

アレモ皮下注 15mg

アレモ皮下注 60mg

アレモ皮下注 150mg

アレモ皮下注 300mg

に係る医薬品リスク管理計画書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

アレモ皮下注に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アレモ皮下注 15mg アレモ皮下注 60mg アレモ皮下注 150mg アレモ皮下注 300mg	有効成分	コンシズマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	ノボ ノルディスク ファーマ 株式会社	薬効分類	876349
提出年月日		2025 年 10 月 17 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】
血栓塞栓症	ショック、アナフィラキシー	該当なし
	免疫原性	
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
一般使用成績調査 (NN7415-7557)
特定使用成績調査 (NN7415-7690)
製造販売後臨床試験 (NN7415-4311)
製造販売後臨床試験 (NN7415-4307)
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
医療従事者向け適正使用資材の作成と提供
患者向け適正使用資材の作成と提供

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： ノボ ノルディスク ファーマ 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023 年 9 月 25 日	薬効分類	876349
再審査期間	血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制： 10 年 先天性血友病患者における出血傾向の抑制： 2024 年 6 月 24 日～2033 年 9 月 24 日 (残余期間)	承認番号	① 30500AMX00276000 ② 30500AMX00277000 ③ 30500AMX00281000 ④ 30500AMX00278000
国際誕生日	2023 年 3 月 10 日		
販売名	① アレモ皮下注 15mg ② アレモ皮下注 60mg ③ アレモ皮下注 150mg ④ アレモ皮下注 300mg		
有効成分	コンシズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 カートリッジ（1.5 mL 又は 3 mL）中にコンシズマブ（遺伝子組換え）15 mg、60 mg、150 mg 又は 300 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、12 歳以上の患者には、1 日目に負荷投与としてコンシズマブ（遺伝子組換え）1mg/kg を皮下投与する。2 日目以降は維持用量として 1 日 1 回、0.20mg/kg を皮下投与する。 なお、0.20mg/kg の投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15mg/kg に減量又は 0.25mg/kg に増量できる。		
効能又は効果	先天性血友病患者における出血傾向の抑制		
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。 〔血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制〕 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。		
備考	2024 年 6 月 24 日に「先天性血友病患者における出血傾向の抑制」の効能又は効果にて製造販売承認事項一部変更承認取得		

変更の履歴
前回提出日： 2025 年 9 月 10 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計画」「医療従事者向け適正使用資材の作成と提供」で使用する医療従事者向け適正使用資材の改訂（軽微変更）
変更理由： 1. 記載整備に伴う医療従事者向け適正使用資材の改訂のため

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	
血栓塞栓症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 血栓塞栓症は、重篤で生命を脅かす可能性があること、本剤の臨床試験で報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。 血栓塞栓症は、全ての血液凝固製剤におけるリスクである。臨床試験において、本剤を投与された全血友病患者で、本剤との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が3例報告された（インヒビター非保有血友病A：2例（NN7415-4307 試験）、インヒビター保有血友病B：1例（NN7415-4311 試験）：2023年1月3日現在）。重篤な血栓塞栓症3例の内訳は、「急性心筋梗塞」が1例、「深部静脈血栓症、肺塞栓症および表在性静脈血栓症」が1例、「腎梗塞」が1例であった。1例（腎梗塞）を除いて転帰は「回復」又は「軽快」であった。腎梗塞は、腎機能は正常であったが、瘢痕が認められたために転帰は「回復したが後遺症あり」であった。これら3例はいずれも様々な血栓塞栓性リスク因子や高用量又は頻回の出血時治療など、複数のリスク因子が存在していた。
	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 一般使用成績調査（NN7415-7557） 特定使用成績調査（NN7415-7690） 製造販売後臨床試験（NN7415-4311） 製造販売後臨床試験（NN7415-4307） 【選択理由】 血栓塞栓症のリスクについて評価し、その特性を明らかにするため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 次の資料に血栓塞栓症について記載し注意喚起する。 通常のリスク最小化活動 ・医療従事者：電子添文（「1. 警告」、「7. 用法及び用量に関する注意」、「8 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項） ・患者：患者向医薬品ガイド 追加のリスク最小化活動 ・医療従事者：医療従事者向け適正使用資料の作成、配布 ・患者：患者向け適正使用資料の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、適正使用を促すため。

重要な潜在的リスク	
ショック、アナフィラキシー	
	重要な潜在的リスクとした理由： タンパク製剤に対する過敏症反応は、軽度なものから生命を脅かすような重度のアレルギー/免疫反応をきたすことがある。臨床試験（5 試験：NN7415-4307、NN7415-4255、NN7415-4311、NN7415-4310、NN7415-4159）において、ショック、アナフィラキシーは報告されていない（2023 年 1 月 3 日現在）が、他のタンパク製剤と同様に、本剤においても発現する可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。
	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 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（NN7415-7557） 特定使用成績調査（NN7415-7690） 製造販売後臨床試験（NN7415-4311） 製造販売後臨床試験（NN7415-4307） 【選択理由】 ショック、アナフィラキシーのリスクについて評価し、その特性を明らかにするため
	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、次の資材に過敏症反応について記載し注意喚起する。 医療従事者：電子添文（「11.1 重大な副作用」の項） 患者：患者向医薬品ガイド 【選択理由】 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、適正使用を促すため。

免疫原性

重要な潜在的リスクとした理由：

他の全ての治療薬と同様に、本剤に対する抗薬物抗体（ADA）の産生は、有効性や安全性に影響を及ぼす可能性がある。臨床試験（5 試験：NN7415-4307、NN7415-4255、NN7415-4311、NN7415-4310、NN7415-4159）においては、ADA が認められた（320 例中 68 例（21.3%）、2023 年 1 月 3 日現在）が、安全性への明確な影響は認められず、*in vitro* 中和抗コンシズマブ抗体が発生した症例は、1 例（遊離 TFPI 濃度はベースライン値まで回復）のみであった。本剤の臨床経験は限られていることから、重要な潜在的リスクとした。

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

追加の医薬品安全性監視活動

製造販売後臨床試験（NN7415-4311）

製造販売後臨床試験（NN7415-4307）

【選択理由】

抗コンシズマブ抗体産生の影響に関する情報を収集し、安全性及び有効性との関係を確認するため。

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として、次の資料に免疫原性について記載し注意喚起する。

医療従事者：電子添文（「15. その他の注意」の項）

【選択理由】

安全性への影響は観察されておらず、有効性に影響を及ぼす可能性のある ADA の発現頻度は非常に低いため。

重要な不足情報
該当なし

1. 2 有効性に関する検討事項

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、外国措置報告等の収集・評価・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	
一般使用成績調査 (NN7415-7557)	
	【安全性検討事項】 ・ ショック、アナフィラキシー ・ 血栓塞栓症 【目的】 日常診療下でのコンシズマブ投与時の安全性を評価する 【実施計画】 ・ 実施予定期間：販売開始後、6.5 年間 ・ 登録期間：販売開始後 4.5 年間。目標とする 23 例の登録完了まで患者登録を継続する。 ・ 患者ごとの観察期間 2 年間 ・ 対象患者：調査への参加に同意をした本剤販売開始以降登録期間内に本剤を投与開始したすべてのインヒビターを保有する血友病 A または血友病 B 患者（約 23 例） ・ 試験デザイン：本調査は、日本における日常診療下で本剤の投与を開始した患者を対象とした安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、非介入による製造販売後調査である。 ・ 実施方法：全例調査方式 ・ 調査項目：患者背景、既往歴、併発疾患、併用薬、有害事象（ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症を含む）、出血エピソード、臨床パラメーター、血漿中コンシズマブ濃度、本剤の投与状況 【実施計画の根拠】 本調査は本剤が投与されたインヒビターを保有する血友病 A または血友病 B 患者の安全性及び有効性を評価するために計画された。 2021 年における血液凝固異常症全国調査によれば、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者はそれぞれ 95 人及び 17 人と報告されている。本剤の使用予測に基づく対象患者のうちコンシズマブで治療を開始するインヒビターを保有する血友病 A または血友病 B 患者は販売開始後 4.5 年間で合計 23 例の使用が見込まれる。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 安全性定期報告時（安全性情報について包括的に検討を行う） ・ 最終調査報告書作成時（全調査データ固定後に安全性及び有効性の評価を行う） 【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 RMP の見直しを行う。 ・ ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症の発生について、本剤による副作用としての発現率や危険因子が明確になった場合には、電子添文や資材の改訂の要否を検討する。

	・新たな安全性検討事項が特定された場合、本調査計画の変更の要否及び追加の安全性監視活動の要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項が特定された場合、追加のリスク最小化策の要否について検討を行う。
特定使用成績調査（NN7415-7690）	
	【安全性検討事項】 ・血栓塞栓症 ・ショック、アナフィラキシー 【目的】 主要目的 ・日常診療下で本剤を使用するインヒビターを保有しない血友病 A 又は血友病 B 患者を対象として本剤の副作用を評価する。 副次的目的 ・日常診療下で本剤を使用するインヒビターを保有しない血友病 A 又は血友病 B 患者を対象として本剤の安全性及び有効性を評価する。 【実施計画】 ・対象患者：本剤の投与を受けたインヒビターを保有しない血友病 A 又は血友病 B 患者 ・実施予定調査期間：6 年間 ・登録期間：4 年間。ただし、症例数が 30 例を超えた場合であっても 4 年間の登録期間中は登録を継続する。 ・患者ごとの観察期間：2 年間 ・目標症例数：30 例 ・実施方法：中央登録方式。なお、本剤による治療を開始してから <u>24 週間以内</u>の患者については、本調査への登録を可能とし、治療開始以降の情報をレトロスペクティブに収集する。 ・試験デザイン：本調査は、日常診療下で本剤を使用するインヒビターを保有しない血友病 A 又は血友病 B 患者を対象として、本剤の安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、非介入の製造販売後調査である。 ・調査項目：患者背景、既往歴、併発疾患、併用薬、有害事象（血栓塞栓症、ショック、アナフィラキシーを含む）、出血エピソード、臨床パラメーター、血漿中コンシズマブ濃度、本剤の投与状況 【実施計画の根拠】 目標症例数：本邦での市販後における本剤の使用予測等に基づき、登録期間 4 年間において収集可能と考えられる 30 例を目標症例数として設定した。 実施期間：目標症例数を収集するための登録期間を 4 年間、観察期間を 2 年間と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時（安全性情報について包括的に検討を行う） ・最終報告書作成時（全調査データ固定後に安全性及び有効性の評価を行う） 【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 RMP の見直しを行う。 ・血栓塞栓症、ショック、アナフィラキシーの発生について、本剤による副作用としての発

	現率や危険因子が明確になった場合には、電子添文や資材の改訂の要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項が特定された場合、本調査計画の変更の要否及び追加の安全性監視活動の要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項が特定された場合、追加のリスク最小化策の要否について検討を行う。
製造販売後臨床試験：インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした concizumab の予防治療における有効性及び安全性の検討：Explorer 7（NN7415-4311）	
	【安全性検討事項】 ・ショック、アナフィラキシー ・血栓塞栓症 ・免疫原性 本試験は前向き、多施設共同、非盲検臨床試験であり、4つの群を設けている。本試験の目的は、インヒビターを保有する血友病 A 患者及び血友病 B 患者を対象として、1日1回皮下投与による本剤の予防治療の効果及び安全性を評価することである。 本試験は日本における製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験と読み替え、試験を継続する。 【目的】 インヒビターを保有する成人及び青少年の血友病 A 患者又は B 患者を対象として、本剤による予防治療の安全性を検討する。 【実施計画】 ・予定症例数：136 例（実施予定被験者数）/うち日本人被験者 7 例 ・試験期間 ・最初の被験者の最初の来院（FPFV）：2019 年 10 月 21 日 ・最終の被験者の最終来院予定（LPLV）：2025 年 12 月 31 日 【実施計画の根拠】 本試験は本剤の長期投与における安全性を継続的に評価するために実施される。 本試験は本剤の製造販売承認取得後には製造販売後臨床試験として、血栓塞栓症、過敏症および注射部位の発現件数、コンシズマブに対する抗体を発現した被験者数を試験終了時点（最長 296 週）まで継続的に評価する。 なお、試験期間終了とは、患者が予定された最後の来院を完了した時点とする。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時（安全性情報について包括的な検討を行う） ・最終報告書作成時（データベースロック後に安全性及び有効性について、すべての試験のデータを用いて評価する） 【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 RMP の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項が特定された場合、本試験計画の変更の要否及び追加の安全性監視活動の要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項が特定された場合、追加のリスク最小化策の要否について検討を行う。

製造販売後臨床試験：インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者を対象とした concizumab の予防治療における有効性及び安全性の検討：explorer 8 (NN7415-4307)

【安全性検討事項】

- ・血栓塞栓症
- ・ショック、アナフィラキシー
- ・免疫原性

本試験の目的は、インヒビターを保有しない成人及び青少年の血友病患者における本剤の 1 日 1 回皮下投与による予防治療の効果を確立し、安全性を検討することである。
本試験は日本における製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験と読み替え、試験を継続する。

【目的】

主要目的

- ・ インヒビターを保有しない成人及び青少年の血友病 A 患者を対象として、出血エピソードの減少を指標とする本剤の予防治療効果を、非予防治療（凝固因子製剤を用いた出血時治療）と比較する。
- ・ インヒビターを保有しない成人及び青少年の血友病 B 患者を対象として、出血エピソードの減少を指標とする本剤の予防治療効果を、非予防治療（凝固因子製剤を用いた出血時治療）と比較する。

副次的目的

- ・ インヒビターを保有しない成人及び青少年の血友病 A 患者を対象として、出血エピソードの減少を指標とする本剤の予防治療効果を、被験者が以前に実施していた予防治療と比較する。
- ・ インヒビターを保有しない成人及び青少年の血友病 B 患者を対象として、出血エピソードの減少を指標とする本剤の予防治療効果を、被験者が以前に実施していた予防治療と比較する。
- ・ インヒビターを保有しない成人及び青少年の血友病 A 又は B 患者を対象として、本剤による予防治療の安全性を検討する。
- ・ インヒビターを保有しない成人及び青少年の血友病 A 又は B 患者を対象として、本剤による予防治療の薬物動態及び薬力学的作用パラメータを検討する。

【実施計画】

- ・ 予定症例数：158 例（実施予定被験者数）/うち日本人被験者 11 例
- ・ 試験期間
 - ・ 最初の被験者の最初の来院（FPFV）：2019 年 11 月 21 日
 - ・ 最終の被験者の最終来院予定（LPLV）：2025 年 12 月 31 日

【実施計画の根拠】

本試験は本剤の長期投与における安全性を継続的に評価するために実施される。
本試験は本剤の製造販売承認取得後には製造販売後臨床試験として、血栓塞栓症、過敏症および注射部位の発現件数、コンシズマブに対する抗体を発現した被験者数を試験終了時点（最長 296 週）まで継続的に評価する。
なお、試験期間終了とは、患者が予定された最後の来院を完了した時点とする。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

	・ 安全性定期報告時（安全性情報について包括的な検討を行う） ・ 最終報告書作成時（データベースロック後に安全性及び有効性について、すべての試験のデータを用いて評価する） 【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 RMP の見直しを行う。 ・ 新たな安全性検討事項が特定された場合、本試験計画の変更の要否及び追加の安全性監視活動の要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項が特定された場合、追加のリスク最小化策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

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： 電子添文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
医療従事者向け適正使用資材の作成と提供 【安全性検討事項】 ・血栓塞栓症 【目的】 本剤の適正使用を促すため、医療従事者に対し「血栓塞栓症」に関する注意を促す。 【具体的な方法】 ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明する。 ・PMDA ホームページ並びに企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期及び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】 安全性定期報告作成時期に収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、追加の資材等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
患者向け適正使用資材の作成と提供 【安全性検討事項】 ・血栓塞栓症 【目的】 ・アレモによる治療を受けられる患者さんへ 本剤の適正使用を促すため、患者に対し「血栓塞栓症」に関する注意を促す。また、本剤の投与忘れを未然に防ぐため、投与記録手帳への記入を推奨する。 ・連絡カード 本剤投与中の出血時の対応に関する情報を、緊急時に受診した医療機関へ提供することにより、本剤の副作用である血栓症を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に、連絡カードを交付し情報提供を行う。また、連絡カードには、常に最新の担当医の情報を記入し、医療機関の受診及び薬局にて処方箋提出の際に提示する。 【具体的な方法】 ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明する。 ・PMDA ホームページ並びに企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期及び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】 安全性定期報告作成時期に収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、追加の資材等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

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				
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、外国措置報告等の安全性情報の収集・評価・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（インヒビターを保有する先天性血友病患者）	該当なし	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み （2024 年 9 月 提出）
市販直後調査（インヒビターを保有しない先天性血友病患者）	該当なし	承認時から 6 ヶ月後	終了	作成済み （2025 年 1 月 提出）
一般使用成績調査 （NN7415-7557）	調査への参加に同意をした本剤販売開始以降登録期間内に本剤を投与開始したすべてのインヒビターを保有する血友病 A または血友病 B 患者 （約 23 例）	・ 安全性定期報告時 ・ 調査終了後（最終報告書作成時）	実施中	調査開始から 7.5 年後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査 （NN7415-7690）	30 例：調査への参加に同意をした本剤の投与を受けたインヒビターを保有しない血友病 A 又は血友病 B 患者	・ 安全性定期報告時 ・ 調査終了後（最終報告書作成時）	実施中	調査開始から 7 年後（最終報告書作成時）
製造販売後臨床試験 （NN7415-4311）	136 例（実施予定被験者数）／うち日本人被験者 7 例	・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時	実施中	試験終了後
製造販売後臨床試験 （NN7415-4307）	158 例（実施予定被験者数）／うち日本人被験者 11 例	・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時	実施中	試験終了後

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を作成し、必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う		
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（インヒビターを保有する先天性血友病患者）による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査（インヒビターを保有しない先天性血友病患者）による情報提供	承認時から6ヵ月後	終了
医療従事者向け適正使用資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け適正使用資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中