

カヌマ点滴静注液 20 mg 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アレクシオンファーマ合同会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

アレクシオンファーマ合同会社

(別紙様式2)

カヌマ点滴静注液 20mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	カヌマ点滴静注液20 mg	有効成分	セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	アレクシオンファーマ合同会社	薬効分類	873959
提出年月日		令和6年4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】
アナフィラキシーを含む過敏症	抗セベリパーゼ アルファ抗体産生の影響	卵アレルギーを有する患者への投与時の安全性
	原材料に由来する感染症の伝播	低年齢児への投与時の安全性
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
医療従事者向け資材 (カヌマ®点滴静注液 20mg 安全性に関する注意) 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：アレクシオンファーマ合同会社

品目の概要			
承認年月日	2016年3月28日	薬効分類	873959
再審査期間	10年	承認番号	22800AMX00381000
国際誕生日	2015年8月28日		
販売名	カヌマ点滴静注液 20 mg		
有効成分	セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え)		
含量及び剤形	1バイアル中、セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) 20mg/10mLを含有する。		
用法及び用量	通常、セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1回体重 1 kg あたり 1 mg を 2 週に 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1kg あたり 3 mg を 2 週に 1 回又は週 1 回まで増量し、点滴静注する。 ただし、乳児期発症の急速進行性の場合には、セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を週 1 回まで増量し、点滴静注する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減する。		
効能又は効果	ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病)		
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。 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		

	<p>売後、再審査期間中の全投与症例を対象に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。</p>
備 考	

変更の履歴
<p>前回提出日 2022年1月5日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査実施計画書の2020年11月27日付改訂（軽微改訂） 2. 特定使用成績調査実施計画書の2022年4月7日付改訂（軽微改訂） 3. 特定使用成績調査実施計画書の2024年1月1日付改訂（軽微改訂） 4. 特定使用成績調査実施計画書の2024年3月15日付改訂（軽微改訂）
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 業務受託者の変更に伴い業務受託者を別紙として実施計画書を改訂したため（軽微改訂） 2. 業務受託者の変更に伴い実施計画書 別紙を改訂したため（軽微改訂） 3. 業務受託者の追加に伴い実施計画書 別紙を改訂したため（軽微改訂） 4. 組織体制を別紙として実施計画書を改訂したため（軽微改訂）

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	
アナフィラキシーを含む過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において、過敏症と関連する徴候又は症状が認められている。また、重篤なアナフィラキシーも認められていることから、アナフィラキシーを含む過敏症を、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>臨床試験における発現状況は、以下の通りである。</p> <p>106 例*中 21 例（19.8%）にて過敏症と関連する徴候又は症状が報告されたが、症状を発現した 21 例の患者内訳は、乳児 9 例（乳児全 14 例の 64.3%）、小児及び成人 12 例（小児及び成人全 92 例の 13.0%）であった。これら事象については、4 例の高度と判断されたものを除き、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、投与中又は投与終了後 4 時間以内に症状が発現することが多かった。なお、日本人患者の 1 例に、軽度の蕁麻疹が発現している。</p> <p>*安全性統合解析対象集団：LAL-CL03 試験 9 例、LAL-CL02 試験 66 例、LAL-CL01/04 試験 9 例、LAL-CL06 試験 17 例、LAL-CL08 試験 5 例</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 <p>1. 特定使用成績調査の実施</p> <p>【選択理由】</p> <p>過敏症の重症度、発現頻度等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「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、投与中及び当該事象発現時の注意等について記載し、また患者向医薬品ガイドにて注意を喚起する。・追加のリスク最小化活動 <p>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>患者及び医療従事者等に対して、過敏症の発現状況及び具体的な処置内容を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

抗セベリパーゼ アルファ抗体産生の影響

重要な潜在的リスクとした理由：

現時点で抗体産生による本剤の有効性又は有害事象の発現への明らかな影響は認められていない。しかしながら、本剤の臨床試験における検討例数は限られており、抗体産生と有効性の減弱や副作用発現との関連は不明であるため、重要な潜在的リスクとした。

臨床試験における発現状況は、以下の通りである。

全臨床試験に参加した患者 125 例中 19 例（15%）において、本剤投与開始後 1 回以上の抗薬物抗体が確認され、抗体陽性を示した患者 19 例中 11 例（58%）に中和抗体が確認された。抗体陽性を示した患者の内訳は幼児から成人で 9/106 例（8%）、乳児で 10/19 例（53%）であり、これらの抗体陽性患者の抗体が陽性になる最初の期間の中央値は、幼児から成人で 57 日（最短 23 日、最長 620 日）、乳児で 57 日（最短 36 日、最長 418 日）であった。また、乳児期発症の急速進行性のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（ウォルマン病）患者を対象とした海外臨床試験において、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症の原因遺伝子である LIPA 及びその隣接遺伝子 CH25H が両アレルとも完全欠失している患者 3 例に中和抗体の発現による治療効果の減弱が認められた。

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
1. 特定使用成績調査の実施

【選択理由】

有効性の減弱が疑われる患者において抗セベリパーゼ アルファ抗体産生の発現状況を確認し、また過敏症症状の発現等、抗体産生に伴う安全性への影響を把握する。

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、添付文書の「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項に記載し、注意を喚起する。
 - ・追加のリスク最小化活動
1. 医療従事者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者に対して、臨床試験における抗体産生に関する情報を提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。

原材料に由来する感染症の伝播

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤は、10 mL/vial 中に 100 mg の人血清アルブミンを添加物として含有しており、原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全には排除することができないため。

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
1. 特定使用成績調査の実施

【選択理由】

本剤の原材料に由来する感染症が発現する可能性を完全には否定できないことから、感染症伝播に関する情報を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の冒頭及び「重要な基本的注意」の項、患者向医薬品ガイドに記載し、注意を喚起する。

【選択理由】

感染症のリスクに関する情報を患者及び医療関係者等に確実に情報提供し、適正使用がなされるよう理解を適切に促すため。

重要な不足情報

卵アレルギーを有する患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、ヒトリソソーム酸性リパーゼであり、組換え DNA 技術でトランスジェニックニワトリ（*Gallus gallus*）の卵白中に産生され、ヒト固有の酵素と同一のアミノ酸配列を有するが、本剤には微量の卵タンパク質が含まれる可能性がある。

本剤の臨床試験では、セベリパーゼ アルファがトランスジェニックニワトリの卵白に由来することから、卵に対し過敏症を有する被験者を対象から除外していた。

卵アレルギーを有する患者では、本剤使用のリスクとベネフィットは確認できておらず、全ての患者に共通するリスクである「アナフィラキシーを含む過敏症」とは別に設定した。

	<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 <p>1. 特定使用成績調査の実施</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤によりアレルギー反応を発現する可能性があり、本剤使用時の情報を把握するため。</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「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、患者向医薬品ガイドに記載し、注意を喚起する。 ・追加のリスク最小化活動 <p>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>患者及び医療従事者等に対して、卵アレルギーを有する患者への本剤使用に際しては、副作用発現に関し更なる注意喚起を必要とするため。</p>
<p>低年齢児への投与時の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>臨床試験における低年齢児への投与時の安全性データは限られており、日本人では乳児期発症の急速進行性の場合（ウォルマン病）の検討がなされていないため。</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 <p>1. 特定使用成績調査の実施</p> <p>【選択理由】</p> <p>低年齢児における本剤投与症例の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> <p>特になし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状では注意喚起すべき内容はなく、新たな情報が得られた場合に、必要なリスク最小化活動を検討し決定する。</p>

1. 2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下での有効性を確認する。 本剤は長期投与される薬剤であるが、開発段階において日本人患者に2年を超えて投与されておらず、国内における長期使用時の有効性に関する情報は得られていない。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： ・特定使用成績調査</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： 長期使用時の有効性及び安全性の検討を目的として、特定使用成績調査において有効性に関する情報も収集する。</p>

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、外国安全性措置情報等 of 収集・確認・分析を行い、安全対策を検討する。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 アナフィラキシーを含む過敏症、抗セベリパーゼ アルファ抗体産生 of 影響、原材料に由来する感染症 of 伝播、卵アレルギーを有する患者へ of 投与時 of 安全性、低年齢児へ of 投与時 of 安全性</p> <p>【目的】 本調査は、本剤 of ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）患者を対象として、長期 of 使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的とする。また、本剤 of 投与有無に関わらず、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）と診断された全て of 患者を対象として、本疾患に対する一連 of 診察情報を収集・評価することにより、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病） of 病態を解明する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">・調査対象：ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）と診断された全て of 患者・調査期間： 2016 年 8 月～2025 年 3 月 31 日（登録期間：2016 年 8 月～2024 年 9 月 30 日）・予定症例数： ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）と診断された全症例・調査方法： 全例調査方式・重点調査事項： アナフィラキシーを含む過敏症および卵アレルギーを有する患者へ of 投与時 of 安全性（本剤投与症例のみ） <p>【実施計画 of 根拠】 ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）は、超希少疾患であり、セベリパーゼ アルファ of 国内での治験症例が 2 例と</p>

極めて少なく、ほとんど認知されていない疾患である。それ故、出生時にライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（ウォルマン病）と診断されず、生命を失う患者や、一般的に知られている疾患と誤診断され、本来必要な治療を受けていない患者が存在する可能性があると考えている。したがって、希少疾患かつ難病の診断・治療には、本剤の治療の有無に関わらず、日本人ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）と診断された全ての患者を明らかにすることが重要であり、本剤使用患者のみならず、本剤以外で治療を実施している患者も含め、患者を把握し情報収集する必要があると考えた。

【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、有効性、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）の病態解明、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）に対する治療等、安全性定期報告書の中で、調査の実施状況及び得られた結果の評価を行い、報告する。

【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リスク管理計画の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、特定使用成績調査計画内容の変更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、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
- ・安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の変更の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

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： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報の提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（カヌマ[®]点滴静注液 20 mg 安全性に関する注意）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 アナフィラキシーを含む過敏症、抗セベリパーゼ アルファ抗体産生の影響、卵アレルギーを有する患者への使用</p> <p>【目的】 本剤の安全性に関する包括的な情報、副作用の発現状況について、早期発見及び適切な診断・治療に関する情報とともに提供する。</p> <p>【具体的な方法】 医薬情報担当者が医療従事者に情報提供する。</p> <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がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた時点で、副作用発現件数、販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、配布方法、資材の改訂などの実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</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、外国安全性措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策を検討する。				
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	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	2017年1 月27日報 告済み
特定使用成績調査	全症例	安全性定期報 告時 中間報告書作 成時 調査終了時	実施中	調査終了時 の最終報告 は再審査申 請時

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
特定使用成績調査	全症例	安全性定期報 告時 中間報告書作 成時 調査終了時	実施中	調査終了時 の最終報告 は再審査申 請時

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ヵ月後	終了
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中