

アジヨビ皮下注 225mg シリンジ、
アジヨビ皮下注 225mg オートインジェクター
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大塚製薬株式会社にあります。
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。

大塚製薬株式会社

アジョビ皮下注 225mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①アジョビ皮下注 225mg シリンジ ②アジョビ皮下注 225mg オートインジェクター	有効成分	フレマネズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	大塚製薬株式会社	薬効分類	87 1190
提出年月日		2022年11月16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】
重篤な過敏症反応	該当なし	妊婦における安全性
		長期投与における安全性
		心血管系事象
1.2 有効性に関する検討事項		
該当なし		

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

↓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
医療従事者向け資材：「適正使用ガイド」の作成と提供
患者向け資材：①「アジョビを使用される患者さんへ」の作成と提供
患者向け資材：②「アジョビ自己注射のためのガイドブック」の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：大塚製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	①2021年6月23日 ②2022年6月13日	薬効分類	871190
再審査期間	8年	承認番号	①30300AMX00279000 ②30400AMX00215000
国際誕生日	2018年9月14日		
販売名	①アジョビ皮下注 225mg シリンジ ②アジョビ皮下注 225mg オートインジェクター		
有効成分	フレマネズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	①1 シリンジ 1.5 mL 中にフレマネズマブ（遺伝子組換え） 225mg を含有する注射剤 ②1 オートインジェクター1.5 mL 中にフレマネズマブ（遺伝子組換え） 225mg を含有する注射剤		
用法及び用量	通常，成人にはフレマネズマブ（遺伝子組換え）として4週間に1回 225 mg を皮下投与する，又は12週間に1回 675 mg を皮下投与する。		
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：

2022年6月22日

変更内容の概要：

1. 「4 リスク最小化計画の概要」：追加のリスク最小化活動における「医療従事者向け資材：適正使用ガイド」の【目的】を更新
2. 「4 リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」：追加のリスク最小化活動として「患者向け資材：②アジョビ自己注射のためのガイドブック」を追加
3. 特定使用成績調査 実施計画書など：自己投与に関する調査項目を追加
4. 「医療従事者向け資材：適正使用ガイド」に自己投与にあたっての注意を追加
5. 「患者向け資材：①アジョビを使用される患者さんへ」に自己注射の投与方法を追加
6. 「添付文書」を「電子化された添付文書」又は「電子添文」に変更

変更理由：

- 1~5. オートインジェクター製剤の自己投与が開始となったため
6. 記載整備

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	
重篤な過敏症反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>理論的にはいずれのモノクローナル抗体製剤においても、過敏症は発現しうると考えられる。国内及び韓国で実施した短期のプラセボ対照二重盲検試験では、過敏症関連の副作用としてフレマネズマブ群で 1.62% (10/617 例)、プラセボ群で 0.65% (2/308 例) が報告された。なお、重度の過敏症はなく、軽度から中等度の過敏症関連事象が発現した。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関連事象（アナフィラキシー、血管性浮腫、蕁麻疹等）が報告されているが、重篤な過敏症関連事象の発現割合は低く、死亡例は報告されていない。</p> <p>これらの理由により、重篤な過敏症反応を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 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における重篤な過敏症関連事象の発現状況を把握し、副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向または予測できない転帰の集積等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</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、<u>電子化された添付文書（以下、「電子添文」）</u>「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。・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の作成，配布2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し、重篤な過敏症反応の発現をより早期に発見し、適切な処置を促すため、重篤な過敏症反応の症状及び処置に関する情報を提供することにより、適正使用の推進を図る。</p>

重要な潜在的リスク

該当なし

重要な不足情報

妊婦における安全性

重要な不足情報とした理由：

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide, CGRP) は妊娠中の胎盤抵抗や血圧調節に関与しているとの報告があるほか、病態生理における CGRP の役割は明らかではないものの、CGRP レベルが低下することで子癩前症が発現する可能性があるとの報告がある¹⁾。妊娠中の非臨床試験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的に有害な影響は示されておらず、ラット及びウサギの器官形成期に投与した場合、あるいは妊娠中及び授乳中のラットに高用量の本剤を投与した場合、胎児の発育に悪影響を及ぼすことはなかった。

国内外の臨床試験では妊婦の患者は除外されていたが、製造販売後において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、妊娠中の女性患者に本剤が使用される可能性がある。海外製造販売後においても妊婦への投与経験はごく限られており、安全性情報が不足している。

これらの理由により、妊婦における安全性を重要な不足情報とした。

1) Dong YL, et al. Circulating calcitonin gene-related peptide and its placental origins in normotensive and preeclamptic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2006;195(6):1657-67.

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】

妊婦を対象とした製造販売後調査の実施は困難なことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

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、電子添文「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し、妊婦または妊娠している可能性のある患者への投与に関する情報を提供することにより、適正使用の推進を図る。

長期投与における安全性

重要な不足情報とした理由：

片頭痛の予防療法では、有害事象がなければ3～6カ月は予防療法を継続することが推奨されており、治療開始6カ月以降も片頭痛のコントロールが良好になるまでは、本剤が長期使用される可能性がある²⁾。

国内外の臨床試験からは本剤の長期投与において想定されるリスクはないと考えるが、15カ月を超える長期使用については検討されていない。また、海外製造販売後においても長期の使用経験が十分ではない。これらの理由により、長期投与における安全性を重要な不足情報とした。

2)日本神経学会・日本頭痛学会 監修. 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 編. 慢性頭痛の診療ガイドライン. 2013; 第1版 東京: 医学書院

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以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における本剤の長期投与時の安全性を確認するため。

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】

現時点において、特記すべき長期投与におけるリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

心血管系事象	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>CGRP は強力な血管拡張作用を示すことが知られていることから、本剤が CGRP を阻害すると、理論的に血管収縮性の有害事象（高血圧/高血圧クリーゼ、心血管疾患、脳血管疾患、及び末梢動脈障害等）が発現する可能性があると考えられる。国内及び韓国で実施した短期のプラセボ対照二重盲検試験では、心血管関連の副作用としてフレマネズマブ群で 0.32% (2/617 例)、プラセボ群で 0.65% (2/308 例) が報告された。本剤投与に関連する心血管系事象発現のリスクが増加する明確な傾向はなかったが、重大な心血管疾患及び脳血管疾患の既往歴を有する患者、並びに血栓塞栓症の既往歴を有する患者は、臨床試験から除外されていた。なお、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心血管関連事象（高血圧、脳血管発作 等）が報告されている。</p> <p>これらの理由により、心血管系事象を重要な不足情報とした。</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として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤と心血管系事象の関連性を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</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：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による心血管系事象の発現リスクについては明確ではないため、<u>電子添文</u>での注意喚起は行わない。製造販売後の心血管系事象の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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、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	
特定使用成績調査（長期）	
<p>【安全性検討事項】 心血管系事象，長期投与における安全性</p> <p>【目的】 製造販売後の使用実態下における長期投与時の安全性を確認し，特に心血管系事象について検討する。併せて有効性に関する情報も収集する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：調査期間 2022年4月～2026年9月（4年6ヵ月間） 登録期間 2022年4月～2024年3月（2年間） ・ 実施方法：EDCを用いた中央登録方式にて実施する。 ・ 観察期間：観察期間は原則として本剤投与開始日から2年間とする。ただし，本剤投与中止症例については，投与中止後3ヵ月までの頭痛日数を調査する。 ・ 目標症例数：安全性解析対象症例として1000例（登録症例として1300例） <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施方法：通常診療の使用実態下における症例情報を収集するため，中央登録方式による特定使用成績調査を実施することとした。 ・ 観察期間：使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を観察するために十分な期間として，2年間を観察期間とした。 ・ 目標症例数：国内及び韓国で実施した短期のプラセボ対照二重盲検試験において，心血管関連の副作用の発現割合は実薬群で0.32%であったことから，調査予定症例数は0.3%の頻度で発現する副作用を95%以上の信頼度で検出可能な例数は1000例と考えた。途中脱落を考慮し，登録例数は1300例とした。なお，国内及び韓国で実施した短期のプラセボ対照二重盲検試験の患者背景を参考にした場合，心血管系事象のリスク因子の探索に必要な心血管関連疾患を合併する症例は，少なくとも10%程度見込まれる。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性情報について包括的検討を行うため，安全性定期報告時に集計解析を実施する。 ・ 調査終了時に，最終報告書を作成する。 <p>【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】</p>	

	<ul style="list-style-type: none">• 特定された新たなリスクの安全性検討事項への追加要否について検討する。• 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。
--	---

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： <u>電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起</u>	
追加のリスク最小化活動	
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】 重篤な過敏症反応</p> <p>【目的】 本剤による重篤な過敏症反応の発現をより早期に発見し、重篤な過敏症の症状及び適切な処置等の情報を提供するため。<u>また、オートインジェクター製剤の自己投与の適用に関する情報を提供するため。</u></p> <p>【具体的内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に MR が提供，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>【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】 安全性定期報告時に重篤な過敏症反応の発現状況を確認する。その結果から，新たな安全性検討事項や注意事項が認められた場合には資材の改訂，実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【実施状況及び得られた結果の評価，又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及び根拠】 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
患者向け資材： <u>①「アジョビを使用される患者さんへ」及び②「アジョビ自己注射のためのガイドブック」</u> の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な過敏症反応</p> <p>【目的】 本剤による重篤な過敏症反応の自覚症状について理解を促すため。<u>また，オートインジェクター製剤による自己投与に際し，より確実に本剤を投与することを促すため。</u></p> <p>【具体的内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に MR が提供，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>【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】 安全性定期報告時に重篤な過敏症反応の発現状況を確認する。その結果から，新たな安全性検討事項や注意事項が認められた場合には資材の改訂，実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【実施状況及び得られた結果の評価，又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期</p>

	及び根拠】 報告の予定時期：安全性定期報告時
--	---------------------------

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	該当なし	販売開始後 6 ヶ月	終了	作成済み（2022 年 4 月提出）
特定使用成績調査（長期）	1000 例	安全性定期報告時及び調査終了時	実施中	最終報告書作成時点

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		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・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	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 最終評価、報告の予定時期：作成済み（2022 年 4 月提出）	終了
医療従事者向け資材：「適正使用ガイド」の作成と提供	報告の予定時期：安全性定期報告時	実施中
患者向け資材：①「アジョビを使用される患者さんへ」及び②「アジョビ自己注射のためのガイドブック」の作成と提供	報告の予定時期：安全性定期報告時	実施中