

SOD1<sup>注1)</sup>-ALS（筋萎縮性側索硬化症）治療剤

トフェルセン髄注

クアルソディ<sup>®</sup>髄注100mgQALSODY<sup>®</sup> Intrathecal injection 100mg規制区分：劇薬、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

注1) SOD1：Super Oxide Dismutase 1

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往症のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

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

## 3.2 製剤の性状

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

## 4. 効能・効果

SOD1遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症における機能障害の進行抑制

## 5. 効能・効果に関連する注意

- 1 遺伝子検査によりSOD1遺伝子変異が確認された患者に投与すること。
- 2 臨床試験に組み入れられた患者のSOD1遺伝子変異の種類、疾患進行速度等の背景及び試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]

## 6. 用法・用量

通常、成人には、トフェルセンとして1回100mgを1～3分かけて髄腔内投与する。初回、2週後、4週後に投与し、以降4週間間隔で投与する。

## 8. 重要な基本的注意

- 1 本剤は、本剤についての十分な知識と、筋萎縮性側索硬化症の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。
- 2 脊髄炎、神経根炎、頭蓋内圧上昇、視神経乳頭浮腫、無菌性髄膜炎があらわれることがある。本剤投与時には脳脊髄液圧を測定するとともに、定期的に髄液検査を行うこと。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.1-11.1.3 参照]
- 3 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に腎障害が報告されている。本剤においても発現するおそれがあるため、本剤の投与開始前及び投

与期間中は定期的に腎機能検査を行うこと。

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

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.4 生殖能を有する者

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

## 9.5 妊婦

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

## 9.6 授乳婦

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

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 11. 副作用

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

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 脊髄炎（3.4%）、神経根炎（2.7%）

脊髄炎（横断性脊髄炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）、神経根炎（神経根障害及び腰髄神経根障害を含む）があらわれることがある。[8.2 参照]

## 11.1.2 視神経乳頭浮腫（4.8%）

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

## 11.1.3 無菌性髄膜炎（4.1%）

無菌性髄膜炎（化学性髄膜炎を含む）があらわれることがある。[8.2 参照]

## 11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛(13.6%)、髄液細胞増加症(8.2%)、錯感覚(6.1%)	浮動性めまい、感覚鈍麻、筋痙直、異痛症、異常感覚、電気ショック様感覚、片頭痛、不随意性筋収縮、感覚障害	坐骨神経痛、灼熱感、振動覚低下、構語障害、起立障害、顔面麻痺、歩行失行、頭部不快感、知覚過敏、固有感覚の欠如、神経痛、末梢性ニューロパチー、感覚消失、緊張性頭痛、振動覚亢進

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満
臨床検査	CSF蛋白増加(22.4%)、CSF白血球数増加(14.3%)	CSF白血球陽性、CSF細胞数増加、CSF細胞数異常、CSFリンパ球数増加、CSF検査異常	ALT増加、AST増加、血中アルカリホスファターゼ増加、CSFブドウ糖増加、CSF圧上昇、総蛋白増加
筋骨格系障害および結合組織障害	四肢痛(17.7%)、筋肉痛(10.2%)	背部痛、関節痛、筋骨格硬直、筋骨格痛、筋痙縮、筋力低下、成長痛、四肢不快感、筋緊張、筋骨格不快感	側腹部痛、筋肉疲労、筋痙縮、頸部痛、仙骨痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労(5.4%)	疼痛、発熱、悪寒	熱感、冷感、歩行障害、注入部位内出血、末梢性浮腫、末梢腫脹
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛(6.8%)	腰椎穿刺後症候群、転倒、神経学的処置合併症	注入に伴う反応、筋骨格系処置合併症、処置後そう痒感、処置後腫脹、処置による悪心
胃腸障害		悪心	腹部膨満、腹痛、上腹部痛、下痢、嚥下障害、胃炎、食道痛、食道痙攣、肺炎
皮膚および皮下組織障害		そう痒症	脱毛症、皮膚炎、湿疹、丘疹性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、敏感肌、蕁麻疹
眼障害		複視	網脈絡膜皺襞、近視、霧視
感染症および寄生虫症			膀胱炎
耳および迷路障害			耳鳴、回転性めまい
精神障害			パニック発作
腎および尿路障害		尿意切迫	
生殖系および乳房障害			骨盤不快感
呼吸器、胸郭および縦隔障害			口腔咽頭痛

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 使用前に無色～微黄色を呈する澄明で浮遊物等がない液であることを目視にて確認し、異常が認められる場合には使用しないこと。
- 14.1.2 本剤をシリンジに取り出した後、室温で4時間以内、または2～8℃で24時間以内に使用すること。
- 14.1.3 本剤は投与前に室温に戻すこと。
- 14.1.4 本剤は凍結させないこと。
- 14.1.5 本剤は希釈しないこと。

### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤投与前には、本剤投与量と同程度の量の脳脊髄液を除去すること。
- 14.2.2 使用後の残液は使用しないこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 *SOD1*ノックアウトマウスでは受胎能の低下及び胚死亡が報告されている<sup>2),3)</sup>。[9.4 参照]
- 15.2.2 サルではヒト臨床推奨用量投与時と同程度の曝露量において、中枢神経系の神経細胞の空胞化が認められている<sup>4)</sup>。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

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

表16-1 血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度

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

平均値±標準偏差

表16-2 本剤の血漿中薬物動態パラメータ

評価時点	評価例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (時間) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-24</sub> (hr・ng/mL)
1日目	22	1134.9±1032.78	4.0 [1, 24]	17095.4±14136.12
85日目	19	704.3±406.35	4.0 [1, 6]	13565.8±8082.33

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

### 16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は約98%であった<sup>5)</sup>。

### 16.4 代謝

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

### 16.5 排泄

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

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(試験1)<sup>7)</sup>

遺伝学的に*SOD1*遺伝子変異を有するALSと診断された患者を対象として、28週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した(本剤群72例[うち日本人3例]、プラセボ群36例[うち日本人4例])。本剤100mg又はプラセボを1～3分かけて、初回、2週後、4週後に髄腔内投与し、以降4週間間隔で5回髄腔内投与した。主要評価項目である、疾患進行が急速な被験者群(60例、mITT集団<sup>註1)</sup>)における投与28週後の筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度改訂版(ALSFRS-R)の合計スコアのベースラインからの変化量は表17-1のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較してベースラインからのALSFRS-R合計スコアの低下が小さい傾向にあったが、統計学的に有意な差は認められなかった。また、疾患進行が急速な定義に該当しない被験者群(non-mITT集団<sup>註2)</sup>)の成績は表17-1のとおりであった。

表17-1 投与28週時のALSFRS-R合計スコアのベースラインからの変化量 (mITT集団、non-mITT集団)

解析対象集団	投与群	評価例数	ベースライン値	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	p値 <sup>c)</sup>
mITT集団	プラセボ群	21	35.4±5.66	-8.1±1.79	1.2 [-3.19, 5.53]	0.9689
	本剤群	39	36.0±6.40	-7.0±1.42		
non-mITT集団	プラセボ群	15	39.9±5.09	-2.73±1.10	1.4 [-1.1, 3.9]	-
	本剤群	33	38.1±5.13	-1.33±0.80		

平均値±標準偏差、-: 未算出

- a) ベースライン時点の罹病期間、ベースラインのALSFRS-R合計スコア及びリゾール又はエダラボン使用の有無を共変量とし、欠測を多重代入法で補完した共分散分析 (ANCOVA) モデルにより算出した最小二乗平均値±標準誤差
- b) 群間差及び信頼区間は上記のANCOVAモデルにより算出した。
- c) Joint-Rank法で算出。両側有意水準 5%

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

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

注2) 上記②以外のSOD1遺伝子変異を有し、無作為化前のALSFRS-R合計スコアの低下の傾きが0.9/月未満 [5.2 参照]

### 17. 1. 2 国際共同第Ⅲ相試験 (試験1) 及び長期継続投与試験 (試験2) の統合解析 (中間解析時)<sup>8)</sup>

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

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

	プラセボ群/ 投与開始遅延群	本剤群	群間差 <sup>c)</sup>
ベースライン値 <sup>a)</sup>	37.3±5.81 (36)	36.9±5.91 (72)	-
ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>			
12週時点	-1.7±0.68 (36)	-1.3±0.54 (66)	0.4 [-1.1, 1.8]
28週時点	-5.5±1.34 (33)	-4.0±1.06 (63)	1.5 [-1.4, 4.4]
40週時点	-7.7±1.60 (29)	-5.4±1.27 (58)	2.3 [-1.2, 5.7]
52週時点	-7.9±1.77 (28)	-5.4±1.41 (57)	2.4 [-1.4, 6.3]
64週時点	-9.0±1.93 (22)	-6.5±1.52 (55)	2.5 [-1.6, 6.6]
76週時点	-9.1±2.01 (20)	-6.9±1.58 (54)	2.2 [-2.1, 6.5]
88週時点	-9.8±2.25 (21)	-7.7±1.75 (51)	2.1 [-2.7, 6.9]
104週時点	-11.0±2.46 (20)	-8.6±1.95 (49)	2.3 [-2.9, 7.6]

- a) 試験1の1日目の治験薬投与前の値。平均値±標準偏差 (評価例数)
- b) 治療を固定効果とし、ベースラインのALSFRS-R合計スコア、リゾールもしくはエダラボンの治療を共変量として調整をしたANCOVAモデルにより算出。欠測は多重代入法で補完。最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)
- c) ANCOVAモデルの変化量における群間差。最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]

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

## 18. 薬効薬理

### 18. 1 作用機序

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

### 18. 2 薬理作用

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

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: トフェルセン (JAN)

Tofersen (JAN)

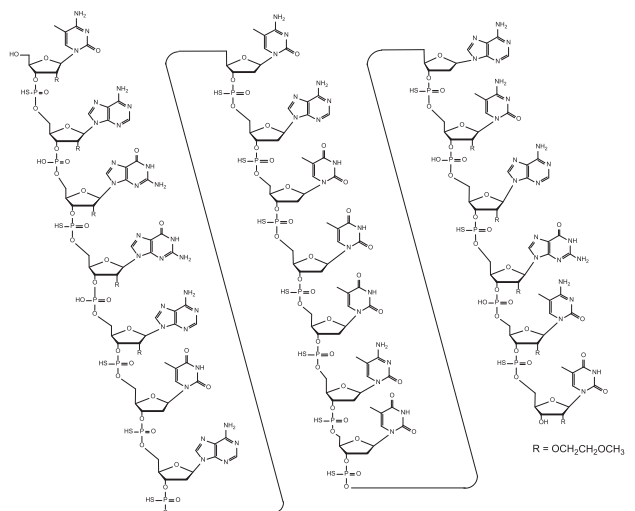
化学名: all-P-ambo-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジルル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)アデニルル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオグアニルル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)グアニルル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニルル-(3'→5')-2'-デオキシ-5-メチル-P-チオシチジルル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオアデニルル-(3'→5')-P-チオチミジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-5-メチル-P-チオシチジルル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオチミジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-5-メチル-P-チオシチジルル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオアデニルル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチルシチジルル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニルル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)グアニルル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジルル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチルウリジン

分子式: C<sub>230</sub>H<sub>317</sub>N<sub>72</sub>O<sub>123</sub>P<sub>19</sub>S<sub>15</sub>

分子量: 7127.86

性状: 無色~微黄色の澄明な液

化学構造式:



## 20. 取扱い上の注意

20. 1 外箱に入れた状態で保存すること。
20. 2 凍結を避けること。
20. 3 外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

## 22. 包装

1 バイアル/箱

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（試験1）、及び日本を含む国際共同長期継続投与試験（試験2）（安全性統合解析）
- 2) Ho YS, et al. J Biol Chem. 1998; 273 : 7765-9.
- 3) Garratt M, et al. Reproduction. 2013; 146 : 297-304.
- 4) 社内資料：サルの39週間反復投与毒性試験（2024年12月27日承認、CTD 2.4.4.2.2）
- 5) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.6.1.5）
- 6) 社内資料：サルの13週間反復投与毒性試験（2024年12月27日承認、CTD 2.4.1.3.3）
- 7) 社内資料：日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（試験1）（2024年12月27日承認、CTD 2.7.3.2.2、CTD 2.7.6.2.1）
- 8) 社内資料：日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（試験1）及び日本を含む国際共同長期継続投与試験（試験2）：有効性に関する主な解析（2024年12月27日承認、CTD 2.7.3.3.1.2）
- 9) 社内資料：*In vitro*薬理試験（2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.2）
- 10) 社内資料：ヒト*SOD1*トランスジェニックマウスにおける用量反応性評価（2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.3）
- 11) 社内資料：ヒト*SOD1*トランスジェニックマウスにおける用量反応性解析（2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.8）
- 12) 社内資料：ヒト*SOD1*トランスジェニックマウスにおける生存期間に及ぼす作用（2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.4）
- 13) 社内資料：ヒト*SOD1*トランスジェニックマウスにおける電気生理学的及び組織学的試験（2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.6）
- 14) 社内資料：ヒト*SOD1*トランスジェニックマウスにおける組織学的試験（2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.7）

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

**くすり相談室**  
(フリーダイヤル)

**0120-560-086**  
午前9:00～午後5:00  
(祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで)

ホームページ：www.biogen.co.jp

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

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