽性	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
傷害、中毒および処置合併症	1	0	1	0	10 (24.4)	19 (23.8)
大腿骨骨折	0	0	0	0	1 (2.4)	3 (3.8)
栄養補給チューブ合併症	0	0	0	0	3 (7.3)	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)
節足動物咬傷	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 14 of 20

	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)
ストーマ部刺激感	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
気管内挿管合併症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
頭部損傷	0	0	0	0	1 (2.4)	0
切開部位紅斑	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
処置後出血	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
気管出血	0	0	0	0	1 (2.4)	0
気管損傷	0	0	0	0	1 (2.4)	0
気管閉塞	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 15 of 20

	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	13 (31.7)	18 (22.5)
頻脈	0	0	0	0	5 (12.2)	7 (8.8)
心肺停止	0	0	0	0	5 (12.2)	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	2 (2.5)
洞性頻脈	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)
代謝および栄養障害	0	1	0	1	13 (31.7)	14 (17.5)
体重増加不良	0	0	0	0	2 (4.9)	5 (6.3)
成長障害	0	1	0	1	2 (4.9)	3 (3.8)
乳児および小児期早期の哺育障害	0	0	0	0	3 (7.3)	3 (3.8)
栄養補給不耐性	0	0	0	0	0	3 (3.8)
脱水	0	0	0	0	2 (4.9)	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

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 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
高血糖	0	0	0	0	1 (2.4)	0
低血糖	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	5 (12.2)	11 (13.8)
側弯症	0	0	0	0	2 (4.9)	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)
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)
関節可動域低下	0	0	0	0	1 (2.4)	0
関節硬直	0	0	0	0	1 (2.4)	0
筋緊張	0	0	0	0	1 (2.4)	0
筋力低下	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 17 of 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
神経系障害	1	0	1	0	2 (4.9)	9 (11.3)
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)
言語障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)
不随意性筋収縮	0	0	0	0	0	1 (1.3)
痙攣発作	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
精神障害	0	0	0	0	5 (12.2)	9 (11.3)
易刺激性	0	0	0	0	1 (2.4)	3 (3.8)
激越	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (2.5)
不安	0	0	0	0	0	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)

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 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
免疫系障害	0	0	0	0	4 (9.8)	7 (8.8)
季節性アレルギー	0	0	0	0	2 (4.9)	3 (3.8)
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (2.4)	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)
血管障害	0	0	0	0	1 (2.4)	5 (6.3)
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)
血栓症	0	0	0	0	0	1 (1.3)
血管炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
充血	0	0	0	0	1 (2.4)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	4 (9.8)	4 (5.0)
先天性横隔膜ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (1.3)
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)

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 19 of 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
停留精巣	0	0	0	0	1 (2.4)	0
包茎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
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)
弱視	1	0	1	0	1 (2.4)	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (2.4)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	4 (5.0)
後天性包茎	0	0	0	0	0	1 (1.3)
亀頭包皮炎	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)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (2.5)
耳の障害	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 20 of 20

	Study CS3B					
	Japanese Population		Asian Population		All Population	
	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg	Sham control	12 mg
耳痛	0	0	0	0	0	1 (1.3)
耳出血	0	0	0	0	1 (2.4)	0
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	1 (2)·	6 (15)·	33 (80)·	0·	40 (98)·
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (10)·	3 (7)·	29 (71)·	0·	36 (88)·
呼吸不全	0·	1 (2)·	15 (37)·	0·	16 (39)·
無気肺	2 (5)·	6 (15)·	4 (10)·	0·	12 (29)·
呼吸窮迫	1 (2)·	3 (7)·	8 (20)·	0·	12 (29)·
急性呼吸不全	1 (2)·	0·	9 (22)·	0·	10 (24)·
咳嗽	7 (17)·	1 (2)·	0·	0·	8 (20)·
気管支分泌物貯留	0·	2 (5)·	5 (12)·	0·	7 (17)·
誤嚥性肺炎	0·	5 (12)·	2 (5)·	0·	7 (17)·
呼吸困難	1 (2)·	4 (10)·	1 (2)·	0·	6 (15)·
鼻閉	4 (10)·	1 (2)·	0·	0·	5 (12)·
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)·
誤嚥	1 (2)·	1 (2)·	1 (2)·	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)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
上気道の炎症	2 (5)·	0·	0·	0·	2 (5)·
急性呼吸窮迫症候群	0·	0·	1 (2)·	0·	1 (2)·
カタル	0·	1 (2)·	0·	0·	1 (2)·
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)·
肺障害	0·	1 (2)·	0·	0·	1 (2)·
口腔咽頭痛	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
変色痰	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)·
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·
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·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
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·
低音性連続性ラ音	0·	0·	0·	0·	0·
副鼻腔うっ血	0·	0·	0·	0·	0·
喘鳴	0·	0·	0·	0·	0·
感染症および寄生虫症	9 (22)·	5 (12)·	17 (41)·	0·	31 (76)·
上気道感染	4 (10)·	5 (12)·	0·	0·	9 (22)·
肺炎	1 (2)·	1 (2)·	5 (12)·	0·	7 (17)·
ウイルス性上気道感染	1 (2)·	1 (2)·	5 (12)·	0·	7 (17)·
ライノウイルス感染	2 (5)·	1 (2)·	3 (7)·	0·	6 (15)·
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)·
細菌性肺炎	0·	2 (5)·	1 (2)·	0·	3 (7)·
ＲＳウイルス細気管支炎	0·	0·	3 (7)·	0·	3 (7)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
鼻炎	3 (7)·	0·	0·	0·	3 (7)·
ストーマ部感染	2 (5)·	1 (2)·	0·	0·	3 (7)·
ウイルス感染	2 (5)·	0·	1 (2)·	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)·
下気道感染	2 (5)·	0·	0·	0·	2 (5)·
中耳炎	1 (2)·	1 (2)·	0·	0·	2 (5)·
ウイルス性肺炎	0·	0·	2 (5)·	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)·	0·	1 (2)·	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)·
菌血症	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
細菌性疾患キャリアー	0·	1 (2)·	0·	0·	1 (2)·
気管支炎	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
カンジダ性おむつ皮疹	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
カンジダ性敗血症	0·	0·	1 (2)·	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)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
皮膚真菌感染	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
手足口病	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)·
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)·
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)·
副鼻腔炎	1 (2)·	0·	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)·
全身性感染	0·	1 (2)·	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·
ウイルス性気管支炎	0·	0·	0·	0·	0·
感染性湿疹	0·	0·	0·	0·	0·
蟯虫症	0·	0·	0·	0·	0·
腸球菌感染	0·	0·	0·	0·	0·
大腸菌感染	0·	0·	0·	0·	0·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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				Total
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	
感染症および寄生虫症 (continued)					
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·
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·
モラクセラ感染	0·	0·	0·	0·	0·
院内感染	0·	0·	0·	0·	0·
口腔真菌感染	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·
肺炎球菌性肺炎	0·	0·	0·	0·	0·
ＲＳウイルス肺炎	0·	0·	0·	0·	0·
腎盂腎炎	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·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
ストーマ部膿瘍	0·	0·	0·	0·	0·
尿路感染	0·	0·	0·	0·	0·
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (39)·	11 (27)·	1 (2)·	0·	28 (68)·
発熱	16 (39)·	8 (20)·	0·	0·	24 (59)·
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·
全身健康状態低下	0·	0·	0·	0·	0·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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 (continued)					
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·
医療機器合併症	0·	0·	0·	0·	0·
小結節	0·	0·	0·	0·	0·
外科手術不成功	0·	0·	0·	0·	0·
腫脹	0·	0·	0·	0·	0·
胃腸障害	15 (37)·	6 (15)·	5 (12)·	0·	26 (63)·
便秘	8 (20)·	1 (2)·	0·	0·	9 (22)·
嚥下障害	2 (5)·	3 (7)·	4 (10)·	0·	9 (22)·
胃食道逆流性疾患	6 (15)·	2 (5)·	0·	0·	8 (20)·
嘔吐	6 (15)·	1 (2)·	1 (2)·	0·	8 (20)·
下痢	6 (15)·	1 (2)·	0·	0·	7 (17)·
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)·
小腸炎	0·	1 (2)·	0·	0·	1 (2)·
心窩部不快感	0·	1 (2)·	0·	0·	1 (2)·
放屁	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
胃炎	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
胃腸出血	0·	1 (2)·	0·	0·	1 (2)·
消化管運動障害	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
消化管刺激症状	0·	1 (2)·	0·	0·	1 (2)·
レッチング	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
口内炎	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
舌萎縮	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·
胃排出不全	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·
皮膚および皮下組織障害	12 (29)·	3 (7)·	0·	0·	15 (37)·
おむつ皮膚炎	3 (7)·	1 (2)·	0·	0·	4 (10)·
発疹	4 (10)·	0·	0·	0·	4 (10)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
褥瘡性潰瘍	1 (2)·	2 (5)·	0·	0·	3 (7)·
接触性皮膚炎	3 (7)·	0·	0·	0·	3 (7)·
紅斑	3 (7)·	0·	0·	0·	3 (7)·
アトピー性皮膚炎	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)·
紅斑性皮疹	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·
間擦疹	0·	0·	0·	0·	0·
汗疹	0·	0·	0·	0·	0·
斑状皮疹	0·	0·	0·	0·	0·
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·
臨床検査	4 (10)·	6 (15)·	4 (10)·	0·	14 (34)·
酸素飽和度低下	3 (7)·	4 (10)·	3 (7)·	0·	10 (24)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)·
体温上昇	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)·
心拍数減少	0·	0·	1 (2)·	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)·
喀痰培養陽性	0·	1 (2)·	0·	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·
心拍数不整	0·	0·	0·	0·	0·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
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·
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·
整形外科検査	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·
心臓障害	4 (10)·	2 (5)·	7 (17)·	0·	13 (32)·
心肺停止	0·	0·	5 (12)·	0·	5 (12)·
頻脈	4 (10)·	1 (2)·	0·	0·	5 (12)·
徐脈	1 (2)·	2 (5)·	0·	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·
洞性頻脈	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·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	6 (15)·	6 (15)·	1 (2)·	0·	13 (32)·
乳児および小児期早期の哺育障害	1 (2)·	2 (5)·	0·	0·	3 (7)·
低カリウム血症	0·	3 (7)·	0·	0·	3 (7)·
脱水	1 (2)·	1 (2)·	0·	0·	2 (5)·
成長障害	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)·
食物不耐性	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
高血糖	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
ビタミンD欠乏	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
栄養補給不耐性	0·	0·	0·	0·	0·
鉄欠乏	0·	0·	0·	0·	0·
傷害、中毒および処置合併症	7 (17)·	1 (2)·	2 (5)·	0·	10 (24)·
栄養補給チューブ合併症	3 (7)·	0·	0·	0·	3 (7)·
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)·
切開部位紅斑	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
裂傷	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
処置後挫傷	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
処置後出血	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)·
気管出血	0·	0·	1 (2)·	0·	1 (2)·
気管損傷	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
気管閉塞	0·	0·	1 (2)·	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·
節足動物咬傷	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·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
筋骨格系および結合組織障害	2 (5)·	3 (7)·	0·	0·	5 (12)·
関節拘縮	0·	2 (5)·	0·	0·	2 (5)·
側弯症	2 (5)·	0·	0·	0·	2 (5)·
関節可動域低下	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
関節硬直	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
脊柱後弯症	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
筋緊張	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)·
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·
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·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
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)·
先天性横隔膜ヘルニア	0·	0·	0·	0·	0·
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)·
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·
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)·
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)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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 (continued)					
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·
言語障害	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·
耳および迷路障害	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
耳出血	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
耳の障害	0·	0·	0·	0·	0·
耳痛	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)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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				Total
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	
腎および尿路障害(continued)					
水腎症	0·	0·	0·	0·	0·
尿閉	0·	0·	0·	0·	0·
血管障害	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
充血	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
高血圧	0·	0·	0·	0·	0·
蒼白	0·	0·	0·	0·	0·
ショック	0·	0·	0·	0·	0·
血栓症	0·	0·	0·	0·	0·
血管炎	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·
亀頭包皮炎	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·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	7 (9)·	25 (31)·	45 (56)·	0·	77 (96)·
感染症および寄生虫症	9 (11)·	28 (35)·	28 (35)·	0·	65 (81)·
上気道感染	10 (13)·	9 (11)·	5 (6)·	0·	24 (30)·
肺炎	2 (3)·	11 (14)·	10 (13)·	0·	23 (29)·
鼻咽頭炎	10 (13)·	5 (6)·	0·	0·	15 (19)·
ライノウイルス感染	0·	6 (8)·	4 (5)·	0·	10 (13)·
気道感染	2 (3)·	4 (5)·	3 (4)·	0·	9 (11)·
細気管支炎	4 (5)·	0·	4 (5)·	0·	8 (10)·
ウイルス感染	2 (3)·	6 (8)·	0·	0·	8 (10)·
ウイルス性上気道感染	1 (1)·	6 (8)·	1 (1)·	0·	8 (10)·
口腔カンジダ症	6 (8)·	1 (1)·	0·	0·	7 (9)·
ウイルス性肺炎	0·	5 (6)·	2 (3)·	0·	7 (9)·
尿路感染	3 (4)·	4 (5)·	0·	0·	7 (9)·
気管支炎	3 (4)·	2 (3)·	1 (1)·	0·	6 (8)·
ウイルス性気管支炎	2 (3)·	0·	3 (4)·	0·	5 (6)·
結膜炎	4 (5)·	1 (1)·	0·	0·	5 (6)·
耳感染	2 (3)·	3 (4)·	0·	0·	5 (6)·
インフルエンザ	1 (1)·	4 (5)·	0·	0·	5 (6)·
下気道感染	0·	2 (3)·	2 (3)·	0·	4 (5)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)·	3 (4)·	0·	4 (5)·
ウイルス性気道感染	3 (4)·	1 (1)·	0·	0·	4 (5)·
中耳炎	3 (4)·	0·	0·	0·	3 (4)·
細菌性肺炎	0·	1 (1)·	2 (3)·	0·	3 (4)·
シュードモナス感染	2 (3)·	1 (1)·	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)·
ウイルス性下気道感染	0·	2 (3)·	0·	0·	2 (3)·
鼻炎	2 (3)·	0·	0·	0·	2 (3)·
敗血症	0·	0·	2 (3)·	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)·
蟯虫症	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
腸球菌感染	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
大腸菌感染	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
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)·
モラクセラ感染	0·	0·	1 (1)·	0·	1 (1)·
院内感染	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
口腔真菌感染	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
口腔ヘルペス	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)·
肺炎球菌性肺炎	0·	0·	1 (1)·	0·	1 (1)·
ＲＳウイルス肺炎	0·	0·	1 (1)·	0·	1 (1)·
腎盂腎炎	0·	1 (1)·	0·	0·	1 (1)·
ばら疹	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)·
ストーマ部感染	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
菌血症	0·	0·	0·	0·	0·
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·
カンジダ性敗血症	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·
副鼻腔炎	0·	0·	0·	0·	0·
皮膚感染	0·	0·	0·	0·	0·
ブドウ球菌感染	0·	0·	0·	0·	0·
全身性感染	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·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	11 (14)·	11 (14)·	39 (49)·	0·	61 (76)·
呼吸窮迫	1 (1)·	8 (10)·	12 (15)·	0·	21 (26)·
呼吸不全	1 (1)·	5 (6)·	14 (18)·	0·	20 (25)·
無気肺	3 (4)·	9 (11)·	6 (8)·	0·	18 (23)·
急性呼吸不全	0·	0·	11 (14)·	0·	11 (14)·
咳嗽	5 (6)·	4 (5)·	0·	0·	9 (11)·
誤嚥性肺炎	1 (1)·	5 (6)·	3 (4)·	0·	9 (11)·
鼻閉	8 (10)·	0·	0·	0·	8 (10)·
呼吸困難	4 (5)·	1 (1)·	2 (3)·	0·	7 (9)·
低酸素症	2 (3)·	2 (3)·	3 (4)·	0·	7 (9)·
鼻漏	5 (6)·	1 (1)·	0·	0·	6 (8)·
上気道うっ血	6 (8)·	0·	0·	0·	6 (8)·
誤嚥	1 (1)·	2 (3)·	2 (3)·	0·	5 (6)·
呼吸停止	0·	1 (1)·	4 (5)·	0·	5 (6)·
無呼吸	0·	3 (4)·	1 (1)·	0·	4 (5)·
気管支分泌物貯留	1 (1)·	2 (3)·	1 (1)·	0·	4 (5)·
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)·
低換気	0·	1 (1)·	1 (1)·	0·	2 (3)·
呼吸障害	0·	1 (1)·	1 (1)·	0·	2 (3)·
気道うっ血	1 (1)·	1 (1)·	0·	0·	2 (3)·
喘鳴	2 (3)·	0·	0·	0·	2 (3)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
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)·
上気道分泌増加	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)·
アレルギー性鼻炎	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
低音性連続性ラ音	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)·
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·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
上気道の炎症	0·	0·	0·	0·	0·
胃腸障害	34 (43)·	14 (18)·	5 (6)·	0·	53 (66)·
便秘	25 (31)·	3 (4)·	0·	0·	28 (35)·
生歯	9 (11)·	5 (6)·	0·	0·	14 (18)·
嘔吐	11 (14)·	3 (4)·	0·	0·	14 (18)·
下痢	8 (10)·	3 (4)·	0·	0·	11 (14)·
胃食道逆流性疾患	8 (10)·	2 (3)·	0·	0·	10 (13)·
嚥下障害	3 (4)·	2 (3)·	4 (5)·	0·	9 (11)·
流涎過多	4 (5)·	2 (3)·	0·	0·	6 (8)·
放屁	3 (4)·	1 (1)·	0·	0·	4 (5)·
胃炎	2 (3)·	0·	1 (1)·	0·	3 (4)·
腹部不快感	2 (3)·	0·	0·	0·	2 (3)·
血便排泄	2 (3)·	0·	0·	0·	2 (3)·
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)·
胃排出不全	1 (1)·	0·	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)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 2016, Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
上腹部痛	0·	0·	0·	0·	0·
血性下痢	0·	0·	0·	0·	0·
小腸炎	0·	0·	0·	0·	0·
心窩部不快感	0·	0·	0·	0·	0·
胃腸出血	0·	0·	0·	0·	0·
消化管運動障害	0·	0·	0·	0·	0·
消化管刺激症状	0·	0·	0·	0·	0·
レッチング	0·	0·	0·	0·	0·
口内炎	0·	0·	0·	0·	0·
舌萎縮	0·	0·	0·	0·	0·
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (31)·	22 (28)·	4 (5)·	0·	51 (64)·
発熱	24 (30)·	19 (24)·	2 (3)·	0·	45 (56)·
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)·
医療機器閉塞	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
薬物不耐性	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
全身健康状態低下	0·	0·	1 (1)·	0·	1 (1)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
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)·
医療機器合併症	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
小結節	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
疼痛	0·	1 (1)·	0·	0·	1 (1)·
外科手術不成功	0·	0·	1 (1)·	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·
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·
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	20 (25)·	2 (3)·	1 (1)·	0·	23 (29)·
発疹	8 (10)·	1 (1)·	0·	0·	9 (11)·
おむつ皮膚炎	4 (5)·	1 (1)·	1 (1)·	0·	6 (8)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
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)·
皮膚乾燥	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)·
間擦疹	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
斑状皮疹	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·
多汗症	0·	0·	0·	0·	0·
毛孔性角化症	0·	0·	0·	0·	0·
紅斑性皮疹	0·	0·	0·	0·	0·
臨床検査	11 (14)·	9 (11)·	1 (1)·	0·	21 (26)·
酸素飽和度低下	2 (3)·	7 (9)·	1 (1)·	0·	10 (13)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
体重減少	3 (4)·	1 (1)·	0·	0·	4 (5)·
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)·
医学的観察	2 (3)·	0·	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)·
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)·
整形外科検査	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)					
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·
心拍数減少	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·
喀痰培養陽性	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·
傷害、中毒および処置合併症	12 (15)·	6 (8)·	1 (1)·	0·	19 (24)·
大腿骨骨折	1 (1)·	2 (3)·	0·	0·	3 (4)·
栄養補給チューブ合併症	1 (1)·	0·	1 (1)·	0·	2 (3)·
処置による疼痛	1 (1)·	1 (1)·	0·	0·	2 (3)·
ストーマ部紅斑	2 (3)·	0·	0·	0·	2 (3)·
術後激越	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
節足動物咬傷	0·	1 (1)·	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)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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 (continued)					
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)·
ストーマ合併症	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
ストーマ部刺激感	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
ワクチン接種合併症	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
気管内挿管合併症	0·	0·	0·	0·	0·
頭部損傷	0·	0·	0·	0·	0·
切開部位紅斑	0·	0·	0·	0·	0·
裂傷	0·	0·	0·	0·	0·
処置後挫傷	0·	0·	0·	0·	0·
処置後出血	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·
気管出血	0·	0·	0·	0·	0·
気管損傷	0·	0·	0·	0·	0·
気管閉塞	0·	0·	0·	0·	0·
心臓障害	4 (5)·	7 (9)·	7 (9)·	0·	18 (23)·
頻脈	3 (4)·	4 (5)·	0·	0·	7 (9)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
心臓障害 (continued)					
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	2 (3)·	0·	0·	0·	2 (3)·
洞性頻脈	0·	1 (1)·	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)·
代謝および栄養障害	6 (8)·	7 (9)·	1 (1)·	0·	14 (18)·
体重増加不良	2 (3)·	2 (3)·	1 (1)·	0·	5 (6)·
成長障害	3 (4)·	0·	0·	0·	3 (4)·
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)·
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·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	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)·
関節可動域低下	0·	0·	0·	0·	0·
関節硬直	0·	0·	0·	0·	0·
筋緊張	0·	0·	0·	0·	0·
筋力低下	0·	0·	0·	0·	0·
神経系障害	6 (8)·	1 (1)·	2 (3)·	0·	9 (11)·
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)·
言語障害	0·	1 (1)·	0·	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)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
神経系障害 (continued)					
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	8 (10)·	1 (1)·	0·	0·	9 (11)·
易刺激性	3 (4)·	0·	0·	0·	3 (4)·
激越	2 (3)·	0·	0·	0·	2 (3)·
不安	1 (1)·	1 (1)·	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	6 (8)·	0·	1 (1)·	0·	7 (9)·
季節性アレルギー	3 (4)·	0·	0·	0·	3 (4)·
薬物過敏症	1 (1)·	0·	1 (1)·	0·	2 (3)·
食物アレルギー	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
過敏症	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
血管障害	2 (3)·	0·	3 (4)·	0·	5 (6)·
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)·
血栓症	0·	0·	1 (1)·	0·	1 (1)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
血管障害 (continued)					
血管炎	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
充血	0·	0·	0·	0·	0·
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (3)·	2 (3)·	0·	0·	4 (5)·
先天性横隔膜ヘルニア	0·	1 (1)·	0·	0·	1 (1)·
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·
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·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	3 (4)·	1 (1)·	0·	0·	4 (5)·
後天性包茎	0·	1 (1)·	0·	0·	1 (1)·
亀頭包皮炎	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
卵巣嚢胞	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)·
耳出血	0·	0·	0·	0·	0·
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)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
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)·

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.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	25 (61)·	9 (22)·	6 (15)·	0·	0·	40 (98)·
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (71)·	7 (17)·	0·	0·	0·	36 (88)·
呼吸不全	14 (34)·	2 (5)·	0·	0·	0·	16 (39)·
無気肺	11 (27)·	1 (2)·	0·	0·	0·	12 (29)·
呼吸窮迫	11 (27)·	1 (2)·	0·	0·	0·	12 (29)·
急性呼吸不全	9 (22)·	1 (2)·	0·	0·	0·	10 (24)·
咳嗽	7 (17)·	1 (2)·	0·	0·	0·	8 (20)·
気管支分泌物貯留	5 (12)·	2 (5)·	0·	0·	0·	7 (17)·
誤嚥性肺炎	7 (17)·	0·	0·	0·	0·	7 (17)·
呼吸困難	4 (10)·	2 (5)·	0·	0·	0·	6 (15)·
鼻閉	5 (12)·	0·	0·	0·	0·	5 (12)·
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)·
誤嚥	3 (7)·	0·	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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
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)·
上気道の炎症	2 (5)·	0·	0·	0·	0·	2 (5)·
急性呼吸窮迫症候群	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)·
肺障害	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
口腔咽頭痛	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
変色痰	0·	1 (2)·	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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
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·
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·
低音性連続性ラ音	0·	0·	0·	0·	0·	0·
副鼻腔うっ血	0·	0·	0·	0·	0·	0·
喘鳴	0·	0·	0·	0·	0·	0·
感染症および寄生虫症	26 (63)·	5 (12)·	0·	0·	0·	31 (76)·
上気道感染	8 (20)·	1 (2)·	0·	0·	0·	9 (22)·
肺炎	6 (15)·	1 (2)·	0·	0·	0·	7 (17)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
ウイルス性上気道感染	7 (17)·	0·	0·	0·	0·	7 (17)·
ライノウイルス感染	6 (15)·	0·	0·	0·	0·	6 (15)·
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)·
口腔カンジダ症	2 (5)·	1 (2)·	0·	0·	0·	3 (7)·
細菌性肺炎	3 (7)·	0·	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)·
ウイルス感染	3 (7)·	0·	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)·
下気道感染	2 (5)·	0·	0·	0·	0·	2 (5)·
中耳炎	2 (5)·	0·	0·	0·	0·	2 (5)·
ウイルス性肺炎	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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
気道感染	1 (2)·	1 (2)·	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)·
菌血症	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
細菌性疾患キャリアー	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
気管支炎	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
カンジダ性おむつ皮疹	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
カンジダ性敗血症	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)·
手足口病	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)·
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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
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)·
副鼻腔炎	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)·
全身性感染	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·
ウイルス性気管支炎	0·	0·	0·	0·	0·	0·
感染性湿疹	0·	0·	0·	0·	0·	0·
蟯虫症	0·	0·	0·	0·	0·	0·
腸球菌感染	0·	0·	0·	0·	0·	0·
大腸菌感染	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·
インフルエンザ	0·	0·	0·	0·	0·	0·
限局性感染	0·	0·	0·	0·	0·	0·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
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·
モラクセラ感染	0·	0·	0·	0·	0·	0·
院内感染	0·	0·	0·	0·	0·	0·
口腔真菌感染	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·
肺炎球菌性肺炎	0·	0·	0·	0·	0·	0·
ＲＳウイルス肺炎	0·	0·	0·	0·	0·	0·
腎盂腎炎	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·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	20 (49)·	5 (12)·	3 (7)·	0·	0·	28 (68)·
発熱	18 (44)·	4 (10)·	2 (5)·	0·	0·	24 (59)·
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·
全身健康状態低下	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·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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 (continued)						
倦怠感	0·	0·	0·	0·	0·	0·
医療機器合併症	0·	0·	0·	0·	0·	0·
小結節	0·	0·	0·	0·	0·	0·
外科手術不成功	0·	0·	0·	0·	0·	0·
腫脹	0·	0·	0·	0·	0·	0·
胃腸障害	21 (51)·	3 (7)·	2 (5)·	0·	0·	26 (63)·
便秘	8 (20)·	1 (2)·	0·	0·	0·	9 (22)·
嚥下障害	8 (20)·	1 (2)·	0·	0·	0·	9 (22)·
胃食道逆流性疾患	8 (20)·	0·	0·	0·	0·	8 (20)·
嘔吐	6 (15)·	1 (2)·	1 (2)·	0·	0·	8 (20)·
下痢	5 (12)·	1 (2)·	1 (2)·	0·	0·	7 (17)·
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)·
小腸炎	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
心窩部不快感	0·	1 (2)·	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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
胃腸出血	0·	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
消化管運動障害	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
消化管刺激症状	0·	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
レッチング	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
口内炎	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
舌萎縮	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·
胃排出不全	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·
上部消化管出血	0·	0·	0·	0·	0·	0·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	13 (32)·	1 (2)·	1 (2)·	0·	0·	15 (37)·
おむつ皮膚炎	4 (10)·	0·	0·	0·	0·	4 (10)·
発疹	3 (7)·	0·	1 (2)·	0·	0·	4 (10)·
褥瘡性潰瘍	3 (7)·	0·	0·	0·	0·	3 (7)·
接触性皮膚炎	2 (5)·	1 (2)·	0·	0·	0·	3 (7)·
紅斑	2 (5)·	1 (2)·	0·	0·	0·	3 (7)·
アトピー性皮膚炎	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)·
紅斑性皮疹	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·
間擦疹	0·	0·	0·	0·	0·	0·
汗疹	0·	0·	0·	0·	0·	0·
斑状皮疹	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·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	12 (29)·	2 (5)·	0·	0·	0·	14 (34)·
酸素飽和度低下	8 (20)·	2 (5)·	0·	0·	0·	10 (24)·
体温低下	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
体温上昇	0·	1 (2)·	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)·
心拍数減少	0·	1 (2)·	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)·
喀痰培養陽性	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·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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·
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·
整形外科検査	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·
心臓障害	10 (24)·	3 (7)·	0·	0·	0·	13 (32)·
心肺停止	3 (7)·	2 (5)·	0·	0·	0·	5 (12)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
頻脈	5 (12)·	0·	0·	0·	0·	5 (12)·
徐脈	3 (7)·	0·	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)·
左室肥大	0·	0·	0·	0·	0·	0·
洞性頻脈	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·
代謝および栄養障害	11 (27)·	2 (5)·	0·	0·	0·	13 (32)·
乳児および小児期早期の哺育障害	2 (5)·	1 (2)·	0·	0·	0·	3 (7)·
低カリウム血症	3 (7)·	0·	0·	0·	0·	3 (7)·
脱水	2 (5)·	0·	0·	0·	0·	2 (5)·
成長障害	2 (5)·	0·	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)·
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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
栄養補給不耐性	0·	0·	0·	0·	0·	0·
鉄欠乏	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	3 (7)·	0·	0·	0·	0·	3 (7)·
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)·
切開部位紅斑	0·	1 (2)·	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)·
処置後出血	0·	1 (2)·	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)·
気管出血	0·	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (2)·
気管損傷	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
気管閉塞	0·	1 (2)·	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·
節足動物咬傷	0·	0·	0·	0·	0·	0·
挫傷	0·	0·	0·	0·	0·	0·
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·
筋骨格系および結合組織障害	5 (12)·	0·	0·	0·	0·	5 (12)·
関節拘縮	2 (5)·	0·	0·	0·	0·	2 (5)·
側弯症	2 (5)·	0·	0·	0·	0·	2 (5)·
関節可動域低下	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
関節硬直	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
筋骨格系および結合組織障害 (continued)						
脊柱後弯症	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
筋緊張	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)·
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·
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·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
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)·
先天性横隔膜ヘルニア	0·	0·	0·	0·	0·	0·
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·
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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
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)·
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·
言語障害	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·
耳および迷路障害	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
耳出血	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
耳および迷路障害 (continued)						
耳の障害	0·	0·	0·	0·	0·	0·
耳痛	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·
血管障害	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
充血	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
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·
血栓症	0·	0·	0·	0·	0·	0·
血管炎	0·	0·	0·	0·	0·	0·
肝胆道系障害	0·	0·	0·	0·	0·	0·
肝腫大	0·	0·	0·	0·	0·	0·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
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·
亀頭包皮炎	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·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
Number of subjects dosed	·	·	·	·	·	80 (100)·
Subjects with an event	42 (53)·	26 (33)·	9 (11)·	0·	0·	77 (96)·
感染症および寄生虫症	53 (66)·	11 (14)·	1 (1)·	0·	0·	65 (81)·
上気道感染	21 (26)·	3 (4)·	0·	0·	0·	24 (30)·
肺炎	20 (25)·	3 (4)·	0·	0·	0·	23 (29)·
鼻咽頭炎	14 (18)·	1 (1)·	0·	0·	0·	15 (19)·
ライノウイルス感染	10 (13)·	0·	0·	0·	0·	10 (13)·
気道感染	9 (11)·	0·	0·	0·	0·	9 (11)·
細気管支炎	8 (10)·	0·	0·	0·	0·	8 (10)·
ウイルス感染	7 (9)·	1 (1)·	0·	0·	0·	8 (10)·
ウイルス性上気道感染	8 (10)·	0·	0·	0·	0·	8 (10)·
口腔カンジダ症	7 (9)·	0·	0·	0·	0·	7 (9)·
ウイルス性肺炎	7 (9)·	0·	0·	0·	0·	7 (9)·
尿路感染	4 (5)·	3 (4)·	0·	0·	0·	7 (9)·
気管支炎	6 (8)·	0·	0·	0·	0·	6 (8)·
ウイルス性気管支炎	5 (6)·	0·	0·	0·	0·	5 (6)·
結膜炎	4 (5)·	1 (1)·	0·	0·	0·	5 (6)·
耳感染	5 (6)·	0·	0·	0·	0·	5 (6)·
インフルエンザ	5 (6)·	0·	0·	0·	0·	5 (6)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	4 (5)·	0·	0·	0·	0·	4 (5)·
ＲＳウイルス細気管支炎	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)·
中耳炎	3 (4)·	0·	0·	0·	0·	3 (4)·
細菌性肺炎	2 (3)·	1 (1)·	0·	0·	0·	3 (4)·
シュードモナス感染	3 (4)·	0·	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)·
ウイルス性下気道感染	2 (3)·	0·	0·	0·	0·	2 (3)·
鼻炎	2 (3)·	0·	0·	0·	0·	2 (3)·
敗血症	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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
蟯虫症	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
腸球菌感染	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
大腸菌感染	1 (1)·	0·	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)·
肺感染	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
モラクセラ感染	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
院内感染	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
口腔真菌感染	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
口腔ヘルペス	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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
肺炎球菌性肺炎	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
ＲＳウイルス肺炎	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
腎盂腎炎	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
ばら疹	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)·
ストーマ部感染	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
菌血症	0·	0·	0·	0·	0·	0·
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·
カンジダ性敗血症	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·
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·
副鼻腔炎	0·	0·	0·	0·	0·	0·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
皮膚感染	0·	0·	0·	0·	0·	0·
ブドウ球菌感染	0·	0·	0·	0·	0·	0·
全身性感染	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	51 (64)·	10 (13)·	0·	0·	0·	61 (76)·
呼吸窮迫	20 (25)·	1 (1)·	0·	0·	0·	21 (26)·
呼吸不全	18 (23)·	2 (3)·	0·	0·	0·	20 (25)·
無気肺	15 (19)·	3 (4)·	0·	0·	0·	18 (23)·
急性呼吸不全	9 (11)·	2 (3)·	0·	0·	0·	11 (14)·
咳嗽	8 (10)·	1 (1)·	0·	0·	0·	9 (11)·
誤嚥性肺炎	8 (10)·	1 (1)·	0·	0·	0·	9 (11)·
鼻閉	7 (9)·	1 (1)·	0·	0·	0·	8 (10)·
呼吸困難	6 (8)·	1 (1)·	0·	0·	0·	7 (9)·
低酸素症	5 (6)·	2 (3)·	0·	0·	0·	7 (9)·
鼻漏	6 (8)·	0·	0·	0·	0·	6 (8)·
上気道うっ血	6 (8)·	0·	0·	0·	0·	6 (8)·
誤嚥	5 (6)·	0·	0·	0·	0·	5 (6)·
呼吸停止	4 (5)·	1 (1)·	0·	0·	0·	5 (6)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
無呼吸	4 (5)·	0·	0·	0·	0·	4 (5)·
気管支分泌物貯留	4 (5)·	0·	0·	0·	0·	4 (5)·
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)·
呼吸障害	2 (3)·	0·	0·	0·	0·	2 (3)·
気道うっ血	2 (3)·	0·	0·	0·	0·	2 (3)·
喘鳴	1 (1)·	1 (1)·	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)·
上気道分泌増加	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
肺障害	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
胸水	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
気胸	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
呼吸性アルカローシス	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
アレルギー性鼻炎	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
低音性連続性ラ音	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
変色痰	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
呼吸補助筋の動員	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
乳幼児突発性危急事態	0·	0·	0·	0·	0·	0·
カタル	0·	0·	0·	0·	0·	0·
口腔咽頭痛	0·	0·	0·	0·	0·	0·
睡眠時無呼吸症候群	0·	0·	0·	0·	0·	0·
頻呼吸	0·	0·	0·	0·	0·	0·
上気道の炎症	0·	0·	0·	0·	0·	0·
胃腸障害	43 (54)·	10 (13)·	0·	0·	0·	53 (66)·
便秘	26 (33)·	2 (3)·	0·	0·	0·	28 (35)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
生歯	14 (18)·	0·	0·	0·	0·	14 (18)·
嘔吐	13 (16)·	1 (1)·	0·	0·	0·	14 (18)·
下痢	10 (13)·	1 (1)·	0·	0·	0·	11 (14)·
胃食道逆流性疾患	9 (11)·	1 (1)·	0·	0·	0·	10 (13)·
嚥下障害	7 (9)·	2 (3)·	0·	0·	0·	9 (11)·
流涎過多	5 (6)·	1 (1)·	0·	0·	0·	6 (8)·
放屁	4 (5)·	0·	0·	0·	0·	4 (5)·
胃炎	2 (3)·	1 (1)·	0·	0·	0·	3 (4)·
腹部不快感	2 (3)·	0·	0·	0·	0·	2 (3)·
血便排泄	2 (3)·	0·	0·	0·	0·	2 (3)·
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)·
胃排出不全	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·
小腸炎	0·	0·	0·	0·	0·	0·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
心窩部不快感	0·	0·	0·	0·	0·	0·
胃腸出血	0·	0·	0·	0·	0·	0·
消化管運動障害	0·	0·	0·	0·	0·	0·
消化管刺激症状	0·	0·	0·	0·	0·	0·
レッチング	0·	0·	0·	0·	0·	0·
口内炎	0·	0·	0·	0·	0·	0·
舌萎縮	0·	0·	0·	0·	0·	0·
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (53)·	7 (9)·	2 (3)·	0·	0·	51 (64)·
発熱	37 (46)·	6 (8)·	2 (3)·	0·	0·	45 (56)·
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)·
医療機器閉塞	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
薬物不耐性	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
全身健康状態低下	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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 (continued)						
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)·
医療機器合併症	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)·
外科手術不成功	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·
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·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	17 (21)·	6 (8)·	0·	0·	0·	23 (29)·
発疹	5 (6)·	4 (5)·	0·	0·	0·	9 (11)·
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)·
皮膚乾燥	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)·
間擦疹	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
斑状皮疹	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·
多汗症	0·	0·	0·	0·	0·	0·
毛孔性角化症	0·	0·	0·	0·	0·	0·
紅斑性皮疹	0·	0·	0·	0·	0·	0·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	14 (18)·	5 (6)·	2 (3)·	0·	0·	21 (26)·
酸素飽和度低下	7 (9)·	3 (4)·	0·	0·	0·	10 (13)·
体重減少	4 (5)·	0·	0·	0·	0·	4 (5)·
血中カリウム減少	1 (1)·	1 (1)·	0·	0·	0·	2 (3)·
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)·
医学的観察	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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
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)·
モラクセラ検査陽性	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
好中球数増加	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
整形外科検査	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·
心拍数減少	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·
喀痰培養陽性	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·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	16 (20)·	2 (3)·	1 (1)·	0·	0·	19 (24)·
大腿骨骨折	3 (4)·	0·	0·	0·	0·	3 (4)·
栄養補給チューブ合併症	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)·
節足動物咬傷	1 (1)·	0·	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)·
ストーマ部刺激感	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)·
気管内挿管合併症	0·	0·	0·	0·	0·	0·
頭部損傷	0·	0·	0·	0·	0·	0·
切開部位紅斑	0·	0·	0·	0·	0·	0·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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)						
裂傷	0·	0·	0·	0·	0·	0·
処置後挫傷	0·	0·	0·	0·	0·	0·
処置後出血	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·
気管出血	0·	0·	0·	0·	0·	0·
気管損傷	0·	0·	0·	0·	0·	0·
気管閉塞	0·	0·	0·	0·	0·	0·
心臓障害	12 (15)·	5 (6)·	1 (1)·	0·	0·	18 (23)·
頻脈	4 (5)·	2 (3)·	1 (1)·	0·	0·	7 (9)·
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	2 (3)·	0·	0·	0·	0·	2 (3)·
洞性頻脈	0·	1 (1)·	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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	12 (15)·	2 (3)·	0·	0·	0·	14 (18)·
体重増加不良	4 (5)·	1 (1)·	0·	0·	0·	5 (6)·
成長障害	2 (3)·	1 (1)·	0·	0·	0·	3 (4)·
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)·
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)·
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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
筋骨格系および結合組織障害 (continued)						
脊柱後弯症	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
四肢痛	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
関節可動域低下	0·	0·	0·	0·	0·	0·
関節硬直	0·	0·	0·	0·	0·	0·
筋緊張	0·	0·	0·	0·	0·	0·
筋力低下	0·	0·	0·	0·	0·	0·
神経系障害	7 (9)·	1 (1)·	1 (1)·	0·	0·	9 (11)·
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)·
言語障害	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·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
精神障害	6 (8)·	3 (4)·	0·	0·	0·	9 (11)·
易刺激性	2 (3)·	1 (1)·	0·	0·	0·	3 (4)·
激越	0·	2 (3)·	0·	0·	0·	2 (3)·
不安	2 (3)·	0·	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	7 (9)·	0·	0·	0·	0·	7 (9)·
季節性アレルギー	3 (4)·	0·	0·	0·	0·	3 (4)·
薬物過敏症	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)·
血管障害	3 (4)·	1 (1)·	1 (1)·	0·	0·	5 (6)·
高血圧	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (1)·
蒼白	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
ショック	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
血栓症	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
血管炎	0·	0·	1 (1)·	0·	0·	1 (1)·
充血	0·	0·	0·	0·	0·	0·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (3)·	1 (1)·	1 (1)·	0·	0·	4 (5)·
先天性横隔膜ヘルニア	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
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·
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·
生殖系および乳房障害	4 (5)·	0·	0·	0·	0·	4 (5)·
後天性包茎	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
亀頭包皮炎	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·
卵巣嚢胞	1 (1)·	0·	0·	0·	0·	1 (1)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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
生殖系および乳房障害 (continued)						
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)·
耳出血	0·	0·	0·	0·	0·	0·
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)·
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)·

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 strongest relationship.
3. Within each treatment group, system organ class is presented by decreasing order of frequency and preferred terms are presented by decreasing order of frequency within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:53)

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	Days 1-90		Days 91-180		Days 181-270	
Preferred Term	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443	Control	ISIS 396443
Number of subjects at risk	41 (100)·	80 (100)·	33 (100)·	71 (100)·	23 (100)·	58 (100)·
Number of subjects with an event	38 (93)·	73 (91)·	31 (94)·	60 (85)·	20 (87)·	50 (86)·
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (73)·	48 (60)·	18 (55)·	26 (37)·	14 (61)·	29 (50)·
呼吸不全	9 (22)·	11 (14)·	9 (27)·	3 (4)·	2 (9)·	5 (9)·
無気肺	6 (15)·	9 (11)·	5 (15)·	6 (8)·	1 (4)·	7 (12)·
呼吸窮迫	6 (15)·	9 (11)·	3 (9)·	9 (13)·	6 (26)·	4 (7)·
急性呼吸不全	4 (10)·	6 (8)·	4 (12)·	5 (7)·	3 (13)·	8 (14)·
鼻閉	4 (10)	5 (6)	0	2 (3)	1 (4)	3 (5)
呼吸困難	2 (5)	4 (5)	4 (12)	1 (1)	1 (4)	1 (2)
低酸素症	1 (2)	4 (5)	1 (3)	1 (1)	1 (4)	3 (5)
無呼吸	2 (5)	3 (4)	1 (3)	0	2 (9)	1 (2)
誤嚥	0	3 (4)	1 (3)	1 (1)	0	1 (2)
咳嗽	8 (20)	3 (4)	1 (3)	3 (4)	0	4 (7)
誤嚥性肺炎	5 (12)	3 (4)	2 (6)	1 (1)	0	4 (7)
上気道うっ血	1 (2)	3 (4)	0	0	0	2 (3)
気管支分泌物貯留	5 (12)	2 (3)	1 (3)	2 (3)	0	2 (3)
慢性呼吸不全	0	2 (3)	0	0	0	0
低換気	0	2 (3)	0	0	0	0
呼吸停止	0	2 (3)	4 (12)	0	1 (4)	2 (3)
呼吸障害	0	2 (3)	0	0	0	0
鼻漏	1 (2)	2 (3)	0	1 (1)	1 (4)	2 (3)
息詰まり	0	1 (1)	0	0	1 (4)	0
肺障害	0	1 (1)	1 (3)	0	0	0
閉塞性気道障害	0	1 (1)	0	0	0	0

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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	18 (100)	41 (100)	12 (100)	28 (100)
Number of subjects with an event	15 (83)	28 (68)	6 (50)	15 (54)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (33)	15 (37)	2 (17)	2 (7)
呼吸不全	0	2 (5)	0	0
無気肺	0	5 (12)	1 (8)	0
呼吸窮迫	1 (6)	5 (12)	0	0
急性呼吸不全	0	3 (7)	1 (8)	1 (4)
鼻閉	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (2)	0	0
低酸素症	1 (6)	0	0	0
無呼吸	1 (6)	0	0	0
誤嚥	1 (6)	0	1 (8)	0
咳嗽	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	1 (2)	0	0
上気道うっ血	0	1 (2)	0	0
気管支分泌物貯留	1 (6)	1 (2)	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0
低換気	0	0	0	0
呼吸停止	0	1 (2)	0	0
呼吸障害	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (2)	1 (8)	0
息詰まり	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	0	0

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 Control	Days 1-90 ISIS 396443	Days 91-180 Control	Days 91-180 ISIS 396443	Days 181-270 Control	Days 181-270 ISIS 396443
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)						
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
低音性連続性ラ音	0	1 (1)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (1)	0	1 (1)	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	1 (2)	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 (1)	0	1 (2)
カタル	0	0	0	0	1 (4)	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)·
上気道分泌増加	0·	0·	0·	1 (1)·	1 (4)·	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 (1)·	0·	0·
睡眠時無呼吸症候群	3 (7)·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
変色痰	0·	0·	0·	0·	0·	0·
頻呼吸	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
上気道の炎症	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (4)·	0·
喘鳴	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date:[redacted]20[redacted] 15:51)

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)				
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·	1 (2)·	0·	0·
低音性連続性ラ音	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 (2)·	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 (2)·	0·	0·
気管支分泌増加	0·	0·	0·	0·
上気道分泌増加	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	1 (6)·	0·	0·	1 (4)·
頻呼吸	2 (11)·	0·	0·	0·
上気道の炎症	1 (6)·	0·	0·	0·
喘鳴	0·	1 (2)·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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	23 (56)·	45 (56)·	20 (61)·	44 (62)·	14 (61)·	42 (72)·
肺炎	5 (12)·	10 (13)·	2 (6)·	8 (11)·	0·	4 (7)·
鼻咽頭炎	2 (5)·	8 (10)·	0·	4 (6)·	1 (4)·	7 (12)·
ライノウイルス感染	4 (10)·	7 (9)·	4 (12)·	2 (3)·	1 (4)·	1 (2)·
上気道感染	5 (12)·	6 (8)·	1 (3)·	11 (15)·	3 (13)·	11 (19)·
口腔カンジダ症	2 (5)·	5 (6)·	1 (3)·	0·	0·	1 (2)·
気道感染	1 (2)·	5 (6)·	0·	3 (4)·	1 (4)·	5 (9)·
細気管支炎	3 (7)·	4 (5)·	0·	2 (3)·	0·	1 (2)·
気管支炎	0·	4 (5)·	1 (3)·	0·	0·	1 (2)·
ウイルス性上気道感染	3 (7)·	4 (5)·	2 (6)·	6 (8)·	2 (9)·	1 (2)·
ウイルス性肺炎	0·	3 (4)·	0·	1 (1)·	1 (4)·	2 (3)·
結膜炎	1 (2)·	2 (3)·	0·	0·	1 (4)·	3 (5)·
ウイルス性気道感染	1 (2)·	2 (3)·	0·	2 (3)·	1 (4)·	0·
ウイルス感染	1 (2)·	2 (3)·	0·	3 (4)·	0·	2 (3)·
細菌性気管炎	0·	1 (1)·	4 (12)·	0·	1 (4)·	0·
ウイルス性気管支炎	0·	1 (1)·	0·	1 (1)·	0·	4 (7)·
カンジダ性おむつ皮疹	1 (2)·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
細菌性結膜炎	0·	1 (1)·	0·	0·	1 (4)·	1 (2)·
耳感染	1 (2)·	1 (1)·	0·	2 (3)·	0·	2 (3)·
感染性湿疹	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
真菌感染	0·	1 (1)·	0·	0·	1 (4)·	0·
膿痂疹	1 (2)·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
インフルエンザ	0·	1 (1)·	0·	2 (3)·	0·	2 (3)·
限局性感染	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 (44)·	21 (51)·	3 (25)·	8 (29)·
肺炎	1 (6)·	5 (12)·	0·	0·
鼻咽頭炎	1 (6)·	0·	0·	0·
ライノウイルス感染	0·	1 (2)·	0·	1 (4)·
上気道感染	1 (6)·	6 (15)·	0·	1 (4)·
口腔カンジダ症	0·	2 (5)·	0·	0·
気道感染	0·	2 (5)·	0·	0·
細気管支炎	0·	1 (2)·	0·	0·
気管支炎	0·	1 (2)·	0·	1 (4)·
ウイルス性上気道感染	0·	2 (5)·	0·	0·
ウイルス性肺炎	0·	1 (2)·	1 (8)·	0·
結膜炎	1 (6)·	0·	0·	0·
ウイルス性気道感染	0·	1 (2)·	0·	0·
ウイルス感染	2 (11)·	1 (2)·	0·	1 (4)·
細菌性気管炎	2 (11)·	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	1 (6)·	0·	0·	0·
耳感染	0·	1 (2)·	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·
インフルエンザ	0·	0·	0·	0·
限局性感染	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 Control	Days 1-90 ISIS 396443	Days 91-180 Control	Days 91-180 ISIS 396443	Days 181-270 Control	Days 181-270 ISIS 396443
感染症および寄生虫症 (continued)						
下気道感染	2 (5)·	1 (1)·	0·	0·	0·	4 (7)·
肺感染	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (2)·
細菌性肺炎	1 (2)·	1 (1)·	1 (3)·	0·	1 (4)·	1 (2)·
モラクセラ菌性肺炎	0·	1 (1)·	0·	1 (1)·	0·	0·
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0·	1 (1)·	1 (3)·	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 (6)·	1 (1)·	0·	2 (3)·
鼻炎	1 (2)·	1 (1)·	2 (6)·	1 (1)·	1 (4)·	1 (2)·
敗血症	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	1 (2)·
皮膚カンジダ	0·	1 (1)·	1 (3)·	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·	3 (4)·	0·	1 (2)·
アデノウイルス感染	0·	0·	0·	0·	0·	2 (3)·
菌血症	0·	0·	0·	0·	0·	0·
細菌性疾患キャリアー	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
細菌感染	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
カンジダ感染	2 (5)·	0·	2 (6)·	0·	0·	0·
カンジダ性敗血症	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
蜂巣炎	0·	0·	0·	0·	1 (4)·	1 (2)·
コロナウイルス感染	1 (2)·	0·	0·	0·	1 (4)·	0·
蟯虫症	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
腸球菌感染	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
大腸菌感染	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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)				
下気道感染	0·	2 (5)·	0·	1 (4)·
肺感染	0·	0·	0·	0·
細菌性肺炎	0·	1 (2)·	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·	1 (4)·
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 (4)·
尿路感染	0·	1 (2)·	0·	1 (4)·
アデノウイルス感染	0·	0·	0·	0·
菌血症	0·	0·	1 (8)·	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·
カンジダ性敗血症	0·	0·	0·	0·
蜂巣炎	0·	0·	0·	0·
コロナウイルス感染	0·	0·	0·	0·
蟯虫症	0·	0·	0·	0·
腸球菌感染	0·	0·	0·	0·
大腸菌感染	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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)						
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 (1)·	0·	0·
ロタウイルス胃腸炎	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
ウイルス性胃腸炎	0·	0·	0·	1 (1)·	1 (4)·	0·
手足口病	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	1 (2)·
麦粒腫	0·	0·	0·	0·	0·	0·
ウイルス性下気道感染	0·	0·	0·	2 (3)·	0·	0·
モラクセラ感染	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
院内感染	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
口腔真菌感染	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	1 (2)·
口腔ヘルペス	0·	0·	0·	0·	0·	0·
中耳炎	1 (2)·	0·	0·	1 (1)·	1 (4)·	1 (2)·
急性中耳炎	0·	0·	0·	1 (1)·	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 (1)·	0·	0·
肺炎球菌性肺炎	0·	0·	0·	0·	0·	0·
シュードモナス菌性肺炎	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
シュードモナス感染	0·	0·	1 (3)·	1 (1)·	0·	1 (2)·
腎盂腎炎	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
細菌性気道感染	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
ばら疹	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
セラチア感染	0·	0·	1 (3)·	0·	1 (4)·	0·
副鼻腔炎	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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)				
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 (6)·	0·	0·	0·
手足口病	0·	0·	0·	0·
麦粒腫	1 (6)·	0·	0·	0·
ウイルス性下気道感染	0·	0·	0·	0·
モラクセラ感染	0·	0·	0·	0·
院内感染	0·	0·	0·	0·
口腔真菌感染	0·	0·	0·	0·
口腔ヘルペス	0·	1 (2)·	0·	0·
中耳炎	0·	0·	0·	1 (4)·
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·
肺炎球菌性肺炎	0·	1 (2)·	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·	1 (2)·	1 (8)·	0·
腎盂腎炎	0·	0·	0·	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·
副鼻腔炎	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 Control	Days 1-90 ISIS 396443	Days 91-180 Control	Days 91-180 ISIS 396443	Days 181-270 Control	Days 181-270 ISIS 396443
感染症および寄生虫症 (continued)						
皮膚感染	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	0·
ブドウ球菌感染	1 (2)·	0·	1 (3)·	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 (6)·	0·	1 (4)·	0·
全身性感染	0·	0·	0·	0·	0·	0·
気管炎	0·	0·	0·	0·	0·	0·
ウイルス性発疹	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
胃腸障害	18 (44)·	35 (44)·	13 (39)·	30 (42)·	8 (35)·	17 (29)·
便秘	3 (7)·	13 (16)·	4 (12)·	11 (15)·	0·	5 (9)·
生歯	3 (7)·	7 (9)·	0·	4 (6)·	0·	3 (5)·
嘔吐	4 (10)·	6 (8)·	2 (6)·	6 (8)·	0·	2 (3)·
胃食道逆流性疾患	4 (10)·	5 (6)·	1 (3)·	2 (3)·	1 (4)·	1 (2)·
下痢	5 (12)·	4 (5)·	2 (6)·	4 (6)·	2 (9)·	1 (2)·
嚥下障害	5 (12)·	4 (5)·	5 (15)·	3 (4)·	2 (9)·	2 (3)·
流涎過多	0·	4 (5)·	0·	0·	0·	2 (3)·
胃炎	0·	2 (3)·	0·	0·	0·	0·
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·	2 (3)·	0·	1 (2)·
胃出血	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
血便排泄	0·	1 (1)·	0·	1 (1)·	0·	0·
乳児仙痛	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
腹部膨満	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
上腹部痛	2 (5)·	0·	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 Control	Days 271-360 ISIS 396443	Days 361-450 Control	Days 361-450 ISIS 396443
感染症および寄生虫症 (continued)				
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 (6)·	1 (2)·	0·	0·
全身性感染	1 (6)·	0·	0·	0·
気管炎	0·	0·	1 (8)·	0·
ウイルス性発疹	0·	0·	0·	0·
胃腸障害	7 (39)·	9 (22)·	2 (17)·	4 (14)·
便秘	2 (11)·	1 (2)·	0·	0·
生歯	0·	0·	0·	0·
嘔吐	2 (11)·	3 (7)·	0·	2 (7)·
胃食道逆流性疾患	2 (11)·	1 (2)·	0·	1 (4)·
下痢	3 (17)·	4 (10)·	0·	1 (4)·
嚥下障害	0·	0·	0·	0·
流涎過多	2 (11)·	0·	0·	0·
胃炎	1 (6)·	1 (2)·	0·	0·
腹部不快感	0·	1 (2)·	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·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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)						
血性下痢	0·	0·	0·	0·	1 (4)·	0·
小腸炎	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
心窩部不快感	0·	0·	0·	0·	1 (4)·	0·
胃腸出血	0·	0·	1 (3)·	0·	1 (4)·	0·
消化管運動障害	0·	0·	0·	0·	0·	0·
消化管刺激症状	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
胃排出不全	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
乳児吐出	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
レッチング	0·	0·	0·	0·	1 (4)·	0·
口内炎	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	0·
舌萎縮	0·	0·	0·	0·	0·	0·
上部消化管出血	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (46)·	29 (36)·	14 (42)·	19 (27)·	5 (22)·	20 (34)·
発熱	12 (29)·	22 (28)·	11 (33)·	18 (25)·	4 (17)·	19 (33)·
泣き	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
死亡	1 (2)·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
全身健康状態低下	0·	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·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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)				
血性下痢	0·	0·	0·	0·
小腸炎	0·	0·	0·	0·
心窩部不快感	0·	0·	0·	0·
胃腸出血	0·	0·	0·	0·
消化管運動障害	0·	0·	1 (8)·	0·
消化管刺激症状	0·	0·	0·	0·
胃排出不全	0·	0·	0·	0·
乳児吐出	0·	0·	0·	0·
レッチング	0·	0·	0·	0·
口内炎	0·	0·	0·	0·
舌萎縮	0·	0·	1 (8)·	0·
上部消化管出血	0·	0·	0·	0·
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (28)·	13 (32)·	1 (8)·	6 (21)·
発熱	3 (17)·	13 (32)·	1 (8)·	6 (21)·
泣き	0·	0·	0·	0·
死亡	0·	0·	0·	0·
全身健康状態低下	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·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 (continued)						
小結節	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
疼痛	2 (5)·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
外科手術不成功	0·	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 (4)·	1 (2)·
薬物不耐性	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
疲労	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
注入部位内出血	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
注入部位血管外漏出	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
注射部位血腫	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	0·
医療機器合併症	0·	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 (18)·	8 (11)·	2 (9)·	8 (14)·
酸素飽和度低下	5 (12)·	5 (6)·	4 (12)·	4 (6)·	2 (9)·	3 (5)·
体重減少	1 (2)·	2 (3)·	0·	1 (1)·	0·	1 (2)·
血中鉄減少	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
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)·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 (continued)				
小結節	0·	0·	0·	0·
疼痛	0·	0·	0·	0·
外科手術不成功	0·	0·	0·	0·
適用部位発疹	1 (6)·	0·	0·	0·
カテーテル留置部位炎症	0·	1 (2)·	0·	0·
医療機器機能不良	1 (6)·	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·
医療機器合併症	0·	0·	0·	1 (4)·
浮腫	1 (6)·	0·	0·	0·
腫脹	0·	1 (2)·	0·	0·
血管穿刺部位内出血	1 (6)·	0·	0·	0·
血管穿刺部位反応	0·	0·	0·	0·
臨床検査	2 (11)·	4 (10)·	0·	2 (7)·
酸素飽和度低下	1 (6)·	0·	0·	1 (4)·
体重減少	0·	0·	0·	0·
血中鉄減少	0·	0·	0·	0·
血中カリウム減少	0·	0·	0·	0·
体温低下	0·	0·	0·	0·
体温上昇	1 (6)·	1 (2)·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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)						
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0·	1 (1)·	1 (3)·	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·	1 (2)·
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·
心拍数減少	0·	0·	0·	0·	0·	0·
心拍数増加	0·	0·	0·	0·	1 (4)·	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·
整形外科検査	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
呼吸数増加	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	0·
レスピロウイルス検査陽性	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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)				
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 (2)·	0·	0·
ヘッドラグ異常	0·	0·	0·	0·
心拍数減少	1 (6)·	0·	0·	0·
心拍数増加	0·	0·	0·	0·
炎症マーカー上昇	0·	1 (2)·	0·	0·
肝機能検査異常	0·	0·	0·	1 (4)·
リンパ節触知	1 (6)·	0·	0·	0·
好中球数増加	0·	1 (2)·	0·	0·
整形外科検査	0·	0·	0·	0·
呼吸数増加	0·	0·	0·	0·
レスピロウイルス検査陽性	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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)						
喀痰培養陽性	0·	0·	0·	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 (3)·	0·	0·	0·
皮膚および皮下組織障害	9 (22)·	13 (16)·	5 (15)·	8 (11)·	1 (4)·	6 (10)·
おむつ皮膚炎	2 (5)·	3 (4)·	0·	1 (1)·	0·	0·
発疹	4 (10)·	3 (4)·	0·	2 (3)·	0·	5 (9)·
接触性皮膚炎	0·	2 (3)·	1 (3)·	0·	1 (4)·	0·
皮膚炎	0·	1 (1)·	0·	1 (1)·	0·	0·
斑状出血	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
湿疹	0·	1 (1)·	1 (3)·	0·	0·	0·
紅斑	1 (2)·	1 (1)·	2 (6)·	0·	0·	0·
斑状皮疹	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
褥瘡性潰瘍	2 (5)·	0·	1 (3)·	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 (3)·	0·	0·	0·
皮膚乾燥	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
環状肉芽腫	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
多汗症	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	0·
過角化	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
間擦疹	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
毛孔性角化症	0·	0·	0·	0·	0·	0·
汗疹	0·	0·	0·	2 (3)·	0·	0·
紅斑性皮疹	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	0·
丘疹性皮疹	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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)				
喀痰培養陽性	1 (6)·	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 (2)·	0·	0·
ビタミンＤ減少	0·	0·	0·	0·
皮膚および皮下組織障害	2 (11)·	4 (10)·	3 (25)·	1 (4)·
おむつ皮膚炎	1 (6)·	1 (2)·	1 (8)·	1 (4)·
発疹	0·	0·	0·	0·
接触性皮膚炎	1 (6)·	0·	0·	0·
皮膚炎	0·	0·	0·	0·
斑状出血	0·	1 (2)·	0·	0·
湿疹	1 (6)·	0·	0·	0·
紅斑	0·	0·	0·	0·
斑状皮疹	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·	1 (8)·	0·
皮膚乾燥	0·	1 (2)·	0·	0·
環状肉芽腫	0·	0·	0·	0·
多汗症	0·	0·	0·	0·
過角化	0·	1 (2)·	0·	0·
間擦疹	0·	0·	0·	0·
毛孔性角化症	0·	0·	1 (8)·	0·
汗疹	0·	0·	0·	0·
紅斑性皮疹	0·	0·	0·	0·
丘疹性皮疹	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 Control	Days 1-90 ISIS 396443	Days 91-180 Control	Days 91-180 ISIS 396443	Days 181-270 Control	Days 181-270 ISIS 396443
皮膚および皮下組織障害 (continued)						
皮膚浮腫	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
蕁麻疹	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
心臓障害	7 (17)·	12 (15)·	5 (15)·	8 (11)·	3 (13)·	1 (2)·
頻脈	4 (10)·	4 (5)·	1 (3)·	3 (4)·	1 (4)·	1 (2)·
徐脈	2 (5)·	3 (4)·	1 (3)·	1 (1)·	1 (4)·	0·
心停止	2 (5)·	2 (3)·	0·	0·	0·	0·
心肺停止	1 (2)·	2 (3)·	3 (9)·	3 (4)·	1 (4)·	0·
チアノーゼ	1 (2)·	1 (1)·	1 (3)·	1 (1)·	0·	0·
洞性頻脈	0·	1 (1)·	0·	0·	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 (6)·	3 (4)·	4 (17)·	2 (3)·
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 (4)·	0·
麻酔からの覚醒遅延	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
擦過傷	0·	1 (1)·	1 (3)·	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·
ストーマ部刺激感	0·	1 (1)·	1 (3)·	0·	0·	0·
ワクチン接種合併症	0·	1 (1)·	0·	0·	1 (4)·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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
皮膚および皮下組織障害 (continued)				
皮膚浮腫	0·	0·	0·	0·
蕁麻疹	0·	0·	0·	0·
心臓障害	3 (17)·	2 (5)·	0·	1 (4)·
頻脈	3 (17)·	0·	0·	1 (4)·
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·
洞性頻脈	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·	2 (5)·	0·	0·
傷害、中毒および処置合併症	4 (22)·	5 (12)·	1 (8)·	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 (6)·	2 (5)·	0·	0·
処置合併症	0·	0·	0·	0·
処置部位反応	0·	0·	0·	0·
ストーマ部刺激感	0·	0·	0·	0·
ワクチン接種合併症	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 Control	Days 1-90 ISIS 396443	Days 91-180 Control	Days 91-180 ISIS 396443	Days 181-270 Control	Days 181-270 ISIS 396443
傷害、中毒および処置合併症 (continued)						
術後激越	0·	0·	0·	0·	0·	0·
節足動物咬傷	0·	0·	0·	1 (1)·	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·	1 (1)·	1 (4)·	1 (2)·
頭部損傷	1 (2)·	0·	0·	0·	0·	0·
切開部位紅斑	0·	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·
処置後出血	0·	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 (1)·	1 (4)·	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 (4)·	0·
気管出血	0·	0·	0·	0·	0·	0·
気管損傷	0·	0·	0·	0·	1 (4)·	0·
気管閉塞	0·	0·	0·	0·	0·	0·
代謝および栄養障害	8 (20)·	9 (11)·	5 (15)·	5 (7)·	2 (9)·	1 (2)·
体重増加不良	1 (2)·	4 (5)·	1 (3)·	2 (3)·	1 (4)·	0·
乳児および小児期早期の哺育障害	3 (7)·	3 (4)·	0·	1 (1)·	0·	0·
栄養補給不耐性	0·	2 (3)·	0·	0·	0·	0·
脱水	2 (5)·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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)				
術後激越	0·	1 (2)·	0·	0·
節足動物咬傷	0·	0·	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 (2)·	0·	0·
栄養補給チューブ合併症	1 (6)·	0·	1 (8)·	0·
頭部損傷	0·	0·	0·	0·
切開部位紅斑	1 (6)·	0·	0·	0·
裂傷	0·	0·	0·	0·
処置後挫傷	0·	0·	0·	0·
処置後出血	1 (6)·	0·	0·	0·
処置後腫脹	0·	1 (2)·	0·	0·
ストーマ合併症	1 (6)·	0·	0·	0·
ストーマ部出血	1 (6)·	0·	0·	0·
ストーマ部炎症	0·	0·	0·	0·
気管出血	1 (6)·	0·	0·	0·
気管損傷	0·	0·	0·	0·
気管閉塞	1 (6)·	0·	0·	0·
代謝および栄養障害	1 (6)·	1 (2)·	1 (8)·	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 (2)·	0·	0·
脱水	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 Control	Days 1-90 ISIS 396443	Days 91-180 Control	Days 91-180 ISIS 396443	Days 181-270 Control	Days 181-270 ISIS 396443
代謝および栄養障害 (continued)						
成長障害	2 (5)·	1 (1)·	0·	1 (1)·	0·	1 (2)·
食物不耐性	0·	0·	1 (3)·	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 (9)·	0·	0·	0·
鉄欠乏	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
ビタミンD欠乏	0·	0·	0·	0·	1 (4)·	0·
精神障害	3 (7)·	7 (9)·	2 (6)·	1 (1)·	0·	1 (2)·
激越	1 (2)·	2 (3)·	1 (3)·	0·	0·	0·
易刺激性	1 (2)·	2 (3)·	0·	0·	0·	1 (2)·
不安	0·	1 (1)·	0·	1 (1)·	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 (3)·	1 (1)·	0·	0·
筋骨格系および結合組織障害	2 (5)·	6 (8)·	0·	0·	1 (4)·	3 (5)·
関節拘縮	1 (2)·	2 (3)·	0·	0·	0·	0·
側弯症	1 (2)·	2 (3)·	0·	0·	0·	2 (3)·
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·
関節可動域低下	0·	0·	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 Control	Days 271-360 ISIS 396443	Days 361-450 Control	Days 361-450 ISIS 396443
代謝および栄養障害 (continued)				
成長障害	0·	0·	0·	0·
食物不耐性	0·	0·	0·	0·
高血糖	0·	0·	1 (8)·	0·
低血糖	1 (6)·	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 (6)·	0·	0·	0·
激越	0·	0·	0·	0·
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 (6)·	0·	0·	0·
筋骨格系および結合組織障害	3 (17)·	2 (5)·	3 (25)·	3 (11)·
関節拘縮	2 (11)·	1 (2)·	1 (8)·	1 (4)·
側弯症	0·	0·	1 (8)·	1 (4)·
背部痛	0·	0·	0·	0·
頭位性斜頭症	1 (6)·	0·	0·	1 (4)·
胸郭変形	0·	1 (2)·	0·	0·
泉門閉鎖遅延	0·	1 (2)·	0·	0·
関節可動域低下	1 (6)·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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 Control	Days 1-90 ISIS 396443	Days 91-180 Control	Days 91-180 ISIS 396443	Days 181-270 Control	Days 181-270 ISIS 396443
筋骨格系および結合組織障害 (continued)						
関節硬直	0·	0·	0·	0·	1 (4)·	0·
後側弯症	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
脊柱後弯症	0·	0·	0·	0·	0·	0·
筋緊張	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·
神経系障害	0·	5 (6)·	2 (6)·	2 (3)·	1 (4)·	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·
眼振	0·	1 (1)·	1 (3)·	1 (1)·	0·	0·
痙攣発作	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
よだれ	0·	0·	0·	0·	0·	0·
言語障害	0·	0·	0·	0·	0·	0·
失神寸前の状態	0·	0·	1 (3)·	0·	1 (4)·	0·
傾眠	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
生殖系および乳房障害	0·	3 (4)·	0·	0·	0·	1 (2)·
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·
亀頭包皮炎	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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
筋骨格系および結合組織障害 (continued)				
関節硬直	0·	0·	0·	0·
後側弯症	0·	0·	0·	0·
脊柱後弯症	1 (6)·	1 (2)·	0·	0·
筋緊張	0·	0·	1 (8)·	0·
筋力低下	1 (6)·	0·	0·	0·
四肢痛	0·	0·	0·	1 (4)·
神経系障害	0·	1 (2)·	0·	1 (4)·
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·
眼振	0·	0·	0·	0·
痙攣発作	0·	0·	0·	0·
よだれ	0·	1 (2)·	0·	0·
言語障害	0·	0·	0·	1 (4)·
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·
亀頭包皮炎	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2)·	2 (3)·	2 (6)·	0·	0·	0·
先天性横隔膜ヘルニア	0·	1 (1)·	0·	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 (3)·	0·	0·	0·
貧血母斑	0·	0·	0·	0·	0·	0·
包茎	0·	0·	1 (3)·	0·	0·	0·
免疫系障害	1 (2)·	2 (3)·	2 (6)·	1 (1)·	0·	2 (3)·
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 (6)·	1 (1)·	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·	1 (4)·	1 (2)·
蒼白	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
ショック	0·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
充血	0·	0·	0·	0·	1 (4)·	0·
高血圧	0·	0·	0·	0·	0·	0·
血栓症	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·
血管炎	0·	0·	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (6)·	2 (5)·	0·	0·
先天性横隔膜ヘルニア	0·	0·	0·	0·
鳩胸	0·	0·	0·	0·
停留精巣	1 (6)·	0·	0·	0·
発育性股関節形成不全	0·	1 (2)·	0·	0·
貧血母斑	0·	1 (2)·	0·	0·
包茎	0·	0·	0·	0·
免疫系障害	2 (11)·	1 (2)·	0·	1 (4)·
薬物過敏症	1 (6)·	0·	0·	0·
過敏症	1 (6)·	0·	0·	0·
食物アレルギー	0·	0·	0·	0·
季節性アレルギー	0·	1 (2)·	0·	1 (4)·
腎および尿路障害	1 (6)·	0·	0·	0·
水腎症	0·	0·	0·	0·
尿閉	0·	0·	0·	0·
糖尿	1 (6)·	0·	0·	0·
血管障害	0·	3 (7)·	0·	0·
蒼白	0·	0·	0·	0·
ショック	0·	0·	0·	0·
充血	0·	0·	0·	0·
高血圧	0·	1 (2)·	0·	0·
血栓症	0·	1 (2)·	0·	0·
血管炎	0·	1 (2)·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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
血液およびリンパ系障害	1 (2)·	1 (1)·	1 (3)·	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 (3)·	0·	0·	0·
眼障害	2 (5)·	1 (1)·	0·	2 (3)·	1 (4)·	1 (2)·
眼乾燥	1 (2)·	1 (1)·	0·	0·	0·	0·
弱視	0·	0·	0·	0·	1 (4)·	0·
霰粒腫	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
眼運動障害	0·	0·	0·	1 (1)·	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 (4)·	1 (2)·
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 (1)·	0·	1 (2)·
耳の障害	0·	0·	0·	1 (1)·	0·	0·
耳出血	0·	0·	0·	0·	0·	0·
耳痛	0·	0·	0·	0·	0·	1 (2)·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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
血液およびリンパ系障害	1 (6)·	0·	0·	0·
貧血	0·	0·	0·	0·
骨髄障害	1 (6)·	0·	0·	0·
白血球増加症	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·
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	1 (6)·	0·	0·	0·
耳の障害	0·	0·	0·	0·
耳出血	1 (6)·	0·	0·	0·
耳痛	0·	0·	0·	0·

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Days 1-90 column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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)	23 (100)	58 (100)
Number of subjects with an event	40 (98)	76 (95)	20 (87)	50 (86)
感染症および寄生虫症	29 (71)	62 (78)	14 (61)	44 (76)
肺炎	6 (15)	18 (23)	1 (4)	8 (14)
上気道感染	6 (15)	17 (21)	3 (13)	13 (22)
鼻咽頭炎	2 (5)	11 (14)	2 (9)	7 (12)
ライノウイルス感染	6 (15)	9 (11)	1 (4)	3 (5)
ウイルス性上気道感染	5 (12)	8 (10)	2 (9)	2 (3)
細気管支炎	3 (7)	6 (8)	0	2 (3)
気道感染	1 (2)	6 (8)	1 (4)	6 (10)
口腔カンジダ症	3 (7)	5 (6)	0	2 (3)
ウイルス感染	1 (2)	5 (6)	2 (9)	4 (7)
気管支炎	1 (2)	4 (5)	0	3 (5)
ウイルス性肺炎	0	4 (5)	2 (9)	3 (5)
尿路感染	0	4 (5)	0	3 (5)
耳感染	1 (2)	3 (4)	0	3 (5)
インフルエンザ	0	3 (4)	0	2 (3)
ウイルス性気道感染	1 (2)	3 (4)	1 (4)	1 (2)
結膜炎	1 (2)	2 (3)	2 (9)	3 (5)
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	2 (3)

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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 (9)	0
ウイルス性気管支炎	0	1 (1)	0	4 (7)
カンジダ性おむつ皮疹	1 (2)	1 (1)	0	0
細菌性結膜炎	0	1 (1)	1 (4)	1 (2)
感染性湿疹	0	1 (1)	0	0
蟯虫症	0	1 (1)	0	0
大腸菌感染	0	1 (1)	0	0
真菌感染	0	1 (1)	1 (4)	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 (9)	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	2 (5)	1 (1)	0	4 (7)
肺感染	0	1 (1)	0	1 (2)
モラクセラ感染	0	1 (1)	0	0
口腔真菌感染	0	1 (1)	0	1 (2)
中耳炎	1 (2)	1 (1)	1 (4)	2 (3)
急性中耳炎	0	1 (1)	0	0
細菌性肺炎	2 (5)	1 (1)	1 (4)	2 (3)
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

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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)				
シュードモナス感染	1 (2)	1 (1)	1 (4)	2 (3)
鼻炎	3 (7)	1 (1)	1 (4)	2 (3)
ばら疹	0	1 (1)	0	0
敗血症	0	1 (1)	0	1 (2)
皮膚カンジダ	1 (2)	1 (1)	0	1 (2)
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 (3)
菌血症	0	0	1 (4)	0
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
カンジダ性敗血症	1 (2)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (4)	1 (2)
コロナウイルス感染	1 (2)	0	1 (4)	0
腸球菌感染	0	0	0	1 (2)
眼感染	0	0	0	1 (2)
皮膚真菌感染	1 (2)	0	0	1 (2)
手足口病	1 (2)	0	0	1 (2)
麦粒腫	0	0	1 (4)	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
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	1 (2)
シュードモナス菌性肺炎	1 (2)	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 (2)

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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)				
細菌性気道感染	1 (2)	0	0	0
セラチア感染	1 (2)	0	1 (4)	0
副鼻腔炎	1 (2)	0	0	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 (4)	1 (2)
全身性感染	0	0	1 (4)	0
気管炎	0	0	1 (4)	0
ウイルス性発疹	1 (2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (85)	55 (69)	14 (61)	34 (59)
呼吸窮迫	8 (20)	18 (23)	6 (26)	7 (12)
呼吸不全	16 (39)	14 (18)	2 (9)	7 (12)
無気肺	10 (24)	13 (16)	2 (9)	10 (17)
急性呼吸不全	9 (22)	9 (11)	3 (13)	8 (14)
咳嗽	8 (20)	7 (9)	0	3 (5)
鼻閉	4 (10)	7 (9)	1 (4)	3 (5)
呼吸困難	5 (12)	5 (6)	1 (4)	2 (3)
低酸素症	1 (2)	5 (6)	1 (4)	3 (5)
誤嚥	1 (2)	4 (5)	2 (9)	1 (2)
誤嚥性肺炎	7 (17)	4 (5)	0	5 (9)
無呼吸	2 (5)	3 (4)	2 (9)	1 (2)

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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)				
鼻漏	1 (2)	3 (4)	2 (9)	3 (5)
上気道うっ血	1 (2)	3 (4)	0	3 (5)
気管支分泌物貯留	6 (15)	2 (3)	1 (4)	3 (5)
慢性呼吸不全	0	2 (3)	0	0
低換気	0	2 (3)	0	0
呼吸停止	4 (10)	2 (3)	1 (4)	3 (5)
呼吸障害	0	2 (3)	0	0
副鼻腔うっ血	0	2 (3)	0	1 (2)
気管支閉塞	0	1 (1)	0	1 (2)
息詰まり	0	1 (1)	1 (4)	0
気管支分泌増加	1 (2)	1 (1)	0	0
上気道分泌増加	0	1 (1)	1 (4)	1 (2)
肺障害	1 (2)	1 (1)	0	0
閉塞性気道障害	0	1 (1)	0	0
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	1 (2)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1)	0	0
低音性連続性ラ音	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	1 (2)	0	0	1 (2)
乳幼児突発性危急事態	2 (5)	0	0	0

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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)				
カタル	0	0	1 (4)	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	1 (4)	1 (2)
頻呼吸	1 (2)	0	2 (9)	0
上気道の炎症	1 (2)	0	1 (4)	0
喘鳴	0	0	0	2 (3)
胃腸障害	22 (54)	49 (61)	12 (52)	19 (33)
便秘	7 (17)	24 (30)	2 (9)	5 (9)
生歯	3 (7)	11 (14)	0	3 (5)
嘔吐	6 (15)	11 (14)	2 (9)	5 (9)
下痢	6 (15)	7 (9)	3 (13)	5 (9)
嚥下障害	7 (17)	7 (9)	2 (9)	2 (3)
胃食道逆流性疾患	5 (12)	7 (9)	3 (13)	3 (5)
流涎過多	0	4 (5)	2 (9)	2 (3)
放屁	1 (2)	3 (4)	0	1 (2)
胃炎	0	2 (3)	1 (4)	1 (2)
血便排泄	0	2 (3)	0	0
腹部不快感	0	1 (1)	0	1 (2)
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

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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)				
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 (4)	0
小腸炎	1 (2)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (4)	0
胃腸出血	1 (2)	0	1 (4)	0
消化管運動障害	0	0	1 (4)	0
消化管刺激症状	1 (2)	0	0	0
胃排出不全	0	0	0	1 (2)
レッチング	0	0	1 (4)	0
口内炎	1 (2)	0	0	0
舌萎縮	0	0	1 (4)	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	27 (66)	39 (49)	8 (35)	24 (41)
発熱	21 (51)	32 (40)	8 (35)	23 (40)
泣き	0	1 (1)	0	0
死亡	1 (2)	1 (1)	0	0
薬物不耐性	0	1 (1)	0	0
全身健康状態低下	0	1 (1)	0	0

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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)				
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
外科手術不成功	0	1 (1)	0	0
適用部位発疹	0	0	1 (4)	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 (4)	0
医療機器閉塞	0	0	1 (4)	1 (2)
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
医療機器合併症	0	0	0	1 (2)
浮腫	2 (5)	0	1 (4)	0
腫脹	0	0	0	1 (2)
血管穿刺部位内出血	1 (2)	0	1 (4)	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	12 (29)	18 (23)	5 (22)	10 (17)
発疹	4 (10)	5 (6)	0	4 (7)
おむつ皮膚炎	2 (5)	4 (5)	2 (9)	2 (3)
接触性皮膚炎	1 (2)	2 (3)	2 (9)	0

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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)				
汗疹	0	2 (3)	0	0
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 (4)	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)
間擦疹	0	1 (1)	0	0
斑状皮疹	0	1 (1)	0	0
丘疹性皮疹	0	1 (1)	0	0
蕁麻疹	0	1 (1)	0	0
褥瘡性潰瘍	3 (7)	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	1 (4)	0
皮膚乾燥	1 (2)	0	0	1 (2)
多汗症	1 (2)	0	0	0
毛孔性角化症	0	0	1 (4)	0
紅斑性皮疹	1 (2)	0	0	0
皮膚浮腫	0	0	0	1 (2)
臨床検査	11 (27)	17 (21)	4 (17)	11 (19)
酸素飽和度低下	7 (17)	8 (10)	3 (13)	4 (7)
体重減少	1 (2)	3 (4)	0	1 (2)
Ｃ－反応性蛋白増加	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)

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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)				
体温低下	1 (2)	1 (1)	0	0
体温上昇	0	1 (1)	1 (4)	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	1 (2)
モラクセラ検査陽性	0	1 (1)	0	0
整形外科検査	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
心拍数減少	0	0	1 (4)	0
心拍数増加	0	0	1 (4)	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)
リンパ節触知	0	0	1 (4)	0
好中球数増加	0	0	0	1 (2)
呼吸数増加	1 (2)	0	0	0

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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)				
レスピロウイルス検査陽性	1 (2)	0	0	0
喀痰培養陽性	0	0	1 (4)	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
心臓障害	11 (27)	16 (20)	4 (17)	4 (7)
頻脈	4 (10)	6 (8)	3 (13)	2 (3)
心肺停止	4 (10)	5 (6)	1 (4)	0
徐脈	3 (7)	4 (5)	1 (4)	0
心停止	2 (5)	2 (3)	0	0
チアノーゼ	2 (5)	2 (3)	0	0
洞性頻脈	0	1 (1)	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	2 (3)
傷害、中毒および処置合併症	7 (17)	12 (15)	6 (26)	7 (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 (4)	0
節足動物咬傷	0	1 (1)	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	1 (1)	0	0
擦過傷	1 (2)	1 (1)	0	0
栄養補給チューブ合併症	1 (2)	1 (1)	2 (9)	1 (2)
大腿骨骨折	0	1 (1)	1 (4)	2 (3)

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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)				
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 (9)	0
ストーマ部刺激感	1 (2)	1 (1)	0	0
ワクチン接種合併症	0	1 (1)	1 (4)	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)
頭部損傷	1 (2)	0	0	0
切開部位紅斑	0	0	1 (4)	0
裂傷	1 (2)	0	0	0
処置後挫傷	1 (2)	0	0	0
処置後出血	0	0	1 (4)	0
処置後腫脹	0	0	0	1 (2)
ストーマ部出血	0	0	1 (4)	0
ストーマ部炎症	0	0	1 (4)	0
気管出血	0	0	1 (4)	0
気管損傷	0	0	1 (4)	0
気管閉塞	0	0	1 (4)	0
代謝および栄養障害	11 (27)	12 (15)	3 (13)	2 (3)
体重増加不良	2 (5)	5 (6)	1 (4)	0
乳児および小児期早期の哺育障害	3 (7)	3 (4)	0	0

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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
代謝および栄養障害 (continued)				
成長障害	2 (5)	2 (3)	0	1 (2)
栄養補給不耐性	0	2 (3)	0	1 (2)
脱水	2 (5)	1 (1)	0	0
鉄欠乏	0	1 (1)	0	0
食物不耐性	1 (2)	0	0	0
高血糖	0	0	1 (4)	0
低血糖	1 (2)	0	1 (4)	0
低カリウム血症	3 (7)	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (4)	0
精神障害	4 (10)	8 (10)	1 (4)	1 (2)
激越	2 (5)	2 (3)	0	0
不安	0	2 (3)	0	0
易刺激性	1 (2)	2 (3)	0	1 (2)
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 (4)	0
神経系障害	2 (5)	7 (9)	1 (4)	2 (3)
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

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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
神経系障害 (continued)				
傾眠	0	1 (1)	0	0
よだれ	0	0	0	1 (2)
言語障害	0	0	0	1 (2)
失神寸前の状態	1 (2)	0	1 (4)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (5)	6 (8)	4 (17)	7 (12)
関節拘縮	1 (2)	2 (3)	2 (9)	2 (3)
側弯症	1 (2)	2 (3)	1 (4)	3 (5)
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 (4)	1 (2)
胸郭変形	0	0	0	1 (2)
泉門閉鎖遅延	0	0	0	1 (2)
関節可動域低下	0	0	1 (4)	0
関節硬直	0	0	1 (4)	0
脊柱後弯症	0	0	1 (4)	1 (2)
筋緊張	0	0	1 (4)	0
筋力低下	0	0	1 (4)	0
四肢痛	0	0	0	1 (2)
眼障害	2 (5)	3 (4)	1 (4)	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 (4)	0

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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
眼障害 (continued)				
流涙増加	1 (2)	0	0	0
近視	0	0	0	1 (2)
斜視	0	0	1 (4)	1 (2)
免疫系障害	3 (7)	3 (4)	2 (9)	4 (7)
薬物過敏症	0	1 (1)	1 (4)	1 (2)
過敏症	1 (2)	1 (1)	1 (4)	0
季節性アレルギー	2 (5)	1 (1)	0	2 (3)
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	1 (2)
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
亀頭包皮炎	0	0	0	1 (2)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (7)	2 (3)	1 (4)	2 (3)
先天性横隔膜ヘルニア	0	1 (1)	0	0
鳩胸	1 (2)	1 (1)	0	0
停留精巣	0	0	1 (4)	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

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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 (4)	0
水腎症	0	1 (1)	0	0
尿閉	0	1 (1)	0	0
糖尿	0	0	1 (4)	0
血管障害	0	2 (3)	1 (4)	3 (5)
蒼白	0	1 (1)	0	0
ショック	0	1 (1)	0	0
充血	0	0	1 (4)	0
高血圧	0	0	0	1 (2)
血栓症	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 (4)	0
貧血	1 (2)	1 (1)	0	0
骨髄障害	0	0	1 (4)	0
白血球増加症	1 (2)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1)	1 (4)	1 (2)
耳の障害	0	1 (1)	0	0
耳出血	0	0	1 (4)	0
耳痛	0	0	0	1 (2)
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

1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Within each system organ class, preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 Loading Phase column.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:52)

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、鼻咽頭炎、及び成長障害が発現した。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、鼻咽頭炎及び成長障害は改善し、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、成長障害以外の事象は非重篤であった。データカットオフ日の時点で本試験の早期中止終了のため、治験を中止していた。
- 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感染性湿疹、及び汗疹は未回復であり、鼻咽頭炎、湿疹、結膜炎、及び発疹は回復した。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、斜視、及び胃食道逆流性疾患が発現した。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、斜視、及び胃食道逆流性疾患は未回復であった。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 9

	Study CS3B	
	White	Non-white
Number of subjects dosed	104 (100)	16 (100)
Number of subjects with an event	100 (96.2)	16 (100)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	84 (80.8)	12 (75.0)
呼吸不全	30 (28.8)	5 (31.3)
呼吸窮迫	29 (27.9)	4 (25.0)
無気肺	28 (26.9)	2 (12.5)
急性呼吸不全	19 (18.3)	2 (12.5)
咳嗽	15 (14.4)	2 (12.5)
誤嚥性肺炎	14 (13.5)	2 (12.5)
気管支分泌物貯留	11 (10.6)	0
鼻閉	11 (10.6)	2 (12.5)
呼吸困難	9 (8.7)	3 (18.8)
低酸素症	9 (8.7)	0
鼻漏	8 (7.7)	1 (6.3)
無呼吸	7 (6.7)	0
上気道うっ血	7 (6.7)	0
誤嚥	6 (5.8)	1 (6.3)
呼吸停止	6 (5.8)	2 (12.5)
気道うっ血	4 (3.8)	1 (6.3)
睡眠時無呼吸症候群	4 (3.8)	0
急性呼吸窮迫症候群	2 (1.9)	0
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
上気道分泌増加	2 (1.9)	0
肺障害	2 (1.9)	0
副鼻腔うっ血	2 (1.9)	1 (6.3)
変色痰	2 (1.9)	0
上気道の炎症	2 (1.9)	0
呼吸補助筋の動員	2 (1.9)	0
喘鳴	2 (1.9)	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)
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

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 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 9

	Study CS3B	
	White	Non-white
呼吸障害	1 (1.0)	1 (6.3)
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	0
低音性連続性ラ音	1 (1.0)	0
頻呼吸	1 (1.0)	1 (6.3)
呼吸性アルカローシス	0	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	82 (78.8)	13 (81.3)
上気道感染	29 (27.9)	4 (25.0)
肺炎	27 (26.0)	3 (18.8)
鼻咽頭炎	14 (13.5)	5 (31.3)
ウイルス性上気道感染	14 (13.5)	1 (6.3)
ライノウイルス感染	13 (12.5)	3 (18.8)
気道感染	10 (9.6)	1 (6.3)
細気管支炎	9 (8.7)	2 (12.5)
口腔カンジダ症	9 (8.7)	1 (6.3)
ウイルス性肺炎	8 (7.7)	1 (6.3)
ウイルス感染	8 (7.7)	3 (18.8)
気管支炎	7 (6.7)	0
結膜炎	6 (5.8)	1 (6.3)
細菌性肺炎	6 (5.8)	0
ＲＳウイルス細気管支炎	6 (5.8)	1 (6.3)
尿路感染	6 (5.8)	1 (6.3)
ウイルス性気管支炎	5 (4.8)	0
耳感染	5 (4.8)	1 (6.3)
ウイルス性気道感染	5 (4.8)	1 (6.3)
鼻炎	5 (4.8)	0
インフルエンザ	4 (3.8)	1 (6.3)
下気道感染	4 (3.8)	2 (12.5)
中耳炎	4 (3.8)	1 (6.3)
シュードモナス感染	4 (3.8)	1 (6.3)
細菌性気管炎	3 (2.9)	2 (12.5)
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
皮膚カンジダ	3 (2.9)	0
ストーマ部感染	3 (2.9)	0
アデノウイルス感染	2 (1.9)	0
カンジダ性おむつ皮疹	2 (1.9)	0
真菌感染	2 (1.9)	0
皮膚真菌感染	2 (1.9)	0
手足口病	2 (1.9)	0
膿痂疹	2 (1.9)	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 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 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 9

	Study CS3B	
	White	Non-white
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
菌血症	1 (1.0)	0
細菌性疾患キャリアー	1 (1.0)	0
細菌感染	1 (1.0)	0
カンジダ性敗血症	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)
蟯虫症	1 (1.0)	0
腸球菌感染	1 (1.0)	0
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
麦粒腫	1 (1.0)	0
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
口腔真菌感染	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
肺炎球菌性肺炎	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
腎盂腎炎	1 (1.0)	0
細菌性気道感染	1 (1.0)	0
ばら疹	1 (1.0)	0
敗血症	1 (1.0)	1 (6.3)
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
全身性感染	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)
大腸菌感染	0	1 (6.3)
限局性感染	0	1 (6.3)
モラクセラ感染	0	1 (6.3)
インフルエンザ性肺炎	0	1 (6.3)
副鼻腔炎	0	1 (6.3)
皮膚感染	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.
SOURCE: [redacted]　DATE: [redacted]20[redacted]

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 9

	Study CS3B	
	White	Non-white
胃腸障害	70 (67.3)	8 (50.0)
便秘	32 (30.8)	5 (31.3)
嘔吐	18 (17.3)	3 (18.8)
下痢	17 (16.3)	1 (6.3)
嚥下障害	16 (15.4)	2 (12.5)
胃食道逆流性疾患	16 (15.4)	2 (12.5)
生歯	16 (15.4)	1 (6.3)
流涎過多	8 (7.7)	0
放屁	5 (4.8)	0
胃炎	4 (3.8)	0
腹部不快感	2 (1.9)	0
上腹部痛	2 (1.9)	0
血便排泄	2 (1.9)	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
小腸炎	1 (1.0)	0
心窩部不快感	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
胃排出不全	1 (1.0)	0
乳児仙痛	1 (1.0)	0
乳児吐出	1 (1.0)	0
レッチング	1 (1.0)	0
口内炎	1 (1.0)	0
舌萎縮	1 (1.0)	0
上部消化管出血	1 (1.0)	0
消化管運動障害	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	69 (66.3)	9 (56.3)
発熱	59 (56.7)	9 (56.3)
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
医療機器閉塞	1 (1.0)	1 (6.3)
薬物不耐性	1 (1.0)	0
疲労	1 (1.0)	0
全身健康状態低下	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 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 9

	Study CS3B	
	White	Non-white
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
医療機器合併症	1 (1.0)	0
小結節	1 (1.0)	0
外科手術不成功	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)
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	32 (30.8)	5 (31.3)
発疹	11 (10.6)	2 (12.5)
おむつ皮膚炎	8 (7.7)	2 (12.5)
褥瘡性潰瘍	3 (2.9)	0
接触性皮膚炎	3 (2.9)	1 (6.3)
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)
皮膚乾燥	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
間擦疹	1 (1.0)	0
毛孔性角化症	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
ヘッドラグ異常	1 (1.0)	0
心拍数減少	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

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 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 9

	Study CS3B	
	White	Non-white
リンパ節触知	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
整形外科検査	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
喀痰培養陽性	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	29 (27.9)	1 (6.3)
頻脈	11 (10.6)	1 (6.3)
心肺停止	10 (9.6)	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	2 (1.9)	0
洞性頻脈	1 (1.0)	0
上室性頻脈	1 (1.0)	0
心室性頻脈	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	23 (22.1)	5 (31.3)
栄養補給チューブ合併症	5 (4.8)	0
大腿骨骨折	4 (3.8)	0
ストーマ合併症	3 (2.9)	0
擦過傷	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
節足動物咬傷	1 (1.0)	0
挫傷	1 (1.0)	0
頭部損傷	1 (1.0)	0
切開部位紅斑	1 (1.0)	0
裂傷	1 (1.0)	0
処置後挫傷	1 (1.0)	0
処置後出血	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

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 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 9

	Study CS3B	
	White	Non-white
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
ストーマ部刺激感	1 (1.0)	1 (6.3)
気管出血	1 (1.0)	0
気管損傷	1 (1.0)	0
気管閉塞	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)
代謝および栄養障害	22 (21.2)	4 (25.0)
乳児および小児期早期の哺育障害	6 (5.8)	0
体重増加不良	6 (5.8)	0
脱水	3 (2.9)	0
栄養補給不耐性	3 (2.9)	0
成長障害	2 (1.9)	3 (18.8)
低血糖	2 (1.9)	0
低カリウム血症	2 (1.9)	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
筋骨格系および結合組織障害	14 (13.5)	2 (12.5)
側弯症	6 (5.8)	0
関節拘縮	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
関節可動域低下	1 (1.0)	0
関節硬直	1 (1.0)	0
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
筋緊張	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.

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

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 9

	Study CS3B	
	White	Non-white
精神障害	12 (11.5)	2 (12.5)
激越	4 (3.8)	0
不安	2 (1.9)	0
易刺激性	2 (1.9)	2 (12.5)
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
気分動揺	1 (1.0)	0
神経系障害	9 (8.7)	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
言語障害	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
免疫系障害	8 (7.7)	3 (18.8)
季節性アレルギー	4 (3.8)	1 (6.3)
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)
先天性、家族性および遺伝性障害	7 (6.7)	1 (6.3)
発育性股関節形成不全	2 (1.9)	0
鳩胸	2 (1.9)	0
先天性横隔膜ヘルニア	1 (1.0)	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.

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

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 9 of 9

	Study CS3B	
	White	Non-white
血管障害	6 (5.8)	0
充血	1 (1.0)	0
高血圧	1 (1.0)	0
蒼白	1 (1.0)	0
ショック	1 (1.0)	0
血栓症	1 (1.0)	0
血管炎	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	4 (3.8)	0
後天性包茎	1 (1.0)	0
亀頭包皮炎	1 (1.0)	0
卵巣嚢胞	1 (1.0)	0
陰茎障害	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	3 (2.9)	0
耳の障害	1 (1.0)	0
耳出血	1 (1.0)	0
耳痛	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
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]	Female [redacted]	FEVER 発熱 一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted] [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] [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] [redacted] RECOVERED	53 54	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		REDNESS(AROUUND INCISION PART FOR TRACHEOTOMY) ストーマ部紅斑 傷害、中毒および処置合併症	[redacted] ONGOING	61	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		OCULAR NYSTAGMUS 眼振 神経系障害	[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]	Female [redacted]	AMBLYOPIA 弱視 眼障害	[redacted] ONGOING	205	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		INTERNAL STRABISMUS 斜視 眼障害	[redacted] ONGOING	205	Mild Unlikely DOSE NOT CHANGED	No
		GASTROESOPHAGEAL REFLUX 胃食道逆流性疾患 胃腸障害	[redacted] ONGOING	301	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
CS3B 2041-5428 ISIS 396443 [redacted]	Female [redacted]	ECZEMA 湿疹 皮膚および皮下組織障害	[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] ONGOING	-3	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]	Female [redacted]	VOMITING 嘔吐 胃腸障害	[redacted] RECOVERED	31 31	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		COMMON COLD 鼻咽頭炎 感染症および寄生虫症	[redacted] RECOVERED	65 68	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	No
		FAILURE TO THRIVE 成長障害 代謝および栄養障害	[redacted] RECOVERED	98 130	Mild Not Related DOSE NOT CHANGED	Yes
CS3B 2053-5429 ISIS 396443 [redacted]	Male [redacted]	COMMON COLD 鼻咽頭炎 感染症および寄生虫症	[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] ONGOING	63	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]	Male [redacted]	ECZEMA INFECTED 感染性湿疹 感染症および寄生虫症	[redacted] ONGOING		Mild Unlikely DOSE NOT CHANGED	No
		CONJUNCTIVITIS 結膜炎 感染症および寄生虫症	[redacted] RECOVERED	72 237	Mild Unlikely DOSE NOT CHANGED	No
		HEAT RASH 汗疹 皮膚および皮下組織障害	[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] RECOVERED	143 237	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 13 名（16%）に、シャム処置群で 41 名中 6 例（39%）に認められた。すべての死亡は最初の 10 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 19 名（ISIS 396443 群 9%、シャム処置群 29%、以下同順）であり、その内訳は、呼吸不全（5%、20%）、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。ISIS 396443 群の 2 例及び対照群の 3 例（3%、7%）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 投与群の 1 例は一般的な身体状況の悪化により死亡した。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未満であった（16%対 39%）。
- 重篤な有害事象（死亡を含む）は、ISIS 396443 群で 80 名中 61 名（76%）に、シャム処置群で 41 名中 39 名（95%）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 26%、シャム処置群 20%）、呼吸不全（25%、39%）、肺炎（24%、12%）、無気肺（18%、10%）、急性呼吸不全（14%、22%）、誤嚥性肺炎（10%、12%）、ライノウイルス感染（9%、5%）、ウイルス性肺炎（8%、5%）、気道感染（8%、2%）、心肺停止停止（6%、12%）、呼吸停止（6%、10%）及びウイルス感染（6%、2%）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、ISIS 396443 群で低く（16%対 39%）、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	Control		ISIS 396443	
Preferred Term	Subjects (%)	Events (%)	Subjects (%)	Events (%)
Number of subjects dosed	41 (100)		80 (100)	
Subjects with a serious event	39 (95)	150 (100)	61 (76)	299 (100)
Subjects with a serious event with fatal outcome	16 (39)	16 (11)	13 (16)	13 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (29)	12 (8)	7 (9)	7 (2)
呼吸不全	8 (20)	8 (5)	4 (5)	4 (1)
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 (1)	1 (1)	1 (<1)
誤嚥	1 (2)	1 (<1)	0	0
心臓障害	3 (7)	3 (2)	2 (3)	2 (<1)
心肺停止	3 (7)	3 (2)	2 (3)	2 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2)	1 (<1)	2 (3)	2 (<1)
死亡	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
全身健康状態低下	0	0	1 (1)	1 (<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)

1. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
2. Preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 column within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted] Output Date: [redacted]20[redacted] 15:51)

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	39 (95)	150 (100)	61 (76)	299 (100)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (73)	81 (54)	48 (60)	146 (49)
呼吸窮迫	8 (20)	13 (9)	21 (26)	28 (9)
呼吸不全	16 (39)	21 (14)	20 (25)	22 (7)
無気肺	4 (10)	4 (3)	14 (18)	26 (9)
急性呼吸不全	9 (22)	11 (7)	11 (14)	29 (10)
誤嚥性肺炎	5 (12)	5 (3)	8 (10)	10 (3)
呼吸停止	4 (10)	4 (3)	5 (6)	7 (2)
呼吸困難	2 (5)	2 (1)	4 (5)	4 (1)
低酸素症	1 (2)	1 (<1)	4 (5)	4 (1)
誤嚥	1 (2)	1 (<1)	3 (4)	3 (1)
無呼吸	2 (5)	8 (5)	2 (3)	2 (<1)
呼吸障害	0	0	2 (3)	2 (<1)
急性呼吸窮迫症候群	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
気管支分泌物貯留	5 (12)	6 (4)	1 (1)	2 (<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	1 (2)	1 (<1)	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 (1)	0	0

1. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
2. Preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 column within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:50)

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 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)				
気道うっ血	1 (2)	1 (<1)	0	0
感染症および寄生虫症	19 (46)	34 (23)	47 (59)	108 (36)
肺炎	5 (12)	6 (4)	19 (24)	25 (8)
ライノウイルス感染	2 (5)	4 (3)	7 (9)	8 (3)
ウイルス性肺炎	2 (5)	2 (1)	6 (8)	6 (2)
気道感染	1 (2)	2 (1)	6 (8)	8 (3)
ウイルス感染	1 (2)	1 (<1)	5 (6)	5 (2)
細気管支炎	1 (2)	1 (<1)	4 (5)	4 (1)
気管支炎	0	0	4 (5)	4 (1)
下気道感染	0	0	4 (5)	6 (2)
ＲＳウイルス細気管支炎	3 (7)	3 (2)	4 (5)	4 (1)
上気道感染	0	0	4 (5)	4 (1)
ウイルス性気管支炎	0	0	3 (4)	4 (1)
細菌性肺炎	2 (5)	2 (1)	3 (4)	3 (1)
尿路感染	0	0	3 (4)	3 (1)
ウイルス性上気道感染	6 (15)	6 (4)	3 (4)	6 (2)
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)	2 (<1)
モラクセラ感染	0	0	1 (1)	1 (<1)

1. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
2. Preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 column within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:50)

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 (continued)				
鼻咽頭炎	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ウイルス性肺炎	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (1)	1 (<1)
ＲＳウイルス肺炎	0	0	1 (1)	1 (<1)
腎盂腎炎	0	0	1 (1)	1 (<1)
ウイルス性気道感染	1 (2)	2 (1)	1 (1)	1 (<1)
敗血症	0	0	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)
カンジダ性敗血症	1 (2)	1 (<1)	0	0
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
全身性感染	1 (2)	1 (<1)	0	0
心臓障害	7 (17)	9 (6)	9 (11)	9 (3)
心肺停止	5 (12)	6 (4)	5 (6)	5 (2)
心停止	2 (5)	2 (1)	2 (3)	2 (<1)
チアノーゼ	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
洞性頻脈	0	0	1 (1)	1 (<1)

1. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
2. Preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 column within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:50)

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 (%)
代謝および栄養障害	5 (12)	6 (4)	8 (10)	11 (4)
体重増加不良	2 (5)	2 (1)	3 (4)	4 (1)
乳児および小児期早期の哺育障害	2 (5)	2 (1)	2 (3)	2 (<1)
栄養補給不耐性	0	0	2 (3)	3 (1)
脱水	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
成長障害	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2)	1 (<1)	7 (9)	7 (2)
発熱	0	0	4 (5)	4 (1)
死亡	1 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)
全身健康状態低下	0	0	1 (1)	1 (<1)
外科手術不成功	0	0	1 (1)	1 (<1)
胃腸障害	5 (12)	7 (5)	6 (8)	6 (2)
嘔吐	1 (2)	1 (<1)	3 (4)	3 (1)
嚥下障害	1 (2)	1 (<1)	2 (3)	2 (<1)
胃出血	0	0	1 (1)	1 (<1)
胃腸出血	1 (2)	3 (2)	0	0
レッチング	1 (2)	1 (<1)	0	0
流涎過多	1 (2)	1 (<1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (7)	5 (3)	3 (4)	3 (1)
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (1)	1 (<1)
栄養補給チューブ合併症	0	0	1 (1)	1 (<1)

1. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
2. Preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 column within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:50)

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)
大腿骨骨折	1 (2)	1 (<1)	0	0
頭部損傷	1 (2)	1 (<1)	0	0
気管出血	1 (2)	2 (1)	0	0
気管閉塞	1 (2)	1 (<1)	0	0
臨床検査	3 (7)	6 (4)	3 (4)	3 (1)
医学的観察	0	0	2 (3)	2 (<1)
酸素飽和度低下	2 (5)	3 (2)	1 (1)	1 (<1)
体温上昇	1 (2)	1 (<1)	0	0
心拍数減少	1 (2)	1 (<1)	0	0
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)
血管障害	0	0	2 (3)	3 (1)
ショック	0	0	1 (1)	1 (<1)
血栓症	0	0	1 (1)	2 (<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)
精神障害	1 (2)	1 (<1)	0	0
激越	1 (2)	1 (<1)	0	0

1. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
2. Preferred terms are presented by decreasing incidence in the ISIS 396443 column within each system organ class.

SOURCE: [redacted]　　(Data as of [redacted], 20[redacted], Output Date: [redacted]20[redacted] 15:50)

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及び第 2 の主要評価項目である死亡又は永続的換気までの期間（無イベント生存）で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められ、副次評価項目である全生存、運動機能に改善が認められた。ISIS 396443 群では、運動ニューロンの健康状態（CMAP）の改善も認められた。

2.2 ISIS 396443-CS3A 試験……資料番号 5.3.5.2-1

＜CS3B 試験中間解析及び SM201 試験中間解析＞を参照。

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 週間以下であり、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* 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ではⅠ型又はⅡ型 SMA に該当する症状が、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（又は治験実施計画書 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、それぞれ生後 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 * 、及び 029 *

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
- 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
- WHO 運動マイルストーン
- 修正 HINE 運動マイルストーン
- CMAP
- 兄弟の SMA 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

初回の中間解析は被験者約 10 名が Day 64 の評価を終了した 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日をとして実施したが、本試験の被験者の最新の状況をよりよく評価できるよう、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日を新たなカットオフ日とする第二中間解析、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をカットオフ日とする第三中間解析が実施された。本概要には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をカットオフ日とする中間解析の結果を記載する。

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

- 生存を評価するため、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、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。
- 兄弟の SMA データも評価した。

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 12 施設で登録され、その内訳は米国 6 施設（13 例）、台湾 2 施設（2 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）、トルコ 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 25 例のうち 20 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 18 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 13 例、3 個有する被験者は 5 例だった。16 例が Day 183 の来院を完了、又は完了する機会があり、11 例が Day 302 の来院を完了、又は完了する機会があった。9 例が Day 365 の来院を完了し、5 例が Day 421 の来院を完了した。治験薬の投与又は治験を中止した被験者はいなかった。有効性解析集団の被験者は米国（12 例）、イタリア（2 例）、及びドイツ、トルコ、オーストラリア、台湾（各 1 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／治験薬投与の中止がなければ 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 20 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 13 例は *SMN2* 遺伝子コピーを 2 個有し、7 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 3.305 kg だった。

ITT 集団のうち 11 例（55%）は男子（8 例は *SMN2* コピー数が 2 個、3 例は 3 個）、9 例（45%）は女子（5 例は *SMN2* コピー数が 2 個、4 例は 3 個）であった。10 例［50%］が白人であった。初回投与時の日齢は 3～42 日、中央値は 19.0 日であった。スクリーニング時の体重は 2.72～4.81 kg、中央値は 3.500 kg だった。過半数となる 20 例中 14 例はスクリーニング時の体重が同年齢の 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 51.35 cm であった。過半数となる 20 例中 12 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な成長を示していた。

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 53.5（*SMN2* コピーを 2 個持つ被験者の中央値は 50.0、3 個持つ被験者では 55.0）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（45%）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［25%］）、及び先天性舌帯単縮症、巨頭症、多指症、高ビリルビン血症、環状切除（各 1 例［5%］）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）。
- 本中間解析のデータカットオフ日までに、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

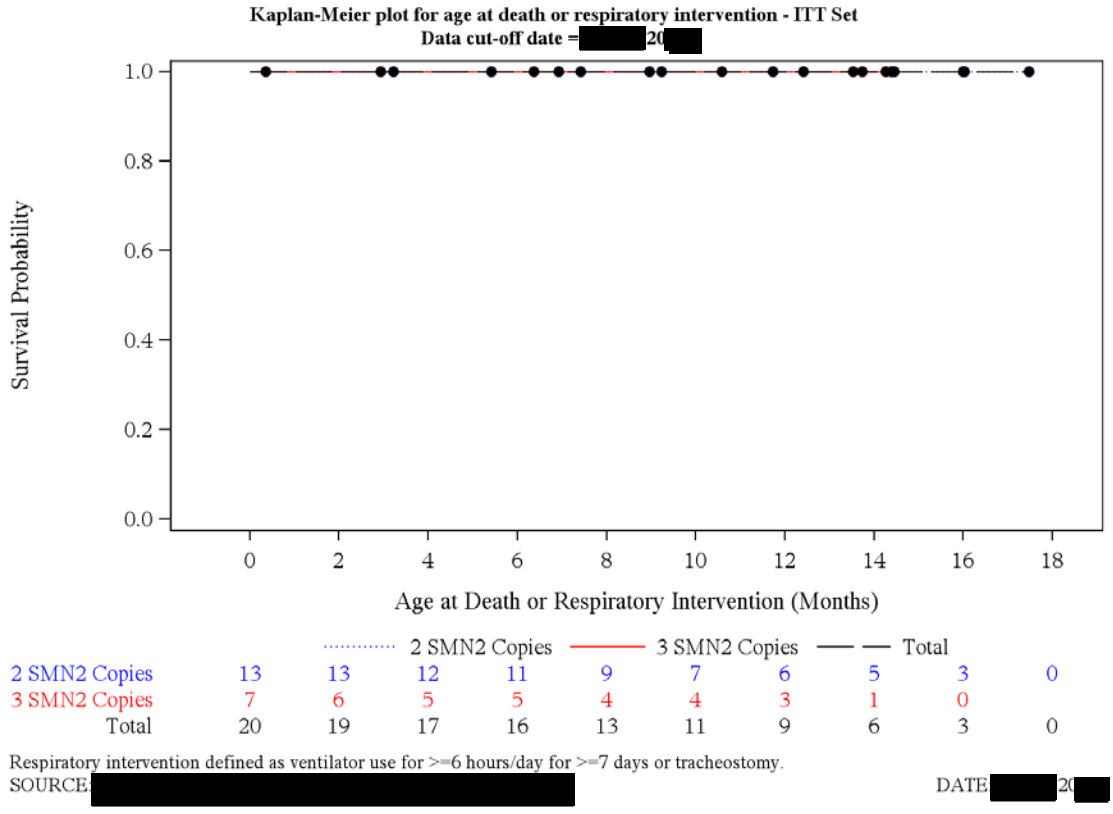
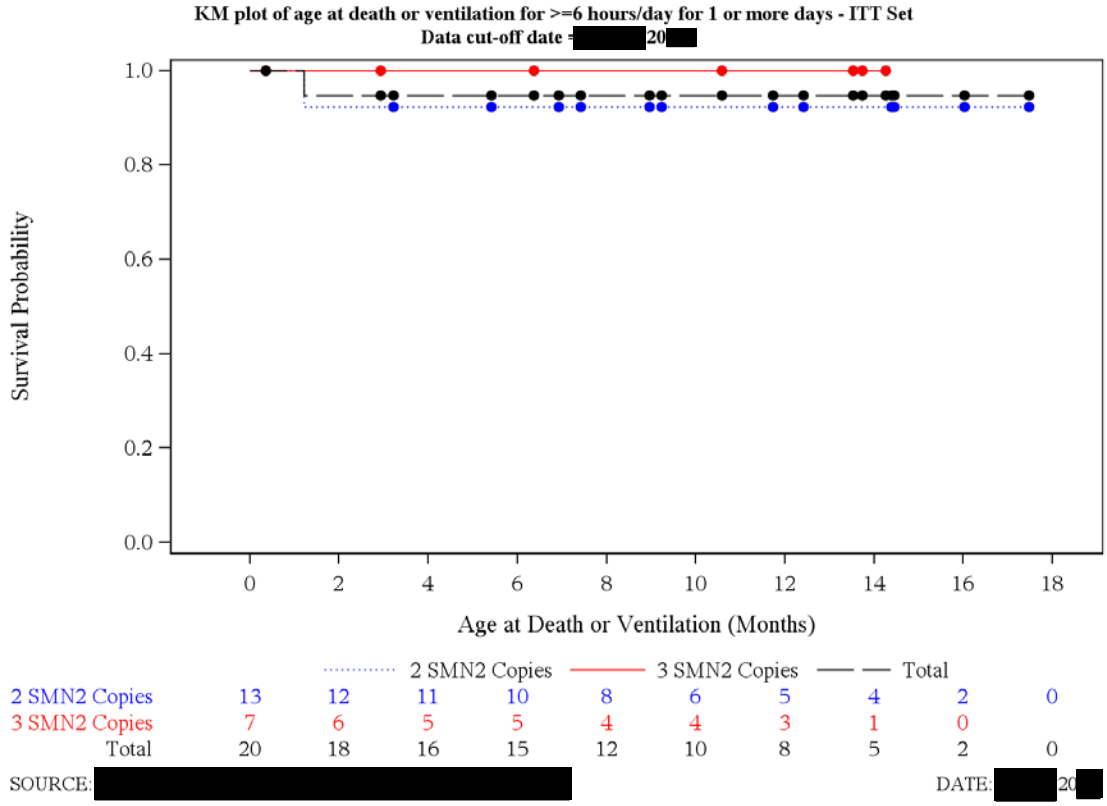


図 26　　死亡又は 1 時間以上 6 時間以下の呼吸介入までの期間のカプランマイヤー曲線



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）。

- Day 64 における 18 例中 11 例（SMN2 コピーを 2 個有する 8 例、3 個有する 3 例）
- Day 183 における 16 例中 13 例（SMN2 コピーを 2 個有する 9 例、3 個有する 4 例）
- Day 302 における 11 例中 8 例（SMN2 コピーを 2 個有する 5 例、3 個有する 3 例）
- Day 365 における 9 例中 7 例（SMN2 コピーを 2 個有する 4 例、3 個有する 3 例）
- Day 421 における 5 例中 3 例（SMN2 コピーを 2 個有する 3 例、3 個有する 0 例）

Day 64 における 1 例、Day 365 における 2 例、 Day 421 における 1 例（いずれも 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 6 ポイント以上減少した（表 58）。

図 27　　CHOP INTEND のベースラインからの変化

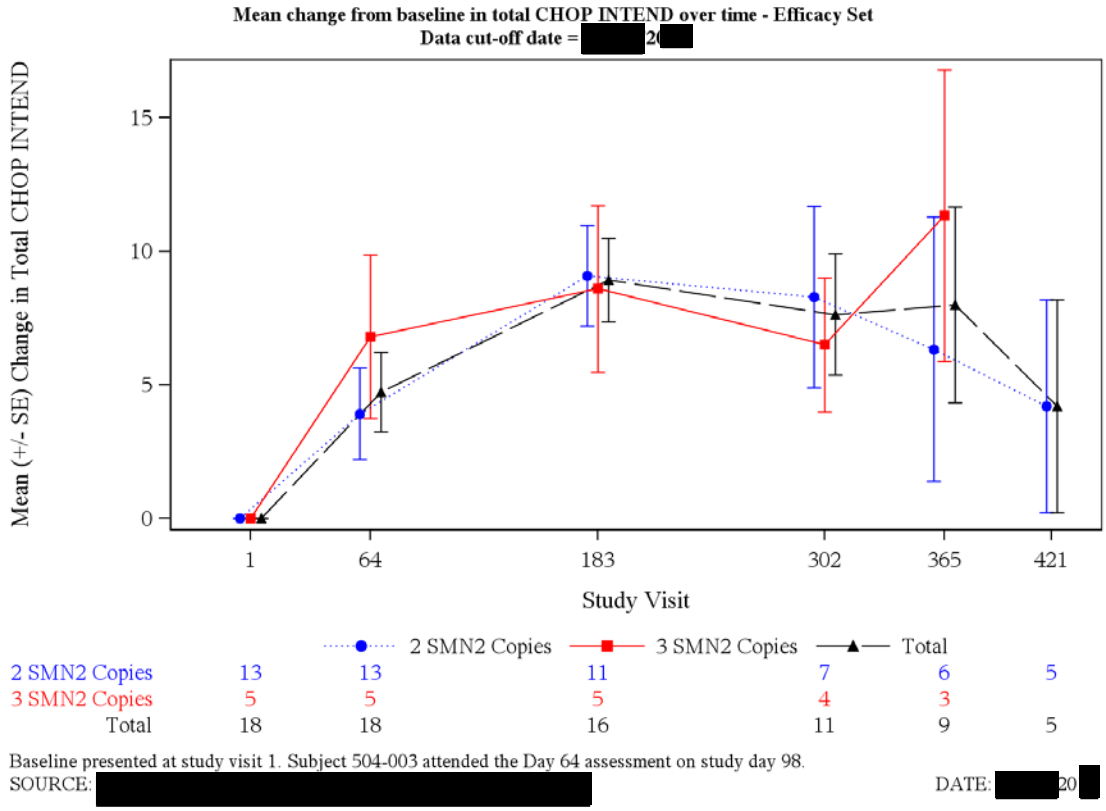


表 58　CHOP INTEND スコアのベースラインからの変化

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	13		5		18	
Mean	48		53.8		49.6	
SD	10.15		7.95		9.73	
Median	50		56		54	
Min, Max	25, 60		40, 60		25, 60	
Day 64						
n	13	13	5	5	18	18
Mean	51.9	3.9	60.6	6.8	54.3	4.7
Baseline mean	48		53.8		49.6	
Baseline median	50		56		54	
SD	8.11	6.2	3.44	6.83	8.07	6.31
Median	54	4	62	5	56.5	4.5
Min, Max	39, 62	-6, 15	56, 64	1, 18	39, 64	-6, 18
Day 183						
n	11	11	5	5	16	16
Mean	58.7	9.1	62.4	8.6	59.9	8.9
Baseline mean	49.6		53.8		50.9	
Baseline median	50		56		55	
SD	5.08	6.27	2.19	6.99	4.65	6.27
Median	60	8	64	8	60	8
Min, Max	50, 64	-1, 20	60, 64	2, 20	50, 64	-1, 20
Day 302						
n	7	7	4	4	11	11
Mean	57	8.3	60	6.5	58.1	7.6
Baseline mean	48.7		53.5		50.5	
Baseline median	45		57		56	
SD	6.58	8.98	5.66	5	6.16	7.53
Median	58	7	62	7	59	7
Min, Max	43, 64	-2, 19	52, 64	0, 12	43, 64	-2, 19
Day 365						
n	6	6	3	3	9	9
Mean	55.7	6.3	63.3	11.3	58.2	8
Baseline mean	49.3		52		50.2	
Baseline median	49		56		56	
SD	7.45	12.13	1.15	9.45	7.05	10.98
Median	56	6	64	8	62	7
Min, Max	44, 64	-8, 21	62, 64	4, 22	44, 64	-8, 22
Day 421						
n	5	5			5	5
Mean	55.2	4.2			55.2	4.2
Baseline mean	51				51	
Baseline median	57				57	
SD	6.53	8.93			6.53	8.93
Median	56	7			56	7
Min, Max	46, 64	-7, 16			46, 64	-7, 16

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

Total CHOP INTEND: thresholds of improvement to Day 64 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 64	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with opportunity to attend Day 64	13 (100)	5 (100)	18 (100)
Number of subjects with Day 64 assessment	13 (100)	5 (100)	18 (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 (23)	0	3 (17)
>=1 point	3 (23)	0	3 (17)
>=3 points	3 (23)	0	3 (17)
>=6 points	1 (8)	0	1 (6)
No change	1 (8)	0	1 (6)
Improvement	9 (69)	5 (100)	14 (78)
>=1 point	9 (69)	5 (100)	14 (78)
>=2 points	9 (69)	4 (80)	13 (72)
>=3 points	8 (62)	3 (60)	11 (61)
>=4 points	8 (62)	3 (60)	11 (61)
>=5 points	6 (46)	3 (60)	9 (50)
>=10 points	2 (15)	1 (20)	3 (17)

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（続き）

Total CHOP INTEND: thresholds of improvement to Day 183 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 183	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with opportunity to attend Day 183	11 (100)	5 (100)	16 (100)
Number of subjects with Day 183 assessment	11 (100)	5 (100)	16 (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 (9)	0	1 (6)
>=1 point	1 (9)	0	1 (6)
>=3 points	0	0	0
>=6 points	0	0	0
No change	0	0	0
Improvement	10 (91)	5 (100)	15 (94)
>=1 point	10 (91)	5 (100)	15 (94)
>=2 points	10 (91)	5 (100)	15 (94)
>=3 points	9 (82)	4 (80)	13 (81)
>=4 points	9 (82)	4 (80)	13 (81)
>=5 points	9 (82)	3 (60)	12 (75)
>=10 points	4 (36)	1 (20)	5 (31)

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

表 59　　CHOP INTEND 総スコアの閾値別の被験者数（続き）

Total CHOP INTEND: thresholds of improvement to Day 302 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 302	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with opportunity to attend Day 302	7 (100)	4 (100)	11 (100)
Number of subjects with Day 302 assessment	7 (100)	4 (100)	11 (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 (29)	0	2 (18)
>=1 point	2 (29)	0	2 (18)
>=3 points	0	0	0
>=6 points	0	0	0
No change	0	1 (25)	1 (9)
Improvement	5 (71)	3 (75)	8 (73)
>=1 point	5 (71)	3 (75)	8 (73)
>=2 points	5 (71)	3 (75)	8 (73)
>=3 points	5 (71)	3 (75)	8 (73)
>=4 points	5 (71)	3 (75)	8 (73)
>=5 points	4 (57)	3 (75)	7 (64)
>=10 points	3 (43)	1 (25)	4 (36)

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

表 59　　CHOP INTEND 総スコアの閾値別の被験者数（続き）

Total CHOP INTEND: thresholds of improvement to Day 365- Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 365	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with opportunity to attend Day 365	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Number of subjects with Day 365 assessment	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 365	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 365	0	0	0
Change in Total CHOP INTEND from baseline to Day 365			
Worsening	2 (33)	0	2 (22)
>=1 point	2 (33)	0	2 (22)
>=3 points	2 (33)	0	2 (22)
>=6 points	2 (33)	0	2 (22)
No change	0	0	0
Improvement	4 (67)	3 (100)	7 (78)
>=1 point	4 (67)	3 (100)	7 (78)
>=2 points	4 (67)	3 (100)	7 (78)
>=3 points	4 (67)	3 (100)	7 (78)
>=4 points	4 (67)	3 (100)	7 (78)
>=5 points	4 (67)	2 (67)	6 (67)
>=10 points	2 (33)	1 (33)	3 (33)

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

表 59　　CHOP INTEND 総スコアの閾値別の被験者数（続き）

Total CHOP INTEND: thresholds of improvement to Day 421 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 421	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with opportunity to attend Day 421	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects with Day 421 assessment	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 421	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 421	0	0	0
Change in Total CHOP INTEND from baseline to Day 421			
Worsening	2 (40)	0	2 (40)
>=1 point	2 (40)	0	2 (40)
>=3 points	1 (20)	0	1 (20)
>=6 points	1 (20)	0	1 (20)
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	3 (60)	0	3 (60)
>=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 60）。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(表 61)。

- Day 64 における 18 例中 15 例（SMN2 コピーを 2 個有する 11 例、3 個有する 4 例）
- Day 183 における 16 例中 16 例（SMN2 コピーを 2 個有する 11 例、3 個有する 5 例）
- Day 302 における 11 例中 11 例（SMN2 コピーを 2 個有する 7 例、3 個有する 4 例）
- Day 365 における 9 例中 9 例（SMN2 コピーを 2 個有する 6 例、3 個有する 3 例）
- Day 421 における 5 例中 5 例（SMN2 コピーを 2 個有する 5 例、3 個有する 0 例）

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 72%、Day 183 で 100%、Day 302 で 100%、Day 365 で 100%、Day 421 で 100%であった（表 62）。

HINE 運動マイルストーン総スコアが減少した被験者は認められなかった。

図 28　　HINE 運動マイルストーンの平均値の経時変化

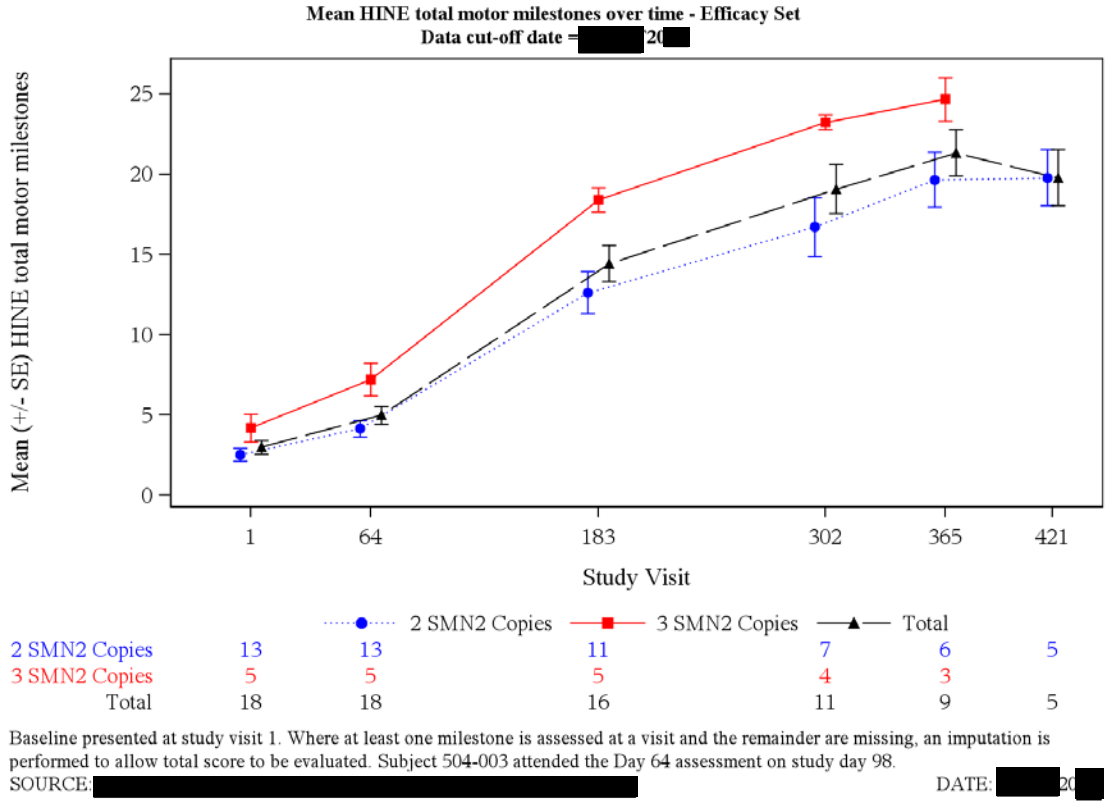


表 60　　HINE 運動マイルストーンのベースラインからの変化

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	13		5		18	
Mean	2.5		4.2		3.0	
SD	1.45		1.92		1.71	
Median	3.0		4.0		3.0	
Min, Max	0, 5		2, 7		0, 7	
Day 64						
n	13	13	5	5	18	18
Mean	4.2	1.6	7.2	3.0	5.0	2.0
Baseline mean	2.5		4.2		3.0	
Baseline median	3.0		4.0		3.0	
SD	1.82	1.26	2.28	2.55	2.35	1.75
Median	4.0	1.0	7.0	3.0	5.0	2.0
Min, Max	1, 7	0, 4	5, 11	0, 7	1, 11	0, 7
Day 183						
n	11	11	5	5	16	16
Mean	12.6	10.0	18.4	14.2	14.4	11.3
Baseline mean	2.6		4.2		3.1	
Baseline median	3.0		4.0		3.0	
SD	4.27	3.87	1.67	3.27	4.53	4.11
Median	14.0	10.0	18.0	14.0	15.5	11.0
Min, Max	6, 20	3, 17	16, 20	11, 18	6, 20	3, 18
Day 302						
n	7	7	4	4	11	11
Mean	16.7	14.6	23.3	18.5	19.1	16.0
Baseline mean	2.1		4.8		3.1	
Baseline median	3.0		4.5		3.0	
SD	4.86	4.54	0.96	1.29	5.03	4.10
Median	17.0	14.0	23.5	18.5	22.0	17.0
Min, Max	11, 23	9, 21	22, 24	17, 20	11, 24	9, 21
Day 365						
n	6	6	3	3	9	9
Mean	19.7	17.7	24.7	19.3	21.3	18.2
Baseline mean	2.0		5.3		3.1	
Baseline median	2.5		5.0		3.0	
SD	4.18	3.61	2.31	2.52	4.30	3.23
Median	19.0	17.5	26.0	19.0	22.0	19.0
Min, Max	14, 25	14, 23	22, 26	17, 22	14, 26	14, 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 60　　HINE 運動マイルストーンのベースラインからの変化（続き）

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
Day 421						
n	5	5			5	5
Mean	19.8	18.2			19.8	18.2
Baseline mean	1.6				1.6	
Baseline median	2.0				2.0	
SD	3.90	3.42			3.90	3.42
Median	20.0	17.0			20.0	17.0
Min, Max	14, 25	14, 23			14, 25	14, 23
Last observed visit						
n	13	13	5	5	18	18
Mean	15.5	12.9	23.2	19.0	17.6	14.6
Baseline mean	2.5		4.2		3.0	
Baseline median	3.0		4.0		3.0	
SD	7.33	7.27	2.68	1.87	7.24	6.78
Median	15.0	14.0	22.0	19.0	20.0	17.0
Min, Max	1, 25	0, 23	20, 26	17, 22	1, 26	0, 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 61　　HINE マイルストーンの閾値別の被験者数

HINE motor milestones: thresholds of improvement to Day 64 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 64	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 64	13 (100)	5 (100)	18 (100)
Number of subjects with Day 64 assessment	13 (100)	5 (100)	18 (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	2 (15)	1 (20)	3 (17)
Improvement	11 (85)	4 (80)	15 (83)
>=1 point	11 (85)	4 (80)	15 (83)
>=2 points	6 (46)	4 (80)	10 (56)
>=3 points	2 (15)	3 (60)	5 (28)
>=4 points	2 (15)	1 (20)	3 (17)

Subject 504-003 attended the Day 64 assessment on study day 98.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 61　　HINE マイルストーンの閾値別の被験者数（続き）

HINE motor milestones: thresholds of improvement to Day 183 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 183	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 183	11 (100)	5 (100)	16 (100)
Number of subjects with Day 183 assessment	11 (100)	5 (100)	16 (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	11 (100)	5 (100)	16 (100)
>=1 point	11 (100)	5 (100)	16 (100)
>=2 points	11 (100)	5 (100)	16 (100)
>=3 points	11 (100)	5 (100)	16 (100)
>=4 points	10 (91)	5 (100)	15 (94)
>=5 points	10 (91)	5 (100)	15 (94)
>=10 points	6 (55)	5 (100)	11 (69)

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

表 61　　HINE マイルストーンの閾値別の被験者数（続き）

HINE motor milestones: thresholds of improvement to Day 302 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 302	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 302	7 (100)	4 (100)	11 (100)
Number of subjects with Day 302 assessment	7 (100)	4 (100)	11 (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	7 (100)	4 (100)	11 (100)
>=1 point	7 (100)	4 (100)	11 (100)
>=2 points	7 (100)	4 (100)	11 (100)
>=3 points	7 (100)	4 (100)	11 (100)
>=4 points	7 (100)	4 (100)	11 (100)
>=5 points	7 (100)	4 (100)	11 (100)
>=10 points	6 (86)	4 (100)	10 (91)
>=15 points	3 (43)	4 (100)	7 (64)
>=20 points	1 (14)	1 (25)	2 (18)

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

表 61　　HINE マイルストーンの閾値別の被験者数（続き）

HINE motor milestones: thresholds of improvement to Day 365 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 365	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 365	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Number of subjects with Day 365 assessment	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 365	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 365	0	0	0
Change in Total HINE motor milestone score from baseline to Day 365			
Worsening	0	0	0
No change	0	0	0
Improvement	6 (100)	3 (100)	9 (100)
>=1 point	6 (100)	3 (100)	9 (100)
>=2 points	6 (100)	3 (100)	9 (100)
>=3 points	6 (100)	3 (100)	9 (100)
>=4 points	6 (100)	3 (100)	9 (100)
>=5 points	6 (100)	3 (100)	9 (100)
>=10 points	6 (100)	3 (100)	9 (100)
>=15 points	4 (67)	3 (100)	7 (78)
>=20 points	2 (33)	1 (33)	3 (33)

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

表 61　　HINE マイルストーンの閾値別の被験者数（続き）

HINE motor milestones: thresholds of improvement to Day 421 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 421	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 421	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects with Day 421 assessment	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 421	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 421	0	0	0
Change in Total HINE motor milestone score from baseline to Day 421			
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	5 (100)	0	5 (100)
>=15 points	4 (80)	0	4 (80)
>=20 points	2 (40)	0	2 (40)

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

表 61　　HINE マイルストーンの閾値別の被験者数（続き）

HINE motor milestones: thresholds of improvement to last study visit - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

last study visit	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Last observed visit	13 (100)	5 (100)	18 (100)
Number of subjects with Last observed visit assessment	13 (100)	5 (100)	18 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Last observed visit	0	0	0
Number of subjects who died prior to Last observed visit	0	0	0
Change in Total HINE motor milestone score from baseline to Last observed visit			
Worsening	0	0	0
No change	2 (15)	0	2 (11)
Improvement	11 (85)	5 (100)	16 (89)
>=1 point	11 (85)	5 (100)	16 (89)
>=2 points	11 (85)	5 (100)	16 (89)
>=3 points	11 (85)	5 (100)	16 (89)
>=4 points	11 (85)	5 (100)	16 (89)
>=5 points	11 (85)	5 (100)	16 (89)
>=10 points	10 (77)	5 (100)	15 (83)
>=15 points	6 (46)	5 (100)	11 (61)
>=20 points	3 (23)	1 (20)	4 (22)

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

表 62　　HINE 運動マイルストーンを達成した被験者の割合

Summary of proportion of subjects who achieved improvement in HINE motor milestones at Day 64 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 64	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 64	13 (100)	5 (100)	18 (100)
Number of subjects with Day 64 assessment	13 (100)	5 (100)	18 (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	8 (62)	2 (40)	10 (56)
Rolling: at least a 1-point increase	2 (15)	1 (20)	3 (17)
Sitting: at least a 1-point increase	2 (15)	2 (40)	4 (22)
Crawling: at least a 1-point increase	3 (23)	3 (60)	6 (33)
Standing: at least a 1-point increase	3 (23)	1 (20)	4 (22)
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)	9	4	13
Proportion (95% CI) (b)	0.69 (0.39-0.90)	0.80 (0.30-0.99)	0.72 (0.46-0.89)

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 62　　HINE 運動マイルストーンを達成した被験者の割合（続き）

Summary of proportion of subjects who achieved improvement in HINE motor milestones at Day 183 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 183	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 183	11 (100)	5 (100)	16 (100)
Number of subjects with Day 183 assessment	11 (100)	5 (100)	16 (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	7 (64)	4 (80)	11 (69)
Achievement of touching toes	4 (36)	4 (80)	8 (50)
Head control: at least a 1-point increase	10 (91)	3 (60)	13 (81)
Rolling: at least a 1-point increase	10 (91)	5 (100)	15 (94)
Sitting: at least a 1-point increase	11 (100)	5 (100)	16 (100)
Crawling: at least a 1-point increase	8 (73)	5 (100)	13 (81)
Standing: at least a 1-point increase	6 (55)	3 (60)	9 (56)
Walking: at least a 1-point increase	3 (27)	3 (60)	6 (38)
Achievement of any of the above in which there are more categories with improvement than with worsening (a)	11	5	16
Proportion (95% CI) (b)	1.00 (0.68-1.00)	1.00 (0.46-1.00)	1.00 (0.76-1.00)

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 62　　HINE 運動マイルストーンを達成した被験者の割合（続き）

Summary of proportion of subjects who achieved improvement in HINE motor milestones at Day 302 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 302	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 302	7 (100)	4 (100)	11 (100)
Number of subjects with Day 302 assessment	7 (100)	4 (100)	11 (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	7 (100)	4 (100)	11 (100)
Achievement of touching toes	7 (100)	4 (100)	11 (100)
Head control: at least a 1-point increase	6 (86)	2 (50)	8 (73)
Rolling: at least a 1-point increase	7 (100)	4 (100)	11 (100)
Sitting: at least a 1-point increase	7 (100)	4 (100)	11 (100)
Crawling: at least a 1-point increase	6 (86)	4 (100)	10 (91)
Standing: at least a 1-point increase	3 (43)	4 (100)	7 (64)
Walking: at least a 1-point increase	2 (29)	3 (75)	5 (45)
Achievement of any of the above in which there are more categories with improvement than with worsening (a)	7	4	11
Proportion (95% CI) (b)	1.00 (0.56-1.00)	1.00 (0.40-1.00)	1.00 (0.68-1.00)

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 efined as at least 2-point decrease or decrease to the lowest possible score of no kicking. For the other 6 ategories, 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]

表 62　　HINE 運動マイルストーンを達成した被験者の割合（続き）

Summary of proportion of subjects who achieved improvement in HINE motor milestones at Day 365 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 365	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 365	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Number of subjects with Day 365 assessment	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 365	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 365	0	0	0
Number of subjects with an improvement from baseline in motor milestones:			
Ability to kick:			
At least a 2-point increase	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Achievement of touching toes	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Head control: at least a 1-point increase	6 (100)	1 (33)	7 (78)
Rolling: at least a 1-point increase	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Sitting: at least a 1-point increase	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Crawling: at least a 1-point increase	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Standing: at least a 1-point increase	4 (67)	3 (100)	7 (78)
Walking: at least a 1-point increase	3 (50)	3 (100)	6 (67)
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)	1.00 (0.52-1.00)	1.00 (0.31-1.00)	1.00 (0.63-1.00)

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 62　　HINE 運動マイルストーンを達成した被験者の割合（続き）

Summary of proportion of subjects who achieved improvement in HINE motor milestones at Day 421 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 421	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Day 421	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects with Day 421 assessment	5 (100)	0	5 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 421	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 421	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	4 (80)	0	4 (80)
Head control: at least a 1-point increase	5 (100)	0	5 (100)
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	4 (80)	0	4 (80)
Walking: at least a 1-point increase	3 (60)	0	3 (60)
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.
SOURCE: [redacted]　　DATE: [redacted]20[redacted]

表 62　　HINE 運動マイルストーンを達成した被験者の割合（続き）

Summary of proportion of subjects who achieved improvement in HINE motor milestones at last study visit - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

last study visit	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in Efficacy Set with an opportunity to attend Last observed visit	13 (100)	5 (100)	18 (100)
Number of subjects with Last observed visit assessment	13 (100)	5 (100)	18 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Last observed visit	0	0	0
Number of subjects who died prior to Last observed visit	0	0	0
Number of subjects with an improvement from baseline in motor milestones:			
Ability to kick:			
At least a 2-point increase	9 (69)	5 (100)	14 (78)
Achievement of touching toes	8 (62)	5 (100)	13 (72)
Head control: at least a 1-point increase	11 (85)	3 (60)	14 (78)
Rolling: at least a 1-point increase	11 (85)	5 (100)	16 (89)
Sitting: at least a 1-point increase	11 (85)	5 (100)	16 (89)
Crawling: at least a 1-point increase	11 (85)	5 (100)	16 (89)
Standing: at least a 1-point increase	8 (62)	5 (100)	13 (72)
Walking: at least a 1-point increase	5 (38)	4 (80)	9 (50)
Achievement of any of the above in which there are more categories with improvement than with worsening (a)	12	5	17
Proportion (95% CI) (b)	0.92 (0.62-1.00)	1.00 (0.46-1.00)	0.94 (0.71-1.00)

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

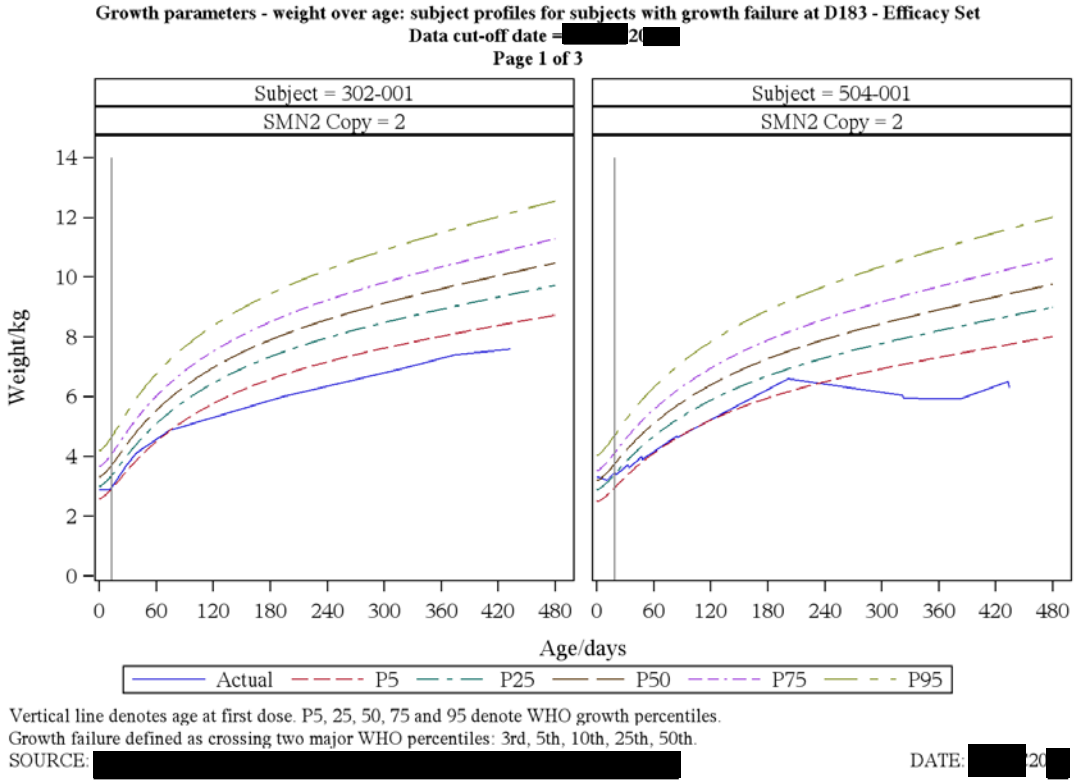
2.3.5.4.3 成長パラメータ

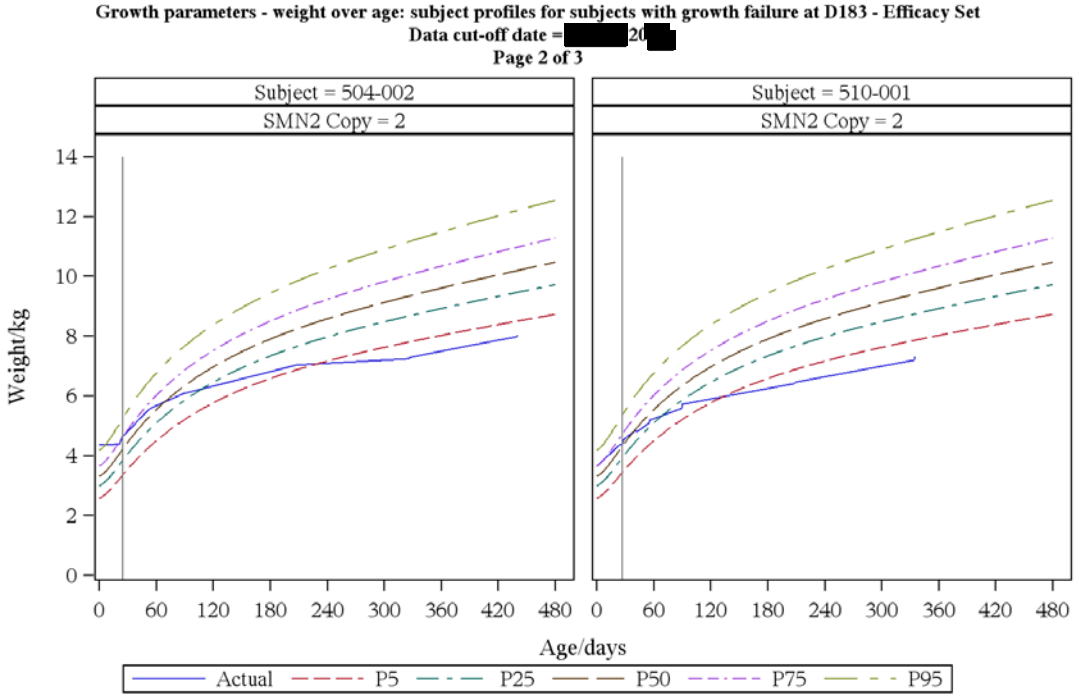
生後 6 ヵ月以下の 4 例（*SMN2* のコピーを 2 個有する被験者 3 例及び *SMN2* のコピーを 3 個有する被験者 1 例）で Day 183 に SMA の症状が認められた。4 例すべてが成長障害（年齢に対する体重［WHO の成長チャートに基づく］が 5 パーセンタイル未満、又は成長速度の遅れにより年齢に相当する体重が 6 ヵ月間にわたって 2 パーセンタイル区分以上の低下と定義）の基準を満たし、そのうちの 1 例には栄養摂取を補助するために経皮胃瘻造設を行った（図 29）。SMA の自然経過とは異なり、全被験者は継続的に成長及び体重増加を示し、年齢相応の運動マイルストーンを達成した。

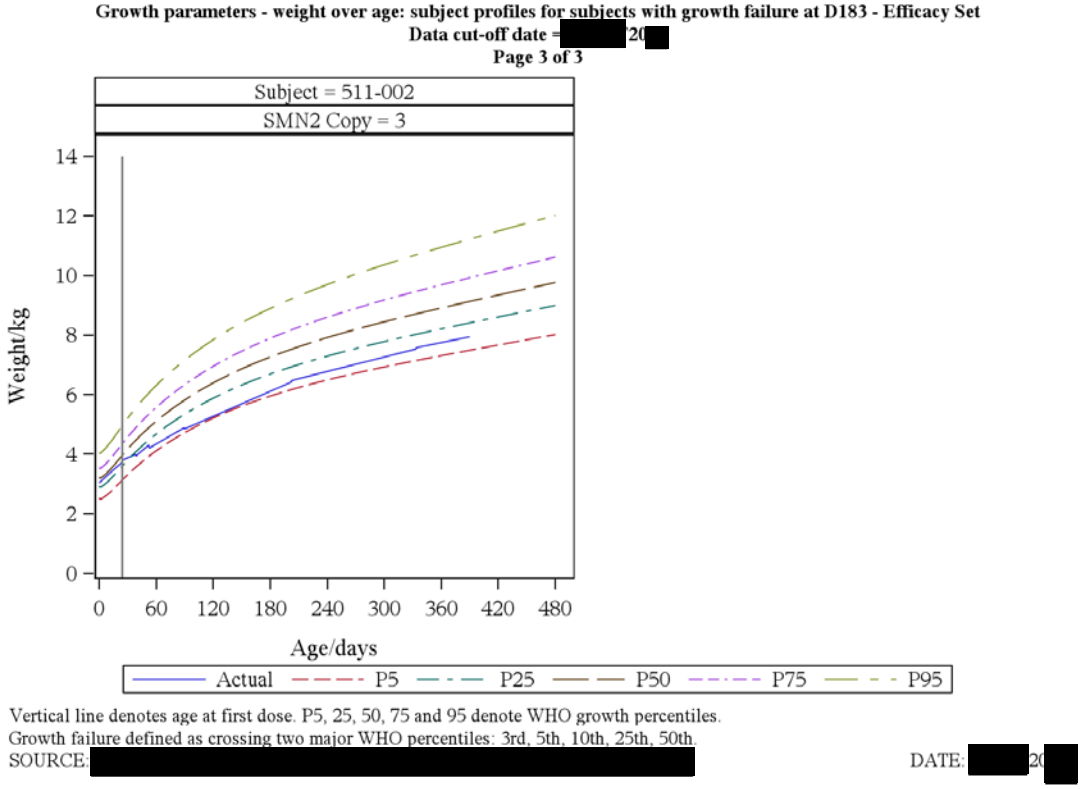
生後 13 ヵ月以下の被験者 4 例（すべて *SMN2* コピー数が 2 個の被験者であり、うち 3 例については上述している）で、事前に定義された SMA の症状が Day 365 に認められた。4 例中 3 例の被験者は体重が WHO の 5 パーセンタイル未満の基準を満たしており、生後 13 ヵ月までに、年齢に相当する体重が 2 パーセンタイル区分以上低下し、年齢相応な全ての WHO マイルストーンを達成することができていなかった。Day 365（約 1 歳）には、これら 4 例はすべて支えなしで座ることができ、うち 1 例は支えられて立つことができた。しかし、4 例中 3 例は支えられて立つことができず、手と膝を使って這うことがすべての被験者で達成されなかった。

成長パラメータのベースラインからの変化量を SM201 改訂 CSR、表 85 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、302、及び 365

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（表 63）。

- Day 64 における 18 例中 8 例（SMN2 コピーを 2 個有する 4 例、3 個有する 4 例）
- Day 183 における 16 例中 13 例（SMN2 コピーを 2 個有する 8 例、3 個有する 5 例）
- Day 302 における 11 例中 8 例（SMN2 コピーを 2 個有する 5 例、3 個有する 3 例）
- Day 365 における 9 例中 6 例（SMN2 コピーを 2 個有する 3 例、3 個有する 3 例）

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）

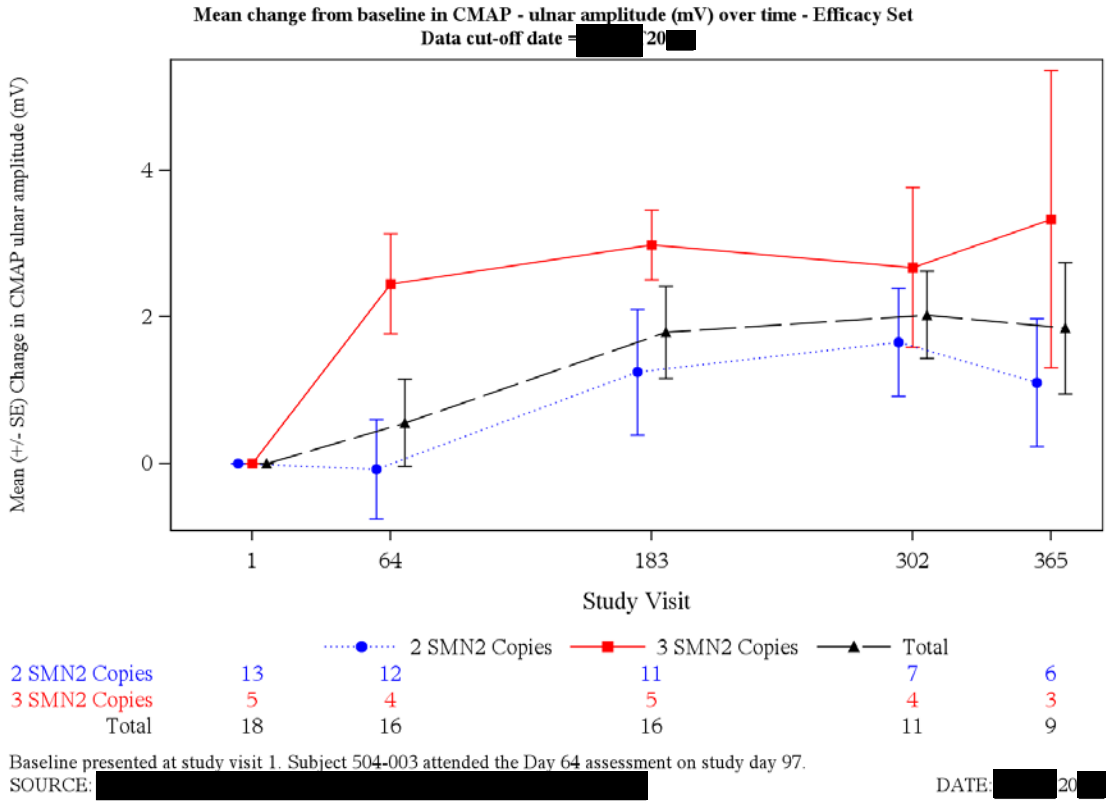


図 31　　CMAP 振幅のベースラインからの変化（腓骨神経）

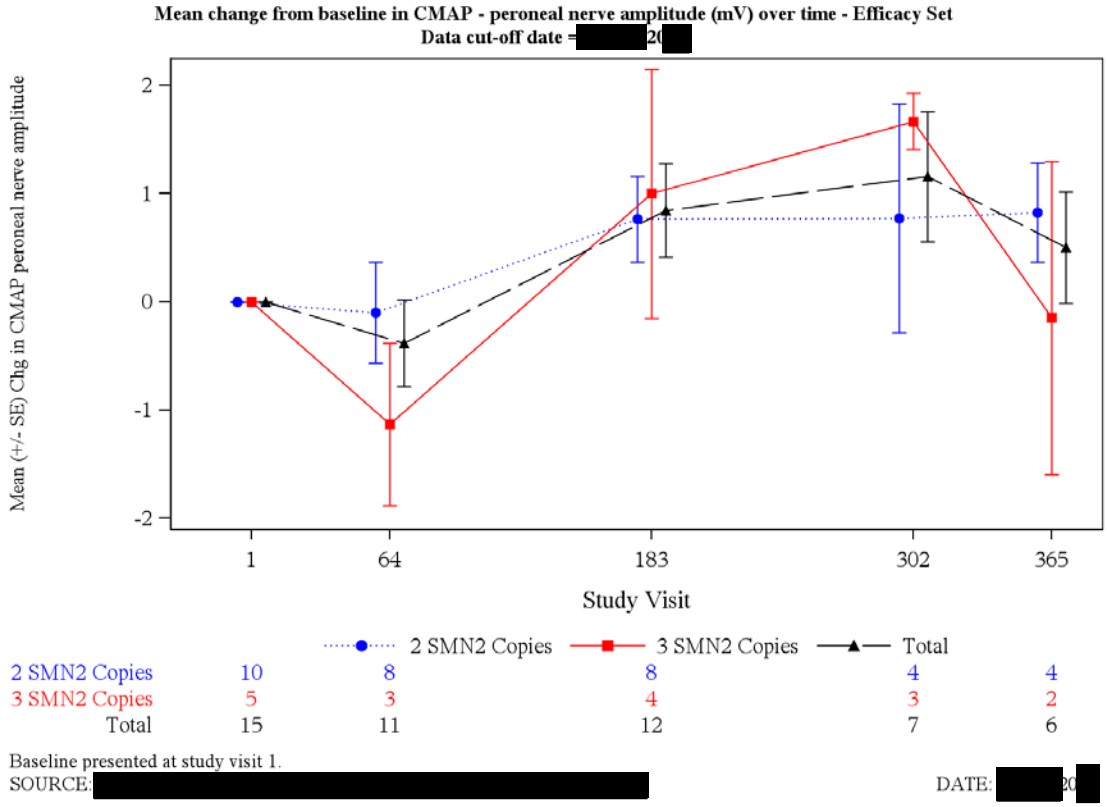


表 63　　CMAP 振幅変化の Threshold（尺骨神経）

CMAP - ulnar amplitude (mV): thresholds of change from baseline to Day 64 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 64	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in efficacy population with opportunity to attend Day 64 assessement	13 (100)	5 (100)	18 (100)
Number of subjects with a Day 64 assessment	12 (92)	4 (80)	16 (89)
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 (31)	4 (80)	8 (44)
>= 1	3 (23)	3 (60)	6 (33)
>= 2	1 (8)	3 (60)	4 (22)
No change (a)	3 (23)	0	3 (17)
Worsening			
>= 0.5	5 (38)	0	5 (28)
>= 1	2 (15)	0	2 (11)
>= 2	1 (8)	0	1 (6)

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 63　　CMAP 振幅変化の Threshold（尺骨神経）（続き）

CMAP - ulnar amplitude (mV): thresholds of change from baseline to Day 183 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 183	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in efficacy population with opportunity to attend Day 183 assessement	11 (100)	5 (100)	16 (100)
Number of subjects with a Day 183 assessment	11 (100)	5 (100)	16 (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	8 (73)	5 (100)	13 (81)
>= 1	6 (55)	5 (100)	11 (69)
>= 2	3 (27)	5 (100)	8 (50)
No change (a)	1 (9)	0	1 (6)
Worsening			
>= 0.5	2 (18)	0	2 (13)
>= 1	1 (9)	0	1 (6)
>= 2	1 (9)	0	1 (6)

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 63　　CMAP 振幅変化の Threshold（尺骨神経）（続き）

CMAP - ulnar amplitude (mV): thresholds of change from baseline to Day 302 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 302	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in efficacy population with opportunity to attend Day 302 assessement	7 (100)	4 (100)	11 (100)
Number of subjects with a Day 302 assessment	7 (100)	4 (100)	11 (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	5 (71)	3 (75)	8 (73)
>= 1	4 (57)	3 (75)	7 (64)
>= 2	2 (29)	2 (50)	4 (36)
No change (a)	2 (29)	1 (25)	3 (27)
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 63　　CMAP 振幅変化の Threshold（尺骨神経）（続き）

CMAP - ulnar amplitude (mV): thresholds of change from baseline to Day 365 - Efficacy Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

Day 365	ISIS 396443 2 SMN2 copies	ISIS 396443 3 SMN2 copies	Total
Number of subjects in efficacy population with opportunity to attend Day 365 assessement	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Number of subjects with a Day 365 assessment	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Number of subjects who discontinued treatment prior to Day 365	0	0	0
Number of subjects who died prior to Day 365	0	0	0
Change in ulnar amplitude from baseline to Day 365			
Improvement			
>= 0.5	3 (50)	3 (100)	6 (67)
>= 1	3 (50)	2 (67)	5 (56)
>= 2	1 (17)	2 (67)	3 (33)
No change (a)	1 (17)	0	1 (11)
Worsening			
>= 0.5	2 (33)	0	2 (22)
>= 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 1.9 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 64）。
- 反復投与後の血漿中 ISIS 396443 濃度は上昇しなかった（図 33、表 65）。
- *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。
- 1 例は抗 ISIS 396443 抗体陽性を示したが、次の来院時の検査結果は陰性となり、これが本中間解析のデータカットオフ日までの本被験者の最後の評価時点となった。本被験者の結果は、SAP に記載された持続性/一過性に関する状態分類システムに基づき、判定不能と判断された。

図 32　　CSF 中 ISIS 396443 濃度の推移

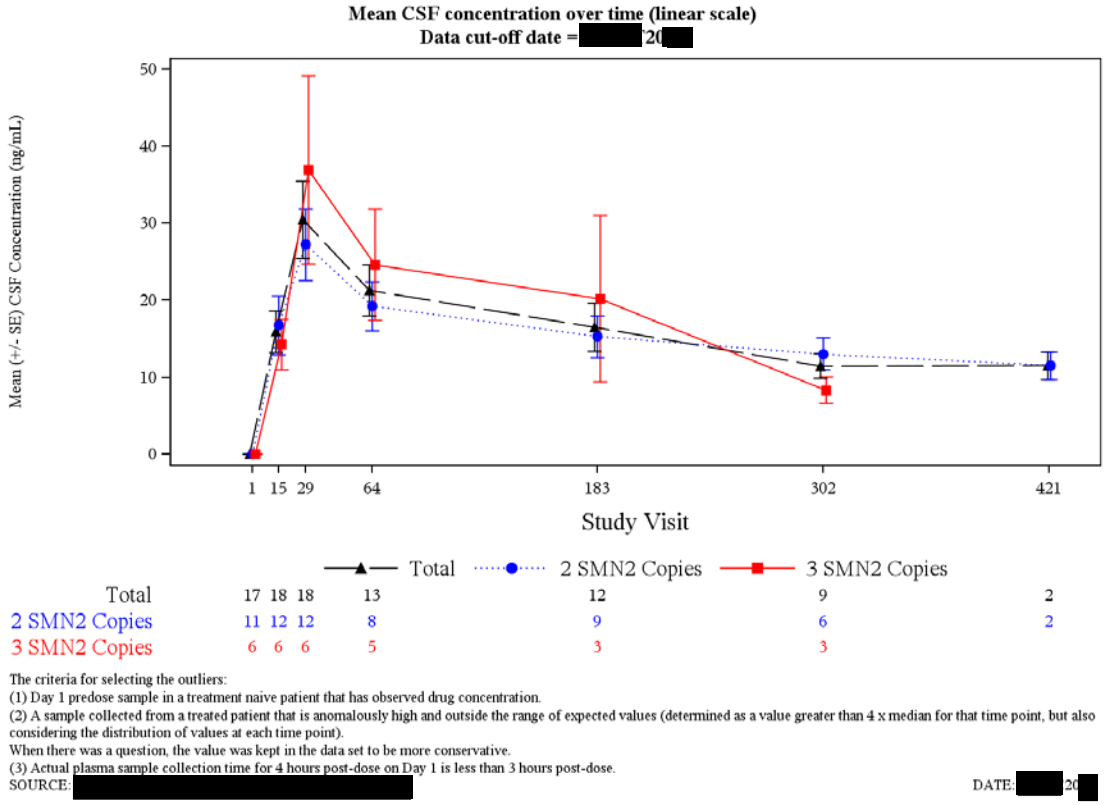


表 64　　CSF 中 ISIS 396443 濃度の要約

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	11	0.0000 +/- 0.00000	6	0.0000 +/- 0.00000		
15	1	PRE-DOSE	12	16.7383 +/- 13.179	6	14.2433 +/- 7.9674	17	0.0000 +/- 0.00000
29	2	PRE-DOSE	12	27.2200 +/- 16.197	6	36.9150 +/- 29.992	18	15.9067 +/- 11.512
64	3	PRE-DOSE	8	19.2125 +/- 8.9946	5	24.6300 +/- 16.198	18	30.4517 +/- 21.364
183	4	PRE-DOSE	9	15.2556 +/- 8.0732	3	20.2200 +/- 18.777	13	21.2962 +/- 11.923
302	5	PRE-DOSE	6	13.0450 +/- 5.1731	3	8.3367 +/- 2.97507	12	16.4967 +/- 10.795
421	6	PRE-DOSE	2	11.5000 +/- 2.5455	0		9	11.4756 +/- 4.9477

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.
(3) Actual plasma sample collection time for 4 hours post-dose on Day 1 is less than 3 hours post-dose.

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

図 33　　血漿中 ISIS 396443 濃度の推移

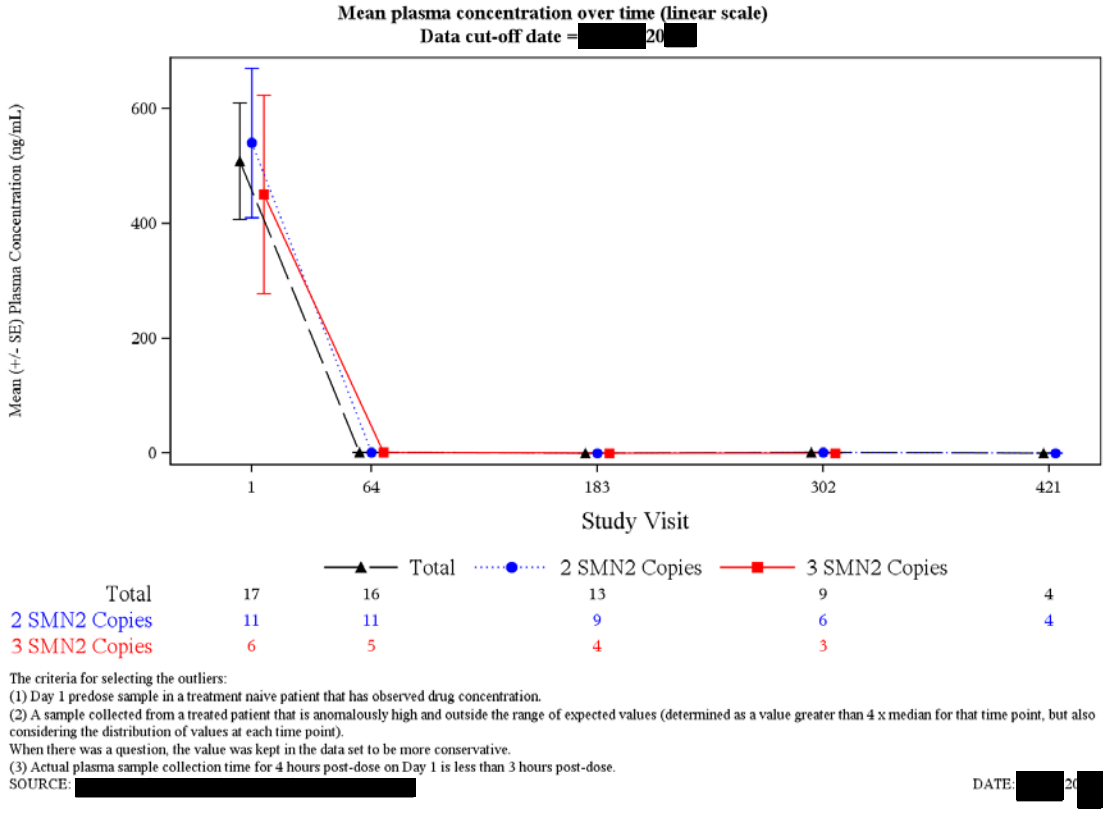


表 65　　血漿中 ISIS 396443 濃度の要約

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	11	540.6 +/- 431.13	6	450.8 +/- 423.77	17	508.9 +/- 417.43
64	3	PRE-DOSE	11	1.6 +/- 0.37	5	1.3 +/- 0.57	16	1.5 +/- 0.44
183	4	PRE-DOSE	9	0.8 +/- 0.28	4	0.8 +/- 0.17	13	0.8 +/- 0.24
302	5	PRE-DOSE	6	1.2 +/- 0.47	3	0.9 +/- 0.18	9	1.1 +/- 0.41
421	6	PRE-DOSE	4	0.7 +/- 0.14	0		4	0.7 +/- 0.14

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.
(3) Actual plasma sample collection time for 4 hours post-dose on Day 1 is less than 3 hours post-dose.

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

2.3.5.6 安全性の結果

データカットオフ日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で、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

- 20 例中計 16 例（80%）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、発熱及び鼻咽頭炎であった（表 66）。
- 有害事象を経験した被験者のほとんどで、重症度は軽度（5 例［25%］）から中等度（9 例［45%］）であり、重度の有害事象を経験したのは 3 件の事象を報告した 2 例（10%）のみである。3 例（15%）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］、発熱、好酸球数、リンパ球数、白血球数の増加を伴う ALT と AST の増加［1 例］）が（表 67）、治験責任医師により治験薬投与と多分関連ありと判断された（表 68）。5 例（25%）に発現した有害事象（腰椎穿刺後不快感及び硬膜下血腫［1 例］、腰椎穿刺後症候群、脊髄血腫及び高血圧［1 例］、硬膜外血腫、体重支持困難、頻脈及び筋力低下［1 例］、硬膜外出血、脊椎くも膜下出血、反射亢進及び頻脈［1 例］、処置後浮腫［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。
- 重篤な有害事象として、気管支炎、息詰まり及び肺炎が 1 例、肺炎が 1 例、尿路感染が 1 例、成長障害が 1 例、発熱が 1 例で報告され、腹部膨満、呼吸窮迫、脱水、ライノウイルス感染及び腰椎穿刺後症候群が 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（表 69）。
- 好酸球数が高値に変動した 14 例中 12 例で当該変動は軽度であり（500～1500 個/μL）、1500 個/μL を上回る変動は 2 例で 1 件ずつ報告された。これらの事象は 14 例中 7 例で回復した。
- 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 9 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。大多数のの CK 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 66　　有害事象の発現状況

Incidence of adverse events by system organ class and preferred term - ITT Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

system organ class preferred term	Study SM201 12 mg
Number of subjects dosed	20 (100)
Number of subjects with an event	16 (80)
感染症および寄生虫症	13 (65)
上気道感染	8 (40)
鼻咽頭炎	4 (20)
インフルエンザ	3 (15)
中耳炎	3 (15)
ウイルス性胃腸炎	2 (10)
肺炎	2 (10)
鼻炎	2 (10)
ライノウイルス感染	2 (10)
細気管支炎	1 (5)
気管支炎	1 (5)
ブドウ球菌性耳感染	1 (5)
膿痂疹	1 (5)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (5)
ウイルス性肺炎	1 (5)
皮膚感染	1 (5)
レンサ球菌感染	1 (5)
尿路感染	1 (5)
皮膚および皮下組織障害	9 (45)
皮膚炎	2 (10)
おむつ皮膚炎	2 (10)
貨幣状湿疹	1 (5)
紅斑	1 (5)
点状出血	1 (5)
発疹	1 (5)
紅斑性皮疹	1 (5)
脂漏性皮膚炎	1 (5)
胃腸障害	8 (40)
腹部膨満	2 (10)
便秘	2 (10)
放屁	2 (10)
胃食道逆流性疾患	2 (10)
腹部不快感	1 (5)
下痢	1 (5)
嚥下障害	1 (5)
生歯	1 (5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (30)
発熱	5 (25)
適用部位紅斑	1 (5)
注入部位内出血	1 (5)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: System organ classes are presented by decreasing incidence.

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

表 66　　有害事象の発現状況（続き）

Incidence of adverse events by system organ class and preferred term - ITT Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

system organ class preferred term	Study SM201 12 mg
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (30)
咳嗽	3 (15)
鼻閉	3 (15)
鼻漏	3 (15)
息詰まり	1 (5)
呼吸性アシドーシス	1 (5)
呼吸窮迫	1 (5)
上気道うっ血	1 (5)
代謝および栄養障害	4 (20)
脱水	2 (10)
成長障害	2 (10)
体重増加不良	1 (5)
傷害、中毒および処置合併症	3 (15)
節足動物咬傷	1 (5)
転倒	1 (5)
処置後合併症	1 (5)
処置後不快感	1 (5)
処置後腫脹	1 (5)
硬膜下血腫	1 (5)
臨床検査	3 (15)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5)
体温上昇	1 (5)
好酸球数増加	1 (5)
リンパ球数増加	1 (5)
酸素飽和度低下	1 (5)
白血球数増加	1 (5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (15)
筋力低下	2 (10)
関節拘縮	1 (5)
頭位性斜頭症	1 (5)
斜頚	1 (5)
体重支持困難	1 (5)
神経系障害	3 (15)
筋緊張低下	2 (10)
反射亢進	1 (5)
血液およびリンパ系障害	2 (10)
好酸球増加症	1 (5)
好中球減少症	1 (5)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: System organ classes are presented by decreasing incidence.

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

表 66　　有害事象の発現状況（続き）

Incidence of adverse events by system organ class and preferred term - ITT Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

system organ class preferred term	Study SM201 12 mg
心臓障害	2 (10)
頻脈	2 (10)
免疫系障害	2 (10)
食物アレルギー	1 (5)
季節性アレルギー	1 (5)
血管障害	2 (10)
高血圧	1 (5)
蒼白	1 (5)
眼障害	1 (5)
後天性涙道狭窄	1 (5)
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)
脂漏性角化症	1 (5)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (5)
臍肉芽腫	1 (5)
生殖系および乳房障害	1 (5)
外陰腟発疹	1 (5)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: System organ classes are presented by decreasing incidence.

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

表 67　　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	Severe	Total
Number of subjects dosed				20 (100)
Number of subjects with an event	5 (25)	9 (45)	2 (10)	16 (80)
感染症および寄生虫症	6 (30)	5 (25)	2 (10)	13 (65)
上気道感染	5 (25)	3 (15)	0	8 (40)
鼻咽頭炎	4 (20)	0	0	4 (20)
インフルエンザ	1 (5)	2 (10)	0	3 (15)
中耳炎	1 (5)	2 (10)	0	3 (15)
ウイルス性胃腸炎	2 (10)	0	0	2 (10)
肺炎	0	1 (5)	1 (5)	2 (10)
鼻炎	2 (10)	0	0	2 (10)
ライノウイルス感染	0	1 (5)	1 (5)	2 (10)
細気管支炎	0	1 (5)	0	1 (5)
気管支炎	0	1 (5)	0	1 (5)
ブドウ球菌性耳感染	1 (5)	0	0	1 (5)
膿痂疹	0	1 (5)	0	1 (5)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (5)	0	0	1 (5)
ウイルス性肺炎	1 (5)	0	0	1 (5)
皮膚感染	1 (5)	0	0	1 (5)
レンサ球菌感染	1 (5)	0	0	1 (5)
尿路感染	0	1 (5)	0	1 (5)
皮膚および皮下組織障害	7 (35)	2 (10)	0	9 (45)
皮膚炎	2 (10)	0	0	2 (10)
おむつ皮膚炎	1 (5)	1 (5)	0	2 (10)
貨幣状湿疹	1 (5)	0	0	1 (5)
紅斑	1 (5)	0	0	1 (5)
点状出血	1 (5)	0	0	1 (5)
発疹	1 (5)	0	0	1 (5)
紅斑性皮疹	1 (5)	0	0	1 (5)
脂漏性皮膚炎	0	1 (5)	0	1 (5)
胃腸障害	6 (30)	2 (10)	0	8 (40)
腹部膨満	2 (10)	0	0	2 (10)
便秘	1 (5)	1 (5)	0	2 (10)
放屁	2 (10)	0	0	2 (10)
胃食道逆流性疾患	2 (10)	0	0	2 (10)
腹部不快感	1 (5)	0	0	1 (5)
下痢	1 (5)	0	0	1 (5)
嚥下障害	1 (5)	0	0	1 (5)
生歯	0	1 (5)	0	1 (5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (15)	3 (15)	0	6 (30)
発熱	2 (10)	3 (15)	0	5 (25)

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 67　　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	Severe	Total
適用部位紅斑	1 (5)	0	0	1 (5)
注入部位内出血	1 (5)	0	0	1 (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (20)	1 (5)	1 (5)	6 (30)
咳嗽	3 (15)	0	0	3 (15)
鼻閉	3 (15)	0	0	3 (15)
鼻漏	3 (15)	0	0	3 (15)
息詰まり	0	1 (5)	0	1 (5)
呼吸性アシドーシス	1 (5)	0	0	1 (5)
呼吸窮迫	0	0	1 (5)	1 (5)
上気道うっ血	1 (5)	0	0	1 (5)
代謝および栄養障害	2 (10)	2 (10)	0	4 (20)
脱水	1 (5)	1 (5)	0	2 (10)
成長障害	1 (5)	1 (5)	0	2 (10)
体重増加不良	1 (5)	0	0	1 (5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (10)	1 (5)	0	3 (15)
節足動物咬傷	1 (5)	0	0	1 (5)
転倒	1 (5)	0	0	1 (5)
処置後合併症	1 (5)	0	0	1 (5)
処置後不快感	1 (5)	0	0	1 (5)
処置後腫脹	1 (5)	0	0	1 (5)
硬膜下血腫	0	1 (5)	0	1 (5)
臨床検査	2 (10)	1 (5)	0	3 (15)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	0	0	1 (5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	0	0	1 (5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5)	0	1 (5)
体温上昇	1 (5)	0	0	1 (5)
好酸球数増加	1 (5)	0	0	1 (5)
リンパ球数増加	1 (5)	0	0	1 (5)
酸素飽和度低下	1 (5)	0	0	1 (5)
白血球数増加	1 (5)	0	0	1 (5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (10)	1 (5)	0	3 (15)
筋力低下	2 (10)	0	0	2 (10)
関節拘縮	1 (5)	0	0	1 (5)
頭位性斜頭症	1 (5)	0	0	1 (5)
斜頚	0	1 (5)	0	1 (5)
体重支持困難	1 (5)	0	0	1 (5)

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 67　　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	Severe	Total
神経系障害	3 (15)	0	0	3 (15)
筋緊張低下	2 (10)	0	0	2 (10)
反射亢進	1 (5)	0	0	1 (5)
血液およびリンパ系障害	1 (5)	1 (5)	0	2 (10)
好酸球増加症	1 (5)	0	0	1 (5)
好中球減少症	0	1 (5)	0	1 (5)
心臓障害	2 (10)	0	0	2 (10)
頻脈	2 (10)	0	0	2 (10)
免疫系障害	1 (5)	1 (5)	0	2 (10)
食物アレルギー	1 (5)	0	0	1 (5)
季節性アレルギー	0	1 (5)	0	1 (5)
血管障害	1 (5)	1 (5)	0	2 (10)
高血圧	0	1 (5)	0	1 (5)
蒼白	1 (5)	0	0	1 (5)
眼障害	1 (5)	0	0	1 (5)
後天性涙道狭窄	1 (5)	0	0	1 (5)
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	0	1 (5)
脂漏性角化症	1 (5)	0	0	1 (5)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (5)	0	0	1 (5)
臍肉芽腫	1 (5)	0	0	1 (5)
生殖系および乳房障害	1 (5)	0	0	1 (5)
外陰腟発疹	1 (5)	0	0	1 (5)

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 68　　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 adverse events by relationship to study drug - ITT Set
Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	Study SM201
	12 mg
Number of subjects dosed	20 (100)
Number of subjects with an event	3 (15)
心臓障害	1 (5)
頻脈	1 (5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5)
発熱	1 (5)
臨床検査	1 (5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)
好酸球数増加	1 (5)
リンパ球数増加	1 (5)
白血球数増加	1 (5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5)
筋力低下	1 (5)
体重支持困難	1 (5)
神経系障害	1 (5)
反射亢進	1 (5)

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 strongest relationship.

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

表 69　　重篤な有害事象の発現状況

Incidence of serious adverse events by system organ class and preferred term - ITT Set

Data cut-off date = [redacted]20[redacted]

	ISIS 396443
Number of subjects dosed	20 (100)
Number of subjects with an event	6 (30)
感染症および寄生虫症	4 (20)
肺炎	2 (10)
気管支炎	1 (5)
ライノウイルス感染	1 (5)
尿路感染	1 (5)
代謝および栄養障害	2 (10)
脱水	1 (5)
成長障害	1 (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10)
息詰まり	1 (5)
呼吸窮迫	1 (5)
胃腸障害	1 (5)
腹部膨満	1 (5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5)
発熱	1 (5)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3: System organ classes are presented by decreasing incidence.

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）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 551-001

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］、食物による窒息状態［MedDRA 基本語：息詰まり］、肺炎［MedDRA 基本語：肺炎］

遺伝学的に診断された未発症脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内反復投与された ISIS 396443 の有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する第 2 相、非盲検試験に登録された生後[redacted]週齢の脊髄性筋萎縮症の男児（守秘義務規定により人種は報告されていない）で、「気管支炎」、「食物による窒息状態」、及び「肺炎」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、及び Day 64 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射を受け、その後 Day 183、Day 302、Day 421、Day 540、Day 659、及び Day 778 に維持投与を受ける。関連する病歴には高ビリルビン血症がある。本被験者のベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 39 であった。発現時の関連する併用薬として、ビタミン D があった。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302、及び Day 421 の注射を受けた。

重篤な有害事象（報告事象名）：気管支炎［MedDRA 基本語：気管支炎］

3 回目の注射から 8 日後及び初回の注射から 35 日後の Day 36 に、本被験者は気管支炎を発症し、その後、同日入院した。入院時の身体診察では、本被験者は発熱（体温の記載なし）及びわずかな脱水はあったが、全身状態は平均的で、正常な肺胞呼吸音が観察された。胸部 X 線では右肺に局所性病変は認められなかったが、左肺は心陰影及び胸腺により不明瞭であった。臨床検査の結果は、C 反応性タンパク（CRP）3.29 mg/L（基準範囲：<5.0 mg/mL）、プロカルシトニン 0.30 ng/mL（基準範囲：<0.09 ng/mL）、クレアチンキナーゼ MB（CK-MB）13.28 ng/mL（基準範囲：<5 ng/mL）、N 末端プロホルモン脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-pro-BNP）1463 pg/mL（基準範囲： <110 pg/mL）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）214 U/L（基準範囲： <252 U/L）、及び総ビリルビン 1.35 mg/dL（基準範囲：0.3 ～1.2 mg/dL）であった。気管支炎に関するその他の臨床検査及び診断検査の所見は記載されなかった。X 線検査の結果に基づき、心電図検査（ECG）を実施したところ、洞調律は 175 bpm、V4～V6 に T 波異常を認めた。心エコーでは卵円孔開存、心内膜の小柱形成、左心房中隔拡大が示された。循環器科の診察では、散発的な咳嗽発作、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に強調、動悸時の腹部痛を認めた。本被験者にスピロノラクトンを投与し、左室心筋緻密化障害心筋症を観察し、酸素飽和度をモニターした（詳細の記載なし）。24 時間ホルター心電図では、複雑な心室性不整脈（上室性期外収縮 2 回）が認められた。本被験者の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したところ、不整脈は消失した。さらに、気管支炎に対して抗生物質（詳細不明）の投与を開始した。このほかに、静脈内輸液、セフロキシム、乳酸菌、パラセタモール、ブデソニド、L-アスパラギン酸水素マグネシウム、プロプラノロール、クロトリマゾールの投与、及び塩化ナトリウムの吸入療法を行った。Day 38 に、ECG は洞調律 120 bpm を示した。Day 42 に、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 が 0.038 µg/L（基準範囲： <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のモニタリングは、上室期外収縮 2 回、心室期外収縮 1 回を示した。Day 43 の心エコーでは、左心房腔拡大（正常な大きさの平均の 136%）、及び及び左心室心内膜の小柱形成増加が認められた。Day 45 に、本被験者は補助なしでうまく摂食し、呼吸していた。Day 49 に、本被験者は退院し、気管支炎は消失したと思われた。退院時の臨床検査では、CK-MB が増加し（13.94 ng/mL）、CPK（167 U/L）及びトロポニン I（0.029 µg/L）の数値は正常であった。再度実施した心エコーでは、左心室心内膜の小柱形成増加、直径 2.3 mm の卵円孔開存、心房中隔に存在する左房から右房への血流が依然として認められた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験担当医師は「気管支炎」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、「気管支炎」を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象（報告事象名）：食物による窒息状態［MedDRA 基本語：息詰まり］

本被験者は以前、「気管支炎」のために本試験中に入院していた。発現時の関連する併用薬として fitostimoline 及び塩化ナトリウムがあった。6 回目の注射から 9 日後及び初回注射から 309 日後の Day 310 に、本被験者は、カーシートに座っているときに食物を吸い込み、その後顔が青ざめた。報告によれば、本被験者の体は「たるんで」しまった。本被験者は口対口換気及び心臓マッサージを用いた蘇生術を受けた。救急隊の到着時、本被験者の酸素飽和度は 78%であった。本被験者を「軽くたたく」と、自発呼吸を開始した。酸素療法の施行により、100%の酸素飽和度が達成された。病院に到着時、本被験者はかなり良い状態で、激しい呼吸努力の兆候はなかった。その後、同日に本被験者は入院し、詳しい検査を受けた。入院時のバイタルサインは、酸素飽和度 95%～98%、呼吸数 65 回/分、心拍数 157 bpm であった。入院期間中の臨床検査値は正常範囲内にあった。入院時及び退院時の胸部 X 線では、空いた胸膜腔によるエアートラッピングの兆候は見られず、肺実質の陰影もなかった。治療として、アモキシシリン/クラブラン酸、静脈内輸液、不特定の乳酸菌、及び吸入サッカロマイセス・ブラウディ/塩化ナトリウムを投与した。Day 314 に、本事象は消失したと思われ、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験担当医師は「食物による窒息状態」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、「食物による窒息状態」を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象（報告事象名）：肺炎［MedDRA 基本語：肺炎］

本被験者は以前、気管支炎及び息詰まりのために本試験中に入院していた。発現時の関連する併用薬は報告されなかった。6 回目の注射から 105 日後及び初回の注射から 405 日後の Day 406 に、本被験者は肺炎を発症し、その後、同日入院した。本被験者は呼吸困難及び発熱（体温の記載なし）を呈し、咳嗽及び鼻水が数日間続いていた。入院時の身体診察で、赤くなった扁桃腺の肥大、肺胞音、乾燥した粗いラ音を認めた。Day 409 に、臨床検査の結果は、CRP が 9.24 mg/mL

（基準範囲：<5.0 mg/mL）に増加し、全血球は正常範囲内であった。尿検査は陰性であった。本被験者に、セフロキシム、アミカシン、ラクトバチルス・ヘルヴェティクス/ラクトバチルス・ラムノサス、ブデソニド、イプラトロピウム/フェノテロール、アンブロキソール、アセトアミノフェン、ナイスタチン、塩化ナトリウム、及びブロムヘキシンを投与した。Day 412 に実施した経過観察の胸部 X 線は、以前 Day 406 に実施したスキャンと比較して、右肺門部上極の潤滑巣が小さく、肺門部の中央部分に変化を認めなかった（詳細の記載なし）。その他の目に見える肺野に、限局性病変はなかった。Day 413 に、CRP は 2.21 mg/L で正常であった。Day 417 に、本事象は消失したと思われ、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験担当医師は「肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、「肺炎」を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

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］

遺伝学的に診断された未発症脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内反復投与された ISIS 396443 の有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する第 2 相、非盲検試験に登録された生後 [redacted] 週齢の脊髄性筋萎縮症の女児（守秘義務規定により人種は報告されていない）で、「肺炎」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、及び Day 64 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射を受け、その後 Day 183、Day 302、Day 421、Day 540、Day 659、及び Day 778 に維持投与を受ける。本被験者に関連する病歴はなかった。本被験者のベースラインの CHOP INTEND 総スコアは 40 であった。関連する併用薬として、ビタミン D があった。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302、及び Day 421 の注射を受けた。

3 回目の注射から 13 日後及び初回注射から 40 日後の Day 41 に、本被験者は、肺炎の疑いがある呼吸器感染症を発症し、その後、同日入院した。入院時の胸部聴診では、肺胞音は正常だが、両肺から乾性ラ音を聴取した。胸部 X 線では、両側肺門付近に限局性の小さな実質性陰影を認めたが、その他の限局性病変は認めなかった。臨床検査では、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）は 280 U/L（基準範囲：<252 U/L）、クレアチンキナーゼ MB（CK-MB）は 35.51 ng/mL（基準範囲：<5 ng/mL）、トロポニン I は 0.072 µg/L（基準範囲： <0.04 µg/L）、及び 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（基準範囲： <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、左心室の左から右への血流及び大量の小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で、心室再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。本被験者にはセフロキシム、乳酸菌、グリセリン座薬、吸入塩化ナトリウム及びブデソニドを投

与した。Day 47 の経過観察の臨床検査では、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、本被験者は退院し、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験担当医師は「肺炎」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、「肺炎」を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には点で未知の事象と評価された。

プロトコール番号：232SM201
被験者番号：504-001
生年月日：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）：腰椎穿刺後の CSF 漏れ［MedDRA 基本語：腰椎穿刺後症候群］、腹部膨満［MedDRA 基本語：腹部膨満］、呼吸窮迫［MedDRA 基本語：呼吸窮迫］、脱水［MedDRA 基本語：脱水］、呼吸窮迫［MedDRA 基本語：呼吸窮迫］、 ライノウイルス/エンテロウイルス感染［MedDRA 基本語：ライノウイルス感染］
有害事象（報告事象名）：下部脊柱管髄腔内血腫［MedDRA 基本語：脊髄血腫］、一過性高血圧症［MedDRA 基本語：高血圧］

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第 II 相非盲検試験に登録された SMA 患者である生後 [redacted] 日の白人女児における「腰椎穿刺後の CSF 漏れ」による入院を要する、医学的に重大な重篤な有害事象、「腹部膨満」、「呼吸窮迫」、「脱水」、「呼吸窮迫」、「ライノウイルス/エンテロウイルス」による入院を要する重篤な有害事象、「下部脊柱管髄腔内血腫」及び「一過性高血圧症」の有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、ISIS 396443 の 12 mg 相当量を Day 1、15、29、64 に腰椎穿刺により投与した後、維持投与を Day 183、302、421、540、659、778 に実施する。本被験者の病歴は不明、腰椎穿刺後症候群及び脊髄血腫発現時の併用薬はなかった。本被験者のベースラインの CHOP INTEND スコアは合計 59 であった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302、Day 421 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

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］
治験薬投与前の有害事象（報告事象名）：下部脊柱管髄腔内血腫［MedDRA 基本語：脊髄血腫］

本被験者は Day -4 に治験薬初回投与のための腰椎穿刺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。本被験者には 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 回目の腰椎穿刺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、被験者の腰椎穿刺は成功し、盲検下での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室内空気での呼吸、経口食を摂取していた。本被験者は Day 1 に退院、同日、CSF 漏れは消失したと考えられた。腰椎穿刺後症候群は、翌日消失したと判断された。治験薬の投与は本事象のため一時中断された。

治験担当医師は「腰椎穿刺後の CSF 漏れ」を重度、「下部脊柱管髄腔内血腫」を中等度、治験薬と関連なし、腰椎穿刺と関連ありと評価した。治験依頼者は「腰椎穿刺後の CSF 漏れ」を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象（報告事象名）：腹部膨満［MedDRA 基本語：腹部膨満］、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。発現時の併用薬として、塩化ナトリウム吸入剤、コレカルシフェロール、及びシメチコンが挙げられる。Day 9 に非重篤な鼓腸（軽度及び治験薬との関連なし）が報告された。2 回目の投与の翌日、初回投与から 15 日後の Day 16 に、被験者は腹部膨満を認めて救急治療室に搬送された。本被験者の母親によると、本被験者はミルクをよく飲むが便秘であった（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。2 L の酸素装着、腹壁減圧のための経鼻胃管を挿入、低断続的壁吸引を設定した。本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、腹部膨満は消失したと考えられた。同日、本被験者は呼吸窮迫を発症した。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）本被験者は退院した。呼吸窮迫は Day 22 に消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験担当医師は「腹部膨満」及び「呼吸窮迫」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は「腹部膨満」及び「呼吸窮迫」は治験薬と関連なしと評価した。両事象はいずれも報告時には未知の事象と評価された。

有害事象（報告事象名）：一過性高血圧症［MedDRA 基本語：高血圧］

本被験者は、腰椎穿刺後の CSF の漏れ、腹部膨満、呼吸窮迫により入院したことがある。発現時の併用薬として、塩化ナトリウム吸入剤、コレカルシフェロール、及びシメチコンが挙げられる。4 回目の投与から約 1 時間後、初回投与から 65 日後の Day 66 に、本被験者は非重篤な高血圧を発現。バイタルサインは血圧 111/71 mmHg、体温 36.9℃、心拍数 138 bpm、呼吸数 44 回/分であった。その他の詳細は記載されていない。本事象に対する治療は行われなかった。5 分後、本事象は消失したと判断された（バイタルサインの報告なし）。ISIS 396443 が投与され、その 1 時間後のバイタルサインは、血圧 94/52 mmHg であった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験担当医師は、「一過性高血圧症」を中等度、治験薬と関連なし、腰椎穿刺と多分関連ありと評価した。

重篤な有害事象（報告事象名）：脱水［MedDRA 基本語：脱水］、呼吸窮迫［MedDRA 基本語：呼吸窮迫］、 ライノウイルス/エンテロウイルス感染［MedDRA 基本語：ライノウイルス感染］

本被験者は、腰椎穿刺後の CSF の漏れ、腹部膨満、呼吸窮迫により入院したことがある。発現時の併用薬として、塩化ナトリウム吸入剤、コレカルシフェロール、及びシメチコンが挙げられる。Day 380 に、本被験者はうっ血と、非重篤な咳嗽及び 102°F の発熱（いずれも軽度及び治験薬との関連なしと評価）を発現。かかりつけの小児科医はウイルス性上気道感染と診断した。発熱に対する治療薬として、アセトアミノフェン及びイブプロフェンを投与した。夜間、本被験者の呼吸仕事量が増加､睡眠時の酸素飽和度が 80%半ばにまで低下した｡6 回目の投与から 77 日後、初回投与から 380 日後の Day 381 に、本被験者は病院に搬送され、検査を受けた。胸部 X 線は正常であった。救急科で、持続性の頻呼吸及び呼吸仕事量増加が認められたが、低酸素症は見られなかった。その後本被験者は、経過観察及びさらなる管理のため、別の医療機関に転院した。本被験者は当初鼻カニューレからの 2 L の酸素補給を受けたが､呼吸仕事量増加により酸素量を 3 L に増加した。入院時のバイタルサインは血圧 113/77 mmHg、脈拍 144 bpm、体温 97.9°F、呼吸数 32 回/分、酸素飽和度 97%であった。呼吸器ウイルス検査は、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。アルブテロール、塩化ナトリウム吸入、プレドニゾンが投与、睡眠時及び呼吸仕事量増加時に BiPAP が装着された。咳嗽及び発熱の事象は、呼吸窮迫及びライノウイルス感染の重篤な有害事象に悪化した。本被験者には脱水も見られ、静注輸液及び生理食塩水のボーラス投与がなされた。Day 382 の胸部 X 線は、肺過膨張の増悪、左肺底の無気肺の浸潤を伴う細気管支炎の懸念を示す所見であった。血液ガス検査の結果は問題なかった。胸部理学療法（PT）が追加され、臨床的改善とともに BiPAP の設定を上昇させた。その後、日中の BiPAP による換気補助を徐々に取りやめ、その後中止した。経口摂取量の低下により、本被験者の尿量が減少、その後水分補給を目的としたペディアライトの補給を開始するため、経鼻胃管を留置した。Day 385 に本事象は消失したと判断され、Day 386 に本被験者は退院した。退院時の X 線は、気管支壁肥厚を示し、特に右中葉に気管支拡張症の疑いが見られた。退院時、本被験者は維持栄養補給に対する忍容を示し、排尿量が改善、排便量も安定した。プレドニゾンの投与をさらに 2 回、アルブテロール点鼻剤、イプラトロピウムスプレー式点鼻薬を引き続き投与した。退院後の呼吸補助として用手的胸部理学療法､、咳介助、睡眠時の BiPAP の使用を予定した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験担当医師は「脱水」を中等度､「呼吸窮迫」及び「ライノウイルス/エンテロウイルス感染」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は「脱水」､「呼吸窮迫」及び「ライノウイルス/エンテロウイルス感染」と治験薬と関連なしと評価した。いずれの事象も報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：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］

遺伝学的に診断された未発症脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内反復投与された ISIS 396443 の

有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する第 2 相、非盲検試験に登録された生後 [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人男児で、医学的に重要な「成長障害」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射、及び Day 183、Day 302、Day 421、Day 540 、Day 659、及び Day 778 に維持投与を受けた。病歴の報告はなかった。被験者のベースライン時の CHOP INTEND 総スコアは 45 であった。併用薬はフシジン酸及びビタミン D であった。.

被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に ISIS 396443 の初回投与を受け、その後は、Day 15, Day 29, Day 64, Day 183, 及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

Day 30、被験者の体重増加は頭打ちになり始めた。軽度な体重増加不良が Day 29 に報告された。Day 72 頃、被験者は胃不調、及び逆流性胃症を発現し、ラチニジンを投与した。嚥下検査を行ったが、誤嚥のエビデンスはなかった。栄養士は、人工乳を追加して栄養補給をするように推奨したが、被験者は受けつけなかった。Day 148、ISIS 396443 の直近投与から 85 日後、初回投与から 147 日後に、被験者に成長障害が発現し始めた。被験者の体重は増加せず、成長障害と診断された。被験者は経鼻胃管を留置するために入院した。経鼻胃管の留置は成功し、搾乳した母乳で栄養補給を開始した。Day 155、被験者に経皮胃瘻チューブを装着、合併症の併発はなかった。入院中、被験者の容態は安定しており、胃瘻チューブを忍容した。Day 158 に、退院して緩和ケア施設に転院した。胃瘻チューブの装着によって、被験者の体重は退院後に増加し、Day 158 には 6.03 kg であった体重が、Day 168 には 6.26 kg に増えた。Day 168 に「成長障害」は重篤に合致しないものの、非重篤な有害事象として継続した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験担当医師は「成長障害」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は「成長障害」は治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID　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）：硬膜外血腫［MedDRA 基本語：硬膜外血腫］、一過性の頻脈［MedDRA 基本語：頻脈］、左足の体重支持困難 ［MedDRA 基本語：体重支持困難］、首の筋力低下［MedDRA 基本語：筋力低下］
重篤な有害事象（報告事象名）：尿路感染［MedDRA 基本語：尿路感染］

遺伝的に診断された未発症脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内反復投与された ISIS 396443 の有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する第 II 相、非盲検試験に登録された [redacted] 週齢の白人男児に発現した、入院を必要とした重篤な有害事象の「尿路感染」、及び有害事象の「硬膜外血腫」、「一過性の頻脈」、「左足の体重支持困難」、及び「首の筋力低下」に関する定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射の投与、及び Day 183、Day 302、Day 421、Day 540、Day 659、及び Day 778 に維持投与を受け

た。病歴は新生児黄疸、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。発現時の併用薬はなかった。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に ISIS 396443 の初回投与を受け、その後、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 の投与を、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

治療前の有害事象（報告事象名）：一過性の頻脈 ［MedDRA 基本語：頻脈］
有害事象（報告事象名）：硬膜外血腫 ［MedDRA 基本語：硬膜外血腫］

Day 1、ISIS 396443 の初回投与の約 20 分前に被検者は非重篤な硬膜外血腫を発現した。被験者の投与前の心拍数は 134 拍/分（bpm）であった。初回投与後、被験者は非重篤な頻脈を発現し、投与 2～4 時間後の心拍数は 152~160 bpm であった。詳細は不明である。投与 6 時間後の心拍数は 143bpm であった。同日、頻脈は消失したと考えられた。Day 2、脊柱管の超音波検査で包膜嚢全体に、現在する病変の所見があった。心拍数は 122 bpm であった。これらの事象に対する治療は行われていない。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。硬膜外血腫は Day 15 に消失したと考えられた。.

治験担当医師は、「硬膜外血腫」を軽度、治験薬と関連なし、腰椎穿刺と関連ありと評価した。また、「一過性の頻脈」については軽度、治験薬とほとんど関連なし、腰椎穿刺と多分関連ありと評価した。

有害事象（報告事象名）：左足の体重支持困難［MedDRA 基本語：体重支持困難］

Day 15、ISIS 396443 の 2 回目の投与日で初回投与から 14 日後、被験者は非重篤な左足の体重支持困難を発現した。詳細は不明である。事象のために治療は行われなかった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。非重篤な左足の体重支持困難は Day 29 に消失したと考えられた。

治験担当医師は、「左足の体重支持困難」を軽度、治験薬と多分関連あり、腰椎穿刺と関連ありと評価した。

有害事象（報告事象名）：首の筋力低下［MedDRA 基本語：筋力低下］

Day 29、ISIS 396443 の 3 回目の投与日で、初回投与から 28 日後、被験者は非重篤な首の筋力低下を発現した。詳細は不明である。事象のために治療は行われなかった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。非重篤な首の筋力低下は Day 63 に消失したと考えられた。.

治験担当医師は、「首の筋力低下」を軽度、治験薬及び腰椎穿刺と多分関連ありと評価した。

重篤な有害事象（報告事象名）：尿路感染 ［MedDRA 基本語：尿路感染］

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、救急外来を受診した。Day 57、

3 回目投与の 28 日後で初回投与の 56 日後、被験者は尿路感染のため入院した。ディップスティック法による尿沈渣では、白血球（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、尿培養はグラム陰性桿菌≥100,000 で、尿所見は正常であり、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、非重篤な尿路感染となり、被験者は退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなく、Day 65 に非重篤な尿路感染は消失したと考えられた。

治験担当医師は「尿路感染」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は「尿路感染」は治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID　232SM201
被験者番号 551-001
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）：発熱　［MedDRA 基本語：発熱］

遺伝的に診断された未発症脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内反復投与された ISIS 396443 の有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する第 II 相、非盲検試験に登録された生後[redacted]週齢の男児（個人情報保護法により人種の報告なし）に発現した入院を要した重篤な有害事象の「発熱」に関する定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射の投与、及び Day 183、Day 302、Day 421、Day 540 、Day 659、及び Day 778 に維持投与を受けた。発現時に病歴、併用薬はなかった。ベースライン時の CHOP INTEND スコアは 25 であった。

被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に ISIS 396443 の初回投与を受け、その後、Day 15、Day 29、Day 64 の投与を、それぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

Day 15、ISIS 396443 の 2 回目の投与日で初回投与から 14 日後、被験者は発熱し、同日入院した。被験者は、当初は ISIS 396443 の投与のために入院していた。被験者に腰椎穿刺を実施したところ、合併症はなかった。投与 6 時間後のバイタルサインでは、体温 37.9°C、心拍数 134 bpm、呼吸数 50 回/分、血圧 69/45 mmHg であった。腰椎穿刺実施後の午後（時間不明）、被験者の体温は急に上がり 38.1°C になった。臨床検査では、白血球 7.87×10^9/L（参照範囲不明）、C 反応性タンパク（参照範囲不明）であった。胸部 X 線では肺炎の所見はなかった。尿検査、及び血液/尿培養は陰性であった。アンピシリン、及びゲンタシンを投与した。Day 16 のバイタルサインは、体温 37.1°C、心拍数 142 bpm、呼吸数 44 回/分、血圧 72/51 mmHg であった。3 日間の投与スケジュールを完了後、発熱の再発がなかったため、抗生物質投与を中止した。Day 19、発熱は消失した

と考えられ、被験者は安定した状態で退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験担当医師は「発熱」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は「発熱」を治験薬と関連なしと評価した。「発熱」は、報告時には未知の事象と評価された。

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。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。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。総合的に見るといずれの被験者も、HINE の第 2 項を修正した評価並びに WHO の基準に基づく年齢相応な運動マイルストーンの達成、及び CHOP INTEND スコアの改善を示した。ISIS 396443 の投与を受けた被験者は、I 型 SMA と整合しない運動マイルストーンを達成し、一部の被験者は II 型 SMA と整合しない歩く能力を獲得した。さらに、ISIS 396443 の投与を受けた被験者は、SMA 患者であるが治療を受けていない兄弟姉妹を上回るマイルストーンを達成した。加えて、被験者は試験期間中に電気生理学的活性の平均変化量の変動を示したが、通常 SMA の進行に伴い認められる平均 CMAP 値のベースラインからの低下は認められなかった。なお、20 例中 4 例は生後 6 ヵ月までは成長障害を経験した。しかし、この 4 例は成長を続け、体重を増やし、年齢相応の運動マイルストーンを達成している。未発症期に SMA の診断を受け、ISIS 396443 の投与を受けた乳幼児は、I 型 SMA と整合しない成長を示し、II 型 SMA とも整合しない成長を示す場合がある。

2.4 ISIS 396443-CS10 試験 ……資料番号 5.3.5.2-3

＜CS3B 試験中間解析及び SM201 試験中間解析＞を参照。

2.5 試験 ISIS 396443-CS12 ……資料番号 5.3.5.2-4

＜CS3B 試験中間解析及び SM201 試験中間解析＞を参照。

2.6 ISIS 396443-CS4 試験 ……（参考資料）資料番号 5.3.5.4-1

＜CS3B 試験中間解析及び SM201 試験中間解析＞を参照。

2.7 232SM202 試験…… （参考資料）資料番号 5.3.5.4-2

＜CS3B 試験中間解析及び SM201 試験中間解析＞を参照。

2.8 ISIS 396443-CS11 試験 （参考資料）資料番号 5.3.5.4-3

＜CS3B 試験中間解析及び SM201 試験中間解析＞を参照。

3 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

3.1 ISIS 396443-CS3B 試験

治験実施計画書 IDISIS 396443-CS3B
被験者 ID1775-5013
生年月日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、 無気肺［MedDRA PT：無気肺］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、ライノウイルス／エンテロウイルス［MedDRA PT：ライノウイルス感染］、 右無気肺 [MedDRA PT: 無気肺]、ライノウイルス／エンテロウイルス［MedDRA PT：ライノウイルス感染］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、RS ウイルス細気管支炎 [MedDRA PT: RS ウイルス細気管支炎]、 右無気肺 [MedDRA PT: 無気肺］、ライノウイルス／エンテロウイルス細気管支炎［MedDRA PT: ウイルス性気管支炎]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の白人男児で、入院が必要な重篤な有害事象の定期報告として「無気肺」、「ライノウイルス／エンテロウイルス」、「慢性呼吸不全の急性増悪」(2 件)、「肺炎」、「RS ウイルス細気管支炎 」「右無気肺」、「ライノウイルス／エンテロウイルス」、「右無気肺」、及び「ライノウイルス／エンテロウイルス細気管支炎」が報告された。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを受けている。病歴として、呼吸補助筋の動員、拘束性肺疾患、筋緊張低下、筋力低下、斜頚、不随意性筋収縮、上気道分泌増加、食道－胃底部形成術がある。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日を Day 1 として ISIS 396443 の初回投与を受けた。ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の投与はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、 無気肺［MedDRA PT：無気肺］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、ライノウイルス／エンテロウイルス［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

発現時の併用薬は、マルチビタミン剤、ドルナーゼアルファ、セチリジン、パラセタモールであった。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着を毎日行った。Day 19 に、非重篤な気管支分泌物貯留（中等度及び治験薬との関連なしと評価）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）、朝の経管栄養補給時に非重篤な咳嗽も認められた（軽度及び治験薬との関連なしと評価）。Day 63、ISIS 396443 の最終投与から 34 日後、ISIS 396443 の初回投与から 62 日後、規定の神経科受診時に酸素飽和度 75%の低酸素状態であることが確認された。呼吸窮迫及び 39.5°C の発熱により救急科に搬送された。その他のバイタルサインは、血圧 100/66 mmHg、心拍数毎分 166 拍、呼吸数毎分 34 回であった。身体的所見として、陥没呼吸、及び頻脈を伴う呼

吸仕事量の増加が顕著であった。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査は、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。胸部 X 線により右肺上葉に無気肺が認められた。静脈血ガスは正常であったが、好中球数増加、杆状核好中球数増加、C－反応性蛋白増加が報告された。被験者は小児集中治療室（PICU）に入院し、BiPAP を装着された。PICU での診察時、被験者に頻脈が認められたため、生理食塩水の静注投与を受け、頻脈は消失した。入院時は経腸栄養法が継続された。分泌物を移行させるため、サルブタモール投与と胸部理学療法、高張食塩液、ドルナーゼ吸入液の投与、咳介助が行われた。その他の治療として、発熱に対するパラセタモール、セフトリアキソン、静脈内輸液、イブプロフェン、アモキシリン／クラブラン酸、アセチルシステイン、ラニチジンが挙げられる。本被験者が BiPAP を 装着せずに過ごす時間は徐々に増加、忍容性は良好であった。Day 64、「ライノウイルス／エンテロウイルス」、「無気肺」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「肺炎」により、治験薬の投与を一時中断した。Day 70 に本被験者は肺治療ユニットに移動して BiPAP 装着を継続したが、BiPAP 装着しない時間が徐々に増加した。右肺上葉の持続性無気肺により呼吸器治療を継続した。退院前の身体的所見としては、両肺に粗い呼吸音があり、右肺上葉で若干呼吸音の減弱が認められたものの、両肺共に十分な通気があった。Day 73、胸部 X 線で、右肺上葉の陰影を認めた。つまり、肉眼的には肺の陰影は観察されなかったが、胸部 X 線では縦隔の右側偏位に続発する右側肺尖部の不明瞭化の所見があった。Day 75 には、胸部 X 線で、右肺上葉の陰影の所見があったが、右上気道の無気肺に少し変化が認められた。本被験者は Day 77 に抗 RS ウイルス免疫グロブリンワクチンの接種を受けた。Day 79、胸部 X 線にて右肺上葉の持続性無気肺の安定した状態が認められた。本被験者は Day 77 に抗 RS ウイルス免疫グロブリンワクチン、Day 80 にインフルエンザワクチンの接種を受けた。Day 81 には、「ライノウイルス／エンテロウイルス」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「肺炎」が消失したと判断され、「無気肺」は重篤な有害事象の基準を満たさなかったものの、非重篤な有害事象（軽度及び治験薬との関連なしと評価）として持続と判断された。本被験者は BiPAP 装着したまま退院、アルブテロール、胸部理学療法、咳介助、高張食塩液、ドルナーゼ、アセチルシステイン、及び亜酸化窒素による呼吸器治療を継続した。本被験者は退院時、室内空気で BiPAP を 1 日 2 時間外して耐えることができ、血液ガス検査の結果は安定、胸部 X 線にて右肺上葉の持続性無気肺の安定した状態が認められた。Day 99 に本治験薬の投与を再開した。非重篤な咳嗽は Day 111 に消失したと判断、非重篤な気管支分泌物貯留は Day 115 に軽度に改善、同日消失した。

治験責任医師は「無気肺」、「ライノウイルス／エンテロウイルス」、「慢性呼吸不全の急性増悪」を重度、本治験薬と関連なし、「肺炎」については中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知な事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：右無気肺［MedDRA PT：無気肺］、ライノウイルス／エンテロウイルス［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

被験者は、本試験中過去に、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「無気肺」、「肺炎」、「ライノウイルス/エンテロウイルス」のために過去に入院したことがある。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬は、マルチビタミン剤、ドルナーゼアルファ、サルブタモール、セチリジン、ラニチジン、抗生物質、ブデソニド、及びクロトリマゾールであった。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着を毎日行った。Day185 に非重篤な上気道感染 (軽度、治験薬との関連なしと評価）を発現し、セフジニル及び吸入ブデソニドを投与した。Day 194

に事象は消失したと考えられた。Day 203 に、非重篤な酸素飽和度低下が発現（中等度、治験薬との関連なしと判断）し、吸入サルブタノール、及びイプラトロピウムを投与した。Day 206、ISIS 396443 の事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。最終投与から 23 日後、ISIS 396443 の初回投与から 205 日後、ライノウイルス/エンテロウイルス、右無気肺の酸素飽和度低下の悪化のため入院した。被験者は入院 10 日前にグリコピロレートの投与を開始したが、母親が、分泌物により気道クリアランスがよくないと感じて 5 日後に中止した。分泌物はその後も増加したが、グリコピロレート投与を開始する前はベースライン時よりも悪化してはいなかった。入院 3 日前に被検者は非重篤な持続的酸素飽和度低下状態（中等度、治験薬との関連なしと判断）を発現し、酸素飽和度が 80 台半ばに落ちた。発熱は報告されなかった。被験者は自宅で一晩、14 時間 BiPAP を装着、日中は室内空気で呼吸をしていた。肺の洗浄回数は増えた。酸素飽和度低下はある程度改善したが、その肺洗浄の頻度は増えたため、入院となった。入院時に被験者の呼吸仕事量は増加しており、右肺への空気の入りは顕著に減少し、左肺では軽度の断続性ラ音が認められた。被検者は吸入中酸素濃度（FiO_2）35%で BiPAP 装着を継続した。同日の臨床検査では、被験者の白血球数は正常範囲内、好中球数は 55.2（高値）、絶対好中球数 7.18（高値）であった（参照範囲不明）。毛細血管血ガスは、pH 7.45、炭酸ガス分圧 34、酸素分圧 55、酸素飽和度 91.8%、重炭酸塩 23、塩基余剰-0.4（高値）（測定単位及び参照範囲不明）であった。胸部 X 線で、左肺に顕著な間質性陰影、及び右肺に部分的無気肺を認めた。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査は、ライノウイルス、又はエンテロウイルスが陽性であった。入院後に、イプラトロピウム、及びセフトリアキソンを 1 剤投与した。細菌検査の結果が陰性であったため抗生物質の投与は中止した。被験者の肺洗浄（サルブタモール、胸部理学療法、ドルナーゼアルファ、高張食塩水、ブデソニド、咳介助、設定を高めた BiPAP など）の頻度を増やしたところ、呼吸、及び頻呼吸は改善した。換気設定を弱め、忍容できる範囲で BiPAP を外し始めた。Day 212 に被験者は PICU から呼吸器科に移送された。胸部 X 線では、左肺/右肺の下/中葉の過膨張が認められたが、これは恐らく右肺上葉の持続的な無気肺/虚脱、及び右肺下葉の無気肺に続発して発現したと思われる。Day213 に毛細血管血ガスは、pH 7.39、炭酸ガス分圧 41、酸素分圧 76、酸素飽和度 95.9%、重炭酸塩 25（高値）、塩基余剰 0.1（高値）（測定単位及び参照範囲不明）であった。フルチカゾン、アセチルシステイン、パラセタモール、及びナイスタチンを追加投与した。Day 215 に無気肺は安定し重篤なレベルではなくなったが、非重篤な右肺無気肺として持続した。Day 216、胸部 X 線で左肺過膨張を伴う右肺上葉虚脱、及び縦隔の右側偏位の安定が示された。Day 217 が認められ、両肺の水泡音、酸素飽和度 98%、吸入酸素濃度(FiO_2) 21%、呼吸数 34～46/分であった。同日、「ライノウイルス/エンテロウイルス」は消失したと考えられ、被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸困難」を高度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は「ライノウイルス/エンテロウイルス」を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知な事象と評価された。

重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、RS ウイルス細気管支炎 [MedDRA PT: RS ウイルス細気管支炎] 、 右無気肺 [MedDRA PT: 無気肺］、ライノウイルス／エンテロウイルス細気管支炎［MedDRA PT: ウイルス性気管支炎]

被験者は本試験中、過去に「慢性呼吸不全の急性増悪」、「無気肺」,「肺炎」、「ライノウイルス

/エンテロウイルス」、「右無気肺」、及び「ライノウイルス/エンテロウイルス」のために入院したことがある。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬は、マルチビタミン剤、ドルナーゼアルファ、サルブタモール、セチリジン、ラニチジン、抗生物質、オルニチン、フルチカゾン、及びナイスタチンであった。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着を毎日行った。Day 236、ISIS 396443 の最終投与から 53 日後、ISIS 396443 の初回投与から 235 日後、RS ウイルス細気管支炎、慢性呼吸不全の急性増悪、及び右無気肺の悪化のために入院した。入院日の早朝、被験者は泣きながら目を覚まし、咳嗽、発熱（体温の記載なし）、及び分泌物増加を発現した。母親は 3 時間ごとに呼吸治療を施した。自宅で咳介助をしている間、被験者は酸素飽和度低下のエピソードを発現し、飽和度は 60 台半ばまで低下した。母親は被験者の顔色変化に気が付かず、再度、咳介助を行ったところ、被験者の酸素飽和度は改善し、85%～95%の間で変動した。母親は、BiPAP の設定を 18/6 から 20/6 に増強した。病院では、被験者は無熱であった。被験者は RS ウイルスに陽性、インフルエンザウイルスに陰性を示した。胸部 X 線では顕著は、無気肺を伴う顕著な左肺過膨張、及び右肺上葉の虚脱が変わらず認められた。これは Day216 に行われた前回の検査から大きく変わっていなかった。サルブタモール、及びブデソニドを投与後、被験者は他病院の ICU に移送され BiPAP の設定を増強して続けた。 Day 237 には、終日、空気流入は適度ではあるが、中等度の肋骨陥没呼吸 、及び水泡音を示した。被験者の白血球数は正常範囲内で、毛細血管血ガスは、pH 7.36、二酸化炭素分圧は 41、重炭酸塩 23、酸素分圧 46、塩基余剰-2.0、酸素飽和度 78.9%（吸入酸素濃度、測定単位及び参照範囲不明）であった。イプラトロピウム、ブデソニド、塩化ナトリウム、及びパラセタモールを追加投与した。Day 246、CT スキャンで左肺の過伸展と、それに伴う右肺の圧迫が認められた。Day 247 に、気管支鏡検査で部分的な右肺上葉の狭窄を認めた。気管支洗浄を行ったところ、多量の多核球を認め、被検者に 48 時間セフトリアキソンを投与した。培養の結果、中等度の呼吸器の細菌フローラが生育した。同日、呼吸器感染ウイルスパネルは、ライノウイルス／エンテロウイルスに陽性であった。呼吸治療の回数は増え、被験者は右肺上葉の無気肺が改善するようしばしば腹臥位をとった。本被験者の酸素補給を止め、肺過膨張を軽減するために、換気補助をベースライン時の設定に減らした。Day 252 に、被験者は呼吸状態が改善し、通常の病棟に移された。Day 255、胸部 X 線で、程度は軽減したが、過膨張を伴う右肺上葉無気肺、及び左肺ヘルヒア化が認められ、右肺基底の無気肺も認められた。同日、母親が鼻閉塞を懸念したため、柔らかな経鼻内視鏡を挿入して観察したところ、右鼻腔が狭窄を示したが開存性であり、 閉塞の恐れはなかった。-本被験者にオキシメタゾリンを投与した。Day 259 に、CT スキャンでは、肺門部、右上肺葉部の数か所、及び右下肺葉の大部分に持続している無気肺が認められたものの、右肺の空気流入の改善が示された。両肺にスリガラス様陰影が散在しており、これは無気肺の消失又は感染若しくは炎症過程にあることを示唆していたかもしれない。横隔膜脚の隆起及び肥大が増しており、遠位腹部大動脈から上腸間膜動脈までわずかに狭窄しているのが認められた。さらに、部分的な左水腎症が認められた。同日、胸部 X 線では左肺の顕著な過膨張に変化はなかった。Day 262 に、分泌物増加、及び間欠的な酸素飽和度低下、仕事量増加、及び必要な酸素濃度（FiO2）40%まで上昇したため、被検者の呼吸状態は悪化した。胸部 X 線で、右上葉、及び右下葉の虚脱が認められた。再検査では、ライノウイルス/エンテロウイルスに陽性だった。肺洗浄、及び BiPAP 装着を継続し、それぞれ入院中は必要に応じて調整した。最終的には、BiPAP を 2 日に 1 度は外し、呼吸治療は 4 時間毎とした。Day 268、被験者は発熱（体温不明）し、イブプロフェンを投与された。血液、尿、呼

吸器分泌物の培養は変わらず陰性であった。熱が持続したため、Day 269 にセフリアキソン投与を再開、Day 275 まで継続した。胸部 X 線では右下葉の無気肺の減少、及び右上葉、並びに中葉の無気肺の持続が認められた。アセシルシステインも追加投与した。Day 279 に、被験者の肺の感染状態が安定し、「右無気肺」は重篤なレベルには該当せず非重篤な有害事象（中等度、治験薬との関連なしと判断）となり、報告時にも持続していた。「RS ウイルス細気管支炎」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」は同日消失したと考えられた。Day 283 に、他の試験（ISIS 396443-CS11）のために予定されていた治験薬の投与/シャム処置を行ったが、合併症の発現はなかった。同日、病院での最終胸部 X 線で安定した左肺ヘルニア化を伴う右上葉無気肺の持続、及び右下葉無気肺の改善が認められた。Day 284 に被験者は良好な状態で退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「RS ウイルス細気管支炎」、「右無気肺」、及び「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知な事象と評価された。

治験実施計画書 IDISIS 396443-CS3B
被験者 ID1775-5074
生年月日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、RS ウイルス気管支炎［MedDRA PT : RS ウイルス細気管支炎］、無気肺 [MedDRA PT: 無気肺]、 低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT: 急性呼吸不全]、 無気肺［MedDRA PT : 無気肺］、嚥下障害 [MedDRA PT: 嚥下障害]、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT : 急性呼吸不全］、 高炭酸ガス血症［MedDRA PT : 高炭酸ガス血症］、低酸素症［MedDRA PT : 低酸素症］、 低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪[MedDRA PT: 急性呼吸不全]、ウイルス性感染の疑い［MedDRA PT：ウイルス感染］

乳児期発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の白人女児に関する重篤な有害事象の定期報告である。入院が必要な重篤な有害事象として「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪（3 件）」、「RS ウイルス細気管支炎 」、「無気肺」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「低酸素症」、「高炭酸ガス血症」、及び「ウイルス性感染の疑い」(ウイルス感染)、並びに医学的に重要である重篤な有害事象として「無気肺」、及び「嚥下障害」が報告された。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを受けている。病歴として、胃腸管挿入、筋緊張低下、食道－胃底部形成術がある。

本被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に ISIS 396443 の初回投与を受けた。その後、Day 15、Day 29、及び Day 64、Day 183、 Day 302 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、RS ウイルス気管支炎［MedDRA PT : RS ウイルス細気管支炎］ 、無気肺 [MedDRA PT: 無気肺]

発現時の併用薬は、マルチビタミン剤、プレドニゾン、サルブタモール、セフジニルであった。発現時の換気補助は、用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP 装着、及び咳介助であった Day 64 に非重篤な咳嗽が認められた（軽度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）。Day 87 には、被験者はうっ血、発熱、咳嗽により病院に搬送された。本被験者のベースライン酸素飽和度は低下していた（詳細不明）。胸部 X 線により間質性炎症（詳細不明）が認められ、サルブタモール、プレドニゾン、セフジニルの投与を受けた。その後改善が認められたため、本被験者は退院した。Day 88 に非重篤な咳嗽が中等度にまで悪化したが、治験薬と関連なしと判断された。ISIS 396443 の前回の投与から 34 日後、初回投与から 90 日後の Day 91 に、本被験者の母親から、本被験者に呼吸仕事量増加を伴う持続的低酸素血症状態が認められたことが報告され、本被験者の酸素飽和度が 90%未満まで継続的に低下した。本被験者はさらなる治療・介護のため入院した。バイタルサインは、血圧 122/86 mmHg、脈拍毎分 188 拍（bpm）、体温 36.4°C、呼吸数毎分 88 回であった。本被験者には、陥没呼吸を伴う呼吸窮迫、及び低音性連続性ラ音が認められた。Day 92 に胸部 X 線

を行ったところ、右中葉の無気肺が前回の検査より改善していた。RS ウイルスのウイルスパネルは陽性であった。本被験者は BiPAP 装着と酸素補給が行われ、それらの使用は徐々に減らした。胸部理学療法と咳介助を行った結果、呼吸に改善が見られた。セフトリアキソンの投与を開始したが、48 時間前採取の血液培養が陰性だったため投与を中止した。また、本被験者は塩化ナトリウム、サルブタモール、メチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン、アセチルシステイン、ラセミ型エピネフリン、アセチルシステインの投与、及び栄養補給としてスクロースの静脈投与を受けた。Day 96 の身体的診察所見では、軽度から中等度の頻呼吸、軽度の退縮及び断続性ラ音の減少が見られた。同日、被験者は退院し、咳嗽などの非重篤な有害事象は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」、「RS ウイルス細気管支炎」、及び「無気肺」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、 無気肺［MedDRA PT：無気肺]、嚥下障害[MedDRA PT: 嚥下障害]

本被験者は「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」、「RS ウイルス細気管支炎」、「無気肺」のためすでに入院していたことがある。発現時の併用薬はマルチビタミン剤。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、咳介助及び夜間の BiPAP 装着を行った。Day 123、非重篤な鼻閉（軽度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められた。ISIS 396443 の前回の投与から 76 日後、初回投与から 132 日後の Day 133 に、1 週間続く咳嗽と呼吸仕事量増加のため救急科に搬送された。バイタルサインは血圧 128/75 mmHg、脈拍 189 bpm、呼吸数毎分 41 回、体温 38.7°C、酸素 3.5 L/分投与で酸素飽和度は 96%であった。身体所見では、頻脈、頻呼吸、呼吸窮迫、低音性連続性ラ音、軽度の肋骨下陥凹、筋緊張異常が認められた。冬季呼吸器ウイルスパネルは陰性であった。本被験者は、誤嚥性肺炎の懸念によりクリンダマイシン、その他アルブテロール及び生理食塩水の投与を受け、その後小児集中治療室（PICU）に入院した。BiPAP 装着し呼吸補助回数を増加させた。Day 134 に、誤嚥性肺炎が消失したため、クリンダマイシンの投与が中止された。Day 135 の胸部 X 線では、左肺下葉に肺胞性陰影が認められ、容積減少の改善が見られた以外の変化は認められなかった。48 時間前採取の血液培養は陰性であった。Day 136 には分泌の改善が見られ、自宅での BiPAP 装着による治療とした。同日、本被験者は退院し、非重篤な鼻閉を含む事象は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「無気肺」を重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験責任医師は「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」を重度、治験薬と関連なしと評価し、また「嚥下障害」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は「無気肺」を治験薬とほとんど関連なし、「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」及び「嚥下障害」を治験薬と関連なしと判断した。すべての事象が、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、 高炭酸ガス血症［MedDRA PT：高炭酸ガス血症]、低酸素症［MedDRA PT：低酸素症］

被験者は、本試験中に「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」（2 件）、「RS ウイルス細気管支炎」、「無気肺」のため入院していたことがある。発現時の併用薬は、細菌感染の疑いがあるとして Day 246 から Day 255 に投与されたマルチビタミン剤、サルブタモール、ビタミン D、硫酸第一鉄、及びセフィキシムであった。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP の装着、咳介助を毎日行った。Day 198 以降、被験者には非重篤な鼻閉が見られた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に非重篤な細菌感染の可能性が認められた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。Day 243 には、非重篤な発熱が見られた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が、Day 245 に消失した。ISIS 396443 の前回の投与から 70 日後、初回投与から 253 日後の Day 254 に、発熱、頻脈、酸素濃度の低下が見られた（詳細不明）。被験者は救急科で診察を受けた後、小児集中治療室に移された。細菌感染の可能性に対する治療歴があったため、入院当初は細菌性肺炎の部分寛解と考えられた。胸部 X 線の結果、浸潤物は認められなかった。ウイルスパネルは陰性で、被験者の白血球数は 13.6（測定単位及び基準範囲は不明）であった。被験者に対して BiPAP の継続的使用の増加、咳介助、理学療法、及び吸引を行った。退院前は BiPAP の設定を弱め、試験的に BiPAP 装着の取りやめを開始した。Day 255 には、非重篤な上気道うっ血が認められた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。Day 258 本被験者は安定した状態で退院し、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「高炭酸ガス血症」、及び「低酸素症」は消失したと判断された。本事象の結果として治験薬に対する措置は取られなかった。Day 280 には非重篤な上気道うっ血が消失したと判断され、非重篤な鼻閉は報告時点で継続していた。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「高炭酸ガス血症」、及び「低酸素症」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知な事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ウイルス性感染の疑い［MedDRA PT：ウイルス感染]

被験者は、本試験期間中に、「RS ウイルス細気管支炎」、「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」（2 件）、「無気肺」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「低酸素症」、及び「高炭酸ガス血症」のため入院していたことがある。本発現時の併用薬は、サルブタモール、ビタミン D、硫酸第一鉄、ラクトバチルス・アシドフィラス、ミネラル/チビタミン剤であった。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、咳介助及び BiPAP 装着を行った。Day 198、非重篤な鼻閉（軽度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められた。ISIS 396443 の前回の投与から 87 日後、初回投与から 384 日後の Day 385 に、1~ 2 日続いた分泌物増加、鼻漏、耳を引っ張る、食物不耐性、嘔吐、及び 102°F の発熱のため救急科に搬送された。被験者の呼吸数は上昇しており（数値不明）、緑がかった多量の粘液が認められた。系統的レビュー（ROS）では、咳嗽、腹部膨張、血便、及び嘔吐が認められた。BiPAP 装着し、PICU に入院して、ウイルス性感染の疑いに続発した慢性呼吸不全の急性増悪の治療を行った。血液培養、及びウイルス検査の結果は陰性であった。被験者はウイルス感染の疑いがあり、滲出液を伴う右側中耳炎（軽度、治験薬との関連なしと判断、詳細不明）。被験者にセフトリアキソン、アモキシシリン、サルブタモール、及びアセトアミノフェンの投与、及び肺洗浄を行った。静脈血ガスの pH 7.4 参照範囲：7.36～7.42)、二酸化炭素分圧（pCO_2）38 mmHg（参照範囲：40～50 mmHg）、酸素分圧（pO_2）53 mmHg（参照範囲：25～40 mmHg）、酸素分圧（pO_2）52 mmHg（30～55 mmHg）、酸素飽和度 87%（参照範囲：85%～

100%)、重炭酸塩 24 mmol/L、塩基過剰 1 mmol/L（参照範囲不明）であった. 杆状核好中球数上昇 30.8%（参照範囲：0〜1.0%）を伴う 白血球数は正常で 12.66 × 109/L（参照範囲：(5 × 109 〜 14.5 × 109/L)であった。胸部 X 線で、局所的な硬化を伴う軽度の肺過膨張が認められた。自宅での用手的胸部理学療法、及び粘液の除去を行った。 ICU での身体所見では、軽度の呼吸窮迫、軽度の退縮、頻呼吸（毎分 44 回）、頻脈（174 bpm）、BiPAP 装着下での良好な空気の流れ、上気道音、滲出液を伴う右側中耳炎が確認された。被験者の栄養補給不耐性は、呼吸仕事量が増えたためであった。トリクルチューブで栄養補給を開始し、連続補給ができるようになった。その後、被験者は問題なくボーラス法での栄養補給に移った。Day 387 までに被験者の粘液は洗浄され、量が減少した。両肺はきれいになり、覚醒時は BiPAP を装着していないことに忍容性が見られた。Day 387、アモキシシリンの投与はあったが、被験者は安定した状態で退院、「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」及び「ウイルス性感染の疑い」は消失したと考えられた。腹部は柔らかく、膨張は認められず、経口の栄養摂取に忍容性があった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。Day 392 に、非重篤な中耳炎が消失したと考えられた。本報告書作成時に非重篤な鼻閉は継続していた。

治験責任医師は、「低酸素症を伴う慢性呼吸不全の急性増悪」を重度、治験薬と関連なし、「ウイルス感染の疑い」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は両事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知な事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1775-5141
生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：無気肺［MedDRA PT：無気肺］、低酸素症を伴う呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎［MedDRA PT：細気管支炎］、新規発症院内感染性肺炎［MedDRA PT：肺炎］、細菌性肺炎の疑い［MedDRA PT：細菌性肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、ライノウイルス/エンテロウイルスウイルス［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、「無気肺」、「低酸素症を伴う呼吸不全」、「新規発症院内感染性肺炎」、「呼吸窮迫」、「細菌性肺炎の疑い」、及び「ライノウイルス／エンテロウイルス」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴としては、先天性舌小帯短縮症、気道うっ血、誤嚥、嚥下障害、高ビリルビン血症、黄疸、筋緊張低下、紅斑性皮疹皮膚乾燥、斜頚、不随意性筋収縮、道ー胃底部形成術、舌小帯手術があった。胃瘻管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：無気肺［MedDRA PT：無気肺］、低酸素症を伴う呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎［MedDRA PT：細気管支炎］、新規発症院内感染性肺炎［MedDRA PT：肺炎］

発現時の併用薬として、ナイスタチンが挙げられる。発現時の換気補助として、必要に応じて咳介助及び吸引を行っていた。Day 209 に、非重篤な間欠性鼻閉が認められた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。ISIS 396443 の前回の投与から 39 日後、ISIS 396443 の初回投与から 224 日後の Day 225 に、非重篤な発熱（軽度及び治験薬と関連なしと評価）を伴う、ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎、無気肺、低酸素症に関連する呼吸不全により入院した。同日、胸部 X 線の結果、肺上部の左/中央の広い範囲に陰影が認められたが、左半胸郭内の明らかな容量喪失、限局性又は多層構造の気腔硬化の疑い、右上葉亜区域性無気肺、若干中央の間質性隆起があることから、左上葉の虚脱/無気肺に関連していると思われる。ウイルス検査は、ライノウイルス/エンテロウイルスが陽性で、血液培養では増殖は見られなかった。臨床検査の結果、杆状核好中球数が 11.1、C 反応性蛋白が 1.60、好中球絶対数が 7.30、好中球数が 59.8、血中クロールが 111 と上昇、リンパ球数は 23.1 低下を示した（測定単位及び参照範囲は不明）。血液ガス分析を行った結果、二酸化炭素分圧は 33、塩基余剰は-6（測定単位及び参照範囲不明）、酸素飽和度 83%に低下した。吸入酸素濃度を 0.4 に設定し鼻カニューレを装着した。塩化ナトリウム、及びブドウ糖/塩化ナトリウムの IV 持続投与を開始、セフトリアキソン及びクリンダマイシン投与を開始し

た。クリンダマイシンは翌日中止した。Day 226 に行われた胸部 X 線では、持続性の肺膨張低下、過去の検査と比較した左肺の肺胞曝気の改善、亜区域性無気肺に関連する可能性のある右上葉のぼんやりした軽度の陰影、慢性変化、低換気の変化、及び/又は反応又は炎症による気道の縮小に関連する可能性のある中央の持続性間質性隆起が確認された。本被験者は、サルブタモール、パラセタモール、イプラトロピウム、及び塩化ナトリウムの投与を開始した。同日、非重篤な発熱は消失したと判断された。Day 227 に行われた胸部 X 線検査では、右上葉にある気腔疾患が若干大きく硬化しており、恐らく容量喪失による無気肺、肺炎、右肺門領域の持続性気腔疾患によるものと思われる。パリビズマブ及びビタミン（詳細不明）を含む硫酸第一鉄の投与を開始した。Day 229 に、胸部 X 線検査の結果、恐らく無気肺に関連する持続性の両肺門領域の陰影を伴う右上葉の浸潤又は無気肺の消失による、肺胞曝気の大幅な改善が見られた。Day 230 の胸部 X 線では、右上葉に限局性気腔陰影が認められたが、恐らく肺炎又は無気肺を示すものと思われる。ISIS 396443 の前回の投与から 46 日後、ISIS 396443 の初回投与から 231 日後の Day 232 の入院中、本被験者は肺炎を発症した。Day 235 の胸部 X 線では、前回の検査結果から変化は見られなかった。クリンダマイシンの投与が継続された。同日、「新規発症院内感染性肺炎」は重篤な有害事象の条件を満たさなくなったが、Day 236、非重篤な「持続性院内感染性肺炎」（軽度及び治験薬と関連なしと評価）として持続した。Day 240 には、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、「無気肺」及び「低酸素症を伴う呼吸不全」は消失したと判断され、本被験者は退院した。すでに報告されている非重篤な「持続性院内感染性肺炎」及び非重篤な鼻閉は、それぞれ Day 242 及び Day 386 に消失したと判断された。「無気肺」、「低酸素症を伴う呼吸不全」、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、「新規発症院内感染性肺炎」の結果として、治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「無気肺」、「低酸素症を伴う呼吸不全」、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」及び「新規発症院内感染性肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。

報告された重篤な有害事象：細菌性肺炎疑い［MedDRA PT：細菌性肺炎」、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、ライノウイルス/エンテロウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

本被験者は、本治験期間中、「無気肺」、「低酸素症を伴う呼吸不全」、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」及び「新規発症院内感染性肺炎」により入院していた。胃瘻で栄養補給を行った。発現時の併用薬は、ナイスタチン、ヒドロコルチゾン、ロラタジンであった。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引を毎日受けていた。本被験者は、Day 313 以降、約 2 ヵ月間咳嗽が断続的に持続し、断続的に発熱があることが報告された（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。そのため、フルチカゾン、ロラタジン、アルブテロール、胸部理学療法ベスト、咳介助、及びセフジニルが用いられた。Day 316 には、分泌物の増加により高張食塩水の投与を開始、酸素飽和度が 70 台まで低下したため、自宅にて鼻カニューレから 2.5 L の酸素を補給した。ISIS 396443 の前回の投与から 14 日後、ISIS 396443 の初回投与から 316 日後の Day 317 に、呼吸窮迫を伴う呼吸困難が認められ、ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎及び細菌性肺炎疑いによる呼吸不全により救急科に搬送された。本被験者の酸素飽和度は 79%であった。同日集中治療室（ICU）に入院、BiPAP 換気補助、サルブテロール、2 時間ごとの胸部理学療法、4 時間ごとの咳介助による対症療法を受けた。バイタルサインは、血圧 112/75 mmHg、心拍数 160

bpm、体温 37.5℃、呼吸数毎分 67 回、酸素飽和度 97%であった。身体所見では、中等度から重度の肋骨下陥凹、十分な空気流入での粗い呼吸音、頻呼吸が認められた。胸部 X 線の結果、心臓後部に斑点状の陰影が認められたが、右胸水及び/肥厚の痕跡である可能性がある。ウイルス検査は、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。追加療法として、ドルナーゼ、セフトリアキソン静注液、パラセタモール、セフジニル、塩化ナトリウム/デキストロース、及び塩化ナトリウム静注液、並びにイブプロフェンを投与した。本被験者は日中、BiPAP から室内気呼吸に徐々に移行、夜間は引き続き BiPAP を使用した。アルブテロール、胸部理学療法、咳介助も 1 日 4 回に移行した。同日、非重篤な発熱は消失したと判断された。Day 325 に本被験者は ICU を出た後、引き続き夜間の BiPAP の使用及びアルブテロールの投与、胸部理学療法及び咳介助を行った。Day 326 の血液ガス検査の結果は、pH 7.53、二酸化炭素分圧 36、酸素分圧 73、重炭酸塩 30、塩基余剰 6.5（測定単位及び参照範囲不明）であり、代謝性アルカローシスを示した。分泌物の増加、咳嗽、及び 38.8℃ の発熱が認められた。胸部 X 線の結果、左肺門/左下葉無気肺が増大していたため、サルブタノールの投与、胸部理学療法及び咳介助の頻度を増やした。Day 332 の胸部 X 線では、右中葉に気腔疾患が認められ、肺炎の懸念を示した。追加療法として、アンピシリン/サルバクタムを投与した。胸部 X 線（日付不明）により、左中葉無気肺の消失が確認された。Day 334 に本被験者は、夜間の BiPAP の使用及びアルブテロールの投与、胸部理学療法及び 4 時間ごとの咳介助により状態が安定し、退院した。退院時の身体所見は、両肺に粗い呼吸音、上気道分泌物、両肺の下葉の良好かつ安定した肺胞曝気が認められ、酸素飽和度は 98%であった。同日、「細菌性肺炎疑い」、「呼吸窮迫」及び「ライノウイルス/エンテロウイルス感染」は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「細菌性肺炎疑い」を中等度、治験薬と関連なし、「呼吸窮迫」及び「ライノウイルス/エンテロウイルス感染」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 IDISIS 396443-CS3B
被験者 ID1775-5334
生年月日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：上気道感染［MedDRA PT：上気道感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児の定期報告である。被験者は重篤な有害事象である「上気道感染」により入院が必要となった。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを受けている。病歴は、睡眠時無呼吸症候群（閉塞性睡眠時無呼吸及び中枢性睡眠時無呼吸）、逆流性食道疾患、呼吸補助筋の動員、筋緊張低下、ストーマ部紅斑、食道－胃底部形成術及び湿疹である。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、ラニチジンの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着を毎日行った。

本被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日を Day 1 として ISIS 396443 の初回投与を受けた。その後、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 の投与はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

ISIS 396443 の前回の投与から 114 日後、ISIS 396443 の初回投与から 177 日後の Day 178 に、被験者の腋窩の体温は 38.3℃ であり、経口摂取量減少、易刺激性、咳嗽、うっ血、鼻漏が認められたほか、1 週間、左眼に透明から白色の排液が見られた。本被験者の左ひざにウォームピンクの発疹があったため、アセトアミノフェンを投与した。左下腿に入院に至るような蜂巣炎の疑いがあり入院した。救急科で診察した時点の体温は 36.5℃ で、呼吸窮迫はなく、また酸素補給を必要としなかった。検査時、中咽頭に問題はなく、粘膜は湿潤しており、鼻汁は透明であった。軽度の感染性結膜炎、両眼瞼に軽度の紅斑、両目に水様の眼脂が認められ、呼吸困難はなく、呼吸音に雑音はなかった。また、左脚に軽度の腫脹及び紅斑性皮疹が見られたが圧痛はなく、両膝が若干熱を持っていた。融合性紅斑に特に特徴はなかったが、圧痛を伴わない腫脹には疑問の余地が残る。左脚に生じたと思われる蜂巣炎に対し、当初クリンダマイシン静注液と、水分補給のための維持補液を投与した。しかし、左下肢に超音波検査を行ったところ、浮腫、充血、関節滲出液を示すエビデンスは認められなかった。臨床検査の結果は、C 反応性蛋白 2.70 mg/dL（参照範囲：0.0～1.0 mg/dL）、白血球数 11.0× 109/L （参照範囲 : 6.7 × 109/L ~ 17.5 × 109/L), 好中球 53.0% （参照範囲: 20.0% ~ 46.0%)、絶対好中球数 5.83 × 109/L （参照範囲: 0.80 × 109/L ~ 5.10 × 109/L), リンパ球 38.3% （参照範囲: 46.0% ~ 76.0%）であった。

Day 179 に行った呼吸器ウイルス検査は、ライノウイルス/エンテロウイルスが陽性で、細菌血液培養では増殖は見られなかった。本被験者にはイブプロフェン、パラセタモール、サルブタモールを投与、ラニチジンの投与を継続した。検査結果が蜂巣炎ではなかったため、クリンダマイシンの投与を中止した。さらに通常の維持補液と乳児用調製粉乳を胃瘻管から投与し、換気補助及び栄養補給の自宅でのレジメンを継続した。入院中、本被験者の体温は 36℃～37.7℃ で、発疹は改善、室内気での状態は引き続き安定していた。同日、事象は消失したと考えられ、被験者は

退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「上気道感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知な事象と評価された。

治験実施計画書 IDISIS 396443-CS3B
被験者 ID1776-5041
スクリーニング ID：1776-S005
生年月日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別：男性
登録日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］
報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児の重篤な有害事象の定期報告である。被検者の入院が必要となった、生死にかかわり、かつ医学的に意味のある重篤な有害事象の「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「ライノウイルス上気道感染」、及び重度の障害を引き起こした致命的な重篤な有害事象である「呼吸不全」が報告された。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを受けている。病歴には、新生児低血糖症、低換気、肺炎、嚥下障害、胃腸管挿入、水腎症、側弯症、筋緊張（腹部及び回外筋緊張）、胃瘻造設術、筋緊張低下、反射消失、胸郭変形、呼吸補助筋の動員、不随意性筋収縮及び胃食道逆流性疾患が含まれた。

「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「ライノウイルス上気道感染」の発現時に、本被験者にはまだ 1 回も ISIS 396443 を注射していなかった。

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

発現時の併用薬はビタミン D、サルブタモール、塩化ナトリウム、及びアセチルシステインであった。発現前の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法（PT）、BiPAP 及び咳介助であった。ISIS 396443 初回注射の 51 日前の Day -51、被験者は低酸素症のため来院した。入院前の約 1 週間、非重篤な酸素飽和度低下（70%～80%範囲：中等度で治験薬と関連なしと評価）のエピソードなど間欠性の低酸素症の症状を呈したが、通常の呼吸療法で改善していた。入院日の午後、酸素飽和度が 90%範囲に低下し、BiPAP 装着、咳介助及び深部吸引でも改善しなかった。酸素飽和度が 80%範囲に低下し、本被験者は当院に搬送された。救急処置室で、メチルプレドニゾロン、セフトリアキソン及び通常の生理食塩水のボーラス投与を開始した。胸部 X 線では無気肺又は他の肺合併症はみられなかった。喀痰培養は陰性であった。本被験者は小児集中治療室（PICU）に移された。呼吸器ウイルスパネルでライノウイルスが陽性となり、セフトリアキソンに加えてバンコマイシンを開始した。さらに上気道感染（軽度で治験薬と関連なしと評価）が記録され、スルファメトキサゾール／トリメトプリムを開始した。PICU 入院後 48 時間、BiPAP 装着した。Day -49、日中の 4 時間、BiPAP を停止し、スプリントを使用した。2 回目のスプリント使用後胸部 X 線では良好な両肺のエアレーションが示された。スプリント使用を 6 時間に延長したところ、被験者は頻呼吸になった。呼吸器専門医が診察し、BiPAP の設定を上げた。PICU 入院中に、介入が必要な酸素飽和度の低下エピソードが数回生じた。Day -42 の胸部 X 線では右上葉無気肺（中等度で治験

薬と関連なしと評価）が示された。気道炎症に対してプレドニゾロンを開始した。Day -38、急性酸素飽和度が 30%台に低下、70 拍/分（bpm）台の徐脈（軽度で治験薬と関連なしと評価）となった。胸部 X 線に変化はなかった。Day -36、胸部のコンピュータ断層撮影から左下葉無気肺が明らかとなったが、気管支樹の圧迫はなかった。右肺が過膨脹となっていた。Day -34 の尿検査で、白血球エステラーゼ値が高かった。尿培養は陰性であった。セフポドキシム療法を開始し、その後 7 日間のセフジニル療法に移行した。Day 33、さらに 2 回の徐脈及び酸素飽和度低下（数値不明）のエピソードがあり、大きな粘液栓を吸引した。粘液栓に対してドルナーゼアルファを開始した。Day -28 以降、さらに 5 回の徐脈及び酸素飽和度低下のエピソードがあったが、これらの多くは便通と関連した。Day -26、Trilogy 換気装置に移行した。Day -22、迷走神経過緊張反応を抑制するためにグリコピロレートを開始し、その結果、徐脈及び酸素飽和度低下のエピソードの頻度が低下した。Day -21、心エコー像は正常であった。Day -11、低酸素症及び徐脈を呈し、意識を消失した。手動の換気により自発呼吸を取り戻した。Day -10、被験者はベースライン（詳細不明）まで回復し、その後退院したが、夜間及び昼寝中の BiPAP 装着は継続した。Day -9、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」、及び「ライノウイルス上気道感染」並びに非重篤な無気肺は回復したとみなされた。Day -1、非重篤な徐脈は回復したとみなされが、本被験者の死亡時に、非重篤な酸素飽和度低下は継続中であった。本事象は、ISIS 396443 の初回注射前に生じたので、試験治療に対する措置には該当しない。

治験責任医師は「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及び「ライノウイルスの上気道感染」は重度、ISIS396443 の初回注射前に生じた事象のため、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も、本事象の発現は ISIS 396443 の初回注射前であったので、治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知な事象と評価された。

本被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日を Day 1 として ISIS 396443 の初回投与を受けた。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

被験者は本試験において、治験薬投与開始前に、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及び「ライノウイルス上気道感染」のため過去に入院していた。発現時の併用薬はビタミン D、サルブタモール、塩化ナトリウム、アセチルシステイン及びパラセタモールであった。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着を毎日行っていた。ISIS 396443 初回注射の 3 日後の Day 4、被験者は呼吸不全、続いて心停止を発現した。発現前の夕方、被験者は 38.1℃の発熱（軽度で治験薬とほとんど関連なしと評価）を示したが、アセトアミノフェンで治療し、同日に回復したとみなされた。また被験者は一晩酸素飽和度が 80%に低下していたが、深部口腔内吸引によって改善した。発現日の朝、酸素飽和度が再び 80%台に低下したが、これも口腔内吸引により改善した。被験者の毎朝の呼吸ルーチンの間、再び酸素飽和度の低下を認めた。母親が非再呼吸式マスクを装着させると、当初は酸素飽和度が改善した。しかし心拍数が 170 bpm 台から 110 bpm 台に低下し始めた時点で、母親はバッグバルブマスクを使用した。心拍数は引き続き低下し、救急医療サービス（EMS）に連絡した。母親が人工呼吸を実施したが、心拍数が 50～60 bpm の範囲であったので、胸骨圧迫はしなかった。救急車到着後、胸骨圧迫が実施され、アドレナリンを投与した。救急処置室到着後も心停止が続いていたので、追加の心肺蘇生法が実施、アドレナリンを 2 回投与した。さらに、血糖値が 59（単位、及び参照範囲は不明）であったため、

セフリアキソン、及び25%ブドウ糖液を投与した。挿管後、今後の治療及びモニタリングのためPICU に移された。コンピュータ断層撮影では目立った所見はなかった。脳波の停止及びバーストサプレッションが示され、バースト（群発）中にスパイクが認められた。神経学的検査で無変化の心拍数、頭部のわずかな冷却、そして中間位瞳孔が示され、痛み又は光への反応、角膜反応、前庭動眼反射又は咽頭反射はなかった。自発呼吸は換気装置と合っていた。呼吸器パネルではパラインフルエンザウイルスが陽性で、セフェピム及びバンコマイシンで治療した。輸液の維持のブドウ糖投与、及び感染予防のセフトリアキソンを追加した。入院した夜の深夜頃に、被験者の両瞳孔サイズが不同と記録された。翌日、再度神経学的検査を実施したが、ほとんど変化はなかった。被験者は長期の心停止エピソードを伴う呼吸不全と考えられ、その結果重度の無酸素性脳症に至った。両親は治療中止を決断し、無制限の剖検に同意した。被験者には緩和医療が施され、抜管直後に心停止した。Day 6、本被験者は死亡した。死因は呼吸不全と報告された。剖検報告では急性の真菌性食道炎も示された。

「呼吸不全」は致死的であった。治験責任医師は「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知な事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1776-5042
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性
登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
非重篤な注目すべき有害事象：下痢（軽度／糊状）［MedDRA PT：下痢］
報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザ上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］、慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、コロナウイルスによるウイルス症候群の増悪［MedDRA PT：コロナウイルス感染］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験において、組み入れた[redacted]日齢の混血男児で、非重篤な注目すべき有害事象として「下痢（軽度／糊状）」、さらに入院が必要な重篤な有害事象として「パラインフルエンザ上気道感染（URI）」、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」（2 件）、「RS ウイルス細気管支炎」及び「コロナウイルスによるウイルス症候群の増悪」が定期報告された。本試験の被験者には、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、ISIS 396443 12 mg の相当用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを実施する。病歴には、中耳滲出液、呼吸補助筋の動員、胃食道逆流性疾患、不随意性筋収縮、筋緊張低下、あざ、おむつ皮膚炎、乳児性ざ瘡、反射消失及び胸郭変形が含まれた。栄養補給には胃瘻（G）チューブを用いた。

本被験者には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回のシャム処置を実施した。Day 15、29、64、183 及び 302 の各シャム処置日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び同年[redacted]月[redacted]日であった。

報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザ上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

発現時の併用薬には、ビタミン類（他との合剤）、ファモチジン、ランソプラゾール、アスコルビン酸／レチノール／ビタミン D さらに軟化薬及び保護薬が含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助及び BiPAP 装着が含まれた。Day 76、被験者は非重篤な咳嗽（軽度で治験薬と関連なしと評価）を示したが、治療はなかった。直近のシャム処置の 16 日後で初回シャム処置の 81 日後である Day 82、被験者は医師の診察を受け、陥没呼吸及び断続性ラ音が記録された。救急部（ED）に照会され、そこでの母親の報告では、咳込みを伴った咳嗽が 1 週間以上続いており、睡眠時の酸素飽和度は 91%であった。バイタルサインは、心拍数 115 拍/分、呼吸数 52 回/分、血圧 106/57 mmHg 及び体温 37.1°C であった。室内空気での酸素飽和度は 99%であった。被験者は覚醒して意識もあったが、呼吸仕事量（WOB）が増加し、さらに咳介助後に分泌物がわずかに増加した。肋骨下陥没呼吸を伴う腹式呼吸が記録され、さらに左下肺底部に幽かな断続性ラ音があった。胸部 X 線では両肺の過膨張とやや顕著な肺紋理が示されたが、限局性浸潤影、気胸又は胸水はみられなかった。呼吸器ウイルスパネルでパラインフルエンザ陽性であった。被験者は呼吸窮迫のため小児集中治療室（PICU）に入院した。入院中は血行力学的に安定し、発熱もなかった。自宅と同じ換気補助療法を継続した。これには日中の室内空気、睡眠中の BiPAP 装着及び 1 日 3 回の咳介助が含まれる。Day 84、被験者は安定した状態で退院した。本事

象は同日回復したとみなされた。非重篤な咳嗽は Day 85 に回復したとみなされた。「パラインフルエンザ上気道感染」事象の結果として治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「パラインフルエンザ上気道感染」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］

被験者は本試験において、「パラインフルエンザ上気道感染」のためすでに入院していた。胃瘻で栄養補給をしていた。発現時の併用薬には、ビタミン類（他との合剤）、ランソプラゾール、マクロゴール、アスコルビン酸とレチノール／ビタミン D、軟化薬及び保護薬、さらにファモチジンが含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、及び BiPAP が含まれた。直近のシャム処置の 91 日後で初回シャム処置の 156 日後である Day 157、被験者は発熱（体温未報告）し、分泌が増加した。呼吸窮迫が始まり、さらに BiPAP を中止すると、酸素飽和度が 80%範囲に低下した。呼吸窮迫発現の約 3 週間前から、非重篤な嚥下障害（重度で治験薬と関連なしと評価）及び無症候性の誤嚥（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が生じ、継続していた。 ED に移され、身体所見から中等度の呼吸窮迫が示され、さらに努力呼吸が不良で肋骨下陥没呼吸がみられた。　体温は 38°C、呼吸数は 34～36 回/分で、さらに末梢血酸素飽和度は 100%であった。鼻咽頭スワブから、RS ウイルス検査陽性となった。胸部 X 線では肺紋理の増加が示され、限局性浸潤影はなかった。RS ウイルス感染において慢性低酸素性呼吸不全の急性化のため、被験者は ICU に入院した。吸入ラセミ体アドレナリン（ラセピネフリン）、ファモチジン、アセトアミノフェン、イントラリピッド、通常の生理食塩水、アンピシリン／スルバクタム静注、輸液及びインフルエンザウイルス・ワクチンによる治療を受けた。Day 159 の身体所見から、頻呼吸及び腹式呼吸を伴う呼吸窮迫が示された。胸部 X 線からは重要な経時変化はみられなかった。連続 BiPAP 補助を維持した。Day 160、呼吸仕事量（WOB）増加、徐脈及び低酸素血症（詳細不明）のため、挿管した。胸部 X 線では右上葉無気肺が示された（中等度で治験薬と関連なしと評価）。アンピシリン／スルバクタムが投与され、G チューブによる連続的な経管栄養を開始した。被験者は非重篤な低カリウム血症（中等度で治験薬と関連なしと評価）も発現したが、塩化カリウムを投与して同日消失したと考えられた。Day 161、発熱はなかった。Day 163、被験者は非重篤な「底部無気肺」（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。Day 164、WOB 及び鼻閉は改善し、気管内チューブからの分泌物は澄明～白色となり、少量となった。胸部 X 線から軽度の両側底部の無気肺が示された。Day 165、依然発熱はなく、G チューブによる栄養補給も忍容できた。その晩、間欠性の激越を示し、WOB 増加及び口腔に澄明な分泌物が増加した。88%の不飽和化が示されたが、咳介助及び吸引により回復した。 Day 178、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による呼吸器病原体パネルでは、病原体の検出はなかった。気管吸引物の培養から、多くの緑膿菌と共生微生物が増殖した。グラム染色では、多核白血球はほとんど検出されなかったが、グラム陰性桿菌が少数検出された。細菌性気管炎の疑い（軽度で治験薬と関連なしと評価）に対して、ピペラシリン／タゾバクタムで 5 日間治療した。同日、「RS ウイルス細気管支炎」は回復したとみなされた。Day 181 に抜管し、BiPAP を装着した。Day 183、非重篤な細菌性気管炎は消失したと考えられた。Day 185、1 日 2 回 15 分間、室内空気の試みを開始した。Day 190、被験者は覚醒して意識があり、2

回実施した連続 55 分間の室内空気の試みを忍容できた。排便と入浴に関連した不飽和化及びチアノーゼのエピソードを示したが、すぐに酸素補給及び非侵襲性の陽圧換気装置による補助に反応した。 Day 191、被験者の状態は安定し、非重篤な「右上葉無気肺」及び「底部無気肺」は回復したとみなされた。 被験者は ICU から一般小児病棟に移された。発熱した（体温不明）。 臨床検査結果から、白血球数（WBC）が 19 に、C-反応性蛋白が 60 に増加していた（測定単位及び基準範囲不明）。尿及び血液培養からは何も増殖しなかった。胸部 X 線では両肺にかすんだ肺紋理がみられたが、気胸又は胸水はなく、また新たな限局性浸潤影もみられなかった。「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及び「RS ウイルス細気管支炎」の結果として、Day 192 に治験薬を一時的に中断した。同日、非重篤な間欠性の酸素不飽和（軽度で治験薬と関連なしと評価）を示し、これは報告時にもまだ継続中であった。Day 193、1 日 2 回 1 時間の室内空気の試みは忍容可能で、G チューブによる栄養補給も忍容できた。被験者は退院し、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」は回復したとみなされた。Day 206、治験薬を再開した。

治験責任医師は「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及び「RS ウイルス細気管支炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

非重篤な注目すべき有害事象：下痢（軽度／糊状）［MedDRA PT：下痢］

被験者は本試験において、「パラインフルエンザ上気道感染」、「慢性呼吸機能不全の急性化」及び「RS ウイルス細気管支炎」のためすでに入院していた。栄養補給には胃瘻（G）チューブを用いた。 発現時の併用薬には、ビタミン類（他との合剤）、酸化亜鉛、ランソプラゾール、マクロゴール、ビタミン類、軟化薬及び保護薬、そしてアスコルビン酸／レチノール／ビタミン D が含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置実施日の当日で初回シャム処置の 205 日後である Day 206、被験者は「軽度の糊状下痢」を示した。他に詳細はなく、治療薬も示されてない。Day 207、本被験者は回復したとみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「下痢（軽度／糊状）」は軽度で、治験薬と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、コロナウイルスによるウイルス症候群の増悪［MedDRA PT：コロナウイルス感染］

被験者は本試験において、「パラインフルエンザ上気道感染」、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及び「RS ウイルス細気管支炎」のためすでに入院していた。栄養補給には G チューブを用いた。発現時の併用薬には、ビタミン類（他との合剤）、デシチン、酸化亜鉛、ランソプラゾール、マクロゴール、ビタミン類、アスコルビン酸／レチノール／ビタミン D 及びラニチジンが含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、咳介助及び BiPAP が含まれた。Day 228、被験者は非重篤な「上気道感染」（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。Day 237、発熱（体温不明）したが、日中は室内空気を維持した。自宅で看護師が吸引した分泌物の腐敗臭に気付き、誤嚥の可能性を指摘した。翌朝、分泌が増加し、熱も上がったが（体温不明）、日中は BiPAP で維持した。直近のシャム処置の 32 日後で初回シャム処置の 237 日後である Day 238、38.9°C の発熱、最高 200 拍/分の心拍数の頻脈、及び上気道感染の悪化のため、被験者は ED に搬送された。

ED において、被験者の酸素レベルは 60%範囲まで低下した。バッグバルブマスクを使用して酸素を補給するとすぐに回復し、BiPAP を設置した。身体所見から、呼吸窮迫及び頻呼吸が明らかとなったが、両肺とも呼吸音は少なく、明瞭であった。PCR による呼吸器病原体パネルで、コロナウイルス NL63 のリボ核酸が陽性となった。臨床検査結果では、白血球数 13.7、ヘモグロビン 9.4、乳酸 1.8、pH 7.25、二酸化炭素分圧 56、酸素分圧 83、そして重炭酸塩 24.5 が示された（測定単位及び基準範囲不明）。 被験者は PICU に再入院し、誤嚥の懸念から、ピペラシリン／タゾバクタムによる経験的治療を受けた。入院中は BiPAP を中止し、4 時間おきに咳介助及び吸引を実施した。Day 240、自宅と同じ設定の BiPAP に戻した。血液培養は陰性で、ピペラシリン／タゾバクタムを中止した。Day 241、被験者は安定した状態で退院し、本事象は回復したとみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及び「コロナウイルスによるウイルス症候群の増悪」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1776-5043
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：ウイルス性上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、両側無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイウルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］、誤嚥を含む呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］、慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイルス上気気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、肺炎レンサ球菌 [MedDRA PT:　肺炎球菌性肺炎]

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験において、組み入れた[redacted]ヵ月齢白人女児で、入院が必要な重篤な有害事象の「ウイルス性上気道感染」、生死に関わる「慢性呼吸機能不全の急性増悪」（2 件）、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」、「両側無気肺の増悪」、生死に関わる「ライノウイルス上気道感染（URI）」（2 件）、「ライノウイルス上気道感染（URI）」、生死にかかわる「無気肺の増悪」（2 件）、「無気肺の増悪」、生死に関わる「誤嚥を含む呼吸窮迫」、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」、及び生死に関わる「肺炎レンサ球菌性肺炎」の重篤な有害事象が定期報告された。本試験の被験者には、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、ISIS 396443 12 mg の相当用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを実施する。病歴には、便秘、胃食道逆流性疾患、筋緊張低下、反射消失、不随意性筋収縮及びウイルス検査陽性（ライノウイルス／エンテロウイルス）が含まれた。

本被験者には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を実施した。Day 15、29、64、183 及び 302 の各 ISIS 396443 投与日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び同年[redacted]月[redacted]日であった。

報告された重篤な有害事象：ウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

発現時の併用薬には、サルブタモール、コレカルシフェロール及びラニチジンが含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。ISIS 396443 の直近の注射の 5 日後で初回注射の 21 日後である Day 22、被験者はウイルス上気道感染を発症して入院した。2 日間の咳嗽、分泌物の増加、頻呼吸、癇癪の増加、及び非重篤な「細菌性結膜炎」（中等度、治験薬との関連なし）のために救急科（ED）に搬送された。母親にも上気道感染の症状がみられた。自宅でバルブシリンジによる吸引とサルブタモール治療を数回実施し、頻呼吸を改善した。ED で、サルブタモール治療を 3 回実施後、ウイルス上気道感染の診断により、継続的な肺補助のために入院した。入院時のバイタルサインには、心拍数 152 拍/分（bmp）、体温 98.4℉、呼吸数 42 回/分、そして酸素飽和度 99%が含まれた。身体所見では、腹式の奇異呼吸、聴診での両肺の清音が示されたが、肋骨内陥没呼吸及び鼻腔開大はみられなかった。呼吸器

ウイルスパネル（RVP）は陰性であった。動脈以外の血中ガスの結果には、pH 7.43、二酸化炭素分圧 34 mmHg、酸素分圧 58 mmHg 及び重炭酸塩 22 mmol/L が含まれた（基準範囲不明）。血液酸素飽和度は、吸入中酸素濃度（FiO2）100%での BiPAP 使用時に 99%であった。胸部 X 線では両肺の軽度の過膨張が示されたが、限局性浸潤影又は胸水はみられなかった。入院中は継続して無熱であった。4 時間おきの気道クリアランスは忍容できたが、夜通しの BiPAP 装着は忍容できなかった。Day 23、被験者は退院した。本事象はすでに重篤な基準には適合しなかったが、非重篤な上気道うっ血（軽度で治験薬と関連なしと評価）として継続した。追加の治療薬には、アセトアミノフェン、ラニチジン及びエリスロマイシン眼科用軟膏が含まれた。「ウイルス性上気道感染」の結果として治験薬に対する措置は取られなかった。Day 46、非重篤な上気道うっ血は回復したとみなされた。

治験責任医師は「ウイルス上気道感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、両側無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］

被験者は本試験において、「ウイルス上気道感染」のためすでに入院していた。発現時の併用薬には、アルブテロール、コレカルシフェロール及びラニチジンが含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。Day 32 に、被験者は非重篤な無気肺を示し、さらに Day 52 に奇異呼吸が発現した（共に軽度で治験薬と関連なしと評価）。入院 2 日前、被験者は非重篤なウイルス性呼吸器症候群を示した（中等度で治験薬と関連なしと評価）。ISIS 396443 の直近の注射の 4 日後で初回注射の 69 日後である Day 70、被験者は ED に搬送された。母親の報告では、発熱し、BiPAP 非装着時に酸素飽和度低下のエピソードを伴う呼吸窮迫が生じ、無気肺が悪化した。 非重篤なウイルス性呼吸器症候群は、慢性呼吸不全の急性増悪の重篤な有害事象として継続した。ED では、頻脈、呼吸仕事量（WOB）増加を伴う頻呼吸、及び発熱（体温不明）を示した。持続的な換気の必要性が増大したため、被験者は小児集中治療室（PICU）に入院した。入院時の胸部 X 線で右上葉無気肺が確認された。RS ウイルスパネルは陰性であった。まず BiPAP 装着補助し、経口では何も用いず、経験的にセフトリアキソンを開始した。Day 70、日中は鼻カニューレによる 2 L/分の酸素療法への切替えを開始した Day 71、胸部 X 線で無気肺の増悪が示され、より長時間の BiPAP 装着補助に戻した。Day 72、胸部 X 線では幾分無気肺が残っているが、右上葉の拡張の改善が示された。Day 73、経腸栄養のため経鼻十二指腸（ND）チューブを挿管し、呼吸補助を成功裏にベースラインレベルに戻せた（詳細不明）。被験者は PICU から小児呼吸器科の病棟に移った。　小児消化器（GI）科の助言により、ND チューブから経鼻（NG）チューブによる栄養に切り替えるよう推奨された。Day 75 に ND チューブを外し、NG チューブを挿管した。NG チューブによる栄養補給開始後、呼吸窮迫の回数が増加し、鼻腔開大、気管牽引及び陥没呼吸が生じた。呼吸数が約 80～100 回/分範囲の頻呼吸、及び心拍数が約 200 bpm 範囲の頻脈を示した。胸部 X 線では右上葉の無気肺が増加していた。吸引し、BiPAP の設定を上げた。通常の生理食塩水をボーラス投与し、さらにクリンダマイシンを投与した。さらに管理するため再び PICU に移した。誤嚥性肺炎の疑いのため、クリンダマイシン及びセフトリアキソンを開始し、発熱が発現（体温 37.9°C）、また WOB が増加した。一晩、BiPAP の設定を上げた（詳細なし）。24 時間以内に、ベースラインの呼吸補助法に戻した。Day 81、ND チューブ

を再度挿管した。胸部X線では右上葉の無気肺の影の間隔が空き、心臓後無気肺は改善していた。Day 83、限定的な上部消化管造影により、十二指腸のCループ及び十二指腸空腸結合部は正常なようであり、回転異常はみられなかった。Day 84、胸部X線から、右上葉のエアレーションのわずかな改善が示され、右肺門周囲の無気肺がわずかに増加していた。Day 85、腹腔鏡を用いたニッセン法による噴門形成術を受け、胃瘻チューブを挿管した。術後、気道確保の必要性が増し、咳介助、サルブタモール及び胸部 PT を増やした。入院中の治療薬には、アセトアミノフェン、ポリエチレングリコール及びグリセリン坐剤が含まれた。エリスロマイシンを1回だけ投与し、他の併用薬は継続した。外科的介入後、酸遮断薬は中止した。Day 87 の胸部X線では右上葉の拡張の改善が示されたが、左肺後側が不透明で、浸潤影又は無気肺が示唆された。Day 89、クリンダマイシンとセフトリアキソンを高用量の経口アモキシシリン／クラブラン酸に変更し、良好な状態で退院した。同日、「慢性呼吸不全の急性化」は回復したとみなされ、「両側無気肺の増悪」はすでに重篤基準に適合しなかったが、非重篤な無気肺（軽度で治験薬と関連なしと評価）として継続した。本事象の結果として治験薬に対する措置は取られなかった。。報告時に、非重篤な奇異呼吸は継続中であった。

治験責任医師は「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「両側無気肺の増悪」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］

被験者は本試験において、「ウイルス性上気道感染」、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「両側無気肺の増悪」のためすでに入院していた。発現時の併用薬には、コレカルシフェロール、マクロゴール、トリアムシノロン、グリセロール及びサルブタモールが含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。Day 125、被験者は非重篤なウイルス性呼吸器症候群（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。その後被験者の酸素飽和度は低下し（中等度で治験薬と関連なし）、78%～92%の範囲となったが、同日回復した。ISIS 396443 の直近の注射の 63 日後で初回注射の 128 日後である Day 129、WOB 増加、分泌の悪化、咳嗽の持続、及び発熱（体温不明）のために入院、また、すでに報告された非重篤な無気肺も発現していた。非重篤なウイルス性呼吸器症候群は、慢性呼吸不全の急性増悪の重篤な有害事象として継続した。入院前、最高体温が 103°F の発熱が 4 日間続き、アセトアミノフェンで治療した。また、咳嗽及び口腔及び鼻腔の分泌物の悪化も 3 日間継続していた。酸素飽和度は 70%半ばであった。入院前に被験者は、呼吸器クリニックでアルブテロール治療を受け、BiPAP 装着し、輸液されていた。入院時のバイタルサインは、体温 38.1°C、心拍数 168 bpm、血圧 99/64 mmHg、呼吸数 67 回/分、そして酸素飽和度は 95%であった。身体所見では、中等度の肋骨内陥没呼吸を伴う鼻腔開大、左肺全体の呼吸音の減少、頻脈及び口腔内の白色分泌物が記録されている。　胸部X線では無気肺を示唆する減容と関連する左半胸郭のほぼ完全な影、左主気管支及びその上下の近位気管支の気道造影、正中線を超えた左側へのヘルニア形成を伴う右肺の補償的な過膨張、そして一様ではない右上葉の無気肺の持続が示された　臨床検査結果には、C-反応性蛋白 9 mg/dL（基準範囲：0～0.5 mg/dL）、リンパ球 39%（同：46%～76%）、単球 8%（同：2%～7%）、

好中球 45%（同：12%～34%）及び白血球（WBC）数 15.39×109 /L（同：6×109～17.5×109 /L）が含まれた。その後被験者は PICU に移された。ウイルスパネルではライノウイルス陽性であった。5 日間のステロイドと共に BiPAP 装着による最大限の呼吸補助を開始し、さらに吸引及び咳介助による積極的な気道クリアランスで、換気を改善した。 臨床検査結果には、C-反応性蛋白 9 mg/dL（基準範囲：0～0.5 mg/dL）、リンパ球 39%（同：46%～76%）、単球 8%（同：2%～7%）、好中球 45%（同：12%～34%）及び白血球（WBC）数 15.39×109 /L（同：6×109～17.5×109 /L）が含まれた。その後被験者は PICU に移された。ウイルスパネルではライノウイルス陽性であった。5 日間のステロイドと共に BiPAP 装着による最大限の呼吸補助を開始し、さらに吸引及び咳介助による積極的な気道クリアランスで、換気を改善した。さらにアルブテロール、セフトリアキソン、グリコピロレート、アセチルシステイン及びパントプラゾールを投与した。入院中は毎日胸部 X 線を撮ったが、無気肺の変動が示された。Day 138 の胸部 X 線では左側無気肺及び右側の補償的過膨張が持続していた。Day 138 開始時には、徐々に BiPAP の使用を減らせたので、臨床的改善が示された。Day 143、被験者は完全に BiPAP を中止し、覚醒中は室内空気に戻せた。Day 144、症状は回復して退院した。退院時の治療薬には、アシドフィルス菌（乳酸桿菌属）、アセトアミノフェン、アルブテロール、コレカルシフェロール、ランソプラゾール及びポリエチレングリコールが含まれた。Day 145、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「ライノウイウルス上気道感染」は回復したとみなされ、被験者は退院した。「無気肺の増悪」はすでに重篤基準に適合しなかったが、非重篤な無気肺（軽度で治験薬と関連なしと評価）として継続した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「慢性呼吸不全の急性増悪」、「ライノウイルス上気道感染」及び「無気肺の増悪」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥を含む呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］

被験者は本試験において、「ウイルス上気道感染」、「慢性呼吸不全の急性増悪」（2 件）、「両側無気肺の増悪」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「ライノウイルス上気道感染」及び「無気肺の増悪」のためすでに入院していた。発現時の併用薬には、塩化ナトリウム、アセチルシステイン及びランソプラゾールが含まれた。発現前の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。Day 148、被験者は非重篤な「ウイルス気道感染」（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。ISIS 396443 の直近の注射の 87 日後で初回注射の 152 日後である Day 153、被験者は非重篤な栄養補給の誤嚥の可能性（中等度で治験薬と関連なしと評価）及び誤嚥を含む呼吸窮迫を示した。さらにすでに報告されていた非重篤な無気肺も悪化していた。非重篤なウイルス性気道感染は、「誤嚥を含む呼吸窮迫」の重篤な有害事象として持続した。被験者の母親の報告によると、入院前の数日間、栄養補給後に充血と嘔吐があった。入院当日は、息切れとチアノーゼを示したため、母親が救急車を呼び、BiPAP 及び吸引を開始した。事象発現中に、酸素飽和度はベースラインの 95%から 70%に低下した。病院に向かう途中も BiPAP 装着を継続し、到着後、酸素流量を 20 L/分に上げた。さらに多量の分泌物を吸引した。その後 PICU に移された。被験者は約 60 台～70 台の頻呼吸の症状を呈し、体温は 39.4°C であった。入院時の胸部 X 線では左側の無気肺が示され、これは入院後の朝に悪化していた。BiPAP を中止し、吸引と咳介助によ

る積極的な気道クリアランスを実施し、換気は改善した。被験者の誤嚥のため、ニッセン法による噴門形成術を実施し、経胃瘻空腸（GJ）チューブを挿管した。さらにアルブテロール、セフトリアキソン、イブプロフェン及びパントプラゾールを投与した。Day 165、被験者は退院し、「誤嚥を含む呼吸窮迫」は回復したとみなされた。「無気肺の悪化」はすでに重篤基準に適合しなかったが、非重篤な無気肺（軽度で治験薬と関連なしと評価）として継続した。退院時の指示には、ボーラス投与ではないGJチューブによる連続的栄養補給と、睡眠時のBiPAPの使用が含まれる。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「誤嚥を含む呼吸窮迫」及び「無気肺の増悪」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者もこれらの事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］

被験者はこの試験において、「ウイルス上気道感染」、「慢性呼吸不全の急性化増悪」　（2 件）、「両側無気肺の増悪」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「ライノウイルス上気道感染」、「無気肺の増悪」（2 件）及び「誤嚥を含む呼吸窮迫」のためすでに入院していた。発現時の併用薬には、乳酸桿菌、パラセタモール、フルチカゾン、マクロゴール、塩化ナトリウム、ランソプラゾール、コレカルシフェロール及びサルブタモールが含まれた。栄養補給には GJ チューブを用いた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP 装着及び咳介助が含まれた。Day 206、被験者は間欠性の酸素飽和度低下（軽度で治験薬と関連なしと評価）を示した。続いて上気道感染（中等度で治験薬と関連なしと評価）を発症した。ISIS 396443 の直近の注射の 26 日後で初回注射の 210 日後である Day 211、すでに報告されている非重篤な無気肺の悪化及び左側無気肺の状態での急性呼吸機能不全のため、被験者は PICU に入院した。非重篤な呼吸器症候群は、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」の重篤な有害事象として継続した。被験者は、咳嗽、鼻閉、緑がかった分泌物の増加、WOB 増加／頻呼吸を示し、さらに過去 3 日間、BiPAP 非装着時に 90%台の酸素飽和度の低下がみられた。同時期、被験者の兄も上気道感染であったと報告されている。入院時、血圧 100/68 mmHg、脈拍数 144 bpm、体温 99.9℉、呼吸数は最高で 50～60 回/分、そして酸素飽和度は 96%であった。身体所見では軽度の苦痛を示し、頻呼吸、WOB 増加、肋骨内陥没呼吸、両側下肺野に断続的ラ音を伴う腹式呼吸がみられた。入院時の白血球数 13.83×109 /L（基準範囲：6.00×109～17.50×109 /L）、好中球百分率 53.6%（同：25.0%～49.0%）、リンパ球百分率 35.6%（同：48.0%～78.0%）、単球数 1.39×109 /L（同：0.10×109～1.20×109 /L）、そして好酸球数 0.02×109 /L（同：0.12×109～0.30×109 /L）であった。鼻咽頭スワブ検査でライノウイルス陽性であった。細菌／酵母の血液培養及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の監視培養は陰性であった。胸部 X 線では左半胸郭の影の増大と左側への縦隔偏位が明らかとなった。さらに、左主気管支は右に比べて先細っているようにみえ、無気肺の悪化及び左上葉及び左下葉にかかわる粘液栓の可能性が示唆された。入院前の数ヵ月間、左肺の虚脱の問題が記録されていた。ED ではセフトリアキソン及びクリンダマイシンを静脈内投与したが、その後入院時に抗生物質は継続しなかった。BiPAP を 24 時間装着し、ベスト療法（高頻度の胸壁振動法）及び複数の噴霧療法等、肺洗浄を増やした。入院最終週、BiPAP 装着を夜間及び昼寝時に減らした。入院時及び入院中も左肺の虚脱の持続は、

BiPAP 補助は十分ではないことを示唆していた。そこで、自宅でも 1 日 3 回ベストを使用するように指示した。Day 226、胸部 X 線では左中肺野の不明瞭な影にわずかに改善が示され、無気肺が減少しているようであったが、1 日前と比べて、左側の肺門周囲に有意な無気肺及び右上葉の新たな部分的無気肺がみられ、両肺全体の顕著な間質性の肺紋理、及び胸椎の右側弯症が示された。Day 227 の追跡の胸部 X 線で、心臓後領域の左肺の無気肺は継続していた。左肺の周辺部分は通気しており、右肺は軽度の過膨張であった。水平裂に沿った小さい円盤状の無気肺はそれまでの胸部 X 線と変わらなかった。Day 227、被験者は退院した。同日、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」及び「ライノウイルス感染上気道感染」は回復したとみなされた。すでに「無気肺の増悪」は重篤基準に適合しなかったが、非重篤な無気肺（軽度で治験薬と関連なしと評価）として継続し、報告時にも継続中とみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。報告時に、非重篤な間欠性の酸素飽和度低下は継続中であった。

治験責任医師は「慢性呼吸機能不全の急性増悪」、「ライノウイルス感染上気道感染」及び「無気肺の増悪」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸機能不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノウイルス上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、肺炎レンサ球菌 [MedDRA PT: 肺炎球菌性肺炎]

被験者はこの試験において、「ウイルス上気道感染」、「慢性呼吸不全の急性増悪」 （2 件）、「両側無気肺の増悪」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「ライノウイルス上気道感染」（2 件）、「無気肺の増悪」（3 件）及び「誤嚥を含む呼吸窮迫」のためすでに入院していた。発現時の併用薬には、パラセタモール、ランソプラゾール、コレカルシフェロール、及びマクロゴールが含まれた。栄養補給には GJ チューブを用いた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP 装着及び咳介助が含まれた。 ISIS 396443 の直近の注射の 47 日後で初回注射の 350 日後である Day 351、被験者は 1 日続いた咳嗽、粘性分泌物、38.3°C の発熱、呼吸仕事量の増加、及び BiPAP 脱着時の 80%～89%までの酸素飽和度低下（詳細不明）のために救急科を受診した。 同時期、被験者の兄も上気道感染であったと報告されている。入院時のバイタルサインは、血圧 111/67 mmHg、脈拍数 167 bpm、呼吸数は最高で 48 回/分、体温 38.3°C、そして酸素飽和度は 94%であった。身体検査では肋骨/肋骨下陥没呼吸を伴う左肺の呼吸音の減少、及び呼吸時の腹部の突出が示された。入院時の臨床検査では、アニ原文（p.32）オンギャップ 21 mEq/L （参照範囲： 7 ～ 16 mEq/L），白血球数 12.25 × 109/L（同 : 6 × 109 ～ 17.5 × 109/L）、及び好中球数 74.1%（同： 25% ～ 49%）であった。毛細血管ガスは、過剰塩基 3 mmol/L （参照範囲：-2～-7 mmol/L）を除いて正常範囲内であった。呼吸系パネルではライノウイルス陽性、細菌培養では、中等度の肺炎球菌の増殖が認められた。胸部 X 線では、左肺にぼんやりとした陰影の所見があり、容量減少を示していたと思われる。基礎的な左胸の胸水は消失しておらず、右肺は過膨張を示していたが、それ以外は、肺はきれいであり血気胸は認められなかった。 入院後、被験者は BiPAP の設定を、覚醒時、及び睡眠時に 18/6 × 10 に上げたところ WOB が改善した。セフトリアキソン、高張食塩水、塩化ナトリウム吸入薬、及びイブプロフェンを投与した。4 時間ごとの咳介助、吸引、及びベストレジメン、加えて気管支拡張剤で肺洗浄を行った。 Day 353、BiPAP の設定を、覚醒時、及び睡眠時に 16/6 × 10 に弱めたところ被験者は忍容性があった。胸部 X 線では経時変化は示されず、右肺

のエアレーションは良好で、左肋骨横隔膜角に胸膜癒着の疑いはあったが、左肺上葉のエアレーションはわずかに改善していた。心臓のシルエットサインでは　胸椎の右側弯症を伴う正中の左側への偏移、及びびまん性骨減少症が認められた。同日、抗生物質の投与からアモキシリン高用量の投与に変更した。Day 354、酸素飽和度は正常であったが、吸入酸素濃度は 21%に下がった。胸部 X 線で左肺の容積減少の増加、同様の右肺過膨張を伴う左上肺の混濁が認められた。Day 355 に被検者は、WOB の増加、及び酸素飽和度低下を示すことなく数時間、室内空気（BiPAP の非装着）に忍容性があった。同日、高張食塩水、及び塩化ナトリウム吸入薬の投与を中止した。Day 356、被検者は一日中、室内空気で過ごすことができた Day 357、本事象は消失したと考えられ、被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「慢性呼吸機能不全の急性増悪」、「ライノウイルス上気道感染」、及び「肺炎レンサ球菌の有害事象」を重篤、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は本事象と治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1776-5097
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性
登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
非重篤な注目すべき有害事象：親の報告による体温低下（35.7～35.9）［MedDRA PT：体温低下］
報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験において、組み入れた[redacted]ヵ月齢白人男児で、非重篤な注目すべき有害事象として「親の報告による体温低下（35.7～35.9）」、また入院が必要な生死にかかわる医学的に重要な重篤な有害事象として、「呼吸窮迫」、及び生死にかかわる「呼吸不全」が定期報告された。本試験の被験者には、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、ISIS 396443 12 mg の相当用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを実施する。病歴には、胃食道逆流性疾患、筋緊張低下、反射消失、不随意性筋収縮及び呼吸補助筋の動員が含まれた。

本被験者には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を実施した。Day 15、29、64、183 及び 302 の各 ISIS 396443 投与日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日及び同年[redacted]月[redacted]日であった。

非重篤な注目すべき有害事象：親の報告による体温低下（35.7～35.9）［MedDRA PT：体温低下］

発現時の併用薬には、アスコルビン酸／レチノール／ビタミン D が含まれた。発現時の換気補助には毎日の咳介助及び吸引が含まれた。Day 2 に被験者はクリニックで診察を受け体温は 35.6°C であった。ISIS 396443 の初回投与 2 日後の Day 3、自宅にいる被験者の親から 35.7～35.9°C に体温が低下したと報告があったが、医療専門家による確認はなかった。身体所見、臨床検査結果及び診断所見は提供されていない。本事象に対して治療はなかった。Day 8、本被験者は回復したとみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「親の報告による体温低下（35.7～35.9°C）」の重症度を軽度、治験薬と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

発現時の併用薬には、塩化ナトリウム及びアスコルビン酸／レチノール／ビタミン D が含まれた。発現時の換気補助には毎日の咳介助及び吸引が含まれた。ISIS 396443 の初回注射の 12 日後である Day 13、被験者は呼吸窮迫のエピソードを示した。 栄養補給中に緊張が喪失し、約 30～60 秒間チアノーゼを示した。両親が心肺蘇生法（CPR）を実施し、救急医療サービス（EMS）に連絡した。 同日、被験者は入院した。Day 14 の朝、被験者は退院した。 Day 14 の夜、栄養補給中に耳障りで苦しそうな呼吸と口腔分泌物を示し、状態が悪化したようにみえた。病院に搬送され、呼吸機能不全のため入院した。入院時には急性呼吸不全のエピソードを示し、チアノーゼで「死んだよう」であった。挿管後、小児集中治療室に移された。同期させた断続的な強制換気により、機械的換気補助を開始した。栄養補給には経鼻胃（NG）チューブを用いた。臨床検査結果では、代謝性と呼吸性が合わさったアシドーシスが示され、さらに、乳酸 4.70 mmol/L（基準範囲：

0.50～2.20 mmol/L)、過剰塩基-7 及び-8 mmol/L（同：-2～3 mmol/L)、重炭酸塩 19.9 mmol/L（同：21～28 mmol/L)、二酸化炭素（CO2）19 mmol/L（同：22～30 mmol/L)、CO2 分圧 55 及び 49 mmHg（同：40～45 mmHg)、酸素分圧 104 mmHg（同：30～49 mmHg)、そして静脈血 pH 7.22（基準範囲未提示）が含まれた。胸部 X 線から、左肺の虚脱が明らかとなった。フェンタニル、ミダゾラム、ロクロニウム、パラセタモール、イブプロフェン、ピペラシリン／タゾバクタム、セフトリアキソン、塩化ナトリウム及びラニチジンで治療した。 Day 15、本事象の結果として治験薬を一時的に中断した。Day 16、抜管が成功して BiPAP を設置し、さらに Day 17 には室内空気への切替えを開始した。被験者は BiPAP を装着せずに 30～90 分間は忍容できた。48 時間後、呼吸器からの吸引物及び血液培養は依然として陰性であった。同日、本事象は回復したとみなされ、被験者は退院した。退院時の指示には、毎日の BiPAP を吸入酸素濃度 21%で 5/15（室内空気）に設定し、夜間は連続使用し、日中は 90 分間のスプリントとその前後 3～4 時間使用することが含まれた。Day 31、治験薬を再開した。

治験責任医師は「呼吸窮迫」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

被験者は本試験において、「呼吸窮迫」のためすでに入院していた。発現時の併用薬には、アスコルビン酸／レチノール／ビタミン D が含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び 15/5 設定の BiPAP 補助が含まれた。ISIS 396443 の初回注射の 21 日後である Day 22、BiPAP 中止を試みている間に、呼吸不全を示し、筋肉の緊張喪失及びチアノーゼも示した。 両親は心肺蘇生法を実施し、30～45 秒後には被験者は回復した。EMS 到着まで、被験者は BiPAP 装着し自発呼吸していた。病院搬送中、BiPAP のアラームが鳴り、被験者の鼻腔及び口腔のチューブ内にまで体液がみられ、これにより酸素飽和度の低下が生じた。また被験者は 60 bpm 台の非重篤な徐脈（中等度で治験薬と関連なしと評価）も示したが、同日回復した。非再呼吸式マスクを装着させると回復した。救急部（ED）到着時に、自宅と同じ設定の BiPAP 装着に再度変更し、良好な忍容性を示した。胸部 X 線では肺門周囲／気管支周囲の間質性肺紋理のわずかな増加がみられたが、これは恐らく、細気管支炎などの炎症性又は感染性の小気道疾患が原因である。ED では、胸部 PT、咳介助及び吸引による追加の換気補助が実施され、その後観察のため入院した。入院時の身体所見から、鼻腔開大、頻呼吸、胸部陥没呼吸及び全肺野における両側低音性連続性ラ音が明らかとなった。発熱はなく、無呼吸エピソードもなかった。また夜間の呼吸仕事量の増加もなく、酸素飽和度は 90 台と高かった。Day 23、本事象は回復したとみなされ、被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1776-5140
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性
登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
非重篤な注目すべき有害事象：低グレードの発熱（親の報告）［MedDRA PT：発熱］
報告された重篤な有害事象：発作性無呼吸［MedDRA PT：無呼吸］、粘液栓の疑い［MedDRA PT：気管支分泌物貯留］、チアノーゼを伴う急性無呼吸［MedDRA PT：無呼吸］、チアノーゼ［MedDRA PT：チアノーゼ］、粘液栓の疑い［MedDRA PT：気管支分泌物貯留］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、心停止［MedDRA PT：心停止］、短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］、短時間の酸素飽和度低下（最低 30% O2）［MedDRA PT：酸素飽和度低下］、短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］、短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］、ライノウイルス上気道感染の増悪［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れた[redacted]ヵ月齢白人男児で、非重篤な注目すべき有害事象として「低グレードの発熱（親の報告）」、生命を脅かす入院が必要な重篤な有害事象として「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、及び医学的に重要な「呼吸不全」、「心停止」、また生命を脅かす重篤な有害事象として「短時間の無呼吸エピソード」（4 件）、「短時間の酸素飽和度低下（最低 30% O2）」、さらに入院が必要な重篤な有害事象として「ライノウイルス上気道感染の増悪」が定期報告された。本試験の被験者には、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、ISIS 396443 12 mg の相当用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを実施する。病歴には、斜頭症、呼吸補助筋の動員、斜頚、側弯症、胸郭変形（2 件）、右胸心、筋緊張低下、反射消失及び不随意性筋収縮が含まれた。栄養補給には胃瘻（G）チューブを用いた。

本被験者には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回のシャム処置を実施した。Day 15、29、64、183 及び 302 の各シャム処置日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日及び同年[redacted]月[redacted]日であった。

非重篤な注目すべき有害事象：低グレードの発熱（親の報告）［MedDRA PT：発熱］

発現時の併用薬は報告されていない。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、BiPAP 装着及び必要時の吸引が含まれた。Day 2 の体温は 37°C であった。初回シャム処置の 2 日後の Day 3、被験者の親から低グレードの発熱が報告された（体温未提示）。他に詳細はなく、治療薬にはパラセタモールが含まれた。Day 8、本被験者は回復したとみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「低グレードの発熱（親の報告）」の重症度を軽度、治験薬と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象：無呼吸［MedDRA PT：無呼吸］、粘液栓の疑い［MedDRA PT：気管支分泌物貯留］

発現時の併用薬にはパラセタモールが含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、BiPAP 装着及び必要時の吸引が含まれた。初回シャム処置の 4 日後である Day 5、粘液栓が原因と思われる無呼吸エピソードを示した。「痰が絡むような音」を立てて目覚め、通常より多い分泌物及び短い呼吸停止があったと母親が報告した。 栄養補給後、30 秒間未満であったが無呼吸で蒼白となり、かつ筋肉の緊張が低下した。刺激すると回復した。 栄養補給後、30 秒間未満であったが無呼吸で蒼白となり、かつ筋肉の緊張が低下した。刺激すると回復した。 しかし陽圧換気（PPV）の必要はなかった。本事象前の 1 ヵ月間、分泌物の管理がますます困難になり、特に事象数日前から悪化していた。事象発現前の 2 日間、約 38°C の間欠性の低グレードの発熱を示した。本事象のため、救急医療サービスが呼ばれ、被験者は入院した。出動した医療スタッフは、本事象は粘液栓が原因の可能性があると報告している。被験者には無症候性の誤嚥を伴う中咽頭嚥下障害の病歴があり（過去にビデオ蛍光観察による嚥下試験で示されている）、また入院中、経口栄養摂取後に耳障りな呼吸音がしたので、経口栄養補給を中止した。栄養補給には G チューブを使用し、忍容性に従って 0.5～1.0 オンスの人工乳を経口投与した。状態は安定し、Day 8 には本事象は回復したとみなされ、被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「発作性無呼吸」及び「粘液栓の疑い」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：チアノーゼを伴う急性無呼吸［MedDRA PT：無呼吸］、チアノーゼ［MedDRA PT：チアノーゼ］、粘液栓の疑い［MedDRA PT：気管支分泌物貯留］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」及び「粘液栓の疑い」のためにすでに入院経験があった。G チューブが挿管されていた。発現時の併用薬にはサルブタモールが含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 1 日後で初回シャム処置の 17 日後である Day 18、被験者は恐らく粘液栓が原因により、チアノーゼを伴う急性無呼吸のエピソードを示した。 被験者の父親は最近「副鼻腔感染」を経験していた。神経学的検査による評価中、被験者は短時間抱きかかえられていたが、横に寝かせると、通常の呼吸ができなくなった。医療スタッフが短い呼吸停止と続くチアノーゼに気付いた。背中を軽く叩いても反応しなかった。胸骨圧迫はせずに、マウスツーマウスの蘇生法を開始した。頻呼吸と陥没呼吸を示した。 胸部 PT 及び人工呼吸を実施し、酸素タンク（4%）につないだバッグバルブマスクも装着した。被験者は回復し、室内空気において酸素飽和度は通常の 97% になった。観察及び精密検査のため、被験者は小児集中治療室（PICU）に移された。自宅と同じ設定で BiPAP 装着したが、Day 19 の日中には室内空気への切替えを開始した。 Day 20、被験者は再び別の呼吸停止のエピソードを示し、日中も BiPAP に戻した。その後再び BiPAP の使用を減らし、残りの入院中は在宅と同じ療法を再開して、日中は室内空気、夜間は夜通し BiPAP 装着し、さらに胸部 PT、咳介助及び吸引を実施した。胸部 X 線では右上葉及び右肺底部に斑状の無気肺領域が示された。換気補助時間は 1 日平均 10 時間である。Day 28、被験者は良好な身体状況で退院し、本事象は回復したとみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」及び「粘液栓の疑い」を重度、

治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」及び「チアノーゼ」のためにすでに入院経験があった。 G チューブで栄養補給をしていた。発現時の併用薬にはサルブタモール及びマクロゴールが含まれた。発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、用手的胸部理学療法及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 21 日後で初回シャム処置の 51 日後である Day 52、被験者は呼吸困難を示して唇周りが青くなり、反応がなくなった。バッグバルブマスクを使用したが、自発呼吸を取り戻すには不十分であった。母親がマウスツーマウスの人工呼吸を施し、さらに胸部全体を圧迫した。その後、被験者は少し反応を示し、青さがやや引いた。救急医療サービスに連絡し、地域の病院に搬送された。そこで挿管され、セフトリアキソンが投与された。胸部 X 線では浸潤過程はみられなかったが、右側が無気肺であった。Day 53 に抜管され、再度の胸部 X 線では十分に膨張した肺が示され、無気肺はみられなかった。被験者には PEG チューブが挿管された（ニッセン法による噴門形成術未実施）。呼吸器ウイルスパネルは陰性であった。またメチシリン耐性黄色ブドウ球菌も陰性であった。酸素飽和度の低下は継続していたが、これは栄養剤のボーラス投与と時間的に関連しているように思われた。pH プローブで下部食道への逆流のみ示されたが、これが呼吸停止のエピソードに寄与するとは思われなかった。Day 55、被験者は非重篤な無気肺の有害事象（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。夜間は BiPAP 装着を継続し、積極的な肺洗浄を Day 59 まで実施したが、心停止を発現した。被験者は極めて低い酸素状態を示し、40 台の徐脈も示した。胸骨圧迫を実施し、口咽頭エアウェイを装着した。被験者は覚醒し、活発な大腿動脈脈拍が回復した。深部から多量の粘性のある分泌物が吸引されたが、人工乳ではないようであった。被験者の自宅と同じ設定で BiPAP 装着を再開した。Day 64、被験者は安定した状態で退院し、本事象は回復したとみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：心停止［MedDRA PT：心停止］

被験者すでに Day 53 から以前の事象である「呼吸不全」で入院していた。被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」及び「チアノーゼ」のためにすでに入院経験があった。 G チューブで栄養補給をしていた。発現時の併用薬には、サルブタモール、マクロゴール、エリスロマイシン及びラニチジンが含まれた。発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、用手的胸部理学療法及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 28 日後で初回シャム処置の 58 日後である Day 59、前の事象ですでに入院している間に、短い心停止を伴う急性無呼吸エピソードを示した。枕元にいた看護師が極めて低い酸素状態と徐脈、さらに灌流不良に気付いた。胸骨圧迫を開始すると、呼気終末炭酸ガスは 30 台、心拍数は 90～100 台となった。大腿動脈脈拍は弱く、深いチアノーゼが続いたので、胸骨圧迫を再開した。心肺蘇生法（CPR）及びバッグバルブマスクにより介入すると、5 分未満で被験者は泣き声を上げて覚醒し、活発な大腿動脈脈拍を示した。　被験者の心拍数は 160～180 台に増加し、酸素飽和

度は 100%であった。多量の粘性のある分泌物が鼻咽頭吸引された。自宅用 BiPAP を設置し、設定を 16/6 に上げ、最終的にはさらに 7.37/45/69/25 まで上げた。母親の評価では、被験者は急速に回復し、本事象は回復したとみなされた。Day 59、被験者はこの日の遅くにベースラインに戻った。入院中に撮影した胸部 X 線では影や浸潤影はなく、きれいな肺が示された。pH プローブを実施し、逆流／誤嚥がこれらエピソードの原因かどうかを評価した。その結果、誤嚥や低酸素症を引き起こす重大な逆流とは一致しなかった。被験者には PEG チューブを挿管した（ニッセン法による噴門形成術未実施）。Day 64、被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「心停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」及び「心停止」のためにすでに入院経験があった。 G チューブで栄養補給をしていた。発現時の併用薬には、サルブタモール、エリスロマイシン及びランソプラゾールが含まれた。発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による PT 及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 22 日後で初回シャム処置の 115 日後である Day 116 の夕方、被験者は自宅で短時間の無呼吸エピソードを示した。通常の夜間ルーチンの一部として、アルブテロールを 1 パフ投与後、被験者は白目をむき、真っ青ではないが青白くなり、呼吸しようともがいているようであった。呼吸が停止しているようにみえた（又は極めて弱い呼吸）時点でバッグバルブマスクを装着したが、胸部又は腹部は膨れなかった。心肺蘇生法として 2 回人工呼吸した結果、耳障りな音がする呼吸が回復した。無呼吸の総時間は 10 秒未満であった。両親の咳介助により 3 回咳をさせ、口腔及び鼻腔より短い吸引を実施した。さらに酸素を使用したバッグバルブマスクによる呼吸を 5 回実施した。被験者はすぐに回復し、その夜の BiPAP 装着による酸素飽和度は 98%～100%であった。報告時には、被験者は良好で安定しており、これ以上医学的介入は不要であった。本事象は同日回復したとみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「短い無呼吸エピソード」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：短時間の酸素飽和度低下（最低 30% O2）［MedDRA PT：酸素飽和度低下］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」及び「心停止」のためにすでに入院経験があった。 栄養補給には胃瘻チューブを用いた。発現時の併用薬には、サルブタモール、ランソプラゾール及びエリスロマイシンが含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 31 日後で初回シャム処置の 124 日後である Day 125、被験者は短時間の酸素飽和度低下を示したが、入院しなかった。被験者の酸素レベルは 30%まで低下した。バッグバルブマスク及びブローバイ酸素によって呼吸を追加した。被験者は急速

に回復した。本事象は同日回復したとみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「短時間の酸素飽和度低下（最低 30% O2）」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」及び「心停止」のためにすでに入院経験があった。 栄養補給には胃瘻チューブを用いた。発現時の併用薬には、サルブタモール、ランソプラゾール及びエリスロマイシンが含まれた。発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による PT 及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 41 日後で初回シャム処置の 134 日後である Day 135 の昼頃、自宅で呼吸維持療法を受けている間に、被験者は短い無呼吸エピソードを示した。白目をむき、真っ青ではないが青白くなり、唇も青みがかっているのに父親が気付いた。 被験者は呼吸しようともがいていた。両親は人工呼吸及び胸骨圧迫等 CPR を実施した。またバッグバルブマスクを使用して呼吸させた。 被験者の自発呼吸が再び確立した。約 2 分間、酸素（ブローバイ）を補給し、その直後に BiPAP を装着した。被験者は良好で安定しており、同日、本事象は回復したとみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「短時間の無呼吸エピソード」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」及び「心停止」のためにすでに入院経験があった。栄養補給には胃瘻チューブを用いた。発現時の併用薬には、サルブタモール、ムピロシン、エリスロマイシン及びランソプラゾールが含まれた。発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による PT 及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 22 日後で初回シャム処置の 204 日後である Day 205、自宅で呼吸維持療法を受けている間に、被験者は短い無呼吸エピソードを示した。酸素タンクの「スイッチが入っておらず」、救急医療サービスに連絡した。CPR 及びバッグバルブマスクによる室内空気呼吸を実施すると、「すぐに胸部の上下運動が開始した。」蘇生法実施後、さらに咳介助を実施すると、速やかに正常な呼吸を開始した。その後救急医療サービスが到着するまで、ブローバイ酸素により酸素を補給した。続いて回復のため BiPAP 装着した。被験者は入院しなかった。同日、本事象は回復したとみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「短時間の無呼吸エピソード」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：ライノウイルス上気道感染の悪化［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」及び「心停止」のためにすでに入院経験があった。 栄養補給には胃瘻チューブを用いた。発現時の併用薬には、サルブタモール、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、リン酸プレドニゾロンナトリウム、エリスロマイシン、ランソプラゾール及びセフトリアキソンが含まれた。発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による PT 及び BiPAP 装着が含まれた。Day 228、被験者は充血と鼻漏を伴う上気道感染を示した。5 日間のステロイド療法と積極的気道クリアランスを実施し、本事象は 2、3 日後に回復した。Day 233 の夜間、新しい人工乳を開始した。栄養は G チューブより補給した。翌朝、充血、呼吸困難及び心拍数の増加（170～180 拍/分）を示して被験者は覚醒した。被験者は咳をしようとしており、また不飽和化エピソード（約 70 台）が示された。換気補助として BiPAP を装着すると、酸素飽和度は徐々に増加し、低 90 台となった。父親は、人工乳が被験者の口元及び BiPAP マスク内に滴下していることに気付いたので、誤嚥を心配し、看護と治療ため被験者を病院に運んだ。直近のシャム処置の 51 日後で、初回シャム処置の 233 日後である Day 234、被験者は救急治療室に連れて来られ、呼吸窮迫のため PICU に入院した。入院時、頻脈及び頻呼吸もあった。また被験者は、非重篤な低酸素症（中等度で治験薬と関連なしと評価）も示したが、同日回復した。検査中、被験者の呼吸にゼーゼー音又はラ音はなかったが、低音性連続性ラ音が示された。これは全体に広がっていたが、底部では減少していた。非常に大きな肋骨下及び肋骨内陥没呼吸を示し、奇異呼吸もみられた。被験者の口元の人工乳の所見から、低酸素症に至る誤嚥の可能性が心配された。発熱はなく、呼吸器検査は比較的正常であったので、恐らく誤嚥と思われた。しかし、ウイルス検査でライノウイルス陽性が判明した。胸部 X 線では右肺のエアレーションが増加し、両肺に最小限の過膨張がみられた。骨又は軟部組織の異常はみられなかった。当初 BiPAP を装着していたが、徐々に使用を減らした。アルブテロール投与、胸部 PT、咳介助及び吸引による積極的な気道クリアランス後、被験者の換気は改善した。治療薬には、クリンダマイシン、ブドウ糖及び塩化ナトリウム注射、セフトリアキソン、プレドニゾロン及びメチルプレドニゾロンが含まれた。Day 236、症状が改善し、被験者は退院した。退院時の治療薬には、アルブテロール、エリスロマイシン及びランソプラゾールが含まれた。 本事象は、Day 237 には非重篤な「呼吸窮迫」として継続していたが、Day 246 には消失した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「ライノウイルス上気道感染の増悪」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：短時間の無呼吸エピソード［MedDRA PT：無呼吸］

被験者は本試験において、「発作性無呼吸」、「粘液栓の疑い」（2 件）、「チアノーゼを伴う急性無呼吸」、「チアノーゼ」、「呼吸不全」、「心停止」及び「ライノウイルス上気道感染の増悪」のためにすでに入院経験があった。栄養補給には胃瘻チューブを用いた。発現時の併用薬には、サルブタモール、エリスロマイシン、イブプロフェン及びランソプラゾールが含まれた。発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引、手動による PT 及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 39 日後で初回シャム処置の 342 日後である Day 343、被験者は自宅で短い無呼吸エピソードを示した。母親の報告によると、酸素レベルは 10%に低下し、唾液によって息詰まりが生じたようであった。すぐに吸引、咳介助及びバッグバルブマスクによる呼吸を実施し、また酸素を 1 L 補

給した。被験者は回復し、その後は BiPAP による補助を継続した。その日、本被験者は回復したとみなされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「短時間の無呼吸エピソード」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1776-5202
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、ライノウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、心停止［MedDRA PT：心停止］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する、第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験において、組み入れた[redacted]ヵ月齢白人女児で、入院が必要な重篤な有害事象として、生死にかかわる「呼吸窮迫」、医学的に重要で、生死に関わる「呼吸窮迫」、及び重大な障害を引き起こす「ライノウイウルス感染」、並びに医学的に重要な生死に関わる重篤な有害事象として「心停止」が定期報告された。本試験の被験者には、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、計測した等価用量の 12 mg ISIS 396443 の LP 注射又はシャム処置のいずれかを実施する。病歴には、気管支炎、呼吸補助筋の動員、嚥下障害、黄疸、筋緊張、先天性漏斗胸、筋緊張低下、反射消失、胸郭変形、斜頚、不随意性筋収縮及び頭位性斜頭症が含まれた。栄養補給には胃瘻チューブを用いた。

本被験者には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回のシャム処置を実施した。Day 15、29、64、183 及び 302 の各 ISIS 396443 投与日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、同年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び同年[redacted]月[redacted]日であった。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

発現時の併用薬には、臭化グリコピロニウム、及びマルチビタミンが含まれた。発現時の換気補助には毎日の咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。Day 17、被験者は非重篤な上気道感染（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示し、鼻腔及び口腔の分泌が増加し、充血及び咳嗽がみられた。これらにより、咳介助及び吸引の回数を増やす必要があった。母親の報告では、過去にチアノーゼのエピソードはなく、呼吸仕事量の増加、息詰まり、嘔吐、発熱又下痢もなかった。Day 19、被験者は救急部（ED）に搬送され、酸素補給を受けた。血液検査で重要なものとして、白血球数が 17.8 及び血小板数が 840 であった（測定単位及び基準範囲未報告）。血液培養を実施したが、結果は未提示である。 ED での酸素補給により、被験者は安定していた。直近のシャム処置の 5 日後で初回シャム処置の 19 日後の Day 20、小児集中治療室（PICU）への入院待機中、咳介助治療を受けた直後に、被験者は呼吸窮迫を示しだした。チアノーゼを伴う短時間の酸素飽和度低下（40 台の低さ）のエピソードも生じた。フェイスマスクより酸素補給を実施したところ、酸素飽和度は改善した。胸部 X 線では両肺（右側がわずかに悪化）底部の無気肺（中等度で治験薬と関連なしと評価）が示された。Day 21、被験者は小児病院の PICU に安定した状態で移送された。到着時には覚醒し意識もあり、窮迫状態にはなく、十分に水和されていることが判明した。両肺とも等しく、濁りのない呼吸音を示した。室内空気での酸素飽和度は 96%であった。腹部は柔らかく圧痛もなく、臓器肥大もみられず、腸音も確認できた。腹部の G チューブ挿管部位周辺の皮膚に、軽度の紅斑及び肉芽組織がみられた。電解質とブドウ糖の内服液剤の投与を開始した。その日遅くに、90%の低範囲の酸素飽和度低下を示し、鼻孔の発赤及び肋骨下陥没呼吸がみられ

た。BiPAP 補助を設置し、維持用のブドウ糖及び塩化ナトリウム輸液を投与し、G チューブによる栄養補給を続けた。鼻咽頭スワブは陰性であった。非重篤な上気道感染の有害事象は回復したとみなされた。同日、被験者は PICU から移された。被験者は安定し、栄養補給を再開した。呼吸機能はベースラインに戻った。Day 22、被験者は安定した状態で退院し、本事象は回復したとみなされた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。報告時に、非重篤な無気肺は継続中とみなされていた。

治験責任医師は「呼吸窮迫」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象 : 呼吸窮迫［MedDRA PT : 呼吸窮迫］、ライノウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、心停止［MedDRA PT：心停止］

被験者は本試験において、「呼吸窮迫」のためすでに入院経験があった。発現時の併用薬には、臭化グリコピロニウム、酸素吸入、サルブタモール、ブデソニド、パラセタモール、塩化ナトリウム、マルチビタミン及びアスコルビン酸／レチノール／ビタミン D が含まれた。発現時の換気補助には、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP 装着が含まれた。直近のシャム処置の 49 日後で初回シャム処置の 77 日後である Day 78、頻呼吸及び胸部陥没呼吸が認められた。80%台半ばの酸素飽和度低下も記録された。サルブタモール投与及び咳介助を実施し、反応は良好であった。直近のシャム処置は 08:00 時で実施された。治験治療の約 3.5 時間後、胸部陥没呼吸、喘鳴及び頻呼吸を示した。60%範囲の酸素不飽和化が生じた。同日、被験者は非重篤な徐脈（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示した。発熱、鼻感冒の徴候はなく、また上気道感染のほかの徴候もなかった。サルブタモール、バンコマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム、ブデソニドが投与され、咳介助及び BiPAP 補助を実施した。Day 79、粘液栓による気道閉塞に続く酸素飽和度低下が生じて、被験者は PICU に入院し、Day 81 まで、24 時間 BiPAP 装着で維持した。被験者の分泌物は増加し続け、咳介助の必要性が増した。直近のシャム処置の 4 日後で初回シャム処置の 81 日後である Day 82、38.5°C の発熱を呈し、呼吸器ウイルスパネル（RVP）から、ヒトライノウイルス／エンテロウイルス陽性が判明した。酸素飽和度低下が持続しており、間欠性の徐脈もみられた。

直近のシャム処置の 11 日後で初回シャム処置の 88 日後である Day 89、被験者は心停止した。肺洗浄中に、急性の酸素飽和度低下で 10%範囲まで低下し、その後徐脈を示してから、脈拍がなくなった。心肺蘇生法を実施し、成功した。同日、「心停止」は回復したとみなされた。Day 93、抜管し、BiPAP を装着した。Day 94、酸素飽和度が低下した。胸部 X 線では左肺の虚脱と右上葉の無気肺が示され、再度挿管が必要となった。Day 101、気管吸引物の培養から、大腸菌の増殖が確認され、アンピシリン／スルバクタムが投与された。Day 106、抜管し、BiPAP を装着したが、連続使用を中止できなかった。Day 107、「ウイルス上気道感染」は回復したとみなされた。 ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）パネルは陰性であった。Day 115、気管切開を実施した。Day 117、非重篤な細菌性気管炎（軽度で治験薬と関連なしと評価）を示し、培養のため気管吸引物を採取したところ、大腸菌、黄色ブドウ球菌及びまれなグラム陰性桿菌が増殖した。Day 118、非重篤な徐脈は回復したとみなされた。Day 127、2 度目の気管吸引物の培養では、グラム陽性球菌がクラスター状に増殖し、RVP から、ヒトライノウイルス／エンテロウイルスの再感染が示された。ライ

ノウイルス感染の再発は非重篤な有害事象とみなされた。上気道分泌物は高粘度のようにみえ、胸部 X 線では左底部の無気肺（重度で治験薬と関連なしと評価）の持続が示された。ウイルス感染の再発及び分泌増加が原因となる緊張及び喘鳴のためにアルブテロールの増量が必要となり、さらに用手的胸部理学療法、胸壁振動ベスト、咳介助及び吸引による気道クリアランスを継続した。

Day 132、非重篤な胃食道逆流性疾患（GERD）（中等度で治験薬と関連なしと評価）を示し、Day 134 には、非重篤な嚥下障害（重度で治験薬と関連なしと評価）を示した。Day 138、G チューブからのボーラス栄養補給後に、嘔吐により特徴付けられる栄養補給の忍容性不良を示した。その後、経鼻十二指腸チューブを挿管し、非重篤な嚥下障害は回復したとみなされた。Day 139、臨床検査結果では、白血球数 25.54、ヘモグロビン 11.9、ヘマトクリット 36.9、好中球 53%、リンパ球 35%、単球 9%、好酸球 2%、pH 7.48、二酸化炭素分圧（pCO2）35、酸素分圧（pO2）54、及び重炭酸塩 25（測定単位及び基準範囲未提示）であった。機械的換気を開始した。間欠性の頻呼吸及び陥没呼吸のエピソードを示したが、2、3 時間おきに吸引することで改善した。Day 142、栄養補給の忍容性不良のため、ニッセン法による噴門形成術を実施し、非重篤な GERD は回復したとみなされた。Day 143 に栄養補給を再開した。同日、血液ガスの結果では、pH 7.44、pCO2 38、pO2 82、及び重炭酸塩 25 が示された（測定単位及び基準範囲未提示）。Day 144、低換気量でも良好のため、このモードで換気を継続し、ゆっくりとした離脱を開始するように計画した。Day 146、被験者はステップダウンユニットに移され、「呼吸窮迫」は回復したとみなされた。入院中に投与された治療薬には、フェンタニル、ミダゾラム、輸液、ラニチジン、ブデソニド、インフルエンザウイルス・ワクチン、ビタミン A、C、D の滴剤、臭化グリコピロニウム、レボフロキサシン、メタドン、ドクサートナトリウム、バシトラシン／ポリミキシン、ミコナゾール、エソメプラゾール、塩化カリウム、塩化ナトリウムが含まれた。本事象の結果として治験薬に対する措置はない。報告時に、非重篤な細菌性気管炎及びライノウイルス感染は継続中とみなされていた。

治験責任医師は「呼吸窮迫」、「ライノウイルス感染」及び「心停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者も本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID :1776-5209
スクリーニング ID：1776-S002
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：女
登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］
報告された重篤な有害事象：右肺上葉及び軽度左肺底部無気肺［MedDRA PT：無気肺］、乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短時間無呼吸エピソード）［MedDRA PT：乳幼児突発性危急事態］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、細菌重複感染肺炎［MedDRA PT：細菌性肺炎］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］、呼吸不全（酸素飽和度低下及び頻呼吸を伴う）［MedDRA PT：呼吸不全］、非侵襲的補助換気時の慢性呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、慢性呼吸不全の急性増悪／人工呼吸器依存性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、ウイルス症候群［MedDRA PT：ウイルス感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の白人女児で、「呼吸窮迫」、医学的に重大な「右肺上葉、及び軽度左肺底部無気肺」、生命を脅かす「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短時間無呼吸エピソード）」、生命を脅かす「慢性呼吸不全の急性増悪」、「細菌重複感染肺炎」、及び「RS ウイルス細気管支炎」、生命を脅かす「呼吸不全（酸素飽和度低下及び頻呼吸を伴う）」、生命を脅かす「非侵襲的換気使用時の慢性呼吸不全」、生命を脅かす「慢性呼吸不全／人工呼吸器依存呼吸不全の急性増悪」、及び重大な障害を引き起こす「呼吸停止」、及び「ウイルス症候群」による入院を必要とする治験薬投与開始前の重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴としては、強膜出血、胃食道逆流症、便秘、筋緊張低下、反射消失、関節拘縮、不随意性筋収縮が挙げられる。

本被験者は、治験薬投与前の本事象発現時点では初回のシャム処置をまだ受けていなかった。

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象： 呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

発現時の併用薬は報告されていない。発現時では人工呼吸器を必要としなかった。Day -48、非重篤な発熱及び上気道感染（いずれも軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、サルブタモール、及びイブプロフェンの投与を受けた。Day -47 には、活動性低下及び経口摂取減少、咳嗽、うっ血、鼻漏及び発熱が認められた。本被験者は救急科に搬送され、RS ウイルス、エンテロウイルス、インフルエンザ A/B のスワブ培養を行った結果陰性であった。胸部 X 線の所見も陰性であった。本被験者はサルブタモール、及びパラセタモールの投与を受けた。肺炎やその他可能性のある感染症の検査結果は陰性であったが、7 日間のセフトリアキソンの投与を開始した。同日、本被験者は退院した。同日深夜、ネブライザーの最終投与後に蒼白となり、喘鳴が認められた。本被験者は救急者で病院に戻り、その途中で酸素吸入を開始した。熱はなく、鼻腔開大、喉音発生、頻呼吸が認められたが、室内気下の酸素化を 94%超で維持した。本被験者は当初持続的気道陽圧呼吸器を取り付け、その後低流量式鼻カニューレに変更した。本被験者は最終的に酸素吸入

をやめ、室内気呼吸に戻した。本被験者は Day -45 に退院、本事象は消失したと判断された。本事象は初回のシャム処置前に発現したため、治験薬に対する措置は取られなかった。非重篤な発熱及び上気道感染は、Day -3 に消失したと判断された。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を重度、本事象は初回シャム処置を行う前に発現しているため、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象が初回シャム処置の前に発現しているため、治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

本被験者は、Day 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に初回シャム処置を受けた。Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 のシャム処置は、それぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った。

報告された重篤な有害事象：右上葉及び軽度左肺底部無気肺[MedDRA PT：無気肺]

本被験者は本治験期間中、「呼吸窮迫」により入院していた。発現時の併用薬は、塩化ナトリウム及びブデソニドであった。発現時の換気補助は、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP の取り付けが挙げられる。初回シャム処置の 27 日後である Day 28 に Day 15 の来院の代わりとして来院したが、220 bpm の頻脈、頻呼吸、発熱（体温不明）、呼吸音が認められた。シャム処置を中止する決定がなされ、本被験者は救急科に移送、当初誤嚥性肺炎（中等度及び治験薬との関連なしと評価）と診断され、人工呼吸器が装着された。胸部 X 線により、肺の過膨張及び顕著な肺門理を伴う右肺上葉及び軽度左肺底部無気肺が認められたが、肺炎を示すエビデンスが認められなかった。経鼻胃管が一時的に取り付けられた。本事象の結果として同日治験薬の投与を一時的に中断した。Day 29、本被験者の状態はベースラインに戻り、経鼻胃管により流動食及び経口で柔らかい食物を摂るよう指導され、退院となった。「右肺上葉及び軽度左肺底部無気肺」は重篤の基準を満たさなくなったが、非重篤な無気肺（中等度及び治験薬との関連なしと評価）は持続、報告時点で継続していると判断された。本被験者は予防的に 9 日間のアモキシリン／クラブラン酸の投与を開始した。治験薬は、本事象の結果としてそのまま投与が中断された。非重篤な誤嚥性肺炎は、Day 38 に消失したと判断された。.

治験責任医師は、「右肺上葉及び軽度左肺底部無気肺」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短い無呼吸エピソード）[MedDRA PT：乳幼児突発性危急事態]

本被験者は、本治験期間中、「呼吸窮迫」及び「右肺上葉及び軽度左肺底部無気肺」により入院していた。発現時の併用薬として、塩化ナトリウム、ブデソニド、アセチルシステイン、及びサルブタモールが挙げられる。発現時には用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP によるの換気補助を毎日行っていた。Day 36、本被験者に非重篤な気道うっ血（軽度及び治験薬との関連なしと評価）が認められた。非重篤な気道うっ血は、20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に消失したと判断された。初回シャム処置から 82 日後である Day 83、自宅にて呼吸不全のエピソードが認められた。吸引後、本被験者の唇にチアノーゼが認められたと看護師が報告している。本被験者に、チアノーゼを伴う短時間の無呼吸エピソードが認められ、心肺機能蘇生が施された。救急医療班が

到着して本被験者を救急科に搬送、そこで咳介助を含む集中呼吸治療が施された。同日、本被験者の母親より本被験者の分泌物の粘度が高いことが報告された。胸部 X 線の結果誤嚥性肺炎が認められたため、本被験者は抗生剤治療を完了した。同日本被験者は退院し、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。(すでに投与を中止している)。

治験責任医師は、「乳幼児突発性危急事態 (チアノーゼを伴う短い無呼吸エピソード)」を重度、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象は治験薬との関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、細菌重複感染肺炎［MedDRA PT：細菌性肺炎］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT： RS ウイルス細気管支炎］

本被験者は治験期間中、「呼吸窮迫」、「右肺上葉及び軽度左肺底部無気肺」、「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短い無呼吸エピソード)」により入院していた。発現時の併用薬として、塩化ナトリウム、酸素、パラセタモール、バシトラシン、サルブタモール、ブデソニド、ラニチジン、アセチルシステイン、イブプロフェン、グリセロール、塩酸ケタミン、塩酸ミダゾラム、及び硫酸モルヒネが挙げられる。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。Day 86、本被験者に発熱が認められ、パラセタモールを投与、粘度の高い分泌物が増加した。また、非重篤な上気道感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。同日、胸部 X 線の結果、右肺の大規模な混濁を含め、肺炎の可能性が見られた。初回のシャム処置から 90 日後の Day 91 に、急性呼吸不全が認められ、入院した。酸素飽和度が 80 台前半にまで低下、高くても 88%に過ぎないため、機械的換気を用いた。同日、入院中非重篤な間欠頻脈（軽度及び治験薬と関連なしと評価、詳細不明）が認められ、非重篤な上気道感染は消失したと判断された。Day 92 に挿管され、Day 106 に軟性気管支鏡検査及び洗浄を行ったところ、右中葉気管支に大量の粘液及び小さな閉塞性病変が確認された。Day 109、胸部 CT を行ったところ、左下葉気管支に閉塞が、左下葉に虚脱が認められ、それらは気管支内粘液栓又は肺炎によるものである可能性が最も高かった。Day 111 に抜管を試みたが、BiPAP を用いない場合に酸素飽和度が 60%にまで低下、失敗した。胃瘻管留置術及び Nissen 法のため、Day 116 に本被験者は別の病院に転送された。本被験者は翌日手術を受け、Day 121 に最初に入院した病院の小児集中治療室 (PICU) に戻った。再入院時、ポリメラーゼ連鎖反応による喀痰培養及び RS ウイルス (RSV) を再送付、胃瘻管による栄養補給を徐々に過去のスケジュールにまで増加した。本被験者はアセチルシステイン及びアルブテロールの投与、 補助制御換気モード［RR 25、VT 75、吸入酸素濃度（FiO2）21%（室内気)、呼吸終末陽圧［PEEP］ 3）による治療を受けた。Day 122 には持続的強制換気モード［RR25、PEEP3、PIP10、FiO2 21%（室内気)］を施し、アセチルシステインから 3%生理食塩水に切り替えた。

Day 124、初回シャム処置の 123 日後のフォローアップ検査は RS ウイルス陽性であったため、外部との接触予防策を講じ、パリビズマブを投与した。Day 125、抜管し非侵襲的マスク換気に切り替えた。吸引を行っても被験者は酸素飽和度低下、及び分泌物増加を繰り返し、手動換気を必要とした。血中ガスは強酸性であり、4 回試みて再挿管を行った。Day 126、被験者は非重篤な発熱を発現（軽度、関連なし)、熱は 39°C あった。喀痰培養はシュードモナス菌、及びセラチア菌

に対して陽性を示し、それぞれ非重篤な細菌性疾患キャリアー、及びセラチア感染（いずれも要請中等度、関連なし）と評価された。メロペネム投与を開始した。被検者の頻脈は継続していたが、呼吸状態は改善、同日、発熱は消失したと考えらえた。Day 130、デキサメタゾンを投与した。Day 131、抜管が成功し、機械的換気から非侵襲的マスク換気に切り替えた。Day 132、被験者は非重篤な事象の酸素飽和度低下（中等度、関連なし）を発現した後、チアノーゼを発現し、バルブマスク補助が必要になった。その後、咳介助を加えて回復した。被検者は非侵襲的マスク換気に良好な忍容性を示し、緊急の咳介助、及び用手的胸部理学療法を必要とする酸素飽和度低下のエピソードはほとんどなかった。分泌物の吸引を補助するために咳介助の圧力設定を 40 から 50 に増強（単位不明）させた。同日、非重篤な細菌性疾患キャリアー、及びセラチア感染は消失した。Day 138、被験者は丘疹膿疱性皮疹（軽度、関連なし）を伴う軽度の発熱を発現した。皮膚科医の診察を受け、皮疹は次第に消失した。血液検査で異常は認められず、皮疹はウイルス性と考えられた。Day 139、被験者は呼吸停止を発現したが、6 分後に改善、挿管は必要なかった。Day 146、被験者は退院、重篤な有害事象の慢性呼吸不全急性増悪、細菌多重感染性肺炎、RS ウイルス細気管支炎、及び非重篤な有害事象の頻脈は消失したと考えられた。これらの事象のために治験薬は一時的に中断したが、Day 151 に再開した。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全急性増悪」、「細菌多重感染性肺炎」、「RS ウイルス細気管支炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全（酸素飽和度低下及び頻脈のエピソードを伴う）［MedDRA PT： 呼吸不全］

本被験者は治験期間中、「呼吸窮迫」、「右肺上葉及び軽度左肺底部無気肺」、「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短い無呼吸エピソード）」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「細菌重感染性肺炎」、「RS ウイルス細気管支炎」により入院していた。経鼻胃管を用いて栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、バシトラシン、ラクトバチルス・アシドフィラス、グリセロール、酸素、塩化ナトリウム、サルブタモール、ブデソニド、ラニチジン、アセチルシステイン、イブプロフェン、パラセタモール、及び酸化亜鉛が挙げられる。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引を毎日受けていた。本被験者は、前回のシャム処置から 2 日後、初回のシャム処置から 152 日後の Day 153、 最高 38°C の間欠性の微熱及び呼吸仕事量増加、頻呼吸及び陥没呼吸が見られた。本被験者の母親から、本被験者に軽度の咳嗽が認められたことについても報告があった。本被験者には、アセトアミノフェン及びイブプロフェンが投与されたが、効果はなかった。前日、本被験者にアセチルシステインを投与するのを忘れており、母親は本被験者に咽喉痛があるとも報告している。本被験者の酸素飽和度が約 75%にまで低下、酸素補給及びアセチルシステインの投与を行っても改善しなかった。本被験者は救急科に搬送され、呼吸療法、咳介助、吸引を行ってもベースラインに戻らなかった。本被験者はその後入院し、挿管された。胸部 X 線の結果、持続性の無気肺が認められた。入院中、本被験者は酸素補給、臭化イプラトロピウム、及び硫酸アルブテロールの投与、コフレーター、及び持続的気道陽圧による治療を受けた。Day 154、本被験者は喀痰培養で緑膿菌陽性を示した後、非重篤な細菌性気管炎（中等度及び治験薬と関連なしと評価）と診断された。C 反応性蛋白と熱（数値は不明）が上昇、本被験者にレボフロキサシンの投与を開始、気管支鏡洗浄培養で陰性を示し、熱が下がったら投与を中止した。

ヘマトクリット及びヘモグロビンの数値が減少､採血を繰り返し行ったためと思われる｡入院中、本被験者は誤って 2 回抜管され、麻酔下で再挿管された。抜管時、本被験者は BiPAP の取り外しに 24 時間を超えて忍容性を示すことはできなかった。Day 164 に、本被験者は抜管して非侵襲的マスク換気及び BiPAP に移行した。本被験者は退院まで BiPAP を用い、退院前には BiPAP を取り外す試みに数回忍容性を示した。本事象の結果として、Day 165 に治験薬の投与が一時的に中断された。同日、非重篤な細菌性気管炎は消失したと判断された。Day 172 に、本被験者は安定した状態で退院した。同日､「呼吸不全（酸素飽和度及び頻脈のエピソードを伴う)」は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬の投与は中断されたままであった。

治験責任医師は､「呼吸不全（酸素飽和度及び頻脈のエピソードを伴う)」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：非侵襲的換気使用時の慢性呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は治験期間中､「呼吸窮迫」､「右肺上葉及び軽度左肺底部無気肺」､「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短時間の無呼吸エピソード)」､「慢性呼吸不全の急性増悪」､「細菌重感染性肺炎」､「RS ウイルス細気管支炎」､「呼吸不全（酸素飽和度低下及び頻脈のエピソードを伴う)」により入院していた。経鼻胃管を用いて栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、酸素、塩化ナトリウム、サルブタモール、ブデソニド、アセチルシステイン、バシトラシン、グリセリン、イブプロフェン、ラクトバチルス・アシドフィラス、酸化亜鉛及びパラセタモールが挙げられる。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引を毎日受けていた。本被験者は､前回のシャム処置から 27 日後、初回のシャム処置から 177 日後の Day 178 に救急科に搬送され、本被験者の母親より非重篤な頻脈及び発熱［39.1°C、いずれも軽度及び治験薬と関連なしと評価（詳細不明)］が認められたとの報告があった。咳嗽、鼻水、耳のけん引、嗜眠、活動性低下、嘔吐、下痢、排尿の変化、換気の必要性の増加、酸素飽和度低下は報告されていない。自宅にて､イブプロフェンが投与され､熱は消失した｡救急科での診察時､バイタルサインは体温 38.2°C、心拍数 190 bpm、BiPAP 取り付け時の酸素飽和度は 100%であった。身体所見では、右肺基底の空気流入の減少、重度の全身性脱力及び筋緊張低下が見られた。本被験者はその後、頻脈及び発熱の既往により入院した｡本被験者の頻脈は介入治療を行うことなく改善したが､心拍数は 130 bpm から 150 bpm の範囲に上昇した。自律神経失調症の可能性に関連すると思われる。通常の対症療法としての治療が行われた。本事象の結果として、Day 179 に治験薬の投与が一時的に中断された。Day 181 に本事象は消失したと判断され、夜間、睡眠時及び必要に応じて非侵襲的換気を用いることにより状態は安定、退院した。同日、非重篤な頻脈は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬の投与は中断されたままであった

治験責任医師は､｢非侵襲的換気使用時の慢性呼吸不全｣を重度､治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪/人工呼吸器依存性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］

本被験者は治験期間中、「呼吸窮迫」、「右肺上葉及び軽度左肺底部無気肺」、「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短時間の無呼吸エピソード）」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「細菌重感染性肺炎」、「RS ウイルス細気管支炎」、「非侵襲的換気使用時の慢性呼吸不全」により 6 回の入院をしていた。経鼻胃管を用いて栄養補給をしていた。発現時の併用薬として、酸素、塩化ナトリウム、サルブタモール、ブデソニド、アセチルシステイン、バシトラシン、グリセリン、ラクトバチルス・アシドフィラス、酸化亜鉛、パラセタモール、塩酸ケタミンが挙げられる。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引を毎日受けていた。前回のシャム処置から 33 日後、初回のシャム処置から 183 日後の Day 184 に、本被験者は酸素飽和度低下及び呼吸困難により救急科に搬送された。同日、経過観察のため PICU に入院した。胸部 X 線の結果右上葉無気肺が、以前の検査結果より若干増大していた。肺洗浄、用手的胸部理学療法、咳介助、アルブテロール噴霧剤投与、粘液溶解薬の投与により改善した。Day 185、呼吸療法時に重度の徐脈を伴う呼吸停止が認められた。10～20 分間、心肺蘇生術が施された。呼吸停止の間、心拍数は 17 bpm まで低下、酸素飽和度は 0%～40%であった（本被験者の母親の報告による）。本被験者の心拍及び自発呼吸が再度確立され、「呼吸停止」は同日消失したと判断された。挿管は必要とせず、低酸素症は消失された。緊急時の静脈内投与のため、右大腿部に中心静脈ラインが取られた。積極的な治療にかかわらず、断続的に酸素飽和度低下及び無気肺の増大が見られたため、Day 188 に挿管された。 Day 190 に気管切開が行われたが合併症は見られなかった。胸部 X 線の結果、無気肺の回復が認められた。人工呼吸器を取り付けない試みには耐性を示さなかった。本被験者の状態は安定し、保護者に対し、気管切開による治療について指導した。本被験者は退院及び自宅療養のための看護が許可され、長期間の医療機器の供給及び呼吸療法が手配された。本被験者は Day 202 に退院した。同日、「慢性呼吸不全の急性増悪/人工呼吸器依存性呼吸不全」が消失したと判断された。退院時の人工呼吸器の設定は、PIP 18 cm、PEEP 5 cm H2O、FiO2 21%（室内気）、RR 20、吸気時間 1.0 秒であった。本事象の結果として治験薬の投与が一時的に中断されていたが、Day 235 に投与が再開された。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全急性増悪/人工呼吸器依存性呼吸不全」、「呼吸停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象： ウイルス症候群［MedDRA PT：ウイルス感染］

本被験者は、「呼吸窮迫」、「右肺上葉及び軽度左肺底部無気肺」、「乳幼児突発性危急事態（チアノーゼを伴う短時間の無呼吸エピソード）」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「細菌重感染性肺炎」、「RS ウイルス細気管支炎」、「非侵襲的換気使用時の慢性呼吸不全」、「慢性呼吸不全の急性増悪/人工呼吸器依存性呼吸不全」、「呼吸停止」により本試験中、7 回入院していた。経鼻胃管で栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、酸素、塩化ナトリウム、サルブタモール、ブデソニド、バシトラシン、グリセリン、ラクトバチルス・アシドフィラス、酸化亜鉛、エルゴカルシフェロール、パラセタモール、アセチルシステインが挙げられる。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、及び吸引を毎日受けていた。本被験者は、1 日 16～18 時間、気管切開チューブに依存していた。Day 280 に、非重篤な発熱（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、体温は約 39℃ であった。発熱が続いたほか、粘度の高い白色の気管分泌物、腹部膨満及び下痢が認められたため、本被験者は、前回のシャム処置から 60 日後、初回のシャム処置から 308 日後

の Day 309 に救急科に搬送された。下痢は入院まで約 3 ヵ月間断続的に続き、体重が 0.9 kg 減少した。同日、本被験者に非重篤な頻脈（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。入院時、肺野の過膨張と過換気が認められた。Day 310 に、本被験者は喀痰培養で霊菌陽性を示した後、非重篤な細菌性気管炎（中等度及び治験薬と関連なしと評価）と診断された。本被験者は圧調節換気を継続、忍容性は良好で、入院中血液ガス及び胸部上昇に改善が見られた。本被験者には、静脈内輸液、アルブテロールの投与、胸部理学療法、咳介助が行われた。粘度の高い白色の分泌物は、入院期間中も認められた。また、熱及び感染を示す兆候はなく、下痢も消失した。本被験者は Day 302 のシャム処置を受ける予定であったが、本事象により中止された。本被験者の状態が安定したため Day 312 に退院、非重篤な頻脈は消失したと判断された。同日、「ウイルス症候群」は重篤の条件を満たさなかったが非重篤な「ウイルスの持続感染」として持続（中等度及び治験薬と関連なしと評価）、Day 339 に消失したと判断された。本事象の結果として治験薬の投与が一時的に縦断されていたが、Day 356 に投与が再開された。

治験責任医師は、「ウイルス症候群」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1776-5263
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ライノ/エンテロウイルス性肺炎［MedDRA PT：ウイルス性肺炎］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者のの白人男児で、生命を脅かす「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「ライノウイルス／エンテロウイルス肺炎」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、呼吸補助筋の動員、皮膚血管腫、筋緊張低下、不随意性筋収縮、反射消失、斜頚、四肢脱力、運動発達遅滞が挙げられる。発現時の併用薬として、マクロゴール、アルクロメタゾン、フェンタニル、塩化ナトリウム、パラセタモール、アスコルビン酸/エルゴカルシフェロール/フッ化カリウム/鉄/レチノールが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の BiPAP 装着、不調時の咳介助及び吸引があった。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に受け、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

前回のシャム処置から 66 日後、初回のシャム処置から 367 日後の Day 368 に、本被験者は分泌物の増加及び呼吸の「ゴロゴロ」音（rattling）を伴う脱力及び無反応により救急科に搬送された。酸素レベルは、50 台半ばまで低下した。同日、本被験者は小児集中治療室に入院、自宅での BiPAP 設定を使用した。前日、本被験者の食欲は減退しており、痰の出る咳が見られた。救急科への到着時、本被験者にフェイスマスクにより酸素 4 mL を補給した。胸部 X 線で、誤嚥に続発したものと思われる右上葉の浸潤、気管支周囲の肥厚及び斑状の陰影を伴う肺過膨脹が見られ、無気肺又は肺炎の可能性を示唆した。同日、本被験者は非重篤な菌血症（軽度及び関連なしと評価された）を発現した。本被験者はセフトリアキソン、メチルプレドニソロン、塩化ナトリウム、サルブタモールを投与された。咳介助、生理食塩水噴霧投与及び吸引が試みられたが、呼吸窮迫は持続した。本被験者は、日をおって、極度の呼吸仕事量、重度の胸壁陥凹、呼吸窮迫を示した。Day 369 に、本被験者は挿管され、別の医療機関に転院した。入院時の身体所見で低音性連続性ラ音が認められた。到着時の呼吸器ウイルス検査は、ライノウイルス/エンテロウイルスが陽性、血液培養はグラム陽性桿菌が増殖した。中程度の量の多形核白血球細胞（値の記載なし）も認められた（詳細の記載なし）。本被験者は非重篤な無気肺と診断された（重度及び関連なしと評価された）。本被験者の口には何も装着せず、栄養補給のため経鼻胃管が装着された。同日、本被験者の腹部 X 線で、右上葉及び左下葉の無気肺の悪化、適切に配置された気管内チューブ、非閉塞性腸ガスのパターン、及び先端が十二指腸遠端にある十二指腸チューブが確認された。Day 370 の胸部 X 線で、左下葉の無気肺の改善、右肺の斑状陰影の持続が認められ、無気肺及び/又は浸潤物を示した。Day 371 に、非重篤な菌血症は消失したと判断された。Day 372 に、非重篤な栄養補給チューブ合併症（軽度及び治験薬との関連なしと評価）を発現、抜管後消失したと判断された。Day 373

に本被験者は再挿管を要した。呼吸器ウイルスの再検査は、ライノウイルス/エンテロウイルスが引き続き陽性、胸部 X 線は左肺の無気肺を示した。血液検体及び呼吸器分泌物を培養した結果陰性であった。積極的な肺分泌物除去療法としての肺洗浄の頻度が増加した。Day 379 の胸部 X 線では、肺の過膨張及びびまん性肺紋理の隆起があり、亜区域無気肺の改善があり、左肺の含気は若干改善した。同日、本被験者は抜管して BiPAP を装着、非重篤な無気肺は軽度の事象として持続した。残りの入院期間中、室内気呼吸へと移行し、BiPAP は睡眠時のみ使用した。Day 393 に、非重篤な誤嚥（中等度及び治験薬との関連なしと評価）を発現、経鼻胃管を装着した状態で退院・帰宅した。「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「ライノウイルス/エンテロウイルス肺炎」は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。さらに、非重篤な無気肺及び誤嚥も、報告の時点で継続していると判断される。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「ライノウイルス/エンテロウイルス肺炎」を重度、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1776-5391
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：乳幼児突発性危急事態［MedDRA PT：乳幼児突発性危急事態］、細気管支炎［MedDRA PT：細気管支炎］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、 呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の有効性、安全性、を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された SMA 患者である生後[redacted]ヵ月の白人男児で、「乳幼児突発性危急事態」、「細気管支炎」、「肺炎」、「呼吸不全」による入院を必要とする重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、肺炎、呼吸補助筋の動員、便秘、ストーマ部紅斑、ラクトース不耐性、筋緊張低下、鳩胸が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に初回シャム処置を受けた。Day 15、Day 29、及び Day 64 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：乳幼児突発性危急事態［MedDRA PT：乳幼児突発性危急事態］

発現時の併用薬としてサルブタモール及びコレカルシフェロールが投与されていた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、及び BiPAP の装着が行われ、時々吸引も行われた。Day 3 には咳嗽が認められた。初回シャム処置の 3 日後である Day 4 には咳嗽増加があり、分泌物がいくらか認められた。吸引を行い、酸素飽和度が 89%となった。粘液栓の可能性による短時間の無呼吸エピソードが認められた。本被験者の酸素飽和度は 68%にまで低下、白目となり、顔面が紫色へと変色、体が 1～2 分間ぐったりとなった。本被験者の母親が直ちに胸部 PT を開始、BiPAP を取り付けた。徐々にベースラインの状態に回復し、酸素飽和度は 97%～100%となった。救急医療班が到着して深部吸引を行い、病院に搬送された。入院中、本被験者は家庭用 BiPAP と咳介助を 1 日 4 回、圧力を上昇させて行った。鼻分泌物を乾燥させるため、BiPAP の取り付け前にオキシメタゾリンを投与した。追加療法として、サルブタモール及びパラセタモールを投与した。本被験者は室内空気で安定し、24 時間飽和度低下はなかった。睡眠検査が行われたが、結果の記載はない。胸部 X 線は、肺炎について陰性であった。入院中は便秘及び発熱はなかったが、若干「不機嫌」であった。飽和度低下及び乳幼児突発性危急事態について考えられる原因は、粘液栓であった。Day 6 に本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「乳幼児突発性危急事態」を重度で、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：細気管支炎［MedDRA PT：細気管支炎］

本被験者は治験期間中、「乳幼児突発性危急事態」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、サルブタモールとコレカルシフェロールが挙げられる。

発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法用手的理学療法、咳介助、及び BiPAP の装着が行われ、時々吸引も行われた。Day 14 に、酸素飽和度が 40 台となる非重篤な酸素飽和度低下（重度及び治験薬との関連なしと評価）が認められたが、同日、消失した。初回かつ前回のシャム処置から 14 日後の Day 15 に、非重篤な呼吸窮迫及び無気肺（いずれも重度及び治験薬と関連なしと評価）を発現。著しいうっ血及び咳、呼吸音が見られ、室内気での呼吸数は 66 bpm（著しい陥没）、酸素飽和度は 90%であった。直ちに深部吸引が行われ、その結果、酸素飽和度は 97%から 99%まで改善した。胸部 X 線の結果、左肺のほぼ完全な無気肺、粘液栓を伴う左肺の肺炎の懸念、右肺の過膨張及びびまん性肺門理が認められた。臨床検査の結果は、白血球数 24.0 × 109/L（基準値：6.0 × 109 ～18.0 × 109/L）、単球 8%（基準値：1%～3%）、好中球 40%（基準値：25%～50%）であった。血液ガス検査の結果、酸素分圧は 72 mmHg（基準値：30～49 mmHg）であった。同日、被験者に非重篤なライノウイルス（重度及び治験薬との関連なしと評価）が認められ、ライノウイルスとエンテロウイルスのスワブ検査は陽性であった。同日、「細気管支炎」により、治験薬の投与を一時中断した。追加療法として、アンピシリン／スルバクタム、ラセピネフリン、グルコース、パラセタモールを投与し、胸部理学療法、酸素補給を行った。Day 16 に、本被験者は移送され、胸部超音波検査の結果、胸水が認められた。同日、非重篤な呼吸窮迫は消失したと判断された。Day 17 に胸部 X 線の再検査を実施したところ、ウイルス性細気管支炎が見られた。BiPAP の使用が増加し、アンピシリン/スルバクタムをバンコマイシン及びピペラシリン/タゾバクタムに変更した。被験者は BiPAP を使用しない状態を開始し、最終的に室内気呼吸に戻った。Day 22 には、1 回 2～3 時間の室内気呼吸の 2 回のトライアルに忍容性を示した。Day 23 に、本被験者の息詰まりによる嚥下困難により、嚥下検査を実施した。その結果、濃度の薄い飲料の誤嚥による嚥下機構の障害が認められた。本被験者の嚥下機構は自発的な吸啜はあっても前後方向の輸送が不十分なことによる障害であると考えられる。Day 25 に、本被験者の状態は改善し、その後状態が安定したため退院した。退院時の酸素飽和度は 95%であった。同日、「細気管支炎」、無気肺、ライノウイルス感染は消失したと判断された。Day 36 に治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は「細気管支炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は本治験期間中、「乳幼児突発性危急事態」及び「細気管支炎」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬としてサルブタモールとコレカルシフェロールが投与されていた。発現時の換気補助として、毎日の用手的理学療法、咳介助、及び BiPAP の装着が行われ、時々吸引も行われた。Day 68 には発熱、鼻漏、及び咳嗽が発現し、Day 71 には嘔吐が認められた。Day 74 に、本被験者は呼吸窮迫により救急科での診察を受けた。本被験者に家庭用 BiPAP を取り付けたところ、状態が改善、同日退院した。本被験者は日中 BiPAP の使用を継続、夜間は 4 時間ごとに胸部 PT を行った。本被験者の状態は Day 75 まで改善が見られたが、Day 75 に酸素飽和度低下と呼吸困難が認められた。前回のシャム処置から 1 日後、初回シャム処置から 78 日後の Day 79、精密検査のため入院した。胸部 X 線を行った結果、左肺に肺炎が認められた。被験者は胸部理学療法、咳介助及びサルブタモールを含む積極的な気道分泌物除去療法と共に BiPAP を 16/6 で使用を継続した。Day 80 には、BiPAP の設定を 18/6 まで上昇させた。本被験者は最終的に、BiPAP を日中の睡眠中の 1 時間×2 回取り外した。胸部 X 線の再検査を行った

結果、左肺の肺胞曝気が減少、酸素飽和度低下が増悪した。BiPAP の設定を 18/8 に上げ、追加療法として、イプラトロピウム、アンピシリン/スルバクタム、ドルナーゼアルファ、アモキシシリン/クラブラン酸、及びアモキシシリンを投与した。Day 90 に、本被験者は退院。退院時も、1 日 1 回、1 分間の blow by oxygen による投与及び胸部 PT を必要とする酸素飽和度低下が見られた。同日、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は本治験期間中、「乳幼児突発性危急事態」、「細気管支炎」及び「肺炎」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬としてサルブタモール、アンピシリン/スルバクタム及びコレカルシフェロールが投与されていた。発現時の換気補助として、毎日の咳介助、吸引、及び BiPAP の装着、随時の用手的胸部理学療法を行った。前回のシャム処置から 14 日後、初回シャム処置から 91 日後の Day 92、本被験者の酸素飽和度が突然約 40%まで低下、心拍数減少、突発性の呼吸停止が認められた。約 30 秒から 1 分間、心肺機能蘇生が行われた。本被験者は意識が回復、直ちに病院へ緊急搬送された。入院時、24 時間の BiPAP による呼吸補助及び積極的な気道分泌物除去療法を開始した。追加療法として、モルヒネの IV 投与及び塩化ナトリウムの IV 投与による治療が行われた。本被験者の状態は安定し、同日行った胸部 X 線により陰影に改善が見られた。入院中の本被験者の状態は安定していた。Day 95 に、低酸素血症を伴う呼吸窮迫が認められた。本被験者の低酸素血症は持続し、呼吸補助に対し不快感を増した。本被験者の母親は苦痛緩和の方法のみ取ることを選択、断続的にモルヒネを投与した。本被験者の酸素飽和度は徐々に低下し、同日、本被験者は死亡した。死因は呼吸不全と報告され、剖検は行われなかった。

「呼吸不全」は致死的な事象であった。治験責任医師は「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1778-5104
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、誤嚥性肺炎［MedDRAPT：誤嚥性肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性、を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児で、生命にかかわる「肺炎」、「誤嚥性肺炎」、「呼吸不全」（2 事象）による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、皮膚炎、呼吸補助筋の動員、筋緊張低下、反射消失、不随意性筋収縮が挙げられる。

本被験者は ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 の ISIS 396443 の投与をそれぞれ、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

発現時の併用薬は、バクトリムであった。本事象発現前の換気補助は不要であった。Day 24 に、非重篤な鼻咽頭炎（中等度及び治験薬との関連なしと評価）が認められた。前回の ISIS 396443 の投与から 15 日後、ISIS 396443 の初回投与から 28 日後の Day 29、その日の治験治療の間、呼吸困難の悪化によりいらいらするようになった。非重篤な鼻咽頭炎は重篤な「肺炎」として持続した。本被験者の呼吸数は 52 回／分、酸素飽和度は 83%であった。鼻腔開大、喉音発生、肋骨下陥凹が見られた。分泌物は経口吸引し、100% blow by oxygen 投与による酸素補給を行った。その結果、酸素飽和度は 96%まで上昇した。本被験者はその後重度の頻呼吸により救急科に入院した。室内気での呼吸数は 80 台、心拍は 180 bpm であった。本被験者は BiPAP の取り付けによる換気補助を受けた。胸部 X 線を行った結果、呼吸窮迫の増悪、右肺下葉の肺炎、中等度の右肺下葉無気肺が認められ、同日非重篤な気胸（重度及び治験薬との関連なしと評価）が報告された。臨床検査の結果、白血球数 21.16 × 109/L（参照範囲：6.85 × 109 ～12.84 × 109/L）、画像診断の結果は肺炎と一致していた。セフトリアキソンを静脈内輸液のボーラス投与とともに単回投与した。本被験者は、BiPAP を取り付けた状態で集中治療室（ICU）に入院した。同日、心電図検査を行った結果、上室性頻脈（軽度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められ、アデノシンの投与後消失した。7 日間のセフトリアキソンの投与を開始した。Day 30 に、胸部 X 線を行った結果、右上葉及び右中葉の完全な虚脱が認められ、気管内挿管が施された。同日再度行われた胸部 X 線では、虚脱していた右中葉及び右肺情報の肺胞曝気は改善したが、不均一でぼんやりした陰影は持続し、その所見は無気肺と一致していた。Day 32 に、サルブタモールを追加投与。Day 33 に、ライノウイルス／エンテロウイルスの呼吸器ウイルスパネルは陽性であった。Day 34 には本被験者に胃瘻管を取り付け、Day 35 には胃瘻管を抜管して BiPAP を取り付けた。当初、本被験者は頻呼吸及び低酸素の状態であり積極的な肺洗浄及び咳介助を継続した。本被験者に不快感が認められたため、モルヒネを複数回投与した。同日、気胸は消失したと判断された。Day 37 に、胃瘻管

による栄養補給を再開、Day 40 には睡眠時を除いて BiPAP を取り外すことができるようになった。咳介助は 4 時間ごとに行い、必要に応じて吸引した。退院前に生後 [redacted] ヵ月のワクチン接種、インフルエンザ予防接種、パリミズマブの投与を受けた。Day 43 に、「肺炎」及び「呼吸不全」は消失したと判断され、本被験者は退院した。本事象により治験薬の投与が一時的に中断されたが、Day 64 に投与が再開された。

治験責任医師は「肺炎」及び「呼吸不全」を重度、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は本治験期間中、「肺炎」及び「呼吸不全」により入院していた。Day 34 に、栄養補給のため胃瘻管を挿管した。発現時の併用薬として、ラクトバチルス・アシドフィルス菌、及び塩化ナトリウムを投与していた。発現時の換気補助として、毎日の咳介助、用手的胸部理学療法、吸引を行い、不調時に BiPAP を使用した。Day 306, 被験者は非重篤な上気道感染（重度、関連なし）を発現した。ISIS 396443 の前回の投与から 125 日後、ISIS 396443 の初回投与から 306 日後の Day 307 に、本被験者は上気道感染の症状悪化、水様便、嘔吐により ER に搬送された。ER に向かう途中、大量の分泌物を繰り返し吸引した。到着時、本被験者はチアノーゼ、嘔吐、重度の呼吸窮迫及び深い肋間陥凹があった。非重篤な上気道感染は、重篤な「肺炎」及び「呼吸不全」として持続した。入院時のバイタルサインは、心拍数が 199 bpm、体温が 38.8°C であった。本被験者は、酸素飽和度が 60%台の低酸素状態であった。吸引と酸素療法を行った後、酸素飽和度は 90%後半にまで上昇した。胸部 X 線の結果、右中葉に無気肺の変化が見られた。静脈血ガス検査の結果、軽度の呼吸性アシドーシスが明らかになった。本被験者はセフトリアキソンと生理食塩水のボーラス投与を受けた。胃瘻管による栄養補給を中止し、静脈内輸液を継続した。本被験者が経口挿管を受けた後、酸素飽和度は 80%台にまで低下した。粘度の高い黄色の分泌物が吸引され、酸素飽和度は改善した。挿管後に胸部 X 線を行った結果、右中葉に浸潤物が認められた。その後重体となったため、ICU に入院した。同日、心電図で非重篤な左室肥大（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。本事象の結果として同日、治験薬の投与が一時的に中断された。Day 311 に抜管し、苦痛緩和を考慮してデキサメタゾンとパラセタモールを投与した後、BiPAP の使用に移行した。引き続き ICU に入院し、肺洗浄、咳介助、胸部理学療法、吸引及び噴霧療法を受けた。誤嚥性肺炎の懸念により、追加療法として 10 日間アンピシリン/スルバクタム及びアモキシシリン/クラブラン酸を併用投与した。入院中、本被験者に急性洞性頻脈（最高 190 bpm）が 2 回認められたが、介入治療を行うことなく消失した。血液検体及び呼吸器分泌物を培養した結果陰性であった。本被験者の状態は改善し、酸素飽和度は 90%後半にまで上昇した。BiPAP は睡眠時にのみ使用、胃瘻管による栄養補給を再導入した。Day 312、左室肥大は消失したと判断された。Day 318 に、本被験者は退院。Day 319 に、「誤嚥性肺炎」及び「呼吸不全」は消失したと判断された。Day 327 に治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」及び「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1778-5258
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:急性呼吸不全[MedDRA PT:急性呼吸不全]、右肺の無気肺[MedDRA PT：無気肺]、高炭酸ガス性呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全]、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全]、無気肺［MedDRA PT：無気肺]、急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全]、ウイルス性肺炎［MedDRA PT：ウイルス性肺炎]

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性、を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児で、医学的に重大な生命にかかわる「右肺の無気肺」、及び「急性呼吸不全」（2 件）、「ウイルス性肺炎」による、また「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「無気肺」による入院を要する重篤な有害事象、及び医学的に重大な「高炭酸ガス性呼吸不全」の重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、不随意性筋収縮、胃瘻造設術、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、嚥下困難/摂食困難が挙げられる。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象:急性呼吸不全[MedDRA PT:急性呼吸不全]、右肺の無気肺[MedDRA PT：無気肺]、高炭酸ガス性呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全]

発現時の併用薬としてマクロゴールの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法を随時受けていた。Day 66 に、非重篤なウイルス性上気道感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。ISIS 396443 の前回の投与から 3 日後、ISIS 396443 の初回投与から 66 日後の Day 67 に、咳嗽、呼吸窮迫、左肺の虚脱、低酸素血症性呼吸不全により小児集中治療室（PICU）に入院した。胸部 X 線により、左右の肺上葉に硬化が認められた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）及びバンコマイシン耐性腸球菌（vancomycin-resistant enterococci）の血液培養は陰性であった。本被験者は、生理食塩水の静脈内投与、Normosol-R 及び 5%デキストロース加輸液の静脈内投与、セフトリアキソン、モルヒネ、アモキシシリン-クラブラン酸及び生理食塩水噴霧投与を受けた。また、BiPAP による換気補助、咳介助及びドルナーゼアルファの投与を受けた結果、呼吸状態が改善した。酸素需要量を減少させることができたが、胸部 X 線を再度行った結果、無気肺の悪化が認められた。肺内パーカッションベンチレーションを開始したところ、咳介助以上に忍容性があるかと思われたが、引き続き非侵襲的陽圧換気療法を必要とした。ISIS 396443 の前回の投与から 6 日後、ISIS 396443 の初回投与から 69 日後の Day 70 に「高炭酸ガス血呼吸不全」が認められたが、同日消失したと判断された。胸部 X 線を再度行った結果、若干の改善が認められた。入院期間中、酸素補給から室内気呼吸へと移行し、BiPAP は睡眠時のみ必要とした。本被験者の症状は徐々に改善した。退院時のバイタルサインは、血圧 101/51 mmHg、体温 36.3°C、脈拍数 136 bpm、呼吸数毎分 34 回、末梢毛細血管の酸素飽和度 99%

であった。本被験者の肺には陰影が認められず、呼吸困難がなくなり、空気の流入は良好であった。Day 80 に本被験者は退院し、「右肺の無気肺」、「急性呼吸不全」、ウイルス性上気道感染は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」及び「右肺の無気肺」を重度と評価し、治験薬と関連なしと評価した。また、「高炭酸ガス性呼吸不全」を中等度と評価し、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」、「高炭酸ガス血呼吸不全」及び「右肺の無気肺」のため入院していた。発現時の併用薬としてマクロゴールの投与を受けていた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 26 日後、ISIS 396443 の初回投与から 208 日後の Day 209 に、本被験者は慢性呼吸窮迫の急性増悪により入院した。うっ血、不機嫌な様子、呼吸仕事量増加が 1 日認められた。本被験者の兄が上気道感染発現していたした。本被験者の摂取量及び排尿量が減少し、嘔吐が 1 回あった。最高体温は 37.8°C であった。4 時間ごとに咳介助、2 時間ごとに胸部 PT を行ったが、持続的な緩和をもたらすことはできなかった。入院前に本被験者を診察した医師は、本被験者の両親にプレドニゾンを投与するよう指示した。本被験者は、ウイルス感染に続発したと思われる呼吸窮迫により PICU に入院した。入院時の身体所見は、BiPAP 取り外し時の重大な肋骨下及び肋骨上陥凹、鼻腔開大を示した。BiPAP 取り付け時にも軽度から中等度の肋骨下陥凹が認められ、上気道で雑音が聞こえたものの肺に陰影はなかった。胸部 X 線の結果、心縁に隣接する右下葉の位置に過去の検査で認められた陰影があったが、無気肺若しくは肺炎の懸念があった。右中葉に引き続き陰影が見られたが、恐らく残存する硬化又は無気肺であると考えられる。右上葉に認められた著しい陰影は、被験者が若干回転したため、胸腺である可能性が高い。しかし、この所見は上葉の虚脱に該当する可能性があることも注意すべきである。臨床検査の結果は、ヘモグロビン 12.6 g/dL（基準値：10.1～12.4 g/dL）、ヘマトクリット 38.7%（基準値：31.2% ～37.2%）、白血球数 9.3 × 103/μL（基準値：6.4 × 103 ～15.0 × 103/μL）、好中球 75%（基準値：22%～67%）であった。本被験者はインフルエンザ及び RS ウイルスの検査を受けていない。イプラトロピウム/アルブテロール、アルブテロール噴霧剤、プレドニゾン、アセトアミノフェン、及びイブプロフェンの投与を受けた。気道分泌物除去のため、胸部 PT 及び咳介助が 2 時間ごとに交互に行われた。さらに、被験者の BiPAP の設定を自宅での通常の設定から上げたため、自宅での BiPAP 設定に戻した場合に断続的に低酸素状態となった。Day 211 に、要求があったため本被験者は退院、プレドニゾン（5 日分）が処方され、本事象は消失したと判断された。アセトアミノフェン及びイブプロフェンを必要に応じて服用することとされた。退院のための計画は、覚醒時は自宅での BiPAP の設定を再開し、睡眠時は設定を引き続き上げることとした。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「無気肺」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象

と評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］、ウイルス性肺炎［MedDRA PT：ウイルス性肺炎］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」、「右肺の無気肺」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「高炭酸ガス血呼吸不全」、「無気肺」のため入院していた。発現時の併用薬としてマクロゴールの投与を受けていた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAPを受けていた。Day 325 に、非重篤なウイルス性上気道感染（中等度及び治験薬との関連なしと評価）が認められた。ISIS 396443 の前回の投与から 24 日後、ISIS 396443 の初回投与から 326 日後の Day 327 に、中等度の呼吸窮迫、及び BiPAP の必要性の増加により来院、入院した。胸部 X 線で、右上葉の含気の改善、間質肥厚の若干の残留が確認されたが、右上葉の感染症又は不完全な再膨張を示したと思われる。本被験者は、血行動態的に安定（詳細の記載なし）しており、酸素補給の必要性はなかった。ウイルス感染に続発する急性呼吸不全であると考えられた。ウイルス性の病原体に関する検査の報告はない。本被験者は呼吸器の状態の経過観察と、気道分泌物除去療法のため、PICU に入院した。本被験者は自宅にて引き続き、胸部 PT、吸引、4 時間ごとに咳介助を行い、「不調時の設定（sick settings）」である 20/6 で BiPAP を継続的に使用した。入院前に開始した 5 日間のプレドニゾロンによる治療、イプラトロピウム/アルブテロール、パラセタモール、イブプロフェン、アモキシシリン、モルヒネによる治療を受けた。本被験者の呼吸器の状態は改善、5 日間のプレドニゾロン投与を完了し、BiPAP の主要設定 18/6 に戻し、継続的な改善がみられた。Day 335 に、非重篤なウイルス性上気道感染は消失したと判断された。Day 329 に、急性呼吸不全とウイルス性肺炎は消失したと判断、忍容性を示すとともに取り外す予定で BiPAP を継続使用した状態で、退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」及び「ウイルス性肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1780-5001
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：ライノウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］、ライノウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］、重症呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、レッチング［MedDRA PT：レッチング］、細菌性肺炎［MedDRA PT：細菌性肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、ライノウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性、を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「ライノウイルス感染」(2 件)、「RS ウイルス細気管支炎」、「呼吸窮迫」(3 件)、「重症呼吸窮迫」、「ライノウイルス感染」、「細菌性肺炎」による入院を要する重篤な有害事象、及び生命を脅かす「呼吸停止」、医学的に重大な「レッチング」の重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、脂漏性皮膚炎、食道－胃底部形成術、筋緊張低下、反射消失、及び四肢脱力が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：ライノウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

発現時の併用薬として、ナイスタチン、マクロゴール、グリセロール、乳児用調製粉乳を投与していた。発現時の換気補助として、毎日の咳介助及び吸引、用手的胸部理学療法、及び随時の BiPAP を行っていた。前回のシャム処置から 4 日後、初回のシャム処置から 60 日後の Day 61 に、本被験者が呼吸困難により救急科に搬送された。　当初は、被験者は 2 日前に状態が悪くなり、咳嗽（軽度及び治験薬と関連なしと評価）、鼻漏、BiPAP の使用時間の増加を必要とする呼吸仕事量増加の症状を示していた。経口摂取量が減少したため、本被験者の両親が前日に胃瘻管による栄養補給を開始したところであった。排尿量は若干減少していたが、その日は紙おむつ 3 枚に排尿があった。バイタルサインは、体温 36.7°C、心拍数 113～151 bpm、収縮期血圧 88～112 mmHg、拡張期血圧 60～77 mmHg であった。BiPAP 使用時の酸素飽和度は 94%を超えていた。身体所見に著しい所見は認められなかった。本被験者のライノウイルス検査は陽性であった。胸部 X 線の結果、気管支周囲の肥厚及び右上葉の一部に虚脱が認められ、ウイルス性呼吸器疾患を示唆する可能性があると判断された。本被験者は小児集中治療室（PICU）に入院、BiPAP による換気補助を増加させた。胸部 PT、咳介助、サルブタモール、パラセタモール、イブプロフェンの投与のほか、生理食塩水及び電解質溶液による水分補給を受けた。入院中熱がなかったため、抗生物質は投与されなかった。本被験者はベースラインの BiPAP の設定にまで回復した。同日、非重篤な咳嗽は消失したと判断された。Day 66 に、本被験者は退院。同日本事象は消失したと判断された。

事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「ライノウイルス感染」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］

本被験者は本治験期間中、「ライノウイルス感染」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、マクロゴール、グリセロール、サルブタモール及び乳児用調製粉乳を投与していた。発現時の換気補助として、毎日の咳介助及び吸引、用手的胸部理学療法及び随時の BiPAP を行っていた。前回のシャム処置から 25 日後、初回のシャム処置から 81 日後である Day 82 に、6 日間の咳嗽（軽度及び治験薬と関連なしと評価）と、特に夜間の呼吸困難により PICU に入院した。入院前、酸素飽和度が夜間に 80%台前半にまで低下、酸素補給量の増加が必要となった。本被験者には、食物による空嘔吐、呼吸治療による発汗も認められた。発熱は報告されなかった。本被験者の両親にも上気道感染が認められた。救急科での本被験者の体温は 36.4℃、呼吸数は毎分 36 回、心拍数 156 bpm、室内気での酸素飽和度は 82%であった。中等度の呼吸窮迫とともに頻呼吸、中等度の肋骨下及び肋間陥凹が見られた。両側に低音性連続性ラ音が認められた。RS ウイルスの検査は陽性であった。毛細血管血ガスは、pH 7.36、炭酸ガス分圧 44、酸素分圧 39、重炭酸塩 24、塩基余剰 1（測定単位及び基準値の記載なし）であった。本被験者は PICU に移送され、設定を上げて BiPAP を引き続き使用、生理食塩水による 水分補給を受けた。退院前、本被験者は BiPAP を試験的に取り外したが、忍容性は良好であった。Day 86 には退院、非重篤な咳嗽を含む本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「呼吸窮迫」及び「RS ウイルス細気管支炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は「RS ウイルス感染」を治験薬と関連なしと評価した。「RS ウイルス感染」は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：ライノウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］、重症呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は、本治験期間中、「ライノウイルス感染」、「呼吸窮迫」、「RS ウイルス細気管支炎」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、マクロゴール、グリセロール、サルブタモール及び乳児用調製粉乳を投与していた。発現時の換気補助として、毎日の咳介助、及び吸引、並びに随時の用手的胸部理学療法、及び BiPAP を行っていた。Day 107 に、非重篤な咳嗽（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、Day 118 には WOB 増加あったため BiPAP 及び酸素補給の必要性が高まり、また胃瘻管による栄養補給時に空嘔吐があった。Day 119 に発熱し、救急科に移送された。バイタルサインは、心拍数 184 bpm、呼吸数 52 回／分、体温 38.5℃ であった。身体所見では換気状態は良好であったが、肺全体に低音性連続性ラ音が認められ、BiPAP 使用時に肋骨下及び肋間陥凹が見られた。パルスオキシメトリの結果、酸素吸入量 1 L 時の酸素飽和度は 86%であった。胸部 X 線では、右上葉及び右下葉に無気肺の懸念

と肺炎の可能性が示された。BiPAP の設定を上昇させ、鼻カニューレにより酸素 5 L を吸入した。胃瘻管からパラセタモールを、静脈内投与により生理食塩水を投与した。前回のシャム処置から 63 日後、初回のシャム処置から 119 日後の Day 120 に本被験者は PICU に入院、アンピシリンの静脈内投与とフロセミドの単回投与を受けた。Day 121 に行ったライノウイルスの呼吸器ウイルス検査は陽性であったが、3 日後の血液培養では増殖が認められなかった。胸部 X 線の再検査では、右肺に無気肺のパターンの変化が認められ、右上葉は改善、右中葉及び右下葉は増悪していた。右肺に胸水が断続的に発現したが、左肺に限局性の異常は認められなかった。抗生物質の投与を中止した。Day 123 には酸素吸入を行わず、自宅での BiPAP の設定に戻したが、BiPAP を短時間取り外しても問題はなかった。入院中に発熱はなかった。Day 124 に退院し、非重篤な咳嗽を含む本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「ライノウイルス感染」を中等度、「重症呼吸窮迫」を重度と評価し、いずれの事象も治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時にはいずれも未知のものと評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は、本治験期間中、「ライノウイルス感染」、「RS ウイルス細気管支炎」、「呼吸窮迫」、「ライノウイルス感染」、「重症呼吸窮迫」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、マクロゴール、グリセロール、サルブタモール及び乳児用調製粉乳を投与していた。発現時の換気補助として、毎日の咳介助及び吸引、並びに随時の用手的胸部理学療法、及び BiPAP を行っていた。前回のシャム処置から 86 日後、初回のシャム処置から 142 日後の Day 143 に、呼吸窮迫が認められ、うっ血と酸素飽和度低下が悪化した。咳介助及び吸引装置が使用できなくなり、救急科に移送され、そこで呼吸停止となったが、急性粘液栓による可能性が高かった。 本被験者はバッグバルブマスクによる換気補助を受け、吸引され、非侵襲的気道陽圧マスクが取り付けられた。本被験者は心停止しておらず、心肺機能蘇生を行わなかった。吸引後は安定し、最終的には通常の鼻カニューレが取り付られけた。本被験者は PICU に入院、鼻カニューレから酸素 2 L を吸入した。入院時のバイタルサインは、体温 36.9°C、心拍数 160 bpm、呼吸数 36 回／分、血圧 102/86 mmHg、酸素飽和度 100%であった。身体所見では、洞頻脈、頻呼吸が見られ、肺胞曝気は良好であったが呼吸音が若干粗かった。また、軽度の肋骨下陥凹、腹式呼吸、鼻孔開大が見られたが、本被験者の両親によればベースラインの状態であった。臨床検査の結果は、新たな感染の兆候を示すものはなかった。本被験者は、咳介助、胸部理学療法及びサルブタモールの投与を 6 時間ごとに受け、BiPAP を夜間の睡眠中使用した。「呼吸停止」は同日消失したと判断された。Day 144 の胸部 X 線では肺に軽度のぼんやりした陰影が見られ、その所見は軽度の中葉無気肺と一致、あるいはウイルス感染や誤嚥などの間質性肺疾患の可能性があり、左肺基底の軽度の局所的陰影は恐らく無気肺を示唆している。退院前、BiPAP を取り付けた状態の本被験者の呼吸音は雑音がなく、肺胞曝気は良好、左右対称の呼吸運動に困難は見られなかった。Day 144 に本被験者は退院、「呼吸窮迫」は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「呼吸停止」を重度、「呼吸窮迫」を中等度と評価し、いずれの事象も治験薬と

関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象はいずれも報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：レッチング［MedDRA PT：レッチング］、細菌性肺炎［MedDRA PT：細菌性肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、ライノウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

本被験者は、本治験期間中、「ライノウイルス感染」、「RS ウイルス細気管支炎」、「呼吸窮迫」（2 件）、「ライノウイルス感染」、「重症呼吸窮迫」、「呼吸停止」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、マクロゴール、グリセロール、サルブタモール、乳児用調製粉乳、セチリジン、ロラゼパム、パラセタモールを投与していた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を受けていた。前回のシャム処置から 79 日後、初回のシャム処置から 254 日後の Day 255、栄養補給後に呼吸仕事量増加とレッチングを発現。嘔吐は見られなかった。本被験者は乳児用調製粉乳を切り替えて間もなかったと報告されている。前回のシャム処置から 80 日後、初回のシャム処置から 255 日後の Day 256 に、細菌性肺炎、呼吸窮迫、及びライノウイルス感染を発現した。本被験者の両親は BiPAP の設定を上げ、ロラゼパムを単回投与し、一時的に改善した。同日、本被験者は入院した。入院時、本被験者の体温は 39.3°C であった。身体所見は、著しい呼吸仕事量増加、右中肺野の空気の移動の減少、胸骨下及び肋間陥凹を示した。臨床検査結果は、白血球数 12.8 × 109/L（基準値：6.0～17.0 × 109/L）、リンパ球 38%（基準値：40%～76%）、C 反応性蛋白 1.5、ヘモグロビン 12.8、ヘマトクリット 38、血液 pH 7.35、塩基過剰 -2、炭酸ガス分圧 42、酸素分圧 63、重炭酸 23（測定単位及び基準値の記載なし）であった。胸部 X 線では、右肺の大部分で陰影が融合しており、ウイルス性肺炎を示すものであった。呼吸器検体ウイルス検査は、ライノウイルス感染が陽性であった。その後本被験者は小児集中治療室に入院、元の乳児用調製粉乳に戻した。Day 257 の本被験者の胸部 X 線は、 右肺の気腔疾患が改善、左下葉の亜区域性無気肺が安定、心間膜が安定していることを示した。同日、「レッチング」は消失したと判断された。本被験者は、経静脈の栄養及び脂質の溶液（詳細の記載なし）の投与が開始されたことも報告されている。Day 258 に本被験者の血液培養検査では、グラム陽性球菌群が陽性であった。同日、経静脈栄養補給を中止した。追加の治療薬として、酸素補給、サルブタモール、塩化ナトリウム、パラセタモール、イブプロフェン、アンピシリン、アモキシシリンの投与を行った。Day 263 に、夜間 BiPAP を装着した状態での酸素飽和度は 20%の範囲で低下、多量の分泌物があった。酸素飽和度低下は運動及び気道の阻害によるものと思われ、バッグバルブマスクによる換気を開始した後 60 秒以内に消失した。抗生物質の投与後、本被験者は無熱性であった。本被験者は、自宅での胸部 PT、バッグでの吸引、サルブタモールによる治療を継続した。Day 265 に本被験者は退院、「呼吸窮迫」、「細菌性肺炎」、「ライノウイルス感染」は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「レッチング」を軽度、「呼吸窮迫」、「細菌性肺炎」及び「ライノウイルス感染」を中等度と評価し、いずれの事象も治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象はいずれも報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1780-5032
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：血液を含む胃分泌物[MedDRA PT：胃出血]、慢性呼吸不全［MedDRA PT：慢性呼吸不全］、市中感染性肺炎［MedDRA PT：肺炎］、低酸素症［MedDRA PT：低酸素症］、ショック［MedDRA PT：ショック］、完全心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］、低酸素性脳損傷［MedDRA PT：脳損傷］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「ショック」、「市中感染性肺炎」、「血液を含む胃分泌物」、「慢性呼吸不全」、「低酸素症」、「完全心肺停止」、「低酸素性脳損傷」による入院を必要とする重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、食道－胃底部形成術、筋緊張低下、反射消失が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29 の ISIS 396443 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：血液を含む胃分泌物[MedDRA PT：胃出血]、慢性呼吸不全［MedDRA PT：慢性呼吸不全］、市中感染性肺炎［MedDRA PT：肺炎］、低酸素症［MedDRA PT：低酸素症］、ショック［MedDRA PT：ショック］

発現時の併用薬として、タンパク質加水分解物、ナイスタチン、アセトアミノフェンが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の咳介助、吸引、及び BiPAP の装着、随時の用手的胸部理学療法を行った。ISIS 396443 の前回の投与から 19 日後、ISIS 396443 の初回投与から 47 日後の Day 48 に、本被験者の母親から BiPAP を取り外したときの本被験者の酸素飽和度が 87%～92%で、酸素補給が必要であると報告があった。本被験者は 2 日前に咳嗽が認められたが、呼吸努力はベースラインから変化がなかった。また母親から、被験者の胃瘻管から多量の黒ずんだ血液が吸引されたことも報告された。本被験者は救急科に搬送され、バイタルサインは心拍数 170 bpm、体温 35.6°C、血圧 90/30 mmHg であった。救急科では、後に非代償性ショック及び非重篤な低体温（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、同日消失したと判断されたほか、無呼吸（行動及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。本被験者は、酸素飽和度が 50～60 台の低酸素状態であった。治療として、積極的な急速輸液、バッグバルブマスクによる換気、セフトリアキソンの投与開始、BiPAP の装着を行った。本被験者は一過性の徐脈及び低酸素症により入院していたが、さらなる管理のため小児集中治療室（PICU）に移送された。身体所見は、BiPAP を取り付け、空気流入が良好な状態での呼吸音に雑音はなかったが、軽度の肋骨下陥凹が見られた。腹部は柔らかく、圧痛及び膨張もなく、腸音は正常であった。胃瘻延長管に古い血液が認められた。同日、非重篤な胃炎（軽度及び治験薬と関連なしと評価）を発現した。臨床試験の結果、白血球数及び C 反応性蛋白が若干上昇（値は不明）、ヘマトクリット 46.8 及びヘモグロビン 15.7（単位及び参照範囲は不明）、電解質は正常値の範囲内（数値は不明）であった。胸部 X 線の結果、肺

門気管支壁肥厚及び肺門の筋状陰影が見られた。本被験者は、慢性呼吸不全の急性増悪、胃炎、胃からの血液分泌、細気管支炎の疑い、又は細菌性肺炎の治療を受けた。治療薬として、生理食塩水、セフトリアキソン、及びオメプラゾールの投与を受けた。被験者に経口器具は取り付けず、完全非経口栄養法を開始した。Day 50 には、「血液を含む胃分泌物」は消失したと判断された。同日、本被験者は BiPAP を試験的に取り外したが、失敗した。Day 51、BiPAP を取り外してから約 20 分後、徐脈（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、心拍数 60 bpm 台、酸素飽和度 40%台であった。同日、もう一度 BiPAP を試験的に取り外して約 20 分後、呼吸仕事量増加、陥凹が見られ、酸素飽和度が 70%にまで低下した。BiPAP の使用を再開、BiPAP を 1 日 2～4 回試験的に取り外す予定とした。身体所見では、呼吸音は減少したものの低音性連続性ラ音が拡散、奇異な呼吸パターンがあり、胸部拡張は左右対称であった。尿培養及び血液培養では増殖が認められず、呼吸器ウイルス検査は陰性であった。追加療法として、オメプラゾール、アモキシシリン/クラブラン酸の投与、静脈内への持続注入を行った。胃瘻管により、経腸栄養法が徐々に進められた。本事象時の換気補助として、BiPAP を毎日、咳介助を随時用いた。非重篤な徐脈は同日消失したと判断された。Day 53 に被験者は退院、「慢性呼吸不全」、「市中感染性肺炎」の事象は重篤の条件を満たさなかったが、非重篤な事象として持続した（それぞれ重度及び中等度と評価、いずれも治験薬と関連なしと評価された）。「低酸素症」及び「ショック」は退院時に消失したと判断された。退院時の身体所見では、喘鳴や水泡音はなく、両肺基底の気流が若干減少、肋骨下陥凹がみられ、腹部は柔らかく、圧痛・膨張がなく、腸雑音が活発であった。退院時の併用薬として、アモキシシリン/クラブラン酸及びオメプラゾールを投与した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「ショック」、「慢性呼吸不全」、「低酸素症」を重度、治験薬と関連なしと評価、「市中感染性肺炎」及び「血液を含む胃分泌物」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象いずれも報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：完全心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］、低酸素性脳損傷［MedDRA PT：脳損傷］

本被験者は、本治験期間中、「ショック」、「市中感染性肺炎」、「血液を含む胃分泌物」、「慢性呼吸不全」、及び「低酸素症」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、タンパク質加水分解物、アセトアミノフェン、オメプラゾール、アモキシシリン/クラブラン酸が挙げられる。ISIS 396443 の前回の投与から 25 日後、ISIS 396443 の初回投与から 53 日後の Day 54 に、訪問看護師による看護を受けている間、自宅にて完全心肺停止に陥った。本被験者の呼吸仕事量が増加しはじめ、酸素補給の必要量が増加したとき、担当の訪問看護師は日常のケアを行っていた。本被験者は呼吸停止に陥り、胸部圧迫及び緊急挿管を必要とした。また、非重篤な低体温（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。本被験者は最寄りの病院に搬送され、そこで胸部圧迫を継続、エピネフリン、アトロピン及び静脈内輸液のボーラス投与を行った。心肺停止時間は約 15 分であった。中心ライン及び動脈ラインを挿入した。本被験者に人工呼吸器を取り付け、救急ヘリコプターにて別の病院へ搬送、PICU に入院した。心肺停止後の血液ガス検査の結果は、pH 6.9、pCO2 75、pO2 34、HCO3 16、塩基過剰 -18（単位及び基準値の記載なし）であった。入院から約 2 時間後、本被験者は覚醒して泣き、四肢をすべて動か

した。同日、「完全心肺停止」及び低体温は消失したと判断された。

Day 55、本被験者に非重篤な痙攣発作（重度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。四肢はわずかに動き、自発的に目を開いたが、視標を追跡することはなかった。脳波に異常が見られ、脳症を示唆していた。胸部 X 線の結果、右肺に新たな胸水があり、右下葉気腔疾患が悪化していた（中等度及び治験薬と関連なしと評価）。バイタルサインは、最高体温 37.4°C、心拍数 100～153 bpm、呼吸数 30～41 回／分、収縮期血圧 86～145 mmHg、拡張期血圧 44～105 mmHg、酸素飽和度 92%～100%であった。動脈血液ガスは、pH 7.35、pCO2 39.3、pO2 79、炭酸ガス 21.2、塩基過剰 -3（単位及び基準値の記載なし）であった。臨床検査の結果、血糖値が上昇［286（単位及び基準値の記載なし）］していたため、本被験者はインスリン投与による治療を受けた。その他の検査値異常は、カリウム 2.7、塩素 112、血中尿素窒素 5、クレアチニン 0.15（単位及び基準値の記載なし）であった。呼吸器ウイルス検査は陰性であった。同日、非重篤な痙攣発作は消失したと判断された。Day 56 に本被験者は発熱、最高体温は 39°C であった。本被験者に冷却用ブランケットをかけると、体温は下がり、呼吸仕事量も改善した。血糖値及びカリウムの値は、それぞれ 86 及び 4.1 にまで改善した（単位及び基準値の記載なし）。Day 57 に行った胸部 X 線は、細菌性肺炎の所見と一致していた。脳のコンピュータ断層撮影スキャンで、正常な灰白質及び白質の喪失及び大脳半球全体にわたる低酸素虚血性損傷を示唆する小脳の比較的密な外観を示した。バイタルサインは、体温 39.1°C、心拍数 125～178 bpm、呼吸数毎分 30～66 回、収縮時血圧 85～130 mmHg、拡張時血圧 43～58 mmHg で、自律神経不安定を示すものであった。酸素飽和度は 95%～99%であった。本被験者は、これらの症状の管理のため、デクスメデトミジンの投与を受けた。その他の治療薬として、フェンタニル、ミダゾラム、セフトリアキソン、ピペラシリン/タゾバクタム、ホスフェニトイン、レベチラセタム、静脈内輸液、インスリン、オメプラゾール、アセトアミノフェン、カリウム、フロセミド、及びロラゼパムの投与を受けた。Day 59 の脳 MRI スキャンでは、低酸素性虚血傷害、主に白質に影響を与える梗塞と一致する所見があったが、両側後方被殻の病変も認められた。出血や脳圧排効果は見られなかった。2 回目の脳波検査では、予期される背景律動がなく、過度の徐波化及び無秩序が見られ、様々な原因による脳症が示唆された。脳波上の痙攣発作は確認できなかった。Day 59 に神経科医の診察を受けたところ、本被験者は目を閉じた状態で反応がなく、瞳孔も自発運動や侵害刺激から避けることがなく、全体的な反射運動がないなどほとんど反応がなかった。本被験者は引き続き高い設定での人工呼吸を必要としたが、これは SMA の進行によるものであり、人工呼吸を取り外すことはできないだろうと考えられた。Day 60 に、被験者の母親は補助装置を停止することを決断、本被験者は同日死亡した。入院期間に採取された尿培養及び血液培養は、死亡時点で増殖が見られなかった。死因は低酸素性脳損傷と報告された。剖検は行われなかった。本被験者の死亡時点で、非重篤な慢性呼吸不全、肺炎、無呼吸、胃炎、及び胸水は継続中であったと判断された。

「低酸素性脳損傷」は死に至るものであった。治験責任医師は、「完全心肺停止」及び「低酸素性脳損傷」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1833-5261
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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:急性呼吸不全[MedDRA PT:急性呼吸不全]、急性呼吸不全[MedDRA PT:急性呼吸不全]、急性呼吸不全[MedDRA PT:急性呼吸不全]、急性呼吸代償不全[MedDRA PT:急性呼吸不全]、急性呼吸窮迫[MedDRA PT:呼吸窮迫]、急性呼吸代償不全[MedDRA PT:急性呼吸不全]、急性呼吸代償不全[MedDRA PT:急性呼吸不全]、急性呼吸窮迫[MedDRA PT:呼吸窮迫]、栄養補給不耐性[MedDRA PT:栄養補給不耐性]、急性呼吸窮迫[MedDRA PT:急性呼吸窮迫症候群]、気管切開創の膿瘍[MedDRA PT:ストーマ部膿瘍]

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「急性呼吸不全」(3 件)、「急性呼吸代償不全」(3 件)、「急性呼吸窮迫」(3 件)、「栄養補給不耐性」、及び「気管切開創の膿瘍」による入院を必要とする重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、体重減少、無気肺（2 件)、過少食、呼吸補助筋の動員、胸郭変形、関節拘縮、おむつ皮膚炎、RS ウイルス感染、パラインフルエンザウイルス感染、低換気、筋緊張低下、不随意性筋収縮、食道－胃底部形成術、筋力低下、生歯が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

発現時の併用薬として、塩酸ラニチジン、パラセタモール、臭化イプラトロピウム、プロピオン酸フルチカゾン、レボサルブタモール塩酸塩の投与を受けていた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、及び咳介助があった。

Day 1 の ISIS 396443 初回投与から約 6 時間後、本被験者に急性呼吸不全の症状が発現した。本被験者の酸素飽和度が 92%～95%に低下した。本被験者は不安そうな表情が見られ、呼吸仕事量増加及び発汗があった。非重篤な低音性連続性ラ音（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。胸部 X 線の結果、急性又は限局性の病変はなかった。ライノウイルス検査の結果は陽性であった。経口吸引が増加し、分泌物の粘度は高かったが、透明であった。本被験者の肺治療は、低レベルの BiPAP のほか、噴霧器療法、咳介助、深部吸引をより頻繁に用いた。また、静脈内輸液による水分補給、酸素、ドルナーゼアルファ、胸部理学療法及び Vapotherm による治療も行った。本被験者は入院期間中、BiPAP に移行した。本被験者は Day 15 までには安定し、PICU に入院中に治験薬の投与を受けた。同日、非重篤な低音性連続性ラ音は消失したと判断された。Day 16 の治験処置後には安定した状態で退院、「急性呼吸不全」は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、塩酸ラニチジン、パラセタモール、臭化イプラトロピウム、プロピオン酸フルチカゾン、レボサルブタモール塩酸塩、ドルナーゼアルファ、モンテルカストナトリウムの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。Day 16 に、本被験者は非重篤な慢性呼吸不全（中等度及び治験薬と関連なしと評価）を発現した。ISIS 396443 の前回の投与から 11 日後、ISIS 396443 の初回投与から 25 日後の Day 26 に、非重篤な慢性ライノウイルス感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価）に続発して急性呼吸不全が認められた。本被験者は、本事象が発現する 11 日前にすでにライノウイルス感染と診断されており、プレドニゾン及びモンテルカストナトリウムの投与を受けていた。プレドニゾンは、本事象が発現する 3 日前に投与を中止した。本事象が発現する前日の晩、本被験者は支障なく入眠したが、ガスの不快感により夜間数回目を覚ました。5:30 に本被験者は BiPAP を取り外し、1 時間の睡眠後興奮して目を覚ました。本被験者は胸部 PT ベストを装着し、フロセミド、ロラゼパム、セフトリアキソンナトリウムの投与を受けた。本被験者は再度 BiPAP を装着し、入眠したが、引き続き呼吸困難が生じた。室内気呼吸時の酸素飽和度は最低値が 89%、本被験者の父親によれば通常の酸素飽和度は 98%であった。本被験者の母親は、本被験者の心拍数が入浴後や朝の日課後に上昇している（数値は不明）ことを懸念していた。本被験者の母親は現地の呼吸器科に電話し、本被験者を救急科に搬送することを勧められた。本被験者は、鼻孔開大及び陥凹の症状で救急科に搬送された。救急科では、酸素飽和度が 85%～87%まで低下、心拍数は 200 bpm であった。本被験者は鼻カニューレの後 BiPAP で酸素補給が施され、それにより回復した。その後さらなる管理及び治療のため、PICU に入院した。胸部 X 線の結果、左下葉無気肺及び左肺の縦隔偏位が認められた。Day 27、BiPAP を取り付けた状態で酸素飽和度が低下し、SpO2 1%での心拍数は 50 台であった。「コードパープル」がコールされ、本被験者はバッグバルブマスク及び酸素補給により安定した。本被験者には引き続き BiPAP が取り付けられたが、挿管は行われなかった。入院中、本被験者は胃瘻管による栄養補給には不耐性を示したが、静脈内輸液と抗生物質の投与を受けた。粘度の高い白色の分泌物が認められた。臨床検査の結果、ライノウイルスが認められ、ピペラシリン/タゾバクタム及び臭化グリコピロニウムの投与を受けた。白血球数は 24.02 × 109/L（基準値不明）に上昇し、血液培養は増殖がなかった。マイコプラズマ免疫グロブリン M 検査は陰性であった。胸部 X 線の結果、両側の気管支周囲に肥厚が認められ、無気肺又は肺炎が考えられた。Day 36 に再度胸部 X 線を行ったところ、肺胞曝気が改善し、無気肺が消失しつつあった。本事象の結果として、Day 29 の治験薬投与が延期された。Day 43 に本被験者は退院し、本事象は消失したと判断された。治験薬の投与は Day 57 に開始された。非重篤な慢性呼吸不全及びライノウイルス感染は、報告された時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（2 件）により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、塩酸ラニチジン、パラセタモール、臭化イプラトロピウム、プロピオン酸フルチカゾン、レボサルブタモール塩酸塩、ドルナーゼアルファ、及びモンテルカストナトリウムの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。Day 57 に本被験者が ISIS 396443 の 3 回目の投与を受けたところ、非重篤な酸素飽和度低下（中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められたが、同日消失した。Day 58 に本被験者は帰宅し、BiPAP を取り付けた状態での夜間の酸素飽和度は 90 台であった。ISIS 396443 の前回の投与から 2 日後、ISIS 396443 の初回投与から 58 日後の Day 59 に、本被験者の酸素飽和度が 72%にまで低下、心拍数は 220 bpm に上昇した。本被験者の母親がバッグバルブマスクと酸素補給により酸素飽和度の上昇を試み、救急に通報した。本被験者は現地の病院に搬送された後基幹病院に移送、安定した後、呼吸窮迫、左肺の虚脱、ウイルス感染により PICU に入院した。鼻咽頭洗浄液によるライノウイルス感染検査は陽性で、喀痰培養の結果、気道菌細菌叢が若干増殖しているのが認められた。翌日、DNA プローブ検査によりライノウイルス／エンテロウイルスが検出された。治療として、胃瘻管からのスルファメトキサゾール/トリメトプリムの投与、アジスロマイシン、メロペネム、気管支拡張剤の投与、用手的胸部理学療法、体位ドレナージのほか、複数の医師による診察を受けた。Day 78、本被験者はベースライン時の状態で、胃瘻管からの栄養補給に耐性を示し、両肺の空気流入、及び排尿状態は良好であった。同日、本事象は消失したと判断されて退院し、自宅において夜間の BiPAP の使用（15/7）、用手的胸部理学療法、体位ドレナージ、呼吸療法を継続した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸代償不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 件）により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、塩酸ラニチジン、パラセタモール、臭化イプラトロピウム、プロピオン酸フルチカゾン、レボサルブタモール塩酸塩、ドルナーゼアルファ、及びモンテルカストナトリウムの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 3 日後、ISIS 396443 の初回投与から 85 日後の Day 86 に、本被験者は、あらかじめ手配されていた選択的モニタリングのため入院した。入院中本被験者は安定した状態であったが、入院から 3 時間後と 8 時間後の 2 回、酸素飽和度低下のエピソードが認められた。同日、急性呼吸代償不全が発現した。救急科で行った胸部 X 線の結果、前回の検査と比較して、左肺に亜区域無気肺が発現している領域があった。Day 87 に再度行った胸部 X 線では、左肺基底の肺胞曝気がわずかに改善していたが、左肺に無気肺の持続的変化が見られた。入院期間中に繰り返し行われた胸部 X 線で、左肺の肺胞曝気が徐々に改善されたことが分かった。Day 89 に行った胸部 X 線では、左肺門周囲と左肺の心臓後方領域の気腔疾患がほぼ消失していることが認められた。治療として、静脈内輸液、トブラマイシン、気管支拡張剤の投与、BiPAP の装着を行った。本事象は Day 90 に消失したと判断され、室内気呼吸時の酸素飽和度は 90 台後半となり、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置

は取られなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸代償不全」を中等度と評価、治験薬と因果関係がほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と因果関係がほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」(3 件)、及び「急性呼吸代償不全」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、塩酸ラニチジン、パラセタモール、臭化イプラトロピウム、プロピオン酸フルチカゾン、ドルナーゼアルファ、モンテルカストナトリウムの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 44 日後、ISIS 396443 の初回投与から 127 日後の Day 128、本被験者の母親が、本被験者の発熱、分泌物増加、呼吸困難、心拍数上昇、顔色の変化に気づいた。自宅にて、エアロゾルの投与を開始したが、状態は改善しなかった。本被験者は小児科救急に搬送され、エアロゾルの投与を継続した。初回の胸部 X 線で重大な無気肺が認められた後、呼吸窮迫のため PICU に移送された。臭化グリコピロニウム、ピペラシリン/タゾバクタムの静脈内投与、アジスロマイシン、オスモチン、レボサルブタモール、イブプロフェン、パラセタモール、フロセミド、ラニチジン、中鎖トリグリセリド、塩化ナトリウム、乳酸菌（Lactobacillus、詳細の記載なし)、胸部 PT、エアゾロルの投与を受けた。入院中、本被験者の状態は改善し、症状はなく、機敏で、苦痛もなく活動的であった。さらに、無気肺は消失しており、呼吸器科医により退院の許可が与えられた。Day 145 に本被験者は看護付きで退院、引き続き自宅での治療及び投薬を受けることとなった。退院時点で、本被験者の活動性は正常なレベルに回復し、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸代償不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 件）及び「急性呼吸代償不全」、「急性呼吸窮迫」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、ドルナーゼアルファ及びモンテルカストナトリウムの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 62 日後、ISIS 396443 の初回投与から 242 日後の Day 243 に、本被験者の母親から、本被験者の睡眠中に心拍数が 150 bpm まで上昇、分泌物が増加し、母親が本被験者にイブプロフェンを投与したことが報告された。翌朝、母親が本被験者に再度イブプロフェンを投与した後、本被験者は救急科に搬送された。救急科では重度の呼吸窮迫の状態にあり、臨床検査の結果はライノウイルス陽性であり、その後入院した。同日、本被験者はライノウイルスに関連したウイルス性肺炎と診断され、非重篤（中等度及び治験薬と関連なし）と判断された。本被験者には、予防的抗菌剤（レボフロキサシン)、イプラトロピウム、臭化ナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸、乳酸菌（特定なし)、中鎖トリグリセリド、ランソプラゾール、ブデソニド、及びパラセタモールを投与、

積極的な呼吸療法を行い、BiPAP を高い設定で使用した。Day 246 に、本被験者は非重篤なアデノウイルス感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。Day 260 には、 唾液図から唾液が両肺に誤嚥されていることが明らかになった（右肺の方が左肺より多い）。入院期間中、BiPAP の使用を夜間のみに移行した。入院期間最後の 24～48 時間の間、胃瘻管からの栄養補給剤のボーラス投与に対し、合併症なく耐性を示した。Day 263 に本被験者は退院、換気状態は極めて良好で、栄養補給に耐性を示した。同日、「急性呼吸代償不全」及びウイルス性肺炎は消失したと判断された。「急性呼吸代償不全」による治験薬に対する措置は取られなかった。Day 264 には、非重篤なアデノウイルス感染が消失したと判断された。

治験責任医師は、「急性呼吸代償不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸代償不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 件）、「急性呼吸代償不全」（2 件）、及び、「急性呼吸窮迫」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、ブデソニド、乳酸菌（特定なし）、中鎖トリグリセリド、臭化イプラトロピウム、ドルナーゼアルファ、及びモンテルカストナトリウムの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 83 日後、ISIS 396443 の初回投与から 263 日後で退院の翌日である Day 264 に、「急性呼吸代償不全」が発現した。本被験者の母親から、本被験者に喉の雑音及び高い心拍数（数値の記載なし）が認められたとの報告があった。換気補助のため、本被験者の母親が吸引を行ったが、喉の雑音の懸念は残り、酸素飽和度は 86%まで低下した。本被験者の母親が、本被験者の昼寝中 BiPAP を取り付けた。昼寝の後、本被験者の母親から、本被験者の胃瘻管が引き抜かれ、病院に搬送されたとの報告があった。Day 264 に、本被験者は救急科の診察を受け、さらなる治療のため PICU に入院した。ライノウイルスのウイルス検査は陽性であった。同日、非重篤なアデノウイルス感染は消失したと判断された。入院期間中の治療については、報告されていない。入院期間中、BiPAP では肺膨張を維持できず、Day 281 に気管切開を行った。本事象に影響を与える感染症は記録されていないが、本報告時点で病院の診断は保留中である。入院期間中、本被験者の唾液腺にボツリヌストキシン A 製剤である Onabotulinumtoxin A を注入し、分泌を制御した。Day 293 に本事象は消失したと判断され、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸代償不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 件）、「急性呼吸代償不全」（3 件）及び、「急性呼吸窮迫」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。Day 281 には、本被験者に気管切開が行われた。ISIS 396443 の前回の投与から 128 日後、ISIS 396443 の初回投与から 308 日後の Day 309 に、本被験者は、断続的な酸素飽和度低下の経過観察のため入院した。この入院の前、気管切開により、夜間自宅で換気補助を行った場合、状態

が良好であった。本被験者は、重度の呼吸窮迫により救急科に来院した。入院時、被験者の換気補助の設定を変更し、入院期間中は通常の対症療法に加えて積極的な呼吸療法を施した。血液培養は陰性であった。本被験者に、抗生物質の投与による下痢が認められたが、退院前に消失した。本被験者の栄養状態の評価のため胃腸の診察を行った後、本被験者は栄養剤のボーラス投与に耐性を示し、カロリー摂取量が増加した。同日、本事象の結果として治験薬の投与を一時的に中断した。Day 314 には、人工呼吸器を取り外した状態でも耐えることができるようになり、本被験者の状態は改善した。計画では、本被験者の日中の状態に応じて、夜間 CPAP 又は BiPAP を使用するとの条件で被験者を退院させる予定であった。Day 315 に本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬の投与は中断されたままであった。

治験責任医師は、「急性呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：栄養補給不耐性［MedDRA PT：栄養補給不耐性］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 件）及び「急性呼吸代償不全」（3 件）、「急性呼吸窮迫」（2 件）により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、塩化ナトリウム、レボサルブタモール塩酸塩、塩酸ラニチジン、ブデソニド/フマル酸フォルモテロール、ドルナーゼアルファ、モンテルカストナトリウムの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。過去に生じた重篤な有害事象である断続的酸素飽和度低下で入院後に退院してから 3 日後の Day 318、本被験者の母親から、本被験者が栄養補給に伴い頻脈及び酸素飽和度の低下が見られるとの報告があった。本被験者は、前回の退院後から発現時までの間、自宅では状態が良好であった。ISIS 396443 の前回の投与から 138 日後、ISIS 396443 の初回投与から 318 日後の Day 319 の時点で、本被験者の症状は持続し、「歯肉の腫脹」が認められた。その後病院に搬送され、さらなる治療のため入院した。入院時、アデノウイルスの検査は陽性であった。本被験者は乳児用調製粉乳に耐性がなく、栄養補給不耐性及び逆流性食道疾患（GERD）［いずれも中等度及び治験薬と関連なしと評価］と診断された。非重篤な炎症マーカー上昇（軽度及び治験薬と関連なし）が認められたが、マーカーは具体的に特定されていない。ニッセン法を評価するため、Day 320 に胃管検査を実施した。入院期間中に行われたその他の診断検査については、報告されていない。治療として、静脈内輸液、エアロゾル投与、吸引、CPAP の継続、パントプラゾール、フロセミド、レボフロキサシン、及びゲンタマイシンの投与を行った。胃瘻管による栄養補給を徐々に開始した。本事象の結果として、Day 302 の投与手順が一時的に中断された。入院期間中の Day 325、本被験者は非重篤な発熱［中等度及び治験薬と関連なしと評価（体温の報告なし）］が認められた。Day 326 には、非重篤な好中球数増加及び尿路感染（いずれの事象も中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。非重篤な発熱は、Day 327 に消失したと判断された。Day 336 の時点で本被験者の栄養補給に対する耐性は良好で、身体所見で時々低音性連続性ラ音が認められたものの、喘鳴及びラ音はなく、十分な吸気流入が見られた。栄養補給不耐性及び非重篤な尿路感染は、同日消失したと判断された。本被験者の腹部は柔らかく圧痛は認められず、腸音は正常であった。同日本被験者は退院し、本事象は消失したと判断された。治験薬の投与は Day 349 に開始された。非重篤な炎症マーカー上昇と好中球数上昇は、それぞれ Day 392 及び Day 397 に消失したと判断された。非重篤な GERD は、報告時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「栄養補給不耐性」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 件）及び「急性呼吸代償不全」（3 件）、「急性呼吸窮迫」（2 件）、及び「栄養補給不耐性」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、フロセミド、塩化ナトリウム、レボサルブタモール塩酸塩、塩酸ラニチジン、ブデソニド/フマル酸フォルモテロール、ドルナーゼアルファ、及びモンテルカストナトリウムの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。Day 349 に、本被験者は非重篤な減呼吸及び胸郭変形（それぞれ中等度及び重度と評価。いずれの事象も治験薬と関連なしと評価）が認められた。ISIS 396443 の前回の投与から 3 日後、ISIS 396443 の初回投与から 351 日後の Day 352 に、分泌物増加及び安静時心拍数上昇（数値は不明）が認められた。本被験者は救急科に搬送され、そこで発熱が確認された。また、咳嗽、うっ血、喘鳴、及び低酸素血症が認められた。ライノウイルスの鼻スワブ検査は陽性であった。胸部 X 線の結果、肺炎については陰性であった。本被験者は入院し、積極的な呼吸療法、静脈内輸液、メチルプレドニゾロンの静脈内投与、及びレボフロキサシンの投与を行った結果、状態が改善した。Day 355、本被験者は退院し、レボフロキサシンによる治療を自宅で完了する予定であった。本事象は消失したと判断された。退院時点で、被験者に症状は見られず、バイタルサインは正常であった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。非重篤な減呼吸及び胸郭変形は、報告時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「急性呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：気管切開創の膿瘍［MedDRA PT：ストーマ部膿瘍］

本被験者は、本治験期間中、「急性呼吸不全」（3 件）及び「急性呼吸代償不全」（3 件）、「急性呼吸窮迫」（3 件）、及び「栄養補給不耐性」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、フロセミド、ブデソニド/フマル酸フォルモテロール、プレドニゾロン、ドルナーゼアルファ、及びモンテルカストナトリウムの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を毎日受けていた。ISIS 396443 の前回の投与から 39 日後、ISIS 396443 の初回投与から 387 日後の Day 388 に、本被験者は、喉頭肉芽腫及び膿瘍のため入院した。治療薬として、スルファメトキサゾール/トリメトプリムを静脈内投与、アンピシリン、レボフロキサシン、クリンダマイシン、及びピペラシリン/タゾバクタムを投与した。Day 389 に、膿瘍は自然に排出された。Day 395 に本被験者は退院、本事象は非重篤と判断され、報告時点で継続中と判断された。退院時点で、気管からの分泌物又は出血は認められなかった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「気管切開創の膿瘍」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1833-5305
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：上気道感染［MedDRA PT：上気道感染］、急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、心停止［MedDRA PT：心停止］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性、を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人男児で、「上気道感染」、「急性呼吸窮迫」及び「心停止」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、体重増加不良、呼吸補助筋の動員、関節拘縮（両足首）、不随意性筋収縮、筋緊張低下、反射消失、胸郭変形が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：上気道感染［MedDRA PT：上気道感染］

発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、毎日の吸引及び用手的胸部理学療法があった。Day 9 に、非重篤な流涎過多及び酸素飽和度低下（いずれの事象も中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が見られた。Day 2 には、本被験者は非重篤な低換気（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。Day 9 には、非重篤な流涎過多及び酸素飽和度低下（いずれの事象も中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められた。ISIS 396443 の初回投与から 9 日後の Day 10、重大な呼吸窮迫が見られ、酸素飽和度が 93%～94%に低下、鼻閉があったが熱はなかった。本被験者の母親が被験者の体位の修正、胸部理学療法、3 時間ごとの吸引、1 日 2 回のアルブテロール投与を試みたが、酸素飽和度の持続的な改善には至らなかった。本被験者は、重大な呼吸窮迫及びうっ血により救急科に搬送され、小児集中治療室（PICU）に入院した。鼻スワブによる RS ウイルス（RSV）、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）及びインフルエンザ検査の結果は陰性であった。胸部 X 線の結果も陰性であった。本被験者に BiPAP を取り付けたところ酸素飽和度が安定し、4 時間ごとの気管支肺洗浄及びアルブテロールネブライザー投与、胃瘻管によるプレドニゾン 2.5 mL の 1 日 2 回の投与、低レベルの酸素補給により治療を行った。同日、流涎過多及び酸素飽和度低下は消失したと判断された。Day 12、本被験者の酸素飽和度が終日 98%～99%と安定した。BiPAP の使用をやめ、本事象は消失したと判断された。Day 13 に、本被験者は退院。「上気道感染」の発現による治験薬に対する措置は取られなかった。非重篤な低換気は、報告時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「上気道感染」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、心停止［MedDRA PT：心停止］

本被験者は、本治験期間中、「上気道感染」により入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、サルブタモールが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP を受けていた。Day 15 には、本被験者に非重篤な呼吸困難（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。Day 22 に、非重篤なウイルス性上気道感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、Day 50 には消失したと判断された。Day 39 に上気道感染の症状が見られた後、ISIS 396443 の前回の投与から 21 日後、ISIS 396443 の初回投与から 49 日後の Day 50 に、呼吸仕事量の増加及び緑色及び白色の鼻腔分泌物の増加が認められた（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。本被験者は救急科での診察を受けた。呼吸器ウイルスの検査（詳細不明）は陰性であり、胸部 X 線でも急性硬化は見られなかった。酸素飽和度は約 60%に低下、Blow-by oxygen 法による治療を必要とした。本被験者は PICU に入院、当初は鼻カニューレから、その後 Cuirass 陰圧装置による酸素補給を受けた。Day 51 から突然心停止となるまでは被験者の状態は安定しており、心停止時には挿管及び胸部圧迫が必要であった。心停止は、ネブライザー、高張食塩水、咳介助、吸引による胸部 PT 時に発症した。本被験者の呼吸器科医は、重大な粘液栓を疑った。臨床検査の結果、インフルエンザ A 型、緑膿菌性髄膜炎（Pseudomonas aeruginosa）、セラチア・マルセッセンス（Serratia marcescens）、モラクセラ・カタラーリス（Moraxella catarrhalis）、黄色ブドウ球菌（S. aureus）が陽性であった。本被験者は、ピペラシリン/タゾバクタム、モルヒネ、イブプロフェン、オセルタミビル、マキシピム、及び塩化カリウムの投与を受けた。同日、「心停止」は消失したと判断された。入院期間中、本被験者は大腸菌（Escherichia coli）尿路感染と診断され、抗菌剤療法による治療を受けた。本被験者は、苦痛緩和のため最低限のモルヒネを必要とし、疼痛管理のため必要に応じてイブプロフェンの投与を受けた。挿管され、吸入酸素濃度 35%（FiO2）で、被験者の酸素飽和度は 96%以上となった。Day 58 に、非重篤な上気道感染は消失したと判断された。Day 77 に、本被験者の両親と担当医は、2 回の抜管の試みが失敗したことにより、気管切開を行うことを選択した。同日、非重篤な人工呼吸（重度及び治験薬と関連なしと評価）を行った。同日、呼吸困難及び低換気は消失したと判断された。Day 89 に、非重篤なインフルエンザ A 型ウイルスの検査陽性（軽度及び治験薬と関連なしと評価）を認め、Day 93 には消失と判断された。本被験者の症状は改善し、Day 100 には退院した。Day 101 に、「急性呼吸窮迫」は重篤の条件に満たなかったが、非重篤な呼吸窮迫（中等度及び治験薬と関連なし）として持続し、報告時点で継続中であった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。非重篤な有害事象の人工呼吸は、報告時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「急性呼吸窮迫」及び「心停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1833-5390
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：ライノウイルス関連上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性、を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人男児で、「ライノウイルス関連上気道感染」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、肺炎、環状切除、臍ヘルニア、逆流性食道疾患、胸郭変形、呼吸補助筋の動員、筋緊張低下、筋力低下、不随意性筋収縮が挙げられる。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、ラニチジン、サルブタモール、塩化ナトリウム、パラセタモールが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の咳介助が挙げられる。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

Day 120 に、非重篤な嚥下障害（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、頻繁な吸引が必要となり、頻繁にくしゃみを発した。前回のシャム処置から 64 日後、初回のシャム処置から 122 日後の Day 123 に、本被験者は救急科に搬送され、非重篤な発熱［体温 38.4°C 及び心拍数 220 bpm（中等度及び治験薬と関連なしと評価）］が認められたため当初パラセタモールの投与を受けたが、同日消失したと判断された。本被験者の母親から、本被験者の排尿量が若干減少しているとの報告があった。本被験者は母乳に関心を示さず、イライラしていたが、慰めることはできた。救急科では、目からの分泌物の増加、鼻漏、乾性咳嗽が認められた。検査時には努力性呼吸が見られ、聴診により換気が同等であることが確認された。胸部 X 線により、肺門に軽度の筋状陰影が認められた。臨床検査の結果は、白血球数 25.5（測定単位及び基準値の記載なし）、C 反応性蛋白増加 1.1 mg/dL（基準値の記載なし）であった。血液培養での細菌増殖は陰性であった。呼吸器ウイルス検査は、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった　救急科で行った治療として、塩化ナトリウムの静脈内ボーラス投与、クリンダマイシン及びセフトリアキソンの単回静脈内投与が挙げられる。同日、本被験者は分泌物の管理及び対症療法のため入院した。Day 124 に呼吸器科医の診察を受け、軽度の肋骨下陥凹及び呼吸仕事量増加が認められ、室内気呼吸時の酸素飽和度は 98%～100%であった。分泌物管理及び換気補助として、咳介助、用手的胸部理学的療法、睡眠時の鼻マスクによる BiPAP、必要に応じて吸引を行った。被験者は引き続き、通常の胃瘻管による栄養補給に対し耐性を示した。Day 125 時点で熱はなく、また肺に陰影も見られず呼吸音も正常で、分泌物が減少した。同日、「ライノウイルス関連上気道感染」は消失したと判断され、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。Day 145 には、非重篤な嚥下障害が消失したと判断された。

治験責任医師は、「ライノウイルス関連上気道感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1835-5103
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：死亡［MedDRA PT：死亡］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性、を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人男児で、重篤な有害事象である「死亡」の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、体重減少、血腫、関節拘縮、反射消失、睡眠障害、新生児高ビリルビン血症、先天性舌小帯短縮症、口唇障害、舌小帯手術（舌小帯短縮のクリッピング術及び上唇小帯短縮のレーザー手術）、脳出血、脳嚢胞、脳室周囲白質軟化症、不随意性筋収縮、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、頭位性斜頭症が挙げられる。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、ラニチジン、コレカルシフェロール、臭化グリコピロニウムの投与を受けていた。発現時での換気補助として、毎日の吸引が挙げられる。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、Day 15、Day 29 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

Day 30 には、本被験者に非重篤な多汗症（軽度及び治験薬と関連なしと評価）及び不快感が認められた。同日、本被験者は自宅にてかかりつけの小児科医の診察を受けた。本被験者の健康状態について本被験者の両親と徹底的に検討した結果、一時的な苦痛緩和ケアのためモルヒネを投与することを決定した。本被験者は、前回のシャム処置から 2 日後、初回のシャム処置から 30 日後の Day 31 に自宅にて死亡した。それ以上の詳細情報は提供されていない。剖検は行われず、死因は不明である。非重篤な多汗症は、本被験者の死亡時点で継続中であると判断された。

治験責任医師は、「死亡」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1835-5184
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、 ライノウイルス/エンテロウイルス性上気道感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性、を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児で、医学的に重大な生命を脅かす「呼吸窮迫」及び「ライノウイルス/エンテロウイルス上気道感染」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、インフルエンザ、上気道うっ血、上気道感染、皮膚乾燥、おむつ皮膚炎、筋緊張低下、反射消失、胸郭変形、不随意性筋収縮が挙げられる。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、コレカルシフェロール、オメプラゾール、臭化グリコピロニウム、調製粉乳が挙げられる。発現時での換気補助として、毎日の吸引が挙げられる。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、Day 15 のシャム処置を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

本被験者は、前回のシャム処置から 8 日後、初回のシャム処置から 21 日後の Day 22 に自宅にて、変色及び息詰まりを特徴とする呼吸窮迫が認められた。本被験者は非侵襲的換気補助を受けるため小児集中治療室に入院、終日 BiPAP を取り付けた。呼吸器細胞培養では、ライノウイルス/エンテロウイルスが陽性であった。上気道感染の特徴である症状がなかったため、ライノウイルス/エンテロウイルス検査結果が陽性であったのは、無作為化割付の前に取得した鼻咽頭スワブから剥がれ落ちたものが陽性であったためと考えられていた。胸部 X 線の結果、右下葉に軽度の斑状気腔疾患が見られ、この所見は誤嚥を示した。いずれの肺も胸水及び気胸のない、陰影のない状態であった。本被験者は夜間の BiPAP による換気補助を徐々に取りやめた。本被験者は、セフトリアキソン、ラニチジン、クリンダマイシン、デキストロース/塩化ナトリウム、オメプラゾール、ビタミン D（特定なし）、鉄分の投与を受けた。本被験者の両親は挿管、胸部圧縮、心肺機能蘇生を拒否した。Day 31、呼吸器細胞の検体で行ったライノウイルス/エンテロウイルスの検査は陰性であった。Day 34、本被験者には呼吸機能の悪化が認められ、ライノウイルス/エンテロウイルス及び形状があっていないマスクにより生じたと思われる。本被験者は、引き続き BiPAP による換気補助を受けた。胸部 X 線の結果、肺に陰影はなく、限局性の気腔疾患も胸水も見られなかった。ウイルス検査を再度行った結果、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。入院中、徐脈を伴う酸素飽和度低下が複数回見られ、そのほとんどは吸引後に発現した。追加療法として、バンコマイシン及びイブプロフェンを投与した。Day 38 に、日課として行う気道吸引の際、徐脈を伴う酸素飽和度低下が見られた。バッグバルブマスクが取り付けられたが、それ以上の蘇生は行われなかった。同日、本被験者は死亡した。死因は呼吸不全と報告され、剖検は報告されていない。「ライノウイルス/エンテロウイルス上気道感染」は、本被験者の死亡時点で継続中であると判断された。

「呼吸窮迫」は死に至るものであった。治験責任医師は、「ライノウイルス/エンテロウイルス性上気道感染」及び「呼吸窮迫」を重度と評価、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1996-5230
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：嚥下障害［MedDRA PT：嚥下障害］、体重増加不良［MedDRA PT：体重増加不良］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性、を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人男児で、医学的に重大な「嚥下障害」及び医学的に重大な「体重増加不良」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、関節拘縮（膝、手首、肘、指）、斜頚、気管軟化症、逆流性食道疾患（GERD）、反射消失、筋緊張低下、不随意性筋収縮、胸郭変形、呼吸補助筋の動員が挙げられる。本治験の前に嚥下造影法（VSS）による検査を行ったところ、 軽度の咽頭嚥下障害が見られたが誤嚥の兆候はなく、上部消化管検査では、頸部食道の位置まで重度の GERD が認められた。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：嚥下障害［MedDRA PT：嚥下障害］

発現時の併用薬として、オメプラゾール及びサルブタモールが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引が挙げられる。本被験者は、Day 63 に体重増加不良のため栄養士の診察を受けた。これまで、本被験者は 1 日 8 回ミルクによる授乳を困難なく受けていた。栄養士はミルクを 3 オンス追加するよう勧めたが、体重増加は改善しなかった。本被験者は、Day 97 に噴門形成術とともに胃瘻管留置を受ける予定であったが、留置術の前に嚥下機能の評価を受けるための照会がなされた。ISIS 396443 の前回の投与から 21 日後、ISIS 396443 の初回投与から 90 日後の Day 91 に、本被験者は VSS を受け、ボーラス投与液の早期喪失、喉頭蓋谷や梨状陥凹へのボーラス投与液の滞留、鼻咽頭及び喉頭への逆流、下咽頭レベルからのボーラス投与液の一部嚥下、投与中止では消失されない咽頭部分での大量の残留、喉頭深部への浸入、あらゆる濃度での明らかな誤嚥を特徴とする、重度の咽頭嚥下障害が認められた。この検査の結果を踏まえ、経口以外での栄養補給及び水分補給のため直接の入院が要求された。経鼻胃瘻管が挿管され、母乳を 3 時間ごとに（8 時間ごとに 120 mL）与えられたが、合併症は生じなかった。Day 92 にボーラス投与が行われたが、本被験者の忍容性は良好であった。自宅での投薬及び換気補助は変更なく継続された。本被験者の保護者は、治験実施医療機関スタッフにより経鼻胃瘻管の管理及び栄養補給スケジュールに関する訓練を受けた。Day 93 に経鼻胃瘻管を新しい管と交換した。被験者の肺に陰影はなく、バイタルサインは安定していた。同日、本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「嚥下障害」を重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：体重増加不良［MedDRA PT：体重増加不良］

本被験者は、本治験期間中、「嚥下障害」により入院していた。発現時の併用薬として、オメプラゾール及びサルブタモールが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引が挙げられる。ISIS 396443 の前回の投与から 27 日後、ISIS 396443 の初回投与から 96 日後の Day 97 に、本被験者は入院し、体重増加不良のため胃瘻増設術、及びさほど難しくはない腹腔鏡食道胃底皺襞形成術を受けた。手術は、重度の胃食道逆流及び延髄麻痺によるものであった。本被験者の手術に対する忍容性は良好で、小児集中治療室に良好な状態で移送された。手術に関連して投与された薬物は、ケトロラク、パラセタモール、プロポフォール、フェンタニル、ロクロニウム、セファゾリン、ネオスチグミン、及び臭化グリコピロニウムであった。搾乳した母乳の経腸補給が Day 98 に開始され、それに対する忍容性は良好であった。同日行った胸部 X 線で肺に陰影は見られなかった。Day 100 に本被験者は、日中 3 時間ごとの栄養補給の目標量 105 mL、夜間の目標量 50 mL に到達した。Day 101 に本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「体重増加不良」を重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1996-5234
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、呼吸仕事量増加［MedDRA PT：呼吸困難］、体重増加不良［MedDRA PT：体重増加不良］、誤嚥［MedDRA PT：誤嚥］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性、を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である男児（人種不明）で、「体重増加不良」及び医学的に重大な生命を脅かす「呼吸不全」、「呼吸停止」、医学的に重大な「呼吸仕事量増加」による入院を必要とした重篤な有害事象、死に至る重篤な有害事象である「誤嚥」の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、逆流性食道疾患、筋緊張低下、筋力低下、呼吸補助筋の動員、胸郭変形、反射消失、不随意性筋収縮が挙げられる。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、Day 15、Day 29、Day 64、及び Day 183 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］

発現時での併用薬として、ラニチジン及びサルブタモールが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の咳介助及び吸引、随時の BiPAP、また不調時の用手的胸部理学療法が挙げられる。Day 106 に本被験者に非重篤なチアノーゼ（中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められたが、同日消失したと判断された。前回のシャム処置から 46 日後、初回のシャム処置から 109 日後の Day 110 に、呼吸困難が認められた。本被験者は、自宅でのパルスオキシメトリ値が 88%の過換気状態（呼吸数の報告なし）であった。また、本被験者の経口摂取量が低下していた。本被験者は救急科に搬送され、咳が弱く、上手くできないため、分泌物を取り除くことが困難であった。心拍数は 151 bpm であった。粘液栓に伴う無気肺が認められた。本被験者は吸引及び高流量の酸素補給を受け、引き続き経鼻 BiPAP を用いられた。また、本被験者は点滴（詳細不明）を受けた。その後本被験者は小児集中治療室（PICU）に入院、吸入酸素濃度 30%で BiPAP を用いた。酸素飽和度は 99%であった。入院時、SMA を示す腹式呼吸が見られ、軽度の肋骨下陥凹も認められた。その日の晩、本被験者の右肺に轟音と低音性連続性ラ音が認められた。胸部 X 線の結果、肺の過膨張のほか軽度の気管支壁肥厚が見られ、恐らく細気管支炎又はウイルス性肺炎を示唆する。限局性硬化、胸水、気胸は認められなかった。臨床検査の結果は、白血球数 25.28 × 109/L（基準値：6.00 × 109 ～ 17.50 × 109/L）、血小板数 533 × 109/L（基準値：150 × 109 ～ 350 × 109/L）、二酸化炭素 11 mEq/L（基準値：21 ～ 31 mEq/L）であった。血液培養、尿培養、呼吸器ウイルス検査、C 反応性蛋白は陰性であった。本被験者は、肺炎の可能性のためセフトリアキソン、気道クリアランスのためサルブタモール、疼痛及び発熱のためパラセタモール、及びファモチジンの

投与を受けた。

本被験者は、前回のシャム処置から 48 日後、初回のシャム処置から 111 日後の Day 112 に、上半身を起こした際に呼吸停止し、胸部圧迫及びバッグバルブマスクの使用が必要となった。4 時間ごとに用手的胸部理学療法、及び咳介助を行った。同日、呼吸補助により、「呼吸停止」は消失したと判断された。Day 113 に行った呼吸器検査で、呼吸努力は正常、陥凹はなく、両肺に粗い呼吸音があることが確認された。X 線検査を再度行った結果、右肺に軽度の陰影が変わらず認められた。Day 115 には、本被験者に非重篤な白血球増加症（軽度、及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められた。Day 116 に、本被験者は小児呼吸器科に転送された。

Day 117 に、本被験者は急性呼吸不全、及び頻繁な吸引、継続的な BiPAP の使用を必要とする低酸素性エピソードにより PICU に再入院した。同日、非重篤な白血球増加症は消失したと判断された。Day 125 に本被験者はすでに予定されていた胃瘻管留置術を受けたが、合併症として度重なるバッキングがあった。本被験者は、セフォキシチン、塩酸ジフェンヒドラミン、フェンタニル、ケトロラクトロメタミン、オキシコドン、及びイブプロフェンの投与を受けた。再度胸部、及び腹部 X 線検査を行った結果、同日行った前回の検査以降新たな所見である、複数の空調ループが経口造影剤により示された。Day 126 に、ペディアライトによる栄養補給が開始され、食事療法を徐々に進める計画であった。入院期間中は、胸部 X 線が毎日実施され、右上葉の断続的な虚脱、分泌増加、無気肺が認められたが、最終的に呼吸状態が徐々に改善した。

Day 132 から、本被験者は日中室内気呼吸でのベースラインの呼吸補助に戻り、夜間は BiPAP を使用した。Day 133 に、本被験者は小児呼吸器科に転送された。転送から 2 時間以内に、迅速な反応を促進する徐脈を伴う、粘液栓が疑われる低酸素性の事象が認められ、BiPAP を用い、PICU に再入院した。断続的な徐脈及び非重篤な酸素飽和度低下（中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められたが、これは排便及び吸引に起因するものと考えられ、排便努力を緩和するためにドキュセートの投与が開始された。翌日、酸素飽和度低下は消失した。PICU に入院中、高張食塩水のネブライザー投与に対する反応は良好であった。徐脈及び低酸素血症をもたらす逆流性食道疾患が繰り返し認められ、Day 139 に胃空腸瘻管留置術が再度試みられるに至ったが、合併症は見られなかった。Day 143 に、ドキュセートの投与が開始された。Day 146 に行われた胸部 X 線から、肺が正常に拡張し、陰影がないことが確認された。Day 160 に本被験者は退院、「呼吸不全」は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸不全」及び、「呼吸停止」を重度、治験薬と因果関係がほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と因果関係がほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸仕事量増加［MedDRA PT：呼吸困難］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸不全」、及び「呼吸停止」により入院していた。Day 125 に胃瘻管、Day 139 に胃空腸瘻管が挿管された。発現時の併用薬として、ラニチジン、サルブタモール、パラセタモール、マクロゴール、センナ（Senna alexandrina）、ランソプラゾール、エリスロマイシン、ドキュセート、及びセファレキシンが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の咳介助、及び吸引、随時の BiPAP、また不調時の用手的胸部理学療法が挙げられる。本被験者

は、前回のシャム処置から 107 日後、初回のシャム処置から 170 日後の Day 171 に、本被験者は呼吸仕事量増加、心拍数上昇、発熱（体温の報告なし）、インフルエンザ様症状、呼吸窮迫により入院した。胸部 X 線では肺炎を示すエビデンスは見られず、インフルエンザ A/B 型及び RS ウイルスのスピードウイルス検査は陰性であった。白血球数に 28.6 の上昇が見られた（測定単位及び参照範囲の報告なし）。クリンダマイシン及びセフトリアキソンの投与を開始した。分泌物の色が濁ったが粘度が低下し、体温が正常範囲に戻るなど、本被験者の症状は緩和した。本被験者の症状は胃空腸瘻管のストーマ部感染（Day 168、軽度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）によるものと考えられたため、入院時本被験者にはセファレキシンを投与していた。呼吸器ウイルス検査は陰性で、入院時に採取した血液培養は Staphylococcus（ブドウ球菌）属のグラム陽性球菌が確認され、これが汚染の要因であると考えられた。Day 173 時点では、低音性連続性ラ音、水泡音、喘鳴は認められなかった。非重篤な酸素飽和度低下（中等度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）が認められたが、同日消失した。Day 175 に本被験者は退院、「呼吸仕事量増加」及びストーマ部感染は消失したと判断された。「呼吸仕事量増加」による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸仕事量増加」を重度、本事象を治験薬と因果関係がほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と因果関係がほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：体重増加不良［MedDRA PT：体重増加不良］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸不全」、「呼吸停止」、及び「呼吸仕事量増加」により入院していた。発現時の併用薬として、ラニチジン、サルブタモール、パラセタモール、マクロゴール、センナ（Senna alexandrina）、ランソプラゾール、エリスロマイシン、及びドキュセートの投与を受けていた。発現時の換気補助として、毎日の咳介助、吸引、用手的胸部理学療法、BiPAP が挙げられる。本被験者は、前回のシャム処置から 67 日後、初回のシャム処置から 243 日後の Day 244 に、本被験者は体重増加不良による胃空腸瘻管の標準的な交換のため入院した。また、以前の入院時に非重篤な体重増加不良（Day 125 及び 139、重度及び治験薬とほとんど関連なしと評価）を経験したが、翌日消失した。病院への搬送中、被験者の胃空腸瘻管が抜け落ちたが、それによる症状は見られなかった。本被験者の呼吸窮迫及び SMA の既往により、PICU に入院し、モニタリングのため入院を継続した。胃空腸瘻管を交換するための手術は成功した。同日、胸部 X 線は胃管腔内及び遠位大腸でコントラストを示し、胃結腸切開術の位置と一致した。限局性の硬化、無気肺、胸水、及び気胸はなかった。本被験者は、デキストロース及び塩化ナトリウムの静脈内投与、フェンタニル、セボフルラン、プロポフォール、及びモルヒネの投与を受けた。Day 245 に本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「体重増加不良」を重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥［MedDRA PT：誤嚥］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸不全」、「呼吸停止」、及び「呼吸仕事量増加」、「体重増加不

良」により入院していた。発現時の併用薬として、ラニチジン、サルブタモール、パラセタモール、マクロゴール、センナ（Senna alexandrina）、ランソプラゾール、エリスロマイシン、ドキュセート、及びロラゼパムの投与を受けていた。発現時の換気補助として、毎日の咳介助、吸引、用手的胸部理学療法、BiPAP が挙げられる。本被験者は、前回のシャム処置から 106 日後、初回のシャム処置から 281 日後の Day 282 に、医師の診察を受けるため本被験者の親が被検者を車で連れて行っている間、致死的な誤嚥エピソードが認められた。介入治療が施される前、車内にいる間に本被験者は死亡した。剖検が行われたかどうかは不明である。死因は誤嚥の報告がされたが、その事象は目撃されていない。

「誤嚥」は死に至るものであった。治験責任医師は「誤嚥」を重度、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1996-5340
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
報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸困難［MedDRA PT：呼吸困難］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、ライノ／エンテロウイルス［MedDRA PT：ライノウイルス感染］、モラクセラ・カタラーリスの存在［MedDRA PT：モラクセラ感染］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された脊髄性筋萎縮症の生後 [redacted] ヵ月の黒人女児における医学的に重要な「肺炎」、「呼吸困難」、「呼吸不全」、「ライノ／エンテロウイルス」、及び「モラクセラ・カタラーリス（Moraxella catarrhalis）の存在」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、12 mg ISIS 396443 に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には反射消失、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、不随意性筋収縮、舌筋の線維束性攣縮、運動発達遅滞、及び四肢脱力があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを使用した。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64 の ISIS 396443 の処置を受けた。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

発現時の併用薬はサルブタモール及びマクロゴールであった。発現時の換気補助は必要なかった。直近の ISIS 396443 の注射と同じ日及び初回の ISIS 396443 の注射から 56 日後の Day 57 に、本被験者に尿量低下、発熱、及び胸郭陥没と補助筋の動員を特徴とする軽度の呼吸窮迫の症状が発現した。本症状は夜に見られ、その日のそれより前に、本被験者は治験の処置後に気分がすぐれ普通にしていたと報告されている。本被験者は救急科（ED）に搬送されたが、呼吸窮迫は治まっていると見られた。体温をモニターしたところ、初期測定値 38.5°C（101.3°F）から 39.6°C（103.3°F）に上昇していることが観察された。さらに本被験者は少量の分泌物を喀出したが、吸引又は咳嗽介助を必要としなかった。初期治療としてアセトアミノフェン及び 2 回の輸液静脈内ボーラス投与を行った。本被験者は ED に一晩滞在し、脱水症及び尿量の不足により、次の日（Day 58）小児集中治療室に収容された。バイタルサインは脈拍数 138 回／分（bpm）、呼吸数 57 回／分、血圧 76/34 mmHg、体温 37.8°C（100.0°F）、酸素飽和度（パルスオキシメータ使用）は 94%であった。入院当日に行った臨床検査の結果は、カリウム 3.9 mmol/L（基準範囲：4.1～5.8 mmol/L）、クロール 107 mmol/L（基準範囲：96～106 mmol/L）、二酸化炭素 17 mmol/L（基準範囲：20～26 mmol/L）、グルコース 61 mg/dL（基準範囲：74～127 mg/dL）であった。尿検体をカテーテルで採取したところ、尿検査の所見に特記すべきことはなく、尿培養で増殖は見られなかった。呼吸器ウイルスパネルではパラインフルエンザウイルス 3 型陽性であった。同日の胸部 X 線検査では、肺門部陰影と気管支周囲肥厚を伴う肺の膨張が見られ、限局性硬化像は認めなかった。追加の治療としてイブプロフェン及び生理食塩水を投与した。Day 59 に、本被験者の体温は下がり、安定した状態で退院した。退院時の診察では、肺は聴診上問題なく同一の呼吸音であった。バイタルサインは

体温 36.4°C（97.5°F）、呼吸数 31 回／分、脈拍数 138 bpm、酸素飽和度 100%であった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

Day 61 に、本被験者は咳嗽による呼吸仕事量の増大、発熱（体温の記載なし）、及び疲労の症状が継続し、その後再評価のために ED に来院した。胸部 X 線検査で肺炎の診断を確定した。同日、本被験者は再入院し、本事象の管理を継続した。治療としてセフトリアキソン及び鼻カニューレを介した間欠的酸素療法を行った。さらに本被験者に夜間就寝中に BiPAP を装着した。Day 64 に、本被験者の状態が安定したと報告され、熱が下がっていた。Day 65 に、抗生物質投与をセフジニルに切り替えた。Day 71 に、本被験者は無症状となり、退院して通常の薬物を服用した。同日、本事象は消失したと思われた。

治験責任医師は「肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象と治験薬との関連なしと評価した。本事象は報告には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸困難［MedDRA PT：呼吸困難］

被験者は以前、「肺炎」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬は、サルブタモール及びマクロゴールがあった。発現時の換気補助としては夜間の BiPAP があった。直近の ISIS 396443 注射から 77 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 133 日後の Day 134 に、本被験者は原因不明の呼吸困難及び 37.8°C（100°F）の発熱の症状により入院した。入院時の臨床検査では白血球数は正常で C 反応性タンパク質（CRP）が 5.917 mg/dL（基準範囲：0～0.744 mg/dL）に上昇していた。呼吸器病原体パネル、血液培養、及び尿培養の所見は陰性であった。本被験者に 1 日 4 回の咳嗽介助、シェイクベストの使用、吸引、及びレボフロキサシンによる治療を行った。本被験者にさらに BiPAP を連続装着した。Day 135 に、下気道培養物にわずかな黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）及び正常口腔微生物叢の増殖を認めた。同日、神経調節補助換気のチューブを挿入し、劇的な改善を認めてから抜去した。Day 146 に、本被験者は退院し、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「呼吸困難」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象と治験薬との関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、ライノ／エンテロウイルス［MedDRA PT：ライノウイルス感染］、モラクセラ・カタラーリスの存在［MedDRA PT：モラクセラ感染］

本被験者は以前、「肺炎」及び「呼吸困難」のために本試験中に入院したことがあった。発現時の併用薬としては、サルブタモール及びマクロゴールがあった。発現時の換気補助としては連日使用の BiPAP があった。直近の ISIS 396443 注射処置から 92 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 148 日後の Day 149 に、本被験者に呼吸窮迫を伴う低酸素症が発現し始めた。本被験者は鼻カニューレ挿入中にもかかわらず喘鳴及び呼吸困難があったため ED を受診した。バイタルサインは呼吸数 66 回／分、脈拍数 191 bpm、体温 39.3°C であった。臨床検査では CRP が 2.9 mg/dL に上昇し（基準範囲：0～0.744 mg/dL）、血液ガス測定では動脈血酸素分圧が 45 mmHg（基準範囲：30～50 mmHg）、静脈血の塩基過剰が 1.0 mmol/L（基準範囲：0～2.0 mmol/L）、酸素飽和度が 80%

（基準範囲：<80%）であった。呼吸器系ウイルスパネルはライノ／エンテロウイルス陽性であった。治療としてアルブテロール及びアセトアミノフェンを継続した。直近の ISIS 396443 注射処置から 93 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 149 日後の Day 150 に、下気道培養物からモラクセラ・カタラーリス（Moraxella catarrhalis）がわずかに陽性で、血液培養では増殖について陰性であった。臨床検査では CRP が 10.5 mg/dL に上昇した。同じ日の胸部 X 線検査は左肺の通気のわずかな改善を、右肺は著しくクリアであることを示した。入院中、呼吸状態は両側性の散在性喘鳴と頻呼吸を示した。本被験者の心調律は正常であった。Day 152 に、X 線検査のフォローアップでは左肺の通気の継続的な改善及び持続的な両側性胸水貯留を示した。本被験者は徐々に回復し、本事象が消失したと思われたため Day 165 に退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「呼吸不全」、「ライノ／エンテロウイルス」、及び「モラクセラ・カタラーリスの存在」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象と治験薬との関連なしと評価した。本事象は報告時には、未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1997-5218
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
報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症（SMA）の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された、脊髄性筋萎縮症の生後 [redacted] ヵ月の白人女児における「誤嚥性肺炎」の入院を要した重篤な有害事象、及び生死にかかわる「呼吸不全」により入院を要した致死的で重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、12 mg ISIS 396443 に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、RS ウイルス細気管支炎、呼吸補助筋の動員、便秘、筋緊張低下、筋力低下、湿疹、多汗症、不随意性筋収縮、嚥下障害、咳嗽（慢性咳嗽及び無効な気道分泌物除去）、及び反射消失があった。胃瘻管による栄養補給を行っていた。「誤嚥性肺炎」発現時の併用薬としては、ヒドロコルチゾン、セチリジン、トリアムシノロン、酸化亜鉛、及びピメクロリムスであった。「呼吸不全」の発現時の併用薬としては、パラセタモール、コレカルシフェロール、及び不特定の乳酸菌（Lactobacillus）であった。発現時点の換気補助としては、咳嗽介助及び吸引を必要に応じて受けていた。

本被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に初回のシャム処置を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64 のシャム処置を受けた。

Day 109 に、本被験者が哺乳瓶で飲み物を飲んだ後にベビーベッドに寝かせられた際、息詰まりと咳嗽が見られ、呼吸が悪化し始めた。前回のシャム処置から 47 日後、初回のシャム処置から 109 日後の Day 110 に、本被験者は呼吸窮迫及び低酸素症により救急科に搬送された。本被験者の母親から、数日間口腔内分泌物が増加しているとの報告があった。同日、本被験者に非重篤な有害事象としてライノウイルス感染及び発熱（いずれも軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。本被験者のバイタルサインは、血圧 104/81 mmHg、心拍数 200 bpm、体温 38.3°C、軽度の過換気状態での呼吸数毎分 44 回、室内気呼吸時の酸素飽和度 54%であった。臨床検査の結果は、白血球数 39.49 × 109/L（基準範囲：6.30 × 109 ～ 14.80 × 109/L）、赤血球数 3.46 × 1012/L（基準範囲：3.7 × 1012 ～5.30 × 1012/L）、好中球数 33.68 × 109/L（基準範囲：1.40 × 109 ～9.0 × 109/L）、血液 pH 7.22（基準範囲：7.37～7.44）、二酸化炭素分圧（pCO2）62 mmHg（基準範囲：32～43 mmHg）、酸素分圧（pO2）73 mmHg（基準範囲：83～108 mmHg）であった。呼吸器ウイルス検査は、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。胸部 X 線の結果、右肺に著しい混濁と肺容量の減少、明らかな気管支含気像が見られた。誤嚥及び無気肺と判断された。本被験者は、パラセタモール、サルブタモール、スルタミシリン、塩化カリウム／塩化ナトリウムとデキストロース、塩化ナトリウム（0.9%静注液及び 3%噴霧剤）の投与を受けた。Day 111 に経鼻空腸管が挿管され、非重篤な発熱は消失したと判断された。本被験者に BiPAP を装着し、移送後に入院した。Day 113 に、本被験者はアモキシシリン／クラブラン酸による追加治療を受けた。同日の臨床検査の結果は、白血球数 19.21 × 109/L、赤血球数 3.84 × 1012/L、血液 pH 7.46（静脈血。基準範囲 7.35～7.45）、pCO2 44 mmHg（静脈血。基準範囲：35～50 mmHg）、及び pO2 39 mmHg

（静脈血。基準範囲 30～55 mmHg）であった。胸部 X 線の結果、右肺の広範囲にわたる斑状の無気肺に若干の改善が見られた。右肺に陰影はなく、胸水や気胸は認められなかった。Day 125 に、本被験者の右肺で空気の移動が減少していることが確認された。胸部 X 線の結果、右上葉はほとんど縮小せず肺容量が拡大、両肺底部に無気肺、持続性の中枢気道の肥厚が認められた。

前回のシャム処置から 64 日後、初回のシャム処置から 126 日後の Day 127 に、本被験者は呼吸不全のため挿管された。これより前に、本被験者は BiPAP の短時間のスプリントオフに耐えられることが観察され、用手的胸部理学療法を行っていた。臨床検査の結果は、白血球数 22.11 × 109/L、赤血球数 3.30 × 1012/L、血液 pH 7.45、pCO2 38 mmHg、酸素飽和度 72.7%であった。Day 128 に、本被験者の喀痰培養はわずかに黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）陽性及び正常口腔微生物叢陽性であった。喀痰検体のグラム染色では、中程度の多形核細胞を伴うわずかな扁平上皮細胞及びわずかな混合細菌叢を認めた。同日、非重篤なライノウイルス感染は消失したと判断された。Day 129 に、胸部 X 線の結果、右上葉のわずかな縮小及び両肺底部の無気肺（左よりも右が大きい）があり、胸水又は気胸は認められなかった。入院期間を通して数回実施した胸部 X 線検査で持続性無気肺が認められた。本被験者が挿管中の追加の投薬治療としてはフェンタニル、ヘパリン、塩酸ミダゾラムがあった。Day 133 に、本被験者は両親の要請を受けて抜管された。苦痛を和らげるためにモルヒネも追加投与された。同日、本被験者は死亡した（詳細は不明）。死因は SMA に続発する呼吸不全と報告された。剖検は実施されなかった。「肺炎」は、本被験者の死亡時点で持続していたと思われた。

「呼吸不全」の事象は死に至るものであった。治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」を中等度、「呼吸不全」を重度と評価した。両事象は治験薬と関連がなかった。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には、未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1997-5277
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
報告された重篤な有害事象：脱水［MedDRA PT：脱水］、摂食困難［MedDRA PT：乳児及び小児期早期の摂食困難］、誤嚥イベント［MedDRA PT：誤嚥］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、口囲チアノーゼを伴う酸素飽和度低下［MedDRA PT：チアノーゼ］、誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、尿路感染症［MedDRA PT：尿路感染］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された、脊髄性筋萎縮症の生後 [redacted] ヵ月の白人女児における「脱水」、「摂食困難」、「誤嚥イベント」、「呼吸窮迫」、「口囲チアノーゼを伴う酸素飽和度低下」、「誤嚥性肺炎」（2 件）、及び「尿路感染症」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、12 mg ISIS 396443 に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、呼吸補助筋の動員、胸郭変形、筋緊張低下、反射消失、筋力低下、指変形、運動発達遅滞、及び不随意性筋収縮があった。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64 の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：脱水［MedDRA PT：脱水］、摂食困難［MedDRA PT：乳児の栄養摂取不良］

発現時の併用薬には総合ビタミン剤があった。発現時の換気補助は必要なかった。Day 18 に、本被験者が唾液を喉に詰まらせたため、母親が本被験者をうつ伏せにして背中を軽くたたいた。本被験者に意識消失、チアノーゼ、無呼吸、緊張低下は見られなかった。本事象の発現後、本被験者に脱力、疲労、筋緊張低下が発現し始めた。本被験者はまた、うまく乳を飲むことができず、非重篤な乳児又は小児期早期の摂食困難（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が見られた。Day 19 に、本被験者の尿量がおむつ 1～2 枚分に減少し、体重は Day 2 と比較して 500 g 減少した（体重の報告なし）。前回の ISIS 396443 注射から 5 日後、ISIS 396443 の初回投与から 19 日後の Day 20 に、本被験者は脱水をのため入院した。乳児又は小児期早期の摂食困難は重篤の条件を満たした。胸部 X 線の結果、肺に陰影はなく、静脈血ガスの結果は正常範囲内であった。本被験者に静脈内輸液をボーラス投与した後、静脈内急速輸液を継続して行った。言語療法を行ったところ、本被験者は授乳時の吸い付きが悪く、母乳を口腔内に溜めており、うまく母乳を飲めなかった。本被験者は経口での栄養補給を受けなかった。Day 21 に、経鼻胃管を挿管したところ、本被験者は経鼻胃管による栄養補給に対する耐性を示した。同日、脱水の事象は消失した。入院中、本被験者は酸素飽和度が 1 日 1～2 回低下したが、吸引のみで回復した。酸素補給は必要なかった。咳嗽介助、吸引、6 時間ごとの胸部理学療法を含む気道クリアランス療法を開始した。睡眠検査を行ったところ、境界型閉塞性睡眠時無呼吸が認められた。本被験者に在宅 BiPAP 装置を使用して BiPAP 試験を開始したところ、忍容性は良好であったが、本被験者のサイズ適合に懸念があったことか

ら継続しなかった。再度の睡眠検査が推奨された。Day 24 に、本被験者は臨床的に安定し、Day 29 の退院時まで状態は引き続き安定した。同日、「摂食困難」は重篤の条件を満たさず、非重篤（中等度及び治験薬と関連なしと評価）として持続したが、報告時点で継続中と判断された。退院時に、必要に応じた夜間の在宅 BiPAP、咳嗽介助、吸引、6 時間ごとの胸部理学療法が指示された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は「脱水」を軽度で治験薬と関連なし、「摂食困難」を中等度で治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥イベント［MedDRA PT：誤嚥］

本被験者は以前、「脱水」及び「摂食困難」のために本試験中に入院していた。栄養補給のため、Day21 に経鼻胃管を挿管した。発現時の併用薬として、総合ビタミン剤及びグリセロールがあった。発現時の換気補助として用手的胸部理学療法、咳嗽介助、吸引、BiPAP の連日使用があった。前回の ISIS 396443 注射から 7 日後、初回の ISIS 396443 注射から 34 日後の Day 35 に、本被験者に起床時に口囲のチアノーゼが認められたが、酸素飽和度は正常であった。呼吸窮迫又はそれに先行する息詰まり、又は吐き気を示す兆候は認められなかった。2 時間半後、本被験者に吐き気及び息詰まりが見られたが、栄養補給と関連がなかった。本被験者の顔色が悪くなり、酸素飽和度が 79%まで低下した。本被験者の母親は吸引を試み、本被験者に在宅 BiPAP マスクを装着したが、改善は見られなかった。本被験者は救急科に搬送された。バイタルサインは正常範囲内であった。臨床検査の結果は好中球数 11.01 × 109/L（基準範囲 : 1.20× 109 ～ 8.40 × 109/L）であった。静脈血ガスは pH 7.32（基準範囲：7.35～7.45）、二酸化炭素分圧（pCO2）52 mmHg（基準範囲：35～50 mmHg）、重炭酸塩 26 mmol/L（基準範囲 : 22～28 mmol/L）、酸素分圧（pO2）52 mmHg（30～55 mmHg）であった。酸素飽和度は 83.3%であった。胸部 X 線では、心縦隔の陰影は安定し、肺のすりガラス様陰影のほか、肺門小結節形成が見られた。これらは前回の検査結果と比較して新しい所見であった。これらの所見は誤嚥を反映したが、感染症、ウイルス性肺炎又は細気管支炎の可能性も考えられた。本被験者は鼻カニューレを介した 2.25 L の酸素補給を必要としたが、迅速に離脱して室内気呼吸に戻った。咳嗽介助による気道クリアランス療法が開始された。治療薬として、アモキシシリン／クラブラン酸、サルブタモール、及び塩化ナトリウムの吸入剤が投与された。口には何も装着せず、経鼻胃管による栄養補給が再開された。夜間及び昼寝時の BiPAP の使用が推奨された。BiPAP の使用開始に伴う誤嚥又は逆流の危険性により、経鼻胃管による栄養補給から経鼻空腸管による栄養補給に移行した。Day 37 に、静脈血ガスは pH 7.36、pCO2 49 mmHg、重炭酸塩 27.6 mmol/L、pO2 79 mmHg、塩基過剰 2.2（基準範囲不明）であった。酸素飽和度は 95.8%に上昇した。入院期間中に息詰まりや吐き気のさらなるエピソードはなかった。Day 44 に、本被験者は夜間の BiPAP に忍容性を示し、呼吸の状態も安定していた。同日、本被験者は退院、本事象は消失したと判断され、経鼻空腸管による栄養補給が継続された。本事象の結果として、治験薬対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「誤嚥イベント」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は以前、「脱水」、「摂食困難」、及び「誤嚥イベント」のために本試験中に入院していた。経鼻空腸管による栄養補給が Day 35 に開始された。発現時の併用薬として、総合ビタミン剤及びサルブタモールと塩化ナトリウムの吸入剤の投与を受けていた。発現時の換気補助として用手的胸部理学療法、咳嗽介助、吸引、BiPAP の連日使用があった。前回の ISIS 396443 注射から 34 日後、初回の ISIS 396443 注射から 61 日後の Day 62 に、本被験者に短時間のチアノーゼ発作が認められ、直ちに在宅持続陽圧呼吸療法を行った。本被験者が救急科に到着した時点では、自発呼吸をしていると報告された。挿管又はその他の気道管理は不要であった。胸部 X 線の結果も正常であった。医師によれば、本事象は本被験者が粘液栓をすぐに除去できないことが原因と考えられた。本被験者は経過観察のため、小児科一般病棟に入院した。胸部理学療法、サルブタモールの投与、吸引、夜間の BiPAP による在宅レジメンを継続した。入院中、本被験者に熱はなく、酸素供給を維持した。Day 64 に本被験者は退院し、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、口囲チアノーゼを伴う酸素飽和度低下［MedDRA PT：チアノーゼ］

本被験者は以前、「脱水」、「摂食困難」、「誤嚥イベント」、及び「呼吸窮迫」のために本試験中に入院していた。発現時の併用薬として、総合ビタミン剤、サルブタモールと塩化ナトリウムの吸入剤、及びフッ化ナトリウム／不特定のビタミン剤の投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳嗽介助、吸引、BiPAP の連日使用があった。前回の ISIS 396443 注射の翌日、呼吸窮迫による入院後に退院した翌日の Day 65 に、本被験者に咳嗽、頻呼吸、60 台への酸素飽和度低下を伴うチアノーゼ発作が認められた。本被験者の母親が在宅機器で吸引を行ったが、これによって呼吸窮迫は消失せず、本事象は 10 分間持続したと推定された。本被験者は救急科に搬送され、その後入院した。臨床検査の結果は、白血球数 12.2 × 109/L（基準範囲：6.3 × 109 ～14.8 × 109/L）であった。胸部 X 線では、右中葉に混濁が見られ、感染又は誤嚥と判断された。この所見は、3 日前に行った胸部 X 線の結果と比較して新しい所見であり、限局性硬化像は示されなかった。呼吸器病原体パネル及び血液培養の結果は、陰性であった。本被験者は入院中、熱はなかった。本被験者は睡眠時及び苦痛があったとき必要に応じて在宅 BiPAP を装着したが、酸素補給は必要としなかった。誤嚥性肺炎の疑いのためアンピシリン／サルバクタムを投与し、その後アンピシリン／クラブラン酸に移行した。さらなる治療として、サルブタモール、高張食塩水、アモキシシリン／クラブラン酸の投与、1 日 5 回の胸部理学療法が行われた。本被験者の分泌物は透明になり始め、緑がかった分泌物が見られなくなった。Day 69 に、本被験者の呼吸が正常になり、 水泡音や喘鳴がなくなった。同日、本被験者は退院し、BiPAP は睡眠時又は苦痛緩和時に使用し、酸素飽和度が低下した場合にのみ酸素補給を行うこととした。「口囲チアノーゼを伴う酸素飽和度低下」の事象は同日消失したと判断され、「誤嚥性肺炎」は重篤の条件を満たさず、非重篤な有害事象（中等度及び治験薬と関連なしと評価）として持続し、Day 76 に消失したと判断された。本事象の結果として、治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「口囲チアノーゼを伴う酸素飽和度低下」を軽度で治験薬と関連なし、「誤嚥性

肺炎」を中等度で治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］

本被験者は以前、「脱水」、「摂食困難」、「誤嚥イベント」、「呼吸窮迫」、「誤嚥性肺炎」、及び「口囲チアノーゼを伴う酸素飽和度低下」のために本試験中に入院していた。発現時の併用薬として、総合ビタミン剤、サルブタモールと塩化ナトリウムの吸入剤、及びフッ化ナトリウム／不特定のビタミン剤の投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳嗽介助、吸引、BiPAP の連日使用があった。前回の ISIS 396443 注射から 21 日後、初回の ISIS 396443 注射から 84 日後の Day 85 に、本被験者は呼吸窮迫により救急科に搬送された。これには頻呼吸、低酸素症、及び肋骨下陥没を伴う呼吸仕事量の中等度の増大が見られた。入院当日、哺育中に本被験者の経鼻空腸管の前方への流れが停止したため、滅菌水で管の詰まりを除去しようとしたが失敗した。まもなく、本被験者は、白く緑がかった濃厚な分泌物を大量に産出し始めた。本被験者の分泌物はベースラインで透明という記録があったものの、最近の入院以降、吸引の個別のエピソードごとに一貫して粘度を増していた。本被験者に鼻カニューレを介して 2 リットルの酸素を補給し、入院させた。胸部 X 線では、気道の肥厚及び右中～下肺野の持続的な硬化像を認め、肺炎及び／又は誤嚥と合致していた。パンクレアチンを用いて経鼻空腸管をきれいにしようと試みたが成功しなかった。腹部の X 線検査により、胃部の経鼻空腸管が外れており、先端が幽門に向かって丸まっているのが示された本被験者の入院時の臨床所見及び画像は誤嚥性肺炎と最も合致していた。スルタミシリンの静注を開始し、呼吸窮迫に対してはアルブテロール及び高張食塩水とともに咳嗽介助を行った。本被験者は治療後に室内空気吸入下で安定しているとされた。本被験者は経鼻空腸管の交換中は絶食状態が続いた。Day 86 に、蛍光透視下で経鼻空腸管が交換された。経鼻空腸管を留置した後、スルタミシリンをアモキシリン／クラブラン酸の経口投与に切り替えた。入院中、本被験者は夜間の BiPAP の使用を継続、1 日 5 回のアルブテロールと高張食塩水のよる咳嗽介助のレジメンが処方された。呼吸器科ではさらに、流涎症（軽度及び治験薬と関連なしと評価）のコントロールを助けるための臭化グリコピロニウムの追加を推奨し、また不快感を軽減するためにパラセタモールを追加した。Day 87 に、入院時に採取した喀痰の培養がグラム陰性桿菌、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）、及び 3+モラクセラ・カタラーリス（Moraxella catarrhalis）陽性を示した。Day 88 に、本被験者は状態がベースラインに戻って退院した。本被験者の栄養補給に不特定の乳酸菌（Lactobacillus）が追加された。本被験者に呼吸窮迫又は疼痛は認められず、バイタルサインに顕著なものはなかった。Day 89 に、本事象は重篤の条件を満たさなかったが、非重篤な有害事象（軽度及び治験薬と関連なしと評価）として持続した。本被験者はアモキシリン／クラブラン酸を追加投与された。非重篤な誤嚥性肺炎は Day 96 に消失したと判断された。「誤嚥性肺炎」の発現による治験薬に対する措置は行われなかった。報告された時点で非重篤な流涎症は継続していた。

治験責任医師は「誤嚥性肺炎」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告された時点で未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：尿路感染症［MedDRA PT：尿路感染］

本被験者は以前、「脱水」、「摂食困難」、「誤嚥イベント」、「呼吸窮迫」、「誤嚥性肺炎」（2 件）、

及び「口囲チアノーゼを伴う酸素飽和度低下」のために本試験中に入院していた。発現時の併用薬として、総合ビタミン剤、サルブタモールと塩化ナトリウムの吸入剤、フッ化ナトリウム／不特定のビタミン剤、及び臭化グリコピロニウムの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳嗽介助、吸引、BiPAP の連日使用があった。Day 145 に、本被験者に非重篤な鼻漏が発現した（軽度及び治験薬と関連なしと評価された）。本被験者は 38.9°C（102°F）の発熱（軽度及び治験薬と関連なしと評価）を呈し、うっ血が増加した。いずれの非重篤な有害事象も治療せずに Day 147 に消失したと判断された。前回の ISIS 396443 注射から 84 日後、初回の ISIS 396443 注射から 147 日後の Day 148 に、本被験者に心拍数が毎分 110 回台から 70 台～80 台に減少するエピソードが約 5 分間発現した。本事象消失時点の酸素飽和度は、約 70%に低下し、チアノーゼを呈した。胸部 PT 時に同様のエピソードを発現したが、酸素飽和度の低下の後に徐脈を発現、数秒間だけ持続した。病院に搬送したが、胸部 X 線では肺に陰影はなく、平均赤血球容積が 74 fL（基準値：80～96 fL）に減少していることを除き、全血球算定は正常であった。本被験者は無熱性で心拍数及び酸素飽和度は正常であったが、観察のために入院の決定を下した。尿の顕微鏡検査では白血球数の増加が陽性で 27 個／強拡大視野（hpf）［基準範囲：0～5 個／hpf］であり、多数の細菌が存在した。その後の尿培養で肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）及びシトロバクター・フロインディー（Citrobacter freundii）が>100,000 コロニー形成単位（cfu）/mL まで増殖した。尿ディップスティック検査は亜硝酸塩及び白血球陽性であった。入院中、本被験者は血行動態が安定し、徐脈のさらなる急性発作を認めなかった。全血球算定及び総合的生化学検査は正常であった（数値の記載なし）。心電図は不整脈のない洞調律を示した。本被験者にセフトリアキソンを投与し、その後セファレキシンに切り替えた。在宅呼吸療法の治療及び併用薬は変更せず継続した。Day 150 に、顕微鏡による尿検査で膿尿の消失を認めた。続いて同日採取した尿の培養も陰性に戻った。同日、本被験者は退院し、本事象は非重篤な有害事象（軽度及び治験薬と関連なしと評価）として持続した。この非重篤な有害事象に対しては、感受性試験の結果に基づきセファレキシンを 7 日間のスルフイソメゾール／トリメトプリム投与に変更した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。非重篤な有害事象も、報告時点で持続していた。

治験責任医師は「尿路感染症」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1998-5008
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
報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザウイルス 3 型［MedDRA PT：レスピロウイルス検査陽性］；パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］；パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎［MedDRA PT：パラインフルエンザウイルス性肺炎］；呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎［MedDRA PT：呼吸不全］；呼吸不全による気管切開［MedDRA PT：呼吸不全］；右大腿骨転子部骨折［MedDRA PT：大腿骨骨折］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女児における「パラインフルエンザウイルス 3 型」、「パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫」、「呼吸不全による気管切開」、「右大腿骨転子部骨折」、医学的に重要な生命を脅かす「パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎」及び「呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には低換気、気胸、胃食道逆流症、嚥下障害、筋緊張低下、筋力低下、生歯、胃腸管挿入、食道胃底部形成術、呼吸補助筋の動員、呼吸筋力低下、反射消失、胸郭変形、不随意性筋収縮、関節拘縮があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを使用した。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29、Day 64, Day 183, Day 302 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザウイルス 3 型［MedDRA PT：レスピロウイルス検査陽性］、パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

発現時の併用薬には、ラニチジン、コレカルシフェロール、サルブタモール、不特定（NOS）のミネラル及びビタミン、パラセタモール、一般的な栄養素、塩化ナトリウムがあった。発現時の換気補助として、連日使用の用手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。Day 107 に、本被験者は非重篤な「左上葉と左下葉の無気肺」及び「左上／下亜区域性無気肺」（どちらも軽度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。直近のシャム処置から 53 日後及び初回のシャム処置から 110 日後の Day 111 に、本被験者は頻拍及び発熱（数値の記載なし）のため救急科を受診した。本被験者は呼吸窮迫及び分泌物の増加が 4 日間続き、1 日ほぼ 24 時間までの BiPAP 補助の増加、咳介助及びパーカッション／ドレナージによる 1 日 2 回の気道分泌物除去療法を必要とした。入院当日の胸部 X 線は両側亜区域性無気肺の改善を示した。限局性硬結、気胸、肺炎、肺水腫は認められなかった。マルチプレックスアッセイではパラインフルエンザウイルス 3 型陽性であった。本被験者は小児集中治療室（PICU）に搬送され、生理食塩水、酸素、ファモチジン、パラセタモールによる治療を受けた。本被験者は 1 日 24 時間の高度 BiPAP 補助、咳介助による肺洗浄の強化、4 時間ごとの胸部 PT を受けた。G チューブによる栄養補給には良好な耐性を示し

た。Day 114 に本被験者は同病院内の小児呼吸器科に移された。BiPAP を試験的に取り外す試みをしたところ、忍容した。積極的な胸部 PT は継続した。再度実施した胸部 X 線で、最小の亜区域左基部無気肺が認められた。本被験者は BiPAP を引き続き取り外した。。Day 115 に、本被験者は退院して自宅に戻り、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。「左上葉・左下葉無気肺」及び「左上／下亜区域性無気肺」の非重篤な有害事象は報告時点で継続していると思われた。

治験責任医師は、「パラインフルエンザウイルス 3 型」及び「パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎［MedDRA PT：パラインフルエンザウイルス性肺炎］; 呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎［MedDRA PT : 呼吸不全］

本被験者は以前、「パラインフルエンザウイルス 3 型」及び「パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬には、ラニチジン、コレカルシフェロール、不特定のミネラル、及びビタミン、サルブタモール、パラセタモール、Jarro-Dophilus、一般的な栄養素、及び塩化ナトリウムがあった。発現時の換気補助として、連日使用の用手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。直近のシャム処置から 77 日後、初回のシャム処置から 134 日後の Day 135 に、本被験者は胃腸管胆汁排出を発現して救急科の診察を受け、顕著な頻拍（心拍数 190 回／分台）及び頻呼吸（呼吸数 50 回／分台）が観察された。2 日前、本被験者は 40.6°C の発熱及び呼吸数の増加（呼吸数 50～60 回／分）を発現しており、呼吸仕事量の変化は観察されていなかった。本被験者は入院した。胸部 X 線で左上葉無気肺が認められ、マルチプレックスアッセイではパラインフルエンザウイルス 3 型陽性であった。臨床検査結果は、白血球 23.6 ×109/L（基準範囲 : 6.0 × 109～17.5 × 109/L）、分葉核好中球 82%（基準範囲：16%～60%）、リンパ球 12%（基準範囲：20%～79%）であった。血液ガスの結果は、pH 7.21、pCO2 59 mmHg であった（基準範囲の記載なし）。本被験者に最初はセフトリアキソンを投与し、在宅 BiPAP 設定を継続した。PICU 到着時、本被験者はスルファメトキサゾール／トリメトプリム及びバンコマイシンを投与された。本被験者は顕著な酸素需要量に達した。IV を試みて何回も失敗したため、大腿静脈アクセスを得て、バッグバルブマスク換気を開始した。本被験者は低酸素血による呼吸不全の悪化を呈し、その後挿管された。挿管後、本被験者の気道は安定し、顔色は著しく改善した。Day 143 に、胸部 X 線検査で軽度の両側性肺門周囲浸潤及び以前のフィルムと比較した左下無気肺の改善が認められた。Day 144 に、本被験者は在宅 BiPAP に移行するため抜管され、移行への忍容性をサポートするために設定を増やした。Day 145 に、本被験者の BiPAP は徐々に減らし、咳介助を継続した。肺洗浄療法（ベスト PT 及び生理食塩水噴霧投与を含む）を再開した。本被験者はスルファメトキサゾール／トリメトプリムのコースを完了し、血液培養が陰性になるまでバンコマイシン及びセフトリアキソンを継続した。本被験者は Day 146 に PICU の外に移され、酸素補助をベースライン時のレベルまで徐々に下げた。本被験者は平熱を維持し、それから 2 日間にわたって、最高 3 時間の BiPAP 離脱トライアルの増加に耐えることができた。Day 148 に、本被験者の容態は改善し、その後、本事象が消失したと思われる安定した容態で退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎」及び「呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全による気管切開［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は以前、「パラインフルエンザウイルス 3 型」、「パラインフルエンザウイルス 3 型に続発する呼吸窮迫」、「パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎」、及び「呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬には、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、ラニチジン、コレカルシフェロール、サルブタモール、Jarro-Dophilus、一般的な栄養素、塩化ナトリウム、ミネラル及びビタミンがあった。発現時の換気補助として、不調時使用の用手的胸部 PT、及び連日使用の咳嗽介助、吸引、BiPAP があった。直近のシャム処置から 65 日後及び初回のシャム処置から 248 日後の Day 249 に、本被験者は計画された気管切開の前の周術期管理のため入院した。入院の前に、本被験者は呼吸器科医によって評価され、左下葉の再発性無気肺が認められた。本被験者は 24 時間の BiPAP 補助換気を 2～3 ヵ月間使用していた。本被験者は急な心拍数の低下による酸素飽和度低下エピソードをほぼ毎日呈し、咳嗽介助装置による治療及び吸引を頻繁に必要とした。入院後は BiPAP を継続し、分泌物を減らすためにアトロピンを投与された。Day 252 に、本被験者は気管切開の手術を受け、手技は忍容性良好であった。手術後、本被験者は PICU に移され、経胃チューブ栄養を再開した。手術後 3 日目に気管切開チューブを交換し、気管開口の管理のために小児肺チームのフロアに移された。Day 261 に、本被験者は人工呼吸器の設定で安定していたが、熱湿交換（HME）装置トライアルの後、濃厚な粘膜分泌物による酸素飽和度低下エピソードを数回呈した。その日、人工呼吸器を平均換気量保証プレッシャーサポートモードに切り替え、適切な換気を確保するために eCO2 を観察した。本被験者はストーマ部位炎症の非重篤な有害事象を発現した（軽度及び治験薬と関連なしと評価された）。粘液及び気管切開部位の培養物をに、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）が認められた。本被験者は HME 装置の中止によって臨床的に改善しつつあったため、感染を治療しない決定をした。3 日後、本被験者は追加の HME 装置トライアルを受け、より濃厚な分泌物を再び呈した。本被験者が入院している間は HME 装置トライアルを実施する決定をした。Day 266 に、気管切開チューブの交換中に、右側及び下位のストーマの一部の肉芽組織から出血が認められた。それに対して、硝酸銀による化学焼灼を行った。本被験者は非重篤なストーマ合併症（軽度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。Day 267 に、非重篤なストーマ部位の炎症は消失したと思われた。Day 269 に、本被験者は退院。同日、「呼吸不全による気管切開」は重篤の基準をもう満たさなかったが、非重篤な呼吸不全（重度及びと関連なしと評価された）として持続した。これは報告の時点で継続していると思われた。「呼吸不全による気管切開」による治験薬に対する措置は行われなかった。さらに非重篤なストーマ合併症は報告の時点で持続していると思われた。

治験責任医師は、「呼吸不全による気管切開」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：右大腿骨転子部骨折［MedDRA PT：大腿骨骨折］

本被験者は以前、「パラインフルエンザウイルス 3 型」、「パラインフルエンザウイルス 3 型に続

発する呼吸窮迫」、「パラインフルエンザウイルス 3 型肺炎」、「呼吸不全、パラインフルエンザ 3 型、肺炎」、及び「呼吸不全による気管切開」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬として、ラニチジン、サルブタモール、塩化ナトリウム、コレカルシフェロール、アトロピン、アモキシリン／クラブラン酸、マルチビタミン剤／ミネラル、及び硝酸銀があった。直近のシャム処置から 23 日後及び初回のシャム処置から 353 日後の Day 354 に、本被験者は脚を動かしたときの疼痛のため救急科に搬送された。本被験者の母親は、本被験者を担当した新しい家庭看護師が「おむつ交換が手荒かった」かもしれないと報告した。X 線検査で転位のない右転子部骨折が認められたが、遠位血管欠損は認められなかった。本被験者はその後入院した。整形外科の診察を受け、SMA の診断により外科的介入は適応でないことがわかった。胃栄養チューブ及び補助換気のための BiPAP 装着が必要なことから、股関節ギプス包帯による固定はしなかった。その結果として、快適さと固定のためにスポンジの小児用外転枕を装着し、疼痛のためにアセトアミノフェンを投与された。Day 356 に、本被験者は退院した。対症的管理及び固定のためのパブリックハーネス装着について、小児整形外科医による経過観察を指示した。同日、「右大腿骨転子部骨折」は重篤の基準を満たさなかったが、非重篤な有害事象として持続し（重度及び治験薬と関連なしと評価された）、報告の時点で継続していると思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「右大腿骨転子部骨折」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1998-5021
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
報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性、及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女子乳児で、「急性呼吸不全」により入院を要した致死的で重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、 15、29、 64、 183、 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には新生児黄疸、脂腺母斑、紅斑、呼吸補助筋の動員、低血圧、筋力低下、皮疹、反射消失、胸郭変形、関節拘縮、不随意性筋収縮、生歯が挙げられる。発現時の併用薬には、ベンゾカイン及びパラセタモールが挙げられる。発現時の換気補助には、毎日の挙げられる及び随時使用の吸引があった。

本被験者は、初回のシャム処置を（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、Day 15、Day 29 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

Day 58 に、本被験者は RS ウイルスに対するパリビズマブの予防接種を受けた。Day 59 に、本被験者は 38.9°C の発熱を発現し、経口摂取が減少した。その他の症状は報告されなかった。直近のシャム処置から 31 日後及び初回のシャム処置から 59 日後の Day 60 に、本被験者は、急性呼吸窮迫の症状を発現し始め、頻呼吸、呼吸仕事量（WOB）の増大、発熱がみられた（体温の報告なし）。救急医療サービスを呼んだところ、本被験者は酸素飽和度 80%～89%の低酸素状態であることがわかった。本被験者は直ちに酸素をブローバイ投与され、救急科に搬送された。到着時、WOB の増大及び広範囲に及ぶ粗い類鼾音（coarse rhonchi）がみられた。同日、本被験者は非重篤な細気管支炎（中等度、及び治験薬と関連なしと評価）を発現した。ED 到着時の最初のバイタルサインとして、呼吸数 50～60 回／分、室内空気吸入下の酸素飽和度 84%があった。身体診察で、かすかな喘鳴を伴う肺全体で聞こえる断続性ラ音、及び肋間陥没を伴う腹式呼吸が認められた。本被験者はその後小児集中治療室に搬送され、持続的気道陽圧法（CPAP）により陽圧で 100%酸素を投与された。追加の処置には、栄養補給を補助するための経鼻空腸チューブの挿入、胸部パーカッション体位ドレナージ、換気補助のための咳嗽介助があった。胸部 X 線で、右内側基底に小さな残存含気肺のあるほぼ完全な右胸部不透明化が認められ、恐らく無気肺とみられるが、左肺は透明であった。臨床検査結果は、白血球（WBC）数 19.1 × 109/L（基準範囲：4.0 × 109～14.6 × 109/L）、pH 7.34（静脈、基準範囲：7.35～7.45）、酸素分圧（pO2）71 mmHg（静脈、基準範囲：30～40 mmHg）であった。Day 61 に、本被験者の胸部 X 線で右肺の無気肺の消失及び縦隔偏位による左肺上の新規形成が認められた（詳細は不明）。Day 62 に、胸部 X 線で右上葉の濃い陰影及び左肺の含気の改善が認められた。Day 63 に、胸部 X 線で、大きな無気肺が持続していたが、右上葉の含気の改善が認められた。同日、本被験者に陰圧換気を行ったが、炭酸ガス貯留により呼吸窮迫が悪化した。Day 64 に、気管内挿管を行い、本被験者に人工呼吸器を装着して同期的間欠的強制換気－圧制御従量式調節換気を行った。同日、本被験者は非重篤なコロナウイルス感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現し、呼吸器ウイルスパネルでコロナウイルス陽性であった。培養物は緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）及びカタラリス菌（Moraxella catarrhalis）

陽性であった。胸部 X 線で、軽度の斑状無気肺が持続する状態で右上葉の含気の改善が認められた。本被験者は非重篤な細菌性肺炎（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。血液ガス検査では、pH（静脈）7.47、pCO2（静脈）54、重炭酸カルシウム 39.3（測定単位及び基準範囲の記載なし）であった。Day 65 に、胸部 X 線で、間質の隆起及び若干の気管支周囲間質肥厚（peribronchial cuffing）が原因の両側斑状気腔陰影が認められた。無気肺を併発したウイルス性細気管支炎などの末梢気道プロセスが疑われた。Day 66 に、ET チューブを通して呼吸補助の CPAP モードまで減弱させ、抜管し、BiPAP を装着した。その後の Day 66 から Day 70 までの胸部 X 線で、持続性の両側気腔陰影が認められた。投薬治療として、イブプロフェン、アセトアミノフェン、バシトラシン、フロセミド、フェンタニル、ミダゾラム、塩化ナトリウム、セフェピム、ドキュセート、モルヒネ、サルブタモール、クリンダマイシン、酸素療法が行われたが。Day 69 の夜に、本被験者は再挿管を要する急性呼吸代償不全を発現した。Day 70 に、本被験者の両親は、抜管を 2 度試みて失敗した後に治療を中止する決断をした。本被験者は蘇生処置拒否指示の状態に置かれた。同日、本被験者は死亡した。死因は、コロナウイルスに続発する急性呼吸不全、細菌性肺炎による細気管支炎、及び重複感染として報告された。剖検は実施されなかった。非重篤な細気管支炎、コロナウイルス感染、及び細菌性肺炎は、本被験者死亡の時点で継続していたと思われた。

「急性呼吸不全」は致死的であった。治験責任医師は、「急性呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1998-5052
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
報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の混血の男児で、医学的に重要な「誤嚥性肺炎」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴にはビタミン D 欠乏症、胸郭変形、胃瘻造設術、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、不随意性筋収縮、四肢脱力、及び運動発達遅滞があった。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬には、エルゴカルシフェロール、サルブタモール、オキシメタゾリン、及びパラセタモールがあった。発現時の換気補助には、随時使用の吸引と用手的胸部理学療法、及び連日使用の咳介助があった。BiPAP は使用しなかった。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に初回のシャム処置を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64 のシャム処置を受けた。

Day 25 に、本被験者に非重篤な鼻閉（軽度及び治験薬と関連なしと評価された）が発現した。直近のシャム処置から 61 日後及び初回のシャム処置から 124 日後の Day 125 に、本被験者は咳嗽の悪化及び透明な粘液を伴う鼻閉を呈した。本事象の前に、本被験者は呼吸仕事量の増大、酸素飽和度低下、及び尿量減少が 3 日間続いた。本被験者はまた、体重増加が不十分であった。身体診察で、粗い上気道音、軽度の鼻閉、及びわずかな透明鼻漏を認めた。同日、胸部 X 線で、肺炎の部位に対応して右中葉及び右下葉に粗い浸潤影を認めた。Day 126 に、本被験者は酸素飽和度の低下（数値は特定されていない）により救急科を受診し、入院となった。Day 127 に、本被験者は小児集中治療室に移され、BiPAP 補助を受けた。本被験者はセフトリアキソン、臭化イプラトロピウム、グアイフェネシン、生理食塩水、及びアモキシシリン／クラブラン酸カリウムを投与された。Day 129 に、本被験者が発声及び哺乳の評価を受けたところ、授乳中の誤嚥が強く疑われたため、その後被験者の栄養補給ルーチン量をカロリー／摂取量を増やすように変更された。本被験者は分泌物の増加が続いたが、ネブライザー療法後に改善した。Day 135 に、嚥下検査で正常な声帯運動、分泌物管理の軽度の障害、1 回の喉頭侵入を伴う嚥下開始の遅延を認めたが、誤嚥は観察されなかった。本被験者の退院前に 7 日間のクリンダマイシン投与を完了した。Day 136 に、身体診察を行ったところ、肺基底に両側性の粗い呼吸音があることを除き、特に問題はなかった。同日、本被験者は退院し、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。非重篤な鼻閉は報告時点で継続していた。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1998-5124
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
報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、右上葉細菌性肺炎［MedDRA PT：細菌性肺炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男児で、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「右上葉細菌性肺炎」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には、呼吸窮迫（2 件）、便秘、嚥下障害、その他の脂漏性皮膚炎、食道－胃底部形成術、筋緊張低下、反射消失、運動発達遅延、胸郭変形、呼吸補助筋の動員、関節拘縮、筋力低下、不随意性筋収縮、嚥下障害があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを使用した。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］

発現時の併用薬には、ラニチジン及びマクロゴールがあった。発現時の換気補助には、連日使用の吸引及び BiPAP 装着、随時使用の咳介助があった。直近の ISIS 396443 注射から 2 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 16 日後の Day 17 に、本被験者は自宅で 2 日間心拍数が増加し（170 回／分［bpm］）、呼吸仕事量の増大及び発熱があったため、救急科（ED）を受診した。報告によれば、家族の複数のメンバーが同様の急性上気道症状を経験していた。入院時、バイタルサインは呼吸数 54 回／分、心拍数 164 bpm、体温 38.2°C であった。胸部 X 線の結果、最初は浸潤の疑いがあった。RS ウイルス及びインフルエンザの検査結果は陰性であり、血液培養は陰性であった。臨床検査結果として、C 反応性タンパク質 27.90（基準範囲 5.00～9.00、測定単位の記載なし）、白血球数 20.4 × 103/μL（基準範囲 5.0 × 103～17.0 × 103/μL）、顆粒球数 9.68 × 103/μL（基準範囲 1.80 × 103～7.10 × 103/μL）、単球数 3.15 × 103/μL（基準範囲 0.00～2.38 × 103/μL）であった。pH は 7.25（基準範囲の記載なし）、炭酸ガス分圧（pCO2）は 59（測定単位及び基準範囲の記載なし）であった。本被験者は改善して小児集中治療室に移され、在宅 BiPAP 設定にして夜間にウィーニングを行った。投薬治療には 2 回のセフトリアキソン及びパラセタモールが含まれた。胸部 X 線を再評価し、浸潤又は急性異常がないと判定した。Day 18 に、呼吸器ウイルス培養は陰性であった。Day 19 に、本被験者の血液ガスが安定した。Day 20 に、本被験者は退院し、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」を重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：右上葉細菌性肺炎［MedDRA PT：細菌性肺炎］

本被験者は以前、「慢性呼吸不全の急性増悪」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のためにGチューブを使用した。発現時の併用薬にはラニチジン及びマクロゴールがあった。発現時の換気補助には、連日使用の咳嗽介助、吸引、BiPAP 装着、不調時使用の用手的胸部理学療法があった。直近の ISIS 396443 注射から 21 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 49 日後の Day 50 に、本被験者は酸素飽和度が 94%に低下し、また心拍数が最大 212 bpm に増加したことにより、ED を受診した。これは、うっ血増加及び口内分泌物増加により頻繁な吸引を必要とする状態が 2 日間続いた後のことであった。本被験者はさらに、腹式呼吸が悪化していた。本被験者の両親は自宅で本被験者に 0.5 L の酸素を補給した。以前は室内空気しか必要としなかった。本被験者は、特に G チューブを通して栄養補給されている最中に次第にぐずるようになり、前日は通常の食事量の半分しか摂取していなかった。さらに報告によれば、本被験者はヘルパンギーナ及び連鎖球菌（Streptococcus）に感染した兄弟姉妹と接触したことがあった。ED 到着時、バイタルサインは心拍数 184 bpm、呼吸数 60 回／分であった。在宅 BiPAP 装着中の酸素飽和度は 85%～100%であった。身体診察で、両側性で断続性ラ音（右肺がより重症）、呼気喘鳴、肋骨下陥没、鼻腔開大が認められた。心電図は洞性頻脈を示した。本被験者の胸部 X 線で、右上葉前区の内側面にかなり密集した気腔疾患が認められた。ポリメラーゼ連鎖反応による呼吸器系ウイルスパネルでは、ヒトアデノウィルス陽性であった。臨床検査結果として、C 反応性タンパク質が 34.6 mg/L と高値であった（基準範囲 6～9 mg/L）。毛細血管の血液ガス（吸入酸素濃度［FiO2］の特記なし）は、塩基余剰-4.0 mmol/L（基準範囲 0～2 mmol/L）、pH 7.4、pCO2 33 mmHg（基準範囲 40～50 mmHg）、pO2 73 mmHg（基準範囲 25～47 mmHg）、重炭酸塩 21 mmol/L（基準範囲 22～26 mmol/L）を示した。同日、本被験者は右上葉細菌性肺炎と診断され、入院した。呼吸器検体の培養及びグラム染色の結果、カタラリス菌（Moraxella catarrhalis、β ラクタマーゼ陽性）及びインフルエンザ菌（Haemophilus influenza）の増殖が判明した。治療には、クリンダマイシン及びセフトリアキソンの静注、静脈内輸液、酸素 2 L に増量の BiPAP 設定、咳介助、用手的胸部理学療法、必要に応じて吸引を含めた。Day 51 に、本被験者は両側性の粗い呼吸音で安定し、中等度の肋骨下陥没があった。酸素飽和度は 93%～94%と報告され、毛細血管の血液ガス（FiO2 の特記なし）は塩基過剰-2.0、pCO2 41 mmHg、酸素分圧（pO2）73 mmHg、重炭酸塩 23 mmol/L を示した。Day 52 に、バイタルサインは心拍数 104 bpm、呼吸数 30 回／分、体温 36.7°C であった。本被験者の肺は聴診上問題なしで、安定していた。酸素飽和度は 97%～100%であった。毛細血管の血液ガス（FiO2 の特記なし）は、室内空気呼吸時の塩基余剰-2.0 mmol/L、pCO2 39 mmHg、pO2 70 mmHg を示した。同日、本被験者は退院した。本事象は重篤の基準をもう満たさなかったが、非重篤な肺炎は持続した（軽度及び治験薬と関連なしと評価された）。本事象は Day 63 に消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「右上葉細菌性肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1998-5333
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
報告された重篤な有害事象：脱水症［MedDRA PT：脱水］、成長障害［MedDRA PT：成長障害］、呼吸停止及び心停止［MedDRA PT：心肺停止］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男児で、医学的に重要な「脱水症」及び「成長障害」により入院を要した重篤な有害事象、並びに生命をにかかわる「呼吸停止及び心停止」の重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には、停留精巣、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、カフェオレ斑があった。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に初回のシャム処置を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64 のシャム処置を受けた。

報告された重篤な有害事象：脱水症［MedDRA PT：脱水］、成長障害［MedDRA PT：成長障害］

発現時の併用薬にはマルチビタミン剤、フルコナゾール、及びサルブタモールがあった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法及び吸引があった。Day 52 に、本被験者に非重篤な口腔カンジダ症（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が発現し、最初にナイスタチンを投与したが、その後フルコナゾールを投与した。Day 55 に、本被験者に非重篤な鼻閉が発現し、サルブタモールを投与した。直近のシャム処置から 3 日後及び初回のシャム処置から 66 日後の Day 67 に、本被験者は活動力減退、脱水症、経口摂取の減少、及び体重減少（Day 30 に 7.99 kg、Day 65 に 7.01 kg）により、救急科（ED）を受診した。報告によれば本被験者は診察よりおよそ 2 週間前から哺乳不良で、その当時上気道疾患の症状が見られ、ウイルス性の症状が消失した後も哺乳不良が持続した。ED にて、本被験者は断続的な咳嗽が少し続き、吸引又はネブライザー療法は必要としなかったが、疲れてぐずっているように見えた。発熱、嘔吐、下痢、皮疹、うっ血、及び鼻漏の報告はなかった。バイタルサインは体温 35.9°C、血圧 96/63 mmHg、心拍数 96 bpm、呼吸数 38 回／分であった。室内気呼吸時の酸素飽和度 100%、体重は 6.72 kg であった。診察で軽度の口唇乾燥、粘膜のべとつき、舌の鵞口瘡の消失を認め、両側肺は聴診上問題なかった。血清グルコースは 47 mg/dL（基準範囲：40～120 mg/dL）で、生理食塩水とブドウ糖溶液をそれぞれ 1 回、静脈内にボーラス投与した後に 71 mg/dL まで改善した。

後に本被験者は、脱水症及び発育不全により、Day 68 に入院した。ED 受診以来、尿量をモニターしたところ、尿量の減少を認めた（1 日に 8～12 回の頻度と比較してこの 24 時間で 4 回の頻度）。臨床検査では血小板数 426 × 103/μL（基準範囲：150 × 103/μL ～400 × 103/μL）、アラニントランスアミナーゼ（ALT）58 IU/L（基準範囲：≤35 IU/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）100 IU/L（基準範囲：≤70 IU/L）であった。静脈血ガスの測定で pH 7.25（基準範囲：7.32～7.42）、炭酸ガス分圧（pCO2）39 mmHg（基準範囲：41～51 mmHg）、酸素分圧（pO2）52 mmHg（基準範囲：25～40 mmHg）、重炭酸塩 17 mmol/L（基準範囲：22～26 mmol/L）であった。同日、

経鼻胃管を留置し、栄養補給を開始したところ、忍容性が良好であったため、静脈内輸液を中止した。Day 69 に、臨床検査の結果は好中球 9.2%（基準範囲：18%～44%）、リンパ球 79.6%（基準範囲：46%～76%）、単球 9.6%（基準範囲：3%～8%）、絶対好中球数 1 × 103/μL（基準範囲：1.1 × 103/μL ～7.5 × 103/μL）、血小板数 461 × 103/μL であった。Day 70 に、静脈血ガスの測定では pCO2 40.1 mmHg、pO2 72.7 mmHg であった。同日、本被験者は G チューブも留置された。手術後に、処置による疼痛に対してパラセタモールが投与された。室内空気吸入下で綿密な呼吸モニタリングを行うため、本被験者は小児集中治療室（PICU）に移された。G チューブによる栄養補給を開始したところ、忍容性は良好であった。Day 71 に、本被験者に鼻汁の分泌が見られ、酸素飽和度が 80 台半ばまで低下したため、鼻カニューレを介して 2 リットルの酸素を補給し、サルブタモールを投与した。治療によって酸素飽和度が 95%まで改善した。同日、本被験者は PICU の外に移され、離脱して室内気呼吸に戻った。その間ずっと、良好な呼吸仕事量を維持した。呼吸器レジメンにサルブタモール及び咳嗽介助による 1 日 2 回の治療を追加した。Day 72 に、ALT と AST はそれぞれ 55 IU/L と 89 IU/L にまで改善した。同日、本被験者は退院し自宅に戻った。「脱水症」及び「発育不全」の事象は消失したと思われた。退院時の本被験者の体重は 7.59 kg であった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。非重篤な口腔カンジダ症及び鼻閉は、報告の時点で継続していた。

治験責任医師は、「脱水症」及び「成長障害」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸停止及び心停止［MedDRA PT：心肺停止］

本被験者は以前、「脱水症」及び「成長障害」のために本試験中に入院したことがあった。本被験者は脱水症及び成長障害のため Day 70 に胃瘻管を留置した。発現時の併用薬にはマルチビタミン剤、サルブタモール、及びナイスタチンがあった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、及び吸引があった。Day 85 に、本被験者に非重篤な下気道感染（軽度及び治験薬と関連なしと評価された）が発現し、アモキシシリンを投与した。本事象は Day 96 に消失したと思われた。直近のシャム処置から 36 日後及び初回のシャム処置から 99 日後の Day 100 に、本被験者は呼吸が止まり、吸引中にぐったりした。脈拍を測ることはできなかった。心肺蘇生術（CPR）を開始し、救急医療サービス（EMS）を呼んだ。EMS は心停止に気付き、CPR を継続した。骨内注入を開始し、病院へ行く途中でエピネフリンを 2 回投与した。注目すべきこととして、Day 85 に本被験者に非重篤な下気道感染が発現し、Day 96 に消失したが、本事象の発現後、吸引をより必要とするようになっていた。ED に到着した時点で、本被験者は完全に心停止・呼吸停止の状態であると評価された。挿管され、胸部圧迫を受ける間にエピネフリンを 2 回投与された。ベッドサイド超音波検査では、心臓の活動又は細動を認めなかった。検査では瞳孔が散大し、運動又は呼吸活動はなかった。その後、ED 到着から 14 分後に本被験者に死亡が宣告された。症状発症から ED 到着まで 45 分と推定された。死因は脊髄性筋委縮症 1 型による心停止及び呼吸停止であった。剖検は実施されなかった。

「呼吸停止及び心停止」の事象は致死的であった。治験責任医師は、「呼吸停止及び心停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1999-5106
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
治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：経口摂取の減少［MedDRA PT：過小食］
報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、低酸素症［MedDRA PT：低酸素症］、嘔吐［MedDRA PT：嘔吐］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症（SMA）の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人男児で、「経口摂取の減少」の重要な医学的事象により入院を要した治験薬投与開始前の重篤な有害事象、並びに「肺炎」、「呼吸不全」（2 件）、「低酸素症」、医学的に重要な「呼吸不全」及び「嘔吐」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には嚥下障害、肺炎、新生児高ビリルビン血、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、運動発達遅滞、及び四肢脱力があった。

本被験者は最初の事象の時点でまだ初回のシャム処置を受けていなかった。本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に初回のシャム処置を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15 及び Day 29 のシャム処置を受けた。

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：経口摂取の減少［MedDRA PT：過小食］
報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

「呼吸不全」発現時の併用薬には、クリンダマイシン及びサルブタモールがあった。本被験者は「経口摂取の減少」発現時に併用薬を服用していなかった。発現時の換気補助として、連日使用の咳介助及び吸引、必要に応じた用手的胸部理学療法があった。初回のシャム処置の 2 日前の Day -2 に、本被験者は経口摂取が減少し始めた。Day 1 に、本被験者は入院し、栄養補給のために経鼻胃（NG）チューブを挿入した。NG チューブ挿入時、本被験者は室内空気吸入下で 82%の非重篤な酸素飽和度低下（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。それに対して、鼻カニューレを介して 0.2 L／分で低流量の酸素投与を開始した。Day 2 に、非重篤な酸素飽和度低下は消失したと思われ、本被験者を室内空気による換気に戻した。同日、本被験者にさらに非重篤な頻脈（心拍数 157 回／分［bpm、原因不明］、軽度及び治験薬と関連なしと評価された）が認められた。Day 3 に、非重篤な頻脈は消失したと思われ、心電図の結果は正常であった。日付不詳の血液ガス分析は pH 7.44、炭酸ガス分圧 36 mmHg を示した（基準範囲の記載なし）。睡眠検査後の Day 4 に、非重篤な睡眠時無呼吸症候群（重度及び治験薬と関連なしと評価された）と診断された。Day 5 に、本被験者はニッセン噴門形成術及び胃瘻チューブの手術を受けるため別の病院に移された。入院時、バイタルサインは体温 36.6°C、脈拍 145 bpm、呼吸数 38 回／分、酸素飽和度 95%であった。本被験者に腹式呼吸による軽度の陥没が認めたが、呼吸音は正常であった。Day 6 に、本被験者は非重篤な低血糖（グルコース 25［単位及び基準範囲の記載なし］）、誤嚥性肺炎、パラインフルエンザ感染（すべて中等度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現

し、低血糖は同日の栄養補給後に消失したと思われた。胸部 X 線で、右上葉、右中葉、及び左上葉の不透明化が認められ、両側性肺炎が懸念された。本被験者は熱はなく、室内空気吸入下で安定していた。7 日間のクリンダマイシン投薬治療を開始した。

初回のシャム処置から 6 日後の Day 7 に、本被験者は、NG チューブに代わって胃瘻チューブを留置する際、麻酔のために挿管された。本被験者に喉頭軟化症が認められた。同日、呼吸不全及び分泌物を発現した。本被験者はベンチレーター離脱の補償不能及び大量の分泌物により、抜管できなかった。本被験者はさらに、非重篤なトランスアミナーゼ上昇（軽度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。再度実施した胸部 X 線で、少量の右胸水の追加所見が認められた。VR ウイルスパネルでは、パラインフルエンザ陽性で、呼吸器の細菌培養は陰性であった。咳介助、高張食塩水、胸部 PT、サルブタモールによる呼吸器治療を強化した。Day 13 に、本被験者は抜管され、BiPAP の装着に戻された。非重篤な誤嚥性肺炎は消失したと思われた。さらに、胃瘻チューブによる栄養補給からボーラス投与による栄養補給に移行し、本被験者が忍容性良好であったことも報告された。入院中の追加の治療には、ドルナーゼアルファ、塩化ナトリウム、パラセタモール、ナルブフィン、セファゾリン、サルブタモールがあった。本被験者はさらに、ラニチジンを予防的に投与された。Day 15 に、非重篤なトランスアミナーゼ上昇は消失したと思われた。Day 20 に、「経口摂取の減少」は消失したと思われ、本被験者は退院した。

Day 22 に、本被験者は、呼吸仕事量の増大、分泌物、酸素飽和度 69%、皮膚蒼白を含む症状のさらなる管理のため再入院した。本被験者の母親の報告によれば、前回の退院以後、彼は粘度の高い大量の分泌物を詰まらせ、数時間おきに吸引を必要としていた。入院する前の朝、本被験者は BiPAP 装置を取り外され、およそ 5 分間酸素飽和度が 69%にまで減少したが、チアノーゼはなかった。本被験者は緊急治療室で酸素をブローバイ投与され、酸素飽和度が 95%を上回ったことで速やかに室内空気にまでウィーニングした。入院時のバイタルサインは体温 37°C、心拍数 132 bpm、呼吸数 39 回／分であった。身体診察で、顕著な肋間陥没及び腹式呼吸、空気交換の減少（左肺が右肺より重度）、うっ血が認められた。喘鳴又は断続的ラ音は認められなかった。同日、本被験者は非重篤な「右上葉無気肺」（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現し、胸部 X 線の結果、右上葉及び亜区域性の気腔陰影が認められた。同日、ウイルスパネル検査の結果は陰性であり、非重篤なパラインフルエンザ感染は消失したと思われた。Day 23 の胸部 X 線は、右上葉陰影の減少を示した。Day 24 に室内空気トライアルを再開したところ、本被験者は良好な任容性を示した。た。Day 25 に、非重篤な「右上葉無気肺」は消失したと思われた。呼吸不全は重篤の基準をもはや満たさなかったが、非重篤な急性呼吸不全（重度及び治験薬と関連なしと評価された）として持続した。同日、本被験者は退院した。本被験者はその後、Day 29 に、酸素飽和度 82%～87%の非重篤な低酸素症（中等度及び治験薬と恐らく関連なしと評価された）を発現した。それに対して、用手的胸部理学療法及び咳介助を実施した。酸素療法を受けた後、Day 30 に低酸素症は消失したと思われた。非重篤な閉塞性睡眠時無呼吸症候群は、本被験者の死亡時、継続したままであった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「経口摂取の減少」を中等度で治験薬と関連なし、「呼吸不全」を重度で治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は以前、「経口摂取の減少」及び「呼吸不全」のために本試験中に入院したことがあった。発現時の併用薬にはサルブタモールがあった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP があった。Day 25 に、本被験者は非重篤な急性呼吸不全（重度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。直近のシャム処置から 8 日後及び初回のシャム処置から 36 日後の Day 37 に、状態が悪化してから本被験者は入院し、挿管された。同日、本被験者は以前に報告された非重篤な急性呼吸不全が増悪し、非重篤な気管支分泌物増加（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。さらに、呼吸器系ウイルスパネルでライノウイルス陽性であったことにより、非重篤なライノウイルス感染（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）と診断された。さらに右上肺野の虚脱及び細菌性肺炎も認められ、それらのすべてが呼吸不全の原因であると判断された。治療にはセフェピム及びセフトリアキソンが含まれた。試験 40 日目に、本被験者はパリビズマブワクチンを接種された。「肺炎」は Day 51 に消失したと思われた。本被験者は Day 56 に抜管に成功した。Day 63 に、本被験者は、ジフテリア、破傷風、百日咳／B 型肝炎／不活化ポリオワクチン、インフルエンザ菌 b 型ワクチン、肺炎球菌ワクチンの予防接種を受けた。同日、非重篤な気管支分泌物増加及びライノウイルス感染は消失したと思われた。同日、「呼吸不全」は重篤の基準をもう満たさなかったが、非重篤な有害事象として持続した（重度及び治験薬と関連なしと評価された）。本被験者は退院した。Day 64 に、「呼吸不全」の結果として治験薬は一時的に中断され、Day 91 に再開された。「肺炎」の結果として治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「呼吸不全」及び「肺炎」を重度、治験薬と関連がなしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：低酸素症［MedDRA PT：低酸素症］

本被験者は以前、「経口摂取の減少」、「呼吸不全」、「呼吸不全」、及び「肺炎」のために本試験中に入院したことがあった。発現時の併用薬には、サルブタモール、皮膚保護軟膏（アクアフォー）、バシトラシンがあった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP があった。直近のシャム処置と同じ日、初回のシャム処置から 90 日後の Day 91 に、重篤な有害事象のためではなく治験責任医師のプロトコールにより、本被験者は小児集中治療室で一晩中観察された。本被験者の一晩の経過は何事もなく、Day 92 に本被験者は退院の準備ができていた。直近のシャム処置から 1 日後の Day 92 の予定された退院の前に、本被験者の酸素飽和度は 13%まで減少し、皮膚の色が黒ずんだ。その後、吸引による陽圧換気をおよそ 30 秒間行い、本被験者は速やかに回復した。胸部 X 線で感染過程は陰性であり、本被験者は平熱を維持した。身体診察で、両側の肺は問題がなく、水泡音（rales）、類鼾音（rhonchi）、喘鳴はなく、BiPAP 実施中の呼吸努力は正常であった。バイタルサインは体温 36.5°C～37.2°C、心拍数 100～175 bpm、呼吸数 28～50 回／分、収縮期血圧 90～125 mmHg 及び拡張期血圧 46～83 mmHg であった。本被験者はアセチルシステインを投与された。低酸素の発作は一晩中見られなかった。本事象は、脊髄性筋萎縮症による呼吸筋力低下及びその後の気道クリアランス不良と関連する可能性が高いと考えられた。Day 93 に、本事象は消失したと思われ、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「低酸素症」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：嘔吐［MedDRA PT：嘔吐］

本被験者は以前、「経口摂取の減少」、「呼吸不全」（報告された用語：respiratory insufficiency）、「呼吸不全」（報告された用語：respiratory failure）、「肺炎」、及び「低酸素症」のために本試験中に入院したことがあった。本事象発現時点の併用薬には、サルブタモール、アクアフォー（Aquaphor）、バシトラシンがあった。本事象発現時点の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP があった。直近のシャム処置から 4 日後及び初回のシャム処置から 94 日後の Day 95 に、本被験者は毎食後の非血性、非胆汁性嘔吐とともに、下痢の非重篤な有害事象（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）が 3 日間続き、それに対して、電解質／ブドウ糖を経口で投与した。本被験者は Day 96 に入院した。本被験者は口内分泌物も増加し、また入院時のウイルス検査が陽性であったために、さらにライノウイルス感染の非重篤な有害事象と診断された（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）。本被験者が在宅酸素療法中に酸素飽和度 90%前半であったことも報告された。Day 97 に、「嘔吐」及び下痢の事象は消失したと思われたが、本被験者は入院したままであった。ライノウイルス感染の非重篤な有害事象は、本被験者の死亡の時点で継続したままであった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「嘔吐」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は以前、「経口摂取の減少」、「呼吸不全」、「呼吸不全」、「肺炎」、及び「低酸素症」のために本試験中に入院したことがあった。彼は「嘔吐」の事象のため、入院したままであった。発現時の併用薬には、サルブタモール、アクアフォー（Aquaphor）、バシトラシンがあった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP があった。直近のシャム処置から 7 日後及び初回のシャム処置から 97 日後の Day 98 の入院中、本被験者は、以前に報告された非重篤な呼吸不全が増悪した。本被験者は非重篤な発熱（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。同日、本被験者は挿管された。Day 99 に、非重篤な発熱は消失したと思われた。本被験者は非重篤な「右上葉虚脱」（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。Day 104 に、本被験者は非重篤な「左肺の無気肺」（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。本事象に対する治療には、バンコマイシン、セフトリアキソン、アモキシシリン、イブプロフェン、デクスメデトミジン、オキシコドンがあった。Day 112 に、非重篤な左肺の無気肺は消失したと思われた。Day 113 に、本被験者は非重篤な「細菌性気管炎」（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。喀痰検査の結果は肺炎連鎖球菌（Streptococcus pneumoniae）陽性であった。Day 122 に、本被験者は死亡した。死因は SMA の進行による呼吸不全として報告された。剖検は実施されなかった。「細菌性気管炎」、「右上葉虚脱」、及び「呼吸不全」は、本被験者の死亡の時点で継続したままであった。

「呼吸不全」の事象は致死的であった。治験責任医師は、「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には、未

知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：1999-5251
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
報告された重篤な有害事象：嘔吐［MedDRA PT：嘔吐］、眼周囲の皮膚炎症［MedDRA PT：皮膚炎］、低酸素症状［MedDRA PT：低酸素症］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男児で、「嘔吐」及び「眼の近くの皮膚の炎症」により入院を要した重篤な有害事象、並びに「低酸素症状」により医学的に意義がある重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には発熱、嚥下障害、呼吸不全、便秘、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、眼瞼下垂、関節拘縮、関節可動域の減少、遊走精巣、及び湿疹があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを使用した。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：嘔吐［MedDRA PT：嘔吐］

発現時の併用薬として、不特定のプロバイオティクス及び局所酸化亜鉛（Desitin）があった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP があった。ISIS 396443 の初回注射から 8 日後の Day 9 に、本被験者は「嘔吐」を発現し、同時に吸入酸素濃度 21%（室内空気）で酸素飽和度がおよそ 93%に低下した。同日、精密検査のために入院した。胸部 X 線検査で肺炎は否定され、本被験者の症状は栄養過剰に関連する可能性が最も高いと思われた。予防措置として 7 日間のアモキシシリン／クラブラン酸投薬を開始した。さらに、嘔吐及び逆流予防のためにランソプラゾールを投与された。彼の栄養補給は改善され、入院中はさらなる嘔吐は発現しなかった。Day 12 に、本事象は消失したと思われ、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「嘔吐」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：眼周囲の皮膚炎症［MedDRA PT：皮膚炎］

本被験者は以前、「嘔吐」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬にはランソプラゾール、Desitin、マクロゴール、及び不特定のプロバイオティクスがあった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。20[redacted]年[redacted]月（日にち不明）に、本被験者は非重篤な皮膚炎（軽度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。Day 103 から、本被験者に鼻漏のわずかな増加及び鼻閉が認められた。さらに、本被験者は以前、Nissen 噴門形成術後に食物を吐けなかったが、大体この 1 ヵ月の間は少量の食物を吐けるということが指摘された。また、G チューブが

バルーンポッピングの問題を繰り返し、交換が必要であった。さらに、本被験者に興奮時の眼の水平性の振とうが見られた。直近の ISIS 396443 注射から 22 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 103 日後の Day 104 に、「眼周囲の皮膚炎症」は、その後の入院によって重篤の基準を満たした。本被験者は右眼瞼の腫脹の急性増大のため、かかりつけ医の診察を受けた。眼を開くことが困難となり、眼窩周囲紅斑及び浮腫を伴った。本被験者はこの 6 ヵ月間にわたり同様の性質の間欠的なエピソードを発現したことがあり、発熱や眼脂を伴わず、抗生物質を使わずに温湿布でうまく管理されたことが指摘された。同日、本被験者は眼窩隔膜前蜂巣炎又は眼窩蜂巣炎に関する懸念から、緊急治療室（ER）に搬送された。ER では、身体診察で右眼球腫脹及び上眼瞼の丘疹が認められた。排液又は紅斑は認められなかった。バイタルサインは腋窩体温 36.6～36.8℃、心尖部心拍数 144 回／分、呼吸数 30～40 回／分、血圧 110/70 mmHg、酸素飽和度 97%～98%であった。分画を含む全血球算定は、関連する異常値を示さなかった。顔のコンピューター断層撮影（CT）は、眼窩隔膜前蜂巣炎を示し、膿瘍又は眼窩浸潤のエビデンスはなかった。BiPAP を要する脊髄性筋萎縮症の被験者のための標準的なプロトコールにより、本被験者は小児集中治療室に搬送され、クリンダマイシンの静脈内投与を受けた。Day 106 に、皮膚炎は重篤の基準をもう満たさなかったが、CT スキャン所見で感染過程を除外した眼科医が評価し、非重篤な霰粒腫（軽度及び治験薬と関連なしと評価された）として持続した。クリンダマイシンは中止された。本被験者は感染予防としてナイスタチン、呼吸補助としてサルブタモールを追加投与された。同日、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。非重篤な霰粒腫は報告時も継続していると思われた。

治験責任医師は、「眼周囲の皮膚炎症」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：低酸素発作症状［MedDRA PT：低酸素症］

本被験者は以前、「嘔吐」及び「眼周囲の皮膚炎症」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬にはラニチジン、マルチビタミン剤、不特定のプロバイオティクス、ナイスタチン、マクロゴール、及びサルブタモールがあった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。Day 87 に、本被験者に非重篤な低酸素症（中等度及び治験薬と関連なしと評価された）が発現した。さらなる詳細は記載されなかった。本事象は治療せずに、同日消失したと判断された。直近の ISIS 396443 注射から 107 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 187 日後の Day 188 に、本被験者の酸素飽和度は 80 台まで低下した。報告によれば、直ちに気道吸引及び咳介助を行ったが、本被験者の酸素飽和度は酸素補助なしではベースラインにまで改善しなかった。本被験者を救急科に搬送し、さらなるモニタリングを行った。本被験者は低酸素症状後の呼吸窮迫であると診断された。本被験者は恐らく呼吸器系ウイルスに感染し、気管支閉塞を起こしたことが示唆された。Day 189 に、本被験者の呼吸器ウイルスパネルの結果は陰性であった。酸素飽和度はベースラインに戻り（数値の記載なし）、人工呼吸器の設定も戻した。同日、本被験者は退院し、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「低酸素症状」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2000-5005
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
報告された重篤な有害事象：ウイルス性気管支炎［MedDRA PT：ウイルス性気管支炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、上気道感染［MedDRA PT：上気道感染］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された、脊髄性筋萎縮症の生後 [redacted] ヵ月の白人女児における「ウイルス性気管支炎」、「上気道感染」、及び「呼吸不全」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には鼻閉、呼吸補助筋の動員、胃食道逆流症、筋緊張低下、季節性アレルギーがあった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを使用した。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：ウイルス性気管支炎［MedDRA PT：ウイルス性気管支炎］

発現時の併用薬には、マクロゴール及びラニチジンがあった。発現時の換気補助には咳介助及び吸引があった。Day 243 に、本被験者は発汗、咳嗽、うっ血、喘鳴を発現した。本被験者はサルブタモールを投与され、用手的胸部理学療法、及び吸引を受けたが改善しなかった。本被験者の酸素飽和度が 92%まで減少したため、本被験者の母親は心配した。直近の ISIS 396443 注射から 60 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 59 日後の Day 244 に、本被験者はウイルス性気管支炎のため入院した。本被験者は発熱、咳嗽、喘鳴を呈した。バイタルサインは体温 39.4°C（103°F）、脈拍数 163 回／分（bpm）、呼吸数 72 回／分、血圧 121/60 mmHg であった。酸素飽和度は 96%であった。身体診察で、軽度～中等度の粗い呼吸音が認められ、喘鳴又は陥没呼吸はなかった。両側の空気流入は良好であった。RS ウイルス検査及び上気道感染症に対する培養検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査で、両側の肺門周囲の不明瞭な浸潤影、肺門周囲の線状陰影、気管支壁肥厚が認められ、気腔硬化又は胸水は認められなかった。本被験者はイブプロフェンを投与され、咳介助、吸引、酸素補給を受けた。1 日を通して、本被験者の呼吸状態は、呼吸数 60 回/分、水泡音を伴い軽度の苦痛のある状態、室内空気吸入下の酸素飽和度 96%から改善し、通常努力により呼吸数 24 回／分、鼻カニューレを介して酸素 2 L／分で酸素飽和度 97%、聴診上問題ない同一の呼吸音となった。Day 246 に、本被験者は退院し、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「ウイルス性気管支炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：上気道感染［MedDRA PT：上気道感染］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は以前、「ウイルス性気管支炎」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために NG チューブを使用した。発現時の併用薬には、マクロゴール、ラニチジン、不特定のビタミンがあった。発現時の換気補助には、連日使用の咳介助、吸引、用手的胸部理学療法があった。Day 303 に、本被験者は、呼吸及び分泌物を取り除くための咳介助が困難になり始めた。直近の ISIS 396443 注射から 2 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 303 日後の Day 304 に、本被験者は、咳嗽の増加、発熱（体温の報告なし）、鼻漏、上気道症状、疲労が 4 日間続いたことにより、緊急治療室に搬送され、その後入院した。頻呼吸及び酸素飽和度 87%であったため、本被験者は咳嗽介助とともに、高流量鼻カニューレを介して 7 L の酸素投与を開始した。本被験者は小児集中治療室に搬送された。バイタルサインは、体温 39.5°C、心拍数 193 bpm、呼吸数 49 回／分であった。診察時、肺は上肺野に両側性の減弱した呼吸音が認められ、喘鳴又は粗い呼吸音は聞こえなかった。胸部 X 線検査で、右上葉浸潤影が認められた。臨床検査の結果は、ライノウイルス／エンテロウイルス陽性であった。治療には、ピペラシリン／タゾバクタムの静注、完全非経口栄養／脂肪乳剤を含めた。センナ（Senna alexandrina）、アモキシシリン／クラブラン酸、アジスロマイシンを NG チューブを介して投与し、アセトアミノフェンを肛門坐剤で投与した。さらに、本被験者は用手的胸部理学療法、吸引、ドルナーゼアルファ、サルブタモール、BiPAP 補助、プレドニソロン、パリビズマブによる処置を受けた。Day 317 に、本被験者は退院し、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「上気道感染」及び「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2000-5086
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
報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤燕性肺炎］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］、左下葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された、生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人女子乳児で、「肺炎（3 回）」、「誤嚥性肺炎」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「呼吸窮迫」、「急性呼吸不全」、及び「左下葉無気肺」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には、呼吸補助筋の動員、嚥下障害、筋力低下、湿疹、過敏症、筋緊張低下、反射消失があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを使用した。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。直近の ISIS 396443 注射から 4 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 34 日後の Day 35 に、本被験者は呼吸努力の増加、分泌物、就寝中の酸素飽和度低下を発現し始め、その後入院した。同日、胸部 X 線で右中葉肺炎が認められ、誤嚥が懸念された。本被験者はセフトリアキソンを投与され、その後アモキシシリン／クラブラン酸に切り替えられた。Day 36 に、嚥下造影検査（modified barium swallow deglutition study）を繰り返し実施し、新たな栄養補給計画が必要かどうか判定した。本被験者は大量のバリウム残渣の貯留及び数回の受動的誤嚥のエピソードがあることがわかった。低酸素血症のエピソードにより、入院中の本被験者の非侵襲的換気（NIV）の設定は、吸入酸素濃度（FiO2）の増加を除いて同じ状態のままとした。退院の前に、本被験者は室内空気のベースラインまでウィーニングした。Day 37 に、嚥下造影検査の結果の後、栄養補給のために経鼻空腸（N-J）チューブを留置した。Day 38 に、本被験者は退院し、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は以前、「肺炎」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助には、連日使用の咳

介助、吸引、BiPAP 装着があった。本被験者は、Nissen 噴門形成術を受け、G チューブを留置していた。直近の ISIS 396443 注射から 25 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 84 日後の Day 85 に、本被験者は細菌性肺炎を発現し、入院した。呼吸器検体の培養はモラクセラ属（Moraxella）を示した。本被験者に 24 時間の BiPAP 補助を行い、G チューブによる栄養補給レジメンを一時停止した。投薬治療にはアモキシシリン／クラブラン酸、ラクトバチルス・ラムノサス（Lactobacillus rhamnosus）、セフトリアキソン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、アンピシリン／スルバクタム、サルブタモール、静脈内輸液が含まれた。入院の経過中に本被験者の呼吸状態が改善したため、本被験者を夜間の NIV 補助のみに切り替え、G チューブによる栄養補給レジメンを再開した。Day 89 に、本被験者は良好な状態で退院し、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎、［MedDRA PT：誤燕性肺炎］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は以前、「肺炎」（2 回）のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬は、パラセタモール及びイブプロフェンであった。発現時の換気補助には、連日使用の徒手的胸部 PT、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。Day 182 に、本被験者は非重篤な上気道感染（重度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。本被験者は吸入サルブタモールの投与を受け、本事象は Day 197 に消失したと思われた。直近の ISIS 396443 注射から 52 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 228 日後の Day 229 に、本被験者は咳嗽、呼吸仕事量の増大、及び吸引・BiPAP・酸素の必要性の増大が 2 日間続いたことにより、緊急治療室を受診した。本被験者は誤嚥性肺炎及び慢性呼吸不全の急性増悪のため入院した。入院時、本被験者の体温は 38.8℃、心拍数 148 bpm、血圧 124/75 mmHg、呼吸数 48 回/分であった。35% の FiO2 で酸素飽和度は 98%であった。身体診察で、肺全体の均一の通気、上気道のノイズの伝播による広範囲に及ぶ水泡音、軽度の肋間陥没による顕著な腹式呼吸、湿性の音がする時折の咳嗽が認められた。本被験者の全血球算定値は正常範囲内であったが、C 反応性タンパク質は 4.0 mg/dL に上昇した（基準範囲：0.0～0.7 mg/dL）。呼吸器ウイルスのスクリーニング結果は陰性であった。胸部 X 線で右上葉虚脱の増加が認められ、肺炎ではなく無気肺の可能性があった。本被験者はセフジニル、サルブタモール、及びノルフロキサシンを投与され、用手的胸部理学療法を受けた。入院の経過中に、用手的胸部理学療法の頻度及び酸素補給量は減少した。Day 232 に本被験者は退院し、BiPAP 装着及び酸素補給は継続した。日中に酸素及び BiPAP をウィーニングするよう両親に指示した。退院時に本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」及び「慢性呼吸不全の急性増悪」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は以前、「肺炎」(2 件)、「誤嚥性肺炎」、及び「慢性呼吸不全の急性増悪」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のためにGチューブを使用した。発現時の併用薬には、サルブタモール、不特定の乳酸菌（Lactobacillus)、パラセタモール、マクロゴール、イブプロフェンであった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。Day 303 に、本被験者は、透明で少し粘度が高いとされる分泌物が増加し、体温が上昇し（数値の記載なし)、呼吸仕事量が増大して BiPAP を通常の夜間使用ではなく 24 時間使用する必要があった。本被験者の自宅での栄養補給は、その病状のため、両親によって持続投与の栄養補給に切り替えられた（詳細は不明)。直近の ISIS 396443 注射から 6 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 303 日後の Day 304 に、本被験者は、ライノウイルスに続発する急性呼吸窮迫及び肺炎（微生物は特定せず）のため入院した。入院時のバイタルサインは体温 37.7～39.2°C、脈拍数 130 回/分、呼吸数 48 回/分、血圧 107/59 mmHg、32% FiO2 で酸素飽和度 97%であった。本被験者は覚醒しており、苦しんではいなかったが過換気で、鼻翼呼吸及び軽度の肋骨下陥没があった。本被験者の呼吸音は粗く、右中葉にかすかな終末呼気喘鳴が認められた。入院時のウイルスパネル検査の結果はヒトライノウイルス／エンテロウイルスの存在を示し、C 反応性タンパク質は 6.4 に上昇した（単位及び基準範囲の記載なし)。胸部 X 線では、右上葉の気腔陰影が認めらたが、瘢痕化というよりも、慢性肺炎の急性増悪、誤嚥に関連していた。入院中、本被験者は通常の在宅 BiPAP 設定を維持したが、最大 2 L の酸素補給を必要とした。本被験者は 4 時間ごとの用手的胸部理学療法を続け、アンピシリン／スルバクタムの静脈内投与を開始したが、その後、Day 306 にアモキシシリン／クラブラン酸に移行した。Day 307 に、本被験者は退院し、BiPAP 及び酸素補給をやめていた。同日、呼吸窮迫は消失したと思われた。肺炎は重篤の基準をもう満たさなかったが、非重篤な事象として持続した（重度及び関連なしと評価された)。これは Day 311 に消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「肺炎」及び「呼吸窮迫」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:急性呼吸不全［MedDRA PT:急性呼吸不全]、左下葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］

本被験者は以前、「肺炎」(3 件)、「誤嚥性肺炎」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「呼吸窮迫」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬は、サルブタモール、不特定の乳酸菌（Lactobacillus)、パラセタモール、マクロゴール、イブプロフェンであった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。本被験者は肺炎及び呼吸窮迫のために入院後、Day 307 に退院し、非重篤な肺炎は継続中であった。直近の ISIS 396443 注射から 10 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 307 日後の Day 308 に、本被験者は急性呼吸不全を発現し始めた。本被験者に濃厚な分泌物が認められ、酸素需要量が増加し、酸素飽和度が 86%にまで低下したため、再入院した。本被験者はさらに、腹式呼吸を特徴とする呼吸仕事量の増大を示した。入院時の身体診察で両側に粗い呼吸音、両側上肺野の呼気喘鳴が認められた。臨床検査の結果は C 反応性タンパク質 2.3 であった（単位及び基準範囲の記載なし)。胸部 X 線では、右上葉無気肺及び／又は新規左下葉無気肺による硬化像及び／又は硬化像を認めた。この入院中、本被験者は在宅人工呼吸器を中断することなく維持し、4 時間ごとに用手的胸部理学療法及び咳介助を受けた。本被験者は前回の入院中

に右上葉肺炎のため処方されたアモキシシリン／クラブラン酸を継続した。本被験者はさらに、不快感を軽減するためにサルブタモール、アセトアミノフェン、及びイブプロフェンを頓服投与された。本被験者は入院中平熱であった。Day 311 に、重篤な「急性呼吸不全」及び「左下葉無気肺」、並びに非重篤な「肺炎」は消失したと思われ、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価し、「左下葉無気肺」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2000-5109
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
報告された重篤な有害事象：上気道ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］、慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された、生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人男児で、「上気道ウイルス感染」、「慢性呼吸不全の急性増悪（2 件）」、「肺炎」、及び医学的に重要な生命を脅かす「心肺停止」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、及び Day 64 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には、結膜炎、ウイルス性胃腸感染、筋力低下、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを使用した。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64 の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：上気道ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、及び随時使用の咳介助があった。直近の ISIS 396443 注射から 54 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 116 日後の Day 117 に、本被験者は上気道感染の症状を呈した。本被験者は、2～3 週間かけて呼吸仕事量の増大が緩徐に進行していたことにより、過換気であった。本被験者はさらに、3～4 日間の咳嗽及びうっ血を発現し、摂食後の嘔吐が増加した（軽度及び治験薬と関連なしと評価された）。本被験者は、軽度の不規則呼吸及び上気道ウイルス感染の可能性のため入院した。胸部 X 線では、肺の膨張、両側の肺門周囲間質異常の増加及び気管支周囲肥厚、左下葉の線状気腔陰影が認められ、非定型感染症又は誤嚥が疑われた。Day 119 に、BiPAP 睡眠検査を行い、BiPAP の設定が正しいことを確認したが、重度の閉塞性睡眠時無呼吸が認められた。本被験者は胃腸運動のためエリスロマイシンを投与された。さらなる治療の報告はなかった。Day 121 に本被験者は退院し、本事象は消失したと思われた。、本事象により、本被験者の換気補助に BiPAP を追加した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。非重篤な嘔吐は Day 132 に消失したと思われた。

治験責任医師は、「上気道ウイルス感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］

本被験者は以前、「上気道ウイルス感染」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給

のためにGチューブを使用した。発現時の併用薬にはエリスロマイシンがあった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、及び随時使用の咳介助があった。直近のISIS 396443注射から115日後及び初回のISIS 396443注射から177日後のDay 178に、本被験者は急性呼吸不全及び心肺停止を発現した。分泌物の増加が始まり、咳嗽が始まったとき、本被験者はフォローアップのため来院していた。その後に彼は呼吸が止まり、心肺停止に至った。本被験者は胸部圧迫及びマスクを使用した酸素療法によって蘇生させられ、その後集中治療室（ICU）に搬送された。臨床検査の結果はトロポニン値正常及び白血球増加を示した（数値の記載なし）。胸部X線で、多発性陰影、無気肺、微量右胸水が認められた。誤嚥性肺炎が考えられた。心電図（ECG）は右心室肥大及び右軸偏位を示した。誤嚥性肺炎の可能性があるため、最初はアンピシリン及びスルバクタムを投与した。本被験者は平熱であったが、低換気による呼吸不全、高炭酸血症、及びBiPAPマスク装着中の呼吸仕事量の増大を発現した。呼吸補助のために気管内挿管を行い、サルブタモール投与、肺洗浄、肺内パーカッションベンチレーター（IPV）療法を実施した。ECGを実施したところ、最初の検査と同じ所見であった。心エコーは正常な結果を示した（所見の記載なし）。Day 178に治験薬を一時的に中断した。Day 180に、IPVを中止し、本被験者は完全な胃管による栄養補給を再開した。本被験者は最小の換気設定に忍容性を示し始め、Day 181に抜管を試みた。抜管は失敗し、本被験者は再度挿管された。Day 183に、本被験者は分泌物クリアランスのためボリューム拡散呼吸器に移行した。粘液栓による飽和度低下が認められ、本被験者は従来の換気に戻された。Day 186に、本被験者は抜管に成功した。彼は鼻BiPAP補助及び3%ネブライザーによる治療を行ったが、分泌物の粘度が高いため、Day 192に回数を増やした。本被験者の呼吸状態は改善し、BiPAPをウィーニングした。彼は日中にBiPAPの中断を忍容した。呼吸器ウイルスパネル及び培養物（血液、痰、尿）は、入院中を通じて陰性のままであった。白血球増加は改善し、本被験者は血行動態的に安定した状態を保った。Day 197に、胸部X線検査で心臓後部陰影の増加が認められたが、浸潤物ではなく無気肺の浸潤影の所見であった。Day 198に、本事象は消失したと思われ、本被験者はポータブル人工呼吸器を装着して安定した容態で退院した。本事象により、ポータブル人工呼吸器を本被験者の換気補助に追加し、日中に中断して夜間に連続使用するよう指示した。退院時投薬にはエリスロマイシン及びパラセタモールがあった。退院の前に、緩和ケアの相談を受け、ホスピス介護を調整した。治験薬は一時的中断のままであった。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「心肺停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は以前、「上気道ウイルス感染」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「心肺停止」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のためにGチューブを使用した。発現時の併用薬にはエリスロマイシンがあった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、及び随時使用の咳介助があった。直近のISIS 396443注射から150日後及び初回のISIS 396443注射から212日後のDay 213に、本被験者は、発熱・咳嗽・分泌物の増加を伴う呼吸窮迫を発現し、夜間に増悪していた。さらに、酸素飽和度の値は75%で、それに対して母親が設定を高くして彼

に BiPAP 補助を行った。本被験者は呼吸窮迫の状態が続き、地元の救急科の診察を受けた。受診時、顕著な陥没による過換気が認められたが、嘔吐はなかった。本被験者は肺炎による慢性呼吸不全の急性増悪のため入院した。培養及び臨床検査のため血液を採取した（結果の記載なし）。治療にはサルブタモール及びセフトリアキソンが含まれた。改善は認められず、本被験者は小児科病院に移され、ICU に搬送された。入院時、16/8 に設定して BiPAP 補助を行った。そのとき、本被験者の状態は蘇生処置不要であった。本被験者は発熱し、頻拍、及び低血圧であった。それに対して生理食塩水を 2 回投与したところ、頻拍及び低血圧は改善した。さらに鎮痛のためにモルヒネ及びロラゼパムを複数回投与した。Day 214 に、本被験者は呼吸窮迫が増加した。胸部 X 線で、肺門周囲及び右下葉の陰影が認められた。両親、小児 ICU チーム、及び緩和ケアによる話し合いの後、生命維持が打ち切られた。同日、本被験者は死亡した。死因は肺炎に続発する呼吸不全として報告された。剖検は実施されなかった。「肺炎」は、本被験者の死亡の時点で継続していたと思われた。

「慢性呼吸不全の急性増悪」は致死的であった。治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2000-5145
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
報告された重篤な有害事象：誤嚥イベント［MedDRA PT：誤嚥］、低酸素性虚血性脳症［MedDRA PT：低酸素性虚血性脳症］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男児で、医学的に重要な「誤嚥イベント」により入院を要した重篤な有害事象及び医学的に重要な「低酸素性虚血性脳症」により入院を要した致死的で重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、換算等価用量 12 mg の ISIS 396443 の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には上気道鬱血、嚥下障害、筋力低下、新生児黄疸、陰嚢水瘤、先天性皮膚陥凹、呼吸補助筋の動員、筋緊張低下があった。栄養補給のために経鼻胃（NG）チューブを使用した。本事象発現時点の併用薬には総合ビタミン剤があった。本事象発現時点の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引があった。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15 及び Day 29 の ISIS 396443 の注射を受けた。

直近の ISIS 396443 注射から 4 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 32 日後の Day 33 に、本被験者は、NG チューブによる栄養補給後に「大量吐出」をはじめ、窒息しているように見え、無呼吸になった。本被験者の母親は呼吸管理、吸引、咳介助を開始した。本被験者は呼吸停止し、続いて心停止したため、救急医療サービス（EMS）が到着するまで父親の心肺蘇生法（CPR）によって維持された。EMS の到着後、本被験者は挿管され、エピネフリンを 1 回投与された。本被験者は救急科（ED）に搬送され、心拍数が回復するまで CPR 及び薬物治療が続けられた。ED 到着時、本被験者は無反応、無脈、頻拍で、呼吸は粗かった。換気設定を高くしたにもかかわらず、酸素飽和度の低下が続いた。治験責任医師が診察、血管収縮薬による治療、数サイクルの咳介助又は吸引、その後の BiPAP 装着をアドバイスした。臨床検査結果は、カリウム 5.8 mmol/L（基準範囲：3.5～5.4 mmol/L）カルシウム 6.7 mg/dL（基準範囲：8.5～11.9 mg/dL）、クロール 107 mmol/L（基準範囲：96～107 mmol/L）、ナトリウム 154 mmol/L（基準範囲：136～146 mmol/L）、血液浸透圧 333（基準範囲：280～305）、血中アルブミン 1.6 g/dL（基準範囲：3.5～4.7 g/dL）、血中尿素窒素 4 mg/dL（基準範囲：5～15 mg/dL）、グルコース 845 mg/dL（基準範囲：45～90 mg/dL）、活性化部分トロンボプラスチン 25.2 秒（基準範囲：27.3～36.7 秒）、フィブリノゲン 159 mg/dL（基準範囲：184～404 mg/dL）、プロトロンビン時間 20.8 秒（基準範囲：9.9～13.1 秒）、ヘモグロビン 8.8 g/dL（基準範囲：9.0～14.0 g/dL）、ヘマトクリット 30.3%（基準範囲：32.0%～42.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 75 IU/L（基準範囲：16～43 IU/L）であった。本被験者の胸部 X 線は誤嚥と一致した。連続 24 時間ビデオ脳波は、検出可能な脳活動がないことを示し、その所見は極めて重度の低酸素性虚血性脳症と一致した。本被験者はエピネフリン、重炭酸ナトリウム、カルシウム、ブドウ糖、ホスフェニトイン、レベチラセタム、ドーパミン、マンニトール、クリンダマイシン、インスリン、ミダゾラムを投与された。最終的にドーパミンの投与をや

めた。本被験者は突然に高熱を発現したが（体温の報告なし）、視床下部虚血による可能性が高かった。イブプロフェン及びパラセタモールを投与され、冷却マットレスの上に寝かせられた。Day 34 に、臨床検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 58 IU/L（基準範囲：2～30 IU/L）、乳酸脱水素酵素 4.3（基準範囲：0.9～1.7、測定単位の記載なし）、トロポニン I 1.19 ng/mL（基準範囲：0.00～0.04 ng/mL）であった。Day 35 に、臨床検査で酸素分圧 159 mmHg（基準範囲：74～108 mmHg）であった。同日、家族が呼吸補助の打ち切りを希望し、その後本被験者は死亡した。死因は誤嚥イベント後の低酸素性虚血性脳症として報告された。剖検は実施されなかった。「誤嚥イベント」は、本被験者の死亡の時点で継続していたと思われた。

「低酸素性虚血性脳症」は致死的であった。治験責任医師は、「誤嚥イベント」及び「低酸素性虚血性脳症」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2000-5203
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
報告された重篤な有害事象：神経筋性低換気［MedDRA PT：低換気］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、誤嚥［MedDRA PT：誤嚥］、Nissen 噴門形成術の離開（創傷離開）［MedDRA PT：外科手術不成功］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、上気道ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］、誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤燕性肺炎］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女児で、「神経筋性低換気」、「肺炎」（2 件）、「呼吸窮迫」、「誤嚥」、「Nissen 噴門形成術の離開（創傷離開）」、及び「誤嚥性肺炎」、並びに医学的に重要な「呼吸窮迫」及び「上気道ウイルス感染」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、換算等価用量 12 mg の ISIS 396443 の LP 注射又はシャム処置を受ける。関連する病歴には筋力低下、気管支鏡検査、呼吸補助筋の動員、筋緊張低下、新生児黄疸があった。栄養補給のために胃瘻（G）チューブを使用した。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：神経筋性低換気［MedDRA PT：低換気］

発現時の併用薬は、ラニチジンであった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び随時使用の BiPAP があった。初回の ISIS 396443 注射から 10 日後の Day 11 に、本被験者はうっ血し、分泌物の増加及び酸素飽和度の低下が見られた。本被験者の両親は、咳介助処置及び口腔内吸引によって本被験者の気道を確保することができなかった。酸素飽和度の低下が悪化したため、本被験者は地元の救急科（ED）に搬送され、その後主病院に空輸された。到着時、本被験者は、無熱で安定し、マスクインターフェイス／BiPAP を装着していた。本被験者は室内空気下及び BiPAP 装着で一晩入院した。本被験者の呼吸状態は安定を保ち、感染の兆候はなかった。BiPAP を 1 日 24 時間装着し、「安静」にした。本被験者はそれにうまく耐え、酸素補給を必要としなかった。Day 14 に、本事象は消失したと思われ、肺炎又は発熱のエビデンスもなく本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「神経筋性低換気」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は以前、「神経筋性低換気」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬は、ラニチジン及び総合ビタミン剤であった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。直近

の ISIS 396443 注射から 4 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 18 日後の Day 19 に、本被験者は、右上肺野及び右下肺野の肺炎が X 線で確認され、小児集中治療室（PICU）に搬送された。2 日前、本被験者はかかりつけ医の診察を受け、生後 [redacted] ヵ月のワクチン接種を受けていた。ロタウイルスワクチンが経口で投与されていたのは、母親がそのワクチンをやめさせようとして、看護師に本被験者が経口摂取できない状態であることを知らせる前のことであった。それ以来、本被験者はイライラしてぐずり、酸素飽和度が低下していた（BiPAP 装着時 85%～90%）。Day 18 に BiPAP の設定を 18/4 から 20/4 に上げたところ、酸素飽和度が 90%～93%に改善した。それ以来、本被験者は、酸素飽和度が 70%台～80%台に低下するため BiPAP 装着なしで過ごすことができなくなった。分泌物の増加により、ほとんどひっきりなしに吸引を必要とし、1 日中咳介助を受け、随時用手呼吸をした。Day 19 の定期検査で、本被験者に肺所見異常及び X 線異常が認められ、X 線は右上肺野一部及び右下肺野全体の虚脱とともに右方縦隔偏移及び左肺過膨脹を示した。本被験者は、呼吸窮迫、頻呼吸、呼吸仕事量（WOB）の増大及び肺炎により PICU に入院した。本被験者はピペラシリン/タゾバクタム、アセトアミノフェン、メチルプレドニゾロン、ドルナーゼアルファを投与され、肺洗浄を受けた。右肺野に浸潤影が残り、Day 25 に気管支鏡検査法とともに培養を実施した。気管支肺胞洗浄（BAL）液はライノウイルス陽性であった。入院中、ピペラシリン/タゾバクタムをアモキシシリン/クラブラン酸カリウムに切り替えて合計 14 日間の抗生物質療法を行い、メチルプレドニゾロンをプレドニゾロンに移行して合計 11 日間のステロイド療法を行った。BAL の結果は緑色連鎖球菌（Streptococcus viridans）陽性であった。Day 34 の退院時、本事象は消失したと思われた。本被験者の WOB は正常で、断続的ラ音や喘鳴は認められず、BiPAP 設定を在宅レジメンに戻した。退院時投薬にはブデソニド、アセトアミノフェン、総合ビタミン剤、ラニチジン、コレカルシフェロール、乳酸菌（Lactobacillus）があり、気道クリアランス処置は 1 日 4 回とした。本事象の結果として治験薬を一時的に中断し、Day 36 に再開した。

治験責任医師は、「肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は以前、「神経筋性低換気」及び「肺炎」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬は、ラニチジン、総合ビタミン剤、ブデソニド、コレカルシフェロール、及び不特定（NOS）の乳酸菌（Lactobacillus）であった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。直近の ISIS 396443 注射から 18 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 53 日後の Day 54 に、本被験者は、呼吸窮迫の増大により PICU に搬送された。本被験者は自宅で 2 日間連続して腹式呼吸も含めて呼吸仕事量が増大し、ベースラインと比較して酸素飽和度が低下し（血液酸素飽和度 88%～94%）、心拍数が増加した（160～170 回／分台）。本被験者はさらに、気道分泌物がより濃厚になり始めたが、無熱であった。地元の ED に到着時、G チューブによる栄養補給後の嘔吐のエピソードがあった。本被験者の病人との接触には母親が含まれ、母親はこの 24 時間嘔吐していた。検査結果の異常には白血球数 16,000（測定単位及び基準範囲の記載なし）、及び上肺野無気肺が懸念される胸部 X 線があった。RS ウイルス及びインフルエンザの迅速検査は陰性であった。その後、頻拍、脱水症、体温 38.3°C、粘度の高い分泌物、WOB の増大が認められたため、本被験者は PICU に搬送された。投薬治療にはオンダンセトロン及びイブプロフェンがあった。本被験者はその後、

G チューブによる栄養補給を忍容した。、さらなる発熱及び呼吸機能検査の変化について注意深くモニターされた。本被験者は水分補給され、胸部 PT、咳嗽介助、2 時間ごとの吸引、1 日 2 回のブデソニド噴霧投与を受けた。本被験者はまた、BiPAP 装着も継続した。次の日、気道クリアランスを 4 時間ごとにまでウィーニングした。本被験者はベースラインを超えた BiPAP 補助を必要とし続け、胸部 X 線で右上肺野及び右下肺野の無気肺が認められた。痰培養で発育は認められず、抗生物質療法は開始されなかった。本事象の結果として Day 57 に治験薬を一時的に中断した。Day 60 の胸部 X 線で、右上肺野及び右下肺野の虚脱に変化は認められなかった。改善させるため酸素飽和を開始し、呼吸処置を 6 時間ごとにまでウィーニングした。睡眠中は BiPAP 装着を継続した。また覚醒時、日中は 1 回に 2 時間しか off にしなかった。Day 61 に、肺の炎症に対してプレドニソロン及びドルナーゼアルファの噴霧投与を開始した。Day 62 の胸部 X 線は、無気肺の若干の改善を示した。本事象は Day 64 に消失したと思われ、本被験者は在宅 BiPAP 設定にして退院した。上部消化管画像は閉塞又は逆流のエビデンスがないことを示した。退院時投薬には、プレドニゾン、ラニチジン、アセトアミノフェン、ブデソニド、コレカルシフェロール、ラクトバチルス・ラムノサス（Lactobacillus rhamnosus）、総合ビタミン剤があった。治験薬は Day 93 に再開した。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥［MedDRA PT：誤嚥］、Nissen 噴門形成術離開（創傷離開）［MedDRA PT：外科手術不成功］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は以前、「神経筋性低換気」、「肺炎」、及び「呼吸窮迫」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬は、ラニチジン、総合ビタミン剤、ブデソニド、コレカルシフェロール、不特定の乳酸菌（Lactobacillus）、及びパラセタモールであった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。直近の ISIS 396443 注射から 37 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 72 日後の Day 73 に、本被験者は、呼吸窮迫、上気道感染の症状、嘔吐の頻回のエピソードのため入院した。本被験者は、入院前 3 日間、腹式呼吸も含めて呼吸仕事量が増大し、酸素飽和度が低下し、心拍数が増加し、気道分泌物が濃厚となり、間欠熱があった。入院当日、本被験者は自宅で 5 回嘔吐し、胸部 X 線で右側に無気肺が認められ、誤嚥の懸念が生じた。本被験者は、鼻マスクを用いた連続的な BiPAP 装着及び呼吸療法神経筋プロトコールを受けた。本被験者は胸部 PT、咳嗽助、2 時間ごとの体位ドレナージによる気道クリアランスを必要とした。本被験者はピペラシリン/タゾバクタムを投与されたが、栄養補給不耐容のため、栄養補給を中止した。本被験者は脂質及びブドウ糖を補給された。胃空腸瘻（GJ）チューブを留置され、栄養補給が徐々に再開された。誤嚥性肺炎の臨床エビデンスがないことにより、ピペラシリン/タゾバクタムは 24 時間以内に中止された。本被験者は気道クリアランスを頻回から 4 時間ごとにするためのウィーニングを忍容した。Day 74 に、本被験者の G チューブが交換され、持続的栄養補給を行った。本被験者の呼吸状態は改善したが、下痢を発現した。Day 76 に、血液を含む粘液便が認められたが、これは GJ チューブ留置に続発した可能性があった。本被験者はさらに、GJ チューブ留置後の嘔吐のエピソードもあった。Day 78 に、上部消化管及び小腸フォロースルー試験の結果は正常であり、イレウス又は閉塞のエビデンスはなかった。本被験者のチューブによる栄養補給が再開され、速度は徐々に上

げられた。本被験者はさらなる嘔吐のエピソードを発現し、栄養補給が再度中止された。その後、栄養補給は遅い速度で 3 回目の再開を行い、エリスロマイシンが追加された。Day 79 に、GJ チューブが所定の位置にあることが確認されたが、十二指腸の襞の肥厚も認められ、病因不明の十二指腸炎と一致した。ラニチジンは中止され、パントプラゾールの投与が開始された。Day 81 に、本被験者は大量に嘔吐し、急性低酸素性呼吸不全に陥った。本被験者はバッグマスク換気による呼吸器蘇生法を必要とし、鼻マスクを用いて BiPAP を装着された。呼吸不全は誤嚥イベントに続発したと思われた。本被験者は PICU に移され、連続的な BiPAP 補助を受けた。完全静脈栄養のために末梢挿入中心静脈カテーテルが留置され、チューブによる栄養補給が行われた。

Day 82 に、本被験者は腹腔鏡下噴門形成術を再度受けた。噴門形成は分離されていることがわかり、機能不全であった。修復され、GJ チューブは抜去されたが、G チューブに変更は加えなかった。手術後に G チューブによる栄養補給が再開され、本被験者は良好な忍容性を示した。大量の誤嚥が懸念、及び X 線で変化が認められたため、手術後にピペラシリン/タゾバクタムを再開した。本被験者は 27 mL/時間の目標速度でチューブによる持続的栄養補給を忍容し、嘔吐のさらなるエピソードはなかった。栄養補給は日中にボーラス投与に移行し、夜間は持続的栄養補給とした。忍容性は良好で、栄養補給は 1 日 3 回、1 時間にわたって 80 mL/時間にまで進め、夜間は 34 mL/時間の速度で 12 時間とした。Day 87 に、ピペラシリン／タゾバクタムは中止され、アモキシシリン/クラブラン酸の投与が開始された。神経筋プロトコールは 1 日 3 回まで減らし、覚醒時に BiPAP 装着をやめた。夜間及び昼寝中はトリロジーBiPAP のみを使用した。Day 89 に、本被験者は栄養補給に耐え続け、本事象は消失したと思われた。本被験者は良好な状態で退院し、自宅に戻った。本被験者は Day 64 に予定されていた治験薬を投与されなかった。治験薬は Day 93 に再開された。

治験責任医師は、「誤嚥」、「Nissen 噴門形成術の離開」、及び「呼吸窮迫」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：上気道ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス性上気道感染］

本被験者は以前、「神経筋性低換気」、「肺炎」、「呼吸窮迫」、「誤嚥」、「Nissen 噴門形成術の離開」、及び「呼吸窮迫」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬は、ラニチジン、総合ビタミン剤、オセルタミビル、パラセタモール、不特定の乳酸菌（Lactobacillus）、及びコレカルシフェロールであった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。Day 96 に、父親がインフルエンザ A 型と診断されたため、本被験者はオセルタミビルを投与された。曝露を最小限に抑えるために本被験者は親戚の家に預けられた。直近の ISIS 396443 注射から 9 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 101 日後の Day 102 に、本被験者は上気道ウイルス感染の症状を発現し始め、救急科の診察を受けた。本被験者は嘔吐のエピソードとともに 38.3°C の発熱が認められた。本被験者はその後 PICU に搬送されたが、胸部 X 線で限局性の気腔硬化及び滲出は認められなかった。以前の胸部 X 線の陰影は消失していた。本被験者はピペラシリン/タゾバクタムを 1 回投与されたが、誤嚥又は肺炎が懸念されなかったため、これは継続されなかった。本被験者はさらに生理食塩水とともにカリウムが投与された。PICU では、本被験者はトリロジーBiPAP で室内空気にまで

ウィーニングされ、22/5、速度 30 の設定で連続 BiPAP 装着を一晩中維持された。本被験者は呼吸療法神経筋プロトコールを受けた。これは胸部 PT、咳介助装置、及び体位ドレナージによる 2 時間ごとの気道クリアランスで構成された。翌日、胸部 PT の間隔を 3 時間ごとにした。本被験者は PICU から小児呼吸器科病棟に移された。オセルタミビルを 1 日 1 回の予防的投与から 1 日 2 回の投与に変更したところ、嘔吐のさらなるエピソードはなくなった。インフルエンザ、RS ウイルス、エンテロウイルスのウイルス価は陰性であった。血液培養の増殖は陰性であった。本事象は消失したと思われ、本被験者は Day 105 に良好な状態で退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「上気道ウイルス感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤燕性肺炎］

本被験者は以前、「神経筋性低換気」、「肺炎」、「呼吸窮迫」、「誤嚥」、「Nissen 噴門形成術の離開」、「呼吸窮迫」、及び「上気道ウイルス感染」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現時の併用薬は、総合ビタミン剤、ラニチジン、コレカルシフェロール、及び、不特定の乳酸菌（Lactobacillus）であった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。直近の ISIS 396443 注射から 43 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 135 日後の Day 136 に、本被験者は、肺炎の症状を発現し始め、その後入院した。本被験者は入院前の 5 日間、咳嗽、分泌物の増加、時折の酸素飽和度低下が認められたが、発熱はなかった。入院の 2 日前に低酸素症が認められた。しかし本被験者の咳嗽は良好であり続け、嘔吐もなく栄養補給に耐えた。入院当日、本被験者は呼吸仕事量が増大し、鼻翼呼吸及び腹式呼吸が認められた。評価のため診察を受けたところ、栄養補給後に嘔吐を発現した。本被験者の G チューブは漏れていた。本被験者の父親が本被験者に吸引を開始したが、フォーミュラを嘔吐した。父親は本被験者を横向きにさせ、経口で吸引した。本被験者の酸素飽和度は 80%台半ばまで低下した。咳介助が行われ、大量の分泌物が吸引された。本被験者は病院で完全気道クリアランスを受け、胸部 X 線を実施したところ、慢性の右上葉陰影及び右下葉陰影が認められた。本被験者はさらなる治療のために PICU に搬送されて連続 BiPAP 装着を開始し、誤嚥性肺炎が疑われるためアンピシリン/スルバクタムを投与された。本被験者は呼吸療法神経筋プロトコールによる積極的な気道クリアランスを開始し、翌日改善した。呼吸器系パネル及び痰培養の結果は陰性であった。日中に 1 日最長 30 分の BiPAP の脱着の試行を開始した。Day 140 に、本被験者は非重篤な傾眠（軽度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。左下葉の肺炎が懸念されたため、Day 141 に胸部 X 線を実施した。本被験者に 10 日間のアモキシシリン/クラブラン酸投与を開始した。咳嗽は改善し、本被験者は日中、1 回に 60～120 分間 BiPAP を外された。Day 148 に、本被験者は呼吸療法による治療のタイムオフに加えて、BiPAP を日中最長 3.5 時間外すことに忍容性を示した。。Day 149 に、胸部 X 線が改善し、日中に 7 時間の off BiPAP を忍容した。Day 150 に、本被験者は良好な状態で退院し、「誤嚥性肺炎」は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。Day 261 に、非重篤な傾眠は消失したと思われた。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事

象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は以前、「神経筋性低換気」、「肺炎」、「呼吸窮迫」（2 件）、「誤嚥」、「Nissen 噴門形成術の離開」、「上気道ウイルス感染」、及び「誤嚥性肺炎」のために本試験中に入院したことがあった。栄養補給のために G チューブを使用した。発現点の併用薬は、総合ビタミン剤、ブデソニド、コレカルシフェロール、不特定の乳酸菌（Lactobacillus）、ラニチジン、及びパラセタモールであった。発現時の換気補助には、連日使用の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、BiPAP 装着があった。Day 313 に、本被験者は非重篤な発熱（重度及び治験薬と関連なしと評価された）を発現した。Day 321 に、本被験者は非重篤な胃炎（重度及び治験薬とほとんど関連なしと評価された）を発現した。Day 323 に、非重篤な発熱は消失したと思われた。直近の ISIS 396443 注射から 26 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 323 日後の Day 324 に、本被験者は、夜通し 39.4℃ の発熱があった後に地元の ED の診察を受けた。呼吸処置を増やしたにもかかわらず、本被験者は呼吸器分泌物の増加とともに呼吸仕事量が増大していた。ED での診察時、胸部 X 線で肺炎が認められた。本被験者は小児科病院に移され、PICU に搬送された。入院時の腹部診察で広範性腹部圧痛が認められ、胸部 X 線で小さな左下葉浸潤が認められた。臨床検査では好中球増加による白血球数増加を示した（数値の記載なし）。本被験者はセフトリアキソンを経験的に投与されたが、痰培養がグラム陰性桿菌を示したため、シプロフロキサシンに変更された。入院時痰培養はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）を示したため、本被験者の抗生物質のレジメンはアモキシシリン/クラブラン酸に変更された。本被験者はシュードモナス菌（Pseudomonas）をカバーするためにトブラマイシンを噴霧投与され、併用薬のブデソニドが継続された。本被験者は連続 BiPAP を装着され、上気道分泌物に対して積極的な気道クリアランスを受けた。翌日、本被験者は PICU から一般治療病棟に移された。翌日、好中球増加は軽減した（数値の記載なし）。尿培養で発育は認められず、複数回の血液培養は陰性に戻った。Day 327 に、本被験者は鼻咽頭喉頭鏡検査を受け、声帯の上に気道の病変は認められなかった。追加の投薬治療として、発熱（38～39℃ 台）に対するパラセタモール及びイブプロフェン、胃炎に対する静脈内輸液、パントプラゾール、スクラルファート、ラニチジン、鼻汁に対する硫酸プソイドエフェドリン、並びにシプロフロキサシン及びトブラマイシンがあった。また、胃炎に対しては G チューブによる栄養補給が減らされた。脂質パネルでは脂質欠乏を示したため、脂質を補充された。不特定の血小板機能検査の結果はやや高値となった（詳細不明）。長引く出血が懸念されるため、血液学的検査についての助言を求めた。追加の臨床検査は正常であった。Day 330 に、本被験者は非重篤な高血圧（重度及び恐らく治験薬と関連なしと評価された）を発現した。入院している間に、90～120 mmHg 台（収縮期）及び 60～70 mmHg 台（拡張期）の高血圧が観察され、そのためイスラジピンを急性投与された。本被験者の高血圧は長期にわたる問題として外来診療録に記載された。心エコーと腎臓超音波検査はいずれも正常であった。さらに、分泌物及び少量の痰が薄いピンク色をしていたと同時に、口及び鼻からの出血も認められた。それらはすべて、高い吸気圧力による積極的な吸引及び外傷（赤いゴムカテーテルが鼻にぶつかった）に起因するものであり、それに関しては両親と話し合った。数日後、本被験者は解熱した。上気道分泌物は透明になり始め、日中は BiPAP を外された。本被験者の腹部圧痛は消失し、G チューブによる栄養補給が増加した。退院する前に、本被験者はイスラジピンから切り替えて自宅で使用するためのリシノプリルを開始し、自宅

でアモキシシリン/クラブラン酸の抗生物質療法を完了するよう指示された。鼻の外傷の可能性を低減するために新しい吸引カテーテルを与えられた。Day 331 に、本被験者の両肺はきれいになり、体温は 37.2℃ であった。本被験者は退院し、「肺炎」は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。非重篤な高血圧は Day 383 に消失したと思われた。

治験責任医師は、「肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2000-5205
スクリーニング ID:　2000-S008
生年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 女性
登録日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象:　急性呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]、メタニューモウイルスによる細気管支炎 [MedDRA PT:　細気管支炎]、気管切開治療における医学的経験 [MedDRA PT:　医学的観察]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の黒人女児で、「メタニューモウイルスによる細気管支炎」、「急性呼吸窮迫」、及び「気管切開治療における医学的経験」の入院を必要とする治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は、先天性涙道狭窄、外耳炎、下痢、筋緊張低下、発疹、胃食道逆流性疾患、呼吸補助筋の動員、及び嚥下障害であった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。発症時に使用していた併用薬はニザチジン、ナイスタチン、及び乳酸菌。発症時の換気補助は、徒手的な胸部 PT、カフアシスト、及び吸引を随時使用。

被験者は、発症時にはまだ ISIS 396443 初回注射を受けていなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、ISIS 396443 初回投与を受ける前に、被験者は自宅で酸素飽和度が低下し、80%台の低酸素症、鼻腔開大、蒼白、唇周囲のチアノーゼを呈したため、病院を受診した。その後 BiPAP 装着となり、ウイルス性疾患のため 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に小児集中治療室（PICU）入室となった。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）では、メタニューモウイルス陽性であり、血液培養は陰性であった。同日、BiPAP 装着下で別の PICU に移され、その後呼吸仕事量及び頻呼吸により挿管となった。入院時心電図では洞性頻脈が認められたが、鎮静剤の使用により改善し、胸部 X 線では肺炎に対し陰性の結果であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、胸部 X 線において、肺血管系又は無気肺を示す可能性がある右中肺底部にはっきりしない新たな陰影が確認された。二度の抜管に失敗した後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、PCR 結果においてライノウイルス/エンテロウイルス陽性であり、積極的呼吸器治療を行った。同日、「メタニューモウイルスによる細気管支炎」は回復したと判断された。入院経過中、抜管から BiPAP への切り替えに複数回失敗し、用手的胸部理学療法、及び咳介助による積極的治療を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、気管切開チューブと胃腸管挿入を併用した治療を行った。治療は、オスモチン静注、アセトアミノフェン、オメプラゾール、ラニチジン、マクロゴール、ドクサートナトリウム、サルブタモール、レボサルボタモール、グリコピロレート、フェンタニル、メタドン（疼痛に対し頓用として）であった。同日、「急性呼吸窮迫」は回復したと判断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は、人工呼吸器装着下、及び気管切開チューブと胃管挿入下で、安定した状態で退院となった。同日、「気管切開治療における医学的経験」は回復したと判断された。「急性呼吸窮迫」の事象発現により、被験者は本試験において治験薬の投与を受けなかった。

治験責任医師は、「メタニューモウイルスによる細気管支炎」及び「気管切開治療における医学的経験」は中等度、「急性呼吸窮迫」は重度、いずれの事象も ISIS 396443 初回注射の投与前に発症したため、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、いずれの事象も ISIS 396443 初回注射の投与前に発症したため、治験薬と関連なしと評価した。いずれの事象も報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2000-5265
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　慢性呼吸不全の急性増悪[MedDRA PT: 急性呼吸不全]、粘液栓[MedDRA PT:　気管支分泌物貯留]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人女児で、「慢性呼吸不全の急性増悪」により入院を必要とする重篤な有害事象及び生命を脅かす重篤な有害事象である「粘液栓」に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は発熱、生歯、ライノウイルス感染、無気肺、便秘、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、呼吸補助筋の動員、及び筋緊張低下であった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。発症時に使用していた併用薬は、パラセタモール、サルブタモール、ドクサート、Poly Vi Sol/鉄分、塩化ナトリウム、グリセロール、マクロゴール、ラニチジン、センナ（Senna alexandrina）、及びイブプロフェンであった。発症時の換気補助として用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP 装着をを毎日行っていた。。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に最初のシャム処置を実施した。15 日目、29 日目、64 日目のシャム処置はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した。試験-22 日目に、女児は、ライノウイルス感染に関連する急性呼吸不全により小児集中治療室（PICU）に入院した。家族の報告によると、試験 2 日目の退院後まもなく、BiPAP による補助を必要とする頻度が高まり、気道クリアランスも徐々に増えた。試験 11 日目、最初のシャム処置から 10 日後に、必要酸素量及び呼吸仕事量の増加により入院となり、BiPAP による追加補助が必要となった。入院前の気道クリアランスは 4 時間ごとであったが、入院時、女児は BiPAP なしでは、あまり長い時間呼吸困難が生じることなく過ごすことができなかった。酸素飽和度は 70%台まで低下し、BiPAP による 0.5～1 L の酸素補給が必要となった。女児の母親が分泌物の増加に気づいたが、吸引は困難であった。呼吸器ウイルスパネルの結果は陰性で、胸部 X 線では、肺門周囲、心臓後方の線状陰影が明らかとなったが、限局性浸潤は認められなかった。聴診にて肺は清明であった。評価の結果、併発疾患の疑いはなかったものの、過去の感染から残存する症状があることが考えられた。持続的 BiPAP、酸素補給、及び 4 時間ごとに気道クリアランスを実施した。試験 15 日目にプレドニゾロンによる治療を開始した。試験 38 日目に被験者は、1 日 3 回の BiPAP の短期的中断に耐えられるまで容態が改善したことを受け、PICU から呼吸器科に移された。NG 管栄養法には十分耐えられたが、NG 管による鼻部皮膚の異常を来した。試験 51 日目、成長を促し誤嚥リスクを抑えるため、胃瘻（G）管挿入及び Nissen 胃底部造噴術を実施した。術中合併症は報告されなかった。術後、PICU での管理となった。被験者の容態は安定しており、食事は栄非経口完全栄養法（TPN）で、時折の室内気に切り替えながら BiPAP 使用を継続した。試験 52 日目、TPN を離脱し、時間をかけた継続的栄養補給を開始した。試験 54 日目、被験者は呼吸器科に戻された。栄養供給を、日中はボーラス法に、夜間は継続的栄養法に移行させた。ベースラインの BiPAP 設定を 30 分あたり 16/5（自宅では 12/6）に強化したところ、平熱のままであり容態は安定してい

た。

試験 60 日目、最も直前のシャム処置から 31 日後で最初のシャム処置から 59 日後、呼吸器治療後に呼吸仕事量が増加し、飽和度が 20%に低下した。コード・ブルーが招集され、被験者にマスク換気及び深い吸引を行ないながらの粘液栓の除去をした。チームはベースライン BiPAP に戻そうとしたが、マスクを交換した直後に、2 度目の低酸素発作を来たし、酸素飽和度（%）が 30 台となり、心拍数が 180～190 拍/分に増加したため、吸引及びバッグマスク換気を実施することにした。身体的診察では、左肺野の呼吸音が低下しており、胸壁運動は左右対称ではなかった（右の動きが左より大きかった)。陽圧換気（PPV）を約 3 分間継続したところ、飽和度が回復したため、ベースラインの BiPAP マスク使用に移行したが、吸入酸素濃度（FiO2）が増加した。左側の呼吸音は PPV 後に改善した。胸部 X 線において、両肺の含気は良好で、無気肺は認められなかった。栄養剤 40 mL と空気 40 mL が得られるよう G 管を吸引した。試験 61 日目、事象の「粘液栓」は回復と判断された。女児は 2 日間 PICU に滞在したが、ベースライン BiPAP 使用下で安定していた。試験 62 日目、元の 2～3 時間の BiPAP 中断時間に慣れてきた。試験 71 日目、被験者は、持続的 BiPAP 下で安定した状態で退院となり、1 日を通して 2～3 回の中断にも耐えられた。「慢性呼吸不全の急性増悪」は退院時に回復と判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」は軽度、治験薬と関連なし、「粘液栓」は重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、いずれの事象も治験薬と関連なしと評価した。いずれの事象も報告時には、未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2000-5269
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　肺炎（ライノウイルス性）[MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]、慢性呼吸不全の急性増悪[MedDRA PT:　急性呼吸不全]、RS ウイルス細気管支炎 [MedDRA PT:　RS ウイルス細気管支炎]、呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]、敗血症 - 表皮ブドウ球菌 [MedDRA PT:　ブドウ球菌性敗血症]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人女児で、「肺炎（ライノウイルス性）」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「RS ウイルス細気管支炎」、「呼吸不全」、及び「敗血症-表皮ブドウ球菌」による入院を必要とする重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 の 12 mg 等価換算量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は、筋緊張低下、上気道うっ血、胃食道逆流性疾患、便秘、湿疹、季節性アレルギー、呼吸補助筋の動員、食道－胃底部形成術、不随意性筋収縮、及び喘鳴であった。栄養供給には胃瘻管を用いた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

報告された重篤な有害事象:　肺炎（ライノウイルス性）[MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]

発症時に使用していた併用薬は、イプラトロピウム臭化物、パラセタモール、塩化ナトリウム、マクロゴール、及びオメプラゾールであった。発症時の換気補助として用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP 装着を毎日行っていた。試験 14 日目、ISIS 396443 投与開始から 13 日後に、被験者はウイルス性肺炎の疑いにより入院となった。母親によると、入院の 3 日前に、呼吸数及び分泌物の増加を認め、入院の 2 日前に、39.4°C の発熱をきたし呼吸困難となった。自宅用パルスオキシメーターでは、血中酸素飽和度（SpO2）は 80 台であった。被験者は 38.6°C 発熱で現地の緊急外来（ED）に搬送された。臨床検査の結果、C-反応性蛋白は 62.7 mg/L（基準値: 0.0～8.0 mg/L）で、尿検査においてケトン陽性であった。胸部 X 線の結果、肺容量は正常値上限で、限局性肺炎は認められなかった。肺及び胸膜腔はクリアであった。生理食塩水のボーラス投与や維持静注投与などによる治療が行われた。被験者はウイルス性疾患との診断が下され、呼吸補助を増やし、頻繁に吸引を行う計画で自宅に返された。被験者は呼吸窮迫が持続して頻呼吸となり（呼吸数約 70 回/分）、息詰まりを呈した。現地 ED に再び搬送され、最終的に別の施設に転院となった。ED でのバイタルサインは、血圧 119/75 mmHg、体温 38.5°C、脈拍数 174 拍/分、呼吸数 41 回/分。SpO2 は 97%であった。検査時、被験者はは不快で具合が悪そうであり、透明で活発な大量の鼻腔分泌物が認められた。肺検査の結果、呻吟、鼻翼呼吸、及び陥没呼吸が明らかとなった。聴診では、肺への空気流入が乏しく、対称的な浅い頻呼吸が確認されたが、吸気性又は呼気性の喘鳴は認められなかった。呼吸器ウイルスパネルの結果はライノウイルス陽性であった。発症時の換気補助は、積極的吸引であった。初回治療はイプラトロピウム臭化物や塩化ナトリウム

の吸入などで、この治療により呼吸数が約 60 回/分に減少した。生理食塩水のボーラス投与及びセフトリアキソンの投与も行った。女児は小児集中治療室（PICU）入室となった。PICU 入室時、女児は呼吸不全の状態で、自宅用の経鼻的持続 BiPAP が装着されていた。イプラトロピウム臭化物/アルブテロール及び塩化ナトリウムの持続的吸入によるによる積極的呼吸器治療を行い、用手的胸部理学療法、及び咳介助による換気補助、並びに何度も経肺排出を行った。試験 16 日目、BiPAP を一度に 2～3 時間中断したが、合併症は生じなかった。試験 17 日目、日中に BiPAP の脱着時間を延長したところ、被験者は忍容性を示したが、夜間は BiPAP を持続して装着した。。試験 19 日目、発熱はなく、呼吸数は 29 回/分で、SpO2 は 100%であった。血液培養及び尿培養の結果は陰性であった。同日、両親によるベースライン時の日常使用までの離脱の予定をもって退院となり、事象は回復したと判断された。治験薬は、事象発現により一時的に中断され、不明日に再開となった。

治験責任医師は、「肺炎（ライノウイルス性）」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

慢性呼吸不全の急性増悪[MedDRA PT:　急性呼吸不全]

被験者は、本試験において過去に「肺炎（ライノウイルス性）」による入院歴があった。発症時に使用していた併用薬は、イプラトロピウム臭化物、パラセタモール、塩化ナトリウム、マクロゴール、オメプラゾール、硫酸鉄とビタミン、及びロラタジンであった。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、カフアシスト、吸引、及び BiPAP を毎日行っていた。試験 138 日目、被験者は非重篤なウイルス性胃腸炎（評価 : 中等度、関連なし）を来した。試験 139 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 74 日後で初回投与から 138 日後に、軽度の脱水と呼吸仕事量（WOB）増加が認められたため、酸素濃度を維持するために持続的 BiPAP による補助が必要となった。その後、被験者は入院し、呼吸器クリアランスのため PICU に入室となった。高流量経鼻カニューレへのウイーニングを試みたが、被験者は忍容できなかった。試験 140 日目、非重篤なウイルス性胃腸炎は回復したと判断された。試験 141 日目、被験者は他院に搬送され、そこで持続的 BiPAP の補助を受けた。入院時の身体的診察では、被験者は意識清明で、急性の窮迫は認められなかったが、軽度の脱水が認められた。SpO2 は、酸素療法下で 98%であった。聴診において、肺は清明で、空気流動は良好であった。ラ音、低音性連続性ラ音、又は喘鳴は認められなかった。胃瘻管はクリーンで乾燥しており、挿入部周囲の紅斑や熱感は認められなかった。当初、WOB 増加により経口栄養法は可能ではなかった。胸部 X 線において、右中下葉の斑状陰影が認められ、肺炎より無気肺が考えられた。試験 142 日目、胸部 X 線において、右中下葉の陰影は軽度に改善していた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の培養結果は陰性であった。入院期間中、平熱が持続し、日中の高流量経鼻カニューレ酸素療法及び夜間の BiPAP にウイーニングした。投与されたその他の治療薬は、グリコピロレート、パラセタモール、ブデソニド、塩化ナトリウム（3%）の噴霧吸入液であった。ウイルス性と考えられる蕁麻疹が生じたため、セチリジンを投与した。用手的胸部理学療法と、咳介助の試験的併用を開始したところ、クリアランスが改善した。入院期間中、理学・作業療法サービスも行った。さらに、在宅栄養法を再開したところ、被験者の忍容性は良好であった。試験 147 日目、被験者は安定した状態で退院し、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験医師医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:RS ウイルス細気管支炎 [MedDRA PT: RS ウイルス細気管支炎]、呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]、敗血症 - 表皮ブドウ球菌 [MedDRA PT: ブドウ球菌性敗血症]

被験者は、本試験において過去に「肺炎（ライノウイルス性）」及び「慢性呼吸不全の急性増悪」による入院歴があった。発症時に使用していた併用薬は、イプラトロピウム臭化物、パラセタモール、塩化ナトリウム、マクロゴール、オメプラゾール、硫酸鉄とビタミン、ロラタジン、及びタンパク質サプリメントであった。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP の装着を毎日行っていた。試験 202 日目、被験者は、非重篤な上気道感染（評価：中等度、関連なし）を発症した。試験 237 日目、WOB の増加が認められた。試験 238 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 38 日後で初回投与から 237 日後に、上気道感染の悪化及び呼吸不全により入院となった。まずアモキシシリンが投与されたが、セフトリアキソンに切り替えられ、また発熱に対してはイブプロフェンが投与された。細気管支炎の臨床像が疑われた。呼吸器ウイルスパネルの結果は RS ウイルス陽性であった。サルブタモール、イプラトロピウム臭化物、ドルナーゼアルファなどによる治療が行われた。試験 241 日目、RS ウイルス感染により挿管となった。この間、発熱があり、胸部 X 線は肺炎と一致していたが、菌は特定されなかった。アンピシリン/スルバクタム、クリンダマイシン、ピペラシリン/タゾバクタム、バンコマイシン、臭化グリコピロニウム、アトロピン、レボサルボタモール、及フロセミドによる治療が行われた。試験 251 日目、抜管となり、在宅での BiPAP に離脱となった。試験 252 日目、被験者は、非重篤な無気肺（評価：中等度、関連なし）を来したが、同日治療せずに回復した。試験 265 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 51 日後で初回投与から 264 日後、血液培養は表皮ブドウ球菌陽性で、ピペラシリン/タゾバクタム及びバンコマイシンの投与が再開された。高流量経鼻酸素療法を試みたが 10 日間中断し、その後、室内気吸入を試みた。試験 272 日目、「敗血症-表皮ブドウ球菌」は回復したと判断された。試験 280 日目、被験者は呼吸窮迫の悪化及び発熱を来した。敗血症の精密検査が終了し、RSV が同定された。さらに 48 時間、ピペラシリン/タゾバクタム及びバンコマイシンの投与が行われた。追加の室内気吸入は実施されなかった。試験 284 日目、本被験者は、吸引のための短時間の中断以外は持続的 BiPAP 使用の下、安定した状態で退院となった。同日、「RS ウイルス細気管支炎」及び「呼吸不全」は回復したと判断された。事象発現により、治験薬は一時的に中断され、試験 326 日目に再開された。

治験責任医師は、「RS ウイルス細気管支炎」、「呼吸不全」、及び「敗血症-表皮ブドウ球菌」をいずれも重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2000-5312
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　低酸素症 [MedDRA PT:　低酸素症]、慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT:　急性呼吸不全]、モラクセラ菌性肺炎 [MedDRA PT:　モラクセラ菌性肺炎]、ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎 [MedDRA PT:　細気管支炎]、モラクセラ菌性肺炎 [MedDRA PT:　モラクセラ菌性肺炎]、慢性呼吸不全の急性増悪[MedDRA PT:　急性呼吸不全]、急性呼吸不全 [MedDRA PT:　急性呼吸不全]、ウイルス肺炎 [MedDRA PT:　ウイルス肺炎]、呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人男児で、「低酸素症」の医学的に重要で生命を脅かす重篤な有害事象、並びに「慢性呼吸不全の急性増悪」(2 件)、「モラクセラ菌性肺炎」(2 件)、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、「急性呼吸不全」、「ウイルス肺炎」、及び「呼吸窮迫」の入院を必要とする重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は、肺炎、心室中隔欠損症、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、脳嚢胞、筋力低下、潮紅、食道－胃底部形成術、環状切除、呼吸補助筋の動員、及び筋緊張低下であった。栄養供給には胃瘻（G）管を用いた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

報告された重篤な有害事象:　低酸素症 [MedDRA PT:　低酸素症]

発症時に使用していた併用薬は、ビタミン（詳細不明）及びビタミン D であった。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP の装着を毎日行っていた。試験 6 日目、被験者はパリビズマブ予防接種を受けた。試験 13 日目、男児は 4 種混合ワクチン（ジフテリア/破傷風/百日咳、ヘモフィルスインフルエンザ B 型、ポリオ、インフルエンザ）を受けた。試験 29 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 1 日後で初回投与から 28 日後に、酸素飽和度低下が認められ、酸素飽和度は 23%に減少した。母親の報告によると、男児はうっ血し窮迫しているようであったため、母親が咳介助と吸引を行った。容態が改善し、救急医療隊により病院に搬送となり、そこで低酸素症との診断が下された。救急外来（ER）において、BiPAP 装着となり酸素補給療法が行われた。この時点における呼吸数は 43 回/分で、酸素飽和度は 100%であった。身体検査時の聴診において肺は清明、呼吸は非努力性で、呼吸音は均等であった。胸部 X 線において急性の心肺異常は認められなかった。動脈血ガス（ABG）検査の結果は、pH7.47、二酸化炭素分圧（pCO2）36 mmHg、酸素分圧（pO2）71 mmHg、酸素飽和度 95%、二酸化炭素 21 mmol/L であった。5 時間のモニタリングを実施し、BiPAP による補助を行ったところ忍容した。この日の後半に、自宅でのホスピスケアを行う計画で、軽快した状態で ER 退院となった。事象は回復し

たと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「低酸素症」は重度で、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象: 慢性呼吸不全の急性増悪[MedDRA PT: 急性呼吸不全]、モラクセラ菌性肺炎 [MedDRA PT: モラクセラ菌性肺炎]

被験者は、本試験において過去に「低酸素症」による入院歴があった。栄養供給には胃瘻管を用いた。発症時に使用していた併用薬は、ビタミン、ビタミン D、及びアモキシシリンであった。発症時の換気補助は、。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP の装着を毎日行っていた。入院前の週の試験 34 日目に、被験者は鼻閉、乾性咳嗽、ゆるい便を伴う非重篤なウイルス性上気道感染（中等度で、評価：中等度、関連なし）を来した。その結果、BiPAP を 2 時間以上外していることが困難であったが、飽和度低下や呼吸仕事量（WOB）増加は認められなかった。胃瘻管による栄養法には忍容性があり、尿量は正常であった。軽度の発熱が認められたがパラセタモールで管理可能であった。試験 38 日目、容態が急変し、呼吸努力、呼吸数、心拍数が増加し、激越が出現し、飽和度が低下しそのうち何度かは 80 台まで低下した。試験 39 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 11 日後で初回投与から 38 日後に、被験者は緊急外来（ED）に搬送され、その後、慢性呼吸不全の急性増悪により集中治療室（ICU）入室となった。非重篤なウイルス性上気道感染は回復したと判断された。ER 到着時、BiPAP の設定を在宅時より上げられていた。被験者は、最近、誤嚥性肺炎の懸念から、アモキシシリンを服用したことがわかった。胸部 X 線では、右肺下葉の無気肺を示す可能性が高い、右中肺底部の濃い陰影が認められ、縦隔及び気管は右方向に移動していた。試験 40 日目、挿管が必要となった。1 週間にわたり、容態は安定しており、人工呼吸器を徐々に離脱した。試験 42 日目、気管支肺胞洗浄検査において検体のカタル球菌が増殖していたため、セフトリアキソンとセフジニルによる治療を行った。試験 45 日目、人工呼吸器を設定して圧を調節し、末梢穿刺中心静脈カテーテル（PICC）を留置した。血液培養は陰性であった。その後の 7 日間で、人工呼吸器を徐々に離脱し、試験 48 日目に抜管し、BiPAP に切り替えられた。BiPAP から自宅での管理に離脱となり、肺洗浄を増加した。試験 49 日目、40.2°C の急な発熱が認められた。ひとまずバンコマイシン 及びピペラシリン/タゾバクタムにより治療したところ、平熱に留まった。試験 53 日目、胸部 X 線において、小さな残存陰影はあるものの、右上葉の気腔疾患の空間的な改善が明らかとなった。試験 54 日目、身体的診察では、WOB の若干の増加及び BiPAP を外している間の腹式呼吸とともに、粗い呼吸音がずっと認められたが、被験者は楽な様子であった。改善するまで自宅での BiPAP の使用及び高張食塩水噴霧吸入による治療を継続し、長期挿管のため使用していたロラゼパム及びメタドンは離脱するようにとの指示を受けて、自宅退院となった。「モラクセラ菌性肺炎」は試験 45 日目に回復したと判断され、「慢性呼吸不全の急性増悪」は試験 54 日目に回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」及び「モラクセラ菌性肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象: ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎 [MedDRA PT: 細

気管支炎]、モラクセラ菌性肺炎 [MedDRA PT: モラクセラ菌性肺炎]、慢性呼吸不全の急性増悪 [MedDRA PT: 急性呼吸不全]

被験者は、本試験において過去に「低酸素症」、「慢性呼吸不全の急性増悪」、及び「モラクセラ菌性肺炎」による入院歴があった。栄養供給には胃瘻管を用いた。発症時に使用していた併用薬は、ビタミン、ビタミン D、塩化ナトリウム、ヒドロコルチゾン、サルブタモール、及び軟化剤と保護剤であった。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP の装着を毎日行っていた。。試験 93 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 11 日後で初回投与から 92 日後に、被験者は、肺炎及び呼吸器感染に続発する慢性呼吸不全の急性増悪により入院となり、挿管が必要となった。分泌物及び WOB の増加により、自宅で呼吸器治療がより頻繁に必要となっており、咳嗽及び発熱が 1 日続いていた。PICU 入室となり、機械的換気が行われた。血液培養は陰性であったが、気管支培養は、モラクセラ増殖及びレンサ球菌肺炎に対し陽性であった。呼吸器ウイルスパネルの結果はライノウイルス及びエンテロウイルスに対し陽性であった。試験 94 日目、動脈血ガス検査の結果は、pH 7.29（基準値: 7.35～7.45）、pCO2 35 mmHg（基準値: 35～45 mmHg）、pO2 52 mmHg（基準値: 80～110 mmHg）、酸素飽和度 83%（基準値: 95%～98%）、過剰塩基 -9 mm/L（基準値: -2～2 mm/L）、炭酸水素 16.7 mmol/L（基準値: 22～29 mmol/L）であった。試験 98 日目、Port-a-Cath が装着された。当初、バンコマイシンが投与されたがその後セフトリアキソンに切り替えられた。試験 103 日目、抜管となり、BiPAP 装着となった。忍容性は良好であったが、分泌物が増加し続け、度重なる呼吸器治療が必要となった。追加の治療薬は、ミダゾラム、モルヒネ、メタドン、及びロラゼパム。試験 104 日目、動脈血ガス検査の結果は、pH 7.38、pCO2 36 mmHg、pO2 37 mmHg、酸素飽和度 70%、過剰塩基 -4 mm/L、炭酸水素 21.1 mmol/L。「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」及び「モラクセラ菌性肺炎」は、試験 107 日目に回復したと判断された。試験 108 日目、ベースライン値まで改善し、BiPAP 装着及びアモキシシリン-クラブラン投与下で自宅退院となった。「慢性呼吸不全の急性増悪」は回復したと判断された。発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」、「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、及び「モラクセラ菌性肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象: 急性呼吸不全 [MedDRA PT: 急性呼吸不全]、ウイルス肺炎 [MedDRA PT: ウイルス性肺炎]

被験者は、本試験において過去に「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、「低酸素症」、「慢性呼吸不全の急性増悪」（2 件）、及び「モラクセラ菌性肺炎」（2 件）による入院歴があった。栄養供給には胃瘻管を用いた。発症時の併用薬は、ビタミン、ビタミン D、ヒドロコルチゾン、サルブタモール、ラクトバチルス アシドフィルス菌、ロラゼパム、塩化ナトリウム、及びマクロゴールであった。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP の装着を毎日行っていた。試験 137 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 55 日後で初回投与から 136 日後に、被験者は WOB 増加により入院となった。6 日前に、被験者は、発熱及び心拍数増加を来して、かかりつけ医の診察を受けており、その際に急性中耳炎（AOM）との診断を受け、アモキシシリン/クラブラン酸を処方されていた。WOB 増加及び咳嗽が継続していたため、入院

の 4 日前に胸部 X 線及び呼吸器ウイルスパネル試験を受けていた。胸部 X 線では特記すべきことはなく、ウイルスパネルの結果はライノ/エンテロウイルス陽性であった。若干の改善は認められたものの、24 時間で 2 時間ごとのカフアシストを要する WOB 増加を来し始めたため、入院となった。病院では、平熱であったが、中等度の陥没呼吸、呼気性呻吟、両肺の粗い含気音、頻脈を伴う軽度呼吸窮迫が認められ、これは生理食塩水の IV ボーラス投与後に改善した。被験者は PICU 入室となり、BiPAP の使用が長くなり、モルヒネ、ロラゼパム、アセトアミノフェン、3%塩化ナトリウム吸入による治療、咳介助、及び用手的胸部理学療法を受けた。頻脈の懸念があったため（値の記載なし）サルブタモールは中断した。さらに、アセチルシステインを治療レジメンに追加した。AOM に対してはアモキシシリン/クラブラン酸を継続した。胸部 X 線の結果、恐らく基礎疾患であるウイルス性疾患や無気肺による過膨脹及び両肺門周囲の線状陰影が明らかとなった。試験 138 日目、動脈血ガス検査では、pH 7.30、pCO239 mmHg、pO2 40 mmHg、炭酸水素 19.5 mmol/L、酸素飽和度 74%、過剰塩基-7 mm/L（基準値の記載なし）であった。試験 140 日目に再度胸部 X 線を実施した結果、引き続き肺門周囲の陰影を伴う過膨張肺及び右肺上葉の板状無気肺が確認された。PICU 経過記録には、呼吸不全はウイルス性肺炎に続発と記載されていた。BiPAP の使用は減少、試験 141 日目に、ほぼ自宅での管理状態に戻るまでの BiPAP 使用状況となり、退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。事象の急性中耳炎は継続中である。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」及び「ウイルス肺炎」をそれぞれ重度及び中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]

被験者は、本試験において過去に「ライノウイルス/エンテロウイルス細気管支炎」、「低酸素症」、「慢性呼吸不全の急性増悪」（2 件）、「モラクセラ菌性肺炎」（2 件）、「急性呼吸不全」、及び「ウイルス肺炎」による入院歴があった。栄養供給には胃瘻管を用いた。発症時の併用薬は、ビタミン、ビタミン D、ヒドロコルチゾン、サルブタモール、ラクトバチルス アシドフィルス菌、グリコピロニウム臭化物、アセチルシステイン、塩化ナトリウム、及びマクロゴールであった。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP の装着を毎日行っていた。試験 237 日目、被験者は、非重篤な耳感染（評価：中等度、関連なし）を来した。38.9°C の発熱を呈していたため、かかりつけ医を受診し、セフジニルが投与された。試験 245 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 69 日後で初回投与から 244 日後に、被験者は呼吸窮迫により入院した。感冒様症状を呈しており、この症状が悪化したため、自宅での BiPAP 及び酸素療法を増強することで治療した。自宅では家族全員が同様の症状を来していた。入院時の身体的診察において、WOB 増加、軽度の呼吸窮迫を伴う持続的な頻脈、及び両側性の断続性ラ音が認められた。バイタルサインは、心拍数 175 拍/分、呼吸数 32 回/分、体温 37.8°C、及び酸素飽和度 96%であった。胸部 X 線の結果、恐らく右肺上葉無気肺が増悪していることが示された。被験者は、サルブタモール、生理食塩水、胸部 PT、及びカフアシスト（4 時間ごと）からなる自宅でのクリアランス治療を継続し、また自宅でのグリコピロニウム臭化物（口内分泌物用）及びセフジニルの投与も継続した。入院期間中、WOB 及び頻脈は改善した。試験 247 日目、自宅用 BiPAP に離脱となり、ベースラインでの呼吸状態を維持した。同日、非重篤な耳感染は回復と判断された。試験 248 日目、被験者は退院となり、「呼吸窮迫」は回復と判断された。事象発現による治験薬による措置は行われな

かった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2000-5324
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　急性低酸素性呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]、ウイルス性肺炎 [MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]、細気管支炎 [MedDRA PT:　細気管支炎]、ライノウイルス [MedDRA PT:　ライノウイルス感染]、呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]、慢性呼吸不全の急性増悪[MedDRA PT:　急性呼吸不全]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の黒人男児で、「急性低酸素性呼吸不全」、「ウイルス性肺炎」、「細気管支炎」、「ライノウイルス」、「呼吸窮迫」の入院を必要とする重篤な有害事象、並びに医学的に重要で生命を脅かす「慢性呼吸不全の急性増悪」に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 の 12 mg 等価換算量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は便秘、嚥下障害、筋力低下、呼吸補助筋の動員、環状切除、筋緊張低下、不随意性筋収縮、及び反射消失であった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、64 日目、183 日目、302 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

報告された重篤な有害事象:　急性低酸素性呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]、ウイルス性肺炎 [MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]

発症時の併用薬はビタミン D。発症時の換気補助は毎日の吸引であった。試験 12 日目、ISIS 396443 初回投与から 11 日後に、被験者は急性呼吸窮迫を発現し始め、ライノウイルスによる急性呼吸不全のため入院となった。胸部 X 線の結果、右上葉の浸潤が明らかとなり、肺炎よりは誤嚥と考えられた。挿管及び人工呼吸器装着となり、酸素補給が行われた。同日、事象発現により、治験薬は一時中断となった。試験 18 日目、被験者は非代償性の分泌物増加、及び非重篤な敗血症（評価：重度、関連なし）を来した。喀痰検査では、カタル球菌及びプチダ菌に対し陽性であった。セフタジジムなどによる治療が行われた。試験 19 日目、Nissen 胃底部造嚢術による胃瘻管挿入を行った。試験 24 日目、抜管を試みたが成功しなかった。試験 28 日目、非重篤な有害事象の敗血症は回復したと判断された。試験 39 日目、再度抜管を試みたが成功せず、これにより気管切開となった。気管切開を実施後、容態は、機械的換気下で安定した状態となった。抜管の失敗は、基礎疾患の進行によるものと考えられた。試験 40 日目、被験者は、喀痰検査で判明したメチリシン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）に続発する非重篤な細菌性気管炎（評価：中等度、関連なし]を来した。当該事象に対しナフシリンなどにより治療を行った。試験 51 日目、気管炎に対し 10 日間のナフシリン治療を終了した。試験 52 日目、鎮静及び病院の人工呼吸器から徐々に離脱した後に、自宅用人工呼吸器を装着した。試験 56 日目、分泌物増加が認められた。喀痰検査の結果、MSSA の残留が明らかとなり、セファレキシンによる治療を行った。試験 57 日目、胸部 X 線において、肺はクリーンであった。試験 58 日目、被験者は非重篤な有害事象の呼吸性アル

カローシス（評価：中等度、関連なし）を発症したが、人工呼吸器を調節した後の試験 64 日目に回復した。試験 66 日目、非重篤な細菌性気管炎は回復したと判断された。試験 80 日目、被験者は非重篤なストーマ部紅斑（評価：軽度、関連なし）を発症した。入院期間中の不明日時に、発声できるように Passy Muir バルブの留置が試みられたが、被験者は忍容できなかった。試験 81 日目、容態は臨床的に安定しており、分泌物又は呼吸仕事量（WOB）の増加は認められず、気管切開部位の紅斑も認められなかった。非重篤なストーマ部紅斑は回復したと判断された。同日、「急性低酸素性呼吸不全」は回復したと判断され、被験者は、人工呼吸器装着下、また 24 時間体制の熟達した在宅看護下で自宅退院となった。「急性低酸素性呼吸不全」の回復とされた。本報告時点で、「ウイルス性肺炎」は継続中であった。治験薬は一時中断されたままである。

治験責任医師は、「急性低酸素性呼吸不全」及び「ウイルス性肺炎」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、いずれの事象も治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象: 細気管支炎 [MedDRA PT: 細気管支炎]、ライノウイルス [MedDRA PT: ライノウイルス感染]

被験者は、本試験において過去に「急性低酸素性 呼吸不全」及び「ウイルス性肺炎」による入院歴があった。栄養供給には NG 管を用いた。発症時の併用薬は、ドクサートナトリウム、ビサコジル、グリコピロニウム臭化物、ブデソニド、イプラトロピウム臭化物、マルチビタミン剤/ミネラル、パラセタモール、バシトラシン、サルブタモール、マクロゴール、及び塩化ナトリウムであった。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP の装着を毎日行っていた。。試験 82 日目、非重篤な気道うっ血（評価：中等度、関連なし）が認められた 。被験者は、分泌物増加及びうっ血を呈しており、酸素飽和度は 50%に停止し、口周囲チアノーゼも認められた。呼吸数は 80 台で、心拍数は 160～180 拍/分（bpm）であった。在宅で呼吸器治療を行ったが成功しなかった。試験 85 日目、ISIS 39643 初回投与から 84 日後に、呼吸窮迫、低酸素症、頻脈、及び頻呼吸（値の記載なし）により、再入院となった。バイタルサインは体温 36.5°C、脈拍数 149bpm、血圧 111/76 mmHg であった。パルスオキシメトリにおいて SpO2 は 98%であった。検査時に、低音性連続性ラ音及び陥没呼吸が認められた。喘鳴は認められなかった。同日、被験者は、非重篤な細菌性気管炎（評価：重度、関連なし）を発症した。臨床検査所見は、呼吸器ウイルスパネルでのライノウイルス陽性などであった。喀痰培養では MSSA 陽性で、菌定着を示していると推定された。まず、人工呼吸器を装着させ、大量の分泌物を吸引した後に、徐々に血液ガス濃度が改善した。胸部 X 線では、急性の心肺異常は認められなかった。被験者は小児集中治療室（PICU）に移された。パラセタモール及び（気管痛に対し）リドカインなどによる治療を行った。自宅での治療薬投与は継続された。試験 87 日目、頻呼吸及び頻脈は軽快しており、被験者は平熱を維持し、臨床検査値は安定していた。試験 88 日目、気管切開チューブを交換した。同日、「細気管支炎」及び「ライノウイルス」は回復したと判断され、安定した状態で、24 時間体制の在宅看護下での、自宅退院となった。発現により、治験薬は一時的に中断されたままである。試験 92 日目、非重篤な細菌性気管炎は回復したと判断された

治験責任医師は、「細気管支炎」及び「ライノウイルス」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価さ

れた。

報告された重篤な有害事象:　呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]

被験者は、本試験において過去に「急性低酸素性 呼吸不全」、「ウイルス性肺炎」、「細気管支炎」、及び「ライノウイルス」による入院歴があった。発症時の併用薬は、グリコピロニウム臭化物、バシトラシン、塩化ナトリウム、ビサコジル、グリセロール、サルブタモール、マルチビタミン剤/ミネラル、イプラトロピウム臭化物、ドクサートナトリウム、パラセタモール、マクロゴール、及びブデソニドであった。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP の装着を毎日行っていた。試験 102 日目、ISIS 396443 初回投与から 101 日後、被験者は呼吸窮迫により入院となった。かかりつけ医助手の報告によると、被験者は頻呼吸を来たしており、前日に酸素補給を増加したが効果がなかった。軽度の鼻漏も認められ、恐らく発熱もしていたが咳嗽はなかった。バイタルサインは、体温 36.5°C、脈拍数 165 bpm、呼吸数 66 回/分、血圧 98/77 mmHg。酸素飽和度は 93%であったが、吸入酸素濃度（FiO2）[室内気]は 21%であった。身体的診察において、肺はクリーンで、陥没呼吸及び機械的呼吸音は認められず、含気は良好であった。血液ガスや胸部 X 線などの臨床検査結果において、特記すべきことはなかった（値や所見は得られていない）。ウイルス検査の結果は陰性であった。気管切開チューブを変更し、病院の人工呼吸器を装着させたところ、顕著に改善した。耳鼻咽喉科医が被験者の気管切開チューブを評価し、位置は正しかったと述べた。肺のコンサルタント医は、被験者は入院した晩にすぐに在宅人工呼吸器の使用に戻り、一晩中継続して安定していたと述べた。チャイルドシート検査を実施したところ、検査が終わる頃に分泌物増加が認められ、適切な酸素化を達成するのに吸引が必要となった。試験 103 日目、事象は回復したと判断され、被験者は、飽和度が低下している気管の治療とモニタリング継続の推奨をもって、人工呼吸器使用下で退院となった。事象発現による治験薬による措置は行われなかった（あらかじめ中断）。試験 155 日目に治験薬が再開された。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　慢性呼吸不全の急性増悪[MedDRA PT:　急性呼吸不全]

被験者は、本試験において過去に「急性低酸素性呼吸不全」、「ウイルス性肺炎」、「細気管支炎」、「ライノウイルス」、及び「呼吸窮迫」による入院歴があった。経鼻胃管を用いて栄養補給を行っていた。発症時の併用薬は、グリコピロニウム臭化物、バシトラシン、塩化ナトリウム、サルブタモール、マルチビタミン剤/ミネラル、イプラトロピウム臭化物、ドクサートナトリウム、パラセタモール、マクロゴール、及びブデソニドであった。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP の装着を毎日行っていた。試験 194 日目、体温は 37.8°C で、軽度の WOB 増加及び黄色がかった気管分泌物が認められた。被験者は、小児呼吸器クリニックで診察を受け、急性中耳炎及び気管炎の疑いによりアモキシシリン及びパラセタモールの投与が開始された。その後、平熱となったが、WOB 増加は継続しており、呼吸数は増加した。試験 196 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 19 日後で初回投与から 195 日後に、母親が通常どおり気管切開チューブを交換しようとしたが、新しいチューブを留置できなかった。被験者はチアノーゼを来し、酸素飽和度は 50 台に低下し、意識を失った。数分後、在宅看護師が気管切開チューブを留置し、バッグバルブマスクにて 100%酸素を供給した。被験者は意識を回復したが、鼻腔

開大及び陥没呼吸が続いた。呼吸窮迫により緊急外来（ED）受診となった。ED 滞在時、鼻腔開大及び陥没呼吸をしており、濃い白色の気管分泌物が認められた。吸引を行ったが WOB は改善しなかった。身体的診察において、呼吸数は 52 回/分、両側性の粗い呼吸音、肋骨下の陥没呼吸、腹式呼吸、鼻腔開大、透明な鼻漏、口からの透明な薄い分泌物が確認された。臨床検査結果では特記すべきことはなかった。胸部 X 線では、肺門周囲、左心後後方の陰影が増しており、誤嚥性肺炎よりは感染症が懸念された。被験者は PICU 入室となった。試験 197 日目、気管吸引物をグラム染色した結果、グラム陰性双球菌の中等度の増殖が明らかとなった。IV 輸液、パラセタモール、イプラトロピウムとサルブタモールの噴霧吸入、塩化ナトリウム吸入、アンピシリン/スルバクタムなどによる治療を行った。試験 199 日目、事象は回復したと判断され、被験者は退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、本報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2000-5418
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　A 型インフルエンザ肺炎 [MedDRA PT:　インフルエンザ性肺炎]、呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症のアジア系女児が発症した医学的に重要な「呼吸不全」及び「A 型インフルエンザ肺炎」の重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は、呼吸補助筋の動員動員、筋力低下、筋緊張低下、及び不随意性筋収縮であった。栄養供給には胃瘻管を用いた。発症時に使用していた併用薬は、硫酸鉄/ビタミンであった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、及び随時の咳介助であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

試験 108 日目、被験者は非重篤なインフルエンザ（評価：中等度、関連なし）を発症した。試験 113 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 49 日後で初回投与から 112 日後に、被験者は呼吸器のうっ血を伴うインフルエンザの悪化を認め、呼吸努力が増加した。市中におけるアウトブレイクによる「A 型インフルエンザ肺炎」が疑われた。検証的な臨床検査は実施されなかった。被験者は、呼吸管理のため、また訪問看護支援を受けていたため自宅滞在であり、「蘇生処置不要」が表明されていた。当初、自宅における 2 L の酸素供給での酸素飽和度は 96%であった。左下葉に喘鳴があり、ロラゼパム、サルブタモール噴霧吸入、プレドニゾロン、モルヒネなどによる治療を行った。肺に断続性ラ音はなく、酸素飽和度を高く維持できた。試験 113 日目以降、容態が悪化し始め、左下葉の断続性ラ音、全肺葉の喘鳴が認められ、呼吸数 80 回/分、心拍数 179 拍/分、酸素飽和度 85%で間欠的な下落もみられた（値は報告されていない）。試験 114 日目、被験者は自宅で死亡した。死因は、A 型インフルエンザ肺炎に続発する呼吸不全と報告された。剖検は実施されなかった。「A 型インフルエンザ肺炎」は被験者の死亡時点で未回復と判断された。

「呼吸不全」は致死的であった。治験責任医師は、「呼吸不全」及び「A 型インフルエンザ肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2002-5290
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　呼吸停止 [MedDRA PT:　呼吸停止]、呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]、ライノ/エンテロウイルス肺臓炎 [MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]、混合型細菌性肺炎

[MedDRA PT:　細菌性肺炎]、誤嚥性肺炎 [MedDRA PT:　誤嚥性肺炎]
非重篤な注目すべき有害事象:　右膝蜂巣炎 [MedDRA PT:　蜂巣炎]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人女児で、「ライノ/エンテロウイルス肺臓炎」、「混合型細菌性肺炎」、「誤嚥性肺炎」、生命を脅かす「呼吸不全」、及び医学的に重要な「呼吸停止」の入院を必要とする重篤な有害事象、並びに「右膝蜂巣炎」の注目すべき非重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は、栄養補給障害、拘束性肺疾患、寝汗、関節拘縮（両膝両足の拘縮）、不随意性筋収縮、筋緊張低下、反射消失、火炎状母斑、胸郭変形、及び呼吸補助筋の動員（複式呼吸及び奇異呼吸）であった。栄養供給には胃瘻（G）管を用いた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

報告された重篤な有害事象:　呼吸停止 [MedDRA PT:　呼吸停止]

発症時の併用薬は、硫酸鉄/ビタミンであった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、及び BiPAP 装着、並びに随時の咳介助であった。試験 25 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 10 日後で初回投与から 24 日後に、腹臥位になった際に、被験者は突如無呼吸発作を来した。異常挙動、発熱、咳嗽、嘔吐、又は下痢は呈しておらず、発現前に病人と接触もしていなかった。救急医療隊（EMS）が到着する前に 3 分間の心肺蘇生（CPR）が行われた。EMS 到着時にはベースライン状態に戻っていた。EMS の評価では、脈拍数は良好であったが、末期呼吸を呈していた。病院への搬送中に、バッグバルブマスクにて換気を行った。緊急外来では、被験者は自力で呼吸しており、酸素飽和度は、経鼻カニューレからの 3 L の酸素療法下で 90%後半であったと報告された。同日、被験者は安定した状態で小児集中治療室（PICU）に移された。自力呼吸ではあったが、軽度に窮迫しているようであった。胸部 X 線では肺門理の増強が示されたが、硬化や気胸は認められなかった。臨床検査結果は、白血球（WBC）数 20.4 × 109/L（基準値: 6.3 × 109 ～ 12.6 × 109/L）であった。感染の臨床兆候は認められなかった。被験者は観察のため一晩入院となり、自宅用 BiPAP 装着及び対症療法を行うこととなった。呼吸停止発作は、腹臥位になったことによる気道閉塞が原因と疑われた。治療薬は疼痛に対するアセトアミノフェンなどであった。試験 26 日目、事象は回復したと判断され、被験者は安定した状態で退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「呼吸停止」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　呼吸不全 [MedDRA PT:　呼吸不全]

被験者は、本試験において過去に「呼吸停止」による入院歴があった。発症時の併用薬は、硫酸鉄/ビタミンであった。栄養供給には胃瘻管を用いた。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP 装着であった。試験 35 日目、ISIS 396443 の最も直前の投

与から 6 日後で初回投与から 34 日後に、被験者は非重篤な胃食道逆流性疾患（GERD。評価：軽度、ほとんど関連なし）を発症し、喉頭痙攣を伴う誤嚥又は逆流により無反応となり、その後無呼吸となった。呼吸音は不規則で、唇は青灰色となり、その後反応しなくなった。末梢毛細血管の酸素飽和度は 20%であった。母親が咳介助を行ったが効果はわずかで、BiPAP による補助を行った。CPR を実施したところ、顔色が戻り覚醒した。EMS 到着時、被験者はベースライン状態に戻っていた。同日、観察継続のため入院となった。身体的診察では、鼻腔開大を伴う呼吸窮迫、軽度の低音性連続性ラ音、及び頻呼吸（呼吸数 140 回/分）が明らかとなった。臨床検査結果は、白血球 13.9 × 109/L（基準値: 6.3 × 109～12.6 × 109/L）、単球 1.4%（基準値: 3.3%～15.5%）、好中球絶対数 7.5 × 109/L（基準値: 1.4 × 109～5.2 × 109/L）、単球絶対数 0.2 × 109/L（基準値: 0.3 × 109～1.5 × 109/L）、 好酸球絶対数 0.4 × 109/L（基準値: 0.0 × 109～0.2 × 109/L）であった。血液ガス分析の結果は、動脈酸素分圧 123 mmHg（基準値: 65～75 mmHg）であった。試験 36 日目、血液ガス検査において、肺胞気動脈血酸素比 0.61（基準値: 21～28）で、動脈中の総二酸化炭素は 24.6 mmol/L（基準値: 19.0～24.0 mmol/L）であった。胸部 X 線では、肺門・気管支周囲の軽度な肺門理の増加が持続しており、それは特に右上肺門部で認められた。引き続き BiPAP による補助を一昼夜行った。ランソプラゾール、イプラトロピウム、ラニチジンなどの治療薬が投与された。同日、「呼吸不全」は回復したと判断され、退院となった。退院時に、緩和ケアが推奨された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。非重篤な GERD は、本報告時点において継続中とされた。

治験責任医師は、「呼吸不全」は重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

非重篤な注目すべき有害事象: 右膝蜂巣炎 [MedDRA PT: 蜂巣炎]
報告された重篤な有害事象: ライノ/エンテロウイルス肺臓炎 [MedDRA PT: ウイルス性肺炎]、混合型細菌性肺炎 [MedDRA PT: 細菌性肺炎]、誤嚥性肺炎 [MedDRA PT: 誤嚥性肺炎]

被験者は、本試験において過去に「呼吸停止」及び「呼吸不全」による入院歴があった。試験 150 日目に被検者の胃瘻管のサイズを上げた。発症時の併用薬は、硫酸鉄/ビタミン、マクロゴール及びエリスロマイシンであった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP 装着であった。試験 192 日目、被検者は頻脈（170 拍/分）となり、酸素飽和度が 80 台半ばに低下し、分泌物が増加した。また、両親が、咳介助をしているときに、胃瘻管から褐色物の斑点が出たことに気づいた。被験者は 38.2°C の発熱を呈しており、緊急外来に運ばれた。試験 193 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 10 日後で初回投与から 192 日後に、PICU 入室となった。被験者は継続して容態が悪く、大量の口内分泌物に対し頻繁な吸引及び気道クリアランスを行った。呼吸機能は改善し、容態は回復に向かった。同日、右足に発赤し腫れの生じている紅斑が認められた。右膝の蜂巣炎と診断され、まず、セフトリアキソン/リドカイン及びクリンダマイシンによる治療が行われた。試験 196 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 13 日後で初回投与から 195 日後に、被検者は急性代償不全を発症した。胸部 X 線において、無気肺の悪化及び粘液栓のエビデンスが認められた。混合型細菌性肺炎との診断がくだされ、これにより入院延長となった。再び容態が悪くなり、継続して気道クリランス及び高張食塩水/サルブタモールの吸入投与を行った。試験 200 日目、事象の右膝蜂巣炎は回復したと判断された。試験 201 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 18 日後で初回投与から 200 日後に、誤嚥を発症し、吸入酸素

濃度及び呼気気道陽圧を増加させる必要が生じた。誤嚥性肺炎と診断され、これによりさらに入院延長となった。咳介助、及び 4 時間ごとの用手的胸部理学療法と合わせて、吸入器のクリアランスを増やした。また、被検者が嘔吐発作を複数回来していたことも報告された。試験 206 日目、胃瘻管を胃空腸吻合チューブに交換した。被験者は、クリンダマイシンとパラセタモール、ジフェンヒドラミン、セフジニル、イブプロフェン、アモキシシリン/クラブラン、及びサルブタモールによる継続的治療を受けた。試験 207 日目、容態は改善し、PICU から退室となった。試験 213 日目、事象は回復したと判断され、被検者は退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「ライノ/エンテロウイルス肺臓炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。治験責任医師は、「右膝蜂巣炎」はを軽度、治験薬と多分関連ありと評価した。治験依頼者による事象の評価は得られていない。治験責任医師は、「混合型細菌性肺炎」及び「誤嚥性肺炎」を重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。「ライノ/エンテロウイルス肺臓炎」、「混合型細菌性肺炎」、及び「誤嚥性肺炎」は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2002-5344
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　慢性呼吸不全の急性増悪[MedDRA PT:　急性呼吸不全]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人女児で、生命を脅かす「慢性呼吸不全の急性増悪」の入院を必要とする重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は、不随意性筋収縮、高ビリル瓶血症、反射消失、関節拘縮、筋緊張低下、斜頚、キャンベル・ドゥ・モルガン斑、胃瘻造設術、及び食道－胃底部形成術であった。栄養供給には胃瘻管を用いた。発症時の併用薬は、硫酸鉄/ビタミン、ベンゾカイン、グリセロール、及びマクロゴールであった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、BiPAP、吸引、及び咳介助であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に最初のシャム処置を実施した。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目のシャム処置はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

試験 182 日目、最も直前のシャム処置から 118 日後で最初のシャム処置から 181 日後に、被検者は低酸素状態となり、嗜眠を発症した。吸引を行い、BiPAP を装着した。低酸素症が持続したため、救急医療隊が呼ばれた。吸引、BiPAP、及び酸素療法を行った後、低酸素症は消失した。緊急外来でさらに 2 度の低酸素発作が生じ、分泌物増加も伴ったため、吸引を行い、吸入酸素濃度（FiO2）を上昇させた。検査時、被験者は意識清明で、バイタルサインは、血圧 129/93 mmHg、脈拍 169 拍/分、体温 36.1°C、酸素飽和度 98%であった。被検者は自発呼吸をしていたが、激越時にやや「シーソー」呼吸を呈していた。呼吸音は粗いが均等であった。さらに、試験 15 日目以降、奇異呼吸も呈しており（評価：軽度、ほとんど関連なし）、試験 56 日目以降は口内分泌物が増加していた（評価：軽度、ほとんど関連なし）。脈は反跳脈で、点状出血が上肢に認められた。その後、被検者は慢性呼吸不全の急性増悪により、また吸引の必要性が増したため、小児集中治療室に入室となった。ウイルスポリメラーゼ連鎖反応検査の結果は陰性であった。胸部 X 線では、右肺門から伸びた亜区域性無気肺及び過膨脹が認められたが、限局性浸潤は認められなかった。当初、経口では何も投与を受けず、維持静注投与による治療を受けた。BiPAP、咳介助、クリアランスのための深い吸引を行ったところ、呼吸の状態が改善した。また、ラニチジン及びパラセタモールによる治療も行った。試験 183 日目、高度な呼吸補助から離脱した。BiPAP による補助（3 時間外して室内気吸入）及び咳介助（4 時間ごと）、一晩 FiO2（21%[室内気]）の BiPAP 補助を行った。また、自宅用レジメンである持続点滴栄養も開始した。同日、被検者に 183 日目のシャム処置を行った。血小板数は 378 × 109/L（基準値: 200 × 109 ～ 400 × 109/L）であった。試験 184 日目、自宅用ボーラス栄養投与、及び人工呼吸器/室内気と吸引補助による治療計画に戻した。被検者は、室内気下で安定したままであり、呼吸仕事量の増加も認められなかった。バイタルサインは、血圧 112/64 mmHg、脈拍数 160 bpm、体温 36.2°C、及び呼吸数 30 回/分。酸素飽和度は 94%であった。試験 185 日目、事象は回復したと判断され、退院となった。「慢性呼吸不全の急性増悪」

による治験薬による措置は行われなかった。非重篤な奇異呼吸及び口内分泌物増加は、報告時点で継続中とされた。

治験責任医師は、「慢性呼吸不全の急性増悪」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2002-5370
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 男性
登録日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
非重篤な注目すべき有害事象:　皮疹 [MedDRA PT: 発疹]、LP/シャム処置部位の腫脹 [MedDRA PT: 処置後腫脹]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた [redacted] ヵ月齢の脊髄性筋委縮症の白人男児で、「皮疹」及び「LP/シャム処置部位の腫脹」の注目すべき非重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、試験 1、15、29、64、183、302 日目に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。既往歴は、胸郭変形、不随意性筋収縮、嚥下障害、呼吸補助筋の動員（奇異呼吸及び複式呼吸）、睡眠時無呼吸症候群、胃食道逆流性疾患、反射消失、筋緊張低下、関節拘縮、誤嚥、小顎症、呼吸停止、下顎後退症、及び食道－胃底部形成術であった。栄養供給には胃瘻管を用いた。発症時の併用薬は、パラセタモール及びマクロゴールであった。発症時の換気補助として、毎日の咳介助、吸引、BiPAP 装着、及び用手的胸部理学療法を行っていた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の試験 1 日目に ISIS 396443 初回注射を行った。15 日目、29 日目、64 日目、183 日目、302 日目の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

非重篤な注目すべき有害事象: 皮疹 [MedDRA PT: 発疹]

試験 247 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 64 日後で初回投与から 246 日後に、被験者は、皮疹を発現した。凝血不全、自己免疫性疾患、又は皮膚疾患の家族歴はなかった。8 週間にわたり無痛性の末端病変（部位の詳細不明）を呈していたと報告された。当初、紅斑状の皮膚病変が生じ、暗赤色となり、その後この病変が 4 週間で潰瘍化し、痂皮化した。試験 257 日目、非重篤な間欠的な皮膚浮腫（軽度で、治験薬とほとんど関連なし）を発症した。生検では、赤血球と無構造の好酸性物質による閉塞を示す表皮内の血管、及び一部の血管腔の初期壊死が顕著であったが、白血球破砕や顕著な炎症は認められなかった。わずかに真皮浮腫及び局所出血も認められたが、全身性血管炎の症状はなかった。凝血不全及び免疫障害に関する臨床検査の結果は特に異常はなかった。皮膚浮腫に対してセチリジン塩酸塩を投与した。 皮疹に対しては外用ヒドロコルチゾン及びソフトパラフィン/脂肪などで治療した。事象発現による治験薬による措置は行われなかった。事象の皮疹及び皮膚浮腫は本報告時点で未回復であった。末端の無痛性の潰瘍性病変は再発を繰り返した。

治験責任医師は、「皮疹」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。自律神経機能異常及び潅流不全は発症の一因の可能性があると報告された。

非重篤な注目すべき有害事象: LP/シャム処置部位の腫脹 MedDRA PT: 処置後腫脹]

試験 295 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与の同日で初回投与から 294 日後に、予定どおり ISIS 396443 の注射投与を受けるため来院した。ISIS396443 投与後 2 時間以上経って、LP/シャム処置

部位（詳細は得られていない）に腫脹を発症した。事象に対しパラセタモール及びソフトパラフィン/脂肪を投与した。試験 296 日目に事象は回復したと判断された。事象は、治験薬の最終投与後に発現したため措置はとられなかった。

治験責任医師は、「LP/シャム処置部位の腫脹」を軽度で、治験薬と多分関連ありと評価した。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2003-5079
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　心肺停止 [MedDRA PT:　心肺停止]

乳児発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女児で、医学的に意味があり、重大な障害をもたらし、生死に関わる「心肺停止」のために入院した致死的で、重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺（LP）による投与又はシャム処置を受ける。被験者の既往歴は、筋緊張低下、反射消失、斜頸、不随意性筋収縮、呼吸補助筋の動員、心電図 QT 延長、及び筋拘縮である。被験者は胃瘻チューブで栄養を摂っていた。発現時に関連する併用薬はなかった。発現時に換気補助は必要なかった。

被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に初回のシャム処置、その後は、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）にシャム処置を受けた。

被験者は、Day 161（直近のシャム処置の 97 日後、初回処置の 160 日後）に母親と歩いている時に心肺停止を発症、中心性チアノーゼで蒼白となり呼吸努力がなかった。被験者は無脈であったが、触るとまだ身体は暖かかった。母親は直ちに被験者を自宅に連れて帰り、心肺蘇生をはじめた。救急医療隊員到着時、被験者の当初の心拍数は 25 拍/分（bpm）、無脈性電気活動あり、 グラスゴー・コーマ・スケール（GCS）は 3 であった。被験者に直ちに挿管し、骨内カテーテルを挿入して、エピネフリン、及びアトロピンを緊急投与した。21 分を超える無脈状態の後、被験者は自発循環再開となり、地元の病院に搬送された。到着時も心肺蘇生術を続けていたが、GCS スコアは変わらず 3、瞳孔は 3　mm で固定、反応はなかった。バイタルサインは、血圧 60/40 mmHg、呼吸数 60 回/分、体温は 33°C であった。被験者に随意運動は認められなかったが、設定した人工呼吸器の速度を超える自発呼吸していたと報告された。当初の二酸化炭素分圧（pCO2）は 19（測定単位、基準値の範囲の報告なし）だった。被験者に輸液のボーラス投与、及び温湿布をして、「抱っこ用」の暖かい毛布を与えた。被験者の酸素飽和度は低下し、左肺の空気流入が減少した。胸部 X 線で左肺虚脱が認められた。酸素飽和度の低下が繰り返されたため再挿管、再検査の胸部 X 線では両肺の空気流入が良好であることが示された。被験者の二酸化炭素分圧（pCO2）は 30 に上昇した。胃を胃瘻チューブシリンジ、及び経鼻胃で減圧した。分泌物の外観は透明～乳白色だった。同日、被験者は非重篤な注入部以内出血（重症度を中等度、治験薬との関連はなしと評価）を発症した。被験者の両側脛骨動脈に合計で 3 度、骨内カテーテルを挿入しようとしたが、結局、間質となった。静脈投与経路を何度も試みた後、頸静脈に挿入した。他病院の小児集中治療室に転院する前に、被験者はさらに臨床的に意味のある過呼吸、及び陥没呼吸を発現した。被験者は目を開け始めたが、光を避け、「目を反らせた」。転院時のバイタルサインは、心拍数 146 bpm（短時間の 190～200 bpm あり）、血圧 121/73 mmHg、呼吸数 60 台、酸素飽和度 94%、吸引酸素濃度 45%であった。セフトリアキソン、ミダゾラム、モルヒネ、バンコマイシン、ロクロニウムを追加投与した。Day 162 の胸部 X 線で、両肺の間質肥大、換気障害による小さな斑状陰影が認められたが、これは無気肺、及び肺炎により併発した細気管支炎のエビデンスであった。心電

図は正常であった。脳波図では昏睡状態が認められ、パターン化したバーストサプレッションはあったが、発作活動は認められなかった。被験者は重要な神経系損傷を発現したと結論付けられた。ミダゾラム、及びモルヒネ投与を継続、新たに塩化カリウム、デクスメデトミジン、ケタミン、ヘパミン投与を開始した。被験者は、抜管後に緩和ケア施設に転院、同日、死亡した。剖検報告によると､直接の死因は､蘇生に伴う心肺停止による無酸素性脳損傷及びSMA1型であった。非重篤な注入部位内出血は、被験者の死亡時にも未回復であったと考えられた。

「心肺停止」は致死的な事象であった。治験責任医師は「心肺停止」を重度、治験薬と関連はほとんどなしと評価した｡治験依頼者は治験薬と関連はほとんどなしなしと評価した｡本事象は、報告書作成時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2003-5201
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 男性
登録日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
非重篤な注目すべき有害事象:　嘔吐（食事中）[MedDRA PT:　嘔吐]
報告された重篤な有害事象:　誤嚥性肺臓炎 [MedDRA PT:　誤嚥性肺炎]、呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]、粘液栓 [MedDRA PT:　気管支分泌物貯留]、粘液栓による呼吸停止 [MedDRA PT:　呼吸停止]、心肺停止 [MedDRA PT:　心肺停止]

乳児発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男児で、注目すべき非重篤な有害事象である「嘔吐」（食事中)、及び入院を必要とした「誤嚥性肺臓炎」、及び医学的に意味のある生死に関わる「呼吸窮迫」､「粘液栓」、及び「粘液栓による呼吸停止」、並びに医学的に意味のある致死的な「心肺停止」のために入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺（LP）による投与、又はシャム処置を受ける。被験者の既往歴は胸部変形、呼吸補助筋の動員、筋緊張低下、 反射消失、不随意性筋収縮、及び関節拘縮であった。被験者は胃瘻チューブで栄養を摂っていた。

被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に初回シャム処置、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）にシャム処置を受けた。

非重篤な注目すべき有害事象:　嘔吐（食事中）[MedDRA PT:　嘔吐]

発現時の併用薬はビタミン D であった。発現時の換気補助では、時折の吸引及び BiPAP を装着していた。Day7（初回シャム処置の 6 日後)、被験者は食事中に嘔吐を発現した。詳細は記載されていない。電解質及びグルコースを投与薬した。同日、嘔吐は消失した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「嘔吐（食事中)」を軽度、治験薬と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象:　誤嚥性肺臓炎 [MedDRA PT:　誤嚥性肺炎]

発現時の併用薬はビタミン D であった。発現時の換気補助は時折の吸引及び BiPAP 装着であった。Day 12（初回シャム処置の 11 日後）、被験者は手違いで通常よりわずかに大きい物を食べて嘔吐、明らかに口内分泌物が増加した。被験者の父親は被験者の上体を起こして座らせたが、その時点で被験者は自分の分泌物を誤嚥していたと思われる。被験者は 30～60 秒間顔面チアノーゼ、約 20 秒間無呼吸であった。父親は被験者の中咽頭を自分の指で探り、分泌物をいくつか取り除いた。被験者は自発的換気を取り戻し、顔色は正常、呼吸仕事量（WOB）はベースライン時に戻った。救急医療チーム到着時の被験者の酸素飽和度は、室内気で 88%であった。酸素飽和度を上げるために、被験者に直ちに blow-by 酸素補助器を設定し、救急科に搬送し、小児緊急医療チームが診察した。胸部 X 線で心臓後方部に軽度の浸潤影の疑いが示されたが、気胸、又は大量の滲出液はなかった。同日、被験者は観察のために入院した。夜遅く、被験者の機嫌が悪くなった。加温加湿器搭載型フロージェネレーター（Airvo）を 10 L/分に設定して換気を行った。Airvo 換気を室内気に変更したときの酸素飽和度は 97%に保たれていた。Day 13 に本事象は消失したと考えられ、被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は「誤嚥性肺臓炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は「誤嚥性肺臓炎」を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告書作成時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]

被験者は本試験において過去に「誤嚥性肺臓炎」で入院したことがある。被験者は胃瘻管で栄養を摂っていた。発現時の併用薬はビタミン D であった。発現時の換気補助では時折、吸引及び BiPAP を装着していた。Day 16（直近のシャム処置の当日、初回シャム処置の 15 日後）に、被験者は予定されていて治験薬投与のために小児集中治療室に入院した。処置の前に、被験者の呼吸状態は悪化した。被験者は分泌物をうまく処理できず、呼吸仕事量は増えていた。胸部 X 線では胸膜液又は空気漏れの所見はないが、両肺の換気量が低下していた。被験者に BiBAP を装着、プロトコールに従って治験薬を投与した。入院期間中、被験者は昼寝、及び夜間の就寝時も BiPAP 換気補助を継続した。呼吸状態は改善し、BiPAP 補助に合わせて胃瘻管を通した栄養補給法を調節した。被験者の家族も自宅での非侵襲的換気の方法を習った。Day 21 の身体検査の所見では被験者の呼吸仕事量がわずかに増加していたが、両肺の換気は良好であった。同日、呼吸窮迫は消失したと考えられ、被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は「呼吸窮迫」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は「呼吸窮迫」を治験薬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は未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　粘液栓 [MedDRA PT:　気管支分泌物貯留]、粘液栓による呼吸停止 [MedDRA PT:　呼吸停止]

被験者は本試験において過去に「誤嚥性肺臓炎」及び「呼吸窮迫」で入院していた。被験者は胃瘻管で栄養を摂っていた。発現時の併用薬はビタミン D。いずれの事象の発現時も換気補助は毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP 装着であった。Day 136 に、被験者は粘液性の透明な分泌物増加を発現した。熱、その他の上気道感染の徴候もなく、病人との接触歴もなかった。Day 139（直近のシャム処置の 75 日後、初回シャム処置の 138 日後）に被験者は明らか

な粘液栓のエピソードを発現した。被験者は呼吸努力がなくチアノーゼを発症し、脱力した。被験者に約 15 分間の心肺蘇生術を行い、身体の向きを変え、吸引後、直ちに BiPAP を装着した。緊急医療チームは被験者に酸素補助を短時間装着、次第に被験者はベースライン時の状態に戻った。同日、被験者は病院に搬送された。入院時には粘液栓は報告されなかった。BiPAP 装着回数は増加したが、胸部 X 線では無気肺は認められなかった。臨床検査では、白血球 14.2 × 109/L（基準値の範囲：5.3 × 109～16.0 × 109/L）、リンパ球 3.16 × 109/L（基準値の範囲：4.0 × 109～13.5 × 109/L）、好中球 10.04 × 109/L（基準値の範囲： 1.0 × 109～8.5 × 109/L）であった。感染症検査の結果では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性エンテロコッカス、カルバペネマーゼ産生菌、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、及びアデノウイルスに対して陰性であった。Day 141 に被験者は退院し、小児緩和ケア施設に転院した。同日、事象は消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「粘液栓」及び「粘液栓による呼吸停止」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象について治験薬とほとんど関連なしと評価した。これらの事象は報告書作成時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　心肺停止 [MedDRA PT:　心肺停止]

被験者は本試験において過去に「誤嚥性肺臓炎」、「呼吸窮迫」、「粘液栓」、及び「粘液栓による呼吸停止」で入院したことがある。被験者は胃瘻管で栄養を摂っていた。心肺停止の発現時の併用薬は報告されていなかった。発現時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP、及び時折行う咳介助であった。本事象発現の数週間前に、被験者は呼吸困難が激しくなっていたと報告された。Day 198 に被験者は非重篤な鼻咽頭炎（重症度は中等度、治験薬との関連はなし）を発現した。Day 235（最近のシャム処置の 52 日後、初回シャム処置の 234 日後）に被験者は呼吸困難を発症、突然チアノーゼを発現した。被験者は直ちに救急科に搬送された。到着後、BiPAP を装着、吸引の間に換気補助を続けた。胸部 X 線で左肺全体、及び右上肺野の混濁化などの多葉性の浸潤影を伴う肺炎の疑いが示されたことが放射線医によって報告されたが、これは重度の大葉性/多巣性肺炎に最も類似していた。被験者にサルブタモール及びモルヒネを投与した。その後、同日に被験者は救急科で死亡した。死因は心肺停止と報告された。剖検は行われなかった。非重篤な鼻咽頭炎は死亡時に継続していた。

「心肺停止」は致命的な事象であった。治験責任医師は「心肺停止」を重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は治験薬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は未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2003-5363
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　予防接種後の発熱 [MedDRA PT:　発熱]、予防接種後の呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]、心肺停止 [MedDRA PT:　心肺停止]
非重篤な注目すべき有害事象:　眼振 [MedDRA PT:　眼振]

乳児発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人女児で、入院を必要とした医学的に重要な重篤な有害事象の「予防接種後の発熱」、及び「予防接種後の呼吸窮迫」、注目すべき非重篤な有害事象の「眼振」、致死的で重篤な有害事象の「心肺停止」に関する定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺（LP）による投与、又はシャム処置を受ける。被験者の既往歴は、咽頭軟化症、筋緊張低下、側弯症、反射消失、胸郭変形、関節拘縮、不随意性筋収縮、斜頸、及び呼吸補助筋の動員であった。被験者は胃瘻チューブで栄養を摂っていた。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に初回 ISIS 396443 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）に投与された。

報告された重篤な有害事象:　予防接種後の発熱 [MedDRA PT:　発熱]、予防接種後の呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]

予防接種後の発熱/呼吸窮迫発現時の併用薬はビタミン D 及びナイスタチンであった。発現時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP、及び時折行う咳介助であった。Day 34 に被験者は 4 種混合予防接種（破傷風/ジフテリア/百日咳混合ワクチン、ロタウイルスワクチン、肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン）を受けた。同日夜、被験者は発熱、心拍数及び呼吸数の上昇を伴う呼吸仕事量増加を発現し始め、緊急治療室に搬送された。被験者はわずかに咳嗽があり、酸素飽和度 78%と低酸素状態であったが、姿勢を変え、持続的気道陽圧法を行うことで消失した。初回バイタルサインは脈拍数 200 拍/分（bpm）、呼吸数 30～40 回/分、体温 38.3°C、酸素飽和度は室内空気で 95%であった。被験者は覚醒しており、腹式呼吸の増加、及び肋間筋を使う頻呼吸を特徴とする呼吸仕事量が増加していた。Day 35（最近の ISIS 396443 投与の 6 日後、初回 ISIS 396443 投与の 34 日後）被験者は発熱、及び呼吸窮迫で病院に搬送された。入院後に被験者を絶食下に置き、輸液、IV セフトリアキソン、パラセタモール、イブプロフェンの投与を行いながら連続的な酸素モニタリング、自宅用 BiPAP を継続した。 胸部 X 線では右中/下肺野で懸濁した斑状陰影が示されたが、気腔疾患ではなく、気管支肺動脈の構造と関連があると思われた。胸水、肺水腫、気胸は認められなかった。臨床検査結果では白血球数が 30 増加（測定単位、及び基準値の範囲は記載なし）し、毛細管ガス量が正常、電解質が正常であることが示された。RS ウイルス検査のスワブ検体は陰性であった。Day 36 の被験者のバイタルサインは、脈拍数 130～135 bpm、呼吸数 24 回/分、体温 36.5°C、酸素飽和度は室内気で 98%であった。被験者の呼吸は改善し、聴音で上気道音がある程度聴取でき、肋間の陥没呼吸、断続的ラ音、喘鳴は認められなかった。被験者は胃瘻チューブによる連続的な栄養補給を再開した。同日、事象は消失したと考えら

れ被験者は退院、7 日間のアモキシシリン経口投与を完了した。両事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は「予防接種後の発熱」、及び「予防接種後の呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者はいずれのイベントも治験薬と関連なしと評価した。さらに治験責任医師は、発熱は予防接種と恐らく関連あり、呼吸窮迫は分泌増加と関連ありと評価した。本事象は報告書作成時には未知の事象と評価された。

非重篤な注目すべき有害事象:　眼振 [MedDRA PT:　眼振]
報告された重篤な有害事象:　心肺停止 [MedDRA PT:　心肺停止]

被験者は本試験において過去に「予防接種後の発熱」、及び「予防接種後の呼吸窮迫」で入院したことがある。被験者の入浴中に親が誤って胃瘻栄養チューブを外したため、Day 56 に被験者の胃瘻チューブを再挿管し、Day 65 に胃酸の逆流が継続したため、胃空腸瘻チューブに変更した。尿路感染が疑われたため、Day90 に尿路カテーテルを挿入した。発症時の併用薬は、ビタミン D、オメガ 3 脂肪酸、及びランソプラゾールであった。発症時の換気補助は毎日の用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP、及び時折行う咳介助であった。死亡の約 2 週間前（日にちは特定されていない）、被験者は非重篤な眼振を発現し、地元の小児科医を受診したところ、被験者の近見視力の輻湊検査時に短時間の水平性眼振が認められた。被験者は視覚的注意/追跡は良好であるが断続的な眼振があると考えられ、これは凝視によって引き起こされているようには見えなかった。被験者の両親は、垂直/回転的な要素は見ていないと報告した。さらに、その他の脳幹徴候は認められなかった。小児科医はスクリーニング血液検査など、追加検査を受けるよう勧めた。Day 121 に被験者は「大丈夫」であると示唆され、通常の BiPAP を一晩中装着した。Day 122（最近の ISIS 396443 投与の 58 日後、初回 ISIS 396443 投与の 121 日後）に、被験者は就寝中に死亡した。死因は心肺停止と報告された。剖検は行われなかった。「眼振」は被験者の死亡時に継続していたと考えられた。

「心肺停止」は致死的であった。治験責任医師は、「眼振」を軽度、治験薬と多分関連ありと評価、「心肺停止」を重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、「心肺停止」は治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は「眼振」と治験薬との関連性評価は記載されていない。「心肺停止」は報告書作成時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2003-5413
生年月日:　[redacted] 20[redacted]　　性別: 男性
登録日:　[redacted] 20[redacted]
報告された重篤な有害事象:　上気道感染 [MedDRA PT:　上気道感染]、下気道感染 [MedDRA PT:　下気道感染]

乳児発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男児で、「上気道感染」及び「下気道感染」のために入院した重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺（LP）による投与、又はシャム処置を受ける。被験者の既往症は筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、反射消失、不随意性筋収縮、湿疹、カンジダ感染であった。被験者は胃瘻（G）チューブで栄養を摂っていた。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に初回 ISIS 396443 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）、及び Day 302（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に ISIS 396443 を投与された。

報告された重篤な有害事象:　上気道感染 [MedDRA PT:　上気道感染]

発現時の併用薬はカーネステン、オメプラゾール、マクロゴール、パラセタモールであった。発現時の換気補助は、毎日の吸引と BiPAP であった。Day 214 に被験者の心拍数は 150 拍/分（bpm）、体温 37.7° C で、分泌物増加が認められた。Day 215（ISIS 396443 の直近の投与から 32 日後、ISIS 396443 の初回投与から 214 日後）に、被験者は上気道感染のために入院した（重症度は中等度、治験薬との関連なし）。被験者の非重篤な呼吸困難（重症度は軽度、治験薬との関連なし）も持続していた。その後、BiPAP 使用のために被験者は他の病院に転院した。Day 216 に、被験者は上気道感染のため入院した。呼吸器ウイルス、細菌血清、及び微生物の各パネルは、ライノウイルス及び肺炎レンサ球菌に対し陽性であった。Day 218、被験者は、通常の自宅用レジメンに従って BiPAP を使用するとの指示の下で退院となった。事象は重篤基準とは合致しなかった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。Day 234 に「上気道感染」は消失したと考えられた。非重篤な呼吸困難は報告時にも持続していたと考えられた。

治験責任医師は「上気道感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。 治験依頼者は「上気道感染」は治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告書作成時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　下気道感染 [MedDRA PT:　下気道感染]

被験者は本試験において過去に「上気道感染」で入院していた。栄養供給には胃瘻管を用いた。発現時の併用薬はカーネステン、オメプラゾール、パラセタモールであった。発現時の換気補助は、毎日の吸引と BiPAP であった。Day 268 に被験者は非重篤な下気道感染（重症度は中等度、治験薬との関連なし）を発症し、口内分泌物が増加していたが、この口内分泌物は透明で非化膿性と報告された。Day 270、被験者は、38.8°C の発熱（重症度は中等度、治験薬との関連なし）、咳嗽（重症度は軽度、治験薬との関連なし）、及び呼吸仕事量（WOB）増加した。発熱及び咳嗽

は同日回復と判断された。また、自宅で一度、酸素飽和度が 79%に低下していた。試験 271 日目、ISIS 396443 の最も直前の投与から 88 日後で初回投与から 270 日後に持続的 BiPAP を装着する必要があったため小児集中治療室に入室となった。入室時のバイタルサインは、体温 37.8°C、心拍数 115～140 拍/分、血圧 105/60 mmHg、呼吸数 24 回/分であった。頻呼吸、右肺上葉の換気低下、中等度の肋骨下陥没呼吸、上気道の透過音、及び口内分泌物が認められた。白血球数は 11.8 と正常で、C 反応性タンパク質レベルは 38 と増加していた（単位及び基準値の記載なし）。胸部 X 線において、右肺上葉に無気肺又は肺炎を呈している可能性が示された。静脈血ガスは、pH 7.36、二酸化炭素分圧（pCO2）45、酸素分圧（pO2）39、炭酸水素（HCO3）24、塩基欠乏 0 であった（単位・基準値の記載なし）。核酸増幅法での鼻咽頭検体から得た呼吸器パネルは、ライノウイルス陽性であった。血液培養において増殖は認められなかった。救急科でセフォタキシムを単回投与したが、健康状態はよく、さらなる発熱もなかったため、抗生剤は継続しなかった。その他に、イブプロフェンの投与や頻繁な吸引による治療を行った。入院期間中、飽和度低下や WOB 増加を来すことなく長期間 BiPAP を外すことに成功し、口内分泌物も減少した。試験 273 日目、被験者は退院となり、事象は回復と判断された。退院時の酸素飽和度は室内気で 96%を超えており、覚醒時に BiPAP は不要であった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。非重篤な下気道感染は、試験 278 日目に回復と判断された。

治験責任医師は「下気道感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。 治験依頼者は「上気道感染」を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告書作成時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2004-5349
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　肺炎 [MedDRA PT:　肺炎]、急性呼吸不全 [MedDRA PT:　急性呼吸不全]、心肺停止 [MedDRA PT:　心肺停止]、心肺停止 [MedDRA PT:　心肺停止]、ライノウイルス 肺炎 [MedDRA PT:　ウイルス性肺炎]、呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]、ライノウイルス感染 [MedDRA PT:　ウイルス性上気道感染]

乳児発症脊髄性筋萎縮症の患者を対象に ISIS 396443 の髄腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋委縮症の白人男児で、医学的に重要な「肺炎」のために入院した重篤な有害事象、「急性呼吸不全」、「ライノウイルス 肺炎」、「呼吸窮迫」、及び「ライノウイルス感染」のために入院した重篤な有害事象、及び生命を脅かす「心肺停止」(2 件) に関する定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、302 に ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎 穿刺 (LP) による投与、又はシャム処置を受ける。被験者の既往症は黄疸、筋緊張低下、反射消失、胸郭変形、不随意性筋収縮であった。被験者は胃瘻 (G) チューブで栄養を摂っていた。

被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 1) に初回シャム処置、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)、及び Day 302 (20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日) にシャム処置を受けた。

報告された重篤な有害事象:　肺炎 [MedDRA PT:　肺炎]、急性呼吸不全 [MedDRA PT:　急性呼吸不全]、心肺停止 [MedDRA PT:　心肺停止]、心肺停止 [MedDRA PT:　心肺停止]

発症時の併用薬は、ビタミン D、サルブタモール、ナイスタチン、パラセタモール、フェンタニル、パントプラゾール、ブデソニド、メサドン、フロセミド、及びアルテプラーゼであった。発症時の換気補助は咳介助の随時使用であった。Day 83、被験者は、非重篤な呼吸困難 (重症度は軽度、治験薬との関連なし) を発症した。Day 88、被験者は、非重篤な間欠性の気道うっ血 (重症度は軽度、治験薬との関連なし) を発症、当該事象は本報告時点で持続中であった。Day 95、非重篤な呼吸困難が中等度に悪化した。Day 96 (最近のシャム処置の 32 日後、初回シャム処置の 95 日後) に被験者は肺炎のために入院した。被験者は非重篤な発熱 (重症度は軽度、治験薬との関連なし) も発現していた。被験者はそれ以前に、軽度の鼻閉を 2 週間発現していた。事象発現の 2 日前、被験者は、発熱、及び頻呼吸を発現した。被験者に咳介助を行ったが分泌物を取り除くことができず、救急科に搬送したところ、被験者の呼吸仕事量の増加、及び低酸素症が認められた。被験者は BiPAP を装着して、小児集中治療室 (PICU) に入院した。胸部 X 線では右上肺の混濁が示された。同日、非重篤な呼吸困難は消失したと判断された。Day 97 に被験者は非重篤な酸素飽和度低下 (重症度は中等度、治験薬との関連なし) を発現した。同日、呼吸筋疲労、及び酸素飽和度の低下により、緊急挿管が必要となり、被験者は急性呼吸不全と診断された。バンコマイシン、ピペラシリン/タゾバクタム、セフトリアキソン、クリンダマイシン、 レブアルブテロール、ロクロニウム、セフェピム、ブデソニド、及びエリスロマイシンを処方した。Day 99 に非重篤な発熱は消失したと考えられたが、非重篤な両側無気肺 (重症度は中等度、治験薬との

関連なし）が発現した。Day 102 に非重篤な両側無気肺は、右無気肺として継続していた。Day 103 にブデソニドのネブライザーを開始した。同日、再検査の胸部 X 線では無気肺の継続が認められた。胸部 X 線（日にちの特定はなし）では無気肺の改善、及び滲出の消失が認められた。Day 113 に被験者は非重篤な発熱（重症度は軽度、治験薬との関連なし）を発現したが、Day 114 に消失したと考えられた。Day 123、及び Day 126 に被験者は、挿管が必要な「心肺停止」が 2 エピソード発現したが、それぞれ粘液栓及び右上葉の肺虚脱によるものであった。いずれの事象も同日消失した。Day 135 に、被験者は永続的な気道を確保するために気管切開を受け、非重篤な酸素飽和度の低下は消失したと考えられた。Day 137 に鵞口瘡が認められ、ナイスタチンなどを投与した。入院中にさらに感染症検査を行ったところ、エンテロバクター・クロアカ、グラム陽性連鎖球菌群、シュードモナス菌、モラクセラ-カタラーリス菌、及び乳糖非分解性グラム陰性桿菌が検出された。「肺炎」及び右無気肺は Day 141 に消失したと考えられた。Day 142 の胸部 X 線で、肺は綺麗な状態であり肺炎の徴候は認められなかった。自宅での介護機器が手配されている間、被験者は Day 171 まで入院した。「急性呼吸不全」は同日消失したと考えられた。「肺炎」、「急性呼吸不全」、及び「心肺停止」（2 件）による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は「肺炎」、「急性呼吸不全」、「心肺停止」（2 件）を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者はこれらの事象と治験薬と関連なしと評価した。これらの事象は報告書作成時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象: ライノウイルス 肺炎 [MedDRA PT: ウイルス性肺炎]、呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]

被験者は本試験において過去に「肺炎」、「急性呼吸不全」、及び「心肺停止」（2 件）で入院したことがある。栄養供給には胃瘻管を用いた。発現時の併用薬は、シメチコン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、エルゴカルシフェロール、レブアルブテロール、ブデソニドであった。発現時の換気補助は、用手的胸部理学療法、咳介助、及び吸引であった。Day 118、被験者には栄養補助のための胃瘻チューブの交換、及び Nissen 噴門形成術が行われた。Day 200（最近のシャム処置の 16 日後、初回シャム処置の 199 日後）に、被験者はベースライン時と比べた行動の変化（双方向性が低下）、及び鼻汁が増加した状況で一過性の酸素低下（酸素飽和度 89%）が認められたため緊急科に搬送された。入院日の体温は 38.3°C であった。被験者の姉から 3 日間上気道感染を発現していたことが言及された。初回胸部 X 線、及び全血球計算値には特に問題はなかった。血液培養検査でも菌の発育は認められなかった。再検査の胸部 X 線では右傍心臓の陰影増加が認められたが、恐らく無気肺若しくは肺炎に続発したと考えられる。呼吸器ウイルスパネル（RVP）はライノウイルスに陽性であった。被験者の症状はライノウイルス肺炎が原因であろうと診断された。被験者は PICU に入院、経過観察、及び呼吸補助が行われた。被験者には自宅の環境に合わせた換気装置が装着され、酸素吸入濃度（FiO2）を断続的に上げること、さらに、もっと頻繁に、咳介助、及び肺内パーカッションベンチレータの使用が求められた。被験者にレブアルブテロール、ブデゾニド、セフトリアキソン、及びアジスロマイシンを投与した。Day 202 に「呼吸窮迫」は重篤ではなくなったが、非重篤な有害事象として継続（重症度は軽度、治験薬との関連なし）していた。被験者は自宅用の換気装置に移行、room air で FiO2 21%の自宅での設定で状態は安定していた。Day 204 に被験者は退院、「ライノウイルス肺炎」は消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。先に報告があった非重篤な「呼吸窮迫 」は、Day 207

に消失したと考えられた。

治験責任医師は「ライノウイルス肺炎」及び「呼吸窮迫」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象と治験薬と関連なしと評価した。これらの事象は報告書作成時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　ライノウイルス感染 [MedDRA PT:　ライノウイルス感染]

被験者は本試験において過去に「肺炎」、「急性呼吸不全」、「心肺停止」（2 件）、「ライノウイルス肺炎」及び「呼吸窮迫」で入院していた。胃瘻管を用いて栄養補給をしていた。発現時の併用薬はシメチコン、エルゴカルシフェロール、ブデソニド、及びレバルブテロールであった。発現時の換気補助は、用手的胸部理学療法、、咳介助、及び吸引であった。Day 261（最近のシャム処置の 77 日後、初回シャム処置の 260 日後）に、被験者は 39.1°C の熱、頻脈、嘔吐増加、気管切開部からの分泌増加により入院した。緊急治療室で、被験者の静脈ルートがとれず、臨床評価、抗生物質の投与、生理食塩水のボーラス投与が行えなかった。その後、被験者は PICU に入院した。静脈ルートの確保が成功せず血液培養をとることができなかったが、細菌感染の可能性があったため、被験者に筋肉内注射でセフトリアキソンを 2 回投与した。熱の治療としてアセトアミノフェンの投与、また腸内の水分補給も行った。持続している嘔吐について消化器科医を受診した。嘔吐が続いていたため、Day 262 に上部消化管 X 線検査を行ったところ、Nissen 噴門形成が外れており、それに伴う胸郭上口までの顕著な胃食道逆流が認められた。Nissen 噴門形成の外科的修復、又は栄養補給チューブの交換が薦められたが、被験者が当時上気道感染を発現していたため遅れた。呼吸器ウイルス検査のパネルはライノウイルスに対して陽性反応を示し、喀痰検査では白血球数増加が示されたが、細菌は検出されなかった。被験者にはパントプラゾール、ファモチジン、及びシプロフロキサシンを処方、胃瘻栄養チューブを圧縮し、自宅用のボーラス法にした。退院前に、被験者は 3 時間以上のボーラス栄養補給に耐えた。Day 263 のバイタルサインは、体温 36.8°C、心拍数 112 拍/分、呼吸数 27/分、血圧 101/72 mmHg、FiO2 30%、酸素飽和度 98%だった。Day 263、被験者は退院し、本事象は消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は「ライノウイルス感染」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、「ライノウイルス感染」と治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告書作成時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2004-5419
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]、呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「呼吸窮迫」(2 件)により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には体重減少、筋緊張低下、反射消失、胸郭変形、不随意性筋収縮、喘息、胃食道逆流性疾患、呼吸補助筋の動員及び減呼吸があった。胃瘻管（G チューブ）による経管栄養を行っていた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に試験 15 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象:　呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]

発現時の併用薬は、ナイスタチン、ビタミン（詳細不明）、及びブデソニドであった。発現時に換気補助として、随時の咳嗽介助及び BiPAP を行っていた。試験 3 日目に非重篤な呼吸窮迫（中等度でほとんど関連なしと判定）が発現し、胃瘻管による経管栄養後に約 15 秒間継続したチアノーゼの発症により救急科に搬送された。このときの記載によれば「蒼白になり」、不規則な呼吸が認められた。このほかの症状には咳嗽、呼吸困難、嘔吐及び栄養摂取不良があった。母親の報告によれば、呼吸困難が発症した 2 日間に散発的な眼球運動異常も認められた。強直性間代性運動、発熱、下痢は認められなかった。胸部 X 線で両側性の（左よりも右が強い）肺紋理増強を認めたが、限局性浸潤はなかった。血液培養で RS ウイルス及びインフルエンザ A 及び B は陰性であった。心電図は洞性頻脈を示した以外は正常であった。IV ブドウ糖/塩化ナトリウム及び塩化カリウムによる治療を行った。試験 4 日目、ISIS 396443 初回投与から 3 日後に、呼吸窮迫の悪化で小児集中治療室（PICU）に入室となった。BiPAP を開始し、ブデソニド及びアルブテロールの投与を行った。当初及び試験 7 日目まで経口摂取は行わず、胃瘻管による持続経管栄養に忍容性を示した。胃食道逆流性疾患が考えられ、胃底部造噴術の要否を検討したが、体重増加を待つこととした。ある程度の不顕性誤嚥が考えられた。ランソプラゾール及びエリスロマイシンの投与を行った。病状改善により在宅 BiPAP 装置を伴って試験 14 日目に退院し、事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]

この試験中にすでに、「呼吸窮迫」による入院があった。胃瘻管による経管栄養を行っていた。

発現時の併用薬としてサルブタモール、ナイスタチン、ビタミン、ブデソニド、リドカイン、詳細不明の麻酔薬、エリスロマイシン、及びランソプラゾールを使用していた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 15 日目、ISIS 396443 の最終投与から約 5 時間後又は初回投与から 14 日後に、食後に嘔吐及び呼吸窮迫をきたして酸素飽和度が 70%に低下した。同日、非重篤な徐脈（軽度で関連なしと判定）、頻脈（中等度で関連なしと判定）、疼痛（中等度で関連なしと判定）及び不安（中等度で関連なしと判定）が発現した。直ちに BiPAP を開始し、酸素飽和度は 84%に上昇した。救急科に搬送した後、PICU に入室となった。徐脈の発症に伴い心拍数が 60～70 bpm に減少し、中枢性チアノーゼが認められた。直ちに挿管及び骨内カテーテル留置を行った。状態は安定し、末梢挿入中心静脈カテーテルを開始した。その後、頻脈を呈して心拍が 200 bpm まで上昇した。血圧は安定、発熱はなかった。胸部 X 線で肺の過膨張に伴う肺門周囲部の軽度肺紋理増強を認め、細気管支炎が示唆された。限局性陰影、胸水及び気胸はなかった。誤嚥性肺炎の可能性があったためクリンダマイシンの投与を開始した。このほかに治療薬として、ヒドロモルホン、ケタミン、ミダゾラム、フェンタニル、アトロピン、アセトアミノフェン、ファモチジン、ロラゼパム、エリスロマイシン、グリコピロニウム、パリビズマブ及びパントプラゾールを投与した。同日に気管内挿管も行った。試験 16 日目に非重篤な落ち着きのなさが発現した（軽度で関連なしと判定）。試験 22 日目、気管切開吸引培養で肺炎桿菌、及び緑膿菌が陽性であった。セフェピムの投与を開始した。この後は安定な状態が維持され、試験 27 日目に抜管して在宅 BiPAP に移行した。BiPAP の離脱はできず、高流量経鼻カニューレを試みたが、呼吸仕事量増大のため忍容できなかった。試験 28 日目に高粘度分泌物が悪化し、白血球が増加した（実測値の記載なし）。非重篤なライノウイルス感染（中等度で関連なしと判定）が発現した。分泌物は胸部理学療法、高張食塩水の噴霧、咳介助及び頻繁な吸引で移動させたした。アルブテロールに忍容性がなく、夜間は BiPAP に移行できなかった。胸部 X 線を繰り返す中で肺容量の増加に伴う左底部陰影の増加がみられ、無気肺の悪化が示唆された。さらに、顕著な肺門付近肺胞性陰影をみとめ、非対称性浮腫が示唆された。試験 30 日目に母親がすべての試験手順及び来院に関する同意を撤回した。試験 38 日目、気管切開を施行し、忍容性は良好だった。在宅換気療法（同期型間歇的強制換気）に移行した。試験 56 日目、気道クリアランス及び咳介助のためのレバルブテロールの退院時処方とともに退院した。「呼吸窮迫」は報告時点で継続中と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。非重篤な徐脈、疼痛、不安、落ち着きのなさ及びウイルス性上気道感染も報告時点で持続中と判断した。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を重度、治験薬とほとんど関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと判定した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2005-5064
生年月日:　[redacted] 20[redacted]　　性別: 女性
登録日:　[redacted] 20[redacted]
報告された重篤な有害事象:　誤嚥性肺炎 [MedDRA PT:　誤嚥性肺炎]、急性呼吸窮迫症候群 [MedDRA PT:　急性呼吸窮迫症候群]

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人女児 SMA 患者で、入院を必要とした「誤嚥性肺炎」、及び生死に関わり、入院を必要とした「呼吸窮迫」に関する重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には咽頭炎及び筋緊張低下があった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に初回のシャム処置を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29 及び 64 日目のシャム処置を行った。

報告された重篤な有害事象:　誤嚥性肺炎 [MedDRA PT:　誤嚥性肺炎]

発現時の併用薬としてラニチジンを使用していた。発現時の換気補助は不要であった。試験 45 日目に発熱し（軽度で関連なしと判定；体温の記載なし）、試験 48 日目に回復と判断した。パラセタモールを数日間投与後、発熱に対してアモキシシリン、クラブラン酸及びベタメタゾンを試験 55 日目まで投与した。試験 61 日目、体温が 37.8°C に上昇し（軽度で関連なしと判定）、アセトアミノフェン座剤を投与した。非重篤な発熱は同日に回復した。試験 62 日目に予定していたシャム処置を行い、このときに合併症や併用療法はなかった。この日の夕方の哺乳時に鼻からの吐き戻しがあった。試験 62 日目の体温は 38.6°C、胸部 X 線で右肺尖部に透過性の低下とともに誤嚥後の硬化又は無気肺などの痕跡を認めた。左肺底部に透過性が低下した不明瞭な領域がみられ、胸膜腔に浸出液はなく縦隔偏位もなかった。臨床検査で C 反応性タンパク質が 10.5 mg/L であった（基準値：<5.0 mg/mL）。試験 63 日目、最後のシャム処置から 1 日後又は最初のシャム処置から 62 日後に、誤嚥性肺炎の診断を受け入院した。入院時には意識清明で反応があった。経鼻胃管（NG チューブ）によるアモキシシリン／クラブラン酸の投与を開始した。試験 70 日目に一般状態良好で退院した。「誤飲性肺炎」は重篤の基準をもはや満たさなかったが非重篤な有害事象として持続し（軽度で関連なしと判定）、試験 73 日目に回復と判断した。アモキシシリン／クラブラン酸の投与は試験 73 日目まで継続した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」を中等度、治験薬と関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと判定した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　急性呼吸窮迫症候群 [MedDRA PT:　急性呼吸窮迫症候群]

この試験中にすでに、「誤嚥性肺炎」による入院があった。発現時の併用薬としてラニチジンを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の咳介助及び吸引を行っていた。試験 83 日目、最後のシャム処置から 21 日後又は最初のシャム処置から 82 日後に、呼吸窮迫が発現した。急性の酸素飽和度低下発作を起こして来院し（酸素飽和度の記載なし）、その後に食物誤嚥による呼吸不

全 及び中等度の急性呼吸窮迫症候群のため集中治療室に入室となった。事象により、気管内チューブ及び界面活性物質の投与が必要となった。非重篤な肺炎も報告された（重度で関連なしと判定)。試験 93 日目、抜管を初めて試みたが重度の声門下浮腫により成功しなかった。試験 96 日目に 2 回目の抜管を試みたところ成功したが、重度の肺虚脱に起因する呼吸窮迫及び重度の低酸素血症により、抜管から 6 時間後に再挿管となった。試験 105 日目、咽頭スワブは、肺炎桿菌及び緑膿菌に対し陽性であることがわかった。胸部 X 線では硬化部位は認められなかった。同日、機械的換気から離脱となった。セフェピムなどにより治療した。「急性呼吸窮迫症候群」 及び肺炎は試験 119 日目に回復と判断され、被験者は「かなり良い全身状態」で、非侵襲的換気補助を行う条件下で退院した。「呼吸窮迫」による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「急性呼吸窮迫症候群」を重度、治験薬と関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと判定した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2005-5175
生年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　肺炎 [MedDRA PT:　肺炎]、肺炎 [MedDRA PT:　肺炎]

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「肺炎」（2 件）により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には発熱及び筋緊張低下があった。栄養供給には経鼻胃（NG）管を用いた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に初回のシャム処置を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目のシャム処置を行った。

報告された重篤な有害事象:　肺炎 [MedDRA PT:　肺炎]

発現時の併用薬としてアモキシシリン及びクラブラン酸を使用していた。発現時の換気補助は不要であった。試験 40 日目、最後のシャム処置から 12 日後又は最初のシャム処置から 39 日後に、アモキシシリン／クラブラン酸が奏功しない咳嗽及び発熱（中等度でほとんど関連なしと判定）が 4 日間続いた後に来院した。入院日の朝の服薬後に息詰まりを発現した。呼吸路炎症及びチアノーゼを呈して入院した。その他の身体的診察所見には脱水の兆候、肺胞音及び横隔膜呼吸があり、呼吸数は 40 bpm であった。臨床検査で白血球が 18.01 × 109/L（基準値：5.20 ～12.40 × 109/L）、リンパ球が 11.44 × 109/L（基準値：0.90 × 109～5.20 × 109/L）であった。毛細血管血液ガス分析では末梢毛細血管酸素飽和度が 96%、pH が 7.42、二酸化炭素分圧が 25 mmHg、酸素分圧が 72 mmHg、重炭酸イオンが 16.2 mmHg、標準重炭酸イオンが 19.5 mmHg、乳酸が 0.7 mmol/L であった（基準値の記載なし）。胸部 X 線で左内側肺底区にわずかな不透明化、左側の横隔膜挙上、大きくうっ血した右肺門、主に肺門周囲の広範囲な肺の肥厚を認めた。心電図は正常範囲内であった。セフォタキシムの投与及び非経口補液療法を行った。機械的換気も最初は低圧で開始し、その後は治療圧まで漸増した。試験 41 日目に経管栄養のため経鼻胃管を挿入した。試験 43 日目にはスプーンでの食事を開始した。試験 45 日目、両親の希望により経鼻胃管なしで退院し、事象は回復と判断した。退院時に患者は臨床的に安定しており、水分補給も十分、呼吸数及び聴診所見は正常範囲内であった。在宅で毎日 3 回使用するため咳嗽介助装置を両親に渡した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「肺炎」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　肺炎 [MedDRA PT:　肺炎]

この試験中にすでに、「肺炎」による入院があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。発現時の併用薬は報告されていない。発現時の換気補助は不要であった。試験 50 日目、最後のシャム処置

から 22 日後又は最初のシャム処置から 49 日後に、チアノーゼを伴う窒息が発現し、自宅で主要気道の吸引及びバッグバルブマスクによる換気を行った。直ちに病院に搬送し、肺炎のため入院した。胸部 X 線を行ったが、結果は治験施設に提供されなかった。サルブタモール、エピネフリン、ベウロメタゾン、メチルプレドニゾロン、セフトリアキソン、及びラニチジンを投与した。この後、別の病院に搬送し、集中治療室に入室となった。入院時、肋間陥入を伴う呼吸困難を呈し、口腔内に粘液を認めた。身体的診察では胸部に広汎性の喘鳴を認め、酸素飽和度は室内空気で 89%であった。試験 51 日目、臨床検査でプロカルシトニンが 2.52（測定単位及び基準値の記載なし）、下咽頭吸引液は呼吸器ウイルス陰性であったが大腸菌、及びプロテウス - ミラビリス菌が陽性であった。重度の呼吸困難が入院後 36 時間継続し、その後は次第に改善した。咳介助装置、用手的胸部理学療法及びシプロフロキサシンによる治療を行った。試験 59 日目、下咽頭吸引液の再検査で RS ウイルスが陽性であった。試験 64 日目、被験者の状態は改善し、シプロフロキサシン、ベタメタゾン及びジアゼパム点滴（頓用）を処方され、退院した。同日、事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「肺炎」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと判定した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと判定した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2005-5355
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　頭部損傷 [MedDRA PT:　頭部損傷]

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「頭部損傷」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下があった。事象発現時の併用薬は報告されていない。事象発現時に換気補助は不要であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に初回のシャム処置を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目のシャム処置を行った。

試験 4 日目、最初のシャム処置から 3 日後に、ベビーキャリーから落ちて外傷性頭部損傷を負った。頭蓋外傷を受けたが脳振盪はなかった。この後に被験者は泣いたが意識は消失せず、2 回の嘔吐の後に救急科に搬送された。搬送時の身体的診察では頭蓋浮腫なし、右前頭部に軽度の紅斑、瞳孔は等積で丸く、正常な対光反応を示した。入院中の臨床状態は良好で、これ以上嘔吐はなかった。当該事象に対する治療は行わなかった。試験 5 日目、事象は回復と判断し、被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「頭部損傷」を軽度、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2006-5059
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 男性
登録日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
非重篤な注目すべき有害事象:　体温 37.7°C（来院中の記録）[MedDRA PT:　体温上昇]
報告された重篤な有害事象:　部分的肺炎 [MedDRA PT:　肺炎]、部分的肺炎後の呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「体温 37.7°C」の関心のある非重篤な有害事象、及び「部分的肺炎」及び「部分的肺炎後の呼吸不全」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には鼻咽頭炎、筋緊張低下、筋力低下、くも膜炎、呼吸補助筋の動員、胸郭変形及び不随意性筋収縮があった。経鼻胃管による経管栄養を行っていた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29 及び 64 日目の投与を行った。発現時の併用薬としてパラセタモールを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び吸引を行っていた。試験 71 日目、ISIS 396443 の最終投与と同日又は ISIS 396443 初回投与から 70 日後、予定していた 4 回目の ISIS 396443 投与 4 時間後に体温が 37.7°C に上昇し（軽度で恐らく関連ありと判定）、イブプロフェンの投与を開始した。臨床検査の結果、好中球 7.95 × 109/L、好塩基球 0.06 × 109/L、、 単球 1.37 × 109/L（基準値の記載なし）であった。試験 74 日目、ISIS 396443 の最終投与から 3 日後又は初回投与から 73 日後に、呼吸音増大で来院し入院した。入院時、室内空気で酸素飽和度は正常範囲内であった。右中葉区に捻髪音があり、胸部 X 線で斑状の不透明化を認めた。初期治療としてアモキシシリン／クラブラン酸の投与及び胸部理学療法を行った。試験 75 日目、呼吸仕事量増大及び発熱（38.9°C）があった。アモキシシリン／クラブラン酸、パラセタモール及びイブプロフェンの投与を継続した。この日は 1 日中、酸素要求量が増加した。高流量（10 L）で酸素濃度約 50%にて当初安定化し、持続的な胸部理学療法により中等度の高粘度分泌物を排出した。試験 78 日目に発熱し、抗生物質の投与を継続した。酸素飽和度はある程度改善し、高流量酸素療法から離脱した。試験 79 日目、ISIS 396443 の最終投与から 8 日後又は初回投与から 78 日後に、間歇的な酸素飽和度低下をきたして状態が悪化したため、高流量酸素の供給を高めて 80%で 12 L、その後 100%とした。呼吸不全に至り、状態が徐々に悪化した。モルヒネとミダゾラムを投与した。試験 80 日目、体温上昇は回復と判断した。同日、被験者は死亡し、死因は部分的肺炎後の呼吸不全と報告された。剖検は実施しなかった。「部分的肺炎」は死亡時点で未回復と判断した。「体温 37.7°C（来院中の記録）」及び「部分的肺炎」の発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

「部分的肺炎後の呼吸不全」は致死的であった。治験責任医師は、「温度 37.7°C（来院中の記録）」を軽度、治験薬と恐らく関連ありと評価した。治験責任医師は、「部分的肺炎」及び「部分的肺炎後の呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、「部分的肺炎」及び

「部分的肺炎後の呼吸不全」を治験薬と関連なしと評価した。「部分的肺炎」及び「部分的肺炎後の呼吸困難」は報告時には、未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2006-5061
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）[MedDRA PT:　呼吸窮迫]、挿管及び換気を要する pH 試験（待機的）中の呼吸悪化 [MedDRA PT:　呼吸不全]、ライノウイルス [MedDRA PT:　ライノウイルス感染]、右上葉の肺虚脱 [MedDRA PT: 無気肺]、呼吸困難 [MedDRA PT:　呼吸困難]

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）」、「挿管及び換気を要する pH 試験（待機的）中の呼吸悪化」、「ライノウイルス」、「右上葉の肺虚脱」及び「呼吸困難」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64 及び 183 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には咽頭紅斑、胃腸管挿入、下気道感染、呼吸窮迫、頻脈、下痢、胃食道逆流性疾患、筋緊張低下、不随意性筋収縮、運動低下、くも膜炎、胸郭変形及び呼吸補助筋の動員があった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、及び [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29、64 183、及び 302 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象:　呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）[MedDRA PT:　呼吸窮迫]

発現時の併用薬として、マルチビタミン、アジスロマイシン、オメプラゾール、ラニチジン、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、グリコピロニウム、パラセタモール、イブプロフェン及び Meroken New を使用していた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP、及び咳介助を状態悪化時に行っていた。試験 40 日目、ISIS 396443 の最終投与から 11 日後又は初回投与から 39 日後に、急性悪化を伴う呼吸窮迫が発現した。呼吸仕事量の増大を認め、症状は栄養摂取と関連しなかった。在宅で BiPAP 装着中に 68%の酸素飽和度低下もみられ、体温は 37.7°C であった呼吸窮迫により入院した。臨床検査では血液ガス分析の pH が 7.28、二酸化炭素分圧（pCO2）が 7.9 であった（測定単位及び基準値の記載なし）。胸部 X 線及び血液検査を実施したが、結果に注目すべき点はなかった（所見及び測定値の記載なし）。通常設定で BiPA を装着し、酸素補充療法は実施しなかった。試験 41 日目、継続中の呼吸窮迫を管理するために搬送され入院した。入院時に状態は安定しており、酸素補充は不要で血液ガスも正常であった（測定値の記載なし）。翌日、胸部 X 線で注目すべき所見はなかった。鼻咽頭吸引液はエンテロバクター、及びステノトロ・マルトフィリアが陽性であった。アモキシシリン／クラブラン酸カリウムの予防投与からシプロフロキサシン（感受性確認後）に変更した。BiPAP 装着中に減圧下の睡眠試験を 3 回実施した。BiPAP は 20/5 レベルに減圧、通常のガス交換を行った。正しい設定を明確にするため、理学療法及び換気チームの助言を得た。試験 49 日目、14 日間療法を完了するためのシプロフロキサシンの退院時処方とともに退院し、事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象: ライノウイルス [MedDRA PT: ライノウイルス感染]、挿管及び換気を要する pH 試験（選択的）中の呼吸悪化 [MedDRA PT: 呼吸不全]、右上葉の肺虚脱 [MedDRA PT: 無気肺]

発現時の併用薬としてマルチビタミン、アジスロマイシン、オメプラゾール、ラニチジン、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び Meroken New を使用していた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、BiPAP、及び咳介助を状態悪化時に行っていた。この試験中にすでに、「呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）」による入院があった。試験 125 日目、入院患者の選択的なインピーダンス試験のため入院した。試験終了後、酸素飽和度が 60%台に低下し、徐々に興奮状態となり呼吸窮迫を呈した。臨床検査でアシドーシスを認め、血液ガス分析で pH は 7.25、pCO2 が 8.2 に上昇していた（測定単位及び基準値の記載なし）。試験 126 日目、ISIS 396443 の最終投与から 55 日後又は初回投与から 125 日後に、呼吸窮迫が悪化した。胸部 X 線により右上葉の虚脱を認めた。小児集中治療室に入室となった。BiPAP 装着で安定しなかった後、挿管を行い、機械的換気を開始した。その後、右上葉の虚脱の改善を認めた。挿管時に得られた鼻咽頭吸引液はライノウイルスが陽性であった。発熱とともに C 反応性タンパク質が上昇し（測定値の記載なし）、アミカシン、ピペラシリン／タゾバクタム、イブプロフェン及びパラセタモールを投与した。試験 128 日目、抜管して BiPAP を装着し、徐々に減圧して室内空気で 20/5 の通常圧力とした。インピーダンス試験の結果から著しい酸逆流が判明し、これに対して Nissen 胃底部造嚢術による胃瘻管挿入が推奨された。試験 138 日目に退院した。「挿管及び換気を要する pH 試験（選択的）中の呼吸悪化」及び「右上葉の肺虚脱」は試験 128 日目に回復と判断した。「ライノウイルス」の事象は試験 138 日目に回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。試験 232 日目に、経皮的内視鏡的胃瘻管挿入を実施した。

治験責任医師は、「挿管及び換気を要する pH 試験（選択的）中の呼吸悪化」、「右上葉の肺虚脱」及び「ライノウイルス」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと判定した。いずれの事象も、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象: 呼吸困難 [MedDRA PT: 呼吸困難]

発現時の併用薬としてアジスロマイシン、アモキシシリン／クラブラン酸、オメプラゾール、ラニチジン、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、パラセタモール及びグリコピロニウムを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、吸引及び BiPAP を行っていた。この試験中にすでに、「呼吸窮迫（BiPAP 装着中の低酸素飽和）」、「挿管及び換気を要する pH 試験（選択的）中の呼吸悪化」、「右上葉の肺虚脱」及び「ライノウイルス」による入院があった。試験 206 日目、被験者は非重篤な便秘（軽度で治験薬との関連なしと判定）を来した。試験 208 日目、ISIS 396443 の最終投与から 25 日後で、初回投与から 207 日後に、酸素飽和度低下及び嘔吐が発現して入院した。入院前、ボーラス栄養投与に伴う 2 週間の腹部不快感が認められ、栄養補給時間が長いと症状が落ち着くとみられた。身体的診察では上肢よりも下肢でより顕著な筋肉の緊張低下、及び舌の線維束性収縮を認めた。腹部に軽度の膨隆を認めたが軟らかかった。胸部

X 線で限局性病変はなく、腹部 X 線では胃内に経鼻胃管、軽度に拡張した腸管を認め、便の貯留はみられなかった。ドンペリドン及びラニチジンの投与を行った。試験 210 日目、「呼吸困難」及び非重篤な便秘は回復と判断し、被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「呼吸困難」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID:　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID:　2006-5071
生年月日:　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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:　選択的全身麻酔下での胃瘻管挿入後の覚醒遅延による BiPAP 装着 [MedDRA PT:　麻酔からの覚醒遅延]、下気道感染 [MedDRA PT:　下気道感染]、呼吸停止 [MedDRA PT:　呼吸停止]、右上葉の肺虚脱[MedDRA PT: 無気肺]、ウイルス疾患 [MedDRA PT: ウイルス感染]、下気道感染の可能性 [MedDRA PT:　下気道感染]、気管支分泌増加[MedDRA PT: 気管支分泌増加]、呼吸窮迫 [MedDRA PT:　呼吸窮迫]、下気道感染 [MedDRA PT:　下気道感染]、右上葉の肺虚脱[MedDRA PT: 無気肺]

幼児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の混血女児 SMA 患者で、「選択的全身麻酔下での胃瘻管挿入後の回復遅延による BiPAP 装着」、「下気道感染」、「呼吸停止」、「右上葉の肺虚脱」、「ウイルス疾患」、「下気道感染の可能性」、「気管支分泌増加」、「呼吸窮迫」、「下気道感染」及び「右上葉の肺虚脱」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。関連する既往歴には呼吸補助筋の動員、便秘、筋力低下、嚥下障害、不随意性筋収縮、くも膜炎及び関節拘縮があった。胃瘻管（G チューブ）による経管栄養を行っていた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象:　選択的全身麻酔下での胃瘻管挿入後の覚醒遅延による BiPAP 装着 [MedDRA PT:　麻酔からの覚醒遅延]

発現時の併用薬として EMLA（リドカイン、プリロカイン）を使用していた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法及び随時の吸引を行っていた。試験 40 日目、ISIS 396443 の最終投与から 11 日後で、初回投与から 39 日後に、選択的な全身麻酔下での胃瘻管挿入後に BiPAP を要する回復遅延が発現した。術後にモルヒネとフェンタニルを投与した。フェンタニル投与に続発したと考えられる呼吸抑制及び頻脈が発現したため、小児集中治療室（PICU）に搬送し、BiPAP を装着して呼吸性アルカローシスの治療を行った。激越を抑えるためクロニジンを投与した。BiPAP は 2 日間継続し、疼痛の治療にパラセタモールを投与した。非侵襲的換気を必要とせず試験 44 日目に退院し、事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「選択的な全身麻酔下での胃瘻管挿入後の覚醒遅延による BiPAP 装着」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象:　下気道感染 [MedDRA PT:　下気道感染]、呼吸停止 [MedDRA PT:

呼吸停止]、右上葉の肺虚脱[MedDRA PT: 無気肺]

この試験中にすでに、「選択的な全身麻酔下での胃瘻挿入後の BiPAP 装着を伴う覚醒遅延」による入院があった。発現時の併用薬として EMLA（リドカイン、プリロカイン）を使用していた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法及び吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 80 日目、ISIS 396443 の最終投与から 16 日後又は初回投与から 79 日後に、呼吸困難が始まり 2 分後に呼吸停止をきたした。入院前、1～2 日間の鼻感冒症状があったが発熱はなかった。嘔吐の発現後に在宅で母親が吸引を行ったが、母親は呼吸仕事量が増大したことを懸念して被験者を連れて来院した。来院時に被験者は頻呼吸及び頻脈を呈し、38.5°C の発熱があった。10 L の酸素補充で酸素飽和度は 90%であった。救急科にて、心拍数 40 bpm の徐脈で心肺停止となった。心肺蘇生を 2 分間実施したが、アドレナリンは投与しなかった。PICU に搬送し、BiPAP を継続した。胸部 X 線により右上葉の虚脱／硬化を認めた。同日に「呼吸停止」は回復と判断した。試験 81 日目、鼻咽頭吸引液（NPA）はライノウイルス陽性で、分泌物から黄色ブドウ球菌を培養した。炎症マーカー及び血液培養は陰性であった。酸素飽和度低下が長期間持続したため、吸引及び理学療法後に数回バッグバルブマスクを使用した呼吸補助に加えて高圧酸素療法が必要となった。入院中に呼吸状態は改善し、BiPAP なしでより長時間過ごせるようになった。アモキシシリン三水和物／クラブラン酸カリウム及びパラセタモールの投与を行った。試験 88 日目、胸部 X 線で右上葉の虚脱は良好に回復していた。試験 101 及び 111 日目の再検査でライノウイルスは陰性であった。試験 125 日目に退院となり、日中の経鼻式 BiPAP 及び夜間のフェースマスク式 BiPAP を継続することと、BiPAP からの計画的離脱及び毎日の理学療法実施を指示した。退院時に「下気道感染」は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「下気道感染」、「呼吸停止」及び「右上葉の肺虚脱」を重度治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと評価した。いずれの事象も、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象: ウイルス疾患 [MedDRA PT: ウイルス感染]

この試験中にすでに、「選択的な全身麻酔下での胃瘻挿入後覚醒遅延による BiPAP 装着」、「下気道感染」、「呼吸停止」及び「右上葉の肺虚脱」による入院があった。栄養補給には胃瘻管を用いた。発現時の併用薬として EMLA（リドカイン、プリロカイン）、パラセタモール、塩化ナトリウム及びサルブタモールを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法及び吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 144 日目、ISIS 396443 の最終投与から 80 日後で初回投与から 143 日後に、2 日間の発熱、呼吸仕事量増大及び軟便が発現した。加療のため入院した。身体的診察では呼吸数が 40 bpm、肋骨下陥没を伴った。BiPAP 装着中の酸素飽和度は 95%であった。胸部 X 線で注目すべき所見はなかった。心血管系は安定し、意識清明で反応があった。筋緊張低下がみられたものの、主に上肢である程度の四肢運動があった。治療薬の投与は行わなかった。医療チームは正常な臨床検査値（C 反応性タンパク質が 22、単位及び基準値の記載なし）及び胸部 X 線で陰影を認めなかったことを考慮し、抗生物質の投与を開始しなかった。また、便又は分泌物の臨床検査で感染は否定された。ただし、軟便を改善するため水から Dioralyte（経口補水液）に変更した。同日中に臨床的な改善を認め、退院、･帰宅した。自宅では Dioralyte をさらに 24 時間継続し、その後は通常の栄養補給を再開するよう両親に指示した。試

験 145 日目、事象は回復と判断し、被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「ウイルス疾患」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象: 下気道感染の可能性 [MedDRA PT: 下気道感染]、気管支分泌増加 [MedDRA PT: 気管支分泌増加]、呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]

この試験中にすでに、「選択的な全身麻酔下での胃瘻挿入後覚醒遅延による BiPAP 装着」、「下気道感染」、「呼吸停止」、「右上葉の肺虚脱」による入院があった。胃瘻管により栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として EMLA（リドカイン、プリロカイン）、パラセタモール、イブプロフェン、塩化ナトリウム及びサルブタモールを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法及び吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 181 日目、ISIS 396443 の最終投与から 117 日後又は初回投与から 180 日後に、発熱（詳細不明）及び酸素飽和度の低下並びに分泌増加による呼吸窮迫を呈して救急科に救急搬送された。下気道感染の可能性が懸念された。身体的診察で被験者は心地よく眠っており、フルフェイスマスク BiPAP を通常の設定で装着していた。胸部に問題となる所見はなかった。胸部 X 線で左肺門部にごくわずかな陰影及び左下葉区にストリークを認めた。20[redacted] 年 [redacted] 月に胸部 X 線でみられた右下葉区の軽度変化は消失していた。臨床検査所見では CRP が 16.9、白血球数が 14.5、好中球数が 9.6 であった（単位及び基準値の記載なし）。39.4℃ の発熱及び分泌増加により高度治療室（HDU）に入室となった。NPA のウイルス検査は陰性であった。血液、便及び尿の培養も陰性であった。PEG 部位はやや赤く、PEG のスワブ培養でわずかに黄色ブドウ球菌の増殖を認めた。治療薬としてアモキシシリン／クラブラン酸及びクラリスロマイシンを投与した。静脈内輸液の投与は行わなかった。入院期間中に吸引頻度が増加し、BiPAP 補助の頻度も増加した。さらに酸素補充療法及び理学療法も行った。入院期間中に、日中は経鼻式 BiPAP へ移行した。さらに、PEG 経管栄養は 36 時間の持続栄養に変更し、さらに 3 回の 1 時間栄養に変更した。試験 183 日目、7 日間の経口抗生物質の退院時処方とともに退院し、事象は回復と判断した。事象発現によって同日に治験薬を休薬し、試験 204 日目に再開した。

治験責任医師は、「下気道感染疑い」、「気管支分泌増加」及び「呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと評価した。いずれの事象も報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象: 下気道感染 [MedDRA PT: 下気道感染]、右上葉の肺虚脱 [MedDRA PT: 無気肺]

この試験中にすでに、「選択的な全身麻酔下での胃瘻挿入後覚醒遅延による BiPAP 装着」、「下気道感染」、「呼吸停止」、「右上葉の肺虚脱」、「ウイルス疾患」、「下気道感染疑い」、「気管支分泌増加」及び「呼吸窮迫」による入院があった。栄養供給には胃瘻管を用いた。発現時の併用薬として EMLA（リドカイン、プリロカイン）、パラセタモール、塩化ナトリウム、サルブタモール、イブプロフェン及びラニチジンを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、吸引及び BiPAP を行っていた。試験 308 日目、ISIS 396443 の最終投与から 104 日後又は

初回投与から 307 日後に、「下気道感染」の診断で入院した。入院前、2 日間の分泌増加及び呼吸仕事量の増大があった。来院時には発熱及び頻呼吸を呈し、呼吸仕事量増加を伴う肋骨下陥没を認めた。BiPAP の圧力を 18/6、酸素流量を 3 L/分に高めた。胸部 X 線で右上葉の肺虚脱と肺容量の減少を認め、これは前回入院時の所見と同様であった。「右上葉の肺虚脱」は併発した重篤な有害事象と判断した。アモキシシリン／クラブラン酸及びクラリスロマイシンの静脈内投与を開始し、噴霧吸入（生理食塩水及びサルブタモール）及び定期的な胸部理学療法のため HDU に入室となった。試験 309 日目に再実施した胸部 X 線で、ある程度の回復を認めた。入院中に BiPAP の圧力及び酸素供給量を徐々に下げ、呼吸仕事量に応じて調整した。BiPAP の必要圧力がわずかに上昇したが、基礎疾患及び当時発現した事象を踏まえれば必然的と思われた。入院中は血行動態が安定に維持され、心血管系の補助は不要であった。入院当初には経口栄養は行っておらず、状態の改善に伴い PEG 経管栄養を再開した。試験 310 日の臨床検査では、CRP、代謝項目及び血液分画を含む全血球計算などを行った。関連する異常値には、CRP 増加 6.4)、クレアチニン低下（17)、マグネシウム増加（1.03）及びヘモグロビン低下（102)、平均赤血球ヘモグロビン濃度低下（319)、及び 赤血球分布幅増加（15.3）があった（単位及び基準値の記載なし)。血液培養検査で RS ウイルス、アデノウイルス、ライノウイルス、インフルエンザ、パラインフルエンザ及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌は陰性であった。試験 312 日目にアモキシシリン／クラブラン酸からピペラシリン／タゾバクタムの静脈内投与へと変更し、試験 313 日目にクラリスロマイシンの投与を終了した。試験 315 日目、ピペラシリン／タゾバクタムの静脈内投与からアモキシシリン／クラブラン酸の PEG 経管投与に変更し、これは試験 317 日目に終了した。試験 319 日目、分泌増加及び発熱を伴う酸素飽和度の低下を受けてシプロフロキサシンの PEG 経管投与を開始した。退院時には生理食塩水及びサルブタモールの噴霧吸入を継続しており、シプロフロキサシンの PEG 経管投与も全 7 日間の治療を完了するまで継続中であった。試験 321 日目に退院し、「下気道感染」及び「右上葉の肺虚脱」は回復と判断した。事象発現によって治験薬を休薬し、試験 367 日目に再開した。

治験責任医師は、「下気道感染」及び「右上葉の肺虚脱」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと評価した。いずれの事象も、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2006-5223
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：細気管支炎［MedDRA PT：細気管支炎］、誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、ライノウイルス／エンテロウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、下気道感染（ウイルス）［MedDRA PT：ウイルス性下気道感染］、下気道感染［MedDRA PT：下気道感染］、呼吸運動不良［MedDRA PT：呼吸不全］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、下気道感染による呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月のアジア人男児 SMA 患者で、重篤な有害事象で入院が必要となった「細気管支炎」、「誤嚥性肺炎」（2 件）、「ライノウイルス／エンテロウイルス感染」、「呼吸窮迫」（2 件）、及び「下気道感染（ウイルス）」、生死にかかわる重篤な有害事象である「呼吸運動不良」、及び「呼吸停止」、生死にかかわる重篤な有害事象で入院が必要となった「下気道感染」、並びに致死的で重篤な有害事象の「下気道感染による呼吸停止」についての重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には鼻咽頭炎、筋緊張低下、胸郭変形、反射消失、呼吸補助筋の動員、及び不随意性筋収縮があった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64 及び 183 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：細気管支炎［MedDRA PT：細気管支炎］

発現時の併用薬は報告されていない。発現時に換気補助として、胸部理学療法手技を状態悪化時に行っていた。試験 24 日目、ISIS 396443 の最終投与から 9 日後又は初回投与から 23 日後に呼吸窮迫が始まり、その後に細気管支炎で入院した。胸部 X 線で右中葉及び上葉の硬化及び細気管支炎を認めた。臨床検査の結果はエンテロウイルス及びライノウイルス陽性であった。入院時、呼吸困難をきたしていたため集中治療室（ICU）に搬送し、非侵襲的換気補助（CPAP）を行い、塩化ナトリウム、アジスロマイシン、オセルタミビル及びアモキシシリン／クラブラン酸を投与した。誤嚥の懸念があり、経管栄養のため経鼻胃管（NG チューブ）を留置した。試験 26 日目、良好な酸素濃度で自己換気を行っており、CPAP を中止した。試験 29 日目、小児病棟に移って間歇的な酸素補充を継続した。発現により同日より治験薬を休薬した。このほかにラニチジン及びグリコピロニウム臭化物を投与した。試験 35 日目、室内空気で退院･帰宅し、ラニチジン、グリコピロニウム臭化物、及び噴霧吸入理学療法用の塩化ナトリウムを継続した。試験 37 日目、事象は回復と判断した。43 日目に治験薬の投与を再開した。

治験責任医師は、「細気管支炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］

本治験中に、「細気管支炎」による入院があった。呼吸窮迫及び危険な嚥下（「細気管支炎」）のため試験 24 日目に NG チューブを留置した。発現時に併用薬としてラニチジン、グリコピロニウム臭化物及び塩化ナトリウムを使用していた。発現時に換気補助として、胸部理学療法手技、BiPAP、咳嗽介助、及び吸引を状態悪化時に行っていた。試験 57 日目、非重篤なウイルス性気道感染及び発熱が発現した（いずれも軽度で関連なしと判定）。試験 60 日目、ISIS 396443 の最終投与から 17 日後又は初回投与から 59 日後に、呼吸困難（食後に呼吸仕事量増大を伴う激越、ただし嘔吐なし）及び多量の分泌を伴う恐らく気道閉塞が始まった。これにより救急治療室に搬送された。胸部 X 線で右中葉区に斑状の硬化を認め、この後に入院した。鼻咽頭吸入液の培養はライノウイルス及びエンテロウイルス陽性であった。アモキシシリン／クラブラン酸カリウムの NG チューブによる投与及び吸引を行った。入院中に状態は改善した。経管栄養に忍容性を示し、室内空気による呼吸も良好で、換気補助又は酸素補助は全く行わなかった。試験 61 日目、「誤嚥性肺炎」、ウイルス性気道感染及び発熱の事象は回復と判断し、患者は退院した。退院時処方はアモキシシリン／クラブラン酸カリウムで、ラニチジン、グリコピロニウム臭化物及び塩化ナトリウムを継続することとした。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、ライノウイルス／エンテロウイルス感染［MedDRA PT：ライノウイルス感染］

本治験中に、「細気管支炎」及び「誤嚥性肺炎」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。発現時に併用薬としてラニチジン、グリコピロニウム臭化物、塩化ナトリウム及びアモキシシリン／クラブラン酸を使用していた。発現時に換気補助として、胸部理学療法手技、咳介助、吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。自宅で多量分泌の問題があった。試験 65 日目、ISIS 396443 の最終投与から 22 日後又は初回投与から 64 日後に、嘔吐及び分泌物閉塞により経過観察のため入院した。検査の結果、ライノウイルス／エンテロウイルスが陽性であった。経管栄養を中止し、NG チューブによる Dioralyte 補給に変更した。事象発現によって治験薬を休薬した。アモキシシリン／クラブラン酸カリウムによる治療を完了し、定期的な吸引、胸部理学療法及びグリコピロニウム臭化物の投与を行った。酸素補充が必要となる酸素飽和度低下も散発し、分泌物にはアジスロマイシンを投与した。患者の状態は臨床的に改善し、通常のボーラス栄養投与法で嘔吐や吐き戻しはなかった。試験 71 日目、事象は回復と判断し、良好な呼吸状態及び NG チューブ留置にて患者は退院した。退院時処方はラニチジン、アジスロマイシン及びグリコピロニウム臭化物であった。78 日目に治験薬の投与を再開した。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」及び「ライノウイルス／エンテロウイルス感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時にはいずれも未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本治験中に、「細気管支炎」、「誤嚥性肺炎」（2 件）及び「ライノウイルス／エンテロウイルス

感染」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。発現時に併用薬としてラニチジン、グリコピロニウム臭化物及びアジスロマイシンを使用していた。発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び吸引、及び BiPAP のみを状態悪化時に行っていた。試験 135 日目、ISIS 396443 の最終投与から 57 日後又は初回投与から 134 日後に、6 分間の無呼吸及びチアノーゼ及び呼吸仕事量増大により入院した。その後、転院した。胸部 X 線で陰影を認めず、予防的に 5 日間のアジスロマイシン療法を開始した。入院中に発熱及び感染症状はなく、事象の発現と経管栄養には関係なかった。安定な状態が維持され、無呼吸の再発はみられなかった。恐らく分泌物又は逆流に関連した症状であるとの結論に至った。試験 136 日目、患者の状態は改善し、事象は回復と判断して患者は退院した。退院時処方はアジスロマイシン、ラニチジン、グリコピロニウム臭化物及びパラセタモールであった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本治験中に、「細気管支炎」、「誤嚥性肺炎」（2 件）、「ライノウイルス／エンテロウイルス感染」及び「呼吸窮迫」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。発現時に併用薬としてグリコピロニウム臭化物、ラニチジン及びパラセタモールを使用していた。発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び吸引、及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 140 日目、ISIS 396443 の最終投与から 62 日後又は初回投与から 139 日後に、1 日続いた上気道分泌増加及び呼吸窮迫で救急科に来院し、その後入院した。臨床検査で注目すべき結果はなく、C 反応性タンパク質は 5 未満であった（基準値及び測定単位の記載なし）。喀痰及び鼻咽頭吸引液の培養で菌の増殖を認めず、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の検査は陰性であった。胸部 X 線で右側の小さな領域に虚脱の可能性があり、限局性硬化は認めなかった。ウイルス感染により呼吸器症状が悪化したものと思われた。感染の可能性に対してアモキシシリン／クラブラン酸カリウム及びアジスロマイシンの投与を開始した。胸部理学療法手技及び酸素療法も行った。入院中に発熱はなく、呼吸窮迫は改善し、室内空気で自己換気を行っていた。ボーラス栄養投与を開始し、忍容性は良好であった。試験 144 日目、事象は回復と判断し、患者は退院した。7 日間のアモキシシリン／クラブラン酸カリウム療法を完了し、予防的にアジスロマイシンの投与を継続した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：下気道感染（ウイルス）［MedDRA PT：ウイルス性下気道感染］

本治験中に、「細気管支炎」、「誤嚥性肺炎」（2 件）、「ライノウイルス／エンテロウイルス感染」及び「呼吸窮迫」（2 件）による入院があった。発現時に併用薬としてラニチジン、グリコピロニウム臭化物及びアジスロマイシンを使用していた。発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技及び吸引、及び BiPAP のみを状態悪化時に行っていた。試験 173 日目、ISIS 396443 の最終投与から 95 日後又は初回投与から 172 日後に、低酸素症、呼吸仕事量増大及び分泌増加で来院し、

その後ウイルス性下気道感染により入院した。鼻咽頭吸入液の検査はライノウイルス及びエンテロウイルス陽性であった。アモキシシリン／クラブラン酸カリウム及びパラセタモールの投与及び経鼻カニューレによる酸素補充を行った。症状は改善し、酸素飽和度は安定した。試験 176 日目、事象は回復と判断し、患者は退院した。退院時処方はアモキシシリン／クラブラン酸カリウム、グリコピロニウム臭化物、ラニチジン及びアジスロマイシンであった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「下気道感染（ウイルス）」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：下気道感染［MedDRA PT：下気道感染］、呼吸運動不良［MedDRA PT：呼吸不全］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、下気道感染による呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］

本治験中に、「細気管支炎」、「誤嚥性肺炎」（2 件）、「ライノウイルス／エンテロウイルス感染」、「呼吸窮迫」（2 件）及び「下気道感染（ウイルス性）」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。発現時に併用薬としてラニチジン、グリコピロニウム臭化物及びアジスロマイシンを使用していた。発現時に換気補助として、毎日の吸引、及び胸部理学療法手技及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 189 日目、ISIS 396443 の最終投与から 6 日後又は初回投与から 188 日後に、咳嗽、鼻感冒及び呼吸仕事量増大が 3 日間続いた後で来院し、その後下気道感染及び呼吸困難により入院した。入院時に頻脈を認めた（心拍数が 150 bpm 超）。噴霧吸入、理学療法及び酸素療法を併用して治療を行った。鼻咽頭吸引液のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイで RS ウイルスを検出、その後ウイルス性細気管支炎と診断し、アモキシシリン／クラブラン酸カリウム、アジスロマイシン、パラセタモール及びイブプロフェンの投与を開始した。呼吸仕事量及び酸素要求量が増大して小児集中治療室に入室、CPAP フードを装着し、忍容性は良好であった。入院当夜、酸素飽和度が 80%に低下し、これは重大な徐脈（心拍数記載なし）を伴った。気道操作が奏功し、その後は安定な状態が維持されたが、試験 191 日目、ISIS 396443 の最終投与から 8 日後又は初回投与から 190 日後に、呼吸停止をきたして重大なチアノーゼ及び無呼吸に至った。用手換気がある程度奏功したが、非常に不良な呼吸運動が継続した。CPAP から BiPAP に変更し、サルブタモールの投与を開始したが、呼吸状態は改善しなかった。同日に「呼吸停止」の事象は回復と判断した。試験 192 日目、ISIS 396443 の最終投与から 9 日後又は初回投与から 191 日後に、ほぼ切迫心停止ととみなし BiPAP からの離脱を決断した。モルヒネ及びミダゾラムを投与したが、その後 21:30 時間に死亡した。死因は呼吸停止後の呼吸労作不良と報告された。剖検は実施しなかった。「下気道感染」及び「呼吸運動不良」は死亡時点で継続中と判断した。

「下気道感染による呼吸停止」は致死的であった。治験責任医師は、「下気道感染」、「呼吸労作不良」、「呼吸停止」及び「下気道感染による呼吸停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと評価した。これらの事象は、報告時にはいずれも未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2007-5136
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：RS ウイルス細気管支炎［MedDRA PT：RS ウイルス細気管支炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「RS ウイルス細気管支炎」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下及び呼吸補助筋の動員があった。発現時の併用薬は報告されていない。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29、64、183 日目及び 302 日目の投与を行った。

試験 75 日目、ISIS 396443 の最終投与から 17 日後又は初回投与から 74 日後に、微熱、感冒症状及び呼吸困難で救急科に搬送された。身体的診察では良好な両肺換気、軽度の肋骨下筋性防御及び両肺に播種性の吸気時捻髪音を認めた。同日に加療のため入院した。臨床検査で RS ウイルス（RSV）が陽性、胸部 X 線では無気肺を認めなかった。細気管支炎の所見がみられた。試験 77 日目に非重篤な左肺の無気肺が発現した（軽度で関連なしと判定）。治療には中性塩噴霧、サルブタモール、アモキシシリン、パリビズマブ、静脈内輸液及び酸素噴霧吸入を使用した。徐々に通常の栄養供給を開始し、臨床的に改善した後で酸素療法を中止した。試験 79 日目、「RSV 細気管支炎」及び無気肺は回復と判断し、患者は退院してアモキシシリンの投与を継続した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「RS ウイルス細気管支炎」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2007-5165
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「呼吸不全」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には呼吸補助筋の使用、筋緊張低下、筋力低下及び粗大運動遅延があった。発現時の併用薬は報告されていない。発現時に換気補助は不要であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29、及び 64 日目の投与を行った。

試験 1 日目、ISIS 396443 の初回投与中に酸素飽和度が低下し始めた（95%）。この後、ISIS 396443 投与から 1、2、4 及び 6 時間後に測定した酸素飽和度はそれぞれ 93%、93%、95%及び 92%であった。経鼻カニューレによる酸素補充を 0.5 L/分で行い、酸素飽和度は 98%に上昇した。試験 2 日目、ISIS 396443 の初回投与の翌日に、酸素飽和度 85%、呼吸数 70 bpm の著しい呼吸窮迫をきたした後に観察のため入院した。入院中に複数回、酸素飽和度が 90%未満に低下した。毛細血管血液ガス分析では pH が 7.34、二酸化炭素分圧が 49、重炭酸イオンが 26.4、過剰塩基が 0.6 であった（測定単位及び基準値の記載なし）。同日、酸素療法及び呼吸理学療法を行った。夜間は BiPAP の装着を推奨した。試験 3 日目、胸部 X 線に無気肺と一致する右肺門周囲の凝集を認めた。試験 4 日目、呼吸状態が突然悪化して呼吸仕事量増大、低換気、全般的な打聴診音減弱、呼吸性アシドーシスを伴う高炭酸ガス血症、末梢灌流不良及び頻脈を呈した。胸部 X 線で無気肺を示す右肺門周囲の高密度化を認めた。臨床検査では白血球数が 21.62 × 109/L（基準値の記載なし）、好中球数が 9.1 × 109/L（基準値：1.5 × 109～5.0 × 109/L）、リンパ球数が 10.1 × 109/L（基準値：3.4 × 109～7.6 × 109/L）、単球数が 1.6 × 109/L（基準値：0.0 × 109～0.7 × 109/L）、好酸球数 0.8 × 109/L（基準値：0.0 × 109～0.5 × 109/L）、血糖値 133 mg/dL（基準値：60～100 mg/dL）であった。10 mL/kg の静脈容量負荷を非侵襲的換気と継続し、患者の臨床状態は改善した。その後のガス分析では良好な換気を示した。試験 5 日目、患者の臨床状態は改善し、呼吸仕事量は通常よりも減少した。非侵襲的換気を 0.5 L/分の酸素流量で維持し、試験 9 日目に日中は換気補助から離脱、夜間及び睡眠中は BiPAP を装着した。呼吸状態が悪化した場合、その日は経鼻胃管による経管栄養を行い、後に経腸栄養に戻した。試験 12 日目、患者は退院し、事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸不全」は中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B

被験者 ID：2007-5185
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］、呼吸不全[MedDRA PT:　呼吸不全]

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人男児 SMA 患者で、生死にかかわる「心肺停止」、及び致死的な「呼吸不全」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には呼吸補助筋の使用、奇異呼吸、運動発達遅滞、四肢の筋力低下及び筋緊張低下があった。発現時の併用薬は報告されていない。発現時に換気補助は不要であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に初回のシャム処置を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、及び 64 日目のシャム処置を行った。

報告された重篤な有害事象：心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］

発現時の併用薬は報告されておらず、換気補助は必要とされていなかった。Day 66、直近のシャム処置の 9 日後、初回シャム処置から 65 日後に、被検者は「心肺停止」を発現した。被験者と外を散歩中に、母親は被験者がチアノーゼを発現、意識不明となったことに気づいた。心肺停止は 5～10 分間続き、心臓マッサージで回復した。その後、被験者は観察、管理のために入院した。毛細血管ガス検査では、pH 7.39、二酸化炭素分圧 38、重炭酸塩 23、過剰塩基-1.7（測定単位、及び基準値不明）であった。胸部 X 線で、胸郭の右側に浸潤影が認められた。同日、BiPAP を装着し、鼻カニューレを用いて 2 L/分で酸素を送りながら、問題なく転院できた。転院時の身体検査では口中に多量の分泌物を伴う肋骨下陥没呼吸が認められた。心拍数毎分 169 拍、酸素飽和度 96%であった。毛細血管ガス検査では、pH 7.29、二酸化炭素分圧 52、重炭酸 23.1、過剰塩基-1.6 であった。その他、臨床検査結果は、ナトリウム 134、カリウム 5.8、カルシウム 1.35、乳酸 1.3、血糖値 105、ヘマトクリット 39%、ヘモグロビン 12.1 （測定単位、及び基準値不明）であった。胸部 X 線で心肥大、及びある程度の肺血流再分布が示されたが、恐らく横になっている姿勢のために起きたと考えられた。鼻カニューレを用いて 2 L/分で酸素を送りながら BiPAP を継続した。同日、後に実施した臨床検査で、血管ガス pH 7.37、二酸化炭素分圧 37、重炭酸塩 21.4、過剰塩基-3.5、ナトリウム 135、カリウム 5、カルシウム 1.31、乳酸 1.0、血糖値 87、ヘマトクリット 34%、ヘモグロビン 11.4 であった。入院中再度実施しした臨床検査では、白血球 20,000 （測定単位、及び基準値不明）で、好中球 48.4%、リンパ球 44.9%、及び単球 5.6%、ヘモグロビン 12.8 g/dL、ヘマトクリット 37.9%、血小板 381,000、血糖値 110 g/dL、血中尿素窒素 25 mg/dL、クレアチニン 0.15 mg/dL、クロール 106 mEq/L、ナトリウム 136 mEq/L、カリウム 4.9 mEq/L、C－反応性蛋白 0.06 mg/dL、及びプロカルシトニン 0.04 ng/mL （参照範囲不明）。72 時間後の血液培養では何も増殖していなかった。被験者は無熱で室内空気で酸素飽和度は許容範囲を維持（数値不明）しており、無呼吸のエピソードもなかった。アモキシリン、アモキシリン/クラブラン酸、及びラクトバチルス・ロイテリ菌を投与した。BiPAP 補助は夜間 6～7 時間継続した。Day 70、正常な酸素

濃度を示して被験者は退院し、夜間の BiPAP を継続した。事象は同日消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「心肺停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、「心肺停止」を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全 [MedDRA PT：呼吸不全]

被験者は本治験中に、「心肺停止」で入院したことがある。「呼吸不全」の発現時に併用薬はなかった。発現時の換気補助では毎日 7 時間 BiPAP を装着していた。Day 91、直近のシャム処置の 34 日後、初回シャム処置の 90 日後に、被験者は自宅で長時間の無呼吸のエピソードを発現したが、心臓マッサージで回復した。病院への搬送時には、被験者は BiPAP にうまく対処できないため、バッグバルブマスクを用いて酸素 15/分で換気を行った。その後、被検者は集中治療室に入院し、機械的換気を受けた。入院直後に、被験者は胸腹解離、及び浅い呼吸を伴う重大な呼吸窮迫を発現し、徐々に悪化したためモルヒネの持続投与、及び鎮静剤としてミダゾラム投与が必要となった。翌日の Day 92、被験者は死亡した。詳細は不明である。死亡の直接原因は心肺停止、間接的な死亡原因は呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

「呼吸不全」は致死的であった。治験責任医師は、「呼吸不全」は重度で、治験薬と「関連なし」と評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と「関連なし」と評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2007-5360
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：無気肺［MedDRA PT：無気肺］、耳炎［MedDRA PT：耳感染］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、入院を必要とした重篤な有害事象である「無気肺」、及び医学的に問題となる重篤な有害事象である「耳炎」の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には RS ウイルス肺炎、肺炎、心房中隔欠損症、筋緊張低下及び呼吸補助筋の使用があった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：無気肺［MedDRA PT：無気肺］

発現時の併用薬は報告されていない。発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、咳嗽介助、及び吸引及び BiPAP を状態悪化時に行っていた。試験 2 日目、ISIS 396443 初回投与から 12 時間後に、発熱、チアノーゼ及び呼吸困難などの無気肺症状が始まった。胸部 X 線で無気肺と一致する右肺右上葉の硬化と肺容量の減少を認めた。コロナウイルスの検査が陽性であった。治療にはアモキシシリン／クラブラン酸、サルブタモール、パラセタモール及び BiPAP を使用した。試験 4 日目、身体的診察で呼吸運動は正常であった。同日に患者は退院し、事象は重篤の基準をもはや満たさなかったが非重篤な有害事象として持続し、試験 8 日目に回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「無気肺」は中等度、治験薬とほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：耳炎［MedDRA PT：耳感染］

発現時の併用薬は報告されていない。発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、咳介助、及び BiPAP、及び吸引を状態悪化時に行っていた。この試験中にすでに、「無気肺」による入院があった。試験 49 日目に非重篤な耳炎が発現した（軽度で関連なしと判定）。試験 50 日目、ISIS 396443 の最終投与から 21 日後又は初回投与から 49 日後に、非重篤な耳炎が重篤化した。最高 38.4℃ の発熱があり、救急科に搬送された。当初、治療用量より低用量のイブプロフェンを投与した。投与後は体温が低下したものの、その後に 39℃ まで上昇した。咳嗽、粘液、嘔吐及び食欲喪失はなく、腸管運動、尿量及び酸素飽和度は正常であった。頻脈を呈したが（値の記載なし）、体温低下後は心拍数が減少した。同日に入院し、発熱が持続したため小児治療室で観察を行った。微生物学的試験の結果、鼻咽頭吸引液の培養でウイルス性又は細菌性感染を示す所見はな

かった。臨床検査の結果は白血球数が 15.88 × 103/L（基準値：4.80 × 103〜10.80 × 103/L）及び好中球数が 10.67 × 103/L（基準値：1.90 × 103〜8.0 × 103/L）であった。治療薬にはメタミゾールの静脈内投与を行った。同日に退院した。試験 51 日目、事象はもはや重篤ではなかったが非重篤な有害事象として持続した。当初は無症候性であったが、後に 38℃ の発熱があった。パラセタモール及びイブプロフェンを投与した。試験 52 日目、追跡来院中に耳鏡検査を用いた右外耳道の診察で疼痛が生じ、耳炎と診断した。治療薬としてアモキシシリン／クラブラン酸を投与した。試験 62 日目、既報の非重篤な耳炎は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「耳炎」を軽度で、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価した。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2008-5138
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：呼吸困難［MedDRA PT：呼吸障害］、気管支肺炎［MedDRA PT：肺炎］、気管支肺炎［MedDRA PT：肺炎］、ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス感染］、発熱［MedDRA PT：発熱］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の黒人男児 SMA 患者で、医学的に問題となる重篤な有害事象の「呼吸困難」、及び入院を必要とした重篤な有害事象である「呼吸困難」、「気管支肺炎」、「気管支肺炎」、「ウイルス感染」及び「発熱」の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下及び呼吸補助筋の使用があった。胃瘻チューブによる栄養補給を行っていた。.

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：呼吸困難［MedDRA PT：呼吸障害］

発現時の併用薬はなかった。発現時に換気補助として、BiPAP を毎日行っていた。Day 70、被験者は非重篤な気道感染（軽度、治験薬との関連なしと判断）を発現した。詳細は不明である。アモキシリン、及びパラセタモールを投与した。Day 78、事象は消失したと考えられた。Day 81、ISIS 396443 の最終投与から 19 日後又は初回投与から 80 日後に呼吸困難が始まり（詳細の記載なし）、入院した。イプラトロピウム臭化物を投与した。イプラトロピウム臭化物によって皮膚のアレルギー反応が生じ（軽度で関連なしと判定）、これは 2 回目の投与後に再発した。ブデソニドの吸入及びアセチルシステインに変更した。同日、非重篤なアレルギー反応は回復と判断した。24 時間以内に退院した。Day 82、「呼吸困難」の事象は回復したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸困難」は中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：気管支肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本治験中に、「呼吸困難」による入院があった。 胃瘻チューブによる栄養補給を行っていた。発現時の併用薬は報告されていない。発現時に換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP を行っていた。試験 251 日目、ISIS 396443 の最終投与から 68 日後又は初回投与から 250 日後に、3 日間の軽度発熱及び粘液分泌増加により入院した。粘液分泌物は粘稠で白色と記載されている。37.8°C の発熱及び乾性咳嗽で救急病院に来院した。母親によれば通常より過敏で食欲が減退していた。その後、「気管支肺炎」の疑いで入院した。呼吸状態の評価で、両肺の良好な呼吸音を聴取したが、肋間陥没呼吸も認めた。胸部 X 線で骨･軟部組織の異常はな

く、右側心臓付近及び心臓後方に高密度化を認めた。臨床検査の結果は白血球数が 15,330、好中球数が 9,300（60.7%）、リンパ球数が 4,600（30.4%）、血小板数が 379,000、C 反応性タンパク質が 23.74 であった（測定単位及び基準値の記載なし）。アンピシリン、アモキシシリン、サルブタモール、ブデソニドの静脈内投与、静脈内補液、解熱剤（詳細不明）、コルチコステロイド及び夜間 BiPAP により治療をおこなった。退院時に両底部とも換気は良好であり肋間陥没を認めなかった。試験 257 日目に「気管支肺炎」の事象は回復と判断し、患者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「気管支肺炎」は中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：気管支肺炎［MedDRA PT：肺炎］、ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス感染］

本治験中に、「呼吸困難」及び「気管支肺炎」による入院があった。胃瘻チューブによる栄養補給を行っていた。「気管支肺炎」及び「ウイルス感染」の発現時に併用薬としてアモキシシリン及びセフォタキシム、クラリスロマイシン、ブデソニド、及びサルブタモールをそれぞれ使用していた。発現時に換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引及び BiPAP を行っていた。発現前の Day 264、被験者は上気道感染（軽度、治験薬との関連なし）を発現、サルブタモール、モンテルカスト、ブデソニド及びアモキシシリンの噴霧吸入による在宅療法を 3 週間行っていた。非重篤な気道感染は試験 271 日目に回復と判断した。しかし、咳嗽及び大量の粘液を伴う 38.5°C の発熱が再発した。試験 272 日目、ISIS 396443 の最終投与から 89 日後又は初回投与から 271 日後に、気道感染で入院した。診察で発熱及び頻呼吸を認め、胸郭は円錐形で著しい筋萎縮があった。顕著な肋骨下陥没及び肋間陥没、著しい低換気に伴う多呼吸及び散発的な湿性ラ音を認めた。胸部 X 線で左半胸郭に硬化を認めた。血液ガス分析で重炭酸イオンが 16.3、pH が 7.32、二酸化炭素分圧が 32.5、酸素分圧が 39.3 であった。当初は BiPAP を装着したが、徐々に室内空気へと離脱した。治療にはセフォタキシム、クラリスロマイシン、サルブタモール及びブデソニドを投与した。試験 279 日目、胸水の疑いがあり、小児集中治療室に移して沈静下で超音波検査を実施した。肺の超音波検査で左側の実質にエコー高輝度を認め、胸水は多くて 0.3 mm であった。胸水に対する治療薬投与は行わず、胸腔穿刺はドレナージ量が十分でなく完了しなかった。鎮静からの覚醒は良好で、適切な自発呼吸が継続し、経鼻カニューレによる酸素補充で酸素飽和度は 100%、病棟に戻って治療を継続した。試験 287 日目に発熱は回復し、室内空気で酸素飽和度は 96%、換気は正常化し、胸部 X 線で硬化及び胸水を認めなかった。気管支肺炎及び筋萎縮に続発した呼吸不全であったとの結論に至った。同日に「気管支肺炎」は回復と判断した。ただし、同日、「ウイルス感染」が発現し、入院延長となった。発熱があり、軟便の排便回数増加が 48 時間持続した。診断は胃腸炎であった。サルブタモール及びブデソニドを投与したが、発熱及び軟便に対する治療は行わなかった。試験 293 日目、患者は退院し、「ウイルス感染」は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「気管支肺炎」及び「ウイルス感染」は中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬との関連なしと評価した。本事象は、報告時にははいずれも未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：発熱［MedDRA PT：発熱］

本治験中に、「呼吸困難」、「気管支肺炎」、「気管支肺炎」及び「ウイルス感染」による入院があった。　胃瘻チューブによる栄養補給を行っていた。発現時に併用薬としてトリメトプリム/スルファメトキサゾール、サルブタモール及びブデソニドを使用していた。発現時に換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法、吸引、及び BiPAP、及び随時の咳介助を行っていた。試験 327 日目、ISIS 396443 の最終投与から 20 日後又は初回投与から 326 日後に、発熱で来院した後、結核曝露で（軽度で関連なしと判定）入院した。患者の母親が肺結核を有しており、顕微鏡検査は陰性だがポリメラーゼ連鎖反応で結核菌陽性であった。入院中は微熱及び鼻汁が続き、聴診では良好な空気流入と散発的な低音性連続性ラ音を認め、経口栄養は良好であった。全血球計算値、生化学検査値及び免疫グロブリンは正常であった。3 回の胃吸引液で実施した細菌顕微鏡検査及び PCR 検査はいずれも結核菌陰性であり、Mantoux（ツベルクリン）検査は 48 時間後の硬結が 0 mm であった。Lowenstein 培養は陰性であった。肺の CT スキャンで心臓後方に無気肺を認めた。試験 331 日目、2 ヵ月間のリファンピシン･イソニアジドの退院時処方とともに退院し、「発熱」は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。同日、非重篤な伝染病曝露（軽度で関連なしと判定）が報告され、報告時には持続中と判断した。

治験責任医師は、「発熱」は軽度、治験薬とほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は、この事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2008-5403
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：入院及び BiPAP 装着及び酸素療法を伴う呼吸困難［MedDRA PT：呼吸障害］、心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、入院を必要とした重篤な有害事象である「呼吸困難」、及び入院を必要とした重篤で致死的な有害事象である「心肺停止」の定期報告である。被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下及び呼吸補助筋の使用があった。発現時の併用薬は報告されていない。発現時に換気補助として、毎日の用手的胸部理学療法手技、BiPAP 及び咳介助を行っていた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29 及び 64 日目の投与を行った。

試験 77 日目、ISIS 396443 の最終投与から 15 日後又は初回投与から 76 日後に、感染（原因不明）による呼吸困難が始まった。患者は入院し、BiPAP 装着及び酸素療法を行った。試験 84 日目、ISIS 396443 の最終投与から 22 日後又は初回投与から 83 日後に、呼吸困難が 1～2 時間持続し（詳細の記載なし）、心肺停止から死亡した。死因は呼吸及び心停止と報告された。剖検は実施しなかった。「入院及び BiPAP 装着及び酸素療法を伴う呼吸困難」は死亡時点で継続中と判断した。

「心肺停止」は致死的であった。治験責任医師は、「入院及び BiPAP 装着及び酸素療法を伴う呼吸困難」及び「心肺停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと評価した。これらの事象は、報告時にはいずれも未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2010-5026
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別：男性
登録日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
非重篤な注目すべき有害事象：右手の血管炎疑い［MedDRA PT：血管炎］、両前腕の貧血母斑［MedDRA PT：貧血母斑］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「右手の血管炎疑い」及び「両前腕の貧血母斑」の注目すべき非重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には肺炎、嚥下障害、筋緊張低下、反射消失、呼吸補助筋の動員及び筋力低下があった。胃瘻管による経管栄養を行っていた。発現時に併用薬としてセフロキシム、コレカルシフェロール、及び塩化ナトリウム吸入剤を服用していた。発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、吸引及び BiPAP を行っていた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目の投与を行った。

Day 206、被検者は予防的にパリビズマブワクチンを投与した。20[redacted] 年 [redacted] 月（日にち不明）、非重篤な右頬のブドウ球菌皮膚感染が発現した（中等度で関連なしと判定）。20[redacted] 年 [redacted] 月（日にち不明）、事象は回復と判断、別に非重篤な右手のブドウ球菌皮膚感染が報告された（中等度で関連なしと判定）。ブドウ球菌皮膚感染に対する治療としてセフロキシムを投与した。これらの事象の詳細について記載はなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月（日にち不明）、非重篤な両前腕の貧血母斑が発現した。右手のブドウ球菌皮膚感染は試験 293 日目に回復と判断した。試験 295 日目、ISIS 396443 の最終投与と同日又は初回投与から 294 日後に、非重篤な右手の血管炎の疑いが発現した。その後、試験 325 日目に非重篤な左手の血管炎の疑いも発現した（軽度で関連なしと判定）。非重篤な口唇ヘルペスの疑いも試験 343 日目に発現し（軽度で関連なしと判定）、これはアシクロビル投与後の 20[redacted] 年 [redacted] 月（日にち不明）に回復した。血管炎の疑いに対する治療は行わなかったが、数ヵ月後に病変は自然に回復したと報告された。 Day 388 皮膚科医が、被験者の両前腕の貧血/低色素母斑、及び初回出血後（予防接種後）、左手裏側に炎症の痕/傷様の萎縮性白色プラークを認めた。皮膚科医の所見では、20[redacted] 年 [redacted] 月から変化は認められず、また皮膚描記症に誘発された反応性血管拡張もなかった。変化や、その他の診断がなかったため、生検、又はこれ以上の診断、及び治療は必要がないと考えられた。右手及び左手の血管炎の疑いは 20[redacted] 年 [redacted] 月（日にち不明）に回復と判断、両前腕の貧血母斑は報告時点で継続中であった。

治験薬の投与は事象発現前に完了していたため、事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「右手の血管炎疑い」及び「両前腕の貧血母斑」を軽度、治験薬と多分関連ありと評価した。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2010-5044
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：呼吸不全を伴う肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、気管支炎［MedDRA PT：気管支炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「呼吸不全を伴う肺炎」、「呼吸不全」及び「気管支炎」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴にはウイルス感染、血管腫、反射消失、不随意性筋収縮、筋緊張低下、筋力低下、胸郭変形及び呼吸補助筋の使用があった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ試験 15、29、64 及び 183 日目の投与を行った。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全を伴う肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

発現時の併用薬は、経口用フッ化ナトリウム、及び吸引用塩化ナトリウムであった。発現時に換気補助は不要であった。入院前に数日間、上気道感染で状態が悪かった。治験薬の初回投与 1 日後、非重篤な軽度の感冒が発現し（軽度で関連なしと判定）、これは試験 3 日目に回復と判断した。試験 5 日目、ISIS 396443 の初回投与から 4 日後に、努力性呼吸、粘液産生増大、空咳及び弱吸啜で来院した。身体的診察で漿液性鼻炎、鼻腔開大、両肺の肺胞性呼吸音、肋骨下領域に陥没、肋間領域に軽度の陥没を認めた。同日、非重篤な 39.4℃ の発熱（中等度で関連なしと判定）もあった。検査（詳細不明）では細菌性肺炎が疑われたが、後日、細菌性肺炎は否定された。セフロキシム、生理食塩水の吸入、キシロメタゾリン及び解熱剤（詳細不明）を投与した。このほかに、呼吸補助のため少量の酸素補充及び理学療法を行った。試験 6 日目に無熱となったが、安静時に酸素を持続的に必要としたことから入院のまま看護を継続した。試験 12 日目、患者の状態は改善した。無熱で一般状態は良好と報告され、同日退院した。「呼吸不全を伴う肺炎」及び「呼吸不全」は回復と判断した。これらの事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。非重篤な発熱は報告時点で継続中と判断した。

治験責任医師は、「呼吸不全を伴う肺炎」及び「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと評価した。これらの事象は、報告時点にはいずれも未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：気管支炎［MedDRA PT：気管支炎］

本治験中に、「呼吸不全を伴う肺炎」及び「呼吸不全」による入院があった。発現時の併用薬は、フッ化ナトリウム、及び塩化ナトリウムであった。発現時に換気補助は不要であった。試験 22 日目、ISIS 396443 の最終投与から 6 日後又は初回投与から 21 日後に、うっ血性の呼吸増大、灰

色がかった皮膚、漿液性鼻炎及び鼻閉のため地域病院に入院した。当初は間歇的な酸素補充を行った。身体的診察で両肺の肺胞性呼吸音及び飛蜂音を呼気時に認めたが、ラ音はなかった。サルブタモール、点鼻剤（詳細不明）及び塩化ナトリウム吸入剤を投与した。このほかに、分泌物除去を助けるため毎日の呼吸療法を行った。試験 24 日目、パリビズマブワクチンを接種した。試験 25 日目、状態は安定し発熱もなく、患者は退院した。同日に事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「気管支炎」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2010-5047
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、ボカウイルスによる呼吸器感染［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］、ライノウイルスによる呼吸器感染［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「呼吸不全」、「ボカウイルスによる呼吸器感染」及び「ライノウイルスによる呼吸器感染」により入院を必要とした重篤な有害事象、及び「呼吸不全」の致死的で重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、反射消失、不随意性筋収縮、筋力低下、胸郭変形及び先天性母斑があった。胃瘻管による経管栄養を行っていた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に初回のシャム処置を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29 及び 64 日目のシャム処置を行った。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

発現時に併用薬としてエルゴカルシフェロール、モルヒネ、Movicol、パラセタモール及びミコナゾールを使用していた。発現時に換気補助として、随時の胸部理学療法手技及び吸引を行っていた。初回のシャム処置と同日、非重篤な体重減少を認めた（軽度で関連なしと判定）。試験 2 日目、この事象により経鼻胃管留置を実施した。試験 15 日目、胸部 X 線で異常所見を認め、同日、非重篤な酸素飽和度低下をきたし（軽度で関連なしと判定）、呼吸不全が始まった（中等度で関連なしと判定）。酸素療法を開始し、7 日間のアンピシリン及びスルバクタム療法を行ったが、健康状態は改善しなかった。試験 16 日目に非重篤な発熱があった（中等度で関連なしと判定）。試験 24 日目、最後のシャム処置から 9 日後又は最初のシャム処置から 23 日後に、呼吸不全の悪化により入院した。このとき、呼吸数は 68 bpm、心拍数は 180 bpm、室内空気でパルスオキシメーターの値は 79%～80%であった。入院の約 1 週間前に、頻呼吸、呼吸困難、発汗及び発熱を伴い患者の一般状態が悪化した。身体的診察で舌上の鵞口瘡、頻呼吸、肋骨下陥没、左底領域の呼吸音減弱、及び全般的な筋緊張低下を認めた。継続酸素補充を 0.5～1 L/分で行った結果、酸素飽和度は 95%を超え安定的に維持された。それでもなお、頻呼吸及び空咳が持続した。当初、経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）挿管を予定したが、一般健康状態が悪化したため実施しなかった。試験 29 日目にパリビズマブを注射した 。試験 30 日目に非重篤な頻脈も発現した（軽度で関連なしと判定）。3 回目のシャム処置を行う前、心拍数が 177 bpm に上昇した。投与後、心拍数は 138～164 bpm の範囲であった。投与後の心電図所見は正常であった。試験 32 日目、患者は自宅近隣の小児病院に転院した。転院時の臨床検査ではヘマトクリットが 38.5%、pH が 7.34、二酸化炭素分圧（CO2）が 61.4 mmHg、酸素分圧が 80.2 mmHg、重炭酸イオンが 32.6（単位の記載なし）、乳酸が 1.1 mmol/L であった（基準値の記載なし）。翌日の臨床検査では白血球数が 17,140/μL、C 反

応性タンパク質（CRP）が 2.9 mg/L であった（基準値の記載なし）。酸素補充で換気補助を行い、毛細血管血液ガス分析値は良好であった。試験 36 日目、喀痰培養でカンジダ・アルビカンスの増殖が陽性であった。患者の状態が悪化していることを両親と協議した結果、両親は侵襲的手段を拒否した。試験 39 日目、発熱を伴う感染が発現したが、炎症パラメータの上昇はみられず、患者の一般状態に影響はなかった。試験 40 日目に、フロー発生器一体型加湿器（AIRVO）で流量 1.5～2 L/分の自宅酸素療法を行うこととして退院、事象は重篤の基準をもはや満たさなかったが非重篤な有害事象として持続した（軽度で関連なしと判定）。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。非重篤な体重減少及び酸素飽和度減少は報告時点で継続中と判断した。

治験責任医師は、「呼吸不全」は中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：ボカウイルスによる呼吸器感染［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］

本治験中に、「呼吸不全」による入院があった。　胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時に併用薬としてエルゴカルシフェロール、モルヒネ、Movicol、酸素補給、パラセタモール、及びミコナゾールを使用していた。発現時に換気補助として、毎日の胸部理学療法手技、及び吸引を状態悪化時に行っていた。試験 47 日目、最後のシャム処置から 17 日後又は最初のシャム処置から 46 日後に、最高 40°C の発熱があった後で呼吸器感染により入院した。非重篤な不穏も発現した（中等度で関連なしと判定）。入院時に患者の体重は 6.5 kg、体温は 37°C、心拍数が 185 bpm、血圧が 145/75 mmHg、平均動脈圧が 115 mmHg、呼吸数が 50 bpm であった。咽頭培養はボカウイルス陽性であった。傾眠をきたし、自発的な開眼はなく、頻呼吸及び逆呼吸を認めた。末梢脈拍の触診は良好で、皮膚は暖かかったが灰色から淡いピンクで、毛細血管再充満時間は 3 秒未満、触診で腹部は完全に柔らかく圧痛はなかった。四肢の自発運動の減弱並びに基礎疾患と一致する筋肉の緊張低下を認めた。臨床検査では血液ガス分析の pH が 7.17、pCO2 が 109 mmHg、白血球数が 17,000/µL であった。BiPAP 吸入酸素濃度（FiO2）0.45 で酸素飽和度（SpO2）は 96%であった。治療薬としてクロニジン、モルヒネ、Movicol、ブドウ糖、及びメロペネムを投与した。非侵襲的換気の調節で患者の状態は改善し、経管栄養を再開した。試験 59 日目、患者は退院し、「ボカウイルスによる呼吸器感染」及び発熱は回復と判断した。二相性の持続的気道陽圧を在宅換気補助に追加した。非重篤な不穏は報告時点で継続中と判断し、非重篤な頻脈は試験 66 日目に回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「ボカウイルスによる呼吸器感染」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：ライノウイルスによる呼吸器感染［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本治験中に、「呼吸不全」及び「ボカウイルスによる呼吸器感染」による入院があった。胃瘻管を用いて栄養補給を行っていた。　発現時に併用薬としてエルゴカルシフェロール、モルヒネ、Movicol、酸素、パラセタモール、及びミコナゾールを使用していた。発現時に換気補助として、

随時の胸部理学療法の排痰手技、随時の吸引及び毎日の BiPAP を行っていた。試験 66 日目に非重篤な発熱があった（軽度で関連なしと判定）。試験 71 日目、最後のシャム処置から 5 日後又は最初のシャム処置から 70 日後に、すでに報告されていた非重篤な呼吸不全の悪化、分泌増加と関連するライノウイルスによる呼吸器感染、及び不安定な酸素飽和度で入院した。濃縮後の鼻汁の顕微鏡検査は. アシネトバクター-バウマニ菌、クレブシェラ菌、黄色ブドウ球菌、ビリダンス連鎖球菌、ナイセリア属、及びコリネバクテリウム属の菌、及びステノトロホモナス・マルトフィリア菌に陽性であった。同日、非重篤な C 反応性タンパク質（CRP）上昇も発現した（中等度で関連なしと判定）。ライノウイルスの検査が陽性で、CRP は約 70 mg/L に上昇していた。セフロキシム､アヘン剤(詳細不明)､並びに解熱剤としてメタミゾール及びパラセタモールを投与した。在宅治療用装置で換気補助を行った。この後、一般状態の悪化が進み、低酸素症も悪化した。試験 79 日目に病院で死亡、死因は呼吸器感染による呼吸不全と報告された。「ライノウイルスによる呼吸器感染」、体重減少、酸素飽和度低下、不穏、発熱及び CRP 上昇は死亡時点で継続中と判断した。剖検は実施せず、死亡証明書は得られていない。

「呼吸不全」の事象は致死的であった。治験責任医師は、「ライノウイルスによる呼吸器感染」及び「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと評価した。これらの事象は、報告時にはいずれも未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2010-5087
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
報告された重篤な有害事象：気管支炎［MedDRA PT：気管支炎］、気道感染［MedDRA PT：気道感染］、右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］、右上葉無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］、右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人女子乳児で、「気管支炎」、「気道感染」、「右上葉無気肺」、「右上葉無気肺の増悪」、「右上葉無気肺」、及び「肺炎」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には呼吸補助筋の動員、RS ウイルス気管支炎、嚥下障害、筋力低下、頭蓋奇形、筋緊張低下、反射消失、及び不随意性筋収縮があった。胃瘻管による経管栄養を行っていた。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：気管支炎［MedDRA PT：気管支炎］

発現時の併用薬として、塩化ナトリウム及びコレカルシフェロールを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部理学療法及び BiPAP を行っていた。Day 6 に、本被験者に非

重篤なウイルス感染が発現した（軽度で治験薬と関連なしと判定）。初回の ISIS 396443 注射から 7 日後の Day 8 に、酸素飽和度の低下が始まり、頻呼吸が発現し、気管支炎で入院した。在宅 BiPAP 設定を維持して酸素療法を 1 日間実施した。発熱はなかったが持続的な頻呼吸の症状を示し、肺音は断続性の水泡性ラ音を認めた。Day 11 に、本被験者は安定した状態で感染の徴候もなく退院し、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。Day 16 に、非重篤なウイルス感染は消失したと判断された。

治験責任医師は、「気管支炎」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：気道感染［MedDRA PT：気道感染］

本被験者は以前、「気管支炎」のために本試験中に入院していた。発現時の併用薬として、塩化ナトリウム、コレカルシフェロール、及びジメチコンを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部理学療法及び BiPAP を行っていた。Day 28 に、本被験者の母親が呼吸器分泌物の増加に初めて気付き、酸素飽和度が 84%に低下したが、自然に消失した。前回の ISIS 396443 注射から 14 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 28 日後の Day 29 に、本被験者は再び酸素飽和度の持続的低下をきたして入院した。同日、非重篤な右上葉無気肺が発現した（軽度で治験薬と関連なしと判定）。身体的診察で肋間陥没及び両肺のラ音を伴う呼吸切迫（42 bpm）を認めた。臨床検査の結果は C 反応性タンパク質（CRP）が 21 mg/L（基準値：<5 mg/mL）、ヘマトクリットが 30.6%（基準値：37～52%）、ヘモグロビンが 10.7 g/dL（基準値：12～18 g/dL）、血小板数が 403 × 109/L（基準値：140～400 × 109/L）、赤血球（RBC）数が 3.96 × 1012/L（基準値：4.2～6.3 × 1012/L）であった。入院日に実施した胸部 X 線で、右上葉及び中葉の無気肺とともに左肺の明白な過膨張を認め、縦隔及び気管の右方移動があった。CPAP を行ったが呼吸機能不全が悪化し、挿管して BiPAP に変更した。挿管後に再度実施した胸部 X 線では、右肺の換気が幾分改善していた。Day 30 に、再び胸部 X 線を実施したが顕著な改善はみられなかった。気管分泌物はモラクセラ・カタラーリス（Moraxella catarrhalis）が多量に含まれ（軽度で治験薬と関連なしと判定）、マルチプレックスアッセイでライノウイルス陽性であった（軽度で治験薬と関連なしと判定）。Day 32 に、臨床検査の結果は CRP が 10 mg/L、ヘマトクリットが 25.5%、ヘモグロビンが 9.0 g/gL、RBC 数が 3.36 × 1012/L、白血球（WBC）数が 10.81 × 109/L（基準値：4.0～10.0 × 109/L）であった。Day 34 に抜管し、在宅治療用換気装置に変更した。治療薬としてピペラシリン／タゾバクタム、アンピシリン、ドルナーゼアルファ、及びサルブタモールを投与した。ヘモグロ瓶値の微減により、経腸鉄補充療法を開始した。本事象の結果として治験薬を休薬した。モラクセラ検査陽性及びヒトライノウイルス検査陽性の非重篤な有害事象も含め、本事象は Day 37 に消失したと判断され、Day 38 に治験薬の投与を再開した。本被験者は Day 43 に退院した。

治験責任医師は、「気道感染」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］

本被験者は以前、「気管支炎」及び「気道感染」のために本試験中に入院していた。発現時の併用薬として、塩化ナトリウム、コレカルシフェロール、及びジメチコンを使用していた。発現時

の換気補助として、毎日の徒手的胸部理学療法及び及び BiPAP、状態悪化時に吸引を行っていた。Day 109 に発熱があり（軽度で治験薬と関連なしと判定）、体温 38.5°C で来院した。さらに母親の報告によれば、この来院の 2、3 日前に本被験者に痰が見られた。臨床検査の結果は正常で、CRP が 0.92 mg/dL 及び WBC 数が 15.8 × 109/L であった（基準値の記載なし）。前回の ISIS 396443 注射から 39 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 109 日後の Day 110 に、本被験者は右上肺葉の無気肺（すでに報告されていた事象）が悪化し、非重篤な発熱は消失したと思われた。同日、本被験者は心拍数 210 bpm の頻脈をきたし、呼吸切迫を呈し、酸素飽和度が 90%に低下した。救急医に連絡し、本被験者は酸素吸入をしながら病院に搬送された。入院時の CRP は 4.69 mg/dL であった（基準値：<5 mg/L）。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）のスクリーニングは陰性であった。胸部 X 線で無気肺を認めた。本被験者は入院後、少ない酸素供給量に忍容性を示した。在宅換気装置の設定を変更し、アモキシシリン／クラブラン酸、サルブタモール、及び塩化ナトリウムを投与した。本被験者は Day 112 に良好な一般健康状態で退院し、本事象は重篤の基準をもはや満たさなかったが、非重篤な有害事象として持続した（軽度で治験薬と関連なしと判定）。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「右上葉無気肺」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：右上葉無気肺の増悪［MedDRA PT：無気肺］

本被験者は以前、「気管支炎」、「気道感染」、及び「右上葉無気肺」のために本試験中に入院していた。発現時の併用薬として、塩化ナトリウム、コレカルシフェロール、及びジメチコンを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部理学療法及び及び BiPAP、状態悪化時に吸引を行っていた。Day 120 に、本被験者は右側無気肺の精査及び在宅機械的換気のチェックのため小児呼吸器外来を受診した。胸部 X 線で右側半胸郭のほぼ完全な不透明化を認め、この不透明化により右横隔膜が隠れていた。左肺の過膨張に伴う横隔膜の下降がみられ、恐らく補償作用によると思われた。心臓輪郭及び気管の右方移動を認めた。その後、前回の ISIS 396443 注射から 50 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 120 日後の Day 121 に、すでに報告された非重篤な右上葉無気肺の悪化をさらに評価するため入院した。本事象は「既存の無気肺からの顕著な改善なし」とされていた。血液ガス分析で pH が 7.41、pCO2 が 34.4 mmHg、HCO3 が 22.4 mmol/L、過剰塩基が 2.7 mmol/L であった（基準値の記載なし）。胸膜超音波検査では右肺に関連無気肺を認めず、右後上肺野の低換気は軽微であった。診断検査の結果は急性／急性再発事象というより右肺の形成不全を示していた。しかし、肺炎後の残存所見を完全には否定できなかった。本被験者の在宅機械的換気の設定によって、入院中に夜間 pCO2 が 35 mmHg となる過換気が生じた。咳嗽介助を行った。咳嗽介助とともに、退院前に機械的換気の設定を変更した。Day 122 に、良好な状態で患者は退院した。再発無気肺の鑑別診断は留保した。同日、「右上葉無気肺の悪化」は重篤の基準をもはや満たさなかったが、非重篤な有害事象として持続した（軽度で治験薬と関連なしと判定）。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「右上葉無気肺の増悪」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］

本被験者は以前、「気管支炎」、「気道感染」、「右上葉無気肺」、及び「右上葉無気肺の悪化」のために本試験中に入院していた。発現時の併用薬として、塩化ナトリウム、マクロゴール、コレカルシフェロール、及びジメチコンを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部理学療法及び BiPAP、状態悪化時に吸引を行っていた。この入院の前に（日時不明）、超音波検査で右側に換気された肺領域を認め、形成不全が考えられた。Day 142 に、胸部 CT スキャンで右上肺野に無気肺を認めた。前回の ISIS 396443 注射から 90 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 160 日後の Day 161 に、本被験者はすでに報告されていた右上葉無気肺の悪化に対して予定していた気管支鏡検査のため入院した。この入院時に、胸部 X 線で右上葉の継続的な無気肺を認めた。Day 162 に、気管支鏡検査及び塩化ナトリウムとアセチルシステインによる洗浄を実施した。本処置後、本被験者に換気目的で挿管し、小児集中治療病棟に移した。気管支鏡検査後の胸部 X 線では持続的な右葉の無気肺を認めた。Day 163 に再び気管支鏡検査を実施し、セグメント 2 の深部に線維性の栓子を認めたが、これは塩化ナトリウムとアセチルシステインによる洗浄完了後にも残存していた。同日、末梢静脈の確保が難しかったため、左鎖骨下静脈に中心静脈カテーテルを留置した。カテーテル挿入中に気胸が生じた（治療内容の記載なし）。経過観察の胸部 X 線で気胸の消退を認めるとともに、以前特定されていた右葉無気肺に伴う縦隔の右方移動及び一過性の左上肺葉の無気肺を認めた。気管気管支分泌液の培養は、Enterobacter cloacae、Streptococcus mitis、緑色連鎖球菌（Streptococcus viridans）、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）、Neisseria subflava、ナイセリア属に属する細菌、及びパラインフルエンザ菌（Hemophilus parainfluenzae）が陽性であった。本被験者にアンピシリン、ゲンタマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム、及びゲンタマイシンを投与した。本被験者の状態は改善し、抜管した後に在宅換気装置による非侵襲的換気補助に移行した。このほかに、塩化ナトリウム（3%）溶液の吸入療法、分泌緩和用にアセチルシステインの静脈内投与、及びマクロゴールの投与を行った。胸膜超音波検査で既知の右上葉無気肺を認め、胸水のエビデンスはなかった。Day 165 に、胸部 X 線で肺拡張不全による左上肺野の透過性低下を認めた。右上葉無気肺及び両肺尖部の胸膜陰影拡大も認め、これは恐らく胸水によると考えられた。この 2 日後の胸部 X 線では、左肺葉の換気が左上肺野で改善しており、右上肺野の無気肺は継続していた。Day 171 に心筋酵素の上昇を認めた（クレアチニンキナーゼが 288 U/L［基準値：<170 U/L］、クレアチニンキナーゼ MB アイソザイムが 45 U/L［基準値：<25 U/L］）。Day 171 に、無気肺はあったが一般状態良好にて本被験者は退院して自宅に戻った。退院 1 週間後に経過観察の胸部 X 線を予定した。同日、「右上葉無気肺」は重篤の基準をもはや満たさなかったが、非重篤な有害事象として持続した（中等度で治験薬と関連なしと判定）。非重篤な「右上葉無気肺」は Day 396 に軽度にまで改善し、報告の時点で継続していると思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「右上葉無気肺」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は以前、「気管支炎」、「気道感染」、「右上葉無気肺」、「右上葉無気肺の悪化」、及び「右上葉無気肺」のために本試験中に入院していた。発現時の併用薬として、塩化ナトリウム、マクロゴール、ドルナーゼアルファ、セフロキシム、コレカルシフェロール、ジメチコン、イプラトロピウム、サルブタモール、及びアセチルシステインを使用していた。発現時の換気補助として、

毎日の徒手的胸部理学療法、咳嗽介助、吸引、及び BiPAP を行っていた。Day 295 に、本被験者は呼吸困難、頻呼吸、咳嗽、頻脈、粘液閉塞増大、最高 39°C までの発熱、及び酸素飽和度低下を発現し始めた。本被験者はさらに、飲水も拒絶した。Day 296 に、本被験者に非重篤な発熱（体温の記載なし、同日に消失）及び非重篤な CRP 上昇が発現した（いずれも中等度で治験薬と関連なしと判定）。本被験者にセフロキシム及びドルナーゼアルファの投与を開始した。前回の ISIS 396443 注射から 106 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 296 日後の Day 297 に、本被験者は酸素飽和度が 85%まで低下を続け、その後入院した。入院時には換気補助なく室内空気で呼吸していた。身体的診察で頻呼吸、呼吸困難、重度粘液貯留、両側性肺の低音性連続性ラ音、及び喘鳴を伴う呼気終末時の静かな湿性ラ音を認めた。胸部 X 線で右上葉無気肺に変化はなく、左肺に過膨張を認めた。本被験者はパラインフルエンザ菌（Hemophilus parainfluenzae）複合体及びヒトメタニューモウイルスが陽性であった。気道内の著しい粘液産生増加によって治療 2 日目から酸素療法の追加が必要となった。CRP 値が上昇したためゲンタマイシンを投与し、その後セフロキシム単剤療法に変更した。本被験者はさらに発熱も再発し、イブプロフェン、パラセタモール、及びメタミゾールを追加投与した。Day 301 に解熱した。治療期間中に在宅換気の設定を上げた。本被験者の状態は安定し、本事象は Day 305 に消失したと思われた。Day 307 に、非重篤な発熱が再発した（体温の記載なし。軽度で治験薬と関連なしと評価）。Day 307 に、非重篤な CRP 上昇は消失したと思われた。Day 311 に、非重篤な発熱は消失したと思われた（体温の記載なし）。Day 319 に、非重篤な発熱の再発が報告され（中等度で治験薬と関連なしと評価）、報告の時点で継続したままであった。「肺炎」の結果として治験薬を休薬し、Day 330 に再開した。

治験責任医師は、「肺炎」を重度で、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2010-5095
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
報告された重篤な有害事象：呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人男子乳児で、「呼吸器感染」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には、ウイルス感染、紅斑、不随意性筋収縮、反射消失、筋緊張低下、筋力低下、胸郭変形、及び逆流性胃炎があった。発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助は不要であった。

本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、及び[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、及び Day 183 の ISIS 396443 の注射を受けた。

前回の ISIS 396443 注射から 6 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 20 日後の Day 21 に、本被験者は予定していた RS ウイルス抗体（パリビズマブ）投与のため来院した。このとき、発熱はなかったが、うっ血性の呼吸増大と粘液増加を伴う上気道感染が 2 日間続いていた。パリビズマブは投与されず、本被験者は救急科に紹介された。当初の身体的診察所見には、漿液性鼻炎による鼻呼吸障害、ラ音を認めない両肺の肺胞性呼吸音、及び筋緊張低下があった。本被験者の一般状態及び栄養状態は良好であった。臨床検査で注目すべき結果はなかった。本被験者は上気道感染と診断され、対症療法のため入院した。塩化ナトリウムの吸入及びキシロメタゾリン点鼻投与を行った。入院中に換気補助は必要なく、心肺状態は安定していた。Day 24 に、呼吸器感染の事象は消失したと思われ、本被験者は良好な状態で退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸器感染」は軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2010-5096
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
報告された重篤な有害事象：RS ウイルス肺炎［MedDRA PT：RS ウイルス肺炎］、急性気道閉塞［MedDRA PT：閉塞性気道障害］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人男子乳児で、「RS ウイルス肺炎」及び「急性気道閉塞」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day

183、Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には体重増加不良、ウイルス性気道感染、機械的換気、嚥下障害、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、胸郭変形、筋力低下、及び血管腫があった。胃瘻管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の ISIS 396443 の注射を受けた。

報告された重篤な有害事象：RS ウイルス肺炎［MedDRA PT：RS ウイルス肺炎］

発現時の併用薬として、コレカルシフェロール、臭化イプラトロピウム、ドルナーゼアルファがあった。発現時の換気補助として、徒手的胸部理学療法、吸引、BiPAP を毎日受けていた。前回の ISIS 396443 注射から 4 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 32 日後の Day 33 に、本被験者は RS ウイルス肺炎を発症し、断続的に酸素飽和度が低下したため入院した。報告によれば、入院前、本被験者の呼吸が気道内の粘液により妨げられつつあった。この症状のほか、体温上昇（体温の記載なし）、酸素飽和度の 40%までの低下、60 bpm の徐脈が見られた。本被験者は詳細不明の食事の変更後に息詰まりや吐き出しも繰り返し認められた。入院時の身体所見では、粗いラ音の偏在、頸部及び肋間陥没のほか、呼吸の逆転が見られた。マスクによる換気を開始した。本被験者の胸部 X 線検査では、浸潤物による右肺葉、特に基底部の透明度の低下が認められた。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による咽頭分泌物の RS ウイルス検査を行ったところ、陽性であった。さらに、咽頭分泌物を培養したところ、緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）、カンジダ・グラブラータ（Candida glabrata）、クレブシエラ・オキシトカ（Klebsiella oxytoca）の増殖について陽性を示した。Day 37 に、本被験者は非重篤なシュードモナス菌（Pseudomonas）検査陽性を発現した（軽度及び治験薬と関連なしと評価）。血液培養では増殖を示さなかった。1 日 18～24 時間の非侵襲的換気が開始された。投薬治療にはセフロキシム、セファレキシン、ピペラシリン、トブラマイシン、及びピペラシリン／タゾバクタムがあった。継続的な吸入療法、呼吸運動、非侵襲的換気による持続的な呼吸補助により、本被験者の状態が改善した。Day 47 に、再度実施した RSV-PCR 検査の結果は陰性であった。Day 52 に、非重篤なシュードモナス菌検査陽性は消失したと思われた。Day 53 に本被験者は退院し、2～4 時間の非侵襲的換気の際に換気器具の取り外しを 1 日数回行うことができるようになった。同日、「RS ウイルス肺炎」は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「RS ウイルス肺炎」は重度で、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：急性気道閉塞［MedDRA PT：閉塞性気道障害］

本被験者は以前、「RS ウイルス肺炎」のために本試験中に入院していた。胃瘻管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、コレカルシフェロール、臭化イプラトロピウム、及びドルナーゼアルファがあった。発現時の換気補助として、徒手的胸部理学療法、吸引、BiPAP を毎日受けていた。前回の ISIS 396443 注射から 34 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 62 日後の Day 63 に、本被験者は急性気道閉塞の症状を発現し始めた。在宅換気設定のために入院が予定されており、両親が本被験者を連れて来院するところであったが、そのとき、事前に本被験者に咳

嗽や息詰まりの症状はなかったにもかからず、チアノーゼが認められた。直ちにバッグバルブマスク換気による心肺機能蘇生を開始した。本被験者の心拍数は減少したものの心拍自体はあったため、心臓マッサージは行われなかった。救急隊は 5〜7 分以内に到着したが、本被験者の脈拍を検知することができなかったため、蘇生措置が開始された。救急小児科医により、心拍数 120 bpm が確認された。本被験者は、ドクターヘリにて病院に搬送された。搬送中、本被験者は挿管され、気管内の大量のミルクが除去された。病院に到着時、本被験者の状態は安定していた。胸部 X 線検査の結果､誤嚥又は気胸の兆候は見られなかった｡気管分泌物の培養及び感度検査では、ピペラシリン／タゾバクタム及びトブラマイシンへの感受性を有するエンテロバクター・クロアカ（Enterobacter cloacae）複合体、緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）、多数のアシネトバクター・バウマニ（Acinetobacter baumannii）複合体が検出された。顕微鏡検査の所見では、多数の線毛上皮、単離された顆粒球、単離されたグラム陰性桿菌、及び単離されたグラム陽性球菌が確認された。本事象の結果として、Day 64 に治験薬の投与が一時的に中断された。Day 71 に、本被験者の細菌培養はシプロフロキサシンに対して感受性があるクレブシエラ・オキシトカ（Klebsiella oxytoca）が陽性であった。同日、本被験者は抜管に成功した。Day 72 に、鼻咽頭培養の結果、生理学的混合微生物が確認された。投薬治療としてトブラマイシンを加えたタゾバクタム静注液を投与したが、その後シプロフロキサシンの経口投与に切り替えた。入院中、本被験者に凝視が繰り返し認められたため、脳波検査を行ったが、発作障害を示すエビデンスは見られなかった。Day 76 に、本被験者は非重篤な発熱（中等度及び治験薬と関連なしと評価）を発現した。Day 77 に再度行われた胸部 X 線検査の結果は正常であった。同日､「急性気道閉塞」は消失したと思われた。Day 78 に、治験薬の投与が再開された。Day 79 に本被験者は退院した。Day 87 に、発熱は消失したと思われた。

治験責任医師は､「急性気道閉塞」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2010-5192
スクリーニング ID：2010-S005
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
治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］、右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］
報告された重篤な有害事象：呼吸機能不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人女子乳児で､「呼吸器感染」及び「右上葉無気肺」により入院を必要とした治験薬投与前の重篤な有害事象、並びに「呼吸機能不全」により入院を必要とした致死的で重篤な有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、気道感染、嚥下障害、筋緊張低下、反射消失、呼吸補助筋の動員、及び筋力低下があった。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。

本被験者は最初の事象が発現した時点でまだ初回のシャム処置を受けていなかった。

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］、右上葉無気肺［MedDRA PT：無気肺］

治験薬投与前の発現時の併用薬として、ラクツロースがあった。治験薬投与前の発現時の換気補助として、徒手的胸部理学療法を時々用いていた。Day -9 に、本被験者は呼吸困難をきたし、呼吸の負荷が増大した。本被験者は母親の膝の上に座っていたが、チアノーゼが認められ、酸素飽和度は 89%となった。同日その後、本被験者は入院した。入院中、酸素飽和度は 88%にまで低下し、多量の粘液の出る咳をしていたが、自力で急速に回復した。吸引が行われ、粘度の高い粘液が多量に吸引された。胸部 X 線検査の結果、多量の浸潤物に対応して右上葉に翳りが見られた。左肺には胸水の兆候がなく、陰影もなかった。詳細不明の血液検査の結果、感染パラメータ及び血液ガス検査の結果は正常であった（詳細の記載なし）。本被験者にイプラトロピウム及びキシロメタゾリン点鼻薬を投与し、7 日間のアモキシシリン／クラブラン酸の投与を開始した後、予防療法としてスルファメトキサゾール／トリメトプリムを投与した。本被験者はそのまま安定し、酸素補給は不要であった。Day -7 に本事象は消失したと思われ、本被験者は安定した状態で退院した。本事象は治験薬の初回投与前に生じたため、治験薬に対応は取られなかった。

治験責任医師は「呼吸器感染」及び「右上葉無気肺」を中等度と評価し、また本事象は初回シャム処置を受ける前に生じたため、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象が初回シャム処置を受ける前に生じたため、治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

本被験者は初回シャム処置を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に受けた。

報告された重篤な有害事象：呼吸機能不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は以前、「呼吸器感染」及び「右上葉無気肺」により本試験中に入院していた。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、ラニチジン、ラクツロース、キシロメタゾリン、及び不特定のビタミンがあった。発現時の換気補助として、吸引を毎日受けていた。Day 15 に、本被験者に非重篤な呼吸機能不全（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が発現した。同時に、本被験者に非重篤な重度の粘液閉塞（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が発現したが、本事象は Day 1 から持続していた。本被験者は、治療薬としてアモキシシリン／クラブラン酸、セファクロル、及びセフロキシムの投与を受けた。それ以上の詳細情報は記載されなかった。初回シャム処置から 15 日後の Day 16 に、呼吸機能不全の事象が悪化し、特徴として粘液が過剰分泌し、酸素飽和度が 80%にまで一時的に低下し、70～80 bpm の徐脈が見られた。同日、本被験者は入院し、最高 8 L の酸素を 100%で補給する呼吸補助を受けた。臨床検査結果、血液ガス分析、その他の診断検査の所見については記載されなかった。本被験者は、サルブタモール及び塩化ナトリウム噴霧剤の投与をたびたび受け、吸引を毎日実施したことにより、酸素飽和度及び脈拍数に改善が見られた。本被験者の病状が終末期であったため、緩和療法が行われた。本被験者は、アモキシシリン／クラブラン酸の維持投与及び経腸栄養を受けた。Day 21 の夜に、本被験者に酸素飽和度の低下及び徐脈が認められ、緩和のためモルヒネとミダゾラムが投与された。同日、本被験者は死亡し、死因は呼吸機能不全と報告された。剖検は実施されなかった。非重篤な重度の

粘液閉塞は、本被験者の死亡時点で継続中であると判断された。

「呼吸機能不全」は死に至るものであった。治験責任医師は、「呼吸機能不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2010-5219
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
報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人男子乳児で、「呼吸不全」により入院を必要とした致死的で重篤な有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、体重減少、肺炎、筋緊張低下、胸郭変形、反射消失、舌の運動障害、筋萎縮、呼吸補助筋の動員、気管内挿管、及び抜管があった。胃腸管（詳細不明）による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、徒手的胸部理学療法を毎日受けていた。

本被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15 及び Day 29 の ISIS 396443 の注射を受けた。

前回の ISIS 396443 注射から 6 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 35 日後の Day 36 に、本被験者は呼吸不全を発症し始め、その後挿管のため入院した。Day 37 に、本被験者の呼吸器合胞体ウイルス（RSV）の検査は陽性であった。同日、気管内挿管を行った。Day 41 に、本被験者は穏やかな換気を開始した。換気補助の初回離脱を試みたが、分泌物の問題が生じたため失敗した。Day 42 に、本被験者の両親は、本被験者を蘇生処置拒否指示とすることを決断した。Day 43 に、抜管して CPAP マスクに移行したことにより、継続的な換気補助からの離脱が可能になった。同日の抜管後、自発呼吸は不十分であった。スワブを用いた RSV の再検査の結果は、陰性であった。マスクによる換気補助にもかかわらず、二酸化炭素濃度が高く、酸素飽和度が急速に低下し続けた。Day 44 に、本被験者は死亡した。死因は極度の疲労の増大及び呼吸不全と報告された。本被験者の両親は剖検を拒否した。

「呼吸不全」は死に至るものであった。治験責任医師は、「呼吸不全」が重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2011-5224
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
報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人女子乳児で、生命を脅かす、医学的に重要な「呼吸不全」により入院を必要とした致死的で重篤な有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、筋力低下、反射消失、不随意性筋収縮、湿疹、及び脂漏性皮膚炎があった。発現時点での併用薬として、フッ化ナトリウム／コレカルシフェロールの投与を受けていた。発現時点で換気補助は必要なかった。

本被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回のシャム処置を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15 及び Day 29 のシャム処置を受けた。

本事象の 5 日前、本被験者は Day 29 のシャム処置を受けるため入院した。入院中、本被験者の呼吸仕事量が増加したが、塩化ナトリウムとサルブタモールを投与した結果、改善した。退院後、体温が 1 日の間 38°C であったが、全体的には通常の健康状態であった。

前回のシャム処置から 4 日後、初回のシャム処置から 31 日後の Day 32 に、本被験者はチアノーゼを引き起こす無呼吸を発現した。本被験者は栄養補給中座っていたが、突然呼吸が停止した。息詰まりや咳嗽は見られず、完全にぐったりした状態となった。本被験者の母親が救急医を呼び、本被験者は 10 分間心肺蘇生措置を受けた。本被験者の心拍数は 115 bpm であったが、意識はなく、無反応であった。搬送中心肺蘇生措置を繰り返し行い、酸素を補給した。救急科に到着した際の心拍数は 90 bpm、血圧 115/75 mmHg、酸素飽和度 98%であった。瞳孔の大きさは等しく、対光反応は見られず、肺の曝気は左右対称で、閉塞は認められなかった。吸引を行い、フェイスマスクにより酸素を補給した。臨床検査の結果では、C 反応性タンパク質が 1.39 mg/dL に上昇していた（基準範囲：0～0.50 mg/dL）。鼻スワブ及び検肛法による検査の結果、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）及び多剤耐性グラム陰性菌は陰性であった。血液ガスの数値は pH 7.22、二酸化炭素分圧 47 mmHg（基準範囲不明）、塩基過剰-8.5、乳酸 5.9（測定単位及び基準範囲不明）であった。脳脊髄液分析では、グルコース 141.8 mg/dL（基準範囲：40～70 mg/dL）、乳酸 2.43 mmol/L（基準範囲 : 0.5～2.2 mmol/L）、タンパク質 28.54 mg/dL（基準範囲 : 20～50 mg/dL）であった。白血球数及び赤血球数はいずれも 0 個/μL、総血球数は 1 個/μL（基準範囲不明）であった。頭部超音波検査及び MRI 検査では、関連異常所見は見られなかった。本被験者は発熱により入院した（体温の報告なし）。身体所見では、肺の含気量は左右対称、心臓の聴診では著しい所見は見られなかった。本被験者にはあえぎ及び瞳孔反応遅延が見られ、引き続き無反応であった。日付不明の日に、RS ウイルス検査の結果は陰性で、胸部 X 線検査では肺炎の徴候は認められなかった。本被験者は、発熱性上気道感染と診断された。骨内から血管アクセスをとり、挿管して CPAP を取り付けた。本被験者は変わらず反応がなかった。アンピシリン及びアシクロビルの投

与を開始した。無呼吸に伴う脳性発作が疑われたため、ジアゼパムを投与した。本被験者は入院中に初めて目を開き、心拍数が上昇した（数値の報告なし）。ジアゼパムを投与したが著しい変化は見られなかったため、フェノバルビタールを投与した。本被験者は CPAP 使用時、目を大きく開くとともに突然無呼吸となり、酸素飽和度が 50%にまで低下し、顔色は蒼白であった。本被験者には用手呼吸により酸素補給を行った結果、状態が安定した。その後、同期式間欠的強制換気（SIMV）に切り替え、フェノバルビタールを再度投与した。Day 33 に腹部超音波検査と心エコー検査を行ったが、著しい所見は見られなかった。SIMV 換気を行ったにもかかわらず、無呼吸が再発した。本被験者はまた、引き続き最高 39°C の発熱があったため、イブプロフェンを投与した。その後、抜管して CPAP を装着し、白色の分泌物が多量にあったため、頻繁に吸引を行った。Day 34 に行った脳電図では、てんかんに典型的なスパイク電位を示すエビデンスは見られず、局所所見、左右の差異も見られなかった。背景脳波活動を確実に測定することはできなかった。重度の無呼吸は毎日再発したが、用手換気により回復した。最後の数週間に呼吸状態の低下が見られ、本被験者の両親は心肺蘇生措置を保留する決断をした。本被験者には緩和ケアが施された。Day 36 に、重度の無呼吸及び本被験者の基礎疾患から生じる心停止が認められた後、本被験者は死亡した。死因は呼吸機能不全と報告された。剖検は行われなかった。

「呼吸不全」は死に至るものであった。治験責任医師は、「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2011-5347
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
報告された重篤な有害事象：哺育障害［MedDRA PT：乳児及び小児期早期の哺育障害］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人女子乳児で、「哺育障害」及び医学的に重要な「呼吸機能不全」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、発熱、筋力低下、斜頚、筋緊張低下、反射消失、及び不随意性筋収縮があった。

本被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回のシャム処置を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15、 Day 29、及び Day 64 のシャム処置を受けた。

報告された重篤な有害事象：哺育障害［MedDRA PT：乳児及び小児期早期の哺育障害］

発現時の併用薬として、オメプラゾール及びラクツロースがあった。発現時の換気補助は必要なかった。Day 35 に、本被験者に非重篤な上腹部痛（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められ、オメプラゾール及びラクツロースが投与された。前回のシャム処置から 33 日後、初回のシャム処置から 61 日後の Day 62 に、本被験者は前日飲んだミルクが 100 mL に満たず、哺育障害で入院した。Day 63 に経鼻胃管が挿管された。本被験者は入院中、「粘液異常」が認められことが報告されたが、酸素補給は不要であった。本事象の結果として、治験薬の投与は一時的に中断された。Day 64 に、本被験者は吸引の随時使用を開始した。Day 79 に、「哺育障害」は消失したと思われ、本被験者は退院した。治験薬は Day 84 に投与が再開された。非重篤な上腹部痛は本報告時点で継続中と思われた。治験実施施設が情報の入手を何度か試みたが、本事象の入院記録は入手不可能となった。

治験責任医師は、「哺育障害」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

本被験者は以前、「哺育障害」により本試験中に入院していた。発現時の併用薬として、オメプラゾール及びラクツロースがあった。発現時の換気補助として、吸引の随時使用があった。前回のシャム処置から 26 日後、初回のシャム処置から 109 日後の Day 110 に、本被験者に、喀痰の固化、呼吸困難、及び「微熱」による呼吸障害が認められた。本被験者は粘性の分泌物及び奇異呼吸の徴候を伴う呼吸器感染のため入院した。高流量鼻カニューレを介して酸素を投与されたが、状態は悪化し続けた。Day 111 に、本被験者は補助換気を受けるために小児集中治療室に収容され、アモキシシリン／クラブラン酸、ミダゾラム、及びクロニジンを投与された。喀痰の細菌培

養及びウイルスのポリメラーゼ連鎖反応検査はいずれも陰性であった。Day 112 に、本被験者は非重篤な発熱（軽度で治験薬と関連なしと評価。体温の記載なし）を発現した。Day 113 に、アモキシシリン／クラブラン酸の投与を中止した。Day 121 に、非重篤な発熱は消失したと思われた（体温の記載なし）。Day 127 に、喀痰培養で黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）の発育が陽性であったため、アモキシシリン／クラブラン酸の投与を再開した。本被験者はさらに、新たに非重篤な発熱（軽度で治験薬と関連なしと評価。体温の記載なし）を発現した。Day 147 の時点で、本被験者は挿管された状態にあり、長期の非侵襲的換気補助が検討されていた。Day 170 に、気管切開が行われ、本被験者は 24 時間使用の BiPAP 人工呼吸器を必要とした。同日、本被験者は経皮的内視鏡下胃瘻造設術を受けた。気管切開後、本被験者は 1 回発熱し（中等度で治験薬と関連なしと評価。体温の記載なし）、喀痰の産生が増加したため、詳細不明の抗生剤を投与した。追加の治療としてコレカルシフェロール及びオメプラゾールを投与した。非重篤な発熱は Day 177 に消失したと思われた。「呼吸不全」による治験薬に対する措置は取られなかった。Day 187 に、本事象は重篤の基準をもはや満たさなかったが、非重篤な有害事象として持続した（中等度で治験薬と関連なしと評価）。本被験者はまだ入院していたが、治験責任医師の判断で、本被験者は治験を中止した（治験の早期離脱）。報告の時点で、非重篤な呼吸不全は継続中と思われた。本被験者は追跡不能と思われたため、本被験者が退院したかどうかは不明である。

治験責任医師は、「呼吸不全」を中等度、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2012-5249
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
非重篤な注目すべき有害事象：発熱［MedDRA PT：発熱］
報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザ肺炎［MedDRA PT：パラインフルエンザウイルス性肺炎］、右下葉肺炎［MedDRA PT：肺炎］、下気道感染［MedDRA PT：下気道感染］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人女子乳児で、「パラインフルエンザ肺炎」、「右下葉肺炎」、及び医学的に重要な「下気道感染」により入院を必要とした重篤な有害事象、並びに非重篤な「発熱」の注目すべき有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、筋緊張低下、反射消失、呼吸補助筋の動員、及び不随意性筋収縮があった。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の ISIS 396443 の注射を受けた。

非重篤な注目すべき有害事象：発熱［MedDRA PT：発熱］

発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、及び吸引を毎日受けていた。ISIS 396443 の初回注射当日、治験薬投与の約 35 分後である 12 時頃に、本被験者の体温が 37.2～38.2°C に上昇したため、パラセタモールを投与した。同日 22 時に、本事象は消失したと思われた。それ以上の詳細は記載されなかった。

治験責任医師は、「発熱」を中等度、治験薬と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象：パラインフルエンザ肺炎［MedDRA PT：パラインフルエンザウイルス性肺炎］

発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、及び吸引を毎日受けていた。初回の ISIS 396443 注射から 3 日後の Day 4 に、本被験者は呼吸仕事量増加、鼻水、断続的な喉音発生、38.20°C の体温上昇、睡眠時の分泌物によるあがきの症状を訴えて救急科に来院した。経鼻胃管による栄養補給には忍容性を示していた。胸部 X 線検査の結果、両肺門から上葉への間質線維増大を伴う両肺門気管支壁肥厚が認められた。同日、本被験者は入院した。入院中、本被験者に呼吸窮迫が認められ、パラセタモール、イブプロフェン、ベンジルペニシリン静注剤、静脈内輸液の投与、高流量酸素療法を行った。Day 7 に行われた胸部 X 線検査から、特に左肺での無気肺の増大が確認された。鼻咽頭吸引物を用いた呼吸器ウイルス検査は、パラインフルエンザ 3 型及び RS ウイルスが陽性であった。臨床検査の結果は、C 反応性タンパク（CRP）15 mg/L（基準範囲：<8 mg/L）、白血球数 13.9 × 109/L（基準範囲：6.0 × 109 ～18.0 × 109/L）、杆状核好中球数 1.67 × 109/L（基準範囲：0 × 109 ～0.5 × 109/L）であった。本被験者の状態は改

善し、酸素療法を徐々に離脱した。Day 10 に本事象は消失したと思われ、本被験者は退院して二次感染に対する 1 週間のアモキシシリン／クラブラン酸の経口投与を行った。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「パラインフルエンザ肺炎」を中等度、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：右下葉肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は以前、「パラインフルエンザ肺炎」により本試験中に入院していた。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、毎日の吸引と、必要に応じた用手的胸部理学療法が用いられた。前回の ISIS 396443 注射から 44 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 107 日後の Day 108 に、本被験者は呼吸仕事量増加と発熱（体温 39°C）のため、救急科に来院した。同日、本被験者は呼吸困難により入院した。臨床検査の結果は、C 反応性タンパク 61 mg/L（基準範囲：<8 mg/L）、白血球数 18.9 × 109/L（基準範囲：6.0 × 109 ～18.0 × 109/L）、杆状核好中球数 1.70 × 109/L（基準範囲：0 × 109 ～0.5 × 109/L）、好中球数 9.26 × 109/L（基準範囲：1.0 × 109 ～8.5 × 109/L）であった。胸部 X 線検査の結果、右下葉に境界が不鮮明な気腔陰影、右横隔膜のシルエットが認められた。血液培養の結果、グラム陽性菌が陽性であり、呼吸器ウイルス検査の結果は陰性であった。パラセタモール、イブプロフェン、ナイスタチン、ベンジルペニシリン、シプロフロキサシン、アモキシシリン、及び静注輸液の投与、並びに高流量酸素補給を行った。酸素補給は徐々に離脱した。Day 111 に再度行った胸部 X 線検査では、右下葉の気腔陰影の改善のほか、斑状の肺門気管支周囲の肥厚が認められた。Day 115 に本事象は消失したと思われ、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「右下葉肺炎」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：下気道感染［MedDRA PT：下気道感染］

本被験者は以前、「パラインフルエンザ肺炎」及び「右下葉肺炎」により本試験中に入院していた。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、パラセタモールがあった。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、及び吸引を毎日受けていた。前回の ISIS 396443 注射から 62 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 244 日後の Day 245 に、本被験者は呼吸仕事量増加及び分泌物により救急科に来院したが、発熱はなかった。同日、本被験者は観察のため入院した。胸部 X 線検査の結果、経鼻胃管が原位置に留置され、胃食道接合部の下に先端が突き出ていた。心影像に顕著なものはなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月以降のすべての検査画像で右気管傍の軟組織の拡大が認められたが、リンパ節症又は無気肺に伴うものであると考えられる。肺は過膨張が見られ、左肺心臓後の硬化、肺門部の気管支と肺動脈のマーキングの増大が認められ、両肺の胸膜に陰影はなかった。本被験者は引き続き室内気で自己換気し、パラセタモール及びアモキシシリン／クラブラン酸の投与を受けた。本被験者は、経鼻胃管による栄養補給に対し忍容性を示し、機敏であり、対話可能で落ち着いていた。Day 248 に本被験者は退院し、アモキシシリン／クラ

ブラン酸の 5 日間の投与を完了することとした。

Day 261 に本被験者は再入院したが、酸素補給は必要なかった。胸部 X 線検査の結果、左下葉の変化の持続が見られたが、これは硬化を伴う、又は伴わない虚脱を示す可能性があった。また右上葉及び右下葉の変化はそれほど顕著でないが、硬化の可能性の高い領域を示してもいた。臨床検査の結果は、白血球数 19.0 × 109/L（基準範囲：6.0 × 109 ～18.0 × 109/L）、分葉核好中球数 7.6 × 109/L（基準範囲：1.0 × 109 ～8.5 × 109/L）、リンパ球数 10.45 × 109/L（基準範囲：4.0 × 109 ～10.0 × 109/L)、及び好酸球数 0.76 ×109/L（基準範囲：0 × 109 ～0.8 × 109/L)であった。血液培養は、いかなる増殖も陰性であった。本被験者はベンジルペニシリンを 3 日間静注投与され、その後アモキシシリン／クラブラン酸に切り替えて Day 265 の退院まで投与された。Day 275 に行った百日咳菌（Bordetella pertussis）検査、呼吸器ウイルス検査、血液培養の再検査は陰性であった。臨床検査の結果では、白血球数 18.6 × 109/L、分葉核好中球数 8.56 × 109/L、リンパ球数 7.44 × 109/L、好酸球数 1.3 × 109/L、及び単球数 0.74 × 109/L（基準範囲：0.1 × 109 ～1.0 × 109/L）であった。本被験者は咳嗽、呼吸仕事量増加、分泌物が認められたため、Day 276 に再入院し、前回の入院時に予防として開始した 2 週間のアモキシシリン／クラブラン酸の投与を完了した。胸部 X 線検査では、局所的な硬化は見られなかった。本被験者はセフトリアキソン及びフルクロキサシリンの静注投与を受け、その後 4 日間のベンジルペニシリン投与に切り替えた。追加療法として、鼻カニューレを介した高流量酸素補給、静脈内輸液、用手的胸部理学療法を行った。高流量酸素補給は、入院期間中に 2 L/kg まで徐々に離脱した。本被験者は Day 280 に、室内気呼吸及び栄養補給に忍容性を示し退院した。

Day 283 に本被験者は再入院したが、酸素補給は必要なく、緩和ケアが施された。Day 285 に退院し、2 週間のアモキシシリン／クラブラン酸の経口投与を受けた。Day 299 に、本被験者は経口抗生物質による治療を完了した。呼吸仕事量の低下と分泌物の減少により、本事象は解消したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「下気道感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2013-5134
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
報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋萎縮症のその他の人種の男子乳児で、「呼吸不全」により入院を必要とした致死的で重篤な有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、胸郭変形、呼吸補助筋の動員、筋緊張低下、不随意性筋収縮、反射消失があった。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法を毎日受けていた。

本被験者は初回シャム処置を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に受けた。

初回シャム処置から 5 日後の Day 6 に、本被験者は、自宅で無呼吸発作を特徴とする、脊髄性筋萎縮症に続発する呼吸不全を発現し始め、栄養補給後に顔色が変わった。本被験者は、Day 7 に小児集中治療室に入院した。胸部 X 線検査の結果、限局性病変は見られなかった。鼻咽頭吸引物を用いた検査の結果は陰性であった。本被験者は、延髄の分泌物のため 1 日 23 時間の CPAP を開始したが、改善は見られなかった。延髄分泌物は滞留し、用手的換気及び酸素マスクを必要とする重度の酸素飽和度低下を引き起こした。ベンジルペニシリン、パラセタモール、モルヒネ、静注輸液の投与、CPAP による酸素補給、ヒヨスチンパッチの貼付を行った。本被験者は入院中、無呼吸の継続及び深刻な酸素飽和度低下が用手的換気及び酸素マスクでは回復せず、引き続き CPAP を持続的に使用した。Day 20 に、本被験者は心肺停止したが、心肺蘇生措置は行われなかった。その後、同日に本被験者は死亡し、死因は心肺停止と報告された。剖検は行われなかった。

「呼吸不全」は死に至るものであった。治験責任医師は、「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2013-5420
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
報告された重篤な有害事象：右上葉肺炎［MedDRA PT：肺炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋萎縮症のその他の人種の女子乳児で、「肺炎」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、染色体欠失、反射消失、胸郭変形、不随意性筋収縮、筋拘縮、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員があった。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時点での併用薬として、魚油及び生理食塩水の投与を受けていた。発現時点での換気補助として、用手的胸部理学療法を随時受けていた。

本被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の ISIS 396443 の注射を受けた。

Day 302 に、本被験者は非重篤な呼吸困難（軽度及び治験薬と関連なしと評価）を発現し、Day 303 に消失したと思われた。Day 304 に、経鼻胃管による栄養補給後に嘔吐のエピソードが認められた。前回の ISIS 396443 注射から 3 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 304 日後の Day 305 に、本被験者に呼吸仕事量増加、酸素飽和度低下、咳嗽及び鼻閉の数日間にわたる若干の症状が認められたため、入院した。同時期に、本被験者の兄がウイルス性疾患にかかっていたことが指摘された。入院時のバイタルサインは、心拍数 150 bpm、呼吸数毎分 32～55 回、酸素飽和度 93%～94%であった。本被験者に軽度から中等度の呼吸仕事量増加及び肋骨下陥凹／肋間陥凹が認められた。聴診では、両肺全体に捻髪音が認められた。胸部 X 線検査では、右上葉に虚脱及び硬化が見られた。臨床検査の結果は、白血球数 17.4、リンパ球数 9.5、C 反応性タンパク 55.6 であった（測定単位及び基準範囲の記載なし）。治療として、ベンジルペニシリンの静注投与、高流量酸素補給、定期的な吸引、高張食塩水による定期的な理学療法を行った。胸部 X 線検査を再度行ったところ、右上葉にさらなる硬化及び虚脱が確認された。Day 308 に行った喀痰グラム染色では、中程度の多形核白血球、多数のグラム陰性球菌、若干のグラム陽性球菌及びグラム陽性桿菌が認められた。Day 309 に、本被験者は BiPAP の継続使用が必要となり、小児集中治療室に移された。同日行った胸部 X 線検査では、右上葉に濃い気腔混濁及び右下葉に過膨張、左心後部及び中部に無気肺の病変が見られた。喀痰培養では、モラクセラ・カタラーリス（Moraxella catarrhalis）の中程度の増殖が認められた。抗生物質治療は、セフォタキシム、ピペラシリン／タゾバクタム、アモキシシリン／クラブラン酸に切り替えられた。Day 311 に BiPAP の継続使用を中止し、睡眠時のみ BiPAP を必要とした。胸部 X 線の再検査では、心臓後部及び右上葉に広範囲にわたる硬化が見られた。Day 314 に本被験者は病棟に移されたが、その間、本被験者は安定し、夜間の BiPAP 使用、抗生物質の経口投与、経鼻胃管による栄養補給、経口摂取による補充を行った。Day 318 に、本事象は消失したと思われ、本被験者は退院して高張食塩水の投与と睡眠時の BiPAP 使用を継続した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「右上葉肺炎」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2014-5246
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

報告された重篤な有害事象：呼吸困難［MedDRA PT：呼吸困難］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋萎縮症のアジア系女子乳児で、「呼吸困難」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、筋緊張低下があった。発現時の併用薬として、ホマトロピンの投与を受けていた。発現時の換気補助として、用手的胸部理学療法、及び吸引を毎日受けていた。

本被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に ISIS 396443 の初回注射を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15、Day 29、及び Day 64 の ISIS 396443 の注射を受けた。

Day 76 に、本被験者に非重篤な酸素飽和度低下（重度及び治験薬と関連なしと評価）が認められたが、同日、消失したと思われた（さらなる詳細の記載なし）。前回の ISIS 396443 注射から 22 日後及び初回の ISIS 396443 注射から 85 日後の Day 86 に、本被験者は、呼吸困難のため小児集中治療室に入院した（さらなる詳細の記載なし）。本事象に対して治療は行われなかった。報告時点で、「呼吸困難」は継続していると判断され、本被験者はそのまま入院した。「呼吸困難」の結果として、治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸困難」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2017-5085
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
報告された重篤な有害事象：水分／栄養経口摂取維持不能［MedDRA PT：乳児及び小児期早期の哺育障害］、無呼吸発作［MedDRA PT：無呼吸］、
併発 SAE：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］、呼吸努力の増加［MedDRA PT：呼吸困難］、無呼吸発作［MedDRA PT：無呼吸］、呼吸不全の増悪［MedDRA PT：呼吸不全］、激越［MedDRA PT：激越］、少量の胃腸出血［MedDRA PT：胃腸出血］、少量の胃腸出血［MedDRA PT：胃腸出血］、胃腸出血［MedDRA PT：胃腸出血］、気道感染［MedDRA PT：気道感染］、右下葉虚脱［MedDRA PT：無気肺］、気道感染［MedDRA PT：気道感染］、粘液栓［MedDRA PT：気管支分泌物貯留］、酸素飽和度の著しい低下［MedDRA PT：酸素飽和度低下］、気管切開術後の気管擦過傷による出血［MedDRA PT：気管出血］、体温上昇（AE 50 併発 SAE #1）［MedDRA PT：体温上昇］、酸素飽和度の急激な低下（AE 51 併発 SAE #1）［MedDRA PT：酸素飽和度低下］、気管切開術後の気管擦過傷による出血［MedDRA PT：気管出血］、全身感染症［MedDRA PT：全身性感染］、気管閉塞［MedDRA PT：気管閉塞］、心拍数の急激な低下［MedDRA PT：心拍数減少］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人女子乳児で、「水分／栄養経口摂取維持不能」、「呼吸努力の増加」、障害に至る生命を脅かす「無呼吸発作」、障害に至る生命を脅かす「呼吸不全の増悪」、「少量の胃腸出血」（2 回）、「胃腸出血」、生命を脅かす「気道感染」、及び生命を脅かす「右下葉虚脱」により入院を必要とした重篤な有害事象、「無呼吸発作」、「激越」、障害に至る「併発 SAE：慢性呼吸不全の急性増悪」、「気道感染」、「気管切開術後の気管擦過傷による出血」（2 回）、「体温上昇（AE 50 併発 SAE #1）」、「酸素飽和度の急激な低下（AE 51 併発 SAE #1）」、及び「全身感染症」の医学的に重要な重篤な有害事象、並びに「酸素飽和度の著しい低下」、「心拍数の急激な低下」、「気管閉塞」、及び「粘液栓」の生命を脅かす重篤な有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、乾燥皮膚、腹痛、斜頚、筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、及び関節拘縮（両足及び左手）があった。

本被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回のシャム処置を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 のシャム処置を受けた。

報告された重篤な有害事象：水分／栄養経口摂取維持不能［MedDRA PT：乳児及び小児期早期の哺育障害］

発現時の併用薬として、経鼻の塩化ナトリウム、シメチコン、hydromol、及びパラセタモールがあった。発現時の換気補助は不要であった。Day 18 に、本被験者は非重篤な乳児又は小児期早期の哺育障害（中等度で恐らく治験薬と関連なしと評価）を発現した。本被験者は、十分な水分

及び栄養の経口摂取を維持することの難しさが増大ししつつあり、栄養補給時の経口摂取が 120～150 mL の範囲から 60 mL まで減少した。報告によれば、翌 2～3 日における摂取量は最低量であった。前回のシャム処置から 6 日後、初回のシャム処置から 20 日後の Day 21 に、本事象は重篤と判断され、本被験者は入院となった。本被験者は上気道感染による鼻感冒症状を呈していることがわかった。鼻咽頭吸引培養物を採取したところ、検体は RS ウイルス陰性であった。モラクセラ・カタラーリス（Moraxella catarrhalis）が培養されたが、特に治療は行わなかった。入院期間中、経鼻胃（NG）管を留置し、長記間の NG 栄養補給を開始した。Day 21 に、非重篤な乳児又は小児期早期の哺育障害は消失したと思われた。Day 24 に、本被験者はは退院し、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「水分／栄養経口摂取維持不能」を中等度、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：無呼吸発作［MedDRA PT：無呼吸］、併発 SAE：慢性呼吸不全の急性増悪［MedDRA PT：急性呼吸不全］

本被験者は以前、「水分／栄養経口摂取維持不能」により本試験中に入院していた。NG 管を用いて栄養補給を行っており、本被験者は自宅でのこの NG 管による栄養補給に対し摂取良好であった。発現時の併用薬として、経鼻の塩化ナトリウム、シメチコン、hydromol、pansoral、イブプロフェン、及びパラセタモールがあった。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT、咳嗽介助、及び吸引を連日使用していた。Day 31 に、本被験者は胃食道逆流症の非重篤な有害事象（軽度及び治験薬と関連なしと評価）を発現した。Day 38 に、本被験者は非重篤な嘔吐及び下痢（いずれも軽度及び治験薬と関連なしと評価）を発現した。Day 41 に、本被験者は非重篤な生歯（軽度及び治験薬と関連なしと評価）を発現した。同日、非重篤な下痢は消失したと思われた。Day 43 に、非重篤な嘔吐は消失したと思われた。

前回のシャム処置から 15 日後、初回のシャム処置から 43 日後の Day 44 に、本被験者は「無呼吸発作」の後にチアノーゼになり、その後入院となった。入院時のバイタルサインは、心拍数 148 bpm 及び呼吸数毎分 48 回であった。酸素飽和度は 97%であった。胸部 X 線で著しい所見は見られなかった。酸素吸入を行ったところ、同日「無呼吸発作」の事象は消失したと思われた。終夜睡眠検査では、ベースライン酸素飽和度は 96%と良好であったが、酸素飽和度低下指数は 1 時間当たり 18 回で、飽和度の最低が 77%であった。二酸化炭素濃度は安定していたものの、検査では全体的に若干の低換気が示唆された。脱力増加、胸腹部の非同調呼吸、及び睡眠パターンの乱れの増加が認められたことを考慮して、非侵襲的換気の使用となった。睡眠検査では、酸素飽和度は一貫して 93%以上であり、酸素飽和度低下指数は 1 時間当たり 18 回であった。本被験者は人工呼吸器と完全に同調はしなかったものの、約 11 時間非侵襲的換気によく耐えた。二度目の睡眠検査では、ベースラインの酸素飽和度が 98%で、飽和度低下は 1 時間当たり 2 回にとどまり、最低は 82%であった。全体的に、本被験者では Nippy 人工呼吸器の使用中に非同調性呼吸が比較的少なかった。同日、本事象は消失したと思われた。Day 45 に、本被験者は BiPAP 機器使用下で退院となった。Day 47 に、本被験者は BiPAP 使用下で容態が安定した。Day 51 に、「併発 SAE：慢性呼吸不全の急性増悪」は重篤の基準をもはや満たさなかったが、非重篤な「慢性呼吸不全の

急性増悪」（中等度で治験薬と恐らく関連なしと評価）として持続し、本報告時点では継続中と思われた。「無呼吸発作」及び「併発 SAE：慢性呼吸不全の急性増悪」による治験薬に対する措置は取られなかった。胃食道逆流症及び生歯の非重篤な有害事象は本報告時点で継続中と思われた。

治験責任医師は、「無呼吸発作」及び「併発 SAE：慢性呼吸不全の急性増悪」をいずれも重度、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸努力の増加［MedDRA PT：呼吸困難］

本被験者は以前、「水分／栄養経口摂取維持不能」により本試験中に入院していた。NG 管を用いて栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、経鼻の塩化ナトリウム、シメチコン、hydromol、pansoral、イブプロフェン、及びパラセタモールがあった。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT、咳嗽介助、及び吸引を連日使用していた。Day 49 に、本被験者はパリビズマブのワクチン接種を受けた。前回のシャム処置から 21 日後、初回のシャム処置から 49 日後の Day 50 に、本被験者は「呼吸努力の増加」を発現し、心拍数（215 bpm）及び呼吸数が増加した。BiPAP による補助を試みたが、本被験者は呼吸パターンを BiPAP 機器と同調させることができなかった。本被験者は次第に呼吸が窮迫し、酸素飽和度は 85%まで低下し、チアノーゼ発作が生じた。入院時、本被験者の酸素飽和度は 93%に改善した。呼出二酸化炭素は両親の報告どおり「正常範囲内」であったが、心拍数は依然上昇していた。胸部 X 線で活動性疾患は認められなかった。本被験者の NG 管を小さいサイズの管と交換した（サイズ 8 からサイズ 6 に）。BiPAP による補助を行い、初めに 12/4 から 7/4 に下げて、同時に酸素補給療法を行った。後に、同日 BiPAP の設定を 8/4 に調節し、酸素補給療法を中止した。Day 51 に、本被験者は退院し、「呼吸努力の増加」は重篤の基準をもはや満たさなかったが、非重篤な有害事象（中等度で治験薬と恐らく関連なしと評価）として持続し、本報告時点では継続中と思われた。退院時指導は、夜間に BiPAP 補助を使用すること、及び酸素補給の使用は 1 L/分で 30 分以内とすることであった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸努力の増加」を中等度、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：無呼吸発作［MedDRA PT：無呼吸］、呼吸機能不全の増悪［MedDRA PT：呼吸不全］、激越［MedDRA PT：激越］

本被験者は以前、「水分／栄養経口摂取維持不能」及び「呼吸努力の増加」により本試験中に入院していた。「水分／栄養経口摂取維持不能」のため NG 管を挿入し、1 ヵ月後に交換した。本被験者は自宅でのこの NG 管による栄養補給に対し摂取良好であった。発現時の併用薬として、経鼻の塩化ナトリウム、シメチコン、hydromol、pansoral、イブプロフェン、及びパラセタモールがあった。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT、咳嗽介助、吸引、及び BiPAP を連日使用していた。前回のシャム処置から 10 日後、初回のシャム処置から 73 日後の Day 74 に、本被験者は自宅にて呼吸が停止した。酸素飽和度は 62%にまで悪化したため、親が吸引を行い、本被験者は病院に搬送された。到着時に胸部 X 線を実施し（結果の記載なし）、微生物学的／ウイルス学的

検査のため鼻汁を吸引した。ウイルス性疾患、分泌物増加、及び酸素飽和度低下と呼吸の悪化を伴う「無呼吸発作」の治療のため入院となった。鼻汁の検査の所見は RS ウイルス陰性、及び呼吸器検体の培養が陰性であった。本被験者に酸素を補給し、細菌感染の可能性に対してアモキシシリン／クラブラン酸を投与し、モルヒネを投与した。入院の後、本被験者はほとんど常に非侵襲的換気補助が続けられていた。さらに、栄養補給による誤嚥の懸念があったため、ボーラス栄養補給から持続的栄養補給に変更となった。同日、「無呼吸発作」の事象は消失したと思われた。Day 78 に、本被験者は退院してホスピスに移された。この施設で行った検査は呼吸仕事量増加を示し、右側の空気流入はまばらで動きが少なかった。

このとき、本被験者は 5～20 分以上 BiPAP 装置を外すことがほとんどできず、ボーラス栄養補給に耐えられなくなったため、持続的栄養補給を続けていた。前回のシャム処置から 14 日後、初回のシャム処置から 77 日後の Day 78 に、本被験者は激越の事象を鎮めるためにミダゾラム舌下錠を投与された。同日、「激越」の事象は消失したと思われた。ホスピスにいる間、本被験者の状態は緩徐に安定した。本被験者はモルヒネの継続投与で安定していたが、引き続き虚弱で、非侵襲的換気に依存していた。Day 92 に、本被験者は 24 時間体制の非侵襲的換気補助を要する終末ケアの計画が整い、ホスピスから退院となった。同日、「呼吸機能不全の増悪」は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「無呼吸発作」及び「呼吸機能不全の増悪」を重度、「激越」を中等度、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：少量の胃腸出血［MedDRA PT：胃腸出血］

本被験者は以前、「水分／栄養経口摂取維持不能」、「呼吸努力の増加」、「無呼吸発作」、及び「呼吸不全の増悪」により本試験中に入院していた。NG 管を用いて栄養補給を行っていた。本事象発現時の併用薬として、経鼻の塩化ナトリウム、シメチコン、Pansoral、イブプロフェン、モルヒネ、ミダゾラム、カルボマー、ヒプロメロース、Meroken New、クロトリマゾール、不特定のアミノ酸／不特定の脂肪／マルトデキストリン／ミネラル、パラセタモール、及びハチミツがあった。本事象発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT、咳嗽介助、吸引、及び BiPAP を連日使用していた。本被験者は Day 99 からホスピスに入院し、前回のシャム処置から 43 日後及び初回のシャム処置から 106 日後の Day 107 まで、症状管理及びレスパイトケアを受けた。このとき、本被験者に少量の胃腸出血が見られた。NG 管による栄養補給を行っている間、吸引物の検査が血液陽性であったため、およそ 5 mL のコーヒー残渣様の吸引物を除去した。本被験者は経腸栄養を 12 時間中止し、ラニチジン及び電解溶液の投与を開始した。同日、本被験者は、非重篤な口腔カンジダ症（軽度で治験薬と恐らく関連なしと評価）及び消化管刺激症状（中等度で治験薬と恐らく関連なしと評価）を発現した。口腔カンジダ症に対しナイスタチンを投与された。Day 108 に、本被験者は非重篤なカンジダ感染症（軽度で治験薬と恐らく関連なしと評価）を発現し、ミコナゾールを投与された。「少量の胃腸出血」の事象は同日消失したと思われた。「少量の胃腸出血」による治験薬に対する措置は取られなかった。非重篤なカンジダ感染症は Day 109 に消失したと思われた。

治験責任医師は、「少量の胃腸出血」を中等度、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼

者は、本事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：少量の胃腸出血［MedDRA PT：胃腸出血］

本被験者は以前、「水分／栄養経口摂取維持不能」、「呼吸努力の増加」、「無呼吸発作」、「呼吸不全の増悪」、及び「少量の胃腸出血」により本試験中に入院していた。NG 管を用いて栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、モルヒネ、ミダゾラム、ヒプロメロース、パラセタモール、クロトリマゾール、不特定のアミノ酸／不特定の脂肪／マルトデキストリン／ミネラル、経鼻の塩化ナトリウム、シメチコン、pansoral、イブプロフェン、カルボマー、Meroken New、及びハチミツがあった。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT、咳嗽介助、吸引、及び BiPAP を連日使用していた。前回のシャム処置から 46 日後及び初回のシャム処置から 109 日後の Day 110 に、本被験者は「少量の胃腸出血」を発現した。NG 管による栄養補給を行っている間、吸引物の検査が血液陽性であったため、コーヒー残渣様の吸引物を除去した。新たな薬剤の処方はなかった。NG 管による栄養補給は継続した。NG 管からのラニチジン投与は継続した。「少量の胃腸出血」は同日消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。Day 114 に、非重篤な口腔カンジダ症は消失したと思われた。Day 165 に、非重篤な消化管刺激症状は軽度にまで改善した。

治験責任医師は、「少量の胃腸出血」を中等度、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：胃腸出血［MedDRA PT：胃腸出血］、気道感染［MedDRA PT：気道感染］、右下葉虚脱［MedDRA PT：無気肺］

本被験者は以前、「水分／栄養経口摂取維持不能」、「呼吸努力の増加」、「無呼吸発作」、「呼吸不全の増悪」、及び「少量の胃腸出血」（2 回）により本試験中に入院していた。NG 管を用いて栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、経鼻の塩化ナトリウム、Pansoral、イブプロフェン、モルヒネ、ミダゾラム、カルボマー、ヒプロメロース、Meroken New、エンバク（Avena sativa）流エキス剤、不特定のアミノ酸／不特定の脂肪／マルトデキストリン／ミネラル、ジメチコン、ラニチジン、及びパラセタモールがあった。発現時の換気補助として、吸引及び BiPAP の連日使用、並びに徒手的胸部 PT 及び咳嗽介助の随時使用があった。前回のシャム処置から 47 日後及び初回のシャム処置から 229 日後の Day 230 に、本被験者はコーヒー残渣様の吸引物を吐き始め、興奮し、呼吸状態の悪化が認められた。本被験者はその後入院した。同日、非重篤な軽度の消化管刺激症状が非重篤な胃の刺激症状（中等度で治験薬と恐らく関連なしと評価）にまで悪化した。入院時、本被験者に、右肺下葉の虚脱及び黒い NG 吸引物の徴候が観察された。経腸栄養を中止し、ラニチジンの投与量を増やした。またスクラルファート、モルヒネ、ミダゾラム、Dioralyte、及びアジスロマイシンの投与を開始した。入院の最初の 24 時間、本被験者は、呼吸困難を管理するためにネブライザーで投与される食塩水及びサルブタモールなどのブレークスルー投薬治療の量を増やす必要があった。効果的な消化管吸収に関して懸念があったため、本被験者に 48 時間のシリンジポンプを開始した。Day 231 に、「胃腸出血」は消失したと思われ、経腸栄養を次の日再開した。Day 234 に、本被験者は抗生物質治療を完了し、聴診で肺野は正常であった。同日、「右

下葉虚脱」は消失したと思われた。「気道感染」は非重篤な有害事象（中等度で治験薬と恐らく関連なしと評価）にまで改善し、同日消失した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。Day 244 に、非重篤な心窩部不快感は軽度にまで改善した。

治験責任医師は、「気道感染」及び「右下葉虚脱」を重度、「胃腸出血」は中等度と評価した。すべての事象が治験薬と恐らく関連なしと評価された。治験依頼者は、本事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：気道感染［MedDRA PT：気道感染］

本被験者は以前、「水分／栄養経口摂取維持不能」、「呼吸努力の増加」、「無呼吸発作」、「呼吸不全の増悪」、「少量の胃腸出血」（2 回）、「胃腸出血」、「気道感染」、及び「右下葉虚脱」により本試験中に入院していた。NG 管を用いて栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、経鼻の塩化ナトリウム、Pansoral、イブプロフェン、モルヒネ、ミダゾラム、カルボマー、ヒプロメロース、Meroken New、エンバク（Avena sativa）流エキス剤、不特定のアミノ酸／不特定の脂肪／マルトデキストリン／ミネラル、ジメチコン、ラニチジン、パラセタモール、及びサルブタモールがあった。発現時の換気補助として、吸引及び BiPAP の連日使用、並びに徒手的胸部 PT 及び咳嗽介助の随時使用があった。前回のシャム処置から 65 日後及び初回のシャム処置から 247 日後の Day 248 に、本被験者は酸素飽和度が 92%まで低下し、呼吸器分泌物の量が増えて色が濃くなり（透明から黄色に）、さらに経腸経管栄養補給に耐えられず嘔吐していた。同日、非重篤な「心窩部不快感」は中等度にまで悪化した。本被験者は自宅で一般開業医によって評価され、気道感染であることがわかった。経腸栄養を一時中止し、治療としてアモキシシリン、臭化グリコピロニウム、スクラルファート、及び Dioralyte を投与した。呼吸管理としてサルブタモールと生理食塩水のネブライザー療法及び酸素補給療法を行った。Day 250 に、Dioralyte を中止し、経腸栄養を再開した。非重篤な「心窩部不快感」は軽度にまで改善し、報告の時点で継続したままであった。Day 255 に、本被験者は抗生物質による治療を完了し、「気道感染」は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「気道感染」を中等度、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：粘液栓［MedDRA PT：気管支分泌物貯留］、酸素飽和度の著しい低下［MedDRA PT：酸素飽和度低下］

本被験者は以前、「水分／栄養経口摂取維持不能」、「呼吸努力の増加」、「無呼吸発作」、「呼吸不全の増悪」、「少量の胃腸出血」（2 回）、「胃腸出血」、「気道感染」、及び「右下葉虚脱」により本試験中に入院していた。NG 管を用いて栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、経鼻の塩化ナトリウム、Pansoral、モルヒネ、ミダゾラム、カルボマー、ヒプロメロース、Meroken New、エンバク（Avena sativa）流エキス剤、不特定のアミノ酸／不特定の脂肪／マルトデキストリン／ミネラル、ジメチコン、ラニチジン、パラセタモール、モルヒネ、及び酸素があった。発現時の換気補助として、吸引及び BiPAP の連日使用、並びに徒手的胸部 PT 及び咳嗽介助の随時使用があった。前回のシャム処置から 102 日後及び初回のシャム処置から 247 日後の Day 285 に、本被験者はホスピスケアのため入院していたが、酸素飽和度が 25%まで低下し、明白な粘液栓により

無反応となった。本被験者に胸部叩打を施し、非侵襲的機械的換気の呼吸圧力の設定を上げ、口及び鼻咽頭の吸引を行った。報告によれば、吸引後に「中程度の」量の「水状の液体」が除去され、酸素飽和度が>90%にまで戻った。肺感染症のエビデンスの報告はなく、胸部 X 線その他の検査は実施されなかった。重要な蘇生術を行う必要があったため、本被験者を緊急治療室で診察した。肺感染症の予防としてアモキシシリンを 7 日間投与することとした。同日、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「粘液栓」及び「酸素飽和度の著しい低下」を重度、治験薬と恐らく関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：気管切開術後の気管擦過傷による出血［MedDRA PT：気管出血］（2 回）、体温上昇（AE 50 併発 SAE #1）［MedDRA PT：体温上昇］、酸素飽和度の急激な低下（AE 51 併発 SAE #1）［MedDRA PT：酸素飽和度低下］、全身感染症［MedDRA PT：全身性感染］、気管閉塞［MedDRA PT：気管閉塞］、心拍数の急激な低下［MedDRA PT：心拍数減少］

本被験者は以前、「水分／栄養経口摂取維持不能」、「呼吸努力の増加」、「無呼吸発作」、「呼吸不全の増悪」、「少量の胃腸出血」（2 回）、「胃腸出血」、「気道感染」、及び「右下葉虚脱」により本試験中に入院していた。NG 管を用いて栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、経鼻の塩化ナトリウム、Pansoral、モルヒネ、ミダゾラム、ラニチジン、パラセタモール、及び酸素があった。「気管切開術後の気管擦過傷による出血」、「体温上昇（AE 50 併発 SAE #1）」、「酸素飽和度の急激な低下（AE 51 併発 SAE #1）」、及び「全身感染症」の発現時の追加の併用薬として、不特定のアミノ酸／不特定の脂肪／マルトデキストリン／ミネラルがあった。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT、吸引、及び BiPAP の連日使用、並びに咳嗽介助の随時使用があった。Day 329 に、本被験者は気管切開術を受けるために入院した。手術は同日に行われ、長期の換気補助に適応となった。胸部 X 線は気管切開後の気胸がないと判断した。前回のシャム処置から 28 日後及び初回のシャム処置から 329 日後の Day 330 に、本被験者は、気管切開の吸引により血の混じった分泌物が見られ、体温は 37.8°C まで上昇した。治療としてパラセタモール及びアモキシシリンが投与され、緊急胸部 PT を受けた。Day 331 に、「気管擦過傷による出血」は消失したと思われた。

前回のシャム処置から 31 日後及び初回のシャム処置から 332 日後の Day 333 に、本被験者は、酸素飽和度が 70 台となり、気管切開の吸引で明らかな出血が生じた。非重篤な処置後の出血（軽度で治験薬と恐らく関連なしと評価）が報告され、同日、重篤な気管出血にまで悪化した。耳鼻咽喉科の評価では、挫傷から気管切開チューブの遠位置の気管壁までの出血及び外傷が認められ、出血は竜骨まで続いていた。処置として、気管切開の吸引を最長 5 cm に限定し、加湿を増やし、徒手的胸部 PT を行った。同日、「酸素飽和度の急激な低下（AE 51 併発 SAE #1）」は消失したと思われた。Day 335 に、「体温上昇（AE 50 併発 SAE #1）」及び「気管出血」は消失したと思われた。

前回のシャム処置から 36 日後及び初回のシャム処置から 337 日後の Day 338 に、本被験者は「全身感染症」を発現した。気管分泌物が増加し、体温が 39°C まで上昇し、酸素要求量が 4 L まで増加し、気管切開創の紅斑が観察された。臨床検査では、白血球数が 30,000 に増加し、好中球数が

27 に増加した（測定単位及び基準範囲の記載なし）。胸部 X 線は、右肺の上葉及び底部に斑状の硬化を示した。気管分泌物の培養は緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）陽性であり、血液培養及び鼻咽頭吸引物のポリメラーゼ連鎖反応検査は陰性の所見を示した。治療として、パラセタモール及びセフトリアキソンの投与、静注維持輸液の開始、気管切開チューブの交換、また必要に応じて非侵襲性陽圧換気の調節を行った。前回のシャム処置から 37 日後及び初回のシャム処置から 338 日後の Day 339 に、本被験者は、酸素飽和度低下及び徐脈（数値の記載なし）につながる「気管閉塞」を発現した。胸部 X 線によれば、中心性の気管支壁の軽度の肥厚があり、局所的な虚脱又は硬化は見られず、気管切開及び NG 管は満足できる適切な位置にあった。気管切開チューブを再度交換して 4.5 mm から 4.0 mm とし、その後、酸素供給及び心拍数が改善した。同日、「気管閉塞」は消失したと思われた。Day 342 に、「全身感染症」は消失したと思われた。

前回のシャム処置から 45 日後及び初回のシャム処置から 346 日後の Day 347 に、本被験者の心拍数が自然に 38 bpm まで減少した。この減少は、気管切開の吸引その他の処置と無関係であると評価された。酸素飽和度は 88%にまで低下し、本被験者は無反応となって青ざめ、四肢が冷たく感じられた。手によるバッグ加圧及び体位変換を用いて酸素供給を増やした後、本被験者の心拍数は回復した。本被験者は反応するようになり、顔色及び末梢体温は改善した。徐脈エピソードは副交感神経の刺激と多分関連ありと考えられた。同日、「心拍数の急激な低下」は消失したと思われた。本事象の後に 160 bpm の心拍数が報告され、吸引によって分泌物はわずかとなった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「酸素飽和度の急激な低下（AE 51 併発 SAE #1）」及び「気管切開術後の気管擦過傷による出血」（2 回目）、「気管閉塞」、及び「心拍数の急激な低下」を重度、「気管切開術後の気管擦過傷による出血」（初回）及び「全身感染症」を中等度、「体温上昇（AE 50 併発 SAE #1）」を軽度と評価した。すべての事象が治験薬と恐らく関連なしと評価された。治験依頼者は、本事象を治験薬と恐らく関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2018-5020
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
非重篤な注目すべき有害事象：疼痛［MedDRA PT：疼痛］
報告された重篤な有害事象：嚥下困難［MedDRA PT：嚥下障害］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人男子乳児で、「嚥下困難」により入院に至った重篤な有害事象及び「疼痛」の非重篤な注目すべき有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には呼吸補助筋の動員、筋緊張低下、及び胸郭変形があった。胃瘻管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回のシャム処置を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15、Day 29、及び Day 64 のシャム処置を受けた。

非重篤な注目すべき有害事象：疼痛［MedDRA PT：疼痛］

発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT を連日使用していた。初回のシャム処置の当日の Day 1 に、本被験者は疼痛を発現した。投薬前スクリーニング時のバイタルサインは、血圧 107/74 mmHg、脈拍数 159 bpm、呼吸数毎分 42 回、体温 36.7℃であった。その他の臨床情報は記載されなかった。治療としてパラセタモールを投与した。同日、疼痛の事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「疼痛」を軽度、治験薬と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象：嚥下困難［MedDRA PT：嚥下障害］

発現時点での併用薬は報告されなかった。発現時点での換気補助として、徒手的胸部 PT、咳嗽介助、及び吸引を毎日受けていた。前回のシャム処置から 25 日後及び初回のシャム処置から 88 日後の Day 89 に、本被験者は経口摂取中に誤嚥のエピソードが疑われたことにより入院した。本被験者は食事中に酸素飽和度が低下し（数値の記載なし）、吸引を必要とした。結果として、ミルクの摂取を一時中断する必要があった。身体診察では、多数の湿性ラ音が聴診で認められ、呼吸数は毎分 46 回であった。本被験者は嚥下困難と診断され、経鼻胃（NG）管を介して輸液ポンプによる低速での経腸栄養を施行した。Day 90 に、本被験者の喀痰培養は、セラチア・リクファシエンス（Serratia liquefaciens）及び緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）のコロニー形成を示し、咽頭スワブの培養はインフルエンザ菌（Haemophilus influenza）陽性であった。胸部 X 線で実質病変は認められなかった。造影剤による食道・胃・十二指腸の放射線学的検査は、胃食道逆流症を示した。臨床検査の数値は、白血球数 25,720（基準範囲：5800～15,300。測定単位の記載なし）、ヘマトクリット 34.9%（基準範囲：27%～32%）、血小板数 670,000（基準範囲：150,000～400,000。測定単位の記載なし）であった。本被験者に非侵襲的換気を開始し、治療として、アンピシリン

／スルバクタム、シプロフロキサシン、オメプラゾール、パラセタモール、ブデソニド、及びプロバイオティクスを投与した。本被験者は改善し、呼吸器分泌物が減少して体重が増えた。Day 101 に、本被験者は NG 管を留置した状態で退院した。本事象は非重篤な嚥下困難（中等度で治験薬と関連なしと評価）として持続し、報告の時点で継続していると思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「嚥下困難」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2018-5105
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
非重篤な注目すべき有害事象：来院時診断発熱（最高体温 37.6 度）［MedDRA PT：発熱］、来院時診断発熱（最高体温 39.4 度）［MedDRA PT：発熱］
報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］、カンジダ・アルビカンス敗血症：［MedDRA PT：カンジダ性敗血症］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人男子乳児で、「来院時診断発熱（最高体温 37.6 度）」及び「来院時診断発熱（最高体温 39.4 度）」の非重篤な注目すべき有害事象、並びに医学的に重要な「急性呼吸不全」及び「カンジダ性敗血症」により入院の必要な重篤な有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴には筋緊張低下、呼吸補助筋の動員、関節拘縮、胸郭変形、嚥下困難、上気道感染、及び四肢脱力があった。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Day 1 に初回のシャム処置を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、それぞれ Day 15、Day 29、及び Day 64 のシャム処置を受けた。

非重篤な注目すべき有害事象：来院時診断発熱（最高体温 37.6 度）［MedDRA PT：発熱］

発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT、咳嗽介助、及び吸引の連日使用があった。前回のシャム処置当日及び初回のシャム処置から 28 日後の Day 29 に、本被験者は発熱をきたした。本被験者の体温は来院時に 36.3°C（初回投与前）～37.6°C であった。治療薬としてパラセタモールを投与した。同日、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「来院時診断発熱（最高体温 37.6 度）」を軽度、治験薬と多分関連ありと評価した。

非重篤な注目すべき有害事象：来院時診断発熱（最高体温 39.4 度）［MedDRA PT：発熱］

発現時の併用薬は報告されなかった。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT、咳嗽介助、及び吸引の連日使用、並びに BiPAP の随時使用があった。前回のシャム処置の翌日及び初回のシャム処置から 64 日後の Day 65 に、本被験者は発熱をきたした。本被験者の体温は来院時に 39.4°C であった。治療薬としてパラセタモールを投与した。同日、本事象は消失したと思われた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「来院時診断発熱（最高体温 39.4°C）」を軽度で、治験薬と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象：急性呼吸不全［MedDRA PT：急性呼吸不全］、カンジダ・アルビカ

ンス敗血症：［MedDRA PT：カンジダ性敗血症］

発現時の併用薬は報告されなかった。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT、咳嗽介助、及び吸引の連日使用、並びに BiPAP の随時使用があった。入院前の Day 114 に、本被験者は呼吸窮迫をきたし、室内空気吸入下で酸素飽和度 92%～93%となった。本被験者は在宅人工呼吸器を装着したが効果は限られた。本被験者の容態が次第に悪化したため、救急科に搬送された。胸部 X 線で両肺上葉の実質の硬化が認められ、右側は一層明白であった。入院時、本被験者は非侵襲的換気補助（NIV）中に肋間及び心窩部陥没を認める頻呼吸をきたし、聴診で散漫な大水泡音を認めた。酸素飽和度は 91%であった。前回のシャム処置から 51 日後及び初回のシャム処置から 114 日後の Day 115 に、本被験者は急性呼吸不全をきたし始めた。身体診察及び診断検査の所見、並びに臨床検査の結果は記載されなかった。本被験者は本事象に対して治療を受けたが詳細不明であった。Day 118 に、本被験者の容態が悪化し、挿管されて集中治療室に移された。Day 121 に、本被験者は機械的換気から外され、NIV に戻った。同日、喀痰培養で緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）の発育を認めた。Day 124 に、血液培養でスタフィロコッカス・ヘモリチカス（Staphylococcus haemolyticus）の発育を認めた。Day 158 に、本被験者は敗血症を発症し、血液培養はカンジダ・アルビカンス（Candida albicans）陽性であった。治療薬としてバンコマイシン、メロペネム、ピペラシリン／タゾバクタムを投与し、カスポファンギンによる抗真菌療法を行った。Day 176 に、「カンジダ・アルビカンス敗血症」は消失したと思われた。Day 177 に、嚥下困難及び胃食道逆流症のため胃瘻管留置及び Nissen 胃底ひだ形成を実施した。Day 180 に、再度実施した気管支吸引液の培養は緑膿菌（P. aeruginosa）陽性となり、本被験者は炎症反応指数が上昇し、発熱した。本被験者にセフタジジムを投与し、良い反応を得た。本被験者は徐々に NIV 呼吸補助から外され、呼吸仕事量増大の兆候はなかった。Day 188 に、本被験者は退院し、「急性呼吸不全」は消失したと思われた。本事象の結果として治験薬を一時的に中断し、396443 CS11 試験実施計画書に移行した後に再開した。

治験責任医師は、「急性呼吸不全」及び「カンジダ・アルビカンス敗血症」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象であると評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2018-5236
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
報告された重篤な有害事象: 流涎症［MedDRA PT：流涎過多］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の脊髄性筋萎縮症の白人男子乳児で、「流涎症」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射又はシャム処置を受ける。病歴として、上気道感染、嚥下困難、関節拘縮、筋緊張低下、胸郭変形、呼吸補助筋の動員、及び先天性母斑があった。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT、咳嗽介助、及び吸引の連日使用、並びに BiPAP の随時使用があった。

本被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に初回のシャム処置を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、それぞれ Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 のシャム処置を受けた。

前回のシャム処置から 99 日後及び初回のシャム処置から 281 日後の Day 282 に、本被験者は吐き戻し及び流涎過多により救急科を受診した。報告によると、数日前に本被験者は、流動食の摂取は良好であったものの、経腸栄養に不耐性を示した（さらなる詳細の記載なし）。これは夜間に咳嗽、悪心、及びミルクと唾液の嘔吐と一緒に生じ、しばしば酸素飽和度低下を伴った。悪心及び吐き戻しはまた、日中に飲水によっても生じ、いずれも食後すぐと食後しばらくたってからの両方で生じた。嘔吐を引き起こす過流涎のエピソードがあったが、胃瘻ボタンに問題はなく、便通は規則的であった。Day 283 に、本被験者は入院となり、経腸栄養を一時中断して静注による水分補給を開始した。身体的診察の結果は、不規則呼吸を除き正常であった。本被験者の胸部 X 線及び血液検査の結果に特記すべきことはなく、尿及び便検体は感染に対して陰性であった。胃十二指腸 X 線単純造影の結果、仰臥位でもトレンデレンブルグ体位でも胃食道逆流は認められなかった。胃充満期の胃十二指腸の通過は速やかであり、十分な胃充満ができなかった。十二指腸の形態学的・機能的外観は正常であった。経腸栄養を徐々に再開するとともに、点滴静注を徐々に減らした。本被験者にエソメプラゾールを 1 日 1 回投与し、過流涎に対し臭化イプラトロピウムを投与した。Day 294 に、本事象は消失したと思われ、予定されたシャム処置のため入院を継続した。Day 295 に、換気補助として、徒手的胸部 PT、咳嗽介助、吸引、及び BiPAP の連日使用があった。Day 296 に、本被験者は退院した。本被験者は経口・経腸栄養を受け入れた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「流涎症」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象であると評価された。

治験実施計画書 ID：　ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：　2018-5385
生年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 女性

登録日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
重篤な有害事象: 緑膿菌肺炎 [MedDRA PT: シュードモナス菌性肺炎]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢の白人女児で、医学的に重要な、生死にかかわる「緑膿菌肺炎」の入院を必要とする重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は関節拘縮、筋緊張低下、臍ヘルニア、胸郭変形、及び呼吸補助筋の動員であった。発症時の併用薬は、アモキシシリンであった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、咳介助、吸引、及び BiPAP であった。.

本試験の被験者には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に初回のシャム処置を行い、Day 15、29、64、183 及び 302 のシャム処置は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

Day 106、被験者は非重篤な発熱（中等度、治験薬との関連なしと評価）を発症。Day 107、直前のシャム処置から 43 日後、初回シャム処置から 106 日後に、発熱、酸素飽和度低下、咳嗽、及び分泌物増加の症状を発現した。入院前、診療所を受診した際に、左下葉の分泌物及び粗い呼吸音が認められた。喀痰検体に緑膿菌の大量増殖が認められた。胸部 X 線では硬化は認められなかった。アモキシシリン及びクラブラン酸の投与が開始され、翌日に PT と集学的評価のための入院が予定された。帰宅後、酸素飽和度が低下し、顔色が変化したが、咳介助により改善した。BiPAP 及び酸素補給を開始した。同日、非重篤な発熱は回復したと判断された。Day 108、被検者は入院した。胸部 X 線において、右肺の硬化が認められ、鼻咽頭吸引物は、ライノウイルス陽性であった。入院時、頻繁な PT 及び咳介助を行い、睡眠時には BiPAP が装着された。Day 111、さらなる管理のため他院の小児病棟に転院となった。睡眠検査を実施（結果不明）し、それに応じて BiPAP の設定を調整した。Day 128 に再度採取した喀痰検体では、緑膿菌の中等量の増殖が認められたが Day 137 の鼻咽頭吸引物では、緑膿菌の増殖は少量であった。事象に対し、セフタジジム、アミカシン、サルブタモール、シプロフロキサシン、アモキシシリン、及びクラブラン酸による治療が行われた。 Day 158、事象は回復したと判断され、被験者は退院となった。追加された治療薬は、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、コレカルシフェロール、コリスチメタン酸ナトリウム、グリセロ燐酸マグネシウム、及び塩化ナトリウムであった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「緑膿菌肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B
被験者 ID： 2019-5031
生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 男性
登録日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
重篤な有害事象: ライノウイルスによる急性気管支炎 [MedDRA PT: ウイルス性気管支炎]、気管支炎 [MedDRA PT: 気管支炎]、チアノーゼを伴う無呼吸[MedDRA PT: 無呼吸]、ウイルス性肺炎 [MedDRA PT: ウイルス性肺炎]、発熱[MedDRA PT: 発熱]、ライノウイルスによる急性気管支炎 [MedDRA PT: ウイルス性気管支炎]、誤嚥性肺炎 [MedDRA PT: 誤嚥性肺炎], 敗血症[MedDRA PT: 敗血症], 右足の血栓症 [MedDRA PT: 血栓症], 左足の血栓症[MedDRA PT: 血栓症], 栄養補給チューブの詰まりによる栄養補給困難 [MedDRA PT: 栄養補給チューブ合併症]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢の白人男児で、入院を必要とした重篤な有害事象の「ライノウイルスによる急性気管支炎」、「気管支炎」、「チアノーゼを伴う無呼吸」、「ウイルス性肺炎」、「発熱」、「ライノウイルスによる急性気管支炎」、「誤嚥性肺炎」、「敗血症」、「栄養補給チューブの詰まりによる栄養補給困難」、及び医学的に重要な重篤な有害事象の「右足の血栓症」、並びに「左足の血栓症」に関する定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は発熱、上気道感染、新生児呼吸窮迫症候群、臍ヘルニア、筋緊張低下、及び関節拘縮（股関節と膝関節）であった。

本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に ISIS 396443 の初回投与を受けた。ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

重篤な有害事象: ライノウイルスによる急性気管支炎 [MedDRA PT: ウイルス性気管支炎]

発症時に使用していた併用薬は EMLA 及びコレカルシフェロールであった。発症時の換気補助は不要であった。Day 17、被験者は、非重篤なウイルス性気管支炎（中等度、治験薬との関連なし）を発現した。被験者は通常より疲労が観察された。Day 19、ISIS 396443 の直近の投与から 5 日後、初回投与から 18 日後に、気道感染及びウイルス性気管支炎の悪化により入院となった。被験者は上気道感染を発現し 37.8°C の発熱を呈した。翌朝、熱が 38.8°C に上昇したため、救急車で病院に運ばれ加療のため入院となった。バイタルサインは、体温 38.6°C、脈拍 175bpm、呼吸数 66 回/分であった。酸素飽和度は 98%であった。聴診時、両肺に痰貯留音を認めたが、閉塞所見も明確な吸気時断続性ラ音も認められなかった。胸部 X 線において、左肺下葉の無気肺が明らかとなった。RS ウイルス及びインフルエンザ検出のためのウイルスパネルの結果は陰性であったが、ライノウイルス陽性であることが判明した。セフォタキシム及びパラセタモールによる治療を行い、等張液吸入投与を行った。翌日までに平熱となり、改善が認められた。呼吸数は約 60 回/分であった。しかし、両親によると、この呼吸数は被験者にとっては普通であり、両親は喘鳴が減っていると感じた。血液ガス及び飽和度は正常であった（詳細不明）。被検者は、入院中に

Pallone ボールを用いた呼吸訓練を受けた。Pallone ボールは自宅用にも処方された。Day 22、ライノウイルスによる急性気管支炎との最終診断を受けて退院となった。同日、「ライノウイルスによる急性気管支炎」は重篤基準には合致しなくなったものの、非重篤な有害事象として持続し、Day 31 に回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「ライノウイルスによる急性気管支炎」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: 気管支炎 [MedDRA PT: 気管支炎]、チアノーゼを伴う無呼吸[MedDRA PT: 無呼吸]、ウイルス肺炎 [MedDRA PT: ウイルス性肺炎]

被験者は、本試験中に「ライノウイルスによる急性気管支炎」による入院歴がある。発症時の併用薬は EMLA、コレカルシフェロール、及びパリビズマブであった。発症時の換気補助は、毎日の咳介助、及び吸引であったが Day 56 からは、1 日 1 時間の持続的気道陽圧（CPAP）を開始した。Day 82、直近の ISIS 396443 投与から 17 日後、初回投与から 81 日後に、3～4 日間の非重篤な栄養補給困難（軽度、関連なしと評価）、呼吸障害、及び気道分泌物の増加により病院を受診した。栄養補給を補助するため、経鼻胃（NG）管を留置し、呼吸を補助するため等張液を吸入投与した。緊急室の退室準備を進めている間に、被験者はアノーゼ性無呼吸のエピソードを発現したが、同日回復し、その後精査のため入院となった。検査では、ライノウイルス陽性で、感染により、Day 83 に予定していた胃瘻造設術は延期された。非重篤な栄養補給困難は、Day 82 に回復した。入院中、食物摂取量を、及び補助的な静脈内投与を徐々に増やした。Day 84、より頻繁な CPAP 補助が必要となった。二酸化炭素分圧濃度の増加が認められ（詳細不明）、酸素飽和度は 90%であった。Day 85 に、ウイルス肺炎のため入院延長となった。胸部 X 線において、肺炎を示す左肺門周囲の硬化が確認された。体温は 38°C で発熱しており、C-反応性タンパク（CRP）は 27 とわずかに上昇していた（参照範囲、及び測定単位不明）。定期的吸入、CPAP/BiPAP の間欠的使用、咳介助、吸引、及びアセチルシステインと Ventolin（アルブテロール）吸入後の理学療法士による痰の移動と合わせてセフォタキシム及びアモキシシリン三水和物の IV 投与、による治療を行った。さほど困難ではない中心静脈カテーテル（CVC）の留置をしたが、その直後に被検者は白目をむいてぐったりした。本エピソードは麻酔に関連した血管迷走神経反応の可能性があった。Day 88、NG 管に逆流がなく、栄養供給を試みた際に被験者が白目をむいたため、両親は疼痛の兆候と解釈した。経管栄養を中止し、新たな管を留置して X 線で確認した。その後、経管栄養を徐々に増やしたところ、被験者は忍容できた。呼吸も、入院期間中に徐々に改善した。Day 91 に「ウイルス肺炎」は回復したと判断された。Day 93、男児は別の非重篤な乳児・小児期早期の哺育障害（中等度、治験薬との関連なしと評価）を発現し、胃瘻（G）管を留置するまで経管栄養による補助のため看護施設に退院となった。退院時指導は、等張液吸入の継続使用、アセチルシステインの頓用、及び残り 3 日間のアモキシシリン/クラブラン酸投与であった。Day 93、「気管支炎」は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。本報告時点において、非重篤な乳児・小児期早期の哺育障害は継続中とされた。

治験責任医師は、「気管支炎」、「チアノーゼを伴う無呼吸」及び「ウイルス肺炎」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報

告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: 発熱[MedDRA PT:　発熱]

被験者は、本試験において過去に「ライノウイルスによる急性気管支炎」、「気管支炎」、「ウイルス肺炎」、及び「チアノーゼを伴う無呼吸」による入院歴があった。Day 154、栄養供給のため、G 管を挿入した。発症時の併用薬は、EMLA、コレカルシフェロール、アセチルシステイン、及びサルブタモール、セチリジン、及び塩化ナトリウムであった。発症時の換気補助は、分泌物の移動のために 1 日 1 回の CPAP の併用を含む咳介助、及び吸引を毎日行い、夜間、及び日中は必要に応じて BiPAP を装着した。Day 164、ISIS 396443 の直前の投与から 99 日後で初回投与から 163 日後に、被験者は呼吸、酸素飽和度の問題を伴い高熱を発現した（体温不明）。さらに 1 回、嘔吐も見られた。被験者の両親は被検者が誤嚥したのかわからなかったが、カフマシーンモードを使用した。被験者は疲労しており気力低下が認められた。救急科に到着後すぐに BiPAP を開始した。被験者の酸素飽和度は 90%～97%であり、呼吸パターンは通常より不規則であった。身体検査では、両肺に不連続な痰がからんだような断続性ラ音を伴う均等な呼吸、及び努力性呼吸が認められた。胃瘻チューブの挿入箇所に赤みと漏れがあり、包帯に数か所染みがついていた。臨床検査では、CRP 27、白血球数 30、pH 7.45、塩基過剰 -3.5 及び二酸化炭素分圧 3.78 （参照範囲、及び測定単位は不明）であった。胸部 X 線では左肺の肺門の高さに小さな陰影が新たに増えていたことが示された。被験者はその後、小児 ICU に入院した。Day 165 に被験者は無熱で（体温不明）、呼吸はベースライン時に戻った。臨床検査では CRP は 82 であった。Day 166 にも被検者は継続して無熱であった（体温不明）。CRP は 42 に低下した。セフォタキシム、及びアモキシシリンを投与した。胃瘻チューブの挿入箇所の周りはわずかに赤みがかかっており漏れが生じていた。痛みの徴候はなく、触診では膿瘍を示す所見は認められなかった。Day 167、被験者は退院し、事象は消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「発熱」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: ライノウイルスによる急性気管支炎 [MedDRA PT: ウイルス性気管支炎]

被験者は、本試験において過去に「ライノウイルスによる急性気管支炎」、「気管支炎」、「ウイルス肺炎」、「チアノーゼを伴う無呼吸」、及び「発熱」による入院歴があった。胃瘻管を用いて栄養補給をしていた。発症時の併用薬は EMLA、コレカルシフェロール、アセチルシステイン、サルブタモール、セチリジン、及び塩化ナトリウムであった。発現時の換気補助は、毎日の咳介助、分泌物の移動のための 1 日 1 回の CPAP、及び吸引であった。Day 176、直近の ISIS 396443 投与の 111 日後、初回 ISIS 396443 投与の 175 日後、被検者は発熱（体温不明）、粘液産生増加を呈した。被験者は自宅で酸素飽和度低下を発現し、BiPAP の連続的使用が必要となった。その後、入院となった。胸部 X 線では、前回の検査と同じく、左肺の広い範囲に高密度化が複数認められ、右肺尖部に新たな高密度化が示された。臨床検査では CRP < 5（単位、及び参照範囲不明）であった。検査ではライノウイルス陽性反応であった。被験者に IV 補液、及びパラセタモールを投与した。Day 178、酸素飽和度良好な状態で退院し、BiPAP 持続は不要であった。同日、事象は回復したと判断された。入院記録によると、退院時診断は、ライノウイルスによる急性気管支炎であった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は､｢ライノウイルスによる急性気管支炎｣を重度､治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: 誤嚥性肺炎 [MedDRA PT: 誤嚥性肺炎]

被験者は、本試験において過去に「ライノウイルスによる急性気管支炎」､「気管支炎」､「ウイルス肺炎」､「チアノーゼを伴う無呼吸」､「発熱」､及び「ライノウイルスによる急性気管支炎」による入院歴があった。胃瘻管を用いて栄養補給をしていた。発症時の併用薬は、EMLA、コレカルシフェロール、ランソプラゾール、及びセチリジンであった。発現時の換気補助は、咳介助、BiPAP、及び吸引の連日使用であった。入院前に被験者は分泌物が増加し、口腔内吸引を開始した。被験者は栄養補給時に時折、嘔吐し、不機嫌で、苦痛を感じており、胃瘻管からの栄養補給を忍容できなかった。これらの症状はおそらく胃食道逆流、及び吐き戻しによるものと考えられた。ラチニジン、及びランソプラゾールを投与したが、改善しなかった。Day 195、直近の ISIS 396443 投与の 12 日後、初回 ISIS 396443 投与の 194 日後に、被験者は誤嚥性肺炎を発現して来院した。身体検査では、触診時に腹部の圧痛が認められ、腸音は弱かった。胃瘻管部位に刺激は認められなかった。肺音の聴診では、わずかに「濁った」呼吸音がしたが、明らかな低音性連続性ラ音は認められなかった。臨床検査は、CRP 26 （参照範囲、及び測定単位記載なし）であった。胸部 X 線で左肺の浸潤所見があった。水分補給のために補液を IV 投与し、完全非経口栄養法を開始した。唾液の分泌を減らすために、セフトリアキソン、セフォタキシム、及びヒヨスチンを投与した。呼吸療法はアセチルシステイン、及びサルブタモール吸引と塩化ナトリウム投与であった。Day 203 に被検者はレスパイトケアのために退院、｢誤嚥性肺炎｣は非重篤な有害事象（軽度、治験薬との関連なしと評価）として継続していたが、Day 207 に消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、｢誤嚥性肺炎｣を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：敗血症[MedDRA PT: 敗血症]、右脚の血栓症 [MedDRA PT: 血栓症]、左脚の血栓症[MedDRA PT: 血栓症]、栄養補給チューブの詰まりによる栄養補給困難 [MedDRA PT: 栄養補給チューブ合併症]

被験者は、本試験において過去に「ライノウイルスによる急性気管支炎」､「気管支炎」､「ウイルス肺炎」､「チアノーゼを伴う無呼吸」､「発熱」､「ライノウイルスによる急性気管支炎」､及び「誤嚥性肺炎」による入院歴があった。胃瘻管を用いて栄養補給をしていた。発症時の併用薬は､EMLA、コレカルシフェロール、アセチルシステイン、サルブタモール、セチリジン、塩化ナトリウム、ランソプラゾール、トリメトプリム/スルファメトキサゾール、及びオンダンセトロンであった。発現時の換気補助は、咳介助、BiPAP、及び吸引の連日使用であった。Day 221、 被検者は発熱を繰り返し（体温不明）､長期療養施設で入院の 2 日前までセフォタキシム投与を受けていたと報告された。Day 230、直近の ISIS 396443 投与から 47 日後、初回 ISIS 396443 投与から 229 日後、被験者は左脚の周囲の膨張のため来院した。体温は 37.9°C であった。身体検査における触診では、腹部は柔らかく、膨張及び圧痛はなく、聴診では両肺に肺胞性呼吸音を認めたが、喘鳴、及び低音性連続性ラ音はなかった。臨床検査は CRP 116（参照範囲、及び測定単位の記載なし）であっ

た。 被検者は完全非経口栄養下にあり、中心静脈カテーテル（CVC）でブドウ糖を投与した。超音波検査で外腸/総腸骨右大腿静脈の中心静脈カテーテルに血栓が認められたが、下大静脈には認められなかった。血液培養ではエンテロコッカス - フェカーリスに陽性反応を示し、尿検査では尿道細菌が増殖した。末梢静脈ルートのアクセスが得られたため、CVC を外した。治療薬は、イミペネム/シラスタチン、及びダルテパリンであった。腸球菌はアンピシリン、及びイミペネムに耐性があることが示唆されたため、バンコマイシンに変更したところ、被験者は直ちに「レッドマン症候群」を発現した。その後、バンコマイシンをリネゾリドに変更したところ被検者は徐々に回復し、CRP は前回の半分の値に下がった（数値不明）。Day 232 に J チューブを留置したところ被験者の経腸栄養補給と合わせてうまく使えたため、栄養補給を段階的に増やした。Day 233 に被験者は退院してレスパイトケアに移り、そこで投薬を完了することとした。Day 241、「敗血症」は消失したと考えられた。Day 244、直近の ISIS 396443 投与から 61 日後、初回 ISIS 396443 投与から 243 日後に被験者は左脚に血栓を発現したが、原因は不明であった。J チューブが曲がったため嘔吐し、何度か試みたがチューブの開通を維持することはできなかった。精密検査をするために被験者は病院に再入院した。臨床検査では CRP <5 であった。血栓症のリスクはあったが、J チューブ、及び中心静脈栄養用皮下埋め込み式ポートを確立した。スルファメトキサゾール/トリメトプリム、及びオンダンセトロンを追加投与した。Day 252、直近の ISIS 396443 投与から 69 日後、初回 ISIS 396443 投与から 251 日後に、胃管の詰まりによる栄養補給困難となった。臨床的な詳細は不明である。Day 272 に被験者は退院し、外来のスケジュールが組まれた。同日、「胃管の詰まりによる栄養補給困難」は消失したと考えられた。血栓症（両脚）は重篤な有害事象の基準を満たさなくなったが、非重篤な有害事象（中等度、及び治験薬との関連なしと評価）として、本報告時にも継続していた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「敗血症」、「右脚の血栓症」、「左脚の血栓症」、及び「胃管の詰まりによる栄養補給困難」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2019-5036
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性
登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
重篤な有害事象：粘液栓［MedDRA PT：気管支分泌物貯留］、呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、肺炎[MedDRA PT：肺炎］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした ISIS 396443 髄腔内投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験において、組み入れた脊髄性筋萎縮症を有する[redacted]ヵ月齢白人男児で、医学的に重要で、入院が必要となった重篤な有害事象の「呼吸不全」、及び「肺炎」、並びに生死に関わる重篤な有害事象の「粘液栓」が定期報告された。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183 及び 302 に、ISIS 396443 12 mg の相当用量の LP 注射又はシャム処置のいずれかを受ける。病歴は、ラ音、便秘、筋力低下、関節拘縮、血管腫、呼吸補助筋の動員、運動機能発達遅延、及び筋緊張低下であった。「呼吸不全」、及び「粘液栓」発現時の併用薬は詳細不明のビタミン D、ラクツロース、アモキシシリン、及びパラセタモールであった。「呼吸不全」、及び「粘液栓」発現時の換気補助は毎日の咳介助、及び吸引であった。

本被験者は初回シャム処置（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29、Day 64 のシャム処置をそれぞれ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

Day 36 に被験者は非重篤な「発熱」（体温不明、軽度、治験薬との関連なしと判断）を発現し、パラセタモールを投与した。Day 37 に、非重篤な「肺炎」（軽度、治験薬との関連なしと判断）を発現、同日、アモキシシリン投与を開始した。Day 39、非重篤な「発熱」は消失した。Day 43、直近のシャム処置 14 日後、初回シャム処置の 42 日後に、「肺炎」が悪化、重篤な「呼吸不全」となり「粘液栓」を併発し、被験者は入院した。対照処置のための来院時、粘液増加を伴い喘鳴を発現した。咳介助中に被験者の呼吸が止まった。10 秒間の心肺蘇生の後、被験者は呼吸をはじめた。被験者を直ちに集中治療室（ICU）に搬送した。胸部 X 線で肺浸潤の進展が示唆され、セフォタキシム、及びサルブタモールを投与した。同日「粘液栓」は消失した。体重増加が停滞し、栄養補給の問題も示唆されたため、栄養士に相談した。被験者は退院（日にち不明）、長期療養施設に移り、ほぼ 1 ヵ月入所した。被験者は、胃瘻造設のために Day 78 から Day 81 まで再度入院し、フォローアップケアのために急性期医療施設に移った。

Day 97、直近のシャム処置から 32 日後、初回シャム処置から 96 日後に、粘液増加、発熱（体温不明）、及び頻呼吸などの呼吸関連の問題の継続により、被験者は再び緊急治療室に搬送され、小児集中治療室に入院した。CRP は 29（測定単位、及び標準範囲不明）であった。胸部 X 線では、右肺の右上葉に無気肺の所見があった。被験者は再度、「肺炎」と診断された。「肺炎」発現時の併用薬は、詳細不明のビタミン D、ラクツロース及びパラセタモールであった。被験者にセフォタキシム、及びアモキシシリン/クラブラン酸を投与、さらに生理食塩水の吸引を頻回に行った。投与後、被験者の状態は速やかに安定し、無熱となった。Day 98 に、被験者は通常の小児病棟に移された。BiPAP の圧力設定を 11 から 13（測定単位不明）に増強したが、その他の呼吸補助は必要ではなかった。聴診では、 両肺の呼吸音は等しく、無気肺は寛解したと考えられた。両肺野で粘液は増加しており、被検者は詳細不明の不快感を訴えた。パラセタモール、及びアルブ

テロール投与を追加した。酸素飽和度が長時間低く、85%まで下がった。被験者はその後、Day 101に来院時よりも悪い状態で退院したが、その悪化は、基礎疾患によるものか、「感冒」によるものか判断できなかった。アモキシシリン/クラブラン酸投与を継続した。Day 102、被験者は呼吸不全が継続していたため再入院した。粘液栓が繰り返し起こっており、一時的ではあるが酸素飽和度の低下（数値不明）が複数回発現するなど呼吸機能に著しい影響があったことが示唆された。臨床症状の悪化は恐らくシュードモナス感染によるものと考えられ、シプロフロキサシンを投与した。詳細不明のカフマシーン、及び吸入（主に生理食塩水）を治療に加えた。被験者はBiPAPをほぼ終日装着していた。Day 104、「肺炎」は消失したと考えられた。Day 112、被験者は非重篤な「気管支炎」（軽度、治験薬との関連なし）を発現したが、シプロフロキサシンを投与し、Day 122に消失した。Day 127、粘液、及び呼吸の問題は継続していたが、被験者の状態はより安定したと考えられ、退院して自宅に戻った。同日、「呼吸不全」は重篤な有害事象に該当しなくなり、非重篤な「呼吸不全」（重度、治験薬との関連なし）として継続した。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「呼吸不全」、「粘液栓」及び「肺炎」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B
被験者 ID： 2019-5108
生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 男性
登録日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
非重篤な注目すべき有害事象: 発熱[MedDRA PT: 発熱]
重篤な有害事象: 再発性無呼吸 [MedDRA PT: 無呼吸]、再発性粘液栓[MedDRA PT: 気管支分泌物貯留]、低酸素性心停止 [MedDRA PT: 心停止]、ライノウイルス感染[MedDRA PT: ライノウイルス感染] 、高熱 [MedDRA PT: 発熱]、呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]、 呼吸停止 [MedDRA PT: 呼吸停止]、粘液栓[MedDRA PT: 気管支分泌物貯留]、呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]、呼吸停止 [MedDRA PT: 呼吸停止]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する[redacted]ヵ月齢の白人男児で、非重篤な注目すべき有害事象の「発熱」、入院を必要とした重篤な有害事象の「再発性粘液栓」、「ライノウイルス感染」、「高熱」、「呼吸停止」(2 件)、「呼吸不全」、「粘液栓」、「呼吸不全」、及び生死にかかわる重篤な有害事象の「再発性無呼吸」、「低酸素性心停止」に関する定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は、体重減少、発熱、ラ音、便秘、筋力低下、関節拘縮、血管腫、嘔吐、口腔カンジダ症、及び呼吸補助筋の動員であった。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日の Day1 に ISIS 396443 初回注射を行った。Day 15、Day 29、Day64 の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、及び 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に行った。

非重篤な注目すべき有害事象：発熱[MedDRA PT: 発熱]

発現時の併用薬は、ナイスタチン、ラクチュロース、オメプラゾール、EMLA、及び詳細不明のビタミン D であった。発現時の換気補助として咳介助を毎日行った。ISIS 396443 初回投与日である Day 1 に被験者は発熱し、パラセタモールを投与した。被験者の体温は 37.6°C （ISIS 396443 初回投与前)から 38.3°C の範囲であった。Day 2 に本事象は消失したと考えられた。本事象に対して治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「発熱」を軽度、治験薬とたぶん関連ありと評価した。

重篤な有害事象：再発性無呼吸 [MedDRA PT: 無呼吸]、再発性粘液栓[MedDRA PT: 気管支分泌物貯留]、低酸素性心停止 [MedDRA PT：心停止]、ライノウイルス感染[MedDRA PT: ライノウイルス感染]

発現時の併用薬は、ナイスタチン、ラクチュロース、オメプラゾール、EMLA、及び詳細不明のビタミン D であった。 発現時の換気補助として、毎日の咳介助、及び必要に応じて吸引を行った。Day 18 に栄養補給のために胃瘻管を造設した。Day 40、ISIS 396443 の直近投与から 10 日後、ISIS 396443 の初回投与から 39 日後、被験者に無気肺のエピソードが発現、さらに気道に粘液が認められ不機嫌であった。同日、被験者は入院した。身体検査では、実質的な肋骨陥没を伴う軽度の頻呼吸、両肺野の粘液性ラ音、さらに酸素 6 L で酸素飽和度が 100%であることが示され

た。38.7℃の発熱を認めた。血液ガス分析では、乳酸 1.2、 pH 7.4、炭酸ガス分圧 (pCO2) 5.54 [sic] であった。臨床検査は C 反応性蛋白 (CRP) 2.4 、白血球数 12.6 （測定単位及び参照範囲不明）であった。血液培養ではアクチノマイセスに陽性（検体の汚染が疑われる）、及びウイルス検査ではライノウイルス陰性であった。被験者は、当初は 35%酸素濃度で鼻カニューレを装着していたが、忍容できる程度で減らし、粘液を分散させるために塩化ナトリウム吸入を用いて咳介助を継続した。Day 43 に、多量の粘液分泌があったものの問題とはならず、酸素飽和度は 100%であった。セフォタキシム静脈内投与、酸素療法、及びトリメトプリム投与を行った。Day44 に、被験者はジフテリア・破傷風・無菌性百日咳ワクチン、及び肺炎球菌ワクチンの予防接種を受けた。

Day 46、直近の ISIS 396443 から 16 日後、初回 ISIS396443 投与から 45 日後に、被験者の気道の洗浄時に、被験者の呼吸が止まり、遅く浅い呼吸のためチアノーゼを発現、心停止に至った。被験者の心拍数は 70 拍/分（bpm)、酸素飽和度は 58%であった。「背中を数回ドンドン叩いた」後に被験者は呼吸をはじめた。すぐに酸素飽和度は 100%に上昇し、心拍数も 140bpm に増えた。CRP は 20（測定単位、及び参考範囲記載なし）であった。胸部 X 線では、明確な硬変の融合、又は過剰な炎症も示されなかった。聴診で閉塞的な音が認められたためサルブタモールを投与した。吸引を行ったところ、咽頭、及び鼻から大量の非常に濃い粘液が出た。同日に被験者は酸素不飽和状態になり、呼吸停止、及び心停止の新たなエピソードを発現した。脈拍は徐々に低下したため、被検者に約 5～10 分換気をした。心臓マッサージを短時間行ったが、アドレナリンは必要ではなかった。本事象は、粘液栓による酸素飽和度低下後の徐脈が長く続いたことが原因と考えられた。骨内投与用の針を挿入し、酢酸リンゲル液を投与した。被験者の顔色は戻り、脈拍は 100 bpm を超えた。2 リットルの酸素マスクを付けて小児集中治療室に移送された。同日、「低酸素性心停止」は消失したと考えられた。

Day 47、ISIS 396443 の直近投与から 17 日後、ISIS 396443 の初回投与から 46 日後、ウイルス検査でライノウイルス陽性を示した。粘液はより濃くなり、さらに 2 回無呼吸のエピソードが発現した。粘液栓の移動を継続したが、喉の吸引中に被験者は度々嘔吐した。Day 48、被検者の右大腿静脈に中心静脈カテーテルを挿入した。同日、被検者に新たな短時間の無呼吸のエピソードが発現した。パラセタモール、及びエピネフリンを追加で投与した。Day 51、被検者は小児集中治療室を出た。吸引を続けながら、鼻カニューレを装着し、1 時間おきの塩化ナトリウム吸入、及び 3 時間おきのアドレナリン吸入を継続した。多量の濃い粘液を継続して吸引したが、同日のその後、また粘液栓のエピソードを発現した。吸引、及びレスキュー呼吸を施したところ、後に被験者は回復した。被験者は、呼吸管理のために小児集中治療室へ戻された。大量の分泌物が出たため、塩化ナトリウム等張液の投与、サルブタモール吸入、咳介助、吸引を複数回継続した。Day 53、鼻咽頭培養でカンジダ・アルビカンス、及び口腔細菌叢が生育した。白血球数は 13（測定単位、及び参考範囲記載なし）であった。被験者は、小児集中治療室に入院中に BiPAP 装着を試した。Day 60、CRP は 45（測定単位、及び参考範囲記載なし）であった。同日、ウイルス検査ではライノウイルス陰性を示し、「ライノウイルス感染」は消失したと考えられた。Day 61 に、分泌物と濃い粘液が増加し、被験者はより疲労していた。臨床検査は、CRP34（測定単位、参照範囲記載なし）であった。Day 66、被験者は、小児集中治療室から一般の小児病棟に移された。Day 67 からアモキシシリンを投与した。Day 68 に被験者の鼻咽頭培養は陰性であった。日中は鼻カニューレ、夜間は BiPAP を使用した。心拍数低下を伴う短時間の呼吸停止エピソード 2 件が Day 103、

及び Day 133 に発現した。2 件目のエピソード発現時に、人工呼吸を 2 分間行った。いずれの場合も、粘液栓のエピソードが発現していた疑いがある。Day 130 に、鼻カニューレを中止、夜間の BiPAP のみを継続した。Day 153、被検者の状態は安定し、退院した。同日、「再発性粘液栓」は非重篤な有害事象（軽度、治験薬との関連なし）として継続した。Day 198、再発性無呼吸は消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「再発性無呼吸」、「ライノウイルス感染」を中等度、「再発性粘液栓」、及び「低酸素性心停止」を重度と評価、すべての事象は治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。いずれの事象も、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：高熱 [MedDRA PT:　発熱]

被験者は、本試験中、「再発性無呼吸」、「再発性粘液栓」、「低酸素性心停止」、及び「ライノウイルス感染」で入院をしていた。胃瘻管で栄養補給を行った。発現時の併用薬は、オメプラゾール、EMLA、酸素療法、詳細不明のビタミン D、及びアセチルシステインであった。発現時の換気補助として、咳介助、吸引、BiPAP 装着を毎日行った。Day 181、直近の ISIS 396443 投与から 32 日後、初回 ISIS 396443 投与から 180 日後に、被験者は易刺激性となり、発熱し、体温は 39°C にまで上昇した。同日、被験者はさらに検査を受けるために入院した。臨床的な詳細は不明である。治療薬はセフォタキシムであった。Day 183、「高熱」（体温不明）は消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「高熱」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全]、呼吸停止[MedDRA PT：呼吸停止]

被験者は、本試験中、「再発性無呼吸」、「再発性粘液栓」、「低酸素性心停止」、「ライノウイルス感染」、及び「高熱」で入院していた。胃瘻管で栄養補給をした。発現時の併用薬は、オメプラゾール、EMLA、酸素療法、詳細不明のビタミン D、及びアセチルシステインであった。発現時の換気補助として、咳介助、吸引、BiPAP 装着を毎日行った。Day 189、ISIS 396443 の直近投与から 40 日後、ISIS 396443 の初回投与から 188 日後、治験施設への移送中に、被験者は呼吸不全の増加により呼吸停止を発現した。酸素飽和度は、約 15 分間、20%に低下し、心拍数は低かった。吸引、及び BiPAP の後、被験者は一時的に回復した。被験者は病院に搬送された。入院時の身体検査では、陥没を伴う早く粗い呼吸、多量の粘液が認められ、顔色は青白かった。左肺野の呼吸音の方が静かであった。CRP は<5（参照範囲、及び測定単位は記載なし）。集中治療室に移送後の被験者の呼吸音は対称的で、酸素飽和度は 96%、酸素要求量は減少した。同日、「呼吸停止」は消失したと考えられた。Day 190 に被験者の状態は改善し、一般病棟に移された。Day 191、被験者は退院、「呼吸不全」は消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は「呼吸不全」、及び「呼吸停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象:粘液栓[MedDRA PT:　気管支分泌物貯留]、呼吸不全 [MedDRA PT:呼吸不全]、

呼吸停止[MedDRA PT：呼吸停止]

被験者は、本試験中、過去に「再発性無呼吸」、「再発性粘液栓」、「低酸素性心停止」、「ライノウイルス感染」、「高熱」、「呼吸不全」、及び「呼吸停止」で入院していた。胃瘻管で栄養補給を行った。発現時の併用薬は、オメプラゾール、EMLA、酸素療法、詳細不明のビタミン D、及びアセチルシステインであった。発現時の換気補助として、咳介助、吸引、BiPAP 装着を毎日行った。

Day 194、ISIS 396443 の直近投与から 45 日後、ISIS 396443 の初回投与から 193 日後、被験者が自宅で就寝中に呼吸停止のエピソードが、再度、発現した。顔にチアノーゼが発現、呼吸は停止していた。病院に搬送中、吸引を開始し、被検者は回復した。移送中、被験者は塩化ナトリウム吸入をした。入院時に被検者の状態は安定しており、自発呼吸をしていた。身体検査では、片肺（詳細不明）に粘液の音が示唆された。被検者は間欠的に嘔吐していた。被験者を小児集中治療室に移送した。入院後の被験者の体温は 38.3°C であった。検査を複数回行った（結果不明）。上部消化管 X 線検査で胃食道逆流が示されたが、腸閉塞のエビデンスは認められなかった。被験者の BiPAP 設定を変更（詳細不明）し、アセチルシステイン吸入を増加させた。治療薬は、アモキシシリン/クラブラン酸、サルブタモール、ランソプラゾール、及びオメプラゾールであった。同日、「粘液栓」、及び「呼吸停止」は消失したと考えられた。Day 198、被験者は退院、「呼吸不全」は消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は「粘液栓」、「呼吸不全」、及び「呼吸停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時は未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B
被験者 ID： 2037-5009
生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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: 経鼻胃管栄養不耐性疑い [MedDRA PT: 栄養補給不耐性]、誤嚥性肺炎 [MedDRA PT: 誤嚥性肺炎]、肺炎[MedDRA PT: 肺炎]、呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]、予防接種後の一般調査 [MedDRA PT: 医学的観察]、ワクチン副作用 [MedDRA PT: ワクチン接種合併症]、呼吸器感染 [MedDRA PT: 気道感染]、栄養補給耐性不良 [MedDRA PT: 栄養補給不耐性]、嘔吐による入院 [MedDRA PT: 嘔吐]、呼吸器感染 [MedDRA PT: 気道感染]、呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢の白人女児で、入院を必要とする「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「ワクチン副作用」、「呼吸器感染」(2 件)、「栄養補給耐性不良」、「嘔吐による入院」、「予防接種後の一般調査」、「肺炎」、及び「呼吸窮迫」、並びに医学的に重要な「誤嚥性肺炎」、及び医学的に重要で生命を脅かす「呼吸不全」の重篤有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は、細気管支炎、上気道感染、筋緊張低下、運動機能発達遅延、及び四肢筋力低下であった。栄養供給には経鼻胃（NG）管を用いた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Day 1 に ISIS 396443 初回注射を行った。Day 15、29、64 の ISIS 396443 投与は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

重篤な有害事象: 経鼻胃管栄養不耐性疑い [MedDRA PT: 栄養補給不耐性]、誤嚥性肺炎 [MedDRA PT: 誤嚥性肺炎]

発症時の併用薬は、リドカイン/プリロカインであった。発症時の換気補助は必要時の用手的胸部理学療法であった。Day 12、ISIS 396443 の直前の投与から 11 日後で初回投与から 11 日後に、NG 栄養不耐性、及び誤嚥性肺炎の疑いが認められた。被験者は、嘔吐を発現し、その後、入院となった。24 時間の一時的な酸素補給を行い、アモキシシリン/クラブラン酸の IV 投与を開始した後、速やかに回復した。本報告時点では、被検者は、48 時間酸素補給を受けていなかった。しかし、非重篤な口腔カンジダ症（Day 1 から継続。評価は軽度、治験薬との関連なし）は依然として認められ、経口栄養供給は不良であった。Day 22、被検者は退院となり、栄養不耐性、及び誤嚥性肺炎は消失したと考えられた。経鼻胃管栄養補給、用手的胸部理学療法及び口腔吸引は継続することとした。経鼻胃管栄養補給不耐性の事象発現により、Day 16 に治験薬は一時的に中断され、Day 32 に再開された。詳細は得られていない。

治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」を軽度、治験薬と関連なしと評価、「経鼻胃管栄養不耐性疑い」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、両事象を治験薬と関連なしと評価した。これらの事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: 肺炎 [MedDRA PT: 肺炎]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、及び「誤嚥性肺炎」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。発症時の併用薬はなかった。発現時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、及び吸引であった。Day 27、ISIS 396443 の直前の投与から 26 日後で初回投与から 26 日後に、被験は、自宅にて、咳嗽、大量の分泌物、及び 1～2 回の嘔吐のエピソードを伴う肺炎を来し始めた。酸素飽和度が 83%に低下したため、被検者は病院に運ばれた。入院時の酸素飽和度は 87%で、脈拍は 160 拍/分、体温は 36.1℃ であり、聴診にて両側性の低音性連続性ラ音及び断続性ラ音が確認された。嘔吐及び誤嚥リスクを回避するため、栄養補給を中断した。約 6 時間、酸素療法を実施した。アモキシシリン/クラブラン酸を用いた静脈内抗生物質治療を行った後、退院時に経口投与に切り替えた。酸素飽和度は改善し、栄養補給を徐々に再開したところ、被検者は忍容し、さらなる嘔吐もなかった。Day 28、事象は回復したと判断され、退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「肺炎」は軽度で、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: 呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]

被験者は、本試験において過去に「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「誤嚥性肺炎」、及び「肺炎」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。発症時の併用薬は、アムホテリシン B、酸素、及びアモキシシリン/クラブラン酸であった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、及び吸引であった。Day 36、直近の ISIS 396443 投与から 4 日後で初回投与から 35 日後に、被験者は、明らかな感染徴候は認められないものの、呼吸不全を発現し始めた。自宅において、経鼻カニューレから 1 L の酸素補給を行ったにもかかわらず、酸素飽和度が 88%に低下した。事象発症前の 3 日間、自宅において睡眠時に酸素が必要であった。被検者はその後モニタリングのため入院した。口腔咽頭の誤嚥が認められた。酸素補給による治療を行い、数時間の心臓モニタリングを行った後、事象は回復したと判断され、同日退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、事象「呼吸不全」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: 予防接種後の一般調査 [MedDRA PT: 医学的観察]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性の疑い」、「誤嚥性肺炎」、「肺炎」、及び「呼吸不全」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。発症時の併用薬は、アモキシシリン/クラブラン酸、肺炎球菌ワクチン、及びジフテリア-破傷風-百日咳/B 型肝炎/不活化ポリオワクチン/インフルエンザ菌 B 型ワクチンであった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、及び吸引であった。Day 38、ISIS 396443 の直近投与から 6 日後で初回投与から 37 日後に、予防接種後のモニタリングのため入院となった。全身状態は安定していた。臨床検査において、呼吸窮迫の徴候、耳鼻咽喉及び気管支うっ血、広範囲の重度筋緊張低下が明らかとなったが、これらはすべて、被験者の慢性的臨床状態であることが治験責任医師によって確認された（有害事象としては報告されていない）。Day 39、被験者は安定した状態で退院となり、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「予防接種後の一般調査」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: ワクチン副作用 [MedDRA PT: ワクチン接種合併症]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「誤嚥性肺炎」、「肺炎」、「呼吸不全」、及び「予防接種後の一般調査」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。発症時の併用薬は、アモキシシリン/クラブラン酸であった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、及び吸引であった。Day 38、被験者は、肺炎球菌結合型ワクチン、及び B 型肝炎ワクチンの初回注射を受けた。翌 2 日間にわたって、数回の嘔吐発作を来し始め、最高 39.9℃ までの発熱を呈した。Day 41、ISIS 396443 の直近投与から 9 日後で初回投与から 40 日後に、ワクチン接種に起因する嘔吐及び発熱のため入院となった。臨床検査では、意識清明であり、意識レベルは良好であった。心音及び肺音は正常であったが、顕著な肺うっ血及び全身性筋緊張低下を呈していた。アモキシシリン/クラブラン酸による治療が開始された。速やかな臨床的回復が認められた。Day 43、アモキシシリン/クラブラン酸の 10 日間コースを完了することとの指示を持って退院となり、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「ワクチン副作用」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: 呼吸器感染 [MedDRA PT: 気道感染]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「誤嚥性肺炎」、「肺炎」、「呼吸不全」、「予防接種後の一般調査」、及び「ワクチン副作用」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。発症時の併用薬は、エソメプラゾールマグネシウム、アモキシシリン三水和物、及びアモキシシリン/クラブラン酸であった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、及び吸引であった。Day 65、ISIS 396443 の直前の投与から 19 日後で初回投与から 64 日後に、被験者は呼吸器感染により入院となった。前日からのうっ血、頻脈、38.2℃ の発熱のため来院して受診した。受診の前夜、被検者の心拍数は睡眠中に 200 拍/分（bpm）にまで上昇した。入院時身体的診察において、心拍数は 152bpm、酸素飽和度は 95%であり、両側気管支及び腹部は触診や打診に反応を示した。咳嗽や嘔吐は認められなかった。検査値は、白血球数 22500（単位は得られていない）、好中球 17.2 G/L、及び C-反応性蛋白 6 mg/L（基準値は得られていない）と顕著であった。同日、静注による水分補給を行い、アモキシシリン/クラブラン酸を同日継続した。被検者は、抗生物質治療の継続により臨床的に改善し、事象は回復したと判断され、Day 69 に退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「呼吸器感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: 栄養補給耐性不良 [MedDRA PT: 栄養補給不耐性]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「誤嚥性肺炎」、「肺炎」、「呼吸不全」、「予防接種後の一般調査」、「ワクチン副作用」、及び「呼吸器感染」による入院歴があった。

栄養供給には経鼻胃管を用いていた。発症時の併用薬は、エソメプラゾールマグネシウム、パラセタモール、及びアモキシシリン/クラブラン酸であった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、及び吸引であった。入院の 3 日前、被験者は、NG 栄養補給不良、疼痛、38°C の発熱を呈した。Day 75、ISIS 396443 の直近の投与から 29 日後で初回投与から 74 日後に、嘔吐発作を発現後、病院に搬送され、その後、加療のため入院となった。入院時、身体的診察において、腹部は左腸骨窩に反応があり痛みを伴った。超音波では、左側に顕著なガス性膨満を伴う付属器嚢胞が認められ、腹部 X 線では、少量の腸内ガスが認められた。また、胸部 X 線で右側の無気肺が認められた。検査値は、ヘモグロビン 12.3 g/dL 及び白血球 16.2 G/L（基準値は得られていない）と顕著であった。血中電解質濃度は正常であった。アモキシシリン三水和物による治療を行った。経鼻胃管を抜管し、Infatrini/Adiaril と Infatrini/follow-on ミルクを交互に補給する新たな栄養補給ができるよう、再挿入した。翌日の Day 76 までに、事象は回復したと判断され、被検者は退院した。退院時、アモキシシリン/クラブラン酸の投与は継続していた。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「栄養補給耐性不良」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: 嘔吐による入院 [MedDRA PT: 嘔吐]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「誤嚥性肺炎」、「肺炎」、「呼吸不全」、「予防接種後の一般調査」、「ワクチン副作用」、「呼吸器感染」、及び「栄養補給耐性不良」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。発症時の併用薬は、エソメプラゾールマグネシウム、及びアモキシシリンであった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、及び吸引であった。Day 82、ISIS 396443 の直前の投与から 3 日後で初回投与から 81 日後に、被験者は、NG 管からの栄養補給を受けた後に嘔吐を発現し、その後完全な食物不耐性により毎日嘔吐を発現したため入院となった。14 時間の経鼻胃管による栄養補給を行った後、夜に Adiaril を投与する間欠的栄養法に切り替えた。吸収不良及び慢性消化不良のため、ミルク（Infatrini と Nidal、第 2 段階）を Pregestimil Hydrolysate ミルクに切り替えた。鵞口瘡に対しアルミニウム/三ケイ酸マグネシウム及びアムホテリシン B 口腔洗浄薬、臀部の真菌症に対しエコナゾールクリームを投与した。呼吸状態は安定しており、酸素飽和度は、0.2 L の酸素補給で 96%であった。退院時の体重は 5.737 kg であった。Day 88、退院となり、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「嘔吐による入院」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: 呼吸器感染 [MedDRA PT: 気道感染]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「誤嚥性肺炎」、「肺炎」、「呼吸不全」、「予防接種後の一般調査」、「ワクチン副作用」、「呼吸器感染」、「栄養補給耐性不良」、及び「嘔吐による入院」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いていた。発現時の併用薬は、エソメプラゾールマグネシウムであった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法及び吸引、並びに状態悪化時の BiPAP であった。Day 118、ISIS 396443 の直近の投与から 39 日

後で初回投与から 117 日後に、在宅時に、アイコンタクトがない涙目の凝視が認められた。具合が悪い状態が続いたため、病院を受診した。検査時は、平熱で、意識状態は正常であった。呼吸には変化がなく、気管支うっ血及び呼吸窮迫の徴候を伴っていた。さらなる治療のため入院となった。換気補助のため、必要に応じて酸素を補給した。入院中、被検者は発熱（39°C）、白血球数は増加したため、アモキシシリンを投与した。速やかな臨床的回復が認められた。被検者は脊髄性筋萎縮症に続発する感染症候群を来していたとの結論が下された。Day 121、事象は回復したと判断され、被験者は、酸素供給なしでの退院となった。事象発現による治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「呼吸器感染」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]

被験者は、本試験において過去に 「経鼻胃管栄養不耐性疑い」、「誤嚥性肺炎」、「肺炎」、「呼吸不全」、「予防接種後の一般調査」、「ワクチン副作用」、「呼吸器感染（2 件のエピソード）」、「栄養補給耐性不良」、及び「嘔吐による入院」による入院歴があった。栄養供給には経鼻胃管を用いた。併用薬はエソメプラゾールマグネシウムであった。発症時の換気補助は、毎日の用手的胸部理学療法、及び吸引であった。Day 142、ISIS 396443 の直近投与から 63 日後で初回投与から 141 日後に、神経筋力低下を背景とした呼吸器感染の疑いを呈した。被験者は入院し、モルヒネ、アモキシシリン/クラブラン酸、カリウム、アミトリプチリン、及びパラセタモールによる治療を受けた。翌日（Day 143）、被験者は死亡し、死因は呼吸不全と報告された。死亡診断書及び入院記録は入手できなかった。剖検の実施の有無は不明である。

「呼吸窮迫」は致死的な事象であった。治験責任医師は、「呼吸窮迫」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID： ISIS 396443-CS3B
被験者 ID： 2037-5037
生年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別: 女性
登録日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
非重篤な注目すべき有害事象: 皮膚発疹 [MedDRA PT: 発疹]
重篤な有害事象: 体重停滞 [MedDRA PT: 体重増加不良]、気管支うっ血 [MedDRA PT: 気道うっ血]、呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]、エンテロ/ライノウイルスによる感染 [MedDRA PT: ライノウイルス感染]、呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]、肺疾患[MedDRA PT: 肺障害] 呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]、右肺下葉の無気肺 [MedDRA PT: 無気肺]

乳児期発症脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ISIS 396443 髄腔内投与の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に組み入れられた、脊髄性筋萎縮症を有する [redacted] ヵ月齢の白人女児で、注目すべき非重篤な有害事象の「皮膚発疹」、及び入院を必要とする「体重停滞」、「呼吸不全」、及び「呼吸窮迫」（2 件）、医学的に重要な「気管支うっ血」、医学的に重要な「エンテロ/ライノウイルスによる感染」、医学的に重要な「肺疾患」、並びに医学的に重要な「右肺下葉の無気肺」の重篤な有害事象に関する定期報告である。本試験の被験者は、Day 1、15、29、64、183、302 に、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の LP 注射投与又はシャム処置のいずれかを受けた。病歴は筋緊張低下、皮膚血管腫、不随意性筋収縮、反射消失、頻呼吸、及び呼吸補助筋の動員であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に初回シャム処置を実施した。Day 15、29、64、183 のシャム処置はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

非重篤な注目すべき有害事象: 皮膚発疹 [MedDRA PT: 発疹]

発症時の併用薬は、詳細不明のビタミン D であった。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法を必要時に行っていた。Day 1、直近のシャム処置と同日に、被験者は発疹を発現した。これ以上の詳細は得られていない。治療薬に関する情報は得られていない。同日、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「皮膚発疹」を軽度、治験薬と関連あるかもしれないと評価した。

重篤な有害事象: 体重停滞 [MedDRA PT: 体重増加不良]、気管支うっ血 [MedDRA PT: 気道うっ血]

発症時の併用薬は、詳細不明のビタミン D であった。発症時の換気補助として、用手的胸部理学療法を必要時に行っていた。Day 42、直近のシャム処置から 13 日後で、初回シャム処置から 41 日後に、被験者は体重停滞、気管支うっ血、及び 48 時間の拒食により入院となった。被験者は、非重篤な呼吸器感染（軽度、治験薬との関連なし）も発現した。初回身体的診察は、体重 5.6 kg、酸素飽和度 96%、心拍数 172bpm、呼吸数 43 回/分であった。肺の聴診において、顕著な気管支うっ血が明らかとなった。経鼻胃管による栄養補給を行った。「呼吸リハビリテーション」も必要となり、気管支における重複感染を予防するためアモキシシリンによる治療を行った。Day 44、酸素飽和度が 90%を下回ったため、酸素療法が必要となり、3 日間酸素療法により維持した。その後、被験者の状態は改善し始めた。Day 52、被験者は退院し、事象は回復したと判断された。

事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。Day 55、非重篤な呼吸器感染は回復したと判断された。

治験責任医師は、「体重停滞」及び「気管支うっ血」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。これらの事象は、報告時には未知の有害事象と評価された。

報告された重篤な有害事象: 呼吸不全 [MedDRA PT: 呼吸不全]、エンテロ/ライノウイルスによる感染 [MedDRA PT: ライノウイルス感染]

被験者は、本試験において過去に 「体重停滞」及び「気管支うっ血」による入院歴があった。発症時の併用薬は、詳細不明のビタミン D、及びアモキシシリンであった。被験者は、Day 64、直近のシャム処置から 35 日後で初回シャム処置から 63 日後まで、自宅での経鼻胃管による栄養法に対し忍容性が良好であったが、その後飽和度低下、呼吸困難、及びうっ血を来し始めた。被験者は酸素依存となり、3～4 L の酸素を必要としたが、改善は得られず、救急・集中治療科に入院となった。到着時、蒼白で、眼の隈が認められた。多呼吸で、呻吟、陥没呼吸、及び奇異呼吸と記載された困難の徴候が認められた。バイタルサインは、体温 38.3°C、心拍数 210bpm、酸素飽和度 70%であった。複数回の口腔内吸引、及びマスクを用いた最大 3 L/分の酸素療法を行った後、飽和度は徐々に改善した。入院から数時間後、容態は落ち着いたが依然として頻脈であり、顕著な奇異呼吸を伴う発汗を呈した。重大な閉塞は認められなかったが、肺聴診にてラ音が認められた。治療はアモキシシリン/クラブラン酸、マスクを用いた酸素療法、パラセタモールであった。被験者は、経鼻胃管経由で減量された経腸栄養を Infantrini で補給した。被験者は、非侵襲的換気のため他院に転院となった。Day 68、尿検査の結果は陰性であった。Day 69、直近のシャム処置から 40 日後で初回シャム処置から 68 日後、感染検査は、エンテロ/ライノウイルスに対し陽性であった。同日、当該事象により治療薬を一時的に中断した。非重篤な右側結膜炎（軽度、関連なし）の治療のため、リファマイシンを投与した。Day 76、「エンテロ/ライノウイルスによる感染」は回復したと判断された。同日、救急・集中治療科に再転院となった。到着時、被験者は注意力があると思われた。熱はなく、呼吸数は 36 回/分であった。うっ血はわずかで、肺の聴診は正常であった。腹部は柔らかく、圧痛はなかった。経腸栄養を採用し、非侵襲的換気はほとんどの場合、夜間に行った。Day 77 に、酸素療法を中止した。母親が非侵襲的換気マスクの使用と留置及び経腸栄養に慣れるまで数日間入院を継続した。Day 81、自宅退院となり、「呼吸不全」及び非重篤な右眼結膜炎は回復したと判断された。Day 99、治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は、「呼吸不全」を重度、「エンテロ/ライノウイルスによる感染」を軽度、いずれも治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。いずれの事象も、本報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]、肺疾患 [MedDRA PT:肺障害]

被験者は、本試験において過去に 「体重停滞」、「気管支うっ血」、及び「呼吸不全」による入院歴があった。発症時の併用薬は詳細不明のビタミン D であった。発症時の換気補助は、毎日の吸引、用手的胸部理学療法、及び BiPAP であった。Day 106、被験者は非重篤な鼻炎（軽度、関連なし）を発現した。直近のシャム処置から 9 日後、初回シャム処置から 107 日後の Day 108 ま

で、自宅での経鼻胃管による栄養法に対し被験者の忍容性は良好であったが、その後呼吸窮迫及び肺疾患により病院で受診した。Day 108、女児は蒼白となり、チアノーゼを呈し、「不機嫌」となった。室内気での酸素飽和度は 84%であった。被験者は緊急治療室に運ばれ、そこで蒼白、頻脈、平熱、うっ血、及び奇異呼吸が確認された。被験者は入院前に非重篤な鼻炎（試験 106 日目）を呈しており、耳鼻咽喉のうっ血が認められた。アモキシシリン/クラブラン酸の経口投与を開始し、Day 107 に消失したと考えられた。肺聴診においてラ音が確認され、2 L の酸素を供給したところ、飽和度は 94%となった。Day 108、被験者は入院し、酸素流量 2 L/分の BiPAP を用いた非侵襲的換気を受けた。呼吸窮迫は無気肺、及び肺疾患に続発するものと思われたが、無気肺の臨床的エビデンスは認められなかった。経腸栄養の速度を落とし、パラセタモールの投与を開始した。オーグメンチン経口投与は継続した。Day 109、非侵襲的換気補助を中止したところ、呼吸困難を発現、2 L の酸素供給下で酸素飽和度は 81%であった。被験者は再び蒼白、無力症、発汗を来し、眼の隈が認められた。再度、耳鼻咽頭吸引を行ったが飽和度が改善しなかったため、酸素流量を徐々に増やし、非侵襲的換気を、設定を変更して再開した。このとき、経腸栄養は継続していた。追加した治療薬は、安楽のためモルヒネ、唾液分泌を促すためスコポラミンパッチであり、栄養補給前の胃吸引を実施した。胸部 X 線では、後右肺下葉の病巣が認められた。Day 112、胸部 PT 実施後に、女児は落ち着き、微笑んでおり、正常呼吸であるのが確認された。聴診において肺は清音であった。入院経過中、BiPAP の装着を徐々に離脱し、予防措置として血中二酸化炭素濃度をモニタリングした。Day 120、呼吸器の改善が認められたため、被験者は自宅退院となった。同日、事象は回復したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。本報告時点において、非重篤な鼻炎は継続中とされた。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を重度、「肺疾患」を中等度、両事象とも治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、両事象を治験薬と関連なしと評価した。両事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象: 呼吸窮迫 [MedDRA PT: 呼吸窮迫]、右肺下葉の無気肺 [MedDRA PT: 無気肺]

被験者は、本試験において過去に「体重停滞」、「気管支うっ血」、「呼吸不全」、「呼吸窮迫」、及び「肺疾患」による入院歴があった。発症時の併用薬は詳細不明のビタミン D、及びオーグメンチンであった。発症時の換気補助は、毎日の吸引、用手的胸部理学療法、及び BiPAP であった。Day 121、母親は、被験者が流涎過多、及びうっ血を発現していることに気づいた。直近のシャム処置から 23 日後で初回シャム処置から 121 後の Day 122 まで、女児は、自宅での経鼻胃管による栄養法に対し忍容性があったが、その後、呼吸窮迫及び長引く鼻炎により病院で受診した。当日の朝、被験者は「不機嫌」で、蒼白、発汗がみられた。酸素飽和度は 86%、体温は 37.9°C であった。まず、フェイスマスクで 1 L の酸素を補給し、緊急治療室に搬送した。

到着時は、体温 37.4°C、1 L の酸素補給下で酸素飽和度 95%、心拍数 180 bpm であった。顕著な流涎過多、シーソー呼吸、透明な鼻漏、及び腹部膨張が認められた。Day 123、胸部 X 線では、右肺下葉に無気肺のエビデンスが示された。被験者にアモキシシリン、スコポラミンパッチの投与、PT、及び吸引を開始した。入院の初めの 10 日間に、被験者は酸素飽和度低下に関連するうっ血の悪化のエピソードを繰り返したため、非侵襲的換気の設定、及び酸素流量の増強が必要と

なった。Day 135、被験者は非侵襲的換気の中止の試みに忍容性を示したため、徐々に設定を低くした。最近のうっ血のエピソードを考慮して、15 日間のスルファメトキサゾール/トリメトプリムの抗生物質投与､及び 15 日間のアモキシシリンの投与を交互に行う治療を開始することとした。Day 146、身体所見は異状なく、被験者は、スルファメトキサゾール/トリメトプリム、アモキシシリン、スコポラミンパッチを処方されて退院した。退院後は、日中の非侵襲的換気の休止の開始を予定した。同日、事象は消失したと考えられた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を中等度、「右肺下葉の無気肺」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、事象を治験薬と関連なしと評価した。いずれの事象も、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2037-5063
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性
登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
重篤な有害事象：体重停滞［MedDRA PT：体重増加不良］、ウイルス性呼吸器感染疑い［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］、急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］、左無気肺［MedDRA PT：無気肺］、心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］、ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス感染］、呼吸代償不全［MedDRA PT：呼吸不全］、呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、気管支感染［MedDRA PT：気管支炎］、呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後[redacted]ヵ月の白人男児 SMA 患者で、「体重停滞」、「呼吸器感染」（2 件）、「ウイルス感染」、「気管支感染」、「呼吸停止」及び「呼吸窮迫」により入院を必要とした重篤な有害事象、及び医学的に問題となる「ウイルス性呼吸器感染疑い」、生命にかかわる「心肺停止」、「急性呼吸窮迫」、「呼吸窮迫」、「左無気肺」、「呼吸代償不全」及び「無気肺」の重篤な有害事象の定期報告である。この試験の被験者には、試験 1、15、29、64、183 及び 302 日目に ISIS 396443 12 mg の換算等価用量の腰椎穿刺投与又はシャム処置を行った。既往歴には筋緊張低下及び呼吸補助筋の動員があった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）に ISIS 396443 の初回投与を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日にそれぞれ試験 15、29、64、183 及び 302 日目の投与を行った。

重篤な有害事象：体重停滞［MedDRA PT：体重増加不良］

発現時の併用薬としてエルゴカルシフェロールを使用していた。発現時の換気補助として、随時の胸部理学療法手技及び吸引を行っていた。試験 35 日目に非重篤な体重減少（軽度で関連なしと判定）を認めた。試験 42 日目、ISIS 396443 の最終投与から 12 日後又は初回投与から 41 日後に、この事象が重篤化し、体重停滞（入院時の体重 6.47 kg）及び吸啜不良と嚥下困難を特徴とする食事の問題により入院した。同日に経鼻胃管（NG チューブ）を挿入し、経腸栄養補充を開始した。最初は連続的な経管栄養を行い、後に昼夜の交互栄養に変更した。経腸栄養に忍容性を示し、体重は 6.6 kg に増加した。入院中の患者の状態は安定していた。試験 50 日目に退院し、NG チューブによる経管栄養を継続するとともにエソメプラゾール及びエルゴカルシフェロールの投与を継続し、入院中に認められた鵞口瘡の治療にニスタチン、エコナゾール及びアムホテリシン B の投与を行った。退院時に事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「体重停滞」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：ウイルス性呼吸器感染疑い［MedDRA PT：ウイルス性気道感染］

この治験中にすでに「体重停滞」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。発現時の併用薬としてエルゴカルシフェロール及びエソメプラゾールマグネシウムを使用していた。発現時の換気補助として、随時の胸部理学療法手技及び吸引を行っていた。試験 101 日目、ISIS 396443 の最終投与から 31 日後又は初回投与から 100 日後に、吸引後の酸素飽和度低下（測定値の記載なし）及び発熱（38.1℃）を認めた。救急室で診察及び治療を行った。RS ウイルスは陰性であった。身体的診察、診断所見及びその他の臨床検査値の記載はない。治療にはパラセタモールの投与及び数時間の酸素療法を行った（詳細の記載なし）。同日に、この事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「ウイルス性呼吸器感染疑い」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：急性呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］、左無気肺［MedDRA PT：無気肺］、心肺停止［MedDRA PT：心肺停止］

この治験中にすでに、「体重停滞」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。発現時の併用薬としてエソメプラゾールマグネシウム及びエルゴカルシフェロールを使用していた。発現時の換気補助として、随時の胸部理学療法手技及び吸引を行っていた。発現前に「気道閉塞増大」が 3 日間及び微熱（38.1℃）があったと報告されている。試験 109 日目、ISIS 396443 の最終投与から 39 日後又は初回投与から 108 日後に「急性呼吸窮迫」が発現し、アモキシシリンの投与及び 1 L/分の酸素補充を開始した。不快感及び短時間の無呼吸もあり、父親が刺激を与えた後に自発呼吸を再開した。同日にパリビズマブワクチンを接種した。試験 110 日目、ISIS 396443 の最終投与から 40 日後又は初回投与から 109 日後に、救急救命隊による診察を受けた。発汗及び中等度の無力症とともに多呼吸がみられた。非重篤な不安（軽度で関連なしと判定）があり、左無気肺及び気道感染をきたしていた。その後、同日に患者は入院した。バイタルサインは、体温が 35.7℃、心拍数が 186 bpm、血圧が 121/87 mmHg、呼吸数が 36 bpm であった。フェースマスク装着にて吸入酸素濃度 30%の非侵襲的換気（NIV）補助を行う間、酸素飽和度は 97%であった。動脈血液ガス分析（NIV 補助中）では pH が 7.29（基準値：7.37～7.45）、二酸化炭素分圧（pCO2）が 60 mmHg（基準値：35～45 mmHg）、酸素分圧が 108 mmHg（基準値：82.5～105 mmHg）、重炭酸イオンが 27.5 mmol/L（基準値：22～29 mmol/L）、過剰塩基が 1.50 mmol/L（基準値：-2～2 mmol/L）であった。ウイルスのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査は陰性であった。血中乳酸及びプロカルシトニンは正常の範囲内であった。身体的診察所見には鼻腔開大の徴候、著しい肋間及び肋骨下呼吸、右側半胸郭の気管支ラ音、左側半胸郭の肺胞音の顕著な減弱があった。その他の診断所見の記載はなかった。入院時に経鼻胃管による経管栄養を中止した。病院ではアモキシシリンを投与した後、アモキシシリン／クラブラン酸及びパラセタモールを投与した。高圧 BiPAP を継続しながら酸素補充及びドルナーゼエアロゾルの投与、理学療法を行って打診を繰り返し、呼吸状態が改善した。不安を軽減するためアミトリプチリン及びミダゾラムの投与も行った。同日、「急性呼吸窮迫」は回復と判断した。試験 112 日目、ISIS 396443 の最終投与から 42 日後又は初回投与から 111 日後に、3 分間の「心肺停止」をきたした。母親が心マッサージを開始した後に鼓動が回復した。この後は血行動態の合併症は生じなかった。「呼吸停止」は同日に回復と判断した。経鼻胃管による経管栄養を試験 119 日目に再開した。非重篤な不安は同日に回復と判断した。同

時に、試験 122 日目に非重篤な睡眠障害（軽度で関連なしと判定）が発現し、これに対してメラトニンを投与した。この後、試験 128 日目に非重篤な下痢（軽度で関連なしと判定）が発現し、これはカロリー濃縮によるものであった。便のウイルス検査及び Clostridium difficile 毒素検査の結果は陰性であった。ラセカドトリルを投与し、以降はエソメプラゾールを投与した。非重篤な下痢は試験 131 日目に回復と判断した。治療開始から約 2 週間後、呼吸状態は徐々に安定化し、臨床的に改善していった。睡眠時のみの非侵襲的換気（NIV）補助に移行し、酸素補充はもはや不要であった。試験 136 日目、気道感染及び「左無気肺」は回復と判断し、同日に退院した。NIV 補助は夜間及び日中の睡眠中に継続することとした。試験 149 日目、非重篤な睡眠障害は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸器感染」及び「左無気肺」を中等度、「急性呼吸窮迫」及び「心肺停止」を重度、すべての事象を治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと判定した。これらの事象は、報告時にはいずれも未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：ウイルス感染［MedDRA PT：ウイルス感染］、呼吸代償不全［MedDRA PT：呼吸不全］

この治験中にすでに、「体重停滞」及び「呼吸器感染」による入院があった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。発現時の併用薬としてエソメプラゾールマグネシウム及びエルゴカルシフェロールを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の吸引及び BiPAP、及び随時の胸部理学療法手技を行っていた。試験 220 日目、上気道うっ血が発現し、呼吸療法の強化が必要となった。その後、試験 222 日目に発熱（39.5°C）した。試験 223 日目、ISIS 396443 の最終投与から 40 日後又は初回投与から 222 日後に、呼吸数上昇の症状、肋骨下陥没を伴う奇異呼吸、及び両肺の気管支ラ音により入院した。バイタルサインは、体温が 36.4°C、心拍数が 179 bpm、血圧が 115/85 mmHg、呼吸数が 45～50 bpm、NIV 補助下の酸素飽和度は 98%であった。血液ガス分析の結果は pH が 7.37 で pCO2 が 39、C 反応性タンパク質（CRP）が 12.5 であった（単位及び基準値の記載なし）。胸部 X 線で右上葉に陰影の可能性を認めた。アモキシシリン／クラブラン酸の投与を開始し、その後ライノウイルス／エンテロウイルス陽性の結果を受けて 48 時間後に中止した。呼吸療法の頻度は試験 224 日目まで 1 日 2 回に一時的に増やし、その後は 1 日 1 回に戻した。入院中は酸素補充を必要としなかったが、内鼻弁を通常のリズムで用いた NIV 補助を継続した。このほかに、パラセタモールを投与した。試験 225 日目に事象は回復と判断し、患者は臨床的に安定した状態で退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「ウイルス感染」及び「呼吸代償不全」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと評価した。これらの事象は、報告時にはいずれも未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

この治験中に「体重停滞」、「呼吸器感染」及び「ウイルス感染」による入院がすでにあった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。発現時の併用薬としてエソメプラゾールマグネシウム及びエルゴカルシフェロールを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の吸引及び BiPAP、及び随時の胸部理学療法手技を行っていた。入院前、うっ血増大及び呼吸困難が発現した。試験

229 日目、ISIS 396443 の最終投与から 46 日後又は初回投与から 228 日後に、発熱及び嘔吐はないが酸素飽和度が 70%に低下し、ブデソニド及びサルブタモールを投与した。その後で救急救命隊が病院に搬送した。搬送中は NIV 補助及び 9 L/分の酸素補充にて酸素飽和度は約 95%に安定していた。同日、呼吸窮迫により集中治療室に入院した。入院時には奇異呼吸及び陥没を伴う顕著な呼吸困難を呈し、バイタルサインは体温が 36.3℃ で心拍数が 163 bpm であった。身体的診察で呼吸音は対称性、頂点で減弱、右側が強く、両肺に喘鳴を認めた。鼻のウイルス PCR 検査はライノウイルス陽性であった。患者は多剤耐性菌のキャリアーではなかった。胸部 X 線では右肺に無気肺を認めた。このほかに、NIV、打診及びプレドニゾロン投与を行った。酸素補充療法は中止し、睡眠中のみ NIV を継続した。呼吸状態は改善し、試験 235 日目に退院･帰宅した。同日に、これらの事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸器感染」を重度、「呼吸窮迫」を中等度、いずれの事象も治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、これらの事象を治験薬と関連なしと評価した。これらの事象は、報告時にはいずれも未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：気管支感染［MedDRA PT：気管支炎］

この治験中に「体重停滞」、「呼吸器感染」（2 件）及び「ウイルス感染」による入院がすでにあった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。発現時の併用薬としてエソメプラゾールマグネシウム、エルゴカルシフェロール、ブデソニド及びサルブタモールを使用していた。発現時の換気補助として、随時の胸部理学療法手技及び毎日の吸引及び BiPAP を行っていた。試験 272 日目に非重篤な気管支うっ血を認めた（軽度で関連なしと判定）。試験 280 日目、ISIS 396443 の最終投与から 97 日後又は初回投与から 279 日後に、気管支うっ血が悪化し、気管支感染で入院した。発熱（体温の記載なし）、気管支うっ血及び多発性分泌を呈したと報告されている。救急科（ED）到着時に室内空気で酸素飽和度は 96%、呼吸数は 70 bpm であった。血液ガス分析では pH が 7.36、pCO2 が 39 mmHg であった。胸部 X 線で近位気管支壁の肥厚、左心臓後方及び右心膜層の浸潤を認めた。入院時の診察で NIV 補助中の酸素飽和度は 94%、心拍数が 169 bpm、0.5 L の酸素補充で呼吸数が 40～50 bpm であった。呼気陽圧療法（PEP）は 6 mmHg、最大吸気圧（PIP）は 14～18 mmHg であった。胸部聴診により、拡散した歯音様ラ音を伴う喘鳴及び奇異呼吸を伴う鼻腔開大を認めた。臨床検査の結果は、白血球数が 12,000/mm3、多核好中球数が 5,000/mm3、リンパ球数が 4,700/mm3、C 反応性タンパク質が 24.6 mg/L であった（基準値の記載なし）。血中電解質は正常、血液培養は陰性であった。NIV、長期にわたる 1 日 2 回の胸部理学療法、アモキシシリン／クラブラン酸の投与を行った。試験 282 日目に解熱し、呼吸状態も改善して以降は酸素補充を要しなかった。試験 283 日目、胸部 X 線の再検査で安定な状態を確認した。同日に患者は退院し、事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「気管支感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時点には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：呼吸停止［MedDRA PT：呼吸停止］

この試験中に「体重停滞」、「呼吸器感染」（2 件）、「ウイルス感染」及び「気管支感染」による入院がすでにあった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。発現時の併用薬としてエソメ

プラゾールマグネシウム、エルゴカルシフェロール、ブデソニド及びサルブタモールを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の吸引及び BiPAP、及び随時の胸部理学療法手技を行っていた。試験 284 日目、ISIS 396443 の最終投与から 101 日後又は初回投与から 283 日後に、呼吸停止を発現した後で入院した。理学療法を行った後、口内分泌物の吸引中に、1 分弱のチアノーゼを伴う呼吸停止をきたした。胸部圧迫と 2～3 回の吹送後に呼吸が再開した。ED 到着時の酸素飽和度は 95%、心拍数は 131 bpm、体温は 37°C、PEP は 6 mmHg、PIP は 14 mmHg、呼気 1 回換気量は 95/120 mL であった。心臓聴診で注目すべき所見はなく、胸部には拡散したラ音を伴う多少の喘鳴、非侵襲的換気下に胸腹式呼吸を認めた。血液ガス分析で pH が 7.42、pCO2 が 37.2 mmHg、乳酸が 1 mmol/L であった（基準値の記載なし）。その後、治療と監視のため入院した。治療にはアモキシシリン／クラブラン酸の投与及び胸部理学療法を行った。試験 285 日目、患者は退院し、事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸停止」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、この事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］

この試験中に「体重停滞」、「呼吸器感染」（2 件）、「ウイルス感染」、「気管支感染」及び「呼吸停止」による入院がすでにあった。NG チューブによる経管栄養を行っていた。発現時の併用薬としてエソメプラゾールマグネシウム、エルゴカルシフェロール、ブデソニド及びサルブタモールを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の吸引及び BiPAP、及び随時の胸部理学療法手技を行っていた。試験 287 日目、最後の投与／シャム処置から 104 日後又は最初の投与／シャム処置から 286 日後に、理学療法を行っていたが忍容性不良で 1 分弱のチアノーゼをきたした。理学療法後に興奮して泣きはじめ、その後数時間は窮迫の兆候が強まった。体表に斑状を呈したため救急救命隊に連絡した。ED に搬送中、気管支の湿性ラ音及び胸腹式呼吸を認め、酸素飽和度は 85%であった。ED 到着時、12 L の酸素補充で酸素飽和度は 97%、心拍数は 160 bpm、呼吸数は 80 bpm、血圧は 110/77 mmHg、体温は 37.1°C であった。肋間・剣状突起部の陥入及び聴診で両側うっ血を認めた。監視及び治療のため入院と判断した。胸部 X 線で左上葉、左下葉、右上及び右下葉層に部分的な虚脱を認めた。臨床検査の結果は pH が 7.42、pCO2 が 36.4 mmHg、乳酸が 1.3 mmol/L であった（基準値の記載なし）。NIV による酸素療法及び胸部理学療法を 1 日 2 回行った。ヒヨスチンを投与し、アモキシシリン／クラブラン酸の投与も継続した（試験 280 日目に開始）。試験 288 日目に患者の状態が改善し、酸素療法を中止した。聴診で拡散したラ音を認めた。試験 289 日目、室内空気で酸素飽和度は 98%、呼吸数は 50 bpm であった。同日に患者は退院し、事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を中等度、「無気肺」を軽度、いずれの事象も治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者はいずれの事象も治験薬と関連なしと評価した。これらの事象は、報告時にはいずれも未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2037-5139
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：授乳拒否所見［MedDRA PT：乳児及び小児期早期の哺育障害］、低酸素血症肺疾患［MedDRA PT：肺障害］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、ロタウイルス胃腸炎［MedDRA PT：ロタウイルス胃腸炎］、ウイルス感染（パラインフルエンザ及びライノウイルス）［MedDRA PT：ウイルス感染］、呼吸酸素飽和度低下［MedDRA PT：酸素飽和度低下］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、無気肺（右上葉）［MedDRA PT：無気肺］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、嘔吐［MedDRA PT：嘔吐］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症患者を対象として髄腔内投与した ISIS 396443 の臨床的有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に組み入れられた生後 [redacted] ヵ月の白人女児 SMA 患者で、「授乳拒否所見」、「低酸素血症肺疾患」、「肺炎」、「ロタウイルス胃腸炎」、「無気肺」（2 件）、「ウイルス感染による呼吸酸素飽和度低下」、「肺炎」（2 件）、「呼吸窮迫」（2 件）、「嘔吐」、「呼吸器感染」により入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告である。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、筋緊張低下、反射消失、不随意性筋収縮及び呼吸補助筋の動員があった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183、及び Day 302 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：授乳拒否所見［MedDRA PT：乳児及び小児期早期の哺育障害］

発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、随時の胸部理学療法手技を行っていた。Day 5 に、本被験者は非重篤な体重停滞（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。本事象に対する治療は行われなかった。ISIS 396443 の最終投与から 6 日後又は初回投与から 19 日後の Day 20 に、授乳拒否が始まり、泣き止まず、1 日 600 mL から 1 日 300 mL に栄養摂取量が減少した。Day 23 に、経腸栄養用の経鼻胃管（NG チューブ）挿入のため入院した。Day 24 に NG チューブを挿入した。このほかに、非重篤な胃炎（軽度で関連なしと評価）に対してエソメプラゾールを投与した。入院中に NG チューブに良好な忍容性を示した後、体重増加が認められた。Day 24 に、患者の状態は安定で退院し、体重の停滞と「授乳拒否所見」は消失したと判断された。「授乳拒否所見」による治験薬に対する措置は取られなかった。非重篤な胃炎は報告時点で継続中と判断した。

治験責任医師は、「授乳拒否所見」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：低酸素血症肺疾患［MedDRA PT：肺障害］

本被験者は、すでに「授乳拒否所見」による入院があった。経鼻胃管による栄養補給を行って

いた。発現時の併用薬としてエソメプラゾールを使用していた。発現時の換気補助として、随時使用の徒手的胸部 PT が挙げられる。ISIS 396443 の前回の投与から 32 日後、ISIS 396443 の初回投与から 59 日後の Day 60 に、本被験者は低酸素血症肺疾患により入院した。鼻炎、39°C の発熱及び喉音発生で小児科を受診した。窮迫、多呼吸及び酸素依存により救急科で診察を受けるよう推奨された。到着時の医師の診察で、顕著な奇異呼吸を伴う多呼吸及び右肺野の聴診で捻髪音、並びに肺胞音の減弱を認めた。胸部 X 線で、肺疾患を示唆する右上葉の集密的な陰影を確認した。高流量経鼻カニューレを介した酸素療法をセフトリアキソンの静脈投与とともに開始した。Day 61 に 12 L/分の持続酸素療法、パラセタモール及び経口アモキシシリン／クラブラン酸を開始した。Day 64 に、事象発現によって治験薬を休薬した。入院期間を通じて、患者は血液動態的に安定を維持し、Day 65 までに漸次酸素療法から離脱した。退院前のバイタルサインは、血圧が 81/62 mmHg 及び心拍数が 143 bpm、室内空気で酸素飽和度が 98%であった。身体的診察では軽度肋間陥没を伴う奇異腹式呼吸を認め、チアノーゼはなく、右上肺野の肺胞音減弱を伴う対称性を聴診した。Day 66 に本事象は消失したと判断され、患者は退院。経口オーグメンチンの継続を指示した。Day 85 に治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は、「低酸素血症肺疾患」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］
本被験者は、本治験期間中、「授乳拒否所見」及び「低酸素血症肺疾患」による入院があった。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬としてエソメプラゾールを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。ISIS 396443 の前回の投与から 16 日後、ISIS 396443 の初回投与から 100 日後の Day 101 に、発熱（体温の記載なし）、咳嗽、呼吸困難に伴う鼻翼拡張及び胸部-腹部非同調性を呈する顕著な呼吸苦、及び嘔吐 1 回が発現した。この後、肺炎及び無気肺で入院した。聴診中に右側の呼吸音減弱を認めた。胸部 X 線で右上葉に無気肺と対応する退縮性陰影を認めた。入院中、患者の状態は安定であり酸素療法を要したのは 24 時間未満であった。その後の身体的診察で状態は安定であり、心拍数は 50～60 bpm、胸部-腹部非同調性をほとんど認めず、その他の苦悩の徴候もなく、喘鳴を伴う対称性を聴診した。室内空気で酸素飽和度は 95%～100%であった。胸部理学療法、アモキシシリン／クラブラン酸及びメトピマジンの投与を行った。アモキシシリン／クラブラン酸投与中に液状便となったため、下痢を改善するため Saccharomyces boulardii 及びラセカドトリルを投与した。Day 104 に患者は退院し、本事象は消失したと判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「肺炎」及び「無気肺」を中等度、治験薬との関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：ロタウイルス胃腸炎［MedDRA PT：ロタウイルス胃腸炎］、ウイルス感染（パラインフルエンザ及びライノウイルス）［MedDRA PT：ウイルス感染］、呼吸酸素飽和度低下［MedDRA PT：酸素飽和度低下］

本被験者は、本治験期間中、「授乳拒否所見」、「低酸素血症肺疾患」、「肺炎」及び「無気肺」による入院があった。経鼻空腸管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、エソメプラゾール、アモキシシリン／クラブラン酸、Saccharomyces boulardii、ラセカドトリル及びメトピマジンを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。Day 105、「肺炎」及び「無気肺」による退院の翌日、嘔吐が始まり下痢が発現した。夜間、酸素飽和度低下により最大 1 L/分の酸素療法を要する持続的な気管支閉塞が発現した。ISIS 396443 の前回の投与から 21 日後、ISIS 396443 の初回投与から 105 日後の Day 106 に、入院して NG チューブによる経口補液療法を行った。脱水症状はみられなかった。臨床検査の結果は、ナトリウムが 142 mmol/L、カリウムが 3.1 mmol/L、C 反応性タンパク質が 9 mg/L、白血球数が 7.3 × 109/L、多核好中球数が 4.61 × 109/L、白血球数が 1.59 × 109/L であった（基準値の記載なし）。便培養はロタウイルス陽性、咽頭検体培養はパラインフルエンザ及びライノウイルス陽性であった。Day 111 までアモキシシリン／クラブラン酸の投与を継続し、症状管理のため Saccharomyces boulardii、ラセカドトリル及びメトピマジンの投与を継続した。酸素飽和度低下の治療として 1 日 2 回の胸部理学療法を継続した。入院中に嘔吐はなかった。授乳をゆっくりと再開、24 時間あたり 100 mL の授乳を 6 回に分けて行った。排便は徐々に改善して Day 113 に正常化し、症状はなく呼吸状態は安定、栄養投与に忍容性を示した。同日退院し、下痢に対して随時ラセカドトリルの投与を継続した。退院時にこれらの事象は回復と判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「ロタウイルス胃腸炎」、「呼吸酸素飽和度低下」及び「ウイルス感染（パラインフルエンザ及びライノウイルス）」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時点にはいずれも未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、無気肺（右上葉）［MedDRA PT：無気肺］、嘔吐［MedDRA PT：嘔吐］

本被験者は、本治験期間中、「授乳拒否所見」、「低酸素血症肺疾患」、「肺炎」、「無気肺」、「ロタウイルス胃腸炎」、「呼吸酸素飽和度低下」及び「ウイルス感染（パラインフルエンザ及びライノウイルス）」による入院があった。経鼻空腸管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、エソメプラゾール、Saccharomyces boulardii、ラセカドトリル、メトピマジン、ヒヨスチン及びアモキシシリン三水和物を使用していた。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。Day 149 に約 3 週間気管支うっ血を呈していた（軽度で関連なしと判定）。Day 162 に微熱（軽度で関連なしと判定）がありアモキシシリン投与後に回復したが、入院直前に再発した。ISIS 396443 の前回の投与から 83 日後、ISIS 396443 の初回投与から 167 日後の Day 168 に、気管支閉塞が悪化して重篤な肺炎となった。Day 169 に、呼吸器症状が悪化して酸素飽和度が 90%に低下、在宅酸素療法が必要となった。急性呼吸窮迫に伴う酸素飽和度低下（84%）及び呼吸苦の著しい徴候により、翌日担当の小児科医が診察した。ISIS 396443 の前回の投与から 85 日後、ISIS 396443 の初回投与から 169 日後の Day 170 に、本被験者は呼吸窮迫及び無気肺で入院した。救急科到着時に発熱はなく（非重篤な発熱は回復と判断）、肋間呼吸壁陥没、シーソー呼吸、喉音発生呼吸及び大量分泌などの著しい呼吸窮迫の徴候を認めた。高濃度酸素マスクに続いて経鼻カニューレよる酸素投与を行った。胸部 X 線で無気肺に対応する上縦隔の拡大、両側気管支周囲の陰影に関連するびまん性の気管支壁の肥厚（両底部を中心とし、左底部がより顕著）、及び明らか

な胸水を認めた。気管支吸引液の培養で、基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生大腸菌、カタル球菌及びインフルエンザ菌が陽性であった。アモキシシリン投与を中止し、アモキシシリン／クラブラン酸の投与及び胸部理学療法を行った。入院後最初の 24 時間内に患者の状態は改善した。前回の ISIS 396443 の投与から 90 日後、ISIS 396443 の初回投与から 174 日後の Day 175 に、嘔吐が 2 回あり（軽度で関連なしと判定）、同日回復したが入院期間が延長した。Day 176 に、本被験者の呼吸状態は安定で、睡眠中に経鼻カニューレによる短時間の酸素補充のみが必要であった。胸部理学療法を 1 日 3 回行った（BiPAP は必要なかった）。同日に退院し、「肺炎」、「呼吸窮迫」及び「無気肺（右上葉）」は消失したと判断した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「肺炎」、「無気肺（右上葉）」及び「嘔吐」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験責任医師は、「呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、すべての事象を治験薬と関連なしと評価した。すべての事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染］

本被験者は、本治験期間中、「授乳拒否所見」、「低酸素血症肺疾患」、「肺炎」（2 件）、「無気肺」、「ロタウイルス胃腸炎」、「呼吸酸素飽和度低下」、「ウイルス感染（パラインフルエンザ及びライノウイルス）」、「無気肺（右上葉）」、「嘔吐」、「呼吸窮迫」による入院があった。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、エソメプラゾール、Saccharomyces boulardii、ラセカドトリル、メトピマジン、ヒヨスチン及びミコナゾールを使用していた。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。ISIS 396443 の前回の投与から 98 日後、ISIS 396443 の初回投与から 280 日後の Day 281 に、発熱（詳細不明）を伴う呼吸機能の急速な悪化が見られ、また、呼吸器感染と嘔吐も発現した。本被験者の兄も鼻炎を発現した。本被験者は呼吸苦の徴候により救急科に来院、室内空気での酸素飽和度は 95%であった。バイタルサインは、体温 39.6°C 及び心拍数 212 bpm であった。本被験者はその後入院、鼻カニューレによる酸素療法を行い、アルブテロールを 3 回ネブライザー投与し、改善した。胸部 X 線で右上葉に無気肺が認められた。ポリメラーゼ連鎖反応による検査でライノウイルスとエンテロウイルスが陽性、細菌 SIT 検査では病原性大腸菌が 4 ×10.7 で陽性であった（単位及び基準値の記載なし）。その晩、本被験者は、鼻カニューレによる呼吸補助にもかかわらず、呼吸苦の徴候の増悪及び多呼吸を伴う呼吸機能の悪化を呈した。高流量経鼻カニューレを装着し、非侵襲的換気補助を行った。3 時間ごとにピペラシリン/タゾバクタム、ゲンタマイシン、及びアルブテロールを投与し、胸部パーカッションによる理学療法も行った。その後、ピペラシリン/タゾバクタムをシラスタチン/イミペネムに切り替えた。その他、アモキシシリン/クラブラン酸を投与、酸素を補給した。Day 301 に、呼吸窮迫は消失したと判断された。Day 304 に、呼吸器感染は消失したと判断され、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸器関連」及び「呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時にはいずれも未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2037-5166
スクリーニング ID：2037-S009
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　性別：男性
登録日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、全身状態低下［MedDRA PT：全身健康状態低下］
報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

乳児期発症型脊髄性筋萎縮症の被験者に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床的有効性と安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検シャム処置対照試験に登録された、脊髄性筋萎縮症の生後[redacted]ヵ月の白人男子乳児における「呼吸不全」、医学的に重要な「無気肺」、「呼吸窮迫」（2 件）、及び致死的な「全身状態の低下」により入院を要した治験薬投与前の重篤な有害事象、医学的に重要な「無気肺」の重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。関連する病歴には筋緊張低下、反射消失、不随意性筋収縮、食道炎、臍ヘルニア、環状切除、補助呼吸筋の動員があった。

本被験者は治験薬投与前の本事象の発現時点でまだ ISIS 396443 の初回注射を受けていなかった。

治験薬投与開始前に報告された重篤な有害事象：呼吸不全［MedDRA PT：呼吸不全］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

治験薬投与前の発現時併用薬として、エルゴカルシフェロール及びエソメプラゾールがあった。治験薬投与前の発現時の換気補助は必要なかった。Day -26 に、本被験者は急性呼吸不全のため入院した。本被験者は最高 38°C の発熱を呈し、右肺の無気肺が認められた。治療として、鼻カニューレを介した酸素、アモキシシリン／クラブラン酸、ミダゾラム、モルヒネがあった。本被験者は進歩を示し、Day -7 に本事象は消失したと判断され、退院して自宅に戻った。事象発現による治験薬に対する措置は取られず、本被験者は ISIS 396443 の初回投与に進んだ。

治験責任医師は、本事象が ISIS 396443 の初回投与前に発生したことから、「呼吸不全」を重度、治験薬と関連なしと評価し、また、「無気肺」及び「呼吸窮迫」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象が ISIS 396443 の初回投与前に発生したことから、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は報告時には未知の事象と評価された。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、ISIS 396443 の Day 15 の投与を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸不全」、「無気肺」、及び「呼吸窮迫」により入院していた。

発現時の併用薬として、エルゴカルシフェロール、エソメプラゾール、ミダゾラム及びモルヒネが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。ISIS 396443 初回投与から 6 日後の Day 7 に、本被験者は、酸素依存による呼吸窮迫を発現し、入院した。本被験者は高炭酸ガス血症の兆候を呈し、口唇チアノーゼを伴う不快症状が 2 回発現した。入院時のバイタルサインは体温 37°C、心拍数 145 bpm、呼吸数 50 回／分であった。室内空気吸入下の酸素飽和度は 85%であった。身体診察で、肋骨下陥没、右側の胸郭拡大減少による横隔膜呼吸、右側肺胞呼吸音の減少、左側の低音性連続性ラ音、濃厚な分泌物が認められた。入院後まもなく、本被験者は 38.6°C の発熱を発現した。治療には、酸素補給、サルブタモール吸入剤、アモキシシリン／クラブラン酸の投与があった。1 日 2 回の呼吸療法を行い、本被験者は無気肺を軽減するために左側臥位に寝かされた。Day 10 には本被験者はすでに無熱であった。入院の残りの期間を通して、本被験者の呼吸状態は徐々に改善した。Day 25 に本被験者は退院し、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸窮迫」を重度、治験薬と関連なし、「無気肺」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時にはいずれも未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：全身状態低下［MedDRA PT：全身健康状態低下］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸不全」、「無気肺」、及び「呼吸窮迫」（2 件）により入院していた。発現時の併用薬として、エルゴカルシフェロール、エソメプラゾール、モルヒネ、クロナゼパム、及びパラセタモールが挙げられる。発現時の換気補助は必要なかった。ISIS 396443 の前回の投与から 11 日後、ISIS 396443 の初回投与から 47 日後の Day 48 に、本被験者は、全身状態低下（詳細の記載なし）があり、鎮痛剤（詳細不明）の導入後臨床検査のため入院した。入院時の呼吸器状態は安定していた。継続的な酸素補給を含む苦痛緩和治療を必要とした。Day 55 に、本被験者は入院中に死亡した。死因は全身状態低下と報告された。剖検が行われたかどうかは不明である。

「全身状態低下」は死に至るものであった。治験責任医師は「全身状態低下」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2037-5167
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：体重停滞［MedDRA PT：体重増加不良］、体重停滞［MedDRA PT：体重増加不良］、就寝中死［MedDRA PT：死亡］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児での「体重停滞」（2 事象）により入院を要した重篤な有害事象、及び「就寝中死」の致死的な重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用

量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、便秘及び筋緊張低下があった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、Day 15、Day 29 の ISIS 396443 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：体重停滞［MedDRA PT：体重増加不良］

発現時の併用薬として、エコナゾール、ミコナゾール、口腔用製剤、マクロゴールが挙げられる。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT を随時受けていた。Day 36 に、本被験者は非重篤な体重減少（軽度及び関連なしと評価）を発現した。ISIS 396443 の前回の投与から 32 日後、ISIS 396443 の初回投与から 61 日後の Day 62 に、本被験者は、体重が 2 週間不変／わずかに減少したことにより、経鼻胃（NG）チューブを留置し栄養補給を開始するために入院した。本被験者は授乳に時間がかかり、摂食量が減少し、体重が約 600 g 減少していた。息を詰まらせたという報告はなく、嚥下時の咳もなかった。診察では腹部が柔らかく、触診時の痛みがなく、臓器の腫れは発見されなかった。耳鼻咽喉科的奇形はなかった。NG チューブが留置され、本被験者は挿入及び経腸栄養に対する忍容性が良好であった。Day 66 に本事象は消失したと判断され、本被験者は退院した。退院時投薬にはエソメプラゾール及びマクロゴールがあった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「体重停滞」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：体重停滞［MedDRA PT：体重増加不良］

本被験者は以前、「体重停滞」のために本試験中に入院したことがあった。発現時の併用薬としてマクロゴールが挙げられる。発現時の換気補助として、随時使用の徒手的胸部 PT が挙げられる。ISIS 396443 の前回の投与から 46 日後、ISIS 396443 の初回投与から 75 日後の Day 76 に、本被験者は、乳児期発症型 SMA に関連する栄養摂取不足による NG チューブの再挿入のために入院した。この入院のおよそ 1 ヵ月前、彼女の食事時間が長くなったが、食事時間中に摂取した食事の量は減少していた。「間違った方向への嚥下」又は嚥下時の咳は報告されなかった。診察では体重が 5.94 kg で、脱水の兆候及び耳鼻咽喉科的奇形はなかった。環境空気吸入下の酸素飽和度は 100%で、高炭酸ガス血症の兆候はなかった。聴診で肺は左右対称で音はきれいであった。追加の所見として多呼吸、漏斗胸、肋骨下陥凹、弛緩性四肢不全麻痺、及び反射消失があった。本被験者は NG チューブの挿入に対する忍容性は良好で、食事量は徐々に増加した。入院中、呼吸状態は安定し、新規の処置又は治療は不要であった。Day 78 に本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「体重停滞」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：就寝中死［MedDRA PT：死亡］

本被験者は以前、「体重停滞」（2 事象）のために本試験中に入院したことがあった。発現時の

併用薬としてマクロゴールが挙げられる。発現時の換気補助として、随時使用の徒手的胸部 PT が挙げられる。ISIS 396443 の前回の投与から 52 日後、ISIS 396443 の初回投与から 81 日後の Day 82 に、本被験者が死亡しているを母親によって発見された。死因は不明と報告された。剖検が実施されたかどうかは不明である。

治験責任医師は、「就寝中死」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2037-5190
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：呼吸器感染［MedDRA PT：気道感染]

乳児期発症型 SMA 患者を対象に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「呼吸器感染」により入院に至った重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、筋緊張低下、反射消失、不随意性筋収縮、呼吸補助筋の使用が挙げられる。発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

Day 228 に、本被験者は非重篤な鼻炎（軽度及び関連なしと評価された）を発現した。治療薬として、チクソコルトールピバル酸エステルを投与した。Day 235 に、本事象は消失したと判断された。Day 236 には、本被験者に非重篤な発熱（軽度及び治験薬と関連なしと評価）が認められたが、Day 244 に治療することなく消失した。ISIS 396443 の前回の投与から 62 日後、ISIS 396443 の初回投与から 247 日後の Day 248 に、呼吸機能の悪化が見られ、その後呼吸器感染により入院した。その他の診断に関する詳細は記載されていない。スルファメトキサゾール/トリメトプリムの投与を開始した後、本被験者の容体は急速に改善した。Day 253 に本被験者は退院、「呼吸器感染」は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「呼吸器感染」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2037-5412
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：誤嚥性肺炎［MedDRA PT：誤嚥性肺炎］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、医学的に重大な「誤嚥性肺炎」及び「無気肺」の重篤な有害事象、並びに医学的に重大な「呼吸窮迫」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、筋緊張低下、発熱、便秘、不随意性筋収縮、反射消失が挙げられる。発現時の併用薬として、サルブタモール、エソメプラゾールマグネシウム、マクロゴール、パラセタモールが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。

本被験者は、初回のシャム処置（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、Day 15、Day 29、Day 64 のシャム処置をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

前回のシャム処置から 13 日後、初回のシャム処置から 76 日後の Day 77 に、本被験者は呼吸窮迫のため入院した。さらに誤嚥性肺炎及び無気肺の所見もあった。治療薬として、アモキシシリン、アミトリプチリン、モルヒネを投与し、酸素療法を行った。Day 80 に、「誤嚥性肺炎」及び「無気肺」は消失したと判断された。Day 81 に本被験者は退院、両親による介護を受け、家族とともに来院する予定であった。Day 84 に、本被験者は 2 日間の発熱と急性呼吸窮迫により入院した。入院時、本被験者の体温は 37.6°C、酸素飽和度は 89%～90%であった。本被験者は不安と苦痛の表情が見られた。身体所見では、頻脈（心拍数の記載なし）、聴診時の呼気相の延長を伴う痙攣、呼吸困難、奇異呼吸、鼻孔開大、及び下部胸壁と鎖骨上の陥凹が見られた。経腸栄養補給のため、経鼻胃管を挿管した。酸素補給 14 L 時の酸素飽和度は 80%であった。本被験者は、急性呼吸窮迫と診断され、誤嚥性肺炎と無気肺の疑いがあった。家族の同意により、アミトリプチリン、モルヒネの投与、酸素補給を含む苦痛緩和治療が施された。呼吸器の状態が悪化したため、同日夜、ミダゾラムの投与が開始された。Day 85 に、本被験者は死亡した。死因は「心不全と考えられる」と報告された。剖検は実施された。誤嚥性肺炎及び無気肺の結果として治験薬に対する措置は取られなかった。

「呼吸窮迫」は死に至るものであった。治験責任医師は、「誤嚥性肺炎」及び「無気肺」を中等度、治験薬と関連なしと評価した。また、「呼吸窮迫」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2041-5428
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：成長障害［MedDRA PT：成長障害］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者であるアジア系女児で、医学的に重大な「成長障害」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、反射消失、不随意性筋収縮、呼吸補助筋の使用、筋緊張低下、呼吸困難、運動発達遅滞、四肢脱力が挙げられる。発現時の併用薬として、チペピジンヒベンズ酸塩、カルボシステイン、ヘパリノイド、及びワセリンが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の吸引が挙げられる。徒手的胸部 PT、咳介助、BiPAP は用いられなかった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

ISIS 396443 の前回の投与から 34 日後、ISIS 396443 の初回投与から 97 日後の Day 98 に、本被験者は、離乳及び離乳食導入のための嚥下評価のため入院した。本被験者の健康状態は良好であったが、それまでの 1 週間に体重が増加していなかった。Day 65 時点で、本被験者の体重は 6.39 kg であった。成長障害の評価が示され、経管栄養法が推奨された。Day 103 に本被験者は退院、経管栄養法を Day 113 に開始した。Day 130 に本被験者の体重は増加（数値の記載なし）、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。Day 183 時点で、本被験者の体重は 7.54 kg であった。

治験責任医師は、「成長障害」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2053-5429
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：感冒［MedDRA PT：鼻咽頭炎］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者であるアジア系男児で、「感冒」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、呼吸補助筋の使用、筋緊張低下、四肢脱力が挙げられる。発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助は必要なかった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

直近の ISIS 396443 投与の翌日、初回 ISIS 396443 投与から 29 日後の Day 30 に、本被験者はかかりつけの小児科医の診察を受け、感冒、及び酸素飽和度低下（Day 28 の 99%から 90%に低下）のため病院に搬送された。入院時のバイタルサインは、血圧 104/53 mmHg、心拍数 130 回/分（bpm）、呼吸数 30 回/分(bpm)、体温 36.6°C であった。Day 60 に被験者は転院した。身体検査、診断所見、及び臨床検査の結果は提供されなかった。カルボシステイン、プロカテロール、クロモグリク酸ナトリウムネブライザーを投与した。入院中に換気補助は必要なかった。Day 72 に本事象は消失したと判断され、本被験者は退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「感冒」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2111-5387
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　性別：男性
登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
非重篤な注目すべき有害事象：頻脈［MedDRA PT：頻脈］
報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、腎盂腎炎［腎盂腎炎］、母乳吸引の疑い［医学的観察］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者の白人男児で、注目すべき非重篤な有害事象の「頻脈」、生命を脅かす「呼吸窮迫」、「腎盂腎炎」、「母乳吸引の疑い」により入院を要した重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、筋緊張低下、呼吸補助筋の使用が挙げられる。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

非重篤な注目すべき有害事象：頻脈［MedDRA PT：頻脈］

発現時の併用薬は報告されなかった。発現時の換気補助は必要なかった。Day14（直近の ISIS 396443 投与当日、初回 ISIS 396443 投与の 13 日後）の 2 回目の ISIS 396443 投与から約 1 時間後に、被験者は頻脈（心拍数 137 bpm）を発現した。被験者は投与後、観察のために入院した。その後の心拍数は 117 から 133 bpm の範囲であった。心電図は正常、その他詳細は提供されていない。当該事象に対する治療は行われなかった。同日、事象は消失したと考えられ、被験者は翌日退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「頻脈」を中等度、治験薬と多分関連ありと評価した。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

被験者は、本試験における ISIS 396443 の 2 回目投与後に観察のために入院したことがある。発現の併用薬はなかった。発現時の換気補助として、徒手的胸部 PT を随時受けていた。Day 15 に被験者は非重篤な有害事象の上気道うっ血（重症度は軽度、治験薬との関連なし）を発現した。そのため Day 16 から、時折、徒手的胸部 PT を行った。Day 24（直近の ISIS 396443 の 10 日後、初回 ISIS 396443 の 23 日後）に、被験者は酸素飽和度低下（76%）で緊急治療室に搬送された。鼻咽頭検体検査では A 型インフルエンザ抗原に対して陽性反応を示した。血液ガス検査で、pH 7.29、二酸化炭素分圧（PCO2）38 mmHg、塩基過剰 -7 mEq/L（基準値の記載なし）であった。BiPAP の装着を開始し、その後小児集中治療室（PICU）に入院した。PICU 入院時、身体所見で両肺の空気流入量が低く、呼吸数は 43 回／分であった。血液ガス検査で、pH 7.36、PCO2 32 mmHg、酸素分圧 77 mmHg、塩基過剰 -6.7 mEq/L、乳酸 1.64 mmol/L 及び酸素飽和度 94%（基準値の記載なし）であった。本被験者は、引き続き BiPAP による換気補助を受けた。また、非重篤なインフルエンザ（中等度及び治験薬と関連なしと評価）が認められた。Day 25 に、本被験者は非重篤

な真菌感染（軽度及び関連なしと評価された）を発現した。同日、オセルタミビル、ラニチジン、及びパラセタモールの投与を開始した。Day 27 に、真菌感染は消失したと判断された。Day 28 からの換気補助は、BiPAP の使用（毎日）、徒手的胸部 PT（随時）、及び吸引（不調時）であった。Day 33 に、非重篤なインフルエンザは消失したと判断された。

入院後の 2 週間、BiPAP の使用中止に耐えることができたのはわずか 1 時間だけであった。本被験者は乏尿を発現、フロセミドの投与を受けた。さらに本被験者は授乳が不可能となり、経鼻胃管を挿管して母乳を与えた。入院中、制限を設けた授乳を後に再開した。Day 52 に、本被験者は別の病棟に移って引き続き非侵襲的換気補助（NIV）を受け、日中は室内空気での呼吸が長く、忍容性は良好となり、呼吸器理学療法を進めた。この間、頻脈が複数回認められ、モニター上の心拍数は 200 bpm を超えていたが、心電図では確認されず、洞律動を示した。Day 70 から、吸引を随時行った。Day 102 に発熱があったが、ウイルス感染によるものであると考えられた。また、炎症による貧血も認められた。Day 103 の臨床検査は、ヘモグロビン 9.4 g/dL（基準値 : 10.5～13.5 g/dL）、ヘマトクリット 29.3%（基準値：33%～39%）、血小板数 444 × 109/L（基準値：150～440 × 109/L）、絶対好中球数 11.06 × 109/L（基準値 : 4～10.5 × 109/L）、C 反応性蛋白質（CRP） 10.9 mg/L（基準値：<10 mg/L）、重炭酸 20 mmol/L（基準値：22～29 mmol/L）であった。血液培養は陰性であった。Day 114、呼吸音は正常であり、左右対称であった。挿管や気管切開を行わないことで、被験者のケアを制限することとした。同日、日中及び NG チューブでの栄養補給の間の中断を伴う長期間の NIV を行うこととして、退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。報告時、非重篤な上気道うっ血は継続していた。

治験責任医師は「呼吸窮迫」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：腎盂腎炎［MedDRA PT：腎盂腎炎］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸窮迫」により入院していた。経鼻胃管による栄養補給を行っていた。発現時の併用薬として、コレカルシフェロール及びマクロゴールが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の BiPAP の使用、随時の徒手的胸部 PT、不調時のみの吸引が挙げられる。ISIS 396443 の前回の投与から 4 日後、ISIS 396443 の初回投与から 199 日後の Day 200 に、全身状態の低下と体温 39.2°C により、救急科に搬送。「腎盂腎炎」によりその後入院した。同日、本被験者は非重篤な呼吸窮迫を発現した（軽度及び関連なしと評価）。入院中、臨床検査の結果は、CRP が 14.7 mg/L に上昇（基準値<10 mg/L）、尿検査で白血球が陽性であったのを除き、正常の範囲内であった。尿検体を培養した結果、肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）が増殖した。鼻咽頭検体検査ではライノウイルスが陽性であった。NIV 及び呼吸器 PT による治療を行った。本被験者は数日間継続的な換気補助を必要とし、徐々に補助を減らしていった。Day 203 に、腎臓超音波検査では、腎臓の形状は正常、尿路若しくは腎臓の拡張、奇形、急性腎盂腎炎の所見は認められなかった。本被験者は、アミカシン、セフロキシム、パラセタモール、及びイブプロフェンの投与を受けた。Day 209 に本被験者は退院、本事象は同日消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「腎盂腎炎」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：母乳吸引の疑い［医学的観察］

本被験者は本治験期間中、「呼吸窮迫」及び「腎盂腎炎」により入院していた。発現時の併用薬として、コレカルシフェロール及びマクロゴールが挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の BiPAP の使用、随時の徒手的胸部 PT、不調時のみの吸引が挙げられる。ISIS 396443 の前回の投与から 39 日後、ISIS 396443 の初回投与から 234 日後の Day 235 に、栄養補給中に経鼻胃管がはずれ、母乳の吸引の懸念により救急科に搬送された。本被験者の母親が、経鼻胃管が 13 cm 移動していることに気が付いた。母親は経鼻胃管の位置を直し、栄養補給を開始した。夜間、過度の唾液分泌が認められ､経鼻胃管が口内で巻きついていることが確認された｡バイタルサインは、心拍数 130 bpm、血圧 115/71 mmHg、体温 38.1°C、室内空気での酸素飽和度 98%であった。入院時の身体所見では、明確な鼻漏と聴診時の肺胞呼吸音を伴う鬱血が認められた。本被験者は、経過観察のため入院した。咳や呼吸困難は認められなかった。栄養補給管は正しく取り付けられ、追加の治療は必要なかった。ウイルス感染が疑われたが、ウイルス培養及び RS ウイルス抗原、メタニューモウイルス、及びパラインフルエンザ試験はすべて陰性であった。入院中、本被験者は無熱性で、呼吸器の状態は安定していた。Day 237 の胸部 X 線で、栄養管が所定の位置にあることが確認された。肺に軽度の充血が認められたが、結果は顕著なものではなかった。白血球数及び C 反応性蛋白質は正常な範囲内であった。Day 237 に本被験者は退院、本事象は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「母乳吸引の疑い」を軽度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2112-5088
生年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　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：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、尿路感染［MedDRA PT：尿路感染]

乳児期発症型 SMA 患者を対象に髄腔内投与された ISIS 396443 の有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後[redacted]ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「肺炎」(2 事象)、「尿路感染」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、筋緊張低下、反射消失、運動発達遅滞、胸郭変形、呼吸補助筋の使用、筋力低下、不随意性筋収縮が挙げられる。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与(Day 1)を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の投与をそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

発現時の併用薬として、マルチビタミン剤及びパラセタモールが挙げられる。発現時の換気補助として、随時の徒手的胸部 PT、吸引、BiPAP があった。Day 176 に、非重篤な肺炎を発現、治験薬投与のため来院した。来院時、吸引を必要とする多量の分泌物があった。ISIS 396443 の前回の投与から 1 日後、ISIS 396443 の初回投与から 176 日後の Day 177 の胸部 X 線で肺炎が認められ、本被験者は入院した。室内空気での酸素飽和度は 97%であった。呼吸器ウイルス病原体検査は陰性であった。本被験者は無熱性のままであり、検査時に粗い呼吸音があったものの安定していた。治療薬として、スルタミシリン IV 投与、アモキシシリン/クラブラン酸、臭化イプラトロピウム、及びアルブテロールが挙げられる。Day 181 に被験者は退院、「肺炎」は重篤の条件を満たさなかったが、非重篤な有害事象として持続した（中等度及び治験薬と関連なしと評価された)。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「肺炎」を中等度、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］、尿路感染［MedDRA PT：尿路感染］

本被験者は、本治験期間中、「肺炎」により入院したことがあった。発現時の併用薬として、マルチビタミン剤が挙げられる。発現時の換気補助として、随時の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。ISIS 396443 の前回の投与から 12 日後、ISIS 396443 の初回投与から 187 日後の Day 188 に、非重篤な有害事象として持続していた「肺炎」が重篤化した。本被験者は、経口摂取と呼吸が困難となり、その後救急科に搬送された。入院時、本被験者は無熱性であったが、酸素飽和度は 88%、白血球数が上昇した（値の記載なし)。胸部 X 線は、無気肺の増悪を示した。その後、肺炎と尿路感染により入院した。Day 191、尿検体培養は陰性であった。Day 192 に本被験者の酸素補給がない状態の酸素飽和度は 96%であり、引き続き無熱性であった。治療薬としてセフトリアキソン

とアンピシリンが投与された。同日、本被験者は退院、「肺炎」、「尿路感染」は消失したと判断された。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「肺炎」及び「尿路感染」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2112-5101
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：呼吸困難［MedDRA PT：呼吸困難］、肺感染［MedDRA PT：肺感染］、洞性頻脈（断続的）［MedDRA PT：洞性頻脈］、尿路感染［MedDRA PT：尿路感染］、肺炎［MedDRA PT：肺炎］、呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］、無気肺［MedDRA PT：無気肺］、肺感染［MedDRA PT：肺感染］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「呼吸困難」、「肺感染」（2 件）「洞性頻脈（断続的）」、「尿路感染」、「肺炎」、「呼吸窮迫」、「無気肺」による入院を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、筋緊張低下、反射消失、運動発達遅滞、胸郭変形、呼吸補助筋の使用、筋力低下、不随意性筋収縮が挙げられる。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

報告された重篤な有害事象：呼吸困難［MedDRA PT：呼吸困難］、肺感染［MedDRA PT：肺感染］、洞性頻脈（断続的）［MedDRA PT：洞性頻脈］

発現時の併用薬として、水酸化鉄ポリマルトース及びビタミン D（詳細不明）が挙げられる。発現時の換気補助は必要なかった。Day 59（直近の ISIS 396443 投与の 30 日後、初回 ISIS 396443 投与の 58 日後）に、被験者は呼吸困難、洞性頻脈、肺感染を発現して入院した。バイタルサインは、呼吸数 80 回/分、酸素飽和度（room air で）73%であった。被験者の右肺音の減弱、分泌物によるラ音が示唆され、顔色は青白く、落ち着きがなかった。臨床検査、及び血液ガス検査では、白血球数（WBC）31.40 × 109/L、C 反応性蛋白（CRP）2.9、プロカルシトニン 0.21、pH 7.33、酸素分圧（pO2）48.5 mmHg、二酸化炭素分圧（pCO2）31.7 mmHg、乳酸 1.9、重炭酸塩 17.5、及び塩基過剰-8（いくつかの計測単位、及び基準値の記載なし）であった。胸部 X 線で無気肺による右肺の全体容量の減少、心臓の右側へのシフト、左肺の通気増加、及び右下肺野の浸潤を伴う 70%無気肺が示された。同日、本被験者に挿管した。被験者にビフィドバクテリウムラクティス（Bifidobacterium lactis）、ジゴキシン、ロキシスロマイシン、セフトリアキソンの投与を開始した。Day 61 の経過観察の胸部 X 線では、右肺に浸潤、及び低換気が認められた。被験者の換気装置は、3 時間毎に 1～2 時間外した。その間、低換気及び軽度の頻脈が発現した。Day 62 に 4 時間抜管し、経口胃管を留置した。再度の胸部 X 線では症状の改善が示された。Day 63 の臨床検査、及び血液ガス分析では pH　7.409、pCO2 37　mmHg、pO2 1.41 mmHg、乳酸　0.7、塩基過剰 -1、重炭酸塩 23、白血球 17.20 × 109/L、ヘモグロビン 11、ヘマトクリット 33.7%、及び CRP 1.1 であった。自発呼吸時に行った胸部 X 線では両肺に無気肺が認められた。これらの事象のため、Day 64 に治験薬を一時的に中止した。Day 65 の再度の胸部 X 線では、肺実質の完全な空洞が示され、浸潤の所

見はなかった。血液ガス分析は、pH 7.41、pCO2 39 mmHg、乳酸 0.51 であった。同日、被験者の換気装置を 2 時間おきに 5 時間外し、その間は気管内吸引を行った。Day 66 に「洞性頻脈（断続的）」は消失したと考えられた。Day 67 の臨床検査、及び血液ガス分析は、pH 7.39、pCO2 37 mmHg、pO2 35 mmHg、乳酸 1.7、CRP 0.7、及び WBC 13.30 × 109/L であった。被験者は依然として room air に対する忍容性がなく、換気装置を再度装着された。同日「肺感染」は消失したと考えられた。Day 73 に被験者の鼻と口から大量の分泌物が排出された。Day 76 の胸部 X 線で、両肺基底部の換気量の減少が示された。抜管したところ、頻呼吸、顔面蒼白、発汗が観察された。その後、再度、管を装着した。Day 80 に気管切開を行った。Day 82 の関連する臨床検査は、pH 7.46、pCO2 33 mmHg、pO2 27 mmHg、乳酸 0.9、塩基過剰 0.2、及び重炭酸塩 23 であった。Day 84 の抜管は、再び成功しなかった。Day 90 の関連する臨床検査では pH 7.37、pCO2 43 mmHg、乳酸 0.9 であった。Day 95 の直腸スワブ検査は、バンコマイシン耐性腸球菌（Enterococcus）に対して陽性を示した。Day 98 に「呼吸困難」は消失したと考えられ、被験者は退院した。Day 105 に治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は、「洞性頻脈（断続的）」、及び「呼吸困難」を中等度、治験薬とほとんど関連なし、「肺感染」を重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：尿路感染［MedDRA PT：尿路感染］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸困難」、「肺感染」、及び「洞性頻脈（断続的）」により入院していた。発現時の併用薬として、ラクツロース、硫酸グリシン第一鉄、乳酸菌（Bifidobacterium lactis）、ビタミン D（詳細不明）が挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。Day 104 に、Day 64 の治験来院として診察を受けた。ISIS 396443 の前回の投与から 1 日後、ISIS 396443 の初回投与から 105 日後の Day 106 に、本被験者は尿路感染の診断を受け、入院期間の延長を必要とした。本被験者は、発熱も認められた（体温 37.8℃～38℃）。胸部 X 線では、重大な所見は認められなかった。尿検査は潜血 1+、白血球 2+で、尿検体の色は濃い黄色で濁っていた。尿検体の顕微鏡検査では、赤血球 7、白血球 51（単位及び基準値の記載なし）、様々な細菌が確認された。臨床検査結果は、単球数（1.5 × 103/μL; 基準値：0.2 × 103 ～1 × 103/μL）、リンパ球（53.5%; 基準値：18.8%～50.8%）、好中球（35.3%; 基準値：39.9%～73%）、好酸球（0.6%; 基準値：0.8%～6%）の異常値が確認されたが、白血球数は正常であった。治療薬として、セフィキシ、アジスロマイシン、及びパラセタモールが投与された。Day 107 に、発熱のため、冷却療法が行われた。同日、本事象は消失したと考えられ、良好な全身状態で退院した。本被験者は Cefipime7 日間、アジスロマイシン 11 日間の投与をされた。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「尿路感染」を軽度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸困難」、「肺感染」、「洞性頻脈（断続的）」、「尿路感染」により入院していた。発現時の併用薬として、ラクツロース、硫酸グリシン第一鉄、乳酸菌

（Bifidobacterium lactis）、ジゴキシン、ビタミン D（詳細不明）が挙げられる。ISIS 396443 の前回の投与から 35 日後、ISIS 396443 の初回投与から 139 日後の Day 140 に、本被験者は発熱（体温 39°C）、換気補助を取り外した状態での酸素飽和度は 50 前後（単位の記載なし）であった。本被験者は気管切開術を経て人工呼吸器が装着され、入院した。入院時、本被験者は両側に低音性連続性ラ音と喘鳴が認められた。胸部 X 線は、線状無気肺を示した。本被験者は肺炎と診断された。スルタミシリン、サルブタモール、イプラトロピウム、3%生理食塩水ネブライザー、呼吸困難によりメチルプレドニゾロン及びラニチジンが投与された。Day 145 に、胸部 PT が開始された。気管開口部からの吸引時、被験者は嘔吐し、誤嚥と判断された。本事象、また再度の尿培養で大腸菌（Escherichia coli）が陽性だったことにより同日エルタペネムが投与された。Day 146 に、静脈アクセスが困難であったため、中心静脈カテーテルが挿入された。Day 148 の血液ガス分析結果は、pH 7.388、pCO2 44.9 mmHg、pO2 53.9 mmHg、重炭酸 27 mmol/L（基準値の記載なし）であった。Day 149 の喀痰培養でシュードモナス菌（Pseudomonas）が陽性、その後メロペネムを投与した。その他の治療薬として、パラセタモールが挙げられる。Day 158 に、血液ガス検査の結果は正常であり、血液培養はコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が陽性であった。Day 165 に中心静脈カテーテルを抜去。Day 166 に本事象は消失したと判断され退院。本被験者は呼吸音に雑音がなく、換気補助した状態での酸素飽和度が 100%、自発呼吸での酸素飽和度が 99%であった。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「肺炎」を重度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：呼吸窮迫［MedDRA PT：呼吸窮迫］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸困難」、「肺感染」、「洞性頻脈（断続的）」、「尿路感染」、「肺炎」により入院していた。発現時の併用薬として、硫酸グリシン第一鉄、乳酸菌（Bifidobacterium lactis）、ジゴキシン、サルブタモール、イプラトロピウム、ジフルコルトロン/イソコナゾール、アメリカマンサク抽出物、ビタミン D（詳細不明）が挙げられる。ISIS 396443 の前回の投与から 62 日後、ISIS 396443 の初回投与から 166 日後の Day 167 に、気管切開カニューレの閉塞に起因すると疑われる呼吸窮迫により小児集中治療室（PICU）に入院した。自宅での換気補助装置が効果的に機能していなかったため、ICU にて病院用の換気補助に切り替えられた。入院時の身体所見は、頻呼吸（72 回/分）、血中酸素飽和度 90%～95%、右肺の呼吸音減少、両側性のラ音、喘鳴、低音性連続性ラ音、頻脈（176 bpm）で、心拍は規則正しかった。ICU で気管切開カニューレの閉塞は、分泌物によるものであり、除去された。胸部 X 線は、右肺の亜区域性無気肺を示し、分泌物に関連するものと判断された。吸引による頻繁な体位ドレナージ、サルブタモール及び臭化イプラトロピウムの吸入療法が行われた。睡眠時は、右肺の空気流入のため、右側を上にした体位をとった。気管切開カニューレを再留置した。感染を示す臨床症状はなかったため、抗生物質の投与は検討されなかった。本被験者の全身症状は安定し、自宅用の換気補助装置を再度接続した。その後酸素飽和度低下は認められず、呼吸音は正常であった。Day 170 の血液ガス検査の結果は正常であった。勧めに従い、本被験者は感染症科に移った。入院中、本被験者は引き続き吸引による頻繁な体位ドレナージを受けた。併用薬も引き続き継続して使用した。Day 173 に、本事象は消失したと考えられ、中等度の全身状態で退院した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は「呼吸窮迫」を重度、治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

報告された重篤な有害事象：無気肺［MedDRA PT：無気肺］、肺感染［MedDRA PT：肺感染］

本被験者は、本治験期間中、「呼吸困難」、「肺感染」、「洞性頻脈（断続的）」、「尿路感染」、「肺炎」、「呼吸窮迫」により入院していた。発現時の併用薬として、硫酸グリシン第一鉄、乳酸菌（Bifidobacterium lactis）、ジゴキシン、サルブタモール、イプラトロピウム、ジフルコルトロン/イソコナゾール、アメリカマンサク抽出物、ビタミン D（詳細不明）が挙げられる。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部 PT 及び吸引があった。Day 194 に本被験者は良好な全身状態で、治験処置を受けるため入院。バイタルサインは安定し、体温は 37.6°C であった。本被験者は ISIS 396443 の 5 回目の投与を受けた。ISIS 396443 の直近の投与から 1 日後、ISIS 396443 の初回投与から 195 日後の Day 196 に発熱（体温 38°C）があった。胸部 X 線を行った結果、左肺に無気肺、右肺に浸潤が認められた。ICU にて経過観察し、アンピシリン/スルバクタムの静注投与、換気補助療法（15 時間/日）が行われた。同日、本被験者は別の医療機関に転院、既知の肺感染、治療の継続、予定されていた胃瘻管の装着のため、小児 ICU に入院した。入院時の身体所見で、倦怠感を伴い顔面蒼白で、若干の浮腫状顔貌、四肢浮腫があった。心拍数は 178 bpm、酸素飽和度は 96%であった。本被験者は、経口胃管が装着された。人工呼吸器を装着していたにもかかわらず、両肺の拡張制限があり、捻髪音が聞こえた。その後、自宅用の人工呼吸器を取り外して病院用人工呼吸器を装着、中心静脈ラインが取り付けられた。入院時に胸部 X 線が行われた（結果の記載なし）。入院時に採取された血液培養に増殖は見られなかった。深部気管吸引物の定量培養では、緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）の増殖が見られた。被験者は VRE キャリアであったため、直腸、臍、及び腋窩スワブ培養が採取された。Day 197 に、本被験者は頻脈、過度の発汗、微熱（最高 37°C）があった。右肺に高音域の捻髪音、両肺に分泌物によるラ音があった。再度胸部 X 線を行った結果、無気肺の領域が拡大した。血液ガス検査の結果に従い、人工呼吸器の設定を調整した（詳細の記載なし）。直腸検体の培養では VRE の増殖があった。その結果、本被験者は ICU で隔離され、経口胃管が経鼻胃管と交換された。ラクツロース、アンピシリン/スルバクタムの静注投与、静脈内輸液が投与された。その他、自宅での併用薬も継続して使用した。

Day 198 に頻脈は中等度となり、酸素飽和度は安定したが、 発汗は持続した。呼吸器治療として、気管切開カニューレによる頻繁な吸引を行った。軽度の出血が認められた（詳細の記載なし）。同日のその後、予定されていた胃瘻造設が行われたが、合併症はなく、排出のため開口したままであった。Day 202 に、完全静脈栄養（TPN）、ラニチジン IV 投与（Ulcuran）、予防としてフルコナゾールの投与が開始された。Day 203 に、小児外科医により胃瘻管ドレナージが固定され、ヘパリンが TPN に追加された。直腸検体の培養を再度行った結果、VRE が依然陽性であった。この間、本被験者は換気補助と、酸素吸入を受けながらの自発呼吸を交互に行った。Day 204 に、本被験者の胃瘻管ドレナージは固定されたままであった。また、嘔吐や腹部膨満は見られなかった。本被験者の TPN 量は減少、小児外科医の推奨により経腸栄養法を開始した。同日下血があり、手術部位での血液の排出及び消化ができないことが原因と考えられた。腹部超音波を行ったが結果の記載はない。臨床検査の結果は、カリウム 3.4 mmol/L（基準値の記載なし）であった。Day 205 に TPN を中止、ラクトースを含有しない調整乳に移行した。下痢が 1 回認められたが、下血の再発はなかった。ラクツロースの投与を中止し、その後下痢はなかった。夜間、「濁った残留物（murky

residue)」が 3 回認められた（詳細不明)。血球数及び血液ガス検査の結果は正常であった。追加の治療薬として、リン酸ナトリウムの投与、塩化カリウムの IV 投与が行われた。同日、フルコナゾールの投与が中止された。Day 206 に、Ulcuran を Zantac に切り替え、ドンペリドンの投与を開始した。Day 207 に、アンピシリン/スルバクタムの投与を中止した。

Day 208 に、本被験者は自宅用の人工呼吸器を再装着、3 時間後の血液ガス分析の結果は正常であった。中心静脈ラインは、翌日抜去された。リン酸ナトリウムの投与を中止した。直腸スワブで VRE の増殖が陽性であったため、本被験者は入院期間中 ICU で隔離されたままであった。本被験者の全身状態は中等度であり、断続的な頻脈、ラ音、発汗が持続した。酸素飽和度は安定していた。発熱は報告されなかった。経腸栄養の量を徐々に増加させた。本被験者は引き続き、気管切開カニューレからの頻繁な吸引、理学療法、リハビリプログラムを受けた。Day 210 に、無気肺及び肺感染は消失したと判断され、臨床検査の結果が正常であったため退院。併用薬及びドンペリドンの投与も継続した。事象発現による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「無気肺」及び「肺感染」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと評価した。治験依頼者は、本事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

治験実施計画書 ID：ISIS 396443-CS3B
被験者 ID：2112-5384
生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　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：肺炎［MedDRA PT：肺炎］

乳児期発症型 SMA 患者を対象に髄腔内投与された ISIS 396443 の臨床有効性及び安全性を検討する第 III 相、無作為化、二重盲検、シャム処置対照試験に登録された生後 [redacted] ヵ月の SMA 患者である白人女児で、「肺炎」により入院期間の延長を必要とした重篤な有害事象の定期報告。本治験の被験者は、ISIS 396443 12 mg に相当する換算用量の腰椎穿刺による投与又はシャム処置を Day 1、15、29、64、183、及び 302 に受けている。病歴として、筋緊張低下、反射消失、運動発達遅滞、胸郭変形、呼吸補助筋の使用、関節拘縮、筋力低下、不随意性筋収縮が挙げられる。発現時、本被験者は併用薬を服用していなかった。発現時の換気補助として、毎日の徒手的胸部 PT、不調時の吸引及び咳介助が挙げられる。BiPAP は使用されなかった。

本被験者は、ISIS 396443 の初回投与（Day 1）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け、ISIS 396443 の Day 15、Day 29、Day 64、Day 183 の投与をそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた。

Day 177 に、本被験者は予定されていた治験薬の投与を受けるため入院した。ISIS 396443 の直近の投与から 1 日後、ISIS 396443 の初回投与から 177 日後の Day 178 に、本被験者は発熱（体温の報告なし）、酸素飽和度が断続的に低下した（値の報告なし）。同日、バリウム嚥下検査により、誤嚥が確認された。経鼻胃管を挿管、サルブタモールを投与した。本被験者は、肺炎のため、小児集中治療室に搬送された。本被験者の体温は 37.8°C～38.8°C で、酸素飽和度は 88%であった。本被験者にはパラセタモール、スルタミシリン、メチルプレドニゾロンも投与された。Day 180 には、引き続き断続的に誤嚥があったため、消化器科の診察を受け、増粘剤の追加が推奨された。Day 182 に、本被験者の調整粉乳及び母乳に増粘剤（詳細不明）が追加された。胸部 X 線は、状態の改善を示した（詳細の記載なし）。本被験者の家族の要請により、本被験者は最寄りの医療機関に転院した。身体所見では、低音性連続性ラ音を伴う、粗い呼吸音が両肺にあった。Day 183 の直腸スワブ検査は、バンコマイシン耐性腸球菌（Enterococcus）に対して陽性を示した。同日、セフロキシムが投与された。Day 184 の呼吸音は依然両肺で粗く、低音性連続性ラ音が認めらたため、セフロキシムの投与が継続された。Day 185 の臨床検査の結果は、ヘモグロビン 10.9、白血球数 27.2、ヘマトクリット 32.4、C 反応性蛋白質<0.01、プロカルシトニン 0.105（単位及び基準値の記載なし）、好中球 38.10%（基準値の記載なし）であった。血液培養で、3 種類以上の細菌が確認された（詳細の記載なし）。同日、本被験者は非重篤な腸球菌感染（軽度及び治験薬との関連なしと評価された）を発現した。この非重篤な有害事象に対する治療は報告されていない。依然両肺に粗い呼吸音と低音性連続性ラ音が確認されたが、本被験者に熱はなく、呼吸器の症状が軽減されたため、セフロキシムの投与が中止された。Day 186 に血液培養の染色顕微鏡検査で、グラム陽性球菌が確認された。同日、本被験者は退院、肺炎は消失したと判断された。腸球菌感染は、報告の時点で継続していた。肺炎の結果として、治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は、「肺炎」を中等度、治験薬とほとんど関連なしと判断した。治験依頼者は、本

事象を治験薬とほとんど関連なしと評価した。本事象は、報告時には未知の事象と評価された。

3.2 ISIS 396443-CS3A 試験

＜CS3B 試験中間解析及び SM201 試験中間解析＞を参照。