

クアルソディ髄注 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書

バイオジェン・ジャパン株式会社

(別紙様式2)

クアルソディ髄注 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	クアルソディ髄注 100mg	有効成分	トフェルセン
製造販売業者	バイオジェン・ジャパン株式会社	薬効分類	87119
提出年月日		令和7年2月6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】
脊髄炎、神経根炎	腎障害	なし
視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇	血液凝固障害	
無菌性髄膜炎		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓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
市販直後調査
一般使用成績調査 (全例調査)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

バイオジェン・ジャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年12月27日	薬効分類	87119
再審査期間	10年	承認番号	30600AMX00294
国際誕生日	2023年4月25日		
販売名	クアルソディ髄注 100mg		
有効成分	トフェルセン 100mg		
含量及び剤形	トフェルセンを1バイアル 15mL中に100 mgを含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人には、トフェルセンとして1回100 mg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。		
効能又は効果	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		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

2025 年 1 月 20 日

変更内容の概要：

クアルソディ髄注 100mg 一般使用成績調査（全例調査）関連資料の提出（添付資料）

変更理由：

新規作成のため

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	
脊髄炎、神経根炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤のカニクイザルに対する試験では、髄膜、血管周囲及び神経根に単核細胞浸潤が認められた。</p> <p>233AS101 試験パート C (以下 101 試験パート C)の試験成績において、脊髄炎（横断性脊髄炎、神経サルコイドーシス含む）及び神経根炎（神経根障害、腰椎神経根障害含む）の有害事象はプラセボ群ではいずれも発現せず、本剤群での発現割合はそれぞれ 2.8% (2/72 例) と 1.4% (1/72 例) であり、すべて重篤であった。233AS101 試験及び 233AS102 試験（以下 101 試験及び 102 試験）の統合解析において、脊髄炎及び神経根炎の有害事象の発現割合はそれぞれ 2.7% (4/147 例) と 2.7% (4/147 例) であり、うち、重篤な脊髄炎と重篤な神経根炎の発現割合はそれぞれ 2.7% (4/147 例) と 1.4% (2/147 例) であった。1 例を除き、発現したいずれの事象も本剤との因果関係が否定されており、中止に至った症例も報告されている（2023 年 2 月 28 日付データ）。また、102 試験において重篤な視神経脊髄炎スペクトラム障害が 1 例に認められた。当該事象は本剤との関連があると判断され、本剤の投与中止に至っている。以上を踏まえて設定した。</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。<ul style="list-style-type: none">・ 一般使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。</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、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項、並びに「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>脊髄炎、神経根炎の発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、医療従事者に対して確実に情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>101 試験パート C の試験成績において、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇の有害事象はいずれの群にも発現しなかった。101 試験及び 102 試験の統合解析において、視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇の有害事象の発現割合はそれぞれ 3.4% (5/147 例) と 4.1% (6/147 例) であり、うち、重篤な視神経乳頭浮腫及び頭蓋内圧上昇の発現割合はそれぞれ 0.7% (1/147 例) と 2.0% (3/147 例) であった。中止に至った重篤症例の報告はなかったが、発現したいずれの事象も本剤との因果関係は否定されていないこと、また未治療の視神経乳頭浮腫は視力喪失につながる可能性があるため設定した (2023 年 2 月 28 日付データ)。</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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査 (全例調査) <p>【選択理由】</p> <p>当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。</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、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項、並びに「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇の発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、医療従事者に対して確実に情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
無菌性髄膜炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>101 試験パート C の試験成績において、無菌性髄膜炎（化学性髄膜炎を含む）の有害事象はプラセボ群では発現せず、本剤群での発現割合は 1.4% (1/72 例) であり、重篤であった。また、101 試験及び 102 試験の統合解析において、無菌性髄膜炎の有害事象の発現割合は 4.1% (6/147 例) であり、うち、重篤の発現割合は 1.4% (2/147 例) であった。発現したいずれの事象も本剤との因果関係は否定されておらず、中止に至った症例も報告されているため設定した (2023 年 2 月 28 日付データ)。</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。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。</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、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項、並びに「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>無菌性髄膜炎（化学性髄膜炎を含む）の発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、医療従事者に対して確実に情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク

腎障害

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤投与による腎障害の発現リスクについては明確ではないものの、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おける腎障害の発現状況を踏まえて重要な潜在的リスクとして設定した。

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。
 - ・ 一般使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項、並びに「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材の作成と提供

【選択理由】

腎障害の発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、医療従事者に対して確実に情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。

血液凝固障害

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤投与による血液凝固障害の発現リスクについては明確ではないものの、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おける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の発現状況を踏まえて重要な潜在的リスクとして設定した。

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。
 - ・ 一般使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材の作成と提供

【選択理由】

血液凝固障害の発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、医療従事者に対して確実に情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。

重要な不足情報

なし

1. 2 有効性に関する検討事項

なし

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： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
一般使用成績調査（全例調査）	
	<p>【安全性検討事項】 脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎、腎障害、血液凝固異常</p> <p>【目的】 本剤 of 使用実態下における安全性、有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：販売開始日から 7 年間 登録期間：販売開始日から 2 年間 観察期間：投与開始日から最長 260 週 対象患者：本剤承認日以降に本剤 of 投与を受けたすべての患者 目標症例数：187 例 実施方法：全例調査</p> <p>【実施計画 of 根拠】 本剤は国際共同試験により開発したが試験全体 of 被験者数及び長期投与 of 情報が限られており、かつ日本から参加した被験者数及び長期投与 of 情報も限られていることから、国内 of 使用実態下における安全性、有効性を検討するため本調査を実施する。目標症例数は製造販売後 of 使用患者予測から、2 年間 of 登録期間で収集可能と考えられる例数として設定した。本剤 of 使用予測に基づくと <i>SOD1</i> 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症 of 患者のうち本剤で治療を開始する患者は販売開始後 2 年間で 187 例 of 投与が見込まれる。233AS101 試験及び 233AS102 試験（以下、「臨床試験」）において、重要な特定されたリスクである脊髄炎、神経根炎、無菌性髄膜炎に関する有害事象（脊髄炎、横断性脊髄炎、神経サルコイドーシス、神経根障害、腰髄神経根障害、化学性髄膜炎、無菌性髄膜炎）は 147 例中</p>

12例(8.2%)に認められた。187例の安全性解析対象集団では、上記の有害事象の真の発現割合が臨床試験の2倍(16.3%)であった場合、発現割合が臨床試験と同じであるとした帰無仮説に対する有意水準0.05の両側検定における検出力は約93%となる。また、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇の有害事象は147例中7例(4.8%)に認められた。187例の安全性解析対象集団では、上記の有害事象の真の発現割合が臨床試験の2倍(9.5%)であった場合、発現割合が臨床試験と同じであるとした帰無仮説に対する有意水準0.05の両側検定における検出力は約73%となる。

【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。

最終報告書作成時：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施し、最終報告書を作成のうえ、提出する。

【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及びその開始の決定基準】

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。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、使用成績調査の計画内容の変更の要否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。
- ・ 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要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

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： 電子添文による情報提供、患者向医薬品ガイドを提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎、腎障害、血液凝固異常</p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項に関する注意喚起及び適正使用を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 医療従事者向け資材を提供、説明し、資材の活用を依頼する。・ 企業ホームページに、使用成績調査から収集した情報を含めた副作用の発現状況を 3 ヶ月毎に掲載し、納入先の医療機関に副作用の発現状況を配布する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性のある追加の措置】 安全性定期報告書提出時において、資材配布状況及び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、配布方法等の見直し、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				
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の検討（及び実行）				
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	なし	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施予定	販売開始から8ヵ月以内
一般使用成績調査（全例調査）	187例	安全性定期報告提出時 最終報告書提出時	販売開始後に実施予定	安全性定期報告提出時 最終報告書提出時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

なし

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供、患者向医薬品ガイドを提供		
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
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月間	販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施予定