Figure 26: Kaplan -Meier Plot of RPSFTM Analysis With Recensoring for Time to Death From Study 101 Part C Baseline - ITT Population

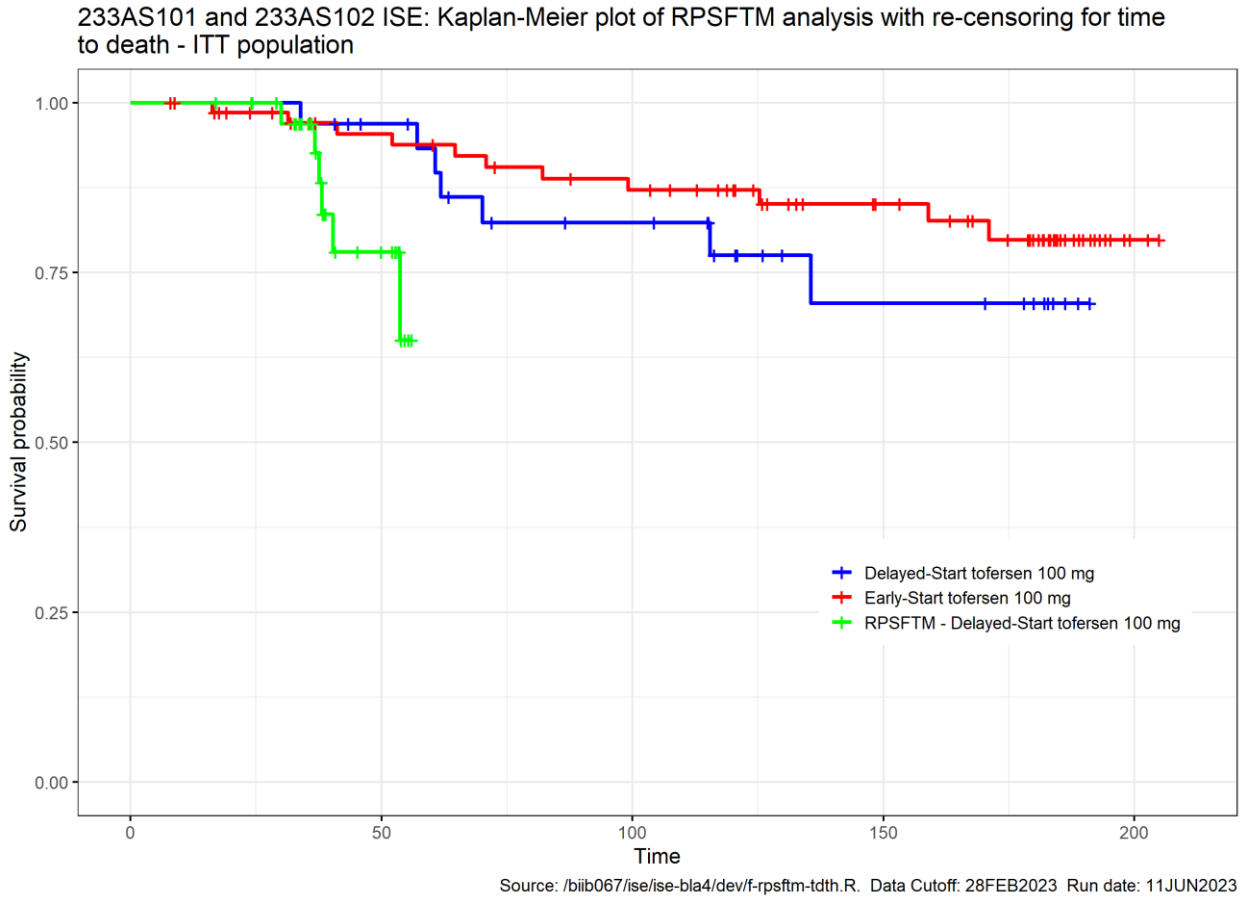
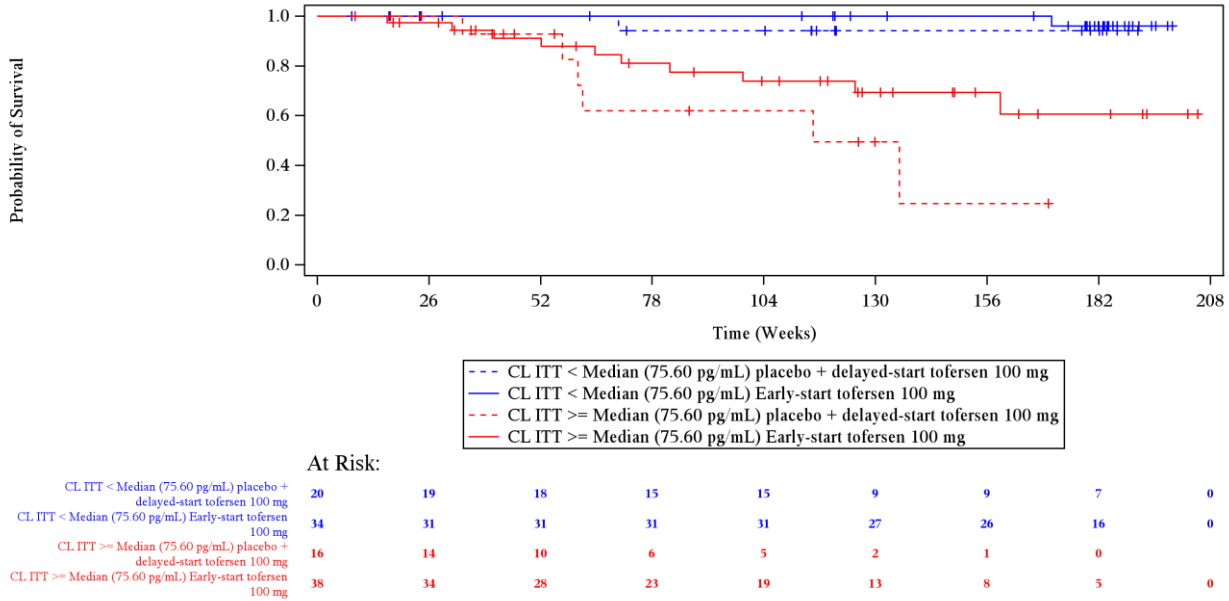


Figure 27: Kaplan-Meier Plot of Time to Death by Baseline Plasma NFL Level (Median) - ITT Population

Page: 1 of 1



NOTE 1: Time to event is defined as the time from first dose to death. Participants who do not meet the endpoint definition are censored at the participant's last known alive date. Only events that were adjudicated by the Endpoint Adjudication Committee are included.
NOTE 2: + indicates censored data.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-phoc-tdth-km-pnfl-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 22MAY2023

Figure 28: Kaplan-Meier Plot of RPSFTM Analysis With Recensoring for Time to Death, Permanent Ventilation, or Study Withdrawal due to Disease Progression - ITT Population

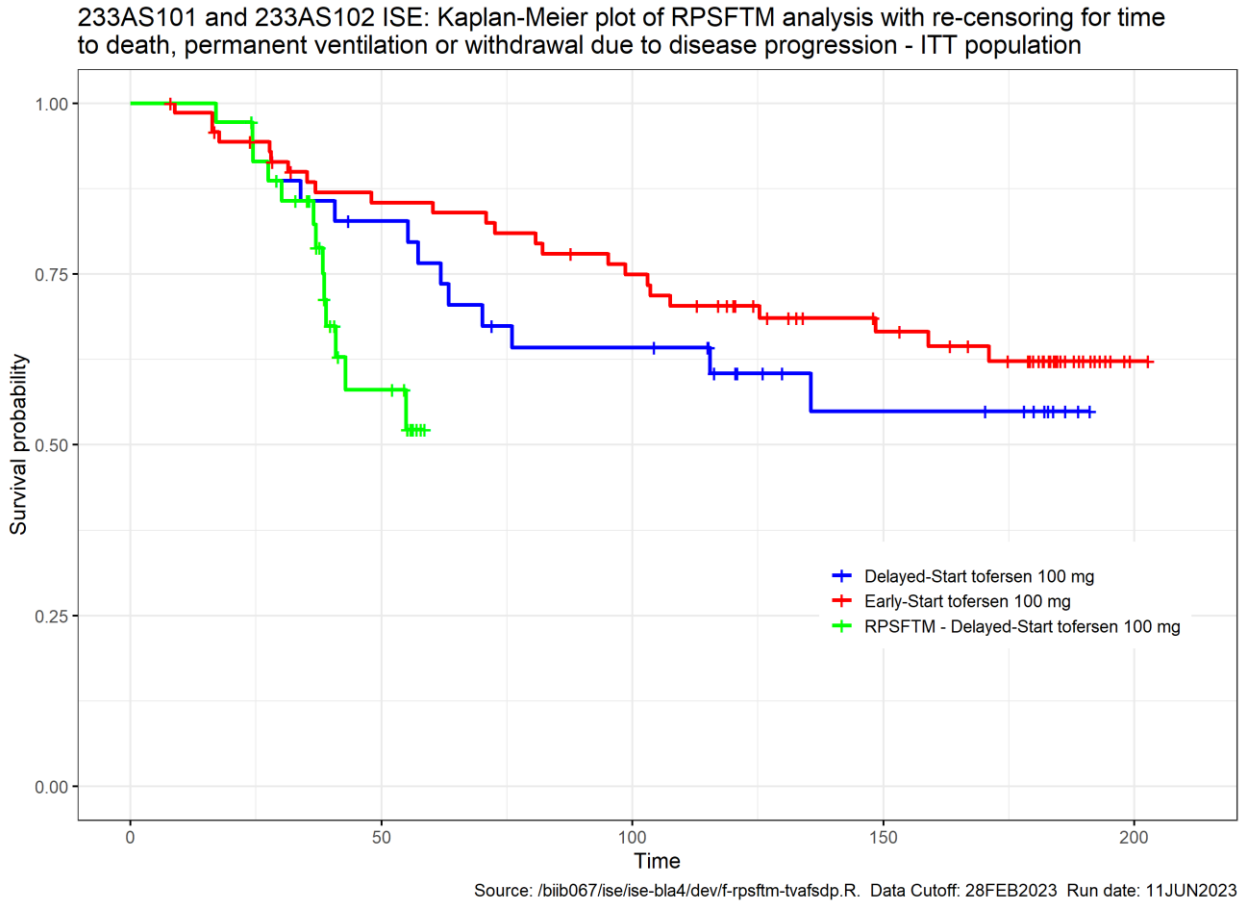
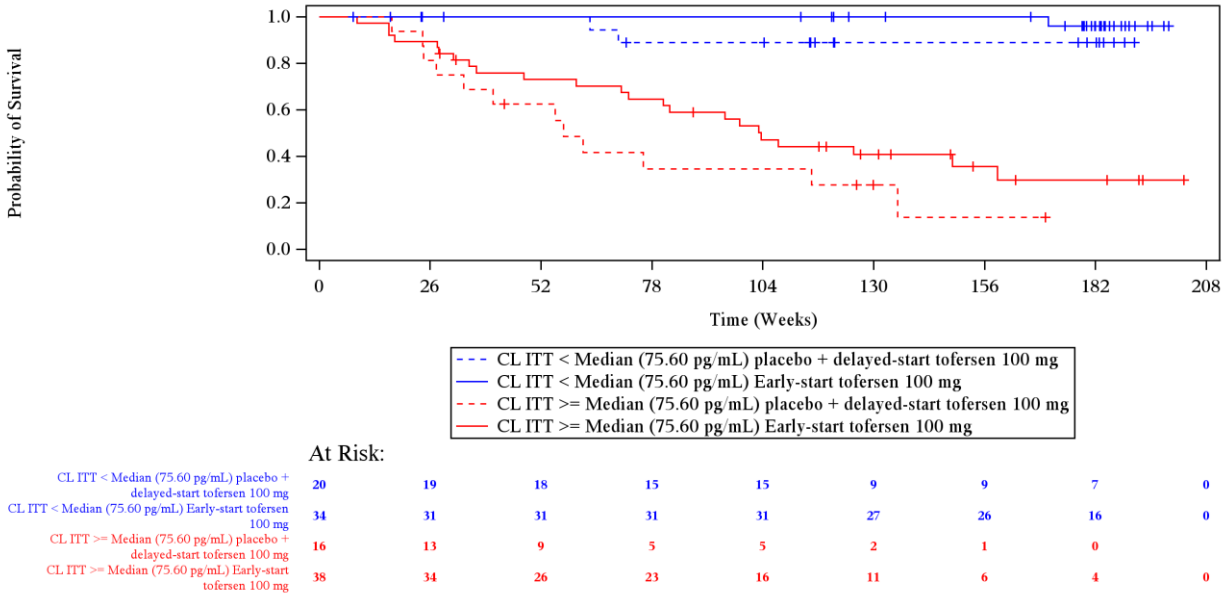


Figure 29: Kaplan-Meier Plot of Time to Death, Permanent Ventilation, or Study Withdrawal due to Disease Progression by Baseline Plasma NFL Level (Median) - ITT Population

Page: 1 of 1



NOTE 1: Time to event is defined as the time from first dose to death, permanent ventilation (≥ 22 hours of mechanical ventilation [invasive or noninvasive] per day for ≥ 21 consecutive days), or withdrawal from the study due to disease progression, whichever comes first. Participants who do not meet the endpoint definition are censored at the participant's last known alive date. Only events that were adjudicated by the Endpoint Adjudication Committee are included.
NOTE 2: + indicates censored data.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-phoc-vafs-wddp-km-pnfl-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 22MAY2023

3.2.2.1.2 臨床機能、筋力、及び生活の質

3.2.2.1.2.1 ALSFRS-R 合計スコア

ベースラインからの変化量

ALSFRS-R 合計スコアでは当初の中間データカット（2022 年 1 月 16 日）で Week 52 まで継続して認められた差と同様に、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度で調整した ITT 集団での長期の解析において Week 76 及び Week 104 のベースラインからの低下が、早期開始群よりもプラセボ／投与開始遅延群の方が大きく、形式上統計学的に有意であった（代替の JRT + MI）（Table 36 及び Figure 30）。死亡後の欠測にゼロを補完した感度分析の結果も同様であった（Table 36）。また、感度分析として referenced-based MI の実施により、ANCOVA + MI の結果の妥当性がさらに裏付けられた。これらの解析は保守的であり、治療効果を過小評価する可能性があるが、推定された効果の大きさは実施した様々な方法（MAR、J2R、CR、及び CIR）で臨床的に重要であった（Table 37、Table 38、及び Figure 49～Figure 56［RMConjPlus での結果は Figure 57～Figure 64 を参照］）。

共変量の調整

Figure 31 は、ISE SAP 第 ■ 版で規定した補完モデル及び解析モデルにおいてベースライン時の血漿中 NfL 濃度で調整した疾患進行の部分集団及び ITT 集団の解析結果を示している。これらの解析を様々な解析と比較し、ANCOVA + MI 及び JRT + MI の結果について ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 76 及び Week 104 までの変化量の解析における連続共変量としてベースライン時の NfL で調整することの重要性及び影響を検討した。

101 試験パート C のベースラインから Week 52 での解析で認められた傾向（Figure 12）と同様に、フォレストプロットから、共変量の調整にかかわらず、様々な集団及び疾患進行の部分集団（mITT 及び non-mITT、並びに NfL に基づく部分集団）において、トフェルセンを支持する傾向が一貫して認められた。

また、ITT 集団を対象とした ANCOVA＋MI での血漿中 NfL 濃度で調整しない場合の ALSFRS-R のベースラインから Week 104 までの変化量（最小二乗平均）の推移を Figure 32 に示す。この結果は、ベースラインの血漿中 NfL 濃度で調整した場合の解析の推移（Figure 30）とも一致しており、トフェルセン／早期開始群を支持する結果であった。

Responder Analysis

ロジスティック回帰分析では、104 週間での ALSFRS-R 合計スコアの安定化又は改善が認められた。Week 104 に、投与開始遅延群では、改善が認められた被験者が 9.3%、安定又は改善が認められた被験者は 16.6%であった。早期開始群で改善が認められた被験者が 16.0%、安定又は改善が認められた被験者が 23.5%であり、その割合が高かった（Table 39）。

事後的な感度分析として実施したロジスティック回帰を用いない解析の結果は、ITT 集団を対象に共変量により調整したロジスティック回帰分析での結果と同様であった。緩徐進行性の部分集団（SPS［NfL に基づく］）でも、104 週間で ALSFRS-R 合計スコアが改善した被験者の割合は、早期開始群の方が ITT 集団と比較して高かった（26.5%対 19.5%）（Table 40）。

Table 36: Change in ALSFRS-R Total Score From Study 101 Part C Baseline at Week 76 and Week 104 - ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

ALSFRS-R	**Early-Start Tofersen (n=72) vs. Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36) Change from Baseline to Week 76**	**Early-Start Tofersen (n=72) vs. Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36) Change from Baseline to Week 104**
Original Multiple Imputation		
Adjusted Means: Tof; Pcb	-7.6; -11.0	-9.5; -13.2
Tof-Pcb: Adjusted Mean Difference (95% CI)	3.4 (-0.3, 7.1)	3.7 (-0.7, 8.2)
p-Value (ANCOVA+MI)	p=0.0686	p=0.1004
p-Value (original JRT+MI)	p=0.0860	p=0.0835
p-Value (alter. JRT+MI)	p=0.0375	p=0.0335
Multiple Imputation and Imputation Zero After Death		
Adjusted Means: Tof; Pcb	-9.0; -14.5	-10.6; -16.2
Tof-Pcb: Adjusted Mean Difference (95% CI)	5.6 (1.0,10.1)	5.6 (0.6,10.5)
p-Value (ANCOVA+MI)	p=0.0160	p=0.0280

Note 1: For non-Japanese participants, the Global ALSFRS-R was used. For Japanese participants, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R was used, except for Q5a and Q11, where the Japanese translated Global ALSFRS-R was used. A positive change indicates an improvement.
Note 2: Baseline was defined as the Day 1 value prior to study drug administration. If the Day 1 value was missing, the nonmissing value (including the Screening Visit) closest to and prior to the first dose was used as the baseline value.
Note 3: Multiple imputation including the treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and relevant baseline and postbaseline values for the endpoint was used for missing data.
Note 4: The ANCOVA model includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Note 5: Joint-rank p-value was calculated from the ANCOVA model based on the ranked score with ALSFRS-R total score change from baseline at Week 76 or Week 104, where deaths were ranked the lowest, and in conjunction with multiple imputation for handling missing data due to withdrawals other than death. The ANCOVA model includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Note 6: Joint rank p-value was calculated from the rank ANCOVA model based on the change of the ranked score pre- and post-treatment, i.e., the ranked score with ALSFRS-R total score at Week 76 or Week 104, where deaths were ranked the lowest, minus the rank of baseline ALSFRS-R total score, and in conjunction with multiple imputation for handling missing data due to withdrawals other than death. The rank ANCOVA model includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following ranked covariates: ranked baseline plasma NfL, ranked baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Note 7: Multiple imputation including the treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and relevant baseline and postbaseline values for the endpoint was used for missing data. The missing data after death were imputed with zero.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.4.1, Outputs 3, 6, 7, and 13.

Table 37: Reference-Based Imputation on Missing Data After Intercurrent Event -ALSFRS-R Total Score Change From Baseline at Week 76 and Week 104 – ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

Macro	**Time Point**	**Imputation and Adjusted Mean Difference (95%CI); p-Value**
Five Macros	Week 76	MAR: 3.1 (-0.63, 6.76); p=0.1036 J2R: 2.6 (-1.05, 6.31); p=0.1611 CR: 2.9 (-0.72, 6.45); p=0.1177 CIR: 3.0 (-0.63, 6.53); p=0.1061
	Week 104	MAR: 4.4 (-0.45, 9.35); p=0.0754 J2R: 3.6 (-1.35, 8.64); p=0.1523 CR: 4.2 (-0.65, 9.03); p=0.0896 CIR: 4.0 (-0.90, 8.89); p=0.1098
RMConjPlus	Week 76	MAR: 3.9 (0.00, 7.89); p=0.0530 J2R: 3.3 (-0.83, 7.34); p= 0.1215 CR: 3.7 (-0.29, 7.60); p=0.0724 CIR: 3.6 (-0.41, 7.52); p=0.0821
	Week 104	MAR: 4.3 (-0.52, 9.10); p=0.0835 J2R: 3.3 (-1.69, 8.27); p=0.1986 CR: 4.0 (-0.84, 8.75); p=0.1093 CIR: 3.7 (-1.15, 8.54); p=0.1381

Note 1: The ANCOVA model includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Note 2: Imputations on missing values after intercurrent events were performed. For MAR, missing values were imputed under MAR. J2R, missing values in the early-start tofersen group following an intercurrent event were imputed using the distribution of the delayed-start tofersen group (i.e., the reference). For CR, a participant with missing values following intercurrent events had the entire series imputed based on the reference group. For CIR, missing values in the early-start tofersen group following an intercurrent event were imputed following a parallel track to the reference group.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.4.1, Outputs 14 and 16.

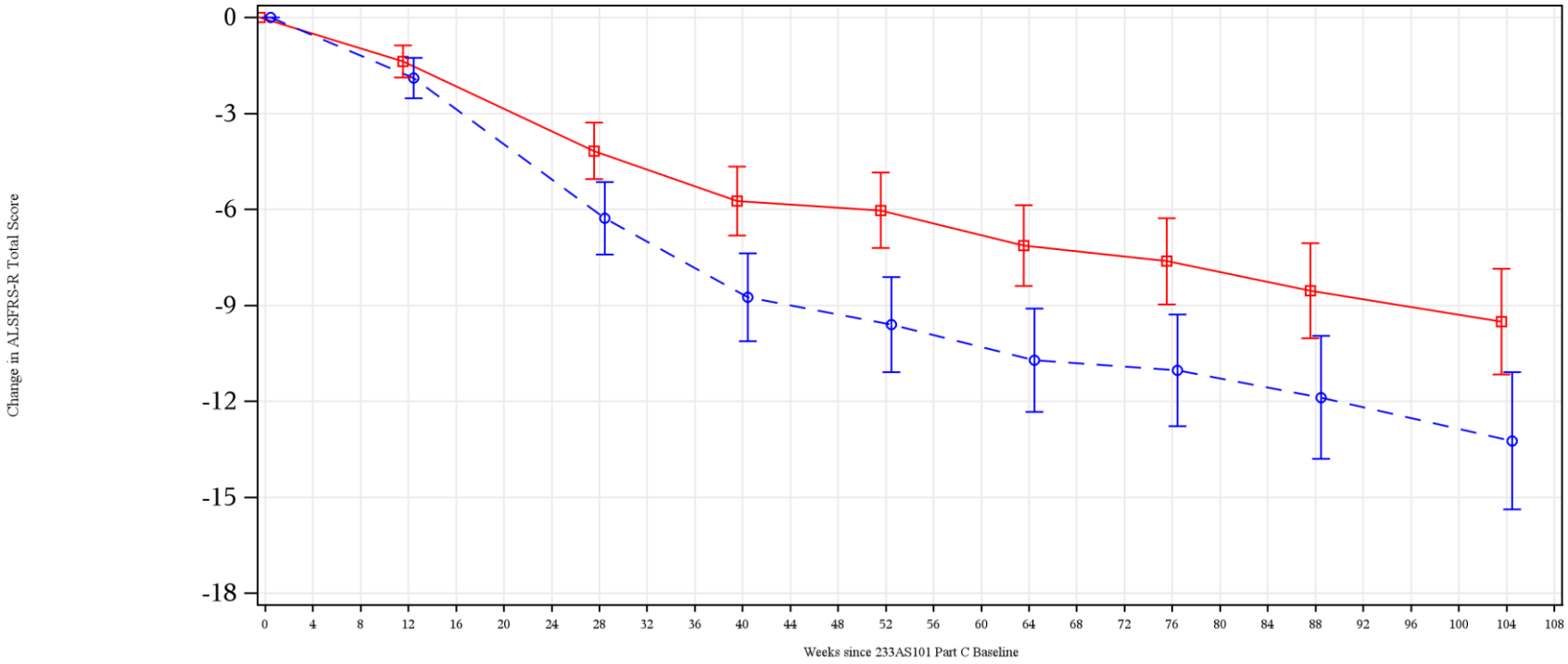
Table 38: Reference Based Imputation on Missing Data After Intercurrent Event and Imputation Zero After Death - ALSFRS-R Total Score Change From Baseline at Week 76 and Week 104 – ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

Macro	Time Point	Imputation and Adjusted mean difference (95%CI); p-value
Five Macros	Week 76	MAR: 4.2 (-0.21, 8.62); p=0.0619 J2R: 3.9 (-0.41, 8.30); p=0.0757 CR: 4.1 (-0.24, 8.41); p=0.0644 CIR: 4.1 (-0.17, 8.47); p=0.0599
	Week 104	MAR: 5.4 (0.15, 10.63); p=0.0437 J2R: 4.9 (-0.35, 10.22); p=0.0671 CR: 5.3 (0.05, 10.50); p=0.0480 CIR: 5.2 (-0.07, 10.42); p=0.0530
RMConjPlus	Week 76	MAR: 4.8 (0.32, 9.31); p=0.0386 J2R: 4.3 (-0.22, 8.87); p=0.0654 CR: 4.6 (0.06, 9.05); p=0.0499 CIR: 4.5 (-0.01, 9.00); p=0.0534
	Week 104	MAR: 4.8 (-0.26, 9.87); p=0.0662 J2R: 4.1 (-1.09, 9.22); p=0.1255 CR: 4.5 (-0.56, 9.53); p=0.0845 CIR: 4.3 (-0.75, 9.41); p=0.0981

Note 1: The ANCOVA model includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Note 2: Imputations on missing values after intercurrent events were performed. For MAR, missing values were imputed under MAR. For J2R, missing values in the early-start tofersen group following an intercurrent event were imputed using the distribution of the delayed-start tofersen group (i.e., the reference). For CR, a participant with missing values following intercurrent events had entire series imputed based on the reference group. For CIR, missing values in the early-start tofersen group following an intercurrent event were imputed following a parallel track to the reference group.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.4.1, Outputs 15 and 17

Figure 30: ALSFRS-R Total Score Adjusted Mean Change From Study 101 Part C Baseline ±SE by Visit to Week 104 From ANCOVA+MI - ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

Page: 1 of 2



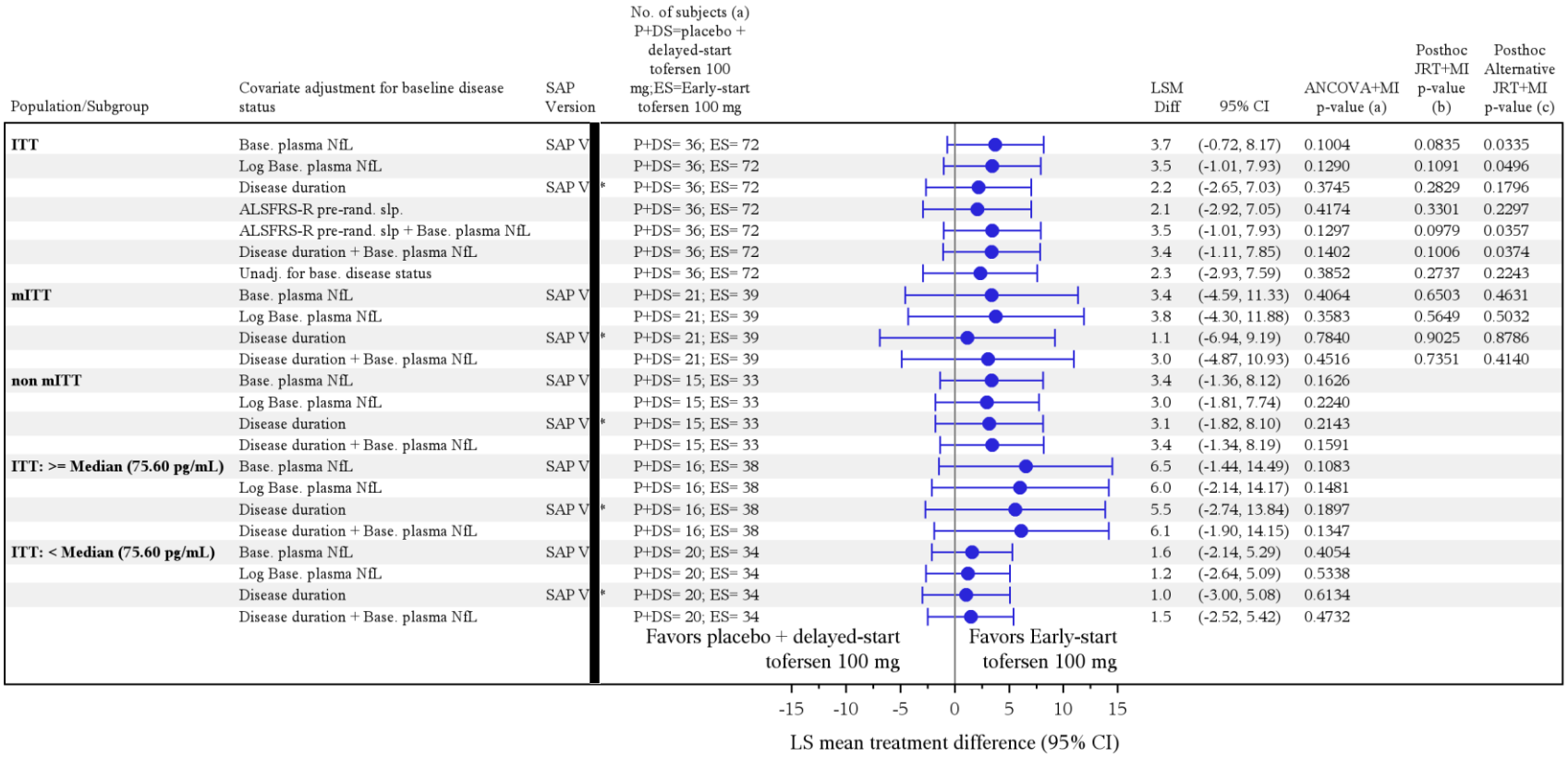
Footnotes are displayed on last page.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-alsf-ancmi-cl12-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 05JUN2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL - ITT population
Page: 2 of 2

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Multiple imputation including treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data.
NOTE 3: For non-Japanese participants, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese participants, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-alsf-ancmi-cl12-itt.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 05JUN2023

Figure 31: Forest Plot of ALSFRS-R Total Score Change From Baseline to Week 104

Page: 1 of 2



Population/Subgroup	Covariate adjustment for baseline disease status	SAP Version	No. of subjects (a) P+DS=placebo + delayed-start tofersen 100 mg;ES=Early-start tofersen 100 mg	LSM Diff	95% CI	ANCOVA+MI p-value (a)	Posthoc JRT+MI p-value (b)	Posthoc Alternative JRT+MI p-value (c)
ITT	Base. plasma NfL	SAP V	P+DS= 36; ES= 72	3.7	(-0.72, 8.17)	0.1004	0.0835	0.0335
	Log Base. plasma NfL		P+DS= 36; ES= 72	3.5	(-1.01, 7.93)	0.1290	0.1091	0.0496
	Disease duration	SAP V *	P+DS= 36; ES= 72	2.2	(-2.65, 7.03)	0.3745	0.2829	0.1796
	ALSFRS-R pre-rand. slp.		P+DS= 36; ES= 72	2.1	(-2.92, 7.05)	0.4174	0.3301	0.2297
	ALSFRS-R pre-rand. slp + Base. plasma NfL		P+DS= 36; ES= 72	3.5	(-1.01, 7.93)	0.1297	0.0979	0.0357
	Disease duration + Base. plasma NfL		P+DS= 36; ES= 72	3.4	(-1.11, 7.85)	0.1402	0.1006	0.0374
	Unadj. for base. disease status		P+DS= 36; ES= 72	2.3	(-2.93, 7.59)	0.3852	0.2737	0.2243
mITT	Base. plasma NfL	SAP V	P+DS= 21; ES= 39	3.4	(-4.59, 11.33)	0.4064	0.6503	0.4631
	Log Base. plasma NfL		P+DS= 21; ES= 39	3.8	(-4.30, 11.88)	0.3583	0.5649	0.5032
	Disease duration	SAP V *	P+DS= 21; ES= 39	1.1	(-6.94, 9.19)	0.7840	0.9025	0.8786
	Disease duration + Base. plasma NfL		P+DS= 21; ES= 39	3.0	(-4.87, 10.93)	0.4516	0.7351	0.4140
non mITT	Base. plasma NfL	SAP V	P+DS= 15; ES= 33	3.4	(-1.36, 8.12)	0.1626		
	Log Base. plasma NfL		P+DS= 15; ES= 33	3.0	(-1.81, 7.74)	0.2240		
	Disease duration	SAP V *	P+DS= 15; ES= 33	3.1	(-1.82, 8.10)	0.2143		
	Disease duration + Base. plasma NfL		P+DS= 15; ES= 33	3.4	(-1.34, 8.19)	0.1591		
ITT: >= Median (75.60 pg/mL)	Base. plasma NfL	SAP V	P+DS= 16; ES= 38	6.5	(-1.44, 14.49)	0.1083		
	Log Base. plasma NfL		P+DS= 16; ES= 38	6.0	(-2.14, 14.17)	0.1481		
	Disease duration	SAP V *	P+DS= 16; ES= 38	5.5	(-2.74, 13.84)	0.1897		
	Disease duration + Base. plasma NfL		P+DS= 16; ES= 38	6.1	(-1.90, 14.15)	0.1347		
ITT: < Median (75.60 pg/mL)	Base. plasma NfL	SAP V	P+DS= 20; ES= 34	1.6	(-2.14, 5.29)	0.4054		
	Log Base. plasma NfL		P+DS= 20; ES= 34	1.2	(-2.64, 5.09)	0.5338		
	Disease duration	SAP V *	P+DS= 20; ES= 34	1.0	(-3.00, 5.08)	0.6134		
	Disease duration + Base. plasma NfL		P+DS= 20; ES= 34	1.5	(-2.52, 5.42)	0.4732		

Footnotes are displayed on last page.

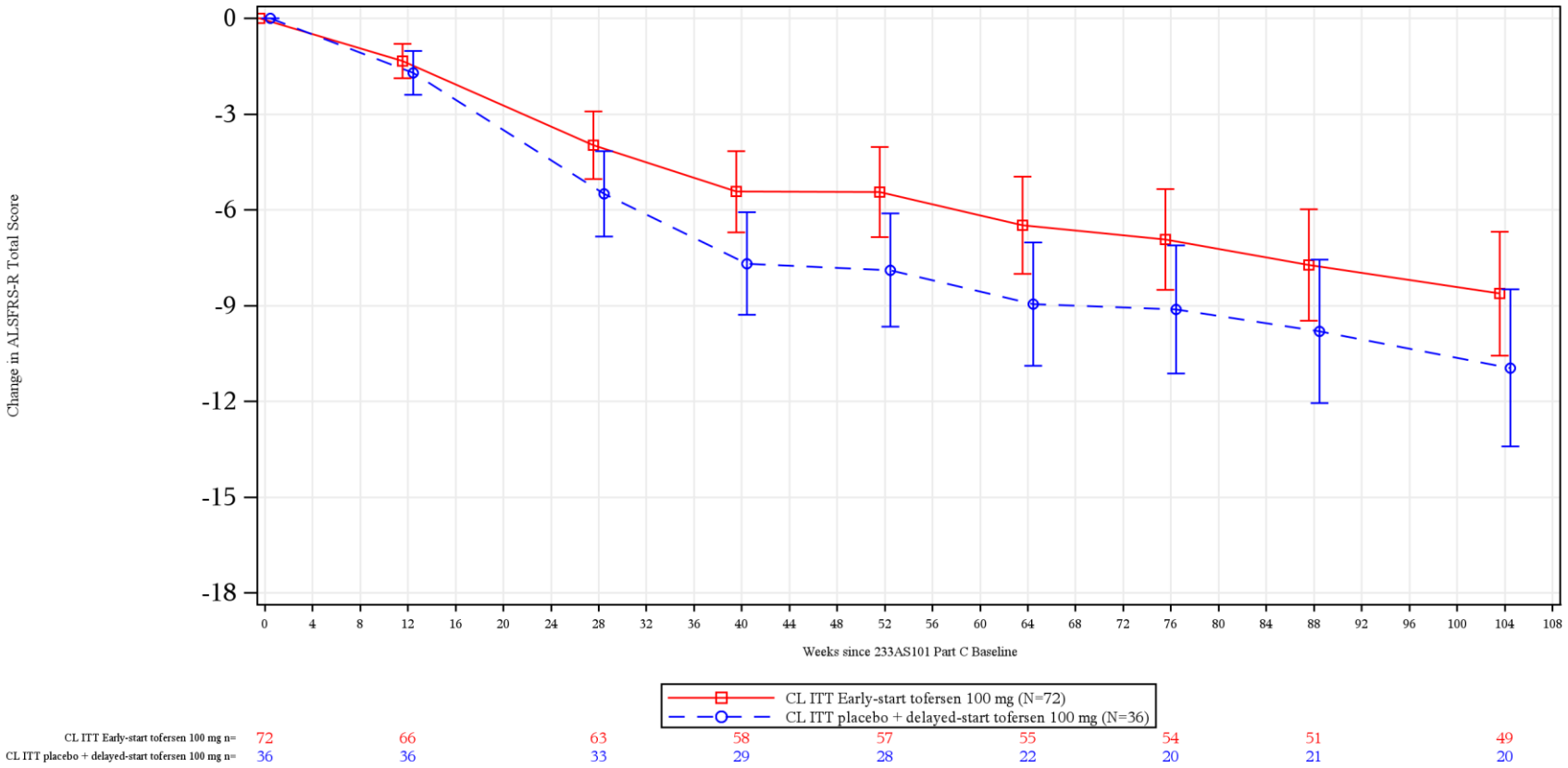
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-alsf-forest-w104.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 31MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Forest plot of ALSFRS-R total score change from baseline to Week 104

NOTE 1: SAP V[redacted] is the integrated efficacy SAP that was finalized prior to the final database lock for 233AS101 and interim lock for 233AS102 based on 16 July 2021 data cut; prespecified analyses were primarily based on disease progression subgroups and adjusted for disease duration since symptom onset. SAP V[redacted] was an amendment to the integrated efficacy SAP following the initial data readout and incorporated plasma NfL as a covariate with the focus on the ITT population. SAP V[redacted] was finalized prior the interim lock for 233AS102 based on 16 January 2022 data cut.
NOTE 2: For ITT population, multiple imputation including the specified covariate(s), use of riluzole or edaravone, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include the specified covariate(s), baseline ALSFRS-R, and use of riluzole or edaravone.
NOTE 3: For the analyses including disease duration since symptom onset in mITT and non mITT population, multiple imputation including use of riluzole or edaravone and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include covariates for baseline disease duration since symptom onset, baseline ALSFRS-R and use of riluzole or edaravone. For the other analyses in mITT and non mITT population, multiple imputation including baseline plasma NfL, use of riluzole or edaravone and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include covariates for the specified covariate(s), baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R and use of riluzole or edaravone.
* No statistical testing was prespecified in SAP Version [redacted]; all p-values are post-hoc for SAP V[redacted] analyses.
(a) From the listed ANCOVA analysis based on change from baseline.
(b) From the ANCOVA on ranked scores; deaths are ranked the lowest; MI is used for handling missing data due to withdrawals other than death.
(c) From the ANCOVA on change of ranked scores pre- and post- treatment; deaths are ranked the lowest; MI is used for handling missing data due to withdrawals other than death.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square; P+DS = placebo + delayed-start tofersen 100 mg; ES = Early-start tofersen 100 mg.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-alsf-forest-w104.sas Data Cutoff: 28FEB2023 Run Date: 31MAY2023

Figure 32: ALSFRS-R Total Score Adjusted Mean Change From Study 101 Part C Baseline ±SE by Visit to Week 104 From ANCOVA+MI - ITT Population Without Adjustment for Baseline Plasma NfL

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL without adjusting for baseline plasma NfL - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-alsf-ancmi-unadj-bnfl-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 01NOV2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL without adjusting for baseline plasma NfL - ITT population
Page: 2 of 2

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Multiple imputation including treatment group, use of riluzole or edaravone, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-alsf-ancmi-unadj-bnfl-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 01NOV2023

Table 39: Summary of ALSFRS-R Responder Analysis With Logistic Regression – ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

	Week 76		Week 104	
	Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36)	**Early-Start Tofersen (n=72)**	**Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36)**	**Early-Start Tofersen (n=72)**
Estimated Proportion of Responders with Improvement (%)	7.17	11.41	9.31	15.99
Estimated Proportion of Responders with Stabilization or Improvement (%)	19.02	25.50	16.61	23.48

Note 1: Participants with any increase compared to Study 101 Part C baseline were classed as improvement responders, and participants with no change or with a decrease compared to Study 101 Part C baseline were classed as nonresponders. Any participants who withdrew or died prior to the analysis visit were also classed as nonresponders for the corresponding visit.
Note 2: Estimated proportions of responders are based on a logistic regression including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: Study 101 Part C baseline plasma NfL, Study 101 Part C baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.4.1, Outputs 8 and 9.

Table 40: Summary of ALSFRS-R Responder Analysis Without Logistic Regression at Week 52 and Week 104 – By Population

	ITT Population				FPS (Nf-based)				SPS (Nf-based)			
	Week 52		Week 104		Week 52		Week 104		Week 52		Week 104	
	P/DS (n=36)	ES (n=72)	P/DS (n=36)	ES (n=72)	P/DS (n=16)	ES (n=38)	P/DS (n=16)	ES (n=38)	P/DS (n=20)	ES (n=34)	P/DS (n=20)	ES (n=34)
Proportion of Responders with Improvement (%)	20.31	15.28	11.61	19.53	6.25	7.89	6.25	13.32	31.55	23.53	15.90	26.47
Proportion of Responders with Stabilization or Improvement (%)	28.64	33.33	22.72	29.25	12.50	15.79	18.75	15.95	41.55	52.94	25.90	44.12

Note 1: Participants with any increase compared to Study 101 Part C baseline were classed as improvement responders, and participants with no change or with a decrease compared to Study 101 Part C baseline were classed as nonresponders. Any participants who withdrew or died prior to the analysis visit were also classed as nonresponders for the corresponding visit.

All other missing data are accounted for using MI; the model includes baseline plasma NfL.
Note 2: Participants with no change or with any increase compared to Study 101 Part C baseline were classed as stabilization or improvement responders, and participants with a decrease compared to Study 101 Part C baseline were classed as nonresponders. Any participants who withdrew or died prior to the analysis visit are also classed as nonresponders for the corresponding visit. All other missing data are accounted for using MI; the model includes baseline plasma NfL.
Note 3: The proportions of responders are pooled by the proportions within each imputed dataset.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.4.1, Outputs 23 and 24.

3.2.2.1.2.2 SVC%予測値

ベースラインからの変化量

SVC%予測値のベースラインから Week 76 及び Week 104 までの低下について、当初の中間データカット（2022 年 1 月 16 日）時点で、早期開始群において Week 52 までに認められた明らかな安定化と同様に、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度で調整した ITT 集団での長期の解析において、プラセボ／投与開始遅延群で明らかな安定化が認められた。早期開始群との差は認められるが、その程度は小さかった（Table 41 及び Figure 33）。

共変量の調整

101 試験パート C のベースラインから Week 52 での解析で認められた傾向（Figure 14）と同様に、Figure 34 では、共変量の調整にかかわらず、様々な集団及び疾患進行の部分集団（mITT 及び non-mITT、並びに NfL に基づく部分集団）において、トフェルセンを支持する傾向が一貫して認められた。

Responder Analysis

ロジスティック回帰分析では、104 週間での SVC%予測値の改善が認められた。Week 104 に投与開始遅延群で SVC%予測値の改善が認められた被験者が 7.8%であった。早期開始群では、改善が認められた被験者の割合が高かった（21.1%）（Table 42）。

事後的な感度分析として実施したロジスティック回帰を用いない解析の結果は、ITT 集団での共変量により調整したロジスティック回帰分析での結果と同様であった。緩徐進行性の部分集団（SPS［NfL に基づく］）でも、104 週間で SVC%予測値が改善した被験者の割合は、早期開始群の方が ITT 集団と比較して高かった（35.0%対 21.4%）（Table 43）。

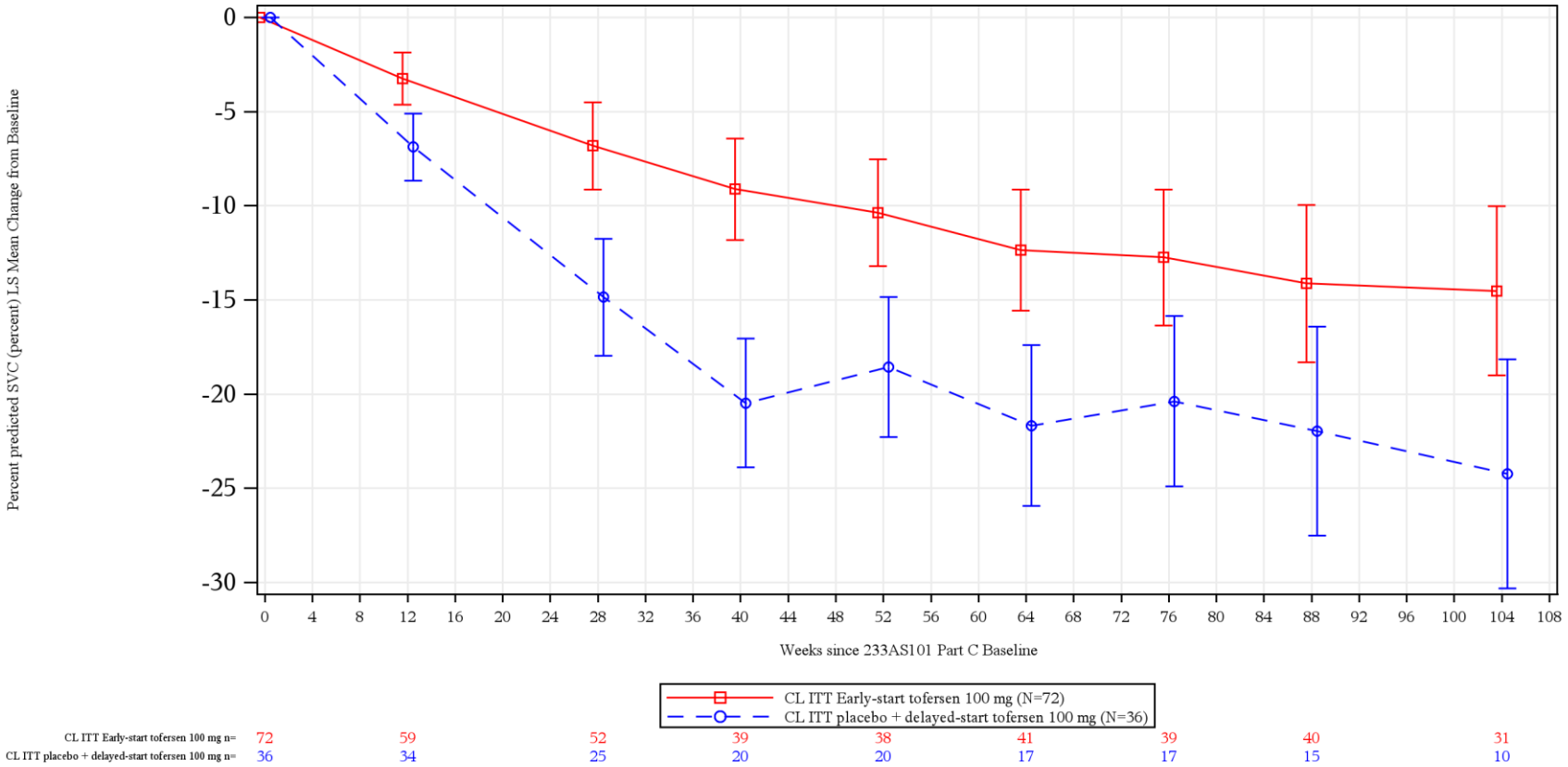
Table 41: Change in Percent-predicted SVC From Study 101 Part C Baseline at Week 76 and Week 104 – ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

Percent-Predicted SVC	**Early-Start Tofersen (n=72) vs. Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36) Change from Baseline to Week 76**	**Early-Start Tofersen (n=72) vs. Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36) Change from Baseline to Week 104**
Adjusted Means: Tof; Pcb **Tof-Pcb: Adjusted Mean Difference (95% CI)** **p-Value (ANCOVA+MI)**	-12.7; -20.4 7.6 (-1.3, 16.5) 0.0929	-14.5; -24.2 9.7 (-0.8, 20.2) 0.0702

Note 1: The maximum (best effort) acceptable reading was used for analysis. A positive change indicates an improvement.
Note 2: Baseline was defined as the Day 1 value prior to study drug administration. If the Day 1 value was missing, the no-missing value (including the Screening Visit) closest to and prior to the first dose was used as the baseline value.
Note 3: The ANCOVA model includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline percent-predicted SVC, and use of riluzole or edaravone.
Note 4: Multiple imputation including the treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and relevant baseline and postbaseline values for the endpoint was used for missing data. Readings with ATS best criteria failed are considered as missing and imputed using MI.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.4.2, Output 3.

Figure 33: Percent-Predicted SVC Adjusted Mean Change From Study 101 Part C Baseline ±SE by Visit to Week 104 From ANCOVA+MI – ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

Page: 1 of 2



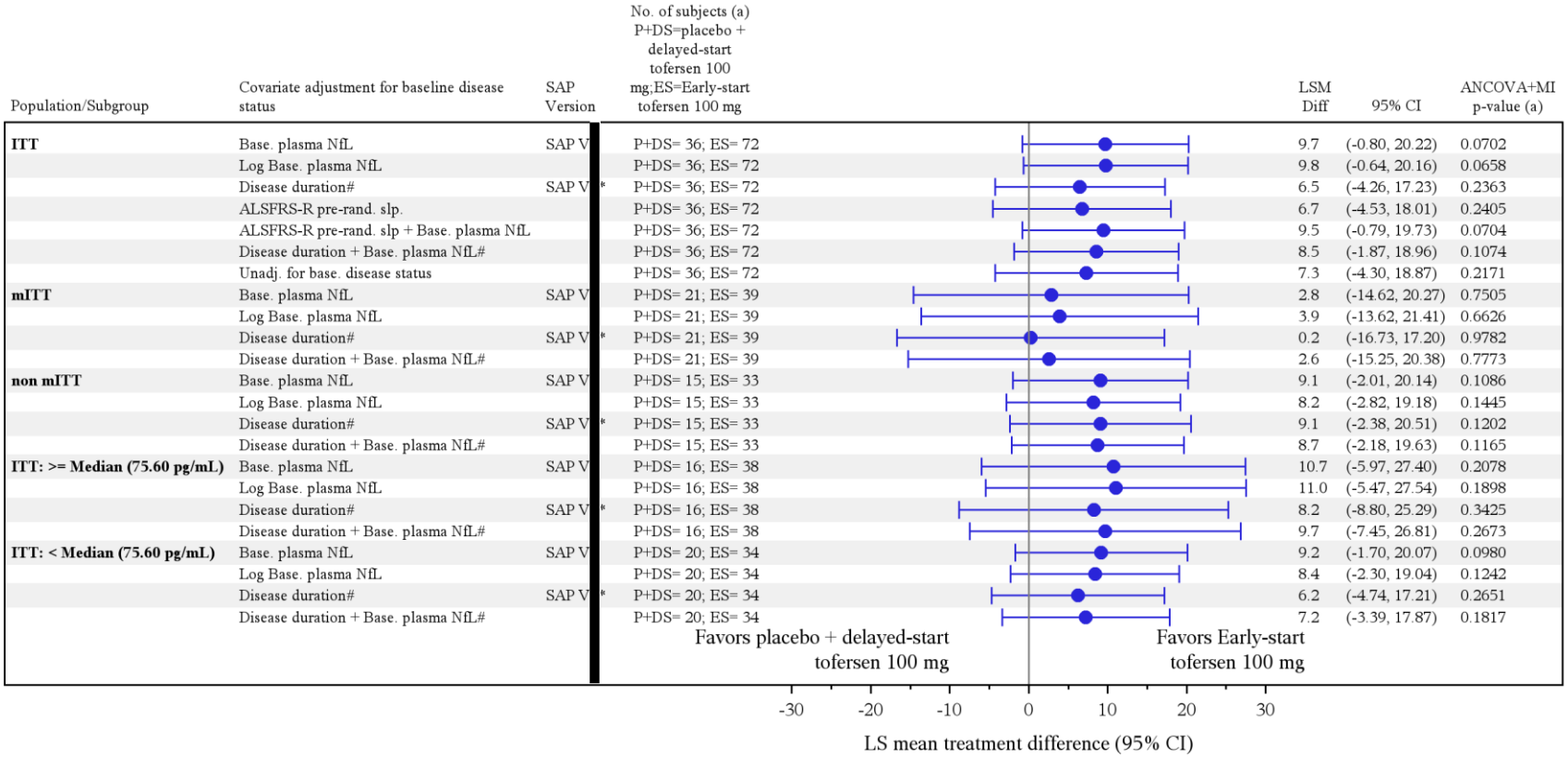
Footnotes are displayed on last page.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-svc-ancmi-cl12-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 05JUN2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of percent predicted SVC (percent) LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL – ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Multiple imputation including treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. Readings with ATS Best criteria F (failed) are considered as missing and imputed using MI.
NOTE 3: The maximum (best effort) acceptable reading is used for analysis. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline percent predicted SVC, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: SVC = slow vital capacity; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square; ATS = the American Thoracic Society.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-svc-ancmi-cl12-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 05JUN2023

Figure 34: Forest Plot of Percent-Predicted SVC Change From Baseline to Week 104

Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-svc-forest-w104.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 31MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Forest plot of percent predicted SVC change from baseline to Week 104
Page: 2 of 2

NOTE 1: SAP V[redacted] is the integrated efficacy SAP that was finalized prior to the final database lock for 233AS101 and interim lock for 233AS102 based on 16 July 2021 data cut; prespecified analyses were primarily based on disease progression subgroups and adjusted for disease duration since symptom onset. SAP V[redacted] was an amendment to the integrated efficacy SAP following the initial data readout and incorporated plasma NfL as a covariate with the focus on the ITT population. SAP V[redacted] was finalized prior the interim lock for 233AS102 based on 16 January 2022 data cut.
NOTE 2: For ITT population, multiple imputation including the specified covariate(s), use of riluzole or edaravone, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include the specified covariate(s), baseline percent predicted SVC, and use of riluzole or edaravone.
NOTE 3: For the analyses including disease duration since symptom onset in mITT and non mITT population, multiple imputation including use of riluzole or edaravone and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include covariates for baseline disease duration since symptom onset, baseline percent predicted SVC, and use of riluzole or edaravone. For the other analyses in mITT and non mITT population, multiple imputation including baseline plasma NfL, use of riluzole or edaravone and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include covariates for the specified covariate(s), baseline plasma NfL, baseline percent predicted SVC and use of riluzole or edaravone. Due to changes of scheduled visits in later protocol amendment, Week 100 is analyzed for mITT population.
#The baseline ALSFRS-R is included as an additional covariate in ANCOVA.
* No statistical testing was prespecified in SAP Version [redacted]; all p-values are post-hoc for SAP V[redacted] analyses.
(a) From the listed ANCOVA analysis based on change from baseline.
Abbreviations: SVC = slow vital capacity; ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square; P+DS = placebo + delayed-start tofersen 100 mg; ES = Early-start tofersen 100 mg.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-svc-forest-w104.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 31MAY2023

Table 42: Summary of Percent-Predicted SVC Responder Analysis – ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

	Week 76		Week 104	
	Placebo/delayed-Start Tofersen (n=36)	**Early-Start Tofersen (n=72)**	**Placebo/delayed-Start Tofersen (n=36)**	**Early-Start Tofersen (n=72)**
Estimated Proportion of Responders with Improvement (%)	8.30	27.54	7.80	21.09
Estimated Proportion of Responder with Stabilization or Improvement (%)	8.30	27.54	7.80	21.09

Note 1: Participants with any increase compared to Study 101 Part C baseline were classed as improvement responders, and participants with no change or with a decrease compared to Study 101 Part C baseline were classed as nonresponders. Any participants who withdrew or died prior to the analysis visit were also classed as nonresponders for the corresponding visit.
Note 2: Estimated proportions of responders are based on a logistic regression including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: Study 101 Part C baseline plasma NfL, Study 101 Part C baseline percent-predicted SVC, and use of riluzole or edaravone.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.4.2, Outputs 5 and 6.

Table 43: Summary of SVC Responder Analysis Without Logistic Regression at Week 52 and Week 104 – By Population

	ITT Population				FPS (Nf-based)				SPS (Nf-based)			
	Week 52		Week 104		Week 52		Week 104		Week 52		Week 104	
	P/DS (n=36)	ES (n=72)	P/DS (n=36)	ES (n=72)	P/DS (n=16)	ES (n=38)	P/DS (n=16)	ES (n=38)	P/DS (n=20)	ES (n=34)	P/DS (n=20)	ES (n=34)
Proportion of Responders with Improvement (%)	16.78	24.60	10.50	21.39	0.06	14.39	4.94	9.21	30.15	36.00	14.95	35.00

Note 1: Participants with any increase compared to Study 101 Part C baseline were classed as improvement responders, and participants with no change or with a decrease compared to Study 101 Part C baseline were classed as nonresponders. Any participants who withdrew or died prior to the analysis visit were also classed as nonresponders for the corresponding visit. All other missing data are accounted for using MI; the model includes baseline plasma NfL.
Note 2: The proportions of responders are pooled by the proportions within each imputed dataset.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.4.2, Outputs 11 and 12.

3.2.2.1.2.3 HHD メガスコア

ベースラインからの変化量

全体的に筋力の低下の緩徐化が認められたが、早期開始群では当初の中間データカット（2022

年 1 月 16 日）で認められた傾向、及びベースライン時の血漿中 NfL 濃度で調整した ITT 集団でより長期に認められた傾向と同様であった。また、プラセボ／投与開始遅延群の被験者では Week 88 までに明らかな筋力の安定化が認められ、筋力の投与群間の差がわずかに小さくなった（Table 44 及び Figure 35）。

共変量の調整

101 試験パート C のベースラインから Week 52 での解析で認められた傾向（Figure 16）と同様に、フォレストプロットから、共変量の調整にかかわらず、様々な集団及び疾患進行の部分集団（mITT 及び non-mITT、並びに NfL に基づく部分集団）において、トフェルセンを支持する傾向が一貫して認められた（Figure 36）。

Responder Analysis

ロジスティック回帰分析では、104 週間での HHD メガスコアの改善が認められた。Week 104 に投与開始遅延群で HHD メガスコアの改善が認められた被験者が 6.9%であった。早期開始群では、改善が認められた被験者の割合が高かった（20.2%）（Table 45）。トフェルセン投与に伴う筋力の改善は、ALS の自然歴とは一致しなかった。

事後的な感度分析として実施したロジスティック回帰を用いない解析の結果は、ITT 集団での共変量により調整したロジスティック回帰分析での結果と同様であった。緩徐進行性の部分集団（SPS［NfL に基づく］）でも、104 週間で HHD メガスコアが改善した被験者の割合は、早期開始群の方が ITT 集団と比較して高かった（40.0%対 25.8%）（Table 46）。

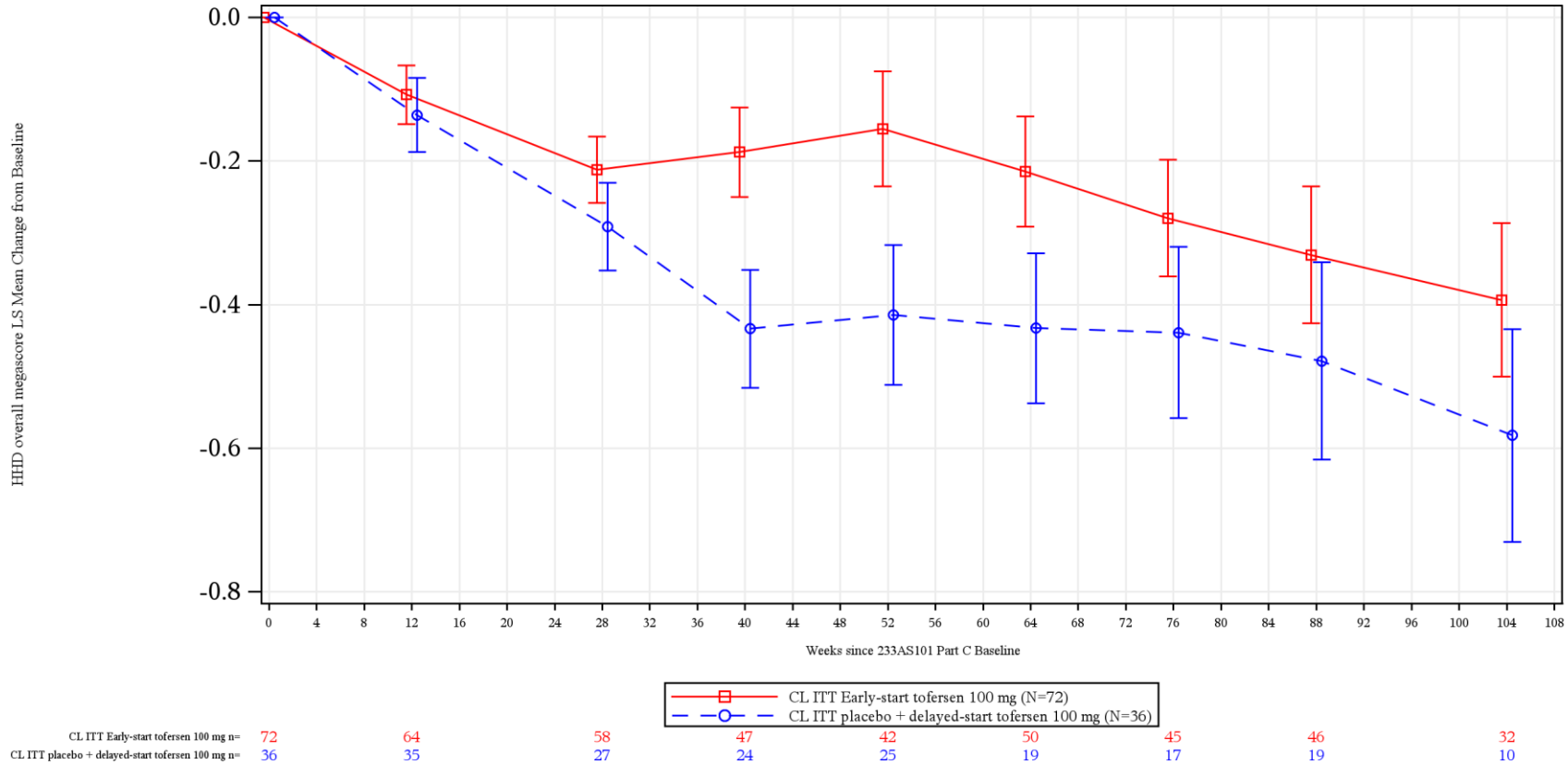
Table 44: Change in HHD Megascore From Study 101 Part C Baseline at Week 76 and Week 104 - ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

HHD Megascore	**Early-start tofersen (n=72) vs. placebo/delayed-start tofersen (n=36) Change from Baseline to Week 76**	**Early-start tofersen (n=72) vs. placebo/delayed-start tofersen (n=36) Change from Baseline to Week 104**
Adjusted Means: Tof; Pcb	-0.28; -0.44	-0.39; -0.58
Tof-Pcb: Adjusted Mean Difference (95% CI)	0.16 (-0.071, 0.390)	0.19 (-0.097, 0.474)
p-Value (ANCOVA+MI)	0.1756	0.1946

Note 1: Overall megascore was calculated as an average of the normalized Z scores across the 16 muscles. A positive change indicates an improvement.
Note 2: Baseline was defined as the Day 1 value prior to study drug administration. If the Day 1 value was missing, the nonmissing value (including the Screening Visit) closest to and prior to the first dose was used as the baseline value.
Note 3: The ANCOVA model includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline HHD overall megascore, and use of riluzole or edaravone.
Note 4: Multiple imputation including the treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and relevant baseline and postbaseline values for the endpoint was used for missing data.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.4.3, Output 3

Figure 35: HHD Megascore Adjusted Mean Change From Study 101 Part C Baseline ±SE by Visit to Week 104 From ANCOVA+MI - ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

Page: 1 of 2



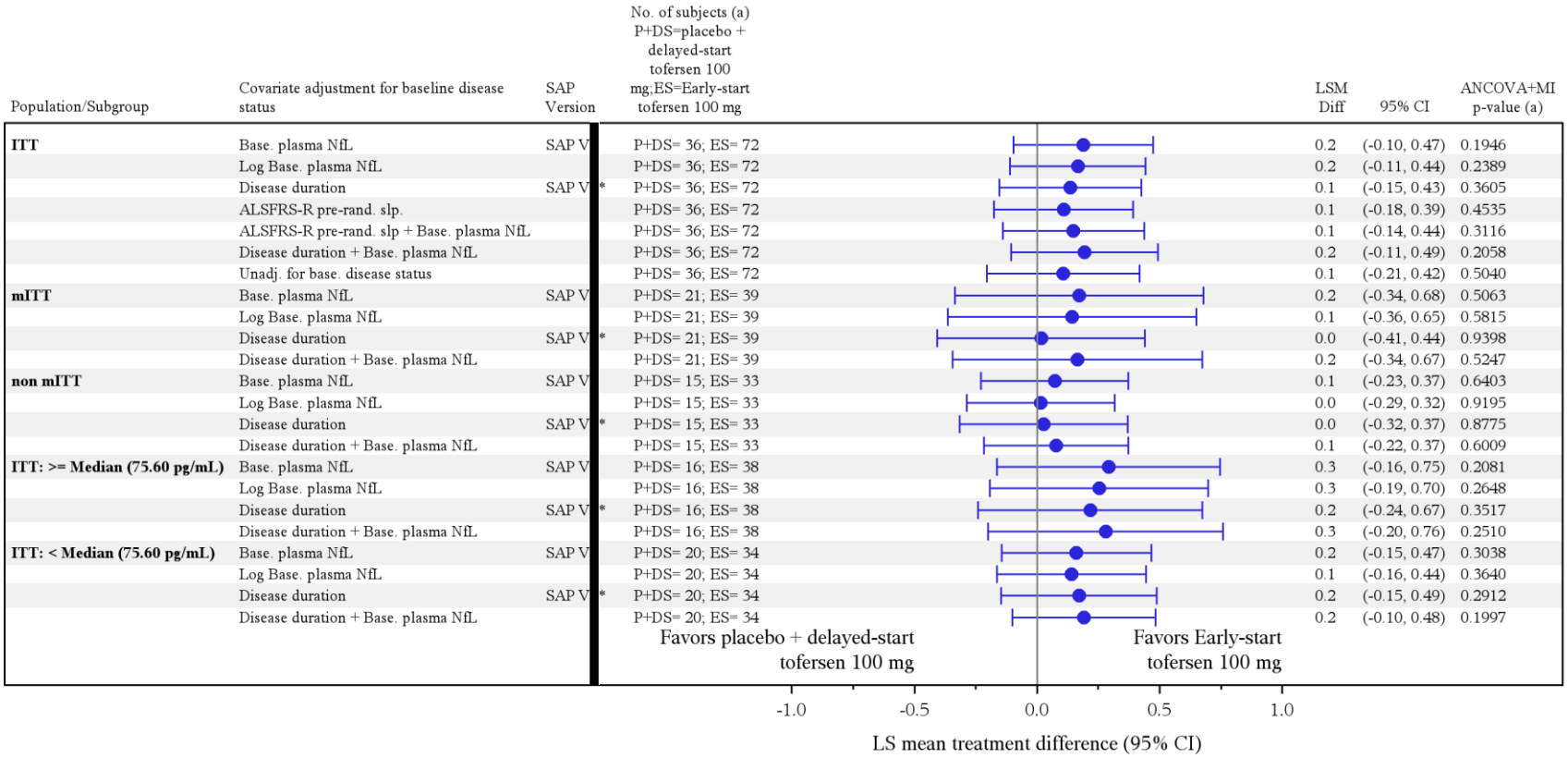
Footnotes are displayed on last page.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-mega-ancmi-cl12-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 05JUN2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of HHD overall megascore LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL - ITT population
Page: 2 of 2

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Multiple imputation including treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data.
NOTE 3: The overall megascore calculated as an average normalized Z scores across the 16 muscles. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline HHD overall megascore, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: HHD = handheld dynamometry; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-mega-ancmi-cl12-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 05JUN2023

Figure 36: Forest Plot of HHD Megascore Change From Baseline to Week 104

Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-hhd-forest-w104.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 31MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Forest plot of HHD overall megascore change from baseline to Week 104

NOTE 1: SAP V[redacted] is the integrated efficacy SAP that was finalized prior to the final database lock for 233AS101 and interim lock for 233AS102 based on 16 July 2021 data cut; prespecified analyses were primarily based on disease progression subgroups and adjusted for disease duration since symptom onset. SAP V[redacted] was an amendment to the integrated efficacy SAP following the initial data readout and incorporated plasma NfL as a covariate with the focus on the ITT population. SAP V[redacted] was finalized prior the interim lock for 233AS102 based on 16 January 2022 data cut.
NOTE 2: For ITT population, multiple imputation including the specified covariate(s), use of riluzole or edaravone, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include the specified covariate(s), baseline HHD overall megascore, and use of riluzole or edaravone.
NOTE 3: For the analyses including baseline disease duration since symptom onset in mITT and non mITT population, multiple imputation including use of riluzole or edaravone and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include covariates for baseline disease duration since symptom onset, baseline HHD overall megascore and use of riluzole or edaravone. For the other analyses in mITT and non mITT population, multiple imputation including baseline plasma NfL, use of riluzole or edaravone and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include covariates for the specified covariate(s), baseline plasma NfL, baseline HHD overall megascore and use of riluzole or edaravone. Due to changes of scheduled visits in later protocol amendment, Week 100 is analyzed for mITT population.
* No statistical testing was prespecified in SAP Version [redacted]; all p-values are post-hoc for SAP V[redacted] analyses.
(a) From the listed ANCOVA analysis based on change from baseline.
Abbreviations: HHD = handheld dynamometry; ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square; P+DS = placebo + delayed-start tofersen 100 mg; ES = Early-start tofersen 100 mg.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-hhd-forest-w104.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 31MAY2023

Table 45: Summary of HHD Megascore Responder Analysis – ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

	Week 76		Week 104	
	Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36)	**Early-Start Tofersen (n=72)**	**Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36)**	**Early-Start Tofersen (n=72)**
Estimated Proportion of Responders with Improvement (%)	7.74	26.35	6.86	20.21
Estimated Proportion of Responders with Stabilization or Improvement (%)	7.74	26.35	6.86	20.21

Note 1: Participants with any increase compared to Study 101 Part C baseline were classed as improvement responders, and participants with no change or with a decrease compared to Study 101 Part C baseline were classed as nonresponders. Any participants who withdrew or died prior to the analysis visit were also classed as nonresponders for the corresponding visit.
Note 2: Estimated proportions of responders are based on a logistic regression including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: Study 101 Part C baseline plasma NfL, Study 101 Part C baseline HHD megascore, and use of riluzole or edaravone.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.4.3, Outputs 5 and 6.

Table 46: Summary of HHD Megascore Responder Analysis Without Logistic Regression at Week 52 and Week 104 – By Population

	ITT Population				FPS (Nf-based)				SPS (Nf-based)			
	Week 52		Week 104		Week 52		Week 104		Week 52		Week 104	
	P/DS (n=36)	**ES (n=72)**	**P/DS (n=36)**	**ES (n=72)**	**P/DS (n=16)**	**ES (n=38)**	**P/DS (n=16)**	**ES (n=38)**	**P/DS (n=20)**	**ES (n=34)**	**P/DS (n=20)**	**ES (n=34)**
Proportion of Responders with Improvement (%)	11.72	31.71	10.06	25.76	1.25	19.05	3.63	13.00	20.10	45.85	15.20	40.03

Note 1: Participants with any increase compared to Study 101 Part C baseline were classed as improvement responders, and participants with no change or with a decrease compared to Study 101 Part C baseline were classed as nonresponders. Any participants who withdrew or died prior to the analysis visit were also classed as nonresponders for the corresponding visit. All other missing data are accounted for using MI; the model includes baseline plasma NfL.
Note 2: The proportions of responders are pooled by the proportions within each imputed dataset.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.4.3, Outputs 11 and 12.

3.2.2.1.2.4 患者報告アウトカムの評価項目

ベースラインからの変化量

当初の中間データカット（2022 年 1 月 16 日）で認められた Week 52 まで継続して認められた差と同様に、ベースラインの血漿中 NfL 濃度で調整した ITT 集団での長期の解析において、トフェルセン／早期開始群では、投与開始遅延群と比較して QoL（ALSAQ-5 合計スコア及び EQ-5D-5L utility score）の悪化が小さかった（Table 47、Figure 37、及び Figure 38）。また、投与開始遅延群では早期開始群よりも疲労の悪化が小さかった（Figure 39）。

Responder Analysis

ロジスティック回帰分析では、Week 76 及び Week 100 に QoL の改善若しくは安定化又は改善が、プラセボ／投与開始遅延群の被験者の一部及びそれより高い割合で早期投与開始群の被験者で認められた（Table 48）。

事後的な感度分析として実施したロジスティック回帰を用いない解析の結果は、ITT 集団を対象に共変量により調整したロジスティック回帰分析での結果と同様であった。緩徐進行性の部分集団（SPS［NfL に基づく］）でも、100 週間で QoL が改善した被験者の割合は、早期開始群の方が ITT 集団と比較べて高かった（ISE Addendum Appendix 2.5, Outputs 16 to 21）。

これらの結果は、機能及び筋力の評価項目で認められた効果をさらに裏付けている。

Table 47: Change in QoL Assessments From Study 101 Part C Baseline at Week 76 and Week 100 - ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

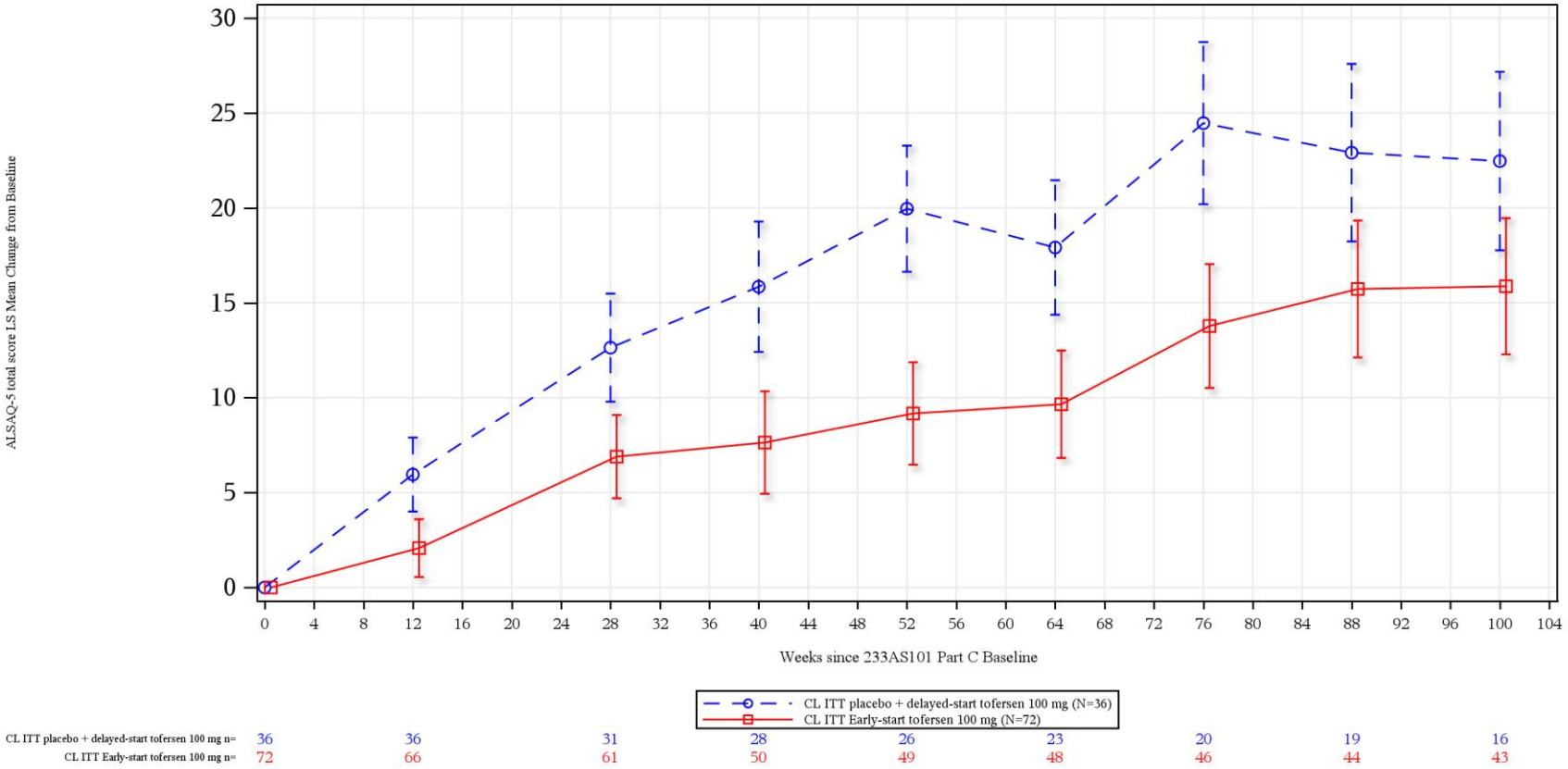
	Early-Start Tofersen (n=72) vs. Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36) Change From Baseline to Week 76	**Early-Start Tofersen (n=72) vs. Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36) Change From Baseline to Week 100**
ALSAQ-5		
Adjusted Means: Tof; Pcb	13.8; 24.5	15.9; 22.5
Tof-Pcb: Adjusted MNean Difference (95% CI)	-10.7 (-19.67, -1.70)	-6.6 (-16.34, 3.15)
p-Value (ANCOVA+MI)	p=0.0198	p=0.1845
EQ-5D-5L Utility Score		
Adjusted Means: Tof; Pcb	-0.1; -0.3	-0.1; -0.3
Tof-Pcb: Adjusted Mean Difference (95% CI)	0.2 (0.08, 0.34)	0.2 (0.03, 0.29)
p-Value (ANCOVA+MI)	p=0.0021	p=0.0131

	Early-Start Tofersen (n=72) vs. Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36) Change From Baseline to Week 76	Early-Start Tofersen (n=72) vs. Placebo/Delayed-Start Tofersen (n=36) Change From Baseline to Week 100
FSS		
Adjusted Means: Tof; Pcb	4.0; 1.0	4.2; 1.5
Tof-Pcb: Adjusted Mean Difference (95% CI)	3.0 (-1.83, 7.74)	2.7 (-2.64, 8.13)
p-Value (ANCOVA+MI)	p=0.2258	p=0.3174

Note 1: For ALSAQ-5, a negative change indicates better health-related status.
Note 2: For EQ-5D-5L, the weighted British coefficients were used to calculate the utility score. The utility score ranged from -0.594 (worst score) to 1.000 (best score). A positive change indicates an improvement in utility.
Note 3: For FSS, a negative change indicates less fatigue in everyday life.
Note 4: Baseline was defined as the Day 1 value prior to study drug administration. If the Day 1 value was missing, the nonmissing value (including the Screening Visit) closest to and prior to the first dose was used as the baseline value.
Note 5: The ANCOVA model includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline plasma NfL, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone.
Note 6: Multiple imputation including the treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and relevant baseline and postbaseline values for the endpoint was used for missing data.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.5, Outputs 1 to 3

Figure 37: ALSAQ-5 Adjusted Mean Change From Study 101 Part C Baseline ± SE by Visit to Week 100 From ANCOVA+MI - ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

Page: 1 of 2



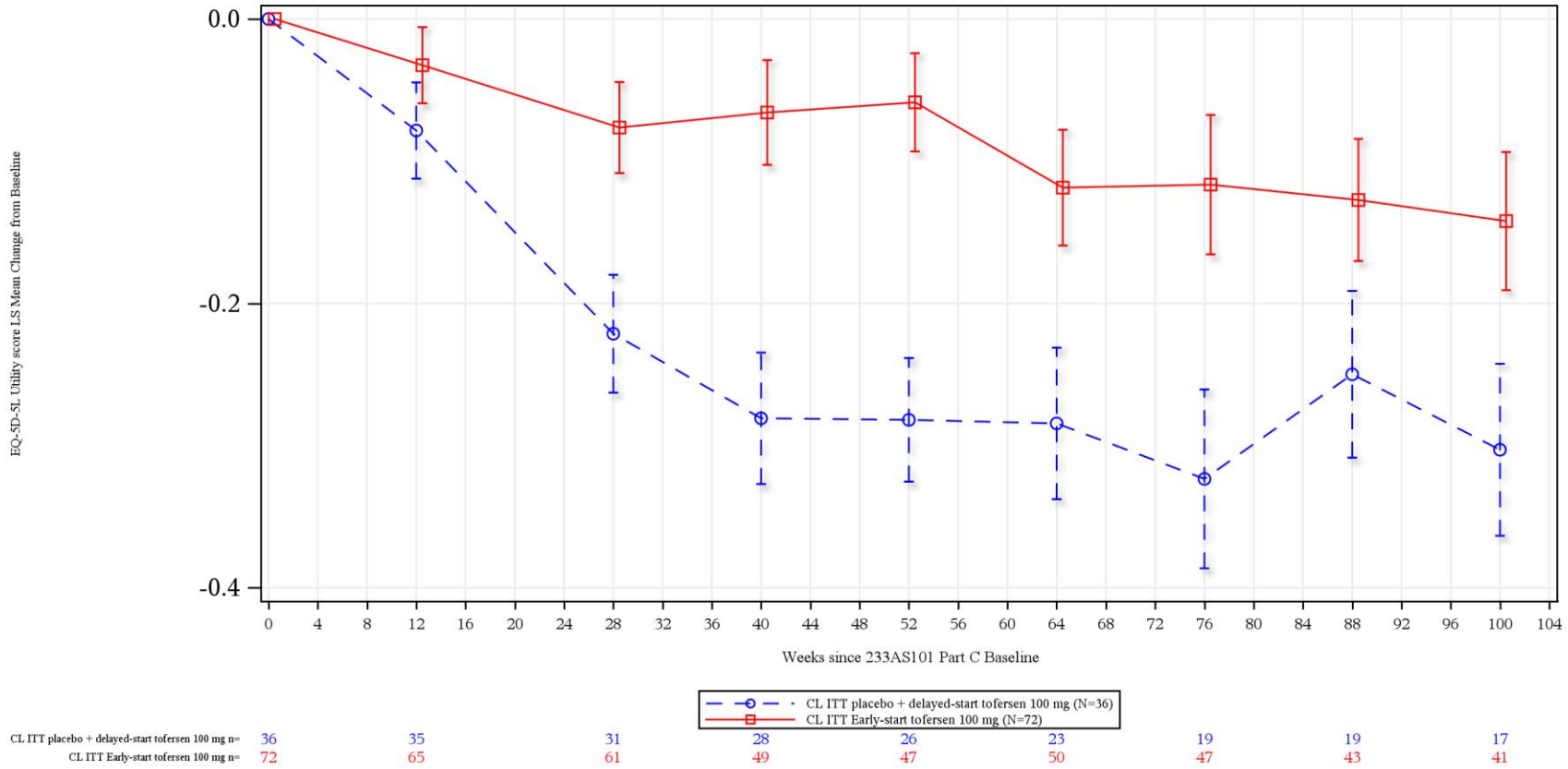
Footnotes are displayed on last page.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-aq5-anc-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 05JUN2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of ALSAQ-5 total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL - ITT population
Page: 2 of 2

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the 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: Multiple imputation including treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data.
NOTE 3: A negative change indicates better health-related status.
NOTE 4: The ANCOVA model includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSAQ-5 total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-aq5-anc-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 05JUN2023

Figure 38: EQ-5D-5L Utility Score Adjusted Mean Change From Study 101 Part C Baseline ±SE by Visit to Week 100 From ANCOVA+MI - ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

Page: 1 of 2



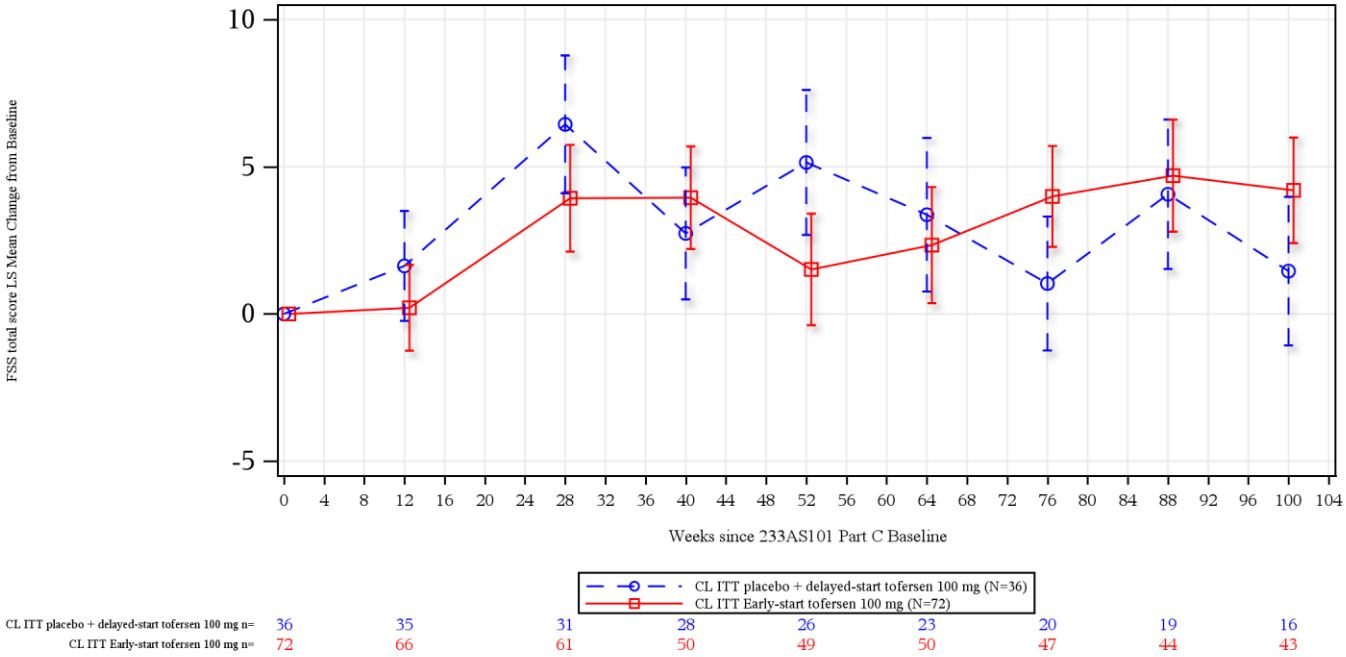
Footnotes are displayed on last page.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-eq5uti-anc-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 05JUN2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of EQ-5D-5L utility score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL - ITT population
Page: 2 of 2

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the 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: Multiple imputation including treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data.
NOTE 3: A positive change indicates an improvement in utility.
NOTE 4: The ANCOVA model includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline EQ-5D-5L utility score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: EQ-5D-5L = EuroQoL descriptive system of health-related quality of life states consisting of 5 dimensions, each of which can take 1 of 5 responses (questionnaire); NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-eq5uti-anc-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 05JUN2023

Figure 39: FSS Adjusted Mean Change From Study 101 Part C Baseline ±SE by Visit to Week 100 From ANCOVA+MI - ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

Page: 1 of 1



NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the 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: Multiple imputation including treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data.
NOTE 3: A negative change indicates less fatigue in everyday life.
NOTE 4: The ANCOVA model includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline FSS total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: FSS = Fatigue Severity Scale; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-cf-fss-anc-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06JUN2023

Table 48: Summary of QoL Responder Analysis – ITT Population Adjusted for Baseline Plasma NfL

		Week 76		Week 100	
		Placebo/Delayed-start (n=36)	**Early-Start (n=72)**	**Placebo/ Delayed-Start (n=36)**	**Early-Start (n=72)**
ALSAQ-5	**Proportion of participants with improvement (%)**	5.0	16.0	9.8	12.8
	Proportion of participants with stabilization or improvement (%)	7.8	35.4	20.8	33.9
FSS	**Proportion of participants with improvement (%)**	23.6	31.7	21.7	24.0
	Proportion of participants with stabilization or improvement (%)	36.8	41.5	33.4	37.1
EQ-5D-5L	**Proportion of participants with improvement (%)**	12.1	26.7	15.8	26.2
	Proportion of participants with stabilization or improvement (%)	14.9	38.3	21.5	35.9

Note 1: Baseline was defined as the Day 1 value prior to study drug administration. If the Day 1 value was missing, the nonmissing value (including the Screening Visit) closest to and prior to the first dose was used as the baseline value.
Note 2: Participants with any decrease (for ALSAQ-5 or FSS) or increase (for EQ-5D-5L) compared to Study 101 Part C baseline were classed as improvement responders, and participants with no change or with increase (for ALSAQ-5 or FSS) or decrease (for EQ-5D-5L) compared to Study 101 Part C baseline were classed as nonresponders. Any participants who withdrew or died prior to the analysis visit were also classed as nonresponders for the corresponding visit.
Note 3: Participants with no change or any decrease (for ALSAQ-5 or FSS) or increase (for EQ-5D-5L) compared to Study 101 Part C baseline were classed as stabilization or improvement responders, and participants with increase (for ALSAQ-5 or FSS) or decrease (for EQ-5D-5L) compared to Study 101 Part C baseline were classed as nonresponders. Any participants who withdrew or died prior to the analysis visit were also classed as nonresponders for the corresponding visit.
Note 4: Estimated proportions of responders are based on a logistic regression including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: Study 101 Part C baseline plasma NfL, Study 101 Part C relevant baseline scores, and use of riluzole or edaravone.
Note 5: For ALSAQ-5, a negative change indicates a better health-related status.
Note 6: FSS total score ranges from 9 to 63. A lower score or a negative change indicates less fatigue in everyday life.
Note 7: For EQ-5D-5L, the weighted British coefficients are used to calculate the utility score. The utility score ranges from -0.594 (worst score) to 1.000 (best score). A positive change indicates an improvement in utility.
Sources: ISE Addendum Appendix 2.5, Outputs 7 to 12.

3.2.2.2 101 試験パート A 及び B 並びに非盲検継続投与試験：主な有効性の解析

パート A 及び B の計 43 例は 101 試験パート B 及び 102 試験でトフェルセン 100 mg を 1 回以上投与された（トフェルセン 100 mg ABL 群）。

43 例の被験者の内訳は以下のとおり。

- 102 試験に移行しなかった被験者：3 例（7%）。
- 102 試験でトフェルセン 100 mg を 1 回以上投与された被験者：40 例（93%）（ABL OLE 100 mg トフェルセン集団）。データカット時点（2023 年 2 月 28 日）時点での内訳は以下のとおり。
  - 4 例（10%）が死亡し、8 例（20%）が 102 試験を中止した。
  - 28 例（70%）が 102 試験を継続中であった。

同群におけるトフェルセン 100 mg 初回投与から死亡までの期間を Figure 43 及び ISE Addendum Appendix 2.3, Output 6、10、及び 12 に示す。

101 試験から 102 試験までのウォッシュアウト期間のばらつき（16 週間～2 年間）及び被験者間での投与歴のばらつきを考慮し、102 試験でトフェルセン 100 mg を 1 回以上投与された被験者（40 例）を対象として機能及び筋力の解析を実施した。追跡期間の中央値は 4.7 年（範囲：3.1～5.8 年）であり［ISE Addendum Appendix 2.1, Output 10］、これらの被験者は 102 試験のベースラインから 168 週間で相対的に機能及び筋力が安定しており、約 3.2 年間での低下（平均）は、ALSFRS-R で 2.3 ポイント、SVC%予測値で 2.4%、及び HHD メガスコアで 0.1 ポイントのみであった（Table 49、Figure 40～Figure 42）。

「トフェルセン 100 mg 長期投与集団」（31 例）の結果は一貫性があり、ISE Addendum Appendix 2.4.1 Output 2、Appendix 2.4.2 Output 2、及び Appendix 2.4.3 Output 2 に示す。

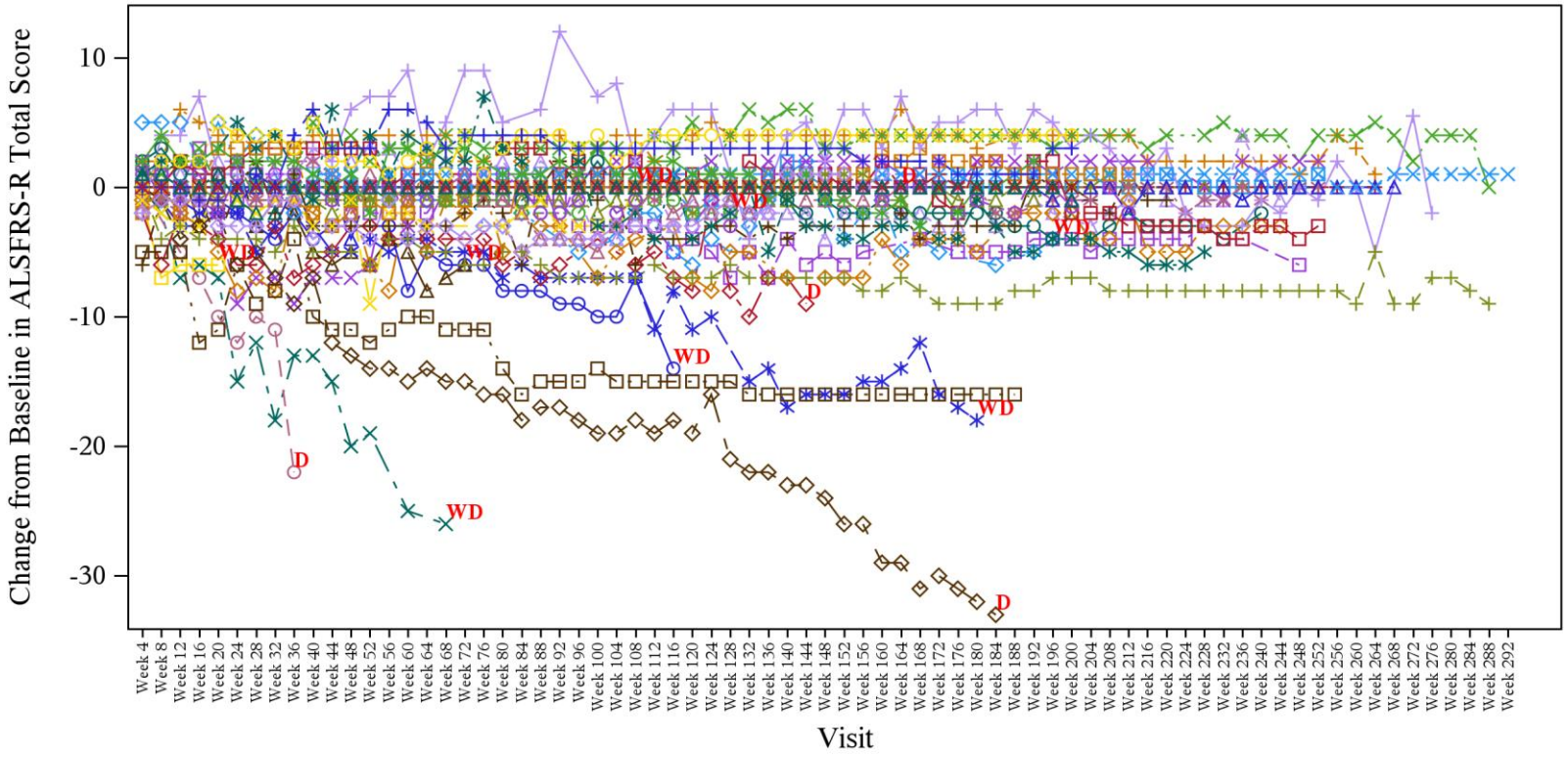
Table 49: Summary of Change From Study 102 Baseline to Week 168 in Clinical Measures – OLE Tofersen 100 mg Population – Observed Data

ALSFRS-R	
Baseline n	40
Mean (SD)	35.3 (7.51)
min, max	16, 48
Week 168 n	30
Mean change (SD) from baseline	-2.3 (7.01)
min, max	-31, 4
Percent-Predicted SVC	
Baseline n	38
Mean (SD)	75.7 (19.84)
min, max	32, 102
Week 168 n	22
Mean change (SD) from baseline	-2.4 (9.65)
min, max	-20, 16
HHD Megascore	
Baseline n	37
Mean (SD)	-0.2 (0.67)
min, max	-1, 2
Week 168 n	22
Mean change (SD) from baseline	-0.1 (0.47)
min, max	-2, 0

Note 1: Baseline was defined as the last assessment prior to the first study drug received in Study 233AS102.
Note 2: For non-Japanese participants, the Global ALSFRS-R was used. For Japanese participants, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R was used, except for Q5a and Q11, where the Japanese translated Global ALSFRS-R was used. ALSFRS-R total scores ranged from 0 to 48. A higher score or a positive change indicates an improvement.
Note 3: For SVC, the maximum (best effort) acceptable reading was used for analysis. Readings with ATS best criteria failed were considered as missing and not included in the summary. A higher score or a positive change indicates an improvement.
Note 4: For HHD, the overall megascore was calculated as an average normalized Z score across the 16 muscles. A higher score or a positive change indicates an improvement.
Sources: Appendix 2.4.1, Output 18; Appendix 2.4.2, Output 10; and Appendix 2.4.3, Output 10.

Figure 40: Spaghetti Plot of Change from Baseline in ALSFRS-R Total Score Over Time for Pooled Group ABL - OLE Tofersen 100 mg Population

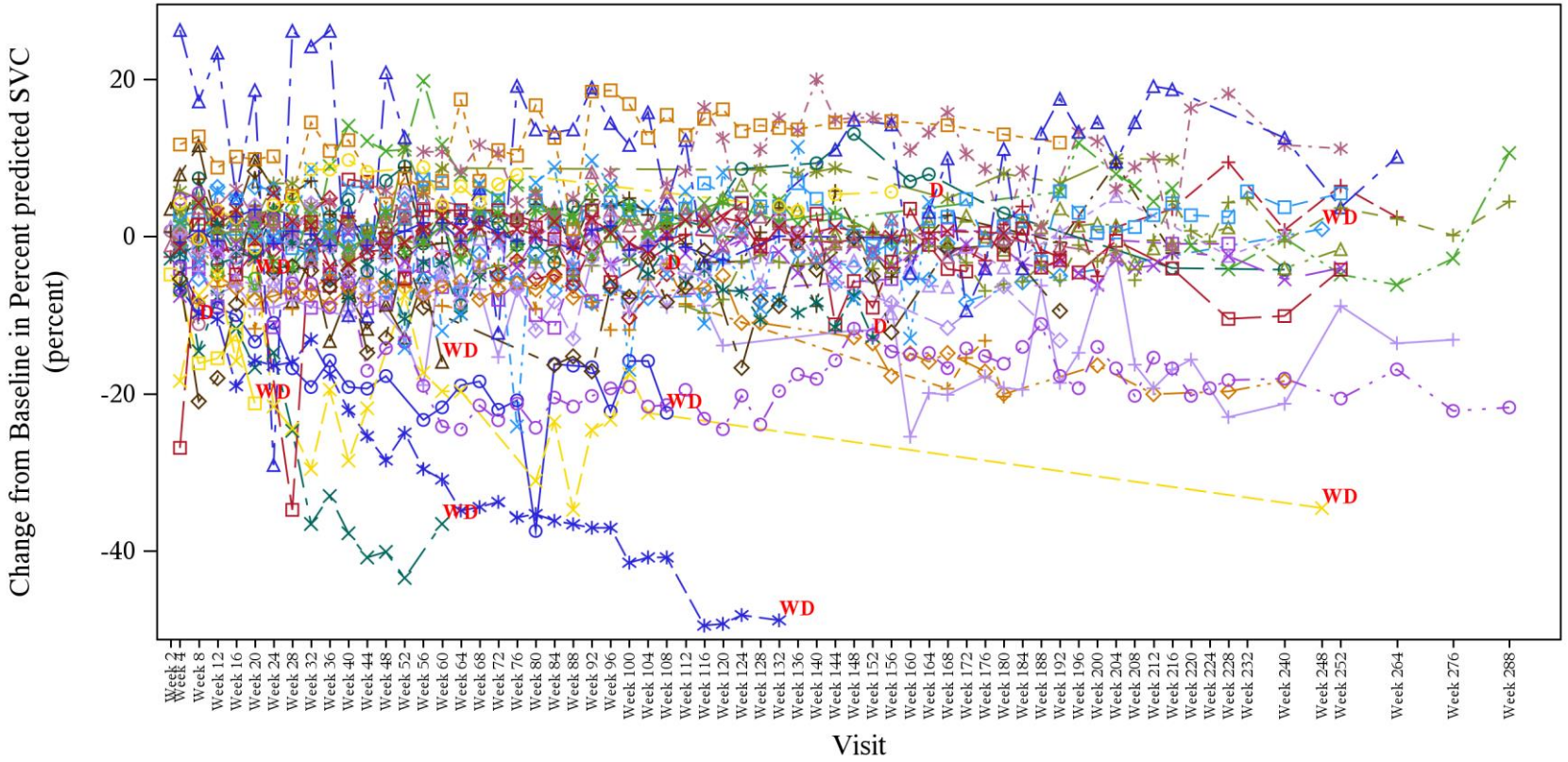
Page: 1 of 1



NOTE 1: Baseline is defined as the last assessment prior to the first study drug received in Study 233AS102.
NOTE 2: For non-Japanese participants, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese participants, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. ALSFRS-R total scores range from 0 to 48. A higher score or a positive change indicates an improvement.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; D=Death; WD=Withdrawal.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-spag-alsfrs-abl-100mg.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 26MAY2023

Figure 41: Spaghetti Plot of Change in Percent-Predicted SVC (Percent) Over Time for Pooled Group ABL - OLE Tofersen 100 mg Population

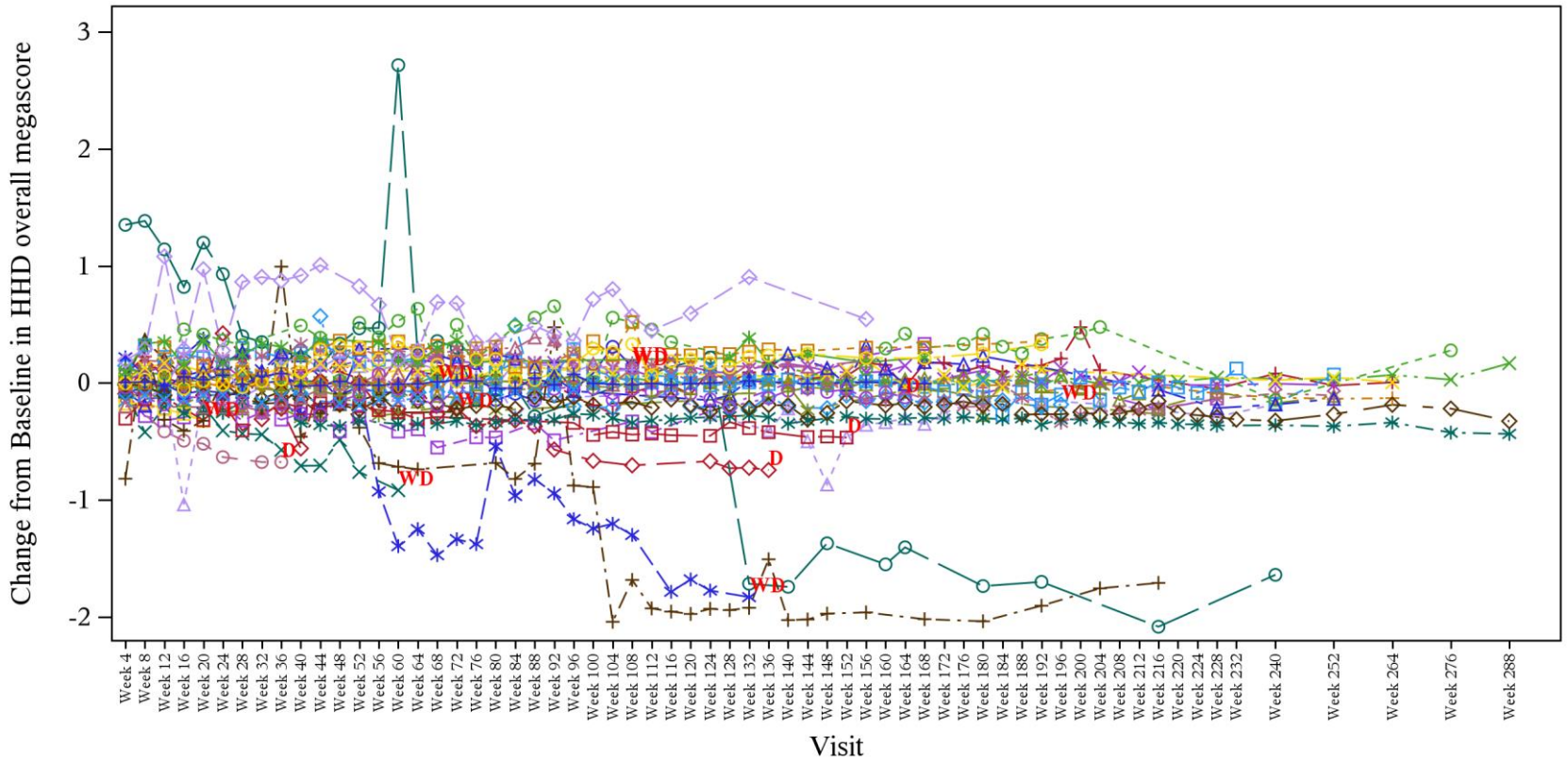
Page: 1 of 1



NOTE 1: Baseline is defined as the last assessment prior to the first study drug received in Study 233AS102.
NOTE 2: The maximum (best effort) acceptable reading is used for analysis. A positive change indicates an improvement
Abbreviations: SVC = slow vital capacity; D=Death; WD=Withdrawal.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-spag-svcp-abl-100mg.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 26MAY2023

Figure 42: Spaghetti Plot of Change in HHD Overall Megascore Over Time for Pooled Group ABL - OLE Tofersen 100 mg

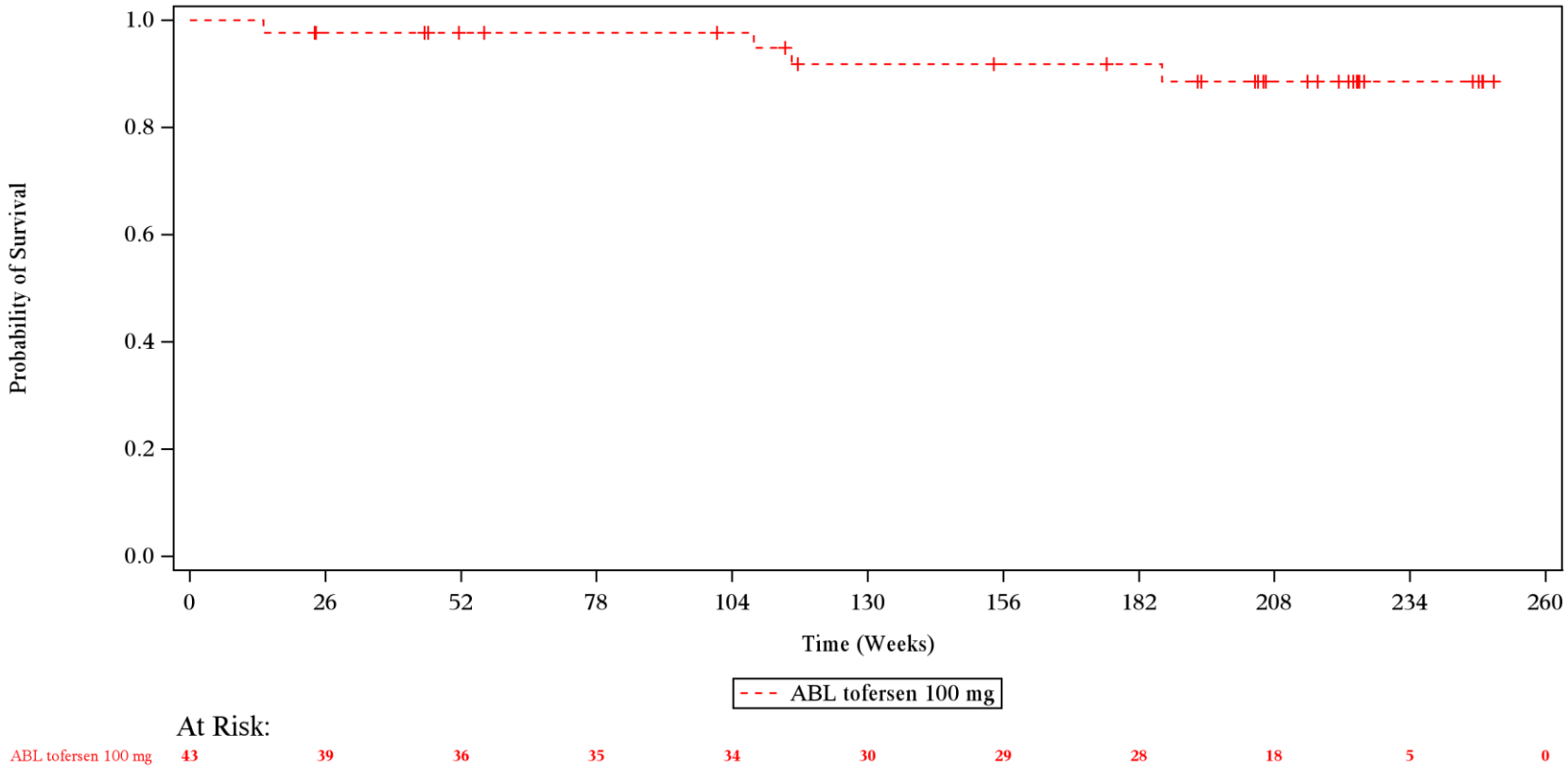
Page: 1 of 1



NOTE 1: Baseline is defined as the last assessment prior to the first study drug received in Study 233AS102.
NOTE 2: The overall megascore calculated as an average normalized Z scores across the 16 muscles. A positive change indicates an improvement.
Abbreviations: HHD = handheld dynamometry; D=Death; WD=Withdrawal.
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-spag-hhd-abl-100mg.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 26MAY2023

Figure 43: Kaplan-Meier Plot of Time to Death Since the First Dose of Tofersen 100 mg for Pooled Group ABL - Tofersen 100 mg

Page: 1 of 1



NOTE 1: Time to death is defined as the time from first dose received in 233AS101 to death. Subjects who do not meet the endpoint definition are censored at the subject's last known alive date.
NOTE 2: + indicates censored data
Source: biib067/ise/ise-bla4/f-surv-km-abl.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 01JUN2023

3.2.2.3 日本人集団の有効性

データカットの時点（2023 年 2 月 28 日）までに 2 例の日本人被験者が中止した。このうち、早期開始群の 1 例が疾患進行のため試験を中止し（Japan Analysis IA4 Output 14、102 試験 CSR の Interim 2 Appendix 16.2.1 Table 1）、早期開始群の 1 例が有害事象により投与を中止した（Japan Analysis IA4 Output 14 及び Output 31）。102 試験のデータカット時点で日本人被験者 7 例中 5 例が試験を継続していた（Japan Analysis IA4 Output 14）。

新たなデータカット（2023 年 2 月）での日本人集団の有効性は、ITT 集団を対象に解析を行った。ALSFRS-R、SVC%予測値、及び HHD メガスコアの推移図を Figure 44～Figure 46 に示し、日本人被験者を橙色で、外国人被験者を青色で示した。

3.2.2.3.1 ALSFRS-R

ALSFRS-R の 101 試験パート C のベースラインからの変化量の推移について、早期開始群の日本人集団（3 例）は、おおむね早期開始群の全体集団の変動の範囲内であった（Figure 44）。

ALSFRS-R の 101 試験パート C のベースラインから変化量の推移について、プラセボ／投与開始遅延群の日本人集団（4 例）は、おおむねプラセボ／投与開始遅延群の全体集団の変動の範囲内であった（Figure 44）。

日本人集団での ALSFRS-R の被験者の来院別での一覧を Japan Analysis IA4 Output 4 に示した。

3.2.2.3.2 SVC

SVC%予測値の 101 試験パート C のベースラインからの変化量の推移について、早期開始群の日本人集団（3 例）は、おおむね早期開始群の全体集団の変動の範囲内であった（Figure 45）。

SVC%予測値の 101 試験パート C のベースラインからの変化量の推移について、プラセボ／投与開始遅延群の日本人集団（4 例）は、1 例での一部のわずかな高値を除き、おおむねプラセボ／投与開始遅延群の全体集団の変動の範囲内であった（Figure 45、Japan Analysis IA4 Output 8）。

日本人集団での SVC%予測値の被験者の来院別での一覧を Japan Analysis IA4 Output 8 に示した。

3.2.2.3.3 HHD メガスコア

HHD メガスコアの 101 試験パート C のベースラインからの変化量の推移について、早期開始群の日本人集団（3 例）は、おおむね早期開始群の全体集団の変動の範囲内であった（Figure 46）。

HHD メガスコアの 101 試験パート C のベースラインからの変化量の推移について、プラセボ／投与開始遅延群の日本人集団（4 例）は、おおむねプラセボ／投与開始遅延群の全体集団の変動の範囲内であった（Figure 46）。

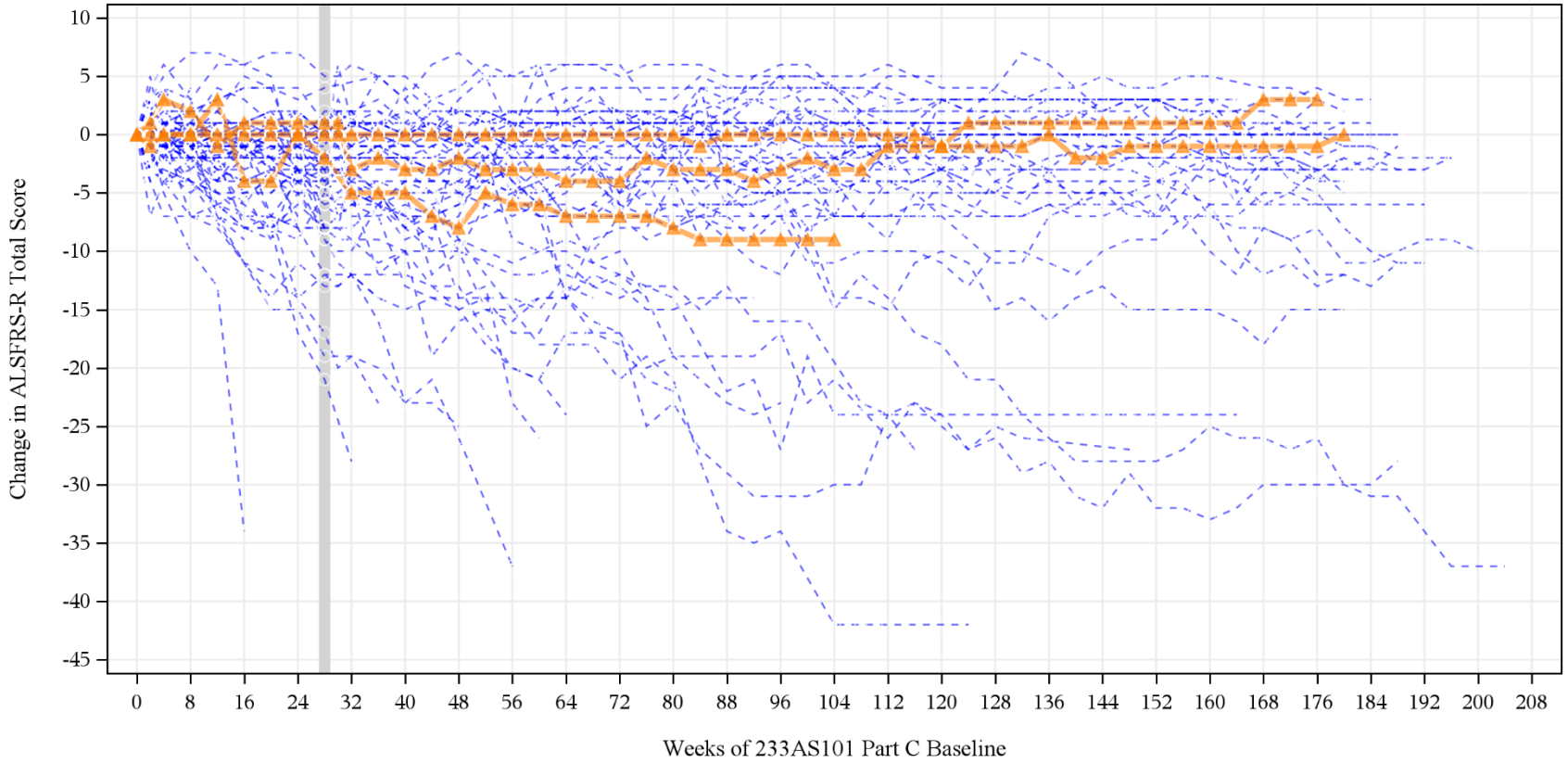
日本人集団での HHD メガスコアの被験者の来院別での一覧を Japan Analysis IA4 Output 9 に示した。

3.2.2.3.4 死亡及び永続的換気に関連するイベント

日本人集団では死亡及び永続的換気に関連するイベントは認められなかった（Japan Analysis IA4 Output 10）。

Figure 44: 233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti Plot of ALSFRS-R Total Score Change from 233AS101 Part C Baseline by Visit - ITT Population

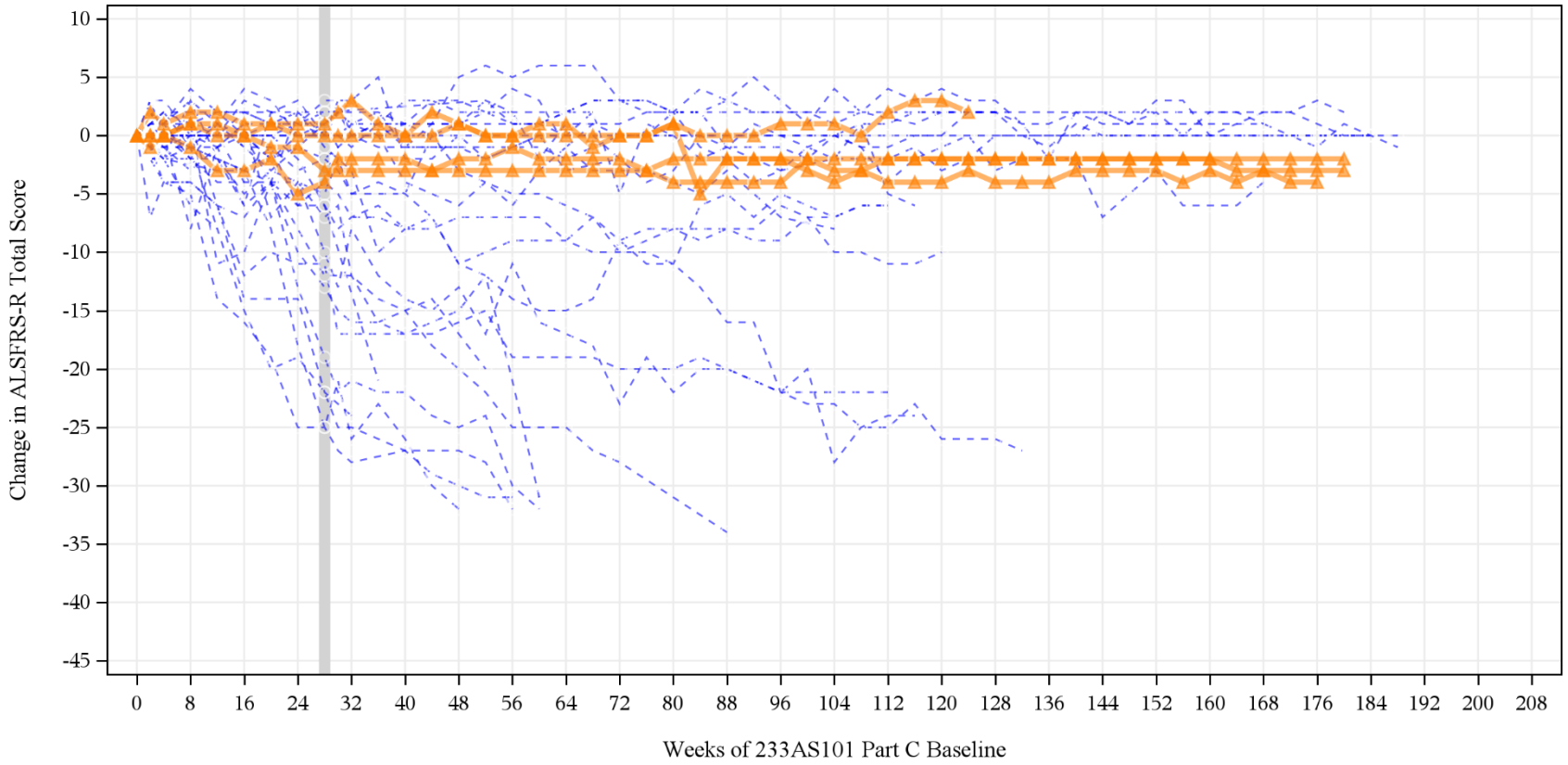
233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti plot of ALSFRS-R total score change from 233AS101 Part C baseline by visit - ITT population
Page: 1 of 3
Early-start tofersen 100 mg (N=72 including 3 Japanese participants)



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/japan/ia4/f-cf-alsf-spag-pcb-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 09JAN2024

233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti plot of ALSFRS-R total score change from 233AS101 Part C baseline by visit - ITT population
Page: 2 of 3
Placebo + delayed-start tofersen 100 mg (N=36 including 4 Japanese participants)



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/japan/ia4/f-cf-alsf-spag-pcb-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 09JAN2024

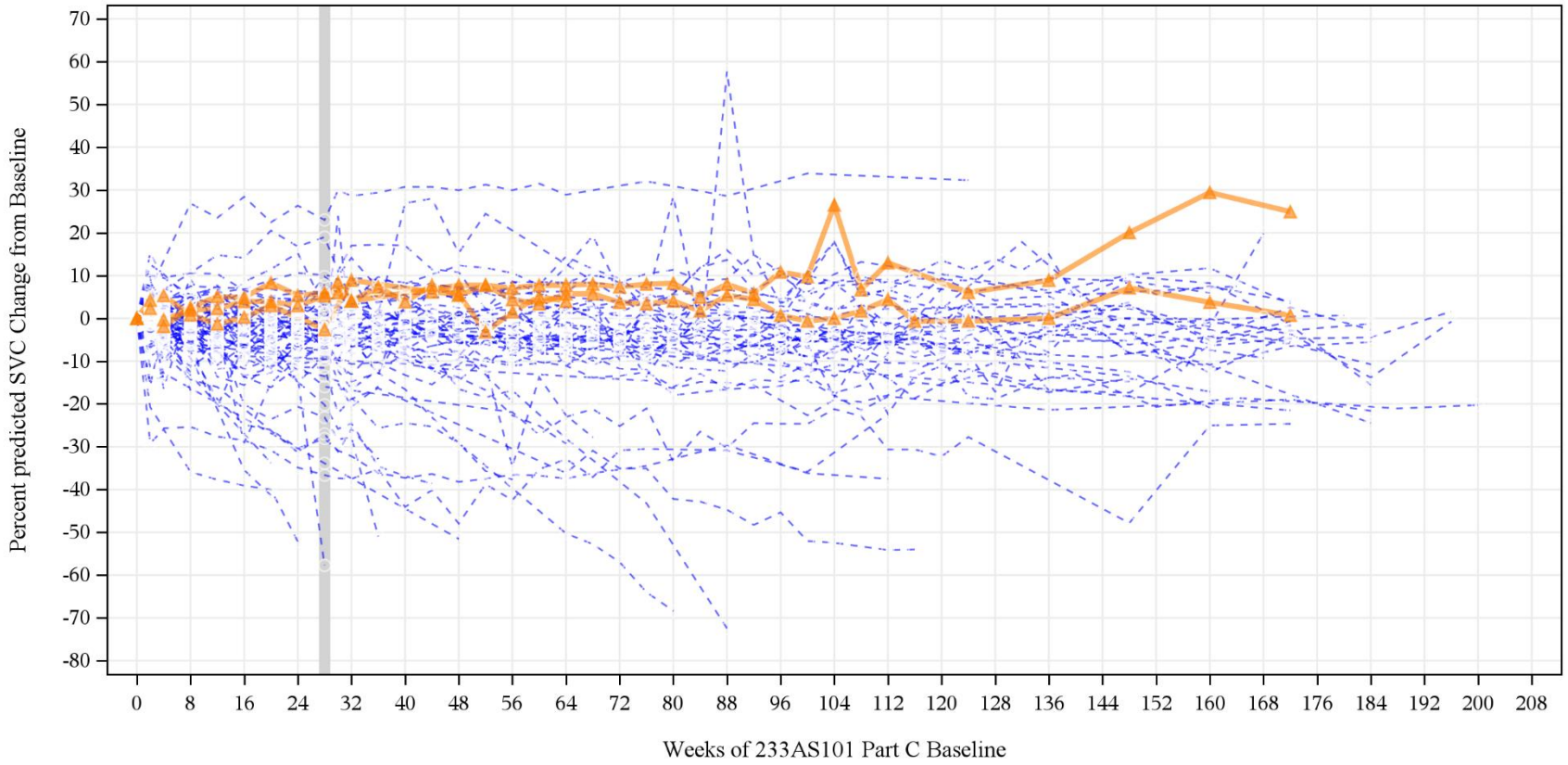
233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti plot of ALSFRS-R total score change from 233AS101 Part C baseline by visit - ITT population
Page: 3 of 3

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 of 233AS101 Part C value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Observed values at all visits are used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: If subjects had a gap between 233AS101 end of study and 233AS102 baseline, then the data are excluded from visits between 233AS101 and 233AS102 where they have no follow-up.
NOTE 5: Japanese subjects are colored orange and non-Japanese subjects are colored blue.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised

Source: biib067/japan/ia4/f-cf-alsf-spag-pcb-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 09JAN2024

Figure 45: 233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti Plot of Percent Predicted SVC Change from 233AS101 Part C Baseline by Visit - ITT Population

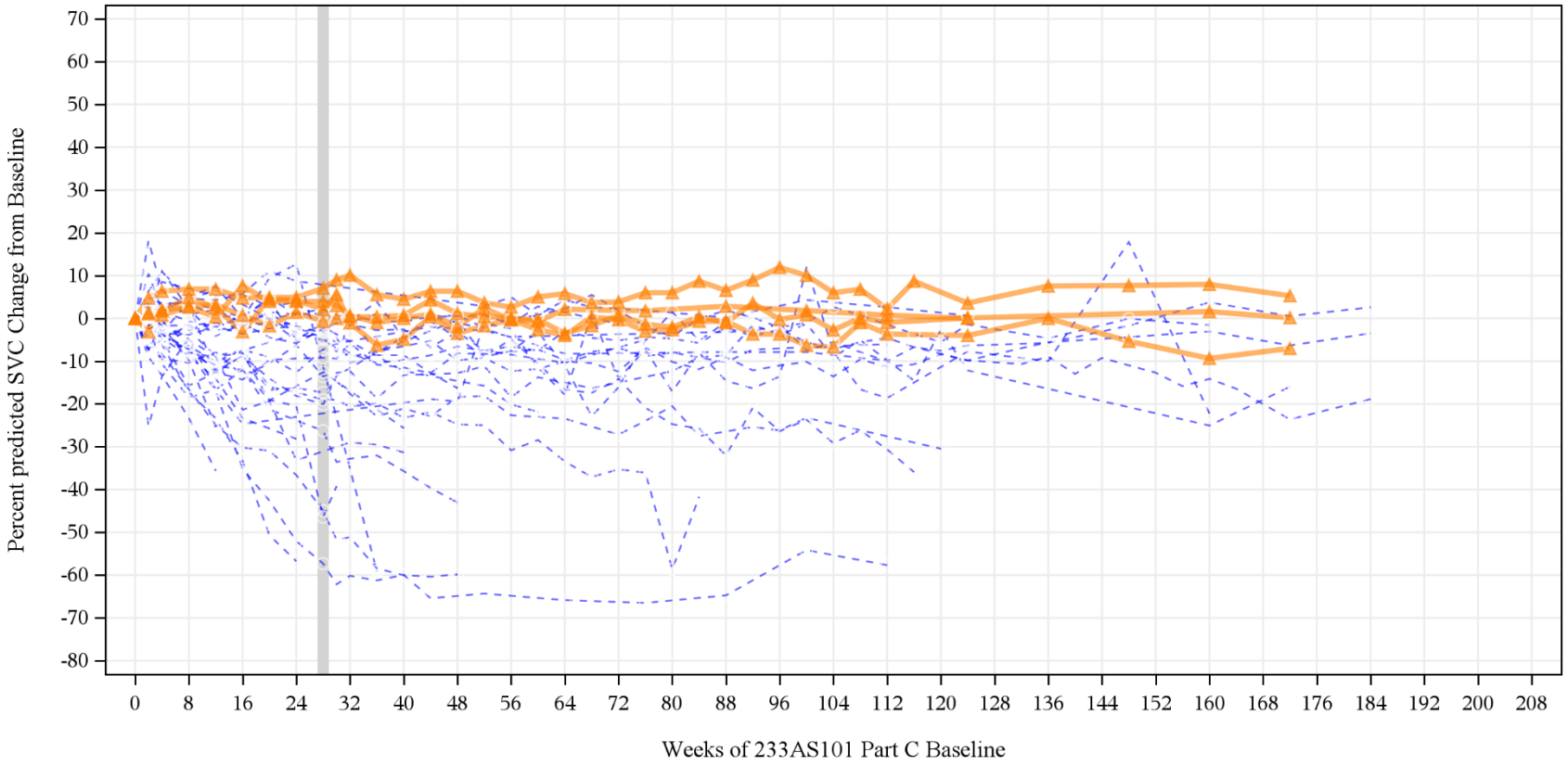
233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti plot of percent predicted SVC change from 233AS101 Part C baseline by visit - ITT population
Page: 1 of 3
Early-start tofersen 100 mg (N=72 including 3 Japanese participants)



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/japan/ia4/f-cf-svc-pcb-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 22JAN2024

233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti plot of percent predicted SVC change from 233AS101 Part C baseline by visit - ITT population
Page: 2 of 3
Placebo + delayed-start tofersen 100 mg (N=36 including 4 Japanese participants)



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/japan/ia4/f-cf-svc-pcb-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 22JAN2024

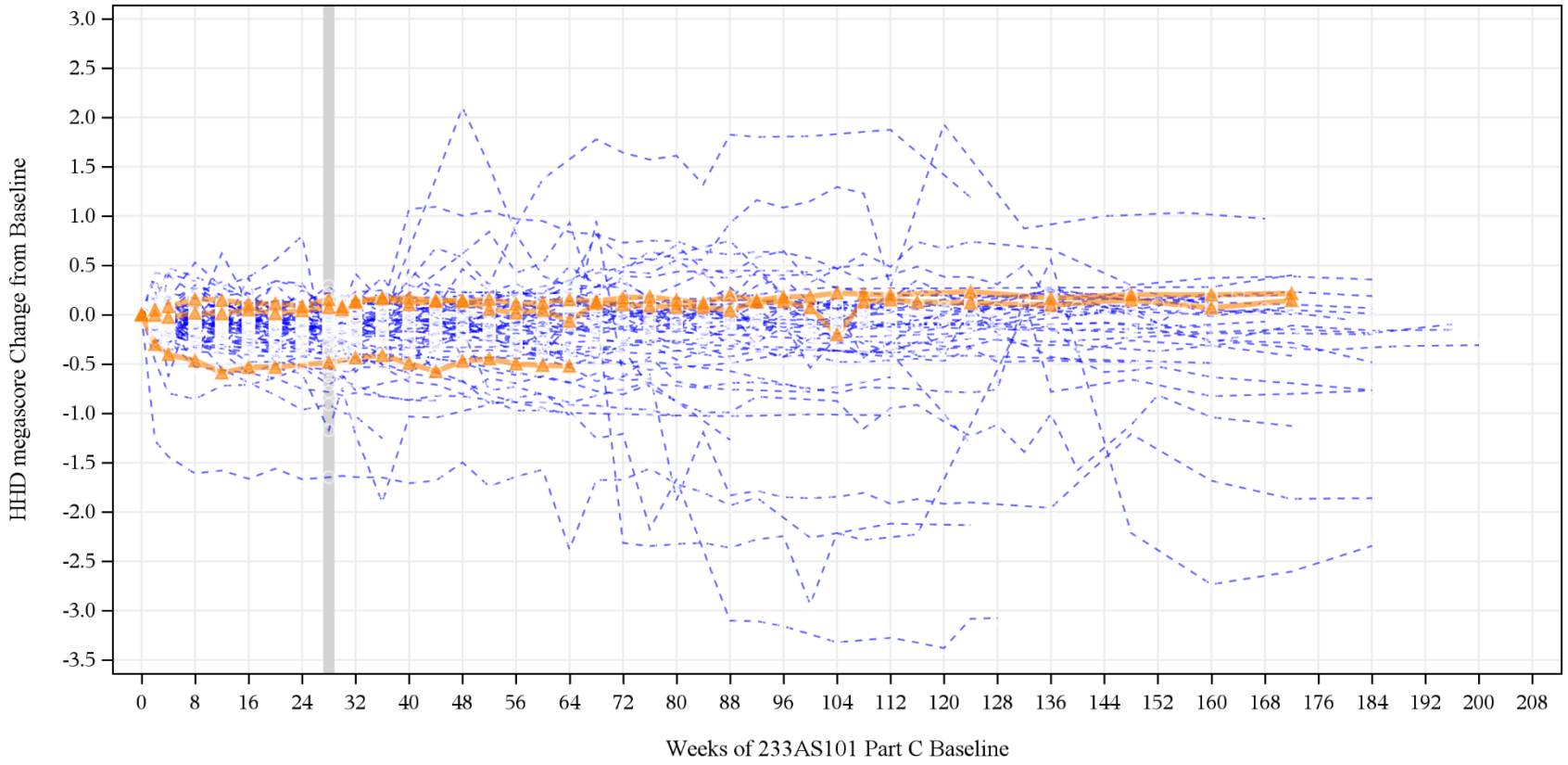
233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti plot of percent predicted SVC change from 233AS101 Part C baseline by visit - ITT population
Page: 3 of 3

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 of 233AS101 Part C value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Observed values at all visits are used. Readings with ATS Best criteria F (failed) are considered as missing.
NOTE 3: The maximum (best effort) acceptable reading is used for analysis. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: If subjects had a gap between 233AS101 end of study and 233AS102 baseline, then the data are excluded from visits between 233AS101 and 233AS102 where they have no follow-up.
NOTE 5: Japanese subjects are colored orange and non-Japanese subjects are colored blue.
Abbreviations: SVC = slow vital capacity; ATS = the American Thoracic Society.

Source: biib067/japan/ia4/f-cf-svc-pcb-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 22JAN2024

Figure 46: 233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti Plot of HHD Megascore Change from 233AS101 Part C Baseline by Visit - ITT Population

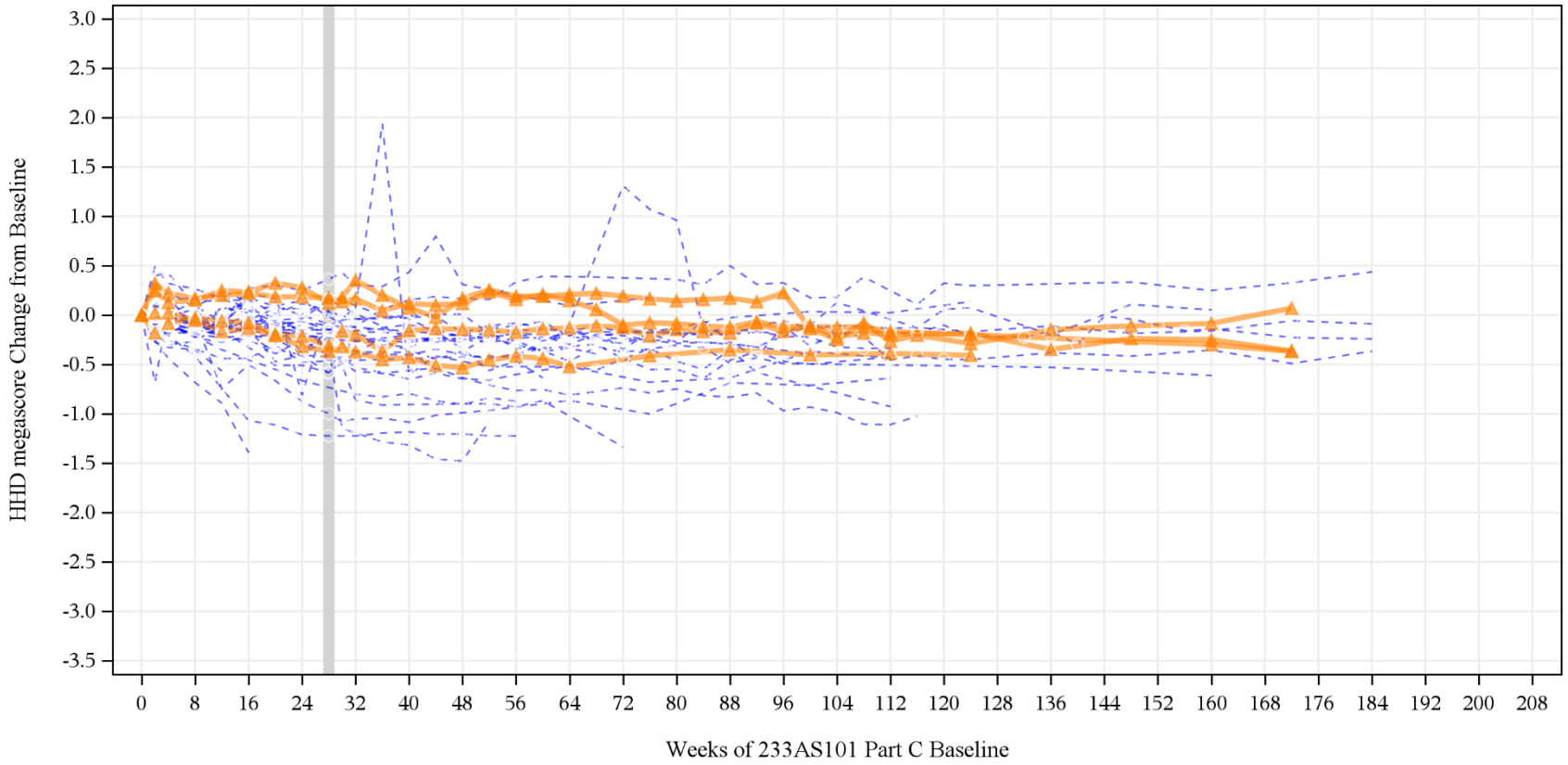
233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti plot of HHD megascore change from 233AS101 Part C baseline by visit - ITT population
Page: 1 of 3
Early-start tofersen 100 mg (N=72 including 3 Japanese participants)



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/japan/ia4/f-cf-hhdmg-pcb-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 09JAN2024

233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti plot of HHD megascore change from 233AS101 Part C baseline by visit - ITT population
Page: 2 of 3
Placebo + delayed-start tofersen 100 mg (N=36 including 4 Japanese participants)



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/japan/ia4/f-cf-hhdmg-pcb-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 09JAN2024

233AS101 Part C and 233AS102: Spaghetti plot of HHD megascore change from 233AS101 Part C baseline by visit - ITT population
Page: 3 of 3

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 of 233AS101 Part C value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Observed values at all visits are used.
NOTE 3: The overall megascore calculated as an average normalized Z scores across the 16 muscles. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: If subjects had a gap between 233AS101 end of study and 233AS102 baseline, then the data are excluded from visits between 233AS101 and 233AS102 where they have no follow-up.
NOTE 5: Japanese subjects are colored orange and non-Japanese subjects are colored blue.
Abbreviations: HHD = handheld dynamometry

Source: biib067/japan/ia4/f-cf-hhdmg-pcb-itt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 09JAN2024

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 臨床試験で使用したトフェルセンの用法・用量の設定の根拠

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（SAD）及びパート B（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［2.6.4 薬物動態試験の概要文、2.6.6 毒性試験の概要文］。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（233AS101 試験パート A 及び B の CSR）。

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（2.7.2 臨床薬理の概要、3.7 項及び付録 5）。

SOD1-ALS は大部分が LMN 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。

4.2 用法・用量（案）

本剤の用法・用量（案）は、「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」である。

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 濃度が低下し、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（2.7.4 臨床的安全性）。

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。

4.3 有効性に対する免疫原性の影響

血漿中のトフェルセンに対する免疫応答は、101 試験及び 102 試験でトフェルセンを投与され、ベースライン後の抗薬物抗体（ADA）の血漿試料が得られた 166 例を対象に評価した。

トフェルセンの初回投与直前の ADA が陰性の被験者は、初回投与後に 1 回以上 ADA 陽性となった場合に、治験薬投与下に発現した ADA 陽性と判断した。トフェルセンの初回投与直前に ADA の結果が陽性の被験者は、初回投与後に 1 回以上 ADA 陽性となり、かつ抗体価が 2 倍以上増加した場合に、治験薬投与下に発現した ADA 陽性と判断した。

ADA の持続性反応とは、112 日間以上の間隔で陽性となった測定時点が 2 つ以上ある、又はベースライン後の測定時点で 1 回以上 ADA 陽性となり、112 日間未満の間隔で 1 回目の陽性の後の測定時点で評価可能なデータがある場合と定義した。一過性反応とは、1 つ以上の陽性の結果があるが持続性と確認されない場合（ベースライン後の測定時点で 1 回陽性となり、その後の 112 日間以上の間隔ですべて陰性の場合又はベースライン後に 112 日間未満の間隔で 2 回以上陽性で、1 回目の陽性から 112 日間以上の間隔を空けたその後の試料が陰性の場合）と定義した。

全体で（102 試験であらゆる用量のトフェルセンを投与した被験者の 2022 年 1 月 16 日の中間データカットを含む）、5 例（3.0%）がトフェルセンの初回投与前に ADA 陽性であった。トフェルセンを投与された 90 例（54.2%）に治験薬投与下に ADA の発現が認められ、このうち 11 例（6.6%）が一過性、79 例（47.6%）が持続性であった（ISE の Appendix 3.6, Immunogenicity、Output 3）。日本人集団では、トフェルセンの初回投与前に 7 例すべてが ADA 陰性であった。トフェルセンの投与を受けた日本人被験者全 7 例に治験薬投与中に ADA が発現し、うち 1 例は一過性、6 例は持続性であった（Japan Analysis IA2、Output 106）。

ADA でよく認められる影響とは反対に、トフェルセンの場合は、抗体の存在によって血漿中クリアランスは 32%減少した。可能性のある理由として、データセットのサイズが小さいこと、試料の採取回数が少ないこと、データの雑音対信号比が高いことがある。トフェルセンの CSF 中母集団 PK モデルは、CSF 中 PK に対する共変量の検討を目的に構築したものではなく、以後の PK/PD モデルの構築に利用できるよう CSF 中 PK を現実的に適合させることを目的とした。CSF 採取はトフェルセン投与前に行い、トラフ濃度のみを測定した。その他の時点において CSF 中濃度の連

続測定は行わなかったため、推論には誤差及び無作為化の影響を受けると考えられる。特にトラフ濃度の測定値はこれらの影響を受けやすい。さらに、ADA などの大きな分子の場合、血液脳関門を通過して CSF コンパートメントへの移行は限定的であるため、ADA の発現が CSF 中 PK に著明な影響を及ぼすことはないと予想される。SOD1 タンパク質及び NfL を対象とした PK/PD モデルで ADA の影響を評価したが、いずれのモデルでも ADA は有意な共変量として特定されなかった（2.7.2 臨床薬理の概要、6 項、付録 2）。

上述のとおり、SOD1 タンパク質及び NfL のいずれの PK/PD モデルでも ADA は有意な共変量ではなかったため、臨床効果に対する ADA の真の影響は予測されなかった。同様に試験全体で、トフェルセンを投与された ADA 陽性の被験者と ADA 陰性の被験者との間で、CSF 中総 SOD1 タンパク質及び血漿中 NfL 濃度の低下に明らかな差は認められなかった（Appendix 3.3.1, Output 37 及び Appendix 3.3.2, Output 28）。

4.4 投与の中断及び変更

CSF 中のトフェルセンの半減期（約 1 ヵ月）は、最初の負荷投与期間後に 28 日ごとの投与を裏付けている。

投与を中止又は投与を中断し追跡を継続した被験者が少なかったため、投与の中断及び変更について試験から利用可能な情報は限定的である。101 試験パート B は、12 週間の投与期間及びそれに続く 12 週間の追跡調査期間でデザインされた。トフェルセン 100 mg 群では、Week 12 で CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度及び血漿中総 NfL 濃度低下し、追跡調査期間に増加したがベースライン時の濃度と比較すると減少を維持した。

したがって、投与が行われなかった場合は、可能な限り速やかに投与する。最終の負荷投与は、負荷投与を完了する必要がある場合に、前回の投与から 14 日間の間隔を空けて投与する。その後の維持投与は前回の投与から 28 日間隔で行う。

5 効果の持続、耐薬性

101 試験及び 102 試験のデータは、トフェルセンの経時的な生物学的及び臨床的な効果を示し、効果の減弱を示すエビデンスは認められない。

本申請のデータカット時点（2022 年 1 月 16 日）では、SOD1-ALS 被験者におけるトフェルセン 100 mg の曝露量は 265.91 患者・年であった（曝露量の中央値：1.9 年；範囲：0.1～3.6 年）。

101 試験パート C の被験者では、トフェルセンの早期開始群で CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度及び血漿中総 NfL 濃度が 52 週間にわたって持続的に低下した（Figure 47 及び Figure 48）。プラセボ／投与開始遅延群で Week 28 にトフェルセンの投与を開始する機会があったにもかかわらず、臨床評価項目においてトフェルセンの投与の早期開始を支持する差は Week 52 まで維持された（3.1.2 項）。

102 試験に組み入れられたパート A 及び B の被験者では、安定した臨床機能、呼吸機能、及び筋力が 2 年間にわたり維持された（Table 33）。

データカット日（2023 年 2 月 28 日）時点で、SOD1-ALS を有する被験者へのトフェルセン 100 mg への曝露は 368.83 人年であった（曝露の中央値：148.4 週；範囲：4～245 週）［ISS Addendum Appendix 2.1, Output 1 及び ISS Addendum Appendix 2.3, Output 18］。

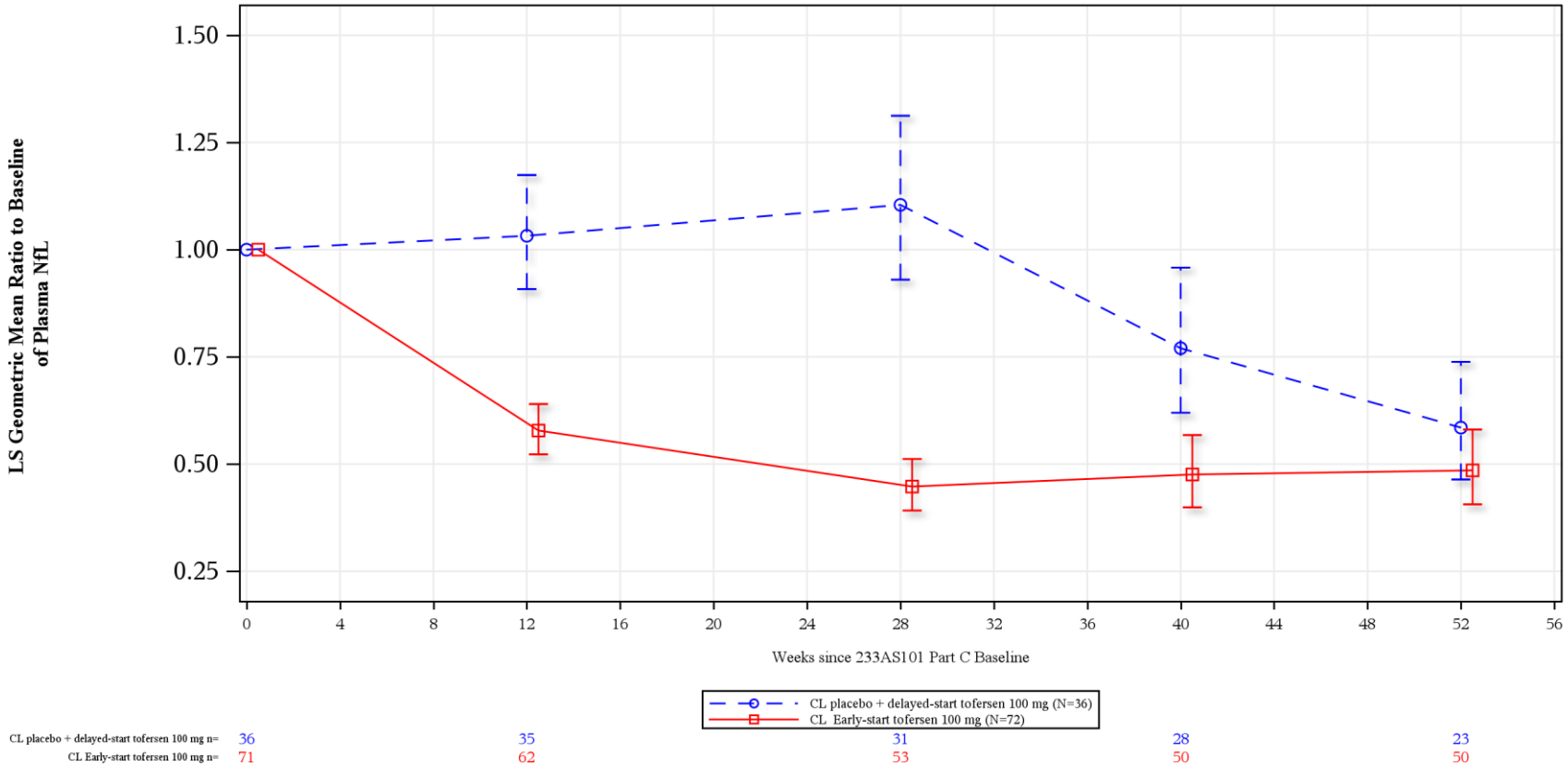
102 試験に移行した 101 試験パート C の被験者では、生存期間の延長並びに臨床機能、呼吸機能、筋力、及び QoL の安定化又は改善が 2 年間超維持された。

102 試験に移行したパート A 及び B の被験者では、生存期間の延長、臨床機能、呼吸機能、及び筋力の安定化が 3.2 年超維持された。

Figure 47: Adjusted Geometric Mean Ratio to Baseline (95% CI) for Plasma NfL (ITT)

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of plasma NfL LS geometric mean ratio to baseline values (95% CI) by time point from ANCOVA analysis using MI - ITT population

Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.
Source: biib067/ise/ise-bla2/f-pkpd-pnfl-anc-clitt.sas Data cut: 16JAN2022 Run Date: 07APR2022

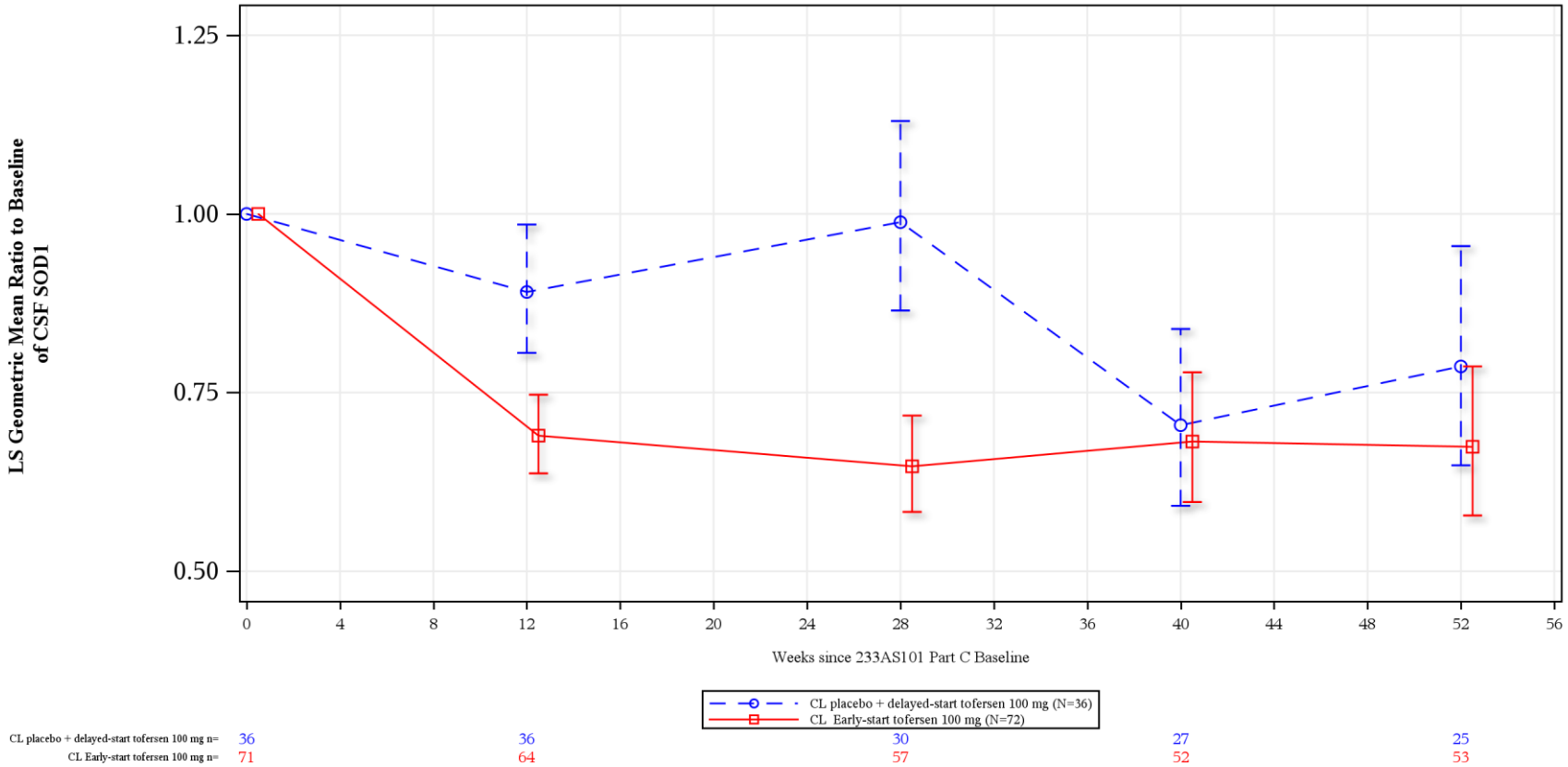
233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of plasma NfL LS geometric mean ratio to baseline values (95% CI) by time point from ANCOVA analysis using MI - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the nonmissing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Lower limit of quantitation (LLOQ) is 4.9 pg/mL. Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of LLOQ in calculations.
NOTE 3: Multiple imputation including treatment group, use of riluzole or edaravone, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. An extreme value of 477 pg/mL is set to missing and is imputed with multiple imputation in the ANCOVA analysis.
NOTE 4: The analysis is based on ANCOVA model with natural log transformed data. The model includes covariates for the corresponding baseline value i.e. log value, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/ise/ise-bla2/f-pkpd-pnfl-anc-clitt.sas Data cut: 16JAN2022 Run Date: 07APR2022

Figure 48: Adjusted Geometric Mean Ratio to Baseline (95% CI) for Total CSF SOD1 (ITT)

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of total CSF SOD1 protein LS geometric mean ratio to baseline values (95% CI) by time point from ANCOVA analysis using MI - ITT population

Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.
Source: biib067/ise/ise-bla2/f-pkpd-sod-anc-clitt.sas Data cut: 16JAN2022 Run Date: 07APR2022

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of total CSF SOD1 protein LS geometric mean ratio to baseline values (95% CI) by time point from ANCOVA analysis using MI - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the nonmissing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Lower limit of quantitation (LLOQ) is 15.6 ng/mL.
NOTE 3: Multiple imputation including treatment group, use of riluzole or edaravone, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data.
NOTE 4: The analysis is based on ANCOVA model with natural log transformed data. The model includes covariates for the corresponding baseline value i.e. log value, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; SOD1 = superoxide dismutase 1; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/ise/ise-bla2/f-pkpd-sod-anc-clitt.sas Data cut: 16JAN2022 Run Date: 07APR2022

6 有効性の結論

SOD1-ALS では、有毒な SOD1 タンパク質の蓄積が運動ニューロンの喪失を促進し、それが筋肉量、筋力、機能の進行性の喪失をもたらし、最終的に死に至る。

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）の間接的な証拠である。この原因タンパク質の減少により軸索損傷及び神経変性が緩徐化したことが、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最大の生物学的活性がみられるまでに時間のかかること（約 12～16 週間）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時の疾患進行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、適切な調整されない場合にバイアスに生じる可能性があった。

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 NfL 濃度が高い）の被験者であった。これらの効果は、体重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 試験の無作為化プラセボ対照期間のデータは、トフェルセンの長期のベネフィット／リスクについて情報を得るため、非盲検継続試験である 102 試験のデータと統合した。当初、これらの有効性の統合解析は、2021 年 7 月 16 日及び 2022 年 1 月 16 日の 2 回のデータカット時点に基づいて実施された。

101 試験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、2022 年 1 月 16 日時点でのデータカットでは、Week 52 の時点で臨床機能（ALSFRS-R）、呼吸の強さ（SVC）、筋力（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、形式的に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。

2022 年 1 月 16 日時点でのデータカットでの長期での観察では、両群のイベント数は少なかったものの、早期開始群の無イベント生存期間及び生存期間に明らかな延長が認められた。

いずれの評価項目においてもトフェルセン／早期開始群は投与開始遅延群に比べて臨床機能及び呼吸機能が一貫して高く維持されており、筋力の維持又は回復、QoL の維持、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った。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。

日本人の被験者数は非常に限られており、その評価には限界があるものの、2022 年 1 月 16 日時点でのデータカットでは、日本人集団における主要評価項目（ALSFRS-R）及び主な副次評価項目（SVC 及び HHD メガスコア）のベースラインからの推移は、おおむね全体集団の変動の範囲内であった。

いずれの評価項目でも認められた効果の一貫性、及び生物学的効果と臨床効果の時間的関係（例：臨床的ベネフィットに先行して CSF 中 SOD1 タンパク質濃度減少とそれに続くニューロフィラメント減少）は、SOD1-ALS 患者の疾患進行に対するトフェルセンの臨床的に重要な影響を示す強力なエビデンスである。

欧州医薬品庁への承認申請時の審査中に CHMP から、102 試験のデータの追加のデータカット（最新のデータカット：2023 年 2 月 28 日）の要請があった。したがって、トフェルセンの有効性のさらなる情報を提供するため、102 試験の最新のデータカット（2023 年 2 月 28 日）に基づき、設定した有効性の評価項目について 101 試験及び 102 試験の統合解析を行った。実施中の 102 試験の最新の中間データカット（2023 年 2 月 28 日）時点では、12 ヵ月を超える追跡データが得られており、トフェルセンが SOD1-ALS 患者の疾患進行に対して臨床的に意味のある影響を示すエビデンスが得られている。

プラセボ／投与開始遅延群では Week 28 に実薬（トフェルセン）投与に切り替える機会があったため、Week 76 及び Week 104 までの追跡期間の延長により、投与群間の差がある程度小さくなった。しかし、両群間の差は依然として臨床的な意味があった。部分集団、統計手法、及び組み込んだ共変量にかかわらず、トフェルセンの早期開始を支持する差が認められた。SOD1-ALS は不均一な疾患であるが、本疾患は疾患進行に伴う機能及び筋力の低下と一様に関連している。一方、トフェルセンを投与した被験者で筋力及び機能の改善が認められた。これらのデータは、第 I 相試験である 101 試験パート A 及び B から 102 試験に移行した被験者における数年間で明らかな機能及び筋力の安定化によっても裏付けられている。

データカット時点（2023 年 2 月 28 日）で、101 試験パート C に登録されたすべての被験者ではベースラインからの追跡期間の中央値は 3.4 年（範囲：2.2～3.9 年）であり、文献で報告された SOD1-ALS の生存期間の中央値の 2.3 年を超えていた［Opie-Martin 2022］。追跡期間が延長されたにもかかわらず、多くの被験者が生存し継続しているため、死亡相当イベントの数が少なく、ITT 集団では死亡相当イベントまでの期間の中央値を推定することはできなかった。しかし、イベントの相対数により解析に適しているデータセットであるベースライン時の血漿中 NfL 濃度に基づく FPS では、早期開始群における死亡又は永続的換気までの期間の中央値は、6 ヵ月後に 102 試験でトフェルセンの投与を開始する機会があったプラセボ／投与開始遅延群と比較して約 1.6 年延長した。重要な点として、死亡相当イベントのリスクが早期開始群では、プラセボ／投与開始遅延群と比較して 50%超低下した。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仮定した場合の予想される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 75%超低下した。これらのデータは、トフェルセンが生存に対して臨床的に意味のあるベネフィットを有することを裏付けている。

トフェルセンの投与開始から 3 年間の追跡で生存期間が延長し、筋力、機能、及び QoL の改善

又は安定が認められたことは、SOD1-ALS の自然歴とは一致しなかった。

2023 年 2 月 28 日時点でのデータカットにおいても、日本人集団における ALSFRS-R、SVC、及び HHD メガスコアのベースラインからの推移は、おおむね全体集団の変動の範囲内であった。

全体として、これらの新たなデータカットでの所見は、トフェルセンが有効性及び SOD1-ALS 患者の疾患進行に臨床的に意味のある影響を示している。

7 付録

7.1 Exit Interview Qualitative Report（5.3.5.1.1.2）

Exit Interview Project Report, 22 April 2022

7.2 Exit Interview Transcripts（5.3.5.1.1.2）

以下は 101 試験パート C の exit interview transcripts へのリンクである。

Interviews C108507_20200416_BK_Qualitative Interview Project

Interviews C108515_20210708_BK_Qualitative Interview Project

Interviews C112504_20200415_BK_Qualitative Interview Project

Interviews C122502_20210721_SP_Qualitative Interview Project

Interviews C134501_20210319_SP_Qualitative Interview Project

Interviews P102502_20200420_AMR_Qualitative Interview Project

Interviews P106512_20210309_SP_Qualitative Interview Project

Interviews P108507_20200413_BK_Qualitative Interview Project

Interviews P108512_20210323_SP_Qualitative Interview Project

Interviews P108515_20210701_SP_Qualitative Interview Project

Interviews P110503_20210628_SP_Qualitative Interview Project

Interviews P112504_20200409_BK_Qualitative Interview Project

Interviews P122502_20210721_SP_Qualitative Interview Project

Interviews P134501_20210315_SP_Qualitative Interview Project

Interviews P204501_20210504_SP_Qualitative Interview Project

7.3 Exit Interview Qualitative Analysis Plan（5.3.5.1.1.2）

Qualitative Analysis Plan 1.0, 02 August 2021

7.4 Exit Interview Procedures （5.3.5.1.1.2）

Qualitative Interview Project Procedures, 13 Nov 2020

7.5 Qualitative Analysis Codebook（5.3.5.1.1.2）

Qualitative Analysis Codebook, 03 September 2021

7.6 Exit Interview Outreach Letters（5.3.5.1.1.2）

233AS101 VALOR Qualitative Interview Project PALS Outreach Letter, 18 March 2020

233AS101 VALOR Qualitative Interview Project Caregiver Outreach Letter, 18 March 2020

7.7 Exit Interview Guides（5.3.5.1.1.2）

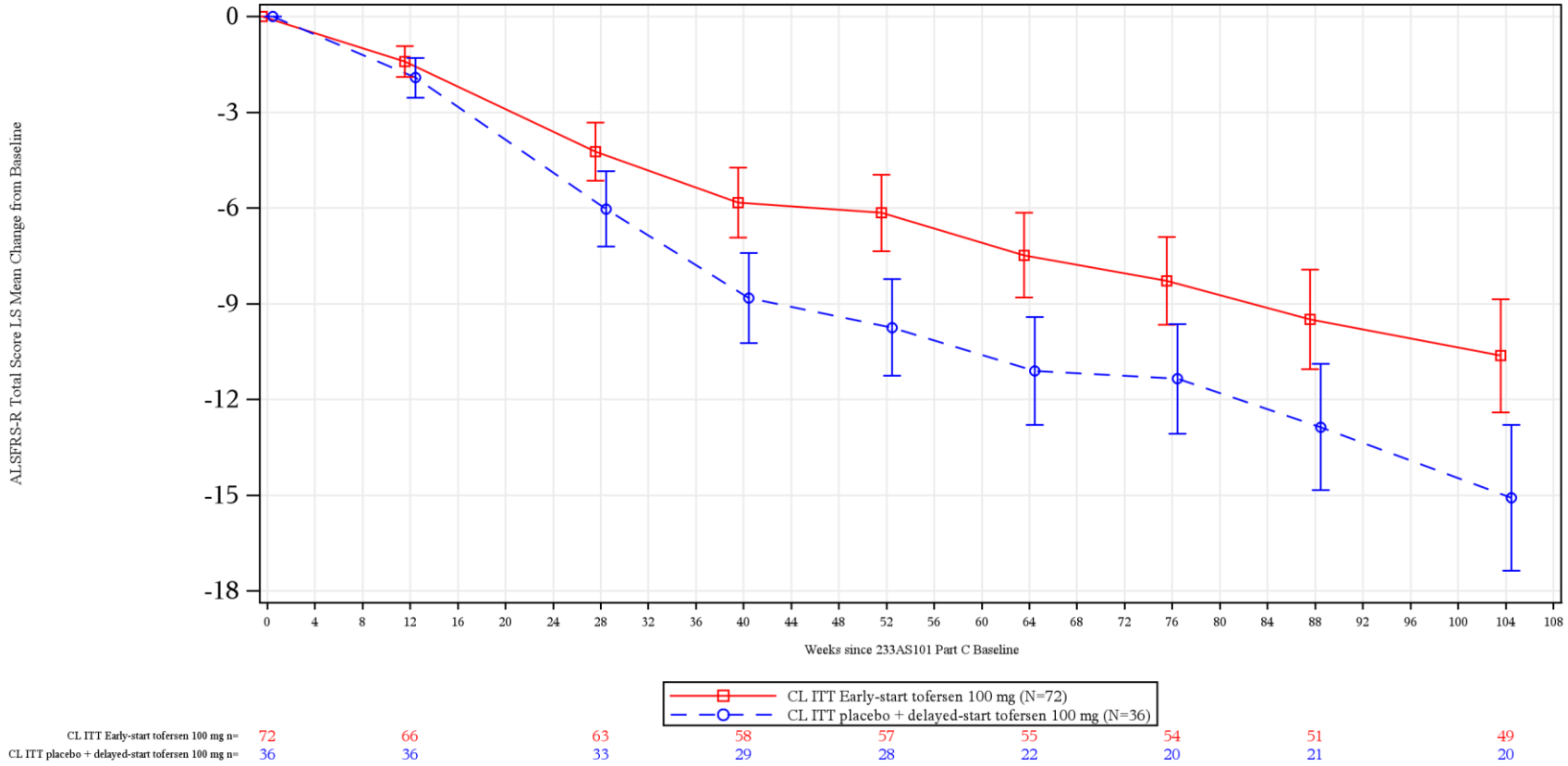
233AS101 VALOR Qualitative Interview Project PALS Interview Guide, 19 March 2020

233AS101 VALOR Qualitative Interview Project Caregiver Interview Guide, 19 March 2020

7.8 図

Figure 49: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Missing-at-Random (MAR) Method - Line Plot of ALSFRS-R total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using FiveMacros - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with missing-at-random (MAR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-mar-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

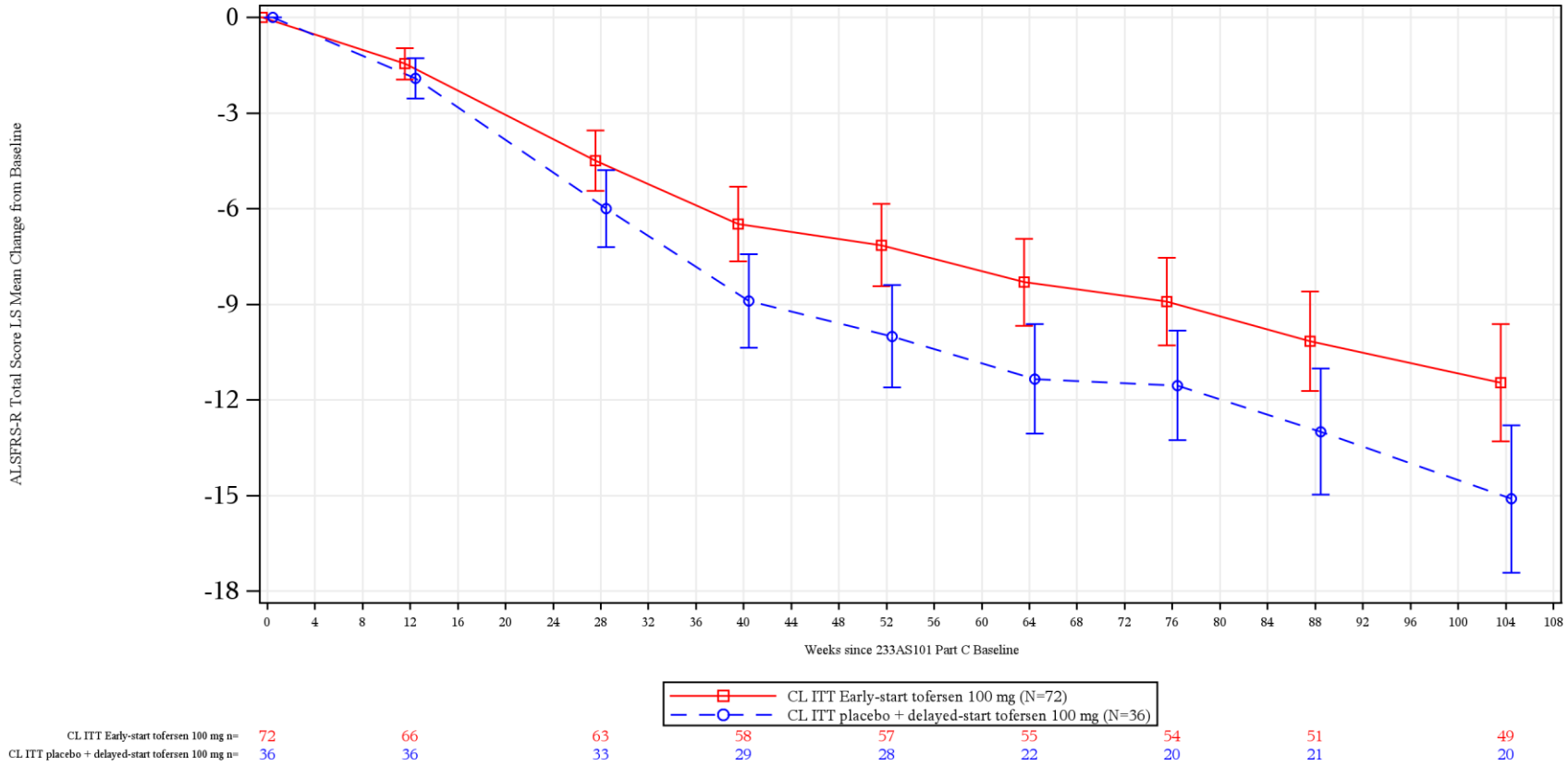
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with missing-at-random (MAR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population
Page: 2 of 2

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For missing-at-random (MAR), missing values are imputed under missing at random. The SAS macro, "the five macros" (Carpenter et al. 2013) developed and maintained by James Roger (Livedata and LSHTM), Carly Barnett (GSK), Tom Drury (GSK), is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-mar-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 50: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Jump-to-Reference (J2R) Method - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using FiveMacros - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with jump-to-reference (J2R) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-j2r-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

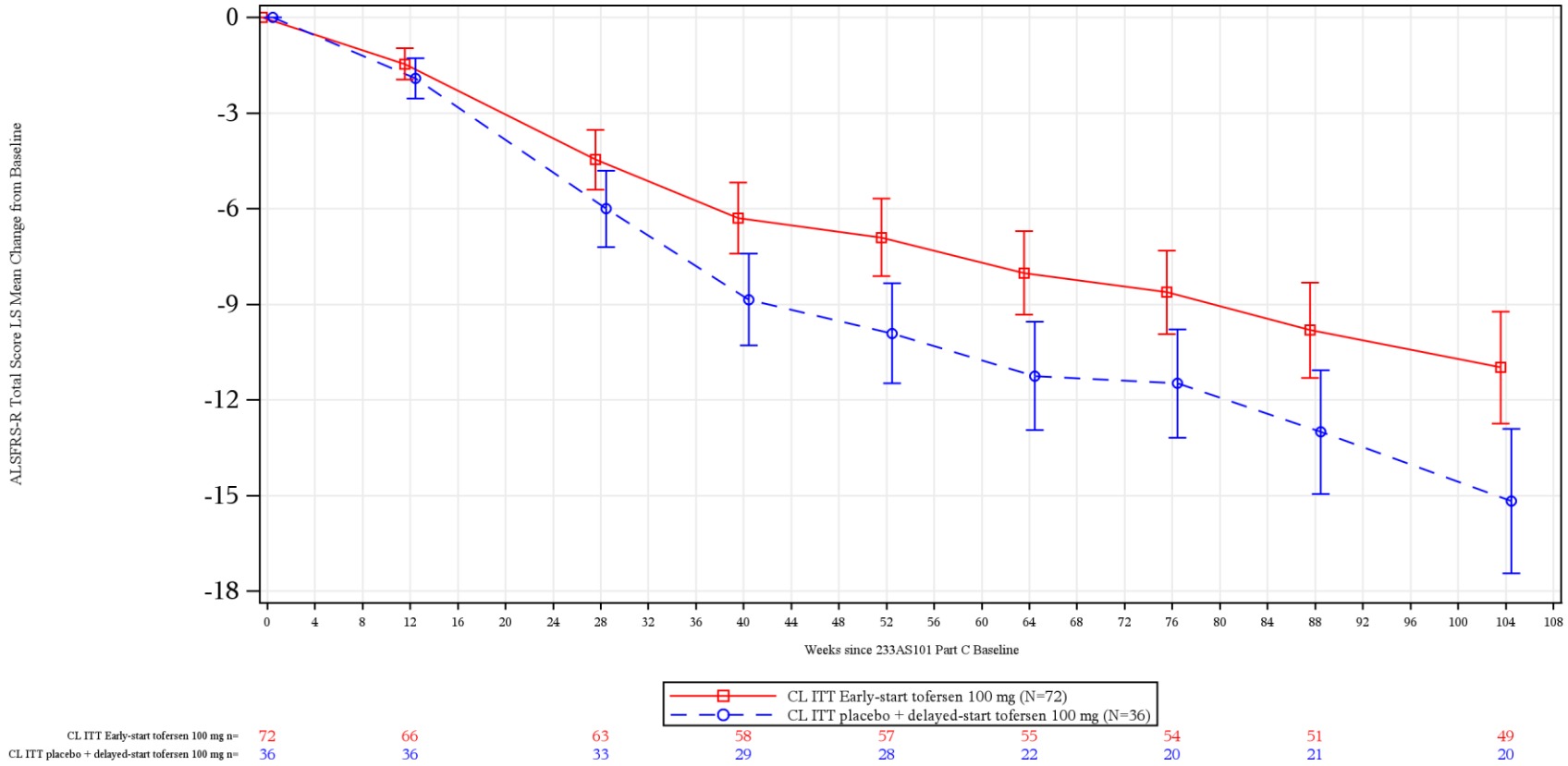
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with jump-to-reference (J2R) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For jump-to-reference (J2R), missing values in the early start tofersen group following an intercurrent event are imputed using the distribution of the delayed start tofersen group (i.e. the reference). The SAS macro, "the five macros" (Carpenter et al. 2013) developed and maintained by James Roger (Livedata and LSHTM), Carly Barnett (GSK), Tom Drury (GSK), is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-j2r-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 51: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Copy-Reference (CR) Method - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using FiveMacros - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-reference (CR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-cr-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

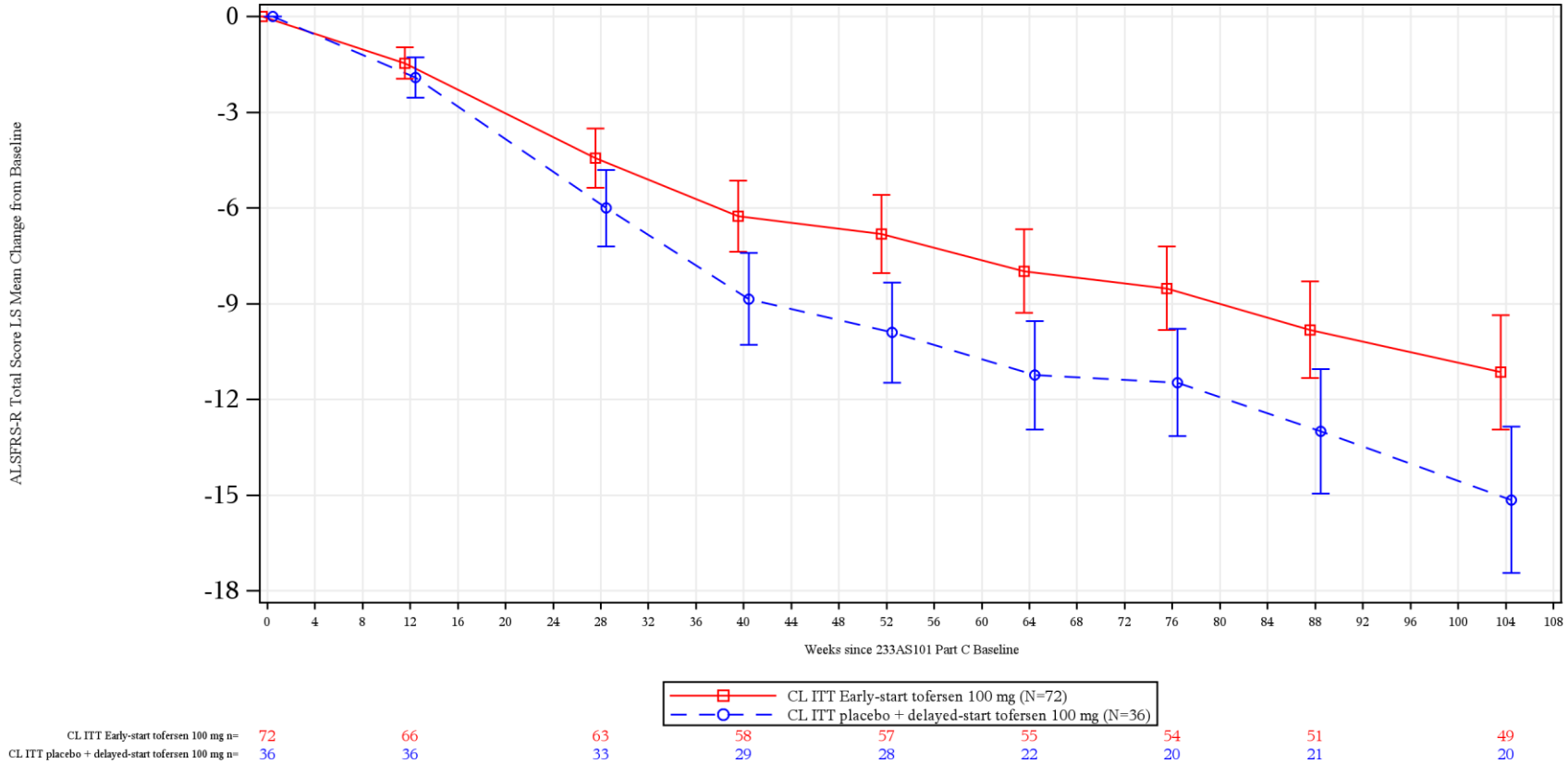
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-reference (CR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For copy-reference (CR), subject with missing values following intercurrent events has entire series imputed based on reference group. The SAS macro, "the five macros" (Carpenter et al. 2013) developed and maintained by James Roger (Livedata and LSHTM), Carly Barnett (GSK), Tom Drury (GSK), is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-cr-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 52: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Copy-Increment-from-Reference (CIR) Method - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using FiveMacros - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-increment-from-reference (CIR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-cir-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-increment-from-reference (CIR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population

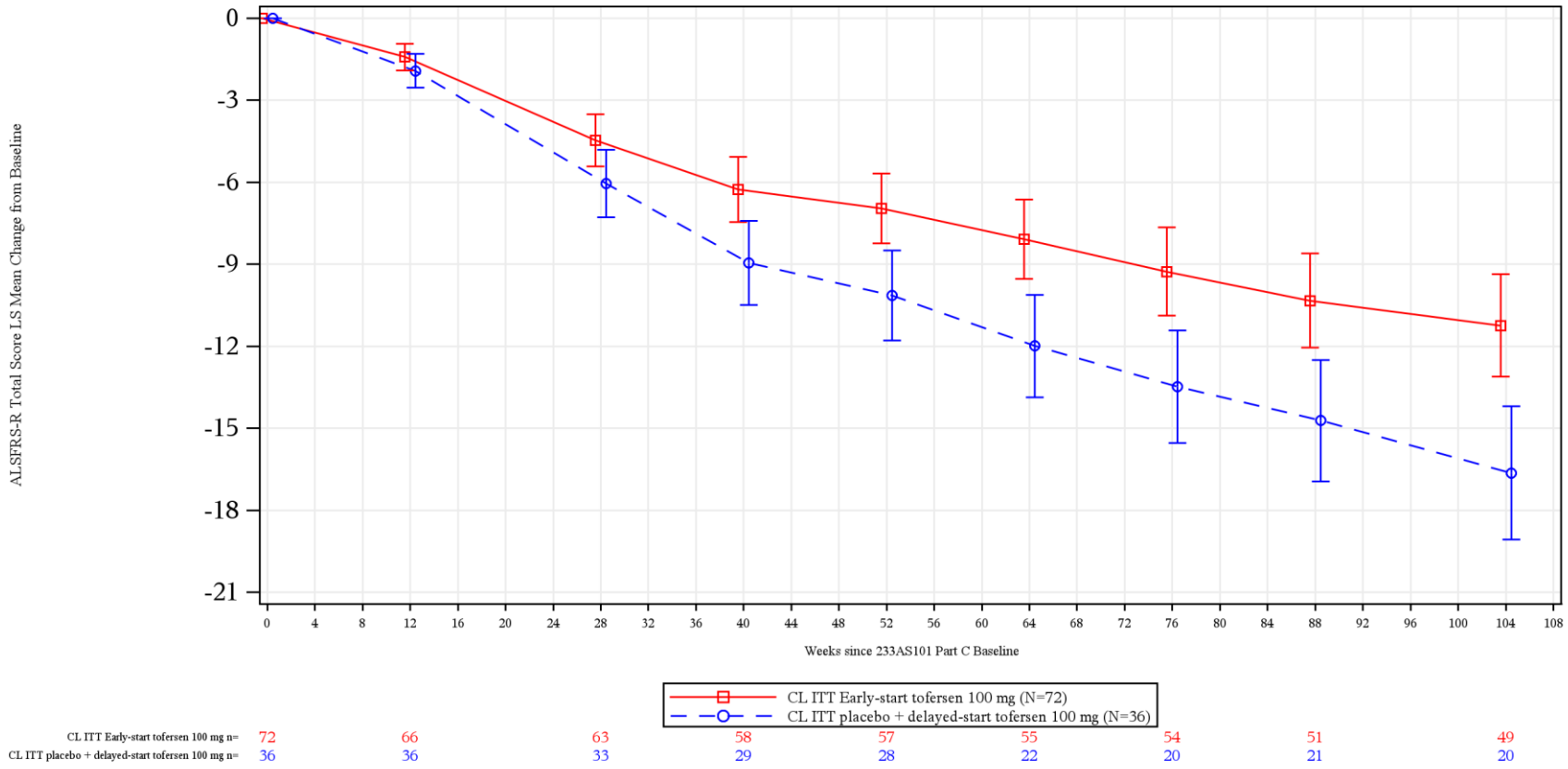
NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For copy-increment-from-reference (CIR), missing values in the early start tofersen group following an intercurrent event are imputed following a parallel track to the reference group. The SAS macro, "the five macros" (Carpenter et al. 2013) developed and maintained by James Roger (Livedata and LSHTM), Carly Barnett (GSK), Tom Drury (GSK), is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-cir-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 53: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Missing-at-Random (MAR) Method and Imputation Zero after Death - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using FiveMacros - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with missing-at-random (MAR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population

Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-mar-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

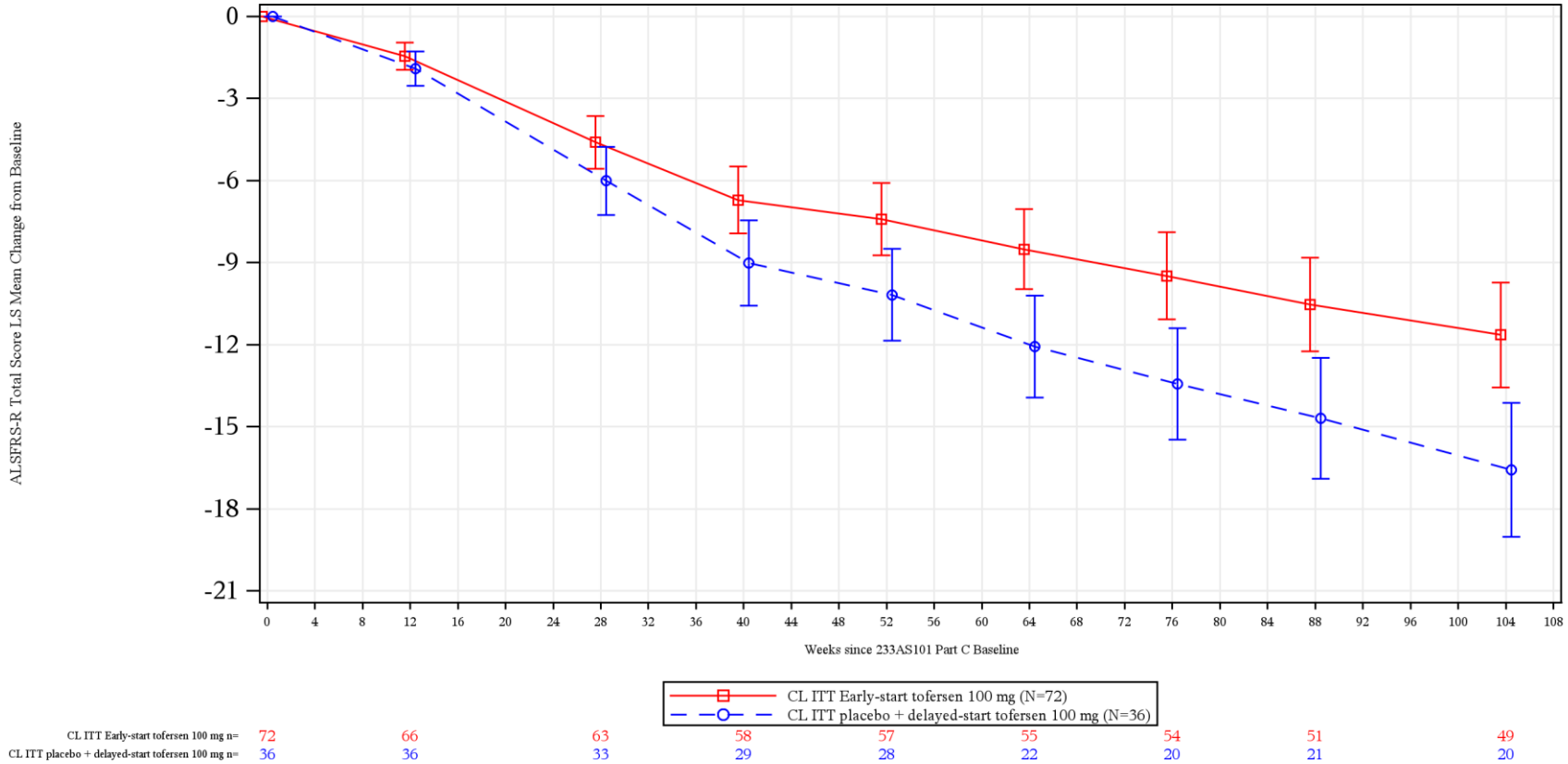
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with missing-at-random (MAR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For missing-at-random (MAR), missing values are imputed under missing at random, except deaths in which case missing values are imputed as zero for both treatment groups. The SAS macro, "the five macros" (Carpenter et al. 2013) developed and maintained by James Roger (Livedata and LSHTM), Carly Barnett (GSK), Tom Drury (GSK), is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-mar-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 54: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Jump-to-Reference (J2R) Method and Imputation Zero after Death - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using FiveMacros - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with jump-to-reference (J2R) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-j2r-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

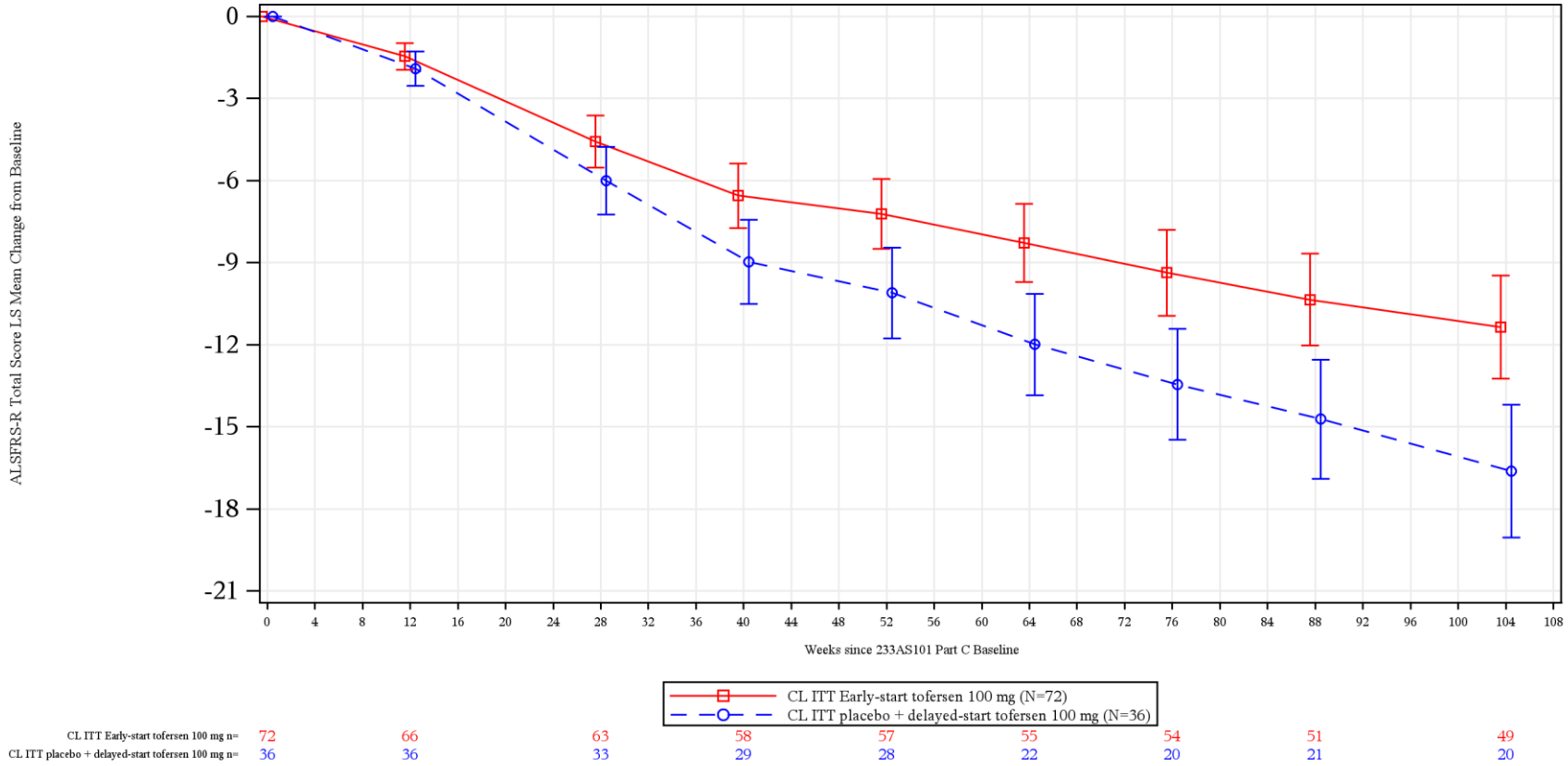
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with jump-to-reference (J2R) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For jump-to-reference (J2R), missing values in the early start tofersen group following an intercurrent event are imputed using the distribution of the delayed start tofersen group (i.e. the reference), except deaths in which case missing values are imputed as zero for both treatment groups. The SAS macro, "the five macros" (Carpenter et al. 2013) developed and maintained by James Roger (Livedata and LSHTM), Carly Barnett (GSK), Tom Drury (GSK), is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-j2r-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 55: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event Copy-Reference (CR) Method and Imputation Zero after Death - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using FiveMacros - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event copy-reference (CR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-cr-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

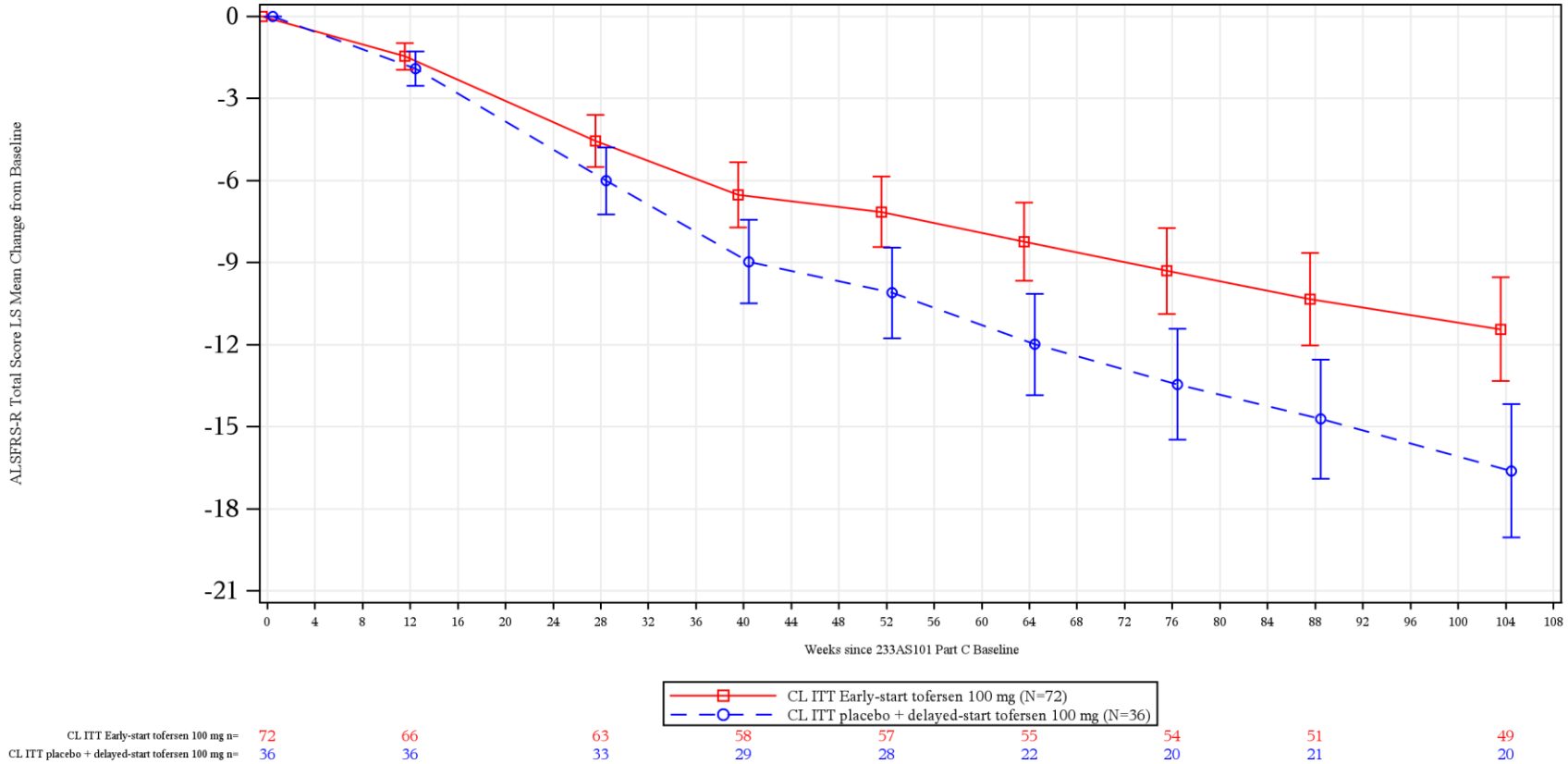
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event copy-reference (CR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For copy-reference (CR), subject with missing values following intercurrent events has entire series imputed based on reference group, except deaths in which case missing values are imputed as zero for both treatment groups. The SAS macro, "the five macros" (Carpenter et al. 2013) developed and maintained by James Roger (Livedata and LSHTM), Carly Barnett (GSK), Tom Drury (GSK), is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-cr-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 56: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Copy-Increment-From-Reference (CIR) Method and Imputation Zero after Death - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using FiveMacros - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-increment-from-reference (CIR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-cir-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

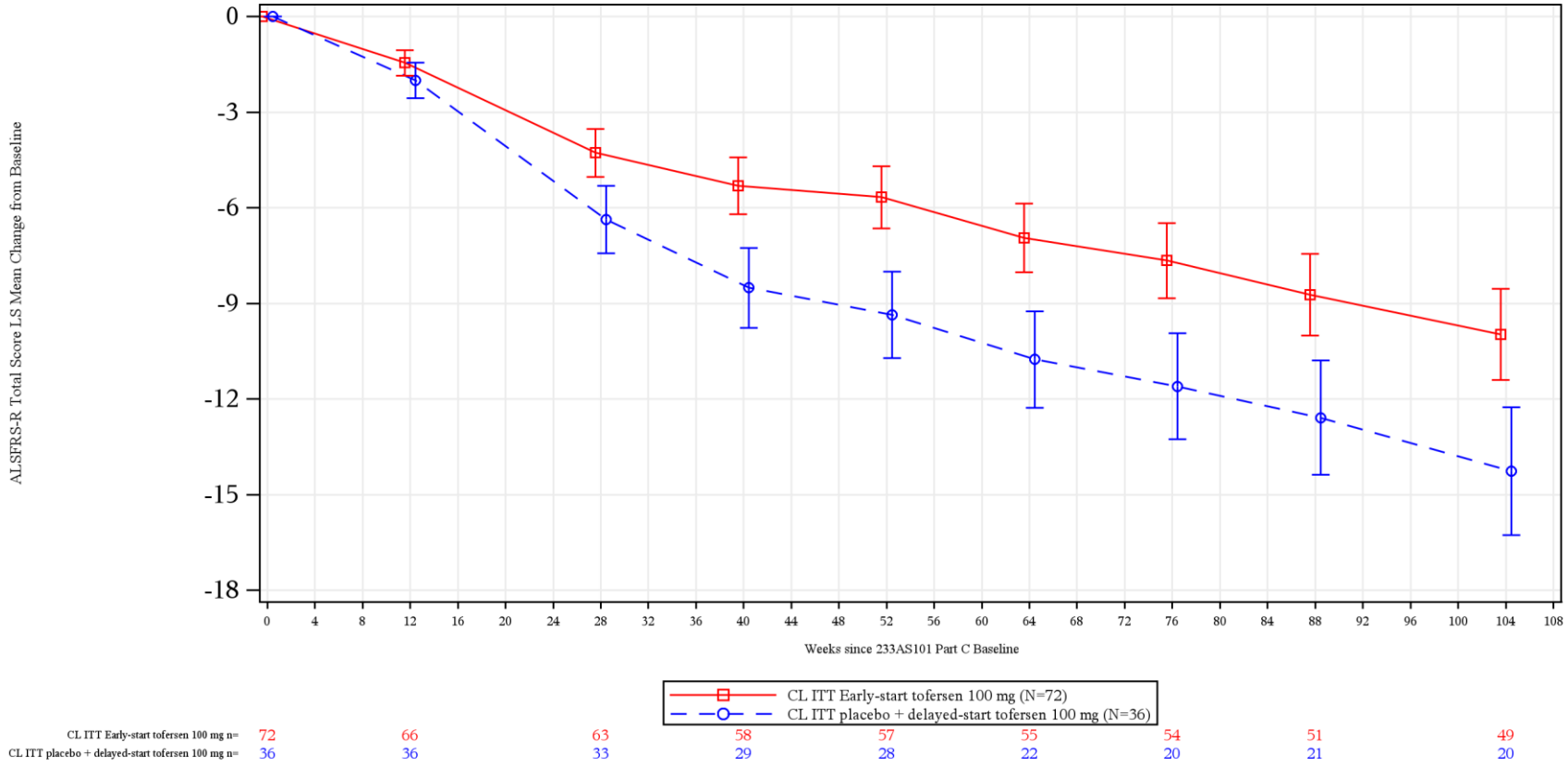
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-increment-from-reference (CIR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using FiveMacros - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For copy-increment-from-reference (CIR), missing values in the early start tofersen group following an intercurrent event are imputed following a parallel track to the reference group, except deaths in which case missing values are imputed as zero for both treatment groups. The SAS macro, "the five macros" (Carpenter et al. 2013) developed and maintained by James Roger (Livedata and LSHTM), Carly Barnett (GSK), Tom Drury (GSK), is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-cir-5m-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 57: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Missing-at-Random (MAR) Method - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using RMConjPlus - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with missing-at-random (MAR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-mar-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

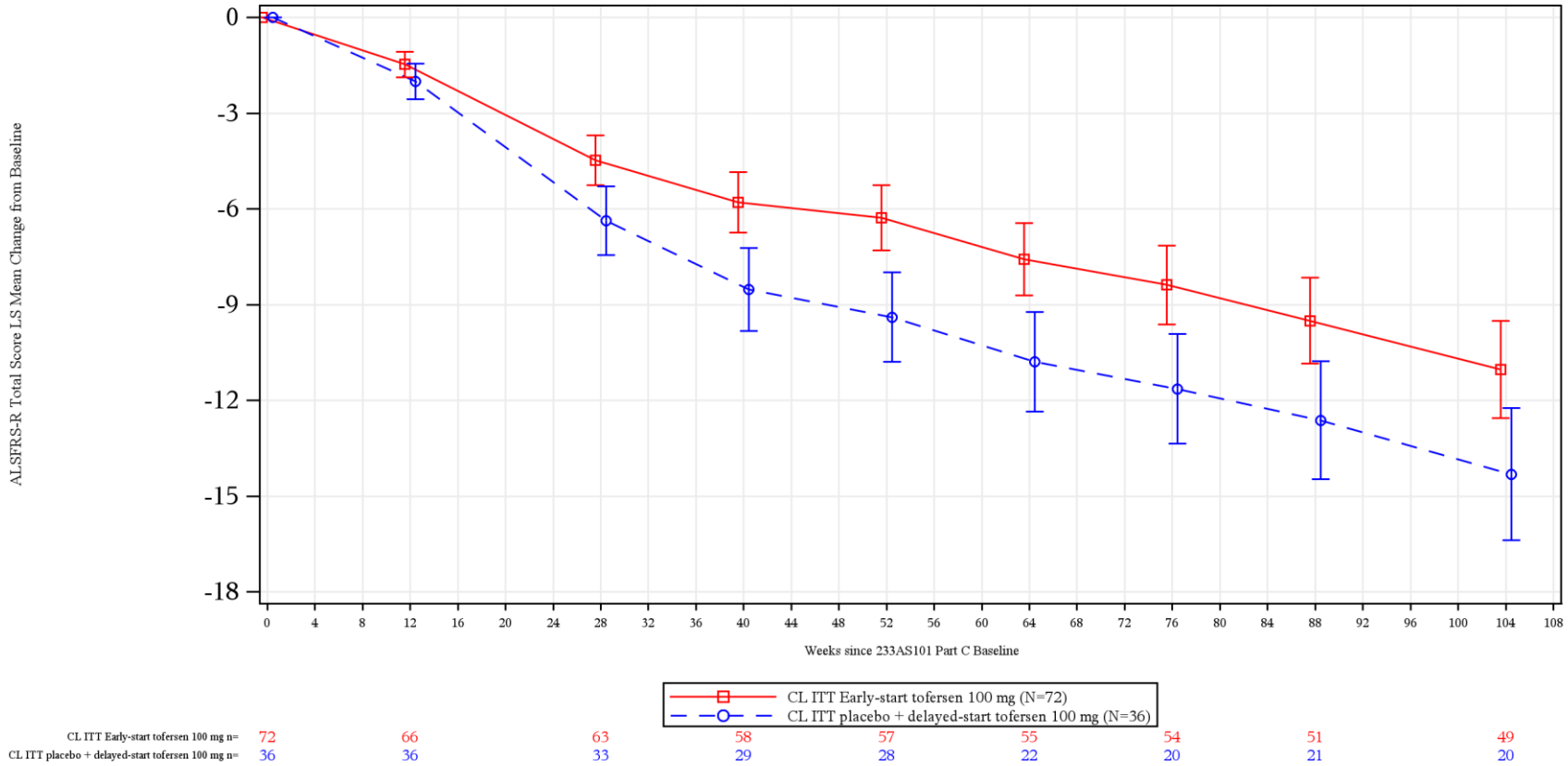
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with missing-at-random (MAR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For missing-at-random (MAR), missing values are imputed under missing at random. The SAS macro, RMConjPlus, developed by James Roger (Carpenter et al. 2013; White et al. 2020) is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-mar-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 58: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Jump-to-Reference (J2R) Method - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using RMConjPlus - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with jump-to-reference (J2R) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-j2r-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

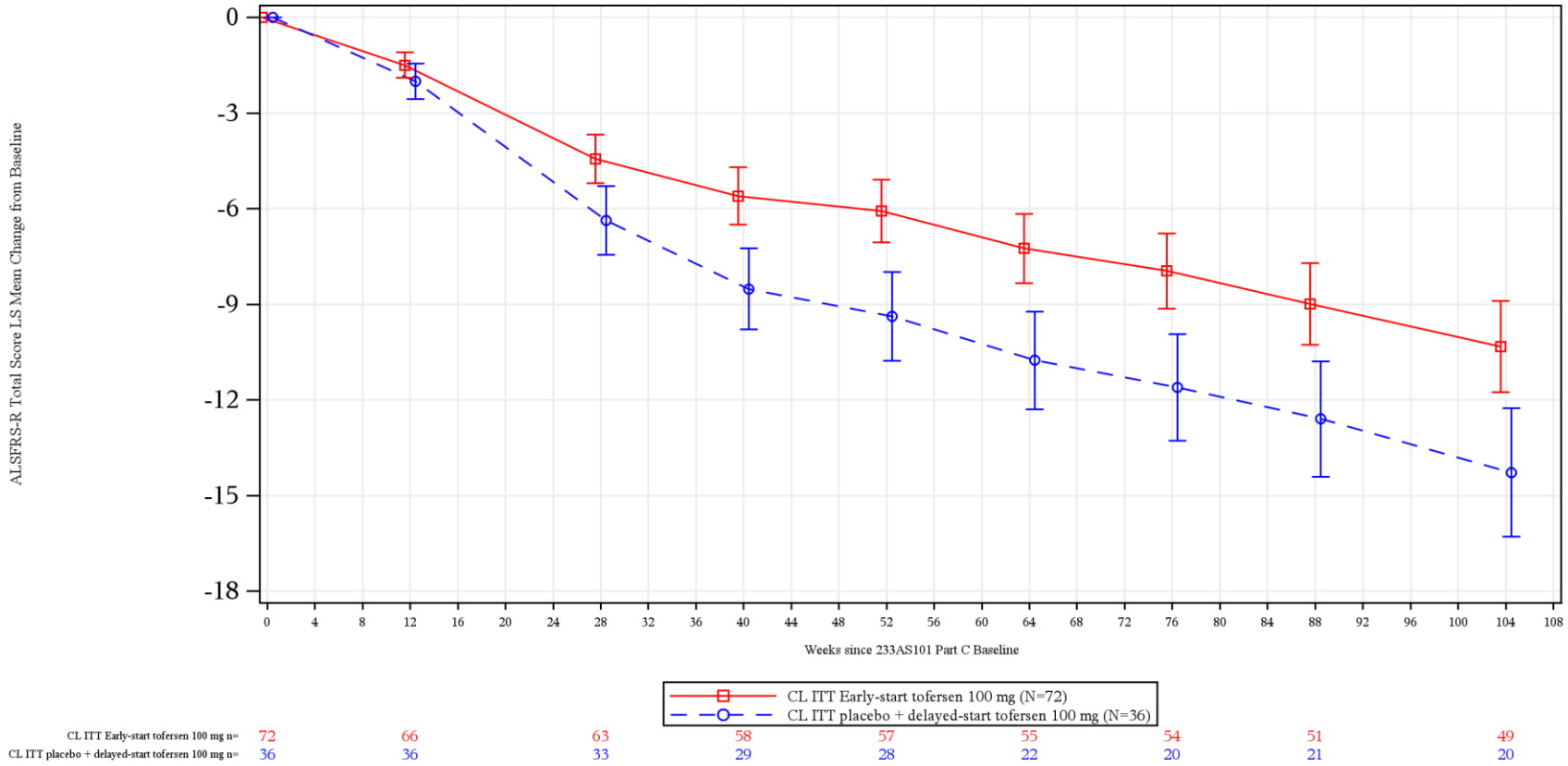
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with jump-to-reference (J2R) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population
Page: 2 of 2

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For jump-to-reference (J2R), missing values in the early start tofersen group following an intercurrent event are imputed using the distribution of the delayed start tofersen group (i.e. the reference). The SAS macro, RMConjPlus, developed by James Roger (Carpenter et al. 2013; White et al. 2020) is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-j2r-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 59: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Copy-Reference (CR) Method - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using RMConjPlus - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-reference (CR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-cr-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

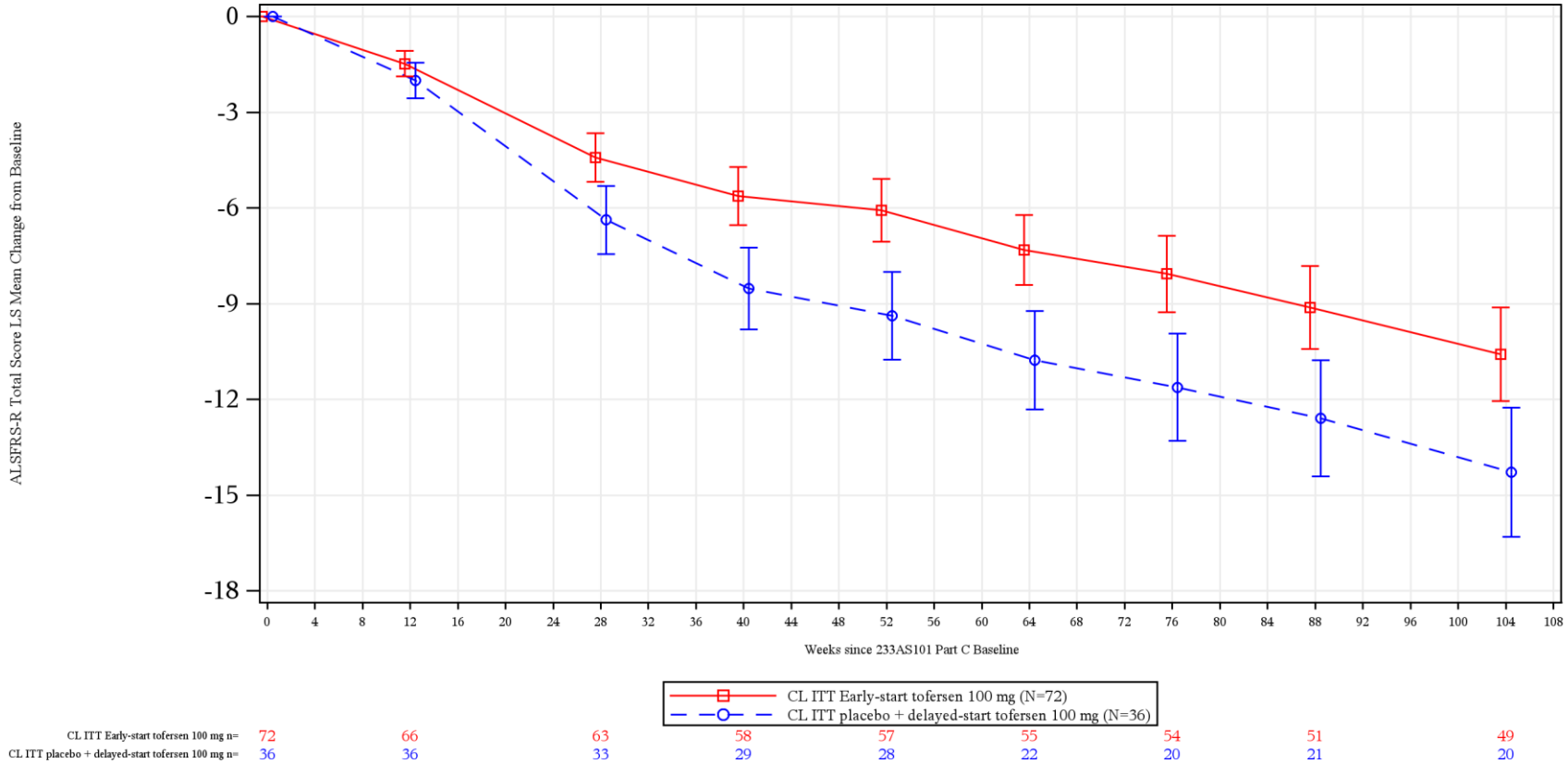
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-reference (CR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For copy-reference (CR), subject with missing values following intercurrent events has entire series imputed based on reference group. The SAS macro, RMConjPlus, developed by James Roger (Carpenter et al. 2013; White et al. 2020) is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-cr-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 60: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Copy-Increment-from-Reference (CIR) Method - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using RMConjPlus - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-increment-from-reference (CIR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-cir-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

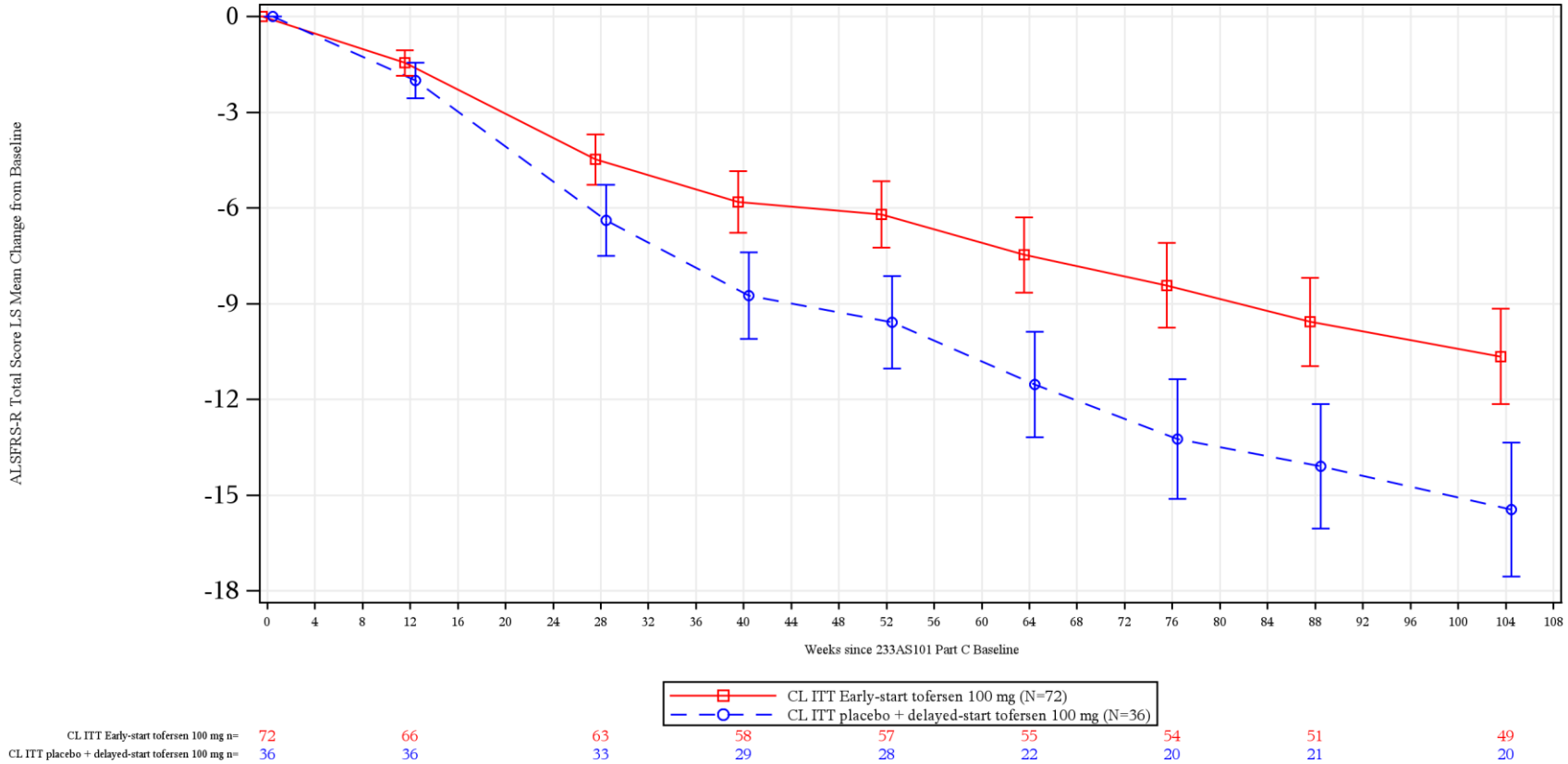
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-increment-from-reference (CIR) method - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population
Page: 2 of 2

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For copy-increment-from-reference (CIR), missing values in the early start tofersen group following an intercurrent event are imputed following a parallel track to the reference group. The SAS macro, RMConjPlus, developed by James Roger (Carpenter et al. 2013; White et al. 2020) is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-cir-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 61: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Missing-at-Random (MAR) Method and Imputation Zero after Death - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using RMConjPlus - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with missing-at-random (MAR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-mar-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with missing-at-random (MAR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population

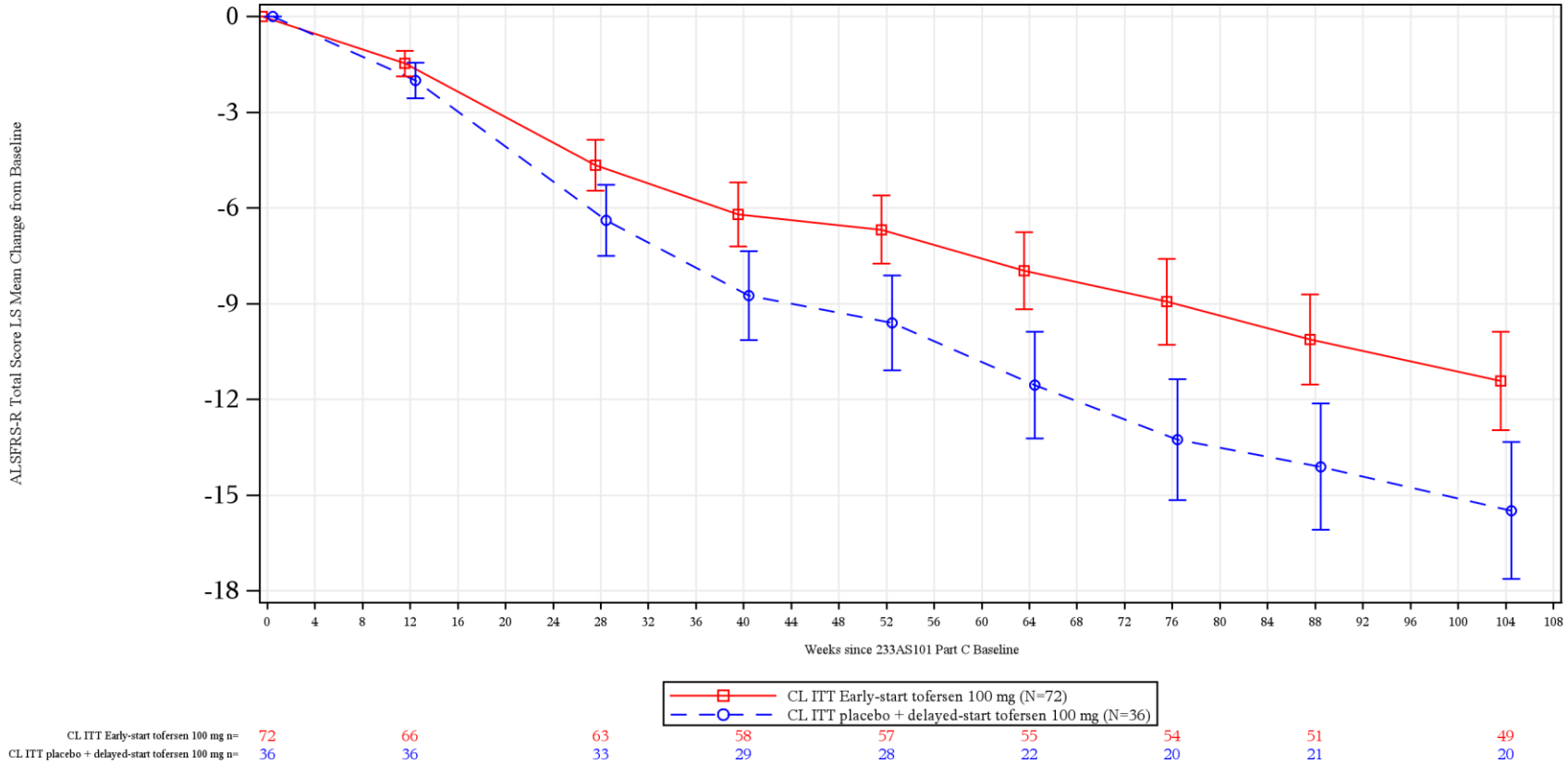
NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For missing-at-random (MAR), missing values are imputed under missing at random, except deaths in which case missing values are imputed as zero for both treatment groups. The SAS macro, RMConjPlus, developed by James Roger (Carpenter et al. 2013; White et al. 2020) is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-mar-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 62: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Jump-to-Reference (J2R) Method and Imputation Zero after Death - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using RMConjPlus - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with jump-to-reference (J2R) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population

Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-j2r-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

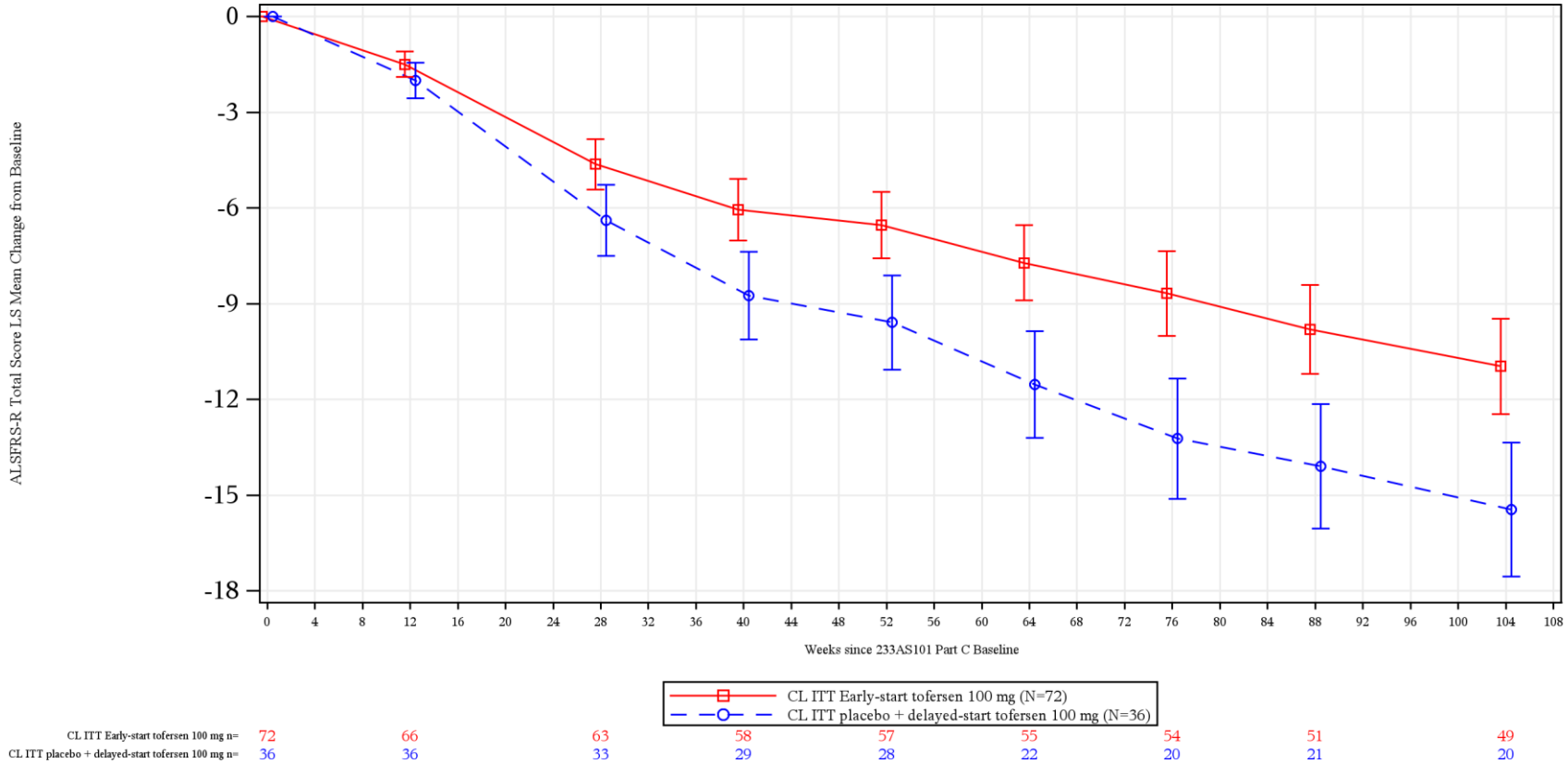
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with jump-to-reference (J2R) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For jump-to-reference (J2R), missing values in the early start tofersen group following an intercurrent event are imputed using the distribution of the delayed start tofersen group (i.e. the reference), except deaths in which case missing values are imputed as zero for both treatment groups. The SAS macro, RMConjPlus, developed by James Roger (Carpenter et al. 2013; White et al. 2020) is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-j2r-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06NOV2023

Figure 63: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event Copy-Reference (CR) Method and Imputation Zero after Death - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using RMConjPlus - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event copy-reference (CR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-cr-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 07NOV2023

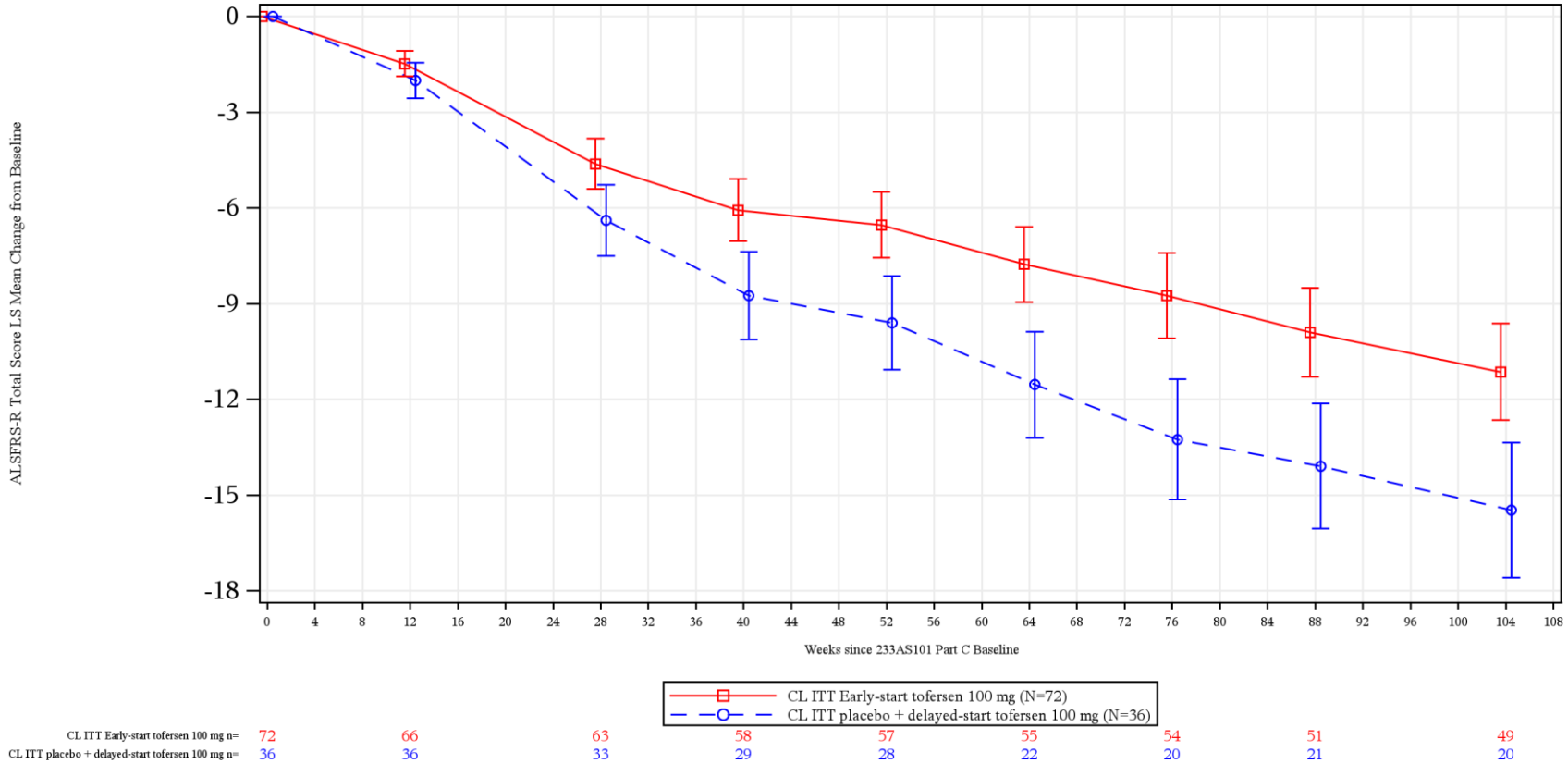
233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event copy-reference (CR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population
Page: 2 of 2

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For copy-reference (CR), subject with missing values following intercurrent events has entire series imputed based on reference group, except deaths in which case missing values are imputed as zero for both treatment groups. The SAS macro, RMConjPlus, developed by James Roger (Carpenter et al. 2013; White et al. 2020) is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-cr-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 07NOV2023

Figure 64: 233AS101 and 233AS102 ISE: Reference Based Imputation on Missing Data after Intercurrent Event with Copy-Increment-from-Reference (CIR) Method and Imputation Zero after Death - Line Plot of ALSFRS-R Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE by Time Point from Sensitivity ANCOVA Analysis for Pooled Group CL using RMConjPlus - ITT Population

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-increment-from-reference (CIR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population
Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-cir-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 07NOV2023

233AS101 and 233AS102 ISE: Reference based imputation on missing data after intercurrent event with copy-increment-from-reference (CIR) method and imputation zero after death - Line plot of ALSFRS-R total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from sensitivity ANCOVA analysis for pooled group CL using RMConjPlus - ITT population

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. 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: Imputations on missing values after intercurrent events are performed. For copy-increment-from-reference (CIR), missing values in the early start tofersen group following an intercurrent event are imputed following a parallel track to the reference group, except deaths in which case missing values are imputed as zero for both treatment groups. The SAS macro, RMConjPlus, developed by James Roger (Carpenter et al. 2013; White et al. 2020) is used.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/pmda/bbook/f-cf-als-rbi-dthimp-cir-rm-clitt.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 07NOV2023

8 参考文献

Abu-Rumeileh S, Vacchiano V, Zenesini C, et al. Diagnostic-prognostic value and electrophysiological correlates of CSF biomarkers of neurodegeneration and neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 2020;267(6):1699-1708. Epub 20200225.

Al-Chalabi A, Lewis CM. Modelling the effects of penetrance and family size on rates of sporadic and familial disease. Hum Hered. 2011;71(4):281-8. Epub 20110812.

Allen S, Heath PR, Kirby J, et al. 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. J Biol Chem. 2003;278(8):6371-83. Epub 20021209.

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

Andersen PM, Nilsson P, Ala-Hurula V, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis Associated with Homozygosity for an Asp90Ala Mutation in CuZn-Superoxide Dismutase. Nat Genet. 1995;10(1):61-6.

Andersen PM, Nilsson P, Keränen ML, et al. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. Brain. 1997;120 (Pt 10):1723-37.

Andersen PM, Nordström U, Tsiakas K, et al. Phenotype in an Infant with SOD1 Homozygous Truncating Mutation. N Engl J Med. 2019;381(5):486-488. Epub 2019/07/17.

Andrews JA, Meng L, Kulke SF, et al. Association Between Decline in Slow Vital Capacity and Respiratory Insufficiency, Use of Assisted Ventilation, Tracheostomy, or Death in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. JAMA Neurol. 2018;75(1):58-64.

Athanasakis K, Kyriopoulos II, Sideris M, et al. Investigating the economic burden of ALS in Greece: a cost-of-illness approach. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16(1-2):63-4. Epub 20140714.

Ayers JI, Fromholt S, Koch M, et al. Experimental transmissibility of mutant SOD1 motor neuron disease. Acta Neuropathol. 2014;128(6):791-803. Epub 2014/09/28.

Bakers JNE, de Jongh AD, Bunte TM, et al. Using the ALSFRS-R in multicentre clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis: potential limitations in current standard operating procedures. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021:1-8. Epub 20211224.

Bali T, Self W, Liu J, et al. Defining SOD1 ALS natural history to guide therapeutic clinical trial design. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(2):99-105. Epub 2016/06/03.

Baumann F, Henderson RD, Morrison SC, et al. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1-2):194-202.

Bedlack RS, Vaughan T, Wicks P, et al. How common are ALS plateaus and reversals? Neurology. 2016;86(9):808-12. Epub 20151209.

Benatar M, Wuu J, Andersen PM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive SOD1 ALS. Neurology. 2018;90(7):e565-e574. Epub 2018/01/24.

Benatar M, Zhang L, Wang L, et al. Validation of serum neurofilaments as prognostic and potential pharmacodynamic biomarkers for ALS. Neurology. 2020;95(1):e59-e69. Epub 20200508.

Boyce D, Robinson M, Collet MC, et al. An Assessment of the ALSFRS-R by the ALS Community: A Mixed Methods Study. Presented at the 32nd International Symposium on ALS/MND; Virtual.

Brooks BR. 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. J Neurol Sci. 1994;124 Suppl:96-107.
Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1(5):293-9.
Brown CA, Lally C, Kupelian V, 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.
Bruijn LI, Cleveland DW. Mechanisms of selective motor neuron death in ALS: insights from transgenic mouse models of motor neuron disease. Neuropathol Appl Neurobiol. 1996;22(5):373-87.
Bruijn LI, Houseweart MK, Kato S, et al. Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. Science. 1998;281(5384):1851-4.
Bruneteau G, Bauché S, Gonzalez de Aguilar JL, et al. Endplate denervation correlates with Nogo-A muscle expression in amyotrophic lateral sclerosis patients. Ann Clin Transl Neurol. 2015;2(4):362-72. Epub 20150216.
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.
Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). Journal of the neurological sciences. 1999;169(1-2):13-21.
Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10(5-6):310-23.
Conover WJ, Iman RL. Analysis of covariance using the rank transformation. Biometrics. 1982;38(3):715-24.
Corson LB, Strain JJ, Culotta VC, et al. Chaperone-facilitated copper binding is a property common to several classes of familial amyotrophic lateral sclerosis-linked superoxide dismutase mutants. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(11):6361-6.
Cudkowicz M, Bozik ME, Ingersoll EW, et al. The effects of dexpramipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. Nat Med. 2011;17(12):1652-6. Epub 20111120.
Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 1997;41(2):210-21.
Cudkowicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, et al. Dexpramipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2013;12(11):1059-67. Epub 2013/09/23.
de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol. 2008;119(3):497-503. Epub 20071227.
De La Torre A, Shah S, Rao V. A Case of Rapidly Progressive Juvenile-Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis with a rare SOD1 genetic variant (P5.6-067). Neurology. 2019;92(15 Supplement):P5.6-067.

de Rooy DP, Tsonaka R, Andersson ML, et al. Genetic Factors for the Severity of ACPA-negative Rheumatoid Arthritis in 2 Cohorts of Early Disease: A Genome-wide Study. J Rheumatol. 2015;42(8):1383-91. Epub 20150615.

De Schaepdryver M, Lunetta C, Tarlarini C, et al. Neurofilament light chain and C reactive protein explored as predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(4):436-437. Epub 20200206.

de Wit J, Bakker LA, van Groenestijn AC, et al. Caregiver Burden in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. Palliat Med. 2018;32(1):231-245. Epub 20170703.

Ekhtiari Bidhendi E, Bergh J, Zetterström P, et al. Mutant Superoxide Dismutase Aggregates from Human Spinal Cord Transmit Amyotrophic Lateral Sclerosis. Acta Neuropathol. 2018;136(6):939-953. Epub 20181003.

European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

Food and Drug Administration. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment　Guidance for Industry.

Fischer LR, Culver DG, Tennant P, et al. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: evidence in mice and man. Exp Neurol. 2004;185(2):232-40.

Fischer LR, Li Y, Asress SA, et al. Absence of SOD1 leads to oxidative stress in peripheral nerve and causes a progressive distal motor axonopathy. Exp Neurol. 2012;233(1):163-71.

Fournier C. ROADS to a better ALS outcome measure - the new Rasch-Built Overall ALS Disability Scale (ROADS). Emory University; 2020. p. 1-33.

Franchignoni F, Mora G, Giordano A, et al. Evidence of multidimensionality in the ALSFRS-R Scale: a critical appraisal on its measurement properties using Rasch analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(12):1340-5. Epub 20130320.

Gaiani A, Martinelli I, Bello L, et al. Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Neurofilament Light Chain Levels in Definite Subtypes of Disease. JAMA Neurol. 2017;74(5):525-532.

Galvin M, Ryan P, Maguire S, et al. The Path to Specialist Multidisciplinary Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-based Study of Consultations, Interventions and Costs. PLoS One. 2017;12(6):e0179796. Epub 20170622.

Gille B, De Schaepdryver M, Goossens J, et al. Serum neurofilament light chain levels as a marker of upper motor neuron degeneration in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neuropathol Appl Neurobiol. 2019;45(3):291-304. Epub 20180718.

Gladman M, Zinman L. The economic impact of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(3):439-50. Epub 20150430.

Gordon PH, Cheng B, Salachas F, et al. Progression in ALS is not linear but is curvilinear. J Neurol. 2010;257(10):1713-7.

Gordon PH, Salachas F, Lacomblez L, et al. Predicting survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis at presentation: a 15-year experience. Neurodegener Dis. 2013;12(2):81-90. Epub 2012/08/21.

Gołąb-Janowska M, Honczarenko K, Stankiewicz J. Usefulness of the ALSAQ-5 scale in evaluation of quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Neurochir Pol. 2010;44(6):560-6.

Grad LI, Yerbury JJ, Turner BJ, et al. Intercellular propagated misfolding of wild-type Cu/Zn superoxide dismutase occurs via exosome-dependent and -independent mechanisms. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(9):3620-5. Epub 2014/02/18.

Gurney ME, Pu H, Chiu AY, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. Science. 1994;264(5166):1772-5.

Halstead LS. Post-polio syndrome. Sci Am. 1998;278(4):42-7.

Hayward C, Brock DJ, Minns RA, et al. 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. J Med Genet. 1998;35(2):174.

Hoffmann TJ, Theusch E, Haldar T, et al. A large electronic-health-record-based genome-wide study of serum lipids. Nat Genet. 2018;50(3):401-413. Epub 2018/03/05.

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.

Ikeda M, Abe K, Aoki M, et al. Variable clinical symptoms in familial amyotrophic lateral sclerosis with a novel point mutation in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. Neurology. 1995;45(11):2038-42.

Ilieva H, Polymenidou M, Cleveland DW. Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. J Cell Biol. 2009;187(6):761-72.

Illán-Gala I, Alcolea D, Montal V, et al. CSF sAPPβ, YKL-40, and NfL along the ALS-FTD spectrum. Neurology. 2018;91(17):e1619-e1628. Epub 20181005.

Janse van Mantgem MR, van Eijk RPA, van der Burgh HK, et al. Prognostic value of weight loss in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(8):867-875. Epub 20200623.

Johnston JA, Dalton MJ, Gurney ME, et al. Formation of high molecular weight complexes of mutant Cu, Zn-superoxide dismutase in a mouse model for familial amyotrophic lateral sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(23):12571-6.

Kato S, Takikawa M, Nakashima K, et al. 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. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1(3):163-84.

Kaufmann P, Levy G, Thompson JL, et al. The ALSFRSr predicts survival time in an ALS clinic population. Neurology. 2005;64(1):38-43.

Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. Am J Hum Genet. 2019;104(1):65-75. Epub 20181227.

Kiebert GM, Green C, Murphy C, et al. Patients' Health-related Quality of Life and Utilities Associated with Different Stages of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Journal of the neurological sciences. 2001;191(1-2):87-93.

Klarin D, Damrauer SM, Cho K, et al. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. Nat Genet. 2018;50(11):1514-1523. Epub 20181001.

Knoke JD. Nonparametric analysis of covariance for comparing change in randomized studies with baseline values subject to error. Biometrics. 1991;47(2):523-33.

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Archives of Neurology. 1989;46(10):1121-1123.

Larkindale J, Yang W, Hogan PF, et al. Cost of illness for neuromuscular diseases in the United States. Muscle Nerve. 2014;49(3):431-8. Epub 20140128.
Latimer NR, White IR, Abrams KR, et al. Causal inference for long-term survival in randomised trials with treatment switching: Should re-censoring be applied when estimating counterfactual survival times? Stat Methods Med Res. 2019;28(8):2475-2493. Epub 20180625.
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.
Lee JJ, Wedow R, Okbay A, et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. Nat Genet. 2018;50(8):1112-1121. Epub 20180723.
Lillo P, Mioshi E, Hodges JR. Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis is more dependent on patients' behavioral changes than physical disability: a comparative study. BMC Neurol. 2012;12:156. Epub 20121207.
Liu J, Lillo C, Jonsson PA, et al. Toxicity of familial ALS-linked SOD1 mutants from selective recruitment to spinal mitochondria. Neuron. 2004;43(1):5-17.
Liu M, Jiang Y, Wedow R, et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. Nat Genet. 2019;51(2):237-244. Epub 20190114.
Lou JS, Moore D, Gordon PH, et al. Correlates of quality of life in ALS: Lessons from the minocycline study. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1-2):116-21.
Lu CH, Macdonald-Wallis C, Gray E, et al. Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 2015;84(22):2247-57. Epub 20150501.
López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, et al. Social economic costs and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10(4):237-43.
McCampbell A, Cole T, Wegener AJ, et al. Antisense oligonucleotides extend survival and reverse decrement in muscle response in ALS models. J Clin Invest. 2018;128(8):3558-3567. Epub 2018/07/16.
McComas AJ, Sica RE, Currie S. An electrophysiological study of Duchenne dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1971;34(4):461-8.
McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). J Biol Chem. 1969;244(22):6049-55.
McElhiney MC, Rabkin JG, Gordon PH, et al. Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(10):1146-9.
Millecamps S, Salachas F, Cazeneuve C, et al. SOD1, ANG, VAPB, TARDBP, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis: genotype-phenotype correlations. J Med Genet. 2010;47(8):554-60. Epub 20100624.
Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. 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. Neurology. 2009;73(15):1227-33.
Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev. 2002(2):CD001447.
Mitsumoto H, Brooks BR, Silani V. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? Lancet Neurol. 2014;13(11):1127-1138.

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.

Neale B. UK Biobank. Published 2018 [Accessed 25 Aug 2021]. Available from: http://www.nealelab.is/uk-biobank

Nicholson K, Murphy A, McDonnell E, et al. Improving symptom management for people with amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2018;57(1):20-24. Epub 20170701.

Nonoyama ML, McKim DA, Road J, et al. Healthcare utilisation and costs of home mechanical ventilation. Thorax. 2018 Epub 20180126.

Nzwalo H, de Abreu D, Swash M, et al. Delayed Diagnosis in ALS: The Problem Continues. J Neurol Sci. 2014;343(1-2):173-5. Epub 20140612.

Ohashi Y, Tashiro K, Itoyama Y, et al. [Study of functional rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: revised ALSFRS(ALSFRS-R) Japanese version]. No To Shinkei. 2001;53(4):346-55.

Opie-Martin S, Iacoangeli A, Topp SD, et al. The SOD1-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration. Nat Commun. 2022;13(1):6901. Epub 20221112.

Paganoni S, Cudkowicz M, Berry JD. Outcome measures in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. Clin Investig (Lond). 2014;4(7):605-618.

Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med. 2020;383(10):919-930.

Park JH, Elpers C, Reunert J, et al. SOD1 deficiency: a novel syndrome distinct from amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2019;142(8):2230-2237.

Pinto S, de Carvalho M. Comparison of slow and forced vital capacities on ability to predict survival in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017a;18(7-8):528-533. Epub 2017/07/25.

Pinto S, de Carvalho M. Correlation between Forced Vital Capacity and Slow Vital Capacity for the assessment of respiratory involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a prospective study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017b;18(1-2):86-91. Epub 20161204.

Poesen K, De Schaepdryver M, Stubendorff B, et al. Neurofilament Markers for ALS Correlate with Extent of Upper and Lower Motor Neuron Disease. Neurology. 2017;88(24):2302-2309. Epub 2017/05/12.

Proudfoot M, Jones A, Talbot K, et al. The ALSFRS as an outcome measure in therapeutic trials and its relationship to symptom onset. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016;17(5-6):414-25. Epub 2016/02/11.

Prudencio M, Hart PJ, Borchelt DR, et al. Variation in aggregation propensities among ALS-associated variants of SOD1: correlation to human disease. Hum Mol Genet. 2009;18(17):3217-26. Epub 20090530.

Rabkin JG, Gordon PH, McElhiney M, et al. Modafinil treatment of fatigue in patients with ALS: a placebo-controlled study. Muscle Nerve. 2009;39(3):297-303.

Ramamoorthy D, Severson K, Ghosh S, et al. Identifying Patterns of ALS Progression from Sparse Longitudinal Data. medRxiv. 2021:2021.05.13.21254848.

Ramamoorthy D, Severson K, Ghosh S, et al. Identifying patterns in amyotrophic lateral sclerosis progression from sparse longitudinal data. Nature Computational Science. 2022;2(9):605-616.

Ramirez C, Piemonte ME, Callegaro D, et al. Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: frequency and associated factors. Amyotroph Lateral Scler. 2008;9(2):75-80.

Ratovitski T, Corson LB, Strain J, et al. Variation in the biochemical/biophysical properties of mutant superoxide dismutase 1 enzymes and the rate of disease progression in familial amyotrophic lateral sclerosis kindreds. Hum Mol Genet. 1999;8(8):1451-60.
Reaume AG, Elliott JL, Hoffman EK, et al. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. Nat Genet. 1996;13(1):43-7.
Reddi AR, Culotta VC. SOD1 integrates signals from oxygen and glucose to repress respiration. Cell. 2013;152(1-2):224-35.
Rezania K, Yan J, Dellefave L, et al. A rare Cu/Zn superoxide dismutase mutation causing familial amyotrophic lateral sclerosis with variable age of onset, incomplete penetrance and a sensory neuropathy. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2003;4(3):162-6.
Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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. Genet Med. 2015;17(5):405-24. Epub 2015/03/05.
Rinaldi C, Wood MJA. Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders. Nat Rev Neurol. 2018;14(1):9-21. Epub 2017/12/01.
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.
Saccon RA, Bunton-Stasyshyn RK, Fisher EM, et al. Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis? Brain. 2013;136(Pt 8):2342-58.
Salmon K, Anoja N, Breiner A, et al. Genetic testing for amyotrophic lateral sclerosis in Canada - an assessment of current practices. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2022;23(3-4):305-312. Epub 20210927.
Sanjak M, Salachas F, Frija-Orvoen E, et al. Quality control of vital capacity as a primary outcome measure during phase III therapeutic clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(4):383-8.
Sau D, De Biasi S, Vitellaro-Zuccarello L, et al. Mutation of SOD1 in ALS: a gain of a loss of function. Hum Mol Genet. 2007;16(13):1604-18. Epub 2007/05/15.
Schönfelder E, Osmanovic A, Müschen LH, et al. Costs of illness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a cross-sectional survey in Germany. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):149. Epub 20200612.
Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. Clin Neurophysiol. 2020 Epub 2020/04/19.
Shefner JM, Liu D, Leitner ML, et al. Quantitative strength testing in ALS clinical trials. Neurology. 2016;87(6):617-24. Epub 2016/07/06.
Smith RA, Miller TM, Yamanaka K, et al. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. J Clin Invest. 2006;116(8):2290-6.
Steinacker P, Feneberg E, Weishaupt J, et al. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(1):12-20. Epub 2015/08/21.
Steinacker P, Huss A, Mayer B, et al. 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. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(1-2):112-119. Epub 20161105.

Tedja MS, Wojciechowski R, Hysi PG, et al. Genome-wide association meta-analysis highlights light-induced signaling as a driver for refractive error. Nat Genet. 2018;50(6):834-848. Epub 20180528.
Thakore NJ, Drawert BJ, Lapin BR, et al. 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. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021;22(5-6):380-387. Epub 20210223.
Thompson AG, Gray E, Verber N, et al. Multicentre appraisal of amyotrophic lateral sclerosis biofluid biomarkers shows primacy of blood neurofilament light chain. Brain Commun. 2022;4(1):fcac029. Epub 20220209.
Thouvenot E, Demattei C, Lehmann S, et al. Serum neurofilament light chain at time of diagnosis is an independent prognostic factor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol. 2020;27(2):251-257. Epub 20190918.
Traynor BJ, Zhang H, Shefner JM, et al. Functional outcome measures as clinical trial endpoints in ALS. Neurology. 2004;63(10):1933-5.
Turner MR, Faull C, McDermott CJ, et al. Tracheostomy in motor neurone disease. Pract Neurol. 2019;19(6):467-475. Epub 20190704.
Valdmanis PN, Belzil VV, Lee J, et al. A mutation that creates a pseudoexon in SOD1 causes familial ALS. Ann Hum Genet. 2009;73(Pt 6):652-7.
van Eijk RPA, de Jongh AD, Nikolakopoulos S, et al. An old friend who has overstayed their welcome: the ALSFRS-R total score as primary endpoint for ALS clinical trials. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021;22(3-4):300-307. Epub 20210202.
Verde F, Steinacker P, Weishaupt JH, et al. Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(2):157-164. Epub 20181011.
Verschueren A, Kianimehr G, Belingher C, et al. Wish to die and reasons for living among patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(1-2):68-73. Epub 20181115.
White IR, Babiker AG, Walker S, et al. Randomization-based methods for correcting for treatment changes: examples from the Concorde trial. Stat Med. 1999;18(19):2617-34.
Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:3. Epub 2009/02/03.
Williams JR, Fitzhenry D, Grant L, et al. Diagnosis Pathway for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: Retrospective Analysis of the US Medicare Longitudinal Claims Database. BMC Neurol. 2013;13:160. Epub 20131104.
Winer L, Srinivasan D, Chun S, et al. SOD1 in cerebral spinal fluid as a pharmacodynamic marker for antisense oligonucleotide therapy. JAMA Neurol. 2013;70(2):201-7.
Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16(7):505-512. Epub 2017/05/15.
Wurster CD, Ludolph AC. Antisense oligonucleotides in neurological disorders. Ther Adv Neurol Disord. 2018;11:1756286418776932. Epub 2018/05/23.
Xu L, Liu T, Liu L, et al. Global Variation in Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. J Neurol. 2020;267(4):944-953. Epub 2019/12/03.

Zarei S, Carr K, Reiley L, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. Surg Neurol Int. 2015;6:171. Epub 2015/11/16.

Zhang Q, Marioni RE, Robinson MR, et al. Genotype effects contribute to variation in longitudinal methylome patterns in older people. Genome Med. 2018;10(1):75. Epub 20181022.

Zu JS, Deng HX, Lo TP, et al. 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. Neurogenetics. 1997;1(1):65-71.

トフェルセン

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

略語・略号一覧表 6
1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画の要約及び安全性試験の記述 9
1.1.1 トフェルセン 9
1.1.2 承認又は申請されたアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤 9
1.1.3 SOD1-ALS を対象としたトフェルセンの臨床開発 10
1.1.4 臨床安全性評価の要約 11
1.1.5 安全性モニタリングの範囲及び方法 13
1.1.6 統合解析を支持する安全性データのプール 13
1.1.7 統計学手法及び解釈 17
1.1.8 非臨床試験での安全性 20
1.1.9 233HV101 試験での安全性情報及び曝露量 21
1.1.10 233AS303 試験での安全性情報及び曝露量 22
1.2 全般的な曝露状況 22
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 22
1.3.1 人口統計学的特性 22
1.3.2 ALS の病歴 23
1.3.3 併用薬及び非薬物療法 23
2 有害事象 25
2.1 有害事象の解析 25
2.1.1 有害事象の概要 25
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 26
2.1.3 治験薬と関連ありと評価された有害事象 28
2.1.4 腰椎穿刺と関連ありと評価された有害事象 29
2.1.5 死亡 29
2.1.6 その他の重篤な有害事象 30
2.1.7 その他の重要な有害事象 31
2.1.7.1 治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象 31
2.1.7.2 治験薬投与中断に至った有害事象 31
2.1.7.3 治験薬投与中止又は試験中止に関する叙述 32
2.2 ADR 32
2.2.1 非重篤な ADR 34
2.2.1.1 CSF 異常 34
2.2.1.2 疼痛及びその他の非重篤な ADR 34
2.2.2 重篤な ADR 35
2.2.2.1 脊髄炎および神経根炎 36
2.2.2.2 視神経乳頭浮腫 38
2.2.2.3 無菌性髄膜炎 41

3 臨床検査値の評価 44
3.1 血液学的検査 44
3.2 血液生化学検査 45
3.3 尿検査 46
3.4 凝固検査 47
3.5 CSF 検査 47
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 49
4.1 バイタルサイン及び心電図 49
4.1.1 バイタルサイン 49
4.2 心電図及び心臓安全性 49
4.3 身体的及び神経学的検査 50
4.4 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS） 51
4.5 ミニメンタルステート検査（MMSE） 51
4.6 免疫原性 52
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 54
5.1 日本人集団 54
5.1.1 日本人集団の解析 54
5.1.2 日本人集団の曝露 54
5.1.3 日本人集団の人口統計学的特性及び疾患特性 54
5.1.4 日本人集団の有害事象 54
5.1.5 日本人集団における ADR 55
5.1.6 日本人集団における臨床検査値の評価 56
5.1.7 日本人集団におけるバイタルサイン、身体的所見、及びその他の安全性に関連する観察項目 58
5.1.8 日本人集団における身体的 / 神経学的検査所見、ミニメンタルステート検査（MMSE）、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS） 58
5.1.9 日本人集団における免疫原性 58
5.2 内因性要因 59
5.2.1 疾患進行ステータス 59
5.2.2 小児及び高齢患者 59
5.2.3 性別 60
5.2.4 人種 60
5.2.5 発症部位 60
5.2.6 肝機能障害又は重度腎不全を有する被験者 60
5.3 外因性要因 60
5.4 薬物相互作用 61
5.5 妊娠及び授乳時の使用 61
5.5.1 妊娠 61
5.5.2 授乳 61
5.6 過量投与 62
5.7 薬物乱用 62

5.8 離脱症状及び反跳現象 62
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 62
6 Expanded Access Program 63
6.1 全般的な曝露状況 63
6.2 プログラム対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 63
6.2.1 人口統計学的特性 63
6.2.2 ALS の病歴、併用薬及び非薬物療法 63
6.3 有害事象 63
6.3.1 有害事象の解析 63
6.3.1.1 有害事象の概要 63
6.3.1.2 比較的よくみられる有害事象 64
6.3.1.3 トフェルセンと関連ありと評価された有害事象 64
6.3.1.4 死亡 64
6.3.1.5 その他の重篤な有害事象 65
6.3.1.6 その他の重要な有害事象 66
6.3.2 ADR 66
6.3.2.1 非重篤な ADR 66
6.3.2.2 重篤な ADR 67
7 市販後データ 68
8 参考文献 69
9 付録：2022 年 7 月 15 日カットオフの安全性データ 72
10 233AS101 試験及び 233AS102 試験データの新たな統合解析（2023 年 2 月 28 日データカット）における臨床的安全性 261
10.1 医薬品への曝露 261
10.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 261
10.1.2 全般的な曝露状況 261
10.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 261
10.2 有害事象 262
10.2.1 有害事象の解析 262
10.2.1.1 有害事象の概要 262
10.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 262
10.2.1.3 グレード 3 以上の有害事象 263
10.2.1.4 治験薬と関連ありと評価された有害事象 263
10.2.1.5 腰椎穿刺と関連ありと評価された有害事象 264
10.2.1.6 死亡 264
10.2.1.7 その他の重篤な有害事象 264
10.2.1.8 その他の重要な有害事象 265
10.2.1.8.1 治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象 265
10.2.1.8.2 治験薬投与中断に至った有害事象 265
10.2.2 ADR 265
10.2.2.1 非重篤な ADR 267

10.2.2.1.1 CSF 異常 267
10.2.2.1.2 疼痛及びその他の非重篤な ADR 267
10.2.2.2 重篤な ADR 267
10.2.2.2.1 脊髄炎及び神経根炎 268
10.2.2.2.2 視神経乳頭浮腫 268
10.2.2.2.3 無菌性髄膜炎 270
10.3 臨床検査値の評価 270
10.3.1 血液学的検査 270
10.3.2 血液生化学検査 270
10.3.3 凝固検査 271
10.3.4 CSF 検査 271
10.4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 272
10.5 特別な患者集団および状況下における安全性 272
10.5.1 日本人集団の解析 272
10.6 EAP 272
10.6.1 全般的な曝露状況 272
10.6.2 有害事象 273
10.6.2.1 有害事象の解析 273
10.6.2.1.1 有害事象の概要 273
10.6.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 273
10.6.2.1.3 治験薬と関連ありと評価された有害事象 273
10.6.2.1.4 死亡 274
10.6.2.1.5 その他の重篤な有害事象 274
10.6.2.1.6 その他の重要な有害事象 275
10.6.2.2 ADR 275
10.6.2.2.1 非重篤な ADR 275
10.6.2.2.2 重篤な ADR 276
10.7 市販後データ 277
10.8 参考文献 277
10.9 付録：2023 年 2 月 28 日カットオフの安全性データ 278

略語・略号一覧表

注：以下に本書で初出の略語・略号とその定義を示す。本書で使用されている略語・略号については、本一覧表を参照されたい。

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
101 試験パート A	Study 233AS101 Part A SAD	233AS101 試験パート A（単回投与用量漸増試験）
101 試験パート B	Study 233AS101 Part B MAD	233AS101 試験パート B（反復投与用量漸増試験）
101 試験パート C	Study 233AS101 Part C Phase 3	233AS101 試験パート C（第 III 相試験）
102 試験	Study 233AS102 LTE	233AS102 試験（長期継続試験）
2′-MOE	2′-O-(2-methoxyethyl)	2′-O-（2-メトキシエチル）
^{99m}Tc-MAG3-BIIB067	Technitium-99m mercaptoacetyltriglycine BIIB067 (radiolabeled tofersen)	テクネチウム-99m メルカプトアセチルグリシン BIIB067（放射性標識トフェルセン）
ABCL	overall Study 101 and 102 participants (tofersen treated period)	101 試験及び 102 試験の全被験者（トフェルセン投与期間）
ABCL1	total tofersen 100 mg	トフェルセン 100 mg 投与
ABCL2	total tofersen all doses	トフェルセン全用量投与
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADR	adverse drug reaction	－
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised	筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度改訂版
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASO	antisense oligonucleotide	アンチセンスオリゴヌクレオチド
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BiPAP	bilevel positive airway pressure	二相性陽圧換気
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CL	Study 101 Part C and 102 participants (tofersen treated period)	101 試験パート C 及び 102 試験の被験者（トフェルセン投与期間）

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
CL1	early-start tofersen 100 mg	トフェルセン 100 mg 早期開始
CL2	delayed-start tofersen 100 mg	トフェルセン 100 mg 投与開始遅延
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	coronavirus disease 2019	2019 年コロナウイルス感染症
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CYP450	cytochrome P450	チトクローム P-450
EAP	Expanded Access Program	–
ECG	electrocardiogram	心電図
EEG	electroencephalogram	脳波
EOS	end of study	試験終了時
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GGT	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準
GSD	global safety database	グローバル安全性データベース
HCP	healthcare professional	医療従事者
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
ICH	International Council on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICV	intracerebroventricular	脳室内
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IK_R	rapid delayed rectifier potassium channel	hERG チャネル
ISS1	Integrated Summary of Safety, Interim 1 data cut, 16 July 2021	Integrated Summary of Safety（中間 1：2021 年 7 月 16 日データカットオフ）
ISS2	Integrated Summary of Safety, Interim 2 data cut, 16 January 2022	Integrated Summary of Safety（中間 2：2022 年 1 月 16 日データカットオフ）
ISS3	Integrated Summary of Safety,	Integrated Summary of Safety（中

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
	Interim 3 data cut, 15 July 2022	間 3：2022 年 7 月 15 日データカットオフ）
IT	intrathecal	髄腔内
IV	intravenous(ly)	静脈内
LTE	long-term extension	長期継続
MAD	Multiple-ascending dose	反復投与用量漸増
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMSE	Mini-Mental State Exam	ミニメンタルステート検査
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NfL	neurofilament light	ニューロフィラメント軽鎖
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval according to the Fridericia formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
RC	Study 101 Part C participants (placebo-controlled period)	101 試験パート C の被験者（プラセボ対照期間）
RC1	tofersen 100 mg	トフェルセン 100 mg
RC2	placebo	プラセボ
SAD	single ascending dose	単回投与用量漸増
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SCS	summary of clinical safety	臨床的安全性
SD	standard deviation	標準偏差
SMA	spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SOD1	superoxide dismutase-1	スーパーオキサイドジスムターゼ 1
SOD1-ALS	ALS associated with a mutation in the *SOD1* gene	*SOD1* 遺伝子変異を有する ALS
USA	United States of America	米国
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 医薬品への曝露

総括的安全性評価計画の要約及び安全性試験の記述は 1.1 項に、全般的な曝露状況は 1.2 項及び Table 6 に、治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性は 1.3 項に示す。Expanded access program（EAP）に関するすべての解析は 6 項に示す。233AS 101 試験（101 試験）及び 233AS 102 試験（102 試験）のより最近の統合解析は、102 試験の 2023 年 2 月 28 日のデータカットオフに基づいて実施した。この更新情報は 10 項に示す。

1.1 総括的安全性評価計画の要約及び安全性試験の記述

トフェルセンの承認申請は、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筋萎縮性側索硬化症（ALS）（*SOD1*-ALS）の治療におけるトフェルセンの使用を支持することを目的としている。ALS の概要、*SOD1*-ALS（疾患病態生理学、SOD1 の遺伝的性質、*SOD1*-ALS の自然経過）、トフェルセン製剤学的特性、アンメットニーズは、「2.5 臨床に関する概括評価」の 1 項に示す。

1.1.1 トフェルセン

トフェルセンは、修飾 2′-O-（2-メトキシエチル）アンチセンスオリゴヌクレオチド（2′-MOE ASO）であり、*SOD1*-ALS の治療における髄腔内（IT）長期投与を支持するようにデザインされている。トフェルセンは、Watson-Crick 塩基対形成によって SOD1 メッセンジャーリボ核酸（SOD1 mRNA）に結合する（ハイブリダイゼーション）。このハイブリダイゼーションの結果、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及び蓄積量が減少する。

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予想される。

1.1.2 承認又は申請されたアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤

トフェルセンは IT ボーラス注射によって投与される。現在、市販されている IT 投与用 ASO 製剤は、脊髄性筋萎縮症（SMA）の治療薬として承認されているヌシネルセンナトリウムのみである。ヌシネルセンナトリウムの忍容性は良好で、報告された安全性事象のほとんどは、基礎疾患である SMA 若しくは腰椎穿刺手技によるものであった［Crooke 2021; Spinraza USPI 2020］。

Tominersen は、ハンチントン病の治療薬として臨床試験で検討された IT 投与用 ASO 製剤である［Tabrizi 2019］。第 III 相臨床試験は中止されたが、第 I～IIa 相の臨床試験から得た安全性データでは、tominersen とプラセボとの間の有害事象の発現率が同程度であることが示された。トフェルセンと関連ありと評価された多くの事象を含め、大部分の有害事象は投与手技によるものであった。また、非盲検長期継続（LTE）試験中、月 1 回の IT 投与を 42 回受けた被験者に脳脊髄液（CSF）蛋白増加及び CSF リンパ球増加症を伴う歩行困難や運動失調の症状を示す交通性水頭症が 1 例発現し、脳室腹腔シャント後にベースラインレベルまで可動性が改善したと報告されている［Stoker 2021］。

承認状況は各国・地域によって異なるが、米国食品医薬品局（FDA）で承認され、現在市販されている一本鎖 ASO 製剤はこれ以外に 6 成分ある。これらの薬剤は、皮下投与（mipomersen、inotersen）又は静脈内（IV）投与（eteplirsen、golodirsen、vilpolarsen、casimersen）である。これらの全身投与用 ASO 製剤による安全性リスクには肝毒性（mipomersen）、血小板減少症（inotersen）、及び蛋白尿（eteplirsen）などがある［Crooke 2021］。

しかし、上記 ASO 製剤の安全性に関する知見のトフェルセンへの適用は限定される。その理由は、トフェルセンと比較して、1）基幹となる化学的性質、2）投与経路、及び／又は 3）より高用量、高頻度での投与により、全身曝露量が異なるためである。

現在、トフェルセンの非臨床及び臨床安全性データからは、皮下及び IV 投与される他の ASO 製剤で認められた毒性（血小板減少症、肝毒性、腎毒性など）を示唆する結果はない（「2.4 非臨床に関する概括評価」、及び本書「臨床的安全性（SCS）」2 項、3 項、5.1.7 項を参照）。

1.1.3 SOD1-ALS を対象としたトフェルセンの臨床開発

トフェルセンは*SOD1*-ALS の治療薬として開発された。トフェルセンの臨床開発プログラムは、一連の病期及び表現型（変異型及び疾患進行）全体を通し、トフェルセンを評価するためにデザインされた（2.7.3 臨床的有効性、Table 1 を参照）。

本承認申請の安全性データは、*SOD1*-ALS 患者を対象とした 3 つの臨床試験（101 試験；パート A、パート B、パート C、102 試験、233AS 303 試験［303 試験］）、健康被験者を対象とした試験（233HV101 試験）、並びに EAP から収集した。101 試験は、パート A（単回投与用量漸増［SAD］）、パート B（反復投与用量漸増［MAD］）、及びパート C（第 III 相）の 3 パートで構成され、プログラム全体に対する主要な試験と考えられる。102 試験は、101 試験を完了した被験者に対して実施中の非盲検 LTE 試験である。7 例の日本人患者は 101 試験パート C に参加し、その後、102 試験への参加を継続した。303 試験は、疾患活性のバイオマーカーのエビデンス（血漿中ニューロフィラメント軽鎖［NfL］）を有する症状発症前の *SOD1* 変異キャリアを対象としてトフェルセンを評価するためにデザインされた、4 パートで構成される進行中の試験である。233HV101 試験は、健康被験者を対象に、非標識トフェルセンと放射性標識トフェルセンを同時投与し、安全性、忍容性、薬物動態（PK）、及び分布を評価するためにデザインされた非盲検試験である。現在進行中の EAP は、通常の臨床試験や承認申請の枠外でのトフェルセン提供を可能にするためのプログラムであり、2022 年 7 月 15 日時点で 13 ヵ国の患者が EAP に登録されており、なかでもイタリアの患者数が最も多く（47 例）、次に米国（36 例）である。

承認申請データには、101 試験（2021 年 7 月 16 日）及び 233HV101 試験（早期終了）から得た安全性最終データ、102 試験から得た中間データ（データカットオフ日：2022 年 7 月 15 日）、303 試験、並びに EAP からのデータが含まれる。101 試験と 102 試験から得たデータをトフェルセンの長期でのベネフィット／リスク情報を提供するために統合し、2021 年 7 月 16 日をデータカットオフ日とした解析結果（101 試験パート C）及び 2022 年 7 月 15 日をデータカットオフ日とした解析結果 Integrated Summary of Safety 中間 3（ISS3）として検討した。

本概要の基礎をなすデータは、101 試験パート C からの安全性最終データ並びに 2022 年 7 月 15 日をデータカットオフとした最新の統合安全性データである。101 試験と 102 試験の統合解析

に用いた統合の方針は、1.1.6 項で詳述し Table 2 にまとめる。

トフェルセンの実施中の試験（102 試験及び 303 試験）及び完了した試験（101 試験及び 233HV101 試験）の要約は「2.7.3 臨床的有効性」に示す。これらの試験のデザインに関する詳細は、以下に示す治験総括報告書又は進捗報告書を参照のこと。

- 実施中の試験
  - 233AS102 試験の治験実施計画書第 ■ 版（最終版 20■ 年 ■ 月 ■ 日）
  - 233AS303 試験の治験実施計画書第 ■ 版（最終版 20■ 年 ■ 月 ■ 日）
  - 233AS102 試験の治験総括報告書（中間 1）
  - 233AS102 試験の治験総括報告書（中間 2）
- 完了した試験
  - 233AS101 試験パート A 及び B の治験総括報告書
  - 233AS101 試験パート C の治験総括報告書
  - 233HV101 試験の治験総括報告書

1.1.4 臨床安全性評価の要約

トフェルセンの臨床開発中に、十分な安全性モニタリングの手順を確立した。101 試験パート C 及び 102 試験の被験者は、負荷投与期間終了後 4 週間ごとに来院することとした。治験薬投与を中止した被験者は、試験参加を継続し、予定された来院スケジュールでのすべての追跡試験評価と少なくとも 4 週間の安全性追跡調査を完了することとした。

トフェルセンの臨床開発プログラムに含まれるすべての臨床試験を Table 1 に要約する。

Table 1 Tofersen Clinical Development Program

Study ID Phase Status	Study Design	Primary Objective	Number of participants enrolled
Studies in Participants With *SOD1*-ALS (Weakness Attributable to ALS and a Confirmed *SOD1* Mutation)			
Study 101 Part A Phase 1/2 Complete	Randomized, double-blind, placebo-controlled SAD study in participants with ALS[a]	Safety, tolerability, and PK	Tofersen: 15 Placebo: 5
Study 101 Part B Phase 1/2 Complete	Randomized, double-blind, placebo-controlled MAD study in participants with *SOD1*-ALS.	Safety, tolerability, and PK	Tofersen: 38 Placebo: 12
Study 101 Part C Phase 3 (pivotal) Complete	Randomized, double-blind, placebo-controlled study in participants with *SOD1*-ALS.	Efficacy	Tofersen: 72 Placebo: 36 (including Japanese participants: 3 for Tofersen, 4 for Placebo)
Study 102 Phase 3 Ongoing	Open-label extension[b] for participants who completed Study 101.	Long-term safety and tolerability	Tofersen: 139 (including 7 Japanese participants)
Study in Healthy Volunteers			
Study 233HV101 Phase 1 (radiolabeled tofersen) Complete	Open-label, 4-cohort, single-dose study of radiolabeled tofersen (^{99m}Tc-MAG3-BIIB067) co-administered with unlabeled tofersen in healthy participants.	ASO distribution in CNS	Tofersen: 8[c]
Study in Presymptomatic *SOD1* Mutation Carriers			
Study 303 Phase 3 Ongoing	Randomized, placebo-controlled study with a longitudinal natural history run-in and open-label extension, for clinically presymptomatic adults with a confirmed *SOD1* mutation.	Efficacy	62 in Part A, of which 2 enrolled in Part B[d]

[a] A total of 6 participants in Study 101 Part A did not have an *SOD1* mutation, since this was not required prior to Protocol Version 2.0. None of these 6 participants enrolled in Study 102; 2 only received placebo while 4 received a single dose of tofersen

[b] A blinded loading dose period was incorporated in Study 102 for participants who enrolled after completing Part C of Study 101; blinded placebo or tofersen was administered at Day 15 for those who received tofersen or placebo in Study 101 Part C, respectively.

[c] 5 of the 8 participants were enrolled at a site that was ultimately discontinued due to GCP noncompliance; data from these participants were reported but not analyzed.

[d] Study 303 will enroll n=150 participants in the observational run-in period (Part A) of the study, of which ~34 participants (~28 in Part B/C and ~6 in Part D) will enter the interventional study period. As of 15 July 2022, 62 participants enrolled in Part A; of those, 2 participants enrolled in Part B.

1.1.5 安全性モニタリングの範囲及び方法

データ収集手順には、治験期間を通して実施される通常の安全性評価（有害事象及び重篤な有害事象の収集、臨床検査、バイタルサイン、神経学的検査、身体所見、12 誘導心電図、並びにコロンビア自殺重症度評価尺度［C-SSRS］スコア）が含まれていた。101 試験パート C の維持投与期間中、被験者は、少なくとも 4 週間ごとに来院した。最終来院前に治験薬投与を中止したすべての被験者は、101 試験を継続し、すべての追跡試験評価を予定した来院スケジュール又は自宅若しくは電話（個別の治験総括報告書を参照）により完了することとした。*SOD1*-ALS 患者集団が小規模であることを考慮し、安全性データベースの規模及びトフェルセン曝露期間を最大にするためにあらゆる努力を行った。102 試験は、開発の第 I 相部分の実施中に開始され、SAD 及び MAD に参加した被験者がトフェルセンによる治療をより長期間継続できるようにした。さらに、102 試験ではトフェルセンの開始用量に関係なくすべての被験者が最終的に 100 mg に増量することを可能とし、トフェルセンの当該用量に曝露する被験者数を最大化した。全体的な曝露及び統合解析の方針によって、トフェルセン 100 mg を用いた *SOD1*-ALS 患者の治療を支持する適切な安全性データベースが得られた。

実施中の 303 試験の投与期間（パート B、C、及び D）におけるデータ収集手順には、治験期間を通して実施される有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査、バイタルサイン、C-SSRS スコアの収集の他に、各パートのスクリーニング来院、Day 1 来院、及び試験終了時来院で実施する心電図検査、神経学的検査、身体所見、並びに治験責任医師の判断で適宜実施する各種検査等が含まれる（233AS303 試験の治験実施計画書第 ■ 版）。

主要試験であるプラセボ対照 101 試験パート C 全体を通して収集される安全性及び忍容性データを評価する目的で、独立データモニタリング委員会（IDMC）が設置された。この期間中、IDMC は 102 試験から得たデータも評価した。なお、IDMC は現在、進行中のトフェルセン臨床試験から得られたデータを継続評価中である。IDMC 構成メンバーが本試験の治験責任医師を兼任することは認められていなかった。IDMC は、安全性データを継続的に評価し、適切な試験運用と被験者の安全性確保に必要な勧告をまとめた。IDMC の定期ミーティングは約 3 ヵ月ごとに開催された。IDMC が従うべき職務及び運営上の詳細ガイダンスは、IDMC チャーターに規定した。IDMC チャーターは 233AS101 試験パート C の治験総括報告書の Appendix 16.1.10 に、IDMC 構成メンバー一覧は 233AS101 試験パート C の治験総括報告書の Appendix 16.1.4 に添付する。

結果の詳細は、モジュール 5 の個別の治験総括報告書に記載されている（233AS101 試験パート A 及び B の治験総括報告書、233AS101 試験パート C の治験総括報告書、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 1］、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 2］、及び 233HV101 試験の治験総括報告書）。

1.1.6 統合解析を支持する安全性データのプール

トフェルセンの長期投与でのベネフィット／リスク情報を得るために、101 試験の無作為対照期間のデータと非盲検 LET 試験である 102 試験のデータを統合した。1 回目の統合解析は、101 試験の最終データと 2021 年 7 月 16 日データカットオフの 102 試験中間データ（つまり、この時点で 101 試験パート C が完了し、パート C の全被験者が少なくとも 6 ヵ月間の追跡調査を受け

る予定であった）を対象として実施した（233 SCS ISS SAP V[redacted]）。2 回目及び 3 回目の統合解析は、それぞれ 2022 年 1 月 16 日及び 2022 年 7 月 15 日データカットオフ時点の 102 試験中間データ（つまり、この時点でパート C の被験者は少なくともそれぞれ 12 ヵ月間及び 18 ヵ月間の追跡調査を受けている予定であった）を対象として実施した。本章では、解析した統合安全性データ「Integrated Summary of Safety 中間 3（2022 年 7 月 15 日データカットオフ）（ISS3）」に焦点をあてて示す。1.1.7 項でも解析の詳細を説明する。ISS3 に関する統合安全性概要はモジュール 5.3.5.3 に示す。安全性解析に使用した統合の方針を Table 2 に示す。

トフェルセンの安全性評価計画の目的は以下のとおり。

- トフェルセン 100 mg の安全性プロファイルについて、以下を対象に評価すること
  - 101 試験パート C の被験者（プール RC2［プラセボ］と比較したプール RC1［トフェルセン 100 mg］の安全性プロファイル）
  - 101 試験及び 102 試験の統合安全性データセット（ABCL1［トフェルセン 100 mg］）
  - プール CL1（トフェルセン 100 mg「早期開始」）及びプール CL2（トフェルセン 100 mg「投与開始遅延」）
- ABCL2（トフェルセン全用量）の安全性プロファイルを *SOD1*-ALS 患者を対象に評価すること
- トフェルセンの安全性プロファイルの一貫性を *SOD1*-ALS 被験者集団の部分集団（疾患進行の部分集団［「エンリッチ」及び「その他」］など）を対象に評価すること

233HV101 試験から得た安全性データは、被験者数が少なく対象集団が 101 試験や 102 試験とは異なることから、上記の試験データとは統合していない。303 試験は現在も進行中の盲検試験であるため、本試験の安全性データは統合解析に含まれていない。233HV101 試験の安全性の結果の要約は 1.1.9 項に、303 試験の安全性の結果の要約は 1.1.10 項に示す。EAP に関する安全性の結果の要約は 6 項に示す。

Table 2 Tofersen Pooling Strategy for Safety

	233AS101 Part C (Part C participants)		233AS101 Part C and 233AS102 (Part C participants)	233AS101 Part A and B and 233AS102 (Part A and B participants) [2]	Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C participants)	
Treated Periods	Placebo-controlled period (RC)		tofersen treated period	tofersen treated period	tofersen treated period (ABCL)	
Pooled Groups[1]	Pool RC1	Pool RC2	Pool CL	Pool ABL	Pool ABCL1	Pool ABCL2
Treatment Cohorts	tofersen 100 mg	Placebo	tofersen 100 mg: 101 Part C and 102	Total tofersen 100 mg: 101 Part A and B and 102	Total tofersen 100 mg	Total tofersen all doses
Participants Included	For those who received tofersen in Part C during the randomized period of the study.	For those who received placebo in Part C during the randomized period of the study.	Total of all participants in Part C exposed to tofersen 100 mg during either Part C (i.e., CL1) or initiated during 102 (CL2); regardless of whether they entered 102. Note a subset of tables was presented for CL1 and CL2.	All participants from Part A or Part B of 101 who received tofersen 100 mg in either 101 Part B or in 102.	All participants who received tofersen 100 mg in either 101 Part B or Part C or in 102.	Total of all participants who were exposed to tofersen (regardless of dose). Participants who did not continue into 102 were also included. Participants who only ever received doses <100 mg were also included.
Data Included	All data from tofersen 100 mg during 101 Part C .	All data from placebo during 101 Part C.	All data from tofersen 100 mg during 101 Part C and 102. For those who initiated tofersen in 102 (CL2), data from the placebo-controlled period in 101 Part C were not included here.	For participants from Part A or Part B who started on a lower dose in 102, this included data from first dose of 100 mg in 102 – disregard all previous data on tofersen at lower dose. For participants from Part B who started tofersen 100	For participants from Part A or Part B who started on a lower dose in 102, this included data from first dose of 100 mg in 102 – disregard all previous data on tofersen at lower dose. For participants from Part	For participants from Part C 101 this included data from CL. For participants from Part A or Part B of 101 this included all data from first dose of tofersen (regardless of which dose). Data from all doses of tofersen were included. For summaries

	233AS101 Part C (Part C participants)		233AS101 Part C and 233AS102 (Part C participants)	233AS101 Part A and B and 233AS102 (Part A and B participants) [(2)]	Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C participants)	
				mg, all data were included. For summaries by visit, if a participant received tofersen 100mg in Part B and had more than a 24-week gap between Study 101 and Study 102, only data from Study 102 were summarized in line with the Clinical Summary of Efficacy visit windows. For all other summaries, all data recorded during tofersen 100 mg exposure were included.	C this included data summarized under column CL. For summaries by visit, if a participant received tofersen 100 mg in Part B and had more than a 24-week gap between Study 101 and Study 102, only data from Study 102 were summarized in line with the Clinical Summary of Efficacy visit windows. For all other summaries, all data recorded during tofersen 100 mg exposure were included.	by visit, if a participant received tofersen in Part A or B and had more than a 24-week gap between Study 101 and Study 102, only data from Study 102 were summarized in line with the Clinical Summary of Efficacy visit windows. For all other summaries, all data recorded during tofersen exposure were included.

Notes: (1): RC: 101 Part C randomized-controlled period; CL: 101 Part C and LTE (102); ABCL: 101 Part A/Part B/Part C and LTE (102). (2): ABL only applies to some tables, see each section for details.

1.1.7 統計学手法及び解釈

SOD1-ALS 被験者（101 試験及び 102 試験）

統計学的手法の詳細は、以下に示す各試験及び Integrated Summary of Safety の統計解析計画書（SAP）に示す。

- 101 試験パート A 及び B に関する統計学的手法は 233AS101 試験パート A 及び B の SAP に記載する。解析結果は 233AS101 試験パート A 及び B の治験総括報告書に詳述する。
- 101 試験パート C に関する統計学的手法は 233AS101 試験パート C の SAP 第 [redacted] 版に記載する。解析結果は 233AS101 試験パート C の治験総括報告書に詳述する。
- 102 試験の中間安全解析は 3 回（データカットオフ日：2021 年 7 月 16 日、2022 年 1 月 16 日、2022 年 7 月 15 日）実施した。102 試験での中間解析の統計学的手法は、233AS102 試験の SAP 第 [redacted] 版（2021 年 7 月 16 日データカットオフ）及び第 [redacted] 版（2022 年 1 月 16 日データカットオフ）に示す。解析結果は 233AS102 試験の治験総括報告書（中間 1）及び 233AS102 試験の治験総括報告書（中間 2）に詳述する。本概要に示す結果は、2022 年 7 月 15 日データカットオフの中間解析結果を基にしたものである。
- 233 SCS ISS SAP V[redacted]（101 試験パート C の最終データと 2021 年 7 月 16 日データカットオフの 102 試験中間データの統合解析）
- 233 SCS ISS SAP V[redacted]（101 試験パート C の最終データと 2022 年 1 月 16 日データカットオフの 102 試験中間データの統合解析）。101 試験パート C と 2022 年 7 月 15 日データカットオフの 102 試験中間データの統合解析は、ISS SAP V[redacted] に基づいて実施した（SAP の改訂は行わなかった）。

盲検化及びデータの完全性に関する詳細は「2.7.3 臨床的有効性」1.6.3 項に示す。

本章では、101 試験パート C の被験者並びに 101 試験又は 102 試験でトフェルセンを投与された被験者の長期安全性を中心に説明する。個々の試験結果は、前述のとおり各試験の治験総括報告書で詳述する。

すべての安全性の結果は、安全解析対象集団（無作為化されて治験薬を投与されたすべての被験者）について解析された。統合解析の焦点をトフェルセン投与期間に絞るため、101 試験でプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間のデータは提示せず、トフェルセンの初回投与時点をベースラインとしている。統合解析の一環として提示するプラセボからの安全性データは、参考データとして用いる 101 試験パート C（プール RC2）からのデータのみである。安全性解析の部分集団は疾患進行の部分集団（「エンリッチ」及び「その他」）別に示す。この「エンリッチ」部分集団は、無作為化前の筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度改訂版（ALSFRS-R）の傾き及び変異に基づく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被験者で構成される。「その他」の部分集団は、登録されたその他の適格被験者で構成される。詳しくは 5 項で説明する。

すべての有害事象は、治験薬投与後の発現を原則として解析された。治験薬投与後に発現した有害事象は、統合した解析期間中の治験薬の初回投与開始後に発現又は悪化した有害事象と定義される。有害事象の発現日が欠落している又は部分的な場合は、入手できるすべての情報を用い

て有害事象が治験薬投与後に発現したかどうかを判断した。入手可能な情報に基づいても判断できない場合は、当該事象は治験薬投与後に発現したと仮定した。

被験者が複数試験に参加している場合、最初に登録された試験でトフェルセンを初回に投与された時点から有害事象の収集を開始し、101 試験パート C 終了時点で継続中の有害事象は、102 試験登録時点における病歴として持ち越すこととした。

102 試験（LTE 試験）の初日に実施した安全性評価は、評価時期が明らかで、治験薬投与前であった場合は、プラセボ対照期間によるものとし、102 試験のベースライン評価に含めた。101 試験パート C 被験者の Week 28 来院が上記の 102 試験初日と重なる場合、実施した安全性評価を 101 試験パート C のデータにも含めている。

LTE 試験初日に発現した有害事象のうち開始時期が治験薬投与後である事象は、LTE 期間によるものとして 102 試験の解析に含めた。一方、治験薬を投与する前に発現した事象は、治験薬投与前の事象とした。101 試験パート C の終了日前又は終了日当日に発現した有害事象は、101 試験パート C での治験薬投与後に発現した有害事象として解析した。開始時期が不明の場合、又は時期のデータが欠落し投与前かどうかを確認できない場合、LTE 期間によるものとした。統合解析では、101 試験又は 102 試験で治験薬投与後に発現したと考えられるすべての有害事象を解析対象とした。

来院ごとの要約は、233AS102 試験の SAP 第 ■ 版（2021 年 7 月 16 日データカットオフ）及び第 ■ 版（2022 年 1 月 16 日及び 2022 年 7 月 15 日データカットオフ）に規定されているとおり、来院日許容範囲に基づいて実施した。

試験中の有害事象、病歴、及び非薬物併用療法は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。101 試験パート A 及び B の有害事象、病歴、及び非薬物併用療法は旧版の MedDRA に基づいて報告しているが、101 試験と 102 試験の統合解析は ISS3 と同じ MedDRA ver.25.0 を用いてコード化されている。101 試験及び 102 試験の有害事象について、MedDRA ver.25.0、ver.24.0、及び ver.22.0 の間におけるコード化事象名の相違を一覧にして示す（ISS3 Appendix 2.6.6）。日本人集団の解析においては、101 試験パート C では MedDRA ver.24.0、101 試験パート C と 102 試験の統合解析では MedDRA ver.25.0 を用いて表記した。

2022 年 7 月 15 日のデータカットオフ時点で収集した併用薬データは、世界保健機関（WHO）医薬品辞書 WHODD version March 2022 B3 を用いてコード化した。併用療法（薬物や非薬物療法を含める）とは、トフェルセンの初回投与中又は初回投与後に実施したすべての療法と定義している。102 試験初日に継続中であった併用薬は 102 試験の解析対象に含めている。統合解析では、101 試験又は 102 試験中に投与したすべての併用薬を解析対象としている。

治験薬への曝露量とは、被験者が治験薬投与下にあったことが判明している総週数と定義した。トフェルセンは半減期が長いため、本剤の初回投与時点から追跡調査最終日まで治験薬に曝露されているものとみなした。また、1 回でも投与を受けた被験者は治験薬に曝露したものとみなした。被験者が投与された回数も併せて示す。

人年（例：ISS3 Appendix 2.3.2 Output 4～6）とは解析対象集団に含まれる被験者全体の総追跡時間を表し、各被験者の初回投与から最終日までの総日数を 365.25 で除したものの総和として算出

している。（ ）内の数字は、100 人年あたりの発現率である。発現率は、事象数を人年（101 試験の試験終了時から 102 試験のスクリーニングまでの空白期間は差し引く）で除して算出している。

すべての利用可能なデータを基に被験者の最終来院日、最終評価日、又は死亡日を試験最終日とした。試験を完了した被験者の試験参加期間の算出には最終追跡調査日を用いたが、試験継続中の被験者にはデータカットオフ日を用いた。

日本人 7 例については、101 試験パート C（データカットオフ日：2021 年 7 月 16 日）及び 102 試験の中間安全解析（データカットオフ日： 2022 年 7 月 15 日）を実施した。それぞれの解析結果については、日本人集団 ISS1（Japan Analysis IA1）及び日本人集団 ISS3（Japan Analysis IA3）に記載した。

以下に、ISS3（2022 年 7 月 15 日）で実施した一連の解析を示す。

- ISS3 Appendix 2.1 Accountability, Demography and Exposure
- ISS3 Appendix 2.2 Concomitant Medications and Pharmacokinetics
- ISS3 Appendix 2.3.1 Adverse Events
- ISS3 Appendix 2.3.2 Adverse Events
- ISS3 Appendix 2.3.3 Adverse Events
- ISS3 Appendix 2.4 Laboratory Analysis and Neurological Exam
- ISS3 Appendix 2.5 Other Safety and Immunogenicity
- ISS3 Appendix 2.6.1 Accountability and Exposure
- ISS3 Appendix 2.6.2 Listing Concomitant Medications
- ISS3 Appendix 2.6.3 Listing of Concomitant Non-Drug Treatments
- ISS3 Appendix 2.6.4 Listing Deaths
- ISS3 Appendix 2.6.5 Listing Adverse Events
- ISS3 Appendix 2.6.6 Listing Adverse Events (MedDRA)
- ISS3 Appendix 2.6.7 Listing Hematology Part I (CBC)
- ISS3 Appendix 2.6.8 Listing Hematology Part II (Differentials as Absolute Count)
- ISS3 Appendix 2.6.9 Listing Hematology Part III (Differentials Percent WBC)
- ISS3 Appendix 2.6.10 Listing Hematology Part IV (Additional Tests)
- ISS3 Appendix 2.6.11 Listing Coagulation
- ISS3 Appendix 2.6.12 Listing Clinical Chemistry Part I (Liver Enzymes)
- ISS3 Appendix 2.6.13 Listing Clinical Chemistry Part II (Kidney Function and Electrolytes)
- ISS3 Appendix 2.6.14 Listing Clinical Chemistry Part III (Other Tests)
- ISS3 Appendix 2.6.15 Listing Urinalysis
- ISS3 Appendix 2.6.16 Listing Serious Hepatoxicity
- ISS3 Appendix 2.6.17 Listing CSF
- ISS3 Appendix 2.6.18 Listing CSF WBC Greater Than 5
- ISS3 Appendix 2.6.19 Listing CSF WBC Greater Than 10
- ISS3 Appendix 2.6.20 Listing Pregnancy
- ISS3 Appendix 2.6.21 Listing Neuro Exam (Coordination-Cerebellar)

- ISS3 Appendix 2.6.22 Listing Neuro Exam (Reflexes)
- ISS3 Appendix 2.6.23 Listing Neuro Exam (Motor)
- ISS3 Appendix 2.6.24 Listing ECG
- ISS3 Appendix 2.6.25 Listing Vitals
- ISS3 Appendix 2.6.26 Listing to Assess Cardiac Safety
- ISS3 Appendix 2.6.27 Listing C-SSRS
- ISS3 Appendix 2.6.28 Listing C-SSRS (Suicide Ideation)
- ISS3 Appendix 2.6.29 Listing C-SSRS (Suicide Behavior)
- ISS3 Appendix 2.6.30 Listing MMSE
- ISS3 Appendix 2.6.31 Listing Immunogenicity (Neuro)
- ISS3 Appendix 2.6.32 Listing Immunogenicity (Serious Adverse Reactions)
- ISS3 Appendix 2.6.33 Listing Pharmacokinetic CSF
- ISS3 Appendix 2.6.34 Listing Pharmacokinetic Plasma

101 試験パート C を完了した日本人被験者 7 例全例が進行中の 102 試験（LET 投与試験）に移行し、非盲検のトフェルセン 100 mg が投与されている。以下に、日本人部分集団の 101 試験パート C のデータ（2021 年 7 月 16 日）、並びに 101 試験パート C 及び 102 試験の統合解析（2022 年 7 月 15 日）のデータセットを示す。

日本人集団の 101 試験パート C（第 III 相）の最終データ（2021 年 7 月 16 日）

- Japan Analysis IA1

日本人集団の 3 回目の中間解析（2022 年 7 月 15 日）：101 試験パート C（第 III 相）及び 102 試験（継続投与試験）の統合解析

- Japan Analysis IA3

なお、日本人集団の 2 回目の中間解析（2022 年 1 月 16 日）の安全性データについては、本概要では記載していない。

SOD1-ALS 患者（EAP）

EAP 安全性データに関する統計解析は実施していない。すべての安全性の結果は、グローバル安全性データベース（GSD）を基に示した。なお、本プログラムには日本人は参加していない。

1.1.8 非臨床試験での安全性

トフェルセンの非臨床安全性プログラムの結果から、臨床プログラムが支持され、*SOD1*-ALS の治療のための承認申請を支持する適切な安全性データが得られている。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準（GLP）を適用したトフェルセンの非臨床安全性薬理試験及び毒性試験は、長期使用を目的としたバイオ医薬品についての ICH ガイドライン（ICH M3R2）に準拠して実施された。安全性薬理試験の詳細は「2.6.6 毒性試験の概要文」、

トフェルセン非臨床プログラムの全般的な記述は「2.4 非臨床に関する概括評価」に示す。

主な結果を以下に示す。

- 反復投与毒性試験（9 ヵ月）において、カニクイザルに対するトフェルセン IT 投与の忍容性はおおむね良好であった（「2.6.6 毒性試験の概要文」3.5 項）。高用量群（35 mg、ヒトでの IT 投与では 350 mg に相当）の雌 1 例では、IT 投与後に筋痙攣、頭部／頸部背屈、及び後弓反張様姿勢（弓なり姿勢）の反復性行動が認められた。脳波（EEG）は痙攣発作がないことを示した。ヒトで 120 mg に相当する用量では毒性作用は認められなかった。
- トフェルセンは心臓の hERG チャネル（IK_R）を阻害する可能性が低いことが示され（50%阻害濃度［IC_{50}］＞34 μM）、最高用量（35 mg）でも非ヒト霊長類の心血管系の安全性薬理評価項目に有害作用は認められなかった（「2.6.2 薬理試験の概要文」4 項）。
- マウスを用いてトフェルセンを最高 150 mg/kg/回の用量で 2 週間に 1 回、最長連続 26 週間皮下投与したところ、有害作用は認められなかった（「2.6.6 毒性試験の概要文」3.2 項）。
- 生殖毒性試験は、マウス及びウサギを用いてトフェルセンの皮下投与により実施された（「2.6.6 毒性試験の概要文」6 項）。受胎能及び胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に及ぼす影響は認められなかった。上記のように、トフェルセンはげっ歯類の SOD1 に対して交差反応性がないため、げっ歯類の受胎能データのヒトへの応用には限界がある。
- 30 mg/kg（ヒトでのトフェルセン 100 mg 投与後の曝露量［濃度-時間曲線下面積（AUC）］の 50 倍超に相当）の高用量群の雄マウスに軽微から軽度の精細管変性、精細管拡張、精子滞留、上皮細胞アポトーシス、精巣内の細胞残屑増加、精巣上体の精子減少が認められた。しかし、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の影響は認められなかった（「2.6.6 毒性試験の概要文」6.2 項）。
- 遺伝毒性試験（*in vitro* Ames 試験［細菌を用いる変異原性試験］、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* マウス小核試験）では、トフェルセンに変異原性は認められなかった（「2.6.6 毒性試験の概要文」4 項）。トフェルセンのがん原性試験は実施していない。

1.1.9 233HV101 試験での安全性情報及び曝露量

233HV101 試験は、健康成人被験者を対象に微量の放射性標識 ^{99m}Tc-MAG3 トフェルセンを非標識トフェルセンと同時に投与し、安全性、忍容性、及び分布を明らかにするための単一コホートで構成される非盲検単回投与試験であった（233HV101 試験の治験総括報告書）。233HV101 試験で ^{99m}Tc-MAG3 トフェルセンを投与された 8 例は、統合解析には含まれていない。また、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の不遵守によって実施医療機関 1 施設（施設 [redacted]）の試験参加が中止となったため、当該施設でトフェルセン 40 mg と微量の ^{99m}Tc-MAG3 トフェルセンを同時投与された 5 例のデータは安全性解析に含まれていない。

233HV101 試験に参加した他の健康被験者 3 例はいずれもトフェルセンの単回投与を受けた。2 例には微量の放射性標識 ^{99m}Tc-MAG3 トフェルセンと同時に非標識トフェルセン 100 mg が投与されたが、1 例には調製ミスにより 100 mg ではなく 66.7 mg の非標識トフェルセンが投与された。詳細は 233HV101 試験の治験総括報告書 Section 10.5 に示す。

試験中に重篤な有害事象や死亡、有害事象による中止の報告はなかった。全体的な有害事象の

発現率は 100%（3 例）であった。比較的よくみられた有害事象（2 例以上）は、処置による疼痛及び背部痛であった。

1.1.10 233AS303 試験での安全性情報及び曝露量

303 試験は、疾患活性のバイオマーカーのエビデンス（血漿中 NfL）を有する症状発症前の *SOD1* 変異キャリアを対象としてトフェルセンを評価するためにデザインされた、4 パートで構成される進行中の試験である。2022 年 7 月 15 日時点で、症状発症前の *SOD1* 変異キャリア 62 例が自然経過:経過期間に登録されており、そのうち 2 例にパート B での治験薬（トフェルセン 100 mg 又はプラセボ）が盲検下で投与された。1 例目はこの盲検下での治験薬投与を 6 回、2 例目は 1 回受けている。303 試験からは、2022 年 7 月 15 日時点で、意味のある安全性情報は得られていない（社内データ）。

1.2 全般的な曝露状況

本書に含まれる各統合解析に関する全般的な曝露状況を、101 試験（プラセボ対照）の投与群並びにトフェルセン投与期間全体を表す 101 試験及び 102 試験の統合データに分けて ISS3 Appendix 2.1 Output 12 に示す。233HV101 試験、303 試験、EAP の曝露量データは統合解析に含めていない。233HV101 試験、303 試験、EAP における曝露状況は、それぞれ 1.1.9 項、1.1.10 項、及び 6.1 項に示す。2022 年 7 月 15 日時点でのトフェルセン臨床開発プログラムの 2 試験に関する全般的な曝露状況は以下のとおりである。

ALS 患者 166 例（4 例を除き、すべて今回の承認申請適応疾患である *SOD1*-ALS 患者）に、352.55 人年にわたりいずれかの用量でトフェルセンが投与された。これらの患者に対するトフェルセン曝露期間の中央値は 112.4 週であった。101 試験及び 102 試験の ALS 患者計 147 例には、312.56 人年にわたりトフェルセン 100 mg が投与された。これらの患者に対するトフェルセン 100 mg 曝露期間の中央値は 119.4 週であった（ISS3 Appendix 2.1 Output 12）。*SOD1* 変異を有していなかった 4 例は、101 試験パート A（SAD）でのみトフェルセンを投与された。

2022 年 7 月 15 日データカットオフ時点でのプール CL（101 試験パート C 及び 102 試験の被験者）及び ABL の治験薬使用状況、曝露量、投与忘れ・投与遅延に関する統合データは、ISS3 Appendix 2.1 Output 1 及び Output 12～17 に示す。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項には、101 試験及び 102 試験に登録された被験者に関する人口統計学的特性とその他の特性を示す。

1.3.1 人口統計学的特性

プラセボ対照トフェルセン 100 mg 投与期間（101 試験パート C）に対する安全解析対象集団の人口統計学的特性は、トフェルセン 100 mg 投与群（RC1）とプラセボ群（RC2）でほぼ均衡がとれていた。詳細は 233AS101 試験パート C の治験総括報告書 Section 10.3 に示す。

統合したトフェルセン投与期間の被験者の人口統計学的特性は、プール RC（101 試験パート C の被験者）と同様であった。トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）は主に白人で、男性（55.8%）が女性（44.2%）より多く、平均年齢は 49.8 歳（標準偏差［SD］12.00）であった。トフェルセン全用量投与被験者（ABCL2）の人口統計学的特性も ABCL1 と同様であった。

無作為化プラセボ対照期間（101 試験パート C［RC］）と安全性統合プールの人口統計学的特性を以下に示す。

- プール RC 及びプール ABCL（101 試験及び 102 試験の全被験者）：ISS3 Appendix 2.1 Output 2
- プール CL1 及びプール CL2：ISS3 Appendix 2.1 Output 3
- エンリッチ部分集団（RC 及び CL）とその他部分集団（RC 及び CL）：ISS3 Appendix 2.1 Output 5

1.3.2 ALS の病歴

101 試験パート C のプラセボ投与被験者とトフェルセン 100 mg 投与被験者のベースライン及び疾患特性は、発症からの罹病期間、ALSFRS-R 合計スコア、及び静的肺活量（SVC）を含む病期の観点からは両群間で均衡がとれていた。ただし、ベースライン時のニューロフィラメント濃度はトフェルセン 100 mg 投与被験者の方がプラセボ投与被験者より高く、スクリーニングから Day 15 までの ALSFRS-R スコア低下の傾きも大きかったことから、トフェルセン 100 mg 投与被験者はプラセボ投与被験者よりもベースライン時点での疾患進行が速かったことが示唆される。101 試験パート C では、被験者の大部分が四肢発症型 ALS を有していた。101 試験パート A、B、及び C 全体の被験者集団で最も多く特定された *SOD1* 変異タイプは、p.Ile114Thr 及び p.Ala5Val であった。101 試験パート A のトフェルセン投与 4 例は *SOD1* 変異を有していなかったが、*SOD1* 変異を有さない被験者にはトフェルセン投与によるベネフィットが期待できないことから、101 試験の治験実施計画書改訂第 ■ 版（20■ 年 ■ 月 ■ 日）以降は、適格性要件として *SOD1* 変異の記録が必要となった。101 試験パート C 被験者の大部分がリルゾールを服用しており、その使用状況はトフェルセン 100 mg 群とプラセボ群で均衡がとれていた。

ALS の病歴は以下の出力データに示されている。

- RC 及びプール ABCL：ISS3 Appendix 2.1 Output 7
- プール CL1 及びプール CL2：ISS3 Appendix 2.1 Output 8
- エンリッチ部分集団（RC 及び CL）とその他部分集団（RC 及び CL）：ISS3 Appendix 2.1 Output 10

1.3.3 併用薬及び非薬物療法

併用薬を使用した被験者又は非薬物療法を必要とした被験者の数及び割合（%）を以下に要約する。

当該患者集団では基礎疾患と併存疾患の複雑さのため、薬物療法及び非薬物療法の全般的な併用状況は高かった（トフェルセン臨床開発プログラムにおける被験者の 100%が薬物療法を、全トフェルセン 100 mg 投与被験者［ABCL1］の 74.8%が非薬物併用療法を受けていた）。トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）の 50%超が併用していた薬剤は、アセトアミノフェン

（paracetamol）、リルゾール、イブプロフェン、リドカイン、及び COVID-19 ワクチンであった。併用薬使用状況は 101 試験パート C の投与群間でおおむね類似していたが、例外として、リドカイン、塩化ナトリウム、ロラゼパム、メトクロプラミド、ビタミン E（NOS）、メトプロロール、及びミダゾラムはいずれもプラセボ群の方がトフェルセン 100 mg 群より 10%超多くの被験者が併用していた（ISS3 Appendix 2.2 Output 1 及び 5）。

101 試験パート C と 102 試験の被験者はリルゾール及びエダラボンを併用していた。101 試験パート C へ無作為化する際に、疾患進行性に基づく各部分集団のなかでリルゾールとエダラボンの使用状況に応じて層別化を行うことで、両剤の使用状況が投与群間で均等となるようにした。

101 試験パート C では、プラセボ投与被験者の方がトフェルセン 100 mg 投与被験者よりも胃瘻造設術、気道陽圧療法、及び言語リハビリテーションを受けた割合が高かった（プール RC 参照）。101 試験パート C で気管切開が施行された割合はトフェルセン 100 mg 投与被験者の方がプラセボ投与被験者よりも高かったが、機械的換気の使用割合は両群間で同じであった（ISS3 Appendix 2.2 Output 7）。また、データセットは小さいものの、トフェルセン早期開始被験者と投与開始遅延被験者との間で胃瘻造設や陽圧換気療法の使用割合を比較したが、意味のある違いは認められなかった（ISS3 Appendix 2.2 Output 10）。

機械的換気、気管内挿管、及び気管切開が報告された割合は、トフェルセン早期開始被験者の方が投与開始遅延被験者より高かった。エンリッチ部分集団とその他部分集団の比較には明確な差が認められ、胃瘻造設、陽圧換気療法、機械的換気、気管内挿管、及び気管切開の頻度増大は、エンリッチ部分集団の急速な疾患進行性によるものである可能性が高いと考えられた（ISS3 Appendix 2.2 Output 8）。

併用薬を使用した被験者又は非薬物療法を必要とした被験者の数及び割合（%）に関する投与群別の要約は、それぞれ ISS3 Appendix 2.2 Output 1 及び 7 に示す。実施した併用薬使用状況の解析は以下のとおりである。

- RC 及びプール ABCL：ISS3 Appendix 2.2 Output 1
- プール CL1 及びプール CL2：ISS3 Appendix 2.2 Output 3
- エンリッチ部分集団（RC 及び CL）とその他部分集団（RC 及び CL）：ISS3 Appendix 2.2 Output 5

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

本項では、*SOD1*-ALS 患者へのトフェルセン投与中に発現した有害事象、すなわち 101 試験パート C（2021 年 7 月 16 日データカットオフ）及び 102 試験（2022 年 7 月 15 日データカットオフ）の被験者に発現した有害事象、重篤な有害事象、及び死亡に主な焦点をあてる。EAP 登録患者に発現した有害事象は 6.3 項に示す。有害事象の発現状況は MedDRA 用語別に集計した。

有害事象とは医薬品（治験薬を含む）を投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも治療薬との因果関係があるわけではない。つまり、有害事象は、治験薬と因果関係があるかどうかにかかわらず、治験薬の使用と時間的に関連する好ましくない及び意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は疾患を指す。

本書では、トフェルセンの有害事象プロファイルを、各統合安全解析プール（2022 年 7 月 15 日データカットオフ）ごとに以下の順に要約する（1.1.6 項及び Table 2 を参照）。

1) トフェルセン 100 mg 又はプラセボのいずれかを投与された 101 試験パート C の被験者（RC1［トフェルセン 100 mg］及び RC2［プラセボ］からなるプール RC）。
2) 全トフェルセン投与被験者（プール ABCL）
   a) 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（プール ABCL1）
   b) トフェルセン全用量投与被験者：用量を問わずトフェルセンを投与された全被験者。102 試験へ移行しなかった被験者も含める（プール ABCL2）

トフェルセンの adverse drug reaction（ADR）は 2.2 項に示す。

2.1.1 有害事象の概要

101 試験及び 102 試験のほとんどの被験者に有害事象が発現した（Table 7）。トフェルセン投与によくみられた有害事象の多くは、ALS の自然経過上で生じる事象や、一般集団にもよくみられる事象、若しくは腰椎穿刺手技に伴う事象であった（Table 8）。両試験を通し、有害事象の重症度は、大部分が軽度～中等度であった。101 試験における腰椎穿刺関連事象の発現率は、トフェルセン 100 mg 投与とプラセボ投与で同じであった。この主要試験で治験薬の投与中断、投与中止、及び試験中止に至った有害事象が報告されたのはトフェルセン群のみで、プラセボ群では報告されていない。トフェルセン早期開始被験者（CL1）と投与開始遅延被験者（CL2）の有害事象発現率は類似していた。重篤な有害事象の発現率はトフェルセン早期開始被験者（CL1）の方が投与開始遅延被験者（CL2）より高かったが、試験中止に至った有害事象の発現率及び死亡に至った有害事象の発現率は早期開始群（CL1）の方が低かった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 25、27、29、及び 32）。

- 101 試験パート A で治験薬投与開始後に 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は、全トフェルセン群で 93.3%、プラセボ群では 40.0%であった。重篤な有害事象、死亡、並びに投与中止又は試験中止に至った有害事象は報告されていない。

- 101 試験パート B では、全トフェルセン群及びプラセボ群共にすべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。全トフェルセン群 2 例（5.3%）（トフェルセン 60 mg 群 1 例、トフェルセン 20 mg 群 1 例）及びプラセボ群 1 例から死亡に至った有害事象が報告された。
- プラセボ対照投与期間：プール RC
  - 101 試験パート C で 1 件以上の有害事象を発現した割合は、群間で類似していた。トフェルセン 100 mg 投与の方がプラセボ投与よりも重篤な有害事象の報告が多く、トフェルセン 100 mg 投与 4 例に治験薬と関連ありと評価された重篤な有害事象が発現した（2.1.6 項）。試験中止に至った有害事象は、トフェルセン 100 mg 群 3 例に発現した（プラセボ群 0 例）。トフェルセン 100 mg 群の 1 例がうっ血性心不全により死亡したが、トフェルセンと関連なしと評価された。
- 全トフェルセン投与期間：プール ABCL
  - トフェルセン 100 mg 投与集団（ABCL1）147 例及び用量を問わないトフェルセン全用量投与集団（ABCL2）166 例のほぼすべての被験者に有害事象が発現し、重症度別の発現率や、腰椎穿刺関連事象の発現率、並びに投与中止及び試験中止に至った事象の発現率は両プール間で類似していた。2022 年 7 月 15 日のデータカットオフ時点で、101 試験及び 102 試験全体を通したトフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）の 40.1%が 1 件以上の重篤な有害事象を発現し、12.9%が死亡に至った有害事象を発現した。トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）の大半が、トフェルセンと関連ありと評価された有害事象を 1 件以上発現した。トフェルセン全用量投与集団（ABCL2）では、6.6%がトフェルセンと関連ありと評価された重篤な有害事象を発現した。これらの重篤事象は、胃炎と膵炎を発現した 1 例及び背部痛を発現した 1 例を除き、いずれも 2.2 項で詳述する重篤な神経炎症性事象に該当するものであった。

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

101 試験パート C のトフェルセン 100 mg 投与被験者（RC）及び統合データセットに含まれるトフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）において、100 人年あたり 15 件以上発現した有害事象を Table 3 に示す。

Table 3 Incidence Rates of Adverse Events by Preferred Term ≥15 Events per 100-Participant Years in Any Group Receiving Tofersen 100 mg (data cutoff: 15JUL2022)

	RC: 233AS101 Part C (Part C participants) placebo-controlled period		ABCL1: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C participants) tofersen-treated period
	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	Total tofersen 100 mg (N=147)
人年	37.36	19.24	312.56
PTs			
頭痛	33 (88.3)	16 (83.2)	90 (28.8)
処置による疼痛	41 (109.7)	21 (109.2)	84 (26.9)
転倒	17 (45.5)	15 (78.0)	66 (21.1)
背部痛	14 (37.5)	2 (10.4)	62 (19.8)
四肢痛	19 (50.9)	6 (31.2)	58 (18.6)
関節痛	10 (26.8)	2 (10.4)	47 (15.0)
腰椎穿刺後症候群	13 (34.8)	11 (57.2)	34 (10.9)
CSF 蛋白増加	6 (16.1)	1 (5.2)	36 (11.5)
疲労	12 (32.1)	2 (10.4)	39 (12.5)
悪心	9 (24.1)	6 (31.2)	34 (10.9)
筋肉痛	10 (26.8)	2 (10.4)	28 (9.0)
CSF 白血球数増加	7 (18.7)	0	24 (7.7)
便秘	6 (16.1)	4 (20.8)	26 (8.3)
疼痛	7 (18.7)	0	15 (4.8)
錯感覚	6 (16.1)	6 (31.2)	14 (4.5)

NOTE 1: Only treatment-emergent AEs are summarized. A participant was counted only once within each PT (MedDRA version 25.0).
NOTE 2: The participant years presented the total entire follow-up time among the participants in the analysis population, which was calculated as the sum of the time from the first dose until the last day of each participant divided by 365.25. Numbers in parentheses are incidence rates per 100 participant-years. The incidence rate was calculated as the number of events divided by the participant years, where the gaps between EOS for Study 101 and screening of 102 are removed.
Source: ISS3 Appendix 2.3.3, Output 20 Data Cutoff: 15JUL2022 Run Date: 15SEP2022

トフェルセンはおおむね良好な忍容性を示した。大部分の有害事象は軽度～中等度で、トフェルセン投与の中止や中断に至らなかった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 1、8 及び 10）。トフェルセンの投与中止や中断に至った有害事象は腰椎穿刺手技に伴うもの又は ALS による二次的な事象が多く、トフェルセンと関連ありと治験責任医師が評価することは少なかった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 1 及び 5）。ADR に分類される有害事象は 2.2 項で説明する。

101 試験パート C では、プラセボ群（RC2）と比較し、トフェルセン 100 mg 投与群（RC1）では四肢痛、背部痛、筋肉痛、及び疲労が 24 時間以内に発現することが多かった（群間差 5%以上）（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 12）。処置による疼痛、頭痛、転倒、腰椎穿刺後症候群、及び悪心の発現率は、プラセボ群（RC2）よりもトフェルセン 100 mg 投与群（RC1）の方が低い若しくは同

程度であった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2）。投与後 24 時間以内に報告された有害事象を解析したところ、処置による疼痛、頭痛、転倒、及び腰椎穿刺後症候群の発現率はトフェルセン 100 mg 投与群（RC1）とプラセボ群（RC2）で同程度（群間差 5%未満）又はプラセボ群（RC2）の方が高く、これらがトフェルセン投与による急性事象ではないことが示唆される（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 12）。グレード 3 以上の有害事象発現率はトフェルセン 100 mg 群（RC1）の方がプラセボ群（RC2）よりも高く、これらの事象の大部分が重篤な有害事象であった。トフェルセン 100 mg 群のみ 3 例に肺塞栓症が発現したが、トフェルセンと関連ありと治験責任医師が評価した事象はなかった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 4 及び 5）。最も多く報告された呼吸器事象はトフェルセン 100 mg 群（RC1）の上咽頭炎、呼吸不全、及び呼吸困難であったが、治験薬と関連ありと治験責任医師が評価した呼吸器事象はなく、基礎疾患による可能性が高かった。

2022 年 7 月 15 日時点で、トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）で比較的よくみられた有害事象（15%超）は、頭痛、浮動性めまい、処置による疼痛、腰椎穿刺後症候群、転倒、挫傷、背部痛、四肢痛、関節痛、筋肉痛、筋痙縮、COVID-19、上咽頭炎、悪心、便秘、疲労、発熱、CSF 蛋白増加、CSF 白血球数増加であった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2）。これらの有害事象の発現率は継続的な投与に伴い経時的に減少し、トフェルセン投与期間が長くなることで新たに発現する事象はなかった（ISS3 Appendix 2.3.2 Output 25）。グレード 3 以上の有害事象は被験者の 39.5%に発現し、これらの多くが重篤な有害事象であった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 4）。101 試験及び 102 試験全体のトフェルセン全用量投与被験者（ABCL2）における肺塞栓症の発現率は、プラセボ対照投与期間と変わらず、トフェルセンへの曝露量が増加しても経時的に発現率が上昇することはなかった。肺塞栓症は ALS 患者によくみられることから、基礎疾患に起因するものと思われる。また、101 試験及び 102 試験のトフェルセン投与被験者における肺塞栓症発現率は、一般的な ALS 患者集団における肺塞栓症の発現率とも同程度であった［Kupelian 2019］。

死亡に至った呼吸不全事象は 2.1.5 項で詳述する。

2.1.3 治験薬と関連ありと評価された有害事象

トフェルセン試験中に発現した有害事象はすべて、治験薬と関連あるか否かを治験責任医師が評価した。

101 試験パート C でトフェルセンと関連ありと治験責任医師が評価した有害事象を 1 件以上発現した被験者は、トフェルセン 100 mg 群（RC1）で 38.9%、プラセボ群（RC2）では 5.6%であった。トフェルセン投与被験者の 5%以上に発現したトフェルセンと関連ありと評価された有害事象は、頭痛、四肢痛、筋肉痛、及び処置による疼痛であった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 5）。

トフェルセン 100 mg 投与群（ABCL1）では、被験者の 63.9%からトフェルセンと関連ありと治験責任医師が評価した有害事象が報告された。5%以上に発現したトフェルセンと関連ありと評価された有害事象は、CSF 蛋白増加（20.4%）、頭痛（13.6%）、CSF 白血球数増加（12.2%）、四肢痛（16.3%）、髄液細胞増加症（8.2%）、錯感覚（5.4%）、筋肉痛（10.2%）、及び疲労（5.4%）であった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 5）。ABCL1 群でグレード 3 以上の有害事象が最も多く発現した器官別大分類（SOC）は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 4）。ただし、ABCL1 群 1 例に発現した口腔咽頭痛を除き、トフェルセンと関連ありと治験責任医師が

評価した呼吸器事象は 1 件もなく（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 5）、呼吸器事象の多くは基礎疾患に関連している可能性が高い。

2.1.4 腰椎穿刺と関連ありと評価された有害事象

トフェルセン試験中に発現した有害事象はすべて、腰椎穿刺手技と関連あるか否かを治験責任医師が評価した。

101 試験パート C で腰椎穿刺と関連ありと治験責任医師が評価した有害事象を 1 件以上発現した被験者は、トフェルセン投与群（RC1）及びプラセボ群（RC2）共に 80.6%であった。トフェルセン投与被験者の 5%以上に発現した有害事象は、処置による疼痛、腰椎穿刺後症候群、頭痛、背部痛、四肢痛、悪心、及び CSF 白血球数増加であった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 11）。

トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）では、被験者の 85.0%から腰椎穿刺と関連ありと治験責任医師が評価した有害事象が報告された。10%以上に発現した腰椎穿刺関連事象は、処置による疼痛（56.5%）、頭痛（43.5%）、腰椎穿刺後症候群（23.1%）、背部痛（29.9%）であった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 11）。腰椎穿刺関連事象が最も多く発現した SOC は「傷害、中毒および処置合併症」であった（65.3%）。

2.1.5 死亡

2022 年 7 月 15 日時点で、トフェルセン臨床開発プログラムでトフェルセンを投与された被験者のうち、22 例の死亡が報告され、このうち 19 例はトフェルセン 100 mg 群での報告であった（Table 11）。また、101 試験パート B のプラセボ群で ALS による呼吸不全が原因の死亡が 1 例報告された。トフェルセン臨床開発プログラムで報告された死亡例に治験薬と関連ありと評価されたものはなかった。詳細は、233AS101 試験パート A 及び B の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS101 試験パート C の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書（中間 1）の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書（中間 2）の Appendix 16.2.7.2、並びに ISS3 Appendix 3 に示す個々の被験者の叙述を参照のこと。

101 試験パート A に死亡例の報告はなかった。

101 試験パート B では、肥満と睡眠時無呼吸症候群の既往歴を有するトフェルセン 20 mg 群 1 例が心血管障害により死亡し、トフェルセン 60 mg 群 1 例が ALS による呼吸不全が原因で死亡した。治験責任医師によりトフェルセン投与と関連ありと評価された死亡はなかった。

101 試験パート C では、既往歴として長年の冠動脈疾患と複数の併存疾患を有する 1 例がうっ血性心不全により死亡した（Day 114）。当該死亡例は、治験責任医師によりトフェルセン投与と関連なしと評価された。

102 試験では、12 例が呼吸不全により死亡し（うち 1 例は死亡に至った事象として筋萎縮性側索硬化症も報告された）、2 例が ALS の進行に起因すると評価された呼吸停止により死亡した。これらの事象の一部は、非侵襲的換気の自主的な中止、若しくは非侵襲的換気の開始を被験者が拒否したことと関連していた。また、他の死亡は、ALS の進行により数ヵ月間にわたって非侵襲的換気下にあった被験者及び／又はホスピスケアや緩和ケアを受けていた被験者であった。さら

に 1 例が、ALS の合併症や死因としてよくみられる誤嚥性肺炎によって死亡した。

突然死及び心停止による死亡は 102 試験で各 1 例報告された。両被験者共に冠動脈疾患、心筋梗塞の既往歴、及び他の併存疾患の病歴を有していた。ALS により 1 例、安楽死により 1 例が死亡した。また、1 例が敗血症性ショックによって死亡した。当該被験者は、他にも重篤な有害事象として急性呼吸窮迫症候群、脳症、誤嚥性肺炎、肺塞栓症、及び呼吸不全を発現しており、いずれも 102 試験の Day 908 に始まり、Day 917 に死亡した。敗血症性ショックは、複数菌感染症に伴い二次的に発現したものであると疑われた（ISS3 Appendix 2.6.4 参照）。

2.1.6 その他の重篤な有害事象

トフェルセンの臨床試験で観察された重篤な有害事象の大部分が、基礎疾患である ALS 若しくは ALS に伴う合併症状と考えられる事象であった（Table 9）。死亡に至った重篤な有害事象は 2.1.5 項で説明する。治験責任医師によりトフェルセン投与と関連ありと評価された重篤な有害事象の大部分に相当する脊髄炎、視神経乳頭浮腫、無菌性髄膜炎、及び類似の臨床概念については、2.2.2 項で説明する。

すべての重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書（233AS101 試験パート A 及び B の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS101 試験パート C の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 1］の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 2］の Appendix 16.2.7.2）及び ISS3 Appendix 3 に記されている。

2022 年 7 月 15 日時点で、トフェルセン 100 mg 投与群（ABCL1）で 1 件以上の重篤な有害事象が 59 例（40.1%）に報告されている。治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された重篤な有害事象は、59 例中 10 例、13 件であった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 7）。関連ありと評価された重篤な有害事象のほぼすべてを、2.2 項で脊髄炎、視神経乳頭浮腫、及び無菌性髄膜炎に分けて説明する。

トフェルセンと関連ありと評価された重篤な有害事象のうち、2.2 項に記載していない事象を以下に示す（Table 10、233AS101 試験パート A 及び B の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS101 試験パート C の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 1］の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 2］の Appendix 16.2.7.2、ISS3 Appendix 3 も参照）。

- 1 例から重篤な胃炎と膵炎が報告された。胃炎は 102 試験の Day 764 に、膵炎は Day 815 に発現した。当該被験者は、LTE 試験への登録時点でリパーゼ増加、嚥下障害、及び胃不全麻痺の病歴を有していた。また、同時に声帯麻痺と誤嚥性肺臓炎の重篤な有害事象も併発したがトフェルセンと関連なしと評価され、これら計 4 件の重篤な有害事象により治験薬投与を中止した。胃炎及び膵炎は、他に理由を説明できず、トフェルセンと関連ありと評価された。ただし、トフェルセン全用量投与被験者（プール ABCL2）を対象とした有害事象解析では、同様の有害事象パターンは特定されず、当該被験者以外には膵炎も「臨床検査（SOC）」に属するアミラーゼ及びリパーゼ増加も確認されなかった。胃炎については、101 試験パート C のプラセボ群（RC2）2 例から報告があったほか、102 試験でさらに 1 例から、関連なしと評価された軽度の胃炎が報告された。

トフェルセン臨床開発プログラムで観察された他の重篤な有害事象のうち最も多く報告された SOC は、ALS の進行に伴って発生することが多い呼吸不全、誤嚥性肺臓炎、肺塞栓症などが含まれる「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。次に多かった SOC は「感染症および寄生虫症」で、2 例以上からの報告事象は誤嚥性肺炎、肺炎、COVID-19、脊髄炎、及び敗血症性ショックであった（Table 9）。

2.1.7 その他の重要な有害事象

101 試験パート C（プール RC）及び統合データセット（プール ABCL）において、治験薬の投与中断、投与中止、試験中止に至ったその他の重要な有害事象を本項に示す。

2.1.7.1 治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象

トフェルセン投与中止となった有害事象は、ほぼそのまま試験中止にも至ったことから、本項ではこれらをまとめて説明する。トフェルセン投与を中止したが試験参加は継続した有害事象は以下に追加説明し、治験総括報告書（233AS101 試験パート A 及び B の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS101 試験パート C の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 1］Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 2］Appendix 16.2.7.2）及び ISS3 Appendix 3 に詳述を示す。トフェルセン全用量投与被験者（ABCL2）166 例中、トフェルセン投与中止に至った有害事象は 27 例（16.3%）、試験中止に至った有害事象は 28 例（16.9%）であった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 1）。トフェルセン投与中止及び試験中止に至った有害事象の大部分が、基礎疾患である ALS に関連するものであった。

トフェルセン投与中止及び／又は試験中止に至った有害事象の多くの転帰は死亡であった。これらは 2.1.5 項で説明する。

重篤な胃炎、膵炎、声帯麻痺、及び誤嚥性肺臓炎を発現した 1 例が治験薬投与を中止したが、試験参加は継続した（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 8 及び ISS3 Appendix 2.6.5）。これらの事象は 2.1.6 項で説明する。

脊髄炎、化学性髄膜炎、及び神経サルコイドーシス（各 1 件）は 2.2 項で説明する。

101 試験パート C で重篤な肺塞栓症 1 例が報告された。当該被験者は治験薬投与を中止したが試験参加は継続し、最終的に 102 試験でトフェルセン投与を再開した。

トフェルセン投与を中止した後、試験の中止に至った非重篤な呼吸困難が 1 例報告された。また、1 例は非重篤な有害事象である流涎過多及び筋力低下によってトフェルセン投与を中止し、その後筋力低下によって試験参加を中止した。さらに、他の 1 例では、トフェルセン投与中止ではなく試験中止に至った重篤な肺炎が報告された。これらの事象はトフェルセンと関連ありと評価されなかった。

2.1.7.2 治験薬投与中断に至った有害事象

トフェルセン投与中断に至った有害事象は、トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）の 15.0%に発現した。トフェルセン投与中断に至った各有害事象（基本語［PT］）は、5 例に発現した COVID-

19 及び 2 例に発現した深部静脈血栓症を除き、いずれも 1 例ずつであった。

詳細は ISS3 Appendix 2.3.1 Output 10 に示す。

2.1.7.3 治験薬投与中止又は試験中止に関する叙述

死亡又は重篤な有害事象（死亡に至った事象を含む）を発現した被験者、並びに治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象を発現した被験者に関する叙述は、233AS101 試験パート A 及び B の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS101 試験パート C の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 1］の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 2］の Appendix 16.2.7.2、並びに ISS3 Appendix 3 に示す。

2.2 ADR

ADR とは投与された医薬品（用量を問わず）に関連する有害で意図しないあらゆる反応を意味する。ここでいう反応とは、医薬品と有害事象の因果関係について少なくとも合理的な可能性があるものを指す［EMA CPMP/ICH/377/95 2006］。

トフェルセンの潜在的な ADR の特定には、101 試験パート C のプラセボ群とトフェルセン群での有害事象発現率の群間差の評価に加え、101 試験と 102 試験を統合した全トフェルセン投与期間からの有害事象累積データや個々の有害事象データを対象とした医学的検討からなる包括的なアプローチを採用した。患者集団サイズを考慮し、ADR の特定閾値は、101 試験パート C のトフェルセン 100 mg 投与被験者の有害事象発現率がプラセボ投与被験者よりも 5%超高いこととした。この閾値の決定には、試験サイズの他に無作為割付け比（2:1）も考慮した。因果関係は、治験責任医師による治験薬及び腰椎穿刺手技との関連性評価、トフェルセン投与との時間的な関係、非臨床試験結果との相関性、作用機序からの生物学的妥当性、モダリティ、投与経路、並びに ALS の自然経過その他の潜在的要因や交絡因子といった、幾重にも及ぶエビデンスに基づいて多角的に検討した（Table 4）。

さらに、各種臨床試験でのトフェルセン投与被験者を対象として、治験薬投与と事象発現のタイミングや投与再開後の再発（リチャレンジ陽性）からも潜在的な ADR を特定した。

また、上記評価を補完するものとして、102 試験の追加有害事象の医学的検討、並びに 101 試験及び 102 試験からの統合安全性データレビューも実施した。

Table 4 Adverse Reactions for Pooled Group ABCL1 - Safety Population (data cutoff: 15JUL2022)

233AS101 and 233AS102 ISS: Adverse reactions for pooled group ABCL1 - safety population

Page: 1 of 1

ADRs (PTs)	Frequency of ADRs n/N (%)	Frequency Category (a)	Severity	Severity n/N (%)
疼痛	94/147 (63.9)	Very common	Mild	86/147 (58.5)
疲労	39/147 (26.5)	Very common	Mild	33/147 (22.4)
関節痛	47/147 (32.0)	Very common	Mild	42/147 (28.6)
筋肉痛	28/147 (19.0)	Very common	Mild	22/147 (15.0)
CSF 白血球増加	36/147 (24.5)	Very common	Mild	29/147 (19.7)
CSF 蛋白増加	36/147 (24.5)	Very common	Mild	28/147 (19.0)
発熱	23/147 (15.6)	Very common	Mild	20/147 (13.6)
筋骨格硬直	8/147 (5.4)	Common	Mild	8/147 (5.4)
神経痛	7/147 (4.8)	Common	Mild	4/147 (2.7)
脊髄炎	4/147 (2.7)	Common	Mild	1/147 (0.7)
神経根炎	4/147 (2.7)	Common	Mild	3/147 (2.0)
無菌性髄膜炎	5/147 (3.4)	Common	Mild	2/147 (1.4)
視神経乳頭浮腫	7/147 (4.8)	Common	Mild	2/147 (1.4)

NOTE 1: Myelitis includes preferred term of myelitis, myelitis transverse and neurosarcoidosis. Radiculitis includes preferred term of radiculopathy and lumbar radiculopathy. Aseptic meningitis includes preferred term of meningitis chemical, meningitis aseptic. Papilledema includes preferred term of papilloedema, intracranial pressure increased.
NOTE 2: Pain includes preferred term of pain, back pain, and pain in extremity.
NOTE 3: CSF white blood cell increased includes preferred term of CSF white blood cell count increased and Pleocytosis.
NOTE 4: The most conservative approach (least severe) is used to report severity for each preferred term.
NOTE 5: Only adverse events with the specified preferred terms and treatment-emergent to tofersen 100 mg are included in this table.
(a) Frequency categories are defined as follows: 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).
Abbreviation: ADR = adverse drug reaction; n = number of subjects who experienced the ADR; N = total number of subjects in ABCL1 group; PT = preferred term.
Source: biib067/iss/iss-bla3_errata/t-ae-adhoc-adr.sas **Data Cutoff:** 15JUL2022 **Run Date:** 05JUN2023

2.2.1 非重篤な ADR

2.2.1.1 CSF 異常

細胞数や蛋白といった CSF ラメータ変化に関連する有害事象（基本語で CSF 蛋白増加、CSF 白血球数増加、髄液細胞増加症、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 検査異常を含む）は、いずれも 101 試験及び 102 試験のトフェルセン投与被験者からの報告であった。101 試験パート C では、CSF 検査異常がトフェルセン 100 mg 投与群（RC1）の 12 例（16.7%）、プラセボ投与群（RC2）の 1 例（2.8%）に発現した。トフェルセン投与被験者の 4%超から報告された CSF 検査パラメータ異常関連の有害事象は、CSF 蛋白増加、CSF 白血球数増加及び髄液細胞増加症であった。プラセボ投与 1 例から報告された CSF 検査パラメータ異常関連の有害事象は CSF 蛋白増加であった（ISS3 Appendix 2.3.3 Output 2）。

統合データセットに含まれるトフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）では、CSF 検査異常関連の有害事象が 34.0%に発現した（CSF 蛋白増加 24.5%、CSF 白血球数増加 16.3%、髄液細胞増加症 8.8%）（ISS3 Appendix 2.3.3 Output 2）。トフェルセン 100 mg 投与（ABCL1）にみられた CSF 白血球数増加及び CSF 蛋白増加の多くは、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 5）。

CSF 白血球増加と髄液細胞増加症はそれぞれ異なる SOC（「臨床検査」及び「神経系障害」）に属する基本語であるが、同一の臨床概念を表すことから 1 つの ADR（CSF 白血球増加）にまとめた（ISS3 Appendix 2.3.3 Output 15）。非ヒト霊長類を用いた非臨床毒性試験（GLP 適合）では、髄膜への単核細胞浸潤と共に、CSF 中の白血球、赤血球、ミクロアルブミン、及び総蛋白濃度の増加が確認されている（「2.6.6 毒性試験の概要文」3.5 項）。非臨床試験及び臨床試験からの各種所見、101 試験パート C のトフェルセン 100 mg 投与の有害事象発現率がプラセボより高かったこと、並びに ASO の炎症誘発性［Frazier 2015］を踏まえると、CSF 白血球増加も CSF 蛋白増加もトフェルセンと因果関係を有する可能性が高いと考えられ、非重篤な ADR に含めた。

2.2.1.2 疼痛及びその他の非重篤な ADR

四肢痛、背部痛、疲労、関節痛、筋肉痛、疼痛、筋骨格硬直、及び神経痛はいずれも、101 試験パート C のトフェルセン 100 mg 投与（RC1）の方がプラセボ投与（RC2）より多く発現しており、腰椎穿刺手技よりむしろトフェルセン投与との因果関係を有する可能性が高いと考えられる。ADR「疼痛」には、非特定的な基本語である疼痛に加えて背部痛及び四肢痛を含めた（ISS3 Appendix 2.3.3 Output 15）。

2022 年 7 月 15 日時点での統合解析によると、背部痛、四肢痛、筋肉痛、関節痛、及び疲労は、トフェルセン 100 mg 投与（ABCL1）の 10%超で投与後 24 時間以内に発現した（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 12）。トフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）の 10%超に、背部痛、四肢痛、関節痛、筋肉痛、筋痙縮、及び筋力低下が発現した。また、被験者の 5%超に、頚部痛、筋骨格痛、関節腫脹、及び筋骨格硬直が発現した（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2）。疼痛の ADR は被験者の 63.9%から報告された（Table 4）。

複数の被験者でトフェルセン再開後に発熱が再発し（リチャレンジ陽性）、交絡因子も特定されず、トフェルセン投与からそれほど時間を経ずに発熱事象が発現していたことから、発熱も非重篤な ADR に加えた。

101 試験パート C で報告された発熱はすべて軽度～中等度であり（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 36）、投与後 24 時間以内の発現はなかった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 12）。2022 年 7 月 15 日時点で、発熱は統合データセット（ABCL1）の 15.6%に報告されている。いずれの発熱も軽度～中等度であり（Table 4、ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2 及び 4）、投与後 24 時間以内の発熱は被験者のわずか 4.1%であった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 12）。

これらの非重篤 ADR は、局所的な（IT 注射部位又はその周辺部位の）炎症、全身性の炎症、又は中枢神経系（CNS）の炎症に関連する可能性があることから、生物学的な妥当性が認められる。また、非ヒト霊長類を用いた非臨床毒性試験（GLP 適合）では、腰髄注射部位の髄膜内に炎症性単核細胞浸潤による局所炎症所見が確認された。101 試験及び 102 試験では有害事象の発現がよくみられたが、医学的検討から上記以外の潜在的な非重篤 ADR は特定されなかった。非重篤な ADR によって治験薬投与が中断、中止、又は試験が中止された割合はそれほど高くはなかった。非重篤な ADR の大部分は軽度～中等度で、死亡のおそれがあった又は死亡に至った被験者はいなかった（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 4、9、10、及び 36）。

2.2.2 重篤な ADR

複数の非臨床試験動物種において、ASO の免疫刺激作用と炎症誘発作用が確認されている。げっ歯類では、ASO によって Toll 様受容体 9 が活性化されると、サイトカイン放出、リンパ過形成、及び様々な器官へのリンパ組織球性細胞浸潤が生じ得る［Frazier 2015］。サルでは、補体の活性化によって炎症反応が誘発され、げっ歯類同様にリンパ過形成及びリンパ組織球性浸潤を引き起こす。ただし、ヒト細胞株を用いた試験では、トフェルセンは有意なケモカイン誘導（IL-8 及び IP-10）を示さなかった（「2.6.2 薬理試験の概要文」3.1 項）。

臨床診療の場では、ASO の全身（IV 又は皮下）投与に伴い、インフルエンザ様症状や注射部位反応といった炎症誘発作用が観察されている［Bennett 2019］。サルを用いた試験で一部の ASO にみられた血管炎のように、さらに重篤な炎症症状がヒトでも発生するか否かは依然として不明である［Frazier 2015］。

トフェルセンの臨床開発プログラムで観察された CNS の炎症は、基礎疾患である ALS によってさらに増強される可能性がある。例えば、血清検査で抗体陽性となった視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMO SD）の症例が 3 例文献に報告されている［Falzone 2019; Kim 2021; Li 2019］ほか、イングランドで行われた 2013 年疫学調査によると、ALS に先立ち特定の自己免疫疾患が観察され ALS 発症リスクの増大に寄与していると報告された［Turner 2013］。

トフェルセン臨床試験から特定された重篤な ADR は、脊髄炎、神経根炎、無菌性髄膜炎、及び視神経乳頭浮腫である。これらの事象は CNS の炎症でもあり、ASO の炎症誘発作用によって二次的に発生した可能性があるが、このような炎症事象が生じる機序は未だ十分に解明されていない。上記事象はいずれも、程度にこそばらつきがあるものの CSF 白血球数増加及び／又は CSF 蛋白増加を伴っていた。CSF 検査異常はかなりの被験者にみられたが、重篤な神経学的臨床症状を

きたした被験者は少なかった。すなわち、CSF 検査異常があっても重篤な臨床事象の発現は予測できない。これらの神経学的 ADR は、性別に関係なく 30～71 歳の被験者に観察されている。

なお、一部の被験者はこれらの神経学的 ADR を複数発現していた。102 試験の 1 例は、まず CSF 白血球数増加に基づき非重篤な無症候性の無菌性髄膜炎と診断され（発現日：Day 309）、トフェルセン投与と関連ありと評価された。続けて Day 376 に非重篤な視神経乳頭浮腫の報告があり、トフェルセン投与と関連なしと評価された。さらに Day 433 には重篤な頭蓋内圧上昇（グレード 3）の報告があり、トフェルセン投与と関連ありと評価された。また、Day 474 に重篤な有害事象として無症候性の脊髄炎（グレード 3）が報告され、Day 560 に回復した。102 試験の他の 1 例は、重篤な無菌性髄膜炎と視神経乳頭浮腫を発現した。無菌性髄膜炎（グレード 2）の発現期間は Day 91～Day 115 でトフェルセン投与と関連ありと評価され、視神経乳頭浮腫（グレード 3）の発現期間は Day 148～Day 338 と報告された（ISS3 Appendix 2.6.5）。以上から、脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、及び無菌性髄膜炎といった事象はすべて共通の CNS の神経炎症の範疇に収まる可能性が考えられるが、正確な関係性や発生機序は未だ十分に解明されていない。

すべての ADR に関する被験者別の叙述はそれぞれの治験総括報告書（233AS101 試験パート A 及び B の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS101 試験パート C の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 1］の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 2］の Appendix 16.2.7.2）及び ISS3 Appendix 3 に示す。

2.2.2.1 脊髄炎および神経根炎

横断性脊髄炎は一般集団にはまれな事象である。横断性脊髄炎の疫学評価のため、文献検索により関連研究・調査を特定した。一般集団における横断性脊髄炎の発生率は、低いもので米国ニューメキシコ州アルバカーキの 100,000 人年あたり 0.46 例［Jeffery 1993］、高いものでカナダ、マニトバ州の 100,000 人年あたり 18.3 人［Klein 2010］と報告されている。ただし、横断性脊髄炎の発生率が記されている他の研究も併せてみると、発生率は 100,000 人年あたり 0.46～4 例の範囲にほぼ含まれ、カナダの調査結果は外れ値である可能性が否定できない［Li 2021］。

ALS 患者、COVID-19 患者、又は COVID-19 ワクチン接種を受けた患者における脊髄炎の発生率と有病率は明らかにできなかった。しかし、本概要で先に述べたように（2.2.2 項）、ALS でかつ、血清検査で抗体陽性となった視神経脊髄炎スペクトラム障害の 3 症例が文献レビューにて確認されているほか、COVID-19 患者から横断性脊髄炎が報告されている［Schulte 2021］。

非ヒト霊長類を用いたトフェルセンの非臨床反復投与毒性試験（GLP 適合）を 2 試験実施した。1 つ目の試験では 13 週間の反復投与期間と 13 週間の回復期間を、2 つ目の試験では 9 ヵ月間の反復投与期間と 6 ヵ月間の回復期間を設けた。両試験共に 0（人工 CSF）、4、12、及び 35 mg を投与量とした。いずれの試験も脊髄炎を示唆する所見は確認されなかったが、他の 2′-MOE ASO 同様に、脊髄及び神経根への単核細胞浸潤（活動性若しくは回復途上にある炎症過程によくみられる組織傷害の指標とは関係しない）が確認されている。神経細胞の変性や壊死は伴っていなかった。詳細は「2.6.6 毒性試験の概要文」に示す。

トフェルセン 100 mg 投与期間（プール ABCL1）では、6 例に重篤な脊髄炎又は神経根炎が発現し、そのうち 5 例は治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された。具体的には、

101 試験パート C 又は 102 試験でのトフェルセン 100 mg 投与被験者（ABCL1）147 例中 4 例（2.8%）に脊髄炎（基本語：脊髄炎、横断性脊髄炎、神経サルコイドーシス）、2 例（1.4%）に重篤な神経根炎（基本語：神経根障害、腰髄神経根障害）が報告された（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 2 及び 5）。神経サルコイドーシスを発現した被験者からは、他にもトフェルセン投与と関連しない非重篤な有害事象として軽度の胸髄神経根障害の報告があった。

以下に、脊髄炎とみられる事象が発現した症例を簡潔に要約する。詳細は 101 試験と 102 試験の治験総括報告書（233AS101 試験パート A 及び B の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS101 試験パート C の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 1］の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 2］の Appendix 16.2.7.2）及び ISS3 Appendix 3 に示す。

- 脊髄炎 4 件中 1 件は ALS に加えてサルコイドーシスの併存歴を有する被験者に発現し、治験責任医師はトフェルセンと関連しない重篤な神経サルコイドーシス（報告用語は「neurosarcoid transverse myelitis（神経サルコイド横断性脊髄炎）」）と評価した。当該被験者はサルコイドーシスに対する免疫調節療法を行いながらトフェルセン投与を継続し、重篤な有害事象が回復したとみなされた後も、最終的にトフェルセンの投与中止が決定するまでの約 6 ヵ月間トフェルセン投与を継続した。
- トフェルセン 100 mg を 5 回投与後に脊髄炎を発現した 1 例は、両下肢にしびれ感と筋力低下をきたし、全脊椎の磁気共鳴画像法（MRI）で広範な T2 高信号病変と関連領域の増強効果が、CSF 検査で髄液細胞増加症と CSF 蛋白増加が認められた。当該被験者は免疫調節療法とリハビリテーションを必要とし、トフェルセン投与を中止した。本事象は約 3 ヵ月後に後遺症を伴わずに回復し、脊椎 MRI 画像上の T2 信号強度は低下し、造影増強効果はみられず、頸椎にわずかな異常を残すのみとなった。当該被験者はトフェルセン投与を中止し試験を中止した。

他の 2 件は、いずれも客観的な画像所見及び／又は臨床検査所見に基づいて診断された脊髄炎事象で、臨床症状や徴候はみられなかった。2 例とも、2022 年 7 月 15 日のデータカットオフ時点で 102 試験を継続中である（ISS3 Appendix 2.6.1 Output 2）。

- トフェルセン 100 mg を 7 回投与された被験者に、MRI 所見（下胸部延髄と脊髄円錐部位の造影増強効果）と CSF 検査所見（髄液細胞増加症及び CSF 蛋白増加）に基づいて診断された 1 件の脊髄炎が発現した。当該被験者に随伴症状はなく、髄液細胞増加症と CSF 蛋白増加が続いたもののトフェルセン投与は継続した。
- 非重篤な有害事象である無菌性髄膜炎と重篤な頭蓋内圧亢進症（詳細は 2.2.2.2 項）を発現していた被験者に、1 件の脊髄炎が発現した。当該被験者はトフェルセン 100 mg を連続 12 回投与された（トフェルセンは計 15 回投与されたが、初めに 3 回の負荷投与を受けた後、COVID-19 パンデミックの影響で次の投与まで 3 ヵ月間の空白期間が生じた）。臨床症状は呈していなかったが脊椎 MRI 上に脊髄病変が確認され、約 1 ヵ月後に実施した MRI 再検査では病変は残っていたものの、増強効果の消失に伴いサイズも縮小していた。トフェルセン投与は一時中断した後、再開した。

重篤な有害事象の神経根炎 2 件を以下に要約する。詳細は 101 試験と 102 試験の治験総括報告

書に詳述する（上記リンク参照）。

- 腰髄神経根障害を発現した 1 例は、トフェルセン 100 mg の初回投与後、知覚変化に続けて歩行異常と背部痛症状をきたし、アキレス腱反射減退並びに軽度の髄液細胞増加症と CSF 蛋白増加が確認されたが、腰仙椎の MRI 検査に異常はなかった。免疫調節療法の必要はなく、関連症状は数日で回復し、トフェルセン投与はそのまま継続した。当該被験者は、一過性の非重篤な腰髄神経根障害を続けて 3 回発現しており、治験責任医師はこれらの事象をトフェルセンと関連ありと評価した。いずれも数日で回復しており、被験者は 102 試験を継続中である（ISS3 Appendix 2.6.5 及び ISS3 Appendix 2.6.1 Output 2）。
- 2 件目の神経根障害はトフェルセンを 24 回投与された後に診断され、背部痛と大腿痛の症状の他に、両下肢の主観的及び客観的な知覚変化と、ロンベルグ徴候が認められた。本事象は MRI 所見として馬尾部位の増強効果が認められた。約 9 ヵ月後に回復したが、髄液細胞増加症、CSF 蛋白増加、両足感覚消失、及びアキレス腱反射消失の後遺症が残った。2022 年 7 月 15 日時点で、当該被験者は 102 試験を継続中である（ISS3 Appendix 2.6.5 及び Appendix 2.6.1 Output 2）。

上記の非重篤な事象の他に、非重篤な腰髄神経根障害（1 例）及び神経根障害（1 例）が報告されている。これらの事象はいずれも軽度で治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された（ISS3 Appendix 2.6.5）。脊髄炎は一般集団にはまれな事象であるが、101 試験パート C 又は 102 試験でトフェルセン 100 mg を投与された被験者では 2.7%に発現した。また、本事象の医学的検討から、神経根炎（同じく 2.7%に発現）も類似の臨床概念であると思われる（Table 4）。正確な発生機序の解明には至っていないが、ASO には炎症誘発性があることが知られており、トフェルセンの非臨床試験でも CNS の炎症性変化が確認されている。すなわち、対象患者集団や試験の規模から想定されるよりも事象数が多かったこと、非臨床所見との相関性、トフェルセン曝露との時間的な関係、並びに生物学的妥当性から、これらの事象とトフェルセン 100 mg 投与の間には何らかの因果関係が認められる可能性があると考えられる。

重篤な有害事象の発現前に被験者が投与されたトフェルセン 100 mg の回数は 1～24 回でばらつきがあった。いずれの事象も髄液細胞増加症と CSF 蛋白増加を伴っていたが、同様の臨床症状を呈していない複数の被験者にもこれらの CSF 検査所見は観察された。また、トフェルセンの投与中止と免疫調節療法を必要とした 1 件を除き、いずれの事象も自然回復、若しくは一時的なトフェルセン投与中断によって回復した。脊髄炎及び／又は神経根炎と思われる症状が現れたら、標準治療に沿った精密診断検査と治療の開始が推奨される。

2.2.2.2 視神経乳頭浮腫

視神経乳頭浮腫は、頭蓋内圧上昇に続いて起こる視神経乳頭の浮腫である［Rigi 2015］。すなわち、水頭症（原発性の場合もあれば、CSF 産生増加や CSF 吸収減少をもたらす病状に続いて起こる場合もある）、頭蓋内腫瘤病変、頭蓋内出血、髄膜炎、及び脊髄病変など、頭蓋内圧を上昇させるような同様の病態が原因で視神経乳頭浮腫は発症する［Chen and Bhatti 2019; Rigi 2015; Xie 2021］。視神経乳頭浮腫は、偽乳頭浮腫（ドルーゼンや傾斜乳頭などに続いて起こる）や、高血圧性の視神経症や網膜症、視神経乳頭炎、糖尿病性視神経乳頭症、ぶどう膜炎、非動脈炎性前部虚血性視神経症といった、視神経乳頭浮腫の原因となり得る他の要因との鑑別が必須である［Chen

and Bhatti 2019; Xie 2021］。

視神経乳頭浮腫はその原因にかかわらず視力喪失につながり得るため、事象が特定された際には適切な管理が必要である。視神経乳頭浮腫を呈している患者には、頭痛（頭蓋内圧上昇に関連）、巣状の神経脱落症状（頭蓋内圧上昇をもたらした基礎疾患に関連）、並びに一過性の視力低下（姿勢・体位の変化に伴うことが多い）、盲点拡大、視野欠損、及び完全な失明などの視覚症状が現れる可能性がある［Chen and Bhatti 2019; Rigi 2015; Xie 2021］。

文献調査を通して視神経乳頭浮腫の疫学的評価を行ったところ、一般集団における視神経乳頭浮腫の発生率は米国で 100,000 人あたり 0.9 人、英国で 100,000 人あたり 1.56 人と報告されている［Wijesekera and Leigh 2009］。視神経乳頭浮腫は特定の人口統計学的特性に関係なく発症し、あらゆる性別、人種、民族、年齢にみられる［Wijesekera and Leigh 2009］。ALS 患者では、呼吸不全と照らし合わせると視神経乳頭浮腫が観察されることはまれである［Wijesekera and Leigh 2009］。

非ヒト霊長類を用いた 2 つの非臨床反復投与毒性試験（GLP 適合）で眼科学的検査を行ったが、特筆すべき所見は確認されなかった。詳細は「2.6.6 毒性試験の概要文」の 3.4 項及び 3.5 項に示す。

トフェルセン臨床プログラムでは、関連事象として以下の 4 例の重篤な有害事象が報告されている（詳細は治験総括報告書の叙述を参照）。これらの重篤な有害事象は、基本語で頭蓋内圧上昇及び視神経乳頭浮腫であるが、医学的検討ではいずれも症状の 1 つに視神経乳頭浮腫が確認されている。

- 102 試験の 1 例に頭蓋内圧上昇の重篤な有害事象が報告された。当該被験者は他にも 2.2.2.1 項で説明する重篤な脊髄炎も報告された。また、頭蓋内圧亢進が発現する約 4 ヵ月前に、非重篤な有害事象として慢性無菌性髄膜炎（CSF 検査による髄液細胞増加症に基づいた診断で、随伴症状なし）の報告があった。連続 11 回のトフェルセン 100 mg 投与後（計 14 回投与されたが、初めの 3 回の負荷投与後、COVID-19 パンデミックの影響で次の投与まで 3 ヵ月間の空白期間が生じた）、当該被験者に頭痛と視力悪化が生じ、両側性視神経乳頭浮腫が確認された。腰椎穿刺を行ったところ、CSF 開放圧が 38 cm H2O に上昇しており、髄液細胞増加症及び CSF 蛋白増加が確認された。事象発現時に実施した脳・脊椎 MRI に急性所見は認められなかった。本事象の交絡因子として肥満歴があり、当該被験者は本事象発現の約 3 ヵ月前に 10 ヵ月間で体重が 15 kg 増加していた。頭蓋内圧亢進症は治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された。アセタゾラミドが投与され、事象発現から約 8 ヵ月後の治験責任医師からの追加報告では、視神経乳頭浮腫は以前より顕著に退縮しており、頭痛も霧視も回復していた。2022 年 7 月 15 日のデータカットオフ時点で頭蓋内圧上昇は続いているが、102 試験でのトフェルセン投与は継続中である（ISS3 Appendix 2.6.1 Output 2）。
- 102 試験の 1 例に重篤な頭蓋内圧上昇が報告された。約 18 回のトフェルセン投与後に、当該被験者は頭痛、悪心、発熱、羞明、視力低下、及び聴覚のゆがみを発現した。脳 MRI に明らかな所見はなく、当初の検査に視神経乳頭浮腫を示す所見は認められなかった。腰椎穿刺を行ったところ、CSF 開放圧の上昇、髄液細胞増加症、及び CSF 蛋白増加が確認された。症状はいったん改善したものの次回投与後に再発し、追加検査によって両側性の視神経乳頭辺縁不鮮明／視神経乳頭浮腫が認められた。頭蓋内圧上昇が回復した後、トフェルセンの投与頻

度を 2 ヵ月に 1 回に減らして約 6 ヵ月間投与を継続したが、最終的には、102 試験に計 646 日参加した後に試験を中止した。試験中止の理由は頭蓋内圧上昇の発現ではなく、トフェルセン投与によって得られるかもしれないベネフィットよりも投与のための移動、負担、潜在的な副作用を併せた要素の方が大きすぎると被験者本人が感じたことが原因であった（ISS3 Appendix 2.6.1 Output 2）。

- トフェルセン 100 mg を 7 回投与した 102 試験の 1 例に重篤な視神経乳頭浮腫が報告された。当該被験者は、本事象の発現前に 2.2.2.3 項で詳述する重篤な無菌性髄膜炎を発現し、プレドニゾンを投与されていた。無菌性髄膜炎の発現に続いて、間欠性の頭痛、視界内の浮遊物、並びに左眼の視力低下や周辺視野欠損のさらなる視覚症状が現れた。これらの症状をうけて眼科検査が行われ、両眼の盲点拡大及び出血を伴う視神経浮腫、並びに左眼の硝子体出血所見が認められた。当該被験者は交絡因子となり得る第 4 脳室上衣腫細胞腫の病歴を有していたが、脳 MRI にて安定状態であることが確認され、閉塞性水頭症所見も認められなかった。腰椎穿刺により、開放圧の上昇はなかったものの、CSF 中の髄液細胞増加症と CSF 蛋白増加が認められた。アセタゾラミド及びフロセミドの開始に加え、トフェルセン投与来院時にメチルプレドニゾロンの静注を行い、頭痛は回復し、視界内の浮遊物は改善し、視力は正常化した。また、発現から 3 ヵ月後に視神経乳頭周囲出血は回復し、さらに 1 ヵ月後の検査にて視神経乳頭浮腫と視力の改善が確認された。報告では、重篤な視神経乳頭浮腫は 191 日後に回復した。事象回復日に実施した検査では、被験者の視力は右眼 20/30-2（ピンホール視力 20/25+2）、左眼 20/20、色覚正常、求心性瞳孔反応欠損なし、自動視野に大きな問題なし（以前確認された右眼の盲点拡大疑いと小さな中心暗点疑いは改善）、視神経乳頭浮腫や出血の所見なしであった。神経眼科は、アセタゾラミドの継続と、治験薬投与に合わせて行うメチルプレドニゾロンの静注継続を推奨した。当該被験者は、視神経乳頭浮腫の後に、非重篤な腎結石症 1 件と重篤な腎結石症 1 件を発現していた（両事象はアセタゾラミドと糖質コルチコイドの投与中に発現した事象であり、トフェルセン投与と関連なしと評価された）。当該被験者は事象発現中に治験薬投与を一時的に中断した（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 10、及び ISS3 Appendix 2.6.5）。
- トフェルセン 100 mg を 9 回投与した 102 試験の 1 例に、重篤な頭蓋内圧上昇が報告された。当該被験者は頭痛と拍動性耳鳴があり、脳 MRI にて小脳の離れた複数部位に小さな脳卒中が偶発的に見つかった。腰椎穿刺を行ったところ開放圧上昇が認められ、以前の CSF 分析では CSF 白血球増加と CSF 蛋白増加が確認されていた。重篤な頭蓋内圧上昇の重症度は、事象の初回報告から 5 日後に軽度から中等度に変更され、この中等度の重篤な有害事象は 2022 年 7 月 15 日時点も継続中である。重症度の変更と共に、非重篤な有害事象である視神経乳頭浮腫の併発の報告（軽度でトフェルセンと関連ありと評価され、37 日後に回復）があった。これらの事象による投与中断や投与中止、試験中止はなかったが（ISS3 Appendix 2.3.1 Output 18、19、及び 20）、胸部コンピュータ断層撮影にて偶発的に発覚した肺塞栓症により、トフェルセン投与は約 2 ヵ月間中断された。アセタゾラミド開始から 2～3 日後に、頭痛と拍動性耳鳴は完全に回復した。事象発現から 2 ヵ月後の CSF 開放圧は 21.4 cm H_2O、事象発現から約 3 ヵ月後の CSF 開放圧は 26 cm H_2O であった。2022 年 7 月 15 日時点で、被験者へのアセタゾラミド投与は継続中であり、当該事象も持続中であるが、直近の視力検査結果は視力右眼 20/25+2、左眼 20/25、視神経乳頭浮腫なし、視神経乳頭周囲出血なし、乳頭蒼白なしであった。

2022 年 7 月 15 日までの臨床試験データのレビューから、非重篤な頭蓋内圧上昇 3 例、非重篤な視神経乳頭浮腫 3 例、非重篤な CSF 圧上昇 1 例が特定されている（2.2.2 項）。これらの非重篤事象の一部は、本項に記載した重篤な有害事象を発現した被験者に併発したもので、1 件の非重篤な視神経乳頭浮腫は重篤な頭蓋内圧上昇と脊髄炎が報告された被験者に、もう 1 件の非重篤な視神経乳頭浮腫は重篤な頭蓋内圧上昇が報告された被験者に発現した。特記すべき複数の非重篤な有害事象報告があった被験者は 1 例で、当該被験者からは頭蓋内圧上昇 1 件、視神経乳頭浮腫 2 件、化学性髄膜炎 1 件が報告されている（ISS3 Appendix 2.6.5）。

頭蓋内圧上昇 2 例と視神経乳頭浮腫 1 例（上記の重篤な頭蓋内圧上昇事象の叙述にて詳述した被験者）は新たな報告事例であり、いずれもトフェルセンと関連ありと評価された。新たに報告された非重篤な頭蓋内圧上昇は 2 件とも中等度で、投与中止や試験中止には至っておらず、2022 年 7 月 15 日時点で 1 件は回復したが、もう 1 件は未回復であった（ISS3 Appendix 2.3.3 Output 2；ISS3 Appendix 2.6.1 Output 2；ISS3 Appendix 2.6.5）。なお、非重篤な頭蓋内圧上昇と視神経乳頭浮腫を発現した被験者は、その後、 *DAY 646 に非重篤な有害事象として化学性髄膜炎の報告があった。この化学性髄膜炎は中等度でトフェルセンと関連ありと評価され、2022 年 7 月 15 日のデータカットオフ時点で持続中である（ISS3 Appendix 2.6.5）。

非重篤、重篤いずれの視神経乳頭浮腫も治験薬投与中止や試験中止に至った事象ではなかったが、1 件の重篤な頭蓋内圧上昇に対しては治験責任医師の判断でトフェルセンの投与回数が減らされ、1 件の重篤な視神経乳頭浮腫に対しては一時的にトフェルセン投与を中断した。3 例には、特発性頭蓋内圧亢進症の管理で以前用いられていたアセタゾラミド（炭酸脱水酵素阻害薬）が投与された［Chen and Bhatti 2019; Rigi 2015; Supuran 2015; Xie 2021］。加えて、すべての無菌性髄膜炎が視神経乳頭浮腫をきたすわけではないものの［Rigi 2015］、2 例は視神経乳頭浮腫の発現前に非重篤若しくは重篤な無菌性髄膜炎を発現しており、これが CSF の流出量に影響し、視神経乳頭浮腫の発生リスクを高めた可能性も否定できない［Chen and Bhatti 2019; Rigi 2015; Xie 2021］。

視神経乳頭浮腫／頭蓋内圧上昇に関連する非重篤及び重篤な有害事象はすべてトフェルセン 100 mg 投与被験者からの報告で、プラセボ群からの報告はなかった。トフェルセン投与との時間的な関係、プラセボ群には発現せずトフェルセン投与での発現率が増えていること、並びに考えられる CSF 炎症発生機序を考慮すると、これらの事象とトフェルセン投与の間には因果関係が存在する可能性が高い。

視神経乳頭浮腫と思われる症状が現れたら、標準治療に沿った精密診断検査と治療の開始が推奨される。

2.2.2.3 無菌性髄膜炎

薬剤性髄膜炎は化学性髄膜炎や無菌性髄膜炎とも呼ばれることがあり臨床概念は同じであるため、これらの基本語を 1 つの ADR（「無菌性髄膜炎」）にまとめた。無菌性髄膜炎とは感染プロセスとは無関係の髄膜の炎症で、定形的な CSF 所見として髄液細胞増加症を伴う［Mount and Boyle 2017］。

無菌性髄膜炎は一般集団では 100,000 人に 2.9～7.6 人の割合でみられる［Mount and Boyle 2017］。ALS 患者における髄膜炎の発生率は文献調査からは特定できなかった。

薬剤性髄膜炎は複数の医薬品で報告されており、フランスのファーマコヴィジランスデータベースによると、1985 年から 2017 年までの間に 329 例の無菌性髄膜炎が報告され、429 の薬剤との関連性が疑われている［Bihan 2019］。経口及び IV 投与を含め、IT 以外の投与経路での薬剤にも無菌性髄膜炎が認められており、静注免疫グロブリン（IVIg）、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、抗菌薬、モノクローナル抗体、及びワクチンに最も多い［Bihan 2019］。無菌性髄膜炎の発現が報告されている IT 投与薬剤には、ヌシネルセン（ADR の 1 つが無菌性髄膜炎）、シタラビン、メトトレキサート、及び tominersen が挙げられる［Chamberlain 2012; Jacob 2015; Tabrizi 2019］。

非ヒト霊長類を用いた非臨床 9 ヵ月反復投与毒性試験（GLP 適合）では、12 mg 以上を投与した雌と 4 mg 以上を投与した雄において Day 85 以降に CSF ミクロアルブミンと CSF 総蛋白量が増加したほか、投与した用量に関係なくすべての動物に 1 時点以上で白血球数及び／又は赤血球数の増加が観察された。さらに、髄膜への単核細胞浸潤も観察された。これらの所見は対照群にはみられなかった（「2.6.6 毒性試験の概要文」3.5 項）。

101 試験及び 102 試験では、重篤な有害事象として 1 件の化学性髄膜炎と 1 件の無菌性髄膜炎（基本語）が報告されている。以下にこれらの症例を要約する。詳細は 101 試験パート C と 102 試験の治験総括報告書（233AS101 試験パート A 及び B の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS101 試験パート C の治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 1］の Appendix 16.2.7.2、233AS102 試験の治験総括報告書［中間 2］の Appendix 16.2.7.2）及び ISS3 Appendix 3 に詳述する。

- 重篤な化学性髄膜炎を発現した被験者は、頭痛、頚部痛、硬直、及び身体の痛みを訴え、腰椎穿刺により髄液細胞増加症と CSF 蛋白増加が確認されたが、微生物検査は陰性であった。トフェルセン投与を中止し、約 10 日後に回復した。
- 重篤な無菌性髄膜炎を発現した被験者（2.2.2.2 項に示した、重篤な視神経乳頭浮腫を発現した同じ被験者）には、交絡因子となり得る第 4 脳室上衣腫細胞腫の病歴があり、頭痛、頚部硬直、悪心、視覚障害、及び複数回の錯乱エピソードが報告された。腰椎穿刺により髄液細胞増加症と CSF 蛋白増加が確認されたが、微生物検査は陰性であった。当該被験者には、トフェルセン用量を維持したまま、NSAID、ステロイド、及び Benadryl を用いた対症療法を行い、4 週間を待たずに回復した。

さらに、臨床試験データの追加レビューから、治験責任医師によりトフェルセンと関連ありと評価された非重篤な無菌性髄膜炎（基本語でみると化学性髄膜炎 2 件と無菌性髄膜炎 1 件）の報告例が 3 例特定された。2 件の非重篤な髄膜炎（化学性髄膜炎 1 件、無菌性髄膜炎 1 件）は、非重篤な頭蓋内圧上昇を発現した被験者と重篤な視神経乳頭浮腫を発現した被験者に生じたものであり、2.2.2.2 項で詳述している（ISS3 Appendix 2.3.3 Output 2 及び ISS3 Appendix 2.6.5）。

無菌性髄膜炎に含めた基本語（無菌性髄膜炎、化学性髄膜炎）の他に、1 件の非重篤な髄膜炎（持続中）及び 1 件の非重篤な髄膜症（回復）が報告されている。治験責任医師は、これらの事象を軽度かつトフェルセンと関連ありと評価した（ISS3 Appendix 2.6.5）。101 試験パート B で 60 mg を投与された 1 例に、重篤な CSF 蛋白増加及び CSF 白血球数増加が報告された。3 回の治験薬投与後、当該被験者の CSF 白血球が 1/mm^3 から 6/mm^3 に、CSF 蛋白が 0.51 g/L から 0.86 g/L に増加した。不眠症と不安発作を呈していたため EEG 検査を行ったところ、両側前頭側頭葉の間

欠的かつ不規則な徐波化がみられたが、てんかん型波形は認められず、CSF 検査所見が重篤な有害事象として報告された。これらの事象による治験薬投与に対する措置はなく、CSF データがベースライン値に回復し、臨床症状と EEG 所見の改善が確認され、約 5 ヵ月後に回復したと評価された。

無菌性髄膜炎の CSF プロファイルには髄液細胞増加症が高頻度でみられる。これは好中球性であることがほとんどであるが、リンパ球性の場合や、CSF 蛋白増加を伴うこともある［Bihan 2019; Jain 2014; Tattevin 2019］。各試験を通してトフェルセン投与被験者の大部分が CSF 白血球及び CSF 蛋白の高値推移を経験しており、CSF パラメータの変化は 2.2.1.1 項でさらに詳しく説明する。

非臨床試験結果、臨床開発プログラムで観察された CSF 白血球及び CSF 蛋白の増加、トフェルセン曝露との時間的な関係、並びにトフェルセン投与中止後に重篤な化学性髄膜炎が回復したことのいずれも、無菌性髄膜炎とトフェルセン投与との間の因果関係がある可能性が示唆される。薬剤性無菌性髄膜炎の標準治療・管理には、対症療法の他に必要に応じた被疑薬の投与中止が含まれるが、転帰は通常良好である［Bihan 2019; Jain 2014; Tattevin 2019］。