

オンキヤスパー[®]点滴静注用3750 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日本セルヴィエ株式会社にあり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本セルヴィエ株式会社

(別紙様式2)

オンキヤスパー®点滴静注用 3750 に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オンキヤスパー®点滴静注用 3750	有効成分	ペグアスパルガーゼ
製造販売業者	日本セルヴィエ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和5年12月1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】
過敏症	末梢神経障害	なし
膵炎	高アンモニア血症	
出血	胚・胎児毒性	
血栓塞栓症		
肝機能障害		
骨髄抑制		
感染症		
脂質異常症		
高血糖		
中枢神経障害		

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 (急性リンパ性白血病、 悪性リンパ腫)
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
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 の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本セルヴィエ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023年6月26日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	30500AMX00129000
国際誕生日	1994年2月1日		
販売名	オンキヤスパー®点滴静注用 3750		
有効成分	ペグアスパルガーゼ		
含量及び剤形	1バイアル中に 4050IU のペグアスパルガーゼを含有する用時溶解して用いる注射剤		
用法及び用量	<p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスパルガーゼとして、下記の用法・用量で2週間間隔で点滴静脈内投与する。</p> <p>21歳以下の患者： 体表面積 0.6m² 以上の場合は 1回 2500 国際単位/m²（体表面積）を、体表面積 0.6m² 未満の場合は 1回 82.5 国際単位/kg（体重）を投与する。</p> <p>22歳以上の患者： 1回 2000 国際単位/m²（体表面積）を投与する。</p>		
効能又は効果	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴	
前回提出日：	令和5年10月2日
変更内容の概要：	<ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査の実施計画書の作成（添付資料） 2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における「一般使用成績調査」に調査期間及び登録期間を記載
変更理由：	一般使用成績調査の実施計画書を作成したため

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	
過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>未治療の急性リンパ性白血病（ALL）（1~21歳）を対象に本剤を静脈内投与した国内第II相試験（SHP674-201試験）では、死亡に至った過敏症、本剤の休薬に至った過敏症及び本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症は認められなかった。本剤の投与中止に至った過敏症は1/26例（3.8%：アナフィラキシー反応）に認められた。</p> <p>未治療のALL又はリンパ芽球性リンパ腫（1~21歳）を対象に本剤又は calaspargase pegol（本邦では未承認）を静脈内投与し比較対照した海外第II相試験（DFCI 11-001試験）では、死亡に至った過敏症及び重篤な過敏症は認められなかった。</p> <p>未治療のALL（1~30歳）を対象に本剤又は calaspargase pegol（本邦では未承認）を静脈内投与し比較対照した海外第I/II相試験（AALL07P4試験）では、死亡に至った過敏症は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症は10/52例（19.2%：アナフィラキシー反応）に認められた。</p> <p>※ SHP674-201試験、DFCI 11-001試験、AALL07P4試験では、過敏症に関連する事象として、MedDRA SMQの「過敏症（狭域）」に該当するPTを集計した。</p> <p>また、海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない過敏症の発現が報告されている。</p> <p>海外臨床試験及び海外製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症が認められていることから重要な特定されたリスクとした。</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1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における過敏症の発現状況について詳細情報を収集するため。</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「禁忌」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を行う。

	<p>【選択理由】 臨床試験で得られた過敏症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
<p>膵炎</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SHP674-201試験では、死亡に至った膵炎及び本剤の休薬に至った膵炎は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な膵炎は1/26例（3.8%：急性膵炎）に認められ、同様に、因果関係が否定できない本剤の投与中止に至った膵炎は2/26例（7.7%：膵炎及び急性膵炎各1例）に認められた。</p> <p>DFCI 11-001試験では、死亡に至った膵炎は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な膵炎は6/119例（5.0%：膵炎6例、再発性膵炎1例）に認められた。</p> <p>AALL07P4試験では、死亡に至った膵炎は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な膵炎は4/52例（7.7%：膵炎4例、膵壊死1例）に認められた。</p> <p>※ SHP674-201試験、DFCI 11-001試験、AALL07P4試験では、膵炎に関連する有害事象として、MedDRA SMQの「急性膵炎（狭域）」に該当するPT及び「膵壊死」のPTを集計した。</p> <p>また、海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない膵炎の発現が報告されている。</p> <p>国内外の臨床試験及び海外製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤な膵炎が複数例に認められていることから重要な特定されたリスクとした。</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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】 使用実態下における膵炎の発現状況について詳細情報を収集するため。</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「禁忌」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】 臨床試験で得られた膵炎の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>	

出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SHP674-201試験では、死亡に至った出血、重篤な出血、本剤の投与中止に至った出血及び本剤の休薬に至った出血は認められなかった。</p> <p>DFCI 11-001試験では、死亡に至った出血は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な出血は1/119例（0.8%：小腸出血1例）に認められた。</p> <p>AALL07P4試験では、死亡に至った出血は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な出血は1/52例（1.9%：播種性血管内凝固）に認められた。</p> <p>※ SHP674-201試験、DFCI 11-001試験、AALL07P4試験では、出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQの「出血（狭域）」に該当するPTを集計した。</p> <p>また、海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない出血の発現が報告されている。</p> <p>海外臨床試験及び海外製造販売後において本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められていることから重要な特定されたリスクとした。</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における出血の発現状況について詳細情報を収集するため。</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「禁忌」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験で得られた出血の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
血栓塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SHP674-201試験では、死亡に至った血栓塞栓症、重篤な血栓塞栓症、本剤の投与中止に至った血栓塞栓症及び本剤の休薬に至った血栓塞栓症は認められなかった。</p>

	<p>DFCI 11-001 試験では、死亡に至った血栓塞栓症は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症は 1/119 例（0.8%：塞栓症）に認められた。</p> <p>AALL07P4 試験では、死亡に至った血栓塞栓症は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症は 3/52 例（5.8%：塞栓症、脳虚血及び播種性血管内凝固各 1 例）に認められた。</p> <p>※ SHP674-201 試験、DFCI 11-001 試験、AALL07P4 試験では、血栓塞栓症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「塞栓および血栓（狭域）」に該当する PT を集計した。</p> <p>また、海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない血栓塞栓症の発現が報告されている。</p> <p>海外臨床試験及び海外製造販売後において本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が認められていることから重要な特定されたリスクとした。</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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】 使用実態下における血栓塞栓症の発現状況について詳細情報を収集するため。</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「禁忌」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】 臨床試験で得られた血栓塞栓症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
	<p>肝機能障害</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SHP674-201 試験では、死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害、本剤の投与中止に至った肝機能障害及び本剤の休薬に至った肝機能障害は認めなかった。</p> <p>DFCI 11-001 試験では、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害は 2/119 例（2.5%：ALT 増加及び抱合ビリルビン増加各 1 例）に認められた。</p>

	<p>AALL07P4 試験では、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害は 8/52 例（15.4%：血中ビリルビン増加 6 例、ALT 増加及び AST 増加各 3 例、血中フィブリノゲン減少 2 例、γ-GTP 増加及び腹水各 1 例）に認められた。</p> <p>※ SHP674-201 試験、DFCI 11-001 試験、AALL07P4 試験では、肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭域）」に該当する PT を集計した。</p> <p>また、海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない肝機能障害の発現が報告されている。</p> <p>海外臨床試験及び海外製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること等から重要な特定されたリスクとした。</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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における肝機能障害の発現状況について詳細情報を収集するため。</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「禁忌」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験で得られた肝機能障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
	<p>骨髄抑制</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SHP674-201 試験では、死亡に至った骨髄抑制、本剤の投与中止に至った骨髄抑制、本剤の休薬に至った骨髄抑制及び本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制は認められなかった。</p> <p>DFCI 11-001 試験では、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制は 4/119 例（3.4%：発熱性好中球減少症 4 例）に認められた。</p>

	<p>AALL07P4 試験では、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制は 26/52 例（50.0%：好中球数減少 21 例、白血球数減少 10 例、血小板数減少 8 例、発熱性好中球減少症 6 例、血小板減少症 1 例）に認められた。</p> <p>※ SHP674-201 試験、DFCI 11-001 試験、AALL07P4 試験では、骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（狭域）」に該当する PT を集計した。</p> <p>また、海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない骨髄抑制の発現が報告されている。</p> <p>海外臨床試験及び海外製造販売後において本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていることから重要な特定されたリスクとした。</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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における骨髄抑制の発現状況について詳細情報を収集するため。</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」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験で得られた骨髄抑制の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
<p>感染症</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SHP674-201 試験では、死亡に至った感染症、本剤の投与中止に至った感染症、本剤の休薬に至った感染症及び本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症は認められなかった。</p> <p>DFCI 11-001 試験では、死亡に至った感染症は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症は 6/119 例（5.0%：敗血症 2 例、細菌性敗血症、クレブシエラ性敗血症、肺感染及び胸膜感染各 1 例）に認められた。</p> <p>AALL07P4 試験では、死亡に至った感染症は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症は 9/52 例（17.3%：レンサ球菌性菌血症及び皮膚感染各 2</p>

	<p>例、敗血症、菌血症、腸球菌性菌血症、ブドウ球菌性菌血症、肛門直腸蜂巣炎、肺炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、腸球菌性尿路感染、ウイルス性胃腸炎、細菌性鼻炎、真菌性鼻炎、ウイルス性鼻炎及び感染各1例)に認められた。</p> <p>※ SHP674-201 試験、DFCI 11-001 試験、AALL07P4 試験では、感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOCの「感染症および寄生虫症」に該当するPTを集計した。</p> <p>また、海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない感染症の発現が報告されている。</p> <p>海外臨床試験及び海外製造販売後において本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていることから重要な特定されたリスクとした。</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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における感染症の発現状況について詳細情報を収集するため。</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「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験で得られた感染症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p> <p>脂質異常症</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SHP674-201試験では、死亡に至った脂質異常症、重篤な脂質異常症、本剤の投与中止に至った脂質異常症及び本剤の休薬に至った脂質異常症は認められなかった。</p> <p>DFCI 11-001 試験では、死亡に至った脂質異常症は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な脂質異常症は1/119例（0.8%：高トリグリセリド血症）に認められた。</p> <p>AALL07P4 試験では、死亡に至った脂質異常症は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な脂質異常症は4/52例（7.7%：高トリグリセリド血症4例、血中コレステロール増加3例）に認められた。</p>
--	--

<p>※ SHP674-201 試験、DFCI 11-001 試験、AALL07P4 試験では、脂質異常症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「脂質異常症（狭域）」に該当する PT を集計した。</p> <p>また、海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない脂質異常症の発現が報告されている。</p> <p>海外臨床試験及び海外製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤な脂質異常症が認められていることから重要な特定されたリスクとした。</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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における脂質異常症の発現状況について詳細情報を収集するため。</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「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験で得られた脂質異常症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
<p>高血糖</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SHP674-201 試験では、死亡に至った高血糖、重篤な高血糖、本剤の投与中止に至った高血糖及び本剤の休薬に至った高血糖は認められなかった。</p> <p>DFCI 11-001 試験では、死亡に至った高血糖は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な高血糖は 4/119 例（3.4%：高血糖 4 例）に認められた。</p> <p>AALL07P4 試験では、死亡に至った高血糖は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な高血糖は 5/52 例（9.6%：高血糖 5 例）に認められた。</p> <p>※ SHP674-201 試験、DFCI 11-001 試験、AALL07P4 試験では、高血糖に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「高血糖/糖尿病の発症（狭域）」に該当する PT を集計した。</p> <p>また、海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない高血糖の発現が報告されている。</p>

	<p>海外臨床試験及び海外製造販売後において本薬との因果関係が否定できない重篤な高血糖が認められていることから重要な特定されたリスクとした。</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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における高血糖の発現状況について詳細情報を収集するため。</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」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験で得られた高血糖の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p> <p>中枢神経障害</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SHP674-201試験では、死亡に至った中枢神経障害、本剤の投与中止に至った中枢神経障害、本剤の休薬に至った中枢神経障害及び本剤との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害は認められなかった。</p> <p>DFCI 11-001 試験では、死亡に至った中枢神経障害は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害は 1/119 例（0.8%：痙攣発作）に認められた。</p> <p>AALL07P4 試験では、死亡に至った中枢神経障害は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害は 7/52 例（13.5%：痙攣発作及び失神各 3 例、脳虚血、錐体外路障害、顔面神経障害及び白質脳症各 1 例）に認められた。</p> <p>※ SHP674-201 試験、DFCI 11-001 試験、AALL07P4 試験では、中枢神経障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「神経系障害」に該当する PT（末梢性運動ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーを除く）を集計した。</p> <p>また、海外製造販売後において本剤との因果関係を否定できない中枢神経障害の発現が報告されている。</p> <p>海外臨床試験及び海外製造販売後において本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害が認められていることから重要な特定されたリスクとした。</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】 使用実態下における中枢神経障害の発現状況について詳細情報を収集するため。</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」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】 臨床試験で得られた中枢神経障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>

重要な潜在的リスク	
	末梢神経障害
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>SHP674-201 試験及び DFCI 11-001 試験では、本剤との因果関係が否定できない末梢神経障害は認められなかった。</p> <p>AALL07P4 試験では、死亡に至った末梢神経障害は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない末梢神経障害は 5/52 例（9.6%：末梢性運動ニューロパチー4 例、末梢性感覚ニューロパチー2 例）に認められた。このうち、重篤な末梢神経障害は末梢性運動ニューロパチーが 1 例であった。</p> <p>※ SHP674-201 試験、DFCI 11-001 試験、AALL07P4 試験では、末梢神経障害に関連する有害事象として、MedDRA PT の「末梢性運動ニューロパチー」及び「末梢性感覚ニューロパチー」を集計した。</p> <p>海外臨床試験における発現例数は限られているものの、同様の作用機序を有する L-アスパラギナーゼ製剤において末梢神経障害が認められていることから重要な潜在的リスクとした。</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査

	<p>【選択理由】 使用実態下における末梢神経障害の発現状況について詳細情報を収集するため。</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「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】 臨床試験で得られた末梢神経障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
高アンモニア血症	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>SHP674-201 試験及び AALL07P4 試験では高アンモニア血症は認められなかった。</p> <p>DFCI 11-001 試験では、本剤との因果関係が否定できない高アンモニア血症は 1/119 例（0.8%：高アンモニア血症 1 例）に認められた。死亡に至った高アンモニア血症及び重篤な高アンモニア血症は認められなかった。</p> <p>※ SHP674-201 試験、DFCI 11-001 試験、AALL07P4 試験では、高アンモニア血症に関連する有害事象として、MedDRA PT の「アンモニア異常」、「アンモニア増加」、「アンモニア尿」、「高アンモニア血症」、「高アンモニア血症クリーゼ」及び「高アンモニア血性脳症」を集計した。</p> <p>また、海外製造販売後において本剤との因果関係を否定できない高アンモニア血症の発現が報告されている。</p> <p>国内外の臨床試験及び海外製造販売後における高アンモニア血症の発現又は報告は限られているものの、同様の作用機序を有する L-アスパラギナーゼ製剤において高アンモニア血症に関連する事象が注意喚起されていることから重要な潜在的リスクとした。</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 of 医薬品安全性監視活動 • 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】 使用実態下における高アンモニア血症の発現状況について詳細情報を収集するため。</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、電子添文の「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p>

	臨床試験で得られた高アンモニア血症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。
胚・胎児毒性	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の生殖毒性に関する試験は行われておらず、L-アスパラギナーゼ製剤の胚毒性試験では、胚毒性及び催奇形性が認められている。類似性のある本剤においても同様のリスクがあることから重要な潜在的リスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における胚・胎児毒性に関する情報を収集するため選択した。</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「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>胚・胎児毒性に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>

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

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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	
市販直後調査	
実施期間：販売開始から6か月 評価報告の予定時期：調査終了から2か月以内	
一般使用成績調査（急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫）	
<p>【安全性検討事項】 過敏症、膵炎、出血、血栓塞栓症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、脂質異常症、高血糖、中枢神経障害、末梢神経障害及び高アンモニア血症</p> <p>【目的】 本調査は、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫患者に対する本剤の使用実態下における以下の事項を評価し、問題点などを迅速に把握することを目的とする。</p> <p>(1) 副作用の発現状況 (2) 悪性リンパ腫患者の有効性及び安全性、並びにL-アスパラギナーゼ製剤に対する過敏症の既往歴のある患者の安全性 (3) 本剤の実臨床下における使用実態</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実施方法：連続調査方式 ● 観察期間：1例あたりの観察期間は最長52週間 ● 予定症例数：180例（安全性解析対象症例として） ● 調査期間：<u>2024年1月15日～2028年7月31日</u>（4年6か月） ● 登録期間：<u>2024年1月15日～2027年1月31日</u>（3年） <p>【実施計画書の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 予定症例数設定根拠： 国内臨床試験（SHP674-201試験）において、本剤の投与中止に至った副作用3例中、2例が膵炎（膵炎、急性膵炎各1例）であり、重篤な副作用2例中1例が急性膵炎であった。膵炎は製造販売後においても重篤な副作用となり本剤投与中止の理由にもなり得ることから、膵炎の発現割合を例数設定の根拠とした。 SHP674-201試験におけるGrade3以上の膵炎の有害事象の発現割合は7.7%（2/26例、95%信頼区間：0.9-25.1）であった。当該事象の発現頻度が二項分布に従い、真の発現割合が95%信頼区間の下限値（0.9%）を下回らないと仮定した場合、本調査の予定症例数を180例と設定することで、当該事象を検出力80%で少なくとも1例検出可能となる。また、180例を収集することにより、表1に示す各安全性検討事項（高アンモニア血症を除く）の有害事象の発現割合が推定され、製造販売後の使用実態下における安全性検討事項の発現状況などが評価できると考える。 	

表 1 国内臨床試験（SHP674-201 試験）における安全性検討事項の発現割合

安全性検討事項	国内臨床試験 (SHP674-201 試験)			予定 症例数	推定 される 発現数	信用区間		
	発現数	安全性 解析対 象例数	発現 割合			下限	上限	幅
過敏症	13	26	50.0%	180	90	42.5%	57.5%	15.1%
膝炎	2	26	7.7%	180	14	4.3%	12.6%	8.3%
出血	14	26	53.8%	180	97	46.3%	61.3%	15.0%
血栓塞栓症	1	26	3.8%	180	7	1.6%	7.8%	6.2%
肝機能障害	26	26	100.0%	180	180	98.0%	100.0%	2.0%
骨髄抑制	26	26	100.0%	180	180	98.0%	100.0%	2.0%
感染症	22	26	84.6%	180	152	78.5%	89.6%	11.1%
脂質異常症	16	26	61.5%	180	111	54.0%	68.7%	14.7%
高血糖	8	26	30.8%	180	55	24.1%	38.1%	13.9%
中枢神経障害	16	26	61.5%	180	111	54.0%	68.7%	14.7%
末梢神経障害	2	26	7.7%	180	14	4.3%	12.6%	8.3%
高アンモニア血症	0	26	0.0%	180	0	NA	2.0%	NA

連続調査方式を採用することにより、本調査の契約締結前であっても本剤の発売日以降に登録条件を満たした症例を登録することが可能となり、調査開始の早期に投与されることが予想される既存の L-ASP への過敏症を有する患者についても調査が可能になると考える。悪性リンパ腫及び過敏症を有する患者については市場予想から判断して 180 例を収集することにより、それぞれ 20 例及び 5 例の登録が予想されることから、臨床評価が可能と考える。

● 観察期間設定根拠：

SHP674-201 試験における重篤な副作用は 2 例に発現し、1 例は治験開始後 310 日目に Grade 1 の嘔吐を発現、他の 1 例は治験開始後 125 日目に Grade 4 の急性膝炎を発現した。

また、SHP674-201 試験の観察期間が、標準リスク（SR）及び中間リスク（IR）では 41 週間、高リスク（HR）では 45 週間であったことから、本調査において、安全性検討事項に設定した有害事象の発現状況及び使用実態下における本剤の投与状況の把握が可能となるよう臨床試験の観察期間を超える 52 週を設定した。なお、本剤の投与が中止された場合、本剤最終投与日から 4 週間後迄を観察期間とする。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時及び中間解析実施時：報告時点までの調査単位期間中に収集した情報に基づき、包括的な評価を実施するため
- 最終報告書提出時及び再審査申請時：実施予定期間の終了日までに収集した全ての情報に基づき、安全性及び有効性の包括的な評価を実施するため

【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措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の事項について評価し、医薬品リスク管理計画の見直しを実施する。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 重要な特定されたリスク又は重要な潜在的なリスクに該当する事象について、新たな情報が得られた場合、本調査計画の改訂要否を検討するとともに、追加の医薬品安全性監視及び／又はリスク最小化活動の必要性を検討する。• 使用成績調査結果等により収集された安全性情報について新たな安全性の問題又はリスクが確認された場合、収集された安全性情報について臨床試験結果と比較したうえで、新たな安全性検討事項の追加要否も含めて本調査計画の改訂要否について検討するとともに、追加の医薬品安全性監視及び／又はリスク最小化活動の必要性を検討する。 |
|---|

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査
実施期間：販売開始から6か月 評価報告の予定時期：調査終了から2か月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
【安全性検討事項】 過敏症、膝炎、出血、血栓塞栓症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、脂質異常症、高血糖、中枢神経障害
【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none">● 納入時に医薬情報担当者（MR）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。● PMDA 及び企業ホームページに掲載する。
【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がある更なる措置】 安全性定期報告時に有害事象の発現件数と販売量の推移を確認する。その結果からリスク最小化計画の改訂が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が特定された場合、並びに電子添文が改訂された場合には、資材の改訂、提供方法の改善、追加資材の作成等を検討する。

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				
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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ヶ月後	実施中	調査終了後2ヵ月以内
一般使用成績調査（急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫）	180例	・安全性定期報告書提出時 ・最終報告書作成時	計画中	調査終了後6ヵ月以内

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・試験の計画
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		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
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	販売開始から6ヶ月後	実施中
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	実施中