日医発第1597号（保険）
令 和 ８ 年 11月 １８ 日

都道府県医師会長　殿

日 本 医 師 会 長
松　本　吉　郎
（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

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、抗 CGRP 抗体製剤「エプチネズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：ビエプチ点滴静注 100mg）」に関して、最適使用推進ガイドラインが策定されたことに伴い、本製剤に係る留意事項が示されましたのでご連絡申し上げます。

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）
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
（令和８年 11 月 12 日付け 保医発 1112 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
・令和８年 11 月 12 日付け 医薬薬審発 1112 第１号 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
「エプチネズマブ（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」

保医発 1112 第５号
令和８年 11 月 12 日

地方厚生（支）局医療課長
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
殿

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「ビエプチ点滴静注」については、「エプチネズマブ（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」（別添１：令和８年 11 月 12 日付け医薬薬審発 1112 第１号厚生労働省医薬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し、11 月 13 日より適用とするので、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）　ビエプチ点滴静注 100mg 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（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１

医薬薬審発 1112 第１号
令和８年 11 月 12 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

エプチネズマブ（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ています。

今般、エプチネズマブ（遺伝子組換え）製剤について、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。

なお、本通知の写しについて、別記の団体宛てに事務連絡するので、念のため申し添えます。

別記

公益社団法人日本医師会
日本医学会
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
公益社団法人日本薬剤師会
一般社団法人日本病院薬剤師会
ルンドベック・ジャパン株式会社
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
各地方厚生（支）局

別添

最適使用推進ガイドライン
エプチネズマブ（遺伝子組換え）

令和８年 11 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 13
5. 投与対象となる患者 P 14
6. 投与に際して留意すべき事項 P 15

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、一般社団法人日本内科学会及び一般社団法人日本脳神経外科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：エプチネズマブ（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、成人にはエプチネズマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 12 週間隔で点滴静脈内注射する。
製 造 販 売 業 者：ルンドベック・ジャパン株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

エプチネズマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」は、ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（Calcitonin gene-related peptide：CGRP）リガンドのα型及びβ型に結合する遺伝子組換えヒト化免疫グロブリンG（IgG）1モノクローナル抗体である。

CGRPは、頭蓋内及び頭蓋外の血管を拡張し、肥満細胞の脱顆粒を調節する。片頭痛発作時に過剰放出され、血管拡張や神経原性炎症等を誘発する。本剤はCGRPに結合し、その活性を阻害することで、片頭痛発作の発症抑制を示すことが期待される。

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）国際共同試験第 III 相試験（19140A 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、成人慢性片頭痛患者 978 例（日本人 305 例を含む）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外 84 施設で実施された。スクリーニング期間、12 週間の二重盲検期間、12 週間の継続投与期間及び 8 週間の安全性追跡調査期間から構成された。二重盲検期間における用法・用量は、プラセボ、本剤 100 又は 300 mg を単回静脈内投与することとされた。

主要評価項目は、投与 1～12 週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・除外基準］

- 18 歳以上 75 歳以下の患者
- 50 歳以下で片頭痛が発症し、12 カ月以上前に片頭痛発症の病歴があり、国際頭痛学会（International Headache Society：IHS）の International Classification of Headache Disorders（ICHD）第 3 版（2018）の定義に従って慢性片頭痛と診断された患者。
- 慢性片頭痛は、スクリーニング前 3 カ月間の頭痛日数が月 15 日以上 26 日以下で、そのうち片頭痛日数が月 8 日以上であり、スクリーニング期間（28 日間）中にも当該基準を満たすことと定義した。
- 片頭痛の評価に影響を及ぼすような交絡因子となる臨床的に重要な疼痛症候群を有していない患者、又は以下の他の一次性頭痛疾患の既往歴や診断を受けていない患者：慢性緊張型頭痛、睡眠時頭痛、群発頭痛、持続性片側頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、又は片頭痛のサブタイプ（片麻痺性片頭痛［孤発性及び家族性］、再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー、脳幹性前兆を伴う片頭痛、典型的な片頭痛の前兆ではないもの［複視、意識変容、長時間持続］が神経学的に随伴する片頭痛など）。

【結果】

本剤群の結果は、承認用量である 100 mg 群の成績のみ提示する。

［有効性］

主要評価項目である、投与 1～12 週における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量を表 1 に示す。プラセボ群と比較して本剤 100 mg 群で月間片頭痛日数の有意な減少が確認された。

表 1：投与 1～12 週における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群 （325 例）	本剤 100 mg 群 （323 例）
ベースライン 平均値±標準偏差（例数）	17.43±4.21（325）	17.59±4.31（323）
投与 1～4 週 投与 5～8 週 投与 9～12 週 平均値±標準偏差（例数）	13.63±6.51（324） 12.76±6.91（319） 12.52±6.97（317）	10.61±7.03（321） 10.87±7.28（317） 10.74±7.32（319）
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差[a]（例数）	−4.78±0.34（325）	−7.18±0.34（323）
群間差 最小二乗平均値［95%CI］[a] p 値[b]	—	−2.39 ［−3.24, −1.54］ ＜0.0001

a：投与群、評価期間（投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週）、国又は地域及び投与群と評価期間の交互作用を固定効果、月間片頭痛日数のベースライン値及びベースライン値と評価期間の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造）。

b：有意水準 5%（両側）。主要評価項目に対するプラセボ群と本剤各用量群との比較において、検定の多重性は階層的検定手順により調整された。

［安全性］

二重盲検期間に発現した有害事象の要約を表 2 に示す。

表 2：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （325 例）	本剤 100 mg 群 （327 例）
すべての有害事象	33.5（109）	37.6（123）
主な事象[a]		
COVID-19	4.3（14）	5.5（18）
上咽頭炎	4.9（16）	3.4（11）
尿路感染	0.9（3）	2.1（7）
上気道感染	2.8（9）	1.8（6）

%（例数）

a：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 4 例（痔核、貧血・肝機能異常・サイトメガロウイルス感染・低カリウム血症、気道感染、肩回旋筋腱板症候群、各 1 例）、本剤 100 mg 群で 5 例（アナフィラキシー反応 2 例、過敏症、腎結石症、尿管結石症、各 1 例）に認められた。このうちアナフィラキシー反応 2 例、過敏症及び肝機能異常は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 2 例（肝機能異常、下痢、各 1 例）、本剤 100 mg 群で 4 例（アナフィラキシー反応 2 例、過敏症、味覚不全、各 1 例）に認められ、治験薬との因果関係ありと判断された。

（2）海外第 III 相試験（011 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、成人慢性片頭痛患者 1072 例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 128 施設で実施された。スクリーニング期間、12 週間の二重盲検期間及び 20 週間の安全性追跡調査期間から構成された。用法・用量は、プラセボ、本剤 100 又は 300 mg を 12 週間に 1 回、全 2 回静脈内投与することとされた。

主要評価項目は、投与 1～12 週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・除外基準］

- 18 歳以上 65 歳以下の男女
- 50 歳以下で片頭痛が発症し、12 カ月以上前に片頭痛発症の病歴があり、ICHD 第 3 版 β 版（2013）の定義に従って慢性片頭痛と診断された患者。
- 慢性片頭痛は、スクリーニング前 3 カ月間の頭痛日数が月 15 日以上 26 日以下で、そのうち片頭痛日数が月 8 日以上であり、スクリーニング期間（28 日間）中にも当該基準を満たすことと定義した。
- 片頭痛の評価に影響を及ぼすような交絡因子となる臨床的に重要な疼痛症候群を有していない患者、又は以下の他の一次性頭痛疾患の既往歴や診断を受けていない患者：慢性緊張型頭痛、睡眠時頭痛、群発頭痛、持続性片側頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、又は片頭痛のサブタイプ（片麻痺性片頭痛［孤発性及び家族性］、再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー、脳幹性前兆を伴う片頭痛、典型的な片頭痛の前兆ではないもの［複視、意識変容、長時間持続］が神経学的に随伴する片頭痛など）。

【結果】

本剤群の結果は、承認用量である 100 mg 群の成績のみ提示する。

［有効性］

主要評価項目である、投与 1～12 週における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量を表 3 に示す。プラセボ群と比較して本剤 100 mg 群で月間片頭痛日数の有意な減少が認められた。

表 3：投与 1～12 週における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群 （366 例）	本剤 100 mg 群 （356 例）
ベースライン 平均値±標準偏差	16.2±4.55	16.1±4.61
投与 1～12 週 平均値±標準偏差	10.4±6.49	8.3±6.38
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 [a]	−5.6±0.31	−7.7±0.31
群間差 最小二乗平均値［95%CI］[a] p 値 [b]	—	−2.03 ［−2.88, −1.18］ ＜0.0001

a：投与群を固定効果、月間片頭痛日数のベースライン値及びスクリーニング前 3 カ月間の片頭痛予防薬の使用（使用あり、使用なし）を共変量とした共分散分析。

b：有意水準 5%（両側）。プラセボ群と本剤各用量群との比較において、検定の多重性は副次評価項目に対する比較も含めて階層的検定手順及び Holm 法を組み合わせることにより調整された。

［安全性］

二重盲検期間及び安全性追跡調査期間に発現した有害事象の要約を表 4 に示す。

表 4：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （366 例）	本剤 100 mg 群 （356 例）
すべての有害事象	46.7（171）	43.5（155）
主な事象 [a]		
上咽頭炎	6.0（22）	5.3（19）
上気道感染	5.5（20）	4.2（15）
尿路感染	1.6（6）	2.2（8）
疲労	1.9（7）	2.2（8）
副鼻腔炎	4.1（15）	2.0（7）
気管支炎	2.2（8）	2.0（7）
片頭痛	4.4（16）	1.7（6）
インフルエンザ	2.5（9）	0.3（1）

%（例数）

a：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 3 例（失神、腎結石症、過長過多不規則月経、各 1 例）、本剤 100 mg 群で 3 例（胃潰瘍・吐血、片頭痛、失神・脛骨骨折・希死念慮を有するうつ病、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 2 例（交通事故、失神寸前の状態、各 1 例）、本剤 100 mg 群で 3 例（気管支炎、良性若年性黒色腫、紅斑、各 1 例）に認められた。このうち紅斑は治験薬との因果関係ありと判断された。

（3）海外第 III 相試験（006 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、成人反復性片頭痛患者 888 例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 84 施設で実施された。スクリーニング期間、24 週間の二重盲検期間及び 32 週間の長期安全性期間から構成された。用法・用量は、プラセボ、本剤 100 又は 300 mg を 12 週間に 1 回、全 4 回静脈内投与することとされた。

主要評価項目は、投与 1～12 週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・除外基準］

- 18 歳以上 75 歳以下の患者
- 50 歳以下で片頭痛が発症し、12 カ月以上前に片頭痛発症の病歴があり、ICHD 第 2 版（2004）の定義に従って片頭痛と診断された患者。
- スクリーニング期間（28 日間）中に頭痛の発生が 14 日以下で、そのうち片頭痛が少なくとも 4 日であった患者
- 片頭痛の評価に影響を及ぼすような交絡因子となる臨床的に重要な疼痛症候群を有していない患者、又は以下の他の一次性頭痛疾患の既往歴や診断を受けていない患者：複雑型片頭痛、慢性緊張型頭痛、睡眠時頭痛、群発頭痛、持続性片側頭痛、新規発症時持続性連日性頭痛、脳幹前兆を伴う片頭痛、散発性及び家族性片麻痺性片頭痛。

【結果】

本剤群の結果は、承認用量である 100 mg 群の成績のみ提示する。

［有効性］

主要評価項目である、投与 1～12 週における月間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本剤 100 mg 群で月間片頭痛日数の有意な減少が認められた。

表 5：投与 1～12 週における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群 （222 例）	本剤 100 mg 群 （221 例）
ベースライン 平均値±標準偏差	8.4±2.68	8.7±2.85
投与 1～12 週 平均値±標準偏差	5.3±3.34	4.8±3.26
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 [a]	−3.2±0.20	−3.9±0.20
群間差 最小二乗平均値［95%CI］[a] p 値 [b]	—	−0.69 ［−1.25, −0.12］ 0.0182

a：投与群を固定効果、月間片頭痛日数のベースライン値を共変量とした共分散分析。

b：有意水準 5%（両側）。プラセボ群と本剤各用量群との比較において、検定の多重性は副次評価項目に対する比較も含めて階層的検定手順により調整された。

［安全性］

二重盲検期間及び長期安全性期間に発現した有害事象の要約を表 6 に示す。

表 6：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （222 例）	本剤 100 mg 群 （223 例）
すべての有害事象	59.5（132）	63.2（141）
主な事象 [a]		
上気道感染	7.2（16）	9.9（22）
上咽頭炎	5.4（12）	7.6（17）
浮動性めまい	3.6（8）	4.5（10）
疲労	0.5（1）	3.6（8）
咳嗽	3.2（7）	3.6（8）
背部痛	3.2（7）	3.1（7）
副鼻腔炎	6.3（14）	2.7（6）
気管支炎	3.6（8）	2.7（6）
悪心	3.6（8）	2.2（5）
関節痛	2.7（6）	2.2（5）
血圧上昇	0.5（1）	2.2（5）
胆石症	0（0）	2.2（5）
ウイルス性胃腸炎	1.4（3）	2.2（5）
口腔咽頭痛	0.9（2）	2.2（5）
インフルエンザ	2.3（5）	1.8（4）
注入部位血管外漏出	2.3（5）	1.3（3）
副鼻腔うっ血	2.3（5）	1.3（3）
レンサ球菌性咽頭炎	2.3（5）	0.9（2）

%（例数）

a：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 6 例（乳癌第 2 期、椎間

板突出、蜂巣炎、片頭痛・失神、子宮脱、無呼吸・慢性閉塞性肺疾患、各 1 例)、本剤 100 mg 群で 4 例（処置後便秘・処置による疼痛、胆嚢炎、パニック発作、自殺念慮・自殺企図、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 6 例（椎間板突出、脱毛症、2 型糖尿病、乳癌第 2 期、特発性頭蓋内圧亢進症・視神経乳頭浮腫、慢性閉塞性肺疾患、各 1 例)、本剤 100 mg 群で 6 例（過敏症、耳鳴、血圧上昇、水疱性皮膚炎、高血圧、胆石症、各 1 例）に認められた。このうち、脱毛症、過敏症、血圧上昇、高血圧及び水疱性皮膚炎は治験薬との因果関係ありと判断された。

（4）海外第 III 相試験（18898A 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、他の片頭痛予防薬で効果不十分な成人慢性片頭痛又は反復性片頭痛患者 891 例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 96 施設で実施された。スクリーニング期間、24 週間の二重盲検期間及び 48 週間の継続投与期間から構成された。用法・用量は、二重盲検期間ではプラセボ、本剤 100 又は 300 mg を 12 週間に 1 回、全 2 回静脈内投与し、継続投与期間では本剤 100 又は 300 mg を 12 週間に 1 回、全 4 回静脈内投与することとされた。

主要評価項目は、投与 1～12 週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・除外基準］

- 18 歳以上 75 歳以下の患者
- 50 歳以下で片頭痛が発症し、12 カ月以上前に片頭痛発症の病歴があり、ICHD 第 3 版（2018）の定義に従って慢性片頭痛又は反復性片頭痛診断とされた患者。
- 片頭痛の定義：
  - 反復性片頭痛は、スクリーニング前 3 カ月間の頭痛日数が月 14 日以下、片頭痛日数が少なくとも月 4 日以上であり、スクリーニング期間（28 日間）中にも当該基準を満たすことと定義した。
  - 慢性片頭痛は、スクリーニング前 3 カ月間の頭痛日数が月 14 日を超え、片頭痛日数が月 8 日以上であり、スクリーニング期間（28 日間）中にも当該基準を満たすことと定義した。
- 他の片頭痛予防薬で効果不十分の定義：
  - スクリーニングまでの過去 10 年間に、以下の片頭痛予防薬のうち、2～4 種類に対して効果不十分又は不耐：「プロプラノロール又はメトプロロール」、「トピラマート」、「アミトリプチリン」、「フルナリジン」、「カンデサルタン」、「バルプロ酸又は divalproex」、「A 型又は B 型ボツリヌス毒素」（CM に対して使用された場合）
  - トリプタンの投与歴（投与中か否かは問わない）を有する

- 片頭痛の評価に影響を及ぼすような交絡因子となる臨床的に重要な疼痛症候群を有していない患者、又は以下の他の一次性頭痛疾患の既往歴や診断を受けていない患者：慢性緊張型頭痛、睡眠時頭痛、群発頭痛、持続性片側頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、又は片頭痛のサブタイプ（片麻痺性片頭痛［孤発性及び家族性］、再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー、脳幹性前兆を伴う片頭痛、典型的な片頭痛の前兆ではないもの［複視、意識変容、長時間持続］が神経学的に随伴する片頭痛など）。

【結果】

本剤群の結果は、承認用量である 100 mg 群の成績のみ提示する。

［有効性］

主要評価項目である、投与 1～12 週における月間片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本剤 100 mg 群で月間片頭痛日数の有意な減少が認められた。

表 7：投与 1～12 週における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群 （298 例）	本剤 100 mg 群 （299 例）
ベースライン 平均値±標準偏差（例数）	13.86±5.72（298）	13.82±5.58（299）
投与 1～4 週 投与 5～8 週 投与 9～12 週 平均値±標準偏差（例数）	11.44±6.26（298） 10.77±6.25（295） 11.00±6.71（292）	8.04±6.57（299） 8.11±6.57（298） 8.83±6.60（295）
ベースラインからの変化量 平均値±標準誤差[a]（例数）	−2.1±0.38（298）	−4.8±0.37（299）
群間差 最小二乗平均値［95%CI］[a] p 値[b]	—	−2.7 ［−3.4, −2.0］ ＜0.0001

a：投与群、評価期間（投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週）、国又は地域、ベースラインの頭痛日数（14 日以下、14 日超）、投与群と評価期間の交互作用及びベースラインの頭痛日数と評価期間の交互作用を固定効果、月間片頭痛日数のベースライン値及びベースライン値と評価期間の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造）。

b：有意水準 5%（両側）。プラセボ群と本剤各用量群との比較において、検定の多重性は副次評価項目に対する比較も含めて階層的検定手順及び Holm 法を組み合わせることにより調整された。

［安全性］

二重盲検期間に認められた有害事象の発現状況の要約を表 8 に示す。

表 8：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （298 例）	本剤 100 mg 群 （299 例）
すべての有害事象	39.9（119）	43.1（129）
主な事象 [a]		
COVID-19	5.4（16）	6.7（20）
関節痛	0（0）	2.0（6）
背部痛	1.3（4）	2.0（6）

%（例数）

a：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 3 例（脳震盪・手骨折・交通事故、片頭痛、自殺念慮、各 1 例）、本剤 100 mg 群で 6 例（COVID-19、頚髄神経根障害、胆石症、胃炎、上腕骨骨折、網膜剝離、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例（片頭痛）、本剤 100 mg 群で 1 例（薬物過敏症）に認められ、このうち薬物過敏症は治験薬との因果関係ありと判断された。

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：頭痛の診療ガイドライン 2021[1)]）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おいて 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、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 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、血管性浮腫、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。

【参考文献】

1） 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

2） Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211.