

沖医発第1303号
令和4年11月29日

地区医師会担当理事 殿

沖縄県医師会
理事 砂川博司



ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤、フレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤及びエレスマブ（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

今般、日本医師会より、標記文書が発出されましたのでお知らせ致します。

本件は、ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤、フレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤及びエレスマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（片頭痛発作抑制）の一部改正についての通知となっております。

ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤及びエレスマブ（遺伝子組換え）製剤においては、添付文書の重要な基本的注意が改訂されたこと、また、フレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤については新たにアジョビ皮下注225mgオートインジェクターが承認されたことを踏まえ、最適使用推進ガイドラインが一部改正されたとの事です。

つきましては、貴会におかれましても、本件についてご了知の上、貴管下会員への周知方につきご高配を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

記

- ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤、フレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤及びエレスマブ（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（令和4年11月22日（日医発第1652号）（技術））

※関係文書は文書管理システムへ掲載致します。

沖縄県医師会事務局業務2課：赤嶺
TEL：098-888-0087
FAX：098-888-0089
g2@okinawa.med.or.jp



日医発第 1652 号（技術）
令和 4 年 1 1 月 2 2 日

都道府県医師会 担当理事 殿

公益社団法人日本医師会常任理事

宮 川 政 昭

（公印省略）

ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤、フレマネズマブ（遺伝子組換え）
製剤及びエレヌマブ（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

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて今般、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長より各都道府県等衛生
主管部（局）長宛に「ガルカネズマブ（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」他 2 点の通知が発出されるととも
に、本会に対しても周知方依頼がありました。

標記 3 製剤を片頭痛発作の発症抑制に対して使用する際の最適使用推進ガイドラ
インについては、ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤は、令和 3 年 5 月 1 8 日付日
医発第 145 号（地 79）（保 50）を以て、フレマネズマブ（遺伝子組換え）製剤及びエ
レヌマブ（遺伝子組換え）製剤は、令和 3 年 8 月 2 7 日付日医発第 422 号（地 257）
（保 136）を以て貴会宛てにお送りしております。

本通知は、今般、ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤及びエレヌマブ（遺伝子組
換え）製剤においては、添付文書の重要な基本的注意が改訂されたこと、また、フレ
マネズマブ（遺伝子組換え）製剤については、新たにアジョビ皮下注 225mg オートイ
ンジェクターが承認されたことを踏まえ、最適使用推進ガイドラインを一部改正し
たことの周知を依頼するものです。

つきましては、貴会におかれましても本件に関してご了知いただきますとともに、
貴会会員への周知方につきご高配賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

薬生薬審発 1115 第 7 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



ガルカネズマブ（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。

ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター及び同皮下注 120 mg シリンジ）については、「ガルカネズマブ（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 4 月 20 日付け薬生薬審発 0420 第 1 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、ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤の添付文書の重要な基本的注意が改訂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申し上げます。



薬生薬審発 1115 第 5 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)

ガルカネズマブ（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。

ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター及び同皮下注 120 mg シリンジ）については、「ガルカネズマブ（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 4 月 20 日付け薬生薬審発 0420 第 1 号号厚生労働省医薬・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、ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤の添付文書の重要な基本的注意が改訂されたことを踏まえ、当該留意事項について、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。

ガルカネズマブ（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
9 ページ	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 2021 ⁵⁾ ）を熟知し、本剤についての十分な知識を有している医師（以下にく医師要件＞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。	片頭痛の病態、経過と予後、診断、治療（参考：慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 ⁵⁾ ）を熟知し、本剤についての十分な知識を有している医師（以下にく医師要件＞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。
11 ページ	6. 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。自己投与を実施するにあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。	(新設)
11 ページ	5) 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.	5) 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
ガルカネズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェク
ター、エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ）

令和 3 年 4 月（令和 4 年 11 月改訂）
厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P2
3. 臨床成績	P3
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P11

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：エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター、エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ（一般名：ガルカネズマブ（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、成人にはガルカネズマブ（遺伝子組換え）として初回に240 mgを皮下投与し、以降は1カ月間隔で120 mgを皮下投与する。

製造販売業者：日本イーライリリー株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター、エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ（一般名：ガルカネズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）は、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（Calcitonin-gene related peptide：CGRP）に結合する遺伝子組換えヒト化IgG4モノクローナル抗体である。

CGRPは主に三叉神経節で発現する神経ペプチドで、血管拡張、炎症促進、侵害受容における役割がある^{1)・2)}。片頭痛患者では血中CGRP濃度が上昇しており³⁾、片頭痛患者にCGRPを投与すると片頭痛発作が誘導される⁴⁾。したがって、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) 国内第2相試験 (CGAN 試験)

【試験の概要】

本剤の有効性及び安全性及び用量反応関係を検討する目的で、日本人反復性片頭痛患者 459 例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 40 施設で実施された。

約 1 カ月間のベースライン測定期間に続く 6 カ月間が二重盲検投与期間、その後 4 カ月間が後観察期間とされた。二重盲検投与期間中の用法・用量は、プラセボ、本剤 120 (初回のみ 240) 又は 240 mg を月 1 回 (全 6 回)、皮下投与とされた。主要評価項目は、二重盲検投与期 6 カ月における 1 カ月間あたりの Migraine Headache Days (MHD、片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数) のベースラインからの変化量とされた。

[主な選択基準]

- 18～65 歳の男性又は女性
- 国際頭痛学会 (International Headache Society : IHS) の ICHD 第 3 版 β 版 (1.1 又は 1.2) の定義による片頭痛の診断を受けている患者
- 1 年以上前から片頭痛歴があり、最初の発症が 50 歳より前である患者
- スクリーニング前の 3 カ月及びベースライン測定期間中の 1 カ月あたりの MHD が平均 4～14 日であり、片頭痛発作が月に平均 2 回以上あった患者

なお、ICHD 第 3 版 β 版で定義される新規発症持続性連日性頭痛、再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー、群発頭痛、又は片頭痛サブタイプ [片麻痺性片頭痛 (孤発性又は家族性)、眼筋麻痺性片頭痛、及び脳幹性前兆を伴う片頭痛 (脳底型片頭痛) を含む] の罹患歴を有する患者は除外された。

【結果】

本剤群の結果は、承認用量である 120 mg 投与群の成績のみ提示する。

[有効性の結果]

主要評価項目である MHD のベースラインからの変化量の結果は表 1 のとおりであり、プラセボ群との間に有意差が示された。

表 1 MHD のベースラインからの変化量 (ITT 解析対象集団) (CGAN 試験)

項目	プラセボ投与群 (N=230)	本剤 120 mg 投与群 (N=115)
ベースライン注 1)	8.6 (3.0)	8.6 (2.8)
二重盲検投与期 6 カ月注 1)	8.3 (5.1)	5.6 (4.4)
ベースラインからの変化量 (日/月) 注 2), 注 3)	-0.6 (0.2)	-3.6 (0.3)
群間差 [95%信頼区間] 注 3)		-3.0 [-3.8, -2.2]

注 1) 平均値 (標準偏差)

注 2) 最小二乗平均値 (標準誤差)

注 3) $p < 0.001$ (多重性の調整あり、有意水準: 両側 0.05)。検定の多重性の調整には、ステップダウン法の Dunnett 検定を用いた。投与群、来院 (月)、投与群と来院 (月) の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院 (月) の交互作用を共変量とした mixed models repeated measures (MMRM) (共分散構造: 無構造、6 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定)

[安全性の結果]

CGAN 試験の二重盲検投与期間の有害事象の要約を表 2 に示す。

表 2 二重盲検投与期間の有害事象の要約 (安全性解析対象集団) (CGAN 試験)

	プラセボ投与群 (N=230) n (%)	本剤 120 mg 投与群 (N=115) n (%)
死亡例	0	0
重篤な有害事象	0	3 (2.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	5 (4.4)
有害事象	149 (64.8)	98 (85.2)
治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象	17 (7.4)	34 (29.6)

略号: N = 安全性解析対象集団の患者数; n = 発現例数

二重盲検投与期間に認められたいずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象を表 3 に示す。

表 3 二重盲検投与期間で認められた主な有害事象 (安全性解析対象集団) (CGAN 試験)

	プラセボ投与群 (N=230) n (%)	本剤 120 mg 投与群 (N=115) n (%)
注射部位紅斑	5 (2.2)	17 (14.8)
注射部位腫脹	3 (1.3)	12 (10.4)
注射部位そう痒感	0 (0)	10 (8.7)
インフルエンザ	3 (1.3)	9 (7.8)
注射部位疼痛	3 (1.3)	7 (6.1)
齲歯	5 (2.2)	7 (6.1)
胃腸炎	5 (2.2)	7 (6.1)

略号: N = 安全性解析対象集団の患者数; n = 発現例数

(2) 国際共同第3相試験 (CGAW 試験)

【試験の概要】

他剤で効果不十分な反復性片頭痛及び慢性片頭痛患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、反復性片頭痛患者又は慢性片頭痛患者 462 例（日本人 42 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 64 施設で実施された。

本試験は約 1 カ月間のベースライン測定期間、3 カ月間の二重盲検投与期間及び 3 カ月間の非盲検投与期間から構成された。二重盲検投与期間中の用法・用量は、プラセボ又は本剤 120 mg（初回のみ 240 mg）を月 1 回（全 3 回）、皮下投与とされた。主要評価項目は、二重盲検投与期 3 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数）のベースラインからの変化量とされた。

[主な選択基準]

- 18～75 歳の男性又は女性
 - ICHD 第 3 版 (1.1、1.2 又は 1.3) の定義による片頭痛の診断を受けている患者
 - 1 年以上前から片頭痛歴があり、最初の発症が 50 歳より前である患者。
 - スクリーニング前の 3 カ月及びベースライン測定期間中の 1 カ月あたりの MHD が月に平均 4 日以上であり、頭痛のない日が月に平均 1 日以上あった患者。
 - 過去 10 年間に効果不十分（2 カ月以上の最大耐用量の投与）であった、又は安全性及び忍容性を理由として、以下に含まれる 2～4 種類の片頭痛発作の発症抑制薬*が効果不十分であった記録（医療記録、処方記録又は医師の確認）を有する患者。
 - a. プロプラノロール又はメトプロロール
 - b. トピラマート
 - c. バルプロ酸又は divalproex
 - d. アミトリプチリン
 - e. flunarizine
 - f. カンデサルタン
 - g. A 型又は B 型ボツリヌス毒素（慢性片頭痛に対するボツリヌス毒素の投与が記録されていた場合）
 - h. その他片頭痛発作の発症抑制薬として各国で承認されている医薬品
- (*本試験は国際共同試験であったため、本邦で片頭痛に関連する効能・効果を持たない薬剤が含まれていた。本邦で承認されているロメリジン塩酸塩は h.に含まれていた)

なお、ICHD 第 3 版 β 版で定義される新規発症持続性連日性頭痛、再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー、群発頭痛、又は片頭痛サブタイプ [片麻痺性片頭痛（孤

発性又は家族性)、眼筋麻痺性片頭痛、及び脳幹性前兆を伴う片頭痛(脳底型片頭痛)を含む」の罹患歴を有する患者は除外された。

【結果】

[有効性の結果]

主要評価項目である MHD のベースラインからの変化量の結果は表 4 のとおりであり、プラセボ群との間に有意差が示された。また、反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者の部分集団における主要評価項目の結果は表 5 のとおりであった。

表 4 MHD のベースラインからの変化量 (ITT 解析対象集団) (CGAW 試験)

項目	プラセボ 投与群 (N=230)	本剤 120 mg 投与群 (N=232)
ベースライン注 1)	12.9 (5.7)	13.4 (6.1)
二重盲検投与期 3 カ月注 1)	11.4 (6.7)	8.4 (6.4)
ベースラインからの変化量 (日/月) 注 2), 注 3)	-1.0 (0.3)	-4.1 (0.3)
群間差 [95%信頼区間] 注 3)		-3.1 [-3.9, -2.3]

注 1) 平均値 (標準偏差)

注 2) 最小二乗平均値 (標準誤差)

注 3) $p < 0.0001$ (gated testing による多重性の調整あり、有意水準: 両側 0.05)。投与群、地域又は国、来院 (月)、投与群と来院 (月) の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院 (月) の交互作用を共変量とした mixed models repeated measures (MMRM) (共分散構造: 無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定)

表 5 反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者の部分集団における MHD のベースラインからの変化量 (ITT 解析対象集団) (CGAW 試験)

項目	反復性片頭痛部分集団		慢性片頭痛部分集団	
	プラセボ 投与群 (N=132)	本剤 120 mg 投与群 (N=137)	プラセボ 投与群 (N=98)	本剤 120 mg 投与群 (N=95)
ベースライン注 1)	9.2 (2.7)	9.5 (3.0)	18.1 (4.6)	19.2 (4.7)
二重盲検投与 3 カ月注 1)	8.0 (4.8)	5.9 (4.2)	15.9 (6.3)	12.3 (7.3)
ベースラインからの変化量 (日/月) 注 2), 注 3)	-0.3 (0.3)	-2.9 (0.3)	-2.2 (0.6)	-5.9 (0.7)

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、地域又は国、来院 (月)、投与群と来院 (月) の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院 (月) の交互作用を共変量とした mixed models repeated measures (MMRM) (共分散構造: 無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定)

[安全性の結果]

CGAW 試験の二重盲検投与期間の有害事象の要約を表 6 に示す。

表 6 二重盲検投与期間の有害事象の要約（安全性解析対象集団）（CGAW 試験）

	プラセボ投与群 (N=230) n (%)	本剤 120 mg 投与群 (N=232) n (%)
死亡例	0	0
重篤な有害事象	2 (0.9)	2 (0.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (0.4)
有害事象	122 (53.0)	119 (51.3)
治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象	34 (14.8)	37 (16.0)

略号: N = 安全性解析対象集団の患者数; n = 発現例数

二重盲検投与期間に認められた主な有害事象は、上咽頭炎（プラセボ群 21 例、本剤 120 mg 群 16 例）及び注射部位疼痛（プラセボ群 13 例、本剤 120 mg 群 5 例）であった。

(3) 国内長期投与試験（CGAP 試験）

【試験の概要】

本剤を長期投与したときの安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、CGAN 試験の二重盲検投与期間を完了した日本人反復性片頭痛患者 246 例及び新規の日本人慢性片頭痛患者 65 例を対象とした非盲検非対照試験が国内 44 施設で実施された。

本試験は 1 カ月間のベースライン測定期間、12 カ月間の非盲検投与期間、4 カ月間の後観察期間から構成され、反復性片頭痛患者は、非盲検投与期間から開始した。用法・用量は、本剤 120（CGAN 試験のプラセボ群から移行した反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者は初回のみ 240）又は 240 mg を月 1 回（全 12 回）、皮下投与とされた。

【反復性片頭痛患者の主な選択基準】

- CGAN 試験の二重盲検期間を完了した患者が本試験へ参加したため、選択・除外基準は CGAN 試験を参照のこと。

【慢性片頭痛患者の主な選択基準】

- 18～65 歳の男性又は女性
- ICHD 第 3 版 β 版（1.3）の定義による慢性片頭痛の診断を受けており、最初の発症が 50 歳より前の患者スクリーニング前の 3 カ月間及びベースライン測定期間中の 1 カ月あたりの頭痛日数が平均 15 日以上（このうち片頭痛の特徴を有する頭痛があった日が月に 8 日以上）であり、頭痛のない日が月に平均 1 日以上であった患者

なお、ICHD 第 3 版 β 版で定義される新規発症持続性連日性頭痛、再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー、群発頭痛、又は片頭痛サブタイプ〔片麻痺性片頭痛（孤発性又は家族性）、眼筋麻痺性片頭痛、及び脳幹性前兆を伴う片頭痛（脳底型片頭痛）を含む〕の罹患歴を有する患者は除外された。

【結果】

[安全性の結果]

CGAP 試験の非盲検投与期間の有害事象の要約を表 7 に示す。

表 7 非盲検投与期間の有害事象の要約（安全性解析対象集団）（CGAP 試験）

	反復性片頭痛		慢性片頭痛		合計 (N=311) n (%)
	本剤 120 mg (N=120)	本剤 240 mg (N=126)	本剤 120 mg (N=32)	本剤 240 mg (N=33)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
死亡例	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (3.3)	2 (1.6)	1 (3.1)	2 (6.1)	9 (2.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (4.2)	7 (5.6)	3 (9.4)	4 (12.1)	19 (6.1)
有害事象	108 (90.0)	117 (92.9)	31 (96.9)	29 (87.9)	285 (91.6)
治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象	39 (32.5)	47 (37.3)	9 (28.1)	7 (21.2)	102 (32.8)

略号: N = 安全性解析対象集団の患者数; n = 発現例数

非盲検投与期間に認められたいずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象を表 8 に示す。

表 8 非盲検投与期間で認められた主な有害事象（安全性解析対象集団）（CGAP 試験）

	反復性片頭痛		慢性片頭痛		合計 (N=311) n (%)
	本剤 120 mg (N=120)	本剤 240 mg (N=126)	本剤 120 mg (N=32)	本剤 240 mg (N=33)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
上咽頭炎	52 (43.3)	61 (48.4)	13 (40.6)	16 (48.5)	142 (45.7)
注射部位紅斑	22 (18.3)	31 (24.6)	3 (9.4)	3 (9.1)	59 (19.0)
注射部位そう痒感	17 (14.2)	26 (20.6)	5 (15.6)	4 (12.1)	52 (16.7)
インフルエンザ	13 (10.8)	16 (12.7)	4 (12.5)	2 (6.1)	35 (11.3)
注射部位疼痛	5 (4.2)	14 (11.1)	2 (6.3)	3 (9.1)	24 (7.7)

略号: N = 安全性解析対象集団の患者数; n = 発現例数

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 2021⁵⁾）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MHD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、本剤投与開始後3カ月（3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18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を有す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。重篤な過敏症反応は本剤投与数日後においてもあらわれることがあり、また反応が長引くことがある。
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. 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。自己投与を実施するにあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。

【引用文献】

- 1) Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, et al. 1985. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature*. 1985;313(5997):54-56.
- 2) Hirsch S, Corradini L, Just S, et al. The CGRP receptor antagonist BIBN4096BS peripherally alleviates inflammatory pain in rats. *Pain*. 2013;154(5):700-707.
- 3) Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia*. 1994;14(5):320-327.
- 4) Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54-61.
- 5) 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.

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申し上げます。



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。

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)	(販売名：アジヨビ皮下注 225 mg シリンジ)
2 ページ	対象となる医薬品：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（一般名：フレマネズマブ（遺伝子組換え））	対象となる医薬品：アジヨビ皮下注 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	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（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。	アジヨビ皮下注 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：頭痛の診療ガイドライン 2021 ² ）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「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：慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 ² ）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「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	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> 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>	(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) <u>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.</u>

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）

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、考え方や留意事項を示す。

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 週間あたりの中重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 週間あたりの中程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 7 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=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、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 週間あたりの中程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 [※] 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)] 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.

薬生薬審発 1115 第 15 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



エレヌマブ（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。

エレヌマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：アイモビーグ皮下注 70 mg ペン）については、「エレヌマブ（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 1 号号厚生労働省医薬・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、エレヌマブ（遺伝子組換え）製剤の添付文書の重要な基本的注意が改訂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 13 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 ）

エレヌマブ（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。

エレヌマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：アイモビーグ皮下注 70 mg ペン）については、「エレヌマブ（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 1 号号厚生労働省医薬・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、エレヌマブ（遺伝子組換え）製剤の添付文書の重要な基本的注意が改訂されたことを踏まえ、当該留意事項について、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。

エレスマブ（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
10 ページ	副作用は、プラセボ群 3.8% (5/131 例)、70 mg 群 7.7% (10/130 例) で認められた。 (※誤記修正)	副作用は、プラセボ群 3.1% (4/131 例)、70 mg 群 8.5% (11/130 例) で認められた。
12 ページ	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2021 ⁶⁾ ）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、＜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。	片頭痛の病態、経過と予後、診断、治療（参考：慢性頭痛の診療ガイドライン2013 ⁶⁾ ）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、＜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。
14 ページ	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。自己投与を実施するにあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。</u>	(新設)
14 ページ	6) 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.	6) 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

エレヌマブ（遺伝子組換え）

（販売名：アイモビーグ皮下注70 mgペン）

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	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P12
5. 投与対象となる患者	P13
6. 投与に際して留意すべき事項	P14

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：	アイモビーグ皮下注 70 mg ペン（一般名：エレヌマブ（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、成人にはエレヌマブ（遺伝子組換え）として 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。
製造販売業者：	アムジェン株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

アイモビーグ皮下注70 mgペン（一般名：エレヌマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）はカルシトニン遺伝子関連ペプチド（Calcitonin-gene related peptide：CGRP）受容体（Receptor：R）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。

CGRPは侵害受容性シグナル伝達を調節する神経ペプチドであり、片頭痛の病態生理に関連する物質である。血漿CGRP濃度は片頭痛中に有意に増加し、頭痛の軽減とともに正常に戻ることが示されている^{1) 2)}。さらに、片頭痛患者にCGRPを投与すると片頭痛発作が誘導され、CGRPが片頭痛の原因となる可能性を示唆する^{3) 4) 5)}。本剤は、強力かつ特異的にCGRP-Rに結合することで、CGRPのシグナル伝達を阻害し、片頭痛患者における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

製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国内第II相試験（20120309試験）

【試験の概要】

本剤の有効性、安全性及び用量反応関係を検討する目的で、日本人反復性片頭痛（Episodic Migraine：EM）患者473例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験が国内45施設で実施された。

最長3週間の初回スクリーニング期、4週間のベースライン期に続く24週間が二重盲検投与期、その後76週間が非盲検投与期、12週間が安全性追跡調査期とされた。用法・用量は、二重盲検投与期ではプラセボ、本剤28 mg、70 mg又は140 mgを4週に1回皮下投与し、続く非盲検投与期では本剤70 mg又は140 mgを4週に1回皮下投与とされた。

主要評価項目は、二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5及び6カ月目）における月間片頭痛日数（片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数）のベースラインからの変化量とされた。

【主な選択基準】

- ▶ 20～65歳の男性又は女性
- ▶ スクリーニング期の開始12カ月以上前から、医療記録又は患者の自己申告に基づき、国際頭痛学会（International Headache Society：IHS）のICHD第3版β版に準拠して判定された片頭痛（前兆のある片頭痛又は前兆のない片頭痛）の既往があり、最初の発症が50歳より前である
- ▶ 片頭痛頻度：スクリーニング前3カ月の平均月間片頭痛日数が4日以上15日未満であり、ベースライン期間の片頭痛日数が4日以上15日未満である
- ▶ 頭痛（片頭痛又は非片頭痛様頭痛）頻度：スクリーニング前3カ月間の平均頭痛日数が15日未満であり、ベースライン期間の頭痛日数が15日未満である

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及び脳幹性前兆を伴う片頭痛（脳底動脈型片頭痛）の既往歴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月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は表1のとおりであり、本剤28 mg群、70 mg群及び140 mg群でプラセボ群との差は統計学的に有意な片頭痛日数の改善が認められた。

表1 投与開始から4、5、6カ月目における平均の月間片頭痛日数のベースラインからの変化（有効性解析対象集団）

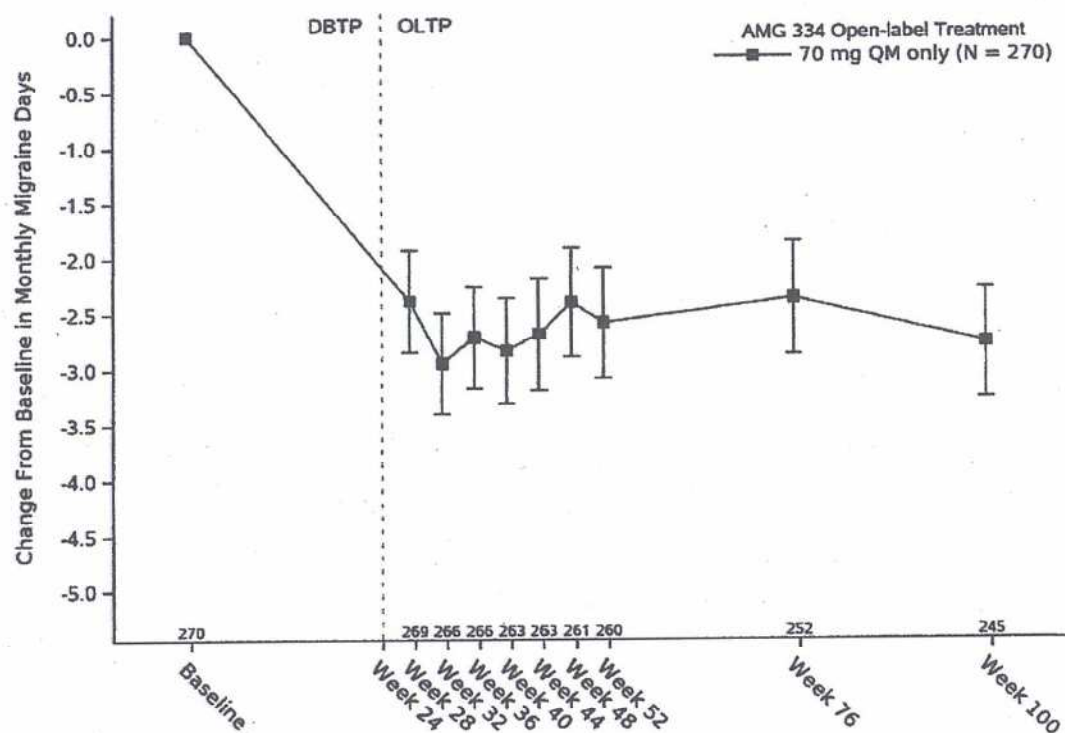
	プラセボ群 (136 例)	28 mg 群 (66 例)	70 mg 群 (135 例)	140 mg 群 (136 例)
ベースラインの月間片頭痛日数（日） ^a	7.67 (2.34)	7.75 (2.08)	7.84 (2.31)	8.18 (2.40)
4、5、6カ月目における平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化（日） ^{b,c}	0.06 [-0.46, 0.58]	-1.19 [-1.91, -0.47]	-2.25 [-2.78, -1.73]	-1.83 [-2.35, -1.31]
4、5、6カ月目における平均月間片頭痛日数のプラセボとの差（日） ^{b,c}	-	-1.25 [-2.10, -0.41]	-2.31 [-3.00, -1.62]	-1.89 [-2.58, -1.20]
p 値 ^c	-	0.004	<0.001	<0.001

a: 上段：平均値 下段：標準偏差

b: 上段：最小二乗平均値 下段：95%信頼区間

c: 投与群、ベースライン値、片頭痛予防薬の使用状況（あり〔使用中〕、あり〔過去に使用〕、使用歴なし）、予定された来院及び投与群と予定された来院の交互作用で調整した反復測定線形混合効果モデルにて算出した。なお、検定の多重性を調整するため、初めに本薬 140 mg 群とプラセボ群の比較を行い、統計学的に有意であった場合は、次に 70 mg 群とプラセボ群の比較を行い、統計学的に有意であった場合は、最後に 28 mg 群とプラセボ群の比較を行った

非盲検投与期では、459 例が本薬 70 mg 又は 140 mg を 1 回以上投与され、本薬 70 mg のみを投与された 270 例における投与 100 週間後までの月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は図 1 のとおりであった。本薬 70 mg のみを投与された 270 例におけるベースライン時の月間片頭痛日数の平均値（標準偏差）は、7.79（2.36）日、当該症例における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量（平均値〔95%CI〕）は、投与 28 週間後、52 週間後及び 100 週間後でそれぞれ -2.39 [-2.85, -1.93] 日、-2.58 [-3.08, -2.09] 日及び -2.77 [-3.26, -2.28] 日であり、非盲検投与期を通して同程度のベースラインからの変化量で推移し、効果の持続性が示された。



DBTP : 二重盲検投与期、OLTP : 非盲検投与期、縦線 : 95%信頼区間

図 1 : 20120309 試験の非盲検投与期に本薬 70 mg を 1 回以上投与された被験者における投与 100 週間後までの月間片頭痛日数のベースラインからの変化

[安全性]

二重盲検投与期における有害事象は、プラセボ群67.6% (92/136例)、本剤28 mg群60.6% (40/66例)、70 mg群70.4% (95/135例)、140 mg群69.3% (95/137例) で認められ、いずれかの群で2%以上に発現が認められた主な事象は表2のとおりであった。大部分の有害事象の重症度はグレード1又は2であり、死亡に至った事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群2.9% (4/136例)、本剤28 mg群1.5% (1/66例)、70 mg群0.7% (1/135例)、140 mg群0.7% (1/137例) で認められたが、いずれの重篤な有害事象も発現例数は1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群0.7% (1/136例) 及び本剤70 mg群1.5% (2/135例) で認められた。

副作用は、プラセボ群4.4% (6/136例)、本剤28 mg群7.6% (5/66例)、70 mg群12.6% (17/135例)、140 mg群9.5% (13/137例) で認められた。

表2 二重盲検投与期においていずれかの群で2%以上に発現が認められた有害事象
(安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (136例)	28 mg群 (66例)	70 mg群 (135例)	140 mg群 (137例)
上咽頭炎	40 (29.4)	22 (33.3)	39 (28.9)	45 (32.8)
便秘	2 (1.5)	0 (0.0)	6 (4.4)	7 (5.1)
咽頭炎	3 (2.2)	3 (4.5)	5 (3.7)	3 (2.2)
背部痛	2 (1.5)	3 (4.5)	7 (5.2)	1 (0.7)
齲齒	3 (2.2)	2 (3.0)	6 (4.4)	2 (1.5)
胃腸炎	4 (2.9)	2 (3.0)	2 (1.5)	5 (3.6)
上腹部痛	1 (0.7)	1 (1.5)	5 (3.7)	2 (1.5)
胃炎	3 (2.2)	0	2 (1.5)	3 (2.2)
湿疹	2 (1.5)	0	3 (2.2)	2 (1.5)
インフルエンザ	4 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.7)
膀胱炎	3 (2.2)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.5)
口腔咽頭痛	0	0	3 (2.2)	1 (0.7)
口内炎	1 (0.7)	2 (3.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
注射部位紅斑	0	0	0	3 (2.2)
足部白癬	0	2 (3.0)	0	1 (0.7)
傾眠	1 (0.7)	0	3 (2.2)	0
耳鳴	0	0	3 (2.2)	0
浮動性めまい	4 (2.9)	1 (1.5)	2 (1.5)	0
歯肉炎	0	2 (3.0)	1 (0.7)	0
頭痛	5 (3.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
喘息	4 (2.9)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
注射部位疼痛	1 (0.7)	2 (3.0)	0	0

例数 (%)

非盲検投与期における有害事象の発現割合は、91.9% (422/459 例) であり、5%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎 (59.7% (274/459 例))、インフルエンザ (16.3% (75/459 例))、胃腸炎 (8.9% (41/459 例))、背部痛 (7.4% (34/459 例))、咽頭炎 (6.1% (28/459 例))、上腹部痛、齲齒、膀胱炎 (5.7% (26/459 例)) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 27 例 (歯牙破折、軟骨疾患、子宮頸部上皮異形成、出血性腸憩室/大腸腺腫、子宮平滑筋腫、手骨折、ウイルス性髄膜炎/頭痛、咽頭炎/扁桃炎、マイコバクテリア感染、腸炎、鎖骨骨折、眼瞼下垂、筋断裂/腱断裂、脊髄症、骨壊死、大腸ポ

リープ、脱水、頭蓋内動脈瘤、うつ病、憩室炎、軟骨損傷、半月板損傷、頭位性回転性めまい、乳癌、術後イレウス、乳管内増殖性病変、痔核各1例)に認められ、このうち、2例(出血性腸憩室、マイコバクテリア感染各1例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は6例(甲状腺機能亢進症、乳癌、乳管内増殖性病変、緊張性頭痛、片頭痛、紅斑性皮疹各1例)に認められた。

国内第III相試験（20170609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、日本人EM患者及び慢性片頭痛（Chronic Migraine：CM）患者256例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験が国内41施設で実施された。

最長3週間の初回スクリーニング期、4週間のベースライン期に続く24週間の二重盲検投与期とされた。用法・用量は、本剤の70 mg又はプラセボを4週に1回皮下投与した。

主要評価項目は、二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5及び6カ月目）における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量とされた。

【主な選択基準】

- ▶ 20～65歳の男性又は女性
- ▶ スクリーニング期の開始12カ月以上前から、医療記録又は患者の自己申告に基づき、IHSのICHD第3版に準拠して判定された片頭痛（前兆のある片頭痛又は前兆のない片頭痛）の既往があり、最初の発症が50歳より前である
- ▶ 片頭痛頻度：スクリーニング前3カ月での以下の基準に基づくCM又はEM
 - （a）CMは、月間頭痛日数が15日以上で、そのうち片頭痛日数としての基準を満たす月間片頭痛日数が3カ月間平均で8日以上として定義する。
 - （b）EMは、月間頭痛日数が15日未満で、そのうち片頭痛日数としての基準を満たす月間片頭痛日数が3カ月間平均で4日以上として定義する。
- ▶ 以下の片頭痛基準のいずれかを満たす（例：スクリーニングの3カ月前にEMの基準を満たしていた場合、ベースライン期間でもEMの基準を満たさなければならない）：
 - （a）以下、CMの定義：
頭痛日が15日以上で、そのうちベースライン期間の片頭痛日数としての基準を満たす頭痛日が8日以上
 - （b）以下、EMの定義：
頭痛日が15日未満で、そのうちベースライン期間の片頭痛日数としての基準を満たす頭痛日が4日以上

なお、ICHD第3版の「1.2 前兆のある片頭痛」に含まれる片麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛（脳底動脈型片頭痛）の既往歴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月間片頭痛日数のベースラインからの変化は表3のとおりであり、本剤70 mg群でプラセボ群との差は統計学的に有意な片頭痛日数の改善が認められた。またEM及びCMの各サブグループにおいて、Month 4、5、6における平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化の本剤70 mg群におけるプラセボ群との最小二乗平均値〔95%信頼区間〕の群間差は、EM被験者で-1.67 [-2.56, -0.78] 日、CM被験者で-1.57 [-3.39, 0.24] 日であり、EM、CMとも群間差の点推定値は-1日を下回り、臨床的に意義のある差が認められた。

表3 投与開始から4、5、6カ月目における平均の月間片頭痛日数のベースラインからの変化（有効性解析対象集団）

	プラセボ群 (131 例)	70mg 群 (130 例)
ベースラインの月間片頭痛日数 (日) ^a	11.84 (5.70)	12.40 (5.99)
4、5、6カ月目における平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化 (日) ^{b,c}	-1.98 [-2.72, -1.24]	-3.60 [-4.36, -2.85]
4、5、6カ月目における平均月間片頭痛日数のプラセボとの差 (日) ^{b,c}	-	-1.62 [-2.52, -0.73]
p 値 ^d	-	<0.001

a: 上段：平均値 下段：標準偏差

b: 上段：最小二乗平均値 下段：95%信頼区間

c: 投与群、片頭痛のタイプ (EM/CM)、片頭痛予防薬の使用状況 (あり [使用中/過去に使用]、使用歴なし)、予定された来院及び投与群と予定された来院の交互作用で調整した反復測定線形混合効果モデルにて算出した。

[安全性]

二重盲検期における有害事象は、プラセボ群58.8% (77/131例)、本剤70 mg群65.4% (85/130例) で認められ、主な事象は表4のとおりであった。大部分の有害事象の重症度はグレード1又は2であり、死亡に至った事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群1.5% (2/131例)、本剤70 mg群1.5% (2/130例) で認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

副作用は、プラセボ群3.8% (5/131例)、70 mg群7.7% (10/130例) で認められた。

表4 二重盲検投与期においていずれかの群で3%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	70 mg群
--	-------	--------

	(131例)	(130例)
上咽頭炎	37 (28.2)	35 (26.9)
背部痛	6 (4.6)	7 (5.4)
便秘	2 (1.5)	6 (4.6)
胃腸炎	4 (3.1)	5 (3.8)
咽頭炎	4 (3.1)	5 (3.8)
口内炎	2 (1.5)	5 (3.8)
下痢	1 (0.8)	5 (3.8)
筋骨格硬直	1 (0.8)	5 (3.8)
齲齒	2 (1.5)	4 (3.1)

例数 (%)

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2021⁶⁾）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年の初期研修を終了した後に、頭痛を呈する疾患の診療に5年以上の臨床経験を行っていること。
- ▶ 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等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、重要な基本的注意等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、本剤投与開始後3カ月（3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100週間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. 重篤な合併症（腸閉塞、糞塊、腹部膨満及びイレウス等）を伴う便秘があらわれることがある。多くの症例では、本剤の初回投与後に発現する。
4. 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。
5. 本剤のRMPを熟読し、安全性検討事項を確認すること。
6. 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。
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。自己投与を実施するにあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。

【参考文献】

- 1) Raddant A, Russo A. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e36
- 2) Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183-187.
- 3) Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Brit J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):193-99.
- 4) Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54-61.
- 5) Silberstein S, Lenz R, Xu C. Therapeutic monoclonal antibodies: what headache specialist need to know. *Headache*. 2015;55(8):1171-82.
- 6) 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．