トフェルセン

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

バイオジェン・ジャパン株式会社

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.

Andrés-Benito P, Domínguez R, Colomina MJ, et al. YKL40 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: cerebrospinal fluid levels as a prognosis marker of disease progression. Aging (Albany NY). 2018;10(9):2367-2382.

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.

Behzadi A, Pujol-Calderón F, Tjust AE, et al. Neurofilaments can differentiate ALS subgroups and ALS from common diagnostic mimics. Sci Rep. 2021;11(1):22128. Epub 20211111.

Benatar M, Turner MR, Wuu J. Defining pre-symptomatic amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(5-6):303-309. Epub 2019/03/20.

Benatar M, Wuu J, Andersen PM, et al. Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. Neurotherapeutics. 2022;19(4):1248-1258. Epub 20220518.

Benatar M, Wuu J, Andersen PM, et al. Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion. Ann Neurol. 2018;84(1):130-139. Epub 2018/08/16.

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, Wuu J, Lombardi V, et al. Neurofilaments in pre-symptomatic ALS and the impact of genotype. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(7-8):538-548. Epub 20190821.

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.

Bennett CF, Krainer AR, Cleveland DW. Antisense Oligonucleotide Therapies for Neurodegenerative Diseases. Annu Rev Neurosci. 2019;42:385-406.

Bennett CF. Therapeutic Antisense Oligonucleotides Are Coming of Age. Annu Rev Med. 2019;70:307-321.

Bihan K, Weiss N, Théophile H, et al. Drug-induced aseptic meningitis: 329 cases from the French pharmacovigilance database analysis. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(11):2540-2546. Epub 20190801.

Bjornevik K, O'Reilly EJ, Molsberry S, et al. Prediagnostic Neurofilament Light Chain Levels in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurology. 2021;97(15):e1466-74. Epub 20210811.

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.

Boylan K, Yang C, Crook J, et al. Immunoreactivity of the phosphorylated axonal neurofilament H subunit (pNF-H) in blood of ALS model rodents and ALS patients: evaluation of blood pNF-H as a potential ALS biomarker. J Neurochem. 2009;111(5):1182-91. Epub 2009/09/18.

Boylan KB, Glass JD, Crook JE, et al. Phosphorylated neurofilament heavy subunit (pNF-H) in peripheral blood and CSF as a potential prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(4):467-72. Epub 20121031.

Brettschneider J, Petzold A, Süssmuth SD, et al. Axonal damage markers in cerebrospinal fluid are increased in ALS. Neurology. 2006;66(6):852-6.

Bridel C, van Wieringen WN, Zetterberg H, et al. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2019;76(9):1035-1048.

Brodovitch A, Boucraut J, Delmont E, et al. Combination of serum and CSF neurofilament-light and neuroinflammatory biomarkers to evaluate ALS. Sci Rep. 2021;11(1):703. Epub 20210112.

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.

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.

Brousse M, Delaby C, De La Cruz E, et al. Serum neurofilament light chain cut-off definition for clinical diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol. 2023;30(7):1919-1927. Epub 20230419.

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.

Chamberlain MC. Neurotoxicity of Intra-CSF Liposomal Cytarabine (DepoCyt) Administered for the Treatment of Leptomeningeal Metastases: A Retrospective Case Series. J Neurooncol. 2012;109(1):143-8. Epub 2012/04/27.

Chen JJ, Bhatti MT. Papilledema. Int Ophthalmol Clin. 2019;59(3):3-22.

Chen X, Chen Y, Wei Q, et al. Assessment of a multiple biomarker panel for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. BMC Neurol. 2016;16:173. Epub 2016/09/15.

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.

Crisp MJ, Mawuenyega KG, Patterson BW, et al. In vivo kinetic approach reveals slow SOD1 turnover in the CNS. J Clin Invest. 2015;125(7):2772-80. Epub 2015/06/15.

Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, et al. Antisense technology: an overview and prospectus. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(6):427-453. Epub 20210324.

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.

Darras BT, Crawford TO, Finkel RS, et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2019;6(5):932-944. Epub 2019/04/17.

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, Goossens J, De Meyer S, et al. Serum neurofilament heavy chains as early marker of motor neuron degeneration. Ann Clin Transl Neurol. 2019a;6(10):1971-1979. Epub 2019/09/13.

De Schaepdryver M, Goossens J, Jeromin A, et al. Analytical performance of a CE-marked immunoassay to quantify phosphorylated neurofilament heavy chains. Clin Chem Lab Med. 2019b;57(8):e199-e202.

De Schaepdryver M, Jeromin A, Gille B, et al. Comparison of elevated phosphorylated neurofilament heavy chains in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(4):367-373. Epub 20171020.

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 Schaepdryver M, Masrori P, Van Damme P, et al. Effect of neurofilament analysis on the diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. CNS Neurosci Ther. 2023;29(1):70-77. Epub 20220901.

De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscul Disord. 2019;29(11):842-856. Epub 2019/09/12.

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.

Delaby C, Alcolea D, Carmona-Iragui M, et al. Differential levels of Neurofilament Light protein in cerebrospinal fluid in patients with a wide range of neurodegenerative disorders. Sci Rep. 2020;10(1):9161. Epub 20200608.

Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2017;81(6):857-870.

EMA ICH Topic E 2 A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.

Escal J, Fourier A, Formaglio M, et al. Comparative diagnosis interest of NfL and pNfH in CSF and plasma in a context of FTD-ALS spectrum. J Neurol. 2022;269(3):1522-1529. Epub 20210727.

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).

Falzone YM, Domi T, Agosta F, et al. Serum phosphorylated neurofilament heavy-chain levels reflect phenotypic heterogeneity and are an independent predictor of survival in motor neuron disease. J Neurol. 2020;267(8):2272-2280. Epub 20200418.

Falzone YM, Domi T, Mandelli A, et al. Integrated evaluation of a panel of neurochemical biomarkers to optimize diagnosis and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol. 2022;29(7):1930-1939. Epub 20220323.

Falzone YM, Radaelli M, Agosta F, et al. Concurrence of NMOSD and ALS in a patient with hexanucleotide repeat expansions of C9orf72. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(5-6):449-452. Epub 20190422.

Feneberg E, Oeckl P, Steinacker P, et al. Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 2018;90(1):e22-e30. Epub 20171206.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017;377(18):1723-1732.

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.

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

Forgrave LM, Ma M, Best JR, et al. The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement (Amst). 2019;11:730-743. Epub 20191104.

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.

Frazier KS. Antisense oligonucleotide therapies: the promise and the challenges from a toxicologic pathologist's perspective. Toxicol Pathol. 2015;43(1):78-89. Epub 2014/11/09.

Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(8):870-881. Epub 2019/04/09.

Gagliardi D, Faravelli I, Meneri M, et al. Diagnostic and prognostic value of CSF neurofilaments in a cohort of patients with motor neuron disease: A cross-sectional study. J Cell Mol Med. 2021;25(8):3765-3771. Epub 20210220.

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.

Gaiottino J, Norgren N, Dobson R, et al. Increased neurofilament light chain blood levels in neurodegenerative neurological diseases. PLoS One. 2013;8(9):e75091. Epub 2013/09/20.

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.

Ganesalingam J, An J, Bowser R, et al. pNfH is a promising biomarker for ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2013;14(2):146-9. Epub 20121022.

Ganesalingam J, An J, Shaw CE, et al. Combination of neurofilament heavy chain and complement C3 as CSF biomarkers for ALS. J Neurochem. 2011;117(3):528-37.

Ganzini L, Johnston WS, McFarland BH, et al. Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their care givers toward assisted suicide. N Engl J Med. 1998;339(14):967-73.

Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-397. Epub 2017/12/05.

Garnett CE, Lee JY, Gobburu JVS. Contribution of Modeling and Simulation in the Regulatory Review and Decision-Making: U.S. FDA Perspective. Clinical Trial Simulations. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. Volume 1. New York: Springer; 2011. p 37-57.

Geary RS, Yu RZ, Watanabe T, et al. Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor-alpha phosphorothioate 2'-O-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide: comparison across species. Drug Metab Dispos. 2003;31(11):1419-28.

Gendron TF, Daughrity LM, Heckman MG, et al. Phosphorylated neurofilament heavy chain: A biomarker of survival for C9ORF72-associated amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 2017;82(1):139-146.

Gertsman I, Wuu J, McAlonis-Downes M, et al. An endogenous peptide marker differentiates SOD1 stability and facilitates pharmacodynamic monitoring in SOD1 amyotrophic lateral sclerosis. JCI Insight. 2019;4(10) Epub 20190516.

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.

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.

Gonçalves M, Tillack L, de Carvalho M, et al. Phosphoneurofilament heavy chain and N-glycomics from the cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Chim Acta. 2015;438:342-9. Epub 20140928.

Gong ZY, Lv GP, Gao LN, et al. Neurofilament Subunit L Levels in the Cerebrospinal Fluid and Serum of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurodegener Dis. 2018;18(2-3):165-172. Epub 20180613.

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.

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.

Gunnarsson M, Malmeström C, Axelsson M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. Ann Neurol. 2011;69(1):83-9.

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.

Haji S, Sako W, Murakami N, et al. Serum NfL and CHI3L1 for ALS and parkinsonian disorders in the process of diagnosis. J Neural Transm (Vienna). 2022;129(3):301-309. Epub 20220218.

Halbgebauer S, Steinacker P, Verde F, et al. Comparison of CSF and serum neurofilament light and heavy chain as differential diagnostic biomarkers for ALS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;93(1):68-74. Epub 20210820.

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.

Heckler I, Venkataraman I. Phosphorylated neurofilament heavy chain: a potential diagnostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurophysiol. 2022;127(3):737-745. Epub 20220209.

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.

Huang F, Zhu Y, Hsiao-Nakamoto J, et al. Longitudinal biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(7):1103-1116. Epub 20200609.

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.

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.

Jacob LA, Sreevatsa A, Chinnagiriyappa LK, et al. Methotrexate-induced chemical meningitis in patients with acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Ann Indian Acad Neurol. 2015;18(2):206-9.

Jain RS, Kumar S, Aggarwal R, et al. Acute aseptic meningitis due to intravenous immunoglobulin therapy in Guillain-Barré syndrome. Oxf Med Case Reports. 2014;2014(7):132-4. Epub 20141029.

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.

Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. Arch Neurol. 1993;50(5):532-5.

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.

Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. Drug Saf. 2000;22(3):215-26.

Kaiserova M, Grambalova Z, Otruba P, et al. Cerebrospinal fluid levels of chromogranin A and phosphorylated neurofilament heavy chain are elevated in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand. 2017;136(4):360-364. Epub 20170210.

Kasai T, Kojima Y, Ohmichi T, et al. Combined use of CSF NfL and CSF TDP-43 improves diagnostic performance in ALS. Ann Clin Transl Neurol. 2019;6(12):2489-2502. Epub 20191119.

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.

Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. Nat Commun. 2020;11(1):812. Epub 20200210.

Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. Nat Rev Neurol. 2018;14(10):577-589.

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.

Kim JY, Oh HJ, Kim Y, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report. Medicine (Baltimore). 2021;100(16):e25580.

Kim TW, Kim KS, Seo JW, et al. Antisense oligonucleotides on neurobehavior, respiratory, and cardiovascular function, and hERG channel current studies. J Pharmacol Toxicol Methods. 2014;69(1):49-60. Epub 2013/11/08.

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.

Klein NP, Ray P, Carpenter D, et al. Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. Vaccine. 2010;28(4):1062-8. Epub 2009/11/05.

Kmezic I, Samuelsson K, Finn A, et al. Neurofilament light chain and total tau in the differential diagnosis and prognostic evaluation of acute and chronic inflammatory polyneuropathies. Eur J Neurol. 2022;29(9):2810-2822. Epub 20220620.

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

Koel-Simmelink MJ, Vennegoor A, Killestein J, et al. The impact of pre-analytical variables on the stability of neurofilament proteins in CSF, determined by a novel validated SinglePlex Luminex assay and ELISA. J Immunol Methods. 2014;402(1-2):43-9. Epub 20131122.

Kojima Y, Kasai T, Noto YI, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: Correlations between fluid biomarkers of NfL, TDP-43, and tau, and clinical characteristics. PLoS One. 2021;16(11):e0260323. Epub 20211129.

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.

Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. Neurology. 2019;92(10):e1007-e1015. Epub 2019/02/08.

Kuhle J, Malmeström C, Axelsson M, et al. Neurofilament light and heavy subunits compared as therapeutic biomarkers in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2013;128(6):e33-6. Epub 20130613.

Kupelian V, Viscidi E, Hall S, et al. Incidence of Venous Thromboembolic Events Among Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients in a US Health Insurance Claims Database (P4.6-003). Presented at the 2019 American Academy of Neurology Annual Meeting; Philadelphia, PA.

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.

Lehnert S, Costa J, de Carvalho M, et al. Multicentre quality control evaluation of different biomarker candidates for amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(5-6):344-50. Epub 20140228.

Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, et al. The management of motor neurone disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74 Suppl 4:iv32-iv47.

Li A, McGranahan T, Su E, et al. Coexistence of Neuromyelitis Optica and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case Report. Neurohospitalist. 2019;9(1):37-40. Epub 20180705.

Li DW, Ren H, Jeromin A, et al. Diagnostic Performance of Neurofilaments in Chinese Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Prospective Study. Front Neurol. 2018;9:726. Epub 20180828.

Li HF, Wu ZY. Genotype-phenotype correlations of amyotrophic lateral sclerosis. Transl Neurodegener. 2016;5:3. Epub 20160203.

Li JY, Dai Y, Sun XH, et al. Comparison of neurofilament light and heavy chain in spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study. Brain Behav. 2023;13(5):e2997. Epub 20230417.

Li X, Ostropolets A, Makadia R, et al. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. medRxiv. 2021 Epub 20210417.

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.

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.

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.

Lund EM, Hostetter TA, Forster JE, et al. Suicide among veterans with amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2021;63(6):807-811. Epub 20210216.

Luu KT, Norris DA, Gunawan R, et al. Population Pharmacokinetics of Nusinersen in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations. J Clin Pharmacol. 2017;57(8):1031-1041. Epub 2017/03/29.

MacCannell D, Berger Z, East L, et al. Population pharmacokinetics-based recommendations for a single delayed or missed dose of nusinersen. Neuromuscul Disord. 2021;31(4):310-318. Epub 2021/02/20.

Manouchehrinia A, Piehl F, Hillert J, et al. Confounding effect of blood volume and body mass index on blood neurofilament light chain levels. Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(1):139-143. Epub 20200101.

Masrori P, Ospitalieri S, Forsberg K, et al. Respiratory onset of amyotrophic lateral sclerosis in a pregnant woman with a novel SOD1 mutation. Eur J Neurol. 2022;29(4):1279-1283.

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.

McCluskey G, Morrison KE, Donaghy C, et al. Serum Neurofilaments in Motor Neuron Disease and Their Utility in Differentiating ALS, PMA and PLS. Life (Basel). 2023;13(6) Epub 20230531.

McComas AJ, Sica RE, Currie S. An electrophysiological study of Duchenne dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1971;34(4):461-8.

McCombe PA, Pfluger C, Singh P, et al. Serial measurements of phosphorylated neurofilament-heavy in the serum of subjects with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 2015;353(1-2):122-9. Epub 2015/04/29.

McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). J Biol Chem. 1969;244(22):6049-55.

McElhiney M, Rabkin JG, Goetz R, et al. Seeking a measure of clinically meaningful change in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(5-6):398-405. Epub 20140815.

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.

Menke RA, Gray E, Lu CH, et al. CSF neurofilament light chain reflects corticospinal tract degeneration in ALS. Ann Clin Transl Neurol. 2015;2(7):748-55. Epub 20150525.

Meyer T, Salkic E, Grehl T, et al. Performance of serum neurofilament light chain in a wide spectrum of clinical courses of amyotrophic lateral sclerosis-a cross-sectional multicenter study. Eur J Neurol. 2023;30(6):1600-1610. Epub 20230326.

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.

Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. The New England Journal of Medicine. 2020;383(2):109-119.

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.

Mount HR, Boyle SD. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. Am Fam Physician. 2017;96(5):314-322.

Nakamura R, Sone J, Atsuta N, et al. Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. Neurobiol Aging. 2016;39:219.e1-8. Epub 20151207.

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.

Norgren N, Rosengren L, Stigbrand T. Elevated neurofilament levels in neurological diseases. Brain Res. 2003;987(1):25-31.

Norris SP, Likanje MN, Andrews JA. Amyotrophic lateral sclerosis: update on clinical management. Curr Opin Neurol. 2020;33(5):641-648.

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.

Oeckl P, Jardel C, Salachas F, et al. Multicenter validation of CSF neurofilaments as diagnostic biomarkers for ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016;17(5-6):404-13. Epub 20160411.

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.

Olsson B, Alberg L, Cullen NC, et al. NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen. J Neurol. 2019 Epub 2019/05/23.

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 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.

Ranganathan R, Haque S, Coley K, et al. Multifaceted Genes in Amyotrophic Lateral Sclerosis-Frontotemporal Dementia. Front Neurosci. 2020;14:684. Epub 20200707.

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.

Reijn TS, Abdo WF, Schelhaas HJ, et al. CSF neurofilament protein analysis in the differential diagnosis of ALS. J Neurol. 2009;256(4):615-9.

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.

Rigi M, Almarzouqi SJ, Morgan ML, et al. Papilledema: epidemiology, etiology, and clinical management. Eye Brain. 2015;7:47-57. Epub 20150817.

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

Roehr B. Assisted dying around the world. BMJ. 2021;374:n2200. Epub 20210910.

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

Rosengren LE, Karlsson JE, Karlsson JO, et al. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. J Neurochem. 1996;67(5):2013-8.

Rossi D, Volanti P, Brambilla L, et al. CSF neurofilament proteins as diagnostic and prognostic biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 2018;265(3):510-521. Epub 20180110.

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.

Sanchez-Tejerina D, Llaurado A, Sotoca J, et al. Biofluid Biomarkers in the Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Recent Developments and Therapeutic Applications. Cells. 2023;12(8) Epub 20230418.

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.

Scarafino A, D'Errico E, Introna A, et al. Diagnostic and prognostic power of CSF Tau in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 2018;265(10):2353-2362. Epub 20180816.

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.

Schreiber S, Spotorno N, Schreiber F, et al. Significance of CSF NfL and tau in ALS. J Neurol. 2018;265(11):2633-2645. Epub 20180905.

Schulte EC, Hauer L, Kunz AB, et al. Systematic review of cases of acute myelitis in individuals with COVID-19. Eur J Neurol. 2021;28(10):3230-3244. Epub 20210712.

Sejbaek T, Nielsen HH, Penner N, et al. Dimethyl fumarate decreases neurofilament light chain in CSF and blood of treatment naïve relapsing MS patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(12):1324-1330. Epub 20191013.

Sferruzza G, Bosco L, Falzone YM, et al. Neurofilament light chain as a biological marker for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2022;23(5-6):446-457. Epub 20211207.

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.

Shepheard SR, Parker MD, Cooper-Knock J, et al. Value of Systematic Genetic Screening of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(5):510-518. Epub 20210214.

Shi J, Qin X, Chang X, et al. Neurofilament markers in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Cell Mol Med. 2022;26(2):583-587. Epub 20211206.

Simonini C, Zucchi E, Bedin R, et al. CSF Heavy Neurofilament May Discriminate and Predict Motor Neuron Diseases with Upper Motor Neuron Involvement. Biomedicines. 2021;9(11) Epub 20211105.

Skillbäck T, Mattsson N, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration in motor neuron disease and frontotemporal dementia predicts survival. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(5-6):397-403. Epub 20170206.

Smith RA, Miller TM, Yamanaka K, et al. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. J Clin Invest. 2006;116(8):2290-6.

Spinraza (Nusinersen) Package Insert; 2020. Cambridge, MA: Biogen, Inc.

Steinacker P, Fang L, Kuhle J, et al. Soluble beta-amyloid precursor protein is related to disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One. 2011;6(8):e23600. Epub 20110815.

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.

Stoker TB, Andresen KER, Barker RA. Hydrocephalus Complicating Intrathecal Antisense Oligonucleotide Therapy for Huntington's Disease. Mov Disord. 2021;36(1):263-264. Epub 20201030.

Sugimoto K, Han Y, Song Y, et al. Correlational Analysis of ALS Progression and Serum NfL Measured by Simoa Assay in Chinese Patients. Front Neurol. 2020;11:579094. Epub 20201203.

Sun J, Carrero JJ, Zagai U, et al. Blood biomarkers and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol. 2020;27(11):2125-2133. Epub 20200712.

Supuran CT. Acetazolamide for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. Expert Rev Neurother. 2015;15(8):851-6. Epub 20150707.

Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, et al. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. N Engl J Med. 2019;380(24):2307-2316. Epub 2019/05/06.

Tattevin P, Tchamgoué S, Belem A, et al. Aseptic meningitis. Rev Neurol (Paris). 2019;175(7-8):475-480. Epub 20190730.

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.

Thebault S, Booth RA, Freedman MS. Blood Neurofilament Light Chain: The Neurologist's Troponin? Biomedicines. 2020;8(11) Epub 20201121.

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.

Tortelli R, Copetti M, Ruggieri M, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain levels: marker of progression to generalized amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol. 2015;22(1):215-8. Epub 20140422.

Tortelli R, Ruggieri M, Cortese R, et al. Elevated cerebrospinal fluid neurofilament light levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a possible marker of disease severity and progression. Eur J Neurol. 2012;19(12):1561-7. Epub 20120611.

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.

Turner MR, Goldacre R, Ramagopalan S, et al. Autoimmune disease preceding amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic study. Neurology. 2013;81(14):1222-5. Epub 20130814.

Vacchiano V, Mastrangelo A, Zenesini C, et al. Plasma and CSF Neurofilament Light Chain in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. Front Aging Neurosci. 2021;13:753242. Epub 20211022.

Vågberg M, Norgren N, Dring A, et al. Levels and Age Dependency of Neurofilament Light and Glial Fibrillary Acidic Protein in Healthy Individuals and Their Relation to the Brain Parenchymal Fraction. PLoS One. 2015;10(8):e0135886. Epub 20150828.

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 Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). Eur J Neurol. 2024:e16264. Epub 20240312.

Van den Berg L, Rothstein J, Shaw P, et al. Results From the Phase 1 Trial and Open-Label Extension Evaluating BIIB078 in Adults With C9orf72-ALS. Presented at the European Network for the Cure of Amyotrophic Lateral Sclerosis - 20th Meeting.

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.

Veldink JH, Wokke JH, van der Wal G, et al. Euthanasia and physician-assisted suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands. N Engl J Med. 2002;346(21):1638-44.

Verde F, Milone I, Colombo E, et al. Phenotypic correlates of serum neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis. Front Aging Neurosci. 2023;15:1132808. Epub 20230315.

Verde F, Silani V, Otto M. Neurochemical biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol. 2019a;32(5):747-757.

Verde F, Steinacker P, Weishaupt JH, et al. Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019b;90(2):157-164. Epub 20181011.

Verde F, Zaina G, Bodio C, et al. Cerebrospinal fluid phosphorylated neurofilament heavy chain and chitotriosidase in primary lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(2):221-223. Epub 20200827.

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.

Volk AE, Weishaupt JH, Andersen PM, et al. Current knowledge and recent insights into the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis. Med Genet. 2018;30(2):252-258. Epub 2018/07/13.

Wagner L, Rechtman L, al. e. State and metropolitan area-based amyotrophic lateral sclerosis (ALS) surveillance. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016;17:128-34.

Watanabe TA, Geary RS, Levin AA. Plasma protein binding of an antisense oligonucleotide targeting human ICAM-1 (ISIS 2302). Oligonucleotides. 2006;16(2):169-80.

Weydt P, Oeckl P, Huss A, et al. Neurofilament levels as biomarkers in asymptomatic and symptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 2016;79(1):152-8. Epub 2015/12/17.

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.

Wilke C, Preische O, Deuschle C, et al. Neurofilament light chain in FTD is elevated not only in cerebrospinal fluid, but also in serum. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(11):1270-1272. Epub 20160517.

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.

Xie JS, Donaldson L, Margolin E. Papilledema: A review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management. Surv Ophthalmol. 2021 Epub 20211120.

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.

Xu Z, Henderson RD, David M, et al. Neurofilaments as Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(10):e0164625. Epub 2016/10/12.

Yanagisawa N, Tashiro K, Tougi H, et al. Comparative test for double blind experiment of Riluzole for patients with amyotrophic lateral sclerosis in Japan. Igaku no Ayumi. 1997;182(11):851-66.

Yang B, Wu Y, Wang Y, et al. Cerebrospinal fluid MFG-E8 as a promising biomarker of amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Sci. 2020;41(10):2915-2920. Epub 20200427.

Yildiz O, Schroth J, Lombardi V, et al. The Expression of Active CD11b Monocytes in Blood and Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Int J Mol Sci. 2022;23(6) Epub 20220321.

Yu RZ, Gunawan R, Geary RS, et al. Lack of QT Prolongation for 2'-O-Methoxyethyl-Modified Antisense Oligonucleotides Based on Retrospective Exposure/Response Analysis of Ten Phase 1 Dose-Escalation Placebo-Controlled Studies in Healthy Subjects. Nucleic Acid Ther. 2017;27(5):285-294. Epub 2017/08/11.

Yu RZ, Kim TW, Hong A, et al. Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100. Drug Metab Dispos. 2007;35(3):460-8.

Yuan A, Rao MV, Veeranna, et al. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(4) Epub 20170403.

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.

Zecca C, Dell'Abate MT, Pasculli G, et al. Role of plasma phosphorylated neurofilament heavy chain (pNfH) in amyotrophic lateral sclerosis. J Cell Mol Med. 2022;26(13):3608-3615. Epub 20220617.

Zetterberg H, Jacobsson J, Rosengren L, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light levels in amyotrophic lateral sclerosis: impact of SOD1 genotype. Eur J Neurol. 2007;14(12):1329-33. Epub 20070926.

Zhang J, Liu X, Liang H, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in seven provinces of Chinese mainland: A cross-sectional survey from 2015 to 2016. Front Aging Neurosci. 2022;14:946353. Epub 20220915.

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.

Zhou YN, Chen YH, Dong SQ, et al. Role of Blood Neurofilaments in the Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Meta-Analysis. Front Neurol. 2021;12:712245. Epub 20211006.

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

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

バイオジェン・ジャパン株式会社

略語・略号一覧表

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
aCSF	artificial cerebrospinal fluid	人工脳脊髄液
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSAQ-5	Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire	筋萎縮性側索硬化症評価質問票
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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-24}	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last measurable concentration	投与後 0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
21CFR361.1	21 Code of Federal Regulations 361.1	–
CGI-C	Clinician Global Impression of Change	–
CGI-S	Clinician Global Impression of Status	–
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型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
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DCD	distribution, concentration, and dosimetry	分布、濃度及び線量

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECG	electrocardiogram	心電図
EIM	electrical impedance myography	電気インピーダンス筋運動記録
EOS	end of study	試験終了時
EQ-5D-3L	EuroQol Five Dimension Three Level Questionnaire	–
EQ-5D-5L	EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire	–
FSS	Fatigue Severity Scale	–
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
HBsAb	total hepatitis B core antibody	B 型肝炎コア抗体
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
抗 HBc	hepatitis B core antibody	B 型肝炎コア抗体
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HED	human equivalent dose	ヒト等価用量
HHD	hand held dynamometry	ハンドヘルドダイナモメーター測定
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
%ID/g	percent injected dose per gram of tissue	組織 1g 当たりの注入量の割合
INR	international normalized ratio	国際標準化比
IT	intrathecal	髄腔内
ITT	intent-to-treat	–
JRT	joint rank test	–
LOCF	last observation carried forward	–
LP	lumbar puncture	腰椎穿刺
LS	least squares	最小二乗
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
MI	multiple imputation	多重補完法
MIP	maximum intensity projection	最大値投影法
mITT	modified intent to treat	–
MMRM	mixed model for repeated measures	反復測定値の混合効果モデル
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MUNIX	motor unit number index	運動単位数指数
NfL	neurofilament light chain	ニューロフィラメント軽鎖
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OLINDA	Organ Level Internal Dose Assessment	–
$p75^{ECD}$	p75 extracellular domain	p75 細胞外ドメイン
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PGI-C	Patient Global Impression of Change	–
PGI-S	Patient Global Impression of Status	–
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
pNfH	phosphorylated neurofilament heavy chain	リン酸化ニューロフィラメント重鎖
PT	preferred term	基本語
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
QoL	quality-of-life	生活の質
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 補正式で補正した QT 間隔
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
ROI	region of interest	関心領域
SAD	single ascending dose	単回投与用量漸増
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-36	36-Item Short Form Health Survey	–
SMQ	standardized MedDRA queries	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
SPECT	single photon emission computed tomography	単一光子放射断層撮影
SST	Safety Surveillance Team	–
SVC	slow vital capacity	静的肺活量
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
^{99m}Tc	Technetium-^{99m}	テクネチウム 99m
^{99m}Tc-DTPA	Technetium-^{99m}-diethylenetriaminepentaacetic acid	テクネチウム 99mージエチレントリアミン五酢酸

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
^{99m}Tc-MAG3-BIIB067	Technetium-^{99m}-mercaptoacetyltriglycine-BIIB067 (radiolabeled tofersen)	テクネチウム 99mーメルカプトアセチルトリグリシンートフェルセン（放射性標識トフェルセン）
T_{max}	time to reach maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害
ZBI	Zarit Burden Interview	Zarit 介護負担尺度

臨床試験一覧表

治験識別コード	試験デザイン	被験薬、用法・用量、投与経路	主要目的	組入れ被験者数	投与期間	試験の進行状況、報告書の参照箇所
SOD1-ALS（ALS による筋力低下を有し、SOD1 変異が確定している）患者を対象とした試験						
233AS101 試験 （評価資料）	**パート A** ALS 患者[a]を対象とした第 I/II 相無作為化、二重盲検、プラセボ対照 SAD 試験	プラセボ又はトフェルセン 10、20、40、60 mg 髄腔内ボーラス投与	安全性、忍容性、PK	トフェルセン:15 例 プラセボ：5 例	単回投与	完了 5.3.3.2.1
	パート B SOD1-ALS 患者を対象とした第 I/II 相無作為化、二重盲検、プラセボ対照 MAD 試験	プラセボ又はトフェルセン 20、40、60、100 mg 髄腔内ボーラス投与	安全性、忍容性、PK	トフェルセン:38 例 プラセボ：12 例	12 週間	完了 5.3.3.2.1
	パート C SOD1-ALS 患者を対象とした第 III 相無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	プラセボ又はトフェルセン 100 mg 髄腔内ボーラス投与	有効性	トフェルセン:72 例 プラセボ：36 例	24 週間	完了 5.3.5.1.1.1
233AS102 試験 （評価資料）	233AS101 試験を完了した被験者を対象とした第 III 相非盲検継続投与試験	トフェルセン 100 mg[b] 髄腔内ボーラス投与	長期の安全性と忍容性	トフェルセン：139 例	最長 360 週間	実施中 中間 1：5.3.5.2.1.1 中間 2：5.3.5.2.1.2

治験識別コード	試験デザイン	被験薬、用法・用量、投与経路	主要目的	組入れ被験者数	投与期間	試験の進行状況、報告書の参照箇所
健康被験者を対象とした試験						
233HV101 試験 （参考資料）	健康被験者を対象とした放射性標識トフェルセン（^{99m}Tc-MAG3- BIIB067）と非標識トフェルセンを単回同時投与する第 I 相非盲検試験	最大 111 ～ 148 MBq の ^{99m}Tc-MAG3-トフェルセンを含有するトフェルセン 40 mg 及び 100 mg 髄腔内ボーラス投与	放射性標識トフェルセンと非標識トフェルセンを同時投与した際の CNS への分布を評価する	8 例 [c]	単回投与	完了 5.3.3.1.1

MAD = 反復投与用量漸増、MBq = メガベクレル、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、SAD = 単回投与用量漸増

[a] 治験実施計画書第 ■ 版より前は SOD1 変異の記録が適格要件に定められていなかったため、233AS101 試験パート A への組入れ被験者には 6 例の SOD1 変異を有していない患者が含まれていた。これら 6 例は 2 例がプラセボ、4 例がトフェルセンの単回投与を受けたが、233AS102 試験に移行した被験者はいない。

[b] 233AS101 試験パート C 完了後に 233AS102 試験へ移行する被験者のために盲検下負荷投与期間を設けた。233AS101 試験パート C でトフェルセンを投与されていた被験者にはプラセボを、プラセボを投与されていた被験者にはトフェルセンを Day 15 に盲検下で投与した。

[c] 8 例中 5 例は、GCP 不遵守により最終的に試験参加が中止となった実施医療機関での組入れ被験者であった。この 5 例から報告されたデータは解析に含まれていない。

1 臨床薬物動態（PK）試験

1.1 233HV101 試験 モジュール 5.3.3.1.1

1.1.1 試験の表題

A Phase 1, Safety, Tolerability, and Distribution Study of a Microdose of Radiolabeled BIIB067 Co-administered with BIIB067 to Healthy Adults

1.1.2 治験責任医師及び実施医療機関

1.1.2.1 治験責任医師

[redacted], [redacted]

1.1.2.2 実施医療機関

[redacted]（米国マサチューセッツ州）

1.1.3 試験期間

2019 年 1 月 19 日（最初の被験者投与日）～2021 年 6 月 10 日（最後の被験者の最終連絡日）

1.1.4 試験の方法

1.1.4.1 試験の目的

1.1.4.1.1 主要目的

微量の放射性標識トフェルセン（テクネチウム 99mーメルカプトアセチルトリグリシンートフェルセン［^{99m}Tc-MAG3-BIIB067］）を非標識のトフェルセンと同時投与し、中枢神経系（CNS）中の分布を評価する。

1.1.4.1.2 副次目的

健康被験者に微量の ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 及び非標識のトフェルセンを同時投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

1.1.4.1.3 第 3 の目的

第 3 の目的は以下のとおりであった。

- トフェルセンの脳幹脊髄分布に対する注入量の影響を評価する。
- トフェルセン 40 mg 又は 100 mg を ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 100 μg（129.5 MBq［3.5 mCi］

以下）と共に髄腔内（IT）投与した際の、血清及び脳脊髄液（CSF）中のトフェルセン濃度及び放射能を測定する。

1.1.4.2 試験対象集団

1.1.4.2.1 選択基準

スクリーニング時又は各選択基準に規定する時点で、治験実施計画書に規定した選択基準を満たす被験者候補を、本試験参加に適格とみなした。選択基準は以下のとおりであった。

1) 本試験の目的及びリスクを理解する能力があり、同意文書に署名して日付を記入し、国及び地域の被験者のプライバシー規則に従った保護対象医療情報の利用を了承している者
2) 同意取得時に 18 歳以上 65 歳以下の男女
3) 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者
4) 男性の場合、試験期間中に有効な避妊法を使用し、治験薬の最終投与後 5 ヵ月間避妊を継続できる者
5) 女性の場合、妊娠する可能性がなく、以下の基準のいずれかを満たす者
   a. 閉経後（治験実施計画書の規定に基づく）
   b. 両側卵巣摘出術の既往（スクリーニングの 6 週間以上前に実施）
   c. 子宮摘出術の既往（スクリーニングの 6 週間以上前に実施）又は
   d. 外科的不妊手術歴（両側卵管結紮など、スクリーニングの 6 週間以上前に実施）
6) 治験責任医師により、健康状態が良好であり画像検査に耐えうると判断された者

1.1.4.2.2 除外基準

スクリーニング時又は各除外基準に規定する時点で、治験実施計画書に規定した除外基準のいずれかに合致した被験者候補は、本試験への組入れから除外した。除外基準は以下のとおりであった。

<u>試験手順</u>

1) 既往歴、身体所見又は画像検査から、CSF 中の動態に影響を及ぼす可能性のある病態、障害又は疾患が示唆される者。例えば、臨床的に意味のある背部の側弯症、磁気共鳴画像（MRI）評価又は既往歴に基づく CNS の奇形（キアリ奇形、重度の脊柱管狭窄症、水頭症、神経管欠損など）、臨床的に意味のある睡眠障害、運動を制限する身体障害などがあるが、これらに限定されない。
2) 既往歴又は身体所見から、非造影 MRI 検査の禁忌となる可能性のある病態、障害又は疾患（金属類の留置、植込み型医療機器、閉所恐怖症など）が示唆される者
3) スクリーニング時の MRI 検査から得られた所見から、安全性又は試験の科学的公正性を妨げる可能性がある者（治験責任医師が治験依頼者と協議して判断）
4) 既往歴又は身体所見から、腰椎穿刺（LP）の相対的禁忌となる可能性のある医学的又は機能的な状態、障害又は疾患：(a) アスピリンなどの、凝固時間を延長する薬剤の使用、(b) 凝固カスケード、血小板機能又は血小板数の既知の障害、(c) 白血球数減少、(d) 慢性腰

痛、(e) 腰椎手術の既往、(f) LP 部位又はその近傍の解剖学的要因、(g) 頭蓋内圧亢進の臨床的徴候（頭痛、乳頭浮腫、局所性の神経学的徴候など）などがあるが、これらに限定されない。

5) スクリーニング時又は入院開始時の血小板数、国際標準化比（INR）、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が基準範囲外の者。初回検査の値がわずかに基準範囲外であると治験責任医師が判断した場合、凝固検査をさらに 1 回繰り返すことができる。凝固検査の値が基準範囲外であっても、臨床的に意味がなく安定している者は、治験依頼者と相談の上、治験責任医師の判断で本試験に組み入れることができる。
6) 研究目的の放射線被曝が禁忌である者
7) 過去 12 ヵ月以内にイオン化放射線に被曝し、その結果、21 Code of Federal Regulations 361.1（21CFR361.1）に記載されている健康被験者の被曝限度に達する者

病歴

8) 臨床的に意味のある心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝性疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患若しくは他の重大疾患を有する又は既往があると治験責任医師が判断した者
9) 重度のアレルギー若しくはアナフィラキシー反応の既往歴がある者、又は治験薬のいずれかの成分によって増悪する可能性があるアレルギー反応の既往歴を有すると治験責任医師が判断した者
10) 固形がん及び血液悪性腫瘍を含む悪性疾患（完全に切除され、Day 1 の 12 ヵ月以上前に治癒したと考えられる皮膚の基底細胞がん及び扁平上皮がんを除く）を有する又は既往歴のある者
11) スクリーニング時又は治験薬投与前の 5 分間座位後の収縮期血圧が 150 mmHg を超える又は 90 mmHg 未満の者。基準範囲外の場合、スクリーニング期間中に 1 回及び治験薬投与前に 1 回検査を繰り返すことができる。
12) 臨床的に意味のある 12 誘導心電図（ECG）の異常を有すると治験責任医師が判断した者
13) Fridericia 補正式で補正した QT 間隔において、男性で 450 ms 超、女性で 460 ms 超が繰り返し測定される者
14) 同意取得から本試験への参加が終了するまでのいずれかの期間に、待機的な処置又は手術を受ける予定がある者
15) アルコール又は薬物乱用の既往があると治験責任医師が判断した者、スクリーニング時又は入院開始時に尿又は血液検査が陽性の者（スクリーニング時にテトラヒドロカンナビノール検査が陽性となっても、入院開始時には陰性でなければならない）、入院開始時のアルコール検査が陽性の者、試験期間中に違法なレクリエーショナルドラッグを控える意思がない者、Day 1 の 48 時間前から Day 29 の来院までアルコールを控える意思がない者、及びその後の試験期間中（Day 91 の来院まで）のアルコール摂取を 1 日 2 単位以下に制限する意思がない者（アルコール 1 単位は 8 g［10 mL］の無水アルコールと定義する。ビールの場合は約 1/2 パイント［285 mL］、ウイスキーなどの蒸留酒の場合は約 1/2 ショット［25 mL］、ワインの場合は約グラス 1 杯［125 mL］）

感染リスク

16) 過去にヒト免疫不全ウイルス陽性であった又はスクリーニング時の検査が陽性の者
17) C 型肝炎の既往歴を有する又はスクリーニング時の C 型肝炎ウイルス抗体検査が陽性の者
18) B 型肝炎を有する者（B 型肝炎表面抗原［HBsAg］及び／又は B 型肝炎コア抗体［抗 HBc］が陽性と定義する）。過去の自然感染又はワクチン接種によって B 型肝炎への免疫を獲得した者（前者は HBsAg 陰性、抗 HBc 陽性及び B 型肝炎表面抗体［抗 HBs］陽性、後者は HBsAg 陰性、抗 HBc 陰性及び抗 HBs 陽性と定義する）は、本試験参加に適格とする。
19) スクリーニング前 90 日以内又はスクリーニングと入院の間に、慢性的、反復性又は重篤な感染症（肺炎、敗血症など）を発現した者
20) 生又は弱毒化の免疫又はワクチン接種を、入院前 30 日以内に受けた者又は試験期間中に受ける予定の者

臨床検査

21) スクリーニング時又は入院開始時の臨床検査値が、治験責任医師により臨床的に意味のある異常と判断された者

以下のパラメータについては、基準範囲外であっても治験責任医師が臨床的に意味のない値と判断した場合、スクリーニング期間中に1回及び治験薬投与前に1回検査を繰り返すことができ、再測定値が基準範囲内であれば試験に参加することができる。

22) スクリーニング時又は入院開始時に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン又は血清クレアチニンのいずれかの値が基準値上限を超えている者。なお、以前にジルベール症候群と診断され、それに伴いビリルビン値が上昇している者は試験に参加することができる。
23) スクリーニング時又は入院開始時のヘモグロビン値が 12 g/dL 未満の男性及び 11 g/dL 未満の女性

薬物治療歴

24) 入院前 28 日以内に、処方薬、市販薬（アスピリン及び非ステロイド性抗炎症薬［アセトアミノフェンを除く］、栄養補助食品及びハーブのサプリメント［セイヨウオトギリソウなど］）を使用し、治験実施計画書で特に許可されている場合を除いて、試験期間中（Day 91 の来院まで）に使用を控える意思のない者。入院の 7 日前まではイブプロフェンを使用することができるが、入院の 7 日前から試験終了までは使用を控えなければならない。
25) 他の薬剤、生物製剤若しくは医療機器の治験やその他の試験に参加中の者、又は入院前 30 日以内（生物製剤の場合は 6 ヵ月以内）若しくは半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内に、治験薬若しくは研究目的の使用のために承認された治療法による治療を受けた者

その他

26) スクリーニング前 90 日以内に血液又は血漿の献血（1 単位以上）を行った者
27) 妊娠中又は授乳中の女性
28) 入院前 48 時間以内及び Day 29 の来院前 48 時間以内に激しい運動を行ったと治験責任医師が判断した者

29) 他の治験又は疾病研究に参加中の者
30) 試験要件を遵守する意思がない又は遵守することができない者
31) その他の理由により、治験責任医師又は治験依頼者が本試験参加に適さないと判断した者

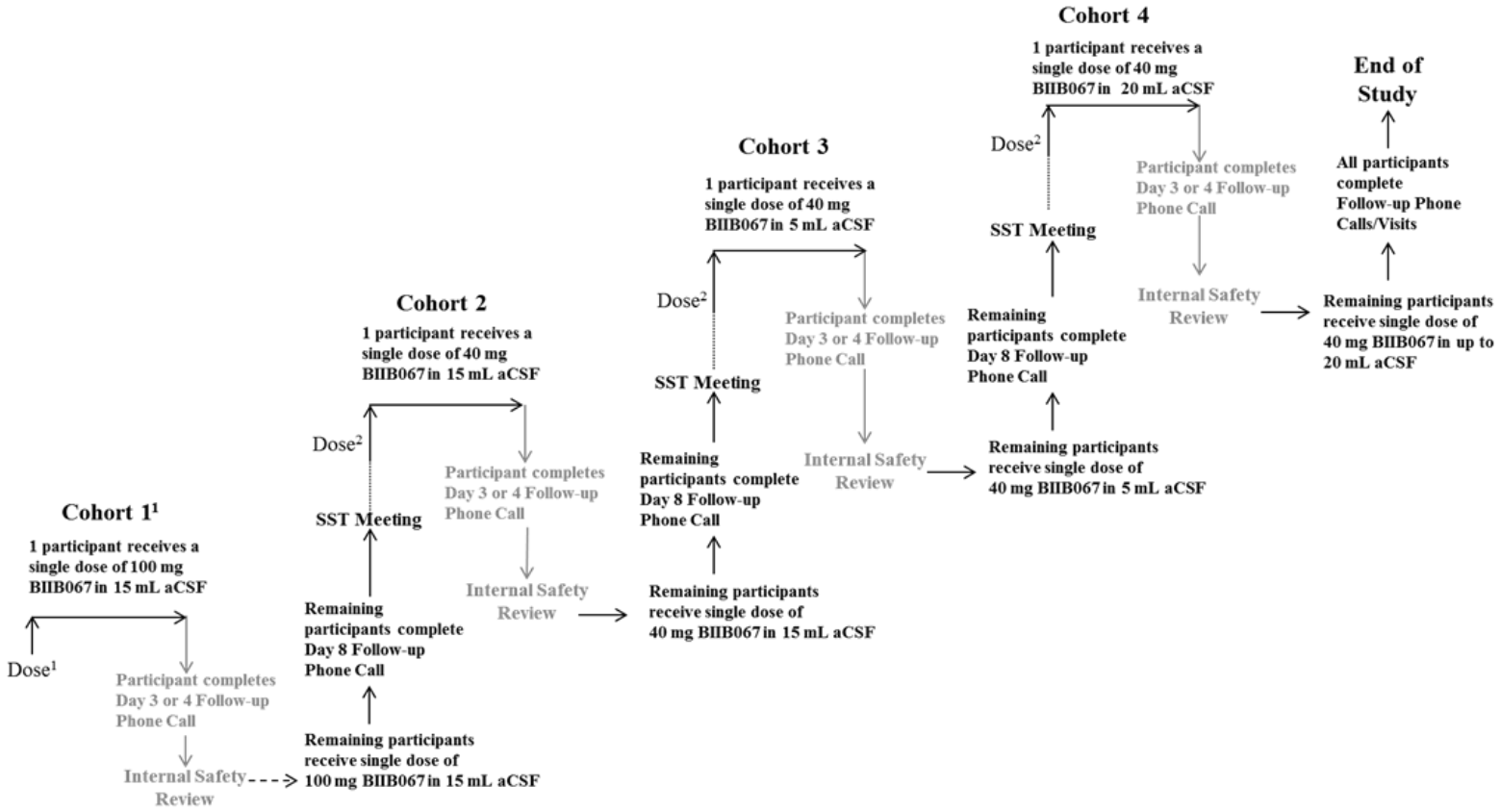
1.1.4.3 試験デザイン

本試験は、健康成人被験者に微量の ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 を非標識のトフェルセンと同時投与した際の、安全性、忍容性及び ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 の分布を検討する非盲検 4 コホート単回投与試験であった。約 20 例の健康被験者を 4 つのコホートに登録する計画であり、各コホート約 5 例、最大 10 例とした。本試験に適格と判断された被験者は、最大 100 µg（129.5 MBq［3.5 mCi］以下）の ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 及び薬理学的に活性な用量のトフェルセン（コホート 1 は 100 mg、コホート 2、3、4 は 40 mg）を含む人工脳脊髄液（aCSF）を単回 IT 投与することとし、コホート 1 及び 2 は 15 mL、コホート 3 は 5 mL、コホート 4 は 20 mL までを投与する計画であった。233AS101 試験の 100 mg 反復投与コホート 10 例の Day 106 までの安全性データによって、Safety Surveillance Team（SST）が決定した用量を投与することが支持された場合にのみ、薬理学的に活性な 100 mg のトフェルセンを投与することとした。試験開始時に 233AS101 試験のデータが得られていない場合はコホート 2 から投与を開始し、コホート 1、3 又は 4 の投与を開始することとした（順序は問わない）。233AS101 試験の 100 mg 反復投与コホートの安全性データの入手状況に基づき、必要に応じてコホート 2、3 又は 4 が終了した後にコホート 1 を開始することも可とした。試験期間中に治験薬を投与する被験者は、いずれの時点においても各実施医療機関につき 1 日 1 例のみとした。治験薬投与前の臨床検査値の評価は、治験薬投与前 28 時間以内に行われ、Day 1 の投与前にレビューした。ばらつきを抑え、進行中及び今後の試験との整合性を図るため、治験薬投与前に各被験者から 10 mL の CSF 試料を採取した。最大 35 日間のスクリーニング期間（入院開始時を含む）の後、適格と判定された被験者は Day -1 又は Day 1 に実施医療機関に入院し、Day 2 にすべての評価を終えて退院した。被験者は Day 15 及び Day 29 に追跡調査のために再来院した。Day 15（投与後）にすべての被験者から 10 mL の CSF 試料を採取し、入院開始時と Day 29 に免疫原性を評価するための血液試料を採取した。Day 3 又は Day 4 並びに Day 8、Day 16 及び Day 91 に電話による追跡調査を実施した。治験責任医師の判断に基づき、安全性に関連する問題による規定外来院はいつでも可能であった。

段階的投与

各コホートは時期を分けて段階的に投与した。各コホートの最初の被験者に投与して安全性データを 4 日間収集し（Day 3 又は Day 4 の電話による追跡調査に基づく）、コホートの残りの被験者に治験薬を投与する前にデータをレビューした。各コホートの最初の被験者に投与して Day 3 又は Day 4 の電話による追跡調査を実施した後、SST は安全性及び忍容性のデータを治験責任医師と共にレビューし、コホートの残りの被験者への投与を開始するかどうか決定した。同様に、1 つのコホートから次のコホートへの移行は、前のコホートが Day 8 の電話による追跡調査を完了し、SST と治験責任医師が安全性、忍容性及び利用可能な線量測定データをレビューし、次のコホートへの移行を支持するデータが得られた場合にのみ行われた。試験デザインを図 1 に示す。

図 1　　試験デザイン



Abbreviations: ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 = technetium-99m-mercaptoacetyltriglycine-BIIB067; aCSF = artificial cerebrospinal fluid; SST = Safety Surveillance Team.

[1] The dose for Cohort 1 was 100 mg of unlabeled tofersen containing 100 µg (no more than 129.5 MBq [3.5 mCi]) of ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 in 15 mL aCSF. Cohort 1 was not initiated until safety data through Day 106 for 10 participants in the 100-mg multiple-dose cohort in Study 233AS101 had been reviewed by the SST and supported administering the dose as determined by the SST. If the data from Study 233AS101 were not available at the start of the study, dosing may have begun with Cohort 2 and proceeded with Cohort 1, 3, or 4, in no particular order. In this case, Cohort 1 may have been initiated after completion of Cohort 2, 3, or 4, as appropriate, based on the availability of the safety data from the 100-mg multiple-dose cohort in Study 233AS101.

[2] The dose for Cohorts 2, 3, and 4 was to be 40 mg of unlabeled tofersen containing 100 µg (no more than 129.5 MBq [3.5 mCi]) of ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 in 15, 5, and up to 20 mL aCSF, respectively.

1.1.4.4 用量及び用量設定根拠

1.1.4.4.1 用量

用量は 1.1.4.3 項に示した。

1.1.4.4.2 用量設定の根拠

CNS におけるアンチセンスオリゴヌクレオチド濃度の測定は、これまで神経軸に沿った局所分布について限られた情報しか得られていなかった。さらに、以前の研究では、分布は注入量に依存し、注入量が多いほどテクネチウム 99m－ジエチレントリアミン五酢酸（^{99m}Tc-DTPA）が神経軸の吻側に到達する速度の上昇が示されている。これらの結果は、注入量が神経軸への分布に影響を与えることを示唆しており、したがって、注入量の絶対値及び CSF 全量に対する注入量の割合の理解を深めることは、IT 薬物投与を最適化するために役立つと考えられる。また、^{99m}Tc-DTPA の過去の試験では、造影剤の ^{99m}Tc-DTPA を微量しか投与していないという制限があったため、観察された分布に悪影響を及ぼし（キャリア付加現象のため）、特に高用量では実際の薬剤分布より正確性が低い可能性があった。本試験は、微量の放射性標識分子と、投与 14 日後及び 28 日後に CSF 中で検出可能な非標識薬物を併用投与することにより、この限界を解決することを目的とした。すなわち、本試験で用いた非標識のトフェルセン 40 mg 及び 100 mg は、神経軸に沿った吻側への分布を最適化することが期待された。さらに、組織中の濃度や動態と注入量との関係を評価するために様々な用量の aCSF を検討することとし、将来的に薬剤の用量や注入量に関する臨床的な検討を行う際の手掛かりになると考えた。しかしながら、本試験は早期中止となったことから、トフェルセンを希釈した aCSF は 1 用量（15 mL）のみ検討した（コホート 1）。

1.1.4.4.3 試験の中止

以下のいずれかの理由に該当する場合、被験者は本試験を中止することとした。

- 被験者が同意を撤回した。
- 被験者が治験薬又は承認された治療法の研究的な使用による他の介入性の治験に登録した。
- 被験者に治験実施計画書を遵守する意思がない又は遵守することができない。

試験を中止した被験者については、被験者の補充が可能であった。

1.1.4.5 治験薬の投与及び治験薬（ロット番号）

1.1.4.5.1 非標識トフェルセン

治験依頼者は、非標識のトフェルセンを 1 バイアルあたり約 5.5 mL の液体製剤として提供した。本製剤は、非標識トフェルセン製剤 20 mg/mL、リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.050 mg/mL、二塩基性無水リン酸ナトリウム 0.097 mg/mL、塩化ナトリウム 7.597 mg/mL、塩化カリウム 0.224 mg/mL、塩化カルシウム二水和物 0.206 mg/mL、塩化マグネシウム六水和物 0.163 mg/mL を

注射用水に溶解した無菌非経口液体製剤であった。

使用したトフェルセンのロット番号は [redacted] であった。

1.1.4.5.2 放射性標識トフェルセン（^{99m}Tc-MAG3-BIIB067）

[redacted] 社は、^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 の液体製剤を、供給量として 5.0 mL を確保するのに十分な量を含むバイアルで提供した。本製剤は、^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 製剤約 20 µg/mL、リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.050 mg/mL、二塩基性無水リン酸ナトリウム 0.097 mg/mL、塩化ナトリウム 7.597 mg/mL、塩化カリウム 0.224 mg/mL、塩化カルシウム二水和物 0.206 mg/mL、塩化マグネシウム六水和物 0.163 mg/mL を注射用水に溶解した無菌非経口液体製剤であった。

1.1.4.5.3 希釈剤／媒体（aCSF）

活性薬物の希釈剤である aCSF は、1 本あたり 20 mL を含むバイアルで提供した。aCSF 希釈剤は、生理的レベルの電解質を含む pH 7.2 の無菌リン酸緩衝生理食塩水で IT 投与に適していた。本製剤は、リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.050 mg/mL、二塩基性無水リン酸ナトリウムを 0.097 mg/mL、塩化ナトリウムを 8.766 mg/mL、塩化カリウムを 0.224 mg/mL、塩化カルシウム二水和物を 0.206 mg/mL、塩化マグネシウム六水和物を 0.163 mg/mL を含有する注射用水であった。

1.1.4.6 評価項目

1.1.4.6.1 薬物動態学的／薬力学的評価項目

本試験の薬物動態学的評価項目及び薬力学的評価項目（分布、濃度及び線量［DCD］測定）は以下のとおりであった。

- 単一光子放射断層撮影（SPECT）／コンピュータ断層撮影（CT）の評価時点において、SPECT/CT 画像を用いて放射能を測定した。ターゲットとなる脳組織と脊髄組織の Regions of Interest は、腰椎（CSF 及び脊髄）、下部胸椎（CSF 及び脊髄）、上部胸椎（CSF 及び脊髄）、頚椎（CSF 及び脊髄）、黒質、海馬、大脳運動野、前頭葉及び髄液腔を含むがこれらに限定されない。
- SPECT/CT 解析では、ボクセル当たりの放射能の絶対測定を行った。これらの計測値を各関心領域（ROI）に取り込まれた投与量の割合に変換して曝露量を求めた。トフェルセン濃度は、定量的なスケーリングアルゴリズムを用いて算出した。腰椎の注射部位から、相対距離で測定可能な組織及び髄液腔における放射能濃度についても算出した。相対距離は、機能的な脊椎レベル、脳の各区域及び側脳室に基づいた。
- 投与前及び SPECT/CT 画像の評価時点に合わせて血液試料を採取した。適格性を確認した定量法を用いて、各時点における全血中の総放射能及び血清中トフェルセン濃度を測定した。
- 適格性を確認した定量法を用いて、Day 1 及び Day 15 に採取した CSF 試料中のトフェルセン濃度を測定した。
- 既知の方法論的エラーの原因を最小限にし、正確な CSF 量を測定するために設計され

た高解像度 MRI シーケンス及び解析技術を用いた。

1.1.4.6.2 安全性評価項目

本試験の安全性評価項目は以下のとおりであった。

- 既往歴
- 身体所見
- 限定的な神経学的検査（脳神経、小脳機能、運動、反射など）
- バイタルサイン
- 体重測定
- 12 誘導 ECG
- コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）
- 併用薬及び処置の記録
- 有害事象及び重篤な有害事象の記録
- 臨床検査（血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、CSF パラメータ）

1.1.4.7 統計解析

1.1.4.7.1 人口統計学的及びベースラインの特性

人口統計学的特性は安全性解析対象集団を対象とし、連続パラメータは記述統計量を、カテゴリーパラメータは頻度と割合を要約した。

既往歴は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.0 を用いてコーディングし、安全性解析対象集団を対象として各器官分類の被験者数と割合を要約した。

人口統計学的特性及び既往歴に関する個々のデータは、被験者一覧に示した。

1.1.4.7.2 併用薬及び非薬物療法

併用薬は World Health Organization Drug Dictionary を用いてコーディングし、併用したすべての非薬物療法は MedDRA version 24.0 を用いてコーディングした。各併用薬及び非薬物療法の被験者数と割合を要約した。

1.1.4.7.3 血清、全血及び CSF 中濃度

血清及び CSF 中のトフェルセン濃度は直接測定し、全血中のトフェルセン濃度は ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 の放射能から算出した。濃度の要約統計量を示した。血清中トフェルセン濃度と、同一試料から得られた放射能測定値を比較した。

1.1.4.7.4 線量測定

線量測定解析のため、各被験者の様々な部位の等価用量と全身の実効用量を収集した。Organ Level Internal Dose Assessment（OLINDA）モデルによる全身の実効用量の要約統計量を示した。

OLINDA モデル及び Spine モデルによる等価用量の要約統計量を部位別に示した。OLINDA の ROI は副腎、脳、乳房、食道、眼、胆嚢壁、心臓壁、腎臓、左結腸、肝臓、肺、骨原性細胞、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、赤色骨髄、右結腸、唾液腺、小腸、脾臓、胃壁、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱壁、子宮及び全身であった（全身の場合は実効用量のみを示し、等価用量は提示しない）。

1.1.4.7.5 CNS 中の分布及び濃度

^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 の SPECT 画像で測定したトフェルセン濃度を、組織 1g 当たりの注入量の割合（%ID/g）及び μg/g の単位で示した。投与後 1、4 及び 24 時間における上記 2 つの単位で算出したトフェルセン濃度を、被験者ごとに部位別に示した。算出したトフェルセン濃度の経時的なプロットを被験者ごとに提示し、スパゲッティプロットで全被験者を重ねて表示した。血清中トフェルセン濃度と、同一試料から得られた放射能測定値を比較した。被験者ごとに全血中の放射能を示した。全血中の放射能の経時的なプロットを被験者ごとに提示し、スパゲッティプロットで全被験者を重ねて表示した。

試験を完了したコホートが 1 つのみであったため、絶対注入量に応じたトフェルセン濃度は評価しなかった。同様の理由により、トフェルセン投与量に対するトフェルセン濃度も評価しなかった。注入量の割合は、注入量を MRI から推定した被験者の CSF 量で除して算出することとした。算出したトフェルセン濃度と注入量の関係を評価するため、24 時間後における注入量の割合に対する算出濃度について、散布図及び一覧表を提示することとした。アトラスベースの ROI は、全脳、脳幹、尾状部、黒質、海馬、大脳運動野、前頭葉、後頭葉、頭頂葉、側頭葉、被殻、全小脳及び島であった。CT で調整した ROI は、頚椎（CSF 及び脊髄）、上部胸椎（CSF 及び脊髄）、下部胸椎（CSF 及び脊髄）、腰椎（CSF 及び脊髄）、肝臓、腎臓、膀胱及びその他の検出可能な放射能シグナルを有する臓器であった。MRI ベースの ROI は脳の CSF（脳室）であった。

1.1.4.7.6 MRI

総 CSF 量、脊髄 CSF 量、頭蓋 CSF 量、側脳室 CSF 量、頭蓋から脳室を除いた CSF 量、第 3 脳室 CSF 量、第 4 脳室 CSF 量、大槽 CSF 量、頚椎 CSF 量、上部胸椎 CSF 量、下部胸椎 CSF 量及び腰椎 CSF 量の要約統計量を示した。CSF 量を年齢と身長の関数としてプロットした。

1.1.4.7.7 安全性データ

有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査値の異常、バイタルサイン、身体所見及び神経学的検査、ECG 並びに C-SSRS のすべてのデータについて安全性を評価した。ベースライン値と投与後の値を評価した。ベースライン値は Day 1 の投与前値と定義した。Day 1 の値が欠測の場合は、初回投与前の最も近い値をベースライン値として用いた。

1.1.4.7.7.1 有害事象

治験薬の初回投与時若しくは初回投与以降に発現した事象、又は初回投与前に存在しており、投与後に悪化した事象と定義した。有害事象は、MedDRA version 24.0 によりコーディングした。

試験中止に至った有害事象を含む有害事象の全体的な記述を要約した。有害事象及び重篤な有

害事象の発現率を重症度別及び治験薬との因果関係別に要約した。要約には、器官別大分類（SOC）及び個々の基本語（PT）の発現率の推定値を含めた。

1.1.4.7.7.2 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査、凝固パラメータ、尿検査及びCSFパラメータについて評価した。臨床検査値は、記述統計量及びシフト表を用いて要約した。

1.1.4.7.7.3 バイタルサイン

臨床的に意義のあるベースライン後の異常値／ベースラインからの変化の発現率を要約した。

1.1.4.7.7.4 ECG

各被験者のECGを、「正常」「異常だが有害事象ではない」又は「異常かつ有害事象」に分類し、「正常／不明」から「異常だが有害事象ではない」又は「異常かつ有害事象」に転じた被験者数及び割合を要約した。

1.1.4.7.7.5 身体所見及び限定的な神経学的検査

ベースライン後に認められた異常所見のうち、治験責任医師が臨床的に意味のあると判断したものは有害事象として報告され、有害事象の要約に含めた。

1.1.4.7.7.6 C-SSRS

C-SSRSデータを記述統計量（頻度及び割合）を用いて要約した。

1.1.4.7.8 免疫原性データ

将来的な分析のため、血液試料を収集し保存した。試料を分析した場合は、血清中の抗トフェルセン抗体の発現率の記述統計量を別途報告することとした。

1.1.4.7.9 中間解析

正式な中間解析の計画はなかった。各コホートの安全性データ（線量測定を含む）は、当該コホートの全被験者がDay 8の電話による追跡調査を完了した後、次のコホートを開始できるかどうかを判断するためにレビューされた。

1.1.4.8 目標被験者数及び目標被験者数設定の根拠

1.1.4.8.1 目標被験者数

約20例の健康被験者を4つのコホートに登録する計画とした。各コホート約5例、最大10例とした。

1.1.4.8.2 目標被験者数設定の根拠

目標被験者数は、統計学的な検討に基づいたものではない。^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 を非標識トフェルセンと同時投与した際の安全性、忍容性及び分布を明らかにするには、5 例のコホートで十分と考えた。

1.1.4.9 試験実施の変更

当初は、1 つの実施医療機関（施設番号 [redacted]）で本試験を実施していたが GCP 不遵守により。本施設での試験を中止した。

COVID-19 のパンデミックのため、新規施設（施設番号 [redacted]）での準備が遅れ、追加コホートでの被験者登録が遅れた。新規施設での試験を中止し、試験中止まで可能な限り被験者を登録及び投与することとした。

1.1.5 結果

1.1.5.1 被験者の内訳

米国の実施医療機関（施設番号 [redacted]）でコホート 2 に 5 例の被験者が登録され治験薬の投与とデータの収集が行われたが、当該実施医療機関は GCP 不遵守により試験中止となったことから、収集されたデータは治験総括報告書での解析及び検討に用いなかった。

米国の他の実施医療機関（施設番号 [redacted]）でコホート 1 に 3 例の被験者が登録された。3 例すべてが治験薬の投与を受け、試験を完了した（表 1）。

コホート 1 の 3 例におけるトフェルセンの初回投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、最後の被験者の最終観察日（電話連絡）は 2021 年 6 月 10 日であった。

表 1　　被験者の内訳

	100mg tofersen in 15mL
Number of subjects dosed	3 (100.0)
Number of subjects who completed the study	3 (100.0)
Number of subjects who withdrew from study	0
Adverse event	0
Lost to follow-up	0
Consent withdrawn	0
Investigator decision	0
Death	0
Pregnancy	0
Site terminated by sponsor	0
Study terminated by sponsor	0
Other	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentage based on number of subjects dosed.
Source: biib067/233hv101/csr/t-subj-acc.sas　Run Date: 03AUG2021

1.1.5.2 解析データセット

コホート 1 の 3 例はすべて、薬物動態（PK）解析対象集団、DCD 解析対象集団、並びに安全性解析対象集団に含まれた。

1.1.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースライン時の特性を表 2 に示した。

本試験に登録された被験者は、男性 2 例、女性 1 例であり、年齢は 29～57 歳、BMI は 20～30 kg/m^2 であった。白人が 2 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 例であった。

被験者数が少ないためこれらの被験者がより大きな集団の代表的であるかを判断することはできないが、これらの被験者の人口統計学的データに関して、標準的な健康被験者パネルのデータとの違いは示唆されなかった。

表 2　　人口統計学的及びベースライン時の特性（安全性解析対象集団）（1/2）

	100mg tofersen in 15mL (N=3)
Age categories (years)	3 (100.0)
18 to 19	0
20 to 29	1 (33.3)
30 to 39	0
40 to 49	0
50 to 59	2 (66.7)
60 to 65	0
Age (years)	
n	3
Mean (SD)	46.3 (15.14)
Median	53.0
Q1,Q3	29.0, 57.0
Min, Max	29, 57
Sex	3 (100.0)
Male	2 (66.7)
Female	1 (33.3)
Ethnicity	3 (100.0)
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)
Race	3 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0
Asian	0
Black or African American	1 (33.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
White	2 (66.7)
Other	0

表 2　　人口統計学的及びベースライン時の特性（安全性解析対象集団）（2/2）

	100mg tofersen in 15mL (N=3)
Height (cm)	
n	3
Mean (SD)	178.4 (7.00)
Median	179.4
Q1,Q3	171.0, 184.9
Min, Max	171, 185
Weight (kg)	
n	3
Mean (SD)	80.5 (9.64)
Median	85.3
Q1,Q3	69.4, 86.8
Min, Max	69, 87
Body mass Index (kg/m^2)	
n	3
Mean (SD)	25.5 (4.77)
Median	26.5
Q1,Q3	20.3, 29.7
Min, Max	20, 30

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentage based on number of subjects dosed.
Source: biib067/233hv101/csr/t-demog.sas　Run Date: 03AUG2021

1.1.5.3.1 曝露

コホート 1 の 3 例中 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）には、^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 100 mg を aCSF 15 mL で希釈し IT 投与した。

調整ミスのため、1 例（被験者番号 [redacted]）はトフェルセン 66.7 mg のみが aCSF 15 mL で希釈され IT 投与された。当該被験者には、サブトラクション法により放射線が過量投与された（本試験の最大限度 3.5 mCi に対し 3.56 mCi）。

1.1.5.3.2 併用薬

3 例の被験者はすべて本試験中に併用薬を使用した。

- 1 例は試験開始前に鉄分サプリメントを使用していた。試験中は、四肢痛及び処置による疼痛のためにアセチルサリチル酸を使用し、上咽頭炎及び背部痛のためにアセトアミノフェンを使用した。
- 1 例は処置による疼痛のためにイブプロフェンを使用し、背部痛のためにアセトアミノフェンを使用した。
- 1 例は結腸内視鏡検査のためにフェンタニル及びミダゾラムを使用し、歯科手術のためにアセトアミノフェン、アルチカイン、ベンゾカイン、及びイブプロフェンを使用した。

薬物治療以外の併用療法が行われた被験者はいなかった。

被験者の安全性又は試験データの完全性に影響を与えると考えられる併用薬はなかった。

1.1.5.4 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 例の被験者に認められた。逸脱の内容は、配合／投与方法の誤り（1.1.5.3.1 項参照）及び選択／除外基準違反であった（低ヘモグロビンのため鉄分サプリメントを摂取した）。

被験者の安全性又は試験データの完全性に影響を与えると考えられる治験実施計画書からの逸脱はなかった。

1.1.5.5 薬物動態の結果

1.1.5.5.1 治験薬の投与量、濃度及び反応との関係

放射能データと比較するため、血清中 PK データを総投与量 100 mg（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）又は 66.7 mg（被験者番号 [redacted]）で正規化し、%ID/mL に換算した。

放射能により測定した全血中トフェルセン濃度の各被験者のプロファイル曲線と、血清中トフェルセン濃度のプロファイルには一貫性が認められた。大部分の時点において、放射能により測定したトフェルセン濃度は、対応する血清中濃度値の 2 倍以内であった。

1.1.5.6 薬力学の結果

1.1.5.6.1 主要評価項目

1.1.5.6.1.1 組織中の濃度及び分布

本試験の主要評価項目は、算出したトフェルセン濃度（脳及び脊椎）であり、各 ROI における濃度を、%ID/g 及び組織 1 g 当たりのトフェルセン量（µg/g）として報告した。各 ROI の%ID/g 濃度は ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 の放射能濃度に基づいて算出し、µg/g 濃度は規定用量のトフェルセンが注入されたと仮定して算出した。

各時点の最大値投影法（MIP）による静止画像を、被験者ごとに図 2、図 3 及び図 4 に示す。投与後 24 時間の時点で、^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 はいずれの被験者においても CNS 全体に十分に分布していた。評価対象のすべての脳及び脊椎領域で ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 の放射能濃度は測定可能であった。

図 2　被験者番号 [redacted] の経時的 MIP 画像（投与後 1、4 及び 24 時間）、（左）SPECT のみ（右）CT と SPECT のオーバーレイ、尺度 0～0.25%ID/g

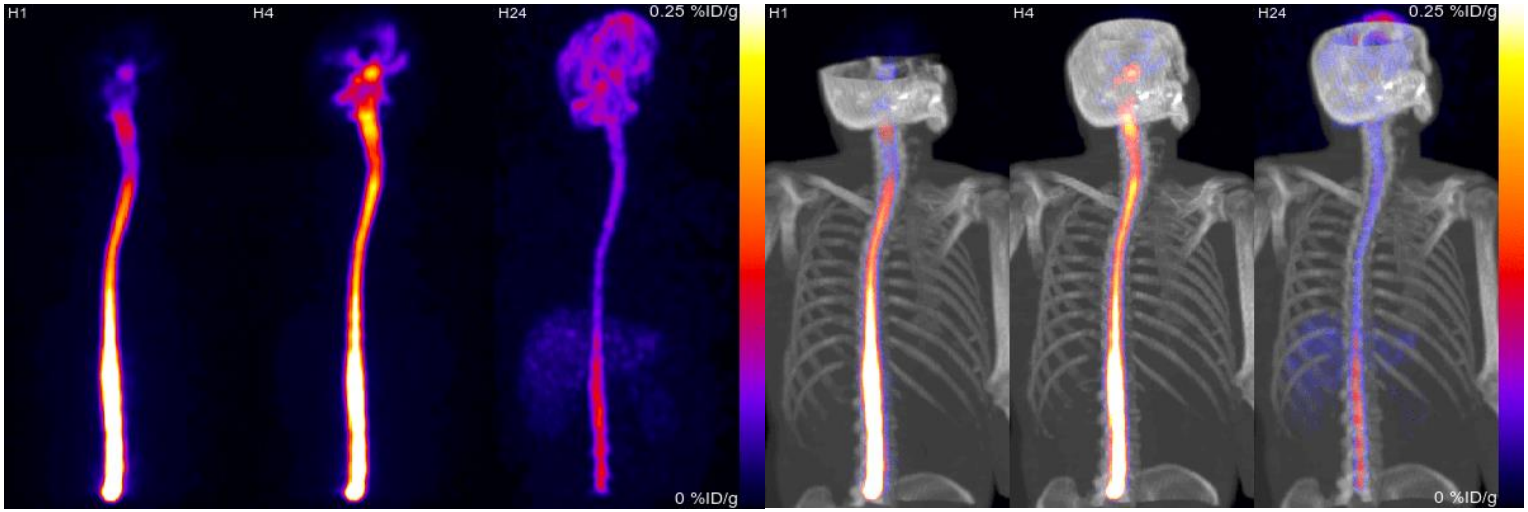


図 3　被験者番号 [redacted] の経時的 MIP 画像（投与後 1、4 及び 24 時間）、（左）SPECT のみ（右）CT と SPECT のオーバーレイ、尺度 0～0.25%ID/g

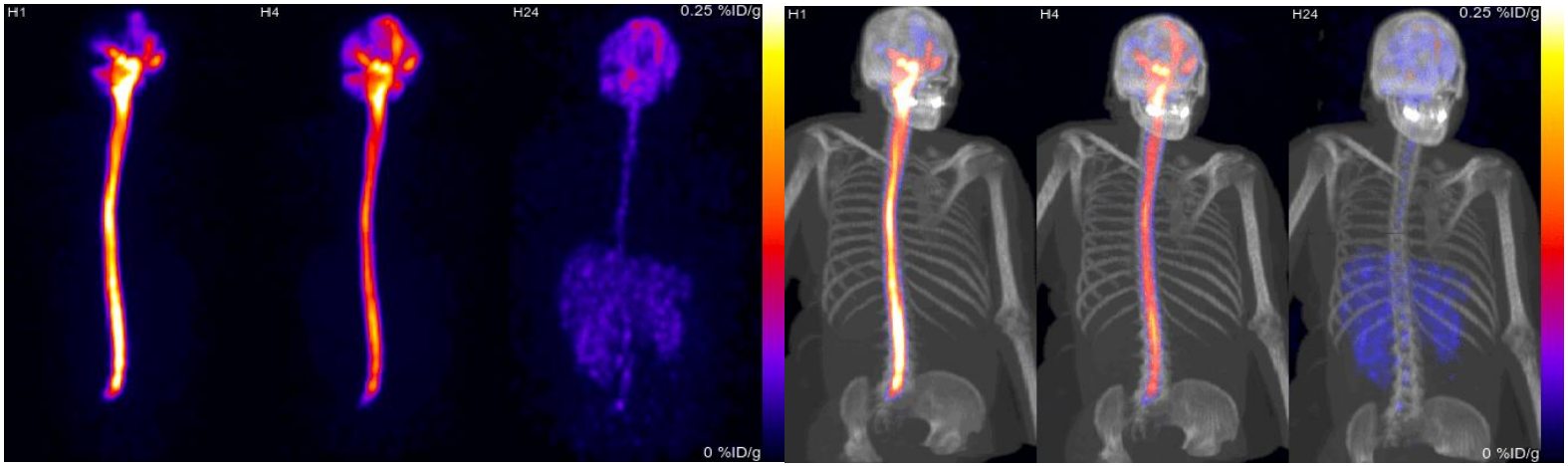
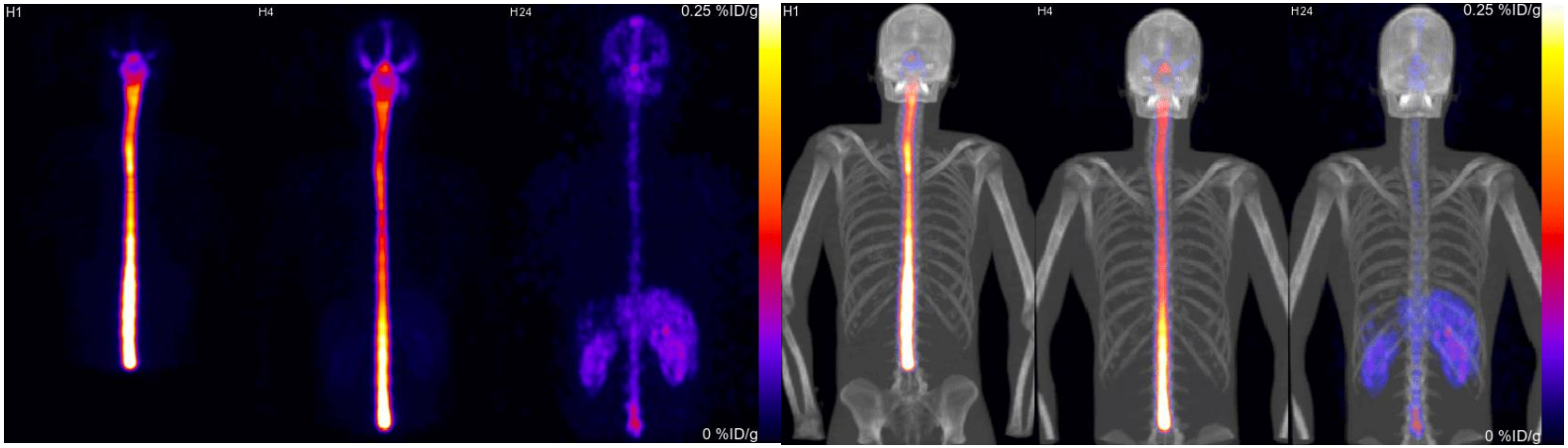


図 4　被験者番号 [redacted] の経時的 MIP 画像（投与後 1、4 及び 24 時間）、（左）SPECT のみ（右）CT と SPECT のオーバーレイ、尺度 0～0.25%ID/g

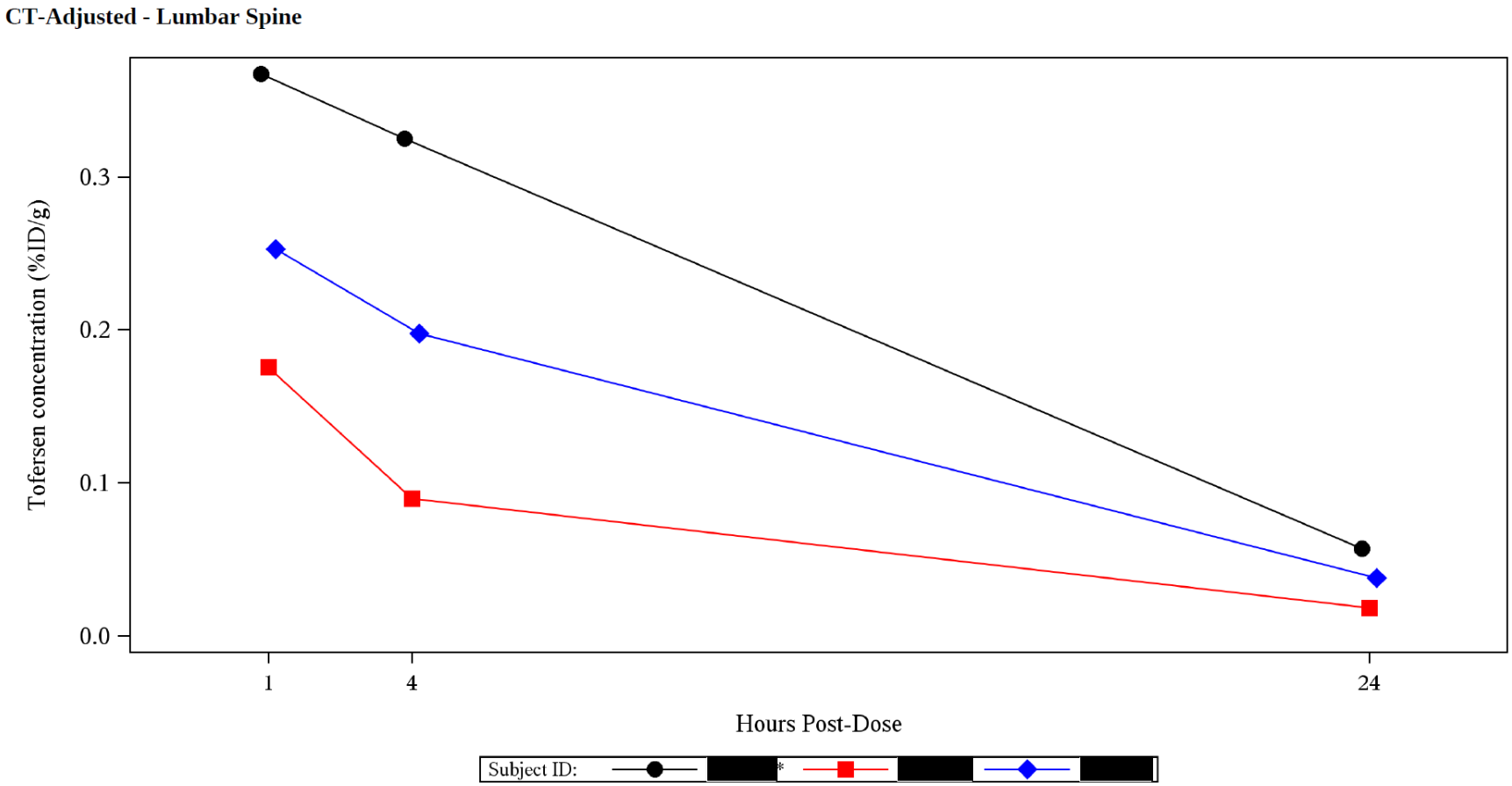


腰椎、下部胸椎、上部胸椎及び頚椎の濃度プロットをそれぞれ図 5、図 6、図 7 及び図 8 に示す。

腰椎、下部胸椎、上部胸椎及び頚椎の ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 放射能濃度は、3 例中 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）で投与後 1 時間にピークに達した。もう 1 例の被験者（被験者番号 [redacted]）で観察された動態は、^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 放射能濃度が上部胸椎及び頚椎で遅れてピークに達した（投与後 4 時間）という点で異なっていた。

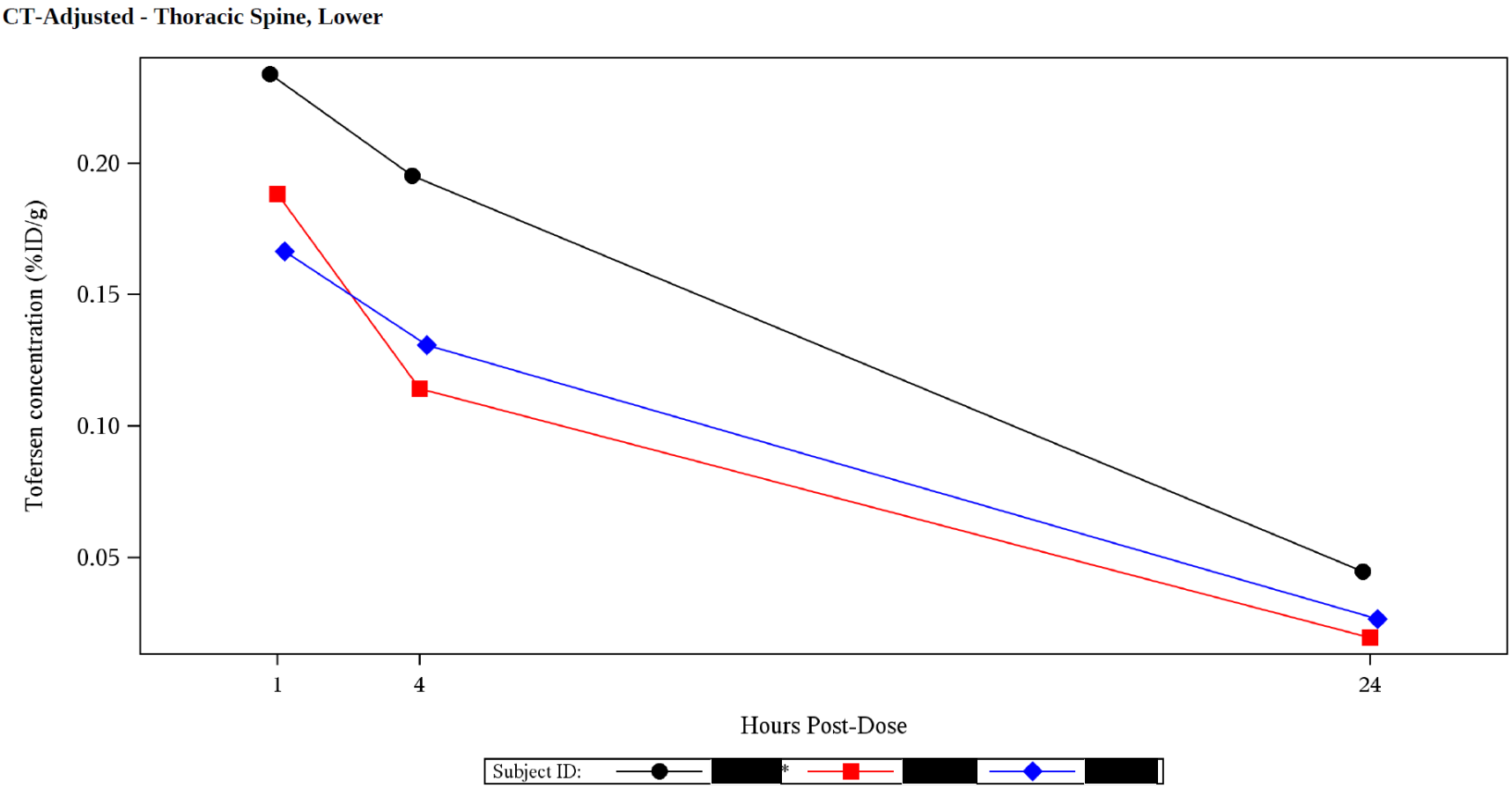
アトラスベースの脳 ROI の ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 放射能濃度は、1 例の被験者（被験者番号 [redacted]）では投与後 4 時間でピークに達し、他の 2 例の被験者（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）では投与後 24 時間でピークに達した。脳の各区域における ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 放射能濃度は 24 時間にわたって変動し、3 例の被験者間でも異なっていた。すべての被験者において、アトラスベースの脳 ROI の ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 放射能濃度は投与後 1 時間が最も低く、すべての脊椎領域の ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 放射能濃度は投与後 24 時間が最も低かった。

図 5　　個別に算出したトフェルセン濃度（%ID/g）プロファイルの複合プロット －DCD 解析対象集団（腰椎）



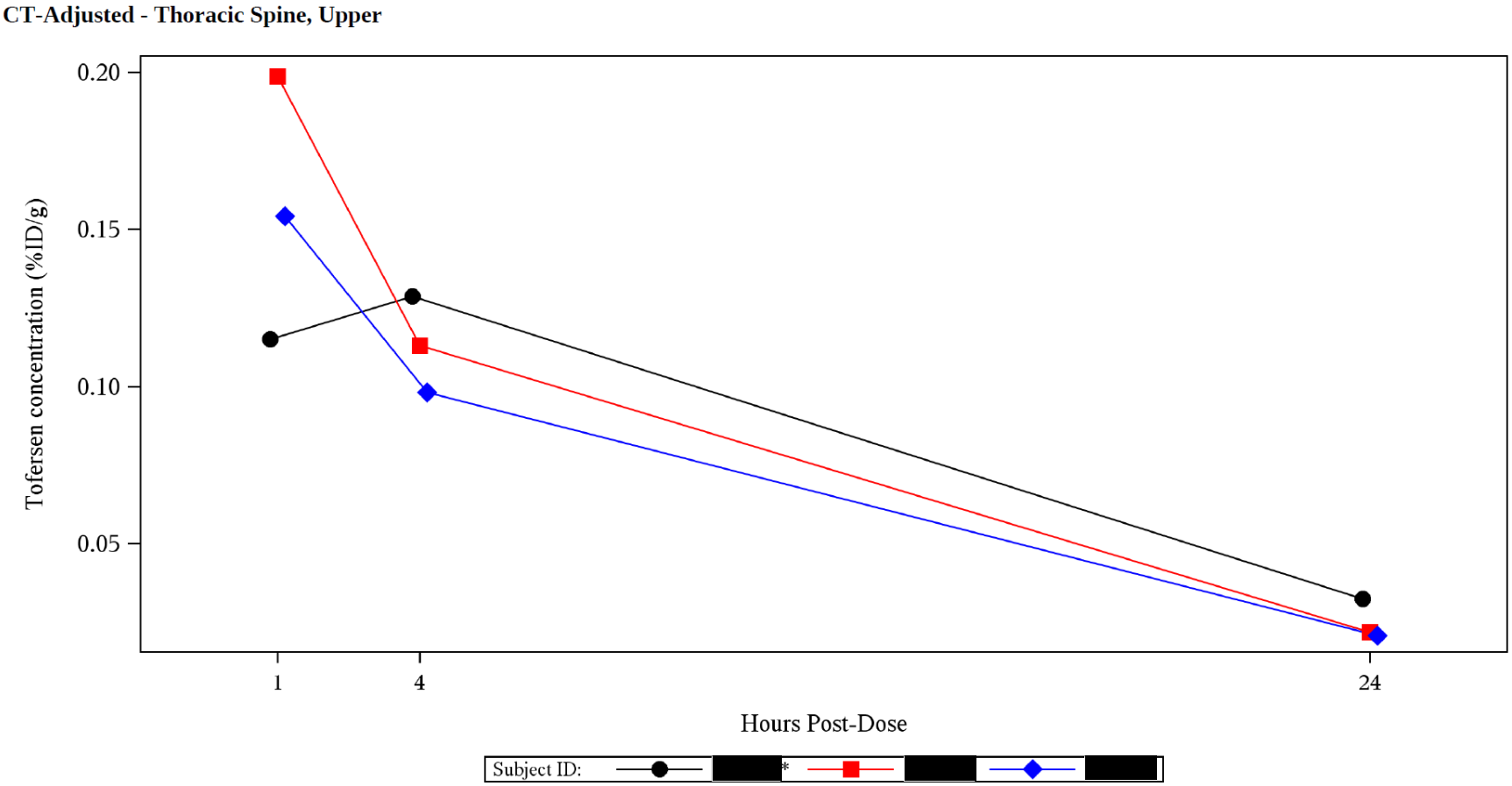
* Subject [redacted] had a major deviation receiving 66.7 mg of tofersen instead of 100 mg.
Source: biib067/233hv101/csr/f-tac-1.sas **Run Date:** 03AUG2021

図 6　　個別に算出したトフェルセン濃度（%ID/g）プロファイルの複合プロット – DCD 解析対象集団（下部胸椎）



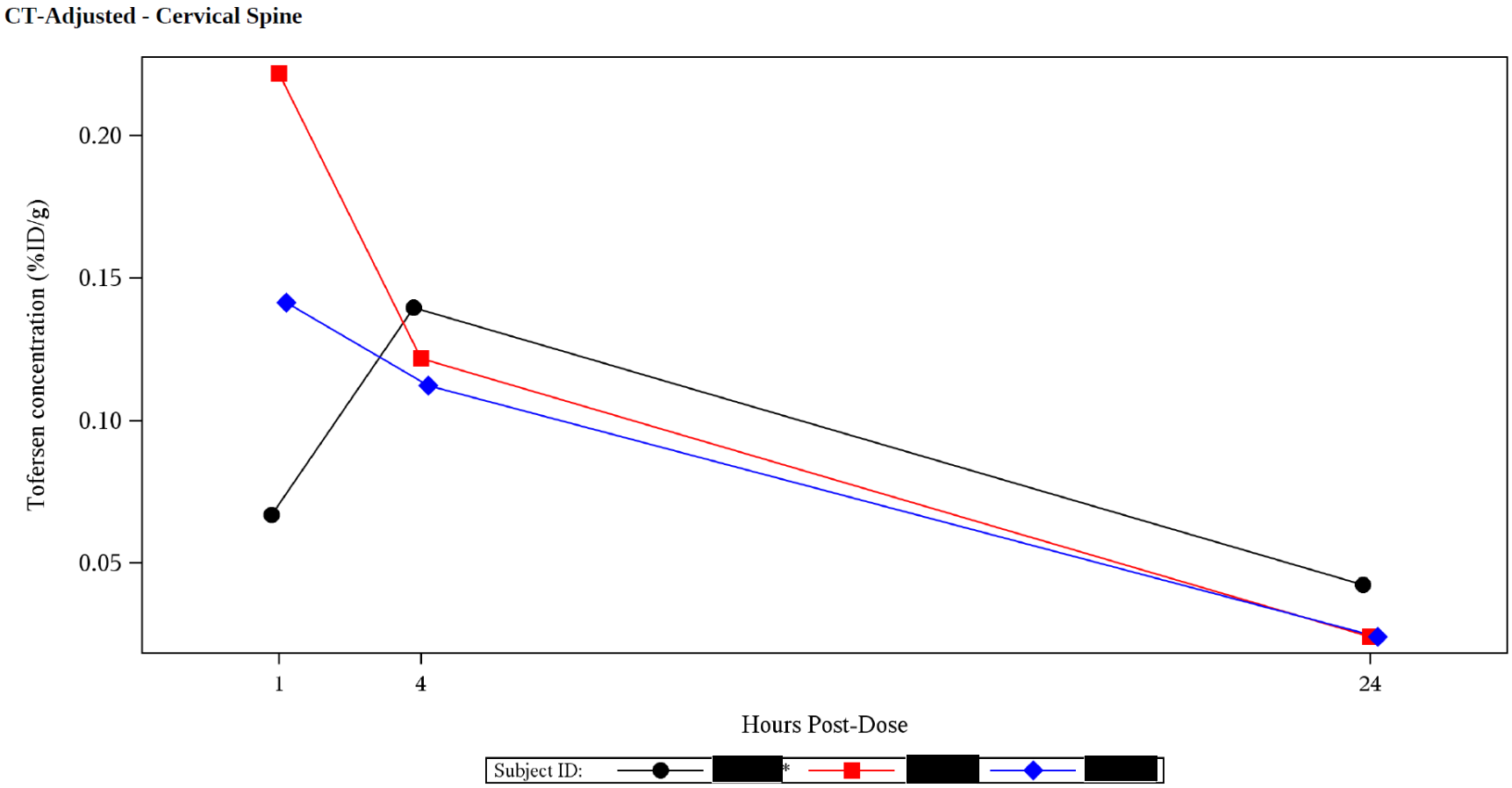
* Subject [redacted] had a major deviation receiving 66.7 mg of tofersen instead of 100 mg.
Source: biib067/233hv101/csr/f-tac-1.sas **Run Date:** 03AUG2021

図 7　　個別に算出したトフェルセン濃度（%ID/g）プロファイルの複合プロット －DCD 解析対象集団（上部胸椎）



* Subject [redacted] had a major deviation receiving 66.7 mg of tofersen instead of 100 mg.
Source: biib067/233hv101/csr/f-tac-1.sas **Run Date:** 03AUG2021

図 8　　個別に算出したトフェルセン濃度（%ID/g）プロファイルの複合プロット – DCD 解析対象集団（頚椎）



* Subject [redacted] had a major deviation receiving 66.7 mg of tofersen instead of 100 mg.
Source: biib067/233hv101/csr/f-tac-1.sas **Run Date:** 03AUG2021

1.1.5.6.2 副次評価項目

1.1.5.6.2.1 放射線量測定

撮影部位は脊椎を閉鎖系の単純な円柱としてモデル化し、テクネチウム 99m（^{99m}Tc）のみの物理的崩壊を仮定することで、脊椎等価用量（組織に対する放射線量）を推定した。他のすべての臓器への放射線量は [redacted] を用いて推定した。

全被験者で推定された等価用量が最も高い限定（重要）臓器は脊椎であった（2.7214065 ± 0.35409669 rem）。次に等価用量が高く推定された部位は脳であった（0.6057790 ± 0.34664578 rem）。[redacted] の臓器／組織レベルの吸収線量を各組織の放射線誘発障害に対する感度で加重平均した実効用量は、0.0623301 ± 0.01120823 rem であった。いずれの臓器又は全身においても、一般に安全と認められている放射線量レベル（21CFR361.1）を超えた線量の推定値はなかった。

1.1.5.7 安全性の結果

1.1.5.7.1 有害事象

1.1.5.7.1.1 基本語別の有害事象

有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 3 に示した。

新型コロナウイルス感染症に関連すると考えられる有害事象は報告されなかった。報告が多かった有害事象は処置による疼痛であり、3 例すべての被験者に報告された。背部痛は 2 例に報告され、1 例に報告された有害事象は、筋骨格痛、四肢痛、下痢、悪心、上咽頭炎、頭痛及び自殺念慮であった。

表 3　　有害事象の SOC 及び PT 別の発現率（安全性解析対象集団）

	100mg tofersen in 15mL (N=3)
Number of subjects with any event	3 (100.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (100.0)
処置による疼痛	3 (100.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (100.0)
背部痛	2 (66.7)
筋骨格痛	1 (33.3)
四肢痛	1 (33.3)
胃腸障害	1 (33.3)
下痢	1 (33.3)
悪心	1 (33.3)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)
上咽頭炎	1 (33.3)
神経系障害	1 (33.3)
頭痛	1 (33.3)
精神障害	1 (33.3)
自殺念慮	1 (33.3)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0)
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/233hv101/csr/t-ae-socpt.sas　Run Date: 03AUG2021

1.1.5.7.1.2 重症度別の有害事象

本試験で報告された 16 件の有害事象の重症度は、13 件が軽度、3 件が中等度であった。3 例中 2 例の被験者が中等度の有害事象を発現し、1 例が処置による疼痛、1 例が自殺念慮及び処置による疼痛（歯科手術による疼痛）であった。1 例の被験者で認められた自殺念慮の転帰は継続と考えられたが、処置による疼痛は併用薬の投与により回復した。

1.1.5.7.1.3 治験薬との因果関係別の有害事象

治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は報告されなかった。

1.1.5.7.1.4 死亡

本試験で死亡した被験者はいなかった。

1.1.5.7.1.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

1.1.5.7.1.6 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

1.1.5.7.1.7 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象は報告されなかった。

1.1.5.7.2 バイタルサイン、心電図、及び臨床検査

1.1.5.7.2.1 バイタルサイン

バイタルサインに関して明らかな傾向は認められず、脈拍又は血圧に対するトフェルセンと臨床的な関連がある影響は認められなかった。いくつかの時点で基準範囲外となったバイタルサインパラメータがあったものの、有害事象として報告されたものはなかった。

1.1.5.7.2.2 心電図

ECG に関して明らかな傾向は認められなかった。いくつかの時点で基準範囲外となった ECG パラメータがあったものの、有害事象として報告されたものはなかった。心室性頻脈性不整脈又は臨床的に意味のある QT 延長の有害事象は報告されなかった。

1.1.5.7.2.3 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、CSF 検査及び尿検査に関して明らかな傾向は認

められなかった。いくつかの時点で基準範囲外となったパラメータはあったものの、有害事象として報告されたものはなかった。

1.1.5.7.2.4 身体所見

身体所見の異常は有害事象として記録された。

1.1.5.7.3 C-SSRS

ベースライン時の C-SSRS の結果では、いずれの被験者においても自殺念慮又は自殺行為は報告されなかった。1 例の被験者が Day 91 に自殺念慮の有害事象を発現した。当該事象は治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断され、有害事象に関連する資料には、「非特異的な能動的自殺念慮 − 断続的で仕事上のストレスに関連する」と記載されている。本試験中に自殺行為は認められなかった。

1.1.5.8 全体の結論

- 血清中トフェルセン濃度と、全血中の放射能から測定したトフェルセン濃度には一貫性が認められた。
- ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 は、腰椎 IT 投与後、脳の吻側に分布した。
- 腰椎の ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 濃度は、投与後 1 時間で最も高値となった。
- 各脊椎領域の ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 濃度は、投与後 24 時間で最も低値となった。
- アトラスベースの脳領域における ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 の平均濃度は、投与後 24 時間で最も高値となった。
- 本試験における線量測定の限定（重要）臓器は脊椎であった。
- 実効用量及び等価用量の推定値は、一般に安全と認められている放射線量レベルを超えなかった。
- 非標識のトフェルセン 100 mg と ^{99m}Tc-MAG3-BIIB067 100 µg（129.5 MBq［3.5 mCi］以下）を aCSF 15 mL で希釈して投与したとき、トフェルセンの忍容性は概して良好であった。
- 最も報告が多かった有害事象は処置による疼痛（3 例で報告）であり、次に報告が多かった有害事象は背部痛（2 例で報告）であった。
- 大部分の有害事象の重症度は軽度であり、中等度の有害事象を発現した被験者は 2 例であった（1 例が処置による疼痛、1 例が自殺念慮及び処置による疼痛）。
- 重篤な有害事象及び治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は認められなかった。
- 治験薬投与中止に至った有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 有害事象として報告された治験薬投与下で発現した臨床検査異常値（CSF パラメータを含む）並びにバイタルサイン及び 12 誘導 ECG の異常値は認められなかった。

1.2 233AS101 試験パート A 及び B モジュール 5.3.3.2.1

1.2.1 試験の表題

A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BIIB067 Administered to Adult Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation

1.2.2 治験責任医師及び実施医療機関

1.2.2.1 治験責任医師

[redacted] 他合計 16 名

1.2.2.2 実施医療機関

Washington University School of Medicine（米国ミズーリ州）他合計 15 医療機関

1.2.3 試験期間

2016 年 1 月 20 日（最初の被験者投与日）～2019 年 1 月 16 日（最後の被験者の最終来院日）

1.2.4 試験の方法

1.2.4.1 試験の目的

1.2.4.1.1 主要目的

スーパーオキサイドジスムターゼ 1（SOD1）変異が確定された筋萎縮性側索硬化症（ALS）を有する成人患者を対象として、トフェルセンの安全性、忍容性、及び薬物動態（PK）を評価する。

1.2.4.1.2 副次目的

脳脊髄液（CSF）中総 SOD1 タンパク質濃度にトフェルセンが及ぼす効果を評価する。

1.2.4.1.3 探索的目的

探索的目的は以下のとおりであった。

- 電気インピーダンス筋運動記録（EIM）、運動単位数指数（MUNIX）、及びハンドヘルドダイナモメーター測定（HHD）にトフェルセンが及ぼす効果を評価する
- 臨床的機能の評価項目にトフェルセンが及ぼす効果を評価する
- トフェルセンの PK、CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度、及びその他の潜在的バイオマーカー（ミスフォールド又は変異型 SOD1 タンパク質、リン酸化軸索ニューロフィラメント重

鎖［pNfH］、及びニューロフィラメント軽鎖［NfL］を含むが、これらに限るものではない）間の関係を探索する

1.2.4.2 試験対象集団

1.2.4.2.1 選択基準

本試験のスクリーニング時点又は個々の適格基準に規定された時点の選択基準は以下のとおりであった。

1) 本試験の目的及びリスクを理解し、同意文書に署名して日付を記入し、国及び地域の被験者のプライバシー規則に従った保護医療情報の利用を承諾する能力がある患者。被験者に同意を行う法的能力がない場合、被験者の法定代理人が同意文書に署名することができる
2) 同意取得時に年齢が 18 歳以上
3) スクリーニング来院の 2 時点で ALS による筋力低下及び確認された SOD1 変異を有する患者
4) 努力肺活量（FVC）（坐位で測定）が性別、年齢、及び身長で調整した予測値の 50%以上である患者。FVC が 45%以上 50%未満で安定しており、過去 6 ヵ月の減少が 5%以内である患者については、治験責任医師の判断により組入れを考慮する
5) リルゾール使用中の場合、Day 1 前 30 日以上にわたって用量が安定しており、本試験の最終来院まで用量の変更がないことが見込まれた患者
6) 治験責任医師により、本試験の組入れ時点で試験手順を受け、来院スケジュールを遵守することが医学的に可能と判定された患者
7) 血小板数、国際標準化比（INR）、プロトロンビン時間（PT）、及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を含む凝固パラメータのスクリーニング時の値が基準値内である患者。最初の検査値がわずかに基準値外であると治験責任医師が判断した場合、凝固検査をさらに 1 回繰り返してもよい。検査値が基準値外であっても、臨床的に意味がなく、安定している患者については、治験依頼者と相談の上、治験責任医師の判断で本試験に組み入れることができる
8) 妊娠可能な患者について、試験期間中に有効な避妊法を実行することに同意し、かつ、治験薬の最終投与後 5 ヵ月間避妊を継続する意思及び避妊継続の能力のある患者

なお、3)の「確認された SOD1 変異を有する患者」の基準については、治験実施計画書の改訂（version [redacted]）により追加した。

1.2.4.2.2 除外基準

本試験のスクリーニング時点又は個々の適格基準に規定された時点の除外基準は以下のとおりであった。

1) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染歴を有する患者、又は HIV 検査結果が陽性である患者
2) C 型肝炎の病歴がある又はスクリーニング時の C 型肝炎ウイルス抗体検査の結果が陽性である患者

3) B 型肝炎（B 型肝炎表面抗原［HBsAg］及び／又は B 型肝炎コア抗体［抗 HBc］が陽性）の患者。過去の自然感染又はワクチン接種によって B 型肝炎への免疫を獲得した患者（前者は HBsAg 陰性、B 型肝炎コア抗原に対する免疫グロブリン抗体陽性、及び抗 HBc 陽性、後者は B 型肝炎表面抗体陽性）は、本試験参加に適格とする
4) 1 ヵ月又は治験薬の消失半減期（$t_{1/2}$）の 5 倍（いずれか長い方）以内に、他の治験薬（例外的使用プログラムを通じた ALS に対する治験薬を含む）、生物学的製剤又は機器による治療を受けた患者。具体的には、低分子干渉リボ核酸（RNA）、幹細胞療法、又は遺伝子療法による前治療は許容されない
5) 他の介入試験に参加中の患者
6) 横隔膜ペーシングシステムが現在必要である、又は試験期間中に必要になると治験責任医師により判断された患者
7) 銅（II）（ジアセチル–ビス［N4–メチルチオセミカルバゾン］）若しくはピリメタミンを使用中である、最近（1 ヵ月以内）使用した、又は使用が必要になると治験責任医師により判断された患者
8) エダラボン（ラジカット®）を使用中である、最近（スクリーニング前 30 時間以内）使用した、又は使用が必要になると判断された患者
9) 植込み型血管デバイスを有する患者
10) 治験責任医師により本試験への参加を制限すると判断された、試験組入れ前 6 ヵ月以内の薬物乱用又はアルコール依存症歴を有する患者
11) 気管切開を施行している患者
12) スクリーニング期間中のいずれかの時点で抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与を要する未治療又は治療不十分な活動性感染が認められた患者
13) 治験責任医師により本試験の実施又は評価を妨げると判断された医学的状態（るい痩又は悪液質、重度貧血など）が継続中である患者
14) 妊娠中又は母乳哺育中の女性患者
15) 治験責任医師の判断に基づき、90 日以内に重大な認知機能障害、臨床的認知症、又は不安定な精神疾患（精神病、自殺念慮、自殺企図、又は未治療の大うつ病を含む）が認められた患者
16) 多種類の麻酔薬に対してアレルギー反応の病歴を有する患者
17) 出血の増加若しくはコントロール不良のリスク及び／又は最適な管理が行われておらず、術中若しくは術後出血のリスクを有する患者。これらには、腰椎穿刺（LP）部位又はその周辺における解剖学的要素（血管異常、新生物、又はその他の異常など）及び凝固カスケード、血小板機能、又は血小板数に関する基礎疾患（血友病、フォンウィルブランド病、肝疾患など）を含むが、これらに限るものではない
18) 治験責任医師の意見に基づき、LP 前 7 日間又は LP 後 48 時間の期間に抗血小板薬又は抗凝固薬（クロピドグレルなど）の投与が必要と見込まれた患者
19) CSF 排液用の埋込み型シャント又は埋込み型中枢神経系（CNS）カテーテルを有する患者
20) 治験責任医師により本試験への組入れに不適切と判断された血液学的又は血液生化学的パラメータに臨床的に意味のある異常を有する患者
21) 治験責任医師により臨床的に意味があると判断された 12 誘導心電図（ECG）異常（Fridericia 補正式で補正した QT 間隔［QTcF 間隔］が男性で 450 ms 超及び女性で 470 ms

超など）を有する患者

22) 本試験の要件を遵守することができない患者

23) 治験責任医師又は治験依頼者により本試験への組入れに不適切と判断されたその他不特定の理由を有する患者

1.2.4.3 試験デザイン

本試験は、SOD1 変異と確定された ALS を有する患者を対象としてトフェルセンを髄腔内（IT）ボーラス投与したときの有効性、安全性、忍容性、PK、及び薬力学（PD）を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。本試験は単回投与用量漸増（SAD）パート（パート A）、反復投与用量漸増（MAD）パート（パート B）、及び検証的パート（パート C）の 3 つのパートで構成され、2.7.6.2 項ではパート A 及び B の結果を示した。パート A 及び B では、合計 6 ヵ国の 15 の実施医療機関で被験者を組み入れた。

パート A（SAD）

パート A では、被験者を 3：1 の比でトフェルセン又はプラセボの単回投与に無作為に割り付け、トフェルセン 10、20、40、及び 60 mg の 4 用量（コホート 1～4）を順次評価した。トフェルセン 10、20、及び 40 mg の 3 用量は各コホート 4 例（トフェルセン：3 例、プラセボ：1 例）、60 mg の用量はコホート 8 例（トフェルセン：6 例、プラセボ：2 例）で評価することとした。パート A の最終被験者数は、用量制限毒性（DLT）の発現数に基づいて決定した。DLT が発現しなかった場合、最小 20 例を無作為に割り付けることとした。DLT の発現数に基づき、選択した用量にパート A 全体で最大 16 例（トフェルセン：12 例、プラセボ：4 例）を追加で組入れ可能とした。パート A の最大被験者数は 36 例とした。

低用量の 2 コホートで DLT が発現しなかった場合、$t_{1/2}$ の 5 倍以上のウォッシュアウト期間（8 週間の追跡調査期間を含む約 20 週間）後、当該コホートの被験者を高用量の 2 コホートに再組入れ可能とした。

パート A の試験期間は、最長 7 週間のスクリーニング期間及び 8 週間の追跡調査期間を含む最長 15 週間であった。高用量のコホートに再組入れした被験者の試験期間は、20 週間のウォッシュアウト期間を含む約 35 週間とした。

最大耐量（Day 15 の DLT 発現率が 33%未満であった最高用量）若しくは 60 mg のトフェルセンを最大 9 例に投与した時点、又は最大 36 例を組み入れた時点で、パート A は完了とした。

パート B（MAD）

パート B では、被験者を 3：1 の比でトフェルセン又はプラセボの最大 5 回（負荷投与：Day 1、Day 15、及び Day 29、維持投与：Day 57 及び Day 85）の反復投与に無作為に割り付け、トフェルセン 20、40、60、及び 100 mg（コホート 5～8）の 4 用量を評価した。いずれの用量もコホート 12 例（トフェルセン：9 例、プラセボ：3 例）で評価することとした。被験者が最終の追跡調査来院の完了前に本試験を中止した場合、治験依頼者の判断により、当該被験者の補充として最大 8 例（各コホート 2 例）を追加で組入れ可能とし、補充対象となった被験者と同じ用量に割り付

けることとした。

パート B の試験期間は、最長 7 週間のスクリーニング期間、12 週間の投与期間、及び 12 週間（英国の一部の被験者：約 29 週間）の追跡調査期間を含む最長 31 週間（英国の一部の被験者：最大 48 週間）であった。

パート A（SAD）及び B（MAD）

パート A（SAD）に参加した被験者について、$t_{1/2}$ の 3 倍以上のウォッシュアウト期間（約 12 週間）後、パート A で投与された用量と同じ又はその次に高い用量にてパート B（MAD）に再組入れ可能とした。

SAD 及び MAD の両方に参加した被験者の試験期間は、パート A の 15 週間、パート A 終了時からパート B の初回投与までの 12 週間（ウォッシュアウト期間）、並びにパート B の 12 週間の投与期間及び 12 週間の追跡期間を含む約 51 週間であった。

1.2.4.4 用量及び用量設定根拠

1.2.4.4.1 用量

用量は 1.2.4.3 項に示した。

1.2.4.4.2 用量設定の根拠

本試験のパート A（SAD）及び B（MAD）のトフェルセン投与レジメンは、サルを用いた 13 週間及び 9 ヵ月間反復 IT 投与試験での非臨床毒性及び PK のデータ並びに SOD1 トランスジェニックマウスモデルで得られた標的組織中濃度に基づいて設定された。

SOD1 トランスジェニックマウスモデルでの薬理及び PK のデータに基づき、ヒト脊髄内の SOD1 メッセンジャーリボ核酸（mRNA）を 50%減少させるために必要な組織中トフェルセン濃度及び 80%減少させるために必要な当該濃度の 95%信頼区間（CI）の上限は、それぞれ 0.9 µg/g 及び 4.7 µg/g と推定された。同じ実験での大脳皮質の評価から、大脳皮質中 SOD1 mRNA を 50%減少させるために必要な組織中トフェルセン濃度は 8 µg/g と推定された。

本試験での最低用量（パート A の 10 mg）の投与により、脊髄組織中濃度は 0.9 µg/g を上回ると予測された。当初予定した最高用量（パート B の 60 mg 反復投与）での定常状態組織中濃度は、脊髄で 4.7 µg/g を上回り、大脳皮質で約 1.5 µg/g と予測され、当該濃度で大脳皮質中 SOD1 mRNA は約 15%～20%減少すると予想された。追加された 100 mg のコホートでは、大脳皮質の定常状態組織中濃度は約 2.5 µg/g と予測され、当該濃度は CSF 中総 SOD1 タンパク質の意味のある減少（25%～30%の減少）をもたらすのに十分な濃度であると予想された。組織（脊髄及び大脳皮質）中の SOD1 タンパク質の減少は、CSF 中で認められた 20%～30%の減少よりも大きくなると予想されたことから、この減少は臨床的に意味があると考えられた。この予測は、CSF 中の約 50%の減少は脊髄及び大脳皮質での約 50%以上の減少に相当するというサル試験での知見に基づいている。げっ歯類で有効性を評価した試験で、組織中の SOD1 タンパク質を約 30%以上減少させる用

量のトフェルセンは、電気生理学、機能、及びニューロフィラメントの測定値を改善することが示された。

非臨床の PK 及び薬理のデータに基づき、被験者の安全性、反復 IT 投与の不便さ、及び ALS の急速な進行と致死性を考慮して、本試験パート B（MAD）の投与間隔として、2 週間ごとに 1 回計 3 回の負荷投与及び 4 週間ごとに 1 回計 2 回の維持投与を選択した。これらの投与間隔は、標的とする CNS 組織（脊髄及び大脳皮質）中のトフェルセン濃度の $t_{1/2}$（約 1 ヵ月）に基づき、標的組織中トフェルセン濃度を定常状態濃度、かつ薬理学的に活性と推定される範囲内に到達させて維持するとともに、CSF 中総 SOD1 タンパク質の効果的な減少を促す投与間隔として選択した。

サルの 9 ヵ月間毒性試験から得られたトフェルセン反復 IT 投与時の無毒性量（NOAEL）は 12 mg であった。CSF 量に基づくサルからヒトへのスケーリング（CSF 量スケーリング：約 10 倍の差）に基づいて当該 NOAEL のヒト等価用量（HED）を求めた。CSF 量スケーリングは必要な換算係数を保守的に推定し、妥当な正確度で HED を予測した。これより、HED は 120 mg と算出された。この場合、トフェルセンの開始用量（10 mg）で 12 倍、60 mg の用量で 2 倍の安全域が得られ、臨床用量 100 mg（予定した最高用量）の安全域は 1.2 倍になる。20 mg の MAD コホートから得られた予備的な PK データ（投与後 0 時間から 24 時間までの濃度時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}24}$］）では、曝露量に基づく安全域は臨床用量 100 mg に対して 2.2 倍であることが示された。より保守的な安全域の推定値として、定常状態の血漿中曝露量から算出された安全域 2.2 倍ではなく、CSF 量スケーリングに基づいてサルの毒性試験から得られた安全域 1.2 倍を選択した。

したがって、本試験で予定したいずれの用量も、薬理活性を確保しつつ、サルの 9 ヵ月反復 IT 投与毒性試験から算出された十分な安全域を維持する用量と考えられた。

1.2.4.4.3 用量漸増

パート A（SAD）

パート A では、トフェルセン 10、20、40、及び 60 mg の各用量（コホート 1～4）を順次評価した。各コホートで最後の被験者の 14 日間の安全性レビューが完了（Day 15）した後、次のコホートの投与前に、治験責任医師を含む Biogen safety surveillance team（SST）は利用可能な安全性データ（有害事象、重篤な有害事象など）の盲検下レビューを実施し、新たに得られた安全性及び忍容性のデータが次の用量への漸増を支持するものであることを確認した。次の用量コホートへの移行は、DLT の発現数に基づき決定した。DLT の定義は、治験責任医師及び治験依頼者の判断に基づき、用量を制限するのに十分に重要な有害事象であり、治験薬と関連があり、かつ、1）ALS の既知の徴候及び症状ではない、又は 2）LP に起因する既知の有害事象ではない事象とした。各用量で DLT が発現した場合には、SST は治験実施計画書に規定した連続再評価法により得られた結果を統合して安全性プロファイルのレビューを実施し、用量拡大、用量漸増、又は用量漸減を決定することとした。各用量につき、最大 12 例まで投与可能とし、トフェルセンを投与された 9 例中 3 例以上（33.3%以上）に DLT が発現した場合、当該コホートを用量制限とみなすこととした。

コホート内時差投与

各コホートで最初の 2 例に逐次投与し、各投与後に 72 時間の安全性データの盲検下レビュー期間を設けた。各コホートの残りの被験者には、安全性データのレビュー実施のため、24 時間以上の間隔で投与した。

パート B（MAD）

パート B では、各コホートで 10 例以上が Day 106 の追跡調査来院（最終投与の約 3 週間後）を完了した後、次のコホートの投与前に、SST は利用可能なすべての安全性データの盲検下レビューを実施した。また、SST は各コホートで 6 例以上の PK データ（4 回目投与後のトラフ値まで）をレビューし、新たに得られた安全性、忍容性、及び PK のデータが次の用量への漸増を支持するものであることを確認した。次のコホートへの移行は、DLT の発現数に基づき決定した。トフェルセン 60 及び 100 mg のコホートへの移行前は、先行コホートの利用可能な CSF のデータを評価し、総 SOD1 タンパク質濃度の減少程度をレビューした。この CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のデータに基づき、予定する投与の続行、変更、トフェルセン 60 若しくは 100 mg コホート後の中間解析の実施の要否、又は本試験の中止を決定した。

コホート内時差投与

トフェルセン 20、40、及び 60 mg の各コホート（コホート 5～7）では、被験者を各 4 例のブロックに分け、3 : 1 の比でトフェルセン又はプラセボに割り付けた。各コホートの 3 ブロックに逐次投与し、各投与後に 72 時間の安全性データの盲検下レビュー期間を設けた。トフェルセン 100 mg のコホート（コホート 8）では、最初の 2 例（トフェルセン及びプラセボ各 1 例）にセンチネル集団として投与し、投与後に 72 時間の安全性データの盲検下レビュー期間を設けた。当該コホートの残りの被験者については、初回投与は同日に 2 例までとした。

1.2.4.4.4 投与の中止

次のいずれかが認められた場合、被験者への投与を中止することとした。

- 同じコホートでトフェルセンを投与した被験者 2 例に類似する重篤な有害事象が 2 件発現（医学的レビューに基づきトフェルセンと明らかに関連がない事象は除く）
- 耐え難い（被験者の報告に基づく）又は SST により医学的に許容できないと判断された類似する有害事象が 3 件以上発現（医学的レビューに基づきトフェルセンと明らかに関連がない事象は除く）
- 治験依頼者が投与の中止を要請

1.2.4.4.5 試験の中止

安全とみなされる用量がない場合、本試験を中止することとした。Biogen は、治験責任医師への通知後、随時、本試験を中止できることとした。本試験を中止（又は中断、完了）する場合、Biogen は治験責任医師に通知することとした。

1.2.4.5 治験薬の投与及び治験薬（ロット番号）

1.2.4.5.1 トフェルセン

トフェルセンは、1 バイアル 5.5 mL（投与可能容量 5.0 mL とするため）中に 20 mg/mL のトフェルセン（添加剤：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.050 mg/mL、リン酸水素二ナトリウム無水物 0.097 mg/mL、塩化ナトリウム 7.597 mg/mL、塩化カリウム 0.224 mg/mL、塩化カルシウム二水和物 0.206 mg/mL、及び塩化マグネシウム六水和物 0.163 mg/mL）を含有する無菌の注射液として提供された。pH は、適宜、調合時に塩酸又は水酸化ナトリウムで目標とする pH 7.2 に調整された。トフェルセンは、医薬品などの製造管理及び品質管理に関する基準を遵守して製造された。

使用したトフェルセン（BIIB067）のロット番号は、パート A では [redacted] 及び [redacted] であり、パート B では [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted] であった。

1.2.4.5.2 プラセボ

プラセボは、1 バイアルに人工の CSF を含有する約 20 mL の液体として提供された。

1.2.4.6 評価項目

1.2.4.6.1 薬物動態学的評価項目

バリデート済みのアッセイ法を用いて血漿中及び CSF 中のトフェルセン濃度を測定した。

実施可能な場合、以下の血漿中 PK パラメータを評価した。

- 最高血中濃度（C_{max}）
- 最高血中濃度到達時間（T_{max}）
- 投与後 0 時間から無限大時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 投与後 0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 見かけの終末相 $t_{1/2}$（実施可能な場合、CSF 中で評価）

本試験のパート A 及び B では、血漿中及び CSF 中のトフェルセン濃度を含む PK 測定値を主要評価項項目とした。

1.2.4.6.2 薬力学的評価項目

トフェルセンの薬力学的特性を評価するため、以下の検査を実施した。

- 予測される薬力学的調節のほか、トフェルセン活性又は ALS 疾患活動性に関与する可能性のあるその他のバイオマーカーの評価のため、全血、血清、血漿、及び CSF を採取した。評価には、可溶性タンパク質、脂質、糖、及びその他の物質の発現並びに末梢血単核球（PBMC）の分析を含むが、これらに限定しないこととした
- ALS の病因若しくは発病機序に関連して、又は治療に反応して生じる可能性のある

RNA 転写産物の発現に対するトフェルセンの薬理学的作用を理解するため、PD 解析用の RNA のサンプリングの実施も可能とした

- バイオマーカーとして、ミスフォールド又は変異型 SOD1 タンパク質、pNfH、NfL、及び p75 細胞外ドメイン（$p75^{ECD}$）の解析を予定した

本試験のパート A 及び B では、CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインからの変化量を副次評価項目とした。また、PK と CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度及び潜在的バイオマーカーの測定値のベースラインからの変化量との比較を探索的評価項目とした。

1.2.4.6.3 臨床機能評価項目（有効性評価項目）

臨床機能に対するトフェルセンの効果を評価するため、以下の評価を実施した。

- ALS 機能評価尺度改訂版（ALSFRS-R）、ALS 評価質問票（ALSAQ-5）、Fatigue Severity Scale（FSS）、EuroQol Five Dimension Three Level Questionnaire（EQ-5D-3L）、36-Item Short Form Health Survey（SF-36）、及び Zarit 介護負担尺度（ZBI）を用いて評価した機能状態（ALSAQ-5、FSS、EQ-5D-3L、SF-36、及び ZBI はパート B のみ実施）
- 静的肺活量（SVC）を用いて評価した肺機能
- HHD、EIM、及び MUNIX を用いて評価した運動機能

本試験のパート A 及び B では、これらの各臨床機能評価項目のスコア又は測定値のベースラインからの変化量を探索的評価項目とした。

1.2.4.6.4 安全性評価項目

トフェルセンの安全性プロファイルを評価するため、以下の臨床評価を実施した。

- 病歴（スクリーニング及び Day 1 投与前のみ）
- 身体的診察
- 限定的な神経学的検査（脳神経、協調／小脳機能、反射、運動機能、及びミニメンタルステート検査［MMSE］［認知障害の評価のために使用する 30 ポイントの質問票］パート B のみ実施）（いずれも研修を積んだ専門医が評価）
- バイタルサイン（体温、脈拍数、収縮期及び拡張期血圧、並びに呼吸数［いずれも 5 分間以上坐位で安静後に測定］）
- 体重
- 12 誘導 ECG（3 回連続測定）（適宜、記録紙）
- コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）
- 併用療法及び処置の記録
- 有害事象及び重篤な有害事象の記録

また、トフェルセンの安全性プロファイルを評価するため、以下の臨床検査も実施した。

- 血液学的検査：分画及び血小板数を含める全血球検査、絶対好中球数
- 凝固検査：INR、PT、及び APTT
- 血液生化学検査：総タンパク質、アルブミン、クレアチニン、血中尿素窒素、尿酸、ビ

リルビン（総及び直接）、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、糖、カルシウム、リン、重炭酸、塩化物、ナトリウム、及びカリウム

- 尿検査：血液、タンパク質、及び糖（試験紙法）（異常があれば顕微鏡検査）
- 尿中妊娠検査
- CSF 分析：赤血球数、白血球数、タンパク質、及び糖

血液生化学検査では、ALT 又は AST の最高値及び総ビリルビンの最高値の各基準値上限に対する比を用いて、潜在的に重篤な肝毒性の評価も実施した。

さらに、トフェルセンの免疫原性の評価のため、抗トフェルセン抗体の有無を分析した。

本試験のパート A 及び B では、有害事象及び重篤な有害事象の発現率、並びに臨床検査項目、バイタルサイン、身体的診察、神経学的検査、及び ECG での異常値の発現率を主要評価項目とした。

1.2.4.7 統計解析

1.2.4.7.1 人口統計学的及びベースライン時の特性

人口統計学的及びベースライン時の特性（年齢、年齢区分［18～34 歳、35～49 歳、50～64 歳、65 歳以上］、性別、民族、人種、身長、体重、及び体格指数［BMI］）を用量別及びすべての被験者を対象に記述統計量を用いて要約した。BMI は体重（kg）／身長 ^{2}（m^2）として算出した。ALS の疾患歴も用量別及びすべての被験者を対象に記述統計量を用いて要約した。病歴は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の病歴の要約も示した。なお、用量別の要約では、プラセボを投与した被験者についてはパート A のコホート 1～4 及びパート B のコホート 5～8 をそれぞれプラセボ群として併合した結果を示した。

1.2.4.7.2 薬物動態データ

血漿中及び CSF 中のトフェルセン濃度のデータを来院日別に要約した。Day 1（パート A 及び B）並びに Day 85（パート B のみ）の $AUC_{0\text{-}24}$、C_{max}、及び T_{max} は、ノンコンパートメント法により算出した。

1.2.4.7.3 薬力学及び臨床機能データ

PD 及び臨床機能のベースラインからの変化量を来院日別及び用量別に記述統計量を用いて要約し、図示した。プラセボを投与した被験者については、パート A のコホート 1～4 及びパート B のコホート 5～8 をそれぞれプラセボ群として併合した結果を示した。

パート A では、欠測値の補完は行わず、評価項目の統計学的検定は実施しなかった。なお、パート A では、臨床機能評価項目は ALSFRS-R、SVC、EIM、MUNIX、及び HHD のみを評価した。

パート B では、PD の評価項目（CSF 中 SOD1 総タンパク質濃度の対ベースライン比）、探索的

バイオマーカー（CSF 中及び血漿中の pNfH 濃度及び NfL 濃度）、及び大半の臨床機能評価項目（EIM、MUNIX、ALSFRS-R の合計スコア及び機能領域スコア、%予測 SVC、ALSAQ-5 合計スコア、FSS［平均及び合計スコア］、EQ-5D-3L utility index 及び視覚的アナログ尺度［VAS］スコア）の欠測データに対し、主要な補完方法として反復測定値の混合効果モデル（MMRM）を用い、副次的な方法として last observation carried forward（LOCF）を用いた。HHD メガスコアでは LOCF のみを使用した。Day 85（Day 85 に評価されなかった場合は Day 92）での評価項目の比較には、補完データに基づく Wilcoxon 順位和検定を主解析として用いた。統計的検定は、MMRM 又は LOCF による補完後のデータセットに基づき実施した。また、PD 及び関連する臨床機能評価項目のベースラインからの変化量については、欠測データの補完だけでなく、補足的な統計的推測に MMRM モデルを用いた。複数の評価項目や用量間の比較における検定の多重性は調整しなかった。すべての統計的検定は名目有意水準 0.1 で実施したが、信頼区間は信頼係数 95%で算出した。なお、トフェルセンの各用量群とプラセボ群の比較には、スチューデントの t 検定による有意水準 0.1 の両側検定を治験実施計画書に規定していたが、外れ値の影響を最小化するため、統計解析計画書で上記の解析方法に変更した。

Day 169 までですべての評価項目の評価を完了した被験者を対象として、測定値を用いた記述統計量を算出した。また、利用可能な場合、すべての被験者を対象として、Day 169 までの PD 及び臨床機能評価項目の測定値を用いた記述統計量も示した。

また、疾患進行の状態（「急速進行性」又は「その他」）別に部分集団解析を実施した。急性進行性の被験者は、統計解析計画書に規定した急性進行性の SOD1 変異の 1 つを有し、かつ無作為化前の ALSFRS-R スコア低下の傾きが 0.2／月以上に該当する被験者とした。急性進行性の SOD1 変異の一覧は、事後的に、コホート 1～7 の中間解析後、コホート 8 の非盲検化及び中間解析前に盲検下で決定した。パート B のすべての被験者の変異をレビューし、遺伝子及び文献レビューに基づいて急性進行性 SOD1 変異に分類すべき SOD1 変異を評価した。その結果、パート B のコホート 5～8 から得た p.Ala5Val (A4V)、p.Arg116Gly (R115G)、及び p.Leu107Val (L106V)の 3 つを急性進行性の SOD1 変異とした。

トフェルセンの薬力学的特性の評価で、血中及び CSF 中のバイオマーカーの分析に用いたアッセイは探索的な性質であったため、PBMC、RNA 転写発現、ミスフォールド又は変異型 SOD1 タンパク質、及び $p75^{ECD}$ の濃度の分析は実施しなかった。

1.2.4.7.4 安全性データ

すべての有害事象及び病歴は、MedDRA version 22.0 を用いてコード化した。

各用量の有害事象及び重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に要約した。さらに、重症度（有害事象共通用語規準［CTCAE］version 4［CTCAE にない有害事象は治験実施計画書の規定］に基づく）別、治験薬投与との因果関係別、及び LP との因果関係別に有害事象を要約した。試験中止に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、及び治験薬投与中断に至った有害事象についても要約した。死亡は一覧に示した。

臨床検査値、バイタルサイン、ECG、MMSE、C-SSRS、及び神経学的検査値を含む他の安全性評価項目についても、記述統計量並びに異常値及び臨床的に重要な変化の要約を示した。なお、

身体的診察の異常所見は有害事象として収集したため、別途解析は実施しなかった。

抗トフェルセン抗体を発現した被験者数及びその割合を用量別及び来院別に要約した。

これらの要約では、プラセボを投与した被験者について、パート A のコホート 1～4 及びパート B のコホート 5～8 をそれぞれプラセボ群として併合した結果を示した。

1.2.4.8 目標被験者数及び目標被験者数設定の根拠

1.2.4.8.1 目標被験者数

パート A の目標被験者数は、DLT の発現に基づき、最小 20 例、最大 36 例と設定した。

パート B の目標被験者数は、約 48 例と設定した。

1.2.4.8.2 目標被験者数設定の根拠

パート A では、統計学的考察ではなく臨床的考察に基づき、最大被験者数を 36 例とした。各コホートで被験者を 3 : 1 の比でトフェルセン又はプラセボに無作為に割り付けた。各コホートの被験者数は、最小 4 例（トフェルセン 3 例及びプラセボ 1 例）、最大 12 例（トフェルセン 9 例及びプラセボ 3 例）とした。各コホートの最終被験者数は、DLT の発現に基づき決定された。いずれの用量でも DLT が発現しなかった場合、合計で 20 例（トフェルセン 15 例及びプラセボ 5 例）を無作為に割り付けることとした。本デザインにより、DLT が発現した場合でも、トフェルセンの安全性を適切に評価し、また、治療用量以下の単回投与での曝露を最小限に抑えることが可能であった。

パート B では、最大 4 コホートに最大 48 例を組み入れ、各コホートで最大 9 例をトフェルセン及び最大 3 例をプラセボに無作為に割り付けることとした。本デザインにより、総 SOD1 タンパク質濃度の減少において、10%の有意水準でトフェルセンの各投与群及びプラセボ群間で意味のある 25%の差（プラセボ群 0%減少に対しトフェルセン各投与群 25%減少）を 90%超の検出力で検出可能であった。10%の有意水準及び検出力 80%では、トフェルセンの各投与群及びプラセボ群間で 12%の差（プラセボ群 0%減少に対しトフェルセン各投与群 12%減少）を検出可能であった。本被験者数は、2 投与群の標準偏差がいずれも 10.5%と仮定して算出した。

1.2.5 結果

1.2.5.1 被験者の内訳

1.2.5.1.1 パート A（SAD）

パート A の被験者の内訳を表 1 に示す。

パート A では、DLT が発現しなかったため、20 例を組み入れ、トフェルセン 10、20、及び 40 mg に各 3 例、60 mg に 6 例並びにプラセボに 5 例を無作為に割り付けた。これらすべての被験者に治験薬が投与された。19 例（95.0%）がパート A を完了し、トフェルセン 10 mg 群の 1 例が同意

撤回により治験薬投与後に試験を中止した。パート A を完了した被験者のうち、2 例がパート B に組み入れられた。

表 1　　被験者の内訳（パート A［SAD］すべての被験者）

	Placebo	BIIB067 10 mg	BIIB067 20 mg	BIIB067 40 mg	BIIB067 60 mg	Total
Number of patients randomized	5	3	3	3	6	20
Number of patients dosed	5 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	6 (100)	20 (100)
Number of patients who died	0	0	0	0	0	0
Number of patients who completed study treatment	5 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
Number of patients who discontinued study treatment prematurely	0	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0	0	0	0
Investigator decision	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0
Number of patients who completed study	5 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	19 (95.0)
Number of patients who discontinued study prematurely	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (5.0)
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (5.0)
Investigator decision	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0

Source:biib067/233as101-parta/csr/t-bl-acct-all.sas Run Date:05NOV2019

1.2.5.1.2 パート B（MAD）

パート B の被験者の内訳を表 2 に示す。

パート B では、50 例を組み入れ、トフェルセン 20 mg に 10 例、40 mg に 9 例、60 mg に 9 例、及び 100 mg に 10 例、並びにプラセボに 12 例を無作為に割り付けた。これらすべての被験者に治験薬が投与された。48 例（96.0%）が 5 回すべての治験薬投与を完了し、45 例（90.0%）がパート B を完了した。治験薬投与を中止した被験者の割合及び試験を中止した被験者の割合は、それぞれパート B の投与群間で同程度であった。

表 2　　被験者の内訳（パート B［MAD］すべての被験者）（1/2）

	Placebo	BIIB067 20 mg	BIIB067 40 mg	BIIB067 60 mg	BIIB067 100 mg	Total
Number of patients randomized	12	10	9	9	10	50
Number of patients dosed	12 (100)	10 (100)	9 (100)	9 (100)	10 (100)	50 (100)
Number of patients who died	1 (8.3)	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0	3 (6.0)
Number of patients who completed study treatment	11 (91.7)	9 (90.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	48 (96.0)
Number of patients who discontinued study treatment prematurely	1 (8.3)	1 (10.0)	0	0	0	2 (4.0)
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.0)
Investigator decision	0	0	0	0	0	0
Death	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.0)
Other	0	0	0	0	0	0
Number of patients who completed study	10 (83.3)	8 (80.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	10 (100.0)	45 (90.0)
Number of patients who completed study but missed one or more doses	0	0	0	0	0	0
Number of patients who discontinued study prematurely	2 (16.7)	2 (20.0)	0	1 (11.1)	0	5 (10.0)
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.0)
Consent withdrawn	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.0)
Investigator decision	0	0	0	0	0	0
Death	1 (8.3)	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0	3 (6.0)
Other	0	0	0	0	0	0

Source:biib067/233as101-partb/csr/t-bl-acct-all.sas Run Date:25SEP2019

表 2　　被験者の内訳（パート B［MAD］すべての被験者）（2/2）

	Placebo	BIIB067 20 mg	BIIB067 40 mg	BIIB067 60 mg	BIIB067 100 mg	Total
Number of patients who enrolled in SAD	0	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0	2 (4.0)
Number of patients who completed both SAD and MAD	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.0)

Source:biib067/233as101-partb/csr/t-bl-acct-all.sas Run Date:25SEP2019

1.2.5.2 解析データセット

パート A 及び B で用いた各解析対象集団の定義を以下に示す。

- Intent-to-treat（ITT）集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上又は治験薬 1 回用量の一部を投与された被験者
- PK 解析対象集団：ITT 集団のうち、治験薬投与後に PK を 1 回以上測定された被験者
- PD 解析対象集団：ITT 集団のうち、治験薬投与後に PD 評価項目を 1 回以上測定された被験者
- 臨床機能解析対象集団（clinical function set）：ITT 集団のうち、治験薬投与後に臨床機能評価項目を 1 回以上評価された被験者
- 安全性解析対象集団：ITT 集団の被験者。安全性評価項目の主要解析対象集団
- 免疫原性解析対象集団：ITT 集団のうち、治験薬投与後に免疫原性評価用試料を 1 回以上採取された被験者

いずれの解析対象集団もパート A では 20 例、パート B では 50 例が含まれた。

1.2.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

1.2.5.3.1 パート A（SAD）

パート A の人口統計学的及びベースライン時の特性を表 3 に、ALS の疾患特性を表 4 に示す。

被験者の 80.0%が白人であり、守秘義務に関する規制により、人種の報告がなかった被験者が 20.0%であった。男性及び女性の割合は同じであった。BMI の平均値は 26.9 kg/m^2 であった。年齢の範囲は 21～66 歳であり、平均年齢はトフェルセン群で 45.0～55.3 歳及びプラセボ群で 58.4 歳であり、プラセボ群でやや高かった。ベースライン時のその他の人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡が取れていた。

多くの被験者が SOD1 変異を有していた。しかしながら、初版の治験実施計画書では確認された SOD1 変異を有する患者を選択基準として規定していなかったため、治験実施計画書改訂（第 [redacted] 版）前に組み入れられたコホート 1 の被験者では、SOD1 変異は確認されなかった。

最も多かった初発症状は四肢の麻痺（95.0%）であった。ベースライン時の疾患進行に関する特性は、トフェルセン群間ではおおむね同様であった。トフェルセン群と比較してプラセボ群では ALS の発症後及び診断後の期間がやや長く、疾患進行の速度が緩徐であった（無作為化前の ALSFRS-R スコア低下の傾きより評価）。

表 3　　人口統計学的及びベースライン時の特性（パート A［SAD］ITT 集団）（1/2）

	Placebo (N=5)	BIIB067 10 mg (N=3)	BIIB067 20 mg (N=3)	BIIB067 40 mg (N=3)	BIIB067 60 mg (N=6)	Total (N=20)
Age categories (years)	5 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
18-<35	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.0)
35-<50	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	6 (30.0)
50-<65	3 (60.0)	2 (66.7)	0	2 (66.7)	3 (50.0)	10 (50.0)
>=65	1 (20.0)	0	2 (66.7)	0	0	3 (15.0)
Age (years)						
n	5	3	3	3	6	20
Mean (SD)	58.4 (9.29)	50.3 (7.64)	55.3 (17.62)	49.0 (3.61)	45.0 (12.82)	51.3 (11.44)
Median	62.0	52.0	65.0	50.0	47.5	52.0
Q1,Q3	61.0, 62.0	42.0, 57.0	35.0, 66.0	45.0, 52.0	44.0, 53.0	44.0, 61.5
Min,Max	42, 65	42, 57	35, 66	45, 52	21, 57	21, 66
Sex	5 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
Male	3 (60.0)	0	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	10 (50.0)
Female	2 (40.0)	3 (100.0)	0	1 (33.3)	4 (66.7)	10 (50.0)
Ethnicity	5 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	4 (80.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (33.3)	5 (83.3)	16 (80.0)
Not reported	1 (20.0)	0	0	2 (66.7)	1 (16.7)	4 (20.0)

Source:biib067/233as101-parta/csr/t-demog-itt.sas Run Date:26SEP2019

表 3　　人口統計学的及びベースライン時の特性（パート A［SAD］ITT 集団）（2/2）

	Placebo (N=5)	BIIB067 10 mg (N=3)	BIIB067 20 mg (N=3)	BIIB067 40 mg (N=3)	BIIB067 60 mg (N=6)	Total (N=20)
Race	5 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	4 (80.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (33.3)	5 (83.3)	16 (80.0)
Not reported	1 (20.0)	0	0	2 (66.7)	1 (16.7)	4 (20.0)
Other	0	0	0	0	0	0
Height (cm)						
n	5	3	3	3	6	20
Mean (SD)	167.4 (12.93)	156.3 (6.03)	178.7 (7.64)	177.0 (3.61)	165.7 (7.71)	168.4 (10.78)
Median	168.0	157.0	177.0	176.0	167.0	170.0
Q1,Q3	155.0, 177.0	150.0, 162.0	172.0, 187.0	174.0, 181.0	157.0, 173.0	157.0, 176.5
Min,Max	154, 183	150, 162	172, 187	174, 181	156, 174	150, 187
Weight (kg)						
n	5	3	3	3	6	20
Mean (SD)	70.5 (16.68)	60.2 (25.53)	84.7 (22.34)	82.9 (15.35)	83.1 (26.36)	76.7 (21.67)
Median	67.8	46.2	76.7	87.8	82.8	76.9
Q1,Q3	64.4, 80.5	44.8, 89.7	67.4, 109.9	65.7, 95.2	72.0, 91.0	65.1, 90.4
Min,Max	48, 92	45, 90	67, 110	66, 95	45, 125	45, 125
Body Mass Index (kg/m^2)						
n	5	3	3	3	6	20
Mean (SD)	25.1 (5.42)	24.6 (10.25)	26.2 (4.58)	26.5 (5.12)	30.0 (8.34)	26.9 (6.73)
Median	22.8	19.9	24.5	26.8	29.2	25.8
Q1,Q3	21.6, 27.4	17.6, 36.4	22.8, 31.4	21.2, 31.4	25.5, 35.9	21.4, 31.8
Min,Max	20, 34	18, 36	23, 31	21, 31	18, 42	18, 42

Source:biib067/233as101-parta/csr/t-demog-itt.sas Run Date:26SEP2019

表 4　　ALS の疾患特性（パート A［SAD］ITT 集団）（1/3）

	Placebo (N=5)	BIIB067 10 mg (N=3)	BIIB067 20 mg (N=3)	BIIB067 40 mg (N=3)	BIIB067 60 mg (N=6)	Total (N=20)
Form of ALS	5 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
Sporadic	1 (20.0)	3 (100.0)	0	0	0	4 (20.0)
Familial	3 (60.0)	0	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	15 (75.0)
Unknown	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
Mutant genes among familial patients	3 (100.0)	0	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	15 (100.0)
SOD1	3 (100.0)	0	3 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	14 (93.3)
C9ORF72	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
Unknown	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0
SOD1 mutation subtype	3 (100.0)	0	3 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	14 (100.0)
A4V	0	0	0	0	2 (40.0)	2 (14.3)
D90A	1 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)	2 (14.3)
I113T	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (7.1)
L144F	0	0	0	0	0	0
R115G	0	0	0	0	0	0
G14S	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (7.1)
Other	2 (66.7)	0	1 (33.3)	3 (100.0)	2 (40.0)	8 (57.1)

NOTE 1: Time since ALS symptom onset is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS symptom onset)/30.4375.
NOTE 2: Time since ALS diagnosis is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS diagnosis)/30.4375.
NOTE 3: Subjects who have more than one site of onset are summarized under 'Multiple sites'.
NOTE 4: Pre-randomization ALSFRS slope is calculated using the (ALSFRS-R score at baseline (Day 1) - maximum possible score of 48)/duration of symptom onset, where duration of symptom onset is calculated as (date of baseline ALSFRS-R score - date of symptom onset)/30.4375.
Abbreviations: ALS = amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; SOD1 = superoxide dismutase 1.
Source:biib067/233as101-parta/csr/t-als-hist-itt.sas Run Date:25JAN2021

表 4　　ALS の疾患特性（パート A［SAD］ITT 集団）（2/3）

	Placebo (N=5)	BIIB067 10 mg (N=3)	BIIB067 20 mg (N=3)	BIIB067 40 mg (N=3)	BIIB067 60 mg (N=6)	Total (N=20)
Time since ALS Symptom Onset (months)						
n	5	3	3	3	6	20
Mean (SD)	48.26 (36.981)	24.53 (11.765)	27.67 (22.727)	22.43 (8.557)	21.80 (21.482)	29.80 (24.688)
Median	38.44	24.84	24.61	25.26	11.71	24.72
Q1, Q3	16.4, 77.5	12.6, 36.1	6.6, 51.8	12.8, 29.2	5.8, 46.1	12.7, 42.3
Min, Max	13.1, 95.8	12.6, 36.1	6.6, 51.8	12.8, 29.2	3.4, 52.1	3.4, 95.8
Site of onset	5 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
Bulbar	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.0)
Lower limbs	3 (60.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (33.3)	12 (60.0)
Upper limbs	2 (40.0)	1 (33.3)	0	0	3 (50.0)	6 (30.0)
Respiratory	0	0	0	0	0	0
Multiple sites	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (5.0)
Time since ALS Diagnosis (months)						
n	5	3	3	3	6	20
Mean (SD)	30.51 (23.154)	12.71 (9.907)	9.56 (8.628)	15.72 (5.635)	13.60 (18.781)	17.41 (17.048)
Median	19.48	7.33	6.57	16.43	3.70	11.42
Q1, Q3	13.1, 50.9	6.7, 24.1	2.8, 19.3	9.8, 21.0	3.0, 22.1	5.4, 21.5
Min, Max	9.4, 59.8	6.7, 24.1	2.8, 19.3	9.8, 21.0	0.7, 48.5	0.7, 59.8

NOTE 1: Time since ALS symptom onset is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS symptom onset)/30.4375.
NOTE 2: Time since ALS diagnosis is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS diagnosis)/30.4375.
NOTE 3: Subjects who have more than one site of onset are summarized under 'Multiple sites'.
NOTE 4: Pre-randomization ALSFRS slope is calculated using the (ALSFRS-R score at baseline (Day 1) - maximum possible score of 48)/duration of symptom onset, where duration of symptom onset is calculated as (date of baseline ALSFRS-R score - date of symptom onset)/30.4375.
Abbreviations: ALS = amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; SOD1 = superoxide dismutase 1.
Source:biib067/233as101-parta/csr/t-als-hist-itt.sas Run Date:25JAN2021

表 4　　ALS の疾患特性（パート A［SAD］ITT 集団）（3/3）

	Placebo (N=5)	BIIB067 10 mg (N=3)	BIIB067 20 mg (N=3)	BIIB067 40 mg (N=3)	BIIB067 60 mg (N=6)	Total (N=20)
Riluzole use	5 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
Yes	3 (60.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)	16 (80.0)
No	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	4 (20.0)
Duration of riluzole use|(months)	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)
< 6	0	3 (100.0)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (60.0)	9 (56.3)
6 to 12	2 (66.7)	0	1 (50.0)	0	0	3 (18.8)
>12 to 18	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.3)
>18 to 24	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (6.3)
> 24	1 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)	2 (12.5)
Pre-randomization ALSFRS-R slope						
n	5	3	3	3	6	20
Mean (SD)	-0.361 (0.3601)	-0.991 (0.4408)	-0.470 (0.2487)	-0.707 (0.1432)	-0.786 (0.5807)	-0.651 (0.4438)
Median	-0.188	-1.127	-0.366	-0.752	-0.642	-0.531
Q1, Q3	-0.31, -0.18	-1.35, -0.50	-0.75, -0.29	-0.82, -0.55	-1.17, -0.40	-0.91, -0.30
Min, Max	-0.99, -0.13	-1.35, -0.50	-0.75, -0.29	-0.82, -0.55	-1.73, -0.13	-1.73, -0.13

NOTE 1: Time since ALS symptom onset is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS symptom onset)/30.4375.
NOTE 2: Time since ALS diagnosis is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS diagnosis)/30.4375.
NOTE 3: Subjects who have more than one site of onset are summarized under 'Multiple sites'.
NOTE 4: Pre-randomization ALSFRS slope is calculated using the (ALSFRS-R score at baseline (Day 1) - maximum possible score of 48)/duration of symptom onset, where duration of symptom onset is calculated as (date of baseline ALSFRS-R score - date of symptom onset)/30.4375.
Abbreviations: ALS = amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; SOD1 = superoxide dismutase 1.
Source:biib067/233as101-parta/csr/t-als-hist-itt.sas Run Date:25JAN2021

1.2.5.3.2 パート B（MAD）

パート B の人口統計学的及びベースライン時の特性を表 5 に、ALS の疾患特性を表 6 に示す。

被験者の 56.0%が白人であり、守秘義務に関する規制により、人種の報告がなかった被験者が 38.0%であった。被験者の 56.0%が男性及び 44.0%が女性で男性の割合がやや高く、トフェルセン 20 mg 群で男性の割合が最も高かった。BMI の平均値は 26.8 kg/m^2 であった。年齢の範囲は 26～75 歳であり、平均年齢はトフェルセン 40 mg 群で 58.0 歳と、その他の投与群の 41.5～49.2 歳と比較してやや高かった。ベースライン時のその他の人口統計学的特性は投与群間で均衡が取れていた。

初発症状はすべての被験者で四肢の麻痺であり、すべての被験者が SOD1 変異を有していた。

ベースライン時の疾患進行に関する特性は、トフェルセン 100 mg 群とプラセボ群間で最も均衡が取れており、各投与群の急速進行性の被験者の割合は同程度であった。これらの投与群ではトフェルセン 20、40、及び 60 mg 群と比較して、無作為化前の ALSFRS-R スコア低下の傾きの平均値は高く、ALS 発症後及び診断後の期間は短く、ベースライン時の CSF 中 pNfH 濃度（トフェルセン 100 mg 群：17909.0 pg/mL、プラセボ群：28855.4 pg/mL、トフェルセン 20、40、及び 60 mg 群：3331.2～11838.0 pg/mL）は高かった。

表 5　　人口統計学的及びベースライン時の特性（パート B［MAD］ITT 集団）（1/2）

	Placebo (N=12)	BIIB067 20 mg (N=10)	BIIB067 40 mg (N=9)	BIIB067 60 mg (N=9)	BIIB067 100 mg (N=10)	Total (N=50)
Age categories (years)	12 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)
18-<35	1 (8.3)	2 (20.0)	0	3 (33.3)	1 (10.0)	7 (14.0)
35-<50	7 (58.3)	6 (60.0)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (30.0)	21 (42.0)
50-<65	3 (25.0)	2 (20.0)	3 (33.3)	4 (44.4)	5 (50.0)	17 (34.0)
>=65	1 (8.3)	0	3 (33.3)	0	1 (10.0)	5 (10.0)
Age (years)						
n	12	10	9	9	10	50
Mean (SD)	49.2 (11.04)	41.5 (10.72)	58.0 (11.09)	45.6 (10.71)	48.9 (10.80)	48.5 (11.71)
Median	47.5	40.0	62.0	49.0	52.5	47.5
Q1,Q3	45.5, 52.0	35.0, 45.0	47.0, 66.0	34.0, 52.0	39.0, 57.0	41.0, 56.0
Min,Max	27, 73	26, 63	41, 75	30, 59	31, 65	26, 75
Sex	12 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)
Male	7 (58.3)	7 (70.0)	4 (44.4)	6 (66.7)	4 (40.0)	28 (56.0)
Female	5 (41.7)	3 (30.0)	5 (55.6)	3 (33.3)	6 (60.0)	22 (44.0)
Ethnicity	12 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	9 (75.0)	5 (50.0)	6 (66.7)	4 (44.4)	7 (70.0)	31 (62.0)
Not reported	3 (25.0)	5 (50.0)	3 (33.3)	5 (55.6)	3 (30.0)	19 (38.0)

NOTE 1: No subject has height data at 233AS101 entry in Cohort 5 (BIIB067 20 mg) due to timing of the protocol amendment.
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-demog-itt.sas Run Date:26SEP2019

表 5　人口統計学的及びベースライン時の特性（パート B［MAD］ITT 集団）（2/2）

	Placebo (N=12)	BIIB067 20 mg (N=10)	BIIB067 40 mg (N=9)	BIIB067 60 mg (N=9)	BIIB067 100 mg (N=10)	Total (N=50)
Race	12 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Asian	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.0)
Black or African American	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.0)
White	7 (58.3)	5 (50.0)	5 (55.6)	4 (44.4)	7 (70.0)	28 (56.0)
Not reported	3 (25.0)	5 (50.0)	3 (33.3)	5 (55.6)	3 (30.0)	19 (38.0)
Other	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.0)
Height (cm)						
n	9	0	9	9	10	37
Mean (SD)	172.0 (11.40)		174.6 (7.37)	170.9 (14.30)	167.2 (8.79)	171.1 (10.64)
Median	171.0		174.0	178.0	165.0	171.0
Q1,Q3	165.0, 183.0		167.0, 180.0	160.0, 180.0	162.0, 176.0	165.0, 180.0
Min,Max	151, 185		165, 185	145, 188	155, 183	145, 188
Weight (kg)						
n	12	10	9	9	10	50
Mean (SD)	74.8 (11.88)	83.8 (24.24)	82.9 (17.38)	82.2 (21.42)	77.4 (17.90)	79.9 (18.34)
Median	76.4	75.8	81.6	79.0	77.7	78.2
Q1,Q3	65.6, 84.7	68.0, 92.0	74.0, 90.5	74.8, 82.7	60.0, 94.0	70.0, 89.2
Min,Max	56, 93	67, 146	49, 107	60, 133	50, 99	49, 146
Body Mass Index (kg/m^2)						
n	9	0	9	9	10	37
Mean (SD)	24.7 (3.09)		27.1 (5.21)	28.0 (4.81)	27.4 (4.78)	26.8 (4.53)
Median	24.6		27.1	28.4	28.0	26.4
Q1,Q3	22.7, 25.3		25.7, 29.3	23.4, 30.0	23.2, 30.0	23.2, 29.3
Min,Max	21, 32		18, 35	23, 37	19, 35	18, 37

NOTE 1: No subject has height data at 233AS101 entry in Cohort 5 (BIIB067 20 mg) due to timing of the protocol amendment.
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-demog-itt.sas Run Date:26SEP2019

表 6　　ALS の疾患特性（パート B［MAD］ITT 集団）（1/4）

	Placebo (N=12)	BIIB067 20 mg (N=10)	BIIB067 40 mg (N=9)	BIIB067 60 mg (N=9)	BIIB067 100 mg (N=10)	Total (N=50)
Form of ALS	12 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)
Sporadic	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.0)
Familial	10 (83.3)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	48 (96.0)
Unknown	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.0)
Mutant genes among familial patients	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	48 (100.0)
SOD1	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	48 (100.0)
C9ORF72	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0
Mutant genes among sporadic or unknown patients	2 (100.0)	0	0	0	0	2 (100.0)
SOD1	2 (100.0)	0	0	0	0	2 (100.0)

NOTE 1: For SOD1 mutation subtype, there are two subjects with c.346C>G (Arg116Gly) which corresponds to R115G but had been entered under the Other category.
NOTE 2: Time since ALS symptom onset is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS symptom onset)/30.4375.
NOTE 3: Subjects who have more than one site of onset are summarized under 'Multiple sites'.
NOTE 4: Time since ALS diagnosis is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS diagnosis)/30.4375.
NOTE 5: Pre-randomization ALSFRS slope is calculated using the (ALSFRS-R score at baseline (Day 1) - maximum possible score of 48)/duration of symptom onset, where duration of symptom onset is calculated as (date of baseline ALSFRS-R score - date of symptom onset)/30.4375.
Abbreviations: ALS = amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; SOD1 = superoxide dismutase 1.
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-als-hist-itt.sas Run Date:25JAN2021

表 6　　ALS の疾患特性（パート B［MAD］ITT 集団）（2/4）

	Placebo (N=12)	BIIB067 20 mg (N=10)	BIIB067 40 mg (N=9)	BIIB067 60 mg (N=9)	BIIB067 100 mg (N=10)	Total (N=50)
SOD1 mutation subtype	12 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)
A4V	4 (33.3)	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (20.0)	10 (20.0)
D90A	0	1 (10.0)	2 (22.2)	0	0	3 (6.0)
I113T	0	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (20.0)	5 (10.0)
L144F	0	0	0	0	0	0
G14S	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.0)
Other	8 (66.7)	6 (60.0)	5 (55.6)	6 (66.7)	6 (60.0)	31 (62.0)
Disease progression type	12 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)
Fast progressing disease	4 (33.3)	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	4 (40.0)	12 (24.0)
Other	8 (66.7)	9 (90.0)	8 (88.9)	7 (77.8)	6 (60.0)	38 (76.0)
Time since ALS Symptom Onset (months)						
n	12	10	9	9	10	50
Mean (SD)	49.36 (49.045)	61.44 (44.149)	64.17 (58.271)	72.34 (83.392)	41.43 (41.423)	56.99 (54.985)
Median	25.79	59.99	42.35	31.97	24.13	37.39
Q1, Q3	10.6, 98.2	16.1, 107.9	32.2, 76.2	11.2, 106.0	11.5, 57.7	13.3, 88.2
Min, Max	5.0, 144.1	5.7, 118.9	6.7, 203.2	8.6, 250.7	5.4, 136.0	5.0, 250.7

NOTE 1: For SOD1 mutation subtype, there are two subjects with c.346C>G (Arg116Gly) which corresponds to R115G but had been entered under the Other category.
NOTE 2: Time since ALS symptom onset is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS symptom onset)/30.4375.
NOTE 3: Subjects who have more than one site of onset are summarized under 'Multiple sites'.
NOTE 4: Time since ALS diagnosis is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS diagnosis)/30.4375.
NOTE 5: Pre-randomization ALSFRS slope is calculated using the (ALSFRS-R score at baseline (Day 1) - maximum possible score of 48)/duration of symptom onset, where duration of symptom onset is calculated as (date of baseline ALSFRS-R score - date of symptom onset)/30.4375.
Abbreviations: ALS = amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; SOD1 = superoxide dismutase 1.
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-als-hist-itt.sas Run Date:25JAN2021

表 6　　ALS の疾患特性（パート B［MAD］ITT 集団）（3/4）

	Placebo (N=12)	BIIB067 20 mg (N=10)	BIIB067 40 mg (N=9)	BIIB067 60 mg (N=9)	BIIB067 100 mg (N=10)	Total (N=50)
Site of onset	12 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)
Bulbar	0	0	0	0	0	0
Lower limbs	11 (91.7)	8 (80.0)	8 (88.9)	7 (77.8)	9 (90.0)	43 (86.0)
Upper limbs	1 (8.3)	2 (20.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (10.0)	7 (14.0)
Respiratory	0	0	0	0	0	0
Multiple sites	0	0	0	0	0	0
Time since ALS Diagnosis (months)						
n	12	10	9	9	10	50
Mean (SD)	22.58 (31.608)	28.59 (26.883)	41.96 (50.017)	35.22 (39.206)	26.90 (38.080)	30.41 (36.465)
Median	7.85	17.63	18.89	26.94	10.27	10.46
Q1, Q3	5.7, 29.4	6.9, 50.0	11.2, 62.7	8.4, 31.0	5.3, 40.5	7.0, 48.8
Min, Max	2.1, 104.1	2.7, 80.7	1.2, 158.2	1.1, 108.7	2.5, 124.0	1.1, 158.2
Riluzole use	12 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)
Yes	5 (41.7)	8 (80.0)	5 (55.6)	8 (88.9)	7 (70.0)	33 (66.0)
No	7 (58.3)	2 (20.0)	4 (44.4)	1 (11.1)	3 (30.0)	17 (34.0)

NOTE 1: For SOD1 mutation subtype, there are two subjects with c.346C>G (Arg116Gly) which corresponds to R115G but had been entered under the Other category.
NOTE 2: Time since ALS symptom onset is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS symptom onset)/30.4375.
NOTE 3: Subjects who have more than one site of onset are summarized under 'Multiple sites'.
NOTE 4: Time since ALS diagnosis is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS diagnosis)/30.4375.
NOTE 5: Pre-randomization ALSFRS slope is calculated using the (ALSFRS-R score at baseline (Day 1) - maximum possible score of 48)/duration of symptom onset, where duration of symptom onset is calculated as (date of baseline ALSFRS-R score - date of symptom onset)/30.4375.
Abbreviations: ALS = amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; SOD1 = superoxide dismutase 1.
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-als-hist-itt.sas Run Date:25JAN2021

表 6　　ALS の疾患特性（パート B［MAD］ITT 集団）（4/4）

	Placebo (N=12)	BIIB067 20 mg (N=10)	BIIB067 40 mg (N=9)	BIIB067 60 mg (N=9)	BIIB067 100 mg (N=10)	Total (N=50)
Duration of riluzole use (months)	5 (100.0)	8 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)	33 (100.0)
< 6	2 (40.0)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	5 (71.4)	10 (30.3)
6 to 12	2 (40.0)	1 (12.5)	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (14.3)	7 (21.2)
>12 to 18	0	0	2 (40.0)	0	0	2 (6.1)
>18 to 24	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.0)
> 24	1 (20.0)	5 (62.5)	2 (40.0)	4 (50.0)	1 (14.3)	13 (39.4)
Pre-randomization ALSFRS-R slope						
n	12	10	9	9	10	50
Mean (SD)	-0.646 (0.6003)	-0.411 (0.3724)	-0.267 (0.1992)	-0.342 (0.4205)	-0.609 (0.5873)	-0.469 (0.4774)
Median	-0.420	-0.221	-0.236	-0.168	-0.355	-0.240
Q1, Q3	-1.01, -0.16	-0.62, -0.14	-0.28, -0.12	-0.41, -0.10	-1.04, -0.16	-0.69, -0.14
Min, Max	-1.96, -0.08	-1.15, -0.08	-0.75, -0.09	-1.37, 0.00	-1.66, -0.07	-1.96, 0.00

NOTE 1: For SOD1 mutation subtype, there are two subjects with c.346C>G (Arg116Gly) which corresponds to R115G but had been entered under the Other category.
NOTE 2: Time since ALS symptom onset is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS symptom onset)/30.4375.
NOTE 3: Subjects who have more than one site of onset are summarized under 'Multiple sites'.
NOTE 4: Time since ALS diagnosis is calculated in months as (date of first dose received - date of ALS diagnosis)/30.4375.
NOTE 5: Pre-randomization ALSFRS slope is calculated using the (ALSFRS-R score at baseline (Day 1) - maximum possible score of 48)/duration of symptom onset, where duration of symptom onset is calculated as (date of baseline ALSFRS-R score - date of symptom onset)/30.4375.
Abbreviations: ALS = amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; SOD1 = superoxide dismutase 1.
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-als-hist-itt.sas Run Date:25JAN2021

1.2.5.4 曝露

1.2.5.4.1 パート A（SAD）

20 例すべての被験者に治験薬が単回 IT 投与された。試験期間の平均値は、すべての投与群間で同様であり、56.6～59.2 日間であった。

1.2.5.4.2 パート B（MAD）

50 例中 48 例（96.0%）に治験薬が 5 回（治験実施計画書規定の回数）IT 投与された。試験期間の平均値は、すべての投与群間で同様であり、169.9～192.3 日間であった。

1.2.5.5 併用薬

1.2.5.5.1 パート A（SAD）

全体で、すべての被験者が併用薬を使用し、薬剤以外の併用療法を使用した被験者は 5 例（25.0%）であった。併用薬の使用状況は投与群間で同様であり、結果の解釈に交絡は生じないと考えられた。

1.2.5.5.2 パート B（MAD）

全体で、49 例（98.0%）が併用薬を使用し、薬剤以外の併用療法を使用した被験者は 27 例（54.0%）であった。30 例（60.0%）が試験中に ALS 薬のリルゾールを使用し、リルゾールを使用した被験者の割合はトフェルセン各投与群（55.6%～88.9%）と比較してプラセボ群（41.7%）でやや低かった。

1.2.5.6 薬物動態の結果

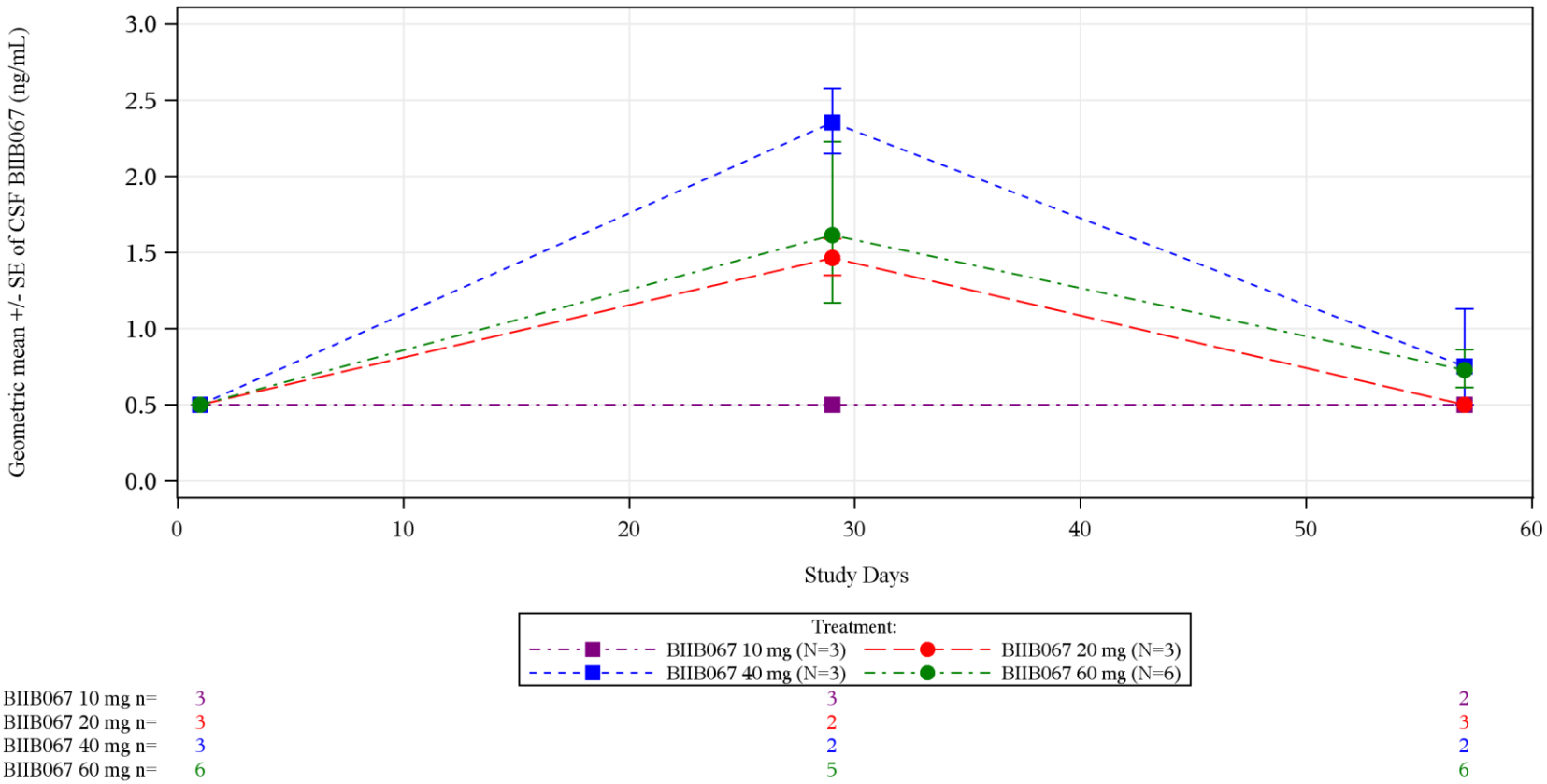
1.2.5.6.1 パート A（SAD）

パート A の CSF 中トフェルセン濃度の幾何平均値（± 標準誤差）の推移を図 1 に、Day 1 のトフェルセンの血漿中 PK パラメータの要約を表 7 に、血漿中トフェルセン濃度の幾何平均値（± 標準誤差）の推移を図 2 に示す。

トフェルセンの単回投与後、CSF 中ではトフェルセン濃度は、トフェルセン 20、40、及び 60 mg 群で用量依存的ではあるが用量比を下回る増加を示した。

血漿中では、トフェルセンの PK パラメータに大きなばらつきが認められた。血漿中トフェルセン濃度は用量依存的に増加したが、正式な線形性の解析は実施しなかった。C_{max} 及び AUC_{0-24} の中央値は、おおむね用量比例的であった。トフェルセン 10、20、及び 40 mg 群と比較して 60 mg 群で T_{max} の中央値が小さかったが、T_{max} の範囲はこれらの投与群と同様であった。

図 1　　CSF 中トフェルセン濃度の幾何平均値（± 標準誤差）の推移（パート A［SAD］PK 解析対象集団）



NOTE 1: Data points where n = 1 have not been presented.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 1 ng/mL) in calculations.
Source:biib067/233as101-parta/csr/f-pkpd-csf-gmean-byvis-pk.sas Run Date:04OCT2019

表 7　　Day 1 のトフェルセンの血漿中 PK パラメータの要約（パート A［SAD］PK 解析対象集団）（1/2）

	BIIB067 10 mg (N=3)	BIIB067 20 mg (N=3)	BIIB067 40 mg (N=3)	BIIB067 60 mg (N=6)
AUC[0-24h] (hour*ng/mL)				
n	3	3	3	6
Mean (SD)	1053.97 (810.991)	1039.41 (199.714)	2914.72 (600.441)	5728.85 (2846.896)
Geometric mean	879.86	1027.18	2873.77	5196.11
Geometric mean -/+ SE	584.2, 1325.0	922.3, 1144.0	2551.5, 3236.8	4259.3, 6338.9
Median	621.58	975.90	2853.55	5088.10
Q1, Q3	550.80, 1989.53	879.18, 1263.16	2347.20, 3543.40	4784.30, 6025.10
Min, Max	550.8, 1989.5	879.2, 1263.2	2347.2, 3543.4	2410.2, 10977.3
Max Conc (ng/mL)				
n	3	3	3	6
Mean (SD)	80.73 (67.839)	85.10 (52.554)	203.67 (31.086)	686.83 (487.595)
Geometric mean	64.94	75.06	202.09	529.63
Geometric mean -/+ SE	41.4, 101.8	52.8, 106.7	185.1, 220.7	375.1, 747.8
Median	44.40	68.30	201.00	623.50
Q1, Q3	38.80, 159.00	43.00, 144.00	174.00, 236.00	299.00, 977.00
Min, Max	38.8, 159.0	43.0, 144.0	174.0, 236.0	148.0, 1450.0

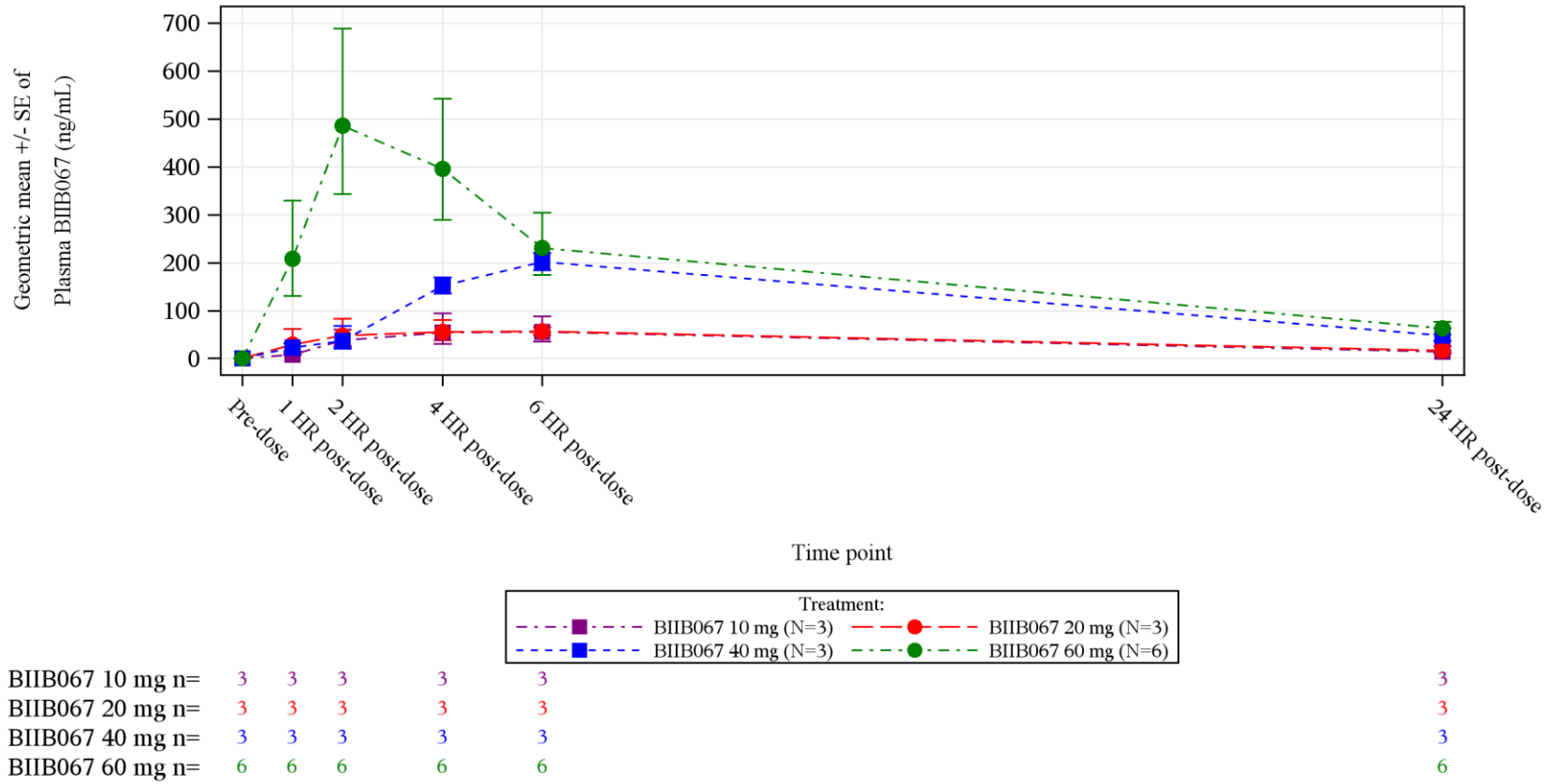
Source:biib067/233as101-parta/csr/t-pkpd-pkparams-day1-pk.sas Run Date:04NOV2019

表 7　　Day 1 のトフェルセンの血漿中 PK パラメータの要約（パート A［SAD］PK 解析対象集団）（2/2）

	BIIB067 10 mg (N=3)	BIIB067 20 mg (N=3)	BIIB067 40 mg (N=3)	BIIB067 60 mg (N=6)
Time of CMAX (HOURS)				
n	3	3	3	6
Mean (SD)	4.67 (1.155)	4.67 (2.309)	6.00 (0.000)	3.00 (1.673)
Geometric mean	4.58	4.16	6.00	2.70
Geometric mean -/+ SE	4.0, 5.2	2.9, 6.0	6.0, 6.0	2.2, 3.3
Median	4.00	6.00	6.00	2.00
Q1, Q3	4.00, 6.00	2.00, 6.00	6.00, 6.00	2.00, 4.00
Min, Max	4.0, 6.0	2.0, 6.0	6.0, 6.0	2.0, 6.0

Source:biib067/233as101-parta/csr/t-pkpd-pkparams-day1-pk.sas Run Date:04NOV2019

図 2　　血漿中トフェルセン濃度の幾何平均値（± 標準誤差）の推移（パート A［SAD］PK 解析対象集団）



NOTE 1: Data points where n = 1 have not been presented.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 1 ng/mL) in calculations.
Source:biib067/233as101-parta/csr/f-pkpd-con-gmean-d1-pk.sas Run Date:07OCT2019

1.2.5.6.2 パート B（MAD）

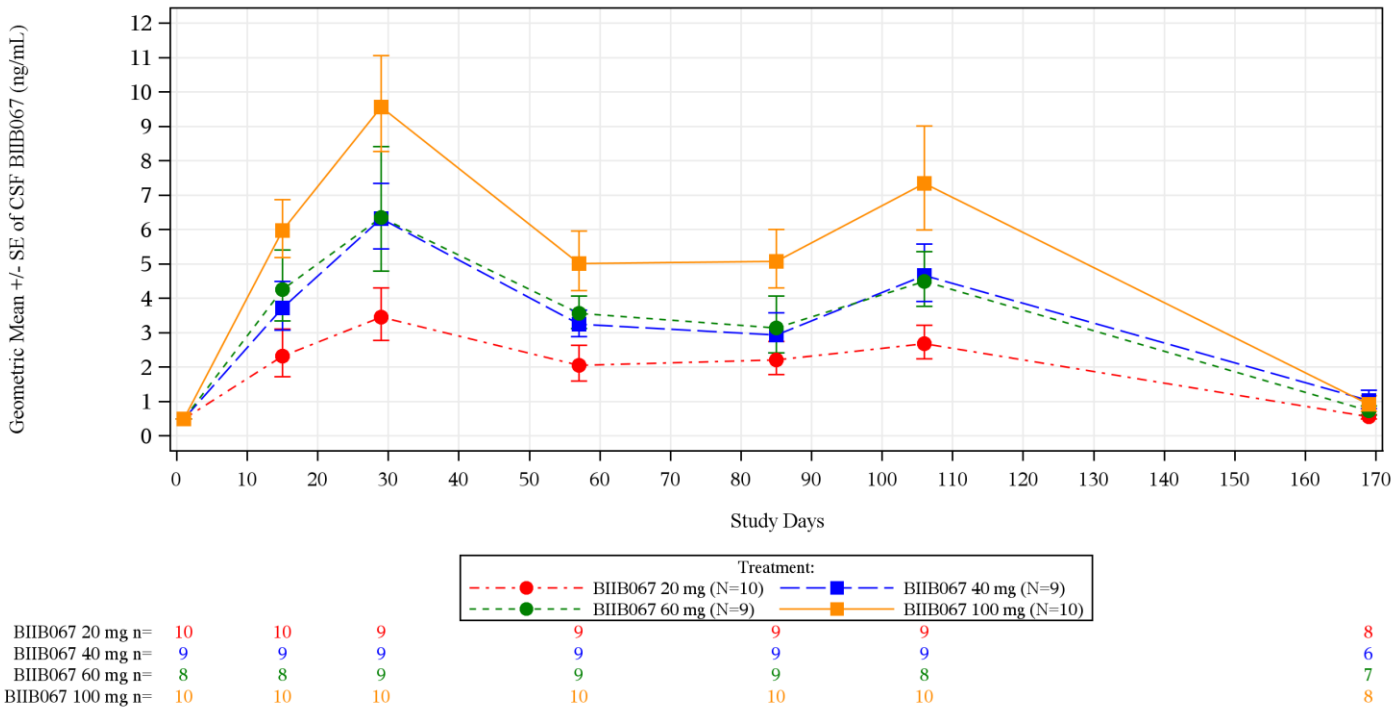
パート B の CSF 中トフェルセン濃度の幾何平均値（± 標準誤差）の推移を図 3 に、Day 1 及び Day 85 のトフェルセンの血漿中 PK パラメータの要約を表 8 に、Day 1 及び Day 85 の血漿中トフェルセン濃度の幾何平均値（± 標準誤差）の推移をそれぞれ図 4 及び図 5 に示す。

トフェルセンの反復投与後、CSF 中のトフェルセン濃度（トラフ値）は、用量依存的ではあるが用量比を下回る増加を示し、負荷投与期間（2 週間隔で 3 回投与）後に速やかに定常状態に達した CSF 中濃度プロファイルの被験者間及び被験者内の変動は中程度から高度であった（変動係数の大半は 50%以上であった）。

血漿中トフェルセン濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量依存的に増加したが、用量比例性は評価しなかった。MAD の血漿中トフェルセン濃度は、1 回目投与時と最終投与時でおおむね同様であり、SAD の PK パラメータとおおむね一貫していた。

トフェルセンの CSF 中及び血漿中の蓄積は、いずれもわずかであるか、又は認められなかった。

図 3　　CSF 中トフェルセン濃度の幾何平均値（± 標準誤差）の推移（パート B［MAD］PK 解析対象集団）



NOTE 1: Data points where n = 1 have not been presented.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 1 ng/mL) in calculations.
Source:biib067/233as101-partb/csr/f-pkpd-csf-gmean-byvis-pk.sas Run Date:04NOV2019

表 8　　トフェルセンの血漿中 PK パラメータの要約（パート B［MAD］PK 解析対象集団）（1/2）

	BIIB067 20 mg (N=10)	BIIB067 40 mg (N=9)	BIIB067 60 mg (N=9)	BIIB067 100 mg (N=10)
Day 1				
AUC[0-24h] (hour*ng/mL)				
n	10	9	9	10
Mean (SD)	1192.82 (630.494)	3501.00 (2005.443)	4970.60 (2732.748)	13662.68 (7932.218)
Geometric mean	1009.85	2875.13	4289.16	11344.47
Geometric mean -/+ SE	820.5, 1242.9	2237.9, 3693.7	3503.5, 5250.9	9144.7,14073.3
Median	1241.17	2449.50	4614.60	12402.45
Q1, Q3	515.08, 1719.60	2409.90, 4472.22	3556.60, 6241.90	8380.90, 19738.80
Min, Max	372.8, 2192.3	541.1, 6984.8	1347.6, 10637.1	4025.5, 26143.0
Max Conc (ng/mL)				
n	10	9	9	10
Mean (SD)	121.85 (118.837)	350.92 (315.466)	603.56 (569.433)	1414.40 (1124.249)
Geometric mean	80.75	229.41	437.28	1031.74
Geometric mean -/+ SE	59.2, 110.1	160.0, 328.9	332.0, 576.0	782.7, 1360.0
Median	89.50	164.00	369.00	1065.50
Q1, Q3	30.80, 124.00	159.00, 481.00	263.00, 708.00	589.00, 2130.00
Min, Max	20.1, 393.0	26.3, 948.0	128.0, 1930.0	285.0, 3530.0
Time of CMAX (HOURS)				
n	10	9	9	10
Mean (SD)	10.40 (9.513)	4.44 (2.128)	2.89 (1.691)	7.00 (9.092)
Geometric mean	7.01	3.68	2.44	3.67
Geometric mean -/+ SE	5.2, 9.5	2.9, 4.7	2.0, 3.0	2.6, 5.3
Median	6.00	6.00	2.00	3.00
Q1, Q3	4.00, 24.00	4.00, 6.00	2.00, 4.00	2.00, 6.00
Min, Max	2.0, 24.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 24.0

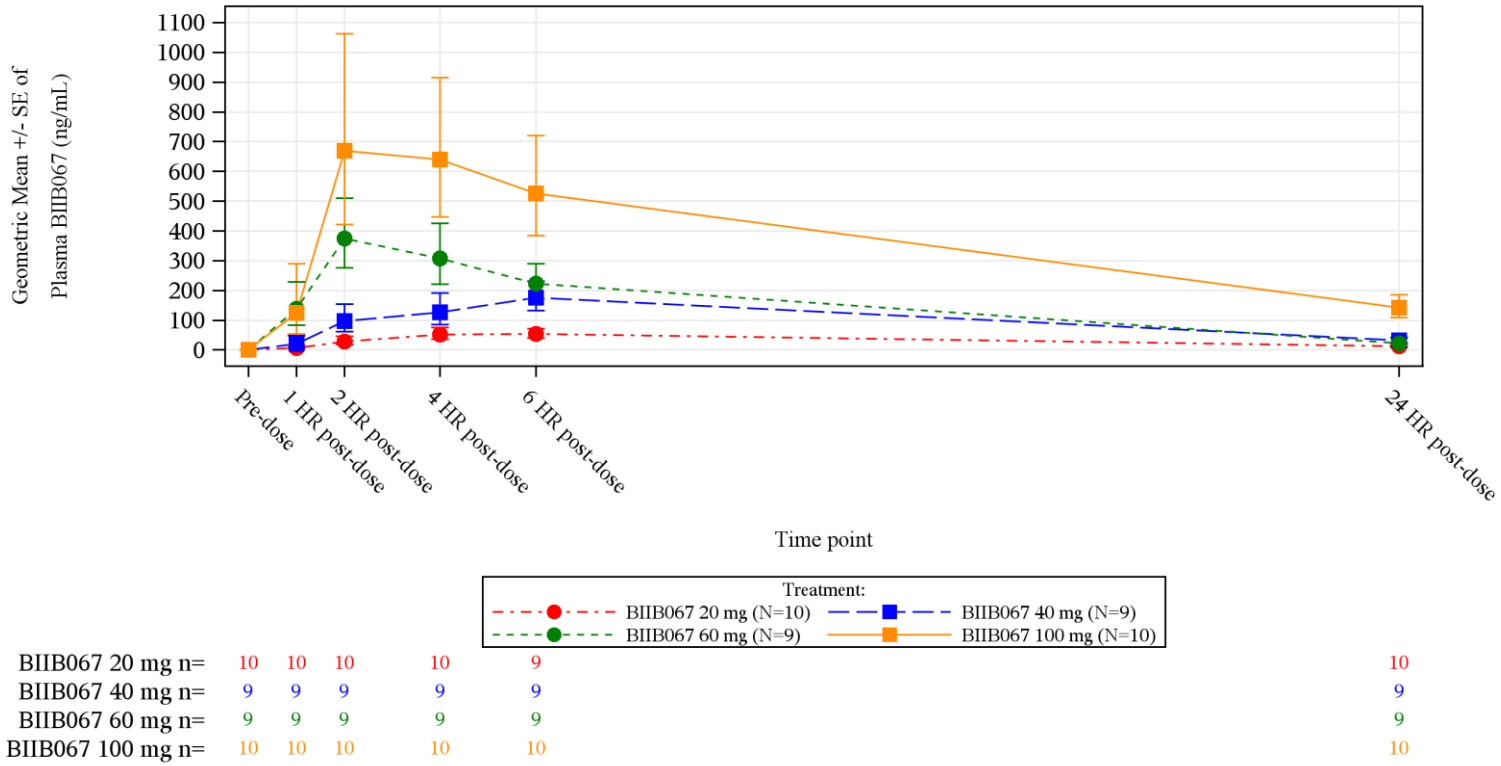
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-pkpd-pkparams-day1-pk.sas Run Date:06NOV2019

表 8　　トフェルセンの血漿中 PK パラメータの要約（パート B［MAD］PK 解析対象集団）（2/2）

	BIIB067 20 mg (N=10)	BIIB067 40 mg (N=9)	BIIB067 60 mg (N=9)	BIIB067 100 mg (N=10)
Day 85				
Max Conc (ng/mL)				
n	9	8	9	10
Mean (SD)	131.23 (64.623)	245.09 (170.572)	546.68 (395.630)	1490.80 (1009.051)
Geometric mean	112.74	199.69	411.00	1181.83
Geometric mean -/+ SE	90.9, 139.8	157.0, 254.0	304.5, 554.8	914.0, 1528.1
Median	140.00	203.50	530.00	1410.00
Q1, Q3	77.20, 190.00	102.05, 359.50	461.00, 606.00	910.00, 1650.00
Min, Max	29.7, 203.0	93.6, 537.0	74.1, 1450.0	170.0, 3990.0
Time of CMAX (HOURS)				
n	9	8	9	10
Mean (SD)	4.22 (1.563)	4.63 (2.066)	3.67 (2.000)	4.30 (1.767)
Geometric mean	3.93	3.97	3.12	3.82
Geometric mean -/+ SE	3.4, 4.5	3.1, 5.1	2.5, 3.9	3.2, 4.6
Median	4.00	6.00	4.00	4.00
Q1, Q3	4.00, 6.00	3.00, 6.00	2.00, 6.00	4.00, 6.00
Min, Max	2.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0

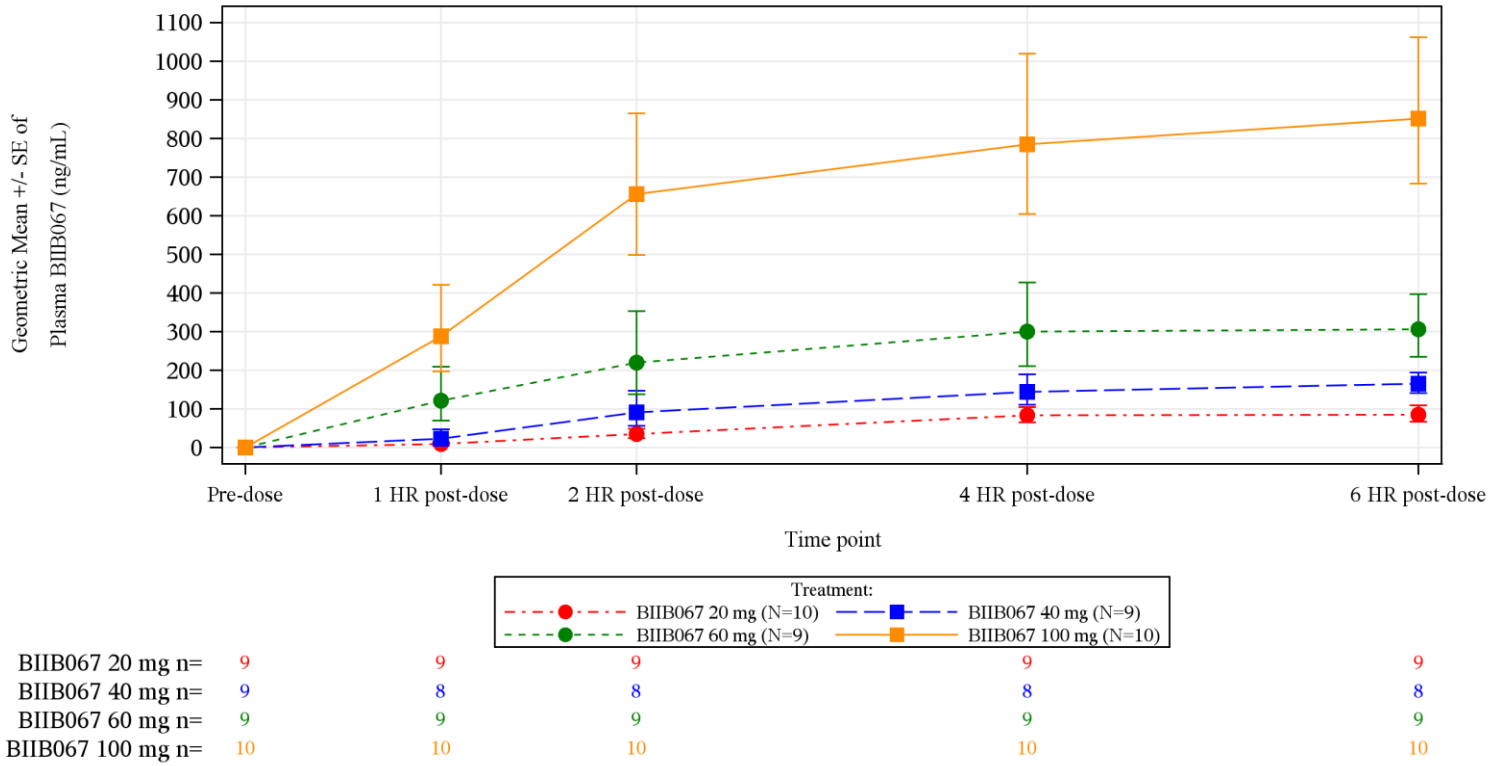
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-pkpd-pkparams-day1-pk.sas Run Date:06NOV2019

図 4　　Day 1 の血漿中トフェルセン濃度の幾何平均値（± 標準誤差）の推移（パート B［MAD］PK 解析対象集団）



NOTE 1: Data points where n = 1 have not been presented.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 1 ng/mL) in calculations.
Source:biib067/233as101-partb/csr/f-pkpd-con-gmean-d1-pk.sas Run Date:04NOV2019

図 5　　Day 85 の血漿中トフェルセン濃度の幾何平均値（± 標準誤差）の推移（パート B［MAD］PK 解析対象集団）



NOTE 1: Data points where n = 1 have not been presented.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 1 ng/mL) in calculations.
Source:biib067/233as101-partb/csr/f-pkpd-con-gmean-d85-pk.sas Run Date:04NOV2019

1.2.5.7 薬力学の結果

1.2.5.7.1 パート A（SAD）

CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度

トフェルセンの単回投与後、いずれの投与群でも、PD マーカーである CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度に意味のある変化は認められなかった。

CSF 中及び血漿中の pNfH 濃度又は NfL 濃度

トフェルセン単回投与後、いずれの投与群でも、探索的バイオマーカーである CSF 中及び血漿中の pNfH 濃度又は NfL 濃度に意味のある変化は認められなかった。

1.2.5.7.2 パート B（MAD）

CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度

Day 85 の CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースライン比の要約を表 9 に、MMRM 解析による CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースライン幾何平均比（95% CI）の推移を図 6 に示す。

CSF 中及び血漿中のトフェルセン濃度が最も高かったトフェルセン 100 mg 群で、CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度が最も減少した。Day 85 の CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインからの平均変化率は、プラセボ群（3%）と比較してトフェルセン 100 mg 群（36%）で CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度が統計学的に有意に減少した（$p < 0.0001$）。

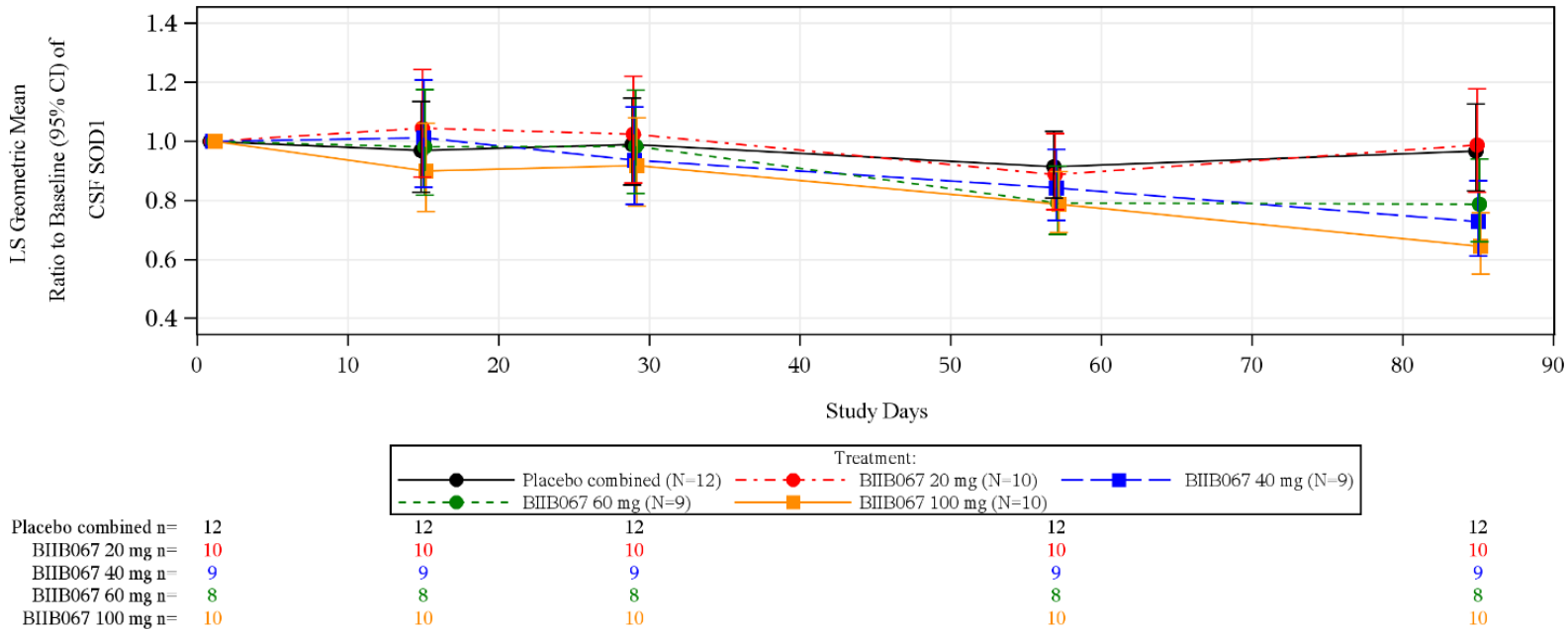
疾患進行の状態別では、ベースライン時の CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度と Day 85 の CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の減少の程度は、トフェルセン 100 mg 群での急速進行性のサブグループとその他のサブグループ間でそれぞれおおむね同程度であり、ベースライン濃度と比較して、いずれのサブグループでも Day 85 に意味のある減少が認められた。

表 9　Day 85 の CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースライン比の要約（パート B［MAD］PD 解析対象集団）

		BIIB067			
Parameter	Placebo	20 mg	40 mg	60 mg	100 mg
Overall					
N	12	10	9	8[a]	10
Least squares mean	0.97	0.99	0.73	0.79	0.64
and 95% CI	(0.83, 1.13)	(0.83, 1.18)	(0.61, 0.87)	(0.66, 0.94)	(0.55, 0.76)
Least squares mean difference and 95% CI		1.02 (0.82, 1.27)	0.75 (0.60, 0.95)	0.81 (0.65, 1.02)	0.67 (0.53, 0.84)
p value (Compared to Placebo)		0.3913	0.0002	0.0641	<0.0001
Fast-progressing disease					
N	4	1	1	1[a]	4
Least squares mean	1.01	0.87	0.81	0.78	0.59
and 95% CI	(0.74, 1.37)	(0.58, 1.32)	(0.53, 1.25)	(0.51, 1.20)	(0.45, 0.77)
Least squares mean difference and 95% CI		0.86 (0.52, 1.45)	0.81 (0.45, 1.43)	0.78 (0.48, 1.25)	0.58 (0.36, 0.95)
p value (Compared to Placebo)		0.1573	0.1573	0.1573	0.0209
Other					
N	8	9	8	7	6
Least squares mean	0.98	1.03	0.73	0.81	0.68
and 95% CI	(0.81, 1.19)	(0.84, 1.26)	(0.60, 0.90)	(0.66, 1.00)	(0.54, 0.86)
Least squares mean difference and 95% CI		1.05 (0.80, 1.38)	0.75 (0.56, 1.00)	0.83 (0.62, 1.10)	0.69 (0.51, 0.94)
p value (Compared to Placebo)		0.2110	0.0011	0.1649	0.0019

[a] One fast-progressing participant in the 60 mg group did not have a baseline CSF SOD1 sample due to an insufficient CSF sample taken on Day 1. No imputation was performed on the baseline data.
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, if collected.
NOTE 2: Lower limit of quantitation (LLOQ) is 15.6 ng/mL.
NOTE 3: The least squares means and confidence intervals are taken from the MMRM model with natural log transformed data using an unstructured variance-covariance matrix structure. Dose group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, and baseline score-by-visit interaction terms were included in the model as explanatory variables (adjusting for disease progression type as a covariate in the "Overall" analysis only). p-values are obtained using a 2-sample Wilcoxon rank sum test based on the dataset after applying MMRM imputation.
Sources: Table 50, Table 52, Table 55, Table 57.

図 6　　MMRM 解析による CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースライン幾何平均比（95% CI）の推移（パート B［MAD］PD 解析対象集団）



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: Lower limit of quantitation (LLOQ) is 15.6 ng/mL.
NOTE 3: Due to some anomaly for the CSF sample at Day 15 for Participant 101-301, the result was BLQ and looks like it is an extreme outlier. Therefore the value for this participant at Day 15 is set to missing. This value is therefore imputed.
NOTE 4: The least squares means and confidence intervals are taken from the MMRM model with natural log transformed data using an unstructured (UN) variance-covariance matrix structure. Dose group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score and baseline score-by-visit interaction terms were included in the model as explanatory variables, adjusting for disease progression type as a covariate.
NOTE 5: Data points where n = 1 are not presented.
Source:biib067/233as101-partb/csr/f-pkpd-byvis-lsgmratio.sas:f-pkpd-byvis-lsgmratio-mma-sod1.rtf Run Date:17MAR2020

CSF 中及び血漿中の pNfH 濃度又は NfL 濃度

Day 85 の CSF 中及び血漿中の pNfH 濃度のベースライン比の要約をそれぞれ表 10 及び表 11 に、Day 85 の CSF 中及び血漿中の NfL 濃度のベースライン比の要約をそれぞれ表 12 及び表 13 に示す。

CSF 中及び血漿中の pNfH 濃度又は NfL 濃度は、プラセボ群と比較してトフェルセンの各投与群で減少する傾向が認められ、トフェルセン 100 mg 群では臨床的進行の緩徐化及び ALS 疾患活動性の低下が示唆された。これは主に、プラセボ群では急性進行性のサブグループでプラセボ群全体と比較して各濃度がさらに増加し、一方、トフェルセン 100 mg 群では急性進行性のサブグループで各濃度が減少したことによるものであった。

表 10　Day 85 の CSF 中 pNfH 濃度のベースライン比の要約（パート B［MAD］PD 解析対象集団）

		BIIB067			
Parameter	Placebo	20 mg	40 mg	60 mg	100 mg
Overall					
N	12	9	9	8	10
Least squares mean	1.04	0.68	0.76	0.59	0.80
and 95% CI	(0.82, 1.33)	(0.52, 0.89)	(0.58, 1.00)	(0.45, 0.79)	(0.62, 1.03)
Least squares mean		0.65	0.73	0.57	0.76
difference and 95%		(0.46, 0.94)	(0.51, 1.05)	(0.39, 0.82)	(0.54, 1.08)
CI					
p value (Compared to		0.0276	0.1021	0.0026	0.0750
Placebo)					
Fast-progressing disease					
N	4	1	1	1	4
Least squares mean	1.21	0.90	1.21	0.53	0.55
and 95% CI	(0.79, 1.86)	(0.42, 1.96)	(0.23, 6.40)	(0.25, 1.14)	(0.38, 0.79)
Least squares mean		0.75	1.00	0.44	0.45
difference and 95%		(0.33, 1.71)	(0.16, 6.37)	(0.19, 1.00)	(0.26, 0.77)
CI					
p value (Compared to		0.1573	0.1573	0.1573	0.0209
Placebo)					
Other					
N	8	8	8	7	6
Least squares mean	0.94	0.64	0.76	0.59	0.91
and 95% CI	(0.71, 1.24)	(0.48, 0.84)	(0.58, 1.01)	(0.44, 0.79)	(0.66, 1.25)
Least squares mean		0.68	0.82	0.63	0.97
difference and 95%		(0.46, 1.01)	(0.55, 1.21)	(0.42, 0.94)	(0.63, 1.48)
CI					
p value (Compared to		0.0460	0.2076	0.0206	0.8973
Placebo)					

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: Lower limit of quantitation (LLOQ) is 7.46 pg/mL.
NOTE 3: The analysis is based on MMRM model with natural log transformed data using an unstructured variance-covariance matrix structure. Dose group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, and baseline score-by-visit interaction terms were included in the model as explanatory variables, adjusting for disease progression type as a covariate for "Overall" analysis. p-values are obtained using a 2-sample Wilcoxon rank sum test based on the dataset after applying MMRM imputation.
Sources: Table 60, Table 71, Table 66, Table 64

表 11　Day 85 の血漿中 pNfH 濃度のベースライン比の要約（パート B［MAD］PD 解析対象集団）

		BIIB067			
Parameter	Placebo	20 mg	40 mg	60 mg	100 mg
Overall					
N	12	10	9	9	10
Least squares mean	1.06	0.87	0.81	0.76	0.63
and 95% CI	(0.86, 1.31)	(0.68, 1.11)	(0.63, 1.03)	(0.60, 0.97)	(0.50, 0.78)
Least squares mean difference and 95% CI		0.82 (0.60, 1.12)	0.76 (0.55, 1.04)	0.72 (0.52, 0.98)	0.59 (0.44, 0.80)
p value (Compared to Placebo)		0.1294	0.0881	0.2555	0.0084
Fast-progressing disease					
N	4	1	1	2	4
Least squares mean	1.49	1.07	0.57	0.77	0.42
and 95% CI	(0.61, 3.64)	(0.26, 4.39)	(0.03, 10.75)	(0.34, 1.74)	(0.24, 0.75)
Least squares mean difference and 95% CI		0.72 (0.21, 2.49)	0.38 (0.01, 14.48)	0.52 (0.18, 1.46)	0.28 (0.09, 0.92)
p value (Compared to Placebo)		0.1573	>0.9999	0.3545	0.0209
Other					
N	8	9	8	7	6
Least squares mean	0.88	0.85	0.79	0.74	0.72
and 95% CI	(0.72, 1.07)	(0.70, 1.03)	(0.65, 0.96)	(0.60, 0.92)	(0.57, 0.90)
Least squares mean difference and 95% CI		0.97 (0.73, 1.28)	0.90 (0.68, 1.19)	0.85 (0.63, 1.13)	0.82 (0.60, 1.10)
p value (Compared to Placebo)		0.2482	0.0587	0.3545	0.1213

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: Lower limit of quantitation (LLOQ) is 7.46 pg/mL.
NOTE 3: The analysis is based on MMRM model with natural log transformed data using an unstructured variance-covariance matrix structure. Dose group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, and baseline score-by-visit interaction terms were included in the model as explanatory variables, adjusting for disease progression type as a covariate in “overall” analysis. p-values are obtained using a 2-sample Wilcoxon rank sum test based on the dataset after applying MMRM imputation.
Sources: Table 59, Table 69, Table 65, Table 63

表 12　Day 85 の CSF 中 NfL 濃度のベースライン比の要約（パート B［MAD］PD 解析対象集団）

		BIIB067			
Parameter	Placebo	20 mg	40 mg	60 mg	100 mg
Overall					
N	12	10	9	8	10
Least squares mean	1.14	0.77	0.75	0.78	0.63
and 95% CI	(0.97, 1.35)	(0.64, 0.92)	(0.62, 0.90)	(0.65, 0.95)	(0.53, 0.74)
Least squares mean difference and 95% CI		0.68 (0.53, 0.86)	0.65 (0.51, 0.83)	0.68 (0.53, 0.88)	0.55 (0.44, 0.69)
p value (Compared to Placebo)		0.0046	0.0190	0.0109	0.0005
Fast-progressing disease					
N	4	1	1	1	4
Least squares mean	1.41	0.86	0.96	0.75	0.53
and 95% CI	(1.04, 1.90)	(0.52, 1.42)	(0.41, 2.27)	(0.46, 1.21)	(0.41, 0.67)
Least squares mean difference and 95% CI		0.61 (0.35, 1.06)	0.68 (0.25, 1.86)	0.53 (0.31, 0.92)	0.37 (0.26, 0.54)
p value (Compared to Placebo)		0.1573	0.1573	0.1573	0.0209
Other					
N	8	9	8	7	6
Least squares mean	0.98	0.72	0.71	0.75	0.63
and 95% CI	(0.82, 1.18)	(0.60, 0.87)	(0.59, 0.85)	(0.61, 0.91)	(0.51, 0.78)
Least squares mean difference and 95% CI		0.74 (0.57, 0.95)	0.72 (0.56, 0.93)	0.76 (0.58, 0.99)	0.65 (0.49, 0.85)
p value (Compared to Placebo)		0.0433	0.0460	0.1052	0.0282

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: Lower limit of quantitation (LLOQ) is 17.4 pg/mL.
NOTE 3: The analysis is based on MMRM model with natural log transformed data using an unstructured variance-covariance matrix structure. Dose group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, and baseline score-by-visit interaction terms were included in the model as explanatory variables, adjusting for disease progression type as a covariate for "overall" analysis. p-values are obtained using a 2-sample Wilcoxon rank sum test based on the dataset after applying MMRM imputation.
Sources: Table 72, Table 80, Table 76, Table 78

表 13　Day 85 の血漿中 NfL 濃度のベースライン比の要約（パート B［MAD］PD 解析対象集団）

		BIIB067			
Parameter	Placebo	20 mg	40 mg	60 mg	100 mg
Overall					
N	12	10	9	9	10
Least squares mean	1.12	0.81	0.71	0.70	0.66
and 95% CI	(0.95, 1.33)	(0.67, 0.98)	(0.59, 0.86)	(0.58, 0.85)	(0.55, 0.79)
Least squares mean difference and 95% CI		0.72 (0.56, 0.93)	0.63 (0.49, 0.81)	0.63 (0.49, 0.80)	0.59 (0.46, 0.75)
p value (Compared to Placebo)		0.0865	0.0105	0.0330	0.0176
Fast-progressing disease					
N	4	1	1	2	4
Least squares mean	1.13	0.91	0.81	0.58	0.49
and 95% CI	(0.66, 1.94)	(0.33, 2.51)	(0.09, 7.21)	(0.29, 1.15)	(0.30, 0.80)
Least squares mean difference and 95% CI		0.81 (0.27, 2.46)	0.72 (0.07, 7.57)	0.51 (0.21, 1.25)	0.43 (0.21, 0.88)
p value (Compared to Placebo)		0.4795	0.4795	0.0641	0.0209
Other					
N	8	9	8	7	6
Least squares mean	1.06	0.81	0.71	0.72	0.72
and 95% CI	(0.88, 1.26)	(0.68, 0.97)	(0.60, 0.85)	(0.60, 0.87)	(0.59, 0.89)
Least squares mean difference and 95% CI		0.76 (0.59, 0.98)	0.67 (0.52, 0.87)	0.68 (0.52, 0.89)	0.69 (0.52, 0.90)
p value (Compared to Placebo)		0.1779	0.0117	0.1649	0.3662

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: Lower limit of quantitation (LLOQ) is 0.696 pg/mL.
NOTE 3: The analysis is based on MMRM model with natural log transformed data using an unstructured variance-covariance matrix structure. Dose group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, and baseline score-by-visit interaction terms were included in the model as explanatory variables, adjusting for disease progression type as a covariate in “overall” analysis. p-values are obtained using a 2-sample Wilcoxon rank sum test based on the dataset after applying MMRM imputation.
Sources: Table 74, Table 82,Table 77,Table 79

1.2.5.8 有効性の結果

1.2.5.8.1 パートA（SAD）

トフェルセン単回投与後、Day 57 までに ALSFRS-R スコア、SVC、EIM、MUNIX、及び HHD に意味のある変化は認められなかった。これらの結果は単回投与試験で予想されるものであった。投与期間が短く、各群の被験者数が少なかったため、これらの評価項目のデータの解釈には限界があった。

1.2.5.8.2 パートB（MAD）

ALSFRS-R

ALSFRS-R 総スコアの変化については、一貫してトフェルセンを支持する傾向が認められ、投与期間中に臨床的な低下が緩やかになったことが示唆された。この傾向は、トフェルセン 100 mg 投与群でプラセボ投与群と比較して特に顕著であり、その差は主に急速進行性のサブグループによってもたらされた。トフェルセンの投与中止後、ALSFRS-R スコアは低下する傾向が見られたが、試験終了までのすべての時点において、ベースラインからの平均変化量はトフェルセンを支持するものであった。

表 14　Day 85 の ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量の要約（パート B［MAD］臨床機能解析対象集団［clinical function set］）

		BIIB067			
Parameter	Placebo	20 mg	40 mg	60 mg	100 mg
Overall					
N	12	10	9	9	10
Least squares mean	-5.63	-0.76	-0.82	-2.13	-1.19
and 95% CI	(-8.90, -2.36)	(-4.49, -2.97)	(-4.50, 2.85)	(-5.82, 1.56)	(-4.67, 2.29)
Least squares mean		4.88	4.81	3.50	4.44
difference and 95%		(-0.04, 9.79)	(-0.09, 9.70)	(-1.42, 8.42)	(-0.34, 9.22)
CI					
p value (Compared to		0.1444	0.0793	0.2123	0.2089
Placebo)					
Fast-progressing disease					
N	4	1	1	2	4
Least squares mean	-16.73	-14.18	-6.18	-9.27	0.84
and 95% CI	(-23.28, -10.18)	(-27.30, -1.05)	(-19.30, 6.95)	(-18.03, -0.51)	(-5.58, 7.26)
Least squares mean		2.55	10.55	7.46	17.57
difference and 95%		(-12.46, 17.56)	(-4.46, 25.56)	(-3.53, 18.45)	(8.62, 26.52)
CI					
p value (Compared to		0.4795	0.1573	0.1649	0.0433
Placebo)					
Other					
N	8	9	8	7	6
Least squares mean	-1.56	0.55	-0.41	0.31	-0.25
and 95% CI	(-4.69, 1.57)	(-2.64, 3.74)	(-3.54, 2.72)	(-3.07, 3.68)	(-3.93, 3.44)
Least squares mean		2.10	1.15	1.86	1.31
difference and 95%		(-2.34, 6.55)	(-3.27, 5.57)	(-2.76, 6.48)	(-3.55, 6.17)
CI					
p value (Compared to		0.4947	0.6307	0.5215	0.7453
Placebo)					

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: A positive change indicates improvement.
NOTE 3: The analysis is based on MMRM model using an unstructured (UN) variance-covariance matrix structure. Dose group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score and baseline score-by-visit interaction terms were included in the model as explanatory variables (adjusting for disease progression type as a covariate in "overall" analysis only). P-values are obtained using a 2-sample Wilcoxon rank sum test based on the dataset after applying MMRM imputation.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; MMRM = mixed model for repeated measures.
Sources: Table 86, Table 95, Table 92, Table 90

1.2.5.8.2.1 SVC

SVC ではトフェルセンを支持する一貫した傾向が認められ、投与期間中の呼吸機能の低下が緩やかになったことが示唆された。この差はプラセボ群と比較してトフェルセン 100 mg 群で特に顕著であり、主に急速進行性のサブグループによるものであった。

表 15　Day 85 の%予測 SVC のベースラインからの変化量の要約（パート B［MAD］臨床機能解析対象集団［clinical function set］）

		BIIB067			
Parameter	Placebo	20 mg	40 mg	60 mg	100 mg
Overall					
N	12	10	8	9	10
Least squares mean	-14.46	-9.17	-6.30	-0.18	-7.08
and 95% CI	(-21.79, -7.12)	(-17.24, -1.10)	(-15.01, 2.41)	(-8.54, 8.19)	(-14.69, 0.54)
Least squares mean difference and 95% CI		5.29 (-5.50, 16.07)	8.16 (-3.19, 19.51)	14.28 (3.37, 25.20)	7.38 (-3.21, 17.97)
p value (Compared to Placebo)		0.5097	0.1427	0.0276	0.0649
Fast-progressing disease					
N	4	1	1	2	4
Least squares mean	-30.31	-22.20	-32.73	-5.92	-8.62
and 95% CI	(-43.28, -17.34)	(-46.81, 2.41)	(-59.27, -6.19)	(-23.96, 12.12)	(-20.90, 3.66)
Least squares mean difference and 95% CI		8.11 (-20.06, 36.28)	-2.42 (-33.35, 28.51)	24.39 (3.13, 45.65)	21.68 (3.61, 39.76)
p value (Compared to Placebo)		0.4795	0.4795	0.1649	0.0433
Other					
N	8	9	8	7	6
Least squares mean	-6.79	-7.52	-3.30	1.72	-6.22
and 95% CI	(-14.00, 0.43)	(-14.30, -0.75)	(-10.73, 4.13)	(-5.91, 9.35)	(-14.32, 1.89)
Least squares mean difference and 95% CI		-0.74 (-10.63, 9.16)	3.49 (-6.88, 13.85)	8.50 (-1.97, 18.97)	0.57 (-10.31, 11.44)
p value (Compared to Placebo)		0.7728	0.4179	0.0372	0.2453

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: Percent predicted SVC calculated as observed SVC divided by predicted SVC. A positive change indicates improvement.
NOTE 3: The analysis is based on MMRM model using an unstructured (UN) variance-covariance matrix structure. Dose group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score and baseline score-by-visit interaction terms were included in the model as explanatory variables (adjusting for disease progression type as a covariate in "overall" analysis only). P-values are obtained using a 2-sample Wilcoxon rank sum test based on the dataset after applying MMRM imputation.
Abbreviations: SVC = slow vital capacity; MMRM = mixed model for repeated measures.
Source: Table 99, Table 103, Table 102, Table 101

1.2.5.8.2.2 HHD

HHD メガスコアではトフェルセンを支持する一貫した傾向が認められ、筋力低下が緩やかになったことが示唆された。この差はプラセボ群と比較してトフェルセン 100 mg 群で顕著であり、主に急速進行性のサブグループによるものであった。

表 16　Day 92 の HHD メガスコアのベースラインからの変化量の要約（パート B［MAD］臨床機能解析対象集団［clinical function set］）

		BIIB067			
Parameter	Placebo	20 mg	40 mg	60 mg	100 mg
Overall					
N	12	9	9	9	10
Mean (SD)	-0.26	-0.14	-0.02	-0.16	-0.03
	(0.416)	(0.204)	(0.295)	(0.256)	(0.181)
Median (IQR)	-0.06	-0.12	0.07	-0.08	-0.08
Comparison to Placebo[1]		0.8870	0.1021	0.8870	0.4288
Fast-progressing disease					
N	4	1	1	2	4
Mean (SD)	-0.52	-0.59	-0.46	-0.37	0.01
	(0.424)			(0.414)	(0.138)
Median (IQR)	-0.43	-0.59	-0.46	-0.37	0.00
Comparison to Placebo[1]		0.4795	0.4795	0.6434	0.0433
Other					
N	8	8	8	7	6
Mean (SD)	-0.13	-0.08	0.03	-0.10	-0.05
	(0.372)	(0.122)	(0.261)	(0.199)	(0.215)
Median (IQR)	0.01	-0.07	0.07	-0.07	-0.09
Comparison to Placebo[1]		0.5286	0.1415	0.4179	0.4386

[1]Based on 2-sample Wilcoxon rank sum test
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: The overall megascore calculated as an average normalized Z scores across the 16 muscles. A positive change indicates improvement.
NOTE 3: Due to the timing of the protocol amendment to collect HHD at Day 22, no subject in Cohort 5 has data for HHD at this visit. This impacts both placebo subjects and BIIB067 20 mg subjects in that cohort.
NOTE 4: Missing values in particular visits up to and including Day 92 are imputed using last observation carried forward (LOCF); baseline data are not carried forward.
Source: Table 107, Table 105

1.2.5.8.2.3　ALSAQ-5

ALSAQ-5 スコアではトフェルセンを支持する一貫した傾向が認められ、臨床的な低下が緩やかになったことが示唆された。この差はプラセボ群と比較してトフェルセン 100 mg 群で顕著であり、主に急速進行性のサブグループによるものであった。

1.2.5.8.2.4　FSS

FSS スコアではトフェルセンを支持する一貫した傾向が認められ、臨床的な低下が緩やかになったことが示唆された。この差はプラセボ群と比較してトフェルセン 100 mg 群で顕著であり、主に急速進行性のサブグループによるものであった。

1.2.5.8.2.5 EQ-5D-3L

EQ-5D-3L VAS スコアではトフェルセンを支持する一貫した傾向が認められ、臨床的な低下が緩やかになったことが示唆された。この差はプラセボ群と比較してトフェルセン 100 mg 群で顕著であり、主に急速進行性のサブグループによるものであった。全体集団では EQ-5D-3L utility スコアに意味のある差は認められなかった。しかし、急速進行性のサブグループではトフェルセンを支持する傾向が認められた。

1.2.5.8.2.6 EIM、MUNIX、SF-36、及び ZBI

EIM、MUNIX、SF-36、及び ZBI の各評価では、得られた結果が限定的であり、傾向を示すような確定的な結果は得られなかった。

1.2.5.9 安全性の結果

1.2.5.9.1 パート A（SAD）

1.2.5.9.1.1 有害事象

基本語別の有害事象

パート A の有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 17 に示す。

有害事象は、トフェルセン 10 mg 群で 2 例（66.7%）、20 mg 群で 3 例（100%）、40 mg 群で 3 例（100%）、60 mg 群で 6 例（100%）、及びプラセボ群で 2 例（40.0%）に発現し、発現率はトフェルセン 10 mg 群及びプラセボ群でその他の投与群と比較してやや低かったが、トフェルセン 20、40、及び 60 mg 群間では同じであった。

比較的よくみられた有害事象（全投与群で 2 例以上発現）は、処置による疼痛（トフェルセン 60 mg 群：3 例［50.0%］、20 mg 群：1 例［33.3%］、プラセボ群：1 例［20.0%］）、頭痛（トフェルセン 20 mg 群：2 例［66.7%］、40 及び 60 mg 群：各 1 例［33.3%、16.7%］）、背部痛（トフェルセン 60 mg 群：2 例［33.3%］）、筋痙縮（トフェルセン 60 mg 群：2 例［33.3%］）、四肢痛（トフェルセン 40 及び 60 mg 群：各 1 例［33.3%、16.7%］）、及び処置後挫傷（トフェルセン 20 及び 60 mg 群：各 1 例［33.3%、16.7%］）であった。

表 17　　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート A［SAD］安全性解析対象集団）（1/3）

	Placebo (N=5) n (%)	BIIB067 10 mg (N=3) n (%)	BIIB067 20 mg (N=3) n (%)	BIIB067 40 mg (N=3) n (%)	BIIB067 60 mg (N=6) n (%)
Number of subjects with any event	2 (40.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0)	0	2 (66.7)	0	4 (66.7)
処置による疼痛	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)
処置後挫傷	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)
腰椎穿刺後症候群	1 (20.0)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (33.3)	4 (66.7)
背部痛	0	0	0	0	2 (33.3)
筋痙縮	0	0	0	0	2 (33.3)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (16.7)
四肢痛	0	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)
関節痛	0	0	0	1 (33.3)	0
神経系障害	0	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (16.7)
頭痛	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (16.7)
反射減弱	0	0	0	0	1 (16.7)
片頭痛	0	0	0	0	1 (16.7)
腓骨神経麻痺	0	0	0	0	1 (16.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (33.3)	0	0	0

表 17　　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート A［SAD］安全性解析対象集団）（2/3）

	Placebo (N=5) n (%)	BIIB067 10 mg (N=3) n (%)	BIIB067 20 mg (N=3) n (%)	BIIB067 40 mg (N=3) n (%)	BIIB067 60 mg (N=6) n (%)
感染症および寄生虫症	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (33.3)
気管支炎	0	0	0	0	1 (16.7)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (16.7)
耳感染	0	1 (33.3)	0	0	0
下気道感染	0	1 (33.3)	0	0	0
上咽頭炎	0	0	1 (33.3)	0	0
副鼻腔炎	0	1 (33.3)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (16.7)
注入部位腫脹	0	1 (33.3)	0	0	0
発熱	0	0	0	1 (33.3)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (33.3)	0	0	1 (16.7)
冷汗	0	0	0	0	1 (16.7)
発疹	0	1 (33.3)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	1 (33.3)	0
下腹部痛	0	0	0	1 (33.3)	0
変色便	0	0	0	1 (33.3)	0

表 17　　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート A［SAD］安全性解析対象集団）（3/3）

	Placebo (N=5) n (%)	BIIB067 10 mg (N=3) n (%)	BIIB067 20 mg (N=3) n (%)	BIIB067 40 mg (N=3) n (%)	BIIB067 60 mg (N=6) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (33.3)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (33.3)	0	0
血管障害	0	0	0	1 (33.3)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (33.3)	0

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 22.0)
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source:biib067/233as101-parta/csr/t-ae-socpt-saf.sas Run Date:16SEP2019

重症度別の有害事象

有害事象はいずれも軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であった。

治験薬との因果関係別の有害事象

治験責任医師により、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、トフェルセン 60 mg 群の 2 件のみであり、事象は筋痙縮及び反射減弱であった。いずれの事象も軽度であり、試験中に回復した。

腰椎穿刺との因果関係別の有害事象

パート A の LP と因果関係ありと判断された有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 18 に示す。

治験責任医師により、LP と因果関係ありと判断された有害事象は、全体で 11 例（55.0%）に発現し、トフェルセン 10 mg 群を除くすべての投与群で発現した。比較的よくみられた LP と因果関係ありと判断された有害事象（全投与群で 5 例以上発現）は、処置による疼痛（トフェルセン 60 mg 群 : 3 例［50.0%］、20 mg 群及びプラセボ群 : 各 1 例［33.3%、20.0%］）であった。その他、LP と因果関係ありと判断された有害事象として、筋骨格系および結合組織障害及び神経系障害の SOC の事象も認められた。LP と因果関係ありと判断された有害事象は、いずれも回復した。

表 18　腰椎穿刺と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート A［SAD］安全性解析対象集団）

	Placebo (N=5) n (%)	BIIB067 10 mg (N=3) n (%)	BIIB067 20 mg (N=3) n (%)	BIIB067 40 mg (N=3) n (%)	BIIB067 60 mg (N=6) n (%)
Number of subjects with any event related to lumbar puncture	2 (40.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (100.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0)	0	2 (66.7)	0	4 (66.7)
処置による疼痛	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)
処置後挫傷	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)
腰椎穿刺後症候群	1 (20.0)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	3 (50.0)
背部痛	0	0	0	0	2 (33.3)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (16.7)
神経系障害	0	0	0	1 (33.3)	2 (33.3)
頭痛	0	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)
片頭痛	0	0	0	0	1 (16.7)

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term. (MedDRA version 22.0)
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source:biib067/233as101-parta/csr/t-ae-rellp-socpt-saf.sas Run Date:16SEP2019

死亡

パート A の実施中に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

1.2.5.9.1.2 バイタルサイン、心電図、及び臨床検査

バイタルサイン

トフェルセンの各投与群でバイタルサインに臨床的に意味のある経時的変化は認められず、バイタルサインの測定値はトフェルセンの各投与群とプラセボ群間で同様であった。

心電図

ECG で臨床的に意味のある異常値は認められなかった。

臨床検査

血液学的検査

全体的に、トフェルセン投与による臨床的に意味のある血液学的検査値の経時的変化は認められず、各検査値はトフェルセンの各投与群とプラセボ群間で同様であった。

血液生化学的検査

全体的に、トフェルセン投与による臨床的に意味のある血液生化学的検査値の経時的変化は認められず、各検査値はトフェルセン群とプラセボ群間で同様であった。

CSF

CSF 中の検査項目の測定値に意味のある臨床的変化は認められなかった。ベースライン時に CSF 中タンパク質が高値であった被験者が認められたが、各測定値は試験期間をとおしてすべての投与群で安定していた。

尿検査

尿検査値に意味のある臨床的変化は認められなかった。

身体的診察及び神経学的検査

治験責任医師により有害事象と判断された神経学的検査の所見は 1 件認められ、本事象はトフェルセン 60 mg 群の反射減弱であった。その他、身体的診察及び神経学的検査で臨床的に意味のある所見は認められなかった。

コロンビア自殺評価スケール

治験薬投与後に自殺念慮又は自殺行為は認められなかった。

免疫原性の結果

トフェルセン 60 mg 群及びプラセボ群の各 1 例が治験薬投与後に抗トフェルセン抗体が陽性（ベースライン時：陰性）であった。トフェルセン 60 mg 群の 1 例では、抗トフェルセン抗体が Day 8 に陽性であったが、その後（Day 29 及び Day 57）は陰性であり、本被験者は治験薬投与後に抗トフェルセン抗体を発現したと考えられた。一方、プラセボ群の 1 例は、抗トフェルセン抗体が Day 8 以降陽性であり、抗体価が変化しなかったことから、治験薬投与後に抗トフェルセン抗体を発現したかは明らかではなかった。

1.2.5.9.2 パート B（MAD）

1.2.5.9.2.1 有害事象

基本語別の有害事象

パート B の有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 19 に、いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象の PT 別の発現率を表 20 に示す。

有害事象は、すべての被験者（100%）に発現した。

比較的よくみられた有害事象（全投与群で 10 例以上発現）は、処置による疼痛（トフェルセン 100 mg 群：7 例［70.0%］、60 及び 20 mg 群：各 4 例［44.4%、40.0%］、40 mg 群：1 例［11.1%］、プラセボ群：5 例［41.7%］）、頭痛（トフェルセン 100 mg 群：6 例［60.0%］、60 及び 20 mg 群：各 4 例［44.4%、40.0%］、40 mg 群：2 例［22.2%］、プラセボ群：7 例［58.3%］）、腰椎穿刺後症候群（トフェルセン 20 mg：4 例［40.0%］、40、60、及び 100 mg 群：各 3 例［33.3%、33.3%、30.0%］、プラセボ群：3 例［25.0%］）、及び転倒（トフェルセン 100 mg 群：5 例［50.0%］、40 及び 20 mg 群：各 3 例［33.3%、30.0%］、60 mg 群：2 例［22.2%］、プラセボ群：3 例［25.0%］）であった。

表 19　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（1/8）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
Number of subjects with any event	12 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)
傷害、中毒および処置合併症	7 (58.3)	7 (70.0)	7 (77.8)	9 (100.0)	10 (100.0)
処置による疼痛	5 (41.7)	4 (40.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	7 (70.0)
転倒	3 (25.0)	3 (30.0)	3 (33.3)	2 (22.2)	5 (50.0)
腰椎穿刺後症候群	3 (25.0)	4 (40.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (30.0)
挫傷	1 (8.3)	2 (20.0)	1 (11.1)	0	2 (20.0)
事故	0	0	0	0	1 (10.0)
頭部損傷	0	0	0	0	1 (10.0)
肉離れ	0	0	0	0	1 (10.0)
鼻部損傷	0	0	0	0	1 (10.0)
外傷後疼痛	0	0	0	0	1 (10.0)
処置による頭痛	0	0	0	0	1 (10.0)
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (10.0)
脛骨骨折	0	0	0	0	1 (10.0)
節足動物咬傷	0	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0
足骨折	1 (8.3)	0	0	0	0
関節損傷	0	1 (10.0)	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	2 (22.2)	0
処置後合併症	1 (8.3)	0	1 (11.1)	0	0
処置後挫傷	0	2 (20.0)	1 (11.1)	0	0
処置後不快感	1 (8.3)	0	0	0	0

表 19　　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（2/8）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
処置に対する不安	0	0	0	1 (11.1)	0
処置合併症	0	0	0	1 (11.1)	0
処置によるめまい	0	1 (10.0)	0	0	0
処置による悪心	1 (8.3)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (11.1)	0
皮下血腫	0	0	0	1 (11.1)	0
サンバーン	0	1 (10.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (41.7)	3 (30.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	8 (80.0)
背部痛	0	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (50.0)
四肢痛	2 (16.7)	0	1 (11.1)	0	3 (30.0)
関節痛	1 (8.3)	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (20.0)
側腹部痛	0	0	0	0	1 (10.0)
関節腫脹	0	0	0	0	1 (10.0)
筋力低下	1 (8.3)	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)
滑液包炎	0	1 (10.0)	0	0	0
筋痙縮	0	0	1 (11.1)	0	0
筋緊張	0	0	1 (11.1)	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (11.1)	0	0
筋肉痛	0	0	0	2 (22.2)	0
頚部痛	3 (25.0)	0	0	1 (11.1)	0

表 19　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（3/8）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
神経系障害	7 (58.3)	5 (50.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	6 (60.0)
頭痛	7 (58.3)	4 (40.0)	2 (22.2)	4 (44.4)	6 (60.0)
浮動性めまい	3 (25.0)	0	0	0	1 (10.0)
異常感覚	0	0	0	0	1 (10.0)
片頭痛	0	0	0	0	1 (10.0)
筋痙直	0	0	0	0	1 (10.0)
錯感覚	0	0	0	0	1 (10.0)
平衡障害	1 (8.3)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (11.1)	0	0
不随意性筋収縮	1 (8.3)	0	0	0	0
髄液細胞増加症	0	2 (20.0)	1 (11.1)	0	0
胃腸障害	2 (16.7)	2 (20.0)	5 (55.6)	2 (22.2)	4 (40.0)
悪心	0	1 (10.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (20.0)
下痢	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
嚥下障害	0	0	0	0	1 (10.0)
歯肉痛	0	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)
流涎過多	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	1 (10.0)
腹痛	0	1 (10.0)	0	0	0
便秘	1 (8.3)	0	0	0	0
消化不良	0	0	1 (11.1)	0	0

表 19　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（4/8）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
胃腸障害	0	1 (10.0)	0	0	0
口唇腫脹	0	0	1 (11.1)	0	0
歯痛	1 (8.3)	0	2 (22.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (41.7)	1 (10.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	3 (30.0)
疲労	2 (16.7)	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (20.0)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (10.0)
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (10.0)
発熱	0	0	0	1 (11.1)	1 (10.0)
胸痛	0	0	0	1 (11.1)	0
異常感	1 (8.3)	0	0	0	0
熱感	0	0	0	1 (11.1)	0
注入部位内出血	1 (8.3)	0	0	0	0
疼痛	1 (8.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (16.7)	6 (60.0)	3 (33.3)	6 (66.7)	3 (30.0)
尿路感染	1 (8.3)	0	1 (11.1)	0	2 (20.0)
上咽頭炎	1 (8.3)	2 (20.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (10.0)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (10.0)
皮膚真菌感染	0	0	2 (22.2)	0	0
胃感染	0	1 (10.0)	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	1 (11.1)	0

表 19　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（5/8）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
インフルエンザ	0	0	0	1 (11.1)	0
迷路炎	0	1 (10.0)	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (11.1)	0	0
肺炎	0	1 (10.0)	0	0	0
気道感染	0	0	0	1 (11.1)	0
全身性ウイルス感染	0	1 (10.0)	0	0	0
歯膿瘍	0	1 (10.0)	0	0	0
上気道感染	0	4 (40.0)	0	2 (22.2)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (25.0)	0	1 (11.1)	3 (33.3)	3 (30.0)
湿疹	0	0	0	0	1 (10.0)
紅斑	0	0	0	0	1 (10.0)
寝汗	0	0	0	0	1 (10.0)
そう痒症	0	0	0	0	1 (10.0)
発疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (10.0)
褥瘡性潰瘍	1 (8.3)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (11.1)	0
汗疹	0	0	1 (11.1)	0	0
そう痒性皮疹	1 (8.3)	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	1 (11.1)	0
皮膚局面	0	0	0	1 (11.1)	0

表 19　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（6/8）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
臨床検査	2 (16.7)	1 (10.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	2 (20.0)
CSF 蛋白増加	1 (8.3)	0	0	4 (44.4)	1 (10.0)
CSF 白血球陽性	0	0	0	0	1 (10.0)
体重減少	1 (8.3)	0	0	0	1 (10.0)
血中リン減少	0	0	0	1 (11.1)	0
CSF 白血球数増加	0	0	1 (11.1)	3 (33.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	0	0
尿量減少	1 (8.3)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (8.3)	0	0	0	2 (20.0)
尿失禁	0	0	0	0	1 (10.0)
尿閉	0	0	0	0	1 (10.0)
排尿困難	1 (8.3)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (10.0)
好酸球増加症	0	0	0	0	1 (10.0)
代謝および栄養障害	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
食欲減退	0	0	0	0	1 (10.0)
コントロール不良の糖尿病	0	1 (10.0)	0	0	0

表 19　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（7/8）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
精神障害	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	1 (10.0)
不安	0	0	0	1 (11.1)	1 (10.0)
不眠症	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (33.3)	3 (30.0)	2 (22.2)	3 (33.3)	1 (10.0)
鼻漏	0	0	0	0	1 (10.0)
変色痰	0	0	0	0	1 (10.0)
急性呼吸不全	1 (8.3)	0	0	0	0
咳嗽	1 (8.3)	1 (10.0)	0	0	0
呼吸困難	1 (8.3)	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0
口腔咽頭痛	0	2 (20.0)	0	1 (11.1)	0
呼吸不全	1 (8.3)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0
呼吸器症状	0	1 (10.0)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (10.0)	0	0	0
上気道うっ血	1 (8.3)	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0
心臓障害	1 (8.3)	2 (20.0)	0	0	0
心房細動	0	1 (10.0)	0	0	0
心血管障害	0	1 (10.0)	0	0	0
頻脈	1 (8.3)	0	0	0	0

表 19　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（8/8）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
耳および迷路障害	1 (8.3)	0	0	0	0
耳痛	1 (8.3)	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (11.1)	0
粉塵アレルギー	0	0	0	1 (11.1)	0
血管障害	0	0	0	1 (11.1)	0
潮紅	0	0	0	1 (11.1)	0

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 22.0)
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-ae-socpt-decfrq-saf.sas Run Date:13SEP2019

表 20　　いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象の基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
Number of subjects with any event	12 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)
処置による疼痛	5 (41.7)	4 (40.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	7 (70.0)
頭痛	7 (58.3)	4 (40.0)	2 (22.2)	4 (44.4)	6 (60.0)
背部痛	0	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (50.0)
転倒	3 (25.0)	3 (30.0)	3 (33.3)	2 (22.2)	5 (50.0)
四肢痛	2 (16.7)	0	1 (11.1)	0	3 (30.0)
腰椎穿刺後症候群	3 (25.0)	4 (40.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (30.0)
CSF 蛋白増加	1 (8.3)	0	0	4 (44.4)	1 (10.0)
浮動性めまい	3 (25.0)	0	0	0	1 (10.0)
上咽頭炎	1 (8.3)	2 (20.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (10.0)
CSF 白血球数増加	0	0	1 (11.1)	3 (33.3)	0
頚部痛	3 (25.0)	0	0	1 (11.1)	0
上気道感染	0	4 (40.0)	0	2 (22.2)	0

NOTE 1: A subject was counted only once within each preferred term. (MedDRA version 22.0)
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-ae-gt3subj-pt-saf.sas Run Date:26SEP2019

重症度別の有害事象

有害事象の大半は軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であった。重症度別の有害事象の発現率は、すべての投与群でおおむね同程度であった。グレード 3（重度又は医学的に重大である）以上の有害事象は、トフェルセン 60 mg 群で 3 例（33.3%）、20 mg 群で 2 例（20.0%）、40 mg 群で 1 例（11.1%）、及びプラセボ群で 4 例（33.3%）に発現し、トフェルセン 100 mg 群では発現しなかった。

治験薬との因果関係別の有害事象

パート B の治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 21 に示す。

治験責任医師により、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、全体で 14 例（28.0%）に発現した。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、すべてのトフェルセン投与群で発現し、トフェルセン 60 及び 100 mg 群で発現率がやや高かった。比較的よくみられた治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（全投与群で 2 例以上発現）は、CSF 蛋白増加（トフェルセン 60 mg 群 : 4 例［44.4%］、100 mg 群 : 1 例［10.0%］）、CSF 白血球数増加（トフェルセン 60 mg 群 : 3 例［33.3%］、40 mg 群 : 1 例［11.1%］）、髄液細胞増加症（トフェルセン 20 mg 群 : 2 例［20.0%］、40 mg 群 : 1 例［11.1%］）、及び四肢痛（トフェルセン 100 mg 群 : 2 例［20.0%］）であった。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の大半は、試験中に回復した。

表 21　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（1/2）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
Number of subjects with any related event	0	2 (20.0)	2 (22.2)	6 (66.7)	4 (40.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (11.1)	2 (20.0)
四肢痛	0	0	0	0	2 (20.0)
関節痛	0	0	0	0	1 (10.0)
筋肉痛	0	0	0	1 (11.1)	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (10.0)
下痢	0	0	0	0	1 (10.0)
悪心	0	0	0	0	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (11.1)	1 (10.0)
疲労	0	0	0	0	1 (10.0)
熱感	0	0	0	1 (11.1)	0
臨床検査	0	0	1 (11.1)	4 (44.4)	1 (10.0)
CSF 蛋白増加	0	0	0	4 (44.4)	1 (10.0)
CSF 白血球陽性	0	0	0	0	1 (10.0)
CSF 白血球数増加	0	0	1 (11.1)	3 (33.3)	0

表 21　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（2/2）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
神経系障害	0	2 (20.0)	1 (11.1)	0	1 (10.0)
異常感覚	0	0	0	0	1 (10.0)
髄液細胞増加症	0	2 (20.0)	1 (11.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (10.0)
湿疹	0	0	0	0	1 (10.0)
精神障害	0	0	0	1 (11.1)	0
不安	0	0	0	1 (11.1)	0
不眠症	0	0	0	1 (11.1)	0
血管障害	0	0	0	1 (11.1)	0
潮紅	0	0	0	1 (11.1)	0

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 22.0)
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-ae-rel-socpt-saf.sas Run Date:13SEP2019

腰椎穿刺との因果関係別の有害事象

パート B の LP と因果関係ありと判断された有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 22 に示す。

治験責任医師により、LP と因果関係ありと判断された有害事象は、全体で 41 例（82.0%）に発現した。LP と因果関係ありと判断された有害事象は、すべての投与群で発現し、発現率は投与群間で同程度であった。比較的よくみられた LP と因果関係ありと判断された有害事象（全投与群で 10 例以上発現）は、処置による疼痛（トフェルセン 100 mg 群：7 例［70.0%］、60 及び 20 mg 群：各 4 例［44.4%、40.0%］、40 mg 群：1 例［11.1%］、プラセボ群：5 例［41.7%］）、腰椎穿刺後症候群（トフェルセン 20 mg 群：4 例［40.0%］、40 及び 60 mg 群：各 3 例［33.3%、33.3%］、100 mg 群：3 例［30.0%］、プラセボ群：3 例［25.0%］）、及び頭痛（トフェルセン 100 mg 群：4 例［40.0%］、60 mg：3 例［33.3%］、40 及び 20 mg 群：各 2 例［22.2%、20.0%］、プラセボ群：6 例［50.0%］）であった。その他、LP と因果関係ありと判断された有害事象として、傷害、中毒および処置合併症、筋骨格系および結合組織障害、及び神経系障害の SOC の事象も認められた。LP と因果関係ありと判断された有害事象は、2 例（トフェルセン 20 及び 40 mg 群：各 1 例）に発現した髄液細胞増加症を除き、いずれも回復した。

表 22　腰椎穿刺と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（1/2）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
Number of subjects with any event related to lumbar puncture	9 (75.0)	8 (80.0)	7 (77.8)	8 (88.9)	9 (90.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (41.7)	6 (60.0)	4 (44.4)	8 (88.9)	8 (80.0)
処置による疼痛	5 (41.7)	4 (40.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	7 (70.0)
腰椎穿刺後症候群	3 (25.0)	4 (40.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (30.0)
処置による頭痛	0	0	0	0	1 (10.0)
処置後合併症	0	0	1 (11.1)	0	0
処置後挫傷	0	2 (20.0)	1 (11.1)	0	0
処置後不快感	1 (8.3)	0	0	0	0
処置に対する不安	0	0	0	1 (11.1)	0
処置合併症	0	0	0	1 (11.1)	0
処置によるめまい	0	1 (10.0)	0	0	0
処置による悪心	1 (8.3)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3)	0	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (40.0)
背部痛	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (40.0)
筋力低下	0	0	0	0	1 (10.0)
筋痙縮	0	0	1 (11.1)	0	0
筋緊張	0	0	1 (11.1)	0	0
筋肉痛	0	0	0	1 (11.1)	0
頚部痛	1 (8.3)	0	0	1 (11.1)	0

表 22　腰椎穿刺と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（パート B［MAD］安全性解析対象集団）（2/2）

	Placebo (N=12) n (%)	BIIB067 20 mg (N=10) n (%)	BIIB067 40 mg (N=9) n (%)	BIIB067 60 mg (N=9) n (%)	BIIB067 100 mg (N=10) n (%)
神経系障害	6 (50.0)	4 (40.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	4 (40.0)
頭痛	6 (50.0)	2 (20.0)	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (40.0)
錯感覚	0	0	0	0	1 (10.0)
浮動性めまい	1 (8.3)	0	0	0	0
髄液細胞増加症	0	2 (20.0)	1 (11.1)	0	0
胃腸障害	0	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (10.0)
悪心	0	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)	0	1 (11.1)	0	0
疲労	0	0	1 (11.1)	0	0
異常感	1 (8.3)	0	0	0	0

NOTE 1: A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 22.0)
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source:biib067/233as101-partb/csr/t-ae-rellp-socpt-saf.sas Run Date:13SEP2019

死亡

パート B の実施中に、トフェルセン 20 及び 60 mg 群並びにプラセボ群で各 1 例、合計 3 例の死亡が認められた。死因は、トフェルセン 60 mg 群及びプラセボ群の各 1 例は呼吸不全、トフェルセン 20 mg 群の 1 例は肺塞栓症であった。いずれの死亡も基礎疾患の ALS 又は併存疾患に関連しており、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

死亡に至った有害事象の一覧を表 23 に、死亡に至った有害事象の叙述は治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2 に示す。

重篤な有害事象

全体で、重篤な有害事象は 7 例に 8 件発現した。重篤な有害事象は、トフェルセン 60 mg 群で 2 例（22.2%）、20 mg 群で 2 例（20.0%）、40 mg 群で 1 例（11.1%）、及びプラセボ群で 2 例（16.7%）に発現したが、トフェルセン 100 mg 群では発現せず、重篤な有害事象の発現率と投与量間の関連性は示唆されなかった。1 例以上に発現した重篤な有害事象は、呼吸不全（3 例）のみであった。トフェルセン 60 mg 群の 1 例に発現した CSF 蛋白増加及び CSF 白血球数増加の重篤な有害事象を除き、いずれの重篤な有害事象も治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

重篤な有害事象の一覧を表 23 に、重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象は、死亡に至った重篤な有害事象を発現した 1 例（呼吸不全［プラセボ群：1 例］）に発現した。

試験中止に至った有害事象

試験中に死亡に至った重篤な有害事象を発現した 3 例（呼吸不全［トフェルセン 60 mg 群及びプラセボ群：各 1 例、心血管障害［トフェルセン 20 mg 群：1 例］）を除き、試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

1.2.5.9.2.2 バイタルサイン、心電図、及び臨床検査

バイタルサイン

トフェルセンの各投与群でバイタルサインに臨床的に意味のある経時的変化は認められず、バイタルサインの測定値はトフェルセンの各投与群とプラセボ群間で同様であった。

心電図

有害事象と判断された ECG 異常値は 2 例のみに認められ、これらの事象はトフェルセン 20 mg 群の心房粗動及びプラセボ群の洞性頻脈であった。その他、ECG で臨床的に意味のある異常値は

認められなかった。QTcF 間隔にベースライン時から 30 ms 超え 60 ms 以下の延長が認められた被験者の割合は、すべての投与群間で同程度であり、60 ms を超える延長は認められなかった。QTcF 間隔が 480 ms を超えた被験者はプラセボ群の 1 例のみであった。

臨床検査

血液学的検査

全体的に、トフェルセン投与による臨床的に意味のある血液学的検査値の経時的変化は認められず、各検査値はトフェルセン群とプラセボ群間で同様であった。

血液生化学的検査

全体的に、トフェルセン投与による臨床的に意味のある血液生化学的検査値の経時的変化は認められず、各検査値はトフェルセンの各投与群とプラセボ群間で同様であった。重篤な肝毒性の基準に該当した被験者は認められなかった。

CSF

複数の被験者で CSF 中のタンパク質及び／又は白血球数の異常値が認められ、これらの異常値のいくつかは有害事象と判断された。有害事象の内訳は、CSF 蛋白増加が 6 例（トフェルセン 60 mg 群：4 例、100 mg 群：1 例、プラセボ群：1 例）、CSF 白血球数増加が 4 例（トフェルセン 60 mg 群：3 例、40 mg 群：1 例）、CSF 白血球陽性が 1 例（トフェルセン 100 mg 群）、及び髄液細胞増加症が 3 例（トフェルセン 20 mg 群：2 例、40 mg 群：1 例）であった。CSF 中のタンパク質及び／又は白血球数の異常値が認められたいずれの被験者でも髄膜炎又は髄膜の炎症と一致する徴候又は症状は認められず、いずれの異常値も治験薬投与中止には至らなかった。

尿検査

尿検査値に意味のある臨床的変化は認められなかった。

身体的診察及び神経学的検査

身体的診察で臨床的に意味のある異常所見は、いずれも有害事象として報告された。神経学的検査の異常所見に直接関連する有害事象は認められなかった。神経学的所見の経時的な変化は、ALS の疾患進行とおおむね一致する変化であった。

コロンビア自殺評価スケール

治験薬投与後、トフェルセン 100 mg 群及びプラセボ群の各 1 例に自殺念慮が認められた。いずれの被験者も急速進行性の被験者であった。治験薬投与後に自殺行為は認められなかった。

免疫原性の結果

トフェルセン 40 及び 100 mg 群の各 1 例がベースライン時及び治験薬投与後も抗トフェルセン抗体が陽性であった。また、トフェルセン 40 mg 群の 3 例及び 100 mg 群の 5 例が治験薬投与後に 1 時点以上で抗トフェルセン抗体が陽性（ベースライン時：陰性）であった。ベースライン時に抗トフェルセン抗体が陽性であった被験者を含め、いずれの被験者も治験薬投与後に抗トフェルセン抗体を発現したと考えられた。

1.2.5.10 全体の結論

本試験で SOD1 変異と確定された ALS を有する患者を対象として、トフェルセンを IT 単回投与又は反復投与したときの忍容性は良好であった。CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の測定結果は、本試験の対象患者に CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度を標的特異作用（Target Engagement）のマーカーとして使用することを支持するものであった。また、臨床機能及び神経変性を評価する複数の評価項目で、トフェルセン 100 mg 投与により顕著な疾患進行の緩徐化が認められた。これらの結果は、SOD1 変異を伴う ALS の治療薬として、トフェルセンの開発を継続することを支持するものであった。

1.2.6 付録

表 23 重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（1/12）

Fast disease progression/MAD - Placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	Investigator term Preferred term [Reference ID]	Onset date Study day (a)	End date Study day (a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/A4V/52	RESPIRATORY FAILURE SECONDARY TO ALS	20[redacted]	20[redacted]
	呼吸不全 [redacted]	52	52

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

表 23　　重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（2/12）

Fast disease progression/MAD - Placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	Duration (days)/ Outcome	Toxicity Grade Relation to study drug	Serious/ Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture
[redacted] [233AS101/[redacted]]/A4V/52	1	Grade 5 Not related	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

表 23　　重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（3/12）

Fast disease progression/MAD - BIIB067 60 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	Investigator term Preferred term [Reference ID]	Onset date Study day (a)	End date Study day (a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/A4V/152	RESPIRATORY FAILURE SECONDARY TO ALS	20[redacted]	20[redacted]
	呼吸不全 [redacted]	152	152

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

表 23　　重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（4/12）

Fast disease progression/MAD - BIIB067 60 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	Duration (days)/ Outcome	Toxicity Grade Relation to study drug	Serious/ Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture
[redacted] [233AS101/[redacted]]/A4V/152	1	Grade 5 Not related	Y/Y/N	Dose not changed	Not related

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

表 23　　重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（5/12）

Other disease progression/MAD - Placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	**Investigator term Preferred term [Reference ID]**	**Onset date Study day (a)**	**End date Study day (a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/Other (V118L)	ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted]
	急性呼吸不全 [[redacted]]	133	150

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

表 23　　重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（6/12）

Other disease progression/MAD - Placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	Duration (days)/ Outcome	Toxicity Grade Relation to study drug	Serious/ Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture
[redacted] [233AS101/[redacted]]/Other (V118L)	18	Grade 3 Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

表 23　　重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（7/12）

Other disease progression/MAD - BIIB067 20 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	Investigator term Preferred term [Reference ID]	Onset date Study day (a)	End date Study day (a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/Other (G93S)/137	CARDIOPULMONARY EVENT (NO MORE INFORMATION)	20[redacted]	20[redacted]
	心血管障害 [redacted]	137	137
[redacted] [233AS101/[redacted]]/D90A	DYSPNEA	20[redacted]	
	呼吸困難 [redacted]	132	

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

表 23　　重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（8/12）

Other disease progression/MAD - BIIB067 20 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	Duration (days)/ Outcome	Toxicity Grade Relation to study drug	Serious/ Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture
[redacted] [233AS101/[redacted]]/Other (G93S)/137	1	Grade 5 Not related	Y/Y/N	Dose not changed	Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/D90A	Not recovered /Not resolved	Grade 2 Not related	Y/N/N	Dose not changed	Not related

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

表 23　　重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（9/12）

Other disease progression/MAD - BIIB067 40 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	**Investigator term Preferred term [Reference ID]**	**Onset date Study day (a)**	**End date Study day (a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/Other (C.341T>C)	RESPIRATORY INSUFFICIENCY	20[redacted]	20[redacted]
	呼吸不全 [redacted]	36	40

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

表 23　　重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（10/12）

Other disease progression/MAD - BIIB067 40 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	Duration (days)/ Outcome	Toxicity Grade Relation to study drug	Serious/ Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture
[redacted] [233AS101/[redacted]]/Other (C.341T>C)	5	Grade 3 Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

表 23　　重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（11/12）

Other disease progression/MAD - BIIB067 60 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	Investigator term Preferred term [Reference ID]	Onset date Study day (a)	End date Study day (a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/Other (GLY93CYS)	INCREASE IN CSF PROTEIN CONCENTRATION	20[redacted]	
	CSF 蛋白増加 [redacted]	30	
	INCREASE IN WHITE BLOOD CELLS COUNT IN CSF	20[redacted]	
	CSF 白血球数増加 [redacted]	30	

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

表 23　　重篤な有害事象の一覧（パート B［MAD］安全解析対象集団）（12/12）

Other disease progression/MAD - BIIB067 60 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/ Death day	Duration (days)/ Outcome	Toxicity Grade Relation to study drug	Serious/ Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture
[redacted] [233AS101/[redacted]]/Other (GLY93CYS)	Not recovered /Not resolved	Grade 3 Related	Y/N/N	Dose not changed	Not related
	Not recovered /Not resolved	Grade 3 Related	Y/N/N	Dose not changed	Not related

NOTE 1: Grade 1 = mild AE, Grade 2 = moderate AE, Grade 3 = severe or medically significant AE, Grade 4 = life-threatening AE, Grade 5 = death related to AE.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
Source:biib067/233as101-partb/csr/l-ae-ser-saf.sas Run Date:18SEP2019

2 有効性及び安全性試験報告書

2.1 233AS101 試験パート C モジュール 5.3.5.1.1.1

2.1.1 試験の表題

A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BIIB067 Administered to Adult Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation

2.1.2 治験責任医師及び実施医療機関

2.1.2.1 治験責任医師

[redacted] 他合計 43 名

2.1.2.2 実施医療機関

Washington University School of Medicine（米国ミズーリ州）他合計 32 医療機関

2.1.3 試験期間

2019 年 3 月 27 日（最初の被験者投与日）～2021 年 7 月 16 日（最後の被験者の最終来院日）

2.1.4 試験の方法

2.1.4.1 試験の目的

2.1.4.1.1 主要目的

スーパーオキサイドジスムターゼ 1（SOD1）変異が確定された筋萎縮性側索硬化症（ALS）を有する成人患者を対象として、トフェルセンの臨床的有効性を評価する。

2.1.4.1.2 副次目的

SOD1 変異が確定された成人 ALS 患者を対象として、トフェルセンの安全性、忍容性、薬力学（PD）及びバイオマーカーに対する効果を評価する。

2.1.4.1.3 探索的目的

SOD1 変異が確定された成人 ALS 患者におけるトフェルセンの薬物動態（PK）及び他の潜在的なバイオマーカー、並びにトフェルセンが当該患者の生活の質（QoL）及び介護者の負担の変化に及ぼす影響を評価する。

2.1.4.2 試験対象集団

2.1.4.2.1 選択基準

本試験のスクリーニング時点又は個々の適格基準に規定された時点の選択基準は以下のとおりであった。

1) 本試験の目的及びリスクを理解し、同意文書に署名して日付を記入し、国内及び地域の被験者のプライバシー規則に従った保護対象医療情報の利用を承諾する能力がある患者。被験者に同意を行う法的能力がない場合、被験者の法定代理人が同意文書に署名することができる
2) 同意取得時に年齢が 18 歳以上
3) ALS による筋力低下及び確認された SOD1 変異を有する患者
   a) 中央判定者がスクリーニング来院時に採取された試料により、SOD1 変異を確認しなければならない。中央判定者により SOD1 変異が病因である又はその可能性が高いと判定された患者
   b) さらに：
   - 急速な疾患進行の予後的エンリッチメント基準（以下の 2 つの基準のうちのいずれかにより適格であると判定される）：

     a. 以下の SOD1 変異の 1 つを有し、かつ、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）スコア低下の傾きが 0.2/月以上（[48−ベースライン時の ALSFRS-R 合計スコア]／症状発現からの経過時間として算出）：
     p.Ala5Val、p.Ala5Thr、p.Leu39Val、p.Gly42Ser、p.His44Arg、p.Leu85Val、p.Gly94Ala、p.Leu107Val、及び p.Val149 Gly

     又は

     b. 項目「a.」に記載されている変異以外の SOD1 変異を有し、かつ、無作為化前の ALSFRS-R スコア低下の傾きが 0.9/月以上（[48−ベースライン時の ALSFRS-R 合計スコア]／症状発現からの経過時間として算出）

   - その他すべての適格患者の基準：項目「a.」に記載されている変異以外の SOD1 変異を有する（ALSFRS-R スコア低下の傾きの要件なし）
4) 急速な疾患進行の予後的エンリッチメント基準を満たす患者では、静的肺活量（SVC）（坐位で測定）が性別、年齢、及び身長で調節した予測値の 65%以上である。その他すべての適格患者では、SVC（坐位で測定）が性別、年齢、及び身長で調節した予測値の 50%以上である
   注：SVC 検査では、検査が 3 回以上許容可能なものであり、そのうちの数値が高い 2 回分（最大値とその次に高い値）が肺活量 150 mL 以内を達成しているものとする
5) リルゾール使用中の場合、Day 1 前 30 日以上にわたって用量が安定しており、本試験の最終来院まで用量の変更がないことが見込まれた患者
6) エダラボン使用中の場合、Day 1 の 60 日（2 治療サイクル）以上前からエダラボンを開始し、本試験の最終来院まで用量の変更がないことが見込まれた患者。ただし、治験責任医

師が医学的理由でエダラボンを中止すべきと判断した場合を除く。その場合、本試験中の使用再開は不可とする。本試験の治験薬投与日にはエダラボンを投与しない場合がある

7) 本試験の組入れ時点で、治験責任医師により、試験手順を受け、来院スケジュールを遵守することが医学的に可能と判断された患者
8) 妊娠可能な女性患者及びすべての男性患者について、試験期間中に有効な避妊法を実行することに同意し、かつ、治験薬の最終投与後 5 ヵ月間避妊を継続する意思及び避妊継続の能力がある患者

2.1.4.2.2 除外基準

本試験のスクリーニング時点又は個々の適格基準に規定された時点の除外基準は以下のとおりであった。

1) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染歴を有する患者、又は HIV 検査結果が陽性である患者
2) C 型肝炎に感染している（C 型肝炎ウイルス［HCV］抗体陽性であり、HCV リボ核酸［RNA］が検出されることと定義）患者。HCV 抗体陽性であっても、HCV RNA が検出されない場合は適格とする（米国疾病管理予防センター）
3) B 型肝炎に感染している（B 型肝炎表面抗原［HBsAg］及び／又は B 型肝炎コア抗体［HBsAb］が陽性）患者。過去の自然感染又はワクチン接種によって B 型肝炎への免疫を獲得した患者（前者は HBsAg 陰性、HBsAb 陽性、及び B 型肝炎表面抗体［抗 HBs］陽性、後者は HBsAg 陰性、HBsAb 陰性、及び抗 HBs 陽性と定義）は適格とする
4) 1 ヵ月又は治験薬の消失半減期の 5 倍（いずれか長い方）以内に、他の治験薬（例外的使用プログラムを通じた ALS に対する治験薬を含む）、生物学的製剤、又は機器による治療を受けた患者。具体的には、低分子干渉 RNA、幹細胞療法、又は遺伝子療法による前治療は許容されない
5) 他の介入試験に参加中の患者
6) 横隔膜ペーシングシステムが現在必要である又は試験期間中に必要になると治験責任医師により判断された患者
7) 銅（II）（ジアセチル–ビス（N4–メチルチオセミカルバゾン））若しくはピリメタミンを使用中である、最近（1 ヵ月以内）使用した、又は使用が必要になると治験責任医師により判断された患者
8) 治験責任医師により本試験への参加を制限すると判断された、試験組入れ前 6 ヵ月以内の薬物乱用又はアルコール依存症歴を有する患者
9) スクリーニング期間中のいずれかの時点で抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与を要する未治療又は治療不十分な活動性感染が認められた患者
10) 治験責任医師により本試験の実施又は評価を妨げると判断された医学的状態（るい痩又は悪液質、重度貧血など）が継続中である患者
11) 妊娠中又は母乳哺育中の女性患者
12) 治験責任医師の判断に基づき、90 日以内に重大な認知機能障害、臨床的認知症、又は不安定な精神疾患（精神病、自殺念慮、自殺企図、又は未治療の大うつ病を含む）が認められた患者

13) 多種類の麻酔薬に対してアレルギー反応の病歴を有する患者
14) 出血の増加若しくはコントロール不良のリスク及び／又は最適な管理が行われておらず、術中若しくは術後出血のリスクを高めかねない出血のリスクを有する患者。これらには、腰椎穿刺（LP）部位又はその周辺における解剖学的要素（血管異常、新生物、又はその他の異常など）及び凝固カスケード、血小板機能、又は血小板数に関する基礎疾患（血友病、フォンウィルブランド病、肝疾患など）を含むが、これらに限るものではない
15) 地域若しくは実施医療機関のガイドライン及び／又は治験責任医師の判断に基づき、LP前及び／又は後に安全に中断できない抗血小板薬又は抗凝固薬の投与が必要になると、治験責任医師により見込まれた患者
16) 脳脊髄液（CSF）排液用の埋込み型シャント又は埋込み型中枢神経系カテーテルを有する患者
17) 治験責任医師により本試験への組入れに不適切と判断された血液学的又は血液生化学的パラメータに臨床的に意味のある異常を有する患者
18) 治験責任医師により臨床的に意味があると判断された 12 誘導心電図（ECG）異常（Fridericia 補正式で補正した QT 間隔［QTcF］が男性で 450 ms 超及び女性で 470 ms 超など）を有する患者
19) 本試験の要件を遵守することができない患者
20) 治験責任医師又は治験依頼者により本試験への組入れに不適切と判断されたその他不特定の理由を有する患者

2.1.4.3 試験デザイン

本試験は、SOD1 変異が確定された成人 ALS 患者を対象としてトフェルセンを髄腔内（IT）ボーラス投与したときの有効性、安全性、忍容性、PK、及び PD を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。本試験は単回投与用量漸増（SAD）パート（パート A）、反復投与用量漸増（MAD）パート（パート B）、及び検証的パート（パート C）の 3 つのパートで構成され、本 2.7.6.3 項ではパート C の結果を示した。パート C では、合計 9 ヵ国の 32 の実施医療機関で被験者を組み入れた。

パート C では、双方向自動応答技術を用いて、被験者を 2：1 の比でトフェルセン 100 mg 又はプラセボの 8 回（負荷投与：Day 1、Week 2［Day 15］、及び Week 4［Day 29］、維持投与：Week 8［Day 57］、Week 12［Day 85］、Week 16［Day 113］、Week 20［Day 141］、及び Week 24［Day 169］）の反復投与に無作為に割り付けた。無作為割付け時には以下の 3 つの因子で層別した。

- 急速な疾患進行の予後的エンリッチメント基準を満たすか否か
- ベースライン時のエダラボン使用の有無
- ベースライン時のリルゾール使用の有無
  （エダラボン及びリルゾール両方の使用は別々に層別化せず、エダラボンの使用として分類）

パート C を完了した被験者については、非盲検長期継続（LTE）試験（233AS102 試験）に移行することを可能とした。

LTE 試験（233AS102 試験）に（中断なく）移行した被験者の試験期間は、最長 4 週間のスクリーニング期間、24 週間の投与期間、及び Week 28（Day 197）の試験終了時（EOS）来院（最終投与 4 週間後）を含む最長 32 週間であった。LTE 試験（233AS102 試験）への組入れ遅延が生じた場合、Week 32 の来院を EOS 来院とし、試験期間は 36 週間であった。当該試験は、投与群の盲検解除を行わずに実施された。

LTE（233AS102 試験）に移行しなかった被験者の試験期間は、最長 4 週間のスクリーニング期間、24 週間の投与期間、及び Week 32 の EOS 来院（最終投与 8 週間後）を含む最長 36 週間であった。

2.1.4.4 用量及び用量設定根拠

2.1.4.4.1 用量

用量は 2.1.4.3 項に示した。

2.1.4.4.2 用量設定の根拠

パート C（検証的パート）では、トフェルセンを 85 日間投与したパート B（MAD）のコホート 5～8 の被験者の中間解析データに基づき、トフェルセンの用量を 100 mg と決定した。これらのデータの安全性解析の結果から、100 mg までのすべての用量の忍容性は良好であり、ALS 患者を対象にトフェルセンの開発を継続することを支持する安全性プロファイルが示唆された。また、パート A（SAD）及びパート B（MAD）の被験者から得られたデータの PK/PD 解析及び探索的有効性解析の結果から、パート C のトフェルセンの用量 100 mg を選択することが支持された。

2.1.4.4.3 投与方法

トフェルセン 100 mg 又はプラセボを計 8 回（2 週間に 1 回の負荷投与を 3 回、4 週間に 1 回の維持投与を 5 回）IT 投与した。総量 15 mL のトフェルセン又はプラセボを 1～3 分かけてボーラス投与した。

2.1.4.4.4 投与の中止

以下のいずれかに該当した場合、被験者への治験薬の投与を中止した。

- 被験者が妊娠した場合（直ちに投与を中止し、報告することとした）
- 被験者が治験薬の投与継続への同意を撤回した場合
- 被験者に治験薬の投与中止が必要な医学的緊急事態が生じた場合
- 被験者に投与群の盲検解除が必要な医学的緊急事態が生じた場合
- 被験者に治験実施計画書を遵守する意思又は能力がない場合
- 治験責任医師又は治験依頼者により投与中止が必要であると判断された場合

治験薬の投与中止理由を各被験者の電子症例報告書に記録することを必要とした。

パート C の治験薬の投与を中止した被験者には、本試験を継続し、治験実施計画書に規定した

すべての適切な検査及び評価を完了するよう促した。早期終了（治験薬の投与及び試験評価の両方を中止）した被験者には、治験薬の最終投与後 4 週間以内に EOS 来院の評価を行うことが推奨された。早期終了来院のために実施医療機関を訪れることができない場合は、治験責任医師の判断により自宅での評価を許可した。

2.1.4.4.5 試験の中止

Biogen は、治験責任医師への通知後、随時、本試験を中止できることとした。本試験を中止（又は中断、完了）する場合、Biogen は治験責任医師に通知することとした。

2.1.4.5 治験薬の投与及び治験薬（ロット番号）

2.1.4.5.1 トフェルセン

トフェルセンは、1 バイアル約 16.4 mL（調製後の投与可能容量を 15.0 mL とするため）中に 6.7 mg/mL のトフェルセン（添加剤：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.03 mg/mL、リン酸水素二ナトリウム無水物 0.11 mg/mL、塩化ナトリウム 8.77 mg/mL、塩化カリウム 0.22 mg/mL、塩化カルシウム二水和物 0.21 mg/mL、及び塩化マグネシウム六水和物 0.16 mg/mL）を含有する pH 7.2 の無菌の注射剤として提供された。

使用したトフェルセン（BIIB067）のロット番号は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]であった。

2.1.4.5.2 プラセボ

プラセボは、1 バイアルに人工の CSF を含有する約 21 mL の液体として提供された。

2.1.4.6 評価項目

2.1.4.6.1 有効性評価項目

有効性評価項目は以下のとおりであった。

- ALSFRS-R
- SVC
- ハンドヘルドダイナモメーター測定（HHD）
- 換気使用日誌／電子日誌
- 死亡までの期間
- 運動単位数指数（MUNIX）
- 筋萎縮性側索硬化症評価質問票（ALSAQ-5）、Fatigue Severity Scale（FSS）、EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire（EQ-5D-5L）、仕事の生産性及び活動障害（WPAI）、Zarit 介護負担尺度（ZBI）、36-Item Short Form Health Survey（SF-36）、Patient Global Impression of Change（PGI-C）、Clinician Global Impression of Change（CGI-C）、Patient Global Impression of Status（PGI-S）、及び Clinician Global Impression of Status（CGI-S）を用いて評価した QoL

ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量を主要評価項目とした。SVC 及び HHD のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量、並びに死亡又は永続的換気までの期間、及び死亡までの期間を副次評価項目とした。その他の評価項目は、探索的評価項目とした。

2.1.4.6.2 薬力学的評価項目

薬力学的評価項目は、CSF 中総 SOD1 タンパク質であった。

CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインからの変化量は、副次評価項目とした。

2.1.4.6.3 バイオマーカー評価項目

バイオマーカー評価項目は以下のとおりとしたが、これに限定しないこととした。

- ミスフォールド又は変異型 SOD1
- 血中（血漿中、血清中）及び CSF 中ニューロフィラメント軽鎖（NfL）
- 血中（血漿中、血清中）及び／又は CSF 中リン酸化ニューロフィラメント重鎖（pNfH）
- 尿中 p75 細胞外ドメイン（$p75^{ECD}$）

本試験の治験総括報告書作成時点で、ミスフォールド又は変異型 SOD1 及び尿中 $p75^{ECD}$ のデータは未入手であった。また、NfL 及び pNfH は血漿及び CSF のみで測定した（血清での測定なし）。

血漿中 NfL 濃度のベースラインからの変化量を副次評価項目とした。その他のバイオマーカー評価項目は、探索的評価項目とした。

2.1.4.6.4 薬物動態学的評価項目

バリデート済みのアッセイ法を用いて血漿中及び CSF 中のトフェルセン濃度を測定した。

これらの PK 評価項目は、探索的評価項目とした。

2.1.4.6.5 安全性評価項目

2.1.4.6.5.1 臨床安全性評価

トフェルセンの安全性プロファイルを評価するため、以下の臨床評価を実施した。

- 病歴
- 身体的診察
- 限定的な神経学的検査
- バイタルサイン
- 体重
- 12 誘導 ECG
- コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）
- ミニメンタルステート検査（MMSE）

- 併用療法及び処置
- 有害事象及び重篤な有害事象の発現率

また、トフェルセンの安全性プロファイルを評価するため、以下の臨床検査を実施し、臨床検査異常値を評価した。

- 血液学的検査：分画及び血小板数を含めた全血球数
- 凝固検査：国際標準化比、プロトロンビン時間、及び活性化部分トロンボプラスチン時間
- 血液生化学検査：総タンパク質、アルブミン、クレアチニン、血中尿素窒素、尿酸、ビリルビン（総及び直接)、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、糖、カルシウム、リン、重炭酸、塩化物、ナトリウム、及びカリウム
- 尿検査：血液、タンパク質、及び糖
- 尿中及び／又は血清中妊娠検査
- CSF 分析：赤血球数、白血球数、タンパク質、及び糖

安全性及び忍容性の評価項目は、副次評価項目とした。

2.1.4.7 統計解析

2.1.4.7.1 人口統計学的及びベースライン時の特性

人口統計学的及びベースライン時の特性（年齢、年齢区分［18～34 歳、35～49 歳、50～64 歳、65 歳以上］、性別、民族、人種、身長、体重、及び体格指数［BMI］)、並びに ALS の疾患歴は、記述統計量を用いて要約した。ベースライン時の臨床機能及びバイオマーカーも記述統計量を用いて要約した。病歴は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.0 を用いてコード化し、安全性解析対象集団での器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の病歴の要約も示した。

2.1.4.7.1.1 有効性、薬力学、及びバイオマーカーのデータ

主要有効性評価項目及び副次有効性評価項目について、modified intent-to-treat（mITT）集団を対象として、正式な検定に用いた解析を各有効性評価項目に対する主要解析とした。主要評価項目及び副次評価項目について、non-mITT 集団及び intent-to-treat（ITT）集団を対象とした解析は、各評価項目に対する副次解析としたが、CSF 中総 SOD1 タンパク質については non-mITT 集団における主要評価項目とした。

主要解析

主要評価項目

ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の主要解析は、死亡を考慮に入れた joint rank test（JRT）を用いて実施し、ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量について、欠測データは多重補完（MI）法を用いて補完し、共分散分析（ANCOVA）により平均変化量を推定した（ANCOVA+MI)。感度分析として、対応す

る p 値を形式的に算出した。

主要解析の estimand の定義は以下のとおりとした。

- 解析対象集団：mITT 集団のすべての被験者
- 変数：ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量
- 中間事象：関連する中間事象（死亡及び試験中止）には複合ストラテジーにより対応した。MI により生成したデータセットに対して JRT を用いる際、死亡例で相互に順位付けするとともに、死亡以外の中止例と中間事象が認められなかった被験者で相互に順位付けした。死亡以外の中止例と中間事象が認められなかった被験者の順位付けには、Week 28（Day 197）の値（試験中止例では Week 28［Day 197］の補完した値）を用いた。
- 要約統計量：ベースラインから Week 28（Day 197）までの ALSFRS-R 合計スコアの変化量の最小二乗（LS）平均値の群間差、並びにその標準誤差（SE）及び 95%信頼区間（CI）を、多重補完したデータセットに基づき、ANCOVA を用いて算出した。ANCOVA モデルには、投与群を固定効果とし、ベースライン時の ALSFRS-R 合計スコア、ベースライン時における症状発現後の罹患期間、及びリルゾール又はエダラボンの使用を共変量として含めた。さらに、ベースラインから Week 28（Day 197）までの ALSFRS-R 合計スコアの変化量の中央値及びその 95% CI について、死亡を当該中央値より悪いスコアとして取り扱い、算出した。

順位付けしたスコアは、投与群を固定効果とし、共変量（ベースライン時における症状発現後の罹患期間、ベースライン時の ALSFRS-R 合計スコア、及びリルゾール又はエダラボンの使用）で調整した ANCOVA モデルを用い、100 個の完全な多重補完したデータセットのそれぞれに対して解析を実施した。

副次評価項目

主要評価項目及び副次評価項目は、最終解析で有意水準 0.05 の両側検定で逐次に検定した。主要評価項目が有意水準 0.05 の両側検定で統計的に有意であった場合に、以下に記載した順で逐次検定手順に基づいて副次評価項目を解析した。

- CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の Week 28（Day 197）のベースラインに対する比
- 血漿中 NfL 濃度の Week 28（Day 197）のベースラインに対する比
- SVC の%予測値のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量
- HHD メガスコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量
- 死亡又は永続的換気までの期間
- 死亡までの期間

ある副次評価項目で統計的有意差が認められなかった場合、それより下位のすべての副次評価項目は統計的に有意ではないと判断し、探索的とみなすこととした（形式的に p 値は提示した）。これら以外の評価項目に対する検定では多重性は調整しなかった。

mITT 集団を対象としたベースラインから Week 28（Day 197）までの SVC の%予測値の変化量は、主要有効性評価項目と同様の解析を実施した。

mITT 集団を対象として、CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度と血漿中 NfL 濃度については対数変化値のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量、HHD メガスコアについてはベースラインから Week 28 (Day 197) までの変化量を、MI により欠測値を補完して ANCOVA により解析した。死亡後の評価も MI を用いて補完したが、JRT による解析では死亡例には他よりも低い順位を与え、その中で死亡までの期間に基づき順位付けした。各投与群の LS 平均値（調整済み平均値）とともに、LS 平均値の群間差と対応する 95% CI と p 値を算出した。CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の解析は、non-mITT 集団でも同様に実施した。

副次解析

ベースラインからの変化量の ANCOVA による解析では、各投与群の LS 平均値及びその SE に加え、LS 平均値の群間差並びにその 95% CI 及び形式上の p 値を算出した。イベント発現までの時間の解析は、non-mITT 集団及び ITT 集団を対象として Kaplan-Meier 法及び Cox 比例ハザードモデルを用いて実施した。ITT 集団を対象とした解析では、p 値は当初算出しておらず、事後解析にて算出した。

主要評価項目及び副次評価項目について、Week 28（Day 197）以外のすべての評価時点についても MI により生成したデータセットをもとに ANCOVA により解析し、ベースラインからの変化量の LS 平均値の経時的な変化をプロットした。

部分集団解析

主要有効性評価項目、並びに SVC の%予測値のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量、HHD メガスコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量、CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースライン比、及び血漿中 NfL 濃度のベースライン比の副次評価項目について、mITT 集団、non-mITT 集団、及び ITT 集団を対象とした部分集団解析を実施した。ITT 集団を対象とした部分集団解析は、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度の中央値による部分集団及びスクリーニングから Day 15 までの ALSFRS-R スコア低下の傾きが 0.9/月以上の部分集団に対して行った。各部分集団のカテゴリごとに、多重補完したデータセットに基づき、ANCOVA を用いて解析した。

追加解析

MUNIX 及び QoL（ALSAQ-5、FSS、EQ-5D-5L、WPAI、ZBI、SF-36、PGI-S、CGI-S、PGI-C、CGI-C）の探索的評価項目、並びに探索的バイオマーカーについて追加解析を実施した。また、ALSFRS-R の探索的解析も追加で実施した。

事後解析

最適なエンリッチメント基準を定義することが困難であること、及びベースライン時の血漿中 NfL 濃度は疾患進行の強力な予後因子であることから、臨床機能及び QoL の評価項目について、ITT 集団を対象とし、ベースライン時における症状発現後の罹患期間ではなく、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度で調整した事後解析を実施した。

2.1.4.7.1.2 薬物動態データ

PK は、探索的評価項目として解析した。全体及び疾患進行の部分集団（「エンリッチ」又は「その他」）別に PK を要約した。

血漿中及び CSF 中のトフェルセン濃度について、記述統計量を用いて要約し、算術平均値の時間推移（均等及び片対数目盛）を図示した。

トフェルセンの曝露量、有効性、及び PK の評価項目間の関係を探索し、その主な結果は別途報告書に示した。Day 1 及び Day 85 での投与後 0 時間から 24 時間までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）、最高血中濃度（C_{max}）、及び最高血中濃度到達時間（T_{max}）をノンコンパートメント法により算出した。

2.1.4.7.1.3 安全性データ

安全性及び忍容性は、副次評価項目として解析した。有害事象及び重篤な有害事象を全体及び疾患進行の部分集団（「エンリッチ」又は「その他」）別に要約した。また、有害事象共通用語規準の最悪グレード別、LP との因果関係別、及び治験薬との因果関係別に要約した。投与群別の発現及び 100 人年あたりの発現率を SOC 及び PT 別に要約した。有害事象は、MedDRA version 24.0 を用いてコード化した。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG、及び MMSE について、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。臨床検査値、12 誘導 ECG、及びバイタルサインの治験薬投与後の異常値のシフトテーブルを示した。また、神経学的検査値及び C-SSRS の記述統計量も算出した。

抗トフェルセン抗体が陽性であった被験者の数及び割合を投与群別に要約し、また、ベースライン時の抗トフェルセン抗体の発現状況（陽性又は陰性）別に要約した。抗トフェルセン抗体が陽性であった被験者について、試験期間中、持続的に陽性であった被験者及び一過性に陽性であった被験者の割合を要約した。治験薬投与後に 1 回以上、抗トフェルセン抗体が陽性であった被験者を対象として、MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いて、過敏症、アナフィラキシー反応、及び血管浮腫の発現率も示した。

2.1.4.8 目標被験者数及び目標被験者数設定の根拠

2.1.4.8.1 目標被験者数

約 99 例を 2：1 の比で無作為化し、約 66 例にトフェルセン 100 mg を、約 33 例にプラセボを投与するように計画した。

2.1.4.8.2 目標被験者数設定の根拠

ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量と死亡を併せて考慮した JRT に基づいて設定した。ALSFRS-R 合計スコアの Week 28 時点での低下をプラセボ群で 24.7 ポイント、トフェルセン群で 4.8 ポイント、その併合標準偏差（SD）を 3.166/月、生存率を

それぞれの群で 82%及び 90%と仮定すると、mITT 集団の 60 例では、有意水準 0.05 の JRT による両側検定の検出力は 84%であった。

2.1.5 結果

2.1.5.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。

108 例の被験者を組み入れ、すべての被験者に治験薬が 1 回以上投与された。これらの被験者のうち、日本人被験者は 7 例（6.5%）であった。

治験薬を投与された 108 例のうち、97 例が試験を完了した。治験薬投与を中止及び試験を中止した被験者の割合は、いずれもトフェルセン群とプラセボ群の間で同程度であり、両投与群ともエンリッチ集団で高かった。治験薬投与中止の理由で最も多かったのは、全体で疾患進行（5 例［4.6%］）であり、これらはいずれもエンリッチ集団の被験者であった。次いで多かったのは、有害事象（3 例［2.8%］）であった。トフェルセン群の 1 例（エンリッチ集団）は、無作為化から 114 日後に死亡した。死因はうっ血性心不全であり、本事象は治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

表 1　　被験者の内訳（無作為化されたすべての被験者）（1/2）

	Enriched		Other		All randomized subjects		
	placebo n (%)	tofersen 100 mg n (%)	placebo n (%)	tofersen 100 mg n (%)	placebo n (%)	tofersen 100 mg n (%)	Total n (%)
Number of subjects randomized	21	39	15	33	36	72	108
Number of subjects dosed	21 (100)	39 (100)	15 (100)	33 (100)	36 (100)	72 (100)	108 (100)
Number of subjects who died	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
Number of subjects who completed study treatment	19 (90.5)	33 (84.6)	14 (93.3)	30 (90.9)	33 (91.7)	63 (87.5)	96 (88.9)
Number of subjects who completed study	19 (90.5)	33 (84.6)	14 (93.3)	31 (93.9)	33 (91.7)	64 (88.9)	97 (89.8)
Number of subjects who completed study but missed one or more doses	3 (14.3)	5 (12.8)	1 (6.7)	5 (15.2)	4 (11.1)	10 (13.9)	14 (13.0)
Number of subjects who completed Week 32	1 (4.8)	1 (2.6)	0	1 (3.0)	1 (2.8)	2 (2.8)	3 (2.8)
Number of subjects who discontinued study treatment prematurely	2 (9.5)	6 (15.4)	1 (6.7)	3 (9.1)	3 (8.3)	9 (12.5)	12 (11.1)
Adverse event	0	2 (5.1)	0	1 (3.0)	0	3 (4.2)	3 (2.8)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	1 (6.7)	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (1.4)	2 (1.9)
Investigator decision	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
Non-compliance with study protocol	0	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0
Disease progression	2 (9.5)	3 (7.7)	0	0	2 (5.6)	3 (4.2)	5 (4.6)
Other	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
Number of subjects who discontinued study prematurely	2 (9.5)	6 (15.4)	1 (6.7)	2 (6.1)	3 (8.3)	8 (11.1)	11 (10.2)
Adverse event	0	1 (2.6)	0	1 (3.0)	0	2 (2.8)	2 (1.9)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	1 (2.6)	1 (6.7)	1 (3.0)	1 (2.8)	2 (2.8)	3 (2.8)
Investigator decision	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
NOTE 2: If a subject was randomized to the active treatment arm (i.e. tofersen 100 mg) and received an incorrect dose (i.e. placebo), the received incorrect dose is considered as missed dose.
Source: biib067/233as101-partc/csr/t-bl-acct.sas　Run Date: 08DEC2021

表 1　　被験者の内訳（無作為化されたすべての被験者）（2/2）

	Enriched		Other		All randomized subjects		
	placebo n (%)	tofersen 100 mg n (%)	placebo n (%)	tofersen 100 mg n (%)	placebo n (%)	tofersen 100 mg n (%)	Total n (%)
Non-compliance with study protocol	0	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0
Disease progression	2 (9.5)	3 (7.7)	0	0	2 (5.6)	3 (4.2)	5 (4.6)
Other	0	0	0	0	0	0	0

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
NOTE 2: If a subject was randomized to the active treatment arm (i.e., tofersen 100 mg) and received an incorrect dose (i.e., placebo), the received incorrect dose is considered as missed dose.
Source: biib067/233as101-partc/csr/t-bl-acct.sas　Run Date: 08DEC2021

2.1.5.2 解析データセット

ITT 集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された 108 例（トフェルセン群：72 例、プラセボ群：36 例）。

mITT 集団：ITT 集団のうち、急速な疾患進行の予後的エンリッチメント基準（2.1.4.2.1 項）を満たした 60 例（トフェルセン群：39 例、プラセボ群：21 例）。

non-ITT 集団：ITT 集団のうち、mITT 集団に含まれなかった 48 例（トフェルセン群：33 例、プラセボ群：15 例）。

Per-Protocol 解析対象集団：mITT 集団のうち、治験実施計画書からの逸脱（1 回以上の治験薬未投与又は非盲検下での ALSFRS-R 評価）が認められなかった 54 例（トフェルセン群：34 例、プラセボ群：20 例）。

PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、無作為化後に PK 測定を 1 回以上実施した 108 例（トフェルセン群：72 例）。

安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された 108 例（すなわち、ITT 集団）（トフェルセン群：72 例、プラセボ群：36 例）。

免疫原性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、投与後の免疫原性試料を 1 回以上評価された 108 例（トフェルセン群：72 例、プラセボ群：36 例）。

2.1.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの特性を表 2 に、ALS の疾患特性を表 3 に示す。

被験者の大部分（63.9%）は白人であり、次いで多かったのはアジア人（8.3%）であった。守秘義務に関する規制により、民族及び人種の報告がなかった被験者（25.9%）が多かった。男性と女性の割合は投与群間及び解析対象集団間で同程度であり、全体的に男性（57.4%）の割合が高かった。年齢の範囲は 23～78 歳であり、平均年齢は、エンリッチ集団ではトフェルセン群（47.3 歳）と比較してプラセボ群（54.0 歳）で高かった。その他の人口統計学的特性は投与群及び解析対象集団間でおおむね均衡が取れていた。

ベースライン時のリルゾール及び／又はエダラボンの使用状況、並びに ALS の発症後の期間、ALSFRS-R 合計スコア、及び SVC を含む ALS の病期に関する特性は、投与群間で均衡が取れていた。しかしながら、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度はプラセボ群と比較してトフェルセン群で約 15～25%高く、トフェルセン群の被験者ではベースライン時の疾患進行がより急速であったことが示唆された。これに一貫して、スクリーニングから Day 15 まで（約 42 日間）の ALSFRS-R スコアの低下率は、プラセボ群と比較してトフェルセン群で大きかった。ベースライン時の（遺伝子変異型及び無作為化前の ALSFRS-R スコア低下の傾きではなく）血漿中 NfL 濃度に基づいて部分集団化することにより、トフェルセン群とプラセボ群間のこれらの不均衡が是正されると考えられた。本試験に組み入れた被験者集団は、広範な SOD1 変異を伴う ALS 患者集団を代表するものであった。組み入れた被験者において、中央判定者により ALS の病因である又はその可能性

が高いと判定された SOD1 変異は 42 種類であった。最も多く（10%超の被験者）特定された SOD1 変異は、p.Ile114Thr（20/108 例［18.5%］）及び p.Ala5Val（17/108 例［15.7%］）であった。

表 2　　人口統計学的及びベースライン時の特性（1/2）

	mITT population		non-mITT population		ITT population		
	placebo (N=21)	tofersen 100 mg (N=39)	placebo (N=15)	tofersen 100 mg (N=33)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)	Total (N=108)
Age categories (years)	21 (100)	39 (100)	15 (100)	33 (100)	36 (100)	72 (100)	108 (100)
18-<35	2 (9.5)	7 (17.9)	0	3 (9.1)	2 (5.6)	10 (13.9)	12 (11.1)
35-<50	6 (28.6)	17 (43.6)	9 (60.0)	15 (45.5)	15 (41.7)	32 (44.4)	47 (43.5)
50-<65	9 (42.9)	8 (20.5)	5 (33.3)	13 (39.4)	14 (38.9)	21 (29.2)	35 (32.4)
>=65	4 (19.0)	7 (17.9)	1 (6.7)	2 (6.1)	5 (13.9)	9 (12.5)	14 (13.0)
Age (years)							
n	21	39	15	33	36	72	108
Mean (SD)	54.0 (12.16)	47.3 (14.30)	47.3 (9.79)	49.0 (10.49)	51.2 (11.57)	48.1 (12.64)	49.1 (12.33)
Median	55.0	45.0	49.0	48.0	51.5	47.5	48.0
Q1, Q3	46.0, 61.0	37.0, 58.0	36.0, 53.0	42.0, 57.0	44.5, 58.5	39.0, 57.0	39.5, 58.0
Min, Max	28, 73	23, 78	35, 69	23, 68	28, 73	23, 78	23, 78
Sex	21 (100)	39 (100)	15 (100)	33 (100)	36 (100)	72 (100)	108 (100)
Male	11 (52.4)	22 (56.4)	8 (53.3)	21 (63.6)	19 (52.8)	43 (59.7)	62 (57.4)
Female	10 (47.6)	17 (43.6)	7 (46.7)	12 (36.4)	17 (47.2)	29 (40.3)	46 (42.6)
Ethnicity	21 (100)	39 (100)	15 (100)	33 (100)	36 (100)	72 (100)	108 (100)
Hispanic or Latino	0	2 (5.1)	1 (6.7)	2 (6.1)	1 (2.8)	4 (5.6)	5 (4.6)
Not Hispanic or Latino	17 (81.0)	27 (69.2)	11 (73.3)	20 (60.6)	28 (77.8)	47 (65.3)	75 (69.4)
Not reported	4 (19.0)	10 (25.6)	3 (20.0)	11 (33.3)	7 (19.4)	21 (29.2)	28 (25.9)
Race	21 (100)	39 (100)	15 (100)	33 (100)	36 (100)	72 (100)	108 (100)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0
Asian	1 (4.8)	1 (2.6)	3 (20.0)	4 (12.1)	4 (11.1)	5 (6.9)	9 (8.3)
Black or African American	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0
White	16 (76.2)	28 (71.8)	9 (60.0)	16 (48.5)	25 (69.4)	44 (61.1)	69 (63.9)
Not reported	4 (19.0)	10 (25.6)	3 (20.0)	11 (33.3)	7 (19.4)	21 (29.2)	28 (25.9)
Other	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)

Source: biib067/233as101-partc/csr/t-demog.sas　Run Date: 22SEP2021

表 2　　人口統計学的及びベースライン時の特性（2/2）

	mITT population		non-mITT population		ITT population		
	placebo (N=21)	tofersen 100 mg (N=39)	placebo (N=15)	tofersen 100 mg (N=33)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)	Total (N=108)
Height (cm)							
n	21	39	15	33	36	72	108
Mean (SD)	170.9 (10.69)	170.8 (10.20)	169.1 (10.60)	172.6 (9.09)	170.2 (10.54)	171.6 (9.68)	171.1 (9.95)
Median	171.0	170.0	170.0	171.0	170.5	171.0	171.0
Q1, Q3	165.0, 177.0	164.0, 178.0	160.0, 177.0	166.0, 180.0	162.5, 177.0	165.0, 180.0	164.5, 178.0
Min, Max	146, 192	151, 189	151, 188	150, 187	146, 192	150, 189	146, 192
Weight (kg)							
n	21	39	15	33	36	72	108
Mean (SD)	81.87 (19.391)	77.70 (19.424)	77.43 (26.886)	78.18 (16.240)	80.02 (22.560)	77.92 (17.912)	78.62 (19.503)
Median	81.90	74.60	72.80	78.10	78.55	75.60	76.75
Q1, Q3	74.60, 92.70	63.00, 87.00	58.50, 85.00	68.30, 85.00	65.15, 92.70	65.10, 85.80	65.15, 88.30
Min, Max	45.0, 113.4	49.4, 146.5	42.5, 136.3	44.8, 115.0	42.5, 136.3	44.8, 146.5	42.5, 146.5
BMI (kg/m^2)							
n	21	39	15	33	36	72	108
Mean (SD)	27.98 (6.187)	26.65 (6.404)	26.61 (7.035)	26.15 (4.633)	27.41 (6.491)	26.42 (5.629)	26.75 (5.919)
Median	27.38	25.63	24.69	24.79	25.68	25.21	25.37
Q1, Q3	24.35, 31.11	22.09, 28.66	22.03, 29.41	23.84, 27.74	23.41, 30.60	22.66, 28.18	23.09, 29.10
Min, Max	15.8, 38.0	18.6, 45.2	16.4, 44.5	17.9, 38.0	15.8, 44.5	17.9, 45.2	15.8, 45.2

Source: biib067/233as101-partc/csr/t-demog.sas　Run Date: 22SEP2021

表 3　　ALS の疾患特性（1/2）

	mITT (n=60)		**non-mITT (n=48)**		**ITT (n=108)**	
	placebo (n=21)	**tofersen 100 mg (n=39)**	**placebo (n=15)**	**tofersen 100 mg (n=33)**	**placebo (n=36)**	**tofersen 100 mg (n=72)**
Mutation[1] type n (%)						
p.Ile114Thr	6 (29)	5 (13)	4 (27)	5 (15)	10 (28)	10 (14)
p.Ala5Val	6 (29)	11 (28)	0	0	6 (17)	11 (15)
p.Gly94Cys	1 (5)	1 (3)	1 (7)	3 (9)	2 (6)	4 (6)
p.His47Arg	0	0	4 (27)	1 (3)	4 (11)	1 (4)
Site of onset n (%)						
Bulbar	2 (10)	3 (8)	1 (7)	0	3 (8)	3 (4)
Lower limbs	14 (67)	19 (49)	12 (80)	27 (82)	26 (72)	46 (64)
Upper limbs	5 (24)	14 (36)	2 (13)	6 (18)	7 (19)	20 (28)
Respiratory	0	1 (3)	0	0	0	1 (1)
Multiple sites	0	2 (5)	0	0	0	2 (3)
Time from symptom onset (months)						
median	8.3	8.3	39.6	35.5	14.6	11.4
(min, max)	(2.4, 21.3)	(1.7, 18.5)	(11.8, 103.2)	(3.9, 145.7)	(2.4, 103.2)	(1.7, 145.7)
ALSFRS-R pre-randomization slope:						
median	-1.51	-1.34	-0.17	-0.30	-0.89	-0.75
(min, max)	(-4.91, -0.42)	(-8.30, -0.39)	(-0.84, -0.02)	(-0.77, 0.00)	(-4.91, -0.02)	(-8.30, 0.00)
ALSFRS-R baseline total score:						
mean (SD)	35.4 (5.66)	36.0 (6.40)	39.9 (5.09)	38.1 (5.13)	37.3 (5.81)	36.9 (5.91)
Range: min, max	24, 45	15, 44	32, 47	26, 48	24, 47	15, 48
ALSFRS-R run-in slope (Screening to Day 15) raw mean (SD)	-1.3 (3.91)	-1.8 (2.47)	0.1 (1.87)	-0.1 (1.34)	-0.7 (3.25)	-1.0 (2.19)
% predicted SVC at baseline:						
mean (SD)	83.7 (17.87)	80.3 (14.22)	87.1 (14.82)	84.2 (19.02)	85.1 (16.53)	82.1 (16.59)
Range: min, max	57.4, 120.4	46.7, 114.8	54.8, 114.4	55.4, 134.7	54.8, 120.4	46.7, 134.7

表 3　　ALS の疾患特性（2/2）

	mITT (n=60)		non-mITT (n=48)		ITT (n=108)	
	placebo (n=21)	tofersen 100 mg (n=39)	placebo (n=15)	tofersen 100 mg (n=33)	placebo (n=36)	tofersen 100 mg (n=72)
Plasma NfL at baseline (pg/mL)						
mean (SD)	127.3 (94.4)	146.2 (82.6)	37 (29.5)	47.6 (41.8)	89.7 (86.5)	100.4 (82.8)
Geometric mean	92.7	121.8	28.4	33.2	56.6	66.6
Range: min, max	9, 370	12, 329	8, 99	5, 211	8, 370	5, 329

[1] Most common mutations, i.e., n > 4
Source: Section 14.2, Outputs 9 and 10; Section 14.3.1.1, Outputs 10 and 11; Section 14.3.4.2, Output 23.

2.1.5.4　　曝露

治験薬の曝露状況の要約を表 4 に示す。

治験薬を 8 回投与された被験者の割合は全体で 77.8%（トフェルセン群：76.4%、プラセボ群：80.6%）であった。トフェルセン群の累積投与量の平均値は 744.3 mg であった。本試験の継続期間の平均値（SD）は 191.4（25.64）日（トフェルセン群：189.5［29.13］日、プラセボ群：195.2［16.34］日）であった。解析対象集団間で治験薬の曝露の状況に不均衡は認められなかった。

表 4　　治験薬の曝露状況の要約（1/3）

	mITT population		Non-mITT population		ITT population		
	placebo (N=21)	tofersen 100 mg (N=39)	placebo (N=15)	tofersen 100 mg (N=33)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)	Total (N=108)
Number of dose received per subject, n (%)							
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	2 (5.1)	0	1 (3.0)	0	3 (4.2)	3 (2.8)
4	0	2 (5.1)	0	0	0	2 (2.8)	2 (1.9)
5	2 (9.5)	0	0	1 (3.0)	2 (5.6)	1 (1.4)	3 (2.8)
6	1 (4.8)	2 (5.1)	0	0	1 (2.8)	2 (2.8)	3 (2.8)
7	2 (9.5)	4 (10.3)	2 (13.3)	5 (15.2)	4 (11.1)	9 (12.5)	13 (12.0)
8	16 (76.2)	29 (74.4)	13 (86.7)	26 (78.8)	29 (80.6)	55 (76.4)	84 (77.8)
Study drug compliance, n (%)							
<80%	2 (9.5)	5 (12.8)	0	1 (3.0)	2 (5.6)	6 (8.3)	8 (7.4)
80% to <90%	3 (14.3)	4 (10.3)	2 (13.3)	6 (18.2)	5 (13.9)	10 (13.9)	15 (13.9)
90% to 100%	16 (76.2)	30 (76.9)	13 (86.7)	26 (78.8)	29 (80.6)	56 (77.8)	85 (78.7)
n	21	39	15	33	36	72	108
Mean (SD)	95.0 (10.26)	93.8 (13.83)	98.3 (4.40)	96.8 (6.51)	96.4 (8.40)	95.2 (11.12)	95.6 (10.27)
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Q1, Q3	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0
Min, Max	63, 100	43, 100	88, 100	75, 100	63, 100	43, 100	43, 100

NOTE 1: Study drug compliance is calculated as the number of doses actually received divided by the number of doses that the subject is expected to receive during the study period. For subjects who withdrew from study early, the number of expected doses is the planned number of doses before the time of withdrawal. Cumulative tofersen dose is calculated as total dose received based on the volume administered.
NOTE 2: Time on study (days) is calculated as last date on study - first dose date + 1. Last date on study is defined as the date of the latest visit or evaluation or telephone contact, or time of death from all available data for a given subject. Duration of exposure equals time on study due to the long half-life of the drug.
NOTE 3: Time to treatment discontinuation is derived only for the subjects who discontinued study drug and is calculated as last dose date - first dose date + 1.
NOTE 4: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each treatment group.
Source: biib067/233as101-partc/csr/t-ex-expos-compl.sas　Run Date: 22SEP2021

表 4　　治験薬の曝露状況の要約（2/3）

	mITT population		Non-mITT population		ITT population		
	placebo (N=21)	tofersen 100 mg (N=39)	placebo (N=15)	tofersen 100 mg (N=33)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)	Total (N=108)
Cumulative tofersen dose (mg)							
n	NA	39	NA	33	NA	72	108
Mean (SD)	0.0 (0.00)	730.8 (141.71)	0.0 (0.00)	760.2 (102.76)	0.0 (0.00)	744.3 (125.40)	496.2 (366.99)
Median	0.0	800.0	0.0	800.0	0.0	800.0	743.3
Q1, Q3	0.0, 0.0	700.0, 800.0	0.0, 0.0	800.0, 800.0	0.0, 0.0	743.3, 800.0	0.0, 800.0
Min, Max	0, 0	300, 800	0, 0	300, 800	0, 0	300, 800	0, 800
Time on study (days)							
n	21	39	15	33	36	72	108
Mean (SD)	193.4 (19.45)	188.6 (30.02)	197.6 (10.78)	190.6 (28.45)	195.2 (16.34)	189.5 (29.13)	191.4 (25.64)
Median	197.0	197.0	197.0	197.0	197.0	197.0	197.0
Q1, Q3	195.0, 198.0	196.0, 198.0	197.0, 198.0	195.0, 198.0	196.0, 198.0	195.5, 198.0	196.0, 198.0
Min, Max	119, 228	62, 236	169, 225	56, 224	119, 228	56, 236	56, 236
Time on study categories (days), n (%)							
<=29	0	0	0	0	0	0	0
>29 to 57	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
>57 to 85	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
>85 to 113	0	0	0	0	0	0	0
>113 to 141	1 (4.8)	3 (7.7)	0	1 (3.0)	1 (2.8)	4 (5.6)	5 (4.6)
>141 to 169	0	1 (2.6)	1 (6.7)	0	1 (2.8)	1 (1.4)	2 (1.9)
>169 to 197	12 (57.1)	20 (51.3)	9 (60.0)	21 (63.6)	21 (58.3)	41 (56.9)	62 (57.4)
>197	8 (38.1)	14 (35.9)	5 (33.3)	10 (30.3)	13 (36.1)	24 (33.3)	37 (34.3)

NOTE 1: Study drug compliance is calculated as the number of doses actually received divided by the number of doses that the subject is expected to receive during the study period. For subjects who withdrew from study early, the number of expected doses is the planned number of doses before the time of withdrawal. Cumulative tofersen dose is calculated as total dose received based on the volume administered.
NOTE 2: Time on study (days) is calculated as last date on study - first dose date + 1. Last date on study is defined as the date of the latest visit or evaluation or telephone contact, or time of death from all available data for a given subject. Duration of exposure equals time on study due to the long half-life of the drug.
NOTE 3: Time to treatment discontinuation is derived only for the subjects who discontinued study drug and is calculated as last dose date - first dose date + 1.
NOTE 4: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each treatment group.
Source: biib067/233as101-partc/csr/t-ex-expos-compl.sas　Run Date: 22SEP2021

表 4　　治験薬の曝露状況の要約（3/3）

	mITT population		non-mITT population		ITT population		
	placebo (N=21)	tofersen 100 mg (N=39)	placebo (N=15)	tofersen 100 mg (N=33)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)	Total (N=108)
Time to treatment discontinuation (days)							
n	2	6	1	3	3	9	12
Mean (SD)	86.0 (0.00)	71.7 (46.11)	141.0	84.7 (55.50)	104.3 (31.75)	76.0 (46.27)	83.1 (43.64)
Median	86.0	59.0	141.0	85.0	86.0	63.0	85.5
Q1, Q3	86.0, 86.0	29.0, 111.0	141.0, 141.0	29.0, 140.0	86.0, 141.0	29.0, 111.0	42.0, 125.5
Min, Max	86, 86	29, 143	141, 141	29, 140	86, 141	29, 143	29, 143

NOTE 1: Study drug compliance is calculated as the number of doses actually received divided by the number of doses that the subject is expected to receive during the study period. For subjects who withdrew from study early, the number of expected doses is the planned number of doses before the time of withdrawal. Cumulative tofersen dose is calculated as total dose received based on the volume administered.
NOTE 2: Time on study (days) is calculated as last date on study - first dose date + 1. Last date on study is defined as the date of the latest visit or evaluation or telephone contact, or time of death from all available data for a given subject. Duration of exposure equals time on study due to the long half-life of the drug.
NOTE 3: Time to treatment discontinuation is derived only for the subjects who discontinued study drug and is calculated as last dose date - first dose date + 1.
NOTE 4: For categorical summaries, the percentages are calculated based on the total number of subjects in each treatment group.
Source: biib067/233as101-partc/csr/t-ex-expos-compl.sas　Run Date: 22SEP2021

2.1.5.5 併用薬

薬剤以外の併用療法を使用した被験者の割合は、トフェルセン群で 36.1%（26/72 例）、プラセボ群で 44.4%（16/36 例）であった。当該割合は、エンリッチ集団（mITT 集団）では、プラセボ群（57.1%［12/21 例］）と比較してトフェルセン群（33.3%［13/39 例］）で低く、その他の集団（non-mITT 集団）では、プラセボ群（26.7%［4/15 例］）と比較してトフェルセン群（39.4%［13/33 例］）で高かった。理学療法を受けた被験者の割合は、プラセボ群（8.3%［3/36 例］）と比較してトフェルセン群（15.3%［11/72 例］）で高かった。

リルゾールの用量が Day 1 前 30 日間以上安定していないにもかかわらず、治験薬投与後にリルゾールを使用（許容されていない）した被験者は、エンリッチ集団のトフェルセン群 1 例であった。本試験期間中、リルゾール／エダラボンの使用又は用量を変更した被験者はいなかった。

併用薬の使用状況は投与群間で同様であり、結果の解釈に混乱を生じないと考えられた。

2.1.5.6 有効性、薬力学及びバイオマーカーの結果

2.1.5.6.1 主要評価項目：ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量

ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の要約（治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度の中央値、及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ）を表 5 に示す。また、ANCOVA + MI による ALSFRS-R 合計スコアの各来院時のベースラインからの変化量の LS 平均値（± SE）（mITT 集団、non-mITT 集団）を図 1、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度（中央値以上及び未満）別 ANCOVA + MI による ALSFRS-R 合計スコアの各来院時のベースラインからの変化量の LS 平均値（± SE）（ITT 集団）を図 2 に示す。

mITT 集団では、ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量について、プラセボ群と比較してトフェルセン群で機能低下の緩徐化が認められたが、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（1.2［95% CI：–3.2, 5.5］、p = 0.9689［JRT + MI］）。この結果は、ANCOVA + MI による感度分析の結果により支持された（形式上 p = 0.5998）。

non-mITT 集団（副次解析）では、群間差は 1.4（95% CI：–1.1, 3.9、形式上 p = 0.2726［ANCOVA + MI］）であり、トフェルセン群を支持する結果であった。

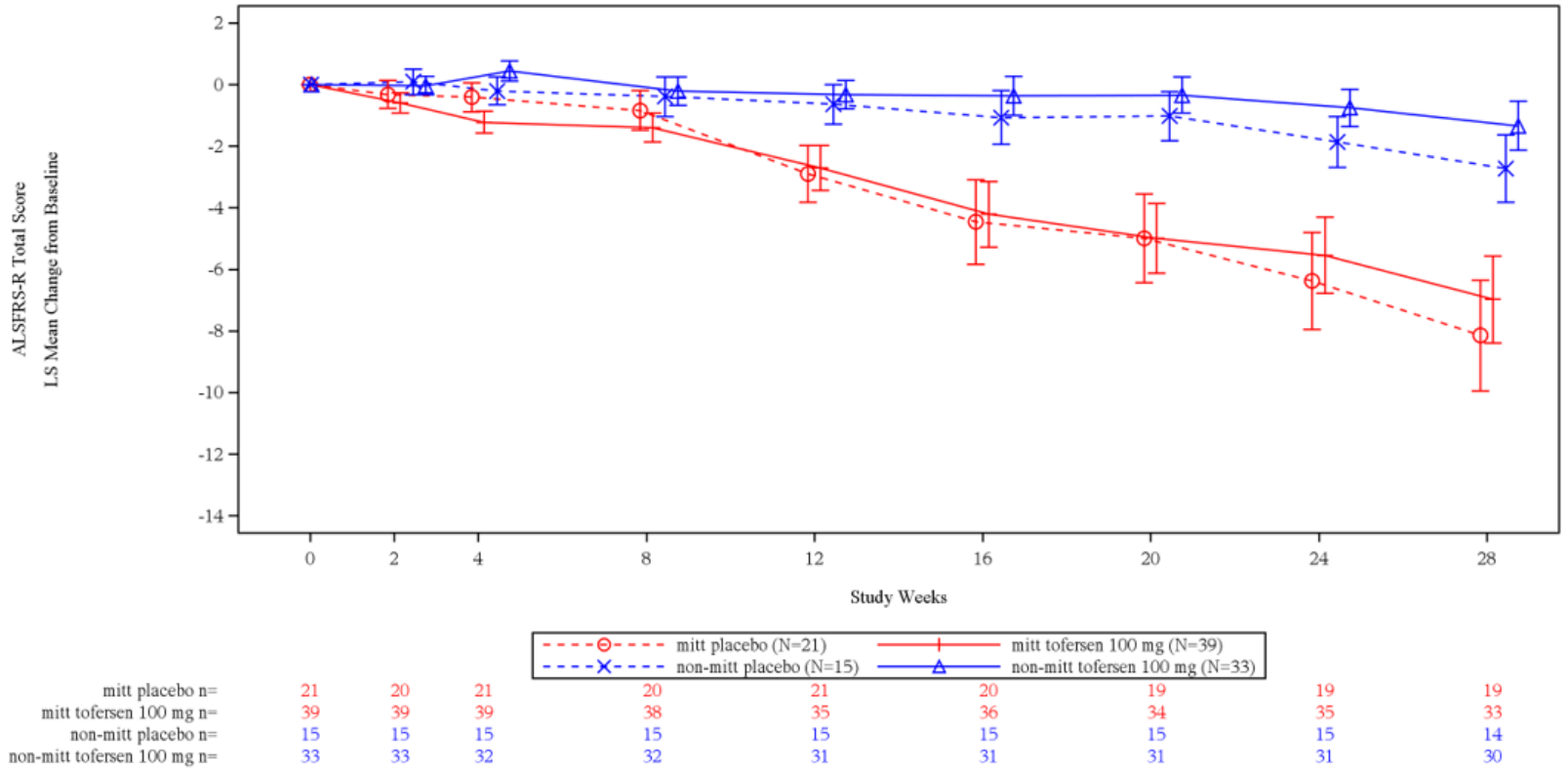
ITT 集団の疾患進行サブグループでは、群間差はさらに大きく、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度が中央値以上の集団では 3.9（95% CI：–1.00, 8.86、形式上 p = 0.1184［事後解析、ANCOVA + MI］）、run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾き 0.9/月以上の集団では 3.0（95% CI：–2.23, 8.19、形式上 p = 0.3815［JRT + MI］）であった。

表 5　ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の要約（治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度の中央値、及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ）

		Placebo n = 36	Tofersen n = 72
Change from baseline to Week 28 on ALSFRS-R total score			
Faster-progressing subgroups	**mITT**		
	N	21	39
	Adjusted mean	-8.14	-6.98
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		1.2 (-3.2, 5.5)
	p-value (Joint-rank + MI)		0.9689
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.5998
	≥ median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL		
	N	16	38
	Adjusted mean	-11.3	-7.3
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		3.9 (-1.00, 8.86)
	Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.1184
	Run-in slope decline ≥ 0.9 Screening to Day 15		
	N	16	31
	Adjusted mean	-11.3	-8.3
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		3.0 (-2.23, 8.19)
	Nominal p-value (Joint-rank + MI)		0.3815
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.2616
Slower progressing subgroups	**Non-mITT**		
	N	15	33
	Adjusted mean	-2.73	-1.33
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		1.4 (-1.1, 3.9)
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.2726
	< median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL		
	N	20	34
	Adjusted mean	-1.8	-1.2
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		0.6 (-1.33, 2.58)
	Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.5281

Note: Data are presented at Week 28. Analyses for subgroups defined by median plasma NfL and run-in slope are based on the ITT population.
Note: MI was used for missing data. Model included treatment, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and postbaseline values. Separate models for mITT and non-mITT were used and combined for ITT analyses.
Note: Adjusted means, ratios to baseline, treatment differences (or ratios) and corresponding 95% CIs and nominal p-values were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone. Joint-rank p values were obtained from the ANCOVA model for ranked scores where deaths were ranked the lowest, in conjunction with MI for handling missing data due to withdrawals other than death. The ANCOVA model included treatment as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone.
Sources: Section 14.3.1, Output 1, 11 and 17; Section 14.3.1.1, Output 8.

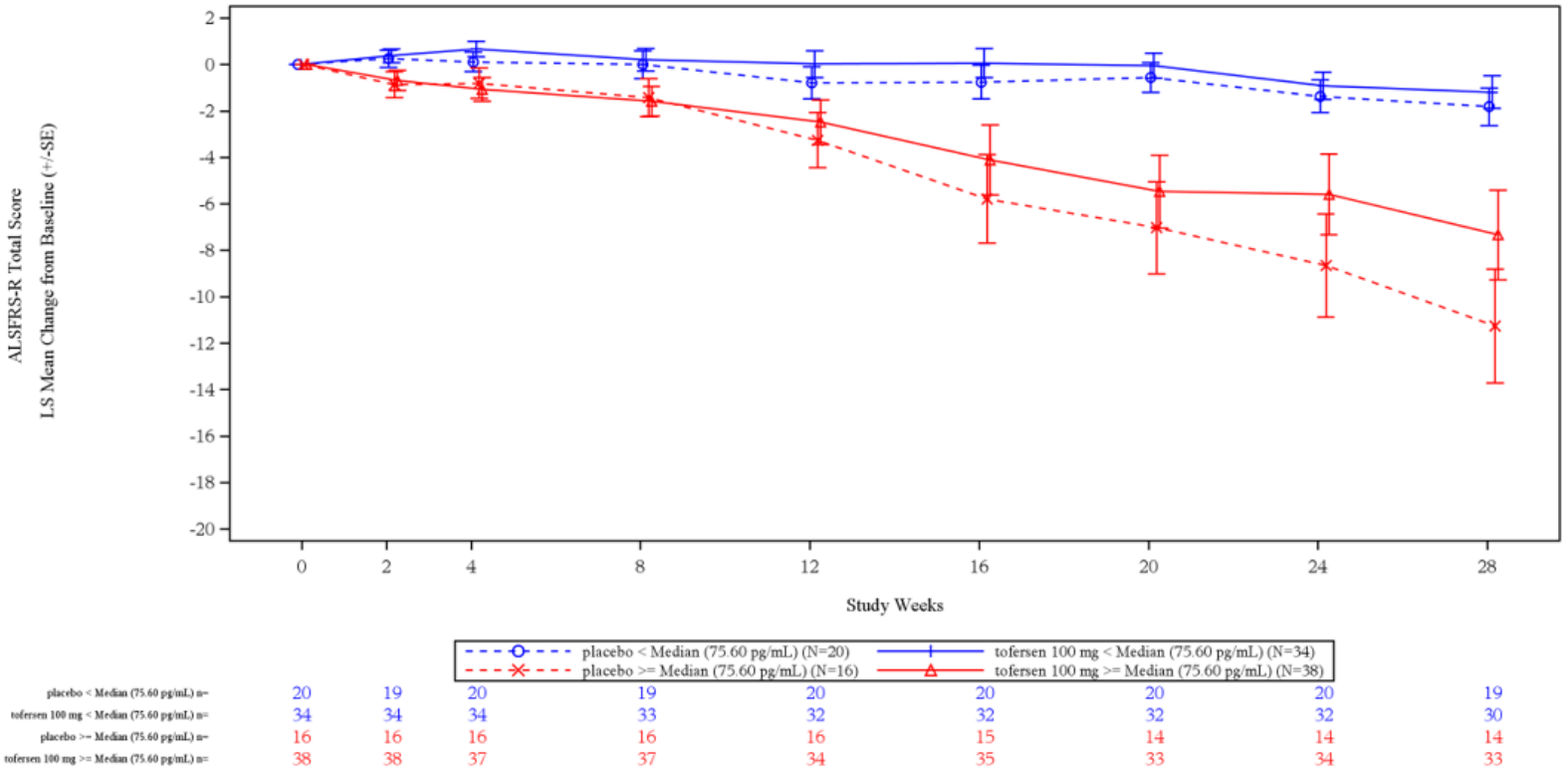
図 1　　ANCOVA + MI による ALSFRS-R 合計スコアの各来院時のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± SE）（mITT 集団、non-mITT 集団）



mitt placebo n=	21	20	21	20	21	20	19	19	19
mitt tofersen 100 mg n=	39	39	39	38	35	36	34	35	33
non-mitt placebo n=	15	15	15	15	15	15	15	15	14
non-mitt tofersen 100 mg n=	33	33	32	32	31	31	31	31	30

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. Multiple imputation is used for missing data.
NOTE 2: 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 3: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
NOTE 4: The table at the bottom presents the number of subjects with observed non-missing data at each visit.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as101-partc/csr/f-cf-alsf-anc-mi-sens-c.sas **Run Date:** 10NOV2021

図 2　ベースライン時の血漿中 NfL 濃度（中央値以上及び未満）別 ANCOVA + MI による ALSFRS-R 合計スコアの各来院時のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± SE）（ITT 集団）



placebo < Median (75.60 pg/mL) n=	20	19	20	19	20	20	20	20	19
tofersen 100 mg < Median (75.60 pg/mL) n=	34	34	34	33	32	32	32	32	30
placebo >= Median (75.60 pg/mL) n=	16	16	16	16	16	15	14	14	14
tofersen 100 mg >= Median (75.60 pg/mL) n=	38	38	37	37	34	35	33	34	33

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. Multiple imputation is used for missing data.
NOTE 2: 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 3: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
NOTE 4: The table at the bottom presents the number of subjects with observed non-missing data at each visit.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as101-partc/csr/f-cf-phoc-alsf-anc-bpnfl-md-up.sas **Run Date:** 10NOV2021

ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の事前に規定した解析及び事後解析の結果の要約（ITT 集団）を表 6 に示す。

ITT 集団を対象とし、MI モデルにベースライン時の血漿中 NfL 濃度を加え、ANCOVA モデルの共変量のベースライン時における症状発現後の罹患期間をベースライン時の血漿中 NfL 濃度に置き換えた事後解析では、群間差は 2.1（95% CI：–0.33, 4.54、形式上 p = 0.5015［JRT + MI］、形式上 p = 0.0904［ANCOVA + MI］）であった。

治験薬の投与中断や実施医療機関に来院できないなどの様々な理由により、治験薬を連続して投与されなかった被験者が認められ、2 回以上連続の未投与は有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられた。これらの被験者のうち、トフェルセン群の 1 例では、Day 1（ベースライン）の ALSFRS-R 合計スコアが 44 であったが、Day 57 以降は治験薬が投与されておらず、Day 113 にスコアが 34 ポイント低下した。ITT 集団を対象とした MI モデルのあてはめから本被験者を除外し、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度を含めた事後解析の結果、ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の群間差は 2.4（95% CI：0.15, 4.66）であり、トフェルセン群を支持する結果であった。この群間差は、ANCOVA + MI による解析では統計学的に形式上有意であった（形式上 p = 0.0369）が、JRT + MI による解析では統計学的に形式上有意ではなかった（形式上 p = 0.4359）。本事後解析の結果は、小規模試験で外れ値が及ぼす影響を示すものであった。

表 6　ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の事前に規定した解析及び事後解析の結果の要約（ITT 集団）

		Placebo n = 36	Tofersen n = 72
Change from baseline to Week 28 on ALSFRS-R total score			
Prespecified analysis with disease duration as a covariate	**ITT**		
	N	36	72
	Adjusted mean	-5.8	-4.5
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		1.4 (-1.34, 4.09)
	Post-hoc nominal p-value (Joint-rank + MI)		0.9130
	Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.3218
Post-hoc analyses with baseline plasma NfL as a covariate	**ITT inclusion of baseline plasma NfL**		
	N	36	72
	Adjusted mean	-6.2	-4.1
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		2.1 (-0.33, 4.54)
	Nominal p-value (Joint-rank + MI)		0.5015
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.0904
	ITT accounting for ≥ 2 consecutive missed doses and inclusion of baseline plasma NfL		
	N	36	72
	Adjusted mean	-6.1	-4.0
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		2.2 (-0.23, 4.54)
	Nominal p-value (Joint-rank + MI)		0.5656
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.0769
	ITT exclusion of outliers and inclusion of baseline plasma NfL		
	N	36	71
	Adjusted mean	-6.2	-3.8
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		2.4 (0.15, 4.66)
	Nominal p-value (Joint-rank + MI)		0.4359
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.0369

Note: Data are presented at Week 28.
Note: MI was used for missing data. For prespecified analysis, separate imputation models for mITT and non-mITT were used and combined for the ITT analysis. The model included treatment, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and post-baseline values. For ITT analyses adjusted for baseline plasma NfL, the multiple imputation model was based on all participants in the ITT population and included treatment, baseline plasma NfL, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and post-baseline values.
Note: Adjusted means, treatment difference and corresponding 95% CIs and nominal p-values were obtained from the ANCOVA model for change from baseline in conjunction with multiple imputation. Joint rank p values were obtained from the ANCOVA model for ranked scores where deaths are ranked the lowest in conjunction with MI for handling missing data due to withdrawals other than death. The ANCOVA models for prespecified analyses included treatment as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone. The ITT analysis adjusted for baseline plasma NfL used the same model except baseline disease duration since symptom onset was replaced by baseline plasma NfL.
Sources: Section 14.3.1.1, Output 9; Section 14.3.1, Output 27-28, 31-32.

2.1.5.6.2 副次評価項目

mITT 集団を対象とした主要評価項目の解析で統計学的な有意差が認められなかったため、副次評価項目の検定は、いずれも形式上であった。

2.1.5.6.2.1 CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインからの変化量

CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の要約（治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度の中央値、及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ）を表 7 に示す。

トフェルセンの想定された作用機序と一貫して、CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度は、プラセボ群と比較してトフェルセン群で Week 28（Day 197）にベースラインからの減少が認められ、mITT 集団では 38%（形式上 $p < 0.0001$［ANCOVA + MI］）、non-mITT 集団では 26%（形式上 $p = 0.0007$［ANCOVA + MI］）減少した。

ITT 集団の疾患進行サブグループであるベースライン時の血漿中 NfL 濃度が中央値以上の集団及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾き 0.9/月以上の集団でも、プラセボ群と比較してトフェルセン群で同様の減少が認められた。

表 7　CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の要約（治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度の中央値、及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ）

		Placebo n = 36	Tofersen n = 72
GMR to baseline to Week 28 on Total CSF SOD1 Protein			
Faster-progressing subgroups	**mITT**		
	N	21	39
	Adjusted GMR to baseline	1.16	0.71
	Tof:Placebo Difference in GMR (95% CI)		0.62 (0.49, 0.78)
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		<0.0001
	≥ median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL		
	N	16	38
	Adjusted GMR to baseline	1.02	0.68
	Tof:Placebo Difference in GMR (95% CI)		0.66 (0.52, 0.86)
	Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.0015
	Run-in slope decline ≥ 0.9 Screening to Day 15		
	N	16	31
	Adjusted GMR to baseline	1.06	0.62
	Tof:Placebo Difference in GMR (95% CI)		0.59 (0.46, 0.75)
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		<0.0001
Slower progressing subgroups	**Non-mITT**		
	N	15	33
	Adjusted GMR to baseline	0.81	0.60
	Tof:Placebo Difference in GMR (95% CI)		0.74 (0.63, 0.88)
	p-value (ANCOVA + MI)		0.0007
	< median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL		
	N	20	34
	Adjusted GMR to baseline	0.94	0.61
	Tof:Placebo Difference in GMR (95% CI)		0.65 (0.53, 0.79)
	Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)		<0.0001

Note: Data are presented at Week 28. Analyses for subgroups defined by median plasma NfL and run-in slope are based on the ITT population.
Note: MI was used for missing data. Model included treatment, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and post-baseline values (natural log transformed data). Separate models for mITT and non-mITT were used and combined for ITT analyses.
Note: Adjusted geometric mean ratios to baseline, treatment differences in adjusted geometric mean ratios to baseline and corresponding 95% CIs and nominal p-values were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone. The analysis was based on natural log transformed data.
Sources: Section 14.3.4.1, Outputs 2-3; Section 14.3.4.3, Outputs 3 and 8.

2.1.5.6.2.2 血漿中 NfL 濃度のベースラインからの変化量

血漿中 NfL 濃度のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の要約（治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度の中央値、及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ）を表 8 に示す。

血漿中 NfL 濃度は、non-mITT 集団ではベースライン時に低かったものの、mITT 集団及び non-mITT 集団ともに、プラセボ群と比較してトフェルセン群で Week 28（Day 197）にベースラインからの減少が認められ、mITT 集団では 67%（形式上 $p < 0.0001$［ANCOVA + MI］）、non-mITT 集団では 48%（形式上 $p < 0.0001$［ANCOVA + MI］）減少した。

ITT 集団の疾患進行サブグループであるベースライン時の血漿中 NfL 濃度が中央値以上の集団及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾き 0.9/月以上の集団でも、プラセボ群と比較してトフェルセン群で同様の減少が認められた。

血漿中 NfL の減少から、トフェルセン投与により軸索障害及び運動ニューロンの喪失が軽減されることが示唆された。

表 8　血漿中 NfL 濃度のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の要約（治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度の中央値、及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ）

		Placebo n = 36	Tofersen n = 72
GMR to baseline to Week 28 on Plasma NfL			
Faster-progressing subgroups	**mITT**		
	N	21	39
	Adjusted GMR to baseline	1.20	0.40
	Tof:Placebo Difference in GMR (95% CI)		0.33 (0.25, 0.45)
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		<0.0001
	≥ median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL		
	N	16	38
	Adjusted GMR to baseline	1.21	0.38
	Tof:Placebo Difference in GMR (95% CI)		0.32 (0.23, 0.44)
	Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)		<0.0001
	Run-in slope decline ≥ 0.9 Screening to Day 15		
	N	16	31
	Adjusted GMR to baseline	1.52	0.43
	Tof:Placebo Difference in GMR (95% CI)		0.28 (0.20, 0.39)
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		<0.0001
Slower progressing subgroups	**Non-mITT**		
	N	15	33
	Adjusted GMR to baseline	0.95	0.50
	Tof:Placebo Difference in GMR (95% CI)		0.52 (0.43, 0.63)
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		<0.0001
	< median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL		
	N	20	34
	Adjusted GMR to baseline	1.07	0.55
	Tof:Placebo Difference in GMR (95% CI)		0.51 (0.41, 0.63)
	Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)		<0.0001

Note: Data are presented at Week 28. Analyses for subgroups defined by median plasma NfL and run-in slope are based on the ITT population.
Note: MI was used for missing data. Model included treatment, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and post-baseline values (natural log transformed data). Separate models for mITT and non-mITT were used and combined for ITT analyses.
Note: Adjusted geometric mean ratios to baseline, treatment differences in adjusted geometric mean ratios to baseline and corresponding 95% CIs and nominal p-values were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone. The analysis was based on natural log transformed data.
Sources: Section 14.3.4.2, Outputs 1, 2; Section 14.3.4.3, Outputs 6, 10.

2.1.5.6.2.3 SVC のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量

SVC の%予測値のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の要約（治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度の中央値、及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ）を表 9 に示す。

SVC の%予測値のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量について、mITT 集団では、プラセボ群と比較してトフェルセン群で SVC の%予測値の減少が小さく、群間差は 7.9%（95% CI：–3.5, 19.3、形式上 p = 0.3233［JRT + MI］）であった。

ITT 集団の疾患進行サブグループでは、群間差はさらに大きく、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度が中央値以上の集団では 9.9%（95% CI：–2.3, 22.1、形式上 p = 0.1108［事後解析、ANCOVA + MI］）、run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾き 0.9/月以上の集団では 12.3%（95% CI：–2.0, 26.5、形式上 p = 0.1629［JRT + MI］）であった。

表 9　SVC の%予測値のベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の要約（治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度の中央値、及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ）

		Placebo n = 36	Tofersen n = 72
Change from baseline to Week 28 on SVC percent predicted			
Faster-progressing subgroups	**mITT**		
	N	21	39
	Adjusted mean	-22.20	-14.31
	Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI)		7.9 (-3.5, 19.3)
	Nominal p-value (Joint-rank + MI)		0.3233
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.1755
	≥ median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL		
	N	16	38
	Adjusted mean	-26.13	-16.22
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		9.9 (-2.3, 22.1)
	Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.1108
	Run-in slope decline ≥ 0.9 Screening to Day 15		
	N	16	31
	Adjusted mean	-30.71	-18.45
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		12.3 (-2.0, 26.5)
	Nominal p-value (Joint-rank + MI)		0.1629
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.0923
Slower progressing subgroups	**Non-mITT**		
	N	15	33
	Adjusted mean	-4.90	-0.26
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		4.6 (-1.2, 10.5)
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.1210
	< median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL		
	N	20	34
	Adjusted mean	-5.61	0.44
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		6.1 (-0.6, 12.7)
	Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.0736

Note: Data are presented at Week 28. Analyses for subgroups defined by median plasma NfL and run-in slope are based on the ITT population.
Note: MI was used for missing data. Model included treatment, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and post-baseline values. Separate models for mITT and non-mITT were used and combined for ITT analyses.
Note: Adjusted means, ratios to baseline, treatment differences (or ratios) and corresponding 95% CIs and nominal p-values were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, baseline ALSFRS-R total score, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone. Joint-rank p-values were obtained from the ANCOVA model for ranked scores where deaths are ranked the lowest, in conjunction with MI for handling missing data due to withdrawals other than death. The ANCOVA model included treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, baseline ALSFRS-R total score, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone.
Sources: Section 14.3.2, Outputs 1, 2, 5 and 13.

2.1.5.6.2.4 HHD メガスコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量

HHD メガスコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の要約（治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度の中央値、及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ）を表 10 に示す。

HHD メガスコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量について、mITT 集団では、プラセボ群と比較してトフェルセン群で筋力の低下の緩徐化を示唆する傾向がわずかに認められ、群間差は 0.02（95% CI：–0.21, 0.26、形式上 p = 0.8390［ANCOVA + MI］）であった。

non-mITT 集団でも同様の傾向が認められ、群間差は 0.09（95% CI：–0.08, 0.26、形式上 p = 0.2832［ANCOVA + MI］）であった。

ITT 集団の疾患進行サブグループでは、群間差はさらに大きく、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度が中央値以上の集団では 0.13（95% CI：–0.10, 0.37、形式上 p = 0.2690［事後解析、ANCOVA + MI］）、run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾き 0.9/月以上の集団では 0.12（95% CI：−0.14, 0.37、形式上 p = 0.3673［ANCOVA + MI］）であった。

表 10　HHD メガスコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量の要約（治験実施計画書規定の規準、ベースライン時の血漿中 NfL 濃度の中央値、及び run-in の ALSFRS-R スコア低下の傾きに基づく疾患進行サブグループ）

		Placebo **n = 21**	**Tofersen** **n = 39**
Change from baseline Week 28 on HHD megascore			
Faster-progressing subgroups	**mITT**		
	N	21	39
	Adjusted mean	-0.37	-0.34
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		0.02 (-0.21, 0.26)
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.8390
	≥ median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL		
	N	16	38
	Adjusted mean	-0.49	-0.36
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		0.13 (-0.10, 0.37)
	Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.2690
	Run-in slope decline ≥ 0.9 Screening to Day 15		
	N	16	31
	Adjusted mean	-0.54	-0.43
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		0.12 (-0.14, 0.37)
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.3673
Slower progressing subgroups	**Non-mITT**		
	N	15	33
	Adjusted mean	-0.18	-0.09
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		0.09 (-0.08, 0.26)
	Nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.2832
	< median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL		
	N	20	34
	Adjusted mean	-0.17	-0.09
	Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI)		0.09 (-0.10, 0.27)
	Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)		0.3508

Note: Data are presented at Week 28. Analyses for subgroups defined by median plasma NfL and run-in slope are based on the ITT population.
Note: Adjusted means, ratios to baseline, treatment differences (or ratios) and corresponding 95% CIs were obtained from the ANCOVA model including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone.
Sources: Section 14.3.2, Output 1, 2, 8, and 15.

2.1.5.6.2.5 死亡又は永続的換気までの期間、及び死亡までの期間

死亡又は永続的換気までの期間、及び死亡までの期間について、イベント数が少なく（1 件の死亡）、トフェルセン群とプラセボ群の間で差は認められなかった。

2.1.5.6.3 探索的薬力学的評価項目及びバイオマーカー評価項目

血漿中及び CSF 中の pNfH 濃度並びに CSF 中 NfL 濃度は、Day 57 から Day 197 まで、プラセボ群と比較してトフェルセン群で統計学的に形式上有意なベースラインからの減少が認められた。

- 血漿中 pNfH 濃度は、Week 28（Day 197）に mITT 集団で 77%（形式上 $p < 0.0001$）、non-mITT 集団で 41%（形式上 $p = 0.0033$）減少した。
- CSF 中 pNfH 濃度は、Week 28（Day 197）に mITT 集団で 73%（形式上 $p < 0.0001$）、non-mITT 集団で 62%（形式上 $p < 0.0001$）減少した。
- CSF 中 NfL 濃度は、Week 28（Day 197）に mITT 集団で 72%（形式上 $p < 0.0001$）、non-mITT 集団で 61%（形式上 $p < 0.0001$）減少した。ITT 集団を対象とした事後解析では、Week 28（Day 197）に 69%（形式上 $p < 0.0001$）の減少が認められた。

2.1.5.6.4 探索的有効性評価項目及び生活の質の評価項目

臨床機能、呼吸機能、筋力、QoL、及び ALS 疾患活動性を探索的に評価した結果、トフェルセン群で疾患進行の緩徐化傾向が認められた。

- ALSAQ-5 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量について、プラセボ群（mITT 集団：15.57、non-mITT 集団：2.95）と比較してトフェルセン群（mITT 集団：9.98、non-mITT 集団：1.32）でスコアの増加（悪化）が小さかった。
- FSS スコアについて、mITT 集団では、プラセボ群と比較してトフェルセン群を支持する傾向が認められ、トフェルセン群では疲労が少なかったことが示唆された。non-mITT 集団では、この傾向は明らかではなかった。
- EQ-5D-5L の utility スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量について、mITT 集団では、プラセボ群（–0.35）と比較してトフェルセン群（–0.16）でスコアの減少（悪化）が小さかった。non-mITT 集団では、両投与群ともスコアが安定しており、mITT 集団と同様の傾向は認められなかった。VAS スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量でも、プラセボ群（mITT 集団：–15.64、non-mITT 集団：–4.21）と比較してトフェルセン群（mITT 集団：–10.75、non-mITT 集団：–3.47）でスコアの減少（悪化）が小さかった。

MUNIX の評価は、5 つの実施医療機関で実施した。被験者数が少なく、結論を導き出すことは困難であった。ZBI、SF-36、WPAI、及び PGI/CGI についてもデータ収集に限りがあり、結果の解釈に影響を及ぼすものであった。

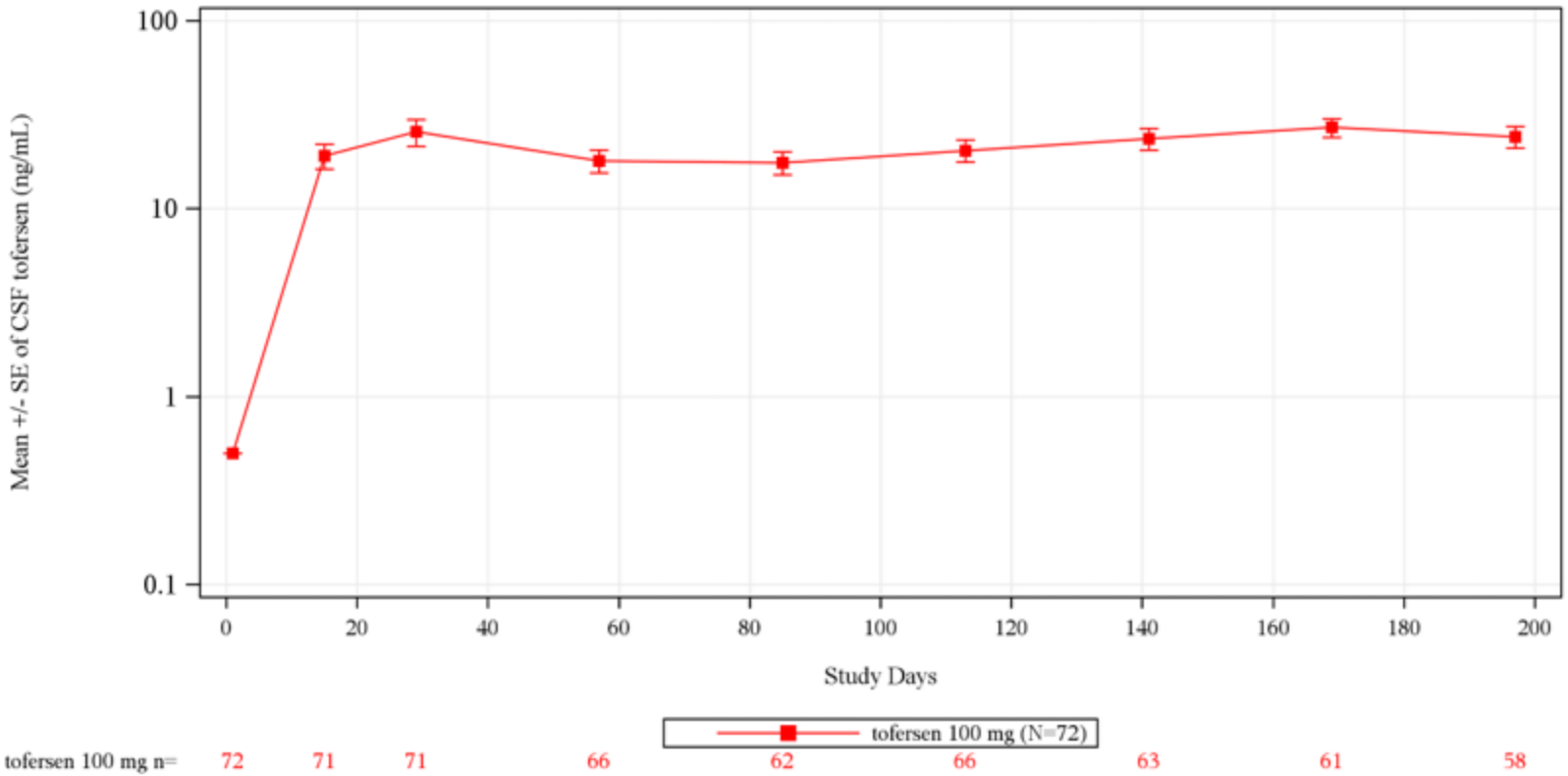
2.1.5.7 薬物動態の結果

CSF 中トフェルセン濃度の各来院時の平均値（± SE）を図 3 に、血漿中トフェルセン濃度の各

来院時の平均値（± SE）を図 4 に、血漿中トフェルセンの PK パラメータを表 11 に示す。

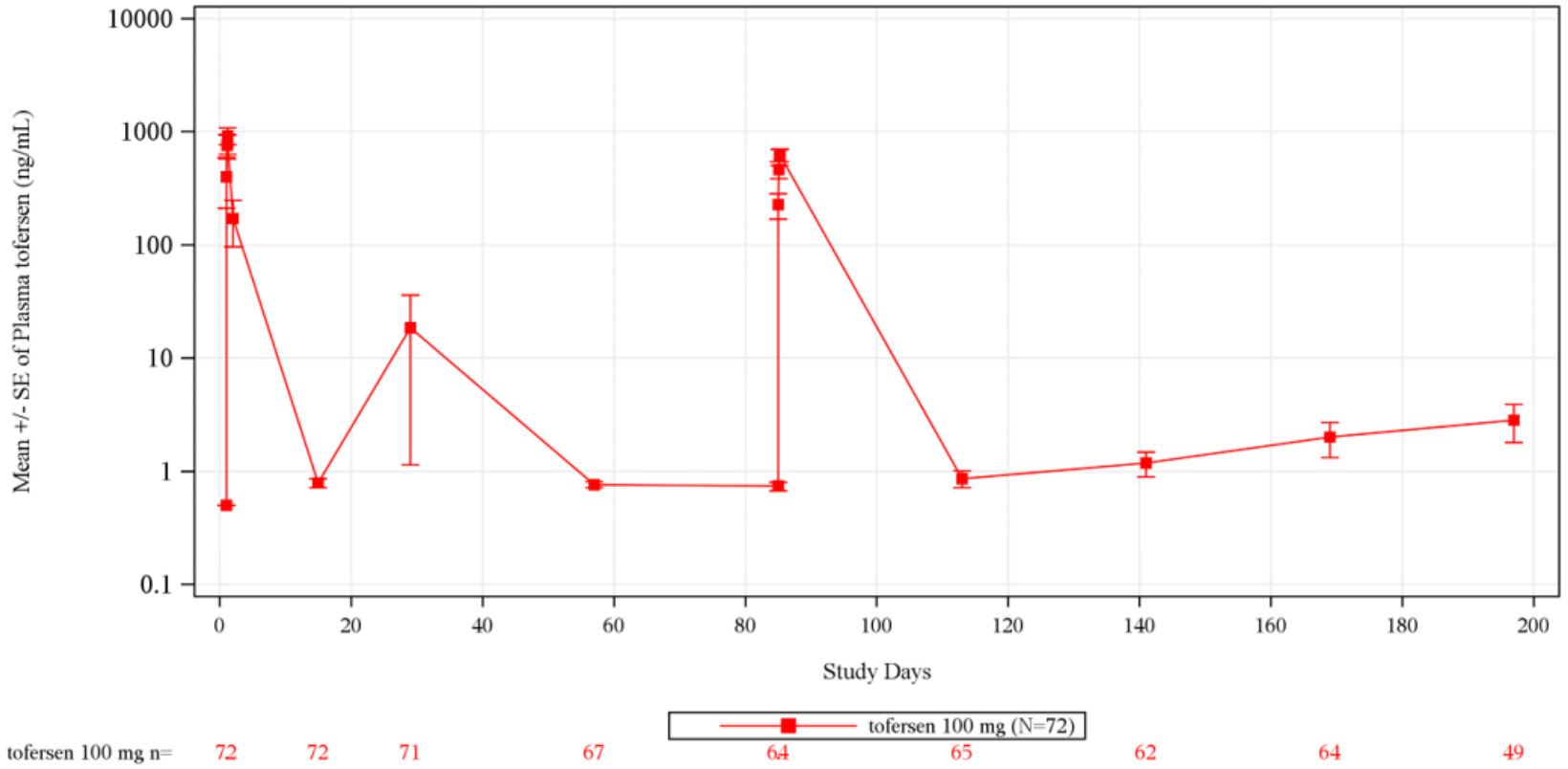
CSF 中トフェルセン濃度は、負荷投与期間後、速やかに定常状態に達した。血漿中トフェルセンの PK パラメータは、初回投与時と最終投与時の間でおおむね一致していた。血漿中及び CSF 中のトフェルセンの蓄積は、ごくわずかであるか認められず、非臨床試験の非ヒト霊長類での PK の結果と一貫していた。トフェルセンの IT 投与後、血漿中及び CSF 中のトフェルセン曝露量に個体間で中等度から高度のばらつきが認められた。

図 3　　CSF 中トフェルセン濃度の各来院時の平均値（± SE）— 片対数目盛（PK 解析対象集団）



NOTE 1: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 1 ng/mL) in calculations. The sample with concentration > 300 ng/mL is excluded from the summary.
NOTE 2: The mean values presented are arithmetic means.
Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid.
Source: biib067/233as101-partc/csr/f-pkpd-csf-conc-s-mean-byvis.sas:f-pkpd-csf-conc-s-mean-byvis-all.rtf **Run Date:** 22SEP2021

図 4　　血漿中トフェルセン濃度の各来院時の平均値（± SE）— 片対数目盛（PK 解析対象集団）



NOTE 1: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 1 ng/mL) in calculations.
NOTE 2: The mean values presented are arithmetic means. The table at the bottom presents the number of subjects with non-missing data at pre-dose time points.
Source: biib067/233as101-partc/csr/f-pkpd-pl-conc-sl-mean-byvis.sas:f-pkpd-pl-conc-sl-mean-byvis-all.rtf **Run Date:** 22SEP2021

表 11　　血漿中トフェルセンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	tofersen 100 mg (N=72)
Day 1	
AUC[0-24h] (hour*ng/mL)	
n	22
Mean (SD)	17095.4 (14136.12)
Geometric mean	12001.5
Geometric mean -/+ SE	9758.88, 14759.59
Median	13973.1
Q1, Q3	9821.6, 19660.1
Min, Max	836, 53918
C_{max} (ng/mL)	
n	22
Mean (SD)	1134.9 (1032.78)
Geometric mean	731.3
Geometric mean -/+ SE	582.30, 918.48
Median	824.3
Q1, Q3	452.0, 1650.8
Min, Max	57, 4240
T_{max} (hours)	
n	22
Mean (SD)	5.0 (4.48)
Geometric mean	4.1
Geometric mean -/+ SE	3.64, 4.70
Median	4.0
Q1, Q3	4.0, 6.0
Min, Max	1, 24
Day 85	
AUC[0-24h] (hour*ng/mL)	
n	19
Mean (SD)	13565.8 (8082.33)
Geometric mean	11259.7
Geometric mean -/+ SE	9688.06, 13086.37
Median	12661.6
Q1, Q3	6654.4, 19631.3
Min, Max	3473, 29604
C_{max} (ng/mL)	
n	19
Mean (SD)	704.3 (406.35)
Geometric mean	602.8
Geometric mean -/+ SE	526.75, 689.85
Median	615.2
Q1, Q3	456.7, 903.6
Min, Max	162, 1750
T_{max} (hours)	
n	19
Mean (SD)	4.6 (1.61)
Geometric mean	4.2
Geometric mean -/+ SE	3.74, 4.69
Median	4.0
Q1, Q3	4.0, 6.0
Min, Max	1, 6

Source: biib067/233as101-partc/csr/t-pkpd-pkparams.sas:t-pkpd-pkparams-all.rtf　Run Date: 24SEP2021

2.1.5.8 安全性の結果

2.1.5.8.1 有害事象

2.1.5.8.1.1 基本語別の有害事象

有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 15 に、プラセボ群と比較してトフェルセン群で 2 例以上多く発現した有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 12、いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象を表 13 に示す。

有害事象は、トフェルセン群で 69/72 例（95.8%）、プラセボ群で 34/36 例（94.4%）に発現した。

比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 20%以上に発現）は、処置による疼痛（トフェルセン群：41/72 例［56.9%］、プラセボ群：21/36 例［58.3%］、以下同順）、頭痛（33/72 例［45.8%］、16/36 例［44.4%］）、四肢痛（19/72 例［26.4%］、6/36 例［16.7%］）、転倒（17/72 例［23.6%］、15/36 例［41.7%］）、背部痛（15/72 例［20.8%］、2/36 例［5.6%］）、及び腰椎穿刺後症候群（13/72 例［18.1%］、11/36 例［30.6%］）であった。プラセボ群と比較してトフェルセン群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、背部痛（15/72 例［20.8%］、2/36 例［5.6%］）及び疲労（12/72 例［16.7%］、2/36 例［5.6%］）であった。

疾患進行の部分集団（エンリッチ集団、その他の集団）別での有害事象の発現率は、トフェルセン群（エンリッチ集団：36/39 例［92.3%］、その他の集団：33/33 例［100%］）及びプラセボ群（エンリッチ集団：20/21 例［95.2%］、その他の集団：14/15 例［93.3%］）とも、これらの部分集団間で同程度であったが、比較的よくみられた有害事象の発現率は、両投与群ともおおむねその他の集団と比較してエンリッチ集団で高かった。

表 12　プラセボ群と比較してトフェルセン群で 2 例以上多く発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（1/4）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
Number of subjects with any event	34 (94.4)	69 (95.8)
眼障害		
視力障害	0	2 (2.8)
胃腸障害		
悪心	6 (16.7)	9 (12.5)
便秘	4 (11.1)	6 (8.3)
流涎過多	1 (2.8)	4 (5.6)
嘔吐	1 (2.8)	3 (4.2)
腹痛	0	2 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	2 (5.6)	12 (16.7)
疼痛	0	7 (9.7)
発熱	1 (2.8)	3 (4.2)
非心臓性胸痛	0	2 (2.8)
末梢性浮腫	0	2 (2.8)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	2 (5.6)	5 (6.9)

表 12　プラセボ群と比較してトフェルセン群で 2 例以上多く発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（2/4）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
傷害、中毒および処置合併症		
処置による疼痛	21 (58.3)	41 (56.9)
転倒	15 (41.7)	17 (23.6)
腰椎穿刺後症候群	11 (30.6)	13 (18.1)
靭帯捻挫	2 (5.6)	4 (5.6)
挫傷	1 (2.8)	3 (4.2)
処置による嘔吐	0	2 (2.8)
ストーマ部疼痛	0	2 (2.8)
臨床検査		
CSF 白血球数増加	0	7 (9.7)
CSF 蛋白増加	1 (2.8)	6 (8.3)
代謝および栄養障害		
食欲減退	1 (2.8)	3 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	6 (16.7)	19 (26.4)
背部痛	2 (5.6)	15 (20.8)
関節痛	2 (5.6)	10 (13.9)
筋肉痛	2 (5.6)	10 (13.9)

表 12　プラセボ群と比較してトフェルセン群で 2 例以上多く発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（3/4）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
筋痙縮	2 (5.6)	5 (6.9)
筋骨格痛	2 (5.6)	4 (5.6)
筋骨格硬直	0	4 (5.6)
側腹部痛	0	2 (2.8)
神経系障害		
頭痛	16 (44.4)	33 (45.8)
不随意性筋収縮	1 (2.8)	4 (5.6)
神経痛	0	4 (5.6)
感覚鈍麻	1 (2.8)	3 (4.2)
髄液細胞増加症	0	3 (4.2)
異痛症	0	2 (2.8)
灼熱感	0	2 (2.8)
緊張性頭痛	0	2 (2.8)
腎および尿路障害		
糖尿	0	2 (2.8)
尿意切迫	0	2 (2.8)
生殖系および乳房障害		
骨盤痛	0	2 (2.8)

表 12　プラセボ群と比較してトフェルセン群で 2 例以上多く発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（4/4）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	1 (2.8)	5 (6.9)
肺塞栓症	1 (2.8)	3 (4.2)
呼吸不全	0	3 (4.2)
誤嚥性肺炎	0	2 (2.8)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	1 (2.8)	3 (4.2)
発疹	0	2 (2.8)
敏感肌	0	2 (2.8)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: System organ class is presented alphabetically and preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: At least 2 or more subjects criterion is applied at the preferred term not the system organ class.
Source: biib067/233as101-partc/csr/t-ae-gt2subj-socpt.sas:t-ae-gt2subj-socpt-all.rtf Run Date: 22SEP2021

表 13　　いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象の基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（1/3）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
Number of subjects with any event	34 (94.4)	69 (95.8)
処置による疼痛	21 (58.3)	41 (56.9)
頭痛	16 (44.4)	33 (45.8)
四肢痛	6 (16.7)	19 (26.4)
転倒	15 (41.7)	17 (23.6)
背部痛	2 (5.6)	15 (20.8)
腰椎穿刺後症候群	11 (30.6)	13 (18.1)
疲労	2 (5.6)	12 (16.7)
関節痛	2 (5.6)	10 (13.9)
筋肉痛	2 (5.6)	10 (13.9)
悪心	6 (16.7)	9 (12.5)
CSF 白血球数増加	0	7 (9.7)
疼痛	0	7 (9.7)
CSF 蛋白増加	1 (2.8)	6 (8.3)
便秘	4 (11.1)	6 (8.3)
錯感覚	6 (16.7)	6 (8.3)
咳嗽	1 (2.8)	5 (6.9)
筋痙縮	2 (5.6)	5 (6.9)
上気道感染	2 (5.6)	5 (6.9)

表 13　いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象の基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（2/3）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
不安	3 (8.3)	4 (5.6)
浮動性めまい	3 (8.3)	4 (5.6)
呼吸困難	5 (13.9)	4 (5.6)
靭帯捻挫	2 (5.6)	4 (5.6)
不随意性筋収縮	1 (2.8)	4 (5.6)
筋力低下	4 (11.1)	4 (5.6)
筋骨格痛	2 (5.6)	4 (5.6)
筋骨格硬直	0	4 (5.6)
頚部痛	4 (11.1)	4 (5.6)
神経痛	0	4 (5.6)
流涎過多	1 (2.8)	4 (5.6)
挫傷	1 (2.8)	3 (4.2)
食欲減退	1 (2.8)	3 (4.2)
感覚鈍麻	1 (2.8)	3 (4.2)
不眠症	3 (8.3)	3 (4.2)
筋骨格系処置合併症	3 (8.3)	3 (4.2)
髄液細胞増加症	0	3 (4.2)
処置後合併症	4 (11.1)	3 (4.2)
そう痒症	1 (2.8)	3 (4.2)
肺塞栓症	1 (2.8)	3 (4.2)
発熱	1 (2.8)	3 (4.2)

表 13　いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象の基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（3/3）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
呼吸不全	0	3 (4.2)
皮膚擦過傷	3 (8.3)	3 (4.2)
嘔吐	1 (2.8)	3 (4.2)
上咽頭炎	7 (19.4)	2 (2.8)
うつ病	3 (8.3)	1 (1.4)
下痢	5 (13.9)	1 (1.4)
皮膚裂傷	3 (8.3)	0

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/233as101-partc/csr/t-ae-gt3subj-pt.sas:t-ae-gt3subj-pt-all.rtf Run Date: 22SEP2021

2.1.5.8.1.2 重症度別の有害事象

発現した有害事象の大部分は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。重度（Grade 3 以上）の有害事象は、トフェルセン群で 12/72 例（16.7%）、プラセボ群で 4/36 例（11.1%）に発現し、プラセボ群と比較してトフェルセン群で発現率が高かった。プラセボ群と比較してトフェルセン群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺塞栓症（トフェルセン群：3/72 例［4.2%］、プラセボ群：0 例、以下同順）及び転倒（2/72 例［2.8%］、0 例）であった。

疾患進行の部分集団別での Grade 3 以上の有害事象の発現率は、その他の集団（トフェルセン群：3/33 例［9.1%］、プラセボ群：1/15 例［6.7%］）と比較してエンリッチ集団（トフェルセン群：9/39 例［23.1%］、プラセボ群：3/21 例［14.3%］）で高く、エンリッチ集団内ではプラセボ群（1/15 例［6.7%］）と比較してトフェルセン群（3/33 例［9.1%］）で高かった。

2.1.5.8.1.3 治験薬との因果関係別の有害事象

治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 16 に示す。

治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、トフェルセン群で 28/72 例（38.9%）、プラセボ群で 2/36 例（5.6%）に発現し、プラセボ群と比較してトフェルセン群で発現率が高かった。プラセボ群と比較してトフェルセン群で発現率が 5%以上高かった治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、頭痛（トフェルセン群：6/72 例［8.3%］、プラセボ群：0 例、以下同順）、筋肉痛及び四肢痛（各 5/72 例［6.9%］、0 例）、並びに処置による疼痛（4/72 例［5.6%］、0 例）であった。

疾患進行の部分集団別での治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の発現率は、エンリッチ集団及びその他の集団とも、プラセボ群（エンリッチ集団：1/21 例［4.8%］、その他の集団：1/15 例［6.7%］）と比較してトフェルセン群（エンリッチ集団：15/39 例［38.5%］、その他の集団：13/33 例［39.4%］）で高かった。

2.1.5.8.2 死亡、重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象

2.1.5.8.2.1 死亡

試験期間中、死亡はトフェルセン群の 1/72 例（1.4%）に認められた。本被験者はエンリッチ集団の被験者（1/39 例［2.6%］）であり、Day 114 に重度（Grade 5）のうっ血性心不全により死亡した。本事象は、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

死亡に至った有害事象の一覧を表 17 に、死亡に至った有害事象の叙述は治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2 に示す。

2.1.5.8.2.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 14 に示す。

重篤な有害事象は、トフェルセン群で 13/72 例（18.1%）、プラセボ群で 5/36 例（13.9%）に発現し、プラセボ群と比較してトフェルセン群で発現率が高かった。比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現）は、呼吸困難（トフェルセン群：0 例、プラセボ群：2/36 例［5.6%］、以下同順）、肺塞栓症（3/72 例［4.2%］、1/36 例［2.8%］）、誤嚥性肺炎（2/72 例［2.8%］、0 例）、並びに脱水及び無気肺（各 0 例、1/36 例［2.8%］）であった。

疾患進行の部分集団別での重篤な有害事象の発現率は、その他の集団（トフェルセン群：2/33 例［6.1%］、プラセボ群：1/15 例［6.7%］）と比較してエンリッチ集団（トフェルセン群：11/39 例［28.2%］、プラセボ群：4/21 例［19.0%］）で高かった。エンリッチ集団のトフェルセン群で治験薬投与中止に至った重篤な有害事象は、肺塞栓症（Grade 3、治験薬と関連なし）、化学性髄膜炎（Grade 3、治験薬との関連あり）、及びうっ血性心不全（Grade 5、治験薬との関連なし）であった。エンリッチ集団のトフェルセン群で試験中止に至った重篤な有害事象は、化学性髄膜炎（Grade 3、治験薬との関連あり）、及びうっ血性心不全（Grade 5、治験薬との関連なし）が認められた。

治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、トフェルセン群の 4/72 例（5.6%）に発現し、腰髄神経根障害、横断性脊髄炎、脊髄炎、及び化学性髄膜炎（各 1/72 例［1.4%］）であった。疾患進行の部分集団別では、これらの重篤な有害事象のうち、脊髄炎はその他の集団で認められ（1/33 例［3.0%］）、残りの 3 事象はいずれもエンリッチ集団で認められた（各 1/39 例［2.6%］）。

重篤な有害事象の一覧を表 17 に、重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書の Appendix 16.2.7.2 に示す。

表 14　　重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（1/2）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
Number of subjects with any serious event	5 (13.9)	13 (18.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (11.1)	5 (6.9)
肺塞栓症	1 (2.8)	3 (4.2)
誤嚥性肺炎	0	2 (2.8)
急性呼吸不全	0	1 (1.4)
誤嚥	0	1 (1.4)
呼吸不全	0	1 (1.4)
無気肺	1 (2.8)	0
呼吸困難	2 (5.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (4.2)
低体温	0	1 (1.4)
セルフケア障害	0	1 (1.4)
医療機器関連呼吸器合併症	0	1 (1.4)
神経系障害	0	3 (4.2)
意識消失	0	1 (1.4)
腰髄神経根障害	0	1 (1.4)
横断性脊髄炎	0	1 (1.4)

表 14　　重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（2/2）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (2.8)
腓骨骨折	0	1 (1.4)
化学性髄膜炎	0	1 (1.4)
心臓障害	0	1 (1.4)
うっ血性心不全	0	1 (1.4)
胃腸障害	0	1 (1.4)
糞塊	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.4)
脊髄炎	0	1 (1.4)
血管障害	0	1 (1.4)
深部静脈血栓症	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	1 (2.8)	0
脱水	1 (2.8)	0

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/233as101-partc/csr/t-ae-ser-socpt.sas:t-ae-ser-socpt-all.rtf Run Date: 22SEP2021

2.1.5.8.2.3 他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は、トフェルセン群の 4/72 例（5.6%）に発現し、その内訳は、うっ血性心不全、脊髄炎、化学性髄膜炎、及び肺塞栓症（各 1/72 例［1.4%］）であった。このうち、うっ血性心不全、化学性髄膜炎、及び肺塞栓症はエンリッチ集団で認められ、脊髄炎はその他の集団で認められた。

試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象は、トフェルセン群の 3/72 例（4.2%）に発現し、その内訳は、うっ血性心不全、脊髄炎、及び化学性髄膜炎（各 1/72 例［1.4%］）であった。このうち、うっ血性心不全及び化学性髄膜炎はエンリッチ集団で認められ、脊髄炎はその他の集団で認められた。

治験薬投与中断に至った有害事象

治験薬投与中断に至った有害事象は、トフェルセン群の 3/72 例（4.2%）に発現し、その内訳は、転倒、靭帯捻挫、誤嚥性肺炎、及び深部静脈血栓症（各 1/72 例［1.4%］）であった。このうち、誤嚥性肺炎はエンリッチ集団で認められ、残りの 3 事象はその他の集団で認められた。

腰椎穿刺との因果関係ありと判断された有害事象

治験責任医師により LP と因果関係ありと判断された有害事象は、トフェルセン群で 58/72 例（80.6%）、プラセボ群で 29/36 例（80.6%）に発現した。

比較的よくみられた LP と因果関係ありと判断された有害事象（いずれかの投与群で 10%以上発現）は、処置による疼痛（トフェルセン群 : 40/72 例［55.6%］、プラセボ群 : 21/36 例［58.3%］、以下同順）、頭痛（22/72 例［30.6%］、12/36 例［33.3%］）、腰椎穿刺後症候群（13/72 例［18.1%］、11/36 例［30.6%］）、及び背部痛（9/72 例［12.5%］、0 例）であった。

疾患進行の部分集団別での LP と因果関係ありと判断された有害事象の発現率は、エンリッチ集団（トフェルセン群 : 32/39 例［82.1%］、プラセボ群 : 17/21 例［81.0%］）とその他の集団（トフェルセン群 26/33 例［78.8%］、プラセボ群 : 12/15 例［80.0%］）の間で同程度であった。

注目すべき有害事象

本試験の盲検解除前に実施した医学的レビューにより、重篤な神経学的事象、転倒、及び CSF 異常を注目すべき有害事象として特定した。

注目すべき有害事象は、トフェルセン群で 28/72 例（38.9%）、プラセボ群で 16/36 例（44.4%）に発現し、プラセボ群と比較してトフェルセン群で発現率が低かった。疾患進行の部分集団別での注目すべき有害事象の発現率は、その他の集団（トフェルセン群 : 10/33 例［30.3%］、プラセボ群 : 4/15 例［26.7%］）と比較してエンリッチ集団（トフェルセン群 : 18/39 例［46.2%］、プラセボ

群：12/21 例［57.1%］）で高かった。

重篤な神経学的事象はトフェルセン群の 4/72 例（5.6%）に発現し、その内訳は、腰髄神経根障害、横断性脊髄炎、脊髄炎、及び化学性髄膜炎（各 1/72 例［1.4%］）であった。疾患進行の部分集団別では、これらの重篤な神経学的事象のうち、脊髄炎はその他の集団で認められ、残りの 3 事象はいずれもエンリッチ集団で認められた（2.1.5.8.2.2 項参照）。

転倒は、トフェルセン群で 17/72 例（23.6%）、プラセボ群で 15/36 例（41.7%）に発現し、プラセボ群と比較してトフェルセン群で発現率が低かった。疾患進行の部分集団別での転倒の発現率は、両投与群ともその他の集団（トフェルセン群：4/33 例［12.1%］、プラセボ群：4/15 例［26.7%］）と比較してエンリッチ集団（トフェルセン群：13/39 例［33.3%］、プラセボ群：11/21 例［52.4%］）で高かった。

CSF 異常は、トフェルセン群で 12/72 例（16.7%）、プラセボ群で 1/36 例（2.8%）に発現し、プラセボ群と比較してトフェルセン群で発現率が高かった。トフェルセン群で発現した CSF 異常の内訳は、CSF 白血球数増加、CSF 蛋白増加、髄液細胞増加症、CSF 細胞数増加、及び CSF 検査異常であった（表 15 参照）。疾患進行の部分集団別での CSF 異常の発現率は、トフェルセン群ではその他の集団（6/33 例［18.2%］）と比較してエンリッチ集団（6/39 例［15.4%］）で低かった。

COVID-19 関連の有害事象

COVID-19 関連の有害事象は、トフェルセン群で 2/72 例（2.8%）、プラセボ群で 3/36 例（8.3%）に発現した。その内訳は、ワクチン接種合併症及び COVID-19 であり、いずれもエンリッチ集団で認められた。いずれの事象も、治験薬投与中止及び試験中止には至らなかった。

2.1.5.8.3 バイタルサイン、心電図、及び臨床検査

2.1.5.8.3.1 臨床検査

血液学的検査

トフェルセン投与による臨床的に意味のある血液学的検査値の経時的変化は認められず、各検査値はトフェルセン群とプラセボ群の間で同様であった。血液学的検査値がベースライン時から治験薬投与後に高値又は低値へ変動した被験者の割合は、おおむねトフェルセン群とプラセボ群の間で同程度であった。

血液生化学検査

トフェルセン投与による臨床的に意味のある血液生化学検査値の経時的変化は認められず、各検査値はトフェルセン群とプラセボ群の間で同様であった。血液生化学検査値がベースライン時から治験薬投与後に高値又は低値へ変動した被験者の割合は、おおむねトフェルセン群とプラセボ群の間で同程度であった。

尿検査

トフェルセン投与による臨床的に意味のある尿検査値の変化は認められなかった。尿検査値がベースライン時から異常値へ変動した被験者はトフェルセン群とプラセボ群で認められ、これらの項目は、尿中赤血球、尿中ブドウ糖、尿中白血球、尿潜血、及び尿蛋白であった。

肝機能検査

トフェルセン投与による臨床的に意味のある肝機能検査値の経時的変化は認められず、各検査値はトフェルセン群とプラセボ群の間で同様であった。肝機能検査値がベースライン時から治験薬投与後に高値又は低値へ変動した被験者の割合は、おおむねトフェルセン群とプラセボ群の間で同程度であった。

Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

CSF

複数の被験者で CSF 中のタンパク質及び／又は白血球数の異常値が認められ、これらの異常値のいくつかは有害事象として報告された。

ベースライン時の CSF 中タンパク質濃度が高い被験者が認められ、これは ALS 疾患と関連がある可能性があった。CSF 中タンパク質濃度がベースライン時の正常値、低値、又は不明から治験薬投与後に高値へ変動した被験者の割合は、プラセボ群（6/20 例［30.0%］）と比較してトフェルセン群（31/46 例［67.4%］）で高かった。CSF 中の白血球数がベースライン時の正常値、低値、又は不明から治験薬投与後に高値へ変動した被験者の割合は、プラセボ群（9/36 例［25.0%］）と比較してトフェルセン群（54/69 例［78.3%］）で高かった。

これらの有害事象又は有害事象として報告されなかった異常値は、いずれも治験薬投与中止には至らなかった。

2.1.5.8.3.2 バイタルサイン及び心電図

トフェルセン投与によるバイタルサイン及び 12 誘導 ECG の測定値の経時的変化は認められず、各測定値は両投与群間で同様であった。

バイタルサインの異常値として、血圧の上昇が比較的よくみられ、収縮期血圧が 140 mmHg を超えた被験者はトフェルセン群で 36/72 例（50.0%）、プラセボ群で 16/36 例（44.4%）、拡張期血圧が 90 mmHg を超えた被験者はトフェルセン群で 31/72 例（43.1%）、プラセボ群で 16/36 例（44.4%）であった。ECG 異常値は、プラセボ群（2/36 例［5.6%］）と比較してトフェルセン群（8/72 例［11.3%］）でやや多く認められ、いずれも QTcF のベースライン時から最大 30～60 ms の増加であった。

2.1.5.8.3.3 コロンビア自殺評価スケール

治験薬投与後に C-SSRS に基づく自殺関連の報告があった被験者は、全体的に少数であった。

自殺念慮の報告があった被験者の割合は、治験薬投与後、プラセボ群（2/36 例［5.6%］）と比較

してトフェルセン群（5/72 例［6.9%］）で高かったが、ベースライン時でもプラセボ群（1/36 例［2.8%］）と比較してトフェルセン群（9/72 例［12.5%］）で高かった。

試験期間中に、自殺の予備行動又は行為、及び自殺企図を示した被験者はいなかった。

2.1.5.8.3.4 ミニメンタルステート検査

トフェルセン投与による MMSE-2 合計スコアの経時的変化は認められなかった。

2.1.5.8.4 免疫原性の結果

ほとんどの被験者（トフェルセン群 : 70/72 例［97.2%］、プラセボ群 : 36/36 例［100%］）でベースライン時に抗トフェルセン抗体が陰性であった。試験期間中に抗トフェルセン抗体が持続的に陽性（治験薬投与後、1 回目の陽性の時点から 112 日［16 週］以降に陽性、又は 1 回目の陽性の時点から 111 日以内の時点で陽性かつ 112 日以降に陰性の結果なし）であった被験者は、トフェルセン群では 19/72 例（26.4%）、プラセボ群では 2/36 例（5.6%）であった。

SMQ を用いて選択した有害事象（過敏症、アナフィラキシー反応、及び血管浮腫）が認められた被験者の割合は、抗トフェルセン抗体が陽性であった被験者（トフェルセン群 : 5/72 例［6.9%］、プラセボ群 : 1/36 例［2.8%］）と比較して陰性であった被験者（トフェルセン群 : 14/72 例［19.4%］、プラセボ群 : 11/36 例［30.6%］）で高かった。

2.1.6 全体の結論

SOD1 変異が確定された成人 ALS 患者を対象としてトフェルセンを反復投与し、主要評価項目として ALSFRS-R 合計スコアのベースラインから Week 28（Day 197）までの変化量を解析した結果、トフェルセン群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった。しかしながら、副次評価項目及び探索的評価項目では、一貫してトフェルセン群を支持する結果が認められ、SOD1 変異を伴う ALS に対するトフェルセンの生物学的効果及び臨床的効果が示唆された。

トフェルセンの安全性は、本無作為化プラセボ対照比較試験で十分に特徴付けられた。

SOD1 変異を伴う ALS の治療薬として、トフェルセン及び LP によるトフェルセン投与は、おおむね安全であり、忍容性は良好であることが示された。

2.1.7 付録

表 15 有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（1/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
Number of subjects with any event	34 (94.4)	69 (95.8)
傷害、中毒および処置合併症	29 (80.6)	49 (68.1)
処置による疼痛	21 (58.3)	41 (56.9)
転倒	15 (41.7)	17 (23.6)
腰椎穿刺後症候群	11 (30.6)	13 (18.1)
靱帯捻挫	2 (5.6)	4 (5.6)
挫傷	1 (2.8)	3 (4.2)
筋骨格系処置合併症	3 (8.3)	3 (4.2)
処置後合併症	4 (11.1)	3 (4.2)
皮膚擦過傷	3 (8.3)	3 (4.2)
処置合併症	1 (2.8)	2 (2.8)
処置による悪心	2 (5.6)	2 (2.8)
処置による嘔吐	0	2 (2.8)
ストーマ部疼痛	0	2 (2.8)
腓骨骨折	0	1 (1.4)
関節損傷	0	1 (1.4)
四肢損傷	1 (2.8)	1 (1.4)
化学性髄膜炎	0	1 (1.4)
半月板損傷	0	1 (1.4)

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（2/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
肉離れ	1 (2.8)	1 (1.4)
神経学的処置合併症	0	1 (1.4)
処置後挫傷	0	1 (1.4)
処置によるめまい	0	1 (1.4)
呼吸器系処置合併症	0	1 (1.4)
脛骨骨折	0	1 (1.4)
ワクチン接種合併症	2 (5.6)	1 (1.4)
節足動物咬傷	1 (2.8)	0
眼挫傷	1 (2.8)	0
頭部損傷	1 (2.8)	0
関節脱臼	1 (2.8)	0
処置後不快感	1 (2.8)	0
皮膚裂傷	3 (8.3)	0
ストーマ部刺激感	1 (2.8)	0
熱傷	1 (2.8)	0
神経系障害	22 (61.1)	47 (65.3)
頭痛	16 (44.4)	33 (45.8)
錯感覚	6 (16.7)	6 (8.3)
浮動性めまい	3 (8.3)	4 (5.6)
不随意性筋収縮	1 (2.8)	4 (5.6)
神経痛	0	4 (5.6)

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（3/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
感覚鈍麻	1 (2.8)	3 (4.2)
髄液細胞増加症	0	3 (4.2)
異痛症	0	2 (2.8)
灼熱感	0	2 (2.8)
片頭痛	1 (2.8)	2 (2.8)
緊張性頭痛	0	2 (2.8)
異常感覚	0	1 (1.4)
構語障害	0	1 (1.4)
味覚不全	0	1 (1.4)
片側感覚消失	0	1 (1.4)
知覚過敏	0	1 (1.4)
意識消失	1 (2.8)	1 (1.4)
腰髄神経根障害	0	1 (1.4)
筋痙直	0	1 (1.4)
横断性脊髄炎	0	1 (1.4)
パーキンソン病	0	1 (1.4)
外傷後頭痛	0	1 (1.4)
下肢静止不能症候群	0	1 (1.4)
坐骨神経痛	1 (2.8)	1 (1.4)
振戦	0	1 (1.4)
協調運動異常	1 (2.8)	0
体位性めまい	1 (2.8)	0

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（4/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
不全単麻痺	1 (2.8)	0
神経圧迫	2 (5.6)	0
失神寸前の状態	1 (2.8)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (2.8)	0
傾眠	1 (2.8)	0
失神	1 (2.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	18 (50.0)	40 (55.6)
四肢痛	6 (16.7)	19 (26.4)
背部痛	2 (5.6)	15 (20.8)
関節痛	2 (5.6)	10 (13.9)
筋肉痛	2 (5.6)	10 (13.9)
筋痙縮	2 (5.6)	5 (6.9)
筋力低下	4 (11.1)	4 (5.6)
筋骨格痛	2 (5.6)	4 (5.6)
筋骨格硬直	0	4 (5.6)
頚部痛	4 (11.1)	4 (5.6)
側腹部痛	0	2 (2.8)
滑液包炎	0	1 (1.4)
関節不安定	0	1 (1.4)
関節腫脹	2 (5.6)	1 (1.4)
筋緊張	0	1 (1.4)

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（5/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
鼡径部痛	1 (2.8)	0
成長痛	1 (2.8)	0
運動性低下	1 (2.8)	0
筋不快感	1 (2.8)	0
顎痛	1 (2.8)	0
腱炎	1 (2.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (25.0)	24 (33.3)
疲労	2 (5.6)	12 (16.7)
疼痛	0	7 (9.7)
発熱	1 (2.8)	3 (4.2)
非心臓性胸痛	0	2 (2.8)
末梢性浮腫	0	2 (2.8)
低体温	0	1 (1.4)
セルフケア障害	0	1 (1.4)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.4)
医療機器による疼痛	0	1 (1.4)
医療機器使用部位内出血	0	1 (1.4)
末梢腫脹	1 (2.8)	1 (1.4)
医療機器関連呼吸器合併症	0	1 (1.4)
口渇	0	1 (1.4)
無力症	2 (5.6)	0

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（6/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
悪寒	1 (2.8)	0
歩行障害	1 (2.8)	0
医療機器関連損傷	1 (2.8)	0
医療機器使用部位皮膚炎	1 (2.8)	0
胃腸障害	16 (44.4)	22 (30.6)
悪心	6 (16.7)	9 (12.5)
便秘	4 (11.1)	6 (8.3)
流涎過多	1 (2.8)	4 (5.6)
嘔吐	1 (2.8)	3 (4.2)
腹部膨満	2 (5.6)	2 (2.8)
腹痛	0	2 (2.8)
腹部不快感	1 (2.8)	1 (1.4)
下痢	5 (13.9)	1 (1.4)
口内乾燥	0	1 (1.4)
嚥下障害	0	1 (1.4)
おくび	0	1 (1.4)
糞塊	0	1 (1.4)
変色便	0	1 (1.4)
口腔知覚不全	0	1 (1.4)
舌苔	0	1 (1.4)
歯痛	0	1 (1.4)

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（7/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
齲歯	1 (2.8)	0
鼓腸	1 (2.8)	0
胃炎	2 (5.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (36.1)	18 (25.0)
咳嗽	1 (2.8)	5 (6.9)
呼吸困難	5 (13.9)	4 (5.6)
肺塞栓症	1 (2.8)	3 (4.2)
呼吸不全	0	3 (4.2)
鼻出血	1 (2.8)	2 (2.8)
口腔咽頭痛	2 (5.6)	2 (2.8)
誤嚥性肺炎	0	2 (2.8)
後天性横隔膜性内臓転位	0	1 (1.4)
急性呼吸不全	0	1 (1.4)
誤嚥	0	1 (1.4)
発声障害	0	1 (1.4)
低換気	0	1 (1.4)
喉頭痙攣	0	1 (1.4)
肺痛	0	1 (1.4)
呼吸窮迫	0	1 (1.4)
喘鳴	0	1 (1.4)
無気肺	1 (2.8)	0

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（8/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
息詰まり	2 (5.6)	0
上気道分泌増加	1 (2.8)	0
鼻閉	1 (2.8)	0
肺腫瘤	1 (2.8)	0
気道うっ血	1 (2.8)	0
副鼻腔うっ血	1 (2.8)	0
咳払い	1 (2.8)	0
感染症および寄生虫症	15 (41.7)	15 (20.8)
上気道感染	2 (5.6)	5 (6.9)
上咽頭炎	7 (19.4)	2 (2.8)
尿路感染	2 (5.6)	2 (2.8)
COVID－19	1 (2.8)	1 (1.4)
蜂巣炎	1 (2.8)	1 (1.4)
大腸菌性尿路感染	0	1 (1.4)
麦粒腫	0	1 (1.4)
インフルエンザ	1 (2.8)	1 (1.4)
喉頭炎	0	1 (1.4)
伝染性軟属腫	0	1 (1.4)
脊髄炎	0	1 (1.4)
爪真菌症	0	1 (1.4)
口腔カンジダ症	0	1 (1.4)

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（9/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
細菌性肺炎	0	1 (1.4)
シュードモナス性肺炎	0	1 (1.4)
プロピオニバクテリウム感染	0	1 (1.4)
敗血症	0	1 (1.4)
副鼻腔炎	1 (2.8)	1 (1.4)
皮膚感染	0	1 (1.4)
ストーマ部感染	0	1 (1.4)
創傷感染	0	1 (1.4)
気管支炎	1 (2.8)	0
皮膚真菌感染	1 (2.8)	0
胃腸炎	1 (2.8)	0
帯状疱疹	1 (2.8)	0
扁桃炎	1 (2.8)	0
外陰腟真菌感染	1 (2.8)	0
臨床検査	3 (8.3)	15 (20.8)
CSF 白血球数増加	0	7 (9.7)
CSF 蛋白増加	1 (2.8)	6 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.4)
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	0	1 (1.4)

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（10/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
CSF 細胞数増加	0	1 (1.4)
CSF 検査異常	0	1 (1.4)
心電図 QT 延長	0	1 (1.4)
エンテロウイルス検査陽性	0	1 (1.4)
酸素飽和度低下	0	1 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.4)
トロポニン増加	0	1 (1.4)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (2.8)	0
尿中ケトン体陽性	1 (2.8)	0
体重減少	2 (5.6)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (8.3)	11 (15.3)
そう痒症	1 (2.8)	3 (4.2)
発疹	0	2 (2.8)
敏感肌	0	2 (2.8)
脱毛症	0	1 (1.4)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.4)
薬疹	0	1 (1.4)
多汗症	0	1 (1.4)
皮膚病変	0	1 (1.4)
接触皮膚炎	1 (2.8)	0
紅斑	1 (2.8)	0

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（11/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
精神障害	6 (16.7)	9 (12.5)
不安	3 (8.3)	4 (5.6)
不眠症	3 (8.3)	3 (4.2)
異常な夢	0	1 (1.4)
適応障害	0	1 (1.4)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (1.4)
むちゃ飲み	0	1 (1.4)
錯乱状態	0	1 (1.4)
うつ病	3 (8.3)	1 (1.4)
精神状態変化	0	1 (1.4)
悪夢	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	5 (13.9)	6 (8.3)
食欲減退	1 (2.8)	3 (4.2)
アシドーシス	0	1 (1.4)
高血糖	0	1 (1.4)
低カリウム血症	1 (2.8)	1 (1.4)
低マグネシウム血症	1 (2.8)	1 (1.4)
脱水	1 (2.8)	0
2 型糖尿病	2 (5.6)	0

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（12/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
腎および尿路障害	1 (2.8)	6 (8.3)
糖尿	0	2 (2.8)
尿意切迫	0	2 (2.8)
急性腎障害	0	1 (1.4)
頻尿	1 (2.8)	1 (1.4)
眼障害	1 (2.8)	5 (6.9)
視力障害	0	2 (2.8)
眼瞼痙攣	0	1 (1.4)
眼刺激	0	1 (1.4)
眼痛	0	1 (1.4)
霧視	0	1 (1.4)
ドライアイ	1 (2.8)	0
血管障害	4 (11.1)	3 (4.2)
深部静脈血栓症	2 (5.6)	1 (1.4)
高血圧	2 (5.6)	1 (1.4)
低血圧	0	1 (1.4)
末梢循環不良	1 (2.8)	0
心臓障害	0	2 (2.8)
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (1.4)

表 15　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（13/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
うっ血性心不全	0	1 (1.4)
拡張機能障害	0	1 (1.4)
左室肥大	0	1 (1.4)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (1.4)
右室機能不全	0	1 (1.4)
頻脈	0	1 (1.4)
心室性期外収縮	0	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	1 (2.8)	2 (2.8)
骨盤痛	0	2 (2.8)
勃起増強	1 (2.8)	0
内分泌障害	0	1 (1.4)
副腎腫瘤	0	1 (1.4)
肝胆道系障害	0	1 (1.4)
脂肪肝	0	1 (1.4)
免疫系障害	0	1 (1.4)
植物アレルギー	0	1 (1.4)

表 15　　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（14/14）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
血液およびリンパ系障害	1 (2.8)	0
リンパ節症	1 (2.8)	0
製品の問題	1 (2.8)	0
医療機器位置異常	1 (2.8)	0

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/233as101-partc/csr/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-all.rtf Run Date: 22SEP2021

表 16　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（1/3）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
Number of subjects with any related event	2 (5.6)	28 (38.9)
神経系障害	1 (2.8)	18 (25.0)
頭痛	0	6 (8.3)
錯感覚	1 (2.8)	3 (4.2)
異痛症	0	2 (2.8)
髄液細胞増加症	0	2 (2.8)
灼熱感	0	1 (1.4)
異常感覚	0	1 (1.4)
知覚過敏	0	1 (1.4)
感覚鈍麻	0	1 (1.4)
腰髄神経根障害	0	1 (1.4)
不随意性筋収縮	0	1 (1.4)
横断性脊髄炎	0	1 (1.4)
神経痛	0	1 (1.4)
坐骨神経痛	0	1 (1.4)
緊張性頭痛	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.8)	11 (15.3)
筋肉痛	0	5 (6.9)
四肢痛	0	5 (6.9)
背部痛	0	2 (2.8)

表 16　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（2/3）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
筋骨格硬直	0	2 (2.8)
関節痛	0	1 (1.4)
筋緊張	0	1 (1.4)
筋力低下	0	1 (1.4)
成長痛	1 (2.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	7 (9.7)
処置による疼痛	0	4 (5.6)
腰椎穿刺後症候群	0	2 (2.8)
転倒	0	1 (1.4)
化学性髄膜炎	0	1 (1.4)
筋骨格系処置合併症	0	1 (1.4)
臨床検査	1 (2.8)	6 (8.3)
CSF 蛋白増加	1 (2.8)	3 (4.2)
CSF 白血球数増加	0	3 (4.2)
CSF 細胞数増加	0	1 (1.4)
CSF 検査異常	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (5.6)
疲労	0	3 (4.2)
疼痛	0	3 (4.2)

表 16　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（3/3）

	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=72) n (%)
胃腸障害	0	2 (2.8)
腹部膨満	0	1 (1.4)
腹痛	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (2.8)
脱毛症	0	1 (1.4)
そう痒症	0	1 (1.4)
敏感肌	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.4)
脊髄炎	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.4)
尿意切迫	0	1 (1.4)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/233as101-partc/csr/t-ae-rel-socpt.sas:t-ae-rel-socpt-all.rtf Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（1/12）

Enriched/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Investigator term/ Preferred term [Reference ID]	Onset date/ Study day (a)	End date/ Study day (a)	Duration (days)/ Outcome
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	SHORTNESS OF BREATH/呼吸困難 [redacted]	20[redacted]/66	20[redacted]/70	5
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly94Ala	R PULMONARY EMBOLISM/肺塞栓症 [redacted]	20[redacted]/38	20[redacted]/84	47
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	SHORTNESS OF BREATH EXACERBATION/呼吸困難 [redacted]	20[redacted]/147	20[redacted]/150	4
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Thr138Ile	BILATERAL ATELECTASIS OF THE LUNG BASES/無気肺 [redacted]	20[redacted]/30	20[redacted]/31	2

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（2/12）

Enriched/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Severity/ Relation to study drug	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [66]/20[redacted] [70]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly94Ala	Grade 2: moderate/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [147]/20[redacted] [150]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Thr138Ile	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/N	Dose not changed	Not related	20[redacted] [30]/20[redacted] [31]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（3/12）

Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Investigator term/ Preferred term [Reference ID]	Onset date/ Study day (a)	End date/ Study day (a)	Duration (days)/ Outcome
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.His44Arg	PULMONARY EMBOLISM/肺塞栓症 [redacted]	20[redacted]/60	20[redacted]/191	132
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	ACUTE PULMONARY EMBOLISM/肺塞栓症 [redacted]	20[redacted]/73	20[redacted]/81	9
	BILATERAL ASPIRATION PNEUMONITIS/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/82	20[redacted]/89	8
	ASPIRATION EVENT WITH DESATURATION/誤嚥 [redacted]	20[redacted]/88	20[redacted]/95	8
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala90Thr	CHEMICAL MENINGITIS/化学性髄膜炎 [redacted]	20[redacted]/147	20[redacted]/157	11
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Leu85Phe	ASPIRATION PNEUMONITIS DUE TO GI TUBE/医療機器関連呼吸器合併症 [redacted]	20[redacted]/23	20[redacted]/26	4
	ASPIRATION PNEUMONITIS/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/23	20[redacted]/26	4
	ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE/急性呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/97	20[redacted]/103	7
	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/97	20[redacted]/103	7

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（4/12）

Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Severity/ Relation to study drug	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.His44Arg	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/Y	Drug withdrawn	Not related	20[redacted] [60]/20[redacted] [63]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [73]/20[redacted] [74]
	Grade 2: moderate/ Not related	Y/N/Y	Drug interrupted	Not related	20[redacted] [82]/20[redacted] [86]
	Grade 4: life-threatening/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [88]/20[redacted] [103]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala90Thr	Grade 3: Severe or medically significant/ Related	Y/Y/Y	Drug withdrawn	Not related	20[redacted] [147]/20[redacted] [149]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Leu85Phe	Grade 2: moderate/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [23]/20[redacted] [26]
	Grade 2: moderate/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [23]/20[redacted] [26]
	Grade 2: moderate/ Not related	Y/N/N	Dose not changed	Not related	20[redacted] [97]/20[redacted] [99]
	Grade 2: moderate/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [97]/20[redacted] [99]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（5/12）

Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Investigator term/ Preferred term [Reference ID]	Onset date/ Study day (a)	End date/ Study day (a)	Duration (days)/ Outcome
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Leu85Phe	PROGRESSIVE ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE/急性呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/110		Not recovered /Not resolved
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala90Val	PROXIMAL FIBULA FRACTURE OF THE LEFT LEG/腓骨骨折 [redacted]	20[redacted]/7	20[redacted]/25	19
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/114	HYPOTHERMIA/低体温 [redacted]	20[redacted]/31	20[redacted]/32	2
	LOSS OF CONSCIOUSNESS DUE TO HYPOTHERMIA/意識消失 [redacted]	20[redacted]/31	20[redacted]/32	2
	CONGESTIVE HEART FAILURE RESULTING IN DEATH/うっ血性心不全 [redacted]	20[redacted]/114	20[redacted]/114	1
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Val149Gly	PULMONARY EMBOLISM/肺塞栓症 [redacted]	20[redacted]/114	20[redacted]/122	9

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（6/12）

Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Severity/ Relation to study drug	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Leu85Phe	Grade 2: moderate/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [110]/20[redacted] [132]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala90Val	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [7]/20[redacted] [25]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/114	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/N	Dose not changed	Not related	20[redacted] [31]/20[redacted] [32]
	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/N	Dose not changed	Not related	20[redacted] [31]/20[redacted] [32]
	Grade 5: death related/ Not related	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Val149Gly	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [114]/20[redacted] [122]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（7/12）

Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Investigator term/ Preferred term [Reference ID]	Onset date/ Study day (a)	End date/ Study day (a)	Duration (days)/ Outcome
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	SEVERE IMPACTION (STOOL)/糞塊 [redacted] NEEDS ASSISTANCE FOR PERSONAL CARE/セルフケア障害 [redacted]	20[redacted]/55 20[redacted]/57	20[redacted]/60	6 Not recovered /Not resolved
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.His121Gln	TRANSIENT LUMBAR INFLAMMATORY RADICULITIS/腰髄神経根障害 [redacted]	20[redacted]/3	20[redacted]/4	2
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Ser	TRANSVERSEL MYELITIS?/横断性脊髄炎 [redacted]	20[redacted]/197		Not recovered /Not resolved
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Arg116Gly	RESPIRATORY INSUFFICIENCY/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/157	20[redacted]/159	3

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（8/12）

Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Severity/ Relation to study drug	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [55]/20[redacted] [57]
	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/N	Dose not changed	Not related	20[redacted] [57]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.His121Gln	Grade 2: moderate/ Related	Y/N/Y	Dose not changed	Related	20[redacted] [3]/20[redacted] [4]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Ser	Grade 1: mild/ Related	Y/N/N	Dose not changed	Related	20[redacted] [197]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Arg116Gly	Grade 1: mild/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [157]/20[redacted] [159]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（9/12）

Other/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Investigator term/ Preferred term [Reference ID]	Onset date/ Study day (a)	End date/ Study day (a)	Duration (days)/ Outcome
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	DEHYDRATION/脱水 [redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/160	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/161	2

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（10/12）

Other/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Severity/ Relation to study drug	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	Grade 2: moderate/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [160]/20[redacted] [165]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（11/12）

Other/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Investigator term/ Preferred term [Reference ID]	Onset date/ Study day (a)	End date/ Study day (a)	Duration (days)/ Outcome
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gln23Leu	DVT/深部静脈血栓症 [redacted]	20[redacted]/29	20[redacted]/30	2
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly94Cys	EXTENSIVE MYELITIS/脊髄炎 [redacted]	20[redacted]/98		Not recovered /Not resolved
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Leu145Phe	FRACTURE OF L4/腰椎骨折* [redacted]	20[redacted]/-6	20[redacted]/	

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

表 17　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（12/12）

Other/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Severity/ Relation to study drug	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gln23Leu	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related	Y/N/Y	Drug interrupted	Not related	20[redacted] [29]/20[redacted] [30]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly94Cys	Grade 3: Severe or medically significant/ Related	Y/Y/Y	Drug withdrawn	Not related	20[redacted] [98]/20[redacted] [114]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Leu145Phe	Grade 2: moderate/ Not related	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	20[redacted] [-6]/20[redacted] [-4]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as101-partc/csr/l-ae-ser.sas　Run Date: 22SEP2021

2.2 233AS102 試験 モジュール 5.3.5.2.1.1、5.3.5.2.1.2

2.2.1 試験の表題

An Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effect on Disease Progression of BIIB067 Administered to Previously Treated Adults with Amyotrophic Lateral Sclerosis Caused by Superoxide Dismutase 1 Mutation

2.2.2 治験責任医師及び実施医療機関

2.2.2.1 治験責任医師

[redacted], [redacted], 他合計 40 名

2.2.2.2 実施医療機関

[redacted]（米国ミズーリ州）他合計 40 医療機関

2.2.3 試験期間

2017 年 3 月 8 日（最初の被験者の初回投与日）～2022 年 1 月 16 日（データカットオフ日）

2.2.4 試験の方法

2.2.4.1 試験の目的

2.2.4.1.1 主要目的

スーパーオキサイドジスムターゼ 1（SOD1）変異が確定された筋萎縮性側索硬化症（ALS）（SOD1-ALS）患者を対象にトフェルセンの長期安全性及び忍容性を評価する。

2.2.4.1.2 副次目的

SOD1-ALS の患者に投与したトフェルセンの薬物動態（PK）、薬力学（PD）、バイオマーカーへの効果、及び有効性を評価する。

2.2.4.1.3 探索的目的

有効性及び他の潜在的バイオマーカーに対するトフェルセンの効果を評価する。

2.2.4.2 試験対象集団

2.2.4.2.1 選択基準

スクリーニング時又は列挙する各選択基準中に規定する時点で以下の選択基準を満たす被験者候補を、本試験参加に適格とみなした。選択基準は以下のとおりであった。

1) 本試験の目的及びリスクを理解し、同意を示す能力がある患者。患者又は法定代理人には、同意文書に署名して日付を記入し、国内及び現地の被験者プライバシー規則に従った保護対象医療情報の利用を承諾する能力がなければならない。
2) SOD1-ALS と診断され、233AS101 試験パート A、パート B、又はパート C いずれかの試験終了来院を完了している患者（すなわち中止しなかった）。
3) リルゾール使用中の場合、Day 1 前 30 日以上にわたって用量が安定している患者。
4) エダラボン使用中の場合、Day 1 の 60 日（2 治療サイクル）以上前からエダラボンを開始している患者。本試験の投与日にはエダラボンを投与してはならない。
5) 試験組入れ時点で治験責任医師により、試験手順を受け、来院スケジュールを遵守することが医学的に可能と判定される患者。
6) 血小板数、国際標準化比（INR）、プロトロンビン時間、及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を含む凝固パラメータのスクリーニング時の値が基準値内である患者。凝固検査の最初の検査値が基準値外の場合、臨床的に意味はないと治験責任医師が判断したときは現地臨床検査施設でもう 1 回繰り返してもよい。検査値が基準値外であっても、臨床的に意味がなく、安定している患者については、治験責任医師の判断で本試験に組み入れることができる。
7) 妊孕性がある患者の場合、試験期間中有効な避妊法を実行することに同意し、治験薬の最終投与後 5 ヵ月間避妊を継続する意思と能力のある患者。
8) パート A 及びパート B を完了した患者には、233AS101 試験での治験薬最終投与から 233AS102 試験でのトフェルセン初回投与までに 16 週間以上のウォッシュアウト期間を設けなければならない。パート C を完了した患者にはウォッシュアウト期間を設ける必要はない。

2.2.4.2.2 除外基準

スクリーニング時又は列挙する各除外基準中に規定する時点で以下のいずれかの除外基準に合致する被験者候補を、試験組入れから除外した。除外基準は以下のとおりであった。

<u>病歴</u>

1) 試験登録前 6 ヵ月以内に、治験責任医師の判断により、本試験への参加を制限するような薬物乱用又はアルコール依存症歴がある患者。
2) 抗ウイルス薬又は抗菌薬による全身治療を必要とする未治療又は治療が不十分な活動性感染症を有する、又はスクリーニング期間中に本試験の実施又は評価を妨げると治験責任医師が判断するその他の進行中の医学的状態にある患者。
3) 90 日以内に、治験責任医師によって重大な認知機能障害、臨床的認知症、又は不安定な精

神疾患（精神病、自殺念慮、自殺企図、又は未治療の大うつ病を含む）と判断される患者。

4) 広範囲の麻酔薬に対してアレルギーの病歴がある患者。
5) 出血増加若しくはコントロール不良のリスク及び／又は最適管理されておらず腰椎穿刺（LP）中又は LP 後の出血のリスクを高めかねない出血のリスクが存在する患者。これらのリスクは、LP 部位又はその近辺における解剖学的要素（血管異常、新生物、又はその他の異常など）及び基礎にある凝固カスケード、血小板機能又は血小板数の障害（血友病、フォンウィルブランド病、肝疾患など）を含むが、これらに限るものではない。
6) 脳脊髄液（CSF）排液用の埋込み型シャント又は埋込み型中枢神経系カテーテルが存在する患者。
7) 血液学的又は血液生化学的パラメータに、組入れに不適切と治験責任医師によって判断された臨床的に意味のある異常がある患者。
8) 治験責任医師によって臨床的に意味があると判断された 12 誘導心電図（ECG）異常（Fridericia 補正式で補正した QT 間隔［QTcF］が男性で 450 ms 超、女性で 470 ms 超など）がある患者。

<u>薬剤</u>

9) 低分子干渉リボ核酸、幹細胞療法、及び遺伝子療法による治療を受けたことがある、又は現在受けている。
10) 1 ヵ月又は治験薬の半減期の 5 倍のどちらか長い期間内に、試験中の別の薬剤、生物学的製剤（トフェルセンを除く）、又は機器による治療を受けた。
11) 横隔膜ペーシングシステムが現在必要である、又は試験期間中必要になると治験責任医師によって判断される。
12) 銅（II）（ジアセチル–ビス［N4–メチルチオセミカルバゾン］）若しくはピリメタミンを現在使用している、最近（1 ヵ月以内）使用した、又は使用が必要になると治験責任医師によって判断される。
13) 現地又は実施医療機関のガイドライン及び／又は治験責任医師の判断を必要に応じて基準とし、LP を実施する際に、安全に継続できない又は使用を一時中止できない抗血小板薬又は抗凝固薬の投与が必要になると、治験責任医師によって判断される。

<u>その他</u>

14) 妊娠中又は母乳哺育中の女性被験者。
15) 現在別の介入試験に参加している。
16) 試験要件を遵守することができない。
17) 被験者組入れに不適切と治験責任医師又は治験依頼者によって判断されたその他の不特定の理由がある。

2.2.4.3 試験デザイン

本試験は、233AS101 試験パート A、パート B、又はパート C を完了した SOD1-ALS の被験者に髄腔内投与したトフェルセンの長期安全性、忍容性、PK、PD、及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、長期継続試験である。

233AS101 試験パート A 又はパート B を完了した被験者には、233AS101 試験の最終投与日から 233AS102 試験の初回投与日までに、トフェルセンの消失半減期（$t_{1/2}$）の 4 倍以上のウォッシュアウト期間（約 16 週間）を設けた。被験者はその後、約 2 週間間隔でトフェルセン 20 mg（コホート 1）、40 mg（コホート 2）、又は 60 mg（コホート 3）の負荷投与を 3 回受け、以降は約 1 ヵ月間隔で維持投与を 10 回受けることとした。治験実施計画書の改定により、負荷投与と維持投与に関する規定を以下のとおり変更した。

- 治験実施計画書第 ■ 版への改定により、約 2 週間間隔でトフェルセン 20 mg（コホート 1）、40 mg（コホート 2）、60 mg（コホート 3）、又は 100 mg（コホート 4）の負荷投与を 3 回受けた後、約 4 週間間隔で維持投与を 22 回受けることとした。
- 治験実施計画書第 ■ 版への改定により、最初の 4 週間に約 2 週間間隔でトフェルセン 100 mg の負荷投与を 3 回受けた後、約 4 週間間隔で維持投与を最大 58 回受けることとした。
- 治験実施計画書第 ■ 版への改定により、トフェルセンの維持投与は約 4 週間間隔で最大 90 回受けることとした。

233AS101 試験パート C を完了した被験者は、ウォッシュアウト期間を経ずに盲検負荷投与期間に移行した。盲検負荷投与期間では、233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者は約 2 週間間隔でトフェルセン 100 mg の投与を 3 回受け、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者はトフェルセン 100 mg の投与を 2 回（Day 1 及び Day 29）、プラセボの投与を 1 回（Day 15）受けた。盲検負荷投与期間後は維持投与期間に移行した。

最後に登録された被験者の Week 152 の維持投与来院日まで、すべての被験者は約 4 週間間隔でトフェルセン 100 mg の維持投与を最大 90 回受けることとした。

2.2.4.4 用量及び用量設定根拠

2.2.4.4.1 用量

用量は 2.2.4.3 項に示した。

2.2.4.4.2 用量設定の根拠

サルを用いた 9 ヵ月毒性試験の無毒性量は 12 mg であり、ヒト等価用量は 120 mg に相当することから、用量 100 mg の安全域は 1.2 倍となる。

233AS101 試験パート C（ピボタル試験）では、85 日間の投与を受けたパート B（反復投与用量漸増［MAD］）コホート 5～8 の被験者データに基づき、トフェルセンの用量を 100 mg に決定した。これらのデータの安全性解析から、100 mg までのすべての用量の忍容性は良好であり、ALS の被験者を対象としてトフェルセンの開発を継続することを支持する安全性プロファイルが示唆された。233AS101 試験パート C、及び継続試験である 233AS102 試験のトフェルセン用量に 100 mg を選択したことの妥当性は、パート A（単回投与用量漸増）及びパート B（MAD）の被験者から得られたデータの PK/PD 及び探索的有効性解析により裏付けられる。

2.2.4.4.3 投与の中止

以下のいずれかの理由に該当する場合、被験者への投与を中止することとした。

- 被験者が妊娠した。この場合、治験薬の投与は直ちに中止することとした。
- 被験者が治験薬投与継続への同意を撤回した。
- 治験薬の投与中止が必要な医学的緊急事態が被験者に生じた。
- 被験者が治験実施計画書の遵守に消極的である又は治験実施計画書を遵守することができない。
- 治験責任医師又は治験依頼者が中止を決めた。

治験薬の投与を中止した被験者には、本試験に残り、該当する治験実施計画書に規定するすべての検査及び評価を完了するよう促した。試験を早期に中止する（すなわち、治験薬投与及び試験評価の両方を中止する）被験者は、最終来院又は早期中止来院を行うこととした。

以下のいずれかの理由に該当する場合、被験者は試験を中止することとした。

- 被験者が同意を撤回した。
- 被験者が治験薬又は承認薬を投与する別の介入的臨床試験に参加した。
- 被験者が治験実施計画書の遵守に消極的である又は治験実施計画書を遵守することができない。

2.2.4.4.4 試験の中止

試験中止を要する可能性がある条件には以下を含むが、これに限定するものではない。

- 本試験に組み入れた被験者に予測できない、重篤又は許容できないリスクが見つかった。
- 治験依頼者が製品の検査、評価、又は開発を中断又は中止すると判断した。

2.2.4.5 治験薬の投与及び治験薬（ロット番号）

2.2.4.5.1 トフェルセン

トフェルセンは､バイアルからの採取及び調製後に 15.0 mL を確実に投与できるよう約 16.4 mL 入りバイアルの液体として提供された。薬剤は無菌の非経口投与液剤で、注射用水にトフェルセン原薬 6.7 mg/mL、リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.03 mg/mL、リン酸水素二ナトリウム無水物 0.11 mg/mL、塩化ナトリウム 8.77 mg/mL、塩化カリウム 0.22 mg/mL、塩化カルシウム二水和物 0.21 mg/mL、及び塩化マグネシウム六水和物 0.16 mg/mL を含み、pH は 7.2 であった。

本試験ではトフェルセンを 17 ロット使用した。ロット番号は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted] であった。

2.2.4.5.2 プラセボ

プラセボ（人工 CSF）は、約 21 mL 入りバイアルの液体として提供され、233AS101 試験パー

トC完了後に組み入れた被験者を対象とした盲検負荷投与期間用に用いた。

2.2.4.5.3 盲検性

233AS101 試験パート C の投与群の割付けは、2021 年 7 月のデータカットオフに基づく 233AS102 試験の初回中間解析まで盲検化された。233AS101 試験で用いた盲検性をデータベースロックまで維持するため、233AS101 試験のパート A 又はパート B を完了した被験者は、233AS101 試験での治験薬最終投与時から 233AS102 試験での初回投与時まで、トフェルセンの $t_{1/2}$ の 4 倍以上（約 16 週間）のウォッシュアウト期間を設けた。この中間解析では、申請者の承認申請を担当するチームの一部が個々の被験者レベルで盲検解除された。被験者、治験実施医療機関、及び治験チームは、試験全体のレベルでのみ盲検解除され、個々の被験者レベルでは盲検解除されず、治験の盲検性は引き続き維持された。2021 年 7 月 16 日から 2022 年 1 月 16 日までに収集されたすべてのデータについては、申請者の試験を運営するチームが盲検下で、実施中の試験業務及びデータクリーニング業務を管理した。

2.2.4.6 評価項目

2.2.4.6.1 有効性評価項目

- 筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度改訂版（ALSFRS-R）合計スコア
- 静的肺活量（SVC）
- ハンドヘルドダイナモメーター測定（HHD）
- 死亡までの期間
- 被験者日誌／電子日誌に基づく換気装置の使用
  死亡又は永続的換気までの時間は中間総括報告書での要約又は解析は行わず、233AS101 試験のデータと統合し、別途報告する。
- 生活の質評価項目：筋萎縮性側索硬化症評価質問票、Fatigue Severity Scale、EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire、仕事の生産性及び活動障害、Zarit 介護負担尺度、36-Item Short Form Health Survey、Patient Global Impression of Change、Clinician Global Impression of Change、Patient Global Impression of Status、及び Clinician Global Impression of Status
  生活の質の評価項目は中間総括報告書での要約又は解析は行わず、233AS101 試験のデータと統合し、別途報告する。

2.2.4.6.2 薬物動態学的評価項目

- トフェルセンの血漿中及び CSF 中濃度

2.2.4.6.3 薬力学的評価項目

- CSF 中総 SOD1 タンパク質

2.2.4.6.4 バイオマーカー

- ニューロフィラメント軽鎖（NfL）（血漿中及び CSF 中）
- リン酸化ニューロフィラメント重鎖（pNfH）（血漿中及び CSF 中）
- 尿中 p75 細胞外ドメイン（$p75^{ECD}$）
- ミスフォールド SOD1 タンパク質又は変異型 SOD1 タンパク質

尿中 $p75^{ECD}$ 及びミスフォールド又は変異型 SOD1 タンパク質のデータは、測定の都合により中間データカットオフ時点では入手できなかった。

2.2.4.6.5 安全性評価項目

臨床安全性評価

トフェルセンの安全性プロファイルを評価するため、以下の臨床評価を実施した。

- 病歴
- 身体的診察
- 限定的な神経学的検査
- バイタルサイン
- 体重
- 12 誘導 ECG
- コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）
- ミニメンタルステート検査（MMSE）
- 併用療法及び処置
- 有害事象及び重篤な有害事象の発現率

臨床検査による安全性評価

トフェルセンの安全性プロファイルを評価するため、以下の臨床検査を実施し臨床検査値異常を判定した。

- 血液学的検査：分画及び血小板数を含める全血球検査
- 凝固検査：INR、プロトロンビン時間、及び APTT
- 血液生化学検査：総タンパク質、アルブミン、クレアチニン、血中尿素窒素、尿酸、ビリルビン（総及び直接）、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、糖、カルシウム、リン、重炭酸、塩化物、ナトリウム、及びカリウム
- 尿検査：血液、タンパク質、及び糖（試験紙法）
- 妊娠検査（尿及び血清）
- CSF 分析：赤血球数、白血球数、タンパク質、及び糖

2.2.4.7 統計解析

2.2.4.7.1 試験グループ

本試験の被験者は、233AS101 試験で登録されたパート（A、B、C）に基づき、表 1 に示す試験グループのいずれかに割り当てられた。すべての解析は、特に指定されない限り、これらのグループを用いて示した。

表 1 233AS102 試験の試験グループ

Study 233AS101 Part C Participants by Prior Treatment		**Study 233AS101 Parts A and B Participants**	**Study 233AS101 Parts A, B, and C Participants**
Placebo	Tofersen 100 mg	All doses	Total
This included data from Study 233AS102 for participants who received placebo in Study 233AS101 Part C during the randomized phase of the study	This included data from Study 233AS102 for participants who received tofersen in Study 233AS101 Part C during the randomized phase of the study	Participants enrolled from Study 233AS101 Part A or Part B regardless of dose	All participants in Study 233AS102, i.e., addition of all 3 columns

233AS101 試験パート C から登録された被験者は、事前に設定した疾患進行の部分集団（エンリッチ又はその他）での要約を示した。エンリッチ集団は、無作為化前の ALSFRS-R スコアの傾きと変異に基づいた急速な疾患進行の予後的エンリッチメント基準を満たした疾患進行被験者と定義し、その他の集団は、233AS101 試験パート C から登録されたその他の被験者とした。

1) エンリッチ集団の適格基準（以下の 2 つの基準のうちのいずれかにより適格であると判定された）
   a) 以下の SOD1 変異の 1 つを有し、かつ、無作為化前の ALSFRS-R スコア低下の傾きが 0.2/月以上（[48 ポイント−ベースライン時の ALSFRS-R 合計スコア]／症状発現からの経過時間として算出）：
      p.Ala5Val、p.Ala5Thr、p.Leu39Val、p.Gly42Ser、p.His44Arg、p.Leu85Val、p.Gly94Ala、p.Leu107Val、及び p.Val149 Gly
   b) 項目 a) に記載されている変異以外の SOD1 変異を有し、かつ、無作為化前の ALSFRS-R スコア低下の傾きが 0.9/月以上（[48 ポイント−ベースライン時の ALSFRS-R 合計スコア]／症状発現からの経過時間として算出）
2) その他の集団の適格基準：項目 a) に記載されている変異以外の SOD1 変異を有する（ALSFRS-R スコア低下の傾きの要件なし）。つまり、項目 a) に記載されている以外の、病因である又はその可能性が高い SOD1 変異を有し、かつ、無作為化前の ALSFRS-R スコア低下の傾きが 0.9/月未満の被験者。
   注：項目 a) に記載された SOD1 変異を有する被験者のうち、無作為化前の ALSFRS-R スコア低下の傾きが 0.2/月未満であった者は、本試験に含まれない。

2.2.4.7.2 解析対象集団

解析対象集団の定義を以下に示す。

- Intent-to-treat（ITT）集団：233AS102 試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された被験者
- 安全性解析対象集団：233AS102 試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された被験者
- PK 解析対象集団 : 233AS102 試験で治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後に薬物濃度を 1 回以上測定された被験者
- 免疫原性解析対象集団：233AS102 試験で治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後サンプルの免疫原性評価が 1 回以上行われた被験者

臨床機能の解析は、ITT 集団を対象に実施した。トフェルセンの血漿中及び CSF 中濃度の PK 解析は、233AS101 試験パート C から登録された被験者の PK 解析対象集団のみを用いて部分集団別（エンリッチ又はその他）に解析した。パート A 及びパート B の被験者は投与レジメン及び投与期間が異なるため、これらの被験者をプールすることは困難であった。すべての安全性評価は、安全性解析対象集団を対象に要約した。

すべての臨床機能、PK、利用可能な PD／バイオマーカー、及び一部の安全性評価は、233AS101 試験の試験グループ別（パート C プラセボ群、パート C トフェルセン群、パート A 及びパート B、及び合計［パート A、B、C］）、並びにパート C の疾患進行の部分集団別（エンリッチ又はその他）に提示した。なお、別途報告した 233AS101 試験パート C のほかの解析、及び 233AS101 試験と 233AS102 試験の統合解析との整合性を図るため、臨床機能及び PD／バイオマーカーに関する解析は ITT 集団に焦点を当てたが、部分集団解析（エンリッチ又はその他）についても提示した。

2.2.4.7.3 人口統計学的及びベースライン時の特性

ベースライン時（Day 1）の人口統計学的及びベースラインの特性は、年齢、年齢区分（18 歳以上 35 歳未満、35 歳以上 50 歳未満、50 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別、民族、人種、身長、体重、及び体格指数（BMI）とした。

以下の項目を含む ALS の病歴について記述統計量を用いて要約した。

- 確定された SOD1 変異（遺伝子解析報告書に基づく）
- 変異の種類
- ALS 症状発現からベースラインまでの期間
- ALS 診断からベースラインまでの期間
- 発症部位（延髄、下肢、上肢、呼吸器、及び胸部）
- 発症時からの ALSFRS-R の傾き（ベースライン時の進行速度）
- 部分集団（エンリッチ又はその他）
- ベースライン前のリルゾール及びエダラボン使用の有無
- ベースライン時の ALS Milano-Torino Staging

- ベースライン時の ALS King's Stage

2.2.4.7.4 有効性、薬力学、及びバイオマ―カー

ITT 解析対象集団における ALSFRS-R、SVC、HHD、PD、及びバイオマーカーについて、ベースライン以降の各時点における測定値に基づき、実測値及びベースラインから各時点の変化量の記述統計量を試験グループ別に示した。233AS101 試験パート C から登録された被験者については、疾患進行の部分集団別（エンリッチ又はその他）に同様の表を作成した。エンリッチ集団及び ITT 集団は 24 週目までの要約統計量を示し、その他の集団は 52 週目までの要約統計量を示した。233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者については、中間データカットオフ日までに予定された週までのすべての測定データを要約した。

また、ALSFRS-R 合計スコア、CSF 中総 SOD1 タンパク質、血漿中及び CSF 中の NfL、血漿中及び CSF 中の pNfH、SVC の%予測値、並びに HHD メガスコア（下肢及び上肢）について、エンリッチ集団及び ITT 集団は 12 週及び 24 週、その他の集団は 12、24、36、48、及び 52 週時点において、233AS102 試験ベースラインからの変化量の共分散分析（ANCOVA）を行った。

233AS102 試験のベースラインから死亡までの期間は、パート C の被験者をエンリッチ集団とその他の集団に分けた上で 233AS101 試験時の投与群で層別し、経時的な死亡の累積率の Kaplan-Meier 推定値を用いて解析し、Kaplan-Meier 曲線を示した。死亡までの期間の中央値のパーセンタイル（5、10、25、50、75）及び関連する 95%信頼区間、並びにエンリッチ集団及び ITT 集団では 12 及び 24 週まで、その他の集団では 12、24、36、48、及び 52 週までにイベントを満たした被験者の割合を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。パート A 及びパート B から登録され層別化されていない被験者についても同様の解析を行い、Kaplan-Meier 曲線を示した。死亡までの期間の中央値のパーセンタイル（5、10、25、75）及び関連する 95%信頼区間、並びに 12、24、36、48、72、96、120、144、168、192、216、236、240、244、及び 248 週までにイベントを満たした被験者の割合を示した。

多重補完法（MI）

パート C の被験者のみ、上記の ANCOVA を行う前に、ベースライン後の評価の欠測値を MI を用いて補完した。補完前に来院許容範囲を適用した。評価尺度内の項目レベルでの補完は、MI の実施前に行った。MI は、項目レベルではなく、評価項目に応じて、実測値、ドメイン、合計スコア、又は要約スコアで実施した。そして、完全なデータセットを用いてベースラインからの変化量を算出した。

2.2.4.7.5 薬物動態

血漿中及び CSF 中のトフェルセン濃度を、記述統計量を用いて要約した。

2.2.4.7.6 安全性

すべての要約と一覧は、特に指定がない限り、233AS101 試験の試験グループ別（パート A 及び B、パート C トフェルセン群、パート C プラセボ群）に提示した。また、パート C から登録さ

れた被験者は、疾患進行の部分集団別（エンリッチ又はその他）に要約した。

パート A とパート B の被験者は、233AS102 試験中に異なる用量の投与を受けた可能性があるため、一覧には治療順序を示した。治療順序には、233AS101 試験中の投与も含まれる。投与量は関連のある場合に示した（例：有害事象一覧の有害事象発現時の投与量）。

有害事象及び重篤な有害事象の発現は、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。有害事象は重症度（毒性グレード）別、治験薬との因果関係別、及び LP との因果関係別に要約した。試験中止に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、治験薬投与中断に至った有害事象、入院に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象についても要約した。要約には、各カテゴリーに該当する被験者の数と割合を示した。すべての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.0 を用いて分類した。

2.2.4.8 被験者数

233AS101 試験の投与例数は、パート A が 20 例、パート B が 50 例（パート A に参加した 2 例を含む）、パート C が 108 例であったことから、233AS102 試験の被験者数の上限は 176 例とした。本試験の目標被験者数は、233AS101 試験の SOD1-ALS を有する被験者のうち、本試験への参加に同意した人数に基づき設定した。

2.2.5 結果

2.2.5.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2 に示し、233AS101 試験及び 233AS102 試験の被験者フローチャートを図 1 に示す。

233AS102 試験への登録に適格であった被験者は 233AS101 試験を完了した計 159 例（パート A を完了した 19 例［うち 2 例はパート B に登録された］、パート B を完了した 45 例、及びパート C を完了した 97 例）であった。これらの被験者のうち 233AS102 試験に登録された被験者は 139 例であった。

- パート A からは、トフェルセン群 6 例及びプラセボ群 2 例（計 8 例）が 233AS102 試験に組み入れられた。
- パート B からは、トフェルセン 20 mg/40 mg/60 mg 群 21 例、プラセボ群 8 例、及びトフェルセン 100 mg 群 7 例（計 36 例）が 233AS102 試験に組み入れられた。
- パート C からは、トフェルセン 100 mg 群 63 例及びプラセボ群 32 例（計 95 例）が 233AS102 試験に組み入れられた。

233AS102 試験におけるトフェルセンの初回投与は、2017 年 3 月 8 日であった。中間データカットオフ時点で治験薬の投与を早期中止した被験者は 43 例（30.9%）、試験を早期中止した被験者は 42 例（30.2%）であった。治験薬の投与中止の理由で最も多かったのは、死亡（17 例［12.2%］）及び疾患進行（15 例［10.8%］）であった。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックに関連した理由で中止した被験者はいなかった。中間解析のデータカットオフ日（2022 年 1

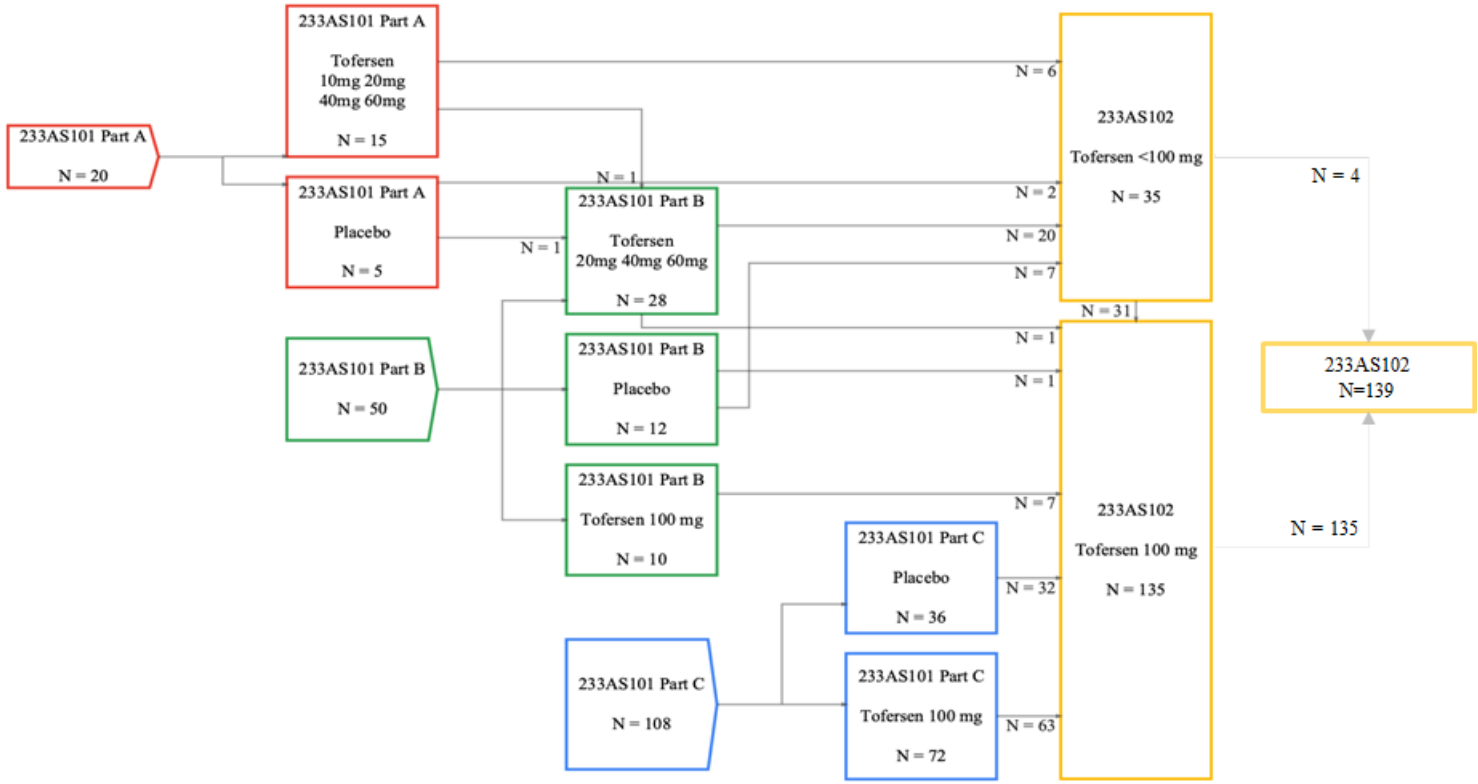
月 16 日）時点で継続中の被験者は 139 例中 97 例（69.8%）であった。

表 2　　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
Number of subjects dosed	32 (100)	63 (100)	44 (100)	139 (100)
Number of subjects who were ongoing at the time of the interim cut	18 (56.3)	49 (77.8)	30 (68.2)	97 (69.8)
Number of subjects who discontinued study treatment prematurely	15 (46.9)	14 (22.2)	14 (31.8)	43 (30.9)
Adverse event	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
Lost to follow-up	0	0	0	0
Consent withdrawn	4 (12.5)	3 (4.8)	1 (2.3)	8 (5.8)
Investigator decision	0	0	0	0
Death	6 (18.8)	7 (11.1)	4 (9.1)	17 (12.2)
Non-compliance with study protocol	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Disease progression	4 (12.5)	4 (6.3)	7 (15.9)	15 (10.8)
Other	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
Number of subjects who discontinued study prematurely	14 (43.8)	14 (22.2)	14 (31.8)	42 (30.2)
Adverse event	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Consent withdrawn	3 (9.4)	2 (3.2)	2 (4.5)	7 (5.0)
Investigator decision	0	0	0	0
Death	6 (18.8)	7 (11.1)	4 (9.1)	17 (12.2)
Non-compliance with study protocol	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Disease progression	5 (15.6)	5 (7.9)	7 (15.9)	17 (12.2)
Other	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)

Source: biib067/233as102/iacut2-bla/t-bl-acct.sas **Data Cutoff:** 16JAN2022 **Run Date:** 07MAR2022

図 1　　233AS101 試験及び 233AS102 試験の被験者フローチャート



Participants enrolled:	N=20 in Part A	N=50 in Part B (including 2 from Part A)	N=108 in Part C
Participants eligible for Study 233AS102:	N=19 from Part A	N=45 from Part B	N=97 from Part C
Participants enrolled in Study 233AS102:	N=8 from Part A	N=36 from Part B	N=95 from Part C

Source: 233AS102 CSR Interim 1 Full V1, Section 10.1.

2.2.5.2 解析データセット

すべての被験者（計 139 例、100%）が治験薬を 1 回以上投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。安全性解析対象集団の 139 例のうち、PK 解析対象集団及び免疫原性解析対象集団に含まれた被験者は、いずれもパート C のトフェルセン群から登録された 1 例を除いた 138 例（99.3%）であった。

2.2.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 3 に示す。

233AS101 試験パート C から登録された被験者では、平均年齢（標準偏差［SD］）はトフェルセン群が 48.1 歳（11.80）、プラセボ群が 52.8 歳（11.00）であった。両投与群ともに被験者の半数以上は男性であった（トフェルセン群 39 例［61.9%］、プラセボ群 17 例［53.1%］）。また、最も多かった年齢区分は、トフェルセン群が 35 歳以上 50 歳未満（29 例［46.0%］）、プラセボ群が 50 歳以上 65 歳未満（13 例［40.6%］）であった。人種に関しては、被験者の多くは白人であり（トフェルセン群 37 例［58.7%］、プラセボ群 22 例［68.8%］）、守秘義務に関する規定により人種の報告がなかった被験者は、トフェルセン群 20 例（31.7%）、プラセボ群 6 例（18.8%）、その他はトフェルセン群の 1 例（1.6%）であった。人口統計学的特性は投与群間でおおむね類似していた。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者では、平均年齢（SD）は 49.8 歳（11.04）であった。被験者の半数以上は男性であった（25 例［56.8%］）。最も多かった年齢区分は、50 歳以上 65 歳未満であった（19 例［43.2%］）。人種に関しては、被験者の多くは白人であり（23 例［52.3%］）、守秘義務に関する規定により人種の報告がなかった被験者は 18 例（40.9%）、その他は 1 例（2.3%）であった。

全体では、平均年齢（SD）は 49.7 歳（11.45）であった。被験者の半数以上は男性であった（81 例［58.3%］）。最も多かった年齢区分は、35 歳以上 50 歳未満であった（57 例［41.0%］）。人種に関しては、被験者の多くは白人であり（82 例［59.0%］）、守秘義務に関する規定により人種の報告がなかった被験者は 44 例（31.7%）、その他は 2 例（1.4%）であった。

要約すると、233AS101 試験パート A、パート B、又はパート C のいずれから登録されたかにかかわらず、またパート C での投与群にかかわらず、人口統計学的特性は異なる試験グループ間で類似していた。

表 3　　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（1/3）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
Age categories (years)	32 (100)	63 (100)	44 (100)	139 (100)
18-<35	1 (3.1)	7 (11.1)	5 (11.4)	13 (9.4)
35-<50	12 (37.5)	29 (46.0)	16 (36.4)	57 (41.0)
50-<65	13 (40.6)	20 (31.7)	19 (43.2)	52 (37.4)
>=65	6 (18.8)	7 (11.1)	4 (9.1)	17 (12.2)
Age (years)				
n	32	63	44	139
Mean (SD)	52.8 (11.00)	48.1 (11.80)	49.8 (11.04)	49.7 (11.45)
Median	53.0	48.0	50.5	49.0
Q1, Q3	46.5, 59.0	40.0, 57.0	42.0, 57.5	42.0, 58.0
Min, Max	34, 74	24, 71	29, 76	24, 76
Sex	32 (100)	63 (100)	44 (100)	139 (100)
Male	17 (53.1)	39 (61.9)	25 (56.8)	81 (58.3)
Female	15 (46.9)	24 (38.1)	19 (43.2)	58 (41.7)

NOTE 1: Age was collected at screening visit of 233AS102 study.
NOTE 2: Weight and Height were collected at screening visit of 233AS102 study.
Source: biib067/233as102/iacut-bla/t-demog.sas:t-demog-all.rtf **Data Cutoff:** 16JUL2021 **Run Date:** 18OCT2021

表 3　　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（2/3）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
Ethnicity	32 (100)	63 (100)	44 (100)	139 (100)
Hispanic or Latino	1 (3.1)	3 (4.8)	0	4 (2.9)
Not Hispanic or Latino	25 (78.1)	40 (63.5)	26 (59.1)	91 (65.5)
Not reported	6 (18.8)	20 (31.7)	18 (40.9)	44 (31.7)
Race	32 (100)	63 (100)	44 (100)	139 (100)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	4 (12.5)	4 (6.3)	1 (2.3)	9 (6.5)
Black or African American	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
White	22 (68.8)	37 (58.7)	23 (52.3)	82 (59.0)
Not reported	6 (18.8)	20 (31.7)	18 (40.9)	44 (31.7)
Other	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
Height (cm)				
n	32	63	35	130
Mean (SD)	170.2 (11.07)	172.4 (9.45)	171.6 (10.08)	171.7 (10.00)
Median	171.5	173.0	172.0	172.0
Q1, Q3	161.0, 177.5	165.0, 180.0	165.0, 180.0	165.0, 180.0
Min, Max	146, 192	150, 189	151, 188	146, 192

NOTE 1: Age was collected at screening visit of 233AS102 study.
NOTE 2: Weight and Height were collected at screening visit of 233AS102 study.
Source: biib067/233as102/iacut-bla/t-demog.sas:t-demog-all.rtf **Data Cutoff:** 16JUL2021 **Run Date:** 18OCT2021

表 3　　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（3/3）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
Weight (kg)				
n	31	62	42	135
Mean (SD)	78.75 (22.680)	79.56 (18.162)	81.20 (17.666)	79.88 (19.019)
Median	78.90	80.25	81.55	80.50
Q1, Q3	61.20, 95.60	65.20, 87.80	69.40, 91.80	67.20, 90.80
Min, Max	42.2, 141.8	46.8, 146.1	47.0, 130.5	42.2, 146.1
BMI (kg/m^2)				
n	31	62	33	126
Mean (SD)	27.21 (6.970)	26.62 (5.414)	27.57 (5.300)	27.01 (5.772)
Median	25.93	25.95	27.21	26.23
Q1, Q3	21.98, 32.22	23.16, 28.91	24.18, 31.22	23.18, 30.02
Min, Max	16.3, 46.3	17.1, 45.1	16.9, 38.5	16.3, 46.3

NOTE 1: Age was collected at screening visit of 233AS102 study.
NOTE 2: Weight and Height were collected at screening visit of 233AS102 study.
Source: biib067/233as102/iacut-bla/t-demog.sas:t-demog-all.rtf **Data Cutoff:** 16JUL2021 **Run Date:** 18OCT2021

ALS の疾患特性

ベースライン時の疾患特性を表 4 に示す。

233AS101 試験から登録された被験者は、パート A 及びパート B から登録された被験者が 44 例、パート C から登録された被験者が 95 例の計 139 例であった。233AS101 試験パート C から登録された被験者のうち、エンリッチ集団に含まれた被験者は 52 例、その他の集団に含まれた被験者は 43 例であった。

パート A、パート B、及びパート C の全体で、最も多く確認された SOD1 変異は、p.Ile114Thr（22 例［16.5%］）及び p.Ala5Val（16 例［12.0%］）であった。

ALS 症状発現部位は、いずれの試験グループでも下肢が最も多かった（パート C トフェルセン群：41 例［65.1%］、パート C プラセボ群：22 例［68.8%］、パート A 及びパート B：38 例［86.4%］）。

233AS102 試験ベースライン時における ALS 症状発現からの平均期間（SD）は、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者が 33.00 ヵ月（31.964）、233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者が 31.00 ヵ月（25.476）であり、ほぼ同程度であった。233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者の ALS 症状発現からの平均期間（SD）は 70.19 ヵ月（49.412）であり、試験の実施時期が異なることから予測されるとおり、パート C の被験者よりも 2 倍以上長かった。

233AS102 試験ベースライン時における ALS 診断後の平均期間（SD）は、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者が 18.36 ヵ月（18.065）、233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者が 16.94 ヵ月（14.137）であり、ほぼ同程度であった。233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者の ALS 診断後の平均期間（SD）は 43.65 ヵ月（36.400）であり、予測されたとおり、パート C の被験者よりも 2 倍以上長かった。

ベースライン時の ALSFRS-R 合計スコア及び SVC の%予測値は、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者と比較してプラセボ群から登録された被験者の方が一貫して低かった。

症状発現から 233AS102 試験ベースラインまでの ALSFRS-R の傾きの中央値は、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者が-0.191、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者が-0.589、プラセボ群から登録された被験者が-0.836 であり、233AS101 試験パート C から登録された被験者の方が傾きが急であった。

ベースライン時の血漿中 NfL 濃度及び CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の平均値（SD）は、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者が 42.68 pg/mL（40.697）及び 81.1 ng/mL（40.966）、プラセボ群から登録された被験者が 96.58 pg/mL（90.989）及び 132.92 ng/mL（72.167）であり、プラセボ群から登録された被験者の方が高かった。

表 4　　ベースライン時の疾患特性

	233AS101 Part C Participants by Prior Treatment		233AS101 Part A and Part B Participants	233AS101 Part A, B and C Participants
	Placebo (N = 32) n (%)	Tofersen 100 mg (N = 63) n (%)	All doses (N = 44) n (%)	Total (N = 139) n (%)
Mutation[a] type n (%):				
p.Ala5Val	5 (15.6)	9 (14.3)	2 (5.3)	16 (12.0)
p.Ala90Val	1 (3.1)	3 (4.8)	2 (5.3)	6 (4.5)
p.Asp91Ala	2 (6.3)	0	5 (13.2)	7 (5.3)
p.Gly38Arg	0	3 (4.8)	2 (5.3)	5 (3.8)
p.Gly94Cys	2 (6.3)	3 (4.8)	2 (5.3)	7 (5.3)
p.His47Arg	4 (12.5)	1 (1.6)	1 (2.6)	6 (4.5)
p.Ile114Thr	9 (28.1)	7 (11.1)	6 (15.8)	22 (16.5)
Site of onset n (%):				
Bulbar	3 (9.4)	1 (1.6)	0	4 (2.9)
Lower limbs	22 (68.8)	41 (65.1)	38 (86.4)	101 (72.7)
Upper limbs	7 (21.9)	19 (30.2)	6 (13.6)	32 (23.0)
Respiratory	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
Thoracic	0	0	0	0
Multiple sites	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
Time since ALS symptom onset at baseline visit (mths):				
median (min, max)	21.06 8.8, 109.6	17.97 8.3, 152.1	62.72 7.6, 211.7	25.56 7.6, 211.7
ALSFRS-R slope since symptom onset:				
median (min, max)	-0.836 (-3.02, -0.06)	-0.589 (-3.34, 0.00)	-0.191 (-3.09, 0.00)	-0.407 (-3.34, 0.00)
ALSFRS-R total score at baseline:				
mean (SD) Range: min, max	30.9 (9.23) 12, 44	34.1 (7.71) 14, 48	34.1 (8.94) 3, 48	33.4 (8.52) 3, 48
% predicted SVC at baseline:				
mean (SD) Range: min, max	68.71 (25.796) 21.6, 113.7	77.62 (23.872) 3.9, 131.4	74.42 (20.754) 27.9, 102.4	74.51 (23.498) 3.9, 131.4
Total CSF SOD1 protein at baseline (ng/mL):				
mean (SD) Range: min, max	132.92 (72.167) 56.5, 336.0	81.1 (40.966) 24.0, 239.0	125.15 (48.594) 52.0, 226.0	106.98 (56.804) 24.0, 336.0
Plasma NfL at baseline (pg/mL):				
mean (SD) Range: min, max	96.58 (90.989) 7.0, 354.0	42.68 (40.697) 5.3, 170.9	NA NA	60.83 (66.922) 5.3, 354.0

[a] Most common mutations, i.e., n > 4
Source: 233AS102 CSR Interim 1 Full V1, Section 10.3; Section 14.2, Output 26

2.2.5.4　　曝露

233AS102 試験では、233AS101 試験パート B の用量漸増に基づき安全が確認された用量のトフェルセンで投与を開始し、233AS101 試験パート B の結果から安全であるとみなされた場合は、最大 100 mg まで増量が可能であった。

2.2.4.3 項に示したとおり、本試験では治験実施計画書の改定により、負荷投与と維持投与に関する規定が変更となったことから、233AS101 試験パート A 及びパート B に登録された被験者の一部は、233AS102 試験で 100 mg 未満の用量のトフェルセンを最初に投与された。なお、233AS101 試験パート C に登録された被験者はすべて、233AS102 試験で 100 mg のトフェルセンを投与された。

データカットオフ（2022 年 1 月）時点の 233AS102 試験の平均試験期間（SD）は、全体で 652.4 日（413.38）、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者では 1044.5 日（446.57）、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者では 514.8 日（224.82）、233AS101

試験パート C プラセボ群から登録された被験者では 384.1 日（227.98）であった。

データカットオフ時点の 233AS102 試験の平均累積投与量（SD）は、全体で 2085.2 mg（1243.51）、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者では 3050.9 mg（1447.73）、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者では 1768.3 mg（810.98）、233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者では 1381.3 mg（788.40）であった。

2.2.5.5 併用薬

本患者集団の基礎疾患の複雑な性質のため、併用薬及び薬剤以外の併用療法の使用率は全体的に高く、それぞれ 100%及び 64.7%であった。なお、エンリッチ集団とその他の集団の間に、併用薬及び薬剤以外の併用療法の使用に顕著な差は認められなかった。

全体で最も使用頻度の高かった併用薬は、パラセタモール（65.5%）、リルゾール（64.7%）、イブプロフェン（60.4%）、COVID-19 ワクチン（59.7%）、及びリドカイン（53.2%）であった。エンリッチ集団とその他の集団の間で類似していた。

全体で最も使用頻度の高かった薬剤以外の併用療法は、理学療法（21.6%）、胃瘻造設術（14.4%）、及び二相性陽圧換気（9.4%）であった。エンリッチ集団の被験者は、その他の集団の被験者と比較して胃瘻造設術又は二相性陽圧換気を受けた割合が高かった。その他の集団の被験者は、エンリッチ集団の被験者と比較して理学療法を受けた割合が高かった。

2.2.5.6 有効性の結果

2.2.5.6.1 ALSFRS-R

<u>233AS101 試験パート C から登録された被験者</u>

233AS101 試験パート C から登録された被験者における ALSFRS-R 合計スコアの解析結果の要約を表 5 に示し、ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗［LS］平均値 ± 標準誤差［SE］）の推移を図 2 に示した。

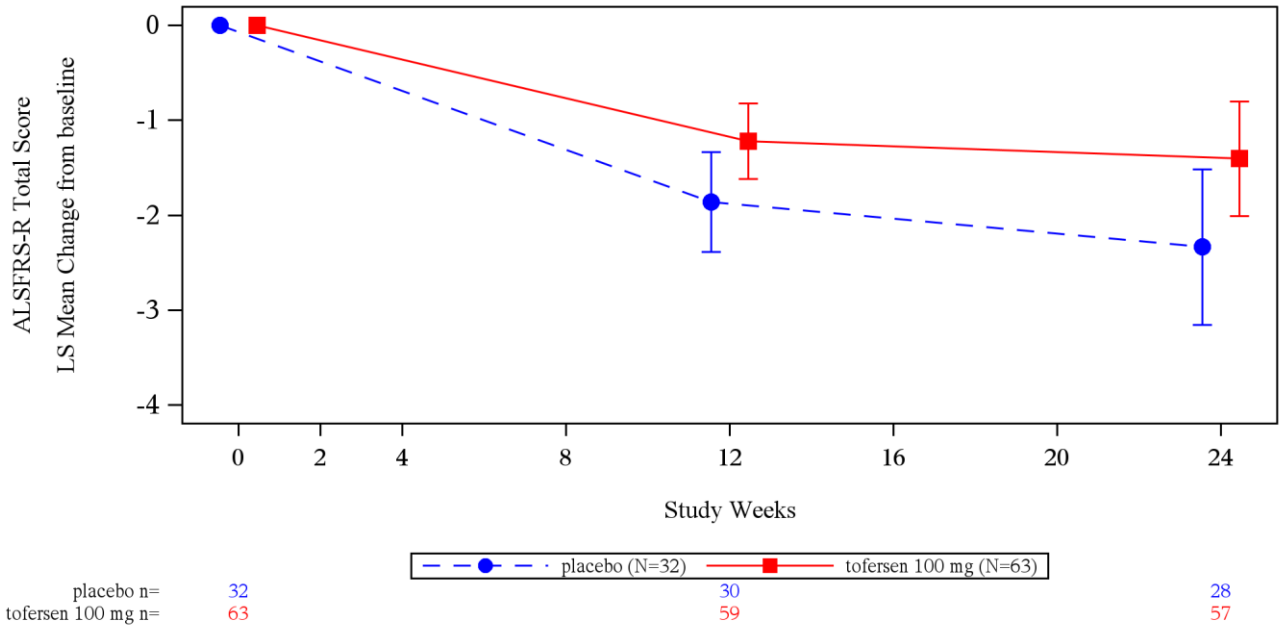
233AS102 試験ベースライン時の ALSFRS-R 合計スコアは、233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者と比較して、トフェルセン群から登録された被験者の方が大きかった。233AS102 試験でトフェルセンを 24 週間非盲検投与したときの ALSFRS-R 合計スコアは、先行試験での投与群にかかわらず同程度の大きさで緩やかに低下した。233AS102 試験の 24 週時の ALSFRS-R 合計スコアは、233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者と比較してトフェルセン群から登録された被験者の方が引き続き大きかった。

表 5　ALSFRS-R 合計スコアの解析結果の要約（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

	Tofersen 100 mg N = 63	**Placebo N = 32**
Study 233AS102 Baseline mean (SD)	34.1 (7.71)	30.9 (9.23)
Adjusted mean (SE) Change from Baseline to Week 12	-1.2 (0.39)	-1.9 (0.52)
Adjusted mean (SE) Change from Baseline to Week 24	-1.4 (0.60)	-2.3 (0.82)

Note: MI was used for missing data. The model included corresponding prior treatment in 233AS101 Part C (tofersen or placebo), baseline value for the endpoint, as well as all available postbaseline values.
Note: Adjusted means and corresponding SEs were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including prior treatment in Study 233AS101 Part C as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset and relevant baseline score.
Note: Observed values are presented for baseline; no imputation was performed.
Sources: Section 14.3.1.1, Output 1 and 21.

図 2　　ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量（LS 平均値 ± SE）の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

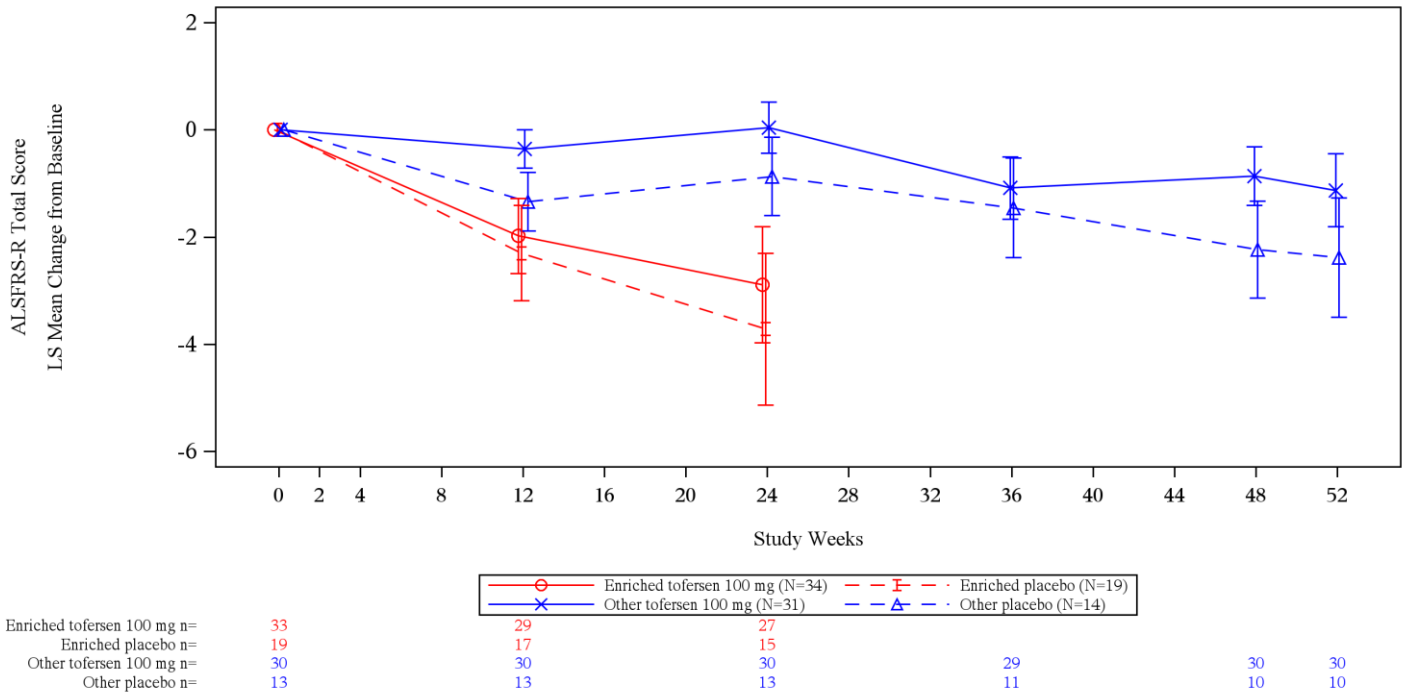


NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug in 233AS102 and presented as Day 1. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Multiple imputation is used for missing 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. ALSFRS-R total scores range from 0 to 48. A higher score or a positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with covariates for baseline ALSFRS-R total score, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-cf-alsf-chg-anc-mi-itt.sas:f-cf-alsf-chg-anc-mi-itt-all.rtf　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量の部分集団別の推移（エンリッチ集団は 24 週時まで、その他の集団は 52 週時まで）を図 3 に示した。

部分集団解析及び副次解析（測定値に基づく ALSFRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量、並びに ALSFRS-R の各ドメイン及び個々の質問のスコア及びベースラインからの変化量）の結果は、上記の結果を支持するものであった。

図 3　　ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量の部分集団別の推移（LS 平均値 ± SE）（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）



NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug in 233AS102 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 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. ALSFRS-R total scores range from 0 to 48. A higher score or a positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with covariates for baseline ALSFRS-R total score, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
NOTE 5: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-cf-alsf-chg-anc-mi-c.sas:f-cf-alsf-chg-anc-mi-c-all.rtf　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者における ALSFRS-R 合計スコアの解析結果の要約を表 6 に示した。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者におけるベースライン時の ALSFRS-R 合計スコアの平均値（SD）は、233AS101 試験パート C から登録された被験者（表 5）と同程度であった。ベースライン時のデータが入手可能な被験者は 44 例であり、ALSFRS-R スコアの範囲は 3～48 であった。ALSFRS-R 合計スコアの平均値は、196 週間のトフェルセン非盲検投与期間中ほぼ一定であった。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者の臨床データの解釈への影響について考慮する事項を以下に示す。

- 233AS101 試験パート A 又はパート B を完了した被験者には、233AS101 試験での治験薬の最終投与から 233AS102 試験での初回投与までの間、16 週間～2 年超にわたる長期のウォッシュアウト期間を設けた。
- 233AS101 試験において追加の用量が安全であるとみなされたため、233AS102 試験の用量が時間と共に増加し、被験者によって投与のパラダイムが大きく異なっていた。
- 多くの被験者で、ウォッシュアウト期間及び低用量コホートへの曝露期間中に意味のある疾患進行が認められ、その結果、すべての試験にわたって大きな割合の被験者で試験中止となった（図 1）。

表 6　ALSFRS-R 合計スコアの解析結果の要約（233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者）

	233AS101 Part A and Part B Participants	
	Actual Value	Change From Baseline
Study 233AS102 Baseline n Mean (SD)	44 34.1 (8.94)	-
Week 104 n Mean (SD)	34 33.5 (9.92)	34 -1.9 (5.16)
Week 156 n Mean (SD)	23 32.9 (8.89)	23 -2.5 (6.75)
Week 196 n Mean (SD)	9 33.0 (7.60)	9 0.2 (3.83)

Source: Section 14.3.1.1, Output 24.

2.2.5.6.2　SVC

233AS101 試験パート C から登録された被験者

233AS101 試験パート C から登録された被験者における SVC の解析結果の要約を表 7 に示し、SVC の%予測値のベースラインからの変化量（LS 平均値 ± SE）の推移を図 4 に示した。

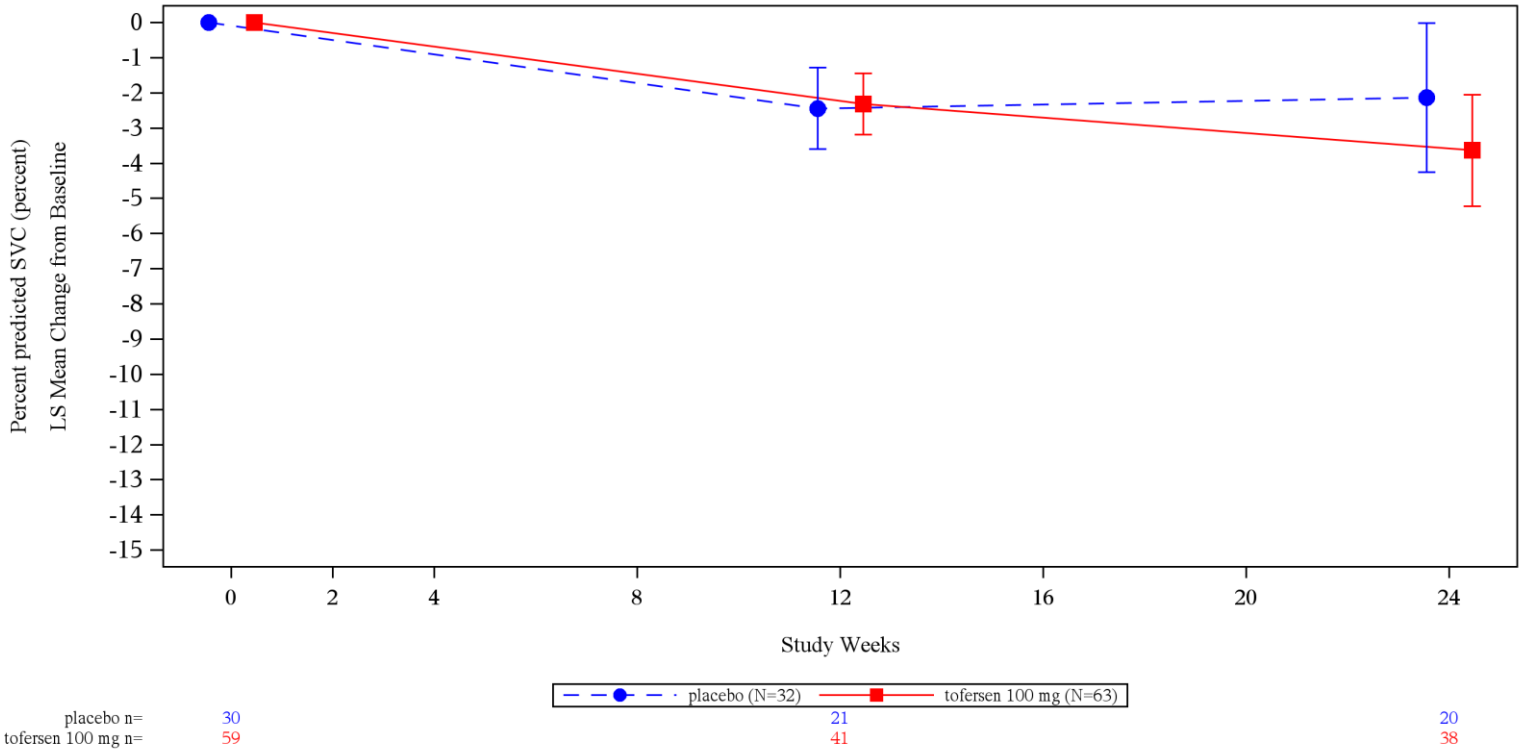
233AS102 試験ベースライン時の SVC の%予測値は、233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者と比較して、トフェルセン群から登録された被験者の方が高かった。233AS102 試験でトフェルセンを 24 週間非盲検投与したときの SVC の%予測値は、先行試験での投与群にかかわらず同程度の大きさで緩やかに低下した。

表 7　　SVC の解析結果の要約（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

	Tofersen 100 mg **N = 63**	**Placebo** **N = 32**
Study 233AS102 Baseline Mean (SD)	77.75 (23.63)	68.71 (25.80)
Adjusted mean (SE) change from baseline to Week 12	-2.3 (0.87)	-2.4 (1.15)
Adjusted mean (SE) change from baseline to Week 24	-3.6 (1.58)	-2.1 (2.12)

Note: MI was used for missing data. The model included corresponding prior treatment in 233AS101 Part C (tofersen or placebo), baseline value for the endpoint, as well as all available postbaseline values.
Note: Adjusted means and corresponding SEs were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including prior treatment in Study 233AS101 Part C as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset and relevant baseline score.
Note: Observed values are presented for baseline; no imputation was performed.
Source: Section 14.3.1.2, Output 3 and Output 9.

図 4　　SVC の%予測値のベースラインからの変化量（LS 平均値 ± SE）の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

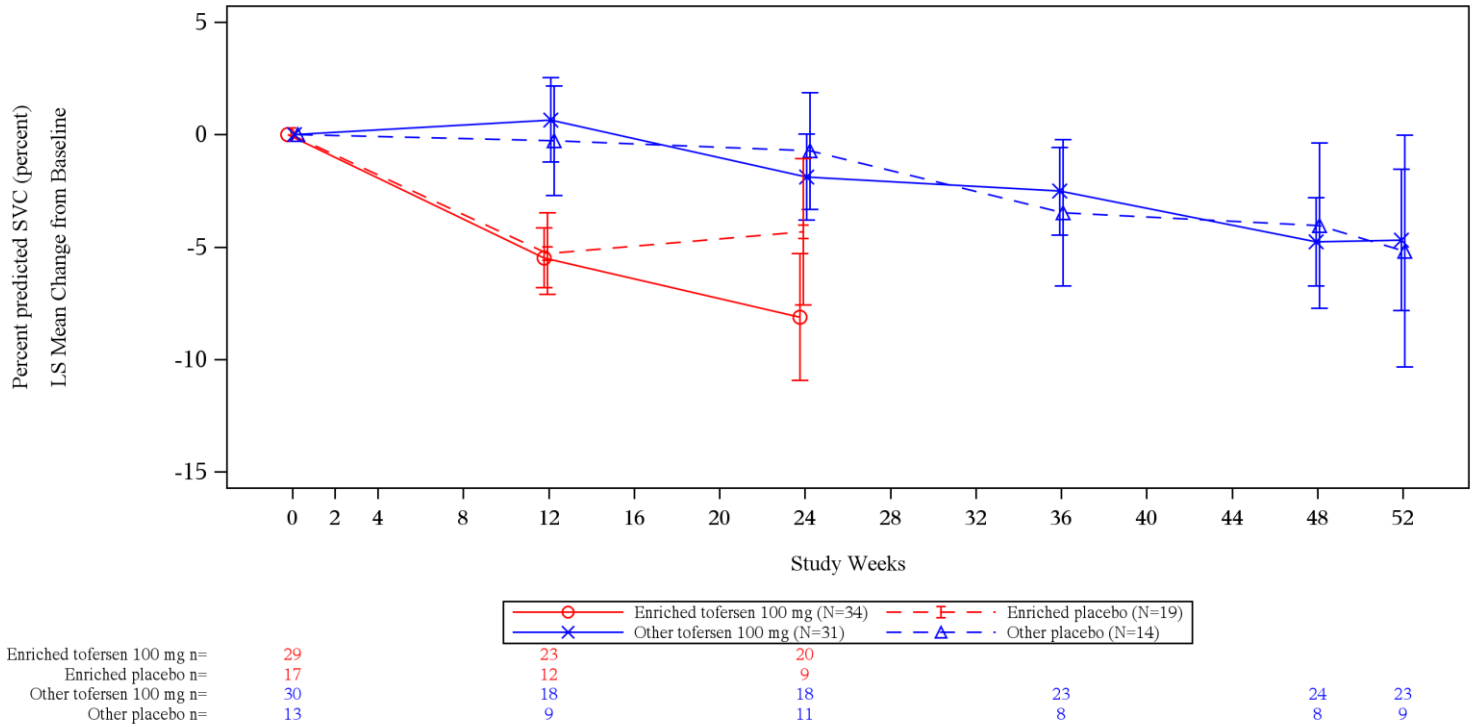


NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug in 233AS102 and presented as Day 1. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Multiple imputation is used for missing 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 covariates for baseline percent predicted SVC, baseline ALSFRS-R total score, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
Abbreviations: SVC = slow vital capacity; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square; ATS = the American Thoracic Society.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-cf-svc-chg-anc-mi-itt.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

SVC の%予測値のベースラインからの変化量の部分集団別の推移（エンリッチ集団は 24 週時まで、その他の集団は 52 週時まで）を図 5 に示した。

部分集団解析の結果は、上記の結果を支持するものであった。

図 5　SVC の%予測値のベースラインからの変化量の部分集団別の推移（LS 平均値 ± SE）（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）



NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug in 233AS102 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 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 covariates for baseline percent predicted SVC, baseline ALSFRS-R total score, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
NOTE 5: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
Abbreviations: SVC = slow vital capacity; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square; ATS = the American Thoracic Society.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-cf-svc-chg-anc-mi-c.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者における SVC の解析結果の要約を表 8 に示した。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者における、SVC の%予測値から測定される肺活量のベースライン時の平均値（SD）は、233AS101 試験パート C から登録された被験者（表 7）と同程度であった。SVC の%予測値のベースラインからの平均変化量（SD）は、196 週間のトフェルセン非盲検投与期間中ほぼ一定であった。

表 8　SVC の解析結果の要約（233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者）

	233AS101 Part A and Part B Participants	
	Actual Value	**Change From Baseline**
Study 233AS102 Baseline n Mean (SD)	40 74.4 (20.75)	-
Week 104 n Mean (SD)	23 72.4 (18.49)	22 -4.4 (12.06)
Week 156 n Mean (SD)	17 74.3 (22.43)	16 -2.8 (8.60)
Week 196 n Mean (SD)	8 71.3 (18.58)	8 -0.5 (11.49)

Source: Section 14.3.1.2, Output 11.

2.2.5.6.3　HHD

233AS101 試験パート C から登録された被験者

233AS101 試験パート C から登録された被験者における HHD メガスコアの解析結果の要約を表 9 に示し、HHD メガスコアのベースラインからの変化量（LS 平均値 ± SE）の推移を図 6 に示した。

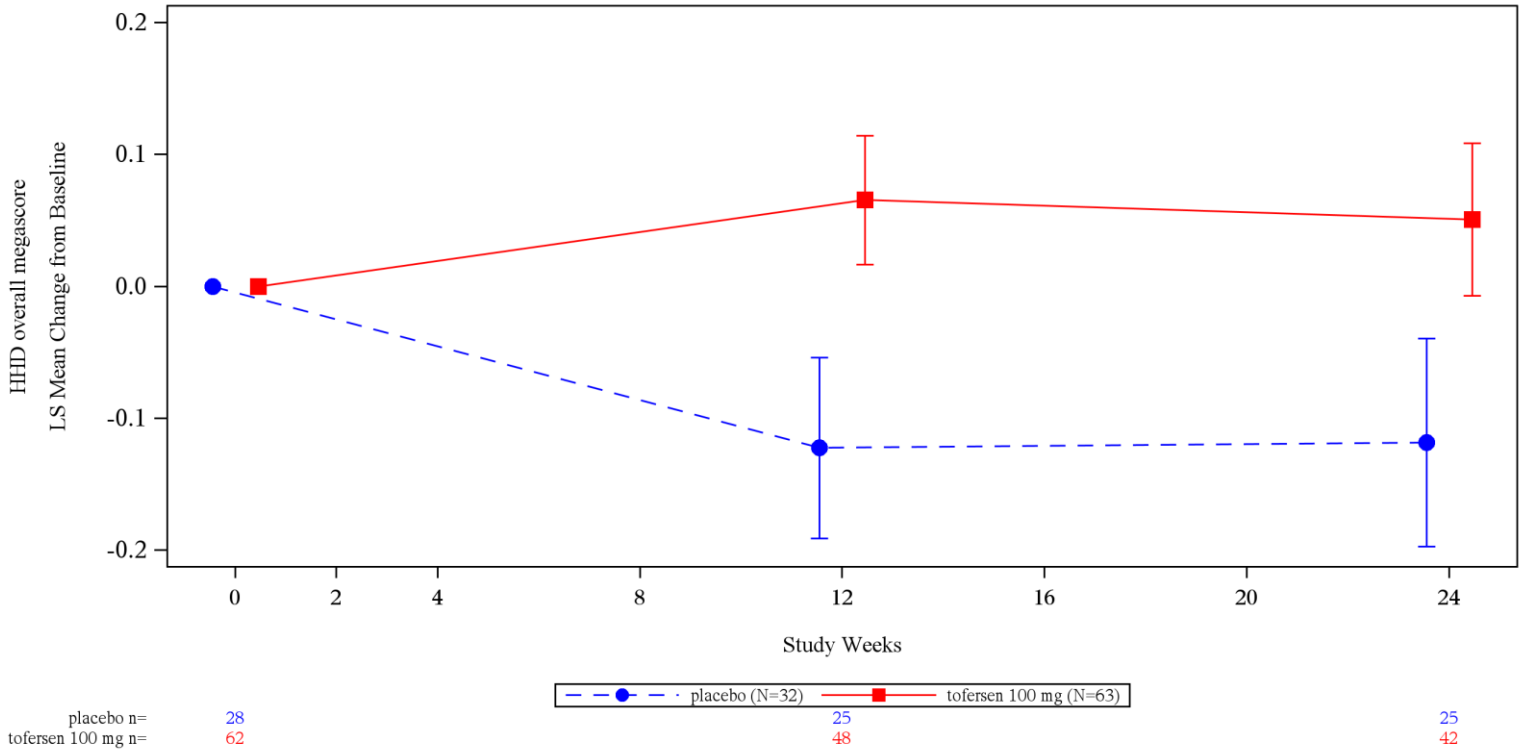
233AS102 試験ベースライン時の HHD メガスコアの平均値は、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者とプラセボ群から登録された被験者で同程度であった。233AS102 試験でトフェルセンを 24 週間非盲検投与したときの HHD メガスコアは、先行試験での投与群にかかわらずほぼ一定であった。233AS102 試験の 24 週時の HHD メガスコアは、233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者と比較してトフェルセン群から登録された被験者の方が高かった。

表 9　HHD メガスコアの解析結果の要約（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

	Tofersen 100 mg **N = 63**	**Placebo** **N = 32**
Study 233AS102 Baseline Mean (SD)	-0.20 (0.792)	-0.23 (0.641)
Adjusted mean (SE) change from baseline to Week 12	0.1 (0.05)	-0.1 (0.07)
Adjusted mean (SE) change from baseline to Week 24	0.1 (0.06)	-0.1 (0.08)

Note: MI was used for missing data. The model included corresponding prior treatment in 233AS101 Part C (tofersen or placebo), baseline value for the endpoint, as well as all available postbaseline values.
Note: Adjusted means and corresponding SEs were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including prior treatment in Study 233AS101 Part C as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset and relevant baseline score.
Note: Observed values are presented for baseline; no imputation was performed.
Source: Section 14.3.1.3, Output 1 and 9.

図 6　　HHD メガスコアのベースラインからの変化量（LS 平均値 ± SE）の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

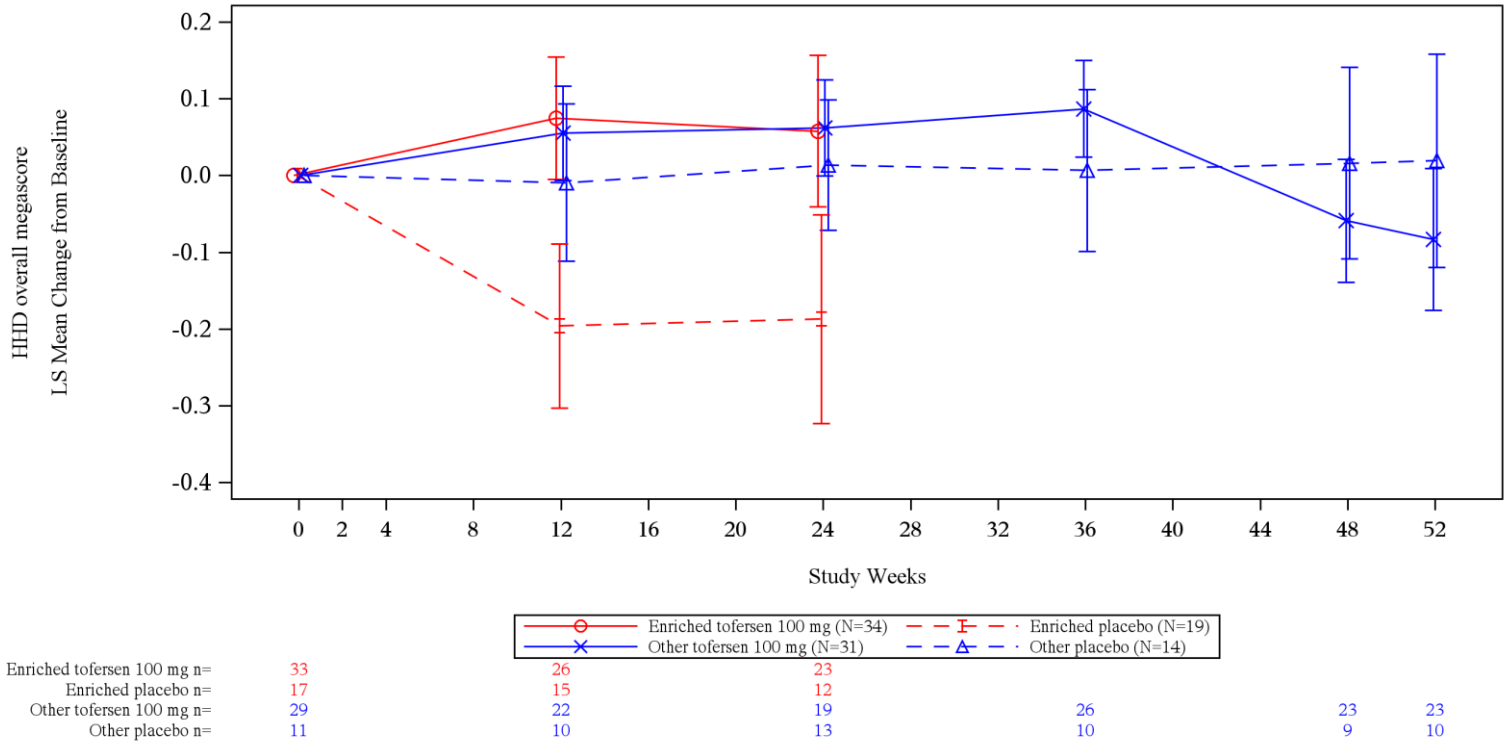


NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug in 233AS102 and presented as Day 1. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Multiple imputation is used for missing 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 covariates for baseline HHD overall megascore, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
Abbreviations: HHD = handheld dynamometry; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-cf-mega-chg-anc-mi-itt.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 22APR2022

HHD メガスコアのベースラインからの変化量の部分集団別の推移（エンリッチ集団は 24 週時まで、その他の集団は 52 週時まで）を図 7 に示した。

部分集団解析の結果は、上記の結果を支持するものであった。

図 7　　HHD メガスコアのベースラインからの変化量の部分集団別の推移（LS 平均値 ±SE）（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）



NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug in 233AS102 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 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 covariates for baseline HHD overall megascore, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
NOTE 5: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
Abbreviations: HHD = handheld dynamometry; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-cf-mega-chg-anc-mi-c.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者における HHD メガスコアの解析結果の要約を表 10 に示した。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者におけるベースライン時の HHD メガスコアの平均値（SD）は、233AS101 試験パート C から登録された被験者（表 9）と同程度であった。HHD メガスコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、196 週間のトフェルセン非盲検投与期間中ほぼ一定であった。

表 10　HHD メガスコアの解析結果の要約（233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者）

	233AS101 Part A and Part B Participants	
	Actual Value	Change From Baseline
Study 233AS102 Baseline n Mean (SD)	42 -0.3 (0.69)	-
Week 104 n Mean (SD)	24 -0.4 (0.48)	22 -0.1 (0.59)
Week 156 n Mean (SD)	15 -0.1 (0.51)	14 -0.1 (0.58)
Week 196 n Mean (SD)	6 -0.4 (0.46)	6 -0.1 (0.20)

Source: Section 14.3.1.3, Output 11.

2.2.5.6.4　死亡までの期間

233AS101 試験パート C から登録された被験者

死亡までの期間の要約を表 11 に示した。

データカットオフ時点で、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された 7 例（11.1%）及びプラセボ群から登録された 6 例（18.8%）が 233AS102 試験中に死亡した。

死亡した被験者の多くはエンリッチ集団の被験者であった（233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者 7 例、プラセボ群から登録された被験者 3 例）。

先行試験での投与群で層別した Kaplan-Meier 法に基づく死亡までの期間の中央値は、各群のイベント数が限られていたことから推定不能であった。

表 11　　死亡までの期間の要約（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment	
	placebo (N=32)	**tofersen 100 mg (N=63)**
Number of subjects who died	6 (18.8)	7 (11.1)
Number of subjects who were censored	26 (81.3)	56 (88.9)
Time to death (95% CI) (Weeks) [a]		
5th percentile	29.0 (NA , 33.7)	37.1 (NA , 69.4)
10th percentile	32.9 (NA , 87.4)	54.0 (NA , NA)
25th percentile	87.4 (29.0 , NA)	NA
50th percentile	NA	NA
75th percentile	NA	NA
Estimated proportion [a] of subjects who died by		
12 Weeks	0.032	0.016
24 Weeks	0.032	0.032

NOTE 1: Time to death is defined as the time from first dose in 233AS102 study to death. Subjects who do not meet the endpoint definition are censored on the latest of the subject's last follow-up i.e. last available contact at the date of data cut of the interim analysis. Subjects who met the event in Part C 101 will not be included in the analysis.
[a] Based on Kaplan-Meier product limit method, stratified by prior treatment group.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/t-surv-sum-itt.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 25MAR2022

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

データカットオフ時点で、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者のうち 4 例（9.1%）が 233AS102 試験中に死亡した。

先行試験の投与群で層別した Kaplan-Meier 法に基づく死亡までの期間の中央値は、イベント数が限られていたことから推定不能であった。

2.2.5.7 薬物動態の結果

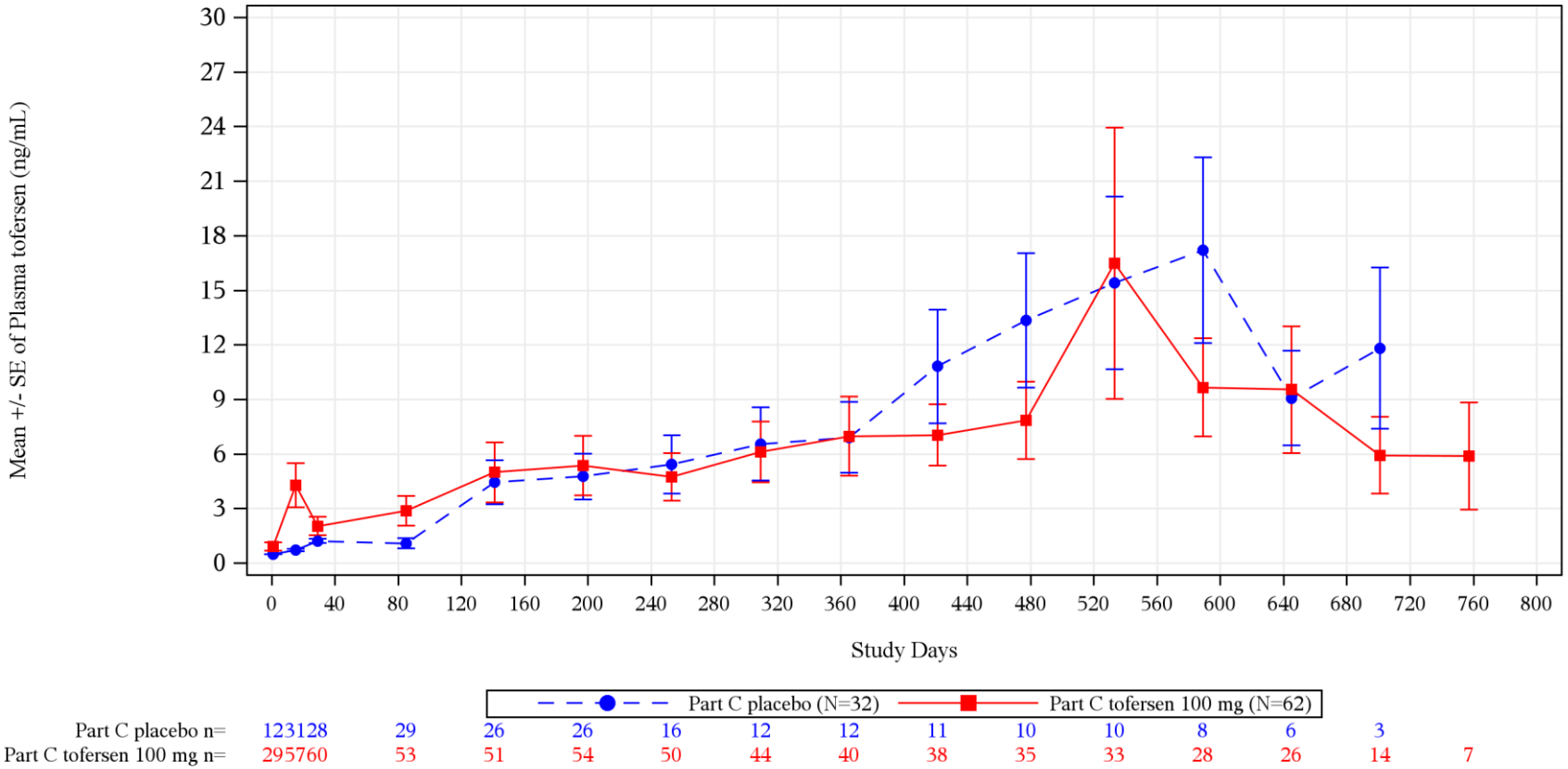
2.2.5.7.1 血漿中トフェルセン濃度

血漿中トフェルセン濃度の平均値の推移を図 8 に示す。

血漿中トラフ濃度-時間プロファイルは個人差が大きく、変動係数はしばしば 100%を超えた。この変動係数は、PK 結果の解釈を困難にするものであった。また、233AS102 試験では投与量の変更（負荷投与後に維持投与）があり、このことも測定結果の要約を困難にした。

血漿中トラフ濃度-時間プロファイルは、負荷投与期間後 2 ヵ月の間（Day 85 まで）に安定したが、その後は時間の経過と共にトラフ濃度がゆっくりと高くなる傾向が認められた。233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者のトラフ濃度は、トフェルセン群から登録された被験者のトラフ濃度と同程度であった。

図 8　　血漿中トフェルセン濃度（ng/mL）の平均値 ± SE（Linear Scale）の推移（233AS101 試験パート C から登録された被験者、PK 解析対象集団）



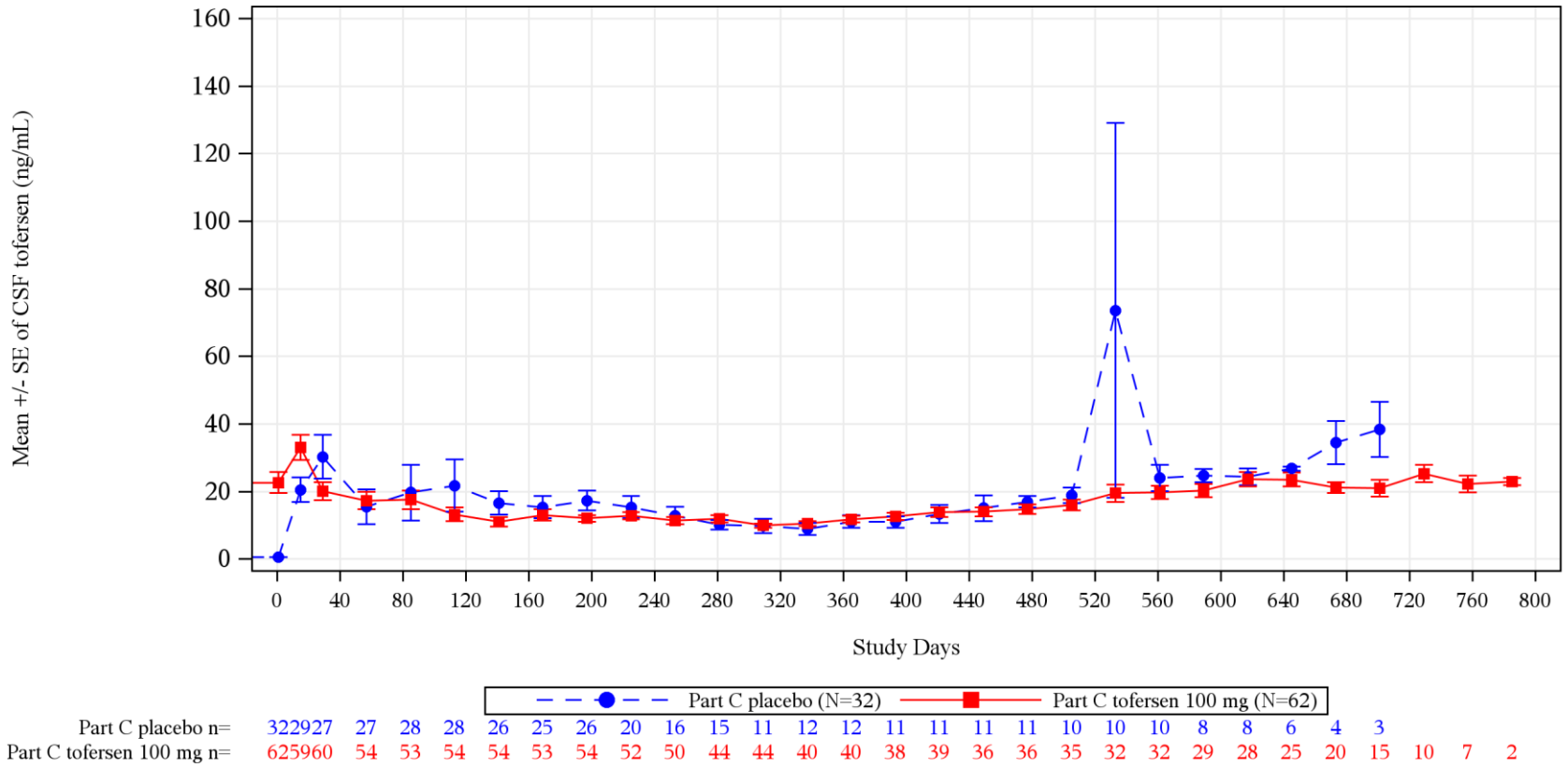
NOTE 1: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 1 ng/mL) in calculations.
NOTE 2: The mean values presented are arithmetic means.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-pl-conc-ln-mean-byvis.sas:f-pkpd-pl-conc-ln-mean-byvis-all.rtf **Data Cutoff:** 16JAN2022 **Run Date:** 30MAR2022

2.2.5.7.2 CSF 中トフェルセン濃度

CSF 中トフェルセン濃度の平均値の推移を図 9 に示す。

CSF 中トフェルセン濃度には大きな個人差が認められた。CSF 中トフェルセントラフ濃度は、負荷投与期間中及び負荷投与直後の初期上昇の後、定常状態で安定し、その後の投与期間に変動は認められなかった。233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者のトラフ濃度は、トフェルセン群から登録された被験者のトラフ濃度と同程度であった。

図 9　　CSF 中トフェルセン濃度（ng/mL）の平均値 ± SE（Linear Scale）の推移（233AS101 試験パート C から登録された被験者、PK 解析対象集団）



NOTE 1: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 1 ng/mL) in calculations.
NOTE 2: The mean values presented are arithmetic means.
NOTE 3: Extremely large concentration values (>1000) are not included.
Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-csf-conc-l-mean-byvis.sas:f-pkpd-csf-conc-l-mean-byvis-all.rtf　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 30MAR2022

2.2.5.8 薬力学及びバイオマーカーの結果

2.2.5.8.1 CSF 中総 SOD1 タンパク質

<u>233AS101 試験パート C から登録された被験者</u>

233AS101 試験パート C から登録された被験者における CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の解析結果の要約を表 12 に、CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインに対する幾何平均比（95%信頼区間［CI］）の推移を図 10 に示す。

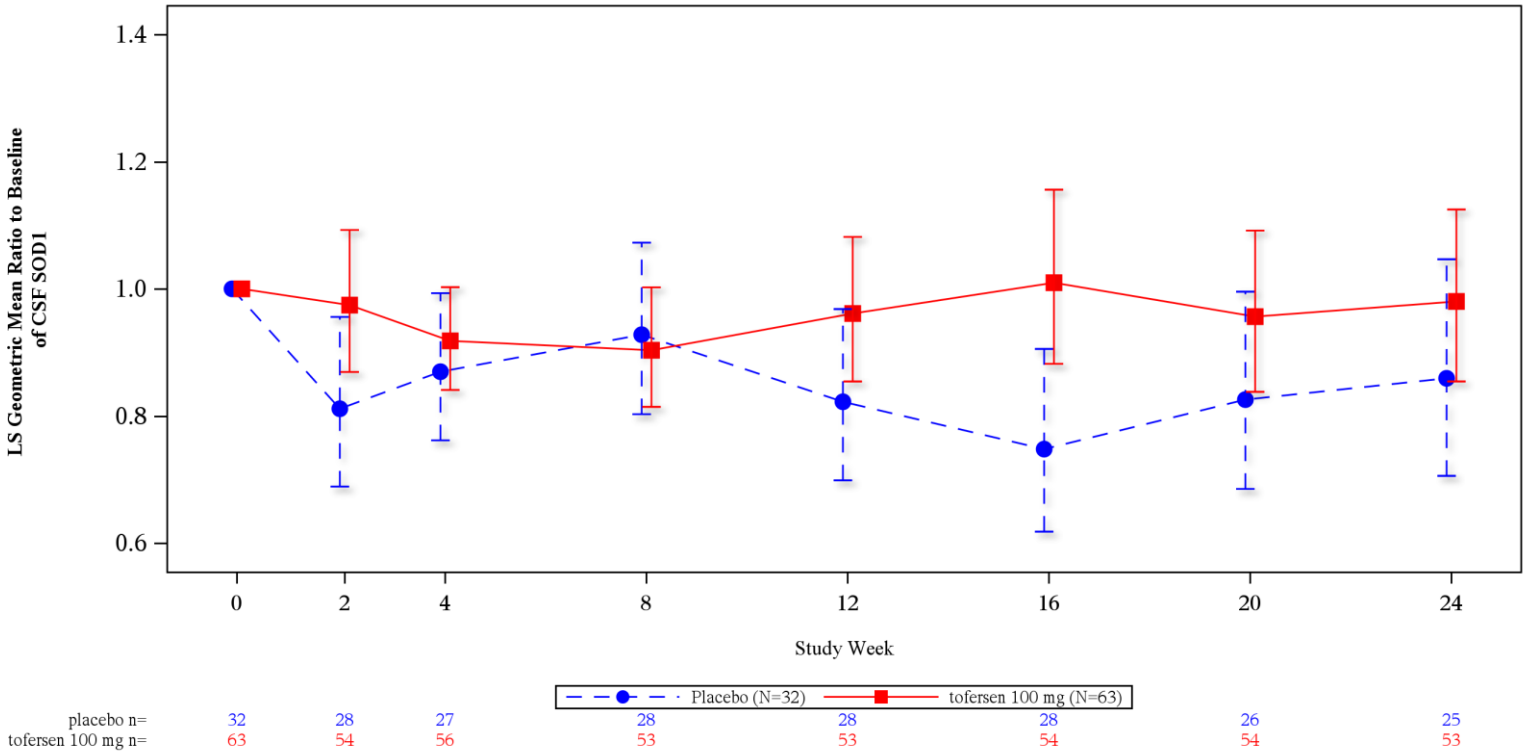
CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースライン時の平均値（幾何平均）は、233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者と比較してトフェルセン群から登録された被験者の方が低かった。233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者では、233AS102 試験でトフェルセンを 24 週間投与したとき、それまでに低下した CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度が維持されており、24 週時の CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度は 233AS102 試験のベースラインから 2%の減少であった（ベースラインに対する幾何平均比）。233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者では、新たに開始した 24 週間のトフェルセン非盲検投与により、CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度はベースラインから 14%減少した（ベースラインに対する幾何平均比）。

表 12　CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の解析結果の要約（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

	Tofersen 100 mg **N = 63**	**Placebo** **N = 32**
Study 233AS102 Baseline Geometric Mean (Geometric mean ± SE), ng/mL	72.65 (68.47, 77.09)	117.46 (107.66, 128.16)
Adjusted GMR to Baseline (95% CI) at Week 12	0.96 (0.85, 1.08)	0.82 (0.70, 0.97)
Adjusted GMR to Baseline (95% CI) at Week 24	0.98 (0.85, 1.13)	0.86 (0.70, 1.05)

Note: MI was used for missing data. The model included corresponding prior treatment in Study 233AS101 Part C (tofersen or placebo), log baseline value for the endpoint, as well as all available postbaseline values. Transformed data were used.
Note: Adjusted geometric means, ratios to baseline, and corresponding SEs were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including prior treatment in Study 233AS101 Part C as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset and relevant baseline score.
Note: Observed values are presented for baseline; no imputation was performed.
Source: Section 14.3.2.2.1, Output 3 and Output 11

図 10　CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

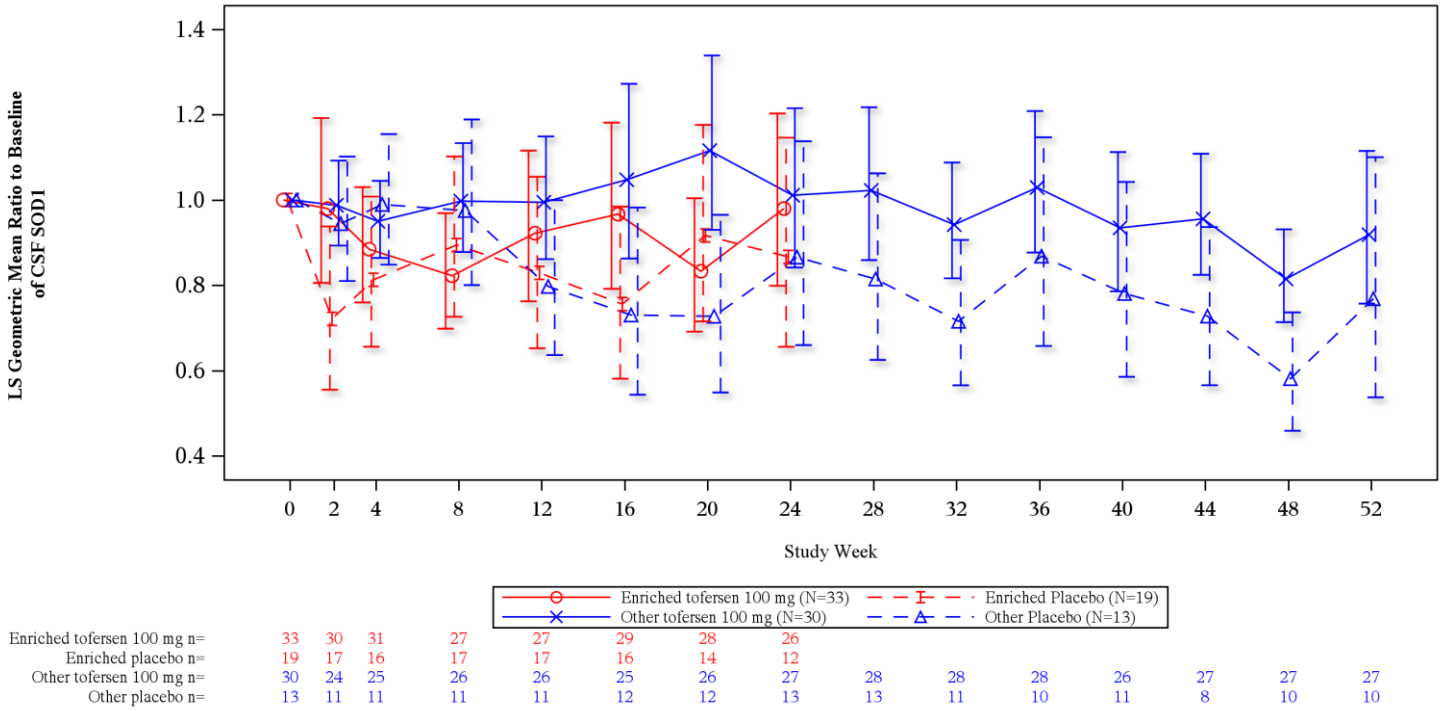


NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 15.6 ng/mL) in calculations.
NOTE 3: Multiple imputation 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, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; SOD1 = superoxide dismutase 1; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-sod-gm-anc-byvis-itt.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインに対する幾何平均比の部分集団別の推移（エンリッチ集団は 24 週時まで、その他の集団は 52 週時まで）を図 11 に示した。

部分集団解析の結果及び全体的な測定値に関する解析結果は、上記の結果を支持するものであった。

図 11　CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の部分集団別の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）



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: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 15.6 ng/mL) in calculations.
NOTE 3: Multiple imputation 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, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
NOTE 5: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; SOD1 = superoxide dismutase 1; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-sod-gm-anc-byvis-c.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者における CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の解析結果の要約を表 13 に示した。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者は、233AS102 試験登録前に 16 週間以上のウォッシュアウト期間が設定されていた。CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度は 233AS102 試験のトフェルセン投与開始後に減少を示し、196 週間のトフェルセン非盲検投与期間をとおして維持された。

表 13　CSF 中総 SOD1 タンパク質濃度の解析結果の要約（233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者）

	233AS101 Part A and Part B Participants
Study 233AS102 Baseline n	44
Geometric Mean (Geometric mean ± SE)	116.44 (109.86, 123.42)
Week 104 n	29
Geometric Mean (Geometric mean ± SE)	83.71 (77.39, 90.55)
GMR to Baseline (Geometric mean ratio ± SE)	0.69 (0.63, 0.75)
Week 156 n	20
Geometric Mean (Geometric mean ± SE)	75.32 (67.82, 83.65)
GMR to Baseline (Geometric mean ratio ± SE)	0.70 (0.62, 0.78)
Week 196 n	8
Geometric Mean (Geometric mean ± SE)	64.82 (56.29, 74.64)
GMR to Baseline (Geometric mean ratio ± SE)	0.67 (0.62, 0.74)

Source: Section 14.3.2.2.1, Output 13 and Output 16.

2.2.5.8.2　血漿中 NfL

233AS101 試験パート C から登録された被験者

233AS101 試験パート C から登録された被験者における血漿中 NfL 濃度の解析結果の要約を表 14 に、血漿中 NfL 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の推移を図 12 に示す。

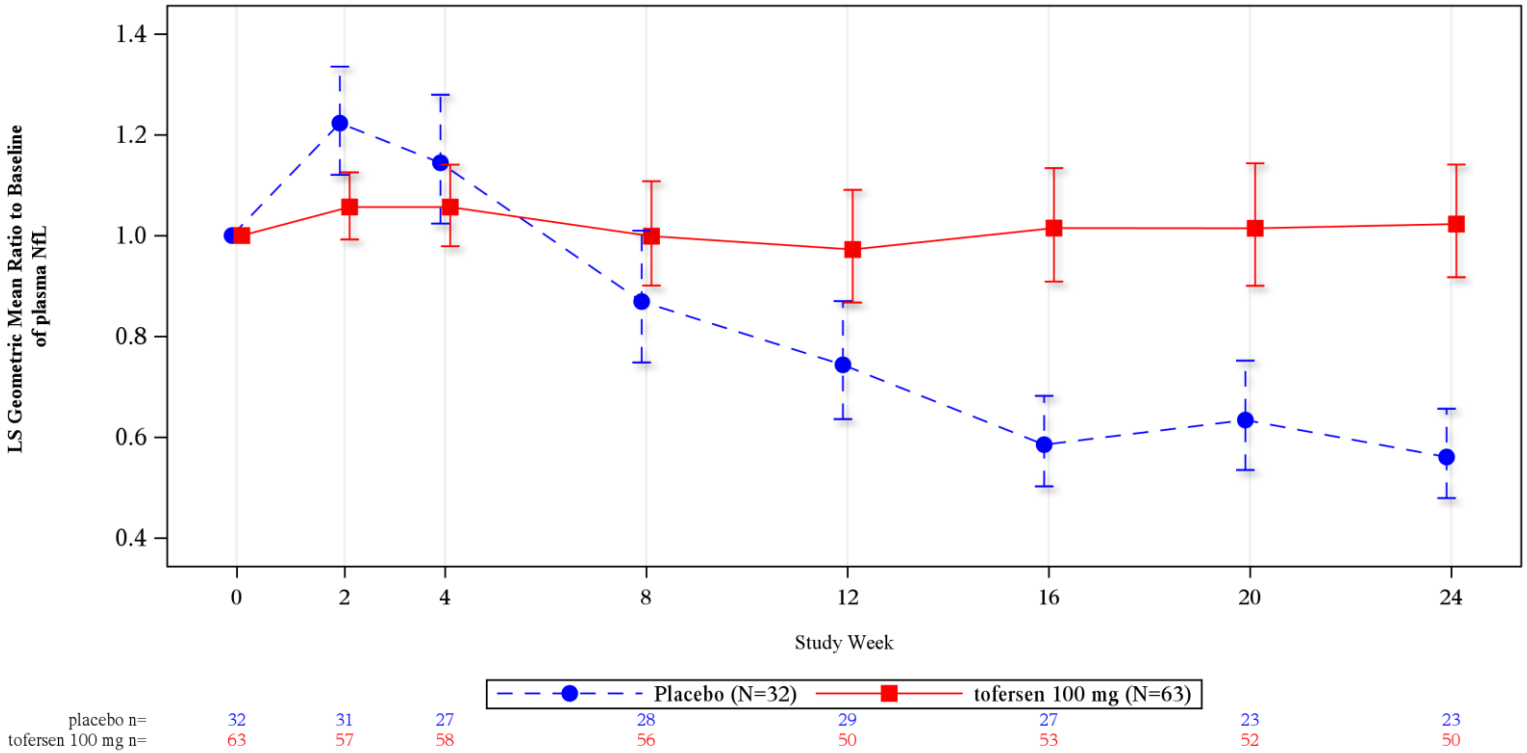
血漿中 NfL 濃度のベースライン時の平均値（幾何平均）は、233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者と比較してトフェルセン群から登録された被験者の方が低かった。233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者では、233AS102 試験でトフェルセンを 24 週間投与したとき、それまでに低下した血漿中 NfL 濃度が維持されており、24 週時の血漿中 NfL 濃度は 233AS102 試験のベースラインから 2%の上昇であった（ベースラインに対する幾何平均比）。233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者では、新たに開始した 24 週間のトフェルセン非盲検投与により、血漿中 NfL 濃度はベースラインから 44%減少した（ベースラインに対する幾何平均比）。

表 14　　血漿中 NfL 濃度の解析結果の要約（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

	Tofersen 100 mg **N = 63**	**Placebo** **N = 32**
Study 233AS102 Baseline geometric mean (geometric mean ± SE), pg/mL	28.81 (25.73, 32.26)	60.75 (50.40, 73.22)
Adjusted GMR to Baseline (95% CI) at Week 12	0.97 (0.87, 1.09)	0.74 (0.63, 0.87)
Adjusted GMR to Baseline (95% CI) at Week 24	1.02 (0.92, 1.14)	0.56 (0.48, 0.66)

Note: MI was used for missing data. The model included corresponding prior treatment in Study 233AS101 Part C (tofersen or placebo), log baseline value for the endpoint, as well as all available postbaseline values. Transformed data were used.
Note: Adjusted geometric means, ratios to baseline, and corresponding SEs were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including prior treatment in Study 233AS101 Part C as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset and relevant baseline score.
Note: Observed values are presented for baseline; no imputation was performed.
Source: Section 14.3.2.2.2, Output 8 and Output 19.

図 12　　血漿中 NfL 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

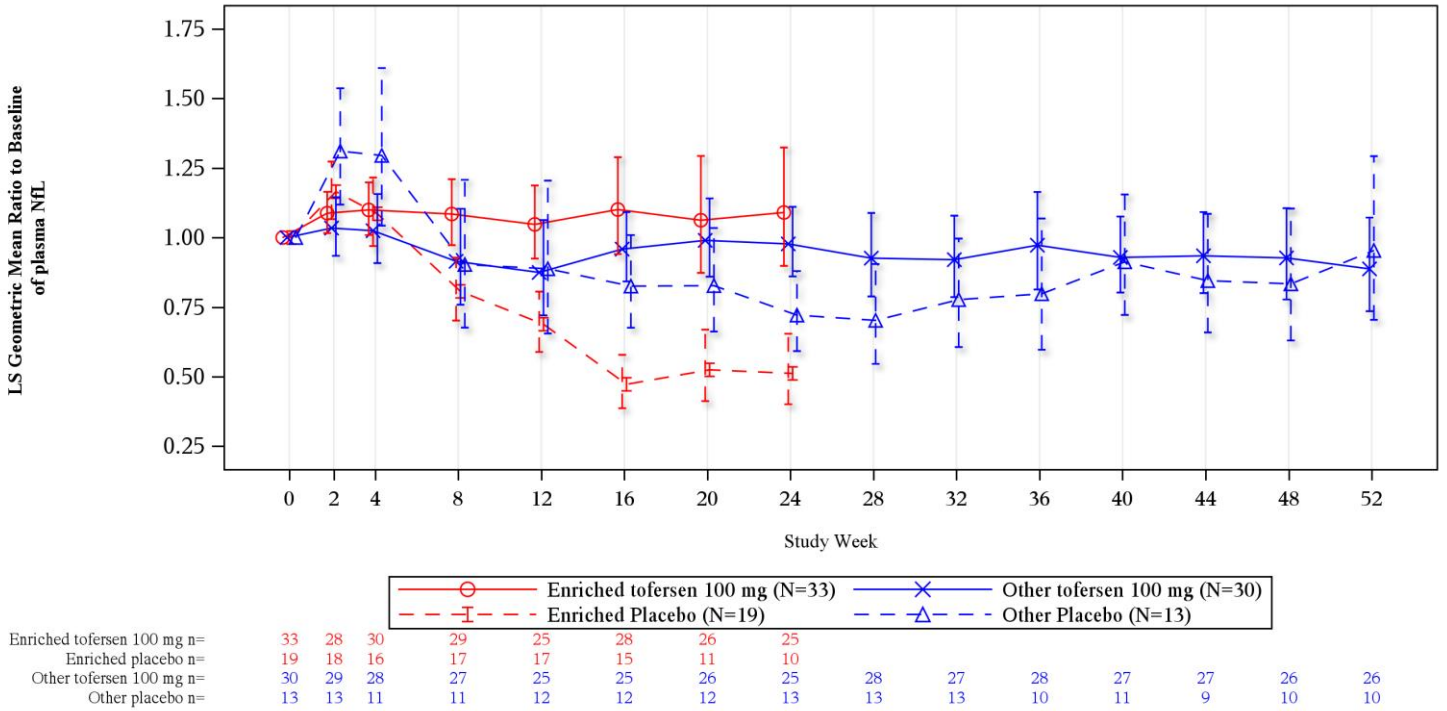


NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 4.9 pg/mL) in calculations.
NOTE 3: Multiple imputation 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, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
Abbreviations: NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-pnfl-gm-anc-byvis-itt.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

血漿中 NfL 濃度のベースラインに対する幾何平均比の部分集団別の推移（エンリッチ集団は 24 週時まで、その他の集団は 52 週時まで）を図 13 に示した。

部分集団解析の結果及び全体的な測定値に関する解析結果は、上記の結果を支持するものであった。

図 13　血漿中 NfL 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の部分集団別の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）



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: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 4.9 pg/mL) in calculations.
NOTE 3: Multiple imputation 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, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
NOTE 5: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
Abbreviations: NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-pnfl-gm-anc-byvis-c.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者についてはデータが十分ではなかったことから（各時点 2 例以下）、要約をしなかった。

2.2.5.8.3 CSF 中 NfL

233AS101 試験パート C から登録された被験者

233AS101 試験パート C から登録された被験者における CSF 中 NfL 濃度の解析結果の要約を表 15 に、CSF 中 NfL 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の推移を図 14 に示す。

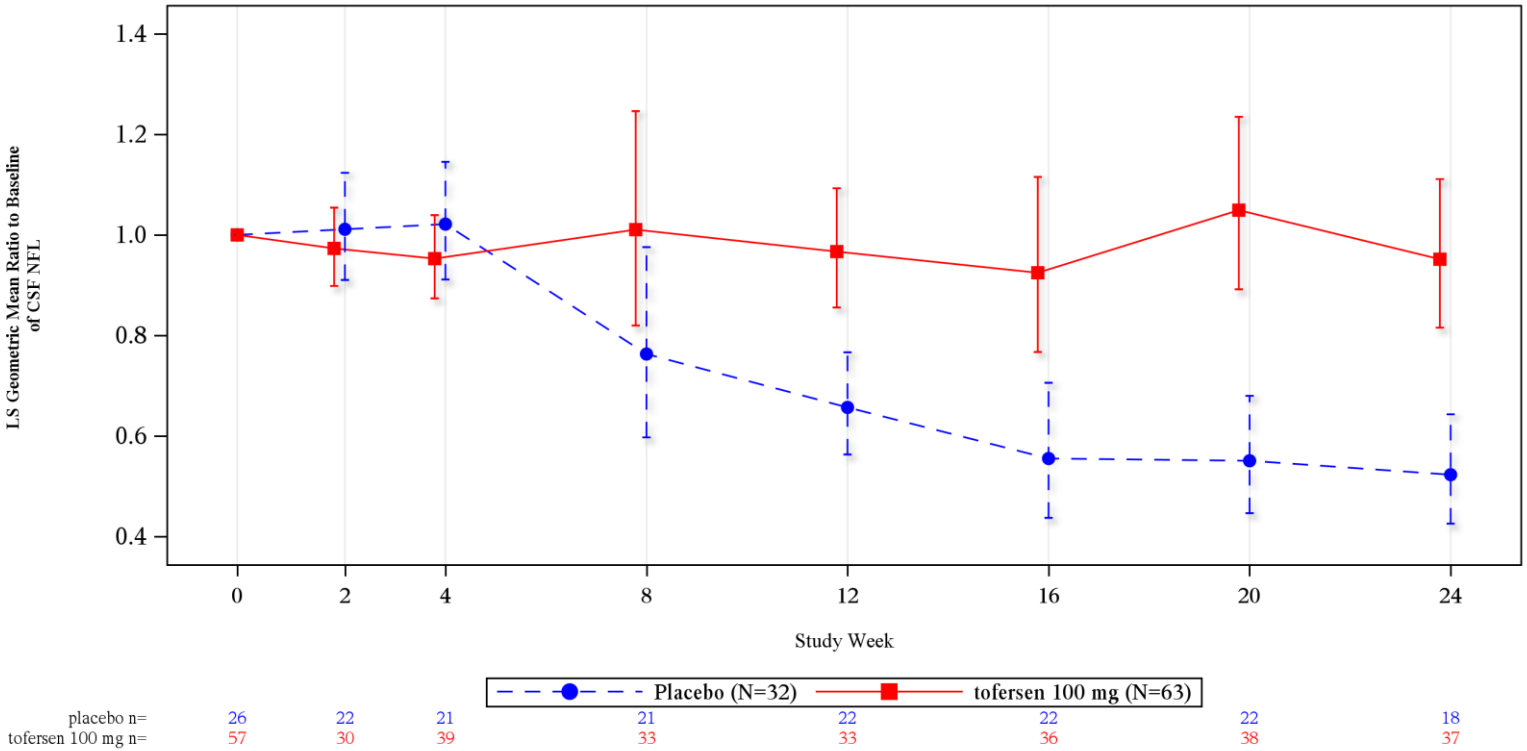
CSF 中 NfL 濃度のベースライン時の平均値（幾何平均）は、233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者と比較してトフェルセン群から登録された被験者の方が低かった。233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者では、233AS102 試験でトフェルセンを 24 週間投与したとき、それまでに低下した CSF 中 NfL 濃度が維持されており、24 週時の CSF 中 NfL 濃度は 233AS102 試験のベースラインから 5%の減少であった（ベースラインに対する幾何平均比）。233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者では、新たに開始した 24 週間のトフェルセン非盲検投与により、CSF 中 NfL 濃度はベースラインから 48%減少した（ベースラインに対する幾何平均比）。

表 15　CSF 中 NfL 濃度の解析結果の要約（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

	Tofersen 100 mg **N = 65**	**Placebo** **N = 33**
Study 233AS102 Baseline Geometric Mean (Geometric Mean ± SE), pg/mL	1389.88 (1219.26, 1584.38)	3728.77 (2974.82, 4673.80)
Adjusted GMR to Baseline (95% CI) at Week 12	0.97 (0.85, 1.09)	0.66 (0.56, 0.77)
Adjusted GMR to Baseline (95% CI) at Week 24	0.95 (0.81, 1.11)	0.52 (0.42, 0.64)

Note: MI was used for missing data. The model included corresponding prior treatment in Study 233AS101 Part C (tofersen or placebo), log baseline value for the endpoint, as well as all available postbaseline values. Transformed data were used.
Note: Adjusted geometric means, ratios to baseline, and corresponding SEs were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including prior treatment in Study 233AS101 Part C as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset and relevant baseline score.
Note: Observed values are presented for baseline; no imputation was performed.
Source: Section 14.3.2.2.2, Output 1 and Output 12.

図 14　CSF 中 NfL 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

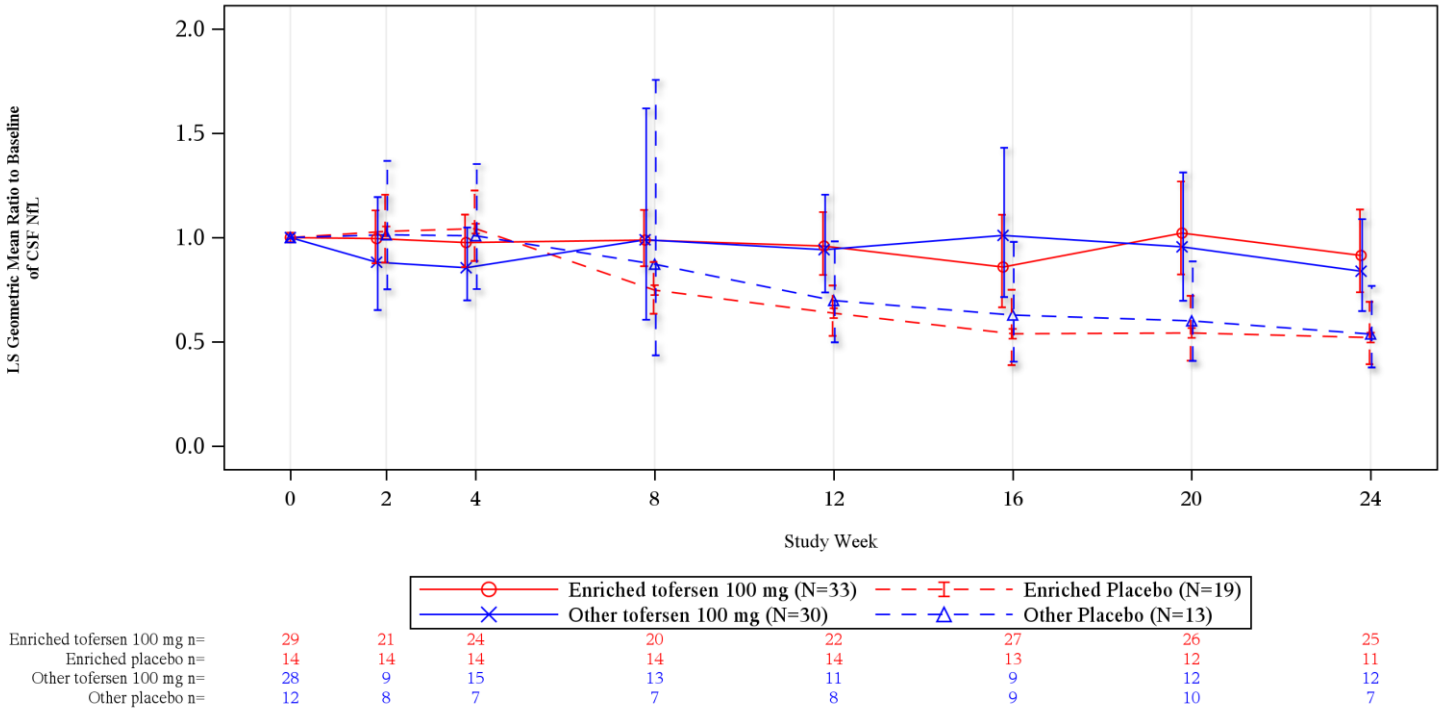


NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 85.5 pg/mL) in calculations.
NOTE 3: Multiple imputation 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, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-csf-nfl-gm-anc-byvis-itt.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

CSF 中 NfL 濃度のベースラインに対する幾何平均比の部分集団別の推移（エンリッチ集団は 24 週時まで、その他の集団は 52 週時まで）を図 15 に示した。

部分集団解析の結果及び全体的な測定値に関する解析結果は、上記の結果を支持するものであった。

図 15　CSF 中 NfL 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の部分集団別の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）



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: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 85.5 pg/mL) in calculations.
NOTE 3: Multiple imputation 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, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
NOTE 5: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-csf-nfl-gm-anc-byvis-c.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者についてはデータが十分ではなかったことから（各時点 2 例以下）、要約をしなかった。

2.2.5.8.4 血漿中 pNfH

233AS101 試験パート C から登録された被験者

233AS101 試験パート C から登録された被験者における血漿中 pNfH 濃度の解析結果の要約を表 16 に、血漿中 pNfH 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の推移を図 16 に示す。

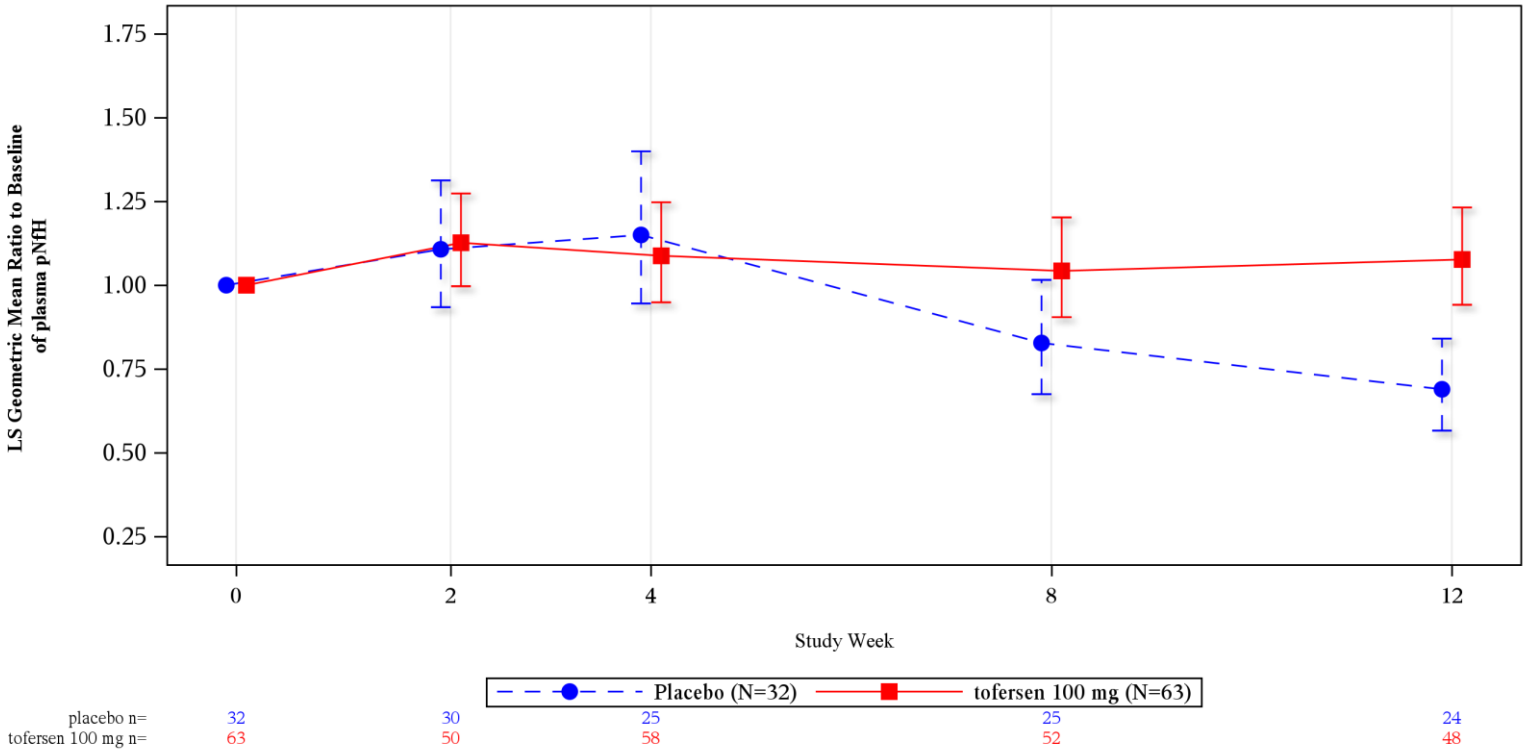
血漿中 pNfH 濃度のベースライン時の平均値（幾何平均）は、233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者と比較してトフェルセン群から登録された被験者の方が低かった。233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者では、233AS102 試験でトフェルセンを 12 週間投与したとき、それまでに低下した血漿中 pNfH 濃度が維持されており、12 週時の血漿中 pNfH 濃度は 233AS102 試験のベースラインから 8%の上昇であった（ベースラインに対する幾何平均比）。233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者では、新たに開始した 12 週間のトフェルセン非盲検投与により、血漿中 pNfH 濃度はベースラインから 31%減少した（ベースラインに対する幾何平均比）。

表 16　血漿中 pNfH 濃度の解析結果の要約（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

	Tofersen 100 mg **N = 63**	**Placebo** **N = 32**
Study 233AS102 Baseline Geometric Mean (Geometric mean ± SE), pg/mL	474.76 (406.85, 554.00)	1077.04 (877.34, 1322.20)
Adjusted GMR to Baseline (95% CI) at Week 12	1.08 (0.94, 1.23)	0.69 (0.56, 0.84)

Note: MI was used for missing data. The model included corresponding prior treatment in Study 233AS101 Part C (tofersen or placebo), log baseline value for the endpoint, as well as all available postbaseline values. Transformed data were used.
Note: Adjusted geometric means, ratios to baseline, and corresponding SEs were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including prior treatment in Study 233AS101 Part C as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset and relevant baseline score.
Note: Observed values are presented for baseline; no imputation was performed.
Source: Section 14.3.2.2.3, Output 8 and Output 26.

図 16　　血漿中 pNfH 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

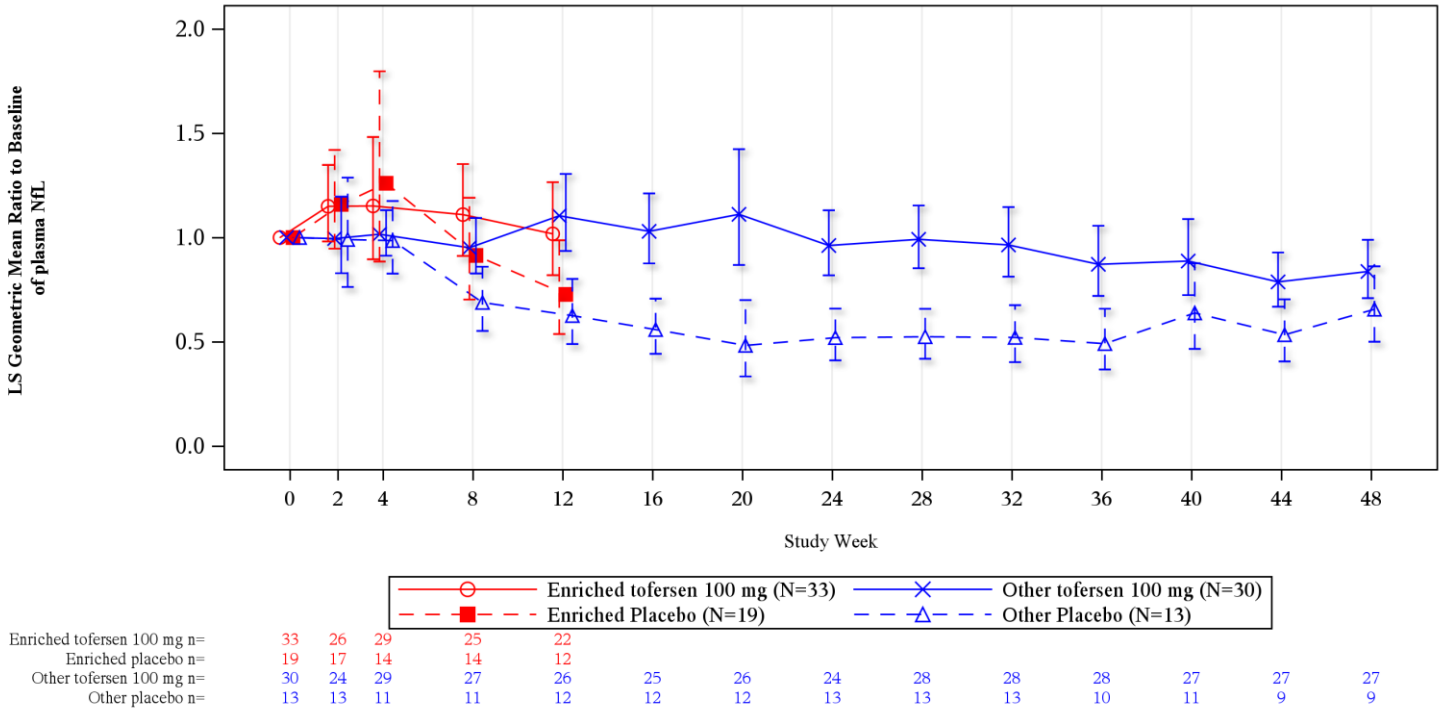


NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (dilution corrected LLOQ, 14.92 pg/mL) in calculations.
NOTE 3: Multiple imputation 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, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
Abbreviations: pNfH = phosphorylated axonal neurofilament heavy chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-pnfh-gm-anc-byvis-itt.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

血漿中 pNfH 濃度のベースラインに対する幾何平均比の部分集団別の推移（エンリッチ集団は 12 週時まで、その他の集団は 48 週時まで）を図 17 に示した。

部分集団解析の結果及び全体的な測定値に関する解析結果は、上記の結果を支持するものであった。

図 17　　血漿中 pNfH 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の部分集団別の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）



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: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (dilution corrected LLOQ, 14.92 pg/mL) in calculations.
NOTE 3: Multiple imputation 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, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
NOTE 5: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
Abbreviations: pNfH = phosphorylated axonal neurofilament heavy chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-pnfh-gm-anc-byvis-c.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者における血漿中 pNfH 濃度の解析結果の要約を表 17 に示した。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者は、233AS102 試験登録前に 16 週間以上のウォッシュアウト期間が設定されていた。血漿中 pNfH 濃度は 233AS102 試験のトフェルセン投与開始後に減少を示し、196 週間のトフェルセン非盲検投与期間をとおして維持された。

表 17　血漿中 pNfH 濃度の解析結果の要約（233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者）

	233AS101 Part A and Part B Participants
Study 233AS102 Baseline n	43
Geometric Mean (Geometric mean ± SE)	663.14 (534.21, 823.20)
Week 104 n	14
Geometric Mean (Geometric mean ± SE)	216.14 (159.72, 292.48)
GMR to Baseline (Geometric mean ratio ± SE)	0.28 (0.24, 0.32)
Week 156 n	11
Geometric Mean (Geometric mean ± SE)	214.40 (179.32, 256.34)
GMR to Baseline (Geometric mean ratio ± SE)	0.49 (0.41, 0.58)
Week 196 n	3
Geometric Mean (Geometric mean ± SE)	355.29 (351.58, 359.04)
GMR to Baseline (Geometric mean ratio ± SE)	0.18 (0.13, 0.24)

Source: Section 14.3.2.2.3, Output 25 and 28.

2.2.5.8.5　CSF 中 pNfH

233AS101 試験パート C から登録された被験者

233AS101 試験パート C から登録された被験者における CSF 中 pNfH 濃度の解析結果の要約を表 18 に、CSF 中 pNfH 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の推移を図 18 に示す。

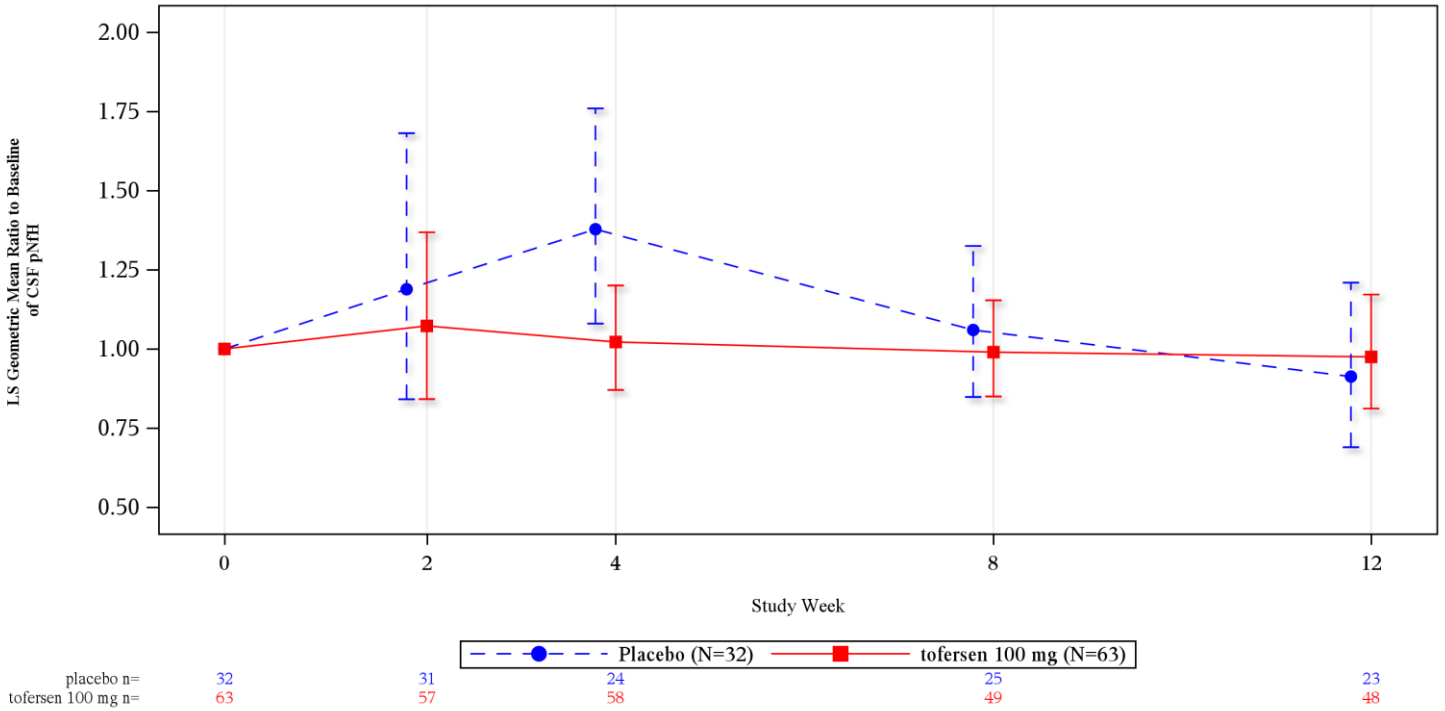
CSF 中 pNfH 濃度のベースライン時の平均値（幾何平均）は、233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者と比較してトフェルセン群から登録された被験者の方が低かった。233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者では、233AS102 試験でトフェルセンを 12 週間投与したとき、それまでに低下した CSF 中 pNfH 濃度が維持されており、12 週時の CSF 中 pNfH 濃度は 233AS102 試験のベースラインから 3%の減少であった（ベースラインに対する幾何平均比）。233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者では、新たに開始した 12 週間のトフェルセン非盲検投与により、CSF 中 pNfH 濃度はベースラインから 9%減少した（ベースラインに対する幾何平均比）。

表 18　CSF 中 pNfH 濃度の解析結果の要約（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

	Tofersen 100 mg **N = 63**	**Placebo** **N = 32**
Study 233AS102 Baseline Geometric Mean (Geometric mean ± SE), pg/mL	2905.07 (2520.57, 3348.23)	9061.57 (7014.73, 11705.67)
Adjusted GMR to Baseline (95% CI) at Week 12	0.97 (0.81, 1.17)	0.91 (0.69, 1.21)

Note: MI was used for missing data. The model included corresponding prior treatment in Study 233AS101 Part C (tofersen or placebo), log baseline value for the endpoint, as well as all available postbaseline values. Transformed data were used.
Note: Adjusted geometric means, ratios to baseline, and corresponding SEs were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including prior treatment in Study 233AS101 Part C as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset and relevant baseline score.
Note: Observed values are presented for baseline; no imputation was performed.
Source: Section 14.3.2.2.3, Output 1 and Output 11.

図 18　CSF 中 pNfH 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）

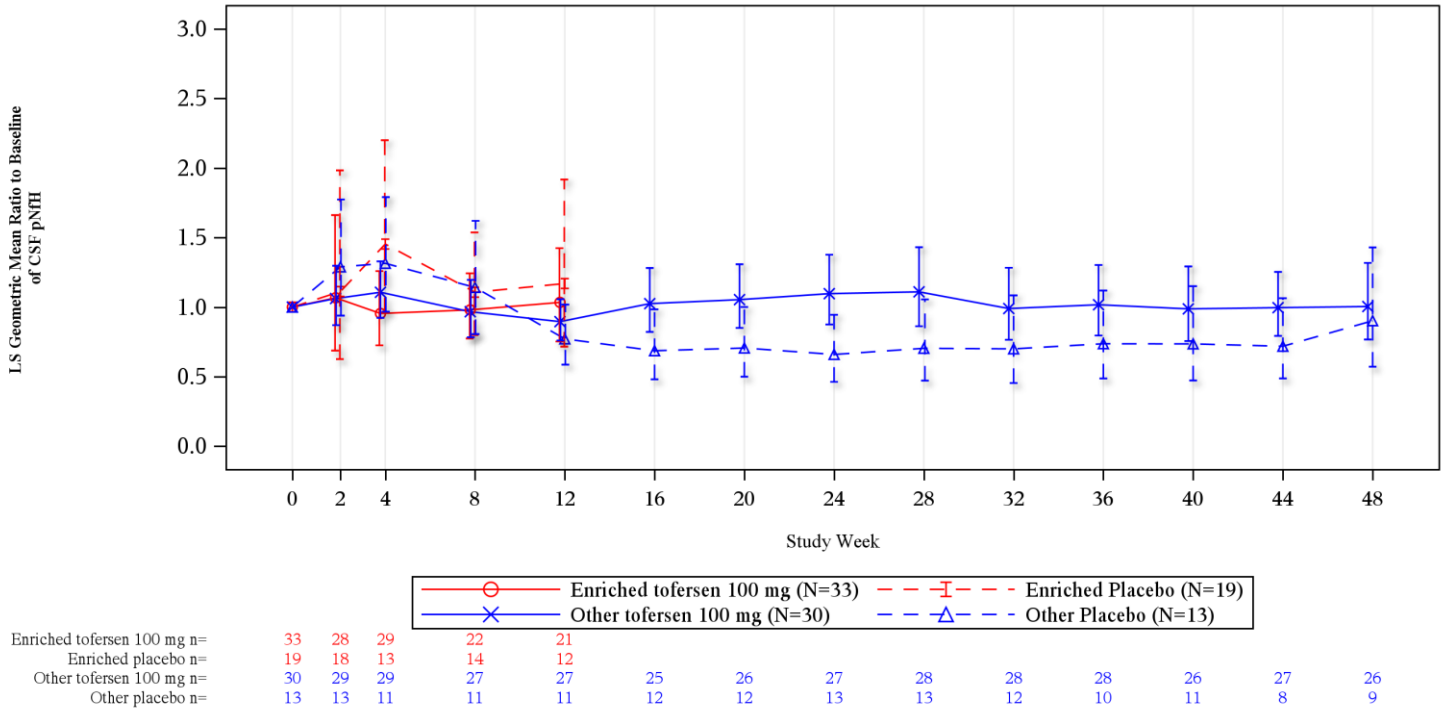


NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (dilution corrected LLOQ, 29.84 pg/mL) in calculations.
NOTE 3: Multiple imputation 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, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; pNfH = phosphorylated axonal neurofilament heavy chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-cnfh-gm-anc-byvis-itt.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

CSF 中 pNfH 濃度のベースラインに対する幾何平均比の部分集団別の推移（エンリッチ集団は 12 週時まで、その他の集団は 48 週時まで）を図 19 に示した。

部分集団解析の結果及び全体的な測定値に関する解析結果は、上記の結果を支持するものであった。

図 19　CSF 中 pNfH 濃度のベースラインに対する幾何平均比（95% CI）の部分集団別の推移（MI を用いた ANCOVA）（233AS101 試験パート C から登録された被験者、ITT 集団）



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: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (dilution corrected LLOQ, 29.84 pg/mL) in calculations.
NOTE 3: Multiple imputation 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, baseline disease duration since symptom onset and prior study treatment use at 233AS101 Part C.
NOTE 5: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; pNfH = phosphorylated axonal neurofilament heavy chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/f-pkpd-cnfh-gm-anc-byvis-c.sas　**Data Cutoff:** 16JAN2022　**Run Date:** 06APR2022

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者における CSF 中 pNfH 濃度の解析結果の要約を表 19 に示した。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者は、233AS102 試験登録前に 16 週間以上のウォッシュアウト期間が設定されていた。CSF 中 pNfH 濃度は 233AS102 試験のトフェルセン投与開始後に減少を示し、196 週間のトフェルセン非盲検投与期間をとおして維持された。

表 19　CSF 中 pNfH 濃度の解析結果の要約（233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者）

	233AS101 Part A and Part B Participants
Study 233AS102 Baseline n Geometric Mean (Geometric mean ± SE)	43 3479.30 (2744.20, 4411.31)
Week 104 n Geometric Mean (Geometric mean ± SE) GMR to Baseline (Geometric mean ratio ± SE)	14 1386.67 (1085.02, 1772.19) 0.37 (0.30, 0.44)
Week 156 n Geometric Mean (Geometric mean ± SE) GMR to Baseline (Geometric mean ratio ± SE)	11 1265.26 (915.84, 1747.99) 0.91 (0.68, 1.21)
Week 196 n Geometric Mean (Geometric mean ± SE) GMR to Baseline (Geometric mean ratio ± SE)	3 1164.15 (807.43, 1678.46) 0.26 (0.18, 0.40)

Source: Section 14.3.2.2.3, Output 13 and Output 16.

2.2.5.9　安全性の結果

2.2.5.9.1　有害事象

2.2.5.9.1.1　基本語別の有害事象

本試験中に発現したすべての有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 21 に示し、いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象の PT 別の発現率を表 20 に示した。

有害事象の発現率は、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者が 97.7%、233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者が 96.9%、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者が 95.2%であり、いずれも同程度であった。

233AS101 試験パート C から登録された被験者

233AS101 試験パート C から登録された被験者で比較的よくみられた有害事象（いずれの投与群でも発現率 20%超）は、頭痛、処置による疼痛、転倒、及び背部痛であった。

233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者と比較してプラセボ群から登録された被験者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、転倒（50.0%、25.4%）、四肢痛（31.3%、19.0%）、下痢（25.0%、0%）、発熱（21.9%、11.1%）、挫傷（18.8%、7.9%）、及び感覚鈍麻（12.5%、0%）であった。233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者と比較してトフェルセン群から登録された被験者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、CSF 白血球数増加（17.5%、6.3%）であった。

疾患進行の部分集団解析では、先行試験での投与群にかかわらず、有害事象を発現した被験者は大部分の SOC においてその他の集団の被験者と比較してエンリッチ集団の被験者の方が少なかった。この差は、エンリッチ集団の方がその他の集団よりも登録が遅かったために、その他の集団の方が追跡調査期間が長かったことが原因と考えられる。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者で比較的よくみられた有害事象（発現率 20%超）は、頭痛、処置による疼痛、転倒、背部痛、四肢痛、関節痛、CSF 蛋白増加、悪心、腰椎穿刺後症候群、浮動性めまい、挫傷、上咽頭炎、疲労、及び CSF 白血球数増加であった。

全体

全体で比較的よくみられた有害事象（発現率 20%超）は、頭痛、処置による疼痛、転倒、背部痛、四肢痛、関節痛、CSF 蛋白増加、及び腰椎穿刺後症候群であった。

表 20　　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象の基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（1/4）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo	tofersen 100 mg	All doses	Total
	(N=32)	(N=63)	(N=44)	(N=139)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects with any event	31 (96.9)	60 (95.2)	43 (97.7)	134 (96.4)
頭痛	13 (40.6)	31 (49.2)	29 (65.9)	73 (52.5)
処置による疼痛	11 (34.4)	25 (39.7)	26 (59.1)	62 (44.6)
転倒	16 (50.0)	16 (25.4)	24 (54.5)	56 (40.3)
背部痛	10 (31.3)	17 (27.0)	22 (50.0)	49 (35.3)
四肢痛	10 (31.3)	12 (19.0)	17 (38.6)	39 (28.1)
関節痛	8 (25.0)	12 (19.0)	15 (34.1)	35 (25.2)
CSF 蛋白増加	4 (12.5)	14 (22.2)	15 (34.1)	33 (23.7)
腰椎穿刺後症候群	5 (15.6)	12 (19.0)	12 (27.3)	29 (20.9)
疲労	7 (21.9)	11 (17.5)	9 (20.5)	27 (19.4)
悪心	3 (9.4)	8 (12.7)	14 (31.8)	25 (18.0)
浮動性めまい	4 (12.5)	7 (11.1)	12 (27.3)	23 (16.5)
挫傷	6 (18.8)	5 (7.9)	12 (27.3)	23 (16.5)
CSF 白血球数増加	2 (6.3)	11 (17.5)	9 (20.5)	22 (15.8)
発熱	7 (21.9)	7 (11.1)	8 (18.2)	22 (15.8)
筋肉痛	3 (9.4)	12 (19.0)	7 (15.9)	22 (15.8)
便秘	5 (15.6)	8 (12.7)	7 (15.9)	20 (14.4)
上咽頭炎	4 (12.5)	4 (6.3)	11 (25.0)	19 (13.7)
筋痙縮	2 (6.3)	9 (14.3)	8 (18.2)	19 (13.7)

表 20　　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象の基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（2/4）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
筋力低下	4 (12.5)	7 (11.1)	4 (9.1)	15 (10.8)
呼吸不全	5 (15.6)	4 (6.3)	5 (11.4)	14 (10.1)
尿路感染	3 (9.4)	2 (3.2)	8 (18.2)	13 (9.4)
呼吸困難	2 (6.3)	6 (9.5)	5 (11.4)	13 (9.4)
下痢	8 (25.0)	0	5 (11.4)	13 (9.4)
嚥下障害	1 (3.1)	6 (9.5)	5 (11.4)	12 (8.6)
誤嚥性肺炎	4 (12.5)	5 (7.9)	3 (6.8)	12 (8.6)
髄液細胞増加症	2 (6.3)	5 (7.9)	4 (9.1)	11 (7.9)
流涎過多	1 (3.1)	8 (12.7)	2 (4.5)	11 (7.9)
COVID－19	3 (9.4)	7 (11.1)	1 (2.3)	11 (7.9)
疼痛	3 (9.4)	5 (7.9)	2 (4.5)	10 (7.2)
上気道感染	0	2 (3.2)	7 (15.9)	9 (6.5)
頚部痛	1 (3.1)	3 (4.8)	5 (11.4)	9 (6.5)
感覚鈍麻	4 (12.5)	0	5 (11.4)	9 (6.5)
発疹	1 (3.1)	4 (6.3)	4 (9.1)	9 (6.5)
肺炎	4 (12.5)	2 (3.2)	3 (6.8)	9 (6.5)
末梢腫脹	1 (3.1)	2 (3.2)	5 (11.4)	8 (5.8)
錯感覚	0	4 (6.3)	4 (9.1)	8 (5.8)
咳嗽	1 (3.1)	3 (4.8)	4 (9.1)	8 (5.8)
筋骨格痛	0	2 (3.2)	5 (11.4)	7 (5.0)

表 20　　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象の基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（3/4）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
頻尿	0	2 (3.2)	5 (11.4)	7 (5.0)
口腔咽頭痛	0	3 (4.8)	4 (9.1)	7 (5.0)
片頭痛	1 (3.1)	2 (3.2)	4 (9.1)	7 (5.0)
筋骨格硬直	1 (3.1)	2 (3.2)	4 (9.1)	7 (5.0)
皮膚擦過傷	1 (3.1)	2 (3.2)	4 (9.1)	7 (5.0)
腹痛	0	4 (6.3)	3 (6.8)	7 (5.0)
CSF ブドウ糖増加	0	4 (6.3)	3 (6.8)	7 (5.0)
ワクチン接種合併症	0	4 (6.3)	3 (6.8)	7 (5.0)
不安	1 (3.1)	3 (4.8)	3 (6.8)	7 (5.0)
不眠症	1 (3.1)	3 (4.8)	3 (6.8)	7 (5.0)
上腹部痛	2 (6.3)	2 (3.2)	3 (6.8)	7 (5.0)
筋痙直	2 (6.3)	3 (4.8)	2 (4.5)	7 (5.0)
関節腫脹	3 (9.4)	2 (3.2)	2 (4.5)	7 (5.0)
うつ病	0	1 (1.6)	5 (11.4)	6 (4.3)
末梢性浮腫	1 (3.1)	0	5 (11.4)	6 (4.3)
鼻閉	0	2 (3.2)	4 (9.1)	6 (4.3)
皮膚裂傷	1 (3.1)	1 (1.6)	4 (9.1)	6 (4.3)
肉離れ	1 (3.1)	2 (3.2)	3 (6.8)	6 (4.3)
気管支炎	0	0	5 (11.4)	5 (3.6)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.6)	4 (9.1)	5 (3.6)

表 20　　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象の基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（4/4）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
高血圧	0	1 (1.6)	4 (9.1)	5 (3.6)
歯痛	0	1 (1.6)	4 (9.1)	5 (3.6)
嘔吐	0	1 (1.6)	4 (9.1)	5 (3.6)
血中ブドウ糖増加	1 (3.1)	1 (1.6)	3 (6.8)	5 (3.6)
振戦	1 (3.1)	1 (1.6)	3 (6.8)	5 (3.6)
蜂巣炎	0	0	4 (9.1)	4 (2.9)
腹部不快感	0	1 (1.6)	3 (6.8)	4 (2.9)
下気道感染	0	1 (1.6)	3 (6.8)	4 (2.9)
処置後腫脹	0	1 (1.6)	3 (6.8)	4 (2.9)
水疱	1 (3.1)	0	3 (6.8)	4 (2.9)
インフルエンザ	1 (3.1)	0	3 (6.8)	4 (2.9)
神経根痛	1 (3.1)	0	3 (6.8)	4 (2.9)
血尿	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)
尿意切迫	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)
口腔ヘルペス	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)
処置後合併症	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)
歯感染	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)
外傷性腰椎穿刺	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/t-ae-pt.sas:t-ae-pt-gt5pct.rtf **Data Cutoff:** 16JAN2022 **Run Date:** 08MAR2022

2.2.5.9.1.2 重症度別の有害事象

233AS101 試験パート C から登録された被験者

233AS101 試験パート C から登録された被験者の大部分に、先行試験での投与群にかかわらず、グレード 1 又はグレード 2 の有害事象が認められた。

グレード 3 以上の有害事象の発現率は、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者が 25.4%、プラセボ群から登録された被験者が 34.4%であり、トフェルセン群から登録された被験者の方が低かった。233AS101 試験パート C のプラセボ群又はトフェルセン群から登録された被験者で比較的よくみられたグレード 3 以上の有害事象（いずれの投与群においても 2 例以上に発現）は、呼吸不全（それぞれ 5 例［15.6%］、4 例［6.3%］）、及び誤嚥性肺炎（それぞれ 2 例［6.3%］、4 例［6.3%］）であった。その他のグレード 3 以上の有害事象を発現した被験者は、いずれか又は両方の投与群で 2 例以下であった。

疾患進行の部分集団解析では、グレード 3 以上の有害事象の発現率は、プラセボ群から登録された被験者ではエンリッチ集団とその他の集団で同程度であったが、トフェルセン群から登録された被験者ではエンリッチ集団の被験者の方が高かった。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者では、多くの被験者がグレード 2 の有害事象を発現した。比較的よくみられたグレード 3 以上の有害事象は、呼吸不全及び誤嚥性肺炎（いずれも 3 例［6.8%］）並びに転倒（2 例［4.5%］）であった。その他のグレード 3 以上の有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

全体

全体では、多くの被験者がグレード 1 又はグレード 2 の有害事象を発現した。グレード 3 以上の有害事象を発現した被験者は 42 例（30.2%）であり、その内訳はグレード 3 が 22 例（15.8%）、グレード 4 が 3 例（2.2%）、グレード 5 が 17 例（12.2%）であった。比較的よくみられたグレード 3 以上の有害事象は、呼吸不全（12 例［8.6%］）、誤嚥性肺炎（9 例［6.5%］）並びに急性呼吸不全、呼吸困難、嚥下障害、及び肺炎（いずれも 3 例［2.2%］）であった。その他のグレード 3 以上の有害事象を発現した被験者はいずれも 2 例以下であった。

2.2.5.9.1.3 治験薬との因果関係別の有害事象

治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の SOC 及び PT 別の発現率を表 22 に示す。

233AS101 試験パート C から登録された被験者

治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の発現率は、233AS101 試験

パート C のトフェルセン群から登録された被験者が 63.5%、プラセボ群から登録された被験者が 53.1%であり、トフェルセン群から登録された被験者の方が高かった。233AS101 試験パート C から登録された被験者で比較的よくみられた治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%超）は、CSF 蛋白増加、CSF 白血球数増加、頭痛、四肢痛、及び筋肉痛であった。その他の事象の発現率は両群で同程度（10%以内の差）であった。

疾患進行の部分集団解析では、エンリッチ集団では 233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者とプラセボ群から登録された被験者で治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の発現率は同程度（10%以内の差）であったが、その他の集団では、プラセボ群から登録された被験者と比較してトフェルセン群から登録された被験者の方が治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の発現率は高かった。全体として、トフェルセン群から登録された被験者では、その他の集団と比較してエンリッチ集団の方が治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の発現率は低かった。

<u>233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者</u>

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者では、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は 30 例（68.2%）に認められた。233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者で比較的よくみられた治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（発現率 10%超）は、CSF 蛋白増加、CSF 白血球数増加、及び四肢痛であった。

<u>全体</u>

全体では、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は 87 例（62.6%）に認められた。比較的よくみられた治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（発現率 10%超）は、CSF 蛋白増加、CSF 白血球数増加、四肢痛、及び頭痛であった。

2.2.5.9.1.4 腰椎穿刺との因果関係別の有害事象

治験責任医師により LP と因果関係ありと判断された有害事象は、全体で 107 例（77.0%）に認められた。比較的よくみられた治験責任医師により LP と因果関係ありと判断された有害事象は、処置による疼痛、頭痛、背部痛、及び腰椎穿刺後症候群であった。治験責任医師により LP と因果関係ありと判断された有害事象のうち、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者において、233AS101 試験パート C のプラセボ群又はトフェルセン群から登録された被験者よりも発現率が 10%超高かった事象は、処置による疼痛（56.8%、34.4%、38.1%）、頭痛（50.0%、25.0%、36.5%）、背部痛（36.4%、21.9%、20.6%）、及び腰椎穿刺後症候群（27.3%、15.6%、19.0%）であった。

疾患進行の部分集団解析では、エンリッチ集団において、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者とプラセボ群から登録された被験者との間に、治験責任医師により LP と因果関係ありと判断された有害事象を発現した被験者の割合に差が認められた。この差は主に、背部痛、頭痛、及び処置による疼痛の有害事象を発現した被験者の割合の差に起因するもの

であった。

2.2.5.9.1.5 死亡

233AS101 試験パート C から登録された被験者

233AS101 試験パート C から登録された被験者における死亡に至った有害事象の発現率は、トフェルセン群から登録された被験者が 11.1%、プラセボ群から登録された被験者が 18.8%であり、同程度であった。本試験で報告されたデータカットオフ時点の死亡例の多くは ALS の既知の経過と一致していた。死亡に至った有害事象の大部分が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC に属する事象であり、内訳は、呼吸不全（プラセボ群 5 例及びトフェルセン群 4 例）及び呼吸停止（トフェルセン群 2 例）であった。

死亡に至ったその他の有害事象は、突然死（トフェルセン群 1 例）、筋萎縮性側索硬化症（プラセボ群 1 例）、及び心停止（プラセボ群 1 例）であった。

疾患進行の部分集団解析では、233AS101 試験パート C から登録された被験者における死亡に至った有害事象の発現率は、その他の集団と比較してエンリッチ集団で高かった。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者において、死亡に至った有害事象は 4 例（9.1%）に認められた。本試験で報告されたデータカットオフ時点の死亡例の多くは ALS の既知の経過と一致しており、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。死亡に至った有害事象は、筋萎縮性側索硬化症、安楽死、誤嚥性肺炎、及び呼吸不全であり、いずれも 1 例のみに認められた。

全体

全体では、死亡に至った有害事象は 17 例（12.2%）に認められた。本試験で報告されたデータカットオフ時点の死亡例の多くは、心停止と安楽死を除いて ALS の既知の経過と一致しており、ALS に関連があると考えられた。死亡に至った有害事象はすべて、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

死亡に至った有害事象の一覧を表 23 に、死亡に至った有害事象の叙述は治験総括報告書［中間 1］の Appendix 16.2.7.2、及び治験総括報告書［中間 2］の Appendix 16.2.7.2 項に示す。

2.2.5.9.1.6 重篤な有害事象

233AS101 試験パート C から登録された被験者

重篤な有害事象の発現率は、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者が 25.4%、プラセボ群から登録された被験者が 34.4%であり、同程度（10%以内の差）であった。233AS101 試験パート C から登録された被験者で比較的よくみられた重篤な有害事象は、呼吸不

全、誤嚥性肺炎、嚥下障害、及び急性呼吸不全であった。その他の重篤な有害事象はいずれの投与群でも 2 例以下の発現であった。

治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は以下のとおりであった。

- 頭蓋内圧上昇（233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された 1 例）
- 神経系障害（233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された 1 例）
- 無菌性髄膜炎（233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された 1 例）
- 視神経乳頭浮腫（233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された 1 例）
- 背部痛（233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された 1 例）

また、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された 1 例が本試験の投与開始前に横断性脊髄炎の重篤な有害事象を発現した。

疾患進行の部分集団解析では、233AS101 試験パート C から登録された被験者における重篤な有害事象の発現率は､プラセボ群又はトフェルセン群のいずれから登録された被験者においても、その他の集団と比較してエンリッチ集団で高かった。この差は主に､「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC に属する重篤な有害事象（特に呼吸不全）を発現した被験者の割合がエンリッチ集団の方が高かったことに起因する。治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象については、疾患進行の部分集団間に違いは認められなかった。

<u>233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者</u>

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者では、重篤な有害事象は 17 例（38.6%）に認められた。233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者で比較的よくみられた重篤な有害事象は、呼吸不全、誤嚥性肺炎、嚥下障害、及び転倒であった。その他の重篤な有害事象はいずれも 2 例以下の発現であった。

治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は以下のとおりであった。

- 頭蓋内圧上昇（1 例）
- 神経根障害（1 例）
- 胃炎（1 例）
- 膵炎（1 例）
- 脊髄炎（1 例）

<u>全体</u>

全体では、重篤な有害事象は 44 例（31.7%）に発現した。そのうち、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 6 例 9 件に認められた。比較的よくみられた重篤な有害事象は、嚥下障害、転倒、急性呼吸不全、誤嚥性肺炎、及び呼吸不全であった。その他の重篤な有害事象はいずれも 2 例以下の発現であった。

重篤な有害事象の一覧を表 23 に、重篤な有害事象の叙述を治験総括報告書［中間 1］の Appendix 16.2.7.2、及び治験総括報告書［中間 2］の Appendix 16.2.7.2 に示す。

2.2.5.9.1.7 治験薬投与中止に至った有害事象

233AS101 試験パート C から登録された被験者

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者が 12.7%、プラセボ群から登録された被験者が 18.8%であり、いずれも同程度であった。233AS101 試験パート C から登録された被験者で比較的よくみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、呼吸不全及び呼吸停止であった。その他の治験薬投与中止に至った有害事象はいずれの投与群でも 1 例のみの発現であった。

疾患進行の部分集団解析では、治験薬投与中止に至った有害事象の報告数が少なかったことから、エンリッチ集団とその他の集団間の差に関して意味のある解釈をすることはできなかった。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者では、治験薬投与中止に至った有害事象は 7 例（15.9%）に認められた。233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者で比較的よくみられた治験薬投与中止に至った有害事象は誤嚥性肺炎であった。その他の治験薬投与中止に至った有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

全体

全体では、治験薬投与中止に至った有害事象は 21 例（15.1%）に認められた。比較的よくみられた治験薬投与中止に至った有害事象は呼吸不全であった。その他の治験薬投与中止に至った有害事象はいずれも 2 例以下の発現であった。

2.2.5.9.1.8 試験中止に至った有害事象

233AS101 試験パート C から登録された被験者

試験中止に至った有害事象の発現率は、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者が 12.7%、プラセボ群から登録された被験者が 21.9%であり、トフェルセン群から登録された被験者の方が低かった。233AS101 試験パート C から登録された被験者で比較的よくみられた試験中止に至った有害事象はいずれの投与群でも呼吸不全であった。その他の試験中止に至った有害事象はいずれの投与群においても 2 例以下の発現であった。

疾患進行の部分集団解析では、試験中止に至った有害事象に関してエンリッチ集団とその他の集団間で注目すべき差は認められなかった。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者では、試験中止に至った有害事象は 6 例（13.6%）に認められた。233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者で比較的よくみられた試験中止に至った有害事象は誤嚥性肺炎であった。その他の試験中止に至った有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

全体

全体では、試験中止に至った有害事象は 21 例（15.1%）に認められた。比較的よくみられた試験中止に至った有害事象は呼吸不全であった。その他の試験中止に至った有害事象はいずれも 2 例以下の発現であった。

2.2.5.9.1.9 治験薬投与中断に至った有害事象

233AS101 試験パート C から登録された被験者

治験薬投与中断に至った有害事象の発現率は、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者が 7.9%、プラセボ群から登録された被験者が 15.6%であり、いずれも同程度であった。233AS101 試験パート C から登録された被験者で、いずれかの投与群で 2 例以上に報告された治験薬投与中断に至った有害事象はなかった。

疾患進行の部分集団解析では、治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数に関してエンリッチ集団とその他の集団間で差は認められなかった。

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者

233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者では、治験薬投与中断に至った有害事象は 4 例（9.1%）に認められた。233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者で 2 例以上に報告された治験薬投与中断に至った有害事象はなかった。

全体

全体では、治験薬投与中断に至った有害事象は 14 例（10.1%）に認められた。比較的よくみられた治験薬投与中断に至った有害事象は COVID-19 であり、2 例に報告された。その他の治験薬投与中断に至った有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

2.2.5.9.1.10 注目すべき有害事象

最終解析と盲検解除の実施前の有害事象のメディカルレビューにより、注目すべき有害事象として、重篤な神経学的事象、転倒、及び CSF 臨床検査値異常を特定した。

神経学的事象

神経学的事象は全体で 10 例（7.2%）に認められた。内訳は、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者が 4 例（6.3%）（頭蓋内圧上昇、視神経乳頭浮腫、神経根障害、CSF

圧上昇、横断性脊髄炎、及び神経系障害)、233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者が 2 例（6.3%）(頭蓋内圧上昇、視神経乳頭浮腫、及び無菌性髄膜炎)、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者が 4 例（9.1%）(頭蓋内圧上昇、視神経乳頭浮腫、無菌性髄膜炎、神経根障害、腰髄神経根障害、脊髄炎、神経サルコイドーシス、及び胸髄神経根障害）であった。

疾患進行の部分集団解析では、重篤な神経学的事象の報告数が少なかったことから、エンリッチ集団とその他の集団間の差に関して意味のある解釈をすることはできなかった。

転倒

転倒は全体で 56 例（40.3%）に認められた。内訳は、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者が 16 例（25.4%)、233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者が 16 例(50.0%)、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者が 24 例(54.5%)であった。

疾患進行の部分集団解析では、233AS101 試験パート C から登録された被験者における転倒の発現率は、プラセボ又はトフェルセンのいずれを投与された被験者においても、その他の集団と比較してエンリッチ集団で低かった。

CSF 臨床検査値異常

CSF 臨床検査値異常の有害事象は全体で 44 例（31.7%）に認められた。内訳は、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者が 20 例（31.7%)、233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者が 5 例（15.6%)、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者が 19 例（43.2%）であった。比較的よくみられた CSF 臨床検査値異常の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、CSF 蛋白増加及び CSF 白血球数増加であった。

疾患進行の部分集団解析では、CSF 臨床検査値異常の有害事象は、233AS101 試験パート C トフェルセン群のその他の集団において、他のすべての集団よりも多く報告された。

2.2.5.9.1.11 COVID-19 関連有害事象

COVID-19 のパンデミックに関連した有害事象は全体で 17 例（12.2%）に認められた。内訳は、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者が 11 例、233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者が 3 例、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者が 3 例であった。比較的よくみられた COVID-19 関連有害事象は、COVID-19（11 例)、ワクチン接種合併症（3 例)、及びワクチン接種部位疼痛（2 例）であった。その他の COVID-19 関連有害事象（SARS-CoV-2 検査陽性、上咽頭炎、及び呼吸器症状）はいずれも 1 例のみの発現であった。

COVID-19 関連有害事象を発現した 17 例のうち、重篤な有害事象であった被験者は 2 例、治験薬投与中断に至った有害事象であった被験者は 3 例、入院に至った有害事象であった被験者は 2 例であった。COVID-19 関連有害事象により死亡した被験者はいなかった。

疾患進行の部分集団解析では、COVID-19 関連有害事象の発現率が低かったことから、エンリッチ集団とその他の集団間の差に関して意味のある解釈をすることはできなかった。

2.2.5.9.2 バイタルサイン、心電図、及び臨床検査

2.2.5.9.2.1 バイタルサイン

トフェルセンの投与とバイタルサインの経時的変化に関連性は認められなかった。

2.2.5.9.2.2 心電図

トフェルセンの投与と ECG の経時的変化に関連性は認められなかった。

ベースライン時及びベースライン後の両方の ECG 結果が得られた被験者は 139 例中 136 例であり、これらの被験者で報告された臨床的に関連する可能性のある ECG 異常値は、QTcF のベースラインからの延長が 30 ms 超 60 ms 以下（全体の 21.3%）、ベースライン後の QTcF が 480 ms 超 500 ms 以下（全体の 0.7%）であった。QTcF のベースラインからの延長が 60 ms 超の被験者又はベースライン後の QTcF が 500 ms 超の被験者は認められなかった。

2.2.5.9.2.3 臨床検査

血液学的検査

全体的に、トフェルセン投与による血液学的検査値の経時的変化又は変化率との関連は認められなかった。いずれの血液学的検査の結果においても、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

有害事象として報告された血液学的検査の異常（全体の割合）は、白血球数増加（2.2%）、白血球増加症（2.2%）、及び好中球数増加（1.4%）であり、いずれもグレード 2 以下であった。

凝固検査

全体的に、トフェルセン投与による凝固パラメータ（INR 及びプロトロンビン時間）の経時的変化又は変化率との関連は認められなかった。233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者とプラセボ群から登録された被験者の実測値は、試験期間をとおして同程度であった。

ベースラインから基準範囲外の値への変動に関して特筆すべき点は、約 40%の被験者の APTT 及びプロトロンビン時間／INR 値が高値に変動し、約 60%の被験者のプロトロンビン値が高値に変動したことであった。有害事象として報告された凝固検査結果の異常（全体の割合）は、活性化部分トロンボプラスチン時間延長（1.4%）、凝固検査異常（0.7%）、及びプロトロンビン時間延長（0.7%）であり、いずれもグレード 2 以下であった。これらの有害事象の発現は一過性の凝固異常（次回来院までに消失し、その後はトフェルセンの継続投与にもかかわらず正常値を維持）と関連していた。

血液生化学検査

全体的に、トフェルセン投与による臨床的に意味のある血液生化学検査項目の経時的変化又は変化率との関連は認められなかった。233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者とプラセボ群から登録された被験者の実測値は、試験期間をとおして同程度であった。

233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者と比較してトフェルセン群から登録された被験者で腎毒性が多く発現するという確証は得られなかった。血中尿素窒素上昇の発現率は、233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者が 46.9%であるのに対し、トフェルセン群から登録された被験者が 23.0%、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者が 35.7%であった。クレアチニン上昇の発現率は、233AS101 試験パート C のプラセボ群から登録された被験者が 6.3%であるのに対し、トフェルセン群から登録された被験者が 6.5%、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者が 6.8%であった。なお、233AS101 試験パート C プラセボ群から登録された被験者 1 例に急性腎障害の有害事象が認められた。

高値又は低値への変動について目立った不均衡は認められなかった。

Hy's law の基準を満たした被験者は認められなかった。

有害事象として報告された肝機能検査異常（全体の割合）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.9%）、肝酵素上昇（2.9%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.4%）、トランスアミナーゼ上昇（1.4%）、及び肝機能検査異常（0.7%）であり、いずれもグレード 2 以下であった。

尿検査

試験期間中に異常値への変動がみられた被験者は、赤血球 26.7%、糖 17.2%、白血球 46.9%、潜血 34.4%、及びタンパク質 57.5%であり、糖を除いて投与期間による明らかな差は認められなかった。糖の異常値への変動を示した被験者は、233AS101 試験パート C でプラセボを投与され 233AS102 試験でトフェルセンの投与を開始した被験者が 25.0%であったのに対し、233AS101 試験パート C トフェルセン群から登録された被験者が 16.4%、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者が 12.2%であった。異常値は報告されたものの、尿検査パラメータに臨床的に意味のある変動は認められず、有害事象として報告されたものはなかった。

CSF

CSF パラメータの測定値は変動が大きかったが、赤血球、糖、白血球、及びタンパク質の全体的な値については、233AS101 試験でトフェルセンを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で試験期間をとおして同程度であった。

複数の被験者で CSF 中タンパク質及び／又は白血球数の異常値が認められ、ベースラインとの比較による糖低値への変動が 13.7%、タンパク質低値への変動が 2.9%、赤血球数高値への変動が 88.2%、糖高値への変動が 32.7%、白血球数高値への変動が 87.5%、及びタンパク質高値への変動が 89.6%に認められた。これらの一部は治験責任医師により有害事象として報告されたが、CSF パラメータの異常の大部分は有害事象として報告されなかった。

233AS101 試験でトフェルセンの投与を開始した被験者は、233AS102 試験でトフェルセンの投与を開始した被験者と比較して CSF 中赤血球の異常の発現率が 10%超高かった。

一部の被験者でベースライン時の CSF 中タンパク質高値が認められ、ALS との関連が示唆された。

ベースライン後の CSF 中赤血球、白血球、及びタンパク質の高値への変動は、疾患進行の部分集団の両集団で認められたが、エンリッチ集団と比較してその他の集団の方が多く認められた。

被験者の 3 例以上に有害事象として報告された CSF 臨床検査値異常（全体の割合）は、CSF 蛋白増加（23.7%）、CSF 白血球数増加（15.8%）、CSF ブドウ糖増加（5.0%）、及び CSF 白血球陽性（2.9%）であり、その他の CSF 臨床検査値関連有害事象はいずれも 2 例以下の発現であった。

臨床検査値異常のうちグレード 3 以上の有害事象は、CSF 白血球数増加 1 例（0.7%）であった。

2.2.5.9.2.4 身体的診察及び神経学的検査

臨床的に意味のある身体的診察上の異常は、治験責任医師により有害事象として報告された。報告された有害事象（全体の割合）は体重減少（2.9%）であった。

MMSE に関して、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断されるような臨床的関連性がある所見は認められなかった。

神経学的検査所見の経時的変化は、ALS の疾患進行とおおむね一致するものであった。

2.2.5.9.2.5 コロンビア自殺評価スケール

全体として、C-SSRS に基づくベースライン後の自殺関連事象を発現した被験者はほとんどいなかった。

C-SSRS で測定した自殺念慮、自殺行為、及び非自殺性自傷行動の発現率は、233AS101 試験パート C のトフェルセン群から登録された被験者とプラセボ群から登録された被験者で同程度であった。

また、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者の 1 例に自殺の準備行為又は自殺行為が認められ、自殺念慮の有害事象（非重篤、グレード 1）として報告された。

2.2.5.9.3 免疫原性の結果

抗薬物抗体（ADA）に関するすべての免疫原性解析は、免疫原性解析対象集団を対象に実施した。

全体では、ほとんどの被験者（87.0%）がベースライン時に ADA 陰性であった。試験開始後に ADA 陽性を示した被験者は全体の 51.4%であった（ベースライン時に ADA 陽性の被験者は、ベースラインと比較して 2 倍以上力価が上昇したベースライン後の検体が少なくとも 1 つある場合、ベースライン時に ADA 陰性の被験者は、ベースライン後の陽性結果が少なくとも 1 つ確定された場合、ADA 陽性とみなした）。ベースライン時に ADA 陰性で、投与開始後に ADA 陽性と

なった被験者は 42.0%であった。

233AS101 試験パート C から登録された被験者では、試験開始後に ADA 陽性を示した被験者の割合は、トフェルセン群から登録された被験者が 46.8%、プラセボ群から登録された被験者が 56.3%であり、ほぼ同程度であった。また、233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者では、試験開始後に ADA 陽性を示した被験者は 54.5%であった。

全体では、試験期間中に持続的な ADA 陽性（ベースライン後の ADA 陽性時点が 112 日［16 週間］以上離れて 2 つ以上ある場合、又は評価可能なデータが最初の ADA 陽性時点から 112 日未満のときはベースライン後の ADA 陽性時点が 1 つ以上ある場合と定義）を示した被験者は全体の 45.7%、一過性の ADA 陽性（ベースライン後の ADA 陽性時点が 1 つのみのときは 112 日以上経過した時点ですべて ADA 陰性の場合、又はベースライン後の ADA 陽性時点が 2 つ以上のときは、その間隔が 112 日未満で、最初の ADA 陽性時点から 112 日以上経過した後に ADA 陰性サンプルがある場合と定義）を示した被験者は全体の 5.8%であった。

233AS101 試験パート C から登録された被験者では、持続的な ADA 陽性を示した被験者の割合は、トフェルセン群から登録された被験者が 41.9%、プラセボ群から登録された被験者が 50.0%であった。233AS101 試験パート A 及びパート B から登録された被験者では、試験開始後に持続的な ADA 陽性を示した被験者は 47.7%であった。

MedDRA 標準検索式の過敏症、アナフィラキシー反応、又は血管浮腫に含まれる有害事象を発現した被験者の割合は、233AS101 試験パート C のプラセボ群及びトフェルセン群から登録された ADA 陽性被験者でそれぞれ 25.0%及び 22.6%、ADA 陰性被験者でそれぞれ 18.8%及び 17.7%であった。

2.2.5.10 全体の結論

233AS102 試験中間総括報告書のデータに基づき、CSF 中総 SOD1 タンパク質、ニューロフィラメント、及び臨床機能測定の結果から、最長 232 週までの 6 ヵ月間のトフェルセン継続投与の忍容性は概して良好であり、治療効果の持続につながったことが示された。

233AS101 試験パート C でトフェルセンの投与を早期に開始した場合、233AS102 試験で投与を開始したときと比較して、233AS102 試験開始時の臨床機能がより良好であった。しかしながら、233AS102 試験で 6 ヵ月間遅れてトフェルセンの投与を開始した場合でも確実な生物学的効果（標的特異作用［Target Engagement］による間接的測定及び疾患バイオマーカー）が認められた。さらに、トフェルセンの投与開始時期が早い被験者及び遅い被験者のいずれにおいても、233AS102 試験における 6 ヵ月間の非盲検トフェルセン投与期間中に、臨床機能はわずかに低下するか維持された。233AS101 試験パート A 及びパート B から登録され、233AS102 試験で最終的にトフェルセン 100 mg を投与された被験者では、試験開始後 3 年半以上にわたって臨床機能の明らかな安定化が確認された。

2.2.6 付録

表 21 有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（1/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo	tofersen 100 mg	All doses	Total
	(N=32)	(N=63)	(N=44)	(N=139)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects with any event	31 (96.9)	60 (95.2)	43 (97.7)	134 (96.4)
神経系障害	23 (71.9)	41 (65.1)	37 (84.1)	101 (72.7)
頭痛	13 (40.6)	31 (49.2)	29 (65.9)	73 (52.5)
浮動性めまい	4 (12.5)	7 (11.1)	12 (27.3)	23 (16.5)
髄液細胞増加症	2 (6.3)	5 (7.9)	4 (9.1)	11 (7.9)
感覚鈍麻	4 (12.5)	0	5 (11.4)	9 (6.5)
錯感覚	0	4 (6.3)	4 (9.1)	8 (5.8)
片頭痛	1 (3.1)	2 (3.2)	4 (9.1)	7 (5.0)
筋痙直	2 (6.3)	3 (4.8)	2 (4.5)	7 (5.0)
不随意性筋収縮	2 (6.3)	2 (3.2)	2 (4.5)	6 (4.3)
振戦	1 (3.1)	1 (1.6)	3 (6.8)	5 (3.6)
平衡障害	0	2 (3.2)	2 (4.5)	4 (2.9)
構語障害	2 (6.3)	2 (3.2)	0	4 (2.9)
神経根痛	1 (3.1)	0	3 (6.8)	4 (2.9)
感覚障害	2 (6.3)	1 (1.6)	1 (2.3)	4 (2.9)
灼熱感	0	1 (1.6)	2 (4.5)	3 (2.2)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（2/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
顔面麻痺	1 (3.1)	2 (3.2)	0	3 (2.2)
頭蓋内圧上昇	1 (3.1)	1 (1.6)	1 (2.3)	3 (2.2)
神経痛	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
筋萎縮性側索硬化症	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
電気ショック様感覚	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
顔面不全麻痺	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
頭部不快感	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
神経根障害	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
坐骨神経痛	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
感覚消失	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
動作時振戦	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
異痛症	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
失語症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
手根管症候群	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
小脳卒中	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
脳出血	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
虚血性脳小血管疾患	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（3/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
協調運動異常	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
振動覚低下	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
糖尿病性ニューロパチー	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
注意力障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
体位性めまい	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
よだれ	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
異常感覚	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
起立障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
固有感覚の欠如	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
腰髄神経根障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
髄膜症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
感覚異常性大腿神経痛	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
神経系障害	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
神経サルコイドーシス	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
眼性片頭痛	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
下肢静止不能症候群	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
失神	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
遅発性ジスキネジア	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（4/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
緊張性頭痛	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
胸髄神経根障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
振動覚亢進	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
声帯麻痺	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
白質病変	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	22 (68.8)	40 (63.5)	36 (81.8)	98 (70.5)
処置による疼痛	11 (34.4)	25 (39.7)	26 (59.1)	62 (44.6)
転倒	16 (50.0)	16 (25.4)	24 (54.5)	56 (40.3)
腰椎穿刺後症候群	5 (15.6)	12 (19.0)	12 (27.3)	29 (20.9)
挫傷	6 (18.8)	5 (7.9)	12 (27.3)	23 (16.5)
皮膚擦過傷	1 (3.1)	2 (3.2)	4 (9.1)	7 (5.0)
ワクチン接種合併症	0	4 (6.3)	3 (6.8)	7 (5.0)
肉離れ	1 (3.1)	2 (3.2)	3 (6.8)	6 (4.3)
皮膚裂傷	1 (3.1)	1 (1.6)	4 (9.1)	6 (4.3)
処置後挫傷	2 (6.3)	2 (3.2)	1 (2.3)	5 (3.6)
足骨折	1 (3.1)	1 (1.6)	2 (4.5)	4 (2.9)
靭帯捻挫	1 (3.1)	2 (3.2)	1 (2.3)	4 (2.9)
処置後腫脹	0	1 (1.6)	3 (6.8)	4 (2.9)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（5/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
処置による悪心	0	2 (3.2)	2 (4.5)	4 (2.9)
頭部損傷	2 (6.3)	0	1 (2.3)	3 (2.2)
処置後合併症	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)
処置によるめまい	1 (3.1)	0	2 (4.5)	3 (2.2)
外傷性腰椎穿刺	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)
関節損傷	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
四肢損傷	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
処置による頭痛	1 (3.1)	1 (1.6)	0	2 (1.4)
交通事故	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
ストーマ部過剰肉芽	1 (3.1)	1 (1.6)	0	2 (1.4)
ストーマ部疼痛	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)
家庭内事故	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
動物咬傷	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
足関節部骨折	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
節足動物咬傷	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
節足動物刺傷	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
背部損傷	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
骨挫傷	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
胸部損傷	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（6/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
凍瘡	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
眼挫傷	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
胃瘻管部合併症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
股関節部骨折	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
上腕骨骨折	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
注入に伴う反応	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
化学性髄膜炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
神経学的処置合併症	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
処置後不快感	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
処置後出血	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
外傷後疼痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
皮膚損傷	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
頭蓋骨骨折	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
軟部組織損傷	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
胸髄損傷	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
サンバーン	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
熱傷	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
舌損傷	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
歯牙破折	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（7/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
上肢骨折	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	20 (62.5)	37 (58.7)	32 (72.7)	89 (64.0)
背部痛	10 (31.3)	17 (27.0)	22 (50.0)	49 (35.3)
四肢痛	10 (31.3)	12 (19.0)	17 (38.6)	39 (28.1)
関節痛	8 (25.0)	12 (19.0)	15 (34.1)	35 (25.2)
筋肉痛	3 (9.4)	12 (19.0)	7 (15.9)	22 (15.8)
筋痙縮	2 (6.3)	9 (14.3)	8 (18.2)	19 (13.7)
筋力低下	4 (12.5)	7 (11.1)	4 (9.1)	15 (10.8)
頚部痛	1 (3.1)	3 (4.8)	5 (11.4)	9 (6.5)
関節腫脹	3 (9.4)	2 (3.2)	2 (4.5)	7 (5.0)
筋骨格痛	0	2 (3.2)	5 (11.4)	7 (5.0)
筋骨格硬直	1 (3.1)	2 (3.2)	4 (9.1)	7 (5.0)
筋骨格系胸痛	2 (6.3)	2 (3.2)	2 (4.5)	6 (4.3)
四肢不快感	0	2 (3.2)	2 (4.5)	4 (2.9)
側腹部痛	0	1 (1.6)	2 (4.5)	3 (2.2)
筋緊張	1 (3.1)	1 (1.6)	1 (2.3)	3 (2.2)
筋攣縮	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
尾骨痛	1 (3.1)	1 (1.6)	0	2 (1.4)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（8/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
成長痛	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
筋骨格不快感	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
骨粗鬆症	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
骨痛	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
滑液包炎	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
関節熱感	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
筋萎縮	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
筋肉疲労	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
変形性関節症	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
恥骨痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
横紋筋融解症	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
脊椎痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
脊椎すべり症	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
腱炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
開口障害	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
椎間孔狭窄	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（9/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
感染症および寄生虫症	19 (59.4)	23 (36.5)	36 (81.8)	78 (56.1)
上咽頭炎	4 (12.5)	4 (6.3)	11 (25.0)	19 (13.7)
尿路感染	3 (9.4)	2 (3.2)	8 (18.2)	13 (9.4)
COVID－19	3 (9.4)	7 (11.1)	1 (2.3)	11 (7.9)
肺炎	4 (12.5)	2 (3.2)	3 (6.8)	9 (6.5)
上気道感染	0	2 (3.2)	7 (15.9)	9 (6.5)
気管支炎	0	0	5 (11.4)	5 (3.6)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.6)	4 (9.1)	5 (3.6)
副鼻腔炎	1 (3.1)	2 (3.2)	2 (4.5)	5 (3.6)
蜂巣炎	0	0	4 (9.1)	4 (2.9)
インフルエンザ	1 (3.1)	0	3 (6.8)	4 (2.9)
下気道感染	0	1 (1.6)	3 (6.8)	4 (2.9)
歯膿瘍	1 (3.1)	1 (1.6)	2 (4.5)	4 (2.9)
膀胱炎	2 (6.3)	1 (1.6)	0	3 (2.2)
耳感染	1 (3.1)	0	2 (4.5)	3 (2.2)
帯状疱疹	1 (3.1)	0	2 (4.5)	3 (2.2)
口腔カンジダ症	2 (6.3)	1 (1.6)	0	3 (2.2)
口腔ヘルペス	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)
歯感染	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（10/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
ウイルス感染	0	1 (1.6)	2 (4.5)	3 (2.2)
体部白癬	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
憩室炎	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
皮膚真菌感染	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
限局性感染	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
無菌性髄膜炎	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
外耳炎	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
爪囲炎	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
鼻炎	2 (6.3)	0	0	2 (1.4)
足部白癬	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)
ウイルス性鼻炎	1 (3.1)	1 (1.6)	0	2 (1.4)
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
四肢膿瘍	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
ダニ皮膚炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
細菌尿	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
結膜炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
眼感染	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
眼瞼感染	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
真菌感染	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（11/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
胃腸炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
消化管感染	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
歯肉炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
喉頭炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
真菌性乳腺炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
髄膜炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
脊髄炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
爪床感染	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
口腔真菌感染	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
中耳炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
細菌性肺炎	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
シュードモナス性肺炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
穿刺部位感染	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
腎盂腎炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
気道感染	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
敗血症	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
レンサ球菌性菌血症	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
ウイルス性下痢	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（12/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
外陰膣真菌感染	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
胃腸障害	13 (40.6)	31 (49.2)	31 (70.5)	75 (54.0)
悪心	3 (9.4)	8 (12.7)	14 (31.8)	25 (18.0)
便秘	5 (15.6)	8 (12.7)	7 (15.9)	20 (14.4)
下痢	8 (25.0)	0	5 (11.4)	13 (9.4)
嚥下障害	1 (3.1)	6 (9.5)	5 (11.4)	12 (8.6)
流涎過多	1 (3.1)	8 (12.7)	2 (4.5)	11 (7.9)
腹痛	0	4 (6.3)	3 (6.8)	7 (5.0)
上腹部痛	2 (6.3)	2 (3.2)	3 (6.8)	7 (5.0)
歯痛	0	1 (1.6)	4 (9.1)	5 (3.6)
嘔吐	0	1 (1.6)	4 (9.1)	5 (3.6)
腹部不快感	0	1 (1.6)	3 (6.8)	4 (2.9)
腹部膨満	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
胃食道逆流性疾患	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
胃炎	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
下腹部痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（13/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
便習慣変化	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
齲歯	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
消化不良	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
糞塊	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
胃穿孔	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
胃潰瘍	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
穿孔性胃潰瘍	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
消化管運動過剰	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
痔核	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
内臓ヘルニア	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
裂孔ヘルニア	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
口の感覚鈍麻	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
胃排出不全	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
鼠径ヘルニア	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
過敏性腸症候群	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
口唇水疱	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
食道痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
食道痙攣	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（14/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
膵石灰化	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
膵嚢胞	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
膵炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
気腹	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
唾液変性	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
舌の運動障害	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (50.0)	24 (38.1)	23 (52.3)	63 (45.3)
疲労	7 (21.9)	11 (17.5)	9 (20.5)	27 (19.4)
発熱	7 (21.9)	7 (11.1)	8 (18.2)	22 (15.8)
疼痛	3 (9.4)	5 (7.9)	2 (4.5)	10 (7.2)
末梢腫脹	1 (3.1)	2 (3.2)	5 (11.4)	8 (5.8)
悪寒	0	4 (6.3)	2 (4.5)	6 (4.3)
末梢性浮腫	1 (3.1)	0	5 (11.4)	6 (4.3)
ワクチン接種部位疼痛	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
無力症	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)
胸部不快感	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
歩行障害	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（15/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
嚢胞	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
不快感	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
安楽死	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
顔面痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
冷感	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
熱感	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
医療機器関連胃腸合併症	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
重力性浮腫	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
注入部位内出血	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
注入部位血腫	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
注射部位内出血	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
倦怠感	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
非心臓性胸痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
浮腫	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
穿刺部位腫脹	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
突然死	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
血管穿刺部位血腫	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（16/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (31.3)	26 (41.3)	21 (47.7)	57 (41.0)
呼吸不全	5 (15.6)	4 (6.3)	5 (11.4)	14 (10.1)
呼吸困難	2 (6.3)	6 (9.5)	5 (11.4)	13 (9.4)
誤嚥性肺炎	4 (12.5)	5 (7.9)	3 (6.8)	12 (8.6)
咳嗽	1 (3.1)	3 (4.8)	4 (9.1)	8 (5.8)
口腔咽頭痛	0	3 (4.8)	4 (9.1)	7 (5.0)
鼻閉	0	2 (3.2)	4 (9.1)	6 (4.3)
急性呼吸不全	1 (3.1)	3 (4.8)	0	4 (2.9)
喉頭痙攣	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
湿性咳嗽	0	1 (1.6)	2 (4.5)	3 (2.2)
副鼻腔うっ血	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
労作性呼吸困難	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
鼻出血	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
高炭酸ガス血症	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)
肺塞栓症	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
呼吸性アシドーシス	1 (3.1)	1 (1.6)	0	2 (1.4)
呼吸停止	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（17/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
呼吸窮迫	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
鼻漏	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)
息詰まり	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
慢性呼吸不全	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
発声障害	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
減呼吸	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
低酸素症	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
気管支分泌増加	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
高粘稠性気管支分泌物	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
高粘稠性上気道分泌物	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
下気道うっ血	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
口腔咽頭痙攣	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
起坐呼吸	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
副鼻腔不快感	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
肺臓炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
気胸	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
肺高血圧症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
呼吸障害	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
呼吸筋力低下	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（18/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
呼吸器症状	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
咽喉刺激感	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
喘鳴	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
臨床検査	9 (28.1)	26 (41.3)	21 (47.7)	56 (40.3)
CSF 蛋白増加	4 (12.5)	14 (22.2)	15 (34.1)	33 (23.7)
CSF 白血球数増加	2 (6.3)	11 (17.5)	9 (20.5)	22 (15.8)
CSF ブドウ糖増加	0	4 (6.3)	3 (6.8)	7 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1)	3 (4.8)	2 (4.5)	6 (4.3)
血中ブドウ糖増加	1 (3.1)	1 (1.6)	3 (6.8)	5 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.2)	2 (4.5)	4 (2.9)
尿中血陽性	0	2 (3.2)	2 (4.5)	4 (2.9)
CSF 白血球陽性	0	2 (3.2)	2 (4.5)	4 (2.9)
肝酵素上昇	0	3 (4.8)	1 (2.3)	4 (2.9)
体重減少	1 (3.1)	2 (3.2)	1 (2.3)	4 (2.9)
血圧上昇	1 (3.1)	1 (1.6)	1 (2.3)	3 (2.2)
白血球数増加	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（19/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
血中コレステロール増加	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
CSF 細胞数異常	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
CSF 細胞数増加	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
CSF リンパ球数増加	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
心電図 ST 部分下降	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
好中球数増加	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
血中乳酸増加	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
血中リン増加	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
血中テストステロン減少	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
CSF 圧上昇	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
CSF 検査異常	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
尿中細胞	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
凝固検査異常	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
肝機能検査異常	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（20/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
酸素飽和度低下	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
総蛋白増加	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
尿蛋白	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
プロトロンビン時間延長	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
SARS－CoV－2 検査陽性	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
尿中白血球陽性	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	8 (25.0)	13 (20.6)	13 (29.5)	34 (24.5)
発疹	1 (3.1)	4 (6.3)	4 (9.1)	9 (6.5)
水疱	1 (3.1)	0	3 (6.8)	4 (2.9)
皮膚乾燥	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
湿疹	0	1 (1.6)	2 (4.5)	3 (2.2)
紅斑	1 (3.1)	0	2 (4.5)	3 (2.2)
嵌入爪	0	1 (1.6)	2 (4.5)	3 (2.2)
褥瘡性潰瘍	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
皮膚炎	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
そう痒症	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（21/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
蕁麻疹	2 (6.3)	0	0	2 (1.4)
ざ瘡	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
皮膚嚢腫	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
手皮膚炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
過角化	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
汗疹	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
神経皮膚炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
皮膚疼痛	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
丘疹性皮疹	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
そう痒性皮疹	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
皮膚変色	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
皮膚障害	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
皮膚病変	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
精神障害	6 (18.8)	12 (19.0)	14 (31.8)	32 (23.0)
不安	1 (3.1)	3 (4.8)	3 (6.8)	7 (5.0)
不眠症	1 (3.1)	3 (4.8)	3 (6.8)	7 (5.0)
うつ病	0	1 (1.6)	5 (11.4)	6 (4.3)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（22/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
抑うつ気分	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
パニック発作	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
激越	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
閉所恐怖症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
錯乱状態	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
抑うつ症状	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
幻覚	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
不相応な情動	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
気分動揺	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
処置に対する不安	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
睡眠障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
睡眠時驚愕	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
自殺念慮	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
腎および尿路障害	2 (6.3)	6 (9.5)	15 (34.1)	23 (16.5)
頻尿	0	2 (3.2)	5 (11.4)	7 (5.0)
血尿	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)
尿意切迫	0	0	3 (6.8)	3 (2.2)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（23/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
腎結石症	0	1 (1.6)	2 (4.5)	3 (2.2)
急性腎障害	1 (3.1)	1 (1.6)	0	2 (1.4)
排尿困難	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
尿失禁	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
膀胱機能障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
膀胱痙縮	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
尿路結石	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
着色尿	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
腎嚢胞	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
排尿躊躇	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
尿閉	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	5 (15.6)	8 (12.7)	5 (11.4)	18 (12.9)
食欲減退	2 (6.3)	1 (1.6)	0	3 (2.2)
低カリウム血症	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
低ナトリウム血症	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)
栄養障害	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)
脱水	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
糖尿病	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（24/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
耐糖能障害	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
高コレステロール血症	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
高脂血症	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
高リン血症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
低マグネシウム血症	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
乳酸アシドーシス	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
肥満	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
多飲症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
眼障害	3 (9.4)	5 (7.9)	9 (20.5)	17 (12.2)
視神経乳頭浮腫	1 (3.1)	1 (1.6)	1 (2.3)	3 (2.2)
霧視	1 (3.1)	1 (1.6)	1 (2.3)	3 (2.2)
ドライアイ	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
眼の知覚過敏	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
羞明	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
白内障	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
網脈絡膜皺襞	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
アレルギー性結膜炎	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
複視	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（25/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
眼瞼紅斑	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
眼刺激	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
眼球浮腫	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
眼瞼刺激	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
緑内障	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
近視	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
眼充血	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
網膜裂孔	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
硝子体浮遊物	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	2 (6.3)	1 (1.6)	10 (22.7)	13 (9.4)
乳房嚢胞	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
勃起不全	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
乳房腫脹	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
子宮頚管ポリープ	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
子宮内膜症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
女性化乳房	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
不規則月経	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（26/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
卵巣嚢胞	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
骨盤不快感	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
骨盤痛	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
頻発月経	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
子宮ポリープ	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
腟出血	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
血管障害	1 (3.1)	3 (4.8)	7 (15.9)	11 (7.9)
高血圧	0	1 (1.6)	4 (9.1)	5 (3.6)
血腫	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
低血圧	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)
末梢冷感	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
末梢静脈疾患	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
心臓障害	4 (12.5)	4 (6.3)	2 (4.5)	10 (7.2)
頻脈	1 (3.1)	2 (3.2)	1 (2.3)	4 (2.9)
急性左室不全	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
心房細動	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
右脚ブロック	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（27/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
心停止	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
うっ血性心不全	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
心肺停止	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
冠動脈疾患	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
心筋炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
動悸	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	0	4 (6.3)	6 (13.6)	10 (7.2)
耳不快感	0	2 (3.2)	2 (4.5)	4 (2.9)
耳鳴	0	2 (3.2)	2 (4.5)	4 (2.9)
回転性めまい	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
耳痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
耳漏	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
鼓膜穿孔	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
鼓室硬化症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.3)	3 (4.8)	5 (11.4)	10 (7.2)
子宮平滑筋腫	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
良性腺腫	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（28/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
基底細胞癌	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
乳房の良性新生物	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
甲状腺の良性新生物	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
ボーエン病	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
脳の良性新生物	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
乳管内増殖性病変	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
脂肪腫	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
メラノサイト性母斑	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	2 (6.3)	2 (3.2)	4 (9.1)	8 (5.8)
貧血	1 (3.1)	1 (1.6)	1 (2.3)	3 (2.2)
白血球増加症	0	1 (1.6)	2 (4.5)	3 (2.2)
失血性貧血	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
鉄欠乏性貧血	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
リンパ節症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
肝胆道系障害	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
脂肪肝	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)
胆嚢炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 21　有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（29/29）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
肝機能異常	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
免疫系障害	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
季節性アレルギー	0	2 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.2)
製品の問題	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
医療機器破損	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
医療機器位置異常	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
外科および内科処置	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
胃瘻造設術	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-desc.rtf Data Cutoff: 16JAN2022 Run Date: 08MAR2022

表 22　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（1/7）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
Number of subjects with any related event	17 (53.1)	40 (63.5)	30 (68.2)	87 (62.6)
神経系障害	7 (21.9)	19 (30.2)	16 (36.4)	42 (30.2)
頭痛	2 (6.3)	8 (12.7)	4 (9.1)	14 (10.1)
髄液細胞増加症	2 (6.3)	5 (7.9)	4 (9.1)	11 (7.9)
浮動性めまい	1 (3.1)	3 (4.8)	1 (2.3)	5 (3.6)
錯感覚	0	3 (4.8)	2 (4.5)	5 (3.6)
感覚鈍麻	3 (9.4)	0	1 (2.3)	4 (2.9)
筋痙直	0	2 (3.2)	2 (4.5)	4 (2.9)
頭蓋内圧上昇	1 (3.1)	1 (1.6)	1 (2.3)	3 (2.2)
片頭痛	0	2 (3.2)	0	2 (1.4)
神経根障害	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
感覚障害	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
異痛症	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
振動覚低下	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
構語障害	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
起立障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
電気ショック様感覚	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
顔面麻痺	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 22　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（2/7）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
頭部不快感	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
固有感覚の欠如	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
腰髄神経根障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
髄膜症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
神経系障害	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
坐骨神経痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
感覚消失	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
振動覚亢進	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
臨床検査	4 (12.5)	16 (25.4)	16 (36.4)	36 (25.9)
CSF 蛋白増加	4 (12.5)	12 (19.0)	13 (29.5)	29 (20.9)
CSF 白血球数増加	2 (6.3)	10 (15.9)	9 (20.5)	21 (15.1)
CSF 白血球陽性	0	1 (1.6)	2 (4.5)	3 (2.2)
CSF 細胞数異常	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
CSF 細胞数増加	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
CSF リンパ球数増加	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 22　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（3/7）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
CSF ブドウ糖増加	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
CSF 圧上昇	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
CSF 検査異常	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
総蛋白増加	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	7 (21.9)	15 (23.8)	14 (31.8)	36 (25.9)
四肢痛	4 (12.5)	6 (9.5)	7 (15.9)	17 (12.2)
筋肉痛	2 (6.3)	7 (11.1)	3 (6.8)	12 (8.6)
背部痛	3 (9.4)	2 (3.2)	1 (2.3)	6 (4.3)
筋骨格痛	0	2 (3.2)	3 (6.8)	5 (3.6)
筋骨格硬直	1 (3.1)	1 (1.6)	3 (6.8)	5 (3.6)
関節痛	0	1 (1.6)	3 (6.8)	4 (2.9)
成長痛	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
筋痙縮	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
筋力低下	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
骨痛	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
側腹部痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
四肢不快感	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
筋肉疲労	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 22　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（4/7）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
筋緊張	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
筋骨格不快感	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (12.5)	7 (11.1)	5 (11.4)	16 (11.5)
疲労	1 (3.1)	2 (3.2)	2 (4.5)	5 (3.6)
発熱	2 (6.3)	1 (1.6)	1 (2.3)	4 (2.9)
悪寒	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
疼痛	1 (3.1)	1 (1.6)	0	2 (1.4)
冷感	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
熱感	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
歩行障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
注入部位内出血	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
末梢性浮腫	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (6.3)	7 (11.1)	4 (9.1)	13 (9.4)
処置による疼痛	0	5 (7.9)	0	5 (3.6)
転倒	0	0	2 (4.5)	2 (1.4)
腰椎穿刺後症候群	0	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.4)
注入に伴う反応	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)

表 22　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（5/7）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo (N=32) n (%)	tofersen 100 mg (N=63) n (%)	All doses (N=44) n (%)	Total (N=139) n (%)
化学性髄膜炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
処置後腫脹	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
処置による頭痛	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	0	2 (3.2)	5 (11.4)	7 (5.0)
悪心	0	2 (3.2)	4 (9.1)	6 (4.3)
上腹部痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
嚥下障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
胃炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
食道痛	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
食道痙攣	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
膵炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.3)	3 (4.8)	0	5 (3.6)
皮膚炎	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
そう痒症	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
丘疹性皮疹	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
そう痒性皮疹	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)

表 22　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（6/7）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo	tofersen 100 mg	All doses	Total
	(N=32)	(N=63)	(N=44)	(N=139)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	2 (6.3)	2 (3.2)	0	4 (2.9)
視神経乳頭浮腫	1 (3.1)	1 (1.6)	0	2 (1.4)
網脈絡膜皺襞	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
複視	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
近視	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	2 (6.3)	1 (1.6)	1 (2.3)	4 (2.9)
無菌性髄膜炎	1 (3.1)	0	1 (2.3)	2 (1.4)
膀胱炎	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
髄膜炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
脊髄炎	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
白血球増加症	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
耳および迷路障害	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)
耳鳴	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)

表 22　　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率（安全性解析対象集団）（7/7）

	233AS101 Part C subjects by prior treatment		233AS101 Part A and Part B subjects	233AS101 Part A, B and C subjects
	placebo	tofersen 100 mg	All doses	Total
	(N=32)	(N=63)	(N=44)	(N=139)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎および尿路障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
尿意切迫	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)
骨盤不快感	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 24.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-rel.rtf Data Cutoff: 16JAN2022 Run Date: 08MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（1/50）

Part C/Enriched/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/203	RESPIRATORY FAILURE DUE TO ALS/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/201	20[redacted]/203	3/Not recovered /Not resolved	Grade 5: death related/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asp91Ala/39	WORSENING RESPIRATORY FAILURE IN SETTING OF ALS/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/27	20[redacted]/39	13	Grade 5: death related/ Not related
	AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS/筋萎縮性側索硬化症 [redacted]	20[redacted]/39	20[redacted]/39	1	Grade 5: death related/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	ASEPTIC MENINGITIS/無菌性髄膜炎 [redacted]	20[redacted]/91	20[redacted]/115	25	Grade 2: moderate/ Related
	BILATERAL PAPILLEDEMA WITH HEMORRHAGES (SINGLE CONFIRMED DIAGNOSIS)/視神経乳頭浮腫 [redacted]	20[redacted]/148		Not recovered /Not resolved	Grade 3: Severe or medically significant/ Related
	ACUTE LOW BACK PAIN/背部痛 [redacted]	20[redacted]/234	20[redacted]/234	1	Grade 2: moderate/ Related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（2/50）

Part C/Enriched/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/203	Y/Y/Y	Drug withdrawn	Not related	100	20[redacted] [201]/20[redacted] [203]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asp91Ala/39	Y/Y/Y	Drug withdrawn	Not related	100	
	Y/N/N	Drug withdrawn	Not related	100	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [91]/20[redacted] [94]
	Y/N/Y	Drug interrupted	Not related	100	20[redacted] [148]/20[redacted] [149]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [234]/20[redacted] [236]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（3/50）

Part C/Enriched/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly94Ala	INTRACRANIAL HYPERTENSION/頭蓋内圧上昇 [redacted]	20[redacted]/198	20[redacted]/202	5	Grade 1: mild/ Related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	BACTERIAL PNEUMONIA/細菌性肺炎 [redacted]	20[redacted]/19	20[redacted]/32	14	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	CONFIRMED COVID-19 INFECTION/COVID-19 [redacted]	20[redacted]/19	20[redacted]/32	14	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	PNEUMONIA/肺炎 [redacted]	20[redacted]/161	20[redacted]/169	9	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/113	20[redacted]/125	13	Grade 2: moderate/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（4/50）

Part C/Enriched/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly94Ala	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [19]/20[redacted] [32]
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [19]/20[redacted] [22]
	Y/Y/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [161]/20[redacted] [170]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [113]/20[redacted] [115]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（5/50）

Part C/Enriched/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Thr138Ile/230	ACUTE PULMONARY EMBOLISM/肺塞栓症 [redacted]	20[redacted]/29	20[redacted]/57	29	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	PNEUMONIA/肺炎 [redacted]	20[redacted]/206	20[redacted]/214	9	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	DEATH DUE TO RESPIRATORY INSUFFICIENCY CAUSED BY ALS/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/230	20[redacted]/230	1	Grade 5: death related/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（6/50）

Part C/Enriched/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Thr138Ile/230	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [29]/20[redacted] [31]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [206]/20[redacted] [214]
	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（7/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/260	WORSENING RESPIRATORY FAILURE DUE TO ALS/呼吸不全 [[redacted]]	20[redacted]/260	20[redacted]/260	1	Grade 5: death related/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	WORSENING DYSPHAGIA/嚥下障害 [[redacted]]	20[redacted]/159		Not recovered /Not resolved	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala146Thr/378	SUDDEN UNEXPECTED DEATH, UNKNOWN ETIOLOGY/突然死 [[redacted]]	20[redacted]/378	20[redacted]/378	1	Grade 5: death related/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（8/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/260	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [159]/20[redacted] [162]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala146Thr/378	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（9/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/185	20[redacted]/191	7	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/217	20[redacted]/225	9	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/369	20[redacted]/388	20	Grade 4: life-threatening/ Not related
	ACUTE RESPIRATORY FAILURE/急性呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/370	20[redacted]/376	7	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	CARDIAC PULMONARY ARREST/心肺停止 [redacted]	20[redacted]/370	20[redacted]/370	1	Grade 4: life-threatening/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（10/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [185]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [186]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [217]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [219]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [369]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [388]
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（11/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	PNEUMOTHORAX ON RIGHT SIDE/気胸 [redacted]	20[redacted]/370	20[redacted]/388	19	Grade 2: moderate/ Not related
	SEPSIS/敗血症 [redacted]	20[redacted]/370	20[redacted]/378	9	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/93	RESPIRATORY FAILURE SECONDARY TO ALS/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/93	20[redacted]/93	1	Grade 5: death related/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（12/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [369]/20[redacted] [388]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [369]/20[redacted] [388]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/93	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（13/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/299	RESPIRATORY FAILURE SECONDARY TO ALS/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/299	20[redacted]/299	1	Grade 5: death related/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	DYSPNEA, DUE TO NEUROMUSCULAR RESPIRATORY WEAKNESS/ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA, SECONDARY TO ALS/急性呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/211	20[redacted]/216	6	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala90Val/24	PERFORATED GASTRIC ULCER/穿孔性胃潰瘍 [redacted]	20[redacted]/13	20[redacted]/23	11	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	RESPIRATORY ARREST DUE TO ALS DISEASE PROGRESSION/呼吸停止 [redacted]	20[redacted]/24	20[redacted]/24	1	Grade 5: death related/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（14/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/299	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [211]/20[redacted] [216]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala90Val/24	Y/N/N	Drug interrupted	Not related	100	20[redacted] [13]/20[redacted] [23]
	Y/Y/Y	Drug withdrawn	Not related	100	20[redacted] [24]/20[redacted] [24]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（15/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Leu39Val/486	PSEUDOMONAS AERUGINOSA ASPIRATION PNEUMONIA/シュードモナス性肺炎 [redacted]	20[redacted]/243	20[redacted]/258	16	Grade 4: life-threatening/ Not related
	COVID-19 INFECTION (CONFIRMED BY ADMITTING HOSPITAL VIA NASAL SWAB PER CAREGIVER)/COVID-19 [redacted]	20[redacted]/458	20[redacted]/484	27	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	RESPIRATORY ARREST/呼吸停止 [redacted]	20[redacted]/486	20[redacted]/486	1	Grade 5: death related/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Val149Gly	CHOLECYSTITIS/胆嚢炎 [redacted]	20[redacted]/41	20[redacted]/83	43	Grade 2: moderate/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	DYSPHAGIA/嚥下障害 [redacted]	20[redacted]/299	20[redacted]/300	2	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/647	20[redacted]/649	3	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（16/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Leu39Val/486	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [243]/20[redacted] [253]
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [458]/20[redacted] [484]
	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Val149Gly	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [42]/20[redacted] [52]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [299]/20[redacted] [300]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [647]/20[redacted] [649]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（17/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Ser	TRANSVERSE MYELITIS OBS./ 横断性脊髄炎 * [redacted]	20[redacted]/1	20[redacted]/2	2	Grade 1: mild/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly42Ser	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/520	20[redacted]/540	21	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/170	DYSPHAGIA (ALS RELATED)/嚥下障害 [redacted]	20[redacted]/28	20[redacted]/41	14	Grade 2: moderate/ Not related
	RESPIRATORY FAILURE/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/170	20[redacted]/170	1	Grade 5: death related/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（18/50）

Part C/Enriched/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Ser	Y/N/N	Dose not changed	Related		20[redacted] [1]/20[redacted] [2]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly42Ser	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [520]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/170	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	0	20[redacted] [28]/20[redacted] [41]
	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（19/50）

Part C/Other/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Glu101Lys/296	CARDIAC ARREST/心停止 [redacted]	20[redacted]/296	20[redacted]/296	1	Grade 5: death related/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr/236	CONSTIPATION/便秘 [redacted]	20[redacted]/135	20[redacted]/136	2	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	CHRONIC NEUROMUSCULAR RESPIRATORY FAILURE/慢性呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/226		Not recovered /Not resolved	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/229		Not recovered /Not resolved	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	DEATH DUE TO RESPIRATORY FAILURE/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/236	20[redacted]/236	1	Grade 5: death related/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	G-TUBE PLACEMENT/胃瘻造設術 [redacted]	20[redacted]/511	20[redacted]/512	2	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（20/50）

Part C/Other/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Glu101Lys/296	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr/236	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [135]/20[redacted] [136]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [226]/20[redacted] [236]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	
	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [511]/20[redacted] [512]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（21/50）

Part C/Other/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr/612	RESPIRATORY INSUFFICIENCY/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/603	20[redacted]/612	10/Not recovered /Not resolved	Grade 5: death related/ Not related
	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/607		Not recovered /Not resolved	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（22/50）

Part C/Other/placebo

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr/612	Y/Y/Y	Drug withdrawn	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [603]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [612]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（23/50）

Part C/Other/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala90Val	STREPTOCOCCUS MITIS AND STREPTOCOCCUS ORALIS BACTEREMIA/レンサ球菌性菌血症 [redacted]	20[redacted]/403	20[redacted]/411	9	Grade 4: life-threatening/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile113Thr	G-TUBE PEG SITE PAIN/ストーマ部疼痛 [redacted]	20[redacted]/485	20[redacted]/494	10	Grade 2: moderate/ Not related
	ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA/急性呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/535	20[redacted]/541	7	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	ASPIRATION PNEUMONITIS/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/535	20[redacted]/541	7	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	DISORDER OF THE NERVOUS SYSTEM (NO MORE INFORMATION)/神経系障害 [redacted]	20[redacted]/269	20[redacted]/295	27	Grade 3: Severe or medically significant/ Related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（24/50）

Part C/Other/tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala90Val	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [404]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [411]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile113Thr	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [485]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [489]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [535]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [537]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [535]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [537]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [269]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [270]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（25/50）

Part A + B/Part A: placebo; 102: tofersen 40 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Glu134Lys	RESPIRATORY INSUFFICIENCY DUE TO ALS/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/154	20[redacted]/158	5	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（26/50）

Part A + B/Part A: placebo; 102: tofersen 40 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Glu134Lys	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [154]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [158]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas Data Cutoff: 16JAN2022 Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（27/50）

Part A + B/Part A: tofersen 20 mg; 102: tofersen 20 mg, tofersen 60 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile113Thr	PROGRESSIVE GASTRITIS/胃炎 [redacted]	20[redacted]/764		Not recovered /Not resolved	Grade 2: moderate/ Related
	ASPIRATION PNEUMONITIS/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/795	20[redacted]/812	18	Grade 4: life-threatening/ Not related
	VOCAL CORD PARALYSIS/声帯麻痺 [redacted]	20[redacted]/796		Not recovered /Not resolved	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	ELEVATED LIPASE (PANCREATITIS)/膵炎 [redacted]	20[redacted]/815	20[redacted]/816	2	Grade 2: moderate/ Related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（28/50）

Part A + B/Part A: tofersen 20 mg; 102: tofersen 20 mg, tofersen 60 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile113Thr	Y/N/Y	Drug withdrawn	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [764]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [776]
	Y/Y/Y	Drug withdrawn	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [785]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [816]
	Y/N/N	Drug withdrawn	Not related	100	
	Y/N/Y	Drug withdrawn	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [815]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [817]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（29/50）

Part A + B/Part A: tofersen 60 mg; 102: tofersen 20 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/223	ACUTE BRONCHOPNEUMONIA SECONDARY TO ASPIRATION/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]/212	20[redacted]/223	12	Grade 5: death related/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（30/50）

Part A + B/Part A: tofersen 60 mg; 102: tofersen 20 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val/223	Y/Y/Y	Drug withdrawn	Not related	20	

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（31/50）

Part A + B/Part B: placebo; 102: tofersen 20 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Val119Leu	VENTILATOR ACQUIRED PNEUMONIA/肺炎 * [redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/-39	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/-27	13	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（32/50）

Part A + B/Part B: placebo; 102: tofersen 20 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Val119Leu	Y/N/Y	Dose not changed	Not related		

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas Data Cutoff: 16JAN2022 Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（33/50）

Part A + B/Part B: placebo; 102: tofersen 40 mg, tofersen 60 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted] [redacted]]/p.Gly42Asp/1116	RESPIRATORY DISTRESS DUE TO ALS PROGRESSION/呼吸窮迫 [redacted]	20[redacted]-[redacted]/		Not recovered /Not resolved	Grade 2: moderate/ Not related
	FALL/転倒 [redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/803	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/803	1	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	SKULL FRACTURE/頭蓋骨骨折 [redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/807	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/807	1	Grade 2: moderate/ Not related
	DYSPHAGIA/嚥下障害 [redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/1072	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/1073	2	Grade 2: moderate/ Not related
	AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS/筋萎縮性側索硬化症 [redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/1116	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/1116	1	Grade 5: death related/ Not related
	RESPIRATORY FAILURE/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/1116		Not recovered /Not resolved	Grade 4: life-threatening/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（34/50）

Part A + B/Part B: placebo; 102: tofersen 40 mg, tofersen 60 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Gly42Asp/1116	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted] []/20[redacted]-[redacted] []
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [807]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [809]
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [1072]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [1073]
	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（35/50）

Part A + B/Part B: tofersen 20 mg; 102: tofersen 20 mg, tofersen 60 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asp77Tyr	PROVOKED PULMONARY EMBOLISM/肺塞栓症 [redacted]	20[redacted]/208	20[redacted]/288	81	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	MYOPERICARDITIS/心筋炎 [redacted]	20[redacted]/1095	20[redacted]/1100	6	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asp91Ala/1176	DYSPNEA/呼吸困難 [redacted]	20[redacted]/259	20[redacted]/260	2	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	EUTHANASIA/安楽死 [redacted]	20[redacted]/1176	20[redacted]/1176	1	Grade 5: death related/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（36/50）

Part A + B/Part B: tofersen 20 mg; 102: tofersen 20 mg, tofersen 60 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asp77Tyr	Y/N/Y	Drug interrupted	Not related	20	
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [1095]/20[redacted] [1100]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asp91Ala/1176	Y/N/N	Dose not changed	Not related	20	
	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（37/50）

Part A + B/Part B: tofersen 40 mg; 102: tofersen 40 mg, tofersen 60 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Thr	RADICULITIS/神経根障害 [redacted]	20[redacted]/646	20[redacted]/925	280	Grade 3: Severe or medically significant/ Related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asp77Tyr	FRACTURED RIGHT ANKLE/足関節部骨折 [redacted]	20[redacted]/478	20[redacted]/481	4	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	MECHANICAL FALL/転倒 [redacted]	20[redacted]/478	20[redacted]/478	1	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（38/50）

Part A + B/Part B: tofersen 40 mg; 102: tofersen 40 mg, tofersen 60 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Thr	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asp77Tyr	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [478]/20[redacted] [481]
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [478]/20[redacted] [481]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（39/50）

Part A + B/Part B: tofersen 40 mg; 102: tofersen 40 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Thr138Ala	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎 [redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/925		Not recovered /Not resolved	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（40/50）

Part A + B/Part B: tofersen 40 mg; 102: tofersen 40 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Thr138Ala	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [926]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [1045]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（41/50）

Part A + B/Part B: tofersen 60 mg; 102: tofersen 60 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	MIGRAINE/片頭痛 [redacted]	20[redacted]/158	20[redacted]/159	2	Grade 2: moderate/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Cys7Phe/267	ACUTE RESPIRATORY FAILURE/急性呼吸不全* [redacted]	20[redacted]/-15	20[redacted]/-13	3	Grade 4: life-threatening/ Not related
	ACUTE GASTRIC PERFORATION/胃穿孔 [redacted]	20[redacted]/230	20[redacted]/233	4	Grade 4: life-threatening/ Not related
	RESPIRATORY FAILURE (SECONDARY TO AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS)/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/266	20[redacted]/267	2	Grade 5: death related/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asp77Tyr	RIGHT RENAL CALCULI/腎結石症 [redacted]	20[redacted]/969	20[redacted]/1009	41	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（42/50）

Part A + B/Part B: tofersen 60 mg; 102: tofersen 60 mg, tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment**	**Study treatment action**	**Relation to lumbar puncture**	**Dose (mg) at onset**	**Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	60	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Cys7Phe/267	Y/N/Y	Dose not changed	Not related		
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	
	Y/Y/N	Drug withdrawn	Not related	100	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asp77Tyr	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [969]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [971]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（43/50）

Part A + B/Part B: tofersen 60 mg; 102: tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	DYSPHAGIA SECONDARY TO ALS/嚥下障害 [redacted]	20[redacted]/363	20[redacted]/372	10	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（44/50）

Part A + B/Part B: tofersen 60 mg; 102: tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ile114Thr	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted]-[redacted]-[redacted] [363]/20[redacted]-[redacted]-[redacted] [367]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas Data Cutoff: 16JAN2022 Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（45/50）

Part A + B/Part B: tofersen 100 mg; 102: tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Glu41Gly	MULTIPLE FALLS IN A 24 HOUR PERIOD/転倒 [redacted]	20[redacted]/66	20[redacted]/67	2	Grade 1: mild/ Not related
	NEUROSARCOID TRANSVERSE MYELITIS/神経サルコイドーシス [redacted]	20[redacted]/95	20[redacted]/198	104	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related
	FALL RISK/転倒 [redacted]	20[redacted]/196	20[redacted]/216	21	Grade 1: mild/ Not related
	WORSENING BACK PAIN/背部痛 [redacted]	20[redacted]/234	20[redacted]/235	2	Grade 2: moderate/ Not related
	ABNORMAL CEREBRAL SPINAL FLUID (COAG NEGATIVE STAPH) CULTURE RESULTS/ブドウ球菌検査陽性 [redacted]	20[redacted]/268	20[redacted]/269	2	Grade 1: mild/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（46/50）

Part A + B/Part B: tofersen 100 mg; 102: tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Glu41Gly	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	
	Y/N/Y	Drug withdrawn	Not related	100	20[redacted] [95]/20[redacted] [109]
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [196]/20[redacted] [216]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [234]/20[redacted] [235]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [268]/20[redacted] [269]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（47/50）

Part A + B/Part B: tofersen 100 mg; 102: tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Glu41Gly	WORSENING RIGHT LEG WEAKNESS/筋力低下 [redacted]	20[redacted]/357	20[redacted]/359	3	Grade 2: moderate/ Not related
	WORSENING BILATERAL LEG WEAKNESS/筋力低下 [redacted]	20[redacted]/367	20[redacted]/372	6	Grade 1: mild/ Not related
	HEADACHE (GENERALIZED PRESSURE-LIKE)/頭痛 [redacted]	20[redacted]/426	20[redacted]/426	1	Grade 2: moderate/ Not related
	WORSENING BILATERAL LEG WEAKNESS/筋力低下 [redacted]	20[redacted]/426		Not recovered /Not resolved	Grade 2: moderate/ Not related
	HEAD INJURY FOLLOWING ROLL OVER MOTOR VEHICLE CRASH/頭部損傷 [redacted]	20[redacted]/460	20[redacted]/461	2	Grade 1: mild/ Not related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	FECAL IMPACTION/糞塊 [redacted]	20[redacted]/91	20[redacted]/93	3	Grade 3: Severe or medically significant/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（48/50）

Part A + B/Part B: tofersen 100 mg; 102: tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Glu41Gly	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [357]/20[redacted] [359]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [366]/20[redacted] [370]
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [426]/20[redacted] [427]
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [426]/20[redacted] [427]
	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [460]/20[redacted] [461]
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Ala5Val	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [91]/20[redacted] [93]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（49/50）

Part A + B/Part B: tofersen 100 mg; 102: tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	**Investigator term/ Preferred term [Reference ID]**	**Onset date/ Study day (a)**	**End date/ Study day (a)**	**Duration (days)/ Outcome**	**Severity/ Relation to study drug**
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asn87Ser	CRANIAL HYPERTENSION/頭蓋内圧上昇 [redacted]	20[redacted]/433		Not recovered /Not resolved	Grade 3: Severe or medically significant/ Related
	TH10-11 MYELITIS/脊髄炎 [redacted]	20[redacted]/474	20[redacted]/560	87	Grade 3: Severe or medically significant/ Related
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Arg116Gly	PROGRESSIVE RESPIRATORY FAILURE/呼吸不全 [redacted]	20[redacted]/104	20[redacted]/115	12	Grade 2: moderate/ Not related
	DYSPHAGIA DUE TO ALS/嚥下障害 [redacted]	20[redacted]/646	20[redacted]/647	2	Grade 1: mild/ Not related

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022

表 23　　重篤な有害事象の一覧（安全解析対象集団）（50/50）

Part A + B/Part B: tofersen 100 mg; 102: tofersen 100 mg

Subject number [unique subject ID]/ SOD1 mutation type/death day	Serious/Study withdrawal/ Concomitant treatment	Study treatment action	Relation to lumbar puncture	Dose (mg) at onset	Hosp. start date [study day](a)/ End date [study day](a)
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Asn87Ser	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [433]/20[redacted] [436]
	Y/N/N	Drug interrupted	Not related	100	
[redacted] [233AS101/[redacted]]/p.Arg116Gly	Y/N/Y	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [104]/20[redacted] [115]
	Y/N/N	Dose not changed	Not related	100	20[redacted] [646]/20[redacted] [647]

NOTE 1: Enriched subgroup consists of subjects who met prognostic enrichment criteria for rapid disease based on pre-randomization ALSFRS-R slope and mutation. Other subgroup consists of all other eligible subjects.
(a) Study day is derived based on the first day of study drug.
*Pretreatment event.
Source: biib067/233as102/iacut2-bla/l-ae-ser.sas　Data Cutoff: 16JAN2022　Run Date: 30MAR2022