審議結果報告書

令 和 2 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　エムガルティ皮下注120 mgオートインジェクター、同皮下注120 mgシリンジ
［一　般　名］　ガルカネズマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］　令和２年１月 24 日

［審 議 結 果］
令和２年 12 月２日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は８年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

令和 2 年 11 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

［販　売　名］エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター、同皮下注 120 mg シリンジ
［一　般　名］ガルカネズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］令和 2 年 1 月 24 日

令和 2 年 11 月 6 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
33*	31	ICHD 第 3 版	ICHD 第 3 版β版

*審査報告（1）

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 2 年 11 月 6 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　①エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター
②同皮下注 120 mg シリンジ
［一　般　名］　ガルカネズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 1 月 24 日
［剤形・含量］　①1 キット（1 mL）中にガルカネズマブ（遺伝子組換え）120 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ（1 mL）中にガルカネズマブ（遺伝子組換え）120 mg を含有する注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　質］　ガルカネズマブは、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α-及びβ-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 IgG4 の定常部からなる。H 鎖の 227、233 及び 234 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Pro、Ala 及び Ala に置換されており、C 末端の Lys は除去されている。ガルカネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ガルカネズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 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 147,000）である。

Galcanezumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human α- and β-calcitonin gene-related peptides (CGRP) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions. In the H-chain, the amino acid residues at positions 227, 233 and 234 are substituted by Pro, Ala and Ala, respectively, and C-terminal Lys is deleted. Galcanezumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Galcanezumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.147,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

［構　　造］

L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASKDIS KYLNWYQQKP GKAPKLLIYY
TSGYHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDALPPTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC
```

H 鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFG NYWMQWVRQA PGQGLEWMGA
IYEGTGKTVY IQKFADRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARLS
DYVSGFGYWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG
```

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214－H 鎖 C133、H 鎖 C225－H 鎖 C225、H 鎖 C228－H 鎖 C228

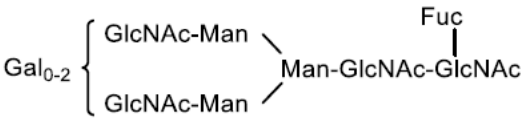
部分的ピログルタミン酸：H 鎖 Q1

糖鎖結合：H 鎖 N296

部分的プロセシング：H 鎖 G445

アミド化：H 鎖 L444

主な糖鎖構造の推定構造



分子式：$C_{6392}H_{9854}N_{1686}O_{2018}S_{46}$（タンパク質部分）

分子量：約 147,000

［特 記 事 項］　なし

［審査担当部］　新薬審査第二部

エムガルティ_日本イーライリリー株式会社_審査報告書

［審 査 結 果］

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の片頭痛発作の発症抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、重篤な過敏症及び重篤な心血管イベントの発現状況、妊婦における安全性、長期投与における安全性等について、さらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］

片頭痛発作の発症抑制

［用法及び用量］

通常、成人にはガルカネズマブ（遺伝子組換え）として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 カ月間隔で 120 mg を皮下投与する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別　紙

審査報告（1）

令和 2 年 9 月 3 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである

申請品目

［販　売　名］　①エムガルティ皮下注 120 mg アテオス EM（エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクターに変更予定）
②同皮下注 120 mg シリンジ

［一　般　名］　ガルカネズマブ（遺伝子組換え）

［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社

［申請年月日］　令和 2 年 1 月 24 日

［剤形・含量］　①1 キット（1 mL）中にガルカネズマブ（遺伝子組換え）120 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ（1 mL）中にガルカネズマブ（遺伝子組換え）120 mg を含有する注射剤

［申請時の効能・効果］

片頭痛発作の予防

［申請時の用法・用量］

通常、成人にはガルカネズマブ（遺伝子組換え）として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 カ月間隔で 120 mg を皮下投与する。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....22
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....67
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 67

［略語等一覧］

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国 Eli Lilly and Company により創製された、CGRP に対する遺伝子組換えヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。CGRP は片頭痛発作時に三叉神経節ニューロン及び硬膜を含む三叉神経の末梢で高度に発現する神経ペプチドであり、血漿又は血清中 CGRP 濃度の増加に伴って、片頭痛及び群発頭痛といった疼痛症候群が生じる（Cephalalgia 1994; 14:320-7）。本薬は、CGRP に結合し、その生理活性を阻害することにより、片頭痛発作の発症を抑制することが期待される。

本薬の臨床開発は、Eli Lilly and Company により 20[redacted] 年から開始され、2020 年 7 月現在、「片頭痛の予防」に係る効能・効果で米国及び欧州を含む 40 以上の国又は地域で承認され、「反復性群発頭痛の治療」に係る効能・効果で米国を含む 5 カ国で承認されている。

本邦においては、2016 年から申請者により本薬の臨床開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、「片頭痛発作の予防」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

[redacted]を結合した[redacted] CGRP 断片で免疫した[redacted]の[redacted]細胞由来の [redacted] から作製された [redacted]ライブラリーから、[redacted]に基づくスクリーニングにより [redacted] が選択され、最適化及びヒト化された。当該 [redacted] から得られた H 鎖及び L 鎖の可変領域をコードする遺伝子断片並びにヒト IgG4 の H 鎖及び L 鎖の定常領域をコードするプラスミドから、H 鎖及び L 鎖の全長をコードするプラスミドがそれぞれ得られた。[redacted]等の生成の抑制、エフェクター機能の低減及び C 末端リシンの除去を目的とした変異を H 鎖の [redacted]に導入した後に、H 鎖及び L 鎖のプラスミドから本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）ガイドライン、ICH Q5B ガイドライン及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、生産培養、初期回収、[redacted]処理によるウイルス不活化、[redacted] クロマトグラフィー、[redacted] 処理によるウイルス不活化及び清澄化、[redacted] クロマトグラフィー、[redacted]ろ過、[redacted]ろ過及び分注・凍結・保存工程からなる。

重要工程は、生産培養、[redacted]処理によるウイルス不活化、[redacted] クロマトグラフィー、[redacted] 処理によるウイルス不活化及び清澄化、[redacted]クロマトグラフィー及び[redacted]ろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「2.1.1　細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、実生産スケールで得られた未加工／未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ試験、*in vitro* ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、培養終了後の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}）			
	マウス白血病ウイルス	ブタパルボウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型
[redacted]処理によるウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]処理によるウイルス不活化及び清澄化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≧17.10	6.48	≧10.17	≧8.89

2.1.4　製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を A、B、C、D、E 及び申請製法とする）。なお、国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験には、製法 D、製法 E 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

1. 製法 A から製法 B：[redacted]の導入、製造スケール、培養工程、精製工程及び[redacted]の変更
2. 製法 B から製法 C：製造スケール、培養工程、精製工程、[redacted]及び[redacted]の変更
3. 製法 C から製法 D：[redacted]の導入、製造スケール、精製工程及び[redacted]の変更
4. 製法 D から製法 E：精製工程の変更
5. 製法 E から申請製法：[redacted]、製造スケール及び精製工程の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性及び PK に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認された（「6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法」の項参照）。

製造工程の開発には QbD の手法が利用された（「2.3　QbD」の項参照）。

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2：特性解析における評価項目

一次構造／高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（ピログルタミン酸化、グリコシル化、脱アミド化、異性化、酸化、ヒドロキシル化、糖化、N 末端及び C 末端不均一性）、ジスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基、二次構造、三次構造、四次構造、熱安定性
物理的化学的性質	分子量・分子サイズ、電荷バリアント、吸光係数、サイズバリアント、IgG サブクラス分析
糖鎖構造	糖鎖結合率、糖鎖プロファイル、糖鎖構造解析、単糖結合分析
生物学的性質	CGRP 阻害活性
	Fcγ 受容体（Ⅰ、Ⅱa 及びⅢa）結合活性、補体成分（C1q）結合活性、胎児性 Fc 受容体結合活性

エムガルティ_日本イーライリリー株式会社_審査報告書

生物学的性質について、CGRP 阻害活性は、CGRP 受容体を発現するヒト神経芽細胞腫由来の SK-N-MC 細胞株を用いて、HTRF アッセイにより評価された。また、Fcγ 受容体及び補体成分への結合活性は ELISA により検討され、本薬はこれらの Fcγ 受容体及び補体成分に結合しないことが確認された（「3.1.1.2 本薬のヒト αCGRP 及び βCGRP に対する阻害作用」及び「3.1.1.7　Fcγ 受容体Ⅰ、Ⅱa 及びⅢa 並びに補体成分 C1q に対する結合能」の項参照）。

2.1.5.2　目的物質由来不純物

特性解析結果に基づき、*関連物質A 、*関連物質B 及び *関連物質C が目的物質関連物質とされた。また、凝集体、切断体及び *不純物A が目的物質由来不純物とされた。凝集体及び切断体は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。*不純物A は製造工程により十分に低値で管理可能として、規格及び試験方法による管理は設定されていない。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、*不純物B 、HCP、*不純物C 、元素不純物、*不純物D 、*不純物E 及び *不純物F が製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、*不純物B 、HCP、*不純物C 及び元素不純物は製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、細胞培養時に使用される *不純物D 、*不純物E 及び *不純物F は、精製工程で除去されないと仮定した場合であっても、収量から想定される本薬臨床使用時の最大投与量は許容一日曝露量未満であると説明されている。

2.1.6　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（CEX、CGRP 阻害活性、ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（SEC、CE-SDS（[redacted]及び[redacted]））、電荷不均一性（CEX）、エンドトキシン、微生物限度、力価（CGRP 阻害活性）及び定量法（UV/VIS）が設定されている。

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3：原薬の主要な安定性試験の概略

		製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		製法[redacted]	3	－65℃以下	36 カ月	ポリプロピレン製の栓及び高密度ポリエチレン製容器
		[redacted]製法	4			
加速試験		製法[redacted]	3	5±3℃	6 カ月	
		[redacted]製法	4			
苛酷試験	温度	製法[redacted]	1	40±2℃	4 週間	
	光	製法[redacted]		20℃、総照度 120 万 lux･h 以上、総近紫外光 200 W･h/m^2 以上		

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）では、SEC における凝集体の増加、CE-SDS（[redacted]）における切断体の増加、CE-SDS（[redacted]）における切断体の増加、CEX における[redacted]ピークの減少傾向及び[redacted]バリアントの増加傾向、

LC-MS ペプチドマップによる[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の増加が認められた。

苛酷試験（光）の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリプロピレン製の栓及び高密度ポリエチレン製容器を用いて、－65℃以下で保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ（1 mL）あたり本薬 120 mg を含有する水性注射剤であり、針付きガラス製シリンジに薬液を充填した PFS 製剤と、薬液を充填した同シリンジにペン型注入器を取り付けた AI 製剤が申請製剤とされ、いずれもコンビネーション製品である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、添加剤緩衝液調製、薬液調製、無菌ろ過、充填・施栓、組立て、表示・包装・試験及び保管工程からなる。

重要工程は、薬液調製、無菌ろ過及び充填・施栓工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施された。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が変更された。申請製法により製造された製剤を用いて第Ⅲ相試験が実施された。

製法変更前後において、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認された。

製造工程の開発には QbD の手法が利用された（「2.3　QbD」の項参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（CEX、CGRP 阻害活性）、pH、純度試験（SEC、CE-SDS（[redacted]及び[redacted]））、電荷不均一性（CEX）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（CGRP 阻害活性）及び定量法（UV/VIS）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。また、この他に PFS 製剤及び AI 製剤を用いた予備安定性試験（長期保存試験及び加速試験）等も実施され、安定性プロファイルが安定性の基準ロットと同様であることが確認された。

表 4：製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数[a]	保存条件	実施期間	保存形態[b]
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月	ステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ及びブロモブチルゴム製プランジャー
加速試験	3	30±2℃/65±5%RH	6 カ月	
光安定性試験	1	20℃、総照度 120 万 lux･h 以上、総近紫外光 200 W･h/m^2 以上		

a：申請製法で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤

b：プランジャーロッド、AI の構成部品等を除く中間製品

長期保存試験では、実施期間を通して品質に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SEC における凝集体の増加、CE-SDS（[redacted]）における H 鎖と L 鎖の合計の減少、CE-SDS（[redacted]）における主ピークの減少、CEX における[redacted]ピークの減少及び[redacted]バリアントの増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ及びブロモブチルゴム製プランジャーを用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3　QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

・CQA の特定：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物（「2.1.5.2　目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3　製造工程由来不純物」の項参照）及び製剤特性を含む品質特性について、本薬の開発段階で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- 力価、凝集体、切断体、[redacted]、宿主細胞由来 DNA、HCP、[redacted]、[redacted]、元素不純物、微生物学的安全性、ウイルス安全性／外来性感染性物質、微粒子、同一性、外観、タンパク質含量、pH、浸透圧及び投与量（採取容量、[redacted]及び[redacted]）

・工程の特性解析：

CQA に影響を及ぼす工程の特定、並びに当該工程において CQA 及び工程の性能に重要な影響を及ぼす工程管理パラメータをリスクアセスメント等から選定し、許容範囲が確認された。

・管理方法の策定：

上述の「工程の特性解析」を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ、工程内管理、規格及び試験方法等の組合せによる原薬及び製剤の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2　目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3　製造工程由来不純物」の項参照）。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　*In vitro* 試験

3.1.1.1　本薬のヒト及びラット αCGRP への結合に関する評価（CTD 4.2.1.1.1）

ヒト及びラット αCGRP に対する本薬の結合能について、表面プラズモン共鳴アッセイにより検討した。本薬を固定したセンサーチップにヒト又はラット αCGRP を作用させたときのヒト及びラット αCGRP に対する本薬の K_D（平均値±標準偏差）は、それぞれ 31±19 pmol/L 及び 250±64 pmol/L であった。

3.1.1.2　本薬のヒト αCGRP 及び βCGRP に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.3）

CGRP 受容体を構成する CRLR 及び RAMP を発現させた SK-N-MC 細胞を用いて、HTRF アッセイで cAMP 濃度を測定することにより、ヒト αCGRP 及び βCGRP の結合に対する本薬（0.00254～50 nmol/L）の阻害作用を検討した。ヒト αCGRP 及び βCGRP による cAMP 産生に対する本薬の IC_{50}（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.35±0.07 nmol/L、0.18±0.02 nmol/L であった。

3.1.1.3　本薬のヒト及びウサギ αCGRP 誘発 cAMP 産生に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.4）

ヒト CGRP 受容体を発現させた SK-N-MC 細胞に本薬を添加し、30 分後にヒト αCGRP 又はウサギ αCGRP を作用させ、HTRF アッセイで cAMP 濃度を測定した。本薬の検討濃度は、ヒト αCGRP 又はウサギαCGRP に対し、それぞれ 0.5～10000 pmol/L 又は 2.5～50000 pmol/L であった。

本薬のヒト αCGRP 及びウサギ αCGRP に対する K_b（平均値±標準偏差）はそれぞれ 44.2±1.8 pmol/L 及び 4.1±0.2 pmol/L であり、ヒト αCGRP 及びウサギ αCGRP による cAMP 産生作用に対する本薬の IC_{50} はそれぞれ 0.23 nmol/L 及び 0.06 nmol/L であった。

3.1.1.4　ヒト αCGRP 及びヒトアミリン誘発 cAMP 産生に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.4）

CGRP 及びカルシトニンペプチドファミリーであるヒトアミリンによって活性化されるヒト AMY1 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、ヒト αCGRP（0.8 nmol/L）及びヒトアミリン（0.8 nmol/L）の結合に対する本薬（0.01～20000 pmol/L）の阻害作用を検討した。

ヒト αCGRP による cAMP 産生作用に対する本薬の IC_{50} は 0.9 nmol/L であり、ヒトアミリンによる cAMP 産生作用に対しては、本薬はいずれの濃度でも阻害作用を示さなかった。

3.1.1.5　カルシトニンペプチドファミリーに対する結合能（CTD 4.2.1.1.5）

ヒトカルシトニンペプチドファミリーであるアミリン、カルシトニン、アドレノメデュリン及びインターメジンに対する本薬の結合能について、ヒト αCGRP を陽性対照として表面プラズモン共鳴アッセイにより評価した。

本薬を固定したセンサーチップに各ペプチド（56、167 又は 500 nmol/L）を作用させた結果、本薬は陽性対照であるヒト αCGRP（0.56、1.67 又は 5 nmol/L）に対していずれの濃度でも結合性を示し、αCGRP で得られた最大シグナル変化は約 14 単位であった。一方で、アミリン、カルシトニン及びインターメジンに対して、いずれの濃度でも結合性を示さず、シグナル変化はみられなかった。アドレノメデュリンに対しては、最低濃度以外の濃度でシグナル変化がみられ、最大シグナル変化は約 8 単位であった。

3.1.1.6　ヒト CGRP 受容体に対する結合能（CTD 4.2.1.1.6）

CGRP 受容体を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬の CGRP 受容体に対する結合能を評価した。陽性対照として抗 CGRP 受容体抗体、陰性対照としてヒト IgG4 抗体を用いた。HEK293 細胞に本薬及び各対照（1～100 nmol/L）を添加し、Hoechst33342 核染色色素で染色後、反応性を Mean Object Spot Total Intensity を用いて評価した結果、本薬はいずれの濃度においても CGRP 受容体に対する結合性を示さなかった。陽性対照は 3 nmol/L 以上の濃度で結合性を示し、陰性対照はいずれの濃度においても結合性を示さなかった。

3.1.1.7　Fcγ 受容体Ⅰ、Ⅱa 及びⅢa 並びに補体成分 C1q に対する結合能（CTD 4.2.1.1.7）

本薬の Fcγ 受容体との相互作用による免疫活性化作用を検討する目的で、ヒト Fcγ 受容体及び補体成分への本薬の結合性を評価した。CD16a、CD32a、CD64 又は C1q でコートしたプレートに本薬（6.25～200 μg/mL）を添加し、HRP 標識抗ヒト IgG F(ab')2 抗体を添加後、TMB 試薬を加え、比色分析用マイクロプレートリーダーで吸光度を測定した。陽性対照としてヒト IgG1 抗体、陰性対照としてヒト IgG4 抗体を用いた。陽性対照であるヒト IgG1 抗体はいずれの分子に対しても結合性を示したが、本薬及び陰性対照であるヒト IgG4 抗体はいずれの分子に対しても結合性を示さなかった。

3.1.2　*In vivo* 試験

3.1.2.1　ラットにおけるカプサイシン誘発 DBF 増加に対する抑制作用（CTD 4.2.1.1.8）

雄 Lewis ラットに本薬（4 mg/kg）を皮下投与した 5 日後、カプサイシン溶液（2 mg/8 μL）を腹部皮膚に塗布し、25 分後にカプサイシン誘発 DBF のベースラインからの変化率を評価した（各群 8 例）。対照として、ヒト IgG4 抗体（4 mg/kg）を用いた。

その結果、DBF のベースライン値からの増加率は対照群で 138.7%であったのに対し、本薬群では 27.0%であり、対照群と比較して本薬群で、DBF 増加の抑制が認められた。

3.1.2.2　サルにおけるカプサイシン誘発 DBF 増加に対する抑制作用（CTD 4.2.1.1.9）

カニクイザルに本薬（5 mg/kg）を静脈内投与した 1、15 及び 29 日後、カプサイシン溶液（2 mg/20 μL）を前腕皮膚に塗布し、カプサイシン誘発 DBF の各測定日のベースラインからの変化率を評価した（各群 4～6 例）。投与 1、15 及び 29 日後における本薬の DBF のベースライン値からの増加率はそれぞれ 13.7%、30.5%及び 38.9%であり、DBF 増加の抑制が認められた。

3.2　安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

表 5：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	被験物質投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル（雌雄 1 群各 4 例）	一般状態観察	0、2、100 mg/kg 週 1 回、26 週	皮下	中枢神経系への影響なし	4.2.3.2.6
心血管系	カニクイザル（雌雄 1 群各 3～6 例）	心電図	0、1.5、15、100 mg/kg 週 1 回、6 週	皮下	心血管系への影響なし	4.2.3.2.4
	カニクイザル（雌雄 1 群各 4 例）	心電図	0、2、100 mg/kg 週 1 回、26 週	皮下	心血管系への影響なし	4.2.3.2.6
呼吸系	カニクイザル（雌雄 1 群各 3～6 例）	呼吸数、呼吸状態	0、1.5、15、100 mg/kg 週 1 回、6 週	皮下	呼吸系への影響なし	4.2.3.2.4
	カニクイザル（雌雄 1 群各 4 例）	呼吸数、呼吸深度	0、2、100 mg/kg 週 1 回、26 週	皮下	呼吸系への影響なし	4.2.3.2.6

3.R　機構における審査の概略

3.R.1　効力を裏付ける試験について

申請者は、CGRP の作用及び片頭痛発作への関与について、以下のように説明した。CGRP はカルシトニンペプチドファミリーに含まれる神経ペプチドであり、末梢及び中枢神経系に主に発現する αCGRP、並びに腸管神経系に主に発現する βCGRP のアイソフォームが存在する（Neuroscience 1988; 25: 195-205）。

CGRP は血管拡張作用（Nature 1985; 313: 54-6）、神経性炎症及び侵害受容における作用（Pain 2013; 154: 700-7）、催炎症性メディエーターの産生及び分泌促進作用（Mol Pain 2011; 7: 94）、培養後根神経節ニューロンの活性化閾値を低下させ、興奮性を増加させる作用（Pain 2005; 116: 194-204）等を有し、血漿中又は血清中 CGRP 濃度の増加に伴い、片頭痛及び群発頭痛といった疼痛症候群が生じること（Cephalalgia 1994; 14: 320-7）や、CGRP を持続投与すると片頭痛患者で片頭痛様の頭痛発作が誘発されること（Cephalalgia 2002; 22: 54-61, Cephalalgia 2010; 30: 1179-86）等が報告されている。

効力を裏付ける試験では、*in vitro* 試験において、本薬はラット及びヒト CGRP に高い親和性をもって結合し、CGRP による cAMP 産生作用を阻害した。また、ヒトαCGRP、ヒトアミリン及び他のカルシトニンペプチドファミリーに対する本薬の結合性を確認した結果、本薬はヒトアミリンによる cAMP 産生作用を阻害せず、表面プラズモン共鳴アッセイにおいてアドレノメデュリンを除いたカルシトニンペプチドファミリーへの結合性を示さなかった。アドレノメデュリンに対する結合性については、本薬とヒトαCGRP の K_D が 31 pM であったのに対し、本薬とアドレノメデュリンの K_D は 500 nM 以上と推定された。

In vivo 試験において、片頭痛発作に対する予防効果が検討可能な病態モデルは確立していないことから *in vivo* 病態モデルを用いた検討は実施していないが、ラット及びサルを用いた試験において、CGRP による血管拡張作用を反映すると考えられるカプサイシン誘発 DBF の増加を本薬が抑制することが示された。なお、ヒトとサルの CGRP のアミノ酸配列は同じであることを確認しており、サルはヒトにおける本薬の作用を検討する動物種として適切であったと考える。

以上の結果、並びに本薬は硬膜及び三叉神経節にも分布することを踏まえると（「4.2.1　中枢移行性」の項参照）、本薬はヒトαCGRP に結合し、末梢神経において疼痛伝達経路を活性化させる侵害受容ニューロンに対するαCGRP の興奮性作用を阻害することにより、片頭痛発作を抑制する可能性があると考える。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 試験において本薬が CGRP に選択的に結合し、CGRP と CGRP 受容体の結合を阻害する作用が示された。また、*in vivo* 試験においても、CGRP の薬理作用を介するカプサイシン誘発 DBF の増加が本薬により抑制されることが示され、本薬が生体内でも CGRP 阻害作用を発揮すること推定された。以上に加えて、αCGRP の片頭痛発作への関与に関する申請者の説明を踏まえると、ヒトにおいて本薬が片頭痛発作に対する抑制作用を示すことが期待できると判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血清中濃度は ELISA により測定され、定量下限はラット及びウサギで 0.020 μg/mL、サルで 0.020 又は 0.010 μg/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2.1）

雄性サル（2 例）に本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本薬の $t_{1/2}$ は 7.6 日、V_{ss} は 52.2 mL/kg（0.14 L）、CL は 0.24 mL/h/kg（0.015 L/日）であった。

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2.3、4.2.3.2.6、4.2.3.5.2.5、4.2.3.5.4.1）

雌雄ラット及び雌雄サルに本薬を週 1 回 26 週間反復皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6：本薬を週 1 回反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

動物種	投与量（mg/kg）	性別	例数	測定時点（日目）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}7d}$（μg·day/mL）
ラット	20	雄	3/時点	1	164	800
			3/時点	176	173, 193[a]	1220
		雌	3/時点	1	168	838
			3/時点	176	242	1280
	250	雄	3/時点	1	990	5250
			3/時点	176	441	2440
		雌	3/時点	1	1160	6500
			3/時点	176	1030	3430
サル	2	雄	4	1	27±2	158±12
			3	176	75±31	446±211
		雌	4	1	26±5	143±31
			3	176	34±45	192±291
	100	雄	4	1	1300±68	7250±658
			4	176	4540±1930	23800±5170
		雌	4	1	1120±147	5920±613
			3	176	4440±363	24500±3290

a：2 例の個別値

妊娠ウサギに本薬を妊娠 7、12、16、20 日目に反復皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：妊娠ウサギに本薬を反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量（mg/kg）	例数	測定時点	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}3d}$（μg·day/mL）
30	5	妊娠 7 日目	240±27	467±68
	5	妊娠 12 日目	355±74	904±181
	5	妊娠 16 日目	211±104	417±250
	5	妊娠 20 日目	69±47	103±103
100	5	妊娠 7 日目	1020±224	1960±344
	5	妊娠 12 日目	1430±115	3810±357
	5	妊娠 16 日目	1760±228	4880±604
	5	妊娠 20 日目	1660±255	4250±563

幼若ラットに本薬を生後 21 日目から生後 90 日目まで 3 日に 1 回反復皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8：幼若ラットに本薬を反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量（mg/kg）	性別	例数	測定時点	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}7d}$（μg·day/mL）
30	雄	3/時点	生後 21 日目	136	729
		3/時点	生後 90 日目	692	4250
	雌	3/時点	生後 21 日目	129	725
		3/時点	生後 90 日目	1430	5880
250	雄	3/時点	生後 21 日目	1250	6880
		3/時点	生後 90 日目	2360	12040
	雌	3/時点	生後 21 日目	1470	7170
		3/時点	生後 90 日目	3320	17200

4.2 分布

4.2.1 中枢移行性（CTD 4.2.2.3.1）

雄性ラットに本薬の ^{125}I-標識体又は対照抗体（IgG4 の ^{125}I-標識体）4 mg/kg を単回皮下投与し、本薬の中枢移行性が検討された。本薬の ^{125}I-標識体投与群では投与 7 日目において血漿中放射能濃度に対する各組織中放射能濃度の割合は、中枢神経系組織（視床下部、前頭前野皮質、小脳、脊髄等）では 0.10%～0.35%、脳脊髄液中では 0.10%～0.13%と低かったのに対して、末梢組織（硬膜、脾臓及び三叉神経節）では 5%～11%であった。また、本薬の ^{125}I-標識体投与群と対照抗体投与群とで放射能の分布に明確な差異は認められなかった。

なお、申請者は、本薬は IgG 抗体であることから主に血管系に限って分布すると考えたこと、サルにおける分布容積（0.14 L、「4.1.1　単回投与」の項参照）は推定総血漿容量（5 kg のサルで 0.224 L、Pharmaceut Res 1993; 10: 1093-5）とほぼ同等であったこと等から、その他の組織分布試験は実施しなかったと説明している。

4.2.2 胎盤通過性（CTD 4.2.3.5.2.2、4.2.3.5.2.5）

ラットに本薬 100 mg/kg を交配 14 日前から妊娠 13 日目まで週 1 回反復皮下投与したとき、妊娠 20 日目における胎児の血清中本薬濃度は母動物の血清中本薬濃度の 25%～39%であった。

ウサギに本薬 100 mg/kg を妊娠 7、12、16、20 日目に反復皮下投与したとき、妊娠 29 日目における胎児の血清中本薬濃度は母動物の血清中本薬濃度の 110%～441%であった。

4.3 代謝及び排泄

本申請にあたり、試験は実施されていない。

申請者は、本薬の代謝及び排泄に関して、以下のように説明した。本薬は IgG 抗体であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考える。本薬の乳汁移行については、IgG 抗体はヒトの乳汁中に移行することが示されていること（J Hum Lact 2005; 21: 439-43）を踏まえると、IgG 抗体である本薬もヒト乳汁中に排泄される可能性は否定できないことから、本薬投与時には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旨を添付文書で注意喚起する。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の代謝及び排泄に関する非臨床試験は実施されていないものの、本薬の代謝及び排泄については既存の情報から推測可能であり、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、本薬の非臨

床薬物動態の評価は適切と判断する。また、本薬が乳汁中へ移行する可能性があることを踏まえ、添付文書において、本薬を投与する際には授乳を継続する必要性について検討する旨注意喚起するとの申請者の対応（「4.3　代謝及び排泄」の項参照）は妥当と判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び幼若動物を用いた毒性試験の成績が提出された。

5.1　単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されず、ラット及びサルを用いた 26 週間反復投与毒性試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 9）。

表 9：単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量（mg/kg）	主な所見	概略の致死量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄ラット（SD）	皮下	0[a]、20、250	急性毒性について、26 週間反復投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	250 超	4.2.3.2.3
雌雄カニクイザル	皮下	0[a]、2、100	急性毒性について、26 週間反復投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	100 超	4.2.3.2.6

a：10 mmol/L クエン酸ナトリウム緩衝液、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80 を含む注射用水

5.2　反復投与毒性試験

ラット（6、12 及び 26 週間）及びサル（6、12 及び 26 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 10）。本薬投与に起因した変化として、複数の試験で投与部位の炎症等が認められたが、程度が軽度であったこと等から毒性学的意義は低いと申請者は説明した（「5.6　局所刺激性試験」の項参照）。なお、ラット（26 週間）及びサル（26 週間）の反復投与毒性試験での無毒性量（ラット：250 mg/kg、サル：100 mg/kg）における曝露量（$AUC_{0\text{-}7d}$）は、それぞれ 2935 及び 24150 μg·day/mL であり、定常状態における平均血清中濃度を算出すると、ヒトでの臨床用量（120 mg）投与時の定常状態における平均血清中濃度（26.5 μg/mL）と比較して、ラットで 16 倍及びサルで 130 倍であった。

表 10：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg）	主な所見	無毒性量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄ラット（SD）	皮下	6 週（1 回/週）＋9 週休薬	0[a]、1.5、15、100	≧15：投与部位の炎症等	100	4.2.3.2.1
雌雄ラット（SD）	皮下	12 週（1 回/週）＋6 週休薬	0[a]、15、100	毒性所見なし	100	4.2.3.2.2
雌雄ラット（SD）	皮下	26 週（1 回/週）	0[a]、20、250	≧20：投与部位の炎症等	250	4.2.3.2.3
雌雄カニクイザル	皮下	6 週（1 回/週）＋9 週休薬	0[a]、1.5、15、100	≧1.5：投与部位の炎症等	100	4.2.3.2.4
雌雄カニクイザル	皮下	12 週（1 回/週）＋6 週休薬	0[a]、15、100	≧15：投与部位の炎症等	100	4.2.3.2.5
雌雄カニクイザル	皮下	26 週（1 回/週）	0 [a]、2、100	≧2：投与部位の炎症等（雌）	100	4.2.3.2.6

a：10 mmol/L クエン酸ナトリウム緩衝液、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80 を含む注射用水

5.3　遺伝毒性試験

本薬は抗体であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4　がん原性試験

本薬は抗体であり、ICH S6（R1）ガイドラインに基づき、標準的ながん原性試験を実施せずにがん原性評価が行われた。その結果、以下の点から本薬のがん原性リスクは低いと申請者は判断した。

- ラット及びサルを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験において本薬のがん原性を疑わせる所見は認められていないこと。
- CGRP の作用（血管新生促進作用等）から、本薬の CGRP 阻害作用によるがん原性は示唆されていないこと。

5.5　生殖発生毒性試験

雄ラットを用いた受胎能に関する試験、雌ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された（表11）。

表 11：生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg）	主な所見	無毒性量（mg/kg）	添付資料 CTD
受胎能試験	雄 ラット （SD）	皮下	交配前 28 日間～剖検前日（1 回/週）	0[a]、30、250	親動物：なし 受胎能：なし	250	4.2.3.5.1.1
受胎能及び胚・胎児発生試験	雌 ラット （SD）	皮下	交配前 14 日間～妊娠 13 日（1 回/週）	0[a]、30、100	親動物：なし 受胎能：なし 胎児：なし	親動物 （一般毒性）：100 （受胎能）：100 胚・胎児：100	4.2.3.5.2.2
	雌 ラット （SD）	皮下	交配前 14 日間～妊娠 18 日（2 回/週）	0[b]、250	親動物：なし 受胎能：なし 胎児： 250：短小肋骨の発現率増加[c]	親動物 （一般毒性）：250 （受胎能）：250 胚・胎児：250	4.2.3.5.2.3
胚・胎児発生試験	雌 ウサギ （NZW）	皮下	妊娠 7、12、16、20 日	0[a]、30、100	母動物：なし 胎児：なし	母動物：100 胚・胎児：100	4.2.3.5.2.5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット （SD）	皮下	母動物： 妊娠 6、9、12、15、18、21 日、授乳 2、5、8、11、14、17、20 日	0[b]、30、250	母動物： 死亡：250（1/26 例[d]） F1 出生児： なし	母動物：250 F1 出生児 （一般毒性）：250 （発生）：250	4.2.3.5.3.1

a：10 mmol/L クエン酸ナトリウム緩衝液、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80 を含む注射用水
b：10 mmol/L L-ヒスチジン緩衝液、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80 を含む注射用水
c：変異所見であり、腹発現率が施設背景値の範囲内であったこと等から毒性学的意義は低いと申請者は判断した。
d：死因は不明であるが、投与条件が近いラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験の 250 mg/kg 群で死亡が認められなかったことから、投与との関連はないと申請者は判断した。

5.6 局所刺激性試験

ラット及びサルを用いた反復皮下投与毒性試験の中で局所刺激性が評価された。ラット及びサルのいずれにも投与部位の炎症性変化が認められたが、軽度であり、一般状態の変化を伴わず、回復性が認められたことから、申請者は毒性学的意義が低いと判断し、本薬の局所刺激性は低いと判断した。

5.7 その他の試験

5.7.1 幼若動物試験

ラットを用いた幼若動物試験が実施された（表 12）。

表 12：幼若動物試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg）	主な所見	無毒性量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄 ラット （SD）	皮下	生後 21～90 日（2 回/週）	0[a]、30、250	≧30：炎症関連所見[b]（投与部位の単核細胞浸潤、フィブリノゲン・グロブリンの高値）、クレアチンキナーゼの高値[b] 250：骨パラメータの変化[c]（大腿骨骨幹端の骨塩量減少・骨梁骨塩量減少・骨梁骨密度減少・断面積減少、大腿骨骨幹の骨膜外周短小化） 回復性：あり	250	4.2.3.5.4.1

a：10 mmol/L L-ヒスチジン緩衝液、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80 を含む注射用水
b：軽度であり回復性が認められたことから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。
c：骨長や皮質の変化がなく、回復性が認められたことから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

エムガルティ_日本イーライリリー株式会社_審査報告書

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性試験において、本薬の臨床使用で問題となるような所見等は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発過程において、原薬の製造工程及び製造所、並びに製剤の剤形、処方及び製造所の変更が行われた（「2.1.4　製造工程の開発の経緯」及び「2.2.3　製造工程の開発の経緯」の項参照）。申請製剤は PFS 製剤及び AI 製剤であり、国内外の第Ⅲ相試験で使用された製剤と同一である。

本薬の血清中濃度は ELISA により測定され、定量下限は 0.00075 μg/mL であった。血漿中総 CGRP 濃度は ECL 法により測定され、定量下限は 0.06 ng/mL であった。

血清中の ADA は ELISA により測定され、検出感度は 7.5 ng/mL であった。また、血清中の本薬に対する中和抗体は、ELISA による ADA 測定系に対して過剰量の CGRP を添加することで、吸光度（OD 値）が 19.9%以上低下した場合に陽性とされた。

6.1.1　凍結乾燥製剤及び溶液製剤投与時の比較（CGAO 試験、CTD 5.3.3.1.3（参考資料）、実施期間 2015 年 10 月～2016 年 9 月）

外国人健康被験者 160 例（各群 80 例）を対象に、本薬凍結乾燥製剤（製法 B）又は溶液製剤（製法 D）を用いて本薬 300 mg を単回皮下投与したとき、凍結乾燥製剤投与群に対する溶液製剤投与群の本薬の AUC_{last} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］は、0.885［0.817, 0.960］及び 0.896［0.831, 0.966］であった。また、凍結乾燥製剤投与群と溶液製剤投与群で血漿中総 CGRP 濃度の時間推移は同様であった。

ADA 陽性例の割合は 57.5%（92/160 例）であり、いずれの被験者も中和抗体陽性であった。また、TE-ADA 陽性[1)] 例の割合は 25.6%（41/160 例）であった。

6.1.2　投与部位別並びに PFS 製剤及び AI 製剤投与時の比較（CGAQ 試験、CTD 5.3.3.4.1（参考資料）、実施期間 2016 年 7 月～2017 年■月）

外国人健康被験者 160 例（各群 80 例）を対象に、PFS 製剤又は AI 製剤を用いて本薬 240 mg を上腕、腹部又は大腿部に単回皮下投与したとき、PFS 製剤投与群に対する AI 製剤投与群の本薬の AUC_{last} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］は 0.977［0.885, 1.08］及び 1.03［0.933, 1.13］であった。

また、投与部位別の本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであり、本薬の PK に投与部位による大きな差異は認められなかった。

表 13：本薬 240 mg を単回皮下投与したときの投与部位別の本薬の PK パラメータ

投与部位	例数	AUC_{last}（μg·day/mL）	C_{max}（μg/mL）
上腕	51	1090[a]（37.0）	30.5（34.1）
腹部	52	1170[a]（31.8）	32.5（36.9）
大腿部	46	1120[b]（32.8）	32.8（38.0）

幾何平均値（変動係数%）
a：44 例、b：40 例

1) ベースラインが ADA 陽性でベースライン後の抗体価が 1 回以上ベースライン値の 4 倍以上に上昇した、又はベースラインが ADA 陰性でベースライン後の抗体価が 1 回以上 20 以上であった場合。

本薬投与後の血漿中総 CGRP 濃度の時間推移は製剤や投与部位の違いによらず同様であった。

本治験期間中において、ADA 陽性例の割合は 19.4%（31/160 例）であり、中和抗体陽性例の割合は 15.6%（25/160 例）であった。ベースラインにおいて、12 例が ADA 陽性例であり、このうち 7 例は中和抗体陽性例であった。また、20 週間の後観察期間に新たに 8 例の TE-ADA 陽性[1)] 例が認められた。

6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK 及び PD パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 日本人及び白人を対象とした単回及び反復皮下投与試験（CGAE 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 2014 年 6 月～2015 年 1 月）

健康被験者 35 例（日本人 19 例、白人 16 例）を対象に、本薬 5、50、120、300 mg 又はプラセボを単回皮下投与したとき、本薬の PK パラメータ及び血漿中総 CGRP 濃度はそれぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 14：本薬を単回皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量（mg）	対象	例数	AUC_{inf}（μg·day/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}[a]（day）	$t_{1/2}$（day）	CL/F（L/day）	Vz/F（L）
5	日本人	3	27.9（19）	0.914（11）	6.26	22.8（28）	0.179（19）	5.89（12）
	白人	3	28.8（36）	0.657（28）	7.00	27.0（11）	0.174（36）	6.75（25）
50	日本人	3	180（48）	4.48（63）	9.00	22.6（20）	0.277（48）	9.02（28）
	白人	2	103, 288[b]	2.46, 6.47[b]	5.00, 9.00[b]	23.2, 23.5[c]	0.174, 0.486[b]	5.83, 16.5[b]
120	日本人	4	829（4）[c]	19.5（9）	4.62	28.7（14）[c]	0.145（4）[c]	5.99（12）[c]
	白人	3	700（65）	16.2（31）	7.00	26.8（21）	0.171（65）	6.62（40）
300	日本人	5	1870（28）	44.4（19）	5.00	29.5（32）	0.160（28）	6.81（20）
	白人	3	1440（5）	36.8（7）	5.00	24.0（18）	0.209（5）	7.22（14）

幾何平均値（変動係数%）
a：中央値、b：2 例の個別値、c：3 例

表 15：本薬を単回皮下投与したときの血漿中総 CGRP 濃度（ng/mL）

測定時点	プラセボ群		5 mg 群		50 mg 群		120 mg 群		300 mg 群	
	日本人（4 例）	白人（4 例）	日本人（3 例）	白人（3 例）	日本人（3 例）	白人（3 例）	日本人（4 例）	白人（3 例）	日本人（5 例）	白人（3 例）
投与前	0.13	0.08	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.03
投与後										
8 時間後	0.15	0.11	0.03	0.03	0.03	0.03	0.05	0.03	0.03	0.06
1 日後	0.17	0.11	0.03	0.03	0.03	0.03	0.10	0.06	0.07	0.09
2 日後	0.15	0.11	0.05	0.03	0.06	0.11	0.22	0.19	0.20	0.22
4 日後	0.17	0.09	0.09	0.06	0.14	0.31	0.38	0.33	0.47	0.46
5 日後	0.19	0.11	0.09	0.11	0.19	0.41	0.48	0.43	0.63	0.62
7 日後	0.18	0.12	0.16	0.16	0.30	0.62	0.68	0.59	1.12	0.82
14 日後	0.16	0.11	0.18	0.18	0.56	0.52, 2.26[a]	0.89[b]	0.97	1.66	1.34
28 日後	0.16	0.58	0.20	0.19	0.64	0.58, 1.86[a]	1.23[b]	1.38	2.19	2.01
56 日後	0.17	0.42	0.07	0.09	0.45	0.52, 1.19[a]	1.16[b]	1.31	2.21	1.37, 2.47[a]
84 日後	0.09	0.19	0.03	0.05	0.23	0.30, 0.55[a]	0.91[b]	0.96	1.55	0.77, 1.85[a]
112 日後	0.09	0.16	0.03	0.03	0.12	0.18, 0.28[a]	0.51[b]	0.64	1.00	0.38, 1.02[a]
140 日後	0.06	0.15	0.03	0.03	0.05	0.11, 0.14[a]	0.29[b]	0.38	0.74	0.25, 0.43[a]

a：2 例の個別値、b：3 例

エムガルティ_日本イーライリリー株式会社_審査報告書

健康被験者 8 例（日本人 5 例、白人 3 例）を対象に、本薬 300 mg を 4 週に 1 回（計 3 回）反復皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16：本薬を反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

測定時点	対象	例数	AUC_{τ} (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (day)	$t_{1/2}$ (day)	累積係数
1 日目	日本人	5	808（44）	38.0（49）	5.00	－	－
	白人	3	679（42）	33.7（38）	4.00	－	－
29 日目	日本人	5	1310（59）	64.1（58）	9.00	－	－
	白人	3	785, 725[b]	54.0（70）	4.00	－	－
57 日目	日本人	5	1410（54）	67.1（66）	4.00	34.7（33）	1.74（10）
	白人	2	1080, 955[b]	51.8, 46.2[b]	5.00, 5.00[b]	24.9, 29.6[b]	1.71, 2.01[b]

幾何平均値（変動係数%）
a：中央値、b：2 例の個別値、－：算出せず

本薬 5 mg が単回皮下投与された日本人 1 例、並びに本薬 300 mg が反復皮下投与された日本人及び白人各 1 例が TE-ADA 陽性[1)] 例であった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 日本人 EM 患者を対象とした第Ⅱ相試験（CGAN 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2016 年 11 月～2019 年 1 月）

日本人 EM 患者 459 例を対象に、本薬 120、240 mg 又はプラセボを月 1 回 6 カ月間反復皮下投与した。なお、本薬 120 mg 群では、初回のみ 240 mg を投与し、2 回目以降は 120 mg を投与した。

本薬の血清中濃度は、本薬 240 mg 群と比較して 120 mg 群でより早く定常状態に達し、定常状態における本薬の血清中濃度は、120 mg 群と比較して 240 mg 群で約 2 倍であった。投与終了後、本薬の血清中濃度は低下した。

血漿中総 CGRP 濃度は、本薬投与後に上昇し、投与終了後にベースライン付近まで低下した。また、本薬 120 mg 群と比べて 240 mg 群でわずかに高かった。

6.2.2.2 日本人 EM 及び CM 患者を対象とした長期投与試験（CGAP 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 2017 年■月～2019 年 8 月）

CGAN 試験の二重盲検期を完了した日本人 EM 患者 246 例、及び本試験から新たに組み入れられた日本人 CM 患者 65 例を対象に、本薬 120 又は 240 mg を月 1 回 12 カ月間反復皮下投与した。なお、CGAN 試験のプラセボ群から本薬 120 mg 群に移行した EM 患者、及び 120 mg 群に割り付けられた CM 患者では、初回のみ 240 mg を投与し、2 回目以降は 120 mg を投与した。

CGAN 試験の本薬群から移行した EM 患者の本薬の血清中濃度は、定常状態が維持された。CGAN 試験のプラセボ群から移行した EM 患者、及び本試験から新たに組み入れられた CM 患者の本薬の血清中濃度の推移は、CGAN 試験と同様であった。

CGAN 試験の本薬群から移行した EM 患者の血漿中総 CGRP 濃度は、定常状態が維持され、投与終了後に低下した。CGAN 試験のプラセボ群から移行した EM 患者、及び本試験から新たに組み入れられた CM 患者の血漿中総 CGRP 濃度の推移は、CGAN 試験と同様であった。

6.2.2.3　外国人 EM 及び CM 患者を対象とした第Ⅲ相試験及び長期投与試験

外国人 EM 患者及び CM 患者を対象とした以下の第Ⅲ相試験及び長期投与試験において、本薬 120、240 mg 又はプラセボが月 1 回 3～12 カ月間反復投与された（本薬 120 mg 群では、初回のみ 240 mg を投与）。いずれの試験においても、本薬の血清中濃度及び血漿中総 CGRP 濃度の推移は、CGAN 試験と同様であった。

・EM 患者（862 例）を対象とした第Ⅲ相試験（CGAG 試験、CTD 5.3.5.1.3、実施期間 2016 年 1 月～2017 年 [redacted] 月）
・EM 患者（922 例）を対象とした第Ⅲ相試験（CGAH 試験、CTD 5.3.5.1.4、実施期間 2016 年 1 月～2017 年 [redacted] 月）
・CM 患者（1117 例）を対象とした第Ⅲ相試験（CGAI 試験、CTD 5.3.5.1.5、実施期間 2016 年 1 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）
・EM 及び CM 患者（270 例）を対象とした長期投与試験（CGAJ 試験、CTD 5.3.5.2.2、実施期間 2015 年 12 月～2017 年 9 月）

6.2.3　PPK 解析

6.2.3.1　外国人を対象とした臨床試験を用いた PPK 解析（CTD 5.3.3.5.1）

日本人及び白人健康被験者並びに外国人健康被験者を対象として実施された海外第 I 相試験（CGAE 試験及び CGAO 試験）、外国人 EM 患者を対象として実施された海外第Ⅱ相試験（CGAB 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CGAG 試験及び CGAH 試験）、並びに外国人 CM 患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（CGAI 試験）における被験者 1889 例から得られた 15770 時点の血清中本薬濃度のデータを用いて、PPK 解析が実施された。本薬の PK は、1 次吸収及び線形性の消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。

PK パラメータ（CL/F、V/F 及び k_a）の共変量の候補は、年齢、用量、体重、人種[2)]、サブ人種[3)]、民族[4)]、性別、健康被験者、ADA 抗体価、ADA 陽性、TE-ADA 陽性[1)]、Cockcroft-Gault 式に基づく CL_{cr}、ビリルビン及び投与部位とされ、これらのうち有意な影響を及ぼす共変量として、CL/F に対して体重が選択された。

最終モデルの母集団平均パラメータ（個体間変動）は、CL/F が 0.00785 L/h（34%）、V/F が 7.33 L（34%）、k_a が 0.0199 h^{-1}（92%）であった。

最終モデルを用いて投与部位（上腕、腹部、大腿部又は臀部）別の本薬の PK パラメータを推定したところ、CGAQ 試験で検討されなかった臀部を含め投与部位により、本薬の PK に大きな違いはなかった。

6.2.3.2　外国人及び日本人を対象とした臨床試験を用いた PPK 解析（CTD 5.3.3.5.2）

「6.2.3.1　外国人を対象とした臨床試験を用いた PPK 解析」の項で用いられた海外臨床試験 6 試験、日本人 EM 患者を対象として実施された国内第Ⅱ相試験（CGAN 試験）、並びに日本人 EM 患者及び CM 患者を対象として実施された国内長期投与試験（CGAP 試験）における被験者 2309 例から得られた 19876

2) 白人、黒人、アジア人、混血、アメリカ先住民
3) 日本人、黒人、ヨーロッパ人、中国人、フィリピン人、ハワイ先住民、韓国人、サモア人、タイ人、ベトナム人、アメリカ先住民、パキスタン人、インド人、アラスカ先住民、台湾人、アフリカ系アメリカ人、アフリカ人、バハマ人、ドミニカ人、ハイチ人、ジャマイカ人、西インド人、中東又は北アフリカ人、アラブ人
4) 非ヒスパニック、ヒスパニック

時点の血清中本薬濃度のデータを用いて、PPK 解析が実施された。なお、本解析では、「6.2.3.1　外国人を対象とした臨床試験を用いた PPK 解析」の項で構築した最終モデルを基本モデルとして用いた。PK パラメータ（CL/F、V/F 及び k_a）に対する民族（日本人又は外国人）の影響を評価した結果、民族はいずれの PK パラメータに対しても有意な影響を及ぼさなかった。

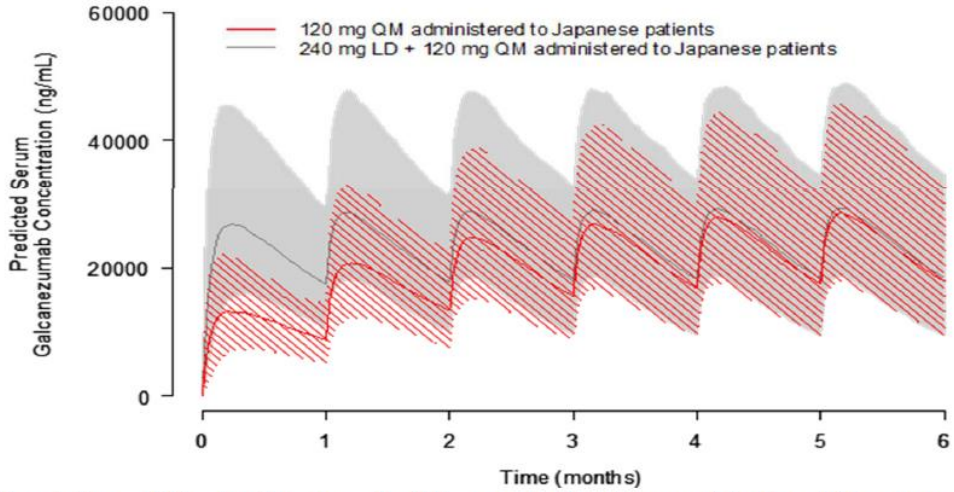
最終モデルの母集団平均パラメータ（個体間変動）は、CL/F が 0.00772 L/h（32%）、V/F が 7.06 L（32%）、k_a が 0.0200 h^{-1}（95%）であった。また、本薬 120 mg（初回のみ 240 mg）又は 240 mg を月 1 回 6 カ月間反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータの推定値は表 17 のとおりであった。

表 17：PPK 解析により推定した本薬の PK パラメータ

投与量		120 mg[a]		240 mg	
測定時点	PK パラメータ	日本人 [b]	外国人 [c]	日本人 [b]	外国人 [c]
投与 6 カ月	$C_{max, ss}$（μg/mL）	32.9（23）	27.8（35）	66.2（22）	54.0（30）
	$t_{max, ss}$（h）[d]	124	124	124	121
	$C_{min, ss}$（μg/mL）	19.0（32）	15.4（53）	38.4（31）	29.0（46）
	$AUC_{\tau, ss}$（μg·h/mL）	19100（26）	15900（41）	38400（26）	30500（36）

幾何平均値（変動係数%）
a：初回のみ 240 mg を投与、b：CGAN 試験及び CGAP 試験、c：CGAG 試験、CGAH 試験及び CGAI 試験、
d：中央値

PPK 解析により予測した本薬 120 mg を月 1 回反復皮下投与、又は本薬 120 mg（初回のみ 240 mg）を月 1 回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度の推移は図 1 のとおりであった。当該結果を踏まえ、申請者は、本薬 120 mg を月 1 回で反復投与する際に、初回投与時の用量を 240 mg とすることで、投与開始後速やかに血清中本薬濃度が定常状態に到達することが予測される旨説明した。



Abbreviations: LD = loading dose; PopPK = population pharmacokinetics; QM = once every month. Solid line is the median response. Shaded region represents the 90% prediction interval (PI) of galcanezumab concentrations calculated from 500 simulation iterations.

図 1：PPK 解析により予測した血清中本薬濃度の推移

6.2.4　内因性要因の検討

6.2.4.1　肝機能障害及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害及び腎機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を評価する臨床薬理試験は実施されて

いない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨説明している。

・本薬は IgG 抗体であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えること。

・「6.2.3.1　外国人を対象とした臨床試験を用いた PPK 解析」において、Cockcroft-Gault 式で算出した CL_{cr}（範囲：24～308 mL/min）及びビリルビン（範囲：2～46 μmol/L）は、本薬の CL/F に有意な影響を及ぼす共変量として選択されなかったこと。

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　本薬の PK 及び PD の国内外差並びに EM 及び CM 患者における PK 及び PD の異同について

申請者は、本薬の PK 及び PD の国内外差について、以下のように説明した。CGAE 試験において本薬 5～300 mg を単回皮下投与したときの本薬の PK 及び PD について、日本人健康被験者と白人健康被験者との間で大きな差異は認められなかった（「6.2.1.1　日本人及び白人を対象とした単回及び反復皮下投与試験」の項参照）。また、国内外で実施された第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験において、本薬を反復皮下投与したときの本薬の血清中濃度は表 18 のとおりであった。EM 及び CM 患者のいずれにおいても、本薬の血清中濃度の平均値は、外国人集団と比較して日本人集団で高い傾向が認められたものの、その個別値の分布範囲は日本人集団と外国人集団との間で大幅に重なっていた。本薬を反復皮下投与したときの血漿中総 CGRP 濃度について、EM 及び CM 患者のいずれにおいても大きな国内外差は認められなかった。

表 18：本薬を反復皮下投与したときの本薬の血清中濃度の国内外の比較（μg/mL）

投与群	測定時点	EM		CM	
		日本人（CGAN）	外国人（CGAG/CGAH）	日本人（CGAP）	外国人（CGAI/CGAJ）
120 mg 群	投与 0.5 カ月	28.9±7.6（115 例）	25.2±9.2（430 例）	32.1±8.8（32 例）	24.9±8.3（292 例）
	投与 1 カ月	20.3±5.1（115 例）	17.5±6.9（430 例）	21.3±7.7（32 例）	17.5±6.2（295 例）
	投与 2 カ月	19.6±6.8（115 例）	16.7±7.5（421 例）	22.1±9.3（32 例）	16.8±7.2（288 例）
	投与 3 カ月	20.6±7.4（113 例）	16.8±7.6（408 例）	22.0±9.0（32 例）	17.0±7.3（281 例）
	投与 6 カ月	20.4±7.5（104 例）	16.4±8.5（381 例）	21.0±8.3（30 例）	17.3±8.8（22 例）
	投与 12 カ月	－	－	20.1±8.6（28 例）	15.8±6.6（18 例）
240 mg 群	投与 0.5 カ月	30.1±9.1（114 例）	24.8±8.6（409 例）	32.9±8.4（33 例）	25.4±8.9（304 例）
	投与 1 カ月	20.8±6.8（114 例）	17.0±6.9（422 例）	21.2±7.6（32 例）	17.7±6.4（300 例）
	投与 2 カ月	32.5±11.4（113 例）	24.3±9.6（414 例）	31.7±10.8（30 例）	26.9±10.9（298 例）
	投与 3 カ月	37.7±13.3（113 例）	29.0±11.7（400 例）	37.0±13.3（30 例）	29.8±11.7（294 例）
	投与 6 カ月	40.6±18.4（111 例）	30.6±12.5（369 例）	39.4±13.5（29 例）	39.5±16.6（28 例）
	投与 12 カ月	－	－	39.6±13.6（27 例）	35.4±16.0（26 例）

－：測定せず

外国人及び日本人を対象とした臨床試験を用いたPPK解析（「6.2.3.2　外国人及び日本人を対象とした臨床試験を用いたPPK解析」の項参照）において、民族（日本人又は外国人）は本薬のPKパラメータ（CL/F、V/F及びk_a）に対して有意な影響を及ぼさず、最終モデルを用いて推定した本薬の血清中濃度の90%予測区間は日本人と外国人で概ね重なっていた。

EM及びCM患者におけるPK及びPDについては、国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験及び国内外の長期投与試験の結果から、本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度及び血漿中総CGRP濃度にEM患者とCM患者との間で大きな差異は認められなかった（表18）。

以上より、本薬のPK及びPDについて、日本人と外国人との間や、EM患者とCM患者との間で大きな差異は認められていないと考える。

機構は、提出された資料を踏まえると、本薬のPK及びPDについて、日本人と外国人との間や、EM患者とCM患者との間で大きな差異は認められていないとする申請者の説明は妥当と判断する。

6.R.2　ADAについて

申請者は、臨床試験における ADA 及び中和抗体の発現状況について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験及び国内外の長期投与試験における、ベースラインでの ADA 及び中和抗体の陽性例の割合は表19のとおりであった。ベースラインでADA又は中和抗体が陽性であった被験者が一定の割合で認められた要因としては、本薬に対する ADA スクリーニング分析及び中和抗体分析のカットポイント値を設定する過程で外れ値を除外したことが影響した可能性が考えられた。

表19：ベースラインにおけるADA及び中和抗体陽性例の割合

試験名	投与群	ADA陽性	中和抗体陽性
CGAN（二重盲検投与期）	プラセボ群	6.5（15/230）	3.0（7/230）
	本薬群	8.3（19/229）	4.8（11/229）
CGAP（非盲検投与期）	本薬群	7.7（24/311）	4.5（14/311）
CGAN（二重盲検投与期）＋CGAP（非盲検投与期）	本薬群	8.3（10/120）	5.0（6/120）
CGAJ（非盲検投与期）	本薬群	7.5（20/266）	5.3（14/266）

%（例数）

国内外の長期投与試験の投与期間におけるTE-ADA陽性[1)]例及び中和抗体陽性例の割合は表20のとおりであり、ほとんどのTE-ADA陽性[1)]例は中和抗体陽性例であった。本薬投与期間終了後の後観察期間（本薬最終投与から5カ月間）に初めてTE-ADA陽性[1)]となった被験者も、CGAP試験で8%（25/299例）、CGAJ試験で9%（19/210例）認められた。海外第Ⅲ相試験の投与期間及び後観察期間におけるTE-ADA陽性[1)]及び中和抗体陽性の発現割合も国内外の長期投与試験と同様であった。

また、TE-ADA陽性[1)]被験者の大部分で最大抗体価は320未満であり、本薬を12カ月間投与した試験（CGAP試験、CGAI試験及びCGAJ試験）において、投与期間中にTE-ADA陽性[1)]となった被験者の大部分は、投与開始後6カ月以内に最初のTE-ADA陽性[1)]が認められた。

表 20：長期投与試験の本薬投与期間における TE-ADA 陽性 [1)] 例及び中和抗体陽性例の割合

試験名	対象患者	投与群	本薬の投与期間（カ月）	本薬投与期間中の発現割合	
				TE-ADA 陽性	中和抗体陽性
CGAP	EM[a]	プラセボ群/本薬 120 mg 群	12	16.1（10/62）	16.1（10/62）
		プラセボ群/本薬 240 mg 群	12	10.9（7/64）	9.4（6/64）
		本薬 120 mg 群/本薬 120 mg 群	18	15.5（9/58）	13.8（8/58）
		本薬 240 mg 群/本薬 240 mg 群	18	9.7（6/62）	8.1（5/62）
	CM	本薬 120 mg 群	12	12.5（4/32）	12.5（4/32）
		本薬 240 mg 群	12	18.2（6/33）	18.2（6/33）
CGAJ	EM、CM	本薬 120 mg 群	12	12.4（16/129）	12.4（16/129）
		本薬 240 mg 群	12	7.3（10/137）	7.3（10/137）

%（例数）

a：CGAN 試験の二重盲検投与期を完了後に CGAP 試験に移行

次に申請者は、ADA が本薬の PK、PD、有効性及び安全性に及ぼす影響について、国内外で実施された第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験のデータを用いて、以下のように説明した。

・投与期間及び後観察期間において、ADA 抗体価が高値（640 以上）の場合の血清中本薬濃度は、ADA 陰性又は ADA 抗体価が最も低値（10～40）の場合の分布の範囲内であった。
・「6.2.3.1　外国人を対象とした臨床試験を用いた PPK 解析」の結果、ADA 抗体価、ADA 陽性及び TE-ADA 陽性 [1)] は、本薬の PK に有意な影響を及ぼす共変量として選択されなかった。
・投与期間及び後観察期間において、ADA 抗体価が高値（640 以上）の場合の血漿中総 CGRP 濃度は、ADA 陰性又は ADA 抗体価が最も低値（10～40）の場合の分布の範囲内であった。
・1 カ月間あたりの MHD のベースラインからの変化量は、TE-ADA 陽性 [1)] /陰性によらず同程度であった（「7.R.3.5　長期投与時の有効性について」の項参照）。
・注射部位関連事象及び過敏症関連事象の発現又は重症度と TE-ADA 陽性 [1)] /陰性との明らかな関連性は示されなかった。

以上より、本薬の PK、PD、有効性及び安全性への ADA の影響は認められず、ADA の発現に伴う臨床上の問題は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、本薬投与後に一定の割合で ADA 及び中和抗体の発現が認められたものの、本薬の PK 及び PD への ADA の影響は認められず、ADA の発現により本薬の有効性が減弱するような傾向や、注射部位関連事象及び過敏症等の有害事象が増加する傾向も認められていないことを踏まえると、現時点では、実臨床において ADA を定期的に測定する必要性は高くなく、本薬の臨床使用にあたって ADA の発現に関する注意喚起は不要と判断する。しかしながら、ADA に関する検討が十分ではない可能性もあるため、臨床試験における ADA 及び中和抗体の発現状況について情報提供を行った上で、本薬投与中に重篤なアレルギー性の反応が生じた場合、本薬の有効性の減弱が認められた場合等に ADA を測定し、必要に応じて ADA と有効性及び安全性との関係を改めて検討することが適切と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 21 に示す 9 試験が提出された。

表 21：有効性及び安全性に関する主な評価資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	治験薬投与例数 [a]	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	CGAE	Ⅰ	健康成人	45 例（25 例）	単回投与コホート： プラセボ、本薬 5、50、120 又は 300 mg を単回皮下投与 反復投与コホート： プラセボ又は本薬 300 mg を 4 週に 1 回（全 3 回）皮下投与	安全性 PK
	海外	CGAB	Ⅱ	EM 患者	410 例	プラセボ、本薬 5、50、120 又は 300 mg を月 1 回（全 3 回）皮下投与	有効性 安全性
	国内	CGAN	Ⅱ	EM 患者	459 例	プラセボ、本薬 120（開始用量 240）又は 240 mg を月 1 回（全 6 回）皮下投与	有効性 安全性
	海外	CGAG	Ⅲ		858 例		有効性 安全性
	海外	CGAH	Ⅲ		915 例		有効性 安全性
	海外	CGAI	Ⅲ	CM 患者	1113 例	プラセボ又は本薬 120（開始用量 240）又は 240 mg を月 1 回（全 12 回）皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	CGAW	Ⅲ	他剤で効果不十分な EM 及び CM 患者	462 例（42 例）	プラセボ又は本薬 120 mg（開始用量 240 mg）を月 1 回（全 6 回）皮下投与	有効性 安全性
	国内	CGAP	Ⅲ	EM 及び CM 患者	311 例	EM：本薬 120（CGAN 試験でプラセボ群の被験者には開始用量 240）又は 240 mg を月 1 回（全 12 回）皮下投与 CM：本薬 120（開始用量 240）又は 240 mg を月 1 回（全 12 回）皮下投与	安全性 有効性
	海外	CGAJ	Ⅲ	EM 及び CM 患者	270 例	本薬 120（開始用量 240）又は 240 mg を月 1 回（全 12 回）皮下投与	安全性 有効性

a：括弧内は日本人症例数

7.1 第Ⅰ相試験（CGAE 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 2014 年 6 月～2015 年 1 月）

日本人及び白人健康被験者に本薬を単回又は反復皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を検討する目的で、無作為化被験者・評価者盲検比較試験が海外 1 施設で実施された（目標症例数 44 例）。

単回投与コホートでは、プラセボ、本薬 5、50、120 又は 300 mg を単回、反復投与コホートでは、プラセボ又は本薬 300 mg を 4 週に 1 回（全 3 回）、腹部に皮下投与することとされた。

登録された 45 例（内訳は表 22）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は、4 例（単回投与コホート：本薬 50 mg 群の白人 1 例、120 mg 群の日本人 1 例、300 mg 群の白人 1 例、反復投与コホート：本薬 300 mg 群の白人 1 例）であり、主な理由は被験者判断であった。

表 22：登録被験者数の内訳

	単回投与コホート					反復投与コホート	
	プラセボ群	本薬群				プラセボ群	本薬群
		5 mg	50 mg	120 mg	300 mg		300 mg/4 週
日本人	4 例	3 例	3 例	4 例	5 例	1 例	5 例
白人	4 例	3 例	3 例	3 例	3 例	1 例	3 例

有害事象の発現割合及びいずれかの群で複数例に認められた事象は、表 23 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 23：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

単回投与コホート	日本人				
	プラセボ群	本薬群			
		5 mg	50 mg	120 mg	300 mg
	（4 例）	（3 例）	（3 例）	（4 例）	（5 例）
発現割合	75.0（3）	66.7（2）	66.7（2）	100.0（4）	100.0（5）
主な事象					
注射部位紅斑	25.0（1）	66.7（2）	33.3（1）	25.0（1）	80.0（4）
注射部位反応	25.0（1）	0（0）	33.3（1）	25.0（1）	20.0（1）
頚部痛	0（0）	0（0）	0（0）	50.0（2）	0（0）
注射部位出血	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	20.0（1）
接触性皮膚炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

%（例数）

単回投与コホート	白人				
	プラセボ群	本薬群			
		5 mg	50 mg	120 mg	300 mg
	（4 例）	（3 例）	（3 例）	（3 例）	（3 例）
発現割合	75.0（3）	100.0（3）	100.0（3）	66.7（2）	100.0（3）
主な事象					
注射部位紅斑	50.0（2）	100.0（3）	100.0（3）	33.3（1）	66.7（2）
注射部位反応	25.0（1）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
頚部痛	25.0（1）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
注射部位出血	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
接触性皮膚炎	0（0）	0（0）	0（0）	33.3（1）	0（0）

%（例数）

反復投与コホート	日本人		白人	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
		300 mg/4 週		300 mg/4 週
	（1 例）	（5 例）	（1 例）	（3 例）
発現割合	100.0（1）	80.0（4）	100.0（1）	100.0（3）
主な事象				
注射部位紅斑	100.0（1）	80.0（4）	100.0（1）	66.7（2）
注射部位反応	0（0）	80.0（4）	0（0）	33.3（1）
頚部痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
注射部位出血	100.0（1）	60.0（3）	100.0（1）	33.3（1）
接触性皮膚炎	0（0）	60.0（3）	0（0）	66.7（2）

%（例数）

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ相試験（CGAB 試験、CTD 5.3.5.1.6、実施期間 2014 年 7 月～2015 年 8 月）

本薬の有効性、安全性及び用量反応関係を検討する目的で、外国人 EM 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 37 施設で実施された［目標症例数 402 例（プラセボ群 134 例、本薬群各 67 例）］。

約 1 カ月間のベースライン測定期間に続く 12 週間が二重盲検投与期間、その後 12 週間が後観察期間とされた。試験期間中、被験者は毎日 ePRO IVRS に電話し、頭痛の発現等についての質問に回答することとされた。二重盲検投与期間開始時に、被験者はベースライン測定期間の 28 日間あたりの片頭痛の疑いを含まない MHD（4 日以上 8 日未満、8 日以上 11 日未満、11 日以上 14 日以下）及び施設を因子とした最小化法により、プラセボ群、本薬 5、50、120 又は 300 mg 群に 2：1：1：1：1 で無作為に割り付けられた。二重盲検投与期間中は、プラセボ、本薬 5、50、120 又は 300 mg を 4 週に 1 回（全 3 回）、上腕、腹部、大腿部又は臀部に来院時に皮下投与することとされた。実施医療機関及び被験者の二重盲検投与期間の割付けに関する盲検性は、後観察期間も維持された。

主な選択基準は、以下に該当する 18～65 歳の患者とされた。

・スクリーニングの 1 年以上前から IHS の ICHD 第 3 版 β 版（1.1 又は 1.2）に基づく前兆のある又は前兆のない片頭痛の既往歴を有し、最初の発症が 50 歳より前である。
・ベースライン測定期間中の 28 日間あたりの MHD（片頭痛の疑いを含まない）が 4～14 日、片頭痛発作回数が 2 回以上である。

片頭痛予防薬は、ベースライン測定期間開始 30 日以上前から二重盲検投与期間終了まで禁止された。頭部又は頸部への A 型又は B 型ボツリヌス毒素の注入は、ベースライン測定期間開始 4 カ月以上前から二重盲検投与期間終了まで禁止された。急性期治療薬の使用は一定の制限[5)] の下、許容された。

無作為化された 414 例のうち、410 例（プラセボ群 137 例、本薬 5 mg 群 68 例、50 mg 群 68 例、120 mg 群 70 例、300 mg 群 67 例、以下、同順）に治験薬が投与され、ITT とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検投与期間中の中止例は 35 例（11 例、9 例、2 例、8 例、5 例）であり、主な中止理由は被験者判断 16 例（6 例、4 例、1 例、4 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、二重盲検投与期 12 週における最後の 28 日間あたりの MHD（片頭痛の疑いを含まない）のベースラインからの変化量に関して、本薬 120 mg 群のみ、プラセボ群より改善する事後確率（99.6%）が事前に設定された値（95%）を上回った（Bayesian time course hierarchical longitudinal model）。また、二重盲検投与期 12 週における最後の 28 日間あたりの MHD（片頭痛の疑いを含む）のベースラインからの変化量は、表 24 のとおりであった。

表24：二重盲検投与期12週における最後の28日間あたりのMHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT[a]）

	プラセボ群	本薬群			
		5 mg	50 mg	120 mg	300 mg
ベースライン 平均値±標準偏差	134 例 7.97±3.08	65 例 8.61±3.30	68 例 8.33±3.21	69 例 8.72±3.47	66 例 8.05±2.79
二重盲検投与期 12 週 平均値±標準偏差	126 例 4.03±3.66	59 例 3.78±3.74	65 例 3.88±3.83	62 例 2.64±2.78	61 例 3.26±3.63
ベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	126 例 −3.84±3.63	59 例 −4.76±4.24	65 例 −4.52±3.80	62 例 −5.85±3.50	61 例 −4.62±4.11

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後のデータを有する被験者

安全性について、二重盲検投与期間における有害事象の発現割合及びいずれかの群で 5%以上に発現した事象は、表 25 のとおりであった。

5) トリプタン及びエルゴタミンは 9 日/月以内、アセトアミノフェン、アスピリン及び NSAIDs は 14 日/月以内の使用が許容された。オピオイド及びバルビツール酸塩は短期間の急性期治療（歯科治療等）を除き禁止された。

表 25：二重盲検投与期間における有害事象の発現状況（ITT）

	プラセボ群 （137 例）	本薬群			
		5 mg （68 例）	50 mg （68 例）	120 mg （70 例）	300 mg （67 例）
発現割合	51.1（70）	60.3（41）	45.6（31）	51.4（36）	47.8（32）
主な事象					
注射部位疼痛	2.9（4）	8.8（6）	8.8（6）	14.3（10）	13.4（9）
上気道感染	8.8（12）	10.3（7）	11.8（8）	11.4（8）	6.0（4）
悪心	2.9（4）	1.5（1）	2.9（2）	0（0）	6.0（4）
鼻咽頭炎	2.2（3）	11.8（8）	4.4（3）	8.6（6）	3.0（2）
月経困難症 [a]	0（0）	1.8（1）	6.6（4）	0（0）	3.6（2）

%（例数）

a：女性被験者（プラセボ群 109 例、5 mg 群 55 例、50 mg 群 61 例、120 mg 群 59 例、300 mg 群 56 例）における発現割合

治験期間を通じて、死亡は認められなかった。二重盲検投与期間におけるその他の重篤な有害事象は、本薬 120 mg 群に 1 例（虫垂切除）認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 5 mg 群に 1 例（視力障害）及び 300 mg 群に 1 例（腹痛）認められた。

後観察期間における有害事象の発現割合は、プラセボ群 28.0%（35/125 例）、本薬群 29.0%（74/255 例）（以下、同順）であり、主な事象は背部痛（5 例、6 例）及び副鼻腔炎（3 例、6 例）であった。後観察期間における重篤な有害事象は、本薬 5 mg 群に 1 例（クローン病）、300 mg 群に 1 例（自殺念慮）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2　国内第Ⅱ相試験（CGAN 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2016 年 12 月～2019 年 1 月）

本薬の有効性及び安全性及び用量反応関係を検討する目的で、日本人 EM 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が国内 40 施設で実施された［目標症例数 451 例（プラセボ群 225 例、本薬群各 113 例）］。

約 1 カ月間のベースライン測定期間に続く 6 カ月間が二重盲検投与期間、その後 4 カ月間が後観察期間とされた。試験期間中、被験者は毎日 ePRO 日誌にログインし、頭痛の発現等についての質問に回答することとされた。二重盲検投与期間開始時に、被験者はベースラインの 1 カ月間あたりの MHD（8 日未満、8 日以上）を因子としてプラセボ群、本薬 120 又は 240 mg 群に 2：1：1 で層別割付された。二重盲検投与期間中は、プラセボ、本薬 120（初回のみ 240）又は 240 mg を月 1 回（全 6 回）、上腕、腹部、大腿部又は臀部に来院時に PFS 製剤を用いて皮下投与することとされた。実施医療機関及び被験者の二重盲検投与期間の割付けに関する盲検性は、後観察期間も維持された。なお、二重盲検投与期間を完了した被験者は、任意で非盲検継続試験である CGAP 試験に移行可能とされ、CGAP 試験に移行した被験者では後観察は実施されなかった。

主な選択基準は、以下に該当する 18～65 歳の患者とされた。

・スクリーニングの 1 年以上前から IHS の ICHD 第 3 版 β 版（1.1 又は 1.2）に基づく前兆のある又は前兆のない片頭痛の既往歴を有し、最初の発症が 50 歳より前である。
・スクリーニング前の 3 カ月間及びベースライン測定期間中の MHD がともに平均 4～14 日/月であり、片頭痛発作回数がともに平均 2 回/月以上である。

片頭痛予防薬は、ベースライン測定期間開始 30 日以上前から後観察期間開始 1 カ月後まで禁止された。後観察期間開始 1 カ月後以降は、症状の悪化により臨床的に必要であると治験担当医師が判断した場合、片頭痛予防薬の使用が許容された。頭部又は頸部への A 型又は B 型ボツリヌス毒素の注入は、ベ

ースライン測定期間開始 4 カ月以上前から治験期間を通じて禁止された。急性期治療薬の使用は一定の制限[6)] の下、許容された。

無作為化された 459 例（プラセボ群 230 例、本薬 120 mg 群 115 例、240 mg 群 114 例、以下、同順）に治験薬が投与され、安全性評価対象集団及び ITT とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検投与期間中の中止例は 19 例（5 例、11 例、3 例）であり、主な中止理由は被験者判断 10 例（5 例、5 例、0 例）及び有害事象 7 例（0 例、5 例、2 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、二重盲検投与期 6 カ月における 1 カ月間あたりの MHD のベースラインからの変化量は、表 26 のとおりであり、プラセボ群と本薬 120 mg 群及び 240 mg 群との間にいずれも有意差が示された。

表 26：二重盲検投与期 6 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT [a]）

	プラセボ群	本薬群	
		120 mg	240 mg
ベースライン 平均値±標準偏差	230 例 8.63±2.95	115 例 8.60±2.80	114 例 8.99±2.99
二重盲検投与期 6 カ月 平均値±標準偏差	225 例 8.25±5.14	104 例 5.56±4.38	111 例 5.21±4.54
ベースラインからの変化量 [b] 最小二乗平均値±標準誤差	230 例 −0.59±0.23	115 例 −3.60±0.33	114 例 −3.36±0.33
プラセボ群との差 [b] 最小二乗平均値［95%CI］ p 値	—	−3.01 ［−3.80, −2.22］ p＜0.001	−2.77 ［−3.56, −1.98］ p＜0.001

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点のデータを有する被験者
b：投与群、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、6 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）
ステップダウン Dunnett 法により検定の多重性を調整

安全性について、二重盲検投与期間における有害事象の発現割合及びいずれかの群で 5%以上に発現した事象は、表 27 のとおりであった。

表 27：二重盲検投与期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （230 例）	本薬群	
		120 mg （115 例）	240 mg （114 例）
発現割合	64.8（149）	85.2（98）	81.6（93）
主な事象			
注射部位紅斑	2.2（5）	14.8（17）	27.2（31）
上咽頭炎	33.0（76）	27.0（31）	24.6（28）
胃腸炎	2.2（5）	6.1（7）	2.6（3）
インフルエンザ	1.3（3）	7.8（9）	0.9（1）
注射部位そう痒感	0（0）	8.7（10）	20.2（23）
注射部位腫脹	1.3（3）	10.4（12）	10.5（12）
注射部位疼痛	1.3（3）	6.1（7）	7.0（8）
齲歯	2.2（5）	6.1（7）	4.4（5）
蕁麻疹	0（0）	1.7（2）	6.1（7）
背部痛	1.3（3）	1.7（2）	5.3（6）

%（例数）

6) オピオイド及びバルビツール酸塩は 3 日/月以内の使用、コルチコステロイドは静脈内投与のみ、かつ緊急時の 1 回のみの使用が許容された。

治験期間を通じて、死亡は認められなかった。二重盲検投与期間におけるその他の重篤な有害事象は、本薬 120 mg 群に 3 例（半月板損傷、突発性難聴、埋状歯）及び 240 mg 群に 1 例（鼻中隔弯曲）認められ、本薬 120 mg 群の 1 例（突発性難聴）は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 120 mg 群に 5 例（注意欠陥多動性障害、心機能検査異常、突発性難聴、耳鳴、心室性期外収縮）及び 240 mg 群に 2 例（注射部位紅斑、蕁麻疹）認められた。

後観察期間における有害事象の発現割合は、プラセボ群 30.0%（30/100 例）、本薬群 39.4%（41/104 例）（以下、同順）であり、主な事象は上咽頭炎（4 例、8 例）であった。後観察期間における重篤な有害事象は、プラセボ群に 1 例（肺炎）認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験①（CGAG 試験、CTD 5.3.5.1.3、実施期間 2016 年 1 月～2017 年 [redacted] 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、外国人 EM 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 90 施設で実施された［目標症例数 825 例（プラセボ群 413 例、本薬群各 206 例）］。被験者は地域及びベースラインの 1 カ月間あたりの MHD（8 日未満、8 日以上）を因子としてプラセボ群、本薬 120 又は 240 mg 群に 2：1：1 で層別割付された。

試験期間、用法・用量、主な選択基準及び併用薬の規定は、CGAN 試験（「7.2.2　国内第Ⅱ相試験」の項参照）と同様とされた（CGAP 試験への移行を除く）。

無作為化された 862 例のうち、858 例（プラセボ群 433 例、本薬 120 mg 群 213 例、240 mg 群 212 例、以下、同順）に治験薬が投与され、安全性評価対象集団及び ITT とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検投与期間中の中止例は 155 例（82 例、36 例、37 例）であり、主な中止理由は被験者判断 60 例（33 例、11 例、16 例）、追跡不能 32 例（18 例、9 例、5 例）及び有害事象 26 例（10 例、9 例、7 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、二重盲検投与期 6 カ月における 1 カ月間あたりの MHD のベースラインから変化量は、表 28 のとおりであり、プラセボ群と本薬 120 mg 群及び 240 mg 群との間にいずれも有意差が示された。

表 28：二重盲検投与期 6 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT [a]）

	プラセボ群	本薬群	
		120 mg	240 mg
ベースライン 平均値±標準偏差	425 例 9.09±2.97	210 例 9.16±3.04	208 例 9.09±2.90
二重盲検投与期 6 カ月 平均値±標準偏差	342 例 5.38±4.43	177 例 3.81±4.42	171 例 3.42±3.90
ベースラインからの変化量 [b] 最小二乗平均値±標準誤差	425 例 −2.81±0.24	210 例 −4.73±0.29	208 例 −4.57±0.29
プラセボ群との差 [b] 最小二乗平均値［95%CI］ p 値	—	−1.92 ［−2.48, −1.37］ p＜0.001	−1.76 ［−2.31, −1.20］ p＜0.001

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点のデータを有する被験者

b：投与群、地域、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、6 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

主要評価項目について、本薬 120 mg 群とプラセボ群及び本薬 240 mg 群とプラセボ群の比較には Dunnett 検定を用い、主要評価項目及び主な副次評価項目（50%反応率、75%反応率、急性期治療薬を必要とした 1 カ月あたりの MHD 変化量、MSQ の日常役割機能の制限スコア変化量、100%反応率、PGI-S 変化量）の評価については、superchain multiple testing procedure（Stat Med 2013; 32: 486-508）を用いて、試験全体の第一種の過誤確率を両側 5%に制御した。

安全性について、二重盲検投与期間における有害事象の発現割合及びいずれかの群で 5%以上に発現した事象は、表 29 のとおりであった。

表 29：二重盲検投与期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （432 例）	本薬群	
		120 mg （206 例）	240 mg （220 例）
発現割合	60.4（261）	65.5（135）	67.7（149）
主な事象			
注射部位疼痛	17.4（75）	16.0（33）	20.5（45）
注射部位反応	0.9（4）	3.4（7）	5.5（12）
上気道感染	7.2（31）	4.4（9）	6.8（15）
鼻咽頭炎	6.3（27）	7.8（16）	2.7（6）
尿路感染	3.5（15）	3.9（8）	5.9（13）

%（例数）

治験期間を通じて、死亡は認められなかった。二重盲検投与期間におけるその他の重篤な有害事象は、プラセボ群に 5 例（胆石症 2 例、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脊椎骨棘）及び本薬 120 mg 群に 6 例（瘢痕ヘルニア嵌頓・漿液種、靭帯断裂、急性膵炎、小腸閉塞、腱炎、乳腺管状癌）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に 10 例、本薬 120 mg 群に 7 例及び 240 mg 群に 9 例認められ、複数例に認められた事象は片頭痛（プラセボ群 1 例、本薬 120 mg 群 1 例、240 mg 群 4 例）であった。

後観察期間における有害事象の発現割合は、プラセボ群 26.1%（97/372 例）、本薬群 28.3%（104/368 例）（以下、同順）であり、主な事象は上気道感染（12 例、11 例）であった。後観察期間における重篤な有害事象は、プラセボ群に 2 例（無力症、尿管結石症）、本薬群に 8 例（子癇前症、子宮平滑筋腫、扁桃癌、嘔吐、稽留流産、混合性不安抑うつを伴う適応障害、うっ血性心不全・心筋症、内耳障害）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.2　海外第Ⅲ相試験②（CGAH 試験、CTD 5.3.5.1.4、実施期間 2016 年 1 月～2017 年 [redacted] 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、外国人 EM 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 109 施設で実施された［目標症例数 825 例（プラセボ群 413 例、本薬群各 206 例）］。被験者は国及びベースラインの 1 カ月間あたりの MHD（8 日未満、8 日以上）を因子としてプラセボ群、本薬 120 又は 240 mg 群に 2：1：1 で層別割付された。

試験期間、用法・用量、主な選択基準及び併用薬の規定は、CGAN 試験（「7.2.2　国内第Ⅱ相試験」の項参照）と同様とされた（CGAP 試験への移行を除く）。

無作為化された 922 例のうち、915 例（プラセボ群 461 例、本薬 120 mg 群 231 例、240 mg 群 223 例、以下、同順）に治験薬が投与され、安全性評価対象集団及び ITT とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検投与期間中の中止例は 129 例（74 例、28 例、27 例）であり、主な中止理由は被験者判断 64 例（39 例、11 例、14 例）、有害事象 22 例（8 例、5 例、9 例）及び追跡不能 17 例（10 例、7 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、二重盲検投与期 6 カ月における 1 カ月間あたりの MHD のベースラインからの変化量は、表 30 のとおりであり、プラセボ群と本薬 120 mg 群及び 240 mg 群との間にいずれも有意差が示された。

表 30：二重盲検投与期 6 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT [a]）

	プラセボ群	本薬群	
		120 mg	240 mg
ベースライン 平均値±標準偏差	450 例 9.19±2.98	226 例 9.05±2.88	220 例 9.05±2.94
二重盲検投与期 6 カ月 平均値±標準偏差	382 例 5.81±4.40	196 例 4.21±4.41	192 例 3.99±3.95
ベースラインからの変化量 [b] 最小二乗平均値±標準誤差	450 例 −2.28±0.20	226 例 −4.29±0.25	220 例 −4.18±0.26
プラセボ群との差 [b] 最小二乗平均値［95%CI］ p 値	—	−2.02 ［−2.55, −1.48］ p＜0.001	−1.90 ［−2.44, −1.36］ p＜0.001

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点のデータを有する被験者
b：投与群、地域、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、6 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）
主要評価項目について、本薬 120 mg 群とプラセボ群及び本薬 240 mg 群とプラセボ群の比較には Dunnett 検定を用い、主要評価項目及び主な副次評価項目（50%反応率、75%反応率、急性期治療薬を必要とした 1 カ月あたりの MHD 変化量、MSQ の日常役割機能の制限スコア変化量、100%反応率、PGI-S 変化量）の評価については、superchain multiple testing procedure（Stat Med 2013; 32: 486-508）を用いて、試験全体の第一種の過誤確率を両側 5%に制御した。

安全性について、二重盲検投与期間における有害事象の発現割合及びいずれかの群で 5%以上に発現した事象は、表 31 のとおりであった。

表 31：二重盲検投与期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （461 例）	本薬群	
		120 mg （226 例）	240 mg （228 例）
発現割合	62.3（287）	65.0（147）	71.5（163）
主な事象			
注射部位疼痛	8.5（39）	9.3（21）	8.8（20）
注射部位反応	0.0（0）	3.1（7）	7.9（18）
鼻咽頭炎	8.9（41）	8.4（19）	7.0（16）
上気道感染	3.5（16）	5.8（13）	5.3（12）

%（例数）

治験期間を通じて、死亡は認められなかった。二重盲検投与期間におけるその他の重篤な有害事象は、プラセボ群に 5 例（胆嚢ポリープ、痔核、片頭痛、足骨折・肋骨骨折・交通事故、自殺企図）、本薬 120 mg 群に 5 例（子宮頚部腺癌、膀胱機能障害、胃炎、細菌性咽頭炎、直腸ポリープ）及び本薬 240 mg 群に 7 例（急性心筋梗塞、胆石症、失見当識・発熱、全身性強直性間代性発作、インフルエンザ、半月板損傷、一過性脳虚血発作）認められ、プラセボ群の 1 例（自殺企図）及び本薬 240 mg 群の 1 例（失見当識・発熱）は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に 8 例、本薬 120 mg 群に 5 例及び 240 mg 群に 9 例認められ、複数例に認められた事象は注射部位反応（本薬 120 mg 群 1 例、240 mg 群 3 例）であった。

後観察期間における有害事象の発現割合は、プラセボ群 23.9%（98/410 例）、本薬群 19.5%（82/420 例）（以下、同順）であり、主な事象は、ウイルス性上気道感染（17 例、9 例）であった。後観察期間における重篤な有害事象は、プラセボ群に 3 例（虫垂炎、甲状腺腫、腎盂腎炎・尿路性敗血症）、本薬群に

4 例（子宮平滑筋腫、パニック発作、膝蓋大腿関節痛症候群、心的外傷後ストレス障害）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.3 海外第Ⅲ相試験③（CGAI 試験、CTD 5.3.5.1.5、実施期間 2016 年 1 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、外国人 CM 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 116 施設で実施された［目標症例数 1140 例（プラセボ群 570 例、本薬群各 285 例）］。

本試験は約 1 カ月間のベースライン測定期間、3 カ月間の二重盲検投与期間、9 カ月間の非盲検投与期間及び 4 カ月間の後観察期間から構成された。試験期間中、被験者は毎日 ePRO 日誌にログインし、頭痛の発現等についての質問に回答することとされた。二重盲検投与期間開始時に、被験者は国、急性期治療薬の使用過多の有無及び片頭痛予防薬併用の有無を因子としてプラセボ群、本薬 120 又は 240 mg 群に 2 : 1 : 1 で層別割付された。二重盲検投与期間中は、プラセボ、本薬 120（初回のみ 240）又は 240 mg が月 1 回（全 3 回）皮下投与された。非盲検投与期間中は、初回は本薬 240 mg、翌月は 120 mg、それ以降は治験担当医師の判断により 120 又は 240 mg が月 1 回（全 9 回）皮下投与された。治験薬の投与は来院時に PFS 製剤を用いて行われ、投与部位は、上腕、腹部、大腿部又は臀部とされた。実施医療機関及び被験者の二重盲検投与期間の割付けに関する盲検性は、非盲検投与期間及び後観察期間も維持された。

主な選択基準は、以下に該当する 18～65 歳の患者とされた。

・IHS の ICHD 第 3 版 β 版（1.3）の定義による CM の診断を受けており、最初の発症が 50 歳より前である。
・スクリーニング前の 3 カ月間及びベースライン測定期間中の頭痛日数がともに平均 15 日/月以上（このうち片頭痛の特徴を有する頭痛があった日が 8 日/月以上）であり、頭痛のない日がともに 1 日/月以上である。

片頭痛予防薬（トピラマート又はプロプラノロール以外）は、ベースライン測定期間開始 30 日以上前から後観察期間開始 1 カ月後まで禁止された。トピラマート又はプロプラノロールは、ベースライン測定期間開始 2 カ月以上前に用量が安定しており、かつ二重盲検投与期間中も継続する場合において、いずれか 1 剤のみ、片頭痛予防の目的で継続可能とされた。その他の片頭痛予防薬は、後観察期間開始 1 カ月後以降は、症状の悪化により臨床的に必要であると治験担当医師が判断した場合、使用が許容された。頭部及び頸部への A 型又は B 型ボツリヌス毒素の注入は、ベースライン測定期間開始 4 カ月以上前から治験期間を通じて禁止された。急性期治療薬の使用は一定の制限[7)]の下、許容された。

① 二重盲検投与期間

無作為化された 1117 例のうち、1113 例（プラセボ群 558 例、本薬 120 mg 群 278 例、240 mg 群 277 例、以下、同順）に治験薬が投与され、安全性評価対象集団及び ITT とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 75 例（49 例、15 例、11 例）であり、主な中止理由は被験者判断 30 例（19 例、4 例、7 例）、追跡不能 15 例（10 例、4 例、1 例）及び有害事象 11 例（6 例、3 例、2 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、二重盲検投与期 3 カ月における 1 カ月間あたりの MHD のベースラインからの変化量は、表 32 のとおりであり、プラセボ群と本薬 120 mg 群及び 240 mg 群との間にいずれも有意差が示された。

7) オピオイド及びバルビツール酸塩は 3 日/月以内の使用、コルチコステロイドは静脈内投与のみ、かつ緊急時の 1 回のみの使用が許容された。

表 32：二重盲検投与期 3 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT [a]）

	プラセボ群	本薬群	
		120 mg	240 mg
ベースライン 平均値±標準偏差	538 例 19.57±4.61	273 例 19.34±4.25	274 例 19.18±4.62
二重盲検投与期 3 カ月 平均値±標準偏差	498 例 15.24±7.92	256 例 12.81±7.17	262 例 13.29±8.43
ベースラインからの変化量 [b] 最小二乗平均値±標準誤差	538 例 −2.74±0.36	273 例 −4.83±0.44	274 例 −4.62±0.43
プラセボ群との差 [b] 最小二乗平均値［95%CI］ p 値	—	−2.09 ［−2.92, −1.26］ p＜0.001	−1.88 ［−2.71, −1.05］ p＜0.001

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点のデータを有する被験者
b：投与群、地域、来院（月）、ベースラインの薬剤の使用過多の有無、予防薬の併用有無、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）
主要評価項目について、本薬 120 mg 群とプラセボ群及び本薬 240 mg 群とプラセボ群の比較には Dunnett 検定を用い、主要評価項目及び主な副次評価項目（50%反応率、75%反応率、急性期治療薬を必要とした 1 カ月あたりの MHD 変化量、MSQ の日常役割機能の制限スコア変化量、100%反応率、PGI-S 変化量）の評価については、superchain multiple testing procedure（Stat Med 2013; 32: 486-508）を用いて、試験全体の第一種の過誤確率を両側 5%に制御した。

安全性について、有害事象の発現割合及びいずれかの群で 5%以上に発現した事象は、表 33 のとおりであった。

表 33：二重盲検投与期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （558 例）	本薬群	
		120 mg （273 例）	240 mg （282 例）
発現割合	50.0（279）	58.2（63）	56.7（160）
主な事象			
注射部位疼痛	4.3（24）	6.2（17）	7.1（20）
注射部位反応	1.8（10）	2.9（8）	5.3（15）
鼻咽頭炎	4.7（26）	6.2（17）	3.2（9）

%（例数）

死亡は、認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群に 4 例（アルコール性膵炎、鼻出血、胃炎、心筋梗塞）、本薬 120 mg 群に 1 例（結腸癌）、240 mg 群に 4 例（低カリウム血症・腎結石症、急性膵炎、肺塞栓症、腎疝痛）認められ、本薬 240 mg 群の急性膵炎を除き、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に 6 例、本薬 120 mg 群に 1 例及び 240 mg 群に 4 例認められ、複数例に認められた事象は片頭痛（プラセボ群 2 例）であった。

② 非盲検投与期間

非盲検期に移行した 1022 例に治験薬が投与され、安全性評価対象集団及び ITT とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 197 例であり、主な中止理由は被験者判断 66 例、有害事象 46 例及び効果不十分 40 例であった。

有効性について、非盲検投与期 9 カ月における 1 カ月間あたりの MHD のベースラインからの変化量は、表 34 のとおりであった。

表 34：非盲検投与期 9 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT [a]）

	二重盲検投与期間の投与群		
	プラセボ群	本薬群	
		120 mg	240 mg
非盲検投与期 9 カ月 平均値±標準偏差	385 例 9.23±8.15	197 例 8.39±7.01	199 例 9.92±8.52
二重盲検期ベースラインからの変化量 [b] 最小二乗平均値±標準誤差	385 例 −8.46±0.43	197 例 −9.03±0.55	199 例 −7.98±0.55

a：ITT のうち、ベースライン及び非盲検投与期 9 カ月目のデータを有する被験者
b：投与群、地域、来院（月）、ベースラインの薬剤の使用過多の有無、予防薬の併用有無、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造）

安全性について、有害事象の発現割合は、70.4%（719/1022 例）であり、主な事象は、上咽頭炎（98 例）、上気道感染（63 例）及び注射部位反応（60 例）であった。

死亡は、認められなかった。その他の重篤な有害事象は、33 例（虫垂炎、片頭痛、痙攣発作、尿路感染各 2 例等）に認められ、蕁麻疹、痙攣発作、片頭痛、憩室炎・上腹部痛を除き、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、46 例に認められ、複数例に認められた事象は蕁麻疹（7 例）、並びに背部痛、呼吸困難、頭痛、肝酵素上昇及び発疹（各 2 例）であった。

なお、後観察期間の安全性について、死亡は認められず、本薬を 1 回以上投与された被験者における有害事象の発現割合は 25.8%（231/897 例）であり、主な事象は、尿路感染 15 例、上咽頭炎 14 例及びインフルエンザ 11 例であった。本薬を 1 回以上投与された被験者における後観察期間の重篤な有害事象は 9 例（下腹部痛、上腹部痛・吐血・悪心、足骨折、肺炎、肺塞栓症、発疹、尿閉、蕁麻疹、心室性期外収縮）に認められ、発疹を除き、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.4　国際共同第Ⅲ相試験（CGAW 試験、CTD 5.3.5.1.2、実施期間 2018 年 9 月～2019 年 9 月）

他剤で効果不十分な EM 及び CM 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内外 64 施設で実施された［目標症例数 420 例（CM 患者 250 例）］。

本試験は約 1 カ月間のベースライン測定期間、3 カ月間の二重盲検投与期間及び 3 カ月間の非盲検投与期間から構成された。試験期間中、被験者は毎日、ePRO 日誌にログインし、頭痛の発現等についての質問に回答することとされた。二重盲検投与期間開始時に、被験者は国及びベースラインの頭痛頻度（1 カ月間あたりの MHD が 4 日以上 8 日未満の EM、8 日以上の EM、CM）を因子として層別割付された。二重盲検投与期間中は、プラセボ又は本薬 120 mg（初回のみ 240 mg）が月 1 回（全 3 回）皮下投与された。非盲検投与期間中は、本薬 120 mg（二重盲検投与期間にプラセボを投与された被験者は、初回のみ 240 mg）が月 1 回（全 3 回）皮下投与された。治験薬の投与は来院時に PFS 製剤を用いて行われ、投与部位は、上腕、腹部、大腿部又は臀部とされた。また、実施医療機関の担当者は臨床判断又は必要に応じて、投与前後に注射部位への緩和処置（冷湿布、氷嚢又は外用麻酔クリーム等）を実施することが推奨された。実施医療機関及び被験者の二重盲検投与期間の割付けに関する盲検性は、非盲検投与期間も維持された。

主な選択基準は、以下に該当する 18～75 歳の患者とされた。

・スクリーニングの 1 年以上前から IHS の ICHD 第 3 版 β 版（1.1、1.2 又は 1.3）の定義による片頭痛の診断を受けており、最初の発症が 50 歳より前である。

・スクリーニング前の 3 カ月間及びベースライン測定期間中の MHD がともに平均 4 日/月以上であり、頭痛のない日がともに平均 1 日/月以上である。
・スクリーニングまでの過去 10 年間に、以下に含まれる 2～4 種類の片頭痛予防薬が効果不十分（2 カ月以上の最大耐用量の投与時）又は安全性に問題が認められた記録を有する。
「プロプラノロール又はメトプロロール」、「トピラマート」、「バルプロ酸又は divalproex」、「アミトリプチン」、「flunarizine」、「カンデサルタン」、「A 型又は B 型ボツリヌス毒素」、「その他片頭痛予防薬として各国で承認されている医薬品」

片頭痛予防薬は、ベースライン測定期間開始 5 日以上前から、頭部又は頸部への A 型又は B 型ボツリヌス毒素の注入は、ベースライン測定期間開始 3 カ月以上前から、頭部又は頸部への神経ブロック又は経頭蓋磁気刺激等の機器の使用は、ベースライン測定期間開始 30 日以上前から、治験期間を通じて禁止された。急性期治療薬の使用は一定の制限[8)] の下、許容された。

① 二重盲検投与期間

＜全体集団＞

無作為化された 463 例のうち、462 例（プラセボ群 230 例、本薬 120 mg 群 232 例、以下、同順）に治験薬が投与され、安全性評価対象集団及び ITT とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 11 例（4 例、7 例）であり、主な中止理由は治験実施計画書からの逸脱（1 例、4 例）及び被験者判断 3 例（2 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、二重盲検投与期 3 カ月における 1 カ月間あたりの MHD のベースラインからの変化量は、表 35 のとおりであり、プラセボ群と本薬 120 mg 群との間に有意差が示された。

表 35：二重盲検投与期 3 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT [a]、全体集団）

	プラセボ群	本薬 120 mg 群
ベースライン 平均値±標準偏差	228 例 12.94±5.67	230 例 13.39±6.08
二重盲検投与 3 カ月 平均値±標準偏差	224 例 11.37±6.68	224 例 8.44±6.42
ベースラインからの変化量 [b] 最小二乗平均値±標準誤差	228 例 －1.02±0.32	230 例 －4.14±0.32
プラセボ群との差 [b] 最小二乗平均値［95%CI］ p 値	―	－3.12 ［－3.92，－2.32］ p＜0.0001

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点のデータを有する被験者
b：投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

また、EM、CM の各部分集団の主要評価項目の結果は、表 36 のとおりであった。

8) オピオイド及びバルビツール酸塩は 4 日/月以内の使用、コルチコステロイドは静脈内投与のみ、かつ緊急時の 1 回のみの使用が許容された。

表 36：EM/CM 別の二重盲検投与期 3 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT[a]、全体集団）

	EM 患者		CM 患者	
	プラセボ群	本薬 120 mg 群	プラセボ群	本薬 120 mg 群
ベースライン 平均値±標準偏差	132 例 9.20±2.65	137 例 9.47±2.98	96 例 18.14±4.67	93 例 19.17±4.68
二重盲検投与期 3 カ月 平均値±標準偏差	129 例 8.04±4.77	136 例 5.91±4.21	95 例 15.89±6.26	88 例 12.34±7.28
ベースラインからの変化量[b] 最小二乗平均値±標準誤差	132 例 −0.31±0.34	137 例 −2.88±0.34	96 例 −2.21±0.64	93 例 −5.91±0.65

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点のデータを有する被験者
b：投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カあたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 53.0%（122/230 例）、本薬 120 mg 群 51.3%（119/232 例）（以下、同順）であり、主な事象は、上咽頭炎（21 例、16 例）及び注射部位疼痛（13 例、5 例）であった。

死亡は、認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群に 2 例（ベーチェット症候群、下肢骨折）、本薬 120 mg 群に 2 例（痔核、扁桃炎）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 120 mg 群の 1 例（全身性皮疹）であった。

＜日本人集団＞

無作為化された 42 例（20 例、22 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び ITT に含められた。有効性について、日本人集団における主要評価項目の結果は、表 37 のとおりであった。

表 37：二重盲検投与期 3 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT、日本人集団）

	プラセボ群 （20 例）	本薬 120 mg 群 （22 例）
ベースライン 平均値±標準偏差	13.34±6.04	14.43±7.15
二重盲検投与期 3 カ月 平均値±標準偏差	12.94±6.08	10.93±8.20
ベースラインからの変化量[a] 最小二乗平均値±標準誤差	0.58±0.99	−3.51±0.95

a：投与群、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院(月)の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

また、EM、CM の各部分集団の主要評価項目の結果は、表 38 のとおりであった。

表 38：EM/CM 別の二重盲検投与期 3 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT、日本人集団）

	EM 患者		CM 患者	
	プラセボ群 （7 例）	本薬 120 mg 群 （9 例）	プラセボ群 （13 例）	本薬 120 mg 群 （13 例）
ベースライン 平均値±標準偏差	7.29±2.29	8.81±4.70	16.60±4.71	18.33±5.90
二重盲検投与期 3 カ月 平均値±標準偏差	11.33±7.39	4.73±4.05	13.81±5.36	15.22±7.61
ベースラインからの変化量 [a] 最小二乗平均値±標準誤差	3.19±1.82	−3.75±1.60	−1.02±1.15	−3.16±1.15

a：投与群、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 60.0%（12/20 例）、本薬 120 mg 群 50.0%（11/22 例）（以下、同順）であり、主な事象は、上咽頭炎（4 例、2 例）及びインフルエンザ（2 例、1 例）であった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

③　非盲検投与期間

非盲検投与期間に移行した 449 例（日本人 42 例）に治験薬が投与され、安全性評価対象集団及び ITT とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 17 例（日本人 2 例）であり、主な中止理由は有害事象及び効果不十分（各 5 例）（日本人は有害事象）であった。

有効性について、非盲検投与期 3 カ月（二重盲検投与期開始から 6 カ月）における 1 カ月間あたりの MHD のベースラインからの変化量は、表 39（日本人集団は表 40）のとおりであった。

表 39：非盲検投与期 3 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT [a]、全体集団）

二重盲検投与期間の投与群	プラセボ群 （211 例）	本薬群 （215 例）
非盲検投与期 3 カ月 平均値±標準偏差	7.43±6.90	7.15±6.65
二重盲検期ベースラインからの変化量 [b] 最小二乗平均値±標準誤差	−5.24±0.40	−5.60±0.40

a：ITT のうち、ベースライン及び非盲検投与期 3 カ月目のデータを有する被験者
b：投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造）

表 40：非盲検投与期 3 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT [a]、日本人集団）

二重盲検投与期間の投与群	プラセボ群 （19 例）	本薬群 （21 例）
非盲検投与期 3 カ月 平均値±標準偏差	10.71±7.50	9.07±8.38
二重盲検期ベースラインからの変化量 [b] 最小二乗平均値±標準誤差	−2.55±1.37	−4.80±1.30

a：ITT のうち、ベースライン及び非盲検投与期 3 カ月目のデータを有する被験者
b：投与群、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造）

安全性について、非盲検投与期間における有害事象の発現割合は 43.0%（193/449 例）［日本人集団 54.8%（23/42 例）］であり、最も多く認められた有害事象は上咽頭炎 19 例［日本人集団：上咽頭炎及び口内炎各 3 例］であった。

死亡は、認められなかった。その他の重篤な有害事象は、卵巣嚢胞破裂、節足動物咬傷、無力症、片麻痺、鼠径ヘルニア、損傷、疼痛、肺炎及び肺塞栓症が各 1 例（日本人は片麻痺）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（胃バイパス、注射部位紅斑、硬結、注意欠陥多動性障害、発疹（日本人は注意欠陥多動性障害、発疹））であった。

7.3.5　国内第Ⅲ相長期投与試験（CGAP 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 2017 年[redacted]月～2019 年 8 月）

本薬を長期投与したときの安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、CGAN 試験の二重盲検投与期間を完了した日本人 EM 患者及び新規の日本人 CM 患者を対象とした非盲検非対照試験が国内 44 施設で実施された［目標症例数 300 例（本薬 120 mg 群及び 240 mg 群各 150 例、EM 患者 240 例、CM 患者 60 例）］。

本試験は 1 カ月間のベースライン測定期間、12 カ月間の非盲検投与期間、4 カ月間の後観察期間から構成され、EM 患者は、非盲検投与期間から開始した。試験期間中、被験者は頭痛日誌にて頭痛の発現頻度等を記録することとされた。非盲検投与期間開始時に、CGAN 試験の本薬群から移行した EM 患者は、引き続き同一用量群（本薬 120 mg 群又は 240 mg 群）に割り付けられ、CGAN 試験のプラセボ群から移行した EM 患者及び新規の CM 患者は、それぞれ、本薬 120 mg 群又は 240 mg 群に無作為に割付けられた。非盲検投与期間は、本薬 120（CGAN 試験のプラセボ群から移行した EM 患者及び CM 患者は初回のみ 240）又は 240 mg を月 1 回（全 12 回）、上腕、腹部、大腿部又は臀部に来院時に PFS 製剤を用いて皮下投与することとされた。なお、治験担当医師が可能と判断した被験者のみ、最後の 6 回は、自宅で自己投与することも可能とされた。

主な選択基準は、CGAN 試験の二重盲検投与期間を完了した EM 患者、及び以下に該当する 18～65 歳の CM 患者とされた。

・IHS の ICHD 第 3 版 β 版（1.3）の定義による CM の診断を受けており、最初の発症が 50 歳より前である。
・スクリーニング前の過去 3 カ月以上及びベースライン測定期間中の頭痛日数がともに平均 15 日/月以上であり、8 日/月以上は片頭痛の特徴を有する頭痛を発現する。
・スクリーニングまでの過去 3 カ月及びベースライン測定期間に、1 日/月以上の片頭痛のない日がある。

片頭痛予防薬は、ベースライン測定期間開始 30 日以上前から、頭部又は頸部への A 型又は B 型ボツリヌス毒素の注入は、ベースライン測定期間開始 4 カ月以上前から治験期間を通じて禁止された。急性治療薬の使用は一定の制限[9)] の下、許容された。

311 例（EM 患者：本薬 120 mg 群 120 例、240 mg 群 126 例、CM 患者：120 mg 群 32 例、240 mg 群 33 例、以下、同順）に治験薬が投与され、全例が安全性評価対象集団及び ITT とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。非盲検投与期間中の中止例は 33 例（7 例、16 例、4 例、6 例）であり、主な中止理由は有害事象（5 例、7 例、3 例、4 例）及び被験者判断（2 例、8 例、0 例、0 例）であった。自己投与を行った被験者は 41 例（19 例、14 例、5 例、3 例）であった。

9) オピオイド及びバルビツール酸塩は 3 日/月以内の使用、コルチコステロイドは静脈内投与のみ、かつ緊急時の 1 回のみの使用が許容された。

有効性について、非盲検投与期 12 カ月における 1 カ月間あたりの MHD のベースライン（非盲検投与期間開始時）からの変化量は、表 41 のとおりであった。

表 41：非盲検投与期 12 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT）

	EM 患者				CM 患者	
	120 mg/120 mg	240 mg/240 mg	プラセボ /120 mg	プラセボ /240 mg	120 mg	240 mg
ベースライン 平均値±標準偏差	58 例 5.53±4.21	62 例 5.62±4.56	62 例 8.12±5.20	64 例 8.35±5.37	32 例 20.21±4.40	33 例 18.68±5.69
非盲検投与期 12 カ月 平均値±標準偏差	56 例 3.54±3.46	53 例 4.19±3.99	58 例 4.06±3.85	57 例 5.05±5.08	28 例 10.71±4.61	27 例 10.62±7.33
ベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	56 例 −1.82±2.96	53 例 −1.49±4.11	58 例 −4.29±4.07	57 例 −3.23±5.81	28 例 −9.44±6.16	27 例 −8.97±8.06

安全性について、非盲検投与期間の有害事象の発現割合及びいずれかの群で 10%以上に発現した事象は、表 42 のとおりであった。

表 42：非盲検投与期間の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	EM 患者		CM 患者	
	120 mg （120 例）	240 mg （126 例）	120 mg （32 例）	240 mg （33 例）
発現割合	90.0（108）	92.9（117）	96.9（31）	87.9（29）
主な事象				
上咽頭炎	43.3（52）	48.4（61）	40.6（13）	48.5（16）
インフルエンザ	10.8（13）	12.7（16）	12.5（4）	6.1（2）
膀胱炎	3.3（4）	3.2（4）	6.3（2）	12.1（4）
注射部位紅斑	18.3（22）	24.6（31）	9.4（3）	9.1（3）
注射部位そう痒感	14.2（17）	20.6（26）	15.6（5）	12.1（4）
注射部位疼痛	4.2（5）	11.1（14）	6.3（2）	9.1（3）
下痢	3.3（4）	3.2（4）	12.5（4）	0（0）

%（例数）

治験期間を通じて、死亡は認められなかった。非盲検投与期間におけるその他の重篤な有害事象は、9 例［EM 患者の本薬 120 mg 群 4 例（子宮ポリープ、乳癌、急性胆管炎、靭帯断裂）、EM 患者の本薬 240 mg 群 2 例（骨折の変形治癒、肺炎）、CM 患者の本薬 120 mg 群 1 例（ストレス心筋症）、CM 患者の本薬 240 mg 群 2 例（虫垂炎、椎間板突出）、以下、同順］に認められ、CM 患者の本薬 240 mg 群のストレス心筋症を除き、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、19 例［5 例（不安障害 2 例、子宮平滑筋腫、無力症、腎機能障害）、7 例（注射部位そう痒感、健忘、陰部ヘルペス、肝機能異常、注射部位腫脹、靭帯損傷、そう痒性皮疹）、3 例（注射部位そう痒感 2 例、ストレス心筋症）、4 例（不安、注射部位蕁麻疹、椎間板突出、蕁麻疹）］であった。

後観察期間における有害事象の発現割合は、33.2%（100/301 例）であり、主な事象は、上咽頭炎 21 例であった。後観察期間における重篤な有害事象は 2 例（椎間板突出、骨盤内炎症性疾患）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.6　海外第Ⅲ相長期投与試験（CGAJ 試験、CTD 5.3.5.2.2、実施期間 2015 年 12 月～2017 年 9 月）

本薬を長期投与したときの安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、外国人 EM 患者及び CM 患者を対象とした非盲検非対照試験が海外 28 施設で実施された（目標症例数 250 例）。

本試験は 12 カ月間の非盲検投与期間、4 カ月間の後観察期間から構成された。試験期間中、被験者は 1 カ月毎の来院時又は電話にて過去 30 日間の頭痛の発現日等を記録することとされた。非盲検投与期間開始時に、被験者は本薬 120 mg 群又は 240 mg 群に無作為に割付けられた。非盲検投与期間は、本薬 120（初回のみ 240）又は 240 mg を月 1 回（全 12 回）、上腕、腹部、大腿部又は臀部に PFS 製剤又は AI 製剤を用いて皮下投与することとされた。なお、2 回目以降はすべて、自己投与又は介護者が投与することとされ、全 12 回の治験薬投与のうち 6 回は自宅で投与することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18～65 歳の患者とされた。

・IHS の ICHD 第 3 版 β 版（1.1、1.2 又は 1.3）の定義による片頭痛の診断を受けており、スクリーニングの 1 年以上前から片頭痛歴があり、最初の発症が 50 歳より前である。
・スクリーニングの過去 3 カ月の MHD が平均 4 日/月以上であり、頭痛のない日が 1 日/月以上である。

片頭痛予防薬は、非盲検投与期間開始 30 日以上前から後観察期間開始 1 カ月後まで禁止された。頭部又は頸部への A 型又は B 型ボツリヌス毒素の注入は、非盲検投与期間開始 4 カ月以上前から治験期間を通じて禁止された。後観察期間開始 1 カ月後以降は、症状の悪化により臨床的に必要であると治験担当医師が判断した場合、片頭痛予防薬の使用が許容された。急性期治療薬の使用は一定の制限[10)] の下許容された。

無作為化された 270 例（本薬 120 mg 群 135 例、240 mg 群 135 例、以下、同順）に治験薬が投与され、全例が安全性評価対象集団及び ITT とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。非盲検投与期間中の中止例は 60 例（38 例、22 例）であり、主な中止理由は効果不十分（13 例、5 例）、被験者判断（10 例、7 例）及び有害事象（7 例、6 例）であった。

有効性について、非盲検投与期 12 カ月における 1 カ月間あたりの MHD のベースライン（非盲検投与期間開始時）からの変化量は、表 43 のとおりであった。

表 43：非盲検投与期 12 カ月における 1 カ月間あたりの MHD（日）のベースラインからの変化量（ITT [a]）

	本薬群	
	120 mg	240 mg
ベースライン 平均値±標準偏差	132 例 9.65±5.85	135 例 11.40±6.69
非盲検投与期 12 カ月 平均値±標準偏差	95 例 3.33±3.72	112 例 4.00±5.41
ベースラインからの変化量 [b] 最小二乗平均値±標準誤差	95 例 －6.35±0.43	112 例 －6.54±0.41

a：ITT のうち、ベースライン及び非盲検投与期 12 カ月目のデータを有する被験者
b：投与群、実施医療機関、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造）

10) オピオイド及びバルビツール酸塩は 3 日/月以内の使用、コルチコステロイドは静脈内投与のみ、かつ緊急時の 2 回のみの使用が許容された。

安全性について、非盲検投与期間の有害事象の発現割合及びいずれかの群で 10%以上に発現した事象は、表 44 のとおりであった。

表 44：非盲検投与期間の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬群	
	120 mg （129 例）	240 mg （141 例）
発現割合	82.2（106）	85.8（121）
主な事象		
注射部位疼痛	17.1（22）	19.9（28）
上気道炎	7.0（9）	14.9（21）
鼻咽頭炎	17.8（23）	12.8（18）
注射部位反応	11.6（15）	9.2（13）
副鼻腔炎	10.9（14）	9.2（13）

%（例数）

治験期間を通じて、死亡は認められなかった。非盲検投与期間におけるその他の重篤な有害事象は、10 例［本薬 120 mg 群 3 例（腰髄神経根障害、片頭痛、変形性関節症）、本薬 240 mg 群 7 例（子宮平滑筋腫塞栓術、胆嚢炎、腸憩室、椎間板突出、非心臓性胸痛、四肢痛、肺炎）、以下、同順］に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、13 例（6 例、7 例）に認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は注射部位反応 4 例（2 例、2 例）であった。

後観察期間における有害事象の発現割合は、33.5%（79/236 例）であり、主な事象は、背部痛及び尿路感染各 5 例であった。後観察期間における重篤な有害事象は 5 例（出血性卵巣嚢胞、心内膜炎・感染性動脈瘤・くも膜下出血、肺の悪性新生物、悪性黒色腫、松果体嚢胞）に認められ、肺の悪性新生物を除き、治験薬との因果関係は否定された。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　臨床的位置付けについて

申請者は、片頭痛治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。片頭痛は、4～72 時間持続する片側性で拍動性の中等度から重度の頭痛発作が繰り返し生じる頭痛疾患であり、頭痛に加えて、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏等を伴うことも多いため、日常生活に大きな支障をきたす。頭痛の頻度が 3 カ月に亘り月に 15 日以上（うち、片頭痛の特徴を持つ頭痛が 8 日以上）の場合は CM、頭痛の頻度が月に 15 日未満の場合は EM（前兆のある又は前兆のない片頭痛）と診断される。

片頭痛の治療は、頭痛症状を軽減・消失させる急性期治療と片頭痛発作を抑制する予防療法に大別される。急性期治療薬としては NSAIDs やトリプタン系薬剤が用いられる。頻回の頭痛発作のために日常生活に支障をきたす場合は予防療法が用いられ（慢性頭痛の診療ガイドライン 2013）、本邦では経口剤のバルプロ酸ナトリウム、プロプラノロール塩酸塩及びロメリジン塩酸塩が承認されている。しかし、これらの既存薬では十分な効果が得られない患者が一定数いること、眠気等の副作用が問題となる場合があることから、メディカルニーズが十分に満たされているとは言い難い（J Headache Pain 2019; 20: 68）。

本剤は月 1 回投与の薬剤であり、投与開始後 1 カ月目から効果発現が期待できることから（「7.R.6.1 開始用量について」の項参照）、経口剤では服薬アドヒアランスを保つことが難しいライフスタイルの患者、頻回な片頭痛発作に伴う悪心・嘔吐により毎日の服薬に支障が出ている患者、既存薬の効果発現までに要する 2～3 カ月の期間（慢性頭痛の診療ガイドライン 2013）の猶予がない患者等では本剤を用

いるベネフィットがある。また、本剤は、CGRP を標的とした新規の作用機序を有する薬剤であり、他剤で効果不十分な片頭痛患者も含め､月 1 回投与により EM 及び CM に対する有効性が認められたこと、安全性プロファイルに大きな問題はないこと、欧米の診療ガイドライン（Headache 2019; 59: 1-18、J. Headache Pain 2019; 20: 6）においても、有効性、安全性及び忍容性の観点で利点があるとされていることから、EM 及び CM 患者にとって片頭痛発作の予防療法における新たな選択肢になりうると考える。

機構は、以下のように考える。片頭痛は 20～50 歳代の患者が多い疾患であり、片頭痛発作が生じることによる日常生活及び社会的活動への影響は大きく、急性期治療のみでは日常生活に支障をきたす患者にとって、片頭痛発作の発症を抑制する治療の意義は大きい。国内外の臨床試験において、本薬の臨床的意義のある有効性と許容可能な安全性が示されたこと、EM 及び CM のいずれにおいてもベネフィットが期待できること、既存薬では効果不十分な患者における有効性も期待できることから（「7.R.3　有効性について」及び「7.R.4　安全性について」の項参照）、本剤を片頭痛発作の予防療法における新たな選択肢として臨床現場に提供する意義はあるものと判断する。ただし、本剤は月 1 回皮下投与する抗体製剤であり、アナフィラキシーを含む過敏症や注射部位に生じる紅斑等の副作用が生じるリスクもあることについて医療従事者及び患者に十分な注意喚起を行うとともに、本剤を含めた複数の治療選択肢の中から患者に適した薬剤を選択できるよう本剤の特徴を情報提供する必要がある（「7.R.4.1　過敏症関連の有害事象について」及び「7.R.4.2　注射部位関連の有害事象について」の項参照）。なお、既存薬による治療歴がない患者に対する本剤の位置付けについては、「7.R.5　本剤の投与対象及び効能・効果について」の項で引き続き検討する。

7.R.2　臨床データパッケージの適切性について

①　国内外の内因性及び外因性民族的要因の差異について

申請者は、内因性民族的要因及び外因性民族的要因について、以下のように説明した。内因性民族的要因について、ICHD を用いた疫学調査から、日本における片頭痛の有病率は 8.4%、男女比（女／男）は約 3.6 とされており（Cephalalgia 1997; 17: 15-22）、欧米における有病率 11～12%（男性（6～7%）、女性（16～18%））（N Engl J Med 2002; 346: 257-70、Neurology 2007; 68: 343-9）と比較して大きな違いはないと考えた。遺伝要因について、片頭痛は家系解析（BMJ 1995; 311: 541-4）及び双生児研究（Ann Neurol 1999; 45: 242-6）から多因子遺伝子病であることが示唆されているものの確実な原因遺伝子や疾患感受性遺伝子は特定されていないことから、現時点では遺伝子による民族差が生じる可能性は低いと考えた。また、本薬の PK 及び PD について、日本人と外国人に大きな差は認められなかった（「6.R.1　本薬の PK 及び PD の国内外差並びに EM 及び CM 患者における PK 及び PD の異同について」の項参照）。

外因性民族的要因について、日本と欧米ではともに片頭痛の診断に ICHD が用いられている。また、承認されている医薬品に若干の違いはあるものの、片頭痛発作の急性期治療と予防療法に使用される薬剤は概ね同様である。さらに、片頭痛の発作頻度に影響する環境要因としてストレスや睡眠不足が主な要因であることは共通していることを踏まえると、環境要因に大きな差異はないと考えた。

②　国際共同第Ⅲ相試験（CGAW 試験）を実施した経緯と適切性について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CGAW 試験）を実施した経緯と適切性について、以下のように説明した。日本では、当初、健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（CGAE 試験）において日本人と白人における本薬の PK 及び PD の類似性が確認されたこと等から、EM については海外第Ⅲ相試験（CGAG 試験

及び CGAH 試験）をブリッジング対象試験とし、国内第Ⅱ相試験（CGAN 試験）をブリッジング試験として実施すること、CM については国内長期投与試験（CGAP 試験）に CM 患者も含めること及び海外第Ⅲ相試験（CGAI 試験）の成績を利用することで臨床データパッケージを構築する予定であった。しかし、CGAN 試験の実施中に、ブリッジング対象試験と位置付けていた CGAG 試験及び CGAH 試験の結果が判明し、[redacted]本薬 240 mg の有効性が 120 mg を上回るという用量反応関係が示されず、CGAI 試験の結果も踏まえ、本薬の至適用量は 120 mg と考えた。そこで、CGAN 試験を国内用量設定試験と位置付け、海外において計画中であった、他剤で効果不十分な片頭痛（EM 及び CM）患者を対象とした CGAW 試験に日本も参加することにより、本薬 120 mg の有効性を検証することとした。

なお、CGAW 試験の対象患者を他剤で効果不十分な EM 及び CM 患者としたことは、以下の理由から適切と考えた。

・EM と CM を同一試験に組み入れる計画としたことについて

EM と CM は発作の頻度で区別されるが、共通病理を有し、片頭痛として一つの疾患スペクトラムに含まれると考えられている（Curr Pain Headache rep 2012; 16: 86-92、Headache 2017; 57: 109-25）。有効性について、EM を対象とした CGAG 試験及び CGAH 試験、並びに CM を対象とした CGAI 試験では、いずれも 1 カ月間あたりの MHD のベースラインからの変化量を用いて評価した結果に大きな差はなかった（本薬 120 mg 群とプラセボ群の差はそれぞれ－1.92 日、－2.02 日及び－2.09 日）。安全性についても、本薬 120 mg 群の二重盲検投与期間における有害事象の発現割合はそれぞれ 65.5%、65.0%及び 58.2%と同様であり、発現した事象の多くはいずれも注射部位反応であった（「7.3.1　海外第Ⅲ相試験①」、「7.3.2　海外第Ⅲ相試験②」及び「7.3.3　海外第Ⅲ相試験③」の項参照）。以上より、本薬の有効性及び安全性、推奨用法・用量は EM と CM で同様であり、これらの患者を同一の試験で評価することは可能と考えた。

・他剤で効果不十分な患者を対象としたことについて

CGAG 試験、CGAH 試験及び CGAI 試験では他剤での効果不十分の程度にかかわらず本薬の有効性が示されており（「7.R.3.4　有効性に影響を与える因子について」の項参照）、実臨床では既存薬で効果不十分な患者から本剤を使用することが想定された。以上より、CGAW 試験は複数の片頭痛予防薬が効果不十分であった患者を対象に有効性を検証するデザインとしたことは適切と考えた。

機構は、以下のように考える。海外で実施された臨床試験（CGAG 試験、CGAH 試験及び CGAI 試験）の結果に基づき、当初ブリッジング試験として実施した CGAN 試験を用量設定試験と位置付けたことは妥当と判断する。また、本邦の承認申請において検証的試験と位置付けられる CGAW 試験を国際共同治験としたこと及び当該試験では EM と CM の両方を対象としたことは、以下の点を踏まえて妥当と判断する。

・内因性及び外因性民族的要因の比較結果から、国際共同治験を実施するにあたり問題となるような地域間差は示されていないこと。
・EM と CM は同じスペクトラム上にある疾患とみなすことができるとした申請者の主張は妥当であり、これらの患者における治療目的はいずれも片頭痛発作回数の減少であること。
・先行する海外試験において、EM と CM における本薬の有効性、安全性及び忍容性は同様であり、推奨用法・用量は同一と推定されること。

なお、CGAW 試験の対象は他剤で効果不十分な患者とされていたが、本剤の投与対象となる患者については、「7.R.5　本剤の投与対象及び効能・効果について」の項で引き続き検討する。

7.R.3　有効性について

7.R.3.1　EM に対する有効性について

申請者は、EM に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。CGAN 試験、CGAG 試験及び CGAH 試験は EM 患者を対象とした試験であり、同様のデザインで実施された。これら 3 試験の対象患者は、IHS の ICHD 第 3 版 β 版の定義による片頭痛の診断を受けており、過去 3 カ月以内の MHD が月に平均 4～14 日、片頭痛発作が月に 2 回以上の患者とした。主要評価項目を 1 カ月間あたりの MHD のベースラインから変化量としたことについては、IHS が作成した、成人 CM 患者を対象とした片頭痛予防薬の比較対照試験のガイドライン（Cephalalgia 2008; 28: 484-95）で推奨されており、EM 患者での治療目的が CM 患者と同様であることから適切な評価項目であると考えた。いずれの試験においても、二重盲検投与期 6 カ月における主要評価項目について、本薬 120 mg 群及び 240 mg 群それぞれでプラセボ群に対する有意な改善が認められた（「7.2.2　国内第Ⅱ相試験」、「7.3.1　海外第Ⅲ相試験①」及び「7.3.2　海外第Ⅲ相試験②」の項参照）。また、CGAW 試験の EM の部分集団において、二重盲検投与期 3 カ月における主要評価項目について、プラセボ群より本薬 120 mg 群で改善傾向が認められた（「7.3.4 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。加えて、表 45 及び表 46 のとおり、これらの試験で主な副次評価項目として設定した 50%反応率、75%反応率、100%反応率[11)] 及び急性期治療を要した MHD について、プラセボ群と比較して本薬各群で良好な結果が示された。

表 45：二重盲検投与期間の反応率 [a]（ITT [b]）

		プラセボ群	本薬群	
			120 mg	240 mg
CGAN 試験	評価例数	230 例	115 例	114 例
	50%反応率	20.3±2.0	49.8±3.4	48.2±3.5
	75%反応率	9.6±1.3	25.5±2.8	25.0±2.8
	100%反応率	2.8±0.6	9.0±1.5	8.1±1.5
CGAG 試験	評価例数	425 例	210 例	208 例
	50%反応率	38.6±1.7	62.3±2.4	60.9±2.5
	75%反応率	19.3±1.4	38.8±2.4	38.5±2.4
	100%反応率	6.2±0.8	15.6±1.6	14.6±1.6
CGAH 試験	評価例数	450 例	226 例	220 例
	50%反応率	36.0±1.7	59.3±2.4	56.5±2.5
	75%反応率	17.8±1.3	33.5±2.3	34.3±2.3
	100%反応率	5.7±0.7	11.5±1.4	13.8±1.5
CGAW 試験（EM 部分集団）	評価例数	132 例	137 例	
	50%反応率	17.1±2.5	41.8±3.2	
	75%反応率	3.7±1.5	18.4±2.5	
	100%反応率	0	7.7±1.9	

最小二乗平均値±標準誤差

a：投与群、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD を共変量とした一般化線形混合効果モデル

b：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点のデータを有する被験者

[11)] MHD の減少が 50%以上、75%以上、100%を達成した被験者の割合（二重盲検投与期間の平均値）

表 46：二重盲検投与期間での 1 カ月間あたりの急性期治療を要した MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT [a]）

		プラセボ群	本薬群	
			120 mg	240 mg
CGAN 試験	ベースライン 平均値±標準偏差	230 例 7.35±2.97	115 例 7.33±2.91	114 例 7.78±2.96
	二重盲検投与期 6 カ月 平均値±標準偏差	225 例 7.42±5.00	104 例 4.74±3.88	111 例 4.69±4.24
	ベースラインからの変化量 [b] 最小二乗平均値±標準誤差	230 例 −0.12±0.21	115 例 −3.02±0.30	114 例 −2.81±0.30
	プラセボ群との差 [b] 最小二乗平均値［95%CI］	—	−2.90 ［−3.61, −2.19］	−2.70 ［−3.41, −1.99］
CGAG 試験	ベースライン 平均値±標準偏差	425 例 7.41±3.48	210 例 7.34±3.65	208 例 7.26±3.27
	二重盲検投与期 6 カ月 平均値±標準偏差	342 例 4.51±4.30	177 例 2.69±3.39	171 例 2.58±3.31
	ベースラインからの変化量 [c] 最小二乗平均値±標準誤差	425 例 −2.15±0.21	210 例 −3.96±0.25	208 例 −3.76±0.26
	プラセボ群との差 [c] 最小二乗平均値［95%CI］	—	−1.81 ［−2.28, −1.33］	−1.61 ［−2.09, −1.14］
CGAH 試験	ベースライン 平均値±標準偏差	450 例 7.63±3.41	226 例 7.51±±3.35	220 例 7.49±3.23
	二重盲検投与期 6 カ月 平均値±標準偏差	382 例 4.82±3.99	196 例 3.55±4.15	192 例 3.20±3.69
	ベースラインからの変化量 [c] 最小二乗平均値±標準誤差	450 例 −1.85±0.18	226 例 −3.67±0.22	220 例 −3.63±0.23
	プラセボ群との差 [c] 最小二乗平均値［95%CI］	—	−1.82 ［−2.29, −1.36］	−1.78 ［−2.25, −1.31］
CGAW 試験 （EM 部分集団）	ベースライン 平均値±標準偏差	132 例 8.10±2.87	137 例 8.47±3.13	
	二重盲検投与期 3 カ月 平均値±標準偏差	129 例 7.21±4.74	136 例 4.80±3.81	
	ベースラインからの変化量 [d] 最小二乗平均値±標準誤差	132 例 −0.24±0.32	137 例 −2.96±0.31	
	プラセボ群との差 [d] 最小二乗平均値［95%CI］	—	−2.71 ［−3.49, −1.94］	

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点のデータを有する被験者
b：投与群、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD（8 日未満、8 日以上）を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの急性期治療を要した MHD、ベースラインの 1 カ月あたりの急性期治療を要した MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、6 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）
c：投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD（8 日未満、8 日以上）を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの急性期治療を要した MHD、ベースラインの 1 カ月あたりの急性期治療を要した MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、6 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）
d：投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの急性期治療を要した MHD、ベースラインの 1 カ月あたりの急性期治療を要した MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

以上のように、臨床試験で EM 患者において、プラセボ群に対し本薬 120 mg 群で有意に大きい MHD の減少が認められたことに加え、臨床的に意義があるとされている 50%以上の MHD の減少（Cephalalgia 2000; 20: 756-86）が認められた被験者割合や急性期治療を要した MHD についてもプラセボ群と比べ本薬 120 mg 群で良好な結果が認められたことから、EM において臨床的に意味のある本薬の有効性が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。片頭痛の患者では、片頭痛発作による日常生活への支障が問題となっており、予防療法の目的は片頭痛発作の発症抑制であることから、EM 患者における本薬の有効性の主要評価項目として MHD のベースラインからの変化量を用いたことは適切である。EM を対象とした CGAN 試験、CGAG 試験、CGAH 試験及び CGAW 試験では、プラセボ群と比較して本薬 120 mg 群で主要評価項目である MHD の減少について有意差が示されたことに加えて、反応率及び急性期治療を要した MHD でも本薬の有効性が認められたことから、臨床試験で示された本薬投与による MHD の減少は片頭痛による日常生活への支障を軽減すると考えられ、臨床的に意義のあるものと判断する。以上より、EM 患者における片頭痛発作の発症抑制に関する本薬の有効性は示されたと判断する。

7.R.3.2　CM に対する有効性について

申請者は、CM に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。CGAI 試験は CM 患者を対象とした試験であり、IHS の ICHD 第 3 版 β 版の定義による CM の診断を受けており、過去 3 カ月以内の片頭痛発作のない日が 1 日以上の患者とした。CGAI 試験は、重症度がより高い患者集団である CM 患者のプラセボ曝露期間を最小限とするため、二重盲検投与期間を 3 カ月間とした。主要評価項目については、EM を対象とした臨床試験と同様の理由で 1 カ月間あたりの MHD のベースラインから変化量とした（「7.R.3.1　EM に対する有効性について」の項参照）。二重盲検投与期間 3 カ月における主要評価項目について、本薬 120 mg 群及び 240 mg 群それぞれのプラセボ群に対する有意な改善が認められた（「7.3.3　海外第Ⅲ相試験③」の項参照）。また、CGAW 試験の CM の部分集団において、二重盲検投与期間 3 カ月における主要評価項目について、プラセボ群より本薬 120 mg 群で改善傾向が認められた（「7.3.4　国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。加えて、表 47 及び表 48 のとおり、これらの試験で主な副次評価項目として設定した 50%反応率、75%反応率、100%反応率 [11)] 及び急性期治療を要した MHD について、プラセボ群と比較して本薬群で良好な結果が示された。

表 47：二重盲検投与期間の反応率（ITT [a)]）

		プラセボ群	本薬群	
			120 mg	240 mg
CGAI 試験	評価例数	538 例	273 例	274 例
	50%反応率 [b]	15.4±1.6	27.6±2.7	27.5±2.6
	75%反応率 [b]	4.5±0.9	7.0±1.4	8.8±1.7
	100%反応率 [b]	0.5±0.3	0.7±0.4	1.3±0.6
CGAW 試験（CM 部分集団）	評価例数	96 例	93 例	
	50%反応率 [c]	8.9±2.4	32.0±4.0	
	75%反応率 [c]	2.1±1.2	8.8±2.4	
	100%反応率 [d]	0	3.0	

最小二乗平均値±標準誤差

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点のデータを有する被験者

b：投与群、来院（月）、ベースラインの薬剤の使用過多の有無、予防薬の併用有無、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD を共変量とした一般化線形混合効果モデル

c：投与群、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD を共変量とした一般化線形混合効果モデル

d：平均値

表 48：二重盲検投与期間 3 カ月での 1 カ月間あたりの急性期治療を要した MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT [a]）

		プラセボ群	本薬群	
			120 mg	240 mg
CGAI 試験	ベースライン 平均値±標準偏差	538 例 15.65±6.48	273 例 15.26±6.19	274 例 14.50±6.27
	二重盲検投与期 3 カ月 平均値±標準偏差	498 例 11.95±7.73	256 例 9.31±6.72	262 例 9.67±7.98
	ベースラインからの変化量 [b] 最小二乗平均値±標準誤差	538 例 −2.23±0.33	273 例 −4.74±0.40	274 例 −4.25±0.40
	プラセボ群との差 [b] 最小二乗平均値［95%CI］	—	−2.51 ［−3.27, −1.76］	−2.01 ［−2.77, −1.26］
CGAW 試験 （CM 部分集団）	ベースライン 平均値±標準偏差	96 例 15.28±5.88	93 例 15.03±6.30	
	二重盲検投与期 3 カ月 平均値±標準偏差	95 例 13.46±7.07	88 例 8.95±6.91	
	ベースラインからの変化量 [c] 最小二乗平均値±標準誤差	96 例 −1.38±0.59	93 例 −5.40±0.61	
	プラセボ群との差 [c] 最小二乗平均値［95%CI］	—	−4.02 ［−5.44, −2.61］	

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の両方のデータを有する被験者
b：投与群、地域又は国、来院（月）、ベースラインの薬剤の使用過多の有無、予防薬の併用有無、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの急性期治療を要した MHD 及びベースラインの 1 カ月あたりの急性期治療を要した MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）
c：投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの急性期治療を要した MHD、ベースラインの 1 カ月あたりの急性期治療を要した MHD と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

以上のように、臨床試験で CM 患者において、プラセボ群に対し本薬 120 mg 群で有意に大きい MHD の減少が認められたことに加え、臨床的に意義があるとされている 30%以上の MHD の減少（Cephalalgia 2008; 28: 484-95）が認められた被験者割合や急性期治療を要した MHD についてもプラセボ群に比べ本薬 120 mg 群で良好な結果が認められたことから、CM において臨床的に意味のある本薬の有効性が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。CM における片頭痛発作の予防療法の目的は EM と同様であることから、CM 患者における本薬の有効性評価として EM と同様に MHD のベースラインからの変化量を用いたことは適切である。CM 患者を対象とした CGAI 試験及び CGAW 試験では、プラセボ群と比較して本薬 120 mg 群で主要評価項目である MHD の減少について有意差が示されたこと加えて、反応率及び急性期治療を要した MHD でも本薬の有効性が認められたことから、臨床試験で示された本薬投与による MHD の減少は片頭痛による日常生活への支障を軽減すると考えられ、臨床的に意義のあるものと判断する。以上より、CM 患者における片頭痛発作の発症抑制に関する本薬の有効性は示されたと判断する。

7.R.3.3　日本人における有効性について

申請者は、日本人における有効性について、以下のように説明した。他剤で効果不十分な片頭痛患者を対象とした CGAW 試験の主要評価項目である 1 カ月間あたりの MHD のベースラインからの変化量について、EM 及び CM それぞれの日本人集団において、本薬 120 mg 群とプラセボ群の群間差は全体集団と同様であり、一貫性が示された（図 2 及び「7.3.4　国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。なお、EM の

日本人集団ではプラセボ群の MHD が増悪傾向となっているが、被験者数が 7 例と限られており、そのうち 1 例の MHD の極端な増加が影響したものと考える。また、CM の日本人集団ではプラセボ群の投与開始 3 カ月後の MHD が減少傾向となっていることについて、日本人被験者が 13 例と限られているところに、投与 3 カ月後に 7 日以上の MHD 減少が認められた被験者が 3 例含まれていたことが影響したと考えられ、EM 及び CM の日本人集団のプラセボ群が全体集団のプラセボ群と異なる傾向となったことは、いずれも民族的要因の違いに基づくものではないと考える。

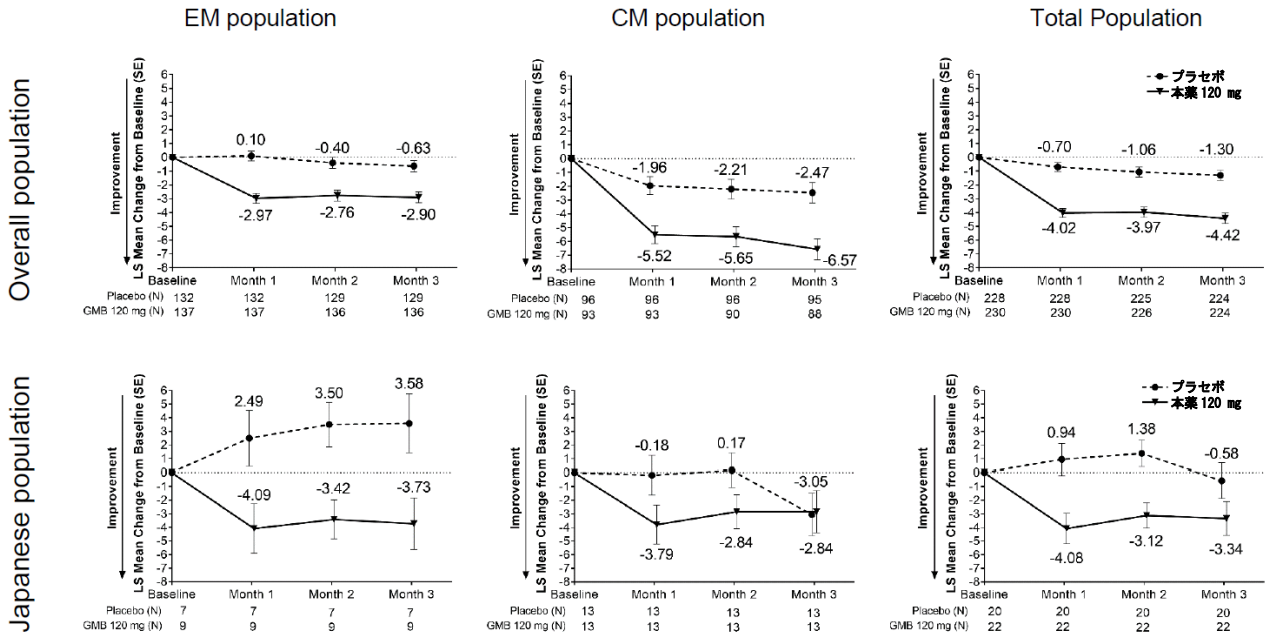


図 2：CGAW 試験の二重盲検投与期における 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量の推移（ITT）

副次評価項目である 50%反応率、75%反応率及び 100%反応率（「7.R.3.1　EM に対する有効性について」及び「7.R.3.2　CM に対する有効性について」の項参照）について、全体集団ではそれぞれプラセボ群 13.3%及び本薬 120 mg 群 37.7%（以下、同順）、3.3%及び 14.5%、0%及び 4.9%であったのに対し、日本人集団ではそれぞれ 1.7%及び 33.3%、0%及び 15.2%、0%及び 13.6%であり、同様の傾向であった。

また、他剤で効果不十分以外の日本人片頭痛患者についても、以下の理由から、他剤で効果不十分な片頭痛患者と同様に本薬の有効性が期待できると考える。

・EM について、他剤で効果不十分な患者に限定されない日本人 EM 患者を対象とした CGAN 試験において、1 カ月間あたりの MHD のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して本薬 120 mg 群で有意に改善し、海外第Ⅲ相試験（CGAG 試験及び CGAH 試験）と同様の傾向であったこと。
・CM について、他剤で効果不十分な患者に限定されない外国人 CM 患者を対象とした CGAI 試験で本薬 120 mg の有効性は検証され、実施された国内外の臨床試験の範囲では大きな民族差は認められていないこと、及びプラセボを対照とした評価ではないものの、他剤で効果不十分な患者に限定されない日本人の EM 患者及び CM 患者を対象とした CGAP 試験で CGAI 試験と同様に MHD の減少が認められていること。

機構は、以下のように考える。CGAW 試験では、主要評価項目について全体集団と日本人集団で一貫した結果が示され、EM 部分集団及び CM 部分集団のいずれにおいても全体集団と日本人集団の関係は同様の傾向と判断できる。また、副次評価項目の結果についても全体集団と日本人集団で類似しており、主要評価項目に関する全体集団と日本人集団の一貫性を支持するものであったことから、全体集団で認められた他剤で効果不十分な片頭痛患者に対する本薬の有効性は、日本人患者においても期待できると判断する。他剤で効果不十分以外の片頭痛患者については、日本人を対象とした検証的試験は実施されていないが、以下の点を踏まえると、日本人でも本薬の有効性は期待できると考える。

・他剤で効果不十分な患者に限定されない外国人片頭痛患者における有効性について、海外第Ⅲ相試験（CGAG 試験、CGAH 試験及び CGAI 試験）で示されていること。
・他剤で効果不十分な患者に限定されない日本人 EM 患者における有効性について、CGAN 試験で示されていること。
・国内外の臨床試験成績では EM と CM で有効性が大きく異なる傾向は示されておらず、また有効性について臨床上問題となる地域間差も認められていないこと。

7.R.3.4　有効性に影響を与える因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を与える因子について、以下のように説明した。CGAN 試験、CGAG 試験、CGAH 試験、CGAI 試験及び CGAW 試験のうち、複数試験で交互作用が認められた因子は、ベースライン時の他剤での効果不十分の程度（2 種類以上の予防薬での治療不成功あり又はなし）、ベースライン時の前兆の有無、及び地域であった。ベースライン時の他剤での効果不十分の程度別の MHD のベースラインからの変化量は表 49 のとおりであり、治療不成功ありの部分集団の被験者数が少ない CGAN 試験及び CGAG 試験では交互作用が認められたものの、治療不成功ありの部分集団の被験者数が比較的多い CGAH 試験では交互作用が認められておらず、有効性に大きな影響はないと考えた。

表 49：ベースライン時の他剤での効果不十分の程度別の二重盲検投与期間での MHD（日）のベースラインからの変化量（ITT [a]）

試験名	ベースライン時の他剤での効果不十分	プラセボ群	本薬群	
			120 mg	240 mg
CGAN 試験 [b]	あり	41 例 −0.74±0.63	19 例 −1.96±0.93	14 例 −4.85±1.10
	なし	189 例 −0.57±0.25	96 例 −3.92±0.35	100 例 −3.14±0.34
CGAG 試験 [c]	あり	22 例 0.47±1.27	10 例 −0.65±1.66	10 例 −3.00±1.80
	なし	403 例 −2.97±0.25	200 例 −4.95±0.30	198 例 −4.62±0.30
CGAH 試験 [c]	あり	63 例 −1.96±0.62	33 例 −5.16±0.72	34 例 −4.90±0.77
	なし	387 例 −2.35±0.23	193 例 −4.25±0.28	186 例 −4.07±0.29
CGAI 試験 [d]	あり	161 例 −1.44±0.62	66 例 −5.91±0.79	96 例 −3.30±0.71
	なし	377 例 −3.69±0.43	207 例 −4.82±0.48	178 例 −5.77±0.53

最小二乗平均値±標準誤差

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点のデータを有する被験者

b：投与群、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無と投与群の交互作用、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無と来院（月）の交互作用、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無と投与群と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、6 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

c：投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無と投与群の交互作用、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無と来院（月）の交互作用、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無と投与群と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、6 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

d：投与群、地域又は国、来院（月）、ベースラインの薬剤の使用過多の有無、予防薬の併用有無、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無と投与群の交互作用、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無と来院（月）の交互作用、ベースライン時の他剤での効果不十分の有無と投与群と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

ベースライン時の前兆の有無別の MHD のベースラインからの変化量は、表 50 のとおりであり、CGAH 試験の本薬 120 mg 群及び 240 mg 群並びに CGAI 試験の本薬 120 mg 群について、ベースライン時の前兆ありの部分集団と比較して、ベースライン時の前兆なしの部分集団で MHD のベースラインからの変化量のプラセボ群との差が大きかったが、ベースライン時の前兆ありの部分集団でのプラセボ群の反応が高かったことに起因すると考え、本薬の有効性に影響する可能性は低いと判断した。

表 50：ベースライン時の前兆の有無別の二重盲検投与期間での MHD（日）の
ベースラインからの変化量（ITT [a]）

	ベースライン時の前兆の有無	プラセボ群	本薬群	
			120 mg	240 mg
CGAN 試験 [b]	あり	139 例 −0.73±0.30	64 例 −3.55±0.45	77 例 −3.49±0.41
	なし	91 例 −0.35±0.36	51 例 −3.67±0.49	37 例 −3.20±0.57
CGAG 試験 [c]	あり	211 例 −3.35±0.35	109 例 −4.96±0.42	105 例 −4.85±0.43
	なし	214 例 −2.30±0.33	101 例 −4.56±0.41	103 例 −4.30±0.40
CGAH 試験 [c]	あり	249 例 −2.71±0.34	119 例 −4.22±0.40	122 例 −4.06±0.40
	なし	201 例 −1.47±0.30	107 例 −4.13±0.38	98 例 −4.07±0.37
CGAI 試験 [d]	あり	294 例 −3.66±0.53	150 例 −4.82±0.63	140 例 −5.69±0.64
	なし	244 例 −1.44±0.53	123 例 −4.69±0.63	134 例 −3.19±0.63

最小二乗平均値±標準誤差

a：ITT のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点のデータを有する被験者

b：投与群、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースライン時の前兆の有無、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用、ベースライン時の前兆の有無と投与群の交互作用、ベースライン時の前兆の有無と来院（月）の交互作用、ベースライン時の前兆の有無と投与群と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、6 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

c：投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースライン時の前兆の有無、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用、ベースライン時の前兆の有無と投与群の交互作用、ベースライン時の前兆の有無と来院（月）の交互作用、ベースライン時の前兆の有無と投与群と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、6 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

d：投与群、地域又は国、来院（月）、ベースラインの薬剤の使用過多の有無、予防薬の併用有無、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースライン時の前兆の有無、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院（月）の交互作用、ベースライン時の前兆の有無と投与群の交互作用、ベースライン時の前兆の有無と来院（月）の交互作用、ベースライン時の前兆の有無と投与群と来院（月）の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造、3 カ月の投与期間における投与群の主効果により推定）

地域別の部分集団解析では、CGAH 試験の本薬 240 mg 群の MHD のベースラインからの変化量のプラセボ群との差が欧州部分集団（−3.4 日）で北米部分集団（−1.2 日）及びその他地域の部分集団（−1.7 日）と比較して大きかったこと、並びに CGAI 試験の本薬 120 mg 群の MHD のベースラインからの変化量のプラセボ群との差が北米部分集団（−1.1 日）で欧州部分集団（−3.4 日）及びその他地域の部分集団（−3.2 日）と比較して小さかったことが認められたが、プラセボ群の反応に部分集団間で違いがあることに起因すると考えられた。

以上より、臨床試験において交互作用が認められた因子が複数示されたものの、有効性に影響を与える重大な因子は認められなかったと考える。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績を踏まえると、本剤は、本邦において、他剤で効果不十分の程度、前兆の有無等によらず、片頭痛発作の発症抑制効果が期待できると判断する。なお、本剤の投与対象については「7.R.5　本剤の投与対象及び効能・効果について」の項で引き続き検討する。

7.R.3.5　長期投与時の有効性について

申請者は、長期投与時の有効性について、以下のように説明した。EM 及び CM 患者に本薬を長期投与したときの有効性について、CGAN 試験、CGAP 試験及び CGAI 試験で評価した。CGAN 試験の二重盲検投与期間を完了し、CGAP 試験に移行した日本人 EM 患者に本薬 120 又は 240 mg を投与した結果、12 カ月の非盲検投与期間を通じて CGAN 試験の二重盲検投与期間に認められた効果の持続が示された（図 3）。外国人 CM 患者を対象とした CGAI 試験では、3 カ月の二重盲検投与期間及び 9 カ月の非盲検投与期間を通じて、本薬 120 及び 240 mg で効果の持続が示された（図 4）。また、有効性に対する ADA の影響について、ADA の有無別に 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量を比較したところ、表 51 のとおり、ADA 陽性の被験者と ADA 陰性の被験者で類似しており、影響は認められなかった。

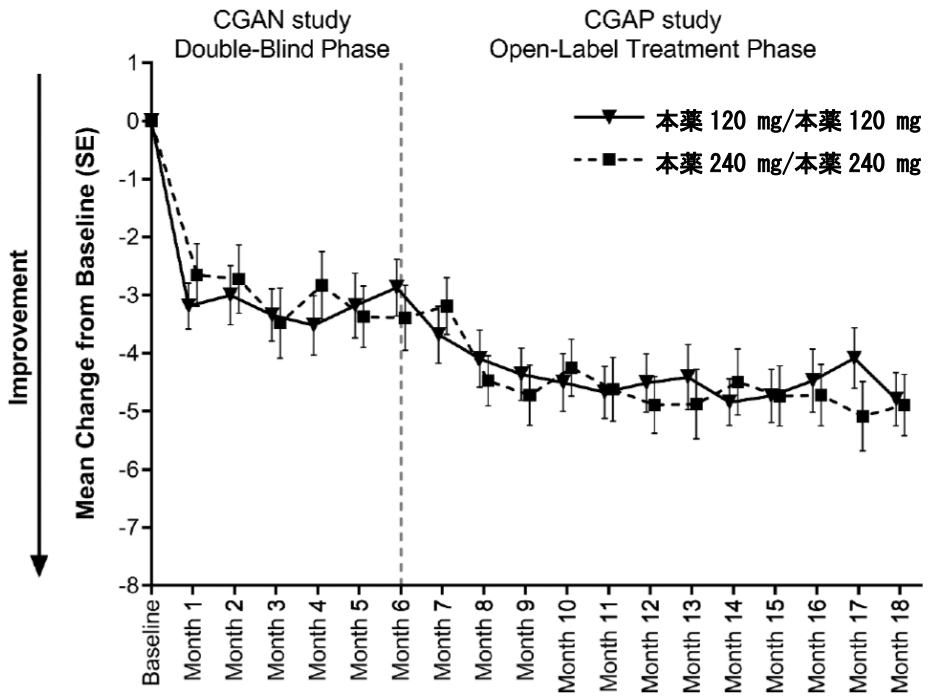
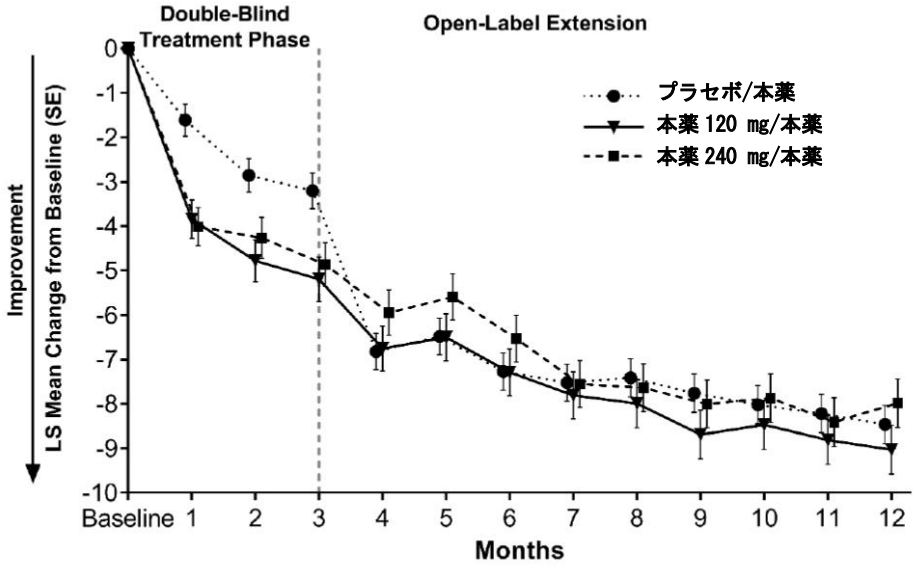


図 3：CGAN 試験/CGAP 試験における EM 患者の 1 カ月間あたりの MHD（日）のベースラインからの変化量の推移（ITT）



投与群、地域又は国、来院（月）、ベースラインの薬剤の使用過多の有無、予防薬の併用有無、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの1カ月あたりのMHD及びベースラインの1カ月あたりのMHDと来院（月）の交互作用を共変量としたMMRM（共分散構造：無構造）

図 4：CGAI 試験における CM 患者の 1 カ月間あたりの MHD（日）の
ベースラインからの変化量の推移（ITT）

表 51：ADA の有無別の本薬投与期間での MHD（日）のベースラインからの変化量

	TE-ADA 陰性 [a]	TE-ADA 陽性 [b]
CGAG 試験	388 例 －4.67±3.81	20 例 －4.29±2.60
CGAH 試験	402 例 －4.54±3.46	32 例 －3.40±4.20
CGAI 試験	469 例 －7.44±6.21	65 例 －7.51±6.52
CGAJ 試験	237 例 －5.98±5.72	26 例 －4.56±3.48
CGAN 試験	206 例 －3.50±3.47	23 例 －3.53±3.57
CGAP 試験	163 例 －4.85±5.25	27 例 －4.69±5.10

平均値±標準偏差
a：TE-ADA 陽性でない場合
b：ベースラインが ADA 陽性でベースライン後の抗体価が 1 回以上ベースライン値の 4 倍以上に上昇した、又はベースラインが ADA 陰性でベースライン後の抗体価が 1 回以上 20 以上であった場合。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績を踏まえると、本剤の片頭痛発作の発症抑制効果は、EM 及び CM 患者のいずれに長期投与した場合でも期待できると判断する。なお、本剤の投与継続要否の判断については「7.R.6　用法・用量について」の項で引き続き検討する。

7.R.4　安全性について

機構は、国内外の臨床試験での有害事象の発現状況、以下の検討結果及び本剤の海外製造販売後に得られた安全性情報より、本薬の臨床使用における有用性を損なう程の問題点は認められていないと判断する。以上より、「7.R.3　有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、片頭痛患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

なお、海外第Ⅲ相試験（CGAG 試験、CGAH 試験及び CGAI 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CGAW 試験）の結果より、EM 及び CM 患者の間で本薬の安全性プロファイルに大きな違いは認められていないと判断し、本項における安全性評価は、特に記載のない限り、CGAW 試験、CGAN 試験及び海外第Ⅲ相試験統合データセット（CGAG 試験、CGAH 試験及び CGAI 試験を統合、以下同様）の結果に基づき行うこととした。

7.R.4.1　過敏症関連の有害事象について

申請者は、過敏症関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験の二重盲検投与期間における過敏症関連事象[12)]の発現状況は表 52 のとおりであり、重篤な事象は認められず、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。非盲検投与期間及び後観察期間においては、CGAI 試験で 2 件の重篤な蕁麻疹が認められ、非盲検投与期間の 1 件については治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は 14/1022 例に認められた。長期投与試験（CGAP 試験及び CGAJ 試験）では、重篤な過敏症関連事象は認められず、投与中止に至った有害事象は 4 例（CGAP 試験 3/311 例及び CGAJ 試験 1/270 例）で認められた。

表 52：国内外の臨床試験における過敏症関連事象の発現状況 [a]（安全性解析対象集団）

	CGAW 試験		CGAN 試験			海外第Ⅲ相試験統合データセット		
	プラセボ群（230 例）	本薬群（232 例）	プラセボ群（230 例）	本薬群		プラセボ群（1451 例）	本薬群	
				120 mg（115 例）	240 mg（114 例）		120 mg（705 例）	240 mg（730 例）
過敏症関連事象	5.2（12）	4.3（10）	4.8（11）	3.5（4）	13.2（15）	4.1（59）	5.8（41）	6.3（46）
蕁麻疹	0.4（1）	0	0（0）	1.7（2）	6.1（7）	0.3（5）	0.3（2）	0.1（1）
喘息	0	0.4（1）	0.9（2）	2.6（3）	1.8（2）	0.3（4）	0.3（2）	0.3（2）
アレルギー性鼻炎	0.9（2）	0.4（1）	0.9（2）	0	1.8（2）	0.2（3）	0.4（3）	0.5（4）
湿疹	0.4（1）	0	0.9（2）	0.9（1）	1.8（2）	0.2（3）	0.1（1）	0.3（2）
アレルギー性結膜炎	0	0	0.9（2）	0.9（1）	1.8（2）	0.1（1）	0	0
発疹	1.3（3）	1.3（3）	1.3（3）	0	0	1.0（15）	0.7（5）	1.0（7）
咳嗽	0.4（1）	0.4（1）	0.9（2）	0.9（1）	0	0.1（2）	0.1（1）	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0.4（1）	0	0	0.9（1）	0.1（1）	0.3（2）	0.3（2）

%（例数）

a：二重盲検投与期間に認められ、申請者が盲検下での医学的評価により過敏症関連事象と判断したもののうち、いずれかの本薬投与群で発現割合が 1.5%以上かつプラセボ群よりも発現割合が高かった事象の発現状況

12) MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」、「過敏症」、「血管浮腫」に該当する有害事象

エムガルティ_日本イーライリリー株式会社_審査報告書

海外の製造販売後安全性情報[13)]では、過敏症関連の自発報告は 1639 件（100 人年あたり 1.94 件、うち重篤 157 件）であり、主な重篤な事象は呼吸困難（111 件、うち重篤 29 件）、アナフィラキシー反応（20 件、うち重篤 20 件）、過敏症（140 件、うち重篤 18 件）であった。

ADA と過敏症関連事象について、TE-ADA 陽性[1)]の被験者のうち過敏症関連事象を発現した被験者は、CGAN 試験は 23 例中 2 例、CGAG 試験は 80 例中 7 例、CGAH 試験は 97 例中 10 例、CGAI 試験は 207 例中 34 例、CGAP 試験は 65 例中 14 例、CGAJ 試験は 41 例中 4 例であった。重篤な有害事象は認められず、重症度はいずれも軽度から中等度であった。

以上より、添付文書の重大な副作用の項で、アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等の重篤な過敏症が報告されていることを注意喚起する。加えて、医療従事者向け資材の作成と提供を行う予定である。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績を踏まえると、重篤な過敏症について、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起すること、医療従事者向け資材により情報提供することは妥当である。また、患者に対しても、患者向け資材により、適切に情報提供する必要がある。

7.R.4.2　注射部位関連の有害事象について

申請者は、注射部位関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験の二重盲検投与期間における注射部位関連事象[14)]の発現状況は表 53 のとおりであり、本薬 120 mg 群及び 240 mg 群ではプラセボ群と比較して発現割合が高かった。CGAN 試験では注射部位紅斑が最も多く、海外第Ⅲ相試験統合データセットでは注射部位疼痛が最も多かった。注射部位関連事象の多くが治験薬投与日に認められ、投与後数日以内に消失した。また、その多くは重症度が軽度から中等度であった。非盲検投与期間では、重篤な注射部位関連事象は認められなかった。長期投与試験（CGAP 試験及び CGAJ 試験）では、重篤な注射部位関連事象は認められず、投与中止に至った有害事象は 10 例（CGAP 試験 5/311 例及び CGAJ 試験 5/270 例）であった。CGAW 試験では、医師の判断で注射部位への緩和処置を可能とし、実施した場合に記録することとした。その他の国内外の臨床試験では、緩和処置の記録は治験実施計画書に明確に定めておらず、CGAW 試験のように積極的に推奨されなかった。CGAW 試験において、注射前又は注射後に緩和処置を実施した被験者割合はいずれの投与群でも約 5%で、実施された処置は冷湿布又は氷嚢のいずれかであった。したがって、CGAN 試験及び海外第Ⅲ相試験統合データセットと比較して、CGAW 試験で注射部位関連事象の発現割合が低かった結果は、緩和処置に関する規定の違いによるものではないと考える。また、臨床試験における緩和処置の実施例が限られていることから、投与前後に緩和処置を実施した場合の注射部位関連事象の低減効果について評価すること、及び実施すべき緩和処置を特定することは困難であった。

13) 2018 年 9 月 27 日～2020 年 3 月 31 日、推定曝露期間 84300 人年
14) MedDRA HLT「注射部位反応」に該当する有害事象

表 53：国内外の臨床試験における注射部位関連事象の発現状況 [a]（安全性解析対象集団）

	CGAW 試験		CGAN 試験			海外第Ⅲ相試験統合データセット		
	プラセボ群（230 例）	本薬群（232 例）	プラセボ群（230 例）	本薬群		プラセボ群（1451 例）	本薬群	
				120 mg（115 例）	240 mg（114 例）		120 mg（705 例）	240 mg（730 例）
注射部位関連事象	10.0（23）	6.9（16）	5.7（13）	26.1（30）	39.5（45）	12.6（183）	18.2（128）	22.7（166）
注射部位紅斑	2.6（6）	3.4（8）	2.2（5）	14.8（17）	27.2（31）	1.4（20）	2.8（20）	4.0（29）
注射部位そう痒感	0	1.3（3）	0	8.7（10）	20.2（23）	0.1（2）	2.1（15）	3.3（24）
注射部位疼痛	5.7（13）	2.2（5）	1.3（3）	6.1（7）	7.0（8）	9.5（138）	10.1（71）	11.6（85）
注射部位腫脹	0	0.4（1）	1.3（3）	10.4（12）	10.5（12）	0.1（1）	1.1（8）	0.6（4）
注射部位反応	2.6（6）	0	0.4（1)	0	0	1.0（14）	3.1（22）	6.2（45）
注射部位硬結	1.7（4）	0.4（1）	0.4（1）	2.6（3）	2.6（3）	0.1（1）	0.4（3）	0.4（3）
注射部位発疹	0	0	0.9（2）	0	2.6（3）	0.1（2）	0.9（6）	0.6（4）
注射部位炎症	0	0	0	2.6（3）	0	0	0.1（1）	0.1（1）
注射部位熱感	0	0	0	1.7（2）	0.9（1）	0.1（1）	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0.9（1）	0（0）	0.3（2）	0.7（5）

%（例数）

a：二重盲検投与期間に認められ、いずれかの本薬投与群で発現割合が 1.5%以上かつプラセボ群よりも発現割合が高かった事象の発現状況

海外の製造販売後安全性情報 [13)] では、注射部位関連の自発報告は 3653 件（100 人年あたり 4.33 件、うち重篤 11 件）であり、主な事象は注射部位疼痛（1265 件、うち重篤 2 件）、注射部位紅斑（384 件、うち重篤 1 件）、注射部位反応（301 件、うち重篤 1 件）、注射部位そう痒感（279 件、うち重篤 1 件）及び注射部位腫脹（256 件、うち重篤 2 件）であった。

以上より、本剤使用時に注射部位関連の有害事象に対して特別な処置が必要となるような臨床試験成績は示されておらず、注射部位関連の有害事象に対しては通常診療で行われている、個々の医師の判断による処置で対応可能と考えられることから、注射部位関連の有害事象が持続・悪化した場合の対処について添付文書等に記載する必要は現時点ではないと判断した。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験で認められた注射部位関連事象の多くは重症度が軽度から中等度で投与後数日以内に消失したこと、二重盲検投与期間で投与中止に至った有害事象における注射部位関連事象の割合は CGAW 試験で 0/6 例、CGAN 試験で 1/7 例、海外第Ⅲ相試験統合データセットで 7/35 例と多くはないことを踏まえると、本薬による注射部位関連の有害事象は許容可能である。ただし、CGAN 試験及び海外第Ⅲ相試験統合データセットにおいては、プラセボ群と比較して本薬群で多く注射部位関連事象が認められていること、及び CGAN 試験では、海外第Ⅲ相試験統合データセットと比較して注射部位関連事象の発現割合が高い傾向が認められることから、注射部位関連の有害事象が発現する可能性があることを添付文書、医療従事者及び患者向け資材等で適切に情報提供する必要があると判断する。

7.R.4.3　心血管関連の有害事象について

申請者は、心血管関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験の二重盲検投

エムガルティ_日本イーライリリー株式会社_審査報告書

与期間における心血管関連事象[15)]の発現状況について、本薬群とプラセボ群の間に大きな差は認められず、主な事象は、高血圧、動悸及び失神であった。高血圧は、CGAW 試験ではプラセボ群 1.3%（3/230 例）、本薬群 0.4%（1/232 例）、CGAN 試験ではプラセボ群 0.4%（1/230 例）、本薬 120 mg 群 0%（0/115 例）、240 mg 群 0%（0/114 例）、海外第Ⅲ相試験統合データセットではプラセボ群 1.0%（15/1451 例）、本薬 120 mg 群 1.1%（8/705 例）、240 mg 群 0.7%（5/730 例）に認められた。動悸は、CGAW 試験及び CGAN 試験では発現なし、海外第Ⅲ相試験統合データセットではプラセボ群 1.0%（5/1451 例）、本薬 120 mg 群 2.8%（2/705 例）、240 mg 群 0.4%（3/730 例）に認められた。失神は、CGAW 試験及び CGAN 試験では発現なし、海外第Ⅲ相試験統合データセットではプラセボ群 0.4%（6/1451 例）、本薬 120 mg 群 0.1%（1/705 例）、240 mg 群 0.3%（2/730 例）に認められた。重篤な心血管関連事象は、海外第Ⅲ相試験統合データセットのプラセボ群 3 例（肺塞栓症、深部静脈血栓症、心筋梗塞）、本薬 240 mg 群 3 例（急性心筋梗塞、肺塞栓症、一過性脳虚血発作）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。長期投与試験では、重篤な心血管関連事象は CGAP 試験の本薬 120 mg 群 1 例（ストレス心筋症）に認められ、CGAJ 試験では認められなかった。

海外の製造販売後安全性情報[13)]では、心血管関連の自発報告は 494 件（100 人年あたり 0.59 件、うち重篤 170 件）であり、主な重篤な事象は呼吸困難（111 件、うち重篤 28 件）、脳血管発作（15 件、うち重篤 15 件）、意識消失（11 件、うち重篤 11 件）、心筋梗塞（11 件、うち重篤 11 件）及び高血圧（34 件、うち重篤 10 件）であった。製造販売後の報告では、既往歴、併用薬、発現日等の情報が得られていない症例もあることから、心血管事象と本薬の因果関係を確認するためにはさらなる情報が必要である。

以上より、現時点で臨床試験及び海外の製造販売後安全性情報から本薬が心血管又は脳血管のリスクを有することは示されていないが、以下の点を踏まえ、高齢の患者や重篤な心血管疾患・症状を有する又は心血管系のリスクを有する患者における重篤な心血管イベントについて、医薬品リスク管理計画における重要な不足情報に設定する。

・CGRPは血管拡張作用を有し（「3.R.1　効力を裏付ける試験について」の項参照）、CGRP拮抗薬はCGRPの血管拡張作用を抑制するため、虚血性事象を悪化させる可能性があること（Trends Pharmacol Sci 2016; 37: 779-88）
・片頭痛を有する患者は心血管事象の有病率が高いこと（JAMA 2006; 296; 283-91）
・本薬の臨床試験での投与期間の多くは1年以下と限られていたことに加え、高齢の患者（国内試験及び海外第Ⅲ相試験では65歳超、CGAW試験では75歳超）、及び重篤な心血管疾患・症状を有する又は心血管系のリスクがある患者は除外されていたこと

また、海外では製造販売販後にデータベース調査が実施中又は実施予定であり、重篤な心血管関連事象を含む本薬の長期投与による安全性を評価する予定であることから、本邦でも製造販売後に重篤な心血管関連事象の発現リスクを評価するためのデータベース調査を実施し、当該結果を踏まえて新たなリスク最小化活動の要否を検討する予定である（「7.R.8　製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。臨床試験及び海外の製造販売後安全性情報では明らかな心血管関連のリスクは示されなかったものの、本薬を長期投与した場合の情報は不足しており、臨床試験では除外されていた心血管リスクを有する患者及び高齢の患者における心血管リスクについては不明であること、

15) MedDRA SMQ「不整脈」、「心不全」、「心筋症」、「中枢神経系血管障害」、「塞栓および血栓」、「高血圧」、「虚血性心疾患」、「肺高血圧症」、「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象のうち、申請者が盲検下での医学的評価により心血管関連事象と判断したもの

及び本薬の薬理作用からは心血管リスクが想定されるが、現時点で類似の作用機序を有する他の既承認薬も存在しないことを踏まえると、本剤の製造販売後に重篤な心血管関連事象について情報収集を行うことは重要である。以上の判断の妥当性及び情報収集の方法等については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい（「7.R.8　製造販売後の検討事項について」の項参照）。

7.R.4.4　神経障害関連の有害事象について

申請者は、神経障害関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験の二重盲検投与期間における神経障害関連事象[16)]のうち、比較的よく認められた事象は浮動性めまいと回転性めまいであった。浮動性めまいは、CGAW 試験ではプラセボ群 0.4%（1/230 例）、本薬群 0.9%（2/232 例）、CGAN 試験ではプラセボ群 0.9%（2/230 例）、本薬 120 mg 群 0%（0/115 例）、240 mg 群 0.9%（2/114 例）、海外第Ⅲ相試験統合データセットではプラセボ群 2.9%（42/1451 例）、本薬 120 mg 群 2.8%（20/705 例）、240 mg 群 2.9%（21/730 例）に認められ、発現割合は本薬群とプラセボ群で同程度であった。回転性めまいは、CGAW 試験ではプラセボ群 1.7%（4/230 例）、本薬群 0.4%（1/232 例）、CGAN 試験ではプラセボ群 0.4%（1/230 例）、本薬 120 mg 群 0.9%（1/115 例）、240 mg 群 0%（0/114 例）、海外第Ⅲ相試験統合データセットではプラセボ群 0.2%（3/1451 例）、本薬 120 mg 群 0.7%（5/705 例）、240 mg 群 1.2%（9/730 例）に認められ、海外第Ⅲ相試験統合データセットの本薬群において、プラセボ群より多い傾向が認められた。重篤な有害事象は、海外第Ⅲ相試験統合データセットの本薬 240 mg 群における失見当識 1 例のみであった。

海外の製造販売後安全性情報 [13)] では、神経障害関連の自発報告は 810 件（100 人年あたり 0.96 件、うち重篤 67 件）であり、主な重篤な事象は意識消失（11 件、うち重篤 11 件）、失神（11 件、うち重篤 8 件）及び浮動性めまい（202 件、うち重篤 8 件）であった。

以上より、回転性めまいについては本薬との関連は否定できないことから、添付文書のその他の副作用の項で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。海外の製造販売後安全性情報では重篤な有害事象として意識消失、失神等が多く報告されていること、片頭痛の前兆症状（視覚症状、感覚症状、言語症状等）は大脳皮質における局所脳血流減少が関与すると考えられており（Headache 2011; 51: 1289-96）、本薬は血管拡張に関与する CGRP を阻害する作用を有することを考慮すると、本薬投与が意識消失、失神等に関与する可能性は否定できない。しかしながら、国内外の臨床試験では神経障害関連の有害事象が明らかに本薬群で多く発現する傾向は認められていないことを踏まえると、現時点では、添付文書のその他の副作用の項で回転性めまいについて注意喚起するとした申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.4.5　精神障害関連の有害事象について

申請者は、精神障害関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験の二重盲検投与期間における精神障害関連事象[17)]のうち、比較的よく認められた事象は不安であり、CGAW 試験ではプラセボ群 0.4%（1/230 例）、本薬群 0%（0/232 例）に認められ、CGAN 試験では発現なし、海外第Ⅲ相試験統合データセットではプラセボ群 0.9%（13/1451 例）、本薬 120 mg 群 1.3%（9/705 例）、240 mg

16) MedDRA HLGT「神経学的障害 NEC」に該当する有害事象
17) MedDRA SOC「精神障害」に該当する有害事象

群 0.4%（3/730 例）に認められた。重篤な有害事象は海外第Ⅲ相試験統合データセットのプラセボ群における自殺企図 1 例であった。

片頭痛患者では、自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思のない自傷行動のリスクが高いと考えられているため（Headache 2012; 52: 723-31）、CGAN 試験及び海外第Ⅲ相試験において、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）を用いて、Recent history（自殺念慮は過去 1 カ月間、自殺行動は過去 1 年間）をベースラインとして、治験薬投与後の評価を行った。Recent history と比べて自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思のない自傷行動が認められた被験者は次のとおりであった。二重盲検期においては、自殺念慮は CGAN 試験の本薬 120 mg 群 0.9%（1/115 例）、並びに海外第Ⅲ相試験統合データセットのプラセボ群 0.6%（9/1451 例）、本薬 120 mg 群 0.6%（4/705 例）及び 240 mg 群 0.6%（4/730 例）に、自殺行動は海外第Ⅲ相試験統合データセットのプラセボ群 0.9%（1/1451 例）に、自殺意思のない自傷行動は海外第Ⅲ相試験統合データセットのプラセボ群 1.4%（2/1451 例）及び本薬 240 mg 群 1.4%（1/730 例）に認められた。後観察期間においては、自殺念慮は CGAG 試験のプラセボ群 0.5%（2/372 例）、本薬 120 mg 群 0.5%（1/183 例）及び 240 mg 群 0.5%（1/185 例）、並びに CGAH 試験の本薬 120 mg 群 0.5%（1/212 例）及び 240 mg 群 0.5%（1/208 例）に、自殺行動は CGAH 試験の本薬 240 mg 群 0.5%（1/208 例）に、自殺意思のない自傷行動は CGAH 試験の本薬 240 mg 群 0.5%（1/208 例）に認められた。長期投与試験では、CGAP 試験において自殺念慮が本薬 240 mg 群 0.6%（1/159 例）、CGAJ 試験において自殺念慮が本薬 120 mg 群 2.3%（3/129 例）、240 mg 群 0.7%（1/141 例）に認められた。

海外の製造販売後安全性情報 [13)] の精神障害関連及び自殺関連の自発報告は、精神障害関連 607 件（100 人年あたり 0.72 件、うち重篤 46 件）及び自殺関連 22 件（100 人年あたり 0.03 件、うち重篤 20 件）であり、主な重篤な事象は精神障害関連ではうつ病（59 件、うち重篤 6 件）及び不安（97 件、うち重篤 5 件）、自殺関連では自殺念慮（17 件、うち重篤 17 件）であったが、現時点で本薬との因果関係を判断できる情報は得られていない。

以上より、現時点で本薬投与による精神障害関連の明確なリスクは示されておらず、注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。片頭痛では不安、抑うつ等の心理的要因が発症や経過に関与していると考えられており（慢性頭痛の診療ガイドライン 2013）、精神障害関連の有害事象は自殺既遂等の重大な転帰となる場合があることから、片頭痛の予防療法の適応及び継続を考慮するにあたり、これらの症状に注意することは臨床的に重要である。国内外の臨床試験及び海外での製造販売後安全性情報において自殺念慮及び自殺企図が認められているものの、コロンビア自殺評価スケールを用いた評価の結果、臨床試験におけるプラセボ群と本薬群で発現割合に大きな違いはなかったこと、後観察期間も含め臨床試験で認められた自殺念慮又は自殺企図に関する重篤な有害事象は、CGAB 試験の後観察期間における自殺念慮 1 例（本薬 300 mg 群）及び CGAH 試験の二重盲検投与期間における自殺企図 1 例（プラセボ群）のみであり、本薬群で認められた事象については治験薬との因果関係が否定されていることから、現時点において自殺を含む精神障害関連のリスクに関する注意喚起を行う必要はないとする申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.4.6　肝障害関連の有害事象について

申請者は、肝障害関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験の二重盲検投与期間における肝機能検査値異常は表 54 のとおりであり、いずれの試験においても Hy's law[18] の基準を満たした被験者はいなかった。

表 54：国内外の臨床試験における肝機能検査値異常の発現状況（安全性解析対象集団）

	CGAW 試験		CGAN 試験			海外第Ⅲ相試験統合データセット		
	プラセボ群（230 例）	本薬群（232 例）	プラセボ群（230 例）	本薬群		プラセボ群（1451 例）	本薬群	
				120 mg（115 例）	240 mg（114 例）		120 mg（705 例）	240 mg（730 例）
ALT≧3×ULN	0	0	0	0	0	0.5（7）	0.6（4）	0.8（6）
AST≧3×ULN	0	0	0	0	0	0.1（2）	0.2（1）	0.4（3）
ALP≧2×ULN	0	0.4（1）	0	0	0	0	0.2（1）	0
TBL≧2×ULN	0.4（1）	0	0	0	0	0.1（1）	0	0

%（例数）
表中の 2×ULN は基準範囲上限の 2 倍、3×ULN は基準範囲上限の 3 倍

海外の製造販売後安全性情報 [13] では、肝障害関連の自発報告は 18 件（100 人年あたり 0.021 件、うち重篤 6 件）が報告され、主な事象は ALT 増加（2 件、うち重篤 0 件）、AST 増加（2 件、うち重篤 0 件）、肝酵素上昇（2 件、うち重篤 0 件）、国際標準比増加（2 件、うち重篤 0 件）であった。

以上より、現時点で本薬投与による肝障害リスクは示されておらず、注意喚起は不要と考える。

機構は、現時点では、肝障害関連のリスクに関する注意喚起を行う必要はないとする申請者の対応は妥当と考える。

7.R.4.7　消化器関連の有害事象について

申請者は、消化器関連の有害事象について、以下のように説明した。CGRP 受容体はヒトの消化器全体に分布しており、げっ歯類を用いた毒性試験において CGRP 又はその受容体を阻害する薬剤の投与により消化管の運動機能と水の分泌が抑制されることが報告されている（Neuropeptides 2017; 64:95-99）。国内外の臨床試験の二重盲検投与期間における消化器関連事象[19] の発現状況は表 55 のとおりであり、海外第Ⅲ相試験統合データセットで本薬 120 mg 群及び 240 mg 群でプラセボ群と比較して便秘と上腹部痛の発現割合が高かった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は急性膵炎（本薬 120 mg 群 1 例及び 240 mg 群 1 例）であった。長期投与試験（CGAP 試験及び CGAJ 試験）では、重篤な有害事象は腸憩室 1 例であり、投与中止に至った有害事象は 1 例（CGAJ 試験 1/270 例）であった。

[18] Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義
[19] MedDRA SOC「胃腸障害」に該当する有害事象

表 55：国内外の臨床試験における消化器関連事象の発現状況[a]（安全性解析対象集団）

	CGAW 試験		CGAN 試験			海外第Ⅲ相試験統合データセット		
	プラセボ群（230 例）	本薬群（232 例）	プラセボ群（230 例）	本薬群		プラセボ群（1451 例）	本薬群	
				120 mg（115 例）	240 mg（114 例）		120 mg（705 例）	240 mg（730 例）
消化器関連事象	9.1（21）	9.5（22）	17.8（41）	24.3（28）	15.8（18）	10.8（156）	11.8（83）	11.0（80）
齲歯	0.4（1）	0.4（1）	2.2（5）	6.1（7）	4.4（5）	0.2（3）	0	0.1（1）
歯痛	0.4（1）	0.9（2）	1.7（4）	4.3（5）	0.9（1）	0.6（8）	0.7（5）	1.0（7）
下痢	0.9（2）	0.4（1）	3.0（7）	3.5（4）	2.6（3）	2.1（30）	2.0（14）	1.5（11）
便秘	2.2（5）	2.2（5）	1.3（3）	3.5（4）	0.9（1）	0.6（8）	1.0（7）	1.5（11）
上腹部痛	0	0.9（2）	3.5（8）	0	2.6（3）	0.3（5）	1.0（7）	1.0（7）
腹痛	0.9（2）	0.4（1）	0.4（1）	0	0	1.7（24）	1.8（13）	0.8（6）
胃炎	0.4（1）	0.4（1）	1.7（4）	0.9（1）	1.8（2）	0.4（6）	0.4（3）	0.3（2）
腹部不快感	0	0.4（1）	0.9（2）	0.9（1）	1.8（2）	0.4（6）	0.1（1）	0.5（4）
重篤な有害事象	0	0.4（1）	0	0.9（1）	0	0.2（3）	0.6（4）	0.1（1）
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0.1（1）	0.1（1）	0.3（2）

%（例数）

a：二重盲検投与期間に認められ、いずれかの本薬投与群で発現割合が 1.5%以上かつプラセボ群よりも発現割合が高かった事象

海外の製造販売後安全性情報[13)]では、消化器関連の自発報告は 1017 件（100 人年あたり 1.21 件、うち重篤 74 件）であり、主な重篤な事象は悪心（270 件、うち重篤 7 件）、舌腫脹（14 件、うち重篤 7 件）、便秘（179 件、うち重篤 5 件）、嘔吐（94 件、うち重篤 5 件）及び腸閉塞（5 件、うち重篤 5 件）であった。

以上より、便秘については本薬との関連は否定できないことから、添付文書のその他の副作用の項で注意喚起する。

機構は、現時点では、消化器関連のリスクに関して、便秘を添付文書のその他の副作用の項に記載し、注意喚起を行うとする申請者の対応は妥当と考える。

7.R.4.8　妊娠への影響について

申請者は、妊娠への影響について、以下のように説明した。本薬の臨床試験では妊娠中又は授乳中の女性は除外し、生殖能力を有する女性は臨床試験期間中及び治験薬最終投与後 5 カ月間は避妊することとした。しかしながら、実施した臨床試験で合計 22 件の妊娠の報告があった。妊娠の転帰は、通常の転帰 9 例、早産児 2 例、自然流産 2 例、稽留流産 1 例、選択的中絶 1 例、不明又は追跡不能 5 例、転帰保留 2 例であった。また、CGAG 試験の後観察期間中に子癇前症 1 例が認められた。なお、本薬の生殖発生毒性試験では特段の問題は認められていない（「5.5　生殖発生毒性試験」の項参照）。

以上のように、妊娠中の女性に本薬を投与したデータは限られており、本薬曝露の影響を結論づけることは困難であることから、本薬の妊婦への投与については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ考慮すべきであると考える。また、片頭痛患者には若年女性が多いことから、実臨床において、妊婦への使用における安全性は重要であると考え、医薬品リスク管理計画において重要な不足情報に設定するとともに、通常の医薬品安全性監視活動において妊婦への投与例が報告された場合には、母体及び出生児の状態について可能な限り追跡調査し、得られた情報に基づき必要に応じて追加の安全性活動の実施を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。現時点では本薬曝露の妊婦及び胎児への影響は不明であるものの、本薬の臨床試験成績と生殖発生毒性試験では特段の問題は認められていないことを踏まえれば、本薬の妊婦への投与については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ考慮すべきであるとの申請者の説明は妥当である。また、片頭痛患者には若年女性が多いことを考慮すると、臨床試験と同様に実臨床においても本薬投与中に妊娠が認められる可能性が想定され、妊娠した場合の情報収集を行うことは重要である。情報収集の方法については、妊娠イベントについて前向きな調査を行うことは困難であり、通常の医薬品安全性監視活動において情報収集を行うことに大きな問題はないと判断する。以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5　本剤の投与対象及び効能・効果について

申請者は、申請効能・効果の設定理由について、以下のように説明した。国内外の臨床試験の結果、他剤での効果不十分の有無、片頭痛発作の回数等によらず、本薬の片頭痛発作の抑制効果が示され、安全性は許容可能であった。これらの臨床成績に加え、慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 においては片頭痛の治療は「急性期治療薬」と「予防（療法）薬」という区分が用いられていること、本薬が片頭痛の発症そのものではなく発作を予防する薬剤であることを明確にする必要があることも考慮し、申請効能・効果を「片頭痛発作の予防」とした。

機構は、本邦の承認申請において検証的試験と位置付けられる CGAW 試験では、2～4 種類の片頭痛予防薬に対し効果不十分又は忍容性がない患者が対象とされたこと、及び海外の関連するガイドラインにおける本薬の位置付けを踏まえ、本薬の投与対象を他剤で効果不十分な患者等に限定する必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。他剤で効果不十分な患者に限定されない片頭痛患者における有効性及び安全性については、海外第Ⅲ相試験（CGAG 試験、CGAH 試験及び CGAI 試験）並びに国内試験（CGAN 試験及び CGAP 試験）で示されており、他剤での効果不十分の程度は本薬の有効性に大きく影響しない（「7.R.3.4　有効性に影響を与える因子について」の項参照）。したがって、他剤での効果不十分の有無に関わらず、本薬の有効性及び安全性が期待できると考える。

欧米の診療ガイドライン（Headache 2019; 59: 1-18、J Headache Pain 2019; 20: 6）では、本薬を含む抗 CGRP モノクローナル抗体は、有効性、安全性及び忍容性の観点で利点があるとされる一方で、既存の予防薬より費用が高い旨の記載があり、2 種類以上の既存治療に対して効果不十分又は忍容性がない患者に投与すべきであると記載されている。しかしながら、本邦では欧米で片頭痛の予防薬として承認されているトピラマート、ボツリヌスス毒素等が片頭痛の効能・効果で承認されておらず、国内外で使用可能な治療選択肢が一部異なること、既存薬で効果不十分な患者又は安全性上の理由で既存薬が投与できない患者以外にも本薬のベネフィットが期待できる患者がいること（「7.R.1　臨床的位置付けについて」の項参照）から、前治療の有無等による投与対象の限定は必要ないと考える。

機構は、本薬の有効性及び安全性が検討された主な国内外の臨床試験では、スクリーニングの 6 カ月前以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス手術、又は脳卒中の既往歴があった患者並びに片麻痺性片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、脳幹性前兆を伴う片頭痛の罹患歴を有する患者が除外されていたことから、これらの患者を本薬の投与対象とすることの適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の薬理作用から潜在的なリスクとして脳心血管イベントの発現が考えられていたため（「7.R.4.3　心血管関連の有害事象について」の項参照）、急性心血管イベン

ト及び／又は重篤な心血管リスク又は脳心血管イベントの既往歴のある患者は国内外の臨床試験で除外した。しかしながら、臨床試験の結果及び海外の製造販売後安全性情報[13)]からは、本薬投与による脳心血管関連のリスクは示唆されていない（「7.R.4.3　心血管関連の有害事象について」の項参照）。片麻痺性片頭痛等の非典型的かつ稀な亜型の片頭痛については、薬効評価の観点から症状のばらつきを少なくするために臨床試験では除外したものの、本薬投与によるリスクのある集団とは考えてない。以上より、臨床試験の対象から除外されていたことに留意する必要はあるものの、これらの患者を積極的に投与対象から除外する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の使用目的は日常生活に支障をきたす片頭痛発作を減少させるという点で既存薬と同様であることから、効能・効果は、片頭痛の予防薬に位置付けられている既承認薬と同様とすることが適切と判断する。

本薬の投与対象について、国内外の臨床試験の結果からは前治療の有無にかかわらず本薬の有効性及び安全性が期待でき、有効性及び安全性の観点からは、本薬の投与に優先して既存薬の投与を行う必要性は示されていない。また、患者のライフスタイルは多様であることも踏まえると、既存の経口剤より本剤の使用が適した患者が存在する可能性も想定されるとの申請者の説明（「7.R.1　臨床的位置付けについて」の項参照）に一定の妥当性はあると考えられる。本申請の主たる臨床試験で除外された、脳心血管リスクを有する患者及び片麻痺性片頭痛等の稀な亜型について、トリプタン製剤等では頭蓋内血管の収縮が前兆に関与する可能性から投与対象とはなっていないものの、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後安全性情報では明らかな心血管関連のリスクは示されていないこと（「7.R.4.3　心血管関連の有害事象について」の項参照）等を考慮すると、臨床試験からは除外されていたことを適切に情報提供した上であれば、投与対象に含めることは可能と判断する。ただし、本薬は新規作用機序の医薬品であり、長期的な安全性データ等が限られていること、及び既存薬と異なる注射剤の抗体医薬品であり、過敏症や注射部位反応等の副作用が生じるリスクもあることから（「7.R.4.1　過敏症関連の有害事象について」及び「7.R.4.2　注射部位関連の有害事象について」の項参照）、投与の可否は慎重に判断する必要がある。また、慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 において、睡眠、食生活の指導やストレスマネージメント等によるライフスタイルの改善や適性体重の維持により片頭痛の慢性化を予防できる可能性がある旨、及び予防療法の適応となるの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である旨記載されていること等を踏まえ、片頭痛の誘発・増悪因子への対処を含む非薬物療法、急性期治療等を適切に行った上で本剤の投与を考慮すべきと判断する。

以上より、効能・効果及び添付文書における関連する注意喚起は、以下のとおりとすることが適切と判断するが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

［効能・効果］
片頭痛発作の発症抑制

［効能・効果に関連する注意］
・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。
・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。

［重要な基本的注意］（抜粋）

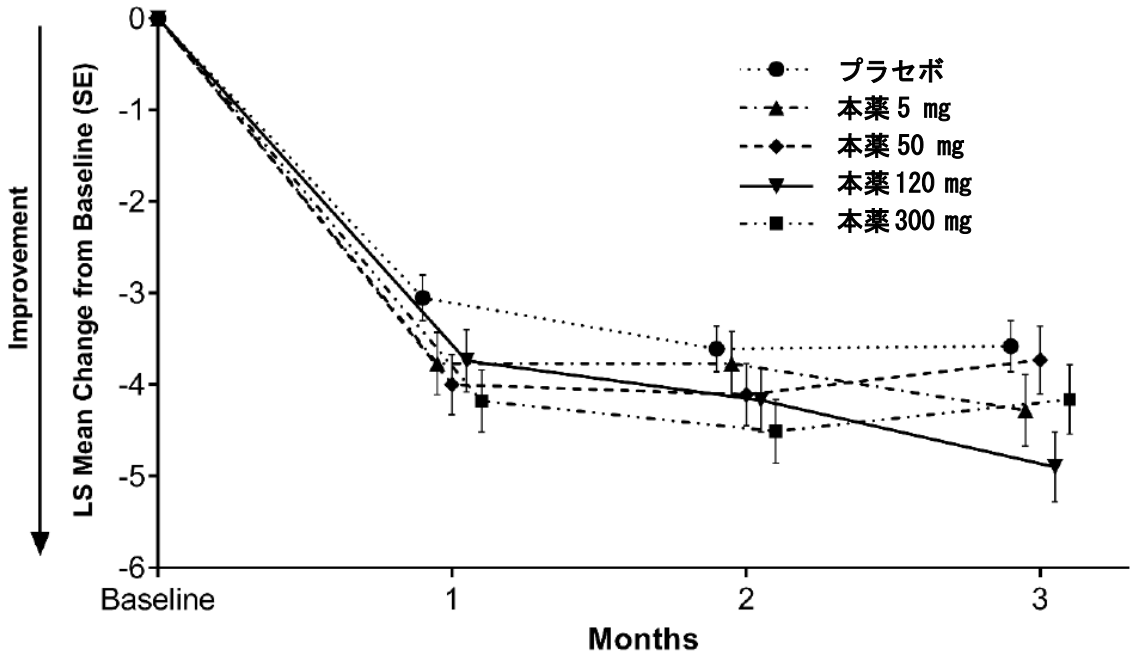
・本剤の投与は、片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで開始すること。

・本剤は発現した頭痛発作を寛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説明しておくこと。

7.R.6　用法・用量について

7.R.6.1　開始用量について

申請者は、本薬の開始用量を 240 mg とすることの適切性について、以下のように説明した。海外第Ⅱ相試験（CGAB 試験）では EM 患者を対象に開始用量を別途設定せずに本薬 5、50、120、300 mg 又はプラセボを 1 カ月に 1 回投与した。MHD のベースラインからの変化量について、本薬 300 mg 群では、投与 1 カ月目からプラセボ群と比較して差が認められた一方、120 mg 群では、投与 3 カ月目まで差は認められなかった（図 5）。PPK モデルを用いたシミュレーションにより、本薬 120 mg を投与する際に 240 mg の開始用量を投与することで速やかに血清中の本薬濃度が定常状態に到達することが期待されたことから、海外第Ⅲ相試験（CGAG 試験、CGAH 試験及び CGAI 試験）では、本薬 120 mg 群（初回のみ 240 mg、以下、同様）と 240 mg 群を設定した。その結果、いずれの試験でも、本薬 120 mg 群で 1 週目より効果発現が見られ、1 カ月目より有効性が確認された。日本人患者においても、EM 患者を対象とした CGAN 試験並びに EM 及び CM 患者を対象とした CGAW 試験において、本薬 120 mg 群で 1 週目より効果発現が見られ、1 カ月目より有効性が確認されたことから、海外での承認用法・用量と同様に、本邦でも開始用量を 240 mg とすることが妥当と考えた。既存の片頭痛予防薬の効果発現までに 2～3 カ月の期間を要することを考慮すると、投与開始後 1 カ月目から効果が期待できることは重要と考える。



投与群、施設、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD と来院時期の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：無構造）

図 5：CGAB 試験における 1 カ月間あたりの MHD（日）（片頭痛の疑いを含まない）のベースラインからの変化量の推移（ITT）

エムガルティ_日本イーライリリー株式会社_審査報告書

機構は、以下のように考える。片頭痛の予防療法は急性期治療のみでは片頭痛発作により日常生活に支障がある場合や急性期治療薬が使用できない場合等に必要とされることを考慮すると、安全性に問題がない範囲で治療効果が投与開始後早期から得られる用法・用量を設定することは妥当である。開始用量を 240 mg とした国内外の臨床試験において有効性が示され、プラセボ群と比較して安全性上の大きな問題は認められなかったことから、本薬の開始用量を 240 mg とすることは妥当と考える。

7.R.6.2　維持用量について

申請者は､本薬の維持用量を 120 mg とすることの適切性について､以下のように説明した｡本薬 120 mg 群（初回のみ 240 mg、以下、同様）と 240 mg 群を設定した EM 患者対象の CGAG 試験及び CGAH 試験、並びに CM 患者対象の CGAI 試験のいずれにおいても、主要評価項目である 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量について、本薬 120 mg 群と 240 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して有意な改善が認められたが、120 mg 群と 240 mg 群の変化量は同程度であった（「7.R.3.1　EM に対する有効性について」、「7.R.3.2　CM に対する有効性について」の項参照）。日本人 EM 患者を対象とした CGAN 試験においても、同様に用量反応が頭打ちとなる関係が認められたことから（「7.R.3.1　EM に対する有効性について」の項参照）、CGAW 試験では本薬投与群として 120 mg 群のみを設定し、有効性が検証された。また、国内外の臨床試験において、本薬 120 mg 群と 240 mg 群の安全性プロファイルにも大きな違いは認められなかった。

以上より、海外の承認用法・用量と同様に、本邦でも維持用量を 120 mg とすることが妥当と考えた。

機構は、国内外の臨床試験において本薬 120 mg と 240 mg の間で MHD の減少効果は同程度であり、安全性に大きな違いが認められていないこと、並びに本邦の承認申請において検証的試験と位置付けられる CGAW 試験で本薬 120 mg の有効性が検証されたことを踏まえると、本薬の維持用量を 120 mg とすることは妥当と考える。

7.R.6.3　投与の継続・中止の判断について

申請者は、投与の継続・中止の判断ついて、以下のように説明した。本薬投与継続・中止の判断が生じる場合として、安全性の問題で投与継続が困難と判断される場合に加え、①投与を継続しても十分な有効性が期待できない場合、及び②病状が改善する等して本薬の投与が不要となる場合が想定される。

①に関する評価として、本薬投与開始後 2 カ月間の MHD のベースラインからの減少の程度別にその後の有効性について事後的な評価を実施した（表 56 及び表 57）。

表 56：EM 患者における MHD（日）の減少（ITT）

		投与開始後 2 カ月間の MHD の減少の程度			
		中等度 [a]	限定的 [b]	最小限又は無反応 [c]	増加 [d]
投与開始後 3 カ月から 6 カ月で 50%以上の MHD の減少が認められた被験者 %（例数）	海外第Ⅲ相試験（CGAG 試験及び CGAH 試験）	50.0（25/50）	40.8（40/98）	17.9（12/67）	9.3（7/75）
	国内第Ⅱ相試験（CGAN 試験）	18.2（2/11）	27.3（9/33）	31.6（6/19）	0（0/27）

a：30%超 50%未満の減少、b：10%超 30%以下の減少、c：10%以下の減少又は 10%以下の増加、b：10%超の増加

表 57：CM 患者における MHD（日）の減少（ITT）

		投与開始後 2 カ月間の MHD の減少の程度		
		中等度 [a]	最小限又は無反応 [b]	増加 [c]
投与開始後 3 カ月で 30%以上の MHD の減少が認められた被験者 %（例数）	海外第Ⅲ相試験（CGAI 試験）	35.2（25/71）	13.2（16/121）	10.4（5/48）
	国内長期投与試験（CGAP 試験）CM 患者集団	50.0（6/12）	15.4（2/13）	0（0/5）

a：10%超 30%未満の減少、b：10%以下の減少又は 10%以下の増加、c：10%超の増加

これらの結果から、本薬投与開始後 2 カ月における治療効果の程度からその後の効果をある程度予測できると考えられるものの、投与後 2 カ月で効果が最小限以下であっても、1～3 割の被験者は投与後 3 カ月から 6 カ月で中等度以上の効果が得られる可能性が示されていることから、比較的短期間で本薬の有効性の有無を判断することは困難であり、本薬の治療上の有益性を踏まえた投与継続の要否は、臨床試験の有効性の評価期間等を参考に、本薬投与開始後 3 カ月を目安に判断することが適切と考える。

②の本薬の投与が不要となる判断について、本薬を日本人片頭痛患者に長期（最長 18 カ月間）投与した際の有効性及び安全性は、CGAN 試験及び CGAP 試験で検討されており、検討された投与期間では有効性の持続と許容可能な安全性が確認された。また、片頭痛が影響する学業、仕事、家事、育児等のライフスタイルは患者により異なることから、本薬による予防療法の要否は医師によって患者ごとに判断されることが想定される。したがって、病状やライフスタイルの変化に応じて投与中止を考慮する具体的なタイミングや基準を設定することは困難であり、医師が患者の状態を考慮して定期的に継続の必要性を判断することが適切と考える。

以上を踏まえ、用法・用量に関連する注意の項に、本剤投与開始後 3 カ月を目安に治療上の有益性を評価し、その後の投与継続の必要性については定期的に判断する旨を記載することとする。

機構は、以下のように考える。本薬の効果が十分に期待できない場合や、片頭痛発作の発現状況やライフスタイルの変化によって投与が必要なくなった場合等において、漫然と本薬の投与を継続しないよう注意喚起する必要がある。投与継続の要否の短期間での判断は困難との申請者の説明、CGAW 試験の有効性の主要な評価期間が 3 カ月であったこと、及び慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 において、予防療法は 2～3 カ月程度の期間をかけて効果を判定する旨記載されていることを踏まえると、まずは、本薬の投与開始後 3 カ月を目安に投与継続の要否を判断するとした申請者の説明は妥当である。一方、本薬の投与中止については、患者固有の背景や状況に左右されることから、具体的なタイミングや基準を設定することは困難である。しかしながら、一般に片頭痛患者の多くは加齢に伴い改善傾向を示すと考えられていること、及び片頭痛の誘発・増悪には精神的因子、環境因子等が関与すると考えられていること（慢性頭痛の診療ガイドライン 2013）を踏まえると、患者を取り巻く環境が大きく変わる等して片頭痛のコントロールが良好になった場合には、投与継続の要否を判断する目安の期間の有無によらず、医師が患者の状態を考慮して本薬の投与継続の要否を判断するよう、添付文書等で注意喚起することが必要である。

以上、機構は、「7.R.6.1　開始用量について」～「7.R.6.3　投与の継続・中止の判断について」の検討結果を踏まえて、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のようにすることが妥当と判断するが、詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

［用法・用量］
通常、成人にはガルカネズマブ（遺伝子組換え）として初回に240 mgを皮下投与し、以降は1カ月間隔で120 mgを皮下投与する。

［用法・用量に関連する注意］
本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後3カ月を目安に治療上の有益性を評価するとともに、その後も漫然と投与を継続しないこと。以下の場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
・症状の改善が認められない場合
・頭痛発作の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合

7.R.7　自己投与について

申請者は、本剤の自己投与について、以下のように説明した。国内長期投与試験（CGAP 試験）では、本剤投与開始 6 カ月以降に 41 例（EM 患者：本薬 120 mg 群 19/120 例、240 mg 群 14/126 例、CM 患者：本薬 120 mg 群 5 例、240 mg 群 3 例、以下、同順）が PFS 製剤を用いて自己投与を行った。安全性について、自己投与を実施した被験者における有害事象の発現割合はそれぞれ 89.5%（17/19 例）、92.9%（13/14 例）、100%（5/5 例）、100%（3/3 例）であり、全体集団における有害事象の発現割合（それぞれ 90.0%、92.9%、96.9%、87.9%）と大きな違いはなかった。主な有害事象は、上咽頭炎、注射部位紅斑、注射部位疼痛、インフルエンザ及び注射部位そう痒感で、全体集団と同様であり（「7.3.5　国内第Ⅲ相長期投与試験」の項参照）、自己投与に関連したと考えられる有害事象や機器の不具合は認められなかった。有効性について、自己投与開始前後で大きな変化は認められなかった。また、海外長期投与試験（CGAJ 試験）では、2 回目以降は PFS 製剤又は AI 製剤を用いて自己投与を行うこととされ、PFS 製剤と AI 製剤の両方を使用した被験者は本薬 120 mg 群で 84 例、240 mg 群で 95 例であった。これらの被験者において、PFS 製剤と AI 製剤の忍容性に大きな違いはなかった。なお、日本人被験者では AI 製剤を用いた臨床試験の成績は得られていないが、注入ボタンの色等を除きほぼ本剤の AI と同一の AI を用いたトルツ皮下注 80 mg オートインジェクターの使用実績が得られている。本邦で実施中のトルツ皮下注 80 mg オートインジェクターの使用成績調査から 289 例が累計 2930 回の自己投与を行っていることが確認され、AI に起因する中止例は確認されていない。トルツ皮下注 80 mg オートインジェクターの主な投与対象である乾癬の好発期は女性では 20～50 歳代、男性では 50 歳代とされ（J Dermatol 2011; 38: 1125-9）、本剤の投与対象である片頭痛患者の年齢層と近いことから、日本人片頭痛患者が AI 製剤を用いて自己投与を行っても臨床上問題が生じる可能性は低いと考える。また、製造販売後にはリスク最小化活動として、添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う予定である。以上より、PFS 製剤及び AI 製剤のいずれを用いた場合においても、日本人片頭痛患者が本剤を安全に自己投与することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、適切な注意喚起、及び情報提供資材等に基づき医師が患者指導を行い、確実に投与できることを確認した上であれば、PFS 製剤及び AI 製剤のいずれを用いても自己投与することは可能と判断する。

7.R.8　製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤の使用実態下における重篤な心血管関連事象の発現リスクを評価することを目的として、製造販売後データベース調査を実施する。重篤な過敏症、妊婦における安全性、長期投与における安全性については、通常の安全性監視活動で発現状況を確認する。なお、米国及び欧州でも市販後にデータベース調査（観察期間 5 年、米国約 5000 例、欧州約 7000 例）を実施し、本薬の使用実態及び長期安全性（重篤な心血管関連事象、重篤な過敏症、悪性腫瘍等）を評価することを計画している。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序から想定される重篤な心血管関連事象について、海外で実施予定のデータベース調査を参考に、本邦でも製造販売後データベース調査を実施し、日本人患者における当該事象の発現リスクを評価することは有用と考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の片頭痛発作の発症抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は CGRP を標的とした月 1 回投与の注射剤であり、片頭痛発作の発症抑制における新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 2 年 11 月 2 日

申請品目

［販　売　名］　①エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター
　　②同皮下注 120 mg シリンジ
［一　般　名］　ガルカネズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 1 月 24 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　安全性について

①心血管関連の有害事象について

専門委員より、本薬は血管拡張作用のある CGRP の作用を阻害すること、臨床試験で除外されていた心血管リスクを有する患者及び高齢の患者に本薬を投与した際の心血管リスクは不明であること、さらに、トリプタン系薬剤が禁忌とされている心血管リスクを有する患者も本薬の投与対象になり得ることから、本剤の製造販売後に重篤な心血管関連事象の発現状況について情報収集を行うことは重要であるとの意見が出され、審査報告（1）「7.R.4.3　心血管関連の有害事象について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

②妊娠への影響について

専門委員より、片頭痛の多くは妊娠すると軽減するが、一部の患者は妊娠中も強い片頭痛発作を繰り返し、妊娠中は投与可能な片頭痛予防薬及び急性期治療薬が限定されることから、本薬曝露が妊婦及び胎児に及ぼす影響について情報収集することは重要であるとの意見が出され、審査報告（1）「7.R.4.8　妊娠への影響について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2　本剤の投与対象及び効能・効果について

本薬の使用目的は日常生活に支障をきたす片頭痛発作を減少させるという点で既存薬と同様であることから、効能・効果は、片頭痛の予防薬に位置付けられている既承認薬と同様とすることが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

投与対象について、専門委員より、本薬は、片頭痛の診断、薬物乱用頭痛の合併の有無の判断、片頭痛の増悪因子の把握、生活指導等が的確にできる頭痛診療に精通した医師のもとで使用することが適切との意見が出され、非薬物療法、急性期治療等を適切に行った上で本薬の投与を考慮すべきとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、脳心血管リスクを有する患者及び片麻痺性片頭痛等の稀な亜型について、臨床試験及では除外されていたことを適切に情報提供した上であれば、投与対象に含めることは可能とした機構の判断、及び国内外の臨床試験の成績より、前治療の有無にかかわらず本薬の投与対象とすることは可能とした機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、機構は、効能・効果及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが適切と判断した。

［効能・効果］
片頭痛発作の発症抑制

［効能・効果に関連する注意］
・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。
・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。

［重要な基本的注意］（抜粋）
・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。
・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。

1.3　用法・用量について

開始用量を 240 mg、維持用量を 120 mg とすることが適切との判断を含め、審査報告（1）「7.R.6　用法・用量について」の項に示した機構の意見は、専門委員に支持された。また、専門委員より、臨床試験において本薬投与開始後 1 カ月で効果が現れる症例が比較的多く認められたこと、既存の片頭痛予防薬の効果判定は概ね 3 カ月を目安に行われていることから、本薬の投与開始後 3 カ月を超えても効果が認められない場合は漫然と投与しないよう注意喚起することが重要であるとの意見が出された。さらに、臨床試験において、本薬の投与中止後も片頭痛の改善状態が維持された症例と投与中止後に再び増悪した症例が認められたことから、効果がある場合にいつまで投与するか決めることは容易ではないが、予防療法の継続が本当に必要であるか常に考えて治療する必要があるとの意見が出された。

以上のこと等を踏まえ、本薬の使用方法をより明確にするため、機構は、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが適切と判断した。

［用法・用量］
通常、成人にはガルカネズマブ（遺伝子組換え）として初回に240 mgを皮下投与し、以降は1カ月間隔で120 mgを皮下投与する。

［用法・用量に関連する注意］
本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後 3 カ月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。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 58 に示す安全性検討事項を設定すること、表 59 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、医療情報データベースを用いた医薬品安全性監視活動については、実施可能性を考慮し、最適な手法を引き続き検討する。

表 58：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な過敏症	該当なし	・妊婦における安全性 ・長期投与における安全性 ・重篤な心血管イベント
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 59：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査（心血管イベント）	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成、提供 ・患者向け資材の作成、提供

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	表 3	苛酷試験　温度　保存形態 ポリプロピレン製の栓及び高密度ポリエチレン製容器	苛酷試験　温度　保存形態 ガラス容器
4	表 3	苛酷試験　光　保存形態 ポリプロピレン製の栓及び高密度ポリエチレン製容器	苛酷試験　光　保存形態 高密度ポリエチレン製容器、ガラス容器
9	32	発揮すること推定された	発揮することが推定された
35	表 36	18.14±4.67	18.08±4.58
35	表 36	19.17±4.68	19.17±4.73
61	30	ボツリヌスス	ボツリヌス
63	3	寛解	緩解

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.1.2 において以下の事項が認められたため、申請者に改善すべき事項として通知した[20)]。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

・患者日誌で収集されたデータを原則変更しないと事前に取り決めていたにもかかわらず、実施医療機関から要求された 4 症例のデータの変更を採用し、変更後のデータを用いて有効性主要評価項目及び副次評価項目の解析を行っていた。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］

片頭痛発作の発症抑制

［用法・用量］

通常、成人にはガルカネズマブ（遺伝子組換え）として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 カ月間隔で 120 mg を皮下投与する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[20)] CTD 5.3.5.1.3 においても、CTD 5.3.5.1.2 と同様に治験依頼者は患者日誌で収集されたデータを原則変更しないと事前に取り決めていたにもかかわらず、実施医療機関から要求された 2 症例のデータの変更を採用し、変更後のデータを用いて有効性副次評価項目の解析を行っていた。機構は、当該変更が試験全体の評価には大きな影響を与えないことを確認した。

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AI	Autoinjector	オートインジェクター
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}3d}$	－	投与後 0 から 3 日までの AUC
$AUC_{0\text{-}7d}$	－	投与後 0 から 7 日までの AUC
AUC_{inf}	－	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{last}	－	投与後 0 時間から最終定量可能時点までの AUC
AUC_{τ}	－	投与間隔における AUC
$AUC_{\tau, ss}$	－	定常状態における投与間隔の AUC
C1q	Complement component 1, q subcomponent	－
CAL	Cells at the limit of *in vitro* cell age used for production	医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CE-SDS	Capillary electrophoresis- sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリーゲル電気泳動
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CGRP	Calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけのクリアランス
CM	Chronic migraine	慢性片頭痛
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
$C_{max, ss}$	Maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
$C_{min, ss}$	Minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRLR	Calcitonin receptor-like receptor	カルシトニン受容体様受容体
DBF	Dermal blood flow	皮膚血流
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EM	Episodic migraine	反復性片頭痛
ePRO	Electronic Patient-Reported Outcomes	電子版患者報告アウトカム
[redacted]	[redacted]	－

エムガルティ_日本イーライリリー株式会社_審査報告書

Fc	Fragment crystallizable	－
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HRP	Horseradish peroxidase	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
HTRF	Homogeneous time resolved fluorescence	均一時間分解蛍光
ICHD	International Classification of Headache Disorders	国際頭痛分類
ICH Q5A（R1）ガイドライン	―	「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	―	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH S6（R1）ガイドライン	―	「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHS	International Headache Society	国際頭痛学会
ITT	Intent to treat	－
IVRS	Interactive voice response system	音声自動応答システム
k_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
K_b	－	解離速度定数
K_D	－	平衡解離定数
LC-MS	Liquid chromatography - mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MHD	Migraine headache days	片頭痛日数（片頭痛の疑いも含む）
MMRM	Mixed models repeated measures	－
MSQ	Migraine Specific Quality of Life Questionnaire	片頭痛用クオリティオブライフ（生活の質）調査書
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NZW	New Zealand White	－
OD	Optical density	吸光度
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PGI-S	Patient Global Impression of Severity	患者による重症度に関する包括印象度
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
RAMP	Receptor activity modifying protein	受容体活性修飾タンパク質
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SD	Sprague-Dawley	－
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TBL	Total-bilirubin	総ビリルビン

エムガルティ_日本イーライリリー株式会社_審査報告書

TE-ADA	Treatment emergent anti-drug antibodies	治験薬投与下で発現した抗薬物抗体
t_{max}	Time of maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
$t_{max, ss}$	Time of maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度到達時間
TMB	3, 3', 5, 5'-Tetramethylbenzidine	3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
Vz/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相での見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	－	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	－	エムガルティ皮下注
本薬	－	ガルカネズマブ（遺伝子組換え）