3 臨床検査値の評価

本項では、1.1.6 項に示す安全解析プールを対象とした各種臨床検査パラメータ（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、CSF 検査、及び尿検査）の評価結果を示す。

臨床検査スケジュールは個々の治験総括報告書 Section 9 に示す。

臨床検査データの解析の一環として、ベースライン時とベースライン後の各来院時の測定値に加えて、血液学的検査、血液生化学検査、及び定量的尿検査パラメータのベースラインから各来院時までの変化量と%変化率を、記述統計学的手法を用いて要約する。また、血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査パラメータのベースラインからの推移も示す。

3.1 血液学的検査

トフェルセン投与被験者には、血小板減少症や、持続的若しくは重度の血小板減少症の有害事象は特定されなかった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2）。

101 試験パート C における経時的な血小板数の推移に、プラセボ投与とトフェルセン投与の間で差は認められなかった。評価した経時的な血小板数は、トフェルセン群、プラセボ群共に類似しており、トフェルセン投与が血小板数に影響を及ぼさないことが裏付けられた（Figure 1）。ベースライン時に正常若しくは高値であった血小板数が投与期間中に低値に推移した被験者の割合は、トフェルセン群とプラセボ群で同様であった。すべての血液学的パラメータの高値推移や低値推移状況についても、トフェルセン 100 mg 投与とプラセボ投与間で有意差はみられなかった（233AS101 試験パート C の治験総括報告書 Section 12.3.1）。

統合安全性データセットでは、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球、好中球、及びリンパ球を含めた血液学的検査値に意味のある傾向は認められなかった。SOC「臨床検査」又は SOC「血液およびリンパ系障害」に属する血液学的検査結果に関連する有害事象は、いずれの基本語（好中球数増加、白血球数増加、貧血、失血性貧血、好酸球増加症、鉄欠乏性貧血、白血球増加症、及びリンパ節症）の発現頻度もプール ABCL1 の 2%以下で、重症度は軽度～中等度、かつトフェルセン投与の中止や中断、試験中止には至らなかった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2、3、5、8～10、及び 36）。トフェルセン 100 mg 投与被験者から報告された血液学的検査結果に関連する有害事象のなかに、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された事象はなかった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 7）。100 mg 未満のトフェルセン投与被験者から報告された白血球増加症 1 件のみが、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された。

101 試験及び 102 試験を通して 2 例（101 試験パート B の 1 例と 101 試験パート C の 1 例）の血小板数が $100{,}000 \times 10^9$/L を下回ったが、再検査した結果は、両被験者共に観察された異常値に近いものの、正常値を示した。これらの一過性の血小板数低下時に出血事象は報告されておらず、臨床試験で観察された血小板数の低下で有害事象として報告されたものはない。薬剤性の血小板減少症とは異なり、血小板数の低下はトフェルセン投与継続にかかわらず回復している。

以上の臨床試験データ評価からトフェルセン投与に持続性又は重度の血小板減少症事例は特定されなかった。また、プラセボ対照 101 試験のプラセボ投与とトフェルセン投与の経時的な血小板数に差はなく、トフェルセン投与が出血障害や血小板減少症のリスクを増大しないことが示唆

される。

詳細は Table 13 を参照のこと。

血液学的検査の解析結果は ISS3 Appendix 2.4 Output 1、6、11、15、及び 18 に示す。

3.2 血液生化学検査

血液生化学検査の異常に一定のパターンや傾向は認められなかった。皮下又は IV 投与用 ASO に腎毒性が観察されていること、並びに薬剤性肝障害に関する評価の重要性を考え、本項では腎機能及び肝機能の評価を詳細に示す。

腎機能に対するトフェルセンの潜在的な影響を、クレアチニン及び血中尿素窒素（BUN）値を基に評価した。101 試験パート C 全体を通し、これらの臨床検査パラメータの経時推移パターンは各群間で類似していた（Figure 2）。シフト解析によると、101 試験パート C のトフェルセン投与の 1.4%及びプラセボ投与の 5.9%でクレアチニンが高値にシフトし、トフェルセン投与の 23.5%及びプラセボ投与の 28.1%で BUN が高値にシフトした（ISS3 Appendix 2.4 Output 7）。ただし、腎機能異常や腎検査値異常に関連する有害事象は、両群共に発現率 3%未満と頻度は少なかった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2）。腎機能検査パラメータの評価からは、いずれの試験においても持続的な腎機能障害を示唆するエビデンスは確認されず、投与開始後の腎機能パラメータにトフェルセン投与とプラセボ投与との間で差は認められなかった。

肝機能に対するトフェルセンの潜在的な影響を、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）値を基に評価した。シフト解析によると、ALT の高値へのシフトはプラセボ投与の方がトフェルセン 100 mg 投与より多かったが、AST、アルカリホスファターゼ、GGT の高値シフトはトフェルセン 100 mg 投与の方がプラセボ投与よりも多かった（ISS3 Appendix 2.4 Output 7）。

統合安全性解析データセットに、Hy の法則に該当する症例はみられなかった。101 試験パート C のトフェルセン 100 mg 群では、ALT が基準値上限の 5 倍超、AST が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限を超えた、及びアルカリホスファターゼが基準値上限の 1.5 倍超となった被験者が各 1 例ずつ認められた。これ以外の肝機能パラメータの変化はビリルビンを含めいずれも軽度で、トフェルセン 100 mg 投与とプラセボ投与で同程度であった。全トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）では、AST が基準値上限の 3 倍超となった被験者は 5.4%、ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者は 10.9%であった（ISS3 Appendix 2.4 Output 22）。

SOC「臨床検査」に属する肝機能検査パラメータ関連有害事象であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、及び肝機能検査異常は、それぞれトフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）の 6%未満に発現した（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2 及び 5）。SOC「肝胆道系障害」に属する有害事象（基本語：脂肪肝、胆嚢炎、肝機能異常、高トランスアミナーゼ血症）はトフェルセン 100 mg 投与被験者の 5%未満から報告され、治験責任医師によりトフェルセン投与と関連ありと評価された事象はなかった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2 及び 5）。

特記すべき肝胆系検査異常の詳細を以下に示す。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例に発現し、両事象とも治験責任医師によりトフェルセン投与と関連ありと評価されたが、いずれも軽度であった（ISS3 Appendix 2.6.5）。
- 101 試験パート C の 1 例はグレード 3 の ALT 増加とグレード 3 の AST 増加を発現したが、いずれもトフェルセンと関連なしと評価された。当該被験者は、Day 1 に ALT と AST が上昇し（それぞれ 1.189 µkat/L 及び 0.6513 µkat/L）、これらの有害事象が報告された時点（Day 14）に近い Day 15 には ALT が 3.5571 µkat/L、AST が 2.2712 µkat/L に上昇した。これらの有害事象は試験中に回復までは至らなかったが、Day 29 時点で ALT が 2.0708 µkat/L、AST が 0.7014 µkat/L まで改善し、101 試験パート C での残りの参加期間中いずれも 1 U/L 未満を維持していた。102 試験に移行してからの ALT は約 0.8～1.4 µkat/L の範囲内で、AST はほぼ正常範囲内であった。
- 101 試験パート C と LTE 試験でトフェルセン 100 mg 投与を受けた 1 例は、血中アルカリホスファターゼ増加を発現し、トフェルセンと関連ありと評価された（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 5）。その他の肝機能検査パラメータには試験全体を通して異常はなかった。当該有害事象は中等度と評価され、トフェルセン投与が中断され、2022 年 7 月 15 日データカットオフ時点で未回復であった（ISS3 Appendix 2.6.5）。アルカリホスファターゼ値は 101 試験パート C 全体及び LTE 試験の Week 60 までは正常であったが、LTE 試験の Week 60 に 1.8203 µkat/L、Week 80 に 2.2044 µkat/L となり、Week 104 には最高値の 5.7615 µkat/L になった。2022 年 7 月 15 日データカットオフ時点での直近のアルカリホスファターゼ値は、Week 120 の 4.8096 µkat/L であった（ISS3 Appendix 2.6.12 及び Appendix 2.6.16）。

詳細は Table 14 を参照のこと。

血液生化学検査の解析結果は ISS3 Appendix 2.4 Output 2、7、12、16、19、及び 22 に示す。

3.3 尿検査

トフェルセン投与後の尿検査パラメータに臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（ISS3 Appendix 2.4 Output 5 及び 10）。101 試験パート C では、トフェルセン 100 mg 投与群（RC1）及びプラセボ群（RC2）共に、ベースライン時もそれ以降も尿検査パラメータすべてに異常値が認められることが多かった（ISS3 Appendix 2.4 Output 10）。101 試験パート C のプラセボ群に尿中亜硝酸塩陽性及び尿中ケトン体陽性が各 1 例報告された。トフェルセン投与開始後の尿検査値異常に明らかなパターンは認められなかった。SOC「臨床検査」に属する有害事象のうち、尿中血陽性、尿中細胞、尿蛋白、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、尿中ブドウ糖陽性、及び尿中亜硝酸塩陽性は、それぞれ全トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）の 4%未満にみられた。SOC「腎および尿路障害」に属する有害事象では、糖尿及び血尿がそれぞれ全トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）の 2%以下に発現した。治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された有害事象はなかった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 3 及び 5）。

尿検査の解析結果は ISS3 Appendix 2.4 Output 5 及び 10 に示す。

3.4 凝固検査

試験全体を通し、すべての投与群で凝固検査異常が高い頻度で認められた。複数の実施医療機関の臨床検査室で正常と報告された検査結果が、中央検査機関では正常範囲外と報告されることが多々みられた上に、凝固検査の異常値は、メディカルモニターによるクエリー照会を経て臨床的な意味がないと考えられることが確認された。この問題を調査した結果、是正措置が講じられた。詳細は治験総括報告書に示す（233AS101 試験パート C の治験総括報告書 Section 12.3.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 1］Section 12.3.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 2］Section 12.3.2）。全般的に、各種凝固パラメータにはトフェルセン投与による臨床的な意味のある経時的変化や%変化はなく、各測定値は 101 試験パート C のプラセボ群と類似していた。101 試験及び 102 試験での全トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）のうち、4 例に SOC「臨床検査」に属する凝固検査関連の有害事象が報告された（活性化部分トロンボプラスチン時間延長 2 例、プロトロンビン時間延長 1 例、凝固検査異常 1 例）（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2）。100 mg 未満のトフェルセン投与被験者から報告された 1 件の活性化部分トロンボプラスチン時間延長は、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 5）。これらの有害事象はいずれも自然回復し、投与制限性はなかった。

これらのデータをまとめると、トフェルセン投与は凝固異常や出血障害のリスクを増大させないことが示唆される。

詳細は Table 15 を参照のこと。

凝固検査の解析結果は ISS3 Appendix 2.4 Output 3、8、13、及び 20 に示す。

3.5 CSF 検査

CSF 検査結果（CSF 細胞数、CSF ブドウ糖、及び CSF 蛋白）は実施医療機関の臨床検査室から入手し、医療機関スタッフが治験データベースに入力した。101 試験及び 102 試験を通し、複数の被験者に CSF 蛋白及び／又は CSF 白血球数の異常が観察された。これらの CSF 検査異常の一部は有害事象として報告されており、非重篤な ADR として 2.2.1 項で詳述している。

他の被験者にみられた CSF パラメータの異常値は、治験責任医師から有害事象として報告されなかった。101 試験パート C では、トフェルセン 100 mg 投与の 78.3%及びプラセボ投与の 25.0%で CSF 白血球が高値にシフトし、トフェルセン 100 mg 投与の 67.4%及びプラセボ投与の 30.0%で CSF 蛋白が高値にシフトした。臨床開発プログラムにおけるトフェルセン 100 mg 投与（ABCL1）の 85%超で CSF 白血球及び CSF 蛋白が高値にシフトしており、CSF 白血球値はほぼ全例（91.2%）で少なくとも 1 回は 5×10^6/L を上回り、79.6%が 1 回以上 10×10^6/L 超となった（ISS3 Appendix 2.4 Output 9 及び 23）。

一部の被験者はベースラインで CSF 蛋白量が上昇していたが、これは ALS に関連するものと考えられる。トフェルセン投与では、CSF 蛋白量は最初に緩徐に増加した後、トフェルセン投与を継続して時間の経過と共に安定した。CSF 検査パラメータの検査値異常によりトフェルセン投与中止に至ったものはなく、検査値異常の一部は治験薬投与継続にもかかわらず改善した。

CSF ブドウ糖の低値シフトは、101 試験パート C のトフェルセン 100 mg 投与よりもプラセボ

投与によくみられた。CSF ブドウ糖の高値シフトは、101 試験パート C のトフェルセン 100 mg 投与とプラセボ投与で発現率は類似していたが、シフトの程度はトフェルセン投与の方が大きかった（ISS3 Appendix 2.4 Output 9）。

CSF 赤血球の高値シフトはトフェルセン臨床開発プログラム全被験者の大半にみられ、101 試験パート C のトフェルセン 100 mg 投与とプラセボ投与を比較しても同様の発現頻度率であった（ISS3 Appendix 2.4 Output 9）。CSF 細胞数異常と CSF 細胞数増加が頻繁ではないものの有害事象（基本語）として報告されたが、これらが CSF 赤血球と CSF 白血球のどちらに関連しているのか若しくは双方に関連しているのかは特定されなかった。それ以外では、SOC「臨床検査」に属する CSF 赤血球関連の有害事象はなかったが、全トフェルセン 100 mg 群の 1 例に、トフェルセンと関連なしと評価された脳出血（報告用語「petechial hemorrhage of left frontal cerebral white matter（左前頭葉白質の斑状出血）」）が報告された（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 5 及び 14 ; ISS3 Appendix 2.6.5）。

詳細は Figure 3 及び Table 12 を参照のこと。

CSF 検査の解析結果は ISS3 Appendix 2.4 Output 4、9、14、17、21、及び 23～25 に示す。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン及び心電図

4.1.1 バイタルサイン

バイタルサインには、発熱とそれに関連する基本語（悪寒、熱感、冷感）以外に、治験責任医師がトフェルセン投与と関連ありと評価した有害な変化は認められなかった。

いずれの被験者も体温が 38˚C を上回ることはまれであったが、36˚C 未満が多くみられた。このような客観的な体温データに反し、有害事象としての発熱は 101 試験及び 102 試験を通したトフェルセン 100 mg 投与（ABCL1）の 15.6%に報告された（ただし、101 試験パート C のトフェルセン 100 mg 投与群［RC1］とプラセボ群［RC2］の比較では、その頻度は同程度であった）（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2）。1 例から重篤な有害事象として低体温が 1 件報告されており、101 試験パート C の治験総括報告書 Appendix 16.2.7.2 で詳述している。低血圧の頻度は多くはなかったが、他のバイタルサインは正常範囲（心拍数 60～100 回 / 分、収縮期血圧 90～140 mmHg、拡張期血圧 50～90 mmHg、呼吸数 12～20 回 / 分）を外れた測定値が多くみられた。有害事象として報告されたバイタルサイン異常は少なく、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価されたものはなかった。総合的なバイタルサインの解析からは安全上の懸念は特定されなかった。

101 試験パート C では、体重増加はトフェルセン 100 mg 投与（RC1）の方がプラセボ投与（RC2）よりも多かったが、体重減少はプラセボ投与の方が多かった。ただし、101 試験パート C のトフェルセン 100 mg 投与（RC1）と 101 試験及び 102 試験を通した全トフェルセン 100 mg 投与（ABCL1）の体重増加又は体重減少の発現率は同程度であった。

詳細は Table 16 を参照のこと。

バイタルサインの解析結果は ISS3 Appendix 2.5 Output 1～3 に示す。

4.2 心電図及び心臓安全性

いずれの臨床試験でも心電図の結果はおおむね異常なしであった。ALS 患者における心電図データの解釈や補正 QT 間隔（QTc）外れ値データの臨床的意味の評価は、併発する呼吸器／心肺合併症の存在や、QT 間隔の延長が知られている薬剤の併用投与によって交絡的な影響を受ける可能性がある。

SOC「心臓障害」に属する有害事象の発現率は、トフェルセン 100 mg 投与群（RC1）及びプラセボ群（RC2）共に 2%未満であり、全トフェルセン 100 mg 投与群（ABCL1）では 3%未満であった。1 例（RC1）に心電図 QT 延長が、2 例（ABCL1）に心電図 ST 部分下降が有害事象として報告された。これらの有害事象は軽度～中等度で、治験責任医師によりトフェルセンと関連なしと評価された（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2、5、及び 36；ISS3 Appendix 2.6.5）。心電図における臨床的に意味のある異常値への推移は両群共に少なく、類似していた（ISS3 Appendix 2.5 Output 7）。

101 試験パート C では、ベースライン後の QTc 値が 500 msec 超の被験者、又は QTc 値がベー

スラインから 60 msec 超延長した被験者は、トフェルセン 100 mg 投与群（RC1）及びプラセボ群（RC2）共に認められなかった。同様に、ベースライン後の QTc 値が 480 msec 超の被験者もなく、ベースラインからの QTc 延長の最大値が 30 超～60 msec であった被験者はトフェルセン 100 mg 投与 8 例（11.3%）、プラセボ投与 2 例（5.6%）であった（Table 17）。

これらの QTc 異常の意味は判明していないが、ベースラインからの QTc 延長の値が 30 超～60 msec であった被験者からもベースライン後の最大 QTc 値が 480 超～500 msec となった被験者からも、QTc 外れ値に関連した有害事象は報告されておらず、また、心室再分極遅延に関連した心有害事象の発現率がプラセボ群と比べてトフェルセン群投与で増加することもなかった。全トフェルセン 100 mg 投与群（ABCL1）では、1 例でベースライン後の QTc 値が 500 msec 超となった。当該被験者の Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）は 102 試験 Week 96 に 507 msec となったが、有害事象として報告はされなかった（ISS3 Appendix 2.5 Output 6 及び ISS3 Appendix 2.6.24）。

さらに、全トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）を対象に、MedDRA 標準検索式（SMQ）「トルサード ド ポアント／QT 延長」と基本語「痙攣発作」を用いて、潜在的な催不整脈作用とみられる事象に関する追加評価を行った。上記 SMQ と基本語に該当する有害事象が 1 件以上報告されていた被験者は 6 例（4.1%）で、具体的には失神が 2 例（1.4%）に、意識消失、心電図 QT 延長、心停止、心肺停止及び突然死が各 1 例（0.7%）であった。トフェルセン臨床プログラムから得たこれらのデータからは、トフェルセンの潜在的な催不整脈作用を示唆する安全性事象のエビデンスは示されなかった（ISS3 Appendix 2.3.3 Output 26）。

トフェルセン濃度と QTc の相関性解析からは、QTcF の延長に濃度依存性は示唆されなかった。トフェルセン濃度効果の傾きはほぼ 0 と推定され、トフェルセン濃度は QTcF 延長の臨床予測因子ではなく、濃度に伴う QTcF 間隔の延長も考えられない。

QTc の解析は、「臨床薬理の概要」3.5.6 項でも説明する。

心電図の解析結果は ISS3 Appendix 2.5 Output 4～7 に示す。

これらの結果から、トフェルセン投与によって QTcF 間隔の延長や、その他の臨床的に意味のある心電図異常が生じる可能性は低いと考えられた。

4.3 身体的及び神経学的検査

身体的診察で特定された臨床的に意味のある異常は、治験責任医師が有害事象として報告した。ALS 患者集団に想定されるように、ほとんどの被験者が歩行、反射、及び運動機能に関する異常を有していたが、トフェルセン曝露量の増加に伴う臨床的に意味のある変動や経時的な傾向は認められなかった。

プール ABCL1 及びプール ABCL2 の大部分が、ベースライン時の神経学的機能検査で異常を認めており、投与後の来院全体を通しても異常が持続していた。神経学的検査での所見は ALS にみられる所見とおおむね一致していた（ISS3 Appendix 2.4 Output 26～31）。

来院ごとの上下肢反射検査及び運動系神経学的検査はそれぞれ、ISS3 Appendix 2.4 Output 28 及び Output 31 に要約する。

特定の神経学的検査所見に関連する重篤な有害事象は、2.2.2 項で詳述する。

身体的及び神経学的検査の解析結果は、ISS3 Appendix 2.4 Output 26～31 に示す。

4.4 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

ALS 患者には自殺傾向が一般集団よりも高い割合で認められる［Verschueren 2019］。ALS 患者 71 例を対象とした研究によると、39%が概念的自殺念慮若しくは具体的自殺念慮を表しており、抑うつ症状を有する患者と障害の程度が増した患者に自殺傾向のリスクが高い［Verschueren 2019］。退役軍人を対象とした米国の研究では、ALS を有する退役軍人では自殺による死亡リスクが ALS を有さない退役軍人の 3 倍となることが報告されている［Lund 2021］。安楽死及び医師介助自殺が法的に認められているのは一部の国々や米国内の一部の州に限られているが、安楽死が法的に認められているオランダでは ALS 患者の約 20%が安楽死又は医師による死亡ほう助によって亡くなっている［Ganzini 1998; Lund 2021; Norris 2020; Veldink 2002］。

101 試験パート C では、投与開始後の自殺念慮の割合がトフェルセン 100 mg 投与（RC1）とプラセボ投与（RC2）で同程度であった。有害事象として自殺念慮が 2 例（ABCL1）、死亡に至った重篤な有害事象としてベルギーでの安楽死（本人意思による自発的安楽死が法的に認められている［Roehr 2021］）が 1 例報告されているが、いずれも治験薬投与と関連なしと評価された。トフェルセン全用量投与群（ABCL2）の 1 例は、C-SSRS の結果から治験薬投与開始後の自殺準備行動又は自殺行為が特定されたが、実際の自殺行為や自殺事象は確認されていない（Table 18）。

統合解析によると、全トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）の 9.0%がベースライン時に自殺念慮を有しており、14.4%がベースライン後に自殺念慮を抱き、0.7%がベースライン後に自殺行為に至った（ISS3 Appendix 2.5 Output 8 及び 9）。投与開始後の新たな自殺念慮はトフェルセン 100 mg 投与被験者の 10.4%にみられ、投与開始後の自殺念慮の悪化は 0.7%、投与開始後の自殺念慮は 11.1%、投与開始後の自殺行為は 0.7%にみられた（ISS3 Appendix 2.5 Output 10）。

これらの臨床試験経験をまとめると、トフェルセンが自殺念慮や自殺行為リスクを増大させるとは考え難い。

C-SSRS の解析結果は ISS3 Appendix 2.5 Output 8～10 に示す。

4.5 ミニメンタルステート検査（MMSE）

101 試験及び 102 試験でみられた臨床的に意味のあるミニメンタルステート検査（MMSE）所見を本項に示す。

101 試験パート C のトフェルセン 100 mg 投与（RC1）とプラセボ投与（RC2）間に、MMSE スコアの臨床的に意味のある差や傾向は認められず、臨床プログラム全体を通したトフェルセン曝露量の増加に伴う重大なスコア低下も確認されなかった。SOC「精神障害」に属する有害事象である錯乱状態及び精神状態変化の報告頻度は少なかった（ABCL1 で各 2%未満）（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2）。これらの評価結果から、トフェルセンが認知状態に何らかの変化をもたらすとは考え難い。

MMSE の解析結果は ISS3 Appendix 2.5 Output 11 及び 12 に示す。

4.6 免疫原性

免疫原性の解析では、101 試験でトフェルセンを 1 回以上投与された被験者のデータを 2022 年 7 月 15 日データカットオフの 102 試験中間データと統合した。血漿中でのトフェルセンの免疫原性反応を、101 試験及び 102 試験でトフェルセン 100 mg を投与された全被験者（147 例、ABCL1）からベースライン後に採取した抗薬物抗体（ADA）評価用血漿検体を用いて検討した結果を提示する（ISS3 Appendix 2.5 Output 15）。

トフェルセンの初回投与直前に ADA 陰性であった被験者が投与後の検査で 1 回以上 ADA 陽性となった場合、トフェルセン投与開始後の ADA 陽性とみなした。トフェルセンの初回投与直前に ADA 陽性であった被験者については、投与後に 1 回以上抗体価が 2 倍以上となった場合に、トフェルセン投与開始後の ADA 陽性とみなした。

持続性 ADA 反応とは、ベースライン後に 112 日以上の間隔を空けて ADA 陽性が 2 回以上確認された場合、又は最初の陽性結果以降の評価可能データが 112 日未満の場合は最初の陽性以降に 1 回以上陽性が確認された場合と定義した。一過性 ADA 反応とは、1 回以上陽性結果が得られたが持続性が確認されていないもの（ベースライン後のある時点で陽性が確認された後、すべて陰性のまま 112 日以上が経過した場合、又はベースライン後 112 日未満の間に 2 回以上陽性となったが、最初の陽性から 112 日以上の間隔を空けた検体は陰性であった場合）と定義した。

101 試験パート C では、トフェルセンの初回投与前に 2 例（2.8%）のトフェルセン 100 mg 投与（RC1）被験者が ADA 陽性を示した。そのうち 1 例はトフェルセン 100 mg 投与後も ADA 陽性であり、1 例は陰性となった。また、トフェルセン 100 mg 投与被験者 21 例（29.2%）が投与開始後に ADA 陽性となった。トフェルセン 100 mg を 1 回投与後に ADA 陽性であったこれらの 22 例中、19 例（26.4%）が持続性 ADA 反応を、3 例（4.2%）が一過性 ADA 反応を示した。

101 試験及び 102 試験のトフェルセン 100 mg 投与被験者（147 例、ABCL1）のうち、9 例（6.1%）がトフェルセン 100 mg の初回投与前から ADA 陽性を示した（被験者は過去に低用量のトフェルセン投与を受けた可能性がある）。ベースライン時に陽性であった 9 例中、8 例（5.4%）がトフェルセン 100 mg 投与後も ADA 陽性であった。また、85 例（57.8%）が投与開始後に ADA 陽性となった。トフェルセン 100 mg を 1 回投与後に ADA 陽性であったこれらの 93 例中、76 例（51.7%）が持続性 ADA 反応を、17 例（11.6%）が一過性 ADA 反応を示した（ISS3 Appendix 2.5 Output 15）。

安全性所見に関連した ADA 反応を評価するため、SMQ（過敏症、アナフィラキシー反応、血管浮腫）に基づいて選択した有害事象と併せた解析を実施した（ISS3 Appendix 2.5 Output 22）。

101 試験パート C（233AS101 試験パート C の治験総括報告書 Section 12.5 及び Section 14.4.3、Appendix 2.5 Output 22）では、SMQ「過敏症」、「アナフィラキシー反応」、及び「血管浮腫」に含まれる有害事象の発現率は、ADA 陰性被験者（トフェルセン 100 mg 投与群［RC1］50 例中 14 例［28.0%］、プラセボ群［RC2］34 例中 11 例［32.4%］）の方が ADA 陽性被験者（トフェルセン 100 mg 投与群［RC1］のみ、22 例中 5 例［22.7%］）より高かった。SMQ「過敏症」、「アナフィラキシー反応」、及び「血管浮腫」に含まれる有害事象の発現率が高かったのはプラセボ群（RC2）

の ADA 陽性被験者（2 例中 1 例［50.0%］）であったが、本群の被験者数は少ない。

すべてのトフェルセン 100 mg 投与被験者を含めた統合安全性解析集団（ABCL1）では、SMQ「過敏症」、「アナフィラキシー反応」、及び「血管浮腫」に該当する有害事象が、ADA 陽性のトフェルセン 100 mg 投与被験者 60 例（64.5%）及び ADA 陰性のトフェルセン 100 mg 投与被験者 31 例（57.4%）から報告された（ISS3 Appendix 2.5 Output 22）。

2022 年 7 月 15 日データカットオフ時点で、重篤な神経学的 ADR（脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、無菌性髄膜炎）に対するトフェルセン ADA の影響は認められていない。全トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）では、重篤な神経学的 ADR を発現した被験者 4 例（2.7%）が ADA 陽性、6 例（4.1%）が ADA 陰性であった（ISS3 Appendix 2.5 Output 19）。

免疫原性の解析結果は ISS3 Appendix 2.5 Output 13～22 に示す。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

非重篤及び重篤な有害事象を、疾患進行ステータス及び年齢の内因性要因の部分集団で検証した。提示データは 101 試験と 102 試験に関するものである。

5.1 日本人集団

5.1.1 日本人集団の解析

日本人被験者 7 例は、101 試験パート C（第 III 相）で、トフェルセン 100 mg 群（3 例）とプラセボ群（4 例）に無作為に割り付けられた。101 試験を完了した被験者 7 例全例は、現在進行中の 102 試験に移行し、2022 年 7 月 15 日時点で 1 例が試験中に同意撤回、6 例が非盲検下でトフェルセン 100 mg を継続投与中である（1.1.3 項参照）。なお、日本人被験者集団の安全性解析結果は、101 試験パート C については試験の最終データ（2021 年 7 月 16 日 Japan Analysis IA1）を、101 試験パート C 及び 102 試験（継続投与）の統合解析では、3 回目の中間解析データ（2022 年 7 月 15 日データカットオフ Japan Analysis IA3）を基にしている。

5.1.2 日本人集団の曝露

日本人被験者におけるトフェルセンの曝露量の全体的な要約を Table 19（101 試験パート C 最終データ）及び Table 20（101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析）に示した。

2022 年 7 月 15 日時点で、日本人被験者 7 例にトフェルセン 100 mg が 9 回以上、最大 32 回投与されている。1 例はベースライン時より 100 週以上経過の後に、102 試験中に同意撤回により投与中止した。

5.1.3 日本人集団の人口統計学的特性及び疾患特性

101 試験パート C に参加時の日本人被験者の人口統計学的特性及び *SOD1* 変異タイプを Table 21 に示した。日本人被験者は男性 3 例、女性 4 例で、年齢は 35～58 歳であった。また、*SOD1* 変異タイプは、p.Gly94Ser 及び p.His47Arg が各 3 例、p.Leu127Ser が 1 例であった。日本人被験者の ALS の病歴、既往歴、併用薬、及び非薬物療法については日本人集団の 101 試験パート C の最終データ（2021 年 7 月 16 日）（Japan Analysis IA1 Output 3、4、6、7） 及び 101 試験パート C 及び 102 試験の 3 回目の中間統合解析（2022 年 7 月 15 日）（Japan Analysis IA3 Output 4、5）に示した。

5.1.4 日本人集団の有害事象

101 試験パート C（最終データ：2021 年 7 月 16 日）の日本人被験者 7 例において、全被験者に有害事象が 1 件以上発現したが、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった（Table 22）。トフェルセン 100 mg を投与された日本人被験者に発現した有害事象は、頭痛（2 例）、異常感覚、神経痛、悪心、発熱及び CSF 白血球数増加（各 1 例）であり、このうち、トフェルセン群のみで報告され、プラセボ群では報告されなかった有害事象は、異常感覚、神経痛、悪心、発熱及び CSF 白血球数増加（各 1 例）であった。（Table 23）。トフェルセン 100 mg 群における頭痛の発現率はプラセボ群と同程度（両群とも 2 例）であった。プラセボ群のみで報告された有害事象は、上咽

頭炎（3 例）、処置による疼痛（2 例）、並びに胃炎、上気道感染及び腰椎穿刺後症候群（各 1 例）であった（Table 23、Table 26）。重篤な有害事象及び死亡に至った事象は報告されず、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は認められなかった。

101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析（データカットオフ日：2022 年 7 月 15 日）では、トフェルセンが投与された日本人被験者 7 例において、2 例以上に報告された有害事象は発熱（6 例）、頭痛（5 例）、背部痛（4 例）、上咽頭炎及び CSF 蛋白増加（各 3 例）、疲労、足部白癬、上腹部痛、悪心、浮動性めまい、髄液細胞増加症、転倒、頚部痛及び複視（各 2 例）であった（Table 28）。2 例以上に発現した治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された有害事象は、CSF 蛋白増加、頭痛（各 3 例）、髄液細胞増加症、背部痛、複視及び発熱（各 2 例）であった（Table 33）。腰椎穿刺と関連ありと評価された有害事象は、頭痛及び背部痛（各 4 例）、悪心（2 例）、浮動性めまい、異常感覚、神経痛、腰椎穿刺後症候群、及び処置による疼痛（各 1 例）であった（Table 34）。有害事象の大部分は軽度又は中等度であったが、1 例に Grade 3 の重篤な有害事象が 3 件発現し（腎盂腎炎、敗血症性ショック、尿路結石）、入院に至った有害事象として報告されたが、いずれも治験責任医師によりトフェルセンと関連なしと評価された（被験者 ID：[redacted]）（Table 30、Table 31、Table 32、Table 33、Table 35）。これらの重篤な有害事象の詳細は ISS 3 Appendix 3 ISS Patient Narratives に示す。

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は報告されなかったが、投与中断に至った有害事象は 2 例で報告された。1 例は前述の重篤な腎盂腎炎及び敗血症性ショックが、もう 1 例は治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された非重篤な中等度の有害事象である血中アルカリホスファターゼ増加が投与中断に至った有害事象として報告された（Table 29）。死亡に至った有害事象は認められなかった。

5.1.5 日本人集団における ADR

2.2.1 項に記載したとおり、全体集団でトフェルセンの非重篤な ADR として、疼痛、疲労、関節痛、筋肉痛、CSF 白血球増加、CSF 蛋白増加、発熱、筋骨格硬直、神経痛の事象が特定されている。重篤な ADR として、脊髄炎、神経根炎、無菌性髄膜炎、視神経乳頭浮腫が特定されている（2.2.2 項）。101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析で、2022 年 7 月 15 日時点までに報告されたトフェルセンの上記の有害事象について、日本人集団における発現状況の確認を行った（Table 36）。

CSF 異常：

CSF 蛋白増加の有害事象が 3 例に報告され、CSF 白血球数増加に関連する有害事象が 3 例（髄液細胞増加症 2 例、CSF 中白血球数増加 1 例）に報告された。これらの有害事象はすべて治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価され、重症度は軽度であった（Table 28、Table 33、Table 35、Table 36）。これらの事象のうち、治験薬の投与中断、中止又は試験中止に至った事象はなかった。

疼痛：

疼痛に関連する有害事象が 4 例（背部痛 4 例、四肢痛 1 例）に報告されたが、いずれも軽度又

は中等度であり、これらによる投与中断及び中止、試験中止はなかった。このうち、背部痛 2 例及び四肢痛 1 例は、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された（Table 23、Table 28、Table 33、Table 35、Table 36）。

疲労、関節痛、筋肉痛、発熱、筋骨格硬直及び神経痛：

軽度又は中等度の発熱 6 例、疲労 2 例及び神経痛が 1 例に報告され、これらの有害事象のうち、2 例の発熱は治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された。これらの事象により治験薬の投与中断、中止又は治験中止はなかった（Table 23、Table 28、Table 33、Table 35）。関節痛、筋肉痛、筋骨格硬直は報告されなかった（Table 36）。

脊髄炎及び神経根炎：

非重篤な有害事象として神経根障害が 1 例に報告された。本事象は治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価されたが、軽度であり、トフェルセンの投与中断又は中止、試験中止には至らなかった。本有害事象は発現から 59 日後に回復した。脊髄炎の事象が報告された被験者はいなかった（Table 28、Table 33、Table 35）。

視神経乳頭浮腫：

視神経乳頭浮腫に関連した有害事象（基本語：視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇を含む）は報告されなかった（Table 36）。

無菌性髄膜炎：

無菌性髄膜炎に関連した有害事象（基本語：化学性髄膜炎、無菌性髄膜炎を含む）は報告されなかった（Table 36）。

5.1.6 日本人集団における臨床検査値の評価

CSF 検査：

101 試験パート C の日本人被験者 7 例において、CSF 中白血球数が高値にシフト（正常から高値、低値から高値、又は不明から高値と定義）した被験者は、トフェルセン群では 3 例であったのに対し、プラセボ群では報告されなかった。また、トフェルセン群の 2 例で CSF 中蛋白が高値にシフトしたのに対し、プラセボ群では報告されなかった。CSF 中赤血球が高値にシフトした被験者はトフェルセン群で 1 例、プラセボ群で 2 例であり、その他のベースラインからの高値へのシフトは両群ともに報告されなかった。また、低値へのシフト（正常から低値、低値から低値、又は不明から低値と定義）はいずれの群でも認められなかった（Table 37）。

101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析において、トフェルセンが投与された日本人被験者では、ベースラインからの高値へのシフトは CSF 中白血球（7 例）、蛋白（6 例）、赤血球（5 例）及びグルコース（1 例）に認められ、低値へのシフトは CSF 中グルコース（1 例）に認められた（Table 38）。その他のベースラインからのシフトは報告されなかった。臨床的に重要と評価された CSF 中白血球及び蛋白質のパラメータのシフトは上記 5.1.5 項で考察するが、その他の CSF パラメータに関連する有害事象は認められなかった（Table 28、Table 33、Table 35）。

血液学的検査：

101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析において、トフェルセンが投与された日本人被験者 7 例では、血小板数の低値又は高値への異常なシフトは認められず、すべての血液学的検査項目の変動に一定の傾向は認められなかった（Table 40）。

SOC「血液およびリンパ系障害」に属する血液学的検査関連の有害事象として鉄欠乏性貧血が 1 例で報告された。本事象は軽度であり、トフェルセンと関連なしと評価された。日本人被験者では血小板減少症の有害事象は報告されなかった（Table 28、Table 33、Table 35）。

血液生化学検査：

腎機能に関しては、101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析において、BUN 高値にシフトした被験者が 1 例のみ認められたが、クレアチニン高値にシフトした被験者は認められなかった。トフェルセンを投与した日本人被験者 7 例中 2 例以上で認められたベースラインからの低値へのシフトは、重炭酸塩及びクレアチニンが各 4 例であった（Table 42）。SOC が「腎および尿路障害」の有害事象は、1 例に腎盂腎炎及び尿路結石の重篤な有害事象が、別の 1 例に頻尿の非重篤な有害事象が報告された。3 件の事象はいずれも治験責任医師によりトフェルセンと関連なしと評価された。これらの腎の重篤な有害事象の詳細は ISS3 Appendix 3 ISS Patient Narratives（被験者 ID:[redacted]）に示す。頻尿の有害事象については尿検査の項に記載する。

肝機能検査値及びその他の血液生化学検査値について、トフェルセンが投与された日本人被験者 7 例中 2 例以上で認められたベースラインからの高値へのシフトは、グルコース 6 例、ALT 3 例、アルカリホスファターゼ、AST 及びリン酸塩各 2 例であった（Table 42）。

トフェルセンの投与を受けた日本人被験者 7 例のうち、2 例に肝臓又は胆管系に関連する有害事象が報告された。1 例に SOC「臨床検査」に属する血中アルカリホスファターゼ増加の有害事象が報告された（詳細 3.2 項）。本事象は中等度であり、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された（Table 28、Table 33、Table 35）。また、1 例に SOC「肝胆道系障害」に属する脂肪肝の有害事象が報告されたが、軽度であり、治験責任医師によりトフェルセンと関連なしと評価された。その他の肝機能検査に関する有害事象は報告されなかった。これらの事象のうち、治験薬の中止又は試験中止に至った事象はなかった。

血液凝固検査：

101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析において、凝固パラメータに意味のある変化又は傾向が認められた。ベースラインから高値へのシフトが認められたものは、活性化部分トロンボプラスチン時間 4 例、プロトロンビン時間 3 例、プロトロンビン時間−国際標準化比 1 例であった。ベースラインから低値へのシフトは認められなかった（Table 44）。統合解析において、血液凝固関連の有害事象として、トフェルセンが投与された日本人被験者 1 例に凝固検査異常が報告されたが、軽度で治験薬投与と関連なしと評価された。本事象は発現から 29 日後に回復した（Table 28、Table 33、Table 35）。

尿検査：

101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析において、異常値へのシフトが認められた項目は、

潜血 5 例、赤血球及び蛋白各 3 例、グルコース 2 例、白血球 1 例であった（Table 46）。尿路障害に関連する有害事象として、「腎および尿路障害（SOC）」に属する上述の重篤な腎盂腎炎及び尿路結石が発現した 1 例、非重篤な有害事象として頻尿が別の 1 例に認められた。頻尿は発現 5 日後に回復した。治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された事象はなかった（Table 28、Table 32、Table 33、Table 35）。

5.1.7 日本人集団におけるバイタルサイン、身体的所見、及びその他の安全性に関連する観察項目

バイタルサイン：

101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析において、日本人被験者 7 例で体温は 38°C 超、収縮期血圧は 160 mmHg 超、拡張期血圧は 50 mmHg 未満、体重がベースライン時より 7%超の増減は報告されなかった。体温が 4 例で 36°C 未満、脈拍数が 3 例で 100 拍/分超、2 例で 60 拍/分未満、収縮期血圧が 1 例で 90 mmHg 未満又は 4 例で 140 mmHg 超、拡張期血圧が 90 mmHg 超が 5 例、うち 100 mmHg 超が 1 例であり、呼吸数は 12 回/分未満が 2 例、20 回/分超が 4 例であった（Table 48）。

前述のとおり、統合解析においてトフェルセンが投与された日本人被験者 6 例で発熱の有害事象が報告されたが、すべて軽度から中等度であった。このうち 2 件は治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと判定された（Table 28、Table 33、Table 35）。その他のバイタルサイン異常として治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された有害事象はなかった。

心電図及び心機能安全性：

101 試験パート C 及び 102 試験の 統合解析の日本人被験者 7 例において、1 例で QTcF のベースラインからの延長が認められたが、最大延長は 30 超～60 msec であり、心機能に関する有害事象としては報告されなかった。心電図の結果は日本人集団では概して特記すべきことはなかった（Table 28、Table 50）。

5.1.8 日本人集団における身体的 / 神経学的検査所見、ミニメンタルステート検査（MMSE）、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析の日本人被験者 7 例で、身体的/神経学的診察所見、MMSE において、臨床的に意味のある変動や経時的な傾向は認められなかった（Japan Analysis IA3 Output 44～46、Output 39～40）。また、C-SSRS についても、投与開始後の自殺念慮を有する被験者は認められなかった（Japan Analysis IA3 Output 41～43）。

5.1.9 日本人集団における免疫原性

日本人被験者全 7 例においてベースライン時の ADA は陰性であったが、101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析において、トフェルセンが投与された日本人被験者全 7 例で持続性の ADA 反応がみられた（Table 51、Table 52）。SMQ の過敏症、アナフィラキシー反応、血管浮腫を免疫原性に関連する有害事象として評価したところ、ADA 抗体価が陽性であった 7 例中 4 例で有害

事象（口内炎、手皮膚炎、蕁麻疹、及び季節性アレルギー各 1 例）が報告されたが、いずれも軽度で、トフェルセン投与と関連なしと評価された（Table 28、Table 33、Table 35、Table 53）。重篤な神経学的 ADR（脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、無菌性髄膜炎）は、日本人被験者 7 例では発現しておらず（軽度な神経根炎 1 例のみ）、日本人被験者においても重篤な神経学的 ADR に対するトフェルセン ADA の影響は不明である。

5.2 内因性要因

5.2.1 疾患進行ステータス

SOD1-ALS のエンリッチ部分集団（急速な疾患進行の可能性が高いと思われる）に比較的よくみられた有害事象は、*SOD1*-ALS のその他部分集団とおおむね類似していた。

101 試験パート C では、主要解析を強化するために、試験期間中に急速な疾患進行がみられる可能性がより高いと思われる被験者（「エンリッチ」又は「急速進行」部分集団）を解析対象集団に含める予後的エンリッチメント基準を治験実施計画書に規定した。有害事象の大半は軽度～中等度で、死亡に至った有害事象はエンリッチ部分集団の方がその他部分集団より多く報告された。

全般的に、エンリッチ部分集団被験者はグレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、並びに投与中止及び／又は試験中止に至った有害事象の発現率が高く、急速な疾患進行に起因する可能性が高い。これらの事象は急速な ALS 進行と一致すると考えられるもので、言い換えれば、急速進行性の *SOD1*-ALS 被験者には想定内といえる。なお、重篤な神経学的事象はエンリッチ部分集団にもその他部分集団にも発現している。

詳細は ISS3 Appendix 2.3.1 Output 38 及び 39、並びに ISS3 Appendix 2.3.2 Output 3、30、及び 31 に示す。

5.2.2 小児及び高齢患者

SOD1-ALS は 18 歳未満の若年層では極めてまれである。発症年齢は平均 49.7 ± 12.3 歳である［Bali 2017］。急速進行性 *SOD1*-ALS 患者を対象とした arimoclomol の無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、被験者の年齢は 25～75 歳で、25 歳より若い被験者は含まれていない［Benatar 2018］。*SOD1* 変異キャリアにおける若年発症型の筋力低下及び／又は筋萎縮は、希少症例として報告されている［De La Torre 2019; Hayward 1998; Ikeda 1995; Rezania 2003］。

プール RC 及びプール ABCL1 共に全トフェルセン投与集団の年齢は 23～78 歳の範囲であった（ISS3 Appendix 2.1 Output 2）。有害事象全体の集計結果を評価したところ、プール RC 及び ABCL1 共にいずれの年齢別の部分集団（65 歳未満、又は 65 歳以上）も、各カテゴリーに含まれる有害事象を同様の割合で発現していた。個々の有害事象（プール RC 及びプール ABCL1 での発現率が 5%以上）の種類や発現率は、年齢別の部分集団ごとにトフェルセン 100 mg 投与（RC1）とプラセボ投与（RC2）を比較しても年齢別の部分集団のプール ABCL1 で比較しても全患者集団とおおむね変わらず、いずれの部分集団にも明らかな懸念は認められなかった（ISS3 Appendix 2.3.2 Output 10 及び 16）。65 歳以上の部分集団については患者集団サイズがさらに小さいため、限られたデータしか得られていない。

5.2.3 性別

プール RC 及びプール ABCL1 は男性の方が女性より多かった。有害事象全体の集計結果を評価したところ、いずれの部分集団（女性又は男性）も各カテゴリーに含まれる有害事象を同様の割合で発現していた。個々の有害事象（プール RC 及びプール ABCL1 での発現率が 5%以上）の種類や発現率についても全患者集団とおおむね変わらず、いずれの部分集団にも明らかな懸念は認められなかった（ISS3 Appendix 2.3.2 Output 17）。

5.2.4 人種

人種別の有害事象評価は、アジア系、黒人又はアフリカ系アメリカ人、ハワイ原住民又は他の太平洋諸島系、白人、未報告、その他の部分集団を基に実施した。プール RC 及びプール ABCL1 の大部分が白人で、次が未報告であった。アジア系、黒人又はアフリカ系アメリカ人、ハワイ原住民又は他の太平洋諸島系の被験者は少なく、人種間の有害事象比較は限定的であったが、全般的にみて、SOC 別及び基本語別の有害事象の医学的検討により明らかな懸念は特定されなかった（ISS3 Appendix 2.3.2 Output 12 及び 18）。

5.1 項に記載した日本人解析集団における安全性プロファイルにおいても、併合解析した全体集団と比較して、特段の懸念は認められなかった。

5.2.5 発症部位

注目すべき部分集団として発症部位も規定していたが、101 試験パート C に登録された球麻痺発症型の被験者（トフェルセン 3 例、プラセボ 3 例）は、他の発症部位（トフェルセン 69 例、プラセボ 33 例）と比べて少なかった（ISS3 Appendix 2.3.2 Output 14）。症例数が少なかったことから、発症部位に基づく部分集団間の明確な差は特定できなかった。観察された有害事象は全患者集団でみられたものと同様であった。

5.2.6 肝機能障害又は重度腎不全を有する被験者

トフェルセン臨床試験には肝機能障害や腎機能障害を有する被験者は登録されていない。

トフェルセンはヌクレアーゼを介して代謝され、肝チトクローム P-450（CYP450）酵素による代謝を受けないことから、肝機能障害患者に対する用量調節は必要としない。トフェルセンは腎代謝を受けないが、未変化のトフェルセン及び ASO 断片が腎臓から排泄される。

「2.7.2 臨床薬理の概要」3.6.1.5 項も参照のこと。

5.3 外因性要因

101 試験パート C には北米（トフェルセン 48 例、プラセボ 25 例）、欧州（トフェルセン 21 例、プラセボ 7 例）、アジア・太平洋地域（トフェルセン 3 例、プラセボ 4 例）からの被験者が参加した（ISS3 Appendix 2.3.2 Output 13）。これらの様々な地域からの被験者についてトフェルセン 100 mg 投与（RC1）とプラセボ投与（RC2）に発現した有害事象を比較したが、違いは特定されなかった。トフェルセン 100 mg を投与された全被験者（プール ABCL1）によくみられた有害事

象や重篤な神経学的有害事象についても、地域差は特定されなかった。全般的に、異なる地理的立地によって安全性プロファイルに差が生じることを示唆するような地域間のばらつきは認められなかった。

5.4 薬物相互作用

トフェルセンに薬物－薬物相互作用が生じるとは考えられていない。トフェルセンはヌクレアーゼを介して代謝され、肝 CYP450 酵素系による代謝を受けない。*In vitro* 試験からは、トフェルセンが CYP450 の誘導剤でも阻害剤でもないこと、並びに血漿タンパク結合の競合又は各種トランスポーターとの競合や阻害作用によってトフェルセンとの相互作用を生じる可能性は低いことが示されている（「2.7.2 臨床薬理の概要」1.7 項）。

トフェルセンと他剤の相互作用を評価する臨床試験は実施していない。臨床試験で投与された併用薬の大部分は、典型的な ALS 合併症の治療や腰椎穿刺中における鎮静目的で使用されたものであった（ISS3 Appendix 2.2 Output 1）。併用薬により、その他のよくみられる副作用が明らかに増大・増強することはなく、また、トフェルセンとの潜在的な薬物－薬物相互作用が疑われるような有害事象も観察されていない。前述の 3.2 項も参照のこと。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

5.5.1 妊娠

ヒト受胎能に対するトフェルセンの潜在的な影響に関して利用可能なデータはない。妊娠可能な年齢の女性や治療中に妊娠した女性に対しては、トフェルセンの治療ベネフィットと潜在リスクの検討が必要である。

非臨床試験では、30 mg/kg（ヒトへのトフェルセン 100 mg 投与後の曝露量［AUC］の 55 倍）のトフェルセンを投与した雄マウスに、軽微～軽度の精細管変性、精細管拡張、精子滞留、上皮細胞アポトーシス、精巣内の細胞残屑増加、及び精巣上体の精子減少が観察された。しかし、交配及び受胎能又は精子パラメータに対するトフェルセンによる影響は認められなかった。雌マウスでは、トフェルセン関連の死亡や早産はなく、交配能や受胎能に対する影響は認められなかった。また、ウサギの胚・胎児発生やマウスの周産／出生後発生にも有害作用を及ぼさなかった。詳細は「2.6.6 毒性試験の概要文」6 項に示す。

なお、7 個の塩基対にミスマッチを有するため、トフェルセンはげっ歯類の SOD1 には結合しない。そのため、SOD1 タンパク質のノックダウン作用がヒトの生殖機能や胚・胎児発生にどのような影響を及ぼすかは不明である。

5.5.2 授乳

授乳中のトフェルセン投与に関する臨床データはない。トフェルセンやその代謝物がヒト乳汁中に排泄されるか否かは不明である。新生児や乳児に対するリスクを完全に否定することはできない。乳児への授乳ベネフィットと女性患者への治療ベネフィットを検討したうえで、授乳を中止するか否か又はトフェルセン治療を中止／減量するか否かを決定しなければならない。

トフェルセンを投与したマウスすべての乳汁試料中からトフェルセンが検出された。詳細は「2.6.6 毒性試験の概要文」6.5 項に示す。

5.6 過量投与

臨床試験においてトフェルセンの過量投与例は報告されていない。

過量投与の発生時には、医療従事者（HCP）による診察、患者の臨床状態の詳細な観察を含めた支持的療法が必要である。

トフェルセンは、ready-to use 製剤を HCP が患者に投与するものとし、投与方法や投与頻度は処方情報に明確に記載する予定である。

5.7 薬物乱用

トフェルセンを含めた当該クラスの ASO 製剤に、乱用・依存性が知られているものや規制物質や特別な使用・取扱い・廃棄要領が必要な成分に指定されているものはない。

標的部位での作用機序や IT 投与経路（来院投与が必要）から、トフェルセンの薬物乱用の可能性はほぼないと考えられる。末梢投与されたトフェルセンは血液脳関門を通過しないため、仮に誤って IV や皮下に投与されても薬物依存につながる可能性は排除できる。mRNA への結合特異性からも、トフェルセンが薬物依存性に関与する各種受容体へ結合する可能性はほぼないと考えられる。サルを用いた反復投与毒性試験で実施した神経行動学的評価の結果は正常範囲内で、このことからも乱用・依存性がないことが示唆される。

気分高揚や幻覚といった薬物乱用・依存に一般的な有害事象パターンがトフェルセン臨床プログラムで認められることは非常に少なかった（2%未満）（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2）。以上をまとめると、トフェルセンが乱用につながる可能性は低く、規制物質とみなす必要はない。

5.8 離脱症状及び反跳現象

トフェルセンが離脱症状や反跳現象をもたらす可能性を評価する試験は実施していない。ただし、トフェルセン投与の中止後は、最終的に *SOD1*-ALS が自然進行し得ることが想定される。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

トフェルセン投与期間中の運転や機械操作能力に対する影響を評価する試験は実施していない。

6 Expanded Access Program

6.1 全般的な曝露状況

2022 年 7 月 15 日時点で、EAP の一環として約 152 例にトフェルセン 100 mg が提供されている。トフェルセン臨床試験とは異なり、EAP では実際の投与状況の追跡は行われていない。トフェルセンの曝露量や投与期間のおおまかな目安としては、発送したトフェルセン提供数が最も近い指標といえる（Table 5）。

Table 5 Approximate Tofersen Exposure and Treatment Duration in the EAP Based on Initial Shipment Details (data cutoff: 15JUL2022)

Initial Tofersen Shipment	Number of Patients
Loading doses only[a]	43
Loading doses[a] + 3 treatment cycles	46
Loading doses[a] + 6 treatment cycles	35
Loading doses[a] + 9 treatment cycles	21
Loading doses[a] + 12 treatment cycles	7

[a] Loading doses means shipment of 3 doses.

6.2 プログラム対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

6.2.1 人口統計学的特性

患者の年齢層は、大半が 18～64 歳に収まり（約 115 例）、続けて 65～74 歳（約 28 例）であった。性別未報告の患者が 2 例いるものの、男性と女性の割合はおおむね均等がとれていた（男性約 86 例、女性約 64 例）。なお、日本人は本プログラムには参加していない。

6.2.2 ALS の病歴、併用薬及び非薬物療法

データカットオフ時点で、EAP 登録患者の ALS の病歴、併用薬、及び非薬物療法に関する情報は入手できていない。

6.3 有害事象

6.3.1 有害事象の解析

6.3.1.1 有害事象の概要

2022 年 7 月 15 日時点で、43 例から 109 件の有害事象（非重篤な有害事象 77 件、重篤な有害事象 32 件）が報告されている。また、重篤な脊髄炎が 1 件、非重篤な腰髄神経根障害（神経根炎）が 1 件報告されているが、視神経乳頭浮腫や無菌性髄膜炎の報告はなかった（GSD）。

6.3.1.2 比較的よくみられる有害事象

事象レベルで最も頻繁に（4 件以上）報告された有害事象は、腰椎穿刺後症候群（8 件）、処置による疼痛（4 件）、頭痛（4 件）であった（GSD）。EAP にて報告された有害事象の重症度や腰椎穿刺との関連性情報は入手できていない。

6.3.1.3 トフェルセンと関連ありと評価された有害事象

HCP によってトフェルセンと関連あり若しくは関連があるかもしれないと評価された有害事象が 1 件以上報告された患者は、22 例であった。トフェルセンと関連ありと評価された有害事象のほとんどが 1 件の単発事象であり、例外は CSF 蛋白増加（3 件）、CSF 細胞数増加（2 件）、腰椎穿刺後症候群（2 件）であった（GSD）。

なお、EAP から報告された CSF パラメータ関連の有害事象（9 件）はすべて非重篤で、トフェルセンと関連ありと評価されている。これらの有害事象には、上述の CSF 蛋白増加と CSF 細胞数増加の他に、CSF 白血球数増加（1 件）、CSF リンパ球数増加（1 件）、CNS の炎症（報告用語「CSF inflammatory response（CSF 炎症性反応）」）（1 件）、及び髄液細胞増加症（1 件）が含まれた（GSD）。

また、重篤な脊髄炎 1 件と非重篤な腰髄神経根障害 1 件も、トフェルセンと関連ありと評価された。

6.3.1.4 死亡

EAP からは 9 例の死亡が報告されている。死亡に至った事象が属する SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（基本語：呼吸不全［3 件］、急性呼吸不全［1 件］、呼吸窮迫［1 件］、気管支分泌物貯留［1 件］）が最も多く、次に SOC「感染症および寄生虫症」（基本語：誤嚥性肺炎［2 件］、敗血症［1 件］、耳下腺炎［1 件］）が続く（GSD）。個々の患者ごとの叙述は ISS3 Appendix 4 に示す。

すべての死亡例を以下に簡潔に説明する。

- 筋萎縮性側索硬化症（基本語）が 1 例から報告された（ID：[redacted]）。患者は、数ヵ月間にわたり 1 日 24 時間の非侵襲的機械的換気下にあり、喀痰の排出が非常に困難な状態であった。呼吸機能改善の見込みはなく、疾患進行によるものと考えられた。
- 死亡（基本語）が 2 例から報告された（ID：[redacted]、[redacted]）。いずれの症例も最低限の情報しか報告されておらず、死因は不明である。
  - ID [redacted] は、HCP による因果関係判定が行われていなかったことから、関連ありとして報告された。
  - ID [redacted] は、HCP による因果関係判定によりトフェルセンと関連なしと評価された。
- 呼吸不全（基本語）が 3 例から報告された（ID：[redacted]、[redacted]、[redacted]）。呼吸不全は ALS に多い合併症である。
  - ID [redacted] は、要因となる呼吸器発症型 ALS と急速進行性 *SOD1* 変異を有してい

た。当該患者の二相性陽圧換気（BiPAP）装置には吸気速度低下を示す異常メッセージが表示されていたが、在宅ケア提供者が装置を確認しても問題は見つからなかった。患者は自宅で死亡し、HCP は当該事象（呼吸不全）をトフェルセンと関連なしと評価した。

- ID [redacted] は、*SOD1* 遺伝子に A4V 変異を有す ALS と診断され、1 日のほとんどを BiPAP 管理下で過ごしていた。当該患者は、呼吸筋力低下が進行して最低限の動作でも呼吸困難がひどくなったことから、トフェルセン投与の中止が決定され、ホスピスケアに移行した。HCP は、当該事象（呼吸不全）はトフェルセンと関連なしと評価した。
- ID [redacted] は、他にも死亡に至った重篤な事象として呼吸窮迫と気管支分泌物貯留を呈していた。患者は、おそらく粘液栓の形成が原因と考えられる急性呼吸窮迫の発現後に死亡しており、非侵襲性換気の使用を拒否していた。HCP は当該事象（呼吸窮迫、呼吸不全、気管支分泌物貯留）をトフェルセンと関連なしと評価した。

- 誤嚥性肺炎、脱水、うっ血性心不全（基本語）が 1 例に報告された（ID : [redacted]）。患者は、非重篤な有害事象として低ナトリウム血症及びトロポニン増加もみられた。患者は、呼吸困難と頻呼吸の頻度が増し誤嚥性肺炎が疑われたことから入院し、抗生物質の IV 投与と BiPAP 管理を開始した。心エコー検査では、駆出率は 30%～35%で、左前下行枝支配領域の壁運動異常が認められた。患者と配偶者は、すでに患者の QoL が低下していることを考え、これらの所見の原因追究を目指した追加検査は必要ないという決定を下した。HCP は当該事象（誤嚥性肺炎、脱水、うっ血性心不全）をトフェルセンと関連なしと評価した。
- 急性呼吸不全及び誤嚥性肺炎（基本語）が 1 例に報告された（ID : [redacted]）。関連病歴として、呼吸困難、胃食道逆流性疾患、機械的換気、肺塞栓症、呼吸不全、会話障害があった。患者は息切れ及び分泌増加を訴え、低酸素及び低血圧状態にあることが確認された。挿管し、抗生物質及び昇圧薬を投与し、胸水貯留のために胸腔ドレナージを実施した。抜管して継続的な BiPAP 管理が必要であること、並びに緩和ケアの予後が芳しくないことから、本人の快適さ確保に向けたコンフォートケアを開始した後、コンフォートケアのみによる管理に移行した。HCP からの報告によると、誤嚥性肺炎の理由として基礎疾患である ALS とそれに伴う呼吸不全が考えられた。HCP は本事象（急性呼吸不全、誤嚥性肺炎）をトフェルセンと関連なしと評価した。
- 耳下腺炎、敗血症、及び心不全（基本語）が 1 例から報告された（ID : [redacted]）。耳下腺炎の発現は流涎症治療のために行った myobloc（ボツリヌス毒素 B 型）注射と時間的に関係しており、耳下腺炎から敗血症、続けて心不全に陥った可能性が高い。集中治療室での入院治療中に複数の薬剤投与と処置が行われた（抗生物質、挿管、心カテーテルが含まれるが、これらだけではない）。最終的に患者はコンフォートケアのみの管理に移行し、苦痛軽減のため抜管した。HCP は本事象（耳下腺炎、敗血症、心不全）をトフェルセンと関連なしと評価した。

6.3.1.5 その他の重篤な有害事象

EAP 登録患者のうち 18 例から、32 件の重篤な有害事象が報告された。基本語レベルで最も多く（2 件以上）報告された事象は、誤嚥性肺炎（3 件）、呼吸不全（3 件）、死亡（2 件）であった。5 例に発現した 8 件の有害事象（椎間板炎［1 件］、脊髄炎［1 件］、死亡［1 件］、幻視及び低カリウム血症［1 件］、並びに歩行障害、会話障害、及び姿勢異常［1 件］）が、HCP によりトフェルセ

ンと関連あり若しくは関連があるかもしれないと評価された（GSD）。

すべての重篤な有害事象に関する叙述は ISS3 Appendix 4 に示す。

HCP により関連ありと評価された重篤事象のうち、6.3.1.3 項で詳述されていない事象は以下のとおりである。

- 歩行障害、会話障害、及び姿勢異常が 1 例に報告された（ID：[redacted]）。これらの事象は、投与後 24 時間以内に発現し、炎症所見も症状の原因となり得る他の要因もなかったことから、HCP はトフェルセンと関連ありと評価した。
- 幻視及び低カリウム血症が 1 例に報告された（ID：[redacted]）。HCP による因果関係判定が行われていなかったことから、これらの事象は関連ありとして報告された。一方、トフェルセンの単回投与後に発現したこと、MRI も EEG も正常であったこと、24 時間を経ずに幻視が回復したことから、これらの事象とトフェルセンとの関連はないと考えられた。
- 椎間板炎が 1 例に報告された（ID：[redacted]）。HCP により治験薬投与と関連あるかもしれないと評価された。患者は、4 回目のトフェルセン投与から 10 分後に腰痛症状の悪化をきたし、約 2～3 週間後に実施した MRI では L4-L5 及び L5-S1 間に信号強度の変化を認めた。本事象は後遺症なく回復している（日付不明）。

6.3.1.6 その他の重要な有害事象

トフェルセン投与中止又はプログラム中止に至った有害事象

トフェルセン投与中止に至った有害事象は 6 例（有害事象 13 件）から報告された。2 例以上から報告されたトフェルセン投与中止に至った有害事象（基本語）は、誤嚥性肺炎（2 例）であった。なお、腰髄神経根障害 1 件もトフェルセン投与中止に至っている。EAP は臨床試験ではないため、プログラム中止と投与継続は両立し得ない。講じた処置は、10 件の有害事象は unknown（不明）、11 件の有害事象は not applicable（該当せず）であった。

治験薬投与中断に至った有害事象

有害事象のために 5 例がトフェルセン投与を一時的に中断したと報告された。投与中断に至った有害事象は、インフルエンザ（1 例）、椎間板炎（1 例）、誤嚥性肺炎（1 例）、脊髄炎（1 例）、並びに 1 例に発現した大腿骨骨折及び転倒であった（GSD）。

6.3.2 ADR

6.3.2.1 非重篤な ADR

CSF 異常

EAP では、2022 年 7 月 15 日時点で、CSF 検査パラメータの変化に関連する有害事象が 5 例、9 件（CSF 白血球数増加［1 件］、CSF 蛋白増加［3 件］、CSF リンパ球数増加［1 件］、CSF 細胞数増加［2 件］、CNS の炎症［1 件］、髄液細胞増加症［1 件］）報告された。いずれの事象も非重篤

で、トフェルセンと関連ありと評価された（GSD）。

疼痛及びその他の非重篤な ADR

2022 年 7 月 15 日のデータカットオフ時点で、トフェルセンの非重篤な ADR プロファイルのうちの 11 件の有害事象（基本語で疲労［1 件］、疼痛［1 件］、背部痛［3 件］、筋肉痛［1 件］、四肢痛［1 件］、発熱［1 件］及び、関節痛［3 件］）が発現した。いずれの事象も HCP により非重篤かつトフェルセンと関連なしと評価され、用量は維持されていた。

6.3.2.2 重篤な ADR

2022 年 7 月 15 日時点で、EAP から重篤な有害事象の神経根炎や、有害事象の視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧、無菌性髄膜炎、又は化学性髄膜炎は報告されていない。

脊髄炎及び神経根炎

2022 年 7 月 15 日時点で、EAP の 1 例から重篤な有害事象として脊髄炎が報告されている（ID：[redacted]）。患者は、初回と 2 回目の投与後に頭痛及び両脚のピリピリ感、3 回目投与の 2 日後に左側のしびれ感と脚の脱力を覚えた。脊椎 MRI により複数領域の脱髄が確認され、CSF 検査により髄液細胞増加症が認められた。トフェルセン投与が一時的に中断されたが、2022 年 7 月 15 日のデータカットオフ時点では、トフェルセン投与の再開の有無及び事象の回復の有無は不明であった（ISS3 Appendix 4）。

また、EAP に登録されている米国の 6[redacted] 歳女性患者から 1 件の非重篤な腰髄神経根障害が報告されている。本事象は、数日以内に回復したと報告され、HCP はトフェルセンと関連ありと評価した。投与は中止した。

7 市販後データ

トフェルセンは、2023 年 4 月 25 日に迅速承認制度を通じて FDA より承認を取得した。今回のデータカット時点で市販後安全性データは得られていない。

8 参考文献

Bali T, Self W, Liu J, et al. Defining SOD1 ALS natural history to guide therapeutic clinical trial design. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(2):99-105. Epub 2016/06/03.

Benatar M, Wuu J, Andersen PM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive SOD1 ALS. Neurology. 2018;90(7):e565-e574. Epub 2018/01/24.

Bennett CF, Krainer AR, Cleveland DW. Antisense Oligonucleotide Therapies for Neurodegenerative Diseases. Annu Rev Neurosci. 2019;42:385-406.

Bihan K, Weiss N, Théophile H, et al. Drug-induced aseptic meningitis: 329 cases from the French pharmacovigilance database analysis. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(11):2540-2546. Epub 20190801.

Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(6):623-7. Epub 2010/11/03.

Chamberlain MC. Neurotoxicity of Intra-CSF Liposomal Cytarabine (DepoCyt) Administered for the Treatment of Leptomeningeal Metastases: A Retrospective Case Series. J Neurooncol. 2012;109(1):143-8. Epub 2012/04/27.

Chen JJ, Bhatti MT. Papilledema. Int Ophthalmol Clin. 2019;59(3):3-22.

Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, et al. Antisense technology: an overview and prospectus. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(6):427-453. Epub 20210324.

De La Torre A, Shah S, Rao V. A Case of Rapidly Progressive Juvenile-Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis with a rare SOD1 genetic variant (P5.6-067). Neurology. 2019;92(15 Supplement):P5.6-067.

EMA. ICH Topic E 2 A
Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.

Falzone YM, Radaelli M, Agosta F, et al. Concurrence of NMOSD and ALS in a patient with hexanucleotide repeat expansions of C9orf72. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(5-6):449-452. Epub 20190422.

Frazier KS. Antisense oligonucleotide therapies: the promise and the challenges from a toxicologic pathologist's perspective. Toxicol Pathol. 2015;43(1):78-89. Epub 2014/11/09.

Ganzini L, Johnston WS, McFarland BH, et al. Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their care givers toward assisted suicide. N Engl J Med. 1998;339(14):967-73.

Hayward C, Brock DJ, Minns RA, et al. Homozygosity for Asn86Ser mutation in the CuZn-superoxide dismutase gene produces a severe clinical phenotype in a juvenile onset case of familial amyotrophic lateral sclerosis. J Med Genet. 1998;35(2):174.

Ikeda M, Abe K, Aoki M, et al. Variable clinical symptoms in familial amyotrophic lateral sclerosis with a novel point mutation in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. Neurology. 1995;45(11):2038-42.

Jacob LA, Sreevatsa A, Chinnagiriyappa LK, et al. Methotrexate-induced chemical meningitis in patients with acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Ann Indian Acad Neurol. 2015;18(2):206-9.

Jain RS, Kumar S, Aggarwal R, et al. Acute aseptic meningitis due to intravenous immunoglobulin therapy in Guillain-Barré syndrome. Oxf Med Case Reports. 2014;2014(7):132-4. Epub 20141029.

Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. Arch Neurol. 1993;50(5):532-5.

Kim JY, Oh HJ, Kim Y, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report. Medicine (Baltimore). 2021;100(16):e25580.

Klein NP, Ray P, Carpenter D, et al. Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. Vaccine. 2010;28(4):1062-8. Epub 2009/11/05.

Kupelian V, Viscidi E, Hall S, et al. Incidence of Venous Thromboembolic Events Among Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients in a US Health Insurance Claims Database (P4.6-003). Presented at the 2019 American Academy of Neurology Annual Meeting; Philadelphia, PA.

Li A, McGranahan T, Su E, et al. Coexistence of Neuromyelitis Optica and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case Report. Neurohospitalist. 2019;9(1):37-40. Epub 20180705.

Li X, Ostropolets A, Makadia R, et al. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. medRxiv. 2021 Epub 20210417.

Lund EM, Hostetter TA, Forster JE, et al. Suicide among veterans with amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2021;63(6):807-811. Epub 20210216.

Mount HR, Boyle SD. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. Am Fam Physician. 2017;96(5):314-322.

Norris SP, Likanje MN, Andrews JA. Amyotrophic lateral sclerosis: update on clinical management. Curr Opin Neurol. 2020;33(5):641-648.

Ranganathan R, Haque S, Coley K, et al. Multifaceted Genes in Amyotrophic Lateral Sclerosis-Frontotemporal Dementia. Front Neurosci. 2020;14:684. Epub 20200707.

Rezania K, Yan J, Dellefave L, et al. A rare Cu/Zn superoxide dismutase mutation causing familial amyotrophic lateral sclerosis with variable age of onset, incomplete penetrance and a sensory neuropathy. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2003;4(3):162-6.

Rigi M, Almarzouqi SJ, Morgan ML, et al. Papilledema: epidemiology, etiology, and clinical management. Eye Brain. 2015;7:47-57. Epub 20150817.

Roehr B. Assisted dying around the world. BMJ. 2021;374:n2200. Epub 20210910.

Schulte EC, Hauer L, Kunz AB, et al. Systematic review of cases of acute myelitis in individuals with COVID-19. Eur J Neurol. 2021;28(10):3230-3244. Epub 20210712.

Shepheard SR, Parker MD, Cooper-Knock J, et al. Value of Systematic Genetic Screening of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(5):510-518. Epub 20210214.

Spinraza (Nusinersen) Package Insert; 2020. Cambridge, MA: Biogen, Inc.

Stoker TB, Andresen KER, Barker RA. Hydrocephalus Complicating Intrathecal Antisense Oligonucleotide Therapy for Huntington's Disease. Mov Disord. 2021;36(1):263-264. Epub 20201030.

Supuran CT. Acetazolamide for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. Expert Rev Neurother. 2015;15(8):851-6. Epub 20150707.

Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, et al. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. N Engl J Med. 2019;380(24):2307-2316. Epub 2019/05/06.

Tattevin P, Tchamgoué S, Belem A, et al. Aseptic meningitis. Rev Neurol (Paris). 2019;175(7-8):475-480. Epub 20190730.

Turner MR, Goldacre R, Ramagopalan S, et al. Autoimmune disease preceding amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic study. Neurology. 2013;81(14):1222-5. Epub 20130814.

Veldink JH, Wokke JH, van der Wal G, et al. Euthanasia and physician-assisted suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands. N Engl J Med. 2002;346(21):1638-44.

Verschueren A, Kianimehr G, Belingher C, et al. Wish to die and reasons for living among patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(1-2):68-73. Epub 20181115.

Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:3. Epub 2009/02/03.

Xie JS, Donaldson L, Margolin E. Papilledema: A review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management. Surv Ophthalmol. 2021 Epub 20211120.

Xu L, Liu T, Liu L, et al. Global Variation in Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. J Neurol. 2020;267(4):944-953. Epub 2019/12/03.

Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, et al. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(7):540-549. Epub 2017/01/05.

9 付録：2022 年 7 月 15 日カットオフの安全性データ

Table 6 Study Drug Exposure - Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Study drug exposure - safety population

Page: 1 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Number of dose (<100 mg) received per subject					
1-5	NA	NA	NA	NA	22 (13.3)
6-10	NA	NA	NA	NA	4 (2.4)
11-15	NA	NA	NA	NA	12 (7.2)
16-20	NA	NA	NA	NA	12 (7.2)
21-25	NA	NA	NA	NA	2 (1.2)
Number of dose (100 mg) received per subject					
1-5	6 (8.3)	NA	8 (7.7)	12 (8.2)	12 (7.2)
6-10	66 (91.7)	NA	16 (15.4)	19 (12.9)	19 (11.4)
11-15	0	NA	8 (7.7)	10 (6.8)	10 (6.0)
16-20	0	NA	9 (8.7)	9 (6.1)	9 (5.4)
21-25	0	NA	13 (12.5)	17 (11.6)	17 (10.2)
26-30	0	NA	10 (9.6)	13 (8.8)	13 (7.8)
31-35	0	NA	15 (14.4)	19 (12.9)	19 (11.4)
36-40	0	NA	18 (17.3)	21 (14.3)	21 (12.7)
41-45	0	NA	7 (6.7)	16 (10.9)	16 (9.6)
46-50	0	NA	0	10 (6.8)	10 (6.0)
51-55	0	NA	0	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233 AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.

NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ex-expos.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Study drug exposure - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
n	72	NA	104	147	147
Mean (SD)	7.4 (1.25)		23.9 (12.55)	26.6 (14.02)	26.6 (14.02)
Median	8.0		24.5	28.0	28.0
Q1, Q3	7.0, 8.0		13.0, 35.0	14.0, 39.0	14.0, 39.0
Min, Max	3, 8		2, 44	2, 53	2, 53
Total daily dose received per subject (mg)					
n	72	36	104	147	166
Mean (SD)	27.7 (3.29)	0.0 (0.00)	25.8 (5.49)	26.0 (6.71)	22.0 (7.99)
Median	28.4	0.0	25.8	25.8	24.2
Q1, Q3	28.1, 28.6	0.0, 0.0	24.3, 26.5	24.1, 26.8	19.4, 26.0
Min, Max	14, 38	0, 0	11, 56	11, 79	1, 56
Cumulative dose received (mg)					
n	72	36	104	147	166
Mean (SD)	743.1 (125.40)	0.0 (0.00)	2389.4 (1255.12)	2655.1 (1401.57)	2471.9 (1633.57)
Median	800.0	0.0	2450.0	2800.0	2550.0
Q1, Q3	700.0, 800.0	0.0, 0.0	1300.0, 3500.0	1400.0, 3900.0	900.0, 3800.0
Min, Max	300, 800	0, 0	200, 4400	200, 5300	10, 5660

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233 AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.
NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ex-expos.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Study drug exposure - safety population

Page: 3 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Longest Uninterrupted Duration of Exposure (weeks)					
<=12	5 (6.9)	36 (100.0)	6 (5.8)	7 (4.8)	21 (12.7)
>12 to 24	20 (27.8)	0	11 (10.6)	15 (10.2)	19 (11.4)
>24 to 36	47 (65.3)	0	12 (11.5)	14 (9.5)	14 (8.4)
>36 to 48	0	0	3 (2.9)	4 (2.7)	5 (3.0)
>48 to 60	0	0	9 (8.7)	10 (6.8)	10 (6.0)
>60 to 72	0	0	11 (10.6)	12 (8.2)	12 (7.2)
>72 to 84	0	0	3 (2.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
>84 to 96	0	0	6 (5.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
>96 to 108	0	0	6 (5.8)	8 (5.4)	8 (4.8)
>108 to 120	0	0	10 (9.6)	10 (6.8)	10 (6.0)
>120 to 132	0	0	23 (22.1)	24 (16.3)	24 (14.5)
>132 to 144	0	0	3 (2.9)	5 (3.4)	5 (3.0)
>144 to 156	0	0	1 (1.0)	4 (2.7)	4 (2.4)
>156 to 168	0	0	0	3 (2.0)	3 (1.8)
>168 to 180	0	0	0	7 (4.8)	7 (4.2)
>180 to 192	0	0	0	11 (7.5)	11 (6.6)
>192 to 204	0	0	0	3 (2.0)	3 (1.8)

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233 AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.

NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ex-expos.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Study drug exposure - safety population

Page: 4 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Total Duration of Exposure (weeks)					
<=12	2 (2.8)	0	4 (3.8)	4 (2.7)	13 (7.8)
>12 to 24	5 (6.9)	1 (2.8)	7 (6.7)	9 (6.1)	12 (7.2)
>24 to 36	65 (90.3)	35 (97.2)	9 (8.7)	11 (7.5)	14 (8.4)
>36 to 48	0	0	4 (3.8)	7 (4.8)	8 (4.8)
>48 to 60	0	0	5 (4.8)	6 (4.1)	5 (3.0)
>60 to 72	0	0	7 (6.7)	7 (4.8)	8 (4.8)
>72 to 84	0	0	4 (3.8)	4 (2.7)	4 (2.4)
>84 to 96	0	0	9 (8.7)	9 (6.1)	10 (6.0)
>96 to 108	0	0	7 (6.7)	8 (5.4)	8 (4.8)
>108 to 120	0	0	5 (4.8)	9 (6.1)	5 (3.0)
>120 to 132	0	0	10 (9.6)	10 (6.8)	11 (6.6)
>132 to 144	0	0	5 (4.8)	6 (4.1)	6 (3.6)
>144 to 156	0	0	16 (15.4)	18 (12.2)	17 (10.2)
>156 to 168	0	0	11 (10.6)	15 (10.2)	12 (7.2)
>168 to 180	0	0	1 (1.0)	6 (4.1)	5 (3.0)
>180 to 192	0	0	0	12 (8.2)	5 (3.0)
>192 to 204	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.6)
>204 to 216	0	0	0	3 (2.0)	6 (3.6)

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.

NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ex-expos.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Study drug exposure - safety population

Page: 5 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Total Duration of Exposure (weeks)					
>216 to 228	0	0	0	0	2 (1.2)
>228 to 240	0	0	0	0	3 (1.8)
>240 to 252	0	0	0	0	6 (3.6)
>252 to 264	0	0	0	0	1 (0.6)
>264 to 276	0	0	0	0	3 (1.8)
>276 to 288	0	0	0	0	1 (0.6)
>=24	65 (90.3)	35 (97.2)	93 (89.4)	135 (91.8)	142 (85.5)
>=52	0	0	80 (76.9)	116 (78.9)	119 (71.7)
>=76	0	0	66 (63.5)	101 (68.7)	104 (62.7)
>=104	0	0	49 (47.1)	83 (56.5)	85 (51.2)
Total Duration of Exposure (weeks)					
n	72	36	104	147	166
Mean (SD)	27.1 (4.16)	27.9 (2.33)	96.4 (50.44)	110.7 (57.67)	110.6 (73.67)
Median	28.1	28.1	99.4	119.4	112.4
Q1, Q3	27.9, 28.3	28.0, 28.3	54.5, 146.9	58.6, 158.7	40.1, 159.0
Min, Max	8, 34	17, 33	4, 172	4, 212	4, 284

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.

NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ex-expos.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 7 Overall Summary of Adverse Events - Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Overall summary of adverse events - safety population

Page: 1 of 1

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Number of subjects with treatment emergent event					
Any event	69 (95.8)	34 (94.4)	102 (98.1)	145 (98.6)	163 (98.2)
CTCAE grade (a)					
Grade 1: mild	25 (34.7)	15 (41.7)	15 (14.4)	20 (13.6)	28 (16.9)
Grade 2: moderate	32 (44.4)	15 (41.7)	45 (43.3)	67 (45.6)	71 (42.8)
Grade 3: severe or medically significant	10 (13.9)	4 (11.1)	23 (22.1)	33 (22.4)	36 (21.7)
Grade 4: life-threatening	1 (1.4)	0	4 (3.8)	6 (4.1)	6 (3.6)
Grade 5: death related	1 (1.4)	0	15 (14.4)	19 (12.9)	22 (13.3)
Related event (b)	28 (38.9)	2 (5.6)	64 (61.5)	94 (63.9)	101 (60.8)
Events related to lumbar puncture (c)	58 (80.6)	29 (80.6)	86 (82.7)	125 (85.0)	142 (85.5)
Serious event	13 (18.1)	5 (13.9)	42 (40.4)	59 (40.1)	65 (39.2)
Related serious event	4 (5.6)	0	7 (6.7)	10 (6.8)	11 (6.6)
Events leading to drug withdrawal	4 (5.6)	0	19 (18.3)	26 (17.7)	27 (16.3)
Events leading to study withdrawal	3 (4.2)	0	19 (18.3)	25 (17.0)	28 (16.9)
Events leading to drug interruption	3 (4.2)	0	18 (17.3)	22 (15.0)	24 (14.5)
Events leading to hospitalization	13 (18.1)	4 (11.1)	35 (33.7)	49 (33.3)	49 (29.5)
Number of subjects who died	1 (1.4)	0	15 (14.4)	19 (12.9)	22 (13.3)

NOTE 1: A subject can appear in more than one category.
(a) Each subject counted once at maximum CTCAE grade.
(b) Related as assessed by the investigator.
(c) Related to lumbar puncture as assessed by the investigator.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-summary.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 8 Adverse Events by Preferred Term Occurring in 5% or More Participants in any Pooled Group - Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Adverse events by preferred term occurring in 5% or more subjects in any pooled group - safety population

Page: 1 of 4

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Number of subjects with any event	69 (95.8)	34 (94.4)	102 (98.1)	145 (98.6)	163 (98.2)
頭痛	33 (45.8)	16 (44.4)	62 (59.6)	90 (61.2)	102 (61.4)
処置による疼痛	41 (56.9)	21 (58.3)	59 (56.7)	84 (57.1)	95 (57.2)
転倒	17 (23.6)	15 (41.7)	42 (40.4)	66 (44.9)	74 (44.6)
背部痛	14 (19.4)	2 (5.6)	41 (39.4)	62 (42.2)	68 (41.0)
四肢痛	19 (26.4)	6 (16.7)	39 (37.5)	58 (39.5)	60 (36.1)
関節痛	10 (13.9)	2 (5.6)	32 (30.8)	47 (32.0)	51 (30.7)
疲労	12 (16.7)	2 (5.6)	27 (26.0)	39 (26.5)	44 (26.5)
腰椎穿刺後症候群	13 (18.1)	11 (30.6)	22 (21.2)	34 (23.1)	43 (25.9)
CSF 蛋白増加	6 (8.3)	1 (2.8)	25 (24.0)	36 (24.5)	41 (24.7)
悪心	9 (12.5)	6 (16.7)	20 (19.2)	34 (23.1)	37 (22.3)
COVID-19	1 (1.4)	1 (2.8)	23 (22.1)	31 (21.1)	31 (18.7)
筋肉痛	10 (13.9)	2 (5.6)	21 (20.2)	28 (19.0)	31 (18.7)
CSF 白血球数増加	7 (9.7)	0	20 (19.2)	24 (16.3)	31 (18.7)
挫傷	3 (4.2)	1 (2.8)	14 (13.5)	24 (16.3)	30 (18.1)
筋痙縮	5 (6.9)	2 (5.6)	19 (18.3)	27 (18.4)	29 (17.5)
浮動性めまい	4 (5.6)	3 (8.3)	16 (15.4)	26 (17.7)	29 (17.5)
便秘	6 (8.3)	4 (11.1)	20 (19.2)	26 (17.7)	27 (16.3)
上咽頭炎	2 (2.8)	7 (19.4)	11 (10.6)	24 (16.3)	27 (16.3)
発熱	3 (4.2)	1 (2.8)	16 (15.4)	23 (15.6)	27 (16.3)
呼吸困難	4 (5.6)	5 (13.9)	16 (15.4)	19 (12.9)	23 (13.9)
呼吸不全	3 (4.2)	0	14 (13.5)	20 (13.6)	22 (13.3)
上気道感染	5 (6.9)	2 (5.6)	9 (8.7)	15 (10.2)	21 (12.7)
筋力低下	4 (5.6)	4 (11.1)	15 (14.4)	19 (12.9)	20 (12.0)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-pt.sas:t-ae-pt-gt5pct.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Adverse events by preferred term occurring in 5% or more subjects in any pooled group - safety population

Page: 2 of 4

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
尿路感染	2 (2.8)	2 (5.6)	8 (7.7)	17 (11.6)	19 (11.4)
下痢	1 (1.4)	5 (13.9)	11 (10.6)	16 (10.9)	19 (11.4)
流涎過多	4 (5.6)	1 (2.8)	13 (12.5)	15 (10.2)	18 (10.8)
髄液細胞増加症	3 (4.2)	0	11 (10.6)	13 (8.8)	18 (10.8)
発疹	2 (2.8)	0	8 (7.7)	14 (9.5)	16 (9.6)
疼痛	7 (9.7)	0	13 (12.5)	15 (10.2)	15 (9.0)
錯感覚	6 (8.3)	6 (16.7)	11 (10.6)	14 (9.5)	15 (9.0)
嚥下障害	1 (1.4)	0	9 (8.7)	14 (9.5)	15 (9.0)
咳嗽	5 (6.9)	1 (2.8)	10 (9.6)	13 (8.8)	15 (9.0)
頚部痛	4 (5.6)	4 (11.1)	9 (8.7)	12 (8.2)	15 (9.0)
不安	4 (5.6)	3 (8.3)	9 (8.7)	12 (8.2)	14 (8.4)
誤嚥性肺炎	1 (1.4)	0	11 (10.6)	12 (8.2)	13 (7.8)
感覚鈍麻	3 (4.2)	1 (2.8)	7 (6.7)	12 (8.2)	13 (7.8)
口腔咽頭痛	2 (2.8)	2 (5.6)	5 (4.8)	10 (6.8)	13 (7.8)
末梢腫脹	1 (1.4)	1 (2.8)	6 (5.8)	11 (7.5)	12 (7.2)
不眠症	3 (4.2)	3 (8.3)	7 (6.7)	10 (6.8)	12 (7.2)
靭帯捻挫	4 (5.6)	2 (5.6)	8 (7.7)	9 (6.1)	12 (7.2)
肺炎	0	0	7 (6.7)	9 (6.1)	12 (7.2)
筋骨格痛	4 (5.6)	2 (5.6)	7 (6.7)	10 (6.8)	11 (6.6)
腹痛	2 (2.8)	0	7 (6.7)	9 (6.1)	11 (6.6)
嘔吐	3 (4.2)	1 (2.8)	5 (4.8)	9 (6.1)	11 (6.6)
末梢性浮腫	2 (2.8)	0	4 (3.8)	9 (6.1)	11 (6.6)
処置後挫傷	1 (1.4)	0	5 (4.8)	5 (3.4)	11 (6.6)
皮膚擦過傷	3 (4.2)	3 (8.3)	6 (5.8)	10 (6.8)	10 (6.0)
関節腫脹	1 (1.4)	2 (5.6)	7 (6.7)	9 (6.1)	10 (6.0)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-pt.sas:t-ae-pt-gt5pct.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Adverse events by preferred term occurring in 5% or more subjects in any pooled group - safety population

Page: 3 of 4

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
筋骨格硬直	4 (5.6)	0	6 (5.8)	8 (5.4)	10 (6.0)
片頭痛	2 (2.8)	1 (2.8)	4 (3.8)	7 (4.8)	10 (6.0)
肉離れ	1 (1.4)	1 (2.8)	4 (3.8)	8 (5.4)	9 (5.4)
頻尿	1 (1.4)	1 (2.8)	4 (3.8)	6 (4.1)	9 (5.4)
食欲減退	3 (4.2)	1 (2.8)	7 (6.7)	8 (5.4)	8 (4.8)
不随意性筋収縮	4 (5.6)	1 (2.8)	6 (5.8)	8 (5.4)	8 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	6 (5.8)	8 (5.4)	8 (4.8)
悪寒	0	1 (2.8)	5 (4.8)	8 (5.4)	8 (4.8)
筋痙直	1 (1.4)	0	5 (4.8)	8 (5.4)	8 (4.8)
免疫反応	1 (1.4)	2 (5.6)	4 (3.8)	8 (5.4)	8 (4.8)
うつ病	1 (1.4)	3 (8.3)	3 (2.9)	8 (5.4)	8 (4.8)
神経痛	4 (5.6)	0	6 (5.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
処置による悪心	2 (2.8)	2 (5.6)	5 (4.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
高血圧	1 (1.4)	2 (5.6)	2 (1.9)	7 (4.8)	7 (4.2)
肺塞栓症	3 (4.2)	1 (2.8)	6 (5.8)	6 (4.1)	7 (4.2)
急性呼吸不全	1 (1.4)	0	6 (5.8)	6 (4.1)	7 (4.2)
処置後合併症	3 (4.2)	4 (11.1)	3 (2.9)	6 (4.1)	7 (4.2)
構語障害	1 (1.4)	0	6 (5.8)	6 (4.1)	6 (3.6)
腹部膨満	2 (2.8)	2 (5.6)	5 (4.8)	6 (4.1)	6 (3.6)
皮膚裂傷	0	3 (8.3)	2 (1.9)	6 (4.1)	6 (3.6)
体重減少	0	2 (5.6)	3 (2.9)	5 (3.4)	5 (3.0)
筋骨格系処置合併症	3 (4.2)	3 (8.3)	3 (2.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
深部静脈血栓症	1 (1.4)	2 (5.6)	2 (1.9)	2 (1.4)	3 (1.8)
無力症	0	2 (5.6)	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
胃炎	0	2 (5.6)	0	2 (1.4)	2 (1.2)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-pt.sas:t-ae-pt-gt5pct.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Adverse events by preferred term occurring in 5% or more subjects in any pooled group - safety population

Page: 4 of 4

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
神経圧迫	0	2 (5.6)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
息詰まり	0	2 (5.6)	0	1 (0.7)	1 (0.6)
２型糖尿病	0	2 (5.6)	0	0	0

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-pt.sas:t-ae-pt-gt5pct.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 9 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population

Page: 1 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Number of subjects with any serious event	13 (18.1)	5 (13.9)	42 (40.4)	59 (40.1)	65 (39.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.9)	4 (11.1)	21 (20.2)	28 (19.0)	32 (19.3)
呼吸不全	1 (1.4)	0	11 (10.6)	16 (10.9)	18 (10.8)
肺塞栓症	3 (4.2)	1 (2.8)	6 (5.8)	6 (4.1)	7 (4.2)
急性呼吸不全	1 (1.4)	0	5 (4.8)	5 (3.4)	6 (3.6)
誤嚥性肺臓炎	2 (2.8)	0	3 (2.9)	4 (2.7)	4 (2.4)
慢性呼吸不全	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
呼吸停止	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
呼吸窮迫	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.2)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
誤嚥	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
呼吸困難	0	2 (5.6)	0	0	1 (0.6)
気胸	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
無気肺	0	1 (2.8)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (2.8)	0	18 (17.3)	21 (14.3)	22 (13.3)
誤嚥性肺炎	1 (1.4)	0	9 (8.7)	10 (6.8)	11 (6.6)
肺炎	0	0	3 (2.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
COVID-19	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
敗血症性ショック	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
COVID-19 肺炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-ser.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
無菌性髄膜炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
細菌性肺炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
シュードモナス性肺炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
腎盂腎炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
気道感染	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
敗血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
レンサ球菌性菌血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
尿路感染	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
胃腸障害	1 (1.4)	0	8 (7.7)	14 (9.5)	14 (8.4)
嚥下障害	0	0	4 (3.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
糞塊	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
腹痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
便秘	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
胃穿孔	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
穿孔性胃潰瘍	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
胃炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
膵炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
神経系障害	3 (4.2)	0	8 (7.7)	13 (8.8)	14 (8.4)
頭蓋内圧上昇	0	0	2 (1.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
脳症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
頭痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
意識消失	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-ser.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population

Page: 3 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
腰髄神経根障害	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
片頭痛	0	0	0	0	1 (0.6)
横断性脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
神経サルコイドーシス	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
神経根痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
神経根障害	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
声帯麻痺	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.8)	0	3 (2.9)	6 (4.1)	6 (3.6)
転倒	0	0	0	3 (2.0)	3 (1.8)
足関節部骨折	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
腓骨骨折	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
頭部損傷	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
化学性髄膜炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
頭蓋骨骨折	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
ストーマ部疼痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
心臓障害	1 (1.4)	0	3 (2.9)	4 (2.7)	5 (3.0)
心停止	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
うっ血性心不全	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
心肺停止	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
心血管障害	0	0	0	0	1 (0.6)
心筋心膜炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-ser.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population

Page: 4 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.2)	0	4 (3.8)	4 (2.7)	4 (2.4)
低体温	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
セルフケア障害	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
医療機器関連呼吸器合併症	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
突然死	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	0	2 (1.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
腎結石症	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
尿路結石	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
臨床検査	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.2)
CSF 蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.6)
CSF 白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.6)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
背部痛	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
筋力低下	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
外科および内科処置	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
安楽死	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
胃瘻造設術	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-ser.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population

Page: 5 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
眼障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
胆嚢炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
精神障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
不安	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
血管障害	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
深部静脈血栓症	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	0	1 (2.8)	0	0	0
脱水	0	1 (2.8)	0	0	0

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-ser.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 10 Related Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Related serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population

Page: 1 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Number of subjects with any related serious event	4 (5.6)	0	7 (6.7)	10 (6.8)	11 (6.6)
神経系障害	2 (2.8)	0	4 (3.8)	6 (4.1)	6 (3.6)
頭蓋内圧上昇	0	0	2 (1.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
腰髄神経根障害	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
横断性脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
神経根障害	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0	2 (1.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
無菌性髄膜炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
眼障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
胃腸障害	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
胃炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
膵炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
化学性髄膜炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-relser.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Related serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population

Page: 2 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
臨床検査	0	0	0	0	1 (0.6)
CSF 蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.6)
CSF 白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-relser.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 11 Adverse Events That Led to Death by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Adverse events that led to death by system organ class and preferred term - safety population

Page: 1 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Number of subjects with events that led to death	1 (1.4)	0	15 (14.4)	19 (12.9)	22 (13.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	11 (10.6)	13 (8.8)	14 (8.4)
呼吸不全	0	0	9 (8.7)	11 (7.5)	12 (7.2)
呼吸停止	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
心臓障害	1 (1.4)	0	2 (1.9)	2 (1.4)	3 (1.8)
心停止	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
うっ血性心不全	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
心血管障害	0	0	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.2)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (0.6)
敗血症性ショック	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
神経系障害	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
突然死	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
外科および内科処置	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-dth.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Adverse events that led to death by system organ class and preferred term - safety population

Page: 2 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
安楽死	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-dth.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 12 CSF Parameter Shift From Baseline - Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: CSF parameter shift from baseline - safety population

Page: 1 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Shift to low (a)					
Glucose (mmol/L)	3/69 (4.3)	3/34 (8.8)	12/103 (11.7)	17/142 (12.0)	28/164 (17.1)
Protein (mg/L)	1/72 (1.4)	1/36 (2.8)	3/104 (2.9)	5/147 (3.4)	6/165 (3.6)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shift.sas:t-lb-shift-csf.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: CSF parameter shift from baseline - safety population

Page: 2 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Shift to high (b)					
Erythrocytes (10^6/L)	39/49 (79.6)	18/24 (75.0)	73/89 (82.0)	99/116 (85.3)	113/141 (80.1)
Glucose (mmol/L)	15/60 (25.0)	6/29 (20.7)	33/94 (35.1)	52/131 (39.7)	58/152 (38.2)
Leukocytes (10^6/L)	54/69 (78.3)	9/36 (25.0)	91/103 (88.3)	117/130 (90.0)	140/163 (85.9)
Protein (mg/L)	31/46 (67.4)	6/20 (30.0)	80/92 (87.0)	105/117 (89.7)	123/140 (87.9)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shift.sas:t-lb-shift-csf.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 13 Hematology Shift from Baseline to Minimum and Maximum Post-Baseline Values - Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 1 of 43

Anisocytes

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	1	0	0	0	1	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Basophils (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	72	0	0	0	70	2	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	36	0	0	0	36	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	104	0	0	0	102	2	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	146	0	0	0	143	3	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	166	0	0	0	163	3	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 3 of 43

Basophils/Leukocytes (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	72	0	0	0	72	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	36	0	0	0	36	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	104	0	0	0	103	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	146	0	0	0	145	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	166	0	0	0	165	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 4 of 43

Blasts (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 5 of 43

Blasts/Leukocytes (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 6 of 43

Elliptocytes

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 7 of 43

Eosinophils (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	71	0	0	0	69	2	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	36	0	0	0	35	1	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	103	0	0	0	92	11	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	144	0	0	0	120	24	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	165	0	0	0	139	26	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 8 of 43

Eosinophils/Leukocytes (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	71	0	0	0	56	15	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	35	0	0	0	31	4	0
placebo (N=36)	High	0	1	0	0	0	1	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	103	0	0	0	71	32	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	142	0	0	0	93	49	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	4	0	0	0	1	3	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	164	0	0	0	111	53	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 9 of 43

Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (g/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	3	68	0	0	0	71	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	2	34	0	0	0	36	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	11	92	0	0	0	103	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	13	132	0	0	0	145	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	13	152	0	0	0	165	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 10 of 43

Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	71	0	0	0	71	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
placebo (N=36)	Normal	1	34	0	0	0	35	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	4	98	0	0	0	102	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	6	138	0	0	0	144	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	6	158	0	0	0	164	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 11 of 43

Ery. Mean Corpuscular Volume (fL)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	63	0	0	0	57	6	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	7	2	0	0	2	7	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
placebo (N=36)	Normal	1	29	0	0	0	26	4	0
placebo (N=36)	High	0	4	1	0	0	0	5	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	2	90	0	0	0	69	23	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	10	2	0	0	3	9	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	3	129	0	0	0	101	31	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	12	2	0	0	4	10	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	3	149	0	0	0	118	34	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	10	4	0	0	3	11	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 12 of 43

Erythrocytes (10^12/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	3	0	0	0	1	2	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	1	68	0	0	0	69	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	5	31	0	0	0	34	2	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	3	0	0	0	0	3	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	7	94	0	0	0	99	2	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	5	0	0	0	1	4	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	12	129	0	0	0	139	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	4	0	0	0	1	3	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	13	149	0	0	0	160	2	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 13 of 43

Erythrocytes Distribution Width (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	60	0	0	0	42	18	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	11	1	0	0	6	6	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	30	0	0	0	22	8	0
placebo (N=36)	High	0	5	1	0	0	1	5	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	90	0	0	0	34	56	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	11	3	0	0	5	9	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	123	0	0	0	43	80	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	19	4	0	0	6	17	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	141	1	0	0	51	91	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	21	3	0	0	8	16	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 14 of 43

Giant Platelets

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	2	0	0	0	2	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	2	0	0	0	2	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 15 of 43

Hematocrit (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	3	1	0	0	0	4	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	3	64	0	0	0	65	2	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	1	2	0	0	0	3	0	0
placebo (N=36)	Normal	4	29	0	0	0	29	4	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	3	1	0	0	0	4	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	15	84	0	0	0	86	13	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	9	2	0	0	0	11	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	21	113	0	0	0	116	18	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	8	2	0	0	0	10	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	22	132	0	0	0	135	19	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 16 of 43

Hemoglobin (g/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	2	1	0	0	0	3	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	1	68	0	0	0	68	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	2	1	0	0	1	2	0	0
placebo (N=36)	Normal	3	30	0	0	0	31	2	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	2	1	0	0	0	3	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	16	85	0	0	1	99	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	7	1	0	0	0	8	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	20	117	0	0	1	135	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	5	1	0	0	0	6	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	23	136	0	0	1	156	2	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 17 of 43

Hypochromia

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	1	0	0	0	1	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 18 of 43

Large Platelets

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	2	0	0	0	2	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	2	0	0	0	2	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 19 of 43

Leukocytes (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	3	0	0	0	0	3	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	5	62	0	0	0	65	2	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	1	1	0	0	1	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	2	0	0	0	0	2	0	0
placebo (N=36)	Normal	3	31	0	0	0	33	1	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	3	0	0	0	0	3	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	13	86	0	0	0	88	11	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	3	1	0	0	0	4	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	21	118	0	0	0	124	15	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	3	0	0	0	1	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	3	0	0	0	0	3	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	23	135	0	0	0	142	16	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	5	0	0	0	2	3	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 20 of 43

Lymphocytes (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	1	2	0	0	0	3	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	8	60	0	0	0	67	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	1	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	3	1	0	0	1	3	0	0
placebo (N=36)	Normal	5	27	0	0	0	31	1	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	1	3	0	0	0	4	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	25	74	0	0	1	95	3	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	2	3	0	0	0	5	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	37	102	0	0	1	130	8	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	1	3	0	0	0	4	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	40	119	0	0	1	151	7	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	3	0	0	0	0	3	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 21 of 43

Lymphocytes Atypical (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	1	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 22 of 43

Lymphocytes Atypical/Leukocytes (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	1	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 23 of 43

Lymphocytes/Leukocytes (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	3	3	0	0	0	6	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	10	55	0	0	1	63	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	1	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	1	1	0	0	1	1	0	0
placebo (N=36)	Normal	6	28	0	0	0	34	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	4	2	0	0	0	6	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	39	58	0	0	3	89	5	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	6	3	0	0	0	9	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	52	84	0	0	3	124	9	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	7	3	0	0	0	10	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	56	99	0	0	4	141	10	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 24 of 43

Macrocytes

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 25 of 43

Metamyelocytes (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 26 of 43

Metamyelocytes/Leukocytes (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 27 of 43

Microcytes

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	1	0	0	0	1	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 28 of 43

Monocytes (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	3	66	0	0	0	65	4	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	3	33	0	0	0	36	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	12	89	0	0	0	92	9	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	18	124	0	0	0	129	13	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	3	0	0	0	1	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	2	3	0	0	0	5	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	20	138	0	0	0	143	15	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	3	0	0	0	2	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 29 of 43

Monocytes/Leukocytes (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	5	65	0	0	0	67	3	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	1	34	0	0	0	34	1	0
placebo (N=36)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	20	82	0	0	0	92	10	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	29	115	0	0	0	131	13	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	3	3	0	0	0	6	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	31	127	0	0	0	145	13	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	1	1	0	0	0	1	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 30 of 43

Myelocytes (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	2	0	0	0	2	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	2	0	0	0	2	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	2	0	0	0	2	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 31 of 43

Myelocytes/Leukocytes (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	2	0	0	0	2	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	2	0	0	0	2	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	2	0	0	0	2	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 32 of 43

Neutrophils Band Form (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	8	0	0	0	8	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	5	0	0	0	5	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	11	0	0	0	11	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	83	0	0	0	83	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	45	0	0	0	45	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	89	0	0	0	89	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	35	0	0	0	35	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	103	0	0	0	103	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 33 of 43

Neutrophils Band Form/Leukocytes (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	8	0	0	0	8	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	5	0	0	0	5	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	11	0	0	0	11	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	83	0	0	0	83	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	45	0	0	0	45	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	89	0	0	0	89	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	35	0	0	0	35	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	103	0	0	0	103	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 34 of 43

Neutrophils by Calculation (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	10	0	0	0	9	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	13	70	0	0	0	68	15	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	4	39	0	0	0	36	7	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	14	75	0	0	0	72	17	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	3	30	1	0	0	28	6	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	16	87	0	0	0	81	22	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 35 of 43

Neutrophils by Electronic Cell Counter (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	7	62	0	0	0	65	4	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
placebo (N=36)	Normal	2	33	0	0	0	31	4	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	17	84	0	0	0	82	19	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	22	119	0	0	0	115	26	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	4	0	0	0	1	3	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	24	134	1	0	0	129	30	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	6	0	0	0	3	3	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 36 of 43

Neutrophils/Leukocytes (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	1	0	0	0	1	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	3	64	1	0	0	60	8	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	3	0	0	0	1	2	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	35	0	0	0	29	6	0
placebo (N=36)	High	0	0	1	0	0	0	1	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	6	90	4	0	0	56	44	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	3	0	0	0	1	2	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	10	126	4	0	0	81	59	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	5	0	0	0	1	4	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	10	142	5	0	0	93	64	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	8	0	0	0	2	6	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 37 of 43

Nucleated Erythrocytes (/100 WBC)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	4	0	0	0	4	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	5	0	0	0	5	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	5	0	0	0	5	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Ovalocytes

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 39 of 43

Platelets (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	3	67	0	0	0	70	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	1	35	0	0	0	36	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	4	98	0	0	0	99	3	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	1	1	0	0	0	2	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	5	138	0	0	0	138	5	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	1	2	0	0	0	3	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	9	152	0	0	0	156	5	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 40 of 43

Poikilocytes

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Prolymphocytes (10^9/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 42 of 43

Prolymphocytes/Leukocytes (%)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	1	0	0	0	1	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 43 of 43
Smudge Cells

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 14 Blood Chemistry Shift From Baseline to Minimum and Maximum Post-Baseline Values – Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 1 of 20

Alanine Aminotransferase (ukat/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	45	1	0	0	30	16	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	17	9	0	0	5	21	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	25	0	0	0	14	11	0
placebo (N=36)	High	0	8	3	0	0	0	11	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	74	1	0	0	32	43	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	25	4	0	0	2	27	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	106	1	0	0	46	61	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	35	4	0	0	3	36	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	120	1	0	0	54	67	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	36	9	0	0	2	43	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 2 of 20

Albumin (g/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	1	71	0	0	0	66	6	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	35	0	0	0	34	1	0
placebo (N=36)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	1	103	0	0	0	94	10	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	2	145	0	0	0	136	11	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	2	164	0	0	0	154	12	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 3 of 20

Alkaline Phosphatase (ukat/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	4	1	0	0	1	4	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	2	63	0	0	0	60	5	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	35	0	0	0	34	1	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	4	1	0	0	1	4	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	4	93	0	0	0	81	16	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	6	1	0	0	1	6	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	5	132	0	0	0	112	25	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	1	0	0	0	1	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	7	1	0	0	1	7	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	6	149	0	0	1	126	28	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	2	1	0	0	0	3	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 4 of 20

Aspartate Aminotransferase (ukat/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	56	0	0	0	39	17	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	12	4	0	0	3	13	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	32	0	0	0	25	7	0
placebo (N=36)	High	0	4	0	0	0	0	4	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	87	0	0	0	52	35	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	14	3	0	0	2	15	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	123	0	0	0	73	50	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	20	3	0	0	2	21	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	137	0	0	0	83	54	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	26	3	0	0	4	25	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 5 of 20

Bicarbonate (mmol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	5	65	0	0	0	65	5	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	2	34	0	0	0	35	1	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	20	82	0	0	0	86	16	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	2	1	0	0	0	3	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	31	111	0	0	0	124	18	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	2	0	0	0	0	2	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	36	126	0	0	0	142	20	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 6 of 20

Bilirubin (umol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	70	0	0	0	70	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	36	0	0	0	36	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	102	0	0	0	101	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	143	0	0	0	140	3	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	3	0	0	0	0	3	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	162	0	0	0	157	5	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	4	0	0	0	1	3	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 7 of 20

Calcium (mmol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	2	69	0	0	0	67	4	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	2	32	0	0	0	33	1	0
placebo (N=36)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	6	97	0	0	0	89	14	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	6	138	0	0	0	125	19	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	7	156	0	0	0	141	22	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 8 of 20

Central Choriogonadotropin Beta

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	3	0	0	0	3	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	2	0	0	0	2	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	3	0	0	0	3	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	3	0	0	0	3	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	3	0	0	0	3	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 9 of 20

Chloride (mmol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	1	1	0	0	0	2	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	10	60	0	0	0	69	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	1	0	0	0	1	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	4	31	0	0	0	35	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	2	2	0	0	1	3	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	23	77	0	0	0	99	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	5	2	0	0	1	6	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	31	109	0	0	0	139	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	5	4	0	0	1	8	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	35	122	0	0	0	154	3	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 10 of 20

Choriogonadotropin Beta

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	4	0	0	0	4	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	2	0	0	0	2	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	4	0	0	0	4	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	4	0	0	0	4	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	4	0	0	0	4	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 11 of 20

Creatinine (umol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	22	0	0	0	19	3	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	31	16	0	0	2	44	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	2	1	0	0	1	2	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	10	0	0	0	5	5	0	0
placebo (N=36)	Normal	11	13	0	0	1	21	2	0
placebo (N=36)	High	0	1	1	0	0	0	2	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	28	0	0	0	18	10	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	55	18	0	0	8	58	7	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	3	0	0	0	1	2	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	47	0	0	0	32	15	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	69	28	0	0	9	78	10	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	3	0	0	0	1	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	53	0	0	0	36	17	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	74	36	0	0	9	90	11	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	3	0	0	0	1	2	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Direct Bilirubin (umol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	71	0	0	0	70	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	36	0	0	0	36	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	103	0	0	0	100	3	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	0	144	0	0	0	139	5	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	3	0	0	0	0	3	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	0	164	0	0	0	158	6	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	2	0	0	0	0	2	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 13 of 20

Gamma Glutamyl Transferase (ukat/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	1	61	2	0	0	56	8	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	3	5	0	0	0	8	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	34	0	0	0	32	2	0
placebo (N=36)	High	0	1	1	0	0	0	2	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	1	94	1	0	0	87	9	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	6	2	0	0	0	8	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	1	136	1	0	0	123	15	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	7	2	0	0	1	8	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	2	150	1	0	0	138	15	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	10	3	0	0	0	13	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 14 of 20

Glucose (mmol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	2	3	0	0	0	5	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	11	36	0	0	0	21	26	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	1	16	3	0	0	3	17	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	2	1	0	0	0	2	1	0
placebo (N=36)	Normal	4	19	0	0	0	9	14	0
placebo (N=36)	High	0	4	6	0	0	1	9	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	2	4	0	0	0	4	2	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	20	49	6	0	0	13	62	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	1	18	4	0	0	3	20	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	4	4	0	0	0	6	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	33	66	6	0	0	21	84	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	4	23	7	0	0	3	31	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	9	4	0	0	0	9	4	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	34	79	8	0	0	29	92	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	5	20	7	0	0	3	29	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 15 of 20

Phosphate (mmol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	1	1	0	0	0	2	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	6	61	0	0	0	62	5	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	3	0	0	0	1	2	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	1	0	0	0	0	1	0	0
placebo (N=36)	Normal	2	31	0	0	0	25	8	0
placebo (N=36)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	1	1	0	0	0	2	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	11	87	0	0	0	75	23	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	4	0	0	0	2	2	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	1	1	0	0	0	2	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	19	120	0	0	0	105	34	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	5	0	0	0	3	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	2	2	0	0	0	3	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	18	138	0	0	0	119	37	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	6	0	0	0	3	3	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 16 of 20

Potassium (mmol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	71	0	0	0	71	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	36	0	0	0	35	1	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	3	100	0	0	0	96	7	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	5	141	0	0	0	136	10	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	5	159	0	0	0	154	10	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	2	0	0	0	2	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 17 of 20

Protein (g/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	3	67	0	0	0	68	2	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	2	0	0	0	2	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
placebo (N=36)	Normal	1	34	0	0	0	35	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	10	92	0	0	0	91	11	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	16	128	0	0	0	131	13	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	18	145	0	0	0	149	14	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	2	0	0	0	1	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 18 of 20

Sodium (mmol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	4	67	0	0	0	71	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	5	31	0	0	0	36	0	0
placebo (N=36)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	2	0	0	0	2	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	12	90	0	0	0	101	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	2	0	0	0	2	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	23	122	0	0	0	143	2	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	1	2	0	0	0	3	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	23	140	0	0	0	160	3	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 19 of 20

Urate (umol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	4	60	0	0	0	53	11	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	4	3	0	0	0	7	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	2	0	0	0	0	2	0	0
placebo (N=36)	Normal	1	27	0	0	0	23	5	0
placebo (N=36)	High	0	5	1	0	0	1	5	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	9	86	1	0	0	64	32	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	5	2	0	0	0	7	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	1	1	0	0	1	1	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	14	115	1	0	0	93	37	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	12	3	0	0	1	14	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	1	1	0	0	1	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	14	131	2	0	0	103	44	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	12	5	0	0	1	16	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 20 of 20

Urea Nitrogen (mmol/L)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	1	67	0	0	0	52	16	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	3	1	0	0	0	4	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	1	31	0	0	0	23	9	0
placebo (N=36)	High	0	3	1	0	0	1	3	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	5	93	1	0	0	61	38	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	3	1	0	0	0	4	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	1	1	0	0	0	2	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	9	127	1	0	0	85	52	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	7	1	0	0	0	8	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	10	144	1	0	0	100	55	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	9	1	0	0	3	7	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 15 Coagulation Shift from Baseline to Minimum and Maximum Post-Baseline Values – Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Coagulation shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 1 of 3

Activated Partial Thromboplastin Time (sec)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	67	0	0	0	54	13	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	4	1	0	0	1	4	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	35	0	0	0	25	10	0
placebo (N=36)	High	0	0	1	0	0	0	1	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	0	97	0	0	0	43	54	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	5	2	0	0	1	6	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	1	137	0	0	0	69	69	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	6	2	0	0	1	7	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	1	142	0	0	0	70	73	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	8	2	0	0	2	8	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	1	0	0	0	0	1	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-coag.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Coagulation shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 2 of 3

Prothrombin Intl. Normalized Ratio

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	63	0	0	0	43	20	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	8	0	0	0	3	5	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	31	0	0	0	25	6	0
placebo (N=36)	High	0	5	0	0	0	3	2	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	1	94	0	0	0	51	44	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	8	0	0	0	3	5	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	1	134	0	0	0	71	64	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	10	0	0	0	3	7	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	1	142	0	0	0	73	70	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	9	0	0	0	3	6	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-coag.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Coagulation shift from baseline to minimum and maximum post-baseline values - safety population

Page: 3 of 3

Prothrombin Time (sec)

		Minimum post-baseline value				Maximum post-baseline value			
Treatment group	Baseline	Low	Normal	High	Unknown	Low	Normal	High	Unknown
RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period									
tofersen 100 mg (N=72)	Low	0	1	0	0	0	1	0	0
tofersen 100 mg (N=72)	Normal	0	55	0	0	0	27	28	0
tofersen 100 mg (N=72)	High	0	14	2	0	0	3	13	0
tofersen 100 mg (N=72)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Low	0	0	0	0	0	0	0	0
placebo (N=36)	Normal	0	27	0	0	0	13	14	0
placebo (N=36)	High	0	9	0	0	0	6	3	0
placebo (N=36)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period									
tofersen 100 mg (N=104)	Low	0	1	0	0	0	0	1	0
tofersen 100 mg (N=104)	Normal	1	85	1	0	0	24	63	0
tofersen 100 mg (N=104)	High	0	14	2	0	0	2	14	0
tofersen 100 mg (N=104)	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period									
Total tofersen 100 mg(N=147)	Low	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Normal	1	122	1	0	0	35	89	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	High	0	18	3	0	0	2	19	0
Total tofersen 100 mg(N=147)	Unknown	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Low	0	1	0	0	0	0	1	0
Total tofersen all doses(N=166)	Normal	2	127	1	0	0	37	93	0
Total tofersen all doses(N=166)	High	0	18	4	0	0	2	20	0
Total tofersen all doses(N=166)	Unknown	0	1	0	0	0	1	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-lb-shft-minmax-pbsl.sas:t-lb-shft-minmax-pbsl-coag.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 16 Incidence of Abnormalities in Vital Signs – Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Incidence of abnormalities in vital signs - safety population

Page: 1 of 1

		RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
		tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Temperature (°C)	< 36	18/ 72 (25.0)	6/ 36 (16.7)	50/104 (48.1)	70/147 (47.6)	71/166 (42.8)
	> 38	1/ 72 (1.4)	0/ 36	3/104 (2.9)	5/147 (3.4)	6/166 (3.6)
Pulse Rate (beats/min)	> 100	17/ 72 (23.6)	9/ 36 (25.0)	44/104 (42.3)	59/147 (40.1)	65/166 (39.2)
	< 60	24/ 72 (33.3)	11/ 36 (30.6)	38/104 (36.5)	51/147 (34.7)	58/166 (34.9)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	< 90	1/ 72 (1.4)	1/ 36 (2.8)	3/104 (2.9)	5/147 (3.4)	5/166 (3.0)
	> 140	36/ 72 (50.0)	16/ 36 (44.4)	61/104 (58.7)	92/147 (62.6)	98/166 (59.0)
	> 160	10/ 72 (13.9)	3/ 36 (8.3)	17/104 (16.3)	29/147 (19.7)	30/166 (18.1)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	< 50	2/ 72 (2.8)	1/ 36 (2.8)	3/104 (2.9)	5/147 (3.4)	5/166 (3.0)
	> 90	31/ 72 (43.1)	16/ 36 (44.4)	58/104 (55.8)	91/147 (61.9)	100/166 (60.2)
	> 100	8/ 72 (11.1)	5/ 36 (13.9)	16/104 (15.4)	29/147 (19.7)	31/166 (18.7)
Weight (kg)	7% or more increase from baseline	10/ 70 (14.3)	2/ 36 (5.6)	11/ 71 (15.5)	11/ 79 (13.9)	11/105 (10.5)
	7% or more decrease from baseline	9/ 70 (12.9)	7/ 36 (19.4)	9/ 71 (12.7)	12/ 79 (15.2)	15/105 (14.3)
Respiratory Rate (breaths/min)	< 12	8/ 72 (11.1)	1/ 36 (2.8)	15/104 (14.4)	23/147 (15.6)	27/166 (16.3)
	> 20	15/ 72 (20.8)	10/ 36 (27.8)	35/104 (33.7)	52/147 (35.4)	59/166 (35.5)

NOTE 1: Entries are numbers of subjects with an abnormality/number of subjects evaluated (percentage).
NOTE 2: Number evaluated is the number of subjects who had a baseline assessment and at least one post-baseline assessment for that vital sign.
NOTE 3: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-vs-abnorm.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 17 Incidence of Abnormalities in ECG – Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Incidence of abnormalities in ECG - safety population

Page: 1 of 1

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Number of subjects with baseline and post-baseline	71 (100)	36 (100)	102 (100)	144 (100)	164 (100)
Maximum increase from baseline QTcF > 30 to 60 ms	8 (11.3)	2 (5.6)	20 (19.6)	29 (20.1)	34 (20.7)
Maximum increase from baseline QTcF > 60 ms	0	0	0	1 (0.7)	0
Maximum post baseline QTcF > 480 to 500 ms	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Maximum post baseline QTcF > 500 ms	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: The numbers in parentheses are percentages.
NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 3: Data include all visits (including scheduled and unscheduled visits).
Abbreviations: ECG = electrocardiogram.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-eg-abnorm.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 18 C-SSRS Suicidal Ideation or Suicidal Behavior at Any Post-Baseline Visit - Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: C-SSRS suicidal ideation or suicidal behavior at any post-baseline visit - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Suicidal ideation (1-5)	5/72 (6.9)	2/36 (5.6)	13/103 (12.6)	21/146 (14.4)	23/162 (14.2)
(1) Wish to be dead	4/72 (5.6)	1/36 (2.8)	12/103 (11.7)	18/146 (12.3)	20/162 (12.3)
(2) Non-specific active suicidal thoughts	2/72 (2.8)	2/36 (5.6)	5/103 (4.9)	9/146 (6.2)	11/162 (6.8)
(3) Active suicidal ideation with any methods (not plan) without intent to act	1/72 (1.4)	0/36	2/103 (1.9)	5/146 (3.4)	6/162 (3.7)
(4) Active suicidal ideation with some intent to act, without specific plan	0/72	0/36	1/103 (1.0)	1/146 (0.7)	2/162 (1.2)
(5) Active suicidal ideation with specific plan and intent	0/72	0/36	0/103	0/146	0/162
Suicidal behavior (6-11)	0/72	0/36	0/103	1/146 (0.7)	1/162 (0.6)
(6) Preparatory acts or behavior	0/72	0/36	0/103	1/146 (0.7)	1/162 (0.6)
(7) Aborted Attempt	0/72	0/36	0/103	0/146	0/162
(8) Interrupted Attempt	0/72	0/36	0/103	0/146	0/162
(9) Actual Attempt	0/72	0/36	0/103	0/146	0/162
(10) Suicidal Behavior	0/72	0/36	0/103	0/146	0/162
(11) Suicide	0/72	0/36	0/103	0/146	0/162
Self-injurious behavior without suicidal intent	0/72	0/36	0/103	0/146	1/162 (0.6)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number of subjects answered YES to each question/the number of subjects dosed and have answered each question at any post-baseline visit (percentage).
NOTE 3: For suicidal ideation (1-5) or suicidal behavior (6-11), entries are the number of patients who answered YES to any suicidal ideation questions or suicidal behavior questions at any post-baseline visits/the number of subjects dosed and have answered any of the ideation questions or behavior questions at any post-baseline visit.
Abbreviations: C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating scale.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/t-cssrs-postbase.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Table 19 Study Drug Exposure - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Exposure to study drug and study drug compliance - ITT population/Japan subgroup

Page: 1 of 2

	Placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Number of dose received per subject		
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	0	1
8	4	2
Study drug compliance		
<80%	0	0
80% to <90%	0	1
90% to 100%	4	2
N	4	3
Min, Max	100, 100	88, 100

NOTE 1: Study drug compliance is calculated as the number of doses actually received divided by the number of doses that the subject is expected to receive during the study period. For subjects who withdrew from study early, the number of expected doses is the planned number of doses before the time of withdrawal.
NOTE 2: Time on study (days) is calculated as last date on study - first dose date + 1. Last date on study is defined as the date of the latest visit or evaluation or telephone contact, or time of death from all available data for a given subject. Duration of exposure equals time on study due to the long half-life of the drug.
NOTE 3: Time to treatment discontinuation is derived only for the subjects who discontinued study drug and is calculated as last dose date - first dose date + 1.
Source: biib067/japan/csr/t-ex-expos-compl-pc.sas Run Date: 11OCT2021 Confidential_Final_Japan_IA1_09Aug2022 Output 5

233AS101 Part C: Exposure to study drug and study drug compliance - ITT population/Japan subgroup

Page: 2 of 2

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Cumulative tofersen dose (mg)		
N	NA	3
Min, Max	0, 0	700, 800
Time on study (days)		
N	4	3
Min, Max	197, 197	196, 198
Time on study categories (days)		
<=29	0	0
>29 to 57	0	0
>57 to 85	0	0
>85 to 113	0	0
>113 to 141	0	0
>141 to 169	0	0
>169 to 197	4	2
>197	0	1
Time to treatment discontinuation (days)		
N	0	0
Min, Max	0, 0	0, 0

NOTE 1: Study drug compliance is calculated as the number of doses actually received divided by the number of doses that the subject is expected to receive during the study period. For subjects who withdrew from study early, the number of expected doses is the planned number of doses before the time of withdrawal.
NOTE 2: Time on study (days) is calculated as last date on study - first dose date + 1. Last date on study is defined as the date of the latest visit or evaluation or telephone contact, or time of death from all available data for a given subject. Duration of exposure equals time on study due to the long half-life of the drug.
NOTE 3: Time to treatment discontinuation is derived only for the subjects who discontinued study drug and is calculated as last dose date - first dose date + 1.
Source: biib067/japan/csr/t-ex-expos-compl-pc.sas Run Date: 11OCT2021

Table 20 Study Drug Exposure - Safety Population of 233AS101 and 233AS102 ISS / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS102: Exposure to study drug and study drug compliance - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 2

	Prior treatment		
	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)	Total (N=7)
Number of dose (100 mg) received per subject, n			
6-10	0	1	1
11-15	0	0	0
16-20	1	0	1
26-30	1	2	3
31-35	2	0	2
Study drug compliance, %			
<80%	0	1	1
80% to <90%	0	1	1
90% to 100%	4	1	5
n	4	3	7
Min, Max	97, 100	45, 94	45, 100

NOTE 1: Study drug compliance is calculated as the number of doses actually received divided by the number of doses that the subject is expected to receive during the study period up to time of interim data cut. For subjects who withdrew from study early, the number of expected doses is the planned number of doses before the time of withdrawal.
NOTE 2: Time on study (days) is calculated as earliest of (last available date in 102 database, interim data cut off date) - first dose date + 1. Last date on study is defined as the date of the latest visit or evaluation or telephone contact, or time of death from all available data for a given subject. Duration of exposure equals time on study due to the long half-life of the drug.
NOTE 3: Time to treatment discontinuation is derived only for the subjects who discontinued study drug and is calculated as last dose date - first dose date + 1.

Source: biib067/japan/jul2022/t-ex-expos-compl-ol.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 04NOV2022

233AS102: Exposure to study drug and study drug compliance - safety population/Japan subgroup
Page: 2 of 2

	Prior treatment		
	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)	Total (N=7)
Cumulative tofersen dose (mg)			
n	4	3	7
Min, Max	1800, 3200	900, 2900	900, 3200
Time on study (days)			
n	4	3	7
Min, Max	458, 851	502, 856	458, 856
Time on study categories (weeks), n			
<=12	0	0	0
>12 to 24	0	0	0
>24 to 36	0	0	0
>36 to 48	0	0	0
>48 to 60	0	0	0
>60 to 72	1	1	2
>108 to 120	2	1	3
>120 to 132	1	1	2
Time to treatment discontinuation (days)			
n	0	1	1
Min, Max	0, 0	225, 225	225, 225

NOTE 1: Study drug compliance is calculated as the number of doses actually received divided by the number of doses that the subject is expected to receive during the study period up to time of interim data cut. For subjects who withdrew from study early, the number of expected doses is the planned number of doses before the time of withdrawal.
NOTE 2: Time on study (days) is calculated as earliest of (last available date in 102 database, interim data cut off date) - first dose date + 1. Last date on study is defined as the date of the latest visit or evaluation or telephone contact, or time of death from all available data for a given subject. Duration of exposure equals time on study due to the long half-life of the drug.
NOTE 3: Time to treatment discontinuation is derived only for the subjects who discontinued study drug and is calculated as last dose date - first dose date + 1.

Source: biib067/japan/jul2022/t-ex-expos-compl-ol.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 04NOV2022

Table 21 Listing of Demography - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Listing of demography - ITT population/Japan subgroup

Page: 1 of 3
Enriched/placebo

Subject number [unique subject ID]/SOD1 mutation type/death day	Sex	Ethnicity	Race	Year of birth	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m2)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly94Ser	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	ASIAN	19[redacted]	5[redacted]	160	49.7	19.4

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
Source: biib067/japan/csr/l-demog-pc.sas Run Date: 08OCT2021 Confidential_Final_Japan_IA1_09Aug2022 Output 8

233AS101 Part C: Listing of demography - ITT population/Japan subgroup

Page: 2 of 3
Other/placebo

Subject number [unique subject ID]/SOD1 mutation type/death day	Sex	Ethnicity	Race	Year of birth	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m2)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.His47Arg	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	ASIAN	19[redacted]	3[redacted]	161	42.5	16.4
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.His47Arg	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	ASIAN	19[redacted]	4[redacted]	157	54.3	22
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.His47Arg	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	ASIAN	19[redacted]	3[redacted]	151	56.3	24.7

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
Source: biib067/japan/csr/l-demog-pc.sas Run Date: 08OCT2021 Confidential_Final_Japan_IA1_09Aug2022 Output 8

233AS101 Part C: Listing of demography - ITT population/Japan subgroup

Page: 3 of 3
Other/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/SOD1 mutation type/death day	Sex	Ethnicity	Race	Year of birth	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m2)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly94Ser	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	ASIAN	19[redacted]	4[redacted]	158	44.8	17.9
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly94Ser	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	ASIAN	19[redacted]	5[redacted]	166	68.3	24.8
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Leu127Ser	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	ASIAN	19[redacted]	4[redacted]	181	78.1	23.8

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
Source: biib067/japan/csr/l-demog-pc.sas Run Date: 08OCT2021 Confidential_Final_Japan_IA1_09Aug2022 Output 8

Table 22 Overall Summary of Adverse Events - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Overall summary of adverse events - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Number of subjects with any pre-treatment non-serious adverse events	0	0
Number of subjects with any pre-treatment serious adverse events	0	0
Number of subjects with treatment emergent event		
Any event	4	3
CTCAE grade (a)		
Grade 1: mild	4	1
Grade 2: moderate	0	2
Grade 3: severe or medically significant	0	0
Grade 4: life-threatening	0	0
Grade 5: death related	0	0
Related event (b)	0	1
Events related to lumbar puncture (c)	3	3
Serious event	0	0
Related serious event	0	0
Events leading to drug withdrawal	0	0
Events leading to study withdrawal	0	0
Events leading to drug interruption	0	0
Events leading to hospitalization	0	0
Number of subjects who died	0	0

NOTE 1: Events were collected from first dose date. However, there are some procedure related events that were onset on the date of first dose, but prior to start time of dosing.
NOTE 2: A subject can appear in more than one category.
(a) Each subject counted once at maximum CTCAE grade.
(b) Related as assessed by the investigator.
(c) Related to lumbar puncture as assessed by the investigator.
Source: biib067/japan/csr/t-ae-summary-pc.sas Run Date: 08OCT2021 Confidential_Final_Japan_IA1_09Aug2022 Output 11

Table 23 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C ISS/Japan Subgroup

233AS101 Part C: Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 2

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Number of subjects with any event	4	3
神経系障害	2	3
頭痛	2	2
異常感覚	0	1
神経痛	0	1
胃腸障害	1	1
悪心	0	1
胃炎	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1
発熱	0	1
臨床検査	0	1
CSF 白血球数増加	0	1
感染症および寄生虫症	3	0
上咽頭炎	3	0
上気道感染	1	0

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/japan/csr/t-ae-socpt-pc.sas Run Date: 08OCT2021

233AS101 Part C: Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety population/Japan subgroup

Page: 2 of 2

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
傷害、中毒および処置合併症	3	0
腰椎穿刺後症候群	1	0
処置による疼痛	2	0

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/japan/csr/t-ae-socpt-pc.sas Run Date: 08OCT2021

Table 24 Related Adverse Events to Tofersen by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C ISS / Japan subgroup

233AS101 Part C: Related adverse events by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Number of subjects with any related event	0	1
臨床検査	0	1
CSF 白血球数増加	0	1
神経系障害	0	1
異常感覚	0	1
頭痛	0	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/japan/csr/t-ae-rel-socpt-pc.sas Run Date: 08OCT2021

Table 25 Related Adverse Events to Lumbar Puncture by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C ISS / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Adverse events related to lumbar puncture by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Number of subjects with events related to lumbar puncture	3	3
神経系障害	2	3
頭痛	2	2
異常感覚	0	1
神経痛	0	1
胃腸障害	0	1
悪心	0	1
傷害、中毒および処置合併症	3	0
腰椎穿刺後症候群	1	0
処置による疼痛	2	0

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to lumbar puncture per investigator assessment.

Source: biib067/japan/csr/t-ae-rellp-socpt-pc.sas **Run Date:** 08OCT2021

Table 26 Adverse Events by Maximum CTCAE Grade by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C ISS / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Adverse events by maximum CTCAE grade by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 2

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Number of subjects with any event	4	3
Grade 1: mild	4	1
Grade 2: moderate	0	2
胃腸障害	1	1
悪心	0	1
Grade 1: mild	0	1
胃炎	1	0
Grade 1: mild	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1
発熱	0	1
Grade 2: moderate	0	1
感染症および寄生虫症	3	0
上咽頭炎	3	0
Grade 1: mild	3	0
上気道感染	1	0
Grade 1: mild	1	0
傷害、中毒および処置合併症	3	0
腰椎穿刺後症候群	1	0
Grade 1: mild	1	0
処置による疼痛	2	0
Grade 1: mild	2	0

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once at the maximum CTCAE grade within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: System organ class is presented alphabetically.
NOTE 4: Only rows with non-zero counts in any treatment group are presented.
Source: biib067/japan/csr/t-ae-maxtoxgr-socpt-pc.sas Run Date: 08OCT2021

233AS101 Part C: Adverse events by maximum CTCAE grade by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 2 of 2

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
臨床検査	0	1
CSF白血球数増加	0	1
Grade 1: mild	0	1
神経系障害	2	3
頭痛	2	2
Grade 1: mild	2	1
Grade 2: moderate	0	1
異常感覚	0	1
Grade 1: mild	0	1
神経痛	0	1
Grade 1: mild	0	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once at the maximum CTCAE grade within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: System organ class is presented alphabetically.
NOTE 4: Only rows with non-zero counts in any treatment group are presented.
Source: biib067/japan/csr/t-ae-maxtoxgr-socpt-pc.sas Run Date: 08OCT2021

Table 27 Overall Summary of Adverse Events - Safety Population of 233AS101 and 233AS102 ISS / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Overall summary of adverse events - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with treatment emergent event	
Any event	7
CTCAE grade (a)	
Grade 1: mild	4
Grade 2: moderate	2
Grade 3: severe or medically significant	1
Grade 4: life-threatening	0
Grade 5: death related	0
Related event (b)	5
Events related to lumbar puncture (c)	6
Serious event	1
Related serious event	0
Events leading to drug withdrawal	0
Events leading to study withdrawal	0
Events leading to drug interruption	2
Events leading to hospitalization	1
Number of subjects who died	0

NOTE 1: A subject can appear in more than one category.
(a) Each subject counted once at maximum CTCAE grade.
(b) Related as assessed by the investigator.
(c) Related to lumbar puncture as assessed by the investigator.

Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-summary-iss.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 02NOV2022

Table 28 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 and 233AS102 ISS / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 5

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with any event	7
一般・全身障害および投与部位の状態	6
発熱	6
疲労	2
不快感	1
倦怠感	1
感染症および寄生虫症	6
上咽頭炎	3
足部白癬	2
帯状疱疹	1
髄膜炎	1
腎盂腎炎	1
敗血症性ショック	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-desc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety population/Japan subgroup

Page: 2 of 5

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
胃腸障害	5
上腹部痛	2
悪心	2
便秘	1
齲歯	1
下痢	1
口内炎	1
臨床検査	5
CSF 蛋白増加	3
血中アルカリホスファターゼ増加	1
CSF 白血球数増加	1
凝固検査異常	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-desc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety population/Japan subgroup

Page: 3 of 5

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
神経系障害	5
頭痛	5
浮動性めまい	2
髄液細胞増加症	2
異常感覚	1
感覚鈍麻	1
神経痛	1
神経根障害	1
感覚障害	1
傷害、中毒および処置合併症	4
転倒	2
凍瘡	1
挫傷	1
靭帯捻挫	1
腰椎穿刺後症候群	1
処置による疼痛	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-desc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety population/Japan subgroup

Page: 4 of 5

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
筋骨格系および結合組織障害	4
背部痛	4
頚部痛	2
筋骨格痛	1
四肢痛	1
皮膚および皮下組織障害	3
ざ瘡	1
皮膚乾燥	1
手皮膚炎	1
蕁麻疹	1
眼障害	2
複視	2

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-desc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety population/Japan subgroup

Page: 5 of 5

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
免疫系障害	2
免疫反応	1
季節性アレルギー	1
腎および尿路障害	2
尿路結石	1
頻尿	1
血液およびリンパ系障害	1
鉄欠乏性貧血	1
肝胆道系障害	1
脂肪肝	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1
子宮平滑筋腫	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-desc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

Table 29 Adverse Events that Led to Drug Interrupted by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 ISS / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events that led to drug interrupted by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with any event that led to drug interrupted	2
感染症および寄生虫症	1
腎盂腎炎	1
敗血症性ショック	1
臨床検査	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-disit.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

Table 30 Adverse Events that Led to Drug Hospitalization by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 ISS / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events that led to hospitalization by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with events that led to hospitalization	1
感染症および寄生虫症	1
腎盂腎炎	1
敗血症性ショック	1
腎および尿路障害	1
尿路結石	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-hosp.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

Table 31 Grade >= 3 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 ISS / Japan subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Grade >= 3 adverse events by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with any grade >= 3 event	1
感染症および寄生虫症	1
腎盂腎炎	1
敗血症性ショック	1
腎および尿路障害	1
尿路結石	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Adverse events with CTCAE grade of 3 (severe or medically significant), 4 (life-threatening), 5 (death related) are included.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-ge3grd.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

Table 32 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101/Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with any serious event	1
感染症および寄生虫症	1
腎盂腎炎	1
敗血症性ショック	1
腎および尿路障害	1
尿路結石	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-ser.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

Table 33 Related Adverse Events to Tofersen by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 ISS / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Related adverse events by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 2

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with any related event	5
臨床検査	4
CSF 蛋白増加	3
血中アルカリホスファターゼ増加	1
CSF 白血球数増加	1
神経系障害	4
頭痛	3
髄液細胞増加症	2
浮動性めまい	1
異常感覚	1
感覚鈍麻	1
神経根障害	1
感覚障害	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-rel.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

233AS101 Part C and 233AS102: Related adverse events by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup

Page: 2 of 2

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
筋骨格系および結合組織障害	3
背部痛	2
筋骨格痛	1
四肢痛	1
眼障害	2
複視	2
一般・全身障害および投与部位の状態	2
発熱	2
胃腸障害	1
悪心	1
感染症および寄生虫症	1
髄膜炎	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-rel.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

Table 34 Related Adverse Events to Lumbar Puncture by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 ISS / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events related to lumbar puncture by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 2

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with events related to lumbar puncture	6
神経系障害	5
頭痛	4
浮動性めまい	1
異常感覚	1
神経痛	1
筋骨格系および結合組織障害	4
背部痛	4
胃腸障害	2
悪心	2

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to lumbar puncture per investigator assessment.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-rellum.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events related to lumbar puncture by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
傷害、中毒および処置合併症	2
腰椎穿刺後症候群	1
処置による疼痛	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to lumbar puncture per investigator assessment.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-rellum.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

Table 35 Adverse Events by Maximum CTCAE Grade by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by maximum CTCAE grade by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 6

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with any event	7
Grade 1: mild	4
Grade 2: moderate	2
Grade 3: severe or medically significant	1
血液およびリンパ系障害	1
鉄欠乏性貧血	1
Grade 1: mild	1
眼障害	2
複視	2
Grade 1: mild	2
胃腸障害	5
上腹部痛	2
Grade 1: mild	2
悪心	2
Grade 1: mild	2
便秘	1
Grade 2: moderate	1
齲歯	1
Grade 1: mild	1
下痢	1
Grade 1: mild	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once at the maximum CTCAE grade within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: System organ class is presented alphabetically.
NOTE 4: Only rows with non-zero counts in any treatment group are presented.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-maxtoxgr-socpt-iss.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by maximum CTCAE grade by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 2 of 6

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
口内炎	1
Grade 1: mild	1
一般・全身障害および投与部位の状態	6
発熱	6
Grade 1: mild	5
Grade 2: moderate	1
疲労	2
Grade 1: mild	2
不快感	1
Grade 1: mild	1
倦怠感	1
Grade 1: mild	1
肝胆道系障害	1
脂肪肝	1
Grade 1: mild	1
免疫系障害	2
免疫反応	1
Grade 1: mild	1
季節性アレルギー	1
Grade 1: mild	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once at the maximum CTCAE grade within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: System organ class is presented alphabetically.
NOTE 4: Only rows with non-zero counts in any treatment group are presented.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-maxtoxgr-socpt-iss.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by maximum CTCAE grade by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 3 of 6

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
感染症および寄生虫症	6
上咽頭炎	3
Grade 1: mild	3
足部白癬	2
Grade 1: mild	2
帯状疱疹	1
Grade 1: mild	1
髄膜炎	1
Grade 1: mild	1
腎盂腎炎	1
Grade 3: severe or medically significant	1
敗血症性ショック	1
Grade 3: severe or medically significant	1
傷害、中毒および処置合併症	4
転倒	2
Grade 1: mild	2
凍瘡	1
Grade 1: mild	1
挫傷	1
Grade 1: mild	1
靭帯捻挫	1
Grade 1: mild	1
腰椎穿刺後症候群	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once at the maximum CTCAE grade within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: System organ class is presented alphabetically.
NOTE 4: Only rows with non-zero counts in any treatment group are presented.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-maxtoxgr-socpt-iss.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by maximum CTCAE grade by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 4 of 6

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Grade 1: mild	1
処置による疼痛	1
Grade 1: mild	1
臨床検査	5
CSF蛋白増加	3
Grade 1: mild	3
血中アルカリホスファターゼ増加	1
Grade 2: moderate	1
CSF白血球数増加	1
Grade 1: mild	1
凝固検査異常	1
Grade 1: mild	1
筋骨格系および結合組織障害	4
背部痛	4
Grade 1: mild	3
Grade 2: moderate	1
頚部痛	2
Grade 1: mild	2
筋骨格痛	1
Grade 1: mild	1
四肢痛	1
Grade 2: moderate	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once at the maximum CTCAE grade within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: System organ class is presented alphabetically.
NOTE 4: Only rows with non-zero counts in any treatment group are presented.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-maxtoxgr-socpt-iss.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by maximum CTCAE grade by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 5 of 6

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
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
子宮平滑筋腫	1
Grade 1: mild	1
神経系障害	5
頭痛	5
Grade 1: mild	4
Grade 2: moderate	1
浮動性めまい	2
Grade 1: mild	2
髄液細胞増加症	2
Grade 1: mild	2
異常感覚	1
Grade 1: mild	1
感覚鈍麻	1
Grade 1: mild	1
神経痛	1
Grade 1: mild	1
神経根障害	1
Grade 1: mild	1
感覚障害	1
Grade 1: mild	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once at the maximum CTCAE grade within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: System organ class is presented alphabetically.
NOTE 4: Only rows with non-zero counts in any treatment group are presented.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-maxtoxgr-socpt-iss.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by maximum CTCAE grade by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 6 of 6

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
腎および尿路障害	2
尿路結石	1
Grade 3: severe or medically significant	1
頻尿	1
Grade 2: moderate	1
皮膚および皮下組織障害	3
ざ瘡	1
Grade 1: mild	1
皮膚乾燥	1
Grade 1: mild	1
手皮膚炎	1
Grade 1: mild	1
蕁麻疹	1
Grade 1: mild	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once at the maximum CTCAE grade within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: System organ class is presented alphabetically.
NOTE 4: Only rows with non-zero counts in any treatment group are presented.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-maxtoxgr-socpt-iss.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

Table 36 Adverse Reactions for Pooled Group CL - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse reactions for pooled group CL- safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

ADRs (PTs)	Frequency of ADRs n/N (%)	Frequency Category (a)	Severity	Severity n/N (%)
疼痛	4/7 (57.1)	Very common	Mild	4/7 (57.1)
疲労	2/7 (28.6)	Very common	Mild	2/7 (28.6)
関節痛	0/7			0/7
筋肉痛	0/7			0/7
CSF白血球増加	3/7 (42.9)	Very common	Mild	3/7 (42.9)
CSF蛋白増加	3/7 (42.9)	Very common	Mild	3/7 (42.9)
発熱	6/7 (85.7)	Very common	Mild	5/7 (71.4)
筋骨格硬直	0/7			0/7
神経痛	1/7 (14.3)	Very common	Mild	1/7 (14.3)
脊髄炎	0/7			0/7
神経根炎	1/7 (14.3)	Very common	Mild	1/7 (14.3)
無菌性髄膜炎	0/7			0/7
視神経乳頭浮腫	0/7			0/7

NOTE 1: Myelitis includes preferred term of myelitis, myelitis transverse and neurosarcoidosis. Radiculitis includes preferred term of radiculopathy and lumbar radiculopathy. Aseptic meningitis includes preferred term of meningitis chemical, meningitis aseptic. Papilledema includes preferred term of papilloedema and intracranial pressure increased.
NOTE 2: Pain includes preferred term of pain, back pain, and pain in extremity.
NOTE 3: CSF white blood cell increased includes preferred term of CSF white blood cell count increased and Pleocytosis.
NOTE 4: The most conservative approach (least severe) is used to report severity for each preferred term.
NOTE 5: Only adverse events with the specified preferred terms and treatment-emergent to tofersen 100 mg are included in this table.
(a) Frequency categories are defined as follows: Very common (>=1/10); Common (>=1/100 to <1/10); Uncommon (>=1/1,000 to <1/100); Rare (>=1/10,000 to <1/1,000); Very Rare (<1/10,000).
Abbreviation: ADR = adverse drug reaction; n = number of subjects who experienced the ADR; N = total number of subjects in CL group; PT = preferred term.
Source: biib067/japan/jul2022/t-ae-adhoc-adr.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 01MAR2023

Table 37 CSF Parameter Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C: CSF parameter shift from baseline - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Shift to high (b)		
Erythrocytes	2/4	1/3
Leukocytes	0/4	3/3
Protein	0/3	2/3

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
NOTE 3: All available results for both tubes are used for the shift table.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/csr/t-lb-csf-shift-pc.sas Run Date: 12OCT2021

Table 38 CSF Parameter Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: CSF parameter shift from baseline - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Shift to low (a)	
Glucose (mmol/L)	1/7
Shift to high (b)	
Erythrocytes (10^6/L)	5/6
Glucose (mmol/L)	1/7
Leukocytes (10^6/L)	7/7
Protein (mg/L)	6/6

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
NOTE 3: All available results for both tubes are used for the shift table.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/jul2022/t-lb-csf-shift-ol.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 10NOV2022

Table 39 Hematology Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Hematology shift from baseline - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Shift to low (a)		
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin	1/4	0/3
Ery. Mean Corpuscular Volume	1/4	0/3
Hematocrit	1/4	0/2
Leukocytes	1/4	1/3
Lymphocytes	1/4	1/3
Monocytes	1/4	0/3
Neutrophils	0/4	1/3
Shift to high (b)		
Eosinophils/Leukocytes	1/4	0/3

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/csr/t-lb-he-shift-pc.sas Run Date: 12OCT2021

Table 40 Hematology Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Hematology shift from baseline - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Shift to low (a)	
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (g/L)	1/7
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg)	1/7
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL)	1/7
Hematocrit (%)	1/6
Hemoglobin (g/L)	1/6
Leukocytes (10^9/L)	3/7
Lymphocytes (10^9/L)	2/7
Lymphocytes/Leukocytes (%)	1/7
Neutrophils by Calculation (10^9/L)	1/7
Neutrophils by Electronic Cell Counter (10^9/L)	2/7
Shift to high (b)	
Eosinophils/Leukocytes (%)	1/7
Erythrocytes Distribution Width (%)	4/5
Monocytes/Leukocytes (%)	1/7

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/ia2/t-lb-he-shift-ol.sas Data Cutoff: 16JAN2022 Run Date: 21APR2022 Confidential_Final_Japan_IA2_09Aug2022 Output 79

Table 41 Blood chemistry Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Blood chemistry shift from baseline - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Shift to low (a)		
Bicarbonate	1/4	1/3
Creatinine	1/1	0/0
Phosphate	1/4	0/2
Shift to high (b)		
Alanine Aminotransferase	1/4	0/2
Albumin	1/3	0/3
Gamma Glutamyl Transferase	1/4	0/3
Glucose	3/3	1/3
Phosphate	1/4	0/3
Urea Nitrogen	0/4	1/3

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/csr/t-lb-bc-shift-pc.sas Run Date: 12OCT2021

Table 42 Blood Chemistry Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Blood chemistry shift from baseline - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Shift to low (a)	
Alkaline Phosphatase (ukat/L)	1/6
Bicarbonate (mmol/L)	4/7
Creatinine (umol/L)	4/4
Phosphate (mmol/L)	1/6
Urea Nitrogen (mmol/L)	1/7
Shift to high (b)	
Alanine Aminotransferase (ukat/L)	3/6
Albumin (g/L)	1/7
Alkaline Phosphatase (ukat/L)	2/7
Aspartate Aminotransferase (ukat/L)	2/5
Gamma Glutamyl Transferase (ukat/L)	1/7
Glucose (mmol/L)	6/7
Phosphate (mmol/L)	2/7
Protein (g/L)	1/7
Urate (umol/L)	1/7
Urea Nitrogen (mmol/L)	1/7

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/jul2022/t-lb-bc-shift-ol.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 07NOV2022

Table 43 Coagulation Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Coagulation shift from baseline - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Shift to high (b)		
Activated Partial Thromboplastin Time	1/4	0/3
Prothrombin Time	0/4	1/3

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/csr/t-lb-coag-shift-pc.sas Run Date: 12OCT2021

Table 44 Coagulation Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Coagulation shift from baseline - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Shift to high (b)	
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	4/7
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	1/7
Prothrombin Time (sec)	3/7

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/jul2022/t-lb-coag-shift-ol.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 10NOV2022

Table 45 Urinalysis Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Urinalysis shift from baseline - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Shift to abnormal (a)		
Erythrocytes	1/2	0/1
Leukocytes	0/2	1/1
Occult Blood	1/3	0/3
Protein	1/3	1/3

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
(a) Shift to abnormal includes normal to abnormal and unknown to abnormal.
Source: biib067/japan/csr/t-lb-ur-shift-pc.sas Run Date: 12OCT2021

Table 46 Urinalysis Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Urinalysis shift from baseline – safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Shift to abnormal (a)	
Erythrocytes (/HPF)	3/5
Glucose	2/7
Leukocytes (/HPF)	1/5
Occult Blood	5/7
Protein	3/7

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
(a) Shift to abnormal includes normal to abnormal and unknown to abnormal.
Source: biib067/205apan/jul2022/t-lb-ur-shift-ol.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 07NOV2022

Table 47 Incidence of Abnormalities in Vital Signs – Safety Population of 233AS101 Part C / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Incidence of abnormalities in vital signs - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

		placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Temperature (°C)	< 36	2/4	1/3
	> 38	0/4	0/3
Pulse Rate (beats/min)	> 100	3/4	0/3
	< 60	0/4	1/3
Systolic Blood Pressure (mmHg)	< 90	0/4	0/3
	> 140	2/4	2/3
	> 160	0/4	0/3
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	< 50	0/4	0/3
	> 90	2/4	1/3
	> 100	0/4	1/3
Weight (kg)	7% or more increase from baseline	0/4	0/3
	7% or more decrease from baseline	0/4	0/3
Respiratory Rate (breaths/min)	< 12	0/4	1/3
	> 20	2/4	1/3

NOTE 1: Entries are numbers of subjects with an abnormality/number of subjects evaluated.
NOTE 2: Number evaluated is the number of subjects who had a baseline assessment and at least one post-baseline assessment for that vital sign.
NOTE 3: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
Source: biib067/japan/csr/t-vs-abnorm-pc.sas Run Date: 12OCT2021

Table 48 Incidence of Abnormalities in Vital Signs - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Incidence of abnormalities in vital signs - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period tofersen 100 mg (N=7)
Temperature (°C)	< 36	4/7
	> 38	0/7
Pulse Rate (beats/min)	> 100	3/7
	< 60	2/7
Systolic Blood Pressure (mmHg)	< 90	1/7
	> 140	4/7
	> 160	0/7
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	< 50	0/7
	> 90	5/7
	> 100	1/7
Weight (kg)	7% or more increase from baseline	0/3
	7% or more decrease from baseline	0/3
Respiratory Rate (breaths/min)	< 12	2/7
	> 20	4/7

NOTE 1: Entries are numbers of subjects with an abnormality/number of subjects evaluated.
NOTE 2: Number evaluated is the number of subjects who had a baseline assessment and at least one post-baseline assessment for that vital sign.
NOTE 3: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
Source: biib067/japan/jul2022/t-vs-abnorm-ol.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 08NOV2022

Table 49 Incidence of Abnormalities in ECG - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Incidence of abnormalities in ECG – safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Number of subjects with baseline and post-baseline	4	3
Maximum increase from baseline QTcF > 30 to 60 ms	0	1
Maximum increase from baseline QTcF > 60 ms	0	0
Maximum post baseline QTcF > 480 to 500 ms	0	0
Maximum post baseline QTcF > 500 ms	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

Abbreviations: ECG = electrocardiogram.

Source: biib067/208apan/csr/t-ecg-abnorm-pc.sas Run Date: 12OCT2021

Table 50 Incidence of Abnormalities in ECG – Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Incidence of abnormalities in ECG - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with baseline and post-baseline	7
Maximum increase from baseline QTcF > 30 to 60 ms	1
Maximum increase from baseline QTcF > 60 ms	0
Maximum post baseline QTcF > 480 to 500 ms	0
Maximum post baseline QTcF > 500 ms	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
Abbreviations: ECG = electrocardiogram.
Source: biib067/japan/jul2022/t-eg-abnorm-ol.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 10NOV2022

Table 51 Immunogenicity - Safety Population of 233AS101 Part C / Japan Subgroup

233AS101 Part C: Immunogenicity - immunogenicity population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	placebo (N=4)	tofersen 100 mg (N=3)
Baseline	4	3
Positive	0	0
Negative	4	3
Subjects with any post-baseline immunogenicity data	4	3
Subjects with positive baseline (a)	0	0
Subjects with negative baseline (b)	4	3
Treatment-emergent positive	0	1
Negative	4	2
Subjects with positive anti-drug antibody	0	1
Subjects with persistent anti-drug antibody response (c)	0	1
Subjects with transient anti-drug antibody response (d)	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose is used as the baseline value. Missing baseline is imputed as negative.
(a) The subjects who have at least one post-baseline sample with a >= 2-fold increase in titer compared to baseline are considered positive. All other subjects are considered as negative.
(b) Subjects with at least one confirmed post-baseline positive result are considered positive. All other subjects are considered as negative.
(c) Subjects with more than one post-baseline positive time points that are >= 112 days apart or one or more post-baseline positive time points, but < 112 days of evaluable data post first positive time point.
(d) Subjects with a single positive post-baseline time point, followed by >= 112 days results which are all negative or two or more positive post-baseline data points with <112 days apart, with later negative samples that are >= 112 days apart from the first positive result.
Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies.
Source: biib067/japan/csr/t-imm-byvis-jpn-pc.sas Run Date: 19OCT2021

Table 52 Immunogenicity - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 / Japan Subgroup (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 Part C and 233AS102: Immunogenicity - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period	CL1: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	CL2: 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)	early-start tofersen 100 mg (N=3)	delayed-start tofersen 100 mg (N=4)
Baseline	7	3	4
Positive	0	0	0
Negative	7	3	4
Subjects with any post-baseline immunogenicity data	7	3	4
Subjects with positive baseline (a)	0	0	0
Positive	0	0	0
Negative	0	0	0
Subjects with negative baseline (b)	7	3	4
Treatment-emergent positive	7	3	4
Negative	0	0	0
Subjects with positive anti-drug antibody	7	3	4
Subjects with persistent anti-drug antibody response (c)	7	3	4
Subjects with transient anti-drug antibody response (d)	0	0	0

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose is used as the baseline value. Missing baseline is imputed as negative.
(a) The subjects who have at least one post-baseline sample with a >= 2-fold increase in titer compared to baseline are considered positive. All other subjects are considered as negative.
(b) Subjects with at least one confirmed post-baseline positive result are considered positive. All other subjects are considered as negative.
(c) Subjects with more than one post-baseline positive time points that are >= 112 days apart or one or more post-baseline positive time points, but < 112 days of evaluable data post first positive time point.
(d) Subjects with a single positive post-baseline time point, followed by >= 112 days results which are all negative or two or more positive post-baseline data points with <112 days apart, with later negative samples that are >= 112 days apart from the first positive result.
Source: biib067/japan/jul2022/t-imm-byvis-jpn.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 10NOV2022

Table 53 Immunogenicity - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102 / Japan Subgroup

233AS101 Part C and 233AS102: Incidence of adverse events selected by SMQs - immunogenicity population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

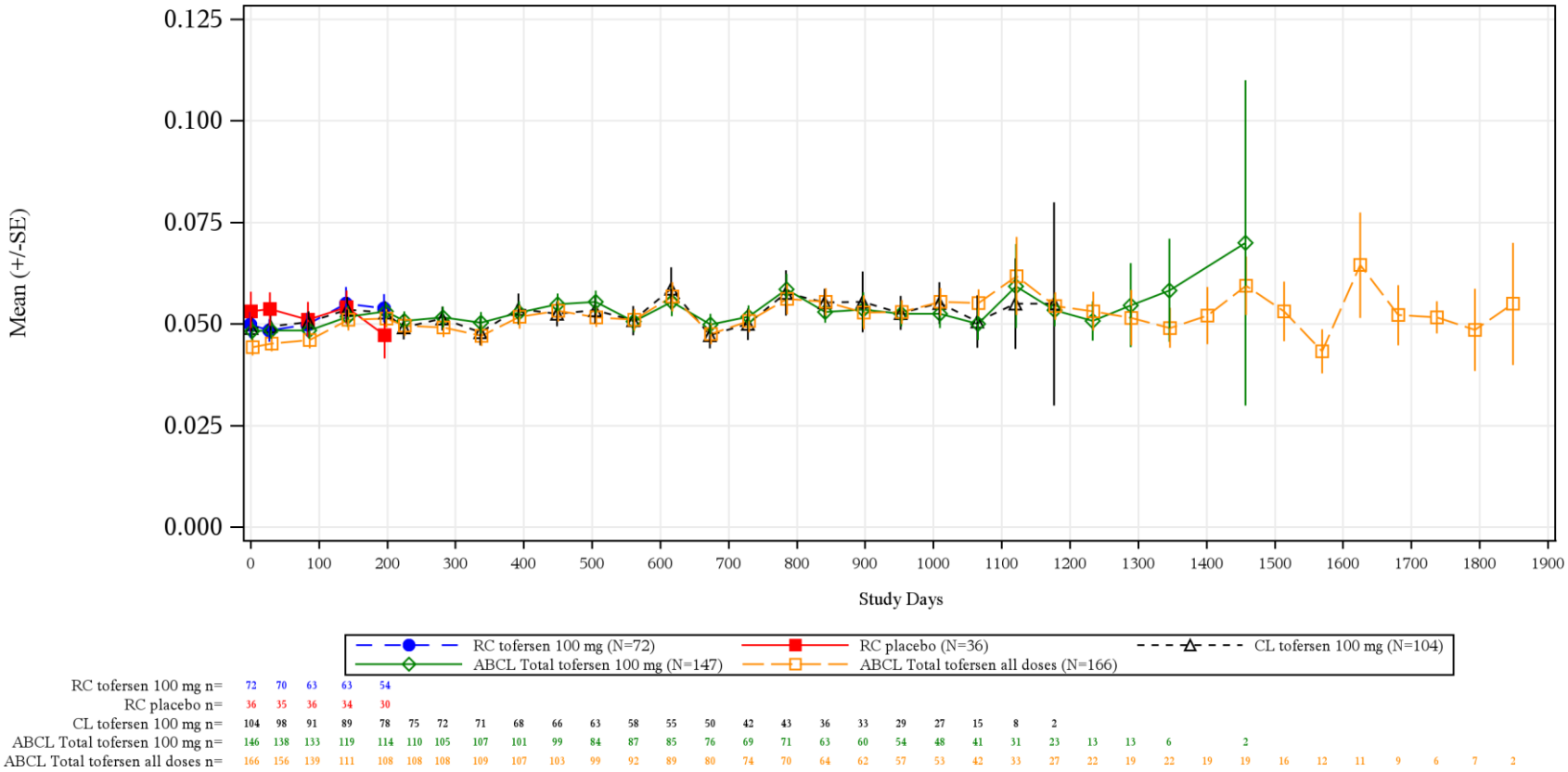
	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period		CL1: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period		CL2: 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=7)		early-start tofersen 100 mg (N=3)		delayed-start tofersen 100 mg (N=4)	
	Positive ADA result (n=7)	Negative ADA result (n=0)	Positive ADA result (n=3)	Negative ADA result (n=0)	Positive ADA result (n=4)	Negative ADA result (n=0)
Number of subject with any selected event	4 (57.1)	0	2 (66.7)	0	2 (50.0)	0
アナフィラキシー反応	1 (14.3)	0	0	0	1 (25.0)	0
蕁麻疹	1 (14.3)	0	0	0	1 (25.0)	0
血管浮腫	1 (14.3)	0	0	0	1 (25.0)	0
蕁麻疹	1 (14.3)	0	0	0	1 (25.0)	0
過敏症	4 (57.1)	0	2 (66.7)	0	2 (50.0)	0
手皮膚炎	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	0	0
口内炎	1 (14.3)	0	0	0	1 (25.0)	0
蕁麻疹	1 (14.3)	0	0	0	1 (25.0)	0

NOTE 1: The SMQs used are hypersensitivity, anaphylactic reaction and angioedema. A subject was counted only once within each SMQ and preferred term (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: SMQ is presented alphabetically and preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Percentages are calculated out of the immunogenicity population.
NOTE 4: A subject is considered with positive ADA result if having at least one post-baseline sample with a >= 2-fold increase in titer compared to baseline with positive baseline, or having at least one confirmed postbaseline positive result with negative baseline. All other subjects are considered as with negative ADA result. Any lab samples with missing titer but confirmed as ADA positive are considered as >= 2-fold increase titer.
Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies.
Source: biib067/japan/jul2022/t-imm-ae-smq.sas Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 11JAN2023

Figure 1 Line Plot of Platelets Mean +/- SE Values by Visit – Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 1 of 23
Basophils (10^9/L)

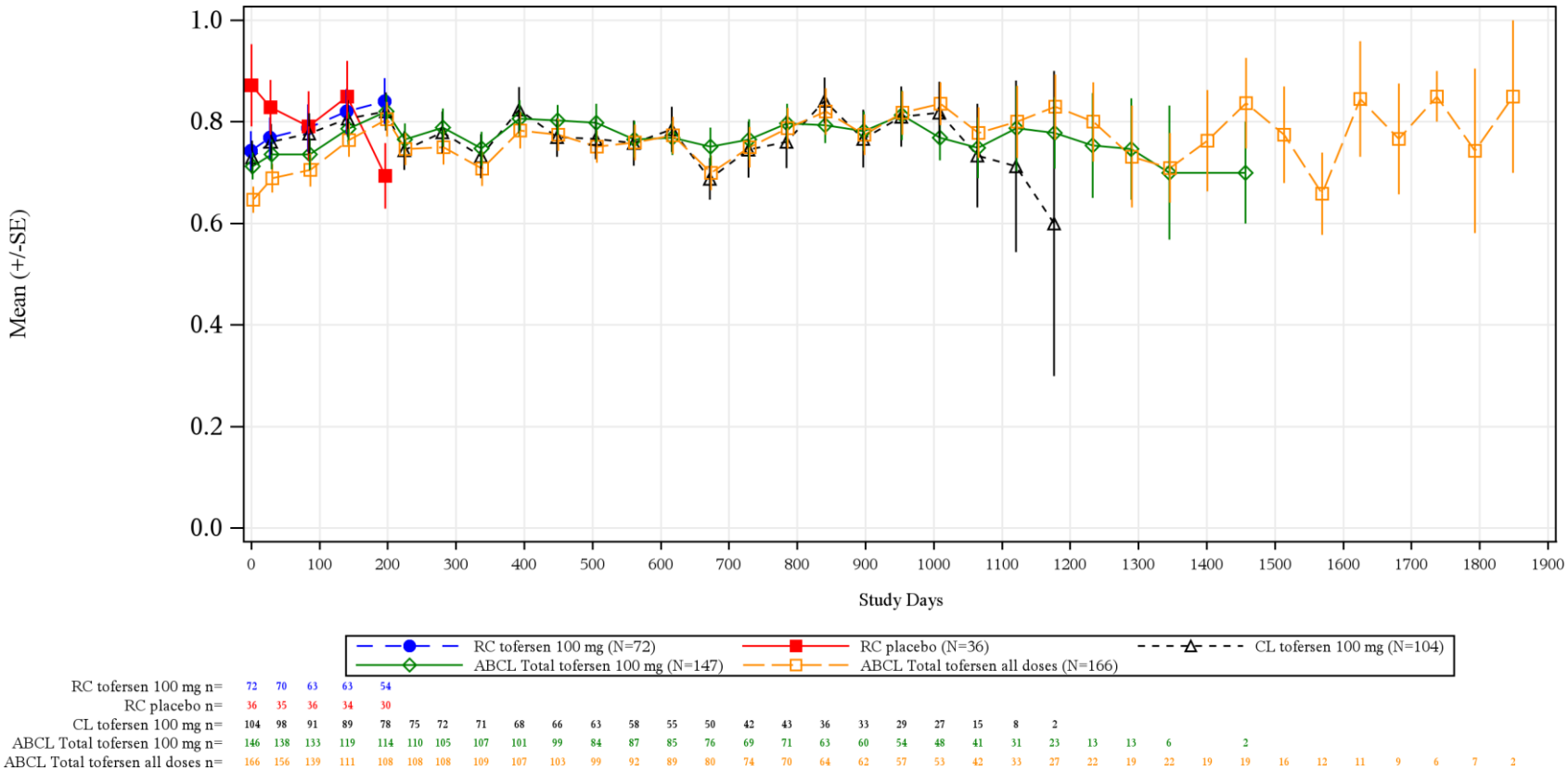


Footnotes are displayed on last page.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 2 of 23

Basophils/Leukocytes (%)



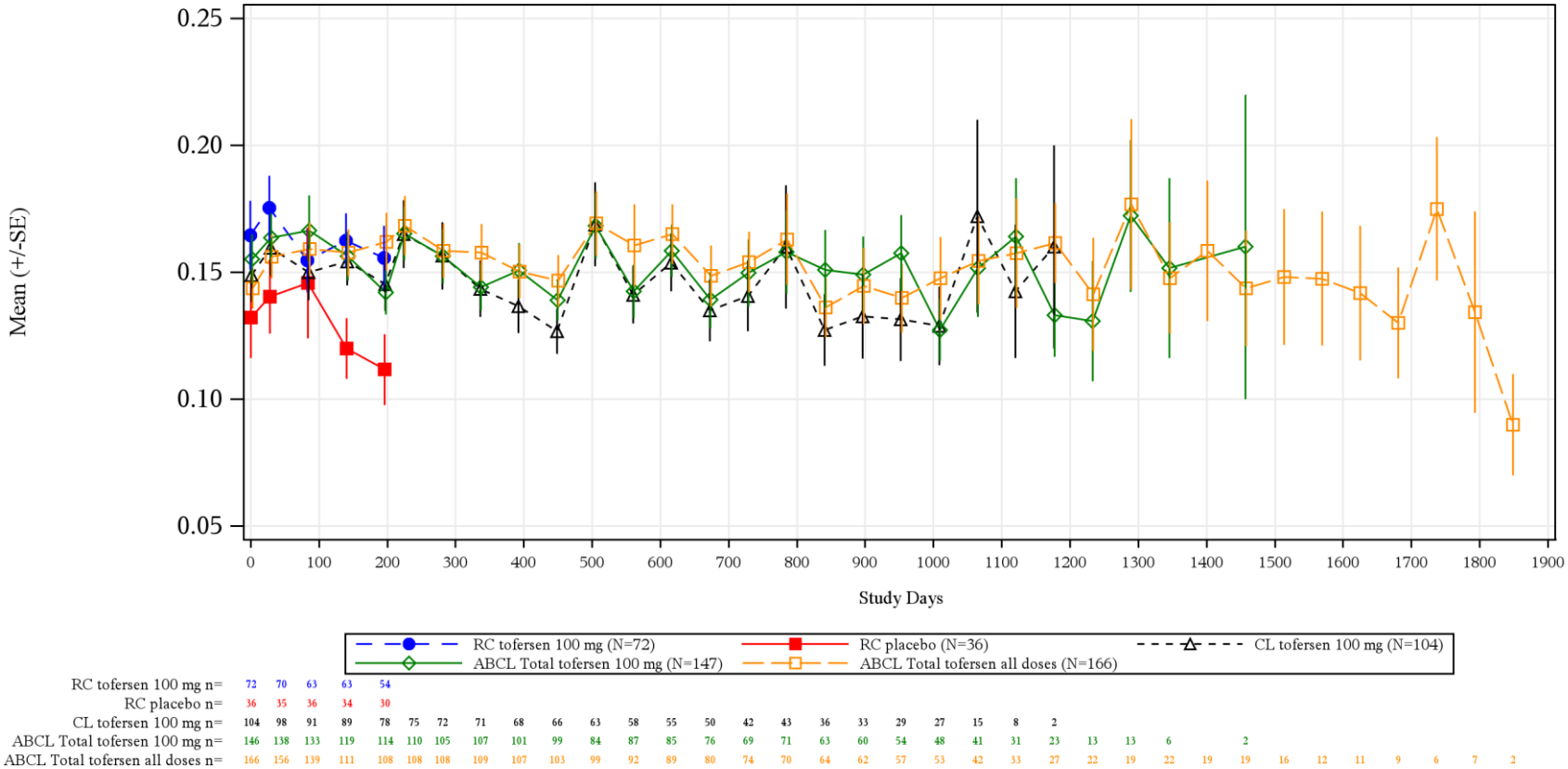
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 3 of 23

Eosinophils (10^9/L)



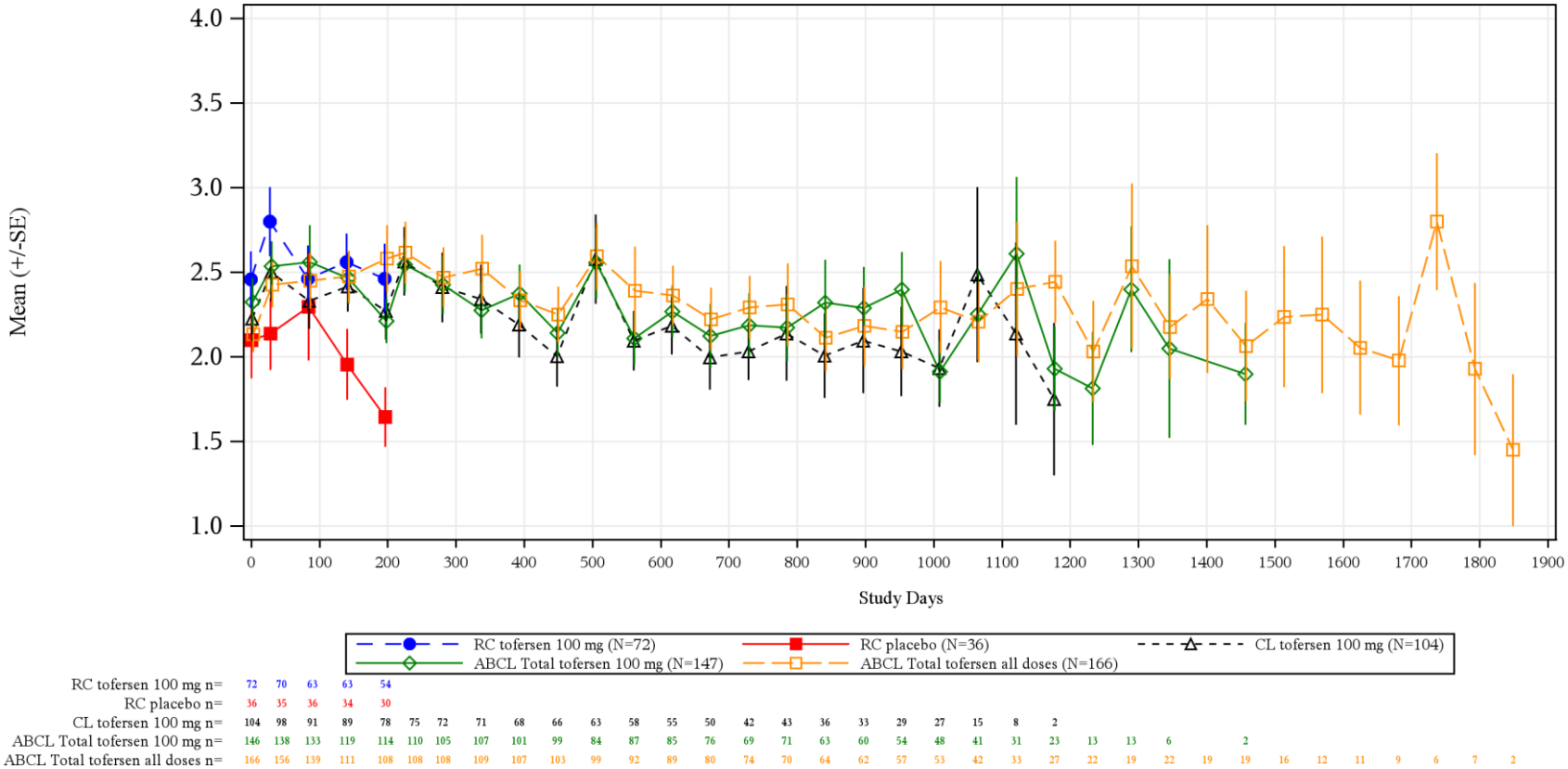
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 4 of 23

Eosinophils/Leukocytes (%)



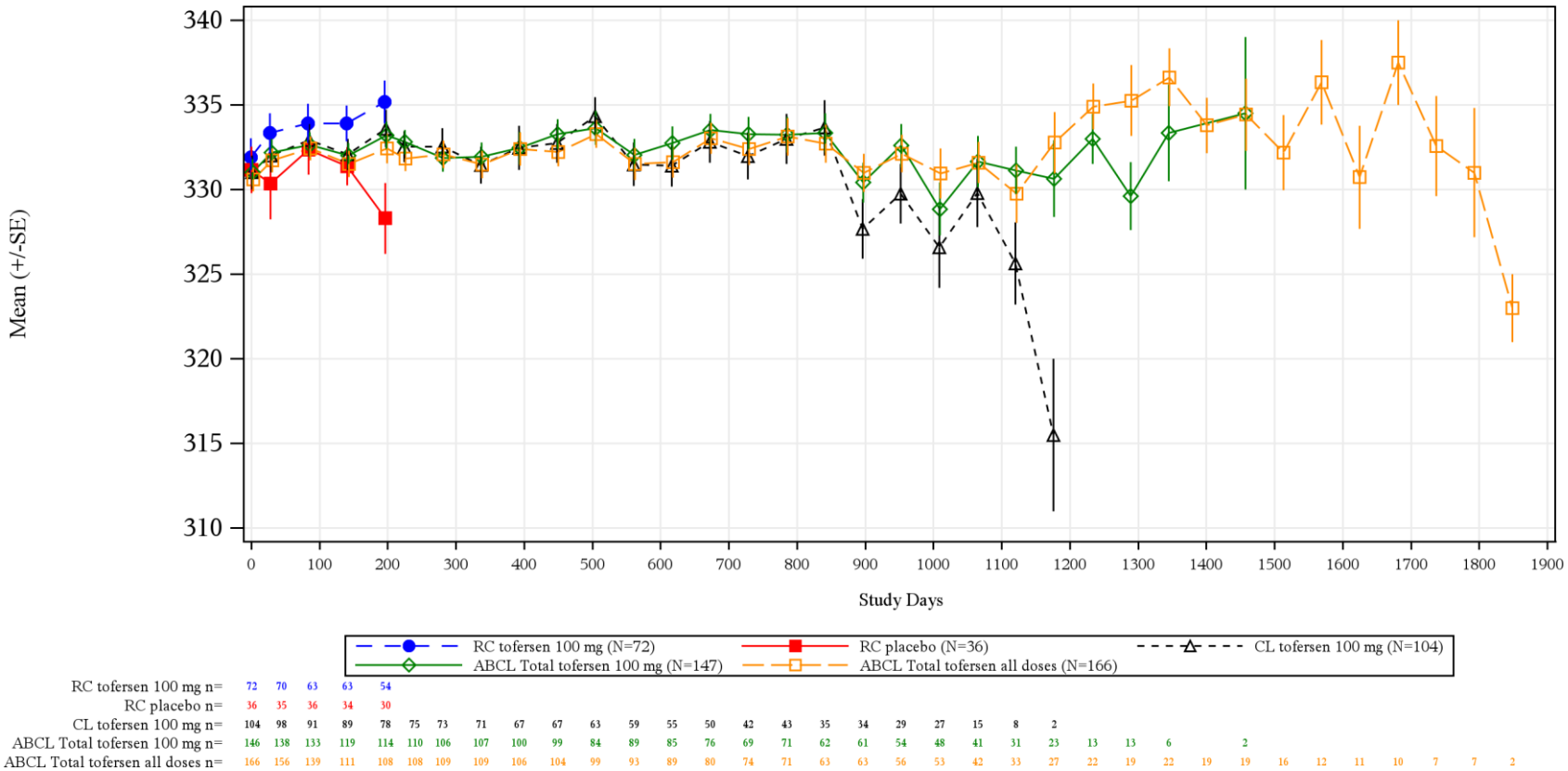
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 5 of 23

Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (g/L)



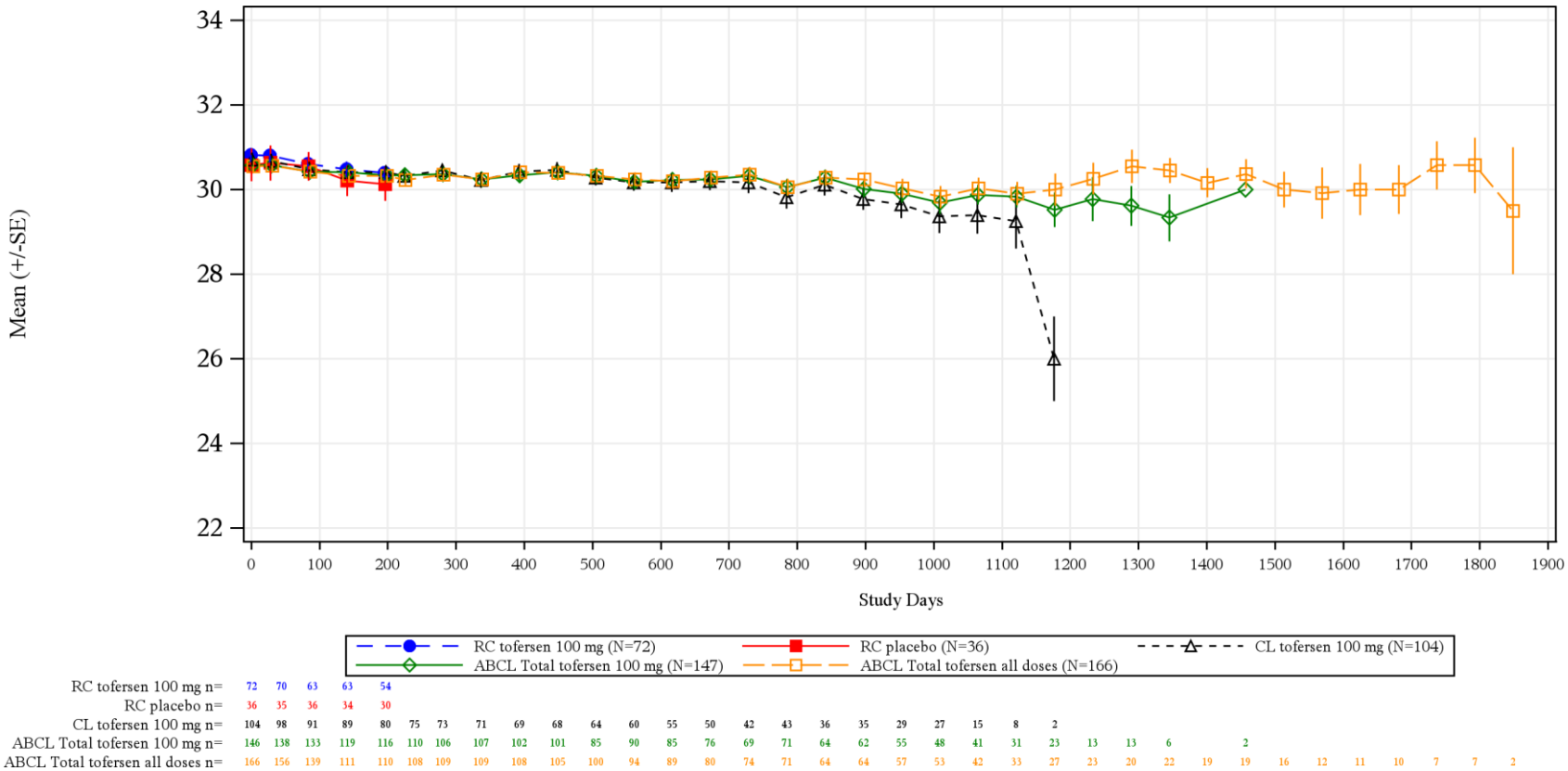
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 6 of 23

Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg)



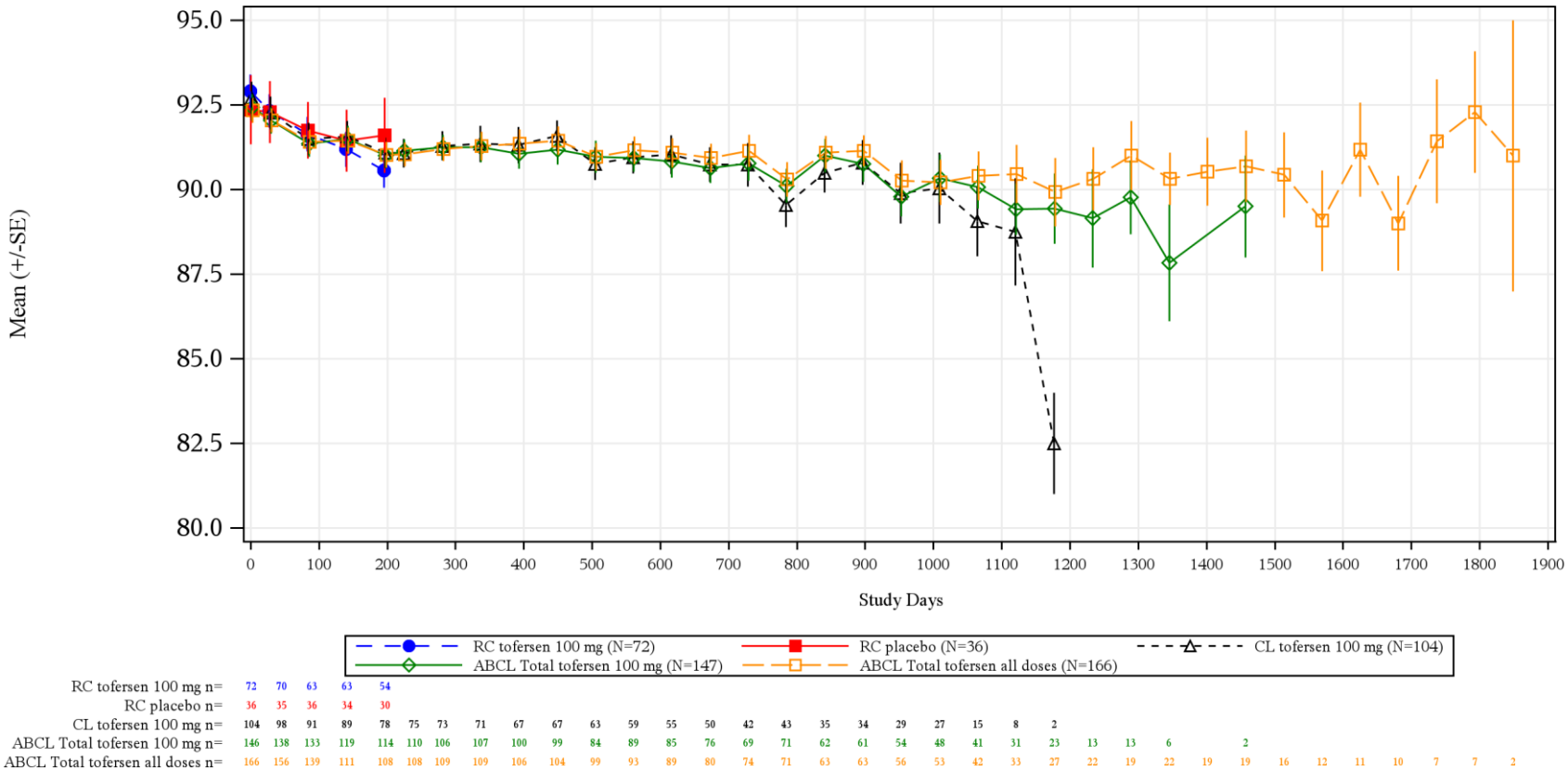
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 7 of 23

Ery. Mean Corpuscular Volume (fL)



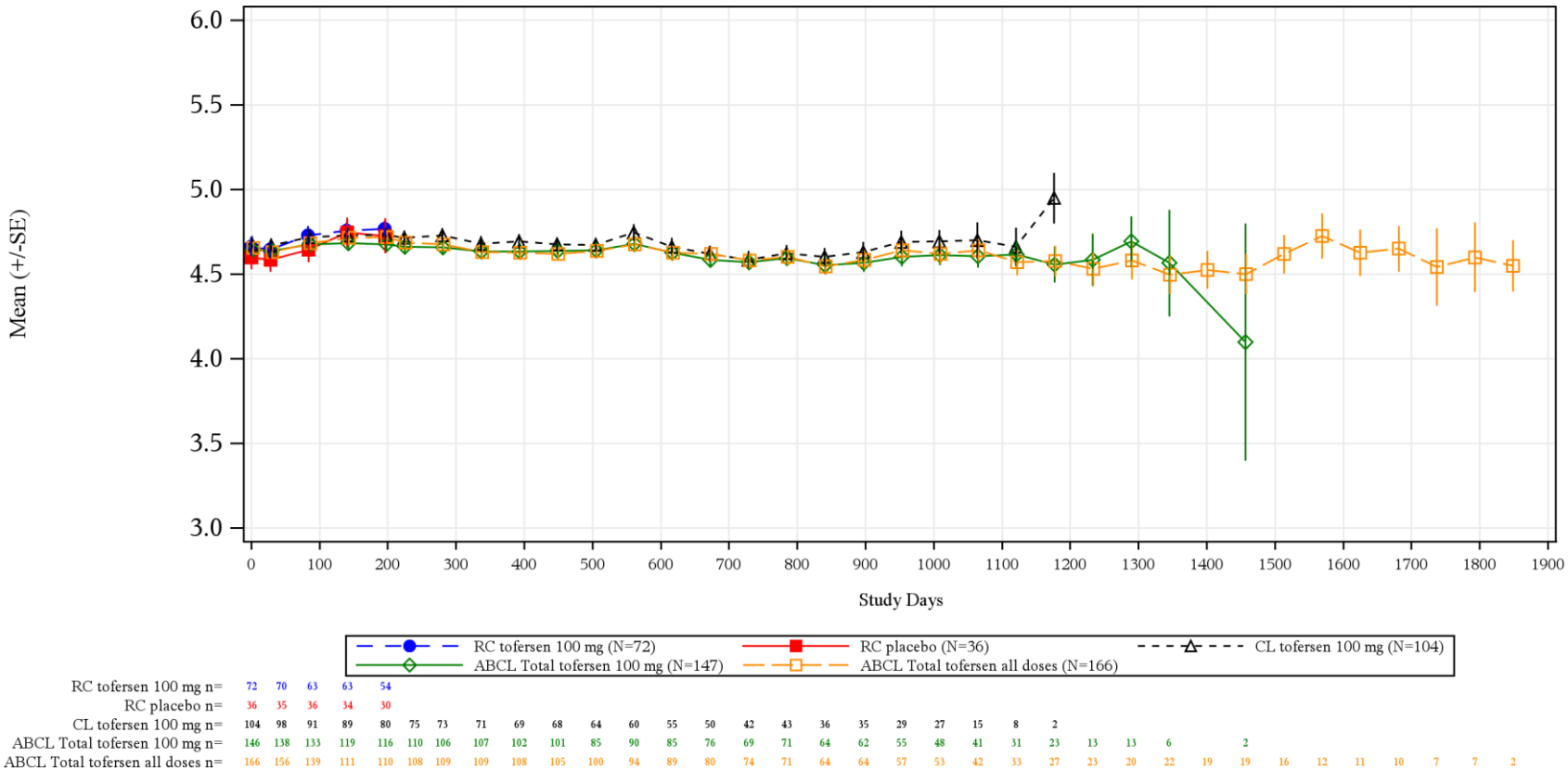
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 8 of 23

Erythrocytes (10^12/L)



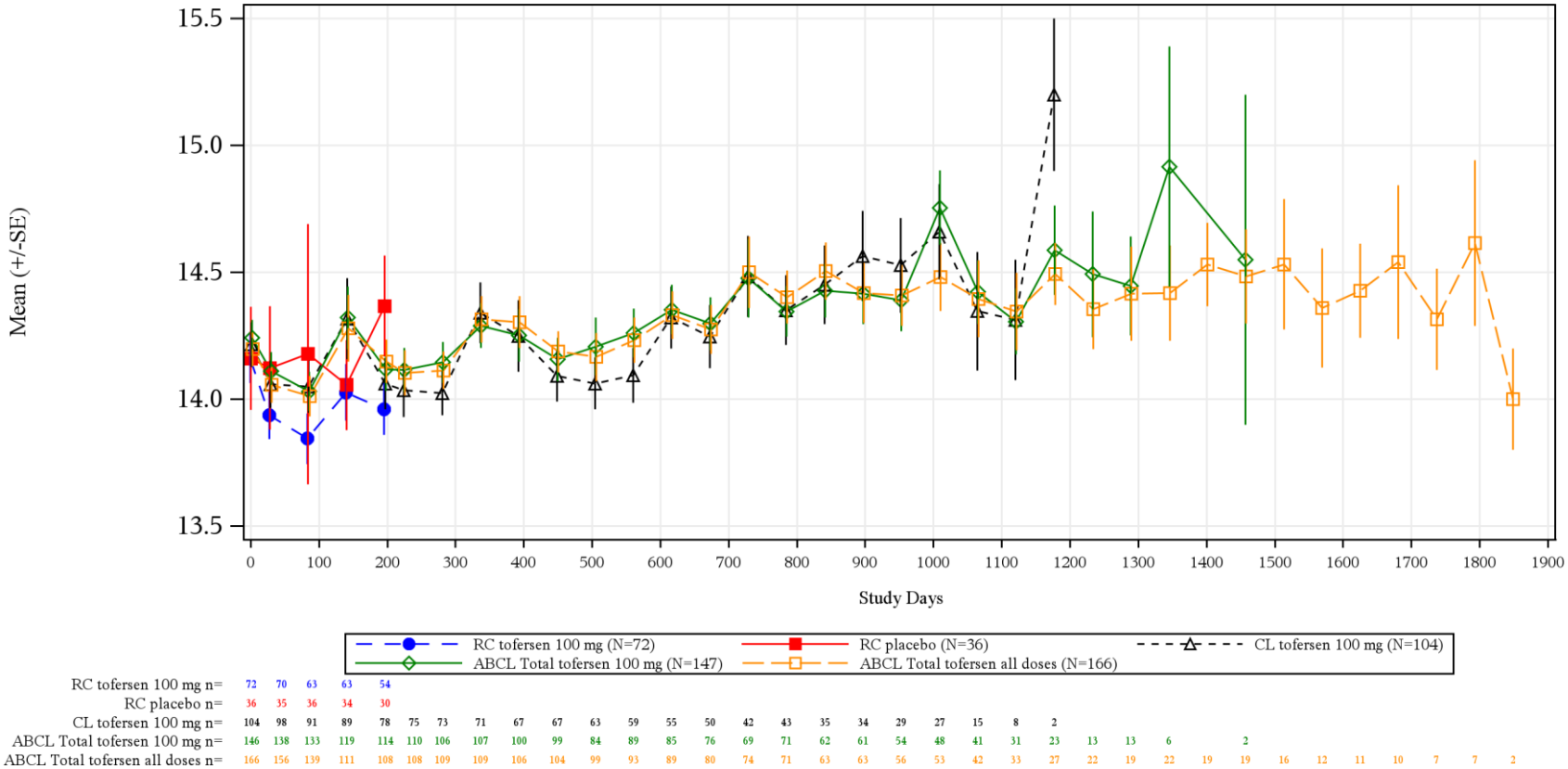
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 9 of 23

Erythrocytes Distribution Width (%)



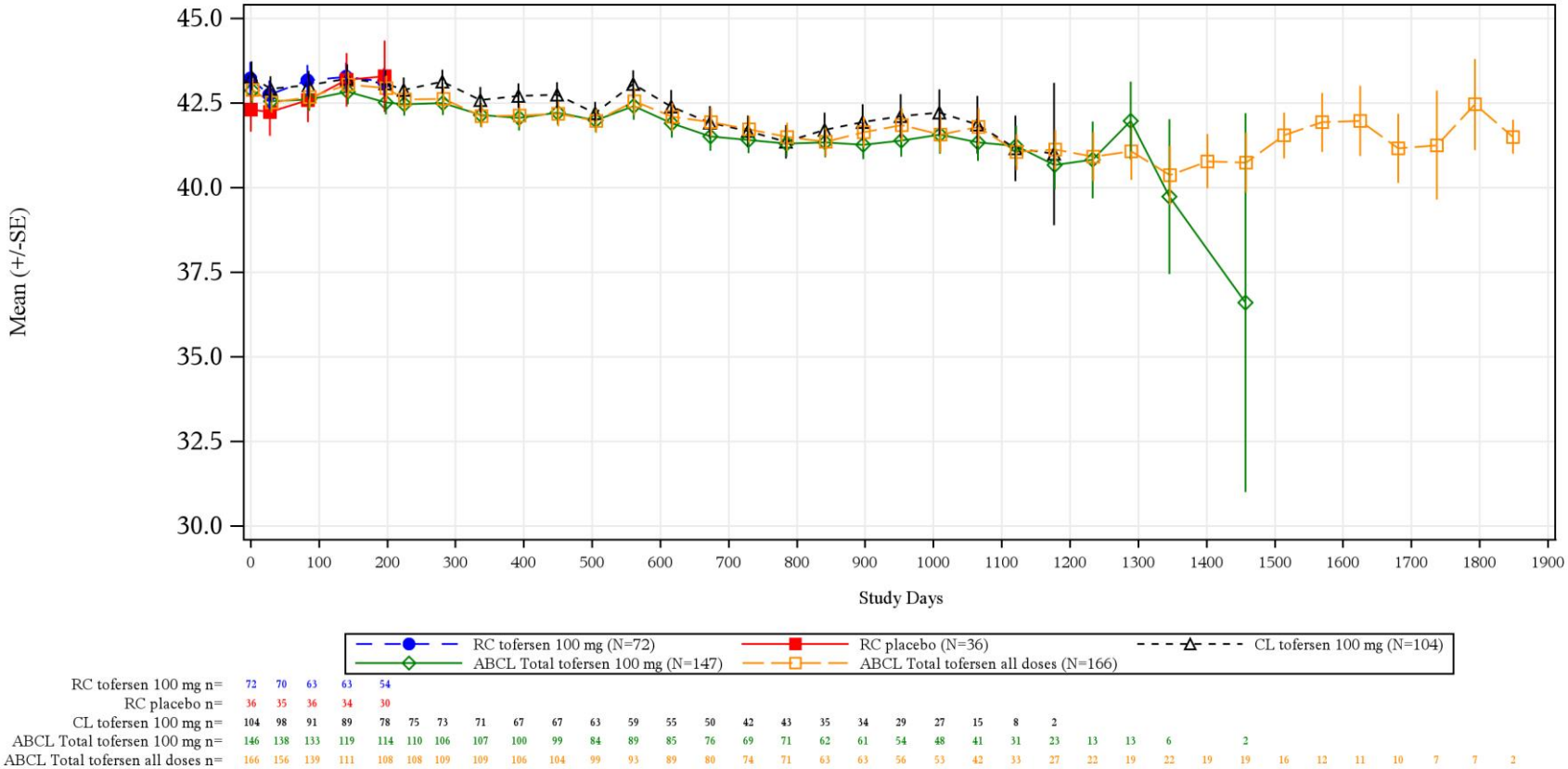
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 10 of 23

Hematocrit (%)



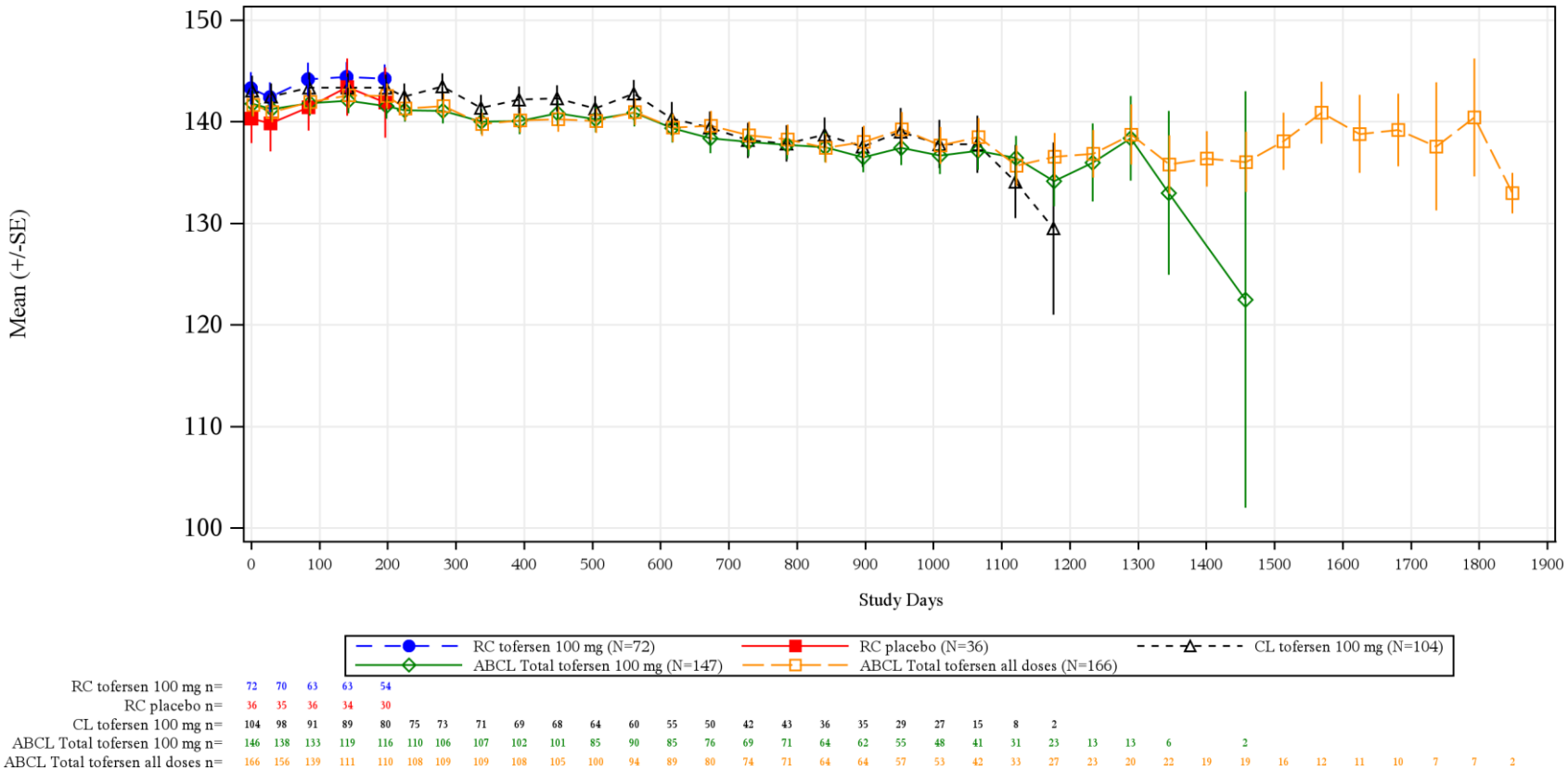
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 11 of 23

Hemoglobin (g/L)



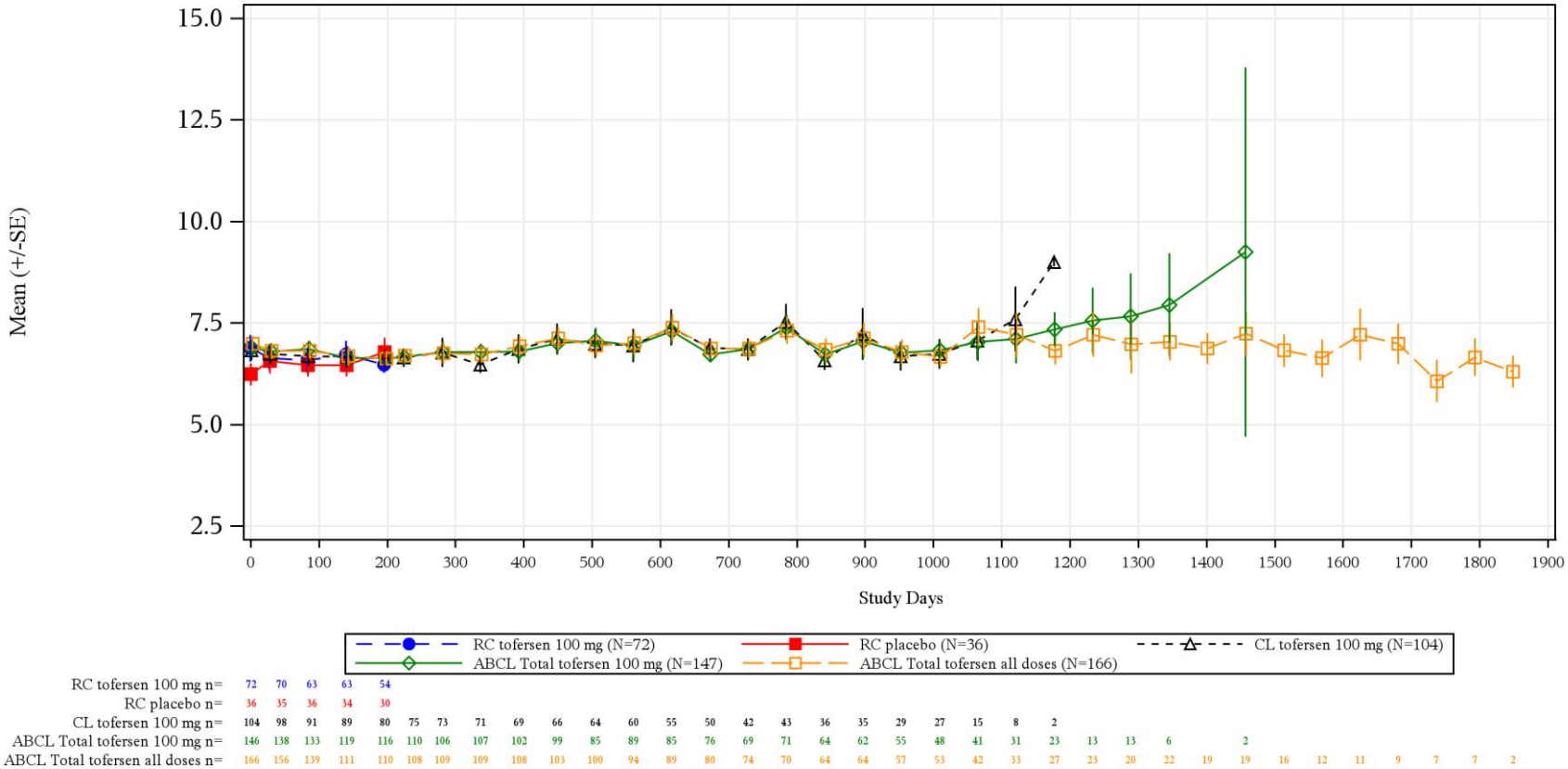
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 12 of 23

Leukocytes (10^9/L)



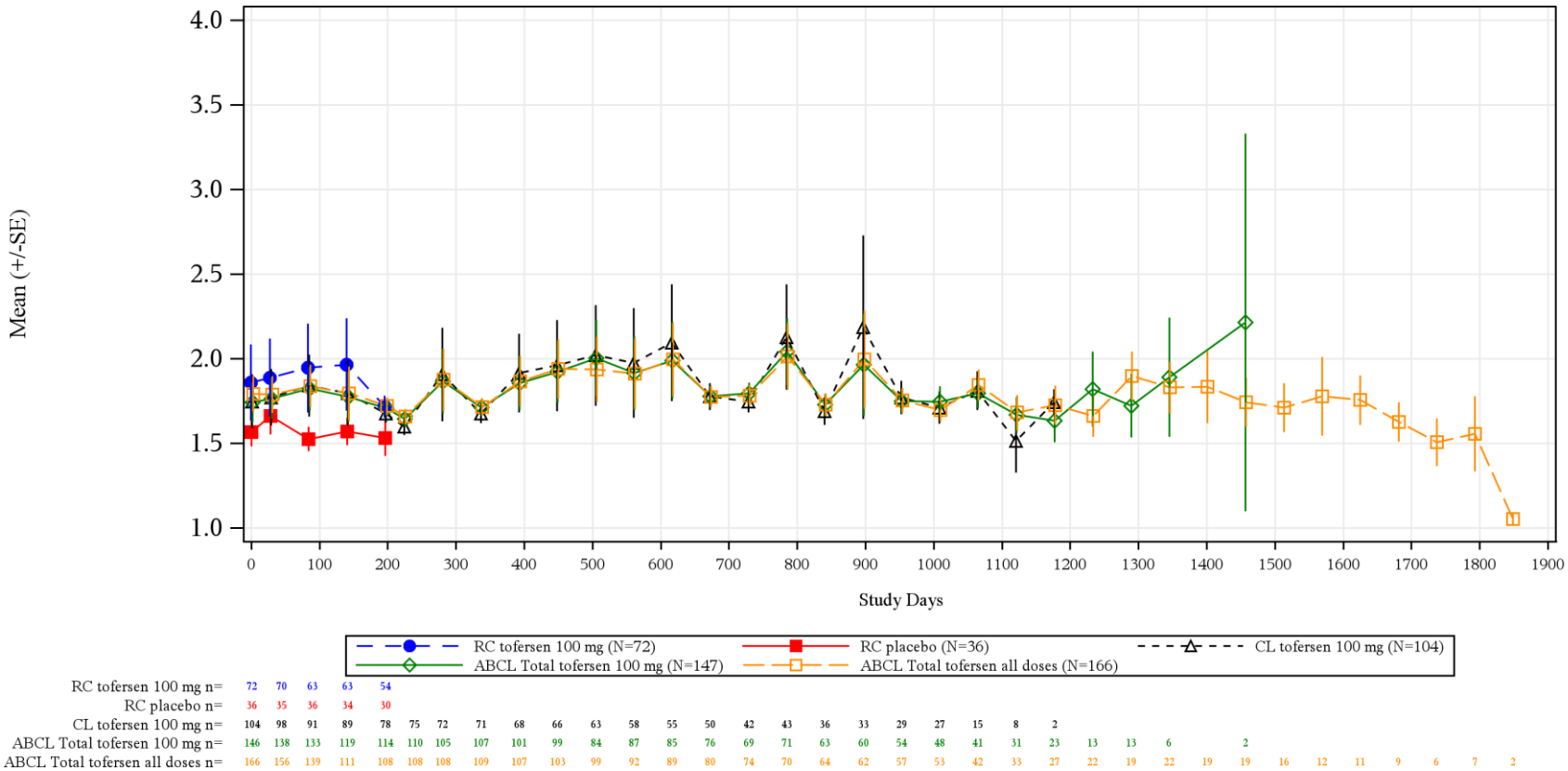
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 13 of 23

Lymphocytes (10^9/L)



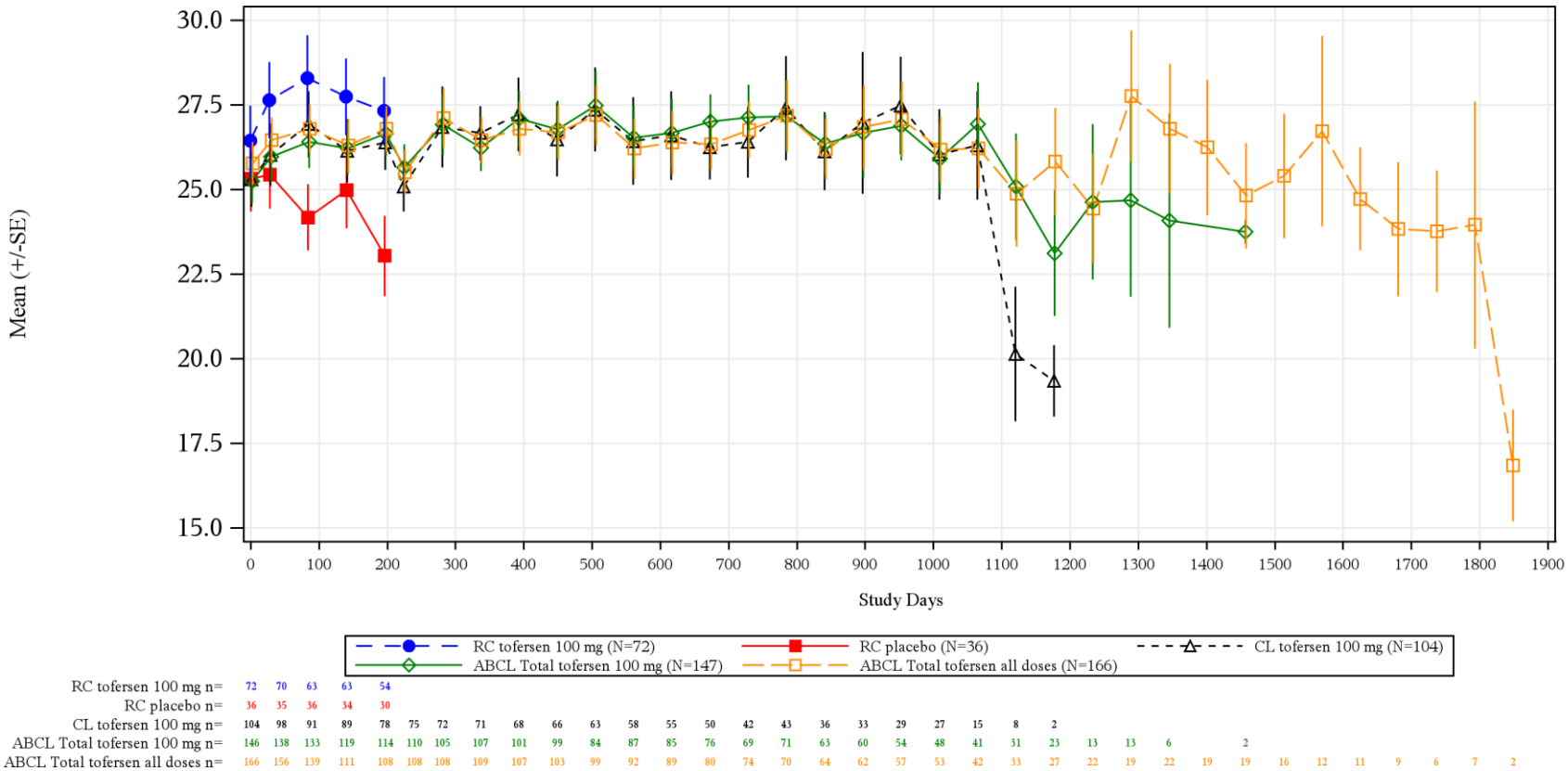
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 14 of 23

Lymphocytes/Leukocytes (%)



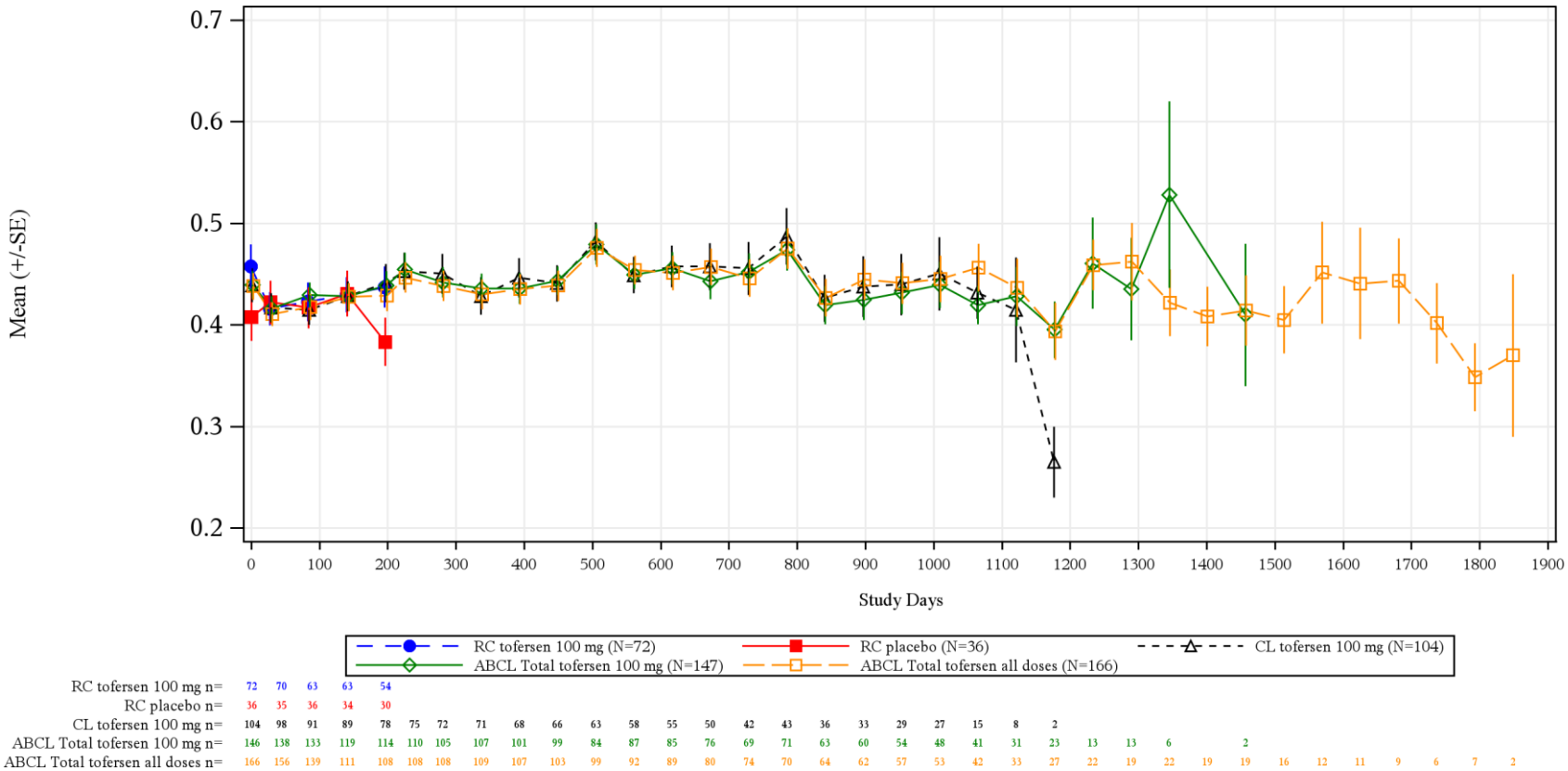
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 15 of 23

Monocytes (10^9/L)



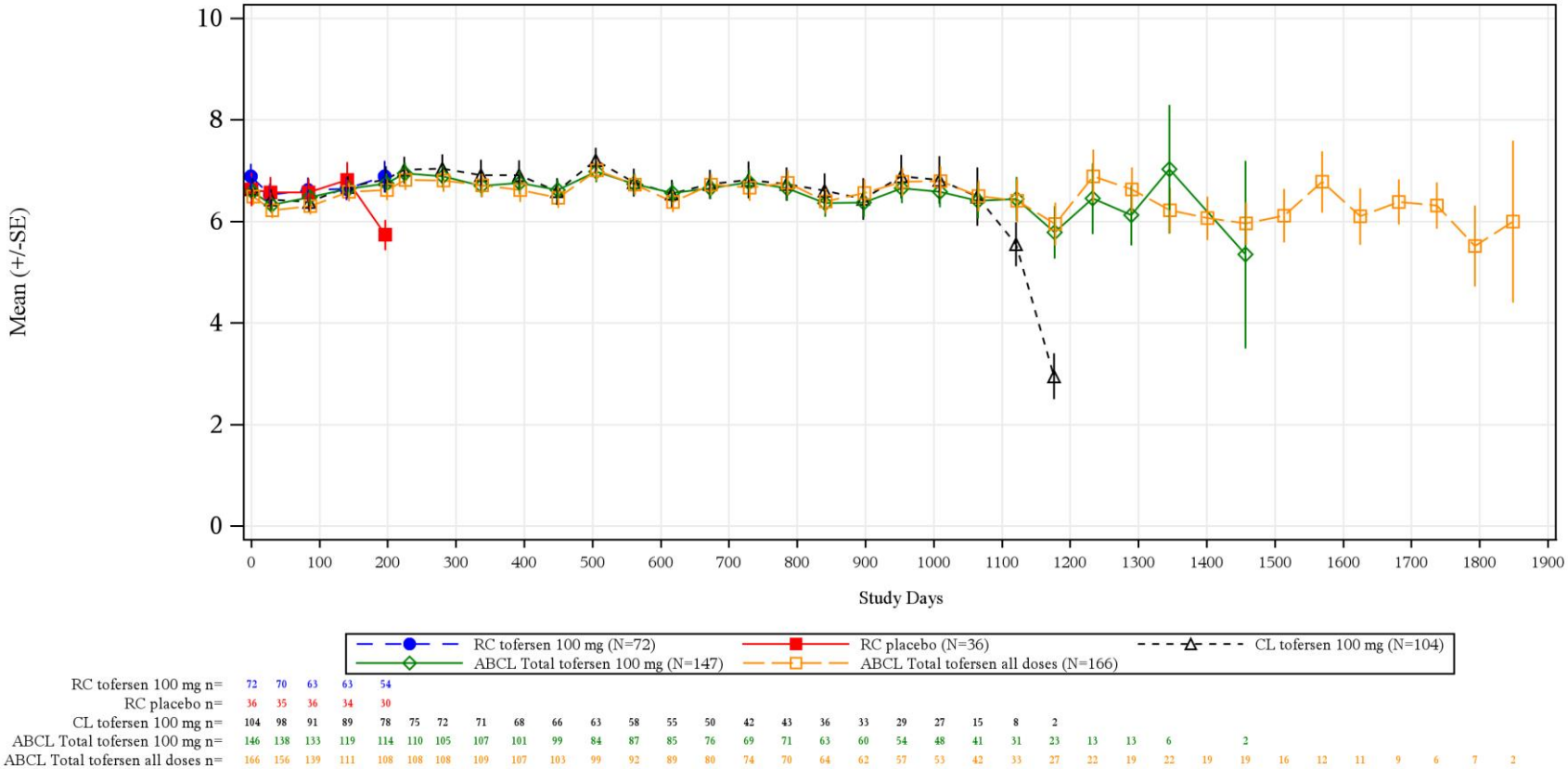
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 16 of 23

Monocytes/Leukocytes (%)



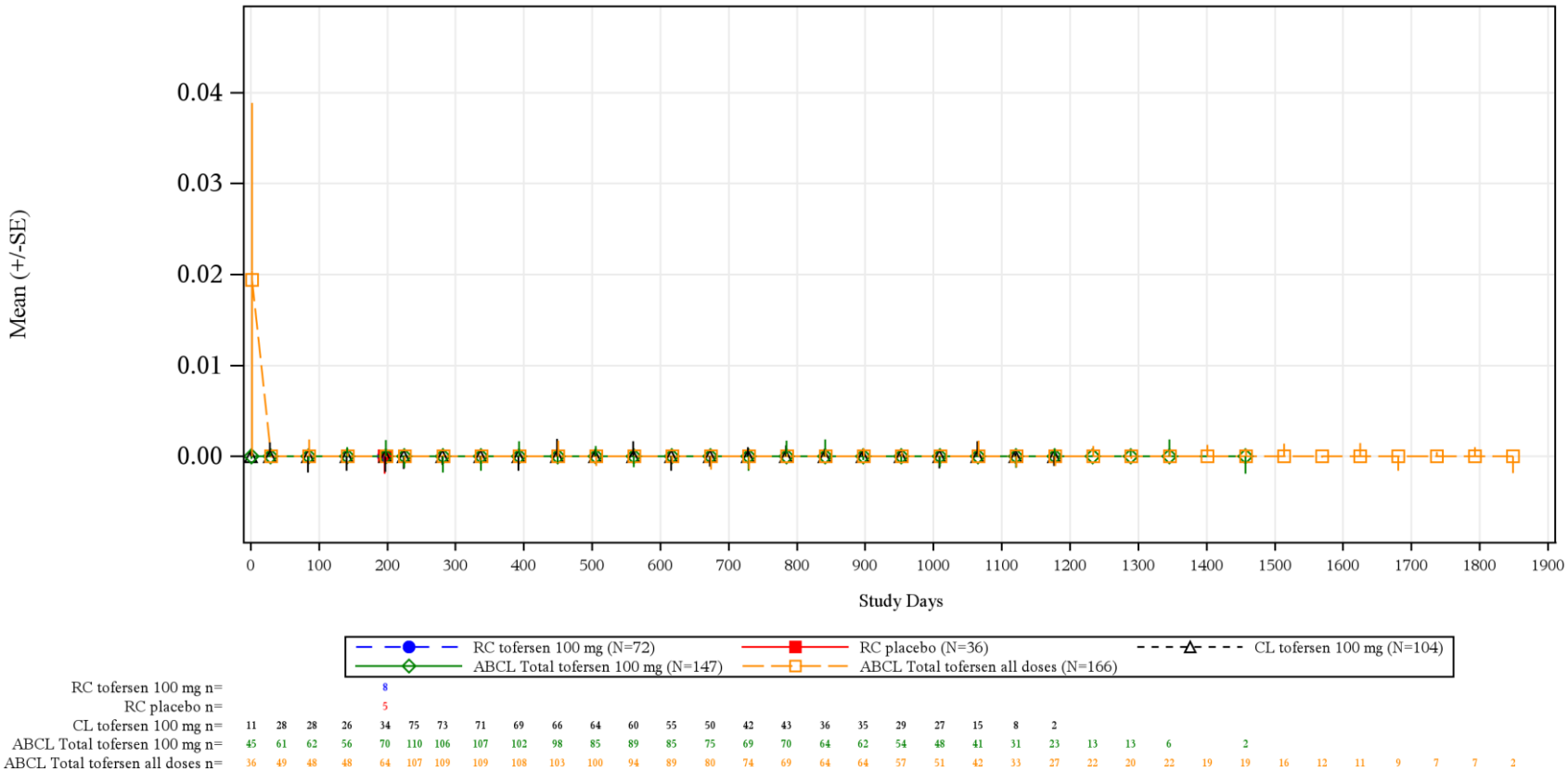
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 17 of 23

Neutrophils Band Form (10^9/L)



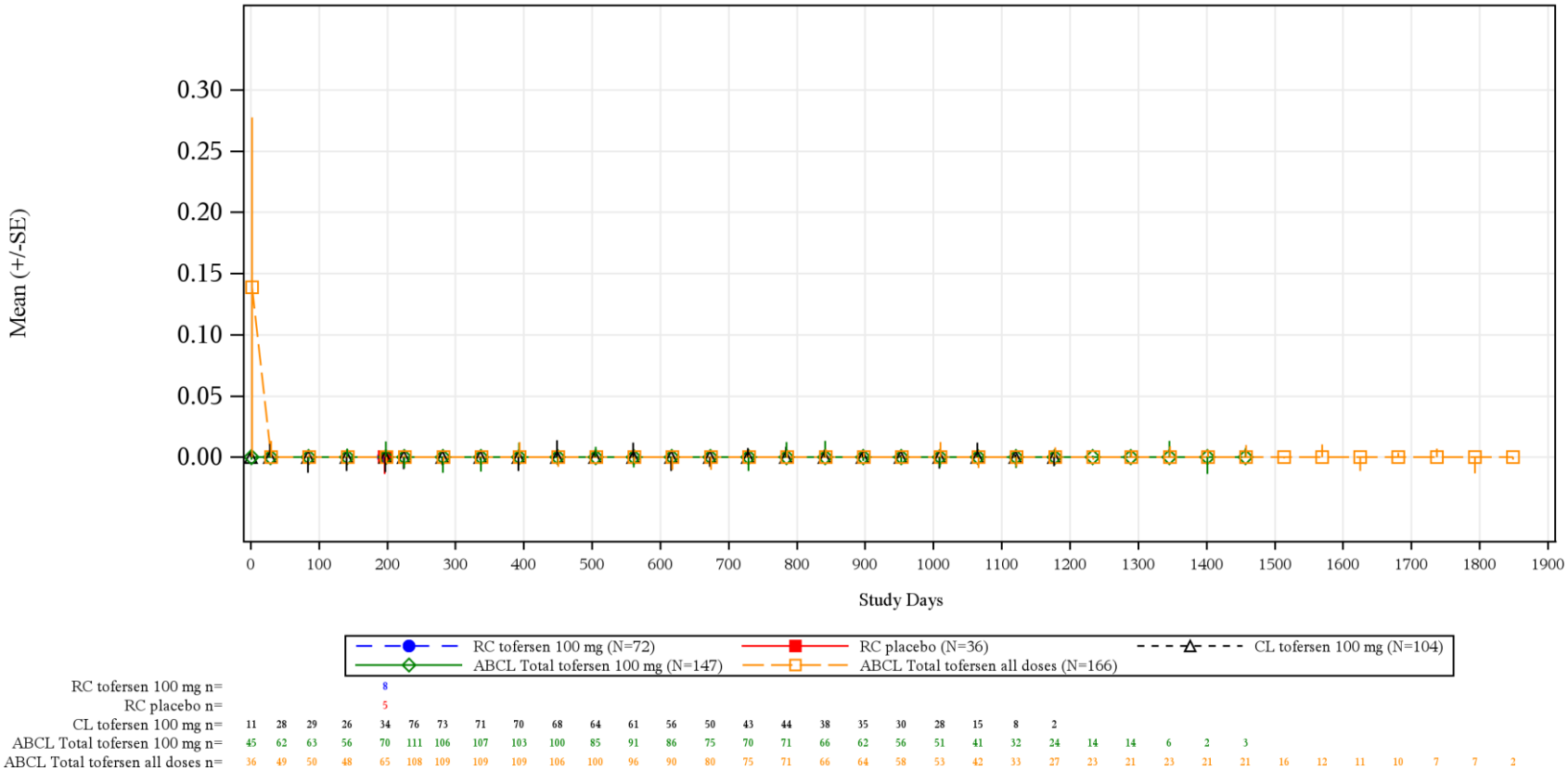
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 18 of 23

Neutrophils Band Form/Leukocytes (%)



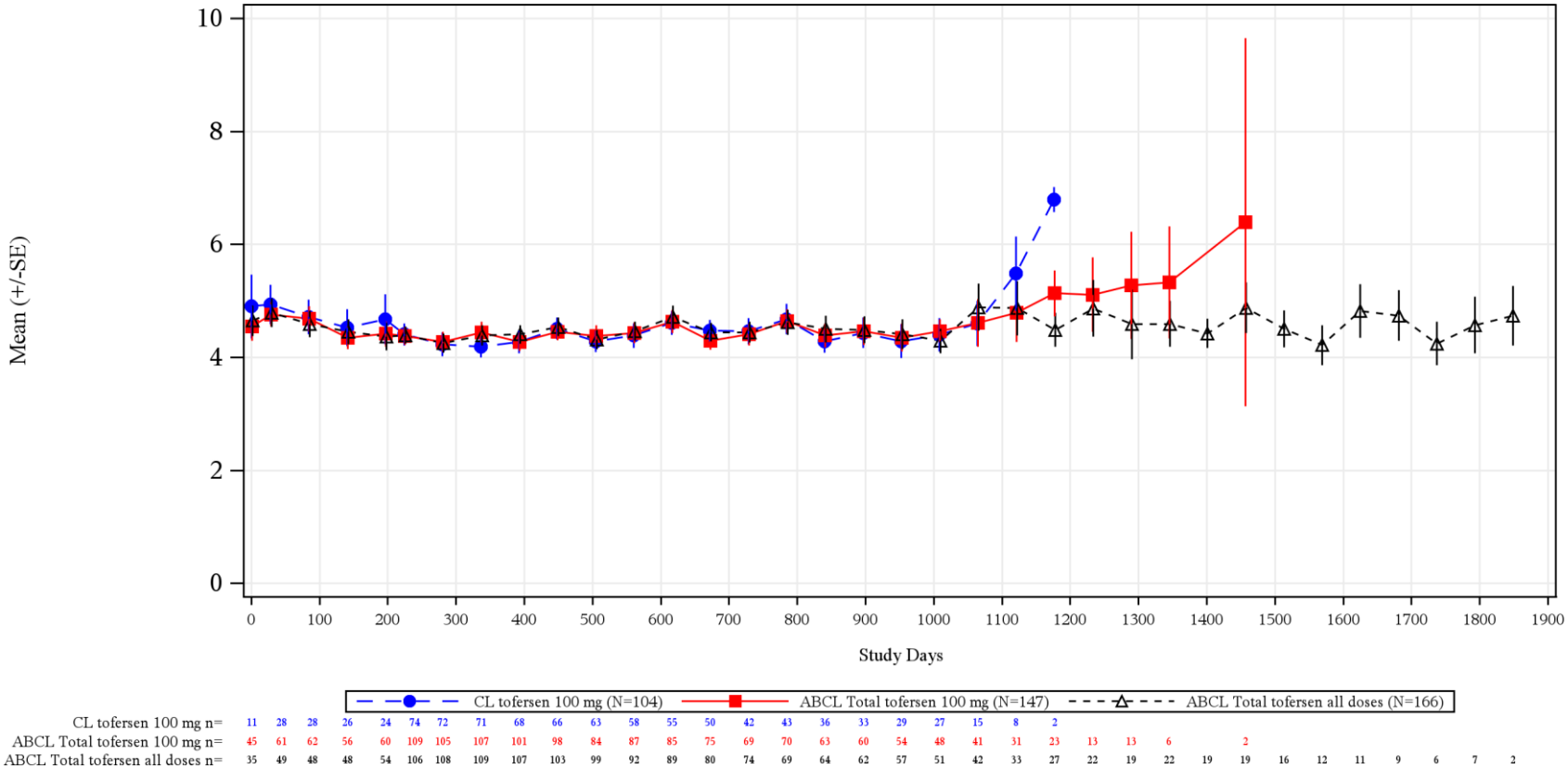
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 19 of 23

Neutrophils by Calculation (10^9/L)



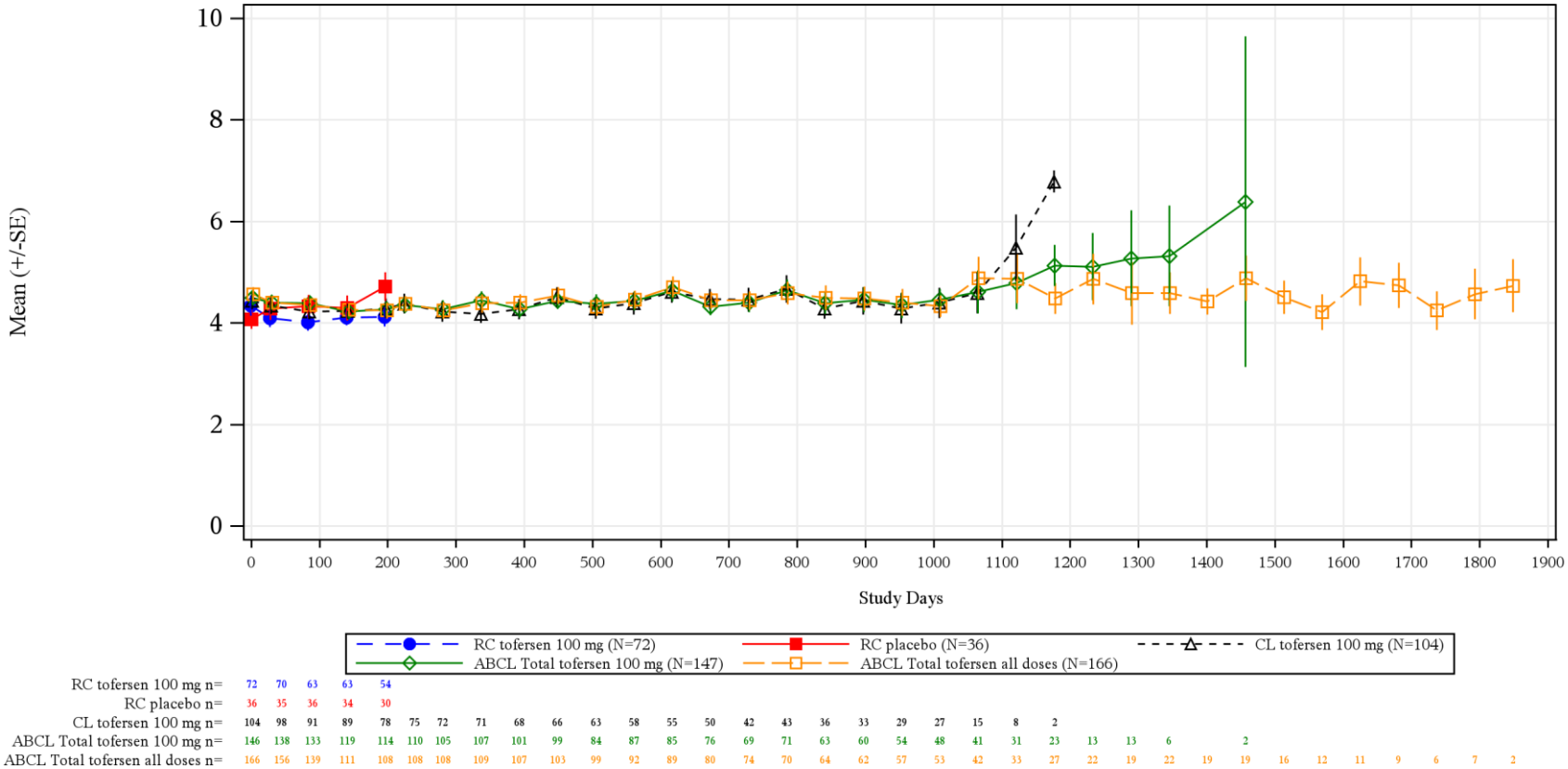
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 20 of 23

Neutrophils by Electronic Cell Counter (10^9/L)



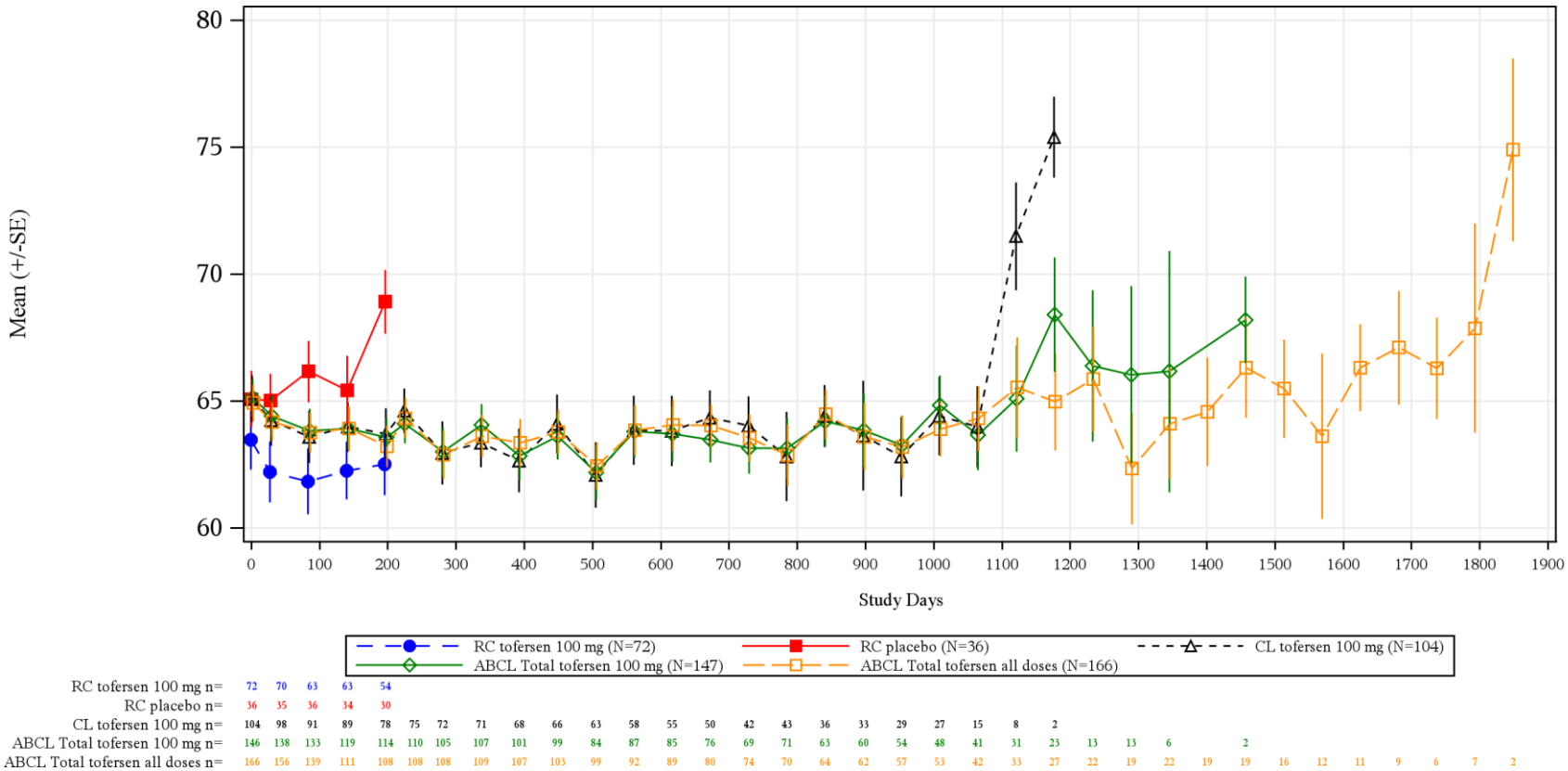
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 21 of 23

Neutrophils/Leukocytes (%)



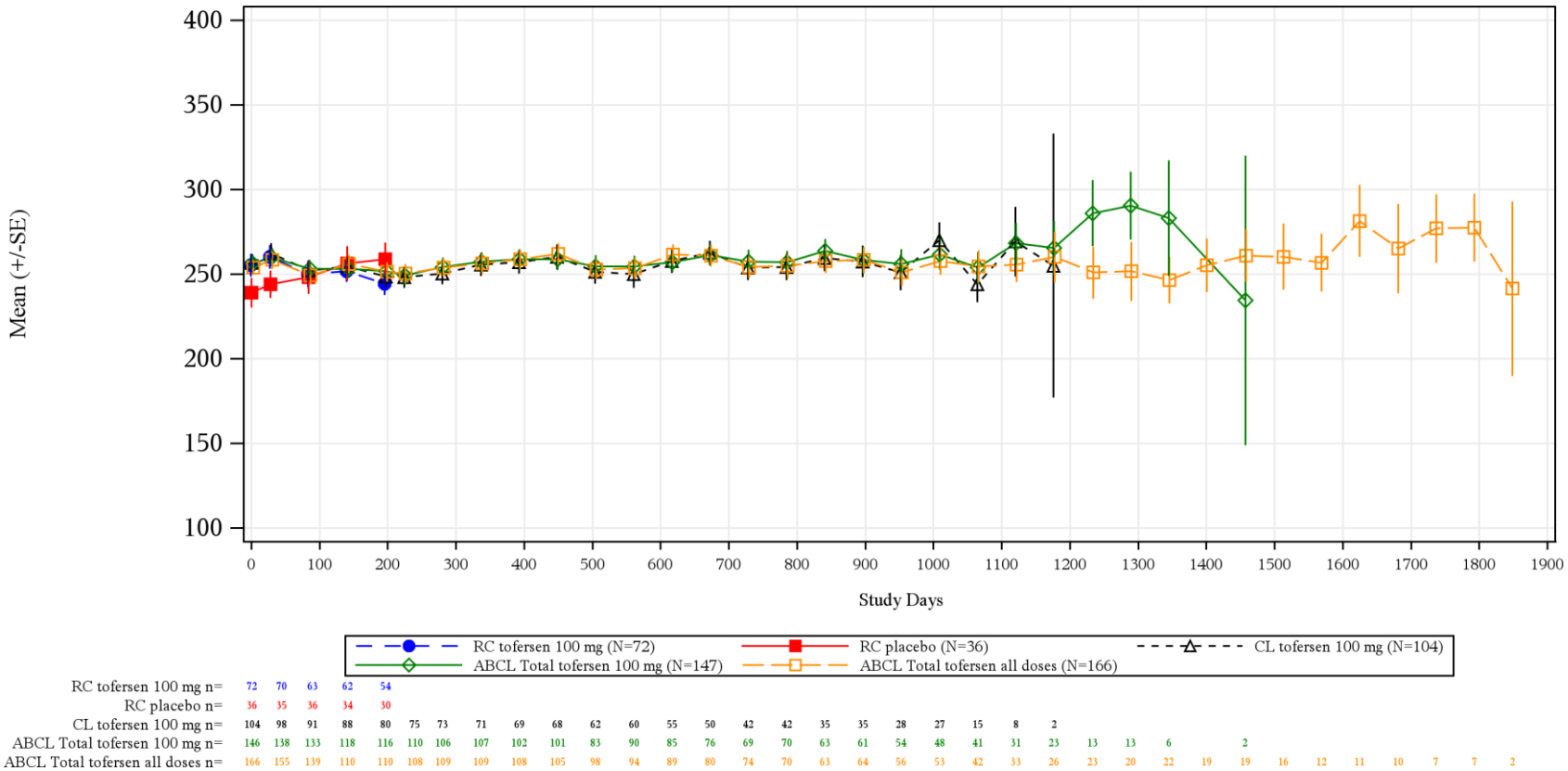
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 22 of 23

Platelets (10^9/L)



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of hematology mean +/- SE values by visit - safety population

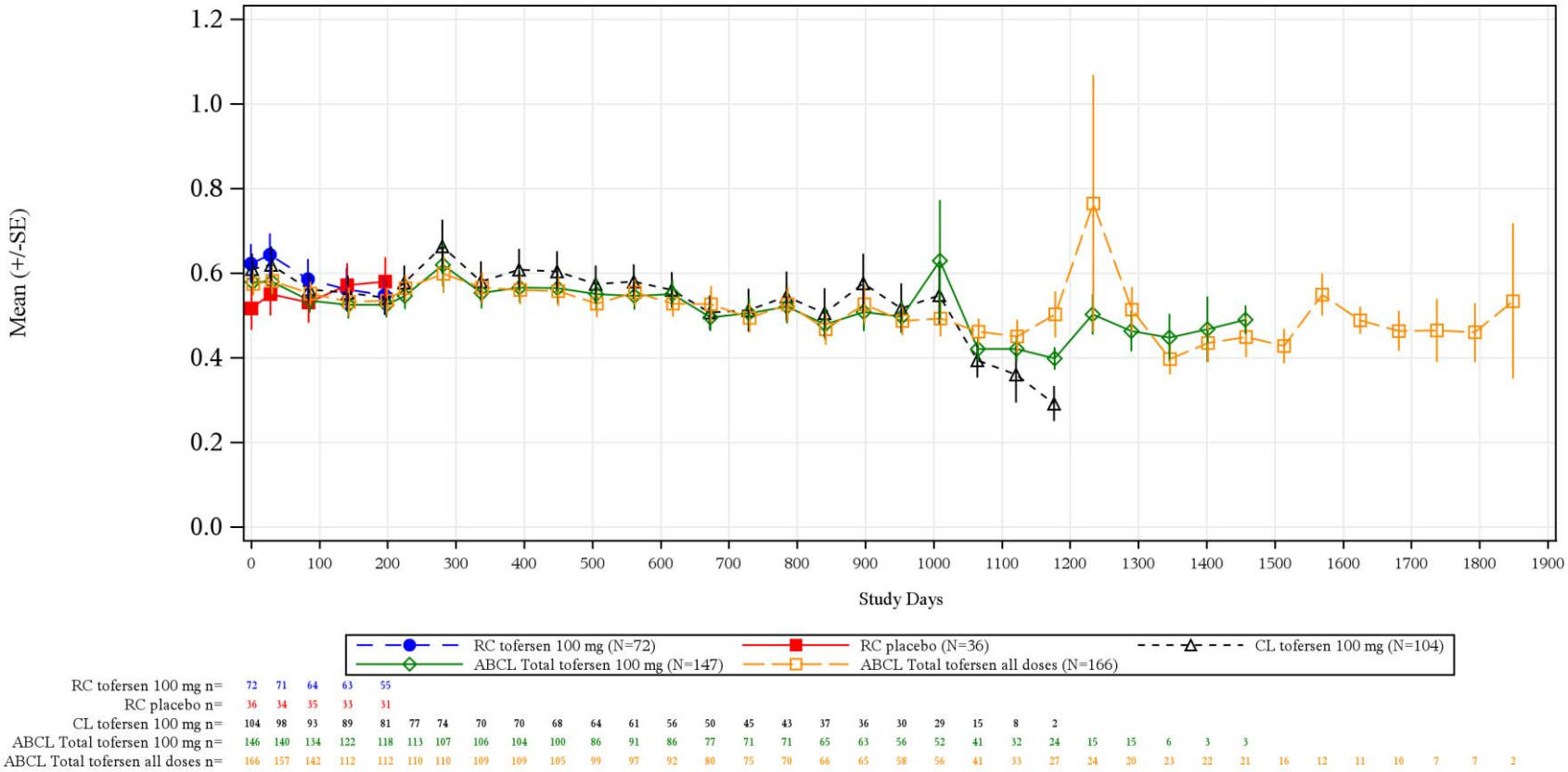
NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: If subjects had a gap>169 days between 233AS101 end of study and 233AS102 baseline, then the data from 233AS102 only is presented. If subjects had a gap<=169 days, then the data are excluded from visits between 233AS101 and 233AS102 where they have no follow-up.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-he.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Figure 2 Line Plots of Blood Chemistry Mean +/- SE Values by Visit – Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 1 of 20

Alanine Aminotransferase (ukat/L)



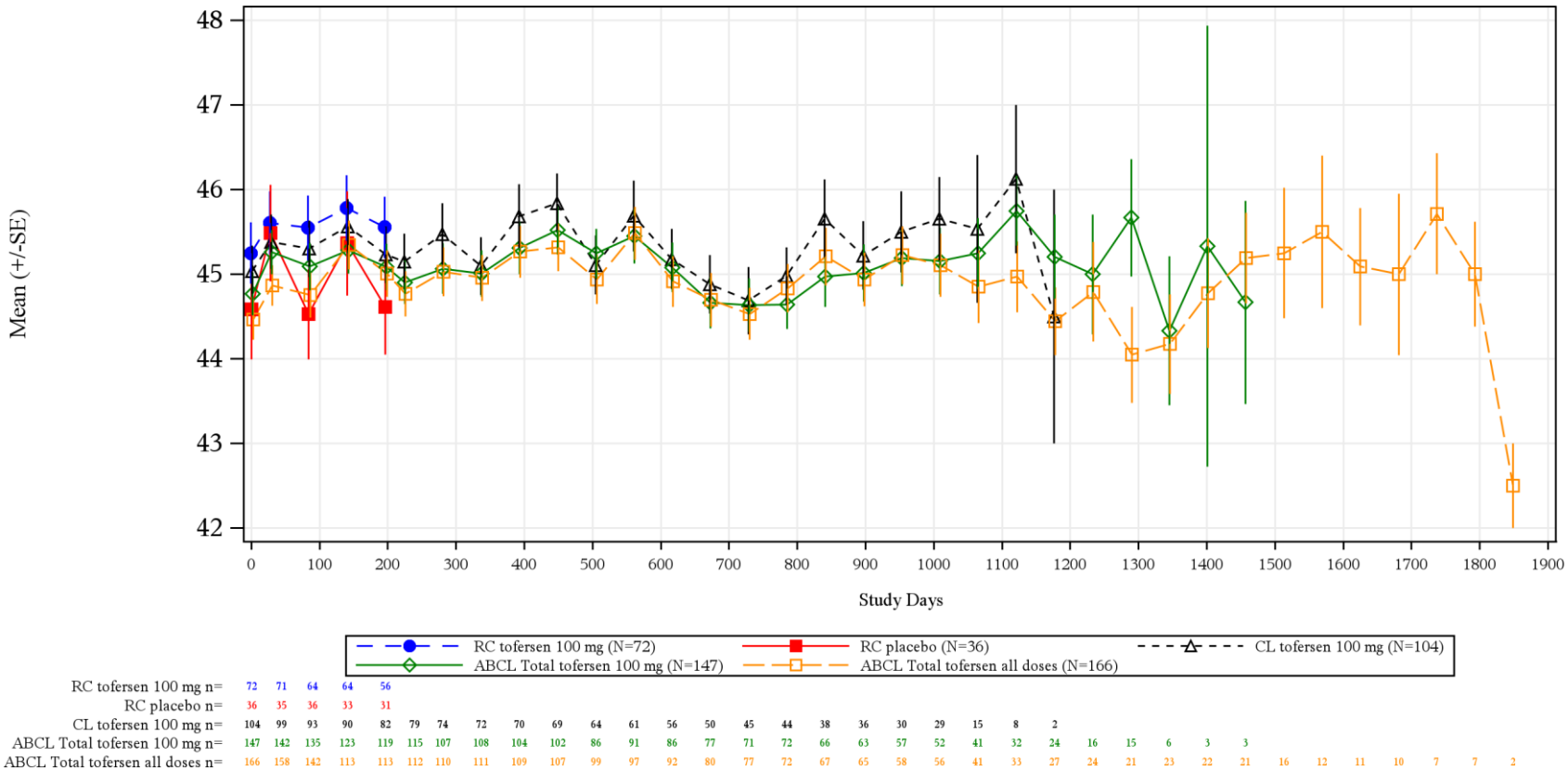
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 2 of 20

Albumin (g/L)



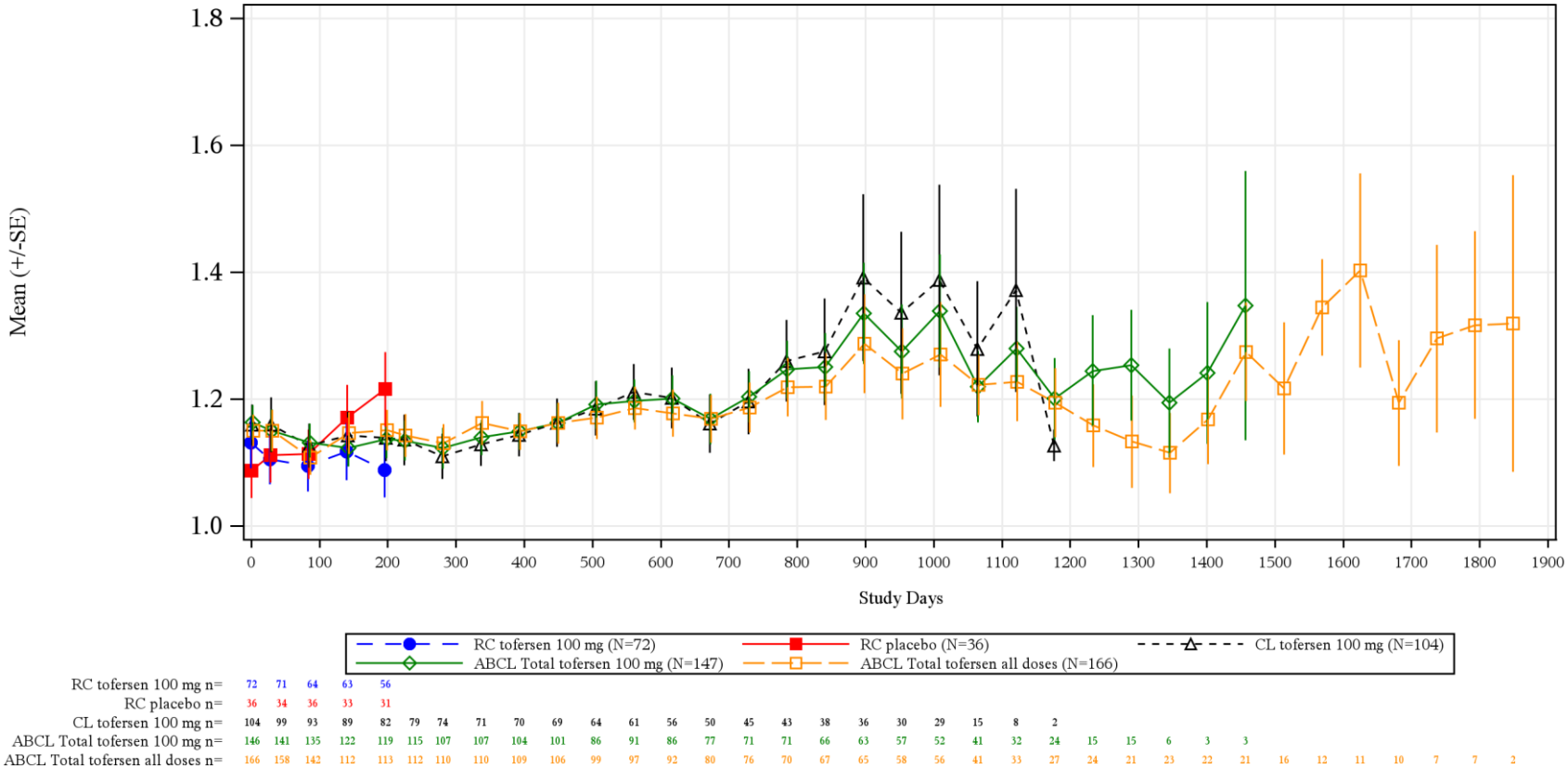
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 3 of 20

Alkaline Phosphatase (ukat/L)



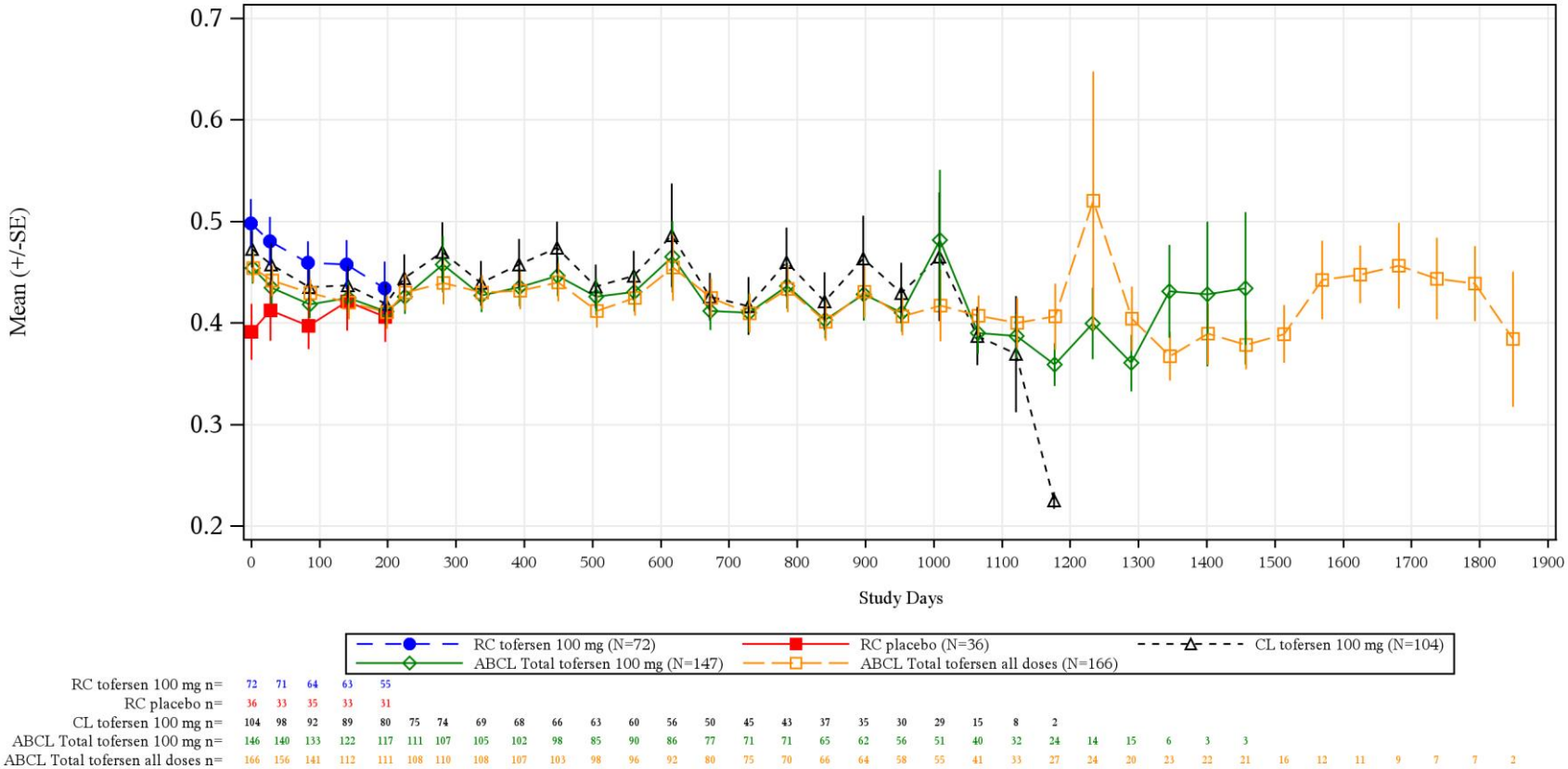
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 4 of 20

Aspartate Aminotransferase (ukat/L)



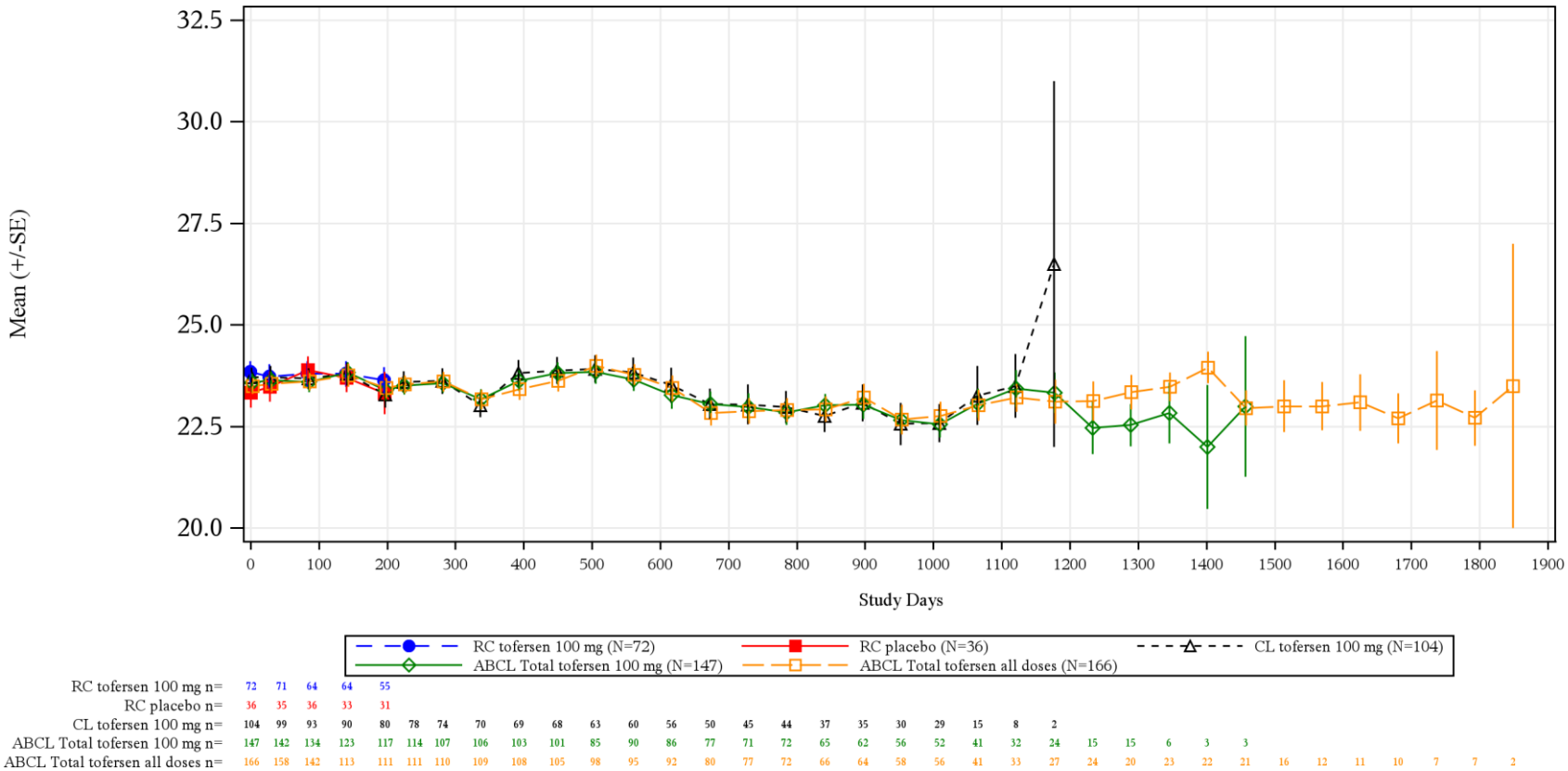
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 5 of 20

Bicarbonate (mmol/L)



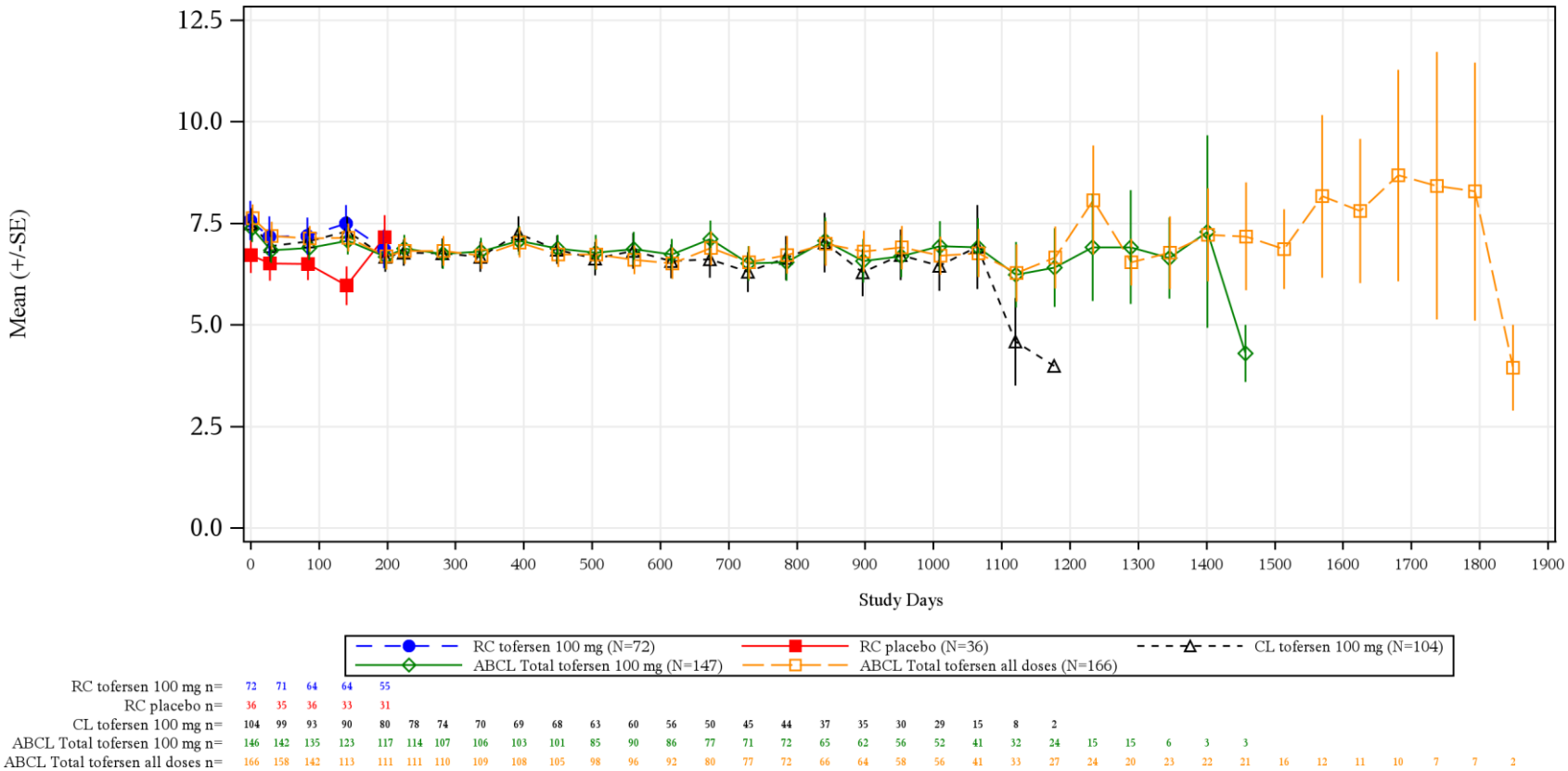
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 6 of 20

Bilirubin (umol/L)



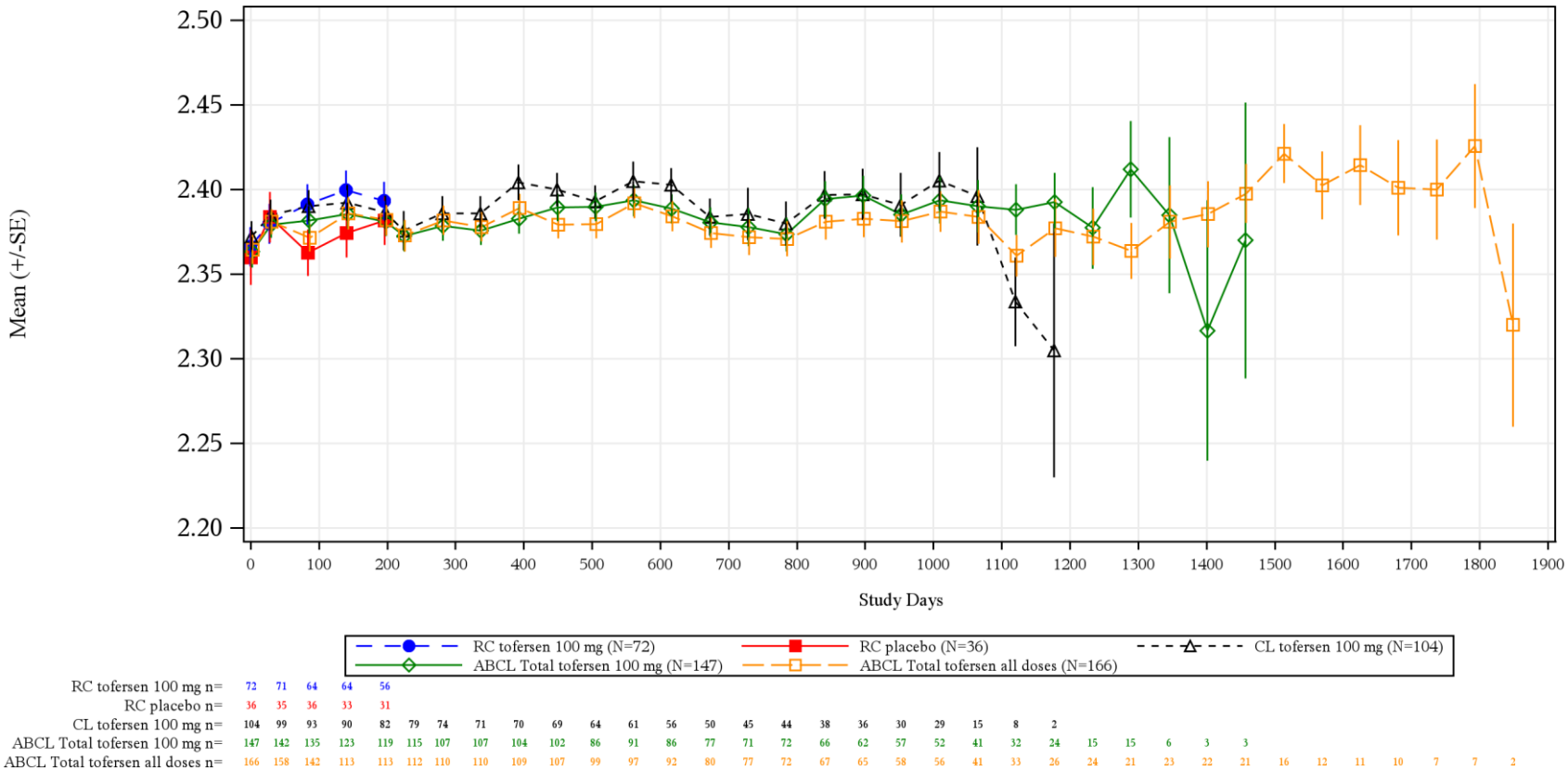
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 7 of 20

Calcium (mmol/L)



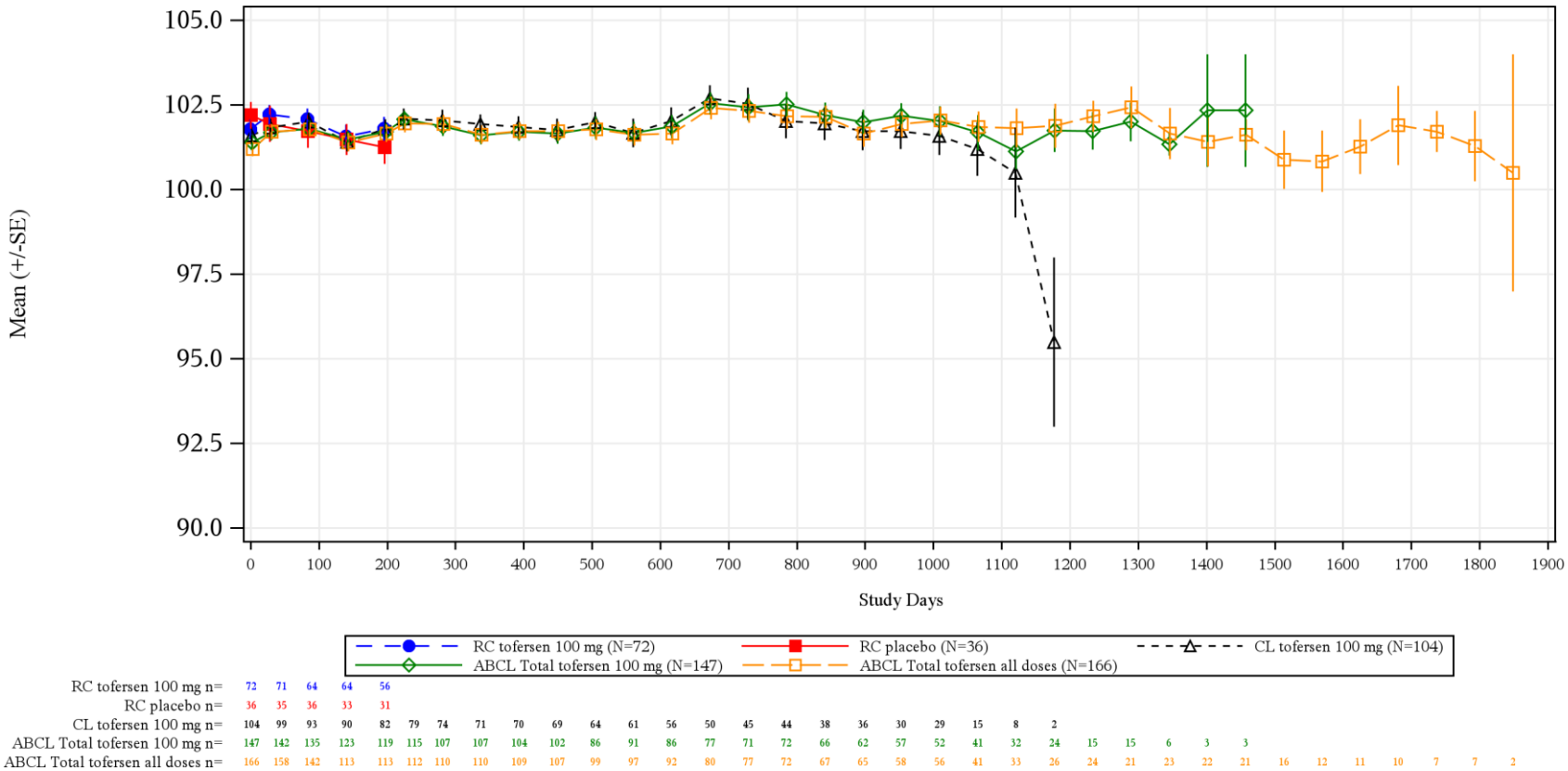
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 8 of 20

Chloride (mmol/L)



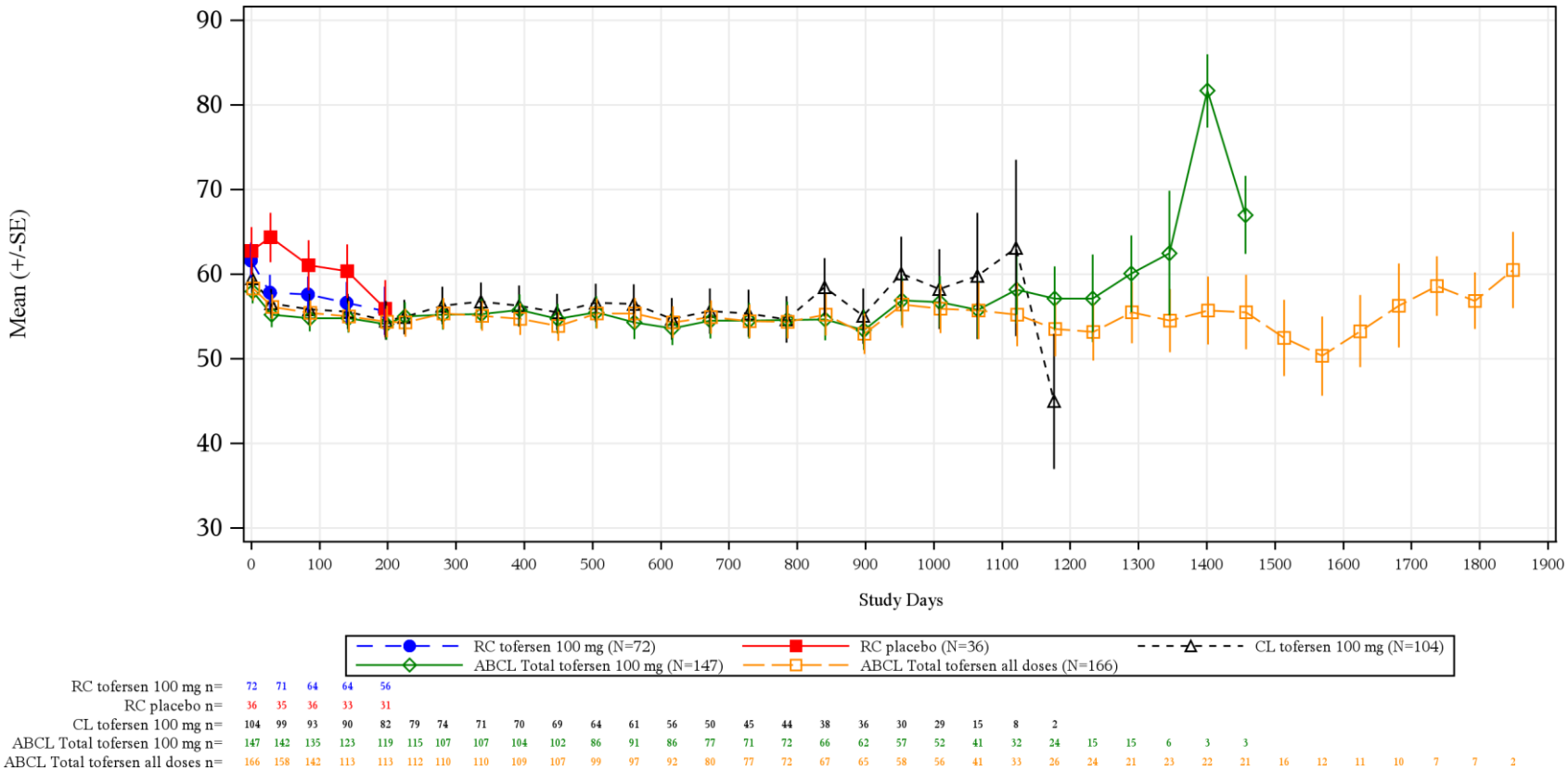
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 9 of 20

Creatinine (umol/L)



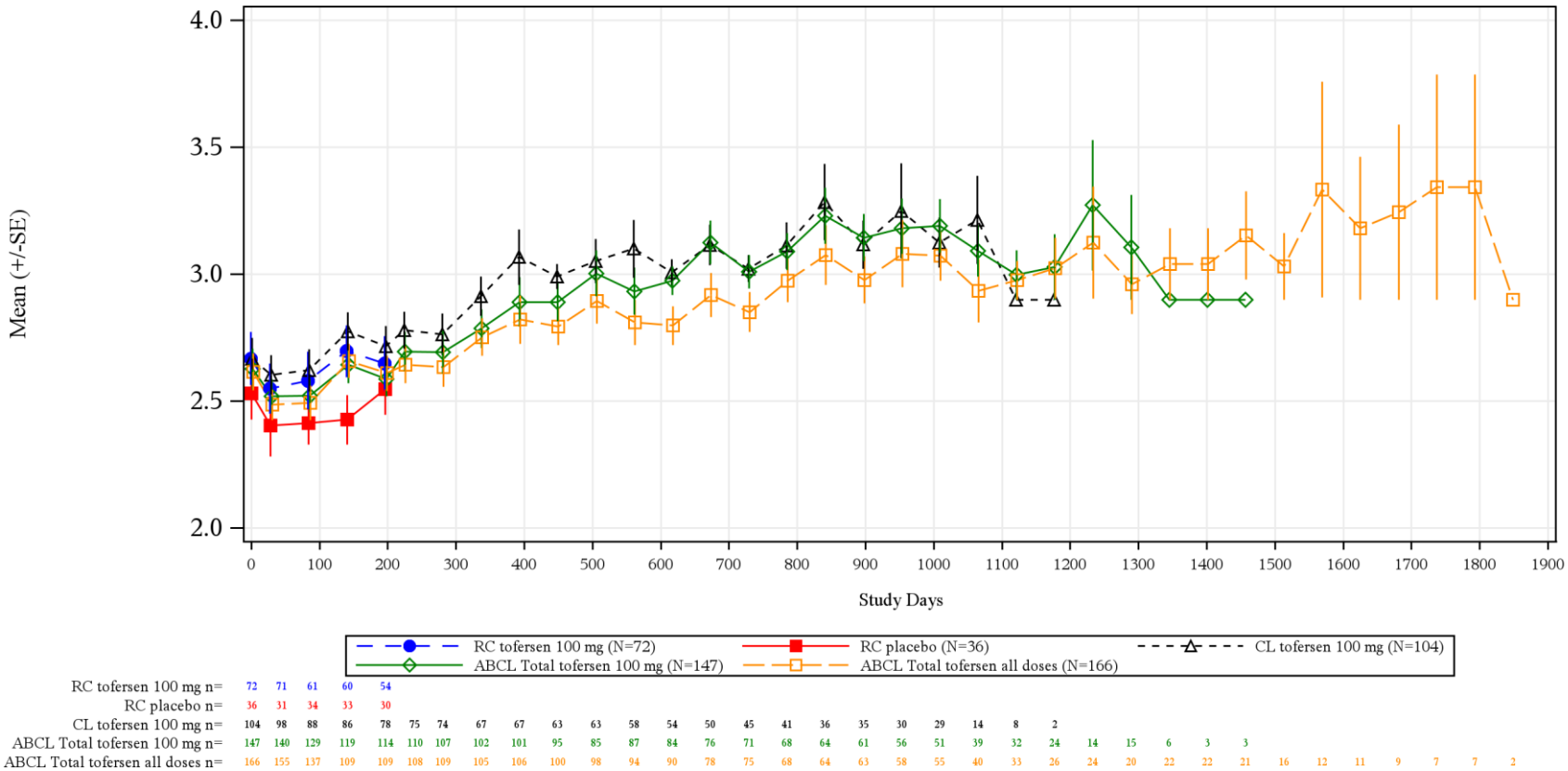
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 10 of 20

Direct Bilirubin (umol/L)



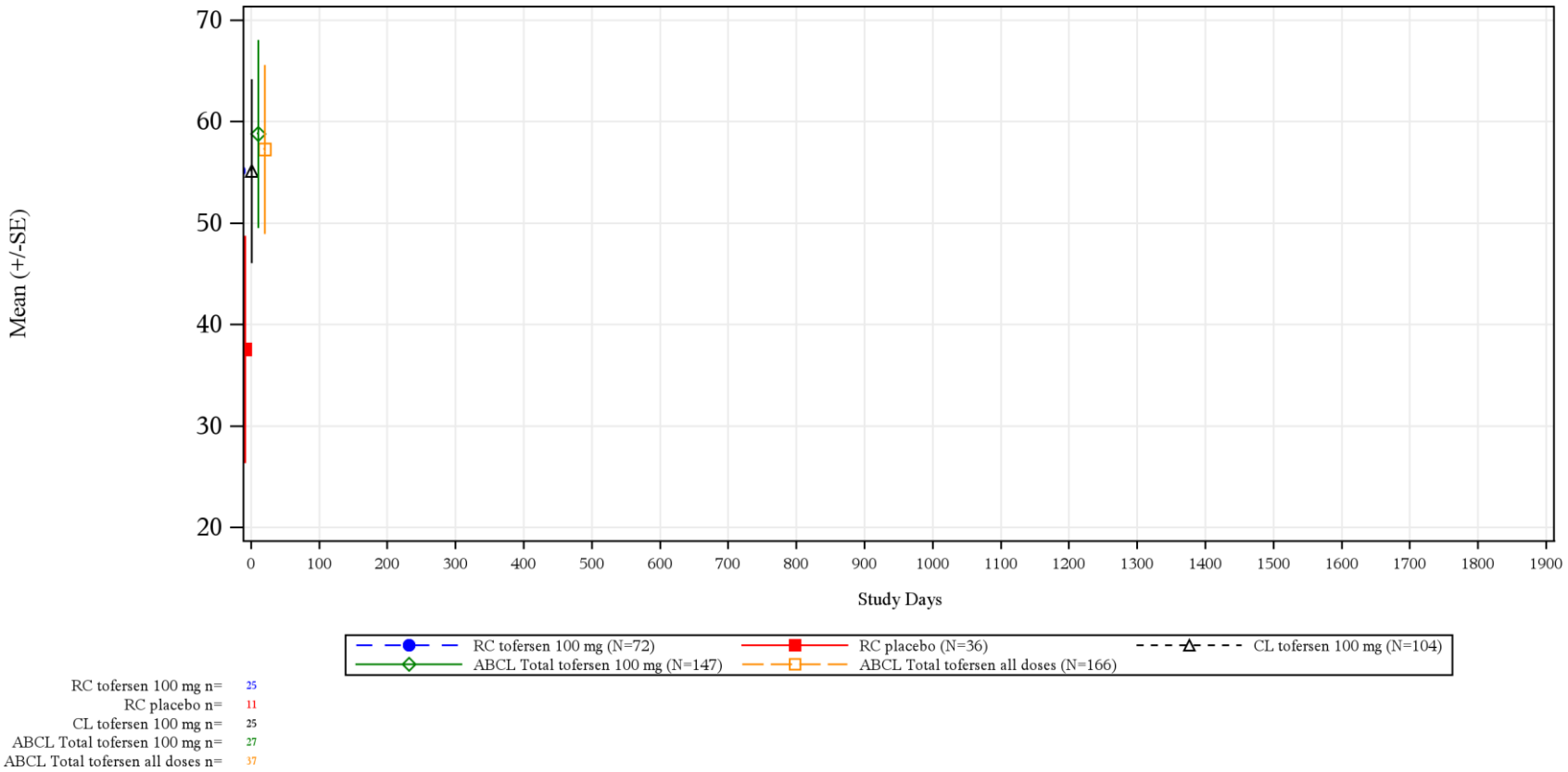
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 11 of 20

Follicle Stimulating Hormone (U/L)



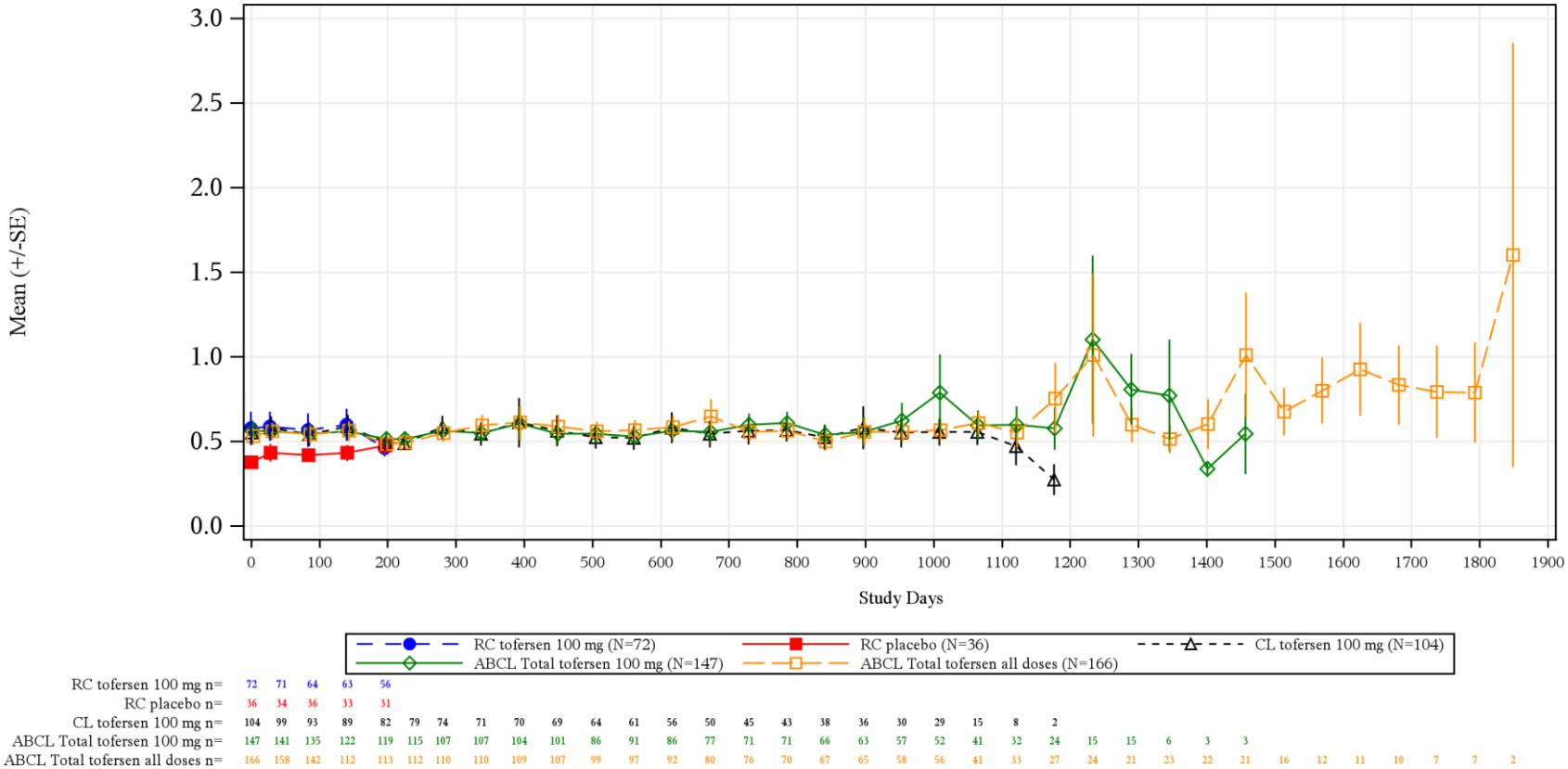
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

4233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 12 of 20

Gamma Glutamyl Transferase (ukat/L)



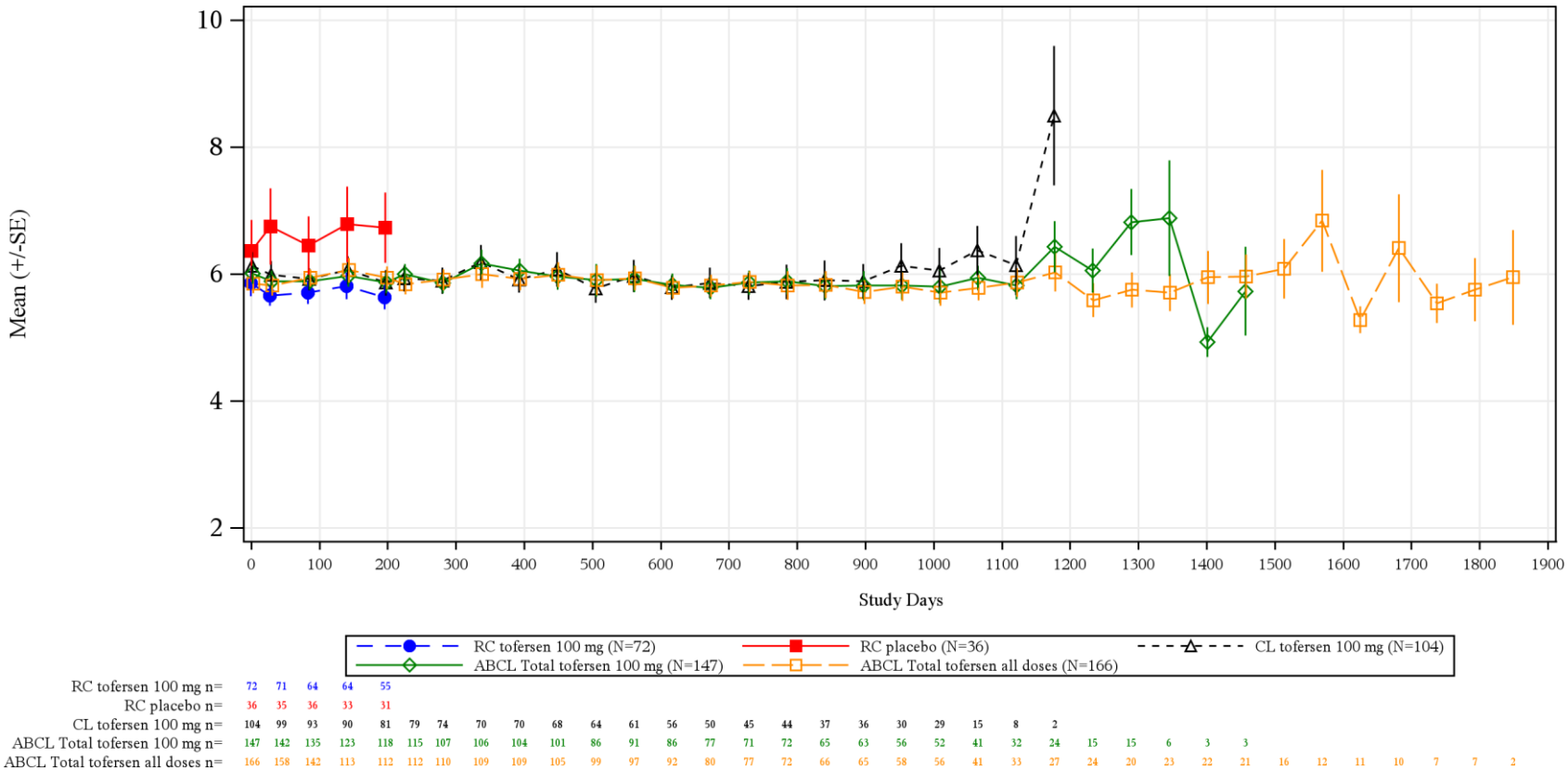
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 13 of 20

Glucose (mmol/L)



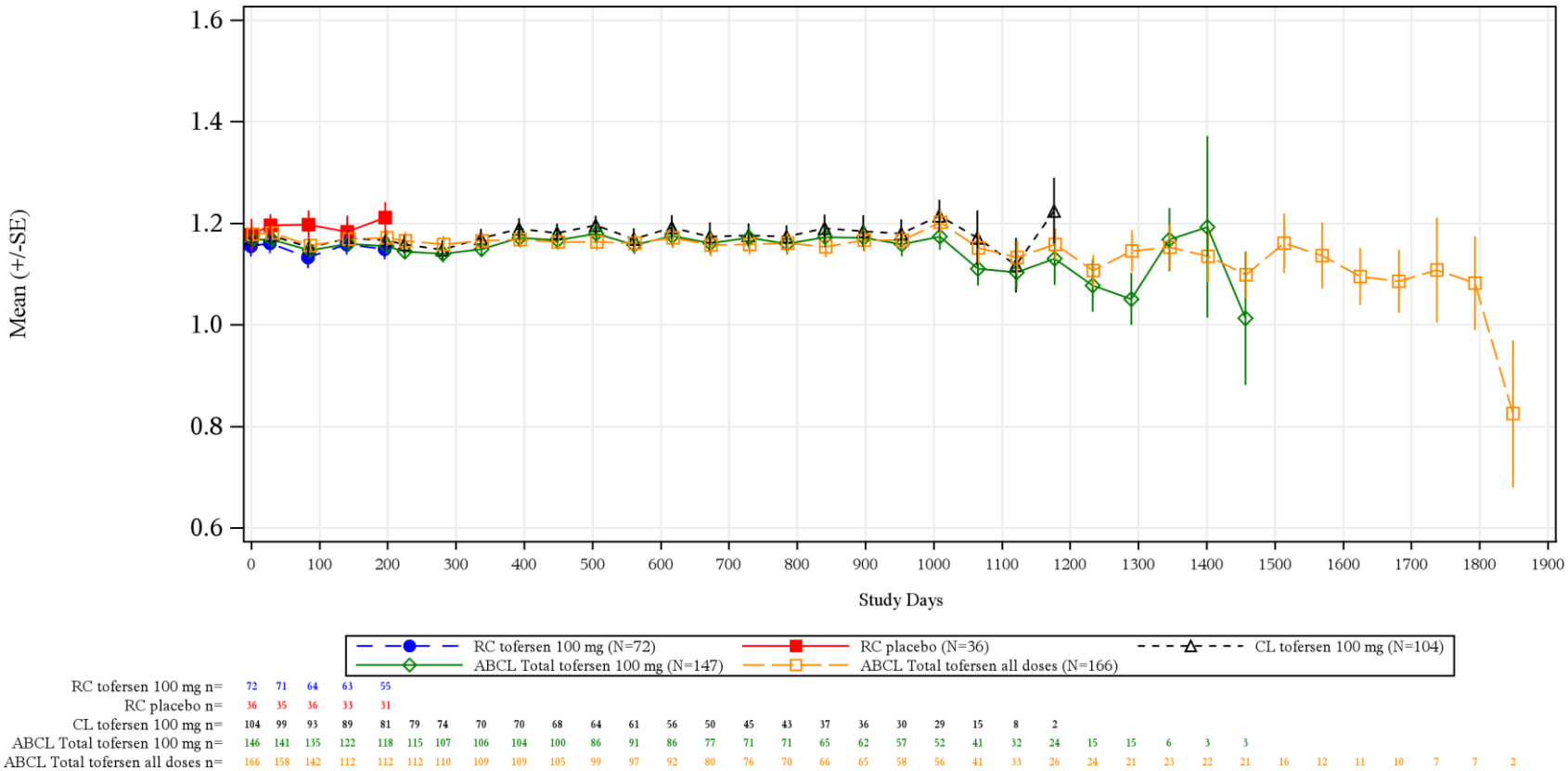
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 14 of 20

Phosphate (mmol/L)



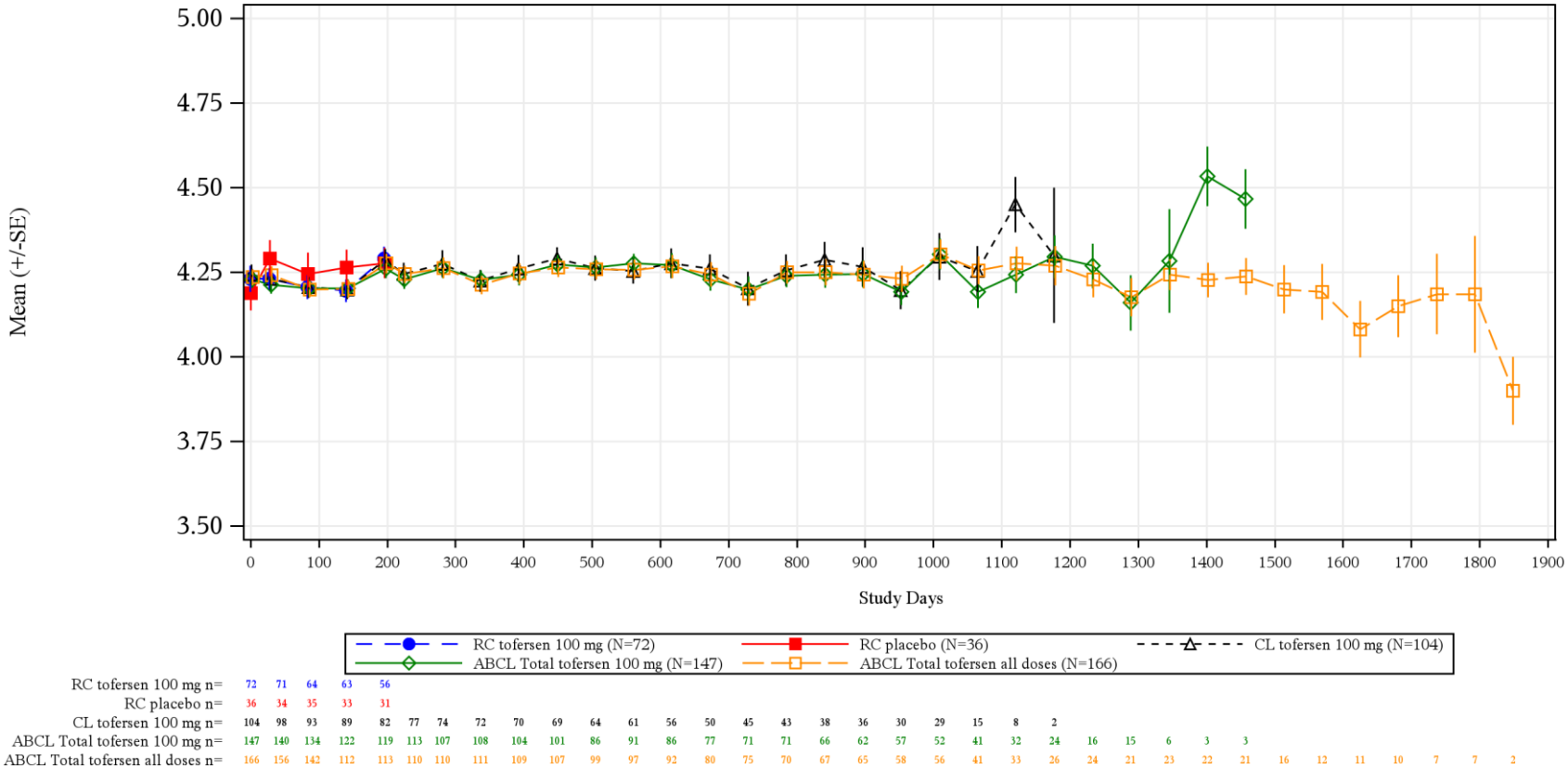
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 15 of 20

Potassium (mmol/L)



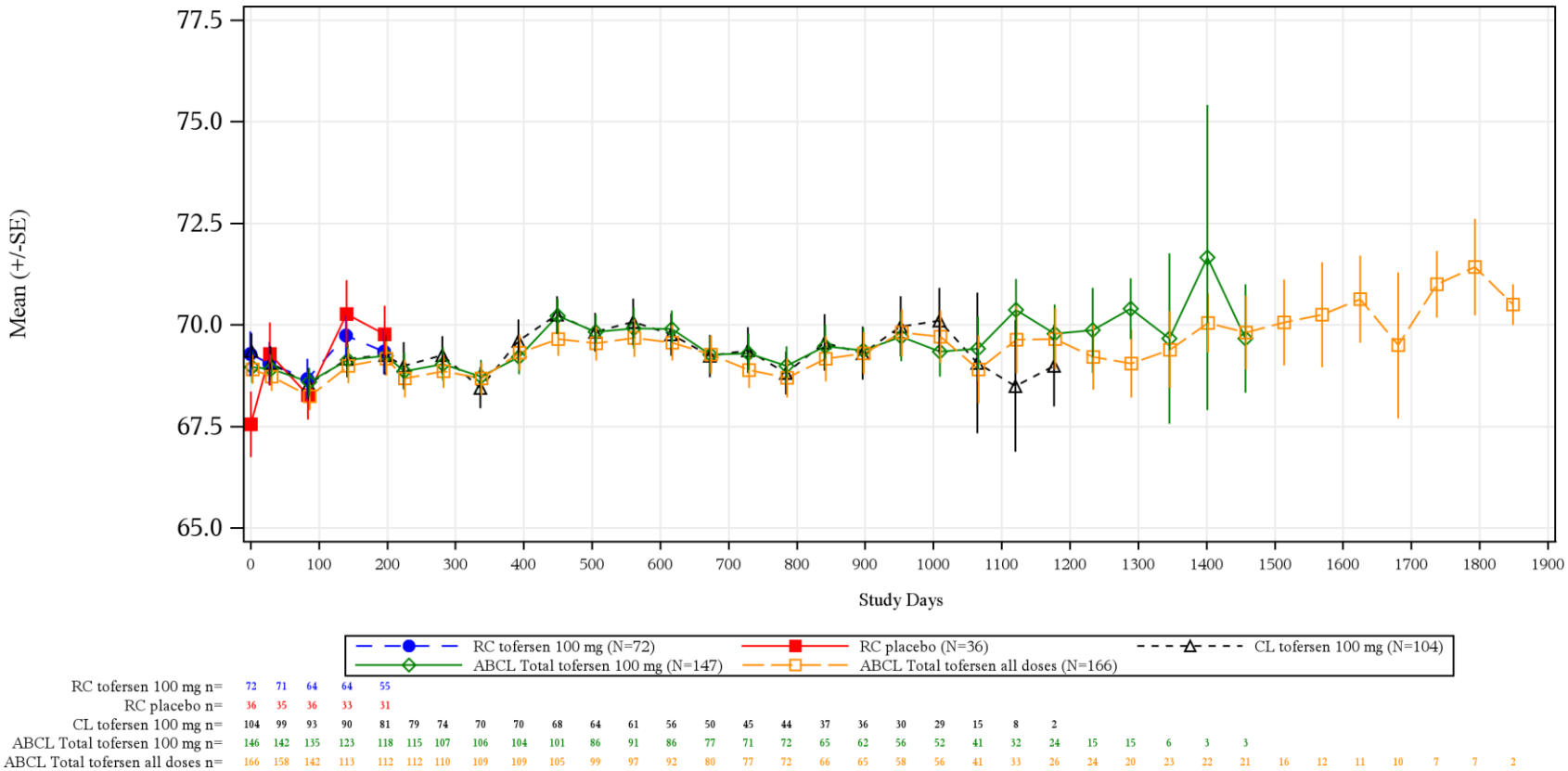
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 16 of 20

Protein (g/L)



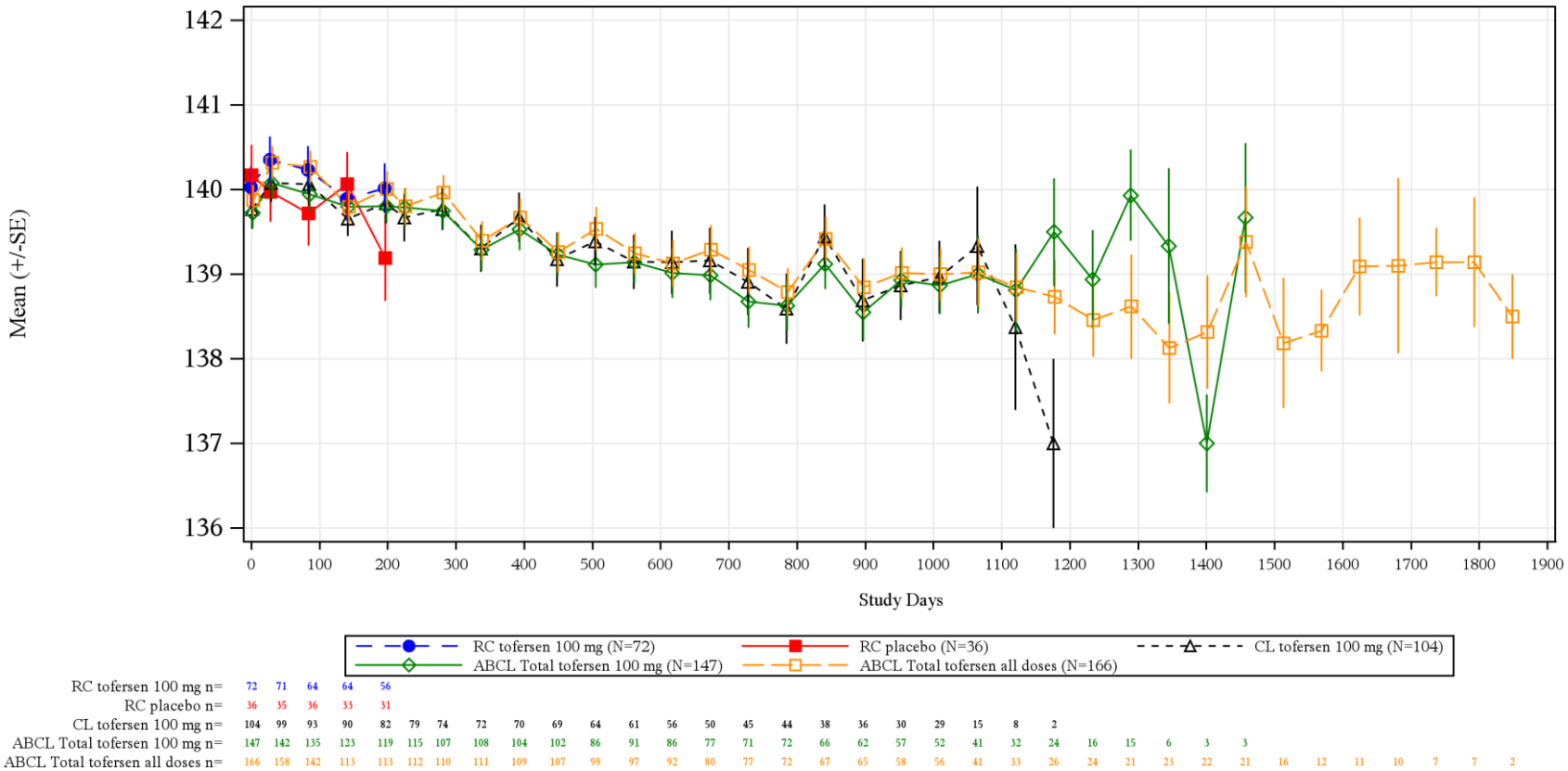
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 17 of 20

Sodium (mmol/L)



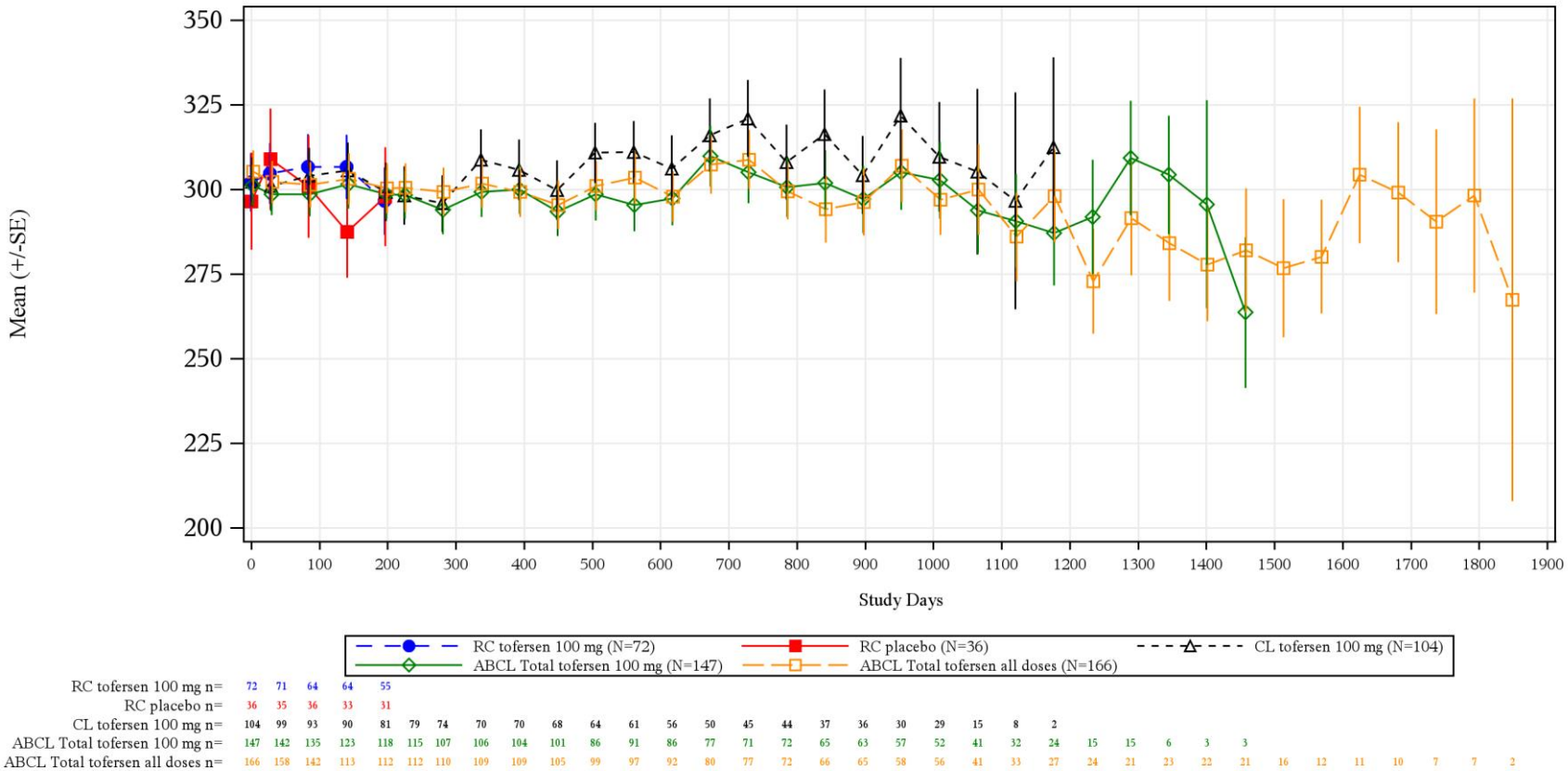
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 18 of 20

Urate (umol/L)



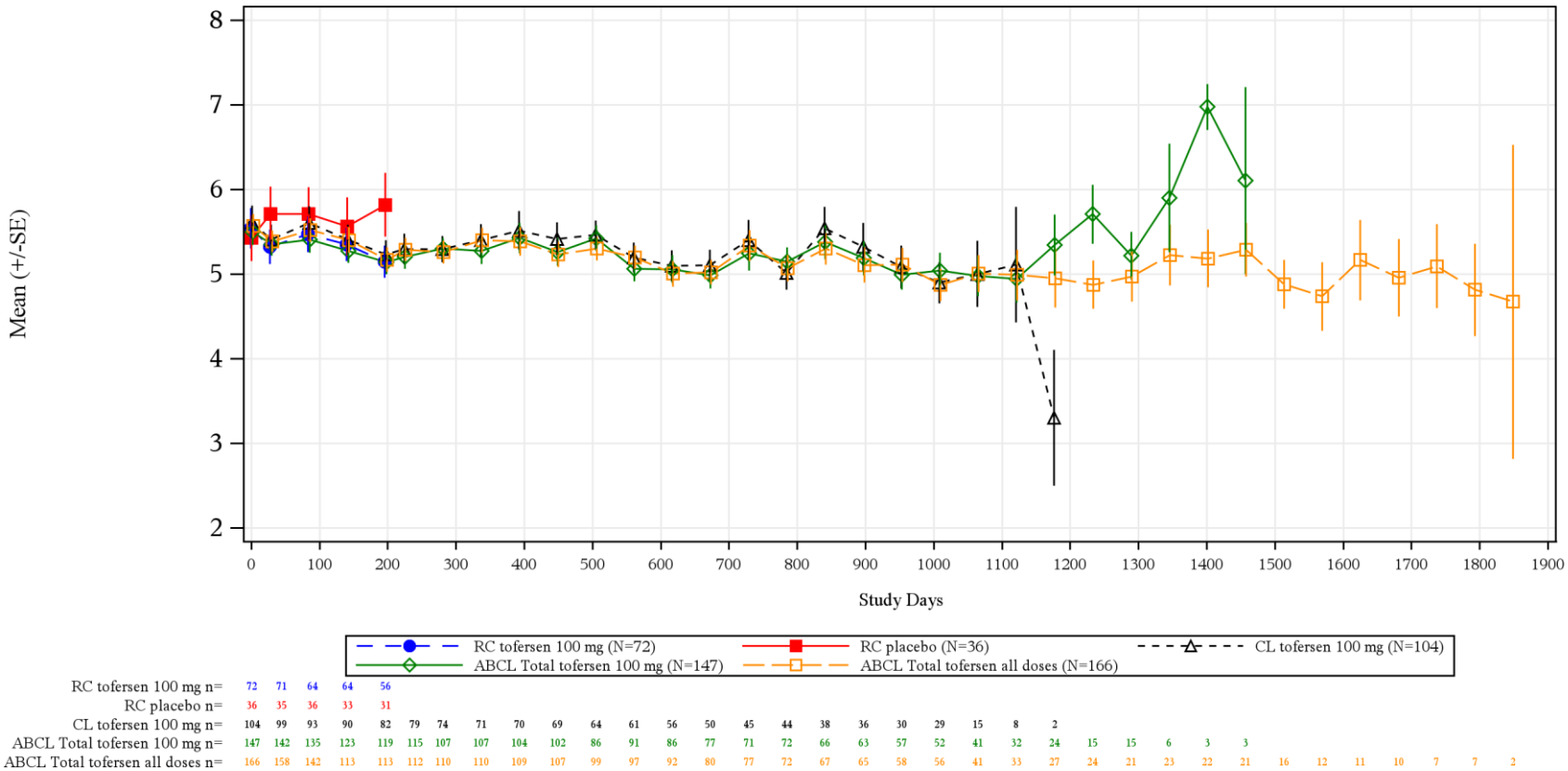
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 19 of 20

Urea Nitrogen (mmol/L)



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

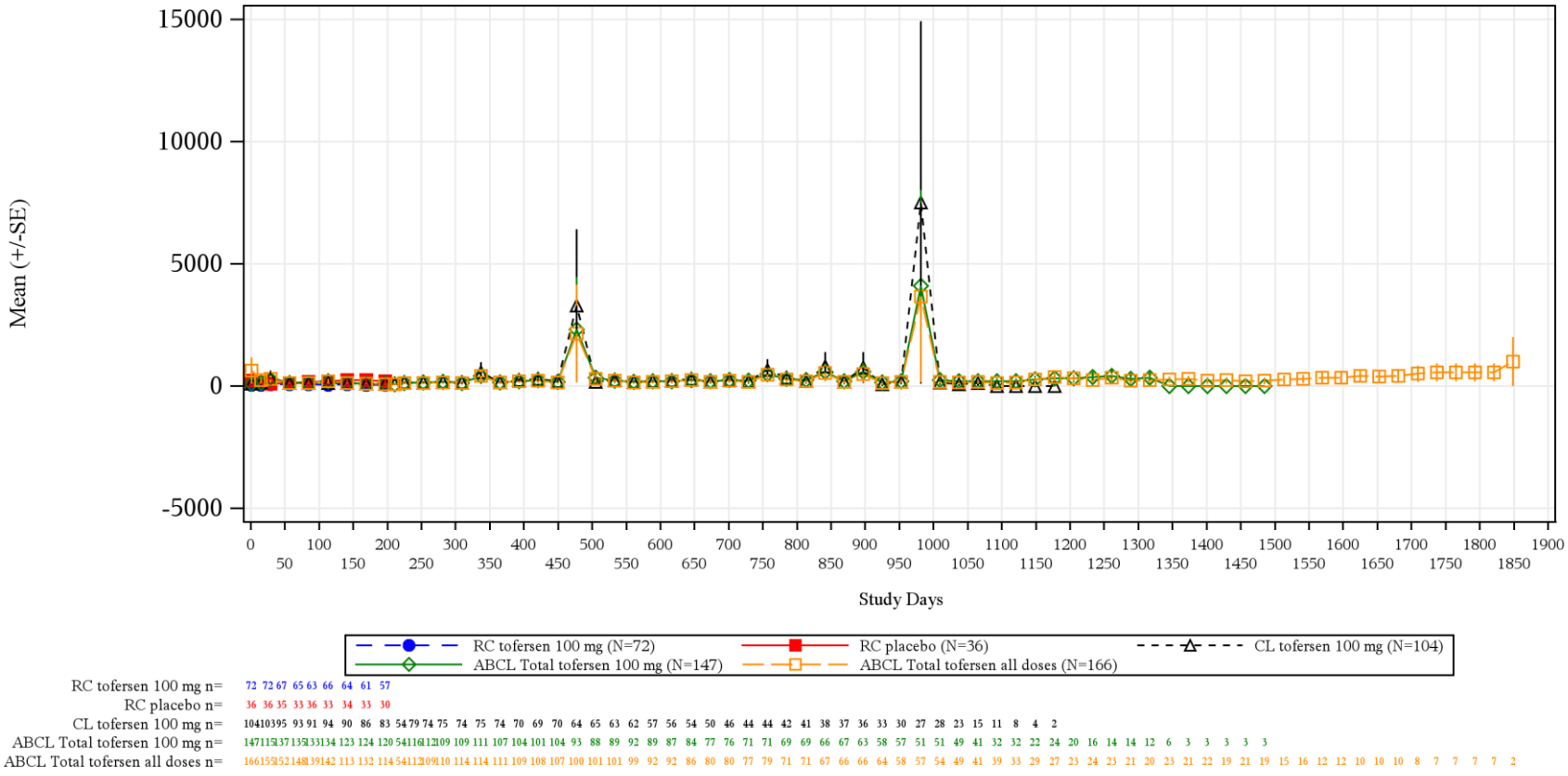
233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of Blood chemistry mean +/- SE values by visit - safety population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: If subjects had a gap>169 days between 233AS101 end of study and 233AS102 baseline, then the data from 233AS102 only is presented. If subjects had a gap<=169 days, then the data are excluded from visits between 233AS101 and 233AS102 where they have no follow-up.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-bc.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

Figure 3 Line Plots of CSF WBC and Protein Mean +/- SE Values by Visit – Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of CSF parameter mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 1 of 5
Erythrocytes (10^6/L)

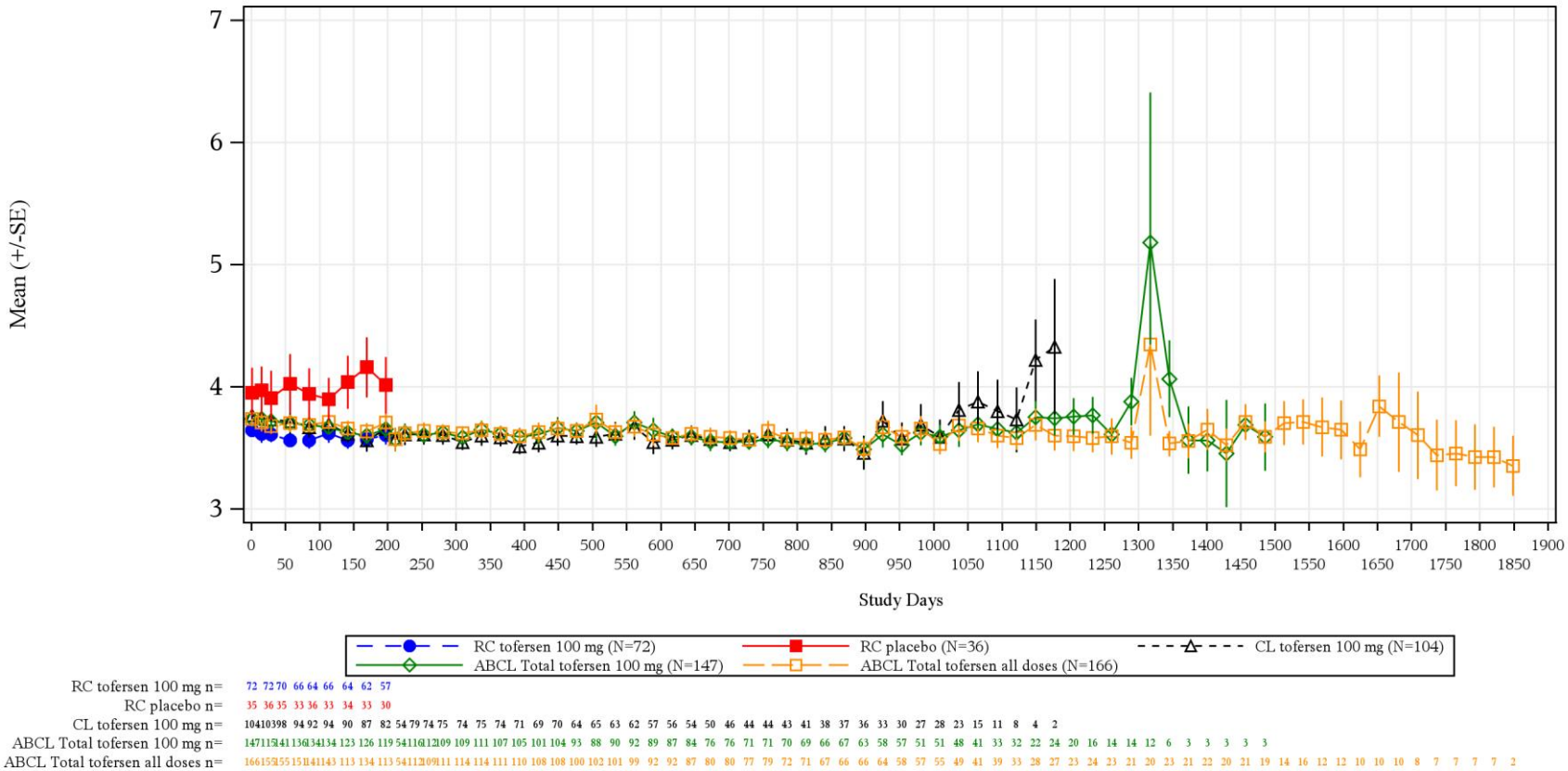


Footnotes are displayed on last page.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-csf.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of CSF parameter mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 2 of 5

Glucose (mmol/L)



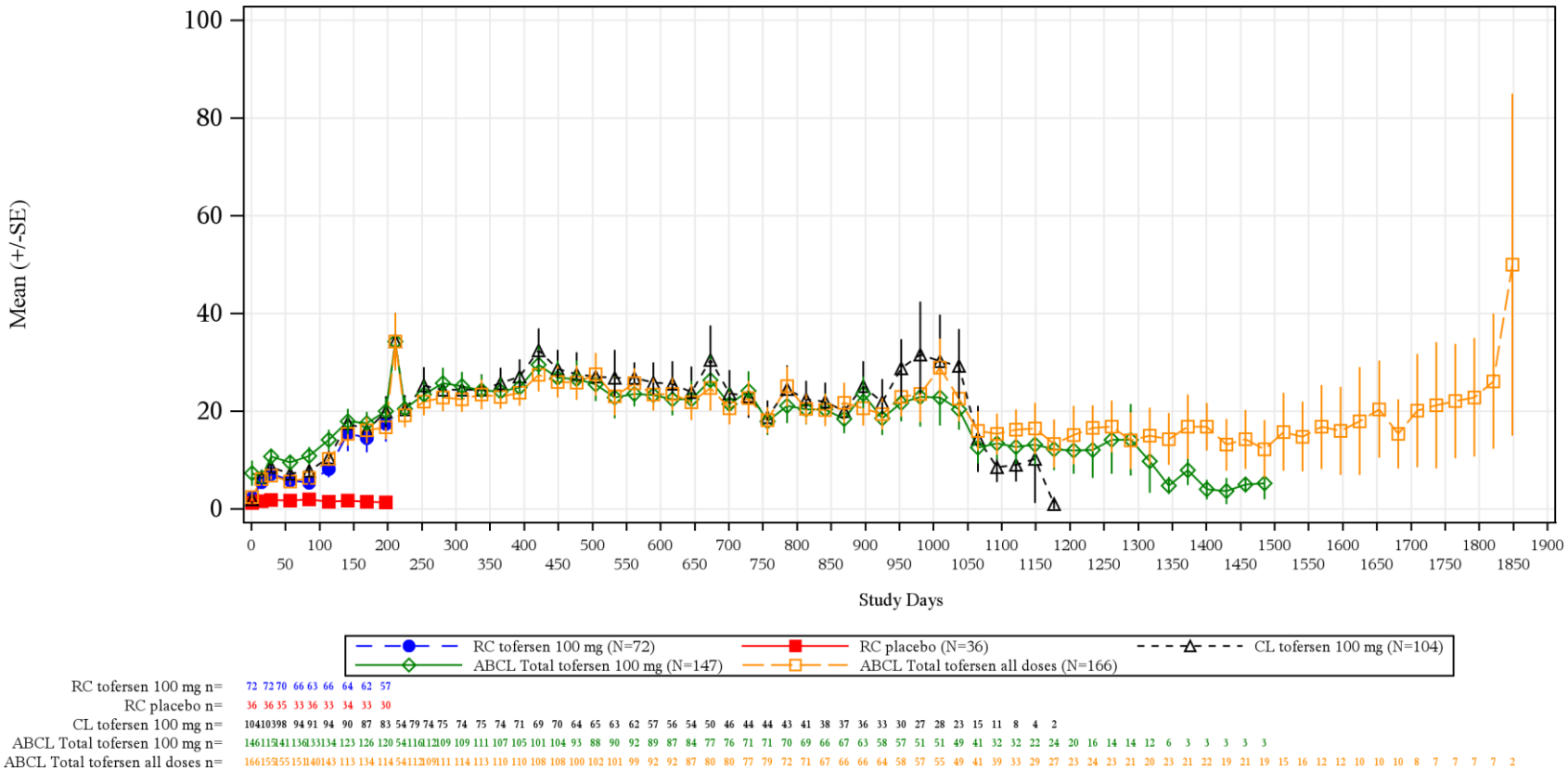
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-csf.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of CSF parameter mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 3 of 5

Leukocytes (10^6/L)



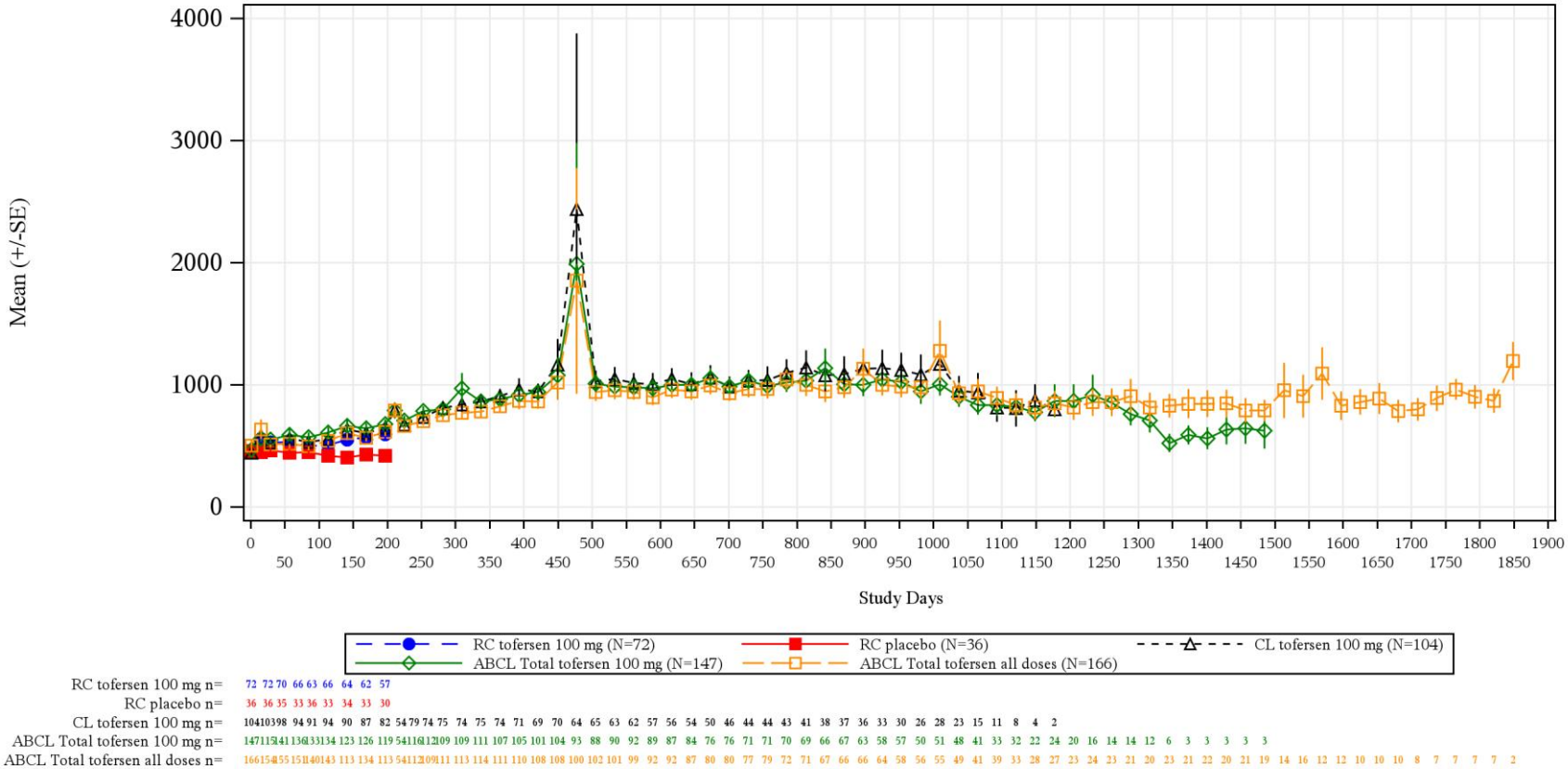
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-csf.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of CSF parameter mean +/- SE values by visit - safety population

Page: 4 of 5

Protein (mg/L)



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-csf.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

233AS101 and 233AS102 ISS: Line plot of CSF parameter mean +/- SE values by visit - safety population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: If subjects had a gap>169 days between 233AS101 end of study and 233AS102 baseline, then the data from 233AS102 only is presented. If subjects had a gap<=169 days, then the data are excluded from visits between 233AS101 and 233AS102 where they have no follow-up.
Source: biib067/iss/iss-bla3-global/f-lb-meanse.sas:f-lb-meanse-csf.rtf Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

10 233AS101 試験及び 233AS102 試験データの新たな統合解析（2023 年 2 月 28 日データカット）における臨床的安全性

10.1 医薬品への曝露

10.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述は 1.1 項にて要約済みである。これらは、101 試験パート A、パート B、及びパート C からの安全性データと 102 試験からの中間データ（2022 年 7 月 15 日カットオフ）を合わせた統合解析、並びに 233HV101 試験（完了）、233AS303 試験（進行中）、及び EAP のデータをまとめたものであった。

欧州医薬品庁による審査期間中に、ヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use）より、安全性（データカット 2022 年 7 月 15 日）について、進行中の非盲検継続試験（102 試験）に新たなデータカットを加えるように要請された。

これに従い、2023 年 2 月 28 日データカットの 102 試験データを用いて 101 試験と 102 試験の最新の統合解析を実施したので、この最新情報を本章にて提示する。102 試験に関する新規解析は ISS SAP Version [redacted] に規定した関連解析サブセットを用いて実施した。プール ABCL2（トフェルセン全用量［用量を問わない］を投与された統合データセット被験者［166 例］）を対象とした解析と、プール ABCL1（トフェルセン 100 mg を 1 回以上投与された統合データセット被験者［147 例］）を対象とした解析をそれぞれ実施したが、本章の該当項では申請用量（100 mg）を反映するプール ABCL1 に焦点をあてる。今回のデータカットによって追加されたのは、前回のデータカット（2022 年 7 月 15 日）以降の追跡データとなる。プール ABCL1 に関する解析結果を 10.2 項及び 10.3 項に示し、プール ABCL2 に関する解析結果を Module 5.3.5.3、ISS Addendum 2023 に示す。また、本章には、進行中の EAP からの 2023 年 2 月 28 日時点での最新安全性データ、並びに継続中の重篤な神経学的事象及びトフェルセンと関連ありと評価された新規の重篤な有害事象に関する最新の叙述も提示する。EAP に関する解析結果は 10.6 項に示す。

10.1.2 全般的な曝露状況

101 試験及び 102 試験の統合データに関する全般的な曝露状況を Table 57 に示す。2023 年 2 月 28 日時点で、ALS 患者 166 例（4 例以外はすべて今回の承認申請の適応疾患である *SOD1*-ALS 患者）に、408.82 人年にわたり、いずれかの用量でトフェルセンが投与された（ISS Addendum 2023、Appendix 2.3 Output 18）。当該患者集団のトフェルセン曝露期間の中央値は 131.7 週であった（Table 57）。また、101 試験及び 102 試験の *SOD1*-ALS 患者 147 例には、368.83 人年にわたり今回の申請用量であるトフェルセン 100 mg が投与された（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 18）。当該患者集団の曝露期間の中央値は 148.4 週であった（Table 57）。

10.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3 項を参照のこと。

10.2 有害事象

10.2.1 有害事象の解析

本章では、101 試験パート B、パート C、又は 102 試験のいずれかでトフェルセン 100 mg を 1 回以上投与された全被験者（プール ABCL1）の 2023 年 2 月 28 日カットオフデータを用いた統合安全性解析に基づき、トフェルセンの有害事象プロファイルを要約する。特に明記しない限り、提示データは全試験期間（ベースラインから 2023 年 2 月 28 日まで）に関するものである。プール ABCL2 を対象とした解析は、プール ABCL1 の解析結果と明らかな相違がみられた場合に限り言及する。プール ABCL2 の解析は Module 5.3.5.3、ISS Addendum 2023 を参照のこと。

ADR は 10.2.2 項に詳述する。

EAP から報告された有害事象の解析は 10.6.2 項を参照のこと。

10.2.1.1 有害事象の概要

ABCL1 被験者 147 例中 146 例（99.3%）に有害事象が発現した（Table 58）。比較的よくみられた有害事象の多くが、ALS の自然経過上で生じる事象や、一般集団にもよくみられる事象、若しくは腰椎穿刺手技に伴う事象であった。有害事象の重症度は、大部分が軽度～中等度であった。1 件以上の重篤な有害事象が報告された被験者は 65 例（44.2%）であり、22 例（15.0%）に死亡がみられた（ISS Addendum 2023、Appendix 2.3 Output 5 及び 12）。治験薬投与中止に至った有害事象は 30 例（20.4%）であり、そのうち試験中止に至った有害事象は 28 例（19.0%）から報告された（ISS Addendum Appendix 2.3 Output 7 及び 8）。被験者の大半（98 例［66.7%］）にトフェルセンと関連ありと評価された有害事象が 1 件以上発現した（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 4）。

10.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

統合データセットに含まれるトフェルセン 100 mg 投与被験者に、100 人年あたり 15 件以上発現した有害事象を Table 54 に示す。

Table 54 Incidence Rates of Adverse Events by Preferred Term ≥ 15 Events per 100-Participant Years – ABCL1 Pool (data cutoff: 28FEB2023)

	Total tofersen 100 mg (N=147) Participant years (incidence rates per 100 participant-years)
Participant years	368.83
PT	
頭痛	90 (24.4)
処置による疼痛	86 (23.3)
転倒	71 (19.3)
背部痛	67 (18.2)
四肢痛	61 (16.5)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: The subject years present the total entire follow-up time among the subjects in the analysis population, which is calculated as the sum of the time from the first dose until the last day of each subject divided by 365.25. Numbers in parentheses are incidence rates per 100 participant-years. The incidence rate is calculated as the number of events divided by the subject years, where the gaps between end of study for 233AS101 and screening of 102 are removed.
NOTE 3: Preferred terms are presented in decreasing frequency.
Source: ISS Addendum 2023, Appendix 2.3, Output 19.

トフェルセン投与はおおむね良好な忍容性を示した。大部分の有害事象は軽度又は中等度で、トフェルセン投与の中止や中断には至らなかった（Table 58）。トフェルセン投与の中止や中断に至った有害事象は、腰椎穿刺手技に関連した事象や ALS に起因する事象が多く、治験責任医師によってトフェルセンと関連ありと評価されることは少なかった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.5.2）。ADR については 10.2.2 項で詳述する。

特によくみられた有害事象（15%超）は、（高頻度の基本語から順に）頭痛、処置による疼痛、転倒、背部痛、四肢痛、関節痛、COVID-19、疲労、CSF 蛋白増加、悪心、腰椎穿刺後症候群、筋痙縮、上咽頭炎、浮動性めまい、筋肉痛、便秘、発熱、CSF 白血球数増加、及び挫傷であった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 2）。

10.2.1.3 グレード 3 以上の有害事象

重症度がグレード 3 以上の有害事象は被験者の 44.2%に発現し、これらの事象の大部分が重篤な有害事象であった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 3 及び 5）。SOC 別の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」でグレード 3 以上の有害事象が最も多かった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 3）。ただし、「感染症および寄生虫症」に属する事象も含めて、発現した呼吸器系の事象は、口腔咽頭痛の 1 例を除き、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された事象はなかった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 4）。呼吸器事象の多くは基礎疾患によるものと考えられた。

10.2.1.4 治験薬と関連ありと評価された有害事象

トフェルセン試験中に発現した有害事象はすべて、治験薬との関連性の有無を治験責任医師が評価した。

トフェルセン 100 mg 投与群（ABCL1）では、被験者の 98 例（66.7%）からトフェルセンと関連ありと治験責任医師が評価した有害事象が報告された。5%以上の関連ありの有害事象は、CSF 蛋白増加（22.4%）、四肢痛（17.7%）、CSF 白血球数増加（14.3%）、頭痛（13.6%）、筋肉痛（10.2%）、髄液細胞増加症（8.2%）、処置による疼痛（6.8%）、錯感覚、背部痛（各 6.1%）、及び疲労（5.4%）であった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 4）。

10.2.1.5 腰椎穿刺と関連ありと評価された有害事象

トフェルセン試験中に発現した有害事象はすべて、腰椎穿刺手技と関連性の有無を治験責任医師が評価した。

治験責任医師により腰椎穿刺と関連ありと評価された有害事象は 126 例（85.7%）から報告された。発現率が 10%以上の腰椎穿刺関連事象は、処置による疼痛（57.8%）、頭痛（44.9%）、背部痛（32.7%）、及び腰椎穿刺後症候群（24.5%）であった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 10）。SOC 別の「傷害、中毒および処置合併症」で、腰椎穿刺と関連ありと評価された有害事象が最も多かった（66.0%）。

10.2.1.6 死亡

2023 年 2 月 28 日時点で、トフェルセン 100 mg 投与 147 例中 22 例、及びトフェルセン全用量投与 166 例中 25 例に死亡が報告されている（Table 59）。治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された死亡例はなかった。死亡に至った事象のほとんどが、ALS 患者の一般的な死因である呼吸器系要因に関連していた。

トフェルセンと関連ありと評価された死亡例がないため、本章では 2022 年 7 月 15 日から 2023 年 2 月 28 日までの間にみられた死亡に関する追加解析は実施せず、叙述も作成しなかった。

10.2.1.7 その他の重篤な有害事象

147 例中重篤な有害事象が 1 件以上報告されたのは 65 例（44.2%）であった（Table 60）。重篤な有害事象の大部分は、基礎疾患である ALS 又は ALS に伴う併存疾患にみられる事象であった。

65 例中 10 例（6.8%）で報告された重篤な有害事象が治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された（Table 61）。関連ありと評価された重篤な有害事象のほぼすべてが 10.2.2.2 項に詳述する神経学的事象であり、残りは同一被験者から報告された胃炎及び膵炎であった。

治験責任医師によりトフェルセンと関連なしと評価された重篤な有害事象について、SOC 別で最も多かったのは「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で、これは通常 ALS の進行に伴って生じる呼吸不全、誤嚥性肺臓炎、及び肺塞栓症の事象が含まれる。2 番目に報告が多かったのは「感染症および寄生虫症」で、2 例以上の有害事象は、誤嚥性肺炎、COVID-19、肺炎、脊髄炎、敗血症性ショック、及び尿路感染であった（Table 60）。

2022 年 7 月 15 日までのすべての重篤な有害事象に関する叙述は、Module 5.3.5.3、ISS3、Appendix 3 に示す。新たな叙述は、2022 年 7 月 15 日以降に新たに治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された重篤な有害事象、及び前回のデータカット以降に追加の関連情報を

入手した継続中の神経学的事象（ID: [redacted]、[redacted]、[redacted]）についてのみ、Module 5.3.5.3、ISS Addendum 2023、Appendix 3 に示す。2022 年 7 月 15 日から 2023 年 2 月 28 日までの間に発現した新規の重篤な有害事象であっても、トフェルセンと関連なしと評価された事象に関する叙述は本章には示していない。また、治験責任医師によってトフェルセンと関連ありと評価された死亡に至った重篤な有害事象はなく、叙述も作成していない。

10.2.1.8 その他の重要な有害事象

10.2.1.8.1 治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象

トフェルセン投与中止となった有害事象は、ほぼそのまま試験中止にも至ったことから、本項ではこれらをまとめて説明する。

147 例中、トフェルセン投与中止に至った有害事象は 30 例（20.4%）、試験中止に至った有害事象は 28 例（19.0%）であった（Table 58）。トフェルセン投与中止及び試験中止に至った有害事象の大部分が治験責任医師により重篤と評価され、基礎疾患である ALS に関連していた（ISS Addendum 2023、Appendix 2.5.2）。

10.2.1.8.2 治験薬投与中断に至った有害事象

トフェルセン投与中断に至った有害事象は 147 例中 28 例（19.0%）に報告された（Table 58）。COVID-19（10 例［6.8%］）、上咽頭炎、頭痛、及び深部静脈血栓症（各 2 例［1.4%］）以外は、いずれも各 1 例のみであった（ISS Addendum 2023、Appendix 2.3 Output 9）。

10.2.2 ADR

トフェルセンの特定された ADR に関する詳細は、2.2 項を参照のこと。

2023 年 2 月 28 日時点における、特定された ADR の全体的な発現状況（重篤、非重篤を問わず）を Table 55 に示す。

Table 55 Adverse Drug Reactions for Pooled Groups - Safety Population (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 and 233AS102 ISS: Adverse drug reactions for pooled groups - safety population

Page: 1 of 1

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
Adverse Drug Reaction	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
疼痛	30 (41.7)	8 (22.2)	66 (63.5)	97 (66.0)	102 (61.4)
疲労	12 (16.7)	2 (5.6)	30 (28.8)	42 (28.6)	47 (28.3)
関節痛	10 (13.9)	2 (5.6)	35 (33.7)	50 (34.0)	54 (32.5)
筋肉痛	10 (13.9)	2 (5.6)	21 (20.2)	28 (19.0)	31 (18.7)
CSF 白血球増加	10 (13.9)	0	32 (30.8)	39 (26.5)	50 (30.1)
CSF 蛋白増加	6 (8.3)	1 (2.8)	28 (26.9)	39 (26.5)	44 (26.5)
筋骨格硬直	4 (5.6)	0	7 (6.7)	10 (6.8)	12 (7.2)
神経痛	4 (5.6)	0	6 (5.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
発熱	3 (4.2)	1 (2.8)	19 (18.3)	27 (18.4)	31 (18.7)
脊髄炎	2 (2.8)	0	2 (1.9)	4 (2.7)	4 (2.4)
神経根炎	1 (1.4)	0	2 (1.9)	4 (2.7)	4 (2.4)
無菌性髄膜炎	1 (1.4)	0	4 (3.8)	6 (4.1)	6 (3.6)
視神経乳頭浮腫	0	0	6 (5.8)	7 (4.8)	7 (4.2)

NOTE 1: Myelitis includes preferred term of myelitis, myelitis transverse and neurosarcoidosis. Radiculitis includes preferred term of radiculopathy and lumbar radiculopathy. Aseptic meningitis includes preferred term of meningitis chemical, meningitis aseptic. Papilledema includes preferred term of papilloedema and intracranial pressure increased.
NOTE 2: Pain includes preferred term of pain, back pain, and pain in extremity.
NOTE 3: CSF white blood cell increased includes preferred term of CSF white blood cell count increased and Pleocytosis.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-adr-all.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 26MAY2023

10.2.2.1 非重篤な ADR

10.2.2.1.1 CSF 異常

トフェルセンの臨床試験から、CSF 白血球数及び CSF 蛋白の増加に関連する有害事象が ADR として特定された。詳細は 2.2.1.1 項を参照のこと。

2023 年 2 月 28 日時点で、非重篤な ADR である CSF 白血球増加（基本語で CSF 白血球数増加、髄液細胞増加症を含む）及び CSF 蛋白増加が各 39 例（26.5%）から報告された（Table 55；ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 16）。トフェルセン 100 mg 投与被験者にみられた CSF 白血球増加及び CSF 蛋白増加の多くが、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 4）。これらの事象によるトフェルセンの投与中止や試験中止はなかった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 7 及び 8）。CSF 異常のシフトテーブルは 10.3.4 項で説明する。

10.2.2.1.2 疼痛及びその他の非重篤な ADR

トフェルセンの臨床試験から特定されたその他の非重篤な ADR は、疼痛（基本語で疼痛、背部痛、四肢痛を含む）、疲労、関節痛、筋肉痛、筋骨格硬直、神経痛、及び発熱であった。詳細は 2.2.1.2 項を参照のこと。

2023 年 2 月 28 日時点で、投与後最初の 24 時間以内に被験者の 10%超に発現した ADR は、疼痛（58.5%）、筋肉痛（12.9%）、関節痛（17.0%）、及び疲労（14.3%）であった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 11）。全体では、被験者の 10%超に疼痛（66.0%）、関節痛（34.0%）、筋肉痛（19.0%）、及び発熱（18.4%）が発現し、5%超に筋骨格硬直（6.8%）が発現した（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 16 及び 20）。

2023 年 2 月 28 日までのメディカルレビューでは、2022 年 7 月 15 日以降に上記以外の新たな非重篤な ADR は特定されなかった。これら非重篤な ADR の大部分は、トフェルセン投与の中断や中止、試験中止に至らなかった。また、ほとんどが軽度～中等度と報告され、生命を脅かす ADR や死亡に至った ADR はなかった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 16、Appendix 2.5.2）。

10.2.2.2 重篤な ADR

トフェルセンの臨床試験から特定された重篤な ADR は、脊髄炎（基本語：脊髄炎、横断性脊髄炎、神経サルコイドーシス［報告用語：neurosarcoid transverse myelitis（神経サルコイド横断性脊髄炎）］）、神経根炎（基本語で神経根障害、腰髄神経根障害を含む）、無菌性髄膜炎（基本語で化学性髄膜炎、無菌性髄膜炎を含む）、及び視神経乳頭浮腫（基本語で視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇を含む）であった。追加詳細は 2.2.2 項を参照のこと。2023 年 2 月 28 日までのメディカルレビューでは、2022 年 7 月 15 日以降に上記以外の新たな重篤な ADR は特定されなかった。以下の各項では、重篤な ADR について詳述すると共に、完全性を期するため、同じ基本語の非重篤事象についても簡潔にまとめる。

10.2.2.2.1 脊髄炎及び神経根炎

2023 年 2 月 28 日時点で、6 例に重篤な有害事象である脊髄炎又は神経根炎が発現しており、いずれの事象も 2022 年 7 月 15 日時点で回復したことが報告された。また、6 件中 5 件が治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された。具体的には、147 例中 4 例（2.7%）が脊髄炎（基本語で脊髄炎、横断性脊髄炎、神経サルコイドーシスを含む）、2 例（1.4%）が重篤な神経根炎（基本語で神経根障害、腰髄神経根障害を含む）として報告された（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 6 及び 17）。詳細は Module 5.3.5.3、ISS3 Appendix 3 及び Module 5.3.5.3、ISS Addendum 2023 Appendix 3 を参照のこと。

上述の重篤な有害事象に加えて、非重篤な腰髄神経根障害（2 例：ID [redacted]、[redacted]［この症例は重篤な腰髄神経根障害としても報告された］）及び神経根障害（1 例：ID [redacted]）が報告された。これらの事象はトフェルセン投与中止や試験中止に至ったものはなく、いずれも治験責任医師により軽度～中等度でトフェルセンと関連ありと評価された（ISS Addendum 2023 Appendix 2.5.2）。

10.2.2.2.2 視神経乳頭浮腫

2023 年 2 月 28 日時点で、4 例に重篤な視神経乳頭浮腫 1 例（0.7%）又は頭蓋内圧上昇 3 例（2.0%）が発現しており、4 件すべてが治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された（ISS3 Appendix 2.3 Output 6 及び 17）。詳細は Module 5.3.5.3　ISS3 Appendix 3 及び Module 5.3.5.3、ISS Addendum 2023 Appendix 3 を参照のこと。2022 年 7 月 15 日時点で継続していた重篤な有害事象は 2 件のみであり、前回のデータカット以降に入手した追加関連情報は以下に太字で簡潔にまとめる。

- 被験者 ID：[redacted]（102 試験）／[redacted]（101 試験）。トフェルセン 100 mg を 9 回投与した 102 試験の当該被験者から、重篤な有害事象として頭蓋内圧上昇が報告された。被験者には頭痛及び拍動性耳鳴があり、脳 MRI にて複数の小さな遠位脳梗塞が偶発的に認められた。腰椎穿刺を行ったところ開放圧上昇が認められ、以前に実施した CSF 分析では CSF 白血球増加及び CSF 蛋白増加が確認されていた。重篤な頭蓋内圧上昇の重症度は事象の初回報告から 5 日後に軽度から中等度に変更されており、この中等度の重篤な有害事象は 247 日後に回復したと報告された。重症度の悪化と共に、非重篤な有害事象である視神経乳頭浮腫の併発が報告された（軽度で治験薬と関連ありと評価され、37 日後に回復）。これらの事象による投与中断や中止、試験中止はなかったが（ISS Addendum 2023 Appendix 2.5.2）、胸部 CT で偶発的に認められた肺塞栓症によってトフェルセン投与は約 2 ヵ月間中断された。アセタゾラミド投与開始から 2～3 日後に、頭痛及び拍動性耳鳴は完全に回復した。事象発現から 2 ヵ月後の CSF 開放圧は 21.4 cm H_2O、事象発現から約 3 ヵ月後の CSF 開放圧は 26 cm H_2O であった。2023 年 2 月 28 日時点で、被験者へのアセタゾラミド投与は継続中であり、直近の眼検査結果は視力右眼 20/25+2、左眼 20/25、視神経乳頭浮腫、視神経乳頭周囲出血、及び乳頭蒼白は認められなかった。CSF 開放圧（20 cm H_2O）及び終圧（10 cm H_2O）は正常範囲内を維持しており、重篤な頭蓋内圧上昇は回復したものと評価された。その後、新たに非重篤な有害事象である頭蓋内圧上昇の報告があり、治験責任医師は軽度と評価した。本事象は 2023 年 2 月 28 日時点も継続中である。

- 被験者 ID：[redacted]（102 試験）／[redacted]（101 試験）。102 試験の当該被験者に重篤な頭蓋内圧上昇が報告された。この被験者からは、ほかに重篤な脊髄炎も報告された。また、注目すべきことに、頭蓋内圧亢進症が発現する約 4 ヵ月前に、非重篤な有害事象として慢性無菌性髄膜炎（CSF 検査による髄液細胞増加症に基づいた診断で、随伴症状なし）の報告があった。連続 11 回のトフェルセン 100 mg 投与後（計 14 回投与されたが、初めの 3 回の負荷投与後、COVID-19 パンデミックの影響で次の投与まで 3 ヵ月間の投与中断が生じた）、頭痛及び視力悪化が発現し、両側性視神経乳頭浮腫が認められた。腰椎穿刺を行ったところ CSF 開放圧が 38 cm H_2O に上昇しており、髄液細胞増加症及び CSF 蛋白増加が認められた。事象発現時に実施した脳・脊椎 MRI に急性所見は認められなかった。本事象の交絡因子として、当該被験者の肥満歴及び本事象発現の約 3 ヵ月前の 10 ヵ月間での体重 15 kg の増加があった。頭蓋内圧亢進症は、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された。アセタゾラミドが投与され、事象発現から約 8 ヵ月後の治験責任医師からの追加報告によると、視神経乳頭浮腫は前回の状態から顕著に退縮しており、頭痛及び霧視は回復していた。2023 年 2 月 28 日のデータカット時点で、被験者へのアセタゾラミド投与は漸減計画に沿って継続中であり、直近の CSF 開放圧は 25 cm H_2O を上回っていたが、眼検査所見は正常で視神経乳頭浮腫は認められなかった。頭蓋内圧上昇は 2023 年 2 月 28 日時点で未回復であり、102 試験でのトフェルセン投与も継続中である。

上記の重篤な事象のほかに、全体で非重篤な ADR の視神経乳頭浮腫が 5 例報告された。

そのうち 3 例は、以下に示すように非重篤な視神経乳頭浮腫のみの報告であった。

- 被験者 [redacted]：1 件の非重篤な頭蓋内圧上昇と 2 件の非重篤な視神経乳頭浮腫が報告された。
- 被験者 [redacted]： 1 件の非重篤な頭蓋内圧上昇と 1 件の視神経乳頭浮腫が報告された。
- 被験者 [redacted]：1 件の非重篤な頭蓋内圧上昇が報告された。

残りの 2 例は、以下に示すように非重篤な視神経乳頭浮腫と重篤な視神経乳頭浮腫が併せて報告された。

- 被験者 [redacted]： 1 件の非重篤な視神経乳頭浮腫のほかに、重篤な有害事象として 1 件の頭蓋内圧上昇も報告された。
- 被験者 [redacted]：非重篤な視神経乳頭浮腫と頭蓋内圧上昇のほかに、複数の重篤な頭蓋内圧上昇も報告された。

これらの非重篤な事象はいずれも、治験責任医師により軽度～中等度でトフェルセンと関連ありと評価された（ISS Addendum 2023 Appendix 2.5.2）。非重篤及び／又は重篤な視神経乳頭浮腫が複数発現した被験者は、被験者総数に対して 1 回のみとカウントした。

そのほかに、被験者 [redacted] に発現された 1 件の非重篤な CSF 圧上昇（2023 年 2 月 28 日時点で持続中）は、治験責任医師により軽度かつトフェルセンと関連ありと評価された。なお、本事象（基本語）は注目すべき事象として含めたが、ADR としての視神経乳頭浮腫の件数には含まれていない（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 4、Appendix 2.5.2）。

10.2.2.2.3 無菌性髄膜炎

2023 年 2 月 28 日時点で、2 例に重篤な無菌性髄膜炎が発現し、いずれも治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 6 及び 17）。

全体として、2023 年 2 月 28 日時点で、非重篤な化学性髄膜炎（2 例：被験者 [redacted]、[redacted]）及び無菌性髄膜炎（2 例：被験者 [redacted]、[redacted]）の 4 例が報告され、いずれも治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 2、4、及び 13）。このうち被験者 [redacted] にみられた 1 件の無菌性髄膜炎は、2022 年 7 月 15 日のデータカット時点では（報告用語・基本語共に）髄膜炎として報告されていたものである。20[redacted] 年 [redacted] 月に申請者が本事象の病因を治験施設へ問い合わせた際に、治験施設は髄膜炎（治験薬と関連あり）の事象について情報更新し、基本語が無菌性髄膜炎に変更された。非重篤な化学性髄膜炎及び無菌性髄膜炎は 2023 年 2 月 28 日時点で継続中であった。これらの非重篤な事象のうち 2 件（化学性髄膜炎 1 件［被験者 [redacted]］、無菌性髄膜炎 1 件［ID [redacted]］）は、2.2.2.2 項に詳述した非重篤又は重篤な頭蓋内圧上昇／視神経乳頭浮腫がみられた被験者に発現したものである。そのほかに、1 件の非重篤な髄膜症（回復）もプール ABCL2 で確認されており（ID [redacted]、事象発現時のトフェルセン用量 60 mg）、治験責任医師により軽度でトフェルセンと関連ありと評価された。本事象（基本語）は注目すべき事象として含まれているが、ADR としての無菌性髄膜炎の件数には含まれていない（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 4、Appendix 2.5.2）。

10.3 臨床検査値の評価

2023 年 2 月 28 日データカットによる情報更新の一環として、血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、及び CSF 検査に関する各種臨床検査パラメータの再評価を行い、本項に示す。尿検査は 3.3 項を参照のこと。

10.3.1 血液学的検査

血液学的検査パラメータに安全上の懸念や傾向は認められなかった（Table 62）。血小板数の低値シフトがみられたのは 6 例（4.1%）のみで、血小板減少症の有害事象や、持続的又は重度の血小板減少症がみられた被験者は特定されなかった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 2）。

「臨床検査」及び「血液およびリンパ系障害」の SOC に属する血液学的検査に関連する有害事象は、いずれの基本語（好中球数増加、白血球数増加、貧血、失血性貧血、好酸球増加症、鉄欠乏性貧血、白血球増加症、リンパ節症）の発現頻度も 3%未満と少なく、重症度は軽度～中等度で、かつ治験薬投与の中止や中断、試験中止には至らなかった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 2、Appendix 2.5.2）。トフェルセン 100 mg 投与被験者から報告された血液学的検査に関連する有害事象のなかに、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された事象はなかった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.4 Output 4）。

10.3.2 血液生化学検査

血液生化学検査パラメータに安全上の懸念や傾向は認められなかった（Table 63）。高値へのシフトが、アラニンアミノトランスフェラーゼ（56.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラー

ゼ（41.1%）、クレアチニン（7.6%）、及び尿素窒素（40.3%）にみられた。ただし、SOC「臨床検査」に属する肝機能検査パラメータ関連有害事象（基本語）の発現頻度は低く、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、肝酵素上昇、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、及び肝機能検査異常がみられた被験者はいずれも 6%未満であった（ISS3 Appendix 2.3 Output 2）。2 例でトフェルセンと関連ありと評価された有害事象が報告され、被験者 [redacted] にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2 件ずつ発現し、それぞれ 1 件が 2023 年 2 月 28 日時点で継続中であり、被験者 [redacted] に 1 件の血中アルカリホスファターゼ増加（持続中）が発現してトフェルセン投与を中止した（ISS Addendum 2023 Appendix 2.5.2）。SOC「肝胆道系障害」に属する有害事象が報告された被験者も 6%以下と少なく、報告事象（基本語）は脂肪肝、胆石症、胆嚢炎、胆管結石、肝機能異常、及び高トランスアミナーゼ血症であり、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された事象はなかった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 2 及び 4）。また、腎機能の異常（基本語：急性腎障害）及び腎検査値異常に関連する有害事象が発現した被験者も 4%未満と少なく、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価されたものはなかった（ISS Addendum 2023、Appendix 2.3 Output 2 及び 4）。

10.3.3 凝固検査

凝固検査パラメータに安全上の懸念や臨床的意義のある傾向は認められなかった。トフェルセン投与被験者で各種凝固パラメータの高値シフトが報告されたが、臨床的に意味のある変化とは評価されなかった（Table 64）。詳細は 3.4 項を参照のこと。4 例に SOC「臨床検査」に属する凝固検査関連の有害事象が報告された（活性化部分トロンボプラスチン時間延長 2 例、プロトロンビン時間延長 1 例、凝固検査異常 1 例）（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 2）。ABCL2 プールで報告された 1 件（被験者 [redacted]、有害事象発現時のトフェルセン用量 40 mg）の軽度の活性化部分トロンボプラスチン時間延長（転帰：回復）のみが、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された。これらの有害事象はいずれも処置なしで回復し、投与制限性はなかった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.5.2）。

10.3.4 CSF 検査

2023 年 2 月 28 日時点での CSF 検査パラメータのベースラインからの変化量を Table 65 に示す。複数の被験者に CSF 蛋白及び／又は CSF 白血球数の異常が観察された（ISS Addendum 2023 Appendix 2.4 Output 4 及び 5）。これらの CSF 検査値異常の一部は有害事象として報告されており、非重篤な ADR として 10.2.2.1.1 項で詳述している。

他の被験者にみられた CSF パラメータの異常値は、治験責任医師から有害事象として報告されなかった。被験者の 90.8%及び 90.6%でそれぞれ CSF 白血球及び CSF 蛋白が高値にシフトしており（Table 65）、CSF 白血球値はほぼ全例（91.2%）で少なくとも 1 回は 5×10^6/L を上回り、80.3%が 1 回以上 10×10^6/L 超となった（ISS Addendum 2023 Appendix 2.4 Output 4 及び 5）。ただし、髄液細胞増加症の有害事象報告があった被験者はわずか 8.8%で、CSF 蛋白増加が 26.5%、CSF 白血球数増加が 18.4%に報告された（ISS Addendum 2023 Appendix 2.3 Output 2）。

10.4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4 項を参照のこと。

10.5 特別な患者集団および状況下における安全性

5 項を参照のこと。日本人集団の 2023 年 2 月 28 日時点での解析結果については、10.5.1 項に示した。

10.5.1 日本人集団の解析

日本人被験者 7 例は、101 試験パート C（第 III 相）で、トフェルセン 100 mg 群（3 例）とプラセボ群（4 例）に無作為に割り付けられた。101 試験を完了した被験者 7 例全例は、現在進行中の 102 試験に移行した。2023 年 2 月 28 日時点で、1 例は同意撤回により投与を中止し、その後、疾患進行により試験を中止した。1 例は有害事象により投与を中止した。5 例は非盲検下でトフェルセン 100 mg を継続投与中である。日本人被験者 7 例にトフェルセン 100 mg が 16 回（1600 mg）以上、最大 45 回（4500 mg）投与されている（Table 66、Table 67、Japan Analysis IA4 Output 14）。

今回のデータカットオフ（2023 年 2 月 28 日）時点で 3 例以上に報告された主な有害事象は、発熱（7 例）、背部痛及び頭痛（各 5 例）、上咽頭炎、上腹部痛、悪心及び CSF 中蛋白増加（各 3 例）であった。また、今回のデータカットオフ以前に報告された 1 例の髄膜炎が無菌性髄膜炎に変更された（Table 68、Table 74、Japan Analysis IA4 Output 31）。重篤な子宮平滑筋腫（グレード 2、ID：[redacted]）が新たに報告されたが、トフェルセンとの因果関係は否定された（Table 69、Table 71、Table 72、Table 73、Japan Analysis IA4 Output 31）。腰椎穿刺と関連ありと判定された背部痛が新たに 1 例で報告された（Table 70）。死亡に至った事象は報告されなかった（Table 67、Japan Analysis IA4 Output 14）。

当該期間で、トフェルセンの ADR として特定されている事象として、非重篤な発熱 1 例（計 7 例）と疼痛（基本語：背部痛）1 例（計 5 例）が新たに報告された。重篤な神経系事象は報告されなかった（Table 74、Table 73）。CSF 検査、血液学的検査、血液生化学検査及び凝固系検査のベースラインからのシフト解析では、当該期間では安全上の懸念や傾向は認められなかった（Table 75、Table 76、Table 77、Table 78）。

10.6 EAP

本項のデータは、グローバル標準データベースから抽出した。

10.6.1 全般的な曝露状況

2023 年 2 月 28 日時点で、EAP の一環として約 287 例にトフェルセン 100 mg が提供されている。トフェルセン臨床試験とは異なり、EAP では実際の投与状況の追跡は行われていない。トフェルセンの曝露量や投与期間のおおまかな目安は、発送したトフェルセン提供数が最も近い指標である（Table 56）。

Table 56 Approximate Tofersen Exposure and Treatment Duration in the EAP Based on Initial Shipment Details

Initial Tofersen Shipment	Number of Patients
Loading Doses[a] Only	84
Loading Doses[a] + 3 Treatment Cycles[b]	62
Loading Doses[a] + 6 Treatment Cycles[b]	46
Loading Doses[a] + 9 Treatment Cycles[b]	28
Loading Doses[a] + 12 Treatment Cycles[b]	35
Loading Doses[a] + 15 Treatment Cycles[b]	23
Loading Doses[a] + 18 Treatment Cycles[b]	8
Loading Doses[a] + 24 Treatment Cycles[b]	1

[a] Loading doses mean shipment of 3 doses intended to be given every 2 weeks (loading phase).
[b] Treatment cycle refers to each monthly dose after the loading phase (maintenance phase).

10.6.2 有害事象

10.6.2.1 有害事象の解析

10.6.2.1.1 有害事象の概要

2023 年 2 月 28 日時点で、88 例に 169 件の有害事象（非重篤な有害事象 113 件、重篤な有害事象 56 件）が報告された。そのうち神経学的事象は、重篤な脊髄炎が 2 件、重篤な無菌性髄膜炎が 2 件、重篤な神経根障害が 1 件、重篤な視神経乳頭浮腫が 1 件、及び非重篤な腰髄神経根障害が 1 件報告された。

10.6.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

最も頻繁に（4 件以上）報告された有害事象は、腰椎穿刺後症候群（10 件）、背部痛（7 件）、誤嚥性肺炎（6 件）、並びに筋萎縮性側索硬化症、COVID-19、CSF 蛋白増加、下痢、頭痛、呼吸不全、及び処置による疼痛（各 4 件）であった。

10.6.2.1.3 治験薬と関連ありと評価された有害事象

全体的に、34 例で発現した 47 件 の事象が HCP によってトフェルセンと関連あり又は関連があるかもしれないと評価された。そのうち、最もよくみられる（2 件以上）事象は、CSF 蛋白増加（4 件）、CSF 細胞数増加、回避された製品交付過誤、及び腰椎穿刺後症候群（各 3 件）、背部痛、COVID-19、CSF リンパ球数増加、CSF 白血球数増加、疾患進行、歩行障害、無菌性髄膜炎、筋肉痛、及び脊髄炎（各 2 件）であった。なお、EAP から報告された CSF パラメータ関連有害事象（15 例）は、すべて非重篤で、トフェルセンと関連ありと評価された。CSF パラメータ関連の有害事象には、上記事象のほかに、CSF 赤血球陽性（1 件）、CSF 免疫グロブリン増加（1 件）、中枢神経系の炎症（報告用語：CSF inflammatory response［CSF 炎症性反応］）（1 件）、及び髄液細胞増加症（1 件）が含まれた。また、重篤な神経根障害 1 件、重篤な視神経乳頭浮腫 1 件、及び非重篤な腰髄神経根障害 1 件が、トフェルセンと関連ありと評価された。HCP によりトフェルセン

と関連があるかもしれないと評価された事象は、重篤な椎間板炎 1 件であった（ISS3、Appendix 4 EAP Safety Narratives、ID：[redacted]）。

10.6.2.1.4 死亡

EAP 登録患者 15 例に 22 件の死亡に至った事象が報告された。しかし、HCP によりトフェルセンと関連ありと評価された事象はなかった。死亡に至った事象（5 件以上）を発現した主な SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（基本語：呼吸不全［4 件］、急性呼吸不全［2 件］、呼吸窮迫［1 件］、気管支分泌物貯留［1 件］、低換気［1 件］）であり、次いで「感染症および寄生虫症」（基本語：誤嚥性肺炎［3 件］、敗血症［1 件］、耳下腺炎［1 件］）であった。

10.6.2.1.5 その他の重篤な有害事象

39 例に 56 件の重篤な有害事象が報告された。基本語レベルで最も多く（2 件以上）報告された事象は、誤嚥性肺炎（5 件）、呼吸不全（4 件）、並びに筋萎縮性側索硬化症、歩行障害、急性呼吸不全、心不全、脊髄炎、無菌性髄膜炎、肺塞栓症、及び死亡（各 2 件）であった。8 例に発現した 11 件の有害事象（脊髄炎［2 例］、歩行障害、会話障害、及び姿勢異常［1 例］、無菌性髄膜炎［1 例］、無菌性髄膜炎及び視神経乳頭浮腫［1 例］、腰椎穿刺後症候群［1 例］、神経根障害［1 例］、椎間板炎［1 例］）が、HCP によりトフェルセンと関連あり又は関連があるかもしれないと評価された。すべての重篤な神経学的事象及びトフェルセンと関連ありと評価された重篤な有害事象に関する叙述は、Module 5.3.5.3、ISS Addendum 2023、Appendix 4 に示す。

HCP により関連ありと評価された重篤な有害事象のうち、10.6.2.1.3 項で詳述されていない事象は以下のとおりである。

- 歩行障害、会話障害、及び姿勢異常が 1 例に報告された（ID：[redacted]）。患者は、トフェルセン初回投与日に構語障害及び小脳性運動失調を発現し、トフェルセン投与の翌日には歩行、姿勢、及び発語の悪化が報告された。これらの事象は投与後 24 時間以内に発現し、炎症所見もなく、症状の原因となり得る他の要因も認められなかったことから、HCP はトフェルセンと関連ありと評価した。一方、申請者は、これらの事象が ALS によくみられる症状であること、かつ 20[redacted] 年 [redacted] 月以降に、患者に交絡因子であるの小脳性運動失調症状が ALS 病歴に加わっていたことから、トフェルセンではなく、基礎疾患である ALS に関連している可能性が高いと考えた。2023 年 2 月 28 日時点で、退院後に歩行及び姿勢がさらに悪化しているが、これらの悪化事象との因果関係判定は HCP から報告されなかった。2023 年 2 月 28 日時点で、歩行障害及び姿勢異常は未回復であったが、会話障害は回復した。
- 幻視及び低カリウム血症が 1 例に報告された（ID：[redacted]）。患者は、トフェルセン初回投与の翌日に幻視及び低カリウム血症を発現した。その後の投与では、投与から約 30 時間後に常に一過性の幻視症状がみられたが、生物学的な異常所見は認められず、抗不安薬の投与によって良好な結果が得られた。幻覚は徐々に回復し、その後のトフェルセン投与で低カリウム血症の再発がみられなかったことから、HCP はこれらの事象はトフェルセンとおそらく関係なしと評価し、むしろ不安による症状を示唆していると考えた。申請者も、これらの事象がトフェルセン単回投与後に発現したこと、MRI および EEG も

正常であったこと、24 時間を経ずに幻覚が回復していることから、トフェルセン投与との関連はないと考えた。幻視及び低カリウム血症は共に、患者の基礎疾患が原因である可能性が最も高かった。

- 腰椎穿刺後症候群が 1 例に報告された（ID : [redacted]）。患者は、4 回目のトフェルセン投与の腰椎穿刺後に頭痛を訴えた。頭部 MRI は正常であった。HCP は本事象をトフェルセンと関連ありと評価した（報告された因果関係は possible［関連があるかもしれない］）。一方、申請者は、この事象はトフェルセンではなく、腰椎穿刺と関連ありと考えた。トフェルセン投与はそのまま継続し、事象は翌日に回復した。

10.6.2.1.6 その他の重要な有害事象

トフェルセン投与中止又はプログラム中止に至った有害事象

トフェルセン投与の中止に至った有害事象が 14 例に、21 件報告された。2 例以上から報告されたトフェルセン投与中止に至った有害事象（基本語）は、誤嚥性肺炎、筋萎縮性側索硬化症、急性呼吸不全、及び疾患進行（各 2 例）であった。なお、重篤な脊髄炎 1 件及び非重篤な腰髄神経根障害 1 件はトフェルセン投与中止となった。

EAP は臨床試験ではないため、治療を継続しながらプログラムを中止することはできない。22 件の有害事象に対する措置は unknown（不明）、18 件の有害事象に対する措置は not applicable（該当せず）であった。

トフェルセン投与中断に至った有害事象

トフェルセン投与の一時中断に至った有害事象が 9 例に 11 件報告された。投与中断に至った有害事象は、インフルエンザ（1 例）、椎間板炎（1 例）、誤嚥性肺炎（1 例）、脊髄炎（1 例）、大腿骨骨折及び転倒（1 例）、血小板減少症（1 例）、椎間板突出及び歩行障害（1 例）、深部静脈血栓症（1 例）、並びに肺塞栓症（1 例）であった。上記の血小板減少症は、非重篤な無症候性の血小板減少症（血小板数 72［単位、基準値の報告なし］）であり、HCP はトフェルセンと関連なしと判断した。本事象は、ヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）感染に伴う自己免疫性事象と分類された。プレドニゾロン及び抗生物質を投与し、トフェルセン投与を一時中断した。2023 年 2 月 28 日時点で事象は未回復であるが、トフェルセン投与の再開が予定された。

10.6.2.2 ADR

10.6.2.2.1 非重篤な ADR

CSF 異常

EAP では、2023 年 2 月 28 日時点で、CSF 検査パラメータの変化に関連する有害事象が 7 件報告された（CSF 白血球数増加［2 件］、CSF 蛋白増加［4 件］、髄液細胞増加症［報告用語：CSF inflammatory response（CSF 炎症反応）、1 件］）。いずれも非重篤で、トフェルセンと関連ありと評価された。

疼痛及びその他の非重篤な ADR

2023 年 2 月 28 日のデータカット時点で、トフェルセンの非重篤な ADR プロファイルに該当する有害事象が 18 件報告された（ADR「疼痛」に含まれる背部痛［7 件］、四肢痛［2 件］、及び疼痛［1 件］、並びに関節痛［3 件］、筋肉痛［3 件］、疲労［1 件］、発熱［1 件］）。これらの事象の大部分は HCP により非重篤で、かつトフェルセンと関連なしと評価され、用量は変更なく投与が維持されている。なお、1 例から報告された重篤な背部痛 1 件及び重篤な四肢痛 1 件は、HCP によりトフェルセンと関連なしと評価され、トフェルセン投与への措置は 2023 年 2 月 28 日時点では不明であった。非重篤な筋肉痛 2 件及び背部痛 2 件は、HCP によりトフェルセンと関連ありと評価され、用量は変更なく投与を維持していると報告された。

10.6.2.2.2 重篤な ADR

2023 年 2 月 28 日時点で、以下の重篤な ADR が EAP から報告された。

脊髄炎及び／又は神経根炎

2023 年 2 月 28 日時点で、重篤な有害事象として以下に示す 2 件の脊髄炎及び 1 件の神経根障害が EAP から報告された。

- ID：[redacted]。患者は、初回と 2 回目のトフェルセン投与後に頭痛及び両脚のピリピリ感を訴えた。また、3 回目投与の 2 日後に左脚から左肩にかけてしびれ感を訴えた。画像検査と CSF 検査から脊髄炎の臨床症状・徴候を裏付ける所見が得られた。HCP は、脊髄炎がトフェルセンの既知の副作用であることから、本事象をトフェルセンと関連ありと評価した。トフェルセン投与を一時的に中断し、2023 年 2 月 28 日のデータカット時点で、トフェルセン投与再開の有無や本事象が回復したか否かは不明であった。
- ID：[redacted]。患者は 6 回目のトフェルセン投与の 2 日後に、両脚の脱力感、下肢静止不能感、遠位感覚障害（腕よりも脚の方が顕著）、全身性筋肉痛、及び脱力感を訴えた。CSF 蛋白の増加もみられ、頸椎 MRI では、頸髄及び胸髄に対応する浮腫を伴う部分的な点状の造影増強が認められた。脊髄炎の事象は回復したが、筋持久力低下の後遺症が残り、脱力感は持続（大きく改善してはいるものの）した。トフェルセン投与は中止している。
- ID：[redacted]。患者は直近のトフェルセン投与から 3 日後に両下肢の筋力不足が徐々に悪化したと報告されたが、これは疾患進行によるものと考えられた。患者の運動障害の亜急性悪化が報告された。CSF 検査からは髄液細胞増加症及び髄液蛋白増加がみられた。骨髄 MRI では馬尾及び脊髄円錐部の神経根に著明な造影増強がみられたが、脊髄炎の徴候は確認されなかった。多発性神経根炎（基本語：神経根障害）が疑われ、F 波検査を用いた神経生理学的検査によって確定した。2023 年 2 月 28 日時点で、神経根障害の転帰及び事象発現後にトフェルセン投与への措置は不明であった。

また、EAP に登録されている米国の 6[redacted] 歳女性患者から 1 件の非重篤な腰髄神経根障害が報告された。本事象は、数日以内に回復したと報告され、HCP はトフェルセンと関連ありと評価した。トフェルセン投与は中止された。

無菌性髄膜炎及び頭蓋内圧上昇及び／又は視神経乳頭浮腫

2023 年 2 月 28 日時点で、重篤な有害事象として以下の 3 件の無菌性髄膜炎及び／又は視神経乳頭浮腫が EAP 登録患者 2 例から報告された。

- ID：[redacted]。患者は、3 回目のトフェルセン投与日と投与後に頭痛、両脚の痛み及びピリピリ感を訴えた（ほかに、下肢静止不能及び発熱もみられた）。胸椎・腰椎 MRI に急性所見はみられなかった。CSF 中の総有核細胞数と蛋白量が増加しており、無菌性髄膜炎と診断された。それから約 3 週間後に、眼の奥の圧迫感のため検眼医による検査を受け、両側性視神経乳頭浮腫が明らかになった。腰椎穿刺によって測定した頭蓋内圧は 33 mmHg であった。頭部の MRI 及び磁気共鳴静脈造影は正常であった。トフェルセン投与は継続され、2023 年 2 月 28 日のデータカット時点で無菌性髄膜炎及び視神経乳頭浮腫は未回復であった。
- ID：[redacted]。前々回のトフェルセン投与時に実施した CSF 検査の結果から、リンパ球性の髄液細胞増加症及び髄液蛋白増加が報告された。軽い頭痛以外、患者は無症状であった。FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルは陰性で、造影剤を用いた核磁気共鳴検査は馬尾部の造影増強効果以外に特筆すべき所見はなかった。トフェルセン投与は継続し、2023 年 2 月 28 日のデータカット時点で無菌性髄膜炎は未回復であった。

10.7 市販後データ

トフェルセンは、2023 年 4 月 25 日に迅速承認制度を通じて FDA より承認を取得した。今回のデータカット時点で市販後安全性データは得られていない。

10.8 参考文献

該当なし。

10.9 付録：2023 年 2 月 28 日カットオフの安全性データ

Table 57 Study Drug Exposure – Safety Population (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 and 233AS102 ISS: Study drug exposure - safety population
Page: 1 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Number of dose (<100 mg) received per subject					
1-5	NA	NA	NA	NA	22 (13.3)
6-10	NA	NA	NA	NA	4 (2.4)
11-15	NA	NA	NA	NA	12 (7.2)
16-20	NA	NA	NA	NA	12 (7.2)
21-25	NA	NA	NA	NA	2 (1.2)
Number of dose (100 mg) received per subject					
1-5	6 (8.3)	NA	8 (7.7)	12 (8.2)	12 (7.2)
6-10	66 (91.7)	NA	16 (15.4)	19 (12.9)	19 (11.4)
11-15	0	NA	5 (4.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
16-20	0	NA	6 (5.8)	6 (4.1)	6 (3.6)
21-25	0	NA	9 (8.7)	12 (8.2)	12 (7.2)
26-30	0	NA	8 (7.7)	10 (6.8)	10 (6.0)
31-35	0	NA	11 (10.6)	15 (10.2)	15 (9.0)
36-40	0	NA	9 (8.7)	9 (6.1)	9 (5.4)
41-45	0	NA	15 (14.4)	19 (12.9)	19 (11.4)
46-50	0	NA	15 (14.4)	18 (12.2)	18 (10.8)
51-55	0	NA	2 (1.9)	12 (8.2)	12 (7.2)
56-60	0	NA	0	7 (4.8)	7 (4.2)
61-65	0	NA	0	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.
NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ex-expos.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Study drug exposure - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
n	72	NA	104	147	147
Mean (SD)	7.4 (1.25)		28.2 (15.54)	30.9 (17.03)	30.9 (17.03)
Median	8.0		31.0	33.0	33.0
Q1, Q3	7.0, 8.0		13.5, 42.0	14.0, 46.0	14.0, 46.0
Min, Max	3, 8		2, 52	2, 61	2, 61
Total daily dose received per subject (mg)					
n	72	36	104	147	166
Mean (SD)	4.0 (0.47)	0.0 (0.00)	3.6 (0.81)	3.7 (0.98)	3.1 (1.14)
Median	4.1	0.0	3.6	3.6	3.4
Q1, Q3	4.0, 4.1	0.0, 0.0	3.4, 3.7	3.4, 3.8	2.7, 3.7
Min, Max	2, 5	0, 0	1, 8	1, 11	0, 8
Cumulative dose received (mg)					
n	72	36	104	147	166
Mean (SD)	743.1 (125.40)	0.0 (0.00)	2817.3 (1553.98)	3094.6 (1703.05)	2861.1 (1939.29)
Median	800.0	0.0	3100.0	3300.0	3100.0
Q1, Q3	700.0, 800.0	0.0, 0.0	1350.0, 4200.0	1400.0, 4600.0	900.0, 4500.0
Min, Max	300, 800	0, 0	200, 5200	200, 6100	10, 6460

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.
NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ex-expos.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Study drug exposure - safety population

Page: 3 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Longest Uninterrupted Duration of Exposure (weeks)					
<=12	5 (6.9)	36 (100.0)	6 (5.8)	7 (4.8)	21 (12.7)
>12 to 24	20 (27.8)	0	11 (10.6)	15 (10.2)	19 (11.4)
>24 to 36	47 (65.3)	0	12 (11.5)	14 (9.5)	14 (8.4)
>36 to 48	0	0	3 (2.9)	4 (2.7)	5 (3.0)
>48 to 60	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
>60 to 72	0	0	5 (4.8)	6 (4.1)	6 (3.6)
>72 to 84	0	0	3 (2.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
>84 to 96	0	0	10 (9.6)	11 (7.5)	11 (6.6)
>96 to 108	0	0	8 (7.7)	10 (6.8)	10 (6.0)
>108 to 120	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
>120 to 132	0	0	5 (4.8)	5 (3.4)	5 (3.0)
>132 to 144	0	0	7 (6.7)	8 (5.4)	8 (4.8)
>144 to 156	0	0	14 (13.5)	15 (10.2)	15 (9.0)
>156 to 168	0	0	13 (12.5)	14 (9.5)	14 (8.4)
>168 to 180	0	0	4 (3.8)	5 (3.4)	5 (3.0)
>180 to 192	0	0	0	6 (4.1)	6 (3.6)
>192 to 204	0	0	0	3 (2.0)	3 (1.8)
>204 to 216	0	0	0	4 (2.7)	4 (2.4)
>216 to 228	0	0	0	13 (8.8)	13 (7.8)

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.

NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.

Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ex-expos.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Study drug exposure - safety population

Page: 4 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Total Duration of Exposure (weeks)					
<=12	2 (2.8)	0	4 (3.8)	4 (2.7)	13 (7.8)
>12 to 24	5 (6.9)	1 (2.8)	7 (6.7)	9 (6.1)	12 (7.2)
>24 to 36	65 (90.3)	35 (97.2)	9 (8.7)	11 (7.5)	14 (8.4)
>36 to 48	0	0	4 (3.8)	7 (4.8)	8 (4.8)
>48 to 60	0	0	2 (1.9)	3 (2.0)	2 (1.2)
>60 to 72	0	0	3 (2.9)	3 (2.0)	4 (2.4)
>72 to 84	0	0	3 (2.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
>84 to 96	0	0	7 (6.7)	7 (4.8)	8 (4.8)
>96 to 108	0	0	6 (5.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
>108 to 120	0	0	3 (2.9)	7 (4.8)	3 (1.8)
>120 to 132	0	0	8 (7.7)	8 (5.4)	9 (5.4)
>132 to 144	0	0	3 (2.9)	3 (2.0)	4 (2.4)
>144 to 156	0	0	7 (6.7)	8 (5.4)	7 (4.2)
>156 to 168	0	0	9 (8.7)	9 (6.1)	10 (6.0)
>168 to 180	0	0	7 (6.7)	8 (5.4)	8 (4.8)
>180 to 192	0	0	14 (13.5)	16 (10.9)	17 (10.2)
>192 to 204	0	0	7 (6.7)	11 (7.5)	9 (5.4)
>204 to 216	0	0	1 (1.0)	8 (5.4)	5 (3.0)

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.

NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.

Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ex-expos.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Study drug exposure - safety population

Page: 5 of 5

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Total Duration of Exposure (weeks)					
>216 to 228	0	0	0	12 (8.2)	3 (1.8)
>228 to 240	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
>240 to 252	0	0	0	2 (1.4)	4 (2.4)
>252 to 264	0	0	0	0	1 (0.6)
>264 to 276	0	0	0	0	4 (2.4)
>276 to 288	0	0	0	0	5 (3.0)
>288 to 300	0	0	0	0	3 (1.8)
>300 to 312	0	0	0	0	1 (0.6)
>312 to 324	0	0	0	0	1 (0.6)
>=24	65 (90.3)	35 (97.2)	93 (89.4)	135 (91.8)	142 (85.5)
>=52	0	0	80 (76.9)	116 (78.9)	119 (71.7)
>=76	0	0	74 (71.2)	109 (74.1)	112 (67.5)
>=104	0	0	61 (58.7)	95 (64.6)	97 (58.4)
Total Duration of Exposure (weeks)					
n	72	36	104	147	166
Mean (SD)	27.1 (4.16)	27.9 (2.33)	115.9 (62.48)	130.7 (69.58)	128.3 (85.20)
Median	28.1	28.1	125.6	148.4	131.7
Q1, Q3	27.9, 28.3	28.0, 28.3	59.4, 172.4	70.9, 189.0	40.1, 188.0
Min, Max	8, 34	17, 33	4, 205	4, 245	4, 316

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.

NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.

Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ex-expos.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

Table 58 Overall Summary of Adverse Events – Safety Population (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 and 233AS102 ISS: Overall summary of adverse events - safety population

Page: 1 of 1

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Number of subjects with treatment emergent event					
Any event	69 (95.8)	34 (94.4)	103 (99.0)	146 (99.3)	164 (98.8)
CTCAE grade (a)					
Grade 1: mild	25 (34.7)	15 (41.7)	12 (11.5)	17 (11.6)	25 (15.1)
Grade 2: moderate	32 (44.4)	15 (41.7)	43 (41.3)	64 (43.5)	68 (41.0)
Grade 3: severe or medically significant	10 (13.9)	4 (11.1)	25 (24.0)	36 (24.5)	39 (23.5)
Grade 4: life-threatening	1 (1.4)	0	5 (4.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
Grade 5: death related	1 (1.4)	0	18 (17.3)	22 (15.0)	25 (15.1)
Related event (b)	28 (38.9)	2 (5.6)	66 (63.5)	98 (66.7)	105 (63.3)
Events related to lumbar puncture (c)	58 (80.6)	29 (80.6)	87 (83.7)	126 (85.7)	143 (86.1)
Serious event	13 (18.1)	5 (13.9)	48 (46.2)	65 (44.2)	71 (42.8)
Related serious event	4 (5.6)	0	7 (6.7)	10 (6.8)	11 (6.6)
Events leading to drug withdrawal	4 (5.6)	0	23 (22.1)	30 (20.4)	31 (18.7)
Events leading to study withdrawal	3 (4.2)	0	22 (21.2)	28 (19.0)	31 (18.7)
Events leading to drug interruption	3 (4.2)	0	22 (21.2)	28 (19.0)	30 (18.1)
Events leading to hospitalization	13 (18.1)	4 (11.1)	41 (39.4)	55 (37.4)	55 (33.1)
Number of subjects who died	1 (1.4)	0	18 (17.3)	22 (15.0)	25 (15.1)

NOTE 1: A subject can appear in more than one category.
(a) Each subject counted once at maximum CTCAE grade.
(b) Related as assessed by the investigator.
(c) Related to lumbar puncture as assessed by the investigator.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-summary.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 22MAY2023

Table 59 Adverse Events That Led to Death by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 and 233AS102 ISS: Adverse events that led to death by system organ class and preferred term - safety population
Page: 1 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Number of subjects with events that led to death	1 (1.4)	0	18 (17.3)	22 (15.0)	25 (15.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	12 (11.5)	14 (9.5)	15 (9.0)
呼吸不全	0	0	10 (9.6)	12 (8.2)	13 (7.8)
呼吸停止	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
心臓障害	1 (1.4)	0	3 (2.9)	3 (2.0)	4 (2.4)
心停止	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
うっ血性心不全	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
心肺停止	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
心血管障害	0	0	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	3 (1.8)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.2)
肺敗血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
敗血症性ショック	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
神経系障害	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
突然死	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-dth.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 22MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Adverse events that led to death by system organ class and preferred term - safety population

Page: 2 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
外科および内科処置	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
安楽死	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-dth.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 22MAY2023

Table 60 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population
Page: 1 of 6

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Number of subjects with any serious event	13 (18.1)	5 (13.9)	48 (46.2)	65 (44.2)	71 (42.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.9)	4 (11.1)	25 (24.0)	32 (21.8)	36 (21.7)
呼吸不全	1 (1.4)	0	13 (12.5)	18 (12.2)	20 (12.0)
急性呼吸不全	1 (1.4)	0	6 (5.8)	6 (4.1)	7 (4.2)
肺塞栓症	3 (4.2)	1 (2.8)	6 (5.8)	6 (4.1)	7 (4.2)
誤嚥性肺臓炎	2 (2.8)	0	3 (2.9)	4 (2.7)	4 (2.4)
誤嚥	1 (1.4)	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
慢性呼吸不全	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
呼吸困難	0	2 (5.6)	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.2)
呼吸停止	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
呼吸窮迫	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.2)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
低酸素症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
気胸	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
無気肺	0	1 (2.8)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (2.8)	0	20 (19.2)	24 (16.3)	25 (15.1)
誤嚥性肺炎	1 (1.4)	0	11 (10.6)	12 (8.2)	13 (7.8)
COVID-19	0	0	3 (2.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
肺炎	0	0	3 (2.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
敗血症性ショック	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-ser.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 22MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population
Page: 2 of 6

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
尿路感染	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
COVID-19 肺炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
H1N1 インフルエンザ	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
無菌性髄膜炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
細菌性肺炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
シュードモナス性肺炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
肺敗血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
腎盂腎炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
気道感染	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
敗血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
レンサ球菌性菌血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
胃腸障害	1 (1.4)	0	8 (7.7)	14 (9.5)	14 (8.4)
嚥下障害	0	0	4 (3.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
糞塊	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
腹痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
便秘	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
胃穿孔	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
穿孔性胃潰瘍	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
胃炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
膵炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
神経系障害	3 (4.2)	0	8 (7.7)	13 (8.8)	14 (8.4)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-ser.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 22MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population
Page: 3 of 6

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
頭蓋内圧上昇	0	0	2 (1.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
頭痛	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
脳症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
意識消失	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
腰髄神経根障害	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
片頭痛	0	0	0	0	1 (0.6)
横断性脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
神経サルコイドーシス	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
神経根障害	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
声帯麻痺	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.8)	0	4 (3.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
転倒	0	0	1 (1.0)	4 (2.7)	4 (2.4)
足関節部骨折	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
腓骨骨折	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
頭部損傷	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
腰椎骨折	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
化学性髄膜炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
頭蓋骨骨折	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
ストーマ部疼痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
心臓障害	1 (1.4)	0	4 (3.8)	5 (3.4)	6 (3.6)
心肺停止	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.2)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-ser.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 22MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population

Page: 4 of 6

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
心停止	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
うっ血性心不全	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
心血管障害	0	0	0	0	1 (0.6)
心筋心膜炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.2)	0	4 (3.8)	4 (2.7)	4 (2.4)
低体温	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
セルフケア障害	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
医療機器関連呼吸器合併症	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
突然死	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	0	3 (2.9)	4 (2.7)	4 (2.4)
腎結石症	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
尿路結石	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
尿管結石症	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (1.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
背部痛	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
椎間板突出	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
筋力低下	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-ser.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 22MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population
Page: 5 of 6

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
胆管結石	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
胆嚢炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
臨床検査	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.2)
CSF 蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.6)
CSF 白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.6)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
外科および内科処置	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
安楽死	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
胃瘻造設術	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
眼障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
精神障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
不安	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
血管障害	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
深部静脈血栓症	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-ser.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 22MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
代謝および栄養障害	0	1 (2.8)	0	0	0
脱水	0	1 (2.8)	0	0	0

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-ser.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 22MAY2023

Table 61 Related Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 and 233AS102 ISS: Related serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population
Page: 1 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Number of subjects with any related serious event	4 (5.6)	0	7 (6.7)	10 (6.8)	11 (6.6)
神経系障害	2 (2.8)	0	5 (4.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
頭蓋内圧上昇	0	0	2 (1.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
頭痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
腰髄神経根障害	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
横断性脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
神経根障害	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0	2 (1.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
無菌性髄膜炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
眼障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
胃腸障害	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
胃炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
膵炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
化学性髄膜炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-relser.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 22MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Related serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population

Page: 2 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
臨床検査	0	0	0	0	1 (0.6)
CSF 蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.6)
CSF 白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-relser.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 22MAY2023

Table 62 Hematology Shift From Baseline - Safety Population (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Shift to low (a)					
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (g/L)	3/71 (4.2)	2/36 (5.6)	19/103 (18.4)	23/146 (15.8)	24/165 (14.5)
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg)	0/72	1/35 (2.9)	4/104 (3.8)	6/147 (4.1)	6/166 (3.6)
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL)	0/72	1/35 (2.9)	4/104 (3.8)	5/147 (3.4)	5/166 (3.0)
Erythrocytes (10^12/L)	1/69 (1.4)	5/36 (13.9)	8/101 (7.9)	13/142 (9.2)	15/162 (9.3)
Hematocrit (%)	3/68 (4.4)	4/33 (12.1)	19/100 (19.0)	26/136 (19.1)	27/156 (17.3)
Hemoglobin (g/L)	1/69 (1.4)	3/33 (9.1)	17/101 (16.8)	22/139 (15.8)	25/160 (15.6)
Leukocytes (10^9/L)	5/69 (7.2)	3/34 (8.8)	13/101 (12.9)	21/143 (14.7)	23/163 (14.1)
Lymphocytes (10^9/L)	8/69 (11.6)	5/32 (15.6)	31/100 (31.0)	46/142 (32.4)	49/162 (30.2)
Lymphocytes/Leukocytes (%)	10/66 (15.2)	6/34 (17.6)	40/98 (40.8)	55/138 (39.9)	60/156 (38.5)
Monocytes (10^9/L)	3/71 (4.2)	3/36 (8.3)	18/103 (17.5)	26/146 (17.8)	30/161 (18.6)
Monocytes/Leukocytes (%)	5/71 (7.0)	1/36 (2.8)	25/103 (24.3)	36/146 (24.7)	40/160 (25.0)
Neutrophils by Calculation (10^9/L)	0/0	0/0	13/94 (13.8)	19/135 (14.1)	20/140 (14.3)
Neutrophils by Electronic Cell Counter (10^9/L)	7/71 (9.9)	2/35 (5.7)	17/103 (16.5)	23/146 (15.8)	25/165 (15.2)
Neutrophils/Leukocytes (%)	3/71 (4.2)	0/36	7/103 (6.8)	11/146 (7.5)	11/165 (6.7)
Platelets (10^9/L)	3/71 (4.2)	1/36 (2.8)	4/103 (3.9)	6/145 (4.1)	10/163 (6.1)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-lb-shift.sas:t-lb-shift-he.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Shift to high (b)					
Basophils (10^9/L)	2/72 (2.8)	0/36	2/104 (1.9)	3/147 (2.0)	3/166 (1.8)
Basophils/Leukocytes (%)	0/72	0/36	1/104 (1.0)	2/147 (1.4)	2/166 (1.2)
Blasts (10^9/L)	0/0	0/0	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
Blasts/Leukocytes (%)	0/0	0/0	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
Eosinophils (10^9/L)	2/71 (2.8)	1/36 (2.8)	12/103 (11.7)	25/145 (17.2)	27/165 (16.4)
Eosinophils/Leukocytes (%)	15/71 (21.1)	4/35 (11.4)	33/103 (32.0)	53/143 (37.1)	57/164 (34.8)
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL)	6/63 (9.5)	4/31 (12.9)	24/92 (26.1)	32/133 (24.1)	36/152 (23.7)
Erythrocytes (10^12/L)	0/72	2/36 (5.6)	2/104 (1.9)	2/147 (1.4)	3/166 (1.8)
Erythrocytes Distribution Width (%)	18/60 (30.0)	8/30 (26.7)	63/90 (70.0)	87/124 (70.2)	98/142 (69.0)
Hematocrit (%)	2/71 (2.8)	4/36 (11.1)	14/103 (13.6)	19/146 (13.0)	21/164 (12.8)
Hemoglobin (g/L)	1/72 (1.4)	2/36 (5.6)	1/104 (1.0)	1/146 (0.7)	2/165 (1.2)
Leukocytes (10^9/L)	2/70 (2.9)	1/36 (2.8)	12/102 (11.8)	16/144 (11.1)	17/161 (10.6)
Lymphocytes (10^9/L)	1/71 (1.4)	1/36 (2.8)	5/103 (4.9)	10/145 (6.9)	10/163 (6.1)
Lymphocytes Atypical/Leukocytes (%)	1/1 (100.0)	0/0	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)
Lymphocytes/Leukocytes (%)	1/71 (1.4)	0/36	6/103 (5.8)	10/146 (6.8)	11/165 (6.7)
Metamyelocytes (10^9/L)	0/0	0/0	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
Metamyelocytes/Leukocytes (%)	0/0	0/0	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
Monocytes (10^9/L)	4/70 (5.7)	0/36	9/102 (8.8)	13/144 (9.0)	15/163 (9.2)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-lb-shift.sas:t-lb-shift-he.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Hematology shift from baseline - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Shift to high (b)					
Monocytes/Leukocytes (%)	3/71 (4.2)	1/35 (2.9)	11/103 (10.7)	14/146 (9.6)	14/164 (8.5)
Myelocytes (10^9/L)	0/0	0/0	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)
Myelocytes/Leukocytes (%)	0/0	0/0	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)
Neutrophils by Calculation (10^9/L)	0/0	0/0	19/93 (20.4)	27/133 (20.3)	31/139 (22.3)
Neutrophils by Electronic Cell Counter (10^9/L)	4/70 (5.7)	4/36 (11.1)	21/102 (20.6)	28/143 (19.6)	32/160 (20.0)
Neutrophils/Leukocytes (%)	8/69 (11.6)	6/35 (17.1)	47/101 (46.5)	64/142 (45.1)	68/158 (43.0)
Platelets (10^9/L)	0/71	0/36	4/103 (3.9)	6/146 (4.1)	6/164 (3.7)
Prolymphocytes (10^9/L)	0/0	0/0	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
Prolymphocytes/Leukocytes (%)	0/0	0/0	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-lb-shift.sas:t-lb-shift-he.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

Table 63 Blood Chemistry Shift From Baseline - Safety Population (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Shift to low (a)					
Albumin (g/L)	1/72 (1.4)	0/36	1/104 (1.0)	2/147 (1.4)	2/166 (1.2)
Alkaline Phosphatase (ukat/L)	2/67 (3.0)	0/35	4/99 (4.0)	6/140 (4.3)	7/158 (4.4)
Bicarbonate (mmol/L)	5/71 (7.0)	2/36 (5.6)	21/103 (20.4)	32/144 (22.2)	37/164 (22.6)
Calcium (mmol/L)	2/72 (2.8)	2/36 (5.6)	7/104 (6.7)	8/146 (5.5)	9/165 (5.5)
Chloride (mmol/L)	10/70 (14.3)	4/35 (11.4)	25/100 (25.0)	35/140 (25.0)	39/157 (24.8)
Creatinine (umol/L)	31/50 (62.0)	11/26 (42.3)	56/76 (73.7)	70/100 (70.0)	75/113 (66.4)
Gamma Glutamyl Transferase (ukat/L)	1/72 (1.4)	0/36	1/104 (1.0)	1/147 (0.7)	2/166 (1.2)
Glucose (mmol/L)	12/67 (17.9)	4/33 (12.1)	22/98 (22.4)	39/139 (28.1)	43/153 (28.1)
Phosphate (mmol/L)	6/70 (8.6)	2/35 (5.7)	12/102 (11.8)	21/145 (14.5)	20/162 (12.3)
Potassium (mmol/L)	0/72	0/36	3/104 (2.9)	5/147 (3.4)	5/166 (3.0)
Protein (g/L)	3/72 (4.2)	1/35 (2.9)	11/104 (10.6)	17/147 (11.6)	20/165 (12.1)
Sodium (mmol/L)	4/71 (5.6)	5/36 (13.9)	17/102 (16.7)	29/145 (20.0)	29/163 (17.8)
Urate (umol/L)	4/71 (5.6)	1/34 (2.9)	9/103 (8.7)	15/145 (10.3)	17/164 (10.4)
Urea Nitrogen (mmol/L)	1/72 (1.4)	1/36 (2.8)	5/103 (4.9)	11/145 (7.6)	12/165 (7.3)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-lb-shift.sas:t-lb-shift-bc.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Blood chemistry shift from baseline - safety population

Page: 2 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Shift to high (b)					
Alanine Aminotransferase (ukat/L)	16/46 (34.8)	11/25 (44.0)	43/75 (57.3)	61/108 (56.5)	67/121 (55.4)
Albumin (g/L)	6/72 (8.3)	1/35 (2.9)	12/104 (11.5)	14/147 (9.5)	15/166 (9.0)
Alkaline Phosphatase (ukat/L)	5/70 (7.1)	1/36 (2.8)	18/102 (17.6)	29/145 (20.0)	32/163 (19.6)
Aspartate Aminotransferase (ukat/L)	17/56 (30.4)	7/32 (21.9)	36/87 (41.4)	51/124 (41.1)	55/137 (40.1)
Bicarbonate (mmol/L)	5/71 (7.0)	1/36 (2.8)	18/103 (17.5)	22/145 (15.2)	24/164 (14.6)
Bilirubin (umol/L)	0/70	0/36	1/102 (1.0)	3/144 (2.1)	5/162 (3.1)
Calcium (mmol/L)	4/71 (5.6)	1/34 (2.9)	16/103 (15.5)	22/145 (15.2)	25/164 (15.2)
Chloride (mmol/L)	1/72 (1.4)	0/36	2/104 (1.9)	2/147 (1.4)	4/166 (2.4)
Creatinine (umol/L)	1/69 (1.4)	2/34 (5.9)	8/101 (7.9)	11/144 (7.6)	12/163 (7.4)
Direct Bilirubin (umol/L)	1/71 (1.4)	0/36	3/103 (2.9)	5/144 (3.5)	7/164 (4.3)
Gamma Glutamyl Transferase (ukat/L)	8/64 (12.5)	2/34 (5.9)	10/96 (10.4)	17/138 (12.3)	16/153 (10.5)
Glucose (mmol/L)	26/52 (50.0)	15/26 (57.7)	67/81 (82.7)	91/113 (80.5)	104/134 (77.6)
Phosphate (mmol/L)	5/69 (7.2)	8/34 (23.5)	25/100 (25.0)	37/142 (26.1)	42/160 (26.3)
Potassium (mmol/L)	0/71	1/36 (2.8)	7/103 (6.8)	10/146 (6.8)	10/164 (6.1)
Protein (g/L)	2/70 (2.9)	0/36	11/102 (10.8)	14/145 (9.7)	14/164 (8.5)
Sodium (mmol/L)	0/72	0/36	1/104 (1.0)	2/147 (1.4)	3/166 (1.8)
Urate (umol/L)	11/65 (16.9)	5/30 (16.7)	35/97 (36.1)	41/132 (31.1)	48/149 (32.2)
Urea Nitrogen (mmol/L)	16/68 (23.5)	9/32 (28.1)	40/100 (40.0)	56/139 (40.3)	59/156 (37.8)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).

(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.

(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.

Source: biib067/iss/iss-bla4/t-lb-shift.sas:t-lb-shift-bc.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

Table 64 Coagulation Shift From Baseline - Safety Population (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 and 233AS102 ISS: Coagulation shift from baseline - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Shift to low (a)					
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	0/72	0/36	1/104 (1.0)	3/147 (2.0)	3/155 (1.9)
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	0/71	0/36	1/103 (1.0)	1/146 (0.7)	1/154 (0.6)
Prothrombin Time (sec)	0/71	0/36	1/103 (1.0)	1/146 (0.7)	2/154 (1.3)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-lb-shift.sas:t-lb-shift-coag.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Coagulation shift from baseline - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Shift to high (b)					
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	13/67 (19.4)	10/35 (28.6)	57/97 (58.8)	75/139 (54.0)	80/145 (55.2)
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	20/64 (31.3)	6/31 (19.4)	46/96 (47.9)	67/137 (48.9)	72/146 (49.3)
Prothrombin Time (sec)	28/56 (50.0)	14/27 (51.9)	67/88 (76.1)	94/126 (74.6)	97/133 (72.9)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-lb-shift.sas:t-lb-shift-coag.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

Table 65 CSF Parameter Shift From Baseline - Safety Population (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 and 233AS102 ISS: CSF parameter shift from baseline - safety population

Page: 1 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Shift to low (a)					
Glucose (mmol/L)	3/69 (4.3)	3/34 (8.8)	14/103 (13.6)	19/142 (13.4)	30/164 (18.3)
Protein (mg/L)	1/72 (1.4)	1/36 (2.8)	3/104 (2.9)	5/147 (3.4)	6/165 (3.6)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-lb-shift.sas:t-lb-shift-csf.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: CSF parameter shift from baseline - safety population

Page: 2 of 2

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166)
Shift to high (b)					
Erythrocytes (10^6/L)	39/49 (79.6)	18/24 (75.0)	73/89 (82.0)	99/116 (85.3)	113/141 (80.1)
Glucose (mmol/L)	15/60 (25.0)	6/29 (20.7)	33/94 (35.1)	52/131 (39.7)	58/152 (38.2)
Leukocytes (10^6/L)	54/69 (78.3)	9/36 (25.0)	92/103 (89.3)	118/130 (90.8)	141/163 (86.5)
Protein (mg/L)	31/46 (67.4)	6/20 (30.0)	81/92 (88.0)	106/117 (90.6)	124/140 (88.6)

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-lb-shift.sas:t-lb-shift-csf.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 24MAY2023

Table 66 Study Drug Exposure - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Study drug exposure - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 3

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of dose (100 mg) received per subject	
1-5	0
6-10	0
11-15	0
16-20	1
21-25	0
26-30	1
31-35	1
36-40	3
41-45	1
n	7
Median	37.0
Min, Max	16, 45

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.
NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.
Source: biib067/japan/ia4/t-exp-jpn.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 12JAN2024

233AS101 Part C and 233AS102: Study drug exposure - safety population/Japan subgroup
Page: 2 of 3

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Total daily dose received per subject (mg)	
n	7
Median	3.6
Min, Max	2, 4
Cumulative dose received (mg)	
n	7
Median	3700.0
Min, Max	1600, 4500
Longest Uninterrupted Duration of Exposure (weeks)	
<=12	0
>12 to 24	0
>24 to 36	1
>36 to 48	0
>48 to 60	0
>60 to 72	0
>72 to 84	0
>84 to 96	0
>96 to 108	2
>108 to 120	0
>120 to 132	0
>132 to 144	0
>144 to 156	4

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.
NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.
Source: biib067/japan/ia4/t-exp-jpn.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 12JAN2024

233AS101 Part C and 233AS102: Study drug exposure - safety population/Japan subgroup
Page: 3 of 3

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Total Duration of Exposure (weeks)	
<=12	0
>12 to 24	0
>24 to 36	0
>36 to 48	0
>48 to 60	0
>60 to 72	0
>72 to 84	0
>84 to 96	0
>96 to 108	2
>108 to 120	0
>120 to 132	0
>132 to 144	0
>144 to 156	3
>156 to 168	0
>168 to 180	1
>180 to 192	1
Total Duration of Exposure (weeks)	
n	7
Median	152.0
Min, Max	98, 183

NOTE 1: Duration of exposure (in weeks) = ((last date) - (date of first dose) + 1)/7. Missed doses are ignored, and last date stands for the last available visit date subjects stayed in each of 101 Parts A, B and C, and the earliest date between last available date and interim cutoff date for 102. All gaps between 233AS101 EOS visit and 233AS102 screening visit are removed in this calculation.
NOTE 2: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each pooled group.
Source: biib067/japan/ia4/t-exp-jpn.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 12JAN2024

Table 67 Overall Summary of Adverse Events - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Overall summary of adverse events - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with treatment emergent event	
Any event	7
CTCAE grade (a)	
Grade 1: mild	4
Grade 2: moderate	2
Grade 3: severe or medically significant	1
Grade 4: life-threatening	0
Grade 5: death related	0
Related event (b)	5
Events related to lumbar puncture (c)	6
Serious event	2
Related serious event	0
Events leading to drug withdrawal	1
Events leading to study withdrawal	0
Events leading to drug interruption	1
Events leading to hospitalization	2
Number of subjects who died	0

NOTE 1: A subject can appear in more than one category.
(a) Each subject counted once at maximum CTCAE grade.
(b) Related as assessed by the investigator.
(c) Related to lumbar puncture as assessed by the investigator.
Source: biib067/japan/ia4/t-ae-summary-iss.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

Table 68 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 3

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with any event	7
一般・全身障害および投与部位の状態	7
発熱	7
疲労	2
不快感	1
倦怠感	1
感染症および寄生虫症	6
上咽頭炎	3
足部白癬	2
COVID-19	1
毛包炎	1
帯状疱疹	1
無菌性髄膜炎	1
腎盂腎炎	1
敗血症性ショック	1
COVID-19の疑い	1
胃腸障害	5
上腹部痛	3
悪心	3
便秘	1
齲歯	1
下痢	1
痔核	1
口内炎	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
Source: biib067/japan/ia4/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-desc.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety population/Japan subgroup
Page: 2 of 3

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
臨床検査	5
CSF蛋白増加	3
血中アルカリホスファターゼ増加	1
CSF白血球数増加	1
凝固検査異常	1
筋骨格系および結合組織障害	5
背部痛	5
頚部痛	2
筋骨格痛	1
四肢痛	1
神経系障害	5
頭痛	5
浮動性めまい	2
髄液細胞増加症	2
異常感覚	1
感覚鈍麻	1
神経痛	1
神経根障害	1
感覚障害	1
傷害、中毒および処置合併症	4
転倒	2
凍瘡	1
挫傷	1
靭帯捻挫	1
腰椎穿刺後症候群	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
Source: biib067/japan/ia4/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-desc.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events by system organ class and preferred term sorted by decreasing frequency - safety population/Japan subgroup
Page: 3 of 3

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
処置による疼痛	1
皮膚および皮下組織障害	3
ざ瘡	1
皮膚乾燥	1
手皮膚炎	1
蕁麻疹	1
眼障害	2
複視	2
肝胆道系障害	2
脂肪肝	2
免疫系障害	2
免疫反応	1
季節性アレルギー	1
腎および尿路障害	2
尿路結石	1
頻尿	1
血液およびリンパ系障害	1
鉄欠乏性貧血	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1
子宮平滑筋腫	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
Source: biib067/japan/ia4/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-desc.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

Table 69 Related Adverse Events to Tofersen by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Related adverse events by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 2

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with any related event	5
臨床検査	4
CSF蛋白増加	3
血中アルカリホスファターゼ増加	1
CSF白血球数増加	1
神経系障害	4
頭痛	3
髄液細胞増加症	2
浮動性めまい	1
異常感覚	1
感覚鈍麻	1
神経根障害	1
感覚障害	1
筋骨格系および結合組織障害	3
背部痛	2
筋骨格痛	1
四肢痛	1
眼障害	2
複視	2
一般・全身障害および投与部位の状態	2
発熱	2

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/japan/ia4/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-rel.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

233AS101 Part C and 233AS102: Related adverse events by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 2 of 2

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
胃腸障害	1
悪心	1
感染症および寄生虫症	1
無菌性髄膜炎	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/japan/ia4/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-rel.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

Table 70 Related Adverse Events to Lumbar Puncture by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events related to lumbar puncture by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with events related to lumbar puncture	6
筋骨格系および結合組織障害	5
背部痛	5
神経系障害	5
頭痛	4
浮動性めまい	1
異常感覚	1
神経痛	1
胃腸障害	2
悪心	2
傷害、中毒および処置合併症	2
腰椎穿刺後症候群	1
処置による疼痛	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to lumbar puncture per investigator assessment.
Source: biib067/japan/ia4/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-rellum.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

Table 71 Adverse Events that Led to Drug Interrupted by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events that led to drug interrupted by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup

Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with any event that led to drug interrupted	1
感染症および寄生虫症	1
腎盂腎炎	1
敗血症性ショック	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/japan/ia4/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-disit.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

Table 72 Adverse Events that Led to Hospitalization by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse events that led to hospitalization by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with events that led to hospitalization	2
感染症および寄生虫症	1
腎盂腎炎	1
敗血症性ショック	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1
子宮平滑筋腫	1
腎および尿路障害	1
尿路結石	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/japan/ia4/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-hosp.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

Table 73 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Number of subjects with any serious event	2
感染症および寄生虫症	1
腎盂腎炎	1
敗血症性ショック	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1
子宮平滑筋腫	1
腎および尿路障害	1
尿路結石	1

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/japan/ia4/t-ae-socpt-iss.sas:t-ae-socpt-iss-ser.rtf Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

Table 74 Adverse Reactions for Pooled Group CL - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Adverse reactions for pooled group CL- safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

ADRs (PTs)	Frequency of ADRs n/N (%)	Frequency Category (a)	Severity	Severity n/N (%)
疼痛	5/7 (71.4)	Very common	Mild	5/7 (71.4)
疲労	2/7 (28.6)	Very common	Mild	2/7 (28.6)
関節痛	0/7			0/7
筋肉痛	0/7			0/7
CSF白血球数増加	3/7 (42.9)	Very common	Mild	3/7 (42.9)
CSF蛋白増加	3/7 (42.9)	Very common	Mild	3/7 (42.9)
発熱	7/7 (100.0)	Very common	Mild	6/7 (85.7)
筋骨格硬直	0/7			0/7
神経痛	1/7 (14.3)	Very common	Mild	1/7 (14.3)
脊髄炎	0/7			0/7
神経根炎	1/7 (14.3)	Very common	Mild	1/7 (14.3)
無菌性髄膜炎	1/7 (14.3)	Very common	Mild	1/7 (14.3)
視神経乳頭浮腫	0/7			0/7

NOTE 1: Myelitis includes preferred term of myelitis, myelitis transverse and neurosarcoidosis. Radiculitis includes preferred term of radiculopathy and lumbar radiculopathy. Aseptic meningitis includes preferred term of meningitis chemical, meningitis aseptic. Papilledema includes preferred term of papilloedema and intracranial pressure increased.
NOTE 2: Pain includes preferred term of pain, back pain, and pain in extremity.
NOTE 3: CSF white blood cell increased includes preferred term of CSF white blood cell count increased and Pleocytosis.
NOTE 4: The most conservative approach (least severe) is used to report severity for each preferred term.
NOTE 5: Only adverse events with the specified preferred terms and treatment-emergent to tofersen 100 mg are included in this table.
(a) Frequency categories are defined as follows: Very common (>=1/10); Common (>=1/100 to <1/10); Uncommon (>=1/1,000 to <1/100); Rare (>=1/10,000 to <1/1,000); Very Rare (<1/10,000).
Abbreviation: ADR = adverse drug reaction; n = number of subjects who experienced the ADR; N = total number of subjects in CL group; PT = preferred term.
Source: biib067/japan/ia4/t-ae-adhoc-adr.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 10JAN2024

Table 75 CSF Parameter Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: CSF parameter shift from baseline - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Shift to low (a)	
Glucose (mmol/L)	2/7
Shift to high (b)	
Erythrocytes (10^6/L)	5/6
Glucose (mmol/L)	1/7
Leukocytes (10^6/L)	7/7
Protein (mg/L)	6/6

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
NOTE 3: All available results for both tubes are used for the shift table.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/ia4/t-lb-csf-shift-ol.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

Table 76 Hematology Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Hematology shift from baseline - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Shift to low (a)	
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (g/L)	3/7
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg)	3/7
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL)	3/7
Hematocrit (%)	3/6
Hemoglobin (g/L)	3/6
Leukocytes (10^9/L)	3/7
Lymphocytes (10^9/L)	3/7
Lymphocytes/Leukocytes (%)	1/7
Neutrophils by Calculation (10^9/L)	1/7
Neutrophils by Electronic Cell Counter (10^9/L)	2/7
Shift to high (b)	
Eosinophils/Leukocytes (%)	1/7
Erythrocytes Distribution Width (%)	4/5
Monocytes/Leukocytes (%)	1/7

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk (percentage).
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/ia4/t-lb-he-shift-ol.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024

Table 77 Blood Chemistry Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Blood chemistry shift from baseline - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Shift to low (a)	
Alkaline Phosphatase (ukat/L)	1/6
Bicarbonate (mmol/L)	4/7
Creatinine (umol/L)	4/4
Phosphate (mmol/L)	1/6
Sodium (mmol/L)	1/7
Urea Nitrogen (mmol/L)	1/7
Shift to high (b)	
Alanine Aminotransferase (ukat/L)	3/6
Albumin (g/L)	1/7
Alkaline Phosphatase (ukat/L)	2/7
Aspartate Aminotransferase (ukat/L)	2/5
Gamma Glutamyl Transferase (ukat/L)	2/7
Glucose (mmol/L)	7/7
Phosphate (mmol/L)	3/7
Protein (g/L)	1/7
Urate (umol/L)	1/7
Urea Nitrogen (mmol/L)	1/7

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/ia4/t-lb-bc-shift-ol.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 10JAN2024

Table 78 Coagulation Shift from Baseline - Safety Population of 233AS101 Part C and 233AS102/Japan Subgroup (data cutoff: 28FEB2023)

233AS101 Part C and 233AS102: Coagulation shift from baseline - safety population/Japan subgroup
Page: 1 of 1

	CL: 233AS101 Part C and 233AS102 tofersen treated period
	tofersen 100 mg (N=7)
Shift to high (b)	
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	4/7
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	1/7
Prothrombin Time (sec)	4/7

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Entries are number post-baseline shifts/number at risk.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.
Source: biib067/japan/ia4/t-lb-coag-shift-ol.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 09JAN2024