アジョビ皮下注 225 mg シリンジ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

アジョビ皮下注 225 mg シリンジ

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本項に記載すべき内容については，第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）及び第 2 部（4）非臨床試験の概括評価に記載した。第 2 部での当該内容の記載箇所を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　　第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部（5）に記載すべき内容	第 2 部での記載場所
起源又は発見の経緯，開発の経緯，治験相談，申請に至った経緯，開発計画	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価

フレマネズマブはマウス前駆体由来のヒト化免疫グロブリン G（IgG）2Δa/kappa モノクローナル抗体であり，強力かつ選択的に CGRP と結合することにより，CGRP の両異性体（α-及び β-CGRP）と CGRP 受容体の結合を阻害する。

フレマネズマブは Rinat Neuroscience 社によって開発された。その後 20[redacted] 年にファイザー社が Rinat Neuroscience 社を，20[redacted] 年 [redacted] 月に Labrys Biologics 社がファイザー社からフレマネズマブの権利を，更にテバファーマスーティカル・インダストリーズ社（以下「テバ社」）が 2014 年 7 月 21 日に Labrys Biologics 社をそれぞれ取得し，開発を行った。2017 年 5 月に，大塚製薬株式会社はテバ社と本剤の日本国内における開発及び販売に係る独占的ライセンス契約を締結し，日本における承認申請を目的とした臨床試験を実施した。

フレマネズマブの開発の経緯図を図 1.5-1（品質及び非臨床試験）及び図 1.5-2（臨床試験）に示す。

試験項目 ＼ 試験実施期間				
品質に関する試験			規格及び試験方法	
			安定性試験	
非臨床試験	薬理試験		効力を裏付ける試験	
			安全性薬理試験	
	薬物動態試験		吸収	
	毒性試験	単回投与毒性試験		
		反復投与毒性試験		
		生殖発生毒性試験	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	
			胚・胎児発生に関する試験	
			出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	
			幼若動物を用いた試験	
		局所刺激性試験		
		その他の毒性試験	免疫毒性試験	
			その他の試験	

[redacted]

:評価資料　:参考資料

（20[redacted]年[redacted]月現在）

図 1.5-1　　開発の経緯図（品質及び非臨床試験）

試験項目 ＼ 試験実施期間				[redacted]
生物薬剤学試験	第Ⅰ相	海外	単回静脈内投与時と単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ試験	
臨床薬物動態試験			単回投与試験	
			単回投与試験	
			カプサイシンフレア反応に対する急性作用検討試験	
			反復投与試験	
			単回投与試験	
			日本人及び白人を対象とした単回投与時の薬物動態試験	
有効性及び安全性試験	第Ⅱ相		慢性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	
			高頻度の反復性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	
	第Ⅱ/Ⅲ相	国際共同	慢性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	
			反復性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	
	第Ⅲ相		慢性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	
			反復性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	
			片頭痛患者を対象とした二重盲検長期試験	
			片頭痛患者を対象とした長期試験（投与症例は日本人）	
			複数の予防薬で効果が得られなかった片頭痛患者を対象とした二重盲検試験	

■ :評価資料　□ :参考資料　　（20[redacted]年[redacted]月現在）

図 1.5-2　　開発の経緯図（臨床試験）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

フレマネズマブ（遺伝子組換え）は，2020 年 6 月現在，米国（2018 年 9 月承認）及び欧州（2019 年 3 月承認）を含む 30 ヵ国以上で承認されている。フレマネズマブ（AJOVY）の米国及び欧州における剤形・含量，効能・効果，用法・用量を表 1.6-1 に示す。また，米国及び欧州の添付文書，企業中核データシート（CCDS）を添付する。

米国及び欧州における申請時の用法・用量は，臨床試験デザインに従い「月に 15 日以上の頭痛の患者は，月に 1 回投与を開始する際，初回投与量は 675 mg を投与される。（Patients with 15 headache days or higher per month may receive a starting dose of 675 mg the first month, when initiating the monthly dosing regimen）」とされた。しかしながら，申請後の審査において，CM 患者（月に 15 日以上の頭痛の患者）に対する初回用量の設定による追加のベネフィットは想定されないとして，FDA 及び EMA は共に CM 患者に対する初回用量の必要性に疑問を呈した。これに対し Teva 社は初回用量を不要とすることをサポートする追加解析を実施した。

EM と CM は同一疾患に属する異なる患者集団である。臨床的には，CM は EM から進行するのが一般的であり，CM が前兆のある又は前兆のない片頭痛に罹患していない者に新規に発現することはない。EM から CM への年間進行率は約 2.5%であり，頭痛日数が 1 ヵ月あたり 4 日以上の患者は CM 発現リスクが高い。また，頭痛日数が 1 ヵ月あたり 10～14 日の場合，高頻度 EM から CM に移行するリスクが顕著に増大する。時期によって両者いずれかの病態を示す可能性があることを踏まえると，EM/CM における 15 日の頭痛頻度というカットオフ基準は，任意で設定されたとみなされる場合もある。CM から自然に EM に戻ることがあり，その割合は 15～26%と推定され，患者は EM と CM の間を行き来する可能性がある。更に，高頻度 EM 患者は，疾患の特徴に基づいて EM 患者とみなすより，むしろ CM 患者に近い。この知見を踏まえ，EM 試験と CM 試験の双方から得られたデータを用いて，片頭痛予防薬としてのフレマネズマブの用量反応関係を検討することが可能である。

日本と同様に，欧米での申請を目的とした本剤の臨床開発プログラムにおいて，片頭痛の予防的治療として 3 つの用法及び用量を検討した。これには，225 mg の 1 ヵ月 1 回投与（CM 患者には初回のみ 675 mg 投与）及び 675 mg の 3 ヵ月 1 回投与が含まれた。その結果，これら 3 つの用法及び用量でフレマネズマブの有効性，忍容性，及び安全性が確認された。

本剤臨床開発プログラムに基づき CM 試験で評価された 675 mg の初回用量を不要とするため，3 つの方法が用いられた（5.3.5.3-01 欧州申請時 CTD 2.7.3 Appendix B 参照）。1 番目の方法では，高頻度 EM（CM 患者集団を代替する頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上と定義された厳格かつ堅牢な部分集団）における 225 mg の 1 ヵ月 1 回投与の有効性を用いた。2 番目の方法では，PK/PD モデリングにより，CM 患者における 225 mg の 1 ヵ月 1 回投与の治療効果を推定した。3 番目の方法では，CM 試験での初回用量の影響が消失した後でも，225 mg の 1 ヵ月 1 回投与による定常状態到達後の有効性が持続するか否かを検討した。FDA，EMA 及びその他のフレマネズマブを承認した海外当局は全てこれらの追加解析結果を受け入れ，USPI 及び SmPC を含むすべての海外添付文書において EM／CM を問わず片頭痛患者の投与選択肢として「225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与」「675 mg を 3 ヵ月 1 回投与」が設定された。

表 1.6-1　　米国及び欧州におけるフレマネズマブの販売名，剤形・含量，効能・効果，用法・用量

	米国	欧州
販売名	AJOVY® (fremanezumab-vfrm) injection, for subcutaneous use	AJOVY 225 mg solution for injection in pre-filled syringe AJOVY 225 mg solution for injection in pre-filled pen
剤形・含量	AJOVY は，滅菌された無色～微黄色で澄明～乳白光を呈する溶液で，次の形態で供給される。 • 注射剤：225 mg/1.5 mLの単回投与用プレフィルドオートインジェクター • 注射剤：225 mg/1.5 mLの単回投与用プレフィルドシリンジ	注射溶液（注射剤） プレフィルドシリンジ 1 本にフレマネズマブ 225 mg を含む。 プレフィルドペン 1 本にフレマネズマブ 225 mg を含む。
効能・効果	AJOVY は成人の片頭痛の予防的治療を適応とする。	AJOVY は 1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 4 日以上の成人における片頭痛の予防的治療を適応とする。
用法・用量	推奨用量の投与についてAJOVY は2つの皮下投与のオプションがある。 • 225 mg を1ヵ月に1回投与 • 675 mg を 3 ヵ月に 1 回（年 4 回）投与（225 mg の注射剤 3 本を連続投与）	フレマネズマブの投与開始時に 1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 4 日以上の患者の治療を目的とする。 2 種類の投与レジメンから選択する： · 225 mg を月 1 回（1 ヵ月に 1 回投与） · 675 mg を 3 ヵ月に 1 回（年 4 回投与）
備考	2018 年 9 月承認	2019 年 3 月承認

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use AJOVY safely and effectively. See full prescribing information for AJOVY.

AJOVY® (fremanezumab-vfrm) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2018

INDICATIONS AND USAGE

AJOVY is a calcitonin gene-related peptide antagonist indicated for the preventive treatment of migraine in adults. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For subcutaneous use only. (2.1, 2.2)
- Two subcutaneous dosing options of AJOVY are available to administer the recommended dosage:
  - 225 mg monthly, or
  - 675 mg every 3 months (quarterly) (2.1)
- The 675 mg quarterly dosage is administered as three consecutive injections of 225 mg each. (2.1)
- Administer in the abdomen, thigh, or upper arm subcutaneously. (2.2)
- See Dosage and Administration for important administration instructions. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 225 mg/1.5 mL solution in a single-dose prefilled autoinjector. (3)
Injection: 225 mg/1.5 mL solution in a single-dose prefilled syringe. (3)

CONTRAINDICATIONS

AJOVY is contraindicated in patients with serious hypersensitivity to fremanezumab-vfrm or to any of the excipients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Hypersensitivity Reactions: If hypersensitivity occurs, consider discontinuing AJOVY and institute appropriate therapy. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥5% and greater than placebo) were injection site reactions. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Teva Pharmaceuticals at 1-888-483-8279 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 1/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Important Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

AJOVY is indicated for the preventive treatment of migraine in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Two subcutaneous dosing options of AJOVY are available to administer the recommended dosage:

- 225 mg monthly, or
- 675 mg every 3 months (quarterly), which is administered as three consecutive subcutaneous injections of 225 mg each.

When switching dosage options, administer the first dose of the new regimen on the next scheduled date of administration. If a dose of AJOVY is missed, administer as soon as possible. Thereafter, AJOVY can be scheduled from the date of the last dose.

2.2 Important Administration Instructions

AJOVY is for subcutaneous use only.

AJOVY may be administered by healthcare professionals, patients, and/or caregivers. Prior to use, provide proper training to patients and/or caregivers on the preparation and administration of AJOVY prefilled syringe, including aseptic technique *[see Instructions for Use]*:

- Remove AJOVY from the refrigerator. Prior to use, allow AJOVY to sit at room temperature for 30 minutes protected from direct sunlight. Do not warm by using a heat source such as hot water or a microwave. Do not use AJOVY if it has been at room temperature for 24 hours or longer *[see How Supplied/Storage and Handling (16.2)]*.
- Follow aseptic injection technique every time AJOVY is administered.
- Inspect AJOVY for particles or discoloration prior to administration *[see Dosage Forms and Strengths (3)]*. Do not use if the solution is cloudy, discolored, or contains particles.
- Administer AJOVY by subcutaneous injection into areas of the abdomen, thigh, or upper arm that are not tender, bruised, red, or indurated. For multiple injections, you may use the same body site, but not the exact location of the previous injection.
- Do not co-administer AJOVY with other injectable drugs at the same injection site.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

AJOVY is a sterile, clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution, available as follows:

- Injection: 225 mg/1.5 mL single-dose prefilled autoinjector
- Injection: 225 mg/1.5 mL single-dose prefilled syringe

4 CONTRAINDICATIONS

AJOVY is contraindicated in patients with serious hypersensitivity to fremanezumab-vfrm or to any of the excipients *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including rash, pruritus, drug hypersensitivity, and urticaria, were reported with AJOVY in clinical trials. Most reactions were mild to moderate, but some led to discontinuation or required corticosteroid treatment. Most reactions were reported from within hours to one month after administration.

If a hypersensitivity reaction occurs, consider discontinuing AJOVY, and institute appropriate therapy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug, and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The safety of AJOVY was evaluated in 2512 patients with migraine who received at least 1 dose of AJOVY, representing 1279 patient-years of exposure. Of these, 1730 patients were exposed to AJOVY 225 mg monthly or AJOVY 675 mg quarterly for at least 6 months, 775 patients for at least 12 months, and 138 patients for at least 15 months. In placebo-controlled clinical trials (Studies 1 and 2), 662 patients received AJOVY 225 mg monthly for 12 weeks (with or without a loading dose of 675 mg), and 663 patients received AJOVY 675 mg quarterly for 12 weeks *[see Clinical Studies (14)]*. In the controlled trials, 87% of patients were female, 80% were White, and the mean age was 41 years.

The most common adverse reactions in the clinical trials for the preventive treatment of migraine (incidence at least 5% and greater than placebo) were injection site reactions. The adverse reactions that most commonly led to discontinuations were injection site reactions (1%). Table 1 summarizes adverse reactions reported in the 3-month placebo-controlled studies (Study 1 and Study 2), and the 1-month follow-up period after those studies.

Table 1: Adverse Reactions Occurring with an Incidence of At Least 2% for Either Dosing Regimen of AJOVY and At Least 2% Greater Than Placebo in Studies 1 and 2

Adverse Reaction	AJOVY 225 mg Monthly (n=290) %	AJOVY 675 mg Quarterly (n=667) %	Placebo Monthly (n=668) %
Injection site reactions[a]	43	45	38

[a] Injection site reactions include multiple related adverse event terms, such as injection site pain, induration, and erythema.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to fremanezumab-vfrm in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies to other products may be misleading. Clinical immunogenicity of AJOVY was monitored by analyzing anti-drug antibodies (ADA) and neutralizing antibodies in drug-treated patients. The data reflect the percentage of patients whose test results were positive for antibodies to AJOVY in specific assays.

In 3-month placebo-controlled studies, treatment-emergent ADA responses were observed in 6 out of 1701 (0.4%) AJOVY-treated patients. One of the 6 patients developed anti-AJOVY neutralizing antibodies at Day 84. In the ongoing long-term open-label study, ADA were detected in 1.6% of patients (30 out of 1888). Out of 30 ADA-positive patients, 17 had a neutralizing activity in their post-dose samples. Although these data do not demonstrate an impact of anti-fremanezumab-vfrm antibody development on the efficacy or safety of AJOVY in these patients, the available data are too limited to make definitive conclusions.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of AJOVY in pregnant women. AJOVY has a long half-life *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. This should

be taken into consideration for women who are pregnant or plan to become pregnant while using AJOVY. Administration of fremanezumab-vfrm to rats and rabbits during the period of organogenesis or to rats throughout pregnancy and lactation at doses resulting in plasma levels greater than those expected clinically did not result in adverse effects on development *[see Animal Data]*. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The estimated rate of major birth defects (2.2-2.9%) and miscarriage (17%) among deliveries to women with migraine are similar to rates reported in women without migraine.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Published data have suggested that women with migraine may be at increased risk of preeclampsia and gestational hypertension during pregnancy.

Data

Animal Data

When fremanezumab-vfrm (0, 50, 100, or 200 mg/kg) was administered to male and female rats by weekly subcutaneous injection prior to and during mating and continuing in females throughout organogenesis, no adverse embryofetal effects were observed. The highest dose tested was associated with plasma exposures (AUC) approximately 2 times that in humans at a dose of 675 mg.

Administration of fremanezumab-vfrm (0, 10, 50, or 100 mg/kg) weekly by subcutaneous injection to pregnant rabbits throughout the period of organogenesis produced no adverse effects on embryofetal development. The highest dose tested was associated with plasma AUC approximately 3 times that in humans (675 mg).

Administration of fremanezumab-vfrm (0, 50, 100, or 200 mg/kg) weekly by subcutaneous injection to female rats throughout pregnancy and lactation resulted in no adverse effects on pre- and postnatal development. The highest dose tested was associated with plasma AUC approximately 2 times that in humans (675 mg).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of fremanezumab-vfrm in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AJOVY and any potential adverse effects on the breastfed infant from AJOVY or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of AJOVY did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

11 DESCRIPTION

Fremanezumab-vfrm is a fully humanized IgG2Δa/kappa monoclonal antibody specific for calcitonin gene-related peptide (CGRP) ligand. Fremanezumab-vfrm is produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cells. The antibody consists of 1324 amino acids and has a molecular weight of approximately 148 kDa.

AJOVY (fremanezumab-vfrm) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution for subcutaneous injection, supplied in a single-dose 225 mg/1.5 mL prefilled autoinjector and a single-dose 225 mg/1.5 mL prefilled syringe.

Each prefilled autoinjector or prefilled syringe delivers 1.5 mL of solution containing 225 mg fremanezumab-vfrm, disodium ethylenediaminetetraacetic acid dihydrate (EDTA) (0.204 mg), L-histidine (0.815 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (3.93 mg), polysorbate-80 (0.3 mg), sucrose (99 mg), and Water for Injection, and has a pH of 5.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Fremanezumab-vfrm is a humanized monoclonal antibody that binds to calcitonin gene-related peptide (CGRP) ligand and blocks its binding to the receptor.

12.2 Pharmacodynamics

The relationship between the pharmacodynamic activity and the mechanism(s) by which fremanezumab-vfrm exerts its clinical effects is unknown.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

After single subcutaneous (SC) administrations of 225 mg, 675 mg, and 900 mg fremanezumab-vfrm, median time to maximum concentrations (tmax) was 5 to 7 days. Dose-proportionality, based on population PK, was observed between 225 mg to 900 mg. Steady state was achieved by approximately 168 days (about 6 months) following 225 mg SC monthly and 675 mg SC quarterly dosing regimens. Median accumulation ratio, based on once-monthly and once-quarterly dosing regimens, is approximately 2.3 and 1.2, respectively.

Distribution

Fremanezumab-vfrm has an apparent volume of distribution of approximately 6 liters, suggesting minimal distribution to the extravascular tissues.

Metabolism

Similar to other monoclonal antibodies, fremanezumab-vfrm is degraded by enzymatic proteolysis into small peptides and amino acids.

Elimination

Fremanezumab-vfrm apparent clearance was approximately 0.141 L/day. Fremanezumab-vfrm was estimated to have a half-life of approximately 31 days.

Specific Populations

A population PK analysis assessing effects of age, race, sex, and weight was conducted on data from 2287 subjects. No dose adjustments are recommended for AJOVY.

Patients with Hepatic or Renal Impairment

Hepatic/renal impairment is not expected to affect the pharmacokinetics of fremanezumab. A population PK analysis of integrated data from the AJOVY clinical studies did not reveal a difference in the pharmacokinetics of fremanezumab in patients with mild hepatic impairment, relative to those with normal hepatic function. There were only 4 patients with moderate hepatic impairment, and no patient with severe hepatic impairment in fremanezumab clinical studies. No dedicated hepatic/renal impairment studies were conducted to assess the effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of fremanezumab.

Drug Interactions

Fremanezumab is not metabolized by cytochrome P450 enzymes; therefore, interactions with concomitant medications that are substrates, inducers, or inhibitors of cytochrome P450 enzymes are unlikely. Additionally, the effects of medications for the acute treatment (specifically analgesics, ergots, and triptans) and preventive treatment of migraine were evaluated in a population PK model, and found not to influence fremanezumab exposure.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies of fremanezumab-vfrm were not conducted.

Mutagenesis

Genetic toxicology studies of fremanezumab-vfrm were not conducted.

Impairment of Fertility

When fremanezumab-vfrm (0, 50, 100, or 200 mg/kg) was administered to male and female rats by weekly subcutaneous injection prior to and during mating and continuing in females throughout organogenesis, no adverse effects on male or female fertility were observed. The highest dose tested was associated with plasma exposures (AUC) approximately 2 times that in humans at a dose of 675 mg.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of AJOVY was evaluated as a preventive treatment of episodic or chronic migraine in two multicenter, randomized, 3-month, double-blind, placebo-controlled studies (Study 1 and Study 2, respectively).

Episodic Migraine

Study 1 (NCT 02629861) included adults with a history of episodic migraine (patients with <15 headache days per month). All patients were randomized (1:1:1) to receive subcutaneous injections of either AJOVY 675 mg every three months (quarterly), AJOVY 225 mg monthly, or placebo monthly, over a 3-month treatment period. Patients were allowed to use acute headache treatments during the study. A subset of patients (21%) was allowed to use one additional concomitant preventive medication.

The study excluded patients with a history of significant cardiovascular disease, vascular ischemia, or thrombotic events, such as cerebrovascular accident, transient ischemic attacks, deep vein thrombosis, or pulmonary embolism.

The primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in the monthly average number of migraine days during the 3-month treatment period. Secondary endpoints included the proportion of patients reaching at least a 50% reduction in monthly average number of migraine days during the 3-month treatment period, the mean change from baseline in the monthly average number of days of use of any acute headache medication during the 3-month treatment period, and the mean change from baseline in the number of migraine days during the first month of the treatment period.

In Study 1, a total of 875 patients (742 females, 133 males), ranging in age from 18 to 70 years, were randomized. A total of 791 patients completed the 3-month double-blind phase. The mean migraine frequency at baseline was approximately 9 migraine days per month, and was similar across treatment groups.

Both monthly and quarterly dosing regimens of AJOVY demonstrated statistically significant improvements for efficacy endpoints compared to placebo over the 3-month period, as summarized in Table 2.

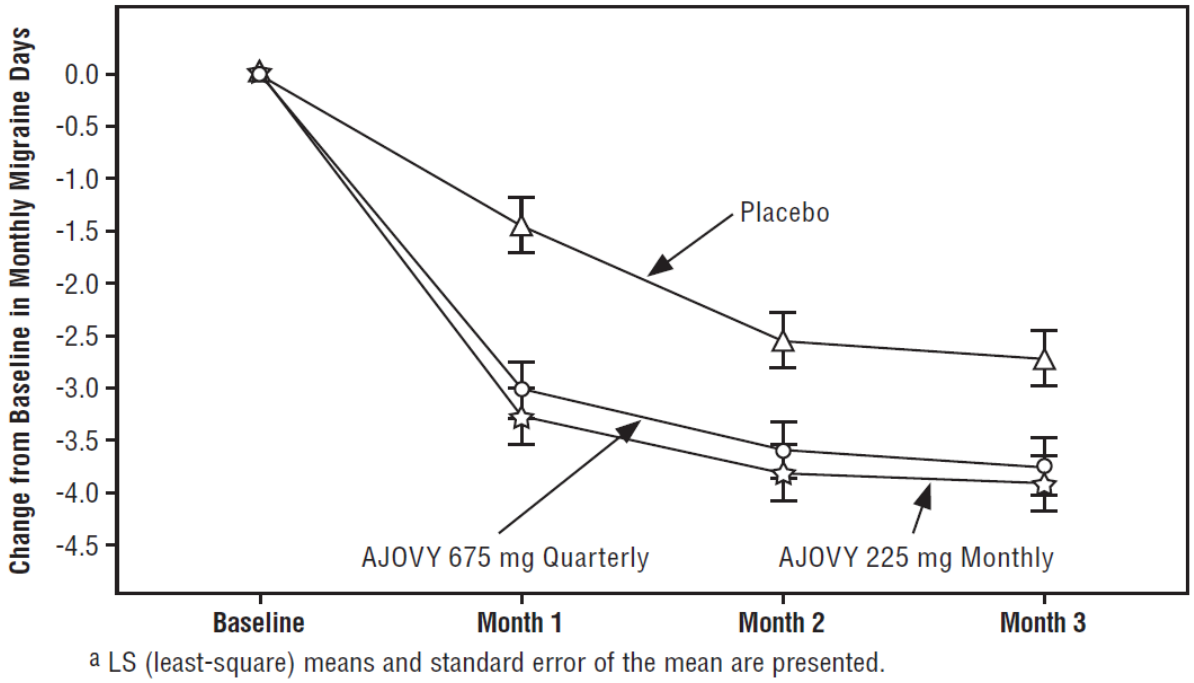
Table 2: Efficacy Endpoints in Study 1

Study 1 **Efficacy Endpoint**	**AJOVY 225 mg** **Monthly** **(N=287)**	**AJOVY 675 mg** **Quarterly** **(N=288)**	**Placebo** **(N=290)**
Monthly migraine days (MMD)			
Baseline migraine days	8.9	9.2	9.1
Change from baseline	-3.7	-3.4	-2.2
Difference from placebo	-1.5	-1.2	
p-value	<0.001	<0.001	
≥50% MDD responders			
% responders	47.7%	44.4%	27.9%

Study 1 Efficacy Endpoint	AJOVY 225 mg Monthly (N=287)	AJOVY 675 mg Quarterly (N=288)	Placebo (N=290)
Difference from placebo	19.8%	16.5%	
p-value	<0.001	<0.001	
Monthly acute headache medication days			
Change from baseline	-3.0	-2.9	-1.6
Difference from placebo	-1.4	-1.3	
p-value	<0.001	<0.001	

Figure 1 displays the mean change from baseline in the average monthly number of migraine days in Study 1.

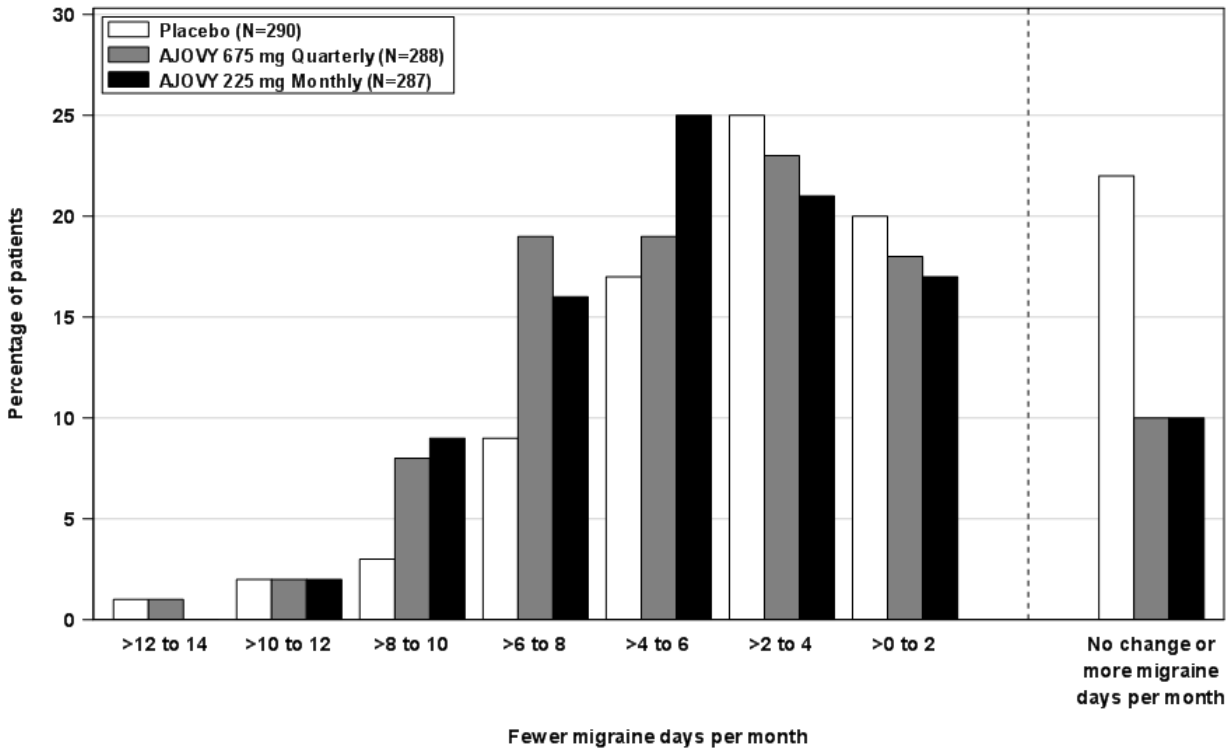
Figure 1: Change from Baseline in Monthly Migraine Days in Study 1[a]



[a] LS (least-square) means and standard error of the mean are presented.

Figure 2 shows the distribution of change from baseline in mean monthly migraine days in bins of 2 days by treatment group in Study 1. A treatment benefit over placebo for both doses of AJOVY is seen across a range of changes from baseline in monthly migraine days.

Figure 2: Distribution of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Treatment Group in Study 1



Chronic Migraine

Study 2 (NCT 02621931) included adults with a history of chronic migraine (patients with ≥15 headache days per month). All patients were randomized (1:1:1) to receive subcutaneous injections of either AJOVY 675 mg starting dose followed by 225 mg monthly, 675 mg every 3 months (quarterly), or placebo monthly, over a 3-month treatment period. Patients were allowed to use acute headache treatments during the study. A subset of patients (21%) was allowed to use one additional concomitant, preventive medication.

The study excluded patients with a history of significant cardiovascular disease, vascular ischemia, or thrombotic events, such as cerebrovascular accident, transient ischemic attacks, deep vein thrombosis, or pulmonary embolism.

The primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in the monthly average number of headache days of at least moderate severity during the 3-month treatment period. The secondary endpoints were the mean change from baseline in the monthly average number of migraine days during the 3-month treatment period, the proportion of patients reaching at least 50% reduction in the monthly average number of headache days of at least moderate severity during the 3-month treatment period, the mean change from baseline in the monthly average number of days of use of any acute headache medication during the 3-month treatment period, and the mean change from baseline in the number of headache days of at least moderate severity during the first month of treatment.

In Study 2, a total of 1130 patients (991 females, 139 males), ranging in age from 18 to 70 years, were randomized. A total of 1034 patients completed the 3-month double-blind phase.

Both monthly and quarterly dosing regimens of AJOVY treatment demonstrated statistically significant improvement for key efficacy outcomes compared to placebo, as summarized in Table 3.

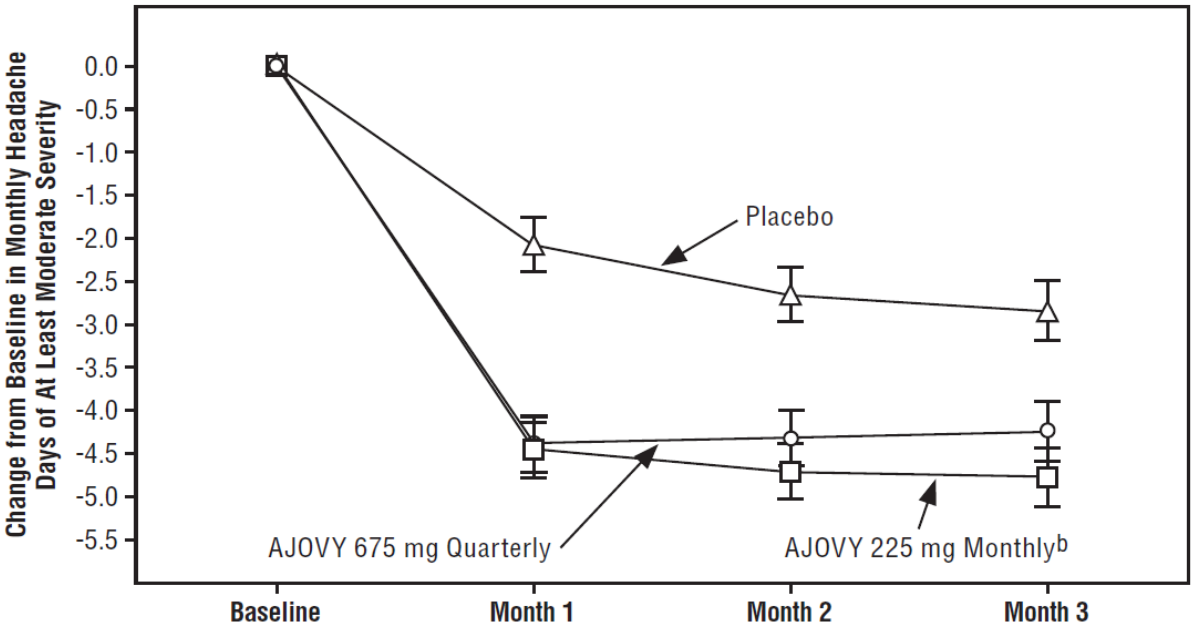
Table 3: Efficacy Endpoints in Study 2

Study 2 Efficacy Endpoint	**AJOVY 225 mg[a] Monthly (N=375)**	**AJOVY 675 mg Quarterly (N=375)**	**Placebo (N=371)**
Baseline headache days of any severity[b]	20.3	20.4	20.3
Baseline headache days of at least moderate severity[c]	12.8	13.2	13.3
Change from baseline in the monthly average number of headache days of at least moderate severity	-4.6	-4.3	-2.5
Difference from placebo	-2.1	-1.8	
p-value	<0.001	<0.001	
Change from baseline in the monthly average number of migraine days in patients	-5.0	-4.9	-3.2
Change from baseline in monthly average number of headache days of at least moderate severity at 4 weeks after 1st dose	-4.6	-4.6	-2.3
Percentage of patients with ≥ 50% reduction in monthly average number of headache days of at least moderate severity	40.8%	37.6%	18.1%
Change from baseline in monthly average number of days of acute headache medication	-4.2	-3.7	-1.9

[a]In Study 2, patients received a 675 mg starting dose.
[b]Used for chronic migraine diagnosis.
[c]Used for primary endpoint analysis.

Figure 3 displays the mean change from baseline in the average monthly number of headache days of at least moderate severity in Study 2.

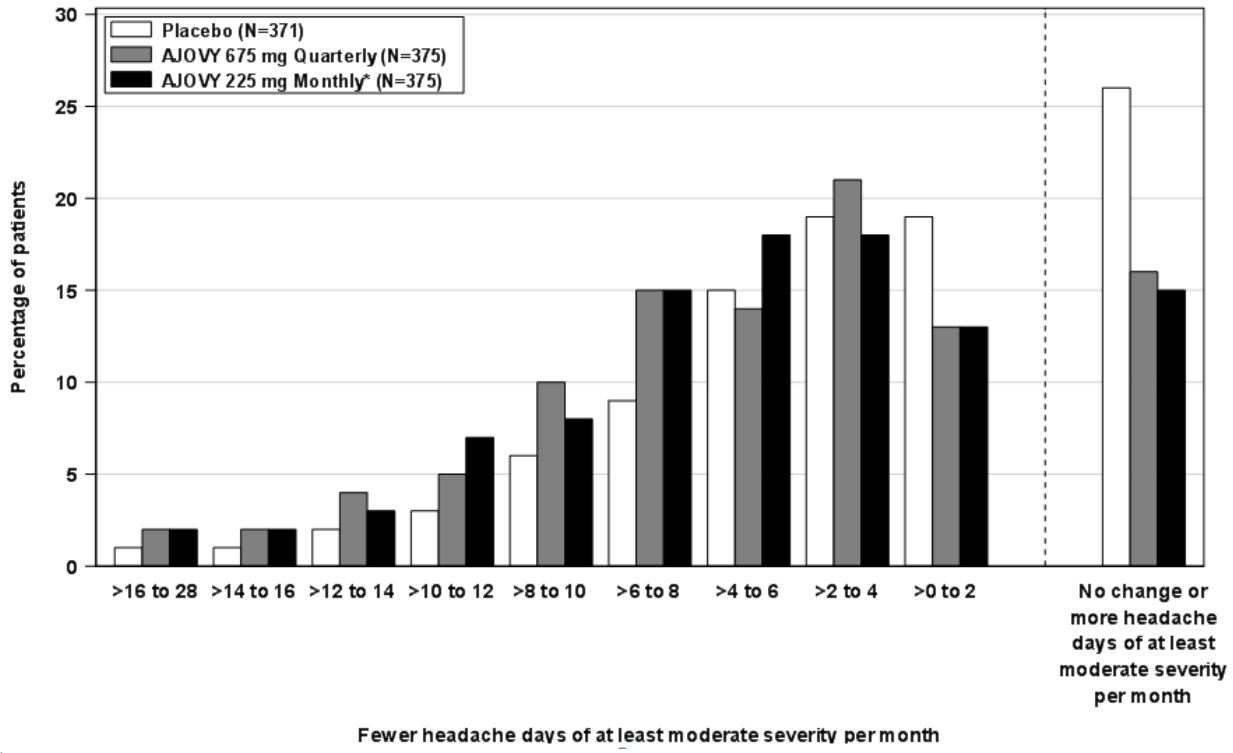
Figure 3: Change from Baseline in Monthly Headache Days of At Least Moderate Severity in Study 2[a]



[a] LS (least-square) means and standard error of the mean are presented.
[b] In Study 2, patients received a 675 mg starting dose.

Figure 4 shows the distribution of change from baseline in monthly headache days of at least moderate severity at month 3 in bins of 3 days by treatment group. A treatment benefit over placebo for both dosing regimens of AJOVY is seen across a range of changes from baseline in headache days.

Figure 4: Distribution of Mean Change from Baseline in Monthly Headache Days of At Least Moderate Severity by Treatment Group in Study 2



*In Study 2, patients received a 675 mg starting dose.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

AJOVY (fremanezumab-vfrm) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution for subcutaneous administration.

AJOVY is not made with natural rubber latex.

AJOVY is supplied as follows:

Prefilled Autoinjector

- Pack of 1 autoinjector: 225 mg/1.5 mL single-dose prefilled autoinjector
  NDC 51759-202-10
- Pack of 3 autoinjectors: 3 x 225 mg/1.5mL single-dose prefilled autoinjectors
  NDC 51759-202-22

Prefilled Syringe

- Pack of 1 syringe: 225 mg/1.5 mL single-dose prefilled syringe
  NDC 51759-204-10

16.2 Storage and Handling

- Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original outer carton to protect from light.
- If necessary, AJOVY may be kept in the original carton at room temperature up to 25°C (77°F) for a maximum of 24 hours. After removal from the refrigerator, AJOVY must be used within 24 hours or discarded.
- Do not freeze.
- Do not expose to extreme heat or direct sunlight.
- Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Information on Preparation and Administration

Provide guidance to patients and caregivers on proper subcutaneous administration technique, including aseptic technique, and how to use the single-dose prefilled syringe *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Instruct patients and/or caregivers to read and follow the Instructions for Use each time they use AJOVY.

Instruct patients prescribed the regimen of 675 mg every 3 months to administer the dosage as three consecutive subcutaneous injections of 225 mg each *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Hypersensitivity Reactions

Inform patients about the signs and symptoms of hypersensitivity reactions and that these reactions can occur up to 1 month after administration. Advise patients to contact their healthcare provider immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions occur *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Manufactured by:
Teva Pharmaceuticals USA, Inc.
North Wales, PA 19454
US License No. 2016

AJOVY® (fremanezumab-vfrm), its use, or its process of manufacture, may be protected by one or more United States patents, including US 8,007,794, US 8,586,045 and US 9,896,502.

©2019 Teva Pharmaceuticals USA, Inc.

AJO-003

添付文書の概要
この概要には AJOVY を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。AJOVY の添付文書全体を参照すること。

AJOVY®（Fremanezmab-vfrm）注射剤，皮下注射
米国における初回承認：2018 年

----------**効能・効果**----------
AJOVY はカルシトニン遺伝子関連ペプチド拮抗薬で，成人の片頭痛の予防的治療を適応とする。（1）

----------**用法・用量**----------
- 皮下投与でのみ使用する。(2.1, 2.2)
- 推奨用量の投与について AJOVY は 2 つの皮下投与のオプションがある：
  - 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与
  - 675 mg を 3 ヵ月に 1 回（年 4 回）投与（2.1）
- 675 mg の投与（年 4 回）は 225 mg の注射剤 3 本を連続投与する。（2.1）
- 腹部，大腿部又は上腕に皮下投与する。（2.2）
- 重要な服薬方法について，用法・用量の項を参照のこと。（2.2）

----------**剤形及び含量**----------
注射剤：225 mg/1.5 mL 溶液の単回投与用プレフィルドオートインジェクター（3）
注射剤：225 mg/1.5 mL 溶液の単回投与用プレフィルドシリンジ（3）

----------**禁忌**----------
Fremanezmab-vfrm 又は添加物のいずれかに重篤な過敏症のある患者に AJOVY を使用しないこと（4）

----------**警告及び使用上の注意**----------
過敏反応：もし過敏反応が生じた場合は，AJOVY の投与を中止し，適切な治療を開始すること。（5.1）

----------**副作用**----------
最も高頻度で発現した（5%以上の頻度で発現しプラセボより高頻度でみられた）副作用は注射部位反応であった。（6.1）

副作用が疑われる場合には，Teva Pharmaceuticals（1-888-483-8279）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）にご連絡ください。

患者カウンセリング情報及び FDA 承認の患者向け添付文書については 17 項を参照。

2020 年 1 月改定

添付文書：目次*

1 効能・効果及び用法
2 用法・用量
2.1 推奨用量
2.2 重要な服薬方法
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 過敏反応
6 副作用
6.1 臨床試験における投与経験
6.2 免疫原性
8 特殊集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬理作用
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性，変異原性，受胎能
14 臨床試験
16 供給形態/保存及び取扱い
16.1 供給形態
16.2 保存及び取扱い
17 患者へのカウンセリング情報

*添付文書から削除された項目は記載していない。

添付文書

1　　効能・効果及び用法

AJOVY は成人の片頭痛の予防的治療を適応とする。

2　　用法・用量

2.1　推奨用量

推奨用量の投与について AJOVY は 2 つの皮下投与のオプションがある。

- 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与
- 675 mg を 3 ヵ月に 1 回（年 4 回）投与（225 mg の注射剤 3 本を連続投与）

投与方法を変更する場合，新規レジメンの初回投与は次回投与予定日に実施すること。もし 1 回分の投与が実施されなかった場合は，できるだけ速やかに投与し，以降の投与スケジュールは最後の投与日から起算する。

2.2　重要な服薬方法

AJOVY は皮下投与でのみ使用する。

AJOVY は医療専門家，患者又は患者の介護者が投与してもよい。その場合，AJOVY プレフィルドシリンジの準備と投与について，使用前に患者又は患者の介護者に対して無菌操作を含む適切なトレーニングを行うこと［使用上の注意の項参照］：

- AJOVY を冷蔵庫から取り出す。使用前に，直射日光を避け室温で約 30 分保管する。熱湯や電子レンジなどの熱源を使って温めないこと。もし AJOVY を 24 時間以上常温で保管した場合は使用しないこと［供給形態/保存及び取り扱いの項（16.2）参照］。
- AJOVY は，使用の都度，無菌操作を行う。
- 微粒子や変色がないか投与前に AJOVY を確認する［剤型及び含量の項（3）参照］。もし溶液に懸濁，変色又は微粒子の混入があれば使用しないこと。
- 腹部，大腿部又は上腕で圧痛，挫傷，発赤，硬化のない部分に AJOVY を皮下注射する。複数注射する場合，体の同じ部位を使用してもよいが，先に注射した位置を避けて行うこと。
- AJOVY を他の注射剤と同じ部位で併用しないこと。

3　　剤型及び含量

AJOVY は，滅菌された無色～微黄色で澄明～乳白光を呈する溶液で，次の形態で供給される。

- 注射剤：225 mg/1.5 mL の単回投与用プレフィルドオートインジェクター
- 注射剤：225 mg/1.5 mL の単回投与用プレフィルドシリンジ

4　　禁忌

フレマネズマブ-vfrm 又は添加物のいずれかに重篤な過敏症のある患者に AJOVY を使用しないこと［警告及び使用上の注意の項（5.1）参照］。

5　　警告及び使用上の注意

5.1　過敏反応

本剤の臨床試験で発疹，そう痒症，薬物過敏症，蕁麻疹を含む過敏反応が報告されている。大部分は軽度又は中等度であったが，一部は投与中止やコルチコステロイド療法を要した。過敏反応

のほとんどは投与後 1 時間以内から 1 ヵ月の間に報告された。
もし過敏反応が生じた場合は，AJOVY の投与を中止し，適切な治療を開始すること。

6　副作用

以下の重大な副作用は本添付文書の別項で詳細に考察している。

- 過敏反応［警告及び使用上の注意の項（5.1）参照］

6.1　臨床試験における投与経験

臨床試験は様々な条件下で実施され，ある薬剤の臨床試験での副作用発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することは不可能であり，実臨床における発現率を反映しないかもしれない。

AJOVY を 1 用量以上投与された片頭痛患者 2512 例，1279 人・年で安全性を評価した。うち，1730 例は 6 ヵ月以上，775 例は 12 ヵ月以上，138 例は 15 ヵ月以上，AJOVY 225 mg を 1 ヵ月に 1 回又は AJOVY 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与された。プラセボ対照試験（試験 1 及び 2）では 662 例が AJOVY 225 mg を 1 ヵ月に 1 回, 12 週間（初回投与のみ 675 mg 又は 225 mg）及び 663 例が AJOVY 675 mg を 3 ヵ月に 1 回，12 週間投与された［臨床試験の項（14）参照］。プラセボ対照試験では，87%が女性，80%が白人で，年齢の中央値は 41 歳であった。

片頭痛の予防的治療の臨床試験で最も高頻度で発現した（5%以上の頻度で発現しプラセボより高頻度でみられた）副作用は注射部位反応であった。投与中止に至った副作用で最も多かったのは注射部位反応であった（1%）。3 ヵ月のプラセボ対照試験（試験 1 及び 2）及びそれらの試験のフォローアップ期間 1 ヵ月で報告された副作用を表 1 に要約する。

表 1　試験 1 及び 2 において AJOVY の 2 つの用法用量のいずれかで 2%以上の頻度で発現しプラセボより 2%以上の高頻度で発現した副作用

副作用	AJOVY 225 mg 1 ヵ月に 1 回 （N = 290） %	AJOVY 675 mg 3 ヵ月に 1 回 （N = 667） %	プラセボ 1 ヵ月に 1 回 （N = 668） %
注射部位反応 [a]	43	45	38

[a] 注射部位反応は注射部位疼痛，硬結，紅斑等の複数の関連副作用を含む。

6.2　免疫原性

他のすべてのタンパク質製剤と同様に，免疫原性を有する可能性がある。抗体産生の検出は，分析法の検出感度及び特異性に大きく依存する。さらに，分析における抗体（中和抗体を含む）の検出頻度は，分析法，検体の取り扱い，検体採取のタイミング，併用薬，及び基礎疾患を含むいくつかの要因によって影響されうる。これらの理由から，後述の試験におけるフレマネズマブ-vfrm に対する抗体の産生率を他の試験における他の製品に対する抗体の産生率と比較することは，誤った結論をもたらすかもしれない。AJOVY の臨床的免疫原性は，本剤の投与を受けた患者の抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体を分析することによってモニターした。このデータは，特定の分析において，AJOVY に対する抗体が陽性との分析結果が得られた患者の割合を反映している。

3 ヵ月のプラセボ対照試験において AJOVY を投与された 1701 例中 6 例（0.4%）に投与に関連する ADA 反応が認められた。うち 1 例は投与 84 日目に中和抗体が発現した。進行中の長期安全性試験において 1.6%（1888 例中 30 例）で ADA が陽性であった。これら 30 例の ADA 陽性例のうち 17 例では投与後に採取された検体で中和活性が認められた。これらのデータは当該患者において抗フレマネズマブ-vfrm 抗体の発現が AJOVY の有効性や安全性に影響を及ぼすとするものではないが，確定的な結論に至るにはデータは限られており不十分である。

8　特殊集団への投与

8.1　妊婦

リスクの要約

本剤の妊婦への投与と発生のリスクを結びつける適切なデータはない。本剤は長い半減期を持つ［臨床薬理の項（12.3）参照］。妊婦又は妊娠を希望する女性は本剤を使用する間この点を考慮すること。ラット及びウサギの器官形成期並びにラットの妊娠及び授乳期間を通し，血漿中濃度が臨床での想定を超える用量で本剤を投与したところ，発生への悪影響はみられなかった［動物のデータの項参照］。米国の一般集団において，臨床的に認知された妊娠における主要先天異常及び流産のリスクはそれぞれ 2～4%及び 15～20%と推定される。片頭痛を有する女性の出産における推定される主要先天異常（2.2～2.9%）及び流産（17%）の割合は，片頭痛のない女性と同等である。

臨床的考察

疾患関連の母体及び胚・胎児のリスク

片頭痛を有する女性は妊娠中の子癇前症及び妊娠高血圧のリスクが高くなる可能性があることが公表データで示唆されている。

データ

動物のデータ

フレマネズマブ-vfrm（0，50，100 及び 200 mg/kg）を雌雄ラットに交尾前期間及び交尾期間中，雌は続けて器官形成期を通して週 1 回皮下注射したとき，胚・胎児への悪影響は認められなかった。最高試験用量はヒトでの 675 mg 投与時の血漿中曝露（AUC）の 2 倍であった。

フレマネズマブ-vfrm（0，10，50 及び 100 mg/kg）を妊娠ウサギに器官形成期を通して週 1 回皮下注射したとき，胚・胎児発達への悪影響は認められなかった。最高試験用量はヒトでの投与（675 mg）の AUC の 3 倍であった。

フレマネズマブ-vfrm（0，50，100 及び 200 mg/kg）を雌ラットに妊娠及び授乳期間を通して週 1 回皮下注射したとき，出生前及び出生後の発生への悪影響は認められなかった。最高試験用量はヒトでの投与（675 mg）の AUC の 2 倍であった。

8.2　授乳婦

リスクの要約

本剤のヒトの乳汁中への移行，母乳児への影響又は母乳生産への影響に関するデータはない。母乳育児の発達上及び健康上の有益性を，母親への本剤の臨床的必要性並びに本剤又は母体の状態からの母乳児への潜在的な悪影響とともに考慮すべきである。

8.4　小児への投与

小児における本剤の安全性と有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

臨床試験に含まれた 65 歳以上の高齢者数は十分でなく，高齢者の薬剤反応性が非高齢者と異なるかについては明らかではない。

11　　組成・性状

フレマネズマブ-vfrm はカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）リガンドに特異的な完全ヒト化 IgG2Δa/kappa モノクローナル抗体（mAb）である。DNA 組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）で作製される。 本抗体はアミノ酸 1324 個から成り、分子量は約 148 kDa である。

AJOVY（フレマネズマブ-vfrm）注射剤は，滅菌され，保存剤を含まない無色～微黄色で澄明～乳白光を呈する皮下注射溶液で、225 mg/1.5 mL の単回投与用プレフィルドオートインジェクター及び 225 mg/1.5 mL の単回投与用プレフィルドシリンジである。

各プレフィルドオートインジェクター及びプレフィルドシリンジには，フレマネズマブ-vfrm 225 mg，エデト酸ナトリウム水和物（EDTA）（0.204 mg），L-ヒスチジン（0.815 mg），L-ヒスチジン塩酸塩水和物（3.93 mg），ポリソルベート 80 （0.3 mg），精製白糖（99 mg）及び注射用水を含有する 1.5 mL の溶液が充填され，pH 5.5 である。

12　　臨床薬理

12.1 作用機序

フレマネズマブ-vfrm は，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）と結合し，CGRP が受容体に結合するのを阻害する，ヒト化モノクローナル抗体である。

12.2 薬理作用

薬力学的作用とフレマネズマブ-vfrm が臨床効果を発現する作用機序との関係は不明である。

12.3 薬物動態

吸収

フレマネズマブ-vfrm を 225 mg，675 mg，900 mg の用量で皮下投与したときの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は投与後 5～7 日であった。母集団薬物動態解析において用量比例性は 225 mg から 900 mg の範囲でみられた。225 mg を 1 ヵ月に 1 回皮下投与又は 675 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与後約 168 日（約 6 ヵ月）後に定常状態に達した。1 ヵ月に 1 回投与及び 3 ヵ月に 1 回投与時の蓄積係数の中央値はそれぞれ約 2.3 及び 1.2 であった。

分布

フレマネズマブ-vfrm の見かけの分布容積は約 6L で，血管外組織への分布は限定的であることが示唆された。

代謝

フレマネズマブ-vfrm は，他のモノクローナル抗体と同様，酵素によるタンパク質分解でペプチド断片及びアミノ酸へ分解されると考えられる。

排泄

フレマネズマブ-vfrm の見かけのクリアランスは約 0.141 L/day であった。半減期は約 31 日と推定

された。

特殊集団

年齢，人種，性別及び体重の効果を検討する母集団薬物動態解析を 2287 例のデータを対象に実施した。AJOVY の用量調整は推奨されない。

肝障害又は腎障害のある患者

肝障害/腎障害はフレマネズマブの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。AJOVY の複数の試験を統合したデータの母集団薬物動態解析において，軽度の肝機能障害患者と肝機能正常者でフレマネズマブの薬物動態に差は認められなかった。フレマネズマブの臨床試験において中等度の肝障害患者は 4 例のみで，重度の肝機能患者はいなかった。肝障害/腎障害がフレマネズマブの薬物動態に及ぼす影響を評価するための肝障害/腎障害に特化した試験は実施されていない。

薬物相互作用

フレマネズマブはチトクローム P450 酵素によって代謝されない。よって，チトクローム P450 酵素の基質，誘導薬又は阻害薬との併用による相互作用が起こる可能性は低い。また，片頭痛の急性期治療薬（鎮痛剤，麦角剤，トリプタン）及び予防的治療薬の影響を母集団薬物動態モデルにおいて評価したところ，フレマネズマブの曝露に影響がないと確認された。

13　非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，受胎能

がん原性

フレマネズマブ-vfrm のがん原性試験は実施していない。

変異原性

フレマネズマブ-vfrm の遺伝毒性試験は実施していない。

受胎能

フレマネズマブ-vfrm（0, 50, 100 及び 200 mg/kg）を雌雄ラットに週 1 回，交尾前期間及び交尾期間並びに雌ラットには器官形成期を通じて皮下注射で投与したところ，雌雄受胎能への有害な作用は認められなかった。検討された最高用量はヒトでの 675 mg 投与時の 2 倍の血漿中曝露量（AUC）に相当した。

14　臨床試験

AJOVY の反復性片頭痛及び慢性片頭痛の予防的治療としての有効性を 2 つの多施設共同，無作為化，二重盲検，3 ヵ月のプラセボ対照試験（試験 1 及び試験 2）で評価した。

反復性片頭痛

試験 1（NCT 02629861）は反復性片頭痛（1 ヵ月あたりの頭痛日数が 15 日未満）の成人患者を対象とした。全例を，AJOVY 675 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与する群，225 mg を 1 ヵ月に 1 回皮下投与する群又はプラセボを 1 ヵ月に 1 回皮下投与する群のいずれかに無作為割付（1:1:1）し，3 ヵ月間投与した。試験中の急性期頭痛治療薬の使用を認め，一部の患者（21%）には片頭痛予防薬 1 剤の併用も認めた。

本試験では，重要な心血管疾患，血管虚血並びに脳血管障害，一過性脳虚血発作，深部静脈血栓症及び肺塞栓症等の血栓症の既往を有する患者は除外した。

有効性の主要評価項目は試験期間 3 ヵ月での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平

均変化量とした。副次的評価項目は，試験期間 3 ヵ月での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 50%以上減少した患者の割合，試験期間 3 ヵ月での 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬使用日数のベースラインからの平均変化量及び治験薬初回投与後 1 ヵ月での片頭痛日数のベースラインからの平均変化量とした。

試験 1 では 18～70 歳の患者計 875 例（女性 742 例，男性 133 例）を無作為割付けし， 791 例が 3 ヵ月の二重盲検期を終了した。ベースラインの片頭痛日数の平均値は 1 ヵ月あたり 9 日で，投与群間で類似していた。

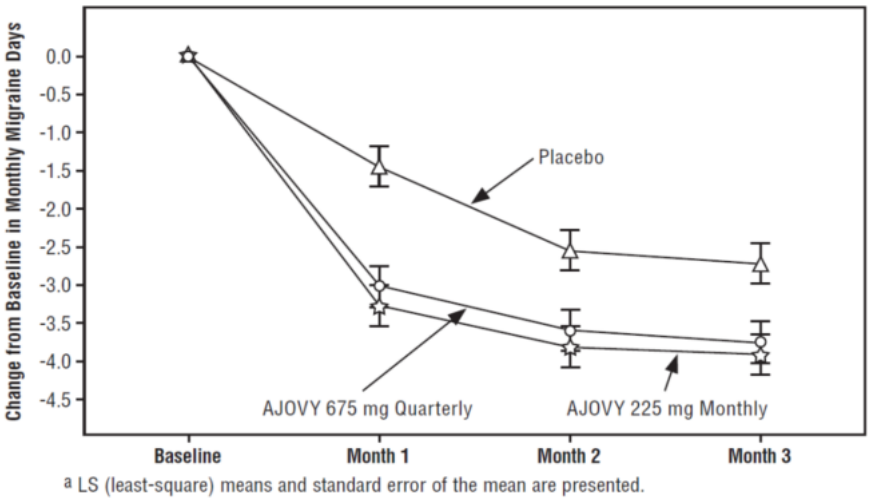
表 2 に示す通り，有効性の評価項目について，3 ヵ月の投与期間での 1 ヵ月に 1 回及び 3 ヵ月に 1 回のいずれの投与レジメンでも， AJOVY はプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。

表 2　　試験 1 での有効性の評価項目

試験 1 有効性の評価項目	AJOVY 225 mg 1 ヵ月に 1 回 （N = 287）	AJOVY 675 mg 3 ヵ月に 1 回 （N = 288）	プラセボ （N = 290）
1 ヵ月あたりの片頭痛日数			
ベースラインの片頭痛日数	8.9	9.2	9.1
ベースラインからの変化量	−3.7	−3.4	−2.2
プラセボとの差	−1.5	−1.2	
p 値	<0.001	<0.001	
1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 50%以上減少した患者（レスポンダー）の割合			
レスポンダーの割合	47.7%	44.4%	27.9%
プラセボとの差	19.8%	16.5%	
p 値	<0.001	<0.001	
1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数			
ベースラインからの変化量	−3.0	−2.9	−1.6
プラセボとの差	−1.4	−1.3	
p 値	<0.001	<0.001	

試験 1 における 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量を図 1 に示す。

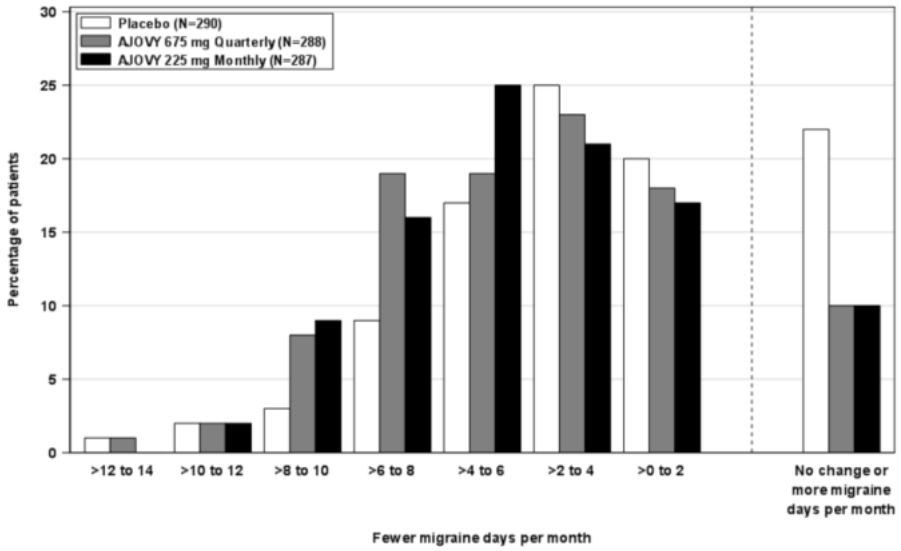
図 1:　　試験 1 での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量



[a] LS (least-square) means and standard error of the mean are presented.

試験 1 における 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量を 2 日ごとの区切りで群ごとに図 2 に示す。AJOVY の 2 用量は，1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化の範囲全体にわたってプラセボを超える治療効果がみられた。

図 2:　　試験 1 での群ごとの 1 ヵ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化量



慢性片頭痛

試験 2（NCT 02621931）は慢性片頭痛（1 ヵ月あたりの頭痛日数が 15 日以上）の成人患者を対象とした。全例を，AJOVY を初回のみ 675 mg 投与し，その後に 225 mg を 1 ヵ月に 1 回皮下投与する群，AJOVY 675 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与する群，又はプラセボを 1 ヵ月に 1 回皮下投与する群のいずれかに無作為割付（1:1:1）し，3 ヵ月間投与した。試験中の急性期頭痛治療薬の使用

を認め，一部の患者（21%）には片頭痛予防薬 1 剤の併用も認めた。
本試験では重要な心血管疾患，血管虚血並びに脳血管障害，一過性脳虚血発作，深部静脈血栓症及び肺塞栓症等の血栓症の既往を有する患者は除外した。
有効性の主要評価項目は試験期間 3 ヵ月での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量であった。副次的評価項目は，試験期間 3 ヵ月での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量，試験期間 3 ヵ月での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数が 50%以上減少した患者の割合，試験期間 3 ヵ月での 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬使用日数のベースラインからの平均変化量及び治験薬初回投与後 1 ヵ月での中等度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量とした。
試験 2 では 18～70 歳の患者計 1130 例（女性 991 例，男性 139 例）を無作為割付けし， 1034 例が 3 ヵ月の二重盲検期を終了した。
表 3 に示す通り，有効性の評価項目について，1 ヵ月に 1 回及び 3 ヵ月に 1 回のいずれの投与レジメンでも， AJOVY はプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。

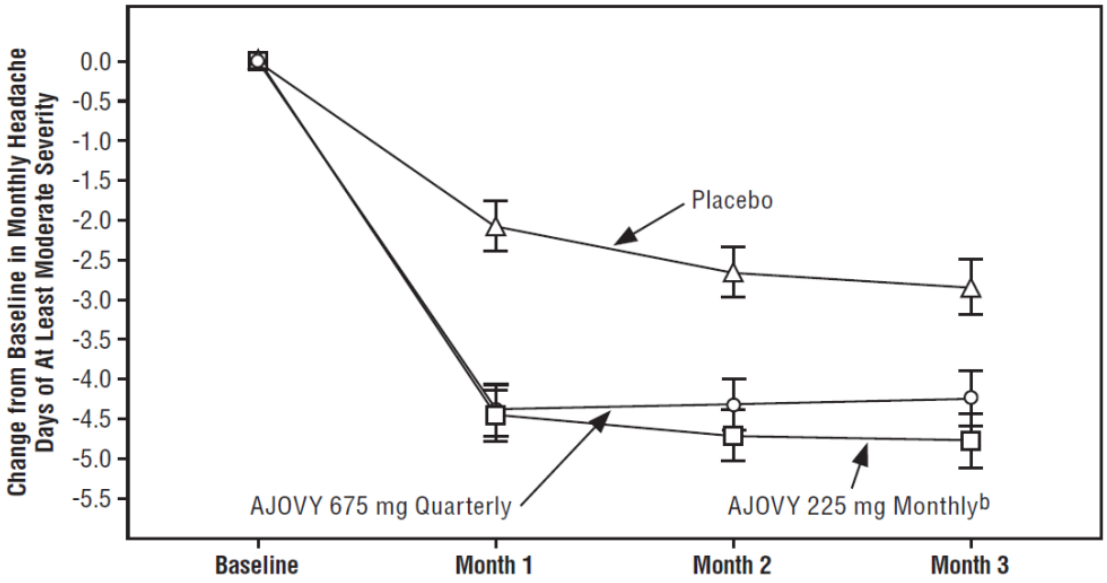
表 3　　試験 2 での有効性の評価項目

試験 2 有効性の評価項目	AJOVY 225 mg[a] 1 ヵ月に 1 回 （N = 375）	AJOVY 675 mg 3 ヵ月に 1 回 （N = 375）	プラセボ （N = 371）
ベースラインの重症度にかかわらない頭痛日数[b]	20.3	20.4	20.3
ベースラインの中等度以上の頭痛日数[c]	12.8	13.2	13.3
1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量	−4.6	−4.3	−2.5
プラセボとの差	−2.1	−1.8	
p 値	<0.001	<0.001	
1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量	−5.0	−4.9	−3.2
初回投与後 4 週間での中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量	−4.6	−4.6	−2.3
1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数が 50%以上減少した患者の割合	40.8%	37.6%	18.1%
急性期頭痛治療薬の 1 ヵ月あたりの使用日数のベースラインからの平均変化量	−4.2	−3.7	−1.9

[a] 試験 2 では患者の初回投与量は 675 mg であった。
[b] 慢性片頭痛の診断に用いた。
[c] 主要評価項目の解析に用いた。

試験 2 における 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量を図 3 に示す。

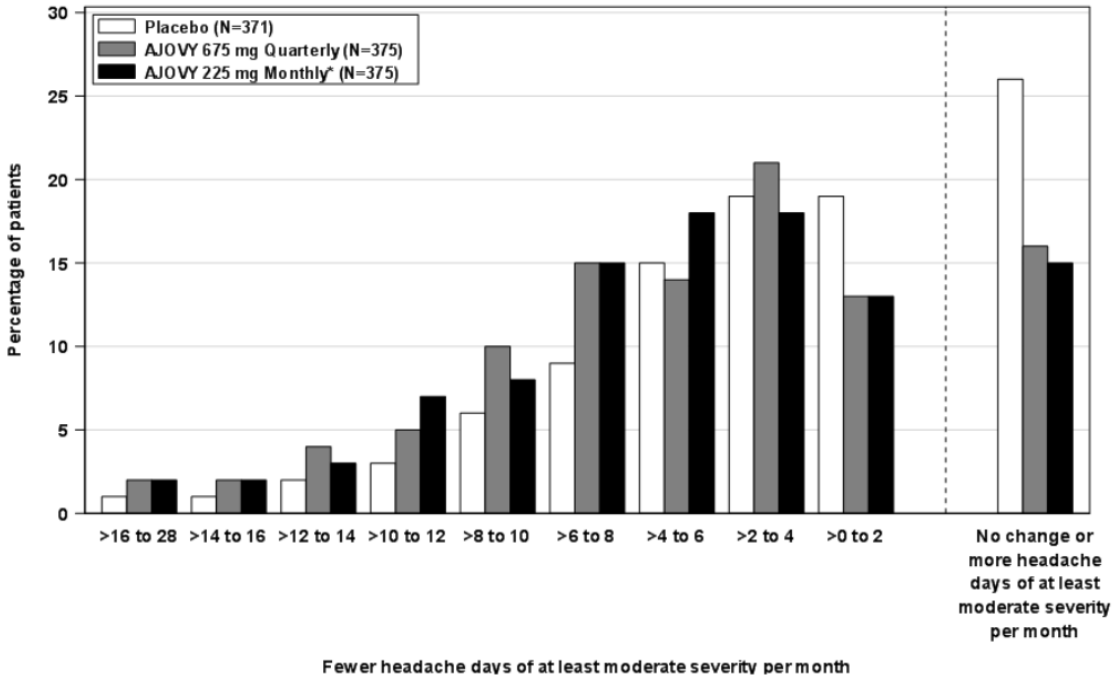
図 3:　　試験 2 での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量 [a]



[a] LS (least-square) means and standard error of the mean are presented.
[b] In Study 2, patients received a 675 mg starting dose.

3 か月目における 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量を 3 日ごとの区切りで群ごとに図 4 に示す。AJOVY の 2 レジメンは，頭痛日数のベースラインからの変化の範囲全体にわたってプラセボを超える治療効果がみられた。

図 4:　　試験 2 での群ごとの 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量



*試験 2 では初回投与量として 675 mg が投与された。

16　　供給形態/保存及び取扱い

16.1 供給形態

AJOVY（フレマネズマブ-vfrm）注射剤は，濾過滅菌され，保存剤不含で澄明～乳白色かつ無色～微黄色の溶液の，皮下注射剤である。

プレフィルドシリンジキャップは天然ゴムラテックス製ではない。

AJOVY は次の包装で供給される。

<u>プレフィルドオートインジェクター</u>

- オートインジェクター1 本包装：225 mg/1.5 mL の単回投与用プレフィルドオートインジェクター

  NDC 51759-202-10
- オートインジェクター3 本包装： 225 mg/1.5 mL の単回投与用プレフィルドオートインジェクター × 3 本

  NDC 51759-202-22

<u>プレフィルドシリンジ</u>

- シリンジ 1 本包装：225 mg/1.5 mL の単回投与用プレフィルドシリンジ

  NDC 51759-204-10

16.2 保存及び取扱い

- 遮光保存のため元の外包装のまま 2℃～8℃（36°F～46°F）で冷蔵保存する。

- 必要であれば，元の包装で最長 24 時間，25°C（77°F）までの室温保存を可とする。AJOVY を冷蔵庫から取り出した後は，24 時間以内に投与するか，廃棄しなければならない。
- 凍結を避ける。
- 過度の熱や直射日光の曝露を避ける。
- 振とうを避ける。

17　患者へのカウンセリング情報

患者及び介護者には FDA 承認の患者向け添付文書（患者向け情報及び使用方法）を読むよう指示すること。

調製時及び投与に関する情報

患者及び介護者に対し，無菌操作を含む皮下注射の適切な実施方法及び薬剤 1 回分をあらかじめ充填した注射器の使用方法についての指導を行うこと［用法及び用量の項（2.2）参照］。患者及び介護者に対し，AJOVY を使用する際は毎回，「使用上の注意」を読んで従うよう指導すること。675 mg を 3 ヵ月毎に投与するレジメンを処方された患者に対しては，225 mg の注射剤を 3 本，連続で皮下投与するよう指導すること［用法及び用量の項（2.1）参照］。

過敏症

患者に対し過敏症の徴候・症状を説明し，投与後 1 ヵ月まで発現する可能性があることを説明すること。過敏症状の徴候・症状がみられた場合にはすぐに医療提供者に連絡するよう指導すること［警告及び使用上の注意の項（5.1）参照］。

製造販売元：

Teva Pharmaceuticals USA, Inc.

North Wales, PA 19454

US License No. 2016

AJOVY®（fremanezumab-vfrm），その使用及び製造プロセスは，US 8,007,794，US 8,586,045 及び US 9,896,502 を含む 1 つ又は複数の米国特許によって保護される。

©2019 Teva Pharmaceuticals USA, Inc.

AJO-003

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AJOVY 225 mg solution for injection in pre-filled syringe
AJOVY 225 mg solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One pre-filled syringe contains 225 mg fremanezumab.
One pre-filled pen contains 225 mg fremanezumab.

Fremanezumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)

Clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution with a pH of 5.5 and an osmolality of 300-450 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

AJOVY is indicated for prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month.

4.2 Posology and method of administration

The treatment should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of migraine.

Posology

Treatment is intended for patients with at least 4 migraine days per month when initiating treatment with fremanezumab.

Two dosing options are available:

- 225 mg once monthly (monthly dosing) or
- 675 mg every three months (quarterly dosing)

When switching dosing regimens, the first dose of the new regimen should be administered on the next scheduled dosing date of the prior regimen.

When initiating treatment with fremanezumab, concomitant migraine preventive treatment may be continued if considered necessary by the prescriber (see section 5.1).

The treatment benefit should be assessed within 3 months after initiation of treatment. Any further decision to continue treatment should be taken on an individual patient basis. Evaluation of the need to continue treatment is recommended regularly thereafter.

Missed dose
If a fremanezumab injection is missed on the planned date, dosing should resume as soon as possible on the indicated dose and regimen. A double dose must not be administered to make up for a missed dose.

Special Populations

Elderly
There is limited data available on the use of fremanezumab in patients ≥65 years of age. Based on the results of population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is required (see section 5.2).

Renal or hepatic impairment
No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment or hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of AJOVY in children and adolescents below the age of 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Subcutaneous use.

AJOVY is for subcutaneous injection only. It should not be administered by the intravenous or intramuscular route. AJOVY can be injected into areas of the abdomen, thigh, or upper arm that are not tender, bruised, red, or indurated. For multiple injections, injection sites should be alternated.

Patients may self-inject if instructed in subcutaneous self-injection technique by a healthcare professional. For further instructions on administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions were reported with fremanezumab in less than 1% of patients in clinical trials. If a hypersensitivity reaction occurs, discontinuation of fremanezumab administration should be considered and appropriate therapy should be initiated.

Major cardiovascular diseases

Patients with certain major cardiovascular diseases were excluded from clinical studies (see section 5.1). No safety data are available in these patients.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e., is essentially "sodium-free".

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal clinical drug interaction studies have been performed with AJOVY. No pharmacokinetic drug interactions are expected based on the characteristics of fremanezumab. Furthermore, concomitant use of acute migraine treatments (specifically analgesics, ergots, and triptans) and migraine preventive medicinal products during the clinical studies did not affect the pharmacokinetics of fremanezumab.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of AJOVY in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of AJOVY during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether fremanezumab is excreted in human milk. Human IgG is known to be excreted in breast milk during the first days after birth, which is decreasing to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to breast-fed infants cannot be excluded during this short period. Afterwards, use of fremanezumab could be considered during breast-feeding only if clinically needed.

Fertility

There are no fertility data in humans. Available non-clinical data do not suggest an effect on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

AJOVY has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

A total of over 2,500 patients (more than 1,900 patient years) have been treated with AJOVY in registration studies. More than 1,400 patients were treated for at least 12 months.

Commonly reported adverse drug reactions (ADRs) were local reactions at the injection site (pain [24%], induration [17%], erythema [16%] and pruritus [2%]).

Tabulated list of adverse reactions

ADRs from clinical studies are presented according to MedDRA system organ classification. Within each frequency grouping, ADRs are presented in the order of decreasing seriousness. Frequency categories are based on the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000). Within each system organ class, ADRs are ranked by frequency, most frequent reactions first.

The following ADRs have been identified in the AJOVY clinical development programme (Table 1).

Table 1: Adverse reactions in clinical studies

MedDRA System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site pain
		Injection site induration
		Injection site erythema
	Common	Injection site pruritus
	Uncommon	Injection site rash

Description of selected adverse reactions

Injection site reactions
The most frequently observed local reactions at the injection site were pain, induration and erythema. All local injection site reactions were transient and predominantly mild to moderate in severity. Pain, induration and erythema were typically observed immediately after injection while pruritus and rash appeared within a median of 24 and 48 hours, respectively. All injection site reactions resolved, mostly within a few hours or days. Injection site reactions generally did not necessitate discontinuation of the medicinal product.

Immunogenicity
In placebo-controlled studies, 0.4 % of patients (6 out of 1,701) treated with fremanezumab developed anti-drug antibodies (ADA). The antibody responses were of low titer. One of these 6 patients developed neutralising antibodies. With 12 months of treatment, ADA were detected in 2.3% of the patients (43 out of 1,888) with 0.95% of the patients developing neutralising antibodies. The safety and efficacy of fremanezumab were not affected by ADA development.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Doses up to 2,000 mg have been administered intravenously in clinical trials without dose-limiting toxicity. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse effects and given appropriate symptomatic treatment if necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Not yet assigned. ATC code: Not yet assigned.

Mechanism of action

Fremanezumab is a humanised IgG2Δa/kappa monoclonal antibody derived from a murine precursor. Fremanezumab selectively binds the calcitonin gene-related peptide (CGRP) ligand and blocks both CGRP isoforms (α-and β-CGRP) from binding to the CGRP receptor. While the precise mechanism of action by which fremanezumab prevents migraine attacks is unknown, it is believed that prevention of migraine is obtained by its effect modulating the trigeminal system. CGRP levels have been shown to increase significantly during migraine and return to normal with headache relief.

Fremanezumab is highly specific for CGRP and does not bind to closely related family members (e.g., amylin, calcitonin, intermedin and adrenomedullin).

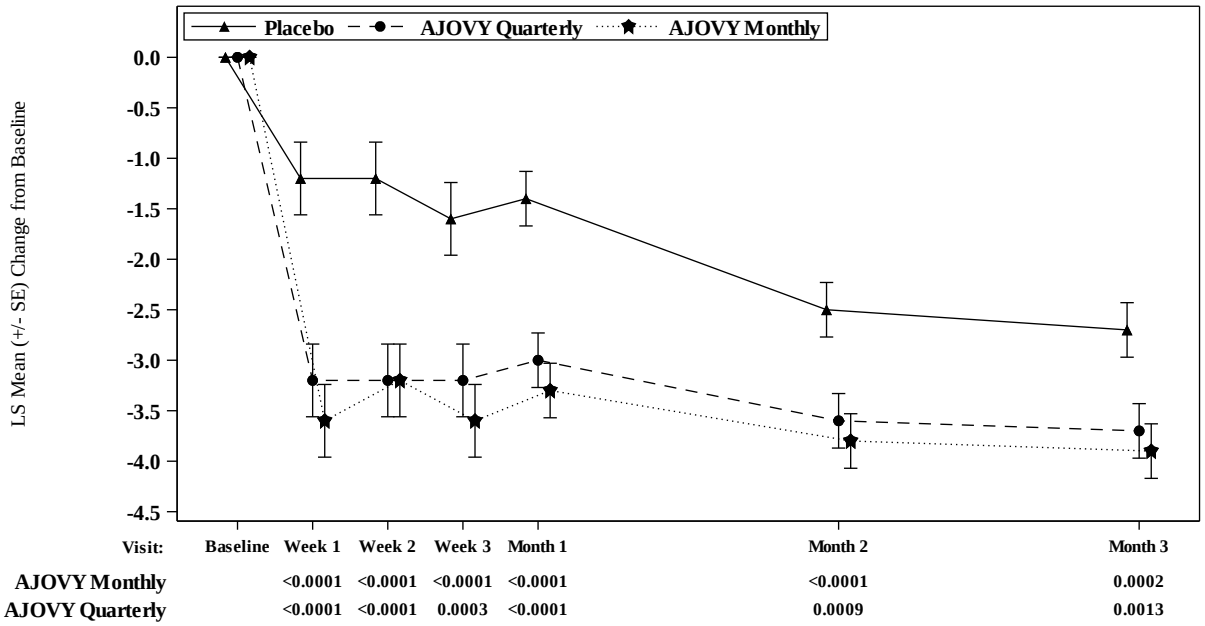
Clinical efficacy and safety

The efficacy of fremanezumab was assessed in two randomised, 12-week, double-blind, placebo-controlled phase III studies in adult patients with episodic (Study 1) and chronic migraine (Study 2). The patients enrolled had at least a 12-month history of migraine (with and without aura) according to the International Classification of Headache Disorders (ICHD-III) diagnostic criteria. Elderly patients (>70 years), patients using opioids or barbiturates on more than 4 days per month, and patients with pre-existing myocardial infarction, cerebrovascular accident, and thromboembolic events were excluded.

Episodic migraine study (Study 1)
The efficacy of fremanezumab was evaluated in episodic migraine in a randomised, multicentre, 12-week, placebo-controlled, double-blind study (Study 1). Adults with a history of episodic migraine (less than 15 headache days per month) were included in the study. A total of 875 patients (742 females, 133 males) were randomised into one of three arms: 675 mg fremanezumab every three months (quarterly, n=291), 225 mg fremanezumab once a month (monthly, n=290), or monthly administration of placebo (n=294) administered via subcutaneous injection. Demographics and baseline disease characteristics were balanced and comparable between the study arms. Patients had a median age of 42 years (range: 18 to 70 years), 85% were female, and 80% were white. The mean migraine frequency at baseline was approximately 9 migraine days per month. Patients were allowed to use acute headache treatments during the study. A sub-set of patients (21%) was also allowed to use one commonly used concomitant, preventive medicinal product (beta-blockers, calcium channel blocker/benzocycloheptene, antidepressants, anticonvulsants). Overall, 19% of the patients had previously used topiramate. A total of 791 patients completed the 12-week double-blind treatment period.

The primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in the monthly average number of migraine days during the 12-week treatment period. Key secondary endpoints were the achievement of at least 50% reduction from baseline in monthly migraine days (50% responder rate), mean change from baseline in the patient reported MIDAS score, and change from baseline in monthly average number of days of acute headache medicinal product use. Both monthly and quarterly dosing regimens of fremanezumab demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvement from baseline compared to placebo for key endpoints (see Table 2). The effect also occurred from as early as the first month and sustained over the treatment period (see Figure 1).

Figure 1: Mean Change from Baseline in the Monthly Average Number of Migraine Days for Study 1



Mean at baseline (monthly average number of migraine days): Placebo: 9.1, AJOVY Quarterly: 9.2, AJOVY Monthly: 8.9.

Table 2: Key Efficacy Outcomes in Study 1 in Episodic Migraine

Efficacy Endpoint	**Placebo** (n=290)	**Fremanezumab 675 mg quarterly** (n=288)	**Fremanezumab 225 mg monthly** (n=287)
MMD			
Mean change[a] (95% CI)	-2.2 (-2.68, -1.71)	-3.4 (-3.94, -2.96)	-3.7 (-4.15, -3.18)
TD (95% CI)[b]	-	-1.2 (-1.74, -0.69)	-1.4 (-1.96, -0.90)
Baseline (SD)	9.1 (2.65)	9.2 (2.62)	8.9 (2.63)
P-value (vs. placebo)[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
MHD			
Mean change[a] (95% CI)	-1.5 (-1.88, -1.06)	-3.0 (-3.39, -2.55)	-2.9 (-3.34, -2.51)
TD (95% CI)[b]	-	-1.5 (-1.95, -1.02)	-1.5 (-1.92, -0.99)
Baseline (SD)	6.9 (3.13)	7.2 (3.14)	6.8 (2.90)
P-value (vs. placebo)[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
50% Responder Rate MMD			
Percentage [%]	27.9%	44.4%	47.7%
P-value (vs. placebo)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
75% Responder Rate MMD			
Percentage [%]	9.7%	18.4%	18.5%
P-value (vs. placebo)	-	*p=0.0025*	*p=0.0023*
MIDAS total			
Mean change[a] (95% CI)	-17.5 (-20.62, -14.47)	-23.0 (-26.10, -19.82)	-24.6 (-27.68, -21.45)
Baseline (SD)	37.3 (27.75)	41.7 (33.09)	38 (33.30)
P-value (vs. placebo)[a]	-	*p=0.0023*	*p<0.0001*
MAHMD			
Mean change[a] (95% CI)	-1.6 (-2.04, -1.20)	-2.9 (-3.34, -2.48)	-3.0 (-3.41, -2.56)
TD (95% CI)[b]	-	-1.3 (-1.73, -0.78)	-1.3 (-1.81, -0.86)
Baseline (SD)	7.7 (3.60)	7.7 (3.70)	7.7 (3.37)
P-value (vs. placebo)[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*

CI = confidence interval; MAHMD = monthly acute headache medication days; MHD = monthly headache days of at least moderate severity; MIDAS = Migraine Disability Assessment; MMD = monthly migraine days; SD = standard deviation; TD = treatment difference

[a] For all endpoints mean change and CIs are based on the ANCOVA model that included treatment, gender, region, and baseline preventive medication use (yes/no) as fixed effects and corresponding baseline value and years since onset of migraine as covariates.

[b] Treatment difference is based on the MMRM analysis with treatment, gender, region, and baseline preventive medication use (yes/no), month, and treatment month as fixed effects and corresponding baseline value and years since onset of migraine as covariates.

In patients on one other concomitant, migraine preventive medicinal product, the treatment difference for the reduction of monthly migraine days (MMD) observed between fremanezumab 675 mg quarterly and placebo was -1.8 days (95% CI: -2.95, -0.55) and between fremanezumab 225 mg monthly and placebo -2.0 days (95% CI: -3.21, -0.86).

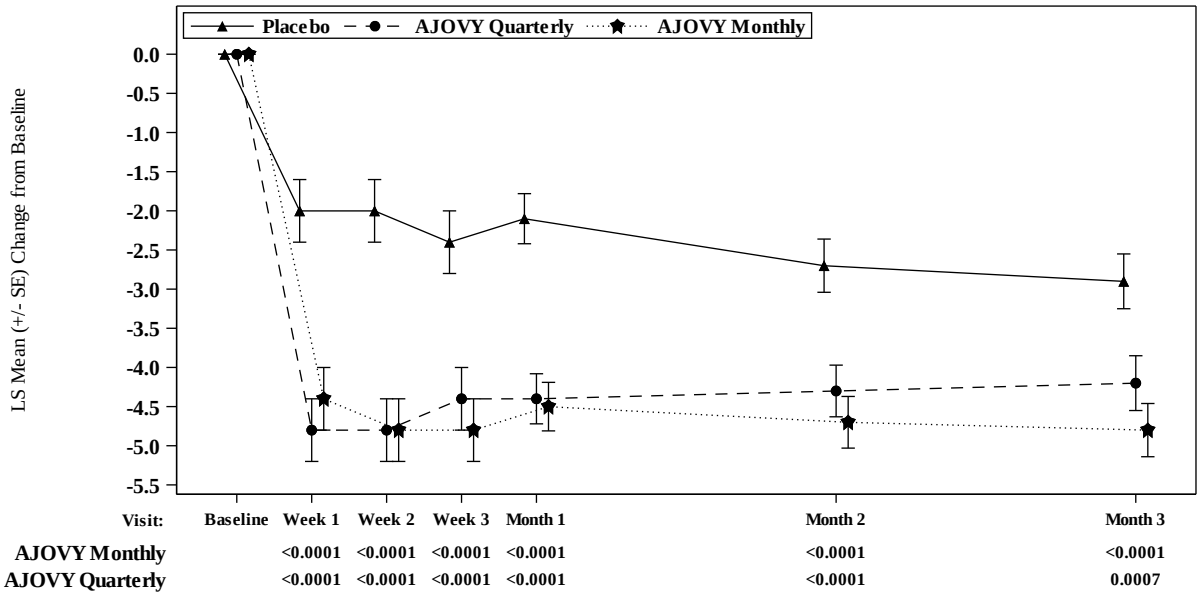
In patients who had previously used topiramate the treatment difference for the reduction of monthly migraine days (MMD) observed between fremanezumab 675 mg quarterly and placebo was -2.3 days (95% CI: -3.64, -1.00) and between fremanezumab 225 mg monthly and placebo -2.4 days (95% CI: -3.61, -1.13).

Chronic migraine study (Study 2)

Fremanezumab was evaluated in chronic migraine in a randomised, multicentre, 12-week, placebo-controlled, double-blind study (Study 2). The study population included adults with a history of chronic migraine (15 headache days or higher per month). A total of 1,130 patients (991 females, 139 males) were randomised into one of three arms: 675 mg fremanezumab starting dose followed by 225 mg fremanezumab once a month (monthly, n=379), 675 mg fremanezumab every three months (quarterly, n=376), or monthly administration of placebo (n=375) administered via subcutaneous injection. Demographics and baseline disease characteristics were balanced and comparable between the study arms. Patients had a median age of 41 years (range: 18 to 70 years), 88% were female, and 79% were white. The mean headache frequency at baseline was approximately 21 headache days per month (of which 13 headache days were of at least moderate severity). Patients were allowed to use acute headache treatments during the study. A sub-set of patients (21%) was also allowed to use one commonly used concomitant, preventive medicinal product (beta-blockers, calcium channel blocker/benzocycloheptene, antidepressants, anticonvulsants). Overall, 30% of the patients had previously used topiramate and 15% onabotulinumtoxin A. A total of 1,034 patients completed the 12-week double-blind treatment period.

The primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in the monthly average number of headache days of at least moderate severity during the 12-week treatment period. Key secondary endpoints were the achievement of at least 50% reduction from baseline in monthly headache days of at least moderate severity (50% responder rate), mean change from baseline in the patient reported HIT-6 score, and change from baseline in monthly average number of days of acute headache medicinal product use. Both monthly and quarterly dosing regimens of fremanezumab demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvement from baseline compared to placebo for key endpoints (see Table 3). The effect also occurred from as early as the first month and sustained over the treatment period (see Figure 2).

Figure 2: Mean Change from Baseline in the Monthly Average Number of Headache Days of At Least Moderate Severity for Study 2



Mean at baseline (monthly average number of headache days of at least moderate severity): Placebo: 13.3, AJOVY Quarterly: 13.2, AJOVY Monthly: 12.8.

Table 3: Key Efficacy Outcomes in Study 2 in Chronic Migraine

Efficacy Endpoint	**Placebo** (n=371)	**Fremanezumab 675 mg quarterly** (n=375)	**Fremanezumab 225 mg monthly with 675 mg starting dose** (n=375)
MHD			
Mean change[a] (95% CI)	-2.5 (-3.06, -1.85)	-4.3 (-4.87, -3.66)	-4.6 (-5.16, -3.97)
TD (95% CI)[b]	-	-1.8 (-2.45, -1.13)	-2.1 (-2.77, -1.46)
Baseline (SD)	13.3 (5.80)	13.2 (5.45)	12.8 (5.79)
P-value (vs. placebo)[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
MMD			
Mean change[a] (95% CI)	-3.2 (-3.86, -2.47)	-4.9 (-5.59, -4.20)	-5.0 (-5.70, -4.33)
TD (95% CI)[b]	-	-1.7 (-2.44, -0.92)	-1.9 (-2.61, -1.09)
Baseline (SD)	16.3 (5.13)	16.2 (4.87)	16.0 (5.20)
P-value (vs. placebo)[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
50% Responder Rate MHD			
Percentage [%]	18.1%	37.6%	40.8%
P-value (vs. placebo)	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
75% Responder Rate MHD			
Percentage [%]	7.0%	14.7%	15.2%
P-value (vs. placebo)	-	*p=0.0008*	*p=0.0003*
HIT-6 total			
Mean change[a] (95% CI)	-4.5 (-5.38, -3.60)	-6.4 (-7.31, -5.52)	-6.7 (-7.71, -5.97)
Baseline (SD)	64.1 (4.79)	64.3 (4.75)	64.6 (4.43)
P-value (vs. placebo)[a]	-	*p=0.0001*	*p<0.0001*
MAHMD			
Mean change[a] (95% CI)	-1.9 (-2.48, -1.28)	-3.7 (-4.25, -3.06)	-4.2 (-4.79, -3.61)
TD (95% CI)[b]	-	-1.7 (-2.40, -1.09)	-2.3 (-2.95, -1.64)
Baseline (SD)	13.0 (6.89)	13.1 (6.79)	13.1 (7.22)
P-value (vs. placebo)[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*

CI = confidence interval; HIT-6 = Headache Impact Test; MAHMD = monthly acute headache medication days; MHD = monthly headache days of at least moderate severity; MMD = monthly migraine days; SD = standard deviation; TD = treatment difference

[a] For all endpoints mean change and CIs are based on the ANCOVA model that included treatment, gender, region, and baseline preventive medication use (yes/no) as fixed effects and corresponding baseline value and years since onset of migraine as covariates.

[b] Treatment difference is based on the MMRM analysis with treatment, gender, region, and baseline preventive medication use (yes/no), month, and treatment month as fixed effects and corresponding baseline value and years since onset of migraine as covariates.

In patients on one other concomitant, migraine preventive medicinal product, the treatment difference for the reduction of monthly headache days (MHD) of at least moderate severity observed between fremanezumab 675 mg quarterly and placebo was -1.3 days (95% CI: -2.66, 0.03) and between fremanezumab 225 mg monthly with 675 mg starting dose and placebo -2.0 days (95% CI: -3.27, -0.67).

In patients who had previously used topiramate the treatment difference for the reduction of monthly headache days (MHD) of at least moderate severity observed between fremanezumab 675 mg quarterly and placebo was -2.7 days (95% CI: -3.88, -1.51) and between fremanezumab 225 mg monthly with 675 mg starting dose and placebo -2.9 days (95% CI: -4.10, -1.78). In patients who had previously used onabotulinumtoxin A the treatment difference for the reduction of monthly headache days (MHD) of at least moderate severity observed between fremanezumab 675 mg quarterly and placebo was -1.3 days (95% CI: -3.01, -0.37) and between fremanezumab 225 mg monthly with 675 mg starting dose and placebo -2.0 days (95% CI: -3.84, -0.22).

Approximately 52% of the patients in the study had acute headache medication overuse. The observed treatment difference for the reduction of monthly headache days (MHD) of at least moderate severity between fremanezumab 675 mg quarterly and placebo in these patients was -2.2 days (95% CI: -3.14, -1.22) and between fremanezumab 225 mg monthly with 675 mg starting dose and placebo -2.7 days (95% CI: -3.71, -1.78).

Long-term study (Study 3)

For all episodic and chronic migraine patients, efficacy was sustained for up to 12 additional months in the long-term study (Study 3), in which patients received 225 mg fremanezumab monthly or 675 mg quarterly. 79% of patients completed the 12-month treatment period of Study 3. Pooled across the two dosing regimens, a reduction of 6.6 monthly migraine days was observed after 15 months relative to Study 1 and Study 2 baseline. 61% of patients completing Study 3 achieved a 50% response in the last month of the study. No safety signal was observed during the 15-month combined treatment period.

Intrinsic and extrinsic factors

The efficacy and safety of fremanezumab was demonstrated regardless of age, gender, race, use of concomitant preventive medicinal products (beta-blockers, calcium channel blocker/benzocycloheptene, antidepressants, anticonvulsants), use of topiramate or onabotulinumtoxin A for migraine in the past, and acute headache medication overuse.
There is limited data available on the use of fremanezumab in patients ≥65 years of age (2% of the patients).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with AJOVY in one or more subsets of the paediatric population in prevention of migraine headaches (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After single subcutaneous administrations of 225 mg and 675 mg fremanezumab, median time to maximum concentrations (t_{max}) in healthy subjects was 5 to 7 days. The absolute bioavailability of fremanezumab after subcutaneous administration of 225 mg and 900 mg in healthy subjects was 55% (±SD of 23%) to 66% (±SD of 26%). Dose proportionality, based on population pharmacokinetics, was observed between 225 mg to 675 mg. Steady state was achieved by approximately 168 days (about 6 months) following 225 mg monthly and 675 mg quarterly dosing regimens. Median accumulation ratio, based on once monthly and once quarterly dosing regimens, is approximately 2.4 and 1.2, respectively.

Distribution

Assuming the model-derived estimated bioavailability of 66% (±SD of 26%) holds for the patient population, the volume of distribution for a typical patient was 3.6 L (35.1% CV) following subcutaneous administration of 225 mg, 675 mg and 900 mg of fremanezumab.

Biotransformation

Similar to other monoclonal antibodies, fremanezumab is expected to be degraded by enzymatic proteolysis into small peptides and amino acids.

Elimination

Assuming the model-derived estimated bioavailability of 66% (±SD of 26%) holds for the patient population, central clearance for a typical patient was 0.09 L/day (23.4% CV) following subcutaneous administration of 225 mg, 675 mg and 900 mg of fremanezumab. The formed small peptides and amino acids may be re-used in the body for de novo synthesis of proteins or are excreted by the kidney. Fremanezumab has an estimated half-life of 30 days.

Special populations

A population pharmacokinetic analysis looking at age, race, gender, and weight was conducted on data from 2,546 subjects. Approximately twice as much exposure is expected in the lowest body weight quartile (43.5 to 60.5 kg) compared to the highest body weight quartile (84.4 to131.8 kg). However, body weight did not have an observed effect on the clinical efficacy based on the exposure-response analyses in episodic and chronic migraine patients. No dose adjustments are required for fremanezumab. No data on exposure-efficacy relationship in subjects with body weight >132 kg is available.

Renal or hepatic impairment
Since monoclonal antibodies are not known to be eliminated via renal pathways or metabolised in the liver, renal and hepatic impairment are not expected to impact the pharmacokinetics of fremanezumab. Patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2) have not been studied. Population pharmacokinetic analysis of integrated data from the AJOVY clinical studies did not reveal a difference in the pharmacokinetics of fremanezumab in patients with mild to moderate renal impairment or hepatic impairment relative to those with normal renal or hepatic function (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, toxicity to reproduction and development.

As fremanezumab is a monoclonal antibody, no genotoxicity or carcinogenicity studies have been conducted.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
Sucrose
Disodium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) dihydrate
Polysorbate 80 (E 433)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe(s) or pre-filled pen(s) in the outer carton in order to protect from light.
AJOVY may be stored unrefrigerated for up to 24 hours at a temperature up to 25°C. AJOVY must be discarded if it has been out of the refrigerator for longer than 24 hours.

6.5 Nature and contents of container

<u>Pre-filled syringe</u>

1.5 mL solution in a 2.25 mL Type I glass syringe with plunger stopper (bromobutyl rubber) and needle.

Pack sizes of 1 or 3 pre-filled syringes. Not all pack sizes may be marketed.

<u>Pre-filled pen</u>

Pre-filled pen containing 1.5 mL solution in a 2.25 mL Type I glass syringe with plunger stopper (bromobutyl rubber) and needle.

Pack sizes of 1 or 3 pre-filled pens. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for use

The detailed instructions for use provided at the end of the package leaflet must be followed step-by-step carefully.
The pre-filled syringe and the pre-filled pen are for single use only.
AJOVY should not be used if the solution is cloudy or discoloured or contains particles.
AJOVY should not be used if the solution has been frozen.
The pre-filled syringe and the pre-filled pen should not be shaken.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Pre-filled syringe

EU/1/19/1358/001 – 1 pre-filled syringe
EU/1/19/1358/002 – 3 pre-filled syringes

Pre-filled pen

EU/1/19/1358/003 – 1 pre-filled pen
EU/1/19/1358/004 – 3 pre-filled pens

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 28 March 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

付録 I

製品概要

▼ 本剤は追加モニタリングの対象である。追加モニタリングにより新たな安全性情報を迅速に特定することが可能である。医療専門家は，副作用の疑いがある事象をすべて報告することが求められる。副作用を報告する方法については，4.8 項を参照のこと。

1　販売名

AJOVY 225 mg プレフィルドシリンジ入り注射剤
AJOVY 225 mg プレフィルドペン入り注射剤

2　成分及び含量

プレフィルドシリンジ 1 本にフレマネズマブ 225 mg を含む。
プレフィルドペン 1 本にフレマネズマブ 225 mg を含む。
フレマネズマブは，DNA 組換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で作製したヒト化モノクローナル抗体である。
すべての添加物の一覧については，6.1 項を参照のこと。

3　剤型

注射溶液（注射剤）
無色～微黄色で澄明～乳白光の溶液，pH 5.5，浸透圧 300～450 mOsm/kg

4　臨床適応

4.1　適応症

AJOVY は 1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 4 日以上の成人における片頭痛の予防的治療を適応とする。

4.2　用法・用量及び投与方法

本剤の投与は，片頭痛の診断と治療に精通した医師が開始すること。

用法・用量
フレマネズマブの投与開始時に 1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 4 日以上の患者の治療を目的とする。
2 種類の投与レジメンから選択する：

- 225 mg を月 1 回（1 ヵ月に 1 回投与）
- 675 mg を 3 ヵ月に 1 回（年 4 回投与）

投与レジメンを変更する場合，新しいレジメンでの初回投与は，これまでのレジメンにおける次の投与予定日に行う。

フレマネズマブの投与を開始する際に，処方者が必要と判断した場合は，投与中の片頭痛予防薬を併用して継続してもよい（5.1 項を参照）。

投与開始後 3 ヵ月以内に，治療効果を評価すること。投与を継続するか否かの決定は，個々の患者ごとに行うこと。その後も，投与継続の必要性に関する評価を定期的に行うことが望ましい。

予定日に投与されなかった場合

フレマネズマブ注射剤が予定日に投与されなかった場合は，できるだけ早く指示された用量及びレジメンでの投与を再開する。投与されなかった分を補うために 2 回分を一度に投与してはならない。

特殊集団への投与

高齢者

65 歳以上の患者へのフレマネズマブの投与に関して入手したデータは限られている。母集団薬物動態解析の結果に基づくと，用量調整は不要である（5.2 項を参照）。

腎障害又は肝障害

軽度～中等度の腎障害又は肝障害のある患者での用量調整は不要である（5.2 項を参照）。

小児集団

小児及び 18 歳未満の青年における AJOVY の安全性と有効性は，現時点では確立されていない。入手可能なデータはない。

投与方法

皮下投与

AJOVY の投与方法は皮下注射のみである。静脈内又は筋肉内に投与してはならない。AJOVY は腹部，大腿部又は上腕部で圧痛，挫傷，発赤，硬化のない部分に注射する。複数注射する場合は，注射位置を変えること。

医療専門家が皮下への自己注射の方法を指導した場合は，患者が自己注射をしてもよい。投与に関する詳細な指示については，6.6 項を参照のこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載した添加物のいずれかに対して過敏症のある患者

4.4 特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを向上するため，投与した製剤の名称とロット番号を明確に記録すること。

過敏症

臨床試験では患者の 1%未満にフレマネズマブに対する過敏反応が報告されている。過敏反応が発現した場合は，フレマネズマブの投与中止を検討し，適切な治療を開始すること。

重大な心血管疾患

特定の重大な心血管疾患を有する患者は臨床試験から除外した（5.1 項を参照）。これらの患者について，入手可能な安全性データはない。

添加物

本剤に含まれる投与量あたりのナトリウムは 1 mmol（23 mg）未満であり，実質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

AJOVY の正式な臨床薬物相互作用試験は実施されていない。フレマネズマブの特性に基づくと，薬物動態学的薬物相互作用の発現は起きないと考えられる。また，臨床試験中に急性期片頭痛治療薬（鎮痛薬，麦角製剤及びトリプタン系製剤）や片頭痛予防薬を併用しても，フレマネズマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

4.6　受胎能，妊婦及び授乳婦

妊婦

妊婦における AJOVY の使用に関するデータの量は限られている。動物試験では，生殖毒性に関する直接的又は間接的な悪影響は示されていない（5.3 項を参照）。予防措置として，妊娠中の AJOVY の使用は避けることが望ましい。

授乳婦

フレマネズマブがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。ヒト IgG は産後数日間，乳汁中に移行し，その後は速やかに濃度が低下することが知られている。したがって，この短期間における母乳栄養児に対するリスクを除外することはできない。その後は，授乳中のフレマネズマブの使用は，臨床的に必要な場合のみ検討してもよい。

受胎能

ヒトにおける受胎能に関するデータはない。入手した非臨床データからは，受胎能に対する影響は示唆されていない（5.3 項を参照）。

4.7　運転及び機械操作能力に与える影響

AJOVY は自動車運転及び機械操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

登録試験で，合計 2500 例（1900 患者・年）を超える患者が AJOVY を投与され，1400 例を超える患者が 12 ヵ月以上の投与を受けた。

多く報告された副作用（ADR）は，注射部位の局所反応［疼痛（24%），硬結（17%），紅斑（16%）及びそう痒感（2%）］であった。

副作用の一覧表

臨床試験で認められた副作用を MedDRA 器官別大分類に従って示す。各頻度カテゴリー内では，副作用を重篤性が高いものから順に示した。頻度カテゴリーは以下の慣習に基づく。極めて高頻度（≥1/10）；高頻度（≥1/100～<1/10）；低頻度（≥1/1000～<1/100）；まれ（≥1/10000～<1/1000）；極めてまれ（<1/10000）

AJOVY の臨床開発プログラムで以下の副作用が特定されている（表 1）。

表 1　　臨床試験でみられた副作用

MedDRA 器官別大分類	頻度	副作用
一般・全身障害および投与部位の状態	極めて高頻度	注射部位疼痛
		注射部位硬結
		注射部位紅斑
	高頻度	注射部位そう痒感
	低頻度	注射部位発疹

主要な副作用の詳細

注射部位反応

最も多くみられた注射部位の局所反応は，疼痛，硬結及び紅斑であった。局所注射部位反応はいずれも一過性であり，大半が軽度～中等度であった。疼痛，硬結及び紅斑は注射直後に多くみられ，そう痒感及び発疹はそれぞれ 24 時間以内及び 48 時間以内（中央値）に発現した。注射部位反応はいずれも回復し，大半が数時間又は数日間で消失した。ほとんどの場合，注射部位反応で本剤を中止する必要はなかった。

免疫原性

プラセボ対照試験で，フレマネズマブを投与された患者の 0.4%（1701 例中 6 例）に抗薬物抗体（ADA）が発現した。抗体反応は低力価であった。これら 6 例中 1 例に中和抗体が発現した。12 ヵ月間の投与では，ADA は 2.3%の患者（1888 例中 43 例）で検出され，0.95%の患者に中和抗体が発現した。フレマネズマブの安全性と有効性は ADA の発現による影響を受けなかった。

副作用と疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用の疑いがある事象を報告することは重要である。報告することで，当該医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能である。医療専門家は，付録 V に記載した国内報告システムを介して，副作用の疑いがある事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

臨床試験で 2000 mg までの用量を静脈内投与したところ，用量制限毒性は認められなかった。過量投与が発生した場合は，患者に悪影響の徴候又は症状がないかモニタリングし，必要に応じて適切な対症療法を行うことが望ましい。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：未分類。ATC コード：未割当。

作用機序

フレマネズマブは，マウス前駆体に由来するヒト化 IgG2Δa/kappa モノクローナル抗体である。フレマネズマブは，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）リガンドに選択的に結合し，両方の CGRP アイソフォーム（α-CGRP 及び β-CGRP）が CGRP 受容体に結合するのを阻害する。フレマネズマブが片頭痛発作を予防する正確な作用機序は不明であるが，三叉神経系を調節する作用によって片頭痛を予防すると考えられている。片頭痛発現時は CGRP 濃度が上昇し，頭痛が緩和すると正常に戻ることが示されている。

フレマネズマブは CGRP に対する高い特異性を有し，近縁の CGRP ファミリーメンバー（アミリン，カルシトニン，インテルメジン及びアドレノメジュリンなど）には結合しない。

臨床的有効性及び安全性

成人の反復性片頭痛患者（試験 1）及び慢性片頭痛患者（試験 2）を対象とした無作為化，12 週間，二重盲検，プラセボ対照第 III 相試験の 2 試験でフレマネズマブの有効性を評価した。国際頭痛分類（International Classification of Headache Disorders：ICHD-III）の診断基準に基づいた片頭痛歴（前兆の有無を問わない）が 12 ヵ月以上ある患者を組み入れた。高齢患者（>70 歳），オピオイド系薬剤又はバルビツール酸系薬剤を 1 ヵ月に 5 日以上使用している患者，及び心筋梗塞，脳血管障害，血栓塞栓症の既往歴がある患者は除外した。

反復性片頭痛を対象とした試験（試験 1）

無作為化，多施設共同，12 週間，プラセボ対照，二重盲検試験（試験 1）でフレマネズマブの

有効性を評価した。反復性片頭痛（1 ヵ月あたりの頭痛日数が 15 日未満）の成人患者を試験に組み入れた。合計 875 例（女性 742 例，男性 133 例）をフレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与する群（3 ヵ月に 1 回投与，n=291），フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回皮下投与する群（1 ヵ月に 1 回投与，n=290）又はプラセボを 1 ヵ月に 1 回皮下投与する群（n=294）のいずれかに無作為割付した。患者背景及びベースラインの疾患特性は類似しており，3 投与群で同様であった。患者の年齢の中央値は 42 歳（範囲：18～70 歳）で，85%が女性，80%が白人であった。ベースラインの 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均値は約 9 日であった。試験中の急性期頭痛治療薬の使用を認め，一部の患者（21%）には汎用されている片頭痛予防薬（β 遮断薬，カルシウムチャネル阻害薬/ベンゾシクロヘプテン，抗うつ薬，抗痙攣薬）1 剤の併用も認めた。全患者の 19%にトピラマートの使用歴があった。合計 791 例が 12 週間の二重盲検投与期間を完了した。

有効性の主要評価項目は，12 週間の投与期間中における 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量であった。主な副次的評価項目は，1 ヵ月あたりの片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合（50%レスポンダー率），患者が報告した MIDAS スコアのベースラインからの平均変化量，及び 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬使用日数のベースラインからの平均変化量であった。フレマネズマブの 1 ヵ月に 1 回投与及び 3 ヵ月に 1 回投与のいずれの投与レジメンにおいても，主な評価項目でプラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた（表 2 を参照）。この効果は投与後 1 ヵ月からみられ，投与期間をとおして持続した（図 1 を参照）。

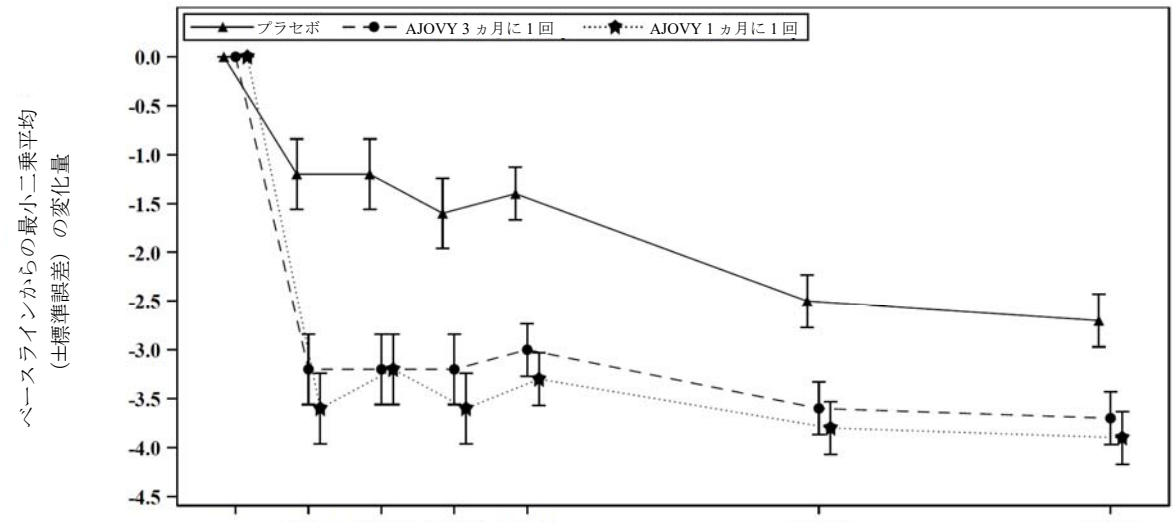


図 1　　試験 1 での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量

ベースライン時の平均値（1 ヵ月あたりの片頭痛日数）：プラセボ：9.1 日，AJOVY 3 ヵ月に 1 回：9.2 日，AJOVY 1 ヵ月に 1 回：8.9 日

表 2　　反復性片頭痛を対象とした試験 1 における主な有効性の評価項目

有効性の評価項目	プラセボ （n = 290）	フレマネズマブ 675 mg 3 ヵ月に 1 回 （n = 288）	フレマネズマブ 225 mg 1 ヵ月に 1 回 （n = 287）
MMD 平均変化量[a]（95% CI） TD（95% CI）[b] ベースライン（SD）	 −2.2 (−2.68, −1.71) - 9.1 (2.65)	 −3.4 (−3.94, −2.96) −1.2 (−1.74, −0.69) 9.2 (2.62)	 −3.7 (−4.15, −3.18) −1.4 (−1.96, −0.90) 8.9 (2.63)
P 値（対プラセボ）[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
MHD 平均変化量[a]（95% CI） TD（95% CI）[b] ベースライン（SD）	 −1.5 (−1.88, −1.06) – 6.9 (3.13)	 −3.0 (−3.39, −2.55) −1.5 (−1.95, −1.02) 7.2 (3.14)	 −2.9 (−3.34, −2.51) −1.5 (−1.92, −0.99) 6.8 (2.90)
P 値（対プラセボ）[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
50%レスポンダー率 **MMD** 割合［%］	 27.9%	 44.4%	 47.7%
P 値（対プラセボ）	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
75%レスポンダー率 **MMD** 割合［%］	 9.7%	 18.4%	 18.5%
P 値（対プラセボ）	-	*p=0.0025*	*p=0.0023*
MIDAS スコア 平均変化量[a]（95% CI） ベースライン（SD）	 −17.5 (−20.62, −14.47) 37.3 (27.75)	 −23.0 (−26.10, −19.82) 41.7 (33.09)	 −24.6 (−27.68, −21.45) 38 (33.30)
P 値（対プラセボ）[a]	-	*p=0.0023*	*p<0.0001*
MAHMD 平均変化量[a]（95% CI） TD（95% CI）[b] ベースライン（SD）	 −1.6 (−2.04, −1.20) - 7.7 (3.60)	 −2.9 (−3.34, −2.48) −1.3 (−1.73, −0.78) 7.7 (3.70)	 −3.0 (−3.41, −2.56) −1.3 (−1.81, −0.86) 7.7 (3.37)
P 値（対プラセボ）[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*

CI = 信頼区間，MAHMD = 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数，MHD = 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数，MIDAS = Migraine Disability Assessment，MMD = 1 ヵ月あたりの片頭痛日数，SD = 標準偏差，TD = 治療差

[a] すべての評価項目について，平均変化量及び信頼区間は，治療，性別，地域及びベースライン時の予防薬の使用（有/無）を固定効果，並びに対応するベースライン値及び片頭痛発症からの年数を共変量として含む共分散分析（ANCOVA）モデルに基づく。

[b] 治療差は，治療，性別，地域，ベースライン時の予防薬の使用（有/無），Month 及び Treatment Month を固定効果，並びに対応するベースライン値及び片頭痛発症からの年数を共変量とする反復測定混合効果モデル（MMRM）解析に基づく。

他の片頭痛予防薬を 1 種類併用している患者における 1 ヵ月あたりの片頭痛日数（MMD）減少に関する治療差は，フレマネズマブ 675 mg 3 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−1.8 日（95%信頼区間：−2.95, −0.55），フレマネズマブ 225 mg 1 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−2.0 日（95%信頼区間：−3.21, −0.86）であった。

トピラマートの使用歴がある患者における 1 ヵ月あたりの片頭痛日数（MMD）減少に関する治

療差は，フレマネズマブ 675 mg 3 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−2.3 日（95%信頼区間：−3.64, −1.00），フレマネズマブ 225 mg 1 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−2.4 日（95%信頼区間：−3.61, −1.13）であった。

慢性片頭痛を対象とした試験（試験 2）

慢性片頭痛を対象とした無作為化，多施設共同，12 週間，プラセボ対照，二重盲検試験（試験 2）でフレマネズマブを評価した。試験対象集団は慢性片頭痛（1 ヵ月あたりの頭痛日数が 15 日以上）の成人とした。合計 1130 例（女性 991 例，男性 139 例）をフレマネズマブの開始用量を 675 mg としてその後 225 mg を 1 ヵ月に 1 回皮下投与する群（1 ヵ月に 1 回，n=379），フレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与する群（3 ヵ月に 1 回，n=376），又はプラセボを 1 ヵ月に 1 回皮下投与する群（n=375）のいずれかに無作為割付した。患者背景及びベースラインの疾患特性は類似しており，3 投与群で同様であった。患者の年齢の中央値は 41 歳（範囲 : 18〜70 歳），88%が女性，79%が白人であった。ベースラインの 1 ヵ月あたりの頭痛日数の平均値は約 21 日であった（このうち 13 日が中等度以上の頭痛であった）。試験中の急性期頭痛治療薬の使用を認め，一部の患者（21%）には汎用されている片頭痛予防薬（β 遮断薬，カルシウムチャネル阻害薬/ベンゾシクロヘプテン，抗うつ薬，抗痙攣薬）1 剤の併用も認めた。全患者の 30%にトピラマート，15%に onabotulinumtoxin A の使用歴があった。合計 1034 例が 12 週間の二重盲検投与期間を完了した。

有効性の主要評価項目は，12 週間の投与期間中における 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量であった。主な副次的評価項目は，1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合（50%レスポンダー率），患者が報告した HIT-6 スコアのベースラインからの平均変化量及び 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬使用日数のベースラインからの平均変化量であった。フレマネズマブの 1 ヵ月に 1 回投与及び 3 ヵ月に 1 回投与のいずれの投与レジメンにおいても，主な評価項目でプラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた（表 3 を参照）。この効果は投与後 1 ヵ月からみられ，投与期間をとおして持続した（図 2 を参照）。

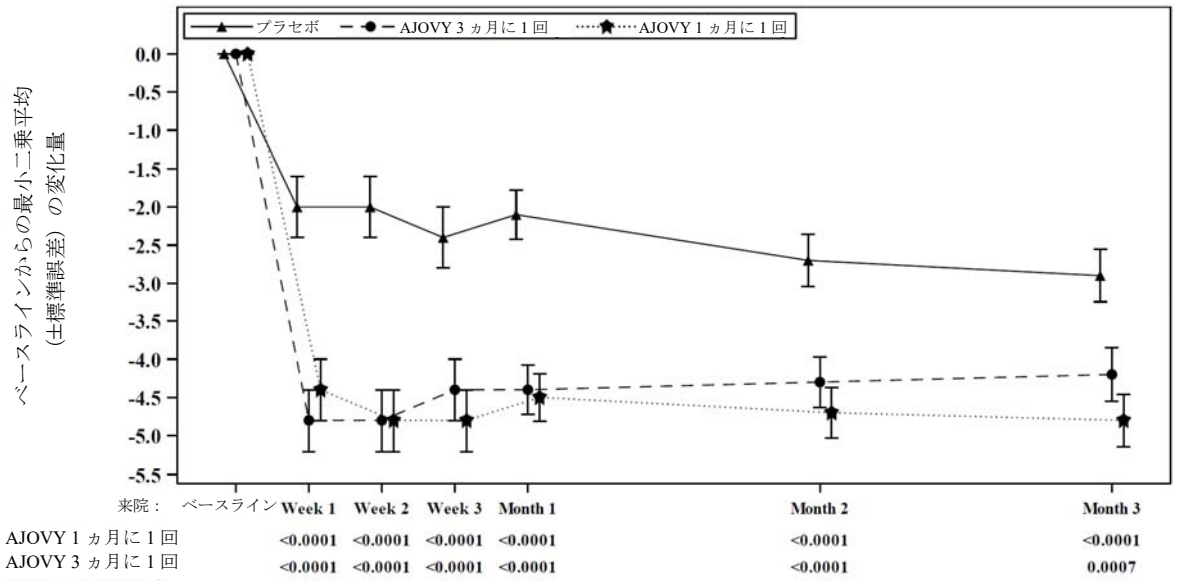


図 2　　試験 2 における 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量

ベースライン時の平均値（1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数）：プラセボ：13.3 日，AJOVY 3 ヵ月に 1 回：13.2 日，AJOVY 1 ヵ月に 1 回：12.8 日

表 3　　慢性片頭痛を対象とした試験 2 における主な有効性の評価項目

有効性の評価項目	プラセボ （n = 371）	フレマネズマブ 675 mg 3 ヵ月に 1 回 （n = 375）	フレマネズマブ 225 mg 1 ヵ月に 1 回（開始用量 675 mg） （n = 375）
MHD			
平均変化量[a]（95% CI）	−2.5 (−3.06, −1.85)	−4.3 (−4.87, −3.66)	−4.6 (−5.16, −3.97)
TD（95% CI）[b]	-	−1.8 (−2.45, −1.13)	−2.1 (−2.77, −1.46)
ベースライン（SD）	13.3 (5.80)	13.2 (5.45)	12.8 (5.79)
P 値（対プラセボ）[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
MMD			
平均変化量[a]（95% CI）	−3.2 (−3.86, −2.47)	−4.9 (−5.59, −4.20)	−5.0 (−5.70, −4.33)
TD（95% CI）[b]	-	−1.7 (−2.44, −0.92)	−1.9 (−2.61, −1.09)
ベースライン（SD）	16.3 (5.13)	16.2 (4.87)	16.0 (5.20)
P 値（対プラセボ）[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
50%レスポンダー率 MHD			
割合［%］	18.1%	37.6%	40.8%
P 値（対プラセボ）	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*
75%レスポンダー率 MHD			
割合［%］	7.0%	14.7%	15.2%
P 値（対プラセボ）	-	*p=0.0008*	*p=0.0003*
HIT-6 スコア			
平均変化量[a]（95% CI）	−4.5 (−5.38, −3.60)	−6.4 (−7.31, −5.52)	−6.7 (−7.71, −5.97)
ベースライン（SD）	64.1 (4.79)	64.3 (4.75)	64.6 (4.43)
P 値（対プラセボ）[a]	-	*p=0.0001*	*p<0.0001*
MAHMD			
平均変化量[a]（95% CI）	−1.9 (−2.48, −1.28)	−3.7 (−4.25, −3.06)	−4.2 (−4.79, −3.61)
TD（95% CI）[b]	-	−1.7 (−2.40, −1.09)	−2.3 (−2.95, −1.64)
ベースライン（SD）	13.0 (6.89)	13.1 (6.79)	13.1 (7.22)
P 値（対プラセボ）[a]	-	*p<0.0001*	*p<0.0001*

CI = 信頼区間，HIT-6 = Headache Impact Test，MAHMD = 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数，MHD = 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数，MMD = 1 ヵ月あたりの片頭痛日数，SD = 標準偏差，TD = 治療差

[a] すべての評価項目について，平均変化量及び信頼区間は，治療，性別，地域及びベースライン時の予防薬の使用（有/無）を固定効果，並びに対応するベースライン値及び片頭痛発症からの年数を共変量として含む共分散分析（ANCOVA）モデルに基づく。

[b] 治療差は，治療，性別，地域，ベースライン時の予防薬の使用（有/無），Month 及び Treatment Month を固定効果，並びに対応するベースライン値及び片頭痛発症からの年数を共変量とする反復測定混合効果モデル（MMRM）解析に基づく。

他の片頭痛予防薬を 1 種類併用している患者における 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数（MHD）減少に関する治療差は，フレマネズマブ 675 mg 3 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−1.3 日（95%信頼区間：−2.66, 0.03），フレマネズマブ開始用量 675 mg でその後 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−2.0 日（95%信頼区間：−3.27, −0.67）であった。

トピラマートの使用歴がある患者における 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数（MHD）減少

に関する治療差は，フレマネズマブ 675 mg 3 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−2.7 日（95%信頼区間：−3.88, −1.51），フレマネズマブ開始用量 675 mg でその後 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−2.9 日（95%信頼区間：−4.10, −1.78）であった。Onabotulinumtoxin A の使用歴がある患者における 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数（MHD）減少に関する治療差は，フレマネズマブ 675 mg 3 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−1.3 日（95%信頼区間：−3.01, −0.37），フレマネズマブ開始用量 675 mg でその後 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−2.0 日（95%信頼区間：−3.84, −0.22）であった。

試験に参加した患者の約 52%が急性期頭痛治療薬を過剰に使用していた。1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数（MHD）減少に関して認められた治療差は，フレマネズマブ 675 mg 3 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−2.2 日（95%信頼区間：−3.14, −1.22），フレマネズマブ開始用量 675 mg でその後 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与とプラセボでは−2.7 日（95%信頼区間：−3.71, −1.78）であった。

長期投与試験（試験 3）

長期投与試験（試験 3）では，12 ヵ月の追加投与期間中，フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与又はフレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与したすべての反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者で有効性が持続した。患者の 79%が試験 3 での 12 ヵ月の投与期間を完了した。2 つの投与レジメンを統合解析すると，試験 1 及び試験 2 のベースラインから 15 ヵ月後の時点で，1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 6.6 日減少した。試験 3 を完了した患者の 61%で試験の最終月までに 50%の減少がみられた。合計 15 ヵ月の投与期間中，安全性のシグナルは認められなかった。

内因性因子及び外因性因子

フレマネズマブの有効性及び安全性は，年齢，性別，人種，予防薬（β 遮断薬，カルシウムチャネル阻害薬/ベンゾシクロヘプテン，抗うつ薬，抗痙攣薬）の併用の有無，片頭痛に対するトピラマート又は onabotulinumtoxin A の使用歴の有無，及び急性期頭痛治療薬の過剰な使用の有無にかかわりなく示された。

65 歳以上の患者（患者の 2%）におけるフレマネズマブの使用に関して入手したデータは限定的である。

小児集団

欧州医薬品庁は，小児集団の 1 つ以上のサブセットを対象に，片頭痛の予防薬として AJOVY を用いる試験の結果を提出する義務を保留している（4.2 項の小児への使用に関する情報を参照）。

5.2 薬物動態特性

吸収

健康被験者にフレマネズマブを 225 mg 及び 675 mg の用量で単回皮下投与したときの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は，投与後 5〜7 日であった。健康被験者にフレマネズマブを 225 mg 及び 900 mg の用量で皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは，55%（±標準偏差 23%）〜66%（±標準偏差 26%）であった。母集団薬物動態解析において用量比例性は 225 mg か

ら 675 mg の範囲で認められた。225 mg を 1 ヵ月に 1 回又は 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与してから約 168 日（約 6 ヵ月）で定常状態に達した。1 ヵ月に 1 回投与及び 3 ヵ月に 1 回投与時の累積係数の中央値はそれぞれ約 2.4 及び 1.2 であった。

分布

モデルから推定したバイオアベイラビリティである 66%（±標準偏差 26%）が患者でも同様と仮定した場合，典型的な患者にフレマネズマブを 225 mg，675 mg 及び 900 mg の用量で皮下投与したときの分布容積は 3.6 L（変動係数 35.1%）であった。

代謝

フレマネズマブは他のモノクローナル抗体と同様に，酵素によるタンパク質分解でペプチド断片及びアミノ酸へ分解されると考えられる。

排泄

モデルから推定したバイオアベイラビリティである 66%（±標準偏差 26%）が患者でも同様と仮定した場合，典型的な患者にフレマネズマブを 225 mg，675 mg 及び 900 mg の用量で皮下投与したときの全身クリアランスは 0.09 L/day（変動係数 23.4%）であった。形成されたペプチド断片とアミノ酸は，タンパク質の新規合成に再利用されるか，腎臓から排泄されると考えられる。フレマネズマブの半減期は 30 日と推定される。

特殊集団

年齢, 人種, 性別及び体重を検討する母集団薬物動態解析を 2546 例のデータを対象に実施した。体重が第 1 四分位（43.5～60.5 kg）の患者における曝露量は，第 4 四分位（84.4～131.8 kg）の患者の約 2 倍になると考えられる。しかし，反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者を対象とした曝露-反応解析に基づくと，体重が臨床的有効性に及ぼす影響は認められなかった。フレマネズマブの用量調整は不要である。体重が 132 kg を超える患者における曝露-有効性関係について，入手可能なデータはない。

腎障害又は肝障害

モノクローナル抗体が腎臓で排泄されたり，肝臓で代謝を受けたりすることは知られていないため，腎障害及び肝障害はフレマネズマブの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。重度の腎障害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）を有する患者を対象とした試験は実施していない。AJOVY の複数の試験を統合したデータの母集団薬物動態解析において，腎機能又は肝機能が正常な患者と比べて，軽度～中等度の腎障害又は肝障害のある患者でフレマネズマブの薬物動態に差は認められなかった（4.2 項を参照）。

5.3　非臨床安全性データ

安全性薬理試験，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験などの従来の試験に基づくと，非臨床

データでヒトに対する特別な有害性は認められなかった。

フレマネズマブはモノクローナル抗体であるため，遺伝毒性試験又はがん原性試験は実施していない。

6　製剤特性

6.1　添加物一覧

L-ヒスチジン

L-ヒスチジン塩酸塩水和物

精製白糖

エデト酸ナトリウム水和物（EDTA）

ポリソルベート 80（E 433）

注射用水

6.2　配合禁忌

配合変化試験は実施していないため，本剤を他の薬剤と混合してはならない。

6.3　有効期間

2 年間

6.4　保存に関する特別な注意

冷蔵保存（2°C～8°C）

凍結させないこと

プレフィルドシリンジ及びプレフィルドペンは遮光のため外包装のまま保存すること。

AJOVY は 25°C までの室温で最長 24 時間保存できる。AJOVY を冷蔵庫から取り出して 24 時間以上経過した場合は，廃棄しなければならない。

6.5　容器・包装

プレフィルドシリンジ

1.5 mL の溶液をプランジャーストッパー（ブロモブチルゴム）及び針付きの 2.25 mL Type I ガラスシリンジに含有。

プレフィルドシリンジ 1 本又は 3 本入り包装。すべての大きさの包装が販売されているわけではない。

プレフィルドペン

プレフィルドペンはプランジャーストッパー（ブロモブチルゴム）及び針付きの 2.25 mL Type I

ガラスシリンジに溶液 1.5 mL を含む。

プレフィルドペン 1 本又は 3 本入り包装。すべての大きさの包装が販売されているわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

使用方法

患者向け添付文書の最後に記載している詳細な使用方法の手順に 1 つずつ注意深く従うこと。

プレフィルドシリンジは単回使用のみである。

AJOVY の溶液に懸濁，変色又は微粒子が認められる場合は使用しないこと。

AJOVY の溶液を凍結した場合は使用しないこと。

プレフィルドシリンジを振とうしないこと。

廃棄

未使用の医薬品又は廃棄物は，現地の要件に従って廃棄すること。

7 販売承認取得者

TEVA GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Germany

8 販売承認番号

プレフィルドシリンジ

EU/1/19/1358/001－プレフィルドシリンジ 1 本

EU/1/19/1358/002－プレフィルドシリンジ 3 本

プレフィルドペン

EU/1/19/1358/003－プレフィルドペン 1 本

EU/1/19/1358/004－プレフィルドペン 3 本

9 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2019 年 3 月 28 日

10　本文書の改訂日

本剤の詳細な情報は，欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で閲覧可能である。

COMPANY CORE DATA SHEET
FREMANEZUMAB
Version [redacted], Revised: 19 March 2020

[redacted]

（2~24**頁 非公表のため削除）**

1.7　同種同効品一覧表

本申請の効能・効果と同じ「片頭痛発作の発症抑制」の効能・効果を有するプロプラノロール塩酸塩及びバルプロ酸ナトリウムを同種同効品一覧表（表 1.7-1）に記載した。

表 1.7-1　　同種同効品一覧表

販売名	アジョビ皮下注 225 mg シリンジ	インデラル錠 10 mg	デパケン錠 100 mg，同錠 200 mg デパケン R 錠 100 mg，同 R 錠 200 mg デパケンシロップ 5% デパケン細粒 20%，同細粒 40%
一般名	フレマネズマブ（遺伝子組換え）	プロプラノロール塩酸塩	バルプロ酸ナトリウム
会社名	大塚製薬株式会社	アストラゼネカ株式会社	協和キリン株式会社
効能又は効果	片頭痛発作の発症抑制	本態性高血圧症（軽症～中等症） 狭心症 褐色細胞腫手術時 期外収縮（上室性，心室性），発作性頻拍の予防，頻拍性心房細動（徐脈効果），洞性頻脈，新鮮心房細動，発作性心房細動の予防 片頭痛発作の発症抑制 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制	1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療 2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 3. 片頭痛発作の発症抑制
添付文書改訂日	-	2015 年 1 月改訂	2020 年 2 月改訂
備考	-	-	-

**2015年1月改訂（第16版）
*2014年11月改訂

劇薬、処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
872123

高血圧・狭心症・不整脈・片頭痛　治療剤

インデラル®錠10mg

日本薬局方　プロプラノロール塩酸塩錠
INDERAL® Tablets 10mg

	承認番号	14100AZZ04028
	薬価収載	1967年7月
	販売開始	1966年10月
	再評価結果	1975年10月
*	効能追加	2014年11月

貯　　法：しゃ光して室温保存すること
使用期限：ラベル又は組箱に表示の使用期限内に使用すること

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者［気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。］
3. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者［アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。］
4. 高度又は症状を呈する徐脈、房室ブロック（II、III度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者［これらの症状が悪化するおそれがある。］
5. 心原性ショックの患者［心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。］
6. 肺高血圧による右心不全のある患者［心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。］
7. うっ血性心不全のある患者［心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。］
8. 低血圧症の患者［心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。］
9. 長期間絶食状態の患者［低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。］
10. 重度の末梢循環障害のある患者（壊疽等）［症状が悪化するおそれがある。］
11. 未治療の褐色細胞腫の患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
12. 異型狭心症の患者［症状が悪化するおそれがある。］
13. リザトリプタン安息香酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	インデラル錠10mg
成分・含量（1錠中）	プロプラノロール塩酸塩10mg
添加物	D-マンニトール、ゼラチン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム

2. 性状

販売名	インデラル錠10mg
剤形	割線のある白色・円形の素錠
外形　表面	
外形　裏面	
外形　側面	
直径	約6.5mm
厚さ	2.3～2.7mm
重量	約0.11g
識別コード	ZNC219:10

【効能・効果】

本態性高血圧症（軽症～中等症）
狭心症
褐色細胞腫手術時
期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防
片頭痛発作の発症抑制
＊右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. **期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防**
   小児等に、期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防を目的に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある場合は、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。
2. **片頭痛発作の発症抑制**
   本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは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。
＊3. **右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制**
   ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄による低酸素発作を起こす患者に投与すること。

【用法・用量】

1. **本態性高血圧症（軽症～中等症）に使用する場合**
   通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30～60mgより投与をはじめ、効果不十分な場合は120mgまで漸増し、1日3回に分割経口投与する。
   なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. **狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合**
   通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。
   なお、年齢、症状により適宜増減する。
3. **期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合**
   成人
   通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。
   なお、年齢、症状により適宜増減する。
   小児
   通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。
4. **片頭痛発作の発症抑制に使用する場合**
   通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20～30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。
＊5. **右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合**
   通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇することがあるので本剤を単独で投与しないこと。褐色細胞腫の患者に投与する場合には、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
   (1) うっ血性心不全のおそれのある患者［心機能を抑制し、うっ血性心不全が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど、慎重に投与すること。］
   (2) 甲状腺中毒症の患者［中毒症状をマスクするおそれがある。］
   (3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態（手術前後等）の患者［低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。］
   (4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者［薬物の代謝・排泄が影響をうける可能性がある。］
   (5) 重度でない末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）［症状が悪化するおそれがある。］
   (6) 徐脈のある患者（「禁忌」の項参照）［徐脈が悪化するおそれがある。］
   (7) 房室ブロック（I度）のある患者［房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。］
   (8) 高齢者（「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）
   (9) 小児等 ［痙攣や昏睡を伴う重度の低血糖を起こすことがある。］
2. **重要な基本的注意**
   (1) 投与は少量より開始し、長期投与の場合は心機能検査（脈拍・血圧・心電図・X線等）を定期的に行うこと。特に**徐脈**になったとき及び**低血圧**を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じアトロピンなどを使用すること。
   なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
   (2) 本剤使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、**心筋梗塞**を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は**徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも特に高齢者においては同様の注意をすること。
   (3) 片頭痛患者においては、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。
   (4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
   (5) 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き、手術前24時間は投与しないことが望ましい。
   (6) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。
3. **相互作用**
   本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19で代謝される。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リザトリプタン安息香酸塩（マクサルト）	リザトリプタンの消失半減期が延長、AUCが増加し、作用が増強する可能性がある。 本剤投与中あるいは本剤投与中止から24時間以内の患者にはリザトリプタンを投与しないこと。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がリザトリプタンの代謝を阻害する可能性が示唆されている。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、 β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされると考えられている。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等	ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので減量するなど注意すること。また、ジヒドロピリジン系薬剤でも、低血圧、心不全が発現するおそれがあるので注意すること。 本剤からカルシウム拮抗剤の静脈投与に変更する場合には48時間以上あけること。	相互に作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。 薬物動態的な相互作用のメカニズムは解明されていないが、肝血流量の変化によって本剤の代謝が影響をうけると考えられている。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇、頭痛、嘔気等）を増強する可能性がある。クロニジンを中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察した後、クロニジンを中止すること。 また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合にはクロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β遮断剤が投与されていると、カテコールアミンによるα刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強される。
クラスI抗不整脈剤 ジソピラミド、ブロカインアミド、アジマリン等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン等	過度の心機能抑制（徐脈、心停止等）があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	抗不整脈剤は陰性変力作用及び陰性変時作用を有する。β遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。
交感神経刺激剤 アドレナリン等	相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	非選択性のβ遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経作動薬が投与されると、α受容体を介する血管収縮作用のみがあらわれる。 また、徐脈は副交感神経の反射によるものである。
麻酔剤 セボフルラン等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。 陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。	麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。β遮断剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強められる可能性がある。 また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。
リドカイン	リドカインの代謝を遅延させ、血中濃度を上昇させることがあるので併用は避けること。	本剤が肝血流量を減らし、また肝の薬物代謝酵素を阻害するために、リドカインの代謝が遅れると考えられている。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。	ジギタリス、β遮断剤はともに房室結節伝導時間を延長させる。ジギタリス中毒時には特に注意を要する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	シメチジンが肝血流量を低下させ、また、肝の薬物代謝酵素を阻害することにより、肝での本剤の分解が低下し、血中濃度が上昇すると考えられている。
クロルプロマジン	本剤とクロルプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。	本剤とクロルプロマジンが薬物代謝酵素を競合するために、本剤、クロルプロマジンともに血中濃度が上昇すると考えられている。
ヒドララジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	ヒドララジンが肝血流量を増加させるためと考えられている。
麦角アルカロイド エルゴタミン等	下肢の疼痛、冷感、チアノーゼ等が発現することがあるので注意すること。	麦角アルカロイドとβ遮断剤が相乗的に末梢灌流を低下させると考えられている。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害する。
アルコール	本剤の血中濃度の変動により、作用が減弱または増強する可能性があるので注意すること。	アルコールにより本剤の吸収、代謝が変動するためと考えられている。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性があるので注意すること。	リファンピシンが肝酵素を誘導し、本剤の代謝・消失を促進すると考えられている。
キニジン、プロパフェノン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	本剤はチトクロームP450によって代謝をうける。このため、チトクロームP450によって代謝をうける薬剤との間で、血中濃度が影響をうける可能性がある。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がワルファリンの肝代謝を阻害することが考えられている。
フィンゴリモド	フィンゴリモドの投与開始時に本剤を併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

4. **副作用**

高血圧症の使用成績調査症例11,303例中、403例(3.6%)に副作用が報告された。主な副作用は徐脈0.8%(87件)を含む循環器系の副作用1.4%(156件)、めまいなどの精神神経系の副作用1.3%(142件)であった。(使用成績調査の結果)

(1) **重大な副作用**

1) **うっ血性心不全(又はその悪化)、徐脈、末梢性虚血(レイノー様症状等)、房室ブロック**(0.1～5%未満);**失神を伴う起立性低血圧**(0.1%未満):このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

2) **無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病**(0.1%未満):このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **気管支痙攣**(0.1～5%未満);**呼吸困難、喘鳴**(0.1%未満):このような症状があらわれた場合には、減量又は中止し、必要に応じてβ_2作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症[注1)]	発疹等	
循環器	低血圧	胸内苦悶、労作時息切れ、胸部不快・不安感
精神神経系	頭痛、めまい、ふらふら感、眠気、不眠、幻覚、抑うつ、悪夢、錯乱、しびれ等	気分の変化、精神変調
眼[注2)]		視力異常、霧視、涙液分泌減少
消化器	口渇、悪心、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感、腹部痙攣、便秘、下痢等	
肝臓		肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等)
その他	脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛	LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化

注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。[角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため]

5. **高齢者への投与**

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]

(2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。(「重要な基本的注意」の項参照)

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、また、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間β遮断作用を示すことが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。

(2) 母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けさせること。

7. **小児等への投与**

(1) **期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防**

低出生体重児に対する安全性は確立していない。

(2) **本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、褐色細胞腫手術時、片頭痛発作の発症抑制**

小児等に対する安全性は確立していない。

＊(3) **右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制**

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない。

8. **過量投与**

過度の徐脈をきたした場合には、まずアトロピン硫酸塩水和物(1～2mg)を静注し、更に必要に応じてβ_1刺激剤であるドブタミン(毎分2.5～10μg/kgを静注)を投与する。グルカゴン(10mgを静注)が有効であったとの報告もある。

気管支痙攣は高用量のβ_2作動薬(静注及び吸入ー患者の反応に応じて投与量を増減)により消失させることができる。アミノフィリン水和物(静注)、イプラトロピウム(吸入)も考慮すること。

グルカゴン(1～2mgを静注)が気管支拡張を促すという報告がある。

重度である場合には、酸素又は人工換気が必要である。

9. **適用上の注意**

薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. **その他の注意**

(1) アナフィラキシーの既往歴のある患者で、本剤又は他のβ遮断剤投与中に発生したアナフィラキシー反応の増悪を示し、又、アドレナリンによる治療に抵抗性を示したとの報告がある。

(2) 他のβ遮断剤の投与により血清クレアチンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. **血中濃度**[1)]

健康男子に本剤20mgを5時間毎に3回反復経口投与したところ、投与後1.5時間に最高血漿中濃度(42.9ng/mL)が認められ、消失半減期は3.9時間であった。

薬物動態パラメータ(n=10):

Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	$T_{1/2}$(hr)
1.5	42.9±19.3	3.9±0.5

(mean±S.E.M.)

また、本剤20mgを1日3回8日間連日経口投与した場合も、血漿中濃度曲線に変化はみられなかった。

2. **代謝**[2)]
プロプラノロールの代謝は主として肝臓で行われ、健康男子に経口投与したところ、尿中にナフトキシ乳酸、グルクロン酸抱合体、4-ヒドロキシプロプラノロールなどの代謝物が認められた。

3. **分布**[3)]
プロプラノロールは脳内に移行することが脳手術を必要とした患者について示されている(英国での成績)。

4. **排泄**
^{14}C-プロプラノロールを患者に経口投与したところ、投与量のほとんどが48時間以内に尿中に排泄され、糞便中に排泄されたのは約1～4%であった(英国での成績)[4)]。
また、期外収縮と高血圧を合併する授乳婦にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、母乳中への移行が示されている(米国での成績)[5)]。

【臨床成績】

［成人］

二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次の通りである。

1. **本態性高血圧症**
軽症～中等症を主とする本態性高血圧症に対する有効率は56.8%(499/879)であった。
二重盲検試験[6),7)]の結果、本剤の有用性が認められた。

2. **狭心症**
狭心症に対する有効率は65.1%(84/129)で、発作回数、亜硝酸剤使用量の減少、心電図所見の改善等がみられた。二重盲検試験[8)]において本剤の有用性が認められた。

3. **不整脈**
期外収縮、洞性頻脈を主とする不整脈に対する有効率は56.3%(151/268)であった。

【薬効薬理】

1. **交感神経β受容体遮断作用**
健康成人男子[9),10)]及び健康成人女子[9)]にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、イソプレナリン負荷[9)]及び運動負荷[10)]による心拍数の増加を抑制し、心仕事量を減少させ、交感神経β受容体遮断作用を示した。

2. **降圧作用**
プロプラノロール塩酸塩は本態性高血圧症患者に対し連続経口投与により降圧作用を示すが、その作用機序については、心拍出量に対する作用[11)]、レニン分泌抑制作用[12)]、末梢血管抵抗減少作用[13)]が高血圧症患者において認められているほか、ネコを用いた実験で中枢作用[14)]、モルモット心房標本を用いたin vitroの実験で交感神経末梢からのノルアドレナリン遊離減少作用[15)]等が示されている。

3. **膜安定化作用**[16)]
プロプラノロール塩酸塩はウサギ心房筋標本を用いた電気生理学的実験において膜安定化作用を示した。

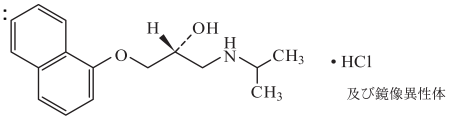
4. **内因性交感神経刺激作用**[17)]
プロプラノロール塩酸塩はラットを用いた実験で内因性交感神経刺激作用を示さなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:プロプラノロール塩酸塩(Propranolol Hydrochloride)(JAN)(日局)

化学名:(2*RS*)-1-(1-Methylethyl)amino-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol monohydrochloride

構造式:



及び鏡像異性体

分子式:$C_{16}H_{21}NO_2$・HCl

分子量:295.80

融点　:163～166℃

性状　:白色の結晶性の粉末である。
メタノールに溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。
メタノール溶液(1→40)は旋光性を示さない。
光によって徐々に帯黄白色～淡褐色になる。

【包装】

インデラル錠10mg:［PTP］100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1000錠(10錠×100)
［バラ］500錠

【主要文献】

1) Ohashi, K., et al.:Arzneim.-Forsch., 34(1), 4, 507, 1984
2) 社内資料
3) Cruickshank, J.M., et al.:Clin. Sci., 59, 453s, 1980
4) Paterson, J.W., et al.:Pharmacol. Clin., 2, 127, 1970
5) Bauer, J.H., et al.:Am. J. Cardiol., 43, 860, 1979
6) 尾前照雄　他:医学のあゆみ, 105(8), 790, 1978
7) 山崎　昇　他:医学のあゆみ, 96(13), 910, 1976
8) 宮下英夫　他:臨床と研究, 58(4), 1267, 1981
9) Cleaveland, C.R., et al.:Arch. Intern. Med., 130, 47, 1972
10) Coltart, D.J., et al.:Br. Med. J., 3, 731, 1970
11) Frohlich, E.D., et al.:Circulation, 37, 417, 1968
12) Bühler, F.R., et al.:N. Engl. J. Med., 287(24), 1209, 1972
13) Tarazi, R.C., et al.:Am. J. Cardiol., 29, 633, 1972
14) Day, M.D., et al.:Nature New Biol., 242, 30, 1973
15) Adler-Graschinsky, E., et al.:Br. J. Pharmacol., 53, 43, 1975
16) Morales-Aguilera, A., et al.:Br. J. Pharmacol., 24, 332, 1965
17) Barrett, A.M., et al.:Br. J. Pharmacol., 40, 373, 1970

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
** 〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
0120-189-115
FAX 06-6453-7376

Ⓡ:アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 1967

AstraZeneca

製造販売元
** アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

IND
PI260レ　　CB51D

※※2020年 2月改訂（下線部分）〈第24版〉
※2019年 7月改訂（製造販売元社名変更、他）
貯　　法：室温保存（開封後湿気を避けること。）［「取扱い上の注意」の項参照］
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

JB

日本標準商品分類番号
871139、871179

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方　バルプロ酸ナトリウム錠

デパケン®錠100mg
デパケン®錠200mg

DEPAKENE® Tablets

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg錠	200mg錠
承認番号	22400AMX00867	22400AMX00868
薬価収載	2012年12月	2012年12月
販売開始	1981年 9月	1975年 3月
再評価結果	1989年12月	
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態：2002年 9月 片頭痛発作の発症抑制：2011年 6月	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

〈効能共通〉

1）重篤な肝障害のある患者［肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。］
2）本剤投与中はカルバペネム系抗生物質（パニペネム・ベタミプロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ビアペネム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル）を併用しないこと。［「相互作用」の項参照］
3）尿素サイクル異常症の患者［重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。］

〈片頭痛発作の発症抑制〉

4）妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組 成・性 状】

1. 組成

品　名	デパケン錠100mg	デパケン錠200mg
有効成分	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム200mg
添 加 物	エチルセルロース、黄色三二酸化鉄、日局カルナウバロウ、日局カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒプロメロース（置換度タイプ：2910）、日局D-マンニトール	

2. 製剤の性状

品　名	直径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）	表 面	側 面	色調、剤皮	識別記号
デパケン錠100mg	8.2	4.2	0.19			黄色、フィルムコーティング錠	KH102 （PTPシートに表示）
デパケン錠200mg	9.2	4.9	0.26			黄色、フィルムコーティング錠	KH103 （PTPシートに表示）

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200mgを1日2～3回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療	
3. 片頭痛発作の発症抑制	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日2～3回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

［片頭痛発作の発症抑制］

本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1）肝機能障害又はその既往歴のある患者［肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。］
2）薬物過敏症の既往歴のある患者
3）自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者［症状が悪化するおそれがある。］
4）以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者［重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。］

®登録商標

(1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
(2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

2. 重要な基本的注意

1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
2) てんかん患者においては、連用中における**投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
3) 片頭痛患者においては、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。
4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
5) **重篤な肝障害**(投与初期6ヵ月以内に多い。)があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は**定期的に肝機能検査**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
また、肝障害とともに**急激な意識障害**があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
6) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。
7) **尿素サイクル異常症が疑われる患者**においては、本剤投与前に**アミノ酸分析等の検査**を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。
8) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 **パニペネム・ベタミプロン(カルペニン)** **メロペネム水和物(メロペン)** **イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム(チエナム)** **ビアペネム(オメガシン)** **ドリペネム水和物(フィニバックス)** **テビペネム ピボキシル(オラペネム)**	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 **フェノバルビタール等**	バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン **カルバマゼピン**	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシミド **アミトリプチリン** **ノルトリプチリン**	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
※※ **ロラゼパム(注射剤)**	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
ベンゾジアゼピン系薬剤 **ジアゼパム等**	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム		
サリチル酸系薬剤 **アスピリン等**	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
エリスロマイシン **シメチジン**	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。
主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった。

○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号・医薬審第104号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

1) 重大な副作用

(1) **劇症肝炎等の重篤な肝障害**、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) **高アンモニア血症を伴う意識障害**があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(3) **溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少**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。
(4) **急性膵炎**があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(5) **間質性腎炎、ファンコニー症候群**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。
(6) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**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し、適切な処置を行うこと。

(7) **過敏症症候群**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(8) **脳の萎縮、認知症様症状**(健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、**パーキンソン様症状**(静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)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し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している。

(9) **横紋筋融解症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

(11) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明注)
	血　液			白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板凝集能低下、低フィブリノーゲン血症
	精神神経系	傾眠	失調、頭痛、不眠、不穏、視覚異常	感覚変化	振戦、めまい、抑うつ
	消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘	口内炎、下痢	食欲亢進、腹痛
	肝　臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇
	皮　膚			脱毛	
	過敏症		発疹		
※※	泌尿器		夜尿・頻尿		血尿、尿失禁
※※	生殖器			月経異常(月経不順、無月経)	多嚢胞性卵巣
※※	その他		倦怠感、鼻血	口渇、浮腫、発熱	高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、カルニチン減少

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

5. 高齢者への投与

1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。

3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

〈片頭痛発作の発症抑制〉

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

2) 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。

3) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]

〈効能共通〉

4) 二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌(前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとする報告がみられる。

5) 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。

6) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。

7) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ[98(95-102)]は、ラモトリギン[108(105-111)]、フェニトイン[109(105-113)]、カルバマゼピン[106(103-109)]を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった。[1)]

8) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児508例は、本剤を投与されていない母親からの出生児655,107例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある[調整ハザード比:2.9(95%信頼区間:1.7-4.9)]。[2)]

9) 動物実験(マウス)で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある。

10) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

2) 片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

8. 過量投与

症状:誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。

処置:意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよ

う指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬　物　動　態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ（参考：海外文献報告値）

生物学的利用率[3]	約100%（剤型の違いによらない）
血漿中蛋白結合率[3]	>90%（およそ100μg/mL以上の濃度では結合が飽和する。[4]）
分布容積[3]	0.1 ～ 0.4L/kg（ほぼ細胞外液に相当）
全身クリアランス*[5]	6 ～ 8mL/hr/kg（健康成人：16 ～ 60歳） 13 ～ 18mL/hr/kg（小児てんかん患者：3 ～ 16歳、単剤投与時） （高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある。[6]）
尿中排泄率[7]	1 ～ 3%（未変化体）

*吸収率を100%と仮定

○全身クリアランスに影響を与える因子

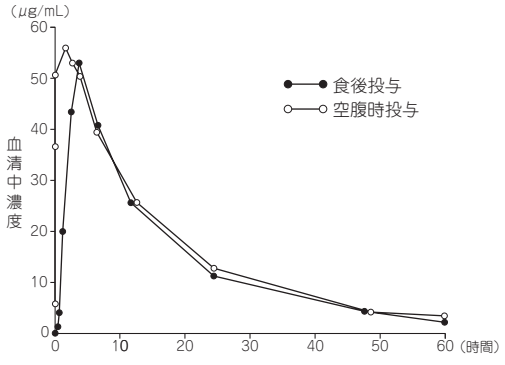
バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。[5][8] バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる[9]ので併用には注意が必要である（「相互作用」の項参照）。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。[8][10]

○有効血中濃度：40 ～ 120μg/mL

（各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50μg/mLを示唆する報告もあり、上限は150μg/mLとする報告もある。
躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。
片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。）

1. 吸収[11]

健常成人8名にデパケン錠（200mg）を1回3錠（600mg）経口投与した場合の血清中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。（測定法：ガスクロマトグラフィー）



また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

	Cmax（μg/mL）	Tmax（hr）	T1/2（hr）	Vd（L）	AUC0～∞（μg·hr/mL）	CL（L/hr）
空腹時投与	59.4 ±6.7	0.92 ±0.57	9.54 ±2.07	9.67 ±1.17	964 ±236	0.73*
食後投与	50.6 ±4.2	3.46 ±0.66	7.92 ±1.78	9.09 ±0.42	868 ±195	0.83*

*CLはVd、Kelより算出した。　　mean±S.D., n=8

2. 分布

● 体組織への分布（参考：ラットでのデータ）[12]

ラットに^{14}C-バルプロ酸ナトリウム（100mg/kg）経口投与30分後の体組織への分布は胃＞小腸＞肝臓＞大腸＞腎臓＞肺＞脳＞心臓＞睾丸＞骨の順であった。

● 通過性・移行性

血液-脳関門通過性[13]	脳内濃度：6.8 ～ 27.9%（対血漿中濃度比）
血液-胎盤関門通過性[14]	臍帯血中濃度：1.7倍（対母体血漿中濃度）
母乳中への移行性[15]	母乳中濃度：3 ～ 6%（対血中濃度比）
髄液への移行性[16]	髄液中濃度：12%（対血清中濃度比）

● 蛋白結合率

添加濃度（μg/mL）	20	50	100	150	200
結合率（%）	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法（37℃ 3時間）による　　mean±S.D.

3. 代謝・排泄[17][18]

大半は肝臓で代謝される。健常成人6名を対象にデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60%（バルプロ酸当量）であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA（2-propyl-glutaric acid）、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱いが薬理活性がある。

【臨　床　成　績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害[19][20]（錠剤、シロップによる）

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は次のとおりである。

てんかん型	単独使用例 有効率（有効例/症例数）	他剤併用例 有効率（有効例/症例数）
全般てんかん	87.7%（128/146）	69.1%（414/599）
部分てんかん	75.7%（ 28/ 37）	65.4%（134/205）
そ　の　他*	80.4%（ 37/ 46）	70.5%（189/268）

* 混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

○躁病および躁うつ病の躁状態[21][22]

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。
米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

1）米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善（躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合）を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。

2）米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意）バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

【薬　効　薬　理】

1. 薬理作用[23)～27)]

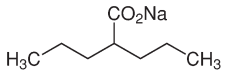
1) 最大電撃痙攣（マウス、ラット、ウサギ）、ストリキニーネ痙攣（マウス）、ピクロトキシン痙攣（マウス）、聴原発作（ラット）、無酸素痙攣（マウス）、ペンテトラゾール痙攣（マウス、ウサギ）、ペメグライド痙攣（マウス）を抑制する。
2) 全般てんかんモデルの光誘発痙攣（ヒヒ）、聴原発作（マウス）を抑制する。
3) 部分てんかんモデルのコバルト焦点発作（ネコ）、Kindling痙攣（ネコ）を抑制する。
4) 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。（ウサギ）
5) 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。（ウサギ）
6) 躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。（マウス、ラット）

2. 作用機序[28)～30)]

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている。
抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バルプロ酸ナトリウム　Sodium Valproate
化学名：Monosodium 2-propylpentanoate
分子式：$C_8H_{15}NaO_2$＝166.19
化学構造式：



性　状：白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。
本品は吸湿性である（極めて吸湿性が強く、空気中で徐々に潮解する）。
溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすい。
分配係数：$\log P'_{OCT}$＝0.26
［測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液］

【取扱い上の注意】

本剤は吸湿性が強いので、服用直前までPTPシートから取り出さないで下さい。また、保存に際してPTPシートを破損しないようご留意下さい（本剤をPTPシートから取り出し一包化調剤することは避けて下さい）。

【包　　装】

デパケン錠100mg：［PTP］100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）
デパケン錠200mg：［PTP］100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉　〈文献請求No.〉

1) Meador K. J., et al. : Lancet Neurol., **12**, 244, (2013)　024-340
2) Christensen J., et al. : JAMA, **309**, 1696, (2013)　023-637
3) Zaccara G., et al. : Clin. Pharmacokinet., **15**, 367, (1988)　015-385
4) Gómez B. M. J., et al.:J. Clin. Pharm. & Ther., **18**, 191, (1993)　015-349
5) Levy R. H., Shen D. D. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)　014-970
6) Perucca E., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **17**, 665, (1984)　005-329
7) Gugler R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **12**, 125, (1977)　000-777
8) 緒方宏泰，増原慶壮，松本宜明：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－，125，(2000)　024-234
9) Riva R., et al. : Clin. Pharmacokinet., **31**, 470, (1996)　015-350
10) Scheyer R. D., Mattson R. H. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995)　024-236
11) 武田明夫，他：てんかん研究，**6**，(2)，196，(1988)　009-204
12) 久木野和暁，他：久留米医学会雑誌，**34**，(4)，369，(1971)　000-743
13) Vajda F. J. E., et al. : Neurology, **31**, 486, (1981)　000-661
14) Ishizaki T., et al. : Pediatr. Pharmacol., **1**, 291, (1981)　012-092
15) 前田共秀，他：九州薬学会会報，**40**，27，(1986)　008-582
16) 武田明夫，他：脳と発達，**8**，(5)，401，(1976)　000-568
17) 龍原　徹，他：臨床薬理，**19**，(4)，749，(1988)　009-152
18) Löscher W., et al.:Neuropharmacology, **24**, (5), 427, (1985)　012-093
19) 青木恭規，他：脳と神経，**21**，(11)，1297，(1969)　003-404
20) 鈴木昌樹，他：医学のあゆみ，**82**，(7)，470，(1972)　000-500
21) Bowden C. L., et al. : JAMA, **271**, 918, (1994)　014-380
22) Pope H. G., et al. : Arch. Gen. Psychiat., **48**, 62, (1991)　014-381
23) 君島健次郎，他：米子医学雑誌，**20**，(4)，317，(1969)　000-739
24) 石飛達男，他：福岡医学雑誌，**60**，(11)，806，(1969)　000-741
25) 周藤勝一，他：応用薬理，**4**，(6)，937，(1970)　000-740
26) 渋谷　健，他：東京医科大学雑誌，**30**，(3)，275，(1972)　005-014
27) Cao B-J., et al. : Eur. J. Pharmacol., **237**, 177, (1993)　014-382
28) Kukino K., et al. : Chem. Pharm. Bull., **25**, (9), 2257, (1977)　000-522
29) Emrich H. M., et al. : Arch. Psychiat. Nervenkr., **229**, 1, (1980)　014-384
30) Cutrer F. M., et al. : Br. J. Pharmacol., **116**, 3199, (1995)　019-643

※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

※製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2
JB

※※2020年 2月改訂（下線部分）（第22版）
※2019年11月改訂（製剤の日本薬局方収載に伴う改訂）
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

JB

日本標準商品分類番号
871139、871179

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム徐放錠A

デパケンR®錠 100mg
デパケンR®錠 200mg

DEPAKENE®-R Tablets

＊**注意－**医師等の処方箋により使用すること

	100mg錠	200mg錠
承認番号	22400AMX00869	22400AMX00870
薬価収載	2013年 6月	2013年 6月
販売開始	1991年 1月	1991年 1月
再審査結果	1996年12月	
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態：2002年 9月 片頭痛発作の発症抑制：2011年 6月	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

〈効能共通〉
1）重篤な肝障害のある患者［肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。］
2）本剤投与中はカルバペネム系抗生物質（パニペネム・ベタミプロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ビアペネム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル）を併用しないこと。［「相互作用」の項参照］
3）尿素サイクル異常症の患者［重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。］
〈片頭痛発作の発症抑制〉
4）妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉
妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組 成・性 状】

1. 組成

品　名	デパケンR錠100mg	デパケンR錠200mg
有効成分	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム200mg
添 加 物	日局カルナウバロウ、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ゼラチン、日局沈降炭酸カルシウム、日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、日局白色セラック、日局白糖、日局ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、日局メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他 4 成分	

2. 製剤の性状

本剤はマトリックスを核とし、その上を徐放性被膜でコーティングすることにより徐放化した製剤である。

品　名	直径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）	表 面	裏 面	側 面	色調 剤皮	識別記号
デパケンR錠100mg	8.3	5.4	0.26				白 色 糖衣錠	KH113 （錠剤本体、PTPシートに表示）
デパケンR錠200mg	10.6	6.6	0.52				白 色 糖衣錠	KH114 （錠剤本体、PTPシートに表示）

安定性：本剤は糖衣錠であり、吸湿による急激な品質劣化の懸念はない。

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200mgを1日1～2回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療	
3. 片頭痛発作の発症抑制	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日1～2回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
［片頭痛発作の発症抑制］
本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）肝機能障害又はその既往歴のある患者［肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。］
2）薬物過敏症の既往歴のある患者

® 登録商標

3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者[症状が悪化するおそれがある。]
4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者[重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。]
(1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
(2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

2. 重要な基本的注意

1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
2) てんかん患者においては、連用中における**投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
3) 片頭痛患者においては、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。
4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
5) **重篤な肝障害**(投与初期6ヵ月以内に多い。)があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は**定期的に肝機能検査**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
また、肝障害とともに**急激な意識障害**があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
6) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。
7) **尿素サイクル異常症が疑われる患者**においては、本剤投与前に**アミノ酸分析等の検査**を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。
8) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
9) 本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って**重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性がある**ので注意すること。
10) 他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン(カルペニン) メロペネム水和物(メロペン) イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム(チエナム) ビアペネム(オメガシン) ドリペネム水和物(フィニバックス) テビペネム ピボキシル(オラペネム)	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
※※ ロラゼパム(注射剤)	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

承認時及び使用成績調査において、3,919例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は254例(発現率6.5%)で、341件であった。
主な副作用は高アンモニア血症35件(0.9%)、傾眠・眠気34件(0.9%)、悪心・嘔吐29件(0.7%)、AI-P上昇14件(0.4%)、白血球減少・好中球減少17件(0.4%)、血小板減少11件(0.3%)、好酸球増多11件(0.3%)、体重増加・肥満11件(0.3%)、失調10件(0.3%)等であった。 (再審査終了時)

○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号・医薬審第104号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

1) 重大な副作用

(1) **劇症肝炎等の重篤な肝障害**、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) **高アンモニア血症を伴う意識障害**があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(3) **溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少**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。

(4) **急性膵炎**があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) **間質性腎炎、ファンコニー症候群**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。

(6) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**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し、適切な処置を行うこと。

(7) **過敏症症候群**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(8) **脳の萎縮、認知症様症状**(健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、**パーキンソン様症状**(静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)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し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している。

(9) **横紋筋融解症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

(11) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注)]
	血　液	貧血、白血球減少、好酸球増多	低フィブリノーゲン血症	血小板凝集能低下
	精神神経系	傾眠、失調、めまい、頭痛	不眠、不穏、感覚変化、振戦	視覚異常、抑うつ
	消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進	口内炎、便秘
	肝　臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇		
	皮　膚		脱毛	
	過敏症	発疹		
※※	泌尿器		血尿、夜尿・頻尿	尿失禁
※※	生殖器			月経異常(月経不順、無月経)、多嚢胞性卵巣
※※	その他	倦怠感、高アンモニア血症、体重増加	鼻血、口渇、浮腫	歯肉肥厚、発熱、カルニチン減少

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

5. 高齢者への投与

1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。

3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

〈片頭痛発作の発症抑制〉

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

2) 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。

3) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]

〈効能共通〉

4) 二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌(前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとする報告がみられる。

5) 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。

6) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。

7) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ[98(95-102)]は、ラモトリギン[108(105-111)]、フェニトイン[109(105-113)]、カルバマゼピン[106(103-109)]を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった。[1)]

8) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児508例は、本剤を投与されていない母親からの出生児655,107例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある[調整ハザード比：2.9(95%信頼区間：1.7-4.9)]。[2)]

9) 動物実験(マウス)で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある。

10) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

2) 片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

8. 過量投与

症状：誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。徐放性製剤の場合、症状が遅

れてあらわれることがある。

処置：意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持･対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。

9. 適用上の注意

1) 本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。

2) 本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。

3) **薬剤交付時**

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬 物 動 態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ（参考：海外文献報告値）

生物学的利用率[3]	約100%（剤型の違いによらない）
血漿中蛋白結合率[3]	＞90%（およそ100μg/mL以上の濃度では結合が飽和する。[4]）
分布容積[3]	0.1～0.4L/kg（ほぼ細胞外液に相当）
全身クリアランス＊[5]	6～8mL/hr/kg（健康成人：16～60歳） 13～18mL/hr/kg（小児てんかん患者：3～16歳、単剤投与時） （高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある。[6]）
尿中排泄率[7]	1～3%（未変化体）

＊吸収率を100%と仮定

○全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。[5][8]バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる[9]ので併用には注意が必要である（「相互作用」の項参照）。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。[8][10]

○有効血中濃度：40～120μg/mL

各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50μg/mLを示唆する報告もあり、上限は150μg/mLとする報告もある。

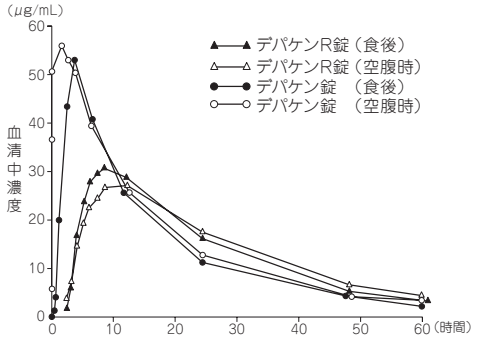
躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

1. 吸収

1) 単回投与[11]

健常成人8名にデパケンR錠（徐放錠：200mg錠）、及びデパケン錠（普通錠：200mg錠）をそれぞれ1回3錠（600mg）経口投与した場合の血清中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。（測定法：ガスクロマトグラフィー）



普通錠と比較してデパケンR錠では制御された溶出に由来する血中濃度の安定した持続性（服薬後6、12及び24時間のそれぞれの濃度は食後投与群：28.0、28.8、16.3μg/mL、空腹時投与群：22.9、27.4、16.8μg/mL）が認められ、また、食事の影響を受けずに安定した吸収が得られた。

また、デパケンR錠の1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

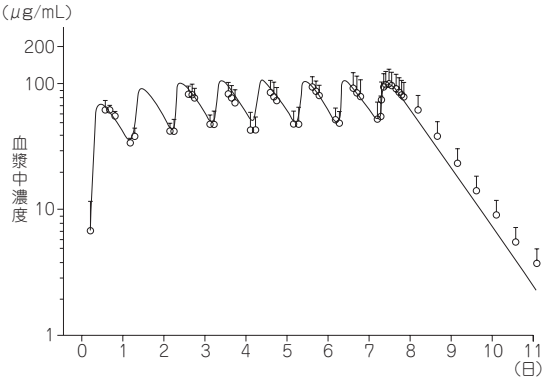
	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	Vd (L)	AUC0～∞ (μg·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時投与	27.9 ±5.3	10.26 ±1.51	12.92 ±3.34	14.00 ±2.03	863 ±271	0.79＊
食後投与	31.4 ±5.3	8.95 ±1.08	12.18 ±4.03	12.84 ±1.35	843 ±262	0.83＊

＊CLはVd、Kelより算出した。　　mean±S.D., n=8

2) 反復投与[12]

健常成人各6名にデパケンR錠1回600mg（3錠）1日2回、15回の反復投与及び1200mg（6錠）1日1回、8回の反復投与を行い、バルプロ酸の血漿中動態を検討した。（測定法：ガスクロマトグラフィー）

その結果、1回600mg1日2回の反復投与では6～7日で血漿中濃度が定常状態に達し、最終回投与後のCmax及びCminはそれぞれ103.8±10.9、85.4±7.6μg/mLであった。また、1200mg1日1回反復投与後の血漿中濃度の推移は下図のとおりであって7日間で定常状態に達し、最終回投与後のCmax及びCminはそれぞれ103.9±25.9、61.8±15.7μg/mLであった。



2. 分布

● 体組織への分布（参考：ラットでのデータ）[13]

ラットに^{14}C-バルプロ酸ナトリウム（100mg/kg）経口投与30分後の体組織への分布は胃＞小腸＞肝臓＞大腸＞腎臓＞肺＞脳＞心臓＞睾丸＞骨の順であった。

● 通過性・移行性

血液-脳関門通過性[14]	脳内濃度：6.8～27.9%（対血漿中濃度比）
血液-胎盤関門通過性[15]	臍帯血中濃度：1.7倍（対母体血漿中濃度）
母乳中への移行性[16]	母乳中濃度：3～6%（対血中濃度比）
髄液への移行性[17]	髄液中濃度：12%（対血清中濃度比）

● 蛋白結合率

添加濃度 (μg/mL)	20	50	100	150	200
結合率(%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法（37℃ 3時間）による　　mean±S.D.

3. 代謝・排泄[18] [19]

大半は肝臓で代謝される。健常成人6名を対象にデパケンR錠又はデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は両製剤投与群間で差はなく、投与後5日以内に投与量の約60%（バル

プロ酸当量）であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA（2-propyl-glutaric acid）、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱いが薬理活性がある。

【臨　床　成　績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

1. 開発治験時の成績

1）一般臨床試験[20)～22)]

国内36施設においてデパケン錠（普通錠）1日1～3回の投与によって治療されている症例を対象として、用量を変更することなくデパケンR錠（徐放錠）1日1～2回投与に用法を変更し評価した。
全般改善度では著明改善42.5%（171/402）、改善45.0%（181/402）で改善以上は87.6%であった。
また、両製剤間の優劣を比較すると同等若しくはデパケンR錠が優る例が多かった。（下表）

	デパケンR錠が優る	同等である	デパケンR錠が劣る
臨床発作に対する効果	14例（5.0%）	259例（92.8%）	5例（1.8%）
性格行動障害に対する効果	3例（9.1%）	30例（90.9%）	0例（－）
脳波に対する効果	47例（17.5%）	206例（76.6%）	16例（5.9%）

なお、デパケン錠からデパケンR錠への1日の投与回数の変更は2回→1回が217例で最も多く、次いで3回→2回80例、2回→2回52例、3回→1回44例、その他9例の順であった。

2）クロスオーバー比較試験[23)]

国内30施設の共同研究においてデパケン錠1日2回投与とデパケンR錠1日1回投与のクロスオーバー法で同等性を評価した結果、全般改善度、有用度とも同等以上と判定されたものが98.9%（94/95）であった。

2. 使用成績調査（参考：新鮮例発作型別改善度）

承認後（1990.9.28～1994.9.27）に行われた使用成績調査での症例（総症例数：3,035例）の中で、デパケンR錠使用前に他のバルプロ酸ナトリウム製剤の使用がない新鮮例：1,013例中、1981年のてんかん発作の国際分類にて記載のあった症例について、下記に改善度を示す。

● デパケンR錠の新鮮例発作型別改善度

てんかん発作の国際分類（1981年）		改善度〔改善以上症例/調査症例数(%)〕
全般発作	欠神発作	119/125（95.2）
	ミオクロニー発作	20/ 27（74.1）
	間代発作	29/ 36（80.6）
	強直発作	98/109（89.9）
	強直間代発作	340/393（86.5）
	脱力発作	13/ 19（68.4）
部分発作	単純部分発作	55/ 71（77.5）
	複雑部分発作	142/174（81.6）
	二次性全般化発作	135/181（74.6）

○躁病および躁うつ病の躁状態[24) 25)]

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。
米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

1）米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善（躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合）を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。

2）米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意）バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

【薬　効　薬　理】

1. 薬理作用[26)～30)]

1）最大電撃痙攣（マウス、ラット、ウサギ）、ストリキニーネ痙攣（マウス）、ピクロトキシン痙攣（マウス）、聴原発作（ラット）、無酸素痙攣（マウス）、ペンテトラゾール痙攣（マウス、ウサギ）、ベメグライド痙攣（マウス）を抑制する。

2）全般てんかんモデルの光誘発痙攣（ヒヒ）、聴原発作（マウス）を抑制する。

3）部分てんかんモデルのコバルト焦点発作（ネコ）、Kindling痙攣（ネコ）を抑制する。

4）海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。（ウサギ）

5）中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。（ウサギ）

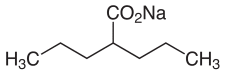
6）躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。（マウス、ラット）

2. 作用機序[31)～33)]

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている。
抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バルプロ酸ナトリウム　Sodium Valproate
化学名：Monosodium 2-propylpentanoate
分子式：$C_8H_{15}NaO_2$＝166.19
化学構造式：



性　状：白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。
本品は吸湿性である（極めて吸湿性が強く、空気中で徐々に潮解する）。
溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすい。
分配係数：$\log P'_{OCT} = 0.26$
〔測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液〕

【包　　装】

デパケンR錠100mg：［PTP］100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）
［バラ］1000錠
デパケンR錠200mg：［PTP］100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）
［バラ］1000錠

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉　〈文献請求No.〉

1）Meador K. J., et al.：Lancet Neurol., **12**, 244,（2013）　024-340
2）Christensen J., et al.：JAMA, **309**, 1696,（2013）　023-637
3）Zaccara G., et al.：Clin. Pharmacokinet., **15**, 367,（1988）　015-385
4）Gómez B. M. J., et al.：J. Clin. Pharm. & Ther., **18**, 191,（1993）015-349
5）Levy R. H., Shen D. D.：Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605,（1995）　014-970
6）Perucca E., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., **17**, 665,（1984）　005-329
7）Gugler R., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., **12**, 125,（1977）　000-777
8）緒方宏泰，増原慶壮，松本宜明：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－, 125,（2000）　024-234
9）Riva R., et al.：Clin. Pharmacokinet., **31**, 470,（1996）　015-350
10）Scheyer R. D., Mattson R. H.：Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621,（1995）　024-236
11）武田明夫，他：てんかん研究，**6**,（2）, 196,（1988）　009-204
12）小林　智，他：臨床薬理，**25**,（2）, 419,（1994）　012-020
13）久木野和暁，他：久留米医学会雑誌，**34**,（4）, 369,（1971）　000-743
14）Vajda F. J. E., et al.：Neurology, **31**, 486,（1981）　000-661
15）Ishizaki T., et al.：Pediatr. Pharmacol., **1**, 291,（1981）　012-092
16）前田共秀，他：九州薬学会会報，**40**, 27,（1986）　008-582
17）武田明夫，他：脳と発達，**8**,（5）, 401,（1976）　000-568
18）龍原　徹，他：臨床薬理，**19**,（4）, 749,（1988）　009-152
19）Löscher W., et al.：Neuropharmacology, **24**,（5）, 427,（1985）　012-093
20）河合逸雄，他：診療と新薬，**25**,（10）, 2037,（1988）　009-199
21）村田忠良，他：診療と新薬，**25**,（10）, 2073,（1988）　009-179
22）太田秀臣，他：診療と新薬，**25**,（10）, 2111,（1988）　009-154
23）大田原俊輔，他：診療と新薬，**25**,（10）, 2013,（1988）　009-200
24）Bowden C. L., et al.：JAMA, **271**, 918,（1994）　014-380
25）Pope H. G., et al.：Arch. Gen. Psychiat., **48**, 62,（1991）　014-381
26）君島健次郎，他：米子医学雑誌，**20**,（4）, 317,（1969）　000-739

27）石飛達男，他：福岡医学雑誌，**60**，(11)，806，(1969)　000-741
28）周藤勝一，他：応用薬理，**4**，(6)，937，(1970)　000-740
29）渋谷　健，他：東京医科大学雑誌，**30**，(3)，275，(1972)　005-014
30）Cao B-J., et al.：Eur. J. Pharmacol., **237**, 177, (1993)　014-382
31）Kukino K., et al.：Chem. Pharm. Bull., **25**, (9)，2257，(1977)　000-522
32）Emrich H. M., et al.：Arch. Psychiat. Nervenkr., **229**, 1, (1980)　014-384
33）Cutrer F. M., et al.：Br. J. Pharmacol., **116**, 3199, (1995)　019-643

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間　9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2
JB

※※2020年 2月改訂（下線部分）〈第23版〉
※2019年 7月改訂（製造販売元社名変更、他）
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

JB

日本標準商品分類番号
871139、871179

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方　バルプロ酸ナトリウムシロップ
デパケン®シロップ 5%

DEPAKENE® Syrup 5%

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21900AMX01204
薬価収載	2007年12月
販売開始	1975年 3月
再評価結果	1989年12月
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態：2002年 9月 片頭痛発作の発症抑制：2011年 6月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

〈効能共通〉

1）重篤な肝障害のある患者［肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。］
2）本剤投与中はカルバペネム系抗生物質（パニペネム・ベタミプロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ビアペネム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル）を併用しないこと。［「相互作用」の項参照］
3）尿素サイクル異常症の患者［重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。］

〈片頭痛発作の発症抑制〉

4）妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組 成・性 状】

1. 組成

有効成分	1mL中日局バルプロ酸ナトリウム50mg
添 加 物	赤色102号、日局パラオキシ安息香酸プロピル、日局パラオキシ安息香酸メチル、日局白糖 香料成分として香料、日局プロピレングリコール、日局エタノール、日局グリセリン含有

（本剤1mL中に日局白糖600mgを含有する。）

2. 製剤の性状

外 観	におい	味	規格pH域	識別記号
赤色澄明	パイナップル臭	甘味	7.0～7.8	KH110 （120mLのみラベルに表示）

（用時、水道水、牛乳により混合希釈可）

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療	通常1日量8～24mL（バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200mg）を1日2～3回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療	
3. 片頭痛発作の発症抑制	通常1日量8～16mL（バルプロ酸ナトリウムとして400～800mg）を1日2～3回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として20mL（バルプロ酸ナトリウムとして1,000mg）を超えないこと。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

［片頭痛発作の発症抑制］

本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1）肝機能障害又はその既往歴のある患者［肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。］
2）薬物過敏症の既往歴のある患者
3）自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者［症状が悪化するおそれがある。］
4）以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者［重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。］
（1）原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
（2）尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

2. 重要な基本的注意

1）本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本剤による催奇形

®登録商標

性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

2) てんかん患者においては、連用中における**投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。

3) 片頭痛患者においては、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。

4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。

5) **重篤な肝障害**(投与初期6ヵ月以内に多い。)があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は**定期的に肝機能検査**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
また、肝障害とともに**急激な意識障害**があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

6) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。

7) **尿素サイクル異常症が疑われる患者**においては、本剤投与前に**アミノ酸分析等の検査**を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。

8) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン(カルペニン) メロペネム水和物(メロペン) イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム(チエナム) ビアペネム(オメガシン) ドリペネム水和物(フィニバックス) テビペネム ピボキシル(オラペネム)	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
※※ ロラゼパム(注射剤)	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

○**各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害**

錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。
主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった。

○**躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制**

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号・医薬審第104号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

1) 重大な副作用

(1) **劇症肝炎等の重篤な肝障害**、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **高アンモニア血症を伴う意識障害**があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) **溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少**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。

(4) **急性膵炎**があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) **間質性腎炎、ファンコニー症候群**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。

(6) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**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し、適切な処置を行うこと。

(7) **過敏症症候群**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合

には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(8) **脳の萎縮、認知症様症状**(健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、**パーキンソン様症状**(静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)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し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している。

(9) **横紋筋融解症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

(11) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明注)
	血　液			白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板凝集能低下、低フィブリノーゲン血症
	精神神経系	傾眠	失調、頭痛、不眠、不穏、視覚異常	感覚変化	振戦、めまい、抑うつ
	消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘	口内炎、下痢	食欲亢進、腹痛
	肝　臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇
	皮　膚			脱毛	
	過敏症		発疹		
※※	泌尿器		夜尿・頻尿		血尿、尿失禁
※※	生殖器			月経異常(月経不順、無月経)	多嚢胞性卵巣
※※	その他		倦怠感、鼻血	口渇、浮腫、発熱	高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、カルニチン減少

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

5. 高齢者への投与

1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。

3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

〈片頭痛発作の発症抑制〉

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

2) 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。

3) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]

〈効能共通〉

4) 二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌(前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとする報告がみられる。

5) 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。

6) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。

7) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ[98(95-102)]は、ラモトリギン[108(105-111)]、フェニトイン[109(105-113)]、カルバマゼピン[106(103-109)]を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった。[1)]

8) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児508例は、本剤を投与されていない母親からの出生児655,107例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある[調整ハザード比:2.9(95%信頼区間:1.7-4.9)]。[2)]

9) 動物実験(マウス)で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある。

10) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

2) 片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

8. 過量投与

症状:誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。

処置:意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。

9. その他の注意

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセ

ボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬　物　動　態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ（参考：海外文献報告値）

生物学的利用率[3]	約100%（剤型の違いによらない）
血漿中蛋白結合率[3]	＞90%（およそ100μg/mL以上の濃度では結合が飽和する。[4]）
分布容積[3]	0.1～0.4L/kg（ほぼ細胞外液に相当）
全身クリアランス*[5]	6～8mL/hr/kg（健康成人：16～60歳） 13～18mL/hr/kg（小児てんかん患者：3～16歳、単剤投与時） （高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある。[6]）
尿中排泄率[7]	1～3%（未変化体）

＊吸収率を100%と仮定

○全身クリアランスに影響を与える因子

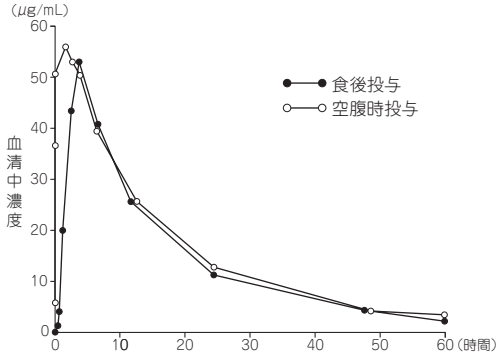
バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。[5][8]バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる[9]ので併用には注意が必要である（「相互作用」の項参照)。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。[8][10]

○有効血中濃度：40～120μg/mL

各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50μg/mLを示唆する報告もあり、上限は150μg/mLとする報告もある。
躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。
片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

1. 吸収[11]

健常成人8名にデパケン錠（200mg）を1回3錠（600mg）経口投与した場合の血清中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。（測定法：ガスクロマトグラフィー）



また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	Vd (L)	AUC0～∞ (μg·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時投与	59.4 ±6.7	0.92 ±0.57	9.54 ±2.07	9.67 ±1.17	964 ±236	0.73*
食後投与	50.6 ±4.2	3.46 ±0.66	7.92 ±1.78	9.09 ±0.42	868 ±195	0.83*

＊CLはVd、Kelより算出した。　　mean±S.D., n=8

2. 分布

●体組織への分布（参考：ラットでのデータ）[12]

ラットに^{14}C-バルプロ酸ナトリウム（100mg/kg）経口投与30分後の体組織への分布は胃＞小腸＞肝臓＞大腸＞腎臓＞肺＞脳＞心臓＞睾丸＞骨の順であった。

●通過性・移行性

血液-脳関門通過性[13]	脳内濃度：6.8～27.9%（対血漿中濃度比）
血液-胎盤関門通過性[14]	臍帯血中濃度：1.7倍（対母体血漿中濃度）
母乳中への移行性[15]	母乳中濃度：3～6%（対血中濃度比）
髄液への移行性[16]	髄液中濃度：12%（対血清中濃度比）

●蛋白結合率

添加濃度（μg/mL）	20	50	100	150	200
結合率（%）	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法（37℃ 3時間）による　　mean±S.D.

3. 代謝・排泄[17][18]

大半は肝臓で代謝される。健常成人6名を対象にデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60%（バルプロ酸当量）であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA(2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱いが薬理活性がある。

【臨　床　成　績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害[19][20]（錠剤、シロップによる）

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は次のとおりである。

てんかん型	単独使用例 有効率（有効例/症例数）	他剤併用例 有効率（有効例/症例数）
全般てんかん	87.7%（128/146）	69.1%（414/599）
部分てんかん	75.7%（28/37）	65.4%（134/205）
そ　の　他*	80.4%（37/46）	70.5%（189/268）

＊ 混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

○躁病および躁うつ病の躁状態[21][22]

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。
米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

1）米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善（躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合）を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。

2）米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意）バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

【薬　効　薬　理】

1. 薬理作用[23]～[27]

1）最大電撃痙攣（マウス、ラット、ウサギ）、ストリキニーネ痙攣（マウス）、ピクロトキシン痙攣（マウス）、聴原発作（ラット）、無酸素痙攣（マウス）、ペンテトラゾール痙攣（マウス、ウサギ）、ベメグライド痙攣（マウス）を抑制する。
2）全般てんかんモデルの光誘発痙攣（ヒヒ）、聴原発作（マウス）を抑制する。
3）部分てんかんモデルのコバルト焦点発作（ネコ）、Kindling痙攣（ネコ）を抑制する。
4）海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。（ウサギ）
5）中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。（ウサギ）

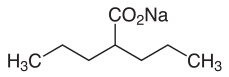
6）躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。（マウス、ラット）

2. 作用機序[28)〜30)]

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている。
抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バルプロ酸ナトリウム　Sodium Valproate
化学名：Monosodium 2-propylpentanoate
分子式：$C_8H_{15}NaO_2$＝166.19
化学構造式：



性　状：白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。
本品は吸湿性である（極めて吸湿性が強く、空気中で徐々に潮解する）。
溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすい。
分配係数：$\log P'_{OCT} = 0.26$
（測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液）

【包　　装】

デパケンシロップ5%：120mL、500mL

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1）Meador K. J., et al.：Lancet Neurol., **12**, 244, (2013)	024-340
2）Christensen J., et al.：JAMA, **309**, 1696, (2013)	023-637
3）Zaccara G., et al.：Clin. Pharmacokinet., **15**, 367, (1988)	015-385
4）Gómez B. M. J., et al.：J. Clin. Pharm. & Ther., **18**, 191, (1993)	015-349
5）Levy R. H., Shen D. D.：Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)	014-970
6）Perucca E., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., **17**, 665, (1984)	005-329
7）Gugler R., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., **12**, 125, (1977)	000-777
8）緒方宏泰，増原慶壮，松本宜明：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－，125，(2000)	024-234
9）Riva R., et al.：Clin. Pharmacokinet., **31**, 470, (1996)	015-350
10）Scheyer R. D., Mattson R. H.：Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995)	024-236
11）武田明夫，他：てんかん研究，**6**，(2)，196，(1988)	009-204
12）久木野和暁，他：久留米医学会雑誌，**34**，(4)，369，(1971)	000-743
13）Vajda F. J. E., et al.：Neurology, **31**, 486, (1981)	000-661
14）Ishizaki T., et al.：Pediatr. Pharmacol., **1**, 291, (1981)	012-092
15）前田共秀，他：九州薬学会会報，**40**，27，(1986)	008-582
16）武田明夫，他：脳と発達，**8**，(5)，401，(1976)	000-568
17）龍原　徹，他：臨床薬理，**19**，(4)，749，(1988)	009-152
18）Löscher W., et al.：Neuropharmacology, **24**, (5), 427, (1985)	012-093
19）青木恭規，他：脳と神経，**21**，(11)，1297，(1969)	003-404
20）鈴木昌樹，他：医学のあゆみ，**82**，(7)，470，(1972)	000-500
21）Bowden C. L., et al.：JAMA, **271**, 918, (1994)	014-380
22）Pope H. G., et al.：Arch. Gen. Psychiat., **48**, 62, (1991)	014-381
23）君島健次郎，他：米子医学雑誌，**20**，(4)，317，(1969)	000-739
24）石飛達男，他：福岡医学雑誌，**60**，(11)，806，(1969)	000-741
25）周藤勝一，他：応用薬理，**4**，(6)，937，(1970)	000-740
26）渋谷　健，他：東京医科大学雑誌，**30**，(3)，275，(1972)	005-014
27）Cao B-J., et al.：Eur. J. Pharmacol., **237**, 177, (1993)	014-382
28）Kukino K., et al.：Chem. Pharm. Bull., **25**, (9), 2257, (1977)	000-522
29）Emrich H. M., et al.：Arch. Psychiat. Nervenkr., **229**, 1, (1980)	014-384
30）Cutrer F. M., et al.：Br. J. Pharmacol., **116**, 3199, (1995)	019-643

※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間　9：00〜17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

※製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

JB
089060-7

※※2020年 2月改訂（下線部分）〈第22版〉
※2019年 7月改訂（製造販売元社名変更、他）
貯　　法：室温保存（開封後湿気を避けること。）
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

JB

日本標準商品分類番号
871139、871179

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品*

デパケン®細粒 20%
デパケン®細粒 40%

DEPAKENE® Fine Granules
バルプロ酸ナトリウム細粒

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

	細粒20%	細粒40%
承認番号	21700AMX00157	21700AMX00158
薬価収載	2006年 6月	2006年 6月
販売開始	1987年10月	1984年 6月
再評価結果	1989年12月	
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態：2002年 9月 片頭痛発作の発症抑制：2011年 6月	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

〈効能共通〉
1）重篤な肝障害のある患者［肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。］
2）本剤投与中はカルバペネム系抗生物質（パニペネム・ベタミプロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ビアペネム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル）を併用しないこと。［「相互作用」の項参照］
3）尿素サイクル異常症の患者［重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。］
〈片頭痛発作の発症抑制〉
4）妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉
妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組 成・性 状】

1. 組成

品　名	デパケン細粒20%	デパケン細粒40%
有効成分	1g中日局バルプロ酸ナトリウム200mg	1g中日局バルプロ酸ナトリウム400mg
添 加 物	日局軽質無水ケイ酸、日局パレイショデンプン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、日局メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	

2. 製剤の性状

品　名	外　観	味	におい	識別記号
デパケン細粒20%	白色 細粒	メントール様の特異な味	無　臭	—
デパケン細粒40%	白色 細粒	メントール様の特異な味	無　臭	KH111 （分包シートに表示）

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200mgを1日2～3回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療	
3. 片頭痛発作の発症抑制	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日2～3回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
［片頭痛発作の発症抑制］
本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）肝機能障害又はその既往歴のある患者［肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。］
2）薬物過敏症の既往歴のある患者
3）自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者［症状が悪化するおそれがある。］
4）以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者［重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。］

®登録商標

(1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
(2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

2. 重要な基本的注意

1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
2) てんかん患者においては、連用中における**投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
3) 片頭痛患者においては、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。
4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
5) **重篤な肝障害**(投与初期6ヵ月以内に多い。)があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は**定期的に肝機能検査**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
また、肝障害とともに**急激な意識障害**があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
6) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。
7) **尿素サイクル異常症が疑われる患者**においては、本剤投与前に**アミノ酸分析等の検査**を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。
8) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 **パニペネム・ベタミプロン(カルペニン)** **メロペネム水和物(メロペン)** **イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム(チエナム)** **ビアペネム(オメガシン)** **ドリペネム水和物(フィニバックス)** **テビペネム ピボキシル(オラペネム)**	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 **フェノバルビタール等**	バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン **カルバマゼピン**	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシミド **アミトリプチリン** **ノルトリプチリン**	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
※※ **ロラゼパム(注射剤)**	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
ベンゾジアゼピン系薬剤 **ジアゼパム等**	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム		
サリチル酸系薬剤 **アスピリン等**	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
エリスロマイシン **シメチジン**	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。
主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった。

○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号・医薬審第104号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

1) 重大な副作用

(1) **劇症肝炎等の重篤な肝障害**、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) **高アンモニア血症を伴う意識障害**があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(3) **溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少**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。
(4) **急性膵炎**があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(5) **間質性腎炎、ファンコニー症候群**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。
(6) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**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し、適切な処置

を行うこと。

(7) **過敏症症候群**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(8) **脳の萎縮、認知症様症状**(健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、**パーキンソン様症状**(静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)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し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している。

(9) **横紋筋融解症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

(11) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明注)
	血　液			白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板凝集能低下、低フィブリノーゲン血症
	精神神経系	傾眠	失調、頭痛、不眠、不穏、視覚異常	感覚変化	振戦、めまい、抑うつ
	消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘	口内炎、下痢	食欲亢進、腹痛
	肝　臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇
	皮　膚			脱毛	
	過敏症		発疹		
※※	泌尿器		夜尿・頻尿		血尿、尿失禁
※※	生殖器			月経異常(月経不順、無月経)	多嚢胞性卵巣
※※	その他		倦怠感、鼻血	口渇、浮腫、発熱	高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、カルニチン減少

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

5. 高齢者への投与

1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。

3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

〈片頭痛発作の発症抑制〉

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

2) 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。

3) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]

〈効能共通〉

4) 二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌(前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとする報告がみられる。

5) 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。

6) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。

7) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ[98(95-102)]は、ラモトリギン[108(105-111)]、フェニトイン[109(105-113)]、カルバマゼピン[106(103-109)]を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった。[1)]

8) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児508例は、本剤を投与されていない母親からの出生児655,107例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある[調整ハザード比:2.9(95%信頼区間:1.7-4.9)]。[2)]

9) 動物実験(マウス)で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある。

10) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

2) 片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

8. 過量投与

症状:誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。

処置:意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。

9. その他の注意

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬　物　動　態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ（参考：海外文献報告値）

生物学的利用率[3]	約100%（剤型の違いによらない）
血漿中蛋白結合率[3]	＞90%（およそ100μg/mL以上の濃度では結合が飽和する。[4]）
分布容積[3]	0.1～0.4L/kg（ほぼ細胞外液に相当）
全身クリアランス*[5]	6～8mL/hr/kg（健康成人：16～60歳） 13～18mL/hr/kg（小児てんかん患者：3～16歳、単剤投与時） （高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある。[6]）
尿中排泄率[7]	1～3%（未変化体）

＊吸収率を100%と仮定

○全身クリアランスに影響を与える因子

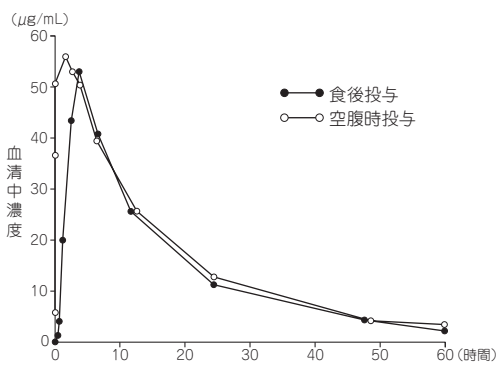
バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。[5][8] バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる[9]ので併用には注意が必要である（「相互作用」の項参照）。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。[8][10]

○有効血中濃度：40～120μg/mL

各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50μg/mLを示唆する報告もあり、上限は150μg/mLとする報告もある。
躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。
片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

1. 吸収[11]

健常成人8名にデパケン錠（200mg）を1回3錠（600mg）経口投与した場合の血清中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。（測定法：ガスクロマトグラフィー）



また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

	Cmax（μg/mL）	Tmax（hr）	T1/2（hr）	Vd（L）	AUC0～∞（μg·hr/mL）	CL（L/hr）
空腹時投与	59.4 ±6.7	0.92 ±0.57	9.54 ±2.07	9.67 ±1.17	964 ±236	0.73*
食後投与	50.6 ±4.2	3.46 ±0.66	7.92 ±1.78	9.09 ±0.42	868 ±195	0.83*

＊CLはVd、Kelより算出した。　　mean±S.D., n=8

2. 分布

● **体組織への分布**（参考：ラットでのデータ）[12]

ラットに^{14}C-バルプロ酸ナトリウム（100mg/kg）経口投与30分後の体組織への分布は胃＞小腸＞肝臓＞大腸＞腎臓＞肺＞脳＞心臓＞睾丸＞骨の順であった。

● **通過性・移行性**

血液-脳関門通過性[13]	脳内濃度：6.8～27.9%（対血漿中濃度比）
血液-胎盤関門通過性[14]	臍帯血中濃度：1.7倍（対母体血漿中濃度）
母乳中への移行性[15]	母乳中濃度：3～6%（対血中濃度比）
髄液への移行性[16]	髄液中濃度：12%（対血清中濃度比）

● **蛋白結合率**

添加濃度（μg/mL）	20	50	100	150	200
結合率（%）	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法（37℃ 3時間）による　　mean±S.D.

3. 代謝・排泄[17][18]

大半は肝臓で代謝される。健常成人6名を対象にデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60%（バルプロ酸当量）であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA（2-propyl-glutaric acid）、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱いが薬理活性がある。

【臨　床　成　績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害[19][20]（錠剤、シロップによる）

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は次のとおりである。

てんかん型	単独使用例 有効率（有効例/症例数）	他剤併用例 有効率（有効例/症例数）
全般てんかん	87.7%（128/146）	69.1%（414/599）
部分てんかん	75.7%（28/37）	65.4%（134/205）
そ　の　他*	80.4%（37/46）	70.5%（189/268）

＊混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

○躁病および躁うつ病の躁状態[21][22]

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。
米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

1）米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善（躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合）を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。

2）米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意）バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

【薬　効　薬　理】

1. 薬理作用[23)～27)]

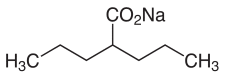
1）最大電撃痙攣（マウス、ラット、ウサギ）、ストリキニーネ痙攣（マウス）、ピクロトキシン痙攣（マウス）、聴原発作（ラット）、無酸素痙攣（マウス）、ペンテトラゾール痙攣（マウス、ウサギ）、ベメグライド痙攣（マウス）を抑制する。
2）全般てんかんモデルの光誘発痙攣（ヒヒ）、聴原発作（マウス）を抑制する。
3）部分てんかんモデルのコバルト焦点発作（ネコ）、Kindling痙攣（ネコ）を抑制する。
4）海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。（ウサギ）
5）中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。（ウサギ）
6）躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。（マウス、ラット）

2. 作用機序[28)～30)]

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている。
抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バルプロ酸ナトリウム　Sodium Valproate
化学名：Monosodium 2-propylpentanoate
分子式：$C_8H_{15}NaO_2$＝166.19
化学構造式：



性　状：白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。
本品は吸湿性である（極めて吸湿性が強く、空気中で徐々に潮解する）。
溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすい。
分配係数：$\log P'_{OCT}$＝0.26
（測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液）

【包　　装】

デパケン細粒20%：［バラ］100g、500g
デパケン細粒40%：［分包］0.5g×120包、0.5g×1200包、1g×120包
［バラ］100g、500g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉　〈文献請求No.〉

1）Meador K. J., et al.：Lancet Neurol., **12**, 244, (2013)　024-340
2）Christensen J., et al.：JAMA, **309**, 1696, (2013)　023-637
3）Zaccara G., et al.：Clin. Pharmacokinet., **15**, 367, (1988)　015-385
4）Gómez B. M. J., et al.：J. Clin. Pharm. & Ther., **18**, 191, (1993)　015-349
5）Levy R. H., Shen D. D.：Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)　014-970
6）Perucca E., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., **17**, 665, (1984)　005-329
7）Gugler R., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., **12**, 125, (1977)　000-777
8）緒方宏泰，増原慶壮，松本宜明：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－, 125, (2000)　024-234
9）Riva R., et al.：Clin. Pharmacokinet., **31**, 470, (1996)　015-350
10）Scheyer R. D., Mattson R. H.：Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995)　024-236
11）武田明夫，他：てんかん研究，**6**，(2)，196，(1988)　009-204
12）久木野和暁，他：久留米医学会雑誌，**34**，(4)，369，(1971)　000-743
13）Vajda F. J. E., et al.：Neurology, **31**, 486, (1981)　000-661
14）Ishizaki T., et al.：Pediatr. Pharmacol., **1**, 291, (1981)　012-092
15）前田共秀，他：九州薬学会会報，**40**，27，(1986)　008-582
16）武田明夫，他：脳と発達，**8**，(5)，401，(1976)　000-568
17）龍原　徹，他：臨床薬理，**19**，(4)，749，(1988)　009-152
18）Löscher W., et al.：Neuropharmacology, **24**, (5), 427, (1985)　012-093
19）青木恭規，他：脳と神経，**21**，(11)，1297，(1969)　003-404
20）鈴木昌樹，他：医学のあゆみ，**82**，(7)，470，(1972)　000-500
21）Bowden C. L., et al.：JAMA, **271**, 918, (1994)　014-380
22）Pope H. G., et al.：Arch. Gen. Psychiat., **48**, 62, (1991)　014-381
23）君島健次郎，他：米子医学雑誌，**20**，(4)，317，(1969)　000-739
24）石飛達男，他：福岡医学雑誌，**60**，(11)，806，(1969)　000-741
25）周藤勝一，他：応用薬理，**4**，(6)，937，(1970)　000-740
26）渋谷　健，他：東京医科大学雑誌，**30**，(3)，275，(1972)　005-014
27）Cao B-J., et al.：Eur. J. Pharmacol., **237**, 177, (1993)　014-382
28）Kukino K., et al.：Chem. Pharm. Bull., **25**, (9), 2257, (1977)　000-522
29）Emrich H. M., et al.：Arch. Psychiat. Nervenkr., **229**, 1, (1980)　014-384
30）Cutrer F. M., et al.：Br. J. Pharmacol., **116**, 3199, (1995)　019-643

※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間　9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

※製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2
JB

アジョビ皮下注 225 mg シリンジ

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

大塚製薬株式会社

※ 新薬承認情報提供時に記載

目次

目次 2
1.8　添付文書（案） 3
1.8.1　添付文書（案） 3
1.8.2　効能又は効果，用法及び用量及び使用上の注意の設定根拠 7
1.8.2.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 7
1.8.2.1.1　効能又は効果（案） 7
1.8.2.1.2　効能又は効果（案）の設定根拠 7
1.8.2.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.2.1　用法及び用量（案） 8
1.8.2.2.2　用法及び用量（案）の設定根拠 8
1.8.2.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 11

2021年5月作成

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
87119

貯　　法：2～8°Cで保存
有効期間：36箇月

承認番号	
販売開始	

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

生物由来製品

アジョビ®皮下注225mgシリンジ

AJOVY® Syringes for S.C. Injection 225mg

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シリンジ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シリンジ
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。

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
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、同一箇所に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)]。

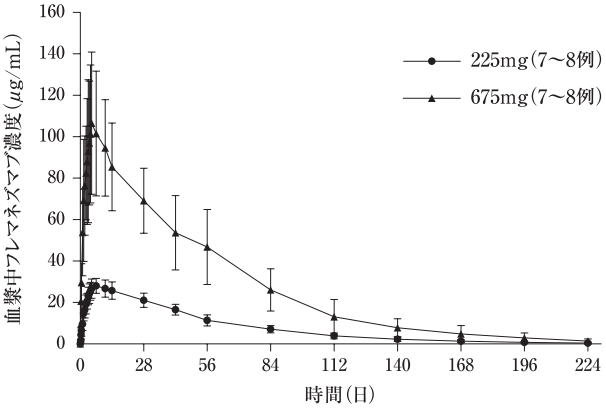


図16-1 健康成人におけるフレマネズマブ単回投与時の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

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_{τ}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)]。

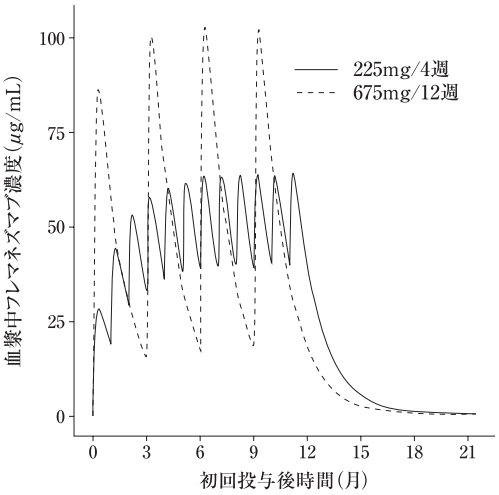


図16-2 母集団薬物動態解析によるフレマネズマブ反復投与時の血漿中濃度推移(中央値)

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、本剤225mgを4週間に1回又は本剤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、プラセボ群と比べ本剤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)]	プラセボ群との差[a)]
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差[95%信頼区間] p値
プラセボ群	116	9.0±2.8	116	8.2±3.7	-1.02±0.38	-
本剤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
本剤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、本剤225mg/4週群で121例中32例(26.4%)、本剤675mg/12週群で118例中37例(31.4%)であった。主な副作用は、本剤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%)、本剤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、本剤225mg(初回のみ675mg[注)])を4週間に1回又は本剤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、プラセボ群と比べ本剤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)]	プラセボ群との差[a)]
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差[95%信頼区間] p値
プラセボ群	190	13.5±5.0	190	11.2±5.4	-2.45±0.43	-
本剤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
本剤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、本剤225mg/4週(初回のみ675mg)群で188例中55例(29.3%)、本剤675mg/12週群で190例中61例(32.1%)であった。主な副作用は、本剤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%)、本剤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、本剤225mgを4週間に1回又は本剤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、プラセボ群と比べ本剤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]	プラセボ群との差[a]
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差[95%信頼区間] p値[b]
プラセボ群	290	9.1±2.7	290	6.5±3.7	−2.20±0.24	−
本剤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
本剤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、本剤225mg/4週群で290例中138例(47.6%)、本剤675mg/12週群で291例中137例(47.1%)であった。主な副作用は、本剤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%)、本剤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、本剤225mg(初回のみ675mg[注])を4週間に1回又は本剤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、プラセボ群と比べ本剤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]	プラセボ群との差[a]
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差[95%信頼区間] p値[b]
プラセボ群	371	13.3±5.8	371	10.4±6.4	−2.46±0.31	−
本剤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
本剤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、本剤225mg/4週群で379例中194例(51.2%)、本剤675mg/12週群で376例中186例(49.5%)であった。主な副作用は、本剤225mg/4週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%)及び注射部位そう痒感8例(2.1%)及び浮動性めまい6例(1.6%)、本剤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、本剤225mg(慢性片頭痛は初回のみ675mg[注])を4週間に1回、計13回又は本剤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

一般名: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(γ2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。

22. 包装

1.5mL×1シリンジ

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◆月◆日承認、CTD2.7.6.2)
2) 社内資料:母集団薬物動態解析(2021年◆月◆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◆月◆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◆月◆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◆月◆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◆月◆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◆月◆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◆月◆日承認、CTD2.6.2.1)
10）社内資料：神経性血管拡張動物カニクイザルにおける作用(2021年◆月◆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

Otsuka 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 Teva Pharmacuetical Industries Ltd.

1.8.2　効能又は効果，用法及び用量及び使用上の注意の設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1　効能又は効果（案）

片頭痛発作の発症抑制

1.8.2.1.2　効能又は効果（案）の設定根拠

片頭痛は，頭痛（中等度～重度の強さ，片側性，及び/又は拍動性）及び随伴症状（悪心，光過敏，音過敏等）の発作を特徴とする有病率の高い疾患である。片頭痛の病態生理はまだ十分には解明されてないが，何らかの刺激が硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索に作用し，神経終末からサブスタンス P，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）などの神経伝達物質で，かつ血管作動性物質の神経ペプチドの放出がおこり，血管の拡張とともに硬膜周辺で神経原性炎症が惹起され，疼痛が生じるという説が知られている。CGRP は片頭痛の病態生理に関与しており，CGRP の阻害が片頭痛発作の発症抑制に有効であることが報告されている。

今回，片頭痛患者（反復性および慢性片頭痛患者）を対象にフレマネズマブを用いて実施した 2 試験の成績に基づき，効能又は効果（案）を設定した。

(1)　日韓 EM 短期試験（406-102-00002）

反復性片頭痛患者（1 ヵ月あたりの頭痛日数が 6 日以上 14 日以下及び片頭痛日数が 4 日以上）を対象とした予防的治療を目的として，フレマネズマブを皮下投与「225 mg の月 1 回投与及び 675 mg の 3 ヵ月 1 回投与」した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目であるベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月（28 日）あたりの片頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−4.00 日，−4.02 日及び−1.02 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で統計学的に有意な減少が認められた［プラセボとの差（95%信頼区間）p 値，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：−2.98 日（−3.74，−2.23）$p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群：−3.00 日（−3.76，−2.24）$p < 0.0001$，ANCOVA］。片頭痛日数の減少は，両フレマネズマブ投与群ともに，初回投与後 1 ヵ月から認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された。

また，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の主要評価項目であるベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数はプラセボと比較して両フレマネズマブ投与群で減少した。

(2)　日韓 CM 短期試験（406-102-00001）

慢性片頭痛患者（1 ヵ月あたりの頭痛日数が 15 日以上及び片頭痛日数が 8 日以上）を対象とした予防的治療を目的として，フレマネズマブを皮下投与「225 mg の月 1 回投与（初回のみ 675 mg を投与）及び 675 mg の 3 ヵ月 1 回投与」した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目であるベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月（28 日）あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−4.12 日，−4.14 日及び−2.45 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で統計学的に有意な減少が認められた［プラセボとの差（95%信頼区間）p 値，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−1.67 日（−2.54，−0.80）p = 0.0002，675 mg/3 ヵ月群：−1.69 日（−2.55，−0.82）p = 0.0001，ANCOVA］。中等度以上の頭痛日数の減少は，両フレマネズマブ投与群ともに，初回投与後 1 ヵ月から認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された。

また，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群，及びプラセボ群でそれぞれ−4.90 日，−4.07 日及び−2.79 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で片頭痛日数の減少が認められた［プラセボとの差（95%信頼区間），フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−2.11 日（−3.10，−1.12），675 mg/3 ヵ月群：−1.28 日（−2.27，−0.29），ANCOVA］。片頭痛日数の減少は，初回投与後 1 ヵ月から認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された。

以上の結果より，本薬は片頭痛患者（反復性および慢性片頭痛患者）における片頭痛発作の発症抑制に対して有効であることが確認されたため，効能又は効果（案）を「片頭痛発作の発症抑制」とした。

1.8.2.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1　用法及び用量（案）

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 225 mg を皮下投与する，又は 12 週間に 1 回 675 mg を皮下投与する。

1.8.2.2.2　用法及び用量（案）の設定根拠

日韓 EM 短期試験（406-102-00002）及び日韓 CM 短期試験（406-102-00001）は，フレマネズマブ 225 mg を月に 1 回（日韓 CM 短期試験の初回のみ 675 mg を投与），又はフレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与する用法及び用量で実施した。なお，両試験には，日本及び韓国の被験者が含まれていたが，国別の解析の結果，国が有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなかったことから，両試験の全体集団の結果で日本人の用法・用量を検討した。

ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）のフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群，及びプラセボ群でそれぞれ−4.90 日，−4.07 及び−2.79 日，日韓 EM 短期試験（406-102-00002）のフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−4.00 日，−4.02 日及び−1.02 日であった。プラセボ群と比較してすべてのフレマネズマブ投与群で片頭痛日数の減少が認められた［プラセボとの差（95%信頼区間）p 値，406-102-00001 試験：フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−2.11 日（−3.10，−1.12）p < 0.0001；675 mg/3 ヵ月群：−1.28 日（−2.27，−0.29）p = 0.0111；406-102-00002 試験：225 mg/1 ヵ月群：−2.98 日（−3.74，

−2.23）p < 0.0001；675 mg/3 ヵ月群：−3.00 日（−3.76，−2.24）p < 0.0001；ANCOVA］。MMRM 解析で時期別に評価すると，プラセボ群と比較してすべてのフレマネズマブ投与群で，初回投与後 1 ヵ月から片頭痛日数の減少が認められ，この効果は初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された。

ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，日韓 CM 短期試験（406-102-0001）のフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群，及びプラセボ群でそれぞれ−4.12 日，−4.14 日及び−2.45 日であった。プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で中等度以上の頭痛日数の減少が認められた［プラセボとの差（95%信頼区間）p 値，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−1.67 日（−2.54，−0.80）p = 0.0002，675 mg/3 ヵ月群：−1.69 日（−2.55，−0.82）p = 0.0001，ANCOVA］。MMRM 解析で時期別に評価すると，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で，初回投与後 1 ヵ月から中等度以上の頭痛日数の減少が認められ，この効果は初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された。なお，日韓 EM 短期試験（406-102-00002）でも治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で減少した。

有害事象の発現割合は日韓 EM 短期試験（406-102-00002）のフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で 57.0%（69/121 例），675 mg/3 ヵ月群で 62.7%（74/118 例），及びプラセボ群で 65.8%（77/117 例），日韓 CM 短期試験（406-102-00001）のフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で 61.7%（116/188 例），675 mg/3 ヵ月群で 61.1%（116/190 例），及びプラセボ群で 61.8%（118/191 例）であった。いずれの試験でもフレマネズマブ投与群での有害事象の発現割合はプラセボ群と比較し大きな差はなかった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり，フレマネズマブ投与による安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であることが示された。

また，部分集団解析の結果から，いずれの部分集団も有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないことが示された。

更に，日韓長期投与試験（406-102-00003）では，フレマネズマブ 225 mg を月 1 回（慢性片頭痛患者の初回のみ 675 mg を投与），又はフレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回，52 週間皮下投与した結果，治験薬初回投与後 1 ヵ月に認められた片頭痛日数の減少が 12 ヵ月を通じて悪化することなく維持されること，安全性及び忍容性に大きな問題がないことが示された。

上記の結果より，慢性片頭痛患者及び反復性片頭痛患者に対するフレマネズマブの 1 ヵ月に 1 回投与及び 3 ヵ月に 1 回投与時の有効性が確認された。安全性では大きな問題がなく，忍容性も良好であった。長期投与時も悪化することなく有効性が維持され，良好な忍容性を示すことが確認された。

慢性片頭痛患者に対する 1 ヵ月に 1 回投与に関して，フレマネズマブの米国及び欧州での申請時には，国際共同 CM 短期試験（TV48125-CNS-30049）で投与した用法・用量と同様，初回のみ 675 mg を投与する推奨用法・用量としたものの，審査の過程で実施した追加解析の結果，675 mg の初回投与を設定せずに 225 mg で開始した場合でも同様の有効性及び安全性が示されたことから，675 mg の初回投与は不要とした。日韓試験成績を用いて同様の追加解析を実施したところ，海外と同様の結果が得られ，日本人慢性片頭痛患者でも，1 ヵ月に 1 回投与時に，

225 mg で開始しても十分な有効性及び安全性が期待できると考えられた。

したがって，推奨用法・用量は，慢性片頭痛及び反復性片頭痛患者に共通となる「フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回，又はフレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与」とすることとした。

1.8.2.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
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	2. CCSI を踏まえ，過去に本剤の成分に対し重篤な過敏症を発現した場合，本剤の再投与により重篤な過敏症状を発現する可能性があることから設定した。
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。	5.1，5.2 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 の予防療法が適応となる対象，及び本剤の臨床試験の選択基準等を考慮して設定した。
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。	7.1 投与方法を変更する際に，投与間隔の誤認による過量投与を避けるための注意喚起として設定した。 7.2 漫然と投与することのないよう本剤の臨床試験における治療反応性の結果に基づき，本剤の投与継続に関する注意喚起について設定した。
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。	8.1 本剤の適性使用を推進するため，片頭痛の治療に精通している医師により本剤が投与されるよう設定した。 8.2 本剤は予防薬であるため，頭痛発作に対しては別途治療が必要になることから設定した。

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。	9.5 平成 29 年 6 月 8 日付薬生発 0608 号第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知に基づき，本剤の妊娠中の投与に関する安全性が確認されていないことから設定した。
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。	9.6 平成 29 年 6 月 8 日付薬生発 0608 号第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知に基づき，本剤の乳汁中への移行を検討していないことから設定した。
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。	9.7 平成 31 年 1 月 17 日付事務連絡厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課通知（Q&A_No.40）に基づき，設定した。
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。	11.1.1 実施された臨床試験では，アナフィラキシー，血管浮腫，蕁麻疹等の重篤な過敏症反応の副作用報告はないが，海外市販後の自発報告があることから（頻度不明），重大な副作用を設定した。

11.2 その他の副作用 1%以上 **過敏症**： **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） 1%未満 そう痒，発疹，蕁麻疹 頻度不明 薬物過敏症	11.2 認められた事象をCCSIの記載を参考に，副作用として設定した。添付文書（案）の副作用一覧へ反映するにあたり，「MedDRA（ver.18.1及び22.0）」の基本語（Preferred Term，PT）から一般的に分かりやすい用語へ読替えた。これらの読替え及び統合内容を「副作用用語読替え表」に示した。
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，同一箇所に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。	14.1.1 冷温による不快感等を防ぐために，本剤を使用する際には室温に戻してから投与することが推奨される。 14.1.2 目視にて異物や変色が認められたものは使用しないよう注意喚起のため設定した。 14.1.3 USPI及びSmPCを踏まえ設定した。 14.2.1 本剤は皮下投与製剤であることから設定した。 14.2.2 実施された臨床試験及び皮下投与製剤の記載を踏まえ本剤投与時の注意事項を設定した。 14.2.3 本剤は使い切りであるため設定した。

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，2475 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。	15.1 臨床試験における抗薬物抗体及び中和抗体の発現状況について情報提供するため設定した。

副作用用語読替え表

事象読替え・統合後*の用語	読替え前の PT（基本語）MedDRA/J version18.1 及び 22.0
そう痒	そう痒症，全身性そう痒症
注射部位硬結	注射部位硬結，注射部位結節
注射部位紅斑	注射部位紅斑，注射部位炎症
注射部位発疹	注射部位発疹，注射部位皮膚炎，注射部位湿疹

* 統合による合算した頻度をその他の副作用に反映している。