

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です
(その他適正使用情報を含む)

— クアルソディを使用する前に必ずお読みください —

クアルソディ® 髄注100mgの 適正使用のために

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100mg

QALSODY® Intrathecal injection 100mg トフェルセン髄注

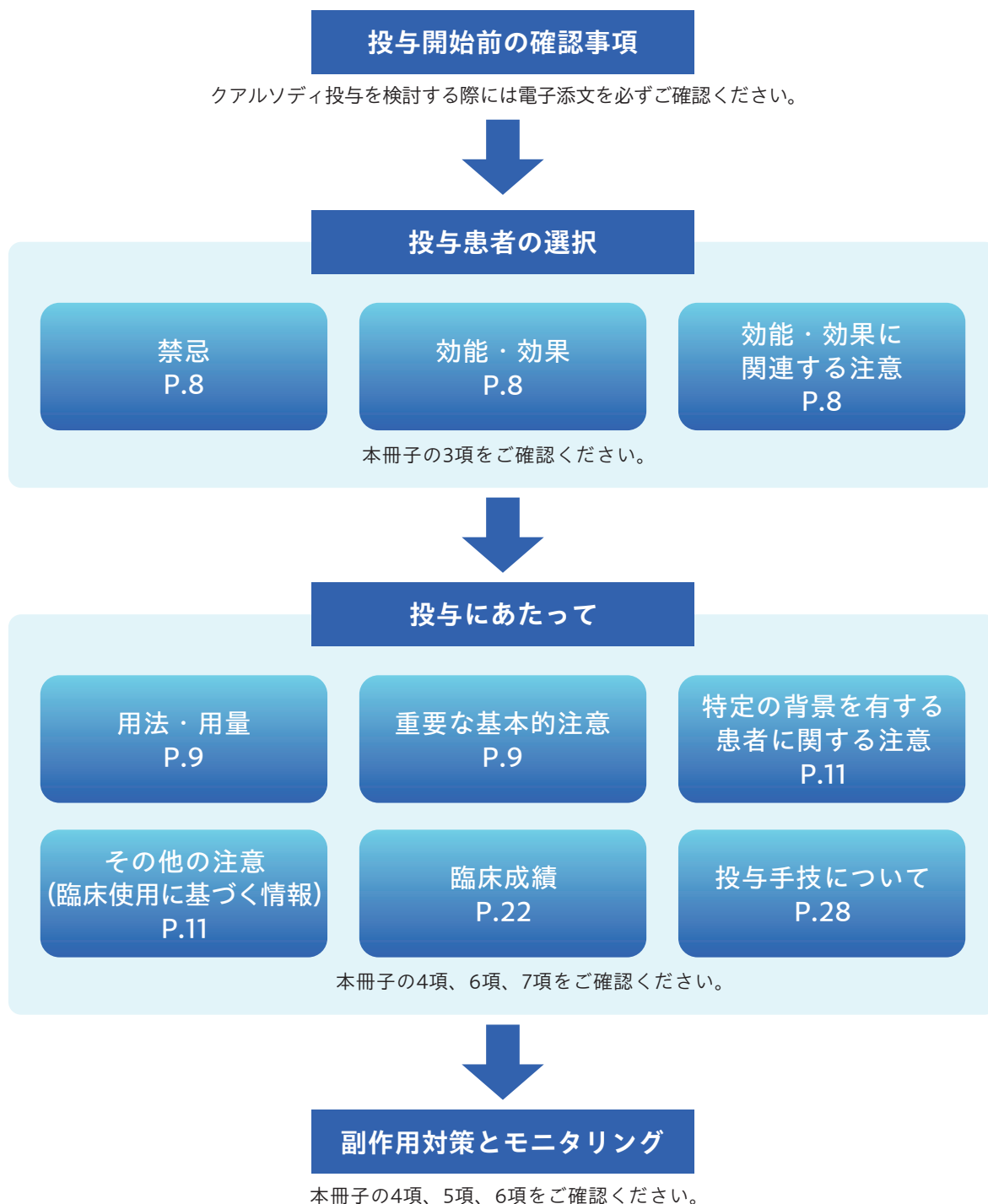
劇薬、処方箋医薬品^{注2)} 注1)SOD1:Super Oxide Dismutase 1 注2)注意—医師等の処方箋により使用すること

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

1. 適正使用のためのフローチャート	3
2. クアルソディについて	4
(1) 開発の経緯	4
(2) ALSの病態	5
(3) SOD1-ALSの発症機序	6
(4) クアルソディの作用機序	7
3. クアルソディの投与対象患者について	8
(1) 禁忌(次の患者には投与しないこと) RMP	8
(2) 効能・効果 RMP	8
(3) 効能・効果に関連する注意 RMP	8
(4) 遺伝学的検査施設紹介	8
4. クアルソディの投与にあたって RMP	9
(1) 用法・用量	9
(2) 重要な基本的注意	9
(3) 特定の背景を有する患者に関する注意	11
(4) その他の注意(臨床使用に基づく情報)	11
5. クアルソディの安全性について RMP	12
(1) 重大な副作用	12
(2) その他の注意する事象	18
(3) その他の副作用	21
6. 臨床成績 RMP	22
(1) 対象患者	22
(2) 有効性	24
(3) 安全性	26
7. 投与手技について	28
(1) クアルソディ投与の実施条件	28
(2) クアルソディの髄腔内投与の概略	28
(3) 腰椎穿刺・髄腔内投与の実際	29
(4) 穿刺部位の処置、患者さんのモニタリング	30
(5) 取り扱い上の注意点について	30
8. 評価項目	32
9. 医療費助成制度	34
Drug Information	35

本資料は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資料であり、追加のリスク最小化活動に該当するページにRMPマークを付与しています。

1. 適正使用のためのフローチャート



2. クアルソディについて

(1) 開発の経緯

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : 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、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ます。ALSは希少疾患で、世界的な有病率は10万人あたり約4.42人と推定されています。ALS患者の約2%は、家族歴の有無に関係なく認められる、スーパーオキシサイドジスムターゼ1(SOD1)酵素をコードする遺伝子の突然変異によって発病します。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ませんが、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ます。

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 (messenger ribonucleic acid : 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します(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ます。

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ます。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ぎます。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ます。最終的に脳脊髄液(cerebrospinal fluid : 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ます。

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ます。

2023年4月、クアルソディは米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) により迅速承認に基づいて承認されました。クアルソディは、SOD1-ALSの根底にある病態生理を標的とする、唯一承認された薬剤です。また欧州では、2024年5月に欧州医薬品庁によりクアルソディの特例的な状況下で承認されました。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試験があり、本薬剤の主要有効性の根拠となっています。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月に承認されました。

(2) ALSの病態

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、最終的に死に至ります。

ALSは治療選択肢の限られた疾患です。生命維持のために気管切開及び機械的換気を選択しなければ、機能低下及び死亡は避けられませんが、これらの介入によって身体的自立の低下を止めたり遅らせたりすることはできません。

- 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(ADL: Activities of Daily Living)に影響が生じます。
- ALSは家族歴の有無に基づいて家族性ALS(familial ALS: FALS、ALS患者のうち5~10%)又は孤発性ALS(sporadic ALS: SALS、ALS患者のうち約90~95%)に分類されています¹⁾。しかし、FALS(約70%)及びSALS(約10%)はいずれも遺伝子突然変異によって発症する可能性があります。

SOD1-ALSの病態

- ALS患者の約2%は、SOD1酵素をコードする遺伝子の突然変異によって発病します。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ませんが、SOD1遺伝子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ます。
- ALSに関連するSOD1変異は、現在までに200超が特定されています。
- SOD1-ALSの自然歴は極めて多様であり、疾患の希少性からその特性は十分に解明されていません。
- 疾患進行の不均一性にもかかわらず、本疾患の根底にある病態生理(有害なSOD1タンパク質の蓄積に起因すると考えられる)は、SOD1の機能獲得型変異全体で一貫していると考えられています。したがって、遺伝子型に関係なく、SOD1タンパク質を効果的に抑制することにより、SOD1-ALS患者の疾病経過が変化する可能性があります。
- 日本のALS患者の大規模コホート研究によると、日本のALS患者の原因遺伝子として、SOD1変異が最も多く、FALS患者の35.9%及びSALS患者の2.3%に報告されました。

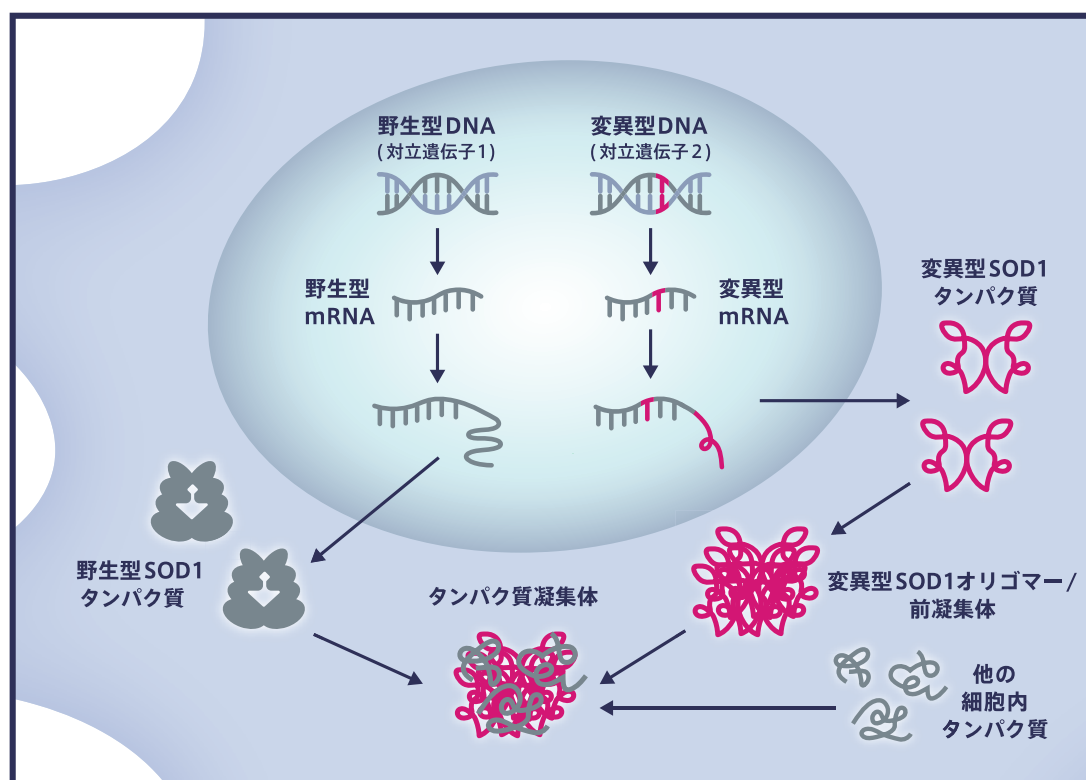
1) 日本神経学会 監修：筋萎縮性側索硬化症(ALS)診療ガイドライン2023 南江堂 p.14-17,28

(3) SOD1-ALSの発症機序

SOD1遺伝子は、豊富に存在する二量体酵素の銅／亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ (Cu/ZnSOD又はSOD1) をコードし、スーパーオキシド (O_2^-) から酸素 (O_2) と過酸化水素 (H_2O_2) への変換を触媒します。

ALSに関連するSOD1変異は、病原性エビデンスの大小に差はあるものの、これまでに200超が特定されています。ALSに関連するSOD1変異はいずれもSOD1の新たな異常機能獲得につながると考えられ、その結果、SOD1-ALSの病原性の根底にあると推定される変異型SOD1タンパク質が蓄積されます。

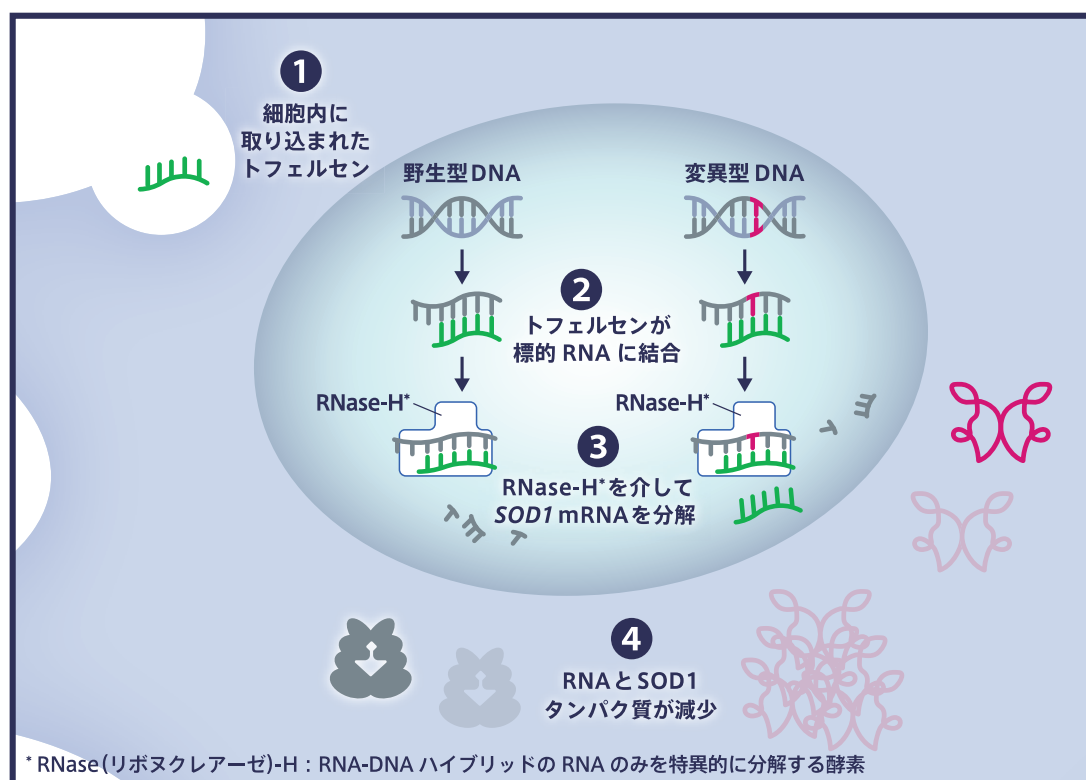
非臨床試験では、マウス又はラットで変異型SOD1タンパク質を過剰発現させると、神経筋接合部神経支配の喪失及び運動ニューロンの細胞死等、ヒトでのALSの重要な特徴が再現されています。野生型SOD1活性の消失によって最終的には運動ニューロンの機能不全に至るものの、細胞死には至りません。さらに、SOD1-ALSのマウスモデルでは、SOD1活性の消失と亢進はいずれも生存時間には影響を与えることはありませんでした。



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

(4) クアルソディの作用機序

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に結合します。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ます。



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

3. クアルソディの投与対象患者について

(1) 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

・ 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ました。

(2) 効能・効果

- 本剤の効能・効果は「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」です。

・ SOD1-ALSの詳細は、「1. クアルソディについて(2) ALSの病態」の項を参照してください。

(3) 効能・効果に関連する注意

- 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してください。
- 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ってください。

・ SOD1-ALS患者を対象とした臨床試験における選択基準、除外基準の詳細は、「6. 臨床成績」を参照してください。

遺伝学的検査の実施

- ・ 本剤はSOD1遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症(SOD1-ALS)患者において有効性が期待されます。
- ・ 本剤の投与開始前に、遺伝学的検査によりSOD1遺伝子変異を確認してください。

(4) 遺伝学的検査施設紹介

- 遺伝学的検査については、下記の検査会社にお問い合わせください。

株式会社エスアールエル

本社：〒107-0052

東京都港区赤坂1-8-1 赤坂インターシティAIR

大代表(総務部)

電話：03-6279-0900

検査概要

項目コード	検査項目	検体量 (mL)	容器	保存(安定性)	所要日数	実施料判断料
ON991	SOD1遺伝子解析 (筋萎縮性側索硬化症)	血液 2.0 (EDTA-2Na加)	PN2 PN5 (C)	冷蔵 (3日)	17~21	①② 5000 ※

※遺伝子関連・染色体検査判断材料

① 原則として患者1人につき1回に限り算定できる。ただし、2回以上実施する場合は、その医療上の必要性について診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

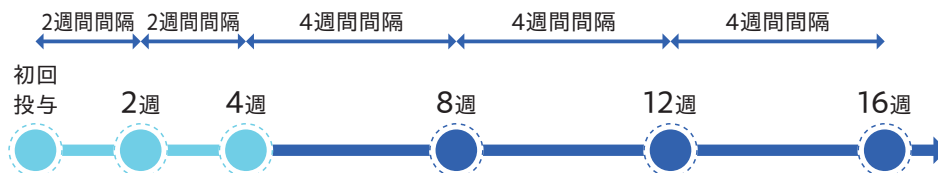
② 臨床症状や他の検査等では診断がつかない場合に、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算定できる。

4. クアルソディの投与にあたって

(1) 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してください。初回、2週後、4週後に投与し、以降4週間間隔で投与してください。

投与スケジュール



(2) 重要な基本的注意

- 本剤は、本剤について十分な知識と、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してください。
- ・ 進行が緩徐な患者に対しては進行が急速な患者よりも本剤が長期間投与される可能性があり、本剤投与時には重篤な転帰に至る可能性のある脊髄炎や頭蓋内圧上昇等の有害事象の発現も懸念されることも踏まえると、本剤の投与にあたっては、本剤を含むALS治療に十分な知識・経験を有する医師が、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、臨床試験に組み入れられた患者の背景等も含めた臨床試験成績を医師が理解した上で、投与対象としての適否を判断することが重要です。
- 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ります。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ってください。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ってください。
- ・ 脊髄炎及び神経根炎等はALSの症状悪化と臨床上区別が難しく、また、頭蓋内圧上昇に伴った視神経乳頭浮腫は適切な対応がなされなければ失明のリスクを伴う等、これらは重篤な転帰をたどる可能性のある事象です。また、重篤な神経学的事象が認められた被験者ではいずれも髄液検査で細胞数上昇が認められています。
- ・ 本剤投与群では、脊髄炎、神経根炎、頭蓋内圧上昇、視神経乳頭浮腫、無菌性髄膜炎の事象が報告されています(5. クアルソディの安全性について(1) 重大な副作用) 参照)。

- 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ます。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ってください。

- ・ 現時点で得られている情報からは、腎機能障害関連の有害事象として臨床上大きな懸念となる事象や、腎機能に関連する臨床検査値の明確な逸脱傾向は認められていませんが、本剤投与時に腎機能障害関連の有害事象が報告されています。他のASOにおいて腎機能障害の発現が報告されていること等を踏まえると、本剤投与時に腎機能障害が認められる可能性は否定できません。
- ・ 本剤投与群では、腎結石症、頻尿、急性腎障害、尿意切迫等の事象が報告されています(5. クアルソディの安全性について(2) その他の注意する事象参照)。

- 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ます。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ってください。

- ・ 臨床試験における検討例数は限られるものの、臨床試験における出血、塞栓、及び血栓に関連した事象の発現状況について、本剤群でプラセボ群を明確に上回る傾向は示されておらず、また本剤投与例において血小板数の明らかな変動傾向も示されていません。他のASO投与時に血小板数減少や凝固異常が報告されていることを踏まえると、本剤投与により凝固系異常及び血小板減少が発現する可能性は懸念され、また、血小板数減少や凝固異常は重篤な転帰につながる可能性もあります。
- ・ 本剤投与群では、挫傷、処置後挫傷、肺塞栓症、尿中血陽性等の事象が報告されています(5. クアルソディの安全性について 2) その他の注意する事象参照)。

(3) 特定の背景を有する患者に関する注意

① 生殖能を有する患者

- 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してください。

- ・ *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ます。
- ・ 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ませんでした。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のため、本剤の血中濃度推移を考慮して設定しました。

② 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してください。

- ・ *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ります。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ました。

③ 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してください。ヒト母乳中への移行は不明ですが、マウスで乳汁中への移行が認められています。

- ・ 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どうかは不明であるため設定しました。

④ 小児等

- 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

- ・ 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ことから設定しました。

(4) その他の注意(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ところ、本剤群全体で97例(58.4%)に試験薬投与後に抗薬物抗体の発現が認められました。

5. クアルソディの安全性について

クアルソディ 髄注100mgにおいて、以下の副作用等が認められる可能性があるため、注意深く観察してください。

また、これらの副作用等が認められる可能性があることを十分に理解した上で、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ってください。

(1) 重大な副作用

① 脊髄炎、神経根炎

- 本剤の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)、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には専門医(脳神経外科医、脳神経内科医)への相談を含め、適切な処置を行ってください。
- 脊髄炎、神経根炎を示唆する症状が認められた場合には、直ちに医療機関に連絡するよう患者及び介護者に指導を徹底してください。(4. クアルソディの投与にあたって(2)重要な基本的注意参照)
- 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ってください。

- ・ 脊髄炎、神経根炎の一般的な症状には、発熱、両足のしびれ・まひ、痛み、尿が出にくい、尿失禁、便が出にくい、便失禁などがあります。脊髄炎、神経根炎を示唆するようなこれらの症状の発現状況を十分に観察し、脊髄炎、神経根炎が認められた場合には適切な処置を行ってください。
- ・ 102試験において重篤な視神経脊髄炎スペクトラム障害が1例に認められました。当該事象は本剤との関連があると判断され、本剤の投与中止に至っています。
- ・ 233AS101試験と233AS102試験の統合解析(クアルソディ100mgが投与された集団)で発現した4例4件の脊髄炎、4例7件の神経根炎の中止、中断及び転帰の状況：
 - 脊髄炎：中止2例、中断1例、未回復2例、回復2例
 - 神経根障害：中止0、中断0、すべて回復
- ・ 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ます。

5. クアルソディの安全性について

233AS101試験パートCにおける重篤或いは投与中止に至った脊髄炎・神経根炎の発現状況

	有害事象		重篤な有害事象		投与中止に至った有害事象	
	クアルソディ 100mg群 n=72	プラセボ群 n=36	クアルソディ 100mg群 n=72	プラセボ群 n=36	クアルソディ 100mg群 n=72	プラセボ群 n=36
脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
横断性脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
ニューロサルコイドーシス	0	0	0	0	0	0
神経根炎 (神経根障害)	0	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

データカットオフ: 2023年2月28日

233AS101試験及び233AS102試験統合解析 (クアルソディ100mgが投与された集団) における重篤或いは投与中止に至った脊髄炎、神経根炎の発現状況

	有害事象 n=147	重篤な有害事象 n=147	投与中止に至った有害事象 n=147
脊髄炎	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)
横断性脊髄炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0
ニューロサルコイドーシス	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
神経根炎 (神経根障害)	2 (1.4)	1 (0.7)	0
腰髄神経根障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0

発現例数 (発現割合 (%))

データカットオフ: 2023年2月28日

② 視神経乳頭浮腫

- 本剤の重大な副作用として、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には**専門医（脳神経外科医、脳神経内科医）**への相談を含め、適切な処置を行ってください。また、未治療の視神経乳頭浮腫は視力喪失につながる可能性があるため十分に注意する必要があります。
- 視神経乳頭浮腫を示唆する症状が認められた場合には直ちに医療機関に連絡するよう患者及び介護者に指導を徹底してください。（4. クアルソディの投与にあたって（2）重要な基本的注意参照）
- 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ってください。

- ・ 視神経乳頭浮腫の一般的な症状には、視力低下、目のかすみ、複視、視力喪失、頭痛、けいれん、意識の低下、嘔吐などがあります。視神経乳頭浮腫を示唆するようなこれらの症状の発現状況を十分に観察し、視神経乳頭浮腫が認められた場合には適切な処置を行ってください。
- ・ 233AS101試験と233AS102試験の統合解析（クアルソディ100mgが投与された集団）で発現した11例14件の視神経乳頭浮腫の中止、中断及び転帰の状況：
 - 中止：0、中断：1例1件、回復：7例9件、未回復：4例5件

233AS101試験パートCにおける重篤或いは投与中止に至った視神経乳頭浮腫の発現状況

	有害事象		重篤な有害事象		投与中止に至った有害事象	
	クアルソディ 100mg群 n=72	プラセボ群 n=36	クアルソディ 100mg群 n=72	プラセボ群 n=36	クアルソディ 100mg群 n=72	プラセボ群 n=36
視神経乳頭浮腫	0	0	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

データカットオフ：2023年2月28日

233AS101試験及び233AS102試験統合解析（クアルソディ100mgが投与された集団）における重篤或いは投与中止に至った視神経乳頭浮腫の発現状況

	有害事象 n=147	重篤な有害事象 n=147	投与中止に至った有害事象 n=147
視神経乳頭浮腫	5 (3.4)	1 (0.7)	0
頭蓋内圧上昇	6 (4.1)	3 (2.0)	0

発現例数（発現割合（%））

データカットオフ：2023年2月28日

③ 無菌性髄膜炎

- 本剤の重大な副作用として、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には**専門医(脳神経外科医、脳神経内科医)**への相談を含め、適切な処置を行ってください。無菌性髄膜炎を示唆する症状が認められた場合には直ちに医療機関に連絡するよう患者及び介護者に指導を徹底してください。(4. クアルソディの投与にあたって(2) 重要な基本的注意参照)
- 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ってください。

- ・ 無菌性髄膜炎の一般的な症状には、発熱、頭痛、吐き気、嘔吐、首のうしろがこわばり固くなって首を前に曲げにくいなどがあります。無菌性髄膜炎を示唆するようなこれらの症状の発現状況を十分に観察し、無菌性髄膜炎が認められた場合には適切な処置を行ってください。
- ・ 233AS101試験と233AS102試験の統合解析(クアルソディ100mgが投与された集団)で発現した6例6件の無菌性髄膜炎の中止、中断及び転帰の状況：
 - 中止：1例、中断：0、回復：2例、未回復：4例

233AS101試験パートCにおける重篤或いは投与中止に至った無菌性髄膜炎の発現状況

	有害事象		重篤な有害事象		投与中止に至った有害事象	
	クアルソディ 100mg群 n=72	プラセボ群 n=36	クアルソディ 100mg群 n=72	プラセボ群 n=36	クアルソディ 100mg群 n=72	プラセボ群 n=36
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0
化学性髄膜炎	1(1.4)	0	1(1.4)	0	1(1.4)	0

発現例数(発現割合(%))

データカットオフ：2023年2月28日

233AS101試験及び233AS102試験統合解析(クアルソディ100mgが投与された集団)における重篤或いは投与中止に至った無菌性髄膜炎の発現状況

	有害事象 n=147	重篤な有害事象 n=147	投与中止に至った有害事象 n=147
無菌性髄膜炎	3(2.0)	1(0.7)	0
化学性髄膜炎	3(2.0)	1(0.7)	1(0.7)

発現例数(発現割合(%))

データカットオフ：2023年2月28日

各試験における髄液検査の頻度は下記の通りです。

試験番号	髄液検査の頻度
233AS101試験 パートC	●負荷投与期 (ベースライン、Week 2及びWeek 4) ●維持投与期 (Week 8、Week 12、Week 16、Week 20、Week 24) の各投与前 ●最終投与のWeek 4後 (Week 28)
233AS102試験	●負荷投与期 (ベースライン、Week 2及びWeek 4) ●維持投与期 (Week 8、Week 12、Week 16、Week 20、Week 24) の各投与前 ●治験実施計画書に規定された以外の追加のCSF検体採取は、臨床症状に基づき、治験責任医師の判断で行うことになっています。

233AS101試験及び233AS102試験における重篤な脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎を認めた患者における髄液検査結果 (233AS101試験及び233AS102試験の安全性統合データ)

年齢	性別	事象	重症度 ^{a)}	事象発現時の髄液検査		
				白血球数 (/μL)	蛋白 (mg/dL)	頭蓋内圧 (cmH ₂ O)
233AS101試験						
20代	女性	化学性髄膜炎	Grade 3	144	185	-
40代	男性	腰髄神経根障害	Grade 2	9	131	-
30代	男性	横断性脊髄炎	Grade 1	23, 17	53, 58	-
30代	女性	脊髄炎	Grade 3	21	79	-
233AS102試験						
40代	男性	神経サルコイドーシス	Grade 3	44	93	-
50代	男性	無菌性髄膜炎	Grade 2	317	95	-
		視神経乳頭浮腫	Grade 3	131	197	16.6-21
70代	男性	頭蓋内圧上昇	Grade 2	23	82	28
40代	男性	神経根障害	Grade 3	9, 16	200	-
40代	男性	頭蓋内圧上昇	Grade 3	43	140	25.5
30代	女性	頭蓋内圧上昇	Grade 3	41	77	38
		脊髄炎	Grade 3	38	119	-

a) 重症度はCTCAE version 4に基づく

データカットオフ：2023年2月28日

5. クアルソディの安全性について

233AS101試験及び233AS102試験の本剤投与時に認められた脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎の発現状況(233AS101試験及び233AS102試験の安全性統合データ)

	233AS101試験パートC		233AS101試験、233AS102試験統合解析
	クアルソディ 100mg群	プラセボ群	233AS101試験又は233AS102試験において クアルソディ100mgが投与された集団
評価例数	72	36	147
すべての有害事象	4 (5.6)	0	16 (10.9)
重篤な有害事象	4 (5.6)	0	10 (6.8)
投与中止に至った有害事象	2 (2.8)	0	3 (2.0)
有害事象			
頭蓋内圧上昇	0	0	6 (4.1)
視神経乳頭浮腫	0	0	5 (3.4)
無菌性髄膜炎	0	0	3 (2.0)
化学性髄膜炎	1 (1.4)	0	3 (2.0)
脊髄炎	1 (1.4)	0	2 (1.4)
神経根障害	0	0	2 (1.4)
腰髄神経根障害	1 (1.4)	0	2 (1.4)
横断性脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)
神経サルコイドーシス	0	0	1 (0.7)

発現例数(発現割合(%))

データカットオフ：2023年2月28日

233AS102試験で重篤な有害事象として、NMOSDを発現した患者の経過等の詳細

年齢/性別/人種/変異	40代/女性/アジア人/p.His47Arg
経過	
DAY 0	本剤投与開始(本剤100mgを2週間隔で髄腔内投与後、本剤100mgを4週間隔で髄腔内投与)。
DAY 1571(20XX年1月)	本剤最終投与(総投与回数48回)。
MONTH 53(同年2月)	右脚から始まり左脚及び体幹に広がるしびれ感が発現。
DAY 1614(同年3月)	左手のしびれ、体動困難のため入院。 神経学的検査では、T6以下の痛覚消失、異常なピリピリ感(左上肢)、触覚低下(右上肢)を認めた。 CSF検査：細胞数増加(36/ μ L)並びに蛋白濃度増加(161mg/dL)。 血清学的検査(ELISA法)で抗AQP4抗体陽性(25.4U/mL。正常範囲：0.0～2.9U/mL)。CBA法では抗AQP4抗体陰性。
DAY 1616(同年3月)	MRI検査(脊髄)で第四～第六頸椎(C4～C6)レベルに病変が認められた。 同日からステロイドパルス療法開始(入院中2クール実施)。
DAY 1628(同年3月)	NMOSDは回復し、退院。入院中の検査で、視神経炎の徴候は認められず、また、脳MRI検査では視神経炎などの異常は認められなかった。
DAY 1661(同年4月)	本剤投与中止し、治験終了。

(2) その他の注意する事象

① 腎障害

- 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ます。
- 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ってください。

・ 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤により血尿、タンパク尿、糸球体腎炎が引き起こされ、透析が必要な腎不全に至る可能性があることが報告されています。

233AS101試験及び233AS102試験における腎及び尿路障害に関連した有害事象の発現状況 (233AS101試験及び233AS102試験の安全性統合データ)

	233AS101試験パートC		233AS101試験、233AS102試験統合解析
	クアルソディ 100mg群	プラセボ群	233AS101試験又は233AS102試験 においてクアルソディ100mgが投与された集団
評価例数	72	36	147
すべての有害事象	6 (8.3)	1 (2.8)	35 (23.8)
重篤な有害事象	0	0	4 (2.7)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (0.7)
主な有害事象 (いずれかの群又は集団で2例以上に認められた事象)			
腎結石症	0	0	7 (4.8)
頻尿	1 (1.4)	1 (2.8)	6 (4.1)
急性腎障害	1 (1.4)	0	5 (3.4)
尿意切迫	2 (2.8)	0	5 (3.4)
血尿	0	0	4 (2.7)
排尿困難	0	0	3 (2.0)
尿失禁	0	0	3 (2.0)
尿路結石	0	0	2 (1.4)
着色尿	0	0	2 (1.4)
糖尿	2 (2.8)	0	2 (1.4)
尿閉	0	0	2 (1.4)

発現例数 (発現割合 (%))

データカットオフ: 2023年2月28日

5. クアルソディの安全性について

② 凝固系異常及び血小板数減少

- 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ます。
- 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ってください。

・海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤による血小板数減少の症状として、異常な出血や出血の長期化(例：点状出血、青あざができやすい、血腫、結膜下出血、歯肉出血、鼻血、喀血、不規則な月経出血や通常より重い月経出血、吐血、血尿、血便、下血)、首のこわばり、非典型的な激しい頭痛などがあり、突発的な頭蓋内出血や肺内出血など、潜在的に致命的な出血性合併症が引き起こされる可能性があることが報告されています。

233AS101試験及び233AS102試験における出血、塞栓及び血栓に関連した有害事象の発現状況(233AS101試験及び233AS102試験の安全性統合データ)

	233AS101試験パートC		233AS101試験、233AS102試験統合解析
	クアルソディ 100mg群	プラセボ群	233AS101試験又は233AS102試験 においてクアルソディ100mgが投与された集団
評価例数	72	36	147
すべての有害事象	11 (15.3)	5 (13.9)	53 (36.1)
重篤な有害事象	4 (5.6)	1 (2.8)	7 (4.8)
投与中止に至った有害事象	1 (1.4)	0	1 (0.7)
主な有害事象(いずれかの群又は集団で2例以上に認められた事象)			
挫傷	3 (4.2)	1 (2.8)	25 (17.0)
処置後挫傷	1 (1.4)	0	5 (3.4)
肺塞栓症	3 (4.2)	1 (2.8)	6 (4.1)
尿中血陽性	0	0	5 (3.4)
深部静脈血栓症	1 (1.4)	2 (5.6)	2 (1.4)
鼻出血	2 (2.8)	1 (2.8)	4 (2.7)
血尿	0	0	4 (2.7)
注入部位内出血	0	0	3 (2.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	2 (1.4)
注射部位内出血	0	0	2 (1.4)
血管穿刺部位血腫	0	0	2 (1.4)

発現例数(発現割合(%))

データカットオフ：2023年2月28日

③ 腰椎穿刺に関連した有害事象

233AS101試験及び233AS102試験における腰椎穿刺に関連した有害事象の発現状況 (233AS101試験及び233AS102試験の安全性統合データ)

	233AS101試験パートC		233AS101試験、233AS102試験統合解析
	クアルソディ 100mg群	プラセボ群	233AS101 試験又は233AS102試験 においてクアルソディ100mgが投与された集団
評価例数	72	36	147
すべての有害事象	58 (80.6)	29 (80.6)	126 (85.7)
主な有害事象(いずれかの群又は集団で4例以上生じた有害事象)			
処置による疼痛	40 (55.6)	21 (58.3)	85 (57.8)
頭痛	22 (30.6)	12 (33.3)	66 (44.9)
背部痛	9 (12.5)	0	48 (32.7)
腰椎穿刺後症候群	13 (18.1)	11 (30.6)	36 (24.5)
悪心	4 (5.6)	3 (8.3)	14 (9.5)
四肢痛	6 (8.3)	0	13 (8.8)
CSF白血球数増加	4 (5.6)	0	11 (7.5)
浮動性めまい	2 (2.8)	1 (2.8)	11 (7.5)
CSF蛋白増加	3 (4.2)	0	11 (7.5)
処置後挫傷	1 (1.4)	0	5 (3.4)
錯感覚	3 (4.2)	0	7 (4.8)
関節痛	2 (2.8)	0	5 (3.4)
片頭痛	1 (1.4)	1 (2.8)	3 (2.0)
頸部痛	2 (2.8)	3 (8.3)	3 (2.0)
感覚鈍麻	1 (1.4)	0	4 (2.7)
髄液細胞増加症	2 (2.8)	0	4 (2.7)
処置による悪心	1 (1.4)	2 (5.6)	5 (3.4)
処置後合併症	2 (2.8)	2 (5.6)	4 (2.7)
処置後腫脹	0	0	4 (2.7)

発現例数(発現割合(%))

データカットオフ: 2023年2月28日

(3) その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
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	平衡障害、認知障害、腓骨神経麻痺
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(6.1%)	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	無力症
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、脾炎	
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	多汗症
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	呼吸困難

6. 臨床成績

(1) 対象患者

- SOD1-ALS患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験(233AS101試験パートC)の主な選択基準、除外基準

選択基準

- 1) ALSによる筋力低下及び確認されたSOD1変異がある。
 - a) 中央判定者によりSOD1変異が確認され、これが病因である若しく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¹⁾²⁾ (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SOD1変異の1つ及び無作為化前のALSFERS-Rスコア低下の傾き0.2/月以上：
p.Ala5Val、p.Ala5Thr、p.Leu39Val、p.Gly42Ser、p.His44Arg、p.Leu85Val、p.Gly94Ala、p.Leu107Val及びp.Val149 Gly
 - 又は
 - b. 項目「a」に記載されている変異以外のSOD1変異及び無作為化前のALSFERS-Rスコア低下の傾き0.9/月以上
 - ・ その他の適格被験者全例の基準：項目「a」に記載されている変異以外のSOD1変異 (ALSFERS-Rスコア低下の傾きの要件なし)。
- 2) 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被験者では、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。その他の適格被験者全例では、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。
- 3) 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、試験最終来院までその用量のままであると予想される患者。
- 4) 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て、試験最終来院までその用量のままであると予想される患者。

除外基準

- 1) 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
- 2) 銅(Ⅱ)若しくはピリメタミンを使用中である、最近(1ヵ月以内)使用した、又は使用が必要になると治験責任医師により判断された患者
- 3) 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いない患者
- 4) CSF排液用の埋込み型シャント又は埋込み型中枢神経系(CNS)カテーテルを有する患者

・疾患進行サブグループの定義は下記の通りです。

miTT集団：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

non-miTT集団：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

- 233AS101試験を完了した患者を対象とした日本を含む国際共同長期継続投与試験(233AS102試験)の主な選択基準、除外基準

選択基準

- 1) 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患者(すなわち中止しなかった)
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 血小板数、国際標準化比(INR)、プロトロンビン時間、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。
- 5) パートA及びパートBを完了した患者には、233AS101試験での治験薬最終投与から233AS102試験でのクアルソディ初回投与までに16週間以上のウォッシュアウト期間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。

除外基準

- 1) 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いない患者
- 2) CSF排液用の埋込み型シャント又は埋込み型中枢神経系(CNS)カテーテルを有する患者
- 3) 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
- 4) 銅(II)若しくはピリメタミンを使用中である、最近(1ヵ月以内)使用した、又は使用が必要になると治験責任医師により判断された患者

1) Hamidou B, et al.: Amytroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017; 18 (7-8): 519-527.
2) Proudfoot M et al.: Amytroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016; 17 (5-6): 414-425.

● 233AS101試験パートC及び233AS102試験に組み入れられた患者の遺伝子変異一覧

	組み入れられた患者の遺伝子変異一覧
233AS101試験パートC	Intronic, p.Ala141Gly, p.Ala146Thr, p.Ala5Ser, p.Ala5Thr, p.Ala5Val, p.Ala90Thr, p.Ala90Val, p.Arg116Gly, p.Asn87Ser, p.Asp102Gly, p.Asp125Val, p.Asp91Ala, p.Gln23Leu, p.Glu101Gly, p.Glu101Lys, p.Glu50Lys, p.Gly13Arg, p.Gly148Ser, p.Gly38Arg, p.Gly42Asp, p.Gly42Ser, p.Gly94Ala, p.Gly94Arg, p.Gly94Asp, p.Gly94Cys, p.Gly94Ser, p.His121Gln, p.His44Arg, p.His47Arg, p.Ile113Thr, p.Ile114Thr, p.Ile150Thr, p.Leu127Ser, p.Leu145Phe, p.Leu145Ser, p.Leu39Val, p.Leu85Phe, p.Phe21Ile, p.Phe65Leu, p.Thr138Ile, p.Val149Gly
233AS102試験	Intronic, p.Ala146Thr, p.Ala5Ser, p.Ala5Thr, p.Ala5Val, p.Ala90Val, p.Arg116Gly, p.Asn66Ser, p.Asn87Ser, p.Asp102Gly, p.Asp125Val, p.Asp77Tyr, p.Asp91Ala, p.Gln23Leu, p.Glu101Gly, p.Glu101Lys, p.Glu134Lys, p.Glu41Gly, p.Glu50Lys, p.Gly13Arg, p.Gly148Ser, p.Gly38Arg, p.Gly42Asp, p.Gly42Ser, p.Gly94Ala, p.Gly94Arg, p.Gly94Asp, p.Gly94Cys, p.Gly94Ser, p.His121Gln, p.His44Arg, p.His47Arg, p.Ile113Thr, p.Ile114Thr, p.Ile150Thr, p.Leu127Ser, p.Leu145Phe, p.Leu145Ser, p.Leu39Val, p.Leu85Phe, p.Phe21Ile, p.Phe65Leu, p.Thr138Ala, p.Thr138Ile, p.Val149Gly, p.Val32Ala

(2) 有効性

233AS101試験パートC

・本解析においてはmITTが主要解析集団です。

● 疾患進行サブグループの定義は下記の通りです。

mITT集団：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

non-mITT集団：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

● ALSFRS-R合計スコアのベースラインから投与28週間後までの変化量(主要評価項目、検証的な解析結果)

mITT集団ではALSFRS-R合計スコアのベースラインから投与28週間後までの変化量(主要評価項目)について、プラセボ群とクアルソディ群の投与群間で有意差は認められませんでした(1.2[95%CI: -3.2, 5.5])。

投与28週時のALSFRS-R合計スコアのベースラインからの変化量(mITT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 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p値 ^{c)}
プラセボ群	21	35.4 ± 5.66	-8.1 ± 1.79	1.2[-3.19, 5.53]	0.9689
クアルソディ群	39	36.0 ± 6.40	-7.0 ± 1.42		

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン時点の罹病期間、ベースライン時点のALSFRS-R合計スコア及びリルゾール又はエダラポ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最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 群間差及び信頼区間は上記のANCOVAモデルにより算出した。

c) Joint-Rank法で算出。両側有意水準5%

投与28週時のALSFRS-R合計スコアのベースラインからの変化量(non-mITT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 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
プラセボ群	15	39.9 ± 5.09	-2.73 ± 1.10	1.4[-1.1, 3.9]
クアルソディ群	33	38.1 ± 5.13	-1.33 ± 0.80	

平均値 ± 標準偏差

a) 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ポ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、最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 群間差及び信頼区間は上記のANCOVAモデルにより算出

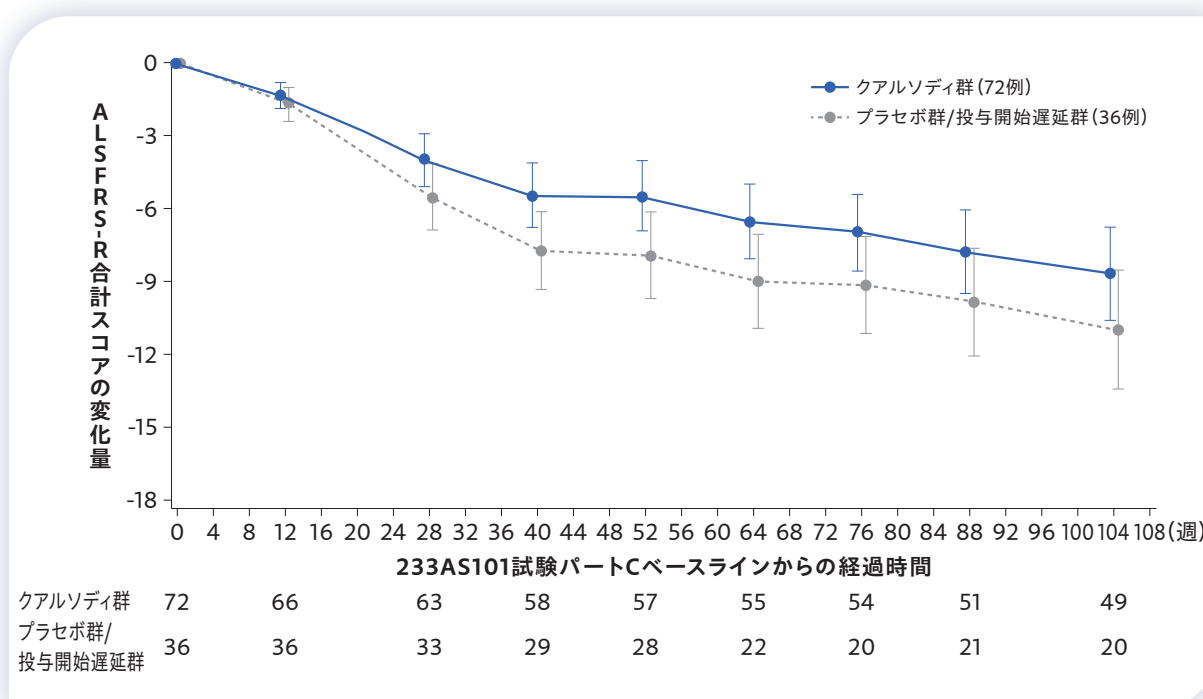
233AS102試験

● 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で治験薬が1回以上投与された被検者群 (ITT集団) から非盲検長期継続試験 (233AS102試験) に移行した被検者を対象とした233AS101試験と233AS102試験の併合解析における投与104週間後のALSFRS-R合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ/投与開始遅延群で-11.0、クアルソディ群で-8.6 (投与群間差: 2.3 [95%CI: -2.9, 7.6]) でした。

ALSFRS-R合計スコアのベースライン時点からの変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差) (ITT 集団)

(233AS101試験、233AS102試験併合解析データ)



データカットオフ: 2023年2月28日

● 死亡又は永久人工呼吸器装着までの期間

イベント (死亡又は永久人工呼吸器装着) の発現状況 (233AS101試験パートC、ITT集団)

(233AS101試験、233AS102試験併合解析データ)

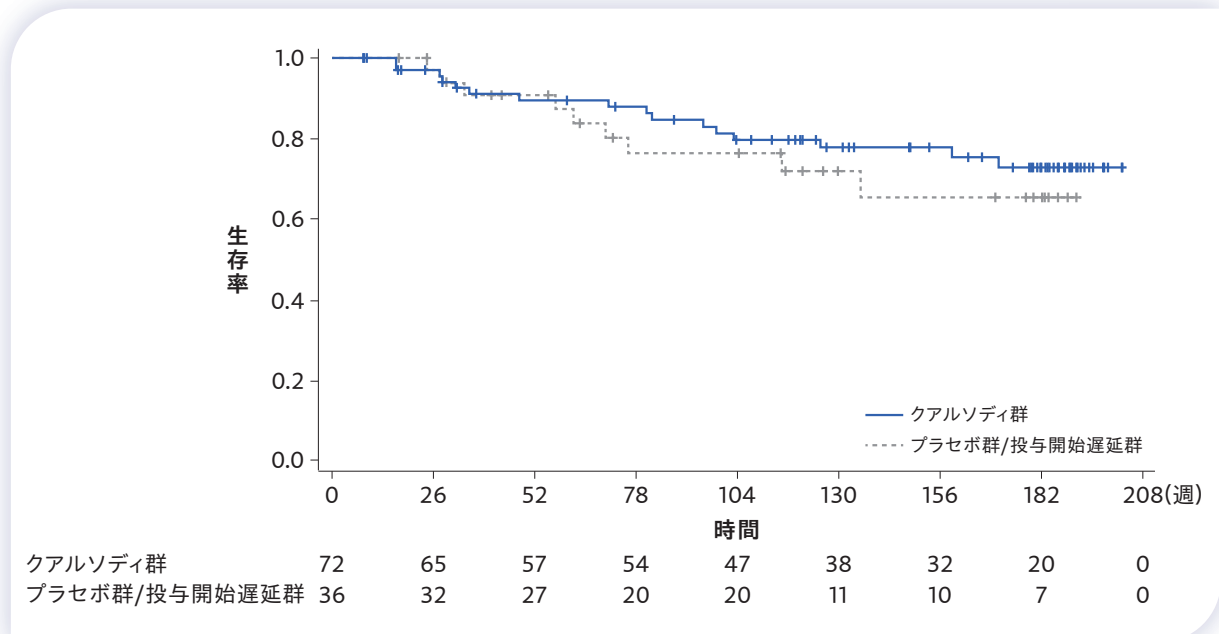
	プラセボ/投与開始遅延群 (36例)	クアルソディ群 (72例)
死亡又は永久人工呼吸器装着 ^{a)}	9 (25.0)	16 (22.2)
死亡	5 (13.9)	7 (9.7)
永久人工呼吸器装着	4 (11.1)	9 (12.5)

例数 (発現割合)

a) 死亡又は21日間連続して1日22時間以上の呼吸器 (侵襲及び非侵襲的換気を含む) 装着のいずれかが認められた場合。定義に合致しない被験者の割合は、最終生存確認日をもって打ち切りとした。

データカットオフ: 2023年2月28日

死亡又は永久人工呼吸器装着までの期間のKaplan-Meier曲線(233AS101試験パートC、ITT集団)



注1 死亡または永久人工呼吸器装着までの期間は、初回投与から死亡または永久換気までの期間(1日2時間以上の機械的人工換気[侵襲的又は非侵襲的]を連続21日間以上)のいずれか早いほうと定義される。評価項目の定義を満たさない患者は、生存が確認されている最終日に打ち切りとする。独立評価判定委員会により判定された事象のみを含める。

注2 +は打ち切りデータを示す。

データカットオフ：2023年2月28日

(3) 安全性

● 有害事象一覧

233AS101試験及び233AS102試験における有害事象の発現状況

(233AS101試験及び233AS102試験の安全性統合データ)

	233AS101試験パートC		233AS101試験、233AS102試験統合解析
	クアルソディ 100mg群	プラセボ群	233AS101試験又は233AS102試験において クアルソディ100mgが投与された集団
評価例数	72	36	147
すべての有害事象	69 (95.8)	34 (94.4)	146 (99.3)
死亡に至った事象	1 (1.4)	0	22 (15.0)
重篤な有害事象	13 (18.1)	5 (13.9)	65 (44.2)
投与中止に至った有害事象	4 (5.6)	0	30 (20.4)
CTCAE Grade 3以上の有害事象	12 (16.7)	4 (11.1)	65 (44.2)
主な有害事象(いずれかの集団又は群で7%以上に認められた事象)			
頭痛	33 (45.8)	16 (44.4)	90 (61.2)
処置による疼痛	41 (56.9)	21 (58.3)	86 (58.5)
転倒	17 (23.6)	15 (41.7)	71 (48.3)
背部痛	14 (19.4)	2 (5.6)	67 (45.6)
四肢痛	19 (26.4)	6 (16.7)	61 (41.5)
関節痛	10 (13.9)	2 (5.6)	50 (34.0)
COVID-19	1 (1.4)	1 (2.8)	44 (29.9)
疲労	12 (16.7)	2 (5.6)	42 (28.6)
CSF蛋白増加	6 (8.3)	1 (2.8)	39 (26.5)

	233AS101試験パートC		233AS101試験、233AS102試験統合解析
	クアルソディ 100mg群	プラセボ群	233AS101試験又は233AS102試験において クアルソディ100mgが投与された集団
悪心	9 (12.5)	6 (16.7)	38 (25.9)
腰椎穿刺後症候群	13 (18.1)	11 (30.6)	36 (24.5)
筋痙攣	5 (6.9)	2 (5.6)	30 (20.4)
上咽頭炎	2 (2.8)	7 (19.4)	29 (19.7)
筋肉痛	10 (13.9)	2 (5.6)	28 (19.0)
浮動性めまい	4 (5.6)	3 (8.3)	28 (19.0)
便秘	6 (8.3)	4 (11.1)	28 (19.0)
CSF白血球数増加	7 (9.7)	0	27 (18.4)
発熱	3 (4.2)	1 (2.8)	27 (18.4)
挫傷	3 (4.2)	1 (2.8)	25 (17.0)
呼吸不全	3 (4.2)	0	22 (15.0)
尿路感染	2 (2.8)	2 (5.6)	22 (15.0)
下痢	1 (1.4)	5 (13.9)	21 (14.3)
筋力低下	4 (5.6)	4 (11.1)	21 (14.3)
呼吸困難	4 (5.6)	5 (13.9)	20 (13.6)
上気道感染	5 (6.9)	2 (5.6)	18 (12.2)
流涎過多	4 (5.6)	1 (2.8)	17 (11.6)
錯感覚	6 (8.3)	6 (16.7)	16 (10.9)
咳嗽	5 (6.9)	1 (2.8)	15 (10.2)
頸部痛	4 (5.6)	4 (11.1)	14 (9.5)
発疹	2 (2.8)	0	14 (9.5)
誤嚥性肺炎	1 (1.4)	0	14 (9.5)
嚥下障害	1 (1.4)	0	14 (9.5)
疼痛	7 (9.7)	0	14 (9.5)
髄液細胞増加症	3 (4.2)	0	13 (8.8)
不安	4 (5.6)	3 (8.3)	12 (8.2)
不眠症	3 (4.2)	3 (8.3)	12 (8.2)
筋骨格痛	4 (5.6)	2 (5.6)	12 (8.2)
感覚鈍麻	3 (4.2)	1 (2.8)	12 (8.2)
末梢腫脹	1 (1.4)	1 (2.8)	11 (7.5)
皮膚擦過傷	3 (4.2)	3 (8.3)	10 (6.8)
うつ病	1 (1.4)	3 (8.3)	9 (6.1)
処置後合併症	3 (4.2)	4 (11.1)	6 (4.1)
皮膚裂傷	0	3 (8.3)	6 (4.1)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 101試験パートCから102試験に移行した95例に加え、パートCで本剤を投与され102試験に移行しなかった9例を含む。

データカットオフ：2023年2月28日

7. 投与手技について

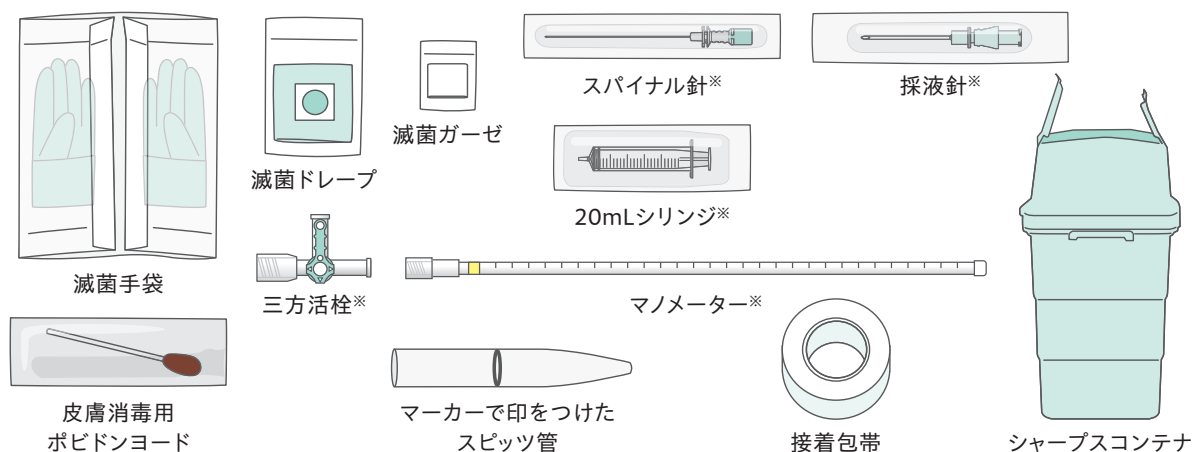
注記：投与の際は、あらかじめ下記の「(2) クアルソディの髄腔内投与の概略」をご確認ください。
初回納入時には、投与手技に関する説明を行います。また、初回納入時以外でもご依頼があった際には、本剤の安全性情報、投与手技に関する説明を受けることができます。

(1) クアルソディ投与の実施条件

- 本剤の投与は、髄腔内投与に関する標準的手順に則って行ってください。なお、下記の条件を満たす施設でのみ行ってください。
 - ◎ ALSの診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師がいる
 - ◎ 安全に実施するために必要なスタッフを確保することができる
 - ◎ 緊急時に適切な処置を行うことができる

(2) クアルソディの髄腔内投与の概略

① クアルソディの髄腔内投与に必要な道具

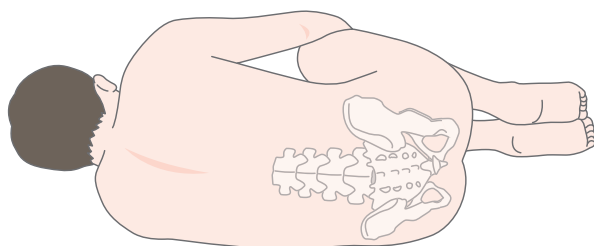


※シリンジ、スパイナル針、採液針、三方活栓、マノメーターはISO80369-6に適合したものをご使用ください。

② 腰椎穿刺前の準備

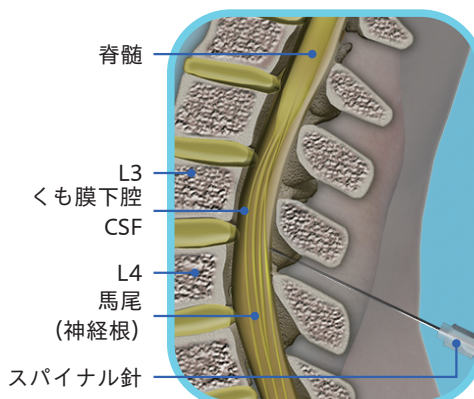
バイアルの準備・確認	手指衛生	麻酔／鎮静	患者の体位固定	腰椎穿刺領域の準備
● バイアルを室温まで温める ● 溶液を確認する（透明かどうか）	● 腰椎穿刺の施行者の手洗い	● 行う場合には、施設の標準ガイドラインに従う	● 患者の体位は施設の腰椎穿刺ガイドラインに従う	● 皮膚の消毒と滅菌ドレープ

患者の体位固定



穿刺部位

スパイナル針の穿刺部位はL3-L4部位又はL4-L5部位です。
穿刺部位は、触診などによりあらかじめ確認しておきます。

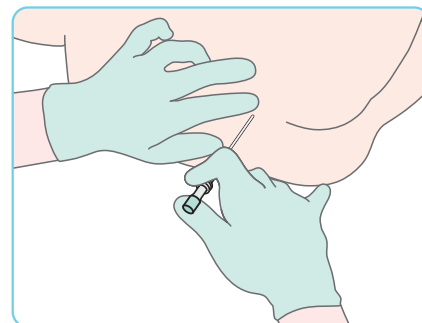


(3) 腰椎穿刺・髄腔内投与の実際

腰椎穿刺

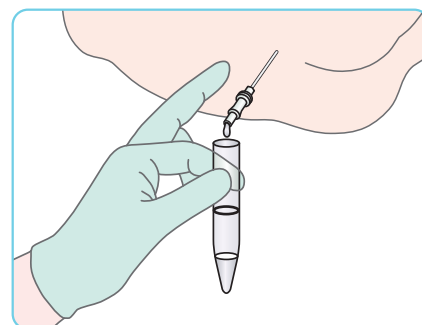
椎間を確認して穿刺します。

※脳脊髄液に血液が混じていた場合は、一度針を抜いて、止血し、上下いずれかの部位に再び穿刺します。



脳脊髄液 (CSF) の採取

髄液の流出を確認し、初圧を測定します。留置したスパイナル針からクアルソディの投与量と同程度の量の脳脊髄液 (CSF) をスピッツ管に採取します。髄液検査は定期的に行ってください。



シリンジの準備

針を装着した20mLシリンジを用いて、はじめに投与量以上のクアルソディをシリンジに吸引し、シリンジ・針の脱気を行いつつシリンジ内のクアルソディを規定量に合わせます。

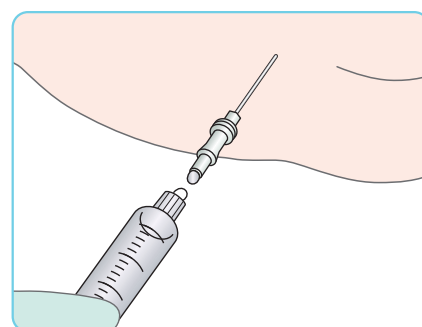
(注意事項)

- クアルソディ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時間以内に使用してください。
- 患者さんの容体の変化などで、処置ができなくなった場合に、バイアルが未開封で未使用の場合は、冷蔵庫に戻してください。

シリンジの装着

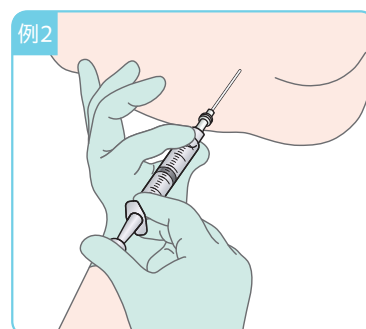
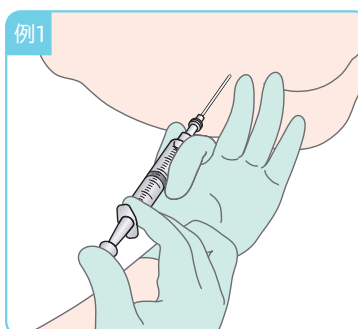
クアルソディを充填したシリンジをスパイナル針に取り付けます。

※空気が混入しないよう、クアルソディ液が表面張力で盛り上がっている状態のシリンジを、髄液がスパイナル針のハブから盛り上がっているタイミングで取り付けるようにします。



クアルソディの髄腔内投与

クアルソディは、1～3分かけてゆっくりと注入します。その際、漏れがないことを確認します。



※患者さんの背中に片手を当てるなどの手技で、シリンジの位置を安定させて注入します。

(4) 穿刺部位の処置、患者さんのモニタリング

穿刺部位の 処置

クアルソディの注入後、スパイナル針を抜き、穿刺部位に滅菌ガーゼを置き、接着包帯を置きます。針はシャープスコンテナに廃棄します。

処置後の モニタリング

投与後一定時間は患者さんが安静に過ごしていただけるよう、患者さん、ならびに患者さんのご家族に説明します。クアルソディの副作用、髄腔内投与に伴って認められる可能性のある有害事象の有無や、バイタルサインを確認します。

● 髄腔内投与に伴って認められる可能性のある有害事象

- | | |
|-------|-------------|
| ・ 発熱 | ・ 注射部位からの漏出 |
| ・ 頭痛 | ・ 脚のしびれ |
| ・ 背部痛 | ・ 排尿障害 |
| ・ 嘔吐 | ・ 意識障害 |

クアルソディの副作用、髄腔内投与に伴って認められる可能性のある有害事象の有無などに注意し、発熱を含む有害事象が認められた際は、ただちに医療機関に連絡していただくことを伝えます。

(5) 取り扱い上の注意点について

- 本剤の取り扱い時は、下記の点に注意してください。
 - ◎ 2～8℃で保存すること。
 - ◎ 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。
 - ◎ 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。
 - ◎ 本剤は投与前に室温に戻すこと。
 - ◎ 本剤は凍結させないこと。
 - ◎ 本剤は希釈しないこと。
 - ◎ 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。
 - ◎ 使用後の残液は使用しないこと。
 - ◎ 外箱に入れた状態で保存すること。
 - ◎ 外箱開封後は遮光して保存すること。

7. 投与手技について

投与手技に関してご不明な点がございましたら、下記にご連絡ください。

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

8. 評価項目

改訂ALS機能評価尺度 (ALSFRS-R)

改訂ALS機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised : ALSFRS-R) は、ALS患者さんの日常生活を把握するために米国で作成された評価尺度です。言語、嚥下、身の回りの動作、歩行等の12項目 (0～4の5段階) で構成され、その合計点 (0～48) で評価します。

■改訂ALS機能評価尺度

(amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised : ALSFRS-R)

各項目 (4点満点) で該当する点数ひとつに○をつける。病前と比べてどうかを患者さんご本人に確認する。

1. 言語	4	会話は正常
	3	会話障害が認められる
	2	繰り返し聞くと意味がわかる
	1	声以外の伝達手段と会話を併用
	0	実用的会話の喪失
2. 唾液分泌	4	正常
	3	口内の唾液はわずかだが、明らかに過剰 (夜間によだれが垂れることがある)
	2	中程度に過剰な唾液 (わずかによだれが垂れることがある)
	1	顕著に過剰な唾液 (よだれが垂れる)
	0	著しいよだれ (絶えずティッシュペーパーやハンカチを必要とする)
3. 嚥下	4	正常な食事習慣
	3	初期の摂食障害 (時に食物を喉に詰まらせる)
	2	食物の内容が変化 (継続して食べられない)
	1	補助的なチューブ栄養を必要とする
	0	全面的に非経口性または腸管性栄養
4. 書字	4	正常
	3	遅い、または書きなぐる (すべての単語が判読可能)
	2	一部の単語が判読不可能
	1	ペンは握れるが、字を書けない
	0	ペンが握れない
5. 摂食動作 : 胃瘻の有無により、1) もしくは2) のいずれか一方で評価する		
1) 胃瘻なし、食事用具の使い方	4	正常
	3	いくぶん遅く、ぎこちないが、他人の助けを必要としない
	2	フォーク・スプーンは使えるが、箸は使えない
	1	食物は誰かに切ってもらわなければならないが、何とかフォークまたはスプーンで食べることができる
	0	誰かに食べさせてもらわなければならない
2) 胃瘻あり、指先の動作	4	正常
	3	ぎこちないが、すべての指先の作業ができる
	2	ボタンやファスナーをとめるのに、ある程度手助けが必要)
	1	介護者にわずかに面倒をかける (身の回りの動作に手助けが必要)
	0	まったく指先の動作ができない
6. 着衣、身の回りの動作	4	障害なく正常に着る
	3	努力を要するが (あるいは効率が悪いが) 独りで完全にできる
	2	ときおり、手助けまたは代わりの方法が必要
	1	身の回りの動作に手助けが必要
	0	全面的に他人に依存

7. 寝床での動作	4	正常
	3	いくぶん遅く、ぎこちないが、他人の助けを必要としない
	2	独りで寝返りができ、寝具を整えられるが非常に苦勞する
	1	寝返りを始めることはできるが、独りで寝返ったり、寝具を整えたりすることができない
	0	自分ではどうすることもできない
8. 歩行	4	正常
	3	やや歩行が困難
	2	補助歩行
	1	歩行は不可能
	0	脚を動かすことができない
9. 階段をのぼる	4	正常
	3	遅い
	2	軽度に不安定、疲れやすい
	1	介助を要する
	0	のぼれない
呼吸(呼吸困難、起坐呼吸、呼吸不全の3項目を評価する)		
10. 呼吸困難	4	なし
	3	歩行中に起こる
	2	日常動作(食事、入浴、着替え)のいずれかで起こる
	1	坐位あるいは臥床安静時のいずれかで起こる
	0	極めて困難で換気補助療法を考慮する
11. 起坐呼吸	4	なし
	3	息切れのため夜間の睡眠がやや困難
	2	眠るのに支えとする枕が必要
	1	坐位でないと眠れない
	0	まったく眠ることができない
12. 呼吸不全	4	なし
	3	間歇的に換気補助療法(NIVなど)が必要
	2	夜間に継続的に換気補助療法(NIVなど)が必要
	1	1日中(夜間、昼間とも)換気補助療法(NIVなど)が必要
	0	気管挿管または気管切開による人工換気(TIV)が必要

ALSFRS-R: 評価日 年 月 日

項目	点数
1. 言語	
2. 唾液分泌	
3. 嚥下	
4. 書字	
5. 摂食動作(食事/指先)	
6. 着衣、身の回りの動作	
7. 寝床での動作	

項目	点数
8. 歩行	
9. 階段をのぼる	
10. 呼吸困難	
11. 起坐呼吸	
12. 呼吸不全	
合計:	

(48点満点)

(大橋靖雄, 田代邦雄, 糸山泰人, ほか, 筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の日常活動における機能評価尺度日本版改訂ALS Functional Rating Scaleの検討, 脳と神経. 2001; 53: 346-355. および日本神経学会, 「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン」作成委員会. 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013, 巻末資料より作成)

ハンドヘルドダイナモメーターについて

ハンドヘルドダイナモメーター測定法(HHD: hand-held dynamometer)は、簡易かつ携帯性に優れた等尺性筋力測定機器であり、筋力を客観的に数値化することができることにより、リハビリテーションを実施する上で患者の問題点・治療効果の把握・臨床研究等、多くの場面で使用されています。

9. 医療費助成制度

特定医療費(指定難病)受給者証(請求先: 都道府県・指定都市)

ALSは「指定難病」の一つとして国に指定されており、自己負担上限額を超えた分について、国から補助が受けられます(下表参照)。

患者さんの窓口支払いはこの上限額を上回ることはありません。

階層区分	階層区分の基準 ()内の数字は、夫婦2人の世帯の場合における年収の目安		自己負担上限額(外来+入院) 患者負担割合：2割*		
			一般	高額かつ長期**	人工呼吸器等装着者
生活保護	—		0	0	0
低所得Ⅰ	市町村民税非課税 (世帯)	本人年収～80万円	2,500	2,500	1,000
低所得Ⅱ		本人年収80万円超～	5,000	5,000	
一般所得Ⅰ	市町村民税 課税以上7.1万円未満 (約160万円～約370万円)		10,000	5,000	
一般所得Ⅱ	市町村民税 7.1万円以上25.1万円未満 (約370万円～約810万円)		20,000	10,000	
上位所得	市町村民税 25.1万円以上(約810万円～)		30,000	20,000	
入院時の食費			全額自己負担		

*保険制度で1割負担の方は1割です。

**「高額かつ長期」とは、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上ある者(例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円を超える月が年間6回以上)。

保険診療の範囲外の物(入院時の差額ベッド代や介護人の費用等)は対象となりません。

ALS患者さんが利用できる社会保障制度は様々あります。

ここでは医療費助成制度を利用した場合の自己負担例をご紹介します。

自治体によって申請方法やサービス内容が異なる場合もありますので、詳しくはそれぞれの窓口や病院のソーシャルワーカーにお問い合わせください。

Aさんの場合(40歳・女性)

40歳のAさんはクアルソディ投与のため年13回、1泊2日入院しました。年収は50万円(階層区分: 低所得Ⅰ)です。



Bさんの場合(65歳・男性)

65歳のBさんはクアルソディ投与のため年13回、1泊2日入院しました。ご夫婦の年収は500万円(階層区分: 一般所得Ⅱ)です。



〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

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