

臨床試験の結果について

SOD1-ALS 患者を対象 としたトフェルセン (BIIB067) の効果と 安全性を評価する試験

- 治験薬：トフェルセン (BIIB067)
- 治験実施計画書番号：233AS101、パート C
- 試験日：
開始日：2019年3月27日
終了日：2021年7月16日



謝辞

本治験にご参加いただき、ありがとうございます。参加者の皆様のおかげで、研究者はスーパーオキシドジスムターゼ 1 遺伝子変異と確定された筋萎縮性側索硬化症 (SOD1-ALS) 患者さんに対するトフェルセンの効果について評価することができました。トフェルセンは、臨床試験以外での使用はまだ承認されていません。

Biogen 社が本治験のスポンサーとなり、治験が終了した時点で結果を調査しました。Biogen 社は、結果を参加者や一般の方たちと共有することが重要であると考えています。

参加者の皆様が医学研究において重要な役割を担っていることを理解し、誇りに思える一助になれば幸いです。もしご質問がある場合は、治験実施医療機関の医師またはスタッフにお尋ねください。



この治験の目的は何でしたか？

ALS は、運動をつかさどる脳および脊髄の運動神経細胞に影響を及ぼす疾患です。ALS により筋肉の力が弱くなり、歩行、会話、食事、呼吸に支障を来すようになります。時間とともに徐々に悪化していく進行性の疾患です。ALS は呼吸に使う筋肉が弱くなり、死に至ることがあります。呼吸の補助が必要な ALS の患者さんは、呼吸装置 (人工呼吸器) を使用する場合があります。

ALS 患者さんの 1 ~ 2% では、スーパーオキシドジスムターゼ 1 遺伝子 (SOD1) の変異によって疾患が引き起こされます。SOD1 遺伝子の変異により、異常な SOD1 タンパク質が産生されます。この異常なタンパク質が ALS 患者さんの神経細胞を破壊して死滅させる可能性があるかと研究者は考えています。SOD1 遺伝子の変異の型によって、ある人は別の変異型の人と比べて疾患の進行が速い可能性があります。

本治験では、トフェルセンという治験薬が研究されました。トフェルセンは異常な形態を含む SOD1 タンパク質の産生を抑制することができると研究者は考えています。異常な SOD1 タンパク質が減少すれば ALS の悪化を遅らせることができるかもしれません。本治験は、SOD1-ALS 患者さんを対象にトフェルセンの作用と安全性について理解を深めるために実施されました。

本治験は 3 つのパート (パート A、パート B、パート C) で構成されました。パート C が開始される前に本治験のパート A およびパート B は完了しました。パート A とパート B の結果の概要は別に提供されています。パート A およびパート B では、研究者はトフェルセンの安全性、体内での運ばれ方、参加者

の医学的な検査の結果に対する影響について評価しました。研究チームはこの情報をもとにパート C で用いるトフェルセンの最適な投与量を決定しました。パート C では、研究者はより多くの参加者を対象にしてこの投与量を検証しようと考えました。

本治験のパート C で研究者が明らかにしたかった主要な問い：

- ALS 機能評価尺度改訂版 (ALSFRS-R) という特定の評価方法で測定した結果により、トフェルセンは ALS の進行を遅らせたか？

本治験のパート C で研究者が明らかにしたかったその他の問い：

- トフェルセンは脊髄液の SOD1 タンパク質の量を減少させたか？
- トフェルセンは血中のニューロフィラメントの量を減少させたか？
- トフェルセンは参加者の呼吸のしやすさに役立ったか？
- トフェルセンは参加者の腕や脚の筋力を維持するのに役立ったか？
- トフェルセンは参加者の寿命を延ばす、または永続的換気が必要になることを防ぐのに役立ったか？
- トフェルセンは参加者の寿命を延ばすことに役立ったか？
- 治験期間中、参加者にはどのような有害事象が生じたか？

誰が本治験に参加しましたか？

本治験のパートCには、9カ国、32の治験実施医療機関で108名の方が参加しました。下の地図は治験が実施された国を示しています。



この治験に参加したのは以下に該当する人たちです：

- 18歳以上の方
- SOD1変異を有するALS患者

本治験にはSOD1-ALSを有するさまざまな患者さんが登録されました。研究者は、以下のとおり参加者を2つのサブグループに分けました。

1. SOD1変異の種類
2. 治験に参加する前、ALSFRS-Rのスコアがどのくらいの速さで経時的に低下したか

本治験のみで、治験期間中に症状の悪化が早いと判断された参加者は、**進行が速いサブグループ**に属しました。残りの参加者は、**進行が遅いサブグループ**に属しました。

上記の要件に加えて：

- 進行が速いサブグループの参加者は予測静的肺活量（SVC）が65%以上である必要がありました。
- 進行が遅いサブグループの参加者は予測SVCが50%以上である必要がありました。

研究者は、静的肺活量（SVC）検査を用いて、参加者の呼吸のしやすさを評価しました。SVC検査では、ゆっくり吐き出される空気の量を測定します。結果は予測値に対する割合で表示されます。年齢、性別、身長が同じような人で予測される呼吸機能と比較します。

📌 本治験に参加できる要件の詳細については、[概要の最後のページ](#)に記載されているウェブサイトを参照してください。

本治験では何が行われましたか？

本治験は2019年3月に開始し、2021年7月に終了しました。治験が開始される時、参加者は病歴に関する質問に回答し、診察を受けました。

本治験は二重盲検試験でした。つまり、参加者、医師、その他の治験スタッフの誰も、各参加者がトフェルセンまたはプラセボのどちらを投与しているのか知ることはできませんでした。治験結果が何らかの形で影響を受けないようにするためにこの方法で実施されました。



プラセボは治験薬と見た目は同じですが、有効成分を含みません。プラセボを使用することで、研究者は治験の結果が治験薬によるものなのか、その他の要因によるものかを判断しやすくなります。

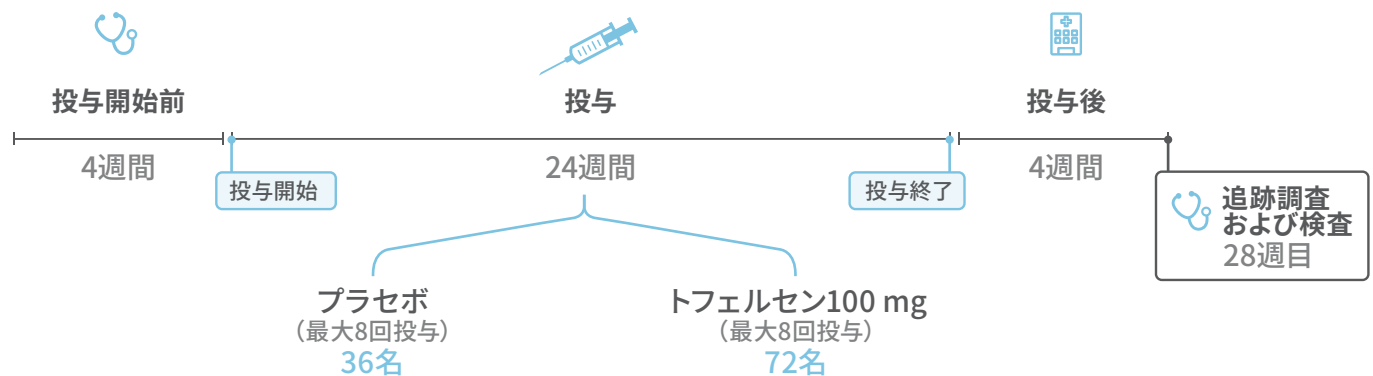
治験参加者はトフェルセンまたはプラセボのいずれかの投与を受けることができました。トフェルセンまたはプラセボは脊髄辺りの髄液に注入されました。この液体は脳脊髄液と呼ばれていて、CSFとしても知られています。この医療処置は腰椎穿刺といいます。トフェルセンの用量はミリグラム単位（mg）で測定しました。

パートCでは、108名の参加者を2つの投与群のいずれかに無作為に割り付けました。1つはトフェルセン群で、もう1つはプラセボ群です。参加者がトフェルセンの投与を受ける確率は66%、プラセボの投与を受ける確率は33%でした。

参加者にはトフェルセン 100 mg またはプラセボのいずれかを 24 週間にわたって 8 回投与されました。参加者には最終投与の 4 週間後に追跡調査および検査のために来院するようお願いしました。

本治験を完了した参加者には、トフェルセンの投与を受ける別の治験に参加する機会が与えられました。その2つ目の治験では、トフェルセンの長期的な効果について焦点を当てています。参加者がその長期的な効果を調べる治験に参加しなかった場合、最終投与から 8 週間後に追跡調査を実施しました。

下の図は、治験がどのように実施されたかを示しています。



治験の結果はどうでしたか？

本治験のパートCが終了した時点で、Biogen社はデータを確認し、試験結果報告書を作成しました。これはその報告書の概要です。以下は、結果の全体的な要約と、治験の中で研究者が取り組んだ主な問いです。

合計 108 名が本治験に参加し、トフェルセンまたはプラセボの投与を受けました。トフェルセンの臨床効果の解析は、ALS の進行が速いと思われる 60 名の参加者に焦点を当てて行いました。これらの参加者は、**進行の速いサブグループ**に属していました。研究者は、症状が悪化するのが速い参加者ほど、トフェルセン群とプラセボ群の差が明確に出る可能性があると考えました。24 週間という投与期間が、進行の遅い参加者では、差を示すのに十分ではない可能性があるためです。

全参加者の結果を収集し、解析しました。より詳細な結果は、[本文書の最後](#)にあるリンクから確認できます。

ALS 機能評価尺度改訂版 (ALSFRS-R) という特定の評価方法で測定した結果により、トフェルセンは ALS の進行を遅らせたか？

研究者は ALSFRS-R と呼ばれる尺度を用いて、トフェルセンが ALS の進行を遅らせたかどうかを調べました。参加者がトフェルセンまたはプラセボの投与を開始する直前から治験 28 週目までのスコアを比較しました。



筋萎縮性側索硬化症の機能評価尺度改訂版 (ALSFRS-R) とは？

話す、食べる、書く、歩く、呼吸するなどのさまざまな身体機能を測定する尺度です。スコアの範囲は 0 点～48 点です。スコアが高いほど、参加者がより多くの機能を維持していることを意味します。

進行が速いサブグループの結果は下の表のとおりです。数値は、各投与群の参加者がどの程度機能を失ったかを示しています。数値が低いほど良く、参加者がより多くの機能を維持していることを意味しています。

28 週目時点での ALSFRS-R スコアの低下	
投与群	ALSFRS-R
プラセボ (21 名)	8.1
トフェルセン 100 mg (39 名)	7.0

プラセボ群と比較して、トフェルセン群では低下が緩やかでした。この差は統計学的に有意ではありませんでした。

i 本治験の主要な問いに対して、この結果は統計学的有意差が認められなかったため、その他の問いの結果は探索的のみなされました。探索的とは、統計学的有意性について正式に解析できなかったことを意味します。

トフェルセンは脊髄液の SOD1 タンパク質の量を減少させたか？

この問いに回答するため、研究者は参加者の CSF 中の SOD1 タンパク質濃度を測定しました。異常型を含む SOD1 タンパク質濃度を低下させることは ALS の悪化を遅らせる可能性があるかと研究者は考えています。

研究者は、ベースラインと呼ばれるトフェルセンまたはプラセボの投与を開始する直前から、治験 28 週目までの参加者の CSF 中の SOD1 タンパク質濃度を比較しました。各投与群のベースライン値と 28 週目の値の比率を算出し、ベースラインからの減少率 (%) または増加率 (%) で表しました。

進行が速いサブグループの結果は以下のとおりです。数値は、治験 28 週目における CSF 中の SOD1 タンパク質濃度の変化を示しています。

28 週目時点での CSF 中の SOD1 タンパク質濃度の変化	
投与群	SOD1 タンパク質濃度
プラセボ (21 名)	16% 上昇
トフェルセン 100 mg (39 名)	29% 低下

CSF 中の SOD1 タンパク質濃度が、プラセボ群では上昇していますが、トフェルセン群では低下しています。

トフェルセンは血中のニューロフィラメントの量を減少させたか？

研究者は、ニューロフィラメント軽鎖と呼ばれていて、NfL としても知られているタンパク質の量に注目しました。ニューロン（神経細胞）が損傷すると、血中および CSF 中の NfL 濃度の上昇が認められます。研究者は、ALS では NfL 濃度が高いほど疾患の進行が早く、生存期間が短くなることを明らかにしました。NfL 濃度の低下は治療に対する反応を反映している可能性があると考えられます。

この問いに回答するため、研究者は参加者の血中の NfL 濃度を測定しました。研究者は、トフェルセンまたはプラセボの投与を開始する直前から治験 28 週目までの参加者の血中 NfL 濃度を比較しました。前の問いと同様に、これらの結果はベースラインからの減少率 (%) または増加率 (%) で表しました。

進行が速いサブグループの結果は以下のとおりです。数値は、治験 28 週目における血中 NfL 濃度の変化を示します。

28 週目時点での血中 NfL 濃度の変化	
投与群	NfL 濃度
プラセボ (21 名)	20% 上昇
トフェルセン 100 mg (39 名)	60% 低下

血中 NfL 濃度が、プラセボ群では上昇していますが、トフェルセン群では低下しています。

トフェルセンは参加者の呼吸のしやすさに役立ったか？

研究者は、静的肺活量 (SVC) 検査を用いて、参加者の呼吸のしやすさを評価しました。SVC 検査では、ゆっくり吐き出される空気の量を測定します。結果は予測値に対する割合で表示されます。年齢、性別、身長が同じような人で予測される呼吸機能と比較します。

予測値に対する割合が高いほど呼吸機能が良好であることを意味します。研究者は、トフェルセンまたはプラセボの投与を開始する直前から治験 28 週目までの SVC の予測値に対する割合を比較しました。

進行が速いサブグループの結果は以下のとおりです。数値は、参加者の呼吸が経時的にどの程度悪化したかを示しています。数値が低いほど良く、参加者の呼吸能力の低下が少ないことを意味しています。

28 週目時点での SVC の予測値に対する割合の減少	
投与群	SVC
プラセボ (21 名)	22
トフェルセン 100 mg (39 名)	14

トフェルセンは参加者の腕や脚の筋力を維持するのに役立ったか？

研究者は、ハンドヘルドダイナモメーター（HHD）検査を用いて、参加者の上肢および下肢の筋力を測定しました。16の異なる筋肉のスコアを組み合わせ、1つのHHDメガスコアを作成しました。スコアが高いほど筋力が強いことを意味します。研究者は、トフェルセンまたはプラセボの投与を開始する直前から治験28週目までの参加者のHHDメガスコアを比較しました。

進行が速いサブグループの結果は以下のとおりです。数値が低いほど良く、参加者の腕や脚の筋力の低下が少ないことを意味しています。

28週目時点でのHHDメガスコアの低下	
投与群	HHD
プラセボ（21名）	0.37
トフェルセン 100 mg（39名）	0.34

トフェルセンは参加者の寿命を延ばす、または永続的換気が必要になることを防ぐのに役立ったか？

ALSが進行するにつれて、呼吸に使う筋肉が弱くなり、死に至ることがあります。呼吸の補助が必要なALSの患者さんは、呼吸装置（人工呼吸器）を使用する場合があります。本治験では、参加者が21日間以上連続して1日22時間以上の換気が必要な場合、永続的換気の状態とみなしました。研究者は、参加者が永続的換気を必要とせずに生存できる期間を測定しました。

進行が速いサブグループの60名のうち、トフェルセン群の39名中3名およびプラセボ群の21名中2名が永続的換気を必要としました。治験期間中に1名が死亡しました。

永続的換気を必要とした、または死亡した参加者はごく少数であったため、トフェルセンが永続的換気の回避や寿命の延長に役立ったかどうかについての結論は得られませんでした。

トフェルセンは参加者の寿命を延ばすことに役立ったか？

研究者は、参加者の寿命を測定することを計画しました。しかし、治験期間中に死亡した参加者は1名であったため、トフェルセンが参加者の寿命を延長させるのに役立ったかどうかについての結論は得られませんでした。

死亡した参加者はトフェルセン群であり、死因は心不全でした。研究者はこれがトフェルセンの投与に関連するものとは考えませんでした。

治験期間中、どのような有害事象が生じましたか？

このセクションは、治験期間中に参加者に発現した有害事象の概要となります。有害事象とは、治験薬が原因であるか否かにかかわらず、新たに発生したり悪化したりした医学的に好ましくない出来事を指します。治験薬が有害事象を引き起こすかどうかを知るには、多くの研究が必要です。有害事象は、死に至る場合、生命を脅かす場合、持続的な問題を引き起こす場合、病院での入院治療を必要とする場合、重篤とみなされます。これらは重篤な有害事象と呼ばれます。新薬の研究では、治験中に参加者に発現したすべての有害事象を記録します。誰もが同じ有害事象を経験するわけではありません。

トフェルセンの潜在的な有害事象について理解を深めることも本治験の目標の1つでした。このセクションの結果には、トフェルセンまたはプラセボの投与を受けた全108名が含まれています。

本治験中に何か有害事象が発現したか？

パートCの有害事象の概要は下の表のとおりです。

有害事象の概要		
	プラセボ (36名)	トフェルセン 100 mg (72名)
有害事象が発現した参加者の数	94% (34)	96% (69)
重篤な有害事象が発現した参加者の数	14% (5)	18% (13)
有害事象のために投与を中止した参加者の数	0	6% (4)
有害事象により死亡した参加者の数	0	1% (1)

治験中にどのような重篤な有害事象が発現したか？

パートCでは、108名中18名(17%)で重篤な有害事象が報告されました。

2名以上に発現した重篤な有害事象を下の表に示します。

重篤な有害事象		
	プラセボ (36名)	トフェルセン 100 mg (72名)
肺の血栓	3% (1)	4% (3)
食物または飲物を吸い込むことによる肺感染	0	3% (2)
呼吸困難	6% (2)	0

治験のパートC期間中に1名が死亡：

- トフェルセンの投与を受けた参加者1名が、治験期間中に心不全により死亡しました。
- この死亡はトフェルセン投与との関連性はないと判断されました。

治験中、どのような有害事象がよくみられたか？

パートCでは、最もよくみられた有害事象の中には、頭痛や処置による疼痛など脊髄辺りの髄液への注射に関連したものがありませんでした。

最もよくみられた5つの有害事象を下の表に示します。

よくみられた有害事象		
	プラセボ (36名)	トフェルセン 100 mg (72名)
処置による疼痛	58% (21)	57% (41)
頭痛	44% (16)	46% (33)
四肢痛	17% (6)	26% (19)
転倒	42% (15)	24% (17)
背部痛	6% (2)	21% (15)

この治験は患者さんや研究者にどのように役立ったか？

この結果から、ALSの進行を反映するALSFRS-Rスコアの低下に関して、トフェルセン群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかったということが分かります。

その他の問いについては、研究者がトフェルセンまたはプラセボの投与を開始する直前から治験28週目までの検査結果を比較したところ、以下が認められました：

- CSF中のSOD1タンパク質濃度が、プラセボ群では上昇していますが、トフェルセン群では低下しています。
- 血中NfL濃度が、プラセボ群では上昇していますが、トフェルセン群では低下しています。
- プラセボ群と比較して、トフェルセン群では呼吸能力の低下（SVC検査）および筋力の低下（HHD検査）が少ないです。
- 生存期間または永続的換気なしでの生存期間に対するトフェルセンの効果については、事象の件数が限られているため結論を出すことはできませんでした。

SOD1-ALSを対象にしたトフェルセンについては、2022年時点でさらなる研究が進められています。

この治験の詳細については、どこで確認できますか？

この治験に関する詳細は、www.clinicaltrials.gov からオンラインでご覧いただけます。サイト上で、検索ボックスに NCT02623699 と入力し、[Search (検索)] をクリックしてください。

また、[Clinical Trials Register](http://ClinicalTrialsRegister) でも詳細についてオンラインでご確認いただけます。サイト上で、[Home & Search (ホーム & 検索)] をクリックし、検索ボックスに 2015-004098-33 と入力し、[Search (検索)] をクリックします。

トフェルセンまたは本治験の結果についてご質問がある場合は、治験実施医療機関の医師またはスタッフにお尋ねください。

正式な治験課題名：スーパーオキシドジスムターゼ 1 変異と確定された筋萎縮性側索硬化症を有する成人患者を対象とした BIIB067 の有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する試験

Biogen 社は、本治験のスポンサーであり、マサチューセッツ州ケンブリッジ（米国）に本社を置いています。

ここに示されているのは 1 つの治験に関する結果です。もし、これらの結果に基づいて、今後の治療の変更を希望する場合は、まずは担当医師にご相談ください。

米国臨床試験データベース

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02623699>
- www.clinicaltrials.gov
- 治験番号：NCT02623699

EU 臨床試験データベース

- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004098-33>
- www.clinicaltrialsregister.eu
- 治験番号：2015-004098-33

ありがとうございました。



225 Binney Street
Cambridge, MA 02142, USA
ClinicalTrials@Biogen.com