

2021年8月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

87119

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ヒト化抗 CGRP モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
処方箋医薬品

アジョビ®皮下注 225mg シリンジ

フレマネズマブ（遺伝子組換え）注射液
AJOVY® Syringes for S.C. Injection 225mg

| | |
|-----------------------|---|
| 剤形 | 注射剤 |
| 製剤の規制区分 | 生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1 シリンジ 1.5mL 中フレマネズマブ（遺伝子組換え）225 mg 含有 |
| 一般名 | 和名：フレマネズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Fremanezumab（Genetical Recombination）（JAN） |
| 製造販売承認年月日 | 製造販売承認年月日：2021年 6月 23日 |
| 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 薬価基準収載年月日：2021年 8月 12日 販売開始年月日：2021年 8月 30日 |
| 製造販売（輸入） ・提携・販売会社名 | 製造販売元：大塚製薬株式会社 提携：Teva Pharmaceutical Industries Ltd. |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/ |

本 I F は 2021 年 6 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMPの概要 | 2 |

II. 名称に関する項目

| | |
|-------------------|---|
| 1. 販売名 | 3 |
| 2. 一般名 | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 3 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 |

III. 有効成分に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 物理化学的性質 | 4 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 4 |

IV. 製剤に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 剤形 | 5 |
| 2. 製剤の組成 | 5 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 5 |
| 4. 力価 | 5 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 5 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 6 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 6 |
| 9. 溶出性 | 6 |
| 10. 容器・包装 | 6 |
| 11. 別途提供される資材類 | 6 |
| 12. その他 | 6 |

V. 治療に関する項目

| | |
|------------------|---|
| 1. 効能又は効果 | 7 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 7 |
| 3. 用法及び用量 | 7 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 7 |
| 5. 臨床成績 | 8 |

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………22
2. 薬理作用……………22

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………25
2. 薬物速度論的パラメータ……………26
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………27
4. 吸収……………27
5. 分布……………27
6. 代謝……………28
7. 排泄……………28
8. トランスポーターに関する情報……………28
9. 透析等による除去率……………28
10. 特定の背景を有する患者……………29
11. その他……………29

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………30
2. 禁忌内容とその理由……………30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………30
5. 重要な基本的注意とその理由……………30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………30
7. 相互作用……………31
8. 副作用……………31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………33
10. 過量投与……………33
11. 適用上の注意……………34
12. その他の注意……………34

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………35
2. 毒性試験……………35

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………38
2. 有効期間……………38
3. 包装状態での貯法……………38
4. 取扱い上の注意……………38
5. 患者向け資材……………38
6. 同一成分・同効薬……………38
7. 国際誕生年月日……………38
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………38

| | |
|-----------------------------------|----|
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 38 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 38 |
| 11. 再審査期間 | 38 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 38 |
| 13. 各種コード | 39 |
| 14. 保険給付上の注意 | 39 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 40 |
| 2. その他の参考文献 | 40 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 41 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 42 |

XIII. 備考

| | |
|---------------------------------|----|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 44 |
| 2. その他の関連資料 | 44 |

略語表

| 略語 | 略語内容 |
|---------------------|---|
| ADA | 抗薬物抗体 |
| ANCOVA | Analysis of covariance 共分散分析 |
| AUC | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC_{∞} | 投与後0時間から ∞ 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0-28d)}$ | 投与後0時間から投与後28日までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0-84d)}$ | 投与後0時間から投与後84日までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{ss(0-28d)}$ | 定常状態における投与後0時間から投与後28日までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{ss(0-84d)}$ | 定常状態における投与後0時間から投与後84日までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BA | Bioavailability バイオアベイラビリティ |
| cAMP | Cyclic adenosine monophosphate 環状アデノシンーリン酸 |
| $C_{av,ss(0-28d)}$ | 定常状態における投与後0時間から投与後28日までの平均血漿中濃度 |
| $C_{av,ss(0-84d)}$ | 定常状態における投与後0時間から投与後84日までの平均血漿中濃度 |
| CCDS | Company Core Data Sheet 企業中核データシート |
| CGRP | Calcitonin gene-related peptide カルシトニン遺伝子関連ペプチド |
| CM | Chronic migraine 慢性片頭痛 |
| C_{max} | Maximum plasma concentration 最高血漿中濃度 |
| $C_{max,ss(0-28d)}$ | 定常状態における投与後0時間から投与後28日までの最高血漿中濃度 |
| $C_{max,ss(0-84d)}$ | 定常状態における投与後0時間から投与後84日までの最高血漿中濃度 |
| EM | Episodic migraine 反復性片頭痛 |
| FAS | Full analysis set 最大の解析対象集団 |
| IC_{50} | 50% inhibitory concentration 50%阻害濃度 |
| MedDRA | ICH国際医薬用語集 |
| PK | Pharmacokinetics 薬物動態 |
| RMP | Risk management plan 医薬品リスク管理計画 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アジヨビ（フレマネズマブ；以下、本剤）は、米国 Rinat Neuroscience 社によって片頭痛発作の発症抑制を目的に開発された、ヒト化 IgG2 Δ a/kappa モノクローナル抗体です。

片頭痛は、有病率の高い神経疾患で、国内の片頭痛の有病率（疑いを含む）は 15 歳以上を対象とした全国調査では 8.4%と報告されており¹⁾、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏などの随伴症状を伴う頭痛発作を反復することが特徴です。Global Burden of Disease Survey 2016 によると、片頭痛は腰痛に次いで日常生活に支障をきたす疾患であり、とくに 15～49 歳に限れば最も影響を及ぼす原因となっています²⁾。

片頭痛の薬物治療には急性期治療（対症療法）と予防療法があり、予防療法の目的は、発作頻度の軽減、急性期治療薬の過剰な使用の軽減、生活機能の向上などがあります³⁾。予防療法に関しては内服の場合、毎日の服薬を続ける必要があるため、高い服薬コンプライアンスが期待でき、かつ安全に使用できる薬剤が望まれていました。

本剤は、片頭痛の病態に深く関与しているとされるカルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide, CGRP）に対して選択的に結合することで、CGRP の両異性体（α-及びβ-CGRP）と CGRP 受容体との結合を阻害し、三叉神経系の活性化を抑制すると考えられています。この薬理作用から片頭痛の予防療法として本剤は開発され、30 日の半減期を有することから、アドヒアランス向上を目指し、2 種類の投与方法（4 週間に 1 回、又は 12 週間に 1 回の皮下投与）が検討されました。

海外では、2006 年にファイザー社が Rinat Neuroscience 社を、2012 年に Labrys Biologics 社がファイザー社からフレマネズマブの権利を、更に 2014 年にテバファーマスーティカル・インダストリーズ社（以下「テバ社」）が Labrys Biologics 社をそれぞれ取得し開発を行いました。2018 年に米国で片頭痛の予防薬として承認され、2019 年に欧州で承認されました。

日本では、大塚製薬株式会社が 2017 年にテバ社と本剤の国内における開発及び販売に係る独占的ライセンス契約を締結、臨床試験を実施し、2021 年 6 月に「片頭痛発作の発症抑制」の効能又は効果にて製造販売承認を取得しました。

2. 製品の治療学的特性

- ① 片頭痛の病態に関わるカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）を標的としたヒト化抗 CGRP モノクローナル抗体です。（22 頁参照）
- ② ライフスタイルにあわせた 2 つの投与方法（4 週間に 1 回、12 週間に 1 回）が選択できる片頭痛発作の発症抑制薬です。（7 頁参照）
- ③ 反復性片頭痛患者、慢性片頭痛患者ともに、片頭痛日数及び中等度以上の頭痛日数が減少します。
 - ・反復性片頭痛患者を対象とした日韓国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験において、1 ヶ月あたりの片頭痛日数の変化量（3 ヶ月平均値）は、プラセボ群に対し、アジヨビ両群で有意に大きく、優越性が検証されました（ $p < 0.0001$ 、ANCOVA）、（ $p < 0.0001$ 、Wilcoxon rank-sum 検定）。（12、13、17 頁参照）
 - ・慢性片頭痛患者を対象とした日韓国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験において、1 ヶ月あたりの中程度以上の頭痛日数の変化量（3 ヶ月平均値）は、プラセボ群に対し、アジヨビ両群で有意に大きく、優越性が検証されました（ $p = 0.0001$ 、 $p = 0.0002$ 、ANCOVA）、（ $p < 0.0001$ 、Wilcoxon rank-sum 検定）。（10、15 頁参照）
- ④ 反復性片頭痛患者、慢性片頭痛患者ともに、片頭痛日数及び中等度以上の頭痛日数が、初回投与 1 週目より減少しました。（10、13、15、17 頁参照）
- ⑤ 反復性片頭痛患者において、片頭痛予防薬の併用有無によらず、片頭痛日数が減少しました。（13 頁参照）
- ⑥ 副作用の概要

重大な副作用として、**重篤な過敏症反応**があらわれることがあります。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| | | |
|------------------------------|--------|--|
| 適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等 | 有 無 | タイトル、参照先 |
| RMP | 有 | 「I. 6. RMP の概要」の項参照 |
| 追加のリスク最小化活動として 作成されている資料 | 有 | ・医療従事者向けの資料：適正使用ガイド （「XⅢ. 備考」の項参照） ・患者向け資料：アジョビを使用される患者さんへ （「XⅢ. 備考」の項参照） |
| 最適使用推進ガイドライン | 有 | 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 225mg シリンジ）（令和3年8月11日薬生薬審発 0811 第5号） （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照） |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | 抗 CGRP 抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの作成に伴う留意事項について（令和3年8月11日付 保医発 0811 第5号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照） |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 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 | | | | | | | | |
| 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 | | ↓上記に基づく最小化のための活動 | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <th>医薬品安全監視計画</th> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全監視活動 ・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）</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期）</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </table> | | 医薬品安全監視計画 | 通常の医薬品安全監視活動 ・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 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期） | 有効性に関する調査・試験の計画 | 該当なし | <table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料：「適正使用ガイド」の作成と提供 ・患者向け資料：「アジョビを使用される患者さんへ」の作成と提供</td> </tr> </table> | リスク最小化計画 | 通常のリスク最小化活動 ・添付文書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 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料：「適正使用ガイド」の作成と提供 ・患者向け資料：「アジョビを使用される患者さんへ」の作成と提供 |
| 医薬品安全監視計画 | | | | | | | | | | |
| 通常の医薬品安全監視活動 ・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 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期） | | | | | | | | | | |
| 有効性に関する調査・試験の計画 | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | |
| リスク最小化計画 | | | | | | | | | | |
| 通常のリスク最小化活動 ・添付文書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 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料：「適正使用ガイド」の作成と提供 ・患者向け資料：「アジョビを使用される患者さんへ」の作成と提供 | | | | | | | | | | |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アジョビ®皮下注 225mg シリンジ

(2) 洋名

AJOVY® Syringes for S.C. Injection 225 mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フレマネズマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Fremanezumab（Genetical Recombination）（JAN）

(3) ステム（s t e m）

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

フレマネズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子と、214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子の計 4 分子のポリペプチド鎖からなる糖たん白質。

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₄₇₀H₉₉₅₂N₁₇₁₆O₂₀₁₆S₄₆

分子量：約 148,000

5. 化学名（命名法）又は本質

フレマネズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる。H 鎖の Ala331 及び Pro332 がそれぞれ Ser に置換されている。フレマネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。フレマネズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

TEV-48125（治験番号）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH：5.2～5.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|------|-------------|-------|------|
| 長期保存試験 | -40℃ | ポリカーボネート製容器 | 36 箇月 | 変化なし |
| 加速試験 | -20℃ | | 12 箇月 | 変化なし |
| | 5℃ | | 6 箇月 | 規格内 |

測定項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量法 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

イメージキャピラリー等電点電気泳動法

ELISA 法

〔定量法〕

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

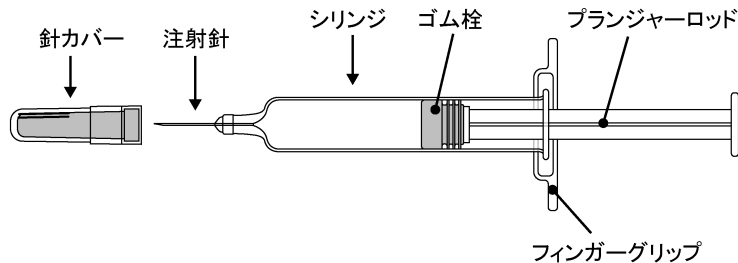
1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤：固定注射針付きシリンジにシリンジ構成部品を付けたコンビネーション製品（キット製品）

(2) 製剤の外観及び性状

外観：



性状：無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.2～5.8

浸透圧比：1.0～1.6（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は1シリンジ1.5 mL中に下記成分・分量を含有する。

| | |
|------|--|
| 販売名 | アジョビ皮下注 225 mg シリンジ |
| 有効成分 | フレマネズマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 225 mg |
| 添加剤 | エデト酸ナトリウム水和物（0.204 mg）、L-ヒスチジン（0.815 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（3.93 mg）、ポリソルベート 80（0.3 mg）、精製白糖（99 mg） |

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、凝集体等である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〔アジヨビ皮下注 225 mg シリンジの安定性〕

| 試験の種類 | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 | 結果 |
|---------|---|-----------------|--------------------|------------------------|
| 長期保存試験 | 5℃ | 固定注射針付き シリンジ | 36 箇月 | 規格内 |
| 加速試験 | 25℃/60%RH | | 9 箇月 ^{注)} | 電荷不均一性で規格外の変化が認められた。 |
| 苛酷試験 | 40℃/75%RH | | 1 箇月 ^{注)} | 電荷不均一性で規格外の変化が認められた。 |
| 光安定性試験 | 総照度 120 万 lux・h 総近紫外光 200 W・h/m ² | | — | 曝光により酸化体で規格外の変化が認められた。 |
| 温度逸脱試験* | 30℃ | | 32 日間 | 規格内 |

測定項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量法 等

*：5℃で36箇月保存後、30℃で32日間まで保存した。

注) 品質に変化が認められた時点を保存期間として示した。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。冷蔵庫(2~8℃)から取り出した後は、室温で保存し7日以内に使用すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1.5mL×1 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〔アジヨビ皮下注 225mg シリンジ〕

| | |
|-----------|------------|
| シリンジ本体 | ガラス |
| プランジャーロッド | ポリプロピレン |
| ゴム栓 | ゴム |
| フィンガーグリップ | ポリプロピレン |
| 注射針 | ステンレス鋼 |
| 針カバー | ゴム、ポリプロピレン |

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

片頭痛発作の発症抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な診察を実施し、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を確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

(解説)

慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 の予防療法が適応となる対象、及び本剤の臨床試験の選択基準等を考慮して設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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225mgを皮下投与する、又は12週間に1回675mgを皮下投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

慢性片頭痛患者を対象とした日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（「V. 5. (4) 1) ①」）、反復性片頭痛患者を対象とした日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（「V. 5. (4) 1) ②」）、慢性片頭痛患者及び反復性片頭痛患者を対象とした日韓長期試験（非盲検試験、「V. 5. (4) 2) ①」）により、フレマネズマブ225 mgの4週間に1回投与（慢性片頭痛患者は初回のみ675 mgを投与）及び675 mgの12週間に1回投与の有効性及び安全性を確認した。

海外では、臨床試験（第Ⅱ相試験、国際共同第Ⅲ相試験「V. 5. (4) 1) ③、④」及び国際共同長期試験「V. 5. (4) 2) ②」）の結果を用いた追加解析より、慢性片頭痛患者に対する4週間に1回投与時の675 mgの初回用量が不要と判断され、慢性片頭痛及び反復性片頭痛患者で共通となる用法及び用量が設定された。日韓共同試験（V. 5. (4) 1) ①、②及び2) ①）成績を用いて同様の追加解析を実施したところ、海外と同様の結果が得られ、日本人慢性片頭痛患者でも、4週間に1回投与時に、225 mgで開始しても有効性及び安全性が期待できると考えられた。

以上より、用法及び用量は、慢性片頭痛及び反復性片頭痛患者に共通となる「フレマネズマブとして4週間に1回225 mgを皮下投与するか、又は12週間に1回675 mgを皮下投与する」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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箇月、12週間に1回投与の場合は本剤投与開始後6箇月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。

(解説)

7.1 投与方法を変更する際に、投与間隔の誤認による過量投与を避けるための注意喚起として設定した。

7.2 漫然と投与することのないよう本剤の臨床試験における治療反応性の結果に基づき、本剤の投与継続に関する注意喚起について設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 試験の種類【試験略名】 (実施地域) | 対象 (症例数) | 概要 | 評価資料◎ 参考資料○ | 引用文献 番号 |
|--|---|--|----------------|------------|
| 臨床薬理試験:健康成人 における薬物動態【日本人 及び白人での PK 試験】 (海外) | 健康成人 (64 例) | 薬物動態、安全性、忍容性 [皮下投与 (単回)、 225 mg、675 mg、900 mg 又はプラセボ] | ◎ | 4 |
| 臨床薬理試験:健康成人 における薬物動態【絶対 的 BA 試験】(海外) | 健康成人 (36 例) | 安全性、忍容性、薬物動態 [静脈内及び皮下投与 (単回)、225 mg、900 mg 又はプラセボ] | ○ | — |
| 検証試験:第Ⅱ/Ⅲ相試験 【日韓 CM 短期試験】 (日韓共同) | 慢性片頭痛患者 (569 例、うち日本 人 479 例) | プラセボ対照二重盲検比較試験 用量反応性、有効性及び安全性の検討 (12週間、 皮下投与) 675/225 mg/1 ヶ月 ^a 、675 mg/3 ヶ月、プラセボ | ◎ | 5 |
| 検証試験:第Ⅱ/Ⅲ相試験 【日韓 EM 短期試験】 (日韓共同) | 反復性片頭痛患者 (356 例、うち日本 人 301 例) | プラセボ対照二重盲検比較試験 用量反応性、有効性及び安全性の検討 (12週間、 皮下投与) 225 mg/1 ヶ月、675 mg/3 ヶ月、プラセボ | ◎ | 6 |
| 検証試験:第Ⅲ相試験 【国際共同 CM 短期試験】 (国際共同) | 慢性片頭痛患者 (1130 例、うち日 本人 109 例) | プラセボ対照二重盲検比較試験 有効性及び安全性の検討 (12週間、皮下投与) 675/225 mg/1 ヶ月 ^a 、675 mg/3 ヶ月、プラセボ | ◎ | 7 |
| 検証試験:第Ⅲ相試験 【国際共同 EM 短期試験】 (国際共同) | 反復性片頭痛患者 (874 例、うち日本 人 75 例) | プラセボ対照二重盲検比較試験 有効性及び安全性の検討 (12週間、皮下投与) 225 mg/1 ヶ月、675 mg/3 ヶ月、プラセボ | ◎ | 8 |
| 長期安全性試験【日韓長 期試験】(日韓共同) | 慢性片頭痛患者又 は反復性片頭痛患 者 (50 例、うち日本 人 50 例) | 非盲検試験 長期投与時の安全性及び忍容性の検討 (52週間、 皮下投与) 慢性片頭痛患者: 675/225 mg/1 ヶ月 ^a 又は675 mg/3 ヶ月 反復性片頭痛患者: 225 mg/1 ヶ月又は675 mg/3 ヶ月 | ◎ | 9 |
| 長期安全性試験【国際共 同長期試験】(国際共同) | 慢性片頭痛患者又 は反復性片頭痛患 者 (1888 例、うち日 本人 176 例) | 二重盲検試験 長期投与時の安全性及び忍容性の検討 (12 ヶ月、 皮下投与) 慢性片頭痛患者: 675/225mg/1 ヶ月 ^b 又は675 mg/3 ヶ月 反復性片頭痛患者: 225 mg/1 ヶ月又は675 mg/3 ヶ月 | ◎ | 10 |
| 用量反応試験:第Ⅱ相試験 【海外第Ⅱ相 CM 試 験】(海外) | 慢性片頭痛患者 (263 例) | プラセボ対照二重盲検比較試験 用量反応性、有効性、安全性、及び忍容性の検 討 (12週間、皮下投与) 675/225 mg/1 ヶ月 ^a 、900 mg/1 ヶ月、プラセボ | ○ | — |
| 用量反応試験:第Ⅱ相試験 【海外第Ⅱ相 EM 試 験】(海外) | 高頻度の反復性片 頭痛患者 (296 例) | プラセボ対照二重盲検比較試験 用量反応性、有効性、安全性、及び忍容性の検 討 (12週間、皮下投与) 225 mg/1 ヶ月、675 mg/1 ヶ月、プラセボ | ○ | — |

a 初回のみ 675 mg、その後は 225 mg を 1 ヶ月に 1 回投与した。

b 新規例及び国際共同 CM 短期試験のプラセボ群からの継続例は初回のみ 675mg、その後は 225mg を 1 ヶ月に 1 回投与した。国際共同 CM 短期試験の 675/225mg/1 ヶ月群からの継続例は投与していた用量 (225mg) を継続して投与した。

(2) 臨床薬理試験

①日本人及び白人での PK 試験⁴⁾

| | |
|--------|---|
| 目的 | 主目的：健康な日本人及び白人でのフレマネズマブ単回投与時の薬物動態プロファイルを評価する。 副次目的：健康な日本人及び白人でのフレマネズマブの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。 |
| 試験デザイン | 単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 |
| 対象 | 日本人及び白人健康成人 |
| 試験方法 | フレマネズマブ 225 mg、675 mg、900 mg、及びプラセボを単回皮下投与 |
| 被験者数 | 64 例（日本人 32 例、白人 32 例） |

【結果】

<安全性>

日本人での副作用の発現割合は、フレマネズマブ 225 mg 群で 7/8 例（88%）、675 mg 群で 6/8 例（75%）、900 mg 群で 7/8 例（88%）及びプラセボ群で 4/8 例（50%）であった。白人での副作用の発現割合は、フレマネズマブ 225 mg 群で 6/8 例（75%）、675 mg 群で 2/8 例（25%）、900 mg 群で 6/8 例（75%）及びプラセボ群で 4/8 例（50%）であった。発現した副作用の重症度は日本人 1 例に発現した中等度の注射部位疼痛を除き、すべて軽度であった。

<免疫原性>

フレマネズマブを投与された 48 例のうち、フレマネズマブ皮下投与後に ADA を産生した被験者は認められなかった。

社内資料：健康成人における薬物動態試験

(3) 用量反応探索試験

日本人患者での用量反応性は、日韓共同第 II/III 相試験（日韓 CM 短期試験、日韓 EM 短期試験）にて検討した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①日韓 CM 短期試験⁵⁾

| | |
|--------|--|
| 目的 | 慢性片頭痛 (CM) 患者を対象とした予防的治療を目的として、フレマネズマブを皮下投与 [225 mg の月 1 回投与（初回のみ 675 mg を投与）及び 675 mg の 3 ヶ月 1 回投与] した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 |
| 対象 | CM 患者 |
| 主な選択基準 | 1) 同意取得時に 18 歳以上 70 歳以下の男女 2) 50 歳以下で片頭痛を発症した患者 3) 同意取得 12 ヶ月以上前に片頭痛 [The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) (ICHD-3 beta) 診断基準 (Classification Committee of the International Headache Society 2013) による] の病歴を有する、又は臨床判断により片頭痛 (ICHD-3 beta 診断基準により他の疾病に適合しない) が示唆される患者 4) 28 日間のスクリーニング期間中に収集したベースライン情報で、CM の基準を満たす患者 |
| 試験方法 | フレマネズマブ又はプラセボを月 1 回 3 ヶ月間、計 3 回、皮下投与した。1 ヶ月 1 回投与は 4 週間 (28 日) ごとの投与とした。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 675/225 mg/1 ヶ月群 初回のみフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本 (675 mg)、2 回目以降はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本 (225 mg) 投与 ・ 675 mg/3 ヶ月群 初回のみフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本 (675 mg)、2 回目以降はプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本投与 ・ プラセボ群 初回のみプラセボ 1.5 mL の注射剤を 3 本、2 回目以降はプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本投与 |

| | |
|-----------|---|
| 被験者数 | 投与例：569 例（675/225 mg/1 ヶ月群：188 例、675 mg/3 ヶ月群：190 例、プラセボ群：191 例） |
| 主な有効性評価項目 | 1) 主要評価項目 ・ベースラインから初回投与後 12 週間での 1 ヶ月（28 日）あたりの中程度以上の頭痛日数の平均変化量 2) 副次的評価項目 ・ベースラインから初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数の平均変化量 ・初回投与後 12 週間での中等度以上の 1 ヶ月あたりの頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合 ・ベースラインから初回投与後 12 週間での急性期頭痛治療薬の 1 ヶ月あたりの使用日数の平均変化量 ・併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での、ベースラインから初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの中程度以上の頭痛日数の平均変化量 ・ベースラインから最終投与（3 回目）4 週後に、6-Item Headache Impact Test（HIT-6）により測定した支障度スコアの平均変化量 |
| 薬物動態評価項目 | 血漿中フレマネズマブ濃度 |
| 主な安全性評価項目 | 有害事象、臨床検査、12 誘導心電図検査、身体所見、バイタルサイン、体重、注射部位反応の有無と重症度、Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale（eC-SSRS） |
| 免疫原性評価項目 | 血清中抗フレマネズマブ抗体の発現頻度 |

【結果】

＜主要評価項目＞

主要な解析である ANCOVA を用いた初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの中程度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値±標準誤差、以下同様）は、675/225 mg/1 ヶ月群、675 mg/3 ヶ月群及びプラセボ群でそれぞれ -4.12 ± 0.43 日、 -4.14 ± 0.43 日及び -2.45 ± 0.43 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は、675/225 mg/1 ヶ月群 -1.67 日（ -2.54 、 -0.80 ）、675 mg/3 ヶ月群 -1.69 日（ -2.55 、 -0.82 ）であり、両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（675/225 mg/1 ヶ月群 $p = 0.0002$ 、675 mg/3 ヶ月群 $p = 0.0001$ ）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヶ月）の群間差は主要な解析の ANCOVA の結果を支持するものであった（675/225 mg/1 ヶ月群 $p = 0.0002$ 、675 mg/3 ヶ月群 $p = 0.0002$ ）。MMRM による各時期のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群とも初回投与後 1 ヶ月での減少が認められ、その効果は 2 ヶ月及び 3 ヶ月でも維持された。

〔初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの中程度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量－ANCOVA（FAS）〕

| | プラセボ群 (190 例) | 本剤群 | |
|---|------------------|---|--|
| | | 225 mg Q4W 群 (187 例) | 675 mg Q12W 群 (189 例) |
| ベースライン 平均値±標準偏差 | 13.3±5.0 | 13.2±5.4 | 13.4±5.4 |
| 二重盲検投与期 12 週 平均値±標準偏差 | 11.2±5.4 | 9.3±5.9 | 9.5±6.0 |
| ベースラインからの変化量 ^a 最小二乗平均値±標準誤差 | -2.45 ± 0.43 | -4.12 ± 0.43 | -4.14 ± 0.43 |
| プラセボ群との差 ^a 最小二乗平均値 [95%CI] p 値 | — | -1.67 [-2.54 , -0.80] $p=0.00012$ | -1.69 [-2.55 , -0.82] $p=0.0001$ |

a：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

また、探索評価項目として治験薬初回投与後 4 週までの中等度以上の頭痛日数を週ごとに検討した結果においても、プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群ともに初回投与後 1 週から減少が認められた。

<副次的評価項目>

・片頭痛日数

ANCOVAによる初回投与後12週間での1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値±標準誤差、以下同様）は、675/225 mg/1ヵ月群、675 mg/3ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ -4.90 ± 0.50 日、 -4.07 ± 0.49 日及び -2.79 ± 0.49 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は、675/225 mg/1ヵ月群 -2.11 日（ -3.10 、 -1.12 ）、675 mg/3ヵ月群 -1.28 日（ -2.27 、 -0.29 ）であり、両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（675/225 mg/1ヵ月群 $p < 0.0001$ 、675 mg/3ヵ月群 $p = 0.0111$ ）。

・中等度以上の頭痛日数が50%以上減少した被験者の割合

初回投与後12週間での1ヵ月あたり中等度以上の頭痛日数が50%以上減少した被験者の割合は、675/225 mg/1ヵ月群、675 mg/3ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ29.0%、29.1%及び13.2%であり、プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった（675/225 mg/1ヵ月群 $p = 0.0002$ 、675 mg/3ヵ月群 $p = 0.0001$ ）。

・急性期頭痛治療薬の使用日数

ANCOVAによる初回投与後12週間での1ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値±標準誤差、以下同様）は、675/225 mg/1ヵ月群、675 mg/3ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ -3.74 ± 0.44 日、 -3.87 ± 0.43 日及び -2.44 ± 0.43 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は、675/225 mg/1ヵ月群 -1.30 日（ -2.18 、 -0.43 ）、675 mg/3ヵ月群 -1.43 日（ -2.30 、 -0.56 ）であり、両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（675/225 mg/1ヵ月群 $p = 0.0034$ 、675 mg/3ヵ月群 $p = 0.0013$ ）。

・併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での中等度以上の頭痛日数

ANCOVAによる併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での初回投与後12週間での1ヵ月あたり中等度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値±標準誤差、以下同様）は、675/225 mg/1ヵ月群、675 mg/3ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ -4.36 ± 0.46 日、 -4.32 ± 0.45 日及び -2.71 ± 0.46 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は、675/225 mg/1ヵ月群 -1.65 日（ -2.63 、 -0.67 ）、675 mg/3ヵ月群 -1.62 日（ -2.60 、 -0.63 ）であり、両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（675/225 mg/1ヵ月群 $p = 0.0010$ 、675 mg/3ヵ月群 $p = 0.0013$ ）。なお、探索的評価項目である併用片頭痛予防薬を使用している被験者での治療薬初回投与後12週間での1ヵ月あたり中等度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量は、両フレマネズマブ群ともにプラセボ群と比較して大きかった。

・支障度スコア

ANCOVAによる最終投与4週後のHIT-6により測定した支障度スコアのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値±標準誤差、以下同様）は、675/225 mg/1ヵ月群、675 mg/3ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ -8.06 ± 0.70 、 -8.03 ± 0.68 及び -6.49 ± 0.68 であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は、675/225 mg/1ヵ月群 -1.57 （ -2.94 、 -0.19 ）、675 mg/3ヵ月群 -1.53 （ -2.91 、 -0.15 ）であり、両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（675/225 mg/1ヵ月群 $p = 0.0260$ 、675 mg/3ヵ月群 $p = 0.0297$ ）。

<安全性>

副作用の発現割合はフレマネズマブ 675/225 mg/1ヵ月群 29.3%（55/188例）、675 mg/3ヵ月群 32.1%（61/190例）、プラセボ群 28.3%（54/191例）であった。発現した副作用はいずれも軽度又は中等度であった。

675/225 mg/1ヵ月群又は675 mg/3ヵ月群のいずれかで5%以上に発現した副作用のうち、発現割合がプラセボ群の2倍以上であった副作用は、注射部位そう痒感〔675/225 mg/1ヵ月群 5.3%（10/188例）、675 mg/3ヵ月群 1.6%（3/190例）、プラセボ群 2.6%（5/191例）〕であった。

フレマネズマブ各投与群で重篤な副作用の発現はなかった。

<免疫原性>

免疫原性解析対象集団である377例中4例（1.1%）で投与に関連するADA反応が認められ、中和抗体の産生が2例で認められた。

社内資料：慢性片頭痛患者を対象とした日韓二重盲検比較試験

②日韓 EM 短期試験⁶⁾

| | |
|-----------|---|
| 目的 | 反復性片頭痛 (EM) 患者を対象とした予防的治療を目的として、フレマネズマブを皮下投与 (225 mg の月 1 回投与及び 675 mg の 3 か月 1 回投与) した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 |
| 対象 | EM 患者 |
| 主な選択基準 | 1) 同意取得時に 18 歳以上 70 歳以下の男女 2) 50 歳以下で片頭痛を発症した患者 3) 同意取得 12 ヶ月以上前に片頭痛 [The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) (ICHD-3 beta) 診断基準 (Classification Committee of the International Headache Society 2013) による] の病歴を有する、又は臨床判断により片頭痛 (ICHD-3 beta 診断基準により他の疾病に適合しない) が示唆される患者 4) 28 日間のスクリーニング期間中に収集したベースライン情報で、EM の基準を満たす患者 |
| 試験方法 | フレマネズマブ又はプラセボを月 1 回 3 ヶ月間、計 3 回、皮下投与した。1 ヶ月 1 回投与は 4 週間 (28 日) ごとの投与とした。 ・ 225 mg/1 ヶ月群 初回はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本 (225 mg) 及びプラセボ 1.5 mL の注射剤を 2 本、2 回目以降はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本 (225mg) 投与 ・ 675 mg/3 ヶ月群 初回はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本 (675 mg)、2 回目以降はプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本投与 ・ プラセボ群 初回はプラセボ 1.5 mL の注射剤を 3 本、2 回目以降はプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本投与 |
| 被験者数 | 投与例 : 356 例 (225 mg/1 ヶ月群 : 121 例、675 mg/3 ヶ月群 : 118 例、プラセボ群 : 117 例) |
| 主な有効性評価項目 | 1) 主要評価項目 ・ ベースラインから初回投与後 12 週間での 1 ヶ月 (28 日) あたりの片頭痛日数の平均変化量 2) 副次的評価項目 ・ 初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数が 50%以上減少した患者の割合 ・ ベースラインから初回投与後 12 週間での急性期頭痛治療薬の 1 ヶ月あたりの使用日数の平均変化量 ・ 併用片頭痛予防薬を使用していない患者での、ベースラインから初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数の平均変化量 ・ ベースラインから最終投与 (3 回目) 4 週後に、Migraine Disability Assessment (MIDAS) 質問票により測定した支障度スコアの平均変化量 |
| 薬物動態評価項目 | 血漿中フレマネズマブ濃度 |
| 主な安全性評価項目 | 有害事象、臨床検査、12 誘導心電図検査、身体所見、バイタルサイン、体重、注射部位反応の有無と重症度、Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS) |
| 免疫原性評価項目 | 血清中抗フレマネズマブ抗体の発現頻度 |

【結果】

<主要評価項目>

主要な解析である ANCOVA を用いた初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均値±標準誤差、以下同様) は、225 mg/1 ヶ月群、675 mg/3 ヶ月群及びプラセボ群でそれぞれ -4.00 ± 0.37 日、 -4.02 ± 0.38 日及び -1.02 ± 0.38 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差 (95%信頼区間) は、225 mg/1 ヶ月群 -2.98 日 (-3.74 、 -2.23)、675 mg/3 ヶ月群 -3.00 日 (-3.76 、 -2.24) であり、両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた (225 mg/1 ヶ月群 $p < 0.0001$ 、675 mg/3 ヶ月群 $p < 0.0001$)。補足的に実施した MMRM 解析の全体 (治療期 3 ヶ月) の群間差は主要な解析の ANCOVA の結果を支持するものであった (225 mg/1 ヶ月群 $p < 0.0001$ 、675 mg/3 ヶ月群 $p < 0.0001$)。MMRM による各時期のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群とも初回投

与後 1 ヶ月で片頭痛日数の減少が認められ、その効果は 2 ヶ月及び 3 ヶ月でも維持された。

〔初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量－ANCOVA (FAS)〕

| | プラセボ群 (116 例) | 本剤群 | |
|---|------------------|-------------------------|--------------------------|
| | | 225 mg Q4W 群 (121 例) | 675 mg Q12W 群 (117 例) |
| ベースライン 平均値±標準偏差 | 9.0±2.8 | 8.6±2.5 | 8.8±2.5 |
| 二重盲検投与期 12 週 平均値±標準偏差 | 8.2±3.7 | 4.9±3.0 | 5.0±3.3 |
| ベースラインからの変化量 ^a 最小二乗平均値±標準誤差 | -1.02±0.38 | -4.00±0.37 | -4.02±0.38 |
| プラセボ群との差 ^a 最小二乗平均値 [95%CI] | — | -2.98 [-3.74, -2.23] | -3.00 [-3.76, -2.24] |
| p 値 | | p<0.0001 | p<0.0001 |

a：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

また、探索評価項目として治験薬初回投与後 4 週までの片頭痛日数を週ごとに検討した結果においても、プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群ともに初回投与後 1 週から減少が認められた。

＜副次的評価項目＞

- ・片頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合

初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合は、225 mg/1 ヶ月群、675 mg/3 ヶ月群及びプラセボ群でそれぞれ 41.3%、45.3%及び 11.2%であり、プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった (225 mg/1 ヶ月群 p < 0.0001、675 mg/3 ヶ月群 p < 0.0001)。

- ・急性期頭痛治療薬の使用日数

ANCOVA による初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均値±標準誤差、以下同様) は、225 mg/1 ヶ月群、675 mg/3 ヶ月群及びプラセボ群でそれぞれ-3.30±0.34 日、-3.29±0.36 日及び-0.46±0.35 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差 (95%信頼区間) は、225 mg/1 ヶ月群-2.84 日 (-3.55、-2.14)、675 mg/3 ヶ月群-2.83 日 (-3.54、-2.12) であり、両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた (225 mg/1 ヶ月群 p < 0.0001、675 mg/3 ヶ月群 p < 0.0001)。

- ・併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での片頭痛日数

ANCOVA による併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均値±標準誤差、以下同様) は、225 mg/1 ヶ月群、675 mg/3 ヶ月群及びプラセボ群でそれぞれ-4.42±0.36 日、-4.21±0.37 日及び-1.40±0.37 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差 (95%信頼区間) は、225 mg/1 ヶ月群-3.02 日 (-3.82、-2.21)、675 mg/3 ヶ月群-2.81 日 (-3.62、-2.01) であり、両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた (225 mg/1 ヶ月群 p < 0.0001、675 mg/3 月群 p < 0.0001)。なお、探索的評価項目である併用片頭痛予防薬を使用している被験者での治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量は、両フレマネズマブ群ともにプラセボ群と比較して大きかった。

- ・支障度スコア

ANCOVA による最終投与 4 週後の MIDAS により測定した支障度スコアのベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均値±標準誤差、以下同様) は、225 mg/1 ヶ月群、675 mg/3 ヶ月群及びプラセボ群でそれぞれ-12.64±1.42、-12.55±1.49 及び-7.41±1.46 であった。プラセボ群に対する平均変化量の差 (95%信頼区間) は、225 mg/1 ヶ月群-5.24 (-8.14、-2.33)、675 mg/3 ヶ月群-5.14 (-8.09、-2.20) であり、両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた (225 mg/1 ヶ月群 p = 0.0004、675 mg/3 ヶ月群 p = 0.0007)。

<安全性>

副作用の発現割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヶ月群 26.4% (32/121 例)、675 mg/3 ヶ月群 31.4% (37/118 例)、プラセボ群 23.9% (28/117 例) であった。発現した副作用はいずれも軽度又は中等度であった。

225 mg/1 ヶ月群又は 675 mg/3 ヶ月群のいずれかで 5%以上に発現した副作用のうち、発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった副作用は、注射部位疼痛 [225 mg/1 ヶ月群 8.3% (10/121 例)、675 mg/3 ヶ月群 13.6% (16/118 例)、プラセボ群 6.0% (7/117 例)、以下同順]、注射部位そう痒感 [5.8% (7/121 例)、1.7% (2/118 例)、0.0% (0/117 例)] であった。

重篤な副作用の発現はなかった。

<免疫原性>

免疫原性解析対象集団である 239 例中 3 例 (1.3%) で投与に関連する ADA 反応が認められ、中和抗体の産生が 1 例で認められた。

社内資料：反復性片頭痛患者を対象とした日韓二重盲検比較試験

③国際共同 CM 短期試験⁷⁾

| | |
|-----------|---|
| 目的 | <ul style="list-style-type: none"> 2 用法のフレマネズマブの有効性を初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの中程度以上の頭痛日数のベースラインからの減少で評価する。 慢性片頭痛 (CM) の予防的治療での 2 用法のフレマネズマブの安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 |
| 対象 | CM 患者 |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1) 年齢が 18~70 歳で片頭痛の発症年齢が 50 歳以下の男女 2) スクリーニングの 12 ヶ月以上前に片頭痛 [ICHD-3 診断基準 (Headache Classification Committee of the IHS 2013) に準じる] の既往歴を有する、又は臨床判断により片頭痛 (ICHD-3 診断基準により他の疾患に適合しない) が示唆される患者 3) 28 日間のスクリーニング期間中に収集したベースライン情報で、CM の基準を満たす患者 |
| 試験方法 | <p>フレマネズマブ又はプラセボを 3 ヶ月間、月 1 回皮下投与した。1 ヶ月 1 回投与は 4 週間 (28 日) ごとの投与とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 675/225/225 mg 群 初回のみフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本 (675 mg)、2 回目以降はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本 (225 mg) 投与 675 mg/プラセボ/プラセボ群： 初回のみフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本 (675 mg)、2 回目以降はプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本投与 プラセボ群： 初回のみプラセボ 1.5 mL の注射剤を 3 本、2 回目以降はプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本投与 |
| 被験者数 | 投与例：1130 例 (675/225/225 mg 群：379 例、675 mg/プラセボ/プラセボ群：376 例、プラセボ群：375 例) |
| 主な有効性評価項目 | <ol style="list-style-type: none"> 1) 主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ベースライン (28 日間のスクリーニング期間) から初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの中程度以上の頭痛日数の平均変化量 2) 副次的評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ベースライン (28 日間のスクリーニング期間) から初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数の平均変化量 初回投与後 12 週間での 1 ヶ月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 ベースライン (28 日間のスクリーニング期間) から初回投与後 12 週間での急性期頭痛治療薬の 1 ヶ月あたりの使用日数の平均変化量 ベースライン (28 日間のスクリーニング期間) から初回投与後 4 週間での中程度以上の頭痛日数の平均変化量 併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での、ベースライン (28 日間のスクリーニング期間) から初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの中程度以上の頭痛日数の平均変化量 ベースライン (Day 0) から最終投与 (3 回目) 4 週後に、6-Item Headache Impact Test (HIT-6) により測定した支障度スコアの平均変化量 |

| | |
|---------------|--|
| 薬物動態 評価項目 | 血漿中フレマネズマブ濃度 |
| 主な安全性 評価項目 | 有害事象、臨床検査、12 誘導心電図検査、身体所見、バイタルサイン、体重、注射部位反応の有無と重症度、Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS) |
| 免疫原生 評価項目 | 血清中抗フレマネズマブ抗体の発現頻度 |

【結果】

＜主要評価項目＞

初回投与後 12 週間での 1 ヶ月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は、Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）。なお変化量の中央値は、フレマネズマブ 675/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ-4.5、-4.2 及び-2.5 日であった。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヶ月）の結果は Wilcoxon rank-sum 検定の結果を支持するものであった（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）。さらに MMRM 解析から、初回投与後 1 ヶ月でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で中程度以上の頭痛日数の減少が認められ（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）、2 ヶ月（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）及び 3 ヶ月（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0007$ ）でも維持された。

＜副次的評価項目＞

・片頭痛日数

ANCOVA による初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はフレマネズマブ 675/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ-5.0、-4.9 及び-3.2 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ-1.8及び-1.7日であり、両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）。

・中程度以上の頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合

初回投与後 12 週間での 1 ヶ月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は、フレマネズマブ 675/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 40.8%、37.6%及び 18.1%であり、プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

・急性期頭痛治療薬の使用日数

初回投与後 12 週間の 1 ヶ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量は、Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）。なお、変化量の中央値は、フレマネズマブ 675/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ-4.2、-3.6 及び-2.0 日であった。

・初回投与後 4 週間での中程度以上の頭痛日数

本解析ではフレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群ともに、初回投与は同じ 675 mg を投与されたことから、両群を併せてフレマネズマブ群とした。ANCOVA による初回投与後 4 週間での 1 ヶ月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の最小二乗平均値はフレマネズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ-4.6 及び-2.3 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ群の最小二乗平均値の差は-2.3 日であり、フレマネズマブ群とプラセボ群との間に差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

補足的に実施した MMRM 解析から初回投与後 1 週でプラセボ群と比較してフレマネズマブ群で中程度以上の頭痛日数の減少が認められ（ $p < 0.0001$ ）、4 週（ $p = 0.0006$ ）まで維持された。

・併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での中程度以上の頭痛日数

併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での初回投与後 12 週間での 1 ヶ月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は、Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）。なお変化量の中央値は、フレマネズマブ 675/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ-4.6、

-4.4 及び-2.4 日であった。

・支障度スコア

最終投与 4 週後の HIT-6 により測定した支障度スコアのベースラインからの変化量は、Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0004$ ）。なお変化量の中央値は、フレマネズマブ 675/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ-6.0、-5.0 及び-4.0 であった。

<安全性>

副作用を発現した例数 (%) は、フレマネズマブ 675/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 194/379 例 (51.2%)、186/376 例 (49.5%) 及び 159/375 例 (42.4%) であった。最も多く認められた副作用は注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位紅斑であった。副作用の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

重篤な副作用はフレマネズマブ群では認められなかった。

<免疫原性>

754 例中 2 例 (0.3%) は投与後のみ陽性反応が認められ、投与に関連する ADA 反応と考えられた。なお、中和抗体が認められた被験者はいなかった。

社内資料：慢性片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験（国際共同 CM 短期試験）

④国際共同 EM 短期試験⁸⁾

| | |
|-----------|---|
| 目的 | <ul style="list-style-type: none"> ・フレマネズマブの 2 用法の有効性を初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの減少で評価する。 ・反復性片頭痛 (EM) の予防的治療での 2 用法のフレマネズマブの安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 |
| 対象 | EM 患者 |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1) 年齢が 18~70 歳で片頭痛の発症年齢が 50 歳以下の男女 2) スクリーニングの 12 ヶ月以上前に片頭痛 [ICHD-3 診断基準 (Headache Classification Committee of the IHS 2013) に準じる] の既往歴を有する、又は臨床判断により片頭痛 (ICHD-3 診断基準により他の疾患に適合しない) が示唆される患者 3) 28 日間のスクリーニング期間中に収集したベースライン情報で、EM の基準を満たす患者 |
| 試験方法 | <p>フレマネズマブ又はプラセボを 3 ヶ月間、月 1 回皮下投与した。1 ヶ月 1 回投与は 4 週間 (28 日) ごとの投与とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 225/225/225 mg 群 : 初回はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本 (225 mg) 及びプラセボの注射剤を 2 本、2 回目以降はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本 (225 mg) 投与 ・ 675 mg/プラセボ/プラセボ群 : 初回はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本 (675 mg)、2 回目以降はプラセボの注射剤を 1 本投与 ・ プラセボ群 : 初回はプラセボの注射剤を 3 本 (675 mg)、2 回目以降はプラセボの注射剤を 1 本投与 |
| 被験者数 | 投与例 : 874 例 (225/225/225 mg 群 : 289 例、675 mg/プラセボ/プラセボ群 : 291 例、プラセボ群 : 294 例) |
| 主な有効性評価項目 | <ol style="list-style-type: none"> 1) 主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン (28 日間のスクリーニング期間) から初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数の平均変化量 2) 副次的評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合 ・ ベースライン (28 日間のスクリーニング期間) から初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数の平均変化量 ・ ベースライン (28 日間のスクリーニング期間) から初回投与後 4 週間での片頭痛日数の平均変化量 |

| | |
|---------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> 併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での、ベースライン（28日間のスクリーニング期間）から初回投与後12週間での1ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量 ベースライン（Day0）から最終投与（3回目）4週後に、Migraine Disability Assessment（MIDAS）により測定した支障度スコアの平均変化量 |
| 薬物動態 評価項目 | 血漿中フレマネズマブ濃度 |
| 主な安全性 評価項目 | 有害事象、臨床検査、12誘導心電図検査、身体所見、バイタルサイン、体重、注射部位反応の有無と重症度、Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale（eC-SSRS） |
| 免疫原性 評価項目 | 血清中抗フレマネズマブ抗体の発現頻度 |

【結果】

<主要評価項目>

初回投与後12週間での1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量は、Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）。なお変化量の中央値は、フレマネズマブ 225/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ-4.2、-4.0 及び -2.7 日であった。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期3ヵ月）の結果は Wilcoxon rank-sum 検定の結果を支持するものであった（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）。さらに MMRM 解析から、初回投与後1ヵ月でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で片頭痛日数の減少が認められ（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）、2ヵ月（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0009$ ）及び3ヵ月（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p = 0.0002$ 及び 0.0013）でも維持された。

<副次的評価項目>

- 片頭痛日数が50%以上減少した被験者の割合
初回投与後12週間での1ヵ月あたりの片頭痛日数が50%以上減少した被験者の割合は、フレマネズマブ 225/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 47.7%、44.4% 及び 27.9% であり、プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。
- 急性期頭痛治療薬の使用日数
初回投与後12週間での1ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量は、Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）。なお変化量の中央値は、フレマネズマブ 225/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ-3.2、-3.0 及び -1.7 日であった。
- 初回投与後4週間での片頭痛日数
初回投与後4週間での1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量は、Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）。なお変化量の中央値は、フレマネズマブ 225/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ-4.0、-4.0 及び -2.0 日であった。

補足的に実施した MMRM 解析から、初回投与後1週でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で片頭痛日数の減少が認められ（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）、4週まで維持された（4週のフレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p = 0.0123$ 及び 0.0403）。

- 併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での片頭痛日数
併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での初回投与後12週間での1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量は、Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$ ）。なお変化量の中央値は、フレマネズマブ 225/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ-4.2、-4.0 及び -2.9 日であった。

・支障度スコア

最終投与 4 週後の MIDAS により測定した支障度スコアのベースラインからの変化量は、Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p=0.0021$ 及び 0.0023 ）。なお変化量の中央値は、フレマネズマブ 225/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ -19.0、-18.0 及び -12.5 であった。

<安全性>

副作用を発現した例数 (%) は、フレマネズマブ 225/225/225 mg 群、675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 138/290 例 (47.6%)、137/291 例 (47.1%) 及び 109/293 例 (37.2%) であった。最も多く認められた副作用は注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位紅斑であった。副作用の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

フレマネズマブ群の重篤な副作用は、フレマネズマブ 225/225/225 mg 群の 1 例で全身性強直性間代性発作が発現したが、治験中止には至らなかった。

<免疫原性>

579 例中 4 例 (0.7%) は投与後のみ陽性反応が認められ、投与に関連する ADA 反応と考えられた。なお、中和抗体の産生が 1 例で認められた。

社内資料：反復性片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験（国際共同 EM 短期試験）

2) 安全性試験

①日韓長期試験⁹⁾

| | |
|-----------|--|
| 目的 | 慢性片頭痛 (CM) 又は反復性片頭痛 (EM) 患者を対象とした予防的治療を目的として、フレマネズマブを皮下投与 [225mg の 1 ヶ月 1 回投与 (CM は初回のみ 675mg を投与) 及び 675mg の 3 ヶ月 1 回投与] した際の長期的な安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、非盲検試験 |
| 対象 | CM 又は EM 患者 |
| 主な選択基準 | <p>新規例</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時に 18 歳以上 70 歳以下の男女 2) 50 歳以下で片頭痛を発症した患者 3) 同意取得 12 ヶ月以上前に片頭痛 [The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) (ICHD-3 beta) 診断基準 (Classification Committee of the International Headache Society 2013) による] の病歴を有する、又は臨床判断により片頭痛 (ICHD-3 beta 診断基準により他の疾病に適合しない) が示唆される患者 4) 28 日間のスクリーニング期間中に収集したベースライン情報で、EM 又は CM の基準を満たす患者 |
| 試験方法 | <p>新規例</p> <p>1 ヶ月に 1 回投与する群は 4 週間ごと計 13 回、3 ヶ月に 1 回投与する群は 12 週間ごとに計 5 回、フレマネズマブを皮下投与した。</p> <p>【CM】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 225mg/1 ヶ月群 初回のみフレマネズマブ 225mg/1.5mL の注射剤を 3 本 (675mg)、2 回目以降はフレマネズマブ 225mg/1.5 mL の注射剤を 1 本 (225mg) 投与 ・ 675mg/3 ヶ月群 フレマネズマブ 225mg/1.5mL の注射剤を 3 本 (675mg) 投与 <p>【EM】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 225mg/1 ヶ月群 フレマネズマブ 225mg/1.5mL の注射剤を 1 本 (225mg) 投与 ・ 675mg/3 ヶ月群 フレマネズマブ 225mg/1.5mL の注射剤を 3 本 (675mg) 投与 |
| 被験者数 | 投与例：50 例 (225mg/1 ヶ月群：25 例、675mg/3 ヶ月群：25 例) |
| 主な有効性評価項目 | <p>新規例</p> <p>片頭痛日数</p> |

| | |
|---------------|--|
| 薬物動態 評価項目 | 血漿中フレマネズマブ濃度 |
| 主な安全性 評価項目 | 新規例 有害事象、臨床検査、12誘導心電図検査、身体所見、バイタルサイン、体重、注射部位反応の有無と重症度、Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS) |
| 免疫原性 評価項目 | 血清中抗フレマネズマブ抗体の発現頻度 |

【結果】

<新規例の主な有効性評価項目>

片頭痛日数

全フレマネズマブ群での1ヵ月あたりの片頭痛日数の平均値(平均値±標準偏差、以下同様)は、ベースライン時に13.9±5.5日、投与後1ヵ月に9.8±6.6日、投与後3ヵ月に11.8±7.1日、投与後6ヵ月に11.0±6.4日、投与後12ヵ月に10.5±6.6日であった。投与後1ヵ月に片頭痛日数の減少が認められ、その効果は投与期間中悪化することなく維持された。

<新規例の安全性>

副作用は、全フレマネズマブ群34.0% (17/50例) [225mg/1ヵ月群44.0% (11/25例)、675mg/3ヵ月群24.0% (6/25例)] に発現した。全フレマネズマブ群で10%以上に発現した副作用は、注射部位紅斑、注射部位硬結であった。全フレマネズマブ群で発現した副作用はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な副作用の発現はなかった。

<免疫原性>

新規例及びADA評価のみのための継続例(日韓CM短期試験及び日韓EM短期試験からの継続例)の587例中14例(2.4%)で投与に関連するADA反応が認められた。中和抗体の産生が12例で認められた。

社内資料：片頭痛患者を対象とした日韓長期投与試験

②国際共同長期試験¹⁰⁾

| | |
|--------|---|
| 目的 | 片頭痛の予防的治療でのフレマネズマブ皮下投与の長期安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較 |
| 対象 | 慢性片頭痛 (CM) 又は反復性片頭痛 (EM) 患者 |
| 主な選択基準 | <p>国際共同 CM 短期試験又は国際共同 EM 短期試験からの継続例</p> <p>1) 同意文書に署名及び日付を記入する患者</p> <p>2) 国際共同 CM 短期試験又は国際共同 EM 短期試験を治験実施計画書に対する重大な違反なしに完了した患者</p> <p>新規例</p> <p>1) 年齢が18～70歳で片頭痛の発症年齢が50歳以下の男女</p> <p>2) 同意文書に署名及び日付を記入する患者</p> <p>3) スクリーニングの12ヵ月以上に片頭痛 [ICHD-3 診断基準 (Headache Classification Committee of the IHS 2013) に準じる] の既往歴を有する、又は臨床判断により片頭痛 (ICHD-3 診断基準により他の疾患に適合しない) が示唆される患者</p> <p>4) 28日間のスクリーニング期間中に収集したベースライン情報から EM 又は CM の基準を満たす患者</p> |

| | |
|---------------|--|
| 試験方法 | <p>フレマネズマブ又はプラセボを 12 ヶ月間、月 1 回皮下投与する。1 ヶ月 1 回投与は 4 週間 (28 日) ごとの投与とする。</p> <p><u>フレマネズマブ継続例 (国際共同 CM 短期試験又は国際共同 EM 短期試験でフレマネズマブ群に無作為化割付けされた継続例)</u></p> <p>国際共同 CM 短期試験又は国際共同 EM 短期試験と同じ用法及び用量を継続した。 <u>新規/プラセボ継続例 (新規例、国際共同 CM 短期試験又は国際共同 EM 短期試験でプラセボを投与された継続例)</u></p> <p>【CM】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 675/225mg/1 ヶ月群 初回：フレマネズマブ 225mg/1.5mL の注射剤を 3 本 (675mg) 投与、 初回投与 3、6、9 ヶ月後：フレマネズマブ 225mg/1.5mL の注射剤を 1 本 (225mg) 及びプラセボ 1.5mL の注射剤を 2 本投与 初回投与 1、2、4、5、7、8、10、11 ヶ月後：フレマネズマブ 225mg/1.5mL の注射剤を 1 本 (225mg) 投与 ・ 675mg/3 ヶ月群 初回及び初回投与 3、6、9 ヶ月後：フレマネズマブ 225mg/1.5mL の注射剤を 3 本 (675mg) 投与 初回投与 1、2、4、5、7、8、10、11 ヶ月後：プラセボ 1.5mL の注射剤を 1 本投与 <p>【EM】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 225mg/1 ヶ月群 初回及び初回投与 3、6、9 ヶ月後：フレマネズマブ 225mg/1.5mL の注射剤を 1 本 (225mg) 及びプラセボ 1.5mL の注射剤を 2 本投与 初回投与 1、2、4、5、7、8、10、11 ヶ月後：フレマネズマブ 225mg/1.5mL の注射剤を 1 本 (225mg) 投与 ・ 675mg/3 ヶ月群 初回及び初回投与 3、6、9 ヶ月後：フレマネズマブ 225mg/1.5mL の注射剤を 3 本 (675mg) 投与 初回投与 1、2、4、5、7、8、10、11 ヶ月後：プラセボ 1.5mL の注射剤を 1 本投与 |
| 被験者数 | <p>投与例 (フレマネズマブ継続例、新規/プラセボ継続例)：1888 例</p> <p>【CM】 225mg/1 ヶ月群：558 例、675mg/3 ヶ月群：550 例</p> <p>【EM】 225mg/1 ヶ月群：386 例、675mg/3 ヶ月群：394 例</p> |
| 主な有効性 評価項目 | <p><u>フレマネズマブ継続例、新規/プラセボ継続例</u></p> <p>片頭痛日数</p> |
| 薬物動態 評価項目 | 血漿中フレマネズマブ濃度 |
| 主な安全性 評価項目 | <p><u>フレマネズマブ継続例、新規/プラセボ継続例</u></p> <p>有害事象、臨床検査、12 誘導心電図検査、身体所見、バイタルサイン、体重、注射部位反応の有無と重症度、Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS)</p> |
| 免疫原性 評価項目 | 血清中抗フレマネズマブ抗体の発現頻度 |

【結果】<フレマネズマブ継続例、新規/プラセボ継続例の主な有効性評価項目>

片頭痛日数

CM 患者の 1 ヶ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量は、225mg/1 ヶ月群 (新規/プラセボ継続例の loading dose は 675mg) では投与後 6 ヶ月で -7.6 日、投与後 12 ヶ月で -8.0 日、675mg/3 ヶ月群では投与後 6 ヶ月で -6.5 日、投与後 12 ヶ月で -7.2 日であった。EM 患者の 1 ヶ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量は、225mg/1 ヶ月群では投与後 6 ヶ月で -4.9 日、投与後 12 ヶ月で -5.1 日、675mg/3 ヶ月群では投与後 6 ヶ月で -5.0 日、投与後 6 ヶ月で -5.2 日であった。

CM 及び EM 患者で、1 ヶ月あたりの片頭痛日数は両投与群ともベースラインから減少し、安定して推移した。

<フレマネズマブ継続例、新規/プラセボ継続例の安全性>

副作用は全体で 56% (1063/1888 例) に発現した。投与群別では 675/225mg/1 ヶ月群で 59% (328/558 例)、225mg/1 ヶ月群で 58% (223/386 例)、675mg/3 ヶ月群で 54% (512/944 例) であった。最も多かった副作用は注射部位硬結 [612/1888 例 (32%)] であった。大部分の副作用の重症度は軽度又は中等度であった。

重篤な副作用は全体で 9 例 (675/225mg/1 ヶ月群、225mg/1 ヶ月群及び 675mg/3 ヶ月群でそれぞれ 3 例、1 例及び 5 例) に発現した。重篤な副作用は片頭痛発作重積 (3 例)、肺炎、脱水、自殺念慮、線維筋痛、乳頭様甲状腺癌、一過性全健忘、肺腫瘍 (各 1 例) であった。

<免疫原性>

1888 例中 43 例 (2.3%) で投与に関連する ADA 反応が認められた。投与に関連する ADA 反応が認められた 43 例のうち、18 例で中和抗体が陽性となった。

社内資料：片頭痛患者を対象とした長期試験 (国際共同長期試験)

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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 225mg を皮下投与するか、又は 12 週間に 1 回 675mg を皮下投与する。」です。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

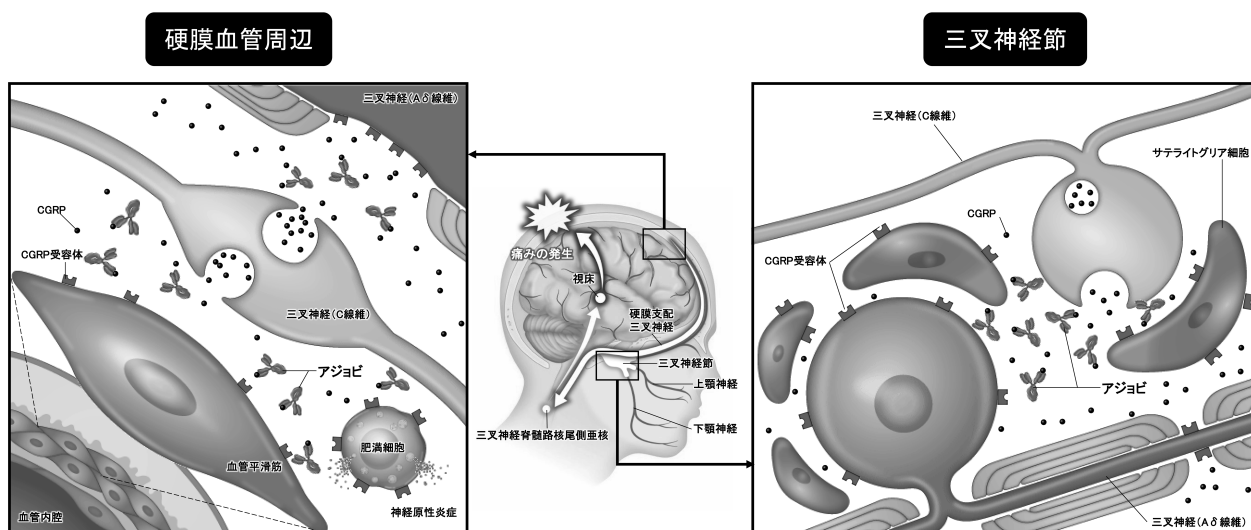
ヒト化抗ヒト CGRP モノクローナル抗体
ガルカネズマブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フレマネズマブは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) に選択的に結合し、2つのアイソフォーム (α -及び β -CGRP) の CGRP 受容体への結合を阻害するヒト化モノクローナル抗体であり、CGRP に高い親和性 (α -CGRP : $KD=159$ pM、 β -CGRP : $KD=112$ pM) と選択性を有し、CGRP 関連ペプチド (アミリン、カルシトニン及びインテルメジン) には結合しない。アドレノメデュリンとは一過性の弱い相互作用が認められた (この親和性は CGRP と比較して約 20000 倍以上弱い)。三叉神経血管系では一次感覚ニューロンの活性化に伴い、硬膜血管周辺や三叉神経節で CGRP が放出され、この CGRP が硬膜血管系の CGRP 受容体に結合することによって硬膜血管を拡張させ、これに伴い痛みに関与する局所の神経線維を活性化させ片頭痛発作を誘発すると考えられている。片頭痛患者では発作時に血漿中 CGRP 濃度が上昇していること、また片頭痛患者に CGRP を投与すると片頭痛発作を誘発することから¹¹⁾、フレマネズマブは CGRP 活性の阻害作用により、片頭痛発作の発症を抑制すると考えられる^{12, 13)}。



監修：東京歯科大学 市川総合病院 神経内科 教授 柴田 護先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① CGRP への結合親和性試験 (*In vitro*)¹²⁾

フレマネズマブは、ラット、ウサギ及びヒトの CGRP に高い親和性で結合することが示された。また、サルとヒトの CGRP はアミノ酸配列が同一であることから、フレマネズマブに対する親和性は等しいと考えられる。

〔フレマネズマブの CGRP に対する親和性-種間比較〕

| 動物種 | CGRP配列 | 親和性 ^a (K _D) |
|--------------------------------|---|------------------------------------|
| ヒト (α) ^b /サル (α) | acdttatcvth rlagllsrsg gvvknnfvpt nvgskaf | 2.2~9.5 pM ^c |
| ラット (α) | scentatcvth rlagllsrsg gvvkdnfvpt nvgseaf | 740~889 pM |
| ウサギ (α) | gentatcvth rlagllsrsg gmvksnfvpt nvgseaf | 537 pM |

a: 親和性は抗体溶液を用いる KinExA 法を用いて測定した。

b: 末梢神経系にはα-CGRPが多く分布している。

c: アミノ酸配列は同一であることから、親和性は等しいと考えられる。ヒトとサル間でのα-CGRPのアミノ酸配列の同一性は、Uniprot よりヒト[Entry ID P06881 (CALCA_HUMAN)]及びサル[Entry ID A0A2K2K5VW77 (A0A2K5VW77_MACFA)]の情報を取得し確認した。

UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. Nucleic Acids Res. 47: D506-515 (2019)

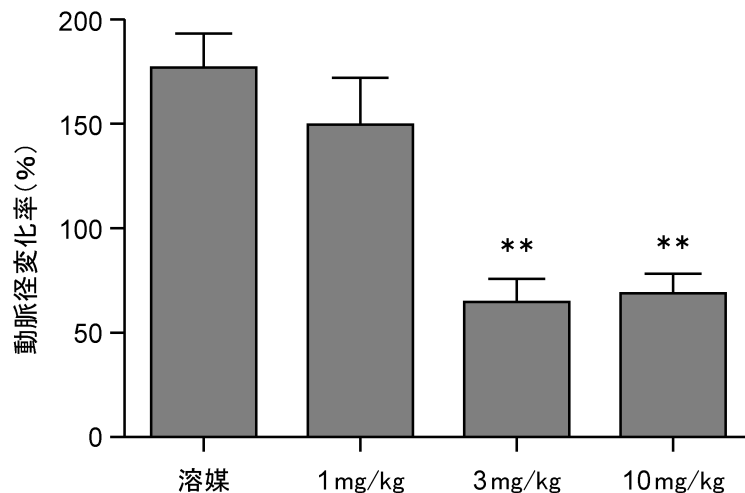
②CGRP 受容体への結合阻害作用及び cAMP 産生阻害作用 (*In vitro*)¹²⁾

ヒトα-CGRP とヒト CGRP1 受容体との結合をフレマネズマブが阻害するか否か検討した。フレマネズマブは濃度依存的にこれらの結合を阻害し、その IC₅₀ は 18.9±8.2 nM (平均値±標準誤差、以下同様) であった。

また、α-CGRP の結合による CGRP 受容体シグナル伝達に対する本薬の阻害効果を検討するために、ヒト細胞株 (SK-N-MC) 及びラット細胞株 (L6) を用いて、受容体活性化による cAMP 産生に対する作用を検討した。フレマネズマブはα-CGRP に結合し、CGRP 受容体活性化による cAMP 産生を阻害した。ヒト細胞株における EC₅₀ は 71±19.6 nM、ラット細胞株における EC₅₀ は 102.2±38.8 nM であり、同程度の阻害作用であった。

③電気刺激による神経性血管拡張モデルに対する中硬膜動脈径の拡張阻害作用 (ラット)¹³⁾

閉鎖式頭窓 (CCW) 処置したラットにフレマネズマブ 1、3、10 mg/kg を単回投与し、7 日後に硬膜表面の電気刺激による中硬膜動脈径の拡大を測定した。フレマネズマブは、電気刺激によるラットの中硬膜動脈の血管拡張を単回投与後 7 日間以上にわたって抑制した。有意差を示す投与用量は 3 mg/kg で、単回静脈内投与後 7 日に最大効果が認められた。



〔フレマネズマブによる電気刺激誘発中硬膜動脈拡張に対する抑制作用 (ラット)〕

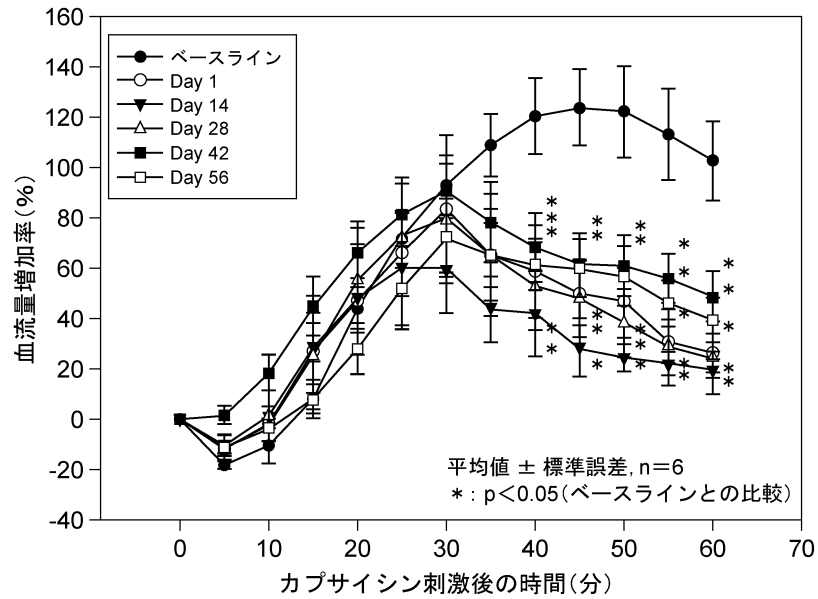
フレマネズマブは電気刺激後の中硬膜動脈径の拡大を長期にわたって抑制することが示された。投与後 7 日の中硬膜動脈の直径拡大の抑制。

平均値±標準誤差、溶媒；n=8、1mg/kg；n=6、3mg/kg；n=6、10mg/kg；n=7

**p = 0.01 (溶媒との比較、ANOVA 後、Dunnnett 検定)

④カプサイシン塗布による神経性血管拡張モデルに対する血流増加阻害作用 (サル)¹³⁾

フレマネズマブ 1、10 又は 100 mg/kg をカニクイザルに単回静脈内投与し、1、14、28、42 及び 56 日後に、エタノール・カプサイシンを前腕皮膚に塗布することによって誘導される発赤反応による血管拡張、及び血流増加を測定した。このカプサイシン塗布による神経性血管拡張動物モデルに対し、フレマネズマブは、発赤反応を指標とした血管拡張及び血流増加を抑制した。



〔フレマネズマブによるカプサイシン誘発皮膚血流量増加に対する抑制作用 (サル)〕

フレマネズマブ 10mg/kg

繰り返し測定の分散分析後、時点ごとに pairwise 比較検定

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

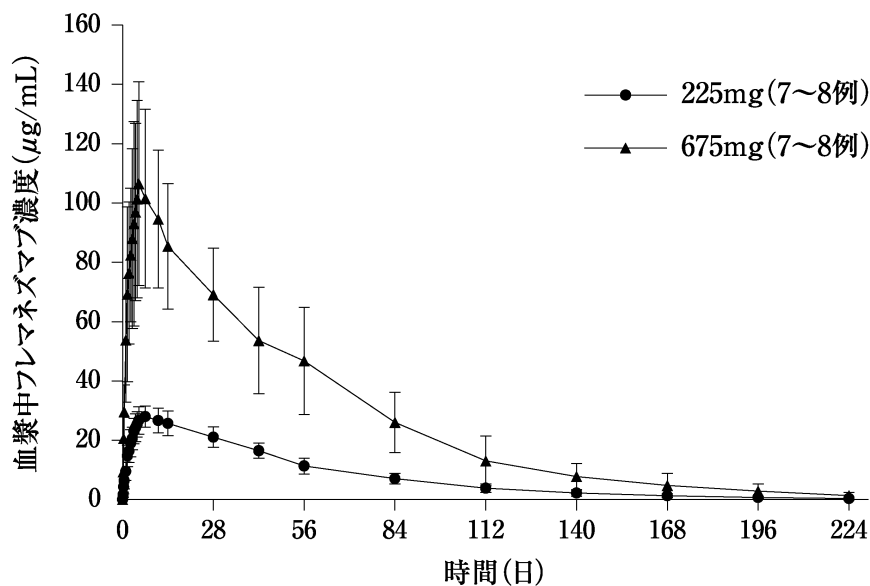
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与（健康成人）

日本人健康成人 16 例にフレマネズマブ 225 mg（8 例）及び 675 mg（8 例）を単回皮下投与した時の血漿中濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータを図及び表に示す⁴⁾。



〔日本人健康成人におけるフレマネズマブ単回皮下投与時の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）〕

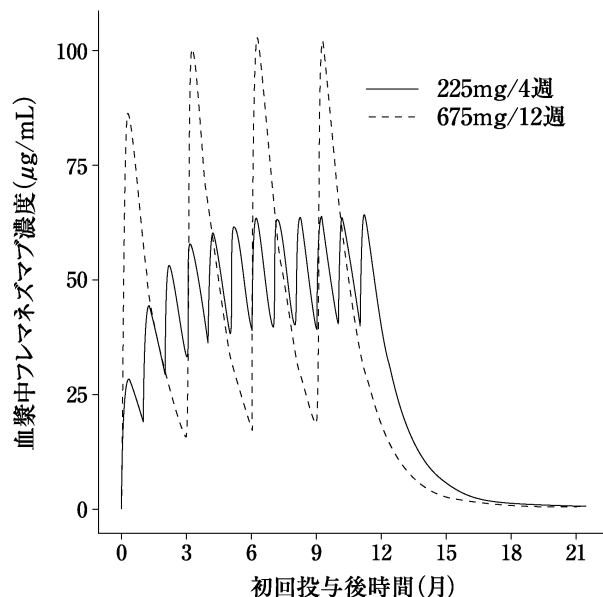
〔日本人健康成人におけるフレマネズマブ単回皮下投与時の薬物動態パラメータの要約〕

| 用量 | t _{max} ^a (day) | C _{max} (µg/mL) | t _{1/2,Z} (day) | AUC _∞ (µg·h/mL) |
|--------------|--|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 225 mg (8 例) | 7.0 (4.5-7.1) | 28.6 (3.95) | 33.6 (5.31) | 42400 (8096) |
| 675 mg (8 例) | 5.0 (3.5-11.0) | 111 (32.5) | 31.4 (6.87) | 146000 (49600) |

平均値（標準偏差），^a：中央値（最小-最大）

② 反復投与（反復性及び慢性片頭痛患者）

反復性及び慢性片頭痛患者（日本人及び外国人）の成績を用いた母集団薬物動態解析により、フレマネズマブを 4 週間に 1 回 225 mg 及び 12 週間に 1 回 675 mg を 12 ヶ月間反復皮下投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを推定した（図及び表）。いずれの投与方法においても投与開始後 3 ヶ月で定常状態に近づき、投与開始後 6 ヶ月までに定常状態に達した。4 週間に 1 回 225 mg 及び 12 週間に 1 回 675 mg 投与時の定常状態における累積係数の平均値±標準偏差は、C_{max} でそれぞれ 2.20±0.361 及び 1.18±0.0902、AUC でそれぞれ 2.28±0.393 [AUC_(0-28d)] 及び 1.18±0.0913 [AUC_(0-84d)] であった。また、消失半減期は約 30 日であった¹⁴⁾。



〔反復性及び慢性片頭痛患者におけるフレマネズマブ反復皮下投与時の血漿中濃度推移（中央値）〕
母集団薬物動態解析

〔反復性及び慢性片頭痛患者におけるフレマネズマブ反復皮下投与時の定常状態の薬物動態パラメータの要約〕

| 投与方法 | 225 mg/4週 | | | | 675 mg/12週 | | |
|---------------|---|--|--|--|---|--|--|
| パラメータ | $C_{max,ss(0-28d)}$ ($\mu\text{g/mL}$) | $AUC_{ss(0-28d)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) | $C_{av,ss(0-28d)}$ ($\mu\text{g/mL}$) | $AUC_{ss(0-84d)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) | $C_{max,ss(0-84d)}$ ($\mu\text{g/mL}$) | $AUC_{ss(0-84d)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) | $C_{av,ss(0-84d)}$ ($\mu\text{g/mL}$) |
| 平均値 (標準偏差) | 67.9 (19.8) | 1610 (513) | 57.7 (18.3) | 4840 (1530) | 109 (24.8) | 4840 (1540) | 57.7 (18.3) |

母集団薬物動態解析

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響

該当資料なし

② 併用薬の影響

併用薬〔急性期片頭痛治療薬（トリプタン、エルゴタミン）、予防薬（急性期片頭痛治療薬/鎮痛薬以外の片頭痛/頭痛に対して予防的に使用した薬剤）、鎮痛薬（オピオイド、バルビツール酸誘導体）〕がフレマネズマブの薬物動態に与える影響について、母集団薬物動態解析にて検討したが、いずれの併用薬もフレマネズマブの薬物動態に影響を与えないと考えられた¹⁴⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析により算出した。「VII. 3. (1) 解析方法」の項参照。

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析の結果、フレマネズマブ皮下投与時のラグタイム（ALAG1）の母集団平均は0.0803 day、1次吸収速度定数（ K_a ）の母集団平均値は 0.157 day^{-1} 、絶対的バイオアベイラビリティ（F1）の母集団平均は66%と推定された¹⁴⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析の結果、典型的な被験者（体重：71 kg）でのフレマネズマブの全身クリアランス（CL）及びコンパートメント間のクリアランス（Q）の母集団平均値はそれぞれ 0.0996 L/day 及び 0.262 L/day と推定された¹⁴⁾。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析の結果、典型的な被験者（体重：71 kg）でのフレマネズマブ皮下投与時の中央コンパートメントの分布容積 [$V_{c(sc)}$]、静脈内投与時の中央コンパートメントの分布容積 [$V_{c(iv)}$] 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) の母集団平均値は、それぞれ 1.95 L、2.98 L 及び 1.72 L と推定された¹⁴⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析：日本人及び白人での PK 試験、絶対的 BA 試験、日韓 CM 短期試験、日韓 EM 短期試験、海外第 II 相 CM 試験、海外第 II 相 EM 試験、国際共同 CM 短期試験、国際共同 EM 短期試験、国際共同長期試験の計 9 試験（健康成人、CM 患者、EM 患者）における、静脈内投与又は皮下投与時の血漿中フレマネズマブ濃度を用いた。本解析にはこれら 9 試験における被験者 3161 例から得られた計 16762 ポイントのデータを用いた。最終モデルは静脈内投与については線形 2 コンパートメントモデル、皮下投与についてはラグタイム付きの 1 次吸収を含む線形 2 コンパートメントモデルが選択された¹⁴⁾。

(2) パラメータ変動要因

① 体重

母集団薬物動態解析で共変量探索を行った結果、体重が唯一影響のある共変量として認められ、フレマネズマブの全身クリアランス（CL）及び中央コンパートメントの分布容積 (V_c) に対する影響因子としてモデルに組み込まれた。体重の増加に応じてこれらのパラメータが増加し、フレマネズマブの曝露量が低下することが示された¹⁴⁾。

② その他

母集団薬物動態解析で共変量探索を行った結果、年齢、性別、人種、アルブミン、腎機能分類、投与部位及び併用薬については影響のある共変量として認められず、モデルに組み込まれなかった。ADA status（陽性、陰性）、Patient status（健康成人、患者）及び肝機能分類については、対象例数/ポイント数の割合が低く、共変量としては評価できなかったが、最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いてフレマネズマブの曝露量を推定し、各分類別に視覚的な比較を行った。ADA status（陽性、陰性）、Patient status（健康成人、患者）、肝機能分類はいずれもフレマネズマブの曝露量に大きな影響を与えなかった¹⁴⁾。

4. 吸収

日本人健康成人にフレマネズマブ 225 mg 又は 675 mg を単回皮下投与した時のフレマネズマブの t_{max} の中央値は 5~7 日であった。母集団薬物動態解析の結果では、フレマネズマブ皮下投与時の吸収速度定数 (K_a) は 0.157 day^{-1} で、絶対的バイオアベイラビリティの平均値±標準偏差は $66 \pm 26\%$ (AUC_{∞} で計算) であった。なお、第 II/III 相試験では投与部位は腹部、上腕、大腿及び臀部であったが、解析に十分なデータ数が得られた腹部と上腕部について、投与部位の違いによる K_a への影響は認められなかった¹⁴⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒト IgG は胎盤を通過するので、フレマネズマブは母体から胎児へ移行する可能性がある。

(3) 乳汁への移行性

フレマネズマブのヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、フレマネズマブも移行する可能性がある。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

母集団薬物動態解析の結果、典型的な被験者（体重：71 kg）でのフレマネズマブ皮下投与時の中央コンパートメントの分布容積 [$V_{c(ss)}$] 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) の母集団平均はそれぞれ、1.95 L 及び 1.72 L と推定され、皮下投与時の分布容積 (V) は 3.67 L であった。このことから、フレマネズマブの分布容積は小さく、血管外組織への分布は限定的であることが示唆された¹⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

フレマネズマブは一般的な抗体と同様に、主に蛋白異化経路で分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

他の免疫グロブリンと同様に、チトクローム等の代謝酵素は関与しないと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない（皮下投与する薬剤であるため）

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

フレマネズマブは分子量が大きいため、未変化体のまま腎排泄される可能性は低いと考えられる。一般的な抗体と同様に、主に蛋白異化経路で分解されると考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

フレマネズマブはタンパク質であることから、透析で除去されないと考えられる。

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：該当資料なし

直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

①肝機能障害患者

フレマネズマブは主に蛋白異化経路で分解され、消失すると考えられるため、フレマネズマブの薬物動態に対する肝機能低下の影響はないと考えられる。肝機能分類（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Liver Function Classification に基づく分類）について、軽度又は中等度肝機能低下者の割合が低く、母集団薬物動態解析で共変量としては評価できなかったが、最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いてフレマネズマブの曝露量を推定し、肝機能分類別に視覚的な比較を行った。フレマネズマブの曝露量は肝機能正常者と比較して軽度肝機能低下者、中等度肝機能低下者それぞれで大きな差はなかった¹⁴⁾。

②腎機能障害患者

フレマネズマブは分子量が大きいため、未変化体のまま腎排泄される可能性は低いと考えられる。母集団薬物動態解析において共変量探索を行った結果、腎機能分類（クレアチニンクリアランスに基づく分類）は影響のある共変量として認められず、モデルに組み込まれなかった¹⁴⁾。

③人種又は民族

母集団薬物動態解析で共変量探索を行った結果、人種（白人、黒人、アジア人、その他）は影響のある共変量として認められず、モデルに組み込まれなかった¹⁴⁾。

日本人及び白人の健康成人において、フレマネズマブの薬物動態は類似していた⁴⁾。

国（日本、韓国、その他の国）の影響については、母集団薬物動態解析の最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いて、定常状態のフレマネズマブの曝露量を推定し、国別の視覚的な比較を行ったが、フレマネズマブの曝露量は国によって大きく異ならなかった¹⁴⁾。

④年齢及び性別

母集団薬物動態解析で共変量探索を行った結果、年齢及び性別は影響のある共変量として認められず、モデルに組み込まれなかった¹⁴⁾。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対する重篤な過敏症の既往歴がある患者に本剤を再投与した場合、再び重篤な過敏症状が発現する可能性が高いと考えられることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、片頭痛の治療に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。

8.2 本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。

（解説）

8.1 本剤の適正使用を推進するため、片頭痛の治療に精通している医師によって使用されるように設定した。

8.2 本剤は予防薬であるため、頭痛発作に対しては別途治療が必要になることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒト IgG は胎盤を通過するので、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。

（解説）

「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照

本剤の妊娠中の投与に関する安全性が確認されていないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

(解説)

「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照

本剤の乳汁中への移行を検討していないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症反応（頻度不明）

アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。

(解説)

実施された臨床試験では、アナフィラキシーや血管浮腫、蕁麻疹等の重篤な過敏症反応の副作用報告はないが、海外市販後の自発報告があることから、重大な副作用として設定した。なお、これらの副作用は、投与数分以内に発現することもあるが、なかには投与後 1 ヶ月以内に発現することもある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| 種類/頻度 | 1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------|---|------------|-------|
| 過敏症 | | そう痒、発疹、蕁麻疹 | 薬物過敏症 |
| 注射部位 | 注射部位疼痛（21.9%）、注射部位硬結、（19.3%）、注射部位紅斑（17.7%）、注射部位反応（そう痒感、発疹等） | | |

(解説)

本剤の臨床試験で発現した事象を企業中核データシート（CCDS）の記載に基づき、副作用として設定した。事象の頻度は、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（日韓 CM 短期試験及び日韓 EM 短期試験）、国際共同第Ⅲ相試験（国際共同 CM 短期試験及び国際共同 EM 短期試験）の結果より算出した。

◆副作用頻度一覧表等

| | 承認時 |
|-------------|------------|
| 調査症例数〔女性例数〕 | 1953〔1683〕 |
| 副作用発現症例数 | 840 |
| 副作用発現症例率(%) | 43.01% |

| 副作用名 | 副作用発現数(%) |
|--------------------|-----------|
| 感染症および寄生虫症 | |
| 気管支炎 | 1 (0.05) |
| 帯状疱疹 | 1 (0.05) |
| インフルエンザ | 1 (0.05) |
| 上咽頭炎 | 1 (0.05) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (0.05) |
| 咽頭扁桃炎 | 1 (0.05) |
| 血液およびリンパ系障害 | |
| 貧血 | 1 (0.05) |
| 好酸球増加症 | 1 (0.05) |
| 内出血発生の増加傾向 | 1 (0.05) |
| 好中球減少症 | 3 (0.15) |
| 代謝および栄養障害 | |
| 食欲減退 | 2 (0.10) |
| 精神障害 | |
| 異常な夢 | 1 (0.05) |
| 不安 | 2 (0.10) |
| うつ病 | 2 (0.10) |
| 初期不眠症 | 1 (0.05) |
| 不眠症 | 1 (0.05) |
| リビドー亢進 | 1 (0.05) |
| 睡眠障害 | 1 (0.05) |
| 神経系障害 | |
| 注意力障害 | 1 (0.05) |
| 浮動性めまい | 14 (0.72) |
| 体位性めまい | 1 (0.05) |
| 味覚異常 | 2 (0.10) |
| ジストニア | 1 (0.05) |
| 全身性強直性間代性発作 | 1 (0.05) |
| 頭部不快感 | 1 (0.05) |
| 頭痛 | 4 (0.20) |
| 感覚鈍麻 | 2 (0.10) |
| 片頭痛 | 4 (0.20) |
| 錯感覚 | 5 (0.26) |
| 失神寸前の状態 | 1 (0.05) |
| 鎮静 | 1 (0.05) |
| 傾眠 | 1 (0.05) |
| 失神 | 1 (0.05) |
| 下肢静止不能症候群 | 1 (0.05) |
| 眼障害 | |
| 片側失明 | 1 (0.05) |
| 複視 | 1 (0.05) |
| 眼刺激 | 2 (0.10) |
| 眼痛 | 1 (0.05) |
| 眼そう痒症 | 1 (0.05) |
| 耳および迷路障害 | |
| 耳鳴 | 1 (0.05) |
| 回転性めまい | 2 (0.10) |
| 心臓障害 | |
| 動悸 | 1 (0.05) |

| 副作用名 | 副作用発現数(%) |
|----------------------|-----------|
| 血管障害 | |
| 蒼白 | 1 (0.05) |
| 末梢冷感 | 1 (0.05) |
| 表在静脈隆起 | 1 (0.05) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | |
| 喘息 | 1 (0.05) |
| 咳嗽 | 1 (0.05) |
| 呼吸困難 | 1 (0.05) |
| 鼻閉 | 1 (0.05) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.05) |
| 咽喉絞扼感 | 1 (0.05) |
| 声帯の炎症 | 1 (0.05) |
| 胃腸障害 | |
| 腹部膨満 | 1 (0.05) |
| 腹痛 | 1 (0.05) |
| 大腸炎 | 1 (0.05) |
| 虚血性大腸炎 | 1 (0.05) |
| 便秘 | 4 (0.20) |
| 下痢 | 3 (0.15) |
| 消化不良 | 1 (0.05) |
| 鼓腸 | 1 (0.05) |
| 口唇腫脹 | 1 (0.05) |
| 悪心 | 15 (0.77) |
| 嘔吐 | 1 (0.05) |
| 口の錯感覚 | 2 (0.10) |
| 肝胆道系障害 | |
| 肝機能異常 | 1 (0.05) |
| 皮膚および皮下組織障害 | |
| ざ瘡 | 1 (0.05) |
| 脱毛症 | 1 (0.05) |
| 冷汗 | 1 (0.05) |
| 網状皮斑 | 1 (0.05) |
| そう痒症 | 7 (0.36) |
| 発疹 | 1 (0.05) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.05) |
| 全身性そう痒症 | 4 (0.20) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | |
| 関節痛 | 1 (0.05) |
| 背部痛 | 3 (0.15) |
| 関節硬直 | 1 (0.05) |
| 関節腫脹 | 1 (0.05) |
| 筋肉痛 | 1 (0.05) |
| 関節リウマチ | 1 (0.05) |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.05) |
| 四肢不快感 | 1 (0.05) |
| 腎および尿路障害 | |
| アルブミン尿 | 1 (0.05) |
| 頻尿 | 1 (0.05) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用名 | 副作用発現数 (%) |
|--------------------------|-------------|
| 生殖系および乳房障害 | |
| 過長過多不規則月経 | 1 (0.06) |
| 不規則月経 | 1 (0.06) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
| 無力症 | 1 (0.05) |
| 胸部不快感 | 2 (0.10) |
| 悪寒 | 2 (0.10) |
| 疲労 | 9 (0.46) |
| 異常感 | 1 (0.05) |
| 冷感 | 1 (0.05) |
| 熱感 | 1 (0.05) |
| 全身性浮腫 | 1 (0.05) |
| 注射部位内出血 | 2 (0.10) |
| 注射部位皮膚炎 | 4 (0.20) |
| 注射部位紅斑 | 343 (17.56) |
| 注射部位出血 | 34 (1.74) |
| 注射部位過敏反応 | 1 (0.05) |
| 注射部位硬結 | 376 (19.25) |
| 注射部位炎症 | 2 (0.10) |
| 注射部位浮腫 | 2 (0.10) |
| 注射部位疼痛 | 427 (21.86) |
| 注射部位知覚異常 | 1 (0.05) |
| 注射部位そう痒感 | 44 (2.25) |
| 注射部位発疹 | 15 (0.77) |
| 注射部位蕁麻疹 | 5 (0.26) |
| 注射部位熱感 | 3 (0.15) |
| 倦怠感 | 2 (0.10) |
| 末梢性浮腫 | 1 (0.05) |
| 疼痛 | 1 (0.05) |
| 発熱 | 3 (0.15) |
| 口渇 | 2 (0.10) |

| 副作用名 | 副作用発現数 (%) |
|-----------------------|------------|
| 注射部位腫脹 | 19 (0.97) |
| 注射部位不快感 | 1 (0.05) |
| 注射部位結節 | 1 (0.05) |
| 早期満腹 | 1 (0.05) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0.05) |
| 注射部位湿疹 | 1 (0.05) |
| 注射部位知覚低下 | 1 (0.05) |
| 臨床検査 | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (0.31) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (0.20) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.05) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 5 (0.26) |
| 血圧上昇 | 1 (0.05) |
| C-反応性蛋白増加 | 1 (0.05) |
| 心電図QT延長 | 1 (0.05) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.10) |
| 尿中血陽性 | 1 (0.05) |
| ウェーバー音叉試験異常 | 1 (0.05) |
| 体重増加 | 4 (0.20) |
| 心電図PR延長 | 1 (0.05) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (0.05) |
| 肝酵素上昇 | 1 (0.05) |

MedDRA/J version 22.0

承認時までの臨床成績の集計として、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（TV48125-CNS-30049 試験及び TV48125-CNS-30050 試験）を併合した。

女性特有の事象については、女性の調査症例数を分母として発現割合を算出した。

臨床試験で発現した事象を MedDRA の基本語（PT）で集計しているが、添付文書では同様の事象をまとめて表記しているため、副作用頻度一覧表の発現割合と一致しない場合がある。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前 30 分程度、直射日光を避け、室温に戻してから使用すること。

14.1.2 溶液が白濁、着色又は微粒子の混入がみられた場合には使用しないこと。

14.1.3 振とうしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は原則として上腕部、腹部又は大腿部とし、皮膚が敏感なところ、圧痛、挫傷、発赤、硬化している部位への注射は避けること。また、複数本注射する場合には、同一箇所続けて投与しないこと。

14.2.3 本剤は 1 回で全量を使用し、再使用はしないこと。

(解説)

14.1.1 冷温による不快感等を防ぐために、本剤を使用する際には室温に戻してから投与することが推奨される。

14.1.2 本剤を使用する際には目視により本剤の品質に異常がないか確認することが推奨される。

14.1.3 米国の添付文書及び欧州の添付文書を踏まえ設定した。

14.2.1 本剤は皮下投与製剤であることから設定した。

14.2.2 実施された臨床試験及び皮下投与製剤の記載を踏まえ本剤投与時の注意事項を設定した。

14.2.3 本剤は使い切りであるため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、2,475 例中 57 例 (2.3%) に本剤に対する抗体の産生が認められ、そのうち 30 例 (1.2%) に中和抗体の産生が認められた。

(解説)

日韓長期試験（新規例及び日韓短期試験からの ADA 評価のみのための継続例）において、587 例中 14 例で投与に関連する ADA 反応が認められ、そのうち 12 例で中和抗体の産生が認められた。国際共同長期試験（新規例及び国際共同短期試験からの継続例）において、1888 例中 43 例で投与に関連する ADA 反応が認められ、そのうち 18 例で中和抗体の産生が認められた。

なお、臨床試験では ADA 及び中和抗体の陽性例は少なく、検討結果に限界はあるものの、ADA 及び中和抗体の存在が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に明らかな影響を及ぼすことを示唆する結果は得られていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁵⁾

① 中枢神経系への影響

雌雄ラットにフレマネズマブ 0、100 及び 300 mg/kg を単回皮下投与し、Irwin 法で評価した。結果、投与後 7 日まで主な運動機能及び自律神経機能を対象とする一連の行動パラメータ及び生理学的パラメータに影響は認められなかった。

② 心血管系に及ぼす影響

覚醒下雄カニクイザルにフレマネズマブ 0 及び 100 mg/kg を単回静脈内投与し、テレメトリー法で評価した。結果、投与後約 22 時間まで心血管パラメータに明らかな影響は認められなかった。

③ 呼吸系への影響

雌雄ラットにフレマネズマブ 0、100 及び 300 mg/kg を単回皮下投与し、全身プレチスモグラフ法で評価した。結果、投与後 3 日まで呼吸パラメータに影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験¹⁶⁾

(1) 単回投与毒性試験

雄ラットにフレマネズマブを 10.7、32 又は 107 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与後 7 日間まで動物を観察した。死亡はなく、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理検査所見に影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

① ラット

1 ヶ月間反復投与毒性試験：フレマネズマブを 0、10、30 又は 100 mg/kg の用量で、週 1 回 1 ヶ月間、雌雄ラットに静脈内投与した。さらに、溶媒群及び高用量群において 3 ヶ月間の回復性評価を行った。フレマネズマブの投与による忍容性は良好で、投与期間及び回復期間において投与に関連する所見は認められなかった。よって、本試験の無毒性量は 100 mg/kg/週と判断した。

3 ヶ月間反復投与毒性試験：フレマネズマブを 0、30、100 及び 300 mg/kg の静脈内投与用量並びに 0 及び 300 mg/kg の皮下投与用量で、それぞれ週 1 回 3 ヶ月間、雌雄ラットに投与し、その後 4 ヶ月間の回復性評価を行った。投与に関連する所見として、100 又は 300 mg/kg/週で静脈内投与した雌雄及び 300 mg/kg/週で皮下投与した雌ではグロブリン値の軽微又は軽度の上昇が認められた。また、300 mg/kg/週で静脈内投与した雌ではナトリウムの軽微な減少が、100 又は 300 mg/kg/週で静脈内投与した雄ではトリグリセリドの軽微な上昇がそれぞれ認められた。回復期間終了時に、被験物質に関連する所見は認められなかった。よって、本試験の無毒性量は静脈内投与及び皮下投与のいずれにおいても 300 mg/kg/週と判断した。

② カニクイザル

1 ヶ月間反復投与毒性試験：フレマネズマブを 0、10、30 又は 100 mg/kg の用量で、週 1 回 1 ヶ月間、雌雄カニクイザルに静脈内投与した。さらに、溶媒群及び高用量群において 3 ヶ月間の回復性評価を行った。フレマネズマブの投与による忍容性は良好で、投与期間及び回復期間において投与に関連する所見は認められなかった。よって、本試験の無毒性量は 100 mg/kg/週と判断した。

別の試験として、フレマネズマブを 0、100 及び 300 mg/kg の用量で、週 1 回 1 ヶ月間、雄のカニクイザルに皮下投与した。さらに、各群において 3 ヶ月間の回復性評価を行った。臨床病理学

的検査において、投与期間における総タンパク値及びグロブリン値の軽微な上昇が認められたが、毒性学的意義はないと判断された。よって、本試験の無毒性量は 300 mg/kg/週と判断した。

3 ヶ月間反復投与毒性試験：フレマネズマブを 0、10、100 及び 300 mg/kg の静脈内投与用量並びに 0、100 及び 300 mg/kg の皮下投与用量で、それぞれ週 1 回 3 ヶ月間、雌雄カニクイザルに投与し、その後 4 ヶ月間の回復性評価を行った。病理組織学的検査において、眼の毛様体血管周囲の軽度の炎症が、300 mg/kg/週（両経路投与群）及び 100 mg/kg/週（静脈内投与群）のそれぞれ 1 例（計 3 例）に認められた。回復期間終了時には眼の毛様体血管の周囲に炎症は認められず、より長期の 6 ヶ月間反復投与毒性試験では本所見は認められなかった。本試験では高用量群において炎症性変化がみられたことから、無毒性量は静脈内投与では 10 mg/kg/週、皮下投与では 100 mg/kg/週と判断した。

6 ヶ月間反復投与毒性試験：フレマネズマブを 0、10、100 又は 300 mg/kg/週の用量で、週 1 回 6 ヶ月間、雌雄カニクイザルに皮下投与した。いずれの検査項目においても被験物質に関連する所見は認められず、無毒性量は 300 mg/kg/週と判断した。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

① 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

フレマネズマブを 0、50、100 及び 200 mg/kg の用量で、ラットの配偶子形成期から交配期間、さらに硬口蓋の閉鎖までの期間、週 1 回皮下投与したときの、雌雄の生殖能力及び胚胎児発生に及ぼす影響を評価した。いずれの評価項目においても投与に関連する所見は示されず、フレマネズマブは受胎能への影響、親動物毒性及び次世代毒性を示さなかった。また、胚胎児生存性への影響、骨格又は内臓検査における発生異常は認められなかった。よって、親動物及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は 200 mg/kg/週と判断した。

② 胚・胎児発生に関する試験

フレマネズマブを 0、10、50 及び 100 mg/kg の用量で、ウサギの妊娠 6、12 及び 18 日目に皮下投与した。フレマネズマブの投与による忍容性は良好であり、検討した用量のいずれでも母動物に対する毒性は誘発されなかった。よって、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 100 mg/kg と判断した。

③ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

フレマネズマブを 0、50、100 及び 200 mg/kg の用量で、ラットの妊娠 6 日目から離乳時まで皮下投与したときの、母動物及び出生児への影響を評価した。本試験期間において、母動物又は胚・胎児に対する毒性は認められなかった。母動物へのフレマネズマブ投与は、F1 出生児の性成熟及び出生後の発育に影響を及ぼさなかった。よって、ラットの胚・胎児発生及び出生前・出生後の発生、並びに出生児の生殖能力に対する無毒性量は 200 mg/kg と判断した。

④ 幼若動物を用いた毒性試験

フレマネズマブを 0、50、150 及び 450 mg/kg の用量で、雌雄ラットの生後 28 日から生後 63 日までの週 1 回皮下投与し、さらに 6 週間の休薬群を設けた。フレマネズマブ投与による忍容性は良好で、主に 450 mg/kg/週群の投与部位に軽度の一過性の水腫がみられたのみであった。生後発達（体重、脛骨長及び骨密度）、神経行動学的発達、性成熟及び交配能への影響は試験期間を通じて異常はみられなかった。臨床病理学的検査では、リンパ球数減少及びごく軽度のグロブリン値の上昇及びアルブミン/グロブリン比の減少がみられたが、これらの所見は循環血中にフレマネズマブ（モノクローナル抗体）が存在することによる影響と考えられた。よって、無毒性量は 450 mg/kg/週と判断した。

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いて、さまざまな投与経路により局所刺激性評価を行った。動脈内、筋肉内、傍静脈、皮下及び静脈内に単回投与したところ、5つの投与経路のいずれでも一般状態に影響はみられず、溶媒対照の投与部位との比較においても影響は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

①免疫毒性試験

ラット、ウサギ、カニクイザル及びヒトの組織の凍結切片に対し、フレマネズマブが示す可能性のある交差反応性及び結合性を2つの濃度（2及び20 μ g/mL）で評価した。フレマネズマブによる組織反応性がみられたのは、ラット及びサル組織では甲状腺のコロイド、濾胞上皮及び傍濾胞（C）細胞、ウサギでは甲状腺（少数の傍濾胞 [C] 細胞）及び副甲状腺（少数の上皮細胞）であった。ヒト正常組織では、下垂体（前葉）の上皮と特異的に結合したことから、CGRPが下垂体の性腺刺激ホルモン分泌細胞によって産生・貯蔵されるという見解が裏付けられた。ラット、ウサギ、サル及びヒトでは、標的組織以外の組織との結合性は認められなかった。

②ヒト全血を用いたサイトカイン放出試験

IgG2 モノクローナル抗体であるフレマネズマブが炎症性サイトカインの放出を引き起こすことについて、サイトカイン濃度のベースの低いヒト全血を用いて100 μ g/mLまでの濃度で検討したところ、フレマネズマブはいずれのドナーの全血でもサイトカイン（TNF α 、IL6、IFN γ 又はIL-1 β ）の顕著な放出を誘発しなかった。

③溶血性試験

フレマネズマブの *in vitro* 血液適合性試験は、ヒト全血を用いて実施した。フレマネズマブは、25.5 mg/mLまでの濃度で溶血性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アジヨビ皮下注 225mg シリンジ
 生物由来製品、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
 有効成分：フレマネズマブ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。冷蔵庫（2～8℃）から取り出した後は、室温で保存し7日以内に使用すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
 くすりのしおり：有

6. 同一成分・同効薬

同効薬：ガルカネズマブ（遺伝子組換え）、エレヌマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2018年9月14日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|----------------------|---------------|------------------|---------------|-------------|
| アジヨビ皮下注 225mgシリンジ | 2021年6月23日 | 30300AMX00279000 | 2021年8月12日 | 2021年8月30日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間（2021年6月23日～2029年6月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-----------------------|---------------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| アジョビ皮下注 225mg シリンジ | 1190407G1023 | 1190407G1023 | 128498001 | 622849801 |

14. 保険給付上の注意

最適使用推進ガイドライン策定に伴う保険適用に係る留意事項

抗 CGRP 抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項通知について（令和 3 年 8 月 11 日付 保医発 0811 第 5 号）

- (1) アジョビ皮下注 225mg シリンジについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製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よう十分留意すること。
- (2) 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
 - ① 本製剤に関する治療の責任者として配置されている医師について、以下のアに該当し、イ～オのいずれかの学会の専門医の認定を有していることとされているため、投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に以下のア～オのうち該当するもの（「医師要件ア」から「医師要件オ」までのうち該当するものを全て記載）。
 - ア 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。
 - イ 日本神経学会
 - ウ 日本頭痛学会
 - エ 日本内科学会（総合内科専門医）
 - オ 日本脳神経外科学会
 - ② 本剤の投与開始前 3 ヶ月以上における 1 ヶ月あたりの片頭痛日数（片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数）の平均。
 - ③ 本剤の投与の要否の判断にあたっては、以下のアに該当し、イ～エのいずれかを満たす患者であることを確認することとされているため、本剤投与前の片頭痛発作の発症抑制薬による治療の状況（「前治療要件ア」から「前治療要件エ」のうち該当するものを全て記載）。
 - ア 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。
 - イ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、効果が十分に得られず使用又は継続ができない。
 - ウ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、忍容性が低く使用又は継続ができない。
 - エ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、禁忌、又は副作用等の観点から安全性への強い懸念があり使用又は継続ができない。
- (3) 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 ヶ月（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 ヶ月（1 回投与後）又は 6 ヶ月（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とされているため、当該評価を実施した際の診療報酬明細書の摘要欄に、症状の改善が認められた旨を記載すること。
- (4) 本製剤の投与開始後も、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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Sakai, F. et al. : Cephalalgia. 1997 ; 17(1) : 15-22.
- 2) Steiner, T J. et al. : J Headache Pain. 2018 ; 19(1) : 17.
- 3) 監修/日本神経学会・日本頭痛学会慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会：慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 医学書院. 2013.
- 4) 社内資料：健康成人における薬物動態試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.2）
- 5) 社内資料：慢性片頭痛患者を対象とした日韓二重盲検比較試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3）
- 6) 社内資料：反復性片頭痛患者を対象とした日韓二重盲検比較試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3）
- 7) 社内資料：慢性片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験（国際共同 CM 短期試験）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3）
- 8) 社内資料：反復性片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験（国際共同 EM 短期試験）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3）
- 9) 社内資料：片頭痛患者を対象とした日韓長期投与試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3）
- 10) 社内資料：片頭痛患者を対象とした長期試験（国際共同長期試験）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3）
- 11) Lassen, LH. et al. : Cephalalgia. 2002 ; 22(1) : 54-61.
- 12) 社内資料： *In vitro* 機能性評価試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.1）
- 13) 社内資料：神経性血管拡張動物モデルにおける作用（2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.1）
- 14) 社内資料：母集団薬物動態解析（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.3）
- 15) 社内資料：安全性薬理試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.3）
- 16) 社内資料：毒性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

フレマネズマブ（遺伝子組換え）は、米国及び欧州を含む 40 カ国以上で承認されている（2021 年 2 月現在）。

〔米国における承認内容〕

| | |
|--------|---|
| 販売名 | AJOVY® (fremanezumab-vfrm) injection, for subcutaneous use |
| 剤形・含量 | 注射剤：225 mg/1.5 mL の単回投与用プレフィルドオートインジェクター 注射剤：225 mg/1.5 mL の単回投与用プレフィルドシリンジ |
| 効能又は効果 | AJOVY は成人の片頭痛の予防的治療を適応とする。 |
| 用法及び用量 | 推奨用量の投与について AJOVY は 2 つの皮下投与のオプションがある。 225 mg を 1 ヶ月に 1 回投与 675 mg を 3 ヶ月に 1 回（年 4 回）投与（225 mg の注射剤 3 本を連続投与） |
| 変更日 | 2020 年 1 月 |

〔欧州における承認内容〕

| | |
|--------|---|
| 販売名 | AJOVY 225 mg solution for injection in prefilled syringe AJOVY 225 mg solution for injection in prefilled pen |
| 剤形・含量 | 注射溶液（注射剤） プレフィルドシリンジ 1 本にフレマネズマブ 225 mg を含む。 プレフィルドペン 1 本にフレマネズマブ 225 mg を含む。 |
| 効能又は効果 | AJOVY は 1 ヶ月あたりの片頭痛日数が 4 日以上のある成人における片頭痛の予防的治療を適応とする。 |
| 用法及び用量 | フレマネズマブの投与開始時に 1 ヶ月あたりの片頭痛日数が 4 日以上のある患者の治療を目的とする。 2 種類の投与レジメンから選択する：225 mg を月 1 回（1 ヶ月に 1 回投与） 675 mg を 3 ヶ月に 1 回（年 4 回投与） |
| 変更日 | 2019 年 4 月 |

2. 海外における臨床支援情報

| | | |
|-----|----------------------|---|
| 妊産婦 | 米国の添付文書 (2020年1月) | <p>8.1 Pregnancy</p> <p>Risk Summary</p> <p>There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of AJOVY in pregnant women. AJOVY has a long half-life [see Clinical Pharmacology (12.3)]. This should be taken into consideration for women who are pregnant or plan to become pregnant while using AJOVY. Administration of fremanezumab-vfrm to rats and rabbits during the period of organogenesis or to rats throughout pregnancy and lactation at doses resulting in plasma levels greater than those expected clinically did not result in adverse effects on development [see Animal Data]. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The estimated rate of major birth defects (2.2-2.9%) and miscarriage (17%) among deliveries to women with migraine are similar to rates reported in women without migraine.</p> <p>Clinical Considerations</p> <p>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</p> <p>Published data have suggested that women with migraine may be at increased risk of preeclampsia and gestational hypertension during pregnancy.</p> <p>Data</p> <p>Animal Data</p> <p>When fremanezumab-vfrm (0, 50, 100, or 200 mg/kg) was administered to male and female rats by weekly subcutaneous injection prior to and during mating and continuing in females throughout organogenesis, no adverse embryofetal effects were observed. The highest dose tested was associated with plasma exposures (AUC) approximately 2 times that in humans at a dose of 675 mg. Administration of fremanezumab-vfrm (0, 10, 50, or 100 mg/kg) weekly by subcutaneous injection to pregnant rabbits throughout the period of organogenesis produced no adverse effects on embryofetal development. The highest dose tested was associated with plasma AUC approximately 3 times that in humans (675 mg). Administration of fremanezumab-vfrm (0, 50, 100, or 200 mg/kg) weekly by subcutaneous injection to female rats throughout pregnancy and lactation resulted in no adverse effects on preand postnatal development. The highest dose tested was associated with plasma AUC approximately 2 times that in humans (675 mg).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p>Risk Summary</p> <p>There are no data on the presence of fremanezumab-vfrm in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AJOVY and any potential adverse effects on the breastfed infant from AJOVY or from the underlying maternal condition.</p> |
|-----|----------------------|---|

| | | |
|-----------|---|--|
| | <p>欧州の SPC (2019 年 4 月)</p> | <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy There is a limited amount of data from the use of AJOVY in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or in-direct harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of AJOVY during pregnancy.</p> <p>Breast-feeding It is unknown whether fremanezumab is excreted in human milk. Human IgG is known to be excreted in breast milk during the first days after birth, which is decreasing to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to breast-fed infants cannot be excluded during this short period. Afterwards, use of fremanezumab could be considered during breast-feeding only if clinically needed.</p> <p>Fertility There are no fertility data in humans. Available non-clinical data do not suggest an effect on fertility (see section 5.3).</p> |
| | <p>オーストラリア の分類 (2021 年 2 月)</p> | <p>Use in Pregnancy - Pregnancy Category B1 There are limited data from the use of AJOVY in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. In embryo-fetal development (EFD) studies in NZW rabbits and SD rats fremanezumab was administered subcutaneously (achieving exposures approximately 20 times those achieved clinically at a 225 mg/month dose) during the organogenesis period of the pregnancy and was well tolerated and did not induce any maternal or embryo-fetal toxicity at any dose level in either animal species. Data from an embryo-fetal development study in rabbits demonstrated that fremanezumab crossed the placenta. Concentrations of fremanezumab in newborns were about 9% to 23% exposure relative to the maternal exposure.</p> <p>In a pre- and postnatal development study in rats (achieving fremanezumab exposures 20 times that achieved clinically at a 225 mg/month dose), no maternal effects were noted as well no effects on F1 offspring following subcutaneous weekly dosing .</p> <p>Fremanezumab has a long half-life (see Section 5.2 PHAR-MACOKINETIC PROPERTIES). This should be taken into consideration for women who are pregnant or intend to become pregnant while using AJOVY.</p> <p>Monoclonal antibodies, such as AJOVY, are transported across the placenta in a linear fashion as pregnancy progresses. Therefore, exposure of the fetus is likely to be greater during the second and third trimester of pregnancy.</p> <p>Use in Lactation It is unknown whether fremanezumab is excreted in human milk. A risk to the breastfed child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from AJOVY therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> |
| <p>小児</p> | <p>米国の添付文書 (2020 年 1 月)</p> <p>欧州の SPC (2019 年 4 月)</p> | <p>8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p> <p>Paediatric population The safety and efficacy of AJOVY in children and adolescents below the age of 18 years have not yet been established. No data are available.</p> |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け

資材名：適正使用ガイド

- ・患者向け

資材名：アジョビを使用される患者さんへ

URL：<https://www.otsuka-elibrary.jp/product/di/ajs/tekisei/index.html>

