

ゼンフォザイム点滴静注用20mg に係る 医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

ゼンフォザイム点滴静注用20mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ゼンフォザイム点滴静注用 20mg	有効成分	オリブダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	873959
提出年月日		2023年05月19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】
Infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応	該当なし	長期投与時の安全性
スフィンゴミエリンの異化代謝産物による影響(トランスアミナーゼの上昇等)		

1.2. 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性

↓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
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査

↓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
該当なし

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

会社名：サノフィ株式会社

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	2022年3月28日	薬効分類	873959
再審査期間	10年	承認番号	30400AMX00191000
国際誕生日	2022年3月28日		
販売名	ゼンフォザイム点滴静注用 20mg		
有効成分	オリブダーゼ アルファ (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	1バイアル中にオリブダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 21.2 mg を含む注射剤		

用法及び用量	<p>通常、オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、以下の用量漸増法に従い、本剤の開始用量及びその後の用量を隔週点滴静脈内投与する。維持用量は、通常、1回体重1kgあたり3mgとする。</p> <p>成人患者における用量漸増法</p> <table border="1"> <tr><td>初回投与(初日)</td><td>0.1mg/kg</td></tr> <tr><td>2回目投与(2週目)</td><td>0.3mg/kg</td></tr> <tr><td>3回目投与(4週目)</td><td>0.3mg/kg</td></tr> <tr><td>4回目投与(6週目)</td><td>0.6mg/kg</td></tr> <tr><td>5回目投与(8週目)</td><td>0.6mg/kg</td></tr> <tr><td>6回目投与(10週目)</td><td>1mg/kg</td></tr> <tr><td>7回目投与(12週目)</td><td>2mg/kg</td></tr> <tr><td>8回目以降の投与(14週目以降)</td><td>3mg/kg</td></tr> </table> <p>小児患者における用量漸増法</p> <table border="1"> <tr><td>初回投与(初日)</td><td>0.03mg/kg</td></tr> <tr><td>2回目投与(2週目)</td><td>0.1mg/kg</td></tr> <tr><td>3回目投与(4週目)</td><td>0.3mg/kg</td></tr> <tr><td>4回目投与(6週目)</td><td>0.3mg/kg</td></tr> <tr><td>5回目投与(8週目)</td><td>0.6mg/kg</td></tr> <tr><td>6回目投与(10週目)</td><td>0.6mg/kg</td></tr> <tr><td>7回目投与(12週目)</td><td>1mg/kg</td></tr> <tr><td>8回目投与(14週目)</td><td>2mg/kg</td></tr> <tr><td>9回目以降の投与(16週目以降)</td><td>3mg/kg</td></tr> </table>	初回投与(初日)	0.1mg/kg	2回目投与(2週目)	0.3mg/kg	3回目投与(4週目)	0.3mg/kg	4回目投与(6週目)	0.6mg/kg	5回目投与(8週目)	0.6mg/kg	6回目投与(10週目)	1mg/kg	7回目投与(12週目)	2mg/kg	8回目以降の投与(14週目以降)	3mg/kg	初回投与(初日)	0.03mg/kg	2回目投与(2週目)	0.1mg/kg	3回目投与(4週目)	0.3mg/kg	4回目投与(6週目)	0.3mg/kg	5回目投与(8週目)	0.6mg/kg	6回目投与(10週目)	0.6mg/kg	7回目投与(12週目)	1mg/kg	8回目投与(14週目)	2mg/kg	9回目以降の投与(16週目以降)	3mg/kg
	初回投与(初日)	0.1mg/kg																																	
	2回目投与(2週目)	0.3mg/kg																																	
	3回目投与(4週目)	0.3mg/kg																																	
	4回目投与(6週目)	0.6mg/kg																																	
	5回目投与(8週目)	0.6mg/kg																																	
	6回目投与(10週目)	1mg/kg																																	
	7回目投与(12週目)	2mg/kg																																	
	8回目以降の投与(14週目以降)	3mg/kg																																	
	初回投与(初日)	0.03mg/kg																																	
	2回目投与(2週目)	0.1mg/kg																																	
	3回目投与(4週目)	0.3mg/kg																																	
	4回目投与(6週目)	0.3mg/kg																																	
	5回目投与(8週目)	0.6mg/kg																																	
6回目投与(10週目)	0.6mg/kg																																		
7回目投与(12週目)	1mg/kg																																		
8回目投与(14週目)	2mg/kg																																		
9回目以降の投与(16週目以降)	3mg/kg																																		
効能又は効果	酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症																																		
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、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により、本剤の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																																			

変更の履歴
前回提出日： <u>2022年3月28日</u>
変更内容の概要： ① <u>追加の医薬品安全性監視活動から製造販売後臨床試験を削除。</u> ② <u>追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動として実施された市販直後調査に関する記載の削除。</u> ③ <u>「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」内の実施状況等を更新（軽微変更）</u> ④ <u>「添付文書」を「電子添文」に記載整備（軽微変更）</u> ⑤ <u>通知に基づく様式変更（軽微変更）</u>
変更理由： ① <u>患者への薬剤提供等目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除</u> ② <u>市販直後調査を終了したため</u> ③ <u>本変更届提出日時点での情報に更新したため（軽微変更）</u> ④ <u>記載整備のため（軽微変更）</u> ⑤ <u>「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生審査 発0318 第2号及び薬生安発 0318 第1号）に基づく様式変更のため（軽微変更）</u>

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	
Infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はタンパク質製剤であり、infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現する可能性がある。</p> <p>酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）を対象とした臨床試験のうち、成人のASMD患者を対象としたDFI12712（ASCEND）試験、DFI13412試験及びLTS13632試験の併合データでは、infusion reaction*が55.0%（22/40例）で報告され、アナフィラキシー反応の報告はなかった。また、小児のASMD患者を対象としたDFI13803（ASCEND-Peds）試験及びLTS13632試験の併合データでは、infusion reactionが65.0%（13/20例）、アナフィラキシー反応が5.0%（1/20例）報告された**。</p> <p>以上より、本剤の投与に伴いinfusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現するリスクがあることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>* Infusion reaction：本剤の臨床試験の実施計画書では、infusion reactionは、投与中又は投与開始後24時間以内に発現し、治験責任医師が「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断した有害事象と定義した。</p> <p>**データカットオフ日：DFI12712（ASCEND）：2021年3月15日、LTS13632：2021年3月1日</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">● 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動により、当該事象の発現状況等について国内外での知見を収集するため。● 本事象は承認申請時の臨床試験で観察されており、特定使用成績調査等にて製造販売後においても観察すべき重要な事象と考え、当該事象の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	<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<ul style="list-style-type: none">● <u>電子添文</u>に記載して、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の投与による当該事象の発現に関する情報を医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

スフィンゴミエリンの異化代謝産物による影響（トランスアミナーゼの上昇等）

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の投与に伴い体内に蓄積されたスフィンゴミエリンが急速に代謝された場合、セラミド、スフィンゴシン-1-リン酸等のスフィンゴミエリンの異化代謝産物が生成されることにより、セラミド放出に関連すると考えられる急性期反応、トランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ [AST]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [ALT]）の上昇、サイトカイン放出症候群等が発現する可能性がある。

ASMD を対象とした本剤の臨床試験においては、サイトカイン放出症候群の報告はなかったが、急性期反応は本剤投与後 12～72 時間以内に、トランスアミナーゼの上昇は本剤投与後 24～48 時間以内に発現が認められている。重篤又は重度の急性期反応を発現した患者は認められなかったが、成人の ASMD 患者を対象とした DFI12712（ASCEND）試験、DFI13412 試験及び LTS13632 試験の併合データにおいて 5.0 %（2/40 例）、小児の ASMD 患者を対象とした DFI13803（ASCEND-Peds）試験及び LTS13632 試験の併合データにおいて 15.0%（3/20 例）で非重篤の急性期反応が報告された*。また、用量漸増期間中の投与終了後 24～48 時間で基準範囲上限の 2 倍超の一過性の AST 又は ALT の上昇は、成人の ASMD 患者を対象とした DFI12712（ASCEND）試験の主要解析期間で 22.2%（4/18 例）、小児の ASMD 患者を対象とした DFI13803（ASCEND-Ped）試験において 35.0%（7/20 例）で報告された。

酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウトマウスに用量漸増法を用いずに本薬を投与した非臨床試験では、スフィンゴミエリンの異化代謝産物であるセラミド等の濃度の上昇が認められ、その急激な上昇に伴うと考えられる毒性所見（心拍数低下、血圧低下、炎症誘発性サイトカインの増加、肝細胞及び副腎の炎症、変性、壊死及びアポトーシス等）や死亡した個体も認められている。

以上より、本剤の投与によりスフィンゴミエリンの異化代謝産物に伴う事象として急性期反応、トランスアミナーゼの上昇、サイトカイン放出症候群、心血管系への影響（心拍数低下、血圧低下）が認められるリスクがある。したがって、スフィンゴミエリンの異化代謝産物による影響（トランスアミナーゼの上昇等）を重要な特定されたリスクとした。なお、本剤の用法・用量では、スフィンゴミエリンの急速な代謝を防ぐため、用量漸増法が設定されている。

*データカットオフ日：DFI12712（ASCEND）：2021年3月15日、LTS13632：2021年3月1日

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
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

- 通常の医薬品安全性監視活動により、当該事象の発現状況等について国内外での知見を収集するため
- 本事象は承認申請時の臨床試験で観察されており、特定使用成績調査等にて製造販売後においても観察すべき重要な事象と考え、当該事象の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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
 - 電子添文に記載して、注意喚起する。

【選択理由】

本剤の投与による当該事象の発現に関する情報を医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報

長期投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤は生涯投与されることが想定されるが、臨床試験において本剤が投与された症例数は限られており、安全性情報は限定的であることから、製造販売後においても継続して情報を収集する必要があると考えたため。

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
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

臨床試験において本剤が投与された症例は限られていることから、特定使用成績調査等により製造販売後においても長期投与時の安全性に関する情報を収集し、必要に応じ安全対策を実施するため。

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
 - なし

【選択理由】

承認時点において特記すべき注意喚起内容はないことからリスク最小化活動は実施しないが、得られた情報について検討し、必要に応じ適切に対応する。

1.2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は生涯投与されることが想定されるが、臨床試験において本剤が投与された症例数は限られており、有効性に関する情報が限られるため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・ 特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： ・ 特定使用成績調査：ASMD患者に対する本剤の使用実態下における情報を収集する際に、有効性に関する情報も収集する。

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：

副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析による安全対策の検討

追加の医薬品安全性監視活動

特定使用成績調査

【安全性検討事項】

- ・ Infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応
- ・ スフィンゴミエリンの異化代謝産物による影響（トランスアミナーゼの上昇等）
- ・ 長期投与時の安全性

【目的】

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）患者に対する本剤の長期投与時の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として特定使用成績調査を実施する。

- (1) 長期投与時の Infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応及びスフィンゴミエリンの異化代謝産物による影響、並びにその他の副作用の発現状況の把握
- (2) 安全性・有効性に影響を及ぼすと考えられる要因
- (3) 有効性

【実施計画】

目標症例数：本剤が投与された ASMD 患者全例

調査期間：販売開始から 6 年間

登録期間：販売開始から 5 年間

登録期間延長による新規症例確保が見込まれないことから、登録期間 5 年間で終了した時点で、調査票回収を要さない症例登録へ移行する。その後も患者の登録は継続し、必要に応じて調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。

実施方法：全例調査において中央登録方式にて実施する。観察期間は販売開始から登録期間終了後 1 年まで。

【実施計画の根拠】

本剤の対象患者は極めて少ないことから、登録期間中に ASMD に対し本剤が投与された全例について調査を実施することとした。

承認時までの情報において長期投与に関する懸念は示されていないが、日常診療下において長期にわたり使用されることが考えられることから、観察期間は最長 6 年と設定した。また、本剤発売開始時点で予測される本剤対象症例は現時点で全国に数例であり、登録期間を延長しても症例数の大幅な増加は望めないことから、当該調査期間を設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を定期的に行う。
- ・ 最終報告書作成時：回収された全ての調査票のデータ固定後、安全性定期報告で最終報告書を作成・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 の見直しの必要性を検討する。

- ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。

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： 電子添文による注意喚起・情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動				
副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析による安全対策の検討				
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動				
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 <small>の</small> 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 <small>の</small> 時期	実施状況	報告書 <small>の</small> 作成予定日
市販直後調査	—	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み (令和5年1月提出)
特定使用成績調査	全例	-安全性定期報告時 -最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時 (2029年6月予定)

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 <small>の</small> 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 <small>の</small> 時期	実施状況	報告書 <small>の</small> 作成予定日
特定使用成績調査	全例	-安全性定期報告時 -最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時 (2029年6月予定)

5.3 リスク最小化計画の一覧

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：		
電子添文による注意喚起・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
市販直後調査による情報提供	販売開始 6 ヶ月後	<u>終了</u>