ネクスビアザイム点滴静注用100mgに係る
医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

（別紙様式 2）

ネクスビアザイム点滴静注用 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ネクスビアザイム点滴静注用 100mg	**有効成分**	アバルグルコシダーゼ　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		2025年08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】**
Infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応	免疫原性	該当なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓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）

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	2021 年 9 月 27 日	薬効分類	873959
再審査期間	10 年	承認番号	30300AMX00451
国際誕生日	2021 年 8 月 6 日		
販　売　名	ネクスビアザイム点滴静注用 100mg		
有 効 成 分	アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 バイアル中にアバルグルコシダーゼ　アルファ 103mg を含む注射剤		
用法及び用量	通常、アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、遅発型の患者には 1 回体重 1 kg あたり 20 mg を、乳児型の患者には 1 回体重 1 kg あたり 40 mg を隔週点滴静脈内投与する。		
効能又は効果	ポンペ病		
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。		
備　　考			

変更の履歴
前回提出日： 2023 年 7 月 28 日
変更内容の概要： 有効性に関する調査・試験の計画から「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病レジストリを活用したデータベース調査」を削除。
変更理由： 当該データベース調査の実施は困難且つ、使用成績調査にて有効性に関する検討事項を評価可能であると判断したため。

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	
Infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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。 酵素補充療法の治療歴のある乳児型ポンペ病患者を対象とした国際共同試験（ACT14132）及び酵素補充療法の治療歴のない遅発型ポンペ病患者を対象とした国際共同試験（EFC14028）を含む 4 つの臨床試験において、30.4%（42/138 例）の患者で infusion reaction*が報告された。また、過敏症に関連する有害事象は 29.7%（41/138 例）の患者に発現した。アナフィラキシー反応を含む重篤又は重度の過敏症反応が本剤投与中又は投与後に 1.4%（2/138 例、酵素補充療法による治療歴のない患者と治療歴のある患者それぞれ 1 例）で報告された。 以上より、本剤投与に伴い 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。 *Infusion reaction：本剤の臨床試験の治験実施計画書では、infusion reaction は、投与中又は投与後の観察期間中に発現した本剤と関連している、又はおそらく関連している事象と定義した。なお、治験責任医師の判断により、投与後観察期間の終了後に発現し、本剤と関連があると評価された有害事象も含まれる。
	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 4 つの臨床試験すべてで観察されており、製造販売後においても観察すべき重要な事象と考え、特定使用成績調査等により 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】 本剤投与による当該事象の発現に関する情報を電子添文に記載し、医療従事者に対し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
免疫原性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の臨床試験において、抗アバルグルコシダーゼ　アルファ抗体（ADA）は、アルグルコシダーゼ　アルファの治療歴のない患者では 95.1%（58/61 例）に産生が認められ、そのうち 4 例で酵素活性を阻害する中和抗体のみが、11 例で細胞取込みを阻害する中和抗体のみが、13 例でその両方が認められた。アルグルコシダーゼ　アルファの治療歴のある患者では 43.8 %（32/73 例）に抗アバルグルコシダーゼ　アルファ抗体の産生が認められ（Treatment emergent ADA 陽性例*）、そのうち 8 例で酵素活性を阻害する中和抗体のみが、8 例で細胞取込みを阻害する中和抗体のみが、2 例でその両方が認められた。 ADA による安全性への影響としては、infusion reaction の発現頻度は、アルグルコシダーゼ　アルファによる治療歴のない患者（61 例）においては、ADA 陽性例では 31.0%［18/58 例］、陰性例では（33.3%［1/3 例］）であり、アルグルコシダーゼ　アルファによる治療歴のある患者（73 例）においては、ADA 陽性例では 43.8 %［14/32 例］、陰性例では 18.8 %［3/16 例］であった。また、本剤の臨床試験において免疫複合体を介した反応（免疫関連反応）が疑われる副作用の発現はなかったが、酵素補充療法においては、生物学的なメカニズムから、免疫複合体を介した反応（糸球体腎炎、血尿、蛋白尿、丘疹、紫斑様の発疹、壊死性皮膚病変、関節炎、漿膜炎、血管炎、発熱を伴うインフルエンザ様症状、筋肉痛及び血清病等）が発現するリスクは否定できない。なお、アルグルコシダーゼ　アルファにおいては免疫複合体を介した反応が報告されている。 ADA による有効性への影響としては、治験期間中の有効性評価項目（FVC、6MWT、最大吸気圧、最大呼気圧並びに IOPD におけるそのほかの運動及び心臓に関する評価項目）を ADA のピーク抗体価カテゴリー別に経時的に評価したところ、いずれのパラメータの分布もピーク抗体価カテゴリー間でおおむね重複していた。これらの評価項目の患者間のばらつきを考慮に入れると、ADA の影響は認められなかった。 以上より、臨床試験の結果からは、免疫原性と安全性及び有効性との明確な関連は認められなかったが、ADA は infusion reaction や免疫複合体を介した反応等の発現や治療効果の低下を誘発するリスクがあることから、重要な潜在的リスクとした。 *Treatment emergent ADA 陽性例：本剤投与下で新たに ADA 陽性と判定された症例＋ベースライン時点で ADA が陽性であり、本剤投与化で ADA の抗体価が 4 倍以上に上昇が認められた症例

	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、当該リスクについて国内外での知見を収集するため。 ● 承認申請時の臨床試験において ADA の発現と本剤の安全性及び有効性に明確な関連は認められず、また免疫複合体を介すると疑われる副作用の報告はなかったが、製造販売後においても特定使用成績調査等により安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性のある免疫原性に関する情報や免疫複合体を介した反応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、情報提供する。 【選択理由】 本剤投与における免疫原性に関する情報を電子添文に記載し、医療従事者に対し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
該当なし

1.2　有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験 における日本人症例数は限られており、また、乳児型ポンペ病患者に対して 40 mg/kg を隔週投与した際の有効性に関する情報は限られるため。
	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：ポンペ病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、有効性に関する情報も対象とする。 「3 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の項を参照。

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、免疫原性 【目的】 ポンペ病患者に対する本剤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）Infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応、免疫原性、並びに、その他の副作用の発現状況の把握 （2）安全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：50 例（安全性解析対象症例として） 調査期間：50 例到達後、3 年後まで 登録期間 ：目標症例数の登録が完了するまで 観察期間：販売開始から最終登録症例の投与開始より 3 年間 実施方法：中央登録方式にて実施する 【実施計画の根拠】 本調査対象としては市場調査より、アルグルコシダーゼ アルファからの切替例が 5 年で 50 例程度が予測されている。一方、本疾患の新規患者については年 2～4 例程度で、これらに対し本剤の投与予測は困難であるが、一定数の上積みが期待できることから、調査実施可能性も踏まえ、5 年間で少なくとも 50 例の登録が可能と考えた。本疾患は希少疾患であり、早期の情報提供の重要性も鑑み、この 50 例を調査目標数とした。 　また、本剤は長期投与が想定される薬剤であるため可能な範囲で EFC14028 試験の長期追跡調査期である 2 年も含めた 3 年以上の観察期間が必要と考えたことから、観察期間 3 年以上を確保するため、観察期間を「販売開始から最終登録症例の投与開始より 3 年間」と設定した。 　なお、ポンペ病に対する唯一の治療薬であったアルグルコシダーゼ　アルファの特定使用成績調査において、乳児型症例と遅発型症例の症例数は各 12 例及び 80 例であったことから、本調査への参加率に病型が影響しない場合、本剤に同様の割合で切替えが行われると想定されるため、同様に 10～15%程度の乳児型症例の登録が予想される。

	【節目となる予定の次期及びその根拠】 ・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：回収されたすべ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医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。 ・本剤投与による Infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応及び免疫原性のリスク因子が明らかになった場合には、リスク最小化策の変更要否を検討する。 ・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： 　電子添文による情報提供・注意喚起
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

通常の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	―	販売開始 6 ヵ月後	終了	作成済み（2022 年 7 月提出）
特定使用成績調査	50 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（2028 年 11 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	50 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（2028 年 11 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： 電子添文による情報提供・注意喚起		
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 ヵ月後	終了