

アイモビーグ皮下注 70 mg ペン
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の責任はアムジェン株式会社にあります。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。

アムジェン株式会社

アイモビーグ皮下注 70 mg ペンに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	アイモビーグ皮下注70 mg ペン	有効成分	エレヌマブ(遺伝子組換え)
製造販売業者	アムジェン株式会社	薬効分類	871190
提出年月		令和3年8月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
重篤な過敏症	3	高血圧	4	妊婦における安全性	5
重篤な便秘	3			心血管系事象	5
				長期投与における安全性	6
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					6頁

↓ 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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	7
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	7
特定使用成績調査(長期)	7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	9

↓ 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	頁
通常のリスク最小化活動	10
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	10
医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供	10
患者向け資材(アイモビーグの投与を受ける患者さんへ)の作成と提供	10

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年8月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都港区赤坂九丁目7番1号ミッドタウン・タワー

氏 名：アムジェン株式会社

代表取締役 スティーブ・ケンジ・スギノ

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6月23日	薬効分類	871190
再審査期間	10年	承認番号	30300AMX00290000
国際誕生日	2018年5月17日		
販売名	アイモビーグ皮下注70mgペン		
有効成分	エレヌマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1プレフィルドペン型皮下注入器にエレヌマブ（遺伝子組換え）70mg（1mL）を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはエレヌマブ（遺伝子組換え）として70mgを4週間に1回皮下投与する。		
効能又は効果	片頭痛発作の発症抑制		
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3年7月2日

変更内容の概要：

- ① 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「市販直後調査」の実施状況を変更
- ② 5.3 リスク最小化計画の一覧の「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、提供」「患者向け資材（アイモビーグの投与を受ける患者さんへ）の作成と提供」の実施状況を変更
- ③ 添付資料：医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂

変更理由：

- ① 販売開始に伴い調査を開始したため
- ② 販売開始に伴い提供を開始したため
- ③ 最適使用推進ガイドラインの内容を追加、及び薬価基準収載・販売開始に伴う変更

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	
重篤な過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： すべてのモノクローナル抗体にはアナフィラキシーを含む過敏症反応の潜在的なリスクがある。 国内における臨床試験において、重篤な過敏症関連事象〔過敏症SMQ（MedDRA標準検索式）〕およびアナフィラキシー反応関連事象（アナフィラキシー反応SMQ）の発現は認められなかったが、プラセボ群に比べエレヌマブ群における過敏症関連事象の発現割合は高かった。また海外市販後において重篤な過敏症関連事象およびアナフィラキシー反応関連事象が報告されていることから、重篤な過敏症を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>国内の臨床試験（20120309試験及び20170609試験）の24週間の二重盲検プラセボ対照期の併合データにおいて、過敏症関連事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で8.3%（22/265例）であり、プラセボ群〔2.2%（6/267例）〕と比較して高く、エレヌマブ70 mg群で1%以上の被験者に認められた事象は湿疹（エレヌマブ70 mg群1.9%、プラセボ群0.7%、以下同順）、及び蕁麻疹（1.1%、0.4%）であった。重篤な事象は認められなかった。アナフィラキシー反応関連事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で4.2%（11/265例）であり、プラセボ群〔4.5%（12/267例）〕と同程度であり、重篤な事象は報告されなかった。 海外における市販後の使用経験において、発疹、血管浮腫及びアナフィラキシー様反応を含む重篤又は重度の過敏症反応が報告されている。</p>
	<p>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 【選択理由】 海外市販後において重篤な過敏症関連事象およびアナフィラキシー反応関連事象が報告されていることから、通常の安全性監視活動により重篤な過敏症に関する情報収集を行う。</p>
	<p>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「11.1 重大な副作用」及び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、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 2. 患者向け資材（アイモビークの投与を受ける患者さんへ）の作成、提供 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重篤な便秘	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内における臨床試験において、重篤な便秘関連事象（便秘AMQ[*]）の発現は認められなかったが、プラセボ群に比べエレヌマブ群における便秘関連事象の発現割合は高かった。また、海外市販後において重篤な合併症を伴う便秘の発現が報告されていることから重篤な便秘を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>国内の臨床試験（20120309試験及び20170609試験）の24週間の二重盲検プラセボ対照期の併合データにおいて、便秘関連事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で5.3%（14/265例）であり、プラセボ群〔1.5%（4/267例）〕と比較して高かった。 エレヌマブ70 mg群で認められた便秘関連事象は、便秘（エレヌマブ70 mg群4.9%、プラセボ群</p>

<p>1.5%、以下同順)及び腹部膨満(0.4%、0%)であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った事象は報告されなかった。</p> <p>※：便秘AMQは、便秘を排便回数の減少又は排便困難と定義し、高位語(HLT)「消化管アトニーおよび運動低下障害NEC」、高位グループ語(HLGT)「消化管狭窄および閉塞」及びSMQ「消化管の閉塞」の基本語に加え、便秘に診断名が類似する基本語及び便秘に共通する徴候や症状を示す基本語を医学的な判断に基づいて選択し、検索用語とした。</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>海外市販後において重篤な合併症を伴う便秘が報告されていることから、通常の安全性監視活動により重篤な便秘に関する情報収集を行う。</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「8.3 重要な基本的注意」、 「11.1 重大な副作用」及び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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、提供 2. 患者向け資材(アイモビーグの投与を受ける患者さんへ)の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、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	
高血圧	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)は放出部位でパラクラインとして血管拡張作用があり、痛覚伝達の修飾物質としての役割もある。CGRP受容体の阻害は、特に冠動脈疾患による虚血状態である場合に、代償性血管拡張の阻害により理論的に心血管系にリスクをもたらす可能性がある。国内における臨床試験において、重篤な高血圧関連事象(高血圧SMQ)の発現は認められておらず、エレヌマブ群とプラセボ群で高血圧関連事象の発現割合は同程度であったが、海外市販後において重篤な高血圧事象が報告されていることから、高血圧を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>国内の臨床試験(20120309試験及び20170609試験)の24週間の二重盲検プラセボ対照期の併合データにおいて、高血圧SMQに該当する有害事象はエレヌマブ70mg群及びプラセボ群では各1例(0.4%)に認められ、いずれの事象も高血圧であった。</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、特定使用成績調査(長期)を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の薬理作用であるCGRP受容体の阻害は、特に冠動脈疾患による虚血状態である場合に、代償性血管拡張の阻害により理論的に心血管系にリスクをもたらす可能性があること、海外市販後において重篤な高血圧事象が報告されていることから、特定使用成績調査(長期)を実施する。</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「11.2 その他の副作用」に記載し、注意喚起す

	<p>る。</p> <p>【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

重要な不足情報

妊婦における安全性

	<p>重要な不足情報とした理由： 動物での生殖試験においてサルに器官形成期から分娩までエレヌマブを投与したところ、臨床用量の40倍の曝露量では、妊娠、出生児及び授乳期のサルの成長に影響は認められなかった。出生児の血清中に測定可能な濃度のエレヌマブが認められたことから、エレヌマブが他の免疫グロブリン抗体と同様に胎盤関門を通過することが確認された。 本剤は治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に使用される可能性があるが、国内臨床試験（20120309試験及び20170609試験）並びに海外試験では、妊娠中の女性は臨床試験から除外されており安全性情報が不足しているため重要な不足情報に設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動により妊婦へのリスクに関する国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>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「9.5 妊婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

心血管系事象

	<p>重要な不足情報とした理由： CGRPは放出部位でパラクリンとして血管拡張作用があり、痛覚伝達の修飾物質としての役割もある。CGRP受容体の阻害は、特に冠動脈疾患による虚血状態である場合に、代償性血管拡張の阻害により理論的に心血管系にリスクをもたらす可能性があること、国内の臨床試験では、通常よく見られる心血管疾患のリスク因子（糖尿病、高血圧及び高脂血症等）を有する被験者は除外されていないが、ベースライン時に医学的に重要なバイタルサイン異常、臨床検査値異常あるいは心電図異常所見がある患者、又は重大な心血管疾患（スクリーニング前12カ月以内の心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症又は冠動脈バイパス手術の既往等）がある患者は除外されていたことから、安全性情報が不足しているため、心血管系事象を重要な不足情報に設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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、特定使用成績調査（長期）を実施する。 【選択理由】 本剤の薬理作用であるCGRP受容体の阻害は、特に冠動脈疾患による虚血状態である場合に、代償性血管拡張の阻害により理論的に心血管系にリスクをもたらす可能性があること、国内の臨床試験では、ベースライン時に医学的に重要なバイタルサイン異常、臨床検査値異常あるいは心電図異常所見がある患者、又は重大な心血管疾患がある患者が除外されていることから、特定使用成績調査（長期）を実施する。</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"> ・なし <p>【選択理由】</p> <p>本剤と心血管系事象の発現との関連を示唆する明確な情報は得られておらず、現時点では特記すべき注意喚起内容はないため。新たな情報が得られた場合には必要に応じてリスク最小化活動の実施を検討する。</p>
<p>長期投与における安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内の臨床試験（20120309試験）において、本剤70mgの投与を1回以上受けた414例のうち、249例（60.1%）の曝露期間は72週以上であった。また、発現時期別の有害事象（本剤140mg投与を含む）では、発現割合が経時的に顕著に増加した又は新たに発現した事象は認められなかったが、2年以上曝露された被験者はいなかったことから、重要な不足情報に設定した。</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、特定使用成績調査（長期）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>国内の臨床試験では、エレヌマブの長期投与における安全性情報が限られていることから、特定使用成績調査（長期）を実施する。</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"> なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点では特記すべき注意喚起内容はないため、新たな情報が得られた場合には必要に応じてリスク最小化活動の実施を検討する。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

<p>該当なし</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の概要： 副作用、不具合、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 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カ月間 評価・報告の予定時期：調査終了から2カ月以内
特定使用成績調査（長期）	
	<p>【安全性検討事項】 高血圧、心血管系事象、長期投与における安全性</p> <p>【目的】 使用実態下において、エレヌマブを投与された患者における高血圧及び心血管系事象の発現状況を把握するとともに、エレヌマブを長期に投与された患者の安全性及び有効性を把握することを目的とする。</p> <p>【実施計画】 本調査は、使用実態下においてエレヌマブを投与された片頭痛患者を対象とした観察的前向きコホート研究である。対象患者には、エレヌマブを投与される前から高血圧を含む心血管系事象に関わるさまざまなリスク因子を有する患者が含まれると想定されることから、高血圧及び心血管系事象の発現状況を把握するとともに、高血圧及び心血管系事象の発現に影響を与える可能性のある因子についても情報収集が可能である。また、長期間の観察により、エレヌマブを長期に投与された患者の安全性及び有効性を把握することが可能である。なお、本調査の結果から、国内の臨床試験で認められた安全性シグナル以外の新たな安全性シグナルが示唆された場合には、製造販売後調査等の新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。 調査予定期間：エレヌマブの販売開始6カ月後から6年間を予定 登録予定期間：最長3年間を予定 目標症例数：1300例（安全性解析対象集団として） 調査方法：中央登録方式 観察期間：24カ月（ただし、観察期間中にエレヌマブの投与を中止した場合は、エレヌマブの中止日から3カ月の後観察を行う。）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数 エレヌマブの再審査期間を考慮し、登録期間3年、目標症例数1300例と設定した。設定した目標症例数を導き出すための詳細な統計的計算は行わなかったものの、以下の点を考慮した。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 国内の臨床試験では、除外基準による制約があったものの、半数以上の患者は心血管リスク因子を有していた（心血管リスク因子が1つのみ：41.5%、2つ以上：16.3%）。国内の臨床試験の限定的な結果において、高血圧及び心血管系事象の発現割合は0.4%と示唆された。使用実態下でこれらの事象の発現割合を約1%と仮定し、これらの事象と心血管リスクの増加との間に関連性が認められると仮定した場合、心血管リスクの低い患者と比較して、リスクの高い患者（心血管リスク因子を2つ以上有する患者）でこれらの事象が高頻度に認められるという仮説が立てられる。本試験に組み入れられる心血管リスクの高い患者の割合を国内の臨床試験での割合と同程度（16.3%）と仮定すると、本調査の心血管リスクの高い患者とリスクの低い患者との間のオッズ比が3.0～5.0の場合に、統計的有意差（$\alpha=0.05$で）を検出する可能性は60～90%と推測される。 (2) 目標症例数は、国内の臨床試験で認められた有害事象の発現割合で最も低い値となる0.4%、及びそれ以上の割合で発現する事象を、95%の確率で一つ以上検出できると予測される。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 観察期間 国内の臨床試験（本剤140 mg投与を含む）では、経時的に顕著に増加した又は新たに発現した事象は認められなかったことから、安全性検討事項に設定した高血圧及び心血管系事象についても時間依存性はないものと考えられる。 したがって、本調査の観察期間は、国内の臨床試験における観察期間（最長100週）と同等以上の期間にあたる24カ月とした。観察期間を24カ月と設定することで、使用実態下において実施する本調査と国内の臨床試験の結果を間接的に比較可能である。 【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行うため。 ・ 最終報告書提出時：本調査の安全性検討事項を検討するため、調査対象症例のすべてのデータが固定された段階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の見直しを行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の実施計画内容の変更要否、新たな医薬品安全性監視活動の実施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、リスク最小化活動の策定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

該当なし

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： 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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後6カ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2カ月以内
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】 重篤な過敏症、重篤な便秘</p> <p>【目的】 重篤な過敏症及び重篤な便秘の早期検出と重篤化を防ぐための初期症状及び対処に関する情報、並びに本剤の自己投与に関する注意を、医療従事者に提供するため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者（MR）が医療従事者向けの資材（適正使用ガイド）を提供、説明する。 企業ホームページに掲載する。</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】 安全性定期報告の提出時に各安全性検討事項の発現状況等を確認し検討する。検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、資材の改訂、及び追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には、本情報提供の継続の要否について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（アイモビーグの投与を受ける患者さんへ）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な便秘</p> <p>【目的】 本剤投与後に発現する可能性のある副作用（特に過敏症関連事象、注射部位関連事象及び便秘）及び本剤の自己投与に関する注意について患者の理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者（MR）が医療従事者に対して患者向け資材（アイモビーグの投与を受ける患者さんへ）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掲載する。</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】 安全性定期報告の提出時に各安全性検討事項の発現状況等を確認し検討する。検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、資材の改訂、及び追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には、本情報提供の継続の要否について検討する。 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、不具合、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	該当せず	販売開始から6カ月後	<u>実施中</u>	販売開始から8カ月以内
特定使用成績調査 (長期)	1300例	・安全性定期報告時 ・最終報告書提出時	販売開始6カ月後より実施予定	最終報告書提出時 (2028年)

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
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
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
市販直後調査による情報提供	販売開始から6カ月後	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供	安全性定期報告時	<u>実施中</u>
患者向け資材（アイモビーグの投与を受ける患者さんへ）の作成と提供	安全性定期報告時	<u>実施中</u>