

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

SOD1^{注1}-ALS(筋萎縮性側索硬化症)治療剤

薬価基準収載

クアルソディ[®] 髄注100mgQALSODY[®] Intrathecal injection 100mg トフェルセン髄注劇薬、処方箋医薬品^{注2} 注1)SOD1:Super Oxide Dismutase 1 注2)注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1バイアル(15mL)中にトフェルセン100mg含有
一般名	和名:トフェルセン(JAN) 洋名:Tofersen(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2024年12月27日 薬価基準収載年月日:2025年3月19日 販売開始年月日:2025年3月19日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:バイオジェン・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイオジェン・ジャパン株式会社 ぐすり相談室 Tel:0120-560-086(フリーダイヤル) 受付時間:午前9:00～午後5:00 (祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで) 医療関係者向けホームページ:https://biogenlinc.jp

本IFは2025年3月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬) 学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査等により、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	9
1. 開発の経緯	9
2. 製品の治療学的特性	10
3. 製品の製剤学的特性	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	12
(1)承認条件	12
(2)流通・使用上の制限事項	12
6. RMPの概要	12
II. 名称に関する項目	13
1. 販売名	13
(1)和名	13
(2)洋名	13
(3)名称の由来	13
2. 一般名	13
(1)和名(命名法)	13
(2)洋名(命名法)	13
(3)ステム	13
3. 構造式又は示性式	13
4. 分子式及び分子量	14
5. 化学名(命名法)又は本質	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	14
III. 有効成分に関する項目	15
1. 物理化学的性質	15
(1)外観・性状	15
(2)溶解性	15
(3)吸湿性	15
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	15
(5)酸塩基解離定数	15
(6)分配係数	15
(7)その他の主な示性値	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法	15
IV. 製剤に関する項目	16
1. 剤形	16
(1)剤形の区別	16
(2)製剤の外観及び性状	16
(3)識別コード	16
(4)製剤の物性	16
(5)その他	16
2. 製剤の組成	16
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	16
(2)電解質の濃度	16
(3)熱量	16
3. 添付溶解液の組成及び容量	16

4. 力価	16
5. 混入する可能性のある夾雑物	17
6. 製剤の各種条件下における安定性	17
7. 調整法及び溶解後の安定性	17
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	17
9. 溶出性	17
10. 容器・包装	17
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	17
(2) 包装	17
(3) 予備容量	17
(4) 容器の材質	17
11. 別途提供される資材類	17
12. その他	17
V. 治療に関する項目	18
1. 効能又は効果	18
2. 効能又は効果に関連する注意	18
3. 用法及び用量	18
4. 用法及び用量に関連する注意	19
5. 臨床成績	19
(1) 臨床データパッケージ	20
(2) 臨床薬理試験	20
(3) 用量反応探索試験	24
(4) 検証的試験	24
1) 有効性検証試験	24
2) 安全性試験	33
(5) 患者・病態別試験	35
(6) 治療的使用	35
1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	35
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	35
(7) その他	35
VI. 薬効薬理に関する項目	36
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	36
2. 薬理作用	36
(1) 作用部位・作用機序	36
(2) 薬効を裏付ける試験成績	37
(3) 作用発現時間・持続時間	41
VII. 薬物動態に関する項目	42
1. 血中濃度の推移	42
(1) 治療上有効な血中(脊髄組織中)濃度	42
(2) 臨床試験で確認された血中(脳脊髄液中)濃度	42
(3) 中毒域	42
(4) 食事・併用薬の影響	42
2. 薬物速度論的パラメータ	43
(1) 解析方法	43
(2) 吸収速度定数	43
(3) 消失速度定数	43

(4) クリアランス	43
(5) 分布容積	43
(6) その他	43
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	44
(1) 解析方法	44
(2) パラメータ変動要因	44
4. 吸収	44
5. 分布	45
(1) 血液-脳関門通過性	45
(2) 血液-胎盤関門通過性	45
(3) 乳汁への移行性	45
(4) 髄液への移行性	45
(5) その他の組織への移行性	45
(6) 血漿蛋白結合率	45
6. 代謝	45
(1) 代謝部位及び代謝経路	45
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	45
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	46
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	46
7. 排泄	46
8. トランスポーターに関する情報	46
9. 透析等による除去率	46
10. 特定の背景を有する患者	46
11. その他	46
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	47
1. 警告内容とその理由	47
2. 禁忌内容とその理由	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	47
5. 重要な基本的注意とその理由	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	48
(1) 合併症・既往歴等のある患者	48
(2) 腎機能障害患者	48
(3) 肝機能障害患者	48
(4) 生殖能を有する者	48
(5) 妊婦	48
(6) 授乳婦	48
(7) 小児等	49
(8) 高齢者	49
7. 相互作用	49
(1) 併用禁忌とその理由	49
(2) 併用注意とその理由	49
8. 副作用	49
(1) 重大な副作用	49
(2) その他の副作用	50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
10. 過量投与	51

11. 適用上の注意	51
12. その他の注意	51
(1)臨床使用に基づく情報	51
(2)非臨床試験に基づく情報	51
IX. 非臨床試験に関する項目	52
1. 薬理試験	52
(1)薬効薬理試験	52
(2)安全性薬理試験	52
(3)その他の薬理試験	53
2. 毒性試験	54
(1)単回投与毒性試験	54
(2)反復投与毒性試験	54
(3)遺伝毒性試験	55
(4)がん原性試験	55
(5)生殖発生毒性試験	56
(6)局所刺激性試験	56
(7)その他の特殊毒性	56
X. 管理的事項に関する項目	57
1. 規制区分	57
2. 有効期間	57
3. 包装状態での貯法	57
4. 取扱い上の注意	57
5. 患者向け資材	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	57
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	58
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
11. 再審査期間	58
12. 投薬期間制限に関する情報	58
13. 各種コード	58
14. 保険給付上の注意	58
XI. 文献	59
1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	60
XII. 参考資料	61
1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	63
XIII. 備考	65
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	65
2. その他の関連資料	65

略語表

略語	略していない表現	
	英語	日本語
aCSF	artificial cerebrospinal fluid	人工脳脊髄液
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale -Revised	筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度改訂版
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASO	antisense oligonucleotide	アンチセンスオリゴヌクレオチド
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSA	body surface area	体表面積
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CI	confidence interval	信頼区間
CMAP	compound muscle action potential	複合筋活動電位
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP450	cytochrome P450	シトクロムP450
EC ₅₀	half maximal effective concentration	50%有効濃度
ED ₅₀	half-maximal effective dose	50%有効量
ECG	electrocardiogram	心電図
EIM	electrical impedance myography	電気インピーダンス筋運動記録
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
E _{max}	maximum magnitude of effect in an effect model	効果モデルにおける最大効果
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
HBsAb	total hepatitis B core antibody	B型肝炎コア抗体
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B型肝炎表面抗原
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HED	human equivalent dose	ヒト等価用量
hERG	the human <i>ether-à-go-go-related gene</i>	ヒト <i>ether-à-go-go</i> 関連遺伝子 (ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャネル遺伝子)
HHD	hand held dynamometry	ハンドヘルドダイナモメーター測定
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
抗HBc	hepatitis B core antibody	B型肝炎コア抗体
抗HBs	hepatitis B surface antibody	B型肝炎表面抗体
IC ₅₀	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICV	intracerebroventricular	脳室内

IIV	interindividual variability	患者間変動
INR	international normalized ratio	国際標準化比
IT	intrathecal	髄腔内
ITT	intent-to-treat	—
JRT	joint rank test	—
Kin	—	合成速度定数
LP	lumbar puncture	腰椎穿刺
LS	least squares	最小二乗
MAD	multiple ascending dose	反復投与用量漸増
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク
MDR1	multiple drug resistance protein 1	多剤耐性タンパク1
MI	multiple imputation	多重代入法
MMRM	mixed model for repeated measures	反復測定値の混合効果モデル
MOE	methoxyethyl	メキシエチル
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MUNIX	motor unit number index	運動単位数指数
NfL	neurofilament light chain	ニューロフィラメント軽鎖
NMJ	neuromuscular junction	神経筋接合部
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
pNfH	phosphoneurofilament heavy chain	リン酸化ニューロフィラメント重鎖
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
QOL	quality-of-life	生活の質
qRT-PCR	quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia補正式で補正したQT間隔
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RNase	ribonuclease	リボヌクレアーゼ
SAD	single ascending dose	単回投与用量漸増
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SLC	solute carrier	溶質キャリア
SOD1	superoxide dismutase 1	スーパーオキシドジスムターゼ1
SVC	slow vital capacity	静的肺活量
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
T _{max}	time to reach maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、大脳皮質、脳幹、脊髄、末梢神経系の上位運動ニューロン及び下位運動ニューロンとその軸索の喪失を引き起こす、まれで進行性の神経変性疾患であり^{1,2)}、疾患が進行するにつれ、歩行や食事及び会話を含む日常生活動作に影響が生じる。ALSは希少疾患で、世界的な有病率は10万人あたり約4.42人と推定されている³⁾。ALS患者の約2%は、家族歴の有無に関係なく認められる、スーパーオキシドジスムターゼ1 (SOD1) 酵素をコードする遺伝子の突然変異によって発病する。ALSにみられる変性がSOD1遺伝子上のどのような変異に起因するかという機序は完全には解明されていないが、SOD1遺伝子の変異によって異常機能獲得メカニズムを介した有害なタンパク質の蓄積を引き起こすと考えられている⁴⁾。

クアルソディ(一般名:トフェルセン)はヒトSOD1タンパク質のメッセンジャーリボ核酸(mRNA)の3'非翻訳領域の一部と相補的であり、ワトソン・クリック塩基対を形成し結合する(ハイブリダイゼーション)。同種mRNAに対するクアルソディのこのハイブリダイゼーションにより、SOD1タンパク質のmRNAはRNase(リボヌクレアーゼ)-Hを介して分解されて、SOD1タンパク質の合成量と蓄積量の減少が想定される。

SOD1遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症(SOD1-ALS)は、運動ニューロンに有害なSOD1タンパク質の蓄積を原因とする運動ニューロンの細胞死及び変性により引き起こされる。クアルソディはSOD1遺伝子のmRNAに結合して分解し、SOD1タンパク質の産生を減少させ、運動ニューロンにおける有害なSOD1タンパク質の蓄積を防ぐ。新たに生じる有害なSOD1タンパク質の形成を阻害し、有害なタンパク質を除去する自然除去機構との組み合わせで、運動ニューロンの構造統合性を維持(又は運動ニューロン変性を阻止)することで疾患進行の緩徐化が期待される。最終的に脳脊髄液(CSF)及び血液中に放出されるニューロフィラメントの濃度を低下させると考えられている。

クアルソディは、病態機序の上流に位置する原因タンパク質の翻訳を抑制するため、変異タイプに関係なくすべてのSOD1-ALS患者に治療上のベネフィットをもたらすと期待される。

2023年4月、クアルソディは米国食品医薬品局(FDA)により迅速承認に基づいて承認された。クアルソディは、SOD1-ALSの根底にある病態生理を標的として承認された唯一の薬剤である。また、欧州では、2024年5月に欧州医薬品庁により特例的な状況下で承認された。本邦では、クアルソディの臨床開発プログラムとして、SOD1-ALS患者を対象とした無作為化プラセボ対照第Ⅲ相試験(233AS101試験パートC)及び非盲検継続投与試験(233AS102試験)の2試験が実施され、本薬剤の主要有効性の根拠となっている。これらの結果から、本邦ではバイオジェン・ジャパン株式会社が「SOD1遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症における機能障害の進行抑制」を効能・効果として、製造販売承認を申請し、2024年12月に承認された。本剤は、2020年11月25日付で希少疾病用医薬品の指定を受けた。

2. 製品の治療学的特性

(1) SOD1-ALSの原因遺伝子を標的とした世界初の治療剤(核酸医薬品)である。

SOD1 mRNAに結合し、SOD1タンパク質合成量を減少させることで、異常タンパク質の蓄積及び神経変性を抑制し、疾患進行を緩徐化させることが期待される。(「IV. 2. 薬理作用」の項参照)

(2) 本剤は、トフェルセンとして1回100mgを1～3分かけて髄腔内投与する製剤である。初回、2週後、4週後に投与し、以降4週間間隔で投与する。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

(3) SOD1遺伝子変異が確定されたALSを有する成人患者において、ALSFRS-R合計スコアのベースライン時点から投与52週後の変化量は、投与開始遅延群で -7.9 ± 1.77 (28例)^{※1}、早期開始群で -5.4 ± 1.41 (57例)^{※1}であった(投与群間差 2.4 [95% CI: $-1.4, 6.3$]^{※2}) (233AS101試験パートC及び233AS102試験の併合解析データ^{※3})^{※4}。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(4) 重大な副作用として、脊髄炎(横断性脊髄炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む)、神経根炎(神経根障害及び腰髄神経根障害を含む)、視神経乳頭浮腫(頭蓋内圧上昇を含む)、無菌性髄膜炎(化学性髄膜炎を含む)があらわれることがある。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)。

※1 最小二乗(LS)平均値±標準誤差(SE)(評価例数)。治療を固定効果とし、ベースラインのALSFRS-R合計スコア、リルゾールもしくはエダラボンの治療を共変量として調整をした共分散分析(ANCOVA)モデルにより算出。欠測は多重代入法(MI)で補完

※2 ANCOVAモデルの変化量における群間差。LS平均値の差[95% CI(信頼区間)]

※3 233AS101試験終了から233AS102試験のベースラインとの間に間隔が生じた患者においては、フォローアップがない期間においては評価時期から除外している。

※4 本剤の承認された用法・用量は次の通りである。

6. 用法・用量

通常、成人には、トフェルセンとして1回100mgを1～3分かけて髄腔内投与する。初回、2週後、4週後に投与し、以降4週間間隔で投与する。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン 等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I . 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成 されている資料	有	医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と提供(「I . 6. RMPの概要」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は、2020年11月25日付けで希少疾病用医薬品の指定[指定番号：(R2薬)第489号]を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ 脊髄炎、神経根炎 ・ 視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇 ・ 無菌性髄膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎障害 ・ 血液凝固障害 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査(全例調査)
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動各項

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供

各項目の内容はRMPの本文でご確認ください。

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

クアルソディ[®]髄注100mg

(2) 洋名

QALSODY[®] Intrathecal injection 100mg

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

トフェルセン(JAN)

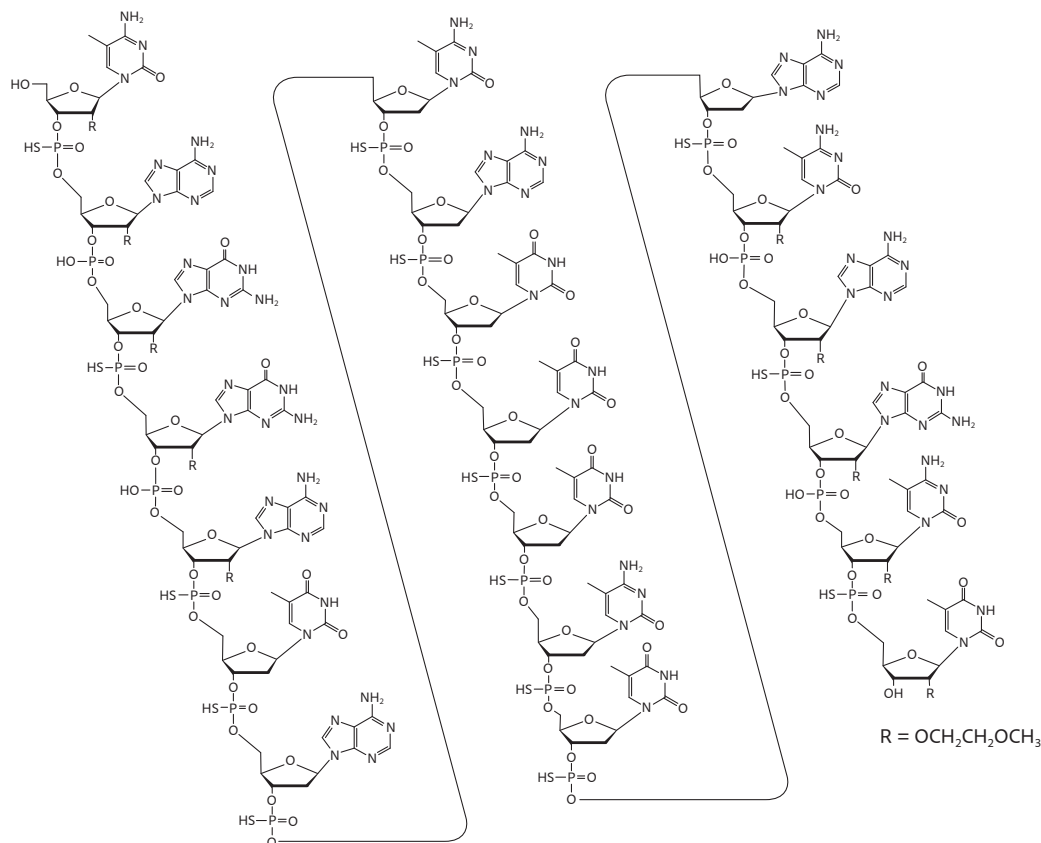
(2) 洋名(命名法)

Tofersen(JAN)

(3) ステム

アンチセンスオリゴヌクレオチド(antisense oligonucleotides) : -rsen

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{230}H_{317}N_{72}O_{123}P_{19}S_{15}$

分子量 : 7127.86

5. 化学名(命名法)又は本質

和名 : *all-P-ambo-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオンチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)アデニル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオグアニル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)グアニル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニル-(3'→5')-P-チオチミジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオアデニル-(3'→5')-2'-デオキシ-5-メチル-P-チオンチジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオアデニル-(3'→5')-P-チオチミジリル-(3'→5')-P-チオチミジリル-(3'→5')-P-チオチミジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-5-メチル-P-チオンチジリル-(3'→5')-P-チオチミジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオアデニル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)グアニル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオンチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチルウリジン*

洋名 : *all-P-ambo-2'-O-(2-Methoxyethyl)-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)adenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)guanylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-P-thiothyridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioadenylyl-(3'→5')-P-thiothyridylyl-(3'→5')-P-thiothyridylyl-(3'→5')-P-thiothyridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-P-thiothyridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)guanylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyluridine*

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : ISIS666853、BIIB067

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色～微黄色の澄明な液である

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH: 約7.2

2. 有効成分の各種条件下における安定性

トフェルセンの安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	低密度ポリエチレン製無菌バッグ	36ヵ月	安定であった
加速試験	25±2℃/60±5%RH		6ヵ月	安定であった

3. 有効成分の確認試験法、定量法

液体クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー/質量分析法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤(溶液)

(2) 製剤の外観及び性状

性状(外観)：無色～微黄色を呈する澄明な液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

溶液のpH：約7.2(6.7～7.7)

溶液の浸透圧比：約1.0(生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		クアルンディ髄注100mg	
成分 ・ 分量	有効成分 1バイアル15mL中	トフェルセン	100mg
	添加剤 1バイアル15mL中	リン酸二水素ナトリウム水和物	0.45mg
		無水リン酸一水素ナトリウム	1.65mg
		塩化ナトリウム	132mg
		塩化カリウム	3.30mg
		塩化カルシウム水和物	3.15mg
		塩化マグネシウム	2.40mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬に由来する成分。製剤化に起因する夾雑物はない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

クアルソディ®随注100mgの安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	ガラスバイアル+塩化ブチルゴム栓及びフリップオフ	36ヵ月	安定であった
加速試験	25±2℃/60±5%RH	キャップ付きアルミニウムシール	12ヵ月	安定であった

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

クアルソディ®随注100mg 1バイアル/箱

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：塩化ブチルゴム

キャップ：プラスチック、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

SOD1遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症における機能障害の進行抑制

<解説>

SOD1-ALS患者を対象とした無作為化プラセボ対照第Ⅲ相試験(233AS101試験パートC)及び非盲検継続投与試験(233AS102試験)の2試験があり、主要有効性及びバイオマーカーの結論の根拠となっている。233AS101試験パートC完了後に、患者は233AS102試験に組み入れられ、非盲検で本剤を投与される機会があった。233AS101試験パートC及び233AS102試験から得たデータを統合し、本剤早期開始時の有効性及び投与開始遅延時の有効性を評価した。有効性及び安全性が示され⁵⁾、本剤の効能・効果を「SOD1遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症における機能障害の進行抑制」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 遺伝子検査によりSOD1遺伝子変異が確認された患者に投与すること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者のSOD1遺伝子変異の種類、疾患進行速度等の背景及び試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

<解説>

本剤はヒトSOD1タンパク質のmRNAの3'非翻訳領域の一部と相補的であり、ワトソン・クリック塩基対を形成し結合する(ハイブリダイゼーション)。同種mRNAに対する本剤のこのハイブリダイゼーションにより、SOD1タンパク質のmRNAはRNase-Hを介して分解され、SOD1タンパク質の合成量と蓄積量を減少させる。SOD1-ALSは、運動ニューロンに有害なSOD1タンパク質が蓄積し、運動ニューロンの細胞死及び変性により引き起こされる。本剤はSOD1のmRNAに結合して分解し、SOD1タンパク質の産生を減少させ、運動ニューロンにおける有害なSOD1の蓄積を防ぐ。新たな有害なSOD1の形成を阻害し、有害なSOD1を除去する自然除去機構との組み合わせで、運動ニューロンの構造統合性を維持(又は運動ニューロン変性を阻止)し、最終的にCSF及び血液中に放出されるニューロフィラメントの濃度を低下させ、疾患進行の緩徐化が期待されることから⁶⁾、有効性が期待される患者に対して本剤が投与されるよう設定した⁷⁾。

3. 用法及び用量

通常、成人には、トフェルセンとして1回100mgを1～3分かけて髄腔内投与する。初回、2週後、4週後に投与し、以降4週間間隔で投与する。

<解説>

233AS101試験及び233AS102試験の結果から、本剤の用法・用量が設定されている。曝露量－反応解析では、本剤のCSF中曝露量、標的特異作用(Target Engagement)及び機能に関する臨床評価項目で明確な関連性が示されている。233AS101試験パートCでは、本用法・用量によって、臨床機能(ALSFRS-R)、呼吸機能(SVC)及び筋力(HHDメガスコア)の臨床評価項目の測定値全体で減少が一貫して緩徐化し、またCSF中総SOD1タンパク質及び血漿中ニューロフィラメント軽鎖(NfL)が減少し、形式上統計学的に有意であった。233AS101試験及び233AS102試験で得られたデータから、本剤はSOD1-ALS患者で良好な忍容性を示した。(「V. 5. 臨床成績 (4) 2) 安全性試験」の項参照)

233AS101試験パートA(単回投与用量漸増[SAD])及びB(反復投与用量漸増[MAD])での臨床用量は、非臨床薬物動態(PK)及び薬理試験に基づいて選択され、トフェルセン12mg以下の用量(ヒト換算量:120mg、サルからヒトへのCSF量のスケールリングに基づく)で良好な忍容性を示した毒性試験で適切性が裏付けられた。233AS101試験パートAではトフェルセン10~60mgの単回投与及び233AS101試験パートBでは20~100mgの月1回反復投与を評価した。パートBでのトフェルセン100mg投与によって、トフェルセン曝露量は最大になり、CSF中総SOD1タンパク質が最も大きく減少し、より低用量の投与に比べて多くの探索的臨床評価項目で進行が明らかに緩徐になった。233AS101試験パートC及び継続試験である233AS102試験では、本剤100mg月1回投与により、CSF中総SOD1及び血漿中NfLが急速かつ持続的に減少し、臨床機能、呼吸機能、筋力及び生活の質の評価項目における進行が明らかに緩徐になり、生存期間が延長した。曝露-反応解析では、CSF及び血漿中の本剤曝露量とSOD1及びNfLタンパク質合成阻害との間に意味のある関係が示された⁸⁾。(「V. 5. 臨床成績 (4) 2)安全性試験」の項参照)

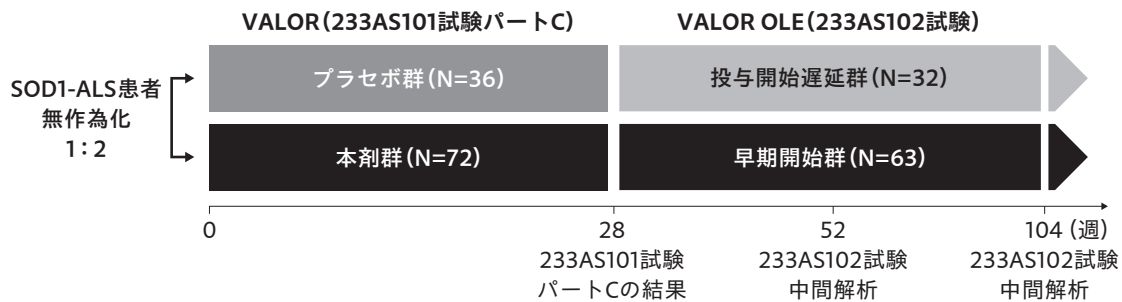
4. 用法及び用量に関連する注意

該当しない

5. 臨床成績

<参考>

SOD1-ALS患者を対象とした無作為化プラセボ対照第III相試験(233AS101試験パートC)及び非盲検継続投与試験(233AS102試験)の2試験があり、本剤の主要有効性及びバイオマーカーの結論の根拠となっている⁵⁾。



(1) 臨床データパッケージ⁹⁾

区分	Phase〔試験番号等〕	試験概要(対象)	評価項目
SOD1-ALSを対象とした試験			
評価資料	第Ⅰ/Ⅱ相 (233AS101試験パートA)	多施設共同無作為化二重盲検/プラセボ対象SAD試験(ALS ^{※1} 患者20例)	安全性、忍容性、PK
評価資料	第Ⅰ/Ⅱ相 (233AS101試験パートB)	多施設共同無作為化二重盲検/プラセボ対象MAD試験(SOD1-ALS患者50例)	安全性、忍容性、PK
評価資料	第Ⅲ相 (233AS101試験パートC)	多施設共同無作為化二重盲検/プラセボ対象試験(SOD1-ALS患者108例)	有効性
評価資料	第Ⅲ相 (233AS102試験)	非盲検継続投与試験(233AS101試験を完了した患者139例)	長期の安全性と忍容性
健常者を対象とした試験			
参考資料	第Ⅰ相 (233HV101試験)	非盲検試験(健常者8例 ^{※2})	放射性標識本剤と非標識本剤を同時投与した際の中枢神経系(CNS)への分布を評価する

※1 治験実施計画書第2.0版以前はSOD1遺伝子変異の記録が適格要件に定められていなかったため、233AS101試験パートAへの組入れ患者には6例のSOD1遺伝子変異を有していない患者が含まれていた。これら6例は2例がプラセボ、4例が本剤の単回投与を受けたが、233AS102試験に移行した患者はいない。

※2 8例中5例は、GCP不遵守により最終的に試験参加が中止となった実施医療機関での組入れ健常者であった。この5例から報告されたデータは解析に含まれていない。

(2) 臨床薬理試験

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(233AS101試験パートA及びB)¹⁰⁾

SOD1-ALSの患者70例を対象に、本剤10、20、40、60及び100mg(トフェルセンとして。以下同)^{※3}を髄腔内投与し、安全性及び忍容性等を評価する単回投与用量漸増(パートA)/反復投与用量漸増(パートB)試験を実施した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、本剤60mg群の2件のみであり、事象は筋痙縮及び反射減弱であった。いずれの事象も軽度であり、試験中に回復した。

試験デザイン〔試験番号〕	国際第Ⅰ/Ⅱ相多施設共同用量漸増単回/反復投与二重盲検試験(233AS101試験パートA及びB)
目的	<p>主要目的: SOD1遺伝子変異が確定されたALSを有する成人患者を対象として、本剤の安全性、忍容性及びPKを評価する。</p> <p>副次目的: CSF中総SOD1タンパク質濃度に本剤が及ぼす効果を評価する。</p> <p>探索的目的: ・電気インピーダンス筋運動記録(EIM)、運動単位数指数(MUNIX)及びHHDに本剤が及ぼす効果を評価する。</p> <p>・臨床的機能の評価項目に本剤が及ぼす効果を評価する。</p> <p>・本剤のPK、CSF中総SOD1タンパク質濃度及びその他の潜在的バイオマーカー(ミスフォールド又は変異型SOD1タンパク質、リン酸化ニューロフィラメント重鎖(pNfH)及びNFLを含むが、これらに限るものではない)間の関係を探索する。</p>
対象	SOD1-ALS患者70例

主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時に年齢が18歳以上 2) スクリーニング来院の2時点でALSによる筋力低下及び確認された<i>SOD1</i>遺伝子変異を有する患者 3) 努力肺活量(FVC) (坐位で測定) が性別、年齢及び身長で調整した予測値の50%以上である患者。FVCが45%以上50%未満で安定しており、過去6ヵ月の減少が5%以内である患者については、治験責任医師の判断により組入れを考慮する。 4) リルゾール使用中の場合、Day 1前30日以上にわたって用量が安定しており、本試験の最終来院まで用量の変更がないことが見込まれた患者 5) 治験責任医師により、本試験の組入れ時点で試験手順を受け、来院スケジュールを遵守することが医学的に可能と判定された患者 6) 血小板数、国際標準化比(INR)、プロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を含む凝固パラメータのスクリーニング時の値が基準値内である患者。最初の検査値がわずかに基準値外であると治験責任医師が判断した場合、凝固検査をさらに1回繰り返してもよい。検査値が基準値外であっても、臨床的に意味がなく、安定している患者については、治験依頼者と相談の上、治験責任医師の判断で本試験に組み入れることができる。 7) 妊娠可能な患者について、試験期間中に有効な避妊法を実行することに同意し、かつ、試験薬の最終投与後5ヵ月間避妊を継続する意思及び避妊継続の能力のある患者等 <p>なお、2)の「確認された<i>SOD1</i>遺伝子変異を有する患者」の基準については、治験実施計画書の改訂(version 2)により追加した。</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の感染歴を有する患者又はHIV検査結果が陽性である患者 2) C型肝炎の病歴がある又はスクリーニング時のC型肝炎ウイルス抗体検査の結果が陽性である患者 3) B型肝炎(B型肝炎表面抗原[HBsAg]及び/又はB型肝炎コア抗体[抗HBc]が陽性)の患者。過去の自然感染又はワクチン接種によってB型肝炎への免疫を獲得した患者(前者はHBsAg陰性、B型肝炎コア抗原に対する免疫グロブリン抗体陽性及び抗HBc陽性、後者はB型肝炎表面抗体陽性)は、本試験参加に適格とする。 4) 1ヵ月又は試験薬の消失半減期($t_{1/2}$)の5倍(いずれか長い方)以内に、他の試験薬(例外的使用プログラムを通じたALSに対する試験薬を含む)、生物学的製剤又は機器による治療を受けた患者。具体的には、低分子干渉リボ核酸(RNA)、幹細胞療法又は遺伝子療法による前治療は許容されない。 5) 横隔膜ペーシングシステムが現在必要である又は試験期間中に必要になると治験責任医師により判断された患者等
試験方法	<p>パートA：本剤10、20、40及び60mgを腰椎穿刺により単回髄腔内投与し、最大15週間追跡評価した。本剤10、20及び40mgの3用量は各コホート4例(プラセボ：1例、本剤：3例)、60mgの用量はコホート8例(プラセボ：2例、本剤：6例)で評価した。</p> <p>パートB：本剤20、40、60及び100mgを腰椎穿刺により反復髄腔内投与し、最大31週間追跡評価した。いずれの用量もコホート12例(プラセボ：3例、本剤：9例)で評価した。</p>
評価項目	<p>安全性主要評価項目：</p> <p>有害事象及び重篤な有害事象の発現率、並びに臨床検査項目、バイタルサイン、身体的診察、神経学的検査及び心電図(ECG)での異常値の発現率</p>

結果	<p>安全性</p> <p>有害事象及び重篤な有害事象の発現率：</p> <p>パートA：有害事象は、プラセボ群で40.0% (2/5例)、本剤10mg群で66.7% (2/3例)、20mg群で100.0% (3/3例)、40mg群で100.0% (3/3例) 及び60mg群で100.0% (6/6例) に認められた。主な有害事象(全投与群で2例以上発現)は、処置による疼痛(プラセボ群：20% [1/5例]、本剤20mg群：33.3% [1/3例]、60mg群：50.0% [3/6例])、頭痛(本剤20mg群：66.7% [2/3例]、40mg群：33.3% [1/3例]、60mg群：16.7% [1/6例])、背部痛(本剤60mg群：33.3% [2/6例])、筋痙縮(本剤60mg群：33.3% [2/6例])、四肢痛(本剤40mg群：33.3% [1/3例]、60mg群：16.7% [1/6例]) 及び処置後挫傷(本剤20mg群：33.3% [1/3例]、60mg群：16.7% [1/6例]) であった。</p> <p>本試験において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>パートB：有害事象は、100% (50/50例) に認められた。</p> <p>主な有害事象(全投与群で10例以上発現)は、処置による疼痛(プラセボ群：41.7% [5/12例]、本剤20mg群：40.0% [4/10例]、40mg群：11.1% [1/9例]、60mg群：44.4% [4/9例]、100mg群：70.0% [7/10例])、頭痛(プラセボ群：58.3% [7/12例]、本剤20mg群：40.0% [4/10例]、40mg群：2/9例 [22.2%]、60mg群：44.4% [4/9例]、100mg群：60.0% [6/10例])、腰椎穿刺後症候群(プラセボ群：25.0% [3/12例]、本剤20mg群：40.0% [4/10例]、40mg群：33.3% [3/9例]、60mg群：33.3% [3/9例]、100mg群：30.0% [3/10例]) 及び転倒(プラセボ群：25.0% [3/12例]、本剤20mg群：30.0% [3/10例]、40mg群：33.3% [3/9例]、60mg群：22.2% [2/9例]、100mg群：50.0% [5/10例]) であった。</p> <p>重篤な有害事象は、全投与群で14.0% (7/50例)、8件に認められた。プラセボ群で16.7% (2/12例 [呼吸不全1例、急性呼吸不全1例])、本剤20mg群で20.0% (2/10例 [心血管障害1例、呼吸困難1例])、40mg群で11.1% (1/9例 [呼吸不全1例]) 及び60mg群で22.2% (2/9例) に3件(CSF蛋白増加、CSF白血球数増加、呼吸不全各1件)認められたが、本剤100mg群では認められなかった。</p> <p>投与中止に至った有害事象の発現率は、2.0% (1/50例、呼吸不全 [プラセボ群：8.3% (1/12例)]) であった。</p> <p>死亡に至った有害事象は、全投与群で6.0% (3/50例) に認められた。プラセボ群で8.3% (1/12例、呼吸不全)、本剤20mg群で10.0% (1/10例、肺塞栓症)、60mg群で11.1% (1/9例、呼吸不全) であった。</p>
----	--

結果	<p>臨床検査項目：</p> <p>パートA</p> <p>血液学的検査：全体的に、本剤投与による臨床的に意味のある血液学的検査値の経時的変化は認められなかった。</p> <p>血液生化学的検査：全体的に、本剤投与による臨床的に意味のある血液生化学的検査値の経時的変化は認められなかった。</p> <p>CSF：CSF中の検査項目の測定値に意味のある臨床的变化は認められなかった。</p> <p>尿検査：尿検査値に意味のある臨床的变化は認められなかった。</p> <p>パートB</p> <p>血液学的検査：全体的に、本剤投与による臨床的に意味のある血液学的検査値の経時的変化は認められなかった。</p> <p>血液生化学的検査：全体的に、本剤投与による臨床的に意味のある血液生化学的検査値の経時的変化は認められなかった。重篤な肝毒性の基準に該当した患者は認められなかった。</p> <p>CSF：複数の患者でCSF中のタンパク質及び/又は白血球数の異常値が認められ、これらの異常値のいくつかは有害事象と判断された。有害事象の内訳は、CSF蛋白増加が12.0% (6/50例、プラセボ群：8.3% [1/12例]、本剤60mg群：44.4% [4/9例]、100mg群：10.0% [1/10例])、CSF白血球数増加が8.0% (4/50例、本剤40mg群：11.1% [1/9例]、60mg群：33.3% [3/9例])、CSF白血球陽性が2.0% (1/50例、本剤100mg群：10.0% [1/10例]) 及び髄液細胞増加症が6.0% (3/50例、本剤20mg群：20.0% [2/10例]、40mg群：11.1% [1/9例]) であった。CSF中のタンパク質及び/又は白血球数の異常値が認められたいずれの患者でも髄膜炎又は髄膜の炎症と一致する徴候又は症状は認められず、いずれの異常値も試験薬投与中止には至らなかった。</p> <p>尿検査：尿検査値に意味のある臨床的变化は認められなかった。</p> <p>バイタルサイン：</p> <p>パートA：本剤の各投与群でバイタルサインに臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。</p> <p>パートB：本剤の各投与群でバイタルサインに臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。</p> <p>身体的診察及び神経学的検査：</p> <p>パートA：治験責任医師により有害事象と判断された神経学的検査の所見は1件認められ、本事象は本剤60mg群の反射減弱であった。その他、身体的診察及び神経学的検査で臨床的に意味のある所見は認められなかった。</p> <p>パートB：身体的診察で臨床的に意味のある異常所見は、いずれも有害事象として報告された。神経学的検査の異常所見に直接関連する有害事象は認められなかった。</p> <p>ECGでの異常値の発現率：</p> <p>パートA：ECGで臨床的に意味のある異常値は認められなかった。</p> <p>パートB：有害事象と判断されたECG異常値は4.0% (2/50例) に認められ、これらの事象はプラセボ群の洞性頻脈及び本剤20mg群の心房粗動であった。その他、ECGで臨床的に意味のある異常値は認められなかった。QTcF間隔にベースライン時から60msを超える延長は認められなかった。QTcF間隔が480msを超えた患者はプラセボ群の8.3% (1/12例) であった。</p>
----	---

10) 国際共同第 I / II 相試験 (233AS101 試験パートA及びB) (2024年12月27日承認、CTD 2.7.6.1.2)

※3 本剤の承認された用法・用量は次の通りである。

6. 用法・用量

通常、成人には、トフェルセンとして1回100mgを1～3分かけて髄腔内投与する。初回、2週後、4週後に投与し、以降4週間間隔で投与する。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

日本を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験(233AS101試験パートC)^{11, 12)}

SOD1-ALS患者108例を対象に、本剤1回100mg(トフェルセンとして、以下同)を髄腔内投与し、有効性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。

なお、本試験を完了した患者は、非盲検長期継続試験へ移行することを可能とした。

試験デザイン 〔試験番号〕	国際第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検試験 (233AS101試験パートC)
目的	主要目的: <i>SOD1</i> 遺伝子変異が確定されたALSを有する成人患者を対象として、本剤の有効性を評価する。 副次目的: <i>SOD1</i> 遺伝子変異が確定された成人ALS患者を対象として、本剤の安全性、忍容性、薬力学(PD)及びバイオマーカーに対する効果を評価する。 探索的目的: <i>SOD1</i> 遺伝子変異が確定された成人ALS患者における本剤のPK及び他の潜在的なバイオマーカー、並びに本剤が当該患者の生活の質(QOL)及び介護者の負担の変化に及ぼす影響を評価する。
対象	SOD1-ALS患者108例
主な選択基準	1) 同意取得時に年齢が18歳以上 2) ALSによる筋力低下及び確認された <i>SOD1</i> 遺伝子変異を有する患者 a) 中央判定者がスクリーニング来院時に採取された試料により、 <i>SOD1</i> 遺伝子変異を確認しなければならない。中央判定者により <i>SOD1</i> 遺伝子変異が病因である又はその可能性が高いと判定された患者 b) さらに: ・急速な疾患進行の予後的エンリッチメント基準(以下の2つの基準のうちのいずれかにより適格であると判定される): a. 以下の <i>SOD1</i> 遺伝子変異の1つを有し、かつ、無作為化前のALSFRS-R合計スコア低下の傾きが0.2/月以上([48-ベースライン時のALSFRS-R合計スコア]/症状発現からの経過時間として算出); p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser, p.His44Arg, p.Leu85Val, p.Gly94Ala, p.Leu107Val及びp.Val149Gly 又は b. 項目「a.」に記載されている変異以外の <i>SOD1</i> 遺伝子変異を有し、かつ、無作為化前のALSFRS-R合計スコア低下の傾きが0.9/月以上([48-ベースライン時のALSFRS-R合計スコア]/症状発現からの経過時間として算出) ・その他すべての適格患者の基準: 項目「a.」に記載されている変異以外の <i>SOD1</i> 遺伝子変異を有する(ALSFRS-R合計スコア低下の傾きの要件なし)

	<p>3) 急速な疾患進行の予後的エンリッチメント基準を満たす患者では、SVC(坐位で測定)が性別、年齢及び身長で調節した予測値の65%以上である。その他すべての適格患者では、SVC(坐位で測定)が性別、年齢及び身長で調節した予測値の50%以上である。 注：SVC検査では、検査が3回以上許容可能なものであり、そのうちの数値が高い2回分(最大値とその次に高い値)が肺活量150mL以内を達成しているものとする。</p> <p>4) リルゾール使用中の場合、Day 1前30日以上にわたって用量が安定しており、本試験の最終来院まで用量の変更がないことが見込まれた患者</p> <p>5) エダラボン使用中の場合、Day 1の60日(2治療サイクル)以上前からエダラボンを開始し、本試験の最終来院まで用量の変更がないことが見込まれた患者。ただし、治験責任医師が医学的理由でエダラボンを中止すべきと判断した場合を除く。その場合、本試験中の使用再開は不可とする。本試験の試験薬投与日にはエダラボンを投与しない場合がある。等</p>
主な除外基準	<p>1) HIVの感染歴を有する患者又はHIV検査結果が陽性である患者</p> <p>2) C型肝炎に感染している(C型肝炎ウイルス[HCV]抗体陽性であり、HCV RNAが検出されることと定義)患者。HCV抗体陽性であっても、HCV RNAが検出されない場合は適格とする(米国疾病管理予防センター)</p> <p>3) B型肝炎に感染している(B型肝炎表面抗原[HBsAg]及び/又はB型肝炎コア抗体[HBsAb]が陽性)患者。過去の自然感染又はワクチン接種によってB型肝炎への免疫を獲得した患者(前者はHBsAg陰性、HBsAb陽性及びB型肝炎表面抗体[抗HBs]陽性、後者はHBsAg陰性、HBsAb陰性及び抗HBs陽性と定義)は適格とする。</p> <p>4) 1ヵ月又は試験薬の消失半減期の5倍(いずれか長い方)以内に、他の試験薬(例外的使用プログラムを通じたALSに対する試験薬を含む)、生物学的製剤又は機器による治療を受けた患者。具体的には、低分子干渉RNA、幹細胞療法又は遺伝子療法による前治療は許容されない。</p> <p>5) 他の介入試験に参加中の患者 等</p>
試験方法	<p>本剤100mgを腰椎穿刺により髄腔内投与し、最大32週間追跡評価した。プラセボ：38例、本剤：72例で評価した。</p>
評価項目	<p>有効性主要評価項目： ALSFRS-R合計スコアのベースラインから投与28週後までの変化量</p> <p>有効性副次評価項目： SVCの%予測値のベースラインから投与28週後までの変化量、HHDメガスコアのベースラインから投与28週後までの変化量</p> <p>薬理学的副次評価項目： CSF中総SOD1タンパク質濃度の投与28週後のベースラインに対する変化量</p> <p>バイオマーカー副次評価項目： 血漿中NfL濃度の投与28週後のベースラインに対する変化量</p> <p>安全性評価項目： 有害事象 等</p>

結果	<p>有効性 有効性主要評価項目</p> <p>ALSFRS-R合計スコアのベースラインから投与28週後までの変化量：</p> <p>mITT集団 (60例、主要解析)を対象とした有効性は、投与28週後のALSFRS-R合計スコアのベースラインからの変化量でプラセボ群と本剤群の投与群間で有意差は認められなかった (1.2[95% CI: -3.19, 5.53]、p=0.9689[JRT+MI]^{※1}) [解析計画における検定手順は終了]。</p> <p>※1 JRTのp値は、死亡以外の中止による欠測データを扱うMIと併せて、死亡が最も低いランク付けスコアについてANCOVAモデルから得られた。ANCOVAモデルは、ベースライン時の罹病期間、ベースライン時のALSFRS-R合計スコア及びリルゾール又はエダラボン使用の有無を共変量とし、欠測をMIで補完した。</p> <p>non-mITT集団の結果は以下の通りであった。</p> <p>投与28週後のALSFRS-R合計スコアのベースラインからの変化量 (mITT集団^{※2}、non-mITT集団^{※3})</p> <table border="1" data-bbox="432 745 1410 1003"> <thead> <tr> <th>解析対象集団</th> <th>投与群</th> <th>評価例数</th> <th>ベースライン値</th> <th>ベースラインからの変化量^{※4}</th> <th>群間差 [95% CI]^{※5}</th> <th>p値^{※6}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">mITT集団</td> <td>プラセボ群</td> <td>21</td> <td>35.4±5.66</td> <td>-8.1±1.79</td> <td rowspan="2">1.2[-3.19, 5.53]</td> <td rowspan="2">0.9689</td> </tr> <tr> <td>本剤群</td> <td>39</td> <td>36.0±6.40</td> <td>-7.0±1.42</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">non-mITT集団</td> <td>プラセボ群</td> <td>15</td> <td>39.9±5.09</td> <td>-2.73±1.10</td> <td rowspan="2">1.4[-1.1, 3.9]</td> <td rowspan="2">—</td> </tr> <tr> <td>本剤群</td> <td>33</td> <td>38.1±5.13</td> <td>-1.33±0.80</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±SD、—：未算出</p> <p>※2 ①無作為化前のALSFRS-R合計スコアの低下の傾きが0.9/月以上、又は②特定のSOD1遺伝子変異型 (p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser, p.His44Arg, p.Leu85Val, p.Gly94Ala, p.Leu107Val, p.Val149Gly)を有し、無作為化前のALSFRS-R合計スコアの低下の傾きが0.2/月以上</p> <p>※3 上記②以外のSOD1遺伝子変異を有し、無作為化前のALSFRS-R合計スコアの低下の傾きが0.9/月未満</p> <p>※4 ベースライン時点の罹病期間、ベースラインのALSFRS-R合計スコア及びリルゾール又はエダラボン使用の有無を共変量とし、欠測をMIで補完したANCOVAモデルにより算出したLS平均値±SE</p> <p>※5 群間差及びCIは上記のANCOVAモデルにより算出した。</p> <p>※6 JRTで算出。両側有意水準5%</p>	解析対象集団	投与群	評価例数	ベースライン値	ベースラインからの変化量 ^{※4}	群間差 [95% CI] ^{※5}	p値 ^{※6}	mITT集団	プラセボ群	21	35.4±5.66	-8.1±1.79	1.2[-3.19, 5.53]	0.9689	本剤群	39	36.0±6.40	-7.0±1.42	non-mITT集団	プラセボ群	15	39.9±5.09	-2.73±1.10	1.4[-1.1, 3.9]	—	本剤群	33	38.1±5.13	-1.33±0.80
解析対象集団	投与群	評価例数	ベースライン値	ベースラインからの変化量 ^{※4}	群間差 [95% CI] ^{※5}	p値 ^{※6}																								
mITT集団	プラセボ群	21	35.4±5.66	-8.1±1.79	1.2[-3.19, 5.53]	0.9689																								
	本剤群	39	36.0±6.40	-7.0±1.42																										
non-mITT集団	プラセボ群	15	39.9±5.09	-2.73±1.10	1.4[-1.1, 3.9]	—																								
	本剤群	33	38.1±5.13	-1.33±0.80																										

結果	ALSFRS-R合計スコアのベースラインから投与28週後までの変化量、SVCのベースラインから投与28週後までの変化量、HHDメガスコアのベースラインから投与28週後までの変化量、CSF中総SOD1タンパク質濃度の投与28週後のベースラインに対する変化量、血漿中NfL濃度の投与28週後のベースラインに対する変化量におけるベースライン時の血漿中NfL濃度の中央値に基づく疾患進行サブグループ解析は事後解析である。			
	ALSFRS-R合計スコアのベースラインから投与28週後までの変化量(治験実施計画書規定の標準、ベースライン時の血漿中NfL濃度の中央値、及びrun-inのALSFRS-R合計スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ)			
		プラセボ群 (N=36)	本剤群 (N=72)	
	ALSFRS-R合計スコアのベースラインから投与28週後までの変化量			
	ITT 集団	疾患進行が急速な患者		
		n	21	39
		調整平均値	-8.14	-6.98
		調整平均値の差(95% CI)	—	1.2(-3.2, 5.5)
		p値(JRT+MI)	—	0.9689
		名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	0.5998
≥ベースライン血漿中NfL値の中央値(75.6pg/mL)				
n		16	38	
調整平均値		-11.3	-7.3	
調整平均値の差(95% CI)	—	3.9(-1.00, 8.86)		
事後解析の名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	0.1184		
スクリーニングからDay 15までの低下率≥0.9				
n	16	31		
調整平均値	-11.3	-8.3		
調整平均値の差(95% CI)	—	3.0(-2.23, 8.19)		
名目上のp値(JRT+MI)	—	0.3815		
名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	0.2616		
non- ITT 集団	疾患進行が急速な定義に該当しない患者			
	n	15	33	
	調整平均値	-2.73	-1.33	
	調整平均値の差(95% CI)	—	1.4(-1.1, 3.9)	
	名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	0.2726	
	<ベースライン血漿中NfL値の中央値(75.6pg/mL)			
	n	20	34	
	調整平均値	-1.8	-1.2	
	調整平均値の差(95% CI)	—	0.6(-1.33, 2.58)	
事後解析の名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	0.5281		
注1 試験薬投与後28週後のデータを示す。血漿中NfL中央値及び低下率により定義されたサブグループの解析はITT集団に基づく。				
注2 欠測データにはMIを用いた。モデルには、投与群、リルゾール又はエダラボンの使用、関連するベースライン値及びベースライン後の値が含まれた。疾患進行が急速な患者及び疾患進行が遅い患者について別々のモデルを用い、ITT解析で組み合わせた。				
注3 調整平均値、ベースラインに対する比、投与群間差(又は比)及び対応する95% CI及び名目上のp値は、固定効果として投与群を含み、以下の共変量で調整したベースラインからの変化についてANCOVAモデルから得られた：症状発現からのベースライン罹病期間、関連するベースライン値及びリルゾール又はエダラボンの使用。				
注4 JRTのp値は、死亡以外の中止による欠測データを扱うMIと併せて、死亡が最も低いランク付けスコアについてANCOVAモデルから得られた。ANCOVAモデルは、固定効果として投与群を含み、以下の共変量について調整した：症状発現からのベースライン罹病期間、関連するベースライン値及びリルゾール又はエダラボンの使用。				

結果	有効性副次評価項目			
	SVCの%予測値のベースラインから投与28週後までの変化量：			
	SVCの%予測値のベースラインから投与28週後までの変化量について、mITT集団では、プラセボ群と本剤群の群間差は7.9% (95% CI: -3.5, 19.3、名目上のp値: p=0.3233[JRT+MI])であった。non-mITT集団では、群間差は4.6% (95% CI: -1.2, 10.5、名目上のp値: p=0.1210[ANCOVA+MI])であった。			
	SVCの%予測値のベースラインから投与28週後までの変化量 (治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中NfL濃度の中央値及びrun-inのALSFRS-R合計スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ)			
		プラセボ群 (N=36)	本剤群 (N=72)	
	SVCの%予測値のベースラインから投与28週後までの変化量			
	mITT 集団	疾患進行が急速な患者		
		n	21	39
		調整平均値	-22.20	-14.31
		調整平均値の差 (95% CI)	—	7.9 (-3.5, 19.3)
名目上のp値 (JRT+MI)		—	0.3233	
名目上のp値 (ANCOVA+MI)		—	0.1755	
≥ベースライン血漿中NfL値の中央値 (75.6pg/mL)				
n		16	38	
調整平均値		-26.13	-16.22	
調整平均値の差 (95% CI)		—	9.9 (-2.3, 22.1)	
事後解析の名目上のp値 (ANCOVA+MI)		—	0.1108	
スクリーニングからDay 15までの低下率≥0.9				
n	16	31		
調整平均値	-30.71	-18.45		
調整平均値の差 (95% CI)	—	12.3 (-2.0, 26.5)		
名目上のp値 (JRT+MI)	—	0.1629		
名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.0923		
non-mITT 集団	疾患進行が急速な定義に該当しない患者			
	n	15	33	
	調整平均値	-4.90	-0.26	
	調整平均値の差 (95% CI)	—	4.6 (-1.2, 10.5)	
	名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.1210	
	<ベースライン血漿中NfL値の中央値 (75.6pg/mL)			
	n	20	34	
	調整平均値	-5.61	0.44	
	調整平均値の差 (95% CI)	—	6.1 (-0.6, 12.7)	
	事後解析の名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.0736	
注1 試験薬投与28週後のデータを示す。血漿中NfL中央値及び低下率により定義されたサブグループの解析はITT集団に基づく。				
注2 欠測データにはMIを用いた。モデルには、投与群、リルゾール又はエダラボンの使用、関連するベースライン値及びベースライン後の値が含まれた。疾患進行が急速な患者及び疾患進行が急速な定義に該当しない患者について別々のモデルを用い、ITT解析で組み合わせた。				
注3 調整平均値、ベースラインに対する比、投与群間差 (又は比) 及び対応する95% CI及び名目上のp値は、固定効果として投与群を含み、以下の共変量で調整したベースラインからの変化についてANCOVAモデルから得られた：症状発現からのベースライン罹病期間、関連するベースライン値及びリルゾール又はエダラボンの使用。				

結果	<p>注4 JRTのp値は、死亡以外の中止による欠測データを扱うMIと併せて、死亡が最も低いランク付けスコアについてANCOVAモデルから得られた。ANCOVAモデルは、固定効果として投与群を含み、以下の共変量について調整した：症状発現からのベースライン罹病期間、関連するベースライン値及びリルゾール又はエダラボンの使用。</p> <p>HHDメガスコアのベースラインから投与28週後までの変化量： HHDメガスコアのベースラインから投与28週後までの変化量について、mITT集団では、プラセボ群と本剤群の群間差は0.02 (95% CI: -0.21, 0.26、名目上のp値: p=0.8390 [ANCOVA+MI])であった。non-mITT集団では、群間差は0.09 (95% CI: -0.08, 0.26、名目上のp値: p=0.2832 [ANCOVA+MI])であった。</p> <p>HHDメガスコアのベースラインから投与28週後までの変化量 (治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中NfL濃度の中央値及びrun-inのALSFRS-R合計スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ)</p> <table border="1" data-bbox="432 683 1410 1778"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>プラセボ群 (N=36)</th> <th>本剤群 (N=72)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">HHDメガスコアのベースラインから投与28週後までの変化量</td> </tr> <tr> <td rowspan="12">mITT 集団</td> <td>疾患進行が急速な患者</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>21</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>調整平均値</td> <td>-0.37</td> <td>-0.34</td> </tr> <tr> <td>調整平均値の差 (95% CI)</td> <td>—</td> <td>0.02 (-0.21, 0.26)</td> </tr> <tr> <td>名目上のp値 (ANCOVA+MI)</td> <td>—</td> <td>0.8390</td> </tr> <tr> <td>≥ベースライン血漿中NfL値の中央値 (75.6pg/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>16</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>調整平均値</td> <td>-0.49</td> <td>-0.36</td> </tr> <tr> <td>調整平均値の差 (95% CI)</td> <td>—</td> <td>0.13 (-0.10, 0.37)</td> </tr> <tr> <td>事後解析の名目上のp値 (ANCOVA+MI)</td> <td>—</td> <td>0.2690</td> </tr> <tr> <td>スクリーニングからDay 15までの低下率≥0.9</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>16</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>調整平均値</td> <td>-0.54</td> <td>-0.43</td> </tr> <tr> <td>調整平均値の差 (95% CI)</td> <td>—</td> <td>0.12 (-0.14, 0.37)</td> </tr> <tr> <td>名目上のp値 (ANCOVA+MI)</td> <td>—</td> <td>0.3673</td> </tr> <tr> <td rowspan="8">non-mITT 集団</td> <td>疾患進行が急速な定義に該当しない患者</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>15</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>調整平均値</td> <td>-0.18</td> <td>-0.09</td> </tr> <tr> <td>調整平均値の差 (95% CI)</td> <td>—</td> <td>0.09 (-0.08, 0.26)</td> </tr> <tr> <td>名目上のp値 (ANCOVA+MI)</td> <td>—</td> <td>0.2832</td> </tr> <tr> <td><ベースライン血漿中NfL値の中央値 (75.6pg/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>20</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>調整平均値</td> <td>-0.17</td> <td>-0.09</td> </tr> <tr> <td>調整平均値の差 (95% CI)</td> <td>—</td> <td>0.09 (-0.10, 0.27)</td> </tr> <tr> <td>事後解析の名目上のp値 (ANCOVA+MI)</td> <td>—</td> <td>0.3508</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1 試験薬投与28週後のデータを示す。血漿中NfL中央値及び低下率により定義されたサブグループの解析はITT集団に基づく。</p> <p>注2 調整平均値、ベースラインに対する比、投与群間差 (又は比) 及び対応する95% CI及び名目上のp値は、固定効果として投与群を含み、以下の共変量で調整したベースラインからの変化についてANCOVAモデルから得られた：症状発現からのベースライン罹病期間、関連するベースライン値及びリルゾール又はエダラボンの使用。</p>			プラセボ群 (N=36)	本剤群 (N=72)	HHDメガスコアのベースラインから投与28週後までの変化量				mITT 集団	疾患進行が急速な患者			n	21	39	調整平均値	-0.37	-0.34	調整平均値の差 (95% CI)	—	0.02 (-0.21, 0.26)	名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.8390	≥ベースライン血漿中NfL値の中央値 (75.6pg/mL)			n	16	38	調整平均値	-0.49	-0.36	調整平均値の差 (95% CI)	—	0.13 (-0.10, 0.37)	事後解析の名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.2690	スクリーニングからDay 15までの低下率≥0.9			n	16	31	調整平均値	-0.54	-0.43	調整平均値の差 (95% CI)	—	0.12 (-0.14, 0.37)	名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.3673	non-mITT 集団	疾患進行が急速な定義に該当しない患者			n	15	33	調整平均値	-0.18	-0.09	調整平均値の差 (95% CI)	—	0.09 (-0.08, 0.26)	名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.2832	<ベースライン血漿中NfL値の中央値 (75.6pg/mL)			n	20	34	調整平均値	-0.17	-0.09	調整平均値の差 (95% CI)	—	0.09 (-0.10, 0.27)	事後解析の名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.3508
		プラセボ群 (N=36)	本剤群 (N=72)																																																																																			
HHDメガスコアのベースラインから投与28週後までの変化量																																																																																						
mITT 集団	疾患進行が急速な患者																																																																																					
	n	21	39																																																																																			
	調整平均値	-0.37	-0.34																																																																																			
	調整平均値の差 (95% CI)	—	0.02 (-0.21, 0.26)																																																																																			
	名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.8390																																																																																			
	≥ベースライン血漿中NfL値の中央値 (75.6pg/mL)																																																																																					
	n	16	38																																																																																			
	調整平均値	-0.49	-0.36																																																																																			
	調整平均値の差 (95% CI)	—	0.13 (-0.10, 0.37)																																																																																			
	事後解析の名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.2690																																																																																			
	スクリーニングからDay 15までの低下率≥0.9																																																																																					
	n	16	31																																																																																			
調整平均値	-0.54	-0.43																																																																																				
調整平均値の差 (95% CI)	—	0.12 (-0.14, 0.37)																																																																																				
名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.3673																																																																																				
non-mITT 集団	疾患進行が急速な定義に該当しない患者																																																																																					
	n	15	33																																																																																			
	調整平均値	-0.18	-0.09																																																																																			
	調整平均値の差 (95% CI)	—	0.09 (-0.08, 0.26)																																																																																			
	名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.2832																																																																																			
	<ベースライン血漿中NfL値の中央値 (75.6pg/mL)																																																																																					
	n	20	34																																																																																			
	調整平均値	-0.17	-0.09																																																																																			
調整平均値の差 (95% CI)	—	0.09 (-0.10, 0.27)																																																																																				
事後解析の名目上のp値 (ANCOVA+MI)	—	0.3508																																																																																				

結果	薬力学的副次評価項目																																																																																						
	<p>CSF中総SOD1タンパク質濃度の投与28週後のベースラインに対する変化量： CSF中総SOD1タンパク質濃度のベースラインから投与28週後までの変化量について、mITT集団におけるプラセボ群との幾何平均比の差は0.62(95% CI: 0.49, 0.78、名目上のp値：p<0.0001[ANCOVA+MI])、non-mITT集団におけるプラセボ群との幾何平均比の差は0.74(95% CI: 0.63, 0.88、名目上のp値：p=0.0007[ANCOVA+MI])であった。</p>																																																																																						
	<p>CSF中総SOD1タンパク質濃度のベースラインから投与28週後までの変化量(治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中NfL濃度の中央値及びrun-inのALSFRS-R合計スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ)</p>																																																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>プラセボ群 (N=36)</th> <th>本剤群 (N=72)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">CSF中総SOD1タンパク質濃度のベースラインから投与28週後までの幾何平均比</td> </tr> <tr> <td rowspan="9">mITT 集団</td> <td>疾患進行が急速な患者</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>21</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの調整幾何平均比</td> <td>1.16</td> <td>0.71</td> </tr> <tr> <td>幾何平均比の差(95% CI)</td> <td>—</td> <td>0.62(0.49, 0.78)</td> </tr> <tr> <td>名目上のp値(ANCOVA+MI)</td> <td>—</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>≥ベースライン血漿中NfL値の中央値(75.6pg/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>16</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの調整幾何平均比</td> <td>1.02</td> <td>0.68</td> </tr> <tr> <td>幾何平均比の差(95% CI)</td> <td>—</td> <td>0.66(0.52, 0.86)</td> </tr> <tr> <td>事後解析の名目上のp値(ANCOVA+MI)</td> <td>—</td> <td>0.0015</td> </tr> <tr> <td rowspan="9">non-mITT 集団</td> <td>スクリーニングからDay 15までの低下率≥0.9</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>16</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの調整幾何平均比</td> <td>1.06</td> <td>0.62</td> </tr> <tr> <td>幾何平均比の差(95% CI)</td> <td>—</td> <td>0.59(0.46, 0.75)</td> </tr> <tr> <td>名目上のp値(ANCOVA+MI)</td> <td>—</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>疾患進行が急速な定義に該当しない患者</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>15</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの調整幾何平均比</td> <td>0.81</td> <td>0.60</td> </tr> <tr> <td>幾何平均比の差(95% CI)</td> <td>—</td> <td>0.74(0.63, 0.88)</td> </tr> <tr> <td>名目上のp値(ANCOVA+MI)</td> <td>—</td> <td>0.0007</td> </tr> <tr> <td rowspan="5"></td> <td><ベースライン血漿中NfL値の中央値(75.6pg/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>20</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの調整幾何平均比</td> <td>0.94</td> <td>0.61</td> </tr> <tr> <td>幾何平均比の差(95% CI)</td> <td>—</td> <td>0.65(0.53, 0.79)</td> </tr> <tr> <td>事後解析の名目上のp値(ANCOVA+MI)</td> <td>—</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table>			プラセボ群 (N=36)	本剤群 (N=72)	CSF中総SOD1タンパク質濃度のベースラインから投与28週後までの幾何平均比				mITT 集団	疾患進行が急速な患者			n	21	39	ベースラインからの調整幾何平均比	1.16	0.71	幾何平均比の差(95% CI)	—	0.62(0.49, 0.78)	名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	<0.0001	≥ベースライン血漿中NfL値の中央値(75.6pg/mL)			n	16	38	ベースラインからの調整幾何平均比	1.02	0.68	幾何平均比の差(95% CI)	—	0.66(0.52, 0.86)	事後解析の名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	0.0015	non-mITT 集団	スクリーニングからDay 15までの低下率≥0.9			n	16	31	ベースラインからの調整幾何平均比	1.06	0.62	幾何平均比の差(95% CI)	—	0.59(0.46, 0.75)	名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	<0.0001	疾患進行が急速な定義に該当しない患者			n	15	33	ベースラインからの調整幾何平均比	0.81	0.60	幾何平均比の差(95% CI)	—	0.74(0.63, 0.88)	名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	0.0007		<ベースライン血漿中NfL値の中央値(75.6pg/mL)			n	20	34	ベースラインからの調整幾何平均比	0.94	0.61	幾何平均比の差(95% CI)	—	0.65(0.53, 0.79)	事後解析の名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	<0.0001
		プラセボ群 (N=36)	本剤群 (N=72)																																																																																				
CSF中総SOD1タンパク質濃度のベースラインから投与28週後までの幾何平均比																																																																																							
mITT 集団	疾患進行が急速な患者																																																																																						
	n	21	39																																																																																				
	ベースラインからの調整幾何平均比	1.16	0.71																																																																																				
	幾何平均比の差(95% CI)	—	0.62(0.49, 0.78)																																																																																				
	名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	<0.0001																																																																																				
	≥ベースライン血漿中NfL値の中央値(75.6pg/mL)																																																																																						
	n	16	38																																																																																				
	ベースラインからの調整幾何平均比	1.02	0.68																																																																																				
	幾何平均比の差(95% CI)	—	0.66(0.52, 0.86)																																																																																				
事後解析の名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	0.0015																																																																																					
non-mITT 集団	スクリーニングからDay 15までの低下率≥0.9																																																																																						
	n	16	31																																																																																				
	ベースラインからの調整幾何平均比	1.06	0.62																																																																																				
	幾何平均比の差(95% CI)	—	0.59(0.46, 0.75)																																																																																				
	名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	<0.0001																																																																																				
	疾患進行が急速な定義に該当しない患者																																																																																						
	n	15	33																																																																																				
	ベースラインからの調整幾何平均比	0.81	0.60																																																																																				
	幾何平均比の差(95% CI)	—	0.74(0.63, 0.88)																																																																																				
名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	0.0007																																																																																					
	<ベースライン血漿中NfL値の中央値(75.6pg/mL)																																																																																						
	n	20	34																																																																																				
	ベースラインからの調整幾何平均比	0.94	0.61																																																																																				
	幾何平均比の差(95% CI)	—	0.65(0.53, 0.79)																																																																																				
	事後解析の名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	<0.0001																																																																																				
	<p>注1 試験薬投与28週後のデータを示す。血漿中NfL中央値及び低下率により定義されたサブグループの解析はITT集団に基づく。</p> <p>注2 欠測データにはMIを用いた。モデルには、投与群、リルゾール又はエダラボンの使用、関連するベースライン値及びベースライン後の値(自然対数変換データ)が含まれた。疾患進行が急速な患者及び疾患進行が急速な定義に該当しない患者について別々のモデルを用い、ITT解析で組み合わせた。</p> <p>注3 ベースラインに対する調整幾何平均比、ベースラインに対する調整幾何平均比の投与群間差、対応する95% CI及び名目上のp値を、固定効果として投与群を含むベースラインからの変化に対するANCOVAモデルから得られた。共変量として、発症からのベースライン罹病期間、関連するベースライン値及びリルゾール又はエダラボンの使用について調整した。解析は自然対数変換データに基づく。</p>																																																																																						

結果	<p>血漿中NfL濃度の投与28週後のベースラインに対する変化量：</p> <p>血漿中NfL濃度のベースラインから投与28週後までの変化量について、mITT集団におけるプラセボ群との幾何平均比の差は0.33(95% CI: 0.25, 0.45、名目上のp値: p<0.0001 [ANCOVA+MI])、non-mITT集団におけるプラセボ群との幾何平均比の差は0.52(95% CI: 0.43, 0.63、名目上のp値: p<0.0001 [ANCOVA+MI])であった。</p> <p>血漿中NfL濃度のベースラインから投与28週後までの変化量(治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中NfL濃度の中央値及びrun-inのALSFRS-R合計スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ)</p>			
		プラセボ群 (N=36)	本剤群 (N=72)	
	血漿中NfL濃度のベースラインから投与28週後までの幾何平均比			
	mITT 集団	疾患進行が急速な患者		
		n	21	39
		ベースラインからの調整幾何平均比	1.20	0.40
		幾何平均比の差(95% CI)	—	0.33(0.25, 0.45)
		名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	<0.0001
		≥ベースライン血漿中NfL値の中央値(75.6pg/mL)		
	n	16	38	
ベースラインからの調整幾何平均比	1.21	0.38		
幾何平均比の差(95% CI)	—	0.32(0.23, 0.44)		
事後解析の名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	<0.0001		
スクリーニングからDay 15までの低下率≥0.9				
n	16	31		
ベースラインからの調整幾何平均比	1.52	0.43		
幾何平均比の差(95% CI)	—	0.28(0.20, 0.39)		
名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	<0.0001		
non-mITT 集団	疾患進行が急速な定義に該当しない患者			
	n	15	33	
	ベースラインからの調整幾何平均比	0.95	0.50	
	幾何平均比の差(95% CI)	—	0.52(0.43, 0.63)	
	名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	<0.0001	
	<ベースライン血漿中NfL値の中央値(75.6pg/mL)			
n	20	34		
ベースラインからの調整幾何平均比	1.07	0.55		
幾何平均比の差(95% CI)	—	0.51(0.41, 0.63)		
事後解析の名目上のp値(ANCOVA+MI)	—	<0.0001		
<p>注1 試験薬投与28週後のデータを示す。血漿中NfL中央値及び低下率により定義されたサブグループの解析はITT集団に基づく。</p> <p>注2 欠測データにはMIを用いた。モデルには、投与群、リルゾール又はエダラボンの使用、関連するベースライン値及びベースライン後の値(自然対数変換データ)が含まれた。疾患進行が急速な患者及び疾患進行が急速な定義に該当しない患者について別々のモデルを用い、ITT解析で組み合わせた。</p> <p>注3 ベースラインに対する調整幾何平均比、ベースラインに対する調整幾何平均比の投与群間差、対応する95% CI及び名目上のp値を、固定効果として投与群を含むベースラインからの変化に対するANCOVAモデルから得られた。共変量として、発症からのベースライン罹病期間、関連するベースライン値及びリルゾール又はエダラボンの使用について調整した。解析は自然対数変換データに基づく。</p>				

結果	<p>安全性評価項目</p> <p>安全性：</p> <p>有害事象は、プラセボ群で94.4% (34/36例)、本剤群で95.8% (69/72例)に認められた。主な有害事象(いずれかの投与群で20%以上に発現)は、処置による疼痛(プラセボ群：58.3% [21/36例]、本剤群：56.9%[41/72例])、頭痛(プラセボ群：44.4% [16/36例]、本剤群：45.8% [33/72例])、四肢痛(プラセボ群：16.7% [6/36例]、本剤群：26.4% [19/72例])、転倒(プラセボ群：41.7% [15/36例]、本剤群：23.6% [17/72例])、背部痛(プラセボ群：5.6% [2/36例]、本剤群：20.8% [15/72例])及び腰椎穿刺後症候群(プラセボ群：30.6% [11/36例]、本剤群：18.1% [13/72例])であった。</p> <p>重篤な有害事象は、プラセボ群で13.9% (5/36例)、本剤群で18.1% (13/72例)に認められた。主な重篤な有害事象(いずれかの投与群で2%以上に発現)は、呼吸困難(プラセボ群：5.6% [2/36例]、本剤群：0%)、肺塞栓症(プラセボ群：2.8% [1/36例]、本剤群：4.2% [3/72例])、誤嚥性肺炎(プラセボ群：0%、本剤群：2.8% [2/72例])、並びに脱水及び無気肺(プラセボ群：各2.8% [各1/36例]、本剤群：各0%)であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、本剤群の5.6% (4/72例)に認められた。内訳は、うっ血性心不全、脊髄炎、化学性髄膜炎及び肺塞栓症(各1.4% [各1/72例])であった。</p> <p>死亡に至った有害事象は、本剤群の1.4% (1/72例)に認められた。本患者はDay 114に重度(Grade 5)のうっ血性心不全により死亡した。</p>
----	--

11) 社内資料(承認時評価資料)：日本を含む国際共同第Ⅲ相試験(233AS101試験パートC)(2024年12月27日承認、CTD 2.7.6.2.1)

12) 社内資料：日本を含む国際共同第Ⅲ相試験(233AS101試験パートC)を対象とした有効性解析(2024年12月27日承認、CTD 2.7.3.2.2.2)

2) 安全性試験

日本を含む国際共同長期継続投与試験(233AS102試験)^{13,14)}

SOD1-ALS患者139例を対象に、本剤1回100mg(トフェルセンとして、以下同)を髄腔内投与し、長期の安全性と忍容性を評価する継続投与試験を実施した。

本試験では中間解析(データカットオフ日:2022年1月16日)の結果を示す。

試験デザイン 〔試験番号〕	国際共同非盲検継続投与試験 (233AS102試験)
目的	<p>主要目的: SOD1遺伝子変異が確定されたALSを有する成人患者を対象として、本剤の長期安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>副次目的: SOD1-ALSの患者に投与した本剤のPK、PD、バイオマーカーへの効果及び有効性を評価する。</p> <p>探索的目的: 有効性及び他の潜在的バイオマーカーに対する本剤の効果を評価する。</p>
対象	SOD1-ALSと診断され、233AS101試験パートA、パートB又はパートCいずれかの試験終了来院を完了している(すなわち中止しなかった)患者139例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) リルゾール使用中の場合、Day 1前30日以上にわたって用量が安定している患者 2) エダラボン使用中の場合、Day 1の60日(2治療サイクル)以上前からエダラボンを開始している患者。本試験の投与日にはエダラボンを投与してはならない。 3) 試験組入れ時点で治験責任医師により、試験手順を受け、来院スケジュールを遵守することが医学的に可能と判定される患者 4) 血小板数、INR、プロトロンビン時間及びAPTTを含む凝固パラメータのスクリーニング時の値が基準値内である患者。凝固検査の最初の検査値が基準値外の場合、臨床的に意味はないと治験責任医師が判断したときは現地臨床検査施設でもう1回繰り返してもよい。検査値が基準値外であっても、臨床的に意味がなく、安定している患者については、治験責任医師の判断で本試験に組み入れることができる。 5) パートA及びパートBを完了した患者には、233AS101試験での試験薬最終投与から233AS102試験での本剤初回投与までに16週間以上のウォッシュアウト期間を設けなければならない。パートCを完了した患者にはウォッシュアウト期間を設ける必要はない。等
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 試験登録前6ヵ月以内に、治験責任医師の判断により、本試験への参加を制限するような薬物乱用又はアルコール依存症歴がある患者 2) 抗ウイルス薬又は抗菌薬による全身治療を必要とする未治療又は治療が不十分な活動性感染症を有する又はスクリーニング期間中に本試験の実施又は評価を妨げると治験責任医師が判断するその他の進行中の医学的状態にある患者 3) 90日以内に、治験責任医師によって重大な認知機能障害、臨床的認知症又は不安定な精神疾患(精神病、自殺念慮、自殺企図又は未治療の大うつ病を含む)と判断される患者 4) 広範囲の麻酔薬に対してアレルギーの病歴がある患者 5) 出血増加若しくはコントロール不良のリスク及び/又は最適管理されておらず腰椎穿刺(LP)中又はLP後の出血のリスクを高めかねない出血のリスクが存在する患者。これらのリスクは、LP部位又はその近辺における解剖学的要素(血管異常、新生物又はその他の異常等)及び基礎にある凝固カスケード、血小板機能又は血小板数の障害(血友病、フォンウィルブラント病、肝疾患等)を含むが、これらに限るものではない。等
試験方法	本剤100mgを腰椎穿刺により髄腔内投与し、データカット(2022年1月16日)時点までを評価した。33AS101試験パートA及びBでは本剤投与群全例で44例、33AS101試験パートCではプラセボ: 32例、本剤: 63例
評価項目	<p>有効性評価項目:</p> <p>ALSFRS-R合計スコアのベースラインからの変化量</p> <p>安全性評価項目:</p> <p>有害事象 等</p>

結果	有効性評価項目			
	ALSFRS-R合計スコアのベースラインからの変化量： 233AS101試験パートC及び233AS102試験の併合解析データにおけるALSFRS-R合計スコアのベースライン時点からの変化量は以下の通りであった。			
	233AS101試験パートC及び233AS102試験の併合解析データにおけるALSFRS-R合計スコアのベースライン時点からの変化量			
		投与開始遅延群	早期開始群	群間差 ^{※3}
	ベースライン値 ^{※1}	37.3±5.81(36)	36.9±5.91(72)	—
	ベースラインからの変化量 ^{※2}			
	12週時点	-1.7±0.68(36)	-1.3±0.54(66)	0.4[-1.1, 1.8]
	28週時点	-5.5±1.34(33)	-4.0±1.06(63)	1.5[-1.4, 4.4]
	40週時点	-7.7±1.60(29)	-5.4±1.27(58)	2.3[-1.2, 5.7]
	52週時点	-7.9±1.77(28)	-5.4±1.41(57)	2.4[-1.4, 6.3]
	64週時点	-9.0±1.93(22)	-6.5±1.52(55)	2.5[-1.6, 6.6]
	76週時点	-9.1±2.01(20)	-6.9±1.58(54)	2.2[-2.1, 6.5]
88週時点	-9.8±2.25(21)	-7.7±1.75(51)	2.1[-2.7, 6.9]	
104週時点	-11.0±2.46(20)	-8.6±1.95(49)	2.3[-2.9, 7.6]	
<p>※1 233AS101試験のDay 1の試験薬投与前の値。平均値±SD(評価例数)</p> <p>※2 治療を固定効果とし、ベースラインのALSFRS-R合計スコア、リルゾールもしくはエダラボンの治療を共変量として調整をしたANCOVAモデルにより算出。欠測はMIで補完。LS平均値±SD(評価例数)</p> <p>※3 ANCOVAモデルの変化量における群間差。LS平均値の差[95% CI]</p>				

結果	<p>安全性評価項目</p> <p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> 全体(2022年1月16日時点の中間解析) <p>有害事象は、96.4% (134/139例) (233AS101試験パートC：プラセボ群で96.9%[31/32例]、本剤群で95.2%[60/63例]、233AS101試験パートA及びパートB：97.7%[43/44例])に認められた。主な有害事象(発現率20%超)は、頭痛(52.5%[73/139例])、処置による疼痛(44.6%[62/139例])、転倒(40.3%[56/139例])、背部痛(35.3%[49/139例])、四肢痛(28.1%[39/139例])、関節痛(25.2%[35/139例])、CSF蛋白増加(23.7%[33/139例])及び腰椎穿刺後症候群(20.9%[29/139例])であった。</p> <p>重篤な有害事象は、31.7% (44/139例) (233AS101試験パートC：プラセボ群34.4%[11/32例]、本剤群25.4%[16/63例]、233AS101試験パートA及びパートB：38.6%[17/44例])に認められた。主な重篤な有害事象は、呼吸不全(9.4%[13/139例])、誤嚥性肺炎(7.2%[12/139例])、嚥下障害(4.3%[6/139例])、転倒(2.9%[4/139例])及び急性呼吸不全(2.9%[4/139例])であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、15.1% (21/139例) (233AS101試験パートC：プラセボ群18.8%[6/32例]、本剤群12.7%[8/63例]、233AS101試験パートA及びパートB：15.9%[7/44例])に認められた。投与中止に至った主な有害事象は呼吸不全(8.6%[12/139例])であった。</p> <p>死亡に至った有害事象は12.2% (17/139例) (233AS101試験パートC：プラセボ群18.8%[6/32例]、本剤群11.1%[7/63例]、233AS101試験パートA及びパートB：9.1%[4/44例])に認められた。</p> <p>本試験で報告されたデータカットオフ時点(2022年1月16日)の死亡例の多くは、心停止と安楽死を除いてALSの既知の経過(呼吸不全7.2%[10/139例]、呼吸停止1.4%(2/139例)、筋萎縮性側索硬化症1.4%[2/139例]、突然死、心停止、安楽死、誤嚥性肺炎各1例)と一致していた。</p>
----	---

13) 社内資料(承認時評価資料)：日本を含む国際共同長期継続投与試験(233AS102試験)(2024年12月27日承認、CTD 2.7.6.2.2)

14) 社内資料：日本を含む国際共同第Ⅲ相試験(233AS101試験パートC)及び日本を含む国際共同長期継続投与試験(233AS102試験)：有効性に関する主な解析(2024年12月27日承認、CTD 2.7.3.3.1.2.1)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用実態下における本剤の安全性等を検討することを目的とし、本剤が投与されたすべての患者を対象とする全例調査方式の一般使用成績調査を計画している。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

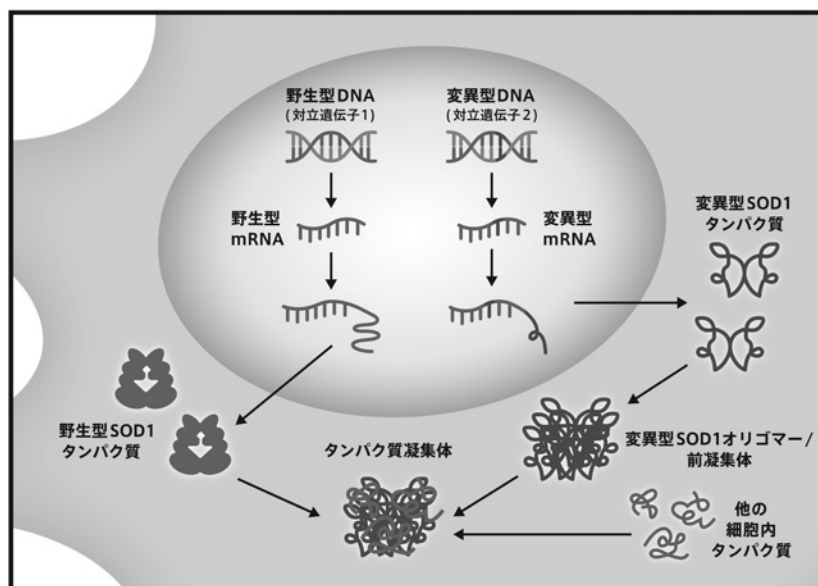
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁵⁾

作用部位：中枢神経系組織

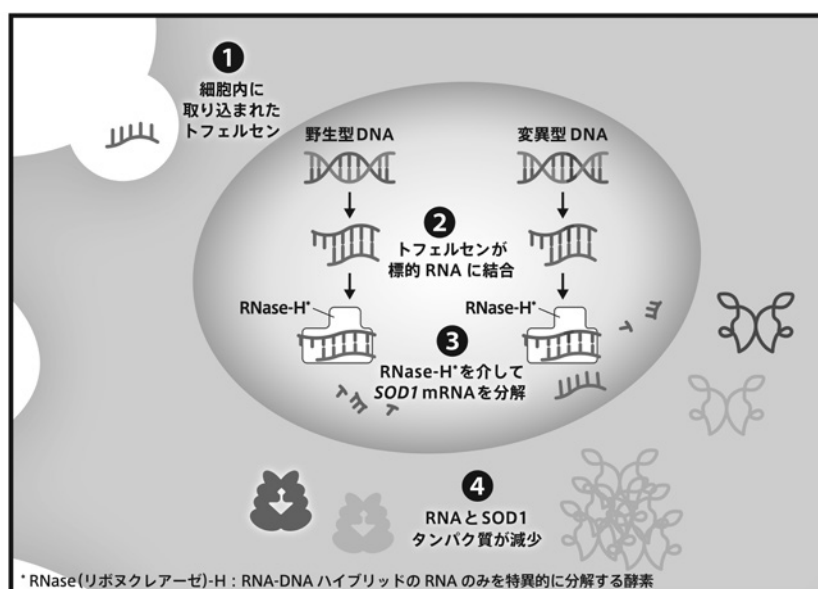
作用機序：トフェルセンは、SOD1-ALS患者の原因遺伝子であるヒト*SOD1* mRNAの3'非翻訳領域を標的とするアンチセンス核酸であり、ワトソン・クリック塩基対対合（ハイブリダイゼーション）により*SOD1* mRNAに結合する。生体内のRNase-Hを介して*SOD1* mRNAを分解することで、SOD1タンパク質合成量を減少させると考えられている。

SOD1-ALSの発症機序



Robberecht W, et al.: Nat Rev Neurosci. 2013; 14: 248-264.より作図

トフェルセンの作用機序



* RNase(リボヌクレアーゼ)-H: RNA-DNA ハイブリッドのRNAのみを特異的に分解する酵素

Robberecht W, et al.: Nat Rev Neurosci. 2013; 14: 248-264.より作図

(2) 薬効を裏付ける試験成績

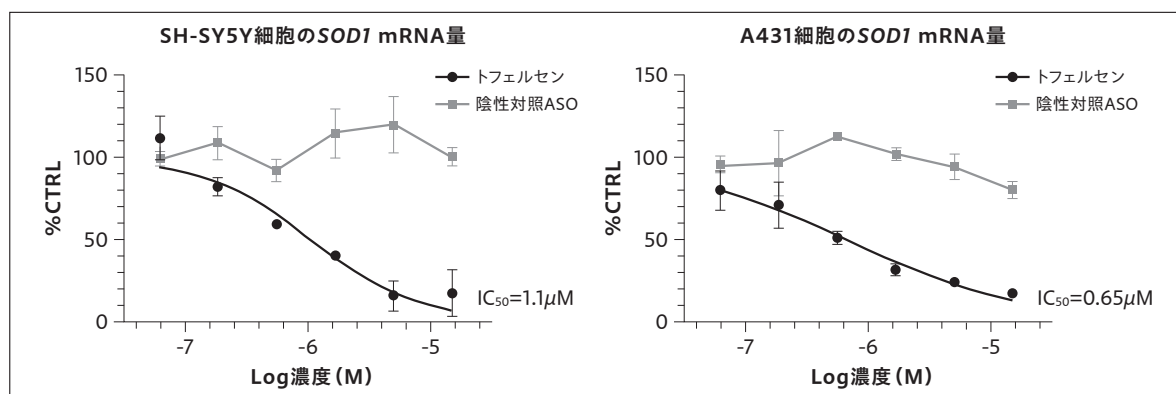
① トフェルセンの結合部位の解析 (*in silico*)¹⁶⁾

トフェルセンの結合部位はワトソン・クリック塩基対対合に基づいており、標的配列はヒトSOD1 mRNAの3'-UTRに位置している。トフェルセンのヒト以外の動物種のSOD1 mRNAへの結合能をインフォマティクス解析により評価した結果、トフェルセンはマウス及びラットのSOD1 mRNAと5塩基対を超えるミスマッチを有するのに対し、カンクイザルSOD1 mRNAと比較した場合、1塩基対のミスマッチのみが検出された。SOD1遺伝子の標的結合部位における多型をヒト一般集団のデータベース(ExAC)及びALS患者の変異データベース(ALSoD)により調査した。本剤の結合部位に多型は確認されなかったことから、トフェルセンはヒト集団において保存されているSOD1遺伝子の配列を標的としており、ALS関連変異を含むすべてのヒトSOD1 mRNAに対して広範な作用を示すことが示唆された。

② 培養細胞におけるトフェルセンのヒトSOD1 mRNA量減少作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

2種のヒト細胞株(神経芽腫細胞株SH-SY5Y及び上皮癌由来細胞株A431)を用いて、SOD1 mRNA量に及ぼす漸増濃度のオリゴヌクレオチドによる影響を評価し、トフェルセンの*in vitro*での効力を確認した。トフェルセンは両細胞株でSOD1 mRNA量を濃度依存的に減少させ、IC₅₀はSH-SY5Y細胞で1.1 μM、A431細胞で0.65 μMであった。

培養細胞におけるトフェルセンのヒトSOD1 mRNA量減少作用



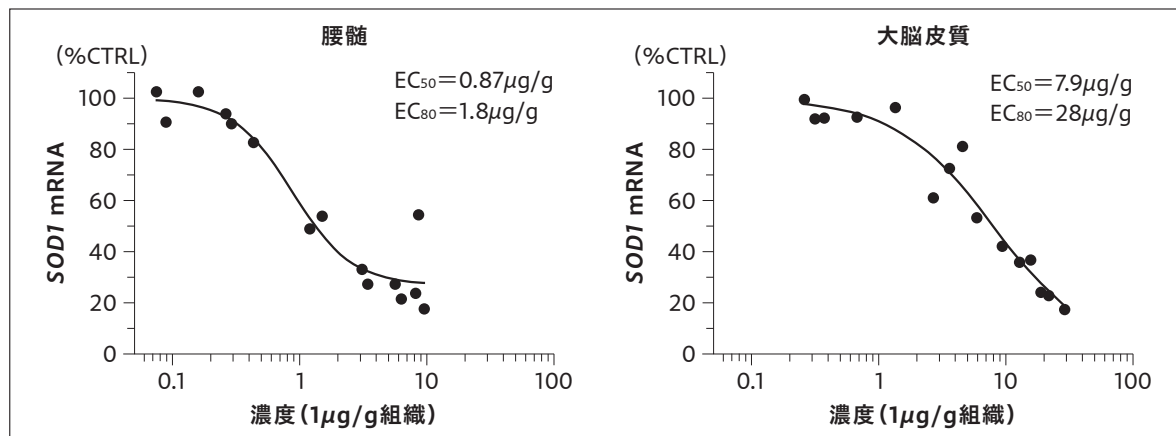
% CTRL : [溶媒処置のmRNA量に対する割合]の平均値±SD

③ ヒトSOD1トランスジェニックモデルにおける用量反応性評価(SOD1-G93Aマウス、SOD1-G93Aラット)^{18, 19)}

3'-UTRを含むヒトSOD1遺伝子(SOD1-G93A)を発現する1.5ヵ月齢のSOD1-G93Aマウスに溶媒又は10、30、100、300又は700 μgのトフェルセンを単回ボラスでICV投与した。1~2ヵ月齢のSOD1-G93Aラットには、溶媒又は10、30、100、300、1000又は3000 μgのトフェルセンを単回ボラスでIT投与した。2週後に腰髄、頸髄及び大脳皮質を採取し、ヒトSOD1 mRNA量を定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(qRT-PCR)法で、トフェルセン濃度をハイブリダイゼーション酵素免疫測定(ELISA)法でそれぞれ定量した。

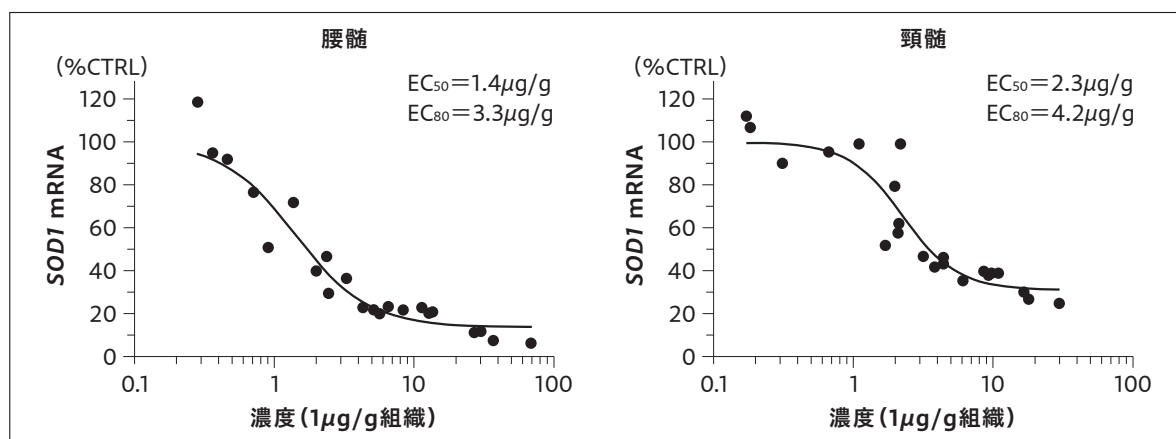
その結果、検討した全組織のSOD1 mRNA量は用量依存的に減少し、ヒトSOD1 mRNAの減少に対するトフェルセンの50%有効量(ED₅₀)は、SOD1-G93Aマウスでは頸髄で44 μg、腰髄で64 μg、大脳皮質で144 μgであり、SOD1-G93Aラットでは、頸髄で93 μg、腰髄で48 μg、大脳皮質で534 μgであった。ヒトSOD1 mRNAの減少に対するトフェルセンの組織1gあたりの50%有効濃度(EC₅₀)は、SOD1-G93Aマウスでは腰髄で0.87 μg/g、大脳皮質で7.9 μg/gであり、SOD1-G93Aラットでは腰髄で1.4 μg/g、頸髄で2.3 μg/gであった。

SOD1-G93AトランスジェニックマウスにおけるトフェルセンICV投与時の*SOD1* mRNA量減少作用 (EC_{50})



%CTRL : 溶媒処置のmRNA量に対する割合

SOD1-G93AラットにトフェルセンITボラス投与したときの*SOD1* mRNA量減少作用 (EC_{50})



%CTRL : 溶媒処置のmRNA量に対する割合

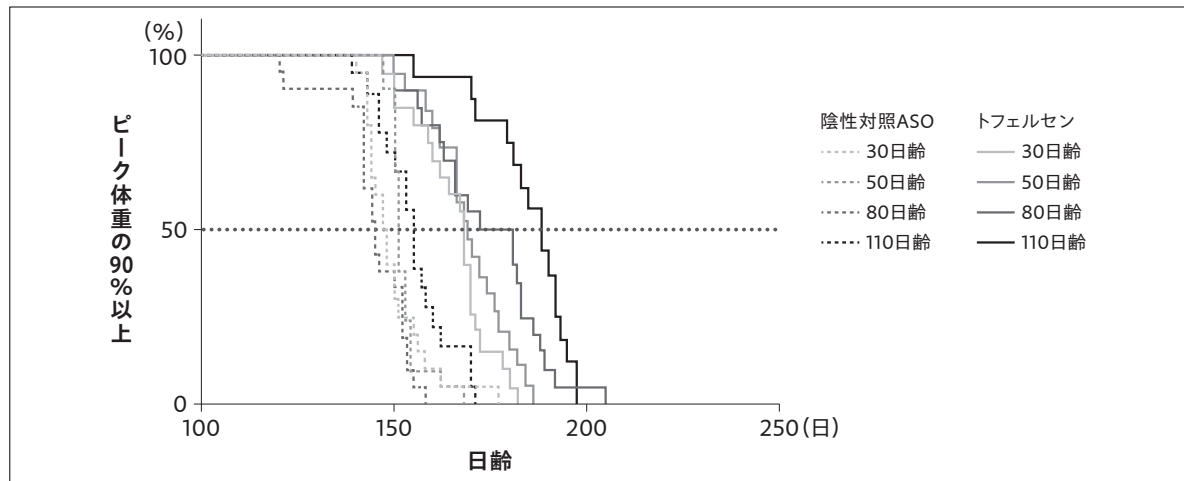
④ICV投与時の疾患発症及び生存期間に対する作用 (*SOD1*-G93Aマウス)^{20, 21)}

1) 臨床症状発現前の異なる時点のトフェルセンの投与が、臨床症状の発現及び動物の生存期間に影響を及ぼすかどうかを検討した。30、50、80又は110日齢の雌性*SOD1*-G93Aマウス及び雌性野生型マウスに陰性対照又はトフェルセン(300 μg)のアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)を単回ICVボラス投与し、疾患発症及び死亡を毎日記録した。

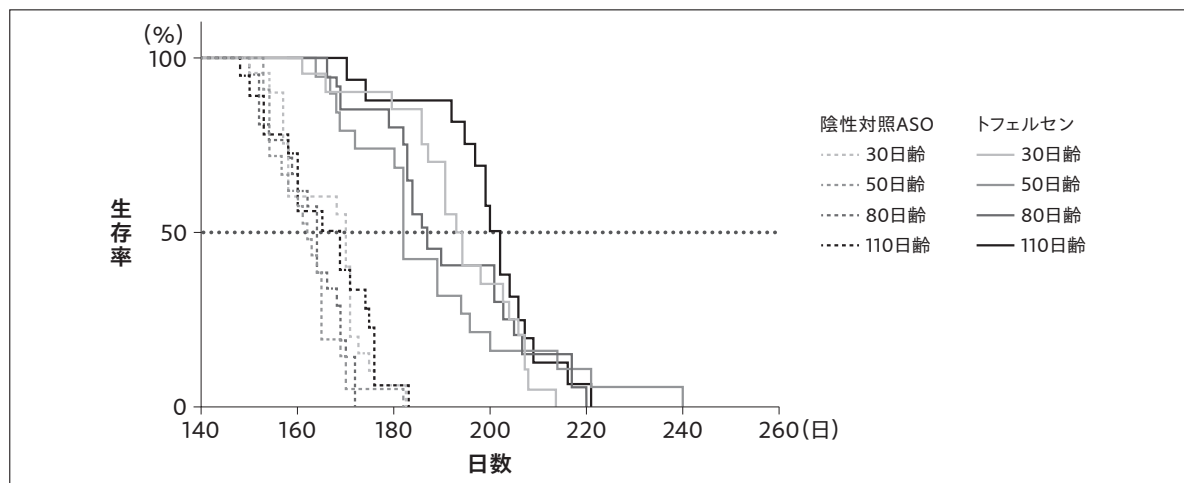
その結果、30、50、80又は110日齢の時点で投与したときの疾患発症までの日数の中央値は、陰性対照ASO投与で各々147.5、151、145及び155日、トフェルセン投与で各々168、169、176.5及び188日であった。トフェルセン投与により、陰性対照ASO投与群と比較してすべての投与日齢で疾患発症が有意に遅延した($p < 0.0001$ 、Mantel-Cox検定)。

30、50、80又は110日齢で陰性対照ASOを投与したマウスの生存期間の中央値は、それぞれ170、162、164及び167日であった。トフェルセンを30、50、80又は110日齢で投与したマウスの生存期間中央値は、それぞれ193.5、182、186.5及び201日であった。トフェルセンの投与は、陰性対照ASO投与群と比較して全投与時期で生存期間が有意に延長した($p < 0.0001$ 、Mantel-Cox検定)。

SOD1-G93Aマウスに種々の時点でのトフェルセンを投与したときの疾患発症までの時間

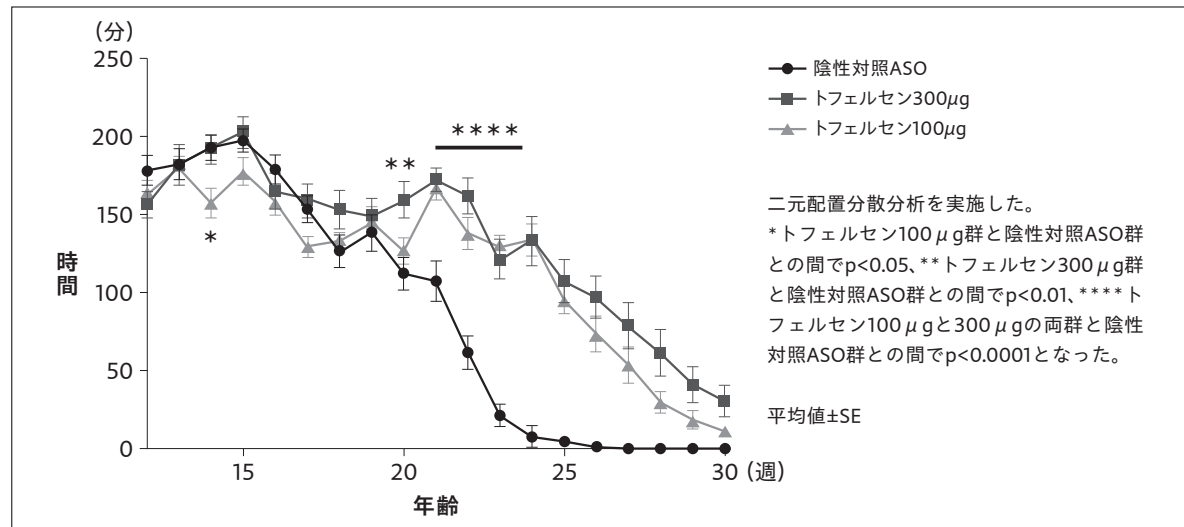


SOD1-G93Aマウスに種々の時点でトフェルセンを投与したときの生存期間



2) SOD1-G93Aマウスの生存期間及び運動協調性に及ぼすトフェルセンの異なる2用量の作用を評価した。雌性SOD1-G93Aマウス及び雌性野生型マウスに陰性対照ASO又はトフェルセン(100、300 μ g)を50及び94日齢時にICVボラス投与し、疾患発症及び死亡を毎日記録した。運動機能を評価するため、80週齢以降のマウスを週1回、ロータロッド法で試験した。その結果、トフェルセンは疾患発症までの時間の中央値を有意に延長した(陰性対照ASO:20週、トフェルセン100 μ g:25.3週、トフェルセン300 μ g:26.1週)($p < 0.0001$ 、Mantel-Cox検定)。マウスに陰性対照ASOを投与したときの生存期間の中央値は24週であったが、トフェルセン100又は300 μ gの投与による生存期間の中央値は、それぞれ28.3及び29.3週に延長した($p < 0.0001$ 、Mantel-Cox検定)。トフェルセン100 μ g投与群と300 μ g投与群における運動機能は同程度に改善し、いずれの投与群でも21週齢以降、陰性対照投与群と比較して、有意にロータロッドに長時間留まることができた(100 μ gと陰性対照ASO群との間で $p < 0.05$ 、300 μ g投与群と陰性対照ASO群との間で $p < 0.01$ 、100 μ gと300 μ gの両投与群と陰性対照ASO群との間で $p < 0.0001$ 、二元配置分散分析)。

SOD1-G93Aマウスの運動協調性(ロータロッド法)に対するトフェルセン2用量の作用比較



⑤電気生理学的及び組織学的評価項目に対する作用 (SOD1-G93Aマウス)^{22, 23, 24)}

1) 雌性SOD1-G93Aマウス又は雌性野生型マウスに陰性対照ASO又はトフェルセン300 μgを35日齢時に単回ICVボーラス投与し、前脛骨筋の複合筋活動電位(CMAP)を記録し、免疫染色により神経筋接合部(NMJ)を定量することで筋機能及び神経支配を評価した。また、筋線維の大きさと同型の筋線維のクラスター化も組織染色により定量した。

その結果、トフェルセン投与群のSOD1-G93AマウスのCMAPは、15及び17週目を除き、野生型でのCMAPと有意な差はなかった(15週目： $p=0.009$ 、17週目： $p=0.0002$ 、二元配置分散分析)。トフェルセン投与は、SOD1-G93Aマウスの前脛骨筋におけるNMJ喪失を抑制した。トフェルセンは、前脛骨筋の筋線維径によって測定した筋線維萎縮を抑制した。効果は9週齢より認められ、17週齢まで持続した。トフェルセン投与はSOD1-G93Aマウスのヒラメ筋の線維型組成を改善し、脱神経により、SOD1-G93Aマウスのヒラメ筋における遅筋型ミオシン陽性線維クラスターの数が増加した。トフェルセンを投与したSOD1-G93Aマウスでは、陰性対照ASO投与マウスと比較して遅筋型線維クラスター数の減少が認められた。トフェルセン投与マウスにおける遅筋型線維クラスターの数は、野生型マウスと同程度であった。

2) 雌性SOD1-G93Aマウス又は雌性野生型マウスに陰性対照ASO又はトフェルセン100 μgを50及び94日齢時に反復ICVボーラス投与し、10、16及び24週齢における筋線維のクラスター化、脊髄における神経炎症マーカーであるGFAP及びIBA-1を組織染色により定量した。

その結果、トフェルセンを投与したSOD1-G93Aマウスでは、16及び24週齢のいずれにおいても、SOD1陰性対照ASO投与群と比較して、遅筋型ミオシン陽性線維数の割合の有意な減少が認められ(16週齢： $p=0.05$ 、24週齢： $p < 0.0001$ 、二元配置分散分析)、脊髄中IBA-1は24週齢で有意に低下した($p=0.002$ 、二元配置分散分析)。

3) SOD1-G93Aマウス又は野生型マウスに陰性対照ASO又はトフェルセン10、30又は100 μgを35日齢時に単回ICVボーラス投与し、複数の生理学的及び生化学的な評価項目を70日齢まで検討した。

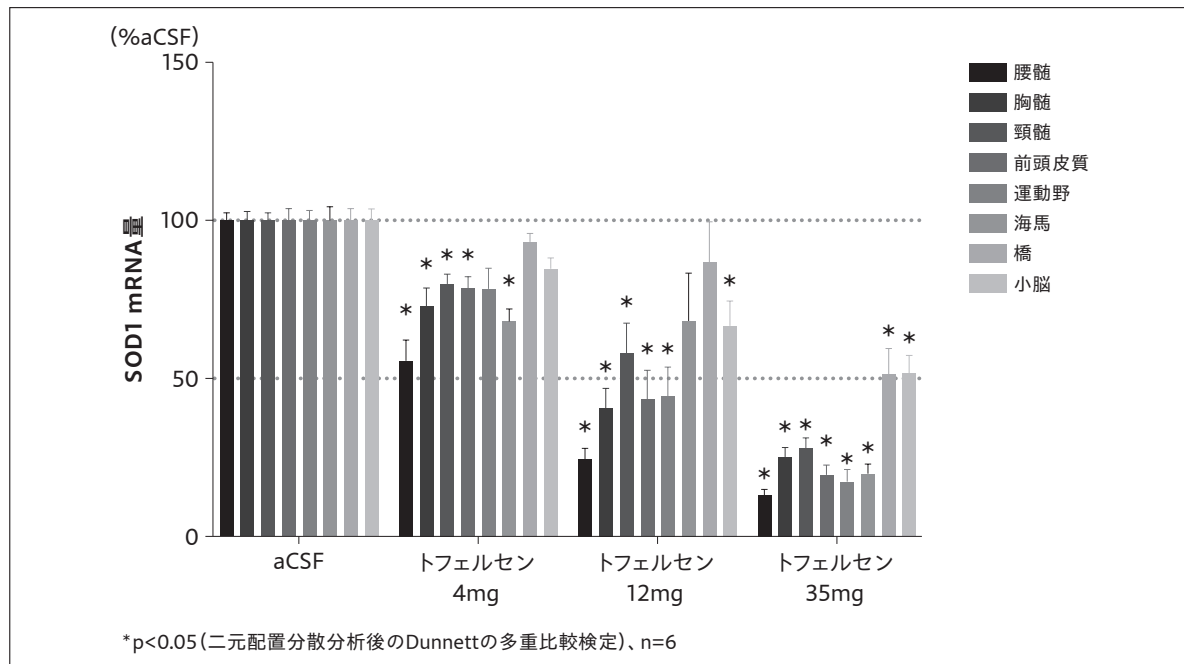
その結果、CNSにおける野生型及びミスフォールドSOD1タンパク質濃度の用量依存的な減少、前脛骨筋におけるCMAPの用量依存的な保護作用、CNS神経変性の新規マーカーである血清中pNfH濃度の有意かつ用量依存的な減少が示された(8週齢の時点では、10及び100 μgの用量間のみで有意差[$p < 0.05$ 、二元配置分散分析]が認められ、10週齢の時点では、すべての用量間で有意差が認められた[10 μg vs. 30 μg： $p < 0.05$ 、10 μg vs. 100 μg： $p < 0.0001$ 、30 μg vs. 100 μg： $p < 0.05$ 、二元配置分散分析])。

⑥IT投与におけるPK/PD(カニクイザル)²⁵⁾

カニクイザルにaCSF(人工CSF)又は4、12、及び35mgのトフェルセンを13週間で計5回ITボラス投与した。最終投与1週後に組織を採取し、組織中SOD1 mRNA及びタンパク質量を測定した。

その結果、トフェルセンは、ALSに最も関連の深い脊髄や運動皮質を含むCNS全体でSOD1 mRNA量を用量依存的に減少させた。また、トフェルセンを投与したカニクイザルのCSFを評価したところ、最終剖検時に、全用量群において、対照投与群と比較して、SOD1タンパク質濃度を用量依存的に減少させた。

カニクイザルにおけるトフェルセン投与時のSOD1 mRNA量



(3)作用発現時間・持続時間

「V. 5.臨床成績 (2)臨床薬理試験」の項参照

<参考>

IT/ICV投与(SOD1-G93Aラット)²⁶⁾

SOD1-G93Aラットにトフェルセンを単回ICV(1mg)又は単回IT(1又は3mg)投与し、組織中SOD1 mRNA量及びタンパク質濃度を8週間まで測定したところ、3投与のいずれにおいてもSOD1 mRNA量及びSOD1タンパク質濃度の持続的な減少が認められた。mRNA量減少の程度は、総じてタンパク質濃度減少の程度よりも大きかった。CSF中のSOD1タンパク質濃度を8週間まで測定したところ、トフェルセン単回投与8週後に50%の減少が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中(脊髄組織中)濃度

該当資料なし

<参考>トフェルセンはCNS組織中に広範に分布し、投与部位の近く(脊髄組織)が最も濃度が高かった²⁷⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中(脳脊髄液中)濃度(外国人データ)

SOD1遺伝子変異を有する日本人及び外国人成人ALS患者に、トフェルセン100mgを初回、2週後、4週後に髄腔内投与し、以降4週間間隔で髄腔内投与したときの血漿中及びCSF中トフェルセンのトラフ濃度の推移、並びに血漿中薬物動態パラメータは以下の通りであった^{15, 28)}。

血漿中及びCSF中トフェルセン濃度

評価時点	血漿中濃度		CSF中濃度	
	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)
15日目	72	0.79±0.64	71	19.12±24.59
29日目	71	18.47±146.05	71	25.67±35.04
57日目	67	0.76±0.40	66	17.95±20.18
85日目	64	0.74±0.51	62	17.58±18.88

平均値±SD

トフェルセンの血漿中薬物動態パラメータ

評価時点	評価例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間) ^{※1}	AUC[0~24時間] (時間・ng/mL)
1日目	22	1134.9±1032.78	4.0[1, 24]	17095.4±14136.12
85日目	19	704.3±406.35	4.0[1, 6]	13565.8±8082.33

平均値±SD

※1 中央値[範囲]

本剤の承認された用法・用量は次の通りである。

6. 用法・用量

通常、成人には、トフェルセンとして1回100mgを1~3分かけて髄腔内投与する。初回、2週後、4週後に投与し、以降4週間間隔で投与する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

非ヒト霊長類での非臨床試験データに基づく生理学的薬物速度論(PBPK)モデリングでは、トフェルセン100mg投与により、脊髄で90%超及び皮質で約30%のSOD1が減少する可能性のあるCNS中曝露量に到達することが示唆されている²⁹⁾。

(4) クリアランス

該当資料なし

< 参考 >

抗薬物抗体評価用にベースライン後の血漿試料を採取した233AS101試験及び233AS102試験のトフェルセン投与166例を対象に、血漿中のトフェルセンに対する免疫原性の反応を評価した。抗体の存在によって血漿中クリアランスが32%低下することが推定された³⁰⁾。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

CSF中の母集団PKは、消失速度(K)が0.000876/h(患者間変動[IIV]:0.841)及び分布容積(V)が8730L(IIV:1.05)の1コンパートメント線形モデル³¹⁾

(2)パラメータ変動要因

母集団PK-SOD1反応モデルは当初、233AS101試験のデータのみを用いて構築された。完成の前に233AS102試験のデータが追加され、基本モデルのパラメータ推定値が更新された。両試験の統合モデルでは、233AS101試験及び233AS102試験のデータ記録について別々に、2つの比例残差が割り当てられている。

CSF中PK曝露とCSF中のSOD1減少との関係は、SOD1生成を阻害するCSFコンパートメント中の曝露量と合成速度定数(K_{in})を含む間接的反応モデルを用いた。共変量の検討では、SOD1の反応に対して追加の共変量は認められなかった。統合した試験データを用いると、最大のSOD1減少(効果モデルにおける最大効果[E_{max}])は0.393と推定された(IIVでは変動係数[CV]が1.38)。EC₅₀は8.91ng/mLと推定された。

CSF中PK曝露と血漿で測定されたNfL濃度の低下との関係を検討するために、同じ間接的反応構造モデルが適用された。実測した血漿中NfLは、CSF中で測定されたPK/PDの下流とみなされた。したがって、CSF中のPKは、トフェルセンのPK曝露と血漿中NfL濃度の減少との関係の記述におけるPKメトリクスとして表された。ロジット変換したE_{max}を用いて、0~1(100%)の間で最大阻害効果を確認した。共変量の検討において、NfLの反応に対して追加の共変量は認められなかった。統合した試験データを用いると、最大のNfL低下(E_{max})は0.597と推定された(IIVではCVが1.94)。統合した試験データセットのEC₅₀(2.53ng/mL)は、40mg群のトラフ濃度の範囲であった^{32, 33)}。

<参考>

ベースライン時の体重は、CSF中分布容積、血漿中分布容積及び血漿中クリアランス等のPKパラメータの有意な共変量ではなかった。しかし、体格の代用指標である体表面積(BSA)は、トフェルセンの血漿中クリアランスの共変量と特定された。BSAはトフェルセンの血漿中分布容積及び血漿中クリアランスに影響を及ぼすが、血漿中曝露量は比較的低い。体重範囲全体でCSF中の曝露量が同程度であること、標的組織がCNS内にあることを考えると、BSAによる用量調節は不要である³⁴⁾。

4. 吸収

「VII. 薬物動態に関する項目」の「(2)臨床試験で確認された血中(脳脊髄液中)濃度」参照

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当しない

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

マウスを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、トフェルセンを投与した授乳日齢21日のマウス母動物肝臓中で用量に依存した濃度のトフェルセンが検出された。しかし、授乳による薬物曝露にもかかわらず、生後21日のマウス出生児の肝臓及び脳試料中に測定可能な濃度のトフェルセンは検出されなかった。このことから、トフェルセンの胎盤移行性は低いことが示唆される³⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

マウスを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、トフェルセンを投与したすべてのマウスの授乳日齢13日の乳汁中にトフェルセンが検出された³⁵⁾。

(4) 髄液への移行性

該当しない

<参考>

トフェルセンは、脳脊髄液中に髄腔内投与する。

(5) その他の組織への移行性

該当しない

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

ヒトの血漿タンパク結合率：0.1及び30 μ g/mLで平均97.90～98.12%³⁶⁾

[限外ろ過法]³⁷⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

排泄に関するデータはないが、本薬の主要な排泄経路は、短鎖オリゴヌクレオチドへの代謝と、それに続く代謝物の尿中排泄であると考えられる³⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

凍結保存されたヒト初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から、トフェルセンはCYP450による酸化的代謝 (CYP1A2、CYP2B6又はCYP3A4/5) に対して誘導作用 (検討濃度：100 μ g/mL) も、CYP450による酸化的代謝 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1又はCYP3A4) に対して阻害作用 (検討濃度：0.1～100 μ M) も示さない。したがって、この代謝経路において他の薬剤と競合することはないと考えられる³⁹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

トフェルセンの排泄は評価していない。

2'-MOE修飾を有する第二世代のASOでは、組織中で比較的緩徐な代謝を受けた後、代謝物及び残存未変化体が尿中に排泄される。これは5-10-5MOEギャップマー構造を有する化合物の全身クリアランスの主要排泄経路であり、トフェルセンの排泄も同様と考える⁴⁰⁾。

8. トランスポーターに関する情報

*In vitro*試験において排出トランスポーター(乳癌耐性タンパク[BCRP]及び多剤耐性タンパク1[MDR1])及び溶質キャリア(SLC)トランスポーター(MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1及びOCT2)の基質とはならない。さらに、トフェルセンは、*in vitro*試験において排出トランスポーター(BCRP、BSEP及びMDR1)及びSLCトランスポーター(MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1及びOCT2)の阻害剤にもならない。したがって、これらのトランスポーターの競合又は阻害により薬物間相互作用を引き起こす可能性は非常に低い⁴¹⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当しない

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症の発現の可能性は否定できないことから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、本剤についての十分な知識と、筋萎縮性側索硬化症の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2 脊髄炎、神経根炎、頭蓋内圧上昇、視神経乳頭浮腫、無菌性髄膜炎があらわれることがある。本剤投与時には脳脊髄液圧を測定するとともに、定期的に髄液検査を行うこと。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.1-11.1.3参照]

8.3 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に腎障害が報告されている。本剤においても発現するおそれがあるため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行うこと。

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

<解説>

本剤の安全性プロファイルと海外の他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤(皮下又は静脈内投与)のプロファイルを考慮し設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては本剤の投与中及び投与終了後7日間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[15.2.1参照]

<解説>

動物を用いた毒性試験では、雌雄の受胎能に影響は認められなかった。本剤のヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータは得られておらず、ヒトへの影響が不明であるが、*SOD1*ノックアウトマウスでは受胎能が低下することが報告されている⁴²⁾。

本剤の血中濃度推移を考慮し設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

<解説>

*SOD1*ノックアウトマウスでは胚死亡が報告されていることを踏まえると、本剤が母体に作用することで胚胎児発生や妊娠時に悪影響を及ぼす可能性がある。妊娠中における本剤の使用に関する臨床試験のデータはなく、動物を用いた毒性試験でも生殖毒性は認められていないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明だが、マウスで乳汁中への移行が認められている。

<解説>

本剤をヒトの授乳中に使用したデータはなく、本剤又はその代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかは不明であるが、マウスで乳汁中への移行が認められているため記載した。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本疾患の疫学的背景から、小児患者を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 脊髄炎(3.4%)、神経根炎(2.7%)

脊髄炎(横断性脊髄炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む)、神経根炎(神経根障害及び腰髄神経根障害を含む)があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.2 視神経乳頭浮腫(4.8%)

視神経乳頭浮腫(頭蓋内圧上昇を含む)があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.3 無菌性髄膜炎(4.1%)

無菌性髄膜炎(化学性髄膜炎を含む)があらわれることがある。[8.2参照]

<解説>

本剤の臨床試験の安全性成績に基づき設定した。発現頻度は、第Ⅲ相臨床試験233AS101試験及び233AS102試験の100mg投与群の併合データから算出した(2023年2月28日データカット)。

(2) その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛(13.6%)、 髄液細胞増加症 (8.2%)、錯感覚 (6.1%)	浮動性めまい、感覚鈍麻、 筋痙直、異痛症、異常感覚、 電気ショック様感覚、片頭 痛、不随意性筋収縮、感覚 障害	坐骨神経痛、灼熱感、振動覚低 下、構語障害、起立障害、顔面麻 痺、歩行失行、頭部不快感、知覚 過敏、固有感覚の欠如、神経痛、 末梢性ニューロパチー、感覚消 失、緊張性頭痛、振動覚亢進
臨床検査	CSF蛋白増加 (22.4%)、CSF 白血球数増加 (14.3%)	CSF白血球陽性、CSF細 胞数増加、CSF細胞数異 常、CSFリンパ球数増加、 CSF検査異常	ALT増加、AST増加、血中アルカ リホスファターゼ増加、CSFブドウ 糖増加、CSF圧上昇、総蛋白増加
筋骨格系障害お よび結合組織障 害	四肢痛(17.7%)、 筋肉痛(10.2%)	背部痛、関節痛、筋骨格硬 直、筋骨格痛、筋痙縮、筋 力低下、成長痛、四肢不快 感、筋緊張、筋骨格不快感	側腹部痛、筋肉疲労、筋攣縮、頸 部痛、仙骨痛
一般・全身障害 および投与部位 の状態	疲労(5.4%)	疼痛、発熱、悪寒	熱感、冷感、歩行障害、注入部位 内出血、末梢性浮腫、末梢腫脹
傷害、中毒およ び処置合併症	処置による疼痛 (6.8%)	腰椎穿刺後症候群、転倒、 神経学的処置合併症	注入に伴う反応、筋骨格系処置 合併症、処置後そう痒感、処置後 腫脹、処置による悪心
胃腸障害		悪心	腹部膨満、腹痛、上腹部痛、下痢、 嚥下障害、胃炎、食道痛、食道痙 攣、膵炎
皮膚および皮下 組織障害		そう痒症	脱毛症、皮膚炎、湿疹、丘疹性皮 疹、そう痒性皮疹、敏感肌、蕁麻 疹
眼障害		複視	網脈絡膜皺襞、近視、霧視
感染症および寄 生虫症			膀胱炎
耳および迷路障 害			耳鳴、回転性めまい
精神障害			パニック発作
腎および尿路障 害		尿意切迫	
生殖系および乳 房障害			骨盤不快感
呼吸器、胸郭お よび縦隔障害			口腔咽頭痛

<解説>

本剤の臨床試験の安全性成績に基づき設定した。発現頻度は、第Ⅲ相臨床試験233AS101試験及び233AS102試験の100mg投与群の併合データから算出した(2023年2月28日データカット)。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<解説>

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 使用前に無色～微黄色を呈する澄明で浮遊物等がない液であることを目視にて確認し、異常が認められる場合には使用しないこと。

14.1.2 本剤をシリンジに取り出した後、室温で4時間以内、または2～8℃で24時間以内に使用すること。

14.1.3 本剤は投与前に室温に戻すこと。

14.1.4 本剤は凍結させないこと。

14.1.5 本剤は希釈しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 使用後の残液は使用しないこと。

<解説>

本剤は、十分な経験を有する適格な医療従事者が髄腔内投与するため、適切な投与の必要性に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

ベースライン後に抗薬物抗体評価用血漿検体を採取した166例を対象に、トフェルセンに対する免疫原性反応を評価した。本剤群全体で97例(58.4%)に治験薬投与後に抗薬物抗体の発現が認められた³⁰⁾。

<解説>

本剤の臨床試験成績に基づき設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 *SOD1*ノックアウトマウスでは受胎能の低下及び胚死亡が報告されている^{42, 43)}。[9.4参照]

15.2.2 サルではヒト臨床推奨用量投与時と同程度の曝露量において、中枢神経系の神経細胞の空胞化が認められている⁴⁴⁾。

<解説>

重要な情報と考えられるため記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

① ヒト胎児由来腎細胞に発現させたクローンhERGカリウムチャンネルに対するトフェルセンの影響
(*in vitro*)⁴⁵⁾

試験項目	試験種	投与量	試験結果
クローンhERGカリウムチャンネルに対する影響	hERG導入ヒト胎児由来腎細胞 (n=4)	1, 3, 10, 34 μ M	トフェルセンのhERGカリウム電流阻害作用のIC ₅₀ は34 μ Mよりも高いと推定された。

② 中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす影響(サル、ラット)^{46, 47)}

試験項目	動物種	投与経路/投与期間	投与量	試験結果
中枢神経系 ^{※1} /呼吸系 ^{※2} /心血管系 ^{※3}	カニクイザル	IT/反復 (13週間) 投与開始1か月間は2週間に1回、その後は月1回	0, 4, 12, 35mg/回	脊髄反射の一過性の低下が認められた。心血管系、呼吸系及び体温への影響は認められなかった。
		IT/反復 (39週間) 投与開始1か月間は2週間に1回、その後は月1回	0, 4, 12, 35mg/回	一過性の筋痙攣、間欠性振戦が認められた。心血管系、呼吸系及び体温への影響は認められなかった。
中枢神経系 ^{※4} /呼吸系 ^{※5}	ラット	IT/単回	0, 0.1, 0.3, 1.0, 3mg/回	投与終了から約25分以内に一過性の急性触覚過敏、投与3時間後に覚醒、歩行、自発運動、呼吸及び感覚運動の観察項目スコアの低下が認められたが、その後の試験日に同様の変化は認められなかったため、一過性の変化と判断された。

※1 Irwinの変法により評価

※2 血液ガスパラメータを評価

※3 無麻酔で一時的に保定した動物でECG及び血圧を測定

※4 機能観察総合評価法(FOB)で評価

※5 一般状態観察及びFOBで評価

(3) その他の薬理試験

1) ヒトケモカインの誘導作用 (*in vitro*)⁴⁸⁾

試験項目	試験種	投与量	試験結果
ヒトケモカインの解析 (Multiplex MSD アッセイ)	<i>in vitro</i> 、ヒトTLR9を過剰発現した HEK293XL 細胞	200 μ Mまでの漸増濃度	トフェルセンは200 μ Mまでの濃度でIL-8の産生は検出されなかった。一方、IP-10は陰性対照 (1.8pg/mL) と比較して有意に増加したものの (6.9pg/mL) ($p < 0.05$ 、一元配置分散分析後、Dunnettの多重比較検定 [すべての未処理細胞と比較] を実施)、増加の程度は陽性対照ASO (513.4pg/mL) と比較してわずかであった。

2) オフターゲット遺伝子解析 (*in silico*、*in vitro*)^{49, 50)}

試験項目	試験種	投与量	試験結果
オフターゲット遺伝子解析 (GRCh37/hg19及びBowtieアルゴリズム) (qRT-PCR法)	<i>in silico</i> 、A431及びSH-SY5Y細胞	15 μ Mまでの漸増濃度	核酸アラインメントにおいて多数の連続した相補的塩基対を生じるRNA配列並びにミスマッチ又は挿入/欠失により生じる非相補的塩基対が2つまでのRNA配列を特定した結果、4遺伝子が抽出され、中枢神経系、肝臓又は腎臓のいずれかに発現が認められている機能の明らかな3遺伝子 (<i>RBFOX2</i> 、 <i>SLC30A9</i> 及び <i>KCTD16</i>) がオフターゲット候補として選定された。 トフェルセン処理による <i>SOD1</i> の IC_{50} は、A431細胞及びSH-SY5Y細胞でそれぞれ0.07 μ M及び0.16 μ Mであった。3種類のオフターゲット候補遺伝子について <i>in vitro</i> で評価した結果、SH-SY5Y細胞では、 <i>SLC30A9</i> 及び <i>KCTD16</i> mRNA量が最高濃度 (15 μ M) で約30%減少したが、オフターゲットの <i>SOD1</i> mRNA量減少作用と比較して少なくとも90倍以上弱かった。
オフターゲット遺伝子解析 (GRCh38/hg38及びBowtieアルゴリズム) (qRT-PCR法)	<i>in silico</i> 、iCell神経細胞及びA431細胞	iCell神経細胞：60 μ Mまでの漸増濃度 A431細胞：20 μ Mまでの漸増濃度	核酸アラインメントにおいて多数の連続した相補的塩基対を生じるRNA配列並びにミスマッチ又は挿入/欠失により生じる非相補的塩基対が2つまでのRNA配列を特定した結果、27遺伝子が抽出され、中枢神経系での発現が認められている20遺伝子がオフターゲット候補として選定された。 トフェルセン処理による <i>SOD1</i> の IC_{50} は、iCell神経細胞及びA431細胞でそれぞれ15.3 μ M及び0.3 μ Mであった。以前に実施した <i>in vitro</i> 試験でオフターゲット作用リスクが低いと考えられる <i>RBFOX2</i> を除く19種類のオフターゲット候補遺伝子について <i>in vitro</i> で評価した結果、試験した最高濃度 (iCell神経細胞：60 μ M、A431細胞：20 μ M) でも50%以上低下しなかった。4種類の遺伝子のみが、これら細胞系で10%以上低下した (<i>BCAP29</i> 31%、 <i>KCNH8</i> 11%、 <i>RPS6KA2</i> 11%、 <i>CDYL2</i> 32.5%) が、オフターゲットの <i>SOD1</i> mRNA量減少作用と比較して少なくとも100倍以上弱かった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(ラット)⁵¹⁾

動物種(n/群)	投与経路/投与期間	投与量	試験結果
ラット (雌雄各10)	IT/単回	0、0.1、0.3、1.0、3.0mg/回	無毒性量：1mg/回 概略の致死量： 雄3mg/回(11mg/kg ^{*1}) 雌>3mg/回(>15mg/kg ^{*2})

※1 3mg/回投与群の投与前(-Day1)における平均体重(279g, n=10)を基に算出

※2 3mg/回投与群の投与前(-Day1)における平均体重(202g, n=10)を基に算出

(2) 反復投与毒性試験(マウス、サル)⁵²⁾

動物種(n/群)	投与経路/ 投与期間	投与量	無毒性量 [曝露量比]	主な所見
マウス (雌雄各10)	皮下/12週間	0、25、150mg/kg 2週間に1回	150mg/kg	有害影響は認められなかった。
マウス (雌雄各15、 回復性：雌雄 各5)	皮下/26週間 回復性：8週間	0、6、30、150mg/kg/ 回、2週間に1回	150mg/kg	有害影響は認められなかった。
カニクイザル (雌雄各3~5、 回復性：雌雄 各2~3)	IT/13週間 回復性：13週間	0、4、12、35mg/回、 投与開始1ヵ月間は 2週間に1回、その 後は月1回	35mg/回	4mg以上の投与群で海馬・大脳皮質における神経細胞の空胞化、腰部脊髄の髄膜内・髄膜における炎症性単核細胞浸潤が、35mg群でリンパ節におけるマクロファージの空胞化がそれぞれ認められたが、神経細胞の変性/壊死が認められなかったことから有害影響ではないと考えられた。

カニクイザル (雌雄各4~6、 回復性：雌雄 各2)	IT/39週間 回復性：26週間	0、4、12、35mg/回、 投与開始1ヵ月間は 2週間に1回、その 後は月1回	12mg/回 [1.2] ^{※3}	4mg以上の投与群で海馬にお ける神経細胞の空胞化・マクロ ファージの空胞化、脳及び脊髄 の髄膜・血管周囲、脊髄神経 根における単核細胞浸潤が、 12mg以上の投与群で脊髄にお ける神経細胞の空胞化、大脳 皮質・延髄における神経細胞 の空胞化がそれぞれ認められ たが、神経細胞の変性/壊死が 認められなかったことから有害 影響ではないと考えられた ^{※4} 。 35mgの雌の1例で、2回目投与 以降に一過性の筋痙攣、麻酔 からの覚醒遅延及び間欠性振 戦を特徴とする神経症状が認 められた。ジアゼパムによる治 療が複数回の投与時に必要と なり、概して治療により症状が 緩和した。これらの神経学的所 見を有害影響と判断した。
-------------------------------------	---------------------	---	-------------------------------	--

※3 ヒト等価用量(HED)=120mg。ヒトとサル間の約10倍のCSF容積比で換算。HEDを第Ⅲ相臨床試験(233AS101試験パートC)の臨床最大用量100mg/回で除して算出

※4 35mg群の海馬及び腰髄を用いて、透過型電子顕微鏡による超微細構造解析を実施した。神経細胞の空胞は、エンドソーム/リソソーム由来を示唆する単層境界膜に覆われ、顆粒状物質を含有した。それぞれASOの炎症誘発作用及びASOのエンドソーム又はリソソームへの蓄積に起因すると考えられる。

(3) 遺伝性毒性試験(*in vitro*、マウス)⁵³⁾

試験	動物種 (n/群)等	投与量/濃度範囲等	試験結果
細菌を用いた復帰突然変異試験	<i>in vitro</i>	15~5000 μ g/プレート	陰性
チャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験	<i>in vitro</i>	62.5~500 μ g/mL	陰性
マウスを用いた小核試験	雄マウス(各6)	0~2000mg/kg/日、1日2回皮下投与	陰性

(4) がん原性試験⁵⁴⁾

トフェルセンのがん原性の評価はマウスを用いて実施中である。

文献調査により、CuZnスーパーオキシドジスムターゼ(CuZn SOD ; SOD1)欠損マウスでは、発生及び成熟初期に明らかな異常は示さないが、生存期間が短縮し、肝臓の腫瘍性変化の発現頻度が増加することが判明している。ヒト臨床ではSOD1タンパク質の完全なノックダウンは予測されていない。これまでに実施したマウスの6ヵ月間反復投与毒性試験及びサルの9ヵ月間反復投与毒性試験では、検査を実施したいずれの組織にも過形成、前がん病変及び腫瘍性病変は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験(マウス、ウサギ)⁵⁵⁾

受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児の発生に関する試験			
動物種 (n/群)	投与経路/投与期間/ 投与方法	投与量	試験結果
マウス (雌雄各22)	皮下/雄(交配前28日から交配中、計画剖検まで)並びに雌(交配前15日から交配中及び妊娠2、4、6、8、10、12、14日まで)/2日に1回	0、3、10、30mg/kg	無毒性量： 雄の一般毒性：10mg/kg(30mg/kg群で前立腺の重量増加、精細管変性・拡張・精子細胞滞留、精巣上体の上皮細胞アポトーシス・細胞残屑増加・精子減少) 雌雄の生殖能、雌の一般毒性及び胚・胎児発生：30mg/kg
胚・胎児発生に関する試験			
動物種 (n/群)	投与経路/投与期間/ 投与方法	投与量	試験結果
ニュージーランド 白色ウサギ (妊娠・雌各20)	皮下/妊娠7～19日/2日に1回	0、3、10、30mg/kg	無毒性量： 母動物及び胚・胎児発生： 30mg/kg
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
動物種 (n/群)	投与経路/投与期間/ 投与方法	投与量	試験結果
マウス (雌各25)	皮下/妊娠6～22日及び授乳1日から離乳まで/2日に1回	0、3、10、30mg/kg	無毒性量：母動物及びF ₁ 出生児30mg/kg

(6) 局所刺激性試験(サル)⁵⁶⁾

反復IT投与後の局所刺激性について、サルを用いた13週間及び39週間反復投与毒性試験で評価した。トフェルセンの反復投与部位である腰髄では、硬膜外及び硬膜内に炎症細胞浸潤が認められた。これらは、主にリンパ球及びマクロファージからなる単核細胞であり、軽微から中等度の変化であった。少数例でのみ発現した変化ではあったが、いずれもトフェルセン投与群で発現したことから、トフェルセンの投与に関連した変化と判断された。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

- ・外箱に入れた状態で保存すること。
- ・凍結を避けること。
- ・外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：・ALSの遺伝子変異と遺伝子検査について～ALSの診断を受ける方へ～

- ・クアルソディ®による治療を受ける患者さんご家族の皆様へ
SOD1-ALSとクアルソディ®について
- ・クアルソディ®による治療を受ける患者さんご家族の皆様へ
- ・わたしの治療ダイアリー2025

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2023年4月25日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2024年12月27日

承認番号：30600AMX00294

薬価基準収載年月日：2025年3月19日

販売開始年月日：2025年3月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

SOD1-ALS 10年間(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT(13桁)番号	レセプト電算コード
クアルソディ [®] 髄注100mg	1190411A1027	1297980010201	622979801

14. 保険給付上の注意

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、「指定難病」であるため、申請により医療費の自己負担分の一部助成が受けられる。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Bunton-Stasyshyn RK, et al.: Neuroscientist. 2015; 21: 519-529.
- 2) Wijesekera LC, et al.: Orphanet J Rare Dis. 2009; 4: 3.
- 3) Xu L, et al.: J Neurol. 2020; 267: 944-953.
- 4) 社内資料: SOD1-ALS(2024年12月27日承認、CTD 2.5.1.2.2)
- 5) 社内資料: 緒言(2024年12月27日承認、CTD 2.2.1)
- 6) 社内資料: 効能又は効果の設定根拠(2024年12月27日承認、CTD 1.8.2)
- 7) 社内資料: 使用上の注意の設定根拠(2024年12月27日承認、CTD 1.8.4)
- 8) 社内資料: 用法及び用量の設定根拠(2024年12月27日承認、CTD 1.8.3)
- 9) 社内資料: 臨床試験一覧表(2024年12月27日承認、CTD 2.7.6)
- 10) 社内資料: 国際共同第 I / II 相試験(233AS101試験パートA及びB)(2024年12月27日承認、CTD 2.7.6.1.2)
- 11) 社内資料: 日本を含む国際共同第III相試験(233AS101試験パートC)(2024年12月27日承認、CTD 2.7.6.2.1)
- 12) 社内資料: 日本を含む国際共同第III相試験(233AS101試験パートC)を対象とした有効性解析(2024年12月27日承認、CTD 2.7.3.2.2.2)
- 13) 社内資料: 日本を含む国際共同長期継続投与試験(233AS102試験)(2024年12月27日承認、CTD 2.7.6.2.2)
- 14) 社内資料: 日本を含む国際共同第III相試験(233AS101試験パートC)及び日本を含む国際共同長期継続投与試験(233AS102試験): 有効性に関する主な解析(2024年12月27日承認、CTD 2.7.3.3.1.2.1)
- 15) 社内資料: クアルソディ電子添文 2025年3月改訂(第2版)
- 16) 社内資料: トフェルセンの結合部位の解析(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 17) 社内資料: 培養細胞におけるトフェルセンのヒトSOD1 mRNA量減少作用(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 18) 社内資料: ヒトSOD1トランスジェニックマウスにおける用量反応性評価(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 19) 社内資料: ヒトSOD1-G93Aトランスジェニックラットにおける用量反応性評価(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.9)
- 20) 社内資料: ヒトSOD1トランスジェニックマウスにおける生存期間に及ぼす作用(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.4)
- 21) 社内資料: SOD1トランスジェニックマウスにおける生存期間及び運動協調性に及ぼす作用(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.5)
- 22) 社内資料: ヒトSOD1トランスジェニックマウスにおける電気生理学的及び組織学的試験(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.6)
- 23) 社内資料: ヒトSOD1トランスジェニックマウスにおける組織学的試験(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.7)
- 24) 社内資料: ヒトSOD1トランスジェニックマウスにおける用量反応性解析(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.8)
- 25) 社内資料: カニクイザルにおけるPK/PD相関(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.11)
- 26) 社内資料: 薬理試験の概要文: まとめ(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.1)
- 27) 社内資料: 臨床薬理の概要: 結論(2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.4)
- 28) 社内資料(承認時評価資料): 日本を含む国際共同長期継続投与試験(233AS102試験)の結果: 血漿中トフェルセンの薬物動態の結果(2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.1.3.2)
- 29) 社内資料: 薬力学: CSF中総SOD1(2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.1.5.1)
- 30) 社内資料: 免疫原性の結果の概要(2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.1.6)
- 31) 社内資料: 曝露一反応解析: 母集団PKモデリング(2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.5.2)

- 32) 社内資料：曝露一反応解析：母集団PK－SOD1反応モデル(2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.5.3)
- 33) 社内資料：曝露一反応解析：母集団PK－NFL反応モデル(2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.5.4)
- 34) 社内資料：薬物動態に影響を及ぼす要因及び特殊な集団：体重(2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.6.1.1)
- 35) 社内資料：妊娠動物での組織分布(2024年12月27日承認、CTD 2.6.4.4.4)
- 36) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用(2024年12月27日承認、CTD 2.4.3.6)
- 37) 社内資料：薬物動態試験(2024年12月27日承認、CTD 2.4.3)
- 38) 社内資料：代謝(2024年12月27日承認、CTD 2.6.4.5)
- 39) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用：代謝(2024年12月27日承認、CTD 2.6.4.7.2)
- 40) 社内資料：排泄(2024年12月27日承認、CTD 2.6.4.6)
- 41) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用：トランスポーター(2024年12月27日承認、CTD 2.6.4.7.3)
- 42) Ho YS, et al.: J Biol Chem. 1998; 273: 7765-7769.
- 43) Garratt M, et al.: Reproduction. 2013; 146: 297-304.
- 44) 社内資料：サルの39週間反復投与毒性試験(2024年12月27日承認、CTD 2.4.4.2.2.2)
- 45) 社内資料：ヒト胎児由来腎細胞に発現させたクローンhERGカリウムチャンネルに対するトフェルセンの影響(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.4.1)
- 46) 社内資料：カニクイザルの中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対するトフェルセンの影響(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.4.2)
- 47) 社内資料：ラットの中枢神経系及び呼吸系に対するトフェルセンの影響(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.4.3)
- 48) 社内資料：ヒトTLR9を過剰発現させたHEK293XL細胞におけるSOD1 ASOsの作用とヒトケモカインの解析(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.3.1)
- 49) 社内資料：トフェルセンのオフターゲット遺伝子解析(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.3.2)
- 50) 社内資料：トフェルセンのオフターゲット遺伝子追加解析(2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.3.3)
- 51) 社内資料：ラットを用いた単回IT ボーラス投与毒性試験(2024年12月27日承認、CTD 2.6.6.2.1)
- 52) 社内資料：反復投与毒性試験(2024年12月27日承認、CTD 2.6.6.3)
- 53) 社内資料：遺伝毒性試験(2024年12月27日承認、CTD 2.6.6.4)
- 54) 社内資料：がん原性試験(2024年12月27日承認、CTD 2.6.6.5)
- 55) 社内資料：生殖発生毒性試験(2024年12月27日承認、CTD 2.6.6.6)
- 56) 社内資料：局所刺激性試験(2024年12月27日承認、CTD 2.6.6.7)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国では2023年4月に迅速承認を取得した。欧州では2024年5月に特例的な状況下での販売承認を取得し、中国では2024年9月に条件付き承認を取得した。

米国の添付文書(2023年4月現在)

販売名	QALSODY™
会社名	Biogen Inc.
剤形・含量	3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS Injection: 100mg/15mL (6.7mg/mL) as a clear and colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial.
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE QALSODY is indicated for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in adults who have a mutation in the superoxide dismutase 1 (<i>SOD1</i>) gene. This indication is approved under accelerated approval based on reduction in plasma neurofilament light chain (NfL) observed in patients treated with QALSODY[see <i>Clinical Studies (14)</i>]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in confirmatory trial(s).
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosing Information Recommended Dosage Administer QALSODY intrathecally using a lumbar puncture by, or under the direction of, healthcare professionals experienced in performing lumbar punctures. The recommended dosage is 100 mg (15 mL) of QALSODY per administration. Initiate QALSODY treatment with three (3) loading doses administered at 14-day intervals. Administer a maintenance dose every 28 days thereafter. Missed Dose If the second loading dose is missed, administer QALSODY as soon as possible, and administer the third loading dose 14 days later. If the third loading dose or a maintenance dose is missed, administer QALSODY as soon as possible, and administer the next dose 28 days later.

<p>用法及び用量</p>	<p>2.2 Preparation and Administration Instructions</p> <p>Use aseptic technique when preparing and administering QALSODY intrathecally. Prepare and administer QALSODY according to the following steps:</p> <p><u>Preparation</u></p> <p><i>Vial Preparation Instructions</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Allow refrigerated QALSODY vial to warm to room temperature (25°C/77°F) prior to administration without using external heat sources[see <i>Storage and Handling (16.2)</i>]. · Inspect the solution in the QALSODY vial prior to administration. Do not administer if particles are observed or the liquid in the vial is not clear and colorless to slightly yellow. · Do not shake the QALSODY vial. <p><i>Procedural Preparation Instructions</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · If indicated by the clinical condition of the patient, consider sedation. · If indicated by the clinical condition of the patient, consider imaging to guide intrathecal administration of QALSODY. · Prior to removing the vial’s cap on the aluminum overseal, confirm readiness of the patient. An unopened QALSODY vial can be returned to the refrigerator [see <i>Storage and Handling (16.2)</i>]. · Evaluate patients prior to and after intrathecal injection for the presence of potential conditions related to lumbar puncture, to avoid serious procedural complications. <p><u>Administration</u></p> <p>Prior to administration, remove approximately 10 mL of cerebrospinal spinal fluid (CSF) using a lumbar puncture needle.</p> <p>Prior to administration, remove the plastic cap and attach a needle to the syringe, for the purpose of withdrawing QALSODY from the vial. Insert the needle into the vial through the center of the overseal and withdraw the required dose of 15 mL (equivalent to 100 mg) from the vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Do not dilute QALSODY. · External filters are not required. <p>Administer QALSODY using a lumbar puncture needle as an intrathecal bolus injection over 1 to 3 minutes.</p> <ul style="list-style-type: none"> · QALSODY contains no preservatives. Once drawn into the syringe, the solution should be administered immediately (within 4 hours of removal from the vial) at room temperature; otherwise, it must be discarded. <p>Any unused contents of the single-dose vial should be discarded.</p>
---------------	---

なお、本邦で承認されている「効能・効果」、「用法・用量」は以下の通りである。

4. 効能・効果

SOD1 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症における機能障害の進行抑制

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 遺伝子検査により*SOD1* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の*SOD1* 遺伝子変異の種類、疾患進行速度等の背景及び試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

6. 用法・用量

通常、成人には、トフェルセンとして1回100mgを1～3分かけて髄腔内投与する。初回、2週後、4週後に投与し、以降4週間間隔で投与する。

「V. 1. 効能又は効果、V. 2. 効能又は効果に関連する注意、V. 3. 用法及び用量」の項参照

2. 海外における臨床支援情報

妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する海外情報(米国の添付文書：2023年4月現在)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on developmental risks associated with the use of QALSODY in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Animal Data

Subcutaneous administration of tofersen (0, 3, 10, 30 mg/kg) every other day to pregnant mice during the period of organogenesis resulted in no adverse effects on embryofetal development. Plasma exposure at the highest dose tested (30 mg/kg) was approximately 4 times that in humans at the recommended human dose (RHD) of 100 mg. Subcutaneous administration of tofersen (0, 3, 10, 30 mg/kg) every other day to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in no adverse effects on embryofetal development. Plasma exposure at the highest dose tested (30 mg/kg) was approximately 20 times that in humans at the RHD.

Subcutaneous administration of tofersen (0, 3, 10, or 30 mg/kg) every other day to male and female mice prior to and during mating and continuing in females throughout organogenesis resulted in no adverse effects on pre- or postnatal development. Plasma exposures at the highest dose tested (30 mg/kg) were approximately 4 times that in humans at the RHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of tofersen or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Tofersen was detected in the milk of lactating mice following subcutaneous administration. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for QALSODY and any potential adverse effects on the breastfed infant from QALSODY or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

なお、本邦では、特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者」、「妊婦」、「授乳婦」、「小児」の項の記載は以下の通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては本剤の投与中及び投与終了後7日間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[15.2.1参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明だが、マウスで乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(5)妊婦、(6)授乳婦、(7)小児等」の項参照

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

バイオジェン・パートナーコール

くすり相談室
(フリーダイヤル)

0120-560-086
午前9:00~午後5:00
(祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで)

ホームページ: www.biogen.co.jp

製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]

バイオジェン・ジャパン株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

2025年3月作成

Biogen-256539

QAL003TG02