

CGRP関連薬剤「アイモビーグ」による 片頭痛の発症抑制

監修：仙台頭痛脳神経クリニック 院長 松森 保彦 先生



あなたの片頭痛は、日常生活に このような支障を与えていませんか？

日常生活上の支障



頭痛などが起こる前から
不調がある¹⁾

42.7%



痛みが治まった後も
不調が残る¹⁾

48.6%

仕事への影響



仕事を休みがちに
なってしまう¹⁾

21.5%



仕事の効率が
上がらない¹⁾

60.0%

精神的な負担



次の発作が
恐ろしくて不安¹⁾

40.7%



睡眠障害がある¹⁾

87.4%

家族との関係性



家族に片頭痛のつらさをわかってもらえない²⁾

配偶者 29.8%

子供 47.7%

ライフイベント



家族とのイベントを
楽しめない²⁾

50.1%



結婚式などの行事への
参加をあきらめた²⁾

16.7%

1) Gibbs SN et al. Headache 2020;60(7):1351-1364

2) Buse DC et al. Mayo Clin Proc 2016;91(5):596-611

【試験概要】(海外データ)

対象・方法¹⁾:

2017年9月から2018年2月にかけて米国の片頭痛患者(過去3カ月間に月4回以上の片頭痛を申告した成人)1,101名を対象に、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オンライン調査を行った。

対象・方法²⁾:

米国で2012年9月から2013年11月にわたり行われた慢性片頭痛疫学および転帰研究において、国際頭痛分類(ICHD-3β)の片頭痛基準を満たした片頭痛患者(配偶者がいる片頭痛患者4,022名とそのうち子供をもつ2,275名の患者)を対象に、患者とその家族に対し片頭痛が及ぼす家族活動への影響、配偶者相互作用、親子相互作用、経済的影響などについて横断的調査を行った。

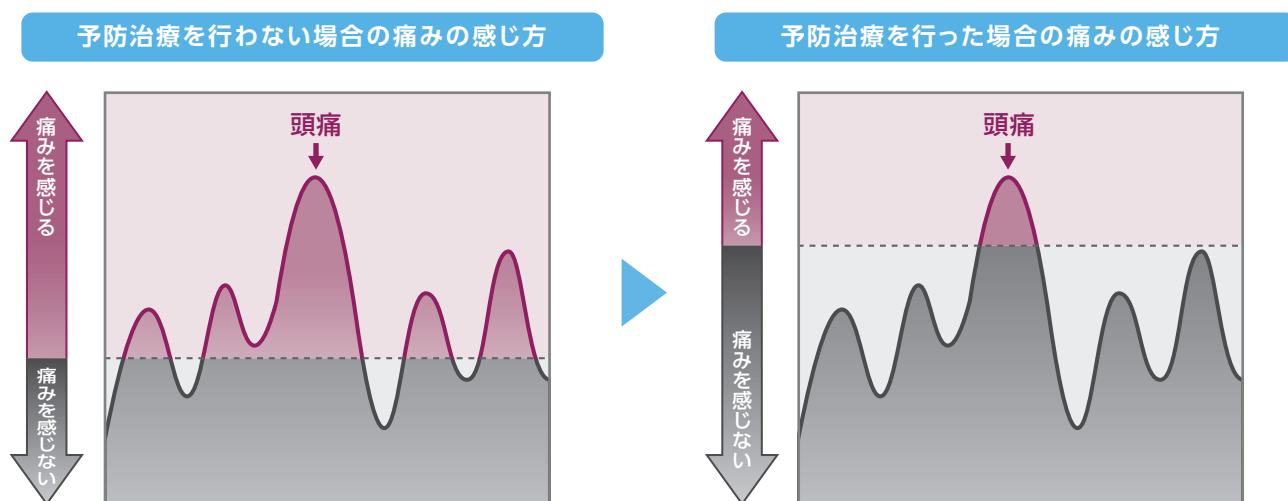
予防治療(発症抑制の治療)は、 片頭痛の回数を減らして生活支障の軽減を目指す治療法です

予防治療の目的

- 1 頭痛の回数や重症度を減らし、頭痛の持続時間を短くする
- 2 急性期治療薬(鎮痛薬など)の効き目を良くする
- 3 片頭痛による日常生活への支障を減らす

〔頭痛の診療ガイドライン〕作成委員会編集, 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, pp.194-196, pp.202-206, 医学書院, 2021より作成

予防治療により片頭痛発作の回数と痛みの強さに変化をもたらします(イメージ図)



監修: 松森 保彦 先生

片頭痛の予防治療薬の種類 (「頭痛の診療ガイドライン2021」より抜粋)

	薬剤	推奨の強さ	エビデンスの確実性	副作用	推奨用量
抗CGRP抗体	ガルカネズマブ	強い	A	まれ	120mg/月(初回のみ240mg)
	フレマネズマブ	強い	A	まれ	225mg/4週または675mg/12週
抗CGRP受容体抗体	エレヌマブ	強い	A	まれ	70mg/4週
抗てんかん薬	バルプロ酸	強い	A	時々～頻繁	400～600mg/日
抗うつ薬	アミトリプチリン*	強い	A	頻繁	10～60mg/日
β遮断薬	プロプラノロール	強い	A	まれ～時々	20～60mg/日
Ca拮抗薬	ロメリジン	弱い	B	まれ	10～20mg/日
	ベラパミル*	弱い	B	まれ～時々	80～240mg/日
その他	ジメトチアジン	弱い	C	まれ	
	ナツシロギク	弱い	C	まれ	

推奨の強さ/エビデンスの確実性: ガイドライン本文に記載の基準による。わが国で保険適用が承認されている薬剤とエビデンスの質の高い薬剤について記載した。

推奨用量: わが国におけるエビデンスとコンセンサスによる。

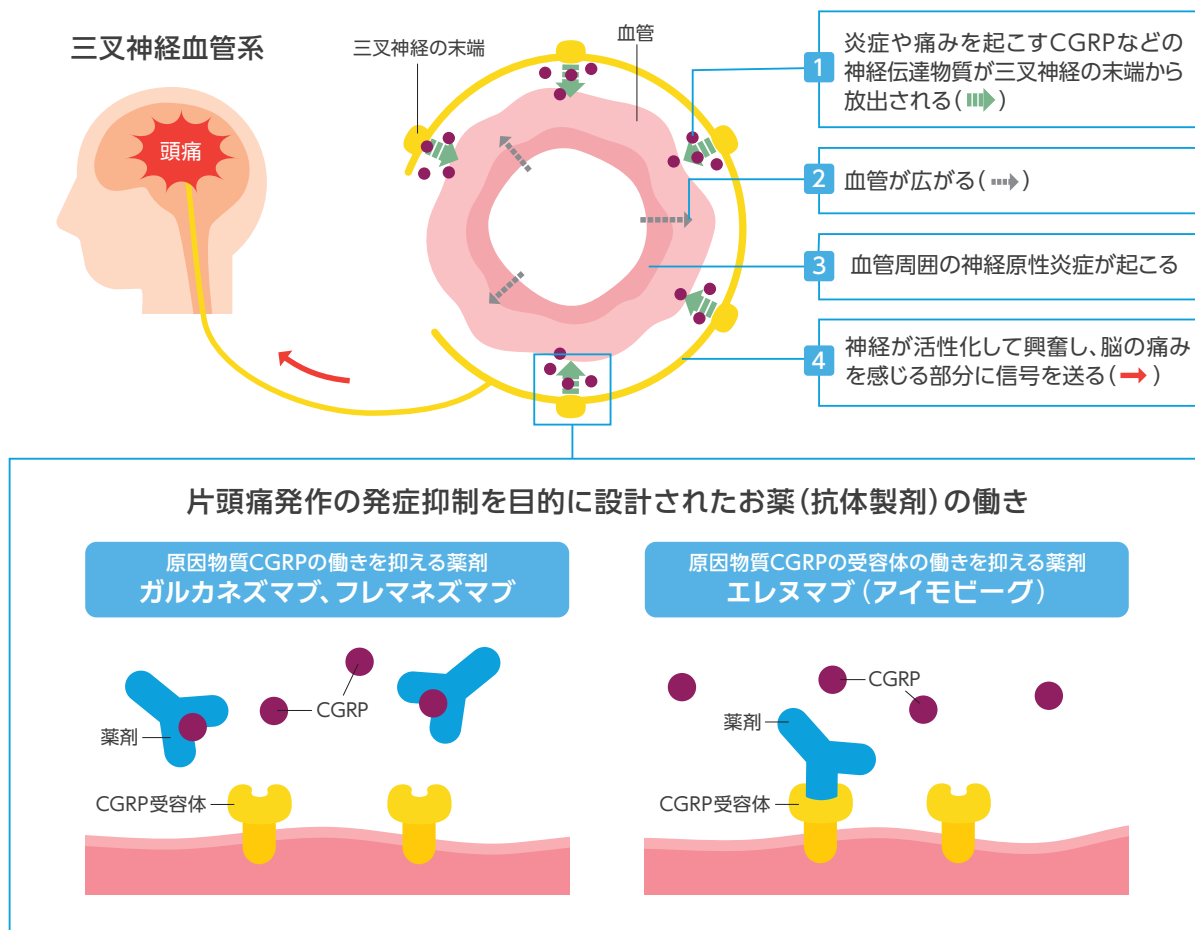
* 保険診療における片頭痛に対する適応外使用が認められている。

出典)「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会編集, 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, pp.197-199, 医学書院, 2021
表1「予防薬エビデンスサマリ」より, 国内未承認薬・保険適用外の薬剤を削除

これまでの片頭痛発作の発症抑制薬の治療を行っても生活支障がある患者さんへの治療選択肢として、片頭痛発作の発症抑制を目的に設計されたお薬※が2021年に承認されました

※ アイモビーグの承認された効能又は効果は「片頭痛発作の発症抑制」である。

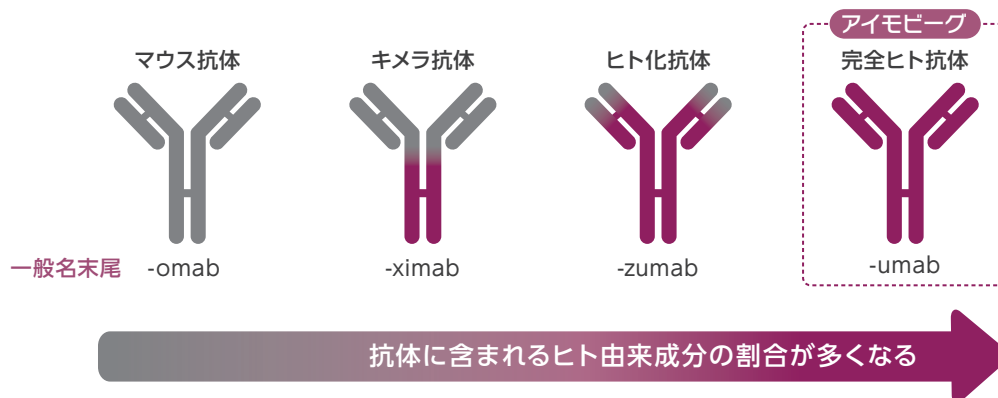
アイモビーグの作用機序



竹島多賀夫 編著. 頭痛治療薬の考え方, 使い方 改訂2版. 中外医学社, 2016. Russell FA et al. Physiol Rev 2014;94:1099-1142を参考に作成

抗体製剤とは

抗体製剤は、含まれるヒト由来成分の割合に応じて、4種類に分類されています



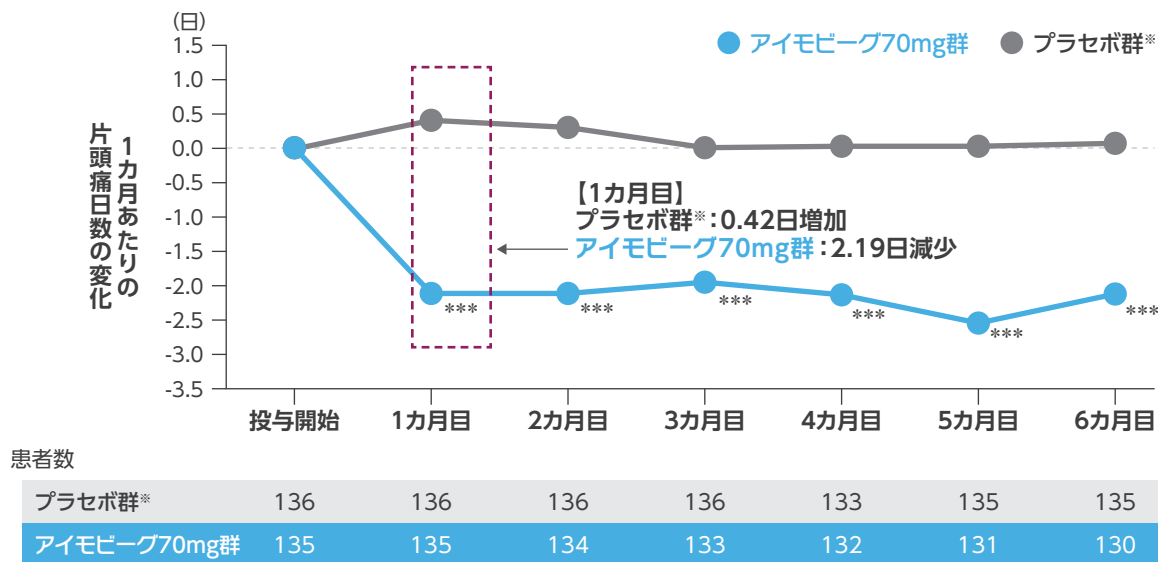
本資料でご紹介するエレヌマブ(アイモビーグ)は、ヒト由来成分のみで作製された完全ヒト抗体製剤です

Foltz IN et al. Circulation 2013;127:2222-2230 より作成

アイモビーグの投与を開始した患者さんのグループでは、投与開始から1カ月目の時点で、1カ月あたりの片頭痛日数の減少が示されました

国内第Ⅱ相試験

投与開始から6カ月目までの1カ月あたりの片頭痛日数の変化量の推移【探索的評価項目】



最小二乗平均値

***p<0.001 [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)、プラセボ群との比較]

※有効成分を含まない薬のこと。臨床試験では、治験薬の本来の効果を把握するためにプラセボが使用される。

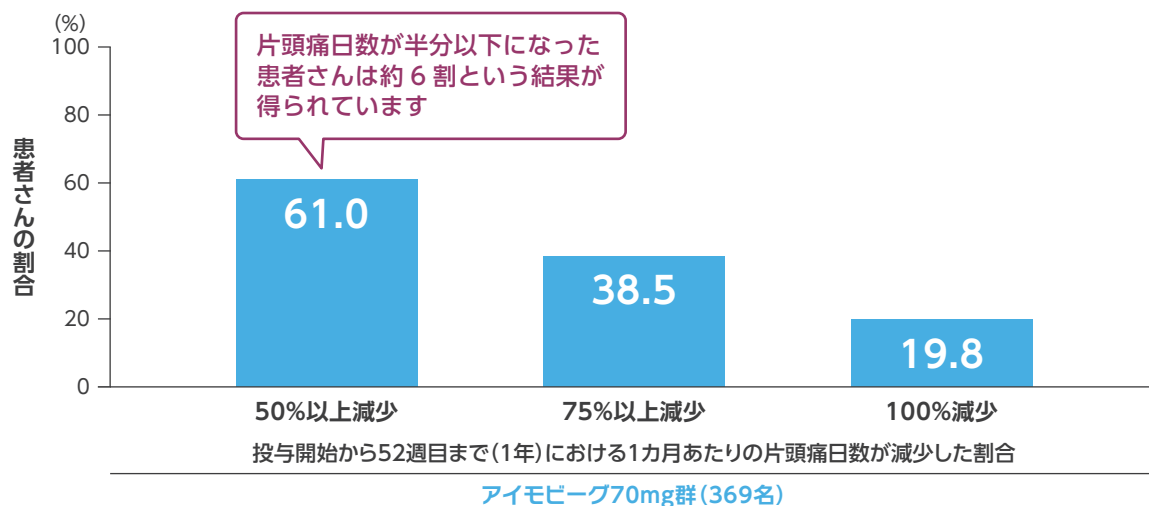
承認時評価資料:20120309試験 日本人第Ⅱ相試験

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。)

アイモビーグ投与1年で約6割の患者さんで片頭痛の日数が50%以上減少しました

海外第Ⅲ相試験【STRIVE試験】(海外データ)

投与開始から52週目まで(1年)における1カ月あたりの片頭痛日数が、50%以上減少、75%以上減少及び100%減少した患者さんの割合【探索的評価項目】



承認時参考資料:20120296試験 海外第Ⅲ相試験

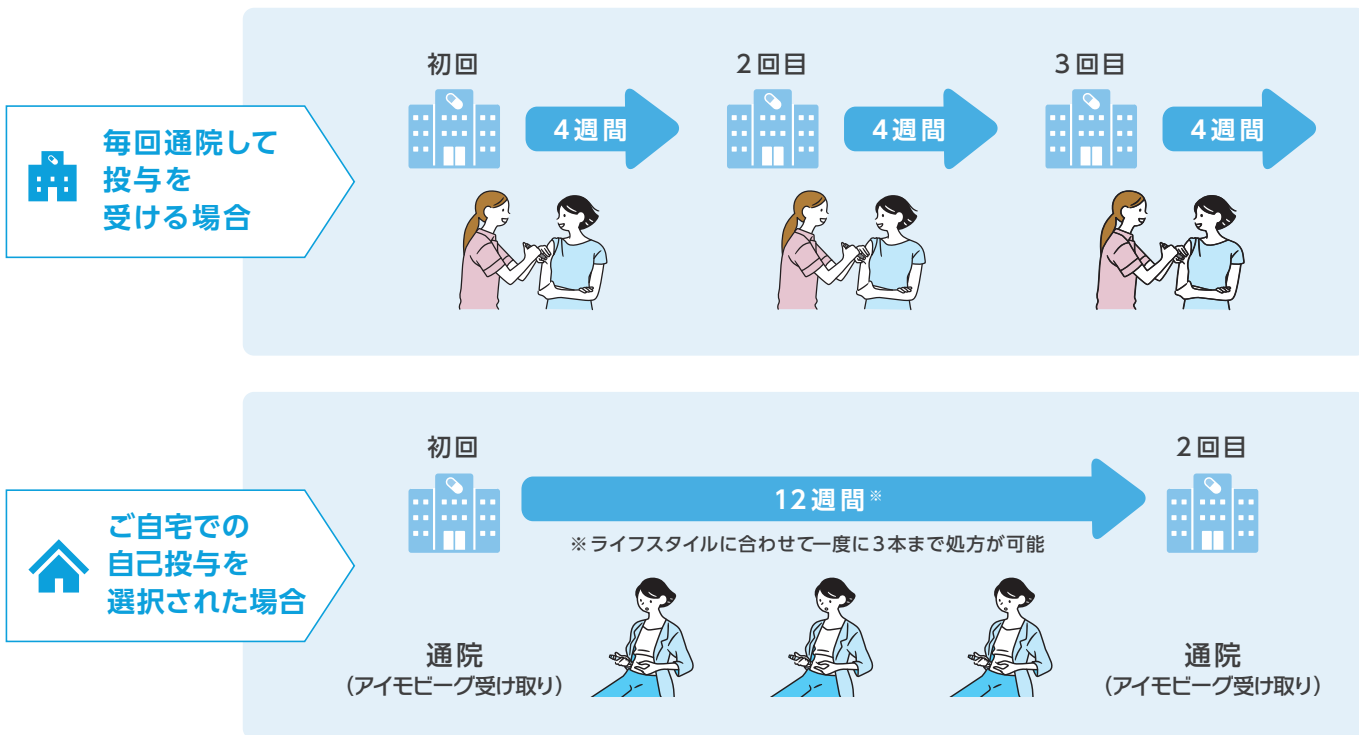
Goadsby PJ et al. Neurology 2020;95:e469-e479 (利益相反:本試験はアムジェン社の支援により行われ、著者には、同社の社員が含まれていた。)

アイモビーグの副作用

- 重大な副作用として、重篤な過敏症反応、重篤な便秘があらわれることがあります。
- 主な副作用として、便秘、注射部位反応（紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹など）、傾眠が報告されています。この他にも気になる症状があらわれた場合には、医師または薬剤師にご相談ください。

アイモビーグの投与方法

アイモビーグは、4週間に1回1本を皮下投与します。



- 投与後の患者さんの状態に応じて、いつでも中止・再開ができます。再開した場合も、投与量は初回と同じ1回1本です。
- 医療機関での投与と自己投与を組み合わせることも可能です。

アイモビーグの治療にかかる費用

4週間に1本皮下投与するアイモビーグの薬価^{※1}：38,980円^{※2}

患者さんの3割自己負担^{※3}の場合の薬剤費：約11,700円^{※4}

※1 国の医療保険制度から、病院や保険薬局に支払われる時の医療用医薬品の価格のこと ※2 令和5年6月時点での薬価
※3 患者さんの年齢などによって自己負担額は異なる場合があります。 ※4 薬剤料(薬剤費)のほかに、負担額相当の調剤技術料、薬学管理料が上乗せされます。

4週間(28日間)で約11,700円の薬剤費、アイモビーグの1日あたりの薬剤費がいくらになるか想像してみましょう…

医療費が高額になったとき、費用の負担を軽減できる公的制度があります。

詳細はこちら▶ [アイモビーグ.jp](https://www.aimovig-pts.jp/support#medical-subsidy) (患者さん向け) <https://www.aimovig-pts.jp/support#medical-subsidy>



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。
対象:成人の反復性片頭痛(EM)患者475例
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)^{*1,2}、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^{*3}、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。

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週間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

評価項目:主要評価項目:投与開始から4、5、6カ月目における平均月間片頭痛日数(Monthly Migraine Days:MMD)^{*4}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^{*5}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 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]試験薬を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に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は、1、2、3、4、5、6カ月時点での測定によって求めた。
[安全性]ランダム化され、試験薬を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。

^{*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)。
^{*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(試験薬投与直前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、患者に適切な片頭痛(片頭痛の発症、持続、又は再発)が認められた暦日とする。適切な片頭痛とは、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。

主要評価項目の結果

投与開始から4、5、6カ月目における平均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、プラセボ群(n=136)で0.06(-0.46, 0.58)日、アイモビーグ70mg群(n=135)で-2.25(-2.78, -1.73)日であり、アイモビーグ群ではプラセボ群と比較して有意に減少しました[p<0.001、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)プラセボ群との比較]。

安全性【二重盲検投与期(24週間)】

アイモビーグ群で認められた試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。試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、試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。

試験概要

目的	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。
対象	成人の反復性片頭痛(EM)患者955例
投与方法	プラセボ群、アイモビーグ70mg群又は同140mg群に1:1:1の比でランダムに割り付け(プラセボ群:319例、アイモビーグ70mg群:317例、アイモビーグ140mg群:319例) ^{*1,2} 、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、24週の来院を完了した患者を再度、アイモビーグ70mg群又は同140mg群に1:1の比でランダムに割り付け、投与量に対する盲検性を維持したまま、それぞれを4週間に1回皮下投与した(28週間、実薬投与期)。本試験では、12週間の安全性追跡調査期を設けた。
評価項目	主要評価項目:投与開始から4、5、6カ月目における平均月間片頭痛日数(Monthly Migraine Days:MMD) ^{*3} 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 など [安全性]有害事象 など
解析計画	探索的評価項目:投与開始から実薬投与期(52週目まで)におけるMMDがベースラインから50%以上、75%以上及び100%減少した患者の割合 <二重盲検投与期> 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、かつプラセボ対照二重盲検投与期のMMDのベースラインからの変化が1回以上評価された患者を有効性解析対象集団として評価した。連続変数の評価項目は、投与群、ベースライン値、層別因子(地域及び片頭痛予防薬の使用状況)、来院及び投与群と来院の交互作用を含む、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。MMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合については、欠測値を非奏効として補完した後、層別Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を用いて解析した。 本試験ではアイモビーグ2用量間、並びに主要評価項目及び副次評価項目の間で逐次検定手順(階層ゲートキーピング手順及びHochberg法)を使用した。主要評価項目は、アイモビーグ70mg群では有意水準0.04、140mg群では0.01とし、用量ごとに検定を行った。 [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た。 <実薬投与期> 再ランダム化された全患者(845例)に治験薬を1回以上投与し、この全患者を実薬投与期のFAS及び安全性解析対象集団とした。また、実薬投与期のFASを有効性解析対象とした。投与開始から52週目までのMMDが二重盲検投与期のベースラインから50%以上、75%以上及び100%減少した患者の割合を求めた。
<p><small>※1 地域(北米、その他)及び片頭痛予防薬の使用状況(過去に使用、使用中、使用歴なし)で層別割り付けした。</small></p> <p><small>※2 アイモビーグ140mg群は承認外の用法及び用量である。</small></p> <p><small>※3 投与開始から4、5、6カ月目に認められたMMD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。</small></p>	

主要評価項目の結果

投与開始から4、5、6カ月目における平均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、プラセボ群(n=316)で-1.83(-2.18, -1.48)日、アイモビーグ70mg群(n=312)で-3.23(-3.58, -2.88)日であり、アイモビーグ群ではプラセボ群と比較して有意に減少しました[p<0.001、投与群、来院、投与群と来院の交互作用、層別因子(地域及び片頭痛予防薬の使用状況)、ベースライン値を共変量とした一般化線形混合モデル(共分散構造:一次自己回帰)、プラセボ群との比較]。

安全性【二重盲検投与期(24週間)】

アイモビーグ群で認められた有害事象は、70mg群で314例中180例(57.3%)、140mg群で319例中177例(55.5%)、プラセボ群で319例中201例(63.0%)であり、主なものは鼻咽頭炎[70mg群31例(9.9%)、140mg群35例(11.0%)、プラセボ群32例(10.0%)]、上気道感染[70mg群21例(6.7%)、140mg群15例(4.7%)、プラセボ群18例(5.6%)]でした。重篤な有害事象は、アイモビーグ70mg群で8例、140mg群で6例、プラセボ群で7例に認められました。2例以上に発現した事象は、非心臓性胸痛(アイモビーグ70mg群1例、140mg群1例、プラセボ群1例)、及び胆石症(アイモビーグ70mg群2例)でした。投与中止に至った有害事象は、アイモビーグ70mg群で7例、アイモビーグ140mg群で7例、プラセボ群で8例に認められました。2例以上に発現した事象は、脱毛症(プラセボ群2例)、斑状丘疹状皮疹(アイモビーグ140mg群1例、プラセボ群1例)、関節痛(アイモビーグ70mg群2例)、動悸(アイモビーグ70mg群1例、140mg群1例)、頭位性回転性めまい(アイモビーグ70mg群1例、140mg群1例)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。

【実薬投与期(52週目まで)^{*1}】(最終解析)

アイモビーグ群で認められた有害事象の発現例数(発現頻度^{*2})は、70mg群で421例中241例(134.6例)及び140mg群で424例中233例(122.0例)でした。その主なもの(100人年あたり5例以上)は、それぞれウイルス性上気道感染[70mg群58例(20.5例)、140mg群44例(15.0例):以降同様]、上気道感染[25例(8.5例)、19例(6.3例)]、尿路感染[15例(5.0例)、7例(2.3例)]でした。重篤な有害事象の発現例数(発現頻度^{*2})はアイモビーグ70mg群及び140mg群でそれぞれ14例(4.7例)及び14例(4.5例)に認められました。そのうち、2例以上に認められた事象は憩室炎2例(アイモビーグ140mg群2例)でした。投与中止に至った有害事象の発現例数(発現頻度^{*2})はアイモビーグ70mg群及び140mg群でそれぞれ6例(2.0例)及び10例(3.2例)に認められました。そのうち、2例以上に認められた事象は単球減少症2例(アイモビーグ70mg群1例、140mg群1例)及び片頭痛3例(アイモビーグ70mg群2例、140mg群1例)でした。死亡はアイモビーグ140mg群で1例(不整脈原性右室異形成症)に認められました。当該患者は二重盲検投与期にアイモビーグ70mgを投与されていました。本事象は治験薬と関連なしと判断されました。

※1 24週間の二重盲検投与期を含まない。

※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。

承認時参考資料:20120296試験 海外第Ⅲ相試験

Goadsby PJ et al. N Engl J Med 2017;377:2123-2132(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。)
Goadsby PJ et al. Neurology 2020;95:e469-e479(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。)

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。

Q アイモビーグの治療はいつまで続けるのですか？

- A**
- 投与開始から3か月を目安に治療効果を評価し、症状の改善が認められない場合は、投与中止が検討されます。
 - 投与開始から3か月以降の治療継続では、定期的に治療の必要性を検討し、頭痛発作の消失・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、投与中止を考慮します。主治医が投与の中止を判断するまでは、自分の判断で中止せず治療を続けましょう。

アイモビーグ 電子化された添付文書 2023年2月改訂(第4版)

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か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。



*アイモビーグの効能又は効果：
片頭痛発作の発症抑制

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

ICコミュニケーションボード

ERN220053MH2
2023年7月作成