

ヒト抗CGRP受容体モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

日本標準商品分類番号 871190

# アイモビーグ<sup>®</sup>皮下注70mgペン

エレスマブ(遺伝子組換え)注  
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)

aimovig<sup>®</sup>

販売名	アイモビーグ皮下注70mgペン
承認番号	30300AMX00290000
承認年月	2021年6月
薬価収載	2021年8月
販売開始	2021年8月
国際誕生	2018年5月

貯法：2～8℃で保存 有効期間：36箇月

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	アイモビーグ皮下注70mgペン	1mL中の分量
有効成分	エレスマブ(遺伝子組換え) <sup>※</sup>	70mg
添加剤	精製白糖 ポリソルベート80 pH調節剤	73mg 0.1mg 適量

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

### 3.2 製剤の性状

性状	無色～淡黄色で、澄明～わずかな乳白色の液。半透明～白色の微粒子を含むことがある。
pH	5.2
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

## 4. 効能又は効果

### 片頭痛発作の発症抑制

## 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。

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはエレスマブ(遺伝子組換え)として70mgを4週間に1回皮下投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。
- 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、本剤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。
- 8.3 本剤投与後に、重篤な合併症を伴う便秘が発現する可能性があることを患者に説明し、便秘が回復しない又は悪化する場合には医療機関を受診するよう患者に指導すること。特に、便秘の既往歴を有する患者及び消化管運動低下を伴う薬剤を併用している患者では発現リスクが高くなるおそれがあるため注意すること。[11.1.2参照]
- 8.4 本剤の注射針カバーは天然ゴム(ラテックス)を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。
- \*\*8.5 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。
  - 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
  - 自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
  - 自己投与適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
  - 自己投与を適用する場合は、使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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は胎盤関門を通過することが知られている。生殖発生毒性試験(カニクイザル)において胎盤移行が認められた。なお、臨床用量の40倍の曝露量で実施した生殖発生毒性試験(カニクイザル)において、妊娠、胚胎児又は出生後の発達(生後6カ月まで)に影響は認められなかった。

### 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。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。ヒトIgGは乳汁中へ移行することから、本剤も移行する可能性がある。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症反応(頻度不明)  
発疹、血管浮腫及びアナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応があらわれることがある。

11.1.2 重篤な便秘(頻度不明)  
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している。[8.3参照]

### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸障害	便秘	下腹部痛、上腹部痛、慢性胃炎、出血性腸憩室、排便困難、胃炎、悪心、口内炎	口腔内潰瘍形成、口腔粘膜水疱形成
一般、全身障害および投与部位の状態	注射部位反応(紅斑、そう痒症、疼痛、腫脹など)	異常感、インフルエンザ様疾患、発熱	
感染症および寄生虫症		帯状疱疹、上咽頭炎	
臨床検査		白血球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少	
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス	筋痙攣
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)		乳癌	
神経系障害	傾眠	後頭神経痛、振戦	
精神障害		不安	
腎および尿路障害		頻尿	
生殖系および乳房障害		子宮頸部上皮異形成	
呼吸器、胸部および縦隔障害		喉頭肉芽腫、逆流性喉頭炎	
皮膚および皮下組織障害		円形脱毛症、発疹、そう痒性皮膚疹、蕁麻疹	そう痒症、脱毛症、丘疹性皮膚疹、剥脱性発疹、紅斑性皮膚疹、水疱
血管障害		高血圧	

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 投与約30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻してから投与すること。
- 14.1.2 激しく振とうしないこと。
- 14.1.3 使用前に異物や変色がないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。

### 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 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。
- 14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。
- 14.2.4 投与予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以降はその投与日を起点として4週間に1回の間隔で投与すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤を4週間に1回投与された反復性片頭痛及び慢性片頭痛患者600例において、抗エレスマブ抗体の産生が22例(3.7%)に認められた。中和抗体は認められなかった。

## 20. 取扱上の注意

- \*20.1 凍結を避けて2～8℃で保存すること。
- 20.2 遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。
- \*20.3 冷蔵庫から取り出した後は、30℃を超えない場所で外箱から出さずに保存し、7日以内に使用すること。

## 21. 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。

## 22. 包装

ペン1本

\*\*2022年9月改訂(第3版)  
\*2021年8月改訂(第2版)

## アイモビーグ座談会記録集

# 脳外科医のための頭痛診療のすゝめ

【Head to Headache ～器質的疾患から機能的疾患～】

開催日 **2022年7月24日(日)**  
オンライン開催



日本の頭痛診療において、脳神経外科医が果たす役割は大きいと考えられます。しかし、臨床の現場では二次性頭痛の除外診断で終わってしまうこともあり、必ずしも全ての片頭痛患者さんが適切な診断、治療を受けていない現実があります。

当日は、頭痛診療に従事される脳神経外科のエキスパートの先生方にお集まりいただき、片頭痛の病態及び治療に関する最新エビデンスや、外来で頭痛を診療する際のポイントなどについてご討議いただきました。

## 総司会

山王 直子 先生 品川ストリングスクリニック 理事長・院長

## 参加者 (五十音順)

石井 翔 先生 だいだいクリニック 院長

佐藤 篤 先生 嶋北内科脳神経外科クリニック 院長

丹羽 愛知 先生 あいち脳神経クリニック 院長

日暮 雅一 先生 ほどがや脳神経外科クリニック 院長

山田 洋司 先生 梅ノ辻クリニック 院長

■詳細は電子化された製品添付文書をご参照ください。なお、このDIIは印刷日現在の製品添付文書に準じたものです。製品添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売 **アムジェン株式会社**  
東京都港区赤坂九丁目7番1号  
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549



ERN220069MH1  
2022年〇月作成

## Opening

## 脳神経外科外来での頭痛診療のこれまで

**山王** 日本頭痛学会の会員数(1028/2900名)、専門医数(353/932名)ともに脳神経外科医が最も多く(2022年9月時点)<sup>1)</sup>、脳神経外科医が頭痛診療において果たす役割は大きいと考えられます。

日本人における片頭痛の有病率は8.4%で、重症度の内訳は重度(常に寝たきり/頻回に寝たきり)が34.0%、中等度(日常生活にかなり支障)が40.0%でした<sup>2)</sup>。すなわち、7割以上の片頭痛患者さんは日常生活にかなりの支障を来しているにもかかわらず、必ずしも全例が適切な治療を受けられていない現状があります。

一方で2021年に片頭痛発作の発症抑制薬としてカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)関連製剤が相次いで上市され、片頭痛診療はパラダイムシフトを迎えつつあると感じます。このようなタイミングで5名の先生にお集まりいただき、「脳外科医のための頭痛診療のすゝめ」というテーマでディスカッションをしたいと思います。



山王 直子 先生

## Session1

## 脳神経外科医を取り巻く頭痛診療の実際とは?

これからの脳神経外科医には二次性頭痛を鑑別した後も、片頭痛に対して適切な診断・治療方針を提示することが求められます。

- これまで脳神経外科における頭痛教育は二次性頭痛(危険な頭痛)の鑑別に主眼が置かれていた
- 片頭痛の疾病負荷に関する調査結果やCGRP関連製剤の登場をきっかけに、脳神経外科医による適切な片頭痛の診断や予防療法の導入により治療選択肢の幅が広がった
- 脳神経外科医も「外科医の目と技を持った神経系総合医(日本脳神経外科学会)」として「MRIでは異常はありませんでした」で終わることなく、自信を持って頭痛診療にかかわれる時代になった

**丹羽** これまでの脳神経外科における頭痛教育は、「いかにして危険な頭痛を見逃さないか」という点に主眼が置かれることが多く、その反面、片頭痛を中心とした一次性頭痛は除外診断されるような性格を帯びたものでした。多くの脳神経外科医にとって、一次性頭痛は治療すべき対象としての認識が希薄だったと推察します。その結果、頭痛の診療時に頻りに用いられるフレーズが「MRIでは異常はありませんでした」でした。



丹羽 愛知 先生

しかしながら時代は変わり、2016年のGlobal Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors (GBD) studyでは、日本における障害生存年数(YLDs)上位10疾患の

4位に片頭痛が位置していました<sup>3)</sup>。片頭痛とは致命的ではないものの支障度の高い疾患であり、多くの患者さんに必ずしも適切な診断と治療が行われていない実態が浮かび上がりました。

日本脳神経外科学会は、脳神経外科医を「外科医の目と技を持った神経系総合医」と謳っています<sup>4)</sup>。また、昨年のCGRP関連製剤の登場を機に、脳神経外科医による頭痛診療を後押しするような状況が整いつつあります。『頭痛の診療ガイドライン2021』では、アイモビーグを含むCGRP関連製剤はいずれも片頭痛の予防療法として「推奨の強さ:強い、エビデンスの確実性:A」で推奨されています<sup>5)</sup>。

これからは「MRIでは異常ありませんでした。ここからは頭痛の治療をしましょう」と、脳神経外科医も自信を持って

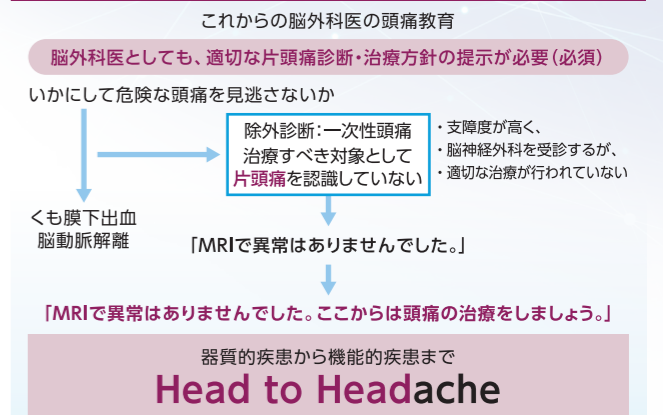
言える時代になったと感じます(図1)。今後は「Head to Headache(頭痛と向き合い、脳疾患から頭痛まで網羅できる)」をテーマに、頭痛診療の重要性を脳神経外科医に啓発していく必要があります。



石井 翔 先生

**石井** 大病院の脳神経外科では片頭痛に関する体系的な教育が未だ不十分という指摘も耳にします。脳神経外科医の先生方にCGRP関連製剤の有用性を認知していただければ、それをきっかけとして片頭痛診療に対する認識も変わるかもしれません。

図1 脳神経外科におけるこれからの頭痛診療の在り方(私案)



丹羽 愛知 先生ご提供

## Session2

## 二次性頭痛の鑑別診断で終わらない頭痛の臨床力とは?

患者の直接的な訴えを傾聴して片頭痛の特徴を捉え、ツールを用いたフォローや予防療法を駆使することが片頭痛の診断、治療において重要です。

- CGRP関連製剤の適応症例の見極めには、治療が奏効した事例の体験が重要と考える
- 片頭痛は言語のコミュニケーションによって形成される「目に見えない疾患」であるために診断が難しい
- 頭痛ダイアリーなどのツールを用い、患者が自身の頭痛を定量化して客観視するように教育することが重要である

**日暮** 片頭痛発作の発症抑制薬としてCGRP関連製剤が発売されて約1年が経過しました。脳神経外科医のなかには片頭痛の予防療法の習慣が無く、処方躊躇される先生もいるのではないのでしょうか。しかしながら、治療が奏効した事例の体験を積み重ねることで適応症例も見極めやすくなると考えます。

脳神経外科疾患の多くは、腫瘍や動脈瘤などの物質的な異常を伴う「目に見える疾患」であるのに対し、片頭痛は問診という言葉のコミュニケーションによって実体が現れる「目に見えない疾患」であるために診断が難しい場合があります。片頭痛の診断は患者さんの直接的な訴えを傾聴して頭痛の特徴を捉え、さらに二次性頭痛の可能性を1つずつ消していくことで、片頭痛の姿を少しずつ浮かび上がらせるものと言えるでしょう。

頭痛の問診では、痛みの程度や頻度等に加え、日常生活への影響にも注意を払う必要があります。そして、頭痛ダイアリーなどのツールを活用し、患者さんが自身の頭痛を定量化して客観視できるように教育することが重要です。

海外の報告では、一部の片頭痛患者は発作間欠期にも日常生活や仕事、精神面に何らかの支障を感じていることが示されています<sup>6)</sup>。診察時に図2のようなイラスト資料を用いると、患者さんが普段漠然と感じている支障を言語化して医師と共有し、その後の予防療法を含めた最適な治療法の模索や合意形成につなげるのに役立ちます。

日本の片頭痛患者の診療に対する満足度を検討したアンケート調査によれば、「日常生活への影響を聞かれた」と回答した患者の割合は、治療満足度が高スコアの群(37例)で73.0%であり、中スコアの群(68例)の47.1%及び低スコアの群(32例)の50.0%に比べて有意に高くなりました(いずれも $p < 0.05$ , t検定)<sup>7)</sup>。患者さんが自身の片頭痛を客観視できるようになれば治療効果も実感しやすくなるとわれ、結果として患者満足度の高い治療の実現につながると考えます。



日暮 雅一 先生

**山王** 日常臨床では問診の効率化も重要かと思います。日暮先生のご施設ではどのような工夫をされていますか。

**日暮** 片頭痛の診断は時間軸で症状を評価することが必要と考えます。そのため当クリニックでは効率よい傾聴

姿勢を意識しつつ状況把握ができれば暫定診断をして、頭痛ダイアリーを渡して2週間後に再受診してもらうようにしています。

図2 片頭痛患者が感じる生活上の負担(海外データ)<sup>6)</sup>

片頭痛の予防治療歴を有する患者を含む調査において、片頭痛患者は片頭痛発作の間欠期においても様々な負担を感じていることが示されました。



対象：米国の片頭痛患者(過去3カ月間で月に4回以上の片頭痛日を申告した18歳以上の成人) 1,101例

方法：31カ国で実施された横断的オンライン調査で、本解析の対象は米国の回答者とした。片頭痛による日常生活への影響、職業生活への影響、精神的負担や睡眠障害、経済的負担などについて調査を行った。調査期間は2017年9月～2018年2月。

Gibbs SN et al. Headache 2020;60:1351-1364より作成

### Session3

## 脳神経外科医として 外来で頭痛診療をする際の工夫とは？

頭痛診療においてはInformed Consent (IC)+Shared Decision Making (SDM)の技を全力で投入することが大切です。

- 患者にとってはCGRP関連製剤の薬価や薬理の理解が難しい場合がある
- 医師の理解と患者の期待値をすり合わせるため、IC+SDMに取り組むことが重要である
- 限られた診察時間で診察の精度と効率を上げるには、Web問診の導入を含む問診や他診療科との連携の効率化などが有用である

**石井** 臨床現場でのCGRP関連製剤は、費用対効果を患者さんがよりはっきり意識する治療法と思われ、治療の主導権を患者さんが握りやすいように感じます。処方のためられるケースも耳にしますが、それは、患者さんにとっては正確な薬理の理解がやや難しいことと、医師は「効かなかったら恨まれるかも」という不安からかもしれません。患者さん側が「治療を開始すれば片頭痛を含めた頭痛全てが消失する最強の頭痛薬」という過度な期待を

抱いている場合も多々あり、適応を間違えると「効かない、ガッカリ」につながりかねません。CGRP関連製剤の効果を最大に発揮させるためには、患者さんが理解して薬を使うことに尽き、そのために医師はIC+SDMの技を全力で投入する必要があります。

現場は時間に限りがあるため、診察の精度と効率を上げる必要があります。当クリニックでは、Web、看護師、医師の3段階の問診を組み合わせています。

診察ではさまざまな資料も活用しています。疾患解説資料、治療薬のメニュー表、頭痛ダイアリーのサンプルなどは、疾患や治療方針に対する患者さんの理解を促すのに有用です。図3のようなイラスト資料を使って片頭痛病態の三叉神経血管説から説明すると<sup>8)</sup>、口頭で説明するよりも治療薬の薬理についての理解が得られやすいと感じます。

院外連携も片頭痛患者さんの不安解消や治療効率の向上を目指す上で重要な要素です。特に産婦人科、精神科とは併存症や治療薬の調整が必要で、紹介先との連携をあらかじめルーチン化することで情報共有の効率化を図っています。

**佐藤** 石井先生のクリニックと大病院の脳神経外科との連携はどういった状況でしょうか。

**石井** 東京には多数の大病院がありますが、意外にも当院で救急疾患が発覚することは稀で、スクリーニングで動脈瘤が見つかり大病院に紹介するようなケースが大半です。逆に大病院の脳神経外科から頭痛患者さんを紹介されるケースも最近になって少しずつ増え始めてきました。

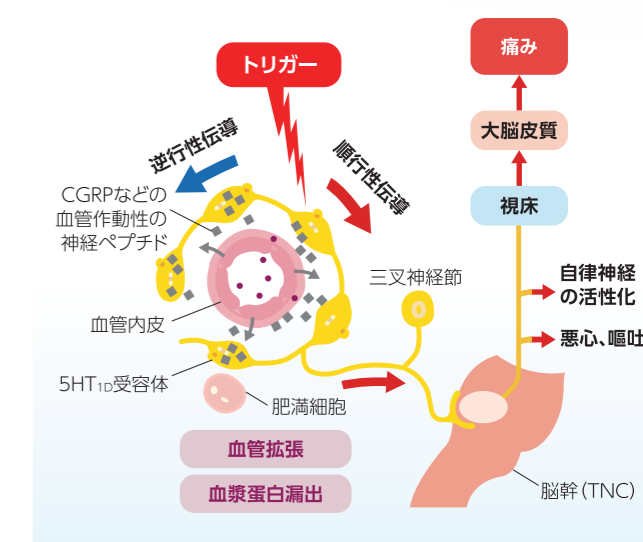
**佐藤** 地方の脳神経外科は数が少ないこともあり、基幹病院は急性期脳卒中、脳腫瘍、頭部外傷などの治療が中心にならざるを得ないのが現状だと思います。全ての脳

神経外科医が頭痛診療に積極的にかかわることは現実的に難しいと思います。「患者さんから頭痛で相談された場合にどの施設に紹介すればよいか」ということを地域ごとに共有しておけば、治療を受けたくても受けられない患者さんの減少に貢献できるのではないのでしょうか。



佐藤 篤 先生

図3 片頭痛病態の三叉神経血管説<sup>8)</sup>



Moskowitz MA. Trends Pharmacol Sci 1992;13:307-311より改変

### Session4

## 片頭痛治療にパラダイムシフトは 起きているのか？

片頭痛が慢性化する前に予防療法を含めた積極的な治療介入を行うことが重要です。

- 片頭痛の慢性化は臨床上の大きな問題の一つである
- 片頭痛慢性化のメカニズムは、機能的異常が続くことで、器質的異常が生じることによると考えられている
- 脳が機能的変化、器質的変化を来す前に予防療法を含めた積極的な治療介入をすることが重要である

**佐藤** 片頭痛の慢性化は臨床上の大きな問題の一つです。片頭痛は慢性化すると「頭痛がある日とない日」がハッキリしている」といった片頭痛の特徴が目立たなくなり、四六時中頭痛が続き、一見すると「緊張型頭痛」のように見えてしまうことがあります。当クリニックの患者さんを見ていても、日常生活への影響は反復性片頭痛(EM)に比べて慢性片頭痛(CM)で大きい印象です。

片頭痛の慢性化は、機能的異常(中枢性感作の成立、疼痛のプロセッシングの変化、下行性疼痛抑制系の作用の減弱)が続くことで、器質的異常(灰白質体積の変化、大脳皮質の厚みの相違、鉄沈着の亢進)が生じることが原因の一つと考えられています<sup>9~15)</sup>。したがって、片頭痛が慢性化して脳が機能的・器質的変化を来す前に、予防療法を含めた積極的な治療介入をすることが重要と考え

ます。『頭痛の診療ガイドライン2021』では片頭痛の予防療法が勧められる条件の一つに、「急性期治療のみでは片頭痛発作による日常生活の支障がある場合」が挙げられており<sup>5)</sup>、発作が低頻度であっても支障度が高い場合は予防療法を考慮します。

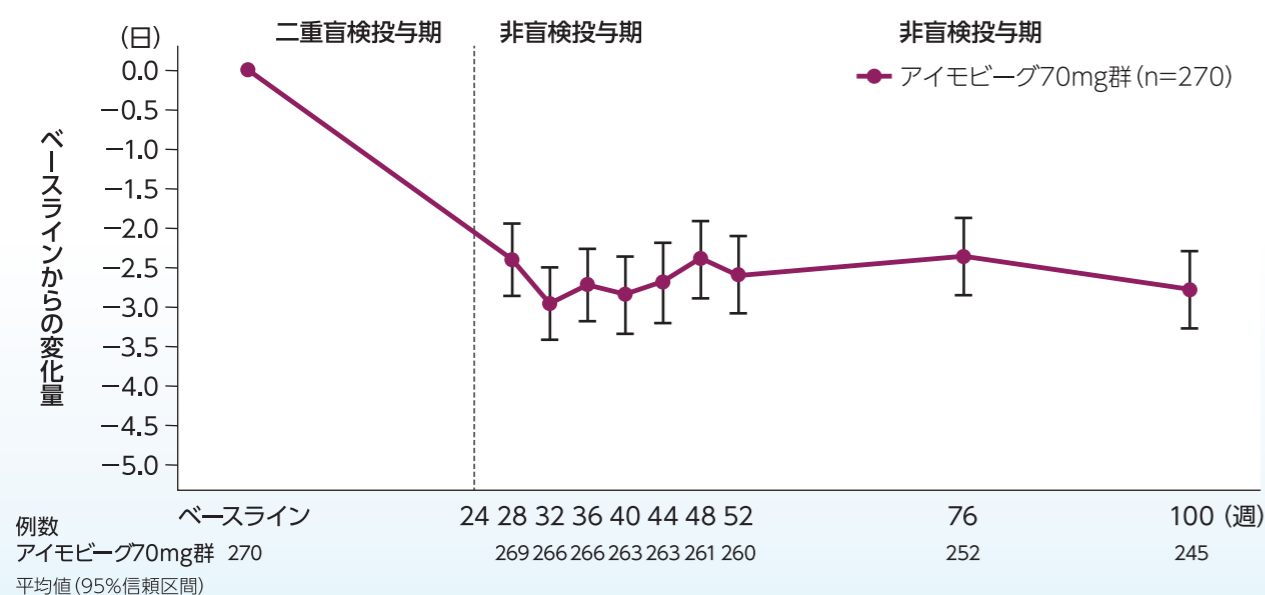
片頭痛発作の発症抑制薬アイモビーグの日本人EM患者における長期データとして、国内第Ⅱ相試験(20120309試験)の結果を紹介し(試験概要はP●参照)<sup>16,17)</sup>。主要評価項目である二重盲検投与期(投与開始から4、5、6カ月目)のアイモビーグ70mg群における平均月間片頭痛日数(MMD)のベースラインからの変化量[最小二乗平均値(95%信頼区間)]は、-2.25(-2.78, -1.73)日であり、プラセボ群における0.06(-0.46, 0.58)日と比較して有意な減少を認めました(p<0.001\*)。25~100週の成績に関しては、非盲検投与期におけるMMDのベースラインからの変化量の推移は図4の通りでした。主な有害事象はそれぞれ図5、図6の通りでした。

当クリニックではCGRP関連製剤の長期的使用の可能性も考慮しつつ、患者さんの生活背景や治療の嗜好について相談しながら治療方針を決めています。そして、有害事象とのバランスを考慮してその後の治療継続や切り替えを判断します。

【国内第Ⅱ相試験(20120309試験)](EM)

図4 非盲検投与期(25週目から100週目まで)におけるMMDのベースラインからの変化量の推移(探索的評価項目)<sup>16,17)</sup>

非盲検投与期にアイモビーグ70mgのみ投与された患者におけるベースライン期のMMDの平均値(SD)は、7.79(2.36)日であり、MMDのベースラインからの変化量の平均値(95%信頼区間)は、28、52、100週目でそれぞれ-2.39(-2.85, -1.93)日、-2.58(-3.08, -2.09)日及び-2.77(-3.26, -2.28)日でした。



【試験概要はp●を参照】

承認時評価資料:20120309試験 日本人第Ⅱ相試験 Sakai F et al. Headache 2019; 59: 1731-1742

※投与群、予定された来院、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]、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、月間片頭痛日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル(共分散構造:一次自己回帰)

**丹羽** 現在治療中のEMの患者さんに対し、片頭痛が慢性化する前に、CGRP関連製剤の処方を経験的にすることで片頭痛の慢性化を防げるのか否かは今後も検討が必要だと思えます。いかがでしょうか。

**佐藤** 現時点では「CGRP関連製剤を用いることで片頭痛の慢性化を防げるのか?」に関しては、報告がないのが現状だと思います。しかしながらCGRP関連製剤が登場した現状を踏まえると、通院中の患者さんでEMがCMになるまで待ってからCGRP関連製剤を使用するという事は想定しにくい状況と考えます。個人的には今後、この問いの答えになる研究を計画すること自体が困難と考えています。一方、これまでのCGRP関連製剤については、①CMよりEMに対して治療反応性が期待できること、②CMにおいて薬剤使用回数の多い患者や罹病期間が長い患者の方が、治療反応性が得られにくいと考えられること、③CMにおいて12カ月使用したのちに、片頭痛日数やHIT-6がある水準より抑えられた患者では、再投与が不要であること等が明らかになっています<sup>18~20)</sup>。以上より、CGRP関連製剤を早期から導入していくメリットはあるのではないかと考えています。

【国内第Ⅱ相試験(20120309試験)](EM)

図5 二重盲検投与期(24週間)における主な有害事象<sup>16,17)</sup>

### 安全性①

二重盲検投与期(24週間)において、アイモビーグ群で認められた治験薬と関連がある有害事象は、28mg群で66例中5例(7.6%)、70mg群で135例中17例(12.6%)、140mg群で137例中13例(9.5%)、プラセボ群で136例中6例(4.4%)であり、主なもの(いずれかの群で2例以上)は、便秘[70mg群:2例(1.5%)、140mg群:5例(3.6%)]、注射部位紅斑[140mg群:2例(1.5%)]、注射部位反応[70mg群:2例(1.5%)、140mg群:1例(0.7%)]、白血球数減少[70mg群:2例(1.5%)]及び傾眠[70mg群:3例(2.2%)、プラセボ群:1例(0.7%)]でした。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、アイモビーグ70mg群で1例(全身性エリテマトーデス)でした。また、治験薬と関連がある投与中止に至った有害事象は、アイモビーグ70mg群で2例(全身性エリテマトーデス及びそう痒性皮疹)、プラセボ群で1例(片頭痛)でした。なお、本試験において、死亡は認められませんでした。

	アイモビーグ			プラセボ群
	28mg群	70mg群	140mg群	
安全性評価対象例数	66	135	137	136
治験薬と関連がある有害事象の発現例数(%)	5(7.6)	17(12.6)	13(9.5)	6(4.4)
主な治験薬と関連がある有害事象(いずれかの群で2例以上)	発現例数(%)			
便秘	0(0.0)	2(1.5)	5(3.6)	0(0.0)
注射部位紅斑	0(0.0)	0(0.0)	2(1.5)	0(0.0)
注射部位反応	0(0.0)	2(1.5)	1(0.7)	0(0.0)
白血球数減少	0(0.0)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	0(0.0)	3(2.2)	0(0.0)	1(0.7)

MedDRA version 20.1

6. 用法及び用量  
通常、成人にはエレンマブ(遺伝子組換え)として70mgを4週間に1回皮下投与する。

【試験概要はp●を参照】

承認時評価資料:20120309試験 日本人第Ⅱ相試験 Sakai F et al. Headache 2019; 59: 1731-1742

【国内第Ⅱ相試験(20120309試験)](EM)

図6 非盲検投与期(25週から100週まで)における主な有害事象<sup>16,17)</sup>

### 安全性②

非盲検投与期にアイモビーグを投与されたすべての患者における有害事象<sup>\*1</sup>(発現頻度<sup>\*2</sup>)は、459例中422例(207.1例)であり、主なもの(100人年あたり5例超)は、上咽頭炎274例(60.1例)、インフルエンザ75例(10.9例)、胃腸炎41例(5.8例)でした。非盲検投与期間中にアイモビーグ70mgを投与された期間での有害事象<sup>\*1</sup>(発現頻度<sup>\*2</sup>)は、386例中292例(211.7例)で、主なもの(100人年あたり5例超)は、上咽頭炎174例(60.8例)、インフルエンザ46例(10.7例)、胃腸炎27例(6.1例)でした。

非盲検投与期全体の重篤な有害事象<sup>\*1</sup>(発現頻度<sup>\*2</sup>)はアイモビーグを投与された459例中27例(3.7例)に認められ、アイモビーグ70mg投与期間では386例中18例(4.0例)、アイモビーグ140mg投与期間では189例中9例(3.3例)でした。そのうち治験薬と関連のある重篤な有害事象は、アイモビーグ70mg投与期間で乳癌及び出血性腸憩室各1例、アイモビーグ140mg投与期間でマイコプラズマ感染1例でした。非盲検投与期全体の投与中止に至った有害事象<sup>\*1</sup>(発現頻度<sup>\*2</sup>)は459例中6例(0.8例)に認められました。また、投与中止に至った重篤な有害事象は2例(乳管内増殖性病変及び乳癌各1例)でした。アイモビーグ70mg投与期間では386例中4例(0.9例)、アイモビーグ140mg投与期間では189例中2例(0.7例)でした。そのうち治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、アイモビーグ70mg投与期間では乳癌及び甲状腺機能亢進症各1例、アイモビーグ140mg投与期間では紅斑性皮疹1例でした。死亡に至った有害事象は認められませんでした。

	アイモビーグ		
	70mg投与期間	140mg投与期間	非盲検投与期(70mg/140mg合計)
安全性評価対象例数	386	189	459
有害事象の発現例数(発現頻度 <sup>*2</sup> , 例)	292(211.7)	173(213.8)	422(207.1)
主な有害事象(100人年あたり5例超)	発現例数(発現頻度 <sup>*2</sup> , 例)		
上咽頭炎	174(60.8)	109(62.6)	274(60.1)
インフルエンザ	46(10.7)	29(11.3)	75(10.9)
胃腸炎	27(6.1)	15(5.6)	41(5.8)

MedDRA version 22.0

※1 有害事象が1回以上発現した例数。  
※2 100人年あたりの被験者数。人年:人と時間を統合した計測単位で、各症例の観察期間を合計したもの。人年法を用いた有害事象の発生率は、「観察期間中に有害事象が発生した人数(人)/各症例の観察期間の合計(人年)」で求められ、単位として100人年などが用いられる。例えば、5年間で20人を観察した場合と2年間で50人観察した場合、いずれも1年間で100人の観察(100人年)となる。

6. 用法及び用量  
通常、成人にはエレンマブ(遺伝子組換え)として70mgを4週間に1回皮下投与する。

【試験概要はp●を参照】

承認時評価資料:20120309試験 日本人第Ⅱ相試験 Sakai F et al. Headache 2019; 59: 1731-1742

## Session5

## 片頭痛患者のよりよい管理への工夫とは？

頭痛ダイアリーなどのツールを使用して患者さん自身に片頭痛であることを自覚、納得していただくことが、片頭痛の適切な長期的マネジメントにつながります。

- 頭痛ダイアリーは頭痛の特徴を可視化でき、片頭痛の適切なマネジメントに欠かせないツールである
- 生物学的製剤では免疫原性がしばしば問題となる
- アイモビーグは、ヒト由来成分のみで構成された完全ヒトモノクローナル抗体製剤である

山田 私の片頭痛診療はやはり頭痛ダイアリーの評価が基本となります。頭痛症状の頻度、重症度、持続時間、曜日、月経期間との関連などの特徴を可視化でき、片頭痛の正しい診断をつける上で欠かせないツールと考えます。当クリニックでは1カ月単位のカレンダー形式にするなど、患者さんが自身の頭痛の傾向について認識できるような工夫を加えたオリジナルの頭痛ダイアリーを用いています(図7)。



山田 洋司 先生

高知市内に位置する当クリニックでは、高知県全域から患者さんが通院されています。そのため来院の負担を軽減し、満足度の高い治療を提供したいと常に考えています。その選択肢のひとつとしてCGRP関連製剤が挙げられます。従来、CGRP関連製剤を注射するためにはその都度通院していただく必要がありましたが、自己注射が可能となることで、患者さんの様々な負担が軽減されるのではないかと期待しています。具体的には、注射のたびに

通院することが困難である、通院のための十分な時間がとれない、通院のためにかかる交通費の出費が気になる、といった時間的・経済的負担を軽減し、患者さん自身でスケジュールの調整等が可能になることが利点だと考えています。

一方で自己注射を進めていくにあたり、患者さんの様々な不安を払拭することが大切だと感じます。手技への不安、自己注射そのものに対する漠然とした不安、副作用への対処法など様々な不安があると思います。

その一側面として、CGRP関連製剤のような生物学的製剤では免疫原性がしばしば問題となります。免疫原性は抗薬物抗体の産生を誘導し、有効性の低下や安全性への影響につながることがあります(図8)<sup>21, 22)</sup>。これまで免疫

原性を低減するために、抗体のアミノ酸配列に占めるヒト由来の部位の割合を高める技術が次々に開発されてきました<sup>23, 24)</sup>。アイモビーグは、免疫原性を示す可能性の低いヒト由来成分のみで構成された完全ヒトモノクローナル抗体製剤であることを特徴とします。

片頭痛患者さんが治療に求めることは、単に薬剤の有効性や安全性だけではありません。片頭痛の病状は多様であり、また患者さんによって生活背景、経済状況、求める治療ゴールもさまざまです。今後は個々の患者さんの希望に即した治療方針をご提案できるよう、片頭痛治療の選択肢がさらに充実することを期待します。

日暮 脳神経外科医の先生方に頭痛ダイアリーを活用した定期的なフォローをしていただくにはどうすればよいでしょうか。

山田 私自身、若手の頃は外来診療よりも手術に注力していた経験があるので、まずは頭痛が支障度の大きい疾患であると認知していただくことが第一歩ではないでしょうか。

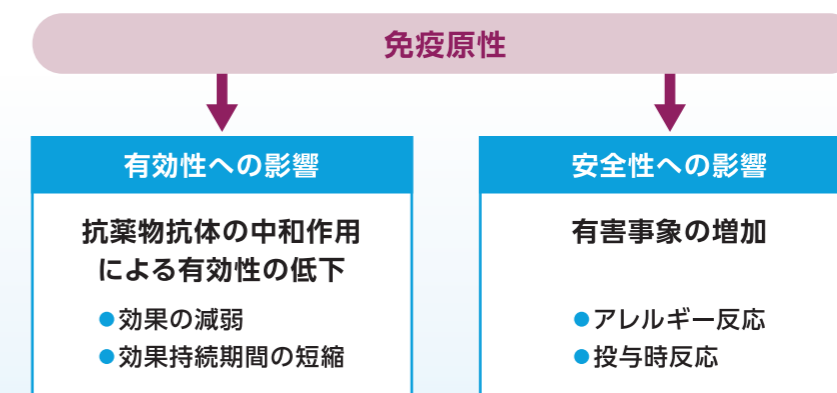
丹羽 大学病院や市中病院の脳神経外科に頭痛ダイアリーを置いて、支障度が高そうな頭痛患者さんに渡していただくことも一案です。次に大きな症状があった場合には、その頭痛ダイアリーを持って近隣の内科を受診してもらうような活用方も考えられます。

山王 片頭痛診療においては、痛みの頻度や程度だけでなく、患者さんが日常生活にどれくらい支障を抱えているかを把握することの重要性をご教示いただきました。また、片頭痛の適切な診断、フォローには頭痛ダイアリーなどのツールが欠かせません。CGRP関連製剤などの新しい治療選択肢も増えてきているなか、脳神経外科医による片頭痛診療が患者さんの役に立つことを期待したいと思います。

図7 頭痛ダイアリー

頭痛ダイアリー							
年	月	名前					
日	1	2	3	4	5	6	7
頭痛	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18
メモ							
日	8	9	10	11	12	13	14
頭痛	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18
メモ							
日	15	16	17	18	19	20	21
頭痛	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18
メモ							
日	22	23	24	25	26	27	28
頭痛	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18	6 12 18
メモ							
日	29	30	31	気がついたことをご自由に書きおこください。			
頭痛	6 12 18	6 12 18	6 12 18				
メモ							

山田 洋司 先生ご提供

図8 生物学的製剤の免疫原性が治療に及ぼす影響<sup>21, 22)</sup>

新見伸吾 他. Pharm Tech Japan 2012;28:2065-2074  
van Schouwenburg PA et al. Nat Rev Rheumatol 2013;9:164-172より作成

## 参考文献

- 1) 一般社団法人日本頭痛学会よりデータ受領(2022年9月)
- 2) Sakai F et al. Cephalalgia 1997;17:15-22
- 3) GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet 2017;390:1211-1259
- 4) 日本脳神経外科学会  
https://jns-official.jp/jns/greeting(2022年9月6日閲覧)
- 5) 頭痛の診療ガイドライン作成委員会編, 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会監修. 頭痛の診療ガイドライン2021, 東京, 医学書院, 2021
- 6) Gibbs SN et al. Headache 2020;60:1351-1364  
利益相反:本試験はアムジェン社の支援により行われ、著者には、同社の社員が含まれていた。
- 7) 長谷川万希子 他. 診断と治療 2004;92:2105-2112
- 8) Moskowitz MA. Trends Pharmacol Sci 1992;13:307-311
- 9) Aurora SK. Neurology 2009;72(5 Suppl):S8-13
- 10) Bigal ME et al. Headache 2008;48:7-15
- 11) Moulton EA et al. PLoS One 2008;3:e3799
- 12) Valfré W et al. Headache 2008;48:109-117
- 13) Jia Z et al. Neuroimage Clin 2017;14:130-140
- 14) Maleki N et al. Cephalalgia 2012;32:607-620
- 15) Kruit MC et al. Cephalalgia 2009;29:351-359
- 16) 承認時評価資料:20120309試験 日本人第II相試験
- 17) Sakai F et al. Headache 2019;59:1731-1742  
利益相反:本試験はアムジェン社の支援により行われ、著者には、同社の社員が含まれていた。
- 18) Jean S et al. Front Neurol 2021;12:805334
- 19) Luigi FI et al. CNS Drugs 2022;36:191-202  
利益相反:本試験はアムジェン社の支援により行われた。
- 20) Luigi FI et al. Eur J Neurol 2022;29(5):1505-1513  
利益相反:本試験はアムジェン社の支援により行われた。
- 21) 新見伸吾 他. Pharm Tech Japan 2012;28:2065-2074
- 22) van Schouwenburg PA et al. Nat Rev Rheumatol 2013;9:164-172  
利益相反:著者には、アムジェン社と協力関係にある者が含まれていた。
- 23) Foltz IN et al. Circulation 2013;127:2222-2230  
利益相反:著者には、アムジェン社の社員が含まれていた。
- 24) Beck A et al. Nat Rev Immunol 2010;10:345-352

## [国内第Ⅱ相試験(2012309試験)](EM)

## 試験概要16-17)

承認時評価資料:20120309試験 日本人第Ⅱ相試験  
Sakai F et al. Headache 2019;59:1731-1742  
利益相反 本試験はアムジェン社の支援により行われ、著者には、同社の社員が含まれていた。

**目的:**日本人反復性片頭痛(EM)患者を対象とした片頭痛予防におけるアイモビーグの有効性及び安全性を評価する。

**試験デザイン:**多施設共同、ランダム化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

**対象:**成人の反復性片頭痛(EM)患者475例

## 主な選択基準

**スクリーニング時:**12カ月以上の片頭痛(前兆の有無は問わない)の既往歴があり、スクリーニング前3カ月間の平均月間ベースライン期:片頭痛日数(Monthly Migraine Days:MMD)が4日以上15日未満、かつ平均月間頭痛日数が15日未満である20～65歳の患者

ベースライン期のMMDが4日以上15日未満、かつ頭痛日数が15日未満で、電子版日誌の記録遵守が80%以上の患者

**投与方法:**プラセボ群、アイモビーグ28mg群、同70mg群又は同140mg群に2:1:2:2の比でランダムに割り付け(プラセボ群:136例、アイモビーグ28mg群:67例、アイモビーグ70mg群:135例、アイモビーグ140mg群:137例)<sup>\*1,2</sup>、二重盲検下で、それぞれを4週間に1回皮下投与した(24週間)。本試験では、24週間の二重盲検投与期後に76週間の非盲検投与期<sup>\*3</sup>、12週間の安全性追跡調査期を設けた。

本試験では、当初、非盲検投与期のアイモビーグ投与量を70mg(4週間に1回皮下投与)に設定していたが、試験実施中に治験計画を改訂し、改訂時点の患者の状況に応じ、非盲検投与期の投与量を以下の3通りに設定した。

グループ(治験計画改訂時点の状況)	非盲検投与期のアイモビーグ投与量
①48週目を完了していた患者	70mg
②二重盲検投与期を継続していた患者	140mg
③非盲検投与期に移行したが、48週間は完了していない患者	次回投与時から140mgに増量



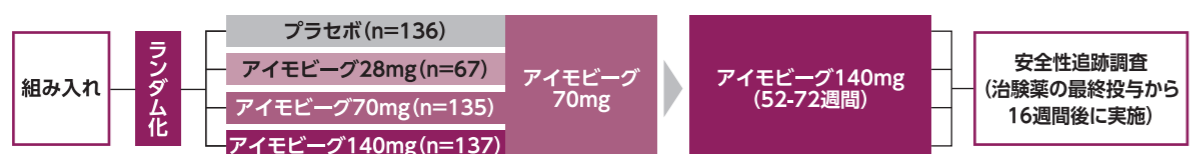
## ①治験計画改訂時点で48週目を完了していた患者



## ②治験計画改訂時点で二重盲検投与期を継続していた患者



## ③治験計画改訂時点で、非盲検投与期に移行したが48週間は完了していない患者



\*1 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]で層別割り付けした。

\*2 承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエレスマブ(遺伝子組換え)として70mgを4週間に1回皮下投与する。」である。

\*3 非盲検投与期は、アイモビーグ70mg又は140mgを4週間に1回皮下投与した(76週間)。

**主要評価項目:**投与開始から4、5、6カ月目における平均MMD<sup>\*4</sup>のベースラインからの変化量

**副次評価項目:****有効性:**投与開始から4、5、6カ月目における平均MMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合、投与開始から4、5、6カ月目における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数<sup>\*5</sup>のベースラインからの変化量

**安全性:**有害事象 など

**探索的評価項目:**投与開始から6カ月目までのMMDのベースラインからの変化量の推移、投与開始から6カ月目までのMMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合の推移、投与開始から6カ月目までの片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化量の推移、投与開始から4、5、6カ月目における頭痛インパクトテスト6(Headache Impact Test 6:HIT-6)の平均合計スコア<sup>\*6</sup>のベースラインからの変化量、投与開始から4、5、6カ月目における平均月間Migraine Physical Function Impact Diary(MPFID)スコア<sup>\*7</sup>のベースラインからの変化量、投与開始から4、5、6カ月目におけるMigraine symptom interference itemsの平均月間スコア<sup>\*8</sup>のベースラインからの変化量、非盲検投与期(25週目から100週目まで)におけるMMDのベースラインからの変化量の推移 など

**解析計画:**ランダム化された全患者をFAS(Full Analysis Set)とした。

**有効性:**治験薬を1回以上投与され、かつ二重盲検投与期のMMDのベースラインからの変化量が1回以上評価された全患者を有効性解析対象集団として評価した。主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいても、有効性評価項目の主要解析では、層別因子(片頭痛予防薬の使用状況)及びベースライン値を共変量とし、欠測値を補完しない線形混合効果モデルを用いて解析した。調整前のp値を算出し、アイモビーグ各群とプラセボ群を比較した。また、第一種の過誤を0.05に制御するため、群間比較の検定をアイモビーグ140mg群とプラセボ群、70mg群とプラセボ群、28mg群とプラセボ群の順で行い、低用量群とプラセボ群の検定は高用量群で統計的に有意な場合のみ行うこととした。連続変数の有効性評価項目(各群のベースラインからの調整後平均変化量及びプラセボ群との調整後の群間差)については、群間比較の検定により、95%信頼区間及びp値を算出し、二値変数の有効性評価項目(プラセボ群との調整後オッズ比)については、95%信頼区間及びp値を算出した。投与開始から6カ月目までのMMDのベースラインからの変化量の推移、投与開始から6カ月目までのMMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合の推移、投与開始から6カ月目までの片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化量の推移は、1、2、3、4、5、6カ月時点での測定によって求めた。また、非盲検投与期(25週目から100週目まで)におけるMMDのベースラインからの変化量の推移は、28、32、36、40、44、48、52、76、100週時点での測定によって求めた。

**安全性:**ランダム化され、治験薬を1回以上投与された全患者を安全性解析対象集団として評価し、全有害事象は投与群ごとに要約、すべての有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象などについて、それぞれ発現割合及び曝露で調整した発現頻度を要約した。非盲検投与期の発現頻度は、当該有害事象の発現直前に投与されたアイモビーグの用量(70mg又は140mg)ごとに集計された。

本試験の非盲検投与期については、非盲検投与期にアイモビーグを1回以上投与された全患者を非盲検投与期解析対象集団とした。

二重盲検投与期[有効性解析対象集団:473例(プラセボ群:136例、アイモビーグ28mg群:66例、アイモビーグ70mg群:135例、アイモビーグ140mg群:136例)、安全性解析対象集団:474例(プラセボ群:136例、アイモビーグ28mg群:66例、アイモビーグ70mg群:135例、アイモビーグ140mg群:137例)]

非盲検投与期[有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団:459例(アイモビーグ70mg群:270例、アイモビーグ140mg群:73例、アイモビーグ70mg→140mg群:116例)]

\*4 投与開始から4、5、6カ月目、すなわち16、20、24週目に認められたMMD(治験薬投与直前4週間の電子版日誌に基づき28日換算で算出)を基に算出。片頭痛日(Migraine Day)は、患者に適格な片頭痛(片頭痛の発症、持続、又は再発)が認められた暦日とする。適格な片頭痛とは、前兆のある又は前兆のない片頭痛で、30分以上持続し、かつ疼痛の特徴の2項目以上、又は関連症状の1項目以上が該当するものとする。患者が片頭痛急性期治療薬を服用した場合は、当該暦日を片頭痛日としてカウントする。

\*5 投与開始から4、5、6カ月目の片頭痛急性期治療薬の使用日数を基に算出。

\*6 投与開始から4、5、6カ月目のHIT-6合計スコアを基に算出。HIT-6は、頭痛による日常生活への影響を測定するための国際的なツールで、痛みの強さ、日常生活への影響、社会生活への影響、頭痛による精神的負担などの6つの質問で構成されている。患者が各質問に対して「まったくない」～「いつもある」の5段階評価で回答し、合計スコア(36～78点)が高いほど重症であることを表す。また、HIT-6合計スコアの個体内の最小重要変化は-2.5又は-6、集団間における最小重要差は反復性片頭痛患者で-1.5及び慢性片頭痛患者で-2.3と報告されている(19,20)。

\*7 投与開始から4、5、6カ月目のMPFIDスコアを基に算出。MPFIDは、日常生活における片頭痛の全般的な影響を評価する国際的な調査票で、患者は各質問に対して「困難ではない」から「非常に困難である」の5段階評価で回答し、合計スコア(0～100点)が高いほど片頭痛の影響が大きい(負担が大きい)ことを表す。

\*8 投与開始から4、5、6カ月目のMigraine symptom interference itemsスコアを基に算出。Migraine symptom interference itemsは、片頭痛の症状が患者の日常生活にどの程度支障をきたしたか、片頭痛に関連する症状のために患者が一日中又は一日の大半をベッドで過ごしたり、仕事や学校に行けないことがあったか否かを評価する調査で、3項目から構成される。