

審議結果報告書

令和 6 年 12 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 クアルソディ髄注100mg
〔一 般 名〕 トフェルセン
〔申 請 者 名〕 バイオジェン・ジャパン株式会社
〔申請年月日〕 令和 6 年 5 月 21 日

〔審 議 結 果〕

令和 6 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔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。

審査報告書

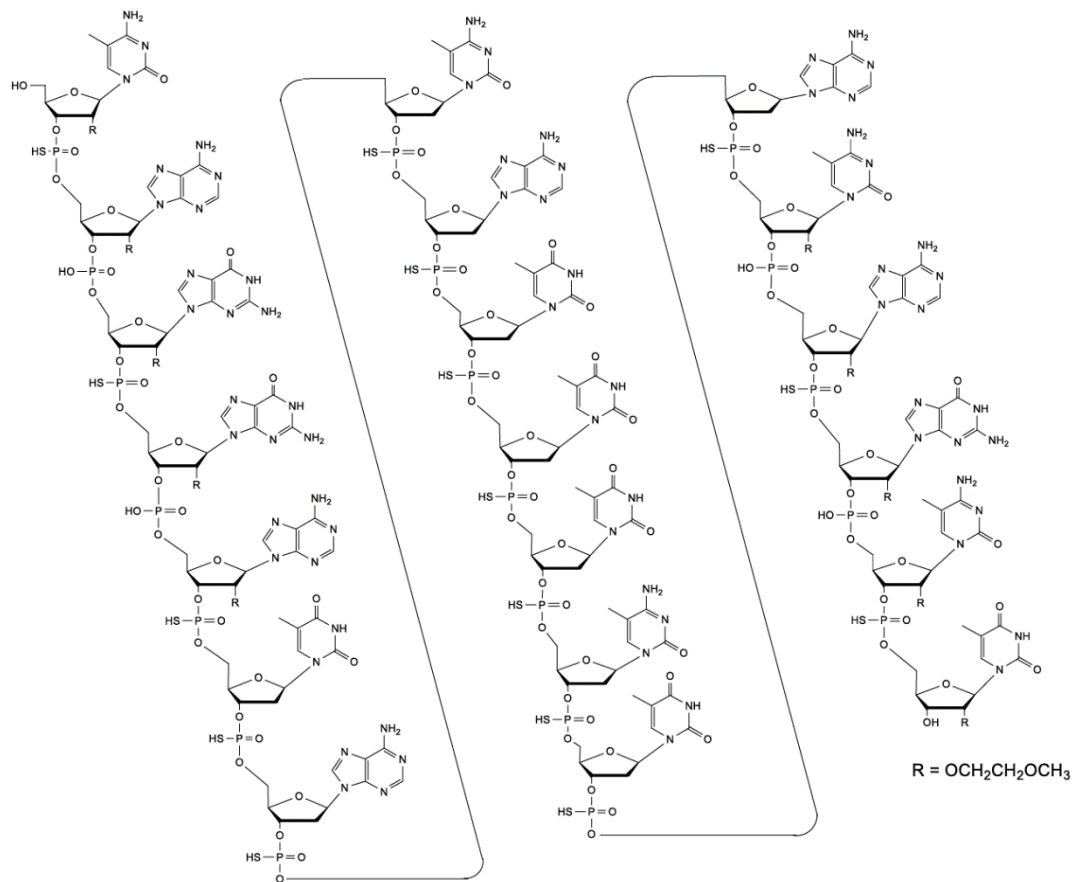
令和 6 年 11 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] クアルソディ髄注 100 mg
[一 般 名] トフェルセン
[申 請 者] バイオジェン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 5 月 21 日
[剤形・含量] 1 バイアル (15 mL) 中にトフェルセン 100 mg を含有する水性注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: C₂₃₀H₃₁₇N₇₂O₁₂₃P₁₉S₁₅

分子量: 7127.86

化学名：

(日 本 名) *all-P-ambo-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)アデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)グアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-P-チオチミジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオアデニリル-(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-チオシチジリル-(3'→5')-P-チオチミジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオアデニリル-(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-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)グアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチルウリジン*

(英 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-thioguanlylyl-(3' → 5')-2'-O-(2-methoxyethyl)guanylyl-(3' → 5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3' → 5')-P-thiothymidylyl-(3' → 5')-2'-deoxy-P-thioadenylyl-(3' → 5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3' → 5')-2'-deoxy-P-thioadenylyl-(3' → 5')-P-thiothymidylyl-(3' → 5')-P-thiothymidylyl-(3' → 5')-P-thiothymidylyl-(3' → 5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3' → 5')-P-thiothymidylyl-(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*

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 489 号、令和 2 年 11 月 25 日付け薬生薬審発 1125 第 9 号）

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[用法及び用量]

通常、成人には、トフェルセンとして1回 100 mg 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。

[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。

審査報告（1）

令和 6 年 10 月 23 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 クアルソディ髄注 100 mg
〔一 般 名〕 トフェルセン
〔申 請 者〕 バイオジェン・ジャパン株式会社
〔申請年月日〕 令和 6 年 5 月 21 日
〔剤形・含量〕 1 バイアル（15 mL）中にトフェルセン 100 mg を含有する水性注射剤

〔申請時の効能・効果〕

SOD1 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症（SOD1-ALS）

〔申請時の用法・用量〕

通常、トフェルセンとして 1 回 100 mg/15 mL を髄腔内投与する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以降は 4 週間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も 1～3 分かけて髄腔内投与すること。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	26
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	64
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	64

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、上位及び下位運動ニューロンの進行性変性を特徴とする神経変性疾患であり、指定難病とされている（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 告示番号 2）。全身の骨格筋の筋力低下及び筋萎縮の進行が症状の中心であり、進行すると日常生活動作が次第に困難となり、球麻痺からの誤嚥性肺炎や呼吸筋麻痺からの呼吸不全に至る場合もある。本邦における ALS の 1 年間の人口 10 万人当たりの有病率は 9.9 人と推定され（筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員会編）、ALS のうち約 2%は、*SOD1* 遺伝子変異が原因と考えられている（*Neuroepidemiology* 2021; 10: 1-12、*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 540-9 等）。*SOD1* 遺伝子にコードされる *SOD1* は細胞質に局在するタンパク質であり、活性酸素であるスーパーオキシドを酸素と過酸化水素に分解する反応を触媒する酵素である（*J Biol Chem* 1969; 244: 6049-55）。ALS に関連する *SOD1* 遺伝子変異は現在までに 200 超が特定され、遺伝子変異の種類によって疾患進行の速度、罹病期間は大きく異なる（*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 99-105、*Nat Commun* 2022; 13: 6901）。*SOD1* 遺伝子変異に起因する ALS の自然歴は極めて多様であり、発症機序は完全には解明されていないものの、いずれも *SOD1* 遺伝子の変異によって異常な機能を獲得した *SOD1* タンパク質の蓄積が原因であると考えられている（*Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12571-6、*Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 163-84）。

本薬は、Ionis Pharmaceuticals 社により創製された、*SOD1* mRNA の 3'非翻訳領域を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）であり、*SOD1* mRNA に結合することで RNase-H を介した mRNA の分解を促進する。その結果、*SOD1* タンパク質の合成及び蓄積を減少させ、運動ニューロンの変性を阻止することが期待される。海外では、本剤は *SOD1* 遺伝子の変異を伴う ALS に係る効能・効果に対して、2023 年 4 月に米国で、2024 年 5 月に欧州で、2024 年 9 月に中国で承認されている。

今般、申請者は、国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づき、本剤の *SOD1* 遺伝子変異を有する ALS に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本邦において製造販売承認申請を行った。

本剤は、「筋萎縮性側索硬化症」を予定効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R2 薬）第 489 号、令和 2 年 11 月 25 日付け薬生薬審発 1125 第 9 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬の溶液は無色～微黄色の澄明な液であり、pH 及び解離定数について検討されている。原薬は、10 残基のリボースの 2'位水酸基がメトキシエチル化され、核酸残基間がホスホロチオエートジエステル結合又はリン酸ジエステル結合により連結された 20 残基のヌクレオチドからなるオリゴヌクレオチドであり、リン原子上の立体異性体に起因する 32768（ 2^{15} ）種類のジアステレオマーの混合物である。

原薬の化学構造は、NMR（ ^1H -、 ^{13}C -、 ^{31}P -NMR）、ESI TOF-MS、MS/MS 及び融解温度により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、4 種類の [] ([]、 []、 [] 及び [])¹⁾ 及び 3 種類の [] ([]、 [] 及び [])²⁾ を出発物質として固相合成される。

QbD の手法が利用され、CQA が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画法及び一時一事法に基づき COA に影響を及ぼす工程パラメータの特定等により、原薬の管理戦略が構築されている（表 1）。

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
純度試験	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法
浸透圧	製造方法
残留溶媒	製造方法
■不純物	製造方法

重要工程として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー及びXXXXろ過/XXXXろ過工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔最大強度質量（HPLC-UV-MS）、保持時間（HPLC-UV）、XXXXXXXXXX（HPLC-UV-MS）、XXXXXXXXXX〕、pH、純度試験〔純度（HPLC-UV-MS）、類縁物質（HPLC-UV-MS）〕、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（HPLC-UV-MS）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

1) [REDACTED] : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] : [REDACTED]
[REDACTED]

2) [REDACTED] : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] : [REDACTED]

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 4 ロット	5±3℃	成り行き湿度	低密度ポリエチレン製無菌バッグ	36 カ月
加速試験	実生産 4 ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン製無菌バッグに入れて 5±3℃で遮光して保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（15 mL）中にトフェルセンとして 100 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は製剤バルクの調製、無菌ろ過、無菌充てん、目視検査、保管、包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。重要工程として、製剤バルクの調製、無菌ろ過及び無菌充てん工程が設定され、いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法が利用され、CQA が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画法に基づき CQA に影響を及ぼす工程パラメータの特定等により、製剤の管理戦略が構築されている（表 3）。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
浸透圧	製造方法、規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
純度試験	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
採取容量	製造方法、規格及び試験方法
不溶性異物	規格及び試験方法
不溶性微粒子	製造方法、規格及び試験方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法
添加剤	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験〔保持時間（HPLC-UV）、XXXXXXXXXX（UV）〕、浸透圧、pH、純度試験〔純度及び不純物（HPLC-UV）〕、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC-UV）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 4ロット	5±3℃	成り行き湿度	ガラスバイアル+塩化ブチルゴム栓及びフリップオフキャップ付きアルミニウムシール	36 カ月
加速試験	実生産 4ロット	25±2℃	60±5%RH		12 カ月

以上より、製剤の有効期間は、塩化ブチルゴム栓及びフリップオフキャップ付きアルミニウムシールで施栓されたガラスバイアルに充てんし、紙箱に入れて遮光し2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は60 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤として髄腔内投与において使用前例のない塩化カリウム、塩化カルシウム水和物及び塩化マグネシウムが含有されている。

機構は、いずれの新添加剤についても本邦公定書適合品であり、規格及び試験方法について特段の問題はないものと判断した。また機構は、安全性についても、提出された資料から製剤中の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in silico* 解析

3.1.1.1 本薬結合部位の解析 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.2-2、4.2.1.2-3)

本薬の標的配列はヒト *SOD1* mRNA の 3'-非翻訳領域に位置している。本薬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、本薬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、カニクイザル *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。

本薬の標的結合部位における多型をヒト一般集団及びALS患者の変異データベースにより調査した。その結果、Single Nucleotide Polymorphisms Database (dbSNP) version 141では、rs11556622及びrs41391245の2つの多型が報告されているが、SNP rs11556622の配列はバリデートされていないため集団内頻度の情報が欠如していること、及びSNP rs41391245が認められた頻度は1000ゲノム中0.1%未満であり、Exome Aggregation Consortium (ExAC) データベース (<http://exac.broadinstitute.org>)³⁾には含まれていなかったことから、ヒト*SOD1*遺伝子の標的結合部位における一塩基多型はまれであることが考えられる。さらに、Amyotrophic Lateral Sclerosis online Database (ALSoD) (Amyotroph Lateral Scler 2008; 9: 249-50) を用いて、ALS患者から得られた*SOD1*遺伝子配列に対して検索を行った結果、本薬の結合部位に多型は認めら

3) 2024 年 10 月現在は The Genome Aggregation Database (gnomAD) <https://gnomad.broadinstitute.org/>

れなかった。

以上より、*SOD1*遺伝子変異の有無又は種類によらず、本薬はヒト*SOD1* mRNAへ結合すると申請者は説明している。

3.1.2 *in vitro* 試験

3.1.2.1 *SOD1* mRNA 発現量減少作用 (CTD 4.2.1.1-2)

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、本薬（0.062～15 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加した際の *SOD1* mRNA 発現量に対する作用を RT-PCR 法により検討した。その結果、本薬はヒト *SOD1* mRNA 発現量を濃度依存的に減少させ、 EC_{50} は SH-SY5Y 細胞で 1.1 $\mu\text{mol/L}$ 、A431 細胞で 0.65 $\mu\text{mol/L}$ であった。

カニクイザル培養肝細胞を用いて、本薬（0.0273～14 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加した際の *SOD1* mRNA 発現量に対する作用を RT-PCR 法により検討した。その結果、本薬はサル *SOD1* mRNA 発現量を濃度依存的に減少させ、 EC_{50} は 0.98 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.3 *in vivo* 試験

マウスやラットに変異型 *SOD1* タンパク質を発現させると、神経筋接合部における神経伝導異常、運動ニューロン死等、ALS 様所見を示す（Neuropathol Appl Neurobiol 1996; 22: 373-87、Science 1994; 264: 1772-5 等）ことから、*in vivo* 試験では、サルに加え、ALS のモデル動物とされる G93A 変異型 *SOD1* 遺伝子導入マウス及び G93A 変異型 *SOD1* 遺伝子導入ラットが用いられた。

3.1.3.1 *SOD1* mRNA 発現量減少作用 (CTD 4.2.1.1-3、CTD 4.2.1.1-9、CTD 4.2.3.2-4)

G93A 変異型 *SOD1* 遺伝子導入マウスに本薬（10、30、100、300 又は 700 μg ）又は溶媒（PBS）を脳室内投与し、2週間後の腰髄及び大脳皮質中の *SOD1* mRNA 発現量を定量的 RT-PCR 法により測定した。その結果、本薬は *SOD1* mRNA 発現量を用量依存的に減少させ、腰髄及び大脳皮質における EC_{50} は、それぞれ 0.87 $\mu\text{g/g}$ 及び 7.9 $\mu\text{g/g}$ であった。

G93A 変異型 *SOD1* 遺伝子導入ラットに本薬（10、30、100、300、1000 又は 3000 μg ）又は溶媒（PBS）を髄腔内投与後、腰髄及び頸髄の *SOD1* mRNA 発現量を定量的 RT-PCR 法により測定した。その結果、本薬は、*SOD1* mRNA 発現量を用量依存的に減少させ、腰髄及び頸髄における EC_{50} は、それぞれ 1.4 $\mu\text{g/g}$ 及び 2.3 $\mu\text{g/g}$ であった。

カニクイザルに本薬（4、12 又は 35 mg ）又は溶媒（人工 CSF）を髄腔内投与し、中枢神経系（腰髄、胸髄、頸髄、前頭皮質、運動野、海馬、橋及び小脳）における *SOD1* mRNA 発現量を定量的 RT-PCR 法により測定した。その結果、本薬は、用量依存的に *SOD1* mRNA 発現量を減少させ、 EC_{50} は 20.7 $\mu\text{g/g}$ であった。

3.1.3.2 *SOD1* タンパク質量への効果を含む生理学的及び生化学的效果 (CTD 4.2.1.1-8)

G93A 変異型 *SOD1* 遺伝子導入マウスに本薬（10、30 又は 100 μg ）又は陰性対照 ASO 投与群を脳室内投与した後、中枢神経系中の *SOD1* タンパク質濃度及び坐骨神経の電気刺激により前脛骨筋の CMAP を測定し、加えて、神経変性のバイオマーカーと考えられる血清中リン酸化ニューロフィラメント重鎖濃度を測定した。その結果、本薬投与群の大脳皮質及び腰髄において、野生型及び変異型 *SOD1* タンパク

質濃度の用量依存的な減少が認められた。さらに、本薬投与群で陰性対照 ASO 投与群と比較して、前脛骨筋の CMAP の増加が用量依存的に認められ、血清中リン酸化ニューロフィラメント重鎖濃度が用量依存的に低下した。

3.1.3.3 電気生理学的及び組織学的試験 (CTD 4.2.1.1-6)

G93A 変異型 *SOD1* 遺伝子導入マウスに本薬 300 µg 又は陰性対照 ASO を脳室内投与し、坐骨神経の電気刺激により前脛骨筋の CMAP を測定し、抗 Vesicular Acetylcholine Transporter 抗体及びα-Bungarotoxin を用いた免疫染色により前脛骨筋の神経筋接合部数を測定した。また、Gomori 染色及び抗ミオシン抗体を用いた免疫染色により画像解析し、前脛骨筋の筋線維径及びヒラメ筋の遅筋型ミオシン陽性クラスター数を測定した。

その結果、本薬投与群は、陰性対照 ASO 投与群と比較して、野生型と同様に前脛骨筋の CMAP が高値を示した。さらに、本薬群は、陰性対照 ASO 投与群と比較して、野生型と同様に前脛骨筋における神経筋結合部数は高値を示し、前脛骨筋の筋線維径の増大が認められた。さらに、筋線維型クラスター分析において、本薬群では陰性対照 ASO 投与群と比較して、野生型と同様に遅筋型ミオシン陽性クラスター数の減少が認められた。

3.1.3.4 組織学的検討 (CTD 4.2.1.1-7)

G93A 変異型 *SOD1* 遺伝子導入マウスに本薬 100 µg 又は陰性対照 ASO を 50 日齢時及び 94 日齢時に脳室内投与し、前脛骨筋の筋線維組成への効果を遅筋型ミオシン陽性線維数を指標に評価し、脊髄における神経炎症マーカー (GFAP 及び IBA-1) の発現レベルを免疫染色により評価した。その結果、本薬投与群では陰性対照 ASO 投与群と比較して、速筋型ミオシン陽性線維数に対する遅筋型ミオシン陽性線維数の割合が減少し、脊髄試料中の GFAP 及び IBA-1 の発現レベルが低下した。

3.1.3.5 生存期間及び協調運動に対する影響 (CTD 4.2.1.1-5)

G93A 変異型 *SOD1* 遺伝子導入マウスに本薬 (100 又は 300 µg) 又は陰性対照 ASO を 50 日齢時及び 94 日齢時に脳室内投与し、疾患発症 (10%を超える体重減少) までの日数、生存期間及びロータロッド法により協調運動を評価した。その結果、疾患発症までの時間 (中央値) は、陰性対照投与群、本薬 100 µg 投与群、本薬 300 µg 投与群で、それぞれ 20 週、25.3 週、26.1 週であり、生存期間の時間 (中央値) は、陰性対照投与群、本薬 100 µg 投与群、本薬 300 µg 投与群で、それぞれ 24 週、28.3 週、29.3 週であった。また、本薬を投与したいずれの群においても陰性対照 ASO 投与群と比較して、ロータロッドに留まる時間が延長した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ヒトケモカインの誘導作用 (CTD 4.2.1.2-1)

ヒト TLR9 を過剰発現させた HEK293XL 細胞を用いて、本薬、その他の *SOD1* 遺伝子配列を標的とする ASO (ISIS 333611、ISIS 666859、ISIS 666870、ISIS 666919) 及び TLR9 を活性化する陽性対照 ASO を添加した際の、ケモカイン誘導作用を検討した。その結果、いずれの *SOD1* 遺伝子標的 ASO についても、200 µmol/L までの濃度で IL-8 の産生は検出されなかった。一方、ISIS 333611、ISIS 666859 及び本薬の添加によって、IP-10 の増加が認められたものの、増加の程度は陽性対照 ASO と比較してわずかであった。

3.2.2 オフターゲット遺伝子解析

申請者は、以下の検討から、本薬のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと説明している。

3.2.2.1 *in silico* 解析 (CTD 4.2.1.2-2、CTD 4.2.1.2-3)

本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物について、アルゴリズムとして Bowtie (Genome Biol 2009; 10: R25) を用いて、hg38/GRCh38⁴⁾及び RefSeq⁵⁾を利用して作成したヒト mRNA 配列セット及び pre-mRNA 配列セットをデータセットとして解析した。その結果、本薬の相補配列について、ミスマッチ、インサージョン及びデリージョンの総数が 2 塩基以内の配列を含むオフターゲット候補遺伝子として 27 遺伝子 (ADIPOR1, BCAP29, CDC123, CDYL2, CLPTM1L, COL28A1, CREB1, CSNK2A2, DCLRE1A, KCNH8, KCTD16, KLF12, LINC01924, LMBR1, LOC101927066, LOC105370805, LOC107986330, MIR4435-2HG, LINC00669/MIR924HG, NDST4, POU6F2, RBFOX2, RPS6KA2, SGSM2, SLC30A9, SND1, USP33) が抽出された。

上記 27 遺伝子のうち、6 遺伝子 (LINC01924, LOC101927066, LOC105370805, LOC107986330, LINC00669/MIR924HG 及び NDST4) については、NCBI Gene 及び Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) による検索で疾患又は生理学的変化との関連を示す報告はなく、MIR4435-2HG は発現低下により骨髄系細胞 (好酸球、好中球及び単球) の減少が報告されている (Nature 2016; 537: 239-43)。申請者は、本薬の臨床試験では骨髄系細胞の減少に関連する有害事象は認められなかったことから、臨床使用時に本薬が MIR4435-2HG の mRNA の発現量に大きく影響する可能性は低いと説明している。

3.2.2.2 *in vitro* 解析 (CTD 4.2.1.2-2、CTD 4.2.1.2-3)

in silico 解析で抽出された 27 のオフターゲット候補遺伝子のうち、機能が不明な 6 遺伝子及び MIR4435-2HG を除く、20 遺伝子 (ADIPOR1, BCAP29, CDC123, CDYL2, CLPTM1L, COL28A1, CREB1, CSNK2A2, DCLRE1A, KCNH8, KCTD16, KLF12, LMBR1, POU6F2, RBFOX2, RPS6KA2, SGSM2, SLC30A9, SND1, USP33) の mRNA の発現量に対する本薬の影響を解析するために、ヒト皮膚扁平上皮癌細胞株 (A431 細胞) 又はヒト神経芽細胞腫株 (SH-SY5Y 細胞) に本薬を添加した際の mRNA 発現量に対する影響を定量的 RT-PCR 法により測定した。その結果、6 つの遺伝子 (SLC30A9, KCTD16, BCAP29, KCNH8, RPS6KA2 及び CDYL2) については、いずれかの細胞株の最高濃度で 10%を超える mRNA 発現量の減少を示したが、本薬はこれら mRNA と比較して SOD1 mRNA に対して 90 倍を超える選択性を有していることから、申請者は臨床使用時に本薬がこれら mRNA の発現量に大きく影響する可能性は低いと説明している。

4) 20██年██月██日ダウンロード。ヒトゲノム参照配列として使用された。

5) 20██年██月██日ダウンロード。ゲノムアノテーションとして使用された。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (各群雌雄各 10 例)	FOB 法	0 ^{a)} 、0.1、0.3、 1.0、3.0 mg 単回	髄腔内	3 mg 群：覚醒、歩行、自 発運動、感覚運動スコア の低下	4.2.3.1-1
	カニクイザル (各群雌雄 3~5 例)	Irwin 変法 ^{b)}	0 ^{a)} 、4、12、35 mg 計 5 回投与 ^{c)}	髄腔内	35 mg 群：一過性の活動 性低下	4.2.3.2-4
	カニクイザル (各群雌雄 4 例)	Irwin 変法 ^{d)}	0 ^{a)} 、4、12、35 mg 計 11 回投与 ^{e)}		35 mg 群：一過性の筋痙 攣、間欠性振戦	4.2.3.2-5
心血管系	HEK293 細胞	hERG 電流	1、3、10、 34 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ ：> 34 µmol/L	4.2.1.3-1
	カニクイザル (各群雌雄 3~5 例)	心電図及び血圧	0 ^{a)} 、4、12、35 mg 計 5 回投与 ^{c)}	髄腔内	影響なし	4.2.3.2-4
	カニクイザル (各群雌雄 4 例)		0 ^{a)} 、4、12、35 mg 計 11 回投与 ^{e)}			4.2.3.2-5
呼吸系	ラット (各群雌雄各 10 例)	一般状態観察及び FOB 法	0 ^{a)} 、0.1、0.3、 1.0、3.0 mg 単回	髄腔内	3 mg：呼吸スコアの低下	4.2.3.1-1
	カニクイザル (各群雌雄 3~5 例)	血液ガスパラメータ	0 ^{a)} 、4、12、35 mg 計 5 回投与 ^{c)}	髄腔内	影響なし	4.2.3.2-4
	カニクイザル (各群雌雄 4 例)		0 ^{a)} 、4、12、35 mg 計 11 回投与 ^{e)}			4.2.3.2-5

a) 溶媒：人工 CSF

b) 28 及び 84 日目に評価を実施した。

c) 1、14、28、56 及び 84 日目に投与した。

d) 169 及び 259 日目に評価を実施した。

e) 1、15、29、57、85、113、141、169、197、225 及び 253 日目に投与した。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の効力を裏付ける試験について

申請者は、SOD1-ALS に対する本薬の作用について、以下のように説明した。

SOD1 遺伝子変異が ALS を引き起こす機序は不明であるが、これらの変異は SOD1 タンパク質の機能喪失ではなく、毒性獲得により運動ニューロン死を引き起こすこと等が報告されている (Science 1998; 281: 1851-4、Nature 1993; 362: 59-62)。

本薬は、ヒト SOD1 mRNA の 3' 非翻訳領域の 20 残基のヌクレオチドと相補的であり (3.1.1.1 参照)、ハイブリダイゼーションにより結合し、RNase-H を介した SOD1 mRNA の分解を誘導する (J Biol Chem 1981; 256: 11569-73、Mol Pharmacol 2007; 71: 73-82)。

本薬の投与により、ヒト細胞株並びに変異型 SOD1 遺伝子導入動物及びカニクイザルの中枢神経系において、SOD1 mRNA 発現量又は SOD1 タンパク質の、濃度又は用量依存的な減少が確認されている (3.1.2.1、3.1.3.1 及び 3.1.3.2 参照)。G93A 変異型 SOD1 遺伝子導入マウスに本薬を投与したとき、陰性対照 ASO 投与群と比較して、前脛骨筋の神経筋接合部数が高値となり、遅筋型ミオシン陽性クラスター数の増加が認められなかったことから、神経損傷が抑制された可能性が示唆され、前脛骨筋の CMAP が陰性対照 ASO 投与群と比較して高値であったことから、神経損傷及び支配筋の筋萎縮が抑制された可能性が示唆された (3.1.3.3 参照)。さらに、陰性対照 ASO 投与群神経変性及び神経炎症マーカーの発現レベルの低下や (3.1.3.2 及び 3.1.3.4 参照)、生存期間の延長や協調運動機能の改善傾向 (3.1.3.5 参照) が認められた。

以上より、本薬は、SOD1 mRNA を減少させ、SOD1-ALS の病因である変異型 SOD1 タンパク質の発現量を減少させることで、SOD1-ALS に対して効力を示すことが期待される。

機構は、提出された試験成績から、本薬は SOD1-ALS 患者において有効性を示すことが期待できると判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。以下では主な試験成績を示す。

サルの CSF、血漿中及び組織中の本薬濃度はハイブリダイゼーション ELISA（定量下限：CSF 及び血漿 0.500 ng/mL、組織 15.0 ng/g）を用いて測定された。マウスの血漿中並びにマウス乳汁中の本薬濃度はハイブリダイゼーション ELISA を用いて測定された（定量下限：血漿 0.500 ng/mL、乳汁 0.250 ng/mL）。

4.1 吸収（CTD 4.2.3.2-5）

雌雄サルに本薬 4、12 又は 35 mg を 39 週間反復髄腔内投与（投与日は 1、15、29、57、85、113、141、169、197、225、及び 253 日目）したときの、CSF 中本薬濃度及び血漿中薬物動態パラメータは表 6 及び表 7 のとおりであった。

表 6 サルに本薬を髄腔内投与したときの投与前の CSF 中濃度

	4 mg 投与群		12 mg 投与群		35 mg 投与群	
	雌 (4 例)	雄 (4 例)	雌 (4 例)	雄 (4 例)	雌 (10 例)	雄 (10 例)
1 日目	BLQ (4)	BLQ (4)	BLQ (4)	BLQ (4)	1.12±1.95 (10)	1.06±2.01 (10)
15 日目	5.23±2.48 (4)	4.04±2.36 (4)	6.38±6.35 (4)	7.74±2.63 (4)	19.2±22.9 (10)	16.1±15.3 (10)
29 日目	12.3±8.88 (4)	15.0±12.8 (4)	20.8±9.19 (4)	16.6±5.47 (4)	25.1±10.0 (10)	44.8±50.0 (10)
57 日目	16.2±6.99 (4)	11.2±8.31 (4)	21.2±13.4 (4)	12.3±2.64 (4)	32.1±38.1 (10)	19.4±10.6 (10)
85 日目	13.7±5.27 (4)	14.6±6.7 (4)	23.5±19.7 (3)	15.1±5.48 (4)	40.3±43.4 (10)	49.4±64.6 (10)
113 日目	11.7±4.39 (4)	23.0±16.5 (4)	15.4±6.93 (3)	18.6±6.62 (4)	45.0±36.8 (9)	27.7±20.0 (10)
141 日目	13.1±0.82 (4)	14.8±6.53 (4)	31.0±22.7 (3)	21.0±9.18 (4)	94.7±90.2 (10)	45.5±39.2 (10)
169 日目	11.8±2.68 (4)	18.1±5.98 (4)	40.1±32.9 (3)	26.7±7.41 (4)	123±165 (8)	70.4±79.9 (10)
197 日目	16.1±10.4 (4)	20.1±6.71 (4)	29.6±12.6 (3)	24.1±13.5 (4)	92.5±110 (5)	79.7±98.9 (6)
225 日目	14.3±5.06 (4)	17.0±6.67 (4)	26.5±4.16 (3)	22.7±9.43 (4)	224±388 (5)	45.8±42.3 (5)
253 日目	12.5±3.21 (4)	16.2±5.48 (4)	43.9±27.3 (3)	25.5±14.4 (4)	88.5±72 (6)	64.3±80.1 (6)
267 日目	31.3±18.8 (4)	26.9±12.4 (4)	52.4±19.3 (3)	43.6±21.8 (4)	190±178 (6)	86.2±72.7 (6)
288 日目					23.2 (1)	45.9, 64.0 (2)
344 日目					8.6, 52.4 (2)	23.8, 16.8 (2)
400 日目					4.9, 8.4 (2)	8.1, 10.2 (2)
456 日目					3.3, 12.1 (2)	1.9, 2.9 (2)

平均値±標準偏差又は個別値（評価例数） BLQ：定量下限未満

最終投与は 253 日目であり、288 日目以降の CSF 中濃度は本薬投与をしない回復期間の測定値である。

表7 サルに本薬を髄腔内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

用量	測定日	性	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
4 mg	1 日目	雌	4	1320±473	1.5 [1.0, 4.0]	6840±1200
		雄	4	1180±108	2.0 [1.0, 2.0]	5690±908
	253 日目	雌	4	926±383	3.0 [1.0, 4.0]	8010±3440
		雄	4	1060±138	2.0 [1.0, 4.0]	7460±3850
12 mg	1 日目	雌	4	13100±1820	2.0 [2.0, 2.0]	53800±2300
		雄	4	10200±5730	2.0 [2.0, 4.0]	36400±15600
	253 日目	雌	3	5980±2650	4.0 [4.0, 4.0]	39800±2980
		雄	4	4000±2090	2.0 [2.0, 10]	22600±8430
35 mg	1 日目	雌	10	33500±12400	2.0 [2.0, 4.0]	176000±19200
		雄	10	24700±6140	2.0 [2.0, 4.0]	143000±31300
	253 日目	雌	4	48000±20500	4.0 [1.0, 4.0]	223000±54200
		雄	4	25500±12900	2.0 [2.0, 4.0]	134000±49100

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.3.2-5)

雌雄サルに本薬 4 mg、12 mg 又は 35 mg を 39 週間反復髄腔内投与（投与日は 1、15、29、57、85、113、141、169、197、225、及び 253 日目）したときの初回投与から 267 日目の各組織中本薬濃度及び終末相消失半減期は表 8 のとおりであった。

表 8 雌雄サルに本薬を反復髄腔内投与したときの投与後 267 日目における組織中本薬濃度及び終末相消失半減期

組織	濃度 (µg/g)			終末相消失半減期 (日) ^{a)}
	4 mg	12 mg	35 mg	
小脳	6.6±4.4 (8)	20.5±12.8 (7)	33.5±22.1 (8)	55.2
脳皮質	7.4±4.6 (8)	27.8±16.4 (7)	39.1±27.4 (8)	61.5
海馬	4.6±2.9 (8)	13.2±9.4 (7)	24.3±15.5 (8)	66.9
脳髄質	4.6±2.5 (8)	11.7±5.6 (7)	21.0±15.7 (8)	48.8
頸髄	7.9±3.9 (8)	17.0±8.9 (7)	32.8±20.6 (8)	65.8
腰髄	23.1±8.2 (8)	44.4±15.3 (7)	110.0±63.1 (8)	51.2
胸髄	13.6±7.8 (8)	28.8±14.9 (7)	53.0±33.3 (8)	49.8
腎臓	57.1±19.6 (8)	67.6±14.6 (7)	219.0±91.5 (8)	23.7
肝臓	4.7±2.8 (8)	29.8±21.0 (7)	92.7±54.8 (8)	20.3

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 35 mg 投与群の投与後 267 日目及び 456 日目の 2 時点の濃度から算出

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

マウス及びサル血漿に本薬 (0.1 又 30 µg/mL) を添加し、限外ろ過法によりタンパク結合率を検討した。血漿中タンパク結合率は検討されたいずれの濃度でも同様の値であり、マウスで約 96%、サルで約 98%であった。

4.2.3 胎盤通過性

本薬の胎盤通過性は検討されていない。本薬と同じく、2'-MOE 修飾を有し 18 塩基から成る ASO であるヌシネルセンを雌性マウスに 25 mg/kg/回の用量で交配の 2 週間前から妊娠 15 日目まで隔日で反復皮下投与したとき、妊娠 18 日目における胎児の肝臓中濃度が定量下限以下であったこと（「スピラザ髄注 12 mg」平成 28 年 12 月 7 日申請時資料 CTD 4.2.3.5.1-1）、また、オリゴヌクレオチドの胎盤移行性は低いとの報告（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2004;71: 368-73、Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2006; 77: 22-8）より、本薬についても同様に胎盤通過はわずかであると申請者は説明している。

4.3 代謝 (CTD 4.2.2.4-1)

本薬髄腔内投与時の代謝は、サルに本薬 10 mg を 1、15、29、57 及び 85 日目に計 5 回、髄腔内投与したときの肝臓及び腎皮質を用いて評価した。

92 日目のプール肝臓試料（雌雄各 4 例）において、雄で 6 種類、雌で 12 種類の代謝物がそれぞれ確認され、代謝物として、本薬の 5'末端からヌクレオチドが欠失した N-2、N-15 及び N-16、並びに 3'末端から欠失した N-6、N-7、N-8、N-9、N-10、N-11、N-12、N-13 及び N-14 が認められた。確認された短鎖のオリゴヌクレオチドは、いずれも LC-MS で測定した総本薬由来ピーク面積の 6%未満であった。最も多く検出された分子種は本薬未変化体であり、総本薬由来ピーク面積に対する割合は、雄で 80%、雌で 75%であった。

92 日目のプール腎皮質試料（雌雄各 4 例）においては、雄で 3 種類、雌で 2 種類の代謝物がそれぞれ確認され、代謝物として 5'末端からヌクレオチドが欠失した N-2 並びに 3'末端から欠失した N-6 及び N-7 が認められた。これらの短鎖オリゴヌクレオチドは、総本薬由来ピーク面積の 2%未満であった。最も多く検出された分子種は本薬未変化体であり、総本薬由来ピーク面積に対する割合は、雌雄いずれも 92%であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

本薬の尿中及び糞中排泄については検討されていない。5'末端及び 3'末端に 2'-MOE 修飾ヌクレオチドを有するギャップマー型 ASO の主要排泄経路として、組織中で代謝を受け、代謝物及び未変化体が尿中排泄されることが報告されていることから (Drug Metab Dispos 2003; 31: 1419-28、Drug Metab Dispos 2007; 35: 460-8)、本薬の排泄も同様に、代謝物及び未変化体の尿中排泄が主要な排泄経路であると考え、旨を申請者は説明している。

4.4.2 乳汁排泄 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠マウスに対して、妊娠 6～22 日及び分娩後（授乳）1～21 日の期間に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を隔日反復皮下投与したとき、すべての用量群で分娩後 13 日目の乳汁中に本薬が検出された。本薬 3、10 及び 30 mg/kg 投与群における乳汁中本薬濃度の平均値はそれぞれ 22.2、96.9 及び 88.3 ng/mL であり、分娩後 21 日目に測定された各用量群の母動物の肝臓中本薬濃度と比較したとき、それぞれ 0.00046、0.00076 及び 0.00025 倍であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（不純物に関する試験）の成績が提出された。本薬は動物種ごとの mRNA 配列の差異から正常動物においてはサルのみで薬効を示す（3.1.1.1 及び 3.1.3.1 参照）と考えられたことから、サルではオンターゲット毒性及びオフターゲット毒性を確認する目的で、他の動物種ではオフターゲット毒性を確認する目的で毒性評価が実施されている。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回髄腔内投与毒性試験が実施され、本薬の概略の致死量は 3 mg/回 (11 mg/kg) と判断された (表 9)。

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/回)	主な所見	概略の致死量	CTD
雌雄ラット (SD)	髄腔内	0 ^{a)} 、0.1、0.3、1、3	死亡：3 (雄 1/10 例) ≥0.1：CSF 中の単核細胞増加 3：一過性の急性触覚過敏、FOB で一過性の覚醒・歩行・移動・呼吸・感覚運動スコアの低下、脳・脊髄の血管周囲性単核細胞浸潤、脳髄膜・胸髄のマクロファージ空胞化・顆粒状	3mg/回 (11 mg/kg)	4.2.3.1-1

a) 人工 CSF

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた反復皮下投与毒性試験 (12 週間及び 26 週間) 及びサルを用いた反復髄腔内投与毒性試験 (13 週間及び 39 週間) が実施された (表 10)。

サルに本薬を髄腔内投与したときの主な所見として、神経症状 (間欠性振戦、一過性の反射低下)、脳及び脊髄における神経細胞の空胞化、脳及び脊髄の髄膜における単核細胞浸潤が認められた。

サルを用いた 39 週間反復髄腔内投与毒性試験の最低用量 (4 mg/回) 及び無毒性量 (12 mg/回) における本薬の曝露量⁶⁾ (CSF 中濃度：29.1 ng/mL 及び 47.4 ng/mL、AUC_{0-24h}：7.73 µg・h/mL 及び 30 µg・h/mL) は、ヒト臨床推奨用量 (100 mg) 投与時の曝露量⁷⁾ (CSF 中濃度：25.67 ng/mL、AUC_{0-24h}：13.57 µg・h/mL) と比較して、それぞれ CSF において 1.1 倍及び 1.8 倍、血漿において 0.57 倍及び 2.2 倍であった。

6) サルの曝露量は、各用量群の投与 267 日目の CSF 中濃度及び投与 253 日目の血漿中 AUC_{0-24h} を示す。

7) ヒトの曝露量は国際共同第Ⅲ相試験 (101 試験パート C) 本剤群における、投与 29 日目の平均 CSF 中濃度 (測定各時点における CSF 中濃度の最大値) 及び投与 85 日目の血漿中 AUC_{0-24h} を示す。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	CTD
雌雄マウス (CD-1)	皮下	12 週間 (1 回/2 週)	0 ^{a)} 、25、 150 mg/kg	≥25：好酸球数の低値、TG・BUN の低値、尿細管上皮の好塩基性顆粒、肝クッパー細胞の肥大、全身のマクロファージの肥大 150：白血球・好中球・リンパ球の低値	150 mg/kg ^{b)}	4.2.3.2-1
雌雄マウス (CD-1)	皮下	26 週間 (1 回/2 週) ＋ 休薬 8 週間	0 ^{c)} 、6、30、 150 mg/kg	≥6：体重低値、全身のマクロファージの空胞化、膀胱尿路上皮細胞の空胞化、血中リン高値 ≥30：網状赤血球数の高値、血中グルコース低値、尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒、腎盂尿路上皮細胞の空胞化、皮下出血 150：赤血球数・Hb・Ht・血小板数の低値、平均赤血球容積・平均赤血球ヘモグロビンの低値、赤血球分布幅の高値、ALT・AST 高値、A/G 比低値、胸腺リンパ球減少、投与部位の皮膚のびらん・潰瘍・混合細胞性炎症 回復性：あり（赤血球分布幅及び血小板数の変化、AST 高値を除く）	150 mg/kg ^{b)}	4.2.3.2-2
雌雄カニクイザル	髄腔内	13 週間 (Day1、14、28、 56、84 に投与) ＋ 休薬 13 週間	0 ^{d)} 、4、12、 35 mg/回	≥4：海馬・大脳皮質における神経細胞の空胞化、投与部位（腰部脊髄）の硬膜内・髄膜に炎症性単核細胞浸潤 ≥12：CSF 中総タンパク質・アルブミンの高値 35：一過性の活動性低下 ^{e)} 、振戦、跛行、AST 高値、リンパ節のマクロファージの空胞化・肥大 回復性：あり（休薬期間後において、新たに腰部脊髄の神経細胞空胞化が認められた）	35 mg/回	4.2.3.2-4
雌雄カニクイザル	髄腔内	39 週間 (Day 1、15、29、 57、85、113、141、 169、197、225、 253 に投与) ＋ 休薬 26 週間	0 ^{d)} 、4、12、 35 mg/回	≥4：CSF 中のミクログロブリン・総タンパク質濃度・白血球・赤血球数の高値、脳・脊髄における髄膜・血管周囲の単核細胞浸潤、脊髄神経根の単核細胞浸潤、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 ≥12：脊髄における神経細胞の空胞化 35 ^{f)} ：一過性の筋痙攣 ^{e)} 、麻酔からの覚醒遅延 ^{e)} 、間欠性振戦 ^{e)} 、一過性の膝蓋腱反射・足の把握反射の低下 ^{e)} 、大脳皮質・延髄における神経細胞の空胞化 回復性：あり（脳・脊髄における神経細胞の空胞化、髄膜の単核細胞浸潤を除く）	12 mg/回	4.2.3.2-5

a) 生理食塩液

b) 血液検査所見については関連する病理組織学的変化が認められないこと、病理組織学的変化については過去に報告された ASO の投与による変化（Nucleic Acid Ther 2016; 26: 199-209、Toxicol Pathol 2015; 43: 78-89 等）と一致していることから申請者は毒性と判断していない。

c) PBS

d) 人工 CSF

e) 申請者は、本薬の血中濃度と関連する所見であると考察している。

f) 35 mg 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。申請者は、顆粒状物質は本薬の蓄積を示唆する変化であると考察している。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び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、*in vivo* 試験としてマウス骨髄を用いた骨髄小核試験が実施された（表 11）。いずれの試験においても陰性の結果が得られたことから、申請者は、本薬は遺伝毒性を有しないと判断している。

表 11 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	CTD
in vitro	細菌を用いた復帰 突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－/+	0 ^{a)} 、15、50、150、500、1500、 5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を 用いた染色体異常 試験	チャイニーズハムスタ ー肺細胞	S9＋ (6 時間)	0 ^{a)} 、125、250、500 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9－ (6、22 時間)			
in vivo	げっ歯類を用いた 小核試験	雄マウス (CD-1) 骨髄		0 ^{b)} 、500、1000、2000 (mg/kg/日) (皮下、1 日 2 回投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 蒸留水

b) PBS

5.4 がん原性試験

本薬を用いたがん原性試験成績は提出されていない。皮下投与によるマウス 2 年間がん原性試験は現在実施中であり、最終報告書は 2027 年 5 月に入手予定であるが、SOD1-ALS は生命を脅かす重篤な疾患であることから、速やかに本薬を医療現場に提供できるよう、マウスがん原性試験成績は本薬の製造販売後に提出すると申請者は説明している。現時点で得られている情報からの本薬のがん原性のリスク評価及びラットのがん原性試験の要否については、5.R.2 で議論する。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬のオフターゲット毒性による生殖発生毒性リスクについて、マウス及びウサギを用いた生殖発生毒性試験により評価された（表 12）。

雄マウスの生殖能に影響は認められなかったものの、雄生殖器官に本薬投与の影響が認められ、一般毒性に対する無毒性量（10 mg/kg）における本薬推定曝露量（AUC_{0-24h}：17.2 µg・h/mL）は、ヒト臨床推奨用量（100 mg）投与時の曝露量（AUC_{0-24h}：13.57 µg・h/mL）と比較して約 1.3 倍であった。雌マウスの生殖能及び胚・胎児発生並びに F1 出生児の発生、ウサギの胚・胎児発生について、本薬に関連する所見は認められなかった。

雌マウスに本薬を皮下投与したときの生殖能及び胚・胎児発生並びに F1 出生児の発生に対する無毒性量（30 mg/kg）における本薬の曝露量（AUC_{0-24h}：51 µg・h/mL）は、ヒト臨床推奨用量（100 mg）投与時の曝露量⁷⁾（AUC_{0-24h}：13.57 µg・h/mL）と比較して約 3.8 倍であった。

ウサギに本薬を皮下投与したときの胚・胎児発生に対する無毒性量（30 mg/kg）における本薬の曝露量（AUC_{0-24h}：283 µg・h/mL）は、ヒト臨床推奨用量（100 mg）投与時の曝露量⁷⁾（AUC_{0-24h}：13.57 µg・h/mL）と比較して約 20.9 倍であった。

表 12 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生 胚・胎児発生に関する試験	雄マウス (ICR)	皮下	交配 4 週前～交配期間 (2 日に 1 回)	0 ^{a)} 、3、10、30	≥10：精巣・精巣上体の間質組織に空胞化両染色マクロファージ 30：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	親動物 雄生殖能：30 雄一般毒性：10	4.2.3.5.1-1
	雌マウス (ICR)		交配 2 週前～妊娠 14 日 (2 日に 1 回)		親動物（生殖能） なし 胚・胎児発生 なし	親動物（雌生殖能）：30 胚・胎児発生：30	
胚・胎児発生に関する試験	妊娠ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 7 日～19 日 (2 日に 1 回)	0 ^{a)} 、3、10、30	親動物（一般毒性） なし 胚・胎児発生 なし	親動物：30 胚・胎児発生：30	4.2.3.5.2-3
出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験	妊娠マウス (ICR)	皮下	妊娠 6 日～授乳 21 日 (2 日に 1 回)	0 ^{a)} 、3、10、30	親動物（一般毒性） なし F1 出生児 なし	親動物（一般毒性）：30 F1 出生児の発生：30	4.2.3.5.3-1

a) PBS

5.6 局所刺激性試験

サルを用いた 13 週及び 39 週間髄腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-4 及び 4.2.3.2-5）において本薬の局所刺激性が評価され、投与部位である腰髄の髄膜に炎症細胞浸潤が認められた。

5.7 その他の試験

5.7.1 光安全性

本薬を用いた光安全性試験は実施されていない。ラットに 2'-MOE 修飾が導入された ASO を静脈内投与したときの皮膚及び眼への分布は少ないこと（Drug Metab Dispos 2007; 35: 460-8）から、申請者は、本薬の光安全性に特段の懸念はないと説明している。

5.7.2 不純物の安全性

原薬に含まれるオリゴヌクレオチド類縁物質については、オリゴヌクレオチド類縁物質が含有された本薬を用いた毒性試験において、当該不純物の規格値上限までの安全性が評価されている。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 中枢神経系の所見について

申請者は、サルで認められた中枢神経系の所見（髄膜及び脊髄神経根の炎症並びに神経細胞の空胞化）の発現機序、回復性及び毒性学的意義について、以下のように説明している。

- 髄膜及び脊髄神経根の炎症、並びに神経細胞の空胞化は、それぞれ ASO の炎症誘発作用（Int Immunopharmacol 2002; 2: 1657-66）及び ASO のエンドソーム又はリソソームへの蓄積（5.2 参照）に起因すると考える。
- サル 39 週間髄腔内投与毒性試験では、回復期間中も CSF 中の本薬曝露が認められたため（4.1 参照）、中枢神経所見に回復性が認められなかったものとする。回復期間中に所見の悪化が認められなか

ったこと及び病理組織学的変化の発現機序を考慮すると、CSF 中の本薬濃度が低下することで、中枢神経系の所見には回復性が認められると考える。

- Irwin 変法及び神経学的検査において異常は認められず（3.3 及び 5.2 参照）、病理組織学的検査において、神経細胞の変性及び中枢神経系の実質内に炎症性細胞浸潤又はグリア細胞反応は認められなかった（5.2 参照）ことから、これらの所見の毒性学的意義は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

中枢神経系の所見について、その発現機序を踏まえるとヒトでも起こる可能性があること、中枢神経系の所見が認められた 4 mg/回における CSF 及び血漿中の本薬の曝露量は、ヒト臨床推奨用量投与時の CSF 及び血漿中の曝露量と比較して同等以下であった（5.2 参照）こと、及び臨床試験でこれらの所見と関連が想定される中枢神経系の炎症性疾患が認められていることから、当該所見の毒性学的意義については慎重な解釈が必要である。ヒトの中枢神経系に対する安全性については、7.R.3 で引き続き検討する。また、サルで認められた中枢神経系の所見については、添付文書において情報提供する必要がある。

5.R.2 がん原性評価について

申請者は、現時点で得られている以下の情報から、本薬のがん原性リスクは示唆されていないと説明している。

- 以下の点から本薬の薬理作用に関連した発がんのリスクは低いと考えること。
 - SOD1 欠損マウスでは、肝臓の自然発生的な腫瘍性変化の発現頻度が増加することが報告されているが（Oncogene 2005; 24: 367-80）、本薬を投与したヒトでは、SOD1 タンパク質濃度は低下するもののその発現自体は認められている（6.2.2.2 参照）。
 - 本薬が薬理作用を示すサルを用いた 39 週間髄腔内投与毒性試験において、過形成、前腫瘍性病変、腫瘍性病変、ホルモン変動及び免疫抑制は認められていない。
- 以下の点から本薬のハイブリダイゼーションに依存しないオフターゲット作用に起因する発がんのリスクは低いと考えること。
 - 本薬と同様にホスホロチオエート骨格及び 2'-MOE の化学修飾を有する ASO（ヌシネルセン、mipomersen⁸⁾、inotersen⁹⁾及び volanesorsen¹⁰⁾）において遺伝毒性試験及びがん原性試験が実施され、遺伝毒性及びがん原性に関する懸念は認められていない。
 - 本薬を用いたマウス 26 週間皮下投与及びサル 39 週間髄腔内投与毒性試験において、過形成、前腫瘍性病変、腫瘍性病変、ホルモン変動及び免疫抑制は認められていない。
 - 本薬の遺伝毒性は陰性であった（5.3 参照）。
- オフターゲット遺伝子解析結果（3.2.2 参照）から、本薬がハイブリダイゼーションに依存するオフターゲット作用を示し、発がんにつながる可能性は低いと考えること。

また申請者は、ラットがん原性試験について、マウスとラットに 2'-MOE の化学修飾を有する ASO を投与したときの分布及び代謝に種差がないこと（Drug Metab Dispos 2003; 31: 1419-28、Drug Metab Dispos

8) FDA Pharmacology Review, Application number: 203568Orig1s000

9) FDA Pharmacology Review, Application number: 211172Orig1s000

10) EMA Assessment Report, EMA/180717/2019

2007; 35: 460-8) から、ラットにおける本薬の分布及び代謝はマウスと同様であると推定されるため、実施の必要性は低いと説明している。

機構は、以下のように考える。

本薬を用いたがん原性試験成績は提出されていないものの、申請者の説明を踏まえると、現時点で本薬の発がんリスクを示唆する情報は得られていない。

申請者の説明に加えて、本薬はげっ歯類において薬理作用を示さないことから、げっ歯類のがん原性試験はハイブリダイゼーションに依存しないオフターゲット毒性を評価する目的であること、及び 2'-MOE 修飾が導入された ASO のがん原性はすでに一定の評価がなされていることから、ラットがん原性試験を実施しないという申請者の方針は受入れ可能である。

また、SOD1-ALS は遺伝子型等によって比較的急速に進行する重篤な疾患であり、現在 ALS 治療における治療選択肢は極めて限られていること等も考慮すると、マウスがん原性評価が完了していない状況であっても本薬を臨床使用することは許容可能と考える。ただし、今後、マウスがん原性試験において本薬の発がん性を示唆する所見が認められた場合は速やかに医療現場に情報提供した上で、追加の安全対策の必要性等について検討する必要がある。

5.R.3 生殖発生毒性のリスク評価について

本薬の作用機序から想定される生殖発生毒性のハザード及びリスクについて、申請者は以下のように説明している。

雌において SOD1 は排卵、黄体の活性及び妊娠の維持に係わるプロゲステロンの分泌に関連し (Oxid Med Cell Longev 2017; 2017: 4371714)、SOD1 ノックアウトマウスでは雌において受胎能の低下及び胚死亡、雄において精子の数、運動性及び受精能の低下が認められている (Biol Reprod 2012; 87: 121) ことから、本薬は薬理作用から雌雄受胎能の低下及び胚死亡のハザードを有すると想定される。

薬理作用に伴う生殖発生毒性のハザードが既知であることから、本薬に薬理作用を示すサルを用いた生殖発生毒性試験は実施しなかったものの、以下のとおり生殖発生に関するリスク評価を実施した。

- 本薬が薬理作用を示すサルを用いた 39 週間髄腔内投与毒性試験では、雌雄生殖器の病理組織学的検査において本薬投与の影響は認められず、本薬は雌雄受胎能へ影響を及ぼすリスクは低いと考える。
- 次の点より本薬が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性は低いと考える。
 - ASO の胎盤通過性はわずかであると想定されること (4.2.3 参照)。
 - 本薬のオンターゲット毒性による影響について、SOD1 ヘテロ接合体マウスにおける胚死亡の頻度は SOD1 ノックアウトマウスと比較して約 1/10 であると報告されていること (J Biol Chem 1998; 273:7765-9)。
 - 本薬のオフターゲット毒性による影響について、マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.1-1 及び 4.2.3.5.2-3) において懸念は認められていないこと (5.5 参照)。
- 次の点より本薬が乳汁を介して出生児に影響を及ぼす可能性は低いと考える。
 - 本薬のオンターゲット毒性による影響について、マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (CTD4.2.3.5.3-1) において乳汁中に本薬が検出され、最高用量群の母動物の乳汁中の本薬濃度は 88.3 ng/mL であった (4.4.2 参照)。乳汁中の本薬濃度と G93A 変異型 SOD1

遺伝子導入マウスに本薬を投与したときの *SOD1* mRNA 量の減少作用に対する EC₅₀ (0.87 µg/g、密度を 1 g/mL と仮定すると 870 ng/mL) (3.1.3.1 参照) との差に加え、ASO は物性 (親水性及び高分子) から膜透過性が低く経口摂取時の吸収が不良であること (J Pharm Sci 2008; 97: 225-36) を踏まえると、本薬が乳汁を介して出生児に薬理作用を示す可能性は低いと考えられること。

- 本薬のオフターゲット毒性による影響について、マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-1) において懸念は認められていないこと (5.5 参照)。

上記の評価を踏まえ、添付文書においては、*SOD1* ノックアウトマウスの生殖発生毒性に関して情報提供し、妊婦又は妊娠可能な女性に対して、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よう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

検討された試験成績等から、本薬が受胎能及び乳汁を介して出生児に影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の判断に特に問題はない。胚・胎児発生及び妊娠維持に影響を及ぼす可能性について、ASO の胎盤通過に関する考察から、本薬が胚・胎児に直接的に作用する可能性は低いものの、*SOD1* 遺伝子改変マウスの胚・胎児発生の情報を踏まえると、本薬が母体に作用することで胚・胎児発生や妊娠維持に悪影響を及ぼす可能性はある。しかしながら、本薬の適応となる *SOD1*-ALS の重篤性を踏まえると、妊娠可能な女性患者は避妊を講じることや *SOD1* ノックアウトマウスで認められた生殖発生毒性への影響等について添付文書で注意喚起することを前提として、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、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与することは許容可能と判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿及び CSF における本薬濃度は、ハイブリダイゼーション ELISA を用いて測定され (定量下限: 1.00 ng/mL)、CSF 中の総 *SOD1* タンパク質濃度は ELISA (定量下限: 0.078 ng/mL) を用いて測定された。また、血漿中 ADA 濃度は免疫測定法を用いて測定された。

101 試験パート A 及び B では、複数の用量を投与できるよう、本薬 20 mg/mL の溶液を含むバイアルと、希釈用人工 CSF を含むバイアルの 2 バイアルから成る製剤が使用され、101 試験パート C では、本薬濃度 6.7 mg/mL の 1 バイアル製剤が使用された。継続投与試験の 102 試験では、パート C で使用された 1 バイアル製剤が使用されたが、101 試験パート A 及び B から移行した被験者に対しては 1 バイアル製剤が利用可能になるまでは 2 バイアルから成る製剤が供給された。市販予定製剤は 101 試験パート C 及び 102 試験で用いられた 1 バイアル製剤と処方は同一である。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

① 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-1)

ヒト血漿に本薬 (0.1 又 30 µg/mL) を添加し、限外ろ過法によりタンパク結合率を検討したとき、血漿中タンパク結合率は、本薬 0.1 µg/mL で 98.1%、30 µg/mL で 97.9%であった。

② 代謝物の検討

ヒト試料を用いた代謝における検討はなされていない。サル及びマウスに本剤を投与したときに確認された本薬の代謝物の情報及び公表文献 (Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013; 9: 169-82、Drug Metab Dispos 2007; 35: 460-8) から、ヒトにおいて本薬は、シトクロムP450による代謝を受けず、体内に遍在するヌクレアーゼによってより短鎖のオリゴヌクレオチドに加水分解されることが想定されると申請者は説明している。

③ 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-3、4.2.2.6-4)

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 の基質¹¹⁾を用いて、ヒト肝細胞中のシトクロム P450 の各分子種に対する本薬 (0.1～100 µmol/L) の阻害活性を検討したとき、本薬はいずれの代謝酵素も阻害しなかった。

ヒト肝細胞に本薬 (100 µg/mL) を添加し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する本薬の誘導作用を、mRNA 発現量を指標に検討したとき、本薬はいずれの代謝酵素も誘導しなかった。

④ 薬物トランスポーターに対する基質性及び阻害作用 (CTD 4.2.2.6-1、4.2.2.6-2)

本薬 (1 及び 10 µmol/L) が BCRP、MDR1、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 によって輸送されるか、各トランスポーターの発現細胞又は単層膜を用いて評価したところ、本薬はいずれのトランスポーターの基質でもなかった。

また、本薬 (10 及び 100 µmol/L) は BCRP、BSEP、MDR1、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 のそれぞれの典型基質¹²⁾の輸送に対して阻害作用を示さなかった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.3.2.1: 101 試験パート A 及び B<2016 年 1 月～2019 年 1 月>)

パート A では、外国人 SOD1-ALS 患者 (薬物動態評価例数: 15 例) を対象に、本剤を単回投与したときの薬物動態が検討された。用法・用量は、プラセボ若しくは本剤 10、20、40 又は 60 mg を単回髄腔内投与することとされた。本薬の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。本剤投与 29 日目の CSF 中本薬濃度 (平均値±標準偏差) は本剤 20、40 及び 60 mg 投与群で、それぞれ 1.47±0.17、2.37±0.30 及び 1.91±1.02 ng/mL であり、本剤 10 mg 投与群では全例で定量下限未満であった。

表 13 本剤単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

用量	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
10 mg	3	80.7±67.8	4.00 [4.0, 6.0]	1054±811
20 mg	3	85.1±52.6	6.00 [2.0, 6.0]	1039±200
40 mg	3	203.7±31.1	6.00 [6.0, 6.0]	2915±600
60 mg	6	686.8±487.6	2.00 [2.0, 6.0]	5729±2847

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

11) CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: プロピオン、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-メフェニトイン、CYP2D6: デキストロメトルフアン、CYP2E1: クロルゾキサゾン、CYP3A4: ミダゾラム及びテストステロン

12) BCRP: エストロン-3-硫酸塩、BSEP: タウロコール酸、MDR1: N-メチルキニジン、MATE1: メトホルミン、MATE2-K: メトホルミン、OAT1: テノホビル、OAT3: エストロン-3-硫酸塩、OATP1B1: エストラジオール-17-β-グルクロニド、OATP1B3: コレスチキニンオクタペプチド、OCT1: スマトリプタン、OCT2: メトホルミン

パート B では、外国人 SOD1-ALS 患者（薬物動態評価例数：38 例）を対象に、本剤を計 5 回（2 週間間隔で 3 回、以降 4 週間間隔で 2 回）反復投与したときの薬物動態が検討された。用法・用量は、プラセボ若しくは本剤 20、40、60 又は 100 mg を反復髄腔内投与することとされた。投与後 1 日目及び 85 日目における本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 14、各測定時点における CSF 中本薬濃度は表 15 のとおりであった。

表 14 本剤反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ

用量	測定日	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
20 mg	1 日目	10	121.9±118.8	6.00 [2.0, 24.0]	1192.8±630.5
	85 日目	9	131.2±64.6	4.00 [2.0, 6.0]	
40 mg	1 日目	9	350.9±315.5	6.00 [1.0, 6.0]	3501.0±2005.4
	85 日目	8	245.1±170.6	6.00 [1.0, 6.0]	
60 mg	1 日目	9	603.6±569.4	2.00 [1.0, 6.0]	4970.6±2732.7
	85 日目	9	546.7±395.6	4.00 [1.0, 6.0]	
100 mg	1 日目	10	1414.4±1124.2	3.00 [1.0, 24.0]	13662.7±7932.2
	85 日目	10	1490.8±1009.1	4.00 [1.0, 6.0]	

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

表 15 本剤反復投与時の CSF 中本薬濃度

用量	15 日目	29 日目	57 日目	85 日目 (最終投与日)	106 日目	169 日目
20 mg	3.17±2.40 (10)	4.14±2.64 (9)	2.58±1.82 (9)	2.58±1.45 (9)	3.03±1.58 (9)	0.58±0.22 (8)
40 mg	4.26±2.27 (9)	6.90±2.95 (9)	3.45±1.27 (9)	3.40±1.90 (9)	5.28±2.68 (9)	1.20±0.75 (6)
60 mg	5.00±2.48 (8)	7.94±4.18 (9)	3.80±1.42 (9)	3.81±1.98 (9)	4.97±2.33 (8)	0.80±0.39 (7)
100 mg	6.49±2.68 (10)	10.44±4.40 (10)	5.71±3.05 (10)	5.70±2.72 (10)	8.72±4.95 (10)	1.12±0.76 (8)

単位：ng/mL、平均値±標準偏差（評価例数）

本剤反復投与時の CSF 中の総 SOD1 タンパク質濃度が測定され、反復測定値の混合効果モデル（MMRM）に基づき、85 日目の CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースライン時に対する幾何平均比は、本剤 20、40、60 及び 100 mg 群でそれぞれ 0.99、0.73、0.79 及び 0.64 であり、プラセボ群では 0.97 であった。

6.2.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1.1: 101 試験パート C<2019 年 3 月～2021 年 7 月>）

日本人及び外国人 SOD1-ALS 患者（薬物動態評価例数：72 例）を対象に、プラセボ又は本剤 100 mg を計 8 回（2 週間間隔で 3 回、以降 4 週間間隔で 5 回）反復髄腔内投与したときの、本剤投与群における本薬の血漿中及び CSF 中濃度は表 16 のとおりであった。また、CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度は表 17 のとおりであった。

表 16 本剤反復投与時の血漿中及び CSF 中本薬トラフ濃度

評価時点	CSF 中濃度	血漿中濃度
15 日目	19.12±24.59 (71)	0.79±0.64 (72)
29 日目	25.67±35.04 (71)	18.47±146.05 (71)
57 日目	17.95±20.18 (66)	0.76±0.40 (67)
85 日目	17.58±18.88 (62)	0.74±0.51 (64)
113 日目	20.39±22.21 (66)	0.86±1.18 (65)
141 日目	23.62±24.57 (63)	1.18±2.30 (62)
169 日目	27.04±23.90 (61)	2.00±5.43 (64)
197 日目	24.18±24.38 (58)	2.84±7.33 (49)

単位：ng/mL、平均値±標準偏差（評価例数）

CSF 濃度の測定値について、300 ng/mL 以上の値は統計量の計算には含めていない。

表 17 CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインからの変化量及びベースラインに対する幾何平均比

評価時点	プラセボ群 (36 例)		本剤群 (72 例)	
	変化量 (ng/mL)	幾何平均比	変化量 (ng/mL)	幾何平均比
15 日目	-8.9±38.8 (36)	0.91	-5.5±50.4 (71)	0.93
29 日目	-5.0±32.2 (35)	0.96	-15.7±31.2 (70)	0.87
57 日目	-16.2±31.2 (33)	0.89	-30.2±33.9 (65)	0.75
85 日目	-14.5±43.4 (36)	0.91	-34.7±34.5 (63)	0.71
113 日目	-14.7±54.1 (33)	0.88	-30.6±87.9 (65)	0.69
141 日目	-7.3±65.7 (34)	0.93	-38.1±47.8 (63)	0.67
169 日目	-5.0±56.6 (33)	0.93	-30.5±61.1 (61)	0.72
197 日目	4.3±49.6 (28)	1.03	-43.1±51.5 (54)	0.66

ベースラインからの変化量：平均値±標準偏差（例数）

ベースライン値は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 125.5±70.0 及び 118.7±56.3 ng/mL であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の国内外差について

機構は、日本人及び外国人における本剤の薬物動態の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験である 101 試験パート C で、本剤群に組み入れられた日本人患者と外国人患者の CSF 中本薬トラフ濃度及び血漿中薬物動態パラメータは、それぞれ表 18 及び表 19 のとおりであった。日本人患者の CSF 中本薬のトラフ濃度及び血漿中本薬の薬物動態パラメータの範囲は、外国人患者の範囲内であったことから、本剤投与時の薬物動態に日本人と外国人で大きな差異はないと考える。

表 18 日本人及び外国人 SOD1-ALS 患者に本剤 100 mg を髄腔内投与したときの CSF 中本薬トラフ濃度

評価時点	日本人	外国人
15 日目	18.29 [10.7, 85.4] (3)	9.27 [1.3, 103.8] (68)
29 日目	40.87 [14.2, 256.5] (3)	15.71 [1.8, 96.5] (68)
57 日目	31.79 [23.9, 46.4] (3)	7.13 [1.5, 90.8] (63)
85 日目	19.96 [3.3, 53.7] (3)	9.00 [1.1, 83.3] (59)
113 日目	25.56 [3.2, 47.4] (3)	10.01 [0.5, 91.2] (63)
141 日目	30.53 [6.1, 77.2] (3)	10.54 [1.5, 87.5] (60)
169 日目	33.8、47.8 ^{a)} (2)	19.39 [1.3, 89.4] (59)
197 日目	3.71 [3.5, 6.1] (3)	15.01 [1.6, 87.9] (55)

単位：ng/mL、中央値〔範囲〕（評価例数）

300 ng/mL 以上の値は統計量の計算には含めていない。

a) 2 例の個別値

表 19 日本人及び外国人 SOD1-ALS 患者に本剤 100 mg を髄腔内投与したときの投与 1 日目の血漿中本薬濃度及び薬物動態パラメータ

	評価例数	血漿中濃度 (ng/mL)					薬物動態パラメータ		
		投与後 1 時間	投与後 2 時間	投与後 4 時間	投与後 6 時間	投与後 24 時間	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
日本人	3	19.3 [5.0, 419.2]	97.5 [59.5, 1180.7]	272.9 [179.1, 1435.4]	226.6 [192.8, 959.5]	167.6 [42.7, 303.7]	303.7 [227, 1435]	6.0 [4, 24]	5358.6 [4242, 15040]
非日本人	19	115.4 [4.1, 4240.5]	426.4 [24.6, 3481.4]	686.4 [36.7, 2919.2]	633.1 [36.0, 2491.3]	—	940.6 [57, 4240]	4.0 [1, 6]	13984.5 [836, 53918]

中央値〔範囲〕、—：測定せず

機構は、以下のように考える。

日本人被験者のデータが非常に限られていることから、本剤投与時の薬物動態の国内外差について議論をすることに限界はあるが、日本人被験者で得られた CSF 中本薬のトラフ濃度及び血漿中本薬の薬物動態パラメータの範囲が外国人被験者の範囲内であったことを確認した。日本人患者と外国人患者の有効性及び安全性等の差異については 7.R.2 及び 7.R.3 項で引き続き検討する。

6.R.2 腎機能障害患者における薬物動態について

機構は、腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の代謝及び消失はヒトでは評価していないが、本薬は、2'-MOE 修飾を有する他の ASO と同様にヌクレアーゼを介して代謝されることが想定され、本薬の血漿タンパク結合率は 95%以上と高く、タンパク質結合体は糸球体ろ過が阻害されることから、未変化体の尿中排泄は基本的に想定されない。さらに、本薬と同様に、ホスホロチオエート骨格を有する 2'-MOE 修飾 ASO である volanesorsen のヒトマスバランス試験では、ヌクレアーゼにより代謝を受けた短鎖型代謝物の腎排泄が主要な排泄経路であることが確認されている。volanesorsen を全身投与したとき、最終投与後 24 時間以内に尿中に回収された放射能は投与量の約 16.5%であり、そのうち、未変化体として排泄されたのは総投与量の 3.2%のみであった (Drug Metab Dispos. 2019; 47: 1164-73)。

以上より、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予想される。したがって、腎機能障害が本薬の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、腎機能障害を有する患者に対する本剤投与時の用量調節は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬のヒトにおける代謝及び排泄に関して、マスバランス試験等の詳細な検討はなされていないものの、類似の構造を有する ASO についての公表文献等の情報より、本薬未変化体の消失に対する腎機能の寄与は低いという申請者の説明は一定の理解は可能である。現時点で得られている情報からは、腎機能障害を有する患者に対する本剤投与時に、本薬の薬物動態が臨床使用にあたって問題となる程度の影響を受ける可能性は低いと考えることから、腎機能障害を有する患者に対する本剤使用時の用法・用量の調節は不要と判断する。

6.R.3 QT/QTc 間隔延長作用について

機構は、本剤の Thorough QT 試験は実施されていないことから、QT/QTc 間隔延長作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非臨床における検討において、本薬は検討された最大濃度 (34 $\mu\text{mol/L}$) まで hERG 電流を阻害せず、当該濃度はヒト臨床推奨用量 (100 mg) 投与時の C_{max} の 170 倍以上であった。また、サルに本薬を最大 35 mg 髄腔内投与したとき、心電図パラメータに影響は認められず、サルにおける C_{max} はヒトの 20~30 倍程度であった (3.3 参照)。

本剤の投与方法は侵襲性の高い髄腔内投与であり、健康成人を対象とした Thorough QT 試験の実施は困難であることから、SOD1-ALS 患者を対象とした臨床試験において本剤投与時の心電図評価を行った。

101 試験パート C の心電図測定から得られた、QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果は表 20 のとおりであり、本剤群において QTcF 間隔の絶対値が 480 ms を超えた被験者、ベースラインからの QTcF 間隔変化量が 60 ms を超えた患者は認められなかった。ベースラインからの QTcF 間隔変化量が 30 ms 超 60 ms 以下の症例は、プラセボ群の 2 例と比較して本剤群に 8 例と多く認められたものの、当該 8 例における血漿中本薬濃度は QTcF の変化量が 30 ms 以下の被験者の濃度の範囲内であり、SOC「心臓障害」に該

当する有害事象、不整脈に関連する有害事象又は QTcF 延長に起因すると考えられる有害事象は認められなかった。

表 20 101 試験パート C における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果

		プラセボ群 (36 例)	本剤群 (72 例)
QTcF 間隔の最大値	450 ms 超 480 ms 以下	2 (5.6)	2 (2.8)
	480 ms 超 500 ms 以下	0	0
	500 ms 超	0	0
ベースラインからの QTcF 間隔変化量	30 ms 超 60 ms 以下	2 (5.6)	8 (11.3)
	60 ms 超	0	0

発現例数（発現割合（%））

101 試験パート C において、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象¹³⁾は、プラセボ群で 2/36 例（失神、意識消失）、本剤群で 1/72 例（意識消失及び心電図 QT 延長）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、本剤と同様、ホスホロチオエート骨格及び 2'-MOE 修飾を有し、20 塩基から成る ASO である mipomersen 及び volanesorsen を用いた健康成人対象の Thorough QT 試験成績¹⁴⁾において、これらの投与によって QT 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと報告されている（Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 267-75、Nucleic Acid Ther 2020; 30: 198-206）。

以上より、本剤を申請用法・用量の下で投与したときの QT 間隔延長リスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

101 試験パート C から得られた心電図データ及び有害事象の発現状況、非臨床試験成績、並びに公表文献の情報を踏まえると、現時点で得られている情報からは、本剤を申請用法及び用量の下で投与するときの QT 間隔延長のリスクは低いと考えられ、添付文書等における注意喚起は不要と判断する。

6.R.4 抗薬物抗体が本剤の有効性及び安全性に与える影響について

申請者は、本剤投与時の本薬に対する ADA¹⁵⁾の発現状況及び ADA が薬物動態、有効性及び安全性に与える影響について、以下のとおり説明している。

101 試験及び 102 試験における ADA の発現状況は、表 21 のとおりであった。

13) MedDRA SMQ（広域）「トルサードポアント/QT 延長」及び HLT「ECG 検査」に該当する事象

14) Thorough QT 試験において検討された最大用量・用量は、mipomersen の試験では 200 mg 静脈内投与、volanesorsen の試験では 300 mg 静脈内投与である。本剤の申請用量・用量は投与 1 回当たり 100 mg を髄腔内投与である。

15) 以下のいずれかの場合、ADA 陽性と判定した。

- ・本剤の初回投与直前に ADA が陰性であった被験者が、ベースライン後に 1 回以上陽性結果を示した場合
- ・本剤の初回投与直前に ADA が陽性であった被験者で、ベースライン後に 2 倍以上の抗体価上昇が 1 回以上認められた場合

持続的 ADA 反応は、初回の陽性判定時点後の評価可能なデータのうち、112 日以上経過してから 2 回以上又は 112 日未満のうちに 1 回以上ベースライン後の陽性判定があることと定義された。

一過性の ADA 反応は、陽性判定が 1 回以上あり、持続性の ADA 反応が確認されないことと定義された。

表 21 臨床試験における ADA の発現状況 (2022 年 7 月データカットオフ)

	101 試験パート C		101 試験及び 102 試験	
	プラセボ群 (36 例)	本剤 100 mg 群 (72 例)	101 試験又は 102 試験で 本剤 100 mg が投与された 被験者 (147 例)	101 試験又は 102 試験で 本剤が投与された被験者 (166 例)
ADA 陰性例	34 (94.4)	50 (69.4)	54 (36.7)	69 (41.6)
ADA 陽性例	2 (5.6)	22 (30.6)	93 (63.3)	97 (58.4)
持続的 ADA 反応例	2 (5.6)	19 (26.4)	76 (51.7)	83 (50.0)
一過性 ADA 反応例	0	3 (4.2)	17 (11.6)	14 (8.4)

発現例数 (発現割合 (%))

ADA の発現が本薬の薬物動態に与える影響について、101 試験パート C の本剤投与群における ADA 陽性及び陰性例における、血漿中及び CSF 中の本薬トラフ濃度は表 22 のとおりであった。血漿中本薬濃度について、ADA 陽性例で陰性例と比較して高値を示したものの、101 試験パート C の投与 12 週目における血漿中薬物動態パラメータは、ADA 陰性例 (11 例) で、 AUC_{0-24h} (中央値 [範囲]、以下同様) : 13590.3 [3473, 29604] ng・h/mL、 C_{max} : 769.0 [162, 1750] ng/mL、ADA 陽性例 (8 例) で、 AUC_{0-24h} : 9988.2 [5009, 27181] ng・h/mL、 C_{max} : 474.1 [287, 1231] ng/mL であり、ADA 陽性例の曝露量は ADA 陰性例の曝露量の範囲内であった。一方、CSF 中本薬濃度については、被験者間の変動の大きさを踏まえると、ADA 発現の有無別で明らかな差異はないと考える。一般に、ADA のような高分子は血液脳関門の通過及び CSF への移行が限定的であるため、CSF 中の本薬に対する ADA の影響は小さいと考えられる。

表 22 101 試験パート C で本剤群であった被験者における ADA 陰性例及び陽性例の本薬の CSF 中及び血漿中トラフ濃度 (101 試験パート C 及び 102 試験)

	CSF 中トラフ濃度		血漿中トラフ濃度	
	ADA 陰性	ADA 陽性	ADA 陰性	ADA 陽性
4 週目投与前	26.9±22.7 (29) 20.8 [1.8, 93.7]	24.8±41.7 (42) 10.8 [3.3, 256.5]	1.13±0.60 (29) 1.08 [0.5, 2.3]	30.45±189.89 (42) 0.50 [0.5, 1231.7]
12 週目投与前	18.1±18.8 (23) 10.3 [1.6, 67.7]	17.3±19.2 (39) 9.0 [1.1, 83.3]	0.65±0.36 (24) 0.50 [0.5, 1.7]	0.79±0.58 (40) 0.50 [0.5, 3.3]
24 週目投与前	26.8±24.4 (22) 20.3 [1.3, 77.8]	27.2±24.0 (39) 20.0 [1.8, 89.4]	0.94±1.25 (24) 0.50 [0.5, 6.6]	2.64±6.76 (40) 0.50 [0.5, 41.3]
48 週目投与前	7.5±3.4 (21) 7.5 [3.0, 14.0]	13.6±12.4 (33) 10.5 [2.7, 64.2]	0.68±0.38 (18) 0.50 [0.5, 1.8]	7.54±14.6 (31) 2.32 [0.5, 62.2]

単位: ng/mL、CSF 濃度の測定値について、300 ng/mL 以上の値は統計量の計算には含めていない。

上段: 平均値±標準偏差 (例数)、下段: 中央値 [範囲]

有効性について、101 試験パート C に参加した被験者における 28 週時点の ALSFRS-R 合計スコア¹⁶⁾ のベースラインからの変化量 (ANCOVA モデルに基づく) については、本剤群の ADA 陰性例で-8.2、ADA 陽性例で-2.1 であり、ADA 陽性例において陰性例と比較してスコアの悪化の程度が小さい傾向にあった。また、28 週時点の CSF 中総 SOD1 タンパク質の濃度のベースラインに対する比 (平均値 [範囲]) は、本剤群の ADA 陰性例で 0.73 [0.5, 1.5]、ADA 陽性例で 0.73 [0.2, 3.0] であり、ADA 陰性例及び陽性例の間で明らかな差異は認められなかった。しかしながら、各群の被験者数が少なかったこと、SOD1-ALS の症状の不均一性が高いことから、ADA の有無別の有効性について明確な議論を行うことは困難である。

16) ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するために開発された機能障害の評価尺度。言語、唾液分泌、嚥下、書字、摂食動作、着衣・身の回りの動作、寝床での動作、歩行、階段登り、呼吸困難、起座呼吸及び呼吸不全の計 12 項目について、それぞれ 0～4 (4 が各機能が正常であることを示す) の 5 段階のスコア (合計 48 点) により評価される。

安全性について、101 試験及び 102 試験で本剤 100 mg が投与された被験者集団における ADA 陰性例及び陽性例の有害事象発現状況の概要は表 23 のとおりであり、ADA 陰性例と陽性例の間で明らかな差異は認められなかった。

表 23 本剤 100 mg が投与された被験者 147 例における ADA 陽性例及び陰性例の有害事象の発現状況 (2022 年 7 月データカットオフ)

	ADA 陰性例 (54 例)	ADA 陽性例 (93 例)
すべての有害事象	53 (98.1)	92 (98.9)
重篤な有害事象	26 (48.1)	33 (35.5)
投与中止に至った有害事象 発現例数 (発現割合 (%))	14 (25.9)	12 (12.9)

さらに、免疫反応に関連する可能性が高い特定の分類の有害事象として、過敏症関連の事象¹⁷⁾について発現状況を検討したところ、101 試験及び 102 試験にて本剤 100 mg が投与された症例において、過敏症関連の事象は ADA 陰性例で 57.4% (31/54 例)、ADA 陽性例で 64.5% (60/93 例) に認められ (2022 年 7 月データカットオフ)、ADA 陰性例と陽性例の間で明らかな差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

101 試験及び 102 試験の成績から、ADA 陽性例では陰性例と比較して測定時点ごとの血漿中本薬濃度が高くなる傾向が認められた。しかしながら、ADA 陽性例において、ADA 陰性例と比較して有効性が減弱する傾向、及び有害事象の発現状況や種類が大きく異なる傾向は認められておらず、本剤使用時に、ADA の発現が臨床上問題になる可能性は低いと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 24 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 24 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	233AS101 試験パート A、B 5.3.3.2.1	I / II	遺伝学的に SOD1-ALS と診断された患者	パート A : 20 パート B : 40	パート A : プラセボ又は本剤 10 mg、20 mg、40 mg 若しくは 60 mg を単回投与 パート B : プラセボ又は本剤 20 mg、40 mg、60 mg 若しくは 100 mg を負荷投与 3 回後 (2 週間毎) に、維持投与 2 回 (4 週間毎)	安全性 薬物動態
評価	国際共同	233AS101 試験パート C 5.3.5.1.1	III	遺伝学的に SOD1-ALS と診断された患者	108	プラセボ又は本剤 100 mg を負荷投与 3 回後 (2 週間毎) に、維持投与 5 回 (4 週間毎)	有効性 安全性
評価	国際共同	233AS102 試験 5.3.5.2.1	III	101 試験を完了した SOD1-ALS 患者	139	本剤 100 mg を維持投与 (4 週間毎)	安全性

17) MedDRA SMQ 「過敏症」、「アナフィラキシー反応」及び「血管浮腫」に含まれる事象

7.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.3.2.1: 101 試験パート A 及び B<2016 年 1 月～2019 年 1 月>)

7.1.1 パート A (単回投与パート)

18 歳以上の遺伝学的に SOD1-ALS と診断された外国人患者¹⁸⁾, ¹⁹⁾ (目標症例数: 20 例から最高 36 例²⁰⁾) を対象に、本剤を単回髄腔内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 4 カ国²¹⁾で実施された (薬物動態については、6.2.2.1 参照)。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 10、20、40 若しくは 60 mg を単回髄腔内投与することとされた。本剤 10、20 又は 40 mg を投与するコホートは各コホート 4 例 (プラセボ 1 例、本剤 3 例)、本剤 60 mg を投与するコホートは 8 例 (プラセボ 2 例、本剤 6 例) が無作為に割り付けられた。

無作為化された 20 例 (プラセボ群に 5 例、本剤 10、20 及び 40 mg 群に各 3 例、60 mg 群に 6 例) が ITT 集団及び安全性解析集団とされた。中止例は 1 例 (本剤 10 mg 群) であり、中止理由は同意撤回であった。パート A を完了した被験者 19 例のうち 2 例はパート B に再度組み入れられた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 2 例 (40.0%)、本剤 10 mg 群 2 例 (66.7%)、20 mg 群 3 例 (100%)、40 mg 群 3 例 (100%) 及び 60 mg 群 6 例 (100%) に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

すべての投与群をとおして 2 例以上に認められた有害事象は、処置による疼痛 (プラセボ群 1 例、本剤 10 mg 群 0 例、20 mg 群 1 例、40 mg 群 0 例、60 mg 群 3 例、以下同順)、頭痛 (0 例、0 例、2 例、1 例、1 例)、背部痛 (0 例、0 例、0 例、0 例、2 例)、筋痙縮 (0 例、0 例、0 例、0 例、2 例)、四肢痛 (0 例、0 例、0 例、1 例、1 例) 及び処置後挫傷 (0 例、0 例、1 例、0 例、1 例) であった。

7.1.2 パート B (反復投与パート)

18 歳以上の遺伝学的に SOD1-ALS と診断された外国人患者¹⁸⁾ (目標症例数 48 例、各コホート 12 例 (プラセボ 3 例、本剤 9 例)) を対象に、本剤を反復髄腔内投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 6 カ国²²⁾で実施された (薬物動態については、6.2.2.1 参照)。

用法・用量は、各コホートにおいて、プラセボ又は本剤 20、40、60 若しくは 100 mg を 2 週間間隔で 3 回、以降 4 週間間隔で 2 回、合計 12 週間反復髄腔内投与することとされた。

無作為化された 50 例 (プラセボ群 12 例、本剤 20 mg 群 10 例、40 mg 群 9 例、60 mg 群 9 例、100 mg 群 10 例) 全例が ITT 集団、安全性解析集団及び臨床機能解析対象集団²³⁾とされた。中止例は 5 例 (プラセボ群 2 例、本剤 20 mg 群 2 例、60 mg 群 1 例) であり、主な中止理由は死亡 (プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例、60 mg 群 1 例) 等であった。

18) 以下の条件を満たす患者が対象とされた。

- ・スクリーニング来院の 2 時点で ALS による筋力低下を認め、遺伝学的に SOD1 遺伝子変異を有する患者
- ・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 カ月の減少が 5%以内である患者では治験責任医師の判断により組入れを考慮可能とした。

19) 当初はパート A には SOD1 遺伝子変異の有無を問わず組入れ可能とされ 12 例が組み入れられたが、治験実施計画書改訂第 2 版により、遺伝学的に SOD1 変異を有する患者を組み入れることとされ、以降 8 例が組み入れられた。なお、SOD1 遺伝子変異を有することが確認されていない被験者は 6 例であった。

20) パート A の最終被験者数は、用量制限毒性 (DLT) の発現例数に基づき決定することとされた。DLT が発現しなかった場合、最小 20 例を無作為に割り付けることとし、DLT が発現した場合、発現例数に基づき、選択した用量にパート A 全体で最大 16 例 (本剤 12 例、プラセボ 4 例) を追加で組入れ可能とした。

21) 米国、カナダ、ベルギー及びドイツ

22) 米国、カナダ、ベルギー、フランス、ドイツ及び英国

23) ITT 集団のうち、治験薬投与後に臨床機能評価項目を 1 回以上評価された被験者

有効性の評価項目である、ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量は表 25 のとおりであった。

表 25 投与 85 日目における ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量（臨床機能解析対象集団²³⁾）

	プラセボ群 (12 例)	本剤群			
		20 mg 群 (10 例)	40 mg 群 (9 例)	60 mg 群 (9 例)	100 mg 群 (10 例)
ベースライン値 ^{a)}	36.0±4.81	34.4±7.41	36.7±9.53	38.3±6.54	38.2±2.39
ベースラインからの 変化量 ^{b)}	-5.63 [-8.90, -2.36]	-0.76 [-4.49, -2.97]	-0.82 [-4.50, -2.85]	-2.13 [-5.82, 1.56]	-1.19 [-4.67, -2.29]
プラセボ群との差 ^{b)}	—	4.88 [-0.04, 9.79]	4.81 [-0.09, 9.70]	3.50 [-1.42, 8.42]	4.44 [-0.34, 9.22]

a) 平均値±標準偏差、ベースライン値は治験薬投与前の 1 日目の評価値と定義した。1 日目の評価値が欠測している場合には、初回投与前の直近のスコアをベースライン値として採用した。

b) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]

安全性について、有害事象は全例（50/50 例）に認められた。死亡は 3 例（プラセボ群 1 例（呼吸不全）、本剤 20 mg 群 1 例（肺塞栓症）、60 mg 群 1 例（呼吸不全））に認められたものの、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、4 例（プラセボ群 1/12 例（急性呼吸不全）、本剤 20 mg 群 1 例（呼吸困難）、本剤 40 mg 群 1 例（呼吸不全）、本剤 60 mg 群 1 例（CSF 蛋白増加・CSF 白血球数増加））に認められ、本剤 60 mg 群の CSF 蛋白増加・CSF 白血球数増加（1 例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、死亡例を除き認められなかった。101 試験パート B の主な有害事象の発現状況は表 26 のとおりであった。

表 26 101 試験パート B における有害事象の発現状況（安全性解析集団）

	プラセボ群 (12 例)	本剤群			
		20 mg 群 (10 例)	40 mg 群 (9 例)	60 mg 群 (9 例)	100 mg 群 (10 例)
いずれかの群で 4 例以上に認められた事象					
処置による疼痛	5 (41.7)	4 (40.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	7 (70.0)
頭痛	7 (58.3)	4 (40.0)	2 (22.2)	4 (44.4)	6 (60.0)
背部痛	0	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (50.0)
転倒	3 (25.0)	3 (30.0)	3 (33.3)	2 (22.2)	5 (50.0)
四肢痛	2 (16.7)	0	1 (11.1)	0	3 (30.0)
腰椎穿刺後症候群	3 (25.0)	4 (40.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (30.0)
CSF 蛋白増加	0	0	1 (11.1)	4 (44.4)	1 (10.0)
上気道感染	0	4 (40.0)	0	2 (22.2)	0

発現例数（割合（％））

7.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1.1: 101 試験パート C<2019 年 3 月～2021 年 7 月>）

18 歳以上の遺伝学的に SOD1-ALS と診断された患者（目標症例数：99 例（プラセボ群 33 例、本剤群 66 例）、予後的エンリッチメント基準を満たす症例²⁴⁾として 60 例（プラセボ群 20 例、本剤群 40 例）²⁵⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 9 カ国²⁶⁾で実施された（薬物動態については、6.2.2.2 参照）。

組み入れられた SOD1-ALS 患者は遺伝子変異の種類と疾患進行の程度により、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²⁴⁾とそれ以外の被験者²⁷⁾に分けられ、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か否か、ベースライン時のエダラボン使用の有無、ベースライン時のリルゾール使用の有無²⁸⁾の 3 因子を割付層別因子として無作為化され、プラセボ群又は本剤群に 1:2 で割り付けられた。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 100 mg を 2 週間間隔で 3 回、以降 4 週間間隔で 5 回、合計 24 週間髄腔内に 1～3 分かけて投与することとされ、パート C を完了した被験者は、非盲検長期継続試験（102 試験）に移行可能とされた。

無作為化され、治験薬が少なくとも 1 回投与された 108 例（プラセボ群 36 例、本剤群 72 例、以下同順）が ITT 集団、ITT 集団のうち急速な疾患進行の予後的エンリッチメント基準を満たした 60 例（21 例、39 例）が mITT 集団とされ、ITT 集団を安全性解析対象集団、mITT 集団が有効性の主要解析対象集団とされた。中止例は、ITT 集団では 12 例（3 例、9 例）、mITT 集団では 8 例（2 例、6 例）であり、主な中止理由は疾患進行（ITT 集団 5 例（2 例、3 例）、mITT 集団 5 例（2 例、3 例））及び有害事象（ITT 集団 3 例（0 例、3 例）、mITT 集団 2 例（0 例、2 例））等であった。

各集団で認められた SOD1 遺伝子変異の一覧は表 27 のとおりであった。

24) 以下の a) 又は b) の基準を満たす被験者と定義され、試験参加には静的肺活量（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%以上であることが条件とされた。

a) p.Ala5Val、p.Ala5Thr、p.Leu39Val、p.Gly42Ser、p.His44Arg、p.Leu85Val、p.Gly94Ala、p.Leu107Val 又は p.Val149 Gly のいずれかの SOD1 遺伝子変異を有し、ALSFRS-R 合計スコア低下の傾きが 0.2/月以上（傾きは [ALSFRS-R 合計スコア 48 からベースライン値を引いた差] / 症状発現からの経過時間、により算出）

b) ALSFRS-R 合計スコア低下の傾きが 0.9/月以上（傾きは [ALSFRS-R 合計スコア 48 からベースライン値を引いた差] / 症状発現からの経過時間、により算出）

25) 101 試験パート B 及び arimoclomol の SOD1-ALS 対象の無作為化比較対照試験（Neurology 2018; 90: e565-74）の成績に含まれる、101 試験パート C における mITT 集団の基準を満たした、12 例のプラセボ投与例及び 4 例の本剤 100 mg 投与例の成績に基づいて、プラセボ群と本剤群における 6 カ月間の ALSFRS-R スコア低下量から 1 カ月当たりの傾きを推定し（プラセボ群では 3.83、本剤群は -0.74、プールの標準偏差は 3.166）、症例数の算出に使用した。また、症例数の推定に用いた生存率（プラセボ群 82%、本剤群 90%）は、登録被験者に最も多い急速進行性変異型である p.Ala5Val 変異キャリアに関する推定生存率（Kaplan-Meier 法に基づく生存期間中央値は一貫して 1.2 年以下）を用いた（J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 99-105、Nature Communications 2022; 13: 6901）。上記の仮定に基づき、ベースラインからの ALSFRS-R 合計スコア変化量並びに生存期間を考慮した Joint-Rank 法における有意水準 0.05 の両側検定での検出力は 84%であった。

26) 米国、カナダ、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、英国、デンマーク及び日本

27) 試験参加には脚注 24) a) に示す以外の SOD1 遺伝子変異を有し、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% 以上であることが条件とされた。

28) エダラボン及びリルゾール両者の使用は、エダラボンの使用として分類した。

表 27 101 試験パート C に組み入れられた被験者の SOD1 遺伝子変異の一覧

変異	mITT		non-mITT		ITT		合計 (108 例)
	プラセボ群 (21 例)	本剤群 (39 例)	プラセボ群 (15 例)	本剤群 (33 例)	プラセボ群 (36 例)	本剤群 (72 例)	
イントロン ^{a)}	1 (4.8)	0	0	0	1 (2.8)	0	1 (0.9)
p.Ala5Ser	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Ala5Thr ^{b)}	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Ala5Val ^{b)}	6 (28.6)	11 (28.2)	0	0	6 (16.7)	11 (15.3)	17 (15.7)
p.Gly13Arg	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Phe21Ile	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Gln23Leu	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Gly38Arg	0	1 (2.6)	1 (6.7)	2 (6.1)	1 (2.8)	3 (4.2)	4 (3.7)
p.Leu39Val ^{b)}	1 (4.8)	1 (2.6)	0	0	1 (2.8)	1 (1.4)	2 (1.9)
p.Gly42Asp	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Gly42Ser ^{b)}	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.His44Arg ^{b)}	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.His47Arg ^{c)}	0	0	4 (26.7)	1 (3.0)	4 (11.1)	1 (1.4)	5 (4.6)
p.Glu50Lys	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Phe65Leu	0	0	1 (6.7)	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (1.4)	2 (1.9)
p.Leu85Phe	0	3 (7.7)	0	0	0	3 (4.2)	3 (2.8)
p.Asn87Ser	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Ala90Thr	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Ala90Val	0	2 (5.1)	1 (6.7)	1 (3.0)	1 (2.8)	3 (4.2)	4 (3.7)
p.Asp91Ala	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	2 (5.6)	0	2 (1.9)
p.Gly94Ala ^{b)}	1 (4.8)	0	0	0	1 (2.8)	0	1 (0.9)
p.Gly94Arg	1 (4.8)	0	0	0	1 (2.8)	0	1 (0.9)
p.Gly94Asp	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.8)	0	1 (0.9)
p.Gly94Cys	1 (4.8)	1 (2.6)	1 (6.7)	3 (9.1)	2 (5.6)	4 (5.6)	6 (5.6)
p.Gly94Ser ^{c)}	1 (4.8)	0	0	2 (6.1)	1 (2.8)	2 (2.8)	3 (2.8)
p.Glu101Gly	0	1 (2.6)	0	2 (6.1)	0	3 (4.2)	3 (2.8)
p.Glu101Lys	0	0	1 (6.7)	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (1.4)	2 (1.9)
p.Asp102Gly	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Ile113Thr	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Ile114Thr	6 (28.6)	5 (12.8)	4 (26.7)	5 (15.2)	10 (27.8)	10 (13.9)	20 (18.5)
p.Arg116Gly	0	1 (2.6)	0	1 (3.0)	0	2 (2.8)	2 (1.9)
p.His121Gln	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Asp125Val	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Leu127Ser ^{c)}	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Thr138Ile	2 (9.5)	0	0	0	2 (5.6)	0	2 (1.9)
p.Ala141Gly	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Leu145Phe	0	0	0	4 (12.1)	0	4 (5.6)	4 (3.7)
p.Leu145Ser	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Ala146Thr	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Gly148Ser	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
p.Val149Gly ^{b)}	0	2 (5.1)	0	0	0	2 (2.8)	2 (1.9)
p.Ile150Thr	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)

a) c.358-10T>G のためにエクソン 4 と 5 の間に 9-ヌクレオチドが挿入され、SOD1 タンパク質に 3 アミノ酸が挿入される変異 (Transl Neurodegener 2024; 13:28)

b) 予後的エンリッチメント基準として設定された変異

c) 日本人被験者でも認められた変異

mITT 集団を対象とした主要解析における主要評価項目である、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は表 28 のとおりであり、点推定値の比較においては、プラセボ群と比較して本剤群でベースラインからの ALSFRS-R 合計スコアの低下が小さい傾向が認められたが、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 28 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
本剤群	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、ベースラインの ALSFRS-R 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 (脚注 29)参照)。両側有意水準 5%

non-mITT 集団及び ITT 集団における、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は表 29 のとおりであった。

表 29 投与 28 週における ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量 (non-mITT 集団、ITT 集団)

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 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
non-mITT	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	
ITT	プラセボ群	36	37.3±5.81	-5.8±1.27	1.4 [-1.3, 4.1]
	本剤群	72	36.9±5.91	-4.5±1.01	

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、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

mITT 集団、non-mITT 集団及び ITT 集団の投与 28 週における CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインからの変化量は表 30 のとおりであった。

表 30 投与 28 週における CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインからの変化量

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 変化量の幾何平均値	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
mITT 集団	プラセボ群	21	118.1±63.1	1.16	0.62 [0.49, 0.78]
	本剤群	39	117.2±62.0	0.71	
non-mITT 集団	プラセボ群	15	135.8±79.8	0.81	0.74 [0.63, 0.88]
	本剤群	33	120.4±49.7	0.60	
ITT 集団	プラセボ群	36	125.5±70.0	1.02	0.66 [0.52, 0.86]
	本剤群	72	118.7±56.3	0.68	

平均値±標準偏差

- a) 治療を固定効果、ベースラインの罹病期間、ベースラインの総 SOD1 タンパク質濃度、リルゾール又はエダラボンの使用を調整因子とした、ANCOVA モデルで算出した。

安全性について、有害事象はプラセボ群 94.4% (34/36 例)、本剤群 95.8% (69/72 例) に認められ、主な有害事象は表 31 のとおりであった。

29) Joint-Rank 検定は以下の手順で行われた。

1. 欠測値を多重代入法により補完する。
2. すべての組合せについて被験者の評価するスコアの値を他の被験者の値と比べ、死亡していない被験者は比べた被験者よりもスコアの値が大きければ+1、小さければ-1、同じであれば±0 とする処理を、死亡している被験者は比べた被験者より早く死亡していれば-1 を、同じ日に死亡していれば±0 とする処理を行った。この処理の結果得られた値を順位スコアとした。
3. 順位スコアについて、ベースライン時点の罹病期間、ベースラインの ALSFRS-R 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た ANCOVA により解析、検定を行った。

表 31 101 試験パート C における有害事象の発現状況 (ITT 集団)

	プラセボ群 (36 例)	本剤群 (72 例)
すべての有害事象	34 (94.4)	69 (95.8)
いずれかの群で 7%以上に認められた事象		
処置による疼痛	21 (58.3)	41 (56.9)
頭痛	16 (44.4)	33 (45.8)
四肢痛	6 (16.7)	19 (26.4)
転倒	15 (41.7)	17 (23.6)
背部痛	2 (5.6)	15 (20.8)
腰椎穿刺後症候群	11 (30.6)	13 (18.1)
疲労	2 (5.6)	12 (16.7)
関節痛	2 (5.6)	10 (13.9)
筋肉痛	2 (5.6)	10 (13.9)
悪心	6 (16.7)	9 (12.5)
疼痛	0	7 (9.7)
CSF 白血球数増加	0	7 (9.7)
錯感覚	6 (16.7)	6 (8.3)
便秘	4 (11.1)	6 (8.3)
CSF 蛋白増加	1 (2.8)	6 (8.3)
上咽頭炎	7 (19.4)	2 (2.8)
呼吸困難	5 (13.9)	4 (5.6)
下痢	5 (13.9)	1 (1.4)
筋力低下	4 (11.1)	4 (5.6)
頸部痛	4 (11.1)	4 (5.6)
処置後合併症	4 (11.1)	3 (4.2)
筋骨格系処置合併症	3 (8.3)	3 (4.2)
皮膚擦過傷	3 (8.3)	3 (4.2)
皮膚裂傷	3 (8.3)	0
浮動性めまい	3 (8.3)	4 (5.6)
うつ病	3 (8.3)	1 (1.4)
不安	3 (8.3)	4 (5.6)
不眠症	3 (8.3)	3 (4.2)

発現例数 (割合 (%))

死亡は、本剤群 1 例 (うつ血性心不全) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群 13.9% (5/36 例)、本剤群 18.1% (13/72 例) に認められ、その内訳は表 32 のとおりであった。死亡以外の投与中止に至った事象は本剤群 3 例 (脊髄炎、化学性髄膜炎及び肺塞栓症各 1 例) に認められ、脊髄炎及び化学性髄膜炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 32 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (ITT 集団)

プラセボ群	呼吸困難 2 例、肺塞栓症、無気肺、脱水各 1 例 (計 5 例)
本剤群	肺塞栓症 2 例、医療機器関連呼吸器合併症・誤嚥性肺炎・急性呼吸不全、肺塞栓症・誤嚥・誤嚥性肺炎、低体温・意識消失、糞塊・セルフケア障害、化学性髄膜炎*、腓骨骨折、腰髄神経根障害*、横断性脊髄炎*、呼吸不全、深部静脈血栓症、脊髄炎*各 1 例 (計 13 例)

* 治験薬との因果関係が否定されなかった事象

7.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1.1、5.3.5.2.1.2: 102 試験<2017 年 3 月~2022 年 1 月データカットオフ>)

101 試験パート A、パート B 又はパート C のいずれかの試験を完了した SOD1-ALS 患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、101 試験パート A 又はパート B を完了した被験者は、101 試験の治験薬最終投与日から 102 試験の初回投与日までにウォッシュアウト期間 (約 16 週間) を設定した上で、完了したパートで割り付けられていた投与群と同用量 (本剤 20 mg、40 mg、60 mg 又は 100 mg) を 2 週間間隔で 3 回、以

降 4 週間間隔で最大 90 回（最終登録被験者が 152 週後に到達するまで）投与することとされた³⁰⁾。101 試験パート C を完了した被験者は、ウォッシュアウト期間を経ずに盲検下で本剤投与期間に移行し、本剤 100 mg 又はプラセボを 2 週間間隔で 3 回、以降 4 週間間隔で最大 90 回髄腔内投与することとされた³¹⁾。

101 試験を完了した計 159 例（パート A 完了：19 例（うち 2 例はパート B にも登録）、パート B 完了：45 例、パート C 完了：97 例）の被験者のうち、139 例が 102 試験に組み入れられた。組み入れられた 139 例全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。

データカットオフ時点での中止例は 43 例であり、主な中止理由は死亡 17 例及び疾患進行 15 例等であった。

有効性について、有効性の評価項目である各測定時点までの ALSFRS-R 合計スコアの変化量は表 33 のとおりであった³²⁾。

表 33 102 試験のベースライン時点からの ALSFRS-R 合計スコアの変化量
(101 試験パート C から移行した集団)

	本剤群 (63 例)	プラセボ/投与開始遅延群 (32 例)
102 試験のベースライン値	34.1±7.71	30.9±9.23
ベースラインからの変化量		
12 週時点 ^{a)}	-1.2±0.39	-1.9±0.52
24 週時点 ^{a)}	-1.4±0.60	-2.3±0.82

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準偏差。101 試験パート C における治療を固定効果、ベースラインの罹病期間、ベースラインの罹病期間と ALSFRS-R 合計スコアを調整因子とした、ANCOVA モデルで算出。欠測値は MI により補完。

30) 治験実施計画書改訂前の維持投与回数は ■ 回と規定していたが、試験実施中に治験実施計画書を改訂し、負荷投与と維持投与に関する規定は以下のとおり変更した。

- ・治験実施計画書第 ■ 版への改訂により、約 2 週間間隔で本剤 20 mg（コホート 1）、40 mg（コホート 2）、60 mg（コホート 3）又は 100 mg（コホート 4）の負荷投与を 3 回受けた後、約 4 週間間隔で維持投与を ■ 回受けることとした。
- ・治験実施計画書第 ■ 版への改訂により、最初の 4 週間に約 2 週間間隔で本剤 100 mg の負荷投与を 3 回受けた後、約 4 週間間隔で維持投与を最大 ■ 回受けることとした。
- ・治験実施計画書第 ■ 版への改訂により、本剤の維持投与は約 4 週間間隔で最大 90 回受けることとした。

31) 盲検負荷投与期間では、101 試験パート C プラセボ群から移行した被験者は 2 週間間隔で本剤 100 mg を 3 回、101 試験パート C 本剤群から移行した被験者は本剤 100 mg を 2 回（Day 1 及び Day 29）、プラセボを 1 回（Day 15）投与することとされた。盲検負荷投与期間後は維持投与期間に移行した。

32) 以降、102 試験の有効性の結果において、101 試験パート C でプラセボ群に割り付けられ、102 試験で本剤の投与が開始された被験者をプラセボ/投与開始遅延群、101 試験パート C で本剤群に割り付けられ、102 試験で本剤の投与が継続された被験者を本剤群と記載する。

安全性について、有害事象は 96.4% (134/139 例) に認められ、主な事象は表 34 のとおりであった。

表 34 102 試験における主な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (139 例)
すべての有害事象	134 (96.4)
7%以上に認められた有害事象	
頭痛	73 (52.5)
処置による疼痛	62 (44.6)
転倒	56 (40.3)
背部痛	49 (35.3)
四肢痛	39 (28.1)
関節痛	35 (25.2)
CSF 蛋白増加	33 (23.7)
腰椎穿刺後症候群	29 (20.9)
疲労	27 (19.4)
悪心	25 (18.0)
挫傷	23 (16.5)
浮動性めまい	23 (16.5)
発熱	22 (15.8)
筋肉痛	22 (15.8)
CSF 白血球数増加	22 (15.8)
便秘	20 (14.4)
上咽頭炎	19 (13.7)
筋痙攣	19 (13.7)
筋力低下	15 (10.8)
呼吸不全	14 (10.1)
下痢	13 (9.4)
尿路感染	13 (9.4)
呼吸困難	13 (9.4)
嚥下障害	12 (8.6)
誤嚥性肺炎	12 (8.6)
流涎過多	11 (7.9)
COVID-19	11 (7.9)
髄液細胞増加症	11 (7.9)
疼痛	10 (7.2)

発現例数 (割合 (%))

死亡は、17 例 (呼吸不全 9 例、呼吸停止 2 例、呼吸不全・ALS、ALS、突然死、心停止、誤嚥性肺炎、安楽死各 1 例) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は 25.2% (35/139 例) に認められ、内訳は表 35 のとおりであった。死亡以外の投与中止に至った事象は 4 例 (誤嚥性肺炎・腭炎・胃炎・声帯麻痺、呼吸困難、神経サルコイドーシス、筋力低下・流涎過多各 1 例) に認められ、腭炎及び胃炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 35 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

誤嚥性肺炎 4 例、嚥下障害 3 例、転倒・神経サルコイドーシス・背部痛・ブドウ球菌検査陽性・筋力低下・頭痛・頭部損傷、呼吸窮迫・転倒・頭蓋骨骨折・嚥下障害・呼吸不全、胃炎*・誤嚥性肺炎・声帯麻痺・腭炎*、無菌性髄膜炎*・視神経乳頭浮腫*・背部痛*、細菌性肺炎・COVID-19・肺炎、誤嚥性肺炎・急性呼吸不全・心肺停止・気胸・敗血症、便秘・慢性呼吸不全・誤嚥性肺炎、ストーマ部疼痛・急性呼吸不全・誤嚥性肺炎、肺塞栓症・肺炎、シェードモナス性肺炎・COVID-19、嚥下障害・誤嚥性肺炎、肺塞栓症・心筋炎、足関節部骨折・転倒、頭蓋内圧上昇*・脊髄炎*、呼吸不全、呼吸不全・嚥下障害、頭蓋内圧上昇*、急性呼吸不全、穿孔性胃潰瘍、胆嚢炎、胃瘻造設術、レンサ球菌性菌血症、神経系障害*、呼吸困難、神経根障害*、片頭痛、胃穿孔、腎結石症、糞塊各 1 例 (計 35 例)

* 治験薬との因果関係が否定されなかった事象

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の有効性等の評価方針について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（101 試験パート C、102 試験）の実施に際し、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性要因の民族差及び 101 試験パート C 計画について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SOD1-ALS の疾患進行は変異の種類毎に異なり、また、SOD1-ALS の遺伝子変異には国内外差が認められることが知られている。本邦の ALS 患者で主に認められる SOD1 遺伝子変異は p.His47Arg、p.Leu127Ser、p.Ala5Val、p.Gly94Ser 及び p.Lys4Glu であり（Transl Neurodegener 2024; 13: 28）、平均罹病期間はそれぞれ約 17 年、約 7 年、約 1 年、約 8 年及び約 7 年で、疾患発症時の平均年齢は約 46～58 歳である（J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 99-105、Ann Neurol 1997; 41: 210-21）。一方、北米で主に認められる変異は p.Ala5Val、p.Glu101Gly、p.Ile114Thr、p.Gly94Ala 及び p.Gly86Arg であり、平均罹病期間はそれぞれ約 1 年、約 9 年、約 5 年、約 2 年及び約 2 年で、疾患発症時の平均年齢は約 43～57 歳である。欧州で主に認められる変異は p.Asp91Ala（ホモ接合体）、p.Asp91Ala（ヘテロ接合体）、p.Arg116Gly、p.Leu145Phe 及び p.Glu101Lys であり、平均罹病期間はそれぞれ約 11 年、約 10 年、約 2 年、約 11 年及び約 9 年で、疾患発症時の平均年齢は約 40～55 歳である（Transl Neurodegener 2024; 13: 28）。このように遺伝子変異の種類に地域間差は認められているものの、罹病期間、発症年齢等の SOD1-ALS の病態に明らかな差異は認められていない。また、SOD1-ALS の発症機序は完全には解明されていないが、異常機能獲得メカニズムを介した有害な SOD1 タンパク質の蓄積により生じると考えられている点は、SOD1 遺伝子の変異の種類によらず同様である。

SOD1-ALS の診断及び治療について、国内外ともに上位及び下位運動ニューロン機能障害の双方が認められること並びに進行性の経過であることを確認し、類似の疾患を除外した上で、SOD1 遺伝子検査により診断がなされている。また、SOD1-ALS の治療は、国内外ともに SOD1 遺伝子変異の有無によらず同様であり、国内外で一部の ALS 治療薬の承認及び推奨状況は異なるものの、これらの治療効果は限定的であり、本剤の有効性評価に影響を及ぼすほどの国内外差ではないと考えられた。

本剤は SOD1 遺伝子の 3'-非翻訳領域内に結合するが、本剤の結合部位に認められる一塩基多型のアレル頻度は日本人及び非日本人に関わらず 5000 例に 1 例未満と極めて稀であり（Nature 2024; 625: 92-100、Nucleic Acids Research 2024; 52: D622-32）、本剤の結合に影響するような標的配列の民族間差は認められていない。

また、101 試験パート C 及び 102 試験における CSF 中及び血漿中の本薬の薬物動態について、日本人集団での各測定試料中の本薬曝露量はいずれも外国人集団の範囲内であったことから、本剤の薬物動態に国内外で大きな差異はないと考える。

以上より、本剤の有効性及び安全性を評価する上で、内因性及び外因性の民族的要因は大きな影響を及ぼさないと考え、検証的試験である 101 試験パート C は、本邦を含めた国際共同試験として実施することとし、当該パート C の成績を中心に日本人の有効性及び安全性を評価することとした。

また、101 試験パート C の試験計画について、SOD1-ALS の疾患進行速度は多様であることを考慮して、疾患不均一性を制御するために遺伝子変異及び無作為化前の ALSFRS-R 合計スコア変化量の傾きに基づいた予後的エンリッチメント基準を設定し、疾患が急速に進行する可能性が高い被験者を mITT 集

団として、有効性の主要解析対象集団と設定した。主要評価項目は、ALS 患者を対象とした多くの臨床試験において評価指標として用いられ、QOL や生存期間とも相関すると報告されている ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量を設定することとした (Neurodegener Dis 2013; 12: 81-90、Amyotroph Lateral Scler 2010; 11: 116-21)。また、101 試験パート C の主要評価項目の評価時期 (投与 28 週時) については、arimoclomol の SOD1-ALS に対する有効性を評価した無作為化比較試験 (Neurology 2018; 90: e565-74) においてプラセボ群のすべての患者で 6 カ月以内に ALSFRS-R 合計スコアの低下が認められたことを踏まえて設定し、症例数 (主要解析対象集団 60 例) は 101 試験パート B と arimoclomol の無作為化比較試験成績のデータセットから ALSFRS-R 合計スコアの推移を推定した上で決定した²⁵⁾。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性及び安全性の評価に当たり、内因性及び外因性の民族的要因の差異が評価に大きく影響を及ぼさないとの申請者の説明について一定の理解は可能である。これらの説明等を踏まえ、101 試験パート C 及び 102 試験に本邦からも参加し、本剤の有効性及び安全性を評価する開発方針を選択したこと特に問題はない。

一方で、7.R.2 項等に記載のとおり、検証的試験である 101 試験パート C において、主要評価項目である投与 28 週時の ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかった。したがって、本来であれば 101 試験パート C の結果を踏まえて追加の臨床試験等の実施を検討する必要があると考えるものの、SOD1-ALS は極めて希少で重篤な疾患であり、本剤は米国及び欧州において既に承認され、ALS に関する欧州神経学会のガイドライン (Eur J Neurol 2024; 00: e16264) では SOD1 遺伝子変異を有する進行性の ALS 患者に対する本剤の使用が推奨されている状況等も踏まえると、SOD1-ALS 患者を対象とした国内外での新たな検証的試験の実施可能性は極めて低い。加えて、SOD1-ALS に対する治療選択肢は限られている。

以上の状況を総合的に鑑み、機構は、101 試験パート C 及び 102 試験等の試験成績から日本人の有効性及び安全性を評価する方針とした。本剤の有効性及び安全性については、次項以降で検討する。

7.R.2 本剤の有効性について

7.R.2.1 バイオマーカーに基づく有効性評価について

申請者は、101 試験パート C において、共変量としてベースライン時の血漿中ニューロフィラメント軽鎖 (NfL) 濃度を用いた ALSFRS-R 合計スコアの感度分析を実施することとした経緯について、以下のように説明している。

NfL は、神経細胞に特異的に発現する中間系フィラメントであるニューロフィラメントの構成因子である。軸索の損傷や変性が生じると、ニューロフィラメントは間質液中、次いで CSF 及び全身血中に移行することが報告されており、軸索損傷を特徴とする神経疾患では CSF 又は血中の NfL 濃度の増加が報告されている (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90: 870-81、Nat Rev Neurol 2018; 14: 577-89)。101 試験パート C の計画時点では、疾患不均一性を制御するための手法としての有用性が十分に認識されていなかったが、ALS 発症前に NfL 濃度の上昇が認められること (Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2019; 20: 303-9、Ann Clin Transl Neurol 2019; 6: 1971-9)、急速な疾患進行と関連する SOD1 遺伝子変異を有する被験者及び明らかな臨床症状が認められた一部の被験者で血清中及び CSF 中 NfL 濃度の上昇が認められたこと (Ann Neurol 2018; 84: 130-9) が報告され、NfL が ALS の疾患進行と関連するバ

バイオマーカーである可能性を示唆する知見が蓄積されてきた。これらの知見を踏まえ、ベースライン時の血漿中NfL濃度を連続共変量として調整することで、SOD1-ALSに対する本剤の治療効果をより精度よく推定できると考え、101試験パートCの最終データベースロック前に、統計解析計画の一部として、mITT集団及びnon-mITT集団を対象に、共分散分析（ANCOVA）モデルの共変量としてベースライン時の血漿中NfL濃度を用いたALSFRS-R合計スコアの感度分析を実施することとした。

機構は、血漿中 NfL 濃度を含めた各種バイオマーカーと臨床評価指標との関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SOD1-ALS 患者の CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度は経時的に概ね安定しており、疾患進行との相関は認められていないと報告されている（JAMA Neurol 2013;70: 201-7）。101 試験パート C の ITT 集団における CSF 中 SOD1 タンパク質濃度の変化量と ALSFRS-R 合計スコアの変化量の散布図は図 1 のとおりであり、CSF 中 SOD1 タンパク質濃度の減少と疾患進行の指標との間に明確な相関は認められなかった。

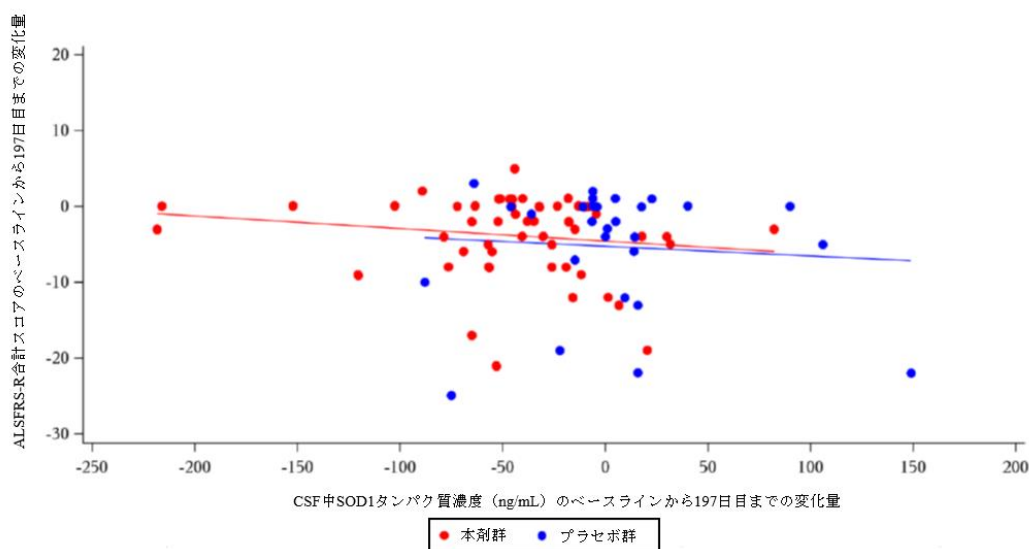


図1 28週時におけるCSF中SOD1タンパク質濃度の変化量とALSFRS-R合計スコアの変化量の関係
(101試験パートC、ITT集団)

近年、複数の研究で血漿中 NfL 濃度と疾患進行速度（ALSFRS-R 合計スコアの悪化速度として測定）が相関することが報告されている（JNeurol 2020; 267 : 1699-708、Neurology 2020; 95: e59-69 等）。101 試験パート C における血漿中 NfL 濃度の変化量は表 36 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して、血漿中 NfL 濃度の低下傾向が認められた。

表 36 投与 28 週における血漿中 NfL 濃度のベースラインからの変化量 (101 試験パート C)

	mITT		non-mITT		ITT	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	21	39	15	33	36	72
ベースライン値 ^{a)}	127.3±94.4	146.2±82.6	37±29.5	47.6±41.8	89.7±86.5	100.4±82.8
28 週後のベースラインからの変化量 ^{b)}	1.20 [0.94, 1.52]	0.40 [0.33, 0.48]	0.95 [0.81, 1.12]	0.50 [0.44, 0.56]	1.12 [0.94, 1.32]	0.45 [0.39, 0.52]

単位: pg/mL

a) 平均値±標準偏差、b) 幾何平均比 [95%信頼区間]、欠測値は多重代入法で補完。

101 試験パート C における血漿中 NfL 濃度の変化量と ALSFRS-R 合計スコアの変化量の散布図は図 2 のとおりであり、血漿中 NfL 濃度の変化量と ALSFRS-R 合計スコアの変化量は、スピアマンの相関係数では本剤群 0.44、プラセボ群 -0.40 であり、全体の相関係数は 0.07 であった。また、血漿中 NfL 濃度のベースラインからの変化量と、CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインからの変化量は、スピアマンの相関係数では本剤群 -0.02、プラセボ群 0.06 であり、相関は認められなかった。

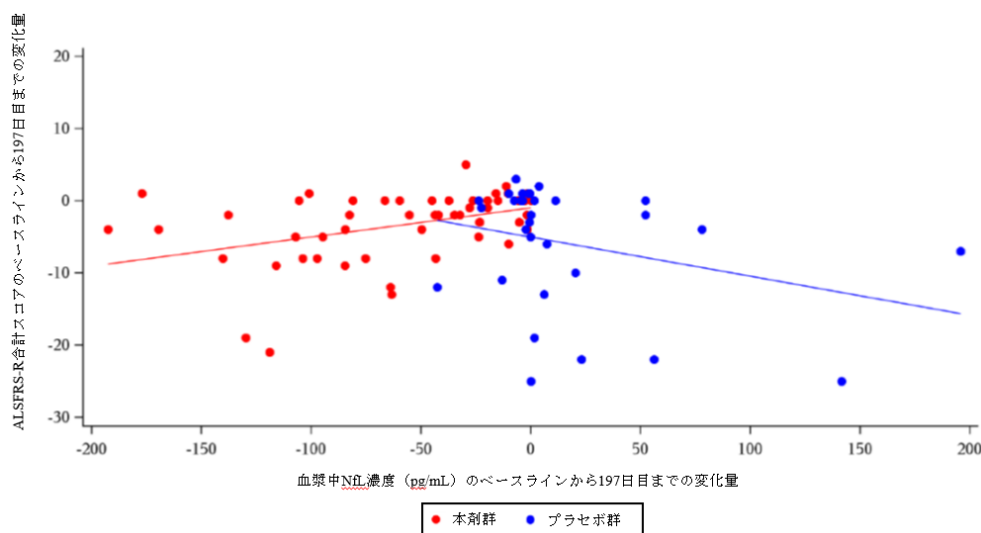


図 2 28 週時における血漿中 NfL 濃度の変化量と ALSFRS-R 合計スコアの変化量の関係 (101 試験パート C、ITT 集団)

機構は、以下のように考える。

101 試験パート C で認められた CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の変化 (6.2.2.2 参照) について、本薬の作用機序から想定される作用がヒトにおいて確認されたと解釈できる。ただし、申請者が説明するように、101 試験パート C の結果からは CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の変化量と ALSFRS-R 合計スコアの変化量との間で相関は認められなかった。また、血漿中 NfL 濃度についても、本剤投与によりベースラインと比較して血漿中 NfL 濃度の低下傾向は示されているものの、全体集団における血漿中 NfL 濃度と ALSFRS-R 合計スコアの変化量との相関は明確とは言えない。したがって、今回得られた本剤投与時の血漿中 NfL 濃度の低下及び CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の低下をもって、本剤の臨床上的治療効果を結論付けることは困難と考える。

また、試験開始後に統計解析計画を変更し、ANCOVA モデルの共変量としてベースライン時の血漿中 NfL 濃度を用いた調整を実施したことについて (7.R.2.2 参照)、試験計画時点で SOD1-ALS の自然経過と血漿中 NfL の関連性について十分な知見が蓄積されていなかったとする申請者の説明は理解できるものの、現時点において血漿中 NfL 濃度は ALS の予後因子として確立されたものとは言えず、ALSFRS-R

合計スコアとの相関性も明確ではないこと、また当該解析は感度分析であることから、ベースライン時の血漿中 NfL を連続共変量として調整した解析結果はあくまで探索的に実施された解析結果であると位置付けることが妥当である。したがって、当該解析結果を中心に本剤の有効性を議論することは適切ではなく、本剤の有効性は、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度を用いた調整を行っていない解析結果に基づき検討する方針とした。以降で示す試験成績については、特に記載のない限り、共変量としてベースライン時の血漿中 NfL 濃度を用いた調整を行っていない結果を示す。

7.R.2.2 国際共同第Ⅲ相試験における本剤の有効性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（101 試験パート C 及び 102 試験）における本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

101 試験パート C の主要解析対象集団である mITT 集団における、主要評価項目である投与 28 週時の ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量の結果は表 28 のとおりであり、点推定値の比較において、プラセボ群と比較して本剤群でスコアの低下が小さい傾向は認められたものの、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった。その理由としては、以下が考えられた。

101 試験パート C 開始時には、101 試験パート B（N Engl J Med 2020; 383: 109-19）及び arimoclomol の SOD1-ALS に対する有効性を評価した無作為化比較試験（Neurology 2018; 90: e565-74）の成績を基に、主要評価項目である投与 28 週時の ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群及び本剤群でそれぞれ -24.7 及び -4.8 と想定し目標症例数を設定した。しかし、実際のパート C における投与 28 週時の ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ -8.1 及び -7.0 であり、101 試験パート C に組み入れられた被験者の疾患進行は、試験開始前の想定よりも緩徐であった。事前の想定と異なった理由としては、101 試験パート C では疾患進行の不均一性を制御するために無作為化前の ALSFRS-R 合計スコアの低下の傾きに関する予後的エンリッチメント基準³³⁾を採用したものの、ALSFRS-R 合計スコアの変化は非線形であり無作為化前の ALSFRS-R 合計スコアの傾きを疾患進行のマーカーとして活用することには限界があったことが考えられた。また、SOD1-ALS の疾患進行は同一変異であっても個人差が大きく、SOD1-ALS 患者における限られた臨床試験成績に基づき神経学的予後を予測することが困難であった。さらに、ALSFRS-R 合計スコアの 101 試験パート C スクリーニング時点から 15 日時点までの低下の速度はプラセボ群と比較して本剤群で大きく、神経変性のマーカーと推測されるベースライン時の血漿中 NfL 濃度は本剤群でプラセボ群よりも高い傾向であったことを踏まえると、プラセボ群よりも本剤群にベースライン時の疾患進行が急速であった被験者が多く組み入れられた可能性もある。

なお、101 試験パート C ではプラセボ群と比較して本剤群で投与 28 週時の ALSFRS-R 合計スコアの低下が小さい傾向が認められ、群間差の点推定値は 1.2 であった（表 28 参照）。ALSFRS-R 合計スコアの臨床重要最小限の差異の閾値は確立されていないが、ALSFRS-R 合計スコアのわずかな低下でも機能的能力が著しく阻害される可能性があることも知られており、ALSFRS-R 合計スコアが 1 ポイント低下すると死亡又は気管切開のリスクが 7% 上昇することが報告されていることを踏まえると

33) dexamipexole の ALS に対する有効性を検証した EMPOWER 試験成績において、無作為化前の ALSFRS-R 低下の傾きが 0.9 ポイント/月であった被験者は投与後 6、9 及び 12 カ月時点の低下の傾きの平均が 0.9 ポイント/月以上を維持したことを踏まえて（Lancet Neurol 2013; 12: 1059-67）、101 試験パート C の予後的エンリッチメント基準に採用した。

(Neurology 2005; 64; 38-43)、パート C で得られた ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量の群間差には一定の臨床的意義がある可能性はある。

また、101 試験パート C 及び 102 試験における、主要評価項目以外の結果は以下のとおりであった。

101 試験パート C における、投与 28 週時までの SVC%予測値、HHD メガスコア³⁴⁾及び ALSAQ-5³⁵⁾の結果は表 37 のとおりであり、本剤群でプラセボ群を上回る有効性が示唆された。パート C (mITT 集団) におけるイベント (死亡又は永続的換気) 発現までの期間については、イベント発現が非常に限られていたため (死亡: 本剤群 1 例 (うっ血性心不全) 及びプラセボ群 0 例、永続的換気: 本剤群 3 例、プラセボ群 2 例)、イベント発現までの期間の中央値は推定不能であった。なお non-mITT 集団ではイベント発現は認められなかった。

表 37 101 試験パート C における投与 28 週時の各有効性評価項目のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

評価項目	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
SVC%予測値	-13.0±3.36 (25)	-6.5±2.61 (52)	3.0 [-0.8, 13.7]
HHD メガスコア	-0.25±0.064 (27)	-0.20±0.050 (58)	0.04 [-0.097, 0.181]
ALSAQ-5	11.0±3.15 (31)	6.7±2.45 (61)	-4.3 [-11.15, 2.46]

a) 治療を固定効果とし、それぞれの指標のベースライン値、リルゾール又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。欠測は多重代入法で補完。

b) ANCOVA モデルの変化量における群間差。最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]

本剤長期投与時の有効性について、101 試験パート C に参加した被験者の 101 試験及び 102 試験における ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量の ITT 集団の結果は表 38 及び図 3、mITT 集団及び non-mITT 集団の結果は表 39 のとおりであった。いずれの評価時点及び解析対象集団においても、本剤群ではプラセボ/投与開始遅延群と比較して、ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量 (点推定値) は小さい傾向にあった。

34) 上肢及び下肢の 16 の筋群 (左右の肩の屈曲、肘屈曲、手首の伸展、示指の外転、母指の外転、小指の外転、膝の伸展、足首の背屈) の Z スコア平均値を求めて算出。

35) ALSAQ-5 は、疾患特異的な健康状態について患者本人が回答する質問票で、ALS や他の運動ニューロン疾患患者に対する使用を目的としている。ALSAQ-5 では、5 つの質問を使って身体的可動性、ADL 及び自立性、飲食、コミュニケーション、及び情緒機能の評価する (Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44: 560-6)。各質問に 0 (「なし」) ～4 (「いつも」又は「まったくできない」) で回答し、スコアが低いほど健康状態が良好であることを示す。合計スコアの測定値を 5 倍し、最大合計点数を 100 点に換算して解析した。

表 38 ALSFRS-R 合計スコアのベースライン値とベースライン時点からの変化量 (101 試験パート C、ITT 集団)
(101 試験、102 試験併合解析データ^{a)}、2023 年 2 月データカットオフ)

	プラセボ/投与開始遅延群	本剤群	群間差 ^{d)}
ベースライン値 ^{b)}	37.3±5.81 (36)	36.9±5.91 (72)	—
ベースラインからの変化量 ^{c)}			
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]

- a) 101 試験終了から 102 試験のベースラインとの間に間隔が生じた被験者においては、フォローアップがない期間は評価時期から除外している。
b) 平均値±標準偏差 (評価例数)。101 試験パート C 1 日目の治験薬を投与する前の値。
c) 最小二乗平均値±標準誤差 (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、リルゾール又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。欠測は多重代入法で補完。
d) ANCOVA モデルの変化量における群間差。最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]

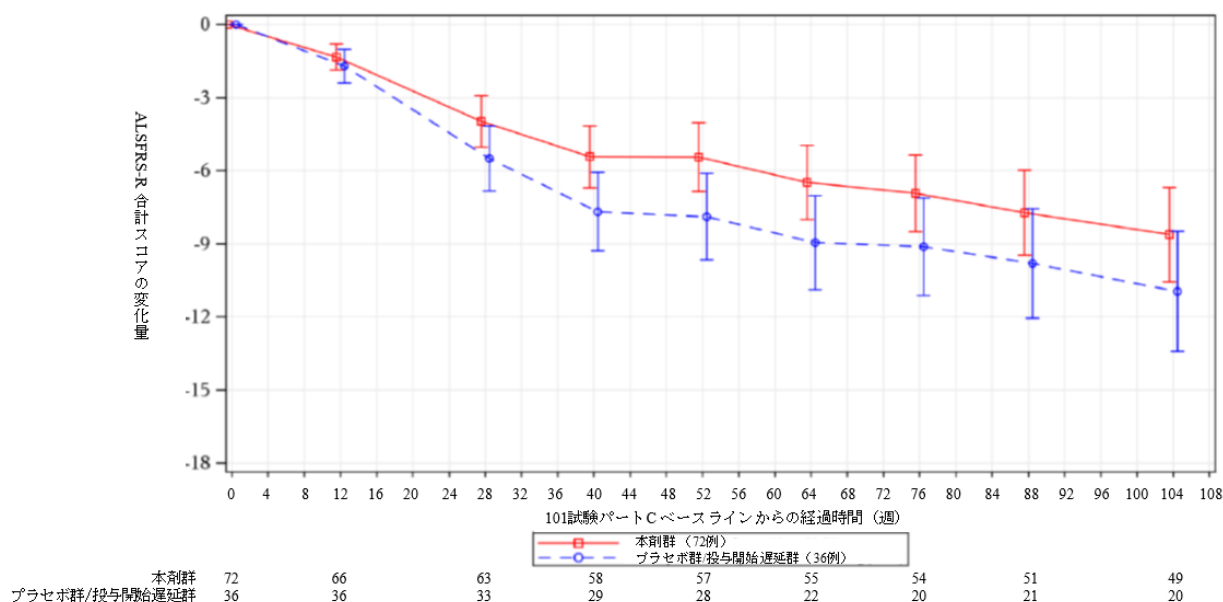


図 3 ALSFRS-R 合計スコアのベースライン時点からの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) (ITT 集団)
(101 試験、102 試験併合解析データ、2023 年 2 月データカットオフ)

表 39 ALSFRS-R 合計スコアのベースライン値とベースライン時点からの変化量
(101 試験パート C、mITT 集団及び non-mITT 集団)
(101 試験、102 試験併合解析データ^{a)}、2023 年 2 月データカットオフ)

	mITT 集団			non-mITT 集団		
	プラセボ/投与開始遅延群	本剤群	群間差 ^{d)}	プラセボ/投与開始遅延群	本剤群	群間差 ^{d)}
ベースライン値 ^{b)}	35.4±5.66 (21)	36.0±6.40 (39)	—	39.9±5.09 (15)	38.1±5.13 (33)	—
ベースラインからの変化量 ^{c)}						
12 週時点	-2.9±0.94 (21)	-2.6±0.77 (35)	0.3 [-2.0, 2.6]	-0.5±0.65 (15)	-0.3±0.48 (31)	0.2 [-1.3, 1.7]
28 週時点	-8.1±1.80 (19)	-6.6±1.44 (33)	1.5 [-2.9, 5.9]	-2.5±1.20 (14)	-1.3±0.88 (30)	1.2 [-1.6, 3.9]
40 週時点	-10.5±2.14 (17)	-8.5±1.81 (29)	2.0 [-3.3, 7.2]	-4.0±1.47 (12)	-1.5±1.04 (29)	2.5 [-0.8, 5.8]
52 週時点	-11.7±2.37 (15)	-8.9±2.01 (27)	2.8 [-3.0, 8.5]	-3.6±1.59 (13)	-1.3±1.15 (30)	2.3 [-1.3, 5.9]
64 週時点	-12.0±2.63 (11)	-9.7±2.08 (26)	2.3 [-3.7, 8.4]	-4.0±1.81 (11)	-2.0±1.29 (29)	2.0 [-2.1, 6.1]
76 週時点	-12.0±2.92 (10)	-10.6±2.21 (24)	1.3 [-5.4, 8.1]	-4.5±1.76 (10)	-2.0±1.24 (30)	2.5 [-1.5, 6.4]
88 週時点	-13.6±3.19 (11)	-11.8±2.65 (22)	1.9 [-5.7, 9.4]	-4.5±1.89 (10)	-2.6±1.31 (29)	1.9 [-2.3, 6.2]
104 週時点	-14.4±3.35 (10)	-12.9±2.81 (19)	1.5 [-6.5, 9.6]	-5.7±2.27 (10)	-2.9±1.55 (30)	2.8 [-2.3, 7.9]

- a) 101 試験終了から 102 試験のベースラインとの間に間隔が生じた被験者においては、フォローアップがない期間は評価時期から除外している。
- b) 平均値±標準偏差（評価例数）。101 試験パート C 1 日目の治験薬を投与する前の値。
- c) 最小二乗平均値±標準誤差（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、リルゾール又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。欠測は多重代入法で補完。
- d) ANCOVA モデルの変化量における群間差。最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]

また、2023 年 2 月データカット時点で、101 試験パート C の ITT 集団に対する追跡期間（中央値 [範囲]）は 3.4 [2.2, 3.9] 年であり、101 試験パート C 及び 102 試験併合データの当該被験者におけるイベント（死亡又は永久人工呼吸器装着）の発現状況は表 40、図 4 及び図 5 のとおりであった。死亡、死亡又は永久人工呼吸器装着に至る被験者割合は、プラセボ/投与開始遅延群よりも本剤群で低い傾向が示唆された。死亡又は永久人工呼吸器装着までの期間の中央値及び死亡までの期間の中央値は、イベント発現数が限られていたため推定不能であった。

被験者の生存期間を SOD1-ALS 患者で報告されている自然歴（罹病期間中央値：2.3 年（Nat Commun 2022; 13: 6901））と比較するために、組み入れられた患者の ALS 発症時期を調査した上で、ALS 発症から死亡又は打ち切り（試験中止時又はデータカット時 [2023 年 2 月]）までの期間を算出した。2023 年 2 月データカット時点で、SOD1-ALS 発症から死亡又は打ち切りまでの期間の中央値は、プラセボ/投与開始遅延群で 3.3 年（範囲：0.7～12.2 年）、本剤群で 3.9 年（範囲：0.7～15.7 年）であり、本剤を投与された被験者における死亡又は打ち切りまでの期間は、自然歴として報告されている罹病期間を上回っていた。

表 40 イベント（死亡又は永久人工呼吸器装着）の発現状況（101 試験パート C、ITT 集団）
(101 試験、102 試験併合解析データ、2023 年 2 月データカットオフ)

	プラセボ/投与開始遅延群 (36 例)	本剤群 (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場合は、最終生存確認日をもって打ち切りとした。

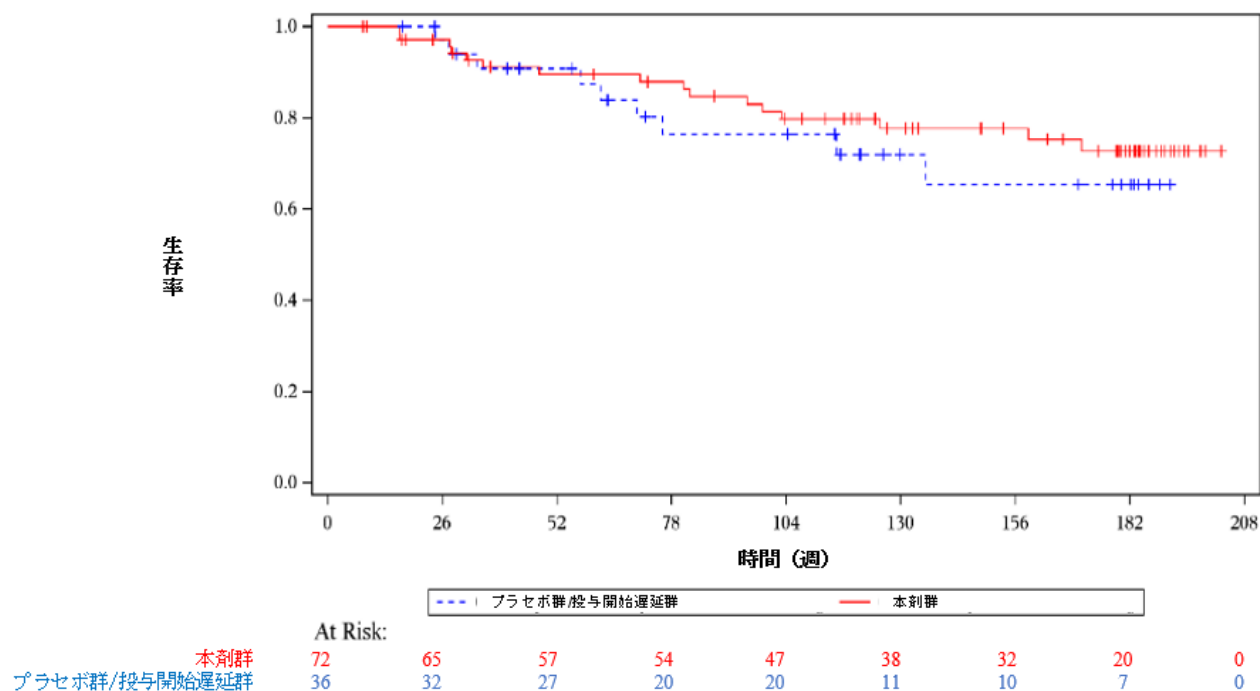


図4 死亡又は永久人工呼吸装着をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (101 試験パート C、ITT 集団)
(101 試験、102 試験併合解析データ、2023 年 2 月データカットオフ)

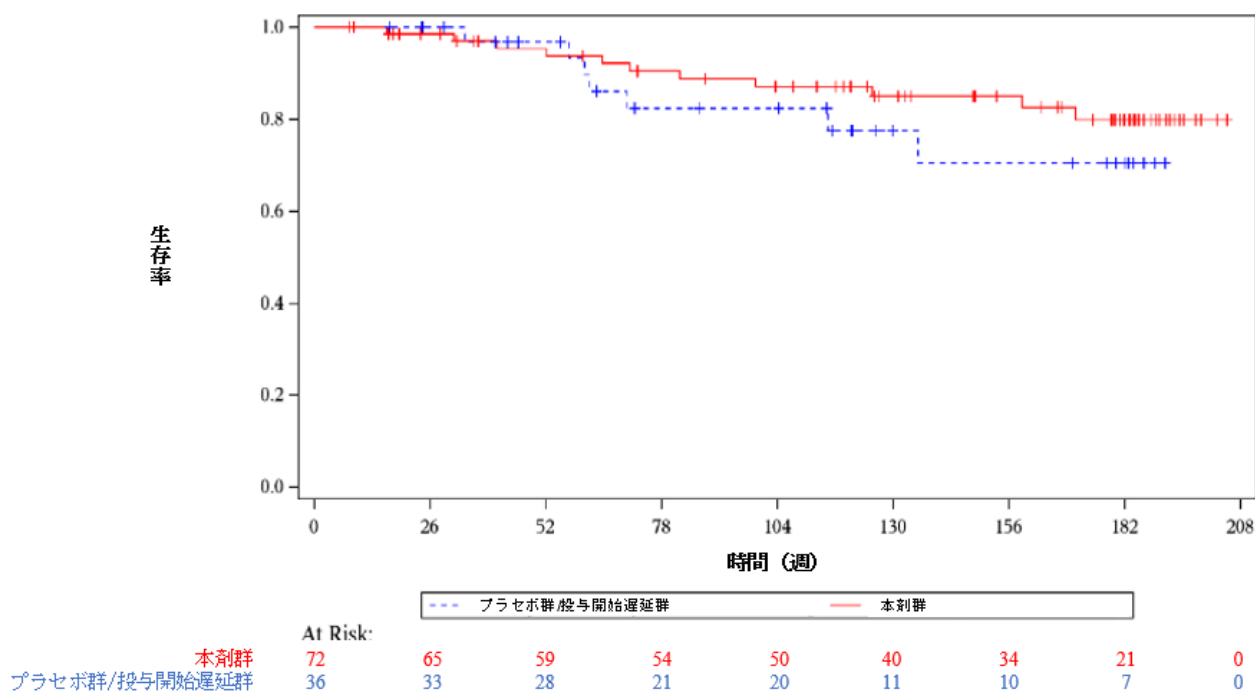


図5 死亡をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (101 試験パート C、ITT 集団)
(101 試験、102 試験併合解析データ、2023 年 2 月データカットオフ)

101 試験パート C に参加した被験者の 101 試験及び 102 試験における SVC%予測値のベースラインからの変化量は表 41 のとおりであり、プラセボ/投与開始遅延群と比較して、本剤群で投与期間を通して SVC%予測値のベースラインからの低下量が小さい傾向にあった。SVC%予測値の減少の速度が 1.5%/月

減少すると 6 カ月後のいずれかの時点での最初の呼吸不全又は死亡、最初の気管切開又は死亡、及び死亡のリスクは各 22%、23%及び 23%低下するとの報告を踏まえると（JAMA Neurol 2018; 75: 58-64）、プラセボ/投与開始遅延群に比して本剤群で SVC%予測値の低下量がより小さかったことは臨床的に意味のある結果であると考えられた。

表 41 SVC%予測値のベースライン値とベースライン時点からの変化量（101 試験パート C、ITT 集団）
（101 試験、102 試験併合解析データ^{a)}、2023 年 2 月データカットオフ）

	プラセボ/投与開始遅延群	本剤群	群間差 ^{d)}
ベースライン値 ^{b)}	85.1±16.5 (36)	82.1±16.6 (72)	—
ベースラインからの変化量 ^{c)}			
12 週時点	-6.2±1.94 (34)	-3.1±1.52 (59)	3.0 [-1.2, 7.2]
28 週時点	-13.0±3.36 (25)	-6.5±2.61 (52)	6.5 [-0.8, 13.7]
40 週時点	-17.7±3.96 (20)	-9.0±3.10 (39)	8.7 [0.2, 17.2]
52 週時点	-15.2±4.01 (20)	-9.7±3.15 (38)	5.6 [-3.0, 14.1]
64 週時点	-17.8±4.42 (17)	-11.0±3.47 (41)	6.8 [-2.7, 16.3]
76 週時点	-16.9±4.76 (17)	-11.8±3.74 (39)	2.2 [-5.0, 15.3]
88 週時点	-17.6±5.68 (15)	-12.6±4.39 (40)	4.9 [-7.1, 16.9]
104 週時点	-19.5±6.03 (10)	-12.2±4.34 (31)	7.3 [-4.3, 18.9]

- a) 101 試験終了から 102 試験のベースラインとの間に間隔が生じた被験者においては、フォローアップがない期間は評価時期から除外している。
b) 平均値±標準偏差（評価例数）。101 試験パート C 1 日目の治験薬を投与する前の値。
c) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）。治療を固定効果とし、ベースラインの SVC%予測値、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。欠測は多重代入法で補完。
d) ANCOVA モデルの変化量における群間差。最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]

101 試験パート C に参加した被験者の 101 試験及び 102 試験における HHD メガスコア³⁴⁾のベースラインからの変化量は表 42 のとおりであり、プラセボ/投与開始遅延群と比較して本剤群において、投与期間を通じて概ねスコアの低下を抑制する傾向が示唆された。

表 42 HHD メガスコアのベースライン値とベースライン時点からの変化量（z スコア）（101 試験パート C、ITT 集団）
（101 試験、102 試験併合解析データ^{a)}、2023 年 2 月データカットオフ）

	プラセボ/投与開始遅延群	本剤群	群間差 ^{d)}
ベースライン値 ^{b)}	0.04±0.571 (36)	-0.02±0.802 (72)	—
ベースラインからの変化量 ^{c)}			
12 週時点	-0.13±0.053 (35)	-0.10±0.042 (64)	0.02 [-0.091, 0.135]
28 週時点	-0.25±0.064 (27)	-0.20±0.050 (58)	0.04 [-0.097, 0.181]
40 週時点	-0.37±0.086 (24)	-0.17±0.067 (47)	0.20 [0.013, 0.389]
52 週時点	-0.37±0.098 (25)	-0.14±0.080 (42)	0.23 [0.005, 0.447]
64 週時点	-0.32±0.099 (19)	-0.17±0.076 (50)	0.15 [-0.060, 0.369]
76 週時点	-0.31±0.119 (17)	-0.23±0.087 (45)	0.08 [-0.166, 0.331]
88 週時点	-0.36±0.127 (19)	-0.29±0.093 (46)	0.07 [-0.190, 0.339]
104 週時点	-0.43±0.149 (10)	-0.32±0.100 (32)	0.11 [-0.206, 0.418]

- a) 101 試験終了から 102 試験のベースラインとの間に間隔が生じた被験者においては、フォローアップがない期間は評価時期から除外している。
b) 平均値±標準偏差（評価例数）。101 試験パート C 1 日目の治験薬を投与する前の値。
c) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）。治療を固定効果とし、ベースラインの HHD メガスコア、リルゾール又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。欠測は多重代入法で補完。
d) ANCOVA モデルの変化量における群間差。最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]

101 試験パート C に参加した被験者の 101 試験及び 102 試験における ALSAQ-5 スコア³⁵⁾のベースラインからの変化量は表 43 のとおりであり、プラセボ/投与開始遅延群と比較して本剤群において、投与期間を通じて良好な結果が示唆された。

表 43 ALSAQ-5 のベースライン値とベースライン時点からの変化量 (101 試験パート C、ITT 集団)
(101 試験、102 試験併合解析データ^{a)}、2023 年 2 月データカットオフ)

	プラセボ/投与開始遅延群	本剤群	群間差 ^{d)}
ベースライン値 ^{b)}	24.17±15.74 (36)	27.92±15.38 (72)	–
ベースラインからの変化量 ^{c)}			
12 週時点	5.5±2.09 (36)	2.0±1.65 (66)	-3.5 [-8.00, 0.97]
28 週時点	11.0±3.15 (31)	6.7±2.45 (61)	-4.3 [-11.15, 2.46]
40 週時点	13.7±3.77 (28)	7.7±3.00 (50)	-6.0 [-14.13, 2.18]
52 週時点	16.3±3.90 (26)	8.4±3.14 (49)	-7.8 [-16.29, -0.62]
64 週時点	14.1±3.97 (23)	9.0±3.15 (48)	-5.1 [-13.66, 3.40]
76 週時点	19.9±4.82 (20)	12.6±3.92 (46)	-7.3 [-17.75, 3.23]
88 週時点	18.5±5.08 (19)	14.4±4.10 (44)	-4.1 [-15.16, 7.01]
100 週時点 ^{e)}	17.7±5.15 (16)	14.5±4.17 (43)	-3.2 [-14.33, 7.97]

- a) 101 試験終了から 102 試験のベースラインとの間に間隔が生じた被験者においては、フォローアップがない期間は評価時期から除外している。
b) 平均値±標準偏差 (評価例数)。101 試験パート C 1 日目の治験薬を投与する前の値。
c) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)。治療を固定効果とし、ベースラインの ALSAQ-5 の総スコア、リルゾール又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。欠測は多重代入法で補完。
d) ANCOVA モデルの変化量における群間差。最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]
e) ALSAQ-5 については、104 週時点は未評価のため、100 週時点の値を記載している。

以上、主要評価項目の結果については群間で統計的な有意差は示されなかったものの、得られた結果の群間差に加え、主要評価項目以外の各評価項目の成績も踏まえると、本剤の SOD1-ALS に対する有効性は期待できると考える。

なお、血漿中 NfL 濃度を共変量に含めた場合の ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量の ITT 集団の結果は表 44 のとおりであり、当初の解析計画に基づいた ALSFRS-R 合計スコアと同様に、各時点においてプラセボ/投与開始遅延群と比較して、本剤群でより ALSFRS-R 合計スコアの低下が小さい傾向が示唆された。

表 44 ALSFRS-R 合計スコアのベースライン値と
ベースラインの血漿中 NfL を共変量に含めたときのベースライン時点からの変化量 (101 試験パート C、ITT 集団)
(101 試験、102 試験併合解析データ^{a)}、2023 年 2 月データカットオフ)

	プラセボ/投与開始遅延群	本剤群	群間差 ^{d)}
ベースライン値 ^{b)}	37.3±5.81 (36)	36.9±5.91 (72)	–
ベースラインからの変化量 ^{c)}			
12 週時点	-1.9±0.64 (36)	-1.4±0.51 (66)	0.5 [-0.8, 1.9]
28 週時点	-6.3±1.13 (33)	-4.2±0.89 (63)	2.1 [-0.3, 4.5]
40 週時点	-8.8±1.4 (29)	-5.7±1.1 (58)	3.0 [0.1, 6.0]
52 週時点	-9.6±1.5 (28)	-6.0±1.3 (57)	3.6 [0.4, 6.7]
64 週時点	-10.7±1.6 (22)	-7.1±1.3 (55)	3.6 [0.2, 7.0]
76 週時点	-11.0±1.8 (20)	-7.6±1.4 (54)	3.4 [-0.3, 7.1]
88 週時点	-11.9±1.9 (21)	-8.5±1.5 (51)	3.3 [-0.7, 7.4]
104 週時点	-13.2±2.2 (20)	-9.5±1.7 (49)	3.7 [-0.7, 8.2]

- a) 101 試験終了から 102 試験のベースラインとの間に間隔が生じた被験者においては、フォローアップがない期間は評価時期から除外している。
b) 平均値±標準偏差 (評価例数)。101 試験パート C 1 日目の治験薬を投与する前の値。
c) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)。ANCOVA モデルには治療を固定効果とし、ベースラインの血漿中 NfL 値、ベースラインの ALSFRS-R 合計スコア、リルゾール又はエダラボンの治療を共変量として調整をした。欠測は多重代入法で補完。
d) ANCOVA モデルの変化量における群間差。最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]

機構は、以下のように考える。

検証的試験である 101 試験パート C において、主要評価項目である投与 28 週時の ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤の優越性は検証されていない。しかしながら、点推定値に基づく検討ではあるものの、ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量

について本剤群でプラセボ群を上回る有効性の傾向が示されており、101 試験パート C 及び 102 試験の併合解析において、いずれの評価時点及び解析対象集団においても本剤群ではプラセボ/投与開始遅延群と比較して、ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量（点推定値）が小さい傾向にあった。加えて、101 試験パート C におけるイベント（死亡又は永久人工呼吸器装着）の発現例数が非常に限られていたため評価に限界はあるが、101 試験パート C 及び 102 試験の併合解析におけるイベントの発現割合は、プラセボ/投与開始遅延群よりも本剤群で低い傾向が示された。その他、SVC%予測値等の各評価項目についても、本剤の有効性を否定するような結果は得られていない。

SOD1-ALS は臨床経過が多様であり、変異型や無作為化前の臨床症状の経過から臨床試験における症状の推移を予測することが容易ではなかったとする申請者の説明について一定の理解は可能であり、101 試験パート C 及び 102 試験から得られた有効性の各結果等を総合的に考慮すると、SOD1-ALS に対する本剤投与時の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.3 日本人における有効性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（101 試験パート C 及び 102 試験）に組み入れられた日本人 SOD1-ALS 患者に対する本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

101 試験パート C で無作為化された日本人被験者は 7 例（プラセボ群：4 例、本剤群：3 例）であり、mITT 集団に 1 例（プラセボ群）及び non-mITT 集団に 6 例（プラセボ群：3 例、本剤群：3 例）が含まれた。日本人被験者で認められた SOD1 遺伝子変異は p.His47Arg、p.Leu127Ser 及び p.Gly94Ser の 3 つの変異で、各変異の平均罹病期間はそれぞれ約 17 年、約 7 年及び約 8 年であり（Transl Neurodegener 2024; 13: 28）、いずれも緩徐進行型の変異と考えられた。

101 試験パート C の日本人被験者 7 例全例が 101 試験パート C を完了し、102 試験に移行した（プラセボ/投与開始遅延群 4 例、本剤群 3 例）。102 試験では、本剤群の被験者 1 例が疾患進行のため試験を中止し、2022 年 1 月のデータカット時点で 6 例が 102 試験を継続中であった（プラセボ/投与開始遅延群 4 例、本剤群 2 例）。

各日本人被験者における ALSFRS-R 合計スコアの経時的推移は表 45 のとおりであり、いずれの群においても全体集団における ALSFRS-R 合計スコアの推移の範囲内で、全体集団と明らかに異なる傾向は認められなかった。本剤群の 1 例で ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの低下が大きい症例が認められたが（p.Gly94Ser 変異陽性、50 歳代男性）、ベースライン時点の ALSFRS-R 合計スコアが低く、他の日本人被験者とは異なりスクリーニング前に換気補助が施行されていた等の患者背景の違いが疾患進行に影響した可能性が考えられた。

日本人集団における SVC%予測値のベースラインからの経時的な変化量の推移は表 46 のとおりであり、いずれの群においても全体集団における SVC%予測値の変化量の推移の範囲内で、全体集団と明らかに異なる傾向は認められず、また日本人集団において死亡又は永久人工呼吸器装着に関連するイベントは認められなかった。

101 試験パート C に組み入れられた日本人患者は非常に限られているものの、ALSFRS-R 合計スコアの推移やその他の有効性評価項目について、全体集団と比較して明らかに挙動が異なる傾向は認められず、日本人で得られた曝露量は外国人集団の範囲内であったこと等も踏まえると（6.R.1 参照）、提出さ

れた臨床試験の全体集団の成績に基づき、日本人 SOD1-ALS 患者における本剤の有効性を評価することは可能であり、全体集団と同様に、日本人患者に対する有効性についても期待できると考える。

表 45 個々の日本人被験者における ALSFRS-R 合計スコアのベースライン値と各評価時点の測定値
(101 試験、102 試験併合解析データ^{a)}、2023 年 2 月データカットオフ)

	プラセボ/投与開始遅延群				本剤群		
	被験者 1 ^{b)}	被験者 2	被験者 3	被験者 4	被験者 5	被験者 6	被験者 7
ベースライン値 ^{c)}	24	43	40	39	40	27	33
12 週時点	24	45	37	40	39	30	33
28 週時点	24	44	36	36	41	25	33
40 週時点	24	43	38	36	37	22	33
52 週時点	24	43	38	36	37	22	33
64 週時点	24	44	38	36	36	20	33
76 週時点	24	43	37	36	38	20	33
88 週時点	24	41	38	35	37	18	33
100 週時点	25	40	38	37	38	18	33
104 週時点	25	39	38	36	37	18	33
112 週時点	26	41	38	35	39	-	33
124 週時点	26	41	38	36	39	-	34

- a) 101 試験終了から 102 試験のベースラインとの間に間隔が生じた被験者においては、フォローアップがない期間は評価時期から除外している。
b) 予後的エンリッチメント基準を満たした被験者
c) 101 試験パート C 1 日目の治験薬を投与する前の値。

表 46 日本人被験者における SVC%予測値のベースライン値とベースライン時点からの変化量
(101 試験、102 試験併合解析データ^{a)}、2022 年 1 月データカットオフ)

	プラセボ/投与開始遅延群	本剤群
ベースライン値 ^{b)}	98.7±14.94 (4)	103.4±6.97 (3)
ベースラインからの変化量 ^{b)}		
12 週時点	3.2±2.71 (4)	2.0±3.23 (3)
28 週時点	3.1±3.25 (4)	2.9±4.76 (3)
40 週時点	0.1±3.84 (4)	3.9 (1)
52 週時点	1.2±2.36 (4)	4.1±6.30 (3)
64 週時点	0.1±4.70 (4)	5.8±1.90 (3)
76 週時点	0.5±4.79 (3)	3, 8 (2)
88 週時点	1.6±4.26 (3)	5, 8 (2)
100 週時点	1.5±8.20 (3)	-1, 10 (2)
104 週時点	-1.1±6.48 (3)	0, 26 (2)
112 週時点	-0.8±2.95 (3)	4, 13 (2)
124 週時点	—	-0.7 (1)

平均値±標準偏差（評価例数）。2 例以下は個別値。

- a) 101 試験終了から 102 試験のベースラインとの間に間隔が生じた被験者においては、フォローアップがない期間は評価時期から除外している。
b) 101 試験パート C 1 日目の治験薬を投与する前の値。

機構は、以下のように考える。

101 試験パート C に組み入れられた日本人患者数は非常に限られ、特に日本人の急速進行例 (mITT 集団) はプラセボ群 1 例のみであることから、得られた試験成績から、急速進行例を含めた日本人患者に対する本剤の有効性を評価することに限界はある。しかしながら、SOD1-ALS の進行速度には遺伝子変異の種類が大きく関与しており、本剤の作用機序は遺伝子変異の種類によらないこと、また ALSFRS-R 合計スコアやその他の有効性評価項目の推移において、全体集団と日本人集団で大きく異なる傾向は示されていないこと等を踏まえると、提出された臨床試験の全体集団の試験成績に基づき日本人 SOD1-ALS 患者における本剤の有効性を評価することは可能であり、全体集団と同様に日本人の有効性についても期待できると判断した。

7.R.2.4 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

101 試験パート C における ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果は表 47 のとおりであった。一部の部分集団は患者数が非常に限られ、また SOD1-ALS の疾患進行速度は個々の患者により大きく異なることも踏まえると評価に限界はあるものの、各部分集団の結果は概ね全体集団と一貫した傾向を示し、本剤の有効性に明らかに影響する背景因子は認められなかった。

表 47 101 試験パート C における背景因子別の投与 28 週時の ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

背景因子		プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{a)}	群間差 [95%CI]
性別	女性	-4.3±1.94 (17 例)	-4.8±1.55 (29 例)	-0.5 [-5.00, 4.06]
	男性	-5.7±1.98 (19 例)	-2.7±1.59 (43 例)	3.0 [-0.80, 6.84]
ベースライン時点の年齢	65 歳未満	-5.7±1.49 (31 例)	-4.1±1.14 (63 例)	1.6 [-1.65, 4.88]
	65 歳以上	-5.1±1.69 (5 例)	-3.7±1.70 (9 例)	1.4 [-3.79, 6.52]
発症年齢	65 歳未満	-5.6±1.43 (33 例)	-4.0±1.11 (66 例)	1.6 [-1.54, 4.68]
	65 歳以上	-3.9±3.36 (3 例)	-4.9±2.44 (6 例)	-0.9 [-10.93, 9.09]
ベースライン時点の BMI	25.4 未満	-5.1±1.68 (17 例)	-4.7±1.27 (37 例)	0.4 [-3.51, 4.25]
	25.4 以上	-5.3±2.54 (19 例)	-3.1±2.03 (35 例)	2.3 [-2.09, 6.61]
発症からベースライン時点までの罹病期間	11.79 カ月未満	-8.1±2.34 (15 例)	-7.2±1.79 (38 例)	0.9 [-3.79, 5.61]
	11.79 カ月以上	-4.6±1.48 (21 例)	-1.5±1.22 (34 例)	3.0 [-0.40, 6.42]
発症部位	球症状	-12.6±7.39 (3 例)	-8.0±10.54 (3 例)	4.6 [-23.15, 32.41]
	他	-5.0±1.23 (33 例)	-3.6±0.95 (69 例)	1.4 [-1.26, 4.06]
治療群	mITT	-8.8±2.21 (21 例)	-7.3±1.88 (39 例)	1.5 [-2.82, 5.85]
	Non-mITT	-2.4±1.22 (15 例)	-1.4±0.90 (33 例)	1.0 [-1.78, 3.80]
SOD1 遺伝子変異	急速進行型	-12.9±4.16 (8 例)	-11.2±2.73 (17 例)	1.8 [-6.56, 10.11]
	他	-3.6±1.15 (28 例)	-1.7±0.95 (55 例)	1.8 [-0.72, 4.36]
ベースラインの ALSFRS-R 合計スコア	38 点未満	-2.6±1.88 (17 例)	-3.4±1.54 (35 例)	-0.8 [-4.67, 2.97]
	38 点以上	-7.6±1.92 (19 例)	-3.9±1.49 (37 例)	3.7 [-0.62, 7.95]
無作為化前の ALSFRS-R 合計スコアの傾き	0.9 以上	-7.9±2.10 (18 例)	-7.0±1.78 (33 例)	0.9 [-3.41, 5.23]
	0.9 未満	-3.7±1.72 (18 例)	-2.4±1.29 (39 例)	1.4 [-2.47, 5.19]
ベースライン SVC%予測値	81.35%未満	-7.6±2.17 (15 例)	-3.9±1.62 (39 例)	3.7 [-1.00, 8.48]
	81.35%以上	-4.6±1.54 (21 例)	-4.1±1.25 (33 例)	0.5 [-2.72, 3.73]
リルゾール	併用あり	-4.7±1.31 (22 例)	-3.5±0.93 (45 例)	1.2 [-1.90, 4.39]
	併用なし	-7.2±2.30 (14 例)	-5.5±1.70 (27 例)	1.8 [-3.85, 7.35]
エダラボン	併用あり	0.1±4.50 (3 例)	-5.4±3.15 (6 例)	-5.4 [-19.03, 8.20]
	併用なし	-6.1±1.25 (33 例)	-4.1±0.90 (66 例)	2.0 [-1.00, 5.03]

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

機構は、一部の部分集団では患者数が限られているため厳密な評価は困難であるものの、特定の背景因子を有する患者集団で、概ね本剤の有効性を否定する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3 本剤の安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

機構は、本剤の海外臨床試験 (101 試験パート A 及びパート B) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (101 試験パート C 及び 102 試験) の試験成績に基づき、本剤の安全性プロファイルについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

101 試験及び 102 試験における最新のデータカットオフ時点 (2023 年 2 月) における有害事象の発現状況は表 48 のとおりであった。認められた有害事象のほとんどは本剤投与を中止することなく継続可能であり、多くは原疾患又は原疾患の治療に関連した事象、治験薬投与手技に関連した事象であった。

101 試験パート C の結果から、プラセボ群と比較して本剤群で重篤な有害事象、CTCAE version 4 で Grade

3 以上と規定されている有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。また、日本人例数は限られているため比較には限界があるが、日本人集団と全体集団で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表 48 101 試験及び 102 試験における有害事象の発現状況
(101 試験及び 102 試験の安全性統合データ、2023 年 2 月データカットオフ)

	101 試験パート C		101 試験、102 試験併合データ		
	本剤 100 mg 群	プラセボ群	101 試験パート C から 102 試験へ移行した集団 ^{a)}	101 試験又は 102 試験において本剤 100 mg が投与された集団	日本人集団
評価例数	72	36	104	147	7
すべての有害事象	69 (95.8)	34 (94.4)	103 (99.0)	146 (99.3)	7 (100)
死亡に至った事象	1 (1.4)	0	18 (17.3)	22 (15.0)	0
重篤な有害事象	13 (18.1)	5 (13.9)	48 (46.2)	65 (44.2)	2 (28.5)
投与中止に至った有害事象	4 (5.6)	0	23 (22.1)	30 (20.4)	1 (14.3)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	12 (16.7)	4 (11.1)	48 (46.2)	65 (44.2)	1 (14.3)
主な有害事象（日本人集団以外のいずれかの集団又は群で 7%以上に認められた事象、又は日本人集団で 3 例以上に認められた事象）					
頭痛	33 (45.8)	16 (44.4)	62 (59.6)	90 (61.2)	5 (71.4)
処置による疼痛	41 (56.9)	21 (58.3)	60 (57.7)	86 (58.5)	1 (14.3)
転倒	17 (23.6)	15 (41.7)	45 (43.3)	71 (48.3)	2 (28.5)
背部痛	14 (19.4)	2 (5.6)	45 (43.3)	67 (45.6)	5 (71.4)
四肢痛	19 (26.4)	6 (16.7)	41 (39.4)	61 (41.5)	1 (14.3)
関節痛	10 (13.9)	2 (5.6)	35 (33.7)	50 (34.0)	0
COVID-19	1 (1.4)	1 (2.8)	33 (31.7)	44 (29.9)	1 (14.3)
疲労	12 (16.7)	2 (5.6)	30 (28.8)	42 (28.6)	2 (28.5)
CSF 蛋白増加	6 (8.3)	1 (2.8)	28 (26.9)	39 (26.5)	3 (42.9)
悪心	9 (12.5)	6 (16.7)	23 (22.1)	38 (25.9)	3 (42.9)
腰椎穿刺後症候群	13 (18.1)	11 (30.6)	24 (23.1)	36 (24.5)	1 (14.3)
筋痙縮	5 (6.9)	2 (5.6)	21 (20.2)	30 (20.4)	0
上咽頭炎	2 (2.8)	7 (19.4)	13 (12.5)	29 (19.7)	3 (42.9)
筋肉痛	10 (13.9)	2 (5.6)	21 (20.2)	28 (19.0)	0
浮動性めまい	4 (5.6)	3 (8.3)	18 (17.3)	28 (19.0)	2 (28.5)
便秘	6 (8.3)	4 (11.1)	22 (21.2)	28 (19.0)	1 (14.3)
CSF 白血球数増加	7 (9.7)	0	22 (21.2)	27 (18.4)	1 (14.3)
発熱	3 (4.2)	1 (2.8)	19 (18.3)	27 (18.4)	7 (100)
挫傷	3 (4.2)	1 (2.8)	15 (14.4)	25 (17.0)	1 (14.3)
呼吸不全	3 (4.2)	0	16 (15.4)	22 (15.0)	0
尿路感染	2 (2.8)	2 (5.6)	12 (11.5)	22 (15.0)	0
下痢	1 (1.4)	5 (13.9)	15 (14.4)	21 (14.3)	1 (14.3)
筋力低下	4 (5.6)	4 (11.1)	17 (16.3)	21 (14.3)	0
呼吸困難	4 (5.6)	5 (13.9)	17 (16.3)	20 (13.6)	0
上気道感染	5 (6.9)	2 (5.6)	10 (9.6)	18 (12.2)	0
流涎過多	4 (5.6)	1 (2.8)	15 (14.4)	17 (11.6)	0
錯感覚	6 (8.3)	6 (16.7)	13 (12.5)	16 (10.9)	0
咳嗽	5 (6.9)	1 (2.8)	11 (10.6)	15 (10.2)	0
頸部痛	4 (5.6)	4 (11.1)	10 (9.6)	14 (9.5)	2 (28.5)
発疹	2 (2.8)	0	8 (7.7)	14 (9.5)	0
誤嚥性肺炎	1 (1.4)	0	13 (12.5)	14 (9.5)	0
嚥下障害	1 (1.4)	0	9 (8.7)	14 (9.5)	0
疼痛	7 (9.7)	0	12 (11.5)	14 (9.5)	0
髄液細胞増加症	3 (4.2)	0	11 (10.6)	13 (8.8)	2 (28.5)
不安	4 (5.6)	3 (8.3)	9 (8.7)	12 (8.2)	0
不眠症	3 (4.2)	3 (8.3)	9 (8.7)	12 (8.2)	0
筋骨格痛	4 (5.6)	2 (5.6)	8 (7.7)	12 (8.2)	1 (14.3)
感覚鈍麻	3 (4.2)	1 (2.8)	7 (6.7)	12 (8.2)	1 (14.3)
末梢腫脹	1 (1.4)	1 (2.8)	6 (5.8)	11 (7.5)	0
皮膚擦過傷	3 (4.2)	3 (8.3)	6 (5.8)	10 (6.8)	0
肺炎	0	0	8 (7.7)	10 (6.8)	0
関節腫脹	1 (1.4)	2 (5.6)	8 (7.7)	10 (6.8)	0
副鼻腔炎	1 (1.4)	1 (2.8)	8 (7.7)	10 (6.8)	0
不随意性筋収縮	4 (5.6)	1 (2.8)	8 (7.7)	10 (6.8)	0
靱帯捻挫	4 (5.6)	2 (5.6)	8 (7.7)	9 (6.1)	1 (14.3)
うつ病	1 (1.4)	3 (8.3)	4 (3.8)	9 (6.1)	0
上腹部痛	0	0	5 (4.8)	9 (6.1)	3 (42.9)
処置後合併症	3 (4.2)	4 (11.1)	3 (2.9)	6 (4.1)	0
皮膚裂傷	0	3 (8.3)	2 (1.9)	6 (4.1)	0

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。

101 試験及び 102 試験における重篤な有害事象の発現状況は表 49 のとおりであり、発現した重篤な事象の多くは原疾患又は原疾患の治療に関連した事象、治験薬投与手技に関連した事象であった。101 試験パート C の結果から、プラセボ群と比較して本剤群で肺塞栓症が多く認められたが、本剤群で発現した肺塞栓症はいずれも本剤との因果関係は否定されている。肺塞栓症は ALS 患者によく認められる事象であり（Neurol: Clin Pract 2023; 13: e200110）、原疾患に起因するものと考えられた。

表 49 101 試験及び 102 試験における重篤な有害事象の発現状況
(101 試験及び 102 試験の安全性統合データ、2023 年 2 月データカットオフ)

	101 試験パート C		101 試験、102 試験統合解析		
	本剤 100 mg 群	プラセボ群	101 試験パート C から 102 試験へ移行した集団 ^{a)}	101 試験又は 102 試験において本剤 100 mg が投与された集団	日本人集団
評価例数	72	36	104	147	7
重篤な有害事象	13 (18.1)	5 (13.9)	48 (46.2)	65 (44.2)	2 (28.5)
有害事象一覧（いずれかの群又は集団で 2 例以上に認められた事象）					
呼吸不全	1 (1.4)	0	13 (12.5)	18 (12.2)	0
誤嚥性肺炎	1 (1.4)	0	11 (10.6)	12 (8.2)	0
嚥下障害	0	0	4 (3.8)	7 (4.8)	0
肺塞栓症	3 (4.2)	1 (2.8)	6 (5.8)	6 (4.1)	0
急性呼吸不全	1 (1.4)	0	6 (5.8)	6 (4.1)	0
誤嚥性肺臓炎	2 (2.8)	0	3 (2.9)	4 (2.7)	0
転倒	0	0	1 (1.0)	4 (2.7)	0
COVID-19	0	0	3 (2.9)	3 (2.0)	0
肺炎	0	0	3 (2.9)	3 (2.0)	0
頭蓋内圧上昇	0	0	2 (1.9)	3 (2.0)	0
誤嚥	1 (1.4)	0	2 (1.9)	2 (1.4)	0
心肺停止	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	0
慢性呼吸不全	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	0
呼吸停止	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	0
敗血症性ショック	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	1 (14.3)
糞塊	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.4)	0
脊髄炎	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.4)	0
筋萎縮性側索硬化症	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	0
背部痛	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	0
頭痛	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	0
腎結石症	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	0
尿路感染	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	0
呼吸窮迫	0	0	0	2 (1.4)	0
呼吸困難	0	2 (5.6)	1 (1.0)	1 (0.7)	0

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。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における有害事象の発現状況について、日本人集団と全体集団で明らかに異なる傾向は認められていないことから、提出された臨床試験の全体集団の成績に基づき、日本人 SOD1-ALS 患者における本剤の安全性を評価することは可能と判断する。

提出された臨床試験成績を踏まえると、発現した有害事象の多くは原疾患、原疾患の治療又は投与手技に関連した事象である。しかしながら、本剤投与時に脊髄炎・神経根炎・視神経乳頭浮腫・頭蓋内圧上昇・無菌性髄膜炎関連の有害事象が認められ、重篤な事象も認められていること、また 2'-MOE 修飾 ASO ではクラスエフェクトとして炎症誘発作用、腎臓、肝臓及び血小板への影響が知られていることを踏まえ、脊髄炎・神経根炎・視神経乳頭浮腫・頭蓋内圧上昇・無菌性髄膜炎関連の有害事象、腰椎穿刺

関連の有害事象、腎機能障害関連の有害事象、肝機能障害関連の有害事象及び血液凝固系への本剤の影響について、7.R.3.2～6 で詳細に検討する。

上記の事象を除く本剤投与時の有害事象については、臨床試験における発現割合や重症度等を踏まえると、本剤の臨床使用において大きな問題となる懸念は示されていないと判断する。後述する各事象に関する適切な注意喚起及びリスク最小化活動がなされることを前提とすれば、日本人 SOD1-ALS 患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.3.2 脊髄炎・神経根炎・視神経乳頭浮腫・頭蓋内圧上昇・無菌性髄膜炎関連の有害事象について

機構は、本薬を用いた非臨床試験において中枢神経所見（髄膜及び脊髄神経根の炎症並びに神経細胞の空胞化）が認められていること、また臨床試験において脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎に関する有害事象が認められていることから、臨床試験におけるこれらの発現状況の詳細について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

101 試験及び 102 試験における、脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎に関する有害事象³⁶⁾の発現状況は表 50 のとおりであった。プラセボ群では当該事象の発現は認められず、101 試験パート C の本剤群で 4/72 例、102 試験で 12/139 例、合計で 16 例 31 件の事象が認められた。16 例中 3 例が投与を中止し、2 例が投与を中断し、8 例 11 件の事象については未回復である。これらの事象の発現機序は明確ではないが、これらの事象は中枢神経系の炎症であることから、ASO である本剤の炎症誘発作用により発現した可能性がある。

36) MedDRA PT 「脊髄炎」、「横断性脊髄炎」、「神経サルコイドーシス」、「神経根障害」、「腰髄神経根障害」、「視神経乳頭浮腫」、「頭蓋内圧上昇」、「化学性髄膜炎」、「無菌性髄膜炎」が含まれる。

表 50 101 試験及び 102 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、無菌性髄膜炎に関する有害事象発現状況
(101 試験及び 102 試験の安全性統合データ、2023 年 2 月データカットオフ)

年齢 (歳)	性	人種	変異	事象	発現日 ^{a)} (日目)	重症度 ^{b)} /重篤	本剤の処置	持続期間 (日) / 転帰	因果 関係
101 試験									
2■	女性	白人	Ala90Thr	化学性髄膜炎	147	Grade 3/ 重篤	中止	11/回復	有
4■	男性	不明	His121Gln	腰髄神経根障害	3	Grade 2/ 重篤	継続	2/回復	有
				腰髄神経根障害	59	Grade 2/ 非重篤	継続	3/回復	有
				腰髄神経根障害	115	Grade 2/ 非重篤	継続	3/回復	有
				腰髄神経根障害	142	Grade 1/ 非重篤	継続	3/回復	有
3■	男性	不明	Ala5Ser	横断性脊髄炎	197	Grade 1/ 重篤	継続	未回復	有
3■	女性	不明	Gly94Cys	脊髄炎	98	Grade 3/ 重篤	中止	未回復	有
102 試験									
4■	男性	白人	Glu41Gly	神経サルコイドー シス	95	Grade 3/ 重篤	中止	104/回復	無
5■	男性	白人	Ile114Thr	無菌性髄膜炎	91	Grade 2/ 重篤	継続	25/回復	有
				視神経乳頭浮腫	148	Grade 3/ 重篤	中断	191/回復	有
7■	男性	白人	Gly94Ala	頭蓋内圧上昇	198	Grade 1/ 重篤	継続	5/回復	有
				頭蓋内圧上昇	203	Grade 2/ 重篤	継続	247/回復	有
				視神経乳頭浮腫	203	Grade 1/ 非重篤	継続	37/回復	有
				頭蓋内圧上昇	450	Grade 1/ 非重篤	継続	未回復	有
4■	男性	白人	Ala5Thr	神経根障害	646	Grade 3/ 重篤	継続	280/回復	有
5■	女性	白人	Asp91Ala	腰髄神経根障害	1543	Grade 1/ 非重篤	継続	56/回復	有
5■	男性	白人	Ile114Thr	視神経乳頭浮腫	331	Grade 1/ 非重篤	継続	70/回復	有
				視神経乳頭浮腫	400	Grade 1/ 非重篤	継続	187/回復	有
				頭蓋内圧上昇	422	Grade 2/ 非重篤	継続	165/回復	有
				化学性髄膜炎	646	Grade 2/ 非重篤	継続	未回復	有
4■	男性	不明	Ile114Thr	頭蓋内圧上昇	269	Grade 3/ 重篤	継続	27/回復	有
3■	女性	不明	Asn87Ser	無菌性髄膜炎	309	Grade 1/ 非重篤	継続	未回復	有
				視神経乳頭浮腫	376	Grade 2/ 非重篤	継続	未回復	有
				頭蓋内圧上昇	433	Grade 3/ 重篤	継続	未回復	有
				脊髄炎	474	Grade 3/ 重篤	中断	87/回復	有
4■	女性	アジア 人	Gly94Ser	無菌性髄膜炎	15	Grade 1/ 非重篤	継続	未回復	有
				神経根障害	508	Grade 1/ 非重篤	継続	59/回復	有
4■	女性	白人	Ile114Thr	化学性髄膜炎	1374	Grade 1/ 非重篤	継続	未回復	有
5■	男性	白人	Ile114Thr	頭蓋内圧上昇	338	Grade 2/ 非重篤	継続	未回復	有
				視神経乳頭浮腫	423	Grade 2/ 非重篤	継続	未回復	有
4■	男性	白人	Gly148Ser	頭蓋内圧上昇	701	Grade 2/ 非重篤	継続	30/回復	有

a) 101 試験又は 102 試験の初回投与日から事象の発現日までの日数

b) 重症度は CTCAE version 4 に基づく

これらの有害事象の発現に影響する可能性のある背景因子について、101 試験又は 102 試験において本剤 100 mg を投与した集団を対象に検討した結果は表 51 のとおりであった。ベースライン後の CSF 中白血球数は、ほとんどの被験者で少なくとも 1 回は $5 \times 10^6/L$ 超であり、部分集団間の比較には限界があるが、その他の各部分集団間でその発現傾向に明らかな違いは認められなかった。

表 51 101 試験及び 102 試験における背景因子別の脊髄炎に関連した有害事象³⁶⁾の発現状況
(101 試験及び 102 試験の安全性統合データ、2023 年 2 月データカットオフ)

		評価 例数	非重篤な有害事象 の発現状況	重篤な有害事象 の発現状況
性別	女性	65	4 (6.2)	3 (4.6)
	男性	82	7 (8.5)	7 (8.5)
年齢	65 歳未満	127	10 (7.9)	9 (7.1)
	65 歳以上	20	1 (5.0)	1 (5.0)
人種	アジア人	10	1 (10.0)	0 (0)
	白人	88	8 (9.1)	5 (5.7)
	不詳	45	2 (4.4)	5 (11.1)
罹病期間 ^{a)}	11.79 カ月未満	47	4 (8.5)	4 (8.5)
	11.79 カ月超	100	7 (7.0)	7 (7.0)
解析対象集団	mITT	58	3 (5.2)	5 (8.6)
	non-mITT	46	4 (8.7)	2 (4.3)
ベースライン後の CSF 中白血球数	5x10 ⁶ /L 超	134	11 (8.2)	10 (7.5)
	5x10 ⁶ /L 未満	13	0 (0)	0 (0)
本剤の投与回数	1-20 回	44	0 (0)	3 (6.8)
	20-40 回	46	5 (10.9)	6 (13.0)
	40 回超	57	6 (10.5)	1 (1.8)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 中央値で層別化

抗 AQP4 抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) は 102 試験の 1 例のみに認められた。当該事象は重篤で CTCAE Grade3 であり、治験責任医師により、治験薬により脊髄腔の炎症が発現し NMOSD に至った可能性があると判断され、治験薬との関連はありと判断された。症例経過は表 52 のとおりであり、当該被験者は NMOSD 発現までに 48 回の本剤投与が実施され、ステロイド治療により回復後、治験薬の投与は中止された。現時点において、101 試験及び 102 試験において脳炎、脊髄炎、NMOSD 等の自己免疫性疾患に関連する自己抗体陽性例は当該症例を除き認められておらず、本剤の長期継続投与がこれらの事象の発現リスクを高める可能性は不明である。SOD1-ALS と NMOSD の発症機序は異なると考えられており、これまでに SOD1-ALS と NMOSD の併発事例の報告はない。一般的に ASO が炎症誘発性を有することを考慮すると、本剤による神経系の炎症が NMOSD の発症に関連した可能性が考えられるが、現時点において、本剤投与後に炎症性脱髄疾患である NMOSD が発現した機序は明らかではない。また NMOSD と、本剤投与時に発現が認められている脊髄炎は類似した臨床的特徴 (しびれ、脱力) を有するが、現時点においてこれらが同一機序で生じているというエビデンスは得られていない。なお、本剤長期投与時を含めた NMOSD の発現状況については、本剤の製造販売後も引き続き情報収集し、必要に応じて追加の安全対策を実施することとする。

表 52 NMOSD を呈した被験者の経過

年齢/性別/人種/変異	41 歳/女性/アジア人/p.His47Arg
経過	
20 年 月	本剤投与開始 (本剤 100mg を 2 週間隔で髄腔内投与後、本剤 100 mg を 4 週間隔で髄腔内投与)
*DAY 1571 (20XX年1月)	本剤最終投与
*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、異常なビリビリ感 (左上肢)、触覚低下 (右上肢) を認めた。 CSF 検査: 細胞数増加 (36/μl) 並びに蛋白濃度増加 (161 mg/dL)。 血清学的検査 (ELISA 法) で抗 AQP4 抗体陽性 (25.4 U/mL。正常範囲: 0.0~2.9 U/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なかった。
*DAY 1661 (同年4月)	本剤投与中止

*新薬承認情報提供時に置き換え
(本剤投与開始日からの相対日で置き換え)

機構は、本剤投与にあたり、脊髄炎、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎等の有害事象の管理のために定期的な髄液検査や MRI 検査を行う必要性、及び当該有害事象が発現した場合の本剤投与継続可否について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

101 試験パート C では治験薬の各投与前及び最終投与 4 週後、102 試験では治験薬の各投与前に髄液検査を実施することとされ、その他のタイミングでの髄液検査は、臨床症状に基づき、治験責任医師の判断で実施可能と規定されていた。また定期的な MRI 検査は規定されておらず、臨床症状に基づき、治験責任医師の判断により実施可能と規定されていた。

表 50 に示した脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎を発現した症例のうち、重篤な有害事象を発現した 10 例の髄液検査結果は表 53 のとおりであり、神経学的事象の重症度や種類と髄液検査値異常との関連は明確ではなかった。また、101 試験パート C から 102 試験へ移行した 104 例において、 $10 \times 10^6/L$ 超及び $5 \times 10^6/L$ 超の CSF 中白血球数増加が 1 回以上認められた被験者はそれぞれ 82/104 例（78.8%）及び 92/104 例（88.5%）であり、多くの被験者に髄液中白血球数増加が認められたものの、これらのほとんどは無症候性であった。したがって、髄液中白血球数の定期的なモニタリングについて、脊髄炎等の有害事象の発現リスクの管理を目的として実施する意義は低いと考える。また、ALS 患者では、著しい筋力低下のために体動が困難な場合や、呼吸不全に伴う換気補助が必要となる場合があることから、仰臥位での安静が必要な MRI 検査は患者の身体的負担が大きくなることもあるため、MRI 検査は臨床症状に基づき、担当医師が必要に応じて実施することが適切と考える。

以上より、製造販売後には、本剤投与中の髄液検査及び MRI 検査を定期的には実施するのではなく、医師が患者の状態を確認した上で、必要に応じてこれらの検査を実施することが適切と考える。

また、101 試験パート C 及び 102 試験では、脊髄炎等の有害事象発現時に事前に規定された対処方法は治験実施計画書では事前に規定されておらず、医師が個々の患者の症状・状態に応じて治験薬の投与中止等を判断していた。臨床試験において脊髄炎関連の有害事象を発現した患者の多くでは治験薬の投与を中止することなく継続可能であったこと、また、SOD1-ALS は進行性の重篤な疾患であること等を踏まえると、本剤の臨床使用時にこれらの事象が発現した際に、一律に本剤投与中止又は一時中断を規定する必要はなく、各事象が発現した場合の本剤治療の中止又は一時中断の判断は、医師が個々の患者の状態を考慮した上で判断することが適切と考えた。

表 53 101 試験及び 102 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被験者における髄液検査結果（101 試験及び 102 試験の安全性統合データ、2023 年 2 月データカットオフ）

年齢 (歳)	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)
101 試験						
2■	女性	化学性髄膜炎	Grade 3	144	185	—
4■	男性	腰髄神経根障害	Grade 2	9	131	—
3■	男性	横断性脊髄炎	Grade 1	23, 17	53, 58	—
3■	女性	脊髄炎	Grade 3	21	79	—
102 試験						
4■	男性	神経サルコイドーシス	Grade 3	44	93	—
5■	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
7■	男性	頭蓋内圧上昇	Grade 2	23	82	28
4■	男性	神経根障害	Grade 3	9, 16	200	—
4■	男性	頭蓋内圧上昇	Grade 3	43	140	25.5
3■	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

機構は、以下のように考える。

脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎について、本剤投与時のみでその発現が報告され、本剤との因果関係が否定できない事象も多いこと等を踏まえると、重篤な事象を含め、本剤投与時にはこれらの有害事象が発現する可能性がある。本剤も含む 2'-MOE 修飾 ASO は炎症反応を惹起するとの報告（Antisense Drug Technology: Toxicologic Properties of 2'-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animal and Man. CRC Press; 2008. p327-62）を踏まえると、申請者の説明のとおり、本剤投与を契機に無菌性髄膜炎や脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇といった有害事象が誘発された可能性は高いと考える。

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ある。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る点を踏まえると、本剤投与時には髄液検査及び頭蓋内圧測定を定期的の実施するとともに、神経症状の発現状況を含めて患者の状態を確認するよう添付文書等で注意喚起する必要がある。また、臨床試験において認められた脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎、髄液検査値異常等の発現状況についても、添付文書等で情報提供することが重要であり、製造販売後もこれらの事象の発現に注視して情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3 腰椎穿刺関連の有害事象について

機構は、腰椎穿刺に関連した有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

101 試験及び 102 試験で認められた腰椎穿刺に関連した有害事象³⁷⁾の発現状況は表 54 のとおりであった。本剤群とプラセボ群で腰椎穿刺に関連した有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、また

37) 腰椎穿刺処置との関連性評価は、腰椎穿刺処置と事象との間に合理的な時期的連続性があること、腰椎穿刺処置の既知の反応パターン（例：穿刺部位からの出血）、腰椎穿刺処置と有害事象との間に生物学的に妥当な因果関係があること、又は有害事象に関して別の要因がないことを参考にしながら関連の有無が判断された。

パート C から 102 試験に移行した患者での発現状況と、パート C での発現状況にも明らかな違いは認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上、本剤投与時に腰椎穿刺に関連した有害事象が生じる可能性はあり、腰椎穿刺関連の副作用の発現状況は添付文書等で情報提供することとするが、その重症度等から臨床使用にあたって重大な懸念は認められていないと考える。

表 54 101 試験及び 102 試験における腰椎穿刺に関連した有害事象の発現状況
(101 試験及び 102 試験の安全性統合データ、2023 年 2 月データカットオフ)

	101 試験パート C		101 試験、102 試験統合解析		
	本剤 100 mg 群	プラセボ群	101 試験パート C から 102 試験へ移行した集団 ^{a)}	101 試験又は 102 試験において本剤 100 mg が投与された集団	日本人集団
評価例数	72	36	104	147	7
すべての有害事象	58 (80.6)	29 (80.6)	87 (83.7)	126 (85.7)	6 (85.7)
主な有害事象 (いずれかの群又は集団で 4 例以上に認められた事象)					
処置による疼痛	40 (55.6)	21 (58.3)	59 (56.7)	85 (57.8)	1 (14.3)
頭痛	22 (30.6)	12 (33.3)	46 (44.2)	66 (44.9)	4 (57.1)
背部痛	9 (12.5)	0	33 (31.7)	48 (32.7)	5 (71.4)
腰椎穿刺後症候群	13 (18.1)	11 (30.6)	24 (23.1)	36 (24.5)	1 (14.3)
悪心	4 (5.6)	3 (8.3)	9 (8.7)	14 (9.5)	2 (28.6)
四肢痛	6 (8.3)	0	10 (9.6)	13 (8.8)	0
CSF 白血球数増加	4 (5.6)	0	9 (8.7)	11 (7.5)	0
浮動性めまい	2 (2.8)	1 (2.8)	8 (7.7)	11 (7.5)	1 (14.3)
CSF 蛋白増加	3 (4.2)	0	7 (6.7)	11 (7.5)	0
処置後挫傷	1 (1.4)	0	5 (4.8)	5 (3.4)	0
錯感覚	3 (4.2)	0	6 (5.8)	7 (4.8)	0
関節痛	2 (2.8)	0	4 (3.8)	5 (3.4)	0
片頭痛	1 (1.4)	1 (2.8)	3 (2.9)	3 (2.0)	0
頸部痛	2 (2.8)	3 (8.3)	2 (1.9)	3 (2.0)	0
感覚鈍麻	1 (1.4)	0	2 (1.9)	4 (2.7)	0
髄液細胞増加症	2 (2.8)	0	2 (1.9)	4 (2.7)	0
処置による悪心	1 (1.4)	2 (5.6)	3 (2.9)	5 (3.4)	0
処置後合併症	2 (2.8)	2 (5.6)	2 (1.9)	4 (2.7)	0
処置後腫脹	0	0	1 (1.0)	4 (2.7)	0

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。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において腰椎穿刺に関連した有害事象の発現が認められるものの、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められず、いずれも投与継続が可能であった。本剤の投与により腰椎穿刺に関連した有害事象が発現する可能性はあるものの、現時点では本剤の臨床使用において大きな問題となるものではないと判断する。

7.R.3.4 腎機能障害について

既承認の ASO 製剤であるヌシネルセンナトリウムでは、海外での他の ASO 製剤投与後の腎障害の報告及びヌシネルセンナトリウム投与時に蛋白尿の上昇が認められていることを踏まえて、投与中の定期的な腎機能検査の実施が添付文書で注意喚起されている (「スピンラザ髄注 12 mg」添付文書)。機構は、本剤投与時の腎機能障害の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

101 試験及び 102 試験で認められた、腎及び尿路障害に関連した有害事象³⁸⁾は表 55 のとおりであった。101 試験パート C において、本剤群とプラセボ群で腎及び尿路障害に関連した有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、本剤 100 mg が投与された被験者において、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、尿意切迫 2 例であった。

101 試験パート C において、血液学的検査でクレアチニン又は BUN が高値を認めた患者の割合は、それぞれ本剤群 1.4%又は 23.5%、プラセボ群 5.9%又は 28.1%であり、群間で明らかな違いは認められなかった。

また、101 試験及び 102 試験の安全性統合データ（2022 年 7 月データカットオフ）において、SOC「臨床検査」に属する有害事象のうち、尿中血陽性、尿中細胞、尿蛋白、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、尿中ブドウ糖陽性及び尿中亜硝酸塩陽性が認められたのは、本剤 100 mg が投与された 147 例のうち 4%未満であった。

以上より、現時点で得られている情報からは、本剤投与により腎機能障害の発現が増加する懸念は示されていないと考える。

表 55 101 試験及び 102 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
(101 試験及び 102 試験の安全性統合データ、2023 年 2 月データカットオフ)

	101 試験パート C		101 試験、102 試験統合解析		
	本剤 100 mg 群	プラセボ群	101 試験パート C から 102 試験へ移行した集団 ^{a)}	101 試験又は 102 試験において本剤 100 mg が投与された集団	日本人集団
評価例数	72	36	104	147	7
すべての有害事象	6 (8.3)	1 (2.8)	21 (20.2)	35 (23.8)	5 (71.4)
重篤な有害事象	0	0	3 (2.9)	4 (2.7)	1 (14.3)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
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	5 (4.8)	7 (4.8)	0
頻尿	1 (1.4)	1 (2.8)	4 (3.8)	6 (4.1)	1 (14.3)
急性腎障害	1 (1.4)	0	5 (4.8)	5 (3.4)	0
尿意切迫	2 (2.8)	0	2 (1.9)	5 (3.4)	0
血尿	0	0	1 (1.0)	4 (2.7)	0
排尿困難	0	0	2 (1.9)	3 (2.0)	0
尿失禁	0	0	0	3 (2.0)	0
尿路結石	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	1 (14.3)
着色尿	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	0
糖尿	2 (2.8)	0	2 (1.9)	2 (1.4)	0
尿閉	0	0	0	2 (1.4)	0

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。

機構は、以下のように考える。

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ない。しかしながら、101 試験パート C ではプラセボ群と比べて本剤群でやや発現割合が高い傾向にあり、101 試験及び 102 試験の統合解析でも本剤投与時の腎機能障害関連の有害事象の発現割合自体は高く、重篤な有害事象の発現も報告されている。これらに加え、他の 2'-MOE 修飾 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ない。したがって、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行うよう、添付文書等で注意喚起することが適切と判断する。

38) MedDRA SOC「腎及び尿路障害」に含まれる事象

7.R.3.5 肝機能障害について

既承認の ASO 製剤であるヌシネルセンナトリウムでは、海外において他の ASO 製剤投与後に肝障害が報告されていることを踏まえて、投与中の定期的な肝機能検査の実施が添付文書で注意喚起されている（「スピナザ髄注 12 mg」添付文書）。機構は、本剤投与時の肝機能障害の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

101 試験及び 102 試験における肝胆道系障害に関連した有害事象³⁹⁾及び肝胆道系障害に関連した検査値異常⁴⁰⁾の発現状況は表 56 のとおりであった。101 試験パート C において、本剤群とプラセボ群で肝機能障害に関連した有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、101 試験及び 102 試験を通して、治験薬との因果関係が否定されない事象は認められなかった。101 試験及び 102 試験に参加した被験者 1 例において認められた肝機能異常の重症度は中等度であり、AST 及び ALT 上昇を認めたが本剤との因果関係は否定され、その後回復した。

肝胆道系の検査値異常については、重篤な事象は認められず、投与中止に至った事象は血中 ALP 増加 1 例のみであった⁴¹⁾。Hy's Law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められなかった。101 試験パート C の本剤群において、ALT が基準値上限の 5 倍超、AST が基準値上限の 3 倍超となった被験者が各 1 例ずつ認められたが、その他は概ね本剤群とプラセボ群で肝機能パラメータの変化に明らかな違いは認められなかった。

以上より、本剤投与による肝機能障害の発現リスクは示されていないと考える。

表 56 101 試験及び 102 試験における肝胆道系障害に関連した有害事象及び検査値異常の発現状況
(101 試験及び 102 試験の安全性統合データ、2023 年 2 月データカットオフ)

	101 試験パート C		101 試験、102 試験統合解析		
	本剤 100 mg 群	プラセボ群	101 試験パート C から 102 試験へ移行した集団 ^{a)}	101 試験又は 102 試験において本剤 100 mg が投与された集団	日本人集団
評価例数	72	36	104	147	7
死亡に至った事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (14.3)
有害事象					
ALT 増加	1 (1.4)	0	6 (5.8)	8 (5.4)	0
AST 増加	1 (1.4)	0	4 (3.8)	6 (4.1)	0
肝酵素上昇	0	0	3 (2.9)	6 (4.1)	0
脂肪肝	1 (1.4)	0	6 (5.8)	6 (4.1)	2 (28.6)
γ-GT 増加	0	0	0	2 (1.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4)	0	2 (1.9)	2 (1.4)	0
血中 ALP 増加	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	1 (14.3)
胆石症	0	0	2 (1.9)	4 (2.7)	0
胆管結石	0	0	0	1 (0.7)	0
胆嚢炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	0
肝機能異常	0	0	0	1 (0.7)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	1 (0.7)	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.7)	0

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。

39) MedDRA SOC「肝胆道系障害」に含まれる事象

40) MedDRA SOC「検査値異常」に含まれる事象の中で、PT ALT 増加、AST 増加、肝酵素上昇、γ-GT 増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常及び血中アルカリホスファターゼ増加

41) 101 試験パート C 及び 102 試験で本剤 100 mg 投与を受けた 1 例で、血中アルカリホスファターゼ増加を発現した。CTCAE version 4 で規定されている Grade 2 の重症度で、本剤との因果関係は否定されず、本剤は投与中止となった。その他の肝機能検査パラメータには試験全体を通して異常を認めなかった。血中アルカリホスファターゼは本剤中止後 11 カ月経過しても改善は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害の発現は 2'-MOE 修飾 ASO のクラスエフェクトであるとの報告はあるものの (Antisense Drug Technology: Toxicologic Properties of 2'-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animal and Man. CRC Press; 2008. p.327-62)、本剤の臨床試験における肝機能障害関連の有害事象の発現割合や肝機能検査値異常が認められた被験者の割合について、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、Hy's Law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められていないこと等も踏まえると、現時点で肝機能障害に関する添付文書等での特段の注意喚起は不要と判断した。

7.R.3.6 血液凝固系への影響について

既承認の ASO 製剤であるヌシネルセンナトリウムでは、海外で他の ASO 製剤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減少が報告されていること、ヌシネルセンナトリウム投与時に血小板減少が認められていることを踏まえて、投与中の定期的な血小板数及び凝固能検査の実施が注意喚起されている (「スピンドラザ髄注 12 mg」添付文書)。機構は、本剤投与による血小板数及び血液凝固系への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

101 試験及び 102 試験において、治験薬投与開始後に血小板数の変動が認められた患者の割合は表 57 のとおりであった。101 試験パート C において、本剤群とプラセボ群で血小板数の変動に明らかな差は認められず、また試験期間を通じて、臨床的に意味のある血小板数の変動は認められなかった。

表 57 101 試験及び 102 試験における血小板数のベースラインからの変動の発現状況
(101 試験、102 試験の安全性統合データ、2022 年 7 月データカットオフ)

		ベースライン後の最小値			ベースライン後の最大値		
治療群	ベース ライン	低値	正常	高値	低値	正常	高値
101 試験パート C							
本剤 100 mg 群 (72 例)	低値	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0
	正常	3 (4.2)	67 (93.1)	0	0	70 (97.2)	0
	高値	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
プラセボ群 (36 例)	低値	0	0	0	0	0	0
	正常	1 (2.8)	35 (97.2)	0	0	36 (100)	0
	高値	0	0	0	0	0	0
101 試験及び 102 試験							
101 試験パート C から 102 試験へ移行した集 団 (104 例) ^{a)}	低値	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
	正常	4 (3.8)	98 (94.2)	0	0	99 (95.2)	3 (2.9)
	高値	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)
本剤が投与された 全被験者 (166 例)	低値	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	3 (1.8)	0
	正常	9 (5.4)	152 (91.6)	0	0	156 (94.0)	5 (0.3)
	高値	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)

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。

101 試験及び 102 試験における「出血」及び「塞栓及び血栓」関連の有害事象⁴²⁾の発現状況は表 58 のとおりであった。101 試験パート C における出血、塞栓及び血栓に関連した事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。101 試験パート C 及び 102 試験の本剤群において、重篤な有害事象は 7

42) MedDRA SMQ として、「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」、「出血関連の臨床検査用語 (狭域)」、「動脈の塞栓及び血栓」、「静脈の塞栓及び血栓」、「血管型不明及び混合型の動脈及び静脈の塞栓及び血栓事象出血」に含まれる事象

例（肺塞栓症 6 例、深部静脈血栓症 1 例）に認められたが、これらはいずれも ALS 患者にみられる下肢可動性の低下に起因する可能性が考えられ、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されている。

以上より、臨床試験において、本剤投与による出血、塞栓及び血栓に関連した事象の発現リスクは示されていないと考える。

表 58 101 試験及び 102 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
(101 試験及び 102 試験の安全性統合データ、2023 年 2 月データカットオフ)

	101 試験パート C		101 試験、102 試験統合解析		
	本剤 100 mg 群	プラセボ群	101 試験パート C から 102 試験へ移行した 集団 ^{a)}	101 試験又は 102 試験 において本剤 100 mg が 投与された集団	日本人集団
評価例数	72	36	104	147	7
すべての有害事象	11 (15.3)	5 (13.9)	37 (35.6)	53 (36.1)	1 (14.3)
重篤な有害事象	4 (5.6)	1 (2.8)	7 (6.7)	7 (4.8)	0
投与中止に至った有害事象	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	0
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)	15 (14.4)	25 (17.0)	1 (14.3)
処置後挫傷	1 (1.4)	0	5 (4.8)	5 (3.4)	0
肺塞栓症	3 (4.2)	1 (2.8)	6 (5.8)	6 (4.1)	0
尿中血陽性	0	0	2 (1.9)	5 (3.4)	0
深部静脈血栓症	1 (1.4)	2 (5.6)	2 (1.9)	2 (1.4)	0
鼻出血	2 (2.8)	1 (2.8)	2 (1.9)	4 (2.7)	0
血尿	0	0	1 (1.0)	4 (2.7)	0
注入部位内出血	0	0	2 (1.9)	3 (2.0)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	0
注射部位内出血	0	0	2 (1.9)	2 (1.4)	0
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)	0

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。

機構は、以下のように考える。

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ない。しかしながら、臨床試験において重篤な事象の発現割合は本剤群でプラセボ群を上回り、101 試験及び 102 試験の統合解析でも本剤投与時の出血、塞栓及び血栓に関連した有害事象の発現割合自体は高く、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ることから、本剤においても添付文書等において注意喚起することが適切である。

7.R.4 投与対象及び効能・効果について

機構は、ALS に関する欧州神経学会のガイドラインにおいて、進行性の SOD1-ALS に対する本剤の使用は推奨されている一方で、進行が緩徐な SOD1-ALS 患者に対しては、潜在的なベネフィットとリスクのバランスを考慮することが重要とされている点を踏まえ（Eur J Neurol 2024; 00: e16264）、進行が緩徐な SOD1-ALS 患者に対する本剤の有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

急速な疾患進行の予後的エンリッチメント基準を満たした mITT 集団と、当該基準を満たしていない non-mITT 集団の結果について、101 試験パート C での投与 28 週時の ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量ではいずれの集団でも点推定値で本剤群はプラセボ群を上回る有効性の傾向が示さ

れ、その群間差は同程度であった（表 29）。また、ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量の経時的な推移について、mITT 集団では non-mITT 集団よりも ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの低下量は大きかったものの、いずれの集団及び評価時点においても、点推定値について、本剤群でプラセボ/投与開始遅延群を上回る傾向が示され、両解析対象集団の群間差に明らかな違いは認められなかった（表 39）。

安全性について、101 試験パート C における mITT 集団及び non-mITT 集団の有害事象の発現状況は表 59 のとおりであり、mITT 集団と比較して non-mITT 集団において、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。有害事象の発現状況の違いは疾患の進行に伴う全身状態を反映していると考えられ、進行が緩徐と考えられる患者に対する本剤投与時に、急速な疾患進行を伴う患者に対する本剤投与時の安全性を上回る懸念は認められていない。

以上に加えて、本剤の薬理作用からは急速進行型及び緩徐進行型のいずれの SOD1 遺伝子変異保有患者にも有効性が期待できること等も踏まえると、本剤は SOD1-ALS の疾患進行速度によらず使用可能と考える。

表 59 101 試験パート C における解析対象集団別での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	mITT		non-mITT	
	プラセボ群	本剤 100 mg 群	プラセボ群	本剤 100 mg 群
評価例数	21	39	15	33
すべての有害事象	20 (95.2)	36 (92.3)	14 (93.3)	33 (100.0)
死亡	0	1 (2.6)	0	0
重篤な有害事象	4 (19.0)	11 (28.2)	1 (6.7)	2 (6.1)
投与中止に至った有害事象	0	3 (7.7)	0	1 (3.0)

発現例数（発現割合（％））

機構は、以下のように考える。

101 試験パート C で得られた mITT 集団及び non-mITT 集団の有効性の成績において、進行が緩徐な SOD1-ALS 患者に対しても、疾患進行が急速な患者に対する本剤投与時と概ね同程度の本剤群とプラセボ群との群間差が示されていること等から、進行が緩徐な SOD1-ALS 患者に対しても本剤の有効性は期待できる。進行が緩徐な患者に対する本剤投与時の安全性には、進行が急速な患者への本剤投与時を上回る懸念は臨床試験では認められていないこと、また、現在の SOD1-ALS に対する治療選択肢は極めて限られていること等も考慮すると、疾患進行の速度に応じて本剤の投与対象を制限する必要性は乏しく、本剤の効能・効果としては、SOD1-ALS の機能障害の進行抑制と設定することが妥当と判断する。

一方で、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を踏まえると、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ある。したがって、臨床試験の対象患者を含めた臨床試験成績を熟知した上で本剤の適応患者を適切に選択するよう、添付文書等において注意喚起することが適切であると判断する。

7.R.5 臨床的位置付けについて

機構は、SOD1-ALS 治療において想定される本剤の臨床的位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

現在、本邦では SOD1-ALS に対しては ALS と同様の治療が行われている。本剤の国内承認申請時には、ALS 治療薬として国内ではリルゾール及びエダラボンが承認されており、2024 年 9 月には新たにメコバラミンが承認された。その他 ALS の対症療法として、呼吸苦や苦痛の緩和にオピオイドが、ALS の痙縮には抗痙縮薬等が、個々の患者の状態等に応じて使用されている（筋萎縮性側索硬化症（ALS）診療ガイドライン 2023 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員会編）。

SOD1-ALS 患者を対象として実施した 101 試験パート C 等の結果から、有効性は期待でき（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）ことを踏まえると、本剤は SOD1-ALS の治療における、新たな治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.1～7.R.4 における検討及び ALS に対する治療体系を踏まえると、本剤は SOD1-ALS 患者における機能障害の進行抑制に対する新たな治療選択肢の一つになり得る。また、本剤の SOD1-ALS 患者への投与にあたっては、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、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、ALS に係る国内外の診療ガイドライン等の最新情報も参考に、本剤投与の適否を慎重に判断することが重要である。なお、ALS の治療体系における本剤の位置付けは、製造販売後に新たに情報が得られた場合には当該情報等も踏まえた上で、関連学会等において引き続き議論されていくことを期待したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、101 試験パート C 実施までに得られていた非臨床試験及び臨床試験成績を踏まえ、101 試験における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

101 試験パート A 及び B での用量は、サルを用いた反復投与毒性試験における無毒性量のヒト等価用量である 120 mg（ヒト CSF 量をサルの約 10 倍と仮定して算出）より低用量として、パート A では本剤 10～60 mg の単回髄腔内投与が、パート B では 20～100 mg の反復髄腔内投与（2 週間間隔で 3 回の負荷投与後、4 週間間隔で 2 回）が実施された。パート B の結果から、負荷投与終了後には CSF 中本薬濃度は定常状態に達していることが示唆され、負荷投与後の 4 週間間隔投与では CSF 中本薬濃度の蓄積及び低下は認められなかった。また、検討した用量のうち、本剤 100 mg 投与時に本薬曝露量及び CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の減少が最大となり、低用量投与時と比較して多くの有効性に関する評価項目で疾患進行が緩徐になる傾向が認められ、安全性は許容可能であった。

101 試験パート C 及び 102 試験では、101 試験パート B での最大用量である 100 mg を、2 週間間隔で 3 回の負荷投与後に 4 週間間隔で投与することとされ、当該試験において本剤の有効性及び安全性が確認された（7.R.2、7.R.3 参照）。

以上より、申請用法・用量は 101 試験パート C で検討した用法・用量のとおり、1 回 100 mg を 2 週間間隔で 3 回投与後、以降 4 週間間隔で髄腔内投与すると設定することとした。

機構は、検証的試験である 101 試験パート C における用法・用量の規定、並びに得られた有効性及び安全性の成績等を踏まえると、本剤の用法・用量を臨床試験に準じて本剤 1 回 100 mg を 2 週間間隔で 3 回、以降 4 週間間隔で髄腔内投与すると設定することは適切と判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤が投与された全患者を対象に、本邦での使用実態下における本剤の長期投与時を含めた安全性等を確認することを目的とした製造販売後調査を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験からは、脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎等の発現に特に留意が必要であり、本剤長期投与時の検討例数は限られていること等を踏まえると、申請者が説明するように、本邦の使用実態下における本剤長期投与時の脊髄炎等を始めとした安全性情報について、本剤が投与された全患者を対象とした製造販売後調査等を通じて情報収集することが適切と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の SOD1-ALS における機能障害の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は SOD1-ALS に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 20 日

申請品目

[販 売 名]	クアルソディ髄注 100 mg
[一 般 名]	トフェルセン
[申 請 者]	バイオジェン・ジャパン株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 5 月 21 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の臨床的位置付け、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

専門協議において、本剤の有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.1 本剤の有効性等の評価方針について」及び「7.R.2 本剤の有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 101 試験パート C の主要評価項目である、投与 28 週時の ALSFRS-R 合計スコアの変化量の結果において、プラセボ群と本剤群との群間差は著しいものではないが、SOD1-ALS は極めて希少で重篤な進行性疾患であり、かつ治療選択肢が非常に限られている現状等を踏まえると、同様の患者集団を対象とする追加の検証的試験は国内外の医療現場で受け入れられる可能性は極めて乏しいと考える。したがって、101 試験パート C 及び 102 試験の結果等を総合的に評価するという機構の方針は妥当である。提出された臨床試験成績を検討した結果、本剤の有効性は期待でき、提出された臨床試験成績に基づいて本剤を本邦の医療現場に提供する意義はある。
- 101 試験パート C における日本人部分集団の例数は限られているものの、全体集団と明らかに挙動が異なる傾向は認められていないこと等を踏まえると、日本人患者に対する有効性についても期待できる。

1.2 投与対象及び効能・効果について

専門協議において、本剤の投与対象及び効能・効果について、専門委員から以下の意見が出され、審査報告(1)の「7.R.4 投与対象及び効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 急速な疾患進行の予後的エンリッチメント基準への適合の有無により、有効性及び安全性の結果に大きな差異はないこと等から、本剤の投与対象を疾患進行速度に基づいて一律に制限する必要性は乏しく、本剤を使用する医師が、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理解した上で、本剤使用の判断を行うことが重要である。

機構は、「7.R.4 投与対象及び効能・効果について」の項に示した検討及び専門協議での議論を踏まえ、効能又は効果を「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、効能又は効果に関連する注意の項において、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よう注意喚起すること、さらに、添付文書等において、101 試験パート C の対象患者として予後的エンリッチメント基準を満たす mITT 集団、基準に該当しない non-mITT 集団の定義及び試験成績をそれぞれ情報提供することが重要と判断した。当該機構の対応は専門委員から支持された。以上の点について、機構は申請者に対応を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.3 安全性、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、本剤の安全性及び製造販売後の検討事項について、専門委員から以下の意見が出され、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 得られた臨床試験成績や SOD1-ALS の疾患の重篤性等を踏まえると、脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎等に対して注意喚起する等の適切な安全対策を講じ、本剤が ALS の診断・治療に精通し、本剤投与時のリスク等について十分管理できる医師のもとで使用されることを前提に、日本人 SOD1-ALS 患者に対する本剤の安全性は許容可能である。
- 本剤長期投与時の検討例数が限られていること等を踏まえると、本邦使用実態下における本剤長期投与時の脊髄炎等の発現リスクに関する情報を収集することは重要である。このため、当該情報を速やかに収集し、臨床現場に迅速にフィードバックできるよう、本剤を使用した全症例を対象とした製造販売後調査を実施することは適切である。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 60 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 61 及び表 62 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 60 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・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	・腎障害 ・血液凝固障害	なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査（全例調査）	・適正使用のための資材（医療関係者向け適正使用ガイド）の作成及び配布 ・市販直後調査による情報提供

表 62 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性、有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべての患者
観察期間	最長 5 年間
予定症例数	187 例
主な調査項目	・患者背景（性別、年齢、身長・体重、合併症・既往歴、罹病期間、SOD1 遺伝子検査結果、家族歴、ALS の前治療歴等） ・併用薬・併用療法 ・本剤投与状況（投与量、投与期間、中止理由等） ・有害事象 ・呼吸管理状況、ALSFRS-R 合計スコア、肺活量、重症度

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であり、希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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

[用法・用量]

通常、成人には、トフェルセンとして 1 回 100 mg 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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSAQ-5	ALS Assessment Questionnaire	筋萎縮性側索硬化症評価質問票
ALSFRS-R	ALS 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	共変量分析
AQP4	Aquaporin-4	アクアポリン 4
ASO	Antisense Oligonucleotide	アンチセンスオリゴヌクレオチド
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CBA	Cell-based Assay	—
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
EC ₅₀	Half-maximal effective concentration	50%有効濃度
ESI TOF-MS	electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化飛行時間型質量 分析
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
GT	Glutamyl transferase	グルタミルトランスフェラーゼ
HHD	Handheld Dynamometry	ハンドヘルドダイナモメーター測定
HPLC-UV	High performance liquid chromatography with ultraviolet detection	高速液体クロマトグラフィー—紫外検出
HPLC-UV- MS	High performance liquid chromatography with ultraviolet and mass spectrometry detection	高速液体クロマトグラフィー—紫外検出—質 量分析法
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
2'-MOE	2'-O-(2-methoxyethyl)	2'-O- (2-メトキシエチル)
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像法
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
NMR	Nuclear Magnetic Resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PT	Preferred Term	基本語
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SNP	Single nucleotide polymorphism	一塩基多型
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SOD1	Super Oxide Dismutase 1	スーパーオキシドジスムターゼ 1
SOD1-ALS	ALS associated with a mutation in the	SOD1 遺伝子変異を有する ALS

	<i>SOD1</i> gene	
SVC	Slow Vital Capacity	静的肺活量
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	—	医薬品医療機器総合機構
101 試験	—	233AS101 試験
102 試験	—	233AS102 試験
本剤	—	クアルソディ髄注 100 mg
本薬	—	トフェルセン