

福岡医発第 1737 号 (地)
令和 3 年 9 月 11 日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 松 田 峻一良
(公 印 省 略)

抗 CGRP 受容体抗体製剤 (アイモビーグ皮下注)、抗 CGRP 体抗体製剤
(アジョビ皮下注) 及びテセルパツレブ製剤 (デリタクト注) 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について

標記の件について、厚生労働省保険局医療課より日本医師会を通じて別添の
とおり連絡がありました。

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、
革新的医薬品等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、
革新的再生医療等製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
ラインを策定することとされております。

今般、片頭痛発作の発症抑制に対して使用する際の抗 CGRP 受容体抗体製剤 (ア
イモビーグ皮下注)、抗 CGRP 体抗体製剤 (アジョビ皮下注) についての最適使用推
進ガイドラインが策定され、また、悪性神経膠腫に対してはテセルパツレブ製剤
(デリタクト注) について最適使用推進ガイドラインが策定されるとともに、当
該製剤が令和 3 年 8 月 12 日より保険適用されたことに伴い (令和 3 年 9 月 11
日付福岡医発第 1738 号参照)、同製剤の保険適用上の留意事項として、診療報
酬明細書の摘要欄に記載する事項等が示されました。

つきましては、貴会におかれましても本件に関してご了解いただきますとと
もに、貴会会員への周知方よろしくお願い申し上げます。

なお、本件につきましては、日本医師会ホームページのメンバーズルーム中、
医療保険の「医薬品の保険上の取扱い等」に掲載が予定されていることを申し添
えます。

小郡三井医師会より

医療保険担当理事 肥山淳一郎
会長 島田昇二郎

日 医 発 第 422 号
(地 257) (保 136)

令和 3 年 8 月 27 日

都道府県医師会長 殿

日 本 医 師 会 長
中 川 俊 男
(公印省略)

抗 CGRP 受容体抗体製剤（アイモビーグ皮下注）、抗 CGRP 体抗体製剤（アジョビ皮下注）及びテセルパツレブ製剤（デリタクト注）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について

革新的かつ高額な医薬品については、国民負担や医療保険財政に与える影響が懸念される一方で、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は、そ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は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されることが重要であるとの観点から、「最適使用推進ガイドライン」を策定することとされております。

今般、片頭痛発作の発症抑制に対して使用する際の抗 CGRP 受容体抗体製剤（アイモビーグ皮下注）及び抗 CGRP 体抗体製剤（アジョビ皮下注）についての最適使用推進ガイドラインが策定され、また、悪性神経膠腫に対してはテセルパツレブ製剤（デリタクト注）について最適使用推進ガイドラインが策定されるとともに、当該製剤が令和 3 年 8 月 12 日より保険適用されたことに伴い（令和 3 年 8 月 27 日付け日医発第 421 号参照）、同製剤の保険適用上の留意事項として、診療報酬明細書の摘要欄に記載する事項等が示されました。

つきましては、本件について貴会会員に周知くださるようお願い申し上げます。

本件につきましては、日本医師会ホームページのメンバーズルーム中、医療保険の「医薬品の保険上の取扱い等」に掲載を予定しております。

(添付資料)

- ① 抗 CGRP 受容体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について

(令 3.8.11 保医発 0811 第 4 号 厚生労働省保険局医療課長)

[別添] として、下記通知を含む。

- ・エレンマブ（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 3.8.11 薬生薬審発 0811 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長)

- ② 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について

(令 3.8.11 保医発 0811 第 5 号 厚生労働省保険局医療課長)

[別添] として、下記通知を含む。

- ・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 3.8.11 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)

- ③ テセルパツレブ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について

(令 3.8.11 保医発 0811 第 6 号 厚生労働省保険局医療課長)

[別添] として、下記通知を含む。

- ・テセルパツレブの最適使用推進ガイドラインについて

(令 3.8.11 薬生機審発 0811 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長)

地方厚生（支）局医療課長	}	殿
都道府県民生主管部（局）		
国民健康保険主管課（部）長		
都道府県後期高齢者医療主管部（局） 後期高齢者医療主管課（部）長		

厚生労働省保険局医療課長
(公 印 省 略)

抗 CGRP 受容体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
留意事項について

抗 CGRP 受容体抗体製剤「アイモビーグ皮下注」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について」（別添：令和 3 年 8 月 11 日付け薬生薬審発 0811 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）のとおり、最適使用推進ガイドラインが策定されたところですが、これに伴う当該製剤の保険適用上の留意事項を下記のとおりとするので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

- (1) アイモビーグ皮下注 70 mg ペンについては、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、本剤投与開始後3ヶ月（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。

薬生薬審発 0811 第 1 号
令和 3 年 8 月 11 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 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）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ました。

今般、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、片頭痛発作の発症抑制に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、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。

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

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）

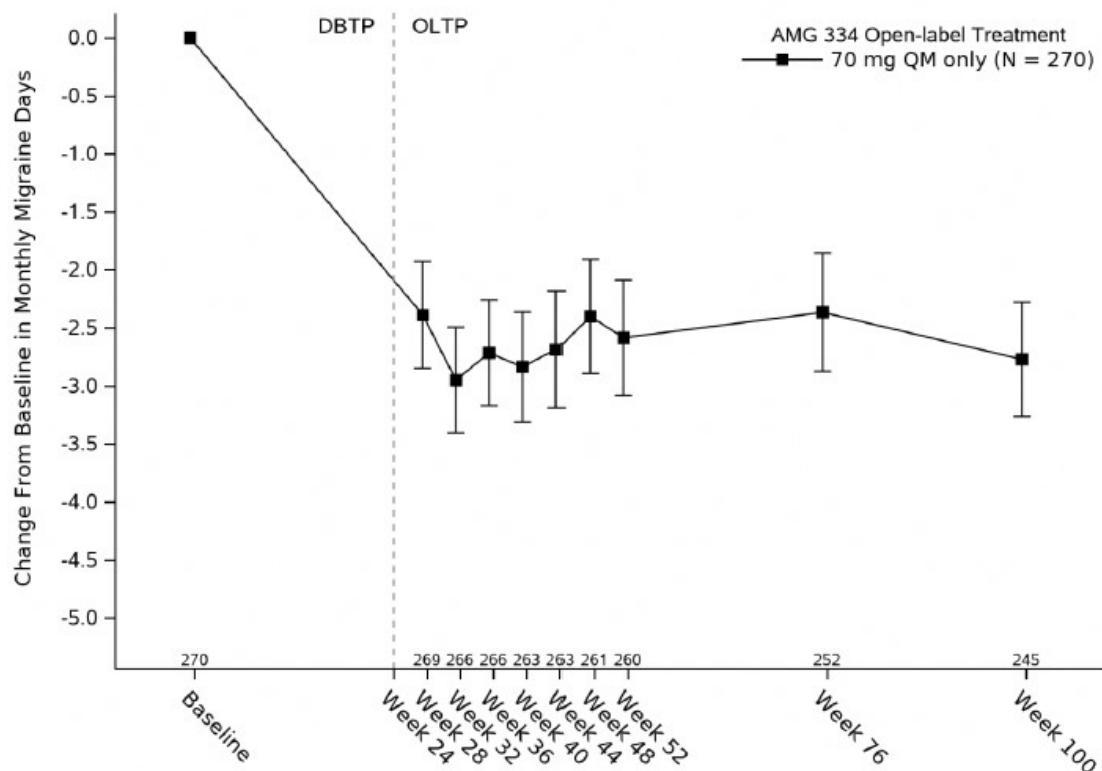
	プラセボ群 (136 例)	28 mg 群 (66 例)	70 mg 群 (135 例)	140 mg 群 (136 例)
ベースラインの月間片頭痛日数（日） ^a	7.67 (2.34)	7.75 (2.08)	7.84 (2.31)	8.18 (2.40)
4、5、6 カ月目における平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化（日） ^{b, c}	0.06 [-0.46, 0.58]	-1.19 [-1.91, -0.47]	-2.25 [-2.78, -1.73]	-1.83 [-2.35, -1.31]
4、5、6 カ月目における平均月間片頭痛日数のプラセボとの差（日） ^{b, c}	-	-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 ^c	-	<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3.1%（4/131例）、70 mg群8.5%（11/130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	1 (0.8)	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：慢性頭痛の診療ガイドライン2013⁶⁾）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。

【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) 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.

保医発0811第5号
令和3年8月11日

地方厚生（支）局医療課長	}	殿
都道府県民生主管部（局）		
国民健康保険主管課（部）長		
都道府県後期高齢者医療主管部（局） 後期高齢者医療主管課（部）長		

厚生労働省保険局医療課長
(公 印 省 略)

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について

抗 CGRP 抗体製剤「アジョビ皮下注」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について」（別添：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）のとおり、最適使用推進ガイドラインが策定されたところですが、これに伴う当該製剤の保険適用上の留意事項を下記のとおりとするので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

- (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。

[別添]

薬生薬審発 0811 第 5 号
令和 3 年 8 月 11 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 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）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ました。

今般、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、片頭痛発作の発症抑制に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、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。

別添

最適使用推進ガイドライン
フレマネズマブ（遺伝子組換え）
（販売名：アジョビ皮下注 **225 mg** シリンジ）

令和3年8月
厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：アジョビ皮下注 225 mg シリンジ

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

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

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

3. 臨床成績

片頭痛発作の発症抑制の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

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

【試験の概要】

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

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

表 1 二重盲検投与期間における治験薬の用法・用量

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

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

<主な選択基準>

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

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

有する患者は試験に組み入れられなかった。

【結果】

<有効性>

主要評価項目である二重盲検投与期 12 週での 4 週間あたりの中等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 週間あたりの中等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 週間あたりの中等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等度以上の頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA。なお、検定の多重性を調整するために、初めに本剤 225 mg/4 週群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合は、次に 675 mg/12 週群とプラセボ群の比較を行った。

<安全性>

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

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

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

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

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

【試験の概要】

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

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

表 4 二重盲検投与期間における治験薬の用法・用量

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

<主な選択基準>

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

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

【結果】

＜有効性＞

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

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

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

注 1) 平均値±標準偏差

注 2) 最小二乗平均値±標準誤差

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

<安全性>

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

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

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

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

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

【試験の概要】

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

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

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

【結果】

<有効性>

主要評価項目である二重盲検投与期 12 週での 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量を表 7 に示す。プラセボ群と比較して両本剤群ともに、4 週間あたりの中等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 週間あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量 (FAS)

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

注 1) 平均値±標準偏差

注 2) 最小二乗平均値±標準誤差

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

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

<安全性>

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

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

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

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

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

【試験の概要】

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

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

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

【結果】

<有効性>

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

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

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

注 1) 平均値±標準偏差

注 2) 最小二乗平均値±標準誤差

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

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

＜安全性＞

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

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

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

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

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

【試験の概要】

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

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

表 11 投与期間における治験薬の用法・用量

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

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

<主な選択基準>

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

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

【結果】

<安全性>

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

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

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

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

<有効性>

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

表 13 投与期 52 週間の片頭痛日数の推移

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

(平均値±標準偏差)

4. 施設について

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

① 施設について

- 片頭痛の病態、経過と予後、診断、治療（参考：慢性頭痛の診療ガイドライン 2013²⁾）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。

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) 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.

保医発0811第6号
令和3年8月11日

地方厚生（支）局医療課長	}	殿
都道府県民生主管部（局）		
国民健康保険主管課（部）長		
都道府県後期高齢者医療主管部（局） 後期高齢者医療主管課（部）長		

厚生労働省保険局医療課長
(公 印 省 略)

テセルパツレブ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について

テセルパツレブ製剤「デリタクト注」については、「テセルパツレブ製剤の最適使用推進ガイドラインについて」（別添：令和3年8月11日付け薬生機審発0811第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長）のとおり、最適使用推進ガイドラインが策定されたところですが、これに伴う当該製剤の保険適用上の留意事項を下記のとおりとするので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

- (1) デリタクト注については、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 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件エ」までのうち該当するものを記載）

- ア 特定機能病院
- イ 大学附属病院本院（脳神経外科に係る診療科を有する場合に限る。）
- ウ 悪性神経膠腫手術の年間症例数が 30 例以上ある施設
- エ 本品に係る治験の実施施設、又はこれと同等の施設体制を有し本品に係る治験責任医師又は治験分担医師が常勤する施設（脳神経外科に係る診療科を有する場合に限る。）

② 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを全て記載。最適使用推進ガイドラインにおいて、次に掲げる医師の要件のすべてに該当する医師を配置することとされている。）

- ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に、4 年以上の脳神経外科学の臨床研修を行っており、うち、3 年以上は、脳神経外科治療の臨床経験があること。
- イ 脳腫瘍に関する十分な臨床経験（計 30 例以上）があること。
- ウ ナビゲーション下生検術を含む定位脳手術の実績が 5 例以上あること。

③ 放射線治療及びテモゾロミドの治療歴のある患者である旨

薬生機審発 0811 第 1 号
令和 3 年 8 月 11 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

テセルパツレブの最適使用推進ガイドラインについて

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、革新的医薬品等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、革新的再生医療等製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ました。

今般、テセルパツレブ（販売名：デリタクト注）について、悪性神経膠腫に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、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。

別添

最適使用推進ガイドライン

テセルパツレブ

(販売名：デリタクト注)

～悪性神経膠腫～

令和3年8月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P 2
2. 本品の特徴、作用機序	P 3
3. 臨床成績	P 4
4. 施設について	P 9
5. 投与対象となる患者	P 11
6. 投与に際して留意すべき事項	P 13

1. はじめに

再生医療等製品の有効性・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革新的な新規作用機序を示す再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製品を真に必要な患者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。

新規作用機序を示す再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等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するまでの間、当該再生医療等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、以下の再生医療等製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、一般社団法人日本脳神経外科学会、公益社団法人日本放射線腫瘍学会、特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会、一般社団法人日本癌学会、日本遺伝子細胞治療学会の協力のもと作成した。

対象となる再生医療等製品：デリタクト注（一般的名称：テセルパツレブ）

対象となる効能、効果又は性能：悪性神経膠腫

対象となる用法及び用量又は使用方法：通常、成人では 1 回あたり 1 mL（ 1×10^9 PFU）を腫瘍内に投与する。原則として、1 回目と 2 回目は 5～14 日の間隔、3 回目以降は前回の投与から 4 週間の間隔で投与する。投与は 6 回までとする。

製 造 販 売 業 者：第一三共株式会社

2. 本品の特徴、作用機序

デリタクト注（一般的名称：テセルパツレブ、以下「本品」）は、正常細胞での複製に必要な $\alpha 47$ 遺伝子及び 2 つの $\gamma 34.5$ 遺伝子を欠失し、大腸菌由来 *lacZ* 遺伝子の挿入により *ICP6* 遺伝子を不活化した遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型（F 株由来）を主成分とする再生医療等製品である。

本品を悪性神経膠腫患者の腫瘍内に直接投与することで、腫瘍細胞で選択的に複製し、複製の過程で感染細胞を破壊して殺細胞効果を示すこと、及び腫瘍反応性 T 細胞の誘導により抗腫瘍免疫効果を示すことで、悪性神経膠腫の生命予後を改善することが期待されている。

これらの知見から、本品は悪性度の高い悪性神経膠腫に対する新たな治療法になり得るものと期待され、膠芽腫を対象とした臨床試験を実施し、一定の有効性、安全性及び忍容性が確認された。ただし、現時点で得られている本品の有効性及び安全性に関するデータは限られており、検証試験は未実施で、条件及び期限付き承認制度に基づいて承認が得られた段階である。本品の有効性及び安全性を確認するために、製造販売後も継続して評価が行われる。

3. 臨床成績

国内第Ⅱ相試験（GD01 試験）

【有効性】

放射線治療及びテモゾロミドの治療歴¹⁾を有し、治療後も腫瘍が残存²⁾していた又は治療後に再発した、病変数が1つの膠芽腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内1施設で実施された（2015年4月～2020年4月）。主な選択・除外基準は、表1のとおりであった。

表1 主な選択・除外基準

<選択基準> - 登録前の病理診断により膠芽腫の診断が確定している患者 - 放射線治療及びテモゾロミドの治療歴を有し、腫瘍が残存又は再発した患者 - 適格性判定日の14日以内のMRI検査において、造影剤で増強効果を受ける1.0cm以上の病変があることが確認された患者 - KPSが60%以上の患者 <除外基準> - 脳外転移がある患者 - 頭蓋内に複数の病変を有する患者 - 脳室、脳幹又は後頭蓋窩に腫瘍が存在する患者 - 脳室経由で本品を投与しなくてはならない部位に腫瘍が存在する患者 - 上衣下・くも膜下播種を有する患者 - 本品の投与前30日以内に脳腫瘍切除術又はベバシズマブの投与歴がある患者
--

用法・用量は、定位脳手術装置を用いて穿頭手術を実施した後に、1回あたり本品 1×10^9 PFUを緩徐に腫瘍内投与³⁾することとされ、初回と第2回は1週間（5～14日）間隔、3回目以降は4週間（±2週間）間隔で最大6回⁴⁾まで投与⁵⁾することとされた。また、テモゾロミドとの併用は可能とし、その他の抗悪性腫瘍薬との併用は禁止された。

¹⁾ 放射線治療の終了から本品の投与までに一定の期間を設定する計画とはされていなかった。

²⁾ 放射線治療及びテモゾロミドの治療の終了日から本品投与までの間隔は制限されなかった。

³⁾ 投与方法は、患者の状態に応じて、投与回ごとに担当医師により決定された。（実際には、1箇所の穿頭部位から異なる方向で1病変に2回刺入して本品 1×10^9 PFUを2分割して投与された場合や、同時に2箇所穿頭し異なる刺入部位から1病変に2回刺入して本品 1×10^9 PFUを2分割して投与された場合等があった）。

⁴⁾ 以下の①～⑤に該当する場合には6回未満であっても投与を終了することとされた。

① 標的部位の腫瘍が1cm未満になった場合

② 腫瘍が増大し、腫瘍縮小効果の判定基準の「進行」に該当した場合

③ 患者の臨床症状が増悪した場合

④ 患者が投与の継続を希望しない場合

⑤ その他、治験責任医師又は治験分担医師が投与を終了すべきと判断した場合

⁵⁾ 局所又は全身麻酔下で、MRIによるガイドを用いて定位脳手術で投与することとした。また、直前回の投与部位にかかわらず、投与時点で腫瘍が残存している部位に投与することとされた。

主要評価項目⁶⁾とされた1年生存割合について、中間解析時点（2018年6月14日データカットオフ）において、中間解析の対象とされた13例の1年生存割合〔95%CI〕（%）の結果は92.3〔64.0, 99.8〕であった。

また、2018年12月31日時点の治験責任医師判定⁷⁾によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線はそれぞれ表2及び図1のとおりであった。腫瘍縮小効果は表3のとおりであった。

表2 PFSの追加解析時の結果（治験責任医師判定、FAS、2018年12月31日データカットオフ）

	FAS
例数	19
イベント数 (%)	14 (73.7)
中央値〔95%CI〕(カ月)	4.8〔3.6, 19.6〕

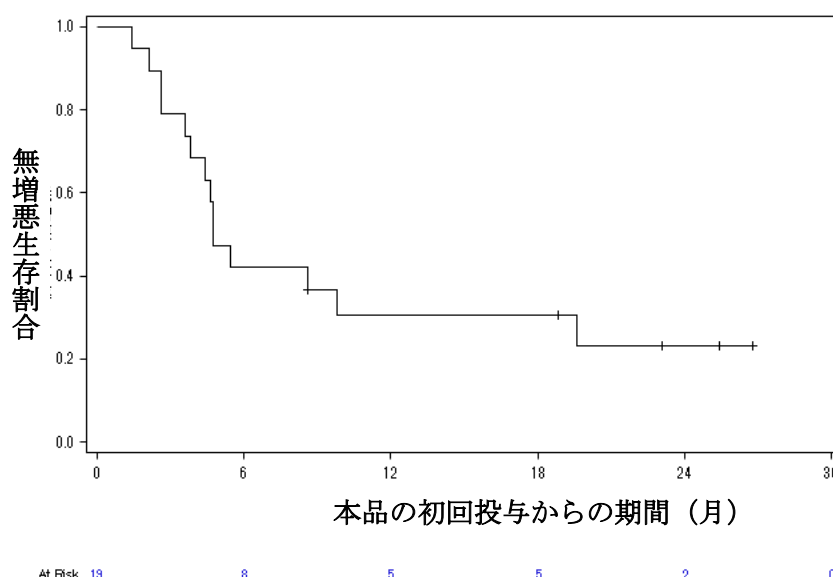


図1 PFSの追加解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2018年12月31日データカットオフ）

⁶⁾ 主要評価項目を含め、生存期間の起算日はいずれも本品初回投与日とされた。

⁷⁾ PFSにおける疾患進行イベント及び腫瘍縮小効果の判定基準には、固形がんに対する免疫療法の効果判定に関するガイドライン（irRC 基準（Clin Cancer Res 2009; 15: 7412-20））に準じて設定された以下の基準が用いられた。

CR（完全奏効）	約4週間以上の間隔で施行した連続した2回のMRI検査で、標的病変が完全に消失し、新病変の出現がない場合
PR（部分奏効）	約4週間以上の間隔で施行した2回のMRI検査で、標的病変の面積の和が初回投与前に比べ50%以上縮小し、新病変の出現がない場合
SD（安定）	CR、PR、PD以外の場合
PD（進行）	約4週間以上の間隔で施行した連続した2回のMRI検査で、標的病変の面積の和がそれぞれの直前回のMRI検査に比べ25%以上増大するか、新病変の出現があった場合。

表 3 腫瘍縮小効果の追加解析時の結果
(治験責任医師判定、FAS、2018 年 12 月 31 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	FAS 19 例
CR	0
PR	1 (5.3)
SD	18 (94.7)
PD	0
奏効 (CR+PR)	1
(奏効割合 [95%CI])	(5.3 [0.1, 26.0])

さらに、2020 年 4 月 22 日時点の OS の解析が実施され、OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

表 4 OS の結果 (FAS、2020 年 4 月 22 日時点)

	FAS
例数	19
イベント数 (%)	16 (84.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	20.2 [14.5, 31.4]

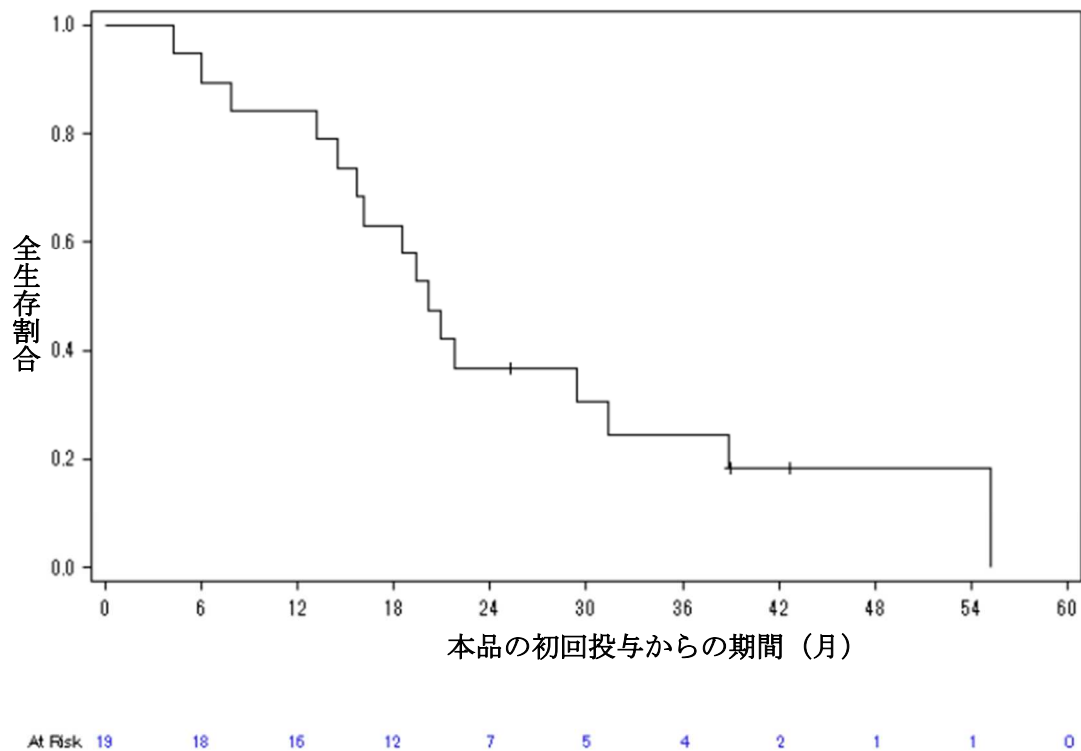


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2020 年 4 月 22 日時点)

【安全性】

GD01 試験において本品が投与された全患者（19 名中 19 名）に有害事象及び副作用が認められ、3 例以上で認められた有害事象及び副作用は表 5 のとおりであった。

表 5 3 例以上に認められた有害事象及び副作用（GD01 試験）

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	19 例	
	有害事象	副作用
全有害事象	19 (100)	19 (100)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	18 (94.7)	17 (89.5)
疼痛	8 (42.1)	0
末梢性浮腫	3 (15.8)	0
胃腸障害		
悪心	14 (73.7)	10 (52.6)
嘔吐	13 (68.4)	11 (57.9)
便秘	8 (42.1)	0
嚥下障害	5 (26.3)	0
下痢	4 (21.1)	0
口内炎	4 (21.1)	0
臨床検査		
リンパ球数減少	14 (73.7)	9 (47.4)
白血球数減少	12 (63.2)	6 (31.6)
体重減少	10 (52.6)	0
血小板数減少	9 (47.4)	3 (15.8)
好中球数減少	8 (42.1)	3 (15.8)
白血球数増加	4 (21.1)	0
肝機能検査値上昇	3 (15.8)	0
神経系障害		
頭痛	13 (68.4)	1 (5.3)
脳浮腫	12 (63.2)	3 (15.8)
意識レベルの低下	9 (47.4)	0
痙攣発作	9 (47.4)	3 (15.8)
不全片麻痺	8 (42.1)	0
片麻痺	7 (36.8)	0
感覚障害	4 (21.1)	0
構語障害	3 (15.8)	0
同名性半盲	3 (15.8)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
創合併症	13 (68.4)	0
転倒	7 (36.8)	0
挫傷	3 (15.8)	0
処置後出血*	2 (10.5)	0
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	7 (36.8)	0
胃腸炎	3 (15.8)	0
処置後感染*	1 (5.3)	0
血管障害		
低血圧	8 (42.1)	0
高血圧	4 (21.1)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	8 (42.1)	0
低ナトリウム血症	5 (26.3)	1 (5.3)

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	19 例	
	有害事象	副作用
高ナトリウム血症	4 (21.1)	0
筋骨格系及び結合組織傷害		
背部痛	5 (26.3)	0
関節痛	3 (15.8)	0
筋力低下	3 (15.8)	0
筋骨格痛	3 (15.8)	0
四肢痛	3 (15.8)	0
心臓障害		
洞性徐脈	6 (31.6)	0
洞性頻脈	3 (15.8)	0
精神障害		
不眠症	6 (31.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
誤嚥性肺炎	4 (21.1)	0
肺臓炎	3 (15.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		
褥瘡性潰瘍	3 (15.8)	0
腎及び尿路傷害		
尿失禁	5 (26.3)	0
血液及びリンパ系傷害		
貧血	5 (26.3)	1 (5.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープ含む）		
頭蓋内腫瘍出血*	2 (10.5)	0

*：「3 例以上に認められた有害事象及び副作用」には該当しないが、本品投与時の手術手技に伴う重要な事象であるため記載。

GD01 試験で認められた重篤な有害事象は、発熱 3 例（15.8%）、死亡、脳梗塞、片麻痺、失神、尿路感染、処置後感染及び皮下組織膿瘍各 1 例（5.3%）であり、このうち、発熱 1 例は本品との因果関係が否定されなかった。本品投与後の死亡は 12 例（疾患進行 11 例及び死亡 1 例）認められた。投与中止に至った有害事象は、処置後感染 1 例（5.3%）であり、本品との因果関係は否定された。

4. 施設について

本品は、悪性神経膠腫の診断及び治療並びに脳神経外科手術手技に十分な知識・技術・経験を持ち、かつ本品の性能を熟知し、取扱いを習得した医師により使用される必要がある。そのため、本品納入前に、製造販売業者による医師講習を実施し、医療従事者向け資材を提供することで、投与方法を含めた本品の適正使用に関する情報を提供する。以上から、以下①～③のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

① 施設について

① -1 下記の (1) ～ (3) のすべてに該当する施設であること。

(1) 以下のいずれかに該当すること。

- 特定機能病院
- 大学附属病院本院（脳神経外科に係る診療科を有する場合に限る。）
- 悪性神経膠腫手術の年間症例数が30例以上ある施設
- 本品に係る治験の実施施設、又はこれと同等の施設体制を有し本品に係る治験責任医師又は治験分担医師が常勤する施設（脳神経外科に係る診療科を有する場合に限る。）

(2) 本品を-80℃で保存可能で、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程（名称：大腸菌*lacZ*遺伝子を発現し、 γ 34.5遺伝子・*U_L39*遺伝子・*a47*遺伝子を不活化された制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（F株由来）（G47Δ）、承認番号：14-36V-0002）に従い、本品を適切に取扱うことが可能であること。

(3) 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関係学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

① -2 悪性神経膠腫の診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応並びに脳神経外科手術に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、本品を用いた治療の責任者として配置されていること。具体的には、表6のすべてに該当する医師が治療の責任者として配置されていること。

表6 治療の責任者に関する要件

• 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、4年以上の脳神経外科学の臨床研修を行っており、うち、3年以上は、脳神経外科治療の臨床経験があること。 ⁸⁾
• 脳腫瘍に関する十分な臨床経験（計30例以上）があること。 ⁸⁾
• ナビゲーション下生検術を含む定位脳手術の実績が5例以上あること。

⁸⁾ 一般社団法人日本脳神経外科学会専門医認定制度における受験資格要件となっている。

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 不具合・副作用への対応について

③ -1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③ -2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

悪性神経膠腫の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③ -3 不具合・副作用の診断や対応に関して

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、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

【有効性に関する事項】

悪性神経膠腫の患者において、本品の一定の有効性が期待される。

【安全性に関する事項】

下記に該当する患者については、本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。

- ・ 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【患者選択について】

- ① 本品の国内第Ⅱ相試験（GD01 試験）における対象患者は、放射線治療及びテモゾロミドの治療歴を有し、治療後も腫瘍が残存又は治療後に再発した、病変数が1つでテント上に位置する膠芽腫患者である（p.4～8 参照）。臨床試験の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性について確定的な結果は得られていないことを理解した上で、慎重にリスクベネフィットバランスを検討して、投与対象の選択を行うこと。
- ② 以下に該当する患者及び使用方法については、本品の対象とならない。
 - ・ 放射線治療及びテモゾロミドの治療歴のない患者
 - ・ 前治療実施後に腫瘍の残存又は再発⁹⁾ が確認されていない悪性神経膠腫患者
 - ※ 前治療実施後早期（概ね3ヶ月以内）の患者については、前治療の効果が確認されるまでに一定の時間を要する場合もあることから、使用に際してはより慎重な判断が必要となることに留意すること。
 - ※ 退形成性乏突起膠腫又は退形成性星細胞腫の患者については、臨床試験の成績がなく、膠芽腫患者において確認されているリスクベネフィットバランスを期待できない可能性があることから、外科的手技を有する本品を使用するリスクがベネフィットを上回る場合には本品を使用しないこと。
 - ※ 初発の退形成性乏突起膠腫又は退形成性星細胞腫の患者の中には、膠芽腫患者と比較して生存期間が長い¹⁰⁾ 患者群が存在することから、前治療実施後に再発が確認されていない患者への本品投与は、追加で外科的手技を有する本品を使用するリスクがベネフィットを下回る場合にのみとすること。リスクベネフィットの判断に際しては、IDH遺伝子変異の有無に留意し、MRI画像による経過観察を高頻度で行うなどして慎重に判断すること。

⁹⁾ 放射線治療及びテモゾロミドの治療時に比べ、腫瘍の増大（腫瘍の径和が20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも5 mm以上増加）が認められた、もしくは前治療開始時に比べ、腫瘍の増大は認められていないがMRI等の画像診断により新たな腫瘍が出現した

¹⁰⁾ R. Stupp, M. Brada, M. J. van den Bent, J.-C. Tonn & G. Pentheroudakis on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii93–iii101, 2014

- ・ 本品が既に6回投与されている患者
- ・ 全身状態が悪く、腫瘍内投与の実施に伴うリスクが大きい患者（Karnofsky Performance Status¹¹⁾ が60%未満の患者に対する投与経験はない。）
- ・ 髄腔内投与
- ・ テント下の病変への投与
 - ※ テント下の病変に本品を投与した臨床試験成績は得られておらず、投与手技に伴う合併症等のリスクが高いことから、製造販売後臨床試験において有効性及び安全性の更なる評価が行われる。特に、脳幹部の腫瘍への投与については、投与手技が確立しておらず、投与手技に伴う有害事象により重度の神経学的後遺症や死亡を引き起こすリスクが高いと考えられるため、避けること。
- ・ テモゾロミド以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与

¹¹⁾ Karnofsky Performance Status

Score	症状
100%	正常、臨床症状なし
90%	軽い臨床症状はあるが正常の活動可能
80%	かなりの臨床症状があるが努力して正常の活動可能
70%	自分自身の世話はできるが正常の活動・労働は不可能
60%	自分に必要なことはできるが、時々介助が必要
50%	症状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40%	動けず、適切な医療および介護が必要
30%	全く動けず入院が必要だが死はさしせていない
20%	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
10%	死期が切迫している
0%	死

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資材等に基づき、本品の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 本品による治療開始に先立ち、本品に関する臨床試験成績は限られていること並びにそれを踏まえた条件及び期限付承認であること、並びに本品投与のためには最大6回の定位脳手術等が必要となることのリスクを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又はその家族へ説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な不具合・副作用のマネジメントについて
 - ・ 発熱：本品投与による免疫反応等に伴う症状として本品投与後早期から高頻度で発熱があらわれるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 脳浮腫：脳浮腫があらわれることがあるので、適宜頭部 MRI 又は頭部 CT を実施するとともに、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 血球減少：白血球数減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、貧血があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、適宜血液検査を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 痙攣発作：痙攣発作があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 出血：頭蓋内腫瘍出血及び処置後出血があらわれることがあるので、適宜頭部 MRI 又は頭部 CT を実施するとともに、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 感染症：創傷感染及び処置後感染があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- ④ 用法及び用量における1回あたりの投与量は、脳内の腫瘍病変全体に対する投与量を示す。2カ所以上に投与する場合には、1回投与量を分割して投与すること。

以上