

薬生薬審発 1115 第 11 号
令和 4 年 11 月 15 日

公益社団法人 日本医師会 担当理事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長



フレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（片頭痛発作の発症抑制）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしています。

フレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：アジョビ皮下注 225 mg シリンジ）については、「フレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（片頭痛発作の発症抑制）について」（令和 3 年 8 月 11 日付け薬生薬審発 0811 第 5 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、新たなフレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤であるアジョビ皮下注 225 mg オートインジェクターが承認されたことを踏まえ、当該留意事項の改正について、別添写しのとおり都道府県、保健所設置市及び特別区の衛生主管部（局）長宛て通知しましたので、御了知いただくとともに、貴会会員への周知方よろしくをお願いします。



薬生薬審発 1115 第 9 号
令和 4 年 11 月 15 日

各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区 } 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

フレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（片頭痛発作の発症抑制）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしています。

フレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：アジョビ皮下注 225 mg シリンジ）については、「フレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（片頭痛発作の発症抑制）について」（令和 3 年 8 月 11 日付け薬生薬審発 0811 第 5 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、新たなフレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤であるアジョビ皮下注 225 mg オートインジェクターが承認されたことを踏まえ、当該留意事項を、別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添のとおりです。

別紙

フレマネズマブ（遺伝子組換え）の最適使用推進ガイドラインの改正箇所（新旧対照表）

（下線部が改正箇所）

| 該当ページ | 改 正 後 | 改 正 前 |
|--------|--|--|
| 表紙 | （販売名：アジョビ皮下注 225 mg シリンジ、 <u>アジョビ皮下注 225 mg オートインジェクター</u> ） | （販売名：アジョビ皮下注 225 mg シリンジ） |
| 2 ページ | 対象となる医薬品： <u>アジョビ皮下注 225 mg シリンジ、アジョビ皮下注 225 mg オートインジェクター</u> （一般名：フレマネズマブ（遺伝子組換え）） | 対象となる医薬品：アジョビ皮下注 225 mg シリンジ （一般名：フレマネズマブ（遺伝子組換え）） |
| 3 ページ | <u>アジョビ皮下注 225 mg シリンジ、アジョビ皮下注 225 mg オートインジェクター</u> （一般名：フレマネズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）は、強力かつ選択的にカルシトニン遺伝子関連ペプチド（Calcitonin gene-related peptide：CGRP）に結合するマウス前駆体由来のヒト化免疫グロブリン G（IgG）2Δa/kappa モノクローナル抗体である。 | アジョビ皮下注 225 mg シリンジ（一般名：フレマネズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）は、強力かつ選択的にカルシトニン遺伝子関連ペプチド（Calcitonin gene-related peptide：CGRP）に結合するマウス前駆体由来のヒト化免疫グロブリン G（IgG）2Δa/kappa モノクローナル抗体である。 |
| 16 ページ | 片頭痛の病態、経過と予後、診断、治療（参考： <u>頭痛の診療ガイドライン 2021²⁾</u> ）を熟知し、本剤についての十分な知識を有している医師（以下の＜医師要件＞参照）が本剤に関する治療の責任 | 片頭痛の病態、経過と予後、診断、治療（参考： <u>慢性頭痛の診療ガイドライン 2013²⁾</u> ）を熟知し、本剤についての十分な知識を有している医師（以下の＜医師要件＞参照）が本剤に関する治療の責 |

| | | |
|--------|---|--|
| | 者として配置されていること。 | 任者として配置されていること。 |
| 18 ページ | <p>7. <u>自己投与については、製造販売承認時に評価を行った臨床試験で安全性が確認されている。自己投与は患者の利便性を向上すると考えられる。自己投与の実施にあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育、訓練及び指導をすること。</u></p> <p>8. <u>自己投与は4週間に1回投与の場合のみとし、オートインジェクターを用いること。</u></p> | (新設) |
| 18 ページ | 2) <u>頭痛の診療ガイドライン作成委員会(編)・日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会(監修)・頭痛の診療ガイドライン 2021. 東京: 医学書院; 2021.</u> | 2) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会(編)・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 2013. 東京: 医学書院; 2013. |

別添

最適使用推進ガイドライン
フレマネズマブ（遺伝子組換え）
（販売名：アジヨビ皮下注 225 mg シリンジ、
アジヨビ皮下注 225 mg オートインジェクター）

令和3年8月（令和4年11月改訂）
厚生労働省

目次

| | |
|------------------|------|
| 1. はじめに | P 2 |
| 2. 本剤の特徴、作用機序 | P 3 |
| 3. 臨床成績 | P 4 |
| 4. 施設について | P 16 |
| 5. 投与対象となる患者 | P 17 |
| 6. 投与に際して留意すべき事項 | P 18 |

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する事が重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本神経学会、一般社団法人日本頭痛学会、一般社団法人日本内科学会、一般社団法人日本脳神経外科学会及び特定非営利活動法人日本脳神経血管内治療学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：アジョビ皮下注 225 mg シリンジ、アジョビ皮下注 225 mg オートインジェクター

（一般名：フレマネズマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：片頭痛発作の発症抑制

対象となる用法及び用量：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。

製造販売業者：大塚製薬株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

アジョビ皮下注 225 mg シリンジ、アジョビ皮下注 225 mg オートインジェクター（一般名：フレマネズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）は、強力かつ選択的にカルシトニン遺伝子関連ペプチド（Calcitonin gene-related peptide：CGRP）に結合するマウス前駆体由来のヒト化免疫グロブリン G（IgG）2Δa/kappa モノクローナル抗体である。

片頭痛の病態生理はまだ十分に解明されていないが、何らかの刺激が硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索に作用することで、一次感覚ニューロンの活性化が起こり、神経終末から CGRP やサブスタンス-P などの血管作動性の神経ペプチドが放出され、硬膜周辺での神経原性炎症が惹起され、血管の過度な拡張に伴い周囲の神経が圧迫されることで疼痛が生じるという説が知られている¹⁾。

このように、CGRP は片頭痛の病態生理に関与しており、モノクローナル抗体による CGRP の阻害は、片頭痛発作の発症を抑制することが期待される。

3. 臨床成績

片頭痛発作の発症抑制の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

(1) 慢性片頭痛患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (406-102-00001 試験)

【試験の概要】

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、慢性片頭痛 (Chronic Migraine、以下「CM」) 患者 569 例 (日本人 479 例を含む) を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が日本及び韓国の 67 施設で実施された。

4 週間のスクリーニング期 (ベースライン) に続く 12 週間が二重盲検投与期間とされた。二重盲検投与期間における治験薬の用法・用量は表 1 のとおりであった。主要評価項目は、二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの中程度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量とされた。

表 1 二重盲検投与期間における治験薬の用法・用量

| 用法・用量 | |
|-----------------|---|
| プラセボ群 | プラセボを 4 週間に 1 回、12 週間 (計 3 回) 皮下投与 |
| 本剤 225 mg/4 週群 | 初回は本剤 675 mg ^{注)} 、以降は本剤 225 mg を 4 週間に 1 回、12 週間 (計 3 回) 皮下投与 |
| 本剤 675 mg/12 週群 | 初回は本剤 675 mg、以降はプラセボを 4 週間に 1 回、12 週間 (計 3 回) 皮下投与 |

注) 本剤の承認された用法及び用量は、4 週間に 1 回 225 mg、又は 12 週間に 1 回 675 mg の皮下投与である。

<主な選択基準>

- ・ 18 歳以上 70 歳以下の男性又は女性
- ・ 同意取得 12 カ月以上前に片頭痛 (国際頭痛学会 (International Headache Society、以下「IHS」) の ICHD 第 3 版 β 版に基づく) の病歴を有する、又は臨床判断により片頭痛 (IHS の ICHD 第 3 版 β 版により他の疾患に適合しない) が示唆される患者で、かつ片頭痛の発症が 50 歳以下である。
- ・ スクリーニング期間中に、以下の CM の基準を満たす患者
 - 頭痛日数が 15 日以上ある
 - ①～④のいずれかを満たす片頭痛日数 (片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数) が 8 日以上ある
 - ① ICHD 第 3 版 β 版の「1.1 前兆のない片頭痛」の C および D
 - ② ICHD 第 3 版 β 版の「1.2 前兆のある片頭痛」の B および C
 - ③ 片頭痛が疑われる (片頭痛診断基準のうち、1 つが満たされていない)
 - ④ 確定診断されており、頭痛にトリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用した

なお、ICHD 第 3 版 β 版の「1.2 前兆のある片頭痛」に含まれる片麻痺性片頭痛 (孤発性及び家族性) 及び脳幹性前兆を伴う片頭痛 (脳底型片頭痛) の既往歴又は合併症を

有する患者は試験に組み入れられなかった。

【結果】

<有効性>

主要評価項目である二重盲検投与期 12 週での 4 週間あたりの中程度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量を表 2 に示す。プラセボ群と比較して両本剤群ともに、4 週間あたりの中程度以上の頭痛日数に対する有意な減少が確認された。

表 2 二重盲検投与期 12 週での 4 週間あたりの中程度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量 (FAS)

| | 本剤 | | プラセボ群 (n=190) |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| | 225 mg/4 週群 (n=187) | 675 mg/12 週群 (n=189) | |
| ベースライン ^{注 1)} | 13.2±5.4 | 13.4±5.4 | 13.5±5.0 |
| 二重盲検投与期 12 週 ^{注 1)} | 9.3±5.9 | 9.5±6.0 | 11.2±5.4 |
| ベースラインからの変化量 ^{注 2), 注 3)} | -4.12±0.43 | -4.14±0.43 | -2.45±0.43 |
| プラセボ群との差 ^{注 3)} | -1.67 | -1.69 | |
| [95%信頼区間] | [-2.54, -0.80] | [-2.55, -0.82] | - |
| p 値 | 0.0002 | 0.0001 | |

注 1) 平均値±標準偏差

注 2) 最小二乗平均値±標準誤差

注 3) 投与群、性別、国及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの中程度以上の頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA。なお、検定の多重性を調整するために、初めに本剤 225 mg/4 週群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合は、次に 675 mg/12 週群とプラセボ群の比較を行った。

<安全性>

有害事象は、本剤225 mg/4週群61.7% (116例)、675 mg/12週群61.1% (116例)、プラセボ群61.8% (118例) に認められた。二重盲検投与期間においていずれかの群で2%以上に認められた有害事象は表3のとおりであった。

表3 二重盲検投与期間においていずれかの群で2%以上に発現した有害事象
(安全性解析対象集団)

| 事象名 | 本剤 | | プラセボ群 (n=191) |
|----------|------------------------|-------------------------|------------------|
| | 225 mg/4 週群 (n=188) | 675 mg/12 週群 (n=190) | |
| 注射部位硬結 | 33 (17.6%) | 23 (12.1%) | 24 (12.6%) |
| 上咽頭炎 | 30 (16.0%) | 40 (21.1%) | 36 (18.8%) |
| 注射部位紅斑 | 29 (15.4%) | 23 (12.1%) | 21 (11.0%) |
| 注射部位疼痛 | 14 (7.4%) | 24 (12.6%) | 17 (8.9%) |
| 注射部位そう痒感 | 10 (5.3%) | 3 (1.6%) | 5 (2.6%) |
| 背部痛 | 5 (2.7%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| インフルエンザ | 4 (2.1%) | 2 (1.1%) | 3 (1.6%) |
| 下痢 | 3 (1.6%) | 4 (2.1%) | 0 |
| 喘息 | 2 (1.1%) | 4 (2.1%) | 0 |
| 悪心 | 2 (1.1%) | 5 (2.6%) | 2 (1.0%) |
| 膀胱炎 | 0 | 4 (2.1%) | 1 (0.5%) |
| 例数(%) | | | |

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 225 mg/4 週群 3 例 [1.6% (腸出血、脳挫傷、喘息)]、675 mg/12 週群 1 例 [0.5% (インフルエンザ)] に認められたが、いずれも治験薬との関連性はないと判断された。投与中止に至った有害事象は、両本剤群では認められず、プラセボ群で 2 例 [1.0% (片頭痛、好酸球数増加、白血球数増加)] に認められた。なお、副作用は、本剤 225 mg/4 週群 29.3% (55 例)、675 mg/12 週群 32.1% (61 例)、プラセボ群 28.3% (54 例) に認められた。

(2) 反復性片頭痛患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (406-102-00002 試験)

【試験の概要】

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、反復性片頭痛 (Episodic Migraine、以下「EM」) 患者 356 例 (日本人 301 例を含む) を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が日本及び韓国の 67 施設で実施された。

4 週間のスクリーニング期 (ベースライン) に続く 12 週間が二重盲検投与期間とされた。二重盲検投与期間における治験薬の用法・用量は表 4 のとおりであった。主要評価項目は、二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量とされた。

表 4 二重盲検投与期間における治験薬の用法・用量

| 用法・用量 | |
|-----------------|--|
| プラセボ群 | プラセボを 4 週間に 1 回、12 週間 (計 3 回) 皮下投与 |
| 本剤 225 mg/4 週群 | 本剤 225 mg を 4 週間に 1 回、12 週間 (計 3 回) 皮下投与 |
| 本剤 675 mg/12 週群 | 初回は本剤 675 mg、以降はプラセボを 4 週間に 1 回、12 週間 (計 3 回) 皮下投与 |

<主な選択基準>

- ・ 18 歳以上 70 歳以下の男性又は女性
- ・ 同意取得 12 ヶ月以上前に片頭痛 (IHS の ICHD 第 3 版 β 版に基づく) の病歴を有する、又は臨床判断により片頭痛 (IHS の ICHD 第 3 版 β 版により他の疾患に適合しない) が示唆される患者で、かつ片頭痛の発症が 50 歳以下である。
- ・ スクリーニング期間中に、以下の EM の基準を満たす患者
 - 頭痛日数が 6 日以上 14 日以下である
 - ①～④のいずれかを満たす片頭痛日数が 4 日以上ある
 - ① ICHD-3β 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の C および D
 - ② ICHD-3β 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の B および C
 - ③ 片頭痛が疑われる (片頭痛診断基準のうち、1 つが満たされていない)
 - ④ 確定診断されており、頭痛にトリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用した

なお、ICHD 第 3 版 β 版の「1.2 前兆のある片頭痛」に含まれる片麻痺性片頭痛 (孤発性及び家族性) 及び脳幹性前兆を伴う片頭痛 (脳底型片頭痛) の既往歴又は合併症を有する患者は試験に組み入れられなかった。

【結果】

<有効性>

主要評価項目である、二重盲検投与期 12 週での 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量を表 5 に示す。プラセボ群と比較して両本剤群ともに、4 週間あたりの片頭痛日数に対する有意な減少が確認された。

表 5 二重盲検投与期 12 週での 4 週間あたりの片頭痛日数の
ベースラインからの変化量 (FAS)

| | 本剤 | | プラセボ群 (n=116) |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| | 225 mg/4 週群 (n=121) | 675 mg/12 週群 (n=117) | |
| ベースライン ^{注 1)} | 8.6±2.5 | 8.8±2.5 | 9.0±2.8 |
| 二重盲検投与期 12 週 ^{注 1)} | 4.9±3.0 | 5.0±3.3 | 8.2±3.7 |
| ベースラインからの変化量 ^{注 2), 注 3)} | -4.00±0.37 | -4.02±0.38 | -1.02±0.38 |
| プラセボ群との差 ^{注 3)} | -2.98 | -3.00 | |
| [95%信頼区間] | [-3.74, -2.23] | [-3.76, -2.24] | - |
| p 値 | <0.0001 | <0.0001 | |

注 1) 平均値±標準偏差

注 2) 最小二乗平均値±標準誤差

注 3) 投与群、性別、国及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA。なお、検定の多重性を調整するために、初めに本剤 225 mg/4 週群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合は、次に 675 mg/12 週群とプラセボ群の比較を行った。

<安全性>

有害事象は、本剤 225 mg/4 週群 57.0% (69 例)、675 mg/12 週群 62.7% (74 例)、プラセボ群 65.8% (77 例) に認められた。二重盲検投与期間においていずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象は表 6 のとおりであった。

表 6 二重盲検投与期間においていずれかの群で 2% 以上に発現した有害事象
(安全性解析対象集団)

| 事象名 | 本剤 | | プラセボ群 (n=117) |
|----------|------------------------|-------------------------|------------------|
| | 225 mg/4 週群 (n=121) | 675 mg/12 週群 (n=118) | |
| 注射部位紅斑 | 19 (15.7%) | 14 (11.9%) | 15 (12.8%) |
| 注射部位硬結 | 18 (14.9%) | 14 (11.9%) | 12 (10.3%) |
| 上咽頭炎 | 17 (14.0%) | 15 (12.7%) | 16 (13.7%) |
| 注射部位疼痛 | 11 (9.1%) | 16 (13.6%) | 7 (6.0%) |
| 注射部位そう痒感 | 7 (5.8%) | 2 (1.7%) | 0 |
| インフルエンザ | 6 (5.0%) | 2 (1.7%) | 1 (0.9%) |
| 注射部位腫脹 | 4 (3.3%) | 2 (1.7%) | 0 |
| 湿疹 | 3 (2.5%) | 1 (0.8%) | 0 |
| 頭痛 | 2 (1.7%) | 2 (1.7%) | 4 (3.4%) |
| 注射部位出血 | 1 (0.8%) | 4 (3.4%) | 1 (0.9%) |
| 上腹部痛 | 1 (0.8%) | 3 (2.5%) | 0 |
| 悪心 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.6%) |
| 下痢 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 筋骨格痛 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (0.8%) | 3 (2.6%) |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 3 (2.6%) |
| 例数(%) | | | |

死亡または重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤 675 mg/12 週群では認められず、225 mg/4 週群で 1 例 [0.8% (注射部位紅斑)]、プラセボ群で 1 例 [0.9% (椎間板突出)] に認められた。なお、副作用は、本剤 225 mg/4 週群 26.4% (32 例)、675 mg/12 週群 31.4% (37 例)、プラセボ群 23.9% (28 例) に認められた。

(3) 慢性片頭痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (TV48125-CNS-30049 試験)

【試験の概要】

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、CM 患者 1130 例（日本人 109 例を含む）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が国内外の 132 施設で実施された。

試験期間、用法・用量、主要評価項目及び主な選択基準は、406-102-00001 試験と同様とされた。

なお、ICHD 第 3 版 β 版の「1.2 前兆のある片頭痛」に含まれる片麻痺性片頭痛（孤発性及び家族性）及び脳幹性前兆を伴う片頭痛（脳底型片頭痛）の既往歴又は合併症を有する患者は試験に組み入れられなかった。

【結果】

<有効性>

主要評価項目である二重盲検投与期 12 週での 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量を表 7 に示す。プラセボ群と比較して両本剤群ともに、4 週間あたりの中度以上の頭痛日数に対する有意な減少が確認された。

表 7 二重盲検投与期 12 週での 4 週間あたりの中度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量 (FAS)

| | 本剤 | | プラセボ群 (n=371) |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| | 225 mg/4 週群 (n=375) | 675 mg/12 週群 (n=375) | |
| ベースライン ^{注 1)} | 12.8±5.8 | 13.2±5.5 | 13.3±5.8 |
| 二重盲検投与期 12 週 ^{注 1)} | 8.0±6.3 | 8.5±6.3 | 10.4±6.4 |
| ベースラインからの変化量 ^{注 2), 注 3)} | -4.56±0.30 | -4.26±0.31 | -2.46±0.31 |
| プラセボ群との差 ^{注 3)} | -2.11 | -1.81 | |
| [95%信頼区間] | [-2.76, -1.45] | [-2.46, -1.51] | — |
| p 値 | <0.0001 | <0.0001 | |
| p 値 ^{注 4)} | <0.0001 | <0.0001 | — |

注 1) 平均値±標準偏差

注 2) 最小二乗平均値±標準誤差

注 3) 投与群、性別、地域及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの中等度以上の頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA。なお、検定の多重性を調整するために、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目について、固定順序手順が用いられた。本剤 225 mg/4 週群とプラセボ群についての主要評価項目、二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの頭痛日数のベースラインからの変化量、225 mg/4 週群と 675 mg/12 週群の併合とプラセボ群についての主要評価項目、225 mg/4 週群とプラセボ群についての二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの中度以上の頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合、675 mg/12 週群とプラセボ群についての主要評価項目の順に比較を行い、有意になった場合に次の比較を行うこととされた。

注 4) Wilcoxon rank-sum 検定 (ANCOVA による残差の正規性について Shapiro-Wilk 検定で有意 (p=0.0063) であったため、事前の規定に従い Wilcoxon rank-sum 検定を主要な解析とした)

<安全性>

有害事象は、本剤 225 mg/4 週群 71.2% (270 例)、675 mg/12 週群 70.5% (265 例)、プラセボ群 64.0% (240 例) に認められた。二重盲検投与期間においていずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 二重盲検投与期間においていずれかの群で 2%以上に発現した有害事象
(安全性解析対象集団)

| 事象名 | 本剤 | | プラセボ群 (n=375) |
|----------|------------------------|-------------------------|------------------|
| | 225 mg/4 週群 (n=379) | 675 mg/12 週群 (n=376) | |
| 注射部位疼痛 | 99 (26.1%) | 114 (30.3%) | 104 (27.7%) |
| 注射部位硬結 | 90 (23.7%) | 74 (19.7%) | 68 (18.1%) |
| 注射部位紅斑 | 75 (19.8%) | 80 (21.3%) | 60 (16.0%) |
| 上気道感染 | 16 (4.2%) | 18 (4.8%) | 15 (4.0%) |
| 鼻咽頭炎 | 15 (4.0%) | 19 (5.1%) | 20 (5.3%) |
| 浮動性めまい | 11 (2.9%) | 9 (2.4%) | 5 (1.3%) |
| 注射部位出血 | 8 (2.1%) | 7 (1.9%) | 10 (2.7%) |
| 注射部位そう痒感 | 8 (2.1%) | 6 (1.6%) | 0 |
| 悪心 | 6 (1.6%) | 4 (1.1%) | 11 (2.9%) |
| 副鼻腔炎 | 4 (1.1%) | 10 (2.7%) | 10 (2.7%) |
| 片頭痛 | 4 (1.1%) | 4 (1.1%) | 8 (2.1%) |
| 例数(%) | | | |

死亡は、本剤 675 mg/12 週群で 1 例 (死亡に至った有害事象：慢性閉塞性肺疾患) 認められたが、治験薬との関連性はないと判断された。その他の重篤な有害事象は、本剤 225 mg/4 週群 5 例 [1.3% (転倒・橈骨骨折・尺骨骨折、背部痛、自殺念慮、尿路結石、高血圧クリーゼ)]、675 mg/12 週群 2 例 [0.5% (交通事故・手首関節骨折、肺炎)]、プラセボ群 6 例 [1.6% (事故・鎖骨骨折、腎結石症、喘息、呼吸困難・複視・末梢性浮腫・薬物過敏症、子宮平滑筋腫、片頭痛)] に認められ、プラセボ群の呼吸困難・複視・末梢性浮腫・薬物過敏症を除き、治験薬との関連性はないと判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤 225 mg/4 週群で 7 例 (1.8%)、675 mg/12 週群で 5 例 (1.3%)、プラセボ群で 8 例 (2.1%) 認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は注射部位発疹 (225 mg/4 週群 2 例、675 mg/12 週群 2 例)、注射部位紅斑 (225 mg/4 週群 1 例、675 mg/12 週群 2 例) 及び片頭痛 (プラセボ群 2 例) であった。なお、副作用は、本剤 225 mg/4 週群 51.2% (194 例)、675 mg/12 週群 49.5% (186 例)、プラセボ群 42.4% (159 例) に認められた。

(4) 反復性片頭痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (TV48125-CNS-30050 試験)

【試験の概要】

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、EM 患者 874 例（日本人 75 例を含む）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が国内外の 123 施設で実施された。

試験期間、用法・用量、主要評価項目及び主な選択基準は、406-102-00002 試験と同様とされた。

なお、ICHD 第 3 版 β 版の「1.2 前兆のある片頭痛」に含まれる片麻痺性片頭痛（孤発性及び家族性）及び脳幹性前兆を伴う片頭痛（脳底型片頭痛）の既往歴又は合併症を有する患者は試験に組み入れられなかった。

【結果】

<有効性>

主要評価項目である二重盲検投与期 12 週での 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量を表 9 に示す。プラセボ群と比較して両本剤群ともに、4 週間あたりの片頭痛日数に対する有意な減少が確認された。

表 9 二重盲検投与期 12 週での 4 週間あたりの片頭痛日数の
ベースラインからの変化量 (FAS)

| | 本剤 | | プラセボ群 (n=371) |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| | 225 mg/4 週群 (n=375) | 675 mg/12 週群 (n=375) | |
| ベースライン ^{注 1)} | 8.9±2.6 | 9.2±2.6 | 9.1±2.7 |
| 二重盲検投与期 12 週 ^{注 1)} | 4.9±3.7 | 5.3±4.0 | 6.5±3.7 |
| ベースラインからの変化量 ^{注 2), 注 3)} | -3.66±0.25 | -3.45±0.25 | -2.20±0.24 |
| プラセボ群との差 ^{注 3)} | -1.47 | -1.25 | |
| [95%信頼区間] | [-2.01, -0.93] | [-1.79, -0.72] | — |
| p 値 | <0.0001 | <0.0001 | |
| p 値 ^{注 4)} | <0.0001 | <0.0001 | — |

注 1) 平均値±標準偏差

注 2) 最小二乗平均値±標準誤差

注 3) 投与群、性別、地域及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA。なお、検定の多重性を調整するために、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目について、固定順序手順が用いられた。本剤 225 mg/4 週群とプラセボ群についての主要評価項目、二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合、675 mg/12 週群とプラセボ群についての主要評価項目の順に比較を行い、有意になった場合に次の比較を行うこととされた。

注 4) Wilcoxon rank-sum 検定 (ANCOVA による残差の正規性について Shapiro-Wilk 検定で有意 (p<0.0001) であったため、事前の規定に従い Wilcoxon rank-sum 検定を主要な解析とした)

<安全性>

有害事象は、本剤 225 mg/4 週群 66.2% (192 例)、675 mg/12 週群 66.3% (193 例)、プラセボ群 58.4% (171 例) に認められた。二重盲検投与期間においていずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 二重盲検投与期間においていずれかの群で 2%以上に発現した有害事象
(安全性解析対象集団)

| 事象名 | 本剤 | | プラセボ群 (n=293) |
|--------|------------------------|-------------------------|------------------|
| | 225 mg/4 週群 (n=290) | 675 mg/12 週群 (n=291) | |
| 注射部位疼痛 | 87 (30.0%) | 86 (29.6%) | 76 (25.9%) |
| 注射部位硬結 | 71 (24.5%) | 57 (19.6%) | 45 (15.4%) |
| 注射部位紅斑 | 52 (17.9%) | 55 (18.9%) | 41 (14.0%) |
| 上気道感染 | 16 (5.5%) | 11 (3.8%) | 15 (5.1%) |
| 鼻咽頭炎 | 11 (3.8%) | 11 (3.8%) | 9 (3.1%) |
| 尿路感染 | 7 (2.4%) | 10 (3.4%) | 4 (1.4%) |
| 気管支炎 | 6 (2.1%) | 4 (1.4%) | 3 (1.0%) |
| 悪心 | 4 (1.4%) | 7 (2.4%) | 5 (1.7%) |
| 副鼻腔炎 | 4 (1.4%) | 2 (0.7%) | 8 (2.7%) |
| 注射部位出血 | 3 (1.0%) | 9 (3.1%) | 6 (2.0%) |
| 疲労 | 2 (0.7%) | 6 (2.1%) | 4 (1.4%) |
| 例数(%) | | | |

死亡は、本剤 675 mg/12 週群で 1 例認められたが、治験薬との関連性はないと判断された。その他の重篤な有害事象は、本剤 225 mg/4 週群 3 例 [0.8% (虫垂炎、全身性強直性間代性発作、月経過多)]、675 mg/12 週群 2 例 [0.5% (腸出血、腱損傷)]、プラセボ群 7 例 [1.9% (転倒・手首関節骨折、交通事故・浮動性めまい、片頭痛発作重積、薬物過敏症、低血糖、悪性黒子、自然流産)] に認められ、プラセボ群の悪性黒子及び 225 mg/4 週群の全身性強直性間代性発作を除き、治験薬との関連性はないと判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤 225 mg/4 週群、675 mg/12 週群及びプラセボ群で各 5 例認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は注射部位紅斑 (225 mg/4 週群 1 例、675 mg/12 週群 2 例)、下痢 (675 mg/12 週群 2 例)、不安 (675 mg/12 週群 2 例) 及びうつ病 (675 mg/12 週群 2 例) であった。なお、副作用は、本剤 225 mg/4 週群 47.6% (138 例)、675 mg/12 週群 47.1% (137 例)、プラセボ群 37.2% (109 例) に認められた。

(5) 慢性片頭痛及び反復性片頭痛患者を対象とした長期投与試験 (406-102-00003 試験)

【試験の概要】

本剤を長期投与したときの安全性及び忍容性を検討する目的で、片頭痛患者 50 例 (CM 患者 34 例、EM 患者 16 例、全例日本人症例) を対象とした非盲検長期投与試験が国内の 11 施設で実施された。

4 週間のスクリーニング期 (ベースライン) に続く 52 週間が投与期間とされた。治療期間における治験薬の用法・用量は表 11 のとおりであった。

表 11 投与期間における治験薬の用法・用量

| 用法・用量 | |
|-----------------|---|
| 本剤 225 mg/4 週群 | 本剤 225 mg ^{注)} を 4 週間に 1 回、52 週間 (計 13 回) 皮下投与 |
| 本剤 675 mg/12 週群 | 本剤 675 mg を 12 週間に 1 回、52 週間 (計 5 回) 皮下投与 |

注) CM は初回のみ 675 mg。なお、本剤の承認された用法及び用量は、4 週間に 1 回 225 mg、又は 12 週間に 1 回 675 mg の皮下投与である。

<主な選択基準>

- ・ 18 歳以上 70 歳以下の男性又は女性
- ・ 同意取得 12 ヶ月以上前に片頭痛 (IHS の ICHD 第 3 版 β 版に基づく) の病歴を有する、又は臨床判断により片頭痛 (IHS の ICHD 第 3 版 β 版により他の疾患に適合しない) が示唆される患者で、かつ片頭痛の発症が 50 歳以下である。
- ・ スクリーニング期間中に CM の基準 (頭痛日数が 15 日以上かつ片頭痛の基準 (下記①～④) のいずれかの条件を満たす片頭痛日数が 8 日以上ある) 又は EM の基準 (頭痛日数が 4 日以上 14 日以下かつ片頭痛の基準 (下記①～④) のいずれかの条件を満たす片頭痛日数が 4 日以上ある) を満たす。
 - ① ICHD-3β 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の C および D
 - ② ICHD-3β 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の B および C
 - ③ 片頭痛が疑われる (片頭痛診断基準のうち、1 つが満たされていない)
 - ④ 確定診断されており、頭痛にトリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用した

なお、ICHD 第 3 版 β 版の「1.2 前兆のある片頭痛」に含まれる片麻痺性片頭痛 (孤発性及び家族性) 及び脳幹性前兆を伴う片頭痛 (脳底型片頭痛) の既往歴又は合併症を有する患者は試験に組み入れられなかった。

【結果】

<安全性>

有害事象は、本剤 225 mg/4 週群 92.0% (23 例)、675 mg/12 週群 88.0% (22 例) に認められた。投与期間においていずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 投与期間においていずれかの群で 5%以上に発現した有害事象
(安全性解析対象集団)

| 事象名 | 本剤 | |
|----------|-----------------------|------------------------|
| | 225 mg/4 週群 (n=25) | 675 mg/12 週群 (n=25) |
| 上咽頭炎 | 18 (72.0%) | 14 (56.0%) |
| 注射部位紅斑 | 7 (28.0%) | 5 (20.0%) |
| 注射部位硬結 | 3 (12.0%) | 2 (8.0%) |
| 胃腸炎 | 3 (12.0%) | 1 (4.0%) |
| 注射部位そう痒感 | 2 (8.0%) | 1 (4.0%) |
| 月経困難症 | 2 (8.0%) | 1 (4.0%) |
| 注射部位疼痛 | 1 (4.0%) | 3 (12.0%) |
| 咳嗽 | 1 (4.0%) | 2 (8.0%) |
| インフルエンザ | 1 (4.0%) | 2 (8.0%) |
| 口腔ヘルペス | 1 (4.0%) | 2 (8.0%) |
| 背部痛 | 1 (4.0%) | 2 (8.0%) |
| 例数(%) | | |

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本剤 675 mg/12 週群 2 例 [8.0% (裂孔原性網膜剥離、くも膜下出血)] に認められ、いずれも治験薬との関連性はないと判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤 675 mg/12 週群で 2 例 [8.0% (注射部位紅斑、くも膜下出血)] に認められた。なお、副作用は、本剤 225 mg/4 週群 44.0% (11 例)、675 mg/12 週群 24.0% (6 例) に認められた。

<有効性>

評価項目である、治療期 52 週での 4 週間あたりの片頭痛日数の平均値の推移は表 13 のとおりであった。

表 13 投与期 52 週間の片頭痛日数の推移

| ベースライン | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 | 12 カ月後 |
|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 13.9±5.5 日 (n=50) | 9.8±6.6 日 (n=50) | 11.8±7.1 日 (n=50) | 11.0±6.4 日 (n=47) | 10.5±6.6 日 (n=45) |
| (平均値±標準偏差) | | | | |

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められ、本剤の投与が適切な片頭痛とそれ以外の頭痛疾患を鑑別することが必要である。また、本剤の投与により重篤な副作用が発現した際にも適切な対応をすることが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

- 片頭痛の病態、経過と予後、診断、治療（参考：頭痛の診療ガイドライン 2021²⁾）を熟知し、本剤についての十分な知識を有している医師（以下の＜医師要件＞参照）が本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

＜医師要件＞

以下の基準を満たすこと。

- 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、頭痛を呈する疾患の診療に5年以上の臨床経験を有していること。
 - 本剤の効果判定を定期的に行った上で、投与継続の是非についての判断を適切に行うことができること。
 - 頭痛を呈する疾患の診療に関連する以下の学会の専門医の認定を有していること。
 - ・ 日本神経学会
 - ・ 日本頭痛学会
 - ・ 日本内科学会（総合内科専門医）
 - ・ 日本脳神経外科学会
- 二次性頭痛との鑑別のためにMRI等による検査が必要と判断した場合、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、必要時に適切な対応ができる体制が整っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務などを速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

- 医薬品リスク管理計画（RMP）の安全性検討事項に記載された副作用や、使用上の注意に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下の1～4.のすべてを満たす患者であることを確認する。

1. 国際頭痛分類（ICHD 第3版）を参考に十分な診療を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛であることが確認されている。
2. 本剤の投与開始前3カ月以上において、1カ月あたりの片頭痛日数が平均4日以上である。
3. 睡眠、食生活の指導、適正体重の維持、ストレスマネジメント等の非薬物療法及び片頭痛発作の急性期治療等を既に実施している患者であり、それらの治療を適切に行っても日常生活に支障をきたしている。
4. 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬（プロプラノロール塩酸塩、バルプロ酸ナトリウム、ロメリジン塩酸塩等）のいずれかが、下記①～③のうちの1つ以上の理由によって使用又は継続できない。
 - ① 効果が十分に得られない
 - ② 忍容性が低い
 - ③ 禁忌、又は副作用等の観点から安全性への強い懸念がある

【投与の継続・中止について】

本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、4週間に1回投与の場合は本剤投与開始後3カ月（3回投与後）、12週間に1回投与の場合は本剤投与開始後3カ月（1回投与後）又は6カ月（2回投与後）を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。またその後も定期的に投与継続の要否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

なお、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の15カ月を超える使用経験はない。

6. 投与に際して留意すべき事項

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者については本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。
2. アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等の重篤な過敏症反応が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を直ちに中止するなど適切な処置を行うこと。
3. 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。
4. 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。
5. 本剤は片頭痛発作の発症抑制のための薬剤であるため、本剤による治療中に頭痛発作が生じた場合には、必要に応じて急性期治療薬を用いるよう、患者に指導すること。
6. 4 週間に 1 回の投与から 12 週間に 1 回の投与、又は 12 週間に 1 回の投与から 4 週間に 1 回の投与に変更する場合、変更後の初回投与は、変更前の次回投与予定日に行うこと。
7. 自己投与については、製造販売承認時に評価を行った臨床試験で安全性が確認されている。自己投与は患者の利便性を向上すると考えられる。自己投与の実施にあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育、訓練及び指導をすること。
8. 自己投与は 4 週間に 1 回投与の場合のみとし、オートインジェクターを用いること。

参考文献)

- 1) Tony W Ho, et al., CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. Nat Rev Neurol. 2010; 10: 573-582.
- 2) 頭痛の診療ガイドライン作成委員会（編）．日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会（監修）．頭痛の診療ガイドライン 2021. 東京: 医学書院; 2021.