

tofersen (JAN)

トフェルセン

SOD1-ALS（筋萎縮性側索硬化症）治療剤

119

【基本電子添文】クアルソディ 髄注2024年12月作成

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《クアルソディ 髄注100mg 2024.12.27承認》

クアルソディ *Qalsody* 髄注100mg（バイオジェン）

【組成】 [注射液]：1バイアル（15mL）中100mg。pH：約7.2（6.7～7.7） 浸透圧比：約1.0

【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

効能関連注意 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 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（臨床成績①参照）

SOD1：Super Oxide Dismutase 1

【用法・用量】 トフェルセンとして1回100mgを1～3分かけて髄腔内投与。初回、2週後、4週後に投与し、以降4週間間隔で投与

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①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 ②脊髄炎、神経根炎、頭蓋内圧上昇、視神経乳頭浮腫、無菌性髄膜炎が現れることがある。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。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（重大な副作用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注又は静注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、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 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注又は静注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、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 【特定背景関連注意】 ①生殖能を有する者：妊娠可能な女性に対しては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（その他の注意②③参照） ②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 ③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。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 ④小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** 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）が現れることがある（重要な基本的注意②参照） 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）が現れることがある（重要な基本的注意②参照） ③**無菌性髄膜炎**（4.1%）：無菌性髄膜炎（化学性髄膜炎を含む）が現れることがある（重要な基本的注意②参照）

②その他の副作用

| | 5%以上 | 1%以上5%未満 | 1%未満 |
|------------------|-----------------------------------|---|--|
| 神経系障害 | 頭痛（13.6%）、髄液細胞増加症（8.2%）、錯感覚（6.1%） | 浮動性めまい、感覚鈍麻、筋痙直、異痛症、異常感覚、電気ショック様感覚、片頭痛、不随意性筋収縮、感覚障害 | 坐骨神経痛、灼熱感、振動覚低下、構語障害、起立障害、顔面麻痺、歩行失行、頭部不快感、知覚過敏、固有感覚の欠如、神経痛、末梢性ニューロパチー、感覚消失、緊張性頭痛、振動覚亢進 |
| 臨床検査 | CSF蛋白増加（22.4%）、CSF白血球数増加（14.3%） | CSF白血球陽性、CSF細胞数増加、CSF細胞数異常、CSFリンパ球数増加、CSF検査異常 | ALT増加、AST増加、血中アルカリホスファターゼ増加、CSFブドウ糖増加、CSF圧上昇、総蛋白増加 |
| 筋骨格系障害及び結合組織障害 | 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、筋痙直、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、筋痙直、頸部痛、仙骨痛 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 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、中毒及び処置合併症 | 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、処置後痒痒感、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 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 痒痒症 | 脱毛症、皮膚炎、湿疹、丘疹性皮疹、痒痒性皮疹、敏感肌、蕁麻疹 |
| 眼障害 | | 複視 | 網脈絡膜皺裂、近視、霧視 |
| 感染症及び寄生虫症 | | | 膀胱炎 |

| | | |
|--------------|------|-----------|
| 耳及び迷路障害 | | 耳鳴、回転性めまい |
| 精神障害 | | パニック発作 |
| 腎及び尿路障害 | 尿意切迫 | |
| 生殖系及び乳房障害 | | 骨盤不快感 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | 口腔咽頭痛 |

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ④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 ⑥本剤をシリンジに取り出した後、室温で4時間以内、又は2～8℃で24時間以内に使用する ③投与前に室温に戻す ④凍結させない ⑤希釈しない ②薬剤投与時の注意 ④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 ⑥使用後の残液は使用しない

【その他の注意】①臨床試験に基づく情報：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

②非臨床試験に基づく情報 ④SODI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(特定背景関連注意①参照) ⑥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

【取扱い上の注意】①外箱に入れた状態で保存する ②凍結を避ける ③外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】2～8℃保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する 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

【薬物動態】①血中濃度：SODI遺伝子変異を有する日本人及び外国人成人ALS患者に、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時の血漿中及び脳脊髄液中本薬トラフ濃度の推移、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり

《血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度〔ng/mL(評価例数)〕》

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

《血漿中薬物動態パラメータ》

| 評価時点(評価例数) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (時間)※ | AUC ₀₋₂₄ (hr・ng/mL) |
|------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 1日目(22例) | 1,134.9 ± 1,032.78 | 4.0 [1, 24] | 17,095.4 ± 14,136.12 |
| 85日目(19例) | 704.3 ± 406.35 | 4.0 [1, 6] | 13,565.8 ± 8,082.33 |

※：中央値〔範囲〕

②分布：ヒト血漿蛋白結合率は約98% ③代謝：本剤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 ④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 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国際共同第Ⅲ相試験(試験1)：遺伝学的にSODI遺伝子変異を有するALSと診断された患者を対象に、28週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施〔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 ⑤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※¹)における投与28週後の筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度改訂版(ALSFRS-R)の合計スコアのベースラインからの変化量は次表のとおりで、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※²)の成績は次表のとおり。※¹：(1)無作為化前のALSFRS-R合計スコアの低下の傾きが0.9/月以上、又は(2)特定のSODI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。※²：前記(2)以外のSODI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(効能関連注意②参照)

| | | ベースライン値 | ベースラインからの変化量* ¹ | 群間差[95%信頼区間]* ² |
|------------|------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| mITT集団 | プラセボ群(21例) | 35.4 ± 5.66 | -8.1 ± 1.79 | 1.2 [-3.19, 5.53] |
| | 本剤群(39例) | 36.0 ± 6.40 | -7.0 ± 1.42 | p値* ³ =0.9689 |
| non-mITT集団 | プラセボ群(15例) | 39.9 ± 5.09 | -2.73 ± 1.10 | 1.4 [-1.1, 3.9] |
| | 本剤群(33例) | 38.1 ± 5.13 | -1.33 ± 0.80 | p値未算出 |

*¹：ベースライン時点の罹病期間、ベースラインのALSFRS-R合計スコア及びリルゾール又はエダラボン使用の有無を共変量とし、欠測を多重代入法で補完した共分散分析(ANCOVA)モデルにより算出した最小二乗平均値 ± 標準誤差。*²：群間差及び信頼区間は前記のANCOVAモデルにより算出。*³：Joint-Rank法で算出。両側有意水準5%

⑥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%) 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)：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、100mgを4週間間隔で1～3分かけて髄腔内投与 ⑤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次表のとおり

| | | プラセボ群/投与開始遅延群 | 本剤群 | 群間差* ³ |
|----------------------------|-------|------------------|------------------|-------------------|
| ベースライン値* ¹ | | 37.3 ± 5.81 (36) | 36.9 ± 5.91 (72) | — |
| ベースラインからの変化量* ² | 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] |

*¹: 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)。*²: 治療を固定効果とし、ベースラインの ALSFRS-R合計スコア、リルゾールもしくはエダラボンの治療を共変量として調整をしたANCOVAモデルにより算出。欠測は多重代入法で補完。最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)。*³: 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]
 ⑥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%) 【薬効薬理】 ①作用機序: SOD1-ALS患者の原因遺伝子であるヒト *SOD1* mRNAの3'非翻訳領域を標的とするアンチセンス核酸であり、ワトソン・クリック塩基対対合 (ハイブリダイゼーション) により *SOD1* mRNAに結合し、生体内のRNase-Hにより分解されることで、*SOD1*蛋白質合成量を減少させる ②薬理作用: *in vitro* で、ヒト細胞株の *SOD1* mRNA量を濃度依存的に減少。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で、大脳皮質及び腰髄の *SOD1*蛋白質濃度を減少させ、疾患発症までの時間及び生存期間を延長。更に、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

【性状】 トフェルセンは無色～微黄色の澄明な液

【備考】 再審査期間中 (2024年12月27日から10年)