薬生薬審発 0420 第１号
令 和 3 年 4 月 20 日

各 都道府県 / 保健所設置市 / 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（片頭痛発作の発症抑制）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、ガルカネズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：エムガルティ皮下注 120mg オートインジェクター及び同皮下注 120mg 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
ガルカネズマブ（遺伝子組換え）

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

令和３年４月

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：	エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター、エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ（一般名：ガルカネズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	片頭痛発作の発症抑制
対象となる用法及び用量：	通常、成人にはガルカネズマブ（遺伝子組換え）として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 カ月間隔で 120 mg を皮下投与する。
製造販売業者：	日本イーライリリー株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

CGRP は主に三叉神経節で発現する神経ペプチドで、血管拡張、炎症促進、侵害受容における役割がある[1)、2)]。片頭痛患者では血中 CGRP 濃度が上昇しており[3)]、片頭痛患者に CGRP を投与すると片頭痛発作が誘導される[4)]。したがって、モノクローナル抗体による CGRP の阻害は、片頭痛発作の発症を抑制することが期待される。

3. 臨床成績

片頭痛発作の発症抑制の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

(1) 国内第 2 相試験（CGAN 試験）

【試験の概要】

本剤の有効性及び安全性及び用量反応関係を検討する目的で、日本人反復性片頭痛患者 459 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が国内 40 施設で実施された。

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

［主な選択基準］

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

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

【結果】

本剤群の結果は、承認用量である 120 mg 投与群の成績のみ提示する。

［有効性の結果］

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

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

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

注 1）平均値（標準偏差）
注 2）最小二乗平均値（標準誤差）
注 3）p<0.001（多重性の調整あり、有意水準：両側 0.05）。検定の多重性の調整には、ステップダウン法の Dunnett 検定を用いた。投与群、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした mixed models repeated measures（MMRM）（共分散構造：無構造、6 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

［安全性の結果］

CGAN 試験の二重盲検投与期間の有害事象の要約を表 2 に示す。

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

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

略号: N = 安全性解析対象集団の患者数; n = 発現例数

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

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

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

略号: N = 安全性解析対象集団の患者数; n = 発現例数

(2) 国際共同第 3 相試験（CGAW 試験）

【試験の概要】

他剤で効果不十分な反復性片頭痛及び慢性片頭痛患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、反復性片頭痛患者又は慢性片頭痛患者 462 例（日本人 42 例を含む）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が国内外 64 施設で実施された。

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

［主な選択基準］

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

（*本試験は国際共同試験であったため、本邦で片頭痛に関連する効能・効果を持たない薬剤が含まれていた。本邦で承認されているロメリジン塩酸塩は h.に含まれていた）

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

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

【結果】

［有効性の結果］

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

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

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

注 1）平均値（標準偏差）
注 2）最小二乗平均値（標準誤差）
注 3）p<0.0001（gated testing による多重性の調整あり、有意水準：両側 0.05）。投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした mixed models repeated measures（MMRM）（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

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

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

注 1）平均値（標準偏差）
注 2）最小二乗平均値（標準誤差）
注 3）投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カあたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした mixed models repeated measures（MMRM）（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

［安全性の結果］

CGAW 試験の二重盲検投与期間の有害事象の要約を表 6 に示す。

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

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

略号: N = 安全性解析対象集団の患者数; n = 発現例数

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

(3) 国内長期投与試験（CGAP 試験）

【試験の概要】

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

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

［反復性片頭痛患者の主な選択基準］

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

［慢性片頭痛患者の主な選択基準］

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

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

【結果】

［安全性の結果］

CGAP 試験の非盲検投与期間の有害事象の要約を表 7 に示す。

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

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

略号: N = 安全性解析対象集団の患者数; n = 発現例数

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

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

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

略号: N = 安全性解析対象集団の患者数; n = 発現例数

4. 施設について

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

① 施設について

- 片頭痛の病態、経過と予後、診断、治療（参考：慢性頭痛の診療ガイドライン2013[5)]）を熟知し、本剤についての十分な知識を有している医師（以下の＜医師要件＞参照）が本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

＜医師要件＞

以下の基準を満たすこと。

- ➢ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、頭痛を呈する疾患の診療に 5 年以上の臨床経験を有していること。
- ➢ 本剤の効果判定を定期的に行った上で、投与継続の是非についての判断を適切に行うことができること。
- ➢ 頭痛を呈する疾患の診療に関連する以下の学会の専門医の認定を有していること。
  - ・日本神経学会
  - ・日本頭痛学会
  - ・日本内科学会（総合内科専門医）
  - ・日本脳神経外科学会

- 二次性頭痛との鑑別のために MRI 等による検査が必要と判断した場合、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、必要時に適切な対応ができる体制が整っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

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

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

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

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

【投与の継続・中止について】

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

なお、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の 18 カ月を超える使用経験はない。

6. 投与に際して留意すべき事項

1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴を有する患者については本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。
2) アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等の重篤な過敏症が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を直ちに中止するなど適切な処置を行うこと。重篤な過敏症反応は本剤投与数日後においてもあらわれることがあり、また反応が長引くことがある。
3) 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。
4) 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。
5) 本剤は片頭痛発作の発症抑制のための薬剤であるため、本剤による治療中に頭痛発作が生じた場合には、必要に応じて急性期治療薬を用いるよう、患者に指導すること。

【引用文献】

1）Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, et al. 1985. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. Nature. 1985;313(5997):54-56.

2）Hirsch S, Corradini L, Just S, et al. The CGRP receptor antagonist BIBN4096BS peripherally alleviates inflammatory pain in rats. Pain. 2013;154(5):700-707.

3）Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. Cephalalgia. 1994;14(5):320-327.

4）Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. Cephalalgia. 2002;22(1):54-61.

5）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.