クアルソディ髄注 100mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイオジェン・ジャパン株式会社にあり、当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

バイオジェン・ジャパン株式会社

トフェルセン

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
2　申請効能以外の開発状況 5

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本剤は、米国 Ionis Pharmaceuticals 社により創製され、米国 Biogen 社により開発された、スーパーオキサイドジスムターゼ 1（SOD1）の mRNA を特異的に標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）である。当該内容については、「2.5 臨床に関する概括評価」に示す。

開発の経緯図を図 1 に示す。

図 1 開発の経緯の概要

試験項目			試験番号	国内/海外		CTDモジュール
品質に関する試験	原薬	製造工程の開発	-	海外	[redacted]	3.2.S.2.5, 3.2.S.2.6
		安定性	-	海外		3.2.S.7.3
	製剤	製造工程の開発	-	海外		3.2.P.2.3, 3.2.P.3.5
		安定性	-	海外		3.2.P.8.3
	規格試験法（原薬/製剤）	（LC-UV-MS法，融点，失敗配列解析，LC-UV法試験法開発及びバリデーション）	-	海外		3.2.S.4, 3.2.P.5

試験項目		試験番号	国内/海外		CTDモジュール
薬理試験	薬効薬理試験及び副次的薬理試験	-	海外	[redacted]	4.2.1.1, 4.2.1.2
	安全性薬理試験	-	海外		4.2.1.3
薬物動態試験	分析法及びバリデーション	-	海外		4.2.2.1
	分布及び代謝	-	海外		4.2.2.3, 4.2.2.4
	薬物動態学的薬物相互作用	-	海外		4.2.2.6
毒性試験	単回投与毒性試験	-	海外		4.2.3.1
	反復投与毒性試験	-	海外		4.2.3.2
	遺伝毒性試験	-	海外		4.2.3.3
	生殖発生毒性試験	-	海外		4.2.3.5
	その他の試験	-	海外		4.2.3.7

試験項目	試験番号	国内/海外	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	CTDモジュール
健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験	233HV101	海外						●		●				5.3.3.1.1
患者におけるPK及び初期忍容性試験	233AS101 パートA及びB	海外			●			●						5.3.3.2.1
比較対照試験	233AS101 パートC	国内/海外						●		●				5.3.5.1.1
非対照試験	233AS102	国内/海外				●							現在継続中	5.3.5.2.1

2　　申請効能以外の開発状況

申請効能以外での開発の予定はない。

トフェルセン

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1　外国における使用状況 3
2　外国における添付文書 4
2.1　米国添付文書 4
2.2　欧州添付文書 33
2.3　企業中核データシート 90

1　　外国における使用状況

米国では 2022 年 5 月に承認申請を行い、2023 年 4 月に迅速承認された。欧州では 2022 年 10 月に承認申請を行い、2024 年 5 月に特例的な条件下での販売承認を取得した。また、中国では 20[redacted]年[redacted]月に承認申請を行い、2024 年 9 月に条件付き承認された。

2 外国における添付文書

2.1 米国添付文書

米国における添付文書の原文及び和訳を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use QALSODY ™ safely and effectively. See full prescribing information for QALSODY.

QALSODY (tofersen) injection, for intrathecal use
Initial U.S. Approval: 2023

INDICATIONS AND USAGE

QALSODY is an antisense oligonucleotide indicated for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in adults who have a mutation in the superoxide dismutase 1 (*SOD1*) gene. This indication is approved under accelerated approval based on reduction in plasma neurofilament light chain observed in patients treated with QALSODY. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in confirmatory trial(s). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

QALSODY is administered intrathecally (2.1)

Dosing Information (2.1)

- Recommended dose: 100 milligrams (15 mL) per administration
- Initiate QALSODY treatment with 3 loading doses administered at 14-day intervals. A maintenance dose should be administered once every 28 days thereafter.

Preparation and Administration Instructions (2.2)

- Allow to warm to room temperature prior to administration
- Administer within 4 hours of removal from vial
- Prior to administration, remove approximately 10 mL of cerebrospinal fluid
- Administer as an intrathecal bolus injection over 1 to 3 minutes

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 100 mg/15 mL (6.7 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- *Myelitis and/ or Radiculitis:* Serious events of myelitis and radiculitis have been reported. Monitor for symptoms; diagnostic workup and treatment should be initiated according to the standard of care. (5.1)
- *Papilledema and Elevated Intracranial Pressure:* Serious events of papilledema and elevated intracranial pressure have been reported. Monitor for symptoms; diagnostic workup and treatment should be initiated according to standard of care. (5.2)
- *Aseptic Meningitis:* Serious events of aseptic meningitis have been reported. Monitor for symptoms; diagnostic workup and treatment should be initiated according to standard of care. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥ 10% of patients treated with QALSODY and greater than placebo) were pain, fatigue, arthralgia, cerebrospinal fluid white blood cell increased, and myalgia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Biogen at 1-877-725-7639 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 4/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosing Information
2.2 Preparation and Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Myelitis and /or Radiculitis
5.2 Papilledema and Intracranial Pressure
5.3 Aspetic Meningitis
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

**Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

QALSODY is indicated for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in adults who have a mutation in the superoxide dismutase 1 (*SOD1*) gene. This indication is approved under accelerated approval based on reduction in plasma neurofilament light chain (NfL) observed in patients treated with QALSODY *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

Recommended Dosage

Administer QALSODY intrathecally using a lumbar puncture by, or under the direction of, healthcare professionals experienced in performing lumbar punctures.

The recommended dosage is 100 mg (15 mL) of QALSODY per administration.

Initiate QALSODY treatment with three (3) loading doses administered at 14-day intervals.

Administer a maintenance dose every 28 days thereafter.

Missed Dose

If the second loading dose is missed, administer QALSODY as soon as possible, and administer the third loading dose 14 days later.

If the third loading dose or a maintenance dose is missed, administer QALSODY as soon as possible, and administer the next dose 28 days later.

2.2 Preparation and Administration Instructions

Use aseptic technique when preparing and administering QALSODY intrathecally. Prepare and administer QALSODY according to the following steps:

Preparation

Vial Preparation Instructions

- Allow refrigerated QALSODY vial to warm to room temperature (25°C/77°F) prior to administration without using external heat sources *[see Storage and Handling (16.2)]*.
- Inspect the solution in the QALSODY vial prior to administration. Do not administer if particles are observed or the liquid in the vial is not clear and colorless to slightly yellow.
- Do not shake the QALSODY vial.

Reference ID: 5163072

Procedural Preparation Instructions

- If indicated by the clinical condition of the patient, consider sedation.
- If indicated by the clinical condition of the patient, consider imaging to guide intrathecal administration of QALSODY.
- Prior to removing the vial's cap on the aluminum overseal, confirm readiness of the patient. An unopened QALSODY vial can be returned to the refrigerator *[see Storage and Handling (16.2)]*.
- Evaluate patients prior to and after intrathecal injection for the presence of potential conditions related to lumbar puncture, to avoid serious procedural complications.

Administration

Prior to administration, remove approximately 10 mL of cerebrospinal spinal fluid (CSF) using a lumbar puncture needle.

Prior to administration, remove the plastic cap and attach a needle to the syringe, for the purpose of withdrawing QALSODY from the vial. Insert the needle into the vial through the center of the overseal and withdraw the required dose of 15 mL (equivalent to 100 mg) from the vial.

- Do not dilute QALSODY.
- External filters are not required.

Administer QALSODY using a lumbar puncture needle as an intrathecal bolus injection over 1 to 3 minutes.

- QALSODY contains no preservatives. Once drawn into the syringe, the solution should be administered immediately (within 4 hours of removal from the vial) at room temperature; otherwise, it must be discarded.

Any unused contents of the single-dose vial should be discarded.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 100 mg/15 mL (6.7 mg/mL) as a clear and colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Myelitis and/or Radiculitis

Serious adverse reactions of myelitis and radiculitis have been reported in patients treated with QALSODY. Six patients treated with QALSODY experienced myelitis or radiculitis in the clinical studies. Two patients discontinued treatment with QALSODY and required symptomatic management with full resolution of symptoms. In the remaining 4 patients, symptoms resolved without discontinuation of QALSODY. If symptoms consistent with myelitis or radiculitis develop, diagnostic workup and treatment should be initiated according to the standard of care. Management may require interruption or discontinuation of QALSODY.

5.2 Papilledema and Elevated Intracranial Pressure

Serious adverse reactions of papilledema and elevated intracranial pressure have been reported in patients treated with QALSODY. Four patients developed elevated intracranial pressure and/or papilledema. All patients received treatment with standard of care with resolution of symptoms, and no events led to discontinuation of QALSODY. If symptoms consistent with papilledema or elevated intracranial pressure develop, diagnostic workup and treatment should be initiated according to the standard of care.

5.3 Aseptic Meningitis

Serious adverse reactions of aseptic meningitis (also called chemical meningitis or drug-induced aseptic meningitis) have been reported in patients treated with QALSODY. One patient experienced a serious adverse reaction of chemical meningitis, which led to discontinuation of QALSODY. One patient experienced a serious adverse reaction of aseptic meningitis, which did not lead to discontinuation of QALSODY. In addition, nonserious adverse drug reactions of CSF white blood cell increased, and CSF protein increased have also been reported with QALSODY *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If symptoms consistent with aseptic meningitis develop, diagnostic workup and treatment should be initiated according to the standard of care.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Myelitis and/or Radiculitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Papilledema and Elevated Intracranial Pressure *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Aseptic Meningitis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of QALSODY cannot be directly compared to rates in clinical trials of other drugs and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of QALSODY 100 mg was evaluated in 147 patients with SOD1-ALS. The median patient exposure was 119.4 weeks (range from 4 to 212 weeks). QALSODY was evaluated in the placebo-controlled Study 1 and in the open label extension Study 2. In Study 1 Part C, approximately 43% were female; 57% were male; 64% were White and 8% were Asian. The mean age at entry in Study 1 Part C was 49.8 years (range from 23 to 78 years).

The most common adverse reactions (≥ 10% of patients treated with QALSODY and greater than placebo) were pain, fatigue, arthralgia, CSF white blood cell increased, and myalgia. Table 1 shows the common adverse reactions that occurred in at least 5% of patients treated with QALSODY and at a 5% or higher frequency than placebo.

Table 1: Adverse Drug Reactions That Occurred in At Least 5% of Patients Treated with QALSODY and at >5% Higher Frequency Than Placebo

Adverse Reaction	Study 1 Part C	
	QALSODY 100 mg (n = 72) %	Placebo (n = 36) %
Pain‡‡	42	22
Fatigue	17	6
Arthralgia	14	6
CSF white blood cell increased*	14	0
Myalgia	14	6
CSF protein increased	8	3
Musculoskeletal stiffness	6	0
Neuralgia	6	0

‡‡ Pain includes preferred terms of pain, back pain, and pain in extremity.
* CSF white blood cell increased includes preferred terms of CSF white blood cell increased and pleocytosis.

Less Common Adverse Reactions

Serious adverse reactions of myelitis and radiculitis; papilledema and elevated intracranial pressure; and aseptic meningitis have occurred in patients treated with QALSODY *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)]*.

In the long-term extension study, nonserious adverse reactions of pyrexia have occurred with repeat administration of QALSODY.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Reference ID: 5163072

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

Data

Animal Data

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

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

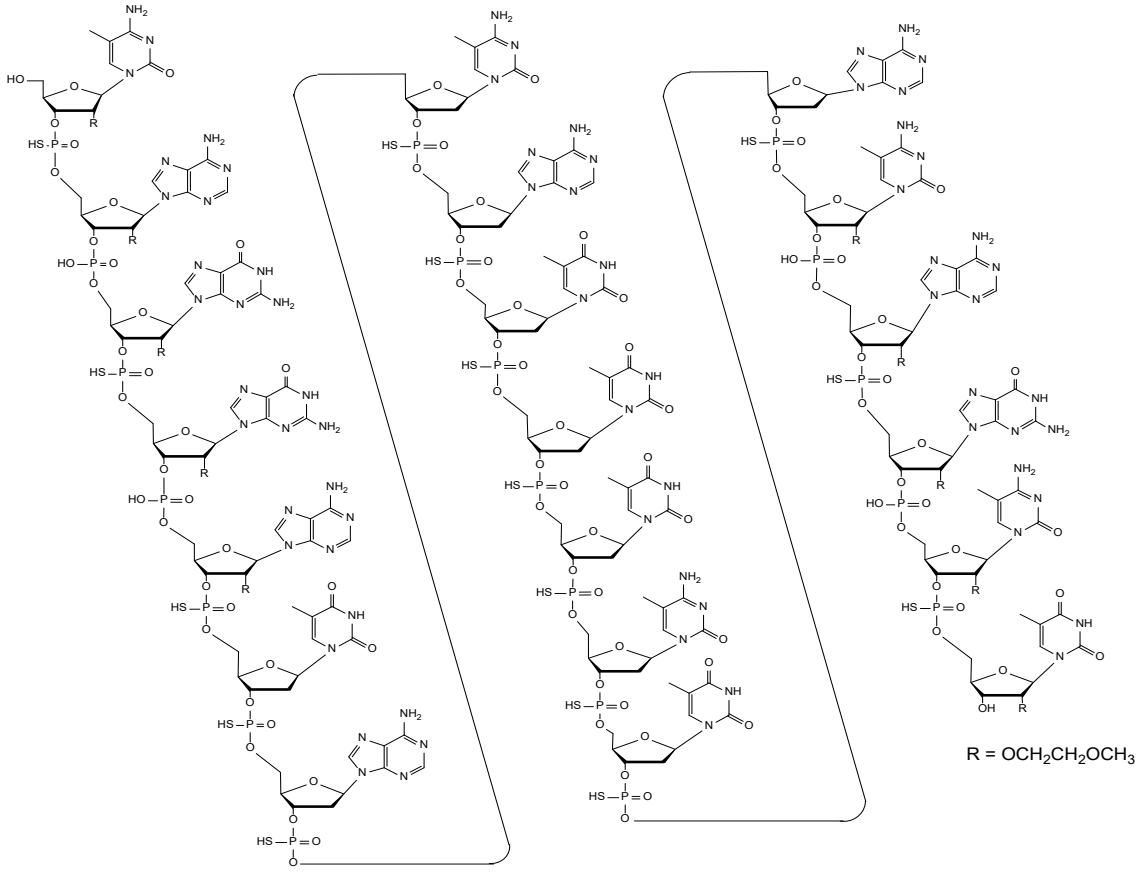
8.5 Geriatric Use

A total of 13.5% (22/162) patients were 65 years of age and older and 1.2% (2/162) patients were 75 years of age and older at initiation of treatment in clinical studies for ALS in patients who have a mutation in the superoxide dismutase 1 (*SOD1*) gene *[see Clinical Studies (14)]*. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, but a greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. There is no evidence for special dosage considerations based on age when QALSODY is administered.

11 DESCRIPTION

Tofersen, an antisense oligonucleotide, is a 20-base residue (20-mer) 5-10-5 MOE gapmer mixed backbone oligonucleotide. Of the nineteen internucleotide linkages, fifteen are 3′-O to 5′-O phosphorothioate diesters, and four are 3′-O to 5′-O phosphate diesters. Ten of the twenty sugar residues are 2-deoxy-D-ribose and the remainder are 2′-O-(2-methoxyethyl)-D-ribose (MOE). The residues are arranged so that there are five MOE nucleosides at the 5′ and 3′-ends of the molecule flanking a gap of ten 2′-deoxynucleosides. The cytosine and uridine bases are methylated at the 5-position. The structural formula is:

Figure 1: Structural Formula for Tofersen



The molecular formula is $C_{230}H_{317}N_{72}O_{123}P_{19}S_{15}$ and the molecular weight is 7127.86 atomic mass units (amu).

Reference ID: 5163072

QALSODY is supplied as a sterile, preservative-free, clear, and colorless to slightly yellow solution in a Type I glass vial to be administered by intrathecal administration. Each vial of drug product contains a single dose of 100 mg tofersen at a concentration of 6.7 mg/mL in a formulation containing 0.21 mg/mL calcium chloride dihydrate, 0.11 mg/mL dibasic sodium phosphate, 0.16 mg/mL magnesium chloride hexahydrate, 0.03 mg/mL monobasic sodium phosphate, 0.22 mg/mL potassium chloride, 8.77 mg/mL sodium chloride, and water for injection. The pH of QALSODY is approximately 7.2 (range 6.7 to 7.7).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tofersen is an antisense oligonucleotide that causes degradation of SOD1 mRNA through binding to SOD1 mRNA, which results in a reduction of SOD1 protein synthesis.

12.2 Pharmacodynamics

Effect of Tofersen on Total CSF SOD1 Protein

Total CSF SOD1, an indirect measure of target engagement, was evaluated in Study 1 Part C in SOD1-ALS patients *[see Clinical Studies (14)]*.

At Week 28 in Study 1 Part C, a reduction in total CSF SOD1 protein of 35% (geometric mean ratio to baseline) in the tofersen-treated group versus a 2% decrease from baseline in the corresponding placebo subjects in the ITT population was observed (difference in geometric mean ratios for tofersen to placebo: 34%; nominal $p<0.0001$).

Effect of Tofersen on Neurofilament Proteins

Plasma NfL, a blood-based biomarker of axonal injury and neurodegeneration, was evaluated in Study 1 Part C in SOD1-ALS patients *[see Clinical Studies (14)]*.

At Week 28 in Study 1 Part C, mean plasma NfL was reduced 55% (geometric mean ratio to baseline) in the QALSODY-treated subjects, compared to a 12% increase with placebo in ITT population (difference in geometric mean ratios for QALSODY to placebo: 60%; nominal $p<0.0001$). Plasma NfL declined until approximately Day 113, after which the reductions were sustained. The reductions in phosphorylated neurofilament heavy chain (pNfH) were similar compared to reductions in NfL, as were reductions in CSF compared to plasma.

Cardiac Electrophysiology

At the maximum approved recommended dosing regimen, QALSODY does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Intrathecal administration of QALSODY into the CSF allows tofersen to be distributed from the CSF to central nervous system tissues. The maximum CSF trough concentration occurred at the third dose, which was the last dose of the loading period. There was little to no accumulation for CSF tofersen with monthly dosing after the loading phase. Tofersen is transferred from CSF into the systemic circulation, with median time to maximum concentration (T_{max}) plasma values ranging from 2 to 6 hours. There was no accumulation in plasma tofersen exposure following monthly maintenance dosing.

Distribution

Autopsy tissue from patients treated with tofersen (n=3) showed that tofersen administered intrathecally was distributed within the central nervous system tissues.

Elimination

Metabolism

Tofersen is expected to be metabolized through exonuclease (3'- and 5')-mediated hydrolysis and is not a substrate for, or inhibitor or inducer of CYP450 enzymes.

Excretion

The primary route of elimination has not been characterized. The effective half-life in CSF is estimated to be 4 weeks.

Drug Interaction Studies

No clinical drug interaction studies have been performed. In vitro, QALSODY is not a substrate or inhibitor/inducer of major CYP enzymes or a substrate or inhibitor of major transporters.

Specific Populations

Effect of sex, race, age, and body weight on tofersen exposure in plasma was not clinically significant. The effect of these factors on tofersen exposure in CSF is unknown.

Patients with Renal or Hepatic Impairment

No clinical studies have been conducted to evaluate the pharmacokinetics of tofersen in patients with renal or hepatic impairment. Tofersen is not expected to undergo metabolism by hepatic enzymes.

12.6 Immunogenicity

As with all therapeutic oligonucleotides, there is a potential for immunogenicity. Immunogenicity assay results are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay and may be influenced by several factors such as: assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons,

Reference ID: 5163072

comparison of the incidence of antibodies to tofersen with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

The immunogenic response to QALSODY was evaluated in 166 patients with post-baseline plasma samples for anti-drug antibodies (ADAs). Overall, 97 QALSODY-treated patients (58.4%) developed treatment-emergent ADAs, of which 14 were transient and 83 were persistent. The presence of anti-drug antibodies (ADA) appeared to decrease plasma tofersen clearance by 32%. Effects of ADA on CSF tofersen clearance is unknown. No discernible effects of ADAs on total SOD1 protein reduction or plasma NfL reduction have been observed. No discernible effects of ADAs on safety (incidence of AEs including hypersensitivity, anaphylactic reaction, and angioedema) have been observed. Medical review of individual cases of serious neurological events also showed no association with ADA status.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Studies to assess the carcinogenic potential of tofersen have not been conducted.

Mutagenesis

Tofersen was negative in *in vitro* (bacterial reverse mutation and mammalian cell chromosomal aberration) and *in vivo* (mouse micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

In a study to assess effects on fertility and reproductive function, tofersen (0, 3, 10, 30 mg/kg) was administered every other day to male and female mice prior to and during mating and continuing in females to gestation day (GD) 7. Adverse effects on male reproductive organs (seminiferous tubular degeneration, seminiferous tubule dilatation, spermatid retention, apoptosis of epithelial cells, increased cellular debris in the testes, and hypospermia in the epididymis) were observed at the highest dose tested; however, there were no adverse effects on functional endpoints. Plasma exposure at the no-effect dose (10 mg/kg) for adverse effects on male reproductive organs was approximately 2 times that in humans at the recommended human dose of 100 mg.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of QALSODY was assessed in a 28-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study in patients 23 to 78 years of age with weakness attributable to ALS and a SOD1 mutation confirmed by a central laboratory (Study 1 Part C, NCT02623699). One hundred eight (108) patients were randomized 2:1 to receive treatment with either QALSODY 100 mg (n = 72) or placebo (n = 36) for 24 weeks (3 loading doses followed by 5 maintenance doses). Concomitant riluzole and/or edaravone use was permitted for patients.

Reference ID: 5163072

The prespecified primary analysis population (n = 60, modified intent to treat [mITT]) had a slow vital capacity (SVC) ≥ 65% of predicted value and met prognostic enrichment criteria for rapid disease progression, defined based on their pre-randomization ALS Functional Rating Scale–Revised (ALSFRS-R) decline slope and SOD1 mutation type.

The non-mITT population (n = 48) had a slow vital capacity (SVC) ≥ 50% of predicted value and did not meet the enrichment criteria for rapid disease progression.

Baseline disease characteristics in the overall intent-to-treat (ITT) population (combined mITT and non-mITT population) were generally similar in patients treated with QALSODY and patients who received placebo, with slightly shorter time from symptom onset and higher plasma NfL at baseline in the QALSODY group. At baseline, 62% of patients were taking riluzole, and 8% of patients were taking edaravone. Mean baseline ALSFRS-R score was 36.9 (5.9) in the QALSODY treatment group and 37.3 (5.8) in the placebo group. Median time from symptom onset was 11.4 months in the QALSODY treatment group and 14.6 months in the placebo group.

The primary efficacy analysis was the change from baseline to Week 28 in the ALSFRS-R total score in the mITT population, analyzed using the joint rank test to account for mortality in conjunction with multiple imputation (MI) to account for missing data for withdrawals other than death. Patients treated with QALSODY experienced less decline from baseline in the ALSFRS-R compared to placebo, but the results were not statistically significant (QALSODY-placebo adjusted mean difference [95% CI]: 1.2 [-3.2, 5.5]). Other clinical secondary outcomes also did not reach statistical significance.

Secondary endpoints of change from baseline at Week 28 in plasma NfL and CSF SOD1 protein were nominally statistically significant (see Table 2). NfL reduction was consistently observed for all subgroups based on sex, disease duration since symptom onset, site of onset, and riluzole/edaravone use.

Table 2: Biomarker Results of QALSODY in Study 1 Part C at Week 28

Biomarker Endpoints	QALSODY	Placebo
Plasma NfL		
ITT population	N=72	N=36
Adjusted geometric mean ratio to baseline	0.45	1.12
QALSODY to placebo difference in geometric mean ratio (95% CI)	0.40 (0.33, 0.49)	
Nominal p-value (ANCOVA+MI)	<0.0001	
mITT population	N=39	N=21
Adjusted geometric mean ratio to baseline	0.40	1.20
QALSODY to placebo difference in geometric mean ratio (95% CI)	0.33 (0.25, 0.45)	
Nominal p-value (ANCOVA+MI)	<0.0001	

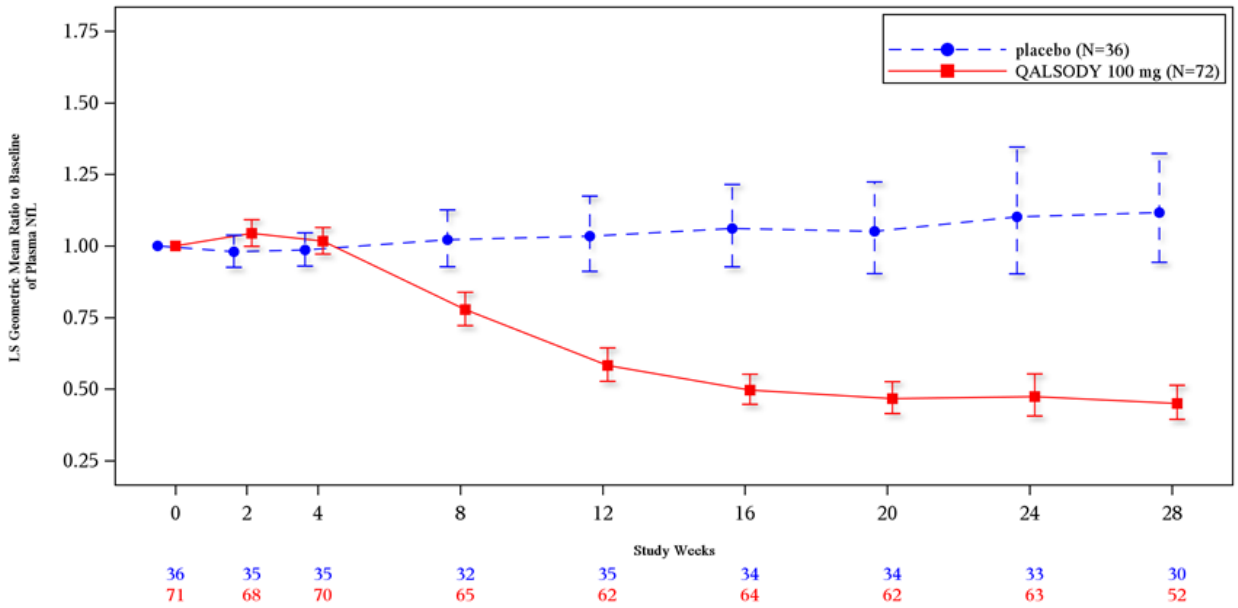
Reference ID: 5163072

CSF SOD1 Protein		
ITT population	N=72	N=36
Adjusted geometric mean ratio to baseline	0.65	0.98
QALSODY to placebo difference in geometric mean ratio (95% CI)	0.66 (0.57, 0.77)	
Nominal p-value (ANCOVA+MI)	<0.0001	
mITT population	N=39	N=21
Adjusted geometric mean ratio to baseline	0.71	1.16
QALSODY to placebo difference in geometric mean ratio (95% CI)	0.62 (0.49, 0.78)	
Nominal p-value (ANCOVA+MI)	<0.0001	

Note 1: N is the number of patients with baseline value.
Note 2: MI was used for missing data. Model included treatment, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and post-baseline values (natural log transformed data). Separate models for mITT and nonmITT were used and combined for ITT analyses.
Note 3: Adjusted geometric mean ratios to baseline, treatment differences in adjusted geometric mean ratios to baseline and corresponding 95% CIs and nominal p-values were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone. The analysis was based on natural log transformed data.

Reference ID: 5163072

Figure 2: Plasma NfL Adjusted Geometric Mean Ratio to Baseline Values in Study 1 Part C by Study Week for the ITT Population



After completion of Study 1, patients had the option to enroll in an open-label extension study. At an interim analysis at 52 weeks, reductions in NfL were seen in patients previously receiving placebo who initiated QALSODY in the open-label extension study, similar to the reductions seen in patients treated with QALSODY in Study 1. Earlier initiation of QALSODY compared to placebo/delayed initiation of QALSODY was associated with trends for reduction in decline on ALSFRS-R, SVC percent-predicted, and hand-held dynamometry (HHD) megascore that were not statistically significant. Through all open-label follow-up at the time of the interim analysis, earlier initiation of QALSODY was also associated with a trend towards reduction of the risk of death or permanent ventilation, although it was not statistically significant. These exploratory analyses should be interpreted with caution given the limitations of data collected outside of a controlled study, which may be subject to confounding.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

QALSODY injection is a sterile, clear and colorless to slightly yellow solution supplied as 100 mg/15 mL (6.7 mg/mL) solution in a single-dose glass vial free of preservatives.

The NDC is 64406-109-01.

Reference ID: 5163072

16.2 Storage and Handling

Store refrigerated between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Do not freeze.

If no refrigeration is available, QALSODY may be stored in its original carton, protected from light at or below 30°C (86°F) for up to 14 days.

If removed from the original carton, unopened vials of QALSODY can be removed from and returned to the refrigerator, if necessary, for not more than 6 hours per day at or below 30°C (86°F) for a maximum of 6 days (36 hours).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Myelitis and/or Radiculitis

Inform patients and caregivers that QALSODY could cause myelitis and radiculitis. Instruct patients and caregivers to contact their healthcare provider if symptoms consistent with these adverse reactions develop *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Papilledema and Elevated Intracranial Pressure

Inform patients and caregivers that QALSODY could cause papilledema and elevated intracranial pressure. Instruct patients and caregivers to contact their healthcare provider if symptoms consistent with these adverse reactions develop *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Aseptic Meningitis

Inform patients and caregivers that QALSODY could cause aseptic meningitis. Instruct patients and caregivers to contact their healthcare provider if symptoms consistent with meningitis develop *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

57294-01

Manufactured by:

Biogen MA Inc.

Cambridge, MA 02142

QALSODY is a trademark of Biogen MA Inc.

© Biogen Inc.

処方情報の要点
以下の要点は，QALSODY™を安全かつ有効的に使用するために必要な情報すべてを網羅しているわけではない。そのため，QALSODY の添付文書を参照のこと。

QALSODY（トフェルセン）髄腔内注射用
米国初回承認：2023 年

効能又は効果

QALSODY は，アンチセンスオリゴヌクレオチドであり，スーパーオキサイドジスムターゼ 1（*SOD1*）遺伝子変異を有する成人の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療が適応である。本効能又は効果は，QALSODY による治療を受けた患者で認められた血漿中ニューロフィラメント軽鎖の減少に基づき，迅速承認下で承認されている。本効能又は効果の継続承認は，検証的試験で臨床的ベネフィットの検証が条件となる場合がある。（1）

用法・用量

QALSODY は髄腔内投与する（2.1）

投与情報（2.1）

- 推奨用量：投与 1 回あたり 100 mg（15 mL）
- QALSODY の投与は 3 回の負荷投与を 14 日間隔で開始する。それ以降は 28 日ごとに維持投与する

調製及び投与に関する指示（2.2）

- 投与前に室温に戻すこと
- バイアルから抜き取ったら 4 時間以内に投与する
- 投与前に，約 10 mL の脳脊髄液を取り除く
- 1～3 分かけて髄腔内ボーラス注射する

剤形及び含量

注射剤：単回投与バイアル中に 100 mg/15 mL（6.7 mg/mL）を含有（3）

禁忌

なし（4）

警告及び使用上の注意

- *脊髄炎及び／又は神経根炎：*脊髄炎及び神経根炎の重篤な事象が報告されている。症状のモニタリング；標準治療に従い診断のための精密検査及び治療を開始する（5.1）
- *視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇：*視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇の重篤な事象が報告されている。症状のモニタリング；標準治療に従い診断のための精密検査及び治療を開始する（5.2）
- *無菌性髄膜炎：*無菌性髄膜炎の重篤な事象が報告されている。症状のモニタリング；標準治療に従い診断のための精密検査及び治療を開始する（5.3）

副作用

最も発現頻度が高かった副作用（QALSODY 群の 10%以上の被験者でみられ，かつプラセボ群より多い）は，疼痛，疲労，関節痛，脳脊髄液白血球増加，及び筋肉痛であった。（6.1 項）

副作用が疑われる場合は，Biogen（1-877-725-7639）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

患者カウンセリング情報については 17 章を参照すること。

2023 年 4 月改訂

全処方情報：目次*

1 効能又は効果
2 用法・用量
2.1. 投与情報
2.2. 調製及び投与に関する指示
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1. 脊髄炎及び／又は神経根炎
5.2. 視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇
5.3. 無菌性髄膜炎
6 副作用
6.1. 臨床試験における副作用
8 特定の集団への投与
8.1. 妊婦
8.2. 授乳婦
8.4. 小児への投与
8.5. 高齢者への投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1. 作用機序
12.2. 薬力学
12.3. 薬物動態
12.6. 免疫原性
13 非臨床毒性
13.1. がん原性，変異原性，受胎能障害
14 臨床試験
16 供給形態・保管及び取扱い方法
16.1. 供給形態
16.2. 保管及び取扱い方法
17 患者カウンセリング情報

**全処方情報から省略された章又は項は記載していない。

全処方情報

1　効能又は効果

QALSODY は，スーパーオキサイドジスムターゼ 1（*SOD1*）遺伝子変異を有する成人の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療が適応である。本効能又は効果は，QALSODY による治療を受けた患者で認められた血漿中ニューロフィラメント軽鎖（NfL）の減少に基づき迅速承認下で承認されている*［臨床試験（14）参照］*。本効能又は効果の継続承認は，検証的試験で臨床的ベネフィットの検証が条件となる場合がある。

2　用法・用量

2.1.　投与情報

推奨用量

腰椎穿刺を用いた QALSODY の髄腔内投与は，腰椎穿刺の経験を有する医療従事者が実施するか，又はその監督下で実施すること。

QALSODY の推奨用量は，投与 1 回あたり 100 mg（15 mL）である。

QALSODY の投与は 3 回の負荷投与を 14 日間隔で開始する。

それ以降は 28 日ごとに維持投与する。

投与遅延

2 回目の負荷投与が遅延した場合，できる限り速やかに QALSODY を投与し，14 日後に 3 回目の負荷投与をする。

3 回目の負荷投与又は維持投与が遅延した場合，できる限り速やかに QALSODY を投与し，28 日後に次回の投与をする。

2.2.　調製及び投与に関する指示

QALSODY を調製し髄腔内投与する際は，無菌操作を用いること。以下の手順に従って QALSODY を調製し投与する：

調製

バイアルの調製に関する指示

- 冷蔵された QALSODY は，投与前に，外部の熱源を使用せずに，室温（25°C/77°F）に戻すことが推奨される*［保管及び取扱い方法（16.2）参照］*
- 投与前に QALSODY バイアル内の溶液を検査すること。粒子が認められた場合又はバイアル内の液体が透明で無色～微黄色でない場合は投与しないこと
- QALSODY バイアルを振らないこと

手技の準備に関する指示

- 患者の臨床状態により必要であれば，鎮静を考慮すること
- 患者の臨床状態により必要であれば，QALSODY を髄腔内投与する際のガイドとして画像法を考慮すること
- アルミニウム製オーバーシールを覆うバイアルのキャップを取り外す前に，患者の準備ができていることを確認する。未開封の QALSODY バイアルは冷蔵庫に戻すことができる*［保管及び取扱い方法（16.2）参照］*
- 重篤な処置合併症を回避するために，髄腔内投与の前後には，腰椎穿刺に関連する可能性のある状態の有無について患者を評価すること

投与

投与前に，腰椎穿刺針を用いて約 10 mL の脳脊髄液（CSF）を抜き取ること。

投与前に，QALSODY をバイアルから抜き取るために，プラスチック製キャップを外し，シリンジに注射針を取り付ける。注射針をオーバーシールの中央からバイアルに刺し，必要量の 15 mL（100 mg に相当）をバイアルから抜き取る。

- QALSODY は希釈しないこと
- 外部フィルターは必要ない

QALSODY は，腰椎穿刺針を用いて 1～3 分かけて髄腔内ボーラス注射する。

- QALSODY に保存剤は含まれていない。いったんシリンジに抜き取った溶液は，室温で速やかに（バイアルから抜き取ってから 4 時間以内に）投与すること。それ以外の場合は廃棄すること。

単回投与用バイアルに残った未使用の溶液は廃棄すること。

3 剤形及び含量

注射剤：単回投与バイアル中に透明で無色～微黄色の溶液として 100 mg/15 mL（6.7 mg/mL）を含有

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1. 脊髄炎及び／又は神経根炎

QALSODY の投与を受けた患者に，脊髄炎及び神経根炎の重篤な副作用が報告されている。臨床試験では，QALSODY の投与を受けた患者 6 例に脊髄炎又は神経根炎が発現した。2 例が QALSODY の投与を中止し，対症療法を必要としたが，症状は完全に回復した。残りの 4 例では，QALSODY を中止することなく症状は回復した。脊髄炎又は神経根炎と一致する症状が発現した場合，標準治療に従い診断のための精密検査及び治療を開始すること。管理には QALSODY の中断又は中止が必要となる場合がある。

5.2. 視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇

QALSODY の投与を受けた患者に，視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇の重篤な副作用が報告されている。4 例に頭蓋内圧上昇及び／又は視神経乳頭浮腫が発現した。すべての患者が標準治療による治療を受け，症状は回復し，QALSODY 中止に至った事象はなかった。視神経乳頭浮腫又は頭蓋内圧上昇と一致する症状が発現した場合，標準治療に従い診断のための精密検査及び治療を開始すること。

5.3. 無菌性髄膜炎

QALSODY の投与を受けた患者に，無菌性髄膜炎（化学性髄膜炎又は薬物性無菌性髄膜炎とも呼ばれる）の重篤な副作用が報告されている。1 例に化学性髄膜炎の重篤な副作用が発現し，QALSODY 中止に至った。1 例に無菌性髄膜炎の重篤な副作用が発現したが，QALSODY 中止には至らなかった。また，QALSODY には，CSF 白血球増加及び CSF 蛋白増加の非重篤な副作用も報告されている *［副作用（6.1）参照］*。無菌性髄膜炎と一致する症状が発現した場合，標準治療に従い診断のための精密検査及び治療を開始すること。

6 副作用

以下の臨床的に重大な副作用については，添付文書の他の項で考察する。

- 脊髄炎及び／又は神経根炎 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 無菌性髄膜炎 *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*

6.1. 臨床試験における副作用

臨床試験は広範で多様な条件下で実施されるため，QALSODY の臨床試験で認められた副作用の発現頻度を，他の薬剤で認められた発現頻度と直接比較することはできず，これらの発現頻度は臨床診療下で認められる発現頻度を反映していない可能性がある。

SOD1-ALS 患者 147 例において QALSODY 100 mg の安全性を評価した。曝露期間の中央値は 119.4 週間（範囲：4～212 週間）であった。プラセボ対照試験 1 及び非盲検継続試験 2 において QALSODY を評価した。試験 1 パート C では，約 43%が女性，57%が男性，64%が白人，8%がアジア人であった。試験 1 パート C への組入れ時の平均年齢は 49.8 歳（範囲：23～78 歳）であった。

最も発現頻度が高かった副作用（QALSODY 群の 10%以上の被験者でみられ，プラセボ群より多い）は疼痛，疲労，関節痛，CSF 白血球増加，及び筋肉痛であった。発現頻度が高かった副作用（QALSODY の投与を受けた患者の 5%以上に発現し，プラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高かった）を表 1 に示す。

表 1：　QALSODY の投与を受けた患者の 5%以上に発現し，かつプラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高かった副作用

副作用	試験1パートC	
	QALSODY 100 mg（n = 72）%	プラセボ（n = 36）%
疼痛‡‡	42	22
疲労	17	6
関節痛	14	6
CSF 白血球増加*	14	0
筋肉痛	14	6
CSF 蛋白増加	8	3
筋骨格硬直	6	0
神経痛	6	0

‡‡疼痛には，疼痛，背部痛，及び四肢痛の基本語が含まれる。
*CSF 白血球増加には，CSF 白血球増加及び髄液細胞増加症の基本語が含まれる。

発現頻度の低い副作用

QALSODY の投与を受けた患者に，脊髄炎及び神経根炎，視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇，並びに無菌性髄膜炎の重篤な副作用が発現している*［警告及び使用上の注意（5.1, 5.2, 5.3）参照］*。

長期継続試験では，QALSODY の反復投与により，発熱の非重篤な副作用が発現している。

8 特定の集団への投与

8.1. 妊婦

リスクの概要

重大な先天性欠損，流産，又はその他の母体又は胎児の有害転帰に関する薬物関連リスクを評価することを目的とした，妊婦における QALSODY 使用に関連した発生リスクに関する十分なデータはない。米国の一般集団では，臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは，それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。対象患者集団における重大な先天性欠損及び流産の背景リスクは不明である。

データ

動物試験データ

器官形成期の妊娠マウスに，トフェルセン（0，3，10，30 mg/kg）を隔日皮下投与しても，胚胎児発生に対する有害作用は認められなかった。検討した最高用量（30 mg/kg）での血漿中曝露量は，ヒト推奨用量（RHD）100 mg を投与したときのヒトにおける血漿中曝露量の約 4 倍であった。

器官形成期の妊娠ウサギに，トフェルセン（0，3，10，30 mg/kg）を隔日皮下投与しても，胚・胎児発生に対する有害作用は認められなかった。検討した最高用量（30 mg/kg）での血漿中曝露量は，RHD を投与したときのヒトにおける血漿中曝露量の約 20 倍であった。

トフェルセン（0，3，10，又は 30 mg/kg）を交配前及び交配期間中に雄及び雌のマウスに隔日皮下投与し，さらに雌では器官形成期中を通して継続投与しても，出生前及び出生後の発達に有害作用は認められなかった。検討した最高用量（30 mg/kg）での血漿中曝露量は，RHD を投与したときのヒトにおける血漿中曝露量の約 4 倍であった。

8.2. 授乳婦

リスクの概要

トフェルセン又はその代謝物のヒト乳汁中への移行，授乳中の乳児に対する影響，又は乳汁産生に対する影響に関するデータはない。皮下投与後に，授乳中のマウスの乳汁中にトフェルセンが検出された。発達及び健康に対する授乳のベネフィットについては，母親の QALSODY の臨床的必要性と QALSODY 又は母親の基礎疾患による授乳中の乳児への潜在的な有害作用とを併せて検討すること。

8.4. 小児への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

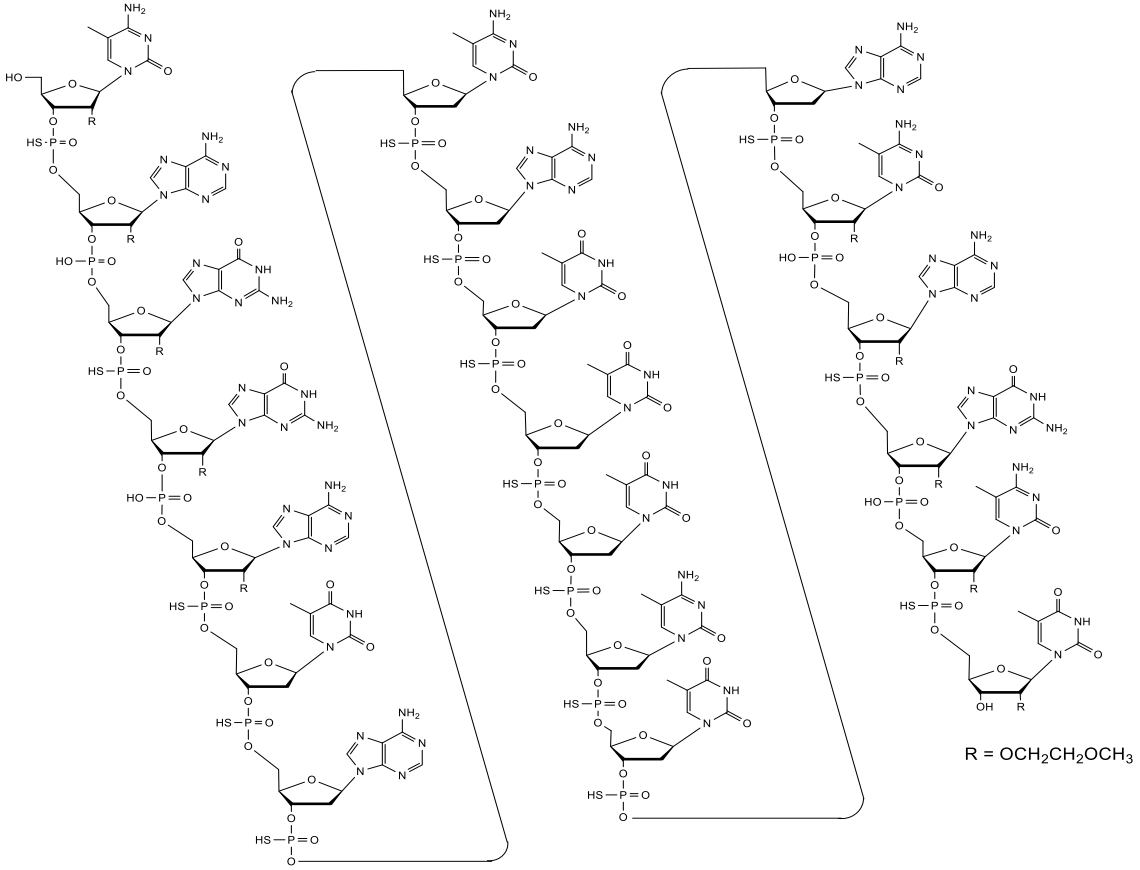
8.5. 高齢者への投与

スーパーオキサイドジスムターゼ 1（*SOD1*）遺伝子に変異を有する患者を対象とした ALS に関する臨床試験では，投与開始時に，合計 13.5%（162 例中 22 例）の患者が 65 歳以上であり，1.2%（162 例中 2 例）が 75 歳以上であった*［臨床試験（14）参照］*。これらの患者と若年患者との間で安全性及び有効性に全体的な差は認められなかったが，一部の高齢者で感受性が高い可能性は否定できない。QALSODY 投与時の年齢に応じて用量について特別な検討を示唆するエビデンスはない。

11 性状

アンチセンスオリゴヌクレオチドであるトフェルセンは，20 塩基（20-mer）から成る混合骨格を持つ 5-10-5 MOE ギャップマー型オリゴヌクレオチドである。19 個のヌクレオチド結合のうち，15 個は 3′-O～5′-O ホスホロチオエートジエステルであり，4 個は 3′-O～5′-O リン酸ジエステルである。20 個の糖残基のうち 10 個は 2-デオキシ-D-リボースであり，残りは 2′-O-（2-メトキシエチル）-D-リボース（MOE）である。これらの残基は，5 個の MOE ヌクレオシドが 10 個の 2'-デオキシヌクレオシドのギャップに隣接する分子の 5'末端と 3'末端にあるように配置される。シトシン及びウリジン塩基は 5 位でメチル化されている。構造式は以下のとおりである：

図 1： トフェルセンの構造式



分子式は $C_{230}H_{317}N_{72}O_{123}P_{19}S_{15}$，分子量は 7127.86 原子質量単位（amu）である。

QALSODY は，髄腔内投与する，防腐剤を含まない無菌で透明な無色～微黄色の溶液として I 型ガラスバイアルで供給される。各バイアルには，0.21 mg/mL の塩化カルシウム二水和物，0.11 mg/mL のリン酸水素ナトリウム，0.16 mg/mL の塩化マグネシウム六水和物，0.03 mg/mL のリン酸二水素ナトリウム，0.22 mg/mL の塩化カリウム，8.77 mg/mL の塩化ナトリウム，及び注射用水を含有する溶液に，6.7 mg/mL の濃度で単回投与としてのトフェルセン 100 mg を含有する。QALSODY の pH は約 7.2（範囲：6.7～7.7）である。

12 臨床薬理

12.1. 作用機序

トフェルセンは，SOD1 mRNA に結合して SOD1 mRNA を分解し，SOD1 タンパク質合成を低下させるアンチセンスオリゴヌクレオチドである。

12.2. 薬力学

トフェルセンが CSF 中総 SOD1 タンパク質に及ぼす影響

SOD1-ALS 患者を対象とした試験 1 パート C において標的特異作用（Target Engagement）の間接的な指標である CSF 中総 SOD1 を評価した*［臨床試験（14）参照］*。

試験 1 パート C の Week 28 時点で，ITT 集団のうち，トフェルセン群では CSF 中総 SOD1 タンパク質が 35%（ベースラインに対する幾何平均比）低下したのに対し，対応するプラセボ群ではベースラインから 2%低下した（プラセボ群に対するトフェルセン群の幾何平均比の差：34%；形式上の $p<0.0001$）。

トフェルセンがニューロフィラメントタンパク質に及ぼす影響

SOD1-ALS 患者を対象とした試験 1 パート C において，軸索損傷及び神経変性の血液バイオマーカーである血漿中 NfL を評価した*［臨床試験（14）参照］*。

試験 1 パート C の Week 28 時点で，ITT 集団のうち，QALSODY 群では平均血漿中 NfL が 55%（ベースラインに対する幾何平均比）低下したのに対し，プラセボ群では 12%増加した（プラセボに対する QALSODY 群の幾何平均比の差：60%；形式上の $p<0.0001$）。血漿中 NfL は Day 113 頃まで低下し，その後も低下が維持された。リン酸化ニューロフィラメント重鎖（pNfH）の低下は NfL の低下と同程度であり，CSF 中の低下も血漿中と同程度であった。

心臓電気生理学

承認された最大推奨投与レジメンでは，QALSODY によって QTc 間隔が臨床的に意味のある程度に延長することはない。

12.3. 薬物動態

吸収

QALSODY を CSF に髄腔内投与すると，トフェルセンは CSF から中枢神経系組織に分布する。CSF 中の最高トラフ濃度は，負荷投与期間の最終投与である 3 回目の投与時に認められた。CSF へのトフェルセンの蓄積は，負荷投与期間後の月 1 回投与ではほとんど又はまったく認められなかった。トフェルセンは CSF から全身循環中に移行し，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 2～6 時間である。月 1 回の維持投与後の血漿中トフェルセン曝露量に蓄積は認められなかった。

分布

トフェルセンの投与を受けた患者（n = 3）の剖検組織から，髄腔内投与されたトフェルセンは中枢神経系組織内に分布することが示された。

消失

代謝

トフェルセンは，エキソヌクレアーゼ（3'-及び 5'-）による加水分解により代謝されると考えられ，CYP450 酵素の基質でもなければ，阻害薬及び誘導薬でもない。

排泄

主要消失経路は解明されていない。CSF 中の有効半減期は 4 週間と推定されている。

薬物相互作用試験

ヒトを対象とした薬物相互作用試験は実施していない。QALSODY は，*in vitro* において，主な CYP 酵素の基質でも阻害薬／誘導薬でもなく，主なトランスポーターの基質でも阻害薬でもない。

特殊集団

性別，人種，年齢，及び体重が血漿中トフェルセン曝露量に及ぼす影響は臨床的に重大ではなかった。これらの要因が CSF 中のトフェルセン曝露量に及ぼす影響は不明である。

腎機能障害患者又は肝機能障害患者

腎機能障害患者及び肝機能障害患者におけるトフェルセンの薬物動態を評価するための臨床試験は実施していない。トフェルセンは肝酵素による代謝を受けないと考えられる。

12.6. 免疫原性

あらゆる治療用オリゴヌクレオチドと同様に，免疫原性の可能性がある。免疫原性測定の結果は測定法の感度及び特異度に大きく依存しており，測定法，試料の取扱い，試料採取の時期，併用薬，及び基礎疾患などの複数の要因の影響を受ける可能性がある。このような理由から，トフェルセンに対する抗体の発現割合を他の製剤に対する抗体の発現割合と比較することは誤解を招くおそれがある。

ベースライン後の抗薬物抗体（ADA）用血漿試料が得られた患者 166 例において QALSODY に対する免疫原性反応を評価した。全体では，QALSODY 群の 97 例（58.4%）に治験薬投与下で ADA が発現し，このうち 14 例は一過性，83 例は持続性であった。抗薬物抗体（ADA）が存在すると，トフェルセンの血漿中クリアランスは 32%低下した。トフェルセンの CSF 中クリアランスに及ぼす ADA の影響は不明である。総 SOD1 タンパク質の低下又は血漿中 NfL の低下に対する ADA の識別可能な影響は認められていない。安全性（過敏症，アナフィラキシー反応，及び血管浮腫を含む AE の発現割合）に対する ADA の識別可能な影響は認められていない。重篤な神経学的事象の個々の症例の医学的レビューでも，ADA の状態との関連性は示されなかった。

13 非臨床毒性

13.1. がん原性，変異原性，受胎能障害

がん原性
トフェルセンのがん原性を評価する試験は実施していない。

変異原性
トフェルセンは *in vitro*（細菌復帰突然変異及び哺乳類細胞染色体異常）及び *in vivo*（マウス小核）試験において陰性であった。

受胎能障害
受胎能及び生殖機能に及ぼす影響を評価する試験では，交配前及び交配中に雄及び雌のマウスにトフェルセン（0，3，10，30 mg/kg）を隔日投与し，さらに雌では妊娠日齢（GD）7 日まで投与を継続した。検討した最高用量で雄の生殖器官（精細管変性，精細管拡張，精細胞滞留，上皮細胞アポトーシス，精巣内の細胞残屑増加，及び精巣上体の精液減少）に対する有害作用が認められたが，機能的評価項目に対する有害作用は認められなかった。雄の生殖器官に対する有害作用に関する無作用量（10 mg/kg）での血漿中曝露量は，ヒト推奨用量 100 mg を投与したヒトにおける血漿中曝露量の約 2 倍であった。

14 臨床試験

中央検査機関により確認された SOD1 変異を有し，ALS に起因する脱力を有する 23～78 歳の患者を対象とした 28 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験において，QALSODY の有効性を評価した（試験 1 パート C，NCT02623699）。患者 108 例を QALSODY 100 mg（n = 72）又はプラセボ（n = 36）いずれかの投与を 24 週間受ける群に 2:1 の割合で無作為に割り付けた（3 回の負荷投与後に，5 回の維持投与）。リルゾール及び／又はエダラボンの併用は許可された。

事前に規定した主要解析対象集団（n = 60，modified intent-to-treat［mITT］）では，静的肺活量（SVC）が予測値の 65%以上となり，無作為化前の ALS Functional Rating Scale–Revised（ALSFRS-R）の低下の傾き及び SOD1 変異型に基づいて定義された急速な疾患進行に関する予後エンリッチメント基準を満たした。

Non-mITT 集団（n = 48）では，静的肺活量（SVC）が予測値の 50%以上となり，急速な疾患進行に関する予後エンリッチメント基準を満たさなかった。

Intent-to-treat（ITT）集団全体（mITT と non-mITT の併合集団）のベースライン疾患特性は，QALSODY 群とプラセボ群で概ね類似しており，QALSODY 群の方が症状発現からの期間がわずかに短く，ベースライン時の血漿中 NfL が高かった。ベースライン時，患者の 62%がリルゾールを，8%がエダラボンを服用していた。平均ベースライン ALSFRS-R スコアは，QALSODY 群で 36.9（5.9），プラセボ群で 37.3（5.8）であった。症状発現からの期間の中央値は，QALSODY 群で 11.4 ヵ月，プラセボ群で 14.6 ヵ月であった。

主要有効性解析は，mITT 集団における ALSFRS-R 総スコアのベースラインから Week 28 までの変化量であり，死亡率を考慮した全順位検定並びに死亡以外の中止に関する欠測値を考慮した多重補完法（MI）を用いて解析を行った。QALSODY 群では，プラセボ群と比較して ALSFRS-R のベースラインからの低下は小さかったが，結果は統計学的に有意ではなかった（QALSODY 群とプラセボ群間の補正後平均差（95% CI）：1.2［-3.2～5.5］）。その他の臨床副次アウトカムも統計学的に有意とならなかった。

副次評価項目である血漿中 NfL 及び CSF 中 SOD1 タンパク質のベースラインから Week 28 での変化量は，形式上統計学的に有意であった（表 2 参照）。NfL の低下は，性別，症状発現後の罹病期間，発現部位，及びリルゾール／エダラボンの使用に基づくと，すべての部分集団で一貫して認められた。

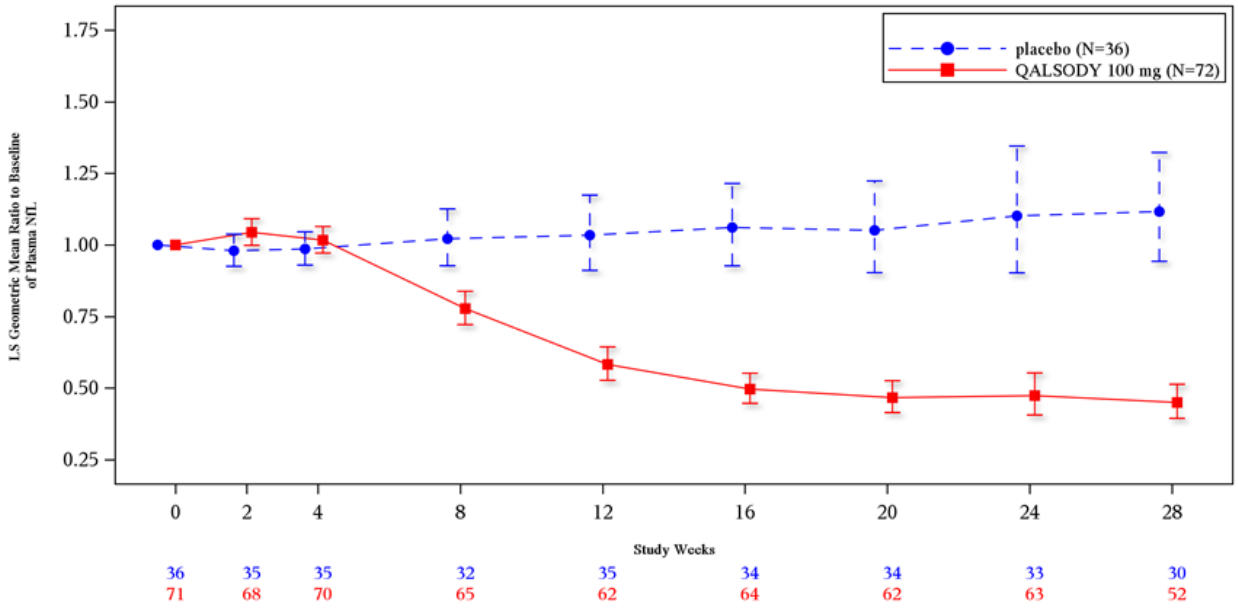
表 2：　試験 1 パート C の Week 28 時点の QALSODY のバイオマーカー結果

バイオマーカー評価項目	QALSODY	プラセボ
血漿中 NfL		
ITT 集団	N = 72	N = 36
ベースラインに対する補正済み幾何平均比	0.45	1.12
プラセボ群に対する QALSODY 群の幾何平均比の差（95% CI） 形式上の p 値（ANCOVA+MI）	0.40 (0.33, 0.49) <0.0001	
mITT 集団	N = 39	N = 21
ベースラインに対する補正済み幾何平均比	0.40	1.20
プラセボ群に対する QALSODY 群の幾何平均比の差（95% CI） 形式上の p 値（ANCOVA+MI）	0.33 (0.25, 0.45) <0.0001	

CSF 中 SOD1 タンパク質		
ITT 集団	N = 72	N = 36
ベースラインに対する補正済み幾何平均比	0.65	0.98
プラセボ群に対する QALSODY 群の幾何平均比の差（95% CI） 形式上の p 値（ANCOVA+MI）	0.66 (0.57, 0.77) <0.0001	
mITT 集団	N = 39	N = 21
ベースラインに対する補正済み幾何平均比	0.71	1.16
プラセボ群に対する QALSODY 群の幾何平均比の差（95% CI） 形式上の p 値（ANCOVA+MI）	0.62 (0.49, 0.78) <0.0001	

注 1：N はベースライン値がある患者数である。
注 2：欠測値には MI を用いた。モデルには，治療，リルゾール又はエダラボンの使用，関連するベースラインスコア，及びベースライン後値（自然対数変換データ）が含まれた。mITT と non-mITT について別々のモデルを用い，ITT 解析で併合した。
注 3：ベースラインに対する補正済み幾何平均比，ベースラインに対する補正済み幾何平均比の治療差，並びに対応する 95% CI 及び形式上の p 値は，固定効果として治療を含め，共変量（ベースライン時の症状発症後の罹病期間，関連するベースラインスコア，及びリルゾール又はエダラボンの使用）について補正した，ベースラインからの変化量に関する ANCOVA モデルから得られた。解析は自然対数変換データに基づいて行った。

図 2：　ITT 集団における試験 1 パート C の試験週別の血漿中 NfL のベースライン値に対する補正幾何平均比



試験 1 の完了後，患者には非盲検継続試験に参加する選択肢が与えられた。52 週時の中間解析では，それまでプラセボの投与を受けていたが非盲検継続試験で QALSODY を開始した患者に NfL の低下が認められ，この低下は試験 1 で QALSODY の投与を受けた患者でみられた低下と同程度であった。プラセボ／QALSODY の投与開始遅延群と比較して QALSODY の早期開始群は，ALSFRS-R，SVC の%予測値，及びハンドヘルドダイナモメーター測定（HHD）メガスコアの低下が減速する傾向（統計学的に有意ではなかった）と関連していた。中間解析時のすべての非盲検追跡調査を通じて，QALSODY の早期開始は，死亡又は永続的な換気のリスクが低下する傾向とも関連したが，統計学的に有意ではなかった。交絡の影響を受ける可能性がある対照試験以外で収集されたデータの限界を考慮すると，これらの探索的解析の解釈には注意が必要である。

16　供給形態・保管及び取扱い方法

16.1.　供給形態

QALSODY 注射液は，無菌で透明な無色～微黄色の溶液であり，防腐剤を含まない 100 mg/15 mL（6.7 mg/mL）の溶液として単回投与ガラスバイアルで供給される。

NDC は 64406-109-01 である。

16.2. 保管及び取扱い方法

遮光のため，元の箱に入れたまま 2～8°C（36～46°F）で冷蔵保存する。凍結させないこと。

冷蔵庫がない場合，QALSODY は，元の箱に入れたまま遮光された状態で，30°C（86°F）以下で最長 14 日間保存することができる。

元の箱から取り出した場合，QALSODY バイアルは，未開封であれば，30°C（86°F）以下で最大 6 日間，1 日 6 時間まで（36 時間），必要に応じて，冷蔵庫から取り出し，冷蔵庫に戻すことができる。

17 患者カウンセリング情報

脊髄炎及び／又は神経根炎

QALSODY により脊髄炎及び神経根炎が生じる可能性があることを患者及び介護者に説明すること。これらの副作用と一致する症状が発現した場合，担当の医療従事者に連絡するよう患者及び介護者に指示すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇

QALSODY により視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇が生じる可能性があることを患者及び介護者に説明すること。これらの副作用と一致する症状が発現した場合，担当の医療従事者に連絡するよう患者及び介護者に指示すること *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

無菌性髄膜炎

QALSODY によって無菌性髄膜炎が生じる可能性があることを患者及び介護者に説明すること。髄膜炎と一致する症状が発現した場合，担当の医療提供者に連絡するよう患者及び介護者に指示すること *［警告及び使用上の注意（5.3）*参照］。

57294-01

製造者：

Biogen MA Inc.

Cambridge, MA 02142

QALSODY は Biogen MA Inc.の登録商標である。

© Biogen Inc.

2.2 欧州添付文書

欧州における添付文書の原文及び和訳を添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Qalsody 100 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 15 ml vial contains 100 mg of tofersen.
Each ml contains 6.7 mg of tofersen.

Excipient with known effect

Each 15 ml vial contains 52 mg of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

Clear and colourless to slightly yellow solution with a pH of 6.7 to 7.7.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Qalsody is indicated for the treatment of adults with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), associated with a mutation in the superoxide dismutase 1 (SOD1) gene.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with tofersen should only be initiated by a physician with experience in the management of ALS.

Qalsody should be administered by, or under the direction of, healthcare professionals experienced in performing lumbar punctures.

Posology

The recommended dose is 100 mg of tofersen per treatment.

Tofersen treatment should be initiated with 3 loading doses administered at 14-day intervals.

A maintenance dose should be administered once every 28 days thereafter.

Missed or delayed doses
If the second loading dose is delayed or missed, tofersen should be administered as soon as possible, and the third loading dose should be administered 14 days later.

If the third loading dose is delayed or missed, tofersen should be administered as soon as possible, and the first maintenance dose should be administered 28 days later.

If a maintenance dose is delayed or missed, tofersen should be administered as soon as possible. Subsequent maintenance doses should be administered every 28 days from the last dose.

Duration of treatment
The need for continuation of therapy should be reviewed regularly and considered on an individual basis depending on the patient's clinical presentation and response to the therapy.

Special populations

Elderly
Experience with the use of tofersen in the elderly is limited. However, from the clinical data available, the efficacy and safety of tofersen are expected to be similar to that of other age groups studied. There is no evidence for special dose considerations based on age when tofersen is administered.

Renal impairment
Tofersen has not been studied in patients with renal impairment.

Hepatic impairment
Tofersen has not been studied in patients with hepatic impairment.

Paediatric population
The safety and efficacy of Qalsody in paediatric patients below the age of 18 years has not been established. No data are available.

Method of administration

Qalsody is for intrathecal use by lumbar puncture.

- It is recommended to ensure intrathecal access prior to removing the plastic cap from the vial and drawing up the tofersen dose.
- Just prior to administration, the plastic cap should be removed from the vial and a nonspinal anesthesia needle attached to the syringe for the purpose of withdrawing tofersen from the vial. The syringe needle is inserted into the vial through the center of the overseal to withdraw the required dose of 15 ml (equivalent to 100 mg) from the vial.
  - Qalsody must not be diluted.
  - External filters, including bacterial or particulate filters, are not required.
- It is recommended that approximately 10 ml of cerebrospinal spinal fluid (CSF) is removed using a lumbar puncture needle prior to administration of tofersen.
- Tofersen is administered as an intrathecal bolus injection using a lumbar puncture needle over 1 to 3 minutes.

Procedural preparation instruction:

- If indicated by the clinical condition of the patient, sedation can be considered.
- If indicated by the clinical condition of the patient, imaging to guide intrathecal administration of tofersen can be considered.
- Prior to removing the vial's cap on the aluminium overseal, readiness of the patient should be confirmed. An unopened vial can be returned to the refrigerator; for total time permitted, see section 6.3.
- Patients should be evaluated prior to and after intrathecal injection for the presence of potential conditions related to lumbar puncture to avoid serious procedural complications.

Following injection, standard post-lumbar-puncture care is recommended.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Lumbar puncture procedure

There is a risk of adverse reactions occurring as part of the lumbar puncture procedure (e.g. headache, back pain, post lumbar puncture syndrome, infection).

Myelitis and/or radiculitis

Serious cases of myelitis and radiculitis have been reported in patients treated with tofersen. If symptoms consistent with these adverse reactions develop, diagnostic evaluation and treatment should be initiated according to the standard of care.

Increased intracranial pressure and/or papilloedema

Serious cases of increased intracranial pressure and/or papilloedema have been reported in patients treated with tofersen. If symptoms consistent with these adverse reactions develop, diagnostic evaluation and treatment should be initiated according to the standard of care.

Thrombocytopenia and coagulation abnormalities

Thrombocytopenia and coagulation abnormalities, including acute severe thrombocytopenia, have been observed after administration of subcutaneously or intravenously administered antisense oligonucleotides. If clinically indicated, platelet and coagulation laboratory testing is recommended prior to administration of tofersen.

Renal toxicity

Renal toxicity has been observed after administration of subcutaneously and intravenously administered antisense oligonucleotides. If clinically indicated, urine protein testing (preferably using a first morning urine specimen) is recommended. For persistent elevated urinary protein, further evaluation should be considered.

Excipients

Sodium
This medicinal product contains 52 mg sodium in each 15 ml, equivalent to 3% of the WHO recommended maximum daily dietary intake of 2 g sodium for an adult.

Potassium
This medicinal product contains potassium, less than 1 mmol (39 mg) per 15 ml dose, i.e., essentially ‘potassium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

The co-administration of other intrathecal medicinal products with tofersen has not been evaluated and the safety of these combinations is not known.

Tofersen is not an inducer or inhibitor of CYP450-mediated oxidative metabolism; therefore, it should not interfere with other medicinal products that interact with these metabolic pathways.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of tofersen in pregnant women. Studies in animals in which tofersen is not pharmacologically active do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Tofersen is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

There are no data on the use of tofersen during breast-feeding in humans. Available pharmacodynamic data in animals have shown excretion of tofersen in milk (see section 5.3). A risk to the newborn/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from tofersen therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data available on the potential effects on fertility in humans. Toxicity studies in animals have indicated that tofersen would not appear to have harmful effects on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Tofersen has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients who develop visual disturbance under tofersen should be cautioned to avoid driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The serious adverse reactions in tofersen-treated participants were myelitis (2.7%), increase intracranial pressure and/or papilloedema (2.7%), radiculitis (1.4%) and aseptic meningitis (1.4%). The most common adverse reactions reported in tofersen-treated participants were pain (66%), arthralgia (34%), fatigue (28.6%), CSF white blood cell increased (26.5%), CSF protein increased (26.5%), myalgia (19%) and pyrexia (18.4%).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are listed by system organ class and frequency using the following convention: Very Common (≥1/10); Common (≥1/100 to <1/10); Uncommon (≥1/1 000 to <1/100); Rare (≥1/10 000 to <1/1 000); Very Rare (<1/10 000); not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: Adverse reactions with Qalsody-treated participants in Study 101 and Study 102

System Organ Class (SOC)	Adverse reaction	Frequency
Nervous system disorders	CSF white blood cell increased[*]	Very common
	CSF protein increased	Very common
	Papilloedema[‡]	Common
	Neuralgia	Common
	Aseptic meningitis[††]	Common
	Radiculitis[†]	Common
	Myelitis[§]	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Very common
	Myalgia	Very common
	Musculoskeletal stiffness	Common
General disorders and administration site conditions	Pain[‡‡]	Very common
	Fatigue	Very common
	Pyrexia	Very common

[*] CSF white blood cell increased includes preferred terms of CSF white blood cell increased and pleocytosis.
[†] Radiculitis includes preferred terms of radiculopathy and lumbar radiculopathy.
[‡] Papilloedema includes preferred terms of papilloedema and intracranial pressure increased. See discussion in Description of selected adverse reactions (ARs).
[§] Myelitis includes preferred terms of myelitis, myelitis transverse, and neurosarcoidosis. See discussion in Description of selected adverse reactions.
[††] Aseptic meningitis includes preferred terms of meningitis chemical and meningitis aseptic. See discussion in Description of selected adverse reactions.
[‡‡] Pain includes preferred terms of pain, back pain, and pain in extremity.

Description of selected adverse reactions

Lumbar puncture procedure
Adverse reactions associated with the administration of tofersen by lumbar puncture have been observed. The adverse reactions commonly associated with lumbar puncture are headache, back pain, post lumbar puncture syndrome, infection. The incidence and severity of these events were consistent with events expected to occur with lumbar puncture.

Myelitis and/or radiculitis
In the clinical studies, 4 participants receiving tofersen 100 mg reported serious reactions of myelitis (2.7%). The number of tofersen doses received before the onset of myelitis ranged from 5 to 15 doses. Two participants were symptomatic and 2 participants were asymptomatic. All 4 participants had abnormal magnetic resonance imaging (MRI) findings related to the event. Two participants discontinued treatment, and the event resolved. In the remaining 2 participants, the event did not lead to discontinuation of treatment (see section 4.4).

Two participants receiving tofersen 100 mg reported serious reactions of radiculitis (1.4%). The number of tofersen doses received before the onset of radiculitis ranged from 1 to 24 doses. Both reactions were symptomatic. One participant had abnormal MRI findings related to the event and one participant had a normal MRI. No participants discontinued treatment, and the reactions resolved with sequelae in one and without sequalae in the second participant (see section 4.4).

Increased intracranial pressure and/or papilloedema
Four participants receiving tofersen 100 mg reported serious reactions of increased intracranial pressure and/or papilloedema (2.7%). The number of tofersen doses received before the onset of increased intracranial pressure and/or papilloedema ranged from 7 to 18 doses. All 4 reactions of increased intracranial pressure and/or papilloedema were symptomatic. Four participants had an MRI with no findings pertinent to the event. One reaction finally led to permanent discontinuation of tofersen, one reaction led to interruption of tofersen treatment. All reactions were manageable with standard of care (see section 4.4).

Aseptic or chemical meningitis
Two participants receiving tofersen 100 mg reported serious reactions of aseptic or chemical meningitis (1.4%). The number of tofersen doses received before the onset of aseptic or chemical meningitis ranged from 5 to 7 doses. Both reactions of aseptic or chemical meningitis were symptomatic. One participant had an MRI with no findings pertinent to the event. One participant discontinued tofersen, and the other participant did not.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No cases of overdose associated with tofersen were reported in clinical studies.

In the event of an overdose, supportive medical care should be provided including consulting with a healthcare professional and close observation of the clinical status of the patient.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other nervous system drugs, ATC code: N07XX22

SOD1-ALS is a primarily autosomal-dominant disorder affecting approximately 2% of the ALS population. Mutations in the SOD1 gene lead to accumulation of a toxic form of SOD1 protein. Over 200 unique SOD1 mutations associated with ALS have been identified with a median disease duration of approximately 2.3 years.

Mechanism of action

The human SOD1 gene encodes an abundant dimeric enzyme, copper/zinc superoxide dismutase (Cu/ZnSOD or SOD1), which catalyses the transmutation of superoxide (O_2^-) into oxygen (O_2) and hydrogen peroxide (H_2O_2). In SOD1-ALS patients, mutations in the SOD1 gene lead to accumulation of a toxic form of SOD1 protein, resulting in axonal injury and neurodegeneration.

Tofersen is an antisense oligonucleotide (ASO) that is complementary to a portion of the 3′ untranslated region (3′UTR) of the mRNA for human SOD1 and binds to the mRNA by Watson-Crick base pairing (hybridisation). This hybridisation of tofersen to the cognate mRNA results in RNase-H-mediated degradation of the mRNA for SOD1, which reduces the amount of SOD1 protein synthesis.

Pharmacodynamic effects

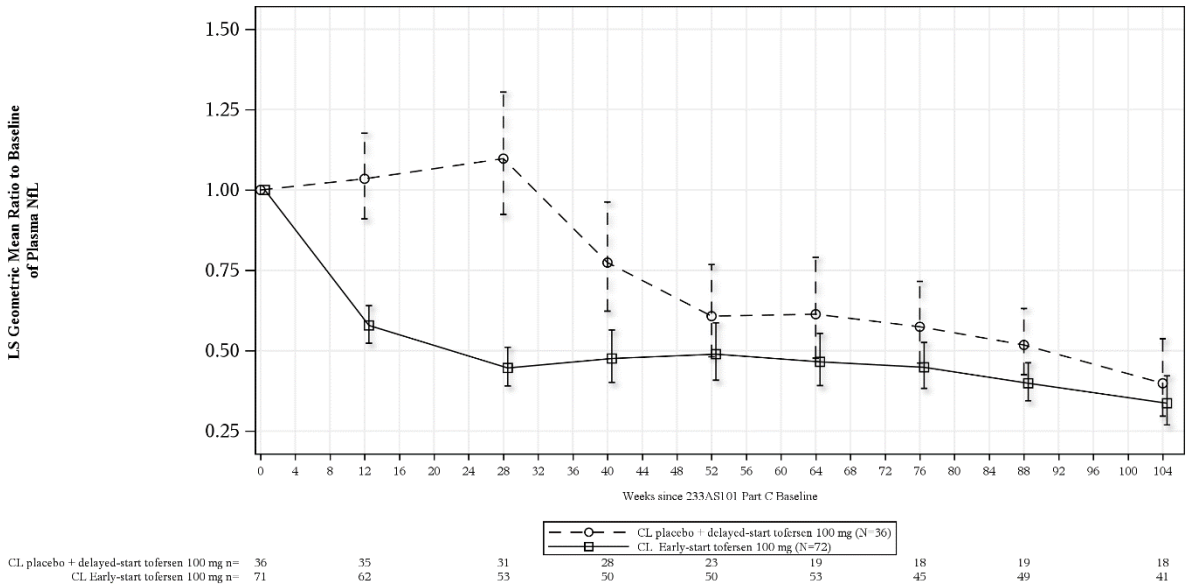
Total CSF SOD1 protein
Total CSF SOD1 was measured in Studies 101 Part C (VALOR) and 102 as an indirect measure of target engagement.

At Week 28 in Study 101 Part C, a reduction in total CSF SOD1 protein of 35% (geometric mean ratio to baseline) in the tofersen-treated group versus a 2% decrease from baseline in the corresponding placebo participants in the ITT population was observed (difference in geometric mean ratios for tofersen to placebo: 34% (95% CI: 23%, 43%). Total CSF SOD1 declined until approximately Day 56, after which the reductions were sustained over time.

Plasma neurofilament light chain (NfL) biomarker
Plasma neurofilament light chain (NfL) was measured in Studies 101 Part C (VALOR) and 102 as a marker of axonal injury and neurodegeneration.

At Week 28 in Study 101 Part C, mean plasma NfL was reduced 55% (geometric mean ratio to baseline) in the tofersen-treated participants (ITT), compared to a 12% increase with placebo (difference in geometric mean ratios for tofersen to placebo: 60% (95% CI: 51%, 67%)). Plasma NfL levels declined until approximately Day 113, after which the reductions were sustained over time. The reductions in CSF NfL were consistent compared to those observed in plasma.

Figure 1: Study 101 Part C: plasma NfL adjusted geometric mean ratio to baseline values by study week for the ITT population



Abbreviations: NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Note 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the clinical study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
Note 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 4.9 pg/mL) in calculations. Multiple imputation is used for missing data.
Note 3: The ITT analysis is based on ANCOVA model with natural log transformed data. The model includes covariates for the corresponding baseline value i.e. log value, baseline disease duration since symptom onset, and use of riluzole or edaravone.
Note 4: The table at the bottom presents the number of participants with observed non-missing data at each visit.

Cardiac electrophysiology
ECG measurements and the values for the tofersen 100 mg group (n = 41) were similar to placebo group (n = 34) in Study 101 Part C. The incidence of abnormalities in ECG measurements was higher in the tofersen group compared to the placebo group, with 8 participants (11.3%) displaying a maximum increase from baseline in Fridericia formula (QTcF) > 30 to 60 ms in the tofersen group compared to 2 participants (5.6%) in the placebo group. The clinical significance of this imbalance is not known. No participants in the tofersen or placebo group displayed an increase from baseline in QTcF > 60 ms, and no participants displayed maximum postbaseline QTcF > 480 ms.

Immunogenicity
Anti-drug antibodies (ADA) were very commonly detected. No evidence of ADA impact on efficacy or safety was observed. However, data are still limited.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of tofersen was assessed in a 28-week randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study (Study 101, Part C) in participants aged 23 to 78 years with weakness attributable to ALS and a SOD1 mutation confirmed by central laboratory. One hundred eight (108) participants were randomised 2:1 to receive treatment with either tofersen 100 mg or placebo for 24 weeks (3 loading doses followed by 5 maintenance doses). Forty-two (42) unique SOD1 mutations were evaluated, with the most common being p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6), and p.His47Arg (n = 5). Concomitant riluzole and/or edaravone use was permitted for participants who were on a stable dose for at least 30 or 60 days prior to study baseline, respectively.

Baseline disease characteristics in the overall intent to treat (ITT) population were generally similar in the tofersen-treated participants (n=72) and placebo participants (n=36), with a baseline ALS Functional Rating Scale–Revised (ALSFRS-R) total score of 36.9 (SD: 5.9) in the tofersen group and 37.3 (SD: 5.81) in the placebo group. The tofersen group had a shorter median time from symptom onset (11.4 months; range: 1.7, 145.7) as compared to the placebo group (14.6 months; range: 2.4, 103.2), and a higher median baseline plasma NfL level (78.5 pg/mL; range 5 to 329) as compared to the placebo group (64.6 pg/mL; range: 8 to 370).

The primary efficacy endpoint was the change from baseline to Week 28 in the ALSFRS-R total score The results numerically favoured tofersen, but were not statistically significant (ITT population: tofersen-placebo adjusted mean difference [95% CI]: 1.4 [-1.3, 4.1]). Numerically larger differences were observed between tofersen and placebo over 28 weeks in patients with baseline NfL values above median [mean difference (95% CI) 3.9, (-1.0;8.9)] compared to patients with baseline NfL values below median [0.6, (-1.3,4.2)]. Secondary clinical outcomes also did not reach statistical significance.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with tofersen in all subsets of the paediatric population in ALS (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under ‘exceptional circumstances’. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product. The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

The single and multidose pharmacokinetics of tofersen, administered via intrathecal injection, were characterised in plasma and CSF of adult ALS participants with a SOD1 mutation and in autopsy tissue from deceased clinical study participants (n=3).

Absorption

The maximum CSF trough concentration occurred at the third dose, which was the last dose of the loading period. There was little to no accumulation with monthly dosing after the loading phase; the accumulation ratio appears to be less than 2-fold. Tofersen is rapidly transferred from CSF into the systemic circulation, with a median time to maximum concentration (T_{max}) plasma values ranged from 2 to 6 hours post intrathecal (IT) administration. There was no accumulation in plasma exposure measures (C_{max} and AUC) after monthly maintenance dosing.

Distribution

Tofersen administered intrathecally was extensively distributed within the CNS, achieving therapeutic levels in the target spinal cord tissues. The median plasma AUC at 100 mg (Study 101 Part C data)

after first dose was 13973.1 ng/mL*h; median maximum plasma concentration (Cmax) was 824.3 ng/mL, which occurred at between 4-6 hours post dose. The median plasma volume of distribution was estimated at 50.9L (119% CV) in study 101 and 102; and was 40.67 L (130% CV) in the 100 mg dose group. Pharmacokinetic (PK) analysis demonstrates that intrathecally administered tofersen is widely distributed into central nervous system (CNS) tissues and is rapidly transferred from CSF to the systemic circulation.

Plasma Protein Binding
Tofersen is highly bound to human plasma proteins (≥ 98% bound) at clinically relevant or higher plasma concentrations (0.1 and 3 µg/ml), which limits glomerular filtration and reduces urinary excretion of the active substance. The likelihood of drug-drug interactions due to competition with plasma protein binding is very low.

Biotransformation

Tofersen is metabolised through exonuclease (3'- and 5')-mediated hydrolysis and is not a substrate for, or inhibitor or inducer of CYP450 enzymes.

Elimination

The primary route of elimination is expected via urinary excretion of unchanged tofersen and its metabolites. Although CNS tissue half-life cannot be measured in humans, the mean terminal elimination half-life was measured in the CNS tissue of cynomolgus monkeys and found to be 31 to 40 days. The median plasma clearance was estimated at 8.32 L/hr (60.6% CV) in study 101 and 102; and was 5.73L/hr 60% CV) at 100 mg dose.

Linearity/non-linearity
In CSF, the pharmacokinetics of tofersen administered IT increase less than dose proportional for dose ranging from 20 mg to 100 mg.
In plasma, the pharmacokinetics of tofersen administered IT increase more than dose proportional for dose ranging from 20 mg to 100 mg.

Immunogenicity
The presence of anti-drug antibodies (ADAs) appeared to decrease plasma clearance by 28.0%.

Characteristics in specific patient populations

Elderly
Of the 166 patients who received tofersen in clinical studies, a total of 22 patients were 65 years of age and older, including 2 patients 75 years of age and older. No overall differences in clinical PK were observed between these patients, but data are limited.

Renal impairment
The pharmacokinetics of tofersen in patients with renal impairment has not been studied.

Hepatic impairment
The pharmacokinetics of tofersen in patients with hepatic impairment has not been studied.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies with tofersen have not been performed.

Mutagenesis

Tofersen demonstrated no evidence of mutagenicity based on nonclinical genotoxicity studies (*in vitro* Ames bacterial mutagenicity, *in vitro* chromosome aberration, and *in vivo* mouse micronucleus assays).

Reproductive toxicity

Reproductive toxicology studies were conducted using subcutaneous administration of tofersen in mice and rabbits. In a mice fertility and embryo-fetal development study, male mice in the high dose group of 30 mg/kg (> 50 times the human exposure [AUC] following 100 mg tofersen) had minimal to mild seminiferous tubular degeneration, seminiferous tubule dilatation, spermatid retention, apoptosis of epithelial cells, increased cellular debris in the testes, and hypospermia in the epididymis. However, there were no tofersen-related adverse effects on mating and fertility or sperm parameters. In female mice, there was no tofersen-related mortality or early delivery and there were no effects on mating or fertility. No tofersen-related adverse effects on embryo-foetal development were observed in mice and rabbits (at exposures more than 40-times the human exposure at MRHD). In a perinatal/postnatal reproduction study in mice, there were no adverse effects on the F0 females or on the growth and development of the F1 pups at the highest dose evaluated (30 mg/kg). Tofersen was detected in mouse milk samples from all tofersen-dosed animals. Tofersen is not pharmacologically active in mice and rabbits, which limits the validity of these studies, as harmful effects associated with SOD1 down-regulation cannot be evaluated therein.

Microscopic evaluation of reproductive tissues from both males and females in the 13-week and 39-week non-human primate (NHP) toxicology studies in which tofersen is pharmacologically active revealed no effects on the reproductive tissues.

Toxicology

In a repeat-dose toxicology study (9 months), intrathecal administration of tofersen to adult cynomolgus monkeys was generally well-tolerated. The exception was a female in the high dose group (35 mg; equivalent to 350 mg per IT injection in humans) that had behaviour described as muscle cramping, head/neck dorsiflexion, and opisthotonos-like-back-arching posture after IT dosing. Electroencephalogram (EEG) indicated the absence of seizure. The no observed adverse effect levels (NOAELs) in the repeat-dose chronic toxicology studies were 150 mg/kg subcutaneous administration in the mouse and 12 mg intrathecal administration in the 9-month nonhuman primate. Using the nonhuman primate as the most sensitive species, a dose of 12 mg converts to the human equivalent dose (HED) of 120 mg (based on the monkey-to-human CSF volume scaling). The safety margin (1.2-fold) for the IT doses in monkeys to IT doses in humans is based on the converted HED with consideration of volume difference in CSF (approximately 10-fold between human and monkeys). Therefore, no toxicity effects were seen at dose levels equivalent to 120 mg in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium phosphate
Potassium chloride
Calcium chloride dihydrate
Magnesium chloride hexahydrate
Sodium chloride
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

42 months

Temporary storage conditions

The vial of Qalsody in its original carton can be stored for up to 14 days at room temperature (store below 30°C).

Unopened vials of Qalsody can be removed from and returned to the refrigerator, if necessary. Unopened vials can be removed from the original carton for not more than 6 hours per day at room temperature for a maximum of 6 days.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

For temporary storage conditions of unopened vials of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

20 ml clear Type I glass vial with chlorobutyl rubber stopper and an aluminium overseal with flip-off plastic button.

Qalsody is available in a pack of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Aseptic technique must be used when preparing and administering tofersen intrathecally.
For single use only.

Vial preparation instructions:

- The refrigerated vial should be allowed to warm to room temperature (25°C) prior to administration without external heat source.
- The vial should not be shaken.
- Qalsody contains no preservatives. Once drawn into the syringe, the solution should be administered immediately (within 4 hours since removal from refrigeration) at room temperature; otherwise, it must be discarded.
- The solution should be visually inspected prior to removal of the solution from the vial. The solution should be essentially free of visible particles. Only clear and colourless to slightly yellow solution should be administered. If not, the vial must not be used.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1783/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 May 2024

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to special and restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES

This being an approval under exceptional circumstances and pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall conduct, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due Date
To further investigate the long-term efficacy and safety of tofersen in the treatment of SOD1-ALS, the MAH shall submit the final results of the ongoing long term extension study (Study 233AS102).	by 30 September 2025

To further investigate if initiation of tofersen in presymptomatic SOD1-ALS patients can delay or even prevent emergence of clinically manifested ALS (CMALS), the MAH shall submit the final results of the phase 3 study in patients with clinically presymptomatic SOD1-ALS (Study ATLAS 233AS303).	by 31 December 2028
To further characterise variant-specific survival, the MAH will provide the final results of the descriptive integrated analyses of disease duration (survival) by *SOD1* variant-type in tofersen-treated (Studies 101/102; disease registries) vs. patients untreated with tofersen (disease registries, natural history datasets/literature).	by 30 June 2027
To further evaluate the long-term safety of tofersen in patients with SOD1-ALS, the MAH shall conduct and submit the results of an observational registry-based study 233AS401 according to the agreed protocol.	Annually (with annual reassessment)
In order to ensure adequate monitoring of safety and efficacy of tofersen in the treatment of patients with SOD1-ALS, the MAH shall provide yearly updates on any new information concerning the safety and efficacy of tofersen.	Annually (with annual reassessment)

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Qalsody 100 mg solution for injection
tofersen

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 15 ml vial contains 100 mg tofersen (6.7 mg/ml).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium phosphate, potassium chloride, calcium chloride dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intrathecal use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1783/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Qalsody 100 mg solution for injection
tofersen
intrathecal use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

100 mg/15 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Qalsody 100 mg solution for injection
tofersen

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Qalsody is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Qalsody
3. How Qalsody is given
4. Possible side effects
5. How to store Qalsody
6. Contents of the pack and other information

1. What Qalsody is and what it is used for

Qalsody contains the active substance tofersen which belongs to a group of medicines known as *antisense oligonucleotides*.

This medicine is used in adults to treat a type of *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) caused by mutations (changes) in a gene called SOD1.

ALS caused by mutations in the *SOD1* gene is a rare type of motor neuron disease that affects the nerve cells in the brain and spinal cord. Mutations in the SOD1 gene cause a build-up of a toxic form of the SOD1 protein. This causes destruction of motor neurons (the nerve cells responsible for sending instructions to the muscle), leading to weakness and wasting in the muscles, including those used for breathing and swallowing.

Qalsody works by reducing the build-up of SOD1 protein. This helps to prevent the destruction of motor neurons and may slow the loss of muscle strength.

2. What you need to know before you are given Qalsody

Qalsody must not be given
- if you are **allergic to tofersen** or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Talk to your doctor or nurse before you start treatment if this applies to you.

Warnings and precautions

There is a risk of side effects occurring after Qalsody is given by lumbar puncture procedure (see section 3). This can include headaches, back pain and infection.

There have been a small number of reports of patients developing inflammation of the spinal cord (*myelitis*) or irritation or injury to the nerve roots (*radiculitis*) after Qalsody is given. You need to know about the symptoms of this while you are on this medicine. See *Serious side effects* in section 4 of this leaflet.

There have been a small number of reports of patients developing swelling of the optic nerve in the eye (*papilloedema*) and/or an increase in the pressure around the brain (increased intracranial presure) in patients treated with Qalsody. See *Serious side effects* in section 4 of this leaflet.

Tests before treatment

You may have a **urine test** (to check your kidneys) and a **blood test** (to check that your blood clots properly) before you start treatment. This is because other medicines in the same group as Qalsody can affect the kidneys and the cells in the blood which help clotting. These tests may not be needed every time you are given Qalsody.

Children and adolescents
This medicine should not be given to children and adolescents under 18 years of age. The use of this medicine in patients under age of 18 has not been studied.

Other medicines and Qalsody
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before you are given this medicine.

Pregnancy
Qalsody is not recommended to be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding
Your doctor will help you to decide whether you should continue breast-feeding or to start treatment with Qalsody. Your doctor will consider the possible benefits of treatment for you compared with the benefits of breast-feeding for your baby.

Driving and using machines
This medicine may affect your ability to drive or use machines.
Do not drive or use machines if you notice a change in your vision with Qalsody.

Qalsody contains sodium
This medicine contains 52 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each 15 ml. This is equivalent to 3% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

Qalsody contains potassium
This medicine contains less than 1 mmol (39 mg) potassium per 15 ml dose, i.e. essentially ‘potassium-free’.

3. How Qalsody is given

The recommended dose is 100 mg tofersen. The first three doses will be given at 14-day intervals on day 1, day 15 and day 29 of treatment. Qalsody will then be given every 28 days.

This medicine is given by intrathecal (into the fluid surrounding the spinal cord) injection into the lower back by a lumbar puncture. This is done by inserting a needle into the space around the spinal cord. This will be done by a doctor experienced in doing lumbar punctures.

How long Qalsody is used for
Your doctor will discuss with you how long you will need to receive Qalsody. Do not stop treatment with Qalsody without talking to your doctor.

If you miss a Qalsody injection
If you miss a dose of Qalsody, speak to your doctor so that it can be given as soon as possible.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Side effects related to the lumbar puncture may occur while Qalsody is being given or afterwards. The side effects can include headache, back pain and infection.

Serious side effects
The most serious side effects seen in patients receiving Qalsody have been inflammation of the spinal cord (*myelitis*) or irritation and injury of nerve roots (*radiculitis*). Common symptoms may include:
- weakness
- numbness
- abnormal sensations (pins and needles)
- pain.

Swelling of the nerve that connects the eyes with the brain (*papilloedema*) and increased pressure around your brain (increased intracranial pressure) have also been reported. Papilloedema can result from increased intracranial pressure. Common symptoms may include:
- blurred vision
- double vision
- vision loss
- headache.

Inflammation of the lining around the brain and spinal cord (*aseptic or chemical meningitis*) has been reported. This is not caused by an infection. Common symptoms may include:
- headache
- fever
- neck stiffness
- nausea
- vomiting.

Tell your doctor immediately, if you have any of the symptoms listed above.

Other side effects
Very common (*may affect more than 1 in 10 people*)
- pain (back pain, pain in arms or legs)
- feeling tired
- muscle and joint pain
- fever
- increase in protein and/or white blood cell count occurring in the fluid that surrounds the brain and spinal cord.

Common (*may affect up to 1 in 10 people*)
- muscle stiffness
- nerve pain, including burning, stabbing, pins and needles sensations.

Tell your doctor if you notice these or any new symptoms that concern you.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your **doctor, pharmacist** or **nurse**. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Qalsody

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not use this medicine if you notice particles in the solution or if the liquid in the vial is not clear and colourless.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

The vial of Qalsody in its original carton can be stored for up to 14 days at room temperature (store below 30°C).

Unopened vials of Qalsody can be removed from and returned to the refrigerator, if necessary. Unopened vials can be removed from the original carton for not more than 6 hours per day at room temperature for a maximum of 6 days.

6. Contents of the pack and other information

What Qalsody contains
- The active substance is tofersen
- Each 15 ml vial contains 100 mg of tofersen.
- Each ml contains 6.7 mg of tofersen.
- The other ingredients are disodium phosphate, potassium chloride, calcium chloride dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, water for injections.

What Qalsody looks like and contents of the pack
Qalsody is a clear, colourless to slightly yellow solution for injection.
Each carton of Qalsody contains one vial.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: + 30 210 8771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 385 (0) 1 775 73 22

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: + 353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 5849901

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9883

Malta
Pharma. MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma România SRL
Tel: + 40 (0)21 260 13 44

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22765715

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

This medicine has been authorised under 'exceptional circumstances'. This means that because of the rarity of this disease it has been impossible to get complete information on this medicine. The European Medicines Agency will review any new information on this medicine every year and this leaflet will be updated as necessary.

This leaflet was last revised in.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

付録 I

製品概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより，新たな安全性情報を迅速に特定することができる。医療従事者は副作用が疑われる場合は報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品名

Qalsody 100 mg 注射液

2. 組成・性状

15 mL バイアル中にトフェルセン 100 mg を含有する。
1 mL 中にトフェルセン 6.7 mg を含有する。

既知の作用を有する添加剤

15 mL バイアル中にナトリウム 52 mg を含有する。

添加剤一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射液

透明で無色～微黄色の溶液で，pH は 6.7～7.7 である。

4. 臨床的特徴

4.1 効能又は効果

Qalsody は，スーパーオキサイドジスムターゼ 1（SOD1）遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症（ALS）成人患者の治療が適応である。

4.2 用法・用量

トフェルセンの投与は，ALS の管理に経験を有する医師のみが開始すること。

Qalsody の投与は，腰椎穿刺の経験を有する医療従事者が実施するか，又はその監督下で実施すること。

用法

推奨用量は投与 1 回あたりトフェルセン 100 mg である。

トフェルセンの投与は，3 回の負荷投与を 14 日間隔で開始する。

それ以降は 28 日ごとに維持投与する。

投与未実施又は投与延期
2 回目の負荷投与が遅延した又は投与しなかった場合，できる限り速やかにトフェルセンを投与し，14 日後に 3 回目の負荷投与をする。

3回目の負荷投与が延期した又は投与しなかった場合，できる限り速やかにトフェルセンを投与し，28日後に1回目の維持投与をする。

維持投与が延期した又は投与しなかった場合，できる限り速やかにトフェルセンを投与すること。その後の維持投与は，前回の投与から28日ごとに行う。

投与期間
治療を継続する必要性があるかどうかを定期的に検討し，患者の臨床症状及び治療に対する反応に応じて個別に判断すること。

特定の集団

高齢者
高齢者におけるトフェルセンの使用経験は限られている。しかし，入手可能な臨床データから，トフェルセンの有効性及び安全性は検討した他の年齢群とほぼ同じであると考えられる。トフェルセン投与時の年齢に応じて用量について特別な検討を示唆するエビデンスはない。

腎機能障害
腎機能障害患者を対象としたトフェルセンの試験は実施していない。

肝機能障害
肝機能障害患者を対象としたトフェルセンの試験は実施していない。

小児集団
18歳未満の小児患者におけるQalsodyの安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与方法

Qalsodyは腰椎穿刺を用いて髄腔内投与する。

- プラスチック製キャップをバイアルから取り外し，トフェルセンを抜き取る前に，髄腔内アクセスを確保しておくことが推奨される。
- 投与直前に，トフェルセンをバイアルから抜き取るために，プラスチック製キャップを取り外し，非脊椎麻酔針をシリンジに取り付ける。注射針をオーバーシールの中央からバイアルに刺し，必要量の15 mL（100 mgに相当）をバイアルから抜き取る。
  - Qalsodyは希釈してはならない。
  - 細菌又は微粒子フィルターを含む外部フィルターは不要である。
- トフェルセンの投与前に，腰椎穿刺針を用いて約10 mLの脳脊髄液（CSF）を抜き取ることが推奨される。
- トフェルセンは腰椎穿刺針を用いて1～3分かけて髄腔内ボーラス注射する。

手技の準備に関する指示：

- 患者の臨床状態により必要であれば，鎮静を考慮することができる。
- 患者の臨床状態により必要であれば，トフェルセンを髄腔内投与する際のガイドとして画像法を考慮することができる。
- アルミニウム製オーバーシールを覆うバイアルのキャップを取り外す前に，患者の準備ができていることを確認すること。未開封のバイアルは冷蔵庫に戻すことができる。合計許容時間については，6.3項を参照すること。
- 重篤な処置合併症を回避するために，髄腔内投与の前後には，腰椎穿刺に関連する可能性のある状態の有無について患者を評価すること。

注射後は，腰椎穿刺後の標準的なケアが推奨される。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に一覧した添加剤のいずれかに対する過敏症

4.4　特別な警告及び使用上の注意

腰椎穿刺手技

腰椎穿刺手技の一部として副作用が生じるリスクがある（例：頭痛，背部痛，腰椎穿刺後症候群，感染）。

脊髄炎及び／又は神経根炎

トフェルセンの投与を受けた患者に，脊髄炎及び神経根炎の重篤な症例が報告されている。これらの副作用と一致する症状が発現した場合は，標準治療に従って診断評価及び治療を開始すること。

頭蓋内圧上昇及び／又は視神経乳頭浮腫

トフェルセンの投与を受けた患者に，頭蓋内圧上昇及び／又は視神経乳頭浮腫の重篤な症例が報告されている。これらの副作用と一致する症状が発現した場合は，標準治療に従って診断評価及び治療を開始すること。

血小板減少症及び凝固異常

アンチセンスオリゴヌクレオチドの皮下投与又は静脈内投与後に，急性で重度の血小板減少症を含む血小板減少症及び凝固異常が認められている。臨床的に必要な場合，トフェルセンの投与前に，血小板及び凝固の臨床検査が推奨される。

腎毒性

アンチセンスオリゴヌクレオチドの皮下投与及び静脈内投与後に腎毒性が認められている。臨床的に必要な場合，尿蛋白の検査（できれば朝一番の尿試料を使用）が推奨される。尿蛋白増加が持続する場合，追加の評価を考慮すること。

添加剤

ナトリウム
本剤は 15 mL 中にナトリウム 52 mg を含有しており，これは WHO が成人に推奨している食事からのナトリウムの最大 1 日摂取量 2 g の 3%に相当する。

カリウム
本剤は 15 mL 中に 1 mmol（39 mg）未満のカリウムを含有する（すなわち実質的に「カリウムを含まない」）。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は実施していない。

他の髄腔内医薬品とトフェルセンとの併用は評価されておらず，これらの併用の安全性は不明である。

トフェルセンは CYP450 が関与する酸化的代謝の誘導薬でも阻害薬でもない。したがって，これらの代謝経路と相互作用する他の医薬品を妨げないと考えられる。

4.6　受胎能，妊娠，及び授乳

妊娠

妊婦におけるトフェルセンの使用に関するデータはない。トフェルセンが薬理学的活性を示さない動物を用いた試験では，生殖毒性に関して直接的にも間接的にも有害な影響は示されていない（5.3 項参照）。

トフェルセンは，妊娠中及び避妊を使用していない妊娠可能な女性には推奨されない。

授乳

ヒトにおける授乳中のトフェルセンの使用に関するデータはない。動物で得られている薬力学データからは，乳汁中にトフェルセンが分泌されることが示されている（5.3 項参照）。新生児／乳児に対するリスクは除外することができない。

乳児に対する授乳のベネフィットと女性に対する治療のベネフィットを考慮して，授乳を中止するか，トフェルセン投与を中止する／控えるかを判断しなければならない。

受胎能

ヒトの受胎能への影響に関するデータは得られていない。動物を用いた毒性試験では，トフェルセンは雄及び雌の受胎能に有害な影響を及ぼさないようであることが示されている（5.3 項参照）。

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

トフェルセンは運転及び機械操作能力に軽微な影響を及ぼす。トフェルセン投与中に視覚障害が発現した患者には，自動車の運転又は機械の操作を避けるよう指導すること。

4.8　好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

トフェルセンの投与を受けた被験者における重篤な副作用は，脊髄炎（2.7%），頭蓋内圧上昇及び／又は視神経乳頭浮腫（2.7%），神経根炎（1.4%），及び無菌性髄膜炎（1.4%）であった。トフェルセンの投与を受けた被験者に報告された最も発現頻度が高かった副作用は，疼痛（66%），関節痛（34%），疲労（28.6%），CSF白血球増加（26.5%），CSF蛋白増加（26.5%），筋肉痛（19%），及び発熱（18.4%）であった。

副作用一覧表

副作用は，以下の規定を用いて器官別大分類別及び頻度別に一覧する：極めて高頻度（1/10 以上）；高頻度（1/100 以上 1/10 未満）；低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）；まれ（1/10000 以上 1/1000 未満）；極めてまれ（1/10000 未満）；不明（入手可能なデータから推定できない）。

表1： 101試験及び102試験においてQalsodyの投与を受けた被験者に発現した副作用

器官別大分類（SOC）	副作用	頻度
神経系障害	CSF白血球増加*	極めて高頻度
	CSF蛋白増加	極めて高頻度
	視神経乳頭浮腫‡	高頻度
	神経痛	高頻度
	無菌性髄膜炎††	高頻度
	神経根炎†	高頻度
	脊髄炎§	高頻度
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	極めて高頻度
	筋肉痛	極めて高頻度
	筋骨格硬直	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛‡‡	極めて高頻度
	疲労	極めて高頻度
	発熱	極めて高頻度

* CSF白血球増加には，CSF白血球増加及び髄液細胞増加症の基本語が含まれる。
† 神経根炎には，神経根障害及び腰髄神経根障害の基本語が含まれる。
‡ 視神経乳頭浮腫には，視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇の基本語が含まれる。「特定の副作用に関する説明」の考察を参照すること。
§ 脊髄炎には，脊髄炎，横断性脊髄炎，及び神経サルコイドーシスの基本語が含まれる。「特定の副作用に関する説明」の考察を参照すること。
†† 無菌性髄膜炎には，化学性髄膜炎及び無菌性髄膜炎の基本語が含まれる。「特定の副作用に関する説明」の考察を参照すること。
‡‡ 疼痛には，疼痛，背部痛，及び四肢痛の基本語が含まれる。

特定の副作用に関する説明

腰椎穿刺手技
腰椎穿刺を用いたトフェルセンの投与に伴う副作用が認められている。腰椎穿刺に一般的に伴う副作用は，頭痛，背部痛，腰椎穿刺後症候群，感染である。これらの事象の発現割合及び重症度は，腰椎穿刺で発現することが予測される事象と一致していた。

脊髄炎及び／又は神経根炎
臨床試験では，トフェルセン100 mgの投与を受けた4例に脊髄炎の重篤な事象が報告された（2.7%）。脊髄炎の発現前に投与されたトフェルセンの投与回数は5～15回の範囲であった。2例は症候性であり，もう2例は無症候性であった。4例全例に本事象に関連する磁気共鳴画像（MRI）異常所見が認められた。2例が投与を中止し，本事象は回復した。残りの2例では，本事象の結果として投与中止に至ることはなかった（4.4項参照）。

トフェルセン100 mgの投与を受けた2例に，神経根炎の重篤な事象が報告された（1.4%）。神経根炎の発現前に投与されたトフェルセンの投与回数は1～24回の範囲であった。いずれの事象も症候性であった。1例では本事象に関連するMRI異常所見が認められ，もう1例ではMRIで正常であった。投与を中止した被験者はおらず，1例では本事象は回復したが後遺症が認められ，もう1例では本事象は回復し，後遺症も認められなかった（4.4項参照）。

頭蓋内圧上昇及び／又は視神経乳頭浮腫
トフェルセン100 mgの投与を受けた4例に，重篤な頭蓋内圧上昇及び／又は視神経乳頭浮腫が報告された（2.7%）。頭蓋内圧上昇及び／又は視神経乳頭浮腫の発現前に投与されたトフェルセンの投与回数は7～18回の範囲であった。頭蓋内圧上昇及び／又は視神経乳頭浮腫の4件の事象はすべて症候性であった。4例がMRIを受け，本事象に関連する所見は認められなかった。1件の事象では最終的にトフェルセンの永続的な中止に至り，1件の事象ではトフェルセンの投与中断に至った。すべての事象は標準治療で管理可能であった（4.4項参照）。

無菌性髄膜炎又は化学性髄膜炎
トフェルセン100 mgの投与を受けた2例に，無菌性髄膜炎又は化学性髄膜炎の重篤な事象が報告された（1.4%）。無菌性髄膜炎又は化学性髄膜炎の発現前に投与されたトフェルセンの投与回数は5～7回の範囲であった。無菌性髄膜炎又は化学的髄膜炎のいずれの事象も症候性であった。1例がMRI検査を受け，本事象に関連する所見は認められなかった。1例がトフェルセンを中止し，もう1例は中止しなかった。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより，医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は，付録Vに記載された国内報告システムを介して，副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

臨床試験では，トフェルセンに伴う過量投与の症例は報告されなかった。

過量投与が生じた場合，医療従事者に相談し，患者の臨床状態を注意深く観察することを含め，支持療法を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：その他の神経系薬，ATC コード：N07XX22

SOD1-ALSは主に常染色体優性遺伝疾患であり，ALS患者集団の約2%が罹患している。SOD1遺伝子に変異があると，毒性のあるSOD1タンパク質が蓄積する。ALSに関連する固有のSOD1変異は200種類以上同定されており，罹病期間の中央値は約2.3年である。

作用機序

ヒト SOD1 遺伝子は，豊富に存在する二量体酵素である銅・亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ（Cu/ZnSOD 又は SOD1）をコードしており，これがスーパーオキシド（O_2^-）から酸素（O_2）及び過酸化水素（H_2O_2）への変換を触媒する。SOD1-ALS 患者では，SOD1 遺伝子の変異によって毒性のある SOD1 タンパク質が蓄積し，軸索損傷及び神経変性が生じる。

トフェルセンは，ヒト SOD1 の mRNA の 3′非翻訳領域（3′UTR）の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）であり，Watson-Crick 塩基対形成（ハイブリダイゼーション）により mRNA と結合する。このようなトフェルセンと同種 mRNA とのハイブリダイゼーションにより，SOD1 の mRNA が RNase-H によって分解され，その結果，SOD1 タンパク質合成量が減少する。

薬力学的作用

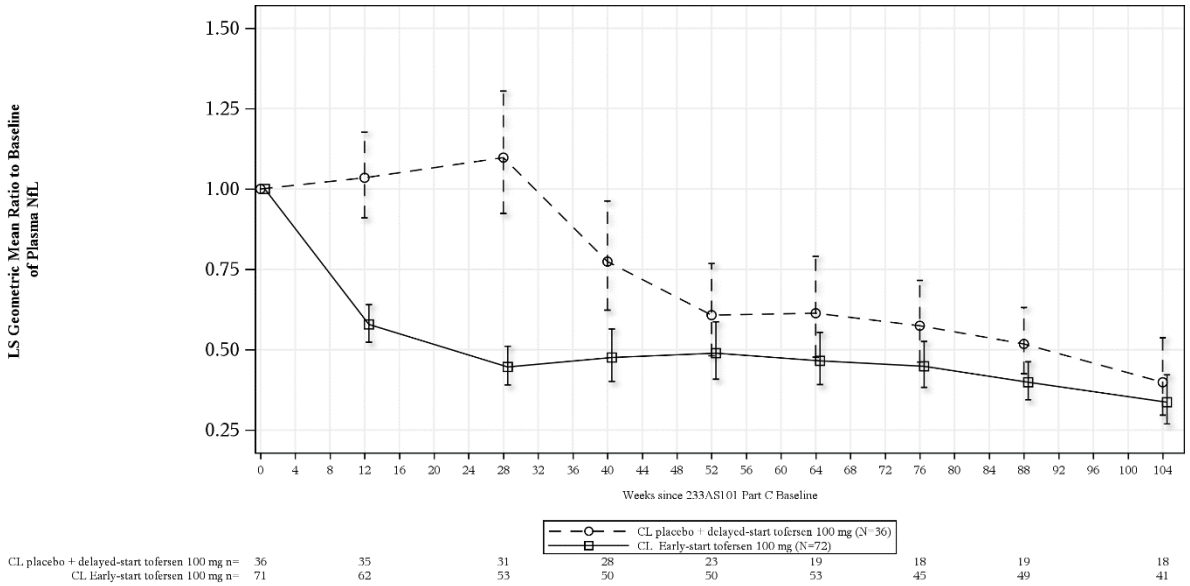
CSF 中総 SOD1 タンパク質
101 試験パート C（VALOR）及び 102 試験において，標的特異作用（Target Engagement）の間接的な指標として CSF 中総 SOD1 を測定した。

101 試験パート C の Week 28 時点で，ITT 集団における CSF 中総 SOD1 タンパク質のベースラインからの低下は，トフェルセン群では 35%（ベースラインに対する幾何平均比）であったのに対し，対応するプラセボ群では 2%であった（プラセボ群に対するトフェルセン群の幾何平均比の差：34%［95% CI：23%～43%］）。CSF 中総 SOD1 は Day 56 頃まで低下し，その後，低下は長期に維持された。

血漿中ニューロフィラメント軽鎖（NfL）バイオマーカー
101 試験パート C（VALOR）及び 102 試験において，軸索損傷及び神経変性のマーカーとして血漿中ニューロフィラメント軽鎖（NfL）を測定した。

101 試験パート C の Week 28 時点で，ITT 集団のおける平均血漿中 NfL は，トフェルセン群で 55%（ベースラインに対する幾何平均比）低下したのに対し，プラセボ群では 12%増加した（プラセボ群に対するトフェルセン群の幾何平均比の差：60%［95% CI：51%～67%）］）。血漿中 NfL 濃度は Day 113 頃まで低下し，その後，低下は長期に維持された。CSF 中 NfL の低下は，血漿中で認められたそれと比較して一貫していた。

図 1：　101 試験パート C：ITT 集団における試験週別の血漿中 NfL のベースライン値に対する補正済み幾何平均比



略語：　NfL = ニューロフィラメント軽鎖，ANCOVA = 共分散分析，MI = 多重補完法，LS = 最小二乗
注 1：　ベースラインは Day 1 の治験薬投与前の値と定義する。Day 1 の値が欠測している場合，初回投与に最も近い初回投与前の非欠測値（スクリーニング来院を含む）をベースライン値として使用する。
注 2：　計算では定量下限未満（BLQ）の値は定量下限値（LLOQ，4.9 pg/mL）の 1/2 とした。欠測値には多重補完法を用いる。
注 3：　ITT 解析は，自然対数変換データを用いた ANCOVA モデルに基づく。このモデルには，対応するベースライン値の共変量が含まれる（すなわち，対数値，症状発症以降のベースライン罹病期間，及びリルゾール又はエダラボンの使用）。
注4：　下側の表は，各来院時に観測された欠測値のない被験者数を表す。

心臓電気生理学
101 試験パート C では，ECG 測定値及びトフェルセン 100 mg 群（n = 41）の値は，プラセボ群（n = 34）と同程度であった。ECG 測定値異常の発現割合は，プラセボ群よりトフェルセン群で高く，Fridericia 式（QTcF）でのベースラインからの最大延長が 30 ms 超～60 ms となったのは，トフェルセン群で 8 例（11.3%）であったのに対し，プラセボ群では 2 例（5.6%）であった。この不均衡の臨床的意義は不明である。トフェルセン群又はプラセボ群において QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者はおらず，ベースライン後に QTcF の最大値が 480 ms を超えた被験者もいなかった。

免疫原性
抗薬物抗体（ADA）は非常に多く検出された。ADA が有効性又は安全性に及ぼす影響を示すエビデンスは認められなかった。ただし，データは依然として限られている。

臨床的有効性及び安全性

中央検査機関で確認されたSOD1変異を有し，ALSに起因する脱力を有する23～78歳の被験者を対象とした28週間の無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験（101試験，パートC）において，トフェルセンの有効性を評価した。患者108例をトフェルセン100 mg又はプラセボいずれかの投与を24週間受ける群に2:1の割合で無作為に割り付けた（3回の負荷用量の投与後に5回の維持用量の投与）。42種類の固有のSOD1変異を評価し，最も高頻度に認められたのはp.Ile114Thr（n = 20），p.Ala5Val（n = 17），p.Gly94Cys（n = 6），及びp.His47Arg（n = 5）であった。リルゾール及び／又はエダラボンの併用投与は，ベースライン前それぞれ30日間以上及び60日間以上にわたって安定した用量で投与を受けていた被験者で許可された。

Intent-to-treat（ITT）集団全体のベースライン時の疾患特性は，トフェルセン群（n = 72）とプラセボ群（n = 36）で概ね類似しており，ベースライン時のALS Functional Rating Scale–Revised（ALSFRS-R）総スコアは，トフェルセン群で36.9（SD：5.9），プラセボ群で37.3（SD：5.81）であった。症状発現からの期間の中央値は，プラセボ群（14.6ヵ月；範囲：2.4～103.2）よりトフェルセン群（11.4ヵ月；範囲：1.7～145.7）で短く，ベースライン時の血漿中NfL濃度の中央値はプラセボ群（64.6 pg/mL：範囲：8～370）よりトフェルセン群（78.5 pg/mL；範囲：5～329）で高かった。

主要有効性評価項目は，ALSFRS-R 総スコアのベースラインから Week 28 までの変化量であった。結果は数値的にトフェルセンのほうが優れていたが，統計学的に有意ではなかった（ITT 集団：トフェルセン群とプラセボ群の補正済み平均差［95% CI］：1.4（-1.3～4.1））。ベースライン時の NfL 値が中央値を上回っていた患者では，ベースライン時の NfL 値が中央値を下回っていた患者［平均差（95% CI）：0.6（-1.3～4.2）］と比較して，28週間にわたるトフェルセン群とプラセボ群の間に数値的に大きな差が認められた［平均差（95% CI）：3.9（-1.0～8.9）］。副次臨床アウトカムも統計学的に有意とならなかった。

小児集団

欧州医薬品庁は，ALS の小児集団のすべての部分集団を対象としたトフェルセンの試験結果の提出義務を免除している（小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照）。

本剤は「特例的な状況下の販売承認」下で承認されている。つまり，本疾患の希少性のために，本剤に関する完全な情報を入手することができないということである。欧州医薬品庁は，毎年利用可能となりうるあらゆる新たな情報を審査し，必要に応じて本 SmPC を更新する。

5.2 薬物動態学的特性

髄腔内注射を用いたトフェルセンの単回及び反復投与時の薬物動態を，SOD1 変異を有する成人 ALS 患者の血漿及び CSF 並びに死亡した被験者（n = 3）の剖検組織で明らかにした。

吸収

CSF 中の最高トラフ濃度は，負荷投与期間の最終投与である 3 回目の投与時に認められた。負荷投与期間後の月 1 回投与による蓄積はほとんど又はまったくなかったことから，蓄積比は 2 倍未満であると思われる。トフェルセンは CSF から全身循環中に速やかに移行し，髄腔内（IT）投与後の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 2～6 時間である。月 1 回の維持投与後の血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）に蓄積は認められなかった。

分布

髄腔内投与したトフェルセンは CNS 内に広範囲に分布し，標的脊髄組織で治療レベルに達した。初回投与後の 100 mg での血漿中 AUC の中央値（101 試験パート C のデータ）は 13973.1 ng/mL*h であった。最高血漿中濃度（C_{max}）の中央値は 824.3 ng/mL であり，投与から 4～6 時間後に認められた。101 試験及び 102 試験における血漿中分布容積の中央値は 50.9 L（119% CV）と推定され，100 mg 投与群では 40.67 L（130% CV）と推定された。薬物動態（PK）解析では，髄腔内投与されたトフェルセンは中枢神経系（CNS）組織に広範囲に分布し，CSF から全身循環へと速やかに移行することが示されている。

血漿タンパク結合
トフェルセンは臨床的に意義のある又はそれ以上の血漿中濃度（0.1 µg/mL 及び 3 µg/mL）でヒト血漿タンパク質に高度に結合し（98%以上の結合率），これにより糸球体濾過が制限され，有効成分の尿中排泄が低下する。血漿タンパク結合との競合による薬物相互作用の可能性は極めて低い。

生体内変換

トフェルセンは，エキソヌクレアーゼ（3'-及び 5'-）が関与する加水分解により代謝され，CYP450 酵素の基質でもなければ，阻害薬及び誘導薬でもない。

消失

主要排泄経路は未変化体トフェルセン及びその代謝物の尿中排泄であると予想される。CNS 組織中半減期をヒトで測定することはできないが，カニクイザルの CNS 組織での平均終末相消失半減期が測定され，31～40 日であることが示された。血漿クリアランスの中央値は，101 試験及び 102 試験では 8.32 L/hr（60.6% CV），100 mg 投与時では 5.73 L/hr（CV 60%）と推定された。

直線性／非直線性
CSF では，IT 投与されたトフェルセンの薬物動態は，20～100 mg の用量範囲で用量比例性を下回って増加した。
血漿では，IT 投与されたトフェルセンの薬物動態は，20～100 mg の用量範囲で用量比例性を上回って増加した。

免疫原性
抗薬物抗体（ADA）が存在すると，血漿クリアランスは 28.0%低下するようであった。

特定の患者集団における特性

高齢者
臨床試験でトフェルセンの投与を受けた 166 例のうち，合計で 22 例が 65 歳以上であり，このうち 2 例は 75 歳以上であった。これらの患者間で臨床的な PK に全体的な差は認められなかったが，データは限られている。

腎機能障害
腎機能障害患者においてトフェルセンの薬物動態は検討していない。

肝機能障害
肝機能障害患者においてトフェルセンの薬物動態は検討していない。

5.3　非臨床安全性データ

がん原性

トフェルセンのがん原性試験は実施していない。

変異原性

非臨床遺伝毒性試験（*in vitro* Ames 細菌変異原性試験，*in vitro* 染色体異常試験，及び *in vivo* マウス小核試験）に基づき，トフェルセンに変異原性を示すエビデンスは示されなかった。

生殖毒性

マウス及びウサギにトフェルセンを皮下投与する生殖毒性試験を実施した。マウス受胎能及び胚・胎児発生試験では，30 mg/kg の高用量群［トフェルセン 100 mg 投与後のヒト曝露量（AUC）の 50 倍超］の雄マウスに軽微から軽度の精細管変性，精細管拡張，精細胞滞留，上皮細胞アポトーシス，精巣内の細胞残屑増加，及び精巣上体の精液減少が認められた。ただし，交配及び受胎能又は精子パラメータに対するトフェルセンに関連した有害作用は認められなかった。雌マウスでは，トフェルセンに関連した死亡も早産も認められず，交配及び受胎能に対する影響も認められなかった。マウス及びウサギにおいて，胚・胎児発生に対するトフェルセンに関連した有害作用は認められなかった（MRHD でのヒト曝露量の 40 倍を超える曝露量）。マウスの出生時／出生後生殖試験では，評価した最高用量（30 mg/kg）で F0 の雌に対する有害作用も F1 出生児の成長及び発達に対する有害作用も認められなかった。すべてのトフェルセン投与マウスの乳汁試料からトフェルセンが検出された。トフェルセンはマウス及びウサギにおいて薬理活性を示さない。そのため，SOD1 のダウンレギュレーションに関連する有害な影響を評価できず，これらの試験の妥当性は限定される。

トフェルセンが薬理活性を示す非ヒト霊長類（NHP）を用いた 13 週間及び 39 週間の毒性試験において雄及び雌両方から採取した生殖組織の顕微鏡評価では，生殖組織に対する影響は認められなかった。

毒性

反復投与毒性試験（9 ヵ月間）では，成熟カニクイザルへのトフェルセンの髄腔内投与の忍容性は概ね良好であった。例外は高用量群（35 mg；ヒトにおける IT 投与あたり 350 mg に相当する）の雌に認められ，IT 投与後に筋痙攣，頭頸部背屈，及び後弓反張に似た背中を反らせる姿勢と説明される行動が認められた。脳波（EEG）では痙攣発作がないことが示された。反復投与慢性毒性試験における無毒性量（NOAEL）は，マウスへの皮下投与で 150 mg/kg，非ヒト霊長類の 9 ヵ月の髄腔内投与で 12 mg であった。最も感受性の高い動物種として非ヒト霊長類を用いた場合，12 mg の用量はヒト等価用量（HED）として 120 mg に変換される（ヒトの CSF 量に対するサルの CSF 量のスケールを基準として）。サルにおける IT 用量とヒトにおける IT 用量の安全域（1.2 倍）は，CSF の容量差（ヒトとサルの間で約 10 倍）を考慮して変換された HED に基づく。したがって，ヒトでは 120 mg に相当する用量レベルで毒性作用は認められなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

リン酸二ナトリウム
塩化カリウム
塩化カルシウム二水和物
塩化マグネシウム六水和物
塩化ナトリウム
リン酸二水素ナトリウム二水和物
注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験が実施されていないため，本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

42 ヵ月

一時保管条件

Qalsody のバイアルは，元の箱に入れたままで，室温で最長 14 日間保存可能である（30°C 未満で保存）。

Qalsody のバイアルは，未開封であれば，必要に応じて，冷蔵庫から取り出し，冷蔵庫に戻すことができる。未開封のバイアルは，最大 6 日間，室温で 1 日 6 時間を超えなければ，元の箱から取り出すことができる。

6.4 保管上の特別な注意

冷蔵庫（2～8°C）で保存する。
凍結させないこと。
遮光のため，元の包装のまま保存すること。

本剤の未開封バイアルの一時保管条件については，6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の性質及び内容物

クロロブチルゴム栓及びプラスチック製フリップオフキャップ付きのアルミニウム製オーバーシールが付いた 20 mL の透明 I 型ガラスバイアル。

Qalsody は 1 包装 1 バイアル入りである。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

トフェルセンを調製し髄腔内投与する際は，無菌操作を用いなければならない。
単回使用用である。

バイアルの調製に関する指示：

- 投与前に，外部の熱源を使用せずに，冷蔵したバイアルを室温（25°C）に戻すことが推奨される。

- バイアルを振らないこと。
- Qalsody に保存剤は含まれていない。いったんシリンジに抜き取った溶液は，室温で速やかに（冷蔵から取り出してから 4 時間以内に）投与すること。それ以外の場合は廃棄すること。
- 溶液は，バイアルから溶液を取り出す前に目視検査すること。溶液は基本的に目に見える粒子があってはならない。透明で無色～微黄色の溶液のみを投与すること。そうでない場合は，そのバイアルを使用してはならない。

未使用の医薬品又は廃棄物は，地域の要件に従って廃棄すること。

7. 販売承認取得者

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

8. 販売承認番号

EU/1/23/1783/001

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2024 年 5 月 29 日

10. 本文改訂日

本剤に関する詳細な情報は，欧州医薬品庁のウェブサイト https://www.ema.europa.eu で閲覧可能である。

付録 II

A. ロット出荷に責任を有する製造者

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

C. 販売承認のその他の条件及び要件

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

E. 特例的な状況下の販売承認のための承認後措置を完了するための具体的義務

A. ロット出荷に責任を有する製造者

ロット出荷に責任を有する製造者の名称及び住所

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

医薬品処方箋の対象となる医薬品（「付録 I：製品概要」の 4.2 項参照）。

C. 販売承認のその他の条件及び要件

- **定期的安全性最新報告（PSUR）**

本医薬品の PSUR の提出要件は，Directive 2001/83/EC の Article 107c (7)に従い作成され，欧州医薬品庁のウェブサイトで公表されている Union reference dates のリスト（EURD リスト）及びその後の改訂版に提示されている。

販売承認取得者（MAH）は，本医薬品の最初となる PSUR を，承認後 6 カ月間以内に提出するものとする。

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

- **リスクマネジメント計画（RMP）**

販売承認取得者（MAH）は，販売承認のモジュール 1.8.2 に記載の承認された RMP 及び承認されたその後の改訂版 RMP に詳述されている，必要な医薬品安全性監視活動及び介入を実施するものとする。

RMP の改訂版は以下のとおりに提出すること：

- 欧州医薬品庁の要請時
- リスクマネジメントシステムが変更された時，特に，入手した新たな情報によってベネフィット／リスクプロファイルに重大な影響を及ぼす可能性がある時並びに重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化の）マイルストーンに達する時には，時期を問わず提出する。

E. 特例的な状況下の販売承認のための承認後措置を完了するための具体的義務

これは特例的な状況下の販売承認であり，Regulation (EC) No 726/2004 の Article 14(8)に従い，MAH は規定の期限内に以下の措置を実施するものとする：

実施事項	期限
SOD1-ALS の治療におけるトフェルセンの長期有効性及び安全性をさらに検討するため，MAH は実施中の長期継続試験（233AS102 試験）の最終結果を提出する。	2025 年 9 月 30 日まで

発症前の SOD1-ALS 患者にトフェルセンの投与を開始することで，ALS の臨床症状（CMALS）の発現を遅延又は予防できるかどうかについてさらに検討するため，MAH は臨床的に発症前の SOD1-ALS 患者を対象とした第 III 相臨床試験（ATLAS 233AS303 試験）の最終結果を提出する。	2028 年 12 月 31 日まで
変異型に特異的な生存期間の特徴をさらに明らかにするため，MAH はトフェルセン投与患者（101 試験／102 試験；疾患レジストリ）とトフェルセン未投与患者（疾患レジストリ，自然歴データセット／文献）を比較し，*SOD1* 変異型別の罹病期間（生存期間）の記述的統合解析の最終結果を提供する。	2027 年 6 月 30 日まで
SOD1-ALS 患者におけるトフェルセンの長期安全性をさらに評価するため，MAH は，承認された治験実施計画書に従って観察レジストリをベースとした 233AS401 試験を実施し，その結果を提出する。	年 1 回（年 1 回の再評価とともに）
SOD1-ALS の患者の治療におけるトフェルセンの安全性及び有効性について十分なモニタリングを確保するため，MAH はトフェルセンの安全性及び有効性に関する新たな情報があれば更新情報を毎年提供する。	年 1 回（年 1 回の再評価とともに）

付録 III

ラベル表示及び添付文書

A. ラベル表示

外装の記載事項

外箱

1. 医薬品名

Qalsody 100 mg 注射液
トフェルセン

2. 有効成分の表記

15 mL バイアル 1 本中にトフェルセン 100 mg（6.7 mg/mL）を含有する。

3. 添加剤一覧

リン酸二ナトリウム，塩化カリウム，塩化カルシウム二水和物，塩化マグネシウム六水和物，塩化ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム二水和物，注射用水

4. 剤形及び数量

注射液
バイアル 1 本

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を読むこと。
髄腔内投与
単回使用用である。

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて，その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

冷蔵庫に保存すること。
凍結させないこと。
遮光のため，元の包装のまま保存すること。

10.　未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11.　販売承認取得者の名称及び住所

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

12.　販売承認番号

EU/1/23/1783/001

13.　ロット番号

ロット

14.　供給に関する一般分類

15.　使用に関する指示

16.　点字情報

点字を記載しないことの正当性が認められた。

17.　固有の識別符号 – 2 次元バーコード

固有の識別符号が記録されている 2 次元バーコード

18.　固有の識別符号 - 人の目で読んで理解できるデータ

PC
SN
NN

各ユニット内装の簡易版記載事項

バイアル

1. 医薬品の名称及び投与経路

Qalsody 100 mg 注射液
トフェルセン
髄腔内投与

2. 投与方法

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. 重量，容量，又はユニットごとの内容量

100 mg/15 mL

6. その他

B. 添付文書

添付文書：患者向け情報

Qalsody 100 mg 注射液
トフェルセン

▼この薬は追加モニタリングの対象です。追加モニタリングにより，新しい安全性情報を迅速に特定することができます。いかなる副作用も報告していただくと役立てることができます。副作用の報告方法は，4 項の最後の部分をご覧ください。

本文書にはあなたにとって重要な情報が記載されていますので，この薬を使用する前にこの添付文書全体を熟読してください。
- この添付文書は保管してください。もう一度読む必要があるかもしれません。
- 不明な点があれば，担当の医師，薬剤師，又は看護師にお尋ねください。
- 副作用が生じた場合は，担当の医師，薬剤師，又は看護師に伝えてください。副作用には，この添付文書に記載されていない，起こりうるすべての副作用も含まれます。4 項をご覧ください。

この添付文書に含まれるもの

1. Qalsody の説明及び投与目的
2. Qalsody の投与前に知っておくべきこと
3. Qalsody の投与方法
4. 起こりうる副作用
5. Qalsody の保存方法
6. 包装の内容及びその他の情報

1. Qalsody の説明及び使用目的

Qalsody は，有効成分として，*アンチセンスオリゴヌクレオチド*と呼ばれる薬の種類に属するトフェルセンを含んでいます。

この薬は，SOD1 と呼ばれる遺伝子の変異（変化）によって起こる*筋萎縮性側索硬化症*（ALS）の一種を治療するために成人に対し使用します。

SOD1 遺伝子の変異によって起こる ALS は，脳や脊髄の神経細胞に影響を及ぼすまれな種類の運動ニューロン疾患です。SOD1 遺伝子に変異があると，毒性のある SOD1 タンパク質が蓄積します。これが運動ニューロン（筋肉に指示を送る神経細胞）の破壊を引き起こし，呼吸や嚥下に使われる筋肉を含め，筋肉の衰弱や消耗につながります。

Qalsody は SOD1 タンパク質の蓄積を減らすことで作用を発揮します。これが運動ニューロンの破壊を防ぐことや，場合によっては筋力の低下を遅らせることに役立ちます。

2. Qalsody の使用前に知っておくべきこと

以下に該当する場合は，Qalsody を使用してはいけません。
- **トフェルセンに対するアレルギー**又は Qalsody の他の成分（6 項に記載）のいずれかにアレルギーがある場合

該当する場合は，治療を開始する前に，**担当の医師又は看護師に相談してください。**

警告及び使用上の注意

腰椎穿刺を用いて Qalsody を投与した後に副作用が生じるリスクがあります（3 項参照）。これには頭痛，背中の痛み，感染などがあります。

Qalsody の投与を受けた患者に，脊髄の炎症（*脊髄炎*）や神経の根元の刺激又は損傷（*神経根炎*）が少数報告されています。この薬を使用している間は，このような症状について知っておく必要があります。この添付文書の 4 項の*「重篤な副作用」*をご覧ください。

Qalsody の投与を受けた患者に，眼の視神経の腫れ（*視神経乳頭浮腫*）及び／又は脳周囲の圧力の上昇（頭蓋内圧上昇）が少数報告されています。この添付文書の 4 項の*「重篤な副作用」*をご覧ください。

治療前の検査

治療を開始する前に，**尿検査**（腎臓をチェックするため）及び**血液検査**（血液が適切に凝固することをチェックするため）を受けていただくことがあります。これは，Qalsody と同じグループに属する他の薬が腎臓に影響を及ぼすことや凝固を助ける血液中の細胞に影響を及ぼすことがあるためです。Qalsody の投与を受けるたびに，これらの検査が必要になるわけではありません。

小児及び青年
この薬は，18 歳未満の小児及び青年に投与してはいけません。この薬は 18 歳未満の患者に使用したことがありません。

他の薬と Qalsody
他の薬を服用している，最近服用した，又は服用する可能性がある場合は，担当医師に伝えてください。

妊娠及び授乳
妊娠中又は授乳中の場合，妊娠しているかもしれないと考えられる場合，又は妊娠を計画している場合は，この薬を使用する前に担当医師に相談してください。

妊娠
妊娠中及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性には，Qalsody を使用することは推奨されません。

授乳
担当医師は，あなたが授乳を継続すべきか，Qalsody による治療を開始すべきかを判断する手助けをします。担当医師は，あなたの治療のベネフィットとあなたの赤ちゃんの授乳のベネフィットを検討します。

自動車の運転及び機械の操作
この薬は，自動車の運転や機械の操作の能力に影響を及ぼす可能性があります。
Qalsody 投与後に視覚の変化に気づいた場合は，自動車の運転や機械の操作を行わないでください。

Qalsody にはナトリウムが含まれています
この薬には 15 mL 中に 52 mg のナトリウム（調理用食塩／食卓塩の主な成分）を含んでいます。これは，成人に推奨される食事からのナトリウムの最大 1 日摂取量の 3%に相当します。

Qalsody にはカリウムが含まれています
この薬には 15 mL あたり 1 mmol（39 mg）未満のカリウムを含んでいます。つまり，実質的には「カリウムを含んでいない」と言えます。

3. Qalsody の投与方法

トフェルセンの推奨用量は 100 mg です。最初の 3 回の投与は，14 日間隔で治療の 1 日目，15 日目，及び 29 日目に行います。その後の Qalsody の投与は 28 日ごとに行います。

この薬は，腰椎穿刺を使用して腰部に髄腔内（脊髄の周りにある液体に）注射します。これは，脊髄の周りの空間に注射針を刺して行います。腰椎穿刺の経験のある医師が行います。

Qalsody の使用期間
担当医師は，あなたが Qalsody の投与を受ける必要がある期間についてあなたと話し合います。担当医師に相談せずに Qalsody による治療を中止しないでください。

Qalsody 注射を行わなかった場合
Qalsody の投与を行わなかった場合は，できるだけ早く投与できるよう担当医師に相談してください。

この薬の使用について不明な点があれば，担当の医師，薬剤師，又は看護師にお尋ねください。

4. 起こりうる副作用

あらゆる薬と同様に，この薬にも副作用を引き起こす可能性がありますが，誰にでも起こるわけではありません。

腰椎穿刺に伴う副作用は，Qalsody の使用中又は使用後に生じる可能性があります。副作用には，頭痛，背中の痛み，感染などがあります。

重篤な副作用
Qalsody の投与を受けている患者さんにみられる最も重篤な副作用は，脊髄の炎症（*脊髄炎*）や神経の根本の刺激及び損傷（*神経根炎*）です。よくみられる症状には以下のようなものがあります：
- 脱力感
- しびれ感
- 異常感覚（チクチクする感覚）
- 痛み

また，眼と脳をつなぐ神経の腫れ（*視神経乳頭浮腫*）や脳周囲の圧力上昇（頭蓋内圧上昇）も報告されています。視神経乳頭浮腫は頭蓋上昇が原因で生じることがあります。よくみられる症状には以下のようなものがあります：
- 目のかすみ
- 物が二重に見える
- 視力喪失
- 頭痛

脳及び脊髄を覆う膜の炎症（*無菌性髄膜炎又は化学性髄膜炎*）が報告されています。これは感染によるものではありません。よくみられる症状には以下のようなものがあります：
- 頭痛
- 発熱
- 首のこわばり
- 吐き気
- 嘔吐

上記のいずれかの症状が現れた場合は，**直ちに担当医師にお知らせください**。

その他の副作用
極めて高頻度（*10 人中 1 人超に発現する場合があります*）
- 痛み（背中の痛み，腕や脚の痛み）
- 疲労感
- 筋肉及び関節の痛み
- 発熱
- 脳及び脊髄を取り囲む体液に生じるタンパク質及び／又は白血球数の増加

高頻度（*10 人中 1 人以下に発現する場合があります*）
- 筋肉のこわばり
- 神経の痛み（灼熱感，刺すような感覚，チクチクする感覚など）

これらの症状や気になる新たな症状に気づいたら，**担当医師にお知らせください**。

副作用の報告
副作用が生じた場合は，担当の**医師**，**薬剤師**，又は**看護師**に相談してください。副作用には，この添付文書に記載されていない，起こりうるすべての副作用も含まれます。付録 V に記載されています国の報告システムを利用して副作用を直接報告することもできます。副作用を報告することで，この薬の安全性に関する情報をより多く提供することに役立つことができます。

5. Qalsody の保存方法

この薬は，小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存してください。

箱の EXP の後に記載されている使用期限を過ぎている場合は，この薬を使用しないでください。使用期限はその月の最終日を指します。

溶液中の粒子に気づいた場合やバイアル内の液体が無色透明でない場合は，この薬を使用しないでください。

冷蔵庫（2～8°C）**で保存してください**。凍結させないでください。
遮光のため，バイアルは外箱に入れて保存してください。

Qalsody のバイアルは，元の箱に入れたままで，室温で最長 14 日間保存可能です（30°C 未満で保存）。

Qalsody バイアルは，未開封であれば，必要に応じて，冷蔵庫から取り出し，冷蔵庫に戻すことができます。未開封のバイアルは，最大 6 日間，室温で 1 日 6 時間を超えなければ，元箱から取り出すことができます。

6. 包装の内容及びその他の情報

Qalsody の内容物
- 有効成分はトフェルセンです。
- 15 mL バイアル 1 本中に 100 mg のトフェルセンを含んでいます。
- 1 mL 中に 6.7 mg のトフェルセンを含んでいます。
- その他の成分は，リン酸二ナトリウム，塩化カリウム，塩化カルシウム二水和物，塩化マグネシウム六水和物，塩化ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム二水和物，注射用水です。

Qalsody の外観及び包装の内容物
Qalsody は透明で無色～微黄色の注射液です。
Qalsody の各箱はバイアル 1 本入りです。

販売承認取得者及び製造者
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

この薬に関する情報については，販売承認取得者の現地代理人に連絡してください。

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел.: + 359 2 962 12 00

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: + 30 210 8771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0) 1 41 37 95 95

Hrvatska
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 385 (0) 1 775 73 22

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: + 353 (0) 1 463 7799

Ísland
Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 5849901

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9883

Malta
Pharma. MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda.
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma România SRL
Tel: + 40 (0) 21 260 13 44

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22765715

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

この薬は「特例的な状況下の販売承認」として承認されています。つまり，この疾患はまれであるため，この薬に関する完全な情報を得ることができなかったということです。欧州医薬品庁は，この薬に関する新たな情報を毎年審査し，必要に応じてこの添付文書を更新します。

この添付文書の最終改訂日

その他の情報源

この薬に関する詳細な情報は，欧州医薬品庁のウェブサイト https://www.ema.europa.eu で閲覧可能です。

2.3 企業中核データシート

バイオジェン社の企業中核データシート（CDS：Core Data Sheet, 第[redacted]版 20[redacted]年[redacted]月改訂）を添付する。

QALSODY

Tofersen

Biogen Internal Name: **BIIB067**

Version: [redacted]

Effective: [redacted], 20[redacted]

92～121頁削除

トフェルセン

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧

＊最新の添付文書を参照すること

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1 同種同効品一覧 3
1.1 同種同効品一覧表 3

1 同種同効品一覧

本剤の同種同効品として、ラジカット注 30mg、リルゾール錠 50mg「AA」、ロゼバラミン筋注用 25mg の概要を本剤と対比して同種同効品一覧表に示す。

1.1 同種同効品一覧表 最新の添付文書を参照すること

販売名	**クアルソディ髄注 100 mg**	**ラジカット注 30mg**	**リルゾール錠 50mg「AA」**	**ロゼバラミン筋注用 25mg**
一般的名称	トフェルセン	エダラボン	リルゾール	メコバラミン
会社名	バイオジェン・ジャパン株式会社	田辺三菱製薬株式会社	ダイト株式会社	エーザイ株式会社
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	・脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善 ・筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制	・筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療 ・筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病勢進展の抑制	筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
添付文書改訂日	—	2023 年 4 月（第 2 版）	2023 年 7 月（第 1 版）	2024 年 9 月（第 1 版）

トフェルセン

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1　添付文書（案）.....3
2　効能又は効果（案）の設定根拠.....8
3　用法及び用量の設定根拠.....11
4　使用上の注意の設定根拠.....13
5　参考文献.....18

1 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

添付文書(案)

2024 年 10 月作成（Draft 修正版 7）

日本標準商品分類番号
87119

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36 ヵ月

承認番号	XXXXXXXXX
販売開始	202X 年 XX 月

SOD1[注1)] -ALS（筋萎縮性側索硬化症）治療剤

トフェルセン髄注

クアルソディ®髄注 100 mg

QALSODY® Intrathecal injection 100 mg

規制区分：処方箋医薬品[注2)]

注 1）SOD1：Super Oxide Dismutase 1

注 2）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名		クアルソディ髄注 100mg
性状	外観	無色～微黄色を呈する澄明な液
	pH	約 7.2（6.7～7.7）
	浸透圧比	約 1.0（生理食塩液に対する比）

4. 効能・効果

SOD1 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症における機能障害の進行抑制

5. 効能・効果に関連する注意

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

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

6. 用法・用量

通常、成人には、トフェルセンとして 1 回 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。

8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1　脊髄炎（2.7%）、神経根炎（2.7%）

脊髄炎（横断性脊髄炎を含む）、神経根炎（神経根障害及び腰髄神経根障害を含む）があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.2 視神経乳頭浮腫（4.8%）

視神経乳頭浮腫（頭蓋内圧上昇を含む）があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.3 無菌性髄膜炎（4.1%）

無菌性髄膜炎（化学性髄膜炎を含む）があらわれることがある。［8.2 参照］

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

14.1.3 本剤は投与前に室温に戻すこと。

14.1.4 本剤は凍結させないこと。

14.1.5 本剤は希釈しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 使用後の残液は使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

ベースライン後に抗薬物抗体評価用血漿検体を採取した 166 例を対象に、トフェルセンに対する免疫原性反応を評価した。本剤群全体で 97 例（58.4%）に治験薬投与後に抗薬物抗体の発現が認められた[1)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 *SOD1* ノックアウトマウスでは受胎能の低下及び胚死亡が報告されている[2),3)]。［9.4 参照］

15.2.2 サルではヒト臨床推奨用量投与時と同程度の曝露量において、中枢神経系の神経細胞の空胞化が認められている[4)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

SOD1 遺伝子変異を有する日本人及び外国人成人 ALS 患者に、本剤 100 mg を初回、2 週後、4 週後に髄腔内投与し、以降 4 週間間隔で髄腔内投与したときの血漿中及び脳脊髄液中本薬トラフ濃度の推移、並びに血漿中薬物動態パラメータは表 16-1、表 16-2 のとおりであった。

表 16-1　血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度

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

平均値±標準偏差

表 16-2　本剤の血漿中薬物動態パラメータ

評価時点	評価例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（時間）注 1)	$AUC_{0\text{-}24}$（hr･ng/mL）
1 日目	22	1134.9±1032.78	4.0［1, 24］	17095.4±14136.12
85 日目	19	704.3±406.35	4.0［1, 6］	13565.8±8082.33

平均値±標準偏差

注 1）中央値［範囲］

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は約 98%であった[5)]。

16.4 代謝

トフェルセンは主にエキソヌクレアーゼ（3’及び 5’）による加水分解によって代謝される。

16.5 排泄

未変化体及びその代謝物の主な排泄経路は尿中排泄であると考えられる。カニクイザルの中枢神経系組織における終末相消失半減期の平均値は 31～40 日であった[6)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験（試験 1）[7)]

遺伝学的に *SOD1* 遺伝子変異を有する ALS と診断された患者を対象として、28 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（本剤群 72 例［うち日本人 3 例］、プラセボ群 36 例［うち日本人 4 例］）。本剤 100 mg 又はプラセボを 1～

3分かけて、初回、2週後、4週後に髄腔内投与し、以降4週間間隔で5回髄腔内投与した。主要評価項目である、疾患進行が急速な被験者群（60例、mITT集団[注1)]）における投与28週後の筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度改訂版（ALSFRS-R）の合計スコアのベースラインからの変化量は表17-1のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して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にあったが、統計学的に有意な差は認められなかった。また、疾患進行が急速な定義に該当しない被験者群（non-mITT集団[注2)]）の成績は表17-1のとおりであった。

表17-1　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、non-mITT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)]	p値[c)]
mITT集団	プラセボ群	21	35.4 ± 5.66	-8.1 ± 1.79	1.2 [-3.19, 5.53]	0.9689
	本剤群	39	36.0 ± 6.40	-7.0 ± 1.42		
non-mITT集団	プラセボ群	15	39.9 ± 5.09	-2.73 ± 1.10	1.4 [-1.1, 3.9]	—
	本剤群	33	38.1 ± 5.13	-1.33 ± 0.80		

平均値 ± 標準偏差、—：未算出

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、欠測を多重代入法で補完した共分散分析（ANCOVA）モデルにより算出した最小二乗平均値±標準誤差

b) 群間差及び信頼区間は上記の ANCOVA モデルにより算出した。

c) Joint-Rank 法で算出。両側有意水準 5%

副作用は、本剤群で28例（38.9%）に認められた。本剤群に発現した主な副作用（本剤群でプラセボ群より発現率が5%以上高い）は、頭痛（8.3%）、四肢痛（6.9%）、筋肉痛（6.9%）、処置による疼痛（5.6%）であった。

注1）① 無作為化前の ALSFRS-R 合計スコアの低下の傾きが 0.9/月以上、又は②特定の *SOD1* 遺伝子変異型(p.Ala5Val、p.Ala5Thr、p.Leu39Val、p.Gly42Ser、p.His44Arg、p.Leu85Val、p.Gly94Ala、p.Leu107Val、p.Val149Gly）を有し、無作為化前の ALSFRS-R 合計スコアの低下の傾きが 0.2/月以上

注2）上記 ②以外の *SOD1* 遺伝子変異を有し、無作為化前の ALSFRS-R 合計スコアの低下の傾きが 0.9/月未満

［5.2 参照］

17.1.2 国際共同第 III 相試験(試験 1)及び長期継続投与試験（試験 2）の統合解析（中間解析時）[8)]

試験1に参加した被験者108例のうち被験者95例（うち日本人7例）が非盲検長期継続投与試験（試験2）に移行し、本剤100 mgを4週間間隔で1～3分かけて髄腔内投与した。試験1で治験薬が1回以上投与された被験者群（ITT集団）108例を対象とした、試験1及び試験2の統合解析（中間解析）における、投与開始遅延群（試験1でプラセボが投与され試験2で本剤の投与が開始された被験者群）及び早期開始群（試験1で本剤の投与が開始され、試験2で本剤投与を継続した被験者群）のALSFRS-R合計スコア変化量の推移は表17-2のとおりであった。

表17-2　試験1及び試験2の併合解析データにおけるALSFRS-R合計スコアのベースライン時点からの変化量

	プラセボ群/投与開始遅延群	本剤群	群間差[c)]
ベースライン値[a)]	37.3±5.81 （36）	36.9±5.91 （72）	−
ベースラインからの変化量[b)]			
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) 試験1の1日目の治験薬投与前の値。平均値±標準偏差（評価例数）

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

c) 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]

副作用は、本剤が投与された104例中66例（63.5%）に認められた。発現した主な副作用（5%以上）は、CSF 蛋白増加（22.1%）、四肢痛（17.3%）、CSF 白血球数増加、頭痛（15.4%）、筋肉痛（10.6%）、髄液細胞増加症、処置による疼痛（9.6%）、錯感覚、背部痛（6.7%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トフェルセンは、*SOD1*-ALS患者の原因遺伝子であるヒト *SOD1* mRNAの3’非翻訳領域を標的とするアンチセンス核酸であり、ワトソン・クリック塩基対対合（ハイブリダイゼーション）により*SOD1* mRNAに結合し、生体内のRNase-Hにより分解されることで、SOD1タンパク質合成量を減少させる。

18.2 薬理作用

*In vitro*において、ヒト細胞株の*SOD1* mRNA量を濃度依存的に減少させた[9)]。ヒト*SOD1*（*SOD1*-G93A変異）遺伝子を発現させたトランスジェニックマウス（ALS病態モデル）に脳室内投与することにより、大脳皮質及び腰髄のSOD1タンパク質濃度を減少させ[10),11)]、疾患発症までの時間及び生存期間を延長させた[12)]。さらに、神経損傷及び支配筋の筋萎縮を抑制することが示された[13), 14)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トフェルセン（JAN）
Tofersen（JAN）

化学名：

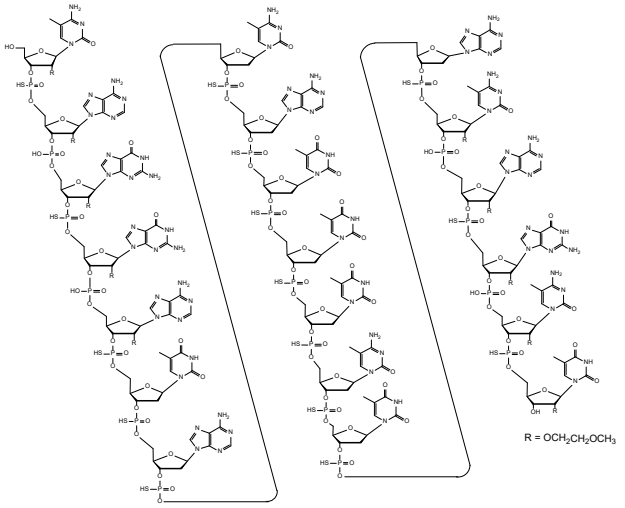
all-P-ambo-2’-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3’→5’)-2’-*O*-(2-メトキシエチル)アデニリル-(3’→5’)-2’-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオグアニリル-(3’→5’)-2’-*O*-(2-メトキシエチル)グアニリル-(3’→5’)-2’-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3’→5’)-*P*-チオチミジリル-(3’→5’)-2’-デオキシ-*P*-チオアデニリル-(3’→5’)-2’-デオキシ-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3’→5’)-2’-デオキシ-*P*-チオアデニリル-(3’→5’)-*P*-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

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

分子量：7127.86

性状：無色～微黄色の澄明な液

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 外箱に入れた状態で保存すること。

20.2 凍結を避けること。

20.3 外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

1 バイアル/箱

23. 主要文献

1) 社内資料：国際共同第 I/II 相試験、日本を含む国際共同第 III 相試験（試験 1）、及び日本を含む国際共同長期継続投与試験（試験 2）（安全性統合解析）
2) Ho YS, et al. J Biol Chem. 1998; 273:7765-9.
3) Garratt M, et al. Reproduction. 2013; 146:297-304.
4) 社内資料：サルの 39 週間反復投与毒性試験（202*年*月*日承認、CTD 2.4.4.2.2.2）
5) 社内資料：*In vitro* 血漿蛋白結合試験（202*年*月*日承認、CTD 2.7.2.3.6.1.5）
6) 社内資料：サルの 13 週間反復投与毒性試験（202*年*月*日承認、CTD 2.4.1.3.3）
7) 社内資料：日本を含む国際共同第 III 相試験（試験 1）（202*年*月*日承認、CTD 2.7.3.2.2、CTD 2.7.6.2.1）
8) 社内資料：日本を含む国際共同第 III 相試験（試験 1）及び日本を含む国際共同長期継続投与試験（試験 2）：有効性に関する主な解析（202*年*月*日承認、CTD 2.7.3.3.1.2）
9) 社内資料：*In vitro* 薬理試験（202*年*月*日承認、CTD 2.6.2.2.2）
10) 社内資料：ヒト *SOD1* トランスジェニックマウスにおける用量反応性評価（202*年*月*日承認、CTD 2.6.2.2.3）
11) 社内資料：ヒト *SOD1* トランスジェニックマウスにおける用量反応性解析（202*年*月*日承認、CTD 2.6.2.2.8）
12) 社内資料：ヒト *SOD1* トランスジェニックマウスにおける生存期間に及ぼす作用（202*年*月*日承認、CTD 2.6.2.2.4）
13) 社内資料：ヒト *SOD1* トランスジェニックマウスにおける電気生理学的及び組織学的試験（202*年*月*日承認、CTD 2.6.2.2.6）
14) 社内資料：ヒト *SOD1* トランスジェニックマウスにおける組織学的試験（202*年*月*日承認、CTD 2.6.2.2.7）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

バイオジェン・ジャパン株式会社　くすり相談室
〒103-0027　東京都中央区日本橋一丁目 4 番 1 号
電話：0120-560-086
受付時間　9:00～17:00
（祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社
〒103-0027　東京都中央区日本橋一丁目 4 番 1 号

2 効能又は効果（案）の設定根拠

効能又は効果（案）

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

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、皮質、脳幹、及び脊髄の上位及び下位運動ニューロンの喪失に至る重篤な神経変性疾患である［Wijesekera and Leigh 2009］。ALS 患者は筋肉量、筋力並びに延髄、呼吸筋、及び四肢筋の機能を進行性の喪失をもたらし、通常、症状発現後 3～5 年以内に呼吸不全により死亡する［Brown and Al−Chalabi 2017; Bunton-Stasyshyn 2015; Lechtzin 2018］。

ALS 患者の約 2%は、家族歴の有無に関係なく認められる、SOD1 遺伝子の変異が原因（すなわち、SOD1-ALS）と考えられている［Zou 2017; Byrne 2011; Ranganathan 2020; Shepheard 2021; Brown 2021］。

トフェルセンはヒト SOD1 タンパク質のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）の 3′非翻訳領域の一部と相補的であり、Watson-Crick 塩基対形成し結合する（ハイブリダイゼーション）。同種 mRNA に対するトフェルセンのこのハイブリダイゼーションにより、SOD1 タンパク質の mRNA は RNase-H を介して分解されて、SOD1 タンパク質の合成量と蓄積量が減少する。

SOD1-ALS は、運動ニューロンに有害な SOD1 タンパク質が蓄積し、運動ニューロンの細胞死及び変性により引き起こされる。トフェルセンは SOD1 の mRNA に結合して分解し、SOD1 タンパク質の産生を減少させ、運動ニューロンにおける有害な SOD1 の蓄積を防ぐ。新たな有害な SOD1 の形成を阻害し、有害な SOD1 を除去する自然除去機構との組み合わせで、運動ニューロンの構造統合性を維持（又は運動ニューロン変性を阻止）し、最終的に脳脊髄液（CSF）及び血液中に放出されるニューロフィラメントの濃度を低下させ、疾患進行の緩徐化が期待される。

トフェルセンは、SOD1-ALS に関与するすべての病理学的機序（翻訳後の段階で発生するすべての事象）の上流に位置する事象であるタンパク質翻訳用の基質濃度を低下させるため、変異タイプに関係なくすべての SOD1-ALS 患者に治療上のベネフィットをもたらすと期待される。

トフェルセンを投与すると、CSF 中の SOD1 タンパク質が減少した。これは、標的特異作用（target engagement）を示唆する間接的エビデンスである。この原因タンパク質の減少による軸索損傷及び神経変性の緩徐化が、ニューロフィラメント濃度減少によって示された。

生物学的活性の明確なエビデンスにもかかわらず、101 試験パート C の Week 28 の主要解析では統計学的有意差は認められなかった。101 試験パート C の試験期間を決定した際には、最大の生物学的活性が遅れて出現する（約 12～16 週）ことは十分考慮されていなかった。さらに、プラセボ群の疾患進行が予想したよりも緩徐であったことと、投与群間でベースラインの疾患進行性に重大な不均衡が認められたことが、さらに状況を悪くした。後者は、適切な調整が行われないとバイアスの原因となる可能性があった。

ただし、Week 28 の時点でも、臨床機能、呼吸機能、筋力、及び QoL の評価項目全体で、トフェルセン群を支持する一貫した傾向が認められた。これらの傾向が特に明らかだったのは、プラ

セボ群と差が観察される十分な低下が認められた急速進行性（ベースライン時のニューロフィラメント軽鎖［NfL］濃度が高い）の被験者であった。これらの効果は、体重減少の明らかな安定化によってさらに裏付けられた。ALS では、これは臨床的に非常に意味のある効果である。

101 試験パート C でプラセボ群であった被験者が 102 試験でトフェルセンを投与開始したにもかかわらず、Week 52 の時点（データカット：2022 年 1 月 16 日）で臨床機能（ALSFRS-R）、呼吸の強さ（静的肺活量［SVC］）、筋力（ハンドヘルドダイナモメーター測定［HHD］）、並びに患者からの報告による疾患重症度及び QoL の評価項目（ALSAQ-5、EQ-5D-5L）といった臨床転帰評価項目すべてにおいて、トフェルセンの早期開始を支持する群間差が認められ、形式上統計学的に有意であった。トフェルセンの早期開始を支持するこれらの差は、どの部分集団、統計解析手法、及び／又は共変量を用いるかにかかわらず認められた。

Week 52 での長期の観察（データカット：2022 年 1 月 16 日）では、両群のイベント数は限られるものの、早期開始群の無イベント期間及び生存期間に明らかな延長が認められた。

臨床評価項目において、トフェルセン早期開始群は投与開始遅延群より臨床機能及び呼吸機能が一貫して高く、筋力の維持又は回復が認められ、QoL を維持し、永続的換気を必要としない生存期間の延長が認められた。このことは、早期投与開始の重要性を示すものである。RPSFTM 解析を実施し、早期開始群で認められた結果と投与開始遅延群で Week 28 にトフェルセンの投与に切り替えなかったとした場合の結果を比較したところ、早期開始群では死亡相当イベントのリスクが 80%低下した。

日本人の被験者数が非常に少なく評価にも限界があるものの、2022 年 1 月 16 日のデータカットでは、主要評価項目（ALSFRS-R）及び主な副次評価項目（SVC 及び HHD メガスコア）において、日本人集団のベースラインからの変化量はおおむね全体集団の変動の範囲内であった。

トフェルセンの安全性は、計 166 例の ALS 患者（4 例を除き、すべて SOD1-ALS）を対象とした無作為化プラセボ対照試験及び非盲検継続試験によってその特性が十分に明らかにされてきた。expanded access program （EAP）参加患者からも、新たな安全性の懸念は特定されていない。

各種臨床試験を通したトフェルセンの総曝露（352.55 人年）からは、希少疾患である本症に適した安全性評価が可能である。現在は長期曝露データを集積中である。2022 年 7 月 15 日のデータカット時点で、57 例がトフェルセン 100 mg に少なくとも 144 週間曝露されている（101 試験パート B、パート C、又は 102 試験でトフェルセン 100 mg を投与された全被験者）。

主な安全性所見は以下のとおりである。

- トフェルセン投与期間中に報告された有害事象のほとんどは、SOD1-ALS 患者にみられる有害事象、又は腰椎穿刺手技に伴い観察される事象の種類と重症度と一致していた。比較的よくみられた事象は軽度～中等度で、投与中止や投与中断には至らなかった。
- 22 例の死亡がトフェルセンを投与した被験者（用量を問わず）で報告された。報告されたほとんどの死亡は実質的には呼吸器関連であり、ALS 患者によくみられる死因と変わらなかった。トフェルセンと関連ありと評価された死亡例はなかった。
- 重篤な adverse drug reaction （ADR）として、脊髄炎／神経根炎、視神経乳頭浮腫、及び無菌性髄膜炎がトフェルセンを投与した被験者に認められた。これらの ADR は標準治療

で管理可能である。2022 年 7 月 15 日のデータカットオフ以降、新たな重篤な脊髄炎／神経根炎、乳頭浮腫、又は無菌性髄膜炎は報告されていない。

- 非重篤な ADR として、疼痛、疲労、関節痛、筋肉痛、CSF 白血球増加、CSF 蛋白増加、筋骨格硬直、神経痛、及び発熱が特定された。重症度はおおむね軽度～中等度で、投与制限性はなかった。
- 髄液細胞増加症及び CSF 蛋白増加を含む CSF 検査異常が多くみられた。その大部分が無症候性で、投与制限性はなかった。これらの CSF 検査所見と重篤な神経学的事象の関係は十分に明らかになっていない。
- 腰椎穿刺関連事象はプラセボ投与被験者にもトフェルセン投与被験者にもよくみられたが、おおむね軽度～中等度で、標準治療で管理可能なうえに、投与制限性もなかった。
- 日本人患者に特有の安全性懸念は認められておらず、日本人集団の安全性プロファイルは全体集団と同様であると考えられた。

以上から、トフェルセン並びに腰椎穿刺を介したトフェルセンの投与は、SOD1-ALS の治療薬としておおむね良好な忍容性を示し、許容できる安全性プロファイルを有していると結論付ける。

以上より、トフェルセンは SOD1-ALS の治療に対して良好なベネフィット／リスクプロファイルを有しているため、本剤の効能又は効果を「*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」とすることは適切であると考える。

3 用法及び用量の設定根拠

用法及び用量（案）

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。

トフェルセンの用量は、開発プログラム全体の非臨床毒性試験及び臨床試験成績の再評価に基づいた。

101 試験パート A（単回投与用量漸増［SAD］）及びパート B（反復投与用量漸増［MAD］）の臨床用量は、非臨床 PK 試験及び薬理学試験に基づいて設定され、毒性試験で 12 mg（ヒト等価用量 : 120 mg［CSF 液量比に基づく］）以下の用量でのトフェルセンの良好な忍容性により裏付けられた。101 試験パート A ではトフェルセンの 10～60 mg の用量での単回投与を、101 試験パート B ではトフェルセンの 20～100 mg の用量での月 1 回反復投与を評価した。101 試験パート B でのトフェルセン 100 mg 投与では、低用量と比べ、トフェルセンの曝露量が最大になり、CSF 中総 SOD1 タンパク質の減少も最大となり、複数の探索的な臨床評価項目で明らかな進行の緩徐化が認められた。

非ヒト霊長類での非臨床データに基づいて構築された生理学的薬物速度論（PBPK）モデル［Monine 2021］では、トフェルセン 100 mg 投与によって、SOD1 タンパク質濃度を脊髄で 90%超、大脳皮質で約 30%減少させる可能性が高い中枢神経系での曝露量が得られることが示唆されている。

非ヒト霊長類でのトランスレーショナルモデルを用いたヒトにおけるトフェルセンの曝露量の予測は、101 試験及び 102 試験でトフェルセンを投与された 3 例の剖検試料の結果により確認された。CSF 領域の試料から得られたトフェルセンの組織中濃度は、ほとんどの試料でトフェルセン濃度が測定可能であった。ヒトのトランスレーショナル PBPK モデルを使用し、剖検した被験者について投与シナリオのシミュレーションを行った。このモデルから予測される中枢神経系での組織中濃度は、測定値の 2 倍以内（頸髄で 3 倍以内）であり、*in vitro-in vivo* 及び他のトランスレーショナル PBPK モデルの成否を判断する基準であった。

SOD1-ALS は大部分が下位運動ニューロンの疾患と考えられ、大脳皮質における SOD1 の意味のある明確な減少を達成するには高い用量が必要となることを考慮して、第 III 相試験（101 試験パート C）を評価する用量とし 100 mg を設定した。101 試験パート C の用法・用量は、トフェルセン 100 mg を Day 1、15、及び 29 に 14 日間間隔で 3 回負荷投与し、その後は 28 日ごとに維持投与した。

101 試験及び 102 試験の結果から、本剤の用法・用量（案）が設定されている。曝露量-反応解析では、トフェルセンの CSF 中曝露量、標的特異作用（Target Engagement）、及び機能に関する臨床評価項目で明確な関連性が示されている。101 試験パート C では、本用法・用量（案）によって、臨床機能（ALSFRS-R）、呼吸機能（SVC）、及び筋力（HHD メガスコア）の臨床評価項目の測定値全体で減少が一貫して緩徐化し、また CSF 中総 SOD1 タンパク質及び血漿中 NfL が減少し、形式的に統計学的に有意であった。101 試験及び 102 試験で得られたデータから、トフェルセンは SOD1-ALS 被験者で良好な忍容性を示した。

101 試験パート A（SAD）及び B（MAD）での臨床用量は、非臨床 PK 及び薬理試験に基づいて選択され、トフェルセン 12 mg 以下の用量（ヒト換算量：120 mg、サルからヒトへの CSF 量のスケーリングに基づく）で良好な忍容性を示した毒性試験で適切性が裏付けられた。101 試験パート A ではトフェルセン 10～60 mg の単回投与及び 101 試験パート B では 20～100 mg の月 1 回反復投与を評価した。パート B でのトフェルセン 100 mg 投与によって、トフェルセン曝露量は最大になり、CSF 中総 SOD1 タンパク質が最も大きく減少し、より低用量の投与に比べて多くの探索的臨床評価項目で進行が明らかに緩徐になった。

101 試験パート C 及び継続試験である 102 試験では、長期のトフェルセン 100 mg 月 1 回投与はおおむね安全であり、忍容性も良好であることが示された。大半の有害事象は ALS の性質及び重症度と一致していた。トフェルセン投与により、CSF 中総 SOD1 及び血漿中 NfL が急速かつ持続的に減少し、臨床機能、呼吸機能、筋力、及び生活の質の評価項目における進行が明らかに緩徐になり、生存期間が延長した。曝露－反応解析では、CSF 及び血漿中のトフェルセン曝露量と SOD1 及び NfL タンパク質合成阻害との間に意味のある関係が示された。

標的とする CNS 組織（脊髄）でのトフェルセンの推定有効 $t_{1/2}$（約 1 ヵ月）及び投与終了後に観察された SOD1 の安定化に基づき、月 1 回の投与頻度が選択された。これにより、定常状態でのトフェルセンの組織中の目標濃度が達成され、推定した薬理学的に活性な濃度範囲が維持されると考えられる。

全体として、本用法・用量（通常、トフェルセンとして 1 回 100 mg/15 mL を IT 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。）では、SOD1 変異を有する ALS 患者の治療においてトフェルセンの良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

トフェルセンの安全性は、計 166 例の ALS 患者（4 例を除き、すべて SOD1-ALS）を対象とした無作為化プラセボ対照試験及び OLE 試験によってその特性が十分に明らかにされてきた。EAP 参加患者からも、新たな安全性の懸念は特定されていない。

日本人被験者数は少数例であり評価に限界はあるものの、日本人集団での PK、PD、及び有効性に全体集団と異なる明らかな傾向は認められなかった（PK、PD は 2.7.2 臨床薬理の概要参照）。また、トフェルセンの安全性プロファイルは日本人集団と他の集団で同様であった。日本人集団では重篤な神経性事象は報告されなかった。

PK は全体集団と日本人集団で同様であり異なる傾向は認められていないことから、日本人での本薬の有効性は期待できると考えられた。本剤の用法・用量（案）は日本人患者においても適用可能と考えられた。 1～3 分の髄腔内への投与の時間は、101 試験パート C での使用に基づいて設定した。

以上より、本剤の用法及び用量を「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。」とすることは適切であると考える。

4　　使用上の注意の設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症の発現の可能性は否定できないことから設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 遺伝子検査により *SOD1* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の *SOD1* 遺伝子変異の種類、疾患進行速度等の背景及び試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと［17.1.1 参照］。	本剤の作用機序を踏まえ、有効性が期待される患者に対して本剤が投与されるよう設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤は、本剤についての十分な知識と、筋萎縮性側索硬化症の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。 8.2 脊髄炎、神経根炎、頭蓋内圧上昇、視神経乳頭浮腫、無菌性髄膜炎があらわれることがある。本剤投与時には脳脊髄液圧を測定するとともに、定期的に髄液検査を行うこと。患者の状態を十分 に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。［11.1.1-11.1.3 参照］ 8.3　海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に腎障害が報告されている。本剤においても発現するおそれがあるため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行うこと。 8.4 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に重度の急性血小板減少症を含む凝固系異常及び血小板数減少が報告されている。本剤においても発現するおそれがあるため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血算（血小板数）及び凝固能検査を行うこと。	8.1 本剤の重大な副作用のマネジメント及び本剤の有効性の判定には、本剤についての十分な知識と、筋委縮性側索硬化症の診断及び治療に十分な知識・経験が必要と考えられることから設定した。 8.2　本剤の重大な副作用の発現を早期に発現し、重篤化を防ぐために設定した。 8.3　海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に腎障害が報告されていることを踏まえて設定した。 8.4　海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に重度の急性血小板減少症を含む凝固系異常及び血小板数減少が報告されていることを踏まえて設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては本剤の投与中及び投与終了後 7 日間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［15.2.1 参照］	9.4 動物を用いた毒性試験では、雌雄の受胎能に影響は認められなかったが、本剤のヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータは得られておらず、ヒトへの影響が不明のため、本剤の血漿中濃度の推移を

<table>
<tr>
<td>9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明だが、マウスで乳汁中への移行が認められている。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td>
<td>考慮して設定した。

9.5　妊娠中における本剤の使用に関する臨床試験のデータはなく、動物を用いた毒性試験でも生殖毒性は認められていないことから設定した。

9.6　本剤をヒトの授乳中に使用したデータはなく、本剤又はその代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明であるため記載した。
9.7　本疾患の疫学的背景から、小児患者を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 脊髄炎（2.7%）、神経根炎（2.7%）
脊髄炎（横断性脊髄炎を含む）、神経根炎（神経根障害及び腰髄神経根障害を含む）があらわれることがある。［8.2 参照］
11.1.2 視神経乳頭浮腫（4.8%）
視神経乳頭浮腫（頭蓋内圧上昇を含む）があらわれることがある。［8.2 参照］
11.1.3 無菌性髄膜炎 (4.1%)
無菌性髄膜炎（化学性髄膜炎を含む）があらわれることがある。［8.2 参照］
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1%以上 5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛(13.6%) 、髄液細胞増加症(8.2%)、錯感覚(6.1%)</td><td>浮動性めまい、感覚鈍麻、筋痙直、異痛症、異常感覚、電気ショック様感覚、片頭痛、不随意性筋収縮、感覚</td><td>坐骨神経痛、灼熱感、振動覚低下、構語障害、起立障害、顔面麻痺、歩行失行、頭部不快感、知覚過敏、</td></tr>
</table>
</td>
<td>本剤の臨床試験の安全性成績に基づき設定した。 発現頻度は、第III相臨床試験 233AS101 試験及び 233AS102 試験の 100 mg 投与群の併合データから算出した（2023 年 2 月 28 日データカット）。</td>
</tr>
</table>

		障害	固有感覚の欠如、神経痛、末梢性ニューロパチー、感覚消失、緊張性頭痛、振動覚亢進
臨床検査	ＣＳＦ蛋白増加(22.4%)、ＣＳＦ白血球数増加(14.3%)	ＣＳＦ白血球陽性、ＣＳＦ細胞数増加、ＣＳＦ細胞数異常、ＣＳＦリンパ球数増加、ＣＳＦ検査異常	ALT 増加、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、ＣＳＦブドウ糖増加、ＣＳＦ圧上昇、総蛋白増加
筋骨格系障害および結合組織障害	四肢痛(17.7%)、筋肉痛(10.2%)	背部痛 、関節痛 、筋骨格硬直、筋骨格痛、筋痙縮、筋力低下、成長痛、四肢不快感、筋緊張、筋骨格不快感	側腹部痛、筋肉疲労、筋攣縮、頚部痛、仙骨痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労(5.4%)	疼痛、発熱、悪寒	熱感、冷感、歩行障害、注入部位内出血、末梢性浮腫、末梢腫脹
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛（6.8%）	腰椎穿刺後症候群、転倒, 神経学的処置合併症	注入に伴う反応、筋骨格系処置合併症、処置後そう痒感、処置後腫脹、処置による悪心
胃腸障害		悪心	腹部膨満、腹痛、上腹部痛、下痢、嚥下障害、胃炎、食道痛、食道痙攣、膵炎
皮膚および皮下組織障害		そう痒症	脱毛症、皮膚炎、湿疹、丘疹

			性皮疹、そう痒性皮疹、敏感肌、蕁麻疹	
眼障害		複視	網脈絡膜皺襞、近視、霧視	
感染症および寄生虫症			膀胱炎	
耳および迷路障害			耳鳴、回転性めまい	
精神障害			パニック発作	
腎および尿路障害		尿意切迫		
生殖系および乳房障害			骨盤不快感	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			口腔咽頭痛	

14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与前の注意 14.1.1 使用前に無色～微黄色を呈する澄明で浮遊物等がない液であることを目視にて確認し、異常が認められる場合には使用しないこと。 14.1.2 本剤をシリンジに取り出した後、室温で 4 時間以内、または 2～8℃で 24 時間以内に使用すること。 14.1.3 本剤は投与前に室温に戻すこと。 14.1.4 本剤は凍結させないこと。 14.1.5 本剤は希釈しないこと。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤投与前には、本剤投与量と同程度の量の脳脊髄液を除去すること。 14.2.2 使用後の残液は使用しないこと。	本剤は、十分な経験を有する適格な医療従事者が髄腔内投与するため、適切な投与の必要性に基づき設定した。
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 ベースライン後に抗薬物抗体評価用血漿検体を採取した 166 例を対象に、トフェルセンに対する免疫原性反応を評価した。本剤群全体で 97 例（58.4%）に治験薬投与後に抗薬物抗体の発現が認められた。 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 *SOD1* ノックアウトマウスでは受胎能の低下及び胚死亡が報告されている。［9.4 参照］	15.1 本剤の臨床試験成績に基づき設定した。 15.2 重要な情報と考えられるため記載した。

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

5 参考文献

Brown CA, Lally C, et al. Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9orf72 Genetic Variants. Neuroepidemiology. 2021:1-12. Epub 20210709.

Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med. 2017;377(2):162-172.

Bunton-Stasyshyn RK, Saccon RA, Fratta P, et al. SOD1 Function and Its Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathology: New and Renascent Themes. Neuroscientist. 2015;21(5):519-29. Epub 2014/12/09.

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

Lechtzin N, Cudkowicz ME, de Carvalho M, et al. Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2018;19(5-6):321-330. Epub 2018/03/23.

Monine M, Norris D, Wang Y, et al. A physiologically-based pharmacokinetic model to describe antisense oligonucleotide distribution after intrathecal administration. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2021 Epub 2021/05/15.

Ranganathan R, Haque S, Coley K, et al. Multifaceted genes in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia. Front Neurosci. 2020;14:684. Epub 2020/07/07.

Shepheard SR, Parker MD, Cooper-Knock J, et al. Value of systematic genetic screening of patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(5):510-518. Epub 2021/02/14.

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

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

トフェルセン

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1　国内の一般的名称（JAN）.....3
2　国際一般的名称（INN）.....3
3　試験名称.....7
4　販売名.....8

1　　国内の一般的名称（JAN）

本品は、2019 年に r-INN, List 81 (p 123-124), WHO Drug Information 2019; Vol. 33, No. 1 に収載された化合物であることから、医薬品一般的名称（案）の英名は r-INN List 81 収載の名称のとおりとし、日本名はこれを字訳したものとする。JAN は令和元年 10 月 10 日の医薬品名称専門協議で決定され、令和 2 年 3 月 10 日付 薬生薬審発 0310 第 1 号により通知された。

JAN：
（日本名）トフェルセン
（英　名）Tofersen

化学名又は本質記載
［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*-thioguanylyl-(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

薬生薬審発 0310 第 1 号
令 和 2 年 3 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。なお、本年２月末より当該 URL を変更しており、令和２年４月初頭以降は従前 URL でのアクセスは不可となります。）

（中略）

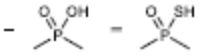
登録番号　301-2-B8

JAN（日本名）：トフェルセン

JAN（英　名）：Tofersen

(3'-5')mC=A-G=G-A=dT=dA=dmC=dA=dT=dT=dT=dmC=dT=dA=mC-A=G-mC=mU

X: 2'-*O*-(2-methoxyethyl)
dX: 2'-deoxy
mX: 5-methyl



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

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

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*-thioguanylyl-(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

（後略）

2　　国際一般的名称（INN）

Recommended INN: List 81

tofersen

（r-INN, List 81 (p 123-124), WHO Drug Information 2019; Vol. 33, No. 1 より）

3 試験名称

原薬コード：

BIIB067

4　　販売名

クアルソディ髄注 100 mg

トフェルセン

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

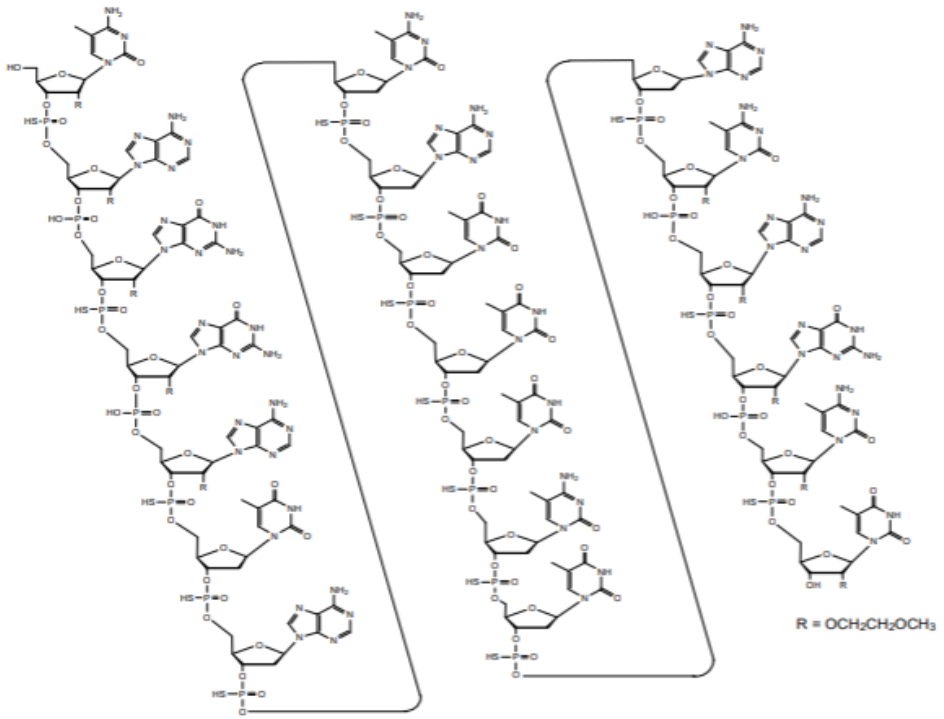
バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 3

1　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	*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
構造式	分子式：$C_{230}H_{317}N_{72}O_{123}P_{19}S_{15}$ 
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）
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。
劇薬等の指定	

市販名及び有効成分・分量	原薬：トフェルセン 製剤：クアルソディ®髄注 100 mg
毒性	急性毒性試験 反復投与毒性試験 ***HED（ヒト等価用量）=120 mg

急性毒性試験

動物種	投与経路	無毒性量	概略の致死量
ラット ♂	髄腔内	1 mg/回	3 mg/回 （11 mg/kg*）
ラット ♀	髄腔内	1 mg/回	> 3 mg/回 （> 15 mg/kg**）

* 3 mg/回投与群の投与前（-Day1）における平均体重量（279 g、n=10）を基に算出
** 3 mg/回投与群の投与前（-Day1）における平均体重量（202 g、n=10）を基に算出

反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
マウス	26 週間	皮下	6、30、150 mg/kg 回、2 週間に 1 回	150 mg/kg	有害影響は認められなかった
カニクイザル	13 週間	髄腔内	4、12、35 mg/回（投与開始 1 ヵ月間は 2 週間に 1 回、その後は月 1 回）	35 mg/回	有害影響は認められなかった
カニクイザル	9 ヵ月	髄腔内	4、12、35 mg/回（投与開始 1 ヵ月間は 2 週間に 1 回、その後は月 1 回）	12 mg/回 ***	35 mg で神経学的所見（海馬及び腰髄の神経細胞の空胞化）及び CSF における炎症が認められたが有害影響ではないと考えられた。 35 mg の雌の 1 例で、2 回目投与以降に一過性の筋痙攣、麻酔からの覚醒遅延、及び間欠性振戦を特徴とする神経症状が認められ、ジアゼパムの治療で症状が緩和した。これらの神経学的所見を有害影響と判断した。

副作用	副作用発現率 98 例/147 例（66.7%） 233AS101 試験及び 233AS102 試験（パート A、B、及び C：トフェルセン 100 mg）の集計（2023 年 2 月 28 日データカットオフ日） （臨床検査値異常を含む） 副作用の種類 CSF 蛋白増加　33 例（22.4%） 四肢痛　26 例（17.7%） CSF 白血球数増加　21 例（14.3%） 頭痛　20 例（13.6%） 筋肉痛　15 例（10.2%） 等
会社	Biogen Inc. 製剤輸入：バイオジェン・ジャパン株式会社

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
3.2.S 原薬（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.1 一般情報（トフェルセン、Biogen Inc.）							
3.2.S.1.1 名称（トフェルセン、Biogen Inc.）							
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造（トフェルセン、Biogen Inc.）							
3.2.S.1.2	Structure	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性（トフェルセン、Biogen Inc.）							
3.2.S.1.3	General Properties	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造（トフェルセン、Biogen Inc.）							
3.2.S.2.1 製造業者（トフェルセン、Biogen Inc.）							
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（トフェルセン、Biogen Inc.）							
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理（トフェルセン、Biogen Inc.）							
3.2.S.2.3	Control of Materials	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（トフェルセン、Biogen Inc.）							
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（トフェルセン、Biogen Inc.）							
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（トフェルセン、Biogen Inc.）							
3.2.S.2.6.1	Overview	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2	Process Development History	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.3	Manufacturing Development Studies	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.4	Critical Quality Attributes	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.5	Control Strategy	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.6	Comparability	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.4.1	Specification	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.4.2.1	Overview	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2	Identity, Quantity, Purity and Impurity Profile (LC-UV-MS)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.3	[redacted]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.4	Identification - [redacted]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.4.3.1	Overview	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2	Identity, Quantity, Purity and Impurity Profile (LC-UV-MS)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.3	[redacted]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.4	Identification - [redacted]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.4.4.1	Batch analyses – Commercial batches	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4.2	Batch analyses – Development batches	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.4.5	Justification of Specifications	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.6.1	Container Closure System	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.6.2	Container Closure System - Certificates of Analysis	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ（トフェルセン、Biogen RTP）							
3.2.S.7.3.1	Primary Studies	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3.2	Forced degradation	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.1 製剤及び処方（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.1	製剤及び処方（クアルソディ髄注 100 mg、注射剤）	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
3.2.P.2	製剤開発の経緯(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.3.1 製造者（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.3.2	Batch Formula	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.3.5.1	Overview	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5.2	General validation studies	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5.3	Biogen RTP E	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.4.1	Specifications	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.4.5	Excipients of Human and Animal Origin	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.4.6	Novel Excipients	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.5.1	Specification	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.5.2.1	Overview	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.2	Identification - [redacted]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.3	Identity, Quantity, Purity and Degradation Products (LC-UV)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.4	100% Fill Weight Check	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.5.3.1	Overview	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.2	Identification - [redacted]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.3	Identity, Quantity, Purity and Degradation Products (LC-UV)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.4	100% Fill Weight Check	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.5.4.1	Batch Analyses - Comercial Batches	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4.2	Batch Analyses - Development Batches	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性(クアルソディ髄注100 mg、注射剤)							
3.2.P.5.6	Justification of Specification	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.7.1	Container Closure System	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7.2	Container Closure System – CoAs	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7.3	Container Closure System – Drawings	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ（クアルソディ髄注100 mg、注射剤）							
3.2.P.8.3.1	Analytical Methods	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3.2	Commercial Process	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3.3	Clinical - Process Development Studies	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3.4	Supporting Data	—	—	—	海外	社内資料	参考[*1]
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備（クアルソディ髄注100 mg、Biogen Inc.）							
3.2.A.1	Facilities and Equipment	—	—	—	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（クアルソディ髄注100 mg、注射剤、Biogen Inc,）							
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation - BSE-TSE Documentation Reference	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Attachment-1: BSE-TSE Sodium dihydrogen phosphate dihydrate	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Attachment-2: BSE-TSE Disodium phosphate	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Attachment-3: BSE-TSE Sodium chloride	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Attachment-4: BSE-TSE Potassium chloride	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Attachment-5: BSE-TSE Calcium chloride	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Attachment-6: BSE-TSE Magnesium chloride hexahydrate	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3	Excipients	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料							
3.2.R	該当なし	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献							
3.3	該当なし	—	—	—	—	—	—

*[1]: 安定性試験の一部ではあるが，製剤の有効期間の設定にあたり評価対象としなかった試験であるため参考資料とした．

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-1	EXP-[redacted]-AA0330	Binding site analysis for ISIS 666853	[redacted]	20[redacted]	Isis Pharmaceuticals, Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	EXP-[redacted]-AA0329	Reduction of human SOD1 mRNA by ISIS 666853 in cell culture	[redacted]	20[redacted]	Isis Pharmaceuticals, Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	EXP-[redacted]-AA2184	Dose response evaluation of ISIS 666853 in human SOD1 transgenic mice	[redacted]	20[redacted]	Isis Pharmaceuticals, Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	ASO-13	Survival study to assess effect of time of BIIB067 injection on survival of SOD1-G93 transgenic mice	[redacted]	20[redacted]	Biogen	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	ASO-14	Effect on survival and motor performance of two different doses of BIIB067 in SOD1-G93 transgenic mice	[redacted]	20[redacted]	Biogen	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	ASO-15	Electrophysiological and histological study on the effect of BIIB067 in SOD1-G93 mice	[redacted]	20[redacted]	Biogen	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	ASO-27	Histological study on the effect of BIIB067 in SOD1-G93 mice	[redacted]	20[redacted]	Biogen	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-8	ASO-28	Analysis of dose-response efficacy of BIIB067 in SOD1-G93 mice	[redacted]	20[redacted]	Biogen	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-9	EXP-[redacted]-AA2185	Dose response evaluation of ISIS 666853 in human SOD1 transgenic rats	[redacted]	20[redacted]	Isis Pharmaceuticals, Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-10	EXP-[redacted]-AA2186	Time course of in vivo efficacy (RNA and protein levels) of SOD1 antisense oligonucleotide ISIS 666853 in SOD1 transgenic rats	[redacted]	20[redacted]	Isis Pharmaceuticals, Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験								
4.2.1.2-1	SOD1-HEKhTLR9-1	Treatment of HEK293XL cells overexpressing human TLR9 with SOD-1 ASOs and analysis of human chemokines	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Isis Pharmaceuticals, Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.1.2-2	EXP-[redacted]-AA0331	Off-target gene analysis for ISIS 666853	[redacted]	20[redacted]	Isis Pharmaceuticals, Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-3	EXP-OT-27 [redacted]20[redacted]	Off-target gene analysis for BIIB067 refresh	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Biogen, Ionis	海外	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-1	P067-19-04	Effect of BIIB067 on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
該当資料なし								
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1-1	666853-MV01	Validation of a hybridization ELISA method for the determination of ISIS 666853 in cynomolgus monkey plasma	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	666853-MV02	Validation of a hybridization ELISA method for the determination of ISIS 666853 in cynomolgus monkey cerebrospinal fluid (CSF)	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	666853-MV03	Validation of a hybridization ELISA method for the determination of ISIS 666853 in cynomolgus monkey brain, spinal cord, liver, and kidney cortex	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.2.1-4	666853-MV04	Validation of a hybridization ELISA method for the determination of ISIS 666853 in mouse plasma	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	TS067-015VR-R.1	Validation of a hybridization ELISA method for the determination of BIIB067 in rabbit plasma (K_2EDTA)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	TS067-025QR	Qualification of a hybridization ELISA method for the determination of BIIB067 in mouse milk, using Sprague-Dawley rat milk as a surrogate matrix	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	666853-MV05	Qualification of an HPLC method for the determination of ISIS 666853 in mouse tissue	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	666853-AS03BA01	Summary of ISIS 666853 concentrations in rat tissues (Non-GLP)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Isis Pharmaceuticals, Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010	海外	社内資料	参考
4.2.2.2 吸収								
該当資料なし								
4.2.2.3 分布								
4.2.2.3-1	666853-IS03	In vitro evaluation of the extent of plasma protein binding of ISIS 666853 in human, monkey, and mouse plasma by ultrafiltration	[redacted]	20[redacted]	[redacted] Canada, [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝								

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.2.4-1	DMPK-20[redacted]-0003BT	In vivo metabolites of ASO BIIB067 in cynomolgus monkey liver and kidney	[redacted]	20[redacted]	Biogen, Inc. 300 Binney Street Cambridge, MA 02142	海外	社内資料	参考
4.2.2.5 排泄								
該当資料なし								
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
4.2.2.6-1	DMPK-20[redacted]-0015-B	In vitro interaction studies of BIIB067 with human BCRP, BSEP and MDR1 efflux (ABC) transporters, with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 uptake transporters	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] Hungary, [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-2	DMPK-20[redacted]-0015-A	In vitro interaction studies of BIIB067 with human BCRP, BSEP and MDR1 efflux (ABC) transporters, with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 uptake transporters	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] Hungary, [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-3	DMPK-20[redacted]-0020IV	In vitro assessment of the induction potential of BIIB067 in primary cultures of human hepatocytes	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Biogen, Inc. 250 Binney St Cambridge, MA 02421	海外	社内資料	参考
4.2.2.6-4	DMPK-20[redacted]-0015-C	In vitro assessment of cytochrome P450 inhibition potential of test article BIIB067 in cultured cryopreserved human primary hepatocytes	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
該当資料なし								
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1-1	666853-AS03	An Acute Toxicity Study of ISIS 666853 Administered Intrathecally via Single Bolus Dose to Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2-1	666853-AS02	A 12-Week Repeat Dose Toxicity Study of ISIS 666853 Administered by Subcutaneous Injection in CD1 Mice	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.3.2-2	P067-[redacted]-03	BIIB067: A GLP 26-Week Repeat Dose Toxicity Study when Administered by Subcutaneous Injection in CD-1 Mice with an 8-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	SOD1-RS01	SOD1: Screening Dose Escalation Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of Several Novel Antisense Oligonucleotides (ASOs) Targeting Human SOD1 mRNA Following Bolus Intrathecal Lumbar Administration to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-4	666853-AS01	A toxicity and pharmacokinetics study of ISIS 666853 in the cynomolgus monkey following repeat-dose intrathecal injection for 13-weeks with a 13-week recovery phase	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	P067-[redacted]-01	A toxicity and pharmacokinetics study in the cynomolgus monkey following repeat-dose intrathecal injection of BIIB067 for 9 months with a 6-month recovery phase	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 In Vitro試験								
4.2.3.3.1-1	666853-IS01	ISIS 666853: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Republic of Korea	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	666853-IS02	ISIS 666853: In Vitro Chromosome Aberration Assay in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Republic of Korea	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In Vivo試験								
4.2.3.3.2-1	P067-19-02	BIIB067: In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay in Mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
該当資料なし								
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
該当資料なし								
4.2.3.4.3 その他の試験								
該当資料なし								
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
4.2.3.5.1-1	P067-17-02	BIIB067: A Fertility and Embryo-Fetal Development Study by Subcutaneous Injection in Mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
4.2.3.5.2-1	P067-[redacted]-01	BIIB067: A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study by Subcutaneous Injection in Pregnant Mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	P067-[redacted]-04	BIIB067: A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study by Subcutaneous Injection in Pregnant New Zealand White Rabbits	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-3	P067-17-05	BIIB067: An Embryo-Fetal Development Study by Subcutaneous Injection in Pregnant New Zealand White Rabbits	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
4.2.3.5.3-1	P067-[redacted]-01	BIIB067: A Subcutaneous Developmental and Perinatal/ Postnatal Reproduction Study in Crl:CD1(ICR) Mice, Including a Postnatal Behavioral/ Functional Evaluation	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
該当資料なし								
4.2.3.6 局所刺激性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7 その他の毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.4 依存性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.3.7.6-1	P067-[redacted]-06	BIIB067: A 13-Week Impurity Qualification Toxicity Study when Administered as an Intrathecal Lumbar Bolus Injection in the Cynomolgus Monkey	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted], Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7 その他の試験								
該当資料なし								
4.3 参考文献								
4.3-1	-	Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia.	Andersen PM, Nilsson P, Keränen ML, Forsgren L, Hägglund J, Karlsborg M, et al.	-	-	海外	Brain. 1997;120 (Pt 10):1723-37.	参考
4.3-2	-	Phenotype in an infant with SOD1 homozygous truncating mutation.	Andersen PM, Nordström U, Tsiakas K, Johannsen J, Volk AE, Bierhals T, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2019;381(5):486-8.	参考
4.3-3	-	Experimental transmissibility of mutant SOD1 motor neuron disease.	Ayers JI, Fromholt S, Koch M, DeBosier A, McMahon B, Xu G, et al.	-	-	海外	Acta Neuropathol. 2014;128(6) :791-803.	参考
4.3-4	-	Defining SOD1 ALS natural history to guide therapeutic clinical trial design.	Bali T, Self W, Liu J, Siddique T, Wang LH, Bird TD, et al.	-	-	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(2) :99-105.	参考
4.3-5	-	From the cover: The Minipig is a suitable non-rodent model in the safety assessment of single stranded oligonucleotides.	Braendli-Baiocco A, Festag M, Dumong Erichsen K, Persson R, Mihatsch MJ, Fisker N, et al.	-	-	海外	Toxicol Sci. 2017;157(1):112-28.	参考
4.3-6	-	Amyotrophic lateral sclerosis.	Brown RH, Al-Chalabi A.	-	-	海外	N Engl J Med. 2017;377(2):162-72.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.3-7	-	Mechanisms of selective motor neuron death in ALS: insights from transgenic mouse models of motor neuron disease.	Bruijn LI, Cleveland DW.	-	-	海外	Neuropathol Appl Neurobiol. 1996;22(5):373-87.	参考
4.3-8	-	Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1.	Bruijn LI, Houseweart MK, Kato S, Anderson KL, Anderson SD, Ohama E, et al.	-	-	海外	Science. 1998;281(5384):1851-4.	参考
4.3-9	-	SOD1 function and its implications for amyotrophic lateral sclerosis pathology: new and renascent themes.	Bunton-Stasyshyn RKA, Saccon RA, Fratta P, Fisher EMC.	-	-	海外	Neuroscientist. 2015;21(5):519-29.	参考
4.3-10	-	Cellular distribution of phosphorothioate oligodeoxynucleotides in normal rodent tissues.	Butler M, Stecker K, Bennett CF.	-	-	海外	Lab Invest. 1997;77(4):379-88.	参考
4.3-11	-	Nervous system.	Butt MT, Sills R, Bradley A.	-	-	海外	In: Sahota PS, Popp JA, Hardisty JF, Gopinath C, editors. Toxicologic pathology: Nonclinical safety assessment. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013. p. 895-930.	参考
4.3-12	-	Considerations for assessment of reproductive and developmental toxicity of oligonucleotide-based therapeutics.	Cavagnaro J, Berman C, Kornbrust D, White T, Campion S, Henry S.	-	-	海外	Nucleic Acid Ther. 2014;24(5):313-25.	参考
4.3-13	-	A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of OGX-011, a 2'-methoxyethyl antisense oligonucleotide to clusterin, in patients with localized prostate cancer.	Chi KN, Eisenhauer E, Fazli L, Jones EC, Goldenberg SL, Powers J, et al.	-	-	海外	J Natl Cancer Inst. 2005;97(17):1287-96.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.3-14	-	Selective inhibition of A-Raf and C-Raf mRNA expression by antisense oligodeoxynucleotides in rat vascular smooth muscle cells: role of A-Raf and C-Raf in serum-induced proliferation.	Cioffi CL, Garay M, Johnston JF, McGraw K, Boggs RT, Hreniuk D, et al.	-	-	海外	Mol Pharmacol. 1997;51(3):383-9.	参考
4.3-15	-	Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis.	Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, Chin W, Geller B, Hayden DL, et al.	-	-	海外	Ann Neurol. 1997;41(2):210-21.	参考
4.3-16	-	Selective inhibition of RNase H by dextran.	Dirksen ML, Crouch RJ.	-	-	海外	J Biol Chem. 1981;256(22):11569-73.	参考
4.3-17	-	CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life.	Elchuri S, Oberley TD, Qi W, Eisenstein RS, Roberts LJ, Remmen HV, et al.	-	-	海外	Oncogene. 2005;24(3):367-80.	参考
4.3-18	-	Comparative renal toxicopathology of antisense oligonucleotides.	Engelhardt JA.	-	-	海外	Nucleic Acid Ther. 2016;26(4):199-209.	参考
4.3-19	-	Hydrogen-deuterium exchange in vivo to measure turnover of an ALS-associated mutant SOD1 protein in spinal cord of mice.	Farr GW, Ying Z, Fenton WA, Horwich AL.	-	-	海外	Protein Sci. 2011;20(10):1692-6.	参考
4.3-20	-	Absence of SOD1 leads to oxidative stress in peripheral nerve and causes a progressive distal motor axonopathy.	Fischer LR, Li Y, Asress SA, Jones DP, Glass JD.	-	-	海外	Exp Neurol. 2012;233(1):163-71.	参考
4.3-21	-	Antisense oligonucleotide therapies: the promise and the challenges from a toxicologic pathologist's perspective.	Frazier KS.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2015;43(1):78-89.	参考
4.3-22	-	Superoxide dismutases.	Fridovich I.	-	-	海外	Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. 1986;58:61-97.	参考
4.3-23	-	Copper-zinc superoxide dismutase deficiency impairs sperm motility and in vivo fertility.	Garratt M, Bathgate R, de Graaf SP, Brooks RC.	-	-	海外	Reproduction. 2013;146(4):297-304.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.3-24	-	Pharmacokinetics, biodistribution and cell uptake of antisense oligonucleotides.	Geary RS, Norris D, Yu R, Bennett CF.	-	-	海外	Adv Drug Deliv Rev. 2015;87:46-51.	参考
4.3-25	-	Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor-α phosphorothioate 2'-O-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide: comparison across species.	Geary RS, Yu RZ, Watanabe T, Henry SP, Hardee GE, Chappell A, et al.	-	-	海外	Drug Metab Dispos. 2003;31(11):1419-28.	参考
4.3-26	-	Intercellular propagated misfolding of wild-type Cu/Zn superoxide dismutase occurs via exosome-dependent and -independent mechanisms.	Grad LI, Yerbury JJ, Turner BJ, Guest WC, Pokrishevsky E, O'Neill MA, et al.	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(9):3620-5.	参考
4.3-27	-	Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation.	Gurney ME, Pu H, Chiu AY, Dal Canto MC, Polchow CY, Alexander DD, et al.	-	-	海外	Science. 1994;264(5166):1772-5.	参考
4.3-28	-	Renal uptake and tolerability of a 2'-O-methoxyethyl modified antisense oligonucleotide (ISIS 113715) in monkey.	Henry SP, Johnson M, Zanardi TA, Fey R, Auyeung D, Lappin PB, et al.	-	-	海外	Toxicology. 2012;301(1-3):13-20.	参考
4.3-29	-	Toxicological properties of 2'-O-methoxyethyl chimeric antisense inhibitors in animals and man.	Henry SP, Kim T-W, Kramer-Strickland K, Zanardi TA, Fey RA, Levin AA.	-	-	海外	In: Crooke ST, editor. Antisense drug technology: Principles, strategies, and applications. 2nd ed. Boca Raton: Taylor and Francis; 2008. p 327-63.	参考
4.3-30	-	Reduced fertility in female mice lacking copper-zinc superoxide dismutase.	Ho Y-S, Gargano M, Cao J, Bronson RT, Heimler I, Hutz RJ.	-	-	海外	J Biol Chem. 1998;273(13):7765-9.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.3-31	-	Evaluation of the renal effects of phosphorothioate oligonucleotides in monkeys [abstract].	Horner MJ, Monteith DK, Gillett NA, Butler M, Henry SP, Bennett CF, et al.	-	-	海外	Fundam Appl Toxicol. 1997;36(1 Pt 2):147.	参考
4.3-32	-	Focal loss of the glutamate transporter EAAT2 in a transgenic rat model of SOD1 mutant-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS).	Howland DS, Liu J, She Y, Goad B, Maragakis NJ, Kim B, et al.	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(3):1604-9.	参考
4.3-33	-	Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse.	Irwin S.	-	-	海外	Psychopharmacologia. 1968;13(3):222-57.	参考
4.3-34	-	Formation of high molecular weight complexes of mutant Cu, Zn-superoxide dismutase in a mouse model for familial amyotrophic lateral sclerosis.	Johnston JA, Dalton MJ, Gurney ME, Kopito RR.	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(23):12571-6	参考
4.3-35	-	Neuronal matrix metalloproteinase-9 is a determinant of selective neurodegeneration.	Kaplan A, Spiller KJ, Towne C, Kanning KC, Choe GT, Geber A, et al.	-	-	海外	Neuron. 2014;81(2):333-48.	参考
4.3-36	-	New consensus research on neuropathological aspects of familial amyotrophic lateral sclerosis with superoxide dismutase 1 (SOD1) gene mutations: inclusions containing SOD1 in neurons and astrocytes.	Kato S, Takikawa M, Nakashima K, Hirano A, Cleveland DW, Kusaka H, et al.	-	-	海外	Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1(3):163-84.	参考
4.3-37	-	Elucidating cell signaling mechanisms using antisense technology.	Koller E, Gaarde WA, Monia BP.	-	-	海外	Trends Pharmacol Sci. 2000;21(4):142-8.	参考
4.3-38	-	The long non-coding RNA *Morrbid* regulates Bim and short-lived myeloid cell lifespan.	Kotzin JJ, Spencer SP, McCright SJ, Kumar DBU, Collet MA, Mowel WK, et al.	-	-	海外	Nature. 2016;537(7619):239-43.	参考
4.3-39	-	Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II.	Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V.	-	-	海外	Lancet. 1996;347(9013):1425-31.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.3-40	-	Antisense oligonucleotide-related macrovesicular vacuolation of hippocampal neurons in nonhuman primates.	Lamb M, Engelhardt JA, Grubor B, Meier WA, Magee TF, Henry SP, et al.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2022;50(2):197-210.	参考
4.3-41	-	Ultrafast and memory-efficient alignment of short DNA sequences to the human genome.	Langmead B, Trapnell C, Pop M, Salzberg SL.	-	-	海外	Genome Biol. 2009;10(3):R25.1-10.	参考
4.3-42	-	Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis.	Lechtzin N, Cudkowicz ME, de Carvalho M, Genge A, Hardiman O, Matsumoto H, et al.	-	-	海外	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2018;19(5-6):321-30.	参考
4.3-43	-	Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans.	Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al.	-	-	海外	Nature. 2016;536(7616):285-91.	参考
4.3-44	-	Characterizing adversity of lysosomal accumulation in nonclinical toxicity studies: Results from the 5th ESTP International Expert Workshop.	Lenz B, Braendli-Baiocco A, Engelhardt J, Fant P, Fischer H, Francke S, et al.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2018;46(2):224-46.	参考
4.3-45	-	The positional influence of the helical geometry of the heteroduplex substrate on human RNase H1 catalysis.	Lima WF, Rose JB, Nichols JG, Wu H, Migawa MT, Wyrzykiewicz TK, et al.	-	-	海外	Mol Pharmacol. 2007;71(1):73-82.	参考
4.3-46	-	Renal toxicity of phosphorothioate oligonucleotides in rats [abstract].	Manza LL, Butler MM, Bennett CF, Levin AA, de Peyster A, Monteith DK.	-	-	海外	Fundam Appl Toxicol. 1997;36(1 Pt 2):147.	参考
4.3-47	-	Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND).	Miller RG, Mitchell JD, Moore DH.	-	-	海外	Cochrane Database Syst Rev. 2012(3):CD001447.	参考
4.3-48	-	A phase I, randomised, first-in-human study of an antisense oligonucleotide directed against SOD1 delivered intrathecally in SOD1-familial ALS patients.	Miller T, Pestronk A, David W, Rothstein J, Simpson E, Appel SH, et al.	-	-	海外	Lancet Neurol. 2013;12(5):435-42.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.3-49	-	A physiologically-based pharmacokinetic model to describe antisense oligonucleotide distribution after intrathecal administration.	Monine M, Norris D, Wang Y, Nestorov I.	-	-	海外	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2021;48(5):639-54.	参考
4.3-50	-	Evaluation of the renal effects of an antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotide in monkeys.	Monteith DK, Horner MJ, Gilett NA, Butler M, Geary R, Burckin T, et al.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 1999;27(3):307-17.	参考
4.3-51	-	SOD1 deficiency: a novel syndrome distinct from amyotrophic lateral sclerosis.	Park JH, Elpers C, Reunert J, McCormick ML, Mohr J, Biskup S, et al.	-	-	海外	Brain. 2019;142(8):2230-7.	参考
4.3-52	-	The natural history of ALS is changing: improved survival.	Qureshi M, Schoenfeld DA, Paliwal Y, Shui A, Cudkowicz ME.	-	-	海外	Amyotroph Lateral Scler. 2009;10(5-6):324-31.	参考
4.3-53	-	Variation in the biochemical/biophysical properties of mutant superoxide dismutase 1 enzymes and the rate of disease progression in familial amyotrophic lateral sclerosis kindreds.	Ratovitski T, Corson LB, Strain J, Wong P, Cleveland DW, Culotta VC, et al.	-	-	海外	Hum Mol Genet. 1999;8(8):1451-60.	参考
4.3-54	-	Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury.	Reaume AG, Elliott JL, Hoffman EK, Kowall NW, Ferrante RJ, Siwek DF, et al.	-	-	海外	Nat Genet. 1996;13(1):43-7.	参考
4.3-55	-	Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders.	Rinaldi C, Wood MJA.	-	-	海外	Nat Rev Neurol. 2018;14(1):9-21.	参考
4.3-56	-	Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis.	Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al.	-	-	海外	Nature. 1993;362(6415):59-62. Erratum in: Nature. 1993;364(6435):362.	参考

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.3-57	-	Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis?	Saccon RA, Bunton-Stasyshyn RKA, Fisher EMC, Fratta P.	-	-	海外	Brain. 2013;136(Pt 8):2342-58.	参考
4.3-58	-	Cerebrospinal fluid analysis.	Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA.	-	-	海外	Am Fam Physician. 2003;68(6):1103-8.	参考
4.3-59	-	Phase I trial of ISIS 104838, a 2'-methoxyethyl modified antisense oligonucleotide targeting tumor necrosis factor-α.	Sewell KL, Geary RS, Baker BF, Glover JM, Mant TGK, Yu RZ, et al.	-	-	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2002;303(3):1334-43.	参考
4.3-60	-	Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease.	Smith RA, Miller TM, Yamanaka K, Monia BP, Condon TP, Hung G, et al.	-	-	海外	J Clin Invest. 2006;116(8):2290-6.	参考
4.3-61	-	Efficient reduction of target RNAs by small interfering RNA and RNase H-dependent antisense agents. A comparative analysis.	Vickers TA, Koo S, Bennett CF, Crooke ST, Dean NM, Baker BF.	-	-	海外	J Biol Chem. 2003;278(9):7108-18.	参考
4.3-62	-	Plasma protein binding of an antisense oligonucleotide targeting human ICAM-1 (ISIS 2302).	Watanabe TA, Geary RS, Levin AA.	-	-	海外	Oligonucleotides. 2006;16(2):169-80.	参考
4.3-63	-	Amyotrophic lateral sclerosis.	Wijesekera LC, Leigh PN.	-	-	海外	Orphanet J Rare Dis. 2009;4:3.	参考
4.3-64	-	Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group.	-	-	海外	Lancet Neurol. 2017;16(7):505-12.	参考
4.3-65	-	ALSOD: the Amyotrophic Lateral Sclerosis Online Database.	Wroe R, Wai-Ling Butler A, Andersen PM, Powell JF, Al-Chalabi A.	-	-	海外	Amyotroph Lateral Scler. 2008;9(4):249-50.	参考
4.3-66	-	Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis.	Xu L, Liu T, Liu L, Yao X, Chen L, Fan D, et al.	-	-	海外	J Neurol. 2020;267(4):944-53.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.3-67	-	Evaluation of off-target effects of gapmer antisense oligonucleotides using human cells.	Yoshida T, Naito Y, Yasuhara H, Sasaki K, Kawaji H, Kawai J, et al.	-	-	国内	Genes Cells. 2019;24(12):827-35.	参考
4.3-68	-	Development of an ultrasensitive noncompetitive hybridization-ligation enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of phosphorothioate oligodeoxynucleotide in plasma.	Yu RZ, Baker B, Chappell A, Geary RS, Cheung E, Levin AA.	-	-	海外	Anal Biochem. 2002;304(1):19-25.	参考
4.3-69	-	Application of novel quantitative bioanalytical methods for pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic assessments of antisense oligonucleotides.	Yu RZ, Geary RS, Levin AA.	-	-	海外	Curr Opin Drug Discov Devel. 2004;7(2):195-203.	参考
4.3-70	-	Tissue disposition of 2'-O-(2-methoxy) ethyl modified antisense oligonucleotides in monkeys.	Yu RZ, Geary RS, Monteith DK, Matson J, Truong L, Fitchett J, et al.	-	-	海外	J Pharm Sci. 2004;93(1):48-59.	参考
4.3-71	-	Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100.	Yu RZ, Kim T-W, Hong A, Watanabe TA, Gaus HJ, Geary RS.	-	-	海外	Drug Metab Dispos. 2007;35(3):460-8.	参考
4.3-72	-	Reduction of liver Fas expression by an antisense oligonucleotide protects mice from fulminant hepatitis.	Zhang H, Cook J, Nickel J, Yu R, Stecker K, Myers K, et	-	-	海外	Nat Biotechnol. 2000;18(8):862-7.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.2 臨床試験一覧表									
5.2.1	—	Listing of All Clinical Studies	—	—	—	—	—	—	—
5.3 試験報告書及び関連情報									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
5.3.1.1.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
5.3.1.2.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連性を検討した試験報告書									
5.3.1.3.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	TS067-004VR-R.1	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of BIIB067 in Human Plasma	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted], Canada	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	TS067-010VR-R.1	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of BIIB067 in Human CSF	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted], Canada	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3.1	666853-MV03	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of ISIS 666853 in Cynomolgus Monkey Brain, Spinal Cord, Liver, and Kidney Cortex	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted], Canada	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3.2	666853-MV03	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of ISIS 666853 in Cynomolgus Monkey Brain, Spinal Cord, Liver, and Kidney Cortex Amendment 1	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted], Canada	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	TS067-016QR	Qualification of a Hybridization ELISA Method for the Determination of BIIB067 in Human Brain Tissue	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted], Canada	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5.1	TS067-008VR	Fit-for-Purpose Validation of Commercial Human Cu/ZnSOD ELISA Kit Method for Quantification of SOD in Human Cerebrospinal Fluid	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted], USA	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5.2	TS067-008VR	Fit-for-Purpose Validation of Commercial Human Cu/ZnSOD ELISA Kit Method for Quantification of SOD in Human Cerebrospinal Fluid Addendum No. 1	[redacted]	[redacted] 2019	[redacted], USA	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	CJQ-[redacted]-376-VR01	Validation of an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Relative Quantitation of Neurofilament Heavy (Nf-H) in Human CSF	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted], USA	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	CJQ-[redacted]-382-VR01	Validation of an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Relative Quantitation of Neurofilament Heavy (Nf-H) in Human Serum and Plasma	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted], USA	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	TS033-107QR	The Determination of Assay Performance during Measurement of Phosphorylated Neurofilament Heavy (pNf-H) in Human Pplasma and Serum Samples using Protein Simple's Simple Plex Ella Platform	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Biogen, Inc., USA	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	TS033-107QR-A	The Determination of Assay Performance during Measurement of Phosphorylated Neurofilament Heavy (pNf-H) in Human Plasma, Serum and CSF Samples using Protein Simple's Simple Plex Ella Platform	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Biogen, Inc., USA	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	TS067-037QR	Qualification of Neurofilament-light (NFL) Protein in Human Plasma and CSF by Simoa Assay	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted], USA	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.11	TS067-038VR	Validation of Neurofilament Light (NfL) on the Atellica® IM –Plasma and CSF Analytical Performance	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted], USA	海外	社内資料	参考	無

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.3.1.4.12	TS067-018VR	Validation of an ELISA Method for the Detection of Anti-BIIB067 Antibodies in Human Plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted], Canada	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.13	TS067-026VR	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of BIIB067 in Human Serum	[redacted]	[redacted]	[redacted], Canada	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.14	Rsch-20[redacted]-07-12	Quantification of SOD1 (Superoxide Dismutase 1) Protein in Postmortem CNS Tissues from Study 233AS102	[redacted]	[redacted]	Biogen Biomarkers Laboratory, USA	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.15	BKY-RPT-0110	Neurofilament Light (NfL) on the Atellica IM – Toferson Interference	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
5.3.2.1.1	666853-IS03	In Vitro Evaluation of the Extent of Plasma Protein Binding of ISIS 666853 in Human, Monkey, and Mouse Plasma by Ultrafiltration	[redacted]	[redacted]	[redacted], Canada	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
5.3.2.2.1	DMPK-20[redacted]-0015-A	In vitro Interaction Studies of BDB067 with human BCRP, BSEP and MDRl Emux (ABC) Transporters, with human MATEl, MATE2-K, OATl, OAT3, OATPlBl, OATP1B3, OCTl and OCT2 Uptake Transporters	[redacted]	[redacted]	[redacted], Hungary	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.2	DMPK-20[redacted]-0015-B	In vitro Interaction Studies of BIIB067 with human BCRP, BSEP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	[redacted]	[redacted]	[redacted], Hungary	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.3	DMPK-20[redacted]-0015C	In Vitro Assessment of Cytochrome P450 Inhibition Potential of Test Article BIIB067 in Cultured Cryopreserved Human Primary Hepatocytes	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.4	DMPK-20[redacted]-0020IV	In Vitro Assessment of The Induction Potential of BIIB067 in Primary Cultures of Human Hepatocytes	[redacted]	[redacted]	Biogen, Inc., USA	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
5.3.2.3.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1.1	233HV101	A Phase 1, Safety, Tolerability, and Distribution Study of a Microdose of Radiolabeled BIIB067 Co-administered with BIIB067 to Healthy Adults	[redacted]	19 January 2019, 10 June 2021	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2.1	233AS101 (Parts A & B)	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BIIB067 Administered to Adult Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation	[redacted]	20 January 2016, 16 January 2019	United States, Belgium, Canada, and Germany	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	CPP-21-004-BIIB067	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of BIIB067 Tofersen data	[redacted]	[redacted]	—	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.2.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1.1	233AS101 (Part C)	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BIIB067 Administered to Adult Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation	[redacted]	27 March 2019, 16 July 2021	United States, Canada, Belgium, Japan, France, Germany, Italy, United Kingdom, Denmark	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.1.2	233AS101 (Part C)	Qualitative Interview Project to Understand the Experiences of Persons Living with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation (SOD1- ALS) and their Caregivers in the Context of Study 233AS101 Part C	[redacted]	[redacted]20[redacted]	United States, Canada	国内/海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1.1	233AS102	An Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effect on Disease Progression of BIIB067 Administered to Previously Treated Adults with Amyotrophic Lateral Sclerosis Caused by Superoxide Dismutase 1 Mutation, Interim 1	[redacted]	08 March 2017, 16 July 2021	United States, Canada, Belgium, Japan, France, Germany, Italy, United Kingdom, Denmark	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2.1.2	233AS102	An Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effect on Disease Progression of BIIB067 Administered to Previously Treated Adults with Amyotrophic Lateral Sclerosis Caused by Superoxide Dismutase 1 Mutation, Interim 2	[redacted]	08 March 2017, 16 January 2022	United States, Canada, Belgium, Japan, France, Germany, Italy, United Kingdom, Denmark	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2.1.3	233AS102	Autopsy Tissue Collections for Tissue Donors with ALS in Biogen Clinical Trials	—	—	United States	国内/海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2.1.4	233AS102	Summary of Autopsy Findings in Study 233AS102: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses From Participants Treated With Tofersen	[redacted]	[redacted]20[redacted]	United States	国内/海外	社内資料	評価	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3.1.1	—	Integrated Summary of Safety (ISS3)	—	[redacted]20[redacted]	—	国内/海外	社内資料	—	有
5.3.5.3.1.2	—	Integrated Summary of Safety (ISS4)	—	[redacted]20[redacted]	—	国内/海外	社内資料	—	有
5.3.5.3.2.1	—	Integrated Summary of Effectiveness	—	[redacted]20[redacted]	—	国内/海外	社内資料	—	有
5.3.5.3.2.2	—	Integrated Summary of Effectiveness 2023	—	[redacted]20[redacted]	—	国内/海外	社内資料	—	有
5.3.5.3.2.3	—	Causal Inference Model to Evaluate Surrogacy of Neurofilament Light Chain for Slowing of Disease Progression with Tofersen Treatment	—	[redacted]20[redacted]	—	国内/海外	社内資料	—	無
5.3.5.3.3	—	Integrated Summary of Immunogenicity	—	[redacted]20[redacted]	—	国内/海外	社内資料	—	無
5.3.5.3.4	—	Japan Analysis	—	[redacted]20[redacted]	—	国内/海外	社内資料	—	無
5.3.5.3.5	CPP-[redacted]-006-BIIB067	Regulatory Concentration-QTc Analysis of Tofersen for Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis	—	[redacted]20[redacted]	—	国内/海外	社内資料	—	有
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.2	—	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.3.7.3	—	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7.4	—	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.4 参考文献									
5.4.1	—	Diagnostic-prognostic value and electrophysiological correlates of CSF biomarkers of neurodegeneration and neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis.	Abu-Rumeileh S, Vacchiano V, et al.	—	—	—	J Neurol. 2020;267(6):1699-1708. Epub 20200225.	—	—
5.4.2	—	Modelling the effects of penetrance and family size on rates of sporadic and familial disease.	Al-Chalabi A, Lewis CM.	—	—	—	Hum Hered. 2011;71(4):281-8. Epub 20110812.	—	—
5.4.3	—	Analysis of the Cytosolic Proteome in a Cell Culture Model of Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Reveals Alterations to the Proteasome, Antioxidant Defenses, and Nitric Oxide Synthetic Pathways.	Allen S, Heath PR, et al.	—	—	—	J Biol Chem. 2003;278(8):6371-83. Epub 20021209.	—	—
5.4.4	—	Amyotrophic Lateral Sclerosis Associated with Homozygosity for an Asp90Ala Mutation in CuZn-Superoxide Dismutase.	Andersen PM, Nilsson P, et al.	—	—	—	Nat Genet. 1995;10(1):61-6.	—	—
5.4.5	—	Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia.	Andersen PM, Nilsson P, et al.	—	—	—	Brain. 1997;120 (Pt 10):1723-37.	—	—
5.4.6	—	Phenotype in an Infant with SOD1 Homozygous Truncating Mutation.	Andersen PM, Nordström U, Tsiakas K, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2019;381(5):486-488. Epub 2019/07/17.	—	—
5.4.7	—	YKL40 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: cerebrospinal fluid levels as a prognosis marker of disease progression.	Andrés-Benito P, Domínguez R, Colomina MJ, et al.	—	—	—	Aging (Albany NY). 2018;10(9):2367-2382.	—	—
5.4.8	—	Association Between Decline in Slow Vital Capacity and Respiratory Insufficiency, Use of Assisted Ventilation, Tracheostomy, or Death in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Andrews JA, Meng L, et al.	—	—	—	JAMA Neurol. 2018;75(1):58-64.	—	—
5.4.9	—	Investigating the economic burden of ALS in Greece: a cost-of-illness approach.	Athanasakis K, Kyriopoulos II, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16(1-2):63-4. Epub 20140714.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.10	—	Experimental transmissibility of mutant SOD1 motor neuron disease.	Ayers JI, Fromholt S, et al.	—	—	—	Acta Neuropathol. 2014;128(6):791-803. Epub 2014/09/28.	—	—
5.4.11	—	Using the ALSFRS-R in multicentre clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis: potential limitations in current standard operating procedures.	Bakers JNE, de Jongh AD, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021:1-8. Epub 20211224.	—	—
5.4.12	—	Defining SOD1 ALS natural history to guide therapeutic clinical trial design.	Bali T, Self W, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(2):99-105. Epub 2016/06/03.	—	—
5.4.13	—	Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis.	Baumann F, Henderson RD, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1-2):194-202.	—	—
5.4.14	—	How common are ALS plateaus and reversals?	Bedlack RS, Vaughan T, et al.	—	—	—	Neurology. 2016;86(9):808-12. Epub 20151209.	—	—
5.4.15	—	Neurofilaments can differentiate ALS subgroups and ALS from common diagnostic mimics.	Behzadi A, Pujol-Calderón F, et al.	—	—	—	Sci Rep. 2021;11(1):22128. Epub 20211111.	—	—
5.4.16	—	Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study.	Benatar M, Wuu J, Andersen PM, et al.	—	—	—	Neurotherapeutics. 2022;19(4):1248-1258. Epub 20220518.	—	—
5.4.17	—	Defining pre-symptomatic amyotrophic lateral sclerosis.	Benatar M, Turner MR, Wuu J.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(5-6):303-309. Epub 2019/03/20.	—	—
5.4.18	—	Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion.	Benatar M, Wuu J, et al.	—	—	—	Ann Neurol. 2018b;84(1):130-139. Epub 2018/08/16.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.19	—	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive SOD1 ALS. 2018/01/24.	Benatar M, Wuu J, et al.	—	—	—	Neurology. 2018a;90(7):e565-e574. Epub 2018/01/24.	—	—
5.4.20	—	Validation of serum neurofilaments as prognostic and potential pharmacodynamic biomarkers for ALS.	Benatar M, Zhang L, et al.	—	—	—	Neurology. 2020;95(1):e59-e69. Epub 20200508.	—	—
5.4.21	—	Antisense Oligonucleotide Therapies for Neurodegenerative Diseases.	Bennett CF, Krainer AR, Cleveland DW.	—	—	—	Annu Rev Neurosci. 2019;42:385-406.	—	—
5.4.22	—	Therapeutic Antisense Oligonucleotides Are Coming of Age.	Bennett CF.	—	—	—	Annu Rev Med. 2019;70:307-321.	—	—
5.4.23	—	Drug-induced aseptic meningitis: 329 cases from the French pharmacovigilance database analysis. Epub 20190801.	Bihan K, Weiss N, et al.	—	—	—	Br J Clin Pharmacol. 2019;85(11):2540-2546.	—	—
5.4.24	—	Prediagnostic Neurofilament Light Chain Levels in Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Bjornevik K, O'Reilly EJ, et al.	—	—	—	Neurology. 2021;97(15):e1466-74. Epub 20210811.	—	—
5.4.25	—	An Assessment of the ALSFRS-R by the ALS Community: A Mixed Methods Study.	Boyce D, Robinson M, Collet MC, et al.	—	—	—	Presented at the 32nd International Symposium on ALS/MND - 2021; Virtual	—	—
5.4.26	—	Immunoreactivity of the phosphorylated axonal neurofilament H subunit (pNF-H) in blood of ALS model rodents and ALS patients: evaluation of blood pNF-H as a potential ALS biomarker.	Boylan K, Yang C, et al.	—	—	—	J Neurochem. 2009;111(5):1182-91. Epub 2009/09/18.	—	—
5.4.27	—	Phosphorylated neurofilament heavy subunit (pNF-H) in peripheral blood and CSF as a potential prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis.	Boylan KB, Glass JD, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(4):467-72. Epub 20121031.	—	—
5.4.28	—	Axonal damage markers in cerebrospinal fluid are increased in ALS.	Brettschneider J, Petzold A, et al.	—	—	—	Neurology. 2006;66(6):852-6.	—	—
5.4.29	—	Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis.	Bridel C, van Wieringen WN, et al.	—	—	—	JAMA Neurol. 2019;76(9):1035-1048.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.30	—	Combination of serum and CSF neurofilament-light and neuroinflammatory biomarkers to evaluate ALS.	Brodovitch A, Boucraut J, et al.	—	—	—	Sci Rep. 2021;11(1):703. Epub 20210112.	—	—
5.4.31	—	El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of Amyotrophic Lateral Sclerosis" Workshop Contributors.	Brooks BR.	—	—	—	J Neurol Sci. 1994;124 Suppl:96-107.	—	—
5.4.32	—	El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.	Brooks BR, Miller RG, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1(5):293-9.	—	—
5.4.33	—	Serum neurofilament light chain cut-off definition for clinical diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis.	Brousse M, Delaby C, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2023;30(7):1919-1927. Epub 20230419.	—	—
5.4.34	—	Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9orf72 Genetic Variants.	Brown CA, Lally C, et al.	—	—	—	Neuroepidemiology. 2021:1-12. Epub 20210709.	—	—
5.4.35	—	Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Brown RH, Al-Chalabi	—	—	—	N Engl J Med. 2017;377(2):162-172.	—	—
5.4.36	—	Mechanisms of selective motor neuron death in ALS: insights from transgenic mouse models of motor neuron disease.	Bruijn LI, Cleveland DW.	—	—	—	Neuropathol Appl Neurobiol. 1996;22(5):373-87.	—	—
5.4.37	—	Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1.	Bruijn LI, Houseweart MK, et al.	—	—	—	Science. 1998;281(5384):1851-4.	—	—
5.4.38	—	Endplate denervation correlates with Nogo-A muscle expression in amyotrophic lateral sclerosis patients.	Bruneteau G, Bauché S, et al.	—	—	—	Ann Clin Transl Neurol. 2015;2(4):362-72. Epub 20150216.	—	—
5.4.39	—	SOD1 Function and Its Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathology: New and Renascent Themes.	Bunton-Stasyshyn RK, Saccon RA, et al.	—	—	—	Neuroscientist. 2015;21(5):519-29. Epub 2014/12/09.	—	—
5.4.40	—	Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. 2010/11/03.	Byrne S, Walsh C, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(6):623-7. Epub 2010/11/03.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.41	—	The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III).	Cedarbaum JM, Stambler N, et al.	—	—	—	J Neurol Sci. 1999;169(1-2):13-21.	—	—
5.4.42	—	Neurotoxicity of Intra-CSF Liposomal Cytarabine (DepoCyt) Administered for the Treatment of Leptomeningeal Metastases: A Retrospective Case Series.	Chamberlain MC.	—	—	—	J Neurooncol. 2012;109(1):143-8. Epub 2012/04/27.	—	—
5.4.43	—	Papilledema.	Chen JJ, Bhatti MT.	—	—	—	Int Ophthalmol Clin. 2019;59(3):3-22.	—	—
5.4.44	—	Assessment of a multiple biomarker panel for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.	Chen X, Chen Y,et al.	—	—	—	BMC Neurol. 2016;16:173. Epub 2016/09/15.	—	—
5.4.45	—	Prognostic factors in ALS: A critical review.	Chiò A, Logroscino G, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler. 2009;10(5-6):310-23.	—	—
5.4.46	—	Analysis of covariance using the rank transformation.	Conover WJ, Iman RL.	—	—	—	Biometrics. 1982;38(3):715-24.	—	—
5.4.47	—	Chaperone-facilitated copper binding is a property common to several classes of familial amyotrophic lateral sclerosis-linked superoxide dismutase mutants.	Corson LB, Strain JJ, et al.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(11):6361-6.	—	—
5.4.48	—	In vivo kinetic approach reveals slow SOD1 turnover in the CNS.	Crisp MJ, Mawuenyega KG, et al.	—	—	—	J Clin Invest. 2015;125(7):2772-80. Epub 2015/06/15.	—	—
5.4.49	—	Antisense technology: an overview and prospectus.	Crooke ST, Baker BF, et al.	—	—	—	Nat Rev Drug Discov. 2021;20(6):427-453. Epub 20210324.	—	—
5.4.50	—	The effects of dexpramipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis.	Cudkowicz M, Bozik ME, et al.	—	—	—	Nat Med. 2011;17(12):1652-6. Epub 20111120.	—	—
5.4.51	—	Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis.	Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, et al.	—	—	—	Ann Neurol. 1997;41(2):210-21.	—	—
5.4.52	—	Dexpramipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial.	Cudkowicz ME, van den Berg LH, et al.	—	—	—	Lancet Neurol. 2013;12(11):1059-67. Epub 2013/09/23.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.53	—	Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy.	Darras BT, Crawford TO, et al.	—	—	—	Ann Clin Transl Neurol. 2019;6(5):932-944. Epub 2019/04/17	—	—
5.4.54	—	Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS.	de Carvalho M, Dengler R, et al.	—	—	—	Clin Neurophysiol. 2008;119(3):497-503. Epub 20071227.	—	—
5.4.55	—	Case of Rapidly Progressive Juvenile-Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis with a rare SOD1 genetic variant (P5.6-067).	De La Torre A, Shah S, Rao V. A	—	—	—	Neurology. 2019;92(15 Supplement):P5.6-067.	—	—
5.4.56	—	Genetic Factors for the Severity of ACPA-negative Rheumatoid Arthritis in 2 Cohorts of Early Disease: A Genome-wide Study.	de Rooy DP, Tsonaka R, et al.	—	—	—	Clin Chem Lab Med. 2019b;57(8):e199-e202.	—	—
5.4.57	—	Analytical performance of a CE-marked immunoassay to quantify phosphorylated neurofilament heavy chains.	De Schaepdryver M, et al.	—	—	—	Clin Chem Lab Med. 2019b;57(8):e199-e202.	—	—
5.4.58	—	Comparison of elevated phosphorylated neurofilament heavy chains in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis.	De Schaepdryver M, Jeromin A, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(4):367-373. Epub 20171020.	—	—
5.4.59	—	Neurofilament light chain and C reactive protein explored as predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis.	De Schaepdryver M, Lunetta C, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(4):436-437. Epub 20200206.	—	—
5.4.60	—	Serum neurofilament heavy chains as early marker of motor neuron degeneration.	De Schaepdryver M, Goossens J, et al.	—	—	—	Ann Clin Transl Neurol. 2019;6(10):1971-1979. Epub 2019/09/13.	—	—
5.4.61	—	Effect of neurofilament analysis on the diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis.	De Schaepdryver M, Masrori P, et al.	—	—	—	CNS Neurosci Ther. 2023;29(1):70-77. Epub 20220901.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.62	—	Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2	De Vivo DC, Bertini E, et al.	—	—	—	NURTURE study. Neuromuscul Disord. 2019;29(11):842-856. Epub 2019/09/12.	—	—
5.4.63	—	Caregiver Burden in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review.	de Wit J, Bakker LA, et al.	—	—	—	Palliat Med. 2018;32(1):231-245. Epub 20170703.	—	—
5.4.64	—	Differential levels of Neurofilament Light protein in cerebrospinal fluid in patients with a wide range of neurodegenerative disorders.	Delaby C, Alcolea D, et al.	—	—	—	Sci Rep. 2020;10(1):9161. Epub 20200608.	—	—
5.4.65	—	Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis.	Disanto G, Barro C, et al.	—	—	—	Ann Neurol. 2017;81(6):857-870.	—	—
5.4.66	—	Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS).	EMA	—	—	—	—	—	—
5.4.67	—	Comparative diagnosis interest of NfL and pNfH in CSF and plasma in a context of FTD-ALS spectrum.	Escal J, Fourier A, et al.	—	—	—	J Neurol. 2022;269(3):1522-1529. Epub 20210727.	—	—
5.4.68	—	Serum phosphorylated neurofilament heavy-chain levels reflect phenotypic heterogeneity and are an independent predictor of survival in motor neuron disease.	Falzone YM, Domi T, et al.	—	—	—	J Neurol. 2020;267(8):2272-2280. Epub 20200418.	—	—
5.4.69	—	Integrated evaluation of a panel of neurochemical biomarkers to optimize diagnosis and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis.	Falzone YM, Domi T, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2022;29(7):1930-1939. Epub 20220323.	—	—
5.4.70	—	Concurrence of NMOSD and ALS in a patient with hexanucleotide repeat expansions of C9orf72.	Falzone YM, Radaelli M, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(5-6):449-452. Epub 20190422.	—	—
5.4.71	—	Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis.	Feneberg E, Oeckl P, et al.	—	—	—	Neurology. 2018;90(1):e22-e30. Epub 20171206.	—	—
5.4.72	—	Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy.	Finkel RS, Mercuri E, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2017;377(18):1723-1732.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.73	—	Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: evidence in mice and man.	Fischer LR, Culver DG, et al.	—	—	—	Exp Neurol. 2004;185(2):232-40.	—	—
5.4.74	—	Absence of SOD1 leads to oxidative stress in peripheral nerve and causes a progressive distal motor axonopathy.	Fischer LR, Li Y, et al.	—	—	—	Exp Neurol. 2012;233(1):163-71.	—	—
5.4.75	—	Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry.	Food and Drug Administration.	—	—	—	—	—	—
5.4.76	—	The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis.	Forgrave LM, Ma M, et al.	—	—	—	Alzheimers Dement (Amst). 2019;11:730-743. Epub 20191104.	—	—
5.4.77	—	ROADS to a better ALS outcome measure - the new Rasch-Built Overall ALS Disability Scale (ROADS).	Fournier C.	—	—	—	Emory University; 2020. p. 1-33.	—	—
5.4.78	—	Evidence of multidimensionality in the ALSFRS-R Scale: a critical appraisal on its measurement properties using Rasch analysis.	Franchignoni F, Mora G, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(12):1340-5. Epub 20130320.	—	—
5.4.79	—	Antisense oligonucleotide therapies: the promise and the challenges from a toxicologic pathologist's perspective. Epub 2014/11/09.	Frazier KS.	—	—	—	Toxicol Pathol. 2015;43(1):78-89.	—	—
5.4.80	—	Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders.	Gaetani L, Blennow K, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(8):870-881. Epub 2019/04/09.	—	—
5.4.81	—	Diagnostic and prognostic value of CSF neurofilaments in a cohort of patients with motor neuron disease: A cross-sectional study.	Gagliardi D, Faravelli I, et al.	—	—	—	J Cell Mol Med. 2021;25(8):3765-3771. Epub 20210220.	—	—
5.4.82	—	Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Neurofilament Light Chain Levels in Definite Subtypes of Diseases.	Gaiani A, Martinelli I, et al.	—	—	—	JAMA Neurol. 2017;74(5):525-532	—	—
5.4.83	—	Increased neurofilament light chain blood levels in neurodegenerative neurological diseases.	Gaiottino J, Norgren N, et al.	—	—	—	PLoS One. 2013;8(9):e75091. Epub 2013/09/20.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.84	—	The Path to Specialist Multidisciplinary Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-based Study of Consultations, Interventions and Costs.	Galvin M, Ryan P, et al.	—	—	—	PLoS One. 2017;12(6):e0179796. Epub 20170622.	—	—
5.4.85	—	pNfH is a promising biomarker for ALS.	Ganesalingam J, An J, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2013;14(2):146-9. Epub 20121022.	—	—
5.4.86	—	Combination of neurofilament heavy chain and complement C3 as CSF biomarkers for ALS.	Ganesalingam J, An J, et al.	—	—	—	J Neurochem. 2011;117(3):528-37.	—	—
5.4.87	—	Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their care givers toward assisted suicide.	Ganzini L, Johnston WS, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 1998;339(14):967-73.	—	—
5.4.88	—	Scientific white paper on concentration-QTc modeling.	Garnett C, Bonate PL, et al.	—	—	—	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-397. Epub 2017/12/05	—	—
5.4.89	—	Contribution of Modeling and Simulation in the Regulatory Review and Decision-Making: U.S. FDA Perspective. Clinical Trial Simulations.	Garnett CE, Lee JY, Gobburu JVS.	—	—	—	AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. Volume 1. New York: Springer; 2011. p 37-57.	—	—
5.4.90	—	Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor-alpha phosphorothioate 2'-O-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide: comparison across species.	Geary RS, Yu RZ, et al.	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2003;31(11):1419-28.	—	—
5.4.91	—	Phosphorylated neurofilament heavy chain: A biomarker of survival for C9ORF72-associated amyotrophic lateral sclerosis.	Gendron TF, Daughrity LM, et al.	—	—	—	Ann Neurol. 2017;82(1):139-146.	—	—
5.4.92	—	An endogenous peptide marker differentiates SOD1 stability and facilitates pharmacodynamic monitoring in SOD1 amyotrophic lateral sclerosis.	Gertsman I, Wuu J, et al.	—	—	—	JCI Insight. 2019;4(10) Epub 20190516.	—	—
5.4.93	—	Serum neurofilament light chain levels as a marker of upper motor neuron degeneration in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Gille B, De Schaepdryver M, et al.	—	—	—	Neuropathol Appl Neurobiol. 2019;45(3):291-304. Epub 20180718.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.94	—	The economic impact of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review.	Gladman M, Zinman L.	—	—	—	Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(3):439-50. Epub 20150430.	—	—
5.4.95	—	Usefulness of the ALSAQ-5 scale in evaluation of quality of life in amyotrophic lateral sclerosis.	Gołąb-Janowska M, Honczarenko K,	—	—	—	Neurol Neurochir Pol. 2010;44(6):560-6.	—	—
5.4.96	—	Phosphoneurofilament heavy chain and N-glycomics from the cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis.	Gonçalves M, Tillack L, et al.	—	—	—	Clin Chim Acta. 2015;438:342-9. Epub 20140928.	—	—
5.4.97	—	Neurofilament Subunit L Levels in the Cerebrospinal Fluid and Serum of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Gong ZY, Lv GP, et al.	—	—	—	Neurodegener Dis. 2018;18(2-3):165-172. Epub 20180613.	—	—
5.4.98	—	Progression in ALS is not linear but is curvilinear.	Gordon PH, Cheng B, et al.	—	—	—	J Neurol. 2010;257(10):1713-7.	—	—
5.4.99	—	Predicting survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis at presentation: a 15-year experience.	Gordon PH, Salachas F, et al.	—	—	—	Neurodegener Dis. 2013;12(2):81-90. Epub 2012/08/21.	—	—
5.4.100	—	Intercellular propagated misfolding of wild-type Cu/Zn superoxide dismutase occurs via exosome-dependent and -independent mechanisms.	Grad LI, Yerbury JJ, et al.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(9):3620-5. Epub 2014/02/18.	—	—
5.4.101	—	Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab.	Gunnarsson M, Malmeström C, et al.	—	—	—	Ann Neurol. 2011;69(1):83-9.	—	—
5.4.102	—	Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation.	Gurney ME, Pu H, et al.	—	—	—	Science. 1994;264(5166):1772-5.	—	—
5.4.103	—	Serum NfL and CHI3L1 for ALS and parkinsonian disorders in the process of diagnosis.	Haji S, Sako W, et al.	—	—	—	J Neural Transm (Vienna). 2022;129(3):301-309. Epub 20220218.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.104	—	Comparison of CSF and serum neurofilament light and heavy chain as differential diagnostic biomarkers for ALS.	Halbgebauer S, Steinacker P, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;93(1):68-74. Epub 20210820.	—	—
5.4.105	—	Post-polio syndrome.	Halstead LS.	—	—	—	Sci Am. 1998;278(4):42-7.	—	—
5.4.106	—	Homozygosity for Asn86Ser mutation in the CuZn-superoxide dismutase gene produces a severe clinical phenotype in a juvenile onset case of familial amyotrophic lateral sclerosis.	Hayward C, Brock DJ, Minns RA, et al.	—	—	—	J Med Genet. 1998;35(2):174.	—	—
5.4.107	—	Phosphorylated neurofilament heavy chain: a potential diagnostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis.	Heckler I, Venkataraman I.	—	—	—	J Neurophysiol. 2022;127(3):737-745. Epub 20220209.	—	—
5.4.108	—	A large electronic-health-record-based genome-wide study of serum lipids.	Hoffmann TJ, Theusch E, et al.	—	—	—	Nat Genet. 2018;50(3):401-413. Epub 2018/03/05.	—	—
5.4.109	—	Longitudinal biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis.	Huang F, Zhu Y, et al.	—	—	—	Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(7):1103-1116. Epub 20200609.	—	—
5.4.110	—	International Council For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use. E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials.	ICH	—	—	—	—	—	—
5.4.111	—	Variable clinical symptoms in familial amyotrophic lateral sclerosis with a novel point mutation in the Cu/Zn superoxide dismutase gene.	Ikeda M, Abe K, et al.	—	—	—	Neurology. 1995;45(11):2038-42.	—	—
5.4.112	—	Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond.	Ilieva H, Polymenidou M, Cleveland DW.	—	—	—	J Cell Biol. 2009;187(6):761-72.	—	—
5.4.113	—	CSF sAPPβ, YKL-40, and NfL along the ALS-FTD spectrum.	Illán-Gala I, Alcolea D, et al.	—	—	—	Neurology. 2018;91(17):e1619-e1628. Epub 20181005.	—	—
5.4.114	—	Methotrexate-induced chemical meningitis in patients with acute lymphoblastic leukemia/lymphoma.	Jacob LA, Sreevatsa A, et al.	—	—	—	Ann Indian Acad Neurol. 2015;18(2):206-9.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.115	—	Prognostic value of weight loss in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study.	Janse van Mantgem MR, van Eijk RPA, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(8):867-875. Epub 20200623.	—	—
5.4.116	—	Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events.	Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE.	—	—	—	Arch Neurol. 1993;50(5):532-5.	—	—
5.4.117	—	Formation of high molecular weight complexes of mutant Cu, Zn-superoxide dismutase in a mouse model for familial amyotrophic lateral sclerosis.	Johnston JA, Dalton MJ, et al.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(23):12571-6.	—	—
5.4.118	—	Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management.	Jolles S, Sewell WA, Leighton C.	—	—	—	Drug Saf. 2000;22(3):215-26.	—	—
5.4.119	—	Cerebrospinal fluid levels of chromogranin A and phosphorylated neurofilament heavy chain are elevated in amyotrophic lateral sclerosis.	Kaiserova M, Grambalova Z, et al.	—	—	—	Acta Neurol Scand. 2017;136(4):360-364. Epub 20170210.	—	—
5.4.120	—	Combined use of CSF NfL and CSF TDP-43 improves diagnostic performance in ALS.	Kasai T, Kojima Y, et al.	—	—	—	Ann Clin Transl Neurol. 2019;6(12):2489-2502. Epub 20191119.	—	—
5.4.121	—	New consensus research on neuropathological aspects of familial amyotrophic lateral sclerosis with superoxide dismutase 1 (SOD1) gene mutations: inclusions containing SOD1 in neurons and astrocytes.	Kato S, Takikawa M, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1(3):163-84.	—	—
5.4.122	—	The ALSFRSr predicts survival time in an ALS clinic population.	Kaufmann P, Levy G, et al.	—	—	—	Neurology. 2005;64(1):38-43.	—	—
5.4.123	—	Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes.	Khalil M, Pirpamer L, et al.	—	—	—	Nat Commun. 2020;11(1):812. Epub 20200210.	—	—
5.4.124	—	Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders.	Khalil M, Teunissen CE, et al.	—	—	—	Nat Rev Neurol. 2018;14(10):577-589.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.125	—	Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power.	Kichaev G, Bhatia G, et al.	—	—	—	Am J Hum Genet. 2019;104(1):65-75. Epub 20181227.	—	—
5.4.126	—	Patients' Health-related Quality of Life and Utilities Associated with Different Stages of Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Kiebert GM, Green C, et al.	—	—	—	J Neurol Sci. 2001;191(1-2):87-93.	—	—
5.4.127	—	Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report.	Kim JY, Kim Y, et al.	—	—	—	Medicine (Baltimore). 2021;100(16):e25580.	—	—
5.4.128	—	Antisense oligonucleotides on neurobehavior, respiratory, and cardiovascular function, and hERG channel current studies.	Kim TW, Kim KS, et al.	—	—	—	J Pharmacol Toxicol Methods. 2014;69(1):49-60. Epub 2013/11/08.	—	—
5.4.129	—	Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program.	Klarin D, Damrauer SM, et al.	—	—	—	Nat Genet. 2018;50(11):1514-1523. Epub 20181001.	—	—
5.4.130	—	Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. 2009/11/05.	Klein NP, Ray P, et al.	—	—	—	Vaccine. 2010;28(4):1062-8. Epub 2009/11/05.	—	—
5.4.131	—	Neurofilament light chain and total tau in the differential diagnosis and prognostic evaluation of acute and chronic inflammatory polyneuropathies.	Kmezic I, Samuelsson K, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2022;29(9):2810-2822. Epub 20220620.	—	—
5.4.132	—	Nonparametric analysis of covariance for comparing change in randomized studies with baseline values subject to error.	Knoke JD.	—	—	—	Biometrics. 1991;47(2):523-33.	—	—
5.4.133	—	The impact of pre-analytical variables on the stability of neurofilament proteins in CSF, detemined by a novel validated SinglePlex Luminex assay and ELISA.	Koel-Simmelink MJ, Vennegoor A, et al.	—	—	—	J Immunol Methods. 2014;402(1-2):43-9. Epub 20131122.	—	—
5.4.134	—	Amyotrophic lateral sclerosis: Correlations between fluid biomarkers of NfL, TDP-43, and tau, and clinical characteristics.	Kojima Y, Kasai T, et al.	—	—	—	PLoS One. 2021;16(11):e0260323. Epub 20211129.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.135	—	The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus.	Krupp LB, LaRocca NG, et al.	—	—	—	Archives of Neurology. 1989;46(10):1121-1123.	—	—
5.4.136	—	Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response.	Kuhle J, Kropshofer H, et al.	—	—	—	Neurology. 2019;92(10):e1007-e1015. Epub 2019/02/08.	—	—
5.4.137	—	Neurofilament light and heavy subunits compared as therapeutic biomarkers in multiple sclerosis.	Kuhle J, Malmeström C, et al.	—	—	—	Acta Neurol Scand. 2013;128(6):e33-6. Epub 20130613.	—	—
5.4.138	—	Incidence of Venous Thromboembolic Events Among Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients in a US Health Insurance Claims Database (P4.6-003).	Kupelian V, Viscidi E, et al.	—	—	—	Presented at the 2019 American Academy of Neurology Annual Meeting; Philadelphia, PA.	—	—
5.4.139	—	Cost of illness for neuromuscular diseases in the United States.	Larkindale J, Yang W, et al.	—	—	—	Muscle Nerve. 2014;49(3):431-8. Epub 20140128.	—	—
5.4.140	—	Causal inference for long-term survival in randomised trials with treatment switching: Should re-censoring be applied when estimating counterfactual survival times?	Latimer NR, White IR, et al.	—	—	—	Stat Methods Med Res. 2019;28(8):2475-2493. Epub 20180625.	—	—
5.4.141	—	Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis.	Lechtzin N, Cudkowicz ME, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2018;19(5-6):321-330. Epub 2018/03/23.	—	—
5.4.142	—	Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals.	Lee JJ, Wedow R, et al.	—	—	—	Nat Genet. 2018;50(8):1112-1121. Epub 20180723.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.143	—	Multicentre quality control evaluation of different biomarker candidates for amyotrophic lateral sclerosis.	Lehnert S, Costa J, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(5-6):344-50. Epub 20140228.	—	—
5.4.144	—	The management of motor neurone disease.	Leigh PN, Abrahams S, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74 Suppl 4:iv32-iv47.	—	—
5.4.145	—	Coexistence of Neuromyelitis Optica and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case Report.	Li A, McGranahan T, et al.	—	—	—	Neurohospitalist. 2019;9(1):37-40. Epub 20180705.	—	—
5.4.146	—	Diagnostic Performance of Neurofilaments in Chinese Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A	Li DW, Ren H, et al.	—	—	—	Prospective Study. Front Neurol. 2018;9:726. Epub 20180828.	—	—
5.4.147	—	Genotype-phenotype correlations of amyotrophic lateral sclerosis.	Li HF, Wu ZY.	—	—	—	Transl Neurodegener. 2016;5:3. Epub 20160203.	—	—
5.4.148	—	Comparison of neurofilament light and heavy chain in spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study.	Li JY, Dai Y, et al.	—	—	—	Brain Behav. 2023;13(5):e2997. Epub 20230417.	—	—
5.4.149	—	Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study.	Li X, Ostropolets A, et al.	—	—	—	medRxiv. 2021 Epub 20210417.	—	—
5.4.150	—	Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis is more dependent on patients' behavioral changes than physical disability: a comparative study.	Lillo P, Mioshi E, et al.	—	—	—	BMC Neurol. 2012;12:156. Epub 20121207.	—	—
5.4.151	—	Toxicity of familial ALS-linked SOD1 mutants from selective recruitment to spinal mitochondria.	Liu J, Lillo C, et al.	—	—	—	Neuron. 2004;43(1):5-17.	—	—
5.4.152	—	Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use.	Liu M, Jiang Y, et al.	—	—	—	Nat Genet. 2019;51(2):237-244. Epub 20190114.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.153	—	Social economic costs and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain.	López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler. 2009;10(4):237-43.	—	—
5.4.154	—	Correlates of quality of life in ALS: Lessons from the minocycline study.	Lou JS, Moore D, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1-2):116-21.	—	—
5.4.155	—	Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis.	Lu CH, Macdonald-Wallis C, et al.	—	—	—	Neurology. 2015;84(22):2247-57. Epub 20150501.	—	—
5.4.156	—	Suicide among veterans with amyotrophic lateral sclerosis.	Lund EM, Hostetter TA, et al.	—	—	—	Muscle Nerve. 2021;63(6):807-811. Epub 20210216.	—	—
5.4.157	—	Population Pharmacokinetics of Nusinersen in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations.	Luu KT, Norris DA, et al.	—	—	—	J Clin Pharmacol. 2017;57(8):1031-1041. Epub 2017/03/29.	—	—
5.4.158	—	Population pharmacokinetics-based recommendations for a single delayed or missed dose of nusinersen.	MacCannell D, Berger Z, et al.	—	—	—	Neuromuscul Disord. 2021;31(4):310-318. Epub 2021/02/20.	—	—
5.4.159	—	Confounding effect of blood volume and body mass index on blood neurofilament light chain levels.	Manouchehrinia A, Piehl F, et al.	—	—	—	Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(1):139-143. Epub 20200101.	—	—
5.4.160	—	Respiratory onset of amyotrophic lateral sclerosis in a pregnant woman with a novel SOD1 mutation.	Masrori P, Ospitalieri S, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2022;29(4):1279-1283.	—	—
5.4.161	—	Antisense oligonucleotides extend survival and reverse decrement in muscle response in ALS models.	McCampbell A, Cole T, et al.	—	—	—	J Clin Invest. 2018;128(8):3558-3567. Epub 2018/07/16.	—	—
5.4.162	—	Serum Neurofilaments in Motor Neuron Disease and Their Utility in Differentiating ALS,	McCluskey G, Morrison KE, et al.	—	—	—	PMA and PLS. Life (Basel). 2023;13(6) Epub 20230531.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.163	—	An electrophysiological study of Duchenne dystrophy.	McComas AJ, Sica RE, Currie S.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1971;34(4):461-8.	—	—
5.4.164	—	Serial measurements of phosphorylated neurofilament-heavy in the serum of subjects with amyotrophic lateral sclerosis.	McCombe PA, Pfluger C, et al.	—	—	—	J Neurol Sci. 2015;353(1-2):122-9. Epub 2015/04/29.	—	—
5.4.165	—	Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein).	McCord JM, Fridovich I.	—	—	—	J Biol Chem. 1969;244(22):6049-55.	—	—
5.4.166	—	Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time.	McElhiney MC, Rabkin JG, Gordon PH, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(10):1146-9.	—	—
5.4.167	—	Seeking a measure of clinically meaningful change in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(5-6):398-405. Epub 20140815.	McElhiney M, Rabkin JG, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(5-6):398-405. Epub 20140815.	—	—
5.4.168	—	CSF neurofilament light chain reflects corticospinal tract degeneration in ALS.	Menke RA, Gray E, et al.	—	—	—	Ann Clin Transl Neurol. 2015;2(7):748-55. Epub 20150525.	—	—
5.4.169	—	Performance of serum neurofilament light chain in a wide spectrum of clinical courses of amyotrophic lateral sclerosis-a cross-sectional multicenter study.	Meyer T, Salkic E, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2023;30(6):1600-1610. Epub 20230326.	—	—
5.4.170	—	SOD1, ANG, VAPB, TARDBP, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis: genotype-phenotype correlations.	Millecamps S, Salachas F, et al.	—	—	—	J Med Genet. 2010;47(8):554-60. Epub 20100624.	—	—
5.4.171	—	Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.	Miller RG, Jackson CE, et al.	—	—	—	Neurology. 2009;73(15):1227-33.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.172	—	Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND).	Miller RG, Mitchell JD, et al.	—	—	—	Cochrane Database Syst Rev. 2002(2):CD001447.	—	—
5.4.173	—	Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for *SOD1* ALS.	Miller T, Cudkowicz M, et al.	—	—	—	The New England Journal of Medicine. 2020;383(2):109-119.	—	—
5.4.174	—	Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved?	Mitsumoto H, Brooks BR, Silani V.	—	—	—	Lancet Neurol. 2014;13(11):1127-1138.	—	—
5.4.175	—	A physiologically-based pharmacokinetic model to describe antisense oligonucleotide distribution after intrathecal administration.	Monine M, Norris D, et al.	—	—	—	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2021 Epub 2021/05/15.	—	—
5.4.176	—	Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention.	Mount HR, Boyle SD.	—	—	—	Am Fam Physician. 2017;96(5):314-322.	—	—
5.4.177	—	Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort.	Nakamura R, Sone J, et al.	—	—	—	Neurobiol Aging. 2016;39:219.e1-8. Epub 20151207.	—	—
5.4.178	—	Improving symptom management for people with amyotrophic lateral sclerosis.	Nicholson K, Murphy A, et al.	—	—	—	Muscle Nerve. 2018;57(1):20-24. Epub 20170701.	—	—
5.4.179	—	Healthcare utilisation and costs of home mechanical ventilation. T	Nonoyama ML, McKim DA, et al.	—	—	—	horax. 2018 Epub 20180126.	—	—
5.4.180	—	Elevated neurofilament levels in neurological diseases.	Norgren N, Rosengren L	—	—	—	Brain Res. 2003;987(1):25-31.	—	—
5.4.181	—	Amyotrophic lateral sclerosis: update on clinical management.	Norris SP, Likanje MN, Andrews JA.	—	—	—	Curr Opin Neurol. 2020;33(5):641-648.	—	—
5.4.182	—	Delayed Diagnosis in ALS: The Problem Continues.	Nzwalo H, de Abreu D, et al.	—	—	—	J Neurol Sci. 2014;343(1-2):173-5. Epub 20140612.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.183	—	Multicenter validation of CSF neurofilaments as diagnostic biomarkers for ALS.	Oeckl P, Jardel C, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016;17(5-6):404-13. Epub 20160411.	—	—
5.4.184	—	Study of functional rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: revised ALSFRS(ALSFRS-R) Japanese version.	Ohashi Y, Tashiro K, et al.	—	—	—	No To Shinkei. 2001;53(4):346-55.	—	—
5.4.185	—	NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen.	Olsson B, Alberg L, et al.	—	—	—	J Neurol. 2019 Epub 2019/05/23.	—	—
5.4.186	—	The SOD1-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration.	Opie-Martin S, Iacoangeli A, et al.	—	—	—	Nat Commun. 2022;13(1):6901. Epub 20221112.	—	—
5.4.187	—	Outcome measures in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials.	Paganoni S, Cudkowicz M, Berry JD.	—	—	—	Clin Investig (Lond). 2014;4(7):605-618.	—	—
5.4.188	—	Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Paganoni S, Macklin EA, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2020;383(10):919-930.	—	—
5.4.189	—	SOD1 deficiency: a novel syndrome distinct from amyotrophic lateral sclerosis.	Park JH, Elpers C, et al.	—	—	—	Brain. 2019;142(8):2230-2237.	—	—
5.4.190	—	Comparison of slow and forced vital capacities on ability to predict survival in ALS.	Pinto S, de Carvalho M.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(7-8):528-533. Epub 2017/07/25.	—	—
5.4.191	—	Correlation between Forced Vital Capacity and Slow Vital Capacity for the assessment of respiratory involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a prospective study.	Pinto S, de Carvalho M.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017b;18(1-2):86-91. Epub 20161204.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.192	—	Neurofilament Markers for ALS Correlate with Extent of Upper and Lower Motor Neuron Disease. 2017/05/12.	Poesen K, De Schaepdryver M, et al.	—	—	—	Neurology. 2017;88(24):2302-2309. Epub 2017/05/12.	—	—
5.4.193	—	The ALSFRS as an outcome measure in therapeutic trials and its relationship to symptom onset.	Proudfoot M, Jones A, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016;17(5-6):414-25. Epub 2016/02/11.	—	—
5.4.194	—	Variation in aggregation propensities among ALS-associated variants of SOD1: correlation to human disease.	Prudencio M, Hart PJ, et al.	—	—	—	Hum Mol Genet. 2009;18(17):3217-26. Epub 20090530.	—	—
5.4.195	—	Modafinil treatment of fatigue in patients with ALS: a placebo-controlled study.	Rabkin JG, Gordon PH, et al.	—	—	—	Muscle Nerve. 2009;39(3):297-303.	—	—
5.4.196	—	Identifying patterns in amyotrophic lateral sclerosis progression from sparse longitudinal data.	Ramamoorthy D, Severson K, et al.	—	—	—	Nature Computational Science. 2022;2(9):605-616.	—	—
5.4.197	—	Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: frequency and associated factors.	Ramirez C, Piemonte ME, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler. 2008;9(2):75-80.	—	—
5.4.198	—	Multifaceted Genes in Amyotrophic Lateral Sclerosis-Frontotemporal Dementia.	Ranganathan R, Haque S, et al.	—	—	—	Front Neurosci. 2020;14:684. Epub 20200707.	—	—
5.4.199	—	Variation in the biochemical/biophysical properties of mutant superoxide dismutase 1 enzymes and the rate of disease progression in familial amyotrophic lateral sclerosis kindreds.	Ratovitski T, Corson LB, et al.	—	—	—	Hum Mol Genet. 1999;8(8):1451-60.	—	—
5.4.200	—	Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury.	Reaume AG, Elliott JL, et al.	—	—	—	Nat Genet. 1996;13(1):43-7.	—	—
5.4.201	—	SOD1 integrates signals from oxygen and glucose to repress respiration.	Reddi AR, Culotta VC.	—	—	—	Cell. 2013;152(1-2):224-35.	—	—
5.4.202	—	CSF neurofilament protein analysis in the differential diagnosis of ALS.	Reijn TS, Abdo WF, et al.	—	—	—	J Neurol. 2009;256(4):615-9.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.203	—	A rare Cu/Zn superoxide dismutase mutation causing familial amyotrophic lateral sclerosis with variable age of onset, incomplete penetrance and a sensory neuropathy.	Rezania K, Yan J, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2003;4(3):162-6.	—	—
5.4.204	—	Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.	Richards S, Aziz N, et al.	—	—	—	Genet Med. 2015;17(5):405-24. Epub 2015/03/05.	—	—
5.4.205	—	Papilledema: epidemiology, etiology, and clinical management.	Rigi M, Almarzouqi SJ, et al.	—	—	—	Eye Brain. 2015;7:47-57. Epub 20150817.	—	—
5.4.206	—	The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis.	Robberecht W, Philips T.	—	—	—	Nat Rev Neurosci. 2013;14(4):248-64. Epub 20130306.	—	—
5.4.207	—	Assisted dying around the world.	Roehr B.	—	—	—	BMJ. 2021;374:n2200. Epub 20210910.	—	—
5.4.208	—	Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis.	Rosen DR.	—	—	—	Nature. 1993;364(6435):362.	—	—
5.4.209	—	Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF.	Rosengren LE, Karlsson JE, et al.	—	—	—	J Neurochem. 1996;67(5):2013-8.	—	—
5.4.210	—	CSF neurofilament proteins as diagnostic and prognostic biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis.	Rossi D, Volanti P, et al.	—	—	—	J Neurol. 2018;265(3):510-521. Epub 20180110.	—	—
5.4.211	—	Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis?	Saccon RA, Bunton-Stasyshyn RK, et al.	—	—	—	Brain. 2013;136(Pt 8):2342-58.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.212	—	Genetic testing for amyotrophic lateral sclerosis in Canada - an assessment of current practices.	Salmon K, Anoja N, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2022;23(3-4):305-312. Epub 20210927.	—	—
5.4.213	—	Biofluid Biomarkers in the Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Recent Developments and Therapeutic Applications.	Sanchez-Tejerina D, Llaurado A, et al.	—	—	—	Cells. 2023;12(8) Epub 20230418.	—	—
5.4.214	—	Quality control of vital capacity as a primary outcome measure during phase III therapeutic clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis.	Sanjak M, Salachas F, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(4):383-8.	—	—
5.4.215	—	Mutation of SOD1 in ALS: a gain of a loss of function.	Sau D, De Biasi S, et al.	—	—	—	Hum Mol Genet. 2007;16(13):1604-18. Epub 2007/05/15.	—	—
5.4.216	—	Diagnostic and prognostic power of CSF Tau in amyotrophic lateral sclerosis.	Scarafino A, D'Errico E, et al.	—	—	—	J Neurol. 2018;265(10):2353-2362. Epub 20180816.	—	—
5.4.217	—	Costs of illness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a cross-sectional survey in Germany.	Schönfelder E, Osmanovic A, et al.	—	—	—	Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):149. Epub 20200612.	—	—
5.4.218	—	Significance of CSF NfL and tau in ALS.	Schreiber S, Spotorno N, et al.	—	—	—	J Neurol. 2018;265(11):2633-2645. Epub 20180905.	—	—
5.4.219	—	Systematic review of cases of acute myelitis in individuals with COVID-19.	Schulte EC, Hauer L, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2021;28(10):3230-3244. Epub 20210712.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.220	—	Dimethyl fumarate decreases neurofilament light chain in CSF and blood of treatment naïve relapsing MS patients.	Sejbaek T, Nielsen HH, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(12):1324-1330. Epub 20191013.	—	—
5.4.221	—	Neurofilament light chain as a biological marker for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis study.	Sferruzza G, Bosco L, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2022;23(5-6):446-457. Epub 20211207.	—	—
5.4.222	—	A proposal for new diagnostic criteria for ALS.	Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al.	—	—	—	Clin Neurophysiol. 2020 Epub 2020/04/19.	—	—
5.4.223	—	Quantitative strength testing in ALS clinical trials.	Shefner JM, Liu D, Leitner ML, et al.	—	—	—	Neurology. 2016;87(6):617-24. Epub 2016/07/06.	—	—
5.4.224	—	Value of Systematic Genetic Screening of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Shepheard SR, Parker MD, Cooper-Knock J, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(5):510-518. Epub 20210214.	—	—
5.4.225	—	Neurofilament markers in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. 20211206.	Shi J, Qin X, Chang X, et al.	—	—	—	J Cell Mol Med. 2022;26(2):583-587. Epub 20211206.	—	—
5.4.226	—	CSF Heavy Neurofilament May Discriminate and Predict Motor Neuron Diseases with Upper MotorNeuron Involvement.	Simonini C, Zucchi E, et al.	—	—	—	Biomedicines. 2021;9(11) Epub 20211105.	—	—
5.4.227	—	Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration in motor neuron disease and frontotemporal dementia predicts survival.	Skillbäck T, Mattsson N, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(5-6):397-403. Epub 20170206.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.228	—	Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease.	Smith RA, Miller TM, et al.	—	—	—	J Clin Invest. 2006;116(8):2290-6.	—	—
5.4.229	—	Spinraza (Nusinersen) Package Insert; 2020. Cambridge, MA: Biogen, Inc.	Biogen, Inc.	—	—	—	—	—	—
5.4.230	—	Soluble beta-amyloid precursor protein is related to disease progression in amyotrophic lateral sclerosis.	Steinacker P, Fang L, et al.	—	—	—	PLoS One. 2011;6(8):e23600. Epub 20110815.	—	—
5.4.231	—	Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients.	Steinacker P, Feneberg E, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(1):12-20. Epub 2015/08/21	—	—
5.4.232	—	Diagnostic and prognostic significance of neurofilament light chain NF-L, but not progranulin and S100B, in the course of amyotrophic lateral sclerosis: Data from the German MND-net.	Steinacker P, Huss A, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(1-2):112-119. Epub 20161105.	—	—
5.4.233	—	Hydrocephalus Complicating Intrathecal Antisense Oligonucleotide Therapy for Huntington's Disease. 20201030.	Stoker TB, Andresen KER, Barker RA.	—	—	—	Mov Disord. 2021;36(1):263-264. Epub	—	—
5.4.234	—	Correlational Analysis of ALS Progression and Serum NfL Measured by Simoa Assay in Chinese Patients.	Sugimoto K, Han Y, et al.	—	—	—	Front Neurol. 2020;11:579094. Epub 20201203.	—	—
5.4.235	—	Blood biomarkers and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis.	Sun J, Carrero JJ, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2020;27(11):2125-2133. Epub 20200712.	—	—
5.4.236	—	Acetazolamide for the treatment of idiopathic intracranial hypertension.	Supran CT.	—	—	—	Expert Rev Neurother. 2015;15(8):851-6. Epub 20150707.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.237	—	Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease.	Tabrizi SJ, Leavitt BR, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2019;380(24):2307-2316. Epub 2019/05/06.	—	—
5.4.238	—	Aseptic meningitis.	Tattevin P, Tchamgoué S, et al.	—	—	—	Rev Neurol (Paris). 2019;175(7-8):475-480. Epub 20190730.	—	—
5.4.239	—	Genome-wide association meta-analysis highlights light-induced signaling as a driver for refractive error.	Tedja MS, Wojciechowski R, et al.	—	—	—	Nat Genet. 2018;50(6):834-848. Epub 20180528.	—	—
5.4.240	—	Progressive arm muscle weakness in ALS follows the same sequence regardless of onset site: use of TOMS, a novel analytic method to track limb strength.	Thakore NJ, Drawert BJ, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021;22(5-6):380-387. Epub 20210223.	—	—
5.4.241	—	Blood Neurofilament Light Chain: The Neurologist's Troponin?	Thebault S, Booth RA, Freedman MS.	—	—	—	Biomedicines. 2020;8(11) Epub 20201121	—	—
5.4.242	—	Multicentre appraisal of amyotrophic lateral sclerosis biofluid biomarkers shows primacy of blood neurofilament light chain.	Thompson AG, Gray E, et al.	—	—	—	Brain Commun. 2022;4(1):fcac029. Epub 20220209.	—	—
5.4.243	—	Serum neurofilament light chain at time of diagnosis is an independent prognostic factor of survival in amyotrophic lateral sclerosis.	Thouvenot E, Demattei C, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2020;27(2):251-257. Epub 20190918.	—	—
5.4.244	—	Cerebrospinal fluid neurofilament light chain levels: marker of progression to generalized amyotrophic lateral sclerosis.	Tortelli R, Copetti M, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2015;22(1):215-8. Epub 20140422.	—	—
5.4.245	—	Elevated cerebrospinal fluid neurofilament light levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a possible marker of disease severity and progression.	Tortelli R, Ruggieri M, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2012;19(12):1561-7. Epub 20120611.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.246	—	Functional outcome measures as clinical trial endpoints in ALS.	Traynor BJ, Zhang H, et al.	—	—	—	Neurology. 2004;63(10):1933-5.	—	—
5.4.247	—	Tracheostomy in motor neurone disease.	Turner MR, Faull C, et al.	—	—	—	Pract Neurol. 2019;19(6):467-475. Epub 20190704.	—	—
5.4.248	—	Autoimmune disease preceding amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic study.	Turner MR, Goldacre R, et al.	—	—	—	Neurology. 2013;81(14):1222-5. Epub 20130814.	—	—
5.4.249	—	Plasma and CSF Neurofilament Light Chain in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Cross-Sectional and Longitudinal Study.	Vacchiano V, Mastrangelo A, et al.	—	—	—	Front Aging Neurosci. 2021;13:753242. Epub 20211022.	—	—
5.4.250	—	Levels and Age Dependency of Neurofilament Light and Glial Fibrillary Acidic Protein in Healthy Individuals and Their Relation to the Brain Parenchymal Fraction.	Vågberg M, Norgren N, et al.	—	—	—	PLoS One. 2015;10(8):e0135886. Epub 20150828.	—	—
5.4.251	—	A mutation that creates a pseudoexon in SOD1 causes familial ALS.	Valdmanis PN, Belzil VV, et al.	—	—	—	Ann Hum Genet. 2009;73(Pt 6):652-7.	—	—
5.4.252	—	Results From the Phase 1 Trial and Open-Label Extension Evaluating BIIB078 in Adults With C9orf72-ALS.	Van den Berg L, et al.	—	—	—	Presented at the European Network for the Cure of Amyotrophic Lateral Sclerosis - 20th Meeting.	—	—
5.4.253	—	An old friend who has overstayed their welcome: the ALSFRS-R total score as primary endpoint for ALS clinical trials.	van Eijk RPA, de Jongh AD, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021;22(3-4):300-307. Epub 20210202.	—	—
5.4.254	—	Euthanasia and physician-assisted suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands.	Veldink JH, Wokke JH, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2002;346(21):1638-44.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.255	—	Phenotypic correlates of serum neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis.	Verde F, Milone I, et al.	—	—	—	Front Aging Neurosci. 2023;15:1132808. Epub 20230315.	—	—
5.4.256	—	Neurochemical biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis.	Verde F, Silani V, Otto M.	—	—	—	Curr Opin Neurol. 2019a;32(5):747-757.	—	—
5.4.257	—	Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.	Verde F, Steinacker P, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(2):157-164. Epub 20181011.	—	—
5.4.258	—	Cerebrospinal fluid phosphorylated neurofilament heavy chain and chitotriosidase in primary lateral sclerosis.	Verde F, Zaina G, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(2):221-223. Epub 20200827.	—	—
5.4.259	—	Wish to die and reasons for living among patients with amyotrophic lateral sclerosis.	Verschueren A, Kianimehr G, et al.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(1-2):68-73. Epub 20181115.	—	—
5.4.260	—	Current knowledge and recent insights into the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis.	Volk AE, Weishaupt JH, et al.	—	—	—	Med Genet. 2018;30(2):252-258. Epub 2018/07/13.	—	—
5.4.261	—	State and metropolitan area-based amyotrophic lateral sclerosis (ALS) surveillance.	Wagner L, Rechtman L, al. e.	—	—	—	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016;17:128-34.	—	—
5.4.262	—	Plasma protein binding of an antisense oligonucleotide targeting human ICAM-1 (ISIS 2302).	Watanabe TA, Geary RS, Levin AA.	—	—	—	Oligonucleotides. 2006;16(2):169-80.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.263	—	Neurofilament levels as biomarkers in asymptomatic and symptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis.	Weydt P, Oeckl P, et al.	—	—	—	Ann Neurol. 2016;79(1):152-8. Epub 2015/12/17	—	—
5.4.264	—	Randomization-based methods for correcting for treatment changes: examples from the Concorde trial.	White IR, Babiker AG, et al.	—	—	—	Stat Med. 1999;18(19):2617-34.	—	—
5.4.265	—	Amyotrophic lateral sclerosis.	Wijesekera LC, Leigh PN.	—	—	—	Orphanet J Rare Dis. 2009;4:3. Epub 2009/02/03.	—	—
5.4.266	—	Neurofilament light chain in FTD is elevated not only in cerebrospinal fluid, but also in serum.	Wilke C, Preische O, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(11):1270-1272. Epub 20160517.	—	—
5.4.267	—	Diagnosis Pathway for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: Retrospective Analysis of the US Medicare Longitudinal Claims Database.	Williams JR, Fitzhenry D, et al.	—	—	—	BMC Neurol. 2013;13:160. Epub 20131104.	—	—
5.4.268	—	SOD1 in cerebral spinal fluid as a pharmacodynamic marker for antisense oligonucleotide therapy.	Winer L, Srinivasan D, et al.	—	—	—	JAMA Neurol. 2013;70(2):201-7.	—	—
5.4.269	—	Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group.	—	—	—	Lancet Neurol. 2017;16(7):505-512. Epub 2017/05/15.	—	—
5.4.270	—	Papilledema: A review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management.	Xie JS, Donaldson L, Margolin E.	—	—	—	Surv Ophthalmol. 2021 Epub 20211120.	—	—
5.4.271	—	Global Variation in Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis.	Xu L, Liu T, et al.	—	—	—	J Neurol. 2020;267(4):944-953. Epub 2019/12/03.	—	—
5.4.272	—	Neurofilaments as Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Xu Z, Henderson RD, et al.	—	—	—	PLoS One. 2016;11(10):e0164625. Epub 2016/10/12.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.273	—	Comparative test for double blind experiment of Riluzole for patients with amyotrophic lateral sclerosis in Japan.	Yanagisawa N, Tashiro K, et al.	—	—	—	Igaku no Ayumi. 1997;182(11):851-66.	—	—
5.4.274	—	Cerebrospinal fluid MFG-E8 as a promising biomarker of amyotrophic lateral sclerosis.	Yang B, Wu Y, et al.	—	—	—	Neurol Sci. 2020;41(10):2915-2920. Epub 20200427.	—	—
5.4.275	—	The Expression of Active CD11b Monocytes in Blood and Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Yildiz O, Schroth J, et al.	—	—	—	Int J Mol Sci. 2022;23(6) Epub 20220321.	—	—
5.4.276	—	Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease.	Yuan A, Rao MV, et al.	—	—	—	Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(4) Epub 20170403.	—	—
5.4.277	—	Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100.	Yu RZ, Kim TW, et al.	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2007;35(3):460-8.	—	—
5.4.278	—	Lack of QT Prolongation for 2'-O-Methoxyethyl-Modified Antisense Oligonucleotides Based on Retrospective Exposure/Response Analysis of Ten Phase 1 Dose-Escalation Placebo-Controlled Studies in Healthy Subjects.	Yu RZ, Gunawan R, et al.	—	—	—	Nucleic Acid Ther. 2017;27(5):285-294. Epub 2017/08/11.	—	—
5.4.279	—	A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis.	Zarei S, Carr K, et al.	—	—	—	Surg Neurol Int. 2015;6:171. Epub 2015/11/16.	—	—
5.4.280	—	Role of plasma phosphorylated neurofilament heavy chain (pNfH) in amyotrophic lateral sclerosis.	Zecca C, Dell'Abate MT, et al.	—	—	—	J Cell Mol Med. 2022;26(13):3608-3615. Epub 20220617.	—	—
5.4.281	—	Cerebrospinal fluid neurofilament light levels in amyotrophic lateral sclerosis: impact of SOD1 genotype.	Zetterberg H, Jacobsson J, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2007;14(12):1329-33. Epub 20070926.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.282	—	Amyotrophic lateral sclerosis in seven provinces of Chinese mainland: A cross-sectional survey from 2015 to 2016.	Zhang J, Liu X, et al.	—	—	—	Front Aging Neurosci. 2022;14:946353. Epub 20220915.	—	—
5.4.283	—	Genotype effects contribute to variation in longitudinal methylome patterns in older people.	Zhang Q, Marioni RE, et al.	—	—	—	Genome Med. 2018;10(1):75. Epub 20181022.	—	—
5.4.284	—	Role of Blood Neurofilaments in the Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Meta-Analysis.	Zhou YN, Chen YH, et al.	—	—	—	Front Neurol. 2021;12:712245. Epub 20211006.	—	—
5.4.285	—	Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis.	Zou ZY, Zhou ZR, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(7):540-549. Epub 2017/01/05.	—	—
5.4.286	—	Exon 5 encoded domain is not required for the toxic function of mutant SOD1 but essential for the dismutase activity: identification and characterization of two new SOD1 mutations associated with familial amyotrophic lateral sclerosis.	Zu JS, Deng HX, et al.	—	—	—	Neurogenetics. 1997;1(1):65-71.	—	—
5.4.287	—	European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD)	Van Damme P, Ammar Al-Chalabi A, et.	—	—	—	Eur J Neurol. 2024:e16264. Epub 20240312.	—	—
5.4.288	—	Mutant Superoxide Dismutase Aggregates from Human Spinal Cord Transmit Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Ekhtiari Bidhendi E, Bergh J, et al.	—	—	—	Acta Neuropathol. 2018;136(6):939-953. Epub 20181003.	—	—
5.4.289	—	ICH Topic E 2 A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.	European Medicines Agency	—	—	—	—	—	—
5.4.290	—	Acute aseptic meningitis due to intravenous immunoglobulin therapy in Guillain-Barré syndrome.	Jain RS, Kumar S, et al.	—	—	—	Oxf Med Case Reports. 2014;2014(7):132-4. Epub 20141029.	—	—
5.4.291	—	Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial.	Oki R, Izumi Y, et al.	—	—	—	JAMA Neurol. 2022;79(6):575-583.	—	—