トフェルセン

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1 緒言 3
2 参考文献 4

1 緒言

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］。

ALS に関連する SOD1 変異は 200 超特定されている［ALSoD 2021］。これらの変異は主に常染色体の顕性遺伝であるが、スカンジナビア人の患者集団に最も多く認められる p.Asp91Ala（D91A、D90A）変異は潜性遺伝である［Robberecht and Philips 2013; Rosen 1993］。

トフェルセンは、SOD1 遺伝子の変異に関連する ALS（SOD1-ALS）の基礎疾患病理を標的として開発された。トフェルセンは、ヒト SOD1 mRNA の 3′ 非翻訳領域の一部に相補的な 20 塩基残基（20-mer）のアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、Watson-Crick 型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。トフェルセンは、SOD1-ALS に関与するすべての病理学的機序（翻訳後に発生するすべての事象）の上流に位置しているタンパク質翻訳用の基質濃度を低下させるため、変異型にかかわらず、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。

トフェルセンの臨床開発プログラムには、SOD1-ALS 患者を対象とした無作為化プラセボ対照第 III 相試験（233AS101 試験パート C）及び非盲検継続投与試験（233AS102 試験）の 2 試験があり、本申請の主要有効性及びバイオマーカーの結論の根拠となっている。101 試験パート C 完了後に、被験者は 102 試験に組み入れられ、非盲検でトフェルセンを投与される機会があった。101 試験パート C 及び 102 試験から得たデータを統合し、トフェルセン早期開始時の有効性及び投与開始遅延時の有効性を評価した。

2 参考文献

ALSoD. Amyotrophic Lateral Sclerosis online Database - ALSoD. Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience (IoPPN). Published 2021 [Accessed Aug 2021].

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):519-529. 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):623-627. 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.

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.

Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurosci. 2013;14(4):248-64. Epub 20130306.

Rosen DR. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature. 1993;364(6435):362.

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.

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.