

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

ヒト化抗CGRPモノクローナル抗体製剤
フレマネズマブ(遺伝子組換え)注射液

承認番号	30400AMX00215
販売開始	2022年11月

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用
すること

アジョビ®皮下注225mgオートインジェクター

AJOVY® Autoinjectors for S.C. Injection 225mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

SD164A2B03

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は1オートインジェクター1.5mL中に下記成分・分量を含有する。

販売名	アジョビ皮下注225mgオートインジェクター
有効成分	フレマネズマブ(遺伝子組換え) ^{注)} 225mg
添加剤	エデト酸ナトリウム水和物(0.204mg)、L-ヒスチジン(0.815mg)、L-ヒスチジン塩酸塩水和物(3.93mg)、ポリソルベート80(0.3mg)、精製白糖(99mg)

注)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズ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～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	1.0～1.6(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、成人にはフレマネズマブ(遺伝子組換え)として4週間に1回225mgを皮下投与する、又は12週間に1回675mgを皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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箇月、12週間に1回投与の場合は本剤投与開始後6箇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 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。
・自己投与は4週間に1回225mg投与の場合のみとすること。

- ・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、使用済みのオートインジェクター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を徹底すること。

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は胎盤を通過するので、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。

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。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、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)

アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
**過敏症		そう痒、発疹、蕁麻疹	薬物過敏症、腫脹
注射部位	注射部位疼痛(21.9%)、注射部位硬結(19.3%)、注射部位紅斑(17.7%)、注射部位反応(そう痒感、発疹等)		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 投与前30分程度、直射日光を避け、室温に戻してから使用すること。
- 14.1.2 溶液が白濁、着色又は微粒子の混入がみられた場合には使用しないこと。
- 14.1.3 振とうしないこと。

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 注射部位は原則として上腕部、腹部又は大腿部とし、皮膚が敏感なところ、圧痛、挫傷、発赤、硬化している部位への注射は避けること。また、複数本注射する場合には、同一箇所続けて投与しないこと。

14.2.3 本剤は1回で全量を使用し、再使用はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、2,475例中57例(2.3%)に本剤に対する抗体の産生が認められ、そのうち30例(1.2%)に中和抗体の産生が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人8例にフレマネズマブ225mg及び675mgを単回皮下投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図16-1及び表16-1に示す¹⁾。

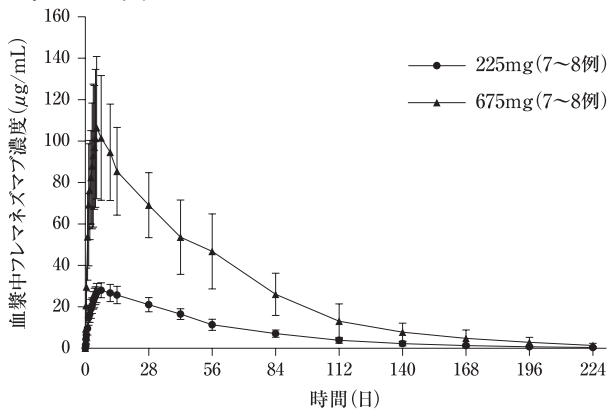


図16-1 健康成人におけるフレマネズマブ単回投与時の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

表16-1 フレマネズマブ単回投与時の薬物動態パラメータ

用量	t _{max} ^{a)} (day)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2, z} (day)	AUC _∞ (µg·h/mL)
225mg(8例)	7.0 (4.5-7.1)	28.6 (3.95)	33.6 (5.31)	42,400 (8,096)
675mg(8例)	5.0 (3.5-11.0)	111 (32.5)	31.4 (6.87)	146,000 (49,600)

平均値(標準偏差)、a)中央値(最小-最大)

16.1.2 反復投与

片頭痛患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により、フレマネズマブを4週間に1回225mg及び12週間に1回675mgを12箇月間反復皮下投与した時の血漿中濃度推移を推定した(図16-2)。いずれの投与方法においても投与開始後3箇月で定常状態に近づき、投与開始後6箇月までに定常状態に達した。4週間に1回225mg及び12週間に1回675mg投与時の定常状態における累積係数の平均値±標準偏差は、C_{max}でそれぞれ2.20±0.361及び1.18±0.0902、AUC_rでそれぞれ2.28±0.393及び1.18±0.0913であった。また、消失半減期は約30日であった²⁾。

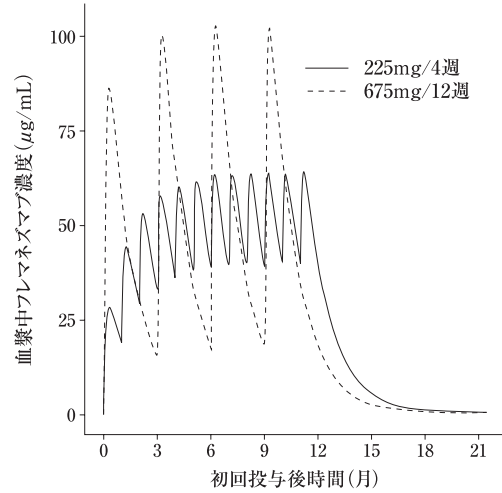


図16-2 母集団薬物動態解析によるフレマネズマブ反復投与時の血漿中濃度推移(中央値)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験

(1)反復性片頭痛

反復性片頭痛患者(4週間当たりの頭痛日数が6日以上14日以下かつ片頭痛日数が4日以上)(356例、国内症例301例を含む)を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験において、フレマネズマブ225mgを4週間に1回又はフレマネズマブ675mgを12週間に1回皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの片頭痛日数の変化量は、プラセボ群と比べフレマネズマブ両群で有意に減少した(表17-1)³⁾。

表17-1 ベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの片頭痛日数の変化量

投与群	ベースライン		投与後12週の4週間当たり		変化量 ^{a)} 最小二乗平均値±標準偏差	プラセボ群との差 ^{a)} 群間差 [95%信頼区間] p値
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差		
プラセボ群	116	9.0±2.8	116	8.2±3.7	-1.02±0.38	-
フレマネズマブ225mg/4週群	121	8.6±2.5	121	4.9±3.0	-4.00±0.37	-2.98 [-3.74, -2.23] p<0.0001
フレマネズマブ675mg/12週群	117	8.8±2.5	117	5.0±3.3	-4.02±0.38	-3.00 [-3.76, -2.24] p<0.0001

a)投与群、性別、国及びベースラインでの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共分散分析

副作用発現頻度は、フレマネズマブ225mg/4週群で121例中32例(26.4%)、フレマネズマブ675mg/12週群で118例中37例(31.4%)であった。主な副作用は、フレマネズマブ225mg/4週群では注射部位紅斑19例(15.7%)、注射部位硬結17例(14.0%)、注射部位疼痛10例(8.3%)、注射部位そう痒感7例(5.8%)及び注射部位腫脹4例(3.3%)、フレマネズマブ675mg/12週群では注射部位疼痛16例(13.6%)、注射部位硬結14例(11.9%)、注射部位紅斑14例(11.9%)、注射部位出血3例(2.5%)、注射部位そう痒感2例(1.7%)及び注射部位腫脹2例(1.7%)であった。

(2)慢性片頭痛

慢性片頭痛患者(4週間当たりの頭痛日数が15日以上かつ片頭痛日数が8日以上)(569例、国内症例479例を含む)を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験において、フレマネズマブ225mg(初回のみ675mg³⁾)を4週間に1回又はフレマネズマブ675mgを12週間に1回皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの中等度以上の頭痛日数の変化量は、プラセボ群と比べフレマネズマブ両群で有意に減少した(表17-2)⁴⁾。

表17-2 ベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの中
 等度以上の頭痛日数の変化量

投与群	ベースライン		投与後12週 の4週間当たり		変化量 ^{a)} 最小二乗 平均値± 標準誤差	プラセボ群と の差 ^{a)} 群間差 [95%信頼区間] p値
	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差		
プラセボ群	190	13.5±5.0	190	11.2±5.4	-2.45±0.43	-
フレマネズマブ 225mg/4週群 ^{b)}	187	13.2±5.4	187	9.3±5.9	-4.12±0.43	-1.67 [-2.54, -0.80] p=0.0002
フレマネズマブ 675mg/12週群	189	13.4±5.4	189	9.5±6.0	-4.14±0.43	-1.69 [-2.55, -0.82] p=0.0001

a) 投与群、性別、国及びベースラインでの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共分散分析
 b) 初回のみ675mgを投与

副作用発現頻度は、フレマネズマブ225mg/4週(初回のみ675mg)群で188例中55例(29.3%)、フレマネズマブ675mg/12週群で190例中61例(32.1%)であった。主な副作用は、フレマネズマブ225mg/4週(初回のみ675mg)群では注射部位硬結32例(17.0%)、注射部位紅斑29例(15.4%)、注射部位疼痛14例(7.4%)、注射部位そう痒感10例(5.3%)及び注射部位腫脹3例(1.6%)、フレマネズマブ675mg/12週群では注射部位疼痛24例(12.6%)、注射部位硬結23例(12.1%)、注射部位紅斑23例(12.1%)、注射部位そう痒感3例(1.6%)及び注射部位出血3例(1.6%)であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

(1) 反復性片頭痛

反復性片頭痛患者(4週間当たりの頭痛日数が6日以上14日以下かつ片頭痛日数が4日以上)(874例、国内症例75例を含む)を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験において、フレマネズマブ225mgを4週間に1回又はフレマネズマブ675mgを12週間に1回皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの片頭痛日数の変化量は、プラセボ群と比べフレマネズマブ両群で有意に減少した(表17-3)⁵⁾。

表17-3 ベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの片頭痛日数の変化量

投与群	ベースライン		投与後12週 の4週間当たり		変化量 ^{a)} 最小二乗 平均値± 標準誤差	プラセボ群と の差 ^{a)} 群間差 [95%信頼区間] p値 ^{b)}
	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差		
プラセボ群	290	9.1±2.7	290	6.5±3.7	-2.20±0.24	-
フレマネズマブ 225mg/4週群	287	8.9±2.6	287	4.9±3.7	-3.66±0.25	-1.47 [-2.01, -0.93] p<0.0001
フレマネズマブ 675mg/12週群	288	9.2±2.6	288	5.3±4.0	-3.45±0.25	-1.25 [-1.79, -0.72] p<0.0001

a) 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共分散分析
 b) Wilcoxon rank-sum検定(共分散分析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)

副作用発現頻度は、フレマネズマブ225mg/4週群で290例中138例(47.6%)、フレマネズマブ675mg/12週群で291例中137例(47.1%)であった。主な副作用は、フレマネズマブ225mg/4週群では注射部位疼痛85例(29.3%)、注射部位硬結71例(24.5%)、注射部位紅斑51例(17.6%)、注射部位そう痒感4例(1.4%)、注射部位出血3例(1.0%)、注射部位腫脹3例(1.0%)及び注射部位発疹3例(1.0%)、フレマネズマブ675mg/12週群では注射部位疼痛83例(28.5%)、注射部位硬結57例(19.6%)、注射部位紅斑55例(18.9%)、注射部位出血9例(3.1%)及び悪心5例(1.7%)であった。

(2) 慢性片頭痛

慢性片頭痛患者(4週間当たりの頭痛日数が15日以上かつ片頭痛日数が8日以上)(1,130例、国内症例109例を含む)を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験において、フレマネズマブ225mg(初回のみ675mg^{3b)})を4週間に1回又はフレマネズマブ675mgを12週間に1回皮下投与した。主要評価項目である

ベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの中
 等度以上の頭痛日数の変化量は、プラセボ群と比べフレマネズマブ両群で有意に減少した(表17-4)⁶⁾。

表17-4 ベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの中
 等度以上の頭痛日数の変化量

投与群	ベースライン		投与後12週 の4週間当たり		変化量 ^{a)} 最小二乗 平均値± 標準誤差	プラセボ群と の差 ^{a)} 群間差 [95%信頼区間] p値 ^{b)}
	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差		
プラセボ群	371	13.3±5.8	371	10.4±6.4	-2.46±0.31	-
フレマネズマブ 225mg/4週群 ^{c)}	375	12.8±5.8	375	8.0±6.3	-4.56±0.30	-2.11 [-2.76, -1.45] p<0.0001
フレマネズマブ 675mg/12週群	375	13.2±5.5	375	8.5±6.3	-4.26±0.31	-1.81 [-2.46, -1.15] p<0.0001

a) 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共分散分析
 b) Wilcoxon rank-sum検定(共分散分析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)
 c) 初回のみ675mgを投与

副作用発現頻度は、フレマネズマブ225mg/4週(初回のみ675mg)群で379例中194例(51.2%)、フレマネズマブ675mg/12週群で376例中186例(49.5%)であった。主な副作用は、フレマネズマブ225mg/4週(初回のみ675mg)群では注射部位疼痛89例(23.5%)、注射部位硬結89例(23.5%)、注射部位紅斑72例(19.0%)、注射部位出血8例(2.1%)、注射部位そう痒感8例(2.1%)及び浮動性めまい6例(1.6%)、フレマネズマブ675mg/12週群では注射部位疼痛106例(28.2%)、注射部位紅斑80例(21.3%)、注射部位硬結73例(19.4%)、注射部位出血7例(1.9%)及び浮動性めまい7例(1.9%)であった。

17.1.3 国際共同長期投与試験

片頭痛患者(反復性片頭痛:16例、慢性片頭痛:34例、全例国内症例)を対象とした52週間の非盲検長期投与試験において、フレマネズマブ225mg(慢性片頭痛は初回のみ675mg^{3b)})を4週間に1回、計13回又はフレマネズマブ675mgを12週間に1回計5回皮下投与した時、片頭痛日数の推移は表17-5のとおりであった⁷⁾。

表17-5 片頭痛日数の推移

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

(平均値±標準偏差(例数))

副作用発現頻度は50例中17例(34.0%)であり、主な副作用は、注射部位紅斑12例(24.0%)、注射部位硬結5例(10.0%)、注射部位疼痛4例(8.0%)、注射部位そう痒感3例(6.0%)及び注射部位腫脹2例(4.0%)であった。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フレマネズマブは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)に選択的に結合し、2つのアイソフォーム(α -及び β -CGRP)のCGRP受容体への結合を阻害するヒト化モノクローナル抗体であり、CGRPに高い親和性(α -CGRP:KD=159pM、 β -CGRP:KD=112pM)と選択性を有し、CGRP関連ペプチド(アミリン、カルシトニン及びインテルメジン)には結合しない。アドレノメデュリンとは一過性の弱い相互作用が認められた(この親和性はCGRPと比較して約20,000倍以上弱い)。片頭痛患者では発作時に血漿中CGRP濃度が上昇していること、また片頭痛患者にCGRPを投与すると片頭痛発作を誘発することから⁸⁾、フレマネズマブはCGRP活性の阻害作用により、片頭痛発作の発症を抑制すると考えられる^{9,10)}。

18.2 血流量増加阻害作用

フレマネズマブは、カニクイザルへの単回静脈内投与により、皮膚へのカプサイシン塗布による血流量増加を抑制した¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フレマネズマブ(遺伝子組換え)

[Fremanezumab(Genetical Recombination)(JAN)]

本質：フレマネズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG2の定常部からなる。H鎖のAla331及びPro332がそれぞれSerに置換されている。フレマネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。フレマネズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 2鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約148,000)である。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避けて保存すること。冷蔵庫(2~8℃)から取り出した後は、室温で保存し7日以内に使用すること。
- 20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

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

1.5mL×1オートインジェクター

23. 主要文献


- 1) 社内資料：健康成人における薬物動態試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 2) 社内資料：母集団薬物動態解析(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3)
- 3) 社内資料：反復性片頭痛患者を対象とした日韓二重盲検比較試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 4) 社内資料：慢性片頭痛患者を対象とした日韓二重盲検比較試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) 社内資料：反復性片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験(国際共同EM短期試験)(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 6) 社内資料：慢性片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験(国際共同CM短期試験)(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 7) 社内資料：片頭痛患者を対象とした日韓長期投与試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 8) Lassen, L. H. et al. : Cephalalgia. 2002 ; 22(1) : 54-61.
- 9) 社内資料：*In vitro*機能性評価試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.1)
- 10) 社内資料：神経性血管拡張動物モデルにおける作用(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大塚製薬株式会社**
東京都千代田区神田司町2-9

26.2 提携

 **Teva Pharmaceutical Industries Ltd.**