

エムガルティ皮下注120mgオートインジェクター、
エムガルティ皮下注120mgシリンジ
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日本イーライリリー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。

日本イーライリリー株式会社

エムガルティ®皮下注 120mg オートインジェクター、
エムガルティ®皮下注 120mg シリンジに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	エムガルティ皮下注120mg オートインジェクター エムガルティ皮下注120mg シリンジ	有効成分	ガルカネズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	87 1190
提出年月		令和4年4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	該当なし	3	妊婦における安全性	4
				長期投与における安全性	4
				重篤な心血管イベント	5
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし			6		

↓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	
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施	7
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査 (心血管イベント)	7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	8

↓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	
添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供	8
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	8
患者向け資材 (エムガルティを使用される患者さんへ) の作成と提供	8

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

令和4年4月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 兵庫県神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
 氏 名 : 日本イーライリリー株式会社
 代表取締役社長
 シモーネ・トムセン

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1月22日	薬効分類	87 1190
再審査期間	①②8年	承認番号	①30300AMX00004000 ②30300AMX00005000
国際誕生日	2018年9月27日		
販売名	①エムガルティ皮下注 120mg オートインジェクター ②エムガルティ皮下注 120mg シリンジ		
有効成分	ガルカネズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1シリンジ 1mL 中ガルカネズマブ（遺伝子組換え）を 120 mg 含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはガルカネズマブ（遺伝子組換え）として初回に 240mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120mg 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：
2021年12月27日

変更内容の概要：

- 「5. 3 リスク最小化計画の一覧」の追加のリスク最小化活動の実施状況更新
- 添付資料「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」の更新
- 添付資料「患者向け資材（エムガルティを使用される患者さんへ）オートインジェクター用、シリンジ用」の更新及び第1版の廃止

変更理由：

- 自己投与が開始となったため

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	
重篤な過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>モノクローナル抗体の投与は過敏症反応を引き起こす可能性があり、実臨床下において、アナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症は、迅速かつ適切な処置を施さないと生命に危険が及ぶ可能性があることから、ガルカネズマブのベネフィット・リスクプロファイルに重大な影響を及ぼし得ると考えられる。これまでに実施した本剤の国内臨床試験で認められた主な過敏症は、蕁麻疹、発疹、そう痒症であり、重症度はその多くが軽度から中等度で、アナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症は認められなかった。一方、海外の製造販売後の自発報告においては本薬との因果関係が否定できない過敏症として、アナフィラキシー、血管性浮腫、発疹等の発現が報告されているが、重篤な過敏症の発現割合は低く、死亡例は報告されていない。以上のことから重篤な過敏症を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>なお、臨床試験における過敏症（そう痒症、蕁麻疹、発疹等）の発現状況は、国内二重盲検試験（CGAN）において本剤120mg群で3.48%（4/115例）、プラセボ群で4.78%（11/230例）、長期の安全性試験（CGAP）において全体で11.58%（36/311例）、日本人を含む国際共同第III相試験（CGAW）では、本剤120mg群で4.31%（10/232例）、プラセボ群で5.22%（12/230例）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 <p>【選択理由】</p> <p>重篤な過敏症は国内臨床試験では報告がなく、製造販売後においても発現頻度が低いことが想定される。通常の医薬品安全性監視活動により国内外の知見の収集に努め、重篤な過敏症が報告された場合は、可能な限り追跡して詳細情報を入手し、集積した情報について定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に必要なに応じて新たな医薬品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：</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、添付文書の重大な副作用及び患者向け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（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材（エムガルティを使用される患者さんへ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>重篤な過敏症発現のリスクを医療従事者及び患者に対し情報提供することで、安全性の確保を図る。</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：

臨床試験において妊婦又は妊娠している可能性のある女性は除外されていたことから、妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立されていない。片頭痛患者のおよそ80%は女性であり、その多くは妊娠可能な年齢である。そのためガルカネズマブに曝露した女性の通常診療下における妊娠可能性は高いと考えられる。片頭痛の女性は、片頭痛がない女性に比べ子癇前症のリスクの増加が報告されており(Adeney and Williams, 2006, Banhidly et al. 2007; Sanchez et al. 2008; Facchinetti et al. 2009)、また子癇前症への低CGRPの影響が示唆されている(Fei et al. 2012; Yadav et al. 2014)が、現在得られている情報では妊婦に対するガルカネズマブ曝露の影響を結論づけることは困難である。非臨床試験の結果からはガルカネズマブは胎児死亡率、催奇形性又は胎児毒性等への影響はないと考えられ、非臨床試験における懸念がないこととヒトでのデータの欠如を考慮し、実臨床下において、妊婦への使用における安全性の監視は重要であると考え、重要な不足情報に設定した。

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

【選択理由】

妊娠への投与例が報告された場合は、母体だけでなく出生児の状態についても可能な限り通常の医薬品安全性監視活動により追跡することで、国内外の知見の収集が可能と考える。集積した情報について定期的な評価を行い、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。

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、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項に妊婦における安全性に関する注意喚起を記載する。加えて、ウサギ及びラットにおける胎児への影響について記載する。また、患者向け医薬品ガイドに妊婦における安全性に関する注意喚起を記載する。

【選択理由】

妊婦に関する情報を医療従事者及び患者に提供することにより、安全性の確保を図る。

長期投与における安全性

重要な不足情報とした理由：

ガルカネズマブの臨床試験での投与期間は最長18ヵ月であるが、片頭痛は治療が長期に及ぶことも予想される疾患であり、ガルカネズマブは片頭痛発作の予防として使用する薬剤であることから、実臨床下において長期使用の可能性も想定されるため、重要な不足情報に設定した。

	<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 <p>【選択理由】</p> <p>長期投与の安全性については、通常の医薬品安全性監視活動により集積された安全性情報をもとに定期的な評価を行うことで、安全性監視が可能と考える。また、これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品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：</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、添付文書の臨床成績の項に長期投与試験の結果を記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>長期投与に関する情報を医療従事者に提供することにより、安全性の確保を図る。</p>
<p>重篤な心血管イベント</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>CGRP（Calcitonin gene-related peptide; カルシトニン遺伝子関連ペプチド）は急性の虚血時の血管拡張に重要な役割を果たしていることが知られており（Russell et al. 2014）、片頭痛患者では心血管系事象発現のリスクが片頭痛の無い集団に比べ高いとの報告もある（Le et al. 2011）。ガルカネズマブの臨床試験においては、急性の重篤な心血管イベントの既往歴を有する患者は除外されていたこと、長期投与による継続的なCGRP阻害の心血管系への影響は明らかではないこと、本剤は実臨床下において長期投与の可能性が想定されること等から、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、製造販売後データベース調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>心血管イベントの発症率を評価するために製造販売後データベース調査を行う。</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"> • なし <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき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リスク最小化活動を検討する。</p>

【参考文献】

- Adeney KL, Williams MA. Migraine headaches and preeclampsia: an epidemiologic review. *Headache*. 2006;46(5):794-803.
- Banhidy F, Acs N, Horvath-Puho E, Czeizel AE. Pregnancy complications and delivery outcomes in pregnant women with severe migraine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;134(2):157-163.

Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi L, Ornati A, Benedetto C. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2009;29(3):286-292.

Fei X, Hongxiang Z, Qi C, Daozhen C. Maternal plasma levels of endothelial dysfunction mediators including AM, CGRP, sICAM-1 and tHcy in pre-eclampsia. *Adv Clin Exp Med*. 2012;21(5):573-579.

Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, Skyttthe A, Kyvik KO, Olesen J. Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia*. 2011;31(1):43-64.

Russell FA, King R, Smillie S-J, Kodji X, Brain SD. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94:1099-1142.

Sanchez SE, Qiu C, Williams MA, Lam N, Sorensen TK. Headaches and migraines are associated with an increased risk of preeclampsia in Peruvian women. *Am J Hypertens*. 2008;21(3):360-364.

Yadav S, Yadav YS, Goel MM, Singh U, Natu SM, Negi MP. Calcitonin gene- and parathyroid hormone-related peptides in normotensive and preeclamptic pregnancies: a nested case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(5):897-903.

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

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査（心血管イベント）	
<p>【安全性検討事項】 重篤な心血管イベント</p> <p>【目的】 使用実態下における本剤の使用と重篤な心血管イベントの発現との関連性を検討する。</p> <p>本剤処方後の重篤な心血管イベントの発症率を測定することで、使用実態下における本剤使用の重篤な心血管イベントの発現リスクを評価する。</p> <p>【実施計画】（検討中（詳細については疫学相談を踏まえて検討する。））</p> <p>データベース：未定</p> <p>データ期間：未定</p> <p>調査デザイン：コホート研究</p> <p>調査対象集団：片頭痛患者</p> <p>曝露群：本剤を使用した片頭痛患者</p> <p>対照群：未定</p> <p>想定症例数：未定</p> <p>アウトカム定義に用いるデータ項目：ICD-10 コード、治療薬処方、入院等の診療及び処置・検査項目等</p> <p>【実施計画案の根拠】</p> <p>本剤等の処方データ、心血管関連の有害事象が把握できる医療情報データベースが利用可能であり、心血管関連の発症率を検討することが可能と考えるため、製造販売後データベース調査を実施する。なお、詳細については承認後の疫学相談を踏まえて決定する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 検出力が十分な時期、または機構と合意した時期に解析を実施する。 ・ 当該調査終了時に報告書を作成する。 <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> <p>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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更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する。 	

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け医薬品ガイドによる情報提供	
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</p> <p>【目的】 医療従事者向けに、重篤な過敏症の発現を早期に発見し重篤化を防ぐための初期症状及び対処を患者に説明する際の資料などの作成を行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に医薬情報担当者（MR）が医療従事者向けの資材（適正使用リーフレット）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>【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ガルカネズマブの副作用の発現状況等を確認し検討する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、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（エムガルティを使用される患者さんへ）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な過敏症</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、過敏症関連事象及び注射部位関連事象）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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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（エムガルティを使用される患者さんへ）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>【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ガルカネズマブの副作用の発現状況等を確認し検討する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、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				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施				
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	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2021年12 月提出)
製造販売後データベ ース調査	承認後の疫学相談 を踏まえて決定す る	報告書作成時	承認後の疫学相 談を踏まえて決 定する	製造販売後デ ータベース調 査終了時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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け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ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイ ド）の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（エムガルティを使 用される患者さんへ）オートイン ジェクター用、シリンジ用の作成 と提供	安全性定期報告時	実施中