

スピンラザ髄注 12mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイオジェン・
ジャパン株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

バイオジェン・ジャパン株式会社

スピララザ 12 mgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	スピララザ髄注12mg	有効成分	ヌシネルセンナトリウム
製造販売業者	バイオジェン・ジャパン株式会社	薬効分類	119
提出年月日		令和4年11月29日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
水頭症	血液凝固障害	長期投与患者における安全性プロファイル
	腎機能障害	原薬ロット間の不純物プロファイルの違いが安全性に与える影響
	肝機能障害	SMN2遺伝子以外の遺伝子との相互作用に起因して生じる有害事象（早発卵巣不全、男性及び女性の不妊）
	中枢神経系への影響、記憶・学習への影響	
	過敏性反応	
	生後2ヵ月以前に治療を開始した患者への投与	
	QT 延長	
	SMN2遺伝子のコピー数が4以上の患者への投与	
	腎機能障害患者への投与	
1.2. 有効性に関する検討事項		
長期投与した場合の有効性、生命予後への影響	SMN2遺伝子のコピー数が1又は4以上の患者への投与	
疾患が進行した患者における有効性	永続的換気導入を行った患者における有効性	
生後20ヵ月より後に発症した患者		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査（全例調査）
ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関連する遺伝子に関する、ヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査（全例調査）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け情報提供資料（スピララザ髄注12mg の適正使用のために）の作成と配布

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和4年11月29日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋1丁目4番1号
日本橋一丁目三井ビルディング14階
氏名：バイオジェン・ジャパン株式会社
代表取締役社長 ニコラス・リース・ジョーンズ

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2017年7月3日	薬効分類	119
再審査期間	① 10年（乳児型脊髄性筋萎縮症） ② ①の残余期間（乳児型以外の脊髄性筋萎縮症）	承認番号	229AMX00587000
国際誕生日	2016年12月23日		
販売名	スピンラザ髄注 12mg		
有効成分	ヌシネルセンナトリウム		
含量及び剤型	ヌシネルセンナトリウムを1バイアル5mL中に12.63mg（ヌシネルセンとして12mg）含有する注射剤		
用法及び用量	乳児型脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症 通常、ヌシネルセンとして、1回につき下表の用量を投与する。初回投与後、2週、4週及び9週に投与し、以降4ヵ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も1～3分かけて髄腔内投与すること。 乳児型以外の脊髄性筋萎縮症 通常、ヌシネルセンとして、1回につき下表の用量を投与する。初回投与後、4週及び12週に投与し、以降6ヵ月の間		

	<p>隔で投与を行うこととし、いずれの場合も 1～3 分かけて髄腔内投与すること。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>各投与時の日齢</th> <th>用量</th> <th>投与液量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0～90 日齢</td> <td>9.6 mg</td> <td>4 mL</td> </tr> <tr> <td>91～180 日齢</td> <td>10.3 mg</td> <td>4.3 mL</td> </tr> <tr> <td>181～365 日齢</td> <td>10.8 mg</td> <td>4.5 mL</td> </tr> <tr> <td>366～730 日齢</td> <td>11.3 mg</td> <td>4.7 mL</td> </tr> <tr> <td>731 日齢～</td> <td>12 mg</td> <td>5 mL</td> </tr> </tbody> </table>	各投与時の日齢	用量	投与液量	0～90 日齢	9.6 mg	4 mL	91～180 日齢	10.3 mg	4.3 mL	181～365 日齢	10.8 mg	4.5 mL	366～730 日齢	11.3 mg	4.7 mL	731 日齢～	12 mg	5 mL
各投与時の日齢	用量	投与液量																	
0～90 日齢	9.6 mg	4 mL																	
91～180 日齢	10.3 mg	4.3 mL																	
181～365 日齢	10.8 mg	4.5 mL																	
366～730 日齢	11.3 mg	4.7 mL																	
731 日齢～	12 mg	5 mL																	
効能又は効果	脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症																		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 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。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 																		
備考	<p>2017 年 7 月 3 日：乳児型脊髄性筋萎縮症の承認</p> <p>2017 年 9 月 22 日：乳児型以外の脊髄性筋萎縮症の承認事項一部変更承認</p> <p>2022 年 3 月 28 日：脊髄性筋萎縮症の承認事項一部変更承認を取得</p>																		

変更の履歴

前回提出日：

2022 年 3 月 29 日

変更内容の概要：

「安全性検討事項」の「重要な不足情報」から「がん原性」と、「追加の医薬品安全性監視活動」として実施が求められた「マウスを用いた 2 年反復皮下投与がん原性試験」の記載を削除した。

変更理由：

「マウスを用いた 2 年間反復皮下投与がん原性試験」が終了し、安全性上問題ないことが確認されたため削除した。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
水頭症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 市販後において水頭症が数例報告された。症例数が少ないため、発現頻度は現在のところ推定できない。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 製造販売後の水頭症の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を行う。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 【選択理由】 水頭症のリスクを軽減するため。

重要な潜在的リスク	
血液凝固障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 2'-MOE 修飾 ASO のクラスエフェクトとされている。並びに、臨床試験において、血小板数減少及び出血に関する有害事象が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 製造販売後の血液凝固障害の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 <p>【選択理由】 血液凝固障害発現のリスクを軽減するため。</p>
腎機能障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 2'-MOE 修飾 ASO のクラスエフェクトとされている。並びに、臨床試験において、尿蛋白が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 製造販売後の腎機能障害の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起を行う。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害発現のリスクを軽減するため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>2-MOE 修飾 ASO のクラスエフェクトとされている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肝機能障害の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害発現のリスクを軽減するため。</p>
中枢神経系への影響、記憶・学習への影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>サルを用いた毒性試験において海馬に空胞化が認められ、また、学習テストにおいて神経行動障害の可能性が示唆された。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の中枢神経系への影響、記憶・学習への影響を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項に記載し、注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>中枢神経系への影響、記憶・学習への影響のリスクを軽減するため。</p>
過敏性反応	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>他の 2'-MOE 修飾 ASO において過敏性反応が報告されている。本剤の臨床試験では過敏性反応は認められなかったが、抗本薬抗体の産生が 229 例中 13 例 (6%) 認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 (全例調査) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の過敏性反応の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行う。 ・ 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>過敏性反応のリスクを軽減するため。</p>
生後 2 ヶ月以前に治療を開始した患者への投与	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>日本人被験者が参加していた CS3B*試験にて生後 51 日以前に治療を開始した患者に対する安全性は検討していない。生後 8～42 日齢の乳児を対象とした臨床試験では、生後 52～242 日齢の乳児を対象とした臨床試験と比較して脳脊髄液中薬物濃度が約 5 倍高値を示した。</p> <p>*:CS3B 試験は、SMN2 遺伝子のコピー数が 2 であり、生後 6 ヶ月齢以前に発症した、7 ヶ月齢未満の患者を対象とした試験</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の生後 2 ヶ月以前に治療を開始した患者への投与状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>生後 2 ヶ月以前に治療を開始した患者のリスクを軽減するため。</p>

QT 延長

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験のシャム処置群及び本剤群における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果は、下表のとおりである。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">CS4 試験*</th> <th colspan="2">CS3B 試験</th> </tr> <tr> <th>シャム処置群</th> <th>本剤群</th> <th>シャム処置群</th> <th>本剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">評価例数</td> <td>41</td> <td>81</td> <td>41</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">最終評価時点までの QTcF 間隔の最大値 (ms)</td> <td>>450</td> <td>0</td> <td>4(4.9)</td> <td>13(31.7)</td> <td>24(30.0)</td> </tr> <tr> <td>>480</td> <td>0</td> <td>3(3.7)</td> <td>2(4.9)</td> <td>7(8.8)</td> </tr> <tr> <td>>500</td> <td>0</td> <td>1(1.2)</td> <td>0</td> <td>3(3.8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ベースラインからの QTcF 間隔変化量 (ms)</td> <td>>30</td> <td>7(17.1)</td> <td>22(27.2)</td> <td>12(29.3)</td> <td>17(21.3)</td> </tr> <tr> <td>>60</td> <td>0</td> <td>6(7.4)</td> <td>4(9.8)</td> <td>5(6.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: CS4 試験は、生後 6 ヶ月齢より後に発症した 2~9 歳の患者を対象とした試験</p> <p>本剤群において QTcF 間隔の絶対値が 500ms を超えた患者及びベースラインからの QTcF 間隔変化量が 60ms を超えた患者が多くみられた。なお、これらの被験者では基礎疾患や併用薬の影響、基礎疾患に伴う他の有害事象発現の影響</p>			CS4 試験*		CS3B 試験		シャム処置群	本剤群	シャム処置群	本剤群	評価例数		41	81	41	80	最終評価時点までの QTcF 間隔の最大値 (ms)	>450	0	4(4.9)	13(31.7)	24(30.0)	>480	0	3(3.7)	2(4.9)	7(8.8)	>500	0	1(1.2)	0	3(3.8)	ベースラインからの QTcF 間隔変化量 (ms)	>30	7(17.1)	22(27.2)	12(29.3)	17(21.3)	>60	0	6(7.4)	4(9.8)	5(6.3)
				CS4 試験*		CS3B 試験																																						
		シャム処置群	本剤群	シャム処置群	本剤群																																							
評価例数		41	81	41	80																																							
最終評価時点までの QTcF 間隔の最大値 (ms)	>450	0	4(4.9)	13(31.7)	24(30.0)																																							
	>480	0	3(3.7)	2(4.9)	7(8.8)																																							
	>500	0	1(1.2)	0	3(3.8)																																							
ベースラインからの QTcF 間隔変化量 (ms)	>30	7(17.1)	22(27.2)	12(29.3)	17(21.3)																																							
	>60	0	6(7.4)	4(9.8)	5(6.3)																																							

	<p>等により、QT/QTc 間隔延長が生じた可能性も考えられる。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の QT 延長の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>QT 延長のリスクを軽減するため。</p>
<p>SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の患者への投与^{注)}</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下の理由で重要な潜在的リスクと設定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 国際共同第Ⅲ相試験に参加した患者の <i>SMN2</i> 遺伝子のコピー数は 2、3 又は 4 であり、うち <i>SMN2</i> 遺伝子のコピー数が 4 の患者は 3 例であった。 ② 高コピー数の患者では、正常なヒトと比較して SMN タンパク発現量が多くなる可能性がある。 ③ SMN タンパクの機能及び安全性への影響は明確になっていない。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p><i>SMN2</i> 遺伝子低コピー数又は高コピー数の乳児型 SMA 患者における本剤の安全性を評価するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に記載し、注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	<p>1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の患者のリスクを軽減するため。</p>
腎機能障害患者への投与	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>臨床試験では腎機能障害患者への投与経験がない。本薬及びその代謝物は腎臓から排泄されると考えられており、腎機能障害患者では曝露量が増加する可能性がある。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の腎機能障害患者への投与状況を把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害患者のリスクを軽減するため。</p>

注) 臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症では該当せず。

重要な不足情報	
長期投与患者における安全性プロファイル	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において、8回投与を受けた患者は11名（CS3B試験5名、CS4試験6名）であり、9回投与を受けた患者は2名（CS3B試験2名）である。本剤の長期治療を受ける乳幼児や小児のデータを蓄積していく必要がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>本剤長期投与の SMA 患者における本剤の安全性を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>長期投与患者のリスクを軽減するため。</p>
原薬ロット間の不純物プロファイルの違いが安全性に与える影響	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>原薬ロット間で不純物プロファイルに変動が認められているため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>本剤の原薬ロット間の不純物プロファイルの違いが安全性に影響するか評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p>

	<p>原薬ロット間の不純物プロファイルの違いが安全性に与える影響のリスクを軽減するため。</p>
<p>SMN2 遺伝子以外の遺伝子との相互作用に起因して生じる有害事象（早発卵巣不全、男性及び女性の不妊）</p>	
<p>重要な不足情報とした理由： ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関する安全性を評価すべき遺伝子として 12 の遺伝子が選択され、FIGLA を除く 11 遺伝子については、影響がないことが明らかとなった。FIGLA については、本剤の FIGLA 遺伝子への影響は明らかとなっていないため。</p>	
<p>遺伝子</p>	<p>ヒト、ノックアウトマウス等において関連が報告されている疾患及びタンパクの機能から懸念される疾患</p>
<p>FIGLA</p>	<p>早発卵巣不全、男性及び女性の不妊</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関連する遺伝子（FIGLA）に関する、ヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析 【選択理由】 SMN2 遺伝子以外の遺伝子との相互作用に関する安全性を評価するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け情報提供資材の作成と配布 【選択理由】 SMN2 遺伝子以外の遺伝子（FIGLA）との相互作用に起因して生じる有害事象（早発卵巣不全、男性及び女性の不妊）のリスクを軽減するため。</p>	

1.2 有効性に関する検討事項

長期投与した場合の有効性、生命予後への影響	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国際共同第Ⅲ相試験を早期中止したため、体系的な検討がされていないため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（全例調査）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査（全例調査）において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報を収集する。</p>
SMN2 遺伝子のコピー数が1又は4以上の患者への投与 ^{注1)}	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 以下の理由により設定した。</p> <p>① 国際共同第Ⅲ相試験に参加した患者の SMN2 遺伝子のコピー数が2、3又は4であり、SMN2 遺伝子のコピー数が4の患者は3例であった。</p> <p>② SMN2 コピー数が1の患者では十分な効果が得られる程 SMN タンパクの発現が認められない可能性がある。</p> <p>③ SMN2 コピー数が4以上の患者では、既に一定量の SMN タンパクが産生されており、本剤投与により臨床的に意義のある改善が認められるかは不明である。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（全例調査）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査（全例調査）において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報を収集する。</p>
疾患が進行した患者における有効性 ^{注2)}	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国際共同第Ⅲ相試験では、疾患が進行した患者で有効性が減弱する可能性が示唆されたため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（全例調査）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査（全例調査）において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報を収集する。</p>
永続的換気導入を行った患者における有効性 ^{注2)}	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p>

	国際共同第Ⅲ相試験では、永続的換気導入を行った患者を除外していた。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査（全例調査）において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報を収集する。
生後 20 ヶ月より後に発症した患者 ^{注2)}	
	有効性に関する検討事項とした理由： 国際共同第Ⅲ相試験に参加した患者は生後 20 ヶ月以前に発症した患者であり、本剤投与により臨床的意義のある改善が認められるかは不明である。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査（全例調査）において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報を収集する。

注 1) 臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症のうち、SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の患者は該当せず。

注 2) 臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症では該当せず。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 国内外 of 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づき安全対策を検討し実行する。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（全例調査）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 水頭症 ・ 血液凝固障害 ・ 腎機能障害 ・ 肝機能障害 ・ 中枢神経系への影響、記憶・学習への影響 ・ 過敏性反応 ・ 生後 2 ヶ月以前に治療を開始した患者への投与 ・ 腎機能障害患者への投与 ・ QT 延長 ・ SMN2 遺伝子 of コピー数が 4 以上 of 患者への投与^{注1)} ・ 長期投与患者における安全性プロファイル ・ 原薬ロット間 of 不純物プロファイル of 違いが安全性に与える影響 <p>【有効性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 長期投与した場合 of 有効性、生命予後への影響 ・ SMN2 遺伝子 of コピー数が 1 又は 4 以上 of 患者への投与^{注2)} ・ 疾患が進行した患者における有効性^{注1)} ・ 永続的換気導入を行った患者における有効性^{注1)} ・ 生後 20 ヶ月より後に発症した患者^{注1)} <p>注 1) 臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症では該当せず。</p> <p>注 2) 臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症のうち、SMN2 遺伝子 of コピー数が 4 以上 of 患者は該当せず。</p> <p>【目的】</p> <p>本剤が投与されたすべての患者（臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症を含む）について、日常診療（長期使用を含む）における本剤 of 安全性及び有効性を確認し、特定使用成績調査又は</p>

製造販売後臨床試験の実施の必要があるか検討する。

【実施計画】

- ・ 実施期間：販売開始日から8年間
登録期間：販売開始日から7年間
登録期間終了後、登録のみへの切り替えの可否については、PMDAと相談の上で実施する。
観察期間：登録後に患者が死亡、本剤の投与を終了、又は調査期間（8年間）を満了するいずれかの早い時点までとする。
- ・ 対象患者：販売開始日以降に本剤の投与を受けた全患者
- ・ 登録方法：全例調査方式
- ・ 主な調査項目
 - 血液凝固障害
 - 腎機能障害
 - 肝機能障害
 - 中枢神経系への影響、記憶・学習への影響
 - 過敏性反応
 - 生後2ヵ月以前に治療を開始した患者への投与
 - 腎機能障害患者への投与
 - QT延長
 - SMN2遺伝子のコピー数が4以上の患者への投与
 - 長期投与患者における安全性プロファイル
 - 原薬ロット間の不純物プロファイルの違いが安全性に与える影響

【実施計画の根拠】

- ・ 本剤は国内臨床試験時に得られた日本人の症例数及び長期投与の情報が極めて限られていることから、国内の使用実態下における長期投与時の安全性、有効性を検討するため本調査を計画した。目標症例数は、本疾患の推定対象患者が非常に少数のため症例数を設定せず、登録期間中に本調査に登録された全患者を対象とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告作成時
安全性情報について包括的な検討を行う
- ・ 中間解析時、最終報告書提出時
登録期間中、及び登録期間を満了した時点で、臨床試験結果との比較も含めた中間解析を行い、更なる調査票回収の必要性について検討する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置】

	<p>及び開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否（調査の継続・追加調査の実施等）について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関連する遺伝子に関する、ヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SMN2 遺伝子以外の遺伝子との相互作用に起因して生じる有害事象（早発卵巣不全、男性及び女性の不妊） <p>【目的】</p> <p>SMN2遺伝子以外の遺伝子（FIGLA）との相互作用に関する安全性を評価する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>ヒト由来試料を用いて、本薬によるオフターゲット候補遺伝子（FIGLA）の発現レベルを検討し、本薬とハイブリダイズする可能性について検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び根拠】</p> <p>試験終了時</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>試験終了時に、RMPの見直しを行う。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（全例調査）

2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査（全例調査）を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け情報提供資材（スピラザ髄注 12mg の適正使用のために）の作成と配布	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>血液凝固障害、腎機能障害、肝機能障害、中枢神経系への影響、記憶・学習への影響、過敏性反応、生後2ヵ月以前に治療を開始した患者への投与、腎機能障害患者への投与、QT延長、水頭症、長期投与患者における安全性プロファイル、原注薬ロット間の不純物プロファイルの違いが安全性に与える影響、SMN2 遺伝子以外の遺伝子との相互作用に起因して生じる有害事象（早発卵巣不全、男性及び女性の不妊）、SMN2遺伝子のコピー数が4以上の患者への投与</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の安全性に関する情報、脊髄性筋萎縮症の診断及び治療、腰椎穿刺の手技等を情報提供し、適正使用に関する理解を促す。また、安全性検討事項の発現状況等を公表する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 医療従事者向け資材（スピラザ髄注12mgの適正使用のために）を提供、説明し、資材の活用を依頼する。 - 企業ホームページに副作用の発現状況を公表する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある追加の措置】</p> <p>安全性定期報告書提出時において、安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、または新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>	

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
国内外の副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策を検討し実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（乳児型）	該当なし	販売開始から 6 ヶ月	終了	作成済 (2018 年 4 月 提出)
市販直後調査（乳児型以外）	該当なし	効能追加の承認後 6 ヶ月	終了	作成済 (2018 年 4 月 提出)
使用成績調査（全例調査）	該当なし	安全性定期報告提出時 中間解析時 最終報告書提出時	実施中	安全性定期報告書提出時 中間解析データ収集後を予定 最終報告書提出時
ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関連する遺伝子に関する、ヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析	該当なし	試験結果の中間報告時 試験終了時	実施中	作成済（2018 年 11 月提出） 試験終了時
ラットにおける全身の組織分布検討（APK02 試験）	該当なし	試験終了時	終了	作成済 (2018 年 3 月 提出)
マウスを用いた 2 年間反復皮下投与	該当なし	試験終了時	終了	作成済 (2022 年 4 月

がん原性試験				提出)
--------	--	--	--	-----

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査（全例調査）	該当なし	安全性定期報告提出時 中間解析時 最終報告書提出時	実施中	安全性定期報告書提出時 中間解析データ収集後を予定 最終報告書提出時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（乳児型）	販売開始から 6 ヶ月後	終了
市販直後調査（乳児型以外）	効能追加の承認後 6 ヶ月	終了
医療従事者向け情報提供資材	安全性定期報告書提出時	実施中